

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta
Katedra organické a jaderné chemie

VYUŽITÍ ORGANOKATALYTICKÉHO KONCEPTU NA
PŘÍPRAVU PIPERIDIN-2-ONŮ, PREKURZORŮ
ANTIDEPRESIV

Application of organocatalytic approach for the synthesis of
piperidine-2-ones,
useful building blocks for the preparation of antidepressants

Bakalářská práce
studijního oboru chemie v přírodních vědách

Klíčová slova: organokatalýza, femoxetin, piperidin-2-ony, antidepresiva, organická syntéza

Key words: organocatalysis, femoxetine, piperidine-2-ones, antidepressants, organic syntheses

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně pod vedením školitele RNDr. Jana Veselého, PhD. a použil jsem jen pramenů, které cituji a uvádím v seznamu použité literatury.

Jsem si vědom toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné jen po písemném souhlase této univerzity.

V Praze dne 1. června 2010

.....

podpis

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli RNDr. Janu Veselému, PhD. za odborné vedení, pomoc a trpělivost po celou dobu mojí bakalářské práce. Můj dík patří i celému veselému kolektivu laboratoře 139 za motivující a příjemné pracovní prostředí. Děkuji celému kolektivu také za pomoc při HPLC chromatografiích, pomoc při měření a zpracování NMR a MS spekter, za rady a konzultace.

Děkuji Mgr. Simoně Hybelbaurové, PhD. za proškolení v měření NMR spekter a za změření některých spekter. Děkuji dále RNDr. Stanislavu Hilgartovi, CSc. za změření IČ spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za změření optických otáčivostí, RNDr. Martinu Štíchovi a kolektivu laboratoře hmotnostní spektrometrie ÚOCHB AV ČR za naměření MS spekter.

Děkuji své rodině za podporu během celého mého studia.

Abstrakt

Tato bakalářská práce pojednává o využití organokatalytického konceptu pro přípravu enantiomerně čistých substituovaných piperidin-2-onů ze snadno synteticky dostupných výchozích látek za katalýzy komerčně dostupnými sekundárními aminy.

Substituované piperidin-2-ony byly připraveny v dobrých výtěžcích (49-99 %) a s vynikající enantioselektivitou (93–96 % ee).

Byla provedena syntéza klíčového intermediátu pro přípravu antidepresiva (+)-femoxetinu, čímž byla syntéza formálně dokončena v úhrnném výtěžku 23 % s enantiomerním přebytkem 95 % ee.

Abstract

This bachelor thesis is focused on the application of organocatalytic approach for the synthesis of enantiomerically pure substituted piperidine-2-ones from synthetically easily available starting materials and commercially available secondary amine.

Substituted piperidine-2-ones are prepared in good yields (49-99 %) and excellent enantioselectivities (93–96 % ee).

The key-intermediate in synthesis of (+)-femoxetine is prepared and the synthesis is formally finalised in the overall yield 23 % and enantiomeric excess of 95 %.

Obsah

SEZNAM ZKRATEK.....	7
1. ÚVOD	8
1.1 Organická syntéza	8
1.2. Asymetrická syntéza	9
1.3. Katalýza kovovými ionty, komplexy a organokovy	9
1.4. Enzymová katalýza	10
1.5. Organokatalýza.....	11
1.5.1. Enaminová aktivace.....	13
1.5.2. Iminiová aktivace.....	14
1.5.3. Aktivace vodíkovými můstky.....	16
1.5.4. Organokatalýza heterocyklickými karbeny.....	16
1.5.5. Organokatalytické tandemové reakce.....	17
1.6. Antidepresiva.....	19
1.6.1. IMAO.....	19
1.6.2. TCA.....	19
1.6.3. SSRI.....	20
1.6.4. Další typy antidepresiv.....	20
2. CÍLE PRÁCE.....	21
3. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	22
3.1. Syntéza výchozích látek.....	22
3.2 Syntéza derivátů piperidin-2-onu.....	23
3.3. Příprava intermediátů syntézy (+)-femoxetinu a jeho formální syntéza.....	27
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	29
5. ZÁVĚR.....	37
6. POUŽITÁ LITERATURA.....	38

Seznam zkratek

Ac	acetyl
Ar	aryl
AV ČR	Akademie věd České Republiky
Bn	benzyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DRIFT	[Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transformation]
E	elektrofil
ee	enantiomerní přebytek
ESI	elektronová sprejová ionizace
Et	ethyl
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
IČ	infračervená spektroskopie
IMAO	inhibitory monoaminoxidáz
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometrie
NaSSA	noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
Ph	fenyl
RVO	rotační vakuová odparka
SSRI	selektivní inhibitory zpětného „vychytávání“ serotoninu
TCA	tricyklická antidepresiva
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstevná chromatografie
TMS	trimethylsilyl
ÚOCHB	Ústav organické chemie a biochemie

1. Úvod

1.1 Organická syntéza

Organická syntéza je odvětvím chemické syntézy, zaměřeným na přípravu organických molekul z látek jednodušších, nebo dostupnějších. Je to nejběžnější cesta k chemickým produktům nejširší spotřeby.^{1, 2, 3} Od svých počátků - syntéza kyseliny šťavelové a močoviny hydrolyzou dikyanu⁴ Friedrichem Wöhlerem roku 1824 - doznal tento obor značných změn. S nárůstem teoretických znalostí, pokrokem analytických metod a též rostoucím počtem reagentů pro organickou syntézu se rozšiřují její možnosti. Jednou z hlavních výzev pro organického syntetika však nadále zůstává syntéza enantiomerně čistých látek.

Enantiomery jsou isomery, které se k sobě mají jako zrcadlové obrazy; na všech centrech chiralit mají opačnou konfiguraci, přičemž vlastnosti jednotlivých takových isomerů se od sebe v achirálním prostředí neliší. Protože veškeré živé organismy představují chirální prostředí, jsou interakce jednotlivých enantiomerů s tímto prostředím různé a různé pak mohou být i fyziologické účinky těchto isomerů⁵. Produkce enantiomerně čistých nebo obohacených látek hraje důležitou, ne-li klíčovou roli v moderní syntetické a farmaceutické chemii^{6,7}, v chemii potravinářské, v chemii látek vonných a chuťových, ve výrobě pesticidů⁸.



Obrázek 1: Odlišná vůně enantiomerů 2-heptylcyklopentanonu

Enantiomerně čisté látky je možno získat z racemických směsí zejména následujícími metodami:

a/ Resolucí racemických směsí⁹ (oddělením diastereomerů; pokud má látka jen jedno centrum chiralit, nechává se reagovat s vhodnou chirální látkou pro vytvoření diastereomerů, které se oddělí na základě svých odlišných fyzikálních vlastností - například chromatograficky či krystalizací).

b/ Kinetickou resolucí látek¹⁰ (velmi starý koncept, vycházející z různých reakčních rychlostí enantiomerů s jedním činidlem; důsledkem je růst koncentrace pomaleji reagujícího enantiomeru v reakční směsi).

c/ Dynamicko-kinetickou rezolucí, nebo dynamicko-kinetickou asymetrickou transformací¹¹, která umožňuje oproti kinetické resoluci dosáhnout až 100 % konverze achirálního reaktantu na chirální produkt, protože oba reaktanty-enantiomery jsou navzájem v chemické rovnováze (která ovšem musí být zabezpečena, například přes keto-enol tautomerní přechod) a s činidlem rychleji reagující enantiomer je transformován na chirální produkt.

d/ Resolucí racemátu s využitím jeho metabolisace mikroorganismy či přímo enzymy.¹²

Dříve složité a časově náročné syntézy enantiomerně čistých látek zahrnovaly obvykle nejprve syntézu racemického produktu, po níž následovalo jeho často složité dělení na enantiomery výše jmenovanými postupy. Dnes bývá metodou volby přímá, atomově ekonomičtější syntéza enantiomerně čistých látek.¹³

1.2. Asymetrická syntéza

Je odvětvím organické syntézy, zaměřeným na přípravu enantiomerně čistých látek a to čistě synteticky, tedy bez nutnosti dělení racemátu. K takovému cíli vedou syntézy v chirálním prostředí – chirální substrát, chirální činidlo nebo v chirálním rozpouštědle (kterým může být i iontová kapalina¹⁴). Modifikací postupu s chirálním substrátem je metoda s využitím dočasněho chirálního prvku v molekule, využitá již v roce 1904.¹⁵ V těchto postupech je potřebné stechiometrické množství enantiomerně čistých látek. Existují ale i katalytické metody - syntézy s chirálními katalyzátory.¹⁶ Katalytická asymetrická syntéza převzala vedoucí úlohu mezi asymetrickými syntézami. Využívá následujících typů katalyzátorů:

- kovových, jak organokovů, tak kovových solí a komplexů
- enzymů
- organických, zvaných organokatalyzátory

1.3. Katalýza kovovými ionty, komplexy a organokovy

Katalýza kovovými sloučeninami patří mezi nejdéle používané způsoby neasymetrické katalýzy. Příkladem průmyslově využívané neasymetrické katalýzy je Wackerův proces oxidace ethylenu kyslíkem na acetaldehyd, katalyzovaná tetrachloropalladnatým anionem a měďnatým kationem ve vodném prostředí.¹⁷ Rovněž „hydroformylace olefinů“¹⁸ je široce využívaným průmyslovým procesem, vedoucím k aldehydům z alkenů a oxidu uhelnatého za katalýzy komplexy rhodia.

Enantiomerně čisté látky je možno připravit využitím kovových komplexů s chirálními ligandy – průmyslově se tak vyrábí (*S*)-naproxen,¹⁹ protizánětlivé léčivo.

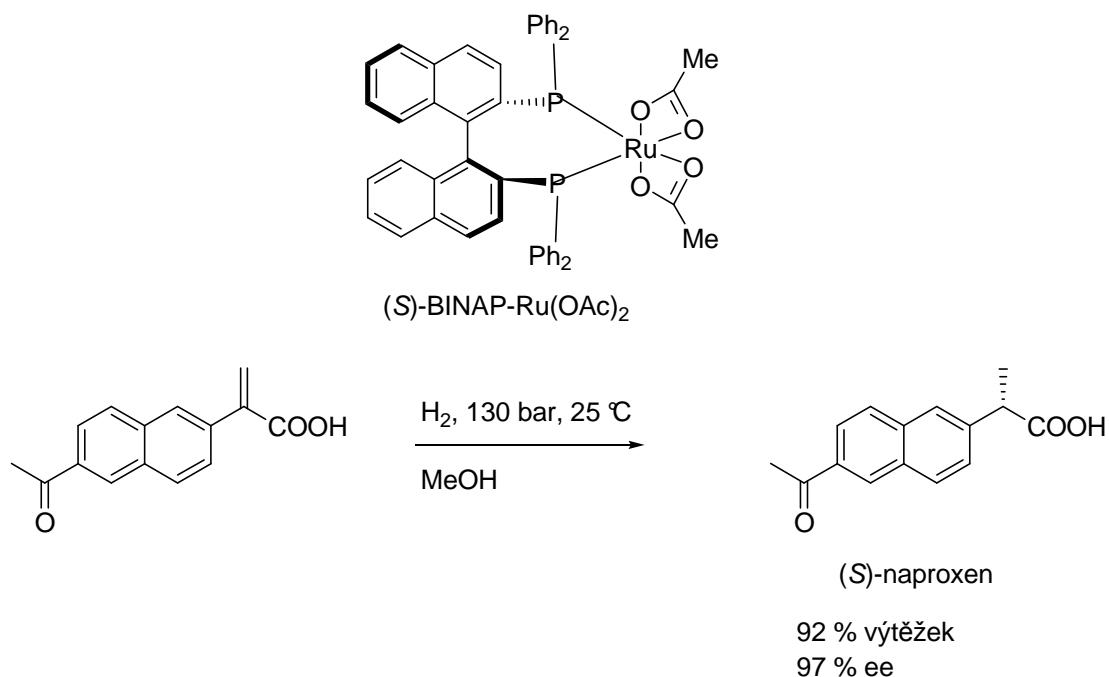
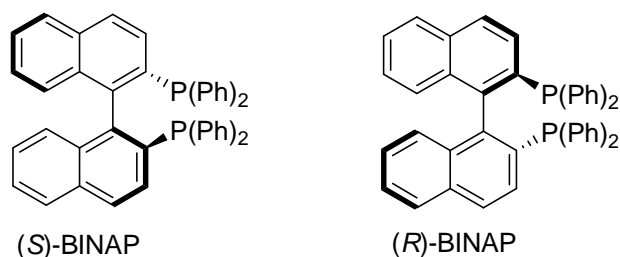


Schéma 1: Syntéza (*S*)-naproxenu katalyzovaná komplexem ruthenia¹⁹

Často používanými chirálními ligandy jsou (*R*)- nebo (*S*)- 2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP) například v podobě Rh⁺ komplexu při syntéze (-)-mentholu.²⁰



Obrázek 2: Struktury ligandů BINAP

1.4. Enzymová katalýza

Tento typ katalýzy využívá mikroorganismy (biotransformace), případně izolované enzymy či buněčné extrakty nebo celé buňky (biokatalýza). Výhodami oproti výše uvedeným katalytickým postupům jsou substrátová specifita - enzym reaguje pouze s určitým substrátem či typem substrátu - za mírných podmínek, často ve vodném prostředí a za vzniku enantiomerně velmi čistých látek.²¹ K nevýhodám se řadí nákladná izolace enzymu, jeho častá nestabilita v čistém stavu, dále obvyklá nutnost pracovat ve vodném prostředí (kde nepolární

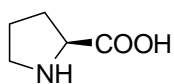
organické látky jsou špatně rozpustné), či limitující přítomnost kofaktoru. Používají se nejčastěji hydrolázy a oxidoreduktázy (katalyzují redoxní procesy). Hydrolázy katalyzují například hydrolýzu esterů i amidů. Příkladem hydroláz jsou lipázy, použitelné i v organických rozpouštědlech. Průmyslově používaná je například biotransformace sacharosy, glukosy, fruktosy pocházejících z levných zdrojů (melasa, škroby) na kyselinu citronovou²² v měřítku stovek tisíc tun ročně.

1.5. Organokatalýza

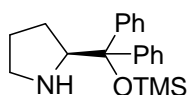
Organokatalýza je oborem organické syntézy, který se zabývá použitím malých organických molekul ke katalýze organických reakcí. Organokatalyzátory vedle uhlíku a vodíku obsahují často heteroatomy jako O, S, N, P, Si či jiné nekovy. Použití organických látek jako katalyzátorů organických reakcí je známé více než po století (například aminy pro Knoevenagelovu kondenzaci²³ koncem 19. století. Achirální organokatalyzátory vedly ke vzniku achirálních či racemických produktů. Přestože koncept asymetrické organokatalýzy byl využit již v roce 1960 při reakci cinchonových alkaloidů s keteny,²⁴ jsou za zlom v asymetrické organokatalýze považovány práce^{25,26} z roku 2000. Ukázaly totiž, že malé organické molekuly, například prolin, dokáží katalyzovat reakce jako některé enzymy za podobných podmínek a navíc, že takové látky katalyzují i celou řadu různých dalších reakcí. V porovnání s jinými katalytickými metodami přináší asymetrická organokatalýza levné či snadno dostupné katalyzátory (a dostupné i v obou enantiomerních formách), stabilní i na vzduchu, jejichž použitím se do produktů nezanášejí nežádoucí sloučeniny těžkých kovů a reakční podmínky bývají velmi mírné. Přitom jde o reakce značně selektivní. Organokatalýza tak vyplňuje prostor mezi katalýzou sloučeninami kovů a katalýzou enzymatickou.

Chemismus účinku organokatalyzátorů se podobá účinku enzymů – katalyzátor vytváří se substrátem vysoce organizovaný tranzitní stav na bázi pasivních (vzájemné působení molekul van der Waalsovými, hydrofobními nebo elektrostatickými silami) či dynamických interakcí²⁷ (interakce katalyzátoru se substrátem v reakčním centru). Intermediát reakce je stabilizován pomocí vodíkového můstku, nebo sterickým bráněním reakčního centra objemnou alkylovou (arylovou) skupinou, což vede k přednostnímu vzniku jednoho enantiomeru.²⁸ Organokatalyzátory pro asymetrickou syntézu můžeme rozdělovat podle příslušnosti k jednotlivým typům jejich organokatalyticky aktivních funkčních skupin:

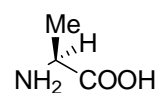
Aminové katalyzátory



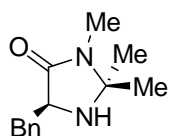
(S)-prolin



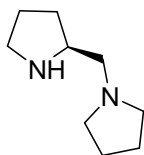
(S)-2,2-difenyl-2-trimethylsilanoxymethylpyrrolidin



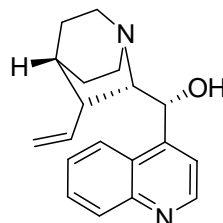
(S)-alanin



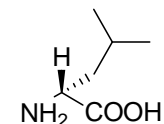
MacMillanův katalyzátor
I. generace



(S)-1-(2-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin

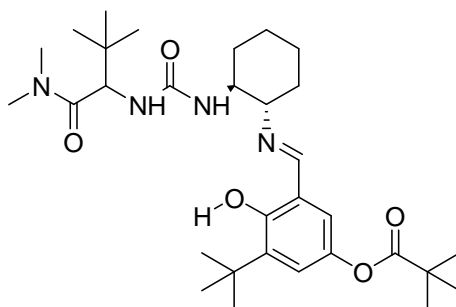
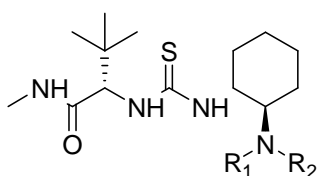


Cinchonidin

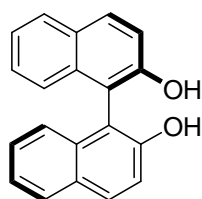


(R)-leucin

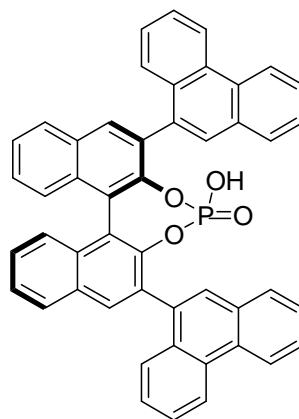
Deriváty thiomocoviny



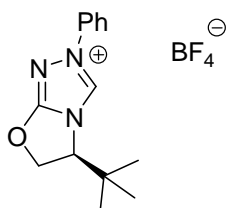
Deriváty binaftolu



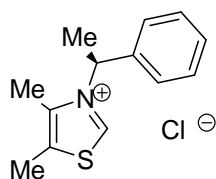
(R)-BINOL



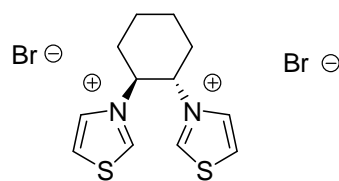
Prekuzory karbenu



triazoliová sůl



thiazoliová sůl



bis(thiazoliový) derivát

Obrázek 3: Organokatalyzátory pro organickou syntézu

Další možné dělení je možno učinit na základě příslušnosti k Brønstedovým nebo Lewisovým kyselinám a bázím. Lewisovy báze patří mezi nejčastěji používané organokatalyzátory vůbec. Jako heteromatomy jsou v nich nejčastěji dusík, kyslík, fosfor a síra. Mechanismy jimi katalyzovaných reakcí zahrnují přeměnu substrátu v aktivovaný elektrofil nebo aktivovaný nukleofil a katalyzátory jsou na základě toho členěny na katalyzátory s aktivací enaminovou, iminiovou a jinými.

1.5.1. Enaminová aktivace

Substrátem je karbonylová sloučenina (**I**), katalyzátorem primární, častěji sekundární amin (**II**). Jejich reakcí vzniká nejprve za odštěpení vody iminiový ion (**III**), který za odštěpení protonu přechází na enamin (**IV**). Ten atakuje elektrofilní molekulu (**V**) za vzniku α -substituovaného iminiového iontu (**VI**), který po hydrolyze poskytuje α -substituovanou karbonylovou sloučeninu (**VII**) a sekundární amin (**II**), vracějící se zpět do katalytického cyklu.

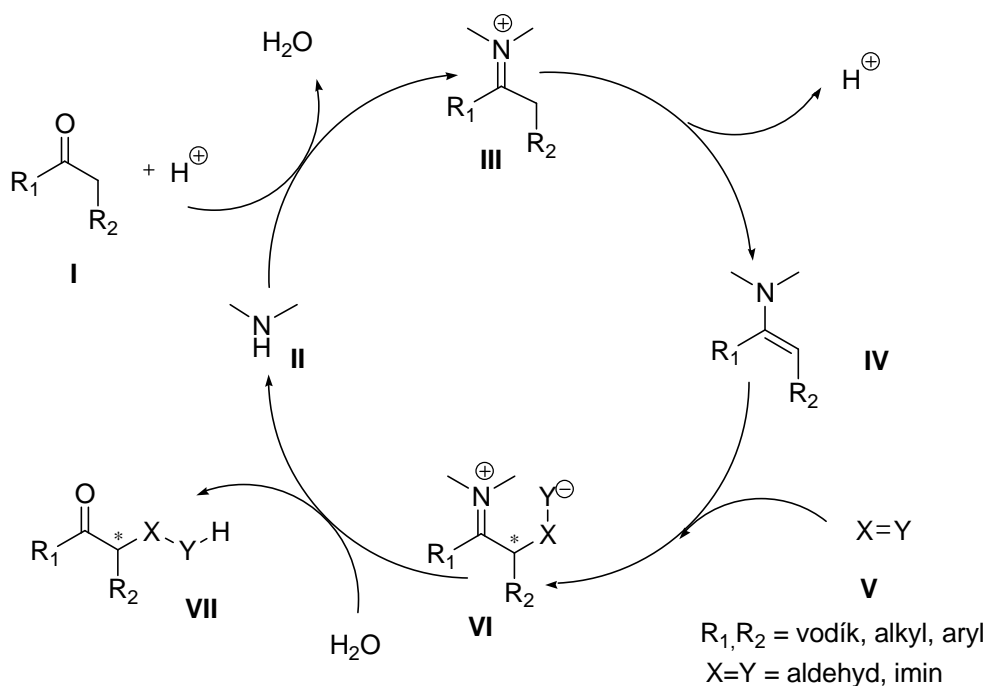


Schéma 2: Enaminová katalýza nukleofilní adičně-substituční reakce elektrofilu s dvojnou vazbou²⁹

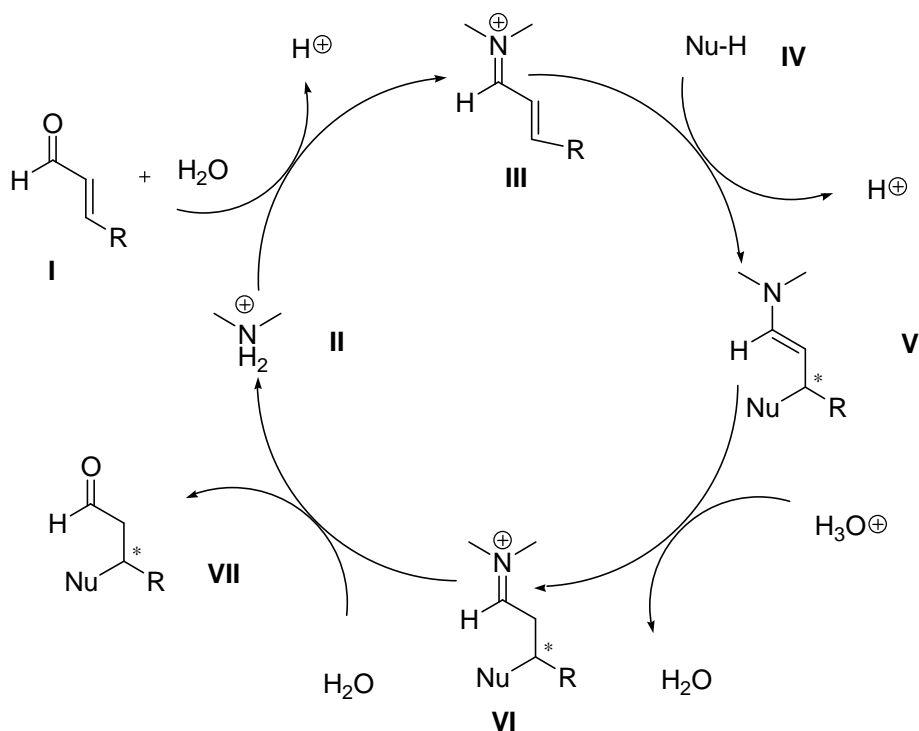


Schéma 4: Iminiová katalýza reakce α,β – nenasyceného aldehydu s nukleofilem²⁹

Asymetrická iminiová katalýza se řadí mezi nové metodiky, mezi první reakce využívající iminiovou katalýzu patří asymetrická Diels-Alderova reakce s katalýzou sekundárním aminem²⁶. Sekundární aminy jsou i v tomto případě katalýzy nejpoužívanější a i v tomto případě je koncept použitelný k syntéze farmakologicky aktivních látek – zde pro syntézu (-)-paroxetinu, antidepresiva ze třídy SSRI.³¹

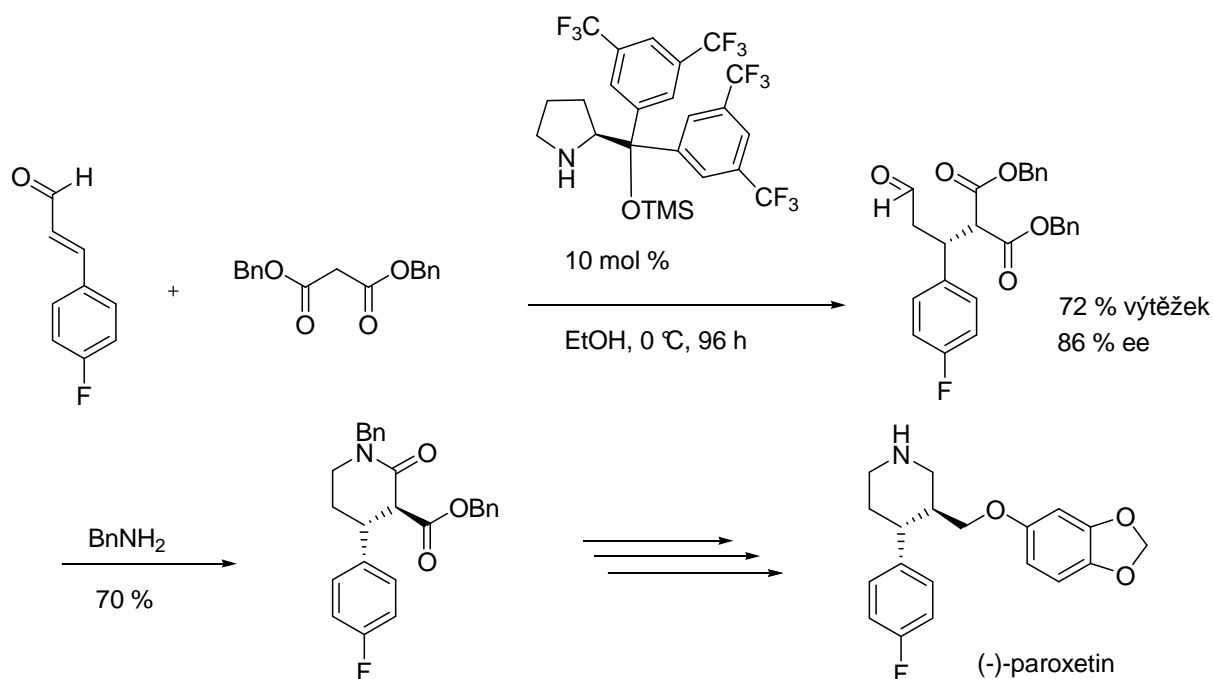


Schéma 5: Syntéza prekurzoru (-)-paroxetinu katalyzovaná sekundárním aminem

1.5.3. Aktivace vodíkovými můstky

Oproti předchozím typům aktivace, která byla zprostředkována vznikem kovalentních vazeb, dochází při tomto typu aktivace k interakci katalyzátoru se substrátem vodíkovými můstky. Substrát je tak držen ve fixované pozici a může být atakován nukleofilem s vysokou enantioselektivitou. Z povahy vznikajících vodíkových vazeb plyne i nutnost použití jen málo polárních rozpouštědel, jako trifluortoluen, chloroform, dichlormethan, které se nebudou účastnit tvorby konkurenčních vodíkových můstků, čímž by snižovaly enantioselektivitu reakce. Thiomočovinné katalyzátory se mohou skládat z více funkčních částí:

- skelet thiomčoviny (**modře znázorněná**), která donuje vodíkové atomy
- chirální „oddělovací“ skupina (anglicky „spacer“, **červeně**)
- Lewisova báze (**zeleně**)

Přítomnost této Lewisovy báze v molekule katalyzátoru není pro katalýzu aktivací vodíkovými můstky nezbytná; umožňuje ale katalýzu aktivující jak substrát, tak reagent a kvůli této dvojí aktivaci hovoříme o bifunkčním katalyzátoru. Je jím i thiomčovinný derivát odvozený od cinchonidinu, použitý k přípravě (*R*)-rolipramu. (*R*)-rolipram je antidepresivum, antiparkinsonikum a látka s neuroprotektivními účinky.³²

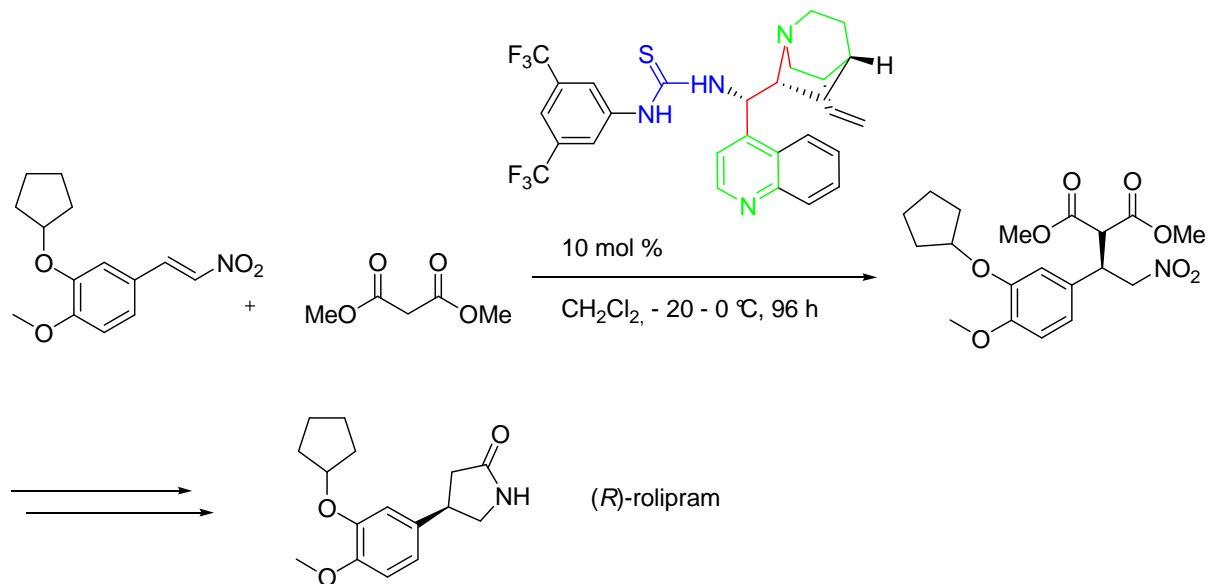
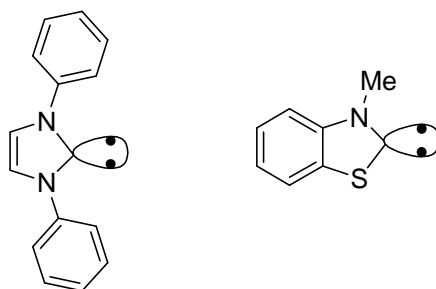


Schéma 6: Syntéza prekurzoru (*R*)-rolipramu katalyzovaná thiomčovinným derivátem

1.5.4. Organokatalýza heterocyklickými karbeny

Karbeny jsou elektroneutrální, velmi reaktivní částice s elektronovým sextetem, byly dlouho považovány za neizolovatelné intermediáty některých reakcí. V 80. letech však byly získány tzv. stabilní karbeny³³, jejichž silně nukleofilní charakter umožňuje řadu C-C

skeletotvorných reakcí. Například benzoinová kondensace, tradičně katalyzovaná například kyanidovými ionty, byla v roce 1966 provedena stereoselektivně za katalýzy chirálním thiazolovým iontem.³⁴



Obrázek 3: Stabilní karbeny odvozené od *N,N'*-difenyimidazolu a *N*-methylbenzothiazolu

Pro syntézu (+)-sappanonu B, inhibitoru xanthin-oxidázy byla využita enantioselektivní „benzoinová“ kondenzace oxo-aldehydu za katalýzy karbenem, vzniklým in situ triazolového derivátu a přítomné báze – triethylaminu³⁵:

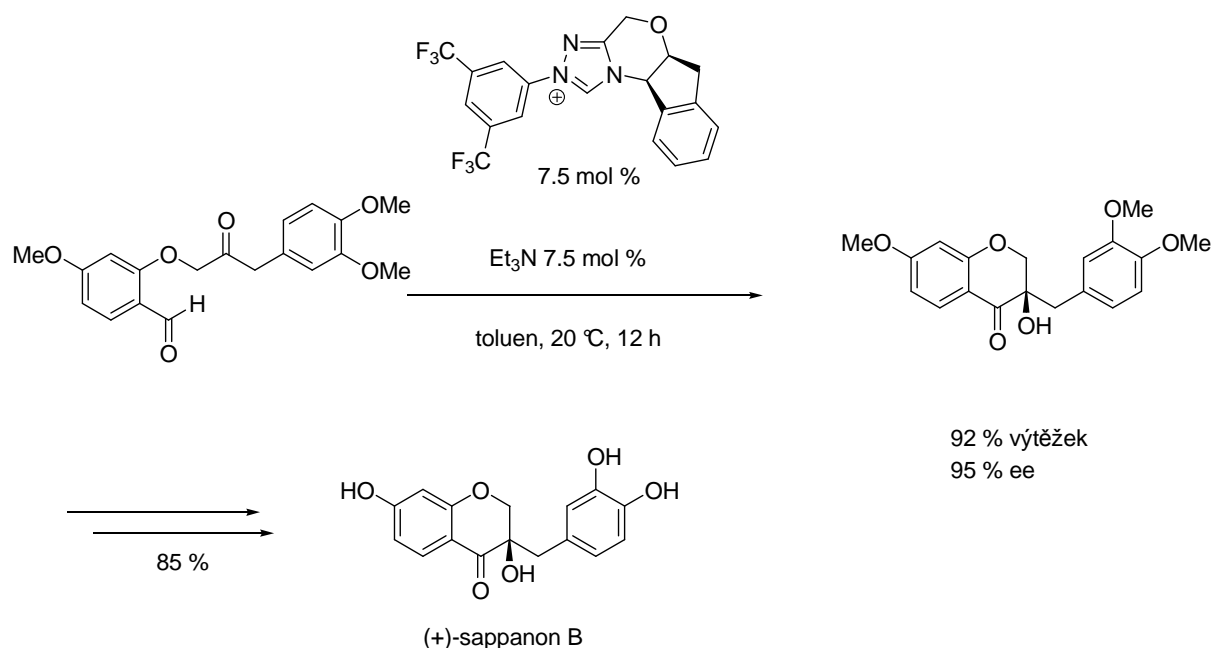


Schéma 7: Enantioselektivní „benzoinová“ cyklizace oxo-aldehydu na (+)-sappanon B

1.5.5. Organokatalytické tandemové reakce

Mezi často využívané organokatalytické reakce patří tandemové reakce, nastávající spojením více po sobě následujících aktivací za sebe, a to přímo v reakční nádobě. Dvě či více organokatalytických reakcí tak nastávají v jediném kroku, což znamená úsporu času i materiálu, odpadají potíže s izolací syntetického intermediátu, i případná nutnost chránění či

odchránění funkčních skupin. Při tandemových reakcích se může enaminová a iminiová aktivace spojit do jedné tandemové reakce,³⁶ přičemž jsou popsány i čtyřnásobné kaskádové reakce.³⁷

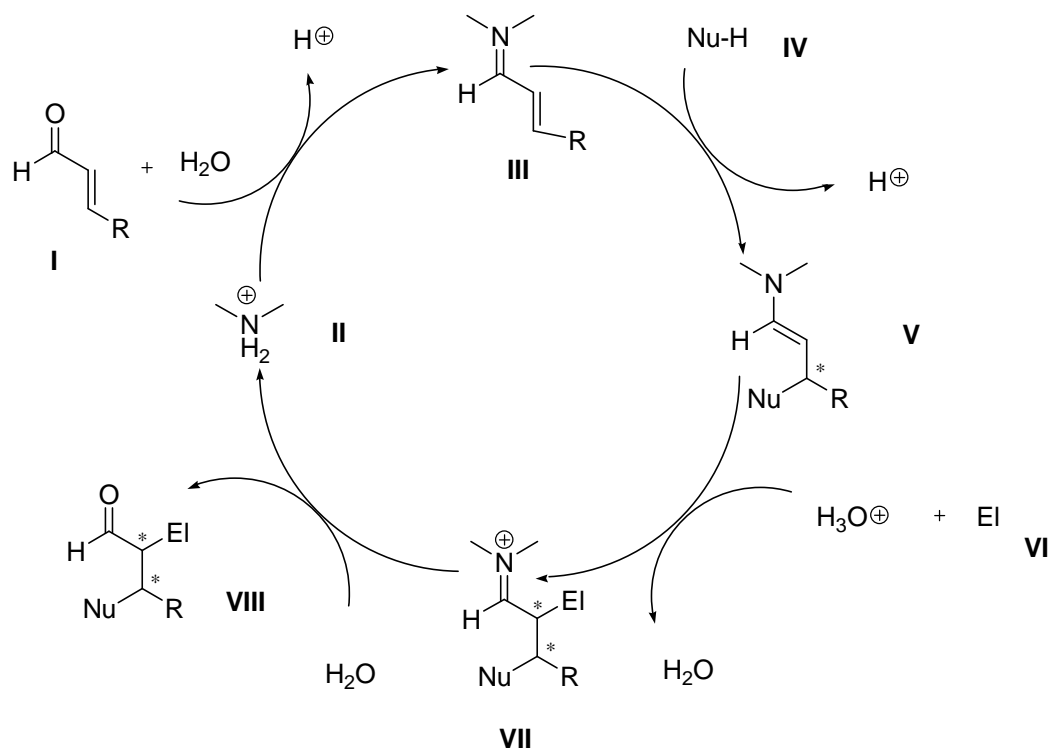


Schéma 8: Iminium – enaminová tandemová katalýza reakce α,β – nenasyceného aldehydu s nukleofilem a poté s elektrofilem

Substrátem je α,β -nenasycený aldehyd (**I**), katalyzátor (**II**) je nejčastěji sekundární amin. Reakce katalyzátoru s aldehydem dává vzniku iminiovému iontu (**III**), který adicí nukleofilu (**IV**) přechází na β - substituovaný enamin (**V**). Ten atakuje elektrofil (**VI**) a protonací přechází na α,β -substituovaný iminiový iont (**VII**), který hydrolyzou poskytuje α,β -substituovanou karbonylovou sloučeninu (**VIII**) a sekundární amoniový kationt (**II**), vracející se zpět do katalytického cyklu. Ze schématu je zřejmé, že je možno získat produkt dvojnásobné substituce s dvěma novými stereocentry.

Jedním z prvních využití využití tandemové iminium-enaminové katalýzy je syntéza (*S*)-Wieland – Miescherova ketonu v jednom kroku ze snadno dostupných výchozích látek.³⁸ Tento keton byl využit k syntéze již více než 50 přírodních látek, příkladem je syntéza taxolu³⁹ i steroidního androsteronu.⁴⁰

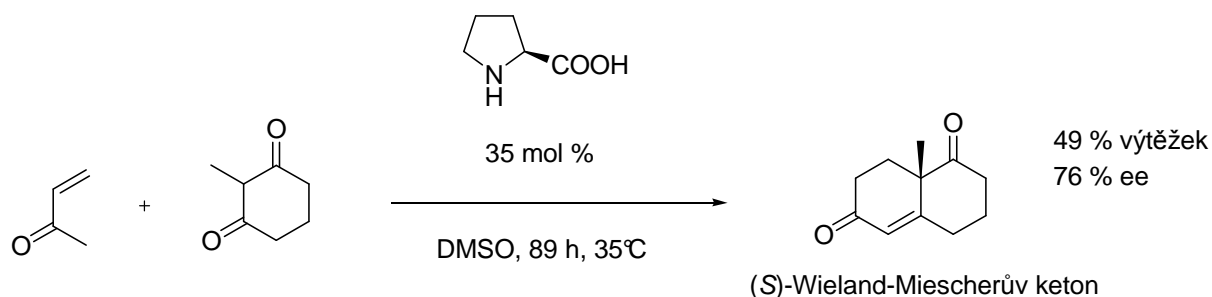


Schéma 9: Syntéza (S)-Wieland – Miescherova ketonu

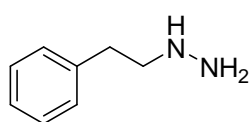
1.6. Antidepressiva

Antidepressiva jsou farmaka, působící proti stavu psychiky, nazývaným deprese. Podstata tohoto onemocnění není známa. Existuje sice řada hypotéz, beroucích v potaz biochemické pochody v mozku,⁴¹ ale samotný mechanismus znám není.⁴² Antidepressiva jsou rozdělována do několika skupin⁴³ podle mechanismus jejich účinku, a to:

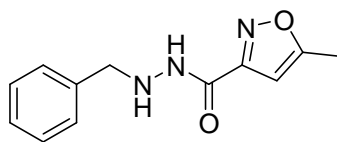
Inhibitory monoaminoxidázy (MAO), tricyklická antidepressiva (TCA), selektivní inhibitory zpětného „vychytávání“ serotoninu (SSRI) a další.

1.6.1. MAO

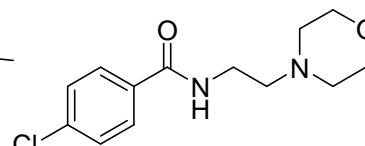
Inhibitory monoaminoxidázy, enzymu, odbourávajícím neurotransmitery, jsou antidepressivy využívanými již od 50. let. I přes jejich snadnou syntézu se dnes prakticky nepoužívají. Důvodem jsou závažné vedlejší účinky a dlouhý nástup i odeznívání účinků. Mezi nejvýznamnější zástupce této skupiny patří:



Fenelzin



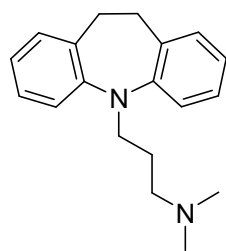
Isokarboxazid



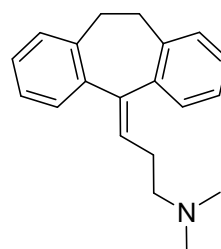
Moclobemid

1.6.2. TCA

Tricyklická antidepressiva blokují zpětné „vychytávání“ noradrenalinu a serotoninu a jsou využívána velmi dlouho. Nyní jsou používána v omezené míře kvůli jejich nežádoucím účinkům a možnost předávkování s fatálními následky. Jejich výhodou byla podobně jako u MAO snadná syntéza a tím pádem nízká cena. Zástupci jsou:



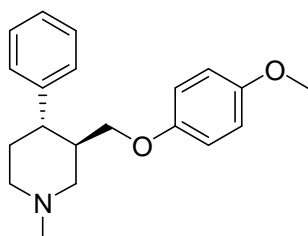
Imipramin



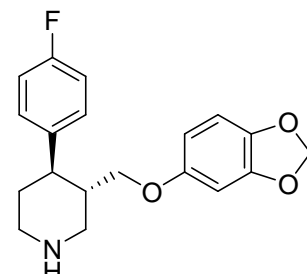
Amitriptylin

1.6.3. SSRI

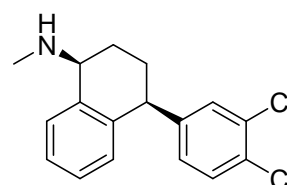
Selektivní inhibitory zpětného „vychytávání“ serotoninu blokují zpětné vychytávání serotoninu, čímž se jejich účinek blíží předchozí skupině - TCA, ovšem SSRI jsou mnohem selektivnější vůči serotoninu a mají méně vedlejších účinků, předávkování nebývá fatální a jsou organismem dobře snášeny. Jsou velmi často využívané, jejich syntéza je ovšem nákladnější, než u IMAO či TCA antidepresiv. Příklady:



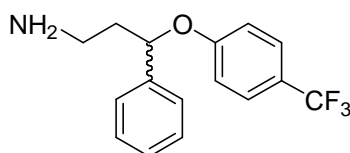
Femoxetin



Paroxetin



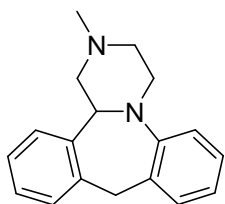
Sertralin



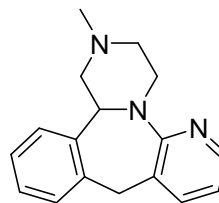
Fluoxetin

1.6.4. Další typy antidepresiv

Antidepresiva typu NaSSA (noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva) patří k nejnovějším typům antidepresiv, jako vedlejší účinek je pozorována vedle jiných zvýšená chuť k jídlu,⁴⁴ příkladem jsou:



Mianserin



Mirtazapin

2. Cíle práce

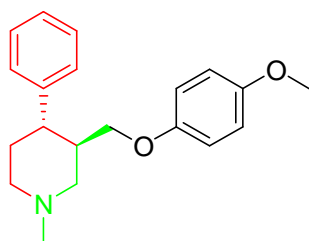
Obecným cílem této bakalářské práce bylo prozkoumání problematiky přípravy antidepressiv pomocí organokatalytického konceptu.

Tento cíl zahrnoval dílčí úkoly:

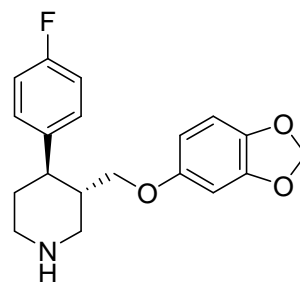
1. Příprava komerčně nedostupných α,β -nenasycených aldehydů a ethylesteru kyseliny *N*-methyl-malonamové.
2. Ověření vhodnosti použití tandemové organokatalytické reakce pro přípravu enantiomerně čistých či vysoce obohacených substituovaných *N*-methylnpiperidin-2-onů, které jsou prekurzory SSRI antidepressiv.
3. Provedení formální syntézy antidepressiva (+)-femoxetinu za využití výše zmíněné organokatalytické tandemové reakce.

3. Výsledky a diskuze

V návaznosti na přípravu (-)-Paroxetinu v naší laboratoři,⁴⁵ byla snaha aplikovat nalezené optimalizované podmínky jeho syntézy pro přípravu jiných antidepresiv. Jako nejvhodnější byl zvolen strukturně blízký (+)-femoxetin:



(+)-femoxetin



(-)-Paroxetin

3.1. Syntéza výchozích látek

Za výchozí látky byly zvoleny ethylester kyseliny *N*-methyl-malonamové [(**1**), pozůstatek jeho skeletu vyznačen zeleně] a vhodně substituované aldehydy kyseliny skořicové [(**2**), pozůstatek jejich skeletu je vyznačen červeně]. Klíčovým meziproduktem syntézy femoxetinového skeletu jsou substituované piperidin-2-ony (**3**), dostupné tandemovou organokatalytickou reakcí látek **1** a **2**.

Poněvadž některé výchozí látky pro tuto organokatalytickou reakci jsou komerčně nedostupné nebo příliš drahé, bylo přistoupeno k jejich syntéze. Ethylester kyseliny *N*-methyl-malonamové (**1**) byl připraven modifikovaným postupem dle literatury⁴⁷:

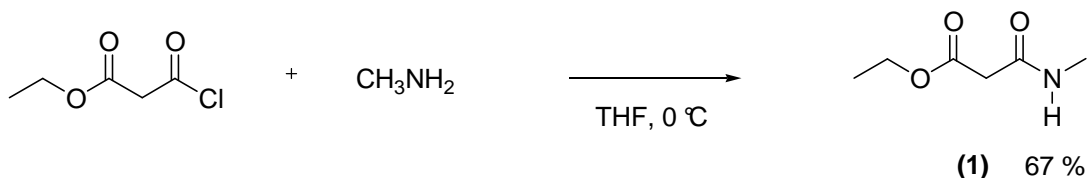
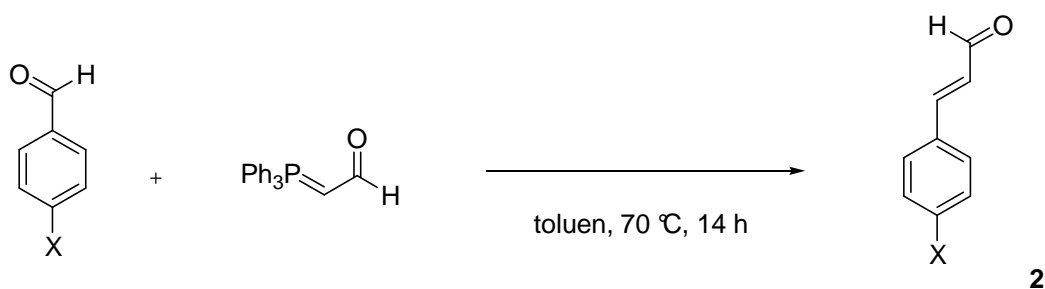


Schéma 10: Příprava látky **1**

Ukázalo se, že je nutné velmi pomalé přikapávání roztoku ethyl malonyl chloridu v THF do roztoku methylaminu v THF. Při rychlém přikapání (7 minut) byly získány jen stopová množství nečistého produktu. Prodloužení doby přikapávání ethyl malonyl chloridu v THF do roztoku methylaminu v THF vedlo k 67 % výtěžku ethylesteru kyseliny *N*-methyl-malonamové (**1**).

Dalšími výchozími látkami byly 4-substituované cinnamaly, které byly připraveny reakcí (trifenylfosforanyliden)acetaldehydu s 4-substituovaným benzaldehydem v toluenu za zvýšené teploty. Substituované cinnamaly byly připraveny pro ověření vlivu substituce aromatického jádra cinnamalu na enantioselektivitu a výtěžky tandemové organokatalytické reakce s látkou **1**. Substituce v poloze 4 byly zvolena kvůli analogii s Paroxetinem, obsahujícím 4-substituovaný cinnamalový synthon. Výsledky této preparace shrnuje tabulka 1:



Vstup	Produkt	-X	Výtěžek
1	2b	-NO ₂	30
2	2c	-Cl	21
3	2d	-Br	43
4	2e	-CH ₃	20 ^a

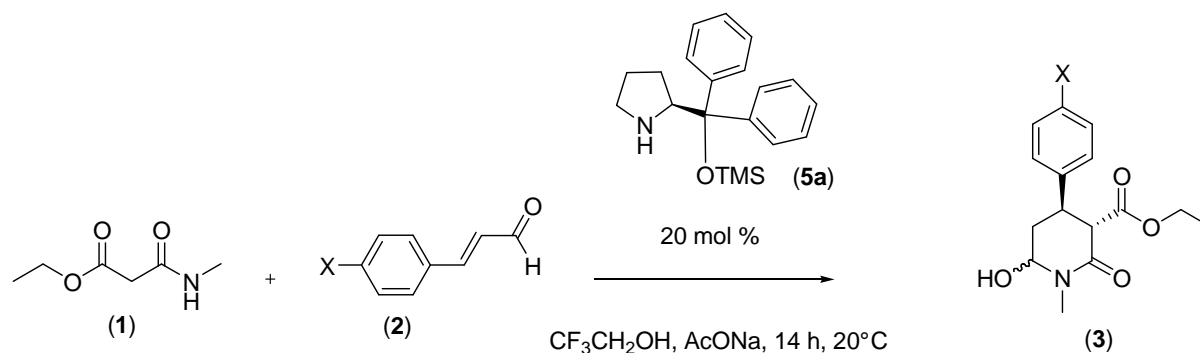
Tabulka 1: Syntéza substituovaných skořicových aldehydů
a) reakce probíhala 72 hodin

Výtěžky cinnamalů jsou sníženy v důsledku vzniku vedlejších produktů, reakce nebyly optimalizovány na výtěžek. Reakce 4-methylbenzaldehydu s (trifenylfosforanyliden)acetaldehydem vyžadovala výrazně delší reakční dobu, patrně kvůli vlivu elektrondonorní CH₃ skupiny.

3.2. Syntéza derivátů piperidin-2-onu

Následným krokem byla syntéza klíčového synthonu femoxetinu (**3**) a jeho substituovaných analog. Reakce byla provedena s výše zmíněnými cinnamaly za katalýzy organokatalyzátorem (**5**). Byly připraveny vysoce enantiomerně obohacené substituované piperidin-2-ony. Důvodem jejich přípravy byla budoucí syntéza strukturních analog femoxetinu, které jsou potenciálními antidepresivy. Pro jejich syntézu byly využity optimalizované podmínky⁴⁷ které byly mírně modifikovány. Byl vzat přebytek cinnamalu (**2**, 20 mol %) nad ethylesterem kyseliny *N*-methyl-malonamové (**1**) kvůli snazšímu oddělení

přebytku (2) ze směsi a namísto octanu draselného byl použit octan sodný. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2:



Vstup	Produkt	-X	Výtěžek [%]	ee [%] ^a
1	3a	-H	49	96
2	3c	-NO ₂	99	93
3	3d	-Cl	60	93
4	3e	-Br	62	94
5	3f	-CH ₃	75	94

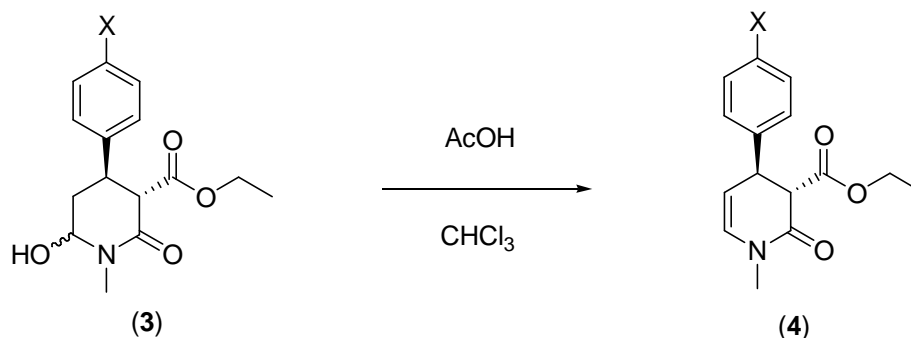
Tabulka 2: Příprava látek **3a**, **3c-3f**

a) enantiomerní přebytek byl zjištěn u odpovídajících látek **4**

Rozptyl výtěžků látek **3a-3f** (po chromatografii) je nutno přičíst na vrub také zpracování reakční směsi, s každou další reakcí narůstaly zkušenosti s chromatografickým dělením reakčních směsí. Vliv jistě může mít i snadnost eliminace hemiaminalového hydroxyly, zejména vlivem kyselého prostředí, která již byla pozorovaná.⁴⁵ Z toho důvodu byly připravené látky **3a-3f** charakterizovány pouze pomocí ¹H NMR a plně charakterizovány byly až alkeny (**4**), vzniklé eliminací vody, což popisuje tabulka 3.

Pro analytické účely byly s využitím racemické směsi organokatalyzátorů **5a+5b** připraveny i racemické látky **3a'**, **3c'**, **3d'**, **3e'**, **3f'**.

Příprava ethylesterů kyseliny 1-methyl-2-oxo-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-karboxylové
(4)



Vstup	Produkt	-X	Výtěžek [%]	ee [%]
1	4a	-H	19	96
2	4c	-NO ₂	47	93
3	4d	-Cl	29	93
4	4e	-Br	57	94
5	4f	-CH ₃	12	94

Tabulka 3: Eliminace vody z hemiaminalů (3)

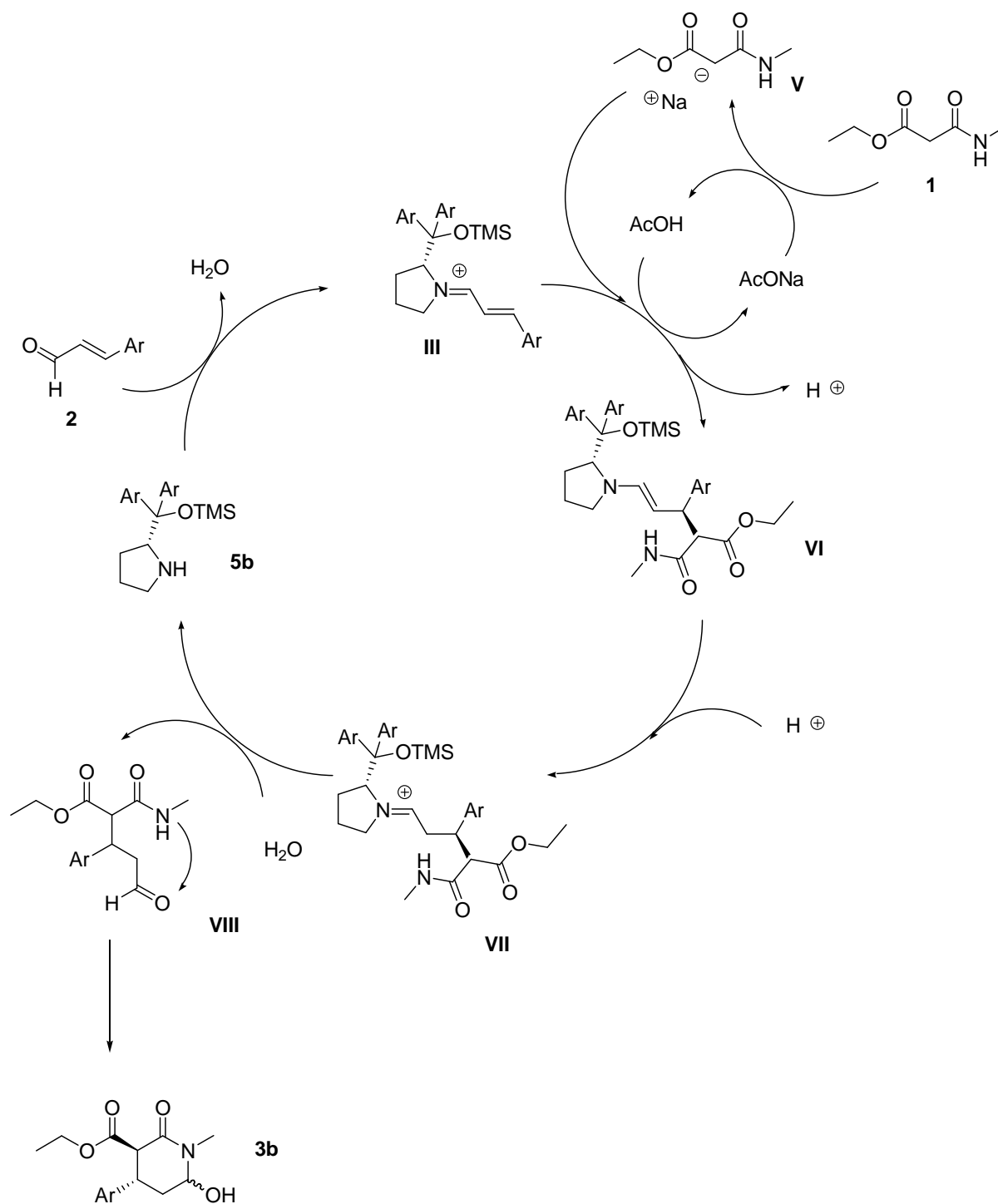
Nízké výtěžky byly nejspíš způsobeny chromatografií prováděnou na neúměrném množství silikagelu. Tomu napovídá i rozdíl mezi hmotností odpařené reakční směsi nanesené na kolonu a hmotností odparku všech frakcí po chromatografii.

Pro analytické účely byly již zmíněnými způsoby připraveny racemické látky **3a'**, **3c'**, **3d'**, **3e'**, **3f'** připraveny příslušné alkeny **4a'**, **4c'**, **4d'**, **4e'**, **4f'**, které sloužily jako standard při měření enantiomerních přebytků jejich chirálních analogů.

Pro tandemovou organokatalytickou přípravu klíčového intermediátu (3) syntézy některých antidepresiv reakcí látek (1) a (2) za katalýzy katalyzátorem (5b) byl navržen níže uvedený mechanismus, který je v souladu s obdržnými daty.⁴⁵

Reakce cinnamalu, α,β -nenasyceného aldehydu (2) s katalyzátorem (5) vede ke vzniku iminového iontu (III). Tento iont je atakován nukleofilem. Methylamidomalonát (1) má nukleofilní methylenový atom uhlíku v sousedství dvou silně elektronakceptorních skupin. Kvůli zvýšení nukleofility methylenového atomu uhlíku byl do reakční směsi přidán octan

sodný, který funguje jako báze a odtržením protonu z methylamidomalonátu (**1**) generuje silně nukleofilní karbanion (**V**), který atakuje iminiový iont (**III**). Za odštěpení protonu vzniká enamin (**VI**), který po protonizaci přechází na α,β -substituovaný iminiový iont (**VII**), ten po hydrolýze poskytuje amidoaldehyd (**VIII**) a katalyzátor (**5b**), který se vrací zpět do katalytického cyklu. Amidoaldehyd (**VIII**) spontánně cyklizuje na příslušný hemiaminal - ethylester kyseliny 6-hydroxy-1-methyl-2-oxo-4-(*S*)-arylpiperidin-3-(*R*)-karboxylové (**3b**).



Ethylester kyseliny 6-hydroxy-1-methyl-2-oxo-4-(*S*)-arylpiperidin-3-(*R*)-karboxylové

Schéma 11: Mechanismus reakce cinnamalu (2) s methylamidomalonátem (1IV) katalyzovaný organokatalyzátorem (5b)

3.3. Příprava intermediátů syntézy (+)-femoxetinu a jeho formální syntéza

Reakcí methylamidomalonátu **1** s cinnamalem **2a** za katalýzy katalyzátorem **5b** byla získána látka **3b** s výtěžkem 92 % a s enantiomerním přebytkem 95 % (zjištěn u látky **4b**):

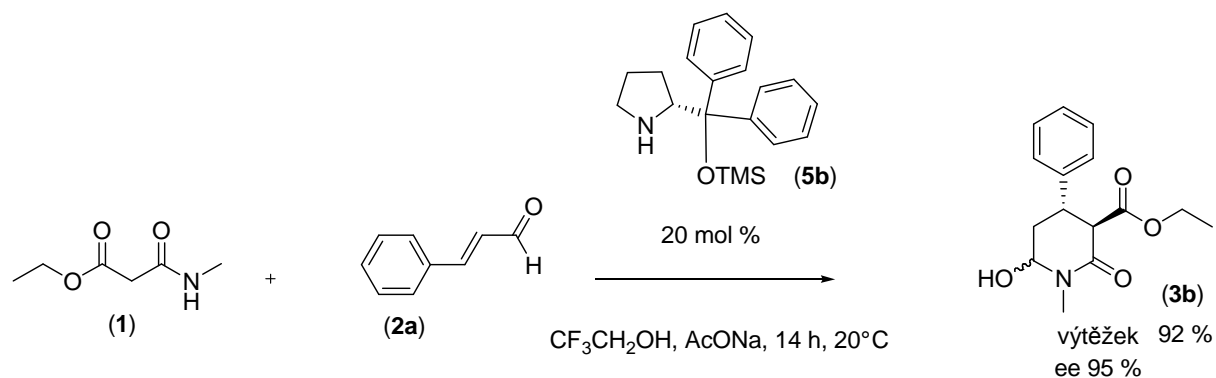


Schéma 12: Syntéza látky **3b**

Eliminací vody z látky **3b** byla získána ve výtěžku 9 % látka **4b**. Nízký výtěžek byl již diskutován u schématu 12. Enantiomerní přebytek látky **4b** činil 95%.

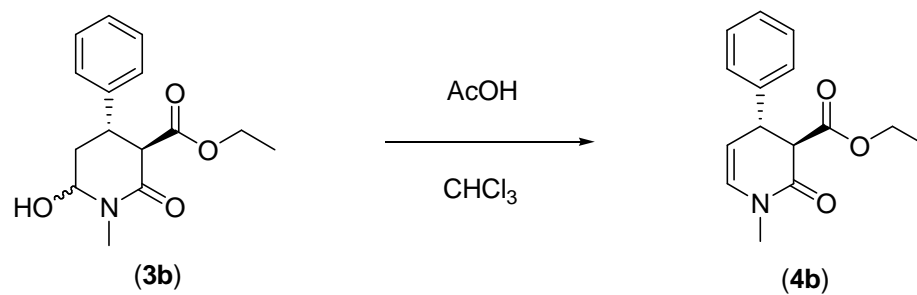


Schéma 13: Příprava látky **4b** pro analytické účely

Redukcí látky **3b** roztokem diboranu v THF , hydrolyzou v kyselém prostředí, neutralizací a extrakcí byl získán alkohol **6** ve výtěžku 50%. Další syntetické kroky jsou již popsány.⁴⁶

Tím byla formálně dokončena syntéza (+)-femoxetinu v úhrnném výtěžku 23 % s enantioselektivitou 95 % ee.

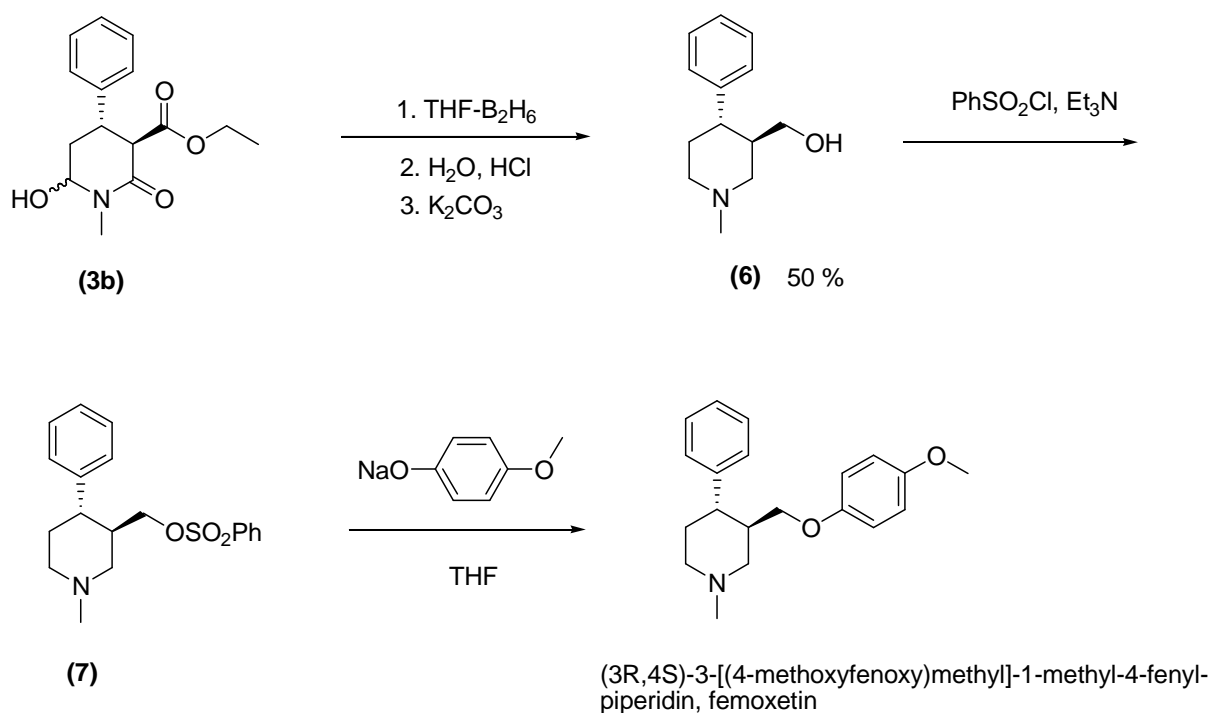


Schéma 14: Formální syntéza (+)-femoxetinu

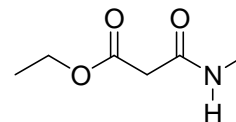
4. Experimentální část

Chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich, ČR v čistotě p.a. nebo čistý, rozpouštědla byla predestilována, případně byla použita rozpouštědla pro HPLC.

Tenkvrstevná chromatografie (TLC) byla prováděna na silikagelových deskách Merck 60 F₂₅₄, detekce prováděna UV zářením a ponořením do detekčního roztoku (roztok 25 g kyseliny fosfomolybdenové, 10 g tetrahydrátu síranu ceričitého v 1000 ml 1,12 M vodné kyseliny sírové) a následným zahřátím. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Merck 60 o velikosti částic 0,063 – 0,200 mm. ¹H a ¹³C spektra byla měřena na spektrometru Varian UNITY INOVA-300 (¹H spektra v CDCl₃ při frekvenci 299,95 MHz, ¹³C v CDCl₃ při frekvenci 75,43 MHz). Chemické posuny (δ) jsou referencovány vzhledem k signálu rozpouštědla (CDCl₃ : 7,26 ppm pro ¹H NMR, 77,0 ppm pro ¹³C NMR) a jsou uvedeny v jednotkách ppm. Chemické posuny byly zaokrouhleny na dvě desetinná místa a interakční konstanty na jedno desetinné místo. Hmotnostní spektra ESI byla naměřena na přístroji Finnigan LCQ DECA, vzorky byly rozpuštěny v methanolu. Specifická optická otáčivost byla měřena v chloroformu čistoty p.a. na automatickém polarimetru AUTOMATIC POLARIMETER, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) s přesností ± 2°. Je uvedena v jednotkách [10⁻¹ Deg cm² g⁻¹]. HPLC analýzy byly prováděny na kapalinovém chromatografu LCP 5020 Ingos se spektrofotometrických detektorem LCD 5000 na chirální koloně Chiralpak IC. IČ spektra byla naměřena metodou difusní reflektance (DRIFT) na bromidu draselném na přístroji Nicolet AVATAR 370 FT-IR. Vlnočty jsou uvedeny v cm⁻¹. K odpařování rozpouštědel byla použita RVO Buchi Rotavapor R – 200.

Ethylester kyseliny *N*-methyl-malonamové (**1**)⁴⁷

K roztoku methylaminu v tetrahydrofuranu (2 M, 26,6 ml, 53,2 mmol) ochlazeném na 0 °C, byl za míchání během 2 hodin přikapán roztok ethyl malonyl chloridu (4,0 g, 26,6 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) při teplotě udržované na 0-5 °C.



Vzniklá bílá suspenze byla přefiltrována přes fritu S-3, odpařením filtrátu na RVO vznikl žlutý olej, který byl chromatografován na sloupci silikagelu (150 g) ve směsi dichlormethan:methanol (98:2). Odpařením na RVO bylo získáno 2,6 g (67 %) bílé krystalické látky (**1**).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.25 - 6.95$ (brs, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.85 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 169.82, 165.58, 61.57, 40.84, 26.26, 14.03$ ppm.

m/z v pozitivním módu: [Pro $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$, $M = 145$], 168 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

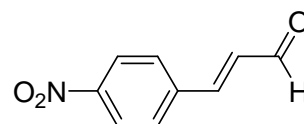
IČ (KBr): 3290, 3094, 2983, 2941, 2908, 1379, 1658, 1562, 1412, 1368, 1337, 1302, 1156, 1028 cm^{-1} .

Obecný postup přípravy (*E*)-arylprop-2-enalů (2)

K suspensi (trifenylfosforanyliden)acetaldehydu (4,00 g, 13,1 mmol) v 60 ml toluenu byl přidán arylkarboxaldehyd (14,4 mmol) a směs míchána při 70 °C pod zpětným chladičem po dobu 14 hodin (v případě 4-methylbenzaldehydu 72 hodin). Reakční směs byla zakonzentrována na RVO na objem asi 6 ml a rozdělena na sloupci silikagelu (150 g) ve směsi hexan:ethyl-acetát 6:1 (v případě 4-bromfenylprop-2-enalu směs 7:1).

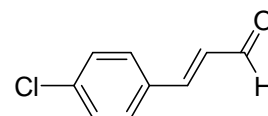
(*E*)-(4-nitrofenyl)prop-2-enal (2b)

Látka **2b** byla připravena dle výše uvedeného postupu v množství 696 mg (30 %) ve formě žlutých krystalů. ^1H NMR spektrum bylo ve shodě s údaji v literatuře.⁴⁸



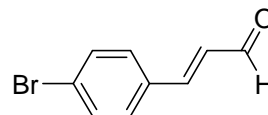
(*E*)-(4-chlorfenyl)prop-2-enal (2c)

Látka **2c** byla připravena dle výše uvedeného postupu v množství 457 mg (21 %) ve formě žlutých krystalů. ^1H NMR spektrum bylo ve shodě s údaji v literatuře.⁴⁸



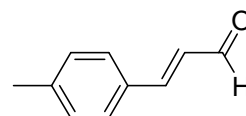
(*E*)-(4-bromfenyl)prop-2-enal (2d)

Látka **2d** byla připravena dle výše uvedeného postupu v množství 1189 mg (43 %) ve formě nažloutlých krystalů. ^1H NMR spektrum bylo ve shodě s údaji v literatuře.⁴⁹



(*E*)-(4-methylfenyl)prop-2-enal (2e)

Látka **2e** byla připravena dle výše uvedeného postupu v množství 383 mg (20 %) ve formě žlutých krystalů. ^1H NMR spektrum bylo ve shodě s údaji v literatuře.⁴⁸



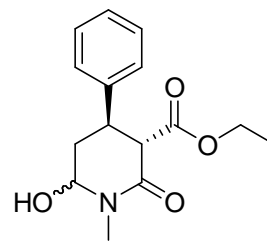
Obecný postup přípravy ethylesterů kyseliny 6-hydroxy-*N*-methyl-2-oxo-4-arylpiperidin-3-karboxylové (5)

K roztoku (*S*)-2,2-difenyl-2-trimethylsilanoxy-methylpyrrolidinu **5a** (16 mg, 0,05 mmol) v 2,2,2-trifluorethanolu (1 ml), (*E*)-arylprop-2-enalu (0,3 mmol), ethylesteru kyseliny *N*-methylmalonamové (**1**) (36 mg, 0,25 mmol) byl přidán bezvodý octan sodný (21 mg, 0,25 mmol) a vzniklý roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 14 hodin. Průběh reakce byl sledován na TLC (mobilní fázi byl čistý ethyl-acetát). Po té byla reakční směs chromatografována na sloupci silikagelu (25g) v ethyl-acetátu.

Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-6-hydroxy-*N*-methyl-2-oxo-4-fenylpiperidin-3-karboxylové (3a)

Látka **3a** byla připravena podle výše uvedeného postupu v množství 34 mg (49 %) ve formě bezbarvého oleje.

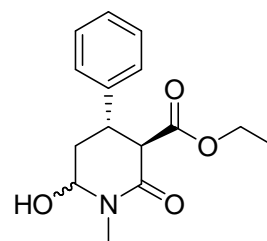
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.31 – 7.22 (m, 5H), 5.00 (t, J = 3 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.2, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.19 – 2.16 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.



Ethylester kyseliny (3*R*,4*S*)-6-hydroxy-*N*-methyl-2-oxo-4-fenylpiperidin-3-karboxylové (3b)

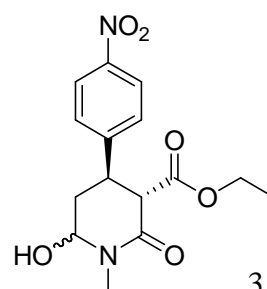
Látka **3b** byla připravena podle výše uvedeného postupu s použitím (*R*)-2,2-difenyl-2-trimethylsilanoxy-methylpyrrolidinu (**5b**) v množství 67 mg (92 %) ve formě bezbarvého oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.31 – 7.22 (m, 5H), 5.00 (t, J = 3 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.2, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.19 – 2.16 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.



Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-6-hydroxy-*N*-methyl-2-oxo-4-(4-nitrofenyl)piperidin-3-karboxylové (3c)

Látka **3c** byla připravena podle výše uvedeného postupu v množství 81 mg (99 %) ve formě nažloutlého oleje.

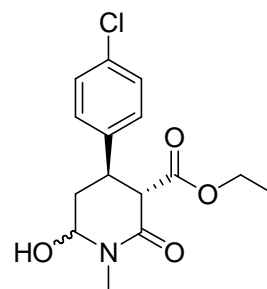


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.22 – 8.18 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 5.07 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.01 – 4.08 (m, 2H), 3.67 – 3.52 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.24 – 2.20 (m, 2H), 1.09 (t, J = 2.7 Hz, 3H) ppm.

Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-6-hydroxy-*N*-methyl-2-oxo-4-(4-chlorfenyl)piperidin-3-karboxylové (3d)

Látka **3d** byla připravena podle výše uvedeného postupu v množství 46 mg (60 %) ve formě bezbarvého oleje.

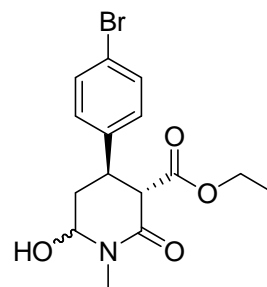
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 2H), 5.01 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.45 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.12 – 2.08 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.



Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-6-hydroxy-*N*-methyl-2-oxo-4-(4-bromfenyl)piperidin-3-karboxylové (3e)

Látka **3e** byla připravena podle výše uvedeného postupu v množství 55 mg (62 %) ve formě bezbarvého oleje.

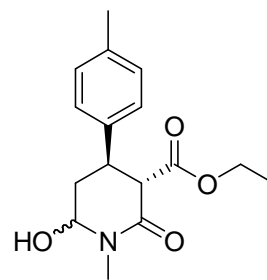
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.01 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.70 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.19 – 2.15 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.



Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-6-hydroxy-*N*-methyl-2-oxo-4-(4-methylfenyl)piperidin-3-karboxylové (3f)

Látka **3f** byla připravena podle výše uvedeného postupu v množství 55 mg (75 %) ve formě nažloutlého oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.13 – 7.07 (m, 4H), 4.99 (s, 1H), 4.17 – 4.01 (m, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.51 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20 – 2.16 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.



Obecný postup přípravy ethylesterů kyseliny *N*-methyl-2-oxo-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-karboxylové (4)

Látka **3** v množství uvedeném níže byla rozpuštěna v chloroformu (10 ml), do roztoku byla přidána kyselina octová (0.1 ml) a směs míchána přes noc. Směs byla odpařena na RVO a kolonově chromatografována na sloupci silikagelu (25 g) ve směsi hexan:ethyl-acetát 2:1.

Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-*N*-methyl-2-oxo-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-karboxylové (4a)

Látka **4a** byla připravena z látky **3a** (34 mg, 0,12 mmol) dle výše uvedeného postupu v množství 6 mg (19 %) jako bezbarvý olej.

$[\alpha]_D = -39^\circ$ (c = 0.3 g/ 100 ml CHCl₃)

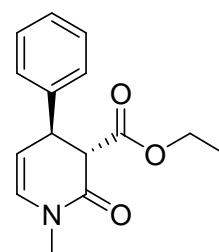
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.34 - 7.21$ (m, 5H), 6.16 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 4.22 – 4.20 (m, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃, 25° C): $\delta = 169.24, 165.01, 140.70, 130.44, 128.84, 127.44, 127.42, 109.27, 61.44, 56.04, 41.92, 34.02, 14.06$ ppm.

m/z v pozitivním módu: [Pro C₁₅H₁₇NO₃, M = 259], 260 [M+H]⁺

IČ (KBr): 3108, 3084, 3062, 3028, 2979, 2931, 2902, 2871, 1954, 1739, 1674, 1493, 1454, 1373, 1249, 1153, 1032, 1004, 947, 876, 760, 702 cm⁻¹.

Enantiomerní přebytek (96) byl zjištěn s použitím HPLC na chirální koloně IC (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 80:20, $\lambda = 230$ nm, průtok : 1 ml/min), $t_R = 43.09$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 58.72$ min (hlavní enantiomer).

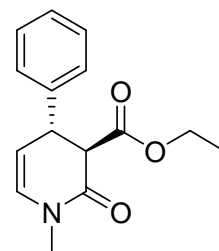


Ethylester kyseliny (3*R*,4*S*)-*N*-methyl-2-oxo-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-karboxylové (4b)

Látka **4b** byla připravena z látky **3b** (59 mg, 0,21 mmol) dle výše uvedeného postupu v množství 5 mg (9 %) v podobě bezbarvého oleje.

$[\alpha]_D = +49^\circ$ (c = 0.2 g/ 100 ml CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.34 - 7.21$ (m, 5H), 6.16 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 4.22 –



4.20 (m, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25° C): $\delta = 169.24, 165.01, 140.70, 130.44, 128.85, 127.44, 127.42, 109.27, 61.44, 56.04, 41.92, 34.02, 14.05$ ppm.

m/z v pozitivním módu: [Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, $M = 259$], 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IČ (KBr): 3108, 3084, 3062, 3028, 2979, 2931, 2902, 2871, 1954, 1739, 1674, 1493, 1454, 1373, 1249, 1153, 1032, 1004, 947, 876, 760, 702 cm^{-1} .

Enantiomerní přebytek (95) byl zjištěn s použitím HPLC na chirální koloně IC (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 80:20, $\lambda = 230$ nm, průtok : 1 ml/min), $t_R = 40.69$ min (hlavní enantiomer), $t_R = 62,25$ min (minoritní enantiomer).

Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-*N*-methyl-2-oxo-4-(4-nitrofenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-karboxylové (4c)

Látka **4c** byla připravena z látky **3c** (81 mg, 0,25 mmol) dle výše uvedeného postupu v množství 36 mg (47 %) jako bezbarvý olej.

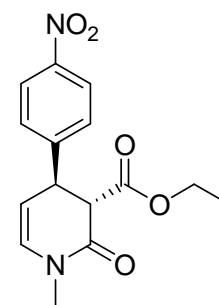
$[\alpha]_D = -197^\circ$ ($c = 0.6$ g/ 100 ml CHCl_3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25° C): $\delta = 8.16$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.22 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 4.35 – 4.32 (m, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25° C): $\delta = 168.59, 164.28, 148.17, 147.63, 131.49, 128.53, 124.15, 107.35, 61.84, 55.45, 41.61, 34.17, 14.08$ ppm.

m/z v pozitivním módu: [Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 304$], 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$

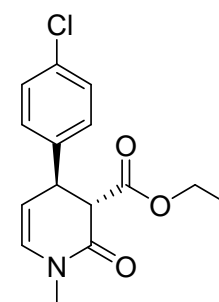
Enantiomerní přebytek (93) byl zjištěn s použitím HPLC na chirální koloně IC (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 80:20, $\lambda = 254$ nm, průtok : 0.5 ml/min), $t_R = 82.12$ min (hlavní enantiomer), $t_R = 143.70$ min (minoritní enantiomer).



Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-*N*-methyl-2-oxo-4-(4-chlorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-karboxylové (4d)

Látka **4d** byla připravena z látky **3d** (46 mg, 0,15 mmol) dle výše uvedeného postupu v množství 15 mg (29 %) v podobě bezbarvého oleje.

$[\alpha]_D = -77^\circ$ ($c = 0.2$ g/ 100 ml CHCl_3)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.15 (dd, J_1 = 2.1 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 5.17 (dd, J_1 = 3.9 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 3H), 3.58 (d, J = 10.2, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.18 (t, J = 5.7 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25° C): δ = 168.99, 164.76, 139.20, 133.23, 130.75, 129.00, 128.85, 108.69, 61.58, 55.91, 41.17, 34.05, 14.05 ppm.

m/z v pozitivním módu: [Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$, M = 293], 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IČ (KBr): 3089, 3064, 3028, 2979, 2936, 2905, 2871, 1901, 1736, 1650, 1637, 1491, 1397, 1370, 1322, 1252, 1175, 1094, 1029, 1014, 995, 945, 879, 823 cm^{-1} .

Enantiomerní přebytek (93) byl zjištěn s použitím HPLC na chirální koloně IC (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 80:20, λ = 230 nm, průtok : 1 ml/min), t_R = 30.69 min (hlavní enantiomer), t_R = 43.99 min (minoritní enantiomer).

Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-*N*-methyl-2-oxo-4-(4-bromfenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-karboxylové (4e)

Látka **4e** byla připravena z látky **3e** (22 mg, 0,06 mmol) dle výše uvedeného postupu v množství 12 mg (57 %) jako bezbarvý olej.

$[\alpha]_D = -75^\circ$ (c = 0.3 g/ 100 ml CHCl_3)

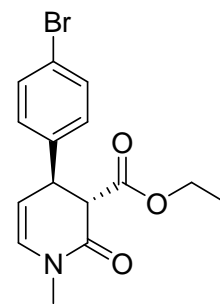
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.15 (dd, J_1 = 2.1 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.01 (m, 3H), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25° C): δ = 168.94, 164.69, 139.71, 131.93, 130.77, 129.19, 121.25, 108.54, 61.56, 55.80, 41.29, 34.02, 14.03 ppm.

m/z v pozitivním módu: [Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$, M = 337], 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IČ (KBr): 3073, 2979, 2933, 2903, 2869, 1738, 1674, 1658, 1591, 1488, 1444, 1372, 1268, 1155, 1034, 1010, 946, 875, 821, 714 cm^{-1} .

Enantiomerní přebytek (94 %) byl zjištěn s použitím HPLC na chirální koloně IC (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 80:20, λ = 230 nm, průtok : 1 ml/min), t_R = 32.29 min (hlavní enantiomer), t_R = 46.53 min (minoritní enantiomer).



Ethylester kyseliny (3*S*,4*R*)-*N*-methyl-2-oxo-4-(4-methylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-karboxylové (4e)

Látka **4e** byla připravena z látky **3e** (50 mg, 17 mmol) dle výše uvedeného postupu v množství 5 mg (12 %) v podobě nažloutlého oleje.

$[\alpha]_D = -11^\circ$ (c = 0.3 g/ 100 ml CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.13 - 7.07$ (m, 4H), 6.13 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 4.20 -

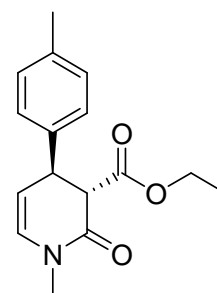
4.04 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1H) 3.13 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃, 25° C): $\delta = 169.30, 165.08, 137.66, 137.01, 130.25, 109.53, 61.40, 56.08, 41.49, 33.99, 21.02, 14.05$ ppm.

m/z v pozitivním módu: [Pro C₁₆H₁₉NO₃, M = 273], 274 [M+H]⁺

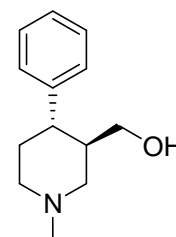
IČ (KBr): 3094, 3048, 3020, 2080, 2933, 2870, 1902, 1739, 1652, 1516, 1397, 1370, 1322, 1245, 1157, 1030, 815 cm⁻¹.

Enantiomerní přebytek (94 %) byl zjištěn s použitím HPLC na chirální koloně IC (mobilní fáze: *n*-heptan:propan-2-ol = 80:20, $\lambda = 230$ nm, průtok : 1 ml/min), $t_R = 43.26$ min (hlavní enantiomer), $t_R = 72.30$ min (minoritní enantiomer).



((3*R*,4*S*)-*N*-Methyl-4-fenylpiperidin-3-yl)methanol (6)

Látka **(6)** byla připravena modifikovaným postupem podle.⁴⁷ K roztoku diboranu v tetrahydrofuranu (0,5 M roztok, 2 ml, 1 mmol), chlazeném na 0 - 5° C byl během 5 minut přikapán roztok látky **(3b)** (67 mg, 0.24 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml). Poté byla směs míchána při laboratorní teplotě 18 hodin a reakce dokončena hřáním směsi za míchání na



45° C po dobu jedné hodiny. Poté byla reakční směs ochlazená a během 10

minut přikapán roztok HCl (2 ml, 9.85 M roztok 19.7 mmol), přičemž směs silně pěnila. Vzniklý čirý roztok byl míchán 30 minut za laboratorní teploty a za míchání byl přidáván práškový K₂CO₃, dokud neustal vývoj CO₂. Organická vrstva byla oddělena a k matečné směsi byla přilita voda (10 ml) a byla 3x extrahována 5 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze byly vysušeny MgSO₄, zfiltrány a odpařeny na RVO. Vzniklo 53 mg bezbarvého oleje, který byl chromatografován na sloupci silikagelu (15 g) ve směsi hexan:ethyl-acetát 1:1. Bylo získáno 30 mg látky **(6)** (50 %) v podobě bezbarvého oleje.

¹³C NMR spektrum bylo ve shodě s údaji uvedenými v literatuře.⁴⁶

5. Závěr

V této bakalářské práci byla studována příprava substituovaných piperidin-2-onů za katalýzy komerčně dostupnými sekundárními aminy. V první části práce byly připraveny výchozí látky, α,β -nenasyčené aldehydy (**2b**, **2c**, **2d**, **2e**) a ethylester kyseliny *N*-methyl-malonamové (**1**).

V části druhé bylo připraveno 5 dosud necharakterizovaných substituovaných piperidin-2-onů (**3**) v dobrých výtěžcích (49-99 %) a s vynikající enantioselektivitou (93–96 % ee).

Kvůli jejich nestabilitě byly eliminací vody převedeny na stabilnější alkeny (**4a-4f**), které byly plně charakterizovány. Piperidin-2-onové deriváty (**3**) budou v budoucnu převedeny na strukturální analoga femoxetinu a bude studován jejich antidepresivní účinek.

V části třetí byla navržena totální syntéza antidepresiva (+)-femoxetinu s využitím výše zmíněného organokatalytického konceptu, která byla ověřena na přípravě klíčového meziprojektu (**6**), jehož transformace na (+)-femoxetin je známá. Tím byla formálně dokončena syntéza (+)-femoxetinu v úhrnném výtěžku 23% s enantiomerním přebytkem 95 %.

Použitá literatura

- ¹ Lyga, J., et al. *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals: Volume VII*; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 2007.
- ² Flick, E.W. *Cosmetics Additives - An Industrial Guide*; William Andrew Publishing/Noyes: New Jersey, 1991.
- ³ Zhan, Z.-J.; Bian, H.-L.; Wang, J.-W.; Shan, W.-G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, *20*, 1532-1534.
- ⁴ Wöhler, P. "Om nagra föreningar af Cyan," *Kongl. Vetens. Akad. Handl.*, **1824**, 328 ; to samé v němčině:
"Ueber Cyan-Verbindungen," *Pogg. Ann.* **1825**, *3*, 177, další literatura k tématu: Warren, W.H. *J. Chem. Educ.*, 1928, *5*, 1539-1553.
- ⁵ Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.; Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. *Science*, **2010**, *327*, 1345-1350.
- ⁶ Doyle, M. *Advances in Catalytic Processes: Asymmetric Chemical Transformation: Volume I*; JAI: Greenwich, 1995.
- ⁷ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994.
- ⁸ Stinson, S.C. *Chem. Eng. News*, **1994**, *5*, 10-25.
- ⁹ Bhushan, R.; Ali, I. *Chromatographia* **1993**, *35*, 679-680.
- ¹⁰ Le Couteur, P.; Kenyon, J.; Rohan, T.A. *J. Appl. Chem.* **1951**, *1*, 341-345.
- ¹¹ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T. and et al. *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, *111*, 9134-9135.
- ¹² Recuero, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1684-1688.
- ¹³ Cardani, S.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7283-7288.
- ¹⁴ Gausepohl, R.; Buskens, P.; Kleinen, J.; Bruckmann, A.; Lehmann, C.W.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3689-3692.
- ¹⁵ Marckwald, W. (1904). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1904**, *37*, 349-354.
- ¹⁶ Aratani, T. *Pure & Appl. Chem.*, **1985**, *57*, 1839-1844.
- ¹⁷ Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Smidt, J. *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 1575-1581.
- ¹⁸ Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. (1968).. *Journal of the Chemical Society*, **1968**, *33*, 3133-3142.
- ¹⁹ Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174-3176.

-
- ²⁰ Akutagawa, S. *Chirality Ind.* **1992**, 313–323.
- ²¹ Rozzel, J.D. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 10, 2253.
- ²² Pazouki, M.; Felse, P.A.; Sinha, J.; Panda, T. *Bioprocess Engineering*, **2000**, 22, 353-361.
- ²³ Knoevenagel, E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1898**, 31, 2596–2619.
- ²⁴ Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 634, 9.
- ²⁵ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395–2396.
- ²⁶ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243–4244.
- ²⁷ Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
- ²⁸ Franzen, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjarsgaard, A.; Jorgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 18296.
- ²⁹ List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 8, 819-824.
- ³⁰ Song, L.; Chen, X.; Zhang, S.; Zhang, H.; Li, P.; Luo, G.; Liu, W.; Duan, W.; Wang, W. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5489-5492.
- ³¹ Brandau, S.; Landa, A.; Franzen, J.; Marigo, M.; Jorgensen, K.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4305–4309.
- ³² Hynes, P. S.; Stuppel, P.A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1389-1391.
- ³³ Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6463.
- ³⁴ Sheehan, J.; Hunneman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3666.
- ³⁵ Takikawa, H.; Suzuki, K. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2713-2716.
- ³⁶ Enders, D.; Grondahl, G.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1570-1581.
- ³⁷ Zhang, F.-L.; Xu, A.W.; Gong, Y-F; Wei, M.-H.; Yang, X.-L. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6815.
- ³⁸ Bui, T.; Barbar, C. F. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 6951.
- ³⁹ Danishefsky, S.J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J.T .T; Snyder, L. B.; Magee, T.V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G. Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. (1996). *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843-2859.
- ⁴⁰ Dzierba, C. D.; Zandi, K. S.; Moellers, T.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4711-4712.
- ⁴¹ Hindmarch, I. *Eur. Psychiatry* **2002**, 17, 294-299.
- ⁴² Nestler, E. J.; Barrot, M.; DiLeone, R. J.; Diech, A. J.; Gold, S. J.; Monteggia, L. M.; *Neuron.* **2002**, 34, 13-25.
- ⁴³ Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. *Pharmacology 5. ed.* Elsevier: 2003.
- ⁴⁴ Stimmel, G.L.; Dopheide, J.A.; Stahl, S.M. *Pharmacotherapy*, **1997**, 17, 10–21.

-
- ⁴⁵ Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 1943–1946.
- ⁴⁶ Engelstoft, M.; Schaumburg, K.; Schou, H.; Watjen, F. *Tet. Lett.* **1983**, *24*, 5151-5152.
- ⁴⁷ De Ferra, L.; Massardo, P.; Piccolo, O.; Cignarella, G. EP 1074550, 2001.
- ⁴⁸ Battistuzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777-780.
- ⁴⁹ Avery, T. D.; Caiazza, D.; Culbert, J. A.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8344.