

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Martin Vrbický

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie

**STUDIUM ASYMETRICKÉ α -BENZOYLOXYLACE
VYBRANÝCH ALDEHYDŮ**

Martin Vrbický

Bakalářská práce

2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Martin Vrbický**
Osobní číslo: **C15075**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Název tématu: **Studium asymetrické α -benzoyloxylace vybraných aldehydů**
Zadávací 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 týkající se aplikace imidazolidin-4-onových organokatalyzátorů v asymetrické syntéze.
2. Připravte vhodné chirální imidazolidin-4-onové deriváty v opticky čisté formě.
3. Aplikujte připravené imidazolidin-4-onové deriváty jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické α -benzoyloxylace vybraných aldehydů.
4. Připravené katalyzátory a produkty α -benzoyloxylace charakterizujte pomocí dostupných analytických metod.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce:

28. února 2018

Termín odevzdání bakalářské práce:

3. července 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto práci 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.

V Pardubicích dne 29. 6. 2018

Martin Vrbický

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěl poděkovat doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za odbornou pomoc, podnětné připomínky a za věnovaný čas při vypracování této práce. Bez jeho pomoci by tato práce nemohla vzniknout. Dále bych chtěl poděkovat Ing. Evě Horákové a Ing. Gabriele Novákové za pomoc při řešení laboratorních úkonů a za zodpovídání mých dotazů.

Anotace

Bakalářská práce se zabývá přípravou nových chirálních derivátů imidazolidin-4-onů obsahujících v pozici 2- 2-dimethylaminofenylovou resp. 4-dimethylaminofenylovou skupinu. Připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí dostupných analytických metod. Jednalo se o (2*R*,5*S*)-(2a) resp. (2*S*,5*S*)-5-benzyl-2-(2-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (2b) a (2*R*,5*S*)-(3a) resp. (2*S*,5*S*)-5-benzyl-2-(4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (3b). Následně byly tyto sloučeniny studovány, jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické α -benzoyloxylace vybraných aldehydů. Výtěžky jednotlivých reakcí se lišily podle struktury použitých aldehydů, pohybovaly se v rozmezí 24–54 %. Enantiomerní přebytky dosahovaly o poznání lepších hodnot a pohybovaly se v rozmezí 60–88 % ee.

Klíčová slova

Asymetrická organokatalýza, imidazolidin-4-ony, MacMillanovy katalyzátory, α -benzoyloxylace, enantiomerní přebytek, diastereoizomery.

Anotation

The aim of this work was preparation of new chiral imidazolidin-4-one derivatives containing at position 2- 2-methylaminophenyl resp. 4-methylaminophenyl group – (2*R*,5*S*)-(2a) resp. (2*S*,5*S*)-5-benzyl-3-methyl-2-(2-dimethylaminophenyl)imidazolidine-4-one (2b) and (2*R*,5*S*)-(3a) resp. (2*S*,5*S*)-5-benzyl-3-methyl-2-(4-dimethylaminophenyl)imidazolidine-4-one (3b). These newly prepared compounds were characterized by available analytical methods. Then, these compounds were studied as enantioselective catalysts for asymmetric α -benzoyloxylation reactions of selected aldehydes. The yields of these reactions varied according to molecular structure of used aldehydes and were in the range from 24 to 54 %. The enantiomeric excesses achieved were high (60–88 % ee).

Key words

Asymmetric organocatalysis, imidazolidine-4-one derivatives, MacMillan catalysts, α -benzoyloxylation, enantiomeric excess, diastereomers.

Obsah

Seznam zkratk	10
Cíle práce	10
1. Teoretická část	11
1.1. Asymetrická syntéza	11
1.2. Chirální imidazolidinony – MacMillanovy – katalyzátory	16
1.2.1. Příprava MacMillanových katalyzátorů	17
1.2.2. MacMillanovy katalyzátory I. generace	18
1.2.3. MacMillanovy katalyzátory II. generace	19
1.3. Aplikace imidazolidin-4-onových organokatalyzátorů v asymetrické syntéze	20
1.3.1. „Enaminová“ katalýza	20
1.3.2. „Iminiová“ katalýza	24
1.3.3. „SOMO“ katalýza	27
1.3.4. Kaskádové reakce – sloučení „enaminové“ a „iminiové“ katalýzy	29
2. Experimentální část	31
2.1. Obecné postupy a použitá přístrojová technika	31
2.2. Příprava (<i>S</i>)- <i>N</i> -methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu 1	32
2.2.1. Metoda A – Příprava z (<i>S</i>)-2-amino-3-fenylpropánové kyseliny	32
2.2.2. Metoda B – Příprava z (<i>S</i>)-methyl-2-amino-3-fenylpropanoát hydrochloridu	33
2.3. Příprava 5-benzyl-2-(2- resp. 4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-onů	34
2.4. Studium asymetrické α -benzoyloxylace vybraných aldehydů	36
2.4.1. Obecný postup	36
2.4.2. Asymetrická α -benzoyloxylace butanalů	37
2.4.3. Asymetrická α -benzoyloxylace pentanalů	37
2.4.4. Asymetrická α -benzoyloxylace hexanalů	38
2.4.5. Asymetrická α -benzoyloxylace (<i>S</i>)-citronellalu	39
2.4.6. Asymetrická α -benzoyloxylace 3-fenylpropanalu	39

2.4.7. Asymetrická α -benzoyloxylace tetradekanalů	40
3. Výsledky a diskuse	41
3.1. Příprava derivátů imidazolidin-4-onů	41
3.2. Studium asymetrické α -benzoyloxylace aldehydů katalyzované deriváty 2	45
Závěr	49
Použitá literatura	50

Seznam zkratek

CAN	dusičnan amonno-ceričitý
DCA	kyselina dichloroctová
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
ee	enantiomerní přebytek
EtOH	ethanol
FDA	Food and Drug Administration
HOMO	highest occupied molecular orbital
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
MeOH	methanol
NBA	kyselina 4-nitrobenzoová
NMR	nukleární magnetická rezonance
<i>p</i> -TSA	kyselina <i>p</i> -toluensulfonová
SOMO	singly occupied molecular orbital
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidinoxyl
TFA	kyselina trifluoroctová
THF	tetrahydrofuran

Cíle práce

Tato práce se zabývá přípravou, charakterizací a studiem enantioselektivních katalyzátorů na bázi chirálních, opticky čistých 5-benzylimidazolidin-4-onů. Cílem bylo připravit dva nové strukturální typy těchto katalyzátorů, které by obsahovaly v pozici 2- imidazolidinového cyklu 2-dimethylaminofenyl- resp. 4-dimethylaminofenylovou skupinu. Tyto chirální imidazolidin-4-onové deriváty měly být studovány, jako enantioselektivní organokatalyzátory asymetrické α -benzoyloxylace vybraných aldehydů. Bakalářská práce tak navazuje na moji předcházející práci SOČ, ve které byly připraveny analogické (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(2-dimethylaminofenyl)imidazolidin-4-ony. Jejich měďnaté komplexy byly studovány jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce.

1. Teoretická část

1.1. Asymetrická syntéza

Asymetrická syntéza – příprava chirálních produktů v neracemické formě – je v současnosti jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí moderní organické chemie, protože většina používaných biologicky aktivních látek (pesticidů, veterinárních i humánních léčiv) je chirální. Pojem chiralita – tj. neztotožnitelnost molekuly se svým zrcadlovým obrazem, je znám již více, než 150 let a v současnosti se význam opticky čistých substancí odráží především ve směrnících pro schvalování nových léčiv Americkým úřadem pro potraviny a léky (FDA)¹ resp. institucemi Evropské unie.² Úsilí získat produkt, jako čistý enantiomer umocňuje zejména skutečnost, že enantiomery dané sloučeniny mají v principu rozdílné biologické vlastnosti. Jako typický příklad rozdílné biologické aktivity se v literatuře³ uvádí nechvalně proslulé léčivo Contergan® (Thalidomid), které bylo aplikováno v 50. letech minulého století, jako sedativum a hypnotikum pro těhotné ženy. Sedativní a hypnotický účinek však vykazuje pouze *R*-enantiomer, zatímco *S*-enantiomer je silně teratogenní. Následkem aplikace tohoto léčiva, jako racemátu byl výskyt mnoha případů narozených dětí trpících vrozenou vývojovou vadou, zejména deformací končetin.

Asymetrická syntéza, jak ji známe dnes, se vyvinula během posledních několika desetiletí. Do počátku 70. let 20. století bylo k získávání čistých enantiomerů nejčastěji používáno dělení racemických směsí. Dalším způsobem, jak získat čisté enantiomery, byla izolace enantiomerně čistých dostupných prekurzorů (sacharidy, aminokyseliny, alkaloidy, terpeny apod.) a jejich případná další derivatizace. Tyto metody však byly velice náročné a z ekonomického hlediska nevýhodné. Hledaly se proto účinnější způsoby, jak převést achirální substráty na chirální produkty s co největší enantiomerní čistotou. Metody, kdy vzniká při reakci enantiomerní přebytek, lze rozdělit na 4 základní přístupy.^{4,5}

Substrátem řízené metody („chiral pool strategy“) využívající, jako výchozí substrát enantiomerně čisté látky (Schéma 1). Stereochemie nově vznikajícího asymetrického centra se řídí již přítomnou asymetrickou skupinou.

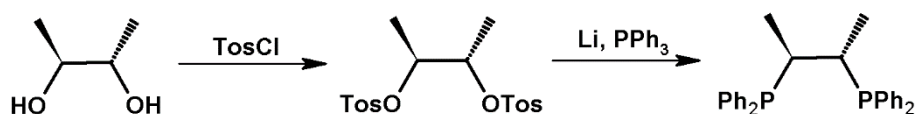


Schéma 1: Využití substrátem řízené metody k syntéze klíčového meziproduktu při syntéze Epothylonu

Metody řízené pomocnou látkou („chiral auxiliary strategy“) jsou založeny na navázání enantiomerně čisté látky na původně achirální substrát (Schéma 2). To však vyžaduje použití enantiomerně čisté látky ve stechiometrickém množství. V důsledku navázání této skupiny se v jejím okolí indukuje vznik nového asymetrického centra. Odstraněním pomocné látky po proběhnutí reakce se získá chirální, neracemický produkt. Nevýhodou této metody je prodloužení reakční sekvence o krok připojení a odstranění pomocné skupiny.

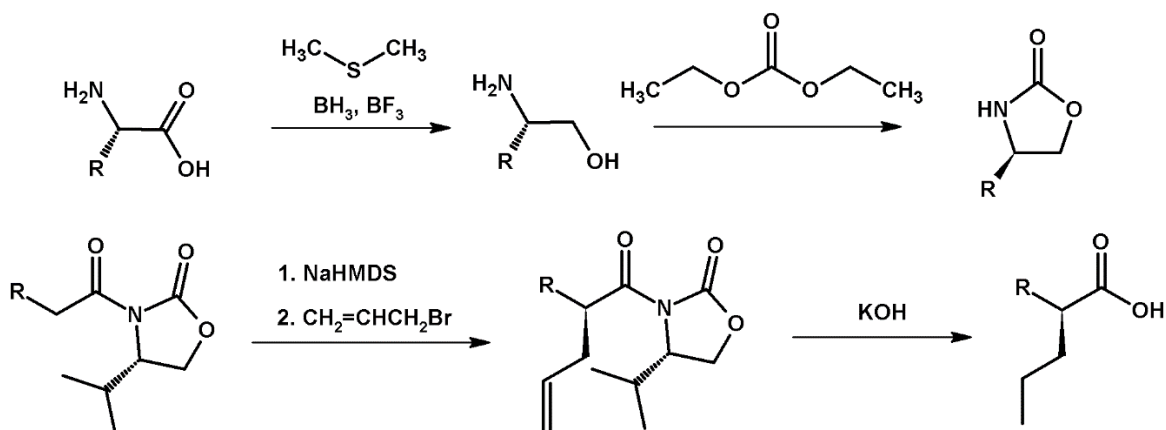


Schéma 2: Příklad využití metody řízené pomocnou látkou

Reagentem řízené metody („reagent control strategy“) využívají přidavku chirálního činidla, což odstraňuje nevýhodu předešlé metody. V tomto případě je průběh stereochemie řízen intermolekulárně (Schéma 3).

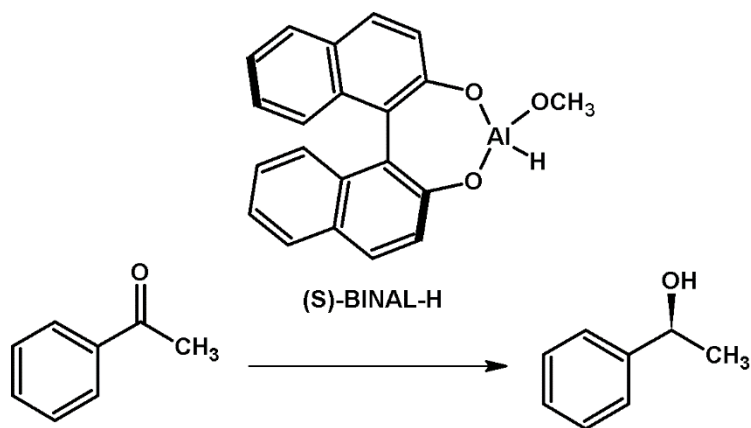


Schéma 3: Reagenten řízená asymetrická hydrogenace acetofenonu

Katalyzátorem řízené metody („catalyst control strategy“), jež jsou kombinací druhé a třetí metody. K transformaci achirálního substrátu na chirální produkt využívají chirálního katalyzátoru (Schéma 4).

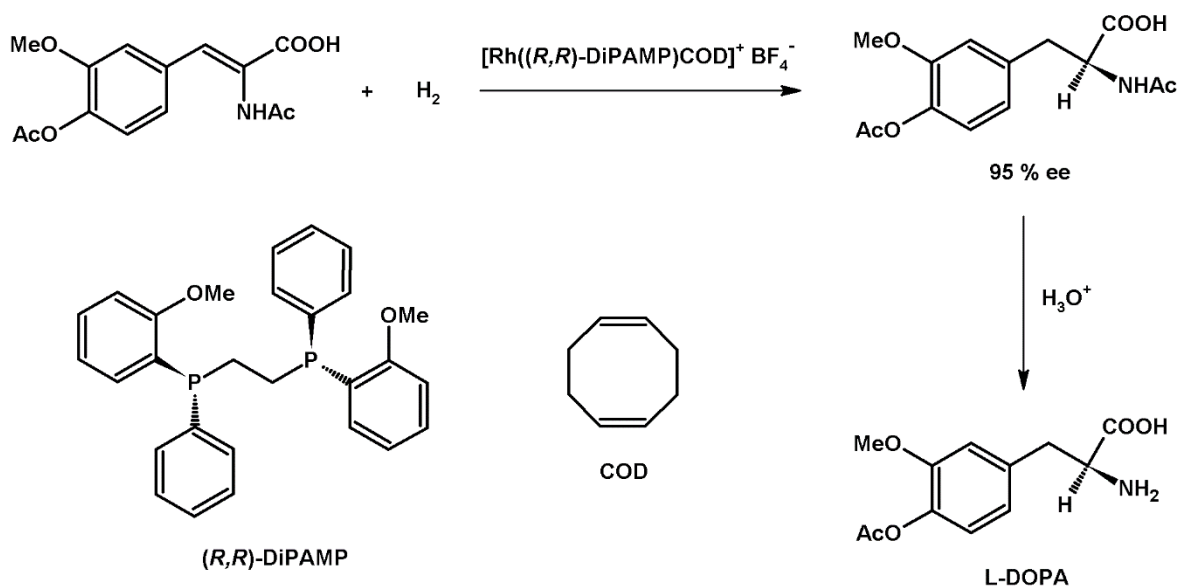


Schéma 4: Příklad metody řízené katalyzátorem

Právě tato metoda je v posledních letech nejvíce preferována, neboť jen katalytické množství látky stačí na tvorbu velkého množství chirálního produktu.

Jako první příklad asymetrické organokatalýzy se uvádí adice kyanovodíku na benzaldehyd katalyzovaná chinolinovými alkaloidy, jež byla provedena Bredigem a Fiskem v roce 1912.⁶ Trvalo však dalších 50 let, než prof. H. Pracejus publikoval práci zabývající se asymetrickou metanolýzou ketenu katalyzovanou stopovým množstvím cinchoninu.⁷ Nezávisle na této práci skupina Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert publikovala pravděpodobně nejznámější příklad asymetrické syntézy. Jednalo se o využití (L)-prolinu v reakci achirálního triketonu za vzniku bicycklického produktu s dvěma stereogenními centry.^{8,9} V následujícím kroku dochází k dehydrataci za vzniku příslušného cyklického endionu s 93% enantiomerním přebytkem, který je důležitým intermediátem při syntéze steroidů (Schéma 5).

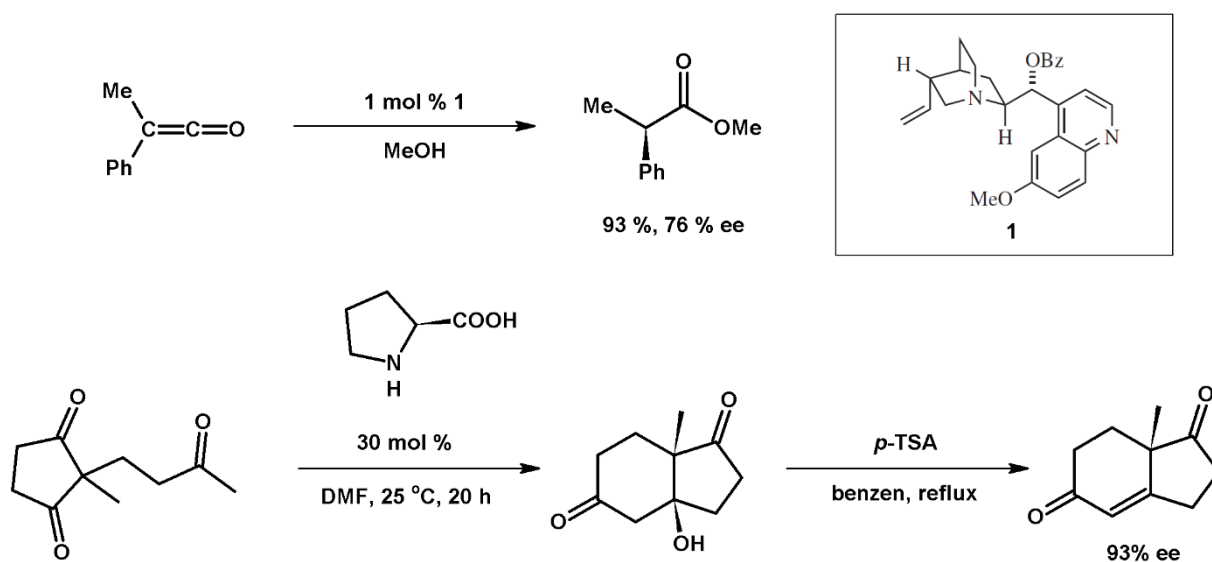


Schéma 5: Asymetrická metanolýza ketenu a Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce

V následujících letech pak došlo k výraznému rozvoji výzkumu v oblasti enantioselektivní katalýzy, jejímž výsledkem byl vývoj mnoha rozličných enantioselektivních katalyzátorů. Do současnosti jich bylo popsáno obrovské množství s rozmanitou chemickou strukturou, přičemž lze všechny klasifikovat dle chemické povahy do dvou základních tříd.

1. Enantioselektivní katalyzátory obsahující ve své struktuře atom kovu – tyto katalyzátory jsou složeny z chirálního ligandu, na který je koordinován kovový ion. Vznikají tak komplexní sloučeniny. Typické ionty kovů uplatňující se v asymetrické syntéze jsou především Cu^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cr^{3+} , Ru^{2+} , Ru^{3+} , Pd^{2+} a další.

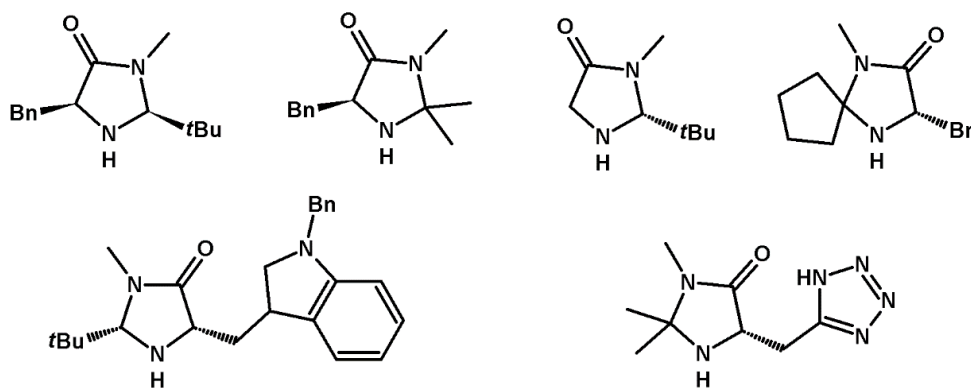
Co se týče typů chirálních ligandů, tak mezi nejvýznamnější patří tyto skupiny:

- Deriváty oxazolinů (bisoxazoliny - BOX, pyridinbisoxazoliny - PYBOX)
- Iminiové deriváty (SALEN)
- Deriváty diaminů (1,2-cyklohexandiamin a 1,2-difenylethan-1,2-diamin)
- Deriváty binaftalenů (BINOL, BINAP)
- Fosfinové deriváty (DIOP, DIPAMP)
- Deriváty imidazolů, imidazolinů a imidazolidinů

2. Enantioselektivní organokatalyzátory – tyto katalyzátory neobsahují ve své struktuře atom kovu, jedná se tedy o čisté organické sloučeniny. Aktivace reaktantů může spočívat v jejich přeměně na reaktivní intermediát (enaminová a iminiová katalýza). Jinou možností je vznik komplexního aduktu jednoho z reaktantů s katalyzátorem na principu vzniku vodíkových vazeb, což se uplatňuje například u organokatalyzátorů odvozených od thiomocovin, organických fosfátů, nebo chirálních fenolů. Mezi typické příklady patří:

- Deriváty chinolinových alkaloidů (chininu, cinchoninu a cinchonidinu)
- Deriváty imidazolidinonů (MacMillanovy katalyzátory – Obrázek 1)
- Deriváty prolinu, thiomocovin s chirálními substituenty na dusíku, oligopeptidy a další.

Výhodou organokatalyzátorů ve srovnání s enantioselektivními katalyzátory obsahujícími kovový ion je především jejich nízká toxicita, snadná dostupnost z přírodních zdrojů, finanční nenáročnost a šetrnost k životnímu prostředí.

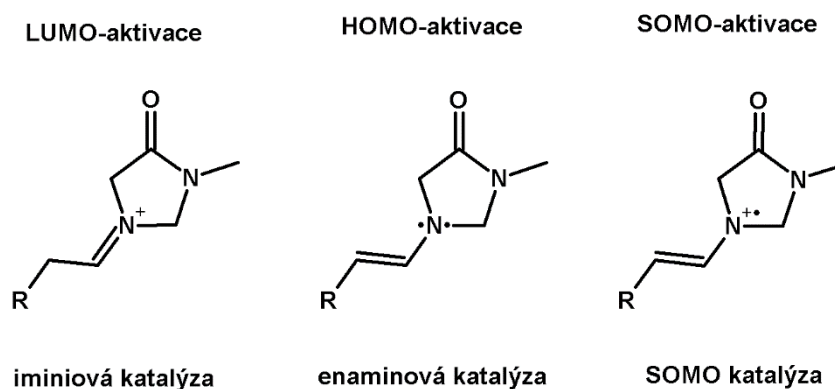


Obrázek 1: MacMillanovy katalyzátory

1.2. Chirální imidazolidinony – MacMillanovy – katalyzátory

Chirální deriváty imidazolidin-4-onů jsou jedny z nejvýznamnějších typů organokatalyzátorů pro asymetrické reakce. Historie jejich využití sahá až do 80. let minulého století, kdy byly vyvinuty, jako pomocné chirální sloučeniny pro alkylační reakce,¹⁰ Michaelovy adice,¹¹ a aldolizace.¹² Na tyto prvotní studie navázal kolem roku 2000 David W. C. MacMillan, který byl průkopníkem v použití těchto sloučenin, jako enantioselektivních katalyzátorů. Název této třídy katalyzátorů je proto spojen s jeho jménem.

Význam MacMillanových katalyzátorů spočívá v tom, že jsou díky přítomnosti sekundární aminové skupiny schopny aktivovat karbonylové sloučeniny za vzniku reaktivního enamínového intermediátu podobně, jako deriváty prolinu. Navíc, s α , β -nenasycenými karbonylovými sloučeninami vytvářejí reaktivní iminiové meziprodukty, které mají aktivovanou dvojnou vazbu pro reakce s nukleofily. Pro tento typ organokatalýzy se vžil název „iminiová katalýza“. V roce 2007 pak MacMillanova skupina přišla s úplně novým typem organokatalýzy, tzv. SOMO-aktivací.¹³ Při tomto typu katalýzy se působením dusičnanu amonno-cerického generují v reakční směsi radikály, což umožňuje provádět současně α -substituci elektrofilem následovanou atakem nukleofilu. Rozdíly mezi jednotlivými typy katalýzy ukazuje Obrázek 2.



Obrázek 2: Srovnání iminiové, enaminové a SOMO aktivace

1.2.1. Příprava MacMillanových katalyzátorů

Příprava MacMillanových katalyzátorů (Schéma 6) spočívá v kondenzaci vhodné karbonylové sloučeniny (aceton, cyklohexanon, furfural, 2,2-dimethylpropanal) s *N*-methylamidem chirální aminokyseliny (nejčastěji fenylalanin a tryptofan).¹⁴ Reakce je zpravidla kysele katalyzována, novější práce využívají ke katalýze této kondenzace soli lanthanoidů (ytterbium, samarium).¹⁵ Výhodou použití lanthanoidů je kratší reakční čas, nižší reakční teplota a především fakt, že nedochází k racemizaci na stereogenními centru aminokyseliny. Pokud je připravován imidazolidin-4-on z nesymetrické karbonylové sloučeniny, vzniká v pozici 2- nové stereogenní centrum. Produktem je tedy směs diastereoizomerů, která se dělí s využitím sloupcové chromatografie.

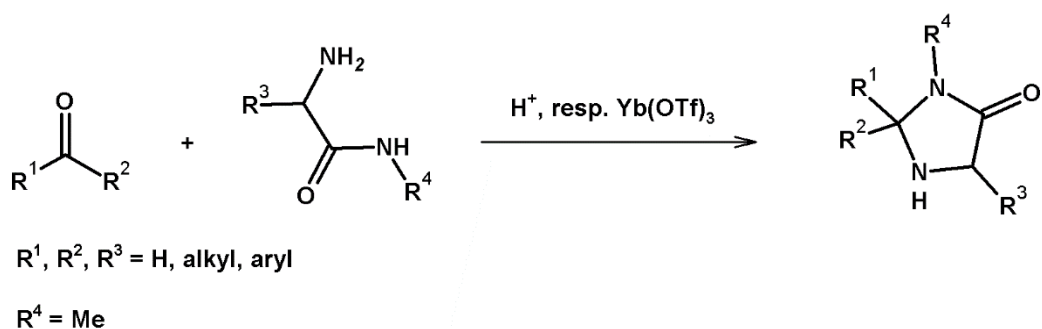


Schéma 6: Obecná příprava MacMillanových katalyzátorů

Z pohledu struktury a historického vývoje lze MacMillanovy katalyzátory dělit na tzv. I. a II. generaci.

1.2.2. MacMillanovy katalyzátory I. generace

Tyto sloučeniny byly připraveny podle obecných předpokladů vycházejících z kvantově-chemických modelů „iminiově aktivujících“ katalyzátorů. Hlavním MacMillanovým katalyzátorem I. generace je 5-benzyl-1,2,2-trimethyl-imidazolidin-4-on. Podle očekávání pak bylo potvrzeno, že benzylová skupina imidazolidin-4-onu úspěšně brání *Si* stranu iminiového iontu a nechává vystavenou pouze *Re* stranu (Schéma 7). Jeho výhodou je snadná příprava spočívající v kondenzaci acetonu s *N*-methyl-fenylalaninamidem poskytující vysoký chemický výtěžek. Ukázalo se, že tento typ katalyzátoru je vysoce enantioselektivní především při Diesel-Alderových reakcích zahrnujících elektronově bohatý pyrrolový systém. Bohužel, vykazoval sníženou katalytickou účinnost při Friedel-Craftsových konjugovaných adicích, kdy substrátem byly heteroaromáty (deriváty furanu apod.) Z tohoto důvodu pokračoval výzkum dalších variant a byly vyvinuty katalyzátory II. generace.¹⁶

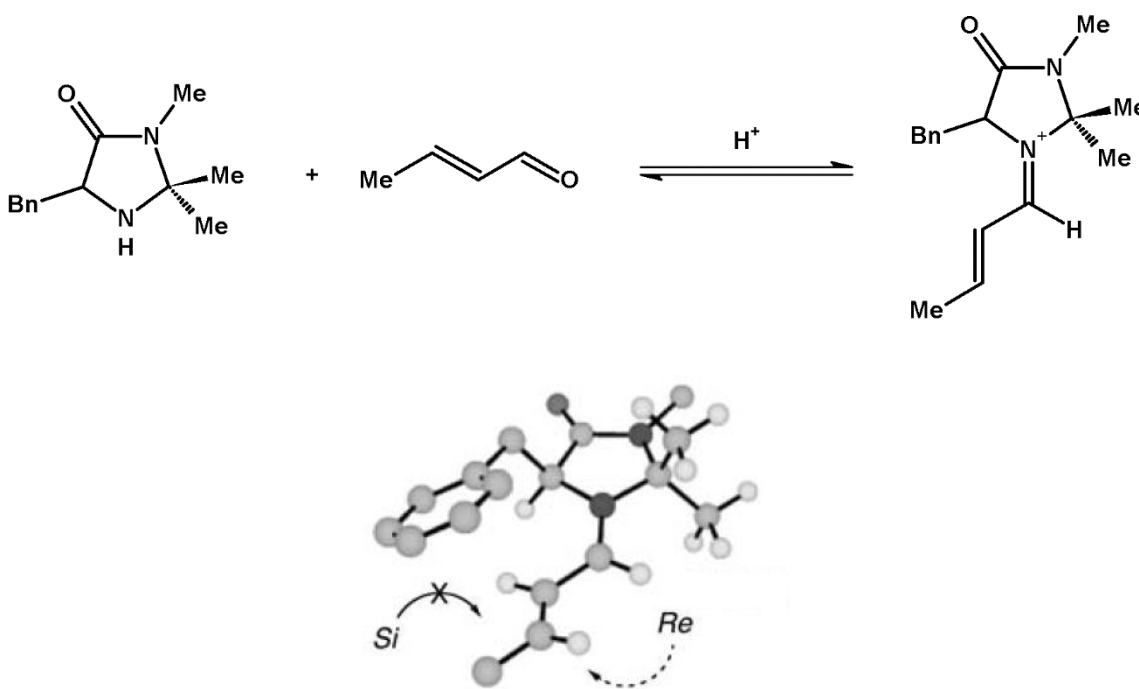


Schéma 7: Katalyzátor I. generace + aktivace a atak *Si* a *Re*

1.2.3. MacMillanovy katalyzátory II. generace

Katalyzátory II. generace vznikly zdokonalením struktury katalyzátorů I. generace. Z kinetických studií bylo zjištěno,¹⁷ že proces iminiové katalýzy je ovlivněn jednak formováním iminiového iontu a dále pak následnou adicí nukleofilu za vzniku vazby C-C. V případě katalyzátorů I. generace blokují přítomné methylskupiny v pozici 2- imidazolidin-4-onového cyklu formování iminiového iontu (repulze volného elektronového páru dusíku s methylskupinami). Proto byl připraven derivát, který v pozici 2- obsahoval pouze jeden alkylový substituent, a to *tert*-butyl skupinu (Schéma 8).¹⁶

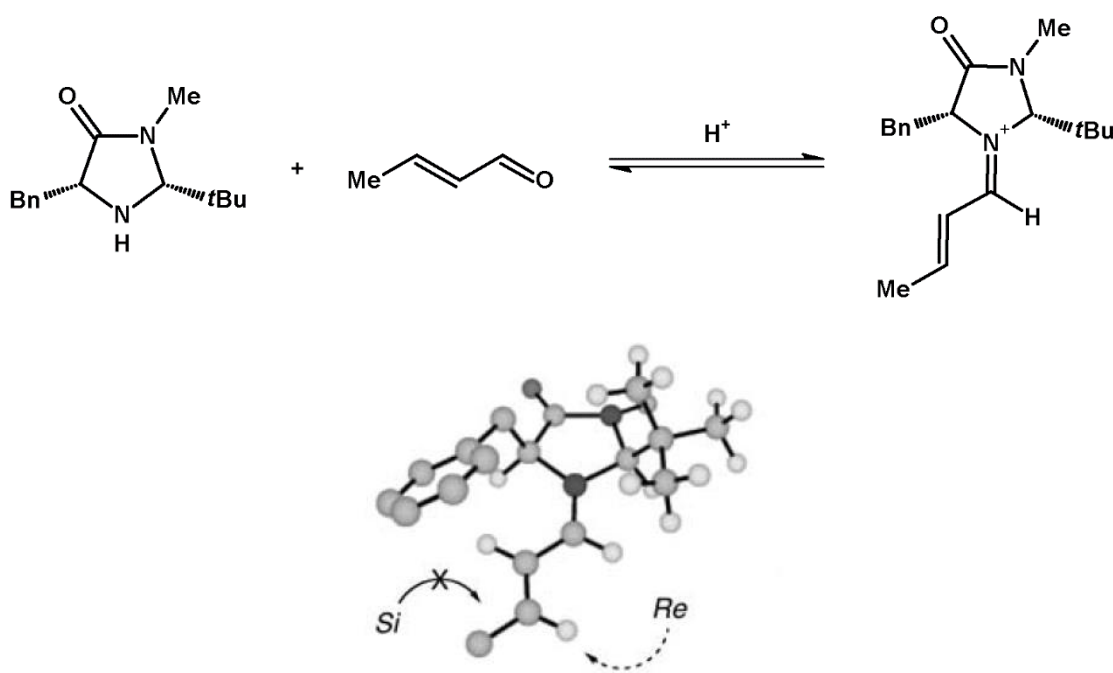


Schéma 8: Katalyzátor II. generace + aktivace a atak *Si* a *Re*

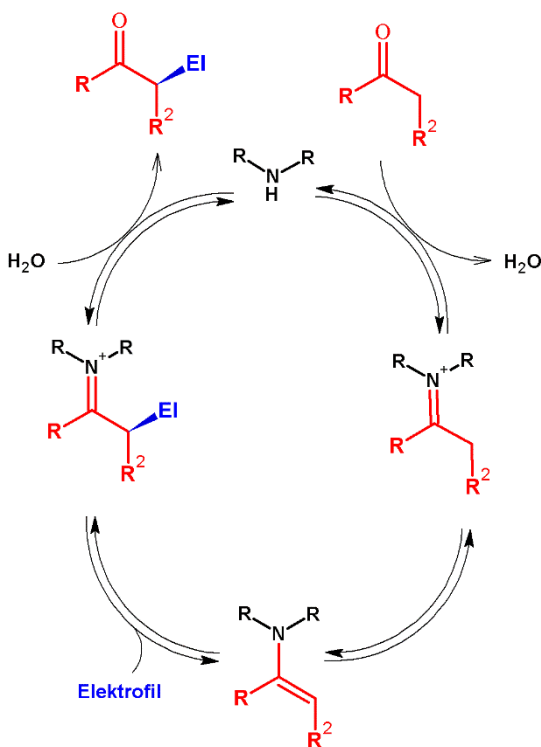
Záměnou dvou methylových skupin za *tert*-butyl skupinu došlo ke změně geometrie iminiového intermediátu. *Re* strana byla nyní více odhalena, což vedlo k výraznému nárůstu % ee. Uvedené změny ve struktuře vedly k širšímu využití MacMillanových katalyzátorů (cykloadiční reakce,^{18,19} konjugované adice,^{16,20,21} hydrogenace,²² epoxidace a kaskádové reakce^{23,24}).

1.3. Aplikace imidazolidin-4-onových organokatalyzátorů v asymetrické syntéze

Jak již bylo zmíněno, enantioselektivní organokatalyzátory MacMillanového typu jsou velice efektivní a oproti katalyzátorům obsahujícím ve své struktuře atom kovu jsou rovněž stálejší a méně nákladné na přípravu. Z tohoto důvodu se staly velice účinným nástrojem v asymetrické syntéze. Jejich aplikace jako enantioselektivních katalyzátorů lze rozdělit do několika oblastí. Zde budou dále rozebrány principy a využití „enaminové“, „iminiové“ a „SOMO“ katalýzy.

1.3.1. „Enaminová“ katalýza

Chirální imidazolidin-4-ony, podobně, jako deriváty prolinu, obsahují ve své struktuře sekundární aminovou skupinu, a proto mohou aktivovat enolizovatelné karbonylové sloučeniny – mechanismus této aktivace popisuje Obrázek 3. V prvním kroku reakce poskytují karbonylové sloučeniny iminiový ion, který deprotonací kyselého α -vodíku poskytne enamin. Dochází ke zvýšení energie nejvýše obsazeného molekulového orbitalu (HOMO). Díky tomu mohou být enolizovatelné karbonylové sloučeniny transformovány v α -pozici, což je zpravidla spojeno se vznikem stereogenního centra, a tedy vznikem chirálního produktu.



Obrázek 3: Mechanismus enaminové katalýzy

Mezi nejběžnější reakce, katalyzované MacMillanovými katalyzátory prostřednictvím „enaminové“ katalýzy patří:

- α -halogenace
- α -oxidace
- α -alkylace
- α -arylace

Jako příklad α -halogenace lze zmínit α -fluoraci aldehydů *N*-fluorobenzensulfonimidem, jež byla popsána MacMillanem a Beesonem v roce 2005 (Schéma 9).²⁵ Autoři zmiňují úspěšnou fluoraci pregnandionu a cholestanonu.²⁶ Jednalo se o poměrně zajímavou reakci, neboť vedla k přípravě bioaktivních sloučenin substituovaných fluorem, jež jsou metabolicky velmi stabilní.

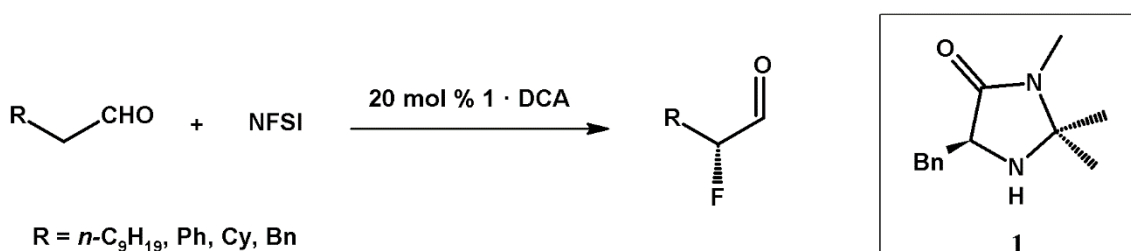


Schéma 9: Asymetrická α -fluorace aldehydů

V roce 2007 Sibi a Hasegawa prezentovali α -oxidační reakci aldehydů a TEMPA (2,2,6,6-tetramethylpiperidinoxyl) za použití chirálních imidazolidin-4-onů, jakožto enantioselektivních organokatalyzátorů.²⁷ Reakce byla prováděna s katalytickým množstvím FeCl₃ a ko-oxidantu (NaNO₂/O₂). Později byl MacMillanovou skupinou potvrzen „enaminový“ mechanismus této reakce. α -Oxidace aldehydů je rovněž proveditelná reakcí s dibenzoyl peroxidem (BzO)₂ za přítomnosti katalytického množství imidazolidin-4-onů (Schéma 10).²⁸ Jedná se opět o velice zajímavou reakci, neboť vzniklé α -benzoyloxy aldehydy lze hydrolyzovat za vzniku α -hydroxy aldehydů, jež jsou cenným meziproduktem pro další syntézy.

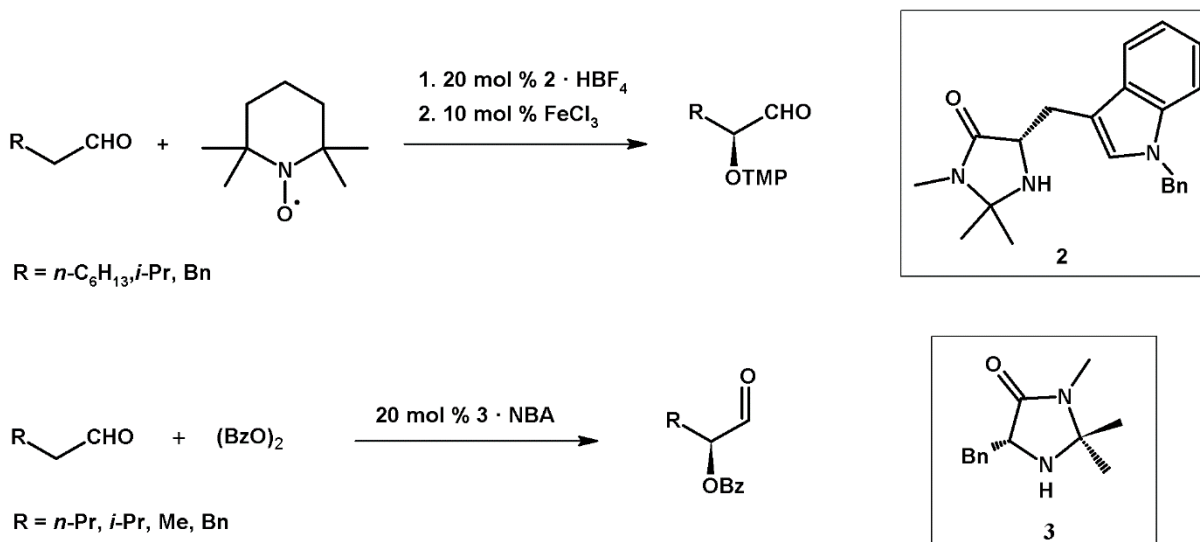


Schéma 10: Asymetrická α -oxidace aldehydů

Radikály alkylačních činidel reagují s enaminy chirálních imidazolidin-4-onů a enolizovatelných aldehydů ve smyslu α -alkylačních reakcí. Skupina MacMillana publikovala práce, ve kterých byly radikály generovány z vhodných brom-, jod- nebo fluor- sloučenin ve smyslu fotoredoxní katalýzy (Schéma 11). Elektronově bohatý iridiový komplex $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})$ generuje elektrofilní trifluoromethylový radikál SET (Single electron transfer) přechodem. Ten pak reaguje s enolizovatelnými aldehydy za vzniku α -alkylovaných aldehydů s výbornou enantioselektivitou (až 99 % ee) (Schéma 12).^{29,30}

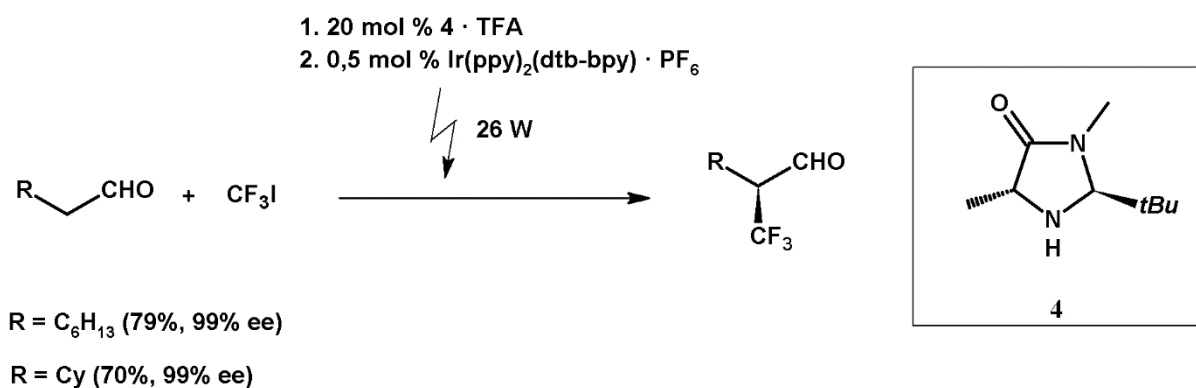


Schéma 11: Asymetrická α -alkylace aldehydů

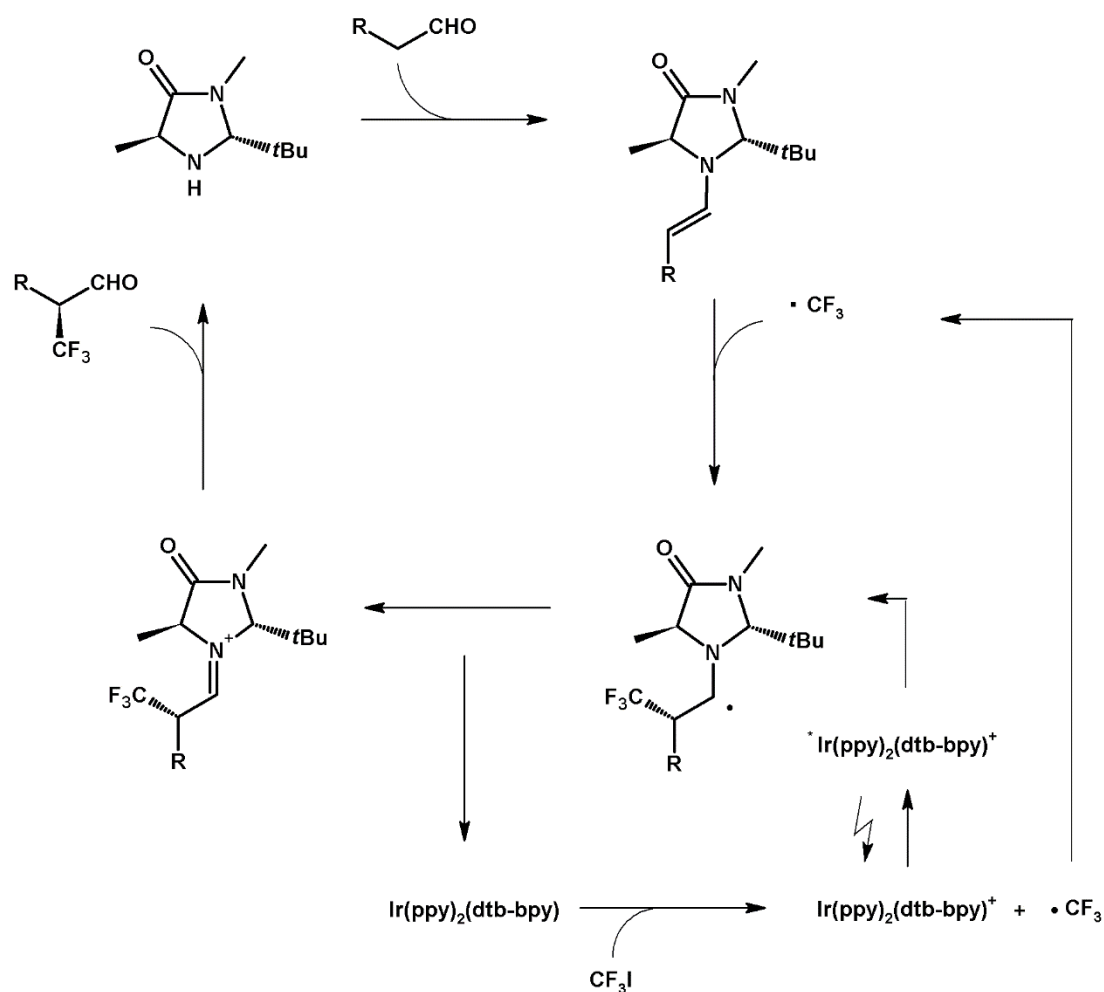


Schéma 12: Předpokládaný reakční mechanismus trifluoromethylace aldehydů

Enantioselektivní α -arylace aldehydů byla popsána pomocí činidla difenyljodinium triflátu (Schéma 13).³¹ Reakce probíhá v prostředí měďných solí, které iniciují vznik fenylového radikálu. Na základě tohoto zjištění byla MacMillanova výzkumná skupina schopna vyvinout rychlou metodu syntézy protizánětlivého léčiva (*S*)-ketoprofenu.

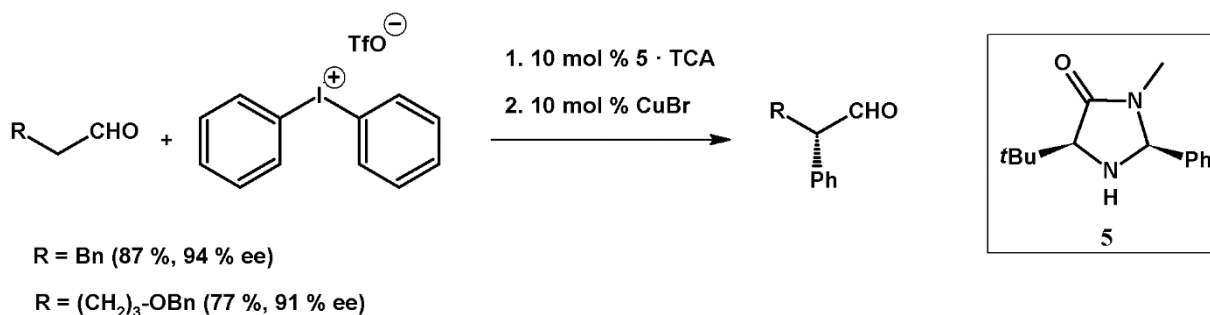
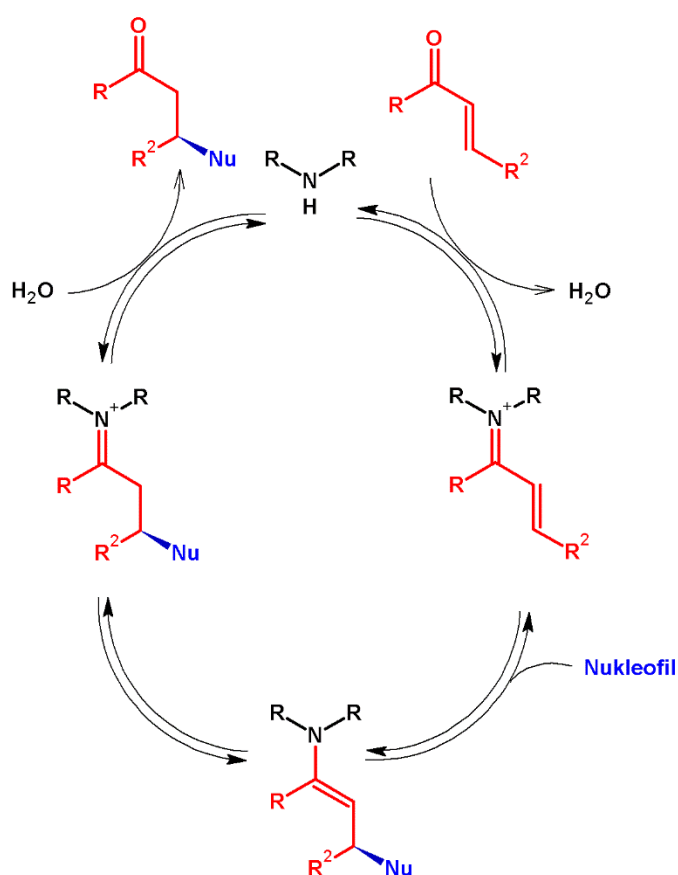


Schéma 13: Asymetrická α -arylace aldehydů

1.3.2. „Iminiová“ katalýza

Koncept iminiové katalýzy byl založen na hypotéze, že reverzibilní tvorba iminiového iontu z α,β -nenasyceného aldehydu a chirálního sekundárního aminu napodobí způsob aktivace při katalýze Lewisovými kyselinami, tj. že sníží energii nejnižších neobsazených orbitalů (LUMO). Důsledkem je aktivace polarizované dvojné vazby vůči nukleofilnímu ataku.

Mechanismus iminiové katalýzy je založen na reakci sekundárního aminu s α,β -nenasyceným aldehydem za vzniku iminiového iontu. Poté dochází k adici nukleofilu na elektrofilní β -uhlík za vzniku enamínu. Enamin se poté přesmykuje zpět na imin a hydrolyticky se odštěpuje produkt (Obrázek 4).



Obrázek 4: Mechanismus iminiové katalýzy

Katalýza zprostředkovaná MacMillanovými katalyzátory tak zahrnuje především cykloadiční reakce, transfer hydrogenace, Michaelovy adice, Diels-Alderovy cykloadice a další.

Postupným vylepšováním sterického a elektronového řízení iminiové aktivace byl připraven 2-(5-methylfur-2-yl)imidazolidin-4-on, jež je jedním z nejlepších katalyzátorů pro asymetrické Diels-Alderovy reakce (Schéma 14).¹⁹

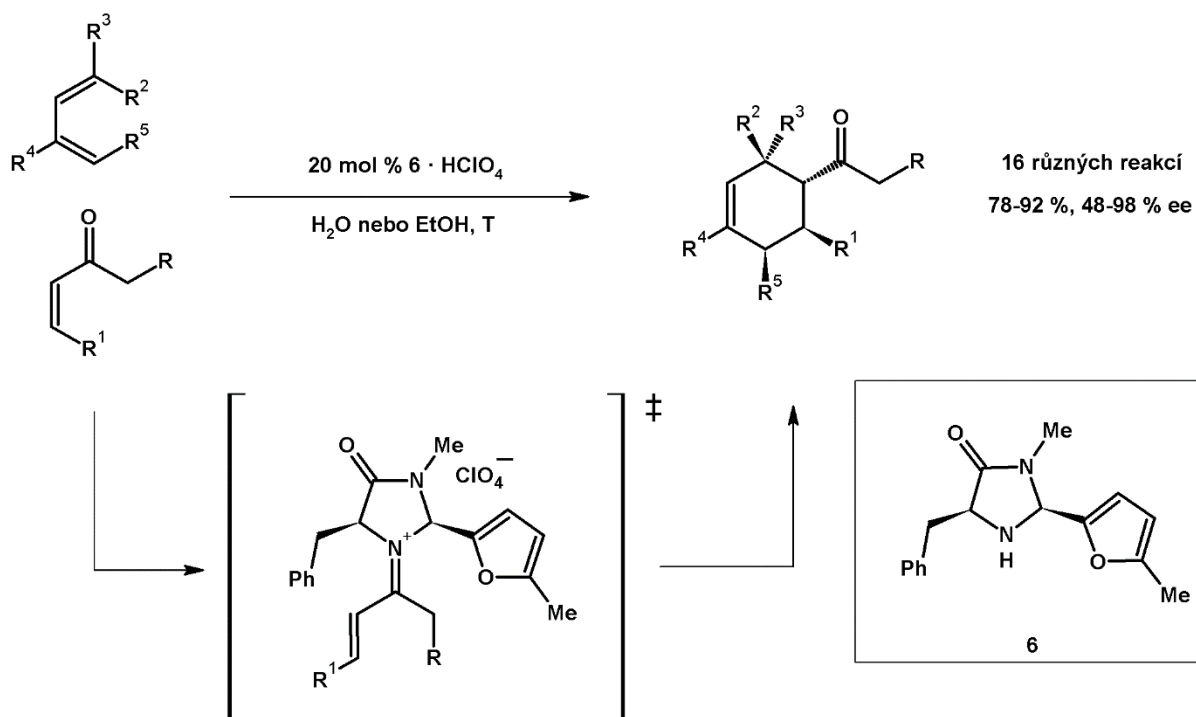


Schéma 14: Asymetrická Diels-Alderova reakce

Tento katalyzátor je vysoce enantioselektivní jak pro rozličné dieny, tak i α,β -nenasycené ketony. Lze pomocí něj připravit alkyl-, alkoxy-, amino- a aryl- substituované cyklohexenyl ketony s vysokou enantiomerní čistotou. Zajímavostí je, že u methyl-ketonů bylo dosaženo nižší enantioselektivity (ee <50%), zatímco ketony s delším řetězcem (R = Et, Bu, *i*-amyl) vykazovaly často enantioselektivitu vyšší, než 90% ee.^{19,32}

U cykloadičních reakcí nacházejí chirální imidazolidin-4ony širokého využití. Byla popsána celá řada jiných typů cykloadičních reakcí, např. cyklopropanací,³³⁻⁴⁰ a [3+2] cykloadicí;⁴⁰. V posledních letech se pak výzkum obrací směrem k méně prozkoumaným [4+3] cykloadičním reakcím. Harmata se svými spolupracovníky prezentoval elegantní metodu syntézy sedmičlenných kruhů právě za použití imidazolidin-4-onových katalyzátorů (Schéma 15).⁴¹

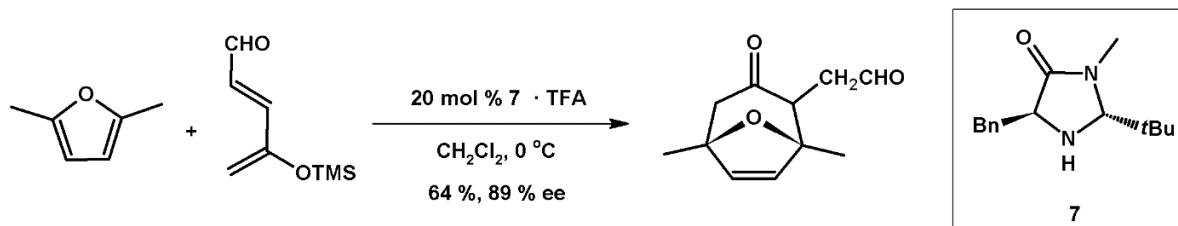


Schéma 15: Asymetrická [4+3] cykloadice

Vodíkový atom je nejběžnějším substituentem přítomným na stereogenních centrech. Není tedy překvapením, že se v posledních 50-ti letech věnovala značná pozornost právě takovýmto chirálním sloučeninám.⁴²⁻⁴⁴ Důležitost asymetrických hydrogenací podtrhuje fakt, že v roce 2001 byla Nobelova cena za chemii udělena právě za „práce o chirálních katalyzátorech hydrogenačních reakcích“.⁴⁵ Všechny tyto práce však byly založeny na organokovové katalýze. V roce 2002 MacMillanův tým začal pracovat na využití organokatalýzy v této oblasti. Zanedlouho objevili možnost selektivně hydrogenovat α,β -nenasyčené aldehydy tzv. transfer hydrogenací, a to pomocí derivátů Hantzschova esteru a katalytického množství imidazolidin-4-onu (Schéma 16). Takto provedené hydrogenace probíhaly s vysokými výtěžky a excelentní enantioselektivitou.^{46,47}

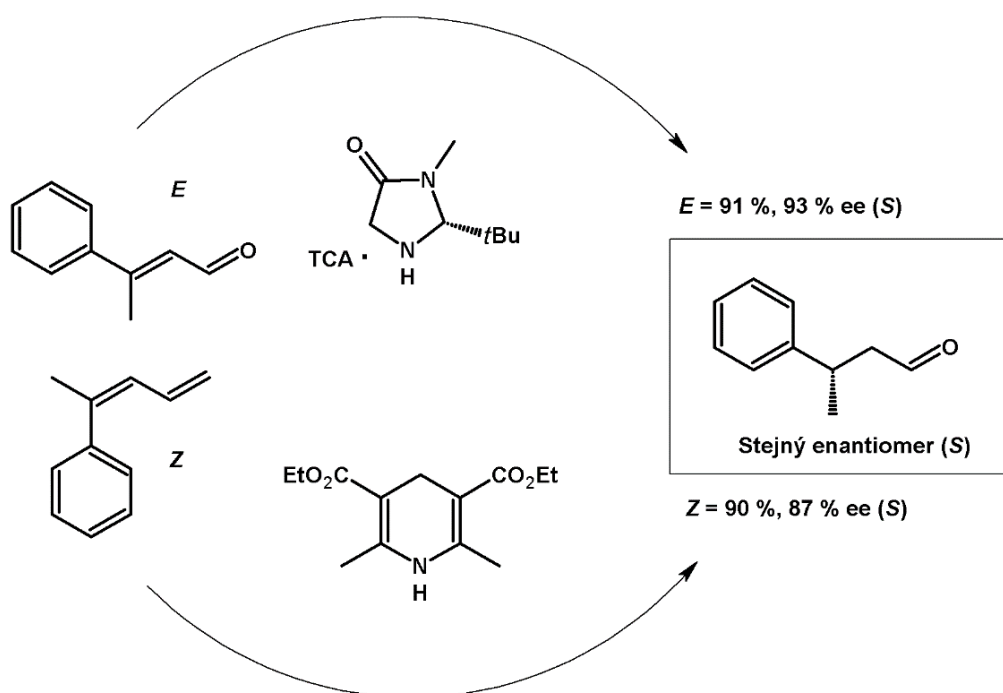
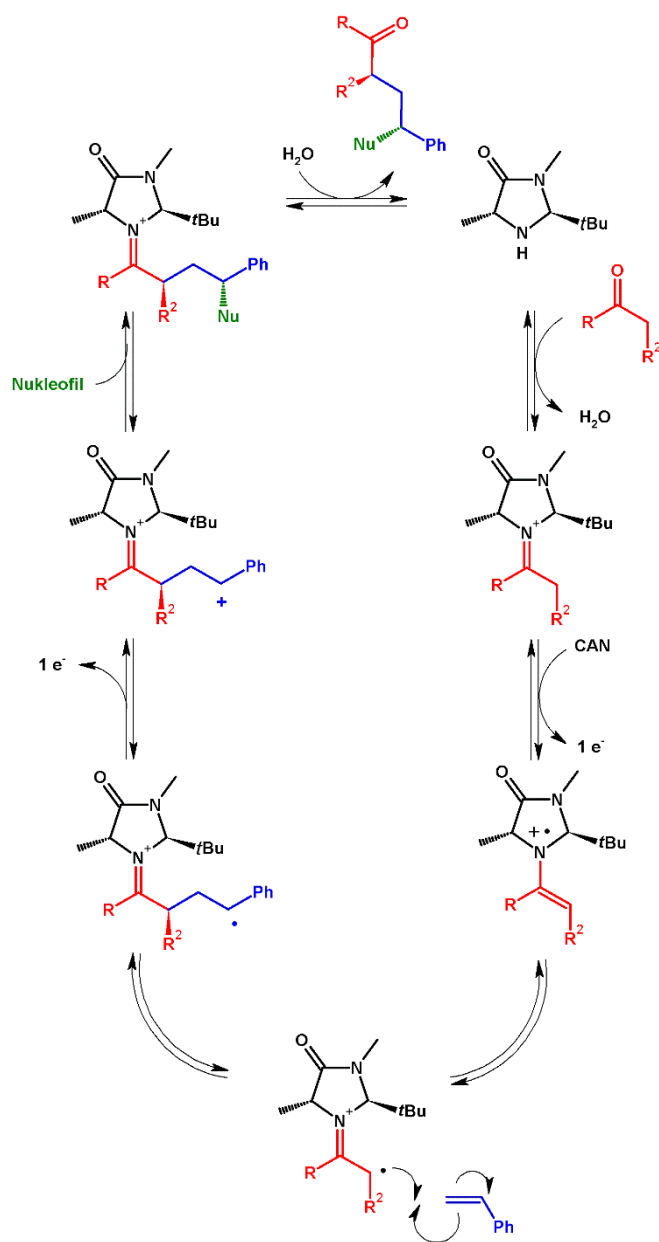


Schéma 16: Asymetrická transfer hydrogenace

Zajímavostí této transfer hydrogenace je fakt, že jak (*E*)- tak i (*Z*)-izomer poskytují stejný typ enantiomeru produktu. To lze považovat za výhodu, neboť je možné použít jako výchozí substrát sloučeninu s nízkou izomerní *E/Z* čistotou.

1.3.3. „SOMO“ katalýza

Jak již bylo zmíněno, v roce 2007 MacMillan a Sibi vyvinuli zcela nový typ organické katalýzy, tzv. SOMO (Single Occupied Molecular Orbital) aktivaci. Unikátním krokem v této metodě je tvorba radikálu enamínu příslušného imidazolidin-4-onu, jež je nejčastěji generován pomocí dusičnanu amonno-cerického (CAN) (Obrázek 5). SOMO katalýza našla využití jak při intermolekulární,⁴⁸ tak intramolekulární α -alkylaci,⁴⁹ α -vinylnaci,⁵⁰ α -enolaci,⁵¹ a intramolekulární α -arylnaci⁵² enolizovatelných aldehydů.



Obrázek 5: Mechanismus SOMO katalýzy

Většina prováděných reakcí dosahovala velmi vysoké enantioselektivity. Příkladem lze uvést asymetrickou α -vinylnaci aldehydů (Schéma 17).

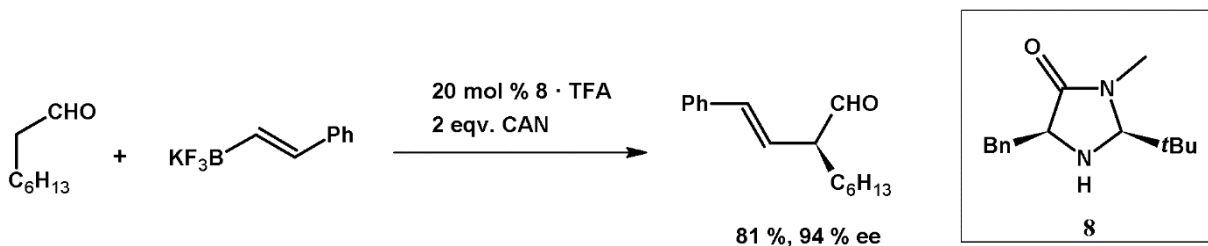


Schéma 17: Asymetrická vinylnace aldehydů

MacMillanův tým posléze studoval různé typy iniciátoru vzniku radikálů. Zjistil, že pro intramolekulární arylace enolizovatelných aldehydů je výrazně lepším iniciátorem tris-fenanthrolinový komplex s Fe^{3+} obsahující nenukleofilní anion PF_6^- . Ve srovnání s CAN bylo dosaženo vyšších výtěžků i enantioselektivity.⁵³ Postupným zdokonalováním konceptu SOMO katalýzy byly vyvinuty i kaskádové reakce (tandemové vinylnace a arylace), ve kterých byly jako substráty použity polyeny (Schéma 18). Ty pak vedly k nejrůznějším polycyklickým strukturám s definovanými konfiguracemi.⁵⁴

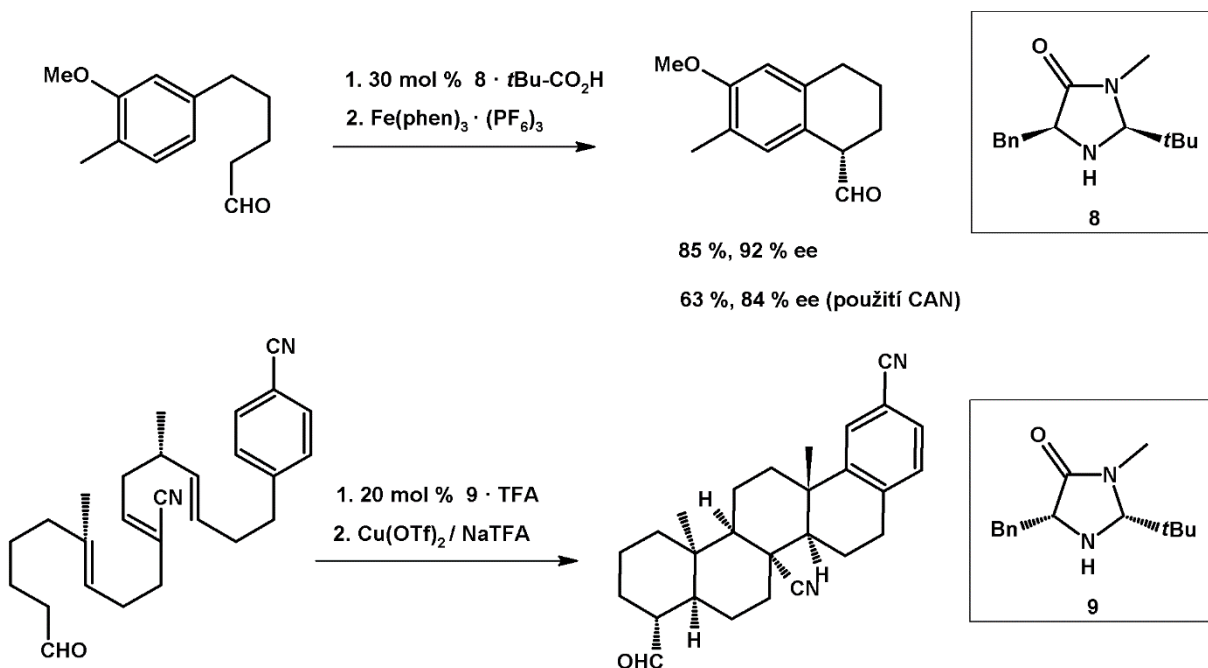
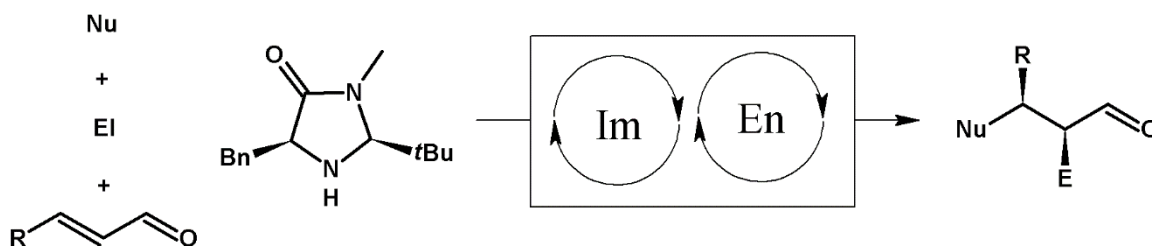


Schéma 18: Intramolekulární α -arylace aldehydů za pomoci SOMO katalýzy

1.3.4. Kaskádové reakce – sloučení „enaminové“ a „iminiové“ katalýzy

Vzhledem k tomu, že imidazolidin-4-onové deriváty při transformaci „iminiové“ katalýzy poskytují jako produkt enolizovatelný aldehyd, může u něj následovat další reakce odpovídající „enaminové“ katalýze (Obrázek 6). Tím lze z relativně jednoduchých reaktantů získat produkt se složitější strukturou a s více stereogenními centry.



Obrázek 6: Kaskádová reakce

Jednou z prvních kaskádových reakcí byla kombinace Friedel-Craftsovy alkylace a α -chlorace. Jednalo se o reakci but-2-enalu s různými aromáty, resp. heteroaromáty následovanou α -chlorací (Schéma 19). Výsledný produkt obsahoval dvě stereogenní centra a byl získán s vysokou enantioselektivitou.²³

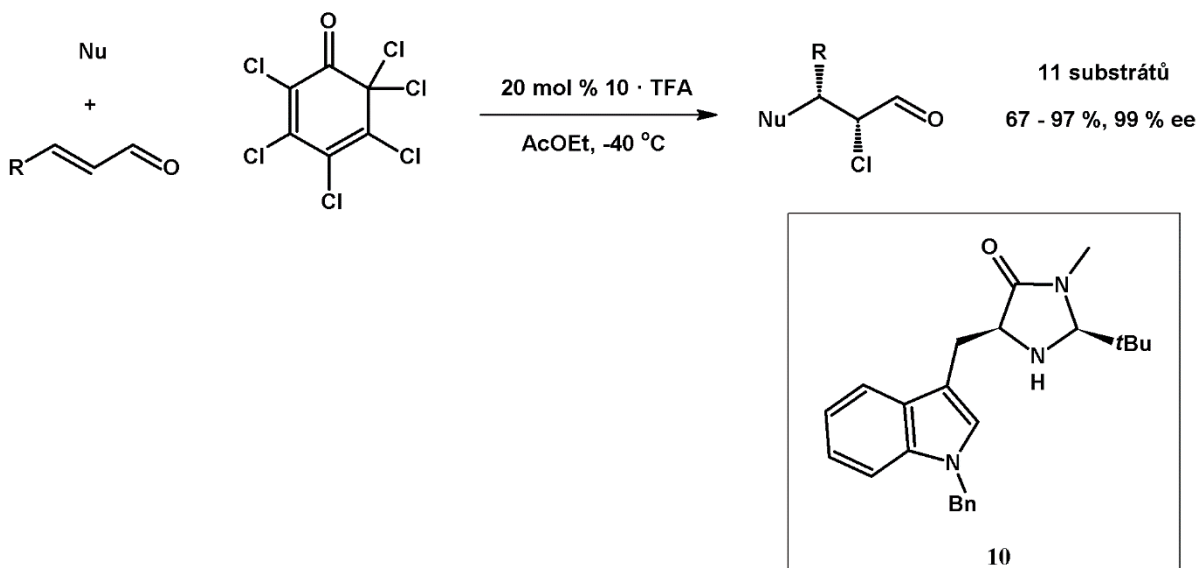


Schéma 19: Asymetrická kaskádová reakce (Friedel-Craftsova alkylace, α -chlorace)

Velmi důležitým aspektem kaskádových reakcí bylo zjištění, že volbou vhodného enantiomeru daného imidazolidin-4-onového katalyzátoru lze jednoduše řídit konfiguraci na stereogenních centrech produktů (Schéma 20).

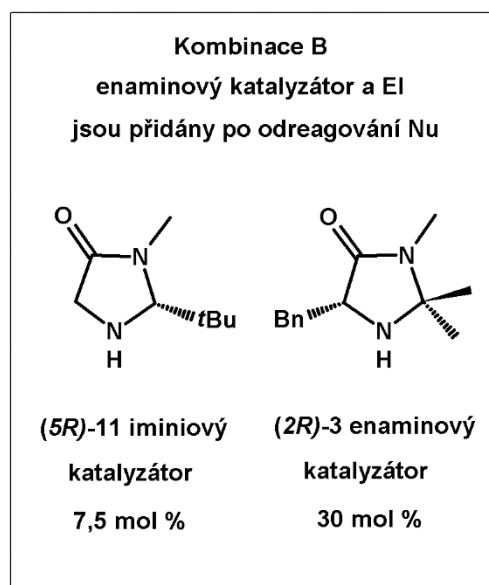
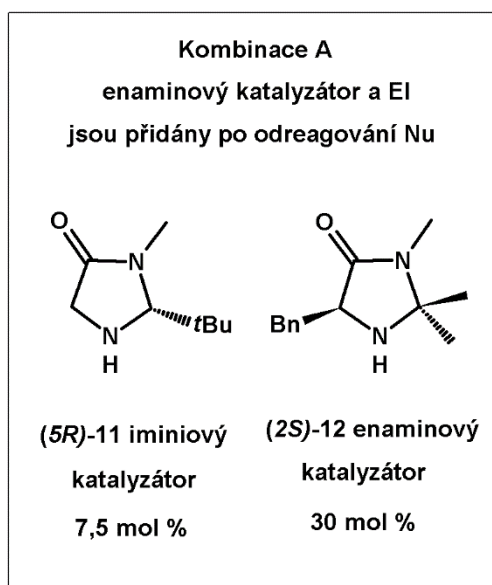
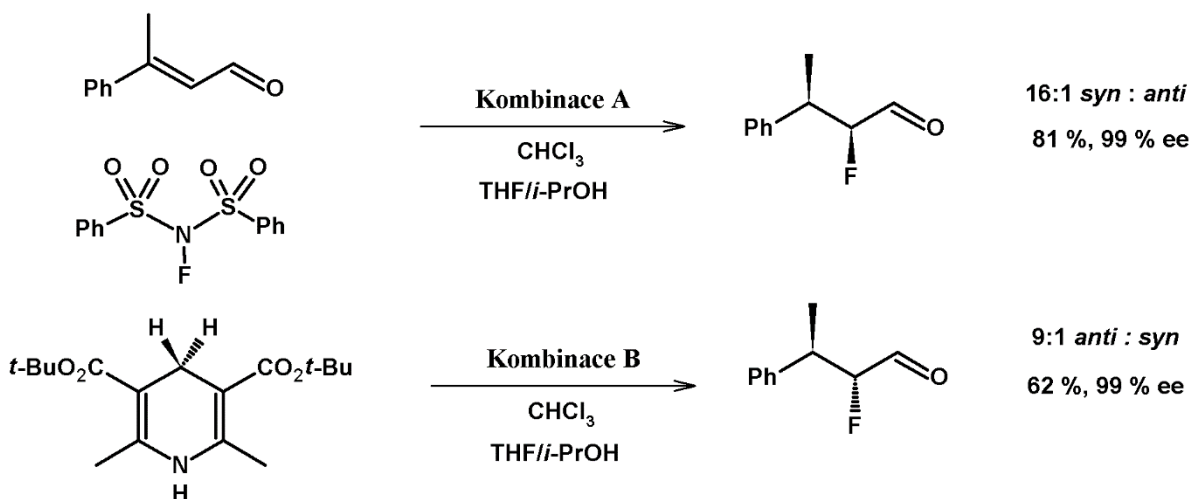


Schéma 20: Vliv konfigurace chirálního katalyzátoru na stereoselekcii produktů v kaskádových reakcích

2. Experimentální část

2.1. Obecné postupy a použitá přístrojová technika

V případě magnetického míchání byla použita magnetická míchačka *Heidolph*. Zahřívání bylo realizováno v lázni silikonového oleje nebo pomocí nástavce z kovové slitiny tvarované na kulaté destilační baňky *Heidolph Dry-Syn*, teplota byla nastavována a kontrolována pomocí digitálního teplotního snímače. Rozpouštědla (CH_2Cl_2 , EtOH, *n*-hexan, THF, DMSO) byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4 Å). Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Chlazení reakční směsi bylo provedeno s využitím přístroje *Julabo F32*. Měření GC/MS spekter bylo realizováno na přístroji *Agilent Technologies 6890N Network GC System* s detektorem *5973 Network Mass Selective Detector*, v rozpouštědle CH_2Cl_2 . Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (230–400 mesh). NMR spektra byla měřena na spektrometru *Bruker Avance 400*, při teplotě 25 °C. Byly použity cca 5% roztoky látek. ^1H NMR spektra byla měřena při 400,13 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl_3 (δ 7,26). Spin-spinové interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), sp (septet), m (multiplet). ^{13}C NMR spektra byla měřena při 100,62 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl_3 (δ 77,23) a některá rozlišena metodou APT. Optická otáčivost byla měřena na polarimetru *Perkin Elmer Model 341*, koncentrace jsou uvedeny v g/100 ml. High-resolution hmotnostní spektra byla získána na přístroji *Thermo Scientific MALDI LTQ Orbitrap*. HPLC analýzy byly prováděny na přístroji *Watrex* s UV-Vis detektorem s diodovým polem (200–800 nm) a chirálními kolonami *Daicel Chiralpak AD-H* a *Chiralpak AS-H* (obě délka 250 mm, průměr 4,6 mm) s předkolonou příslušného typu (délka 10 mm).

2.2. Příprava (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu 1

2.2.1. Metoda A – Příprava z (*S*)-2-amino-3-fenylpropánové kyseliny

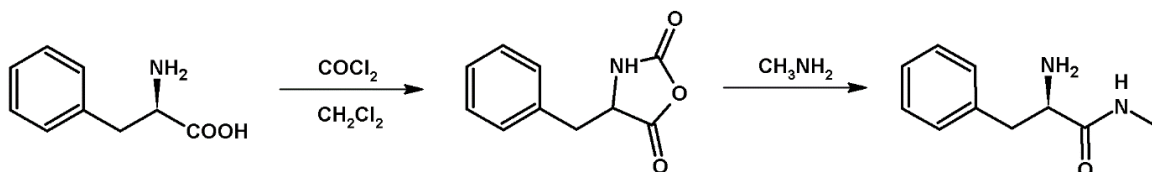


Schéma 21: Příprava (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu z (*S*)-2-amino-3-fenylpropánové kyseliny

Do 250ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen (*S*)-fenylalanin (3,3 g, 20 mmol). Dále byla baňka opatřena zpětným chladičem s nástavcem pro odvod plynů a opatrně byl přidán roztok COCl_2 (1,97 g, 20 mmol, 30 ml roztoku). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Poté bylo přidáno 10 ml acetonu a pokračovalo se v míchání po dobu 10 hodin při teplotě 40 °C. Organická rozpouštědla byla oddestilována přes Mi-So nástavec a ke zbytku reakční směsi bylo přidáno 30 ml 40% vodného roztoku MeNH_2 . Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla extrahována 3 × 30 ml CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno za vakua.

R_f 0,59 (SiO_2 ; EtOAc/MeOH (1/2; v/v)). Bylo získáno 2,41 g (68 %) bílé krystalické látky s bodem tání 52–54 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -86,99^\circ$ (c 1,04, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,32–7,19 (m, 6H, Ph+CONH), 7,44 (m, 1H, C_6H_4), 3,58 (dd, 1H, $^3J = 9,2$ Hz, $^3J = 4,0$ Hz, CH), 3,26 (dd, 1H, $^3J = 13,6$ Hz, $^3J = 4,0$ Hz, CH_2), 2,79 (d, 3H, $^3J = 5,0$ Hz, NCH_3), 2,65 (dd, 1H, $^3J = 13,6$ Hz, $^3J = 9,2$ Hz, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ 175,1; 138,1; 129,4; 128,8; 126,9; 56,6; 41,2; 26,0. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ m/z 179,11789 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), nalezeno 179,11786.

2.2.2. Metoda B – Příprava z (*S*)-methyl-2-amino-3-fenylpropanoát hydrochloridu

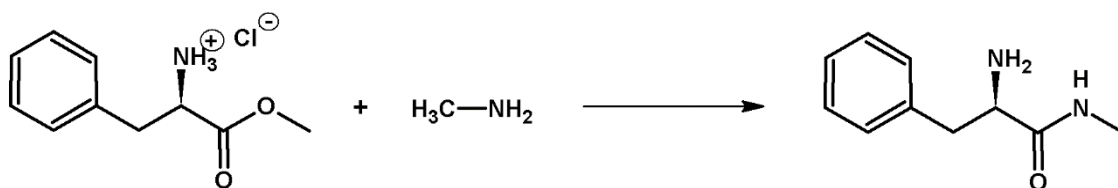


Schéma 22: Syntéza (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu z (*S*)-methyl-2-amino-3-fenylpropanoát hydrochloridu

Do 250ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen (*S*)-methyl-2-amino-3-fenylpropanoát hydrochlorid (10,8 g, 0,05 mol) spolu s 35% ethanolickým roztokem methylaminu (4 g, 0,13 mol, 10ml). Reakční směs byla míchána po dobu 72 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua. K destilačnímu zbytku bylo přidáno 50 ml nasyceného roztoku NaHCO₃ a bylo extrahováno 4× 50 ml CH₂Cl₂. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo odpařeno za vakua.

R_f 0,59 (SiO₂; EtOAc/MeOH (1/2; v/v)). Bylo získáno 7,01 g (79 %) bílé krystalické látky s bodem tání 80–82 °C. $[\alpha]_{20}^D = -58,35$ (*c* 1,03, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7,32–7,19 (m, 6H, Ph+CONH), 7,44 (m, 1H, C₆H₄), 3,58 (dd, 1H, ³J = 9,2 Hz, ³J = 4,0 Hz, CH), 3,26 (dd, 1H, ³J = 13,6 Hz, ³J = 4,0 Hz, CH₂), 2,79 (d, 3H, ³J = 5,0 Hz, NCH₃), 2,65 (dd, 1H, ³J = 13,6 Hz, ³J = 9,2 Hz, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 175,1; 138,1; 129,4; 128,8; 126,9; 56,6; 41,2; 26,0. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₁₀H₁₄N₂O *m/z* 179,11789 ([M+H]⁺), nalezeno 179,11786.

2.3. Příprava 5-benzyl-2-(2- resp. 4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-onů

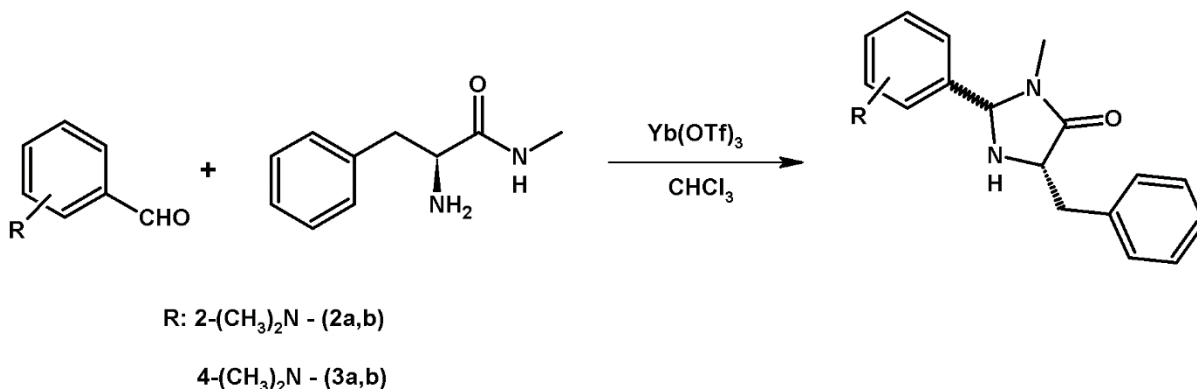


Schéma 23: Příprava 5-benzyl-2-(2- resp. 4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-onů

5-Benzyl-2-(2-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (2)

Do 50 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem byl předložen (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamid (**1**) (350 mg, 2 mmol) a 2-dimethylamino-benzaldehyd (375 mg, 2,5 mmol). Ke směsi byl přidán Yb(OTf)₃ (12,4 mg, 20 μmol) a 20 ml CHCl₃. Reakční směs byla míchána po dobu 8 hodin za refluxu. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (1/2; v/v)).

(2*R*,5*S*)-5-Benzyl-2-(2-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**2a**)

*R*_f 0,61 (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (1/2; v/v)). Bylo získáno 261 mg (42 %) žluté krystalické látky s bodem tání 128–131 °C. [α]_D²⁰ = –153,6 (*c* 0,98, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7,33–7,23 (m, 6H), 7,13–7,04 (m, 3H), 5,39 (d, 1H, ³*J* = 1,2 Hz), 4,01 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H, ²*J* = 13,6 Hz, ³*J* = 4,0 Hz), 3,00 (dd, 1H, ²*J* = 13,6 Hz, ³*J* = 4,4 Hz), 2,71 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 1,76 (bs, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 175,3; 153,9; 138,2; 132,7; 130,0; 129,8; 128,4; 126,8; 126,7; 124,0; 120,1; 72,6; 60,8; 46,0; 38,5; 27,4. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₁₉H₂₃N₃O *m/z* 310,19139 ([M+H]⁺), nalezeno 310,19138.

(2*S*,5*S*)-5-Benzyl-2-(2-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**2b**)

*R*_f 0,48 (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (1/2; v/v)). Bylo získáno 219 mg (35 %) žluté krystalické látky s bodem tání 62–64 °C. [α]_D²⁰ = +30,3 (*c* 0,75, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7,34–7,20 (m, 6H), 7,07 (dd, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz), 6,81 (td, 1H, ³*J* = 7,6 Hz,

$^4J = 0,8$ Hz), 6,18 (dd, 1H, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz), 5,73 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H, $^2J = 14,0$ Hz, $^3J = 5,2$ Hz), 3,09 (dd, 1H, $^2J = 14,0$ Hz, $^3J = 5,2$ Hz), 2,71 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 1,91 (bs, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ 174,9; 154,1; 136,7; 132,2; 130,2; 129,8; 129,0; 127,1; 127,0; 124,1; 119,6; 72,0; 60,8; 46,1; 36,3; 27,6. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ m/z 310,19139 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), nalezeno 310,19144.

5-Benzyl-2-(4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**3**)

Do 50 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem byl předložen (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamid (**1**) (350 mg, 2 mmol) a 4-dimethylamino-benzaldehyd (375 mg, 2,5 mmol). Ke směsi byl přidán $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (12,4 mg, 20 μmol) a 20 ml CHCl_3 . Reakční směs byla míchána po dobu 8 hodin za refluxu. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO_2 ; EtOAc/pentan (1/3; v/v)).

(2*R*,5*S*)-5-Benzyl-2-(4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**3a**)

R_f 0,33 (SiO_2 ; EtOAc/pentan (1/3; v/v)). Bylo získáno 286 mg (46 %) bezbarvého oleje. $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +37,0$ (c 0,11, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,33–7,25 (m, 5H), 7,06 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 6,56 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 4,80 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 3,6$ Hz), 2,94 (s, 6H), 2,92 (dd, 1H, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz), 2,56 (s, 3H), 2,14 (bs, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ 174,4; 151,3; 138,3; 129,8; 128,5; 127,8; 126,8; 126,5; 112,6; 77,8; 60,5; 40,6; 39,0; 27,3. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ m/z 310,19139 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), nalezeno 310,19121.

(2*S*,5*S*)-5-Benzyl-2-(4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**3b**)

R_f 0,18 (SiO_2 ; EtOAc/pentan (1/3; v/v)). Bylo získáno 40 mg (7 %) žlutého oleje. $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +11,1$ (c 0,07, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,33–7,25 (m, 5H), 7,06 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 6,56 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 4,80 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 3,6$ Hz), 2,94 (s, 6H), 2,92 (dd, 1H, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz), 2,56 (s, 3H), 2,14 (bs, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ 174,4; 151,3; 138,3; 129,8; 128,5; 127,8; 126,8; 126,5; 112,6; 77,8; 60,5; 40,6; 39,0; 27,3. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ m/z 310,19139 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), nalezeno 310,19152.

2.4. Studium asymetrické α -benzoyloxylace vybraných aldehydů

2.4.1. Obecný postup



R = Et, Pr, Bu, Bn, Dodecyl,
1,5-dimethyl-hex-4-en-1-yl

X = 20 mol % NBA

Y = 5 mol % hydrochinonu

Schéma 24: Asymetrická α -benzoyloxylace aldehydů následovaná redukcí

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen imidazolidin-4-on (*2R,5S*)-**2a** (37 mg, 0,12 mmol), hydrochinon (3,19 mg, 0,029 mmol) nebo 4-NBA (19 mg, 0,12 mmol) a příslušný aldehyd (0,58 mmol). Směs byla rozpuštěna ve 2 ml THF a míchána po dobu 5 minut. Poté byl přidán dibenzoyl peroxid (196 mg, 0,81 mmol) a směs míchána po dobu 120 hodin při laboratorní teplotě. Poté bylo ke směsi přidáno 15 ml 1M HCl a produkt extrahován 3× 20 ml EtOAc. Organická fáze byla promyta solankou, nasyceným roztokem NaHCO₃ a vysušena bezvodým Na₂SO₄. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO₂; EtOAc/hexan (1/5; v/v)).

K roztoku *S*-(1-oxoalk-2-yl)-benzoátu v methanolu (1,5 ml) a CH₂Cl₂ (0,15 ml) byl při 0 °C přidán NaBH₄ (10 mg, 0,25 mmol). Po 10 minutách míchání byla směs převedena do 10 ml 1M HCl a extrahována 3×15 ml CH₂Cl₂. Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Surový *S*-(1-hydroxyalk-2-yl)-benzoát byl přečištěn sloupcovou chromatografií.

2.4.2. Asymetrická α -benzoyloxylace butanalů

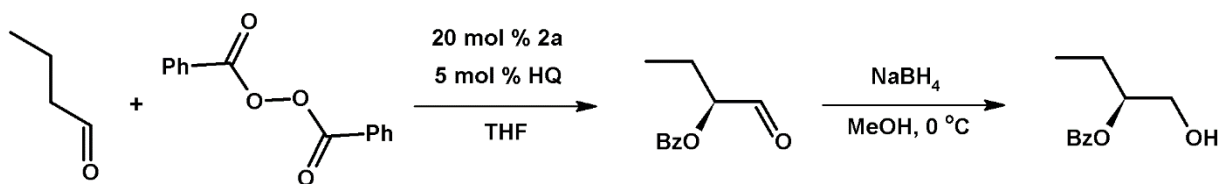


Schéma 25: Asymetrická α -benzoyloxylace butanalů následovaná redukcí

S-(1-hydroxybut-2-yl)-benzoát (4)

R_f 0,52 (SiO₂; EtOAc/hexan (1/5; v/v)). Bylo získáno 54 mg (39 %) bezbarvého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,05 (m, 2H, Ph), 7,55 (m, 1H, Ph), 7,44 (m, 2H, Ph), 5,10 (m, 1H, CH), 3,83 (dd, 1H, ² J = 12,0 Hz, ³ J = 3,2 Hz, CH₂OH), 3,77 (dd, 1H, ² J = 12,0 Hz, ³ J = 6,4 Hz, CH₂OH), 2,18 (bs, 1H, OH), 1,76 (m, 2H, CH₂), 1,00 (t, 3H, ³ J = 7,6 Hz, CH₃). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na koloně Chiralpak AS-H (Daicel) (95/5 *n*-hexan/*i*-PrOH, 1,0 ml/min; 230 nm); *R*-enantiomer t_r = 13,26 min.; *S*-enantiomer t_r = 14,95 min.; 88 % ee.

2.4.3. Asymetrická α -benzoyloxylace pentanalů

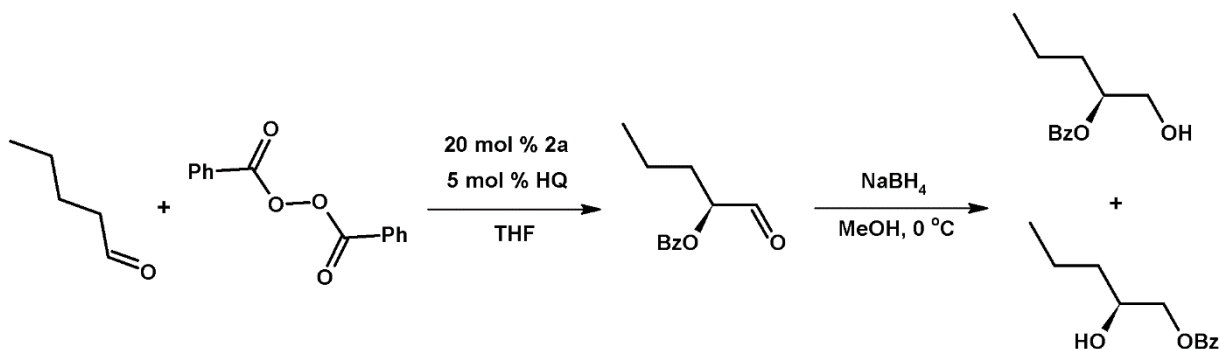


Schéma 26: Asymetrická α -benzoyloxylace valeraldehydu následovaná redukcí

S-(1-hydroxypent-2-yl)-benzoát (5a)

R_f 0,28 (SiO₂; EtOAc/hexan (1/12; v/v)). Bylo získáno 32,1 mg (26 %) žlutého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,05 (m, 2H, Ph), 7,57 (m, 1H, Ph), 7,45 (m, 2H, Ph), 5,19 (m, 1H, CH), 3,83 (dd, 1H, ² J = 12,0 Hz, ³ J = 3,2 Hz, CH₂OH), 3,77 (dd, 1H, ² J = 12,0 Hz, ³ J

= 6,4 Hz, CH₂OH), 2,15 (bs, 1H, OH), 1,74–1,66 (m, 2H, CH₂), 1,46 (m, 2H, CH₂), 0,96 (t, 3H, ³J = 7,2 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 167,2; 133,3; 130,4; 129,9; 128,6; 76,4; 65,3; 33,0; 18,9; 14,2. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na koloně Chiralpak AS-H (Daicel) (97/3 *n*-hexan/*i*-PrOH, 1,0 ml/min; 230 nm); *S*-enantiomer *t*_r = 12,21 min.; *R*-enantiomer *t*_r = 21,42 min.; 84% ee.

***S*-(2-hydroxypent-1-yl)-benzoát (5b)**

*R*_f 0,34 (SiO₂; EtOAc/hexan (1/12; v/v)). Bylo získáno 13,8 mg (12 %) žlutého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,06 (m, 2H, Ph), 7,57 (m, 1H, Ph), 7,45 (m, 2H, Ph), 4,40 (dd, 1H, ²J = 11,6 Hz, ³J = 3,2 Hz, CH₂O), 4,23 (dd, 1H, ²J = 11,2 Hz, ³J = 7,2 Hz, CH₂O), 4,00 (m, 1H, CHOH), 2,13 (bs, 1H, OH), 1,61–1,39 (m, 4H, CH₂CH₂), 0,97 (t, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 167,0; 133,4; 130,1; 129,9; 128,6; 70,1; 69,5; 35,7; 18,8; 14,2. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na koloně Chiralpak AS-H (Daicel) (97/3 *n*-hexan/*i*-PrOH, 1,0 ml/min; 230 nm); *S*-enantiomer *t*_r = 15,31 min.; *R*-enantiomer *t*_r = 19,87 min.; 84% ee.

2.4.4. Asymetrická α-benzoyloxylace hexanalů

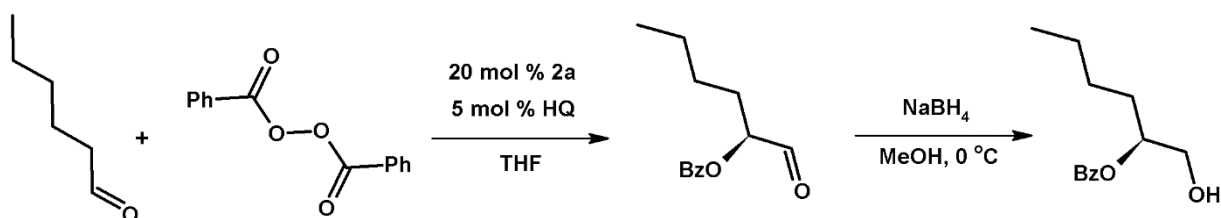


Schéma 27: Asymetrická α-benzoyloxylace hexanalů následovaná redukcí

***S*-(1-hydroxyhex-2-yl)-benzoát (6)**

*R*_f 0,69 (SiO₂; EtOAc/pentan (1/4; v/v)). Bylo získáno 70 mg (54 %) bezbarvého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,04 (m, 2H, Ph), 7,54 (m, 1H, Ph), 7,43 (m, 2H, Ph), 5,14 (m, 1H, CH), 3,81 (dd, 1H, ²J = 12,0 Hz, ³J = 3,2 Hz, CH₂OH), 3,76 (dd, 1H, ²J = 12,0 Hz, ³J = 6,0 Hz, CH₂OH), 2,40 (bs, 1H, OH), 1,72 (m, 2H, CH₂), 1,42–1,35 (m, 4H, 2×CH₂), 0,90 (t, 3H, ³J = 7,2 Hz, CH₃). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na koloně Chiralpak

AS-H (Daicel) (97/3 *n*-hexan/*i*-PrOH, 1,0 ml/min; 230 nm); *R*-enantiomer $t_{\text{r}} = 15,78$ min.; *S*-enantiomer $t_{\text{r}} = 17,52$ min.; 87 % ee.

2.4.5. Asymetrická α -benzoyloxylace (*S*)-citronellalu

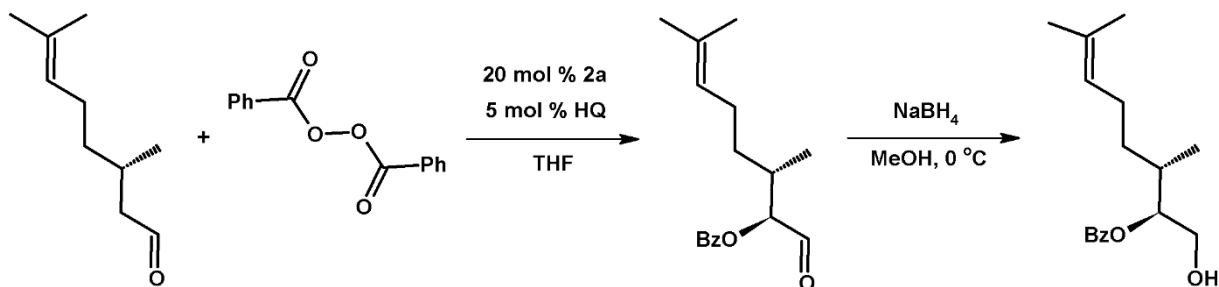


Schéma 28: Asymetrická α -benzoyloxylace (*S*)-citronellalu následovaná redukcí

(2*S*,3*S*)-(1-hydroxy-3,7-dimethylokt-6-en-2-yl)-benzoát (7)

R_{f} 0,64 (SiO₂; EtOAc/pentan (1/6; v/v)). Bylo získáno 37 mg (24 %) bezbarvého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,06 (m, 2H, Ph), 7,57 (m, 1H, Ph), 7,45 (m, 2H, Ph), 5,09–5,03 (m, 2H, CH+CH=), 3,88 (dd, 1H, ²*J* = 12,0 Hz, ³*J* = 3,2 Hz, CH₂OH), 3,84 (dd, 1H, ²*J* = 12,0 Hz, ³*J* = 6,0 Hz, CH₂OH), 2,20–1,89 (m, 4H, 2×CH₂), 1,68 (s, 3H, CH₃), 1,60 (s, 3H, CH₃), 1,57 (m, 1H, CH), 1,33 (m, 1H, CH), 1,03 (d, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, CH₃). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na koloně Chiralpak AS-H (Daicel) (97/3 *n*-hexan/*i*-PrOH, 0,8 ml/min; 230 nm); *S*-enantiomer $t_{\text{r}} = 13,32$ min.; *S*-enantiomer $t_{\text{r}} = 18,36$ min.; 60 % ee.

2.4.6. Asymetrická α -benzoyloxylace 3-fenylpropanalu

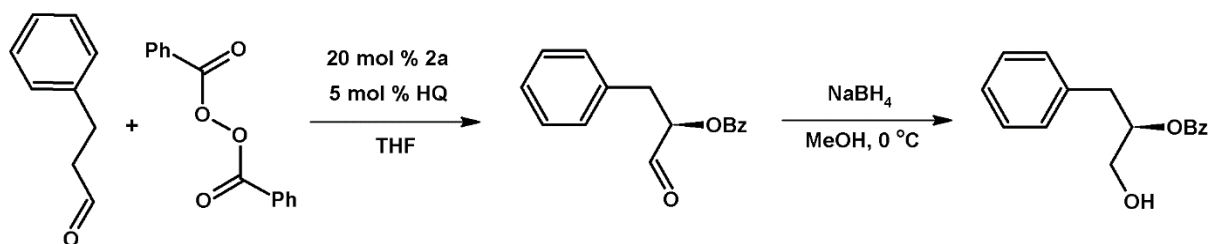


Schéma 29: Asymetrická α -benzoyloxylace 3-fenylpropanalu následovaná redukcí

S-(1-hydroxy-3-fenylprop-2-yl)-benzoát (8)

R_f 0,48 (SiO₂; EtOAc/pentan (1/5; v/v)). Bylo získáno 41 mg (34 %) bezbarvého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,04 (m, 2H, Ph), 7,57 (m, 1H, Ph), 7,44 (m, 2H, Ph), 7,28–7,20 (m, 5H, Ph), 5,35 (m, 1H, CH), 3,85 (dd, 1H, ² J = 12,0 Hz, ³ J = 3,2 Hz, CH₂OH), 3,75 (dd, 1H, ² J = 12,0 Hz, ³ J = 6,0 Hz, CH₂OH), 3,08 (m, 2H, CH₂), 2,01 (bs, 1H, OH). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na koloně Chiralpak AD-H (Daicel) (95/5 *n*-hexan/*i*-PrOH, 0,8 ml/min; 230 nm); *S*-enantiomer t_r = 22,79 min.; *R*-enantiomer t_r = 25,60 min.; 70 % ee.

2.4.7. Asymetrická α -benzoyloxylace tetradekanalů

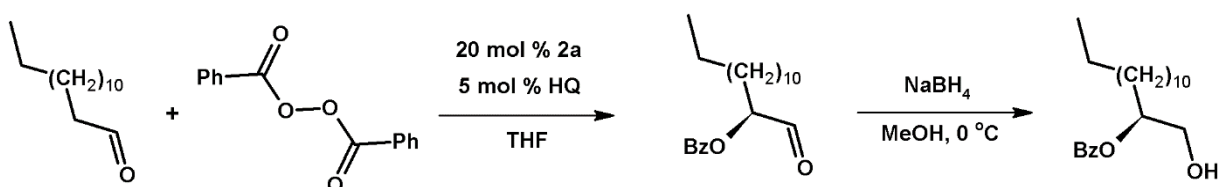


Schéma 30: Asymetrická α -benzoyloxylace myrist aldehydu následovaná redukcí

S-(1-hydroxytetradec-2-yl)-benzoát (9)

R_f 0,73 (SiO₂; EtOAc/pentan (1/5; v/v)). Bylo získáno 71 mg (36,8 %) bezbarvého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 8,06 (m, 2H, Ph), 7,56 (m, 1H, Ph), 7,43 (m, 2H, Ph), 5,26–5,13 (m, 1H, CH), 3,84 (dd, 1H, ² J = 12,4 Hz, ³ J = 3,2 Hz, CH₂OH), 3,76 (dd, 1H, ² J = 12,0 Hz, ³ J = 6,0 Hz, CH₂OH), 3,54 (bs, 1H, OH), 1,80–1,63 (m, 2H, CH₂), 1,43–1,17 (m, 20H, 10×CH₂), 0,86 (t, 3H, ³ J = 6,8 Hz, CH₃). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na koloně Chiralpak AS-H (Daicel) (99/1 *n*-hexan/*i*-PrOH, 1,0 ml/min; 230 nm); *S*-enantiomer t_r = 14,35 min.; *R*-enantiomer t_r = 25,36 min.; 70 % ee.

3. Výsledky a diskuse

3.1. Příprava derivátů imidazolidin-4-onů

Meziproduktem syntézy imidazolidin-4-onových derivátů **2a,b** resp. **3a,b** byl (*S*)-*N*-methylfenylalaninamid (**1**). Ten jsem připravoval dvěma rozdílnými metodami. První metoda vycházela z levného, komerčně dostupného L-fenylalaninu. Působením roztoku fosgenu nebo trifosgenu v dichlormethanu jsem z něj připravil příslušný *N*-karboxyanhydrid: (*S*)-3-benzyloxazolidin-2,5-dion.⁵⁵ Výhodou tohoto typu derivátu aminokyseliny je fakt, že původní aminová funkční skupina je v něm převedena na karbamovou funkční skupinu, která je nenukleofilní (dochází k protekci aminu). Zároveň je původní karboxylová funkční skupina převedena na anhydrid, což vede k její aktivaci pro reakce s nukleofily. *N*-karboxyanhydrid jsem z reakční směsi neizoloval, ihned jsem jej podrobil následné reakci s 35% vodným roztokem methylaminu (Schéma 30). Požadovaný amid **1** jsem separoval z reakční směsi extrakcí do dichlormethanu a čistil jej sloupcovou chromatografií. Tato metoda přípravy vedla k (*S*)-*N*-methylfenylalaninamidu (**1**) s výtěžkem 68 %.

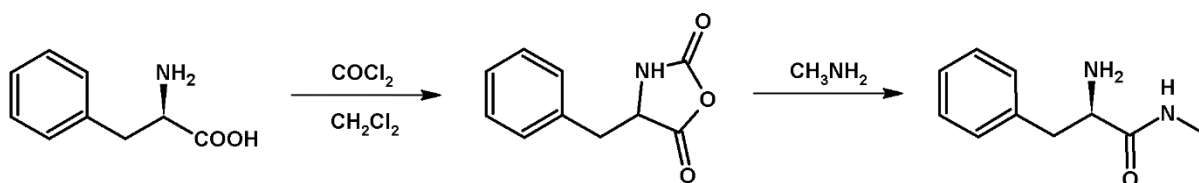


Schéma 31: Příprava (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu z (*S*)-2-amino-3-fenylpropánové kyseliny

V případě druhé metody jsem amid **1** připravil podle originálních prací popisujících syntézu MacMillanových organokatalyzátorů.^{14,15} Lze tedy předpokládat, že touto metodou nedochází k racemizaci aminokyseliny. Výchozí sloučeninou byl hydrochlorid methylesteru L-fenylalaninu, který jsem podrobil reakci se značným přebytkem methylaminu v methanolu. Po skončení reakce jsem reakční směs neutralizoval roztokem hydrogenuhličitanu sodného a produkt jsem separoval extrakcí do dichlormethanu (Schéma 31). Výtěžek amidu **1** byl v tomto případě 79 %. Výhodou metody je snadnější experimentální provedení a nižší toxicita činidel (nepracuje se s fosgenem). Methylester L-fenylalaninu je však poněkud dražší než samotný L-fenylalanin. Stanovením specifické optické otáčivosti amidu **1** získaného oběma metodami a porovnáním experimentálních hodnot s hodnotou literární¹⁴ jsem zjistil, že v případě obou

metod nedochází ani k částečné racemizaci, a proto lze získaný (*S*)-*N*-methylfenylalaninamid (**1**) považovat za opticky čistý.

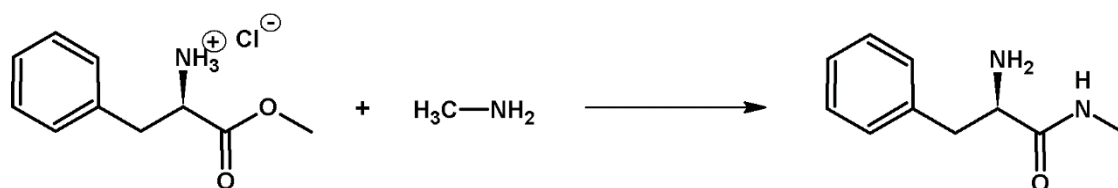


Schéma 32: Syntéza (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu z (*S*)-methyl-2-amino-3-fenylpropanoát hydrochloridu

5-Benzylimidazolidin-4-onové deriváty obsahující v poloze 2- 2-dimethylaminofenyl- resp. 4-dimethylaminofenylovou skupinu **2a,b** resp. **3a,b** jsem připravil kondenzační reakcí příslušného 2-dimethylaminobenzaldehydu resp. 4-dimethylaminobenzaldehydu s (*S*)-*N*-methylfenylalaninamidem (**1**) za kyselé katalýzy. Zatímco 4-dimethylaminobenzaldehyd (Erlichovo činidlo) je komerčně dostupná a levná chemikálie, 2-dimethylaminobenzaldehyd jsem musel syntetizovat. Možnosti syntézy této sloučeniny byly předmětem výzkumu, jehož výsledky jsou zpracovány v mé SOČ práci.⁵⁶ V případě derivátu **2a,b** jsem provedl výše uvedenou kondenzační reakci v butan-1-olu při teplotě 100 °C za katalýzy kyselinou octovou (Schéma 32). Tyto reakční podmínky jsem převzal z prací popisujících přípravu 5-alkyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů.^{55,57,58} Po neutralizaci reakční směsi a extrakci produktu **2a,b** do dichlormethanu jsem získal surový produkt jako směs *cis* a *trans* izomerů. Separaci jednotlivých diastereoizomerů jsem provedl pomocí sloupcové chromatografie: stacionární fáze – silikagel; mobilní fáze – dichlormethan/acetón (2/1); (R_f (**2a**) = 0,61 a R_f (**9b**) = 0,48). Diastereoizomery jsem připravil ve vzájemném poměru 1,25 : 1 (**2a** : **2b**) s vysokým souhrnným výtěžkem 78 %. Stanovením specifické optické otáčivosti jsem však našel prakticky nulové hodnoty, a proto se domnívám, že imidazolidin-4-onové deriváty **2a,b** připravené za těchto podmínek vznikly jako racemáty. Tento způsob přípravy derivátů **2a,b** tedy vedl k racemizaci na stereogenním centru v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu.

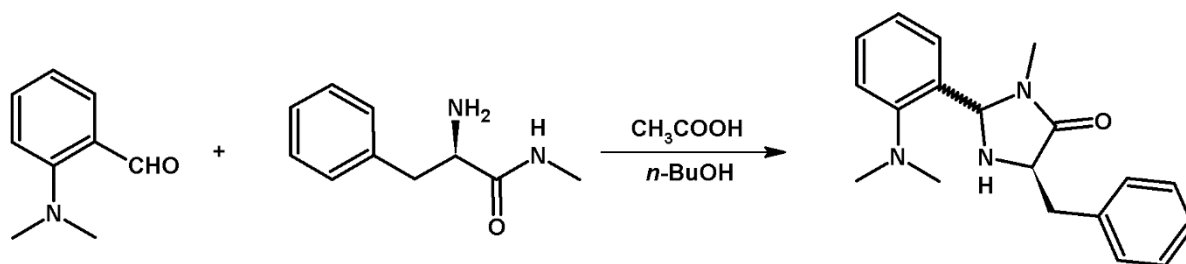


Schéma 33: Syntéza 5-benzyl-2-(2-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-onu katalyzovaná kyselinou octovou

Pro přípravu imidazolidin-4-onových derivátů **2a,b** kondenzační reakcí 2-dimethylaminobenzaldehydu a aminoamidu **1** jsem následně zvolil reakční podmínky, které byly popsány v práci zaměřené na možnosti syntézy chirálních imidazolidin-4-onů v opticky čisté formě.¹⁵ Jako nejvhodnější reakční podmínky a činidlo pro přípravu imidazolidin-4-onů (včetně MacMillanových katalyzátorů) bez racemizace na stereogenním centru v pozici 5- jsou v této literatuře uvedeny tyto: rozpouštědlo – chloroform, reakční teplota – při refluxu a kyselý katalyzátor: triflát ytterbitý (1 mol %).¹⁵ Imidazolidin-4-ony **2a,b** jsem za těchto podmínek získal ve vzájemném poměru 1,4 : 1 (**2a** : **2b**) se souhrnným výtěžkem 77 % (Schéma 33). Stanovením specifické optické otáčivosti jsem našel nenulové hodnoty, a proto předpokládám, že za těchto reakčních podmínek k racemizaci v pozici 5- imidazolidinonového cyklu pravděpodobně nedochází.

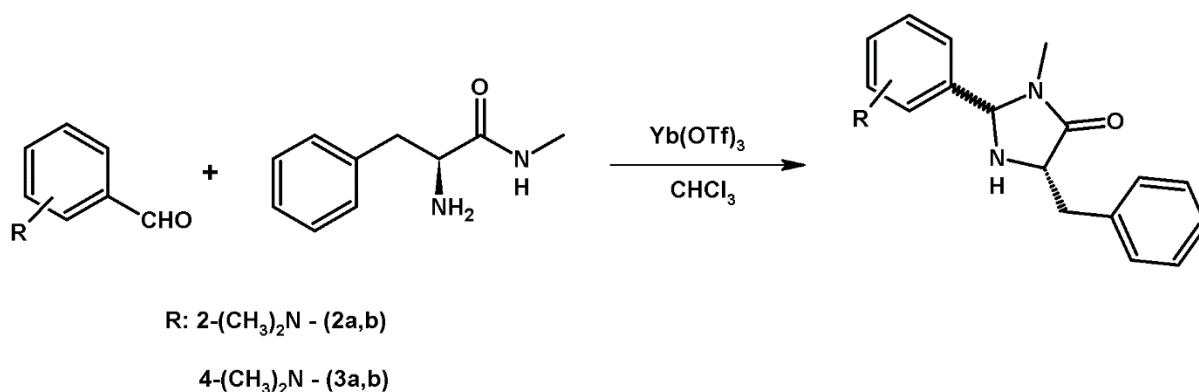


Schéma 34: Syntéza 5-benzyl-2-(2-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-onu katalyzovaná triflátem ytterbitým

Rovněž imidazolidin-4-ony **3a,b** jsem připravil za těchto podmínek (Schéma 33). Separaci jednotlivých diastereoizomerů jsem provedl pomocí sloupcové chromatografie: stacionární fáze – silikagel; mobilní fáze – pentan/ethyl-acetát (3/1); (*R_f* (**3a**) = 0,33 a *R_f* (**3b**) = 0,18). Jednotlivé diastereoizomery jsem získal v poměru 6,6 : 1 (**3a** : **3b**) se souhrnným výtěžkem

53 %. Důvodem nižšího výtěžku je fakt, že tento imidazolidin-4-onový derivát **3a,b** se během chromatografického dělení na silikagelu rozkládal na výchozí sloučeniny, a to zejména *cis* forma **3b**, která byla ve styku se silikagelem po delší dobu.

Předpokládám, že rozdílná stabilita 2-(2-dimethylaminofenyl)imidazolidin-4-onů **2a,b** a 4-(2-dimethylaminofenyl)imidazolidin-4-onů **3a,b** je způsobena rozdílnou rychlostí kyselě katalyzované hydrolyzy aminolové funkční skupiny těchto sloučenin. Zatímco v případě derivátů **3a,b** dimethylaminová funkční skupina v pozici 4- přispívá svým elektronovým efektem ke stabilitě vznikajícího iminového intermediátu, u derivátů **2a,b** se tato elektronová stabilizace neprojevuje. Příčinou je sterická objemnost dimethylaminové skupiny, která neumožní fenylovému cyklu zaujmout vhodnou konformaci, ve které by došlo k delokalizaci elektronů mezi dimethylaminovou a iminovou skupinou (Schéma 34).

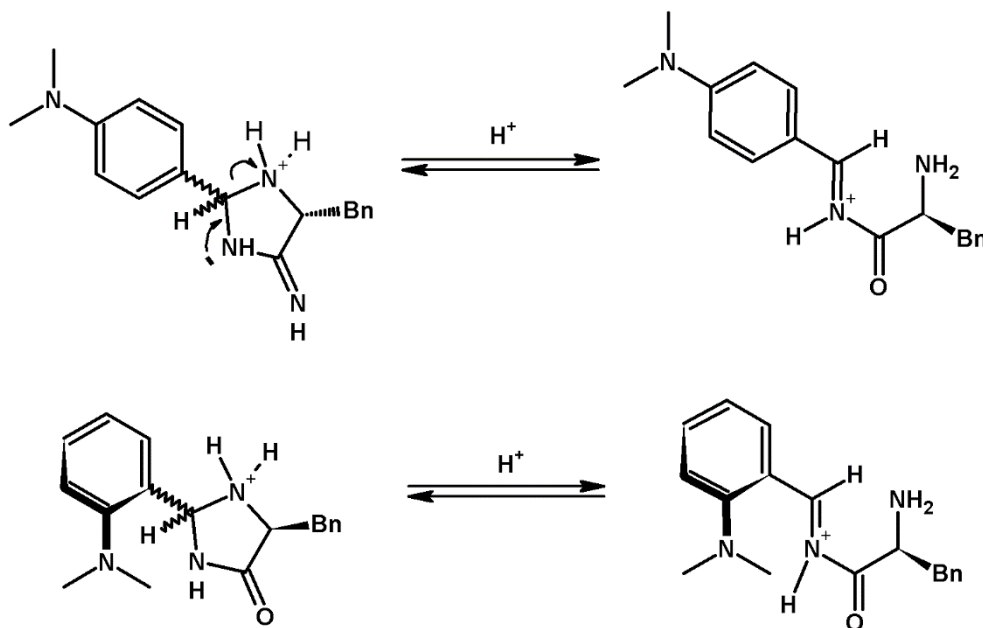


Schéma 35: Předpokládaný mechanismus kyselě katalyzované hydrolyzy

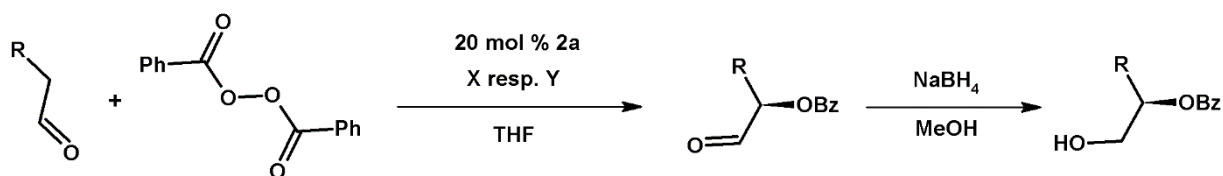
Pro určení absolutní konfigurace na stereogenním centru v pozici 2- imidazolidin-4-onů **2a,b** a **3a,b** byla využita ¹H NMR 1D NOESY spektroskopie (měření provedl školitel práce). Tato metoda spočívá v selektivní excitaci vybraných protonů sloučeniny, v tomto případě protonů v pozici 2- imidazolidin-4-onového cyklu a protonů benzylskupiny. Například, při selektivní excitaci CH protonu ($\delta = 5,39$ ppm) sloučeniny **2a** došlo k navýšení signálu protonů benzylskupiny při posunu $\delta = 3,08$ ppm resp. 3,00 ppm, což odpovídá jejich vzájemnému *syn*

uspořádání (*trans* izomer). Tento výsledek byl zpětně ověřen, a to selektivní excitací protonů benzyloxy skupiny ($\delta = 3,08$ ppm), která vedla ke zvýšení intenzity signálu CH v pozici 2- při posunu $\delta = 5,39$ ppm. Z těchto výsledků je patrné, že absolutní konfigurace sloučeniny **2a** je *2R*, vzhledem ke známé konfiguraci *5S*. V případě druhého diastereoizomeru **2a** tento NOE efekt nebyl pozorován, což je v souladu s předpokladem, že se jedná o *cis* isomer. ¹H NMR 1D NOESY spektroskopii byla tedy určena absolutní konfigurace na stereogenních centrech derivátu **2a** – (*2R,5S*); **2b** – (*2S,5S*); **3a** – (*2R,5S*) resp. **3b** – (*2S,5S*). Stanovená absolutní konfigurace sloučenin **2a,b** a **3a,b** je v souladu s faktem, že vyšší R_f faktory při chromatografické separaci mívají deriváty s uspořádáním *trans* (*2R,5S*) v imidazolidin-4-onovém cyklu. To bylo pozorováno jak u všech MacMillanových katalyzátorů¹⁵, tak rovněž u analogických 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů.^{55,57,58}

Všechny připravené sloučeniny **1-3** byly charakterizovány ¹H a ¹³C NMR spektroskopii, bodem tání a MALDI hmotnostní spektrometrií. Byla rovněž stanovena jejich specifická optická otáčivost.

3.2. Studium asymetrické α -benzoyloxyace aldehydů katalyzované deriváty **2**

Asymetrickou α -benzoyloxyací jsem studoval na šesti různých substrátech: butanal, pentanal, hexanal, 3-fenylpropanal, (*S*)-citronelal a tetradekanal. Jako katalyzátor jsem použil pouze 2-(2-dimethylaminofenyl)imidazolidin-4-onové deriváty **2a,b**, které jsou ve srovnání s deriváty **3a,b** za podmínek α -benzoyloxyace stabilní. Reakční podmínky (rozpouštědlo, množství katalyzátorů, aditiva atd.) jsem převzal z literatury.²⁸ Vzhledem k obecně nízkým výtěžkům této asymetrické reakce,^{28,59} jsem produkt izoloval z reakční směsi pomocí sloupcové chromatografie. Následně jsem příslušné α -benzoyloxyaldehydy redukoval pomocí methanolickeho roztoku NaBH₄ na α -benzoyloxyalkoholy **4-9** (Schéma 35). Důvod této další transformace spočívá ve faktu, že u α -benzoyloxyaldehydů nelze pomocí chirální HPLC stanovit jejich enantiomerní přebytek, zatímco deriváty **4-9** již touto metodou analyzovat lze.



R = Et, Pr, Bu, Bn, Dodecyl,
 1,5-dimethyl-hex-4-en-1-yl
 X = 20 mol % NBA
 Y = 5 mol % hydrochinonu

Schéma 36: Asymetrická α -benzoyloxylace

První pokusy, které vedly k optimalizaci reakční doby, jsem prováděl s pentanalem. Zjistil jsem, že pokud se redukce NaBH_4 provádí při laboratorní teplotě po dobu dvou hodin, dochází u vznikajícího alkoholátu (1-hydroxypent-2-yl)-benzenkarboxylátu (**5a**) k následnému přesmyku (intramolekulární reesterifikaci) na (2-hydroxypent-1-yl)-benzenkarboxylát (**5b**) (Schéma 36). Tyto dva izomerní alkoholy **5a** resp. **5b** jsem separoval pomocí sloupcové chromatografie a identifikoval NMR spektroskopii. Abych omezil tuto nežádoucí intramolekulární reesterifikaci, zkrátil jsem reakční dobu redukce na cca 10 min a snížil jsem reakční teplotu na 0 °C. Za těchto podmínek jsem pozoroval vznik produktů reesterifikace v množství max. 10 %. Čištění sloučenin **4–9** jsem opět provedl pomocí sloupcové chromatografie.

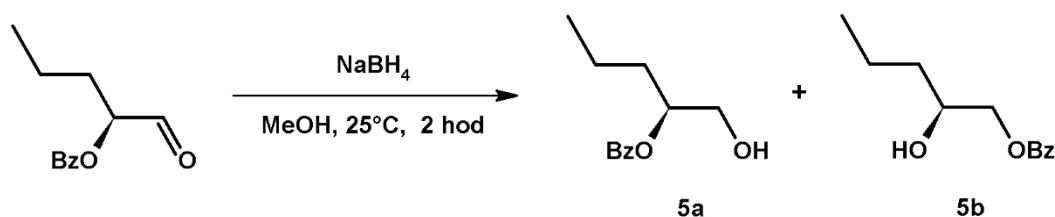


Schéma 37: Redukce aldehydicke skupiny

V Tabulce 1 je sumarizován přehled provedených pokusů α -benzoyloxylace katalyzované sloučeninou **2a**. Ve všech pokusech jsem jako rozpouštědlo použil tetrahydrofuran a reakce jsem prováděl za laboratorní teploty. Při prvním pokusu (Pokus 1) jsem použil stejné reakční podmínky, které byly použité pro α -benzoyloxylation pentanalu popsaném v literatuře.²⁸ Podle ní bylo nejlepšího výsledku dosaženo, pokud byla do reakční směsi přidána 4-nitrobenzoová kyselina (20 mol %, což je stejné množství jako katalyzátor) jako aditivum. Za těchto podmínek

jsem získal požadovaný produkt α -benzoyloxylace pentanalu s nízkým výtěžkem 21 %. V dalším pokusu (Pokus 2) jsem proto prodloužil reakční dobu až na 120 h, což mělo za následek zvýšení výtěžku na 37 %. U takto získaného produktu jsem provedl redukci a stanovil enantiomerní přebytek (84 % ee). Tato hodnota je poněkud nižší než hodnota ee dosažena s MacMillanovým katalyzátorem I. generace (93 % ee).²⁸ Na základě poznatků z jiné klíčové práce, která popisuje asymetrickou α -benzoyloxylaci,⁵⁹ jsem v dalších pokusech (Pokusy 3 a 4) použil jako aditivum hydrochinon, a to v množství 5 mol % resp. 10 mol %. V obou případech byl výtěžek prakticky totožný jako v případě použití 4-nitrobenzové kyseliny. Rovněž enantiomerní přebytek v produktu zůstal nezměněn. Na druhou stranu, v případě jiných aldehydů se vliv použitého aditiva projevil velmi výrazně. Reakce 3-fenylpropanalu s dibenzoylperoxidem proběhla v přítomnosti 4-nitrobenzoové kyseliny a katalyzátoru **2a** s výtěžkem pouze 18 % a nízkou enantioselektivitou (34 % ee) (Pokus 5), zatímco za přítomnosti hydrochinonu jako aditiva (Pokus 6) byl výtěžek této reakce výrazně vyšší (34 %). Rovněž enantioselektivita významně vzrostla, a to na 70 % ee. Zásadní vliv použitého aditiva na průběh α -benzoyloxylace se pak projevil v případě tetradekanalalu a (*S*)-citronelalu. Pokud jsem použil 4-nitrobenzoovou kyselinu, α -benzoyloxylace u těchto dvou aldehydů vůbec neprobíhala (Pokus 9 a 11). Za přítomnosti hydrochinonu jsem však izoloval produkty s výtěžkem 24 % ((*S*)-citronelal) (Pokus 10) resp. 37 % (tetradekanal) (Pokus 12) a enantiomerním přebytkem 60 % ee resp. 70 % ee. V případě butanalu a hexanalu jsem pak provedl α -benzoyloxylaci pouze v přítomnosti hydrochinonu jako aditiva (Pokusy 7 a 8). Dosažený výtěžek a enantiomerní přebytek v produktu byl srovnatelný s jejich homologem – pentanalem (Pokusy 7 a 8 vs. Pokus 4). Ve všech produktech převládal *S*-enantiomer.^{28,59,60} Obecně lze konstatovat, že dosažené chemické výtěžky α -benzoyloxylace aldehydů katalyzované sloučeninou **2a** jsou relativně nízké. Na druhou stranu, v dosud provedených studiích asymetrické α -benzoyloxylace byly výtěžky rovněž pouze uspokojivé. Například v práci, kdy byl jako enantioselektivní katalyzátor použit (*S*)-5-benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on – MacMillanův katalyzátor I. gen. a jako aditivum 4-nitrobenzoová kyselina, se výtěžky pohybovaly v rozmezí 42–72 %).²⁸ V práci, kdy byl jako katalyzátorem (*S*)-2-tritylpyrrolidin a jako aditivum hydrochinon, byly výtěžky v rozmezí 62–72%.⁵⁹

Tabulka 1: Výsledky studia asymetrické α -benzoyloxylace

Pokus	Aldehyd	Aditivum (mol %)	R. čas (h)	Výtěžek (%) 2-BzO-aldehyd	Výtěžek (%) 2-BzO-alkohol	ee (%)
1	pentanal	NBA (20)	48	21	19	–
2	pentanal	NBA (20)	120	37	35	84
3	pentanal	HQ (10)	120	39	33	84
4	pentanal	HQ (5)	120	38	35	83
5	3-fenylpropanal	NBA (20)	120	18	15	34
6	3-fenylpropanal	HQ (5)	120	34	30	70
7	butanal	HQ (5)	120	39	30	88
8	hexanal	HQ (5)	120	54	41	87
9	(<i>S</i>)-citronelal	NBA (20)	120	n.r.	–	–
10	(<i>S</i>)-citronelal	HQ (5)	120	24	17	60
11	myristaldehyd	NBA (20)	120	n.r.	–	–
12	myristaldehyd	HQ (5)	120	37	16	70

Pokud jsem použil při α -benzoyloxylaci pentanal jako katalyzátor imidazolin-4-on **2b**, získal jsem alkoholy **5a** a **5b** s 45 % výtěžkem, avšak v racemické formě. To je v souladu s principem „enaminové“ katalýzy, kdy *cis* forma imidazolin-4-onových derivátů umožňuje atak nukleofilu na enamínový intermediát jak ze strany *Si* tak i *Re*. Nedochází tedy k preferenci jedné z dvou prochirálních stran enamínu, a proto vzniká produkt jako racemát. Izomer *cis* **2b** je však vhodným organokatalyzátorem pro asymetrické reakce, ve kterých vzniká iminiový intermediát. To bylo potvrzeno v rámci mé SOČ práce,⁵⁶ ve které jsem imidazolidin-4-on **2b** aplikoval jako enantioselektivní katalyzátor pro Friedel-Craftsovu alkylaci 1-benzylpyrrolu s (*E*)-3-fenylpropenalem. Příslušný 3-(1-benzylpyrrol-2-yl)-3-fenylpropan-1-ol jsem připravil s 50 % výtěžkem a s enantiomerním přebytkem 54 %. V produktu převládá *S*-enantiomer.

Závěr

V rámci této bakalářské práce jsem připravil dva nové chirální imidazolidin-4-onové deriváty v opticky čisté formě, a to (2*R*,5*S*)- (**2a**) resp. (2*S*,5*S*)-5-benzyl-2-(2-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**2b**) a (2*R*,5*S*)- (**3a**) resp. (2*S*,5*S*)-5-benzyl-2-(4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (**3b**). Příprava těchto sloučenin spočívala v kysele katalyzované kondenzaci 2- resp. 4-dimethylaminobenzaldehydu s (*S*)-*N*-methylfenylalaninamidem (**1**). Jednotlivé diastereoizomery **2a** resp. **2b** a **3a** resp. **3b** se mi podařilo separovat pomocí sloupcové chromatografie. Zjistil jsem, že zatímco deriváty **2a,b** jsou za laboratorních podmínek stabilní sloučeniny, deriváty **3a,b** se vyznačují nízkou stabilitou a dochází u nich k rozkladu na výchozí látky. Z tohoto důvodu nejsou sloučeniny **3a,b** vhodnými organokatalyzátory asymetrických reakcí.

Derivát **2a** jsem pak dále studoval jako organokatalyzátor asymetrické α -benzoyloxylace šesti různých aldehydů. V rámci jednotlivých substrátů jsem optimalizoval reakční podmínky (reakční čas, množství aditiva a typ aditiva) za účelem maximalizace výtěžku a enantiomerního přebytku v produktu. Dosažené chemické výtěžky α -benzoyloxylace aldehydů katalyzované sloučeninou **2a** jsou relativně nízké, pohybovaly se v rozmezí 24–54 %. Tyto hodnoty výtěžků jsou však pouze nepatrně nižší než výtěžky asymetrické α -benzoyloxylace získané s jinými organokatalyzátory, které byly studovány v předchozích pracích (např. (*S*)-5-benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on – MacMillanův katalyzátor I. gen. poskytoval výtěžky v rozmezí 42–72 %²⁹ resp. (*S*)-2-tritylpyrrolidin výtěžky v rozmezí 62–72 %⁵⁹). Enantiomerní přebytky v produktech α -benzoyloxylace katalyzované sloučeninou **2a** se pohybovaly v rozmezí 60–88 % ee. Z toho vyplývá že enantiosektivita imidazolidin-4-onového derivátu **2a** je poněkud nižší než enantiosektivita MacMillanova katalyzátoru I. gen. (90–95 % ee).

Použitá literatura

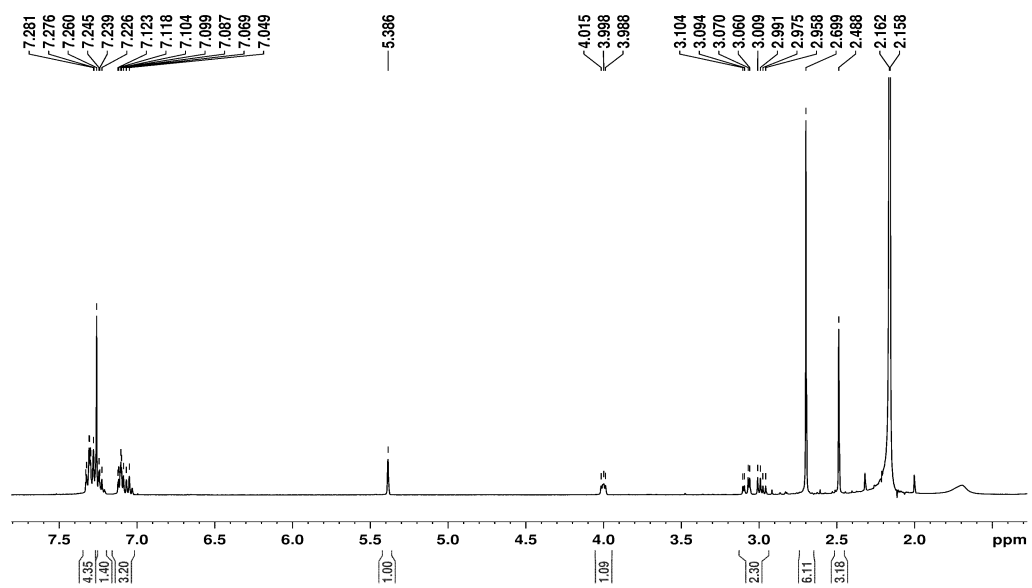
1. The FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs, *Chirality* **1992**, *4*, 338.
2. *The rules governing medicinal products in the European Union: Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use*, Vol. III, Part 2, Office for official publications of the European Communities, Luxembourg, 1991.
3. Noyori, R. *Asymmetric catalysis in organic synthesis*, Wiley Interscience: New York, 1993.
4. Aitken, A.; Kilenyi, S. N. *Asymmetric synthesis*, CRC Press: Padstow, UK, 1992.
5. Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, **2001**.
6. Bredig, G.; Fiske, P.S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7–23.
7. Pracejus, H. *Annalen Der Chemie-Justus Liebig* **1960**, *634*, 9–22.
8. Hajos, Z.G.; Parrish, D.R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
9. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493.
10. Seebach, D.; Miller, D.D.; Mueller, S., and Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 949–952.
11. Schickli, C.P.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 655–668.
12. Calderari, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1592–1604.
13. Graham, T.H.; Jones, C.M.; Jui, N.T.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16494–16495.
14. Ahrendt, K.A.; Borths, C.J.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
15. Samulis, L.; Tomkinson, N.C.O. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4263–4267.
16. Austin, J. F., MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.
17. Monte Carlo simulation, MM3 force-field; Macromodel V6.5.
18. Wilson, R.M.; Jen, W.S.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616–11617.
19. Northrup, A.B.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460.
20. Brown, S.P.; Goodwin, N.C.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194.
21. Paras, N.A.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894–7895.

22. Ouellet, S.G.; Tuttle, J.B.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
23. Huang, Y.; Walji, A.M.; Larsen, C.H.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.
24. Austin, J.F.; Kim, S.-G.; Sinz, C.J.; Xiao W.-J.; MacMillan, D.W.C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482–5487.
25. Beeson, T.D.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828.
26. Kwiatkowski, P.; Beeson, T.D.; Conrad, J.C.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1738–741.
27. Sibi, M.P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124–4125.
28. Vaismaa, M.J.P.; Yau, S.C.; Tomkinson, N.C.O. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3625–3627.
29. Shih, H.-W.; Wal, M.N.V.; Grang, R.L.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600–13602.
30. Nagib, D.A.; Scott, M.E.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
31. Allen, A.E.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260–4263.
32. Gordillo, R.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3543–3553.
33. Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A.B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050.
34. Aggarwal, V.K.; Smith, H.W.; Jones, R.V.H. Fieldhouse, R., *Chem. Commun.* **1997**, 1785–1786.
35. Aggarwal, V.K.; Smith, H.W.; Hynd, G.; Jones, R.V.H. Fieldhouse, R., Spey, S.E. *J. Chem. Soc.*, **2000**, *19*, 3267–3276.
36. Aggarwal, V.K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433–1436.
37. Papageorgiou, C.D.; Ley, S.V.; Gaunt, M.J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 828–831.
38. Bremeyer, N.; Smith, S.C.; Ley, S.V.; Gaunt, M.J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681–2684.
39. Papageorgiou, C.D.; Cubillo de Dios, M.A.; Ley, S.V.; Gaunt, M.J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641–4644.
40. Jen, W.S.; Wiener, J.J.M.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.
41. Harmata, M.; Ghosh, S.K.; Hong, X., Wacharasindhu, S.; Kirchhoefer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058–2059.
42. Akabori, S.; Sakurai, S.; Izumi, Y.; Fujii, Y. *Nature* **1956**, *178*, 323–324.

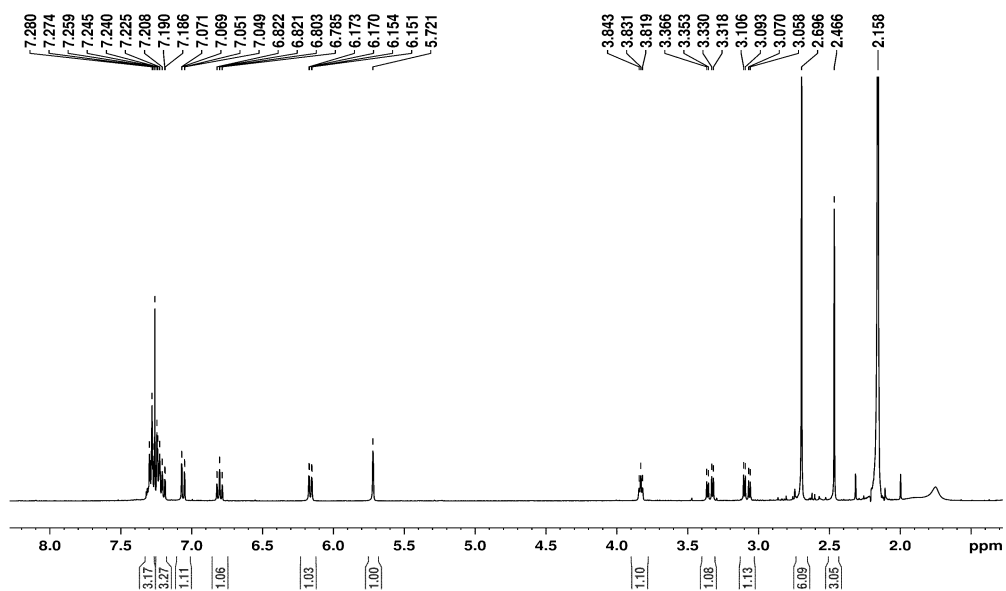
43. Ohkuma, T., Kitamura, M., Noyori, R., I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd edn. Wiley-VCH, New York, 2000, p. 1.
44. Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
45. <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2001/press.html>.
46. Yang, J.W.; Hechavarria Fonseca, M.T.B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660–6662.
47. Yang, J.W.; Hechavarria Fonseca, M.T.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105–108.
48. Mastracchio, A.; Warkentin, A.A.; Walji, A.M.; MacMillan, D.W.C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20648–20651.
49. Pham, P.V.; Ashton, K.; MacMillan, D.W.C. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1470–1473.
50. Kim, H.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398–399.
51. Jang, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005.
52. Nicolaou, K.C.; Reingruber, R.; Sarlah, D.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2086–2087.
53. Conrad, J.C.; Kong, J.; Laforteza, B.N.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640–11641.
54. Rendler, S.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027–5029.
55. Drabina, P.; Karel, S.; Panov, I.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 334–339.
56. Vrbický, M. Středoškolská odborná činnost, Univerzita Pardubice, Pardubice **2015**
57. Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Šimůnek, P.; Sedlák, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4787–4793.
58. Drabina, P.; Horáková, E.; Růžičková, Z.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 141–147.
59. Kano, T.; Mii, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3450–3451.
60. Gotoha, H.; Hayashi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 3083–3085.

Přílohy

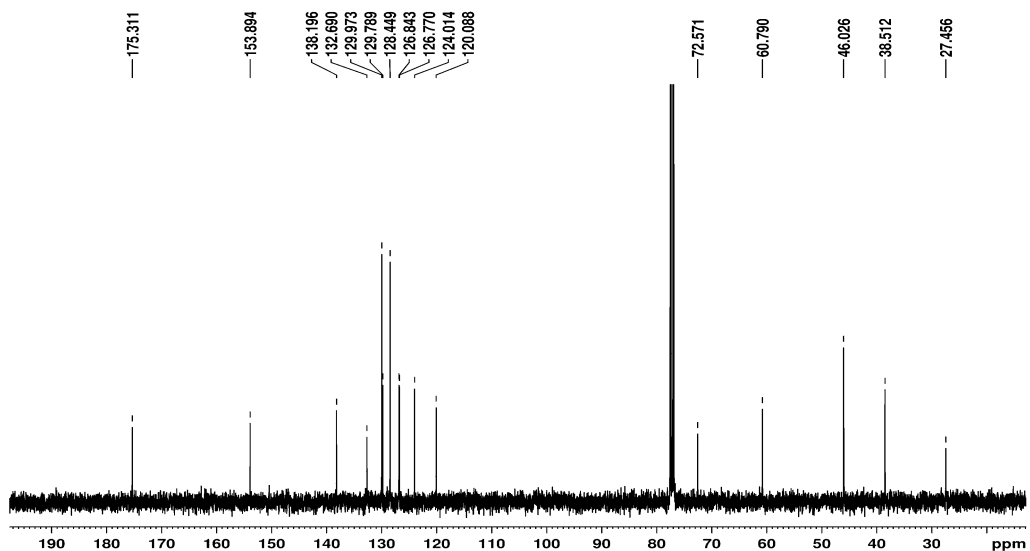
^1H NMR látky **2a** připravené kondenzační reakcí (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu a 2-dimethylaminobenzaldehydu katalyzované triflátem ytterbitým.



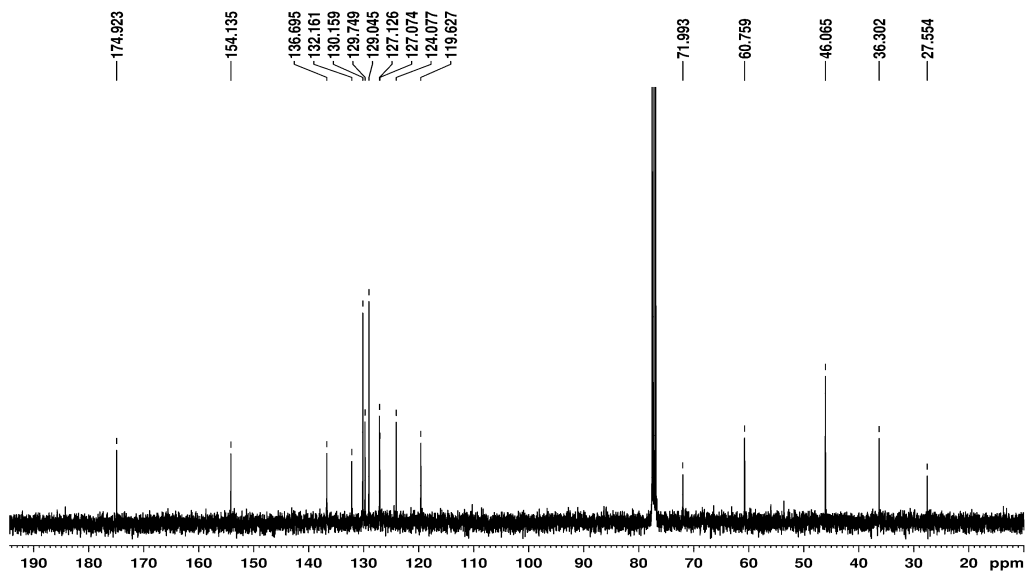
^1H NMR látky **2b** připravené kondenzační reakcí (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu a 2-dimethylaminobenzaldehydu katalyzované triflátem ytterbitým.



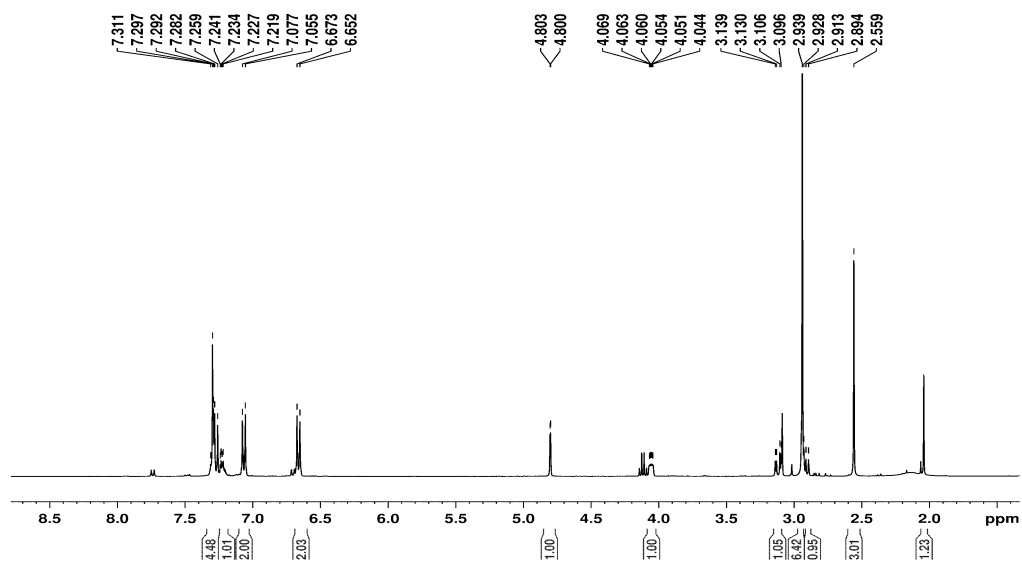
^{13}C NMR látky **2a** připravené kondenzační reakcí (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu a 2-dimethylaminobenzaldehydu katalyzované triflátem ytterbitým.



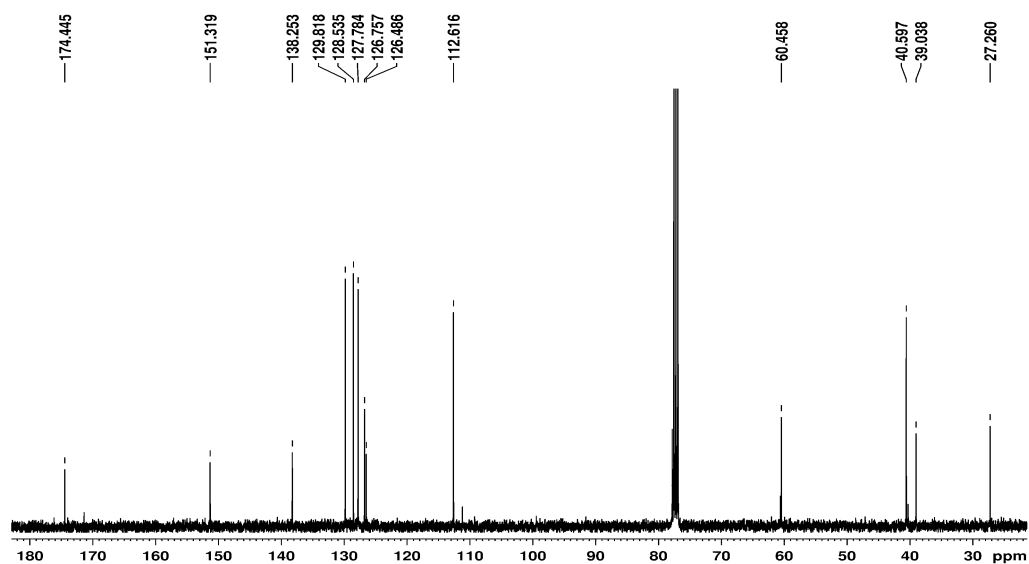
^{13}C NMR látky **2b** připravené kondenzační reakcí (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu a 2-dimethylaminobenzaldehydu katalyzované triflátem ytterbitým.



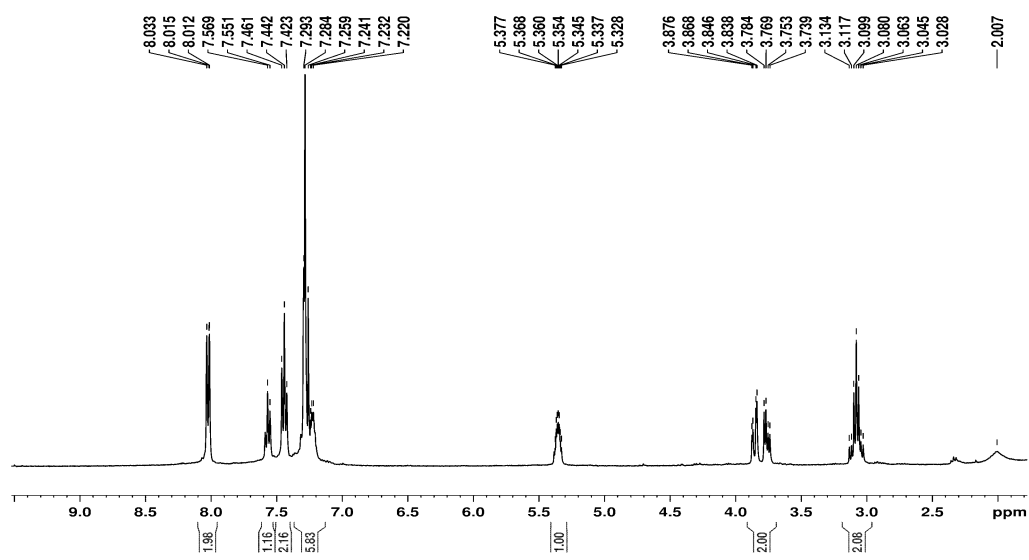
^1H NMR látky **3a** připravené kondenzační reakcí (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu a 4-dimethylaminobenzaldehydu katalyzované triflátem ytterbitým.



^{13}C NMR látky **3a** připravené kondenzační reakcí (*S*)-*N*-methyl-2-amino-3-fenylpropanamidu a 2-dimethylaminobenzaldehydu katalyzované triflátem ytterbitým.



^1H NMR látky **8** připravené asymetrickou α -benzoyloxylací 3-fenylpropanalu dibenzoylperoxidem.



ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	Studium asymetrické α-benzoyloxylace vybraných aldehydů
Autor práce	Martin Vrbický
Obor	Chemie a technická chemie
Rok obhajoby	2018
Vedoucí práce	doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.
Anotace	Bakalářská práce se zabývá přípravou nových chirálních derivátů imidazolidin-4-onů obsahujících v pozici 2- 2-dimethylamino-fenylovou resp. 4-dimethylaminofenylovou skupinu. Připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí dostupných analytických metod. Jednalo se o (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-(2a) resp. (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-benzyl-2-(2-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (2b) a (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-(3a) resp. (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-benzyl-2-(4-dimethylaminofenyl)-3-methylimidazolidin-4-on (3b). Následně byly tyto sloučeniny studovány, jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické α -benzoyloxylace vybraných aldehydů. Výtěžky jednotlivých reakcí se lišily podle struktury použitých aldehydů, pohybovaly se v rozmezí 24–54 %. Enantiomerní přebytky dosahovaly o poznání lepších hodnot a pohybovaly se v rozmezí 60–88 % ee.
Klíčová slova	Asymetrická organokatalýza, imidazolidin-4-ony, MacMillanovy katalyzátory, α -benzoyloxylace, enantiomerní přebytek, diastereoizomery