

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Chemie

Chemie v přírodních vědách



**Bedřich Formánek**

**Optimalizace přípravy bifunkčních organických katalyzátorů na bázi alkaloidů**  
Optimization of preparation of bifunctional organocatalysts derived from alkaloids

**Bakalářská práce**

Vedoucí závěrečné práce:

**RNDr. Jan Veselý, PhD.**

Praha, 2012

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857

### **Prohlášení:**

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

V Praze 31.8.2012

Bedřich Formánek

## Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou C–9 derivátů cinchonových alkaloidů, které nacházejí široké využití v asymetrických transformacích. Pozornost je věnována srovnání efektivity syntetických přístupů vedoucím k C–9 amino derivátům a optimalizaci jednotlivých kroků. Další část se věnuje přípravě bifunkčních katalyzátorů na bázi cinchonových alkaloidů.

## Klíčová slova

Asymetrická syntéza, bifunkční katalyzátory, organokatalýza, cinchonové alkaloidy, Mitsunobu.

## Abstract

This bachelor thesis deals with the preparation of C-9 *Cinchona* alkaloid derivatives, which are used in wide variety of asymmetric transformations. First goal is comparison of synthetic approaches and their effectiveness. In particular of C-9 amino derivatives. This part also examines possible optimization of synthesis individual steps. Second goal of bachelor thesis focuses on preparation bifunctional catalysts based on *Cinchona* alkaloids.

## Key words

Asymmetric synthesis, bifunctional catalysts, organocatalysis, *Cinchona* alkaloids, Mitsunobu.

## Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli RNDr. Janu Veselému, Ph.D., že mě přijal do Skupiny asymetrické syntézy a umožnil mi tak vypracovat bakalářskou práci pod jeho vedením. Oceňuji zvláště jeho profesionální přístup ve vedení vědecké skupiny, ale i ochotu a trpělivost odpovídat na mé dotazy a diskutovat o nich.

Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Sylvě Číhalové, Mgr. Martinu Kamlarovi a Mgr. Marku Remešovi za četné rady a tipy, bez kterých bych v chemických vodách rychle utonul, a též za čas věnovaný při řešení problémů. Rád bych také poděkoval RNDr. Simoně Hybelbauerové, PhD. za zaučení na NMR spektrometru a změření některých spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za změření optických otáčivostí, RNDr. Martinu Štíchovi za změření hmotnostních spekter, Mgr. Martinu Poprovi za měření IR spekter, a též bych chtěl poděkovat laboratoři prof. RNDr. Martina Kotory, CSc. za možnost využití jejich mikrovlnného reaktoru a jeho obsluhu Mgr. Alešem Korotvičkou. Poděkování patří taky Radku Coufalovi za poskytnutí konzultace při psaní experimentální části.

Dík patří nejen Mgr. Marku Humplovi, který mě zásobuje mnoha radami nejen z chemického prostředí a Bc. Michalu Urbanovi, bez nějž by laboratoř byla plná odpadu, rozbitého skla a prázdných lahví od rozpouštědel, ale i celému kolektivu laboratoře 141 za vytvoření příjemného a motivujícího prostředí.

Na závěr chci poděkovat svým rodičům a prarodičům za to, že jsou mojí stálou inspirací v práci i životě.

## Obsah

Seznam zkratk.....	7
<b>1. Úvod.....</b>	<b>8</b>
1.1. Přírodní látky a jejich využití v syntéze .....	8
1.2. Asymetrická syntéza.....	11
1.2.1. Katalýza komplexy přechodných kovů.....	12
1.2.2. Enzymová katalýza .....	13
1.3. Organokatalýza.....	15
1.3.1. Cinchonové alkaloidy .....	16
1.3.1.1. C-9 Amino deriváty .....	21
1.3.1.2. C-9 Thiomočovinné deriváty.....	22
<b>2. Cíle práce.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Výsledky a diskuse.....</b>	<b>27</b>
3.1. Příprava aminů za využití Mitsunobuových podmínek.....	27
3.2. Příprava aminů tří krokovou syntézou.....	28
3.2.1. Příprava sulfonových esterů.....	28
3.2.2. Příprava azidů .....	30
3.2.3. Redukce azidů na aminy .....	31
3.3. Příprava thiomčovinných derivátů.....	33
3.4. Využití připravených katalyzátorů .....	34
<b>4. Experimentální část.....</b>	<b>35</b>
4.1. Obecné poznámky k experimentální části .....	35
4.2. Připravené látky .....	36
<b>5. Závěr.....</b>	<b>45</b>
Seznam literatury.....	46

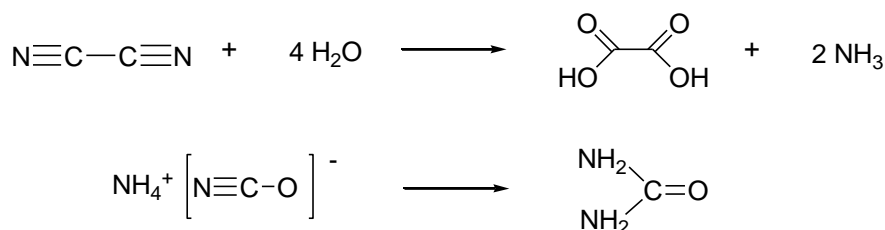
## Seznam zkratek

BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Boc	<i>tert</i> -butyl-dikarbonát
Bn	benzyl
DIAD	diisopropylazodikarboxylát
DIOP	4,5-bis(difenylfosfinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxalan
DIPAMP	ethan-1,2-diylbis[(2-methoxyfenyl)fenylfosfan]
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DPPA	difenylfosforylazid
EDTA	kyselina ethylendiamintetraoctová
Ee	enantiomerní přebytek (enantiomeric excess)
Et	ethyl
EtOAc	ethyl-acetát
ESI	ionizace elektrosprejem (electro spray ionisation)
Me	methyl
Ms	mesyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
PHOX	fosfooxazolinové (ligandy)
<i>i</i> -Pr	isopropyl
R <sub>f</sub>	retenční faktor
PTC	katalyzátor fázového přenosu (phase-transfer catalyst)
RVO	rotační vakuová odparka
TFA	trifluoroctová kyselina (trifluoroacetic acid)
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie (thin layer chromatography)
UV	ultrafialové záření

# 1. Úvod

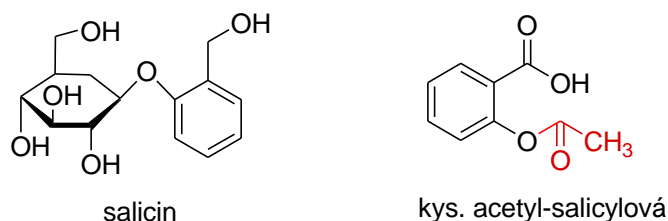
## 1.1. Přírodní látky a jejich využití v syntéze

Všechny přírodní materiály, pomineme-li anorganické, jsou složeny z organických sloučenin rostlinného nebo živočišného původu. O tuto skutečnost se opíral švédský chemik Jöns Jacob Berzelius, který rozdělil chemické látky na anorganické – charakteristické pro neživou přírodu, a organické – typické pro přírodu živou, které vznikají působením životní síly – *vis vitalis*. Vitalistická teorie utrpěla těžkou ránu, když byla Friedrichem Wöhlerem roku 1824 připravena kyselina šťavelová hydrolýzou dikyanu a o 4 roky později močovina izomerizací kyanatanu amonného (schéma 1). Tudíž byla dokázána syntéza látek organických z čistě anorganických reagentů.<sup>1</sup> Tato myšlenka se rozvinula v jeden z nejdůležitějších oborů chemie – organické syntézy.



**Schéma 1:** Příprava kyseliny šťavelové a močoviny Wöhlerem.

Již v dávných dobách se lidé naučili využívat přírodní látky z rostlin i živočichů ke svému prospěchu. Byly využívány jako potrava, barviva, nebo v lidovém léčitelství formou různých odvarů, tinktur a mastí. Kůra vrby bílé (*Salix alba*) obsahuje salicin, který mírní bolesti a snižuje horečku. Ze struktury salicinu vychází dnešní lék Aspirin, obsahující kyselinu acetyl-salicylovou (obr. 1) s obdobnými účinky<sup>2</sup>, který byl poprvé uveden na trh před více než 100 lety. S průmyslovým rozvojem se začaly vyrábět léčivé přírodní směsné přípravky zaručující neměnné složení<sup>3</sup> a také první čistě syntetické léky.



**Obrázek 1:** Léčivé látky s podobnými účinky.

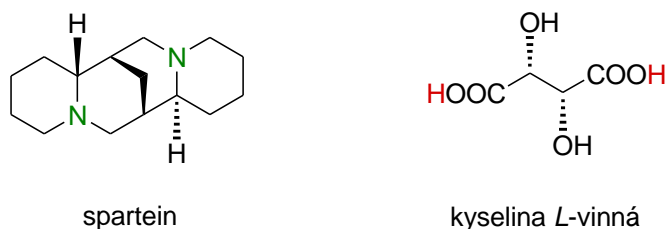


Avšak s převážně empirickými údaji a tezemi přestali vědci pracovat až s rozvojem separačních, syntetických a analytických metod. Snahou bylo izolování samostatných účinných látek, studování jejich struktury a reaktivity, biologických účinků a modifikování pro specifická použití.

V dnešní době mají přírodní látky, z nichž některé lze jen obtížně připravit v laboratoři nebo je jejich příprava neekonomická, nenahraditelnou úlohu zvláště pro potravinářský, chemický a farmaceutický průmysl. Soustředíme-li se pouze na použití v organické syntéze, lze rozdělit přírodní látky na:

### 1) pomocné látky a reagenty

V syntéze se využívá chemických a fyzikálních vlastností těchto látek pro jejich jedinečné vlastnosti nebo dostupnost, kdy jiné sloučeniny neposkytují vhodné reakční podmínky. Například při výrobě azidu olovnatého se používá vodný roztok dextransu, jako obecný regulátor růstu krystalů a tím snižuje citlivost třaskaviny k výbuchu.<sup>4,5</sup> Schopnost želatiny vázat těžké kovy<sup>6</sup> může najít uplatnění v reakcích, kde by katalytické množství těžkých kovů způsobilo rozklad produktu. V nutnosti dodržení přesného pH reakční směsi se používají pufrы, například vodný roztok kyseliny citronové a citrátu sodného.<sup>7</sup> V redoxních reakcích nalézá uplatnění kyselina mravenčí jako redukční činidlo v Eschweilerovo-Clarkovo reakci a dalších.<sup>8,9</sup> Kyselina askorbová ve směsi se síranem železnatým a EDTA našla využití pro simulaci hydroxylace aromatických sloučenin *in vivo*.<sup>10</sup> V přírodě se vyskytují většinou čisté enantiomery cukrů, kyselin a alkaloidů, čehož se využívá k dělení racemických směsí. Ke štěpení racemátu se používá alkaloidů jako bází např. strychnin, brucin, spartein, nikotin, chinin a další<sup>11</sup>, z kyselin nejčastěji vinná a mandlová (obr. 2).<sup>12</sup> Tyto chirální sloučeniny reagují v acidobazických reakcích za vzniku dvojice diastereomerů, které lze snadno oddělit na základě jejich rozdílných fyzikálních vlastností.

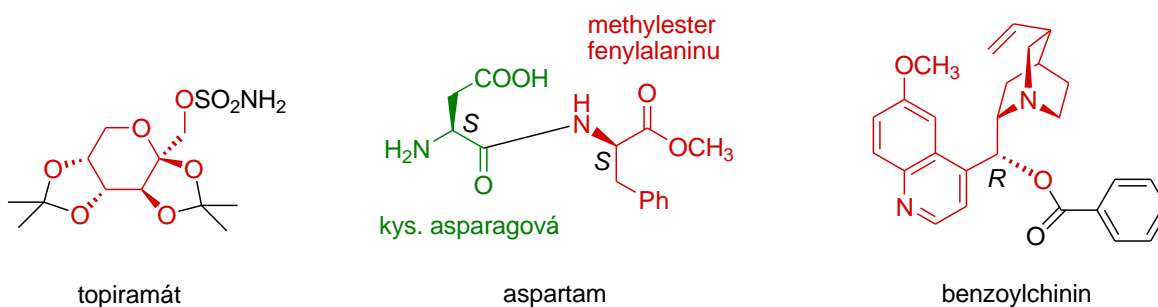


**Obrázek 2:** Příklady přírodních látek využívaných při štěpení racemátu.

## 2) výchozí látky pro další funkcionalizaci

Přírodních sloučenin se využívá jako výchozích materiálů v syntéze nejrůznějších léků, agrochemikálií, vonných látek, barviv nebo katalyzátorů. Bioaktivní molekula se různě modifikuje, aby splňovala očekávané vlastnosti u léčiv, ale i například u insekticidů. Může to být omezení nežádoucích účinků, zvýšení stability v určitém prostředí, lepší vstřebatelnost a distribuce v organismu. Nebo je pouze využita vhodná struktura a konfigurace skeletu snadno dostupné přírodní látky k přípravě specifických molekul. Pro ilustraci je uvedeno několik příkladů.

V dřívějších dobách orálně užívaná kyselina salicylová způsobovala silné podráždění žaludku a trávicích cest, tento vedlejší účinek byl odstraněn acetylací hydroxylové skupiny na benzenovém jádře (obr. 1). Nejrůznější druhy léčiv obsahují základní skelet přírodních látek, například topiramát, účinné antiepileptikum, je derivát  $\beta$ -D-fruktopyranosy (obr. 3).<sup>13</sup> Umělé sladilo aspartam, je sloučeninou dvou přírodních chirálních L-aminokyselin asparagové a fenylalaninu. Zajímavostí je, že záměnou konfigurace molekuly aspartamu na (S,R) bychom získali látku hořkou.<sup>14</sup> Alkaloidy s významnými biologickými účinky našly využití i mimo lékařskou oblast. Například cinchonové alkaloidy a jejich modifikace se ukázaly jako účinné organokatalyzátory v asymetrických reakcích (obr. 3).<sup>15</sup>



**Obrázek 3:** Příklady využití skeletu přírodních látek ke specifickým účelům.

Zjištění mnoha případů rozdílné biologické aktivity jednotlivých enantiomerů, jak jsme se mohli přesvědčit i z nechvalně známého případu použití racemické směsi thalidomidu, u kterého měl (S)-enantiomer teratogenní účinky, vedlo ke snaze syntetizovat enantiomerně čisté sloučeniny.<sup>16</sup> Touto problematikou se zabývá asymetrická syntéza.

## 1.2. Asymetrická syntéza

Před vyvinutím přístupů asymetrické syntézy se k získání čistých enantiomerů používalo dělení racemické směsi, které je však z ekonomického hlediska velmi nevýhodné, protože k získání enantiomerně čisté látky je třeba dvojnásobek množství, často drahé, sloučeniny.<sup>14</sup> Proto byly vyvinuty účinnější metody, kdy vzniká při reakci enantiomerní přebytek. Dělíme je na:

1. **Substrátem řízená metoda** – „chiral pool strategy“. Využívá se většinou enantiomerně čistá přírodní sloučenina jako výchozí substrát. Přítomná chirální centra usměřňují vznik žádaného enantiomer.
2. **Řízení pomocnou látkou** – „chiral auxiliary strategy“. Enantiomerně čistá sloučenina se váže kovalentně ve stechiometrickém množství na achirální substrát, tím vzniká jeden enantiomer meziprojektu. Odstraněním pomocné látky po reakci, která může být recyklována, získáme opticky aktivní produkt.
3. **Reagentem řízená metoda** – „reagent control strategy“. Použitím chirálního činidla se indukuje enantioselektivita reakce.
4. **Katalyzátorem řízená metoda** – „catalyst control strategy“. Použití činidla v katalytickém množství, mechanismus je kombinací druhé a třetí metody v katalytickém cyklu.

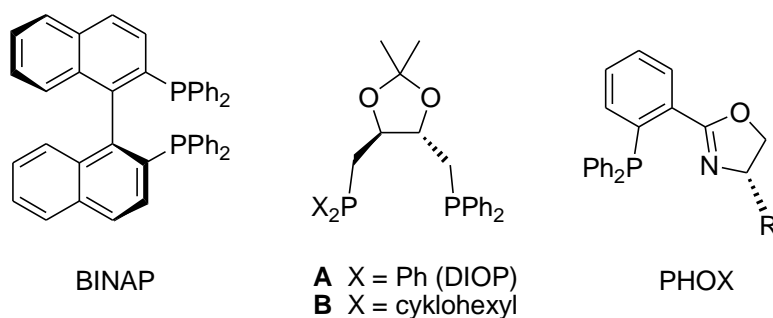
V poslední době se nejvíce využívá čtvrtá metoda. Největší výhoda tkví v potřebě malého množství katalyzátoru k produkci velkého množství žádaného produktu. Vyvíjení nových druhů katalyzátorů, jejich zvyšující se komerční dostupnost, efektivita vynaložených finančních nákladů a celková rostoucí popularita těchto látek je předurčuje jako hlavní směr v asymetrické syntéze.<sup>15</sup> Chirální katalyzátory dělíme na několik podskupin:

1. Komplexy přechodných kovů
2. Biokatalyzátory
3. Organokatalyzátory

## 1.2.1. Katalýza komplexy přechodných kovů

Katalýza kovy je velmi rozšířena jak v průmyslu, například při ztužování tuků probíhající na niklovém povrchu anebo polymeraci alkenů za využití Zieglerova-Nattova katalyzátoru, tak v laboratoři, kdy je pro hydrogenace hojně používán Wilkinsonův katalyzátor. Přechodné kovy vytváří reakční centrum, přičemž se využívá schopnosti přechodných kovů zapojit do své koordinační sféry ligandy, vázat jejich elektrony a tím celý komplex stabilizovat nebo aktivovat. Jmenovaný Wilkinsonův katalyzátor obsahující rhodium při hydrogenaci váže vodík a následně koordinuje dvojnou vazbu alkenu. Z reaktivního intermediátu je uvolněn alkan a cyklus se opakuje.<sup>17</sup>

Právě jedna z nejdříve studovaných možností asymetrické syntézy byla redukce násobné vazby chirálním činidlem, která nachází využití v mnoha reakcích.<sup>18</sup> Brzy bylo zjištěno, že vhodnou volbou ligandů, lze měnit reaktivitu a stereosektivitu kovového katalyzátoru.<sup>19</sup> Jedním z prvních katalyzátorů byl DIOP (obr. 4), připravený Dangem a Kaganem roku 1971<sup>20</sup>, vyznačující se  $C_2$  symetrií pro omezení možnosti tvoření různých izomerních komplexů, a tím pádem i různých intermediátů. Z tohoto konceptu vychází řada dalších vysoce účinných katalyzátorů, například DIPAMP<sup>14,21</sup> nebo BINAP<sup>14</sup> využívané v syntéze léků (obr. 4). Avšak nesymetrická analoga se stericky a elektronově odlišnými ligandy v některých specifických případech vykazovala vyšší katalytickou aktivitu i enantiosektivitu, jak dokázal Achiva modifikací DIOPu (obr. 4). Ještě účinnější způsob, jak desymetrizovat P,P– nebo N,N–ligand je přechod na smíšené donorové P,N–ligandy, díky zřetelně odlišným vlastnostem "měkkého" P–ligandu s  $\pi$ -akceptorovými vlastnostmi a "tvrdého" N–ligandu působící především jako  $\sigma$ -dárce. Příkladem můžou být fosfooxazolinové (PHOX) ligandy (obr. 4).



**Obrázek 4:** Ligandy využívané v katalýze přechodnými kovy.

Bylo vyvinuto nepřeborné množství katalyzátorů s  $C_2$  symetrií na různé bázi a k nejrůznějším reakcím asymetrické syntézy, nicméně pojetí nesymetrických donorově smíšených komplexů, které předčilo i nesymetrické P,P- a N,N- ligandy, se jeví jako nejprogresivnější.<sup>19</sup>

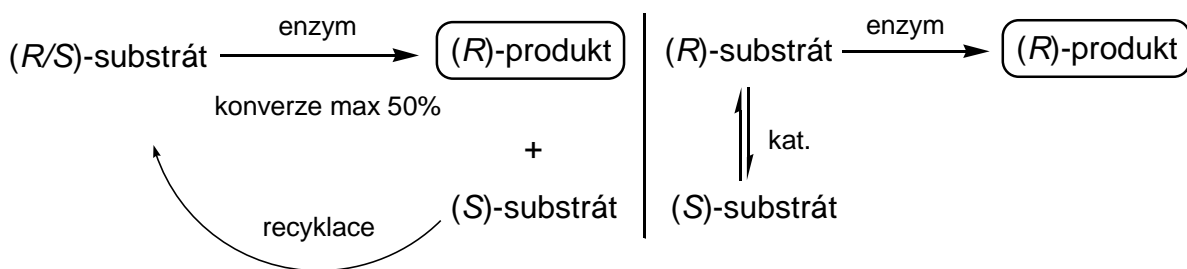
## 1.2.2. Enzymová katalýza

Každá asymetrická transformace v buňkách probíhá s prakticky absolutní enantioselektivitou. To je umožněno díky enzymům, katalyticky aktivním molekulám se složitou strukturou, které se specificky vážou na substrát a tím vytvářejí asymetrickou indukci. Ačkoli jsou přirozeným prostředím enzymatických procesů vodné roztoky, bylo velké množství syntetických sloučenin transformováno s velkou enantioselektivitou<sup>22</sup> i v organických rozpouštědlech.<sup>23</sup> Pokusy chemiků o využití jednotlivých enzymů narážely na substrátovou specifitu a přesně danou biochemickou cestu reakce.

Tento problém byl řešen použitím multienzymových komplexů – živých buněk. Obyčejné pekařské kvasinky vykazují vysokou enantioselektivitu a díky jejich dostupnosti našly využití v průmyslové výrobě citronelolu.<sup>14</sup> Další cestou ke zlepšení enantioselektivity reakcí byla kombinace *in vitro* náhodné mutace a exprese genů enzymu za současného vysokopropustného screeningu k hodnocení enantioselektivity tisíců zmutovaných enzymů.<sup>24</sup>

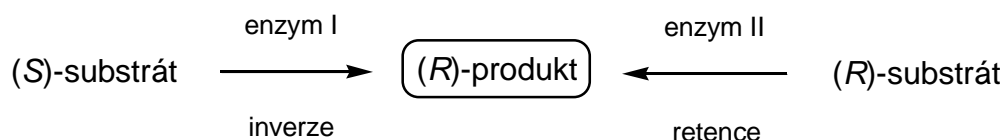
Existuje několik metod získávání enantiomerně obohacených směsí pomocí enzymatických procesů:

1. *Kinetická resoluce* – stereoselektivní enzym přemění v racemické směsi pouze jeden enantiomer substrátu na žádaný produkt. Nevýhodou této metody je maximální 50% výtěžek reakce, nutnost následné izolace a racemizace vedlejšího enantiomeru pro zvýšení výtěžku. Toto omezení může být řešeno metodou tzv. *dynamické kinetické resoluce*, tj. racemizací nezreagovaného substrátu za využití efektivního katalyzátoru (na bázi přechodných kovů<sup>25</sup>), což může vést teoreticky až k 100% výtěžku a excelentnímu enantiomernímu přebytku (schéma 2).



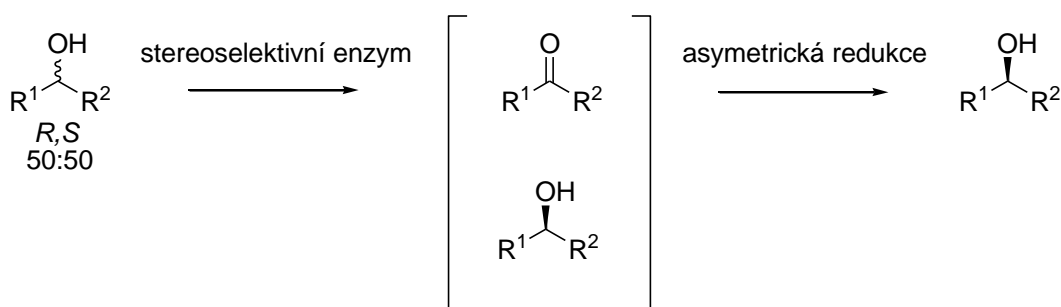
**Schéma 2:** Kinetická resoluce vs. dynamická kinetická resoluce.

2. *Enantiokonvergence* – v některých případech určitá skupina enzymů vykazuje rozdílnou regiosektivitu na určitém substrátu.<sup>26</sup> Vhodnou kombinací dvou enantiokomplementárních enzymů může dojít k úplné konverzi racemické směsi na jeden enantiomer produktu, kdy jeden enzym reakci katalyzuje s retencí, zatímco druhý s inverzí konfigurace (schéma 3).<sup>27</sup>



**Schéma 3:** Enantiokonvergentní proces.

3. *Deracemizace* – využitím enzymatických nebo chemo-enzymatických procesů se transformuje výchozí enantiomer na opačný. Vychází se většinou ze dvou následných reakcí. Nejprve stereoselektivní enzym katalyzuje transformaci substrátu na prochirální meziprodukt, který je přeměněn enantioselektivně zpět na výchozí látku s opačnou konfigurací (schéma 4).<sup>28,29</sup>

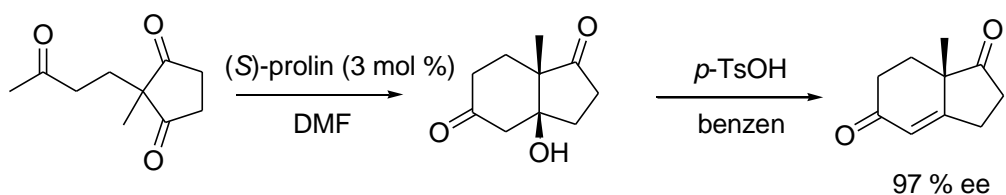


**Schéma 4:** Příklad chemo-enzymatického procesu deracemizace.

### 1.3. Organokatalýza

Organokatalýza, neboli katalýza malými organickými molekulami, se stala relativně novým a populárním odvětvím syntézy chirálních molekul. Mezi hlavní přednosti patří stabilita organokatalyzátorů vůči kyslíku a vlhkosti, proto není třeba pracovat ve speciálních aparaturách pod inertním plynem za použití suchých rozpouštědel. Další výhodou je jejich snadná dostupnost z levných přírodních zdrojů vyskytující se v enantiomerně čisté podobě. Díky tomu jsou zpravidla netoxické, nepředstavují zátěž pro přírodu a též je vyloučeno riziko kontaminace kovem při syntéze léčiv a agrochemikálií. S potenciálem nenáročných reakčních podmínek, úspory finančních prostředků, ochrany životního prostředí poskytuje organokatalýza moderní alternativu ke katalýze přechodnými kovy nebo biokatalyzátory.<sup>30</sup>

Přes všechny tyto klady byla organokatalýza dlouhou dobu přehlížena. Do 90. let bylo publikováno pouze několik asymetrických reakcí, z nichž nejznámější je Hajosova-Parrishova-Ederova-Sauerova-Wiechertova intramolekulární aldolizační reakce katalyzovaná (*S*)-prolinem, následovaná dehydratací (schéma 5), kdy bylo dosaženo vysokého enantiomerního přebytku.<sup>31-33</sup> Avšak díky absenci znalostí podrobného mechanismu katalýzy nebyl objeven potenciál těchto katalyzátorů.



**Schéma 5:** Hajosova-Parrishova-Ederova-Sauerova-Wiechertova reakce.

Zvrat nadešel s dvěma publikacemi zveřejněnými roku 2000.<sup>34,35</sup> Práce Barbase, Lerner a Lista ukazuje, že základní mechanismus enaminové aktivace u Hajosovy-Parrishovy reakce může být použit v mnohem širším spektru reakcí, a že mechanismus katalýzy malými organickými molekulami (prolin) je podobný jako u enzymů. Zpráva Ahrendta, Borthse a MacMillana nastoluje termín organokatalýzy popisem aminokatalýzy přes iminiový ion a jejím použitím v mnoha reakcích v porovnání s předešlými technikami.

Objevem a objasněním mechanismů aktivace karbonylové skupiny započalo intenzivní studování organokatalýzy, které je možno ilustrovat raketovým vzrůstem počtu prací v této oblasti. Bylo navrženo a syntetizováno množství nových katalyzátorů, díky novým poznatkům byla předpovídána jejich aktivita. Umožnily provádění cykloadičních reakcí, Michaelových adicí, aldolových reakcí, nukleofilních substitucí apod. s vynikající enantioselektivitou, s novými katalyzátory byly vypracovány nové metody epoxidace, redukce a acylace iminů, a mechanistické studie aldolových kondenzací, Mannichových reakcí, Michaelových adicí, aza-Henry a Baylis-Hillmanových reakcí nebo procesů fázového přenosu.

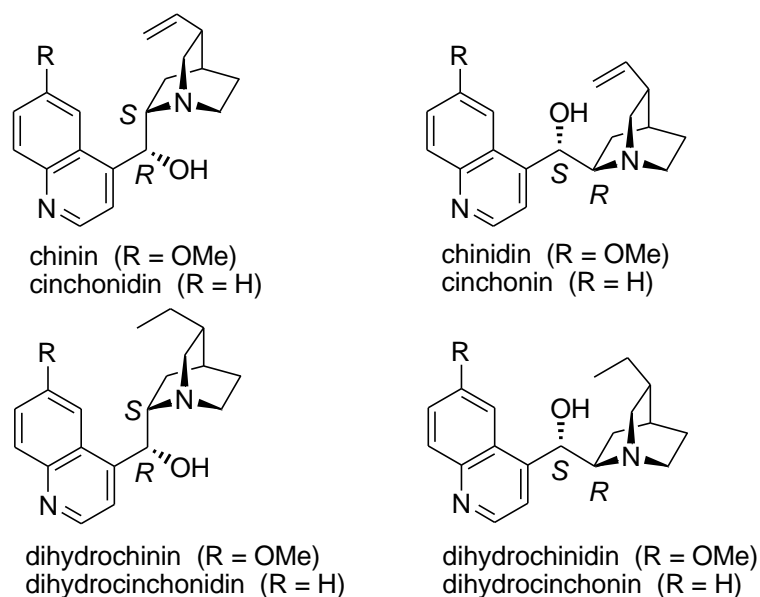
Organokatalyzátory můžeme rozlišit podle mechanismu vazby se substrátem. (1) Některé s ním tvoří kovalentní vazbu, (2) jiné stabilizují tranzitní stav substrátu v chirálním prostředí díky slabým vazbám (např. vodíkovým) anebo (3) pracují jako katalyzátor fázového přenosu. Velká skupina katalyzátorů vychází z několika základních prototypových molekul, jako jsou prolin, cinchonové alkaloidy a nejrůznější sacharidové, aminokyselinové a peptidové sloučeniny.<sup>30</sup>

### 1.3.1 Cinchonové alkaloidy

Tyto alkaloidy byly izolovány z kůry stromu rodu *Cinchona*, odkud se i průmyslově získávají. Extrakt z kůry byl používán při léčbě malárie již od 17. století, v dnešní době našel využití při léčbě rakoviny, jako analgetikum, fungicid, insekticid a též k ochucení některých nápojů. Z celkem asi 30 zástupců patří mezi hlavní bioaktivní cinchonové alkaloidy chinin, který spolu s chinidinem, cinchoninem, cinchonidinem a jejich dihydro-formami se řadí mezi nejvíce známé (obr. 5).

Caventou a Pelletier poprvé úspěšně izolovali chinin roku 1820, což vedlo k intenzivnímu výzkumu, s důrazem na antimalarické účinky hlavně během světových válek. Postupně byla zjištěna molekulová struktura, která byla později definitivně určena rentgenovou krystalografií. Mnohé pokusy o totální syntézu byly završeny Storkem roku 2001, kterému se podařilo připravit alkaloid se správnou konfigurací na všech chirálních centrech.<sup>36</sup>

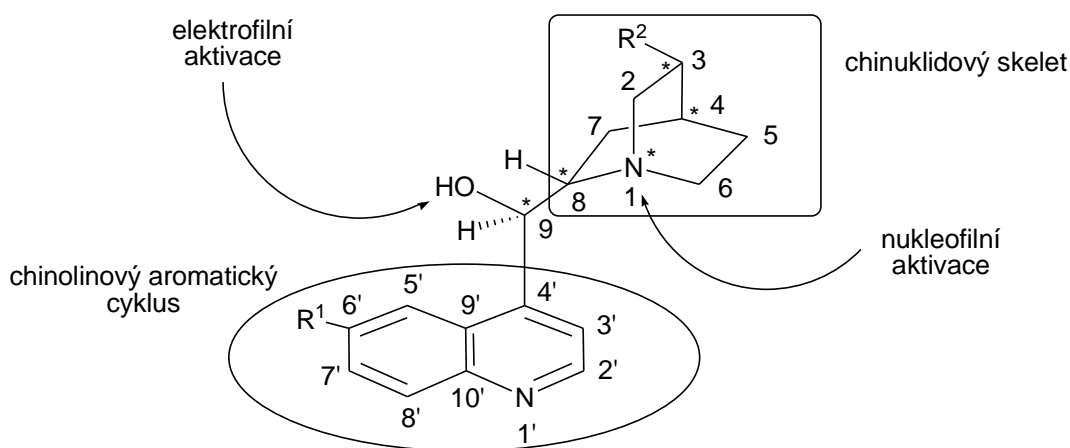




**Obrázek 5:** Hlavní cinchonové alkaloidy.

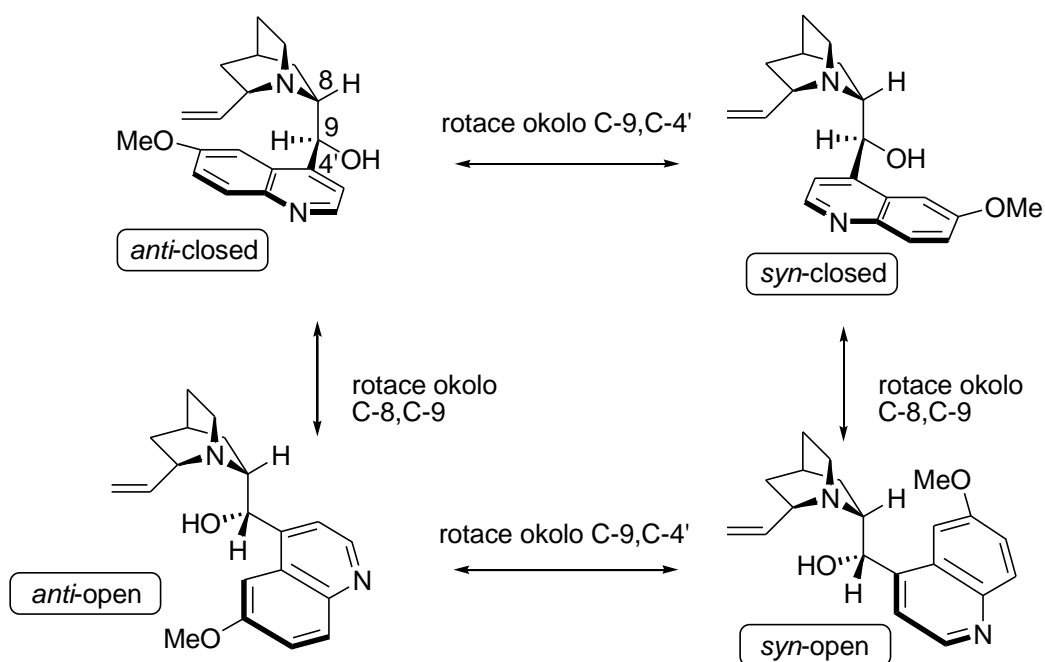
### Strukturní vlastnosti

Základní struktura cinchonových alkaloidů se skládá ze dvou rigidních cyklických skupin, aromatického chinolinového a alifatického chinuklidového cyklu, které jsou spojeny přes uhlík jednoduchými vazbami. V molekule je přítomno celkem 5 chirálních center, avšak jednotlivé přírodní diastereomery se liší v konfiguraci pouze na N-1, C-8 a C-9, přičemž se nazývají též pseudoenantiomery, protože chinin vykazuje výtěžek jednoho enantiomeru produktu se stejnou selektivitou jako chinidin v katalýze reakce vedoucí k opačnému enantiomeru (schéma 6).



**Schéma 6:** Strukturní rysy cinchonových alkaloidů.

Díky strukturálním studiím bylo objeveno několik faktorů ovlivňující katalytickou aktivitu cinchonových alkaloidů. Uspořádání objemného chinolinového a chinuklidového cyklu vytváří chirální prostředí, podobným způsobem jako enzymy se váží na substrát, a tím indukují enantioselektivitu reakce. Volná rotace okolo jednoduchých vazeb na C–8 a C–9 umožňuje několik konformací, lišících se energií a schopností enantioselektivní katalýzy. Dijkstra se spolupracovníky analyzoval čtyři různé nízkoenergetické konformace chinidinu (schéma 7).<sup>37</sup>



**Schéma 7:** Nízkoenergetické konformace chinidinu.

Stabilitu konformerů lze ovlivňovat různými substituenty  $R^1$  a  $R^2$ , čímž se mění i sterická náročnost přístupu katalyzátoru k substrátu. Později bylo zjištěno, že klíčovou roli na stabilitě jednotlivých konformací hraje substituent na C–9. Jednoduchým modifikováním katalyzátoru můžeme tedy měnit jeho stereospecifitu a přizpůsobovat jej k určitým substrátům.

Chinuklidový terciární dusík je nukleofilní a odpovídá za bazický charakter molekuly. Může deprotonovat substrát nebo vázat kov a vystupovat jako katalyticky aktivní komplex. Alkylací dusíku získáme kvartérní amoniovou sůl, která vystupuje jako chirální katalyzátor fázového přenosu (PTC).

Chinolinový aromatický cyklus je místem, kde se může molekula vázat na pevné povrchy v heterogenní katalýze. Také má elektron-donorní povahu a má schopnost tvořit komplexy s elektron-deficientními molekulami.

### Využití v syntéze

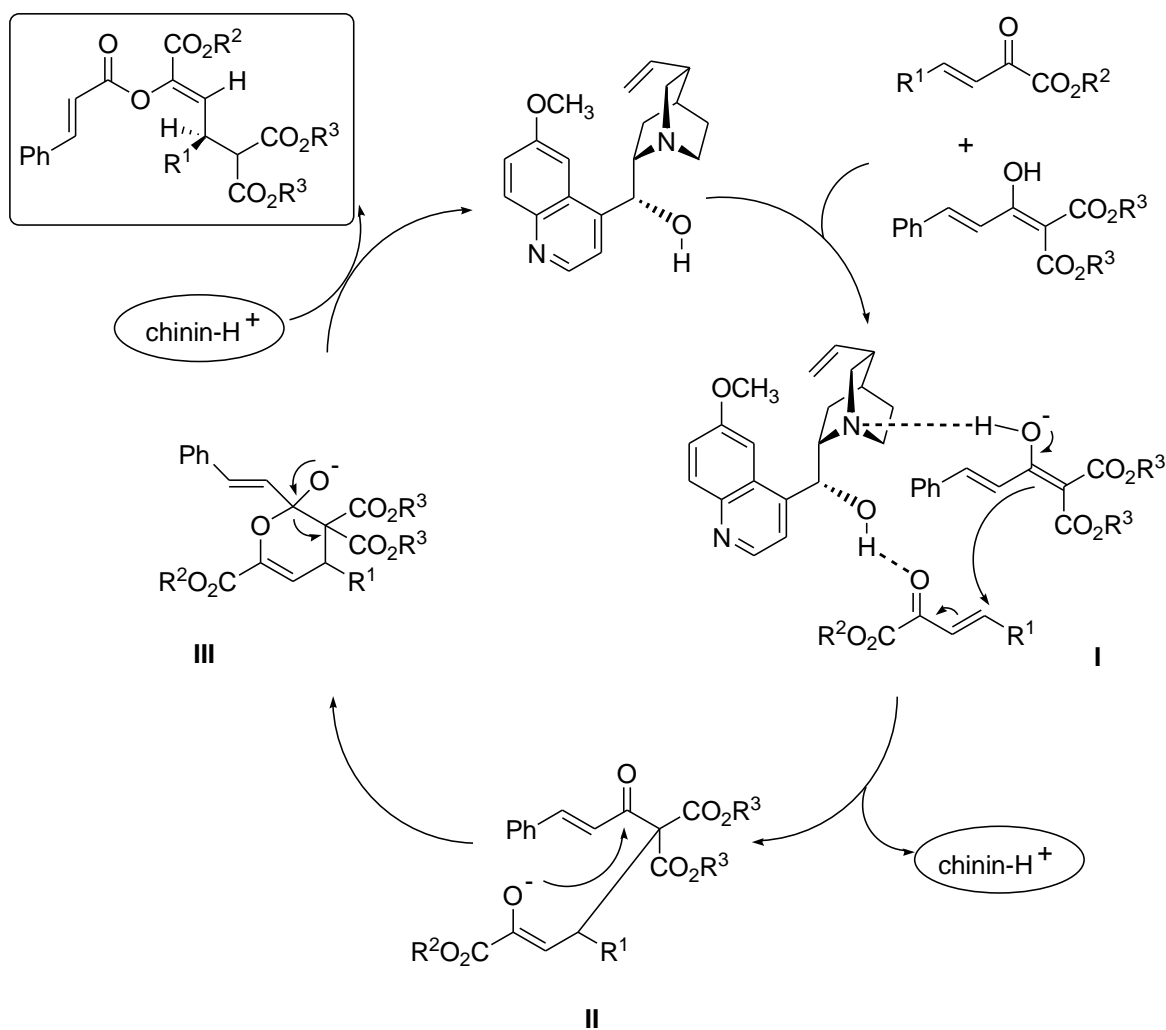
Cinchonové alkaloidy mohou díky bazické povaze interagovat s kyselými chirálními látkami a tvořit tak diastereomery. Toho poprvé využil roku 1854 Pasteur při resoluci racemické směsi krystalizací rozdílné dvojice diastereomerů. Tato metoda se i nadále s úspěchem používá dodnes.<sup>38</sup>

Schopnost koordinace kovů chinuklidovým dusíkem se ukázala jako užitečná pro syntetické účely. Jednou z nejvýznamnějších aplikací kovových komplexů na bázi cinchonových alkaloidů je jistě dihydroxylace olefinů.<sup>39</sup>

Možnost vázání cinchonových alkaloidů na různé povrchy byla využita při modifikaci povrchu platinových kovů. Ve srovnání s achirálními podmínkami heterogenní katalytické hydrogenace  $\alpha$ -funkcionalizovaných ketonů se zvýšila katalytická aktivita za současného vysokého enantiomerního přebytku reakce.<sup>40</sup>

Avšak hlavní oblastí aplikace cinchonových alkaloidů se stala organokatalýza, která se do povědomí asymetrické syntézy dostala až v posledních 30 letech.<sup>15</sup> Různé cinchonové alkaloidy a jejich deriváty byly užity jako katalyzátory v reakcích vedoucím k enantiomerně čistým produktům, z nichž mnohé byly klíčovým stavebním kamenem složitějších přírodních komplexů. Hlavní výhody představuje snadná komerční dostupnost, nízké ceny, nenáročná modifikace pro specifická použití a dostupnost diastereomerních párů pro získání obou enantiomerů produktu.

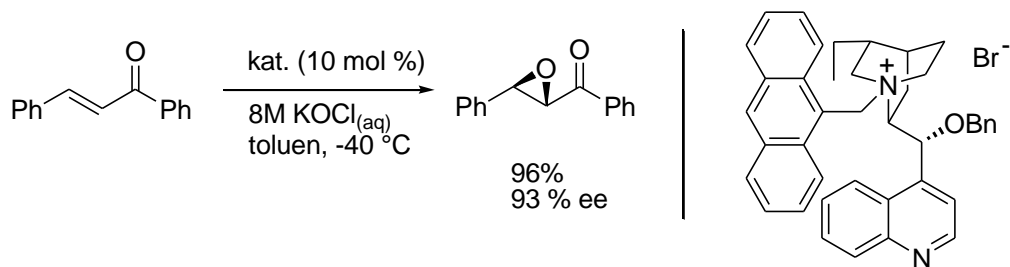
Studiem mechanismů katalýzy byla zjištěna tzv. bifunkčnost cinchonových alkaloidů. Chinuklidový dusík bazickou katalýzou aktivuje nukleofil, zatímco hydroxylová skupina na C-9 poskytnutím vodíkové vazby aktivuje elektrofil. Touto součinností je substrát během tvorby nových vazeb udržován v definované poloze podobně jako u enzymů, což vede k enantioselektivní reakci. Tato vlastnost je využívána hlavně v reakcích adičních jako je Streckerova, Baylis-Hillmanova, Michaelova, Mannichova, Henryho.<sup>15</sup> Mechanismus katalýzy lze názorně ukázat na Michaelově adici  $\beta,\gamma$ -nenasycených  $\alpha$ -ketoesterů na 2-(1-hydroxy-3-aryllallyliden) malonáty (Schéma 8).<sup>41</sup>



**Schéma 8:** Mechanismus asymetrické Michaelovy adice.

Chinin aktivuje elektrofil a nukleofil (tranzitní stav **I**), po vytvoření meziproduktu **II** probíhá oxa-nukleofilní atak karbonylové skupiny vedoucí k meziproduktu **III**, který po přesmyku a protonaci poskytne výsledný produkt.

Cinchonové alkaloidy nacházejí využití i v dalších reakcích, jako jsou  $\beta$ -laktónová syntéza, cykloadice, aziridace, epoxidace, dekarboxylace, hydrogenace nebo v katalýze fázového přenosu.<sup>42</sup> Příkladem může být epoxidace za katalýzy fázového přenosu kvarterními amoniíovými solemi cinchonových alkaloidů s objemnými skupinami na N-1 a C-9 (schéma 9).<sup>43</sup>



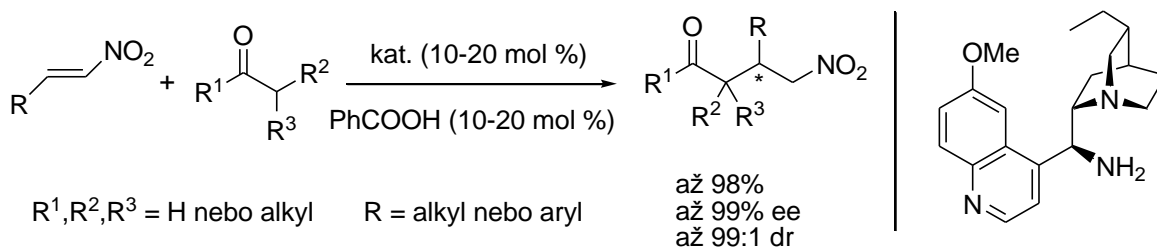
**Schéma 9:** Epoxidace chalkonu za podmínek PTC.

### 1.3.1.1. C–9 Amino deriváty

Primární aminy se prokázaly jako velmi účinné v enaminové nebo iminiové katalýze. Několik takových bylo vyvinuto i na bázi cinchonových alkaloidů.

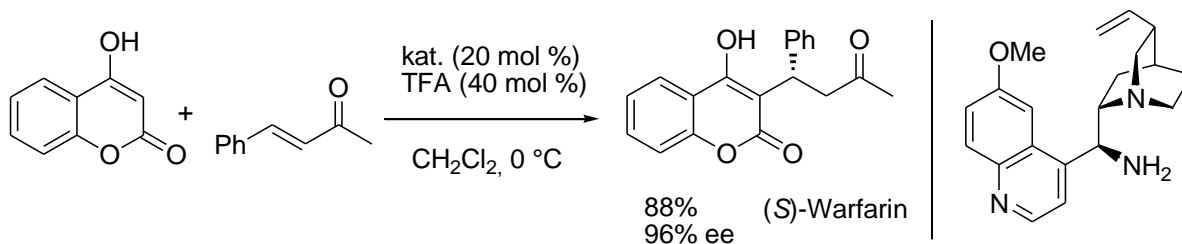
V porovnání s hydroxylovou skupinou na C–9 jsou vodíky primárního aminu méně kyselé, a tudíž převažuje nukleofilní charakter aminové skupiny.

Michaelova adice aldehydů a ketonů na nitroolefiny byla studována s mnoha katalyzátory. Nejúčinnější se ukázaly být C–9-*epi* amino deriváty dihydrochininu a dihydrochinidinu (schéma 10).<sup>44</sup>



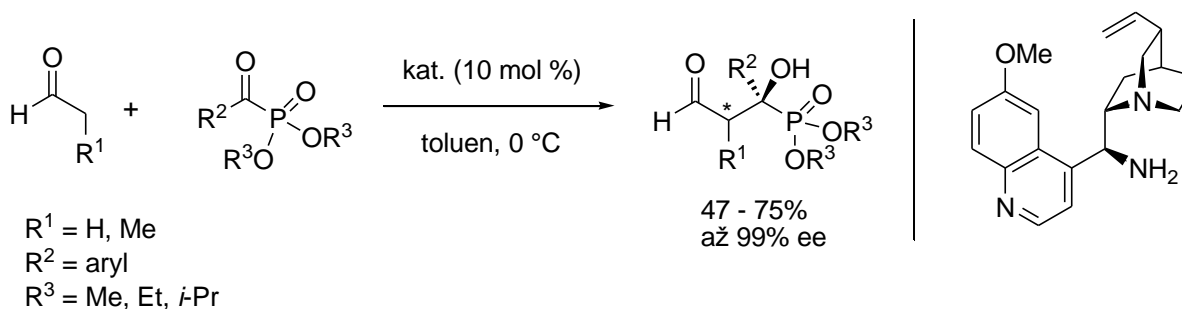
**Schéma 10:** Adice karbonylových sloučenin na nitroalkeny za katalýzy amino derivátem dihydrochininu.

Zajímavou možností skýtá Michaelova adice cyklických 1,3-dikarbonylových sloučenin na  $\alpha,\beta$ -nenasycené ketony za katalýzy 9-amino-9-deoxy-*epi*-chininem. Tyto univerzální Michaelovy adice s vysokými enantiomerními přebytky vedly k medicíně užitečným sloučeninám včetně (*S*)-warfarinu, léku s protisrážlivými účinky (schéma 11).<sup>45</sup>



**Schéma 11:** Michaelova adice 1,3-dikarbonylové molekuly na  $\alpha,\beta$ -nenasycený keton katalyzovaná amino derivátem chininu.

Cross-aldolová reakce mezi aldehydy schopné enolizace a  $\alpha$ -ketofosfonáty, kde prolinové katalyzátory selhaly, byla úspěšně katalyzována 9-amino-9-deoxy-*epi*-chininem. Byly získány  $\beta$ -formyl- $\alpha$ -hydroxyfosfonáty, u kterých byly prokázány protinádorové účinky (schéma 12).<sup>46</sup>



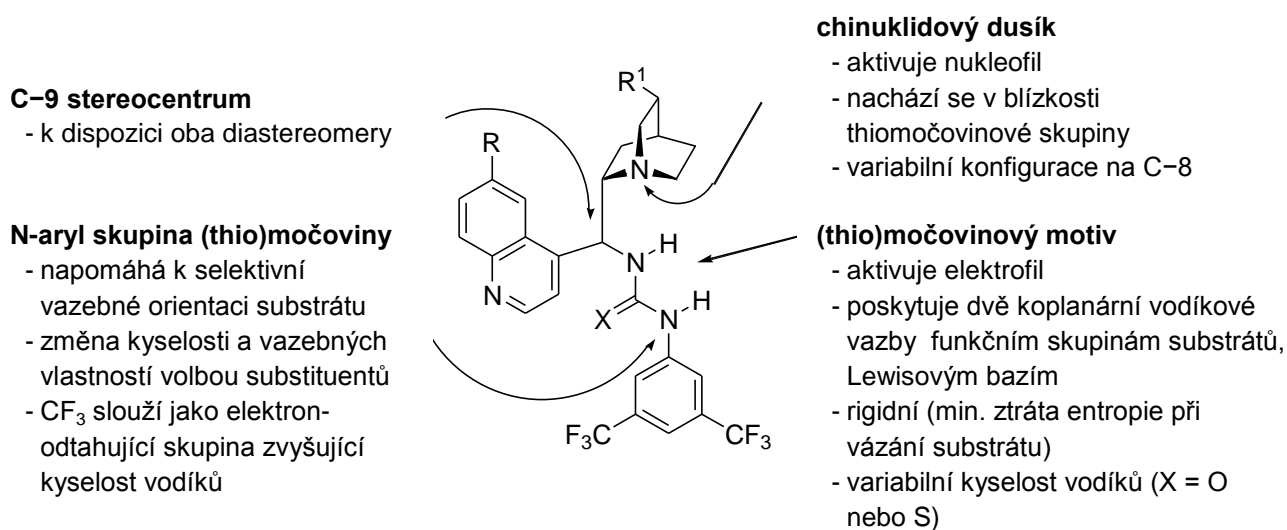
**Schéma 12:** Cross-aldolová reakce aldehydů s  $\alpha$ -ketofosfonáty katalyzovaná amino derivátem chininu.

### 1.3.1.2. C–9 Thiomočovinné deriváty

Močovinné a thiomčovinné deriváty byly již dlouho známy schopností tvořit vodíkové vazby. Rozsáhlé mechanistické studie močovinné a thiomčovinné katalýzy byly prováděny Kellym na Dielsových-Alderových reakcích<sup>47</sup> a Etterem, který objasnil roli chirálních thiomčovinných derivátů pomocí krystalografických studií.<sup>48</sup> Později Jørgensen objevil aktivaci pomocí dvou vodíkových vazeb v Dielsově-Alderově a Claisenově reakci.<sup>49</sup>

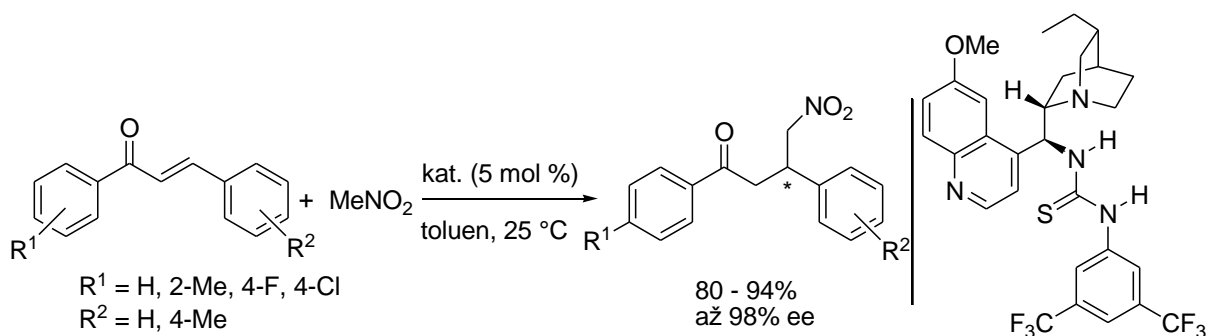
Po těchto počátečních studiích začaly být intenzivně studovány a vyvíjeny nové katalyzátory, zejména skupinami Jacobsena<sup>50,51</sup>, Takemota<sup>52,53</sup>, Connona<sup>54,55</sup>, Dixona<sup>56,57</sup> a Soóse.<sup>58</sup>

Předmětem studií byla též derivatizace cinchonových alkaloidů nahrazením hydroxylové skupiny na C-9 močovinným nebo thiomčovinným skeletem. Důvodem je vhodná kombinace katalytických schopností chinuklidového dusíku a vodíkových vazeb. Stereochemie těchto objemných skupin řídí rigiditu a konformační stabilitu tranzitních stavů reakčních intermediátů, a tím i enantioselektivitu reakce (schéma 13).



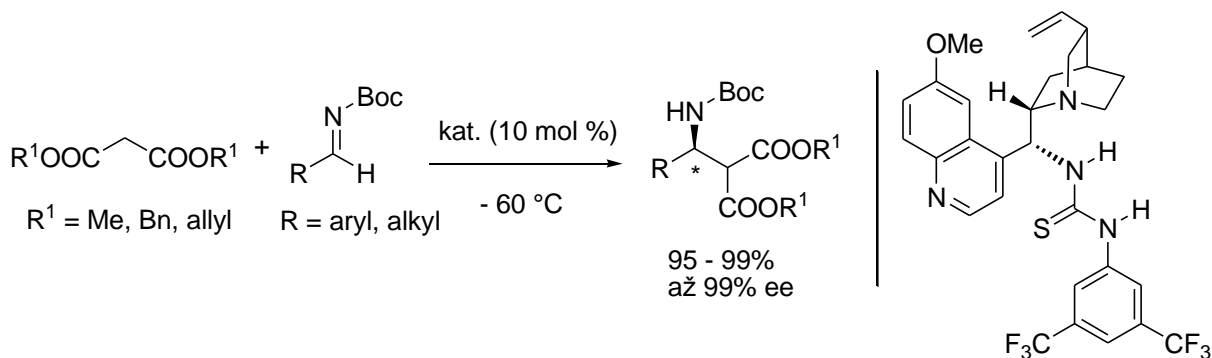
**Schéma 13:** Strukturní zdůvodnění návrhu C-9 (thio)močovinných derivátů cinchonových alkaloidů.

Z mnoha thiomčovinných katalyzátorů testovaných na asymetrické Michaelově adici nitromethanu na chalkony vykazovaly nejvyšší aktivitu deriváty s opačnou konfigurací na C-9, než mají přírodní alkaloidy. Bylo s nimi dosaženo výborné enantioselektivity i výtěžků (schéma 14). Tyto výsledky naznačily, že sterické uspořádání funkčních skupin katalyzátoru pro současnou elektrofilní i nukleofilní aktivaci substrátů je důležitým faktorem v designu organokatalyzátoru.<sup>58</sup>



**Schéma 14:** Asymetrická adice nitromethanu na chalkony za katalýzy thiomocovinovým derivátem C-9-*epi*-dihydrochininu.

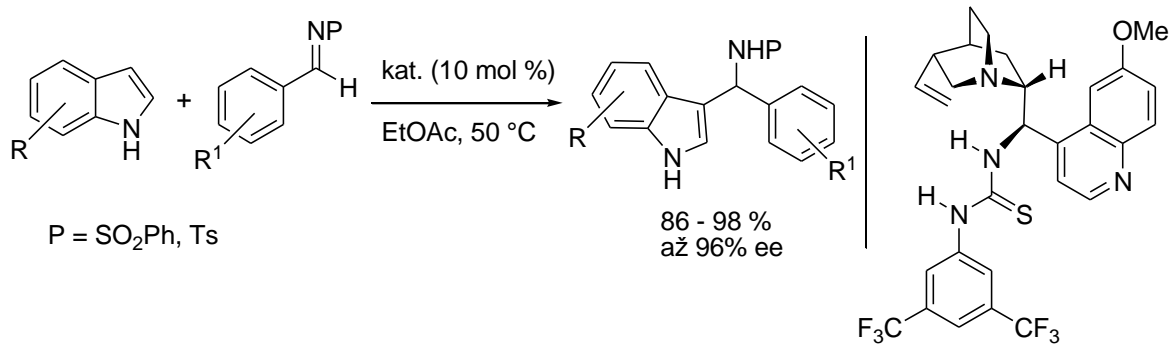
Asymetrická Mannichova reakce malonátů s *N*-Boc aryl nebo alkyl iminy katalyzovaná thiomocovinovými deriváty poskytuje kvantitativní výtěžek produktu a výbornou enantioselektivitu (schéma 15). Produkt Mannichovy reakce může být snadno transformován na *N*-Boc chráněnou  $\beta$ -aminokyselinu.<sup>59</sup>



**Schéma 15:** Mannichova asymetrická reakce malonátů s *N*-Boc aryl nebo alkyl iminy katalyzovaná thiomocovinovým derivátem chininu.

Elektronově bohatý indolový cyklus je dobrým substrátem pro Friedelovu-Craftsovu reakci s prochirálními elektrofilů. Vysoce enantioselektivní Friedelova-Craftsova reakce indolů s iminy katalyzovaná thiomocovinovými deriváty cinchonových alkaloidů poskytuje produkt s vysokým výtěžkem i enantioselektivitou (schéma 16).<sup>60</sup>



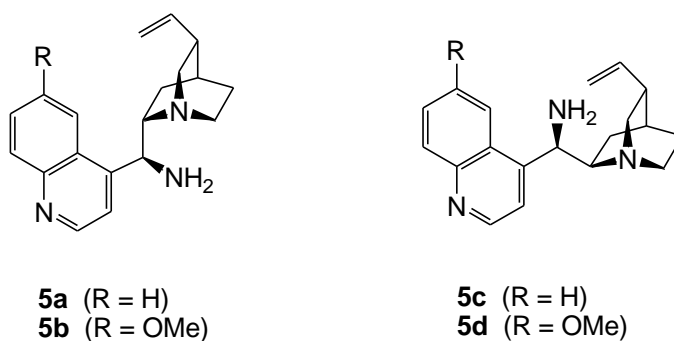


**Schéma 16:** Enantioselektivní Friedelova-Craftsova reakce indolů s iminy za katalýzy thiomocovinovým derivátem C-9-*epi*-chinidinu.

## 2. Cíle práce

Jak bylo již uvedeno v kapitole 1.3.1., katalyzátory na bázi cinchonových alkaloidů derivatizovaných na C-9 nacházejí uplatnění v celém spektru asymetrických reakcí. C-9 Amino deriváty odvozené od cinchonových alkaloidů se v organické syntéze využívají buď přímo ke katalýze asymetrických transformací, nebo slouží jako stavební jednotky pro přípravu dalších organických katalyzátorů. Cílem této práce bylo ověření postupů k přípravě aminů **5a–d**, porovnání efektivity přístupů k jejich syntéze a dále příprava bifunkčních thiomocovinových katalyzátorů obsahující skelet cinchonových alkaloidů. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Ověření postupu syntézy C-9 amino derivátů **5a–d** (obr. 6) za využití Mitsunobuovy reakce.
2. Ověření možnosti využití alternativní tří krokové syntézy C-9 amino derivátů **5a–d** zahrnující tvorbu sulfonových esterů s následnou  $S_N2$  transformací.
3. Optimalizace výše zmíněné tří krokové syntézy pro C-9 amino deriváty **5a–d**.
4. Využití C-9 amino derivátů **5a–d** na syntézu bifunkčních thiomocovinových katalyzátorů.

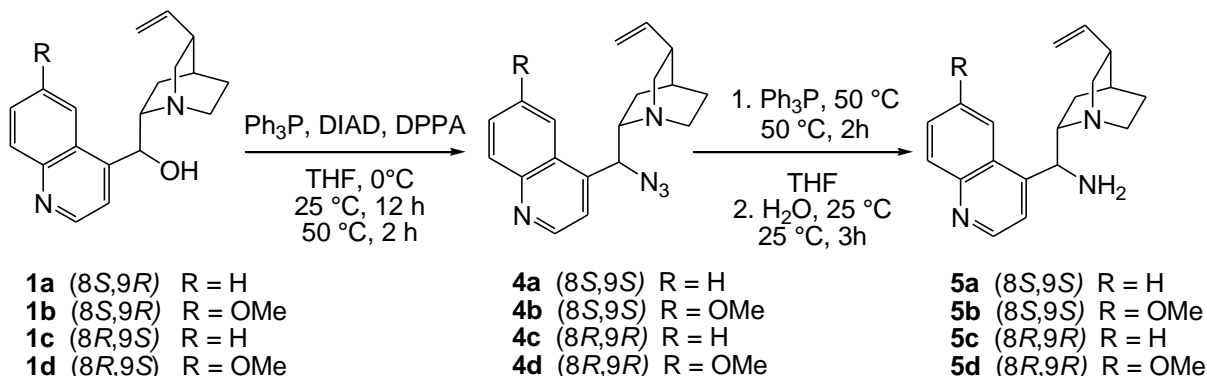


**Obrázek 6:** C-9 Amino deriváty cinchonových alkaloidů.

### 3. Výsledky a diskuse

#### 3.1. Příprava aminů za využití Mitsunobuových podmínek

Nejdříve byla práce zaměřena na ověření postupu syntézy C-9 amino derivátů **5a–d** dle literatury<sup>58</sup>, využívající dvou krokovou transformaci cinchonových alkaloidů zahrnující Mitsunobuovu reakci k přeměně C-9 hydroxylové skupiny cinchonových alkaloidů na příslušné azidy, následovanou Staudingerovou redukcí  $\text{Ph}_3\text{P}$ . Oproti klasické Mitsunobuově reakci, kde se užil  $\text{HN}_3$  pro zavedení azidové skupiny<sup>61</sup>, byl v roce 2005 vyvinut modifikovaný způsob, který využívá DPPA (schéma 17).<sup>58</sup>



**Schéma 17:** Příprava aminů za Mitsunobuových podmínek.

Dle výše uvedeného schématu 17 byly alkaloidy **1a–d** v roztoku THF převedeny na příslušné azidy **4a–d** za Mitsunobuových podmínek v přítomnosti  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DIADu a DPPA. Azidy **4a–d** byly bez izolace z reakční směsi podrobeny redukcí systémem  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}$ . Výtěžky příslušných aminů **5a–d** jsou uvedeny v Tabulce 1.

reakce	R	produkt	konfigurace	výtěžek (%)
1	H	<b>5a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	78
2	OMe	<b>5b</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	82
3	H	<b>5c</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	64
4	OMe	<b>5d</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	65

**Tabulka 1:** Syntéza aminů za Mitsunobuových podmínek.

## 3.2. Příprava aminů tří krokovou syntézou

S ohledem na efektivitu předešlé transformace cinchonových alkaloidů, byla navržena též alternativní tří kroková syntéza sestávající z přípravy sulfonových esterů cinchonových alkaloidů **2a**, **3a-d**, následovanou  $S_N2$  substituční reakcí s  $\text{NaN}_3$ . Posledním krokem navržené syntézy je Staudingerova redukce azidů **4a-d** na příslušné aminy **5a-d** (schéma 18).

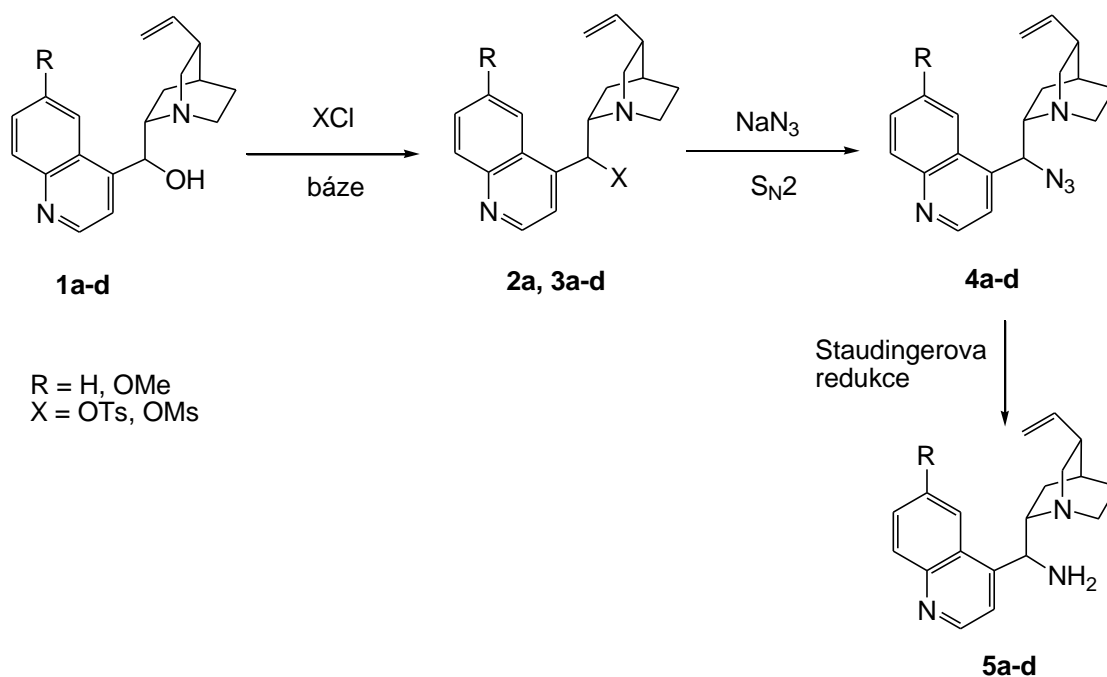
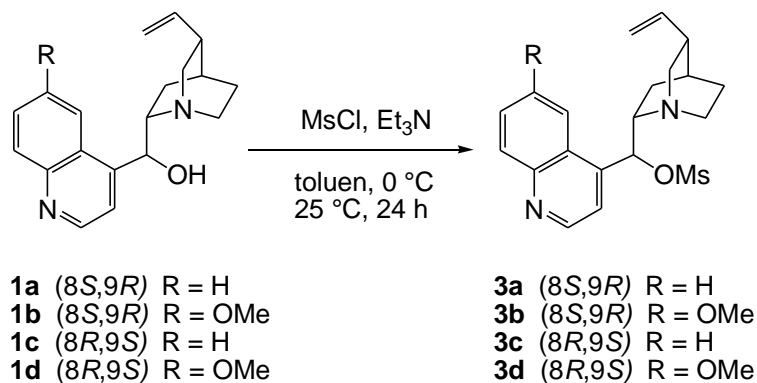


Schéma 18: Obecné schéma tří krokové syntézy aminů.

### 3.2.1. Příprava sulfonových esterů

Z dostupných informací o substrátech vhodných k přípravě azidů, byly nejdříve zvoleny mesyloxy deriváty cinchonových alkaloidů jako nejlépe popsané a velmi reaktivní v substitučních reakcích vedoucím k azidům. K roztoku cinchonového alkaloidu **1a-d** v toluenu se k vychlazenému roztoku (0 °C) přikapává  $\text{MsCl}$  za přítomnosti  $\text{Et}_3\text{N}$  jako báze (schéma 19).<sup>62</sup> Výtěžky příslušných mesyloxy derivátů **3a-d** jsou uvedeny v Tabulce 2.



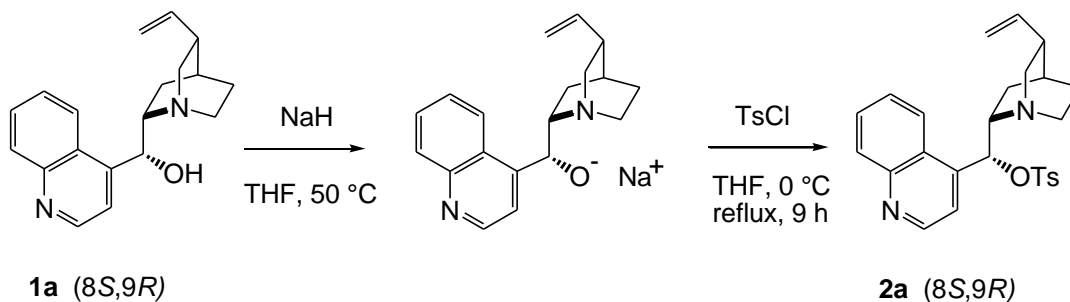
**Schéma 19:** Příprava mesyloxy derivátů cinchonových alkaloidů

reakce	R	produkt	konfigurace	výtěžek (%)
1	H	<b>3a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> )	95
2	OMe	<b>3b</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> )	84
3	H	<b>3c</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> )	62
4	OMe	<b>3d</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> )	84

**Tabulka 2:** Příprava mesyloxy derivátů

U všech reakcí probíhalo přidávání MsCl při 0 °C a následně byla reakční směs ponechána míchat 24 h při laboratorní teplotě. Pokusy o zvýšení výtěžků snížením teploty, prodloužením reakční doby nebo důkladným vysušením výchozích alkaloidů **1a–d** nevedlo ke zvýšení výtěžků látek **3a–d**.

Z dalších možných substrátů vhodných pro S<sub>N</sub>2 substituční reakci byly zvoleny tosyloxy deriváty. Dle postupu uvedeného v literatuře<sup>63</sup> byl cinchonidin (**1a**) deprotonován pomocí NaH v roztoku suchého THF a následně byl k příslušnému alkoxidu přidán TsCl (schéma 20). Izolovaný výtěžek látky **2a** činil pouze 38 % z důvodu nízké konverze. Vzhledem k nízkému výtěžku byl připraven pouze derivát **2a**, který byl dále použit pro azidační reakci.



**Schéma 20:** Příprava tosyloxy derivátu cinchonidinu **2a**.

### 3.2.2. Příprava azidů

Přípravené sulfonové estery cinchonových alkaloidů **2a**, **3a–d** byly podrobeny  $S_N2$  reakci s  $\text{NaN}_3$  vedoucí k inverzi konfigurace na C–9. Tato reakce byla prováděna dle literatury<sup>64</sup> v suchém DMF při 50 °C (schéma 21). Prodloužením reakční doby na 48–72 h bylo dosaženo úplné konverze výchozích látek (kontrola pomocí TLC). Výtěžky reakcí jsou uvedeny v Tabulce 3.

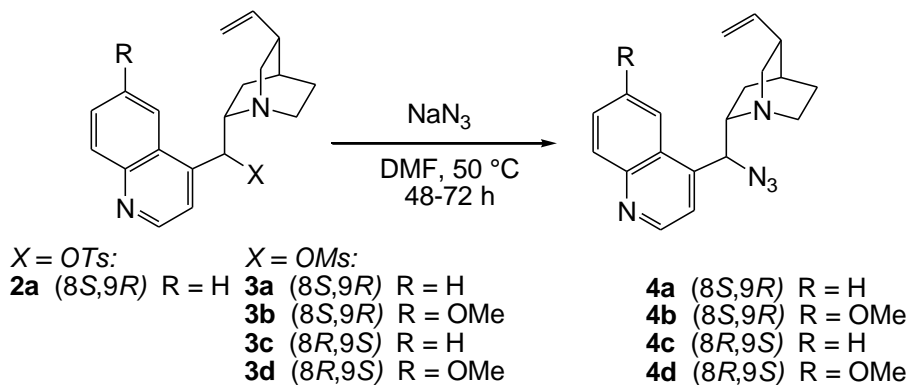


Schéma 21: Příprava azidů ze sulfonových esterů.

reakce	rozp.	vých. l.	R	X	produkt	konfigurace	výtěžek (%)
1	DMF	<b>2a</b>	H	Ts	<b>4a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	42
2	DMF	<b>3a</b>	H	Ms	<b>4a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	87
3	DMF	<b>3a</b>	H	Ms	<b>4a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	92 <sup>a</sup>
4	DMSO	<b>3a</b>	H	Ms	<b>4a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	63
5	toluen	<b>3a</b>	H	Ms	<b>4a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	0
6	xylen	<b>3a</b>	H	Ms	<b>4a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	0
7	DMF	<b>3b</b>	OMe	Ms	<b>4b</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	86
8	DMF	<b>3b</b>	OMe	Ms	<b>4b</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	95 <sup>a</sup>
9	DMF	<b>3c</b>	H	Ms	<b>4c</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	35
10	DMF	<b>3d</b>	OMe	Ms	<b>4d</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	25

<sup>a</sup> – reakce prováděná v mikrovlnném reaktoru při 100 °C, 40 min.

Tabulka 3: Příprava azidů ze sulfonových esterů.

Nízké výtěžky **4c,d** po provedení sloupcové chromatografie jsou pravděpodobně způsobeny z velké části vznikem špatně dělitelné směsi. Bylo vyzkoušeno několik mobilních fází, avšak bezúspěšně. Pokus o redukci vedoucí k aminům **5c,d** poskytl opět špatně dělitelnou směs.

V případě látky **4a** byl sledován vliv rozpouštědla na průběh reakce. Z vybraných rozpouštědel byla vhodná polární aprotická, kdy reakce v DMF poskytla výtěžek 87% (reakce 2) a v DMSO výtěžek 63 % (reakce 4). V nepolárních aprotických rozpouštědlech, toluenu a xylynu (reakce 5 a 6), reakce neprobíhala (kontrola na TLC a  $^1\text{H NMR}$ ) pravděpodobně díky špatné rozpustnosti  $\text{NaN}_3$ .

Poté bylo přistoupeno ke studiu reakcí látek **3a,b** prováděných v mikrovlnném reaktoru. Reakce probíhaly při 100 °C v DMF, 80% konverze byla dosažena během 30 minut, plná konverze výchozí látky nastala po 40 minutách. Látka **4a** byla získána s výtěžkem 92% (reakce 3), látka **4b** 95% (reakce 8). Výhoda uspořádání této reakce tkví nejen ve zvýšení výtěžku azidů **4a,b**, ale i v rapidním zkrácení reakčního času.

### 3.2.3. Redukce azidů na aminy

V třetím kroku byla k redukci azidů **4a–d** využita Staudingerova redukce systémem  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}$  v THF dle modifikovaného postupu<sup>58</sup> v kapitole 3.1 (schéma 22). Výtěžky jednotlivých reakcí jsou uvedeny v Tabulce 4.

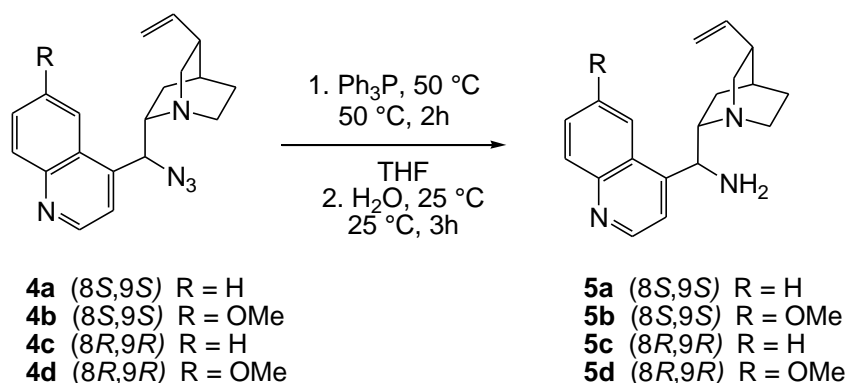


Schéma 22: Staudingerova redukce azidů.

reakce	R	produkt	konfigurace	výtěžek (%)
1	H	<b>5a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	94
2	OMe	<b>5b</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	85
3	H	<b>5c</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	92
4	OMe	<b>5d</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	95

**Tabulka 4:** Příprava aminů redukcí azidů.

Pro srovnání efektivnosti dvou krokové (kapitola 3.1.) a tří krokové syntézy (kapitola 3.2.) jsou uvedeny souhrnné výtěžky aminů **5a–d** obou syntetických cest (Tabulka 5). K výpočtu byly uvažovány reakce s nejvyšším výtěžkem.

vých. l.	R	produkt	konfigurace	metoda	výtěžek (%)
1a	H	<b>5a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	A	78
1a	H	<b>5a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	B	82
1b	OMe	<b>5b</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	A	82
1b	OMe	<b>5b</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	B	68
1c	H	<b>5c</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	A	64
1c	H	<b>5c</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	B	20
1d	OMe	<b>5d</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	A	65
1d	OMe	<b>5d</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	B	20

Metoda A – dvou kroková syntéza

Metoda B – tří kroková syntéza

**Tabulka 5:** Souhrnné výtěžky obou syntetických cest vedoucí k aminům **5a–d**.

Z výsledků srovnání vyplývá, že metoda syntézy aminů **5a–d** využívající Mitsunobuovy reakce je obecně nejefektivnější, avšak v případě látky **5a** poskytuje tří kroková syntéza o 4% lepší výtěžek. Dvou kroková syntéza se jeví z hlediska laboratorního provedení jako relativně rychlá a jednoduchá metoda, kde není nutno izolovat příslušné meziproducty pomocí chromatografie. Naproti tomu tří kroková syntéza nevyžaduje drahé reagenty a díky výraznému zkrácení reakční doby azidačního kroku je vhodnou alternativou pro přípravu látky **5a**, která se spolu s **5b** nejčastěji užívá pro katalýzu



asymetrických transformací. Další možnost zefektivnění tří krokové syntézy se naskýtá při použití esterů trifluormethansulfonové kyseliny pro  $S_N2$  substituci.

### 3.3. Příprava thiomocovinových derivátů

Připravené C-9 amino deriváty cinchonových alkaloidů **5a–d** byly použity pro přípravu thiomocovinových derivátů **6a–d** dle literatury.<sup>58</sup> K roztoku amino derivátu **5a–d** v THF byl při laboratorní teplotě pomalu přikapán roztok 3,5-bis(trifluoromethyl)fenyl isothiokyanátu (**7**) v THF a ponechán reagovat 24 h (schéma 23). Výtěžky thiomocovinových derivátů **6a–d** jsou uvedeny v Tabulce 6.

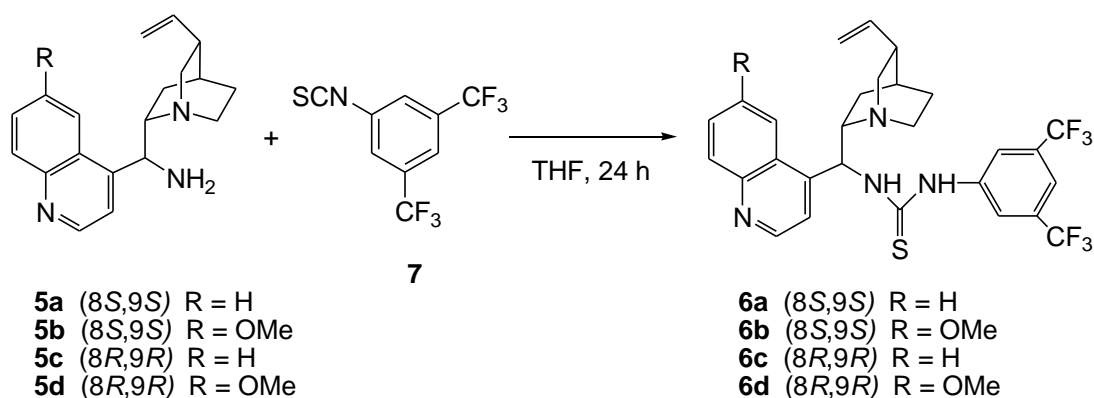


Schéma 23: Příprava thiomocovinových derivátů

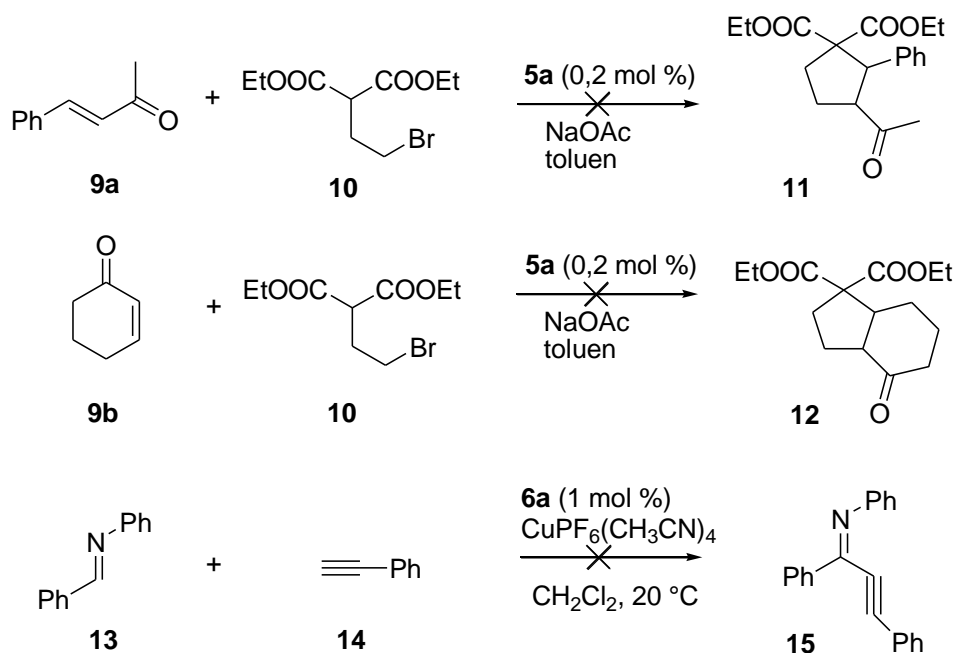
vstup	R	produkt	konfigurace	výtěžek (%)
1	H	<b>6a</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	70
2	OMe	<b>6b</b>	(8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )	68
3	H	<b>6c</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	42
4	OMe	<b>6d</b>	(8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	20

Tabulka 6: Příprava thiomocovinových derivátů

Nižší výtěžky látek **6c,d** se dají přisoudit k pravděpodobně velké sterické náročnosti reakce oproti případu látek **6a,b**.

### 3.4. Využití připravených katalyzátorů

Nad rámec této práce byly připravené katalyzátory **5a** a **6a** použity pro katalýzu reakce cyklizační a alkynylační (Schéma 24). Byly provedeny cyklizace se substráty **9a,b** a **10** za katalýzy **5a** a alkynylace substrátu **13** s **14** za účasti katalyzátoru **6a** (Tabulka 7).



**Schéma 24:** Reakční schémata navržených cyklizací a alkynylace.

vstup	Substrát 1	Substrát 2	katalyzátor	produkt	výtěžek (%)
1	<b>9a</b>	<b>10</b>	<b>5a</b>	<b>11</b>	0
2	<b>9b</b>	<b>10</b>	<b>5a</b>	<b>12</b>	0
3	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>6a</b>	<b>15</b>	0

**Tabulka 7:** Cyklizační a alkynylační reakce za katalýzy **5a**, **6a**.

Dle analýzy  $^1\text{H}$  NMR spekter a TLC reakce probíhaly s nulovou konverzí výchozích látek.

## 4. Experimentální část

### 4.1. Obecné poznámky k experimentální části

Všechny chemikálie byly nakoupeny v p.a. čistotě a přímo použity do reakcí. Použitá rozpouštědla byla předestilována nebo koupena suchá.

Průběh reakcí a čistota produktů byly sledovány na silikagelových TLC deskách Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) (20 × 20 cm). Detekce TLC desek byla provedena pomocí UV záření (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm a 366 nm). Poté byly desky vyvolány rychlým ponořením v činidle AMC (kyselina fosfomolybdenová (25 g), hydrát síranu ceričitého (10 g), kyselina sírová (1000 ml, 1,2 M)) nebo ninhydrinu (ninhydrin (2 g) a ethanol (1000 ml, 96 %)) a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí.

K separaci produktů byla využita sloupcová chromatografie, která byla prováděna na silikagelu Kieselgel 60 (63 – 200 μm). Rozpouštědla k sloupcové chromatografii byla přečištěna destilací. Mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých látek.

Pro odpaření rozpouštědel z produktů či reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka (RVO) BuchiRotavapor R-200. Produkty byly dosušeny na olejové vakuové pumpě. Pro mikrovlnný ohřev byl užit reaktor Biotage iniciator s průměrným výkonem 100 W při reakci.

NMR spektra byla změřena na přístrojích Varian <sup>UNITY</sup> INOVA – 300 (<sup>1</sup>H spektra při 299,95 MHz, <sup>13</sup>C spektra při 75,43 MHz) a Bruker AVANCE III 600 (<sup>1</sup>H spektra při 600,17 MHz a <sup>13</sup>C spektra při 150,91 MHz). Látky pro NMR měření byly rozpuštěny v CDCl<sub>3</sub>-d (Armar Chemicals) nebo CD<sub>3</sub>OD-4d (Armar Chemicals). Chemické posuny δ byly referencovány vždy vůči těmto rozpouštědlům. Chemický posun CDCl<sub>3</sub> pro <sup>1</sup>H NMR spektra je δ = 7,26 ppm a pro <sup>13</sup>C spektra je δ = 77,00 ppm, chemický posun CD<sub>3</sub>OD činí pro <sup>1</sup>H NMR spektrum δ = 3,31 ppm a pro <sup>13</sup>C spektra je δ = 49,00 ppm. Dále byly určeny chemické posuny δ a hodnoty interakčních konstant *J* v Hz.

Hmotnostní spektra ESI byla měřena na přístroji Esquire 3000, zavedení vzorku bylo provedeno v roztoku methanolu.

Specifické optické otáčivosti byly měřeny v chloroformu na polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) a jsou uvedeny v jednotkách [ $10^{-1}$  Deg·cm<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>], koncentrace *c* (g/100ml) jsou uváděny u každé hodnoty spec. optické otáčivosti.

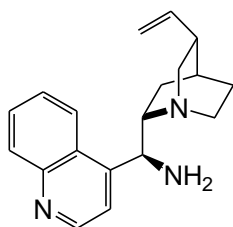
IČ spektra byla měřena metodou difúzní reflektance (DRIFT) v KBr na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Vlnočty jsou uvedeny v cm<sup>-1</sup>.

## 4.2. Připravené látky

### Obecný postup k přímé přípravě 9-amino(9-deoxy)-cinchonových alkaloidů z odpovídajících alkaloidů<sup>58</sup>

K roztoku cinchonového alkaloidu **1a-d** (1 ekv.), Ph<sub>3</sub>P (1,2 ekv.) v suchém THF (5 ml/1 mmol **1a-d**) při 0 °C byl za míchání přidán DIAD (1,2 ekv.) a pomalu přikapán roztok DPPA (1,2 ekv.) v THF (2 ml/1,2 mmol DPPA). Směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Pak byla zahřívána 2h na 50 °C, následně byl přidán Ph<sub>3</sub>P (1,3 ekv.). Jakmile přestal unikat plyn (2h), roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a přidala se voda (0,1 ml/1 mmol **1a-d**). Po 3h byla směs odpařena dosucha a rozdělena mezi 10% HCl a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 10 ml/1 mmol **1a-d**). Vodná fáze byla vytřepána CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 5 ml/1 mmol **1a-d**), pak byla zneutralizována 25% aq. NH<sub>3</sub> a extrahována CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 5 ml/1 mmol **1a-d**). Spojené organické fáze byly vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrovány a odpařeny do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (EtOAc:MeOH:aq. NH<sub>3</sub> = 50:50:1).

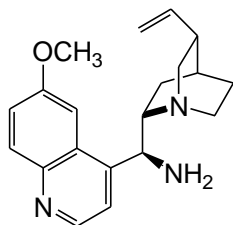
#### (S)-(Chinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin (**5a**)



Látka **5a** byla připravena z **1a** (2,944 g, 10,00 mmol) dle obecného postupu. R<sub>f</sub>(produkt) = 0,28 (EtOAc:MeOH:aq. NH<sub>3</sub> = 50:50:1). Bylo získáno 2,302 g žlutého viskózního oleje **5a** o výtěžku 78 %.

[α]<sub>D</sub> = +91,3° (c 1,27; CHCl<sub>3</sub>). Naměřené <sup>1</sup>H spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>65</sup> m/z (pozitivní mód): [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>, M=293,2] 294,3 [M+H]<sup>+</sup>

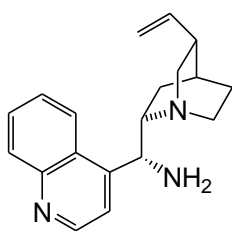
#### (S)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin (**5b**)



Látka **5b** byla připravena z **1b** (1,622 g, 5,00 mmol) dle obecného postupu. R<sub>f</sub>(produkt) = 0,30 (EtOAc:MeOH:aq. NH<sub>3</sub> = 50:50:1). Bylo získáno 1,326 g žlutého viskózního oleje **5b** o výtěžku 82 %.

[α]<sub>D</sub> = +100,0° (c 0,87; CHCl<sub>3</sub>). Naměřené <sup>1</sup>H spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>61</sup> m/z (pozitivní mód): [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O, M=323,2] 324,3 [M+H]<sup>+</sup>

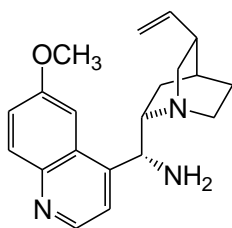
**(R)-(Chinolin-4-yl)((2R)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin (5c)**



Látka **5c** byla připravena z **1c** (0,296 g, 1,01 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,28$  (EtOAc:MeOH:aq.  $\text{NH}_3 = 50:50:1$ ). Bylo získáno 0,190 g žlutého viskózního oleje **5c** o výtěžku 64 %.

$[\alpha]_D = +91,9^\circ$  ( $c$  0,87;  $\text{CHCl}_3$ ). Naměřené  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>61</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3, M=293,2]$  294,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(R)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((2R)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin (5d)**



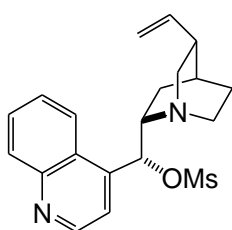
Látka **5d** byla připravena z **1d** (0,324 g, 1,00 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,26$  (EtOAc:MeOH:aq.  $\text{NH}_3 = 50:50:1$ ). Bylo získáno 0,221 g žlutého viskózního oleje **5d** o výtěžku 65 %.

$[\alpha]_D = +64,4^\circ$  ( $c$  0,87;  $\text{CHCl}_3$ ). Naměřené  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>66</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}, M=323,2]$  324,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Obecný postup k přípravě 9-mesyloxy-cinchonových alkaloidů<sup>62</sup>**

K roztoku cinchonového alkaloidu **1a-d** (1 ekv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (8 ekv.) v toluenu (20 ml/1 mmol **1a-d**) při  $0^\circ\text{C}$  byl za míchání pomalu přikapán  $\text{MsCl}$  (1,3 ekv.). Směs byla ponechána přes noc při laboratorní teplotě. Reakce byla přerušena přidáním  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml/1 mmol **1a-d**), produkt byl extrahován  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  ml/1 mmol **1a-d**), spojené organické fáze byly promyty  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  ml/1 mmol **1a-d**), nasyc. roztokem  $\text{NaCl}$  (5 ml/1 mmol **1a-d**), vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrovány a odpařeny do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ).

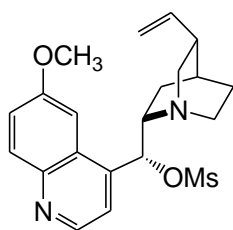
**(R)-(Chinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl-methansulfonát (3a)**



Látka **3a** byla připravena z cinchonidinu (**1a**) (1,030 g, 3,50 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,45$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 1,238 g nažloutlé pevné látky **3a** o výtěžku 95 %.

$[\alpha]_D = -57,0^\circ$  ( $c$  1,04;  $\text{CHCl}_3$ ). Naměřené  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>62</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}, M=372,2]$  373,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(R)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl-methansulfonát**

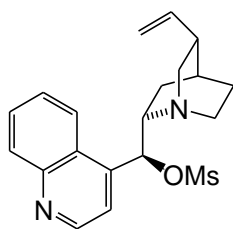


**(3b)**

Látka **3b** byla připravena z chininu (**1b**) (0,649 g, 2,00 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,47$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 0,677 g nažloutlé pevné látky **3b** o výtěžku 84 %.

$[\alpha]_D = -55,6^\circ$  ( $c$  0,99;  $\text{CHCl}_3$ ). Naměřené  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>62</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}, M=402,2]$  403,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

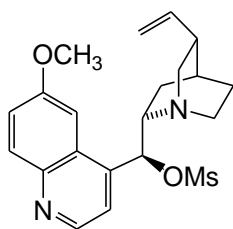
**(S)-(Chinolin-4-yl)((2R)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl-methanesulfonát (3c)**



Látka **3c** byla připravena z cinchoninu (**1c**) (2,948 g, 10,01 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,46$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 2,323 g nažloutlé pevné látky **3c** o výtěžku 62 %.

$[\alpha]_D = +106,5^\circ$  ( $c$  0,92;  $\text{CHCl}_3$ ). Naměřené  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>67</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}, M=372,2]$  373,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(S)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((2R)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl-methansulfonát**

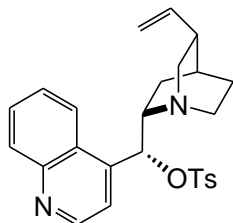


**(3d)**

Látka **3d** byla připravena z chinidinu (**1c**) (3,244 g, 10,00 mmol, 2 ekv.) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,47$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 3,381 g nažloutlé pevné látky **3d** o výtěžku 84 %.

$[\alpha]_D = +120,6^\circ$  ( $c$  1,07;  $\text{CHCl}_3$ ). Naměřené  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>62</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}, M=402,2]$  403,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(R)-(Chinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl 4-methylbenzensulfonát (2a)**



Dle modifikovaného postupu<sup>56</sup> roztok **1a** (0,147 g, 0,50 mmol, 1 ekv.) s NaH (0,024 g, 1,00 mmol, 2 ekv.) v suchém THF (5,5 ml) byl zahříván na  $60^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin. Poté při  $0^\circ\text{C}$  byl za míchání přikapán roztok TsCl (0,143 g, 0,75 mmol, 1,5 ekv.) v THF (1,4 ml). Směs byla refluxována 9 hodin. Pak byla odpařena do sucha na RVO, bylo přidáno 11 ml 1M HCl, kyselý roztok byl promyt  $2 \times 6$  ml  $\text{Et}_2\text{O}$  a vodná fáze byla zalkalizována práškovým  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Produkt byl extrahován  $4 \times 6$  ml EtOAc, spojené organické fáze vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrány a odpařeny do sucha na RVO. Surový

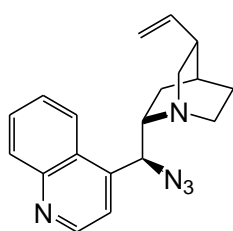
produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 40:1). R<sub>f</sub>(produkt) = 0,26. Bylo získáno 0,085 g pevné látky **3a** o výtěžku 38 %.

[α]<sub>D</sub> = +5,2° (c 0,89; CHCl<sub>3</sub>). Naměřené <sup>1</sup>H spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>68</sup> m/z (pozitivní mód): [C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, M=448,2] 449,3 [M+H]<sup>+</sup>

### Obecný postup k přípravě 9-azido(9-deoxy)-cinchonových alkaloidů z odpovídajících 9-mesyloxy-derivátů<sup>64</sup>

Roztok 9-mesyloxy-cinchonového alkaloidu **3a-d** (1 ekv.) s NaN<sub>3</sub> (1,5 ekv.) v suchém DMF (1,9 ml/1 mmol **3a-d**) byl míchán při 50 °C. Reakce byla sledována pomocí TLC a po úplném zreagování výchozí látky (2-3 dny) byla směs přefiltrována přes fritu. DMF bylo z filtrátu odstraněno kódestilací s toluenem. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 20:1).

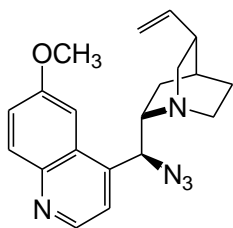
### (2*S*)-2-((*S*)-Azido(chinolin-4-yl)methyl)-8-vinylchinuklidin (**4a**)



Látka **4a** byla připravena z **3a** (5,214 g, 13,99 mmol) dle obecného postupu. R<sub>f</sub>(produkt) = 0,41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1). Bylo získáno 3,889 g žlutého viskózního oleje **4a** o výtěžku 87 %.

[α]<sub>D</sub> = +84,8° (c 0,99; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.91 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-2'), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, H-8'), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1H, H-7'), 7.61 (dd, *J* = 8.3; 7.0 Hz, 1H, H-6'), 7.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-3'), 5.74–5.68 (m, 1H, H-10), 5.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-9), 4.97–4.92 (m, 2H, H-11a, 11b), 3.30–3.25 (m, 2H, H-8b, 2a), 3.21–3.17 (m, 1H, H-6a), 2.89–2.78 (m, 2H, H-6b, 2b), 2.24 (m, 1H, H-3), 1.60–1.57 (m, 1H, H-4), 1.53 (m, 2H, H-5a, 5b), 1.34 (m, 1H, H-7b), 0.72–0.69 (m, 1H, H-7a) ppm; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.90, 148.63, 142.09, 141.18, 130.54, 129.38, 127.09, 126.49, 122.88, 120.16, 114.42, 62.31 (br), 59.44, 55.82, 40.81, 39.23, 27.72, 27.04, 25.96 ppm; IR (KBr): ν = 2944, 2863, 2098, 1634, 1592, 1568, 1512, 1455, 1422, 1326, 1293, 1254, 1042, 991, 911, 854, 821, 761 cm<sup>-1</sup>; m/z (pozitivní mód): [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>, M=319,2] 320,3 [M+H]<sup>+</sup>

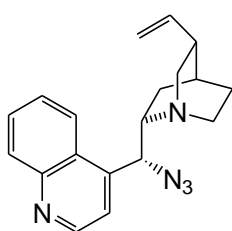
**(2S)-2-((S)-Azido(6-methoxychinolin-4-yl)methyl)-8-vinylchinuklidin (4b)**



Látka **4b** byla připravena z **3b** (4,025 g, 10,00 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,42$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 3,005 g žlutého viskózního oleje **4c** o výtěžku 86 %.

$[\alpha]_D = +74,2^\circ$  (0,62;  $\text{CHCl}_3$ ). Naměřené  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>64</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}, M=349,2]$  350,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

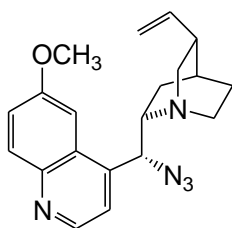
**(2R)-2-((R)-Azido(chinolin-4-yl)methyl)-8-vinylchinuklidin (4c)**



Látka **4c** byla připravena z **3c** (4,270 g, 11,46 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 1,269 g žlutého viskózního oleje **4c** o výtěžku 35 %.

$[\alpha]_D = +55,2^\circ$  ( $c$  1,05;  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.94$  (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H-2'), 8,22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-8'), 8.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-5'), 7.79–7.74 (m, 1H, H-7'), 7.67–7.61 (m, 1H, H-6'), 7.41 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H-3'), 5.90–5.78 (m, 1H, H-10), 5.18 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H-9), 5.13–5.05 (m, 2H, H-11a,b), 3.27 (pseudo q, 1H, H-8b), 3.19–2.91 (m, 4H, H-2a, 6a, 6b, 2b), 1.63–1.62 (m, 1H, H-4), 1.59–1.51 (m, 2H, H-5a,b), 1.15–1.07 (m, 1H, H-7b), 0.97–0.92 (m, 1H, H-7a) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 150.08, 148.79, 142.55, 140.14, 130.73, 129.58, 127.20, 126.62, 123.15, 120.36, 114.92, 62.16, 60.15, 49.35, 47.40, 39.26, 27.29, 26.35, 25.08$  ppm; IR (KBr):  $\nu = 2935, 2872, 2098, 1634, 1586, 1565, 1512, 1458, 1326, 1257, 1057, 949, 917, 845, 761$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5, M=319,2]$  320,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(2R)-2-((R)-Azido(6-methoxychinolin-4-yl)methyl)-8-vinylchinuklidin (4d)**

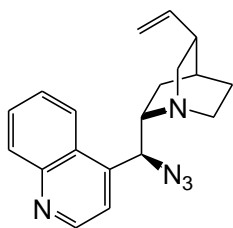


Látka **4d** byla připravena z **3d** (4,283 g, 10,64 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,42$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 0,939 g žlutého viskózního oleje **4d** o výtěžku 25 %.

$[\alpha]_D = +48,7^\circ$  ( $c$  1,54;  $\text{CHCl}_3$ ). Naměřené  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>64</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}, M=349,2]$  350,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$



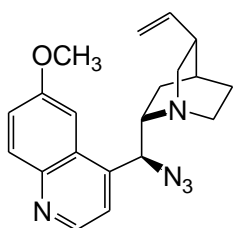
#### (2S)-2-((S)-Azido(chinolin-4-yl)methyl)-8-vinylchinuklidin (**4a**)



Roztok **3a** (0,106 g, 0,26 mmol, 1 ekv.) s  $\text{NaN}_3$  (0,029 g, 0,45 mmol, 1,5 ekv.) v suchém DMF byl zahříván v mikrovlnném reaktoru při 100 °C po dobu 40 minut. Zpracování reakční směsi bylo provedeno dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,41$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 0,085 g žlutého viskózního oleje **4a** o výtěžku 92 %.

Naměřené údaje odpovídají výše uvedeným u látky **4a**.

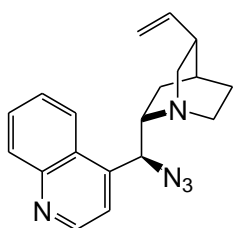
#### (2S)-2-((S)-Azido(6-methoxychinolin-4-yl)methyl)-8-vinylchinuklidin (**4b**)



Roztok **3b** (0,134 g, 0,32 mmol, 1 ekv.) s  $\text{NaN}_3$  (0,032 g, 0,50 mmol, 1,5 ekv.) v suchém DMF byl zahříván v mikrovlnném reaktoru při 100 °C po dobu 40 minut. Zpracování reakční směsi bylo provedeno dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,42$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 0,106 g žlutého viskózního oleje **4a** o výtěžku 95 %.

Naměřené údaje odpovídají výše uvedeným u látky **4b**.

#### (2S)-2-((S)-Azido(chinolin-4-yl)methyl)-8-vinylchinuklidin (**4a**)



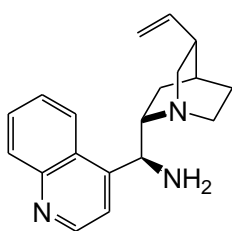
Látka **4a** byla připravena z **2a** (0,085 g, 0,19 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,41$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ). Bylo získáno 0,025 g žlutého viskózního oleje **4c** o výtěžku 42 %.

Naměřené údaje odpovídají výše uvedeným u látky **4a**.

### Obecný postup k přípravě 9-amino(9-deoxy)-cinchonových alkaloidů z odpovídajících 9-azido(9-deoxy)-derivátů

Roztok 9-azido(9-deoxy)-cinchonového alkaloidu **4a-d** (1 ekv.),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (1,3 ekv.) v THF (5 ml/1 mmol **4a-d**) byl míchán při 50 °C po dobu 2h, poté byl ochlazen na laboratorní teplotu a přidána voda (0,1 ml/1 mmol **4a-d**). Směs byla míchána 3h, odpařena do sucha na RVO a rozdělena mezi 10% HCl a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 10 ml/1 mmol **4a-d**). Vodná fáze byla vytřepána  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 5$  ml/1 mmol **4a-d**), pak byla zneutralizována 25% vodným  $\text{NH}_3$  a extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 5$  ml/1 mmol **4a-d**). Spojené organické fáze byly vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrovány a odpařeny do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}:\text{aq. NH}_3 = 50:50:1$ ).

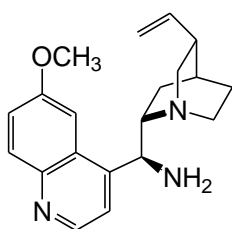
**(S)-(Chinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin (5a)**



Látka **5a** byla připravena z **4a** (1,794 g, 5,62 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,28$  (EtOAc:MeOH:aq.  $\text{NH}_3 = 50:50:1$ ). Bylo získáno 1,546 g žlutého viskózního oleje **5a** o výtěžku 94%.

Naměřené údaje odpovídají výše uvedeným u látky **5a**.

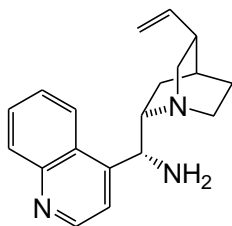
**(S)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin (5b)**



Látka **5b** byla připravena z **4b** (1,672 g, 4,79 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,30$  (EtOAc:MeOH:aq.  $\text{NH}_3 = 50:50:1$ ). Bylo získáno 1,323 g žlutého viskózního oleje **5b** o výtěžku 85 %.

Naměřené údaje odpovídají výše uvedeným u látky **5b**.

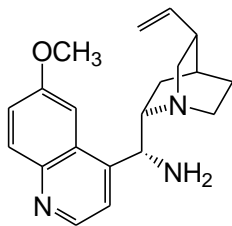
**(R)-(Chinolin-4-yl)((2R)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin (5c)**



Látka **5c** byla připravena z **4c** (1,268 g, 3,97 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,28$  (EtOAc:MeOH:aq.  $\text{NH}_3 = 50:50:1$ ). Bylo získáno 1,069 g žlutého viskózního oleje **5c** o výtěžku 92 %.

Naměřené údaje odpovídají výše uvedeným u látky **5c**.

**(R)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((2R)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methanamin (5d)**



Látka **5d** byla připravena z **4d** (0,939 g, 2,69 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,26$  (EtOAc:MeOH:aq.  $\text{NH}_3 = 50:50:1$ ). Bylo získáno 0,822 g žlutého viskózního oleje **5d** o výtěžku 95 %.

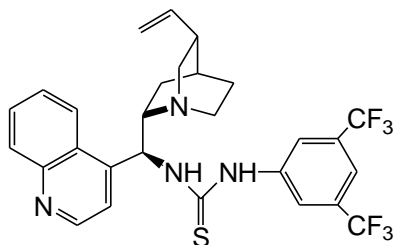
Naměřené údaje odpovídají výše uvedeným u látky **5d**.

**Obecný postup k přípravě thiomocovinových katalyzátorů reakcí 9-amino(9-deoxy)-cinchonových alkaloidů<sup>58</sup>**

K roztoku 9-amino(9-deoxy)-cinchonového alkaloidu (**5a-d**) (1 ekv.) v suchém THF (2,9 ml/1 mmol **5a-d**) byl při laboratorní teplotě za míchání přikapán roztok 3,5-bis(trifluoromethyl)fenyl isothiokyanátu (**7**) (1 ekv.) v suchém THF (1,5 ml/1 mmol **7**).

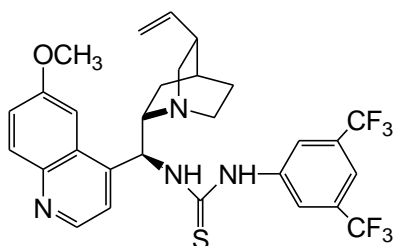
Směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Pak byla odpařena do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (EtOAc:MeOH:aq. NH<sub>3</sub> = 300:5:1).

**1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)fenyl)-3-((S)-(chinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl)thiomočovina (6a)**



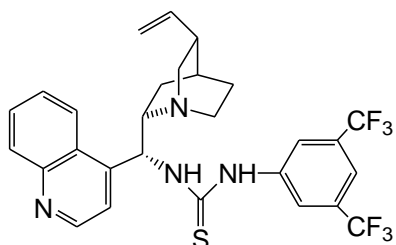
Látka **6a** byla připravena z **5a** (0,500 g, 1,70 mmol) a **7** (0,462 g, 1,70 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,62$  (EtOAc:MeOH:aq. NH<sub>3</sub> = 300:5:1). Bylo získáno 0,678 g bílé pevné látky **6a** o výtěžku 70 %.  $[\alpha]_D = -81,8^\circ$  ( $c$  0,88; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>69</sup>  $m/z$  (pozitivní mód): [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S, M=564,2] 565,3 [M+H]<sup>+</sup>

**1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)fenyl)-3-((S)-(6-methoxychinolin-4-yl)((2S)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl)thiomočovina (6b)**



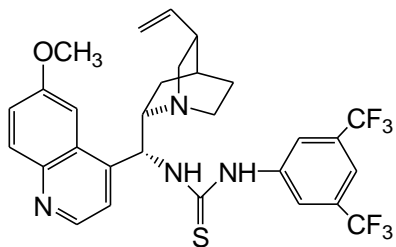
Látka **6b** byla připravena z **5b** (0,247 g, 0,76 mmol) a **7** (0,206 g, 0,76 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,61$  (EtOAc:MeOH:aq. NH<sub>3</sub> = 300:5:1). Bylo získáno 0,309 g nažloutlé pevné látky **6b** o výtěžku 68 %.  $[\alpha]_D = -70,4^\circ$  ( $c$  0,81; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>69</sup>  $m/z$  (pozitivní mód): [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS, M=594,2] 595,3 [M+H]<sup>+</sup>

**1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)fenyl)-3-((R)-(chinolin-4-yl)((2R)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl)thiomočovina (6c)**



Látka **6c** byla připravena z **5c** (0,190 g, 0,65 mmol) a **7** (0,176 g, 0,65 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,67$  (EtOAc:MeOH:aq. NH<sub>3</sub> = 300:5:1). Bylo získáno 0,143 g nažloutlé pevné látky **6c** o výtěžku 42 %.  $[\alpha]_D = +144,8^\circ$  ( $c$  1,05; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>69</sup>  $m/z$  (pozitivní mód): [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S, M=564,2] 565,3 [M+H]<sup>+</sup>

**1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)fenyl)-3-((R)-(6-methoxychinolin-4-yl)((2R)-8-vinylchinuklidin-2-yl)methyl)thiomocovina (6d)**



Látka **6d** byla připravena z **5d** (0,211 g, 0,65 mmol) a **7** (0,176 g, 0,65 mmol) dle obecného postupu.  $R_f(\text{produkt}) = 0,63$  (EtOAc:MeOH:aq.  $\text{NH}_3 = 300:5:1$ ). Bylo získáno 0,079 g žlutého viskózního oleje **6d** o výtěžku 20 %.  $[\alpha]_D = +140,6^\circ$  ( $c$  0,96;  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  spektrum NMR odpovídá literatuře.<sup>69</sup>  $m/z$  (pozitivní mód):  $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}, M=594,2]$  595,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 5. Závěr

Tato bakalářská práce se zabývala ověřením syntetických přístupů vedoucím k C-9 amino derivátům cinchonových alkaloidů, jejich optimalizací a srovnáním efektivity těchto syntetických cest. Následně byly připraveny bifunkční thiomocovinové katalyzátory, k jejichž přípravě byly využity výše zmíněné C-9 amino deriváty cinchonových alkaloidů.

V první části práce byly připraveny aminy **5a-d** pomocí Mitsunobuovy reakce ve „one pot“ provedení s výtěžkem 64 – 82%, což je v dobré shodě s údaji uvedenými v literatuře.

V další části, kdy byla studována alternativní tří kroková syntéza, byl optimalizován azidační krok a bylo dosaženo úhrnných výtěžků látek **5a-d** v rozmezí 20 – 82%. Ve srovnání s literaturou jsou nižší úhrnné výtěžky látek **5c,d** způsobeny problematickou separací látek **4c,d** z reakční směsi.

Výsledek srovnání syntetických cest vedoucím k aminům **5a-d** ukázal, že metoda využívající Mitsunobuových podmínek je obecně nejefektivnější, avšak v případě látky **5a** dává vyšší výtěžek tří kroková syntéza.

Bifunkční katalyzátory thiomocovinových derivátů cinchonových alkaloidů **6a-d** byly připraveny v rozmezí výtěžků 20 – 70%, kdy produkty **6a,b** poskytovaly vyšší výtěžky než jejich analoga **6c,d**.

Nad rámec této práce bylo vyzkoušeno použití katalyzátorů **5a** a **6a** v cyklizační a alkynylační reakci, avšak žádná reakce nevedla ke konverzi výchozích látek. Transformace katalyzované látkami **5a-d** a **6a-d** budou předmětem dalších studií.

## Seznam literatury

1. Svoboda, J. a kol. *Organická chemie*, VŠCHT: Praha, 2005; kap. 1, 9.
2. Verpoorte, R.; Ingkaninan, K.; Memelink, J.; Van der Heijden, R. *Pr. Phyt. Soc.* **2002**, *47*, 345-366.
3. Heumann, L. & Co. *Léčebná kniha faráře Heumanna*; Chemicko-farmaceutické závody v Norimerku 2, 1926.
4. Urbański, T. *Chemie a technologie výbušnin*, 3. díl; SNTL: Praha, 1959.
5. Pabst, W. German patent DE 4117719 A1 19921203, 1992.
6. Malina, G.; Kwiatkowska, J. *Inz. Ochr. Srod.* **2004**, *6*, 371-390.
7. Opekar, F.; Jelínek, I.; Rychlovský, P.; Plzák, Z. *Základní analytická chemie*; Nakladatelství Karolinum: Praha, 2003; kap. 2, 15.
8. Wienhöfer, G.; Sorribes, I.; Boddien, A.; Westerhaus, F.; Junge, K.; Junge, H.; Llusar, R.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12875–12879.
9. Soltani, O.; Ariger, M. A.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4196–4198.
10. Brodie B. B., Axelrod, J., Shore, P. A., Udenfriend S. *The Journal of biological chemistry* **1954**, *208*, 741–750.
11. Kolesinska, B.; Kaminska, J. E.; Miyazawa, T.; Kaminski, Z. *J. Pol. J. Chem.* **2006**, *80*, 1817–1824.
12. Springuel, G.; Leyssens, T. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 3374–3378.
13. Ghiasi, M.; Oskouie, A. A.; Saeidian, H. *Carbohydr. Res.* **2012**, *348*, 47–54.
14. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1st ed.; Oxford University Press, 2001; 1219–1246.
15. Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725–1762.
16. Stephenson, G. R. *Advanced Asymmetric synthesis*, 1st ed.; Chapman&Hall: London, 1996; 3–8.
17. Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1966**, 1711.
18. Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric synthesis*, 2nd ed.; Wiley-Blackwell, 2009; 9.
19. Pfaltz, A., Drury, W. J. III. *PNAS*; Trost, B. M., Ed.; National Academy of Sciences: Washington, DC, 2004; 101, 5723–5726.
20. Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.
21. Knowles, W. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3–13.

22. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook*, 2nd ed.; Drauz, K.; Waldmann, H., Eds.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim; 1–3.
23. Klibanov, A. M. *Nature* **2001**, *409*, 241–246.
24. Reetz, M. T. *PNAS* **2004**, *101*, 5716–5722.
25. *Multi-Step Enzyme Catalysis: Biotransformations and Chemoenzymatic Synthesis*; Garcia-Junceda, E., Ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008; 1, 1–5.
26. Paedragosa-Moreau, S.; Morisseau, C.; Baratti, J.; Zylber, J.; Archelas, A.; Furstoss, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9707–9714.
27. Xu, W.; Xu, J.-H.; Pan, J.; Gu, Q.; Wu, X.-Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1737–1740.
28. Seo, Y.-M.; Mathew, S.; Bea, H.-S.; Khang, Y.-H.; Lee, S.-H.; Kim, B.-G.; Yun, H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2482–2485.
29. Magallanes-Noguera, C.; Ferrari, M. M.; Kurina-Sanz, M.; Orden, A. A. *J. Biotechnol.* **2012**, *160*, 189–194.
30. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267–9331.
31. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German patent DE 2102623, 1971
32. Eder, U.; Sauer, G. R.; Wiechert, R. German patent DE 2014757, 1971.
33. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
34. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
35. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
36. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, R. A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239.
37. Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *111*, 8069.
38. Flack, H. D. *Acta Crystallogr.* **2009**, *65*, 371–389.
39. Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
40. Bürgi, T.; Baiker, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 909–917.
41. Wang, H.-F.; Zheng, C.-W.; Yang, Y.-Q.; Chai, Z.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2008**, *19*, 2608.
42. Kacprazk, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, *7*, 961.
43. Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287.
44. McCooley, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599.

45. Xie, J.-W.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413.
46. Perera, S.; Naganaboina, V. K.; Wang, L.; Zhang, B.; Guo, Q.; Rout, L.; Zhao, C.-G. *Adv. Synth Catal.* **2011**, *353*, 1729–1734.
47. Kelly, R. T.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072.
48. Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipowska, A.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415
49. Blake, J. F.; Jørgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7430.
50. Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 446.
51. Taylor, M. S.; Jacobsen E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.
52. Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
53. Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.
54. McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.
55. McCooney, S. H.; McCabe, T.; Connon, S. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7494.
56. Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, *35*, 4481.
57. Hynes, S.; Stranges, D.; Stuppel, A.; Guarna, A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2107.
58. Vakulya, B.; Varga, S.; Csampai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.
59. Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048.
60. Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156.
61. Brunner, H.; Bügler, J.; Nuber, B. *Tetrahedron: Asymmetr.* **1995**, *6*, 1699–1702.
62. Zielińska-Blajet, M.; Kucharska, M.; Skarzewski, J. *Synthesis* **2006**, 1176–1182.
63. Hiratake, J.; Inagaki, M.; Yamamoto, Y.; Oda, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1053–1058.
64. Kacprzak, K.; Gieczyk, B. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, *21*, 2740–2745.
65. Oliva, C. G.; Silva, A. M. S.; Resende, D. I. S. P.; Paz, F. A. A.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449–3458.
66. Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340–1351.
67. Roeper, S.; Franz, M. H.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4944–4946.
68. Lipinska, T. M.; Piechocka, K.; Denisiuk, M.; Chmiel, B.; Skorska-Stania, A. *ARKIVOC* **2012**, 264–280.
69. Asano, K.; Matsubura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *133*, 16711–16713.