

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie



Róbert Reiberger

**Organokatalytické reakcie vedúce
k stereoselektívnej tvorbe piperidínových
derivátov**

Organocatalytic reactions leading to a stereoselective
formation of piperidine derivatives

Bakalárská práca

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

Praha, 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracoval samostatně, pod vedením školitele doc. RNDr. Jana Veselého, Ph.D., 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 dne 25.5.2017

Róbert Reiberger

Podakovanie

„Budme vďační ľuďom, čo nás robia šťastnými; sú to čarovní záhradníci, vďaka ktorým kvitneme.“ (Marcel Proust)

V prvom rade by som rád poďakoval môjmu školiteľovi doc. RNDr. Janovi Veselému, Ph. D. za to, že ma viedol v posledných rokoch v oblasti asymetrickej syntézy. Po každom neúspechu ma vedel motivovať a naučil ma nelámať si hlavu nad vecami, ktoré človek žiadnym spôsobom neovplyvní. Mgr. Bedřichovi Formánkovi patrí veľké „ďakujem“, za asistenciu pri mojej prvej stĺpcovej chromatografii a za zodpovedanie opakovaných, ba až otravných otázok ohľadom syntéznych techník v priebehu prípravy látok. Mgr. Michalovi Urbanovi ďakujem za každé vyhodnotenie mojich prvých spektier a chromatogramov, ktoré boli skôr pralesom peakov, avšak ani to ho nikdy neodradilo. Mgr. *et.* Mgr. Martinovi Kamlarovi, Ph. D. by som rád poďakoval za trpezlivosť pri oprave mojej bakalárskej práce a za všetky jeho pripomienky a vychytávky. Nemohol by som zabudnúť ani na Bc. Vojtěcha Dočekala, ktorý bol tým najlepším „partákom“ v lab. 143, s ktorým som zažil mnoho zážitkov, na ktoré nikdy nezabudnem. RNDr. Simone Hybelbaurovej, Ph. D. by som rád poďakoval za zaučenie na NMR spektrometroch a za zmeranie niektorých vzoriek a RNDr. Martinovi Štíchovi, Ph. D. za zmeranie MS spektier a hlavne za to, že vždy v nich našiel tú moju látku. Mgr. Bohunke Šperlichovej ďakujem za zmeranie optickej otáčavosti a Adamovi Málkovi za meranie IČ spektier. Taktiež ďakujem kolektívu lab. 141 za vytváranie priateľskej atmosféry a za zážitky, ktoré sme mohli spolu prežiť.

Mojim spolubývajúcim Mgr. Robertovi Rädishovi, Mgr. Martinovi Štachovi a Martine Píchovej ďakujem za večnú podporu počas štúdia a za ich trpezlivosť pri mojom entropistickom ponímaní poriadku na izbe.

Mojej spriaznenej duši a najlepšej kamarátke Michaele Buzikovej ďakujem za to, že bola mojím spoločníkom na ceste za poznaním. Celej FKREW 3678 O, predovšetkým Jakobovi Panulinovi, ďakujem za skvelé zážitky a permanentné udržiavanie dobrej nálady v časoch, keď o ňu bola núdza. Jakobovi Vilchovi, Aničke Dušenkovej a Ivane Jendrálovej ďakujem za to, že ma naučili, že s priateľmi je možné všetko.

To najlepšie na záver. Zo srdca by som rád poďakoval mojej rodine, ktorá pri mne stála v dobrom aj v zlom a dovolila mi stať sa tým, čím som.

Abstrakt

Táto bakalárska práca sa zaoberá stereoselektívnou prípravou chirálnych derivátov piperidínu využívajúc organokatalytický prístup.

Je zameraná na optimalizáciu reakčných podmienok a rozsahu organokatalytickej tandemovej Michaelovej/cyklizačnej reakcie 2-nitrokarboxamidov s α,β -nenасыtеныmi aldehydmi.

Kľúčové slová

organokatalýza, imíniová aktivácia, enantiomér, diastereoizomér, piperidín, Michaelova adícia, stereoselektívna syntéza, DPP-4

Abstract

This bachelor thesis deals with the stereoselective preparation of chiral piperidine derivatives by using an organocatalytic approach.

It is aimed at optimizing the reaction conditions and extent of the organocatalytic tandem Michael/cyclization reaction of 2-nitrocarboxamides with α,β -unsaturated aldehydes.

Key words

organocatalysis, iminium activation, enantiomer, diastereoisomer, piperidine, Michael addition, stereoselective synthesis, DPP-4

Obsah

Podakovanie	3
Abstrakt.....	4
Klíčové slová.....	4
Abstract	5
Key words	5
Obsah	6
Zoznam skratiek.....	8
1. Úvod	9
1.1. Chirálné organické zlúčeniny	9
1.1.1. Homochiralita	10
1.2. Chiralita organických zlúčenín.....	11
1.3. Piperidín	13
1.4. Chirálné deriváty piperidínu a ich syntéza	14
1.4.1. Syntéza dihydropyridínov	14
1.4.2. Syntéza tetrahydropyridínov	17
1.4.3. Syntéza monocyklických piperidínov	21
1.4.4. Syntéza polycyklických piperidínov	24
1.4.5. 3-Aminopiperidín ako biologicky aktívna látka	28
2. Ciele práce.....	31
3. Výsledky a diskusia	32
3.1. Príprava východiskových látok.....	33
3.1.1. Syntéza etyl-2-nitrokarboxylátov.....	33
3.1.2. Syntéza <i>N</i> -benzyl-nitrokarboxamidov	34
3.2. Príprava katalyzátorov	35
3.3. Organokatalytické cyklizačné reakcie.....	37
3.3.1. Optimalizácia rozpúšťadiel a prídavkov.....	38
3.3.2. Optimalizácia katalyzátorov	40
3.3.3. Optimalizácia pomerov a koncentrácií reaktantov	42
3.3.4. Optimalizácia reakčnej teploty	43
3.3.5. Rozsah reakcie	44

4. Experimentálna časť.....	47
4.1. Všeobecné poznámky k experimentálnej časti.....	47
4.1.1. Použité chemikálie a rozpúšťadlá	48
4.2. Príprava východiskových látok.....	49
4.2.1. Príprava α -substituovaných etyl-2-nitroacetátov.....	49
4.2.2. Príprava α -substituovaných <i>N</i> -benzyl-2-nitroacetamidov ...	51
4.2.3. Príprava katalyzátorov.....	52
4.2.4. Príprava enalu	54
4.2.5. Príprava triazol-pyridazínu.....	54
4.3. Príprava chirálnych derivátov 3-nitropiperidínu	55
5. Záver.....	60
Použitá literatúra	61

Zoznam skratiek

2,4-DNBA	kyselina 2,4-dinitrobenzoová	MS	hmotnostná spektroskopia
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl	NMR	nukleárna magnetická rezonancia
Bn	benzyl	NOE	nukleárny Overhauserov efekt
BNHP	(<i>R</i>)-(-)-1,1'-binaftyl-2,2'-diyl hydrogenfosfát	<i>p.a.</i>	pre analýzu
Boc	<i>t</i> -butoxykarbonyl	PET	fotoindukovaný prenos elektrónu
<i>d.r.</i>	diastereométny pomer	Ph	fenyl
dba	dibenzylidénacetón	RCM	kruh-zatvárajúce metatézy
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid	<i>r</i> -CPSR	pravotočivo polarizované žiarenie
DMSO	dimetylsulfoxid	<i>R_t</i>	retardačný faktor
DPP-4	dipeptidyl peptidáza IV	TBDMS	<i>t</i> -butyldimetylsilyl
<i>e.e.</i>	enantiométny prebytok	TBDP	<i>t</i> -butyldifenylsilyl
ESI	elektrón-sprejová ionizácia	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl
Et	etyl	TES	trietylsilyl
eV	elektrónvolt	TFA	kyselina trifluóroctová
GC/MS	plynová chromatografia s hmotnostnou detekciou	TfO	triflát oxid
HIV	vírus ľudskej imunodeficiencie	THF	tetrahydrofurán
HOMO	najvyšší obsadený molekulový orbitál	TLC	tenkovrstvová chromatografia
HPLC	vysokoúčinná kvapalinová chromatografia	TMS	trimetylsilyl
HRMS	MS s vysokým rozlíšením	<i>t_R</i>	retenčný čas
IČ	infračervená spektroskopia	Ts	<i>p</i> -toluénsulfonyl
<i>l</i> -CPSR	lavotočivo polarizované žiarenie	TLC	tenkovrstvová chromatografia
LUMO	najnižší obsadený molekulový orbitál	UV	ultrafialové žiarenie

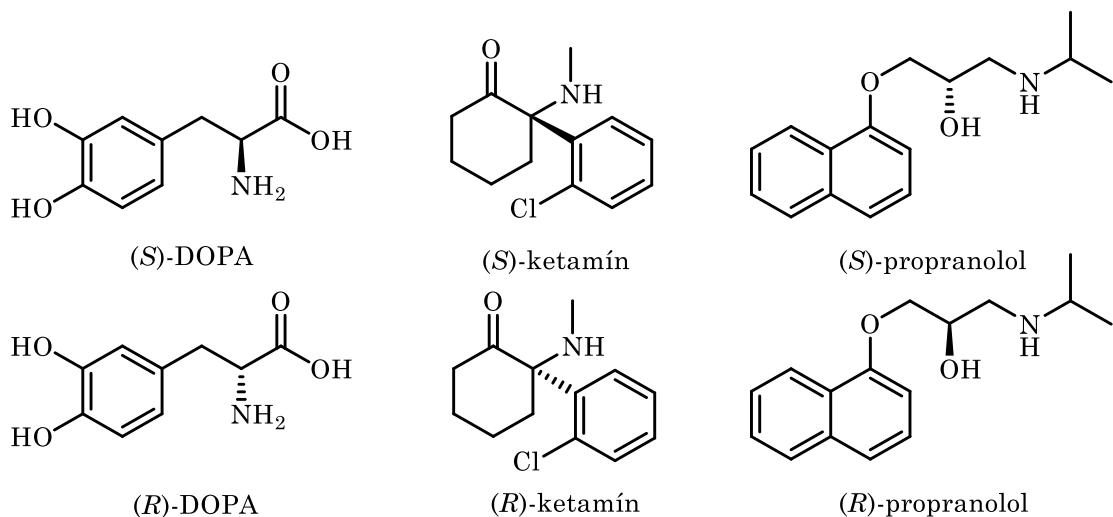
1. Úvod

1.1. Chirálné organické zlúčeniny

Chirálnou molekulou rozumieme takú molekulu, ktorej zodpovedá bodová grupa C_1 . Jeden z jej prvkov symetrie je jednoduchá rotačná os (C_1), ktorá prevedie molekulu otočením o 360° do stavu, ktorého zrkadlový obraz podľa roviny na túto os nie je identický s pôvodným stavom molekuly.^[1]

Priestorové usporiadanie atómov (resp. skupín) v molekule je mimoriadne dôležité pre interakciu s receptormi alebo enzýmami, ktoré sú príznačné svojou vysokou substrátovou špecificitou. Interakcia receptorov resp. enzýmov s jedným enantiomérom môže vyvolať žiadnu alebo úplne odlišnú odozvu ako je tomu pri druhom enantioméri. Pri príprave biologicky aktívnych chirálnych látok je preto potrebné klásť dôraz na syntézu enantiomérne čistých látok.^[2]

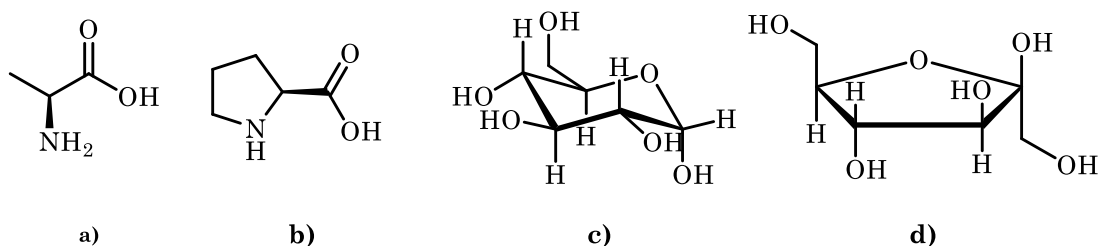
Príkladom chirálnych zlúčenín s opačnou konfiguráciou na stereogénnych centrách (enantioméry) s rozdielnymi biologickými vlastnosťami môže byť DOPA (3,4-dihydroxyfenylalanín) (Obr. 1). Kým (*R*)-DOPA je prekursorom dopamínu a je používaný v medicíne na liečbu Parkinsonovej choroby, (*S*)-DOPA je toxická zlúčenina spôsobujúca agranulocytózu, teda pokles koncentrácie bielych krviniek. Podobne je na tom aj ketamín alebo propranolol. Ketamín (2-(2-chlorfenyl)-2-(metylamino)cyclohexanón) je využívaný ako intravenózne anestetikum. Na rozdiel od DOPA sa jeho enantioméry líšia len v efektívite účinku. (*R*)-Ketamín je viac účinný a menej toxický ako (*S*)-ketamín (Obr. 1). V prípade propranololu, (1-(izopropylamino)-3-(naftalén-1-yloxy)propán-2-ol), ktorý sa využíva ako β -blokátor pri liečbe kardiovaskulárnych chorôb, je jeho ľavotočivý izomér (*R*)-propranolol stokrát účinnejší ako pravotočivý (*S*)-propranolol (Obr.1). V medicínskej praxi sa často používajú racemické zmesi či už ketamínu, propranololu alebo ďalších látok.^[3]



Obrázok 1 – Štruktúry biologicky aktívnych chirálnych látok.

1.1.1. Homochiralita

V biologických systémoch sa štruktúrne podobné látky vyskytujú prevažne v rovnakom priestorovom usporiadaní na chirálnych centrách (napr. sacharidy a aminokyseliny). Tento jav sa nazýva *homochiralita*.



Obrázok 2 – **a)** (S)-alanín, **b)** (S)-prolín **c)** D-α-glukopyranóza, **d)** D-β-fruktofuranóza.

Pôvod tohto javu v biológii je predmetom mnohých diskusií. Jednou z teórií je, že ide o náhodný výber a kdekoľvek vo vesmíre by sa mohol zrodíť život s opačnou homochiralitou.^[4]

Zaujímavou teóriou je, že pravdepodobne niektoré z prvých ľavotočivých L-aminokyselín, ktoré hrali významnú rolu pri vzniku života, vznikli v medzihviezdnych nízkoteplotných procesoch za prítomnosti kruhovo polarizovaného UV žiarenia pred prenosom na Zem. V roku 1997 Engel a Macko pomocou GC/MS analyzovali vzorky z asteroidu, ktorý obsahoval stopy aminokyselín. Ich výsledky potvrdili enantiomérený prebytok L-alanínu a kyseliny L-glutámovej.^[5] Meierhenrich, Nahon a kol. v roku 2005 v laboratórnych podmienkach pomocou ľavo- a pravotočivého kruhovo polarizovaného UV žiarenia čiastočne transformovali racemát D,L-leucínu na enantiomérenne obohatenú zmes práve jedného enantioméru v závislosti od smeru kruhovej polarizácie.^[6]

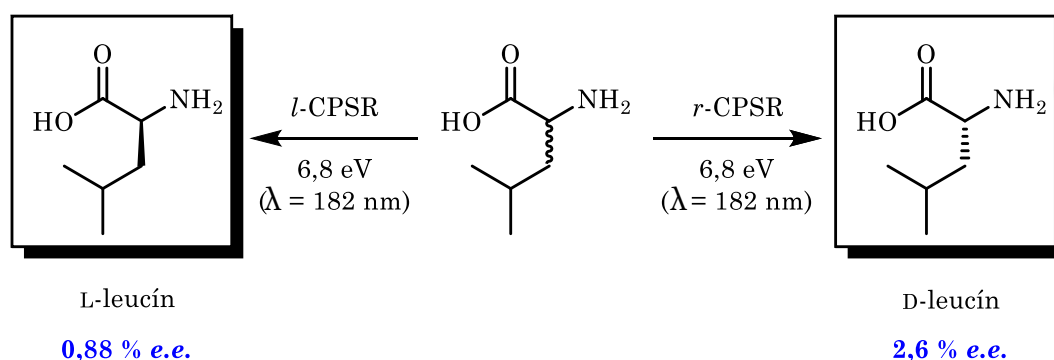
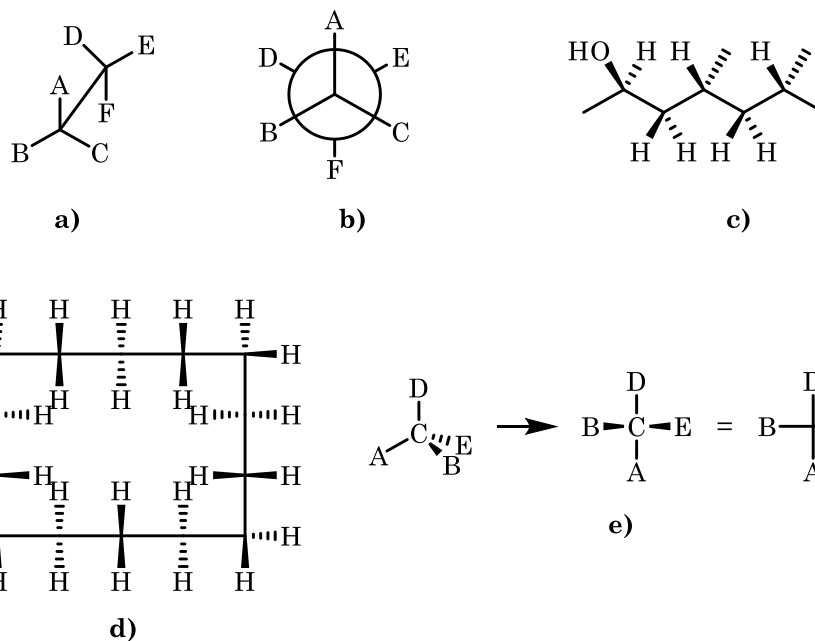


Schéma 1 – Fotochemická transformácia racemickej zmesi leucínu na enantiomérenne obohatené zmesi.

1.2. Chiralita organických zlúčenín

Optická aktivita chemických zlúčenín je úzko spätá s pojmami ako sú symetria, asymetria, chiralita (axiálna a planárna chiralita).^[1]

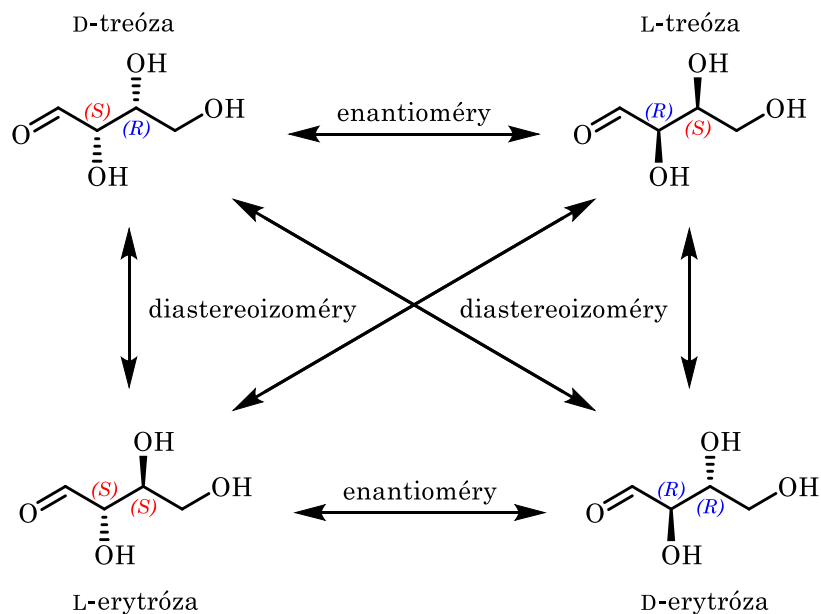
Užitočným nástrojom pre znázornenie stereochemie molekúl sú konformačné alebo konfiguračné vzorce, ktoré sú znázornené v určitej projekcii. Jednou z najviac používaných projekcií je Newmanova projekcia (Obr. 1 b) a tzv. cik-cak projekcia (Obr. 1 c), ktorými je možné znázorniť molekuly s viacerými atómami. Pri makrocyclických zlúčeninách sa používa málo známa projekcia – *Wedge Projection* (Obr. 1 d). Fisherova projekcia (Obr. 1 e) je dvojdimenzionálne znázornenie trojdimenzionálnych organických molekúl na základe daných konvencií.^[7]



Obrázok 3 - Príklady konformácií: **a)** perspektívne znázornenie **b)** Newmanova projekcia **c)** cik-cak projekcia **d)** „wedge“ projekcia **e)** Fisherova projekcia.

Pri formulácii základných pojmov chiralít vychádzame zo symetrie molekúl. Symetriu molekuly pre danú konfiguráciu resp. konformáciu môžeme popísať pomocou operácií symetrie, ktorým odpovedajú príslušné prvky symetrie. Medzi nich patrí identita (E), jednoduchá rotačná os symetrie (C_n), rovina symetrie (σ), stred symetrie (i) a rotačne-reflexná os (S_n). Molekula môže mať naraz viac prvkov symetrie, ktoré spolu vytvárajú tzv. grupu.

Asymetria, ako geometrická vlastnosť, vylučuje akúkoľvek symetriu. Molekulu v danej konfigurácii resp. konformácii môžeme nazvať asymetrickou len vtedy, ak má práve jeden prvok symetrie – identitu (E). *Enantioméry* sú stereoizoméry, ktoré sú nestotožiteľné so svojimi zrkadlovými obrazmi, a teda sa vzájomne líšia svojou absolútnou konfiguráciou na všetkých stereogénnych centrách. Príkladom je D-treoza a L-treoza (Obr. 4). *Diastereoizoméry* majú opačnú konfiguráciu na jednom z dvoch alebo viacerých stereogénnych centrách na tej istej molekule tak ako D-treoza a L-erytroza, ale aj D-treoza a D-erytroza (Obrázok 4).^[1,8]

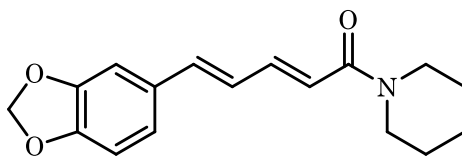


Obrázok 4 – Vzťahy medzi jednotlivými stereoisomérmi aldotetróz.

1.3. Piperidín

Piperidín je heterocyklická šesťčlenná organická zlúčenina, ktorá sa vyskytuje ako bezfarebná kvapalina s charakteristickým zápachom.

Prvýkrát ho izoloval Cahours v roku 1853 hydrolýzou piperínu z čierneho korenia kyselinou dusičnou a následnou destiláciou cez natrónové vápno.^[9] Piperidín sa vyskytuje v malej miere v čiernom korení (0,0086 hm. %)^[10], tabaku a v hojnom množstve v africkej rastline *Psylocaulon absimile* (4,5 hm. %).^[11]



Obrázok 5 – Štruktúra piperínu.

Piperidín sa priemyselne vyrába syntézou z pyridínu kvantitatívnu niklom katalyzovanou hydrogenáciou za zvýšenej teploty.^[12]

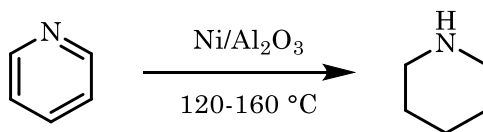
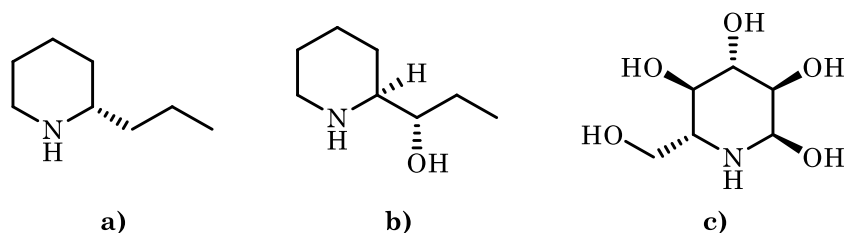


Schéma 2 – Priemyselná výroba piperidínu.

1.4. Chirálné deriváty piperidínu a ich syntéza

Piperidínový skelet je jednou zo základných štruktúr biologicky aktívnych látok, ako napríklad alkaloidy koniín (Obr. 7 a), konhydrín (Obr. 7 b) alebo inhibítor manozidázy pri liečbe HIV – nojirimicín^[13] (Obr. 7 c). Využitie piperidínu je teda obrovské, či už vo farmaceutickom alebo chemickom priemysle. Používa sa ako východisková látka pri syntéze látok, ako rozpúšťadlo, aj ako báza.



Obrázok 6 – Štruktúra **a)** (*S*)-konínu **b)** (+)-β-konhydrínu **c)** nojirimicínu

Najdôležitejším aspektom syntézy derivátov piperidínu obsahujúcich jedno alebo viac stereogénnych centier je stereochemická kontrola, ktorá je esenciálnym prvkom v správnom plánovaní syntézy.^[14] Do súčasnej doby bolo vyvinutých niekoľko metód asymetrickej syntézy piperidínových derivátov. V nasledujúcej kapitole budú popísané rôzne stereoselektívne syntézy týchto produktov, ktoré sú rozdelené do štyroch skupín – syntéza dihydropyridínov, tetrahydropyridínov, monocyklických piperidínov, polycyklických piperidínov.

1.4.1. Syntéza dihydropyridínov

Veľmi zaujímavou vlastnosťou dihydropyridínov je ich reaktivita a jednoduchá transformácia na viacsubstituované piperidíny. V mnohých prípadoch sú tak nestabilné, že existujú len ako intermediáty v asymetrickej syntéze nasýtených dusíkatých heterocyklov.^[15]

Jedna z priekopníckych prác v tejto oblasti bola publikovaná v roku 2001 Charretteom a kol., v ktorej sekundárny amid nukleofilným atakom na pyridín generoval (*E*)-pyridíniovú soľ. Následná adícia Grignardového činidla na pyridíniovú soľ viedla k tvorbe príslušného 1,2-dihydropyridínu (Schéma 3).^[16]

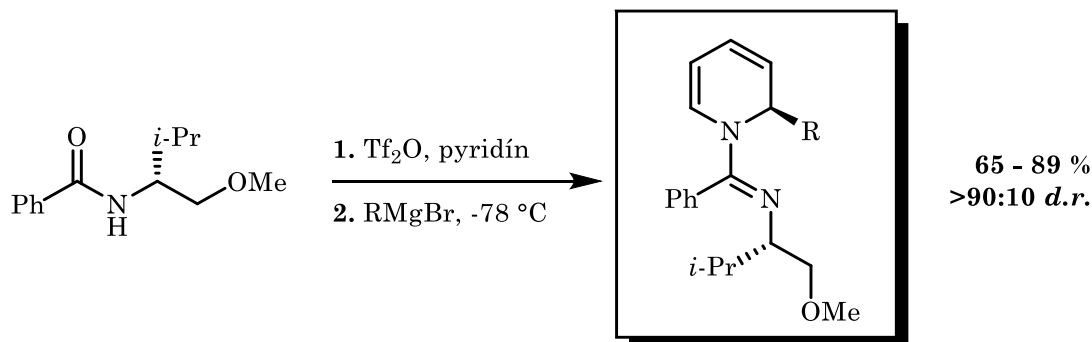


Schéma 3 – Nukleofilný atak sekundárneho amínu na pyridín a následná adícia Grignardového činidla na pyridíniovú soľ.

Viacsubstituované deriváty 1,2-dihydropyridínu boli predmetom výskumu Sarponga a kol. v roku 2007. Tie je možné syntetizovať z aziridinypropargyl karboxylátov za kovovej katalýzy platinou s oxidačným číslom II.

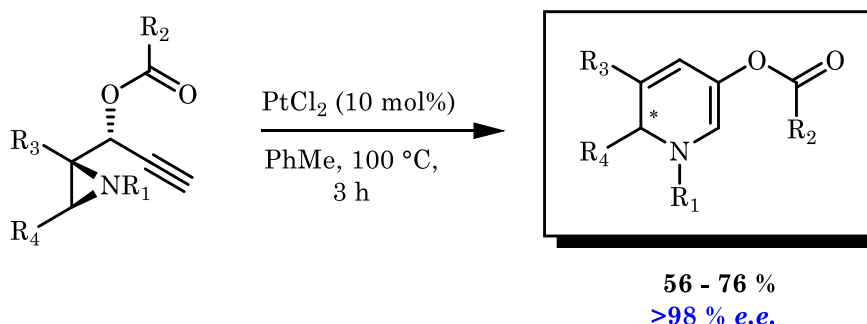


Schéma 4 – Cykloizomerizácia katalyzovaná Pt(II) za vzniku 1,2-dihydropyridínu.

Pomocou Pt(II) katalyzovanej kaskádovej reakcie za vzniku zwiteriónu (II) z príslušného aziridinypropargyl karboxylátu (I) cez 5-*exo-dig* cyklizáciu esterovej funkčnej skupiny na alkín a následného prešmyku vzniká metalokarbenoid (III). Dusíkový atóm z azyridinylovej skupiny nukleofilne atakuje metalokarbenoidovú funkčnú skupinu za vzniku [3.1.0] bicyklického systému (IV). V tomto kroku je izomerizácia valenčnej väzby ireverzibilná. Počas štiepenia väzby C-N na aziridínovej skupine dochádza k tvorbe príslušného derivátu 1,2-dihydropyridínu (V).^[17]

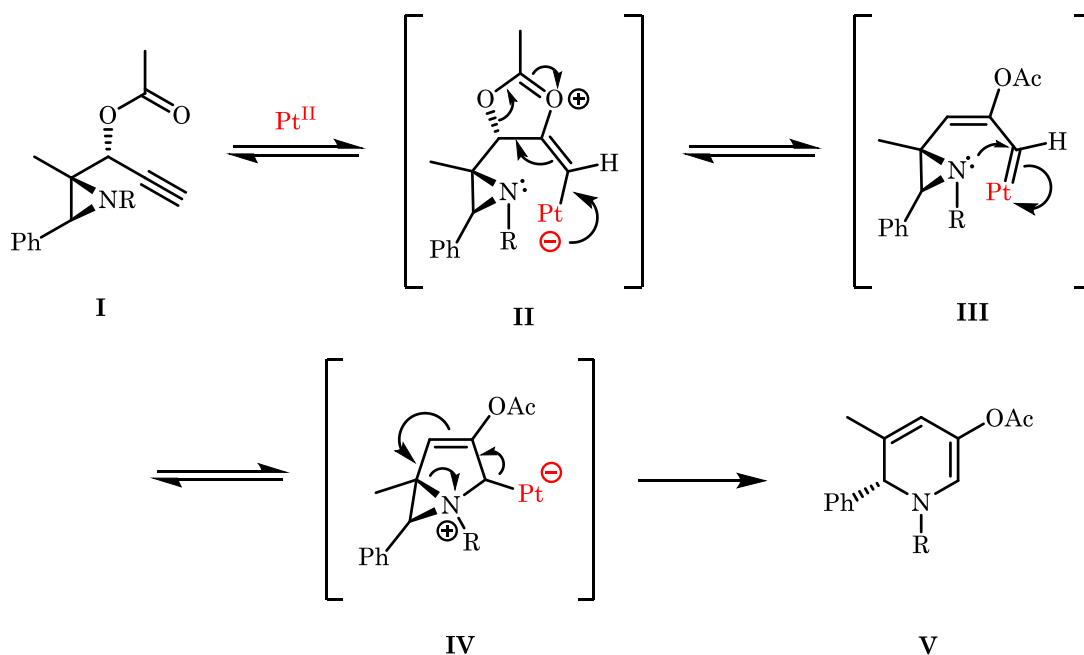


Schéma 5 – Mechanizmus kaskádovej cykloizomerizácie aziridinypropargyl acetátu.

Zaujímavú syntézu 1,4-dihydropyridínov s excelentnou enantioselektivitou popísali Gong a kol. v roku 2011 pomocou trojkomponentovej cyklizácie cinamaldehydov, primárneho aromatického amínu a 1,3-dikarbonylových zlúčenín katalyzovanej arylderivátom chirálnej kyseliny fosforečnej.^[18]

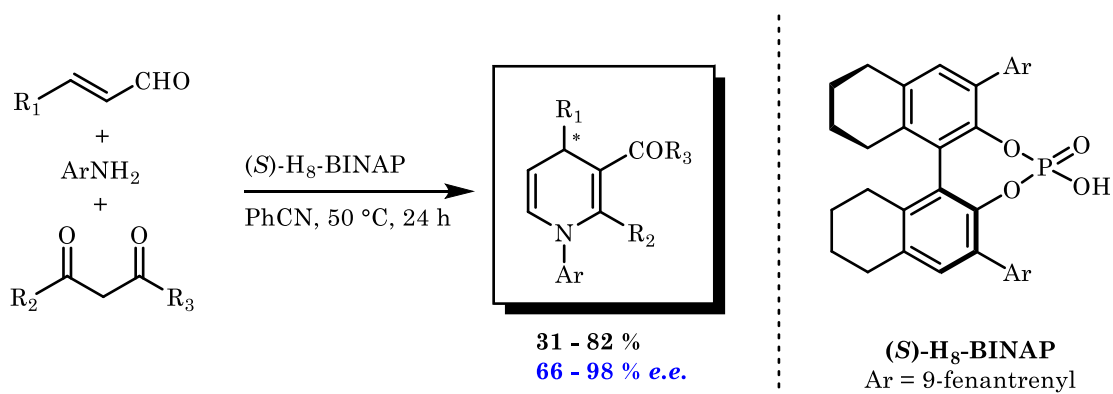


Schéma 6 – Trojkomponentová cyklizácia vedúca k chirálnym 1,4-dihydropyridínom.

1.4.2. Syntéza tetrahydropyridínov

Tetrahydropyridíny, rovnako ako dihydropyridíny, sa používajú ako intermediáty v syntéze piperidínov, sú však stabilnejšie. Pozícia násobnej väzby určuje reaktivitu týchto zlúčenín. 1,2,3,4-Tetrahydropyridíny sú enamíny, čo ich predurčuje na atak s elektrofilmi na C-3 uhlík za vzniku viac substituovaných zlúčenín.^[19]

Jednou z najpoužívanejších metód prípravy tetrahydropyridínov sú kruh-zatvárajúce metatézy (z anglického *ring-closing metathesis*) – RCM. Túto metódu využili Ramachandran a kol. v roku 2005 na syntézu di- a trisubstituovaných tetrahydropyridín-3-karboxylátov z príslušných aminodiérov katalyzovanú komplexmi ruténia.^[20]

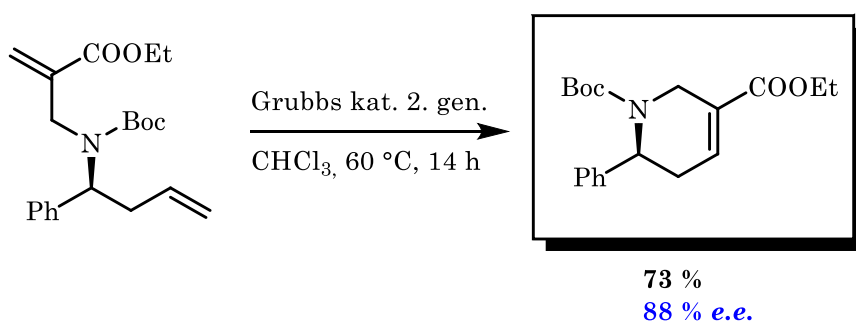
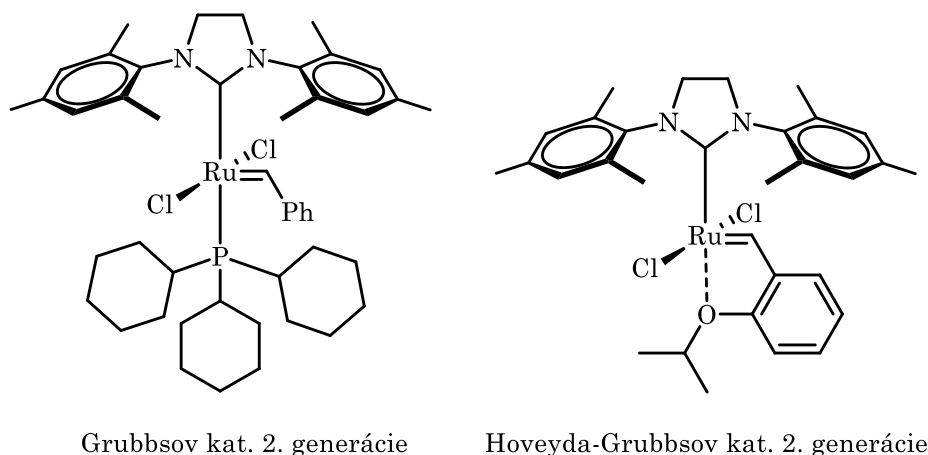


Schéma 7 - Syntéza tetrahydropyridín-3-karboxylátu pomocou RCM.



Obrázok 7 – Katalyzátory na báze komplexov ruténia.

V poslednej dobe bolo okrem prístupov využívajúcich katalýzu pomocou komplexov prechodných kovov vypracované aj veľké množstvo prác zaoberajúcich sa organokatalytickou prípravou týchto derivátov.

Organokatalyzátory sú relatívne malé organické molekuly, ktoré aktivujú substrát. Na ňom následne prebehne enantioselektívna reakcia. Jednou z týchto aktivácií je tzv. *imíniová aktivácia*, ktorou v roku 2012 Zhang, Ma a kol. pomocou chirálneho sekundárneho amínu katalyzovali Michaelovu adíciu chránených 2-amino-1-nitroetánov na α,β -nenasýtené aldehydy, pričom generovali C-4 substituované 3-nitro-tetrahydropyridíny s vysokými výťažkami a enantiomernými prebytkami.^[21]

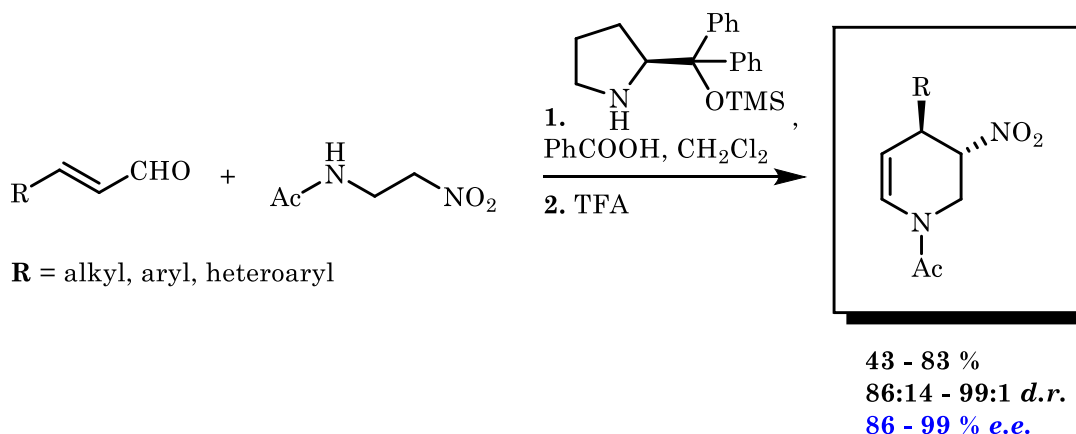


Schéma 8 – Organokatalytická Michaelova adícia na α,β -nenasýtený aldehyd

In situ generovaný imíniový ión (**II**) z karbonylovej zlúčeniny a katalyzátora (**I**) znižuje energiu LUMO systému, čím sa zvýši kyslosť C-H v α -polohe a rýchlosť nukleofilnej adície chráneného 2-amino-1-nitroetánu na tento imíniový ión za vzniku enamínového intermediátu (**III**). Po vytvorení imíniového iónu (**IV**) a následnej hydrolýze vzniká Michaelov adukt (**V**). Ten po tandemovej cyklizácii dáva príslušný hemiaminálové usporiadanie (**VI**). V kyslom prostredí (TFA) dochádza k dehydratácii na C-1 uhlíku za vzniku C-4 substituovaného *N*-acetyl-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydropyridínu (**VII**).^[22]

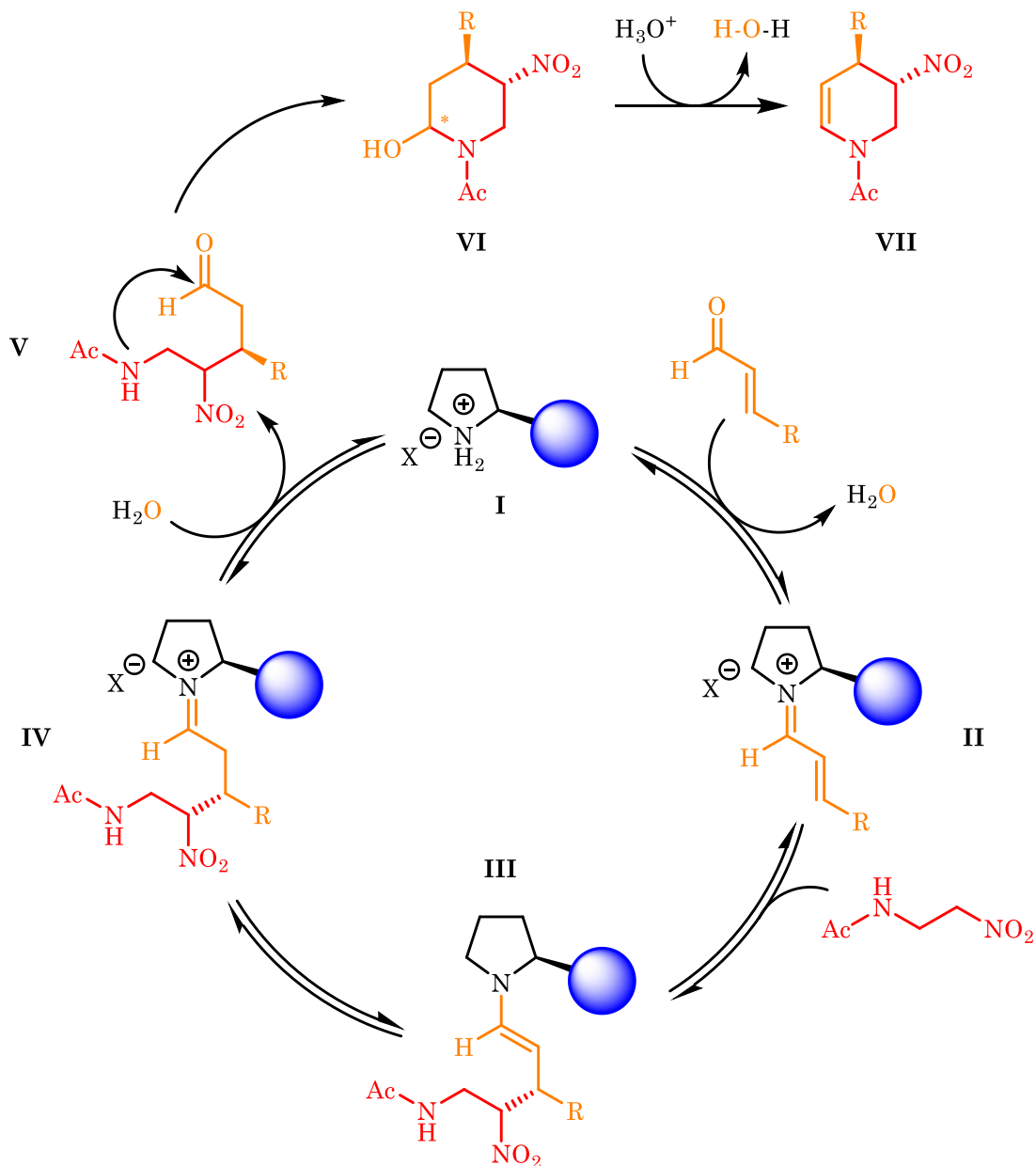


Schéma 9 - Mechanizmus imíniovej aktivácie nenasýteného aldehydu a tandemová cyklizácia s následnou dehydratáciou hydroxylovej skupiny^[22,23]

Jedným z najmladších spôsobov prípravy tetrahydropyridínov sú [4+2] cykloadície katalyzované bifunkčnými katalyzátormi. Sha a Wu v roku 2015 publikovali [4+2] anuláciu medzi α,β -nenasýtenými imínmi a metylvinylketónom v prítomnosti chirálnych fosfínových katalyzátorov (Schéma 10).^[24]

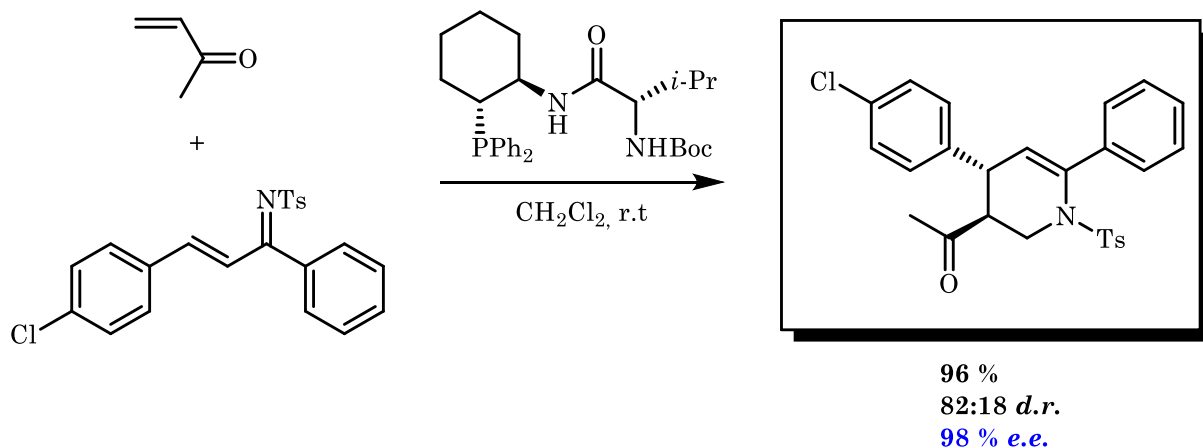


Schéma 10 – Enantioselektívna [4+2] cykloadícia.

Na základe výsledkov bol navrhnutý mechanizmus tejto reakcie (Schéma 11), ktorá bola iniciovaná generáciou enolátu nukleofilnou adíciou na metylvinylketón použitím fosfínovej skupiny. Na alkénový postranný reťazec, ktorý je stéricky menej náročný ako nenasýtený tozylhydrazín, sa aduje enolát (**I**) po aktivácii vodíkovými väzbami preferenčne zo *Si*-strany produkujúc produkt aza-Rauhut-Currierovej reakcie (**II**). Následne intramolekulárny prenos protónu dáva enolátový intermediát (**III**). Po regenerácii chirálneho fosfínového katalyzátora (**P***) nastáva intramolekulárna Michaelova adícia medziproduktu (**IV**), ktorá vedie k vzniku finálneho [4+2] anulačného produktu (**V**).^[24]

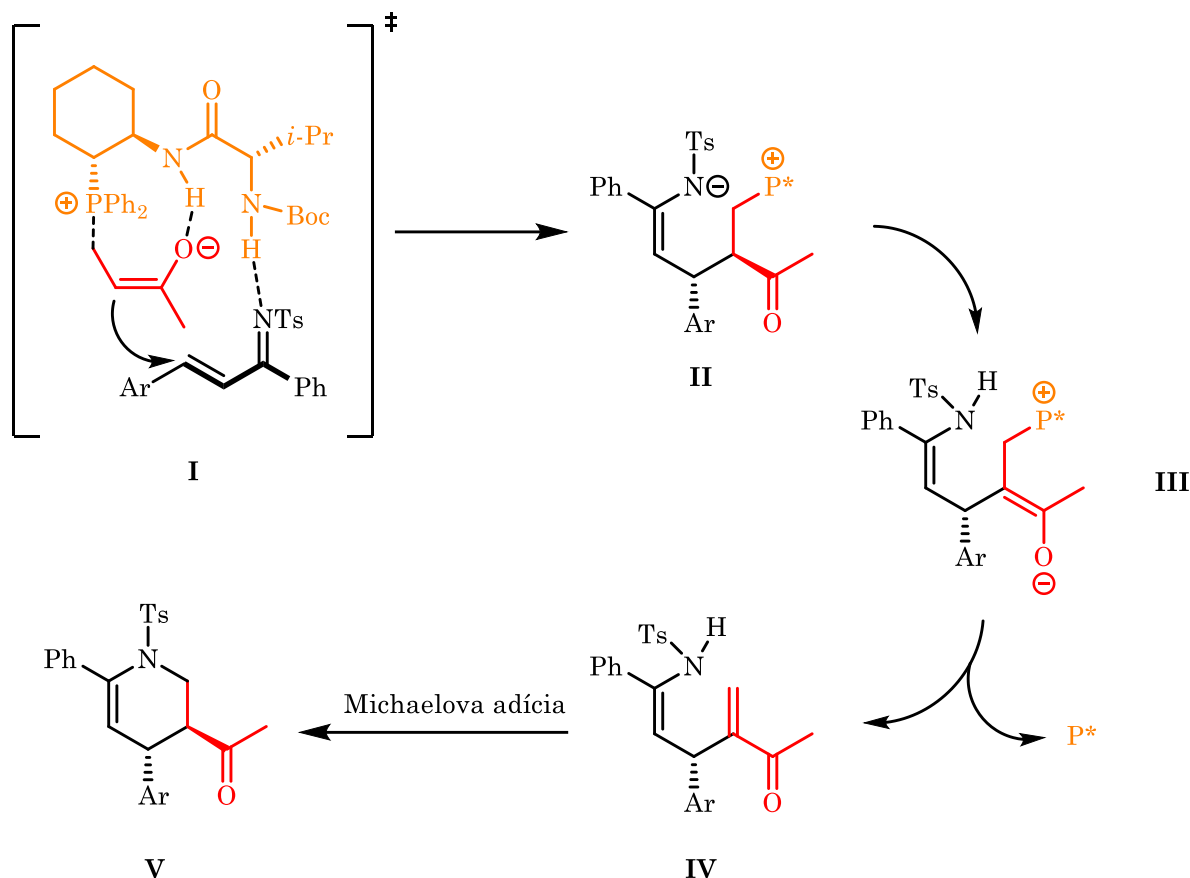


Schéma 11 – Mechanizmus katalyzovanej [4+2] cykloadície pomocou bifunkčného katalyzátora.

1.4.3. Syntéza monocyklických piperidínov

Množstvo metód prípravy chirálnych piperidínových derivátov vychádza z redukcie funkcionalizovaných di- a tetrahydropyridínov. V tejto kapitole sú popísané priame cyklizácie pomocou nukleofilného ataku, reduktívnej alkylácie, organokatalýzy a fázového prenosu.

Takahata a kol. pri totálnej syntéze (–)-solenopsínu a (–)-poranteridínu využili dvojitú asymetrickú alyláciu pomocou Brownovej metódy. Následnou cyklizáciou bistozylátu zahrňujúcou inter- a intramolekulárnu substitúciu pomocou benzylamínu pripravili prekursor týchto alkaloidov, konkrétne C-2 symetrický 2,6-dialylpiperidín (Schéma 12).^[25]

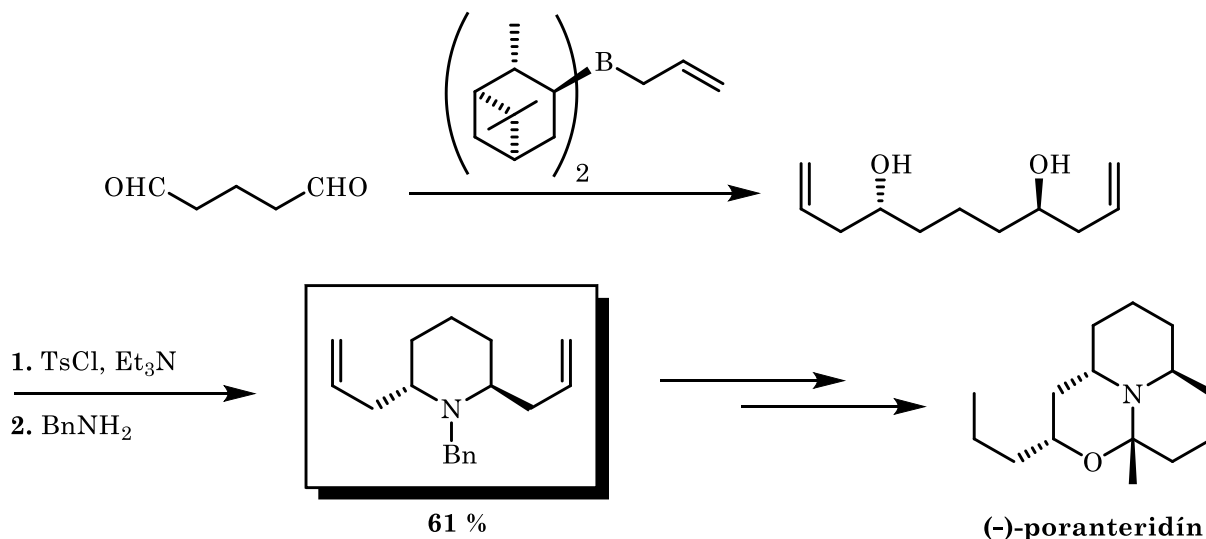


Schéma 12 – Totálna syntéza (-)-poranteridínu.

Veľmi efektívnu cyklizačnú metódu vyvinuli Mori a kol. v roku 2006. Pomocou stereoselektívnej redukcie δ -aminoketónu podľa Pearlmana s $\text{Pd}(\text{OH})_2$ bol získaný práve príslušný enantiomér 2,3,6-trisubstituovaného piperidínu (určené na základe experimentu NOE) (Schéma 13).^[26]

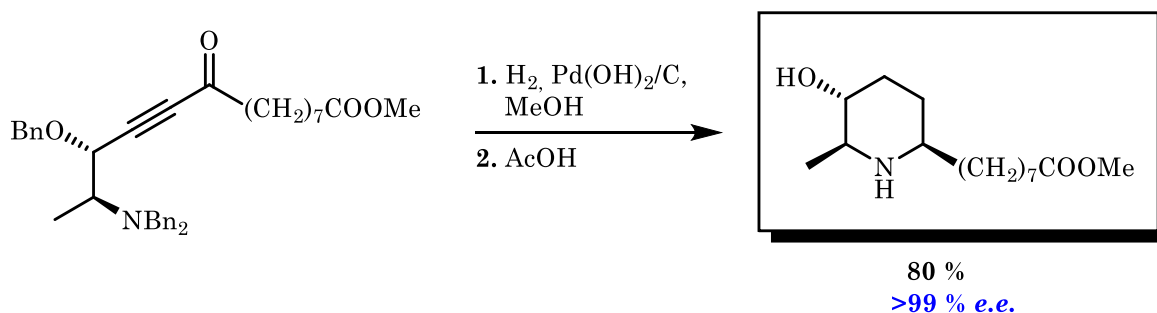


Schéma 13 – Cyklizácia založená na Pearlmanovej redukcii.

Priekopníckou metódou bola taktiež aj organokatalytická reakcia pomocou imíniovej aktivácie popísaná Riosom, Veselým a kol. v roku 2009. Na základe ich predošlých prác pomocou chirálnych sekundárnych amínov katalyzovali tandemovú Michealovu adíciu amidomalonátov na α,β -nenasýtené aldehydy (Schéma 14). Touto reakciou získali 1,2,4-trisubstituované δ -laktámy, ktoré slúžili ako prekursori na syntézu biologicky aktívnych látok – paroxetínu a femoxetínu.^[23]

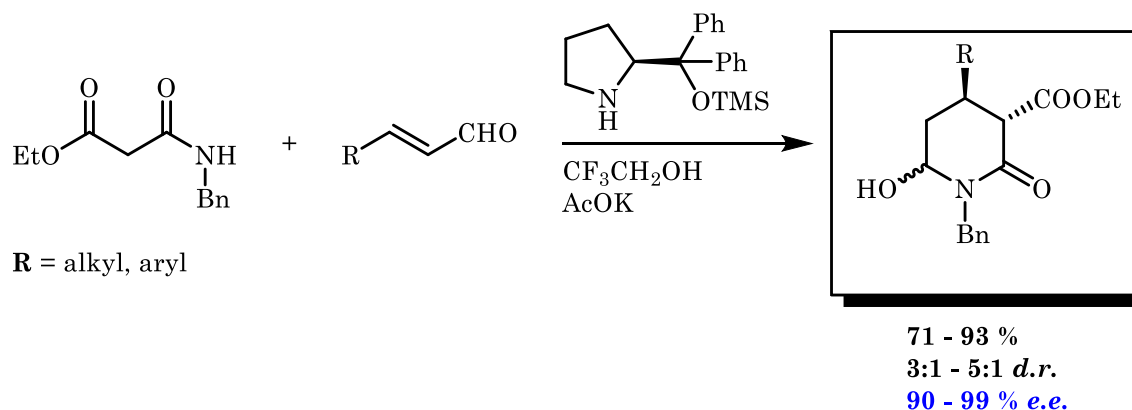


Schéma 14 – Organokatalytická Michealova adícia s tandemovou cyklizáciou.

Katalýza fázovým prenosom (z anglického *phase-transfer catalysis*) je typ heterogénnej katalýzy založenej na migrácii reaktantov z jednej fázy pomocou PT-katalyzátora do druhej fázy, kde prebieha reakcia. Ide o univerzálnu a účinnú metódu pre organickú syntézu, ktorá zahŕňa jednoduchú realizáciu chemickej reakcie pod miernymi podmienkami, s lacnými a environmentálne nezaťažujúcimi zlúčeninami a s možnosťou prepojenia na priemyselnú výrobu piperidínov.^[27]

Marouka a kol. v roku 2001 publikovali katalytickú enantioselektívnu „phase-transfer“ alkyláciu α -aminokyselín substituovaných Schiffovou bázou v prítomnosti chirálnej kvartérnej amóniovej soli ako katalyzátor (Schéma 15).^[28]

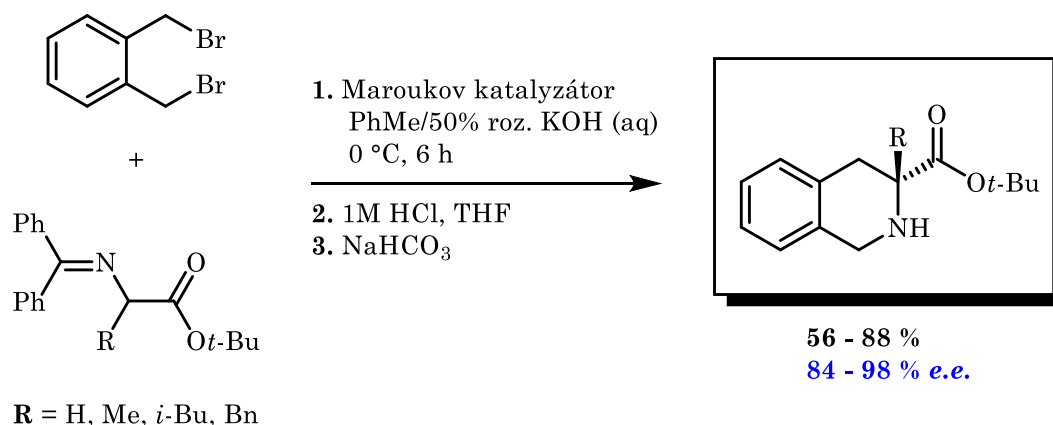


Schéma 15 – Syntéza izochinolínov pomocou katalýzy fázovým prenosom.

Na fázovom rozhraní prebieha enolizácia substrátu (I) za vzniku draselného enolátu (II). Ten je nerozpustný v každej fáze a je imobilizovaný na tomto rozhraní. PT-katalyzátor (VI) preniesie organický anión do organickej fázy v podobe iónového páru enolát-Q⁺ (III) a do vodnej fázy sa uvoľní KBr. Iónový pár enolát-Q⁺ (III) nukleofilne atakuje organický substrát (VII) za regenerácie PT-katalyzátora (VI) a vzniku intermedátu (IV), na ktorom prebehne intramolekulárna cyklizácia v prostredí slabej bázy (NaHCO₃) vedúca k produktu (V).^[27-29]

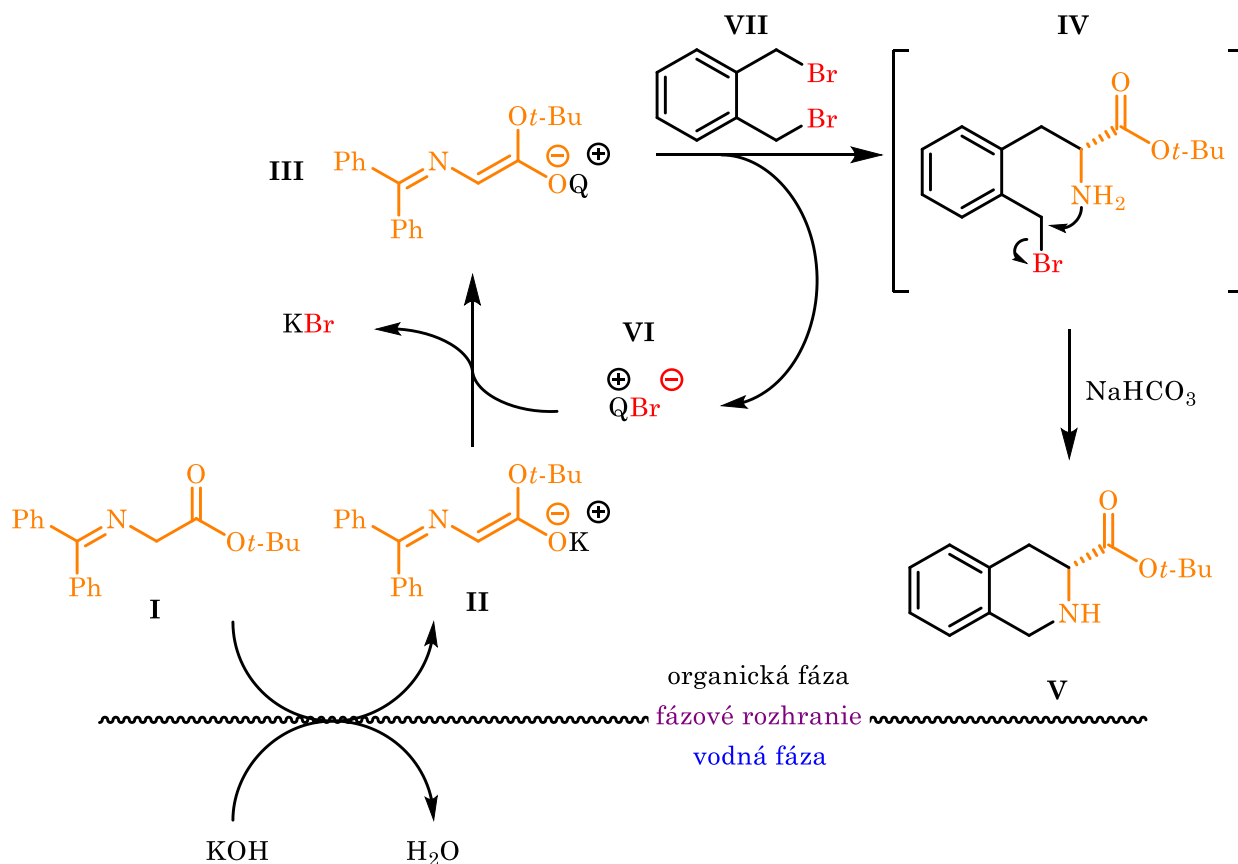


Schéma 16 – Mechanizmus katalýzy fázovým prenosom.^[27]

1.4.4. Syntéza polycyklických piperidínov

Okrem cyklizačných reakcií je možné získať chirálne deriváty piperidínu zavádzaním funkčných skupín priamo na jeho skelet alebo na jeho nenasýtené deriváty.

Ďalší aktivačný mód používaný v organokatalýze je *enamínová aktivácia*. Bella a kol. funkcionalizoval bicyklické a spirocyklické deriváty Δ^1 -piperideínu ketónmi v prítomnosti chirálneho (S)-prolínu za vzniku C-1 substituovaných spirocyklických piperidínov (Schéma 17).^[30]

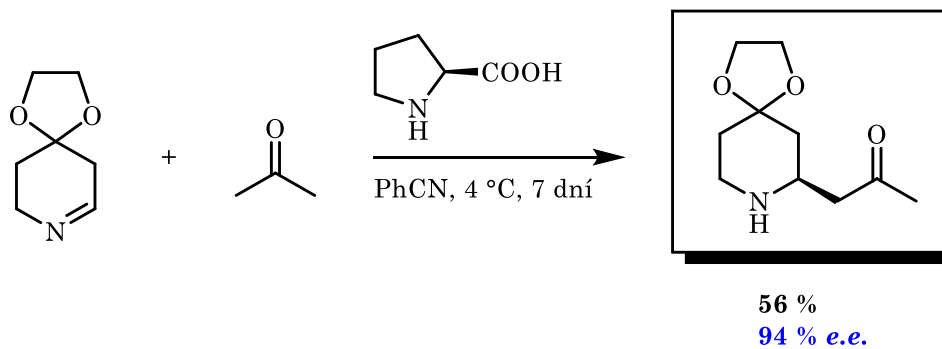


Schéma 17 – Stereoselektívne zavádzanie ketónovej skupiny na Δ^1 -piperideín.

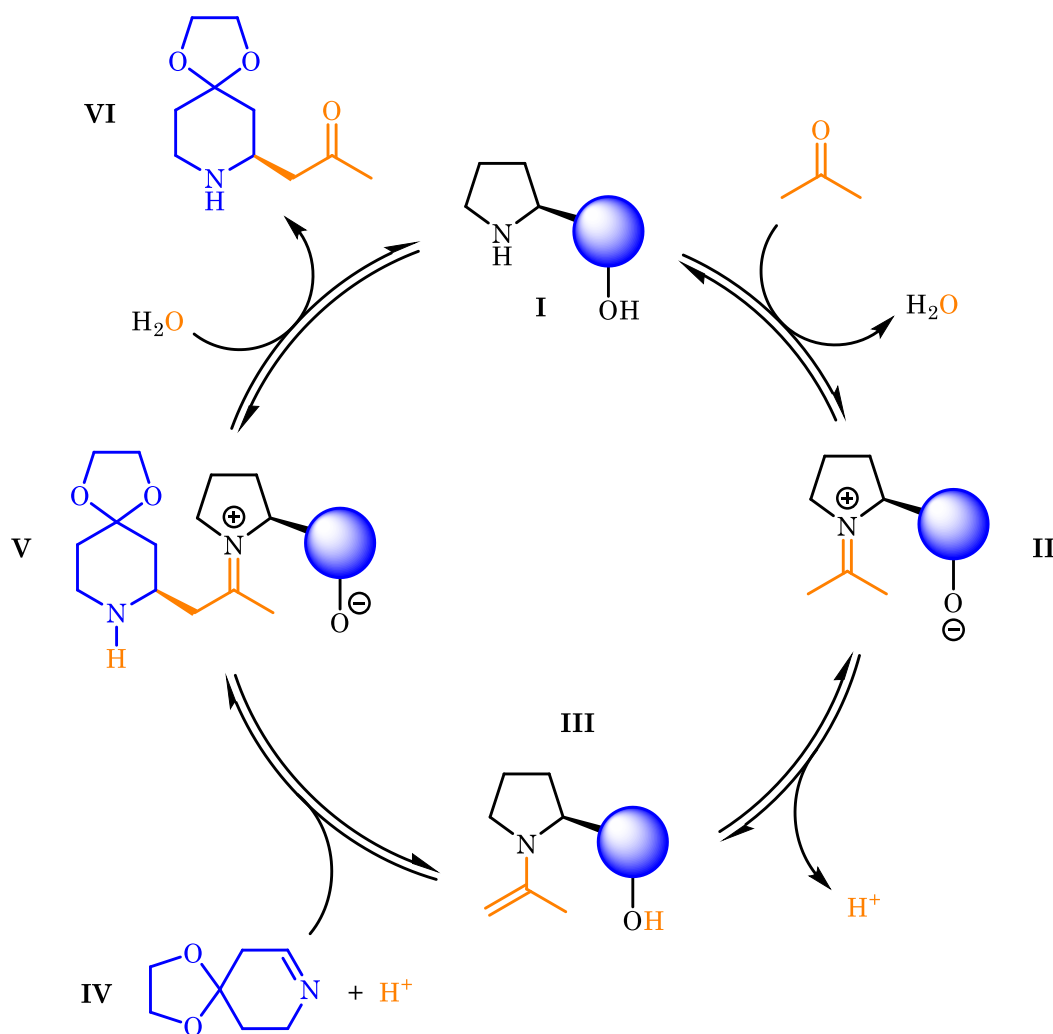


Schéma 18 – Mechanizmus enamínovej aktivácie.

Podstatou enamínovej aktivácie je zvýšenie energie HOMO orbitálu, a teda vzniknutý enamín je silnejším nukleofilom než pôvodná karbonylová zlúčenina.^[31] Reakciou substrátu (acetón) so sekundárnym amínom ako katalyzátorom (I) vzniká imíniový ión (II). Jeho deprotonáciou sa generuje enamínový intermediát (III), ktorý elektrofilnou adíciou s elektrofilom (IV) dáva modifikovaný imíniový ión (V). Ten po hydrolýze poskytuje výsledný produkt (VI) a katalyzátor (I) sa uvoľňuje späť do reakčného cyklu (Schéma 18).^[22,30]

Príprava tetracyklických opticky aktívnych chinolizidínov často zahŕňa viackrokové syntézy, pri ktorých je nutné vychádzať z chirálnych substrátov. Franzén a Fisher v roku 2009 popísali prípravu [2,3a]chinolizidínov s tromi stereogénnymi centrami pomocou organokatalytickej konjugovanej Michaelovej adície amidomalonátov na α,β -nenасыtené aldehydy.^[32]

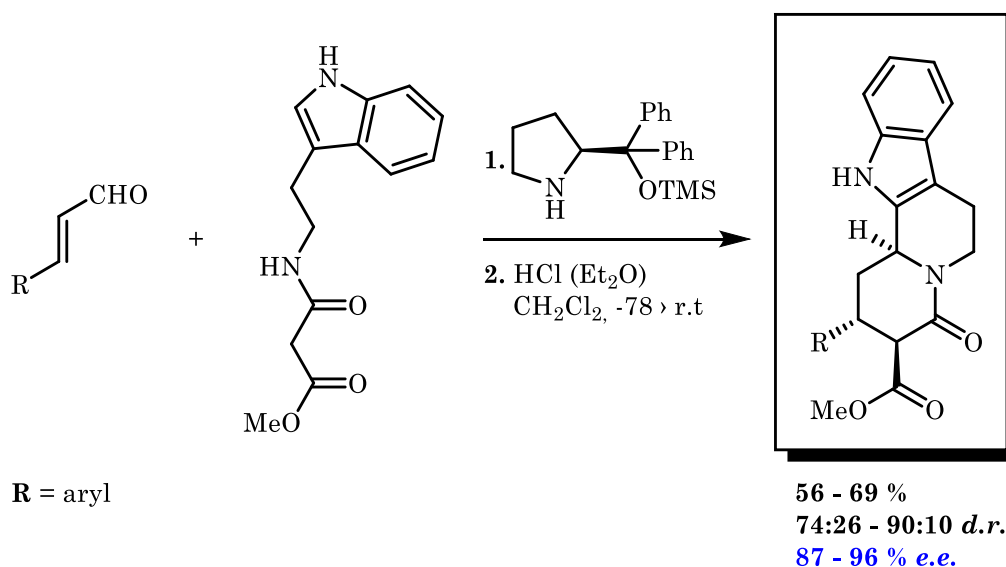


Schéma 19 – Enantioselektívna konjugovaná adícia amidomalonátu na nenasýtené aldehydy s následnou cyklizáciou v kyslom prostredí.

Fotoindukovaný prenos elektrónu (PET) je esenciálnym prvkom pri premene slnečnej energie na energiu chemickú pomocou fotosystémov I a II pri fotosyntéze^[33]. Taktiež je často využívaný pri syntéze komplexnejších molekúl z ich jednoduchých prekursorov. V tomto procese absorpcia svetla generuje molekuly v excitovaných stavoch, v ktorých sa správajú ako akceptory alebo donory elektrónov. Tie sú nútené udržať fotochemické substráty v chirálnom prostredí. V katalytickej fotochemickej reakcii sa katalyzátor správa ako fotozberný systém svetla transformujúci ho na excitáciu substrátov pomocou senzibilizácie.

Bach a kol. pomocou PET katalyzovanej cyklizácie prochirálného nenasýteného chinolónu pripravil chirálny pyrolizidín.^[34]

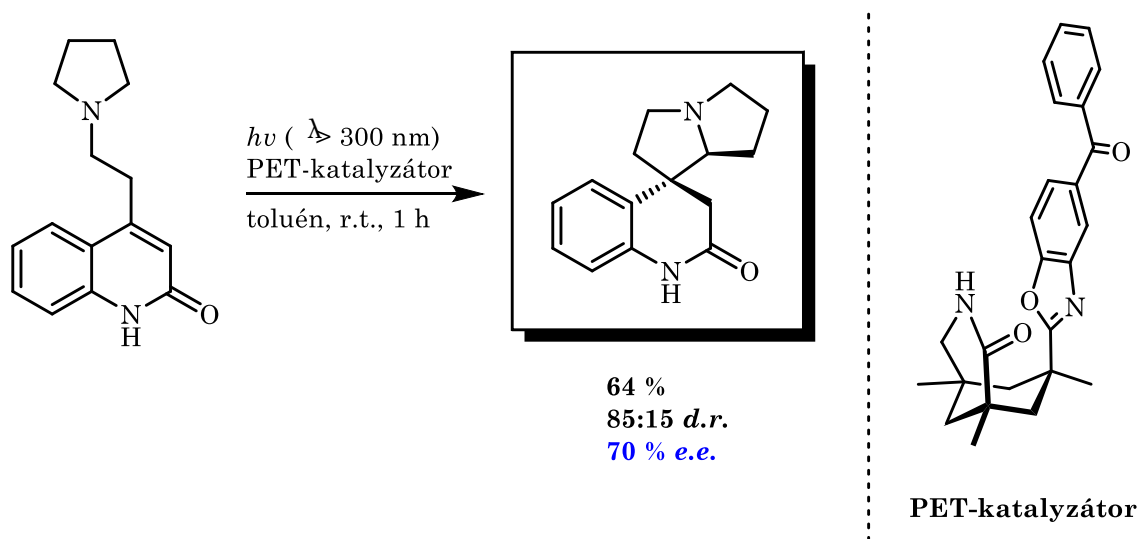
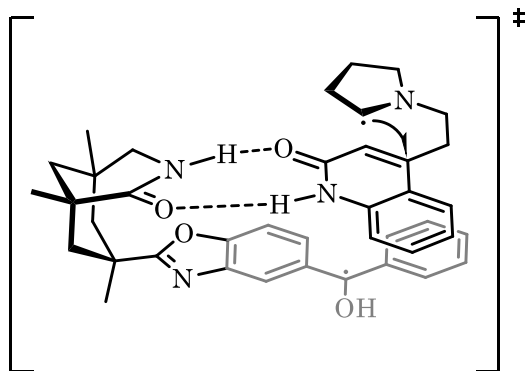


Schéma 20 – Fotochemicky iniciovaná cyklizácia nenasýteného chinolónu.

Presný mechanizmus tejto reakcie zatiaľ nebol popísaný. Avšak na základe výpočtovej techniky bol navrhnutý tranzitný stav systému vedúci k cyklizácii chinolónu (Obrázok 8).



Obrázok 8 – Tranzitný stav vedúci k radikálovej cyklizácii.

1.4.5. 3-Aminopiperidín ako biologicky aktívna látka

Syntézu 3-aminopiperidínov popísal Cox a kol. v roku 2007^[35] vychádzajúc z predošlej práce výskupnej skupiny Rapaporta z roku 1981^[36], na ktorú naviazala syntéza uvedená v patente spoločnosti MERC & CO., INC^[37]. Príprava bola zahájená pomocou Horner-Wadsworth-Emmonsovej reakcie aldehydu **1**. Po následnej Michaelovej adícii v prostredí Na⁺ a metylkyanoacetátu bol získaný diester **2**. Redukciou nitrilu, cyklizáciou a regeneráciou esteru bol pripravený príslušný δ -laktám **3**. Kyselina **4** vzniká po chránení δ -laktámového dusíka benzylovou skupinou a saponifikácií v prostredí LiOH. V ďalšom kroku bola kyselina **4** prevedená pomocou fosforyl azidu (DPPA) a trietylamínu Curtiusovým prešmykom na príslušný izokyanát. Ten bol hydrolyzovaný benzylalkoholom a redukovaný v prítomnosti Pd(OH)₂ na amín a po následnej chrániacej reakcii s Boc₂O bol získaný chránený laktám **5**. Pomocou redukcie za použitia boránu a selektívnom odchárnení benzylovej skupiny pomocou vodíka s hydroxidom paládnatým bol pripravená chránený derivát piperidínu **6**. Kopulačnou reakciou v bázičkom prostredí s triazolo pyridazínom **7** a odchránením Boc-skupiny pomocou TFA bol získaný jeden z najúčinnějších inhibítorov dipeptidyl peptidázy IV (DPP-4) – (3*R*, 4*R*)-1-(3-metyl[1,2,4]triazolo-[4,3-*b*]-pyridazin-6-yl)-4-(2,4,5-trifluoro-fenyl)piperidín-3-amín bistriflát (Schéma 21).^[37]

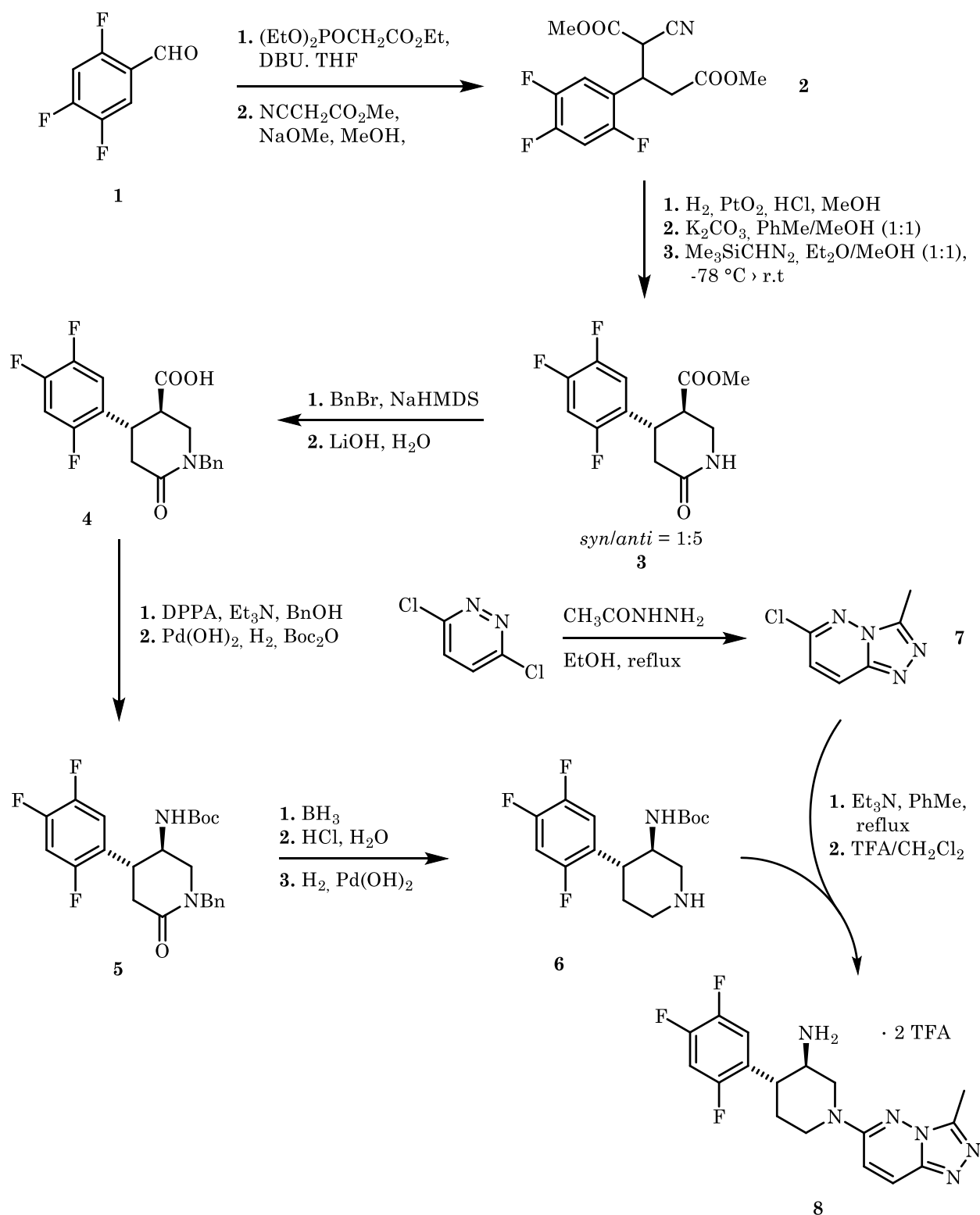
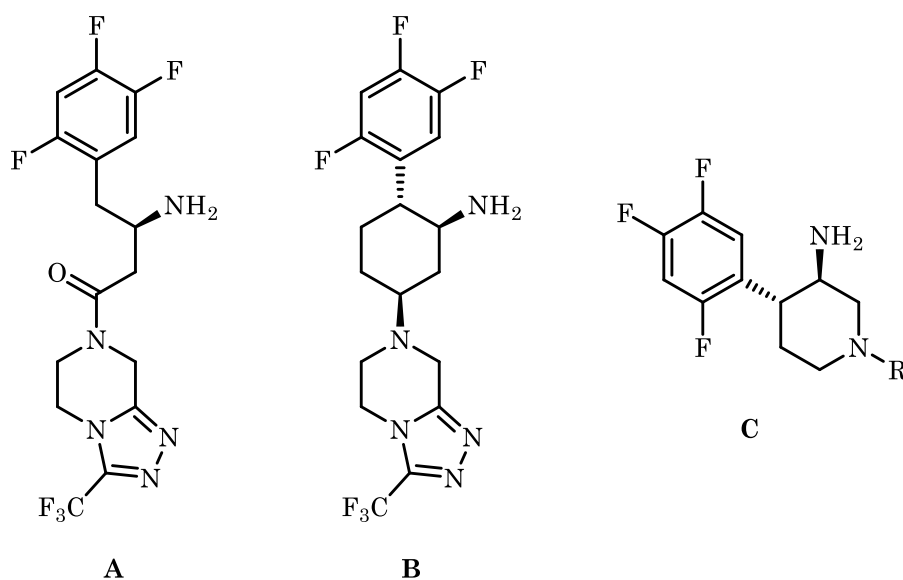


Schéma 21 – Totálna syntéza (3*R*, 4*R*)-1-(3-metyl[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]-pyridazin-6-yl)-4-(2,4,5-trifluorofenyl)piperidín-3-amín bistriflátu.

Tento inhibítor má dopad na inkretínové hormóny ako sú peptidy podobné glukagónu (GLP-1) a glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (GIP). Výskumy ukazujú, že GLP-1 stimuluje biosyntézu inzulínu, regeneráciu β -buniek a inhibuje sekréciu glukagónu. Avšak kvôli veľmi rýchlej inaktivácii GLP-1 spôsobenú serínovou proteázou, dipeptidyl peptidázou IV (DPP-4), je redukcia glukózy v krvi a hemoglobínu A_{1c} dosiahnutá len pri stálej prítomnosti tohto glukagónu.^[38] Inhibícia DPP-4 vedie k zvýšeniu koncentrácie GLP-1 a GIP, a teda je možné skúmať terapeutické možnosti pri liečbe chorôb spojených s vysokou hladinou glukózy v krvi.^[39]

Prvým schváleným inhibítorom DPP-4 bol sitagliptin (A). V nasledujúcich rokoch boli pripravené chirálne deriváty cyklohexylamínov (B) a 3-aminopiperidínov (C). S potvrdeným inhibičným účinkom ($IC_{50} = 1,2 \text{ nM} - 3 \text{ }\mu\text{M}$) boli tieto látky zavedené do tereptickej praxe.^[35,40]



Obrázok 9 - Štruktúry inhibítorov DPP-4.

Hlavným terapeutickým využitím inhibítora 8 je potenciálna liečba *diabetes mellitus* druhého typu. Ide o komplexnú metabolickú poruchu, pri ktorej organizmus nie je schopný spracovávať glukózu v dôsledku absolútneho alebo relatívneho nedostatku inzulínu a súčasnej periférnej inzulínovej rezistencie. Pri tomto type sa jedná o relatívny nedostatok, avšak v neskorších štádiách môže dôjsť k vyčerpaniu β -buniek pankreasu a vzniku absolútneho nedostatku inzulínu.^[41] Jedná sa o zväčšujúci sa zdravotný problém, ktorý priamo ovplyvňuje vyše 170 miliónov ľudí na celom svete a v posledných rokoch sa zvyšuje percento detí, ktoré trpia týmto ochorením.^[42]

2. Ciele práce

Cielom tejto bakalárskej práce bola enantioselektívna príprava derivátov piperidínu za využitia organokatalytickej tandemovej Michael/cyklizačnej reakcie nitroamidov s enalmi. Tento všeobecný cieľ obsahoval niekoľko parciálnych cieľov:

1. Príprava komerčne nedostupných východiskových látok:
 - 1.1. Príprava etyl-2-nitrokarboxylátov.
 - 1.2. Príprava *N*-benzyl 2-nitrokarboxamidov.
2. Optimalizácia reakčných podmienok organokatalytických tandemových reakcií vedúcich k tvorbe chirálnych derivátov 3-nitropiperidínu.
3. Preskúmanie možnosti aplikovania vyvinutej metódy na prípravu biologicky aktívneho inhibítora DPP-4 1-(3-metyl-[1,2,4]triazol[4,3-*b*]-pyridazín-6-yl)-4-(2,4,5-trifluorfenyl)-piperidín-3-amínu (**17**).

3. Výsledky a diskusia

Z odbornej literatúry nie je známa stereoselektívna tandemová adícia 2-nitrokarboxamidov **7** na enaly **12**, pri ktorej vznikajú chirálne deriváty piperidínu s tromi stereogénnymi centrami (Schéma 22).

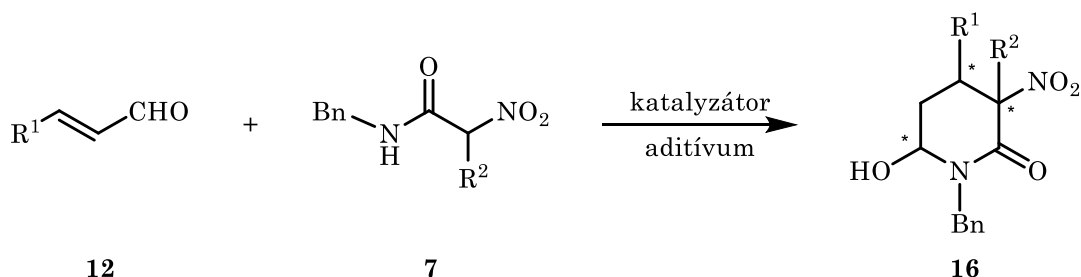


Schéma 22 - Tandemová Michael/cyklizačná reakcia.

Aby bolo možné študovať tento typ reakcie, bolo najskôr potrebné pripraviť východiskové amidy **7**. Ich prekursori – estery **2** boli pripravené zavádzaním funkčných skupín do α -polohy etyl 2-nitroacetátu **2a**.

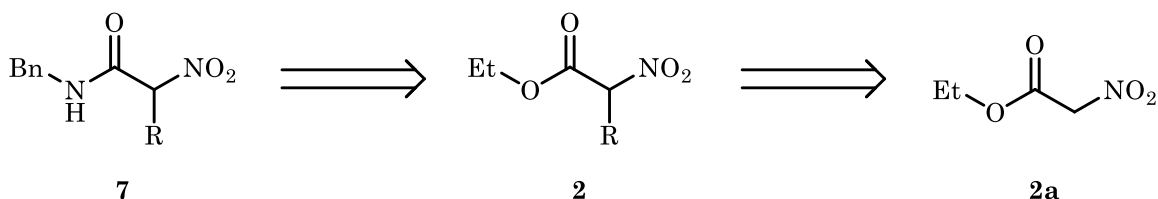


Schéma 23 - Retrosyntéza *N*-benzyl-2-nitrokarboxamidov.

Východiskový enal **12a** je komerčne dostupný. Enal **12b** bol pripravený z komerčne dostupného aldehydu **4b** Wittigovou reakciou (Schéma 24).

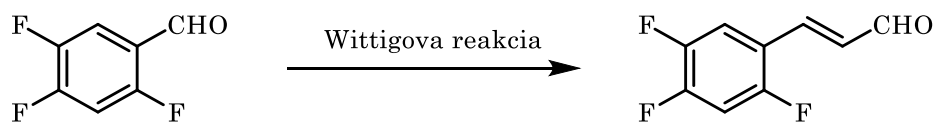


Schéma 24 – Príprava α,β -nenasýteného aldehydu.

3.1. Príprava východiskových látok

3.1.1. Syntéza etyl-2-nitrokarboxylátov

Etyl-2-nitropropionát **2b** bol pripravený z etyl-2-brómpropionátu **1** nukleofilnou substitúciou. Ako nitračné činidlo bol použitý dusitan sodný s výťažkom reakcie 83 %. Vznik α -oximinoesteru bol potlačený prídavkom floroglucinolu (1,3,5-trihydroxybenzén). (Schéma 25).^[43]

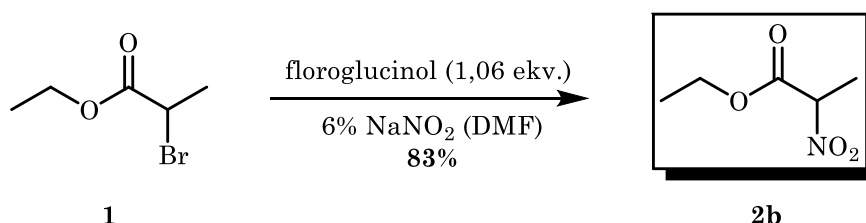


Schéma 25 – Nitrácia etyl-2-brómpropionátu.

Pomocou sulfenylácie etyl-2-nitroacetátu **2a** katalyzovanej difenylprolinolom bol pripravený etyl-2-nitro-2-(fenyltio)acetát **2c** s výťažkom 31 % (Schéma 26). Ako sulfenylačné činidlo bol použitý *N*-(fenyltio)ftalimid **3**.^[44] Dôvodom relatívne nízkeho výťažku boli komplikácie pri separácii produktu.

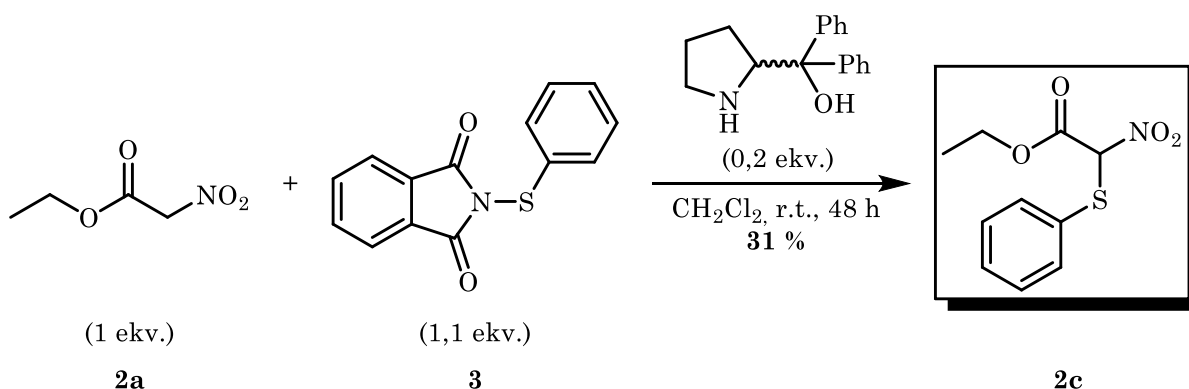


Schéma 26 – Sulfenylácia etyl-2-nitroacetátu.

Syntéza etyl-2-nitro-3-fenylpropionátu **2d** zahrňovala kaskádovú Knoevenagel/hydrogenačnú reakciu etyl-2-nitroacetátu **2a** s benzaldehydom **4a**. Reakcia bola katalyzovaná racemickou zmesou prolínu (Schéma 27) s relatívne nízkym výťažkom reakcie, a to 18 %.^[45]

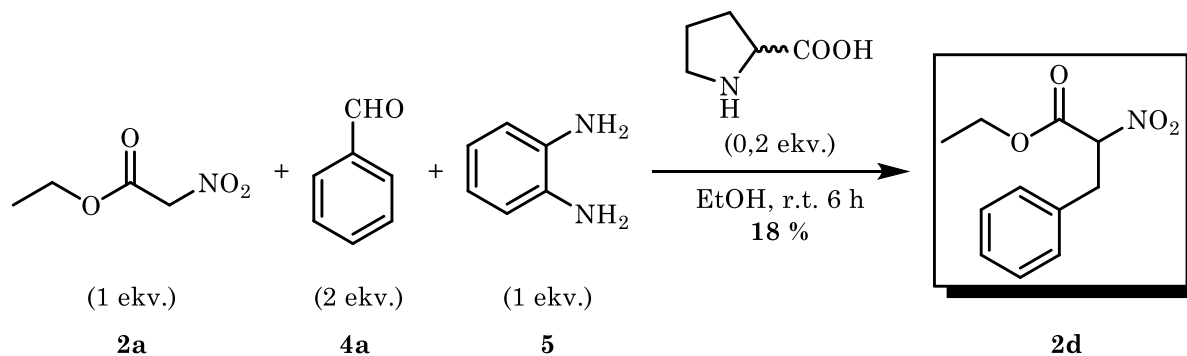


Schéma 27 – Kaskádová Knoevenagel/hydrogenačná reakcia etyl-2-nitroacetátu s benzaldehydom.

Využitím komplexov paládia a bázeickej aluminy (podľa Brockmanna II) bolo možné nukleofilne substituovať alyl-acetát **6** etyl-2-nitroacetátom **2a** v prítomnosti trifenyľfosfínu ako ligandu (Schéma 28). Pripravený etyl-2-nitropent-4-enoát **2e** bol izolovaný s prijateľným výťažkom 40 %.^[46]

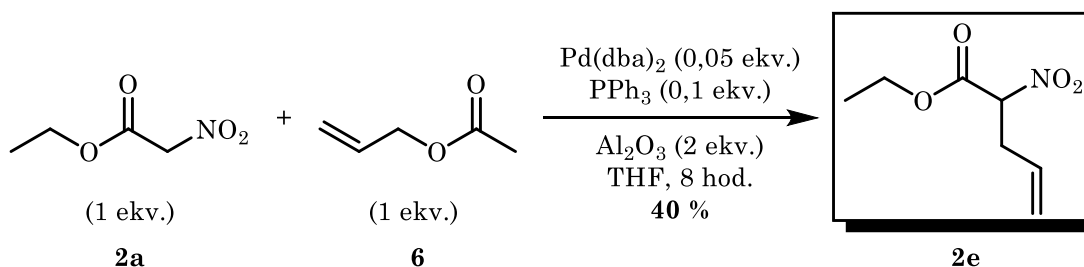


Schéma 28 – Syntéza etyl-2-nitropent-4-enoátu.

3.1.2. Syntéza *N*-benzyl-nitrokarboxamidov

Pre stereoselektívne cyklizačné reakcie boli zvolené komerčne nedostupné *N*-benzyl-2-nitrokarboxamidy **7**. Tie boli pripravené transformáciou príslušných etyl-2-nitrokarboxylátov **2** v nadbytku benzylamínu v metanole (Schéma 29).^[47]

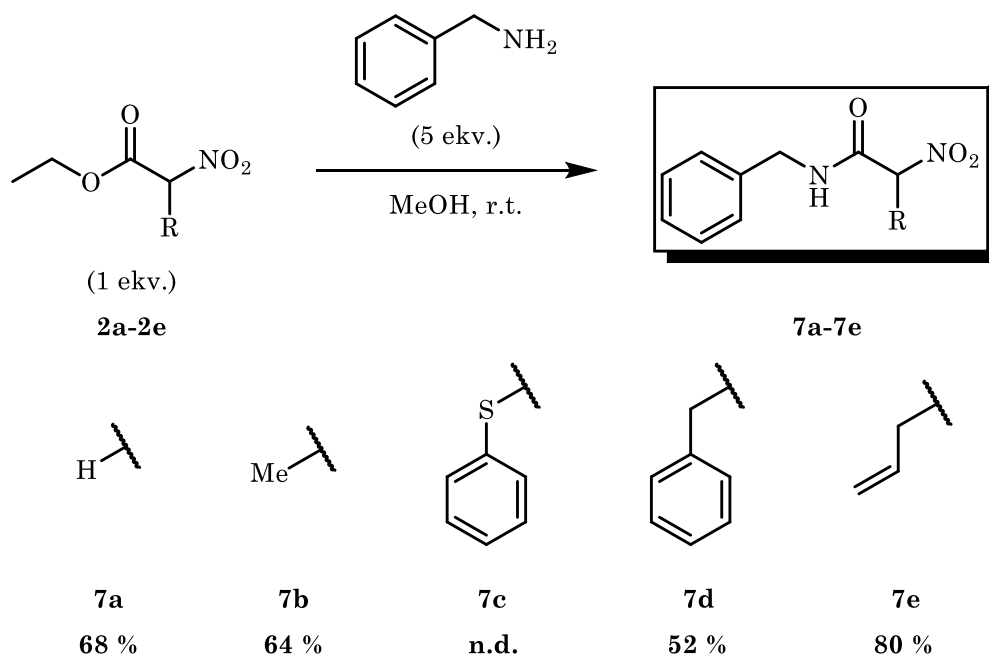
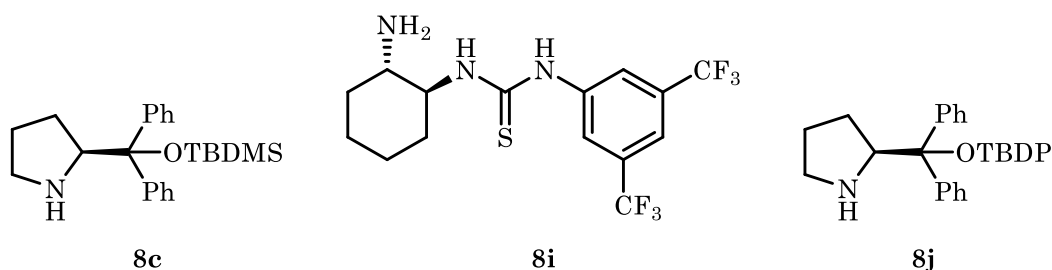


Schéma 29 - Syntéza *N*-benzyl 2-nitrokarboxamidov.

Prípravené *N*-benzyl-nitrokarboxamidy vznikali v prijateľných výťažkoch 52-80 % (Schéma 29). Amid **7c** sa nepodarilo týmto postupom pripraviť. V prípade amidácie etyl-2-nitropent-4-enoátu vznikol príslušný amid **7e** vo výbornom výťažku, a to až 80 %.

3.2. Príprava katalyzátorov

Pre štúdium tandemovej reakcie boli na základe predchádzajúcich štúdií vybrané rôzne stericky náročné sekundárne amíny odvodené od prolínu a imidazolidinónov a bifunkčné katalyzátory (Strana 11 Obrázok 11). Katalyzátory **8c**, **8i**, **8j** (Obrázok 10) nie sú komerčne dostupné, preto ich bolo potrebné pripraviť.



Obrázok 10 – Štruktúry katalyzátorov.

Katalyzátor **8c** bol pripravený z (*S*)-(-)- α,α -difenylprolinolu **8** reakciou s *tert*-butyldimetylsilyltriflátom v prostredí 2,6-lutidínu s výťažkom 66 % (Schéma 30).^[48]

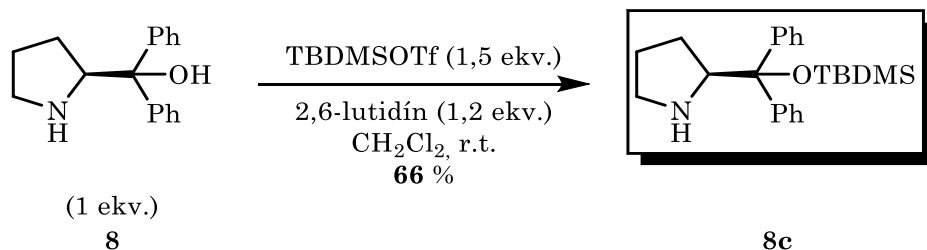


Schéma 30 – Príprava (*S*)-2-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-difenylmetyl)pyrolidínu.

Ďalej bolo pristúpené k príprave katalyzátora **8j** s objemnejšou TBDPS skupinou. Pri prvom pokuse o syntézu katalyzátora **X** bol zvolený modifikovaný postup uvedený v literatúre^[49]. Konverzia (*S*)-(-)- α,α -difenylprolinolu **8** s *tert*-butyldifenylsilylchloridom v prítomnosti trietylamínu bola minimálna aj po niekoľkých dňoch (Schéma 31).

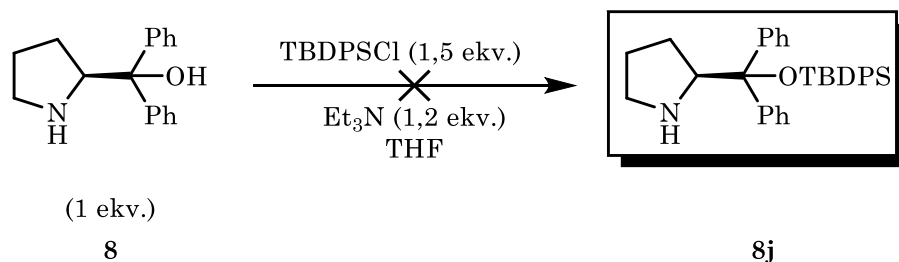


Schéma 31 – Neúspešná syntéza (*S*)-2-(((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)-difenylmetyl)pyrolidínu.

Ani silylačná reakcia v prítomnosti imidazolu v suchom dichlórmetáne pri zníženej teplote 0 °C (Schéma 32)^[50] neposkytla produkt **8j**. Konverzia látky **8** bola úplná, avšak katalyzátor sa nepodarilo izolovať, keďže dochádzalo k jeho degradácii.

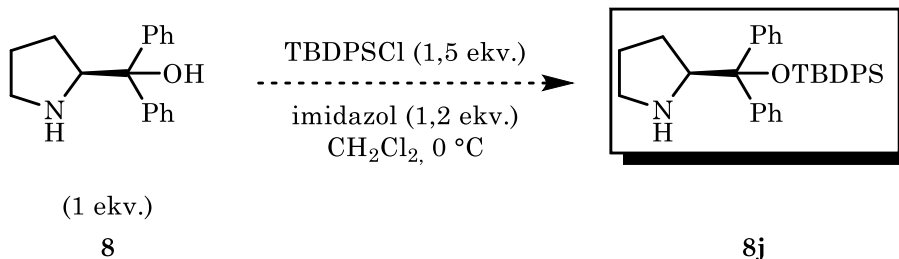


Schéma 32 – Syntéza (*S*)-2-(((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)difenylmetyl)-pyrolidínu.

Ďalej bol pripravený bifunkčný katalyzátor **8i** na báze tiomočoviny s primárnym amínom, adíciou (1*R*,2*R*)-diaminocyklohexánu **9** na izotiokyanát **10**. Katalyzátor **8i** bol získaný v uspokojujúcom výťažku 50 % (Schéma 33).

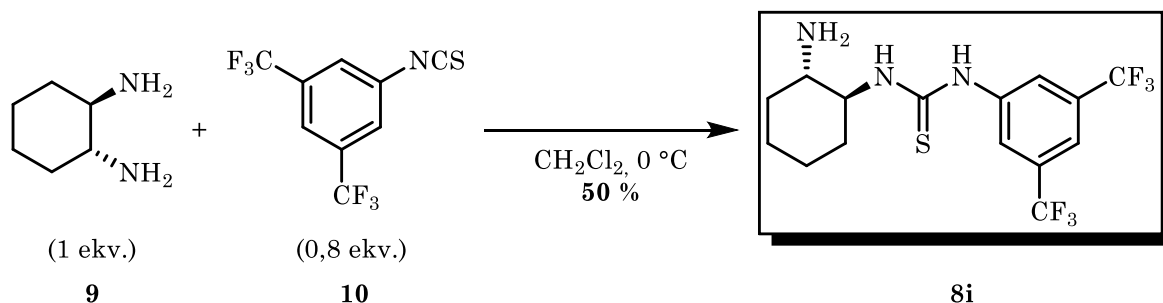


Schéma 33 - Príprava katalyzátora na báze tiomočoviny.

3.3. Organokatalytické cyklizačné reakcie

Na syntézu trisubstituovaných chirálnych derivátov piperidínu **16** bola zvolená tandemová Michael/cyklizačná reakcia za podmienok použitých v reakcii enalov s amidmi odvodených od kyseliny malónovej.^[21,23] Pri tomto type reakcií bola využitá imíniová aktivácia α,β -nenasýtených aldehydov **12** s následným atakom nukleofilných nitroderivátov *N*-benzylovaných amidov **7** (Schéma 34).

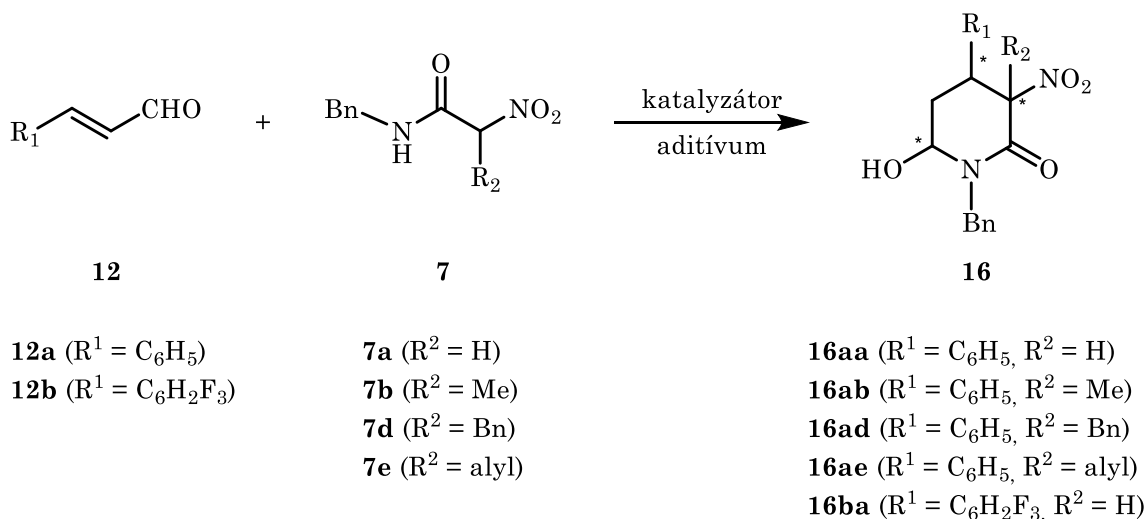
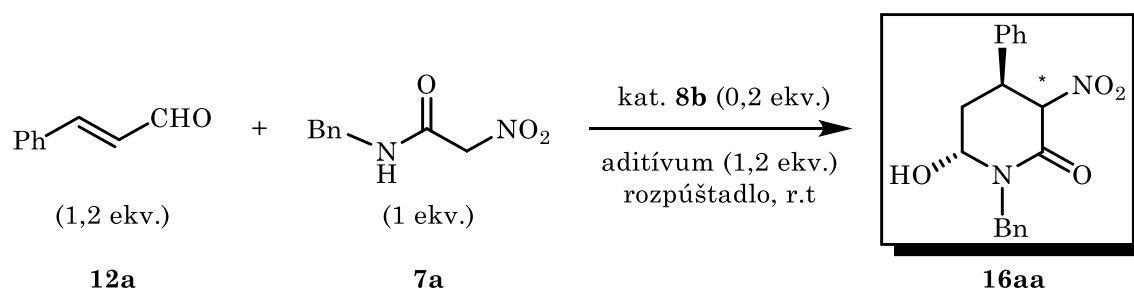


Schéma 34 – Organokatalytická tandemová cyklizácia.

3.3.1. Optimalizácia rozpúšťadiel a prídavkov

Pre štúdium tandemovej Michael/cyklizačnej reakcie bol do modelovej reakcie vzatý enal **12a** (1,2 ekv.) a nitrokarboxamid **7a** (1 ekv.) za prítomnosti **8b** ako katalyzátora v toluéne. Pri laboratórnej teplote bola plná konverzia dosiahnutá po 36 hodinách a cyklický produkt **16aa** bol získaný vo výťažku 42 %, avšak s nízkou diastereoselektivitou a enantioselektivitou. Reakcia s prídavkom kyseliny benzoovej (1,2 ekv.), pre stabilizáciu imíniového iónu, poskytla derivát 2-nitropiperidínu s výťažkom 60 %, s vysokou diastereoselektivitou (1:8,7 *d.r.*) a enantioselektivitou (38 % *e.e.*) (Tabuľka 1 Reakcia 3). Pri použití slabšej bázy, pre urýchlenie reakcie, akou je octan draselný v metanole, vznikol produkt **16aa** vo výťažku 43 % a enantioselektivitou až 45 %. Polárne aprotické rozpúšťadlá s octanom draselným ako prídavkom pri tandemových reakciách neposkytli produkt vo vyšších výťažkoch (Tabuľka 1 Reakcia 12-14). Ani ďalšie modifikácie reakčných podmienok neviedli k zvýšeniu výťažkov látky **16aa** alebo selektivity reakcie. Zo získaných výsledkov (Tabuľka 1) vyplýva, že optimálnym rozpúšťadlom je toluén s prídavkom kyseliny benzoovej.

Tabuľka 1 – Optimalizácia rozpúšťadiel a prídavkov



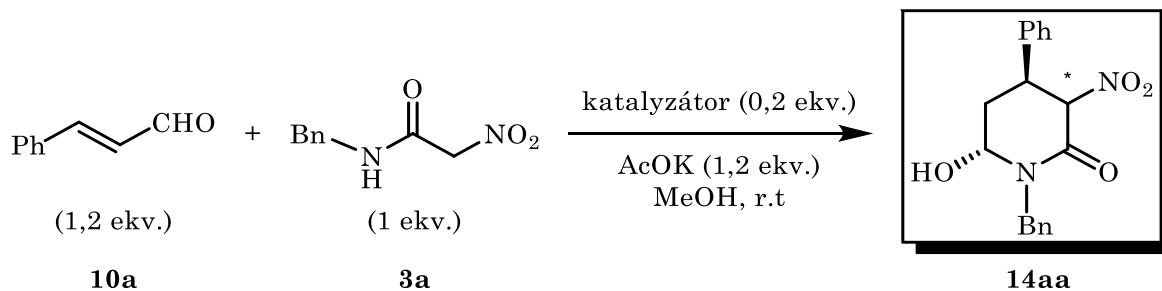
Reakcia	Aditívum	Rozpúšťadlo	Čas (h)	Výťažok ^a (%)	<i>dr.</i> ^b	<i>e.e.</i> ^c (%)
1	-	PhMe	36	42	1:1,4	16/25
2	AcOK	PhMe	22	30	1:2,1	45/12
3	PhCOOH	PhMe	36	60	1:8,7	-/38
4	2,4-DNBA	PhMe	24	n.d.	-	-
5	BNHP	PhMe	36	33	1,9:1	35
6	AcOK	MeOH	24	43	3,8:1	45
7	AcOK	CF ₃ CH ₂ OH	24	37	1,4:1	35
8	AcONa	MeOH	20	39	2,8:1	41
9	K ₂ CO ₃	MeOH	-	stopy	-	-
10	Cs ₂ CO ₃	MeOH	15	7	18:1	20
11	Et ₃ N	MeOH	24	22	6:1	-18
12	AcOK	DMF	24	41	1,6:1	32
13	AcOK	DMSO	24	33	3,5:1	33
14	AcOK	CHCl ₃	24	22	2,0:1	11

a) výtazok po stĺpcovej chromatografii **b)** určené pomocou ¹H-NMR reakčnej zmesi
c) určené pomocou chirálnej HPLC

3.3.2. Optimalizácia katalyzátorov

V ďalšom kroku sme sa zamerali na štúdium katalytického systému. Okrem Hayashiho katalyzátora **8a** boli študované ďalšie sekundárne amíny odvodené od prolínu (**8b**, **8c**, **8h**), imidazolidónové katalyzátory (**8f**, **8g**) a bifunkčné katalyzátory (**8e**, **8i**) (Obrázok 11). Výsledky štúdie sú zhrnuté v Tabuľke 2.

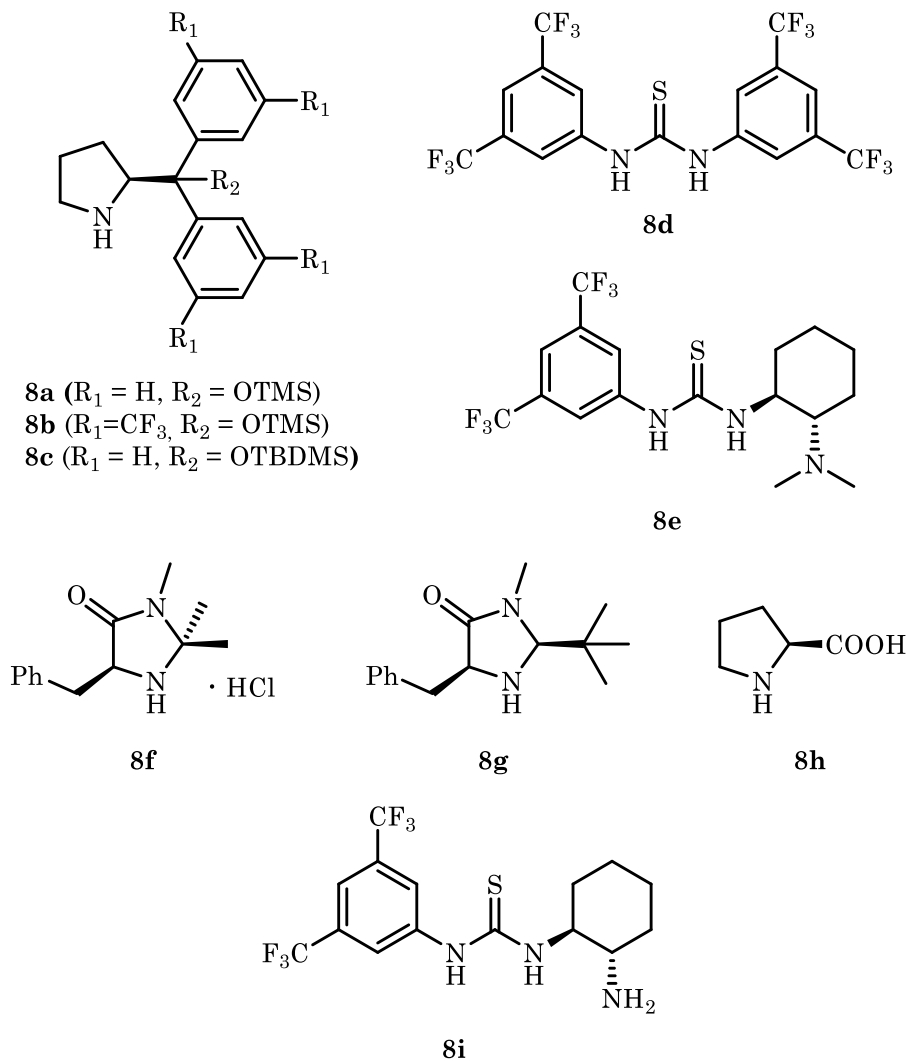
Tabuľka 2 – Optimalizácia katalyzátorov:



Reakcia	Katalyzátor	Čas (h)	Výťažok ^a (%)	<i>dr.</i> ^b	<i>e.e.</i> ^c (%)
1	-	-	0	-	-
2	8a	48	44	2,3:1	25
3	8b	24	43	3,8:1	45
4	8b+8d^d	24	20	2,8:1	26
5	8c	5	43	2,5:1	42
6	8e	24	46	3,3:1	≈ 0
7	8f	-	0	-	-
8	8g	72	30	3,7:1	10
9	8h	48	46	3,8:1	≈ 0
10	8i	144	23	4,2:1	5
11	8i^e	48	23	1:4,2	7

a) výťažok po stĺpcovej chromatografii **b)** určené pomocou ¹H-NMR reakčnej zmesi **c)** určené pomocou chirálnej HPLC **d)** bol použitý kokatalyzátor **IV** (0,1 ekv.) **e)** reakcia prebiehala v toluéne s prídavkom kys. benzoovej (1,2 ekv.)

Najlepší výtazok 2-nitropiperidínu **16aa** bol dosiahnutý s použitím Takemotovho katalyzátora **8e** a (*S*)-prolínu **8h** (46 %), avšak produkt vznikol ako racemická zmes. Najvyššia stereoselektivita (3,8:1 *d.r.*, 45 % *e.e.*) bola dosiahnutá v prostredí Jørgensenovho katalyzátora **8b**, ktorý bol ďalej používaný pri hľadaní optimálnych podmienok (Tabuľka 2 Reakcia 3).

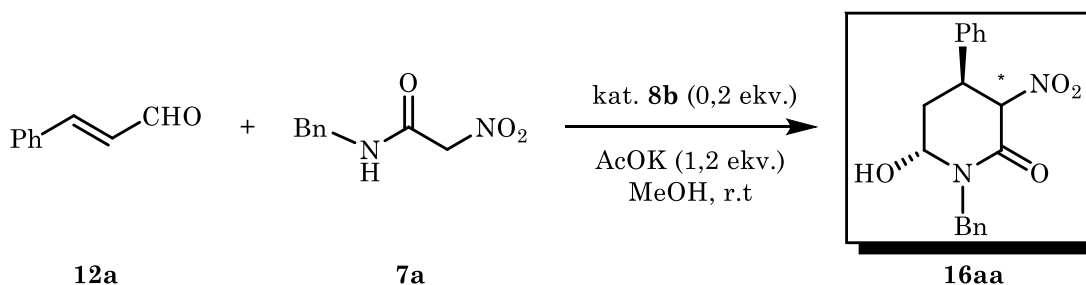


Obrázok 11 – Štruktúry použitých katalyzátorov.

3.3.3. Optimalizácia pomerov a koncentrácií reaktantov

Ďalším krokom pre zefektívnenie tejto reakcie bol skúmaný pomer reaktantov a ich koncentrácia. Pri pomere substrátov **12a/7a** (1,2:1) bol produkt **16aa** izolovaný vo výťažku 43 % s najvyššou stereoselektivitou (3,8:1 *d.r.*, 45 % *e.e.*) (Tabuľka 3 Reakcia 1). Najvyšší výťažok bol dosiahnutý pri obrátenom pomere látok **12a/7a** (1:1,2), a to 49 % (Tabuľka 3 Reakcia 3). Pri dvojnásobne zvýšenej koncentrácii oboch produktov v pomere **12a/7a** (1,2:1) vznikal produkt **16aa** s výbornou enantioselektivitou (60 % *e.e.*) ale s nízkym výťažkom (32 %) (Tabuľka 3 Reakcia 5). K zvýšeniu výťažku nedošlo ani v prípade použitia väčšieho nadbytku enalu **12a** (2 ekv.) alebo nadbytku *N*-benzyl-nitroacetamidu **7a** (Tabuľka 3 Reakcia 2 a 4). Príčinou mohla byť nestabilita 2-nitroacetamidu **7a** v zásaditom prostredí (¹H-NMR kontrola).

Tabuľka 3 – Optimalizácia pomerov a koncentrácií reaktantov:



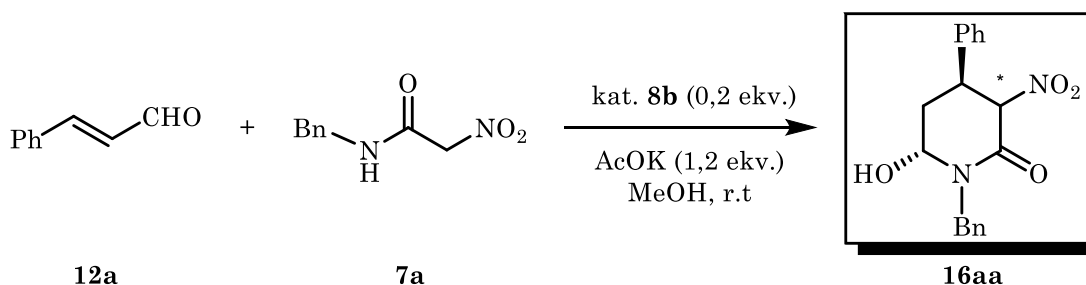
Entry	c(12a) (M)	c(7a) (M)	Čas (h)	Výťažok (%) ^a	dr. ^b	ee. (%) ^c
1	0,300	0,250	24	43	3,8:1	45
2	0,500	0,250	24	40	2,7:1	33
3	0,250	0,300	24	49	2,3:1	30
4	0,250	0,375	24	45	2,5:1	21
5	0,600	0,500	24	32	2,5:1	63

a) výťažok po stĺpcovej chromatografii b) určené pomocou ¹H-NMR reakčnej zmesi
c) určené pomocou chirálnej HPLC

3.3.4. Optimalizácia reakčnej teploty

Následne bol študovaný vplyv teploty na výťažok a stereoselektivitu modelovej reakcie. Pri laboratórnej teplote organokatalytická tandemová reakcia poskytla produkt **16aa** v prijateľnom výťažku (43 %) a s enantioselektivitou 45 % *e.e.* Naopak reakcia uskutočnená za zvýšenej teploty (40 °C) poskytla produkt **16aa** vo výťažku 30 %. Diastereoselektívna kontrola oboch reakcií bola rovnaká (Tabuľka 4 Reakcia 2 a 3). Zaujímavým pozorovaním bol majoritný vznik opačného diastereoizoméru látky **16aa** pri teplote 0 °C s rovnakým enantiomérom prebytkom ako pri laboratórnej teplote (45 % *e.e.*), avšak s menším výťažkom (18 %).

Tabuľka 4 - Optimalizácia reakčnej teploty:



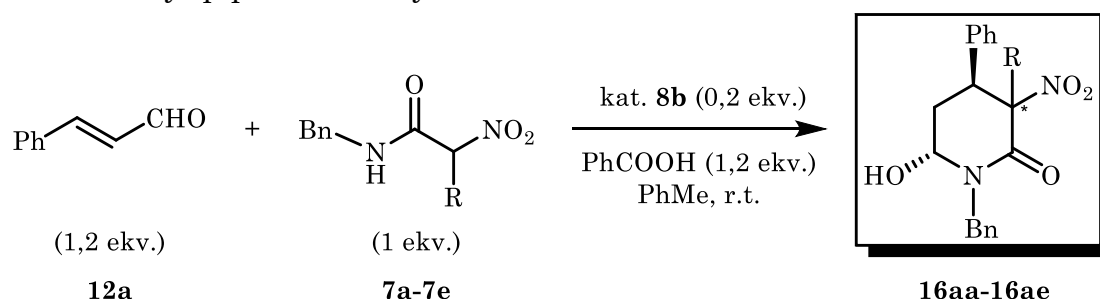
Reakcia	<i>t</i> (°C)	Čas (h)	Výťažok ^a (%)	<i>d.r.</i> ^b	<i>e.e.</i> ^c
1	0	48	18	1:1,3	45
2	25	24	43	3,8:1	45
3	40	24	30	3,8:1	39

a) výťažok po stĺpcovej chromatografii b) určené pomocou ¹H-NMR reakčnej zmesi
c) určené pomocou chirálnej HPLC

3.3.5. Rozsah reakcie

Pri štúdiu rozsahu použitia študovanej organokatalytickej tandemovej Michael/cyklizačnej reakcie boli zvolené nasledujúce reaktanty – cinamaldehyd **12a** a 2-nitrokarboxamidy **7** pripravené v kapitole 3.1.2. Produkty **16ab-16ae** boli získané pomocou optimalizovaných podmienok vo výťažkoch 43-86 % (Tabuľka 5). Z tejto štúdie vyplýva, že produkt **16ab** bol získaný vo výbornom výťažku (86 %) a s excelentnou enantioselektivitou (90 % *e.e.*). Deriváty **16ad** a **16ae** s dlhšími uhlíkovými reťazcami v C-2 polohe boli izolované vo výťažkoch 43-85 %, avšak s nízkou enantioselektivitou .

Tabuľka 5 – Rozsah reakcie: 3-sbustituované 1-benzyl-6-hydroxy-3-nitro-4-fenyl-piperidín-2-óny:



Reakcia	R	Produkt	Čas (d)	Výťažok ^a (%) ^a	<i>d.r.</i> ^b	<i>e.e.</i> ^c (%)
1	H	16aa	1,5	60	8,7:1	38/-
2	Me		4	86	6,6:1	90/2
3 ^d	Me	16ab	4	57	1:2,7	38/63
4 ^d	Me ^e		4	50	1:1,4	33/35
5	Bn ^d	16ad	8 ^f	43	5:1	36/44
6	alyl	16ae	5	85	3,5:1	18/0

a) výťažok po stĺpcovej chromatografii **b)** určené pomocou ¹H-NMR reakčnej zmesi **c)** určené pomocou chirálnej HPLC **d)** reakcia prebiehala v metanole a ako prídavok bol použitý octan draselný (1,2 ekv.) **e)** reakcia prebiehala pri 0 °C **f)** reakcia neprebehla do úplnej konverzie východiskovej látky

Pri výbere vhodného enalu (**12b**) bolo možné pripraviť potenciálny prekurzor (**16ba**) biologicky aktívnej látky (**17**). Na základe optimalizovaných podmienok bol derivát 2-nitropiperidínu **16ba** získaný vo výťažku 20 % s výbornou stereoselektivitou (20:1 *d.r.*, 50 % *e.e.*) (Schéma 35).

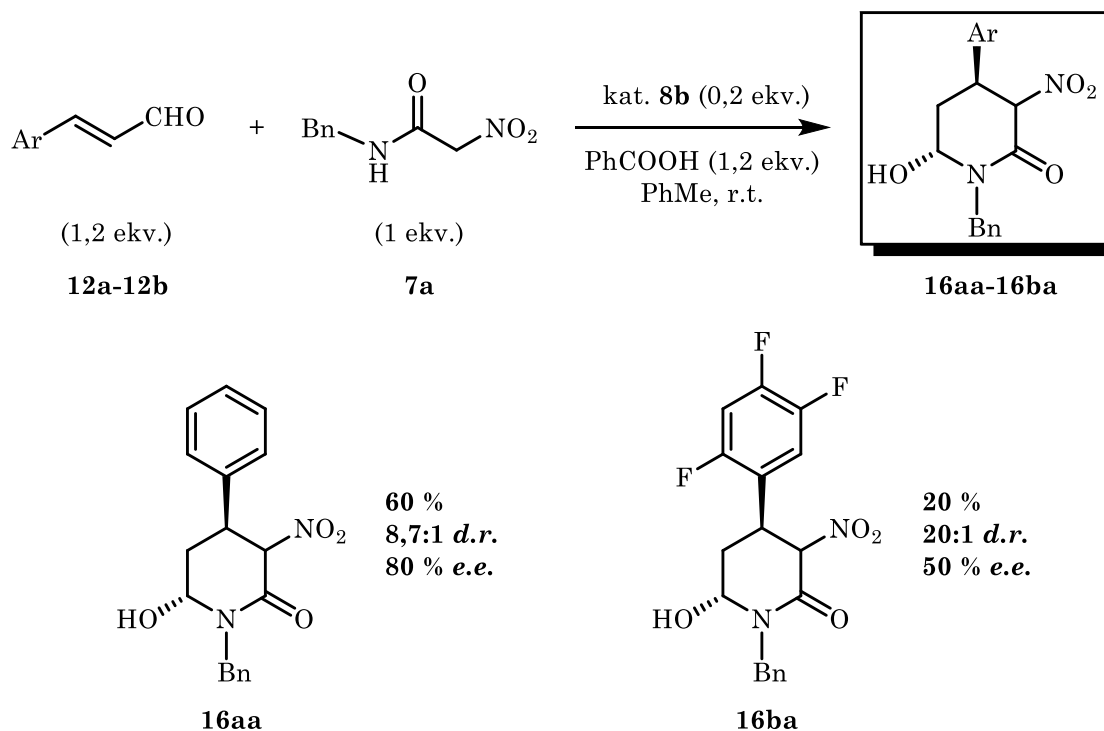


Schéma 35 – Rozsah použitých enalov v organokatalytickej tandemovej reakcii.

V priebehu optimalizácie organokatalytických reakcií síce boli pripravené východiskové látky (**12b** a **15**) na syntézu inhibítora DPP-4 (**17**) (Schéma 36), avšak z dôvodu nízkeho výťažku látky **16ba** sa nepristúpilo k jeho totálnej syntéze.

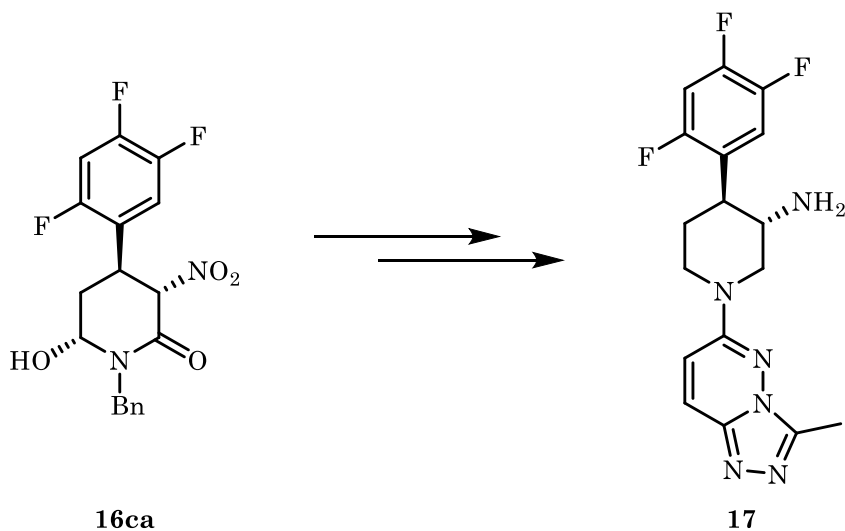


Schéma 36 – Potenciálna syntéza (3*R*, 4*R*)-1-(3-metyl[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-6-yl)-4-(2,4,5-trifluorofenyl)piperidín-3-amínu.

(*E*)-3-(2,4,5-Trifluorfenyl)akrylaldehyd **12 b** bol pripravený *Wittigovou reakciou*^[51] 2,4,5-trifluorbenzaldehydu **4b** s (formylmetylén)trifenylfosforánom **11** v toluéne za zvýšenej teploty (Schéma 37). Reakcia poskytla produkt **12b** v prijateľnom výťažku 54 %.

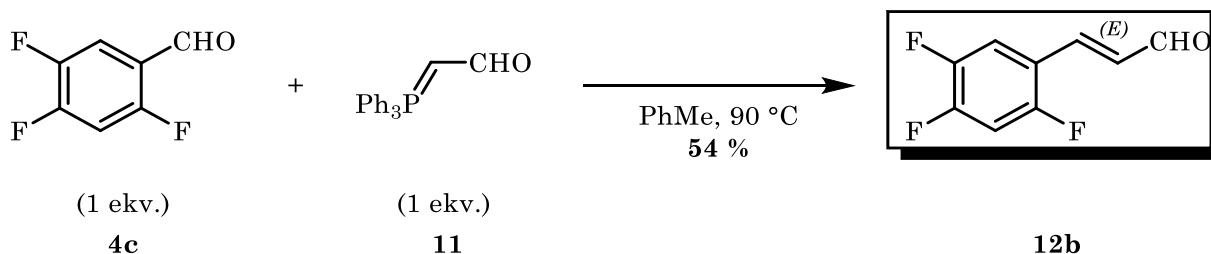


Schéma 37 - Wittigova reakcia na prípravu α,β -nenasýteného aldehydu.

Derivát hydrazínu **13** s etyl-ortoacetátom **14** za zvýšenej teploty bez rozpúšťadla poskytol triazol-pyridazín **15** vo výbornom výťažku 72 % (Schéma 38).^[52]

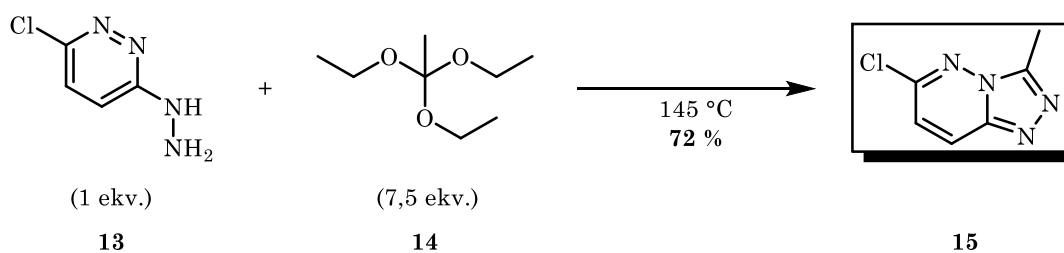


Schéma 38 - Syntéza derivátu pyridazínu.

4. Experimentálna časť

4.1. Všeobecné poznámky k experimentálnej časti

K experimentálnej činnosti v rámci tejto bakalárskej práce boli na sledovanie reakcií a na stanovenie čistoty produktov použité TLC dosky Kieselgel 60 F₂₅₄ s fluorescenčným indikátorom pri 254 nm (priemer pórov 60 Å). Na detekciu TLC bola použitá UV lampa – model NU – 6KL, $\lambda = 254$ nm alebo boli TLC vyvolávané pomocou AMC (roztok pripravený rozpustením 25 g kyseliny fosfomolybdénovej, 10 g dihydrátu síranu ceričitého v 1 litri 1,2M vodného roztoku kyseliny sírovej) alebo pomocou vanilínu (roztok pripravený rozpustením 12 g vanilínu v 200 ml etanolu a v 2,5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej).

Na separáciu produktov bola použitá stĺpcová chromatografia, kde ako stacionárna fáza bol použitý silikagél Kieselgel 60 (35–70 μm). Mobilné fázy sú vždy uvedené pri jednotlivých experimentoch. Pre odparenie rozpúšťadiel bola použitá rotačná vákuová odparka Buchi Rotavapor R-200 a Heidolph Laboratora 4000. Na destiláciu látok pri zníženom tlaku bol použitý prístroj Buchi Glass Oven B-858.

K charakterizácii produktov technikou nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) boli použité prístroje Varian UNITY INOVA – 300. Na tomto prístroji boli merané spektrá ¹H pri 299,95 MHz a ¹³C pri 75,43 MHz, na prístroji Bruker AVANCE III 600 boli merané ¹H spektrá pri 600,17 MHz a ¹³C spektrá pri 150,91 MHz. Chemické posuny boli referencované voči chloroformu-*d*, ktorý bol použitý ako rozpúšťadlo. Jeho chemický posun (δ) pre ¹H spektrá je $\delta = 7,26$ ppm a pre ¹³C spektrá je $\delta = 77,00$ ppm. Hodnoty interakčných konštánt (*J*) sú určené v Hz.

K stanoveniu molekulovej hmotnosti metódou hmotnostnej spektrometrie bol využitý prístroj LCQ Fleet. Vzorka bola rozpúšťaná v metanole alebo v acetonitrile vždy pre majoritný diastereoizomér.

Na meranie spektier infračervenej spektroskopie bol použitý prístroj Nicolet Avatar 370 FTIR. Merenie prebiehalo metódou difúznej reflektancie (DRIFT) v bromide draselnom. Vlnočty sú pri každom z produktov uvedené v cm^{-1} vždy pre majoritný diastereoizomér.

Špecifická otáčavosť bola stanovená pomocou prístroja AUTOMATIC POLARIMETR Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Koncentrácia a rozpúšťadlo sú uvedené pri každej látke.

Analýza HPLC bola uskutočnená pomocou prístroja SHIMADZU so spektrofotometrickým detektorom SPD-M20A. Na separáciu enantiomérov boli využité kolóny s chirálnou stacionárnou fázou: Daicel Chiralpak® IA, Daicel Chiralpak® IB, Daicel Chiralpak® IC, Daicel Chiralpak® OD-H a Daicel Chiralpak® AD. Použitá kolóna je vždy uvedená pri analyzovanej látke.

4.1.1. Použité chemikálie a rozpúšťadlá

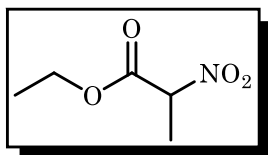
Pre reakcie boli použité rozpúšťadlá v kvalite *p.a.* Pre elučné zmesi stĺpcovej chromatografie boli použité predestilované rozpúšťadlá. Rozpúšťadlá propán-2-ol, *n*-heptán, dimetylsulfoxid, *N,N*-dimetylformamid, acetonitril, chloroform, dietyléter, dichlórmetán, metanol, etanol a toluén boli zakúpené vo firme Lab-Scan analytical sciences, s.r.o.

Trans-cinnamaldehyd, *trans*-*p*-nitrocinnamaldehyd, etyl-nitroacetát, etyl-2-brompropionát, benzylamín, (*S*)-(-)- α,α -difenylprolinol, 2,2,2-trifluoroetanol, (*S*)-(-)- α,α -difenyl-2-pyrolidínmetanol trimetylsilyléter, *tert*-butyldimetylsilyltriflát, (*S*)-(C)- α,α -bis[3,5-bis(trifluorometyl)fenyl]-2-pyrolidínmetanol trimetylsilyléter, (*S*)-prolín, 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometyl)fenyl]tiomočovina, (*5S*)-2,2,3-trimetyl-5-fenylmetyl-4-imidazolidinóne monohydrochlorid, (*2R,5R*)-(+)-2-*tert*-butyl-3-metyl-5-benzyl-4-imidazolidinóne, *N*-(fenyltio)ftalimid, benzaldehyd, *o*-fenyléndiamín, kyselina benzoová, kyselina 2,4-dinitrobenzoová, (*R*)-(-)-1,1'-binaftyl-2,2'-diyl-hydrogenfosfát, floroglucinol, bis(dibenzylidénacetón)paládium, trifenylfosfín, (*1R,2R*)-(-)-1,2-diaminocyklohexán, alyl-acetát, etyl-ortoacetát, 3,5-bis(trifluorometyl)-fenylisothiokyanát, trietylamín boli zakúpené v spoločnosti Sigma-Aldrich, s.r.o., 2,4,5-trifluorobenzaldehyd, 3-chloropyridazín-6-ylhydrazín v spoločnosti Fluorochem, octan draselný, octan sodný, uhličitan sodný, uhličitan cézny, chlorid sodný, síran horečnatý v spoločnosti Lach-Ner, s.r.o. a 1-[3,5-bis(trifluorometyl)fenyl]-3-[(*1R,2R*)-(-)-2-(dimetylamino)-cyklohexyl]tiomočovina vo firme Strem Chemicals.

4.2. Príprava východiskových látok

4.2.1. Príprava α -substituovaných etyl-2-nitroacetátov

Etyl-2-nitropropionát (2b):

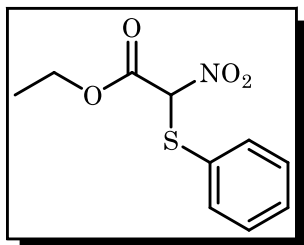


Látka **2b** bola pripravená podľa postupu uvedeného v literatúre^[43].

Do 250mL trojhrdlej banky s roztokom dusitanu sodného (6,60 g; 95,5 mmol; 1,73 ekv.) v DMF (110 mL) ponorenej do vody s teplotou približne 25 °C bol pridaný floroglucinol (7,38 g; 58,5 mmol; 1,06 ekv.). Cez prikvapkávajúcu nálevku bol pomaly pridaný etyl-2-brompropionát **1** (7,17 mL; 10,0 g; 55,2 mmol; 1 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná až do úplnej konverzie východiskovej látky (3 hodiny, TLC kontrola). Následne bol obsah banky vyliaty do zmesi voda-lad (300 mL). Reakčná zmes bola premytá dietyléterom (3×50 mL) a kombinované organické fázy boli prečistené soľankou (50 mL). Po odparení rozpúšťadla na RVO bol produkt **2b** získaný pomocou destilácie pri zníženom tlaku (1 mbar, t.v. = 75 °C) ako bezfarebná olejovitá látka (6,75 g) s výťažkom 83 %. ¹H-NMR spektrum zodpovedá literatúre^[43].

¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.16 (m, 2H), 1.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33 – 1.25 (m, 3H) ppm. LCMS (ESI⁻): t_R = 4,8 min, pre C₉H₉NO₄ [M-H]⁻ vypočítané: 146; nájdené: *m/z*: 146 .

Etyl-2-nitro-2-(fenyltio)acetát (2c):



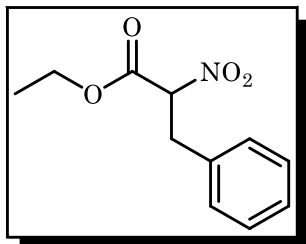
Látka **2c** bola pripravená podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre^[44].

Do banky s dichlórmetánom (15 mL) bolo pridaný etyl-2-nitroacetát **2a** (200 mg; 1,5 mmol; 1 ekv.) a (*S*)-difenylprolinol (55,7 mg; 0,22 mmol; 0,2 ekv.). Vzniknutý roztok bol miešaný pri laboratórnej teplote 5 minút a následne bol pridaný *N*-(fenyltio)ftalimid **3** (421,2 mg; 1,65 mmol; 1,1 ekv.). Reakcia bola miešaná pri laboratórnej teplote do úplnej konverzie (48 hodín, TLC a ¹H-NMR kontrola). Následne bola reakčná zmes odparená na RVO a produkt **2c** bol izolovaný pomocou stĺpcovej chromatografie so silikagélom ako so stacionárnou fázou a eluovaný mobilnou fázou *n*-hexán/EtOAc (gradient polarita 12:1 → 5:1) ako žltá olejovitá látka so zápachom po pečenej slanine a pokazených vajciach (112,2 mg) s výťažkom 31 %.

R_f = 0,46 (*n*-hexán/EtOAc = 3:1, detekcia pomocou AMC). ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.66 – 7.37 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1

Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **HRMS** (ESI⁻): pre C₁₀H₁₀NO₄S [M-H]⁻ vypočítané: 240,033791; nájdené: m/z : 240,033602.

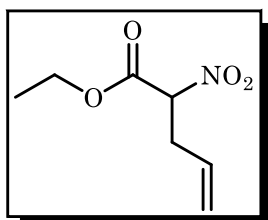
Etyl-2-nitro-3-fenylpropionát (2d):



Látka **2d** bola pripravená podľa postupu uvedeného v literatúre^[45].

Do banky s miešadlom bolo pridaný etanol (7,5 mL) spolu s benzaldehydom **4a** (812,9 mg; 7,52 mmol; 2 ekv.), etyl-2-nitroacetátom **1a** (500, mg; 3,76 mmol; 1 ekv.), s rekryštalizovaným *o*-fenyléndiamínom **5** (406,6 mg; 3,76 mmol; 1 ekv.). Na záver bol pridaná racemická zmes prolínu (86,3 mg; 0,75 mmol; 0,2 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote až do úplnej konverzie východiskovej látky (6 hodín, TLC kontrola). Následne bola reakčná zmes odparená na RVO a produkt **2d** bol izolovaný pomocou stĺpcovej chromatografie so silikagélom ako so stacionárnou fázou a eluovaný mobilnou fázou *n*-hexán/EtOAc (gradient polariry 12:1 → 7:1) ako žltá olejovitá látka (132,4 mg) s výťažkom 16 %. $R_f = 0,44$ (*n*-hexán/EtOAc = 4:1, detekcia pomocou vanilínu). ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.19 (m, 5H), 5.33 (dd, $J = 9.3, 6.0$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.63 – 3.39 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. **GCMS** (ESI⁺): $t_R = 2$ min, pre C₁₁H₁₃NO₄ vypočítané: 223, nájdené: m/z (%): 223 (0,6; [M]⁺), 194 (19), 176 (76), 131 (100), 105 (28), 91 (24), 105 (28), 44 (66).

Etyl-2-nitropent-4-enoát (2e):



Látka **2e** bola pripravená podľa postupu uvedeného v literatúre^[46].

Do banky s roztokom Pd(dba)₂ (108 mg; 0,19 mmol; 0,05 ekv.) s ligandom trifenyľfosfínom (98,3 mg; 0,38 mmol; 0,1 ekv.) v 11 mL THF bol pomaly prikvapkaný alyl-acetát **6** (375 mg; 3,75 mmol; 1 ekv.) a etyl 2-nitroacetát **2a** (500 mg; 3,75 mmol; 1 ekv.). Následne bola pridaná zásaditá alumina (podľa Brockmanna I) (0,75 g; 7,36 mmol; 2 ekv.) a reakcia bola miešaná do úplnej konverzie východiskovej látky (16 hod, TLC kontrola) pod argónovou atmosférou. Reakcia bola ukončená pridaním EtOAc (95 mL) a vzniknutý roztok bol prefiltrovaný cez kremelinu. Organická fáza bola odparená na RVO a produkt **1f** bol izolovaný pomocou stĺpcovej chromatografie so silikagélom ako so stacionárnou fázou a eluovaný mobilnou fázou *n*-hexán/EtOAc (8:1) ako bezfarebná olejovitá látka s ovocnou vôňou (257,2 mg) s výťažkom 40 %. $R_f = 0,56$ (*n*-hexán/EtOAc = 4:1, detekcia pomocou vanilínu). ¹H-NMR

(300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.85 – 5.66 (m, 1H), 5.31 – 5.10 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.09 – 2.83 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

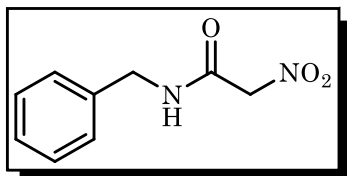
4.2.2. Príprava α -substituovaných *N*-benzyl-2-nitroacetamidov

Všeobecná metóda A:

Látky **7a-7e** boli pripravené podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre^[47].

Do banky s metanolom (35,2 ekv.) bol pridaný príslušný etyl-2-nitrokarboxylát **2a-2e** (1 ekv.) spolu s miešadlom. Pod argónovou atmosférou bol pridaný cez septum benzylamín (5 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná až do úplnej koverzie východiskovej látky) pri laboratórnej teplote (reakčné doby sú uvedené pri jednotlivých látkach). Následne bola reakčná zmes zahustená na RVO a okyslená 1M vodným roztokom HCl na pH približne rovné 4. Roztok bol následne extrahovaný EtOAc (3×15 mL). Kombinované organické fázy boli prečistené soľankou (5 mL) a následne vysušené bezvodým MgSO₄ a odparené dosucha na RVO. Trituráciou cez fritu (S4) ľadovým dietyléterom (10 mL) boli izolované α -substituované *N*-benzyl-2-nitrokarboxamidy **7a-7e**, ktoré boli dosušené na vysokom vákuu.

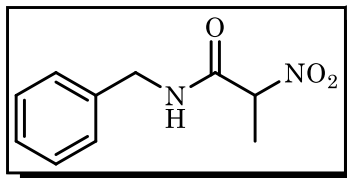
N-benzyl-nitroacetamid (**7a**):



Látka **7a** bola pripravená podľa všeobecnej metódy A (reakčný čas 3 dni). Produkt **7a** bol izolovaný ako biela amorfná tuhá látka s výťažkom 68 %. ¹H-NMR spektrum zodpovedá literatúre^[47].

$R_f = 0,11$ (*n*-hexán/EtOAc = 2:1, detekcia pomocou AMC). ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H). MS (ESI+): pre C₉H₁₀N₂O₃Na [M+Na]⁺ vypočítané: 217,1; nájdené: *m/z*: 217,1.

N-benzyl-2-nitropropánamid (**7b**):

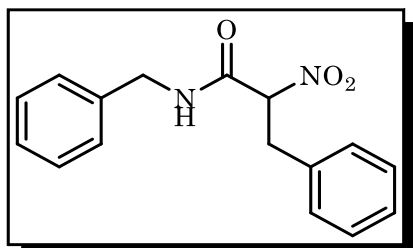


Látka **7b** bola pripravená podľa všeobecnej metódy A (reakčný čas 3 dni). Produkt **7b** bol izolovaný ako biela amorfná tuhá látka s výťažkom 64 %.

$R_f = 0,24$ (*n*-hexán/EtOAc = 1:1, detekcia pomocou vanilínu). ¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 5.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*)

δ 163.78, 136.99, 128.74, 127.75, 127.69, 64.21, 43.97, 15.91 ppm. **IČ** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3261, 3097, 3031 3010, 2980, 2932, 2872, 2815, 2576, 1957, 1882, 1655, 1571, 1553, 1497, 1449, 1389, 1368, 1329, 1290, 1228, 1123, 1081, 1054, 1012, 881, 758, 701, 677, 597, 495 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁻): pre $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ [M-H]⁻ vypočítané: 207,077512; nájdené: m/z : 207,077516.

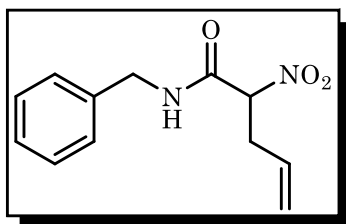
***N*-benzyl-2-nitro-3-fenylpropánamid (7d):**



Látka **7d** bola pripravená podľa všeobecnej metódy A (reakčný čas 4 dni). Produkt **7d** bol izolovaný ako biela amorfná tuhá látka s výťažkom 52 %. ¹H NMR spektrum zodpovedá literatúre^[47].

R_f = 0,30 (*n*-hexán/EtOAc = 4:1, detekcia pomocou vanilínu). ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 – 7.27 (m, 5H), 7.22 – 7.14 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.24 (dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H) ppm. **MS** (ESI⁻): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ [M-H]⁻ vypočítané: 283,1; nájdené: m/z : 283,1.

***N*-benzyl-2-nitropent-4-enoát (7e):**

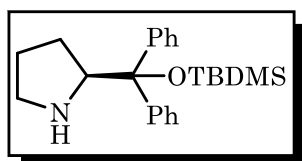


Látka **7e** bola pripravená podľa všeobecnej metódy A (reakčný čas 3 dni). Produkt **7e** bol izolovaný ako biela amorfná tuhá látka s výťažkom 80 %.

R_f = 0,15 (*n*-hexán/EtOAc = 4:1, detekcia pomocou vanilínu). ¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 – 7.27 (m, 4H), 7.25 (dq, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.72 (dddd, J = 16.9, 10.2, 7.4, 6.5 Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 2H), 4.53 – 4.45 (m, 2H), 3.03 – 2.91 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.41, 136.67, 130.17, 128.93, 128.02, 127.76, 120.59, 89.22, 44.14, 35.46, 29.71 ppm. **IČ** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3294, 3016, 2893, 2675, 2558, 2343, 2020, 1661, 1589, 1562, 1479, 1455, 1431, 1380, 1353, 1326, 1284, 1213, 1102, 1057, 1030, 997, 961, 920, 863, 749, 695, 641, 579 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁺): pre $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [M+H]⁺ vypočítané: 257,089597; nájdené: m/z : 257,089663.

4.2.3. Príprava katalyzátorov

(*S*)-2-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)difenylmetyl)pyrolidín (8c):



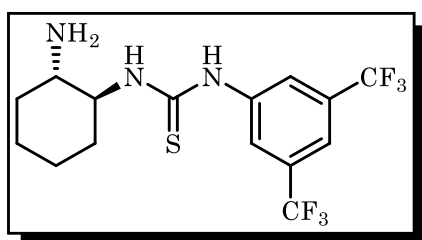
Katalyzátor **8c** bol pripravený podľa postupu uvedeného v literatúre^[48].

Pri teplote 0 °C bol do roztoku (*S*)-difenylprolinolu (81,0 mg; 0,3 mmol; 1 ekv.) v dichlórmetáne

(1,7 mL) pridaný 2,6-lutidín (171 mg; 1,6 mmol; 5 ekv.). Cez septum pod argónovou atmosférou bol po malých častiach pridaný TBDMS-OTf (0,22 mL; 254 mg; 0,96 mmol; 3 ekv.). Reakcia prebiehala pri laboratórnej teplote až do úplnej konverzie východiskovej látky (12 hod, TLC kontrola). Ukončená bola pridaním saturovaného roztoku NH₄Cl (2,5 mL) pri teplote 0 °C. Získaný roztok bol extrahovaný dichlórmetánom (3×5 mL). Organické fázy boli premyté 1M roztokom KOH (5 mL), vodou (5 mL) a na záver soľankou (5 mL) a vysušené bezvodým NaSO₄. Organická fáza bola odparená na RVO a katalyzátor **8c** bol izolovaný pomocou stĺpcovej chromatografie so silikagélom ako so stacionárnou fázou a eluovaný mobilnou fázou *n*-hexán/EtOAc (gradient polaroty 9:1 → 1:1) ako žltá voskovitá látka (78,1 mg) s výťažkom 66 %. ¹H-NMR spektrum zodpovedá literatúre^[48].

$R_f = 0,40$ (*n*-hexán/EtOAc = 1:1, detekcia pomocou ninhydrínu). ¹H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 – 7.22 (m, 10H), 4.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.88 – 2.61 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.66 – 1.44 (m, 3H), 1.24 (q, $J = 10.9, 9.0$ Hz, 2H), 0.95 (s, 9H), -0.21 (s, 3H), -0.45 (s, 3H) ppm. MS (ESI⁺): pre C₂₃H₃₄NOSi [M+H]⁺ vypočítané: 368,2; nájdené: m/z: 368,2.

1-((1*S*,2*S*)-2-aminocyklohexyl)-3-(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-tiomočovina (**8i**):



Katalyzátor **8i** bol pripravený podľa postupu uvedeného v literatúre^[53].

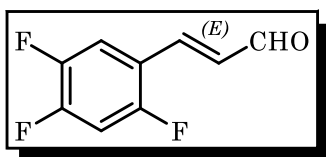
Do dichlórmetánu (1,4 mL) s teplotou 0 °C bol pridaný (1*R*, 2*R*)-diaminocyklohexán **9** (57,5 mg; 0,5 mmol; 1 ekv.). Po rozpustení za stáleho miešania a pod argónovou atmosférou bol pomaly cez septum

pridávaný príslušný izotiokyanát **10** (108 mg; 0,4 mmol; 0,8 ekv.) pomocou Hamiltonovej striekačky. Reakcia prebiehala pri teplote 0 °C až do úplnej konverzie východiskovej látky (20 hod, TLC kontrola). Katalyzátor **8i** bol izolovaný pomocou stĺpcovej chromatografie so silikagélom ako so stacionárnou fázou a eluovaný mobilnou fázou *n*-hexán/EtOAc/MeOH (gradient polaroty 8:1:0 → 0:1:0 → 0:0:1) ako doružova sfarbená amorfná látka (77,0 mg) s výťažkom 50 %. ¹H-NMR spektrum zodpovedá literatúre^[53].

$R_f = 0,6$ (EtOAc, detekcia pomocou ninhydrínu). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.08-1.26 (m, 4H), 1.28-1.26 (m, 4H) ppm.

4.2.4. Príprava enalu

(*E*)-3-(2,4,5-Trifluorfenyl)akrylaldehyd (**12b**):



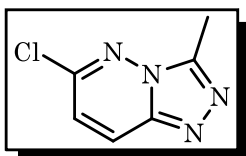
Látka **12b** bola pripravená podľa modifikovaného postupu uvedeného v literatúre^[51].

Do toluénu (25 mL) bol pridaný 2,4,5-trifluorbenzaldehyd **4b** (1,00 g; 5,1 mmol; 1 ekv.) a (formylmetylén)trifenylfosforán **11** (1,55 g; 5,1 mmol; 1 ekv.). Reakčná zmes bola následne refluxovaná pri 90 °C pod argónovou atmosférou až do úplnej konverzie aldehydu (24 hod, TLC kontrola) a zahustená na RVO. Produkt **12 b** bol izolovaný pomocou stĺpcovej chromatografie so silikagélom ako so stacionárnou fázou a eluovaný mobilnou fázou *n*-hexán/EtOAc (20:1) ako biela látka s konzistenciou vaty (508 mg) s výťažkom 54 %. ¹H-NMR spektrum zodpovedá literatúre^[48].

$R_f = 0,4$ (*n*-hexán/EtOAc = 7:1, detekcia pomocou DNF). ¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 16.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 10.3, 8.5, 6.6$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 16.2, 7.5, 0.6$ Hz, 2H) ppm. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -114.23 – -116.62 (m), -127.21 (ddd, $J = 21.3, 6.0, 1.1$ Hz), -139.42 – -142.03 (m) ppm. GCMS (ESI+): $t_R = 0,2$ min, pre C₉H₅F₃O [M]⁺ vypočítané: 186, nájdené: m/z : 186.

4.2.5. Príprava triazol-pyridazínu

6-Chlór-3-metyl-3,8a-dihydro-[1,2,4]triazol[4,3-*b*]pyridazín (**15**)



Látka **15** bola pripravená podľa postupu uvedeného v literatúre^[52].

Do predestilovaného etyl ortoacetátu **14** (6 mL; 8,38 g; 51,63 mmol; 7,5 ekv.) bol pridaný 3-chlór-6-hydropyridazín **13** (1,00 g; 6,92 mmol, 1 ekv.). Reakčná zmes bola za stáleho miešania refluxovaná pri teplote 130 °C až do úplnej konverzie východiskovej látky (24 hod). Etyl ortoacetát bol odparený na RVO a odparok bol prekryštalizovaný v cyklohexáne (4 mL) a následne triturovaný cez fritu (S3) studeným cyklohexánom (2 mL). Produkt **15** bol získaný po 48-hodinovom dosušení na vysokom vákuu ako hnedá amorfná látka (0,84 g) s výťažkom 72 %.

¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 149.14, 147.29, 142.61, 126.27, 121.71, 9.69 ppm. IČ (KBr): $\tilde{\nu} = 3551, 3452, 3419, 3091, 3049, 3034, 2965, 3932, 2854, 2795, 2657, 2633, 2594,$

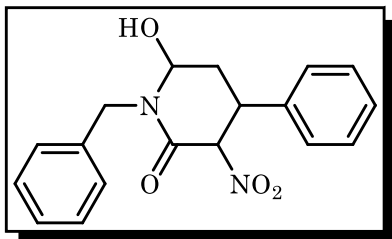
2379, 1811, 1655, 1610, 1536, 1515, 1473, 1389, 1362, 1332, 1278, 1150, 1108, 1078, 1030, 1000, 931, 842, 815, 785, 755, 662 cm⁻¹. **HRMS** (ESI⁺): pre C₆H₅ClN₄Na [M+Na]⁺ vypočítané: 191,009384; nájdené: *m/z*: 191,009495.

4.3. Príprava chirálnych derivátov 3-nitropiperidínu

Všeobecná metóda B:

Do vialky s rozpúšťadlom (1 mL) bol pridaný katalyzátor **8b** (29,9 mg; 0,05 mmol; 0,2 ekv.) a príslušný α,β -nenasýtený aldehyd (0,3 mmol; 1,2 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná 5 minút pri laboratórnej teplote. Následne bol pridaný príslušný derivát *N*-benzyl-acetamidu **7a-7f** (0,25 mmol; 1 ekv.) a aditívum (0,3 mmol; 1,2 ekv.) Reakčná zmes bola miešaná až do úplnej konverzie východiskovej látky (TLC a ¹H-NMR kontrola). Produkty **16aa-16ca** boli izolované pomocou stĺpcovej chromatografie so silikagélom ako so stacionárnou fázou a eluovaný mobilnou fázou *n*-hexán/EtOAc.

1-Benzyl-6-hydroxy-3-nitro-4-fenylpiperidín-2-ón (16aa):

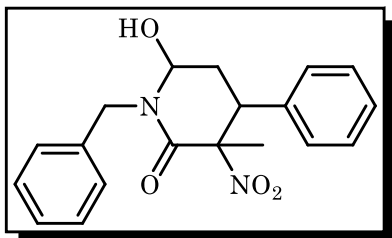


Látka **16aa** bola pripravená podľa všeobecnej metódy B (rozpúšťadlo: metanol, aditívum: octan draselný, reakčný čas: 24 hodín; mobilná fáza: *n*-hexán/EtOAc = 4:1). Produkt **16aa** bol izolovaný ako dožltá sfarbená látka s výťažkom 43 %.

Major. diast.: *R_f* = 0,75 (*n*-hexán/EtOAc = 1:1, detekcia pomocou vanilínu). ¹H-NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.28 (m, 8H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 5.37 (dd, *J* = 12.0, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.26 (td, *J* = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.60, 137.56, 135.97, 129.29, 129.11, 128.44, 128.27, 126.81, 91.87, 77.95, 48.53, 38.58, 35.45 ppm. **Ī** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414, 3095, 3060, 3032, 2962, 2846, 2586, 2352, 2103, 1875, 1808, 1654, 1559, 1454, 1356, 1283, 1251, 1188, 1156, 1083, 1055, 1027, 971, 939, 890, 851, 764, 736, 697, 648, 532 cm⁻¹. **HRMS** (ESI⁻): pre C₁₈H₁₇N₂O₄ [M-H]⁻ vypočítané: 325,119386; nájdené: *m/z*: 325,119381. [α_D^{25}] = 0 ° (*c* = 0,62 v MeOH). **Enantiomerný prebytok** (*e.e.* = 45 %) bol stanovený pomocou HPLC s chirálnou IB kolónou (mobilná fáza: *n*-heptán/propán-2-ol = 70:30, λ = 208 nm, *V* = 0,5 mL/min, *T* = 25 °C), *t_R* = 15,3 min (minor. enantiomér), *t_R* = 15,3 min (major. enantiomér).

Minor. diast.: $R_f = 0,64$ (*n*-hexán/EtOAc = 1:1, detekcia pomocou vanilínu). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 7.29 (m, 8H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.73 (td, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.60, 137.56, 135.97, 129.29, 129.11, 128.44, 128.27, 126.81, 91.87, 77.95, 48.53, 38.58, 35.45 ppm.

1-Benzyl-6-hydroxy-3-metyl-3-nitro-4-fenylpiperidín-2-ón (16ab):



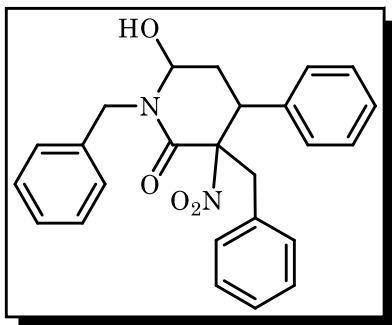
Látka **16ab** bola pripravená podľa všeobecnej metódy B (rozpúšťadlo: toluén, aditívum: kyselina benzoová, reakčný čas: 96 hodín; mobilná fáza: *n*-hexán/EtOAc s gradientom polarity 4:1 → 2:1). Produkt **16ab** bol izolovaný ako dožltá sfarbená látka s výťažkom 86 %.

Major. diast.: $R_f = 0,22$ (*n*-hexán/EtOAc = 2:1, detekcia pomocou vanilínu). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.29 (m, 8H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 14.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.70 (td, $J = 14.1, 8.8$ Hz, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 1.76 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.54, 136.95, 133.67, 129.10, 128.47, 128.34, 127.95, 127.65, 92.25, 79.09, 48.71, 46.02, 32.46, 22.22 ppm. $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $\tilde{\nu} = 3419, 3369, 3061, 3031, 2947, 1703, 1631, 1556, 1452, 1383, 1353, 1305, 1278, 1234, 1156, 1096, 1072, 1030, 1009, 976, 934, 857, 767, 725, 704, 656, 618$ cm⁻¹. **HRMS** (ESI+): pre C₁₉H₂₁N₂O₄ [M+H]⁺ vypočítané: 341,149818; nájdené: m/z : 341,149584. $[\alpha_D^{25}] = 0^\circ$ ($c = 0,26$ v MeOH). **Enantiomerný prebytok** (*e.e.* = 90 %) bol stanovený pomocou HPLC s chirálnou IA kolónou (mobilná fáza: *n*-heptán/propán-2-ol = 90:10, $\lambda = 207$ nm, $V = 1,0$ mL/min, $T = 25$ °C), $t_R = 10,5$ min (major. enantiomér), $t_R = 15,6$ min (minor. enantiomér).

Minor. diast.: $R_f = 0,28$ (*n*-hexán/EtOAc = 2:1, detekcia pomocou vanilínu). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.27 (m, 8H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 5.23 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 14.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.48 (ddd, $J = 13.9, 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.25 (td, $J = 14.1, 9.1$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.68, 135.89, 135.23, 128.90, 128.84, 128.42, 128.13, 127.79, 94.82, 78.18, 45.08, 43.36, 33.54, 16.95. **Enantiomerný prebytok** (*e.e.* = 2 %) bol stanovený pomocou HPLC s chirálnou IA kolónou (mobilná fáza: *n*-heptán/propán-

2-ol = 90:10, $\lambda = 207$ nm, $V = 1,0$ mL/min, $T = 25$ °C), $t_R = 14,1$ min (major. enantiomér), $t_R = 22,38$ min (minor. enantiomér)

1,3-Dibenzyl-6-hydroxy-3-nitro-4-fenylpiperidín-2-ón (16ad):



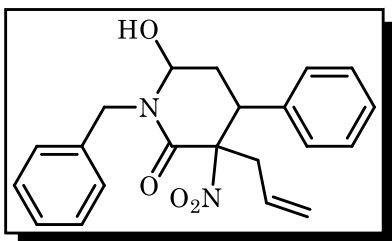
Látka **16ad** bola pripravená podľa všeobecnej metódy B (rozpúšťadlo: metanol, aditívum: octan draselný, reakčný čas: 8 dní; mobilná fáza: *n*-hexán/EtOAc s gradientom polarity 10:1 → 6:1). Produkt **16ad** bol izolovaný ako bielo sfarbená pevná látka s výťažkom 43 % ako neoddelená zmes diastereoizomérov.

$R_f = 0,31$ (*n*-hexán/EtOAc = 3:1, detekcia pomocou vanilínu).

Major. diast.: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.28 (m, 15H), 5.03 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 14.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.86 (td, $J = 14.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.87 (dt, $J = 13.9, 3.0$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.55, 136.36, 135.97, 133.69, 131.33, 130.73, 129.26, 129.19, 129.12, 129.06, 128.80, 128.44, 128.35, 128.24, 128.15, 128.04, 127.97, 127.91, 96.79, 90.98, 49.40, 44.34, 39.15, 37.95, 37.29, 32.12 ppm. IČ (KBr): $\tilde{\nu} = 3399, 3064, 3034, 1700, 1643, 1604, 1540, 1494, 1455, 1437, 1356, 1281, 1234, 1141, 1081, 749, 701, 558$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI+): pre $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ vypočítané: 417,180441; nájdené: m/z : 417,180884. $[\alpha_D^{25}] = 39,1^\circ$ ($c = 0,64$ v MeOH).

Enantiomerný prebytok (*minor. diast.*) (*e.e.* = 44 %) bol stanovený pomocou HPLC s chirálnou IA kolónou (mobilná fáza: *n*-heptán/propán-2-ol = 95:5, $\lambda = 210$ nm, $V = 1,0$ mL/min, $T = 25$ °C), $t_R = 23,17$ min (major. enantiomér), $t_R = 29,8$ min (minor. enantiomér); (*major. diast.*) (*e.e.* = 36 %) bol stanovený pomocou HPLC s chirálnou IA kolónou (mobilná fáza: *n*-heptán/propán-2-ol = 95:5, $\lambda = 210$ nm, $V = 1,0$ mL/min, $T = 25$ °C), $t_R = 25,61$ min (major. enantiomér), $t_R = 35,57$ min (minor. enantiomér).

3-Allyl-1-benzyl-6-hydroxy-3-nitro-4-fenylpiperidín-2-ón (16ae):



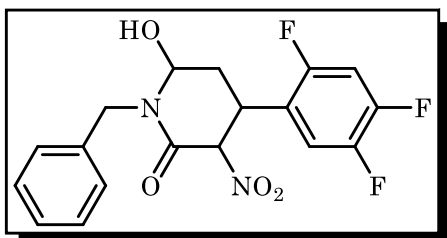
Látka **16ae** bola pripravená podľa všeobecnej metódy B (rozpúšťadlo: toluén, aditívum: kyselina benzoová, reakčný čas: 120 hodín; mobilná fáza: *n*-hexán/EtOAc s gradientom polarity 5:1 → 2:1). Produkt **16ae** bol izolovaný ako oranžovo sfarbená látka s výťažkom 85 % ako neoddelená

zmes diastereoizomérov.

$R_f = 0,62$ (*n*-hexán/EtOAc = 1:1, detekcia pomocou vanilínu).

Major. diast.: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 – 7.30 (m, 10H), 5.85 (dtd, $J = 17.0, 9.5, 5.2$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.20 – 5.13 (m, 2H), 5.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.01 – 2.96 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.52, 136.16, 135.32, 133.76, 131.63, 130.19, 128.93, 128.55, 128.48, 128.43, 127.88, 119.57, 96.53, 45.62, 44.42, 35.81, 33.49 ppm. $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $\tilde{\nu} = 3560, 3485, 3416, 3067, 3028, 2669, 2555, 1685, 1652, 1548, 1497, 1452, 1422, 1323, 1272, 1254, 1180, 1144, 1102, 1072, 1027, 991, 931, 707$ cm^{-1} . **Enantiomerný prebytok** (*major. diast.*) (*e.e.* = 18 %) bol stanovený pomocou HPLC s chirálnou IC kolónou (mobilná fáza: *n*-heptán/propán-2-ol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, $V = 1,0$ mL/min, $T = 25$ °C), $t_R = 14,7$ min (*major. enantiomér*), $t_R = 20,9$ min (*minor. enantiomér*); (*minor. diast.*) (*e.e.* = 0 %) bol stanovený pomocou HPLC s chirálnou IC kolónou (mobilná fáza: *n*-heptán/propán-2-ol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, $V = 1,0$ mL/min, $T = 25$ °C), $t_R = 9,8$ min (*prvý enantiomér*), $t_R = 11,9$ min (*druhý enantiomér*).

1-Benzyl-6-hydroxy-3-nitro-4-(2,4,5-trifluorfenyl)piperidín-2-ón (16ba):



Látka **16ba** bola pripravená podľa všeobecnej metódy B (rozpušťač: toluén, aditívum: kyselina benzoová, reakčný čas: 40 hodín; mobilná fáza: *n*-hexán/EtOAc s gradientom polarity 5:1 → 1:1). Produkt **16ba** bol izolovaný ako bielo sfarbená látka

s výťažkom 20 %.

Major. diast.: $R_f = 0,60$ (*n*-hexán/EtOAc = 1:1, detekcia pomocou DNF). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 (s, 5H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 5.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.94 (td, $J = 11.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.55 (dt, $J = 14.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.23 – 2.02 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.70, 135.79, 129.20, 128.50, 128.30, 117.04 (d, $J = 20.8$ Hz), 106.85, 106.71, 106.66, 106.52, 89.06, 87.57, 78.33, 49.98, 46.80, 35.37, 35.21, 29.70 ppm. $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $\tilde{\nu} = 3551, 3476, 3414, 3234, 3052, 3031, 3004, 2950, 2926, 1655, 1559, 1524, 1512, 1455, 1425, 1365, 1332, 1308, 1266, 1245, 1216, 1192, 1156, 1126, 1006, 973, 881, 845, 761, 731, 695$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI+): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ vypočítané: 403,087493; nájdené: m/z :

403,087612. $[\alpha_D^{25}] = 9,3^\circ$ ($c = 0,38$ v MeOH). **Enantiomerný prebytok** ($e.e. = 50\%$) bol stanovený pomocou HPLC s chirálnou OD-H kolónou (mobilná fáza: *n*-heptán/propán-2-ol = 80:20, $\lambda = 208$ nm, $V = 0,5$ mL/min, $T = 25$ °C), $t_R = 14,6$ min (minor. enantiomér), $t_R = 15,8$ min (major. enantiomér).

5. Záver

Táto bakalárska práca bola zameraná na stereoselektívnu syntézu 3,4-substituovaných piperidínov, ktoré by mohli slúžiť ako potenciálne prekurzory biologicky aktívnych látok. Kľúčovým krokom tejto syntézy bola cyklizácia, ktorá zahrňovala organokatalytickú tandemovú Michaelovu adíciu/hemiaminalizáciu.

V prvej časti práce bola popísaná príprava východiskových látok a katalyzátorov. Etyl-2-nitrokarboxyláty **2** boli pripravené zavádzaním funkčných skupín do α -polohy s prijateľnými výťažkami (18-83 %). Substráty organokatalytickej reakcie – *N*-benzyl 2-nitrokarboxamidy **7** boli pripravené amidáciou esterov **2** s dobrými výťažkami (52-80 %). Komerčne nedostupné organokatalyzátory **8c** a **8i** boli získané vo výťažku 50-66 %.

Druhá časť práce bola venovaná samotným organokatalytickým tandemovým reakciám, ktorých reakčné podmienky boli optimalizované. Pri použití vhodného nukleofilu, a to *N*-benzyl karboxamidov **7**, boli izolované deriváty 2-nitropiperidínu **16aa-16ae** výťažkoch (43-86 %), dobrou diastereoselektivitou ($> 5:1$ *d.r.*) a výbornou enantioselektivitou (36-90 % *e.e.*). Najlepšie výsledky poskytol 2-nitropiperidín **16ab** s kvartérnym uhlíkovým centrom. C-3 deriváty 2-nitropiperidínu boli získané v nižších výťažkoch (20-60 %) s výbornou diastereoselektivitou (8,7-20:1 *d.r.*) a prijateľnou enantiomérou čistotou (38-50 % *e.e.*). Aj napriek tomu, že sa v tejto bakalárskej práci nepodarilo určiť absolútnu konfiguráciu na stereogénnych centrách, je to plánované v ďalšom riešení projektu.

V rámci tejto práce boli pripravené východiskové látky **12b** a **15** v prijateľných výťažkoch (54-72 %) k totálnej syntéze inhibítora DPP-4 (**17**). Avšak kvôli relatívne nízkemu výťažku organokatalytickej reakcie prípravy látky **16ba** nebola syntéza zrealizovaná.

Použitá literatura

- [1] O. Červinka, *Chem. List.* **1999**, *305*, 294–305.
- [2] P. Straathof, A. J. J. Adlercreutz, *Applied Biocatalysis, 2nd Edition*, Harwood Academic Publishers, **2005**.
- [3] L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85–100.
- [4] U. J. Meierhenrich, *Amino acids and the Asymmetry of Life*, Springer, **2008**.
- [5] M. H. Engel, S. a Macko, *Nature* **1997**, *389*, 265–268.
- [6] U. J. Meierhenrich, L. Nahon, C. Alcaraz, J. H. Bredehöft, S. V. Hoffmann, B. Barbier, A. Brack, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 5630–5634.
- [7] G. P. Moos, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [8] J. Fisher, *Úvod do molekulové symetrie*, SNTL, Praha, **1980**.
- [9] C. P., *Ann. chim.* **1853**, *38*, 76.
- [10] Späth, Englaender, *Chem. Ber.* **1935**, *68*, 2218–2221.
- [11] Rimington, Claude, *S. Afr. J. Sci.* **1934**, *31*, 184–193.
- [12] M. Appl, *Amines, Aliphatic*, **2012**.
- [13] G. W. J. Fleet, S. K. Namgoong, C. Barker, S. Baines, G. S. Jacob, B. Winchester, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4439–4442.
- [14] W. S. H. Eliel Ernest L., *Stereochemistry of Organic Compounds*, Johny Wiley & Sons, Inc, **1994**.
- [15] E. Pop, M. Huang, M. E. Brewster, N. Bodor, *Int. J. Quantum Chem.* **1994**, *52*, 173–180.
- [16] A. B. Charette, M. Grenon, A. Lemire, M. Pourashraf, J. Martel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829–11830.
- [17] M. Motamed, E. M. Bunnelle, S. W. Singaram, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2167–2170.
- [18] L. Z. Gong, F. Shi, J. Yu, *Accounts Chem. Res.* **2011**, *44*.
- [19] P. Q. Huang, *Asymmetric Synthesis of Five-Membered Ring Heterocycles*, **2009**.
- [20] P. V. Ramachandran, T. E. Burghardt, L. Bland-Berry, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7911–7918.
- [21] L. Huo, A. Ma, Y. Zhang, D. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 991–994.
- [22] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.

- [23] J. Vesely, R. et al. Rios, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1943–1946.
- [24] G. Wang, R. Rexiti, F. Sha, X.-Y. Wu, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4255–4262.
- [25] H. Takahata, H. Ouchi, M. Ichinose, H. Nemoto, *Org. Lett.* **2002**, 1997–2000.
- [26] Y. Masuda, T. Tashiro, K. Mori, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 3380–3385.
- [27] R. Herchl, M. Waser, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1935–1960.
- [28] T. Ooi, M. Takeuchi, K. Maruoka, *Synthesis (Stuttg.)* **2001**, 1716–1718.
- [29] S. D. Naik, L. K. Doraiswamy, *AIChE J.* **1998**, *44*, 612–646.
- [30] M. R. Monaco, P. Renzi, D. M. Scarpino Schietroma, M. Bella, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4546–4549.
- [31] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2012**, *96*, 45–68.
- [32] J. Franzén, A. Fisher, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 787–791.
- [33] N. Nelson, A. Ben-Shem, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2004**, *5*, 971–982.
- [34] A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139–1140.
- [35] J. M. Cox, B. Harper, A. Mastracchio, B. Leiting, R. Sinha Roy, R. a Patel, J. K. Wu, K. a Lyons, H. He, S. Xu, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4579–83.
- [36] and H. R. Walter H. Moos, Richard D. Gless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5064–5074.
- [37] T. Biftu, D. D. Feng, Y. D. Gao, S. Singh, A. E. Weber, *Aminocyclohexanes as dipeptidyl peptidase-iv inhibitors for the treatment or prevention of diabetes*, **2006**.
- [38] A. H. Frid, M. Nilsson, J. J. Holst, I. M. E. Björck, *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *82*, 69–75.
- [39] B. Ahrén, M. Landin-Olsson, P. A. Jansson, M. Svensson, D. Holmes, A. Schweizer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *89*, 2078–2084.
- [40] Z. Pei, X. Li, T. W. Von Geldern, K. Longenecker, D. Pireh, K. D. Stewart, B. J. Backes, C. Lai, T. H. Lubben, S. J. Ballaron, et al., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1983–1987.
- [41] R. Češka, E. Al., *Interna*, Triton, Praha, **2010**.
- [42] WHO, „Diabetes”, can be found under <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>, **2016**.
- [43] N. Kornblum, R. K. Blackwood, J. W. Powers, *J Am Chem Soc* **1957**, *79*, 2507–2509.

- [44] L. Fang, A. Lin, Y. Shi, Y. Cheng, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 387–389.
- [45] D. B. Ramachary, G. B. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4463–8.
- [46] D. Ferroud, J. P. Genet, J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4379–4382.
- [47] G. S. C. Srikanth, S. L. Castle, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10377–10441.
- [48] C. E. Murar, F. Thuaud, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 18140–18148.
- [49] V. Faugeron, Y. Génisson, Y. Salma, P. Constant, M. Baltas, *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, *15*, 5866–5876.
- [50] Z. Yuan, J. Kihlberg, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4901–4909.
- [51] Y. Sonoda, M. Goto, S. Tsuzuki, N. Tamaoki, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 13441–13451.
- [52] M. Legraverend, E. Bisagni, J. Lhoste, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 893–898.
- [53] Q. W. Wang, L. Peng, J. Y. Fu, Q. C. Huang, L. X. Wang, X. Xua, *Arkivoc* **2010**, *2010*, 340–351.