

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE**

# **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**PŘÍPRAVACHIRÁLNÍCH DERIVÁTŮ CHINAZOLINU**

Hradec Králové, 2015

Lukáš Górecki

Za odborné vedení, cenné rady a spousty zkušeností při vypracovávání diplomové práce děkuji svému školiteli prof. RNDr. Milanovi Pourovi, Ph.D. Za pomoc při měření a interpretaci NMR spekter děkuji doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi a Mgr. Zdeňkovi Novákovi. Za vytváření příjemné pracovní atmosféry dále patří mé díky kolegům z Katedry anorganické a organické chemie, Mgr. Ondřejovi Krenkovi, Mgr. Pavlovi Horkému a Mgr. Jiřímu Mikuškovi. Nakonec bych rád poděkoval doc. PharmDr. Lucii Novákové, Ph.D. za měření na chirální koloně.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Lukáš Górecki

## **ABSTRAKT**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Kandidát: Lukáš Górecki

Konzultant: prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

Název diplomové práce: Příprava chirálních derivátů chinazolinu

Cílem této práce je syntéza různých druhů derivátů chinazolinu s chirálním centrem. Tyto deriváty vycházejí ze struktury alkaloidů vasicinu a vasicinonu pocházejících z jihoasijské rostliny *Justicia adhatoda* (Linn.). Sloučeniny byly připraveny za použití různých  $\alpha$ -hydroxy karboxylových kyselin (*L*-jablečná, *L*-mléčná a *L*-mandlová) a dále pak za použití různých  $\alpha$ -amino karboxylových kyselin (*L*-alanin, *L*-fenylglycin, *L*-valin a *L*-prolin). Tyto deriváty byly dále testovány jako potenciální organokatalyzátory na různých typech reakcí, jako například enaminem katalyzovaná aldolizace aldehydů anebo přímá konjugovaná adice aldehydů na nitroalkeny.

## **ABSTRACT**

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Inorganic and Organic Chemistry

Candidate: Lukáš Górecki

Consultant: prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

Title of Thesis: Preparation of Chiral Quinazoline Derivatives

The aim of this thesis is to synthesize various chiral quinazoline derivatives. A series of substances derived from vasicine-type alkaloids was synthesized. The compounds were prepared using different  $\alpha$ -hydroxy carboxylic acids (*L*-lactic, *L*-mandelic and *L*-malic) and  $\alpha$ -amino carboxylic acids (*L*-phenylglycine, *L*-alanine, *L*-proline and *L*-valine). These derivatives are currently being tested for their organocatalytic activity on a series of reactions such as asymmetric enamine catalyzed aldolisation and conjugate addition of aldehydes to nitroalkenes.

## Obsah

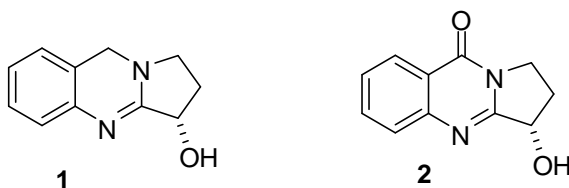
1. Úvod .....	7
1.1 Justicia adhatoda .....	7
1.2 Asymetrická organokatalýza .....	7
1.2.1 Úvod .....	7
1.2.2 Katalýza .....	8
1.3 Aminokatalýza .....	10
1.3.1 Strukturní požadavky aminokatalytických reakcí .....	13
1.3.2 Typy reakcí aminokatalýzy .....	15
2. Cíl práce .....	19
3. Výsledky s komentářem .....	20
3.1 Syntéza vasicinu .....	20
3.2 Syntéza hydroxyderivátů .....	21
3.2.1 Syntéza hydroxyderivátu odvozeného od kyseliny <i>L</i> -mléčné .....	22
3.2.2 Syntéza hydroxyderivátu odvozeného od kyseliny <i>L</i> -mandlové .....	23
3.3 Aldolová kondenzace katalyzována hydroxyderiváty chinazolinu .....	25
3.4 Syntéza aminoderivátů chinazolinu .....	26
3.4.1 Syntéza aminoderivátu odvozená od <i>L</i> -fenylglycinu .....	27
3.4.2 Syntéza aminoderivátů odvozených od <i>L</i> -alaninu, <i>L</i> -valinu a <i>L</i> -prolinu ...	29
3.5 Přímá konjugovaná adice na nitroalkeny .....	32
4. Závěr .....	35
5. Experimentální část .....	36
5.1 Obecné experimentální postupy .....	36
5.2 Ochránění <i>o</i> -aminobenzylaminu .....	36
5.3 Příprava vasicinu .....	37
5.4 Příprava hydroxyderivátů .....	39
5.4.1 Příprava hydroxyderivátu odvozeného od kyseliny <i>L</i> -mléčné .....	39

5.4.2 Příprava hydroxyderivátu odvozeného od kyseliny <i>L</i> -mandlové .....	42
5.5 Příprava aminoderivátů.....	44
5.5.1 Příprava aminoderivátu odvozeného od aminokyseliny <i>L</i> -fenylglycin .....	44
5.5.2 Příprava aminoderivátu odvozeného od aminokyseliny <i>L</i> -valin .....	47
5.5.3 Příprava aminoderivátu odvozeného od aminokyseliny <i>L</i> -alanin.....	50
5.5.4 Příprava aminoderivátu odvozeného od aminokyseliny <i>L</i> -prolin.....	53
5.6 Přímá konjugovaná adice 2-fenylpropionaldehydu a <i>B-trans</i> -nitrostyrenu.....	55
6. Zkratky.....	58
7. Zdroje.....	59

# 1. ÚVOD

## 1.1 *Justicia adhatoda*

*Justicia adhatoda* (Linn.) je známou a důležitou rostlinou, pocházející z jihovýchodní Asie, jejíž droga je užívána například pro léčbu horečky, nemocí kůže, kašle, astmatu a dalších. Hlavními účinnými látkami této rostliny jsou chinazolinové alkaloidy z nichž největší význam mají vasicin a vasicinon. (Obrázek 1)<sup>1</sup>



**Obrázek 1:** vasicin (vlevo) a vasicinon (vpravo)

U těchto látek byly potvrzeny bronchodilatační účinky a účinky stimulující dýchací systém. V naší pracovní skupině se zabýváme syntézou látek odvozených od její struktury. První úspěšná syntéza vasicinu byla publikována už v roce 1958.<sup>4,5</sup> Vasicin obsahuje ve své struktuře chinazolinový skelet se dvěma dusíky, z nichž jeden je imin a druhý je terciární amin, v jejíž blízkosti se nachází chirální hydroxylová skupina. Díky těmto vlastnostem může být zajímavé prozkoumat jeho schopnosti v oblasti organokatalýzy.<sup>2,3</sup>

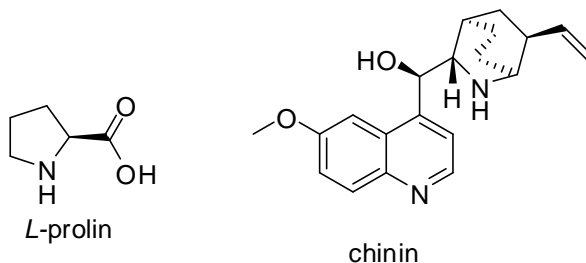
## 1.2 Asymetrická organokatalýza

### 1.2.1 Úvod

Asymetrická syntéza se objevila ve druhé polovině 20. století, ale velký rozmach nastal teprve v posledních dvou desetiletích. Ačkoli se v současné době stále prioritně využívá katalýza za pomoci chirálních komplexů kovů nebo enzymů,<sup>7</sup> existuje řada studií<sup>7</sup> o výhodnějším použití organokatalyzátorů. Organokatalyzátor je malá organická molekula neobsahující kovový prvek, která je schopna poskytovat nebo odebírat elektron nebo proton reakčním substrátům a podílet se na přechodném stavu.

První zmínky o organokatalýze jsou datovány už od konce 19. století, kdy byl znám prolin jako katalyzátor aldolových kondenzací. V těchto letech bylo známo jen pár

organokatalyzátorů (např. odvozených od chininu), ale stejně jako u prolinu nebyl objasněn jejich mechanismus působení, a proto bylo jejich užití v první polovině 20. století velmi omezené.<sup>6</sup>



**Obrázek 2**

Ani ve druhé polovině 20. století tomu nebylo jinak. Stále se upřednostňovala kovová katalýza před organokatalýzou kvůli úzké šíři jejího využití. Kovové katalyzátory vynikaly svou velkou flexibilitou a variabilitou svého uplatnění. V dnešní době jsou však již známy zřetelné výhody oproti metodám využívajícím enzymy nebo komplexy přechodných kovů.<sup>7</sup>

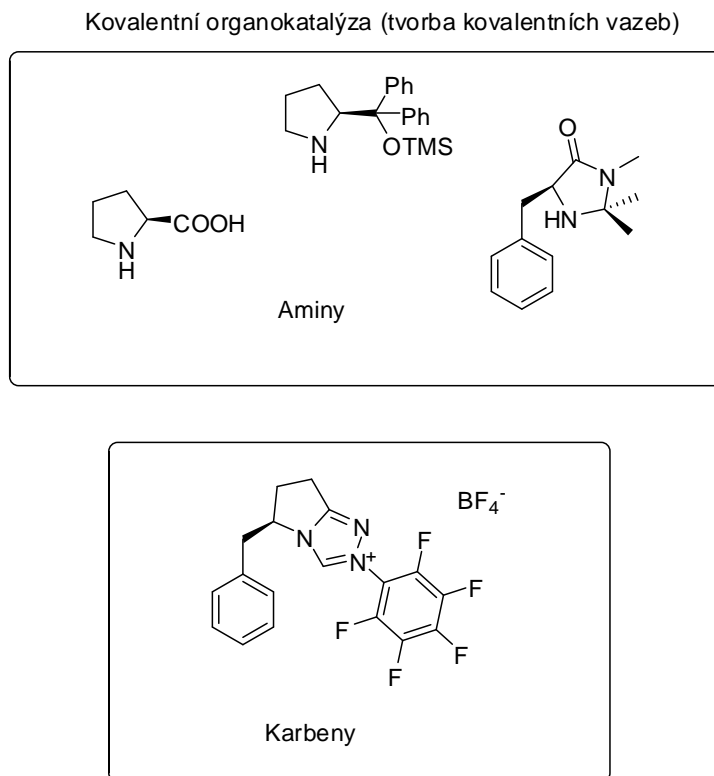
Mezi hlavní výhody patří možnost provádění reakcí za přístupu vzduchu nebo ve vodném prostředí, někdy je dokonce u organokatalyzátorů voda výhodná. Dále pak jejich nenáročná manipulace, cenová dostupnost a vyšší stabilita oproti bioorganickým nebo kovovým katalyzátorům. Další výhodou také může být menší toxicita oproti kovům a navíc nulové riziko zůstatku kovových reziduí v produktu a jejich následně drahé odstraňování. Díky těmto výhodám stále rostou počty průmyslových využití organokatalytických reakcí, které splňují principy tzv. „zelené chemie“ a takto mohou být některé kovové katalyzátory postupně nahrazeny organokatalýzou.<sup>7</sup>

### 1.2.2 Katalýza

Zatím co kovy se při katalytické reakci chovají jako Lewisovy kyseliny, organokatalyzátory mají mnohem větší sklony ke tvorbě Lewisových bazí. Jako heteroatom se nejčastěji uplatňuje dusík nebo fosfor. Větší pozornost je věnována dusíku jako aminokatalyzátoru, jelikož chirální sloučeniny fosforu se v přírodě běžně nevyskytují. Fosforové katalyzátory však mají také své uplatnění, díky své výhodě působit nejen jako nukleofilní, ale také jako stereogenní (chirální) centrum.<sup>7</sup> Organokatalýzu lze rozdělit do dvou

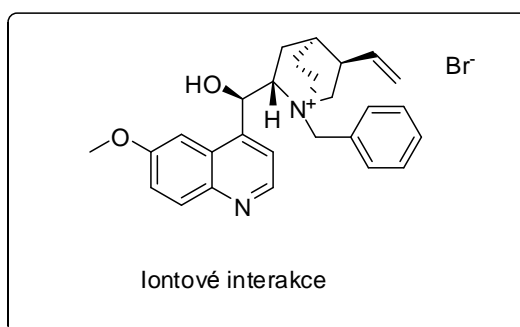
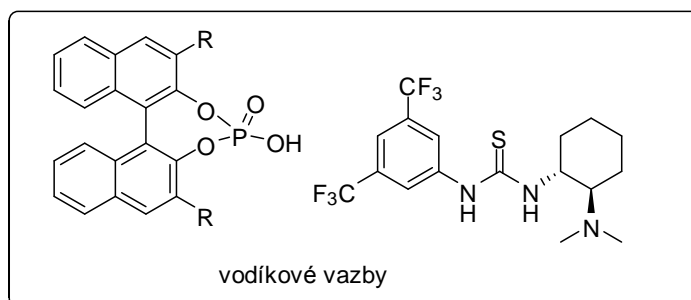


základních typů, dle toho zda v reakci vzniká nová kovalentní vazba (Schéma 1), nebo zda organokatalyzátor působí nekovalentními vazbami (Schéma 2).



**Obrázek 3:** Příklady katalyzátorů vytvářejících kovalentní vazbu k substrátu

#### Nekovalentní organokatalýza (slabé interakce)



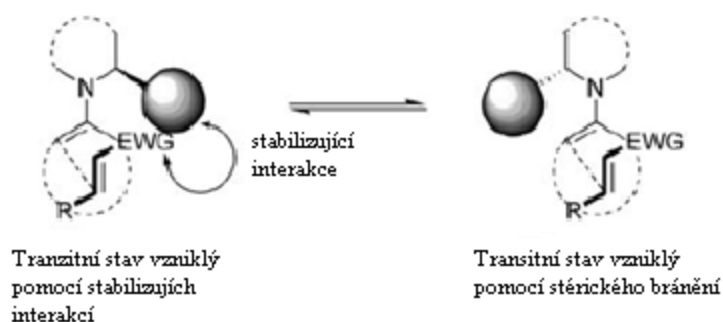
**Obrázek 4:** Příklady katalyzátorů vytvářejících nekvalentní vazbu k substrátu

### 1.3 Aminokatalýza

Aminokatalýza je založena na reakci aminoskupin s karbonylem, díky které vznikají iminiové, iminové nebo enaminové meziproducty, podle toho zda se jedná o primární nebo sekundární amin. V reakční směsi dochází ke snadné rovnováze mezi dvěma tranzitními stavy, elektronově bohatým a elektronově chudým, v závislosti na kyselosti reakčního prostředí. Imin nebo iminiová sůl se, podobně jako karbonyl, chovají jako elektrofil. Odštěpením protonu vznikne enamin (analogický enolátu), který je v důsledku kladného mezomerního efektu dusíku nukleofilem. V důsledku toho se stejné centrum, v závislosti na reakčních podmínkách, může chovat jako Lewisova kyselina i jako Lewisova báze. Oba meziproducty jsou vytvořeny v jedné směsi a tvorba výsledného produktu se pak může vyvíjet odlišnými mechanismy. To znamená, že stejný organokatalyzátor může podpořit jak nukleofilní tak i elektrofilní aktivaci (Schéma 1). Je-li použitý amin chirální, může v principu tato chiralita přenášet během tvorby další centra chiralita při reakcích těchto meziproductů.<sup>7</sup>



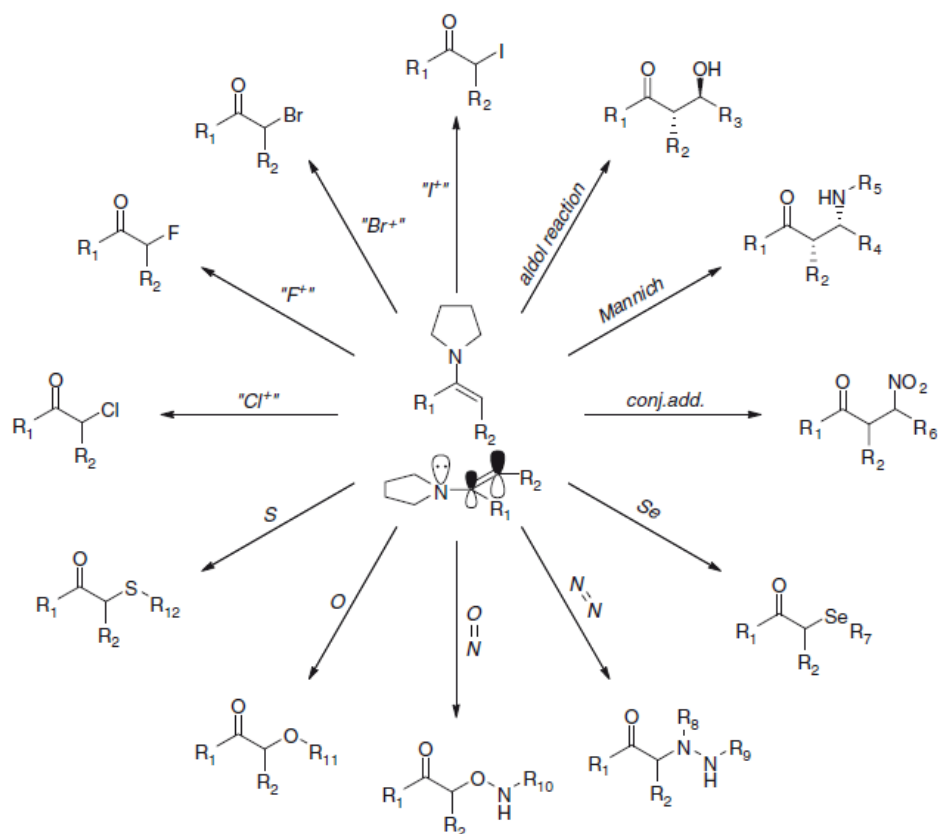
Ten je ovlivněn opět slabými stabilizujícími interakcemi, jakou jsou vodíkové vazby, nebo elektrostatické síly mezi katalyzátorem a daným elektrofilem.



**Schéma 3:** Přejítavné stavy díky stabilizujícím interakcím

Díky těmto možnostem může konjugovaná adice probíhat přes různých přechodových stavů. Kvůli tomu je využití organokatalýzy u těchto reakcí pro získání selektivního produktu nezbytné.<sup>14</sup>

Enaminy, vzniklé za pomoci aminokatalyzátoru, mohou dále reagovat se širokou škálou různých elektrofilů (Schéma 4).<sup>3, 8</sup>



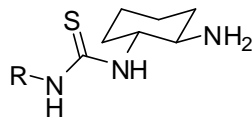
**Schéma 4:** Rozmezí různých možných transformací díky aminokatalýze.<sup>8</sup>

### 1.3.1 Strukturální požadavky aminokatalytických reakcí

K tomu, aby enaminem katalyzovaná reakce mohla probíhat, jsou potřeba určité požadavky na strukturu aminokatalyzátoru. Změnou struktury aminokatalyzátoru můžeme ovlivnit nejen samotný vznik meziprojektu (enaminu), ale také jeho další reakce s elektrofilu a tudíž vzniku různých produktů.<sup>8</sup>

Obecně platí, že nejnukleofilnější enamin je ten, který je schopen co nejefektivněji delokalizovat volný elektronový pár. Správná delokalizace je nutná k posunu volného elektronového páru směrem k  $C = C$   $\pi$  vazbě, čímž se zvýší nukleofilita celého enaminu. Podstatnou vlastností aminové složky je tedy její dobrá schopnost delokalizovat  $\pi$  vazbu. Příkladem mohou být enaminy získané z pětičlenného dusíkatého kruhu jako je pyrrolidin, které jsou až tisíckrát nukleofilnější než enaminy získané ze šestičlenných dusíkatých kruhů.<sup>8, 9, 10</sup> Tato situace může být vysvětlena tím, že pětičlenný kruh má větší tendence inkorporovat  $sp^2$ -hybridizované atomy do kruhu oproti šestičlenným.<sup>8, 10</sup> Na základě těchto informací můžeme konstatovat, že nejefektivnější aminokatalyzátory budou ty, které jsou založeny na

pyrrolidinovém skeletu. V posledních letech se také setkáváme se zajímavou novou alternativou aminů a tím jsou aminy primární (Obrázek 5). Vzniklý imin však tautomerizuje na enamín méně ochotně (viz kapitola 1.3.2.2).<sup>8</sup>

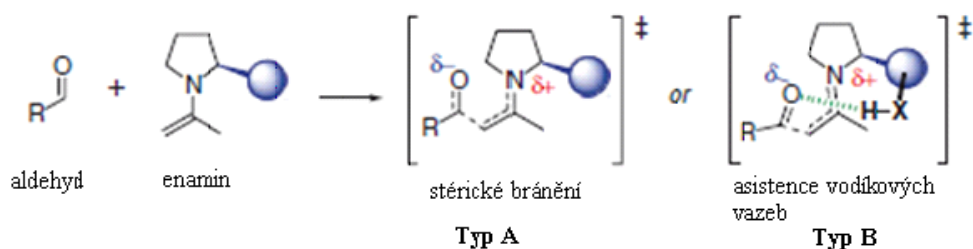


**Obrázek 5:** Základní struktura thioočovninových katalyzátorů s chirální primární aminoskupinou

Pokud máme velmi bazický, nukleofilní amin, jako například pyrrolidin, tvorba enamínu probíhá bez problému a nutnosti použití dalšího kokatalyzátoru. Pokud však máme méně bazický amin, je obvykle nutné použít kyselý kokatalyzátor (Brønstedovu nebo Lewisovu kyselinu).<sup>8</sup>

Zatímco silný kyselý kokatalyzátor stabilizuje iminiový ion a jeho tvorbu, bazický kokatalyzátor asistuje v dalším kroku u vzniku enamínu. Tedy nejen acidita kyselého kokatalyzátoru, ale také i jeho konjugovaná báze nám určuje rychlost celé transformace. Pokud je kokatalyzátorem silná kyselina, je výhodná pro formování iminiového iontu v prvním kroku. Její konjugovaná báze je však slabá a má tedy pouze malou schopnost deprotonizovat  $\alpha$ -uhlík. Naproti tomu zase relativně silná konjugovaná báze kokatalyzátoru je výhodná pro tvorbu enamínu.<sup>8</sup>

Naším cílem je enantioselektivní reakce, proto jsou potřeba ve struktuře katalyzátoru další komponenty. V enantioselektivní enamínové katalýze může enamín kontrolovat přiblížení elektrofilu dvojím způsobem, a to sterickým bráněním anebo řízením elektrofilu pomocí aktivační skupiny. Jak si můžeme všimnout, vhodnou pozicí donoru vodíkové vazby nebo objemné skupiny může být provedena enantioselektivní katalýza i s relativně nereaktivními elektrofilu, jako jsou aldehydy, ketony nebo iminy (Schéma 5).<sup>8, 11</sup>



**Schéma 5:** *Stérickým bráněním a vodíkovou vazbou řízená aminokatalýza*

Úspěšnou enantioselektivní aminokatalýzu můžeme tedy rozdělit do dvou skupin dle typu katalyzátoru:

**Typ A:** Katalyzátor s velkou, nekyselou skupinou, která je využita k natočení enaminu a blokování přístupu elektrofilu tak, že může přistoupit pouze z jedné strany.

**Typ B:** Katalyzátor obsahující zabudovanou kyselinu nebo donor vodíkových vazeb, který může orientovat přistoupení elektrofilu do reakce.

Enaminové katalyzátory typu A jsou na rozdíl od typu B vyvíjeny až v posledních letech. Vynikají především v reakcích, kde asistence vodíkových vazeb není buď potřebná, nebo dokonce žádaná. Mezi tyto reakce patří například  $\alpha$ -halogenace nebo některé typy konjugovaných adicí.

Do typu B spadají jednoduché aminokyseliny jako například prolin a většina jeho derivátů (tetrazoly, sulfonamidy a další) a jsou typicky užívány pro aldolové, Mannichovy,  $\alpha$ -aminační a  $\alpha$ -oxygenační reakce. Tyto reakce využívají možnosti aktivace elektrofilu vodíkovou vazbou.<sup>8</sup>

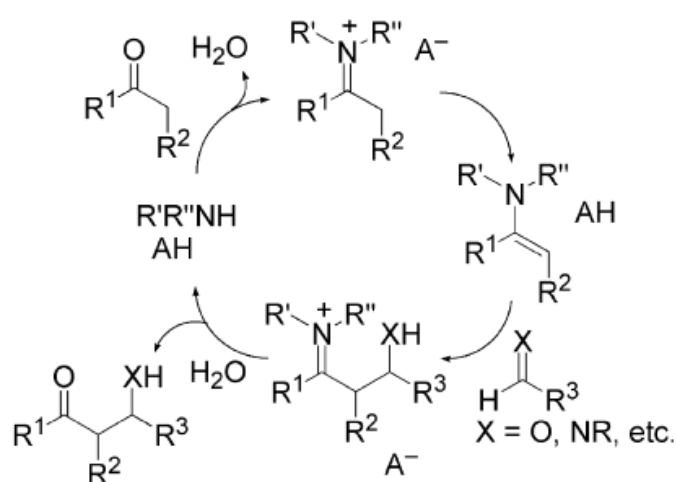
### 1.3.2 Typy reakcí aminokatalýzy

Podrobné probírání různých typů reakcí s využitím aminokatalýzy by daleko přesáhlo obsah diplomové práce. Některé základní typy budou probrány v následujícím oddíle.

#### 1.3.2.1 Aldolové a Mannichovy typy reakcí

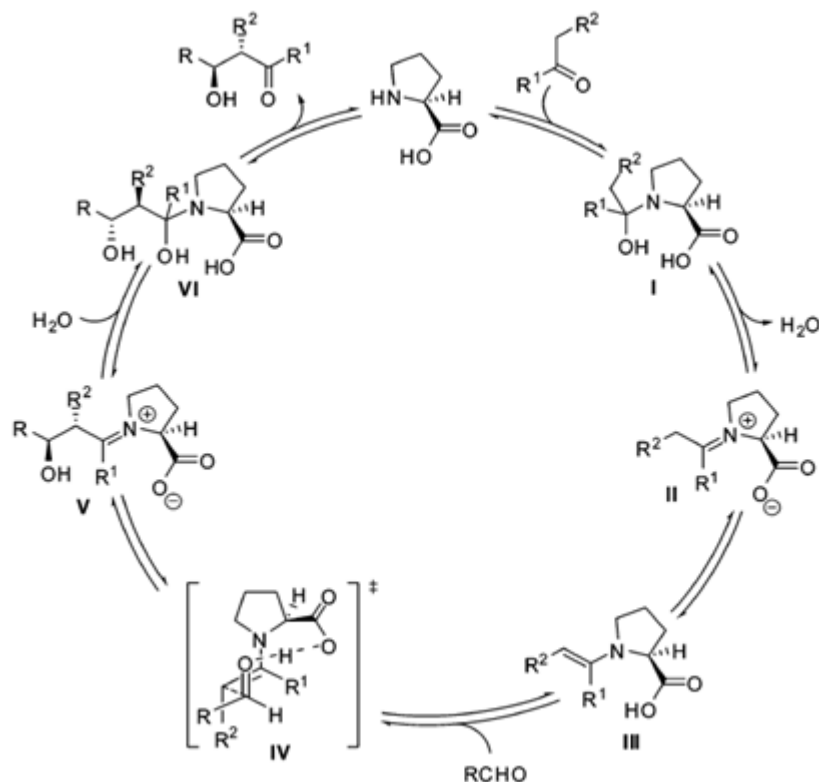
Aldolové, Mannichovy a další typy reakcí tvořící enaminový meziprodukt začínají reakcí chirálního aminu (primárního nebo sekundárního) s aldehydem nebo ketonem.

Aminokatalytický cyklus (Schéma 6), zahrnuje v prvním kroku tvorbu iminu nebo iminiového iontu, následně pak formování enamínového meziprojektu. V dalším kroku k vzniklému enamínu přistupuje elektrofil (aldehyd nebo imin) a vzniká mezi nimi jednoduchá C–C vazba. Aldehyd nebo imin je zpravidla v enantioselektivních verzích těchto typů reakcí orientován donorem vodíkových vazeb a přistupuje tak pouze z jedné strany, díky čemuž pak získáváme enantiomerně čistý produkt. Enamín se chová jako nukleofil a je často popisován jako donor, zato přicházející imin nebo aldehyd zase jako akceptor s chováním elektrofilu. V posledním kroku dochází k hydrolyze iminiové (iminové) části, čímž dojde k uvolnění oxoskupiny a regeneraci katalyzátoru.<sup>12, 13</sup>



**Schéma 6:** Aminokatalytický cyklus aldolových nebo mannichových reakcí<sup>12</sup>

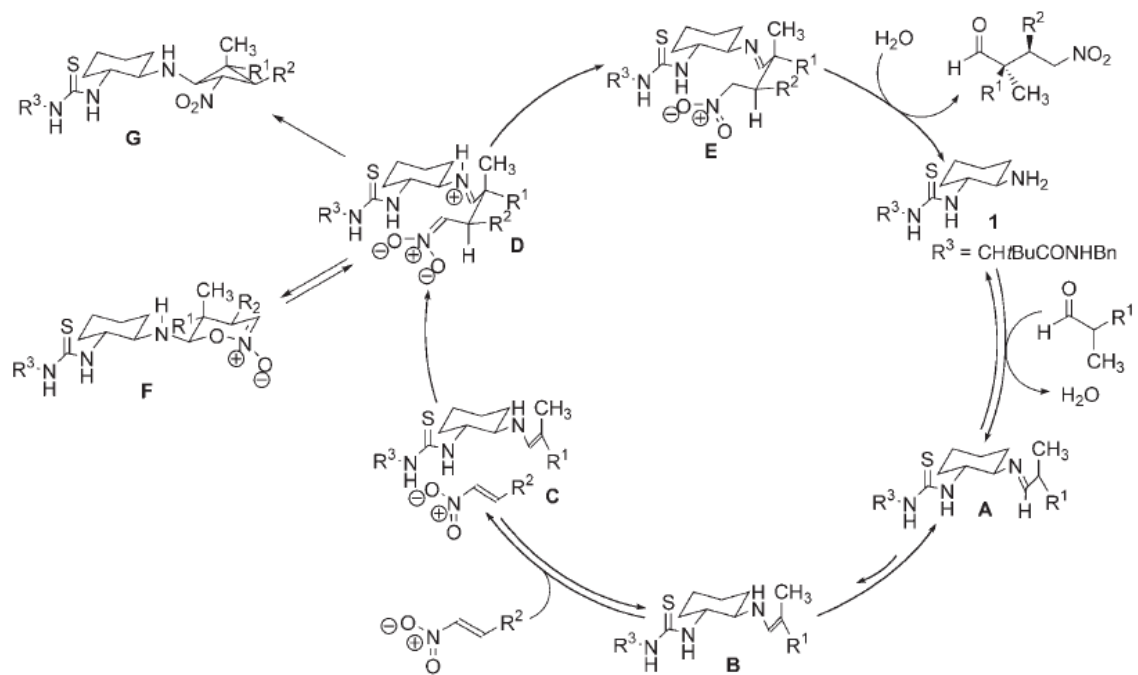




*Schéma 7: Aminokatalytický cyklus na aldolové kondenzaci za použití L-prolinu*

#### 1.4.2.2 Přímé aminokatalyzované konjugované adice

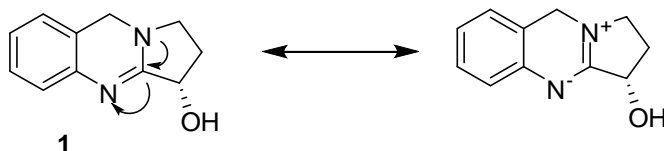
V případě této katalýzy jsou katalyzátory chirální organické molekuly, které řídí asymetrické adice aldehydů nebo ketonů s elektronově chudými olefiny, jako jsou například nitroolefiny, enony a vinyl sulfony. V asymetrické konjugované adici hrály po řadu let dominantní roli chirální Lewisovy kyseliny, v posledních letech se organokatalyzátory dostávají rovněž do popředí. Organokatalyzátory mohou podpořit konjugované adice několika možnými cestami. Důležitým aspektem těchto reakcí je podobnost k aminokatalýze, kdy je aktivace vedena přes vznik iminiových meziproduktů. Příkladem takto katalyzované reakce mohou být publikované thiomocovinové katalyzátory, Tsogoeva a Wei (2006) a dále Jacobsen et. al (2006).<sup>14, 15</sup> Konkrétně práce Lalonde et al (2006), užití thiomocovinových katalyzátorů s chirální primární aminoskupinou u přímé konjugované adici  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaného aldehydu na nitroolefin.<sup>16</sup>



**Schéma 8:** Katalytický cyklus thioamocovinových katalyzátorů dle Lalonde et al (2006)<sup>16</sup>

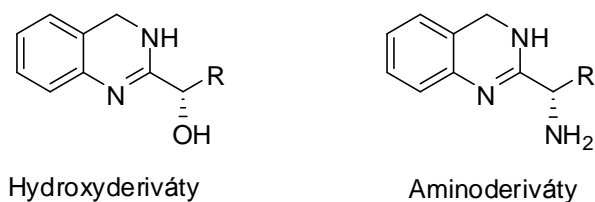
## 2. CÍL PRÁCE

Cílem této práce bylo prozkoumat možnosti použití vasicinu a jeho vybraných derivátů jako možných organokatalyzátorů. Struktura molekuly zřetelně naznačuje existenci bazického centra a centra chiralit v jeho blízkosti, vasicin je tak v principu použitelný jako organokatalyzátor.



*Schéma 9: Tautomerní stav vasicinu*

Deriváty jsou založeny na zjednodušených analogických strukturách na obrázku 6.

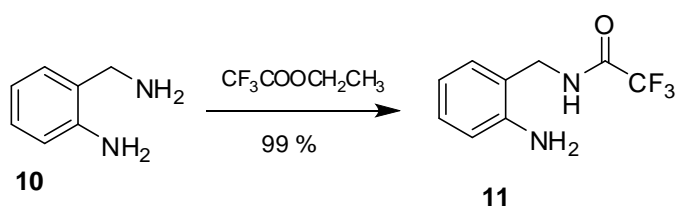


*Obrázek 6*

### 3. VÝSLEDKY S KOMENTÁŘEM

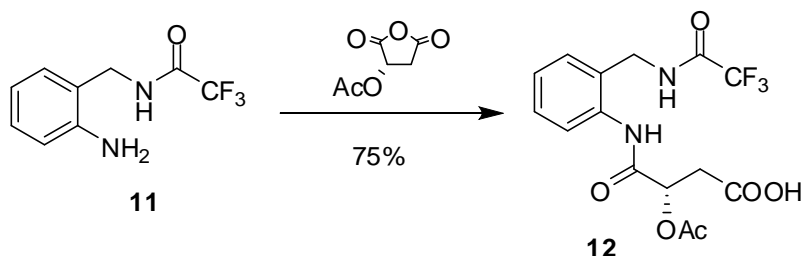
#### 3.1 Syntéza vasicinu

Syntéza vasicinu vycházela z komerčně dostupného *o*-aminobenzylaminu (**10**). V prvním kroku bylo nutné ochránit reaktivnější aminoskupinu jako amid. S ohledem na následné reakce jsme zvolili relativně snadno odbouratelnou trifluoracetylovou skupinu. (Schéma 10) Struktura byla prokázána pomocí <sup>1</sup>H NMR spektra. Chyběl signál alifatické NH<sub>2</sub> skupiny, zatímco ostatní odpovídají struktuře, signál skupiny CH<sub>2</sub> je interpretován jako dublet.



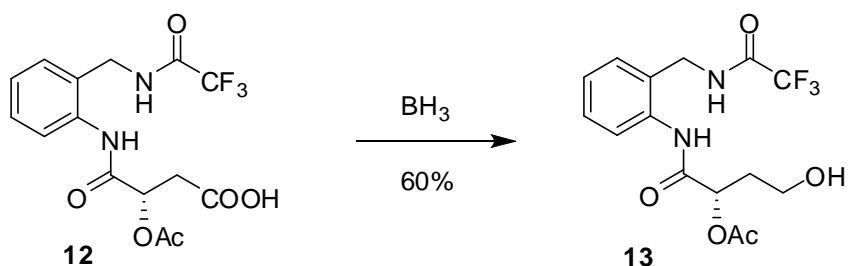
*Schéma 10*

V dalším kroku reaguje anilínová skupina s acetylovaným anhydridem kyseliny jablečné (Schéma 11). Látka **11** byla bez charakterizace použita do další reakce.



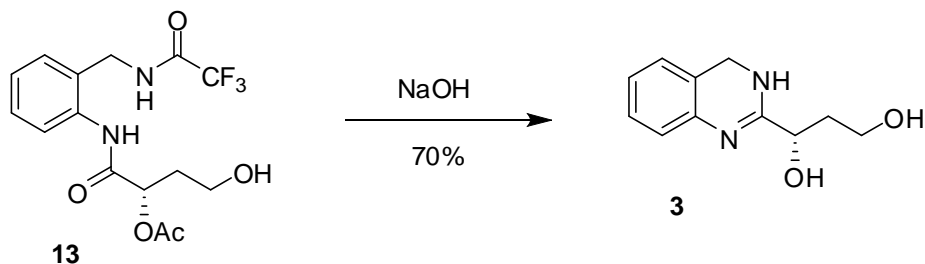
*Schéma 11*

Následovala redukce karboxylové skupiny boranem (Schéma 12). Látka **12** byla bez charakterizace použita do další reakce.



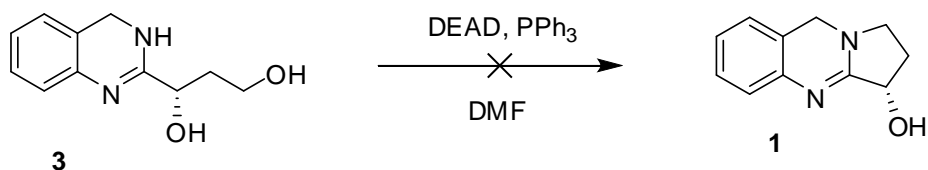
### Schéma 12

Následovalo ochránění trifluoroacetylové skupiny se současnou cyklizací kruhu B a zároveň ochránění hydroxyskupiny po odtržení acetylu. (Schéma 13). Struktura byla prokázána pomocí NMR spekter, v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru vymizely signály  $-\text{COCF}_3$ .



### Schéma 13

Posledním krokem mělo být uzavření kruhu C a dokončení syntézy vasicinu. Mnou vyzkoušené podmínky (Mitsunobu) neposkytují požadovaný produkt. (Schéma 14) Více reakčních podmínek mnou zkoušeno nebylo.



### Schéma 14

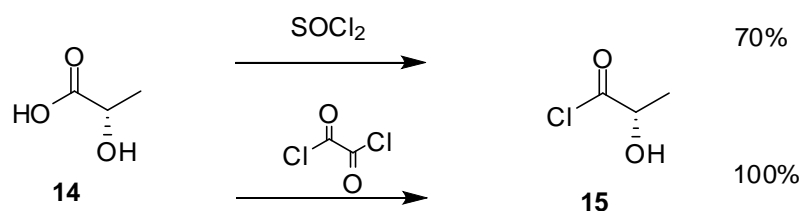
Syntéza vasicinu nakonec tedy nebyla úspěšná. Meziprodukt (**3**) jsme však testovali jako potenciální katalyzátor aldolové kondenzace spolu s dalšími hydroxyderiváty (viz dále).

## 3.2 Syntéza hydroxyderivátů

Syntéza chinazolinových derivátů s chirální hydroxylovou skupinou vycházela z již optimalizovaných kroků, které byly provedeny při syntéze vasicinu. Opět se vychází *o*-aminobenzylaminu (**10**) a následně jeho ochráněné podoby (**11**) viz Schéma 10.

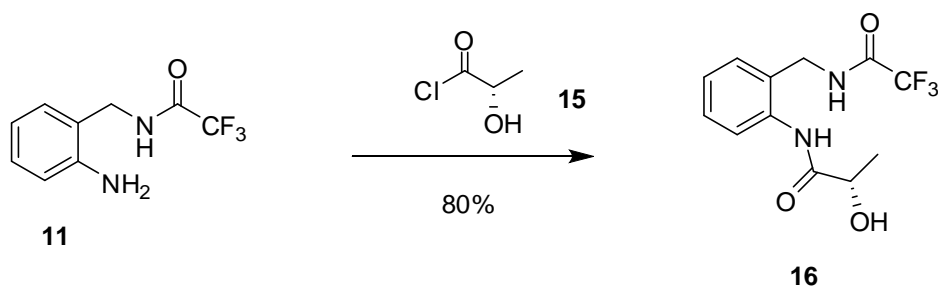
### 3.2.1 Syntéza hydroxyderivátu odvozeného od kyseliny *L*-mléčné

Ochráněný *o*-aminobenzylamin (**11**) je nutno kondenzovat s kyselinou *L*-mléčnou za vzniku amidu. Bylo nutné převést kyselinu *L*-mléčnou na její reaktivnější derivát. Jako první jsme zvolili komerčně dostupný ethylester. Ester se však ukázal jako nedostatečně reaktivní, proto jsme se rozhodli pro převedení karboxylové skupiny na chlorid **15** (Schéma 15). Byla vyzkoušena dvě činidla, thionyl chlorid a oxalyl chlorid. Vyšší výtěžnost v tomto případě poskytl oxalyl chlorid. Látka **15** byla bez charakterizace použita do další reakce.



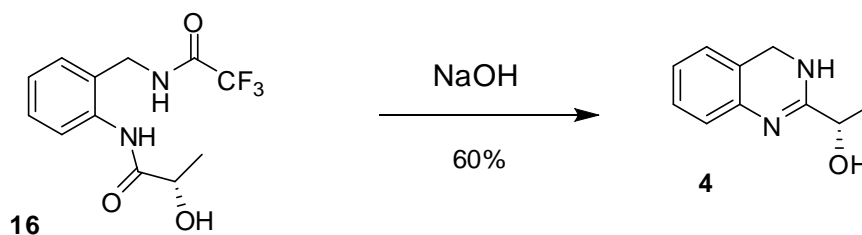
*Schéma 15*

Následovala tvorba amidu reakcí chloridu kyseliny *L*-mléčné a ochráněným *o*-aminobenzylaminem (**11**) (Schéma 16). Látka **16** byla bez charakterizace použita do další reakce.



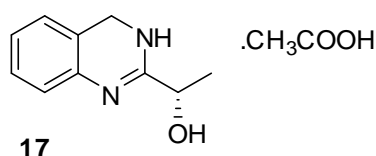
*Schéma 16*

Další krok byl stejný jako při syntéze vasicinu, ochránění trifluoroacetylu a zároveň uzavření druhého kruhu za zisku finálního alkoholu **4** (Schéma 17). Toto ochránění je dobře prokazatelné pomocí  $^{13}\text{C}$  NMR spektra, kde se už nenachází signál pro  $\text{CF}_3$  skupinu, zatímco ostatní signály jak  $^1\text{H}$  tak  $^{13}\text{C}$  odpovídají struktuře. Navíc tato látka byla dokázána i pomocí hmotnostní spektrometrie.



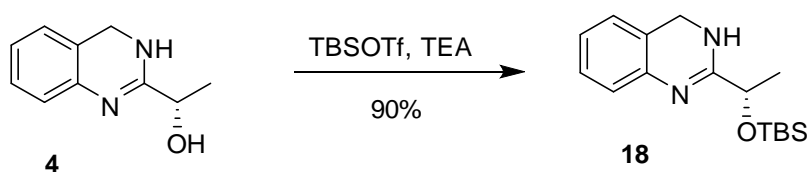
**Schéma 17**

U této reakce bylo jistěno, že pokud se při jejím zpracování používá ethylacetát (EA), vzniká produkt jako acetátová sůl **17** (Obrázek 7). V tomto případě oproti minulé látce **4** byl na NMR spektrech u <sup>1</sup>H nalezen navíc signál singlet za CH<sub>3</sub> skupinu, u <sup>13</sup>C spekter dva signály navíc, jeden za karbonylový uhlík a druhý za CH<sub>3</sub> skupinu.



**Obrázek 7**

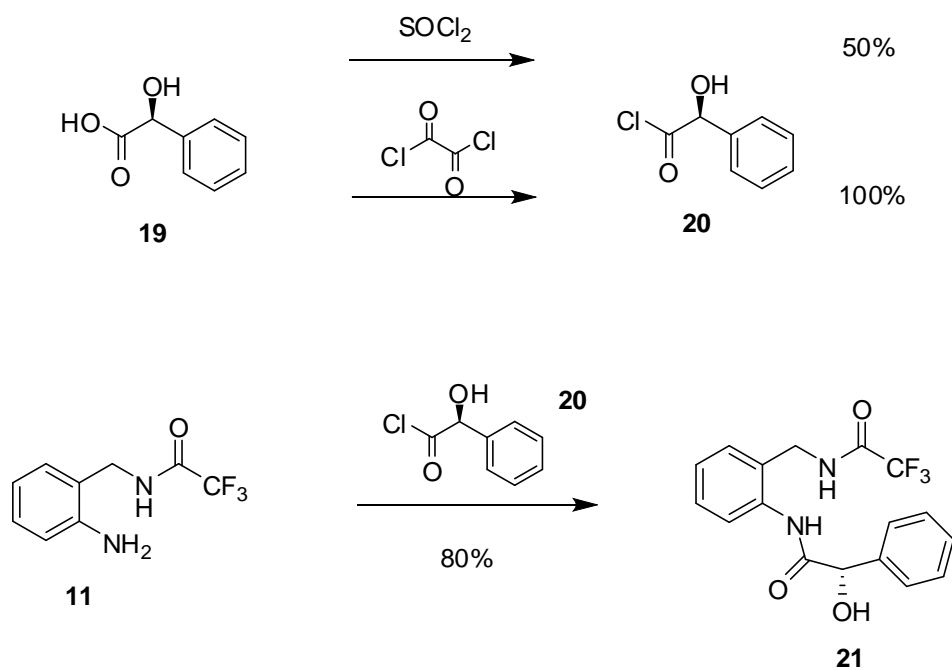
Další obměnou látky **4** bylo ochránění hydroxyskupiny *tert*-butyldimethylsilylem (TBS) za vzniku dalšího derivátu, který by pak mohl být vyzkoušen pro případnou organokatalytickou aktivitu (Schéma 18). U této látky byly kromě signálů NMR spekter látky **4**, nalezeny ještě signály v <sup>1</sup>H spekter potvrzující *tert*-butyldimethylsilylovou skupinu, konkrétně dva singlety methylových skupin a jeden singlet *tert*-butylu.



**Schéma 18**

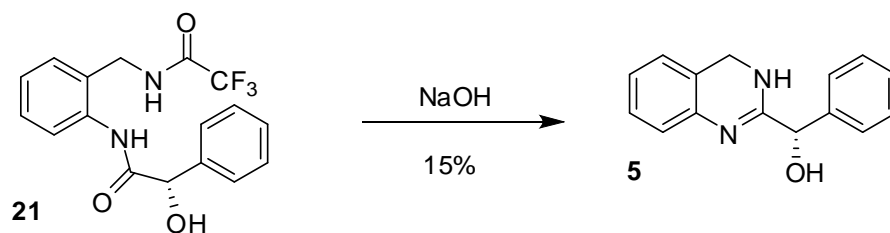
### 3.2.2 Syntéza hydroxyderivátu odvozeného od kyseliny *L*-mandlové

Tato syntéza je analogií syntézy derivátu vycházejícího z kyseliny *L*-mléčné. Ochráněný *o*-aminobenzylamin (**11**) reagoval s chloridem kyseliny *L*-mandlové (**20**) (Schéma 19). Látky **20** a **21** byly bez charakterizace vždy použity do další reakce.



*Schéma 19*

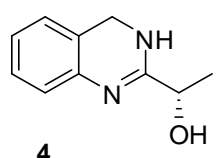
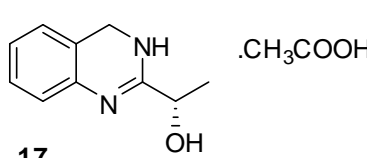
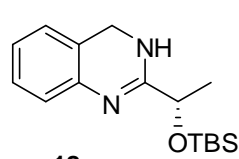
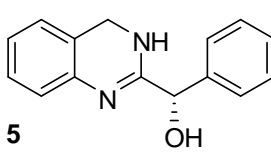
Posledním krokem této syntézy bylo opět odchránění trifluoroacetylové skupiny a uzavření druhého kruhu. Tato reakce však nebyla plně optimalizována a bylo získáno pouze 15 % produktu (Schéma 20). U této látky byly prokazující NMR signály, konkrétně v  $^1\text{H}$  spektru, odpovídající 9 aromatickým vodíkům, oproti látce **4** chybějící dublet methylové skupiny a dále chirální vodík byl v tomto případě singletem místo kvartetu.



*Schéma 20*

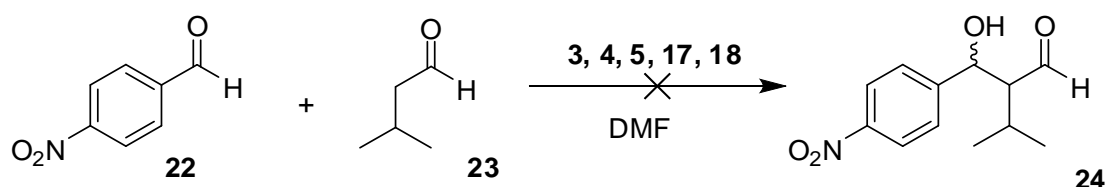


**Tabulka 1.** Výtěžky jednotlivých příprav hydroxyderivátů

Hydroxyderivát	Převedení na chlorid	Vznik amidové vazby	CF <sub>3</sub> CO-deprotekce	Souhrnný výtěžek
 <p><b>4</b></p>	(100%)	80%	60%	<b>48%</b>
 <p><b>17</b></p>	(100%)	80%	60%	<b>48%</b>
 <p><b>18</b></p>	(100%)	80%	60%	<b>43%</b>
 <p><b>5</b></p>	(100%)	80%	15%	<b>12%</b>

### 3.3 Aldolová kondenzace katalyzována hydroxyderiváty chinazolinu

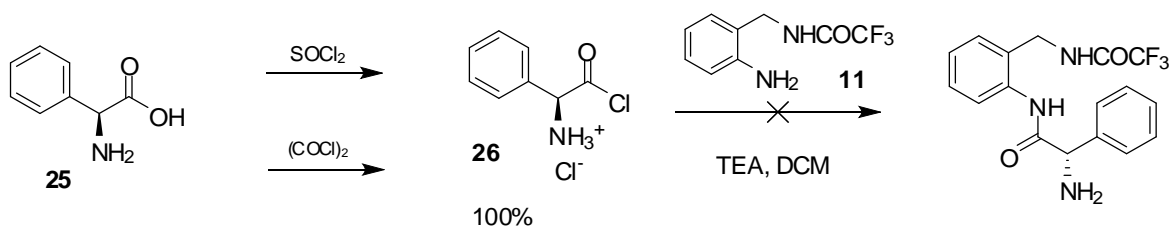
Celkem bylo připraveno 5 derivátů s hydroxyskupinou. Tyto deriváty (**3**, **4**, **5**, **17**, **18**) byly testovány na modelových typech aldolových kondenzací. Standardním protokolem byla zvolena aldolizace isovaleraldehydu (**22**) s *p*-nitrobenzaldehydem (**23**). (Schéma 21).



Při užití námi připravených katalyzátorů však reakce vůbec neproběhla. Dle TLC a následně i dle identifikace NMR z reakční směsi nebyl zaznamenán žádný vznik enamínového meziprojektu. Syntézou hydroxyderivátů jsme se proto již dále nezabývali.

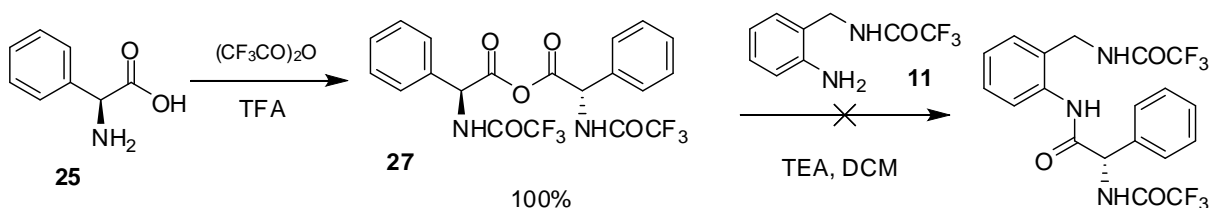
### 3.4 Syntéza aminoderivátů chinazolinu

Syntéza těchto látek opět vycházela *o*-aminobenzylaminu (**10**). Na rozdíl od syntézy hydroxyderivátů se u těchto látek použily chirální aminokyseliny. První pokusy o syntézu byly analogické syntéze hydroxyderivátů, tedy přeměna *L*-fenylglycinu (**25**) na její chlorid (**26**) a následná reakce s ochráněným *o*-aminobenzylaminem (**11**). Zprvu se zdála tato reakce výhodná, jelikož unikající chlorovodík reagoval s volnou aminovou skupinou za vzniku amoniové soli, čímž jsme tento dusík zablokovali. Následující reakce s ochráněným *o*-aminobenzylaminem (**11**) však neproběhla a vznikala spousta neidentifikovatelných nežádoucích produktů (viz Schéma 22). První krok reakce byl bez charakterizace NMR a produkt byl po odpaření činidla použit in situ do další reakce.



Dalším pokusem o převedení karboxylové skupiny na aktivní formu bylo její převedení na anhydrid (**27**). Pro tento krok byla zvolena reakce s anhydridem kyseliny trifluoroctové. Výhodou této reakce bylo kromě vzniku anhydridu (**27**) současné ochránění

volné aminoskupiny trifluoroacetylem. Bohužel při dalším kroku reakce s aminem (**11**) opět nevznikal amid a v reakční směsi byly identifikovány pouze výchozí látky (Schéma 23). První krok reakce byl bez charakterizace a produkt byl po odpaření činidla použit in situ do další reakce.

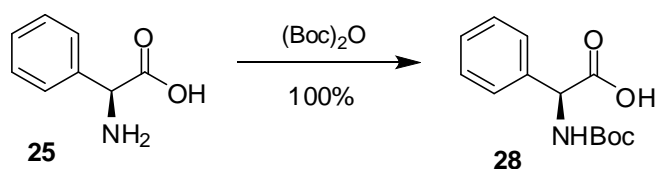


**Schéma 23**

Nakonec musel být zvolen jiný postup. Založený na peptidových syntézách s využitím dicyklohexylkarbodiimidu (DCC).<sup>16</sup>

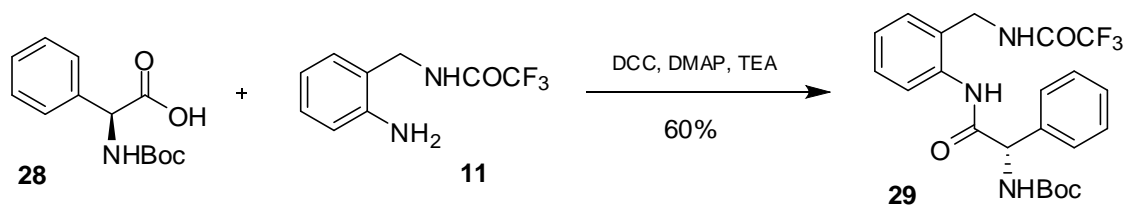
### 3.4.1 Syntéza aminoderivátu odvozená od *L*-fenylglycinu

Aby bylo možné použít DCC, bylo nutné ochránit volnou aminoskupinu u *L*-fenylglycinu (**25**). Pro toto ochránění byl zvolen *tert*-butoxykarbamát (Boc) (Schéma 24). Látka **28** byla bez charakterizace použita do další reakce.



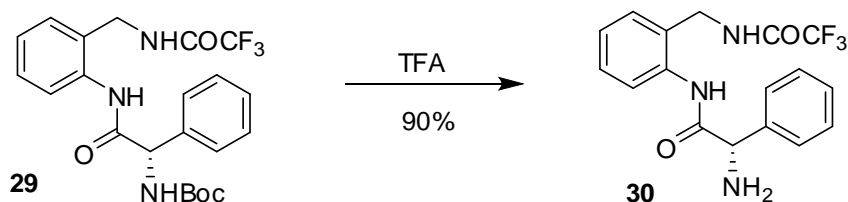
**Schéma 24**

V následujícím kroku pak ochráněný *L*-fenylglycin reagoval s ochráněným *o*-aminobenzylaminem (**11**), za vzniku amidu (Schéma 25). Výsledný produkt byl potvrzen  $^1\text{H}$  NMR spektrem, kde byly znatelné signály pro 9 aromatických vodíků, multiplet  $\text{CH}_2$  skupiny, dublet chirálního uhlíku a na začátku singlet odpovídající *tert*-butylu od Boc-ové chránící skupiny. Protože bylo toto spektrum měřeno v chloroformu, byly pozorovatelné i tři singlety odpovídající jednotlivým třem dusíkovým vodíkům.



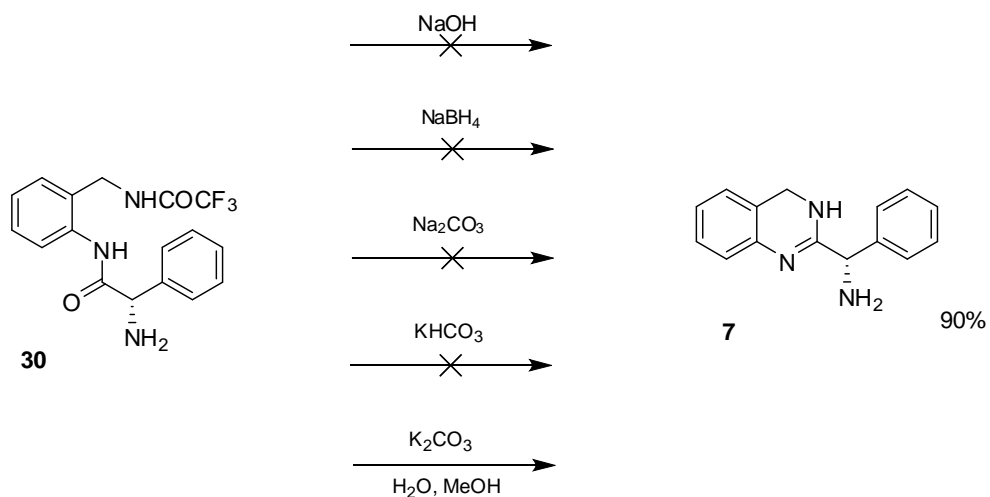
**Schéma 25**

V dalších krocích bylo nutné ochránit chráněné aminové skupiny a uzavřít druhý kruh. Jako první byl odstraněn karbamát v kyselém prostředí za vzniku diamidu **30** (Schéma 26). Odchránění Boc-ové chránicí skupiny bylo znatelné dle  $^1\text{H}$  NMR spektra, kdy oproti látce **29** chyběl *tert*-butylový singlet.



**Schéma 26**

Posledním krokem pak bylo ochránění trifluoroacetylu a uzavření kruhu. Na základě předchozích zkušeností byl pro toto ochránění zvolen hydroxid sodný (viz Schéma 17). Ten však zapříčinil hydrolyzu obou amidových vazeb a byly izolovány pouze výchozí látky. Tento krok byl optimalizován použitím jiných anorganických bází, z nichž pouze  $\text{K}_2\text{CO}_3$  v rozpouštědlech voda a MeOH vedl k výslednému produktu **7** (Schéma 27). Produkt byl opět dokázán NMR spektry, kdy ve spektru  $^{13}\text{C}$  chyběla trifluoroctová skupina oproti látce **30**. Dále byl produkt potvrzen i hmotnostní spektrometrií.



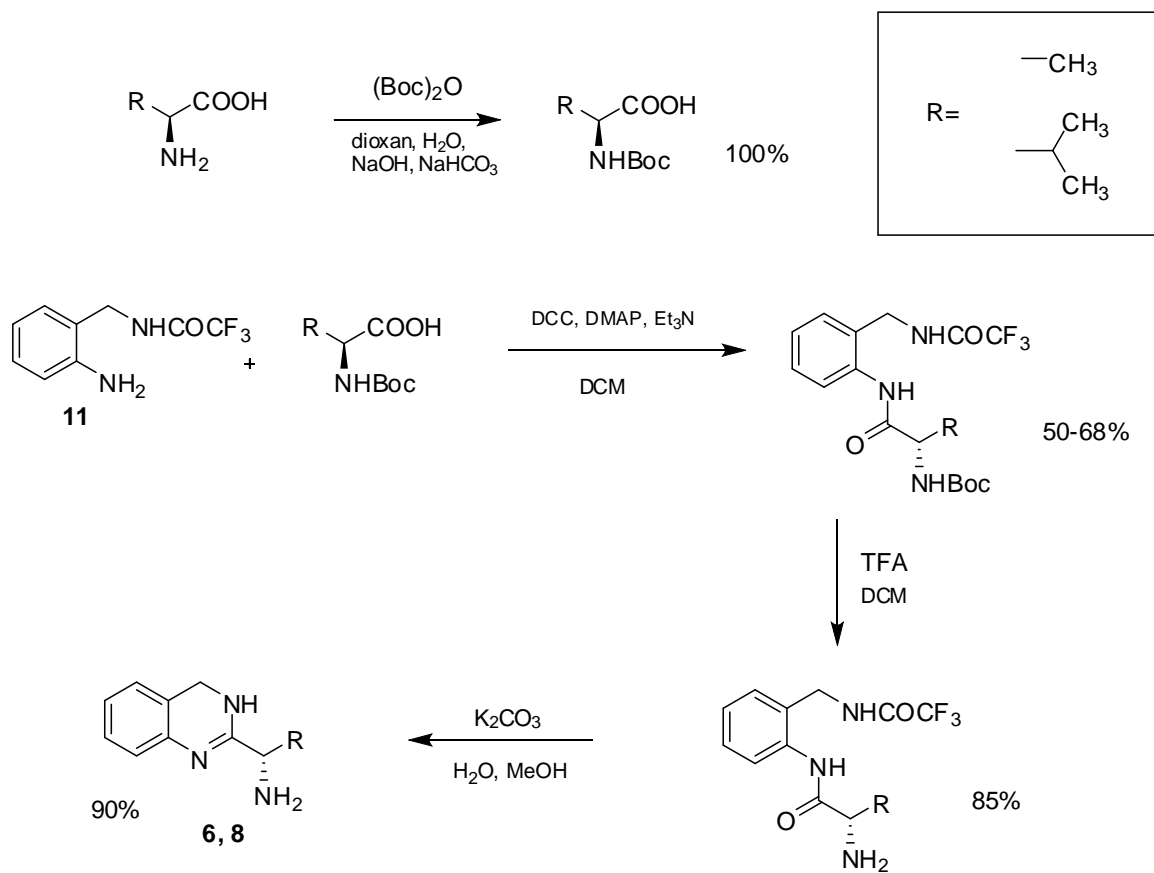
**Schéma 27**

### 3.4.2 Syntéza aminoderivátů odvozených od *L*-alaninu, *L*-valinu a *L*-prolinu

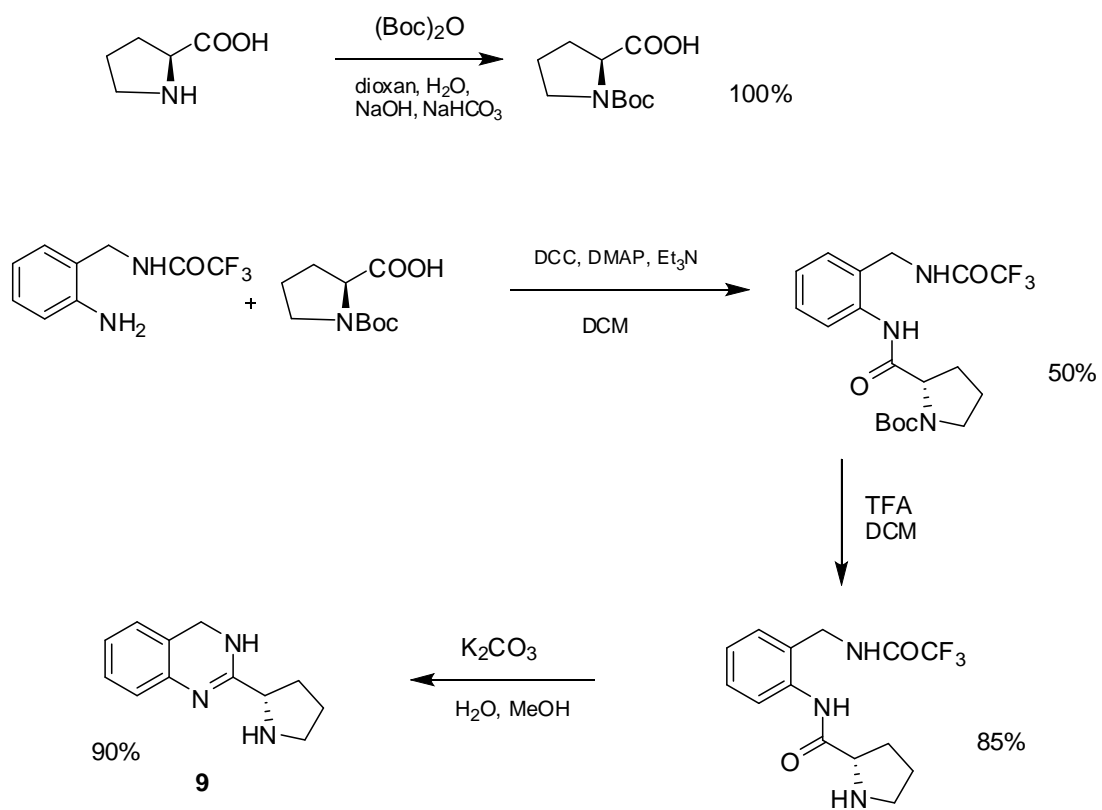
Syntéza těchto derivátů probíhala analogicky jako u derivátu *L*-fenylglycinu. Prvním krokem bylo opět ochránění aminové skupiny *tert*-butoxykarbamátem, dále pak vznik amidové vazby s ochráněným *o*-aminobenzylaminem za pomoci DCC a nakonec postupné odchránění *tert*-butoxykarbamátu a trifluoroacetylu. (Schéma 28, 29).

První krok u těchto reakcí, vznik amidu za použití DCC, byl u všech těchto derivátů bez charakterizace pomocí NMR spekter. Všechny ostatní látky byly jednoznačně potvrzeny pomocí NMR spekter. Deriváty **6** a **8** měly téměř analogické spektra jako derivát **7**, lišily se hlavně v uhlíkatém zbytku navázaném na chirálním centru. U derivátu **6** přítomný methyl se projevoval v  $^1\text{H}$  spektrech jako dublet odpovídající třem vodíkům a chirální vodík odpovídal kvartetu. U derivátu **8** přítomný 2-propyl byl v  $^1\text{H}$  spektrech signalizován jako dva dublety za 3 vodíky a jeden multiplet za jeden vodík, chirální vodík byl v tomto případě dubletem.

Derivát **9** měl také většinu NMR signálů analogických k ostatním derivátům, lišil se substituentem na chinazolinovém skeletu a tedy jemu odpovídajícími signály. Tento substituent pyrrolidin-2-yl vykazoval v  $^1\text{H}$  své specifické signály i pro chirální centrum.



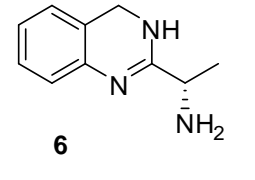
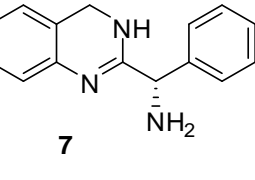
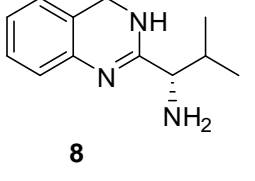
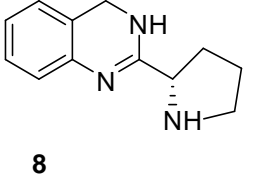
*Schéma 28*



*Schéma 29*

Byly připraveny aminoderiváty (6, 7, 8, 9). Celkové výtěžky jsou zaznamenány v tabulce.

**Tabulka 2.** Výtěžky jednotlivých příprav aminoderivátů

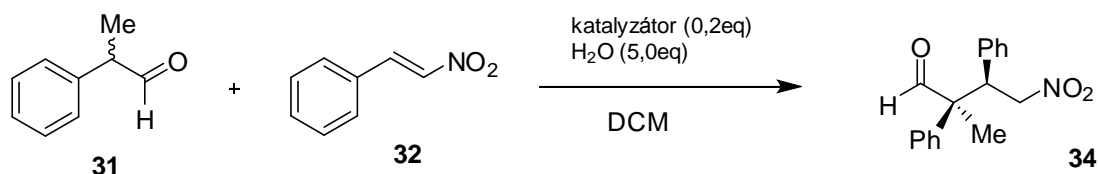
Aminoderiváty	Boc- protektce	DCC vznik amidu	Boc- deprotektce	CF <sub>3</sub> CO- deprotektce	Souhrnný výtěžek
 <b>6</b>	(100%)	68%	83%	98%	<b>55%</b>
 <b>7</b>	(100%)	60%	90%	90%	<b>48%</b>
 <b>8</b>	(100%)	50%	85%	90%	<b>38%</b>
 <b>8</b>	(100%)	50%	85%	90%	<b>38%</b>

### 3.5 Přímá konjugovaná adice na nitroalkeny

Po přípravě zvolených aminoderivátů zbývalo pouze ověřit jejich organokatalytickou aktivitu. Bylo však nutné najít vhodnou reakci, při které by mohly být použity. Byla zvolená konjugovaná adice  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaného aldehydu s  $\beta$ -substituovaným Michaelovým akceptorem. Vycházeli jsme z práce M. P. Lalondeho (2006), který zvolil tuto reakci pro thiomocovinové katalyzátory s primární aminoskupinou.<sup>16</sup>

Východními látkami jsou 2-fenylpropionaldehyd (**31**) a  $\beta$ -*trans*-nitrostyren (**32**). Při použití námi syntetizovaných katalyzátorů jsme očekávali vznik přebytku jednoho enantiomeru (**34**). Stejnou reakci jsme provedli i s pyrrolidinem jako achirálním katalyzátorem (Schéma 30).




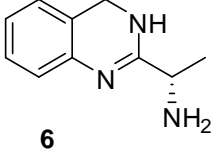
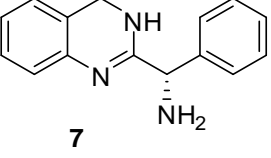
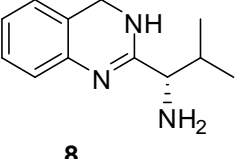
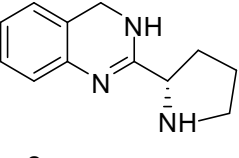


**Schéma 30**

Ukázalo se, že pro tuto reakci je přítomnost aminového katalyzátoru nezbytná. Interpretace NMR spekter nám potvrdila přítomnost produktu, patrné například z <sup>1</sup>H spektra kde byly patrné signály 10 aromatických vodíků, singlet aldehydového vodíku, singlet methylové skupiny odpovídající 3 vodíkům a 3 dublety dubletů odpovídající zbylým 3 vodíkům navzájem štěpených. Při použití námi syntetizovaných katalyzátorů reakce probíhala diastereoselektivně, na rozdíl od reakce katalyzované pyrrolidinem, kde vznikaly dva diastereomery v poměru 3:1. Ve větší míře vznikal ten diastereomer s konfigurací *R,R* nebo *S,S*, který selektivně vznikal i při reakcích s našimi katalyzátory.

Kromě těchto výsledků bylo nutné ještě změřit enantioselektivitu reakce. Výsledky měření separace na chirální koloně ukázaly, že vzniklý diastereomer je racemátem a reakce tak neprobíhá enantioselektivně. Syntetizované deriváty chinazolinu s chirálním primárním aminem mohou tedy fungovat jako katalyzátory řídicí přímou konjugovanou adicí aldehydů na nitroalkeny, ale výsledný produkt nebude enantioselektivní ale pouze diastereoselektivní.

**Tabulka 3.** Výsledky konjugované adice s jednotlivými katalyzátory

Katalyzátor	Doba reakce	Výtěžek	Diastereoselektivita	Enantioselektivita
Žádný	7 dní	-	-	-
 <b>33</b>	7 dní	97%	75%	0%
 <b>6</b>	7 dní	85%	99%	0%
 <b>7</b>	7 dní	50%	99%	0%
 <b>8</b>	7 dní	98%	99%	0%
 <b>8</b>	7 dní	35%	99%	0%

## 4. ZÁVĚR

V rámci diplomové práce jsme se neúspěšně pokusili o syntézu alkaloidu vasicinu. Povedlo se optimalizovat postup syntézy chirálních hydroxyderivátů chinazolinu. Tyto deriváty byly následně testovány jako asymetrické enaminové katalyzátory řídicí aldolovou kondenzací. Nakonec se však ukázalo, že iminová skupina v chinazolinovém skeletu není dostatečně bazická na to, aby vytvořila s aldehydem vazbu C-N.

Dále byly syntetizovány analogické látky, které mají místo hydroxyskupiny aminovou skupinu. Tyto deriváty byly odvozeny od jednotlivých chirálních aminokyselin *L*-alaninu, *L*-fenylglycinu, *L*-valinu a *L*-prolinu. Syntéza těchto derivátů byla nakonec úspěšná, s vysokými souhrnnými výtěžky 35-50%. Následně byly tyto deriváty testovány jako asymetrické katalyzátory ovlivňující konjugovanou adici aldehydů na nitroalkeny. Ukázalo se, že tyto deriváty reakci katalyzují.

## 5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1 Obecné experimentální postupy

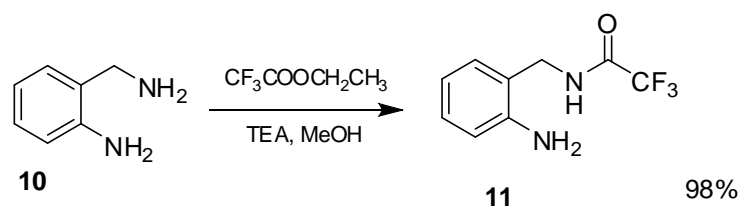
Výchozí látky byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich a použity bez čištění. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60 (0,040 - 0,063 mm) od firmy E. Merck. Průběh reakcí a čistota výsledných produktů byly kontrolovány pomocí tenkovrstvé chromatografie na hliníkových TLC deskách Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) s detekcí pod UV lampou při vlnové délce 254 nm. <sup>1</sup>H NMR a <sup>13</sup>C NMR spektra všech látek byla změřena v roztocích CDCl<sub>3</sub> a CD<sub>3</sub>OD na přístroji VARIAN MERCURY - Vx BB 300 (300 MHz pro <sup>1</sup>H NMR a 75 MHz pro <sup>13</sup>C NMR) nebo na přístroji VARIAN VNMR S500 (500 MHz pro <sup>1</sup>H NMR a 125 MHz pro <sup>13</sup>C NMR). Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty  $\delta$  v parts per million (ppm) a nepřímě vztaženy k tetramethylsilanu (TMS) jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla (pro CDCl<sub>3</sub> 7,26 v <sup>1</sup>H NMR a 77,00 pro <sup>13</sup>C NMR, pro CD<sub>3</sub>OD 3,34 v <sup>1</sup>H NMR a 49,86 v <sup>13</sup>C NMR). Typ štěpení signálů byl charakterizován jako s (singlet), bs (broad singlet), d (dublet), dd (dublet dubletů), t (triplet), dt (dublet tripletů), m (multiplet), *J* značí interakční konstantu vyjádřenou v Hz. Měření IČ spekter bylo provedeno na přístroji NICOLET 6700 FT-IR vybaveném ATR sondou. Hmotnostní spektra všech látek byla měřena na hmotnostním spektrometru AGILENT 500 metodou APCI s nízkou rozlišovací schopností. Optická otáčivost byla měřena na přístroji Krüss P3000 při 25°C na spektrální linii D sodíkového světla (589,3nm) a tloušťky vrstvy 0,5 dm, látky byly rozpuštěny v rozpouštědle MeOH.

### 5.2 Ochránění *o*-aminobenzylaminu

*o*-aminobenzylamid kyseliny trifluoroctové

Sumární vzorec: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

Molekulová hmotnost: 218,18 g.mol<sup>-1</sup>



*o*-aminobenzylamin **10** (5,0 g; 40,9 mmol) byl rozpuštěn v MeOH a následně zchlazen v ledové lázni na 0°C. K němu byl přidán TEA (5,7 ml; 40,9 mmol) a ethyl-trifluoracetát (4,88 ml; 40,9 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaCl a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze petrolether (PE)/EA (7:3 a 6:4). Byla izolována žlutá pevná látka **11** s výtěžkem 8,8 g (98 %).

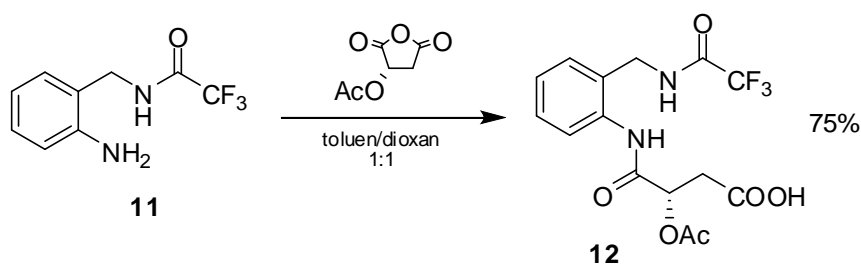
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 – 6.98 (m, 2H), 6.91 – 6.57 (m, 3H), 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (bs, 2H).

### 5.3 Příprava vasicinu

#### (*S*)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny acetátjablečné

Sumární vzorec: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Molekulová hmotnost: 376,28 g.mol<sup>-1</sup>



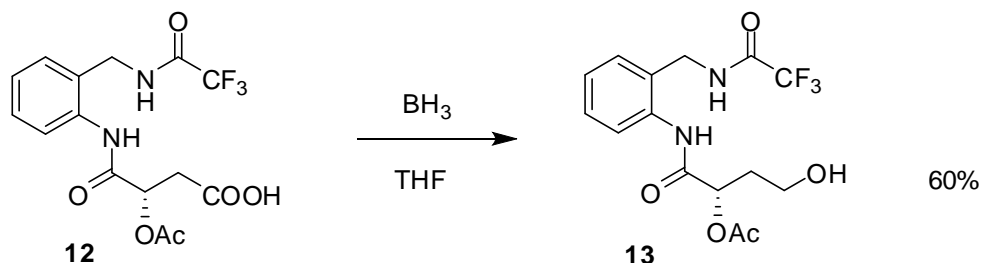
Výchozí látka **11** (7,54 g; 34,56 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel toluen/dioxan (1:1) a následně zchlazena v ledové lázni na 0°C. K ní byl přidán anhydrid kyseliny jablečné (5,46 g; 34,56 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaHCO<sub>3</sub> a EA, vodná fáze byla okyselena 1M roztokem HCl a znovu vytřepána s EA. Organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>,

zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (8:2, 7:3 a 6:4). Byl izolován oranžový olej **12** s výtěžkem 10,0 g (75 %). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny 4-hydroxy-2-acetát-butanové

Sumární vzorec: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Molekulová hmotnost: 362,30 g.mol<sup>-1</sup>

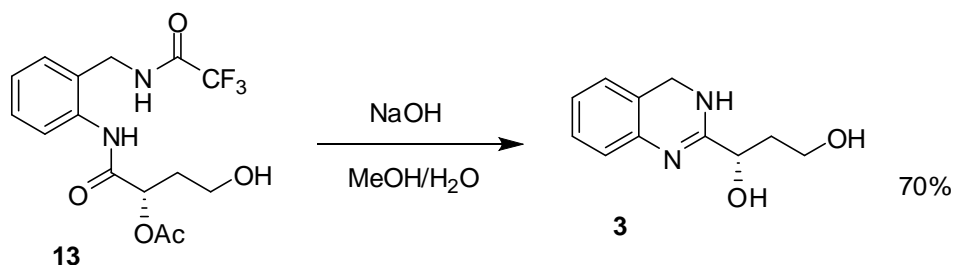


Ve vyžehané baňce byla v bezvodém THF pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **12** (10,0 g; 26,58 mmol) a zchlazena na ledové lázni na 0°C. K ní byl pomalu v průběhu 10 minut přidáván roztok Boranu, který byl v komplexu s dimethylsulfidem (DMS). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaCl a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (1:1 – 2:8). Byl izolován žlutý pevný produkt **13** s výtěžkem 6,2 g (60 %). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-2-(1,3-dihydroxypropyl)-3,4-dihydrochinazolin

Sumární vzorec: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 206,24 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **13** (700 mg; 1,93 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel MeOH/H<sub>2</sub>O (3:1). K ní byl přidán NaOH (247,04 mg; 6,18 mmol). Reakce byla ohřátá na 40°C a míchána přes noc. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaCl a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze EA/MeOH (1:1). Byl izolován bílo-žlutý pevný produkt (**3**) s výtěžkem 489 mg (70 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.15 – 7.05 (m, 1H), 7.02 – 6.84 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 7.0, 5.9 Hz, 2H), 2.07 – 1.74 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.23, 140.88, 129.06, 126.89, 125.46, 120.97, 120.71, 69.97, 59.63, 44.49, 39.45; IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] 3371, 3203, 2872, 2712, 1594, 1571, 1537, 1484, 1454, 1378, 1344, 1285, 1203, 1176, 1122, 1108, 1068, 933, 769, 760, 705, 667; [ $\alpha$ ] = 15,13;

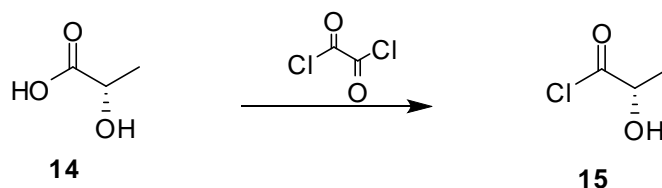
## 5.4 Příprava hydroxyderivátů

### 5.4.1 Příprava hydroxyderivátu odvozeného od kyseliny *L*-mléčné

Chlorid kyseliny (*S*)-mléčné

Sumární vzorec: C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 108,52 g.mol<sup>-1</sup>

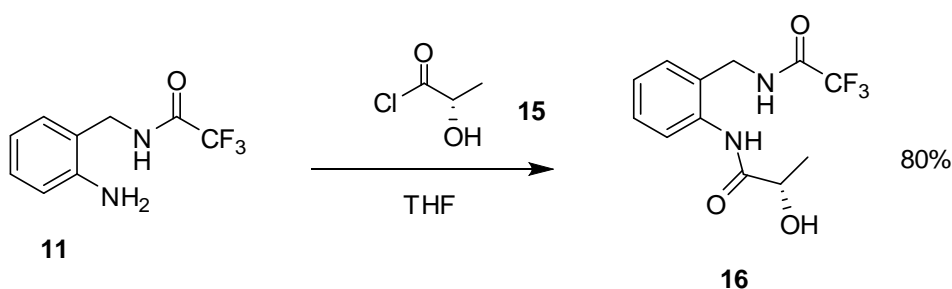


Ve vyžíhané baňce byla v bezvodém DCM pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **14** (4,86 g; 53,94 mmol) a zchlazena na ledové lázni na 0°C. K ní byl velmi pomalu (v rozmezí 30 minut) přidáván oxalylchlorid (10 ml; 161,82 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Z reakční směsi byl oddestilován oxalylchlorid vodní vývěvou a následně zbytky odpařeny na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Výsledný produkt **15** byl použit bez charakterizace do další reakce s předpokládaným kvantitativním výtěžkem 5,85 g (100 %)

(S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny mléčné

Sumární vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molekulová hmotnost: 290,24 g.mol<sup>-1</sup>



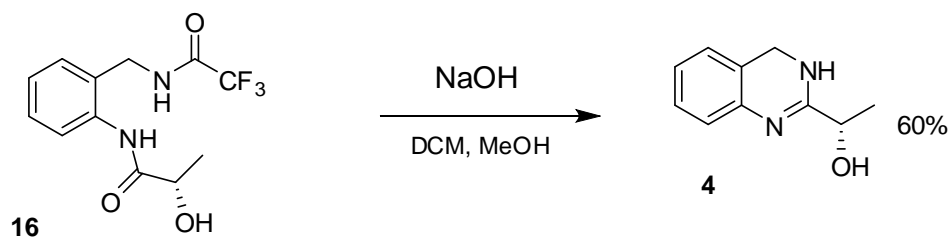
Suchý produkt **15** (5,85 g; 53,94 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v suchém DCM a zchlazen ledovou lázní na 0°C. K němu byla přidána výchozí látka **11** (11,77 g; 53,94 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaCl a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (2:8). Byla izolována bílá pevná látka (**16**) s výtěžkem 12,5 g (80 %). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-2-(1-hydroxyethyl)-3,4-dihydrochinazolin

Sumární vzorec: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O

Molekulová hmotnost: 176,22 g.mol<sup>-1</sup>





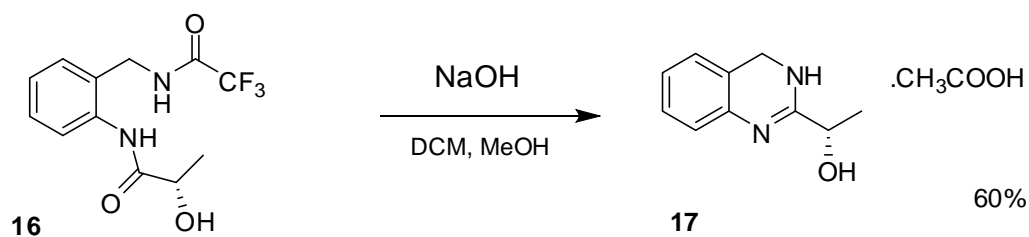
Výchozí látka **16** (290 mg; 1,28 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel DCM/MeOH (1:1). K ní byl přidán NaOH (50 mg; 1,28 mmol). Reakce byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla bez vytřepávání odpařena a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze chloroform/MeOH (9:1 – 1:1). Byla izolována bílá pevná látka **4** s výtěžkem 226 mg (60 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42 – 6.92 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 4.67 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  167.25, 132.33, 130.21, 128.35, 127.94, 118.71, 118.00, 65.65, 43.13, 21.88; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 3399, 3068, 2987, 2974, 2928, 2821, 1614, 1596, 1530, 1485, 1362, 1344, 1317, 1295, 1275, 1222, 1186, 1159, 1122, 1097, 1071, 1036, 1001, 911, 858, 774, 761, 734, 761, 734, 710;  $[\alpha] = 8,05$ ;

(S)-2-(1-hydroxyethyl)-3,4-dihydrochinazolinium acetát

Sumární vzorec:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

Molekulová hmotnost:  $236,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



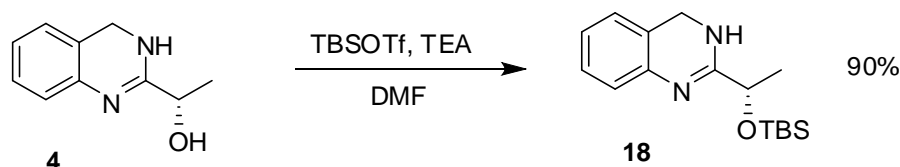
Výchozí látka **16** (290 mg; 1,28 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel DCM/MeOH (1:1). K ní byl přidán NaOH (50 mg; 1,28 mmol). Reakce byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla bez vytřepávání odpařena a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze EA/MeOH (9:1 – 1:1). Byla izolována bílá pevná látka **17** s výtěžkem 226 mg (60 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.30 – 6.97 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 4.56 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.52 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  180.67, 166.39, 135.77, 129.76, 127.50, 127.17, 119.60, 119.06, 66.77, 43.67, 24.16, 22.04;

(S)-1-*tert*-butyldimethylsilyl-1-(3,4-dihydrochinazolin-2-yl)ethyl ether

Sumární vzorec:  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OSi}$

Molekulová hmotnost:  $290,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



Ve vyžíhané baňce byla v bezvodém DMF pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **4** (296 mg; 1,68 mmol) a zchlazena na ledové lázni na  $0^\circ\text{C}$ . K ní byl přidáván TEA (258  $\mu\text{l}$ ; 1,848 mmol) a *tert*-butyldimethylsilyltriflát (TBSOTf) (424  $\mu\text{l}$ ; 1,848 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána 2 hodiny. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi  $\text{H}_2\text{O}$  a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{NaSO}_4$ , zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (1:1). Byla izolována žlutá olejovitá látka (**18**) s výtěžkem 263 mg (90 %).

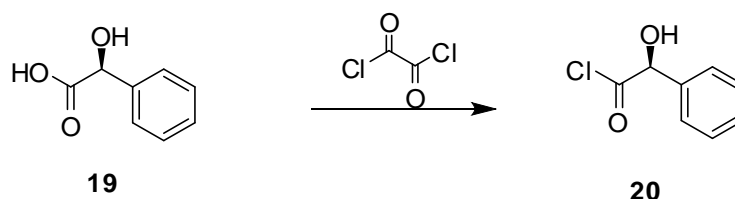
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.33 – 6.85 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.54 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 1.47 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163.41, 136.08, 128.19, 125.95, 125.37, 118.74, 118.33, 68.34, 42.65, 24.83, 22.05, 17.69, -6.30, -6.42;

#### 5.4.2 Příprava hydroxyderivátu odvozeného od kyseliny *L*-mandlové

Chlorid kyseliny (*S*)-mandlové

Sumární vzorec: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 170,59 g.mol<sup>-1</sup>

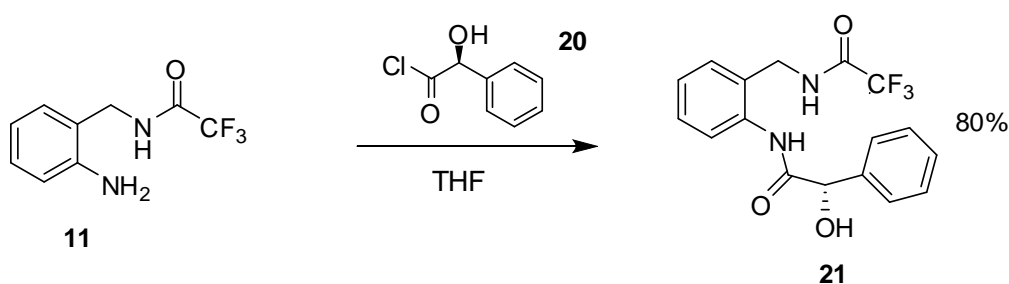


Ve vyžíhané baňce byla v bezvodém DCM pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **19** (264,5 mg; 1,74 mmol) a zchlazena na ledové lázni na 0°C. K ní byl velmi pomalu (v rozmezí 30 minut) přidáván oxalylchlorid (5 ml). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Z reakční směsi byl oddestilován oxalylchlorid vodní vývěvou a následně zbytky odpařeny na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Výsledný produkt **20** byl použit bez charakterizace do další reakce s předpokládaným kvantitativním výtěžkem 296 mg (100 %)

#### (S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny mandlové

Sumární vzorec: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molekulová hmotnost: 367,34 g.mol<sup>-1</sup>

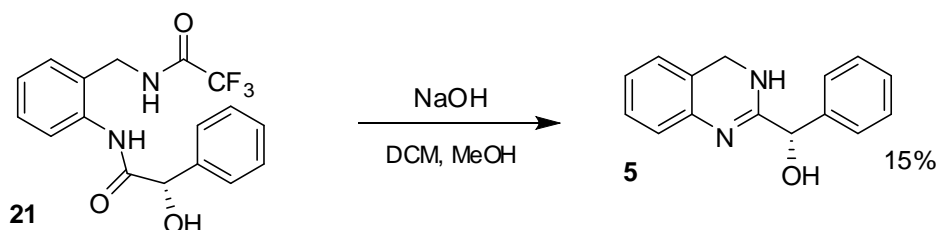


Suchý produkt **20** (296 mg; 1,74 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v suchém DCM a zchlazen ledovou lázní na 0°C. K němu byla přidána výchozí látka **11** (379,7 mg; 1,74 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaCl a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (1:1). Byla izolována bílá pevná látka (**21**) s výtěžkem 511 mg (80 %). Bez charakterizace použito do další reakce.

### (S)-(3,4-dihydrochinazolin-2-yl)(phenyl)methanol

Sumární vzorec: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O

Molekulová hmotnost: 238,28 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **21** (511 mg; 1,39 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel DCM/MeOH (1:1). K ní byl přidán NaOH (55,6 mg; 1,39 mmol). Reakce byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla bez vytřepávání odpařena a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze chloroform/MeOH (9:1 – 1:1). Byla izolována bílá pevná látka **5** s výtěžkem 49,7 mg (15 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.64 – 6.58 (m, 9H), 5.25 (s, 1H), 4.54 (s, 2H);  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 162.88, 141.86, 140.43, 129.42, 129.14, 129.03, 127.67, 126.86, 125.59, 120.85, 120.63, 74.34, 44.52;

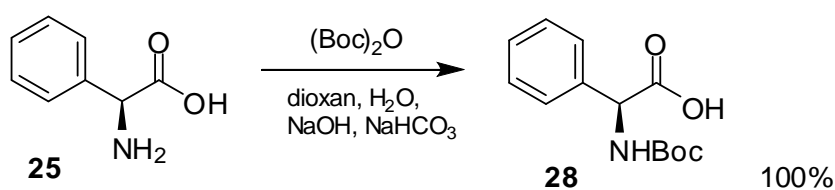
## 5.5 Příprava aminoderivátů

### 5.5.1 Příprava aminoderivátu odvozeného od aminokyseliny L-fenylglycin

#### (S)-2-fenyl-2-terc-butylkarbamát-octová kyselina

Sumární vzorec: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 251,28 g.mol<sup>-1</sup>

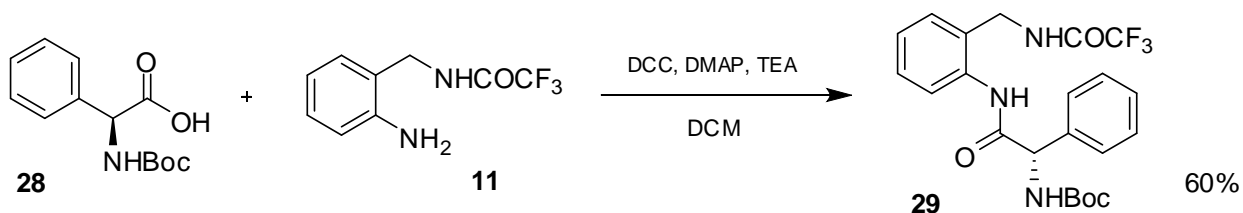


Výchozí látka **25** (1,0 g; 6,6 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel dioxan/H<sub>2</sub>O (2:1; 30 ml) a zchlazena ledovou lázní na 0°C. K ní byl přidán 1M roztok NaOH (30 ml), dále NaHCO<sub>3</sub> (556 mg; 6,6 mmol) a (Boc)<sub>2</sub>O (2,167 g; 9,9 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Následně byla reakční směs znovu zchlazena ledovou lázní na 0°C a pomalu přidávána KHSO<sub>4</sub> (20 ml) za uvolňování plynu. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi KHSO<sub>4</sub> a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována, rozpouštědla odpařena a dosušena na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Vznikl nažloutlý olej (**28**) s předpokládaným kvantitativním výtěžkem 1,663 g (6,6 mmol). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny 2-fenyl-2-*terc*-butylkarbamát-octové

Sumární vzorec: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 451,44 g.mol<sup>-1</sup>



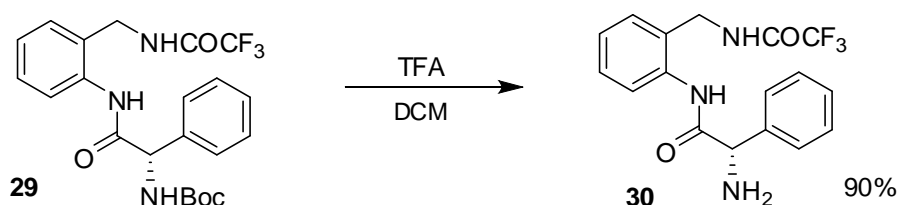
Suchý produkt **28** (1,663 g; 6,6 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v suchém DCM a zchlazen ledovou lázní na 0°C. K němu byla přidána postupně výchozí látka **11** (1,444 mg; 6,6 mmol), TEA (0,923 ml; 6,6 mmol), dimethylaminopyridin (DMAP) (80,6 mg; 0,66 mmol) a dicyklohexylkarbodimid (DCC) (2,049 g; 9,9 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Vzniklá nerozpustná sraženina byla odfiltrována na vodní vývěvě přes fritu a zeleno-žlutý čirý roztok byl 3x vytřepán mezi NaHCO<sub>3</sub> a DCM, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (8:2 a 7:3). Byla izolována bílá pevná látka (**29**) s výtěžkem 1,8 g (60 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.57 – 6.99 (m, 9H), 5.73 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.32 – 4.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.35, 155.42, 134.92, 131.07, 129.30, 129.13, 128.72, 127.24, 126.93, 125.56, 116.98, 114.66, 80.56, 59.58, 40.20, 28.22, 25.49, 24.85;

(S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny 2-fenyl-2-amino-octové

Sumární vzorec:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$

Molekulová hmotnost:  $351,12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



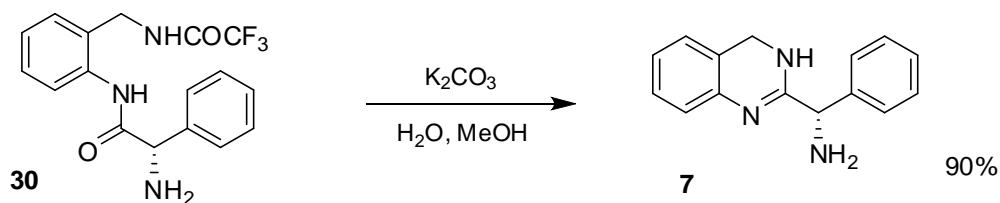
Ve vyžíhané baňce byla v bezvodém DCM pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **29** (645 mg; 1,43 mmol) a zchlazena na ledové lázni na  $0^\circ\text{C}$ . K ní byla přidána kyselina trifluoroctová (TFA) (5 ml). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Následně byla reakční směs znovu zchlazena ledovou lázní na  $0^\circ\text{C}$  a pomalu přidáván  $\text{NaHCO}_3$  za uvolňování plynu. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi  $\text{NaHCO}_3$  a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{NaSO}_4$ , zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (2:8 a 1:9). Byla izolována nažloutlá pevná látka **30** s výtěžkem 450 mg (90 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.56 – 7.13 (m, 9H), 4.65 (s, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175.00, 142.24, 136.41, 132.71, 130.41, 129.86, 129.63, 129.11, 128.06, 127.73, 126.91, 60.88, 40.63;

(S)-(3,4-dihydrochinazolin-2-yl)(phenyl)methylamin

Sumární vzorec:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3$

Molekulová hmotnost: 237,30 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **30** (415 mg; 1,18 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1). K ní byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (816 mg; 5,9 mmol). Reakce byla míchána přes noc. Z reakční směsi byl pevný podíl odfiltrován na vodní vývěvě a rozpouštědla bez zpracování odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze chloroform/MeOH (99:1 – 1:1). Byla izolována oranžová olejovitá látka **7** s výtěžkem 252 mg (90 %).

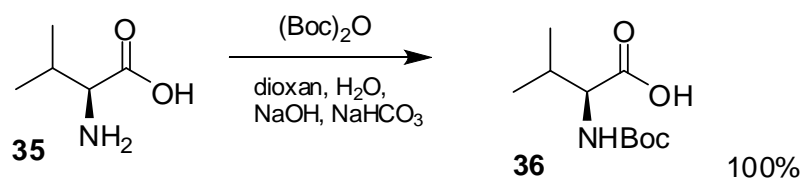
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.76 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.78, 140.61, 135.60, 130.17, 129.80, 129.75, 128.22, 127.49, 127.25, 119.55, 118.70, 58.16, 44.13; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3274, 1675, 1578, 1492, 1338, 1297, 1266, 1202, 1180, 1130, 1075, 1029, 941, 833, 800, 758, 720, 700; [α] = 0;

## 5.5.2 Příprava aminoderivátu odvozeného od aminokyseliny *L*-valin

(*S*)-2-isopropyl-2-*tert*-butylkarbamát-octová kyselina

Sumární vzorec: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 217,27 g.mol<sup>-1</sup>



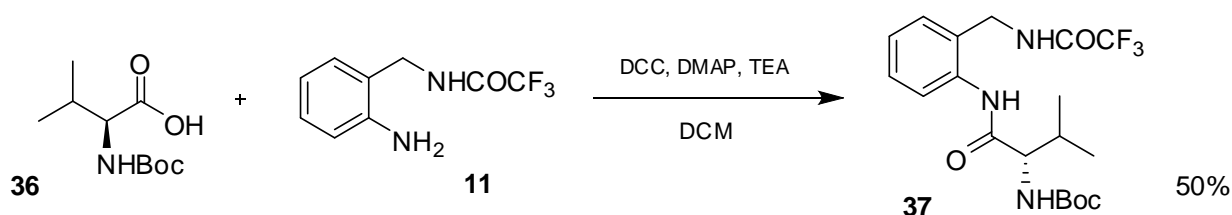
Výchozí látka **35** (1,0 g; 8,54 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel dioxan/H<sub>2</sub>O (2:1; 30 ml) a zchlazena ledovou lázní na 0°C. K ní byl přidán 1M roztok NaOH

(30 ml), dále NaHCO<sub>3</sub> (717,4 mg; 8,54 mmol) a (Boc)<sub>2</sub>O (2,79 g; 12,8 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Následně byla reakční směs znovu zchlazena ledovou lázní na 0°C a pomalu přidávána KHSO<sub>4</sub> (20 ml) za uvolňování plynu. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi KHSO<sub>4</sub> a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována, rozpouštědla odpařena a dosušena na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Vznikl bílý olej (**36**) s předpokládaným kvantitativním výtěžkem 1,855g (8,54 mmol). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny 2-isopropyl-2-terc-butylkarbamát-octové

Sumární vzorec: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 417,42 g.mol<sup>-1</sup>



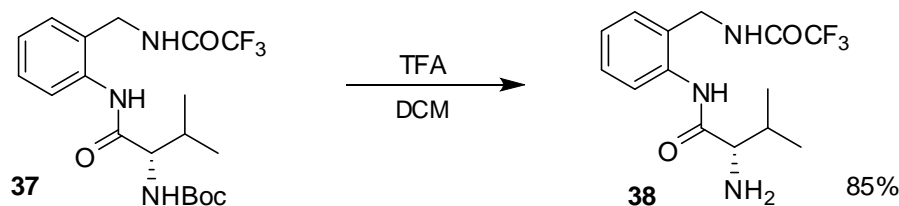
Suchý produkt **36** (1,855 g; 8,54 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v suchém DCM a zchlazen ledovou lázní na 0°C. K němu byla přidána postupně výchozí látka **11** (1,863 mg; 8,54 mmol), TEA (1,191 ml; 8,54 mmol), DMAP (104,3 mg; 0,854 mmol) a DCC (2,643 g; 12,81 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Vzniklá nerozpustná sraženina byla odfiltrována na vodní vývěvě přes fritu a zeleno-žlutý čirý roztok byl 3x vytřepán mezi NaHCO<sub>3</sub> a DCM, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (8:2 - 6:4). Byla izolována bílá pevná látka (**37**) s výtěžkem 1,78 g (50 %). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny 2-isopropyl-2-amino-octové

Sumární vzorec: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>



Molekulová hmotnost: 317,31 g.mol<sup>-1</sup>



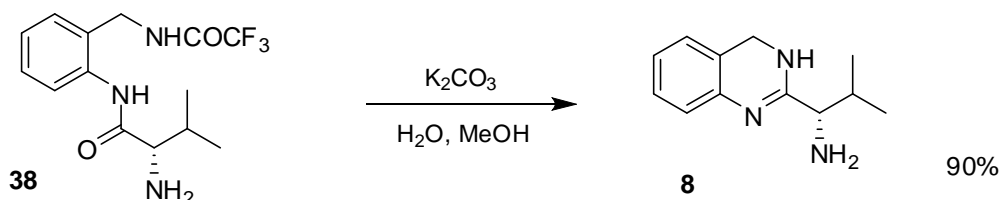
Ve vyžíhané baňce byla v bezvodém DCM pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **37** (666,6 mg; 1,60 mmol) a zchlazena na ledové lázni na 0°C. K ní byla přidána kyselina trifluoroctová (TFA) (5 ml). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Následně byla reakční směs znovu zchlazena ledovou lázní na 0°C a pomalu přidáván NaHCO<sub>3</sub> za uvolňování plynu. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaHCO<sub>3</sub> a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (2:8 a 1:9). Byla izolována nažloutlá pevná látka **38** s výtěžkem 434 mg (85 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65 – 6.97 (m, 4H), 4.54 – 4.39 (m, 2H), 3.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 176.38, 159.12 (q, *J* = 36.8 Hz), 136.55, 132.43, 130.61, 129.65, 127.58, 126.80, 117.55 (q, *J* = 286.5 Hz), 62.16, 40.91, 33.54, 19.87, 17.80;

#### (S)-(3,4-dihydrochinazolin-2-yl)(isopropyl)methylamin

Sumární vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>

Molekulová hmotnost: 203,28 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **38** (350 mg; 1,10 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1). K ní byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (760 mg; 5,5 mmol). Reakce byla míchána přes noc.

Z reakční směsi byl pevný podíl odfiltrován na vodní vývěvě a rozpouštědla bez zpracování odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze chloroform/MeOH (99:1 – 1:1). Byla izolována nažloutlá olejovitá látka **8** s výtěžkem 200 mg (90 %).

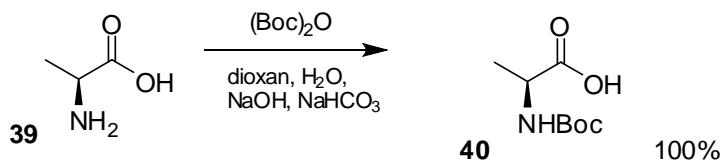
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39 – 6.96 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 3.61 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.21 – 2.02 (m, 1H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  165.25, 131.88, 128.72, 126.64, 126.40, 117.56, 116.69, 57.68, 41.91, 32.42, 18.35, 15.80; **IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] 2974, 1673, 1578, 1496, 1467, 1451, 1353, 1303, 1204, 1187, 1134, 836, 800, 758, 722, 673;  $[\alpha] = -4,00$ ;

### 5.5.3 Příprava aminoderivátu odvozeného od aminokyseliny *L*-alanin

#### (*S*)-2-*terc*-butylkarbamát-propionová kyselina

Sumární vzorec:  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$

Molekulová hmotnost:  $189,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

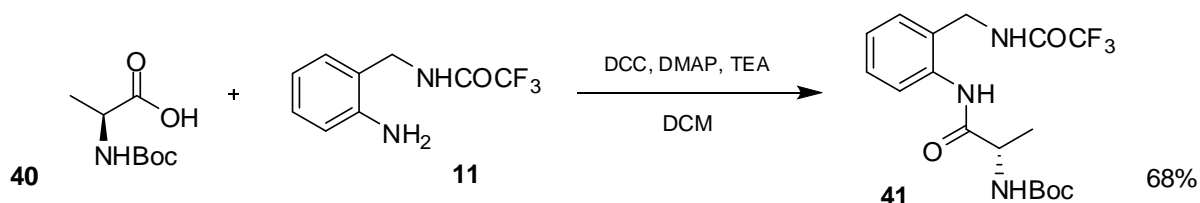


Výchozí látka **39** (1,0 g; 11,22 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1; 30 ml) a zchlazena ledovou lázní na  $0^\circ\text{C}$ . K ní byl přidán 1M roztok NaOH (30 ml), dále  $\text{NaHCO}_3$  (942,5 mg; 11,22 mmol) a  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (3,673 g; 16,83 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Následně byla reakční směs znovu zchlazena ledovou lázní na  $0^\circ\text{C}$  a pomalu přidávána  $\text{KHSO}_4$  (20 ml) za uvolňování plynu. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi  $\text{KHSO}_4$  a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{NaSO}_4$ , zfiltrována, rozpouštědla odpařena a dosušena na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Vznikl bílý olej **40** s předpokládaným kvantitativním výtěžkem 2,123g (11,22 mmol). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny 2-*tert*-butylkarbamát-propionové

Sumární vzorec: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 389,37 g.mol<sup>-1</sup>

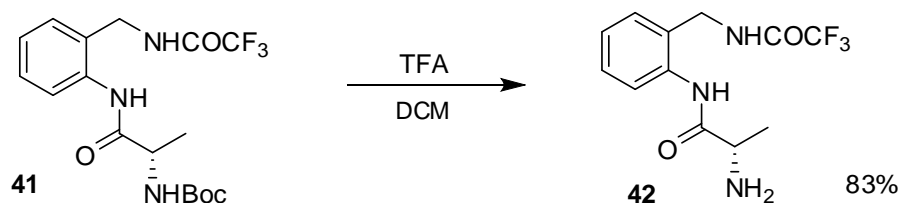


Suchý produkt **40** (2,123 g; 11,22 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v suchém DCM a zchlazen ledovou lázní na 0°C. K němu byla přidána postupně výchozí látka **11** (2,448 mg; 11,22 mmol), TEA (1,56 ml; 11,22 mmol), DMAP (137 mg; 1,122 mmol) a DCC (3,473 g; 16,83 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Vzniklá nerozpustná sraženina byla odfiltrována na vodní vývěvě přes fritu a zeleno-žlutý čirý roztok byl 3x vytrěpán mezi NaHCO<sub>3</sub> a DCM, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (8:2 - 1:1). Byla izolována bílá pevná látka **41** s výtěžkem 3,0 g (68 %). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-2-(trifluoracetamidomethyl)anilid kyseliny 2-aminopropionové

Sumární vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 289,25 g.mol<sup>-1</sup>



Ve vyžíhané baňce byla v bezvodém DCM pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **41** (2,977 g; 7,65 mmol) a zchlazena na ledové lázni na 0°C. K ní byla přidána kyselina trifluoroctová (TFA) (5 ml). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Následně byla reakční směs znovu zchlazena ledovou lázní na 0°C a pomalu přidáván

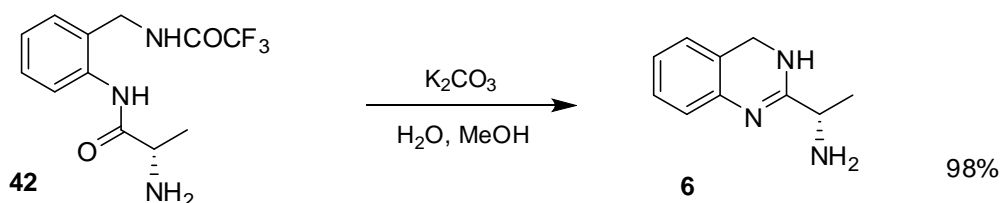
NaHCO<sub>3</sub> za uvolňování plynu. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaHCO<sub>3</sub> a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (2:8 a 1:9). Byla izolována bílá pevná látka **42** s výtěžkem 1,85 g (83 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 – 7.19 (m, 4H), 4.57 – 4.37 (m, 2H), 3.77 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 176.81, 159.15 (q, *J* = 37.2 Hz), 136.28, 132.74, 130.53, 129.62, 127.78, 127.01, 118.07 (q, *J* = 292.3 Hz), 51.79, 40.79, 20.78;

(S)-1-(3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-ethylamin

Sumární vzorec: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>

Molekulová hmotnost: 175,23 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **42** (1,85 g; 6,4 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1). K ní byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,4 g; 32 mmol). Reakce byla míchána přes noc. Z reakční směsi byl pevný podíl odfiltrován na vodní vývěvě a rozpouštědla bez zpracování odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze chloroform/MeOH (99:1 – 1:1). Byla izolována bílá olejovitá látka **6** s výtěžkem 1,1 g (98 %).

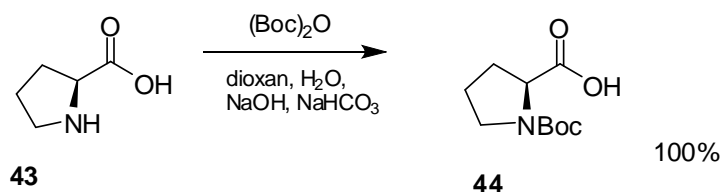
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56 – 6.80 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 167.32, 133.87, 130.00, 127.77, 127.72, 119.09, 118.22, 49.84, 43.60, 21.24; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 2977, 2360, 2342, 1673, 1586, 1500, 1431, 1382, 1355, 1299, 1201, 1181, 1130, 1035, 943, 834, 800, 758, 720, 669; [α] = 1,91;

### 5.5.4 Příprava aminoderivátu odvozeného od aminokyseliny *L*-prolin

#### (S)-1-(terc-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-karboxylová kyselina

Sumární vzorec: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 215,25 g.mol<sup>-1</sup>

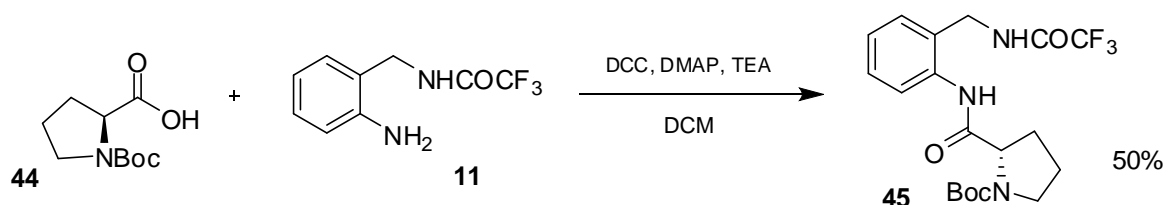


Výchozí látka **43** (1,0 g; 8,69 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel dioxan/H<sub>2</sub>O (2:1; 30 ml) a zchlazena ledovou lázní na 0°C. K ní byl přidán 1M roztok NaOH (30 ml), dále NaHCO<sub>3</sub> (729,6 mg; 8,69 mmol) a (Boc)<sub>2</sub>O (2,845 g; 13,04 mmol). Reakce byla ohřívána na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Následně byla reakční směs znovu zchlazena ledovou lázní na 0°C a pomalu přidávána KHSO<sub>4</sub> (20 ml) za uvolňování plynu. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi KHSO<sub>4</sub> a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována, rozpouštědla odpařena a dosušena na vakuové pumpě (10 mbar; 1 hod). Vznikl bílý olej **44** s předpokládaným kvantitativním výtěžkem 1,8705g (8,69 mmol). Bez charakterizace použito do další reakce.

#### (S)-terc-butyl-2-(2-((2,2,2-trifluoroacetamido)methyl)fenylcarbamoyl)pyrrolidin-1-karboxylát

Sumární vzorec: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 415,41 g.mol<sup>-1</sup>



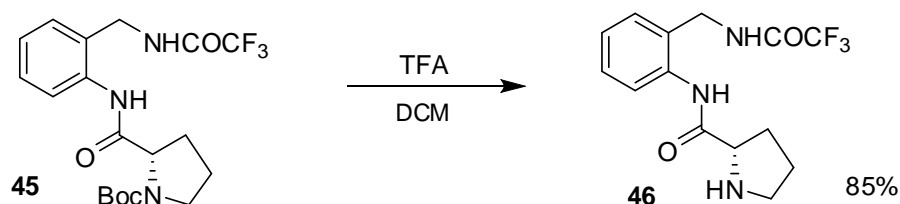
Suchý produkt **44** (1,8705 g; 8,69 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v suchém DCM a zchlazen ledovou lázní na 0°C. K němu byla přidána postupně výchozí látka **11**

(1,896 mg; 8,69 mmol), TEA (1,212 ml; 8,69 mmol), DMAP (106,2 mg; 0,869 mmol) a DCC (2,69 g; 13,035 mmol). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Vzniklá nerozpustná sraženina byla odfiltrována na vodní vývěvě přes fritu a zeleno-žlutý čirý roztok byl 3x vytřepán mezi NaHCO<sub>3</sub> a DCM, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (8:2 - 1:1). Byla izolována nažloutlá pevná látka **45** s výtěžkem 1,83 g (68 %). Bez charakterizace použito do další reakce.

(S)-N-(2-((2,2,2-trifluoroacetamido)methyl)fenyl)pyrrolidin-2-karboxamid

Sumární vzorec: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Molekulová hmotnost: 315,30 g.mol<sup>-1</sup>



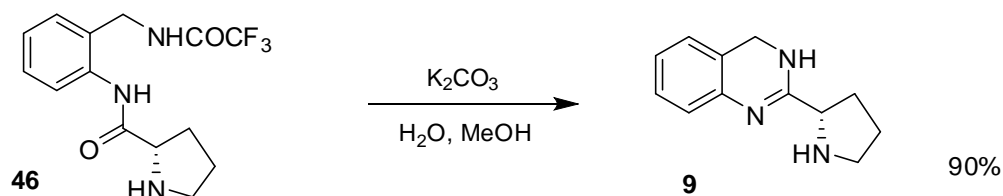
Ve vyžíhané baňce byla v bezvodém DCM pod atmosférou Ar rozpuštěna výchozí látka **45** (1,54 g; 3,71 mmol) a zchlazena na ledové lázni na 0°C. K ní byla přidána kyselina trifluoroctová (TFA) (5 ml). Reakce byla ohřátá na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Následně byla reakční směs znovu zchlazena ledovou lázní na 0°C a pomalu přidáván NaHCO<sub>3</sub> za uvolňování plynu. Reakční směs byla 3x vytřepána mezi NaHCO<sub>3</sub> a EA, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (2:8 a 1:9). Byla izolována nažloutlá pevná látka **46** s výtěžkem 1,0 g (85 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 3.85 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 2H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 176.63, 159.00 (q, *J* = 37.1 Hz), 136.63, 131.49, 130.53, 129.64, 127.26, 126.13, 117.50 (q, *J* = 286.6 Hz), 62.09, 48.04, 40.95, 32.03, 27.15;

### (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)-3,4-dihydrochinazolin

Sumární vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>

Molekulová hmotnost: 201,27 g.mol<sup>-1</sup>



Výchozí látka **46** (629 mg; 1,99 mmol) byla rozpuštěna ve směsi rozpouštědel MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1). K ní byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,37 g; 10 mmol). Reakce byla míchána přes noc. Z reakční směsi byl pevný podíl odfiltrován na vodní vývěvě a rozpouštědla bez zpracování odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze chloroform/MeOH (99:1 – 1:1). Byla izolována žlutá olejovitá látka **9** s výtěžkem 361 mg (90 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 7.09 – 7.07 (m, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 3.10 (dt, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.03 (dt, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 166.70, 133.12, 130.06, 127.90, 127.84, 118.94, 117.99, 57.84, 47.81, 43.41, 32.95, 26.98; IR (ATR) ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] 3327, 3195, 2879, 2360, 2342, 1680, 1581, 1501, 1448, 1419, 1379, 1355, 1297, 1263, 1201, 1138, 1037, 831, 799, 761, 719, 678, 669; [α] = 14,13;

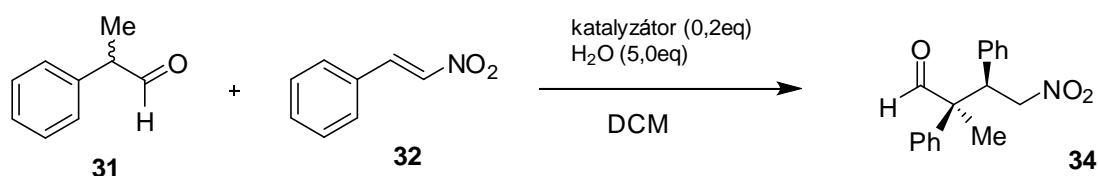
## 5.6 Přímá konjugovaná adice 2-fenylpropionaldehydu a

### *B-trans*-nitrostyrenu

#### (2*S*,3*R*)-2-methyl-4-nitro-2,3-difenylbutanal

Sumární vzorec: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

Molekulová hmotnost: 283,32 g.mol<sup>-1</sup>



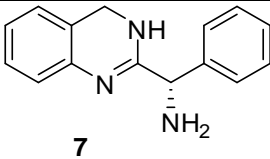
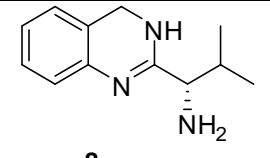
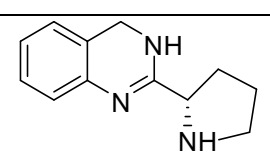
Ve vyžíhané baňce byl v bezvodém DCM pod atmosférou Ar rozpuštěn katalyzátor (0,2 mmol). K němu byla přidána H<sub>2</sub>O (90  $\mu$ l; 5 mmol), 2-fenylpropionaldehyd (**31**) (268,36 mg; 2 mmol) a  $\beta$ -*trans*-nitrostyren (**32**) (149,15 mg; 1 mmol). Reakce byla míchána po dobu 7 dní. K reakční směsi byl přidán 5% roztok HCl a nechala se míchat dalších 10 minut. Následně reakční směs byla 3x vytřepána mezi 5% roztok HCl a DCM, organická fáze byla vysušena bezvodým NaSO<sub>4</sub>, zfiltrována a rozpouštědla odpařena. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (9:1 a 8:2). Byla izolována bílá pevná látka s jednotlivými výtěžky, viz tabulka 4.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 5.04 (dd,  $J = 13.1, 11.5$  Hz, 1H), 4.87 (dd,  $J = 13.1, 3.8$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 11.5, 3.8$  Hz, 1H), 1.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.99, 137.26, 135.35, 129.25, 129.00, 128.16, 128.06, 127.65, 127.26, 76.18, 56.63, 49.65, 16.82.

**Tabulka 4:** Tabulka výtěžků katalyzované reakce

Katalyzátor	Množství katalyzátoru	Hmotnostní výtěžek	Procentuální výtěžek
 <b>33</b>	42,7	279 mg	97%
 <b>6</b>	35,0 mg	240 mg	85%



 <p><b>7</b></p>	47,5 mg	50%	50%
 <p><b>8</b></p>	40,7 mg	280 mg	98%
 <p><b>8</b></p>	40,3 mg	100 mg	35%

## 6. ZKRATKY

DCC – dicyklohexylkarbodimid

DCM – dichlormethan

DEAD – diethyl azodikarboxylát

DMAP – dimethylaminopyridin

DMF – dimethylformamid

DMSO - dimethylsulfoxid

EA – ethylacetát

MeOH – metanol

PPh<sub>3</sub> – trifenyfosfin

TBSOTf – *terc*-butyldimethylsilyltriflát

TEA – triethylamin

TFA – kyselina trifluorooctová

THF – tetrahydrofuran

## 7. ZDROJE

1. Soni, S.; Anandjiwala, S.; Patel, G.; Rajani, M.; Validation of Different Methods of Preparation of Adhatoda vasica Leaf Juice by Quantification of Total Alkaloids and Vasicine; *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2008**; 70; 36-42; ISSN: 1998-3743
2. Šašková, J.; Deriváty benzodiazinů jako látky s potenciální bronchodilatační aktivitou; Diplomová práce; Univerzita Karlova v Praze Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; **2010**
3. Sochová, P.; Deriváty chinazolinu jako látky s potenciální bronchodilatační aktivitou II; Diplomová práce; Univerzita Karlova v Praze Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; **2013**
4. Southwick, P. L.; Casanova, J., Jr.; A New Synthesis of DL-Vasicine and a Methoxy Analog; *Journal of American Chemical Society*, **1958**; 80; 1168-1173; ISSN: 0002-7863
5. Southwick, P. L.; Cremer, S. E.; Synthesis of a Chloro Derivative of DL-Vasicine; *Journal. of Organic Chemistry*; **1959**; 24; 753-755; ISSN: 0022-3263
6. List, B.; *Asymmetric Organocatalysis*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; **2010**; ISBN: 978-3-642-02814-4
7. Dalko, P. I.; *Asymmetric Organocatalysis: A New Stream in Organic Synthesis*; In *Enantioselective Organocatalysis*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGAA; Weinheim; **2007**. s. 1-13. ISBN: 978-3-527-31522-2
8. Pihko, P. M.; Majander M.; Erkkilä, A.; *Enamine Catalysis*; In *Asymmetric Organocatalysis*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; **2009**. s. 30-41. ISBN: 978-3-642-02814-4
9. Kempf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H.; Structure – Nucleophilicity Relationships for Enamines; *Chemistry - A European Journal*; **2003**; 9; 2209 ISSN: 1521-3765
10. Brown, H. C.; Brewster, J. H.; Shechter, H.; An Interpretation of the Chemical Behavior of Five- and Six-membered Ring Compounds; *Journal of American Chemical Society*; **1954**; 76; 467-474; ISSN: 0002-7863
11. Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.; Small-molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis; *Chemical Reviews*; **2007**; 107; 5713-5743; ISSN: 0009-2665

12. Tanaka, F.; Barbas, F. C.; Aldol and Mannich-Type Reactions; In *Enantioselective Organocatalysis*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGAA; Weinheim; **2007**; s. 19-21; ISBN: 978-3-527-31522-2
13. Mukherje, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B.; Asymmetric Enamine Catalysis; *Chemical Reviews*; **2007**; 107; 5471-5569; ISSN: 0009-2665
14. Bressy, C.; Dalko, P. I.; Direct Conjugate Additions via Enamine Activation; In *Enantioselective Organocatalysis*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGAA; Weinheim; **2007**; s. 77-79; ISBN: 978-3-527-31522-2
15. a) Tsogoeva, S. B.; Wei, S.; Highly Enantioselective Addition of Ketones to Nitroolefins Catalyzed by New Thiourea-amine Bifunctional organocatalysts; *Royal Society of Chemistry*; **2006**; 3; 1451 –1453; ISSN: 1473-7604  
b) Huang, H.; Jacobsen, E. N.; Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of Ketones to Nitroolefins Promoted by Chiral Primary Amine-thiourea Catalyst; *Journal of American Chemical Society*; **2006**; 128; 7170 –7171; ISSN: 0002-7863
16. Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N.; A Chiral Primary Amine Thiourea Catalyst for the Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Aldehydes to Nitroalkenes; *Angewandte Chemie International Edition*; **2006**; 45; 6366-6370; ISSN: 1521-3773
17. Čaplar, V.; Žinić, M.; Pozzo, J. L.; Fages, F.; Mieden-Gundert, G.; Vögtle, F.; Chiral Gelators Constructed from 11-Aminoundecanoic (AUDA), Lauric and Amino Acid Units. Synthesis, Gelling Properties and Preferred Gelation of Racemates vs. the Pure Enantiomers; *European Journal of Organic Chemistry*; **2004**; 19; 4048–4059; ISSN: 1099-0690