

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
Ústav organické chemie a technologie

**Enantioselektivní katalyzátory odvozené od
amidů a thioamidů (3*S*)-1,2,3,4-
tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Bc. Ladislav Androvič
VEDOUCÍ PRÁCE: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
Institute of organic chemistry and technology

**Enantioselective catalysts derived from amides and
thioamides of (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-
carboxylic acid**

MASTER'S THESIS

AUTHOR: Bc. Ladislav Androvič

SUPERVISOR: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2011/2012

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Ladislav Androvič**
Osobní číslo: **C10827**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Název tématu: **Enantioselektivní katalyzátory odvozené od amidů a thioamidů
(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte literární rešerši zahrnující přípravu amidů a thioamidů (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny s ohledem na jejich využití v enantioselektivní katalýze.
2. Připravte nejméně dva amidy a nejméně dva thioamidy (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny obsahující dvě stereogenní centra.
3. Připravené produkty charakterizujte dostupnými fyzikálně-chemickými metodami.
4. Otestujte připravené deriváty jako enantioselektivní katalyzátory pro nejméně jednu modelovou reakci.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.


Vedoucí diplomové práce:

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

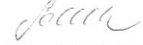
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **24. února 2012**

Termín odevzdání diplomové práce: **25. května 2012**


prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.


prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 24. února 2012

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 21. 5. 2012

Ladislav Androvič

Na tomto místě bych chtěl rád poděkovat vedoucímu mé diplomové práce prof. Ing. Miloši Sedlákoví, DrSc. za odborné vedení v průběhu diplomové práce a pomoc při jejím zpracování. Dále děkuji Mgr. Illiovi Panovovi, Ph.D. za podnětné rady a faktické připomínky. Také děkuji ostatním kolegů a pracovníkům katedry za vytvoření příjemného pracovního prostředí. V poslední řadě bych rád poděkoval rodině, která mne podporovala při studiu.

Souhrn

Bylo připraveno a charakterizováno osm nových opticky čistých *N*-substituovaných (*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamidů a thioamidů: (*3S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid, (*3S*)-*N*-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid, (*3S*)-*N*-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid, (*3S*)-*N*-[(1*S*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid, (*3S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid, (*3S*)-*N*-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid, (*3S*)-*N*-[(1*S*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid a (*3S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid. Tyto amidy a thioamidy byly testovány jako organokatalyzátory aldolizační reakce acetonu s 4-nitrobenzaldehydem (20 mol% katalyzátoru; 25 °C, – 10 °C). Thioamidy poskytují vyšší enantioselektivitu vzniku (*4R*) nebo (*4S*)-4-hydroxy-4-(4-nitrofenyl)butan-2-onu ve srovnání s analogickými amidy. (*3S*)-*N*-[(1*R*)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid poskytuje v dané sérii nejlepší enantioselektivní výtěžek (17%, 77% ee), katalyzuje však mnohem pomaleji než analogický (*S*)-prolinový derivát (62 % ; 84% ee).

Klíčová slova: aldolizace, enantioselektivita, organokatalýza, tetrahydroisochinolin-3-karboxamidy

Summary

Eight new optically pure *N*-substituted (*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamides and thioamides were prepared and characterised: (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide (3*S*)-*N*-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide, (3*S*)-*N*-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide, (3*S*)-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide, (3*S*)-*N*-[(1*R*)-1-phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide, (3*S*)-*N*-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide, (3*S*)-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carbothioamide and (3*S*)-*N*-[(1*R*)-1-phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carbothioamide. These amides and thioamides were tested as organocatalysts for aldolization of acetone with 4-nitrobenzaldehyde (20mol% catalyst, 25°C, -10°C). Thioamides provide higher enantioselectivity of formation of (4*R*) or (4*S*)-4-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one compared with analogic amides. (3*S*)-*N*-[(1*R*)-1-Phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carbothioamide provides in the reaction sequence the best enantioselective excess (17%, 77% ee), but catalyses more slowly than analogic (*S*)-proline derivative (62%, 84%ee)

Keywords: aldolization, enantioselectivity, organocatalysis, tetrahydroisoquinoline-3-carboxamides

Obsah

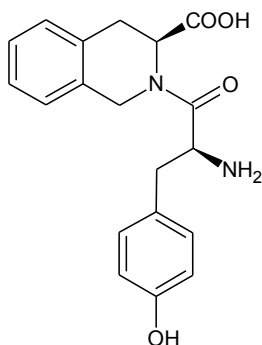
1	Úvod.....	11
1.1	Biologická aktivita sloučenin s 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinovým skeletem.....	11
1.2	Kyselina 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová, syntéza a vlastnosti.....	16
1.3	Syntéza 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamidů	19
1.4	Využití derivátů kyseliny 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové jako katalyzátorů	21
2	Cíl diplomové práce	23
3	Experimentální část.....	24
3.1	Příprava sloučenin	24
3.1.1	Sůl 4-toluensulfonové kyseliny s benzyl (3 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylátem (1)	24
3.1.2	Benzyl-2- <i>terc</i> -butyl-(3 <i>S</i>)-3,4-dihydroisochinolin-2,3(1 <i>H</i>)-dikarboxylát (2)	25
3.1.3	Kyselina (3 <i>S</i>)-2-(<i>terc</i> -butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová (3)	26
3.2	Obecné metody přípravy substituovaných amidů kyseliny (3 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin-3-karboxylové.....	27
3.2.1	<i>terc</i> -Butyl-(3 <i>S</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-(fenethylamino)karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (4a).....	27
3.2.2	<i>terc</i> -Butyl-(3 <i>S</i>)-3-[(1 <i>R</i>)-1-(fenethylamino)karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (4b).....	28
3.2.3	<i>terc</i> -Butyl-(3 <i>S</i>)-3-(anilinokarbonyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (4c).....	29
3.2.4	<i>terc</i> -Butyl-(3 <i>S</i>)-3-[pyridin-2-ylamino]karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (4d).....	29
3.2.5	<i>terc</i> -Butyl-(3 <i>S</i>)-3-(benzylaminokarbonyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (4e).....	30
3.2.6	<i>terc</i> -Butyl-(3 <i>S</i>)-3-[(4-methylfenyl)sulfonyl]karbamoyl}-3,4-dihydro-isochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (4f).....	31
3.2.7	<i>terc</i> -Butyl (3 <i>S</i>)-3-karbamoyl-3,4-dihydroisochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (4g)	31
3.3	Příprava thioamidů.....	32
3.3.1	<i>terc</i> -Butyl-(3 <i>S</i>)-3-[(1 <i>S</i>)-1-fenethylkarbamothioyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (5a).....	32

3.3.2	<i>tert</i> -Butyl-(3 <i>S</i>)-3-[(1 <i>R</i>)-1-fenethylkarbamothioyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1 <i>H</i>)-karboxylát (5b).....	33
3.4	Odstranění chránicí <i>tert</i> -butyloxykarbonylskupiny acidolýzou.....	33
3.4.1	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6a).....	34
3.4.2	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6b).....	34
3.4.3	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -Fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6c).....	35
3.4.4	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(Pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6d).....	36
3.4.5	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6e).....	36
3.4.6	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(4-Methylfenyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6f).....	37
3.4.7	(3 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6g).....	37
3.4.8	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (6h).....	38
3.4.9	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (6i).....	38
3.5	Aldolizační experimenty.....	39
4	Výsledky a diskuze.....	40
4.1	Přehled provedených syntéz.....	40
4.2	Testování <i>N</i> -substituovaných amidů a thioamidů (3 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny jako enantioselektivních organokatalyzátorů pro aldolizační reakce.....	47
	Literatura.....	54

1 Úvod

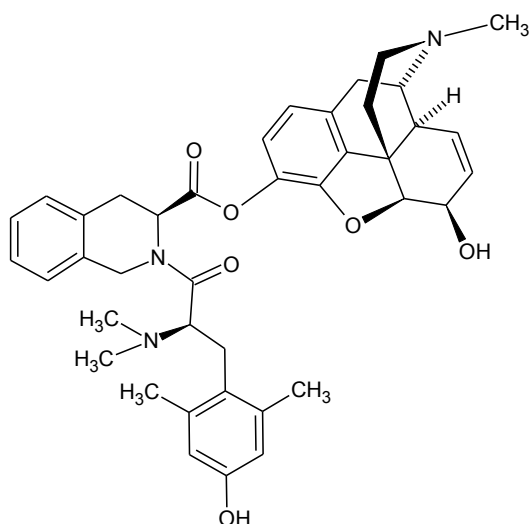
1.1 Biologická aktivita sloučenin s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinovým skeletem

Sloučeniny, v jejichž molekule je zabudován 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový skelet, se vyznačují řadou účinků ovlivňující biologické systémy. Tyto látky mají například vysokou afinitu k opioidním receptorům^{1,2}, nebo působí jako inhibitory některých enzymatických reakcí.³⁻⁵ V současnosti existuje řada derivátů 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu které jsou testovány jako potencionální léčiva,⁶ jiné deriváty již našly své místo v klinické praxi.⁷ Například dipeptid připravený spojením tyrosinu a kyseliny 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové (Tyr-Tic) (Obr. 1) vykazuje vysokou afinitu k δ -opioidním receptorům mající vysoký analgetický potenciál.¹



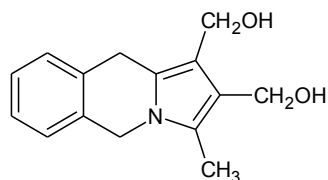
Obr. 1 – Dipeptid Tyr-Tic – ligand ovlivňující δ -opioidní receptory mozku.

Obdobná sloučenina odvozená od morfinu (Obr. 2) byla využita jako ligand při výzkumu vazebné afinity a bioaktivity k μ -, δ - a κ -opioidním receptorům.²



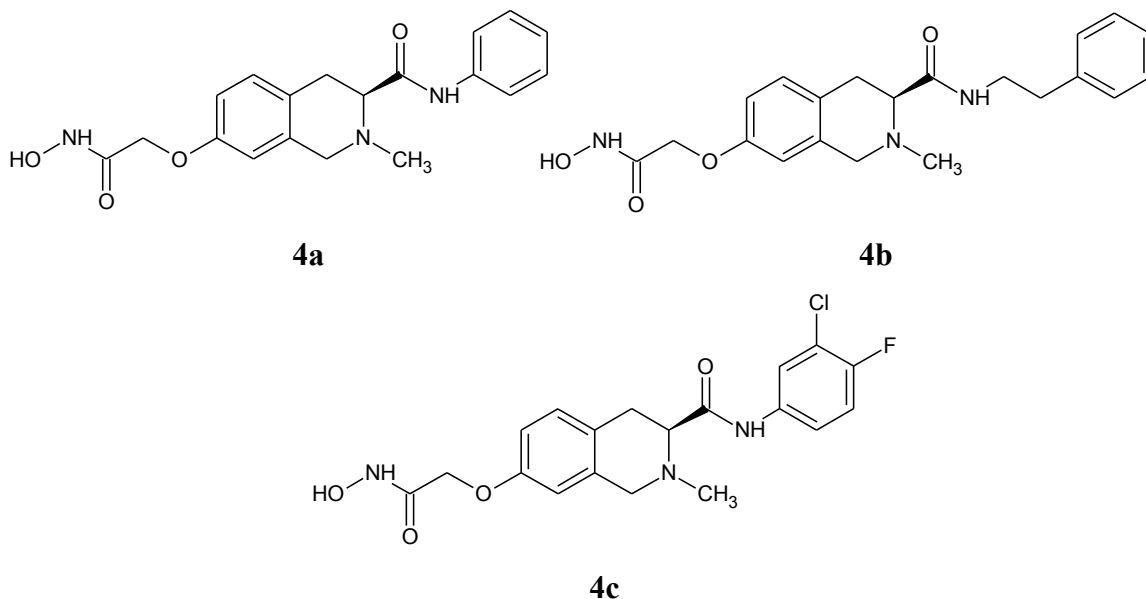
Obr. 2 – Ligand určený ke studiu μ -, δ - a κ -opioidních receptorů.

Jako další významně biologicky aktivní se ukázaly deriváty pyrrolo[1,2-*b*]isochinolinu, které vykazují protinádorové účinky testované za podmínek *in vitro* na lidských rakovinných buňkách. Na základě těchto testů byl 1,2-bis(hydroxymethyl)-3-methyl-5,10-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isochinolin (Obr. 3) vybrán k dalšímu studiu protinádorové aktivity na zvířecích modelech. Výsledky dosavadních testů ukazují, že tato látka potlačuje průběh rakoviny prsu a vaječníků.⁸



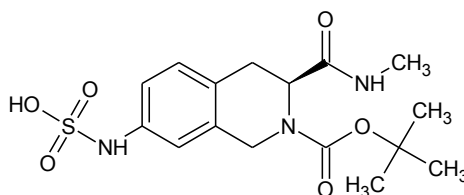
Obr. 3 – 1,2-Bis(hydroxymethyl)-3-methyl-5,10-dihydropyrrolo[1,2-*b*]isochinolin inhibující nádorové buňky prsu a vaječníků.

Substituované amidy 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny (TicOH) vykazují významnou inhibiční aktivitu vůči histondeacetylázám (Obr. 4a-c). Histondeacetylázy jsou enzymy hrající klíčovou roli při vzniku a růstu rakovinných buněk.³ Některé z těchto derivátů mají lepší inhibiční aktivitu než Vorinostat[®], což je lék používaný k léčbě kožních T-lymfocytů.³



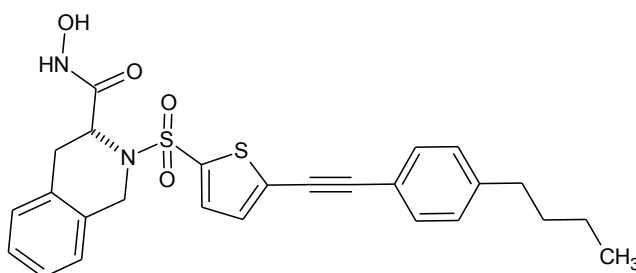
Obr. 4 – Inhibitory histondeacetyláz **4a-c** – potencionální léčiva kožních T-lymfocytů.

Kyselina [(3*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonyl)-3-(methylkarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]sulfamová (Obr. 5) byl testován jako inhibitor PTP1B fosfatázy, tj. enzymu, který štěpí fosfátovou skupinu z fosforylovaného tyrosinu v proteinech.⁴



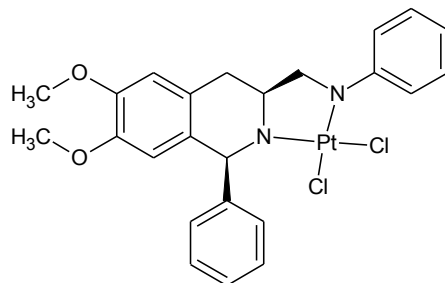
Obr. 5 - Kyselina [(3*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonyl)-3-(methylkarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]sulfamová – inhibitor PTP1B fosfatázy.

(*R*)-2-(5-((4-Butylfenyl)ethynyl)thiofen-2-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-hydroxamová kyselina (Obr. 6) byla testovány jako inhibitor matrixových metaloproteináz. Matrixové metaloproteinázy jsou enzymy usnadňující růst určitého typu nádoru mozku a páteře.⁵



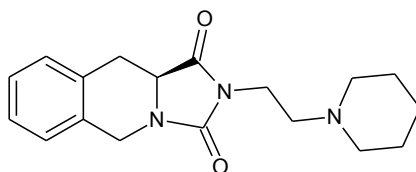
Obr. 6 - (*R*)-2-(5-((4-Butylfenyl)ethynyl)thiofen-2-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-hydroxamová kyselina – inhibitor matrixových metaloproteináz.

Koordinační sloučenina chloridu palladnatého s chirálním *N*-[(1*S*,3*S*)-6,7-dimethoxy-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]methyl-*N*-fenylaminem (Obr. 7) byla testována jako kancerostatikum, které je strukturálně analogické klinicky používané Cisplatině®.⁶



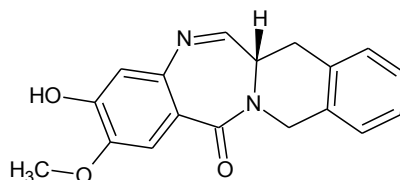
Obr. 7 – Koordinační sloučenina *N*-[(1*S*,3*S*)-6,7-dimethoxy-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]methyl-*N*-fenylaminu s chloridem palladnatým.

(10*aS*)-2-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-10,10a-dihydroimidazo[1,5-*b*]isochinolin-1,3(2*H*,5*H*)-dion (Obr. 8) vykazuje vysokou afinitu k σ_1 receptoru⁹. Látky s vysokou afinitou k σ_1 receptoru tlumí deprese, upravují psychické problémy a výpadky paměti, případně působí jako centrální analeptika při předávkování některými drogami.⁹



Obr. 8 - (10*aS*)-2-[2-(Piperidin-1-yl)ethyl]-10,10a-dihydroimidazo[1,5-*b*]isochinolin-1,3(2*H*,5*H*)-dion – vykazující vysokou afinitou k σ_1 receptoru.

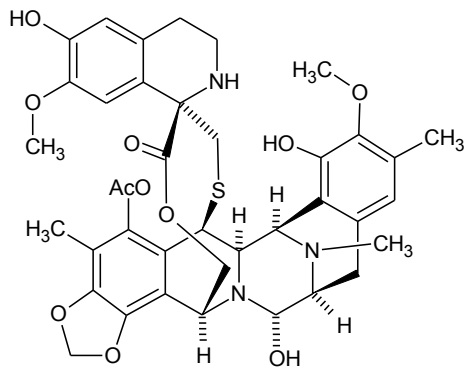
Biologickou aktivitu vykazují též deriváty benzodiazepinů odvozené od TicOH (Obr. 9). Tyto sloučeniny jsou nyní studovány pro svou strukturální podobnost s pyrrolobenzodiazepiny, které jsou používány jako antibiotika s protirakovinnými účinky.¹⁰



Obr. 9 – (14*aS*)-8-Hydroxy-7-methoxy-5,6,14,14a-tetrahydroisochinolino[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-5-on – potencionální antibiotikum s protirakovinnými účinky.

Některé deriváty TicOH jsou v současné době klinicky používány jako léčiva.

Takovým příkladem může být ecteinascidin 743 (Obr. 10)⁷, prodáváný pod obchodní značkou Yondelis[®]. Ecteinascidin 743 reprezentuje léčivo aplikované pro své protinádorové účinky, např. proti rakovinným buňkám tlustého střeva HT29, plic A549, leukemii P388 a L1210.²⁶



Obr. 10 – Chemická struktura ecteinascidinu 743.

1.2 Kyselina 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová, syntéza a vlastnosti

Kyselina 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová patří mezi chirální syntetické v přírodě se nevyskytující α -aminokyseliny. TicOH vzniká přemostěním aminoskupiny a aromatického jádra fenylalaninu methylenovou skupinou. Analogicky jako L-prolin má TicOH rigidní strukturu, což ji předurčuje k použití v chemii peptidů, kdy zařazením této α -aminokyseliny do peptidového řetězce lze připravit peptidy mající předem definovanou terciární strukturu.¹¹ Samotnou kyselinu lze syntetizovat Pictet-Spenglerovou reakcí fenylalaninu s formaldehydem (Schéma 1).¹²

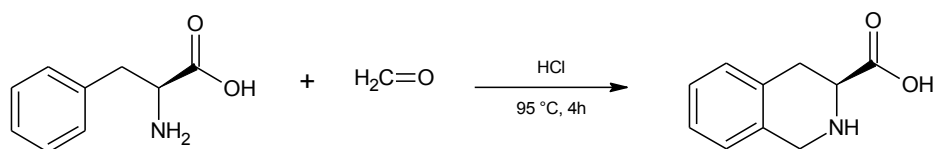


Schéma 1 – Příprava 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny Pictet-Spenglerovou reakcí.

Další metodu přípravy TicOH představuje kyselá katalyzovaná cyklizace methyl-(2*S*)-3-[2-(prop-1-en-2-yl)fenyl]-2-[(trifluoroacetyl)amino]propanoátu kyselinou trifluormethansulfonovou.¹³ Při této reakci nejprve dochází k protonaci propenylskupiny za vzniku benzylového kationtu, který je následně atakován dusíkem aminoskupiny za vzniku 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinového cyklu. Při této reakci hraje podstatnou úlohu trifluoroacetyl skupina navázaná na atomu dusíku. Díky tomu, že tato chránící skupina je silně elektronakceptorní, tak nedochází k protonaci dusíku, což umožňuje elektrofilní atak benzylového kationtu. Touto reakcí byly připraveny 1,1-disubstituované deriváty TicOH¹³ (Schéma 2).

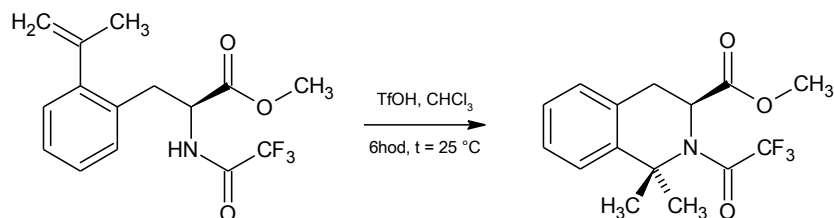


Schéma 2 - Syntéza methyl-(3*S*)-1,1-dimethyl-2-(trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylátu.

Jiné deriváty odvozené od TicOH lze také připravit využitím Diels-Alderovy reakce,

¹⁴ v tomto případě jako dienofil reaguje dimethyl-acetylendikarboxylát. Vzniklý cyklický 1,4-dien byl následně oxidován pomocí 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonem (DDQ) přičemž aromatizací vznikají deriváty tetrahydroisochinolinu¹⁴ (Schéma 3).

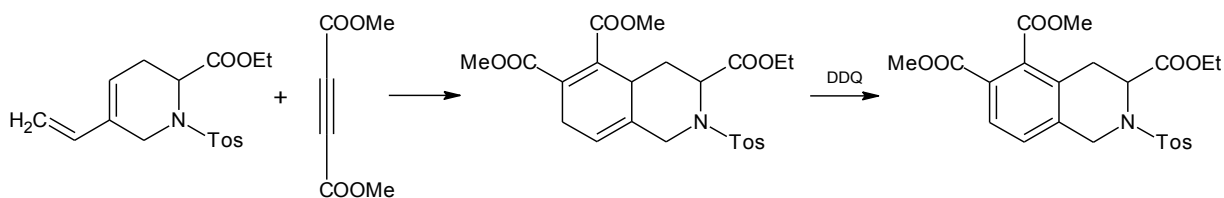


Schéma 3 – Syntéza 3-ethyl-5,6-dimethyl-2-(4-toluensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3,5,6-trikarboxylátu.

Další alternativní způsob přípravy substituovaných derivátů 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyselin spočívá v redukcí vhodně substituovaného 2-kyanfenylalaninu vodíkem na Raneyově niklu.¹⁵ Při této reakci je důležitý počet a druh substituentů umístěných na aminovém dusíku. Přítomná benzyloxykarbonylskupina je hydrogenolýzována za vzniku primární aminoskupiny, která cyklizuje reduktivní aminací s aldiminovou funkční skupinou vzniklou redukcí kyanskupiny. V přítomnosti methylskupiny na atomu dusíku tetrahydroisochinolinový cyklus nevzniká a sousední aldiminová skupina podléhá hydrolyze za vzniku aldehydicke funkční skupiny¹⁵ (Schéma 4).

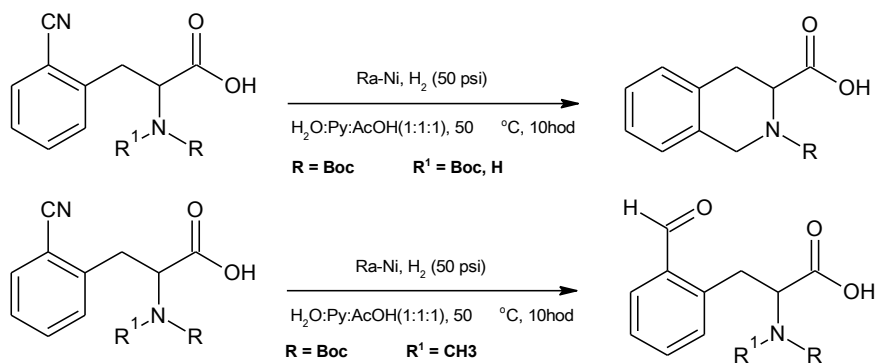


Schéma 4 – Cyklizační reduktivní aminace substituovaných derivátů 2-kyanfenylalaninu.

Pro přípravu substituovaných tetrahydroisochinolinů bylo také využito alkenylace benzenového jádra fenylalaninu s následnou aza-Michaelovou adicí.¹⁶ Nejvyšších diastereoizomerních přebytků (99% de) bylo dosaženo v případě použití vinylketonů jako alkenylačního činidla (schéma 5).

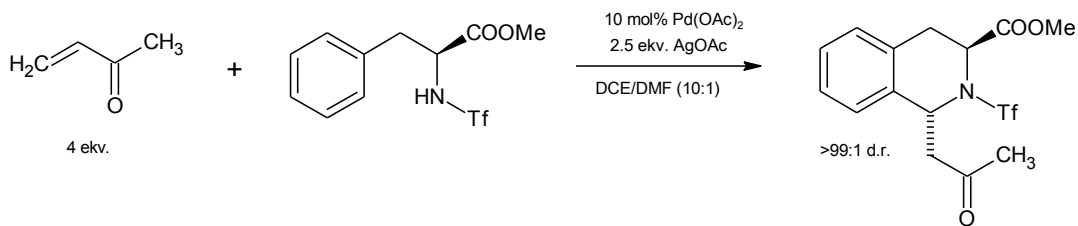
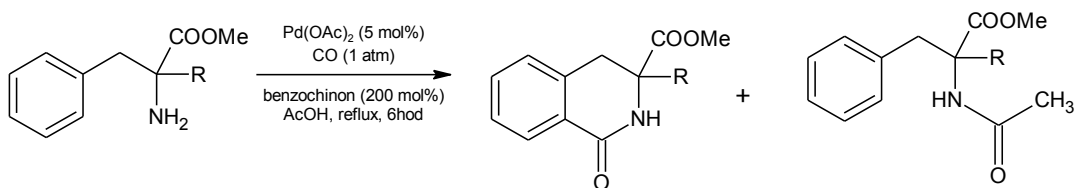


Schéma 5 – Syntéza methyl-(1*R*,3*S*)-1-(2-oxopropyl)-2-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylát.

Tetrahydroisochinolinový cyklus byl vybudován i karboxylační reakcí derivátů fenylnalaninu s oxidem uhelnatým¹⁷ (Schéma 6). Touto reakcí vzniká derivát substituovaný v poloze 1. Při této reakci hraje klíčovou roli počet substituentů umístěných v poloze 3. Bez přítomnosti alkylsubstituentů kromě požadovaného produktu vzniká i substituovaný acetamid jako vedlejší produkt¹⁷ (Schéma 6).



R	laktam / acetamid
Propyl	100 : 0
Benzyl	100 : 0
H	46 : 54

Schéma 6 – Příprava tetrahydroisochinolinoého cyklu karboxylační reakcí.

1.3 Syntéza 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamidů

Amidy se někdy připravují přímo z karboxylových kyselin nebo častěji z jejich funkčních derivátů. Nejprve je možno uvést syntézu vycházející z esterů, kdy amid vzniká reakcí esteru s methanolickým roztokem amoniaku¹⁸ (Schéma 7).

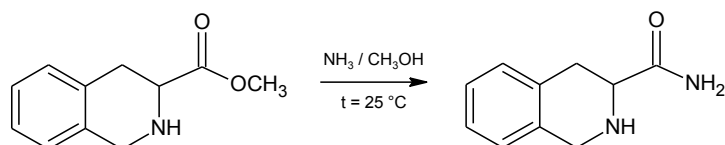


Schéma 7 – Syntéza 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamidu - aktivace karboxylové skupiny převedením na methylester.

Další metoda přípravy amidu vychází se směsného anhydridu, který se většinou neizoluje. K takovéto aktivaci karboxylové funkční skupiny bývá využito chlorformiátu,⁹ přičemž v dalším stupni syntézy navazuje reakce s aminem. Při přípravě směsného anhydridu je však nutné k zachycení vznikajícího chlorovodíku použít přítomnosti dusíkaté nenukleofilní báze⁹ (Schéma 8).

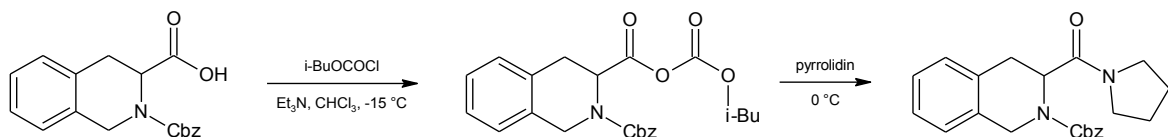


Schéma 8 – Syntéza benzyl-3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-karboxylátu – aktivace karboxylové skupiny chlorformiátem.

Mezi jiná aktivační činidla patří substituované karbodiimidy, kdy nejpoužívanějším je dicyklohexylkarbodiimid²⁰ (DCC). Při aktivaci se váže na karboxylovou funkční skupinu za vzniku velmi reaktivní *O*-acylisomočoviny. Takto aktivovaná karboxylová funkční skupina ochotně reaguje s přítomnými nukleofily, kdy odstupuje dicyklohexylmočovina. Při tomto způsobu praktického provedení se v některých případech může vyskytnout komplikace, která je spojena s odstraněním vzniklé močoviny (Schéma 9).

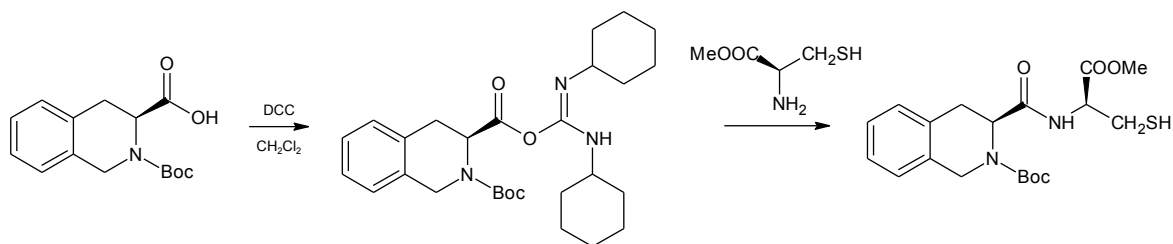


Schéma 9 – Syntéza *N*-((*S*)-2-*tert*-butoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbonyl)-*L*-cystein methylester – aktivace karboxylové skupiny DCC.

V peptidové chemii se velmi často používají rozdílné karbodiimidy v kombinaci s *N*-hydroxybenztriazolem (HOBt) nebo *N*-hydroxysukcinimidem (HOSu). V těchto případech *O*-acylisomočovina přechází na odpovídající reaktivní estery. Výhoda tohoto provedení spočívá v tom, že tyto estery nepodléhají přesmyku vedoucímu ke ztrátě reaktivity jako v případě *O*-acylisomočoviny. V případě použití *O*-acylisomočoviny může, v případě déle trvající reakce, probíhat paralelní přesmyk *O*-acylisomočoviny na *N*-acylisomočovinu, která je však již nereaktivní. V poslední době používaným karbodiimidem je 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (EDCI)²¹ (Schéma 10). Výhoda použití tohoto karbodiimidu spočívá jednak ve výrazném omezení racemizace na stereogenním centru. Druhá výhoda spočívá v tom, že odstupující substituovaná močovina je rozpustná ve vodě a lze ji takto snadno odstranit po reakci.

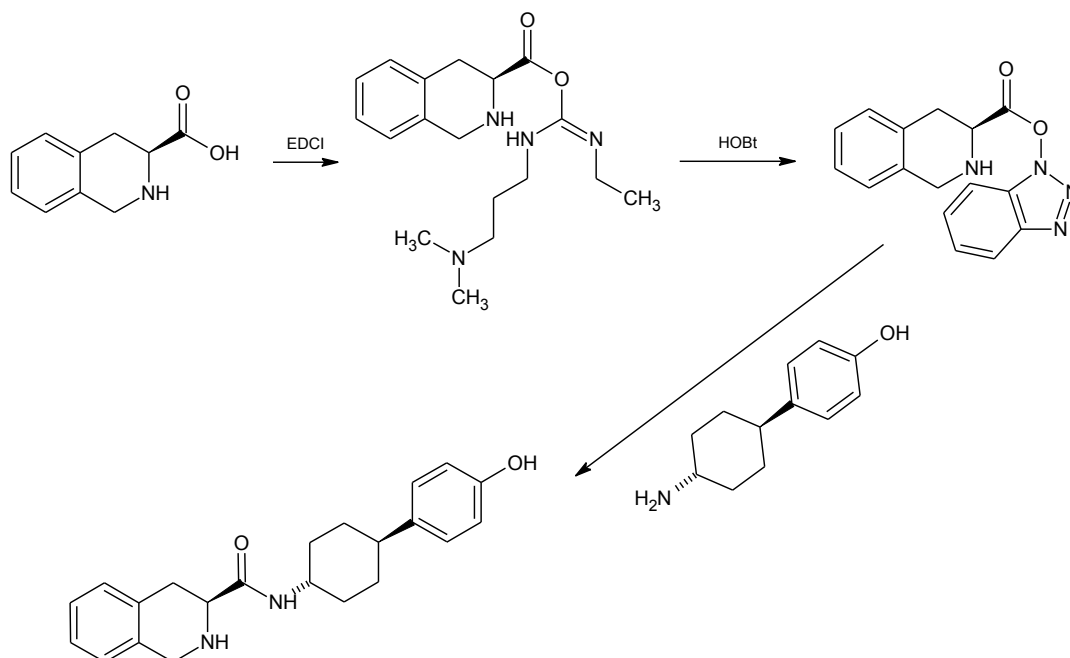


Schéma 10 – Syntéza (*3S*)-*N*-[*trans*-4-(4-hydroxyfenyl)cyklohexyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamidu – aktivace karboxylové skupiny EDCI v kombinaci s HOBt.

1.4 Využití derivátů kyseliny 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové jako katalyzátorů

V posledních patnácti letech se v odborné literatuře objevují články zabývající se asymetrickou syntézou. Jako velmi úspěšné katalyzátory se ukázaly sekundární aminy, zejména pak deriváty aminokyselin. Tyto deriváty se používají buď jako ligandy v komplexech s přechodnými kovy nebo jako organokatalyzátory, které nevyžadují přítomnost kovového iontu. Jako první příklad lze uvést asymetrickou Diels-Alderovu reakci skořicového aldehydu s cyklopentadienem (43% ee *exo*-produktu, 50% ee *endo*-produktu, *exo:endo* 2:1) katalyzovanou substituovanými estery TicOH²² (Schéma 11).

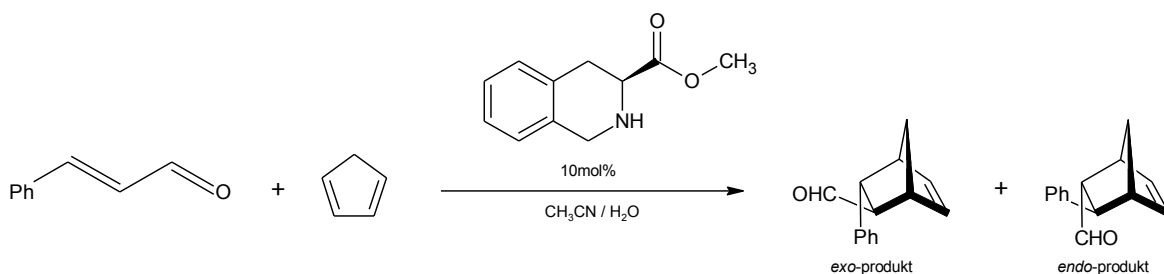


Schéma 11 – Příklad uplatnění methyl-(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxilátu při Diels-Alderově cykloadiční reakci.

Deriváty TicOH používané jako ligandy přechodných kovů se uplatnily například v asymetrické hydrogenaci ketonů komplexu ruthenia²³ (Schéma 12).

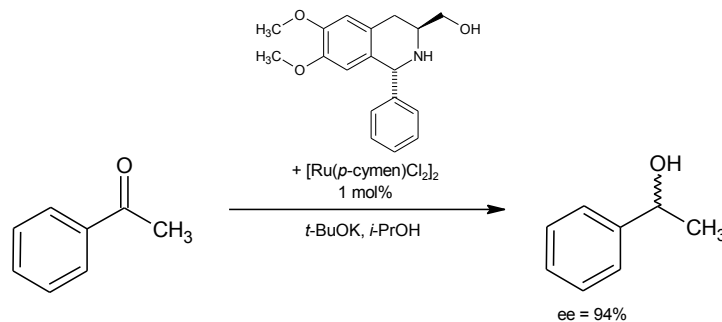


Schéma 12 – Příklad uplatnění rutheniového komplexu [(1R,3S)-6,7-dimethoxy-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]-methanolu při enantioselektivní redukci ketonů.

Komplexy octanu mědnatého s oxazoliny odvozenými od TicOH byly použity s jako

vysoce enantioselektivní (až 99% ee) katalyzátory pro Henryho reakci²⁴ (Schéma 13).

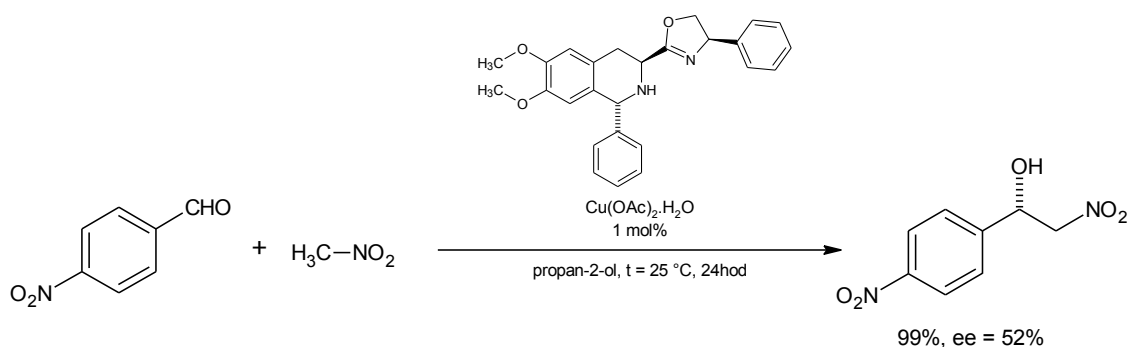


Schéma 13 – Aplikace mědnatého komplexu (*R*)-2-((1*R*,3*S*)-6,7-dimethoxy-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazolu při enantioselektivní Henryho reakci.

Opticky čisté deriváty TicOH se také osvědčily jako enantioselektivní katalyzátory při adici diethylzinku na aldehydy.²⁵ Tyto katalyzátory dosahují jak vysokých chemických výtěžků, tak vysoké stereoselektivity (více než 99% ee)²⁵ (Schéma 14).

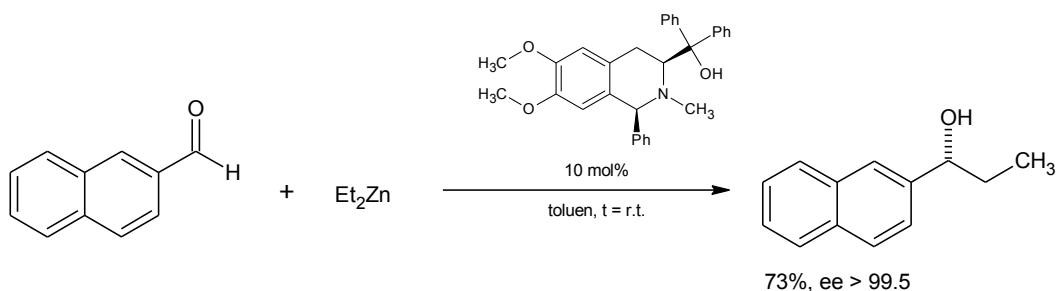


Schéma 14 – Aplikace [(1*S*,3*S*)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-yl]-(difenyl)methanolu při enantioselektivní adici diethylzinku.

2 Cíl diplomové práce

Cílem diplomové práce bylo připravit a charakterizovat sérii nových opticky čistých *N*-substituovaných amidů a thioamidů (*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny. Dalším cílem práce bylo připravené amidy a thioamidy otestovat jako organokatalyzátory aldolizační reakce acetonu s 4-nitrobenzaldehydem za rozdílných reakčních podmínek a výsledky vyhodnotit z hlediska chemického výtěžku a enantioselektivity vzniku (*4R*) nebo (*4S*)-4-hydroxy-4-(4-nitrofenyl)butan-2-onu. Porovnat enantioselektivitu thioamidů a amidů a porovnat v dané sérii nejlepší organokatalyzátor s analogickým derivátem (*S*)-prolinu.

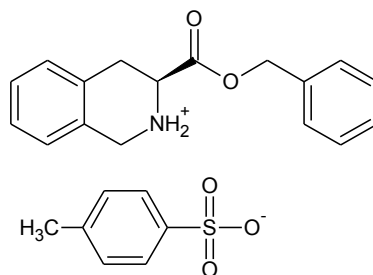
3 Experimentální část

Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich nebo Acros. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) při použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem (SiO_2 60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). ^1H - a ^{13}C -NMR spektra byla získána při 25 °C a 75°C pomocí přístroje Bruker AVANCE III 400 při frekvencích ^1H = 400.13 Hz resp. ^{13}C = 100.62 MHz. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm vůči standardu Me_4Si (CDCl_3 a $\text{DMSO-}d_6$, δ = 0.00). Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (CDCl_3 – 77.00, $\text{DMSO-}d_6$ – 39.60, pro ^{13}C -NMR spektra). Interakční konstanty (J) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br. s (široký singlet, d (dublet), t (triplet), q (kvartet), quin (kvintet) a m (multiplet). Optická otáčivost byla měřena na přístroji Perkin Elmer Polarimeter Model 341 se sodíkovou výbojkou při vlnové délce λ = 589 nm a teplotě 20°C, koncentrace c je uvedena v g/100 ml rozpouštědla.

3.1 Příprava sloučenin

3.1.1. Sůl 4-toluensulfonové kyseliny s benzyl (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylátem (1)

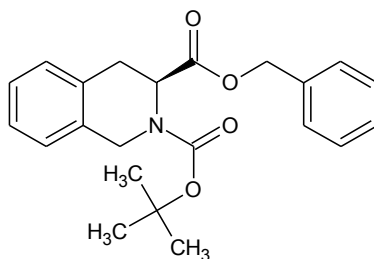
Do vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (155 ml; 35%; 1,765 mol) byl pomalu přisypán L-fenylalanin (20,0 g; 0,12 mol) a následně byl přidán vodný roztok formaldehydu (45 ml; 37%; 0,60 mol). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 95-100°C 4 h. Po 24 h stání při laboratorní teplotě byla vzniklá sraženina odfiltrována. Filtrační koláč byl promyt vodou, následně acetonem a vysušen. Takto připravený surový hydrochlorid TicOH (21,4 g ;0,1 mol) byl smíchán s benzylalkoholem (11.0 g; 0,1 mol) a s kyselinou 4-toluensulfonovou (17,2g; 0.1mol) ve 180 ml benzenu, tato směs byla zahřívána. Voda vznikající při esterifikaci byla odstraňována azeotropickou destilací v průběhu 5 h. Po čtyřnásobné krystalizaci surového produktu (80% vodný methanol) bylo připraveno 22,4 g (42%) čistého produktu s bodem tání 148-150 °C.



$[\alpha]_D^{20} = -61.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, ppm): δ 2.27 (s, 3H, CH_3), 3.16 (dd, 1H, $H(4a)$ $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 11.6$ Hz), 3.32 (dd, 1H, $H(4b)$ $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz), 4.34-4.44 (m, 2H, $H(1a, 1b)$), 4.67 (dd, 1H, $^3J = 11.6$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $H(3)$), 5.30 (s, 2H, CH_2), 7.09-7.11 (m, 2H, Ar), 7.25-7.27 (m, 4H, Ar), 7.35-7.48 (m, 7H, Ar), 9.78 (s, 2H, NH_2^+). ^{13}C NMR ($\text{DMSO} - d_6$, ppm): δ 20.9, 28.01, 44.2, 53.4, 67.5, 125.6, 126.7, 127.01, 127.8, 128.3, 128.2, 128.6, 128.7, 128.9, 130.4, 135.2, 138.0, 145.4, 168.5. Pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ (439,5) vypočteno (%): C, 65,58 H, 5,73; N, 3,19, S, 7,30; nalezeno (%): C, 65,09 ; H, 5,59; N, 3,12, S, 6,64

3.1.2 Benzyl-2-*tert*-butyl-(3*S*)-3,4-dihydroisochinolin-2,3(1*H*)-dikarboxylát (2)

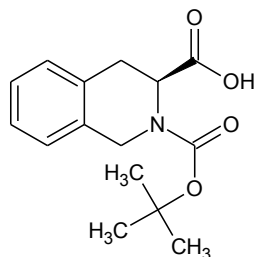
Sůl **1** (18 g, 0,04 mol) byla neutralizována roztokem NaHCO_3 (12 g, 0,14 mol) ve vodě (150 ml). Po extrakci ethyl-acetátem (150 ml), promytí ethyl-acetátové fáze vodou (2 \times 50 ml), nasyceným roztokem NH_4Cl (1 \times 50 ml) a po vysušení (Na_2SO_4) bylo po odpaření rozpouštědla získáno 10,6 g (98%) benzyl esteru kyseliny 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové. Volná báze benzylesteru byla při laboratorní teplotě acylována přidáním roztoku di-*tert*-butyl-di-karbonátu (10,5 g; 1,2 ekv.; 0,048 mol) v dichlormethanu (80 ml). Po 2 h byla reakční směs promyta vodou (2 \times 50 ml), následně roztokem kyseliny citronové (5g v 50 ml vody). Po vysušení (Na_2SO_4) a po odpaření organické fáze bylo získáno 13,9 g (95%) olejovitého produktu.



^1H NMR (DMSO – d_6 , ppm, 75°C): δ 1.44-1.56 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.16-3.20 (m, 1H, $H(4a)$), 3.29-3.34 (m, 1H, $H(4b)$), 4.54-4.58 (m, 1H, $H(1a)$), 4.69-4.74 (m, 1H, $H(1b)$), 4.86-5.25 (m, 3H, CH_2 a $H(3)$), 7.10-7.25 (m, 6H, *Ar*), 7.29-7.32 (m, 3H, *Ar*). ^{13}C NMR (DMSO – d_6 , ppm, 75°C): δ 27.5, 30.4, 43.5, 54.6, 65.5, 79.3, 125.5, 126.1, 126.2, 126.9, 127.3, 127.7, 131.5, 135.5, 170.6.

3.1.3 Kyselina (3*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová (3)

K roztoku **2** (10,63 g; 28,9 mmol) v ethyl-acetátu (150 ml) bylo přidáno Pd/C (0,50 g; 5%) a směs byla nasycena vodíkem. Po 12 h míchání v atmosféře vodíku (cca 5 kPa) byla směs probublána argonem, zfiltrována a poté bylo odpařeno rozpouštědlo. Surový produkt byl rekrystalován z směsi ethyl-acetát/hexan. Bylo připraveno 8,32 g (71%) produktu s bodem tání $122\text{-}125^\circ\text{C}$.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.6^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): (dva rotamery) δ 1.39-1.50 (m, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.08–3.25 (m, 2H, $H(4a)+H(4b)$), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.65–4.74 (m, 1.5H), 5.10–5.13 (m, 0.5H), 7.07–7.25 (m, 4H, *Ar*), 10.42 (br s, 1H, CO_2H), ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm): δ 28.2, 28.3, 30.8, 31.3, 43.8, 44.4, 52.3, 54.1, 81.0, 126.2, 126.3, 126.7, 126.9, 127.7, 128.5, 131.6, 131.8, 132.6, 133.7, 154.7, 155.6, 177.0, 177.7. Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (277,3) vypočteno (%): C, 64,97; H, 6,91; N, 5,05; nalezeno (%): C, 64,89; H, 6,91; N, 4,97

3.2 Obecné metody přípravy substituovaných amidů kyseliny (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin-3-karboxylové

Metoda A

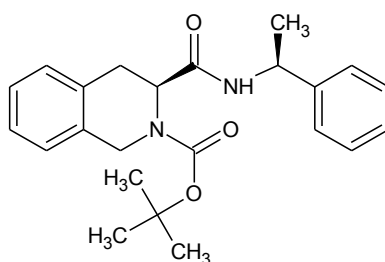
K roztoku kyseliny **3** (3,61 mmol) a Et₃N (1 ml) v tetrahydrofuranu (25 ml) byl postupně během 10 min přidán roztok ethyl-chlorformiátu (3,64 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml). Poté byly přidány 4 mmol aminu a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě. Po 16 h byl odfiltrován vzniklý Et₃N·HCl, filtrát odpařen a odparek rozpuštěn v chloroformu. Roztok chloroformu byl promyt vodou (1 × 10 ml), roztokem NaOH ve vodě (5%; 1 × 10 ml), vodou (1 × 10 ml), roztokem solanky (1 × 10 ml) a po vysušení (Na₂SO₄) odpařen. Surový produkt byl čištěn rekrystalizací.

Metoda B

K roztoku **3** (2,80 mmol) a aminu (2,80 mmol) v dichlormethanu (30 ml) byl přidán *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimid (3,10 mmol) a katalytické množství 4-dimethylaminopyridinu. Po 5 h reakce při laboratorní teplotě byla odfiltrována *N,N'*-dicyklohexylmočovina. Filtrát byl odpařen a odparek byl chromatografován na koloně (silikagel/ethyl-acetát). Eluent byl odpařen a produkt byl rekrystalován.

3.2.1 *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(1*S*)-1-(fenethylamino)karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4a)

Amid **4a** byl připraven metodou A ve dvojnásobné navážce. Krystalizací surového produktu ze směsi ethyl-acetát/hexan bylo připraveno 1756 mg (64%) produktu s bodem tání 137-139 °C.

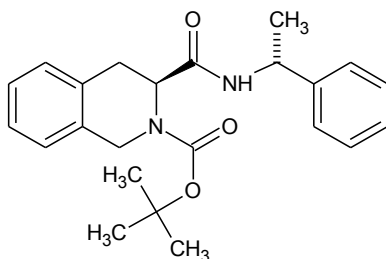


$[\alpha]_D^{20} = -77.5^\circ$ ($c = 1.0$, CH₃OH). ¹H NMR (DMSO - *d*₆, ppm, 75 °C): δ 1.27 (d, 3H, CH₃,

$^3J = 7.41\text{Hz}$), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.02-3.13 (m, 2H, $H(1a) + H(1b) + \text{H}_2\text{O}$), 4.41-4.45 (m, 1H, $H(3)$), 4.54-4.58 (m, 2H, $H(4a) + H(4b)$), 4.84 (quin, 1H, CHPh , $^3J = 7.41\text{Hz}$), 7.15-7.25 (m, 9H, Ar), 7.82 (d, 1H, NH , $^3J = 7.42\text{Hz}$) ^{13}C NMR (DMSO – d_6 , ppm, 25 °C): dva rotamery δ 22.0, 22.2, 27.9, 28.0, 31.8, 32.0, 44.0, 47.4, 53.1, 55.0, 79.0, 79.2, 125.4, 125.7, 125.8, 126.3, 126.4, 126.7, 127.2, 128.0, 132.5, 133.7, 133.8, 135.0, 144.4, 154.2, 154.6, 169.9, 170.4. Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (380.48) vypočteno (%): C, 72,60; H, 7,42; N, 7,36; nalezeno (%): C, 72,75; H, 7,51; N, 7,20

3.2.2 *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(1*R*)-1-(fenethylamino)karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4b)

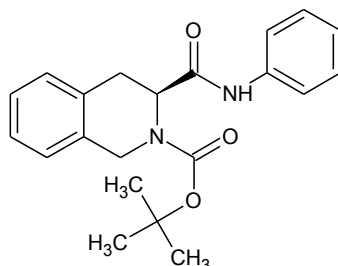
Amid **4b** byl připraven metodou A ve dvojnásobné navážce. Krystalizací surového produktu ze směsi ethyl-acetát/hexan bylo připraveno 1.6 g (59%) produktu s bodem tání 138-140°C.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.8^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). ^1H NMR (DMSO – d_6 , ppm, 75 °C): δ 1.27-1.43 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_3$), 3.02-3.13 (m, 2H, $H(4a) + H(4b) + \text{H}_2\text{O}$), 4.45-4.56 (m, 3H, $H(1a) + H(1b) + H(3)$), 4.79-4.87 (quin, 1H, CHPh , $^3J = 7.05\text{Hz}$), 7.07-7.09 (m, 2H, Ar), 7.13-7.23 (m, 7H, Ar), 7.77 (d, 1H, NH , $^3J = 6.69\text{ Hz}$) ^{13}C NMR (DMSO – d_6 , ppm, 25 °C): dva rotamery δ 21.9, 22.1, 27.9, 28.1, 31.8, 32.2, 44.3, 44.9, 47.5, 53.6, 55.0, 79.0, 79.4, 125.7, 125.8, 126.0, 126.3, 126.6, 126.8, 127.3, 127.9, 133.1, 133.5, 134.0, 134.8, 144.2, 154.3, 154.6, 170.1, 170.5 Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (380.48) vypočteno (%): C, 72,60; H, 7,42; N, 7,36; nalezeno (%): C, 72,85; H, 7,46; N, 7,23

3.2.3 *tert*-Butyl-(3*S*)-3-(anilinokarbonyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4c)

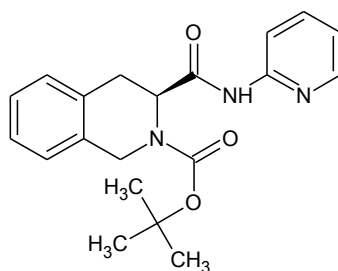
Amid **4c** byl připraven metodou **A**. Krystalizací surového produktu ze směsi ethylacetát/hexan bylo připraveno 780 mg (61%) produktu s bodem tání 150-152°C.



$[\alpha]_D^{20} = -68.5^\circ$ ($c = 1.0$, CH₃OH). ¹H NMR (DMSO – *d*₆, ppm, 55 °C): δ 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.05-3.10 (m, 1H, *H*(4*a*)), 3.21(dd, 1H, *H*(4*b*), ²*J* = 15.5 Hz, ³*J* = 6.2Hz), 4.47-4.51 (m, 1H, *H*(1*a*)), 4.64-4.68 (m, 2H, *H*(1*b*) a *H*(3)), 6.99-7.03 (m, 1H, *Ar*), 7.15-7.21 (m, 4H, *Ar*), 7.23-7.27 (m, 2H, *Ar*), 7.50-7.52 (m, 2H, *Ar*), 9.69 (s, 1H, CONH). ¹³C NMR (DMSO – *d*₆, ppm, 25 °C): dva rotamery δ 27.8, 28.0, 31.8, 44.0, 44.9, 53.9, 56.0, 79.2, 79.4, 119.1, 123.1, 125.7, 126.4, 126.5, 127.0, 127.1, 127.7, 128.6, 132.3, 133.8, 134.0, 135.3, 138.9, 154.0, 154.5, 170.1, 170.6. Pro C₂₁H₂₄N₂O₃ (352,4) vypočteno (%): C, 71,57; H, 6,86; N, 7,95; nalezeno (%): C, 71,78; H, 6,82; N, 8,05.

3.2.4 *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(pyridin-2-ylamino)karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4d)

Amid **4d** byl připraven metodou **B**. Krystalizací surového produktu z cyklohexanu bylo připraveno 828 mg (65%) produktu s bodem tání 160-162 °C.

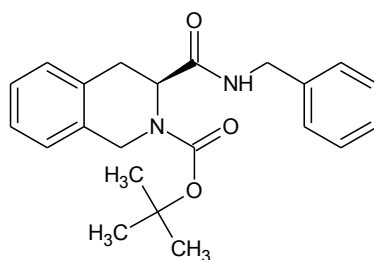


$[\alpha]_D^{20} = -65.1^\circ$ ($c = 1.0$, CH₃OH). ¹H NMR (DMSO – *d*₆, ppm, 75 °C): δ 1.38(s, 9H,

$C(CH_3)_3$, 3.07-3.12 (m, 1H, $H(4a)$), 3.19-3.25 (m, 1H, $H(4b)$), 4.50-4.53 (m, 1H, $H(1a)$), 4.64-4.68 (m, 1H, $H(1b)$), 4.80 (br s, 1H, $H(3)$), 7.03-7.06 (m, 1H, Py), 7.19 (s, 4H, Ar), 7.68-7.72 (m, 1H, Py), 7.93-7.95 (m, 1H, Py), 8.28-8.29 (m, 1H, Py), 10.17 (s, 1H, $NHCO$). ^{13}C NMR (DMSO – d_6 , ppm, 25 °C): dva rotamery δ 27.8, 28.0, 31.8, 44.0, 44.9, 53.8, 55.6, 79.2, 79.5, 113.2, 113.3, 119.3, 125.6, 125.8, 126.4, 126.6, 127.0, 127.1, 127.7, 132.3, 133.6, 134.0, 135.2, 138.0, 138.1, 147.9, 151.8, 151.9, 154.0, 154.6, 171.0, 171.5. Pro $C_{20}H_{23}N_3O_3$ (353,4) vypočteno (%): C, 67,97; H, 6,56; N, 11,89; nalezeno (%): C, 68,26; H, 6,64; N, 11,81

3.2.5 *tert*-Butyl-(3*S*)-3-(benzylaminokarbonyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4e)

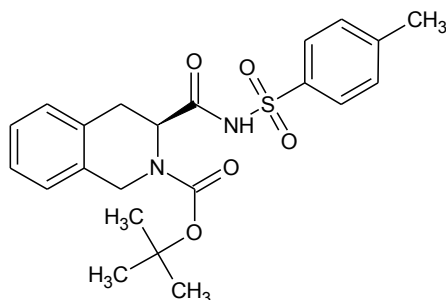
Amid **4e** byl připraven metodou A. Krystalizací surového produktu ze směsi ethylacetát/hexan bylo připraveno 846 mg (64%) produktu s bodem tání 98-101 °C.



$[\alpha]_D^{20} = -17.5^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). 1H NMR (DMSO – d_6 , ppm, 75 °C): δ 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.08-3.10 (m, 2H, $H(1a)+H(1b)$), 4.20(d, 2H, CH_2Ph , $^3J = 5.95Hz$), 4.46-4.63 (m, 3H, $H(4a) + H(4b) + H(3)$), 7.01-7.02 (m, 2H, Ar), 7.14-7.21 (m, 7H, Ar), 8.05 (br s, 1H, NH) ^{13}C NMR (DMSO – d_6 , ppm, 25 °C): dva rotamery δ 22.0, 22.3, 28.0, 28.2, 32.3, 44.4, 47.6, 55.0, 55.1, 79.2, 125.8, 125.9, 126.2, 126.5, 128.1, 133.6, 134.9, 144.3, 154.4, 170.6. Pro $C_{22}H_{26}N_2O_3$ (366,5) vypočteno (%): C, 72,11; H, 7,15; N, 7,64; nalezeno (%): C, 71,12; H, 6,86; N, 7,89

3.2.6 *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(4-methylfenyl)sulfonyl]karbamoyl}-3,4-dihydro-isochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4f)

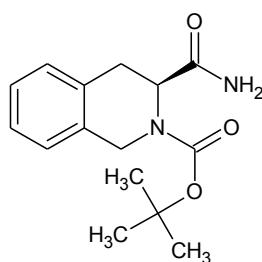
Sulfonamid **4f** byl připraven metodou **B**, bylo získáno 904 mg (75%) s teplotou tání 184-186°C.



$[\alpha]_D^{20} = +14.9^\circ$ ($c = 1.1$, CH_3OH). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$, ppm, 25°C): dva rotamery δ 1.12-1.42 (m, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.36-3.38 (m, 3H, CH_3), 2.83-2.97 (m, 1H, $H(4a)$), 3.08-3.17 (m, 1H, $H(4b)$), 4.35-4.65 (m, 3H, $H(1a) + H(1b) + H(3)$), 7.02-7.19 (m, 4H, *Ar*), 7.30-7.41 (m, 2H, *Ar*), 7.64-7.80 (m, 2H, *Ar*), 12.28 (s, 1H, *NH*) $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$, ppm, 25°C): dva rotamery δ 21.1, 27.6, 28.1, 31.1, 44.0, 44.9, 54.0, 55.3, 79.5, 79.9, 125.9, 126.6, 126.8, 127.1, 127.3, 127.7, 129.5, 129.6, 131.7, 132.6, 133.8, 134.9, 136.3, 144.1, 144.4, 153.8, 154.4, 170.4, 170.7.

3.2.7 *tert*-Butyl (3*S*)-3-karbamoyl-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4g)

Amid **4g** byl připraven metodou **A**, kde místo aminu byl použit roztok NH_3 v THF (1M, 10ml). Krystalizací surového produktu ze směsi ethyl-acetát/hexan bylo připraveno 780 mg (78%) produktu s bodem tání 130-131°C.



$[\alpha]_D^{20} = -28.5^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, ppm, 75°C): δ 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.05-3.08 (m, 2H, $H(4a) + H(4b) + \text{H}_2\text{O}$), 4.40-4.61 (m, 3H, $H(1a) + H(1b) + H(3)$), 6.84 (br. s, 2H, CONH_2), 7.15 (s, 4H, Ar) ^{13}C NMR ($\text{DMSO} - d_6$, ppm, 25°C): dva rotamery δ 28.0, 28.1, 31.5, 31.8, 43.9, 44.6, 52.9, 54.7, 79.2, 79.3, 125.9, 126.3, 126.7, 127.5, 128.1, 132.7, 133.5, 133.6, 134.6, 154.3, 154.7, 172.8, 173.3

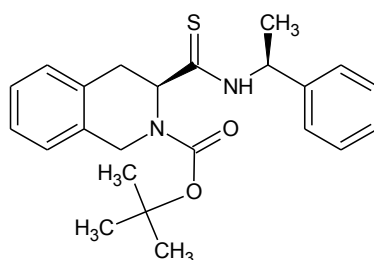
3.3 Příprava thioamidů

Obecná metoda

Směs výchozího amidu (1,3 mmol) s Lawessonovým činidlem (2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dithiadifosfetan-2,4-dithion) (283 mg; 0,7 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém toluenu (20 ml). Reakční směs byla zahřívána na 110°C . Po 6 h bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografií (silikagel/dichlormethan). Čistý thioamid byl připraven po odpaření eluentu krystalizací ze směsi ethyl-acetát/hexan.

3.3.1 *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(1*S*)-1-fenethylkarbamothioyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (5a)

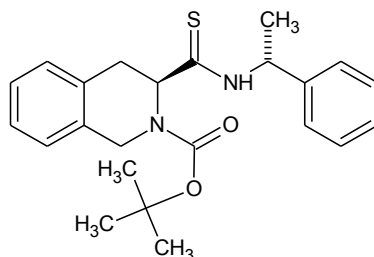
Thioamid **5a** byl připraven z látky **4e**. Bylo připraveno 258 mg (50 %) olejovité látky



$[\alpha]_D^{20} = -71.5^\circ$ ($c = 3.1$, CH_3OH). ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, ppm, 75°C): δ 1.29 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 7.29\text{Hz}$), 1.37 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.14-3.21 (m, 2H, $H(1a) + H(1b)$), 4.48-4.59 (m, 2H, $H(4a) + H(4b)$), 4.81 (t, 1H, $H(3)$, $^3J = 6.29\text{Hz}$), 5.61 (quin, 1H, CH_3CHPh , $^3J = 7.29\text{Hz}$), 7.13-7.31 (m, 9H, Ar), 9.56 (br s, 1H, NH) ^{13}C NMR ($\text{DMSO} - d_6$, ppm, 75°C): δ 20.1, 20.4, 27.8, 28.1, 34.7, 35.1, 44.7, 45.6, 53.1, 61.4, 62.4, 79.4, 79.6, 126.1, 126.3, 126.6, 126.8, 127.0, 127.2, 127.2, 128.3, 128.4, 134.3, 135.9, 142.3, 154.2, 154.5, 171.0, 202.4, 203.1)

3.3.2 *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(1*R*)-1-fenethylkarbamothioyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (5b)

Thioamid **5b** byl připraven z látky **4f**. Bylo připraveno 268 mg (52 %) s bodem tání 110-112 °C.



$[\alpha]_D^{20} = -1.9^\circ$ ($c = 1.0$, CH₃OH). ¹H NMR (DMSO – *d*₆, ppm, 75 °C): δ 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.46 (d, 3H, CH₃, $^3J = 7.05\text{Hz}$), 3.19-3.30 (m, 2H, *H*(1*a*) + *H*(1*b*)), 4.51-4.61 (m, 2H, *H*(4*a*) + *H*(4*b*)), 4.85 (t, 1H, *H*(3), $^3J = 6.04\text{Hz}$), 5.57 (quin, 1H, CH₃CHPh, $^3J = 7.05\text{Hz}$), 6.96-6.98 (m, 2H, *Ar*), 7.14-7.28 (m, 7H, *Ar*), 9.58 (d, 1H, NH, $^3J = 7.05\text{Hz}$) ¹³C NMR (DMSO – *d*₆, ppm, 25 °C): dva rotamery δ 19.9, 28.0, 35.1, 44.8, 53.2, 62.7, 79.3, 99.6, 126.1, 126.6, 127.3, 128.1, 134.2, 135.7, 141.9, 154.2, 202.6

3.4 Odstranění chránící *tert*-butyloxykarbonylskupiny acidolýzou

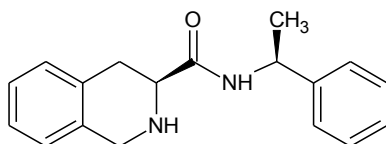
Obecný postup

Připravené chráněné amidy, thioamidy nebo sulfamidy byly pomalu vnášeny do kyseliny trifluoroctové (2 ml; 26 mmol) při 0°C. Po 2 h míchání při laboratorní teplotě byla přebytečná kyselina odpařena a odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu. V případě amidů byl dichlormethanový roztok promyt vodou (1 ×; 20 ml), vodným roztokem NaOH (1 ×, 20ml, 5%), vodou (1 ×; 20 ml), nasyceným roztokem NH₄Cl (1 ×; 20 ml). V případě thioamidů byl dichlormethanový roztok promyt suchým Et₃N a vysušen Na₂SO₄. Surový

amid nebo thioamid získaný odpařením dichlormethanu byl čištěn rychlou chromatografií (silikagel/ethyl-acetát jako) následovanou krystalizací odparku z směsi rozpouštědel ethyl-acetát/hexan. V případě sulfamidu byl dichlormethanový roztok smíchán s roztokem amoniaku v tetrahydrofuranu ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$; 20 ml) a rozpouštědlo bylo odpařeno. Destilační zbytek byl znovu rozpuštěn v dichlormethanu promyt vodou ($1 \times 20 \text{ ml}$), nasyceným roztokem NH_4Cl ($1 \times 20 \text{ ml}$) a po vysušení (Na_2SO_4) odpařen. Surový sulfonamid byl čištěn krystalizací z směsi isopropylalkohol/hexan.

3.4.1 (3S)-N-[(1S)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6a)

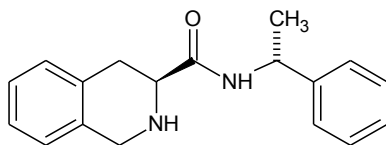
Z výchozí sloučeniny **4a** (600 mg, 1,6 mmol) bylo připraveno 305 mg (69 %) s bodem tání $124\text{-}126^\circ\text{C}$.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -118.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm, 25°C): δ 1.49 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 6.78 \text{ Hz}$), 1.68 (br s, 1H, NH), 2.86 (dd, 1H, $H(4a)$, $^2J = 16.32 \text{ Hz}$, $^3J = 10.56 \text{ Hz}$), 3.24 (dd, 1H, $H(4b)$, $^2J = 16.53 \text{ Hz}$, $^3J = 5.01 \text{ Hz}$), 3.53 (dd, 1H, $H(3)$, $^3J = 5.01 \text{ Hz}$, $^3J = 10.56 \text{ Hz}$), 4.00 (s, 2H, $H(1a) + H(1b)$), 5.14 (quin, 1H, CH_3CHPh , $^3J = 7.28 \text{ Hz}$), 7.04-7.05 (m, 1H, Ar), 7.14-7.20 (m, 3H, Ar), 7.26-7.29 (m, 1H, Ar), 7.33-7.37 (m, 4H, Ar), 7.46 (d, CONH , $^3J = 7.50 \text{ Hz}$) $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm, 25°C): δ 22.0, 26.9, 31.0, 47.6, 48.3, 56.5, 125.6, 126.2, 126.6, 127.3, 128.6, 129.2, 134.3, 135.8, 143.3, 172.3 Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_1$ (280.36) vypočteno (%): C, 77,11; H, 7,19; N, 9,99; nalezeno (%): C, 76,92; H, 7,18; N, 9,72.

3.4.2 (3S)-N-[(1R)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6b)

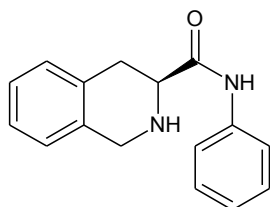
Z výchozí sloučeniny **4b** (570 mg, 1,5 mmol) bylo připraveno 286 mg (68%) produktu s bodem tání $135\text{-}137^\circ\text{C}$



$[\alpha]_D^{20} = +42.2^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm, 25°C): δ 1.50 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 6.61$ Hz), 1.64 (br s, 1H, NH), 2.79 (dd, 1H, $H(4a)$, $^2J = 16.53$ Hz, $^3J = 9.92$ Hz), 3.31 (dd, 1H, $H(4b)$, $^2J = 16.53$ Hz, $^3J = 4.41$ Hz), 3.57 (dd, 1H, $H(3)$, $^3J = 4.41$ Hz, $^3J = 9.92$ Hz), 3.92-4.02 (m, 2H, $H(1a) + H(1b)$), 5.13 (quin, 1H, CH_3CHPh , $^3J = 7.05$ Hz), 7.02-7.04 (m, 1H, Ar), 7.11-7.18 (m, 3H, Ar), 7.22-7.24 (m, 3H, Ar), 7.28-7.32 (m, 2H, Ar), 7.52 (d, CONH , $^3J = 8.03$ Hz) ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm, 25°C): δ 22.0, 30.1, 47.5, 48.1, 56.4, 125.5, 155.9, 126.1, 127.1, 128.6, 129.1, 134.4, 135.9, 143.3, 172.1, Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_1$ (280.36) vypočteno (%): C, 77,11; H, 7,19; N, 9,99; nalezeno (%): C, 76,98; H, 7,11; N, 9,78.

3.4.3 (3S)-N-Fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6c)

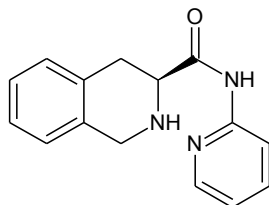
Z výchozí sloučeniny **4c** (700 mg, 2 mmol) bylo připraveno 490 mg (70 %) produktu s bodem tání $166\text{-}167^\circ\text{C}$.



$[\alpha]_D^{20} = -86.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm, 25°C): δ 1.72 (br s, 1H, NH), 2.87 (dd, 1H, $H(4a)$, $^2J = 16.44$ Hz, $^3J = 10.64$ Hz), 3.30 (dd, 1H, $H(4b)$, $^2J = 16.44$ Hz, $^3J = 5.16$ Hz), 3.62 (dd, 1H, $H(3)$, $^3J = 5.16$ Hz, $^3J = 10.64$ Hz), 3.96-4.05 (m, 2H, $H(1a) + H(1b)$), 7.04-7.10 (m, 2H, Ar), 7.14-7.20 (m, 3H, Ar), 7.31 (t, 2H, Ar , $^3J = 7.26\text{Hz}$), 7.60 (d, 2H, Ar , $^3J = 7.26\text{Hz}$), 9.31 (br s, 1H, CONH) ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm, 25°C): δ 30.4, 47.4, 56.7, 119.3, 124.0, 125.4, 126.7, 128.9, 129.1, 134.3, 136.0, 137.6, 171.2. Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_1$ (252,3) vypočteno (%): C, 76,16; H, 6,39; N, 11,10; nalezeno (%): C, 75,92; H, 6,69; N, 11,19.

3.4.4 (3*S*)-*N*-(Pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6d)

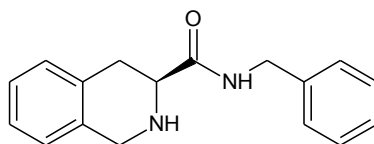
Z výchozí sloučeniny **4d** (300 mg, 0,8 mmol) bylo připraveno získáno 144 mg (71 %) s bodem tání 108-109 °C.



$[\alpha]_D^{20} = -59.4^\circ$ ($c = 1.0$, CH₃OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm, 25 °C): δ 1.83 (br s, 1H, *NH*), 2.89 (dd, 1H, *H*(4*a*), ²*J* = 16.06 Hz, ³*J* = 10.29 Hz), 3.28 (dd, 1H, *H*(4*b*), ²*J* = 16.06 Hz, ³*J* = 5.33 Hz), 3.66 (dd, 1H, *H*(3), ³*J* = 5.33 Hz, ³*J* = 10.29 Hz), 3.96-4.04 (m, 2H, *H*(1*a*) + *H*(1*b*)), 6.99-7.06 (m, 2H, *Ar*), 7.14-7.17 (m, 3H, *Ar*), 7.64-7.68 (m, 1H, *Ar*), 8.23-8.27 (m, 2H, *Ar*), 9.88 (br s, 1H CONH) ¹³C NMR (CDCl₃, ppm, 25 °C): δ 30.5, 47.4, 56.8, 113.4, 119.9, 125.7, 126.5, 126.8, 129.2, 134.3, 136.4, 138.4, 148.1, 151.2, 172.2. Pro C₁₅H₁₅N₃O₁ (253.3) vypočteno (%): C, 71,13; H, 5,97; N, 16,59; nalezeno (%): C, 70,87; H, 5,84; N, 16,36.

3.4.5 (3*S*)-*N*-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6e)

Z výchozí sloučeniny **4e** (600 mg, 1,6 mmol) bylo připraveno 318 mg (73 %) s bodem tání 103-105 °C.

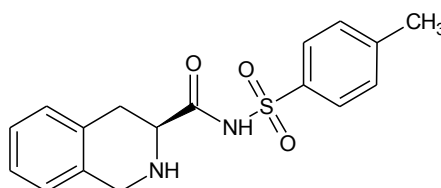


$[\alpha]_D^{20} = -79.2^\circ$ ($c = 1.0$, CH₃OH). ¹H NMR (CDCl₃, ppm, 25 °C): δ 1.66 (br s, 1H, *NH*), 2.88 (dd, 1H, *H*(4*a*), ²*J* = 16.22 Hz, ³*J* = 10.30 Hz), 3.27 (dd, 1H, *H*(4*b*), ²*J* = 16.22 Hz, ³*J* = 4.99 Hz), 3.61 (dd, 1H, *H*(3), ³*J* = 4.99 Hz, ³*J* = 10.30 Hz), 3.93-4.02 (m, 2H, *H*(1*a*) + *H*(1*b*)), 4.42-4.52 (m, 2H, CH₂Ph), 7.03-7.05 (m, 1H, *Ar*), 7.14-7.21 (m, 3H, *Ar*), 7.23-7.35 (m, 5H, *Ar*), 7.58 (br s, 1H, CONH) ¹³C NMR (CDCl₃, ppm, 25 °C): δ 31.0, 43.1, 47.5, 56.4,

125.5, 126.6, 127.7, 128.6, 129.2, 134.4, 136.0, 138.3, 173.0 Pro $C_{15}H_{18}N_2O_1$ (266,34) vypočteno (%): C, 76,66; H, 6,81; N, 10,52; nalezeno (%): C, 76,51; H, 6,80; N, 10,41.

3.4.6 (3*S*)-*N*-[(4-Methylfenyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6f)

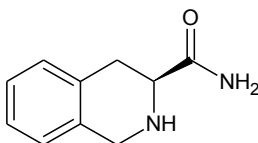
Z výchozí sloučeniny **4f** (300 mg, 0,7 mmol) bylo připraveno 170 mg (74%) pevné látky, která se rychle měnila po filtraci do olejovité formy.



$[\alpha]_D^{20} = -55.7^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). 1H NMR ($CDCl_3$, ppm, $25^\circ C$): δ 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.07-3.23 (m, 2H, $H(4a) + H(4b)$), 4.02-4.05 (m, 1H, $H(3)$), 4.24-4.28 (m, 1H, $H(1a)$), 4.40-4.44 (m, 1H, $H(1b)$), 6.98-7.06 (m, 4H, Ar), 7.16-7.26 (m, 2H, Ar), 7.32-7.50 (m, 2H, Ar), 8.34 (br. s, 1H, SO_2NH) ^{13}C NMR ($CDCl_3$, ppm, $25^\circ C$): δ 21.4, 29.7, 30.3, 45.0, 57.3, 126.3, 126.5, 127.0, 127.8, 128.5, 128.7, 129.0, 131.9, 139.8, 141.8, 173.5 Pro $C_{17}H_{18}N_2O_3S$ (330.40) vypočteno (%): C, 61,80; H, 5,49; N, 8,48; S, 9,70 nalezeno (%): C, 61,20; H, 5,91; N, 7,95; S, 7,99

3.4.7 (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6g)

Z výchozí sloučeniny **4g** (700 mg, 2 mmol) bylo připraveno 490 mg (70 %) produktu s bodem tání $159-162^\circ C$.

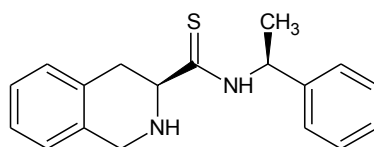


1H NMR ($CDCl_3$, ppm, $25^\circ C$): δ 1.76 (br s, 1H, NH), 2.87 (dd, 1H, $H(4a)$, $^2J = 16.28$ Hz, 3J

= 10.51 Hz), 3.24 (dd, 1H, $H(4b)$, $^2J = 16.28$ Hz, $^3J = 5.03$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $H(3)$, $^3J = 5.03$ Hz, $^3J = 10.51$ Hz), 3.99-4.08 (m, 2H, $H(1a) + H(1b)$), 5.53 (s, 1H, CONH_2) 7.00-7.15 (m, 2H, $\text{CONH}_2 + Ar$), 7.17-7.18 (m, 3H, Ar) ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm, 25 °C): δ 29.7, 30.8, 47.7, 56.5, 125.6, 126.3, 126.6, 129.3, 134.1, 135.7, 176.0

3.4.8 (3S)-N-[(1S)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (6h)

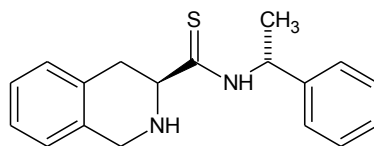
Z výchozí sloučeniny **5a** (270 mg, 0,7 mmol) bylo připraveno 155 mg (77 %) olejovité látky.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -119.9^\circ$ ($c = 2.0$, CH_3OH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm, 25 °C): δ 1.49 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 7.03\text{Hz}$), 1.71 (s, 1H, NH), 2.85 (dd, 1H, $H(4a)$, $^2J = 15.79$ Hz, $^3J = 9.81$ Hz), 3.49 (dd, 1H, $H(4b)$, $^2J = \text{Hz}$, $^3J = 5.28$ Hz), 3.79 (dd, 1H, $H(3)$, $^3J = 5.28$ Hz, $^3J = 9.81$ Hz), 3.83-3.94 (m, 2H, $H(1a) + H(1b)$), 5.71 (quin, 1H, CH_3CHPh , $3J = 6.90$ Hz), 7.02-7.04 (m, 1H, Ar), 7.11-7.18 (m, 3H, Ar), 7.23-7.29 (m, 1H, Ar), 7.30-7.35 (m, 4H, Ar), 9.72 (d, 1H, CSNH , $^3J = 6.27$ Hz) ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm, 25 °C): δ 20.2, 34.5, 46.6, 53.1, 62.6, 125.1, 126.1, 126.2, 126.6, 127.5, 128.4, 128.5, 134.6, 136.1, 141.2, 202.2

3.4.9 (3S)-N-[(1R)-1-Fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (6i)

Z výchozí sloučeniny **5b** (700 mg, 1,8 mmol) bylo připraveno 368 mg (69 %) s bodem tání 110-112 °C.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH). ^1H NMR (CDCl_3 , ppm, 25 °C): 1.59 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 6.75$ Hz), 1.76 (br s, 1H, NH), 2.93 (dd, 1H, $H(4a)$, $^3J = 9.03$ Hz, $^2J = 15.76$ Hz), 3.52 (dd,

^1H , $H(4b)$, $^2J = 15.76$ Hz, $^3J = 5.75$ Hz), 3.89-4.03 (m, 3H, $H(1a) + H(1b) + H(3)$), 5.71 (quin, 1H, CH_3CHPh , $^3J = 7.06$ Hz), 7.07-7.11 (m, 3H, *Ar*), 7.16-7.22 (3H, *Ar*), 7.24-7.30 (m, 3H, *Ar*), 9.81 (br s, 1H, *CSNH*) ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm, 25 °C δ 20.4, 34.5, 46.7, 53.1, 52.6, 125.3, 126.1, 126.3, 127.3, 126.6, 134.8, 136.2, 141.5, 202.5

3.5 Aldolizační experimenty

K roztoku acetonu (2 ml), vody (0,5 ml) a 4-nitrobenzaldehydu (30 mg, 0,2 mmol) byl přidán jeden vybraný organokatalyzátor (0,04 mmol; **6a**: 11 mg, **6b**: 11 mg, **6c**: 10 mg, **6d**: 10 mg, **6e**: 11mg, **6g**: 13 mg, **6g**: 7mg, **6h**: 12 mg, **6i**: 12 mg). Aldolizace probíhala v uzavřené termostátované zkumavce za míchání magnetickým míchadlem při zvolené teplotě (25 °C, nebo – 10°C). Po sedmi dnech byl vodný aceton oddestilován a produkt byl analyzován pomocí ^1H NMR. Surový produkt byl dále přečištěn sloupcovou chromatografií (silikagel, ethyl-acetát) a poté byl analyzován pomocí sestavy HPLC. Analogicky byly provedeny experimenty ve směsi DMF (2 ml) a acetonu (2 ml), nebo ve směsi aceton (2 ml), voda (0,5 ml) a TFA(0.5ml). Výsledky experimentů: výtěžky, a enantioselektivní přebytky pro (4*R*) nebo (4*S*)-4-hydroxy-4-(4-nitrofenyl)butan-2-on jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

4 Výsledky a diskuze

4.1 Přehled provedených syntéz

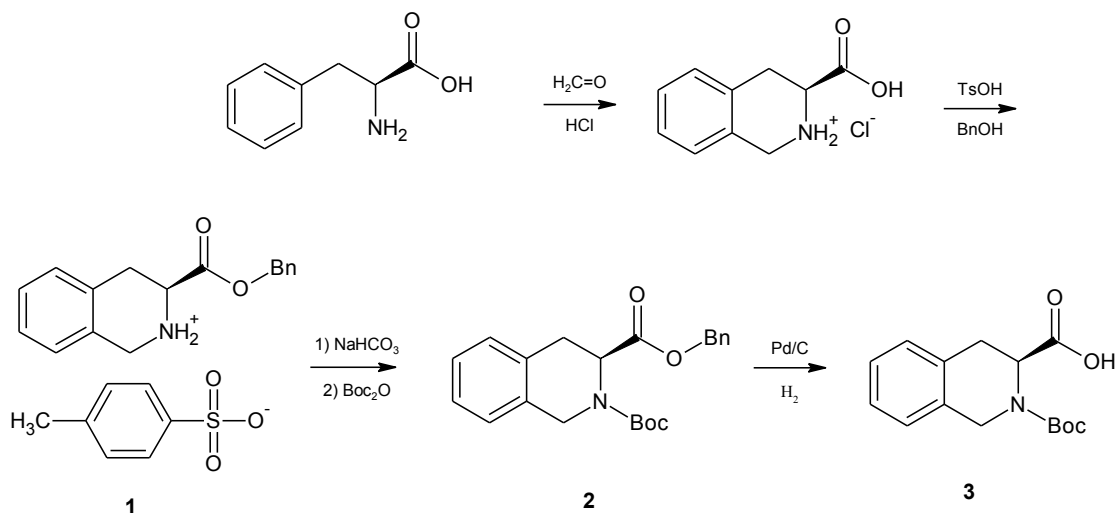
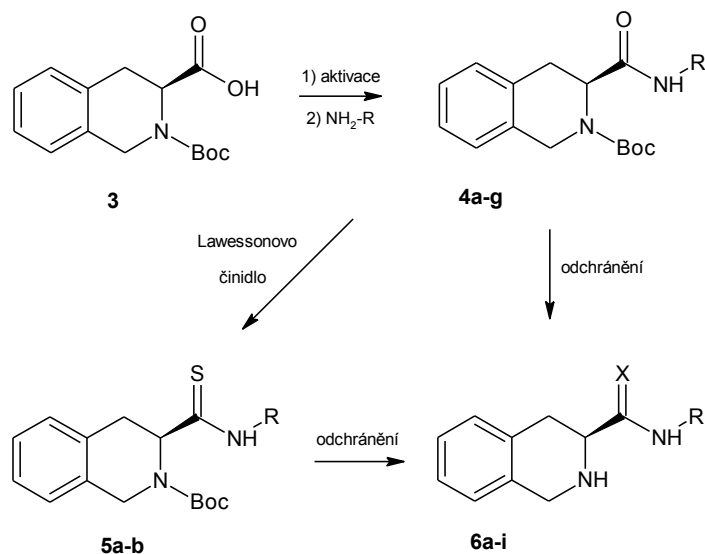


Schéma 17 – Příprava kyseliny (3*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové (**3**).



4a, 5a: R = (1*S*)-1-CH(CH₃)Ph; **4a, 5b:** R = (1*R*)-1-CH(CH₃)Ph; **4c:** R = C₆H₅; **4d:** R = 2-C₅H₄N; **4e:** R = CH₂C₆H₅; **4f:** R = SO₂C₆H₄CH₃; **4g:** R = H, **6a:** X = O, R = (1*S*)-1-CH(CH₃)Ph; **6b:** X = O, R = (1*R*)-1-CH(CH₃)Ph; **6c:** X = O, R = C₆H₅; **6d:** X = O, R = 2-C₅H₄N; **6e:** X = O, R = CH₂C₆H₅; **6f:** X = O, R = SO₂C₆H₄CH₃; **6g:** X = O, R = H; **6h:** X = S, R = (1*S*)-1-CH(CH₃)Ph; **6i:** X = S, R = (1*R*)-1-CH(CH₃)Ph

Schéma 18 – Příprava amidů a thioamidů kyseliny (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové (**6a-i**).

K přípravě derivátů TicOH byla použita Pictet-Spenglerova reakce¹². Jako výchozí látky byly použity přírodní L-fenylalanin společně s vodným formaldehydem v prostředí vroucí kyseliny chlorovodíkové. Při této reakci spolu nejprve reagují obě výchozí látky na meziprodukt, který po odštěpení vody poskytuje azomethin. Vzniklý azomethin může racemizovat na chirálním atomu uhlíku C(3) tautomerizací (Schéma 19).

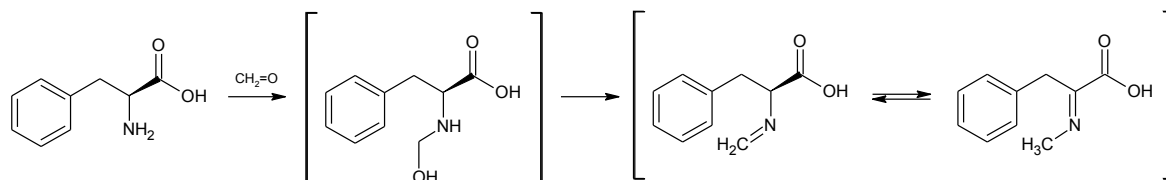


Schéma 19 – Mechanismus racemizace při Pictet-Spenglerově syntéze.

Posledním krokem Pictet-Spenglerovy syntézy je cyklizace azomethinu. Této cyklizaci podléhá jak požadovaný enantiomer, tak i nežádoucí enantiomer. Surový hydrochlorid TicOH tudíž není opticky čistý. K odstranění nežádoucího enantiomeru byla podle literatury zvolena metoda frakční krystalizace soli benzyl esteru TicOH (**1**) z osmdesátiprocentního vodného methanolu. Hydrochlorid byl převeden na **1** pomocí esterifikace benzyl alkoholem s kyselinou 4-toluensulfonovou (Schéma 20).

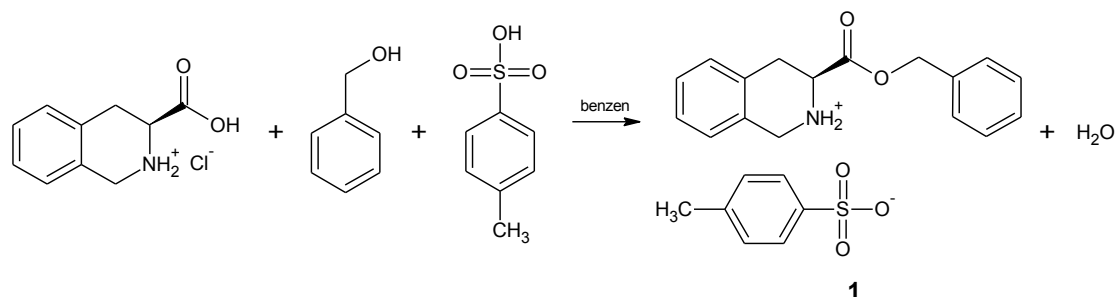


Schéma 20 – Příprava soli 4-toluensulfonové kyseliny s benzyl (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylátem – výtěžek 42%.

Esterifikace 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny byla provedena benzylalkoholem za kyselé katalýzy 4-toluensulfonovou kyselinou. Rovnovážně vznikající voda byla azeotropicky odstraňována v průběhu esterifikace benzenem. Po odstranění rozpouštědla byl přidán diethylether, kterým byla sůl **1** vysrážena a izolována filtrací. Tato metoda¹² odstranění nežádoucího optického isomeru vzniklého tautomerizací (Schéma 19) nevyžaduje dělení přes diastereoizomery. Při tomto čištění krystaluje požadovaný enantiomer ve větší míře než nežádoucí enantiomer, který zůstává obsažen v matečném louhu. Tuto krystalizaci je nutno opakovat několikrát, dokud pevná látka po odsátí matečného louhu a vysušení nedosahuje hodnoty optické otáčivosti $[\alpha]_D^{20} = -61.0^\circ$ ($c = 1.0$,

CH₃OH) bodu tání 148-150 °C. Sloučenina **1** byla poté rozpuštěna v ethyl-acetátu a 30 min třepána s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po extrakci byla organická fáze promyta dvakrát vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, poté byl roztok vysušen Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno. Takto vzniklá volná báze (3*S*) benzyl 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylátu byla acylována pomocí roztoku di-*tert*-butyl-di-karbonátu v dichlormethanu, čímž byla zavedena ochranná skupina Boc na dusík (schéma 21)

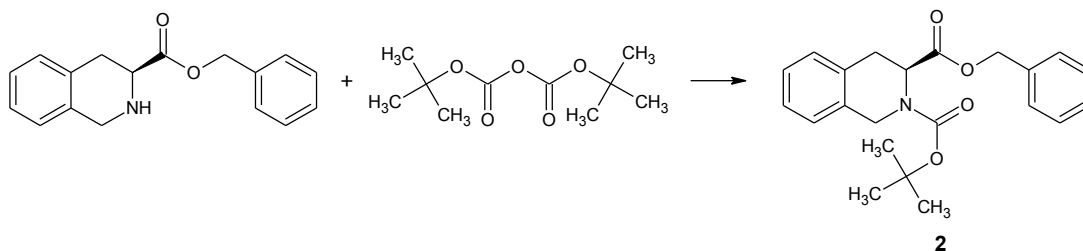


Schéma 21 - Acylace s benzyl (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylátu di-*tert*-butyl-di-karbonátem – výtěžek 95%.

Po acylaci byla reakční směs promyta vodou, následně roztokem kyseliny citronové proto, aby byly odstraněny nezreagované zbytky činidla. Surový benzyl-2-*tert*-butyl-(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2,3(1*H*)-dikarboxylát (**2**) byl hydrogenolyticky debenzylován vodíkem za katalýzy Pd/C (5%) (Schéma 22).

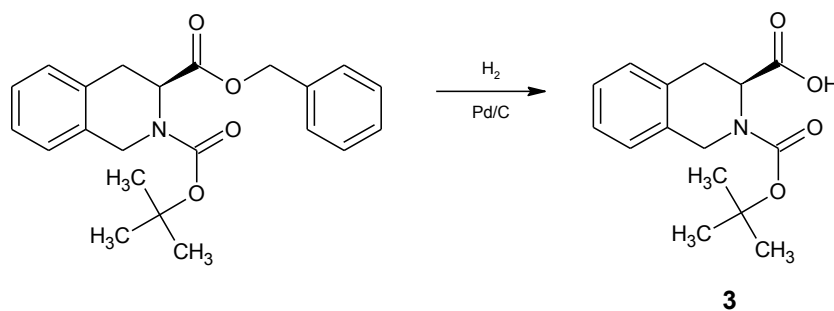


Schéma 22 – Hydrogenolytická debenzylace benzyl-2-*tert*-butyl-(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2,3(1*H*)-dikarboxylátu (**2**) – výtěžek 71%.

Surová (3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina (**3**) byla získána krystalizací z směsi ethyl-acetát/hexan. Tato sloučenina se stala základní výchozí látkou pro další syntézy derivátů které byly testovány jako enantioselektivní organokatalyzátory pro aldolizační reakci. Jako organokatalyzátory se pro tento typ reakce osvědčily sekundární aminy odvozené od přírodních aminokyselin. Princip katalýzy aldolizace sekundárními aminy je naznačen ve Schématu 23.

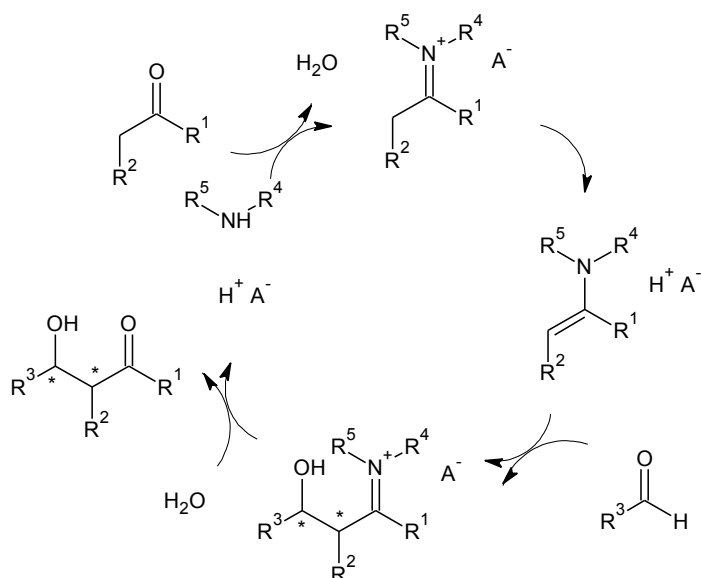
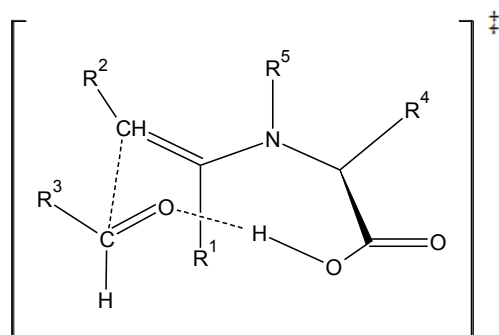


Schéma 23 – Katalytický cyklus aldolizace.

V prvním kroku reaguje sekundární amin s oxosloučeninou za uvolnění molekuly vody a vzniku iminiového kationtu. Odštěpením protonu vznikne enamin, který následně reaguje jako nukleofil s přítomným aldehydem za vzniku vazby uhlík–uhlík. Na každém z těchto atomů uhlíku vznikají asymetrická centra. Hydrolýzou meziproductu vzniká požadovaný aldol a uvolní se výchozí katalyzátor. Katalytický cyklus se opakuje až do spotřeby eduktů. V katalytickém cyklu významnou hraje kyselina (HA), kterou může být další molekula protonovaného sekundárního aminu, jiná obecná kyselina nebo voda. Enantiomerní přebytky aldolizační reakce lze zvýšit použitím organokatalyzátoru který bude mít v blízkosti atomu dusíku umístěnou skupinu plnící funkci kyseliny HA. Touto skupinou může být například karboxylová, amidová nebo thioamidová funkční skupina. Tato „kyselá“ skupina je schopna stabilizovat tranzitní stav vodíkovou vazbou, čímž umožňuje přednostní přístup aldehydu z jedné strany k enamínu (Obr. 11). Například použitím derivátů (*S*)-prolinu²⁷ jako organokatalyzátorů bylo dosaženo hodnot enantiomerních přebytků až 99%.



Obr. 11 – Tranzitní stav aldolizace – stabilizace karboxylovou funkční skupinou.

K porovnání katalytické aktivity s amidy (*S*)-prolinu byly jako organokatalyzátory vybrány substituované amidy (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny. Tyto deriváty byly připraveny reakcí vybraných aminů s aktivovanou (3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylovou kyselinou (**3**) a posléze ochráněny. Jako aktivační činidlo byl použit ethyl-chloroformiát, cyklický anhydrid kyseliny propanfosfonové, dicyklohexylkarbodiimid nebo dicyklohexylkarbodiimid v přítomnosti *N*-hydroxysukcinimidu. Při použití ethyl-chloroformiátu v přítomnosti triethylaminu jako báze bylo dosaženo nejvyšších výtěžků při reakci kyseliny **3** s amoniakem, anilinem, benzylaminem, (1*S*)-fenethylaminem a (1*R*)-fenethylaminem (Schéma 24).

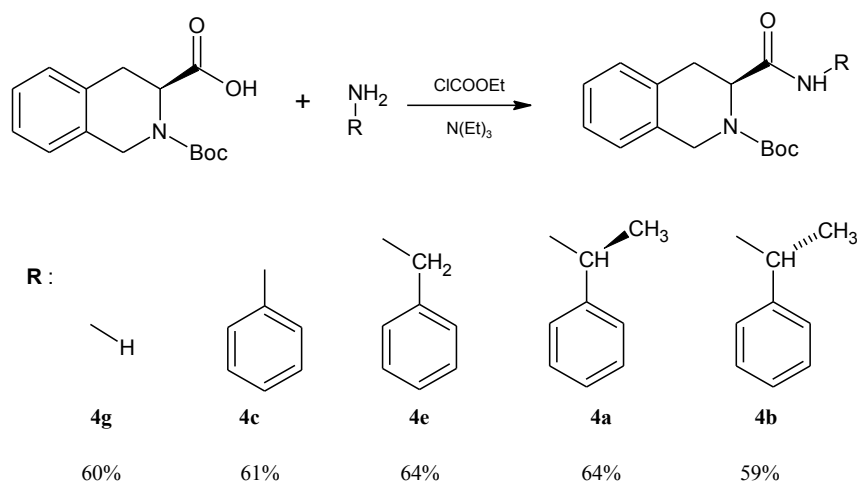


Schéma 24- Příprava sloučenin **4a**, **4b**, **4c**, **4e**, **4g**.

Použití ethyl-chloroformiátu při reakci kyseliny **3** s 2-aminopyridinem vedlo k výtěžkům dosahujícím maximálně 20%, což je dáno tím, že 2-aminopyridin je horší nukleofil než předchozí aminy. Při použití aktivace karboxylové funkční skupina pomocí DCC došlo k významnému zvýšení výtěžku *tert*-butyl-(3*S*)-3-[(pyridin-2-ylamino)-

karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylátu (**4d**) (65%) (Schéma 25).

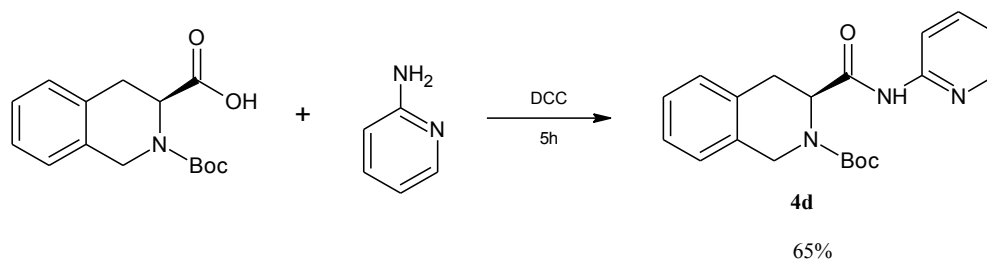


Schéma 25- Příprava sloučeniny **4c**.

Posledním krokem přípravy katalyzátoru bylo odstranění chránící *tert*-butyloxykarbonylové skupiny (Boc). Skupina byla odstraněna acidolýzou, která probíhá bez přítomnosti vody eliminačním mechanismem $A_{AC}1$ kdy produktem je 3-methylpropen, oxid uhličitý a protonovaný amin. Deprotekce byla provedena pomalým vnášením amidu do kyseliny trifluoroctové při 0°C za vzniku amidů **6a-e,6g** s výtěžky **6a** 69%, **6b** 68%, **6c** 70%, **6d** 71%, **6e** 73%, **6g** 74% (Schéma 26).

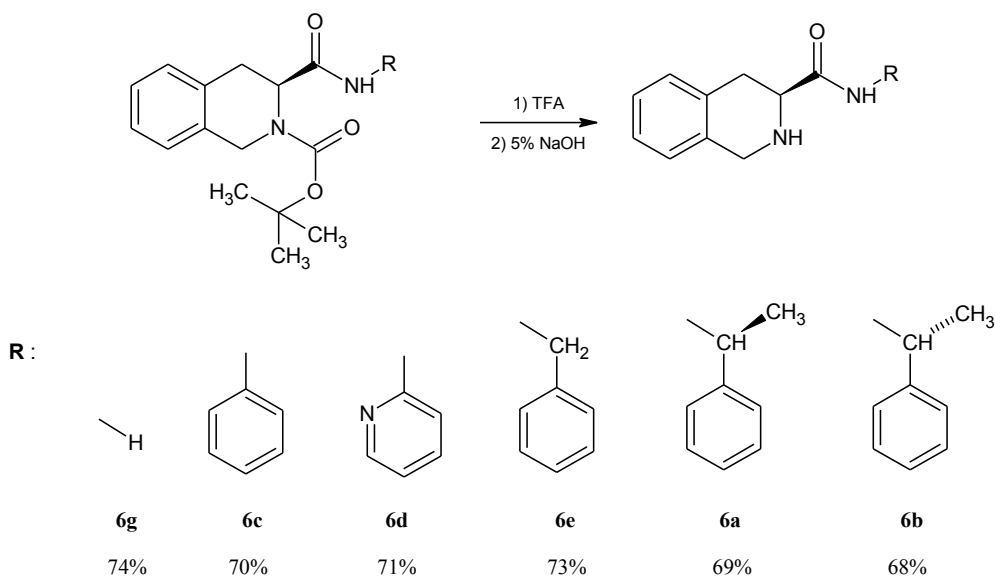


Schéma 26- Příprava látek **6a-e, 6g**.

Jako další potencionální organokatalyzátory byly připraveny thioamidy **5a-b**. Sloučeniny **5a-b** byly připraveny reakcí Lawessonova činidla s amidy **4a-b** ve vřoucím suchém toluenu s výtěžky **5a** 50% a **5b** 52% (Schéma 27)

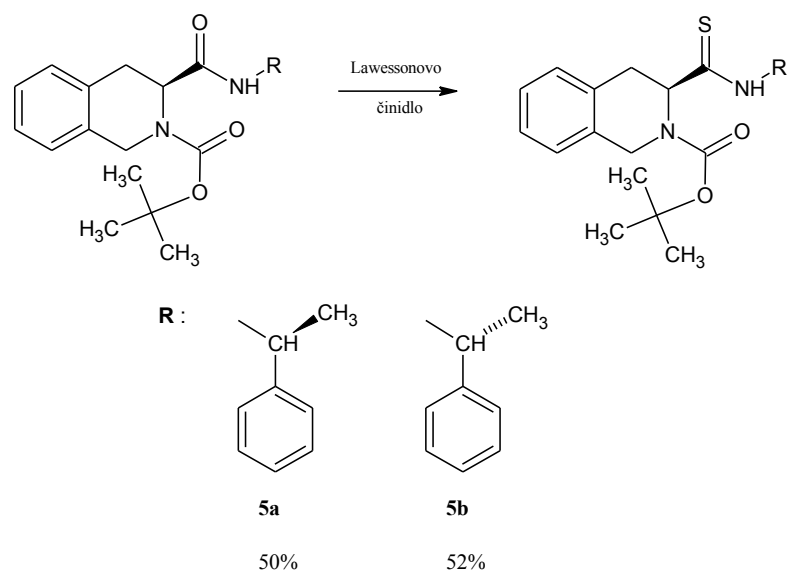


Schéma 27- Příprava thioamidů **5a-b**.

Thioamidy **5a-b** byla ochráněny reakcí s TFA analogicky jako v předchozích případech amidů s výtěžky **6h** 77% a **6i** 69% (Schéma 28).

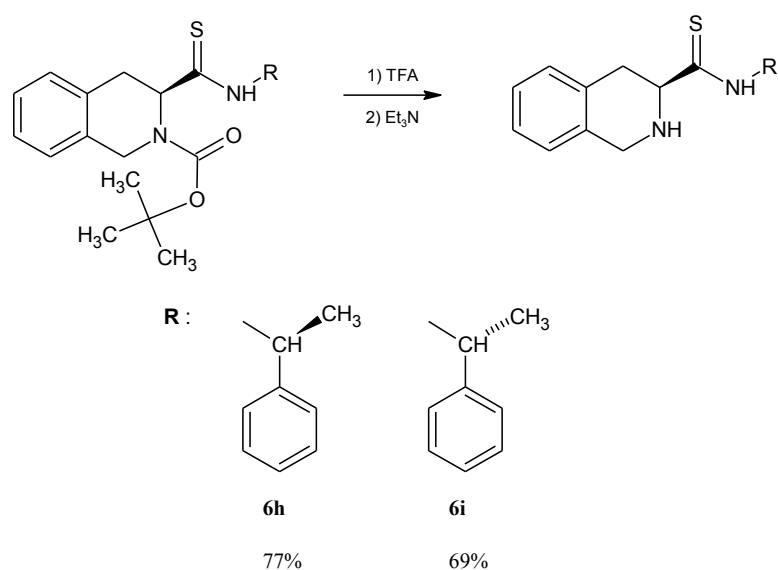


Schéma 28- Příprava látek **6h-i** deprotekcí.

V tomto případě nelze použít promývání roztokem hydroxidu sodného, protože atom vodíku na C(3) je značně okyselen sousední thioamidickou skupinou a jeho odštěpením dochází k epimerizaci produktu. Po promytí triethylaminem byla proto provedena rychlá chromatografie na sloupci. Při pokusu o krystalizaci vzniklých thioamidů **6h-i** z směsi rozpouštědel ethyl-acetát/hexan bylo zjištěno, že jsou tyto látky nestabilní a cca po týdnu dochází ke vzniku dalších látek jejichž přítomnost byla dokázána pomocí TLC. Vznik těchto

rozkladných produktů znemožnil čistit tyto látky krystalizací. Látky **6h-i** byly z tohoto důvodu opět čištěny sloupcovou chromatografií a připravené thioamidy byly uloženy pod atmosférou argonu v mrazicím boxu ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dalším nadějným organokatalyzátorem, mající výrazně kyselou funkční skupinu, je (3*S*)-3-[[4-methylfenyl)sulfonyl]karbamoyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (**4f**), který byl připraven reakcí kyseliny **3** aktivované DCC s 4-toluensulfonamidem 75% výtěžkem (Schéma 29).

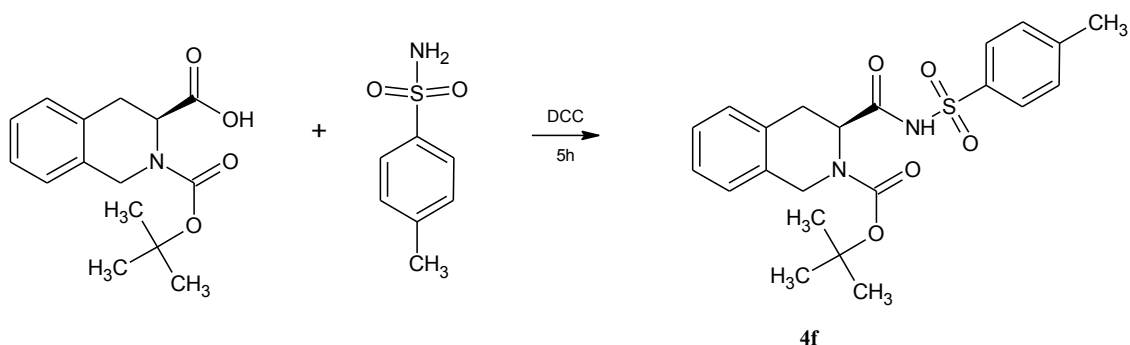


Schéma 29- Příprava látky **4f**.

Sulfonamid **4f** byl poté dochráněn reakcí s TFA, analogicky jako v případech amidů. Surový sulfamid byl čištěn krystalizací s 74% výtěžkem (Schéma 30).

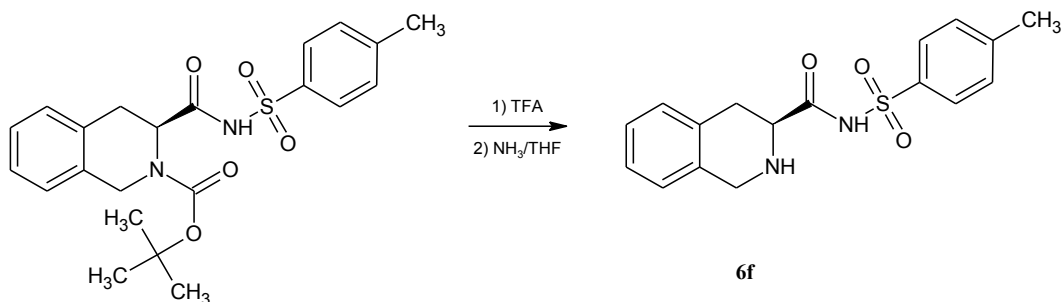


Schéma 30- Příprava sloučeniny **6f**.

4.2 Testování *N*-substituovaných amidů a thioamidů (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin-3-karboxylové kyseliny jako enantioselektivních organokatalyzátorů pro aldolizační reakce

Z literatury²⁸ je známo, že substituované amidy a thioamidy odvozené od (*S*)-prolinu představují vysoce efektivní enantioselektivní organokatalyzátory pro aldolizační reakce. Cílem této práce bylo připravit analogické *N*-substituované (*S*)-1,2,3,4-

tetrahydroisochinolin-3-karboxamidy a thioamidy a ověřit jejich katalytickou aktivitu pro aldolizační reakce a porovnat s dříve popsányi deriváty (*S*)-prolinu.

Nově připravené a charakterizované *N*-substituované (*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamidy a thioamidy (*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny: (*3S*)-*N*-[(1*S*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6a**), (*3S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6b**), (*3S*)-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6c**), (*3S*)-*N*-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6d**), (*3S*)-*N*-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6e**), (*3S*)-*N*-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6f**), (*3S*)-*N*-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6g**), (*3S*)-*N*-[(1*S*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (**6h**), (*3S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (**6i**), byly testovány jako organokatalyzátory pro aldolizační reakce. Jako modelové reakce byly vybrány reakce 4-nitrobenzaldehydu s cyklohexanonem, nebo s acetonem (Schéma 31, 32).

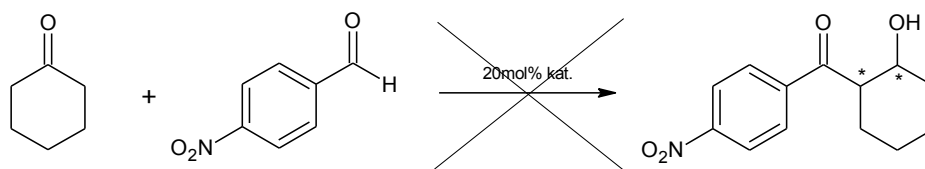


Schéma 31- Aldolizace 4-nitrobenzaldehydu s cyklohexanonem.

Reakce 4-nitrobenzaldehydu s cyklohexanonem, na rozdíl od reakce s acetonem, neprobíhá ani při použití ekvivalentu výše uvedených organokatalyzátorů. Reakce acetonu s 4-nitrobenzaldehydem byla studována při použití 20 mol% katalyzátoru (vztaženo na 4-nitrobenzaldehyd) při dvou rozdílných teplotách (25 °C, – 10 °C) a v různých prostředích (Schéma 28, Tabulka 1).

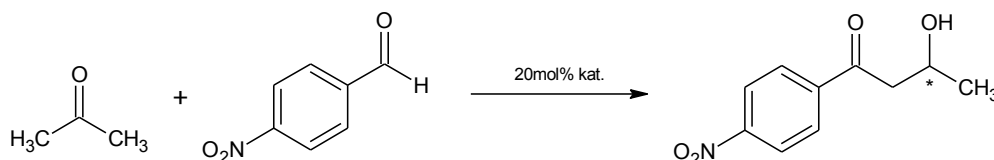


Schéma 32- Studium enantioselektivity aldolizace 4-nitrobenzaldehydu s acetonem.

Aby bylo dosaženo měřitelné konverze, byla reakce vyhodnocena po 7 dnech. V Tabulce 1 jsou uvedeny dosažené hodnoty konverze a enantioselektivní výtěžky aldolizace v závislosti za reakčních podmínkách. Hodnoty konverze byly vypočteny z integrálních intenzit ¹H-NMR spekter reakční směsi. Vzniklý aldol byl z reakční směsi

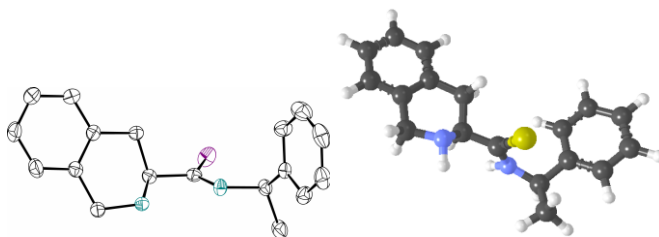
izolován pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, jako eluent směs ethyl-acetát/hexan (1/1)). Hodnoty enantiomerních přebytků (% ee) byly vypočteny na základě výsledků analýzy kapalinové chromatografie izolovaného aldolu měřené v sestavě s chirální kolonou AS-H a eluentem isopropylalkohol/hexan (30/70).

Tabulka 1 – Výsledky aldolizačních experimentů

pokus	katalyzátor	Rozpouštědlo	Teplota (°C)	Konverze (%)	ee (%)
1	6a	Aceton + voda (4:1)	25	86	14
2	6b	Aceton + voda (4:1)	25	77	36
3	6c	Aceton + voda (4:1)	25	20	12
4	6d	Aceton + voda (4:1)	25	12	16
5	6e	Aceton + voda (4:1)	25	92	17
6	6f	Aceton + voda (4:1)	25	10	39
7	6g	Aceton + voda (4:1)	25	98	13
8	6h	Aceton + voda (4:1)	25	48	40
9	6i	Aceton + voda (4:1)	25	17	77
10	6a	Aceton + voda (4:1)	-10	56	15
11	6b	Aceton + voda (4:1)	-10	76	44
12	6c	Aceton + voda (4:1)	-10	stopy	---
13	6d	Aceton + voda (4:1)	-10	14	19
14	6e	Aceton + voda (4:1)	-10	56	29
15	6a	Aceton	25	90	5
16	6b	Aceton	25	92	21
17	6c	Aceton	25	14	17
18	6d	Aceton	25	5	---
19	6e	Aceton	25	91	17
20	6b	Aceton	-10	33	31
21	6d	Aceton	-10	24	15
22	6e	Aceton	-10	23	27
23	6a	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---
24	6b	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---
25	6c	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---
26	6d	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---
27	6e	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---
28	6f	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---
29	6g	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---
30	6h	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---

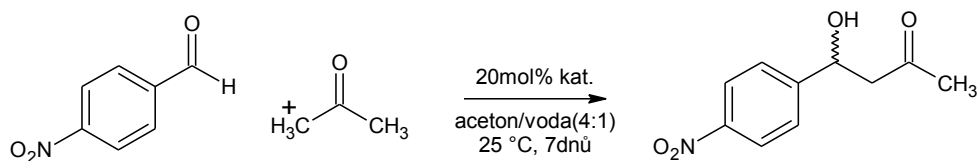
31	6i	Aceton + voda + TFA	25	stopy	---
32	6a	DMF	25	stopy	---
33	6b	DMF	25	stopy	---
34	6c	DMF	25	stopy	---
35	6d	DMF	25	stopy	---
36	6e	DMF	25	stopy	---
37	6f	DMF	25	stopy	---
38	6g	DMF	25	stopy	---
39	6h	DMF	25	stopy	---
40	6i	DMF	25	stopy	---
41	6b	Aceton + voda (1:4)	25	25	23

Z výsledků uvedených v Tabulce 1 vyplývá, že nejvýhodnějším reakčním prostředím pro aldolizaci je použití přebytku samotného reagujícího acetonu nebo acetonu s přidavkem vody v objemovém poměru 4:1 (pokusy 1-22). Významného efektu zvýšení výtěžku (81%) a enantioselektivního přebytku (94% ee) aldolizace 4-nitrobenzaldehydu s acetonem katalyzované analogickými (*S*)-prolinthioamidy bylo dosaženo přidavkem trifluoroctové kyseliny.²⁹ V našem případě však při použití trifluoroctové kyseliny tato aldolizace neprobíhá (pokusy 23-31). Neprobíhá ani při použití dimethylformamidu jako rozpouštědla (pokusy 32 - 40). Dále byl studován vliv snížení teploty z 25 °C na -10 °C na průběh aldolizace. U katalyzátoru **6a** nemělo snížení teploty vliv na enantioselektivitu (14 % ee ve srovnání s 15% ee), došlo pouze ke snížení konverze z 86% na 56% (pokusy 1 a 10). U katalyzátoru **6b** nemělo snížení teploty vliv na konverzi (76% a 77%), pouze došlo k mírném navýšení enantioselektivitu z 36% ee na 44% ee (pokusy 2 a 11). U katalyzátoru **6c** vedlo toto snížení teploty k zastavení reakce (pokusy 3 a 12). U katalyzátorů **6d** a **6e** došlo vlivem snížené teploty k výraznému poklesu konverze, avšak jen k mírné navýšení enantioselektivitu (pokusy 4 a 13; 5 a 14). Nejlepšího enantioselektivního přebytku bylo dosaženo použitím thioamidu **6i** (77 % ee) konverze však byla jen 17% a to při 25 °C (pokus 9). Z důvodu předpokládané nižší konverze než je 17% nebyl již thioamid **6i** dále testován při teplotě -10 °C. Struktura thioamidu **6i** byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy a porovnána s trojrozměrným zobrazením (Obr. 12)



Obr. 12 – ORTEP diagram rentgenostrukturní analýzy a trojrozměrná projekce molekuly **6i**

V Tabulce 2 jsou pak porovnány pokusy provedené za stejných podmínek (aceton/voda 4 :1, 25 °C, 7 dnů) pro katalyzátory s rozdílnou substitucí na amidickém nebo thioamidickém atomu dusíku **6a-i**.



Tabulka 2 - Aldolizace 4-nitrobenzaldehydu s acetonem.

Katalyzátor	struktura	Konverze (%)	ee (%)
6a		86	14
6b		77	36
6c		20	12
6d		12	16
6e		92	17
6f		10	39
6g		98	13
6h		48	40
6i		17	77

Isolobální záměnou amidického atomu kyslíku za síru došlo k výraznému zvýšení enantioselektivity u thioamidu **6i** (77 % ee) ve srovnání s amidem **6b**, kde bylo dosaženo pouze 36% ee. Zvýšení enantioselektivity lze vysvětlit vyšší aciditou thioamidické funkční

skupiny ve srovnání s amidickou (například pK_a CH_3CSNH_2 je 18.5 ale u CH_3CONH_2 je 25,5).³⁰ Vyšší acidita pak přispívá k tvorbě silnější vodíkové vazby s receptorem v tranzitním stavu aldolizace což vede k vyšší stereoselektivně (Obr. 11).²⁸ Zavedení dalšího chirálního centra může představovat zvýšení enantioselektivity, jak k tomu došlo v případě amidu **6b** (36% ee) ve srovnání s amidy **6c**, **6d**, **6e**, **6g** (max. 17% ee). Zároveň je však nutno dodat, že nově zavedené chirální centrum musí mít vhodnou konfiguraci. Zavedení centra s opačnou konfigurací (*S*) vede naopak ke snížení enantioselektivity, což lze dokumentovat na příkladě amidu **6a** (14% ee) ve srovnání s amidy **6c**, **6d**, **6e**, **6g** (max. 17% ee). Analogickou situaci lze pozorovat i v případě porovnání thioamidů **6i** (77% ee) a **6h** (40 % ee). Zavedením sulfonamidové funkční skupiny u amidu **6f** (39% ee) sice došlo k dalšímu podstatnému navýšení acidity na amidickém atomu dusíku, ale zároveň došlo i ke snížení sterické výhodnosti podobně jako v případě thioamidu **6h** (40 % ee).

Jak již bylo konstatováno, poskytuje (*3S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (**6i**) při 25 °C 17% produktu s 77% ee. Při katalýze analogickým (*2S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]pyrrolidin-2-karbothioamidem bylo dosaženo 62 % izolovaného produktu s 84% ee při teplotě 4°C.²⁸ Tyto výsledky jsou z hlediska enantioselektivní účinnosti obou analogických thioamidických katalyzátoru srovnatelné. V případě katalýzy thioamidem **6i** však došlo k výraznému zpomalení aldolizace, které může být vysvětleno uplatněním více faktorů. Jedním ze zpomalujících faktorů může být možnost vniku více konformérů substituovaného piperidinu ve srovnání s počtem konformérů substituovaného pyrrolidinu. Dalším faktorem je energeticky náročnější vznik pro aldolizaci klíčového enamínu z thioamidů (*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny. Klíčový reaktivní enamín může vznikat z iminiové soli **I**, která však může také tautomerizovat na mnohem stabilnější iminiovou sůl **II**. Tato tautomerní iminiová sůl **II** bude díky konjugaci dvojně vazby s benzenovým jádrem mnohem stabilnější a její přeměna na enamín bude mnohem energeticky náročnější a tím i pomalejší než v případě (*S*)-prolinu, kdy k analogické tautomerizaci nemůže dojít (Schéma 33).

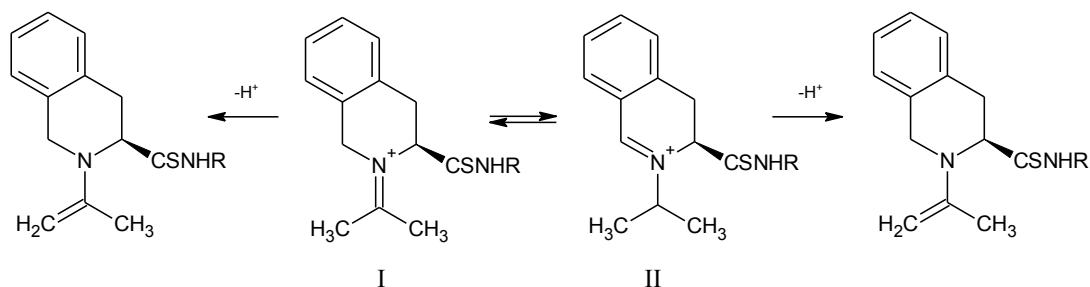


Schéma 33- Tautomerizace iminiové soli

Dalším faktorem, který vede ke zpomalení a tím i ke snížení konverze u aldolizace, může být i vznik nežádoucího málo reaktivního substituovaného imidazolidindimethylthionu **III**, analogicky jako bylo popsáno²⁹ v případě (2*S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]pyrrolidin-2-karbothioamidu (Schéma 34).

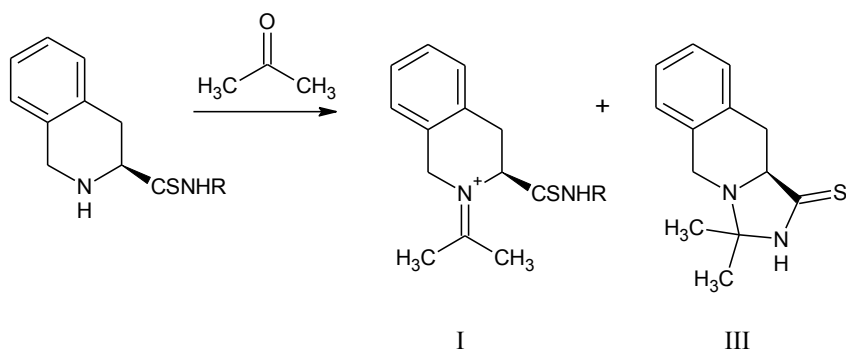


Schéma 34- Vznik málo reaktivního substituovaného imidazolidindimethylthionu **III**

Závěrem lze konstatovat, že (3*S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (**6i**) poskytuje srovnatelnou enantiosektivitu (77% ee, 25 °C) jako analogický derivát (*S*)-prolinu ((2*S*)-*N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]pyrrolidin-2-karbothioamid) (84 % ee, při 4°C) pro aldolizační reakci 4-nitrobenzaldehydu s acetonem. Nevýhodou použití thioamidu **6i** jako organokatalyzátoru je však celkové zpomalení aldolizace a tím i snížení chemického výtěžku aldolu (17%). Výše uvedené empirické argumenty vysvětlující zpomalení aldolizace budou dále studovány pomocí NMR spektroskopie a pomocí kvantově-chemických výpočtů.

Literatura

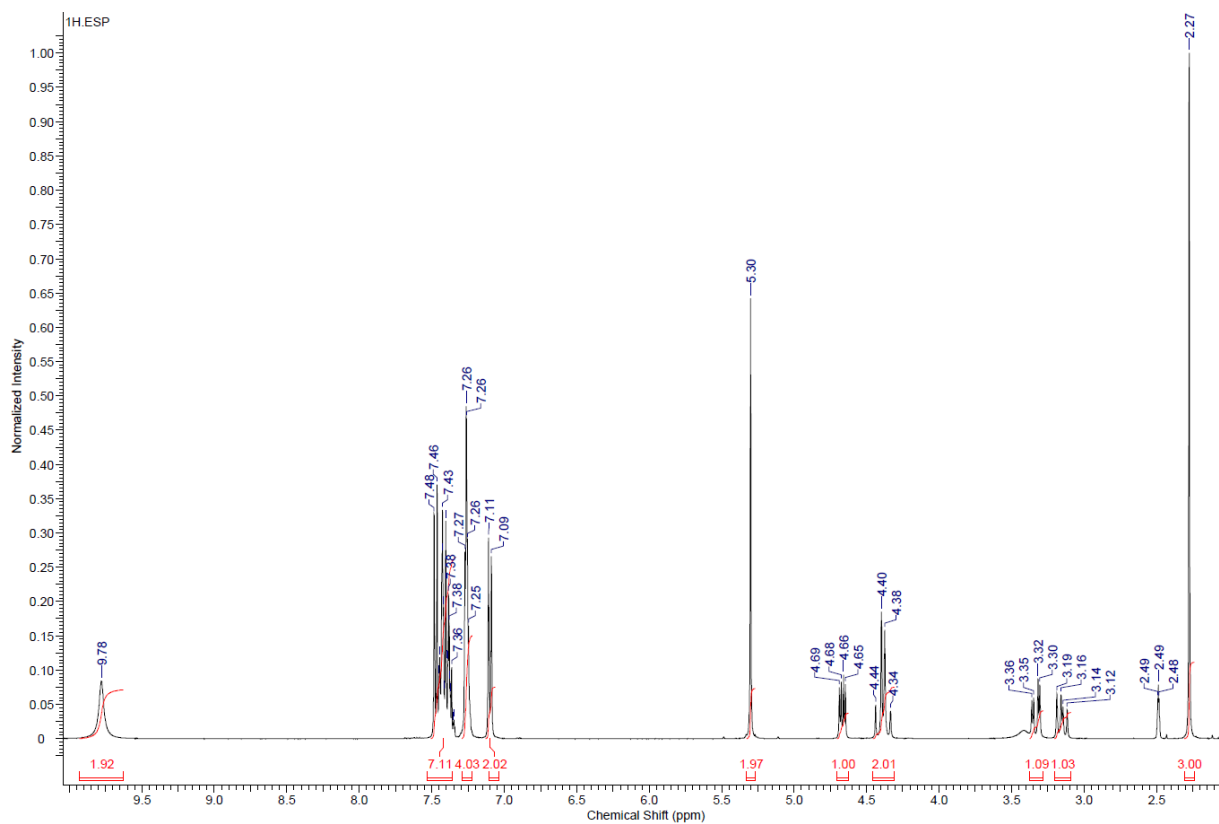
1. Mannekens, E.; Crisma, M.; Van Cauwenberghe, S.; Tourké, D.: *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3300-3307.
2. Balboni, G.; Salvadori, S.; Marczak, E.; Knapp, B.; Bidlack, J.; Lazarus, L.; Peng, X.; Si, Y.; Neumeyer, J.: *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *46*, 799-803.
3. Zhang, Y.; Feng, J.; Liu, C.; Zhang, L.; Jiao, J.; Fang, H.; Su, L.; Zhang, J.; Li, M.; Wang, B.; Xu, W.: *Bioorg. & Med. Chem.* **2010**, *18*, 1761-1772.
4. Klopfenstein, S.; Evdokimov, A.; Colson, A.; Fairweather, N.; Neuman, J.; Maier, M.; Gray, J.; Gerwe, G.; Stake, G.; Howard, B.; Farmer, J.; Pokross, M.; Downs, T.; Kasibhatla, B.; Peters, K.: *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **2006**, *16*, 1574-1578.
5. Nuti, E.; Casalini, F.; Santamaria, S.; Gabelloni, P.; Bendinelli, S.; Da Pozzo, E.; Costa, B.; Marinelli, L.; La Pietra, V.; Novellino, E.; Bernardo, M.; Fridman, R.; Da Settimo, F.; Martini, C.; Rossello, A.: *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2617-2629.
6. Xu, G.; Yan, Z.; Wang, N.; Liu, Z.: *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 356-363.
7. Corey, E.; Gin, D.; Kania, R.: *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203.
8. Chaniyara, R.; Kapuriya, N.; Dong, H.; Lee, P.; Suman, S.; Marvania, B.; Chou, T.; Lee, T.; Kakadiya, R.; Shah, A.; Su, T.: *Bioorg. & Med. Chem.* **2001**, *19*, 27-286.
9. Charton, J.; Gassiot, A.; Girault-Mizzi, S.; Debreu-Fontaine, M.; Melnyk, P.; Sergheraert, C.: *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **2005**, *15*, 4833-4837.
10. Kothakonda K.; Bose, D.: *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **2004**, *14*, 4371-4373.
11. Katagiri, N.; Chida, S.; Abe, K.; Nojima, H.; Kitabatake, M.; Hoshi, K.; Horiguchi, Y.; Taguchi, K.: *Brains research.* **2010**, *1321*, 133-142.
12. Hayashi, K.; Ozaki, Y.; Nunami, K.; Yoneda N.: *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 312-314.
13. Yao, S.; Gallenkamp, D.; Wölfel, K.; Lüke, B.; Schindler, M.; Scherkenbeck, J.: *Bioorg. & Med. Chem.* **2011**, *19*, 4669-4678.
14. Kotha, S.; Sreenivasachary, N.: *Chem. Commun.* **2000**, 503-504.
15. Van Rompaey, K.; Van den Eynde, I.; De Kimpe, N.; Tourwé, D.: *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4421-4432.
16. Li, J.; Mei, T.; Yu, J.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452-6455.
17. López, B.; Rodriguez, A.; Santos, D.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.: *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1054-1056.
18. Hetényi, A.; Martinek, T.; Lázár, L.; Zalán, Z.; Fülöp, F.: *J. Org. Chem.* **2003**, *68*,

5705-5712.

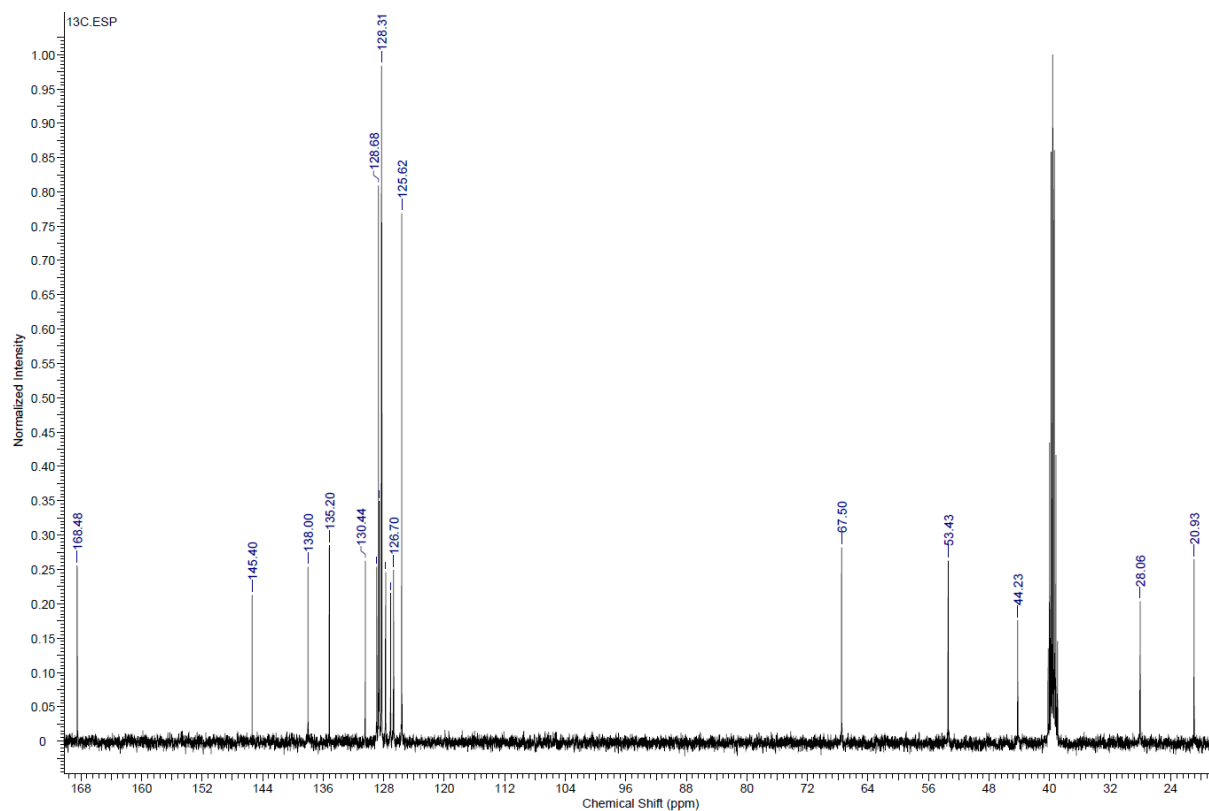
19. Vecchietti, V.; Clarke, G.; Colle, R.; Giardina, G.; Petrone, G.; Sbacchi, M.: *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2624-2633.
20. Wang, H.; Peng, L.; Zhao, M.; Liu, J.; Zhang, X.; Wang, Y.; Wu, J.; Li, L.; Peng, S.: *Bioorg. & Med. Chem.* **2011**, *19*, 871-882.
21. Kawai, M.; Nakamura, H.; Sakurada, I.; Shimokawa, H.; Tanaka, H.; Matsumizu, M.; Ando, K.; Hattori, K.; Ohta, A.; Nukui, S.; Omura, A.; Kawamura, M.: *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **2007**, *17*, 5533-5536.
22. Naicker, T.; Petzold, K.; Singh, T.; Arvidsson, P.; Kruger, H.; Maguire, G.; Govender, T.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2859-2867
23. Chakka, S.; Andersson, P.; Maguire, G.; Kruger, H.; Govender, T.: *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 972-980
24. Kawthekar, R.; Chakka, S.; Francis, V.; Andersson, P.; Kruger, H.; Maguire, G.; Govender, T.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 846-852
25. Xu, G.; Liu, Z.: *Chinese Chem. Letters* **2010**, *21*, 309-311
26. Scott, J., D.; Williams, R., M.: *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1669-1730
27. Sato, K.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimo, T.; Kakiuchi, K.; Shirai.: *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2402-2406
28. D. Gryko, R. Lipinski,: *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948-1952
29. D. Gryko, M. Zimnicka,: R. Lipinski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 964-970
30. F. G. Bordwell, G. Z. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398 – 8402

Přílohy

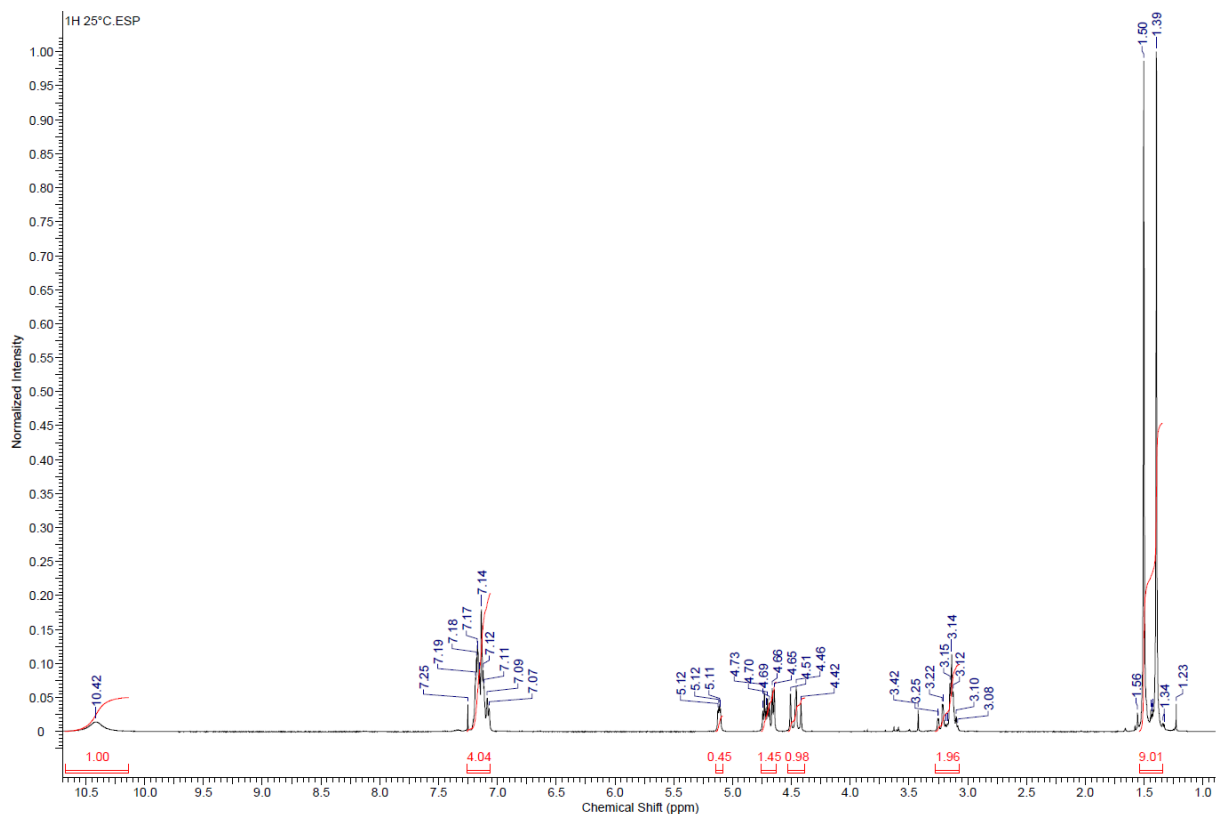
$^1\text{H-NMR}$ sůl benzyl esteru kyseliny (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové s 4-toluensulfonovou kyselinou (**1**)



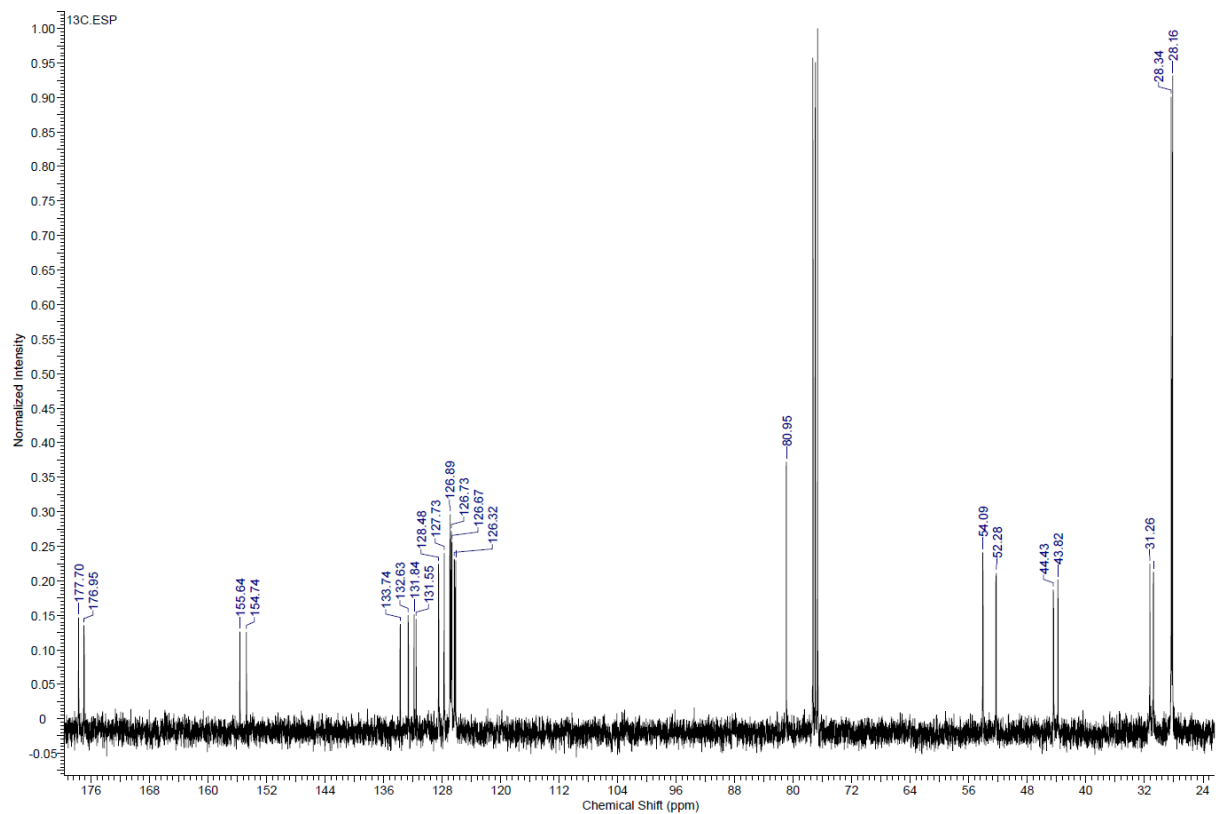
$^{13}\text{C-NMR}$



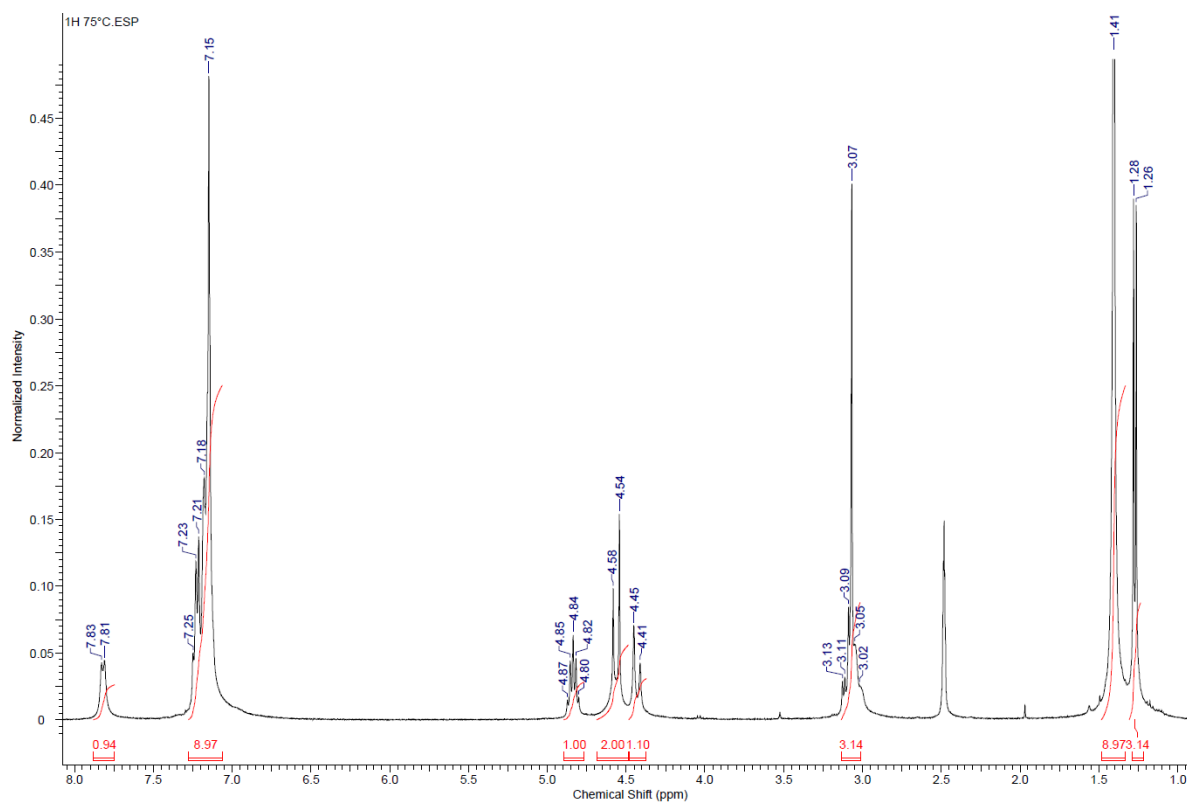
¹H-NMR kyselina (3*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová(3)



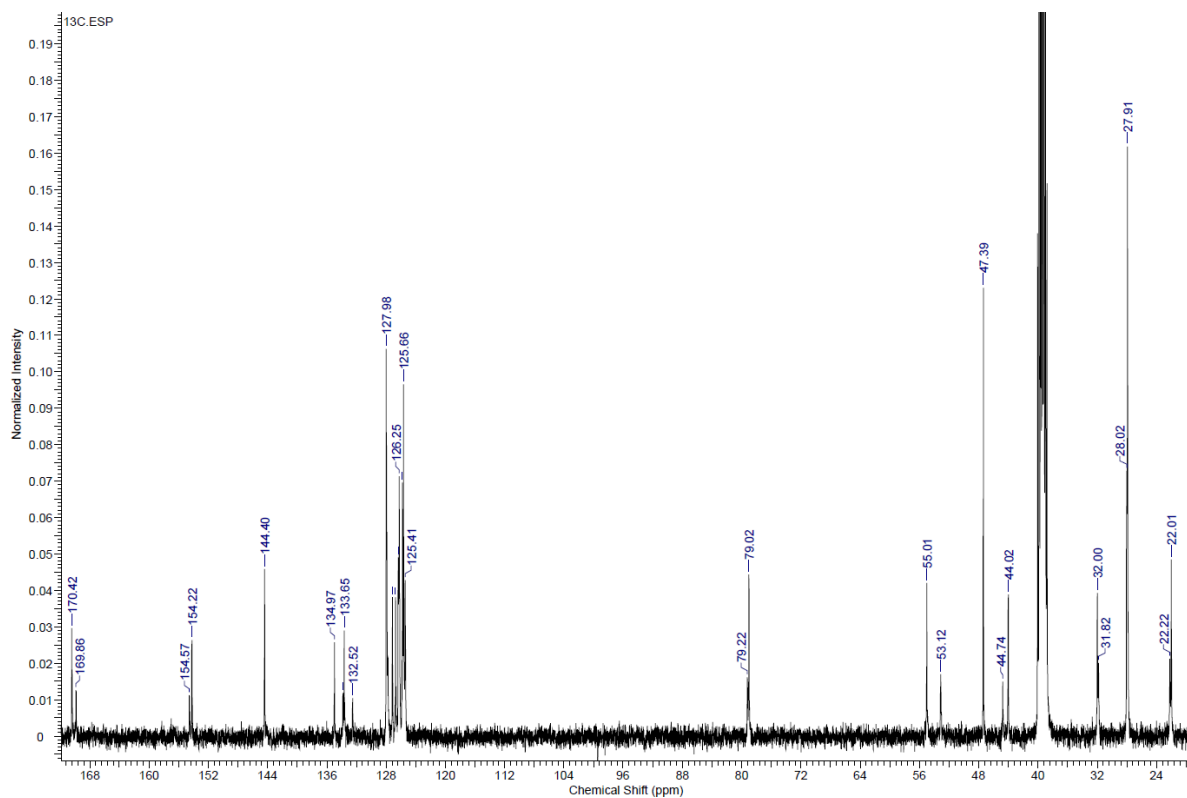
¹³C-NMR



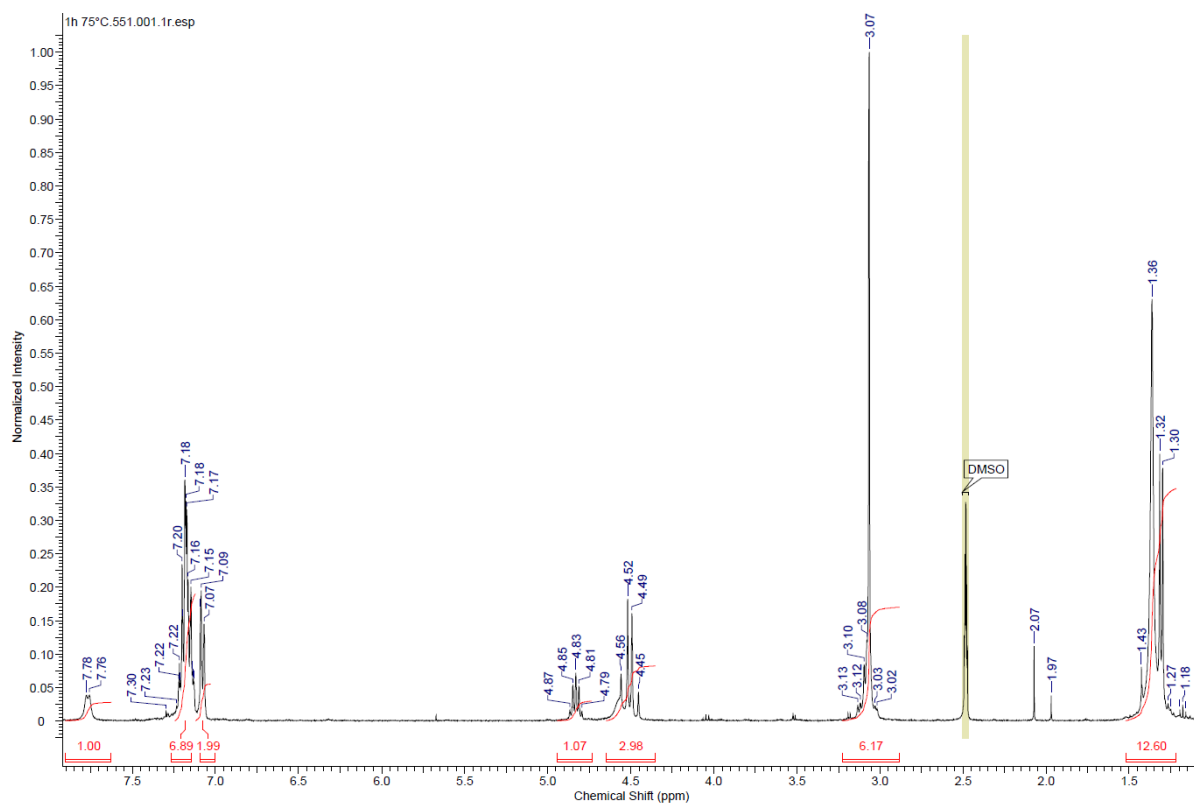
¹H-NMR *tert*-butyl-(3*S*)-3-[(1*S*)-1-(fenethylamino)karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (**4a**)



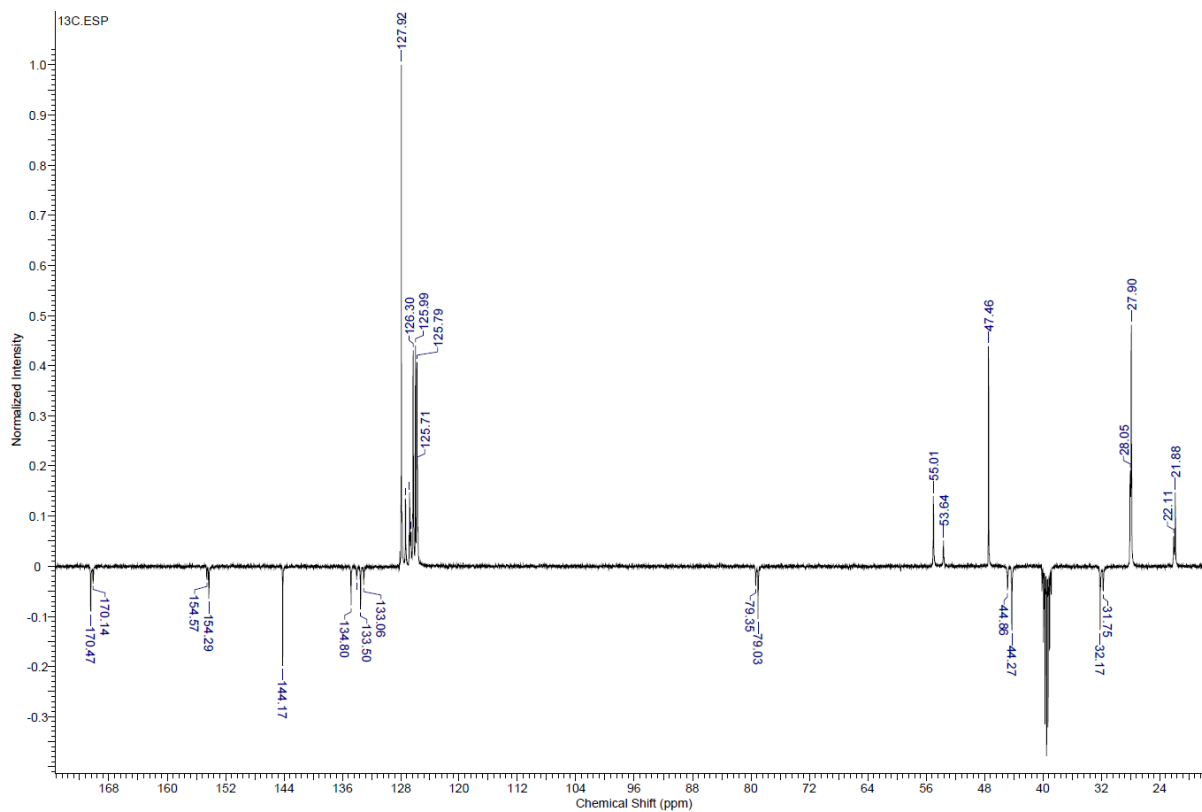
¹³C-NMR



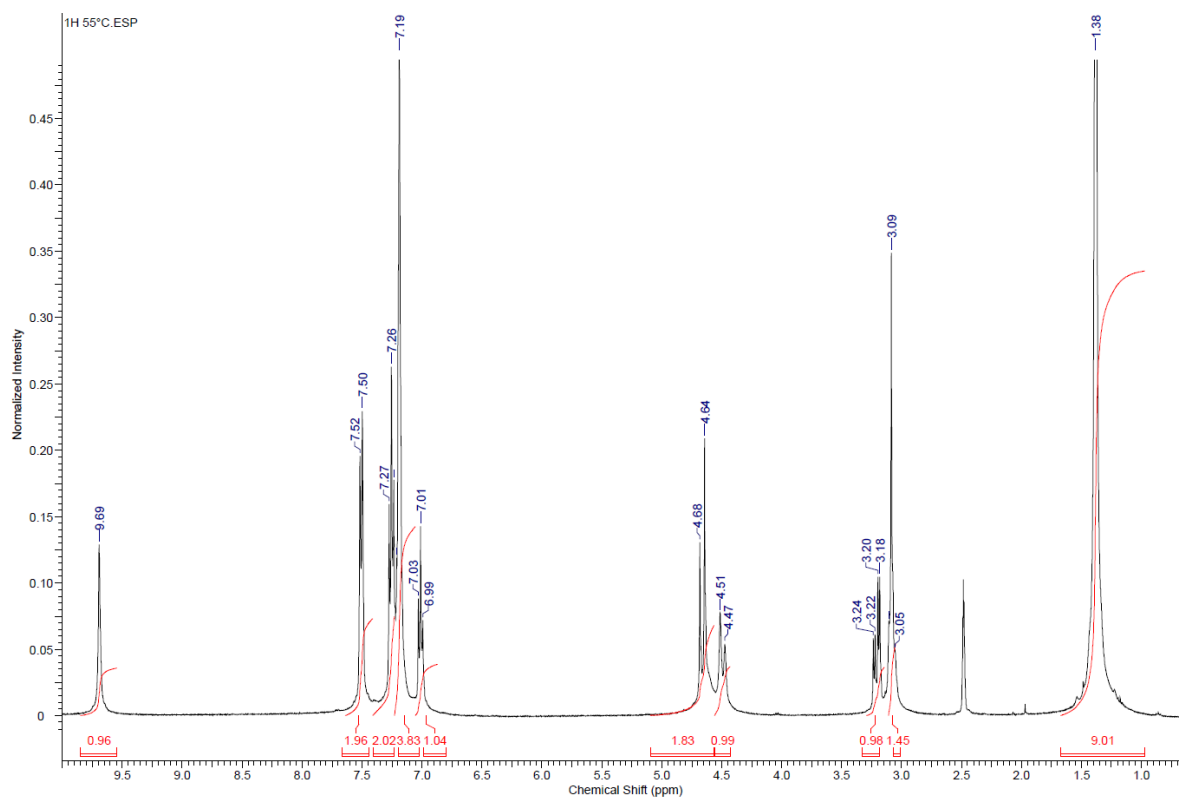
¹H-NMR *tert*-butyl-(3*S*)-3-[(1*R*)-1-(*fenethylamino*)karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (**4b**)



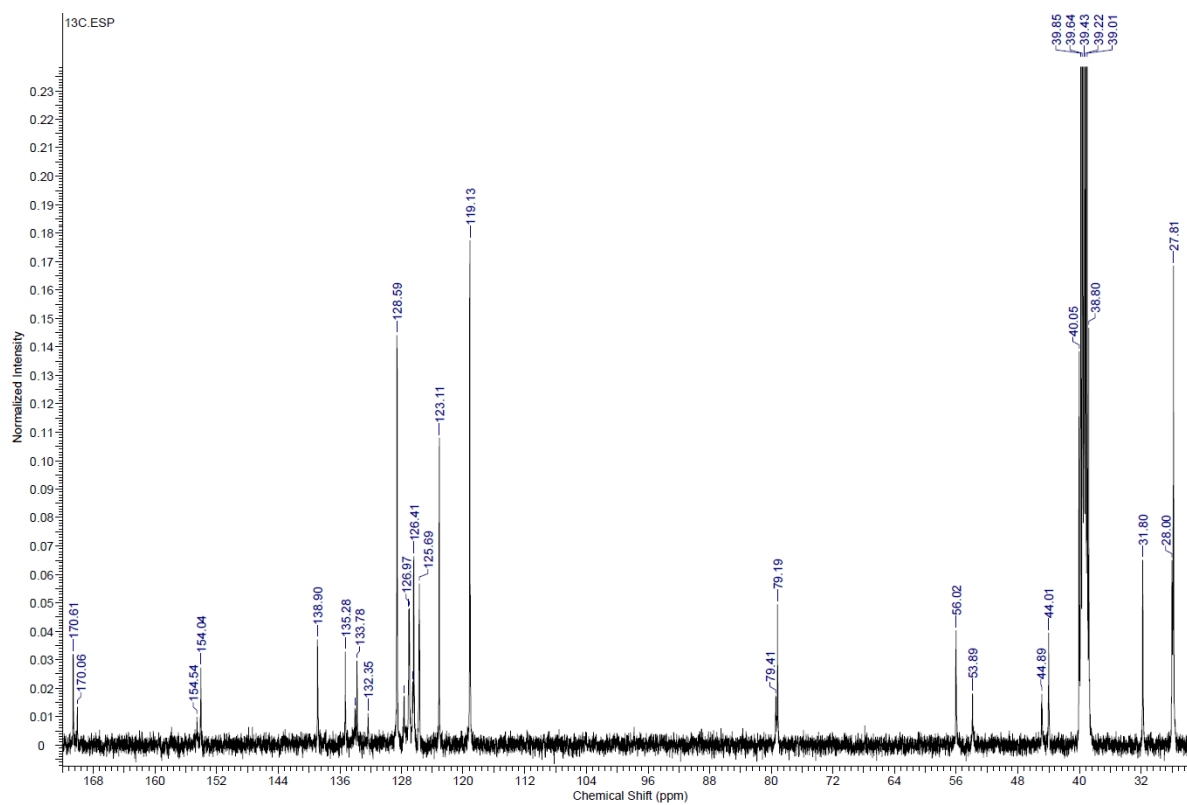
¹³C-NMR-APT



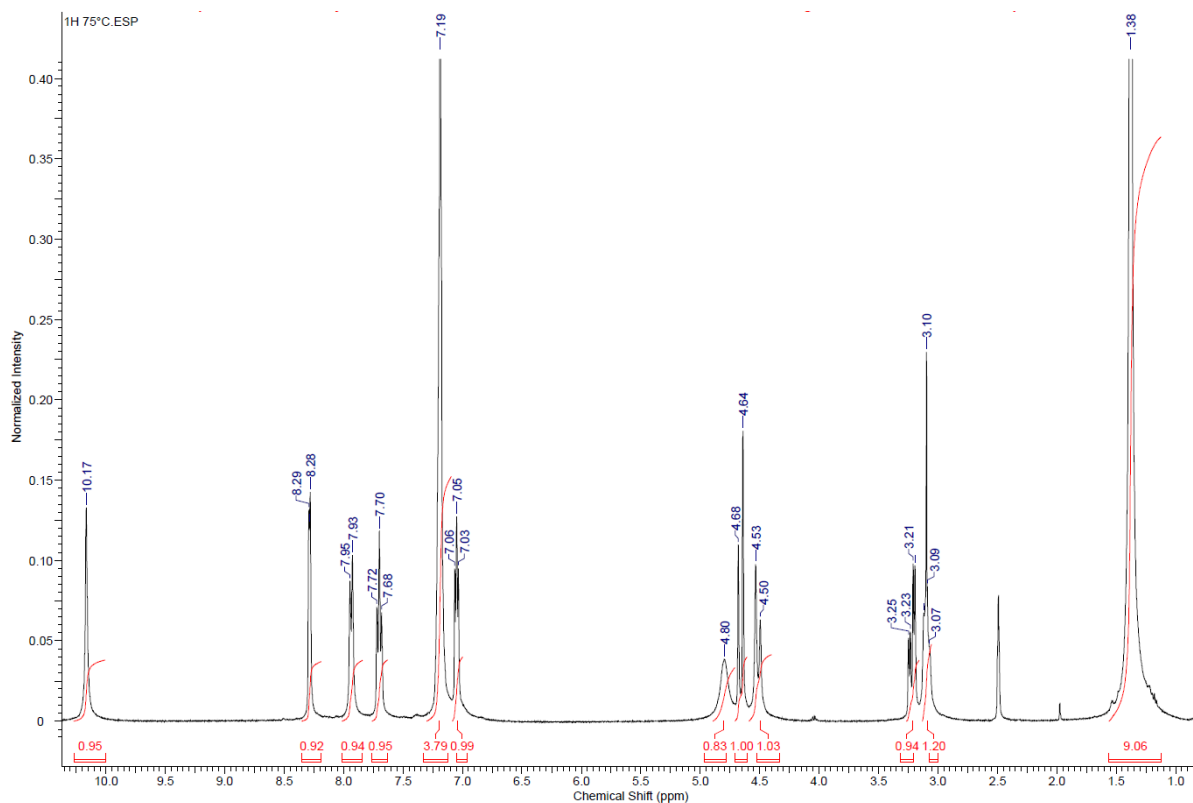
¹H-NMR terc-butyl-(3S)-3-(anilinokarbonyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-karboxylát (4c)



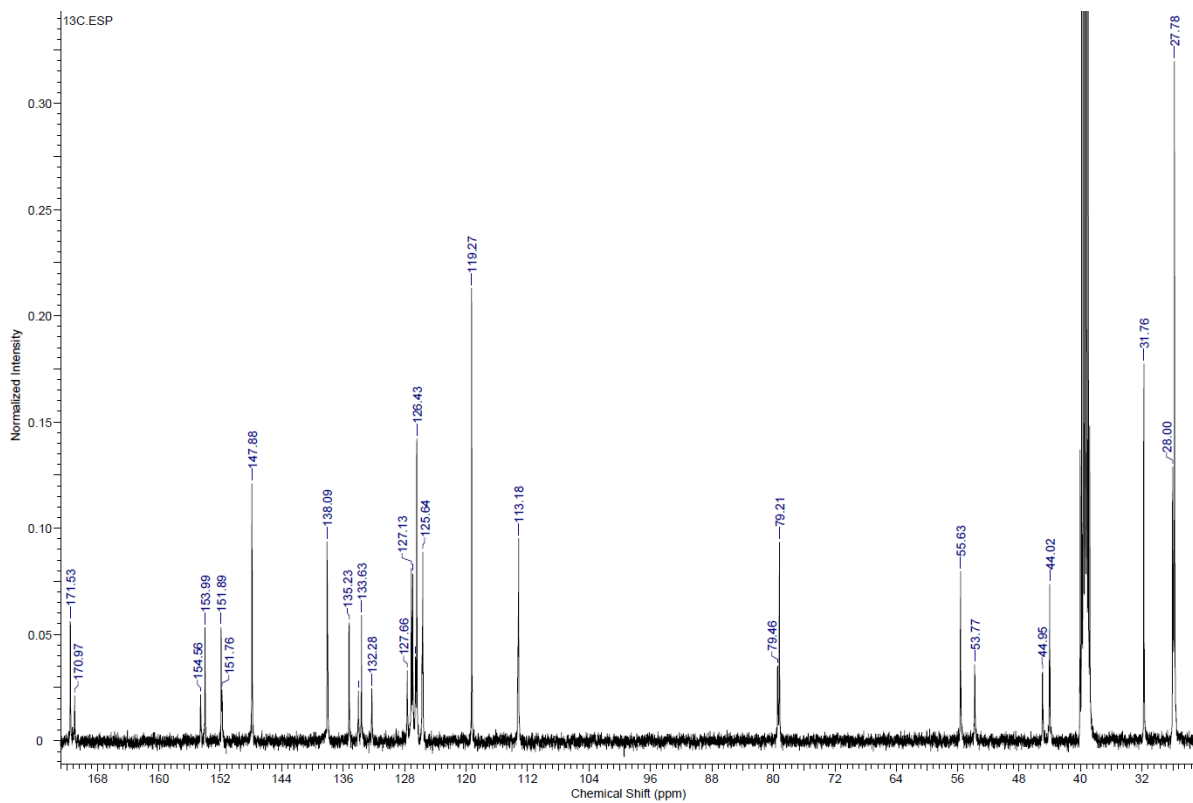
¹³C-NMR



¹H-NMR *tert*-butyl-(3*S*)-3-[(pyridin-2-ylamino)karbonyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (**4d**)

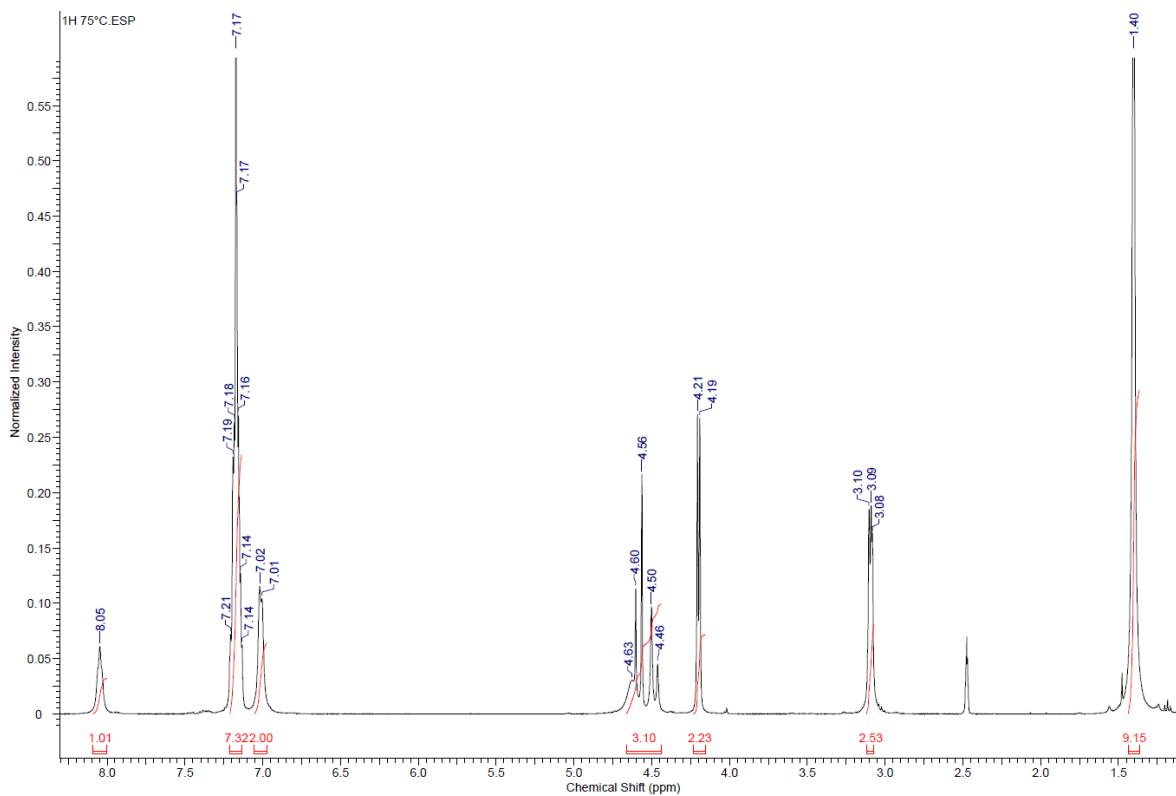


¹³C-NMR

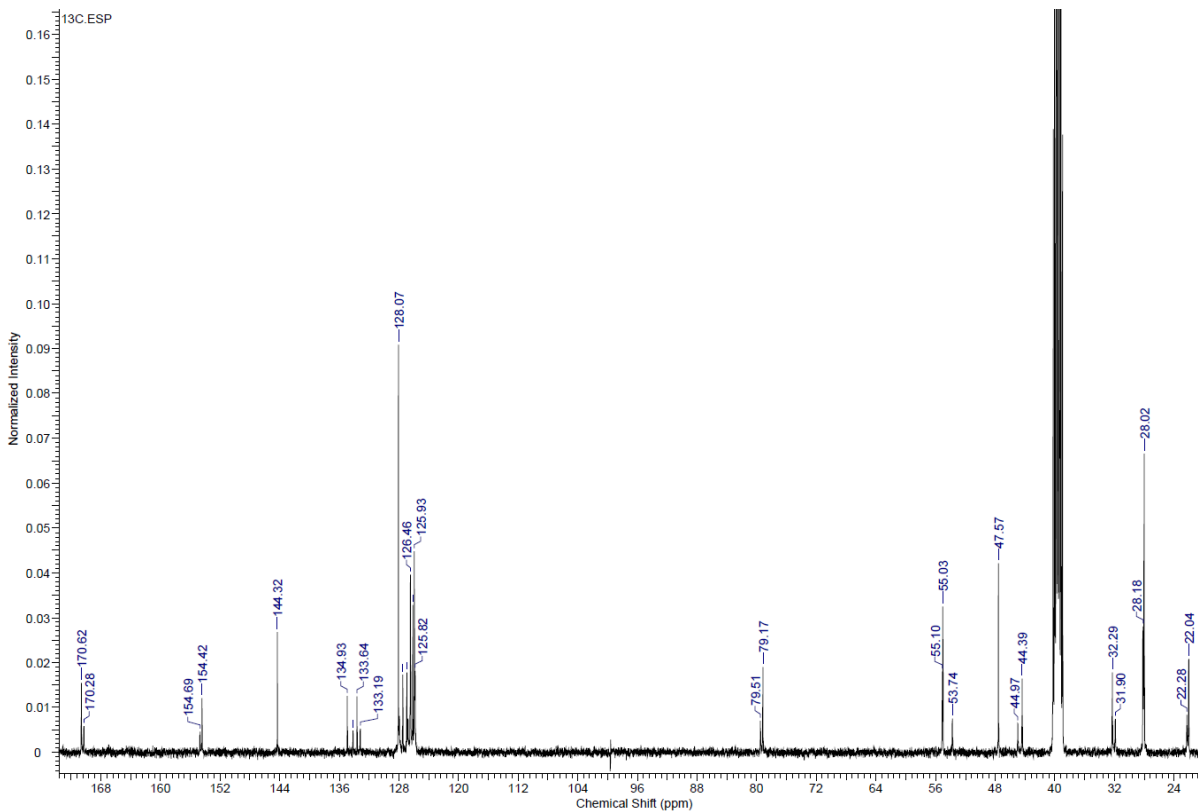


$^1\text{H-NMR}$ *tert*-butyl-(3*S*)-3-(benzylaminokarbonyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát

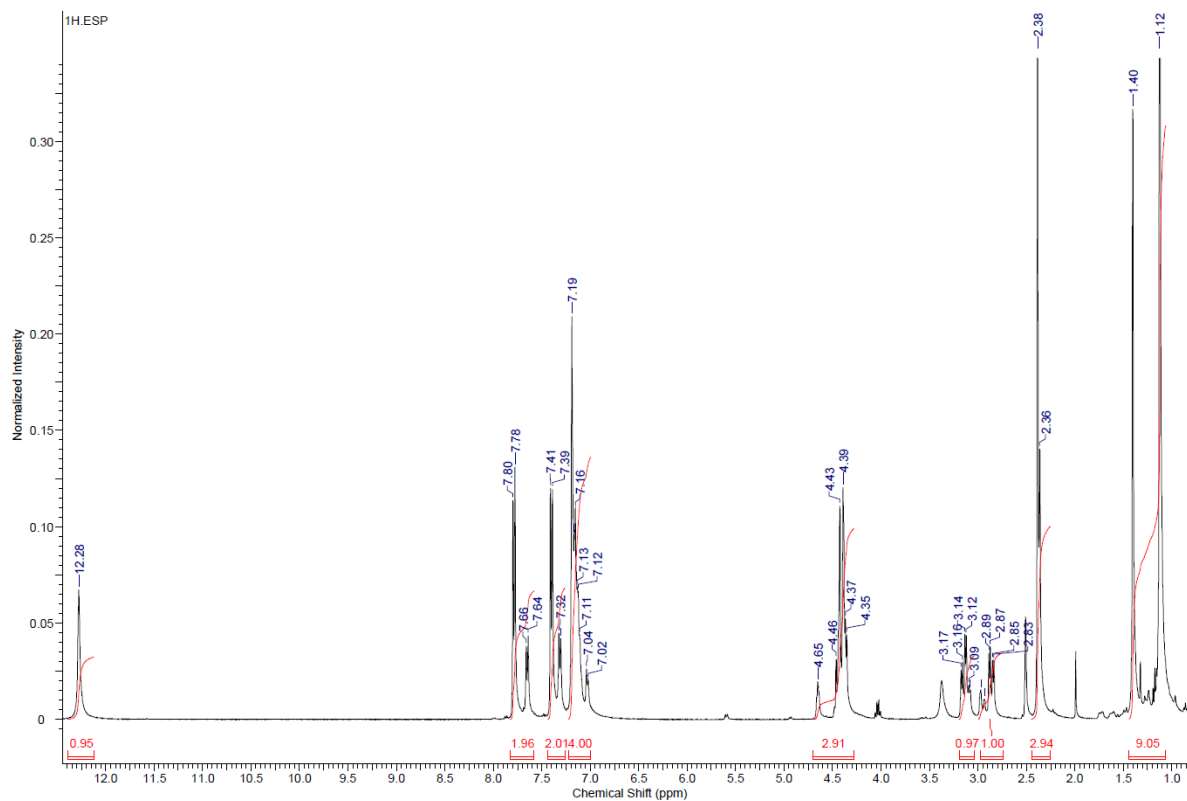
(4e)



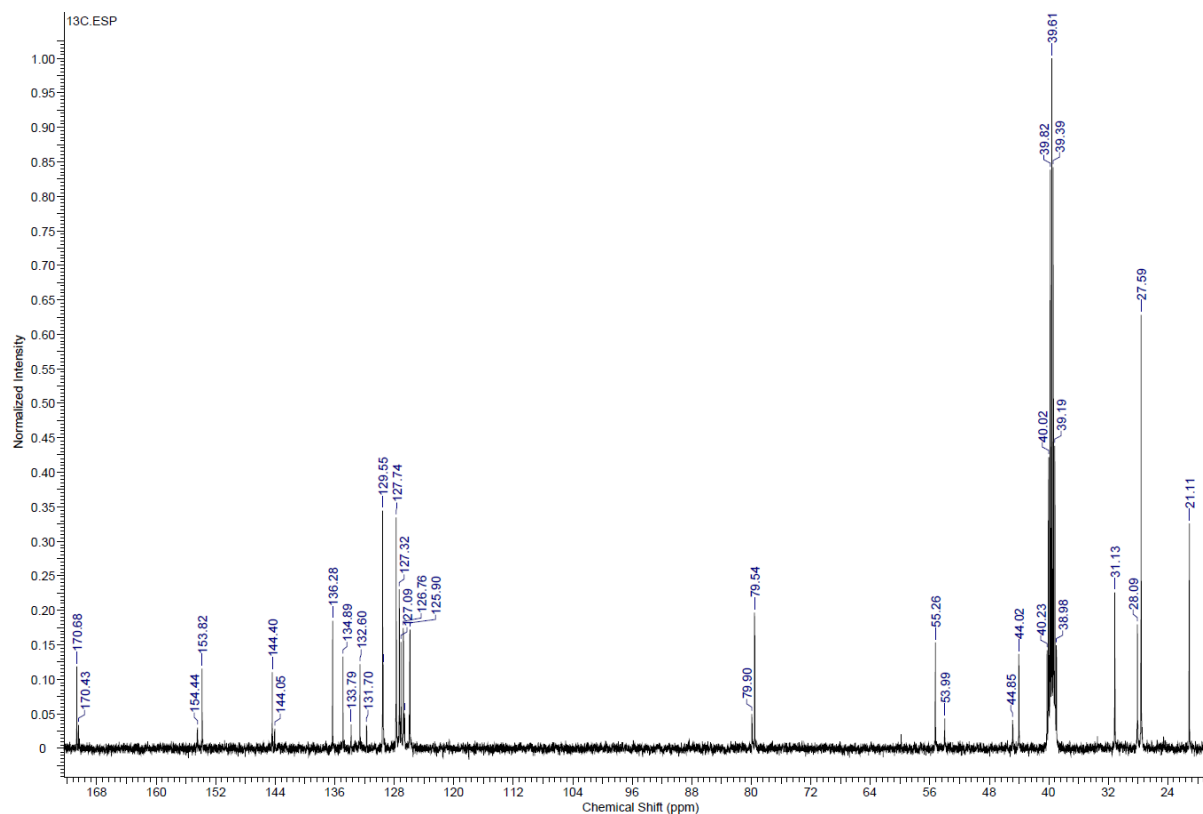
$^{13}\text{C-NMR}$



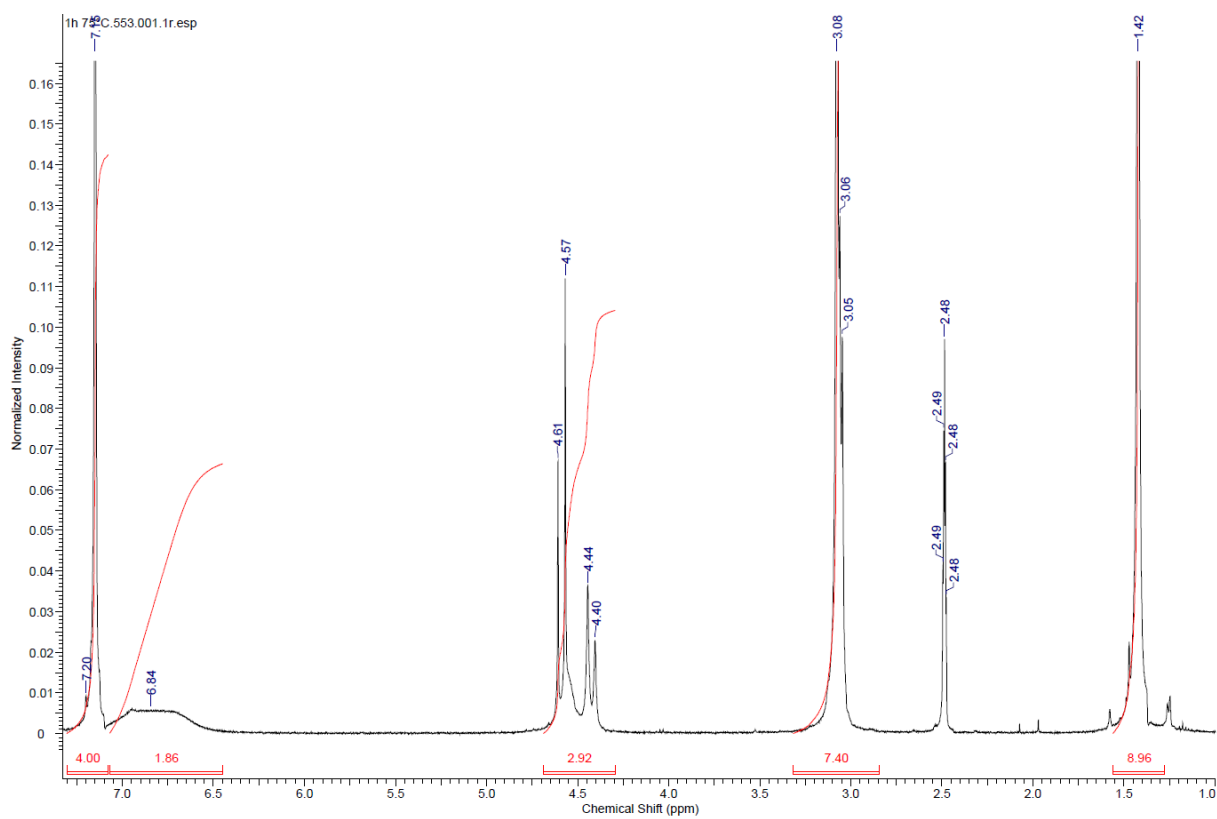
¹H-NMR *tert*-butyl-(3*S*)-3-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]carbamoyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4f)



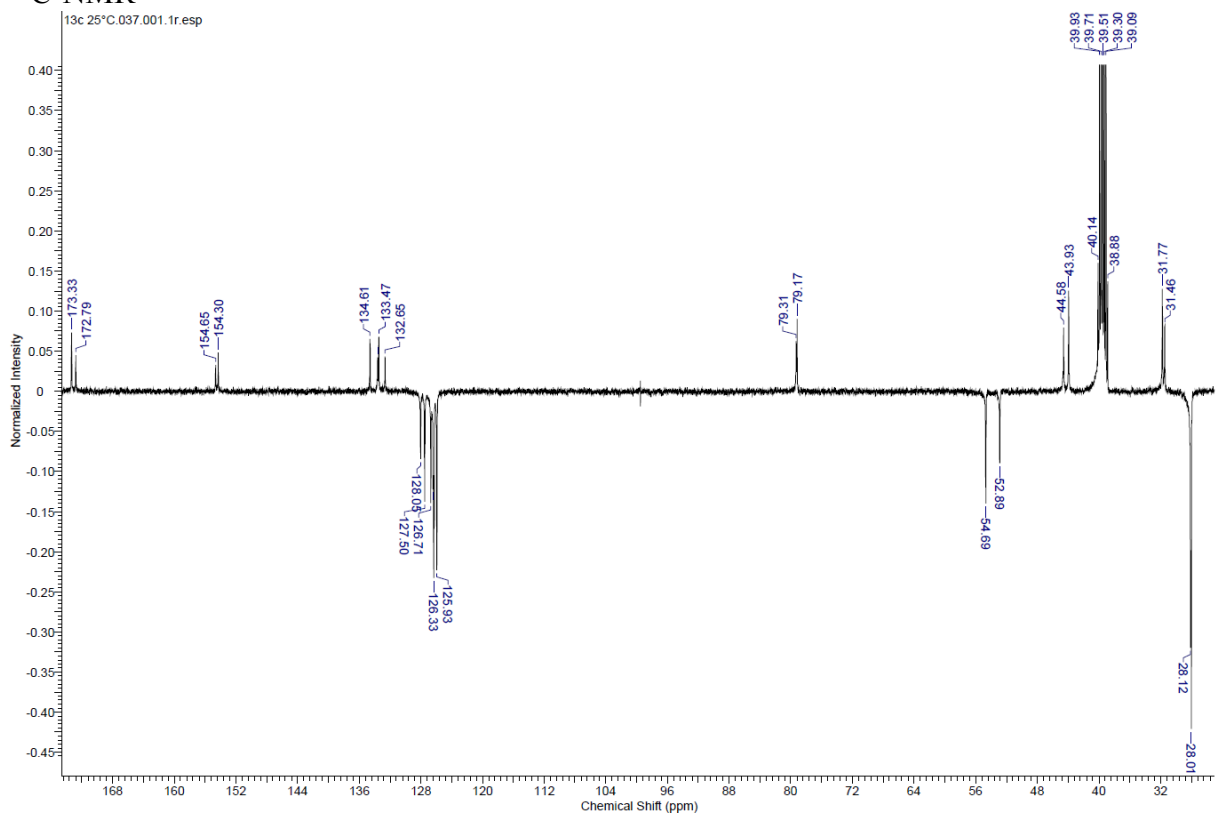
¹³C-NMR



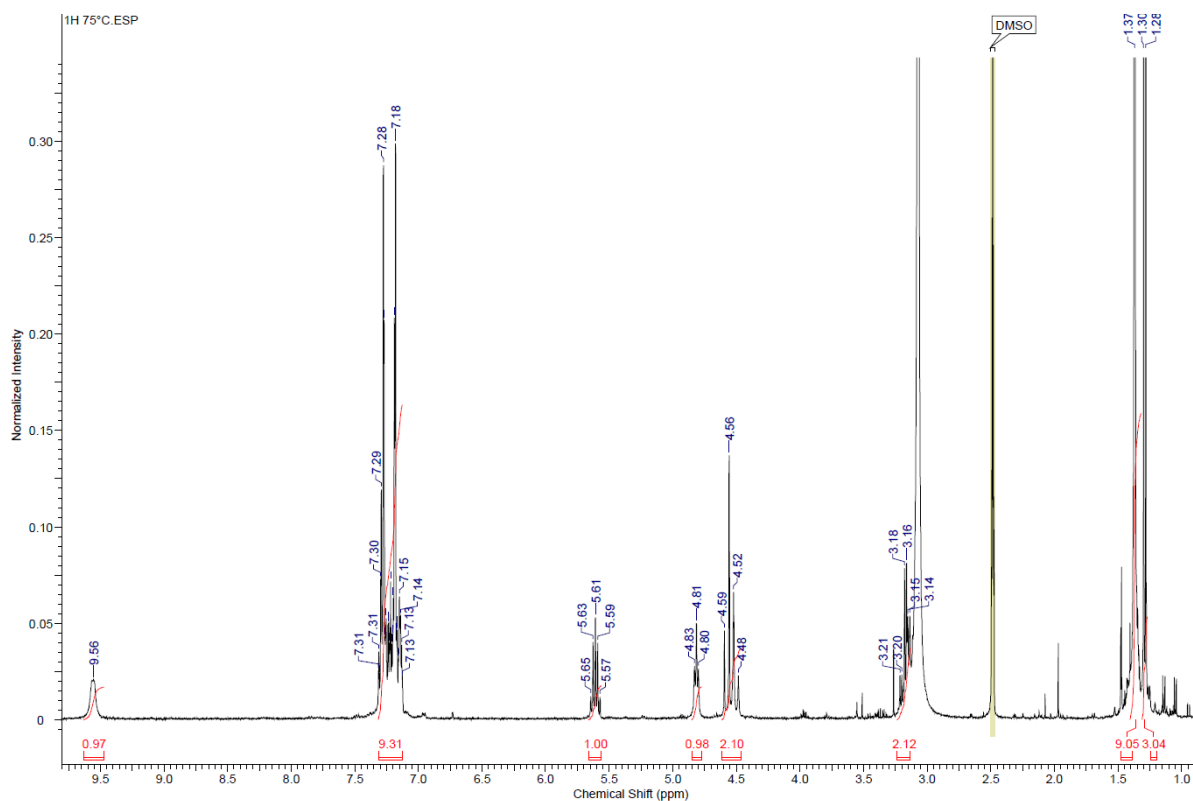
¹H-NMR *tert*-butyl-(3*S*)-3-karbamoyl-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (4g)



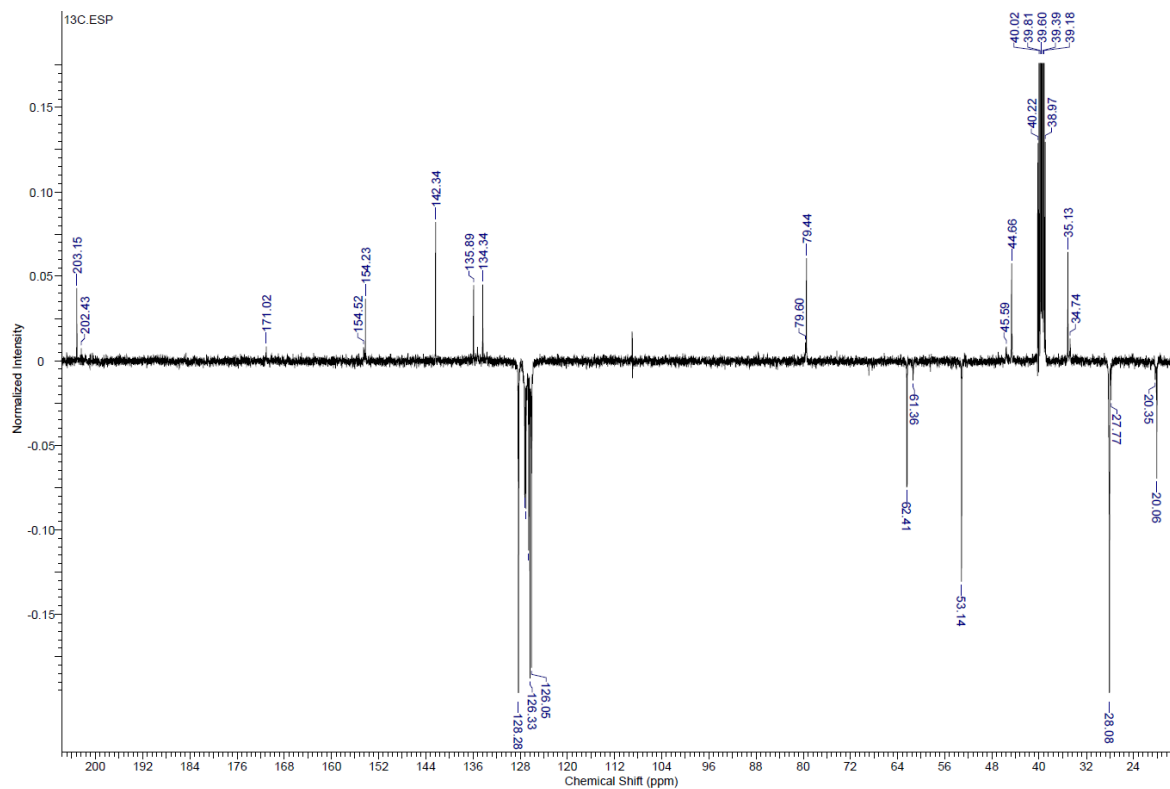
¹³C-NMR



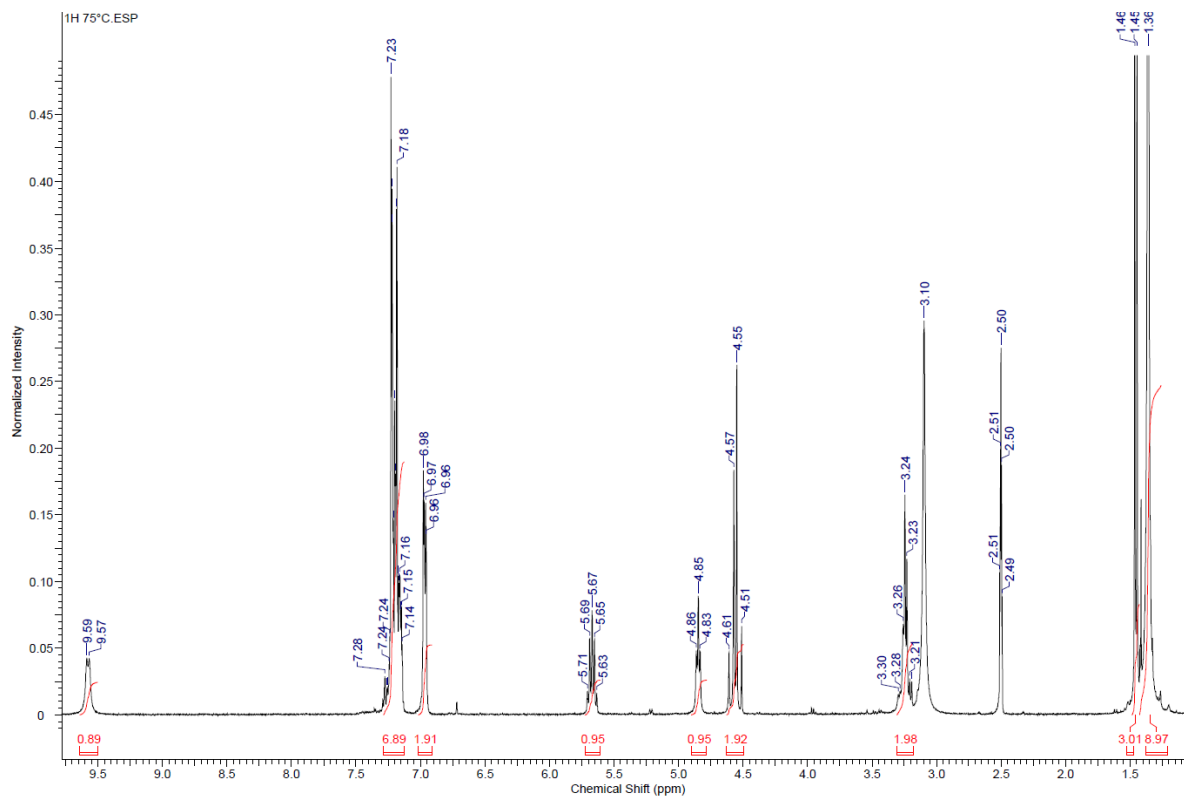
$^1\text{H-NMR}$ *tert*-butyl-(3*S*)-3-[(1*S*)-1-fenethylkarbamothioyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (**5a**)



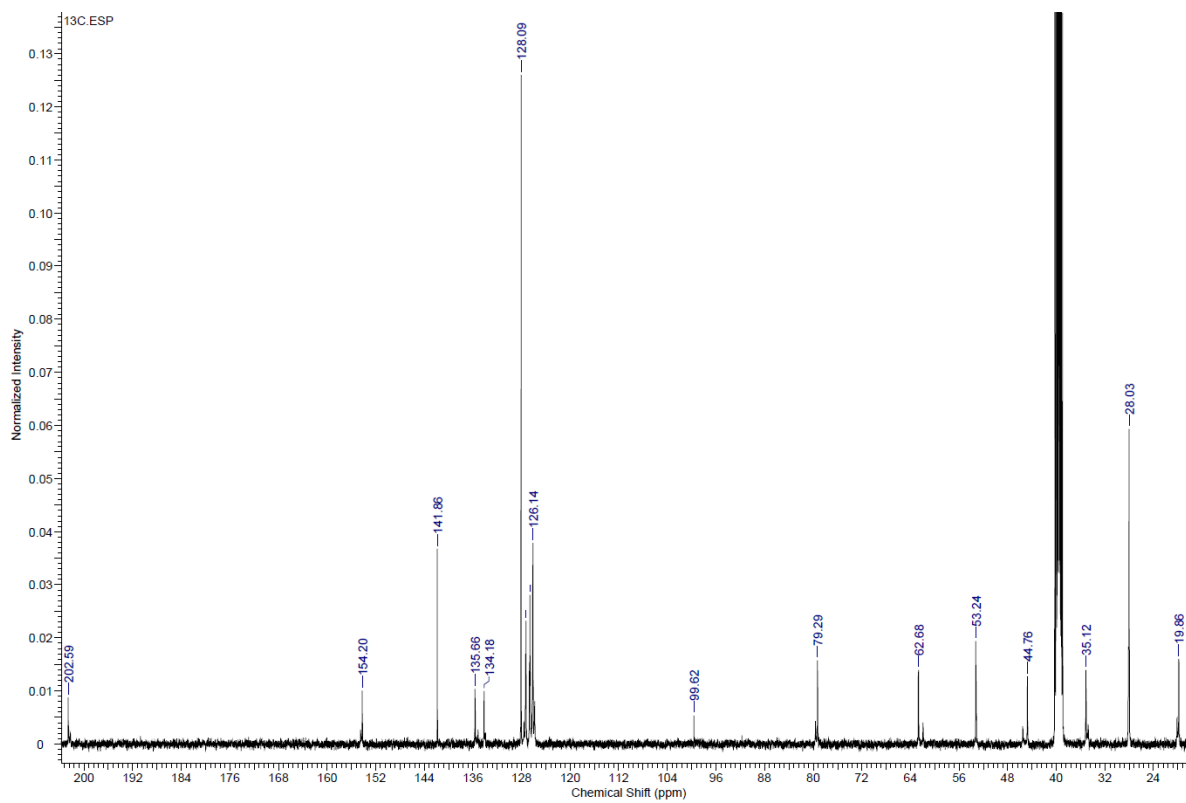
$^{13}\text{C-NMR-APT}$



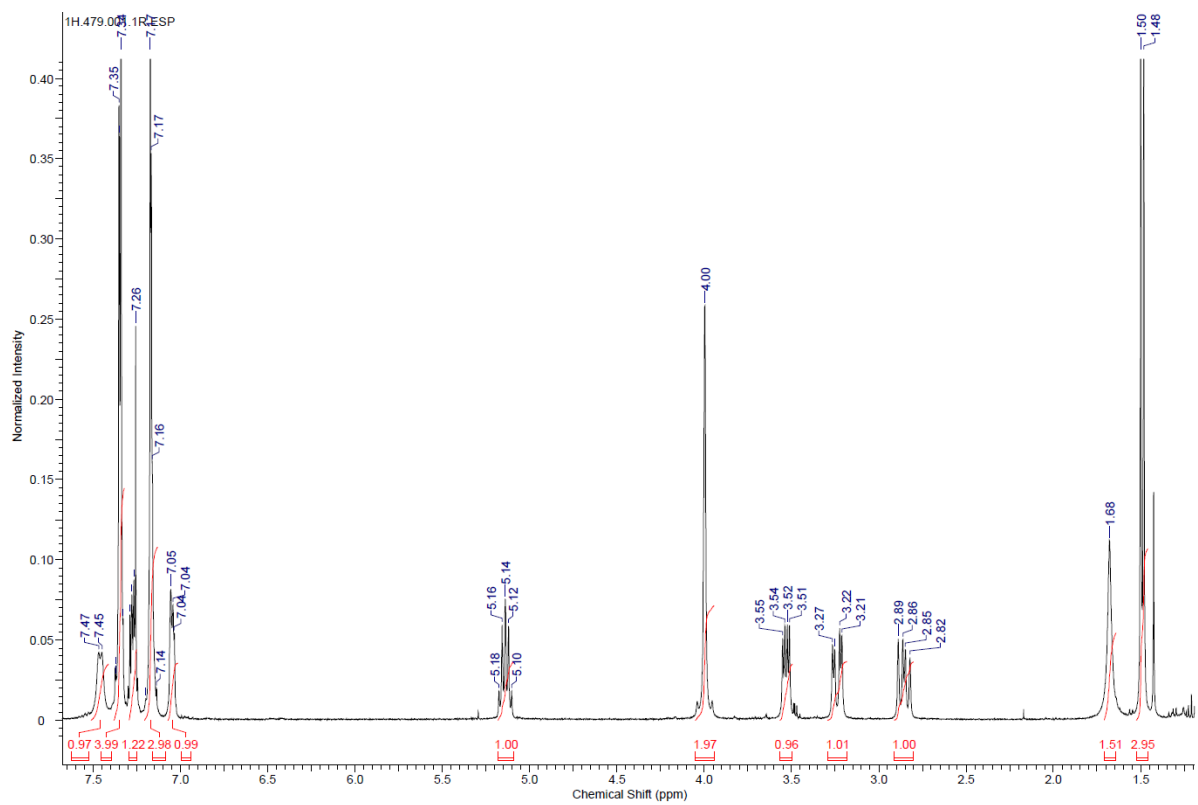
¹H-NMR *tert*-butyl-(3*S*)-3-[(1*R*)-1-fenethylkarbamothioyl]-3,4-dihydroisochinolin-2(1*H*)-karboxylát (**5b**)



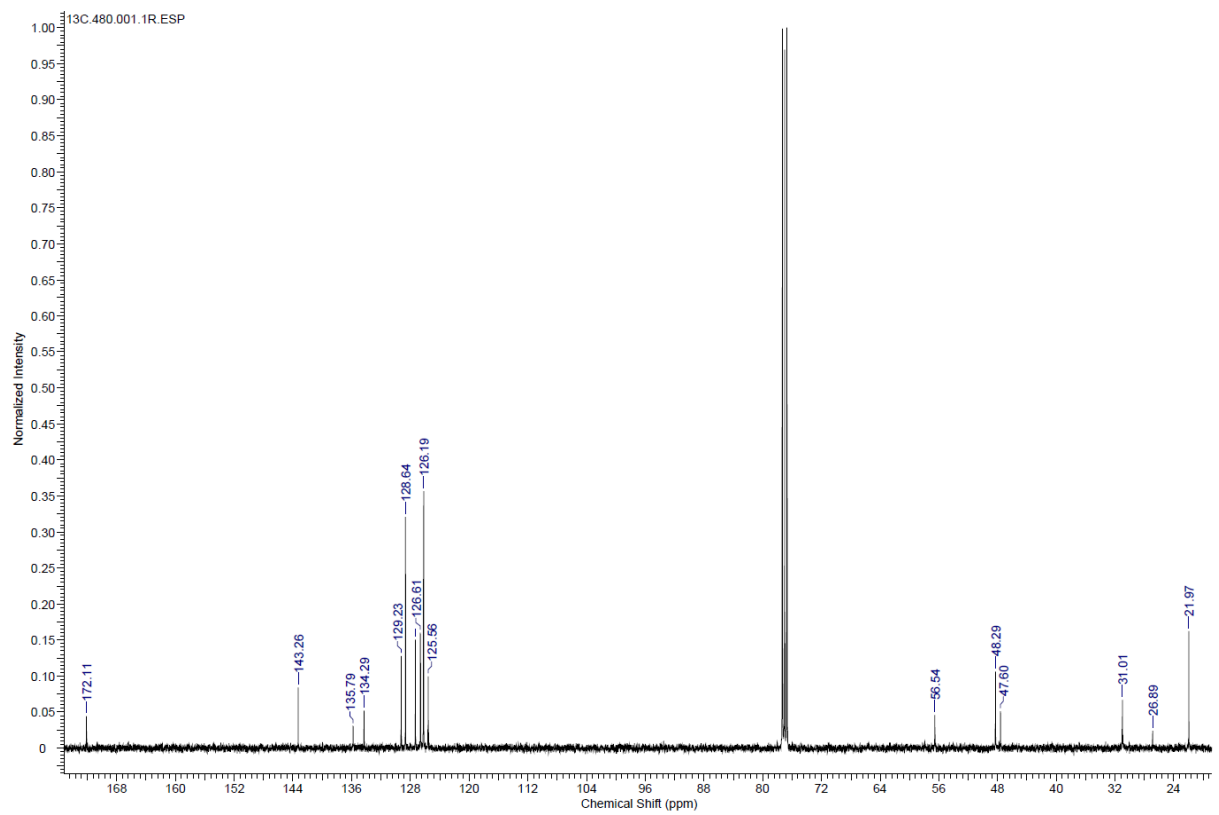
¹³C-NMR



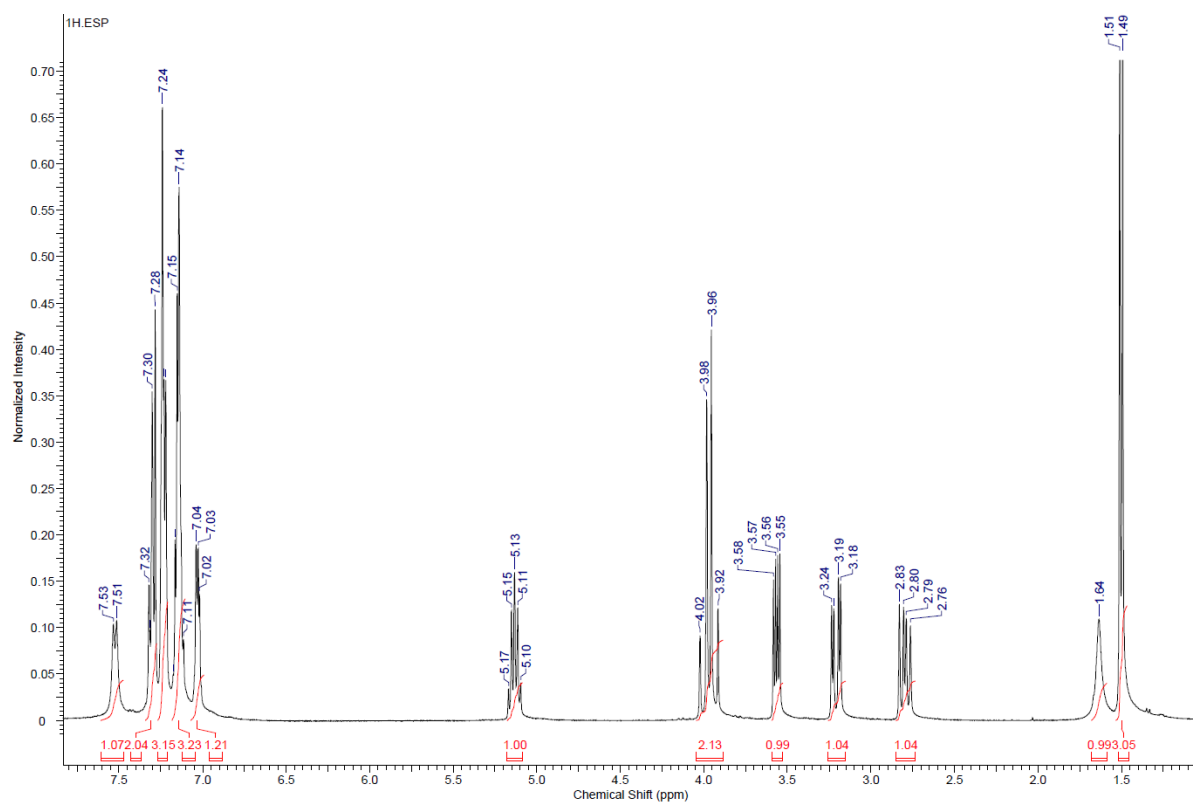
¹H-NMR (3*S*)-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6a**)



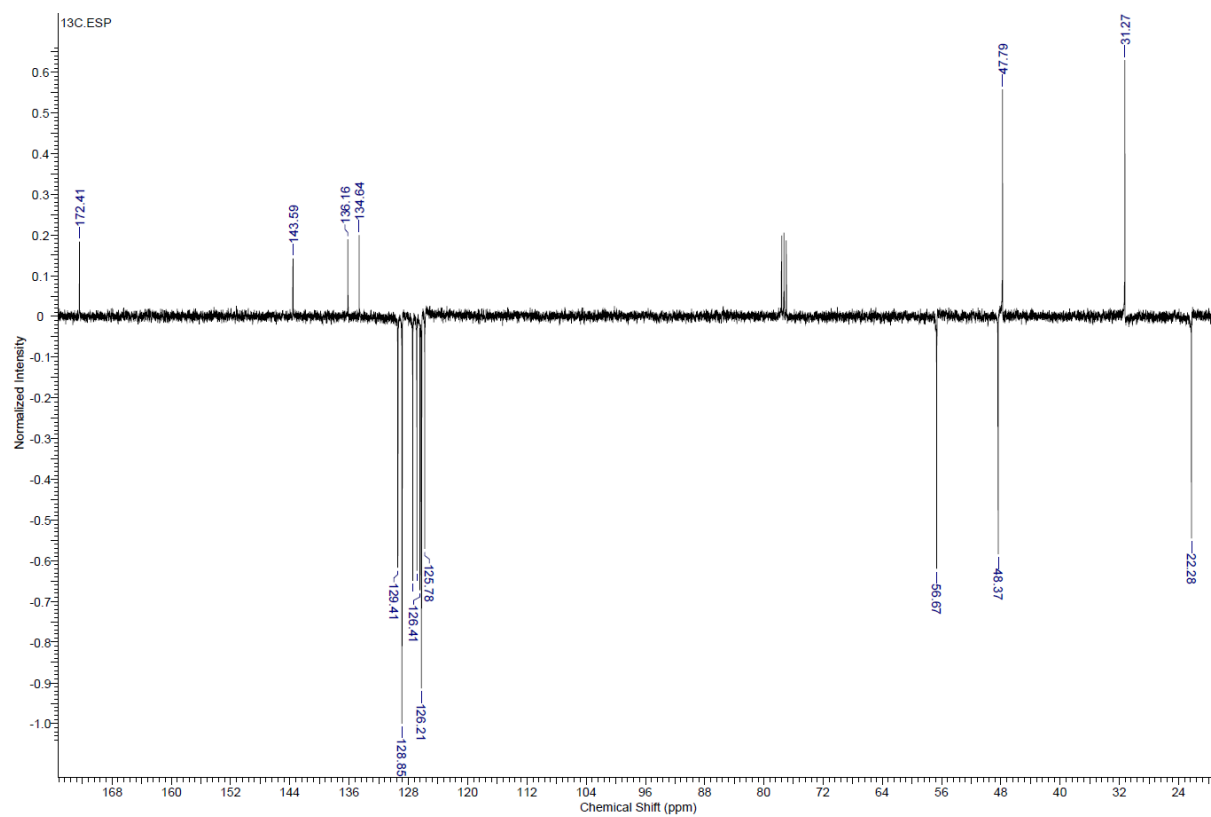
¹³C-NMR



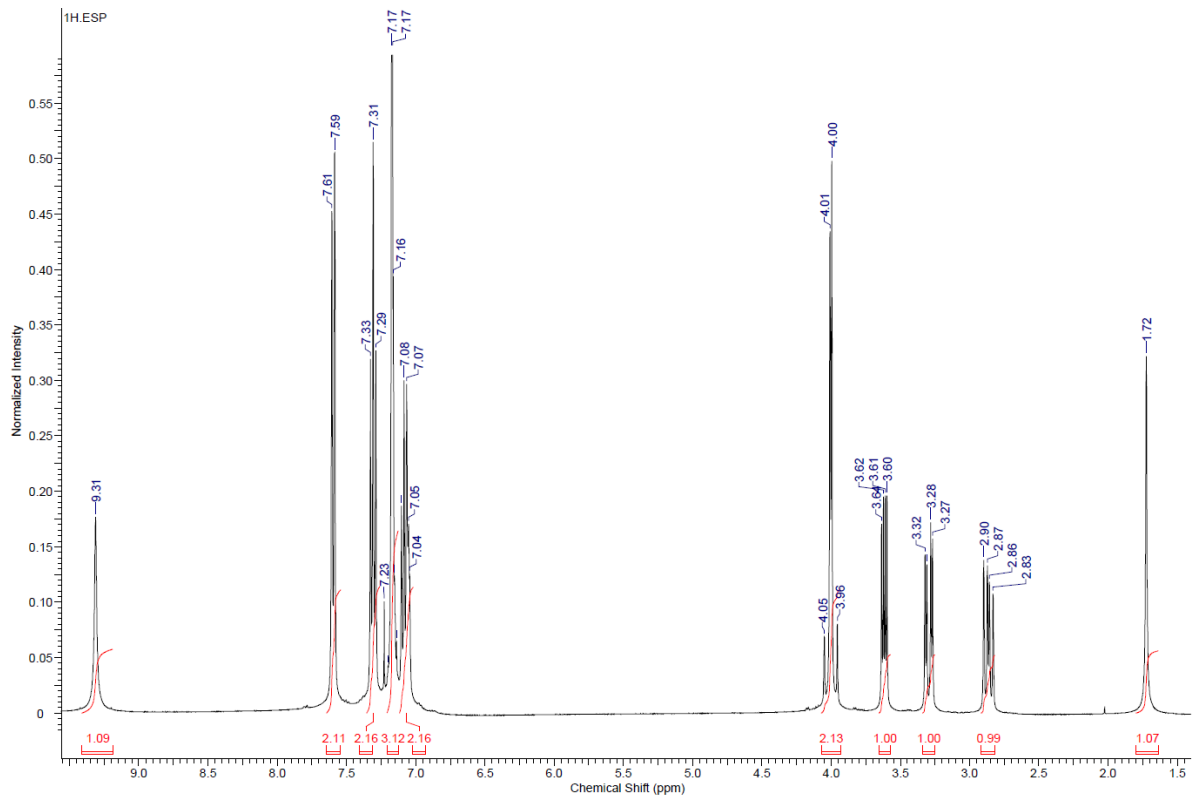
¹H-NMR (3*S*)-*N*-[(1*R*)-1-phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6b**)



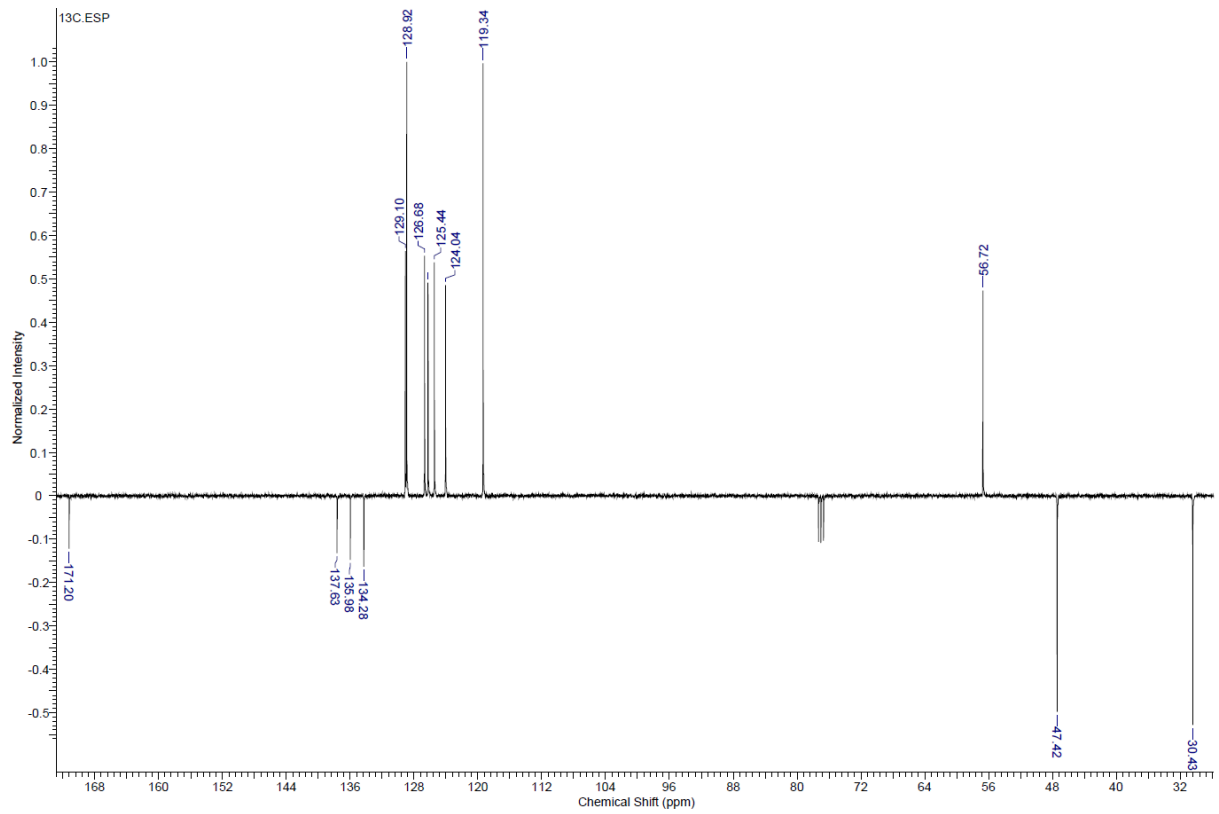
¹³C-NMR-APT



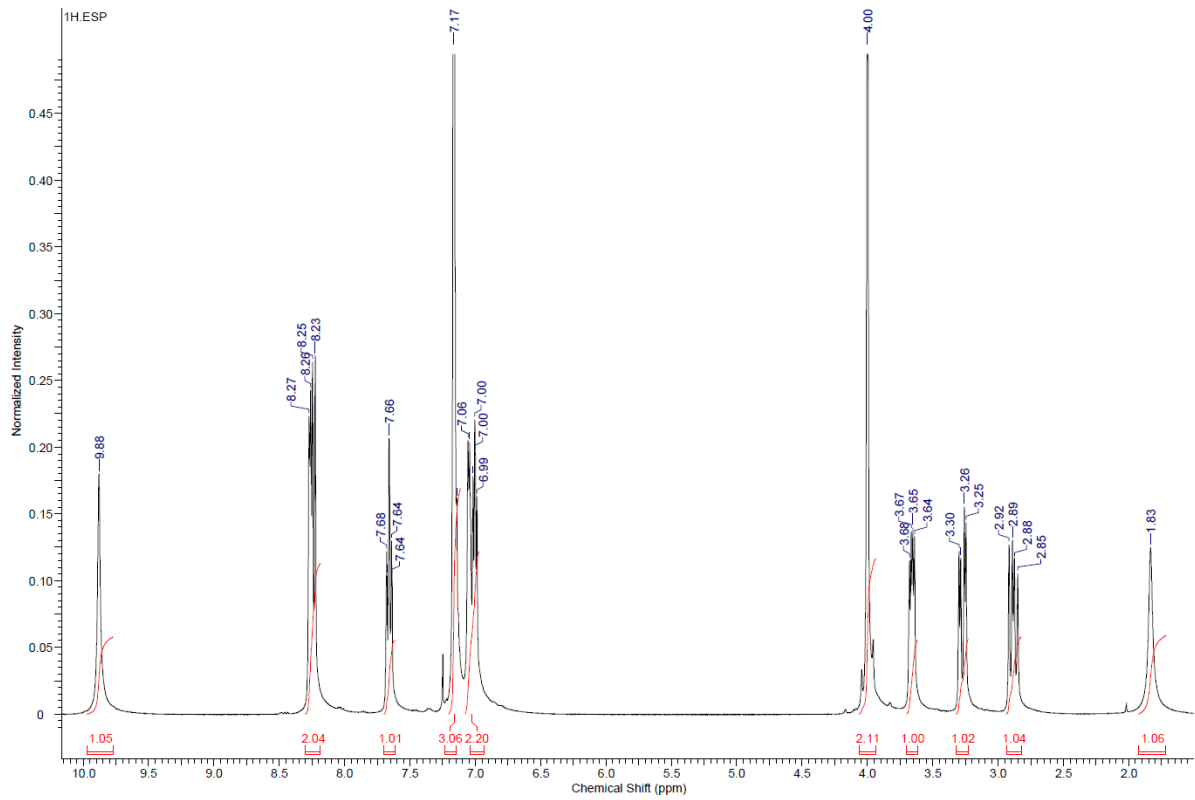
¹H-NMR (3*S*)-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6c**)



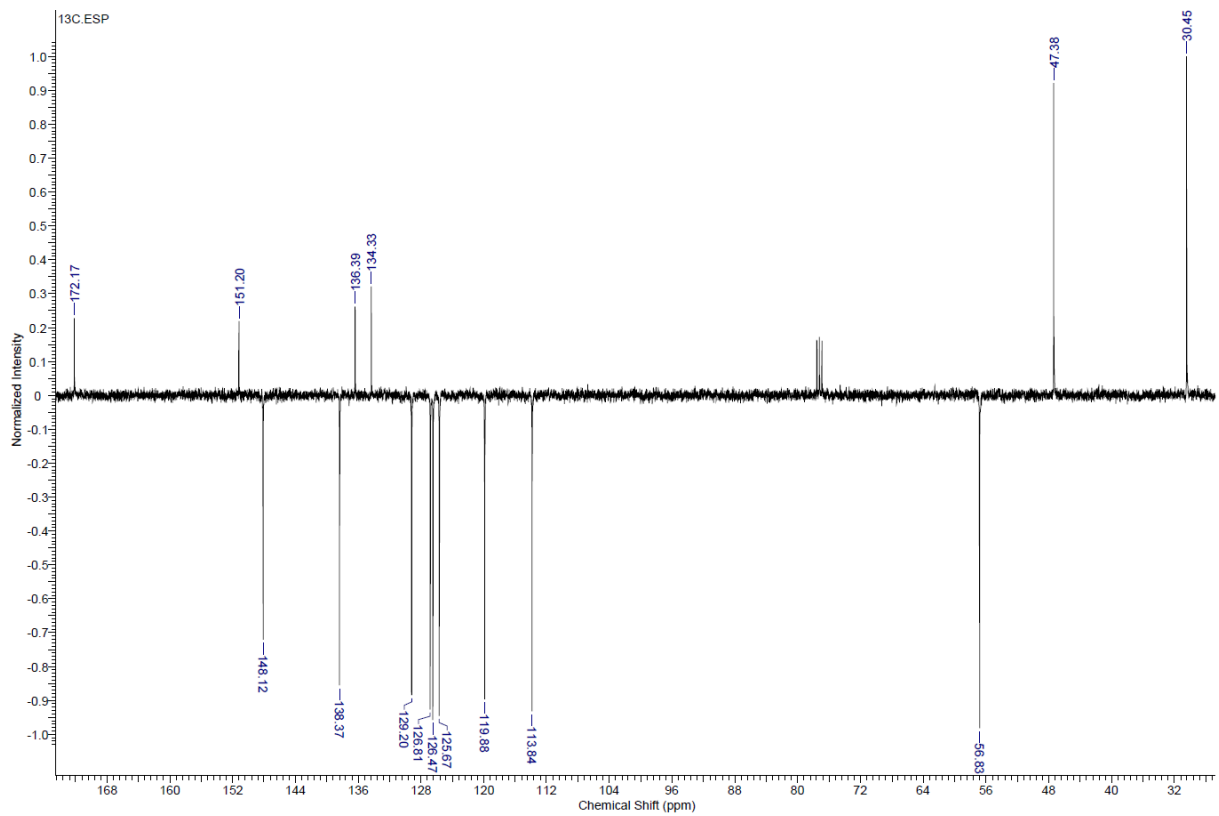
¹³C-NMR-APT



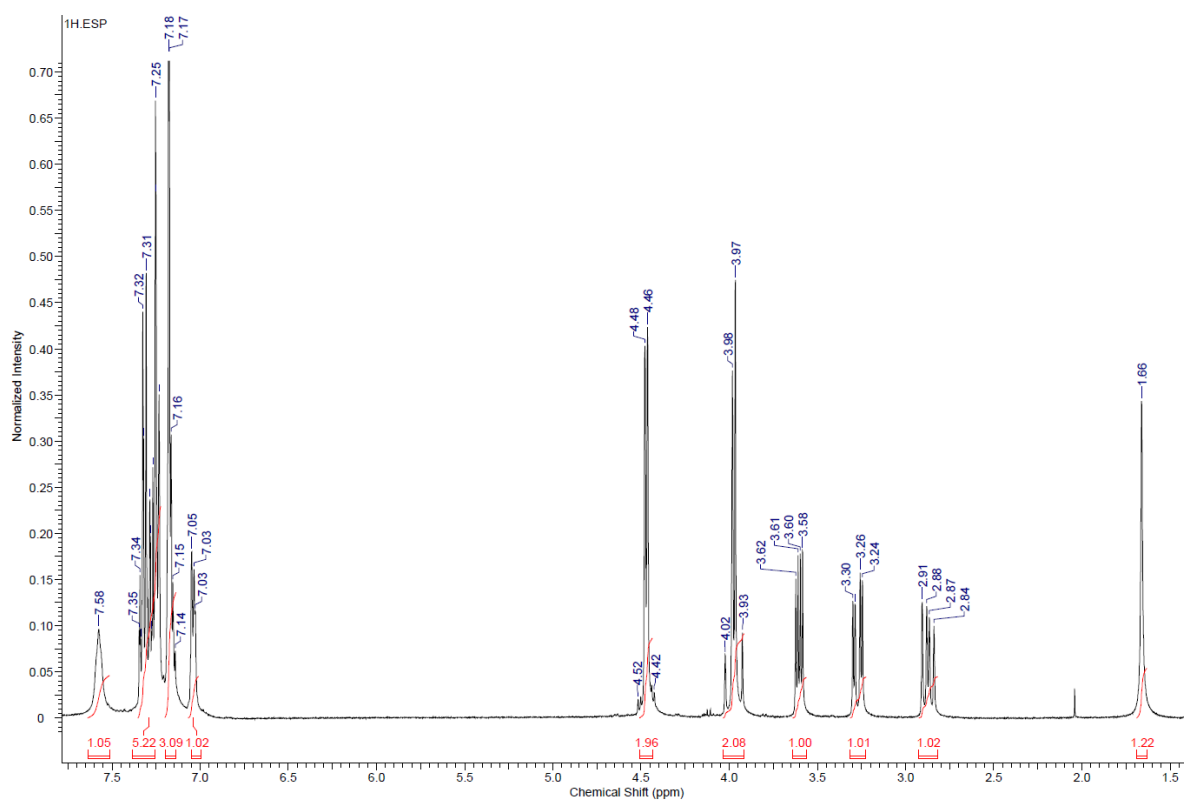
¹H-NMR (3*S*)-*N*-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6d**)



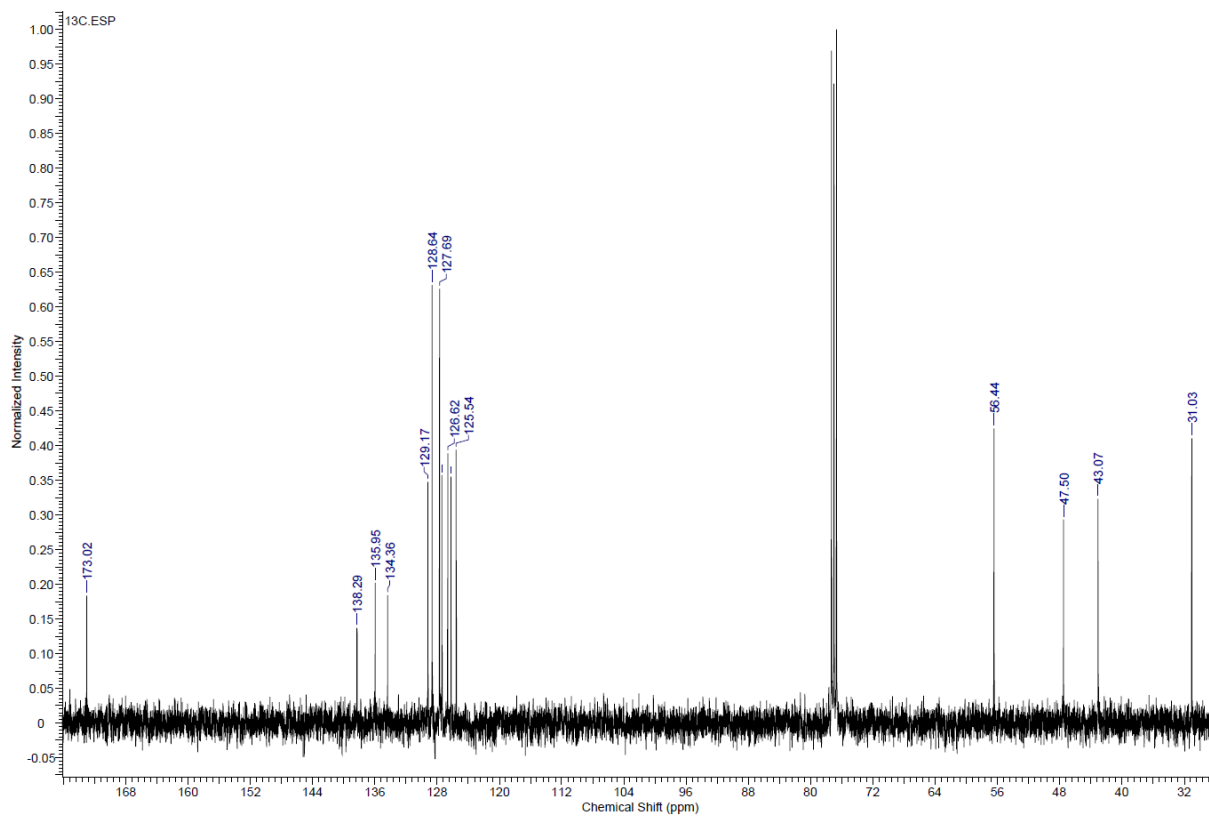
¹³C-NMR-APT



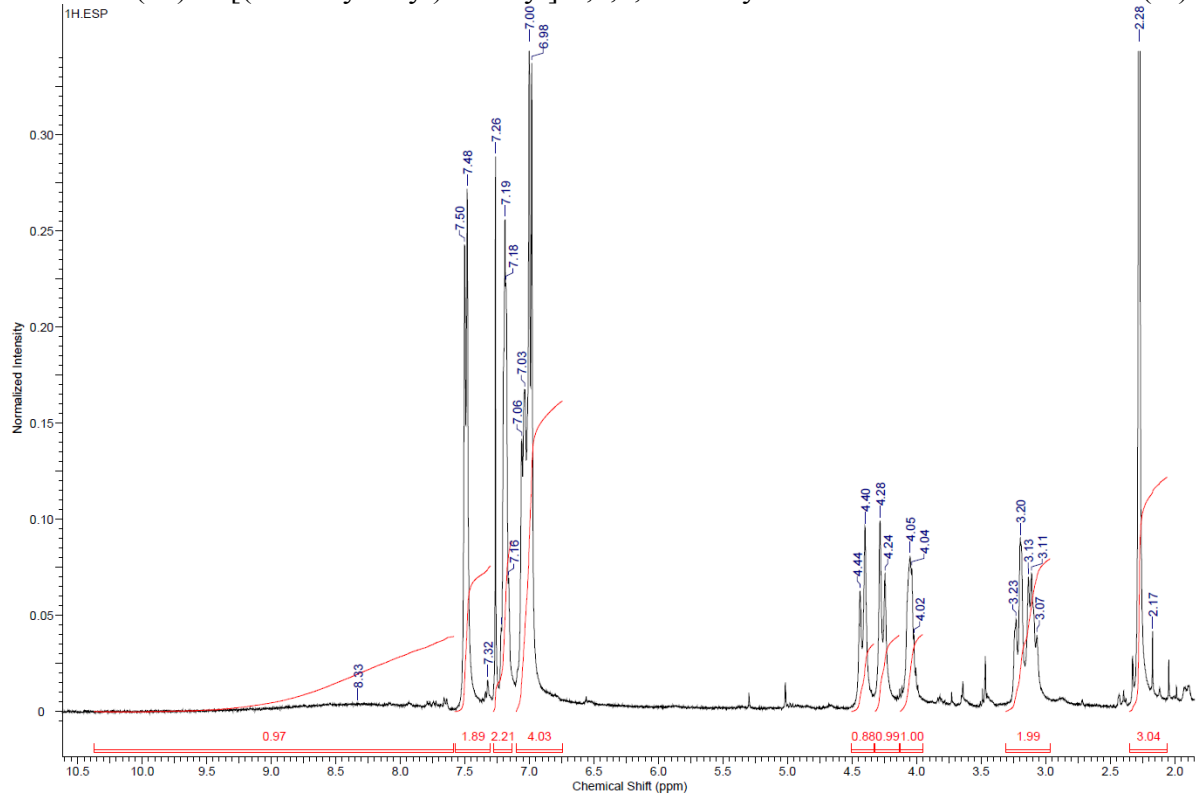
¹H-NMR (3S)-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (6e)



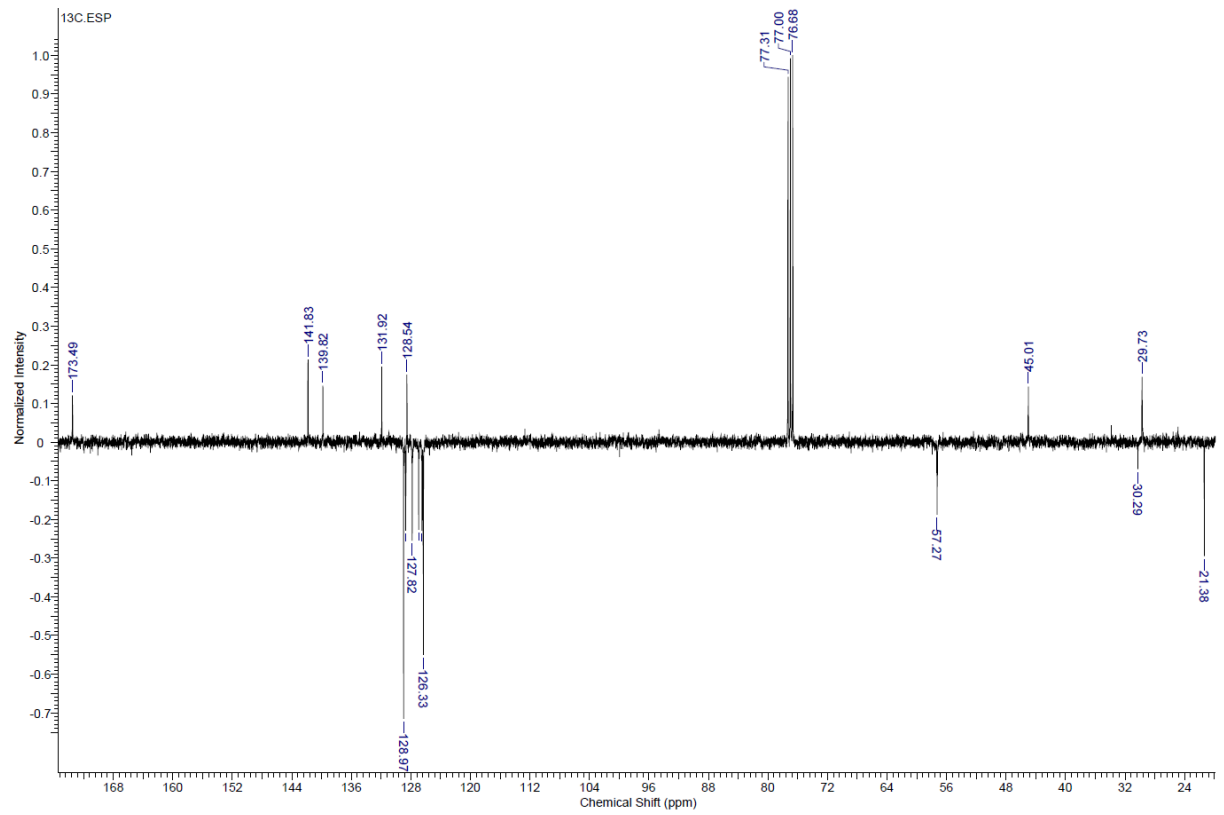
¹³C-NMR



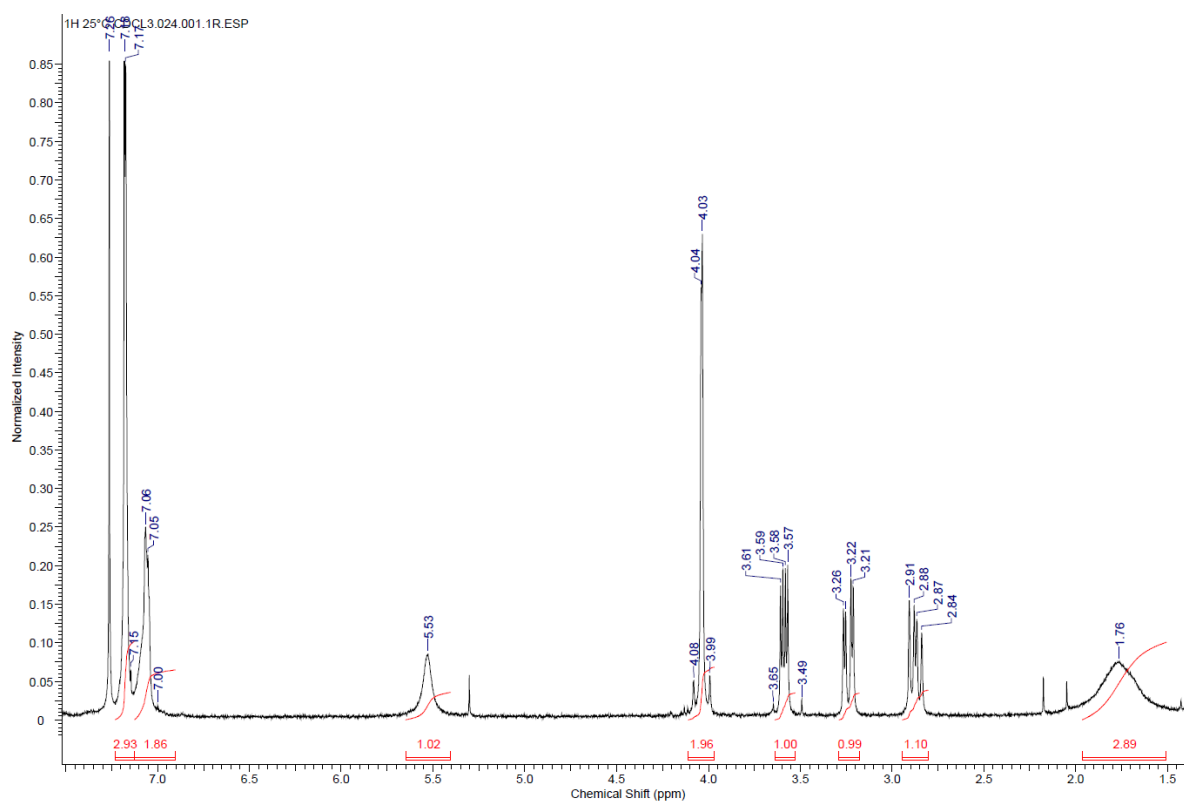
¹H-NMR (3*S*)-*N*-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6f**)



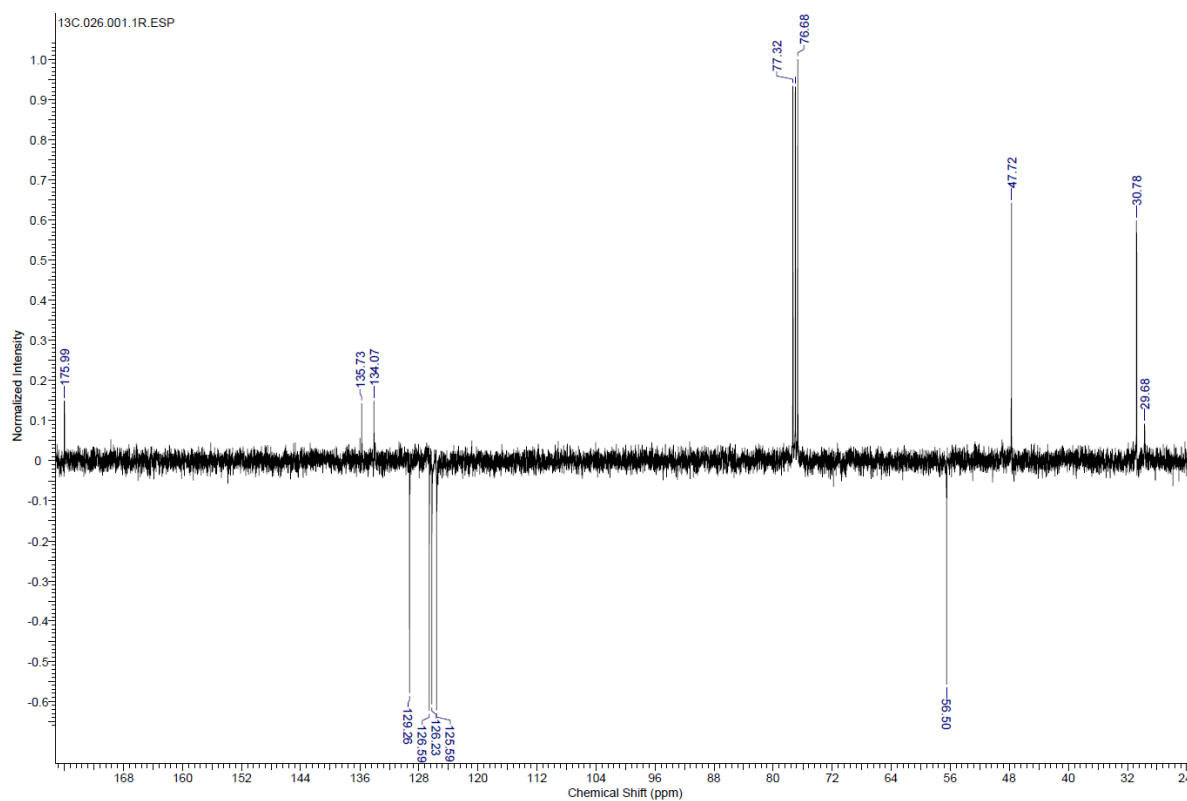
¹³C-NMR-APT



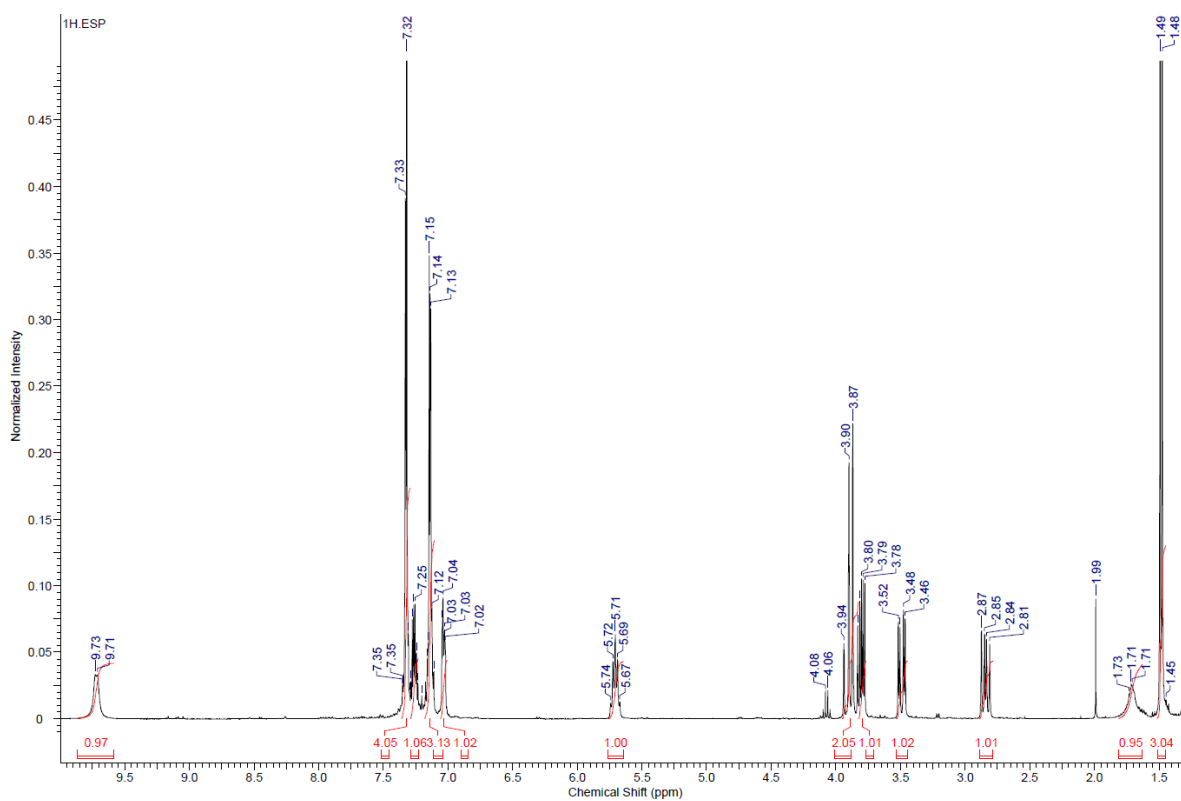
$^1\text{H-NMR}$ (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxamid (**6g**)



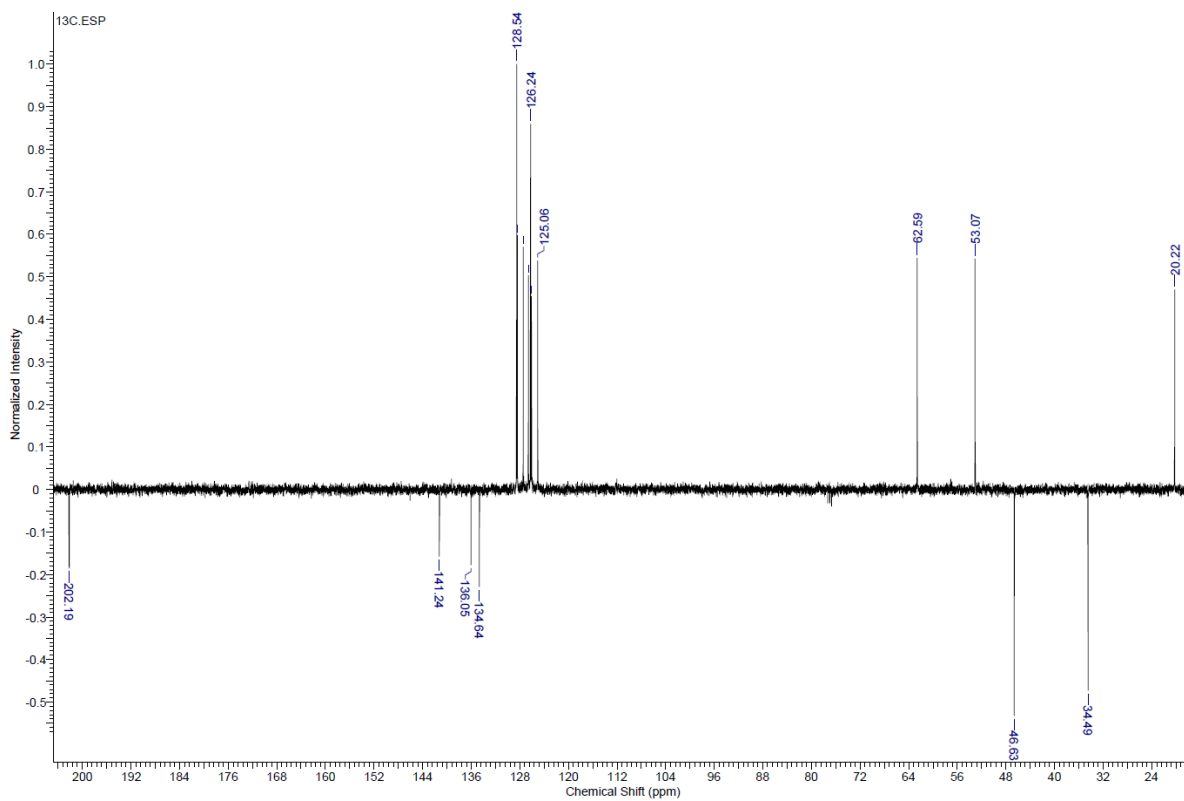
$^{13}\text{C-NMR}$



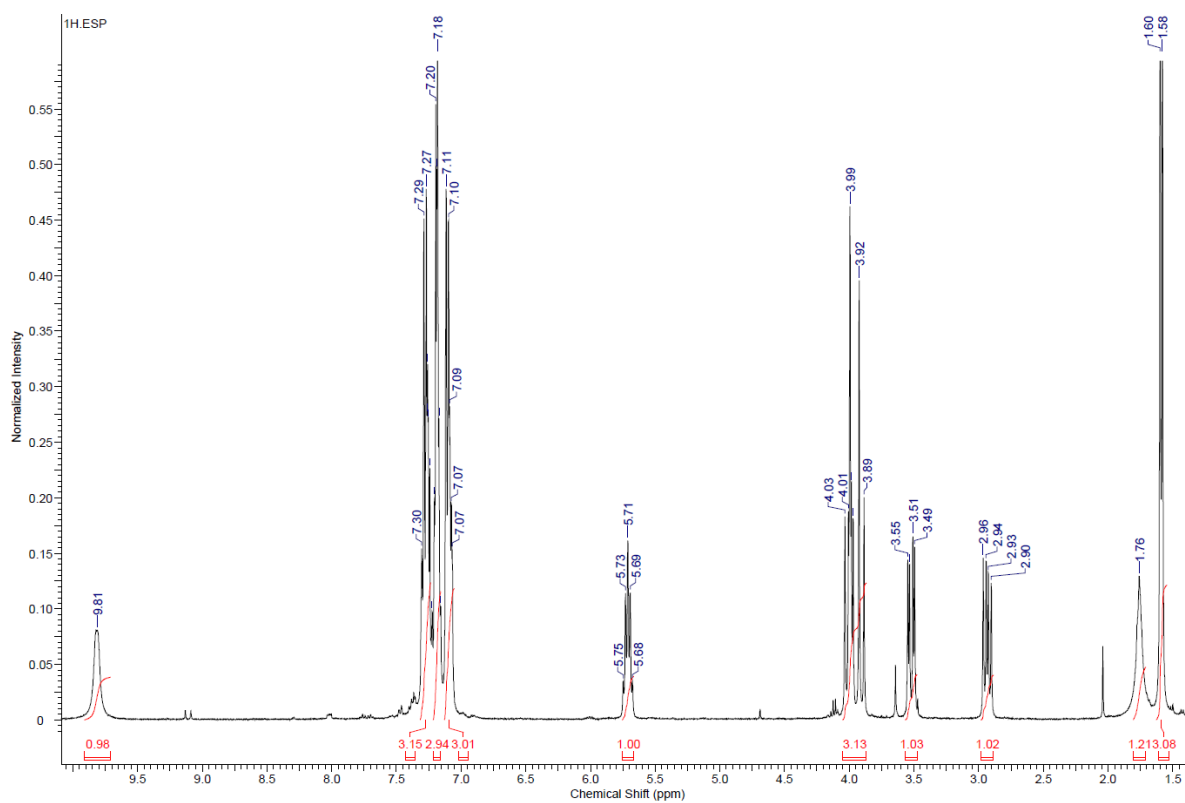
¹H-NMR (3*S*)-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-karbothioamid (**6h**)



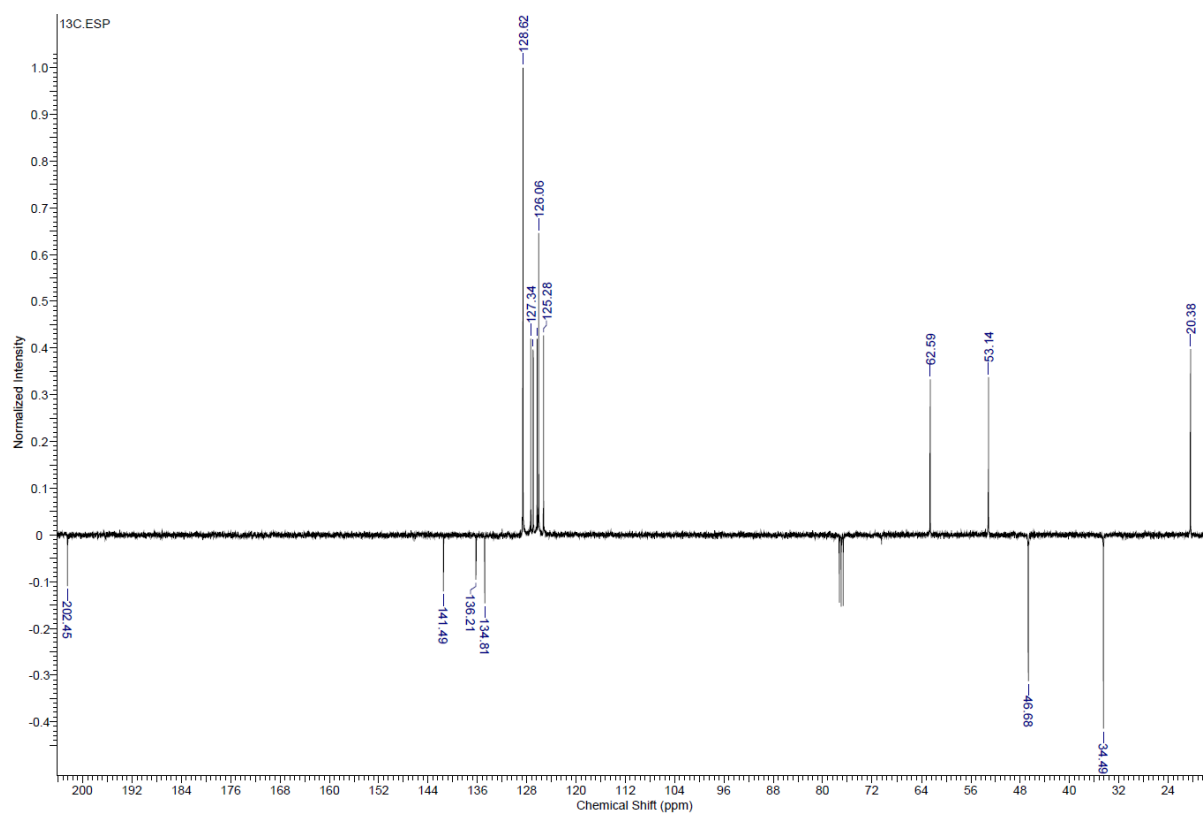
¹³C-NMR-APT



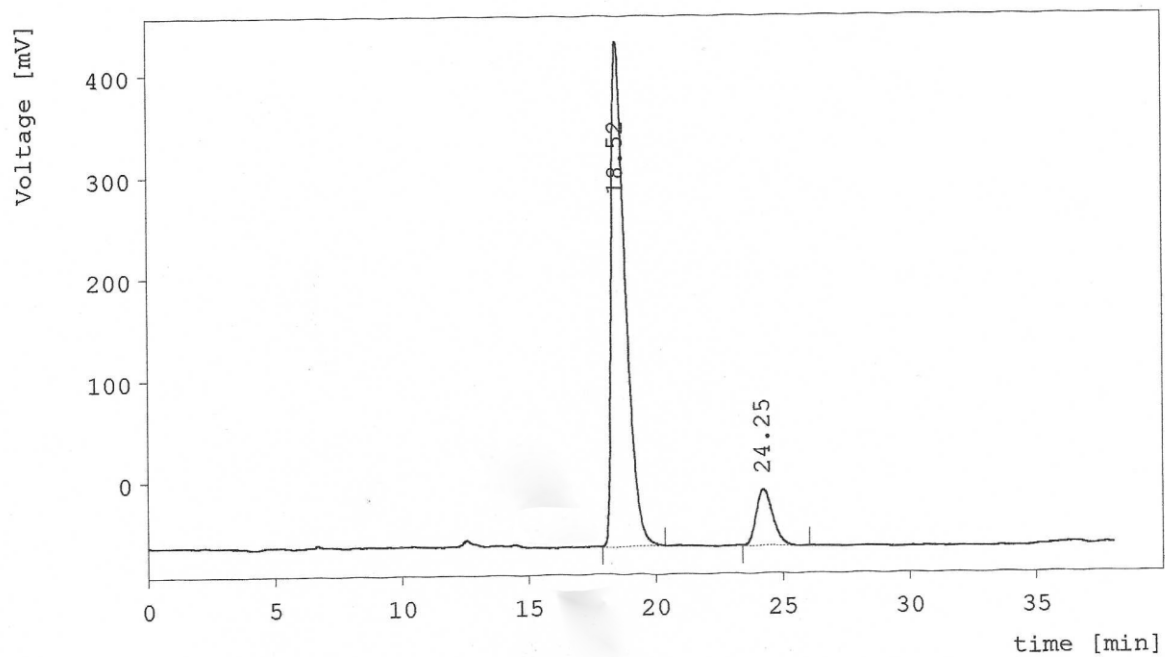
¹H-NMR (3*S*)-*N*-[(1*R*)-1-phenylethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbothioamid (**6i**)



¹³C-NMR-APT



Chromatogram izolovaného aldolu při použití katalyzátoru **6i** v směsi aceton:voda (4:1)



Result Table - Calculation Method Uncal

Peak No.	Reten. time	Area [mV.s]	Height [mV]	W05 [min.]	Area [%]	Height [%]
1	18.520	19143.4296	497.253	0.593	88.380	89.946
2	24.253	2516.8722	55.585	0.707	11.620	10.054
-	Total	21660.3018	552.838			