

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO–TECHNOLOGICKÁ  
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

**Příprava heterocyklických sloučenin  
odvozených od L-prolinu**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

AUTOR PRÁCE: Jan Mrkvička

VEDOUCÍ PRÁCE: Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

2020

UNIVERSITY OF PARDUBICE  
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY  
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

**Synthesis of heterocyclic compounds  
derived from L-proline**

**BACHELOR THESIS**

AUTHOR: Jan Mrkvička

SUPERVISOR: Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

2020

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jan Mrkvička**  
Osobní číslo: **C17075**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Téma práce: **Příprava heterocyklických sloučenin odvozených od L-prolinu**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se přípravy a použití chirálních N,N-ligandů odvozených od L-prolinu.
  2. Připravte *N*-benzyl-L-prolinal z L-prolinu.
  3. Studujte kondenzaci *N*-benzyl-L-prolinalu s 2-aminoalkanamidy a pokuste se o transformaci karbonylové skupiny na imidazol.
  4. Připravené sloučeniny charakterizujte pomocí dostupných analytických metod.
  5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte ve formě závěrečné zprávy.
-

Rozsah pracovní zprávy:  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:  
Veškerá dostupná odborná literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2020**



---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

L.S.



---

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

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.

V Pardubicích dne 20. července 2020

Jan Mrkvička

## Poděkování:

V této části bych rád poděkoval pracovníkům Ústavu organické chemie a technologie za ochotu a pomoc při realizaci mé bakalářské práce. Hlavně bych chtěl poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za odborné vedení, ochotu, pomoc a trpělivost při mé práci v laboratoři a při vypracování této práce. Dále bych také rád poděkoval své rodině za podporu a víru v průběhu celého studia.

## ANOTACE

Byla provedena příprava *N*-chráněných L-prolinalů z L-prolinu spočívající ve 4 krokové syntéze. Jako chránící skupina byla v prvním případě zvolena *N*-benzylová chránící skupina a v druhé variantě benzyloxykarbonylová chránící skupina. Následně byl proveden pokus o transformaci získaných aldehydů na (L-prolin-2-yl)imidazolové resp. (L-prolin-2-yl)imidazol-4-ové deriváty. V případě *N*-CBz-L-prolinalu se podařilo připravit (*S*)-1-CBz-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin a (±)-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-on. Všechny produkty a meziprodukty byly charakterizovány s využitím NMR spektroskopie.

## KLÍČOVÁ SLOVA

L-Prolin, L-Prolinal, N,N-Ligandy, Asymetrická syntéza, Deriváty imidazolu

## ANNOTATION

*N*-Protected L-prolinal derivatives were synthesized from L-proline in four step synthesis. As the protecting groups were used benzyl group and benzyloxycarbonyl group, respectively. Subsequently, the preparation of (L-prolin-2-yl)imidazole and (L-prolin-2-yl)imidazole-4-one derivatives respectively from those protected aldehydes via condensation reactions was studied. In case of L-prolinal protected with benzyloxycarbonyl group, (*S*)-1-CBz-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidine and (±)-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-yl)imidazolidine-4-one were successfully prepared. All new prepared compounds and their intermediates were characterized by means of NMR spectroscopy.

## KEY WORDS

L-Proline, L-Prolinal, N,N-Ligands, Asymmetric synthesis, Imidazole derivatives

## Seznam zkratek:

ADP	Adenosindifosfát
ATP	Adenosintrifosfát
BnBr	Benzylbromid
BzCl	Benzoylchlorid
CBz-Cl	Benzyl-chlorformiát
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyklohexylkarbodiimid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerní přebytek
Et	Ethyl
GDADH	Glutamát-semialdehyd-dehydrogenáza
GK	Glutamyl-kináza
GSA	Glutamát-semialdehyd
KR	Kinetické dělení (kinetic resolution)
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Me	methyl
MS	Molekulové síto
NADPH	Nikotinamidadeninukleotidfosfát
NaOEt	Ethanolát sodný
P5C	Pyrrolin-5-karboxylát
P5CR	Pyrrolin-5-karboxylát reduktáza
PCC	Pyridinium-chlorchromát



Ph	Fenyl
RT	Laboratorní teplota
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
Tf	Trifluormethansulfonát
TFA	Kyselina trifloroctová
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosyl

# Obsah

1	Úvod a teoretická část.....	10
1.1	Cíle bakalářské práce.....	10
1.2	L-prolin .....	10
1.3	Použití chirálních N,N-ligandů odvozených od L-prolinu.....	11
1.3.1	Úvod .....	11
1.3.2	N,N-ligandy odvozené od L-prolinu.....	12
1.3.3	Henryho reakce .....	14
1.3.4	Mannichova reakce .....	16
1.3.5	Michaelovy adice .....	16
1.3.6	Kinetická rezoluce halohydrinů .....	18
1.3.7	Asymetrická $\alpha$ -oxidace karbonylových sloučenin .....	19
1.3.8	Asymetrické redukce nenasycených karbonylových sloučenin.....	20
1.3.9	Hetero-Diels-Alderovy reakce.....	21
1.3.10	Tandemová Claisen-Schmidtova/iso-aromatizační reakce.....	22
1.3.11	Enantioselektivní Friedel-Craftsova alkylace .....	23
1.4	Přípravy vybraných N,N-ligandů odvozených z L-prolinu.....	24
1.4.1	( <i>S</i> )-4-(Pyrrolidin-2-yl)methyl-( <i>R</i> )-4,5-dihydro-3 <i>H</i> -4-azacyklohepta[2,1- <i>a</i> :3,4- <i>a'</i> ]dinaftalen ( <b>20</b> ).....	24
1.4.2	( <i>S</i> )-1-(Pyrrolidin-2-yl)methylpyrrolidin ( <b>14</b> ).....	25
1.4.3	( <i>S</i> )-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1 <i>H</i> -tetrazol ( <b>11</b> ).....	26
1.4.4	( <i>S</i> )-1-(Pyrrolidin-2-yl)methylpiperidin ( <b>15</b> ).....	27
1.4.5	( <i>S</i> )-4-Fenyl-1-(pyrrolidin-2-yl)methyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol ( <b>37</b> ).....	27
2	Experimentální část.....	29
2.1	Obecné postupy .....	29
2.2	Příprava L-prolin-methylesteru hydrochloridu ( <b>38</b> )[48].....	29
2.3	Příprava ( <i>S</i> )-methyl-1-benzylpyrrolidin-2-karboxylátu ( <b>39</b> )[48].....	30
2.4	Příprava ( <i>S</i> )-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methanolu ( <b>40</b> )[49].....	31
2.5	Příprava ( <i>S</i> )-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehydu ( <b>41</b> )[49].....	32
2.6	Příprava ( <i>S</i> )-1-benzyl-2-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)pyrrolidinu ( <b>42</b> ).....	33
2.7	Příprava ( $\pm$ )-5-isopropyl-5-methyl-2-(( <i>S</i> )-1-benzylpyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu ( <b>44</b> ).....	33
2.8	Příprava ( <i>S</i> )-methyl-1-CBz-pyrrolidin-2-karboxylátu ( <b>45</b> ).....	34
2.9	Příprava ( <i>S</i> )-(1-CBz-pyrrolidin-2-yl)methanolu ( <b>46</b> ).....	35
2.10	Příprava ( <i>S</i> )-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu ( <b>47</b> )[49].....	35
2.11	Příprava ( <i>S</i> )-1-CBz-2-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)pyrrolidinu ( <b>48</b> ).....	36
2.12	Příprava ( $\pm$ )-5-isopropyl-5-methyl-2-(( <i>S</i> )-1-CBz-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu ( <b>49</b> )...	37
3	Výsledky a diskuze.....	38

3.1	Zhodnocení syntézy ( <i>S</i> )-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehydu ( <b>41</b> ) a ( <i>S</i> )-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu ( <b>47</b> ).....	38
3.2	Zhodnocení syntézy ( <i>S</i> )-1-benzyl-2-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)pyrrolidinu ( <b>42</b> ) a (±)-5-isopropyl-5-methyl-2-(( <i>S</i> )-1-benzylpyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu ( <b>44</b> ).....	41
3.3	Zhodnocení syntézy ( <i>S</i> )-1-CBz-2-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)pyrrolidinu ( <b>48</b> ) a (±)-5-isopropyl-5-methyl-2-(( <i>S</i> )-1-CBz-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu ( <b>49</b> ).....	42
4	Závěr .....	44
5	Literatura.....	45

# 1 Úvod a teoretická část

## 1.1 Cíle bakalářské práce

Cílem této bakalářské práce bylo provést lineární rešerši týkající se přípravy chirálních N,N-ligandů odvozených od L-prolinu a jejich použití v katalýze. Na základě této teoretické části a dalších dostupných zdrojů měl být z L-prolinu připraven *N*-benzyl-L-prolinal (**41**) a *N*-CBz-L-prolinal (**47**). Následně měly být tyto aldehydy **41** a **47** kondenzovány s glyoxalem/amoniakem nebo 2-amino-2,3-dimethylbutanamidem tak, aby došlo k transformaci karbonylové skupiny na imidazolový resp. imidazol-4-onový cyklus. Připravené sloučeniny měly být v dalším kroku charakterizovány pomocí dostupných analytických metod.

## 1.2 L-prolin

Prolin je neesenciální aminokyselina, jejíž struktura se liší od ostatních aminokyselin. Atom dusíku aminoskupiny je v případě této aminokyseliny vázán do pyrrolidinového cyklu, aminoskupina je tedy sekundárním aminem. Jedná se o aminokyselinu, která má velký vliv na sekundární a terciární strukturu proteinů, je značně zastoupena v proteinech se stavební funkcí např. v kolagenu[1].

Biosyntéza prolinu vychází z kyseliny L-glutamové (**1**) [2]. Kyselina glutamová se nejprve pomocí ATP a enzymu glutamát-kináza fosforyluje na L-glutamyl- $\gamma$ -fosfát (**2**). V další reakci se tento fosfát pomocí enzymu glutamát- $\gamma$ -semialdehyd dehydrogenáza a molekuly NADPH redukuje na glutamát-semi-aldehyd (**3**) a ten následně spontánně cykluje na pyrrolin-5-karboxylovou kyselinu (**4**). V závěrečném kroku se tato kyselina opět pomocí NADPH a enzymu pyrrolin-5-karboxylat reduktázy hydrogenuje na výsledný L-prolin (**5**).

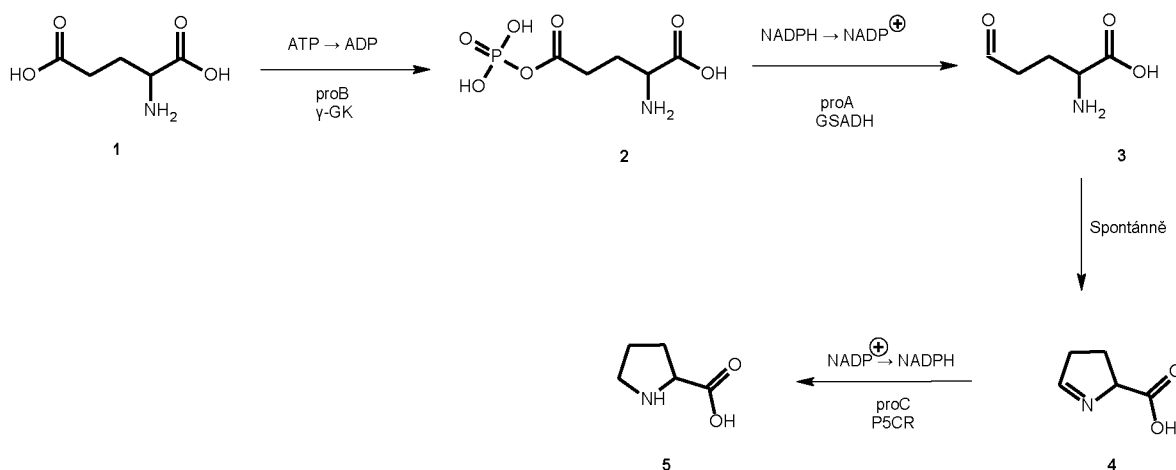


Schéma 1 Biosyntéza L-prolinu

## 1.3 Použití chirálních N,N-ligandů odvozených od L-prolinu

### 1.3.1 Úvod

V posledních dvou dekáдах došlo k intenzivnímu výzkumu v oblasti asymetrické organokatalýzy. Ta se stala velmi důležitou součástí klasické organické syntézy, která umožňuje syntézu chirálních látek v neracemické formě[3]. Předností asymetrické organokatalýzy je fakt, že využívá relativně levné a netoxické katalyzátory, často na bázi přírodních sloučenin, a je proto považována za jednu ze slibných cest k provedení reakcí s minimálními dopady na životní prostředí. Mnoho farmaceutik, agrochemikálií, potravinových doplňků a dalších biologicky aktivních sloučenin jsou chirální sloučeniny, přičemž požadovanou biologickou aktivitu má pouze jeden z možných enantiomerů. Z toho vyplývá potřeba mít syntetické nástroje, jak tyto látky produkovat ve formě s vysokou enantiomerní čistotou[4]. S objevem vlivu stereochemie chirálních sloučenin na jejich biologický účinek došlo k prudkému rozvoji poptávky po enantiomerně čistých látkách a rozvoji metod k jejich přípravě.

Výroba těchto sloučenin (léčiv, agrochemikálií apod.) v enantiomerně čisté formě může v podstatě probíhat dvěma způsoby[4]. Buď se látka nebo jakýkoli její intermediát připraví ve formě racemátu, který se pak speciálně dělí na jednotlivé enantiomery nebo se používá tzv. asymetrická syntéza. První ze zmíněných metod je obecně méně výhodná, protože často vyžaduje další reakční kroky a separace enantiomerů vede ke značným ztrátám chemického materiálu (pokud se nejedná o dynamickou rezoluci racemátu, je maximální výtěžek pouze

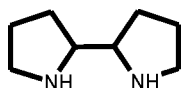
50%). Poněkud výhodnější je tzv. dynamická rezoluce racemátu, která umožňuje přeměnu nežádoucího enantiomeru na požadovaný (např. racemizací), a tím dosáhnout výrazně vyššího výtěžku cílového produktu. Asymetrická syntéza je pak zaměřená na selektivní přípravu pouze jednoho z enantiomerů. Výtěžky těchto reakcí jsou zpravidla vyšší než v případě dělení racemátu, avšak vyžaduje, aby daná chemická transformace probíhala s co největší enantioselektivitou popř. diastereoselektivitou. Postupem času bylo vynalezeno mnoho metod asymetrické syntézy, přičemž značná pozornost byla věnována vývoji enantioselektivních katalyzátorů. V současnosti existuje široká škála rozličných chirálních katalyzátorů či tzv. chirálně pomocných látek, které lze použít na chemické reakce různého typu. Asymetrické syntézy se tak staly velmi populární volbou pro výrobu enantiomerně čistých chirálních látek.

### 1.3.2 N,N-ligandy odvozené od L-prolinu

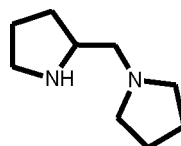
L-Prolin patří mezi jeden z nejnámějších účinných enantioselektivních katalyzátorů. První úspěšná chemická transformace katalyzovaná L-prolinem byla popsána již v roce 1973 Hajosem a Parischem. Jednalo se o intramolekulární aldolizaci, která poskytovala příslušný produkt s vysokým enantiomerním přebytkem 93 % ee[5]. K dalšímu rozvoji aplikace L-prolinu jakožto organokatalyzátoru došlo na přelomu tisíciletí, kdy byla B. Listem a C. F. Barbasem[11] popsána enantioselektivní intermolekulární aldolová reakce. Díky této práci se zvýšil zájem o využití organokatalyzátorů, a proto došlo v následujících letech k vývoji nových katalyzátorů na bázi L-prolinu. Podstatou jejich katalytického účinku je tzv. „enaminová aktivace“ (Schéma 2), která umožňuje provést celou řadu dalších asymetrických reakcí karbonylových sloučenin s vysokou enantioselektivitou, a to například Mannichovu[19] reakci, Michaelové adice[6], Morita-Baylis-Hillmanovu reakci[7] nebo  $\alpha$ -aminace[8] a  $\alpha$ -aminoxylace[9] či  $\alpha$ -halogenace[10]. Charakteristickou vlastností jedinečné struktury L-prolinu a jeho derivátů jsou vysoká katalytická činnost a výrazné stereochemické řízení dané chemické reakce. Jeho vysoká katalytická aktivita je způsobena značnou kyselostí přítomné karboxylové kyseliny a faktem, že se během katalytického procesu formuje pětičlenný enamin[11]. Rovněž konformace pyrrolidinové části struktury ve formě „obálky“ je důležitá pro vysokou míru enantioselektivity tohoto typu asymetrických organokatalyzátorů. Použití samotného L-prolinu jako organokatalyzátoru má však i určité nevýhody. Je to například fakt, že u mnoha reakcí byla vyzorována jeho neuspokojivá katalytická aktivita nebo nízká enantioselektivita. Dalším problémem pak je fakt, že obvyklé množství katalyzátoru potřebné pro úspěšný průběh reakce bývá poměrně vysoké, u samotného L-prolinu je potřeba až 30 mol%, což přináší komplikace

z pohledu jeho separace z reakčního prostředí. V mnoha případech je pak rovněž problémem limitovaná rozpustnost L-prolinu v daném reakčním prostředí (v organických rozpouštědlech). Uvedené problémy lze řešit vhodnou chemickou modifikací struktury L-prolinu, přičemž se obvykle derivatizuje jeho karboxylová funkční skupina. Jednou z možných a často využívaných derivatizací je vytvoření heterocyklického systému.

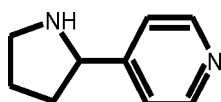
Navzdory výše uvedeným nevýhodám, organokatalyzátory odvozené od L-prolinu[3] patří mezi jednu z nejznámějších tříd organokatalyzátorů, a to vzhledem k jejich všestranné použitelnosti a snadné dostupnosti. V nedávné době bylo popsáno mnoho organokatalyzátorů na bázi L-prolinu, u nichž byla karboxylová funkční skupina transformována na dusíkatý heterocyklus. Příkladem může být 2,2-bipyrrolidin (**6**), 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrrolidin (**7**), 4-(pyrrolidin-2-yl)pyridin (**8**) nebo (*S*)-4-(pyrrolidin-2-yl)methyl-(*R*)-4,5-dihydro-3*H*-4-aza-cyklohepta[2,1-*a*:3,4-*a'*]dinaftalen (**9**)[12] a mnoho dalších[26]. Tyto sloučeniny byly použity jako účinné enantioselektivní organokatalyzátory v celé řadě asymetrických organických reakcí.



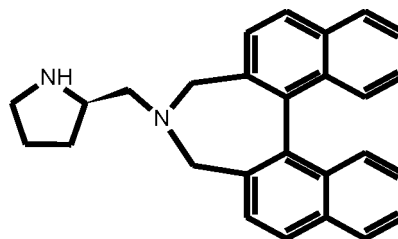
Sloučenina 6



Sloučenina 7



Sloučenina 8



Sloučenina 9

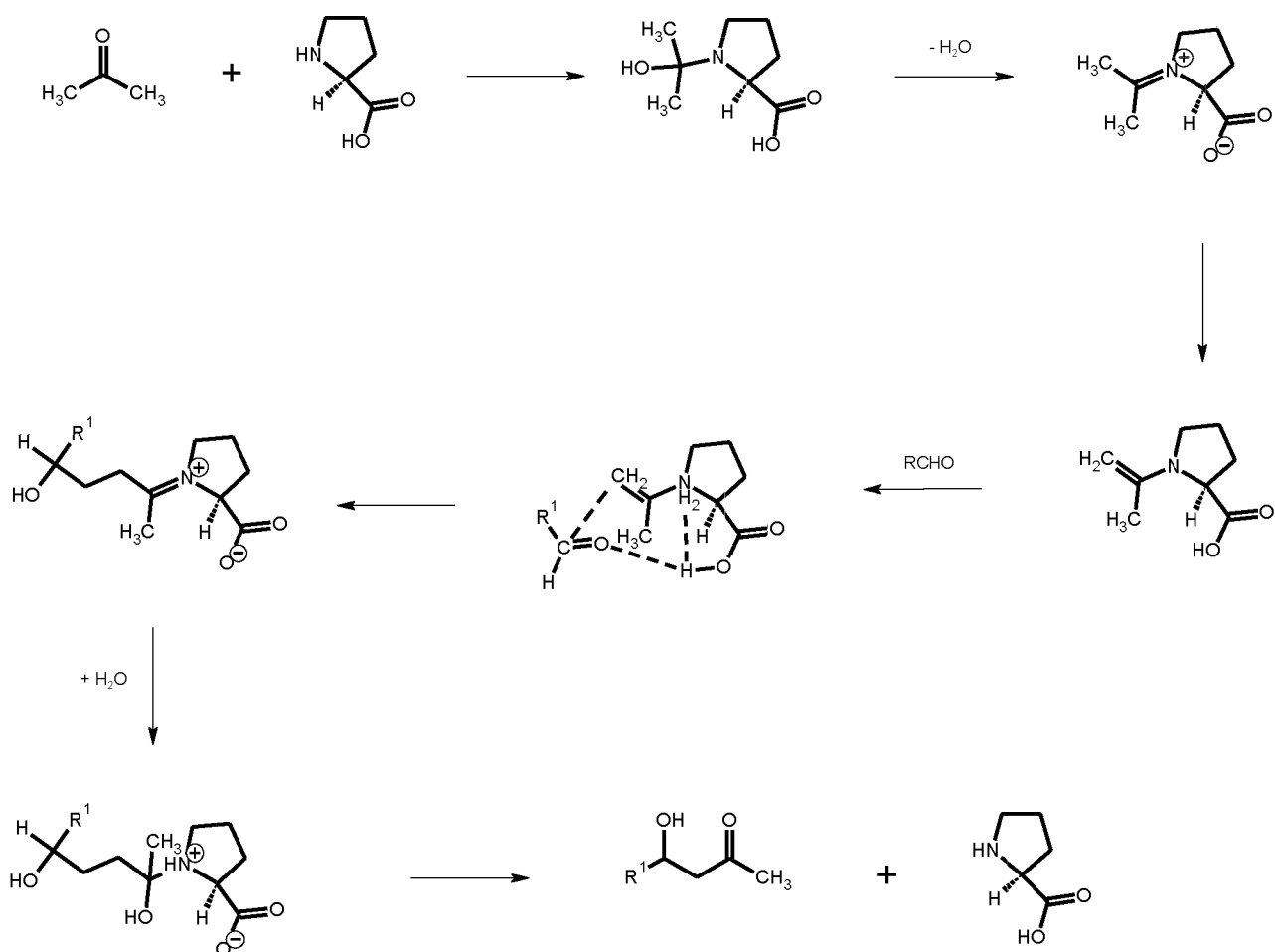
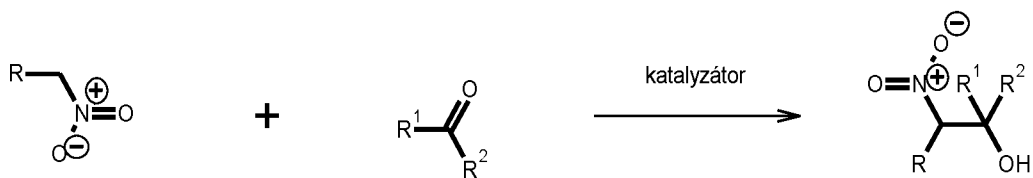


Schéma 2 Mechanismus enaminové katalýzy[13]

### 1.3.3 Henryho reakce

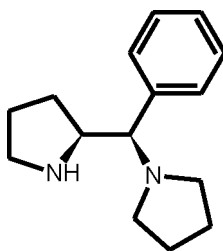
Jednou z těchto asymetrických reakcí katalyzovaných enantioselektivními katalyzátory je asymetrická Henryho reakce (Schéma 4)[14]. Jedná se o reakci, při níž vzniká diastereoizomerní směs 2-nitroalkoholů reakcí primárních a sekundárních nitroalkanů a karbonylových sloučenin (nejčastěji aldehydů)[15]. Vzhledem k tomu, že Henryho reakce je reakce aldolového typu, pro její průběh je zapotřebí báze na deprotonaci primárního nebo sekundárního nitroalkanu. Tím se v reakční směsi vytváří příslušný nukleofil – nitronát. Nitronát pak dále snadno reaguje s karbonylovou skupinou a vytváří chirální  $\beta$ -nitroalkohol. K tomu, aby reakce probíhala s dobrými výtěžky a aby nedocházelo k následným reakcím, je nutné kontrolovat reakční podmínky. S tím souvisí i použití vhodné báze jako katalyzátoru.



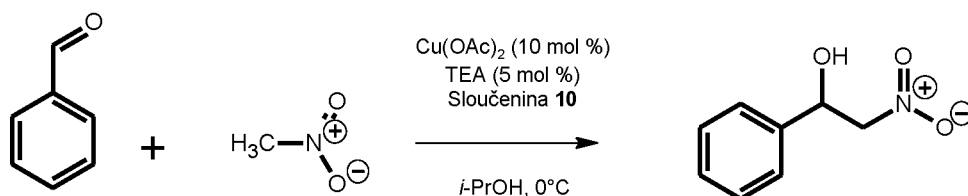


R= alkyl, aryl, alkenyl, CO<sub>2</sub>R  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>= H, alkyl, aryl

Produkty Henryho reakce poté mohou sloužit jako užitečné stavební jednotky pro syntézu řady farmakologicky důležitých substancí. Díky tomu se tato reakce stala modelovou asymetrickou reakcí pro posouzení účinnosti enantioselektivních katalyzátorů a bylo vynaloženo nemalé úsilí na její zdokonalení[16]. Jak již bylo uvedeno, klíčovým faktorem pro úspěšný průběh reakce je použití správného katalyzátoru. Existuje velké množství použitelných katalyzátorů jako jsou například různé druhy bází či solí kovů[17]. U těchto katalyzátorů se však často řeší problém s vedlejšími reakcemi, například dehydratací β-nitroalkoholů, kondenzací aldolizovatelných aldehydů či epimerizací produktů. Řešení uvedených problému přinesly katalyzátory na bázi komplexních sloučenin s centrálním atomem přechodného kovu. Nejčastěji používaným kovem v těchto enantioselektivních katalyzátorech je měď. V těchto katalyzátorech se kov chová jako slabá Lewisova kyselina, zatímco ligand(y) zde vystupuje jako slabá Brønstedova báze, která je zodpovědná za deprotonaci nitroalkanu. Na základě této hypotézy se dají syntetizovat různé ligandy, které ovšem musí vystupovat právě jako Lewisovy báze. Jedním z nich jsou právě zmíněné N,N-ligandy. Příkladem takového N,N-ligandu odvozeného od prolinu může být 1-((*S*)-fenyl(*S*)-pyrrolidin-2-yl)methylpyrrolidin (**10**).



**Sloučenina 10** 1-((*S*)-fenyl(*S*)-pyrrolidin-2-yl)methylpyrrolidin



**Schéma 3** Příklad asymetrické Henryho reakce katalyzované katalyzátorem odvozeným z L-prolinu[18]

### 1.3.4 Mannichova reakce

Další reakcí, při jejíž katalýze se hojně využívají enantioselektivní katalyzátory na bázi L-prolinu, je Mannichova reakce[19]. Jedná se o vysoce účinnou reakci mezi karbonylovou sloučeninou a iminem, kdy dochází ke vzniku  $\beta$ -aminokarbonylových sloučenin[20]. Mannichova reakce má dvě možné varianty, v první přímé variantě se používají jako donory nemodifikované ketony, v druhé, nepřímé variantě, se užívají enol-formy příslušných sloučenin. V této reakci dochází k reakci mezi třemi komponentami, a to dvěma karbonylovými sloučeninami a aminem. Jako meziproduct této reakce vzniká příslušný imin, a to kondenzací aminu a aldehydu *in situ*. Mnohé iminy se však vyznačují malou stabilitou, a navíc, umožňují průběh určitých vedlejších reakcí. Proto se v mnoha modernějších variantách Mannichovy reakce nahrazuje imin stabilnějšími a snáze dostupnějšími deriváty, jako jsou například hydrazony. Již od počátků studia této reakce bylo prokázáno, že diastereoselektivita závisí na struktuře příslušné enol-formy výchozího aldehydu. Konkrétně vznik *Z*- nebo *E*-enolátu je rozhodujícím faktorem pro příslušnou diastereoselektivitu dané reakce. Platí pak, že z původní *Z*-enol formy vzniká *syn*-produkt, zatímco z *E*-enol formy vzniká *anti*-produkt.

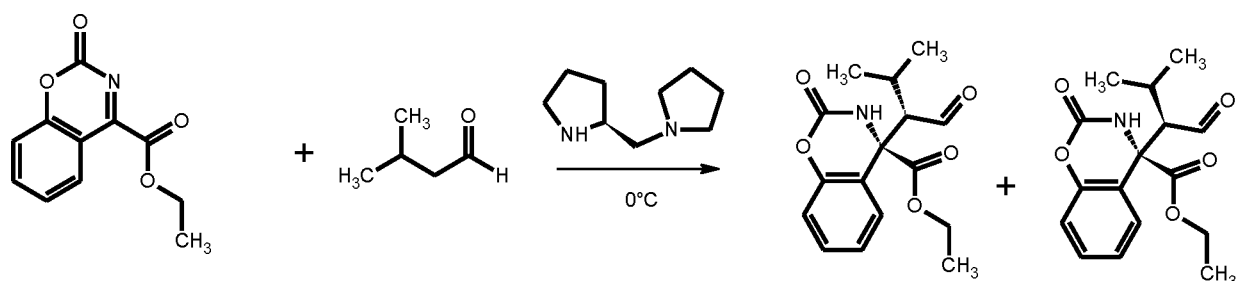
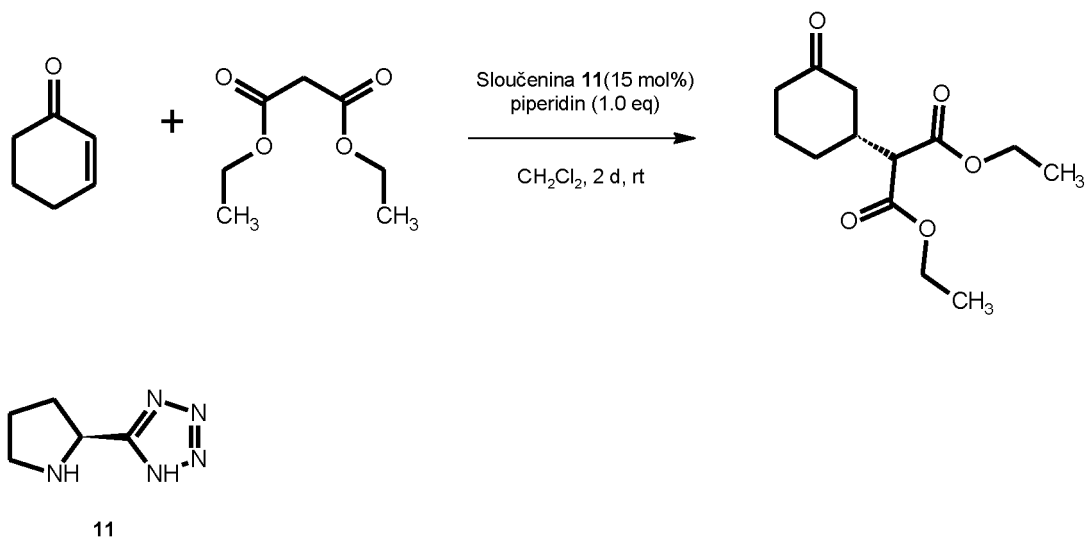


Schéma 4 Příklad použití enantioselektivního organokatalyzátoru na bázi L-prolinu v Mannichově reakci[21]

### 1.3.5 Michaelovy adice

Michaelova adice nebo Michaelova reakce je původně definována jako adiční reakce, kdy dochází k adici nukleofilu na polarizovanou vazbu, například na  $\beta$ -uhlík  $\alpha,\beta$ -nenasycené karbonylové sloučeniny[22]. Michaelova adice je obecně velmi důležitým typem organické reakce, poněvadž může vést ke vzniku vazby C–C. Je proto významným syntetickým nástrojem pro výrobu celé řady důležitých farmakologických látek a meziproductů organické syntézy. Asymetrická varianta Michaelovy adice vyžaduje jako substrát  $\alpha,\beta$ -nenasycenou prochirální

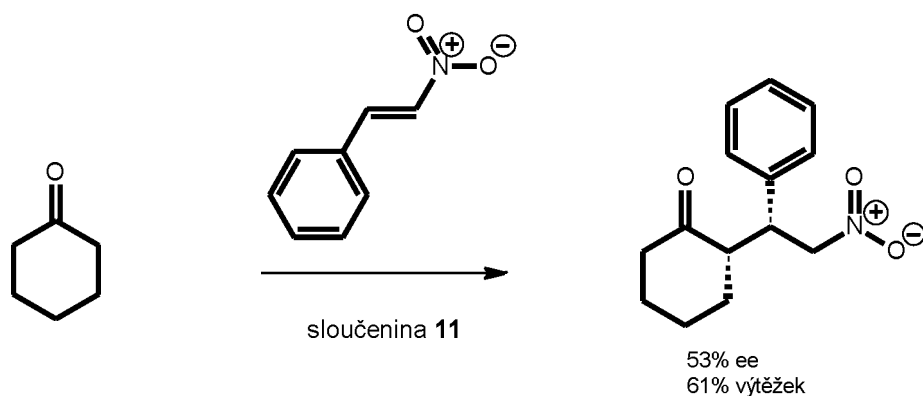
karbonylovou sloučeninu. *N,N*-Ligandy odvozené od prolinu tu fungují jako organokatalyzátory aktivující substrát prostřednictvím „iminiové aktivace“. Na základě konfigurace a prostorové struktury těchto iminiových solí pak vznikají příslušné stereoselektivní produkty[12] (viz Schéma 9). Jedním z účinných derivátů L-prolinu pro katalýzu Michaelových adicí je například (*S*)-5-(pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (**11**).



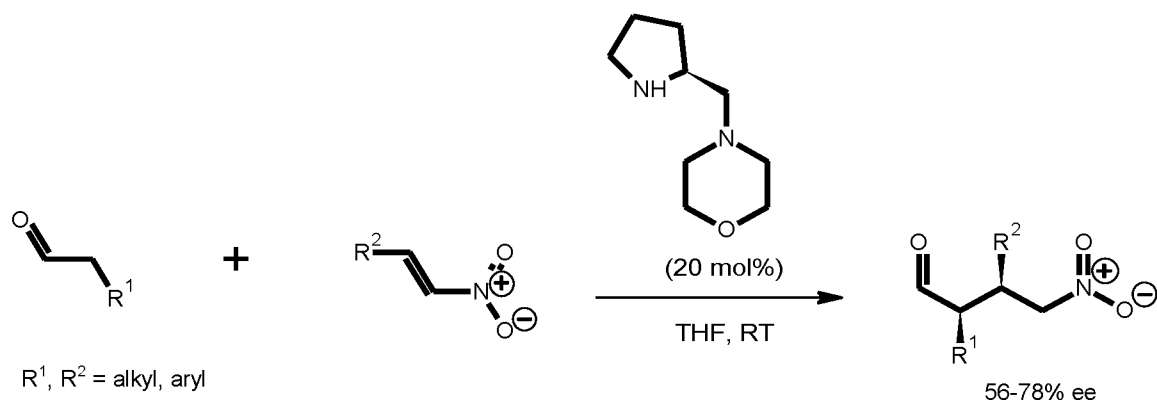
**Schéma 5** Příklad Michaelovy reakce katalyzované prolinovým derivátem **11**[26]

### 1.3.5.1 Asymetrická nitro-michaelova reakce

Další využití (*S*)-5-(pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazolu (**11**) jako enantioselektivního katalyzátoru bylo popsáno při adiční reakci ketonů na nitroalkeny[23]. Jako jeden z prvních katalyzátorů byl použit samotný L-prolin. V jeho případě byl však výsledný enantiomerní přebytek velmi nízký. U derivátu s navázaným tetrazolem **11** bylo při reakci cyklohexanonu a  $\beta$ -nitrostyrenu dosaženo vyšších výtěžků produktu a vyššího enantiomerního přebytku (Schéma 10). V jiných provedených výzkumech bylo zjištěno, že i další deriváty prolinu vykazují podobnou katalytickou aktivitu a enantioselektivitu[24] (Schéma 11).



**Schéma 6** Asymetrická reakce cyklohexanonu a  $\beta$ -nitrostyrenu



**Schéma 7** Asymetrická-Michaelova reakce katalyzovaná morfolinovým derivátem L-prolinu

### 1.3.6 Kinetická rezoluce halohydrinů

Jako halohydriny se označují sloučeniny, které mají na jednom uhlíku navázanou hydroxyskupinu a na sousedním uhlíku je navázaný halogen. Tyto sloučeniny mají široké užití, nejčastěji slouží jako meziprodukty při výrobě řady organických látek, například při výrobě epoxidů nebo funkcionalizovaných etherů. (*S*)-1-Methyl-2-[(dihydroisoindol-2-yl)methyl]pyrrolidin (**12**) byl použit jako účinný organokatalyzátor pro kinetickou rezoluci racemického 2-chlorcyklohexanolu, který reagoval s benzoylchloridem[25]. Vzniklou směs esteru a výchozího halohydrinu s 95% enantiomerní čistotou lze pak snadno separovat.

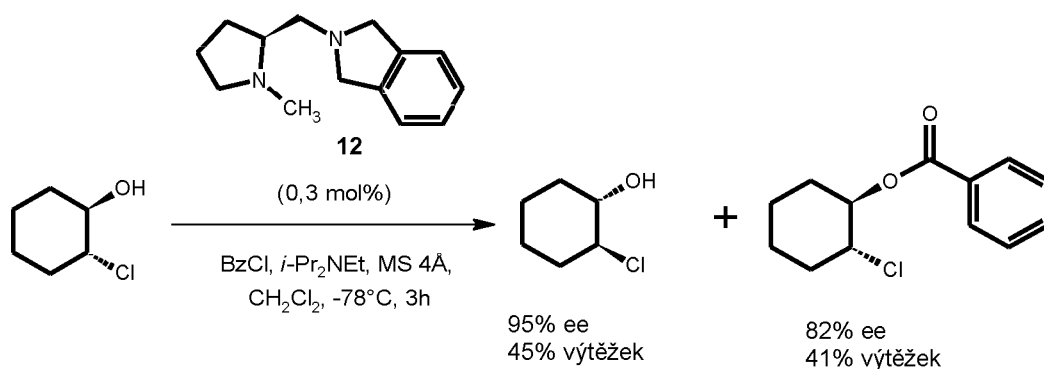


Schéma 8 Kinetická rezoluce 2-chlorcyklohexanolu v reakci s benzoylchloridem katalyzovaná sloučeninou **12**

### 1.3.7 Asymetrická $\alpha$ -oxidace karbonylových sloučenin

Vytvoření vazby C–O na  $\alpha$ -uhlíku karbonylové sloučeniny lze považovat za oxidaci tohoto atomu. Jako činidla se v asymetrické  $\alpha$ -oxidaci katalyzované organokatalyzátory často používají nitrososloučeniny, které zde fungují jako elektrofilé. Díky podobnosti s aldolovými reakcemi se tyto reakce často označují jako nitroso-aldolové reakce. Produktem jsou  $\alpha$ -O-hydroxylaminokarbonylové sloučeniny, které mohou být dále modifikovány na zajímavé organické speciality (Schéma 13)[26].

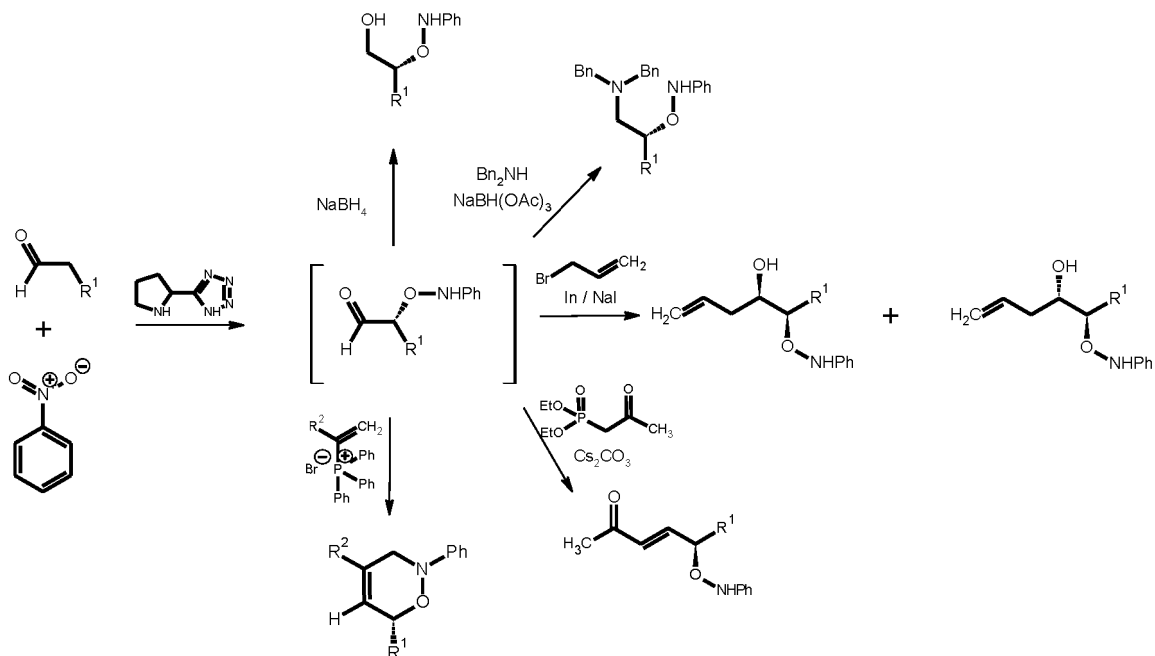
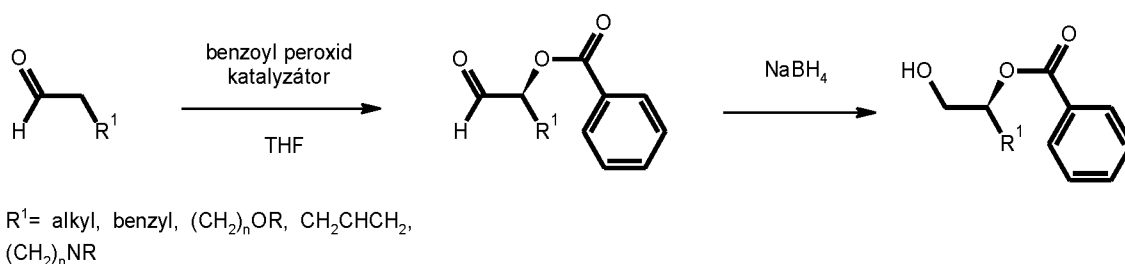


Schéma 9  $\alpha$ -Oxidace karbonylových sloučenin a následné využití vzniklých produktů

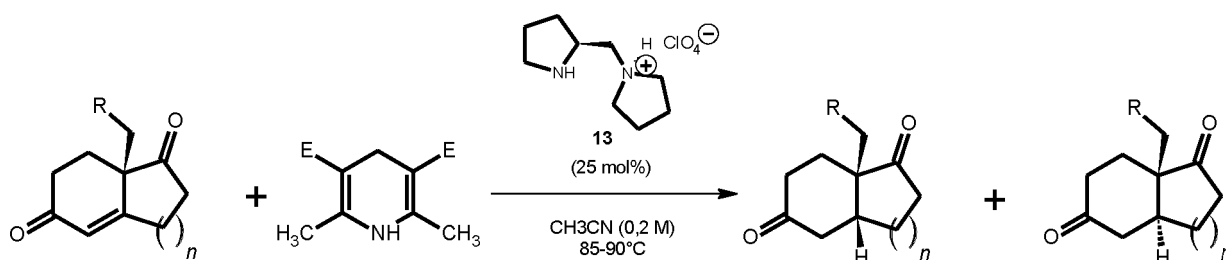
Jiným snadno dostupným oxidačním činidlem pro provedení  $\alpha$ -oxidace je dibenzoylperoxid. V roce 2009 byly publikovány hned tři práce [27][28][29], které pojednávají o užití toho oxidačního činidla v organokatalyzovaných  $\alpha$ -oxybenzoylačních reakcích. K správnému průběhu reakce jsou zapotřebí organokatalyzátory, které jsou substituované stericky objemnými skupinami. Bez nich by docházelo k vedlejším reakcím a tvorbě nežádoucích vedlejších produktů[30]. Jako vhodný katalyzátor může být použit například MacMillanův katalyzátor (viz enantioselektivní Friedl-Craftsova alkylace) nebo různé typy derivátů L-prolinu.



**Schéma 10**  $\alpha$ -Oxybenzoylační reakce aldehydů s dibenzoylperoxidem katalyzovaná organokatalyzátory na bázi sekundárních aminů.

### 1.3.8 Asymetrické redukce nenasycených karbonylových sloučenin

L-Prolinové deriváty lze rovněž aplikovat jako účinné organokatalyzátory pro asymetrickou redukci nenasycených karbonylových sloučenin. Jako příklad tohoto typu reakce je uvedena redukce Wieland-Miescherova ketonu, ve které je redukčním činidlem Hantzschův ester. Produktem této stereoselektivní reakce jsou majoritně bicyklické sloučeniny ve formě *cis*, které se dále používají jako intermediáty při syntéze přírodních látek, například steroidů[31]. Dále z nich lze připravit organické sloučeniny nacházející uplatnění v materiálové chemii[32].



**Schéma 11** Asymetrická hydrogenace nenasycené karbonylové sloučeniny katalyzovaná sloučeninou **13**

### 1.3.9 Hetero-Diels-Alderovy reakce

Jinou aplikací L-prolinových derivátů obsahující dusíkatý heterocyklus je organokatalýza asymetrické hetero-Diels-Alderovy reakce  $\alpha$ -halogenoximů s enolethery, enaminy nebo alkeny. Produktem této reakce jsou 5,6-dihydro-4H-oxazinové deriváty, které mají velmi rozsáhlé použití jako intermediáty pro přípravu a výrobu řady rozličných substancí s vysokým aplikačním potenciálem. Například, tyto oxazinové deriváty mohou být snadno přeměněny na oxazinony (Schéma 17), pyrrolidiny, pyrroly, aminoalkoholy, aminy a další látky (Schéma 15), a to na základě jednoduchých oxidačních, redukčních nebo hydrolytických reakcí[33]. Vlastním činidlem při této hetero-Diels-Alderové reakci jsou vysoce reaktivní nitrosoalkeny, vznikající *in situ* reakční směsí působením báze (Schéma 16). Reakce se vyznačuje vysokou regioselektivitou, nicméně enantiomerní výtěžky nejsou příliš uspokojivé.

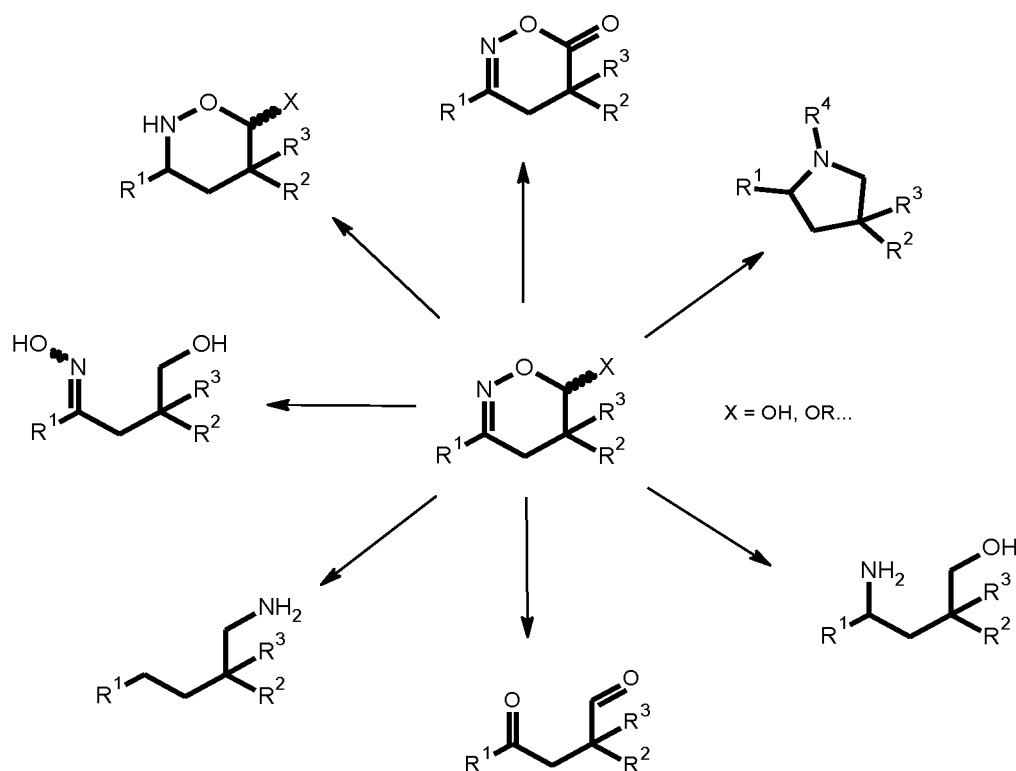


Schéma 12 Transformace oxazinů na oxazinony, pyrrolidiny, pyrroly, aminoalkoholy, aminy a další sloučeniny

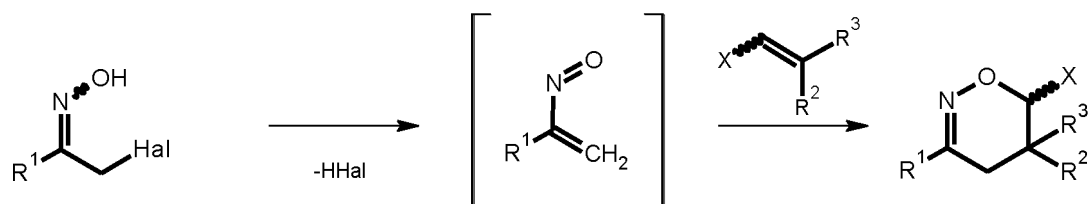
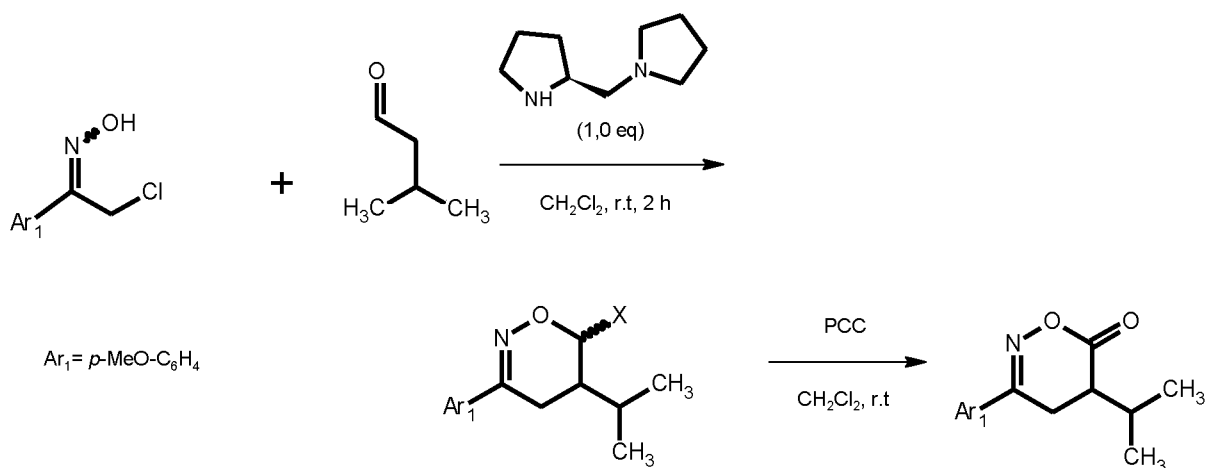


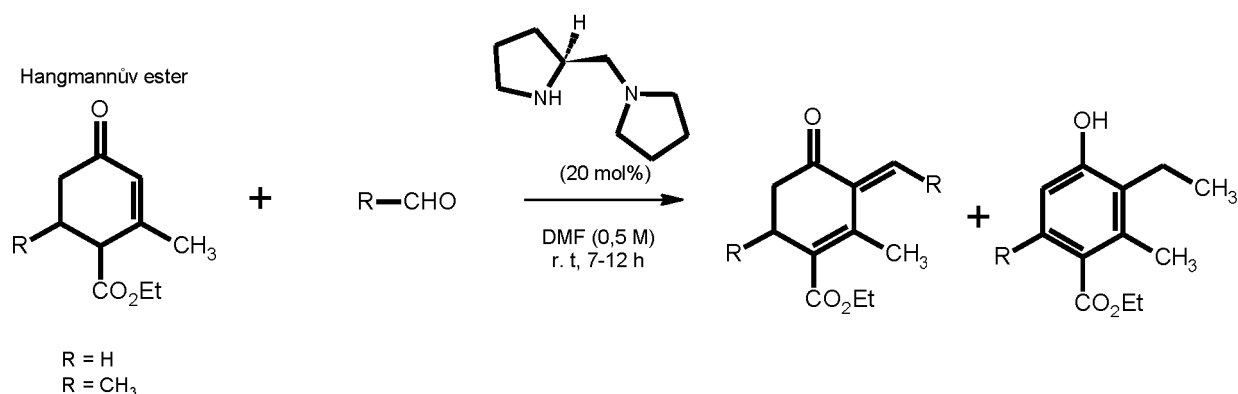
Schéma 13 Vznik nitrosoalkenů a následná hetero-Diels-Alderová reakce



**Schéma 14** Asymetrická syntéza oxazinů katalyzovaná derivátem L-prolinu a jejich modifikace na oxazinony

### 1.3.10 Tandemová Claisen-Schmidtova/iso-aromatizační reakce

Zajímavou aplikací L-prolinových derivátů je organokatalýza tzv. Claisen-Schmidtovy spojené s aromatizací produktu. Jako substráty této reakce byly použity aromatické aldehydy, které kondenzovaly s Hangmannovými estery[34]. Hangmannovy estery jsou komerčně dostupné sloučeniny. Produktem těchto reakcí jsou substituované 2-arylidencyklohexanony a jejich tautomery, tj. substituované fenoly. Vznikající fenoly slouží jako velmi užitečné intermediáty v syntéze přírodních látek[35] nebo pro aplikaci v medicíně[36]. Rovněž příslušné 2-arylidencyklohexanony a jejich analogy mají velký význam ve farmaceutickém průmyslu[37] a v organické syntéze[38]. Charakteristickým znakem této reakce je schopnost aminového organokatalyzátoru regioselektivně katalyzovat tandemovou Claisen-Schmidtovu kondenzační reakci aromatického aldehydu s 1-amino-1,3-butadienem jakožto intermediátem, generovaným *in situ* z Hangmannova esteru. Výsledný regioselektivní produkt pak podstupuje iso-aromatizační reakci za vzniku substituovaných fenolů a 2-arylidencyklohexanonů.



**Schéma 15** Regioselektivní tandemová Claisen-Schmidtova/iso-aromatizační reakce



### 1.3.11 Enantioselektivní Friedel-Craftsova alkylace

Jedna z prvních studovaných enantioselektivních Friedel-Craftsových alkylací byla reakce  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů s *N*-methylpyrrolem katalyzovaná MacMillanovým katalyzátorem[39]. Reakce je založena na „iminoové aktivaci“, kdy jako meziprodukt vzniká reaktivní imin (Schéma 19). Výsledný produkt dále slouží jako intermediát k přípravě řady biologicky aktivních látek[40]. Následně tým P. Breisteina a kol.[41] studoval tento typ reakce s dalšími substráty, např. cyklickými  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy (Schéma 20). Získali tak produkty obsahující dvě stereogenní centra. V tomto případě byly jako organokatalyzátory použity rovněž L-prolinové deriváty **14** a **15**[41].

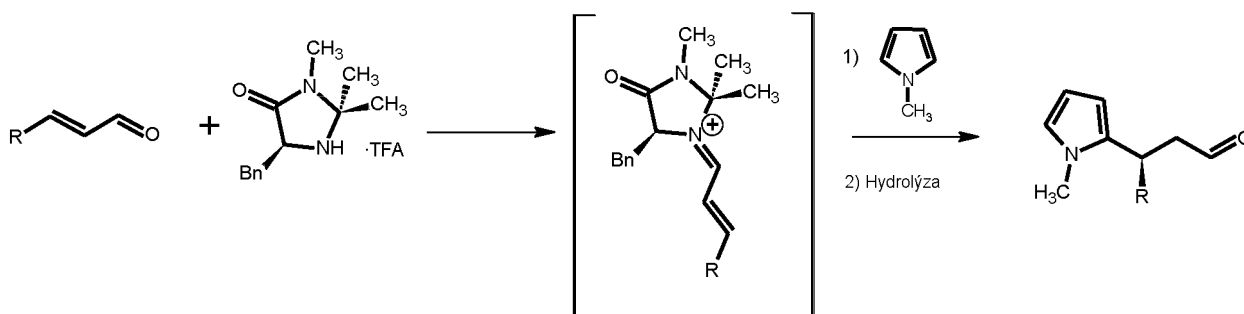


Schéma 16 Asymetrická Friedel-Craftsova alkylace katalyzovaná MacMillanovým katalyzátorem

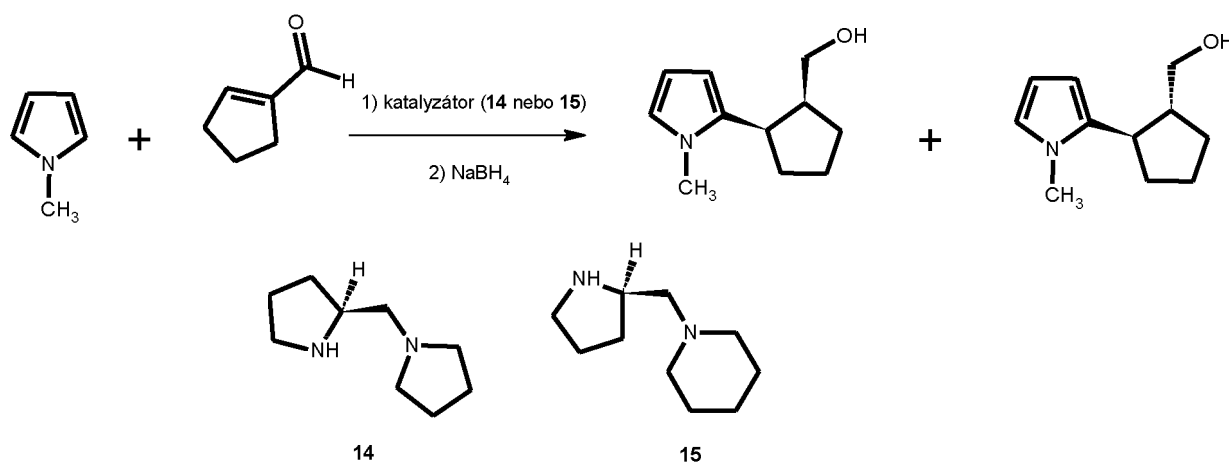
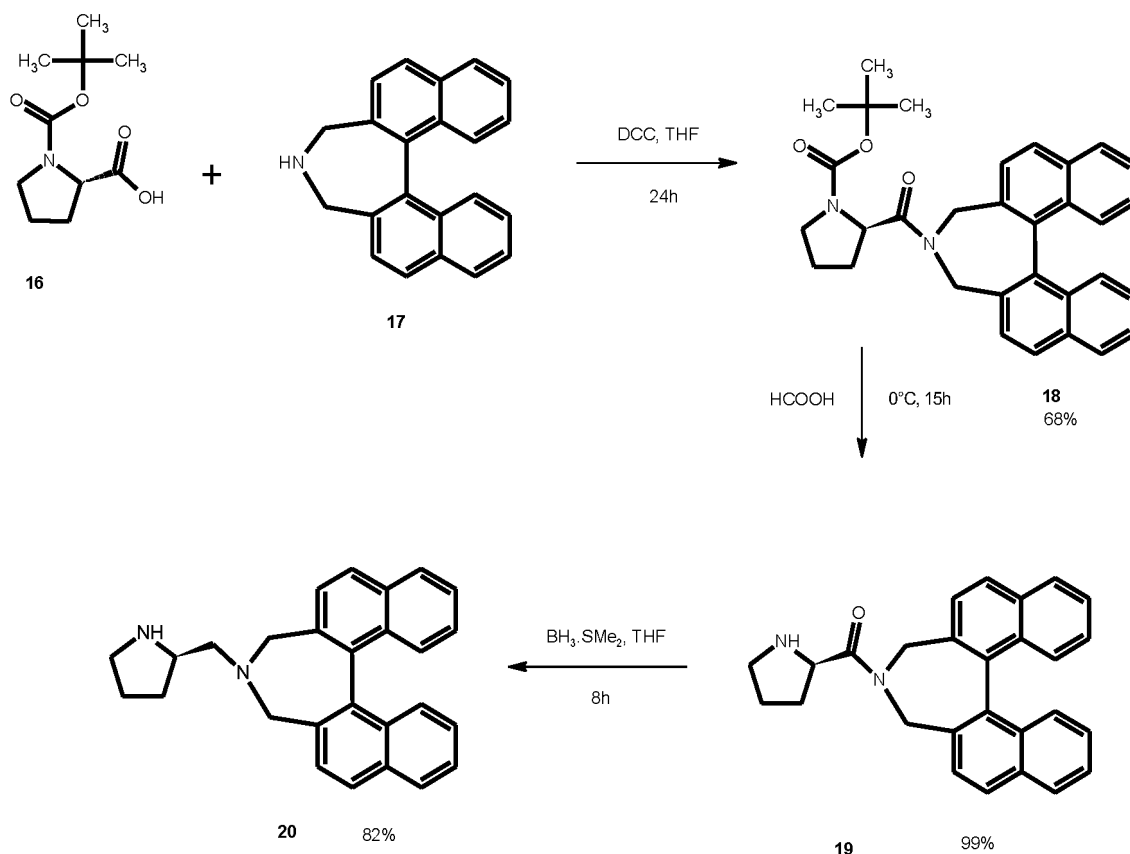


Schéma 17 Friedel-Craftsova alkylace *N*-methylpyrrolu cyklickým  $\alpha,\beta$ -nenasyceným aldehydem katalyzovaná L-prolinovými deriváty **14** a **15**

## 1.4 Přípravy vybraných N,N-ligandů odvozených z L-prolinu

### 1.4.1 (*S*)-4-(Pyrrolidin-2-yl)methyl-(*R*)-4,5-dihydro-3*H*-4-azacyklohepta[2,1-*a*:3,4-*a'*]dinaftalen (20)

Tento diaminový organokatalyzátor se osvědčil především při katalýze Michaelových reakcí, kdy jako jeden z mála dokáže tyto reakce katalyzovat i ve vodném prostředí. Jeho syntéza vychází z L-prolinu, jehož aminoskupina je ochráněna Boc-chránicí skupinou[42]. Reakční sekvence zahrnuje celkem tři reakční kroky. V prvním kroku dochází k acylaci (*R*)-4,5-dihydro-3*H*-dinafto[2,1-*c*:1',2'-*e*]-azepinu Boc-L-prolinem, aktivovaného dicyklohexylkarbodiimidem. Vzniklý amid je ve druhém kroku podroben reakci s kyselinou mravenčí, přičemž dojde k ochránění aminové skupiny L-prolinu. Finálním krokem je redukce amidu pomocí komplexu boranu s dimethylsulfidem ( $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ) za vzniku požadovaného (*S*)-4-(pyrrolidin-2-yl)methyl-(*R*)-4,5-dihydro-3*H*-4-azacyklohepta[2,1-*a*:3,4-*a'*]dinaftalenu (20) (Schéma 21).



**Schéma 21** Příprava (*S*)-4-(pyrrolidin-2-yl)methyl-(*R*)-4,5-dihydro-3*H*-4-azacyklohepta[2,1-*a*:3,4-*a'*]dinaftalenu (20)

### 1.4.2 (S)-1-(Pyrrolidin-2-yl)methylpyrrolidin (14)

Jednu z možných příprav tohoto ligandu popsal R.K. Dieter a kol. v práci pojednávající o katalýze adičních reakcích organokuprátů na enony[43]. Jednalo se o šestikrokovou syntézu vycházející z L-prolinu. V prvním kroku se nejprve provedla redukce aminokyseliny na L-(pyrrolidin-2-yl)ethanol za použití  $\text{LiAlH}_4$  v THF. V druhém reakčním kroku byla methylována hydroxyskupina za vzniku L-2-methoxymethylpyrrolidinu. V třetím kroku pak byla aminová funkční skupina ochráněna zavedením skupiny Boc-. Takto získaný L-N-*tert*-butoxykarbonyl-2-methoxymethylpyrrolidin byl podroben reakci s ethyl-chlorformiátem a pyrrolidinem v THF za přítomnosti triethylaminu[44]. Po ochránění vzniklého cyklického amidu pomocí kyseliny trifloroctové se v posledním kroku provedla redukce  $\text{LiAlH}_4$  v THF za vzniku (S)-1-(pyrrolidin-2-yl)methylpyrrolidinu (14).

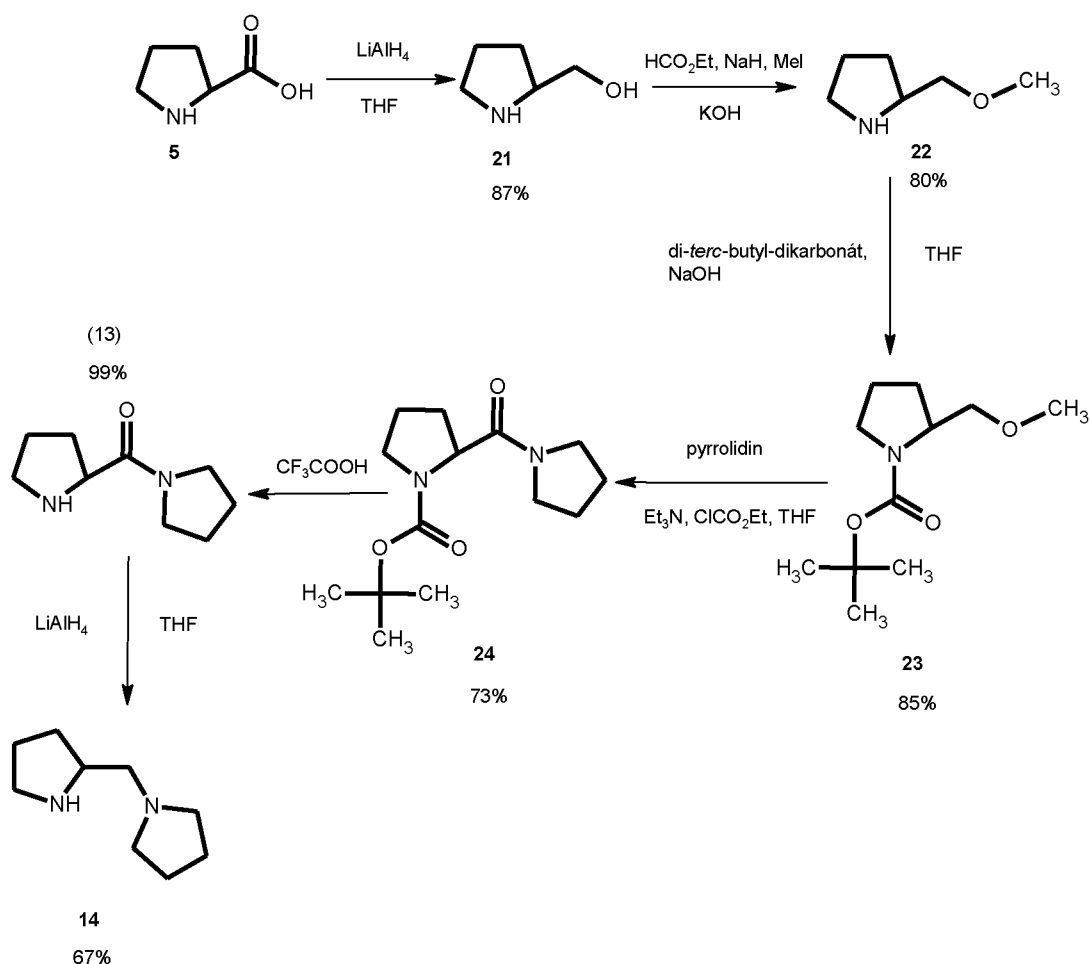


Schéma 18 Příprava (S)-1-(pyrrolidin-2-yl)methylpyrrolidinu (14)

### 1.4.3 (S)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1H-tetrazol (11)

Syntéza tohoto organokatalyzátoru vychází z CBz-L-prolinu, který je dostupný acylací L-prolinu benzyl-chlorformiátem za přítomnosti hydroxidu sodného[45]. V dalších dvou krocích dochází k transformaci karboxylové funkční skupiny na nitril **28**, při které je meziproduktem příslušný prolinamidový derivát **27**. Ten se dehydratuje pomocí 2,4,6-trichlor-1,3,5-triazinu. Ve třetím kroku *N*-CBz-L-prolinnitril (**28**) reaguje s azidem sodným za účasti  $\text{ZnBr}_2$ , přičemž dochází k dipolární [3+2] cykloadici za vzniku tetrazolového systému ve sloučenině **29**. V posledním kroku se provede ochránění aminoskupiny hydrogenolýzou, za vzniku požadovaného (*S*)-5-(pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazolu (**11**).

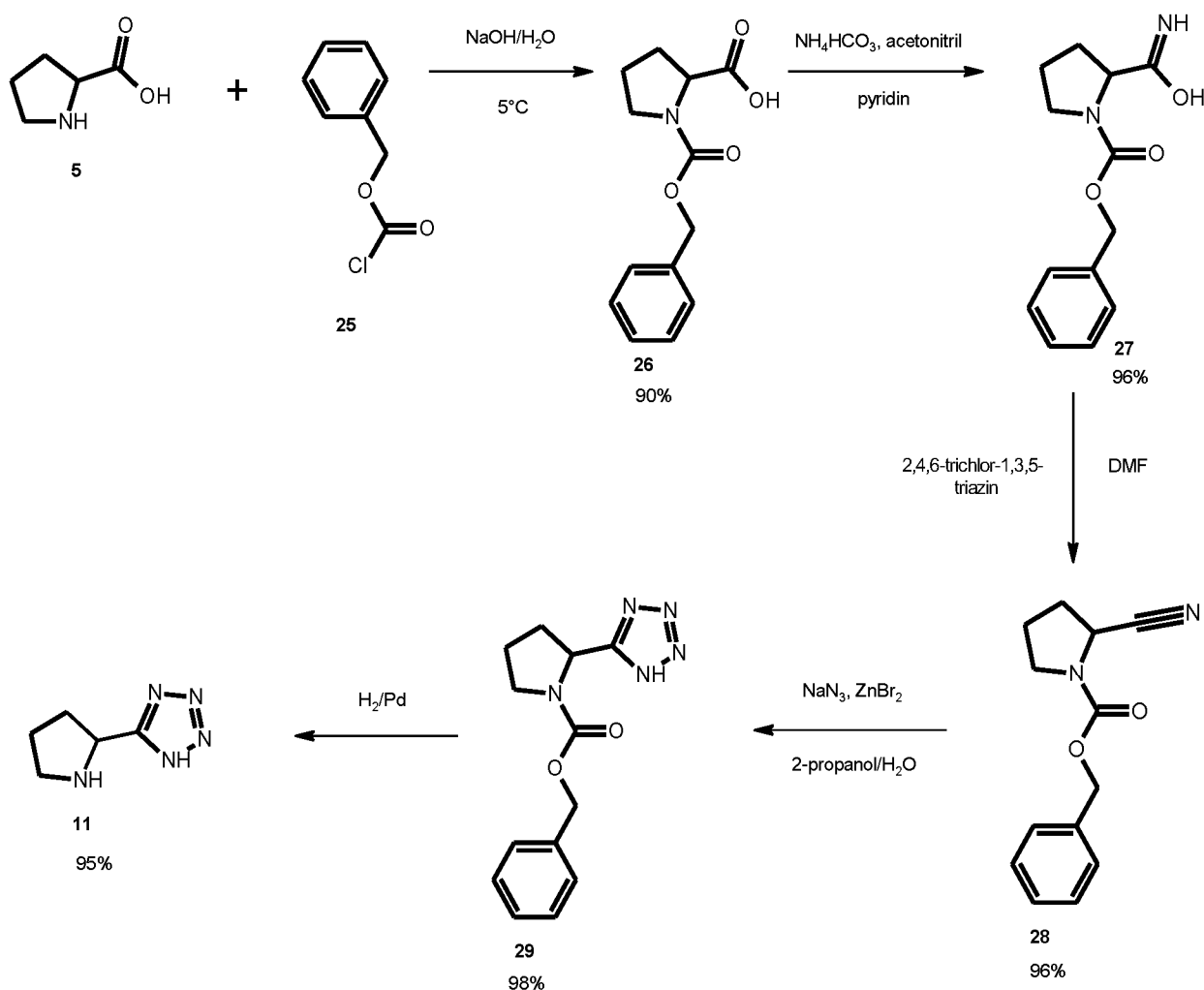


Schéma 19 Příprava (*S*)-5-(pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazolu (**11**)

#### 1.4.4 (*S*)-1-(Pyrrolidin-2-yl)methylpiperidin (15)

Příprava tohoto organokatalyzátoru vychází z L-prolinolu a zahrnuje celkem čtyři reakční kroky[46]. Nejprve se zavádí jak na aminovou funkční skupinu, tak i hydroxyskupinu L-prolinolu pomocí *p*-toluensulfonylchloridu za přítomnosti triethylaminu tosylová skupina. Tím dojde k ochraně aminu a zároveň k aktivaci hydroxyskupiny pro reakce s nukleofily. Následně se takto tosylovaný meziprodukt **31** podrobí reakci s piperidinem v toluenu za přítomnosti DBU jako báze. V posledním kroku se provede odchránění aminové skupiny pomocí amidu lithného v kapalném amoniaku za vzniku požadovaného (*S*)-1-(pyrrolidin-2-yl)methylpiperidinu (**15**).

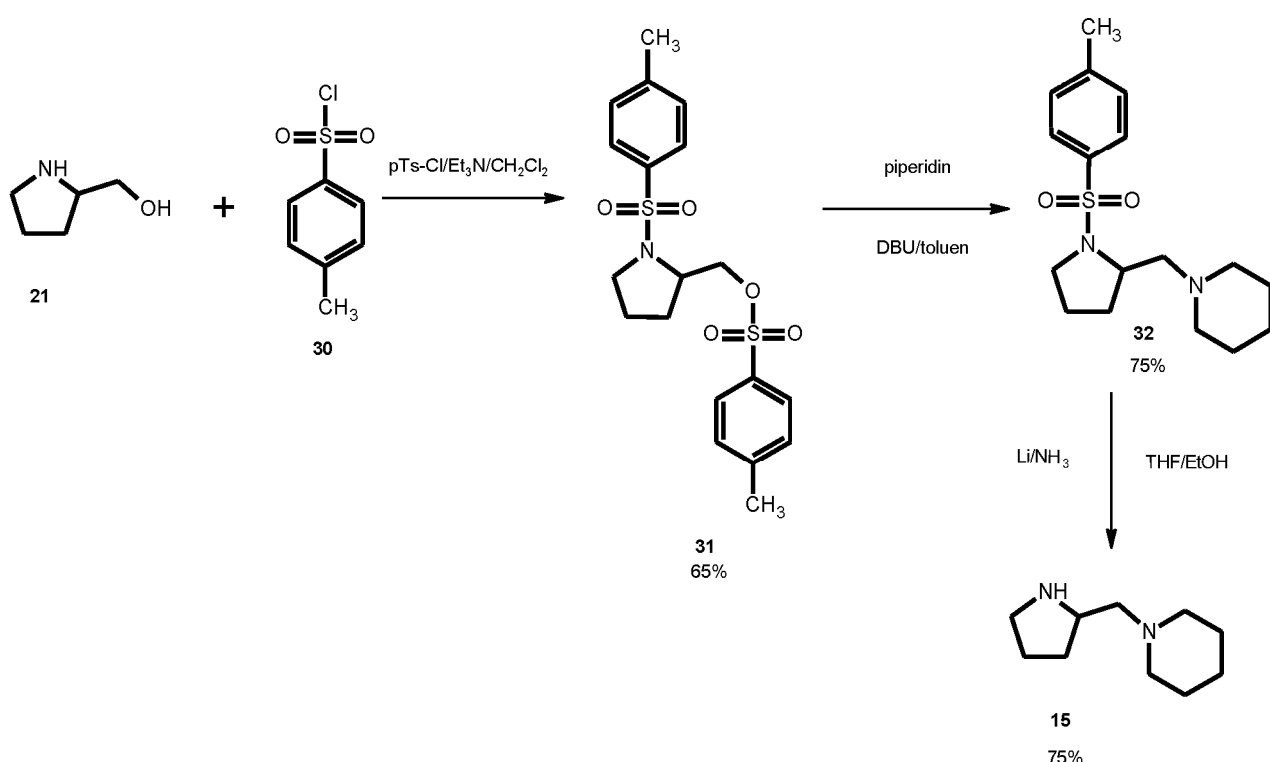
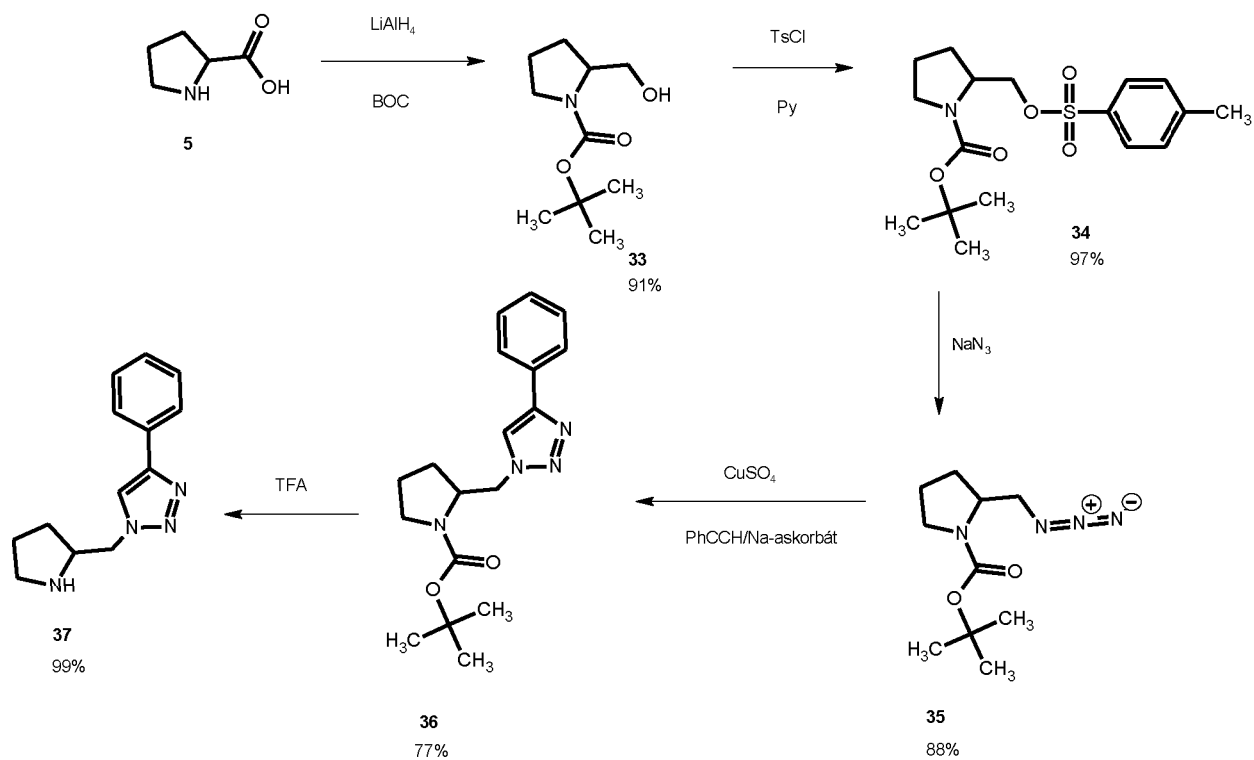


Schéma 20 Příprava (*S*)-1-(pyrrolidin-2-yl)methylpiperidinu (**15**)

#### 1.4.5 (*S*)-4-Fenyl-1-(pyrrolidin-2-yl)methyl-1*H*-1,2,3-triazol (**37**)

(*S*)-4-Fenyl-1-(pyrrolidin-2-yl)methyl-1*H*-1,2,3-triazol (**37**) patří mezi deriváty L-prolinu, které obsahují triazolový cyklus. Jeho nejčastější katalytická aplikace je především v asymetrických aldolových reakcích. Syntéza této látky vychází z L-prolinu, který se redukcí pomocí  $\text{LiAlH}_4$  a následným zavedením Boc-skupiny převede na dnes již komerčně dostupný Boc-L-prolinol (**33**). V dalším kroku dochází k aktivaci hydroxyskupiny pomocí *p*-toluensulfonylchloridu za přítomnosti pyridinu a vzniklý tosylovaný derivát **34** reaguje s azidem sodným, čímž dochází k substituci hydroxyskupiny za azidovou. Následně probíhá

Huisgenova 1,3-dipolární cykloadice (tzv. „click reakce“) derivátu **35** s fenylacetylenem za vzniku 4-fenyltriazolového derivátu **36**. Na závěr se provede standardní ochránění aminové skupiny pomocí trifloroctové kyseliny [47].



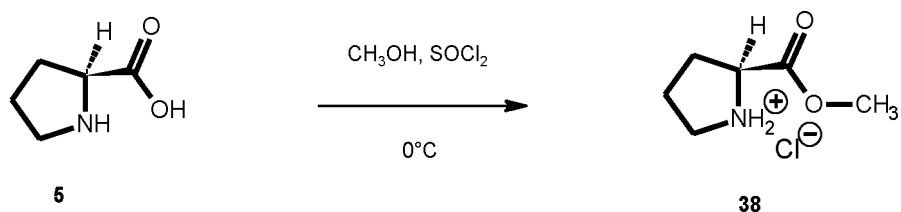
**Schéma 21** Příprava (S)-4-fenyl-1-(pyrrolidin-2-yl)methyl-1H-1,2,3-triazolu (**37**)

## 2 Experimentální část

### 2.1 Obecné postupy

Míchání bylo uskutečněno pomocí magnetické míchačky *Heidolph*. Rozpouštědla (methanol, toluen, diethylether, THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4 Å). Reakce, u kterých bylo zapotřebí využít inertní atmosféry, byly provedeny pod argonem. Odpařování jednotlivých roztoků bylo provedeno pomocí rotační vakuové odparky *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60 (230–400 mesh). Tenkovrstvá chromatografie byla provedena na hliníkových deskách potažených silikagelem (Merck DC, Alufolien Kieselgel 60 F254), vizualizace skvrn byla provedena pomocí UV lampy. NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na spektrometru *Bruker Avance III 400* (400,13 MHz pro  $^1\text{H}$ , 100,62 MHz pro  $^{13}\text{C}$ ) nebo *Bruker Ascend 500* (500,13 MHz pro  $^1\text{H}$ , 125,12 MHz pro  $^{13}\text{C}$ ). Chemické posuny  $\delta$  jsou kalibrovány na střed multipletu signálu rozpouštědel  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  7,26 ppm),  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$  2,50 ppm) nebo  $\text{MeOD-}d_4$  ( $\delta$  3,31 ppm).  $^{13}\text{C}$  NMR spektra jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědel  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77,23 ppm),  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$  39,51 ppm) nebo  $\text{MeOD-}d_4$  ( $\delta$  49,00 ppm) a některá rozlišena metodou APT. Spin-spinové interakční konstanty ( $J$ ) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), sp (septet), m (multiplet).

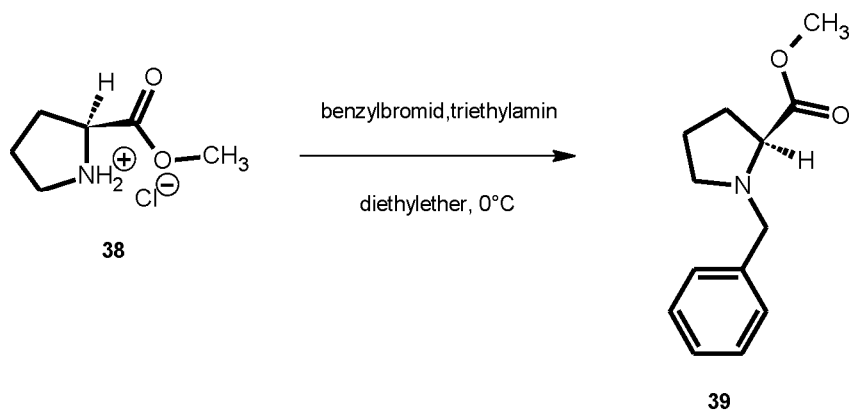
### 2.2 Příprava L-prolin-methylesteru hydrochloridu (38)[48]



Do baňky o objemu 500 ml opatřené magnetickým míchadlem, dvouhrdlým nástavcem, příkapávací nálevkou a chladičem byl předložen L-prolin (10 g, 0,087 mol) a suchý methanol (175 ml). Vzniklý roztok L-prolinu byl chlazen na ledové lázni a následně byl postupně během 30 min za neustálého míchání příkapáván thionylchlorid (7,61 ml; 0,104 mol). Výsledný roztok

byl dále míchán při laboratorní teplotě po dobu 3 h. Pak byl přebytečný methanol oddestilován za užití Mi-So nástavce. Do destilačního zbytku byl přidán toluen (50 ml) a celá destilace byla dokončena na vakuové odparce. Destilační zbytek byl vysušen ve vakuové sušárně. Bylo získáno 9,78 g esteru **38** (87 %). Ester **38** byl použit do dalšího kroku bez další purifikace.

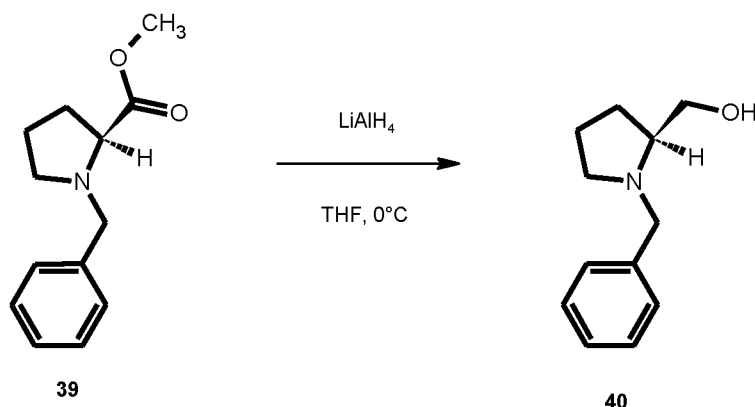
### 2.3 Příprava (*S*)-methyl-1-benzylpyrrolidin-2-karboxylátu (**39**)[48]



Do baňky o objemu 250 ml opatřené magnetickým míchadlem byl předložen L-prolin-methylester hydrochlorid (**38**) získaný v předchozí reakci a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml). Do tohoto roztoku byl postupně přidán triethylamin (15 ml, 0,108 mol). Vzniklá sraženina byla zfiltrována a promyta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Filtrát byl následně odpařen na vakuové odparce. Destilační zbytek byl rozpuštěn v diethyletheru (100 ml) a vzniklá sraženina byla zfiltrována přes fritu S4. Takto připravený roztok byl opět odpařen na vakuové odparce. Destilační zbytek byl poté rozpuštěn v diethyletheru (80 ml), roztok byl ochlazen na ledové lázni a baňka byla opatřena dvouhrdlým nástavcem, příkápavací nálevkou a chladičem. Do roztoku byl postupně po kapkách přidáván benzylbromid (11,4 ml, 16,3 g, 0,095 mol). Reakční směs byla poté míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 dní. Rozpouštědlo bylo poté odstraněno za vakua. Výsledný produkt byl podroben flash-chromatografií (SiO<sub>2</sub>, 4:1 hexan:AcOEt). Bylo získáno 10,7 g (*S*)-methyl-1-benzylpyrrolidin-2-karboxylátu (**39**) (64 %) ve formě žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33–7,23 (m, 5H), 3,87 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 3,64 (s, 3H), 3,57 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98–1,88 (m, 2H), 1,86–1,75 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174,8; 138,5; 129,4; 128,3; 127,3; 65,6; 59,0; 53,6; 51,9; 29,6; 23,1.



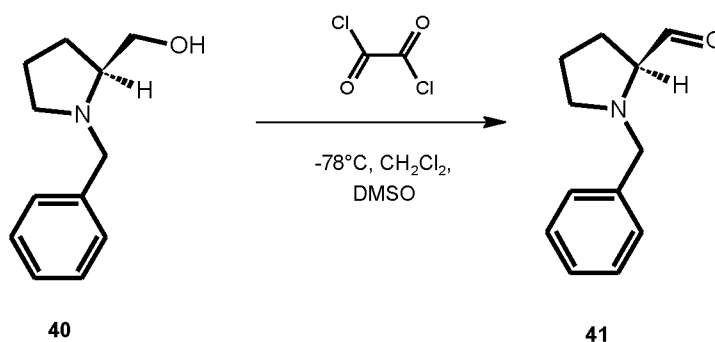
## 2.4 Příprava (*S*)-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methanolu (**40**)[49]



Do trojhrdlé baňky o objemu 250 ml opatřené zpětným chladičem, magnetickým míchadlem a 100 ml přikapávací nálevkou s kohoutem byl pod atmosférou argonu předložen  $\text{LiAlH}_4$  (2 g, 0,0527 mol) a extra suchý THF (20 ml). Vzniklá suspenze byla ochlazena na ledové lázni, a poté byl přikapávací nálevkou postupně přikapán roztok (*S*)-methyl-1-benzylpyrrolidin-2-karboxylátu (**39**) (6 g, 27,4 mmol) a extra suchém THF (50 ml). Reakční směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu a míchána po dobu 24 hodin. Přebytné  $\text{LiAlH}_4$  byl rozložen opatrným přidavkem vody, přičemž suspenze změnila barvu z šedé až na bílou. Následně byla směs smíchána s 30 ml etheru, převedena do dělicí nálevky o objemu 250 ml a extrahována nasyceným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) a poté nasyceným roztokem  $\text{NaCl}$  (100 ml). Vodné vrstvy byly následně byly promyty 100 ml etheru a extrakt spojen s organickou fází. Po vysušení pomocí bezvodého  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  byla rozpouštědla odstraněna na vakuové odparce. Bylo získáno 4,59 g (88 %) (*S*)-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methanolu (**40**) ve formě hnědého oleje.

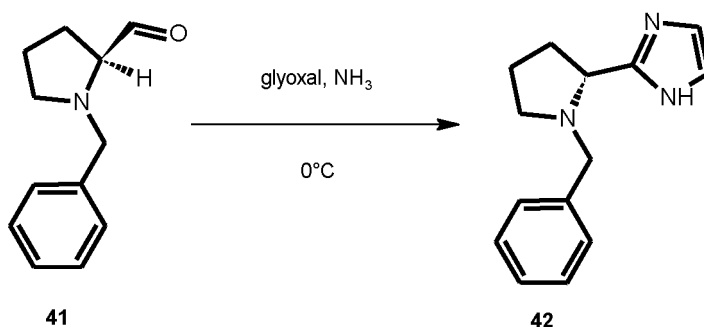
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34–7,24 (m, 5H), 3,96 (d, 1H,  $J = 10,4$  Hz), 3,66 (dd, 1H,  $J = 8,8; 2,8$  Hz), 3,43 (dd, 1H,  $J = 8,8; 1,6$  Hz), 3,35 (d, 1H,  $J = 10,4$  Hz), 2,99 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,96–1,82 (m, 2H), 1,73–1,67 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139,5; 128,9; 128,6; 127,3; 64,4; 61,9; 58,7; 54,6; 28,0; 23,7.

## 2.5 Příprava (*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehydu (**41**)[49]



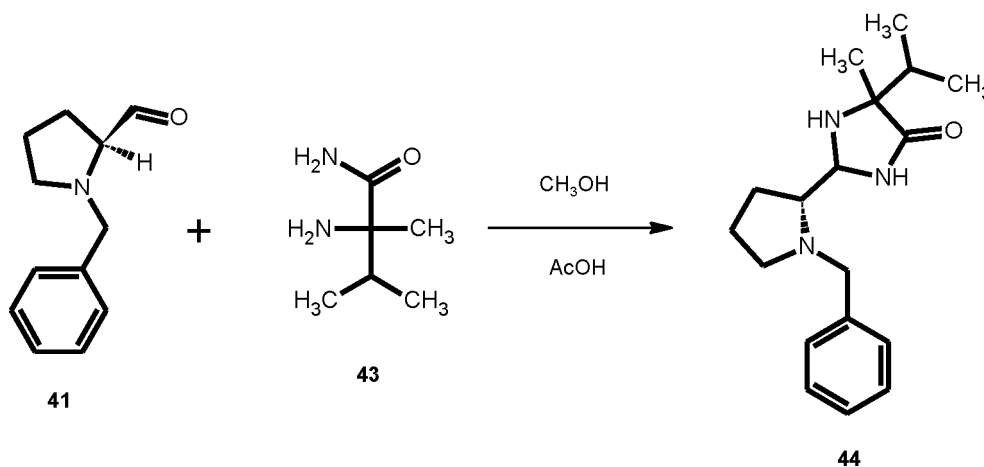
Do baňky o objemu 200 ml opatřené přikapávací nálevkou a magnetickým míchadlem byl předložen roztok suchého dimethylsulfoxidu (4,78 ml, 72 mmol, 3 ekv.) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48 ml). Roztok byl ochlazen pomocí lázně ze směsi aceton/suchý led na teplotu cca -78 °C. Do ochlazeného roztoku byl následně po kapkách přidáván roztok v oxalylchloridu (4,78 ml, 54 mmol, 2,25 ekv.) ve 24 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakční směs byla následně míchána po dobu 45 min a pak byl postupně během 15 min přidán roztok (*S*)-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)methanolu (**40**) (4,38 ml, 24 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml). Reakční směs byla následně míchána po dobu 20 minut a poté byl přidán postupně po kapkách triethylamin (13,6 ml, 96 mmol, 4,0 ekv.). Reakční směs se nechala postupně ohřát na teplotu 0 °C a byla míchána po dobu 2 hodin. Poté byla směs smíchána s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 ml) a promyta nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) a poté v nasyceným roztokem NaCl (100 ml). Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo následně odstraněno na vakuové odparce. Bylo získáno 2,2 g (48 %) aldehydu **41** ve formě žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,30 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 7,32–7,26 (m, 5H), 3,74 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 3,66 (dd, 1H, *J* = 10,4 Hz), 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,92–1,81 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 203,1; 138,6; 129,4; 128,6; 127,6; 71,9; 59,7; 54,5; 26,8; 24,0.

## 2.6 Příprava (*S*)-1-benzyl-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu (**42**)



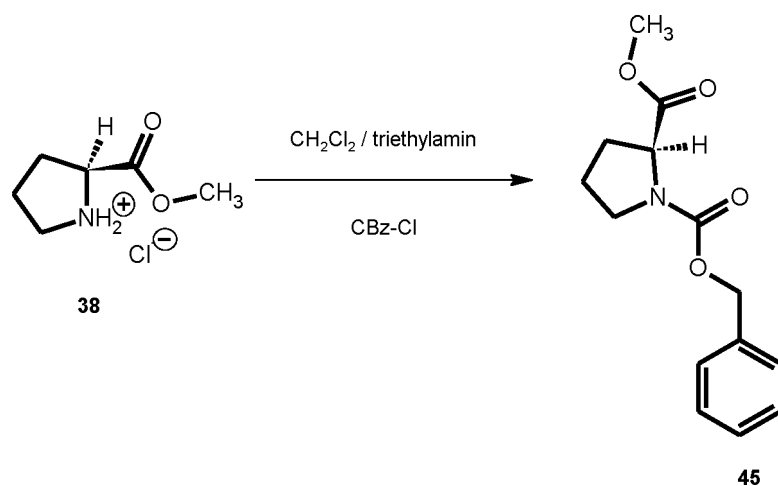
Do jednohrdlé 29 NZ kulaté baňky o objemu 100 ml opatřené přikapávací nálevkou a magnetickým míchadlem byl předložen roztok (*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehydu (**41**) (1,1 g, 5,82 mmol) v methanolu (10 ml) a 40% vodný roztok glyoxalu (2,46 ml, 24,3 mmol). Reakční směs byla ochlazena na ledové lázni a pak byl přikapáván 25% vodný roztok amoniaku (3,0 ml, 38,3 mmol). Směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu a reakční směs byla následně míchána po dobu 15 hodin. Rozpouštědla byla následně odstraněna na vakuové odparce a roztok byl extrahován v AcOEt (2× 10 ml). Organické fáze byly spojeny a promyty nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (2× 10 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo následně odstraněno na vakuové odparce. Bylo získáno 1,25 g hnědočerné sraženiny, dle <sup>1</sup>H NMR spektroskopie se jednalo o neidentifikovatelnou směs látek.

## 2.7 Příprava (±)-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**44**)



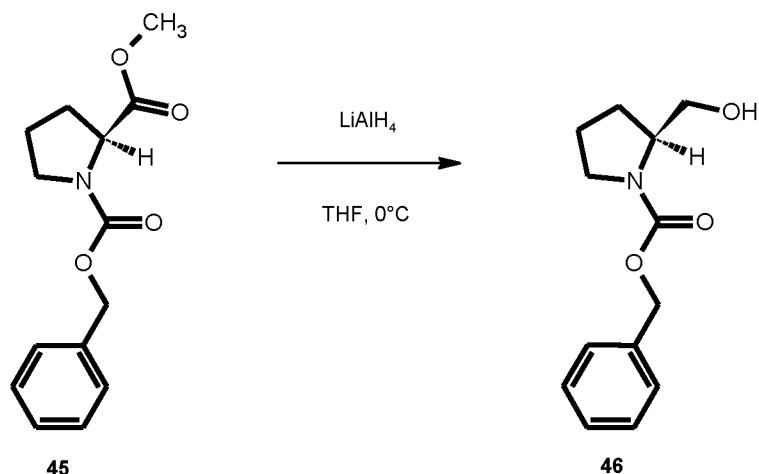
Do jednohrdlé 14 NZ kulaté baňky o objemu 50 ml opatřené magnetickým míchadlem, chladičem s chlorkalciovou zátkou byla předložena směs ( $\pm$ )-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (650 mg, 5 mmol) a (*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehydu (**41**) (1,08 g, 5 mol) v 15 ml suchého methanolu. Do této směsi byla následně přidána kyselina octová (3 kapky). Reakční směs byla zahřívána k refluxu po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo bylo poté odstraněno na vakuové odparce a destilační zbytek byl analyzován pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie. Bylo zjištěno, že se jednalo o neidentifikovatelnou směs látek.

## 2.8 Příprava (*S*)-methyl-1-CBz-pyrrolidin-2-karboxylátu (**45**)



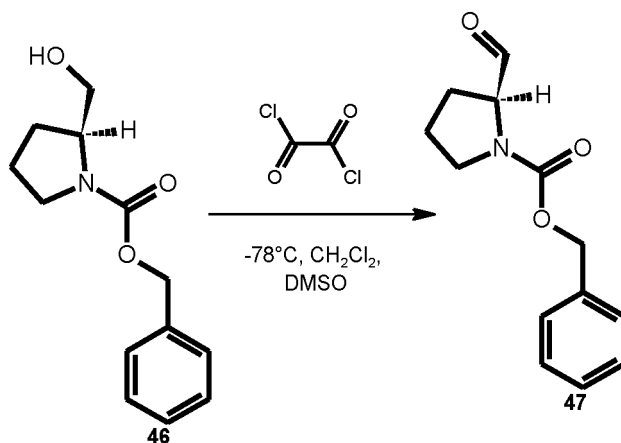
Do tříhrdlé baňky o objemu 250 ml opatřené magnetickým míchadlem, chlorkalciovou zátkou a přikapávací nálevkou byl předložen L-prolin-methylester hydrochlorid (**38**) (1,65 g, 10 mmol) a suchý  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml). Do tohoto roztoku byl přidán triethylamin (4,6 ml, 33 mmol) a směs byla ochlazená na ledové lázni. Poté byl přikapán roztok benzyl-chlorformiátu (1,42 ml, 10 mmol) v 15 ml suchého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a bylo mícháno po dobu 24 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla poté extrahována nasyceným roztokem  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 80$  ml) a vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odstraněno na vakuové odparce a destilační zbytek byl dosušen ve vakuové sušárně. Bylo získáno 2,5 g (*S*)-methyl-1-CBz-pyrrolidin-2-karboxylátu (**45**) (95 %) ve formě žlutého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,41–7,29 (m, 5H), 5,15 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz), 5,08 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz), 4,35 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,62–3,41 (m, 2H), 2,31–2,14 (m, 1H), 2,07–1,84 (m, 3H).

## 2.9 Příprava (*S*)-(1-CBz-pyrrolidin-2-yl)methanolu (46)



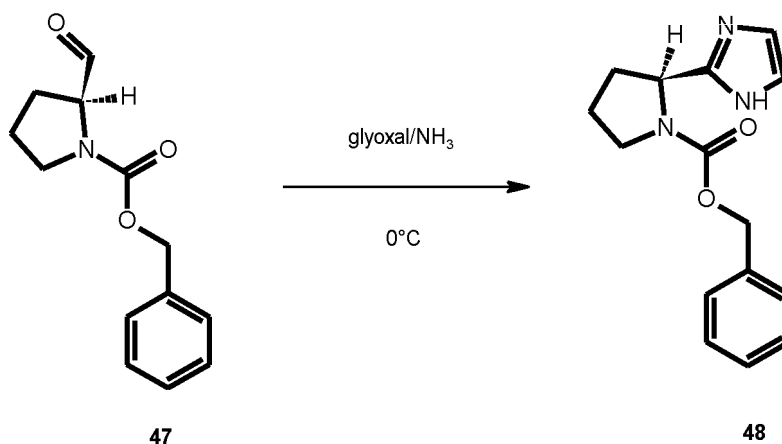
Sloučenina **46** byla připravena podle postupu uvedeného v kap. 2.5. Bylo získáno 1,79 g (81 %) (*S*)-(1-CBz-pyrrolidin-2-yl)methanolu (**46**) ve formě žlutého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34–7,30 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,45 (bs, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,65–3,50 (m, 4H), 2,02–1,64 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,5; 136,2; 128,2; 128,1; 127,7; 65,8; 63,4; 60,2; 47,0; 28,1; 23,7.

## 2.10 Příprava (*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (47)[49]



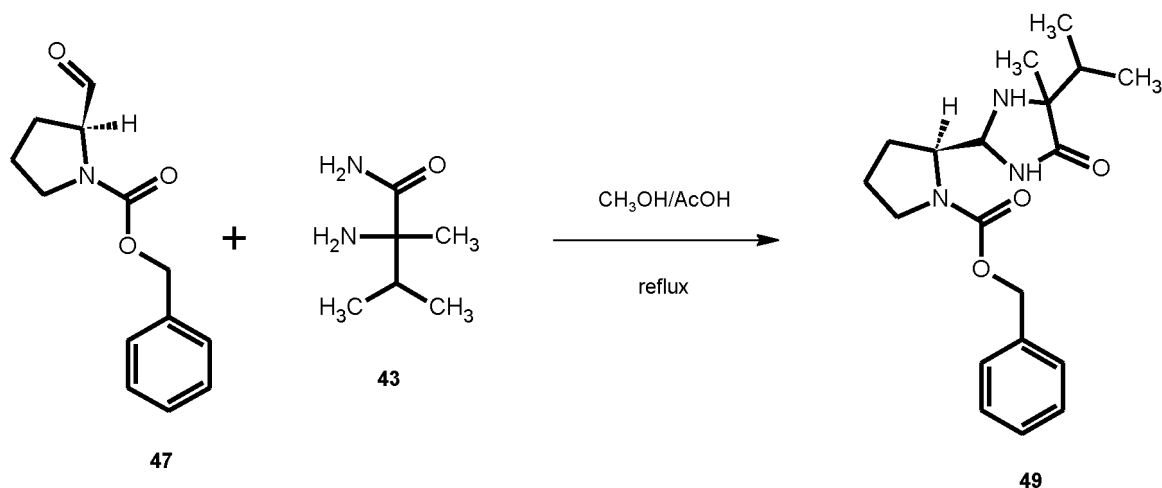
Sloučenina **47** byla připravena podle postupu uvedeného v kap. 2.6. Bylo získáno 1,06 g (60 %) (*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**47**) ve formě žlutého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,60+9,48 (2×s – směs rotamerů, 1H), 7,38–7,30 (m, 5H), 5,15 (m, 2H), 4,32–4,19 (m, 1H), 3,61–3,50 (m, 2H), 2,19–1,98 (m, 2H), 1,96–1,82 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200,2; 155,6+154,7 – směš rotamerů; 136,5; 128,7; 128,3; 128,2; 67,5; 65,5+65,1 – směš rotamerů, 47,5+46,9 – směš rotamerů; 28,1+26,8 – směš rotamerů; 24,7+24,0 – směš rotamerů.

## 2.11 Příprava (*S*)-1-CBz-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu (**48**)



Do jednohrdlé 29 NZ kulaté baňky o objemu 50 ml opatřené přikapávací nálevkou a magnetickým míchadlem byl předložen roztok (*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**47**) (816 mg, 3,5 mmol) v methanolu (6 ml) a 40% vodný roztok glyoxalu (1,5 ml, 14,7 mmol). Reakční směs byla ochlazená na ledové lázni a pak byl přikapáván 25% vodný roztok amoniaku (1,75 ml, 22 mmol). Směs byla postupně ohřata na laboratorní teplotu a reakční směs byla následně míchána po dobu 15 hodin. Rozpouštědla byla následně odstraněna na vakuové odparce a roztok byl extrahován v AcOEt (2× 10 ml). Organické fáze byly spojeny a promyty nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (2× 10 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo následně odstraněno na vakuové odparce. Bylo získáno 0,8 g surového produktu jako hnědé sraženiny. Surový produkt byl následně podroben sloupcové chromatografii (SiO<sub>2</sub>/Aceton). Bylo získáno 0,36 g (44 %) imidazolu **48** ve formě bílé krystalické látky s bodem tání 117,4–119,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,26 (bs, 1H), 7,36–7,32 (m, 5H), 6,96 (s, 2H), 5,19 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 5,13 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 5,00 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,17–2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156,9; 150,2+149,9 – směs rotamerů, 148,4; 148,1; 136,6; 128,8; 128,3; 128,0; 67,5; 54,0; 47,3; 28,3; 25,1.

## 2.12 Příprava (±)-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**49**)



Do jednohrdlé 14 NZ kulaté baňky o objemu 10 ml opatřené magnetickým míchadlem, chladičem s chlorkalciovou zátkou byla předložena směs (±)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (390 mg, 3 mmol) a (*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**47**) (816 mg, 3,5 mol) v 5 ml suchého methanolu. Do této směsi byla následně přidána kyselina octová (3 kapky). Reakční směs byla zahřívána k refluxu po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo bylo poté odstraněno na vakuové odparce a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii ( $\text{SiO}_2/\text{AcOEt}$ ). Bylo získáno 282 mg (27 %) imidazolidin-4-onu (**49**) a 183 mg (18 %) jeho epimeru ve formě žlutého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) pro majoritní epimer:  $\delta$  7,36–7,32 (m, 5H), 5,13 (d, 2H), 4,73–4,60 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,61–3,39 (m, 2H), 1,95–1,85 (m, 4H), 1,32+1,25 (2×s – směs rotamerů, 3H), 1,92–0,88 (m, 6H).

### 3 Výsledky a diskuze

#### 3.1 Zhodnocení syntézy (*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehydu (**41**) a (*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**47**)

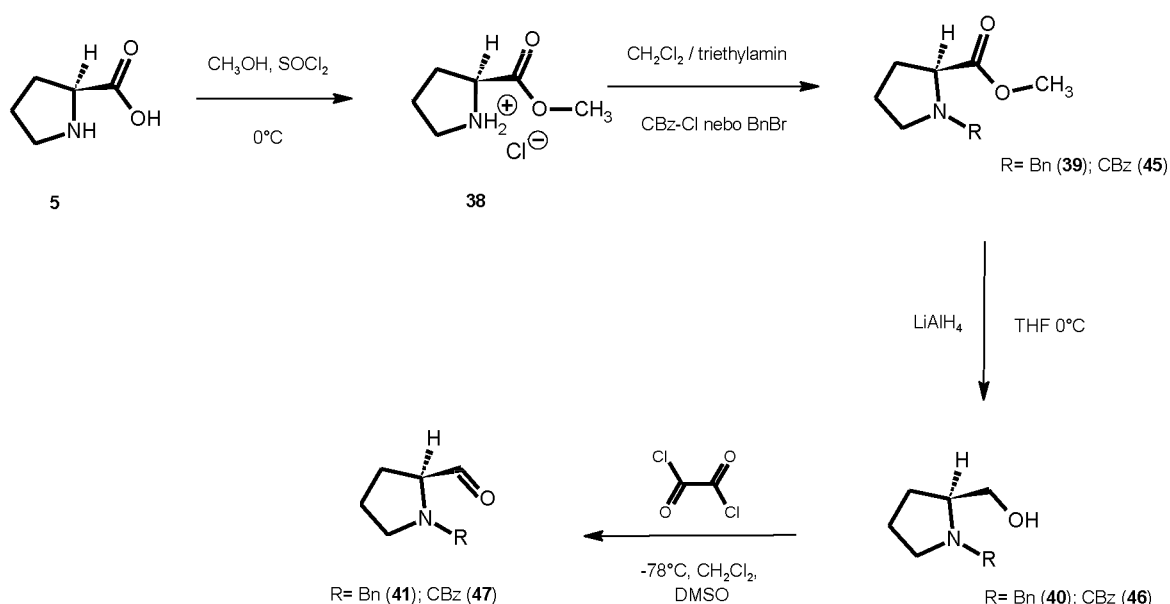


Schéma 22 Syntéza (*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehydu (**41**) a (*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**47**)

Při syntéze (*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehydu (**41**) a (*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**47**) (Schéma 22) jsem vycházel ze známých syntetických postupů, uvedených v literatuře[49]. Základní výchozí sloučeninou byl velmi levný a snadno dostupný L-prolin. Ten jsem v prvním syntetickém kroku převedl na příslušný L-prolin-methylester hydrochlorid (**38**), a to působením thionylchloridu na L-prolin v suchém methanolu[51]. Thionylchlorid zde funguje jako činidlo, které snižuje koncentraci vody vznikající při esterifikační reakci a zároveň tak generuje kyselinu chlorovodíkovou, katalyzující vlastní esterifikaci. Při této chemické transformaci jsem dosáhl vysokého 87 % výtěžku. Předpokládám, že konverze reakce byla prakticky kvantitativní, ztráty produktu jsou spojeny pouze se zpracováním reakční směsi. Vzniklý methylester **38** jsem použil do dalšího syntetického kroku bez purifikace a charakterizace, podobně jako tomu bylo v případě původního literárního předpisu[51].

Následně jsem provedl ochranění sekundární aminové skupiny L-prolin-methylesteru hydrochloridu (**38**), a to zavedením benzylové funkční skupiny resp. benzyloxykarbonylové skupiny (CBz). Benzylaci jsem provedl opět podle známého syntetického předpisu[51], tedy



působením benzylbromidu na volnou bázi L-prolin-methylesteru v prostředí etheru. Jako báze, která vázala vznikající bromovodík, byl použit triethylamin. Nejprve byl v reakční směsi hydrochlorid **38** převeden na volnou bázi, a to působením triethylaminu v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Vzniklý triethylamin-hydrochlorid byl před vlastní benzylací odstraněn filtrací. Purifikaci benzylovaného produktu **39** jsem provedl pomocí flash-chromatografie. Na rozdíl od původního předpisu[51] jsem použil jinou mobilní fázi (směs hexan/AcOEt 4/1 místo směsi cyklohexan/AcOEt 9/1), a to z důvodu lepší separace produktu od nečistot resp. výchozích sloučenin. Dosáhl jsem dobrého výtěžku 64 %, který je však poněkud nižší než výtěžek uvedený v původním předpisu (79 %)[51]. Chemická struktura produktu byla potvrzena pomocí <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektroskopie.

Zavedení CBz-chránící skupiny jsem provedl obvyklým způsobem, tedy působením benzyl-chlorformiátu na volnou bázi L-prolin-methylesteru **38** v prostředí CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> za přítomnosti triethylaminu jako báze. Vlastní acylace probíhala velmi snadno, nicméně určitou komplikací je fakt, že benzyl-chlorformiát je relativně nestabilní a postupně se rozkládá na benzylchlorid. Ten je od benzyl-chlorformiátu obtížně oddělitelný. Pro reakci proto bylo nutné použít buď čerstvě zakoupený benzyl-chlorformiát nebo stanovit jeho množství pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie a přizpůsobit navážku jeho zastoupení ve směsi. Benzylchlorid lze pak odstranit od produktu acylace **45** několikadenním sušením za vakua. (*S*)-Methyl-1-CBz-pyrrolidin-2-karboxylát (**45**) jsem získal ve formě žlutého oleje s výborným výtěžkem 95 %. Chemická struktura produktu **45** byla opět potvrzena pomocí <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektroskopie.

Ve třetím syntetickém kroku jsem provedl redukci methylesterové funkční skupiny sloučenin **39** resp. **45** na alkoholovou funkční skupinu, za vzniku sloučenin **40** resp. **46**. Ačkoli se v případě intermediátu **39** resp. **45** nabízí možnost přípravy příslušných aldehydů **41** resp. **47** selektivní redukcí esterové funkční skupiny, například pomocí činidla DIBAL-H, nebyla tato syntetická metoda v literatuře dosud popsána. Ve všech literárních zdrojích se pro přípravu aldehydů **41** resp. **47** uvádí syntetická cesta spočívající v selektivní oxidaci příslušných alkoholů **40** resp. **46**. Vlastní redukci sloučenin **39** resp. **45** jsem provedl pomocí LiAlH<sub>4</sub> v suchém THF při laboratorní teplotě. Tyto reakční podmínky a redukční činidlo jsem převzal z postupu, který byl využit pro přípravu *N*-benzyl-L-prolinolu **40** [49]. Provedl jsem však jeho modifikaci, která spočívala v použití nadbytku redukčního činidla (2 ekv.), zatímco v původním předpisu byl použit pouze nepatrný přebytek (1,1 ekv). Tuto změnu v postupu jsem provedl s ohledem na fakt, že mnou použitý LiAlH<sub>4</sub> byl vzhledem k jeho stáří již pravděpodobně částečně rozložen. Za těchto upravených podmínek jsem dosáhl v případě sloučeniny **40** srovnatelného výtěžku (88 %) jaký je uveden v původním předpisu [49] (94 %). V případě

sloučeniny **46** pak byl výtěžek 81 %. Oba alkoholy **40** resp. **46** jsou za laboratorních podmínek viskózní kapaliny. Jejich chemická struktura byla potvrzena pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie.

Závěrečným syntetickým krokem byla Swernova oxidace primárních alkoholů **40** resp. **46** na požadované aldehydy **41** resp. **47**. Ačkoli jsou popsány i jiné typy oxidací vedoucí k aldehydům **41** resp. **47**, například pomocí činidel TEMPO[52], PCC[53] nebo Dess-Martinova činidla[54], Swernova oxidace využívající oxidační systém  $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}$  v kombinaci s bází je aplikována nejčastěji [49]. Tato reakce vyžaduje chlazení na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , nicméně proběhla v případě aldehydu **41** s uspokojivým výtěžkem 48 %. V případě aldehydu **47** jsem dosáhl poněkud vyššího výtěžku, a to 60 %. Ke ztrátám produktu dochází především během izolace produktu z reakční směsi (např. během extrakce). Určitou komplikací, která může snižovat výsledný výtěžek, je fakt, že dle literatury [49] je zejména aldehyd **41** nestabilní. Za laboratorní teploty údajně dochází k jeho postupnému rozkladu, a proto se doporučuje jej neskladovat, nýbrž použít ihned do dalších reakčních kroků. Aldehydy **41** resp. **47** jsou za laboratorních podmínek olejovité bezbarvé kapaliny. Jejich chemická struktura byla potvrzena pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie. Charakteristickými píky v  $^1\text{H}$  NMR spektrech jsou především  $\delta$  9,30 ppm (pro **41**) a  $\delta$  9,60+9,48 ppm (pro **47**), které dokazují přítomnost aldehydové funkční skupiny. V případě aldehydu **47** jsou v NMR spektru pro některé typy vodíku přítomny dvojice píků, což lze vysvětlit přítomností různých rotamerů. Obdobně lze nalézt charakteristické píky pro aldehydovou funkční skupinu v  $^{13}\text{C}$  NMR spektrech:  $\delta$  203,1 ppm (pro **41**) resp.  $\delta$  200,2 ppm (pro **47**).

### 3.2 Zhodnocení syntézy (*S*)-1-benzyl-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu (**42**) a ( $\pm$ )-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**44**)

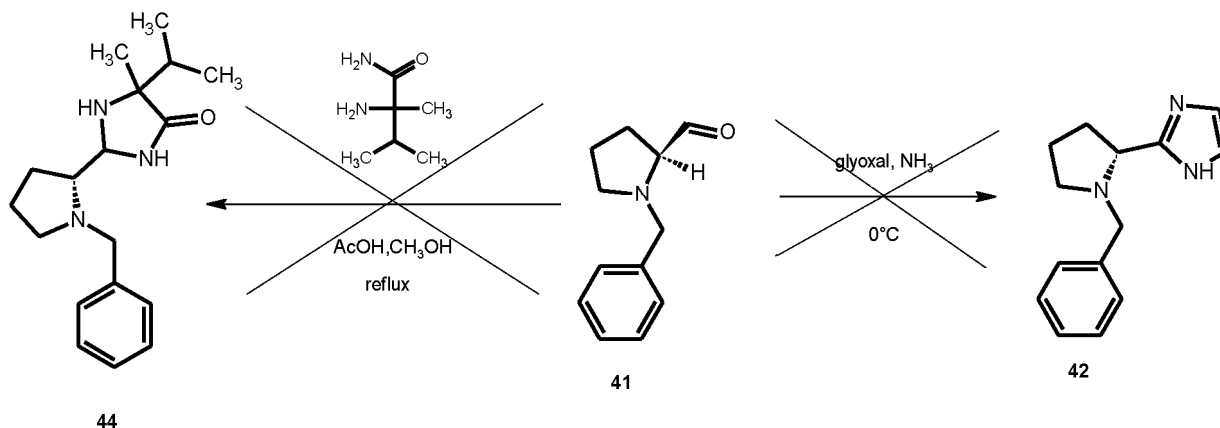
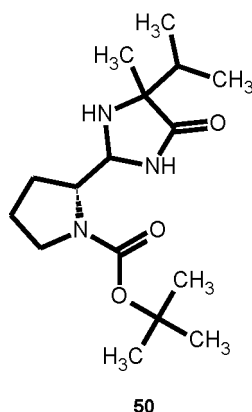


Schéma 23 Pokus o syntézu sloučenin **44** a **42**

Pro syntézu (*S*)-1-benzyl-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu (**42**) jsem využil Debus-Radziszewskiho syntézy imidazolů (Schéma 23), která spočívá v kondenzaci aldehydu s vicinálním diiminem, generovaným *in situ* reakční směsí z amoniaku a glyoxalu [56]. Stejná metoda byla v literatuře popsána pro syntézu analogického (*S*)-1-Boc-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu [52]. Debus-Radziszewskiho syntéza obvykle poskytuje vysoké výtěžky příslušných imidazolových derivátů, v případě syntézy (*S*)-1-Boc-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu bylo dosaženo výborného 97% výtěžku [52]. Reakční podmínky jsem tedy převzal ze tohoto postupu [52], ve kterém bylo použito nadbytku amoniaku (cca 6,6 ekv.) a glyoxalu (cca 4,2 ekv.). Glyoxal byl použit ve formě komerčně dostupného 40% vodného roztoku. Reakce probíhá v methanolickém prostředí, zpočátku při teplotě 0 °C (přidání amoniaku) a následně 15 h při laboratorní teplotě. Za těchto podmínek jsem již v průběhu reakce pozoroval tmavnutí reakční směsi, která na konci měla černou barvu. Po provedení zpracování reakční směsi jsem dle TLC a NMR spektroskopie zjistil, že směs obsahuje velké množství neidentifikovatelných produktů. Lze předpokládat, že neúspěch této chemické transformace může spočívat v typu chránicí skupiny v pyrrolidinové části molekuly, neboť amin může iniciovat různé vedlejší reakce s reaktivním glyoxalem. Problematická může být rovněž výše zmiňovaná nestabilita výchozího aldehydu **41**.

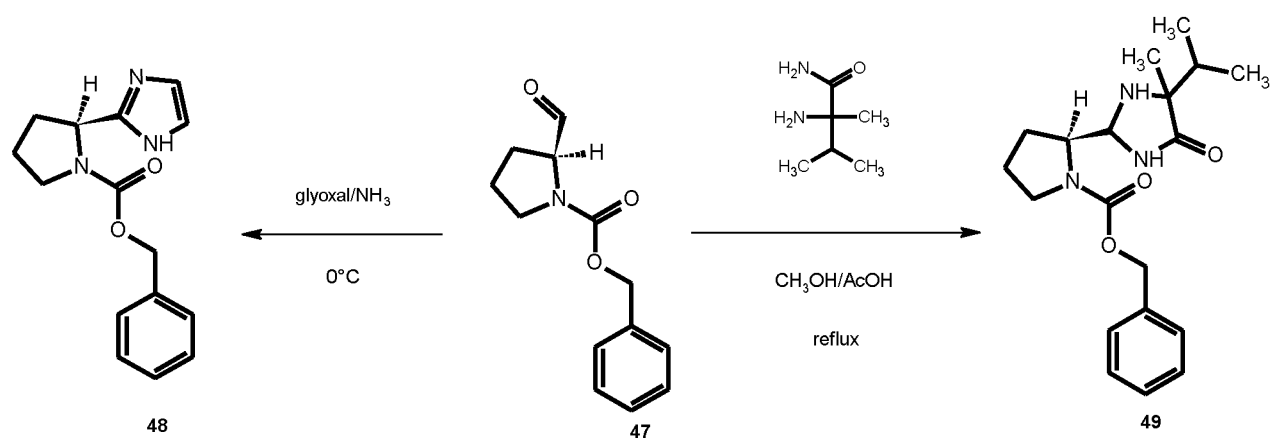
V případě pokusu o syntézu ( $\pm$ )-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**44**) jsem vycházel z literárního postupu uvedeného v práci, která byla provedena na ÚOChT UPa dříve [57]. Tento postup je formulován pro přípravu analogického

(±)-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**50**), a to ve výtěžku 66 %. Reakce probíhala v suchém methanolu při refluxu po dobu 18 h a za katalýzy kyselinou octovou. V mém případě jsem však za uvedených reakčních podmínek požadovaný imidazolidin-4-onový derivát **44** nepřipravil, dle TLC a NMR spektroskopie došlo pravděpodobně k rozkladu výchozího aldehydu **41**.



**Sloučenina 50** (±)-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-on

### 3.3 Zhodnocení syntézy (*S*)-1-CBz-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu (**48**) a (±)-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**49**)



**Schéma 24** Syntéza sloučenin **48** a **49**

Při syntéze (*S*)-1-CBz-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu (**48**) jsem použil stejné reakční podmínky Debus-Radziszewskiho syntézy jako v případě pokusu o syntézu (*S*)-1-benzyl-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu (**42**). V tomto případě reakce vedla k požadovanému imidazolu **48**, což bylo potvrzeno <sup>1</sup>H NMR spektroskopií surového produktu. Vzhledem k tomu, že surový produkt obsahoval určité množství nečistot, bylo nutné provést jeho purifikaci. Jako

nejvhodnější metodu pro purifikaci imidazolu **48** jsem na základě TLC chromatografie vyhodnotil chromatografickou separací v systému silikagel/acetone ( $R_f = 0,46$ ). Produkt jsem separoval s výtěžkem 44 %. Určitou komplikací byl velmi pomalý průběh sloupcové chromatografie (použití nevhodné kolony), který vedl ke vzniku příslušného aldolu z acetone, tedy 4-hydroxy-4-methylpentan-2-onu. Tento aldol má bod varu 166 °C, a proto jsem jej odstranil až po několika denním sušení produktu **48** ve vakuové sušárně. Sloučenina **48** je bílá krystalická látka s bodem tání 117,4–119,2°C. Její chemická struktura byla určena pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie, přičemž v obou typech spekter byly v případě některých skupin přítomny dvojice píků, což lze opět vysvětlit přítomností různých rotamerů. Charakteristickým píkem potvrzujícím přítomnost imidazolové struktury je signál při 6,96 ppm (pozice 4- a 5-imidazolového cyklu).

Rovněž v případě syntézy ( $\pm$ )-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**49**) jsem použil obdobných reakčních podmínek jako v případě pokusu o přípravu ( $\pm$ )-5-isopropyl-5-methyl-2-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**44**). Jediným rozdílem byl kratší reakční čas, a to místo původních 18 h pouze 12 h. Důvodem zkrácení reakční doby byl fakt, že v průběhu reakce se reakční směs zbarvila do černa, což vedlo k obavě, aby nedošlo k rozkladu produktu. Po zpracování reakční směsi jsem surový produkt separoval pomocí sloupcové chromatografie v systému silikagel/AcOEt (jednotlivé epimery:  $R_f = 0,36$ ;  $R_f = 0,24$ ). Produkt **49** jsem získal jako směs dvou epimerů: epimer s  $R_f = 0,36$  ve výtěžku 27 %; epimer s  $R_f = 0,24$  ve výtěžku 18 %, oba ve formě žlutého viskózního oleje. Jejich chemická struktura byla určena pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie, přičemž spektra obou sloučenin jsou značně komplikovaná, pravděpodobně z důvodu přítomnosti různých rotamerů. Analýza produktu **49** pomocí NMR spektroskopie si proto zaslouží další studii, například měření NMR spekter za různých teplot a v jiných deuterovaných rozpouštědlech.

## 4 Závěr

V rámci bakalářské práce jsem se nejprve zabýval syntézou *N*-chráněných (*S*)-pyrrolidin-2-karbaldehydů **41** a **47**. Tyto sloučeniny jsem připravil z L-prolinu ve čtyřech reakčních krocích. Prvním krokem byla příprava příslušného methylesteru hydrochloridu L-prolinu **38**, který jsem získal klasickou esterifikací s výtěžkem 87 %. Následně jsem provedl chránění pyrrolidinové části, a to zavedením benzylskupiny za vzniku derivátu **39** (79 %) respektive benzyloxykarbonylové skupiny za vzniku derivátu **45** (95 %). Poté jsem tyto sloučeniny podrobil redukci působením LiAlH<sub>4</sub>, která poskytla příslušné *N*-chráněné (*S*)-(pyrrolidin-2-yl)methanoly **40** (88 %) a **46** (81 %). Posledním krokem syntézy *N*-chráněných (*S*)-pyrrolidin-2-karbaldehydů **41** a **47** byla Swernova oxidace, která proběhla s uspokojivým výtěžkem 48% (pro **41**) resp. 60% (pro **47**).

V další části výzkumu jsem se zabýval transformací *N*-chráněných (*S*)-pyrrolidin-2-karbaldehydů **41** a **47** na *N,N*-ligandy odvozených od L-prolinu, tj. *N*-chráněné (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazoly **42** resp. **48** a *N*-chráněné (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-4-ony **44** resp. **49**. Zjistil jsem, že (*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-karbaldehyd (**47**) nelze za daných reakčních podmínek převést na požadované *N,N*-ligandy **42** resp. **44**. Důvodem je pravděpodobně nízká stabilita tohoto aldehydu **41** v reakčním prostředí. Na druhou stranu, z (*S*)-1-CBz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**47**) se mi za daných reakčních podmínek požadované *N,N*-ligandy **48** resp. **49** připravit podařilo. Imidazolový derivát **48** jsem po purifikaci sloupcovou chromatografií získal ve výtěžku 44 %, zatímco imidazolidin-4-onový derivát **49** jsem získal jako směs dvou epimerů se souhrnným výtěžkem 45 %.

V rámci bakalářské práce jsem vzhledem ke společenské situaci na jaře roku 2020 (nařízení MŠMT o uzavření vysokých škol) již nestihl provést studii, která by vedla k optimalizaci reakčních podmínek přípravy sloučenin **48** resp. **49** za účelem zvýšení jejich výtěžků. Rovněž jsem neprovedl úplnou charakterizaci sloučenin **48** a **49** pomocí jiných spektroskopických metod (IČ, Raman, HR-MALDI-MS) a stanovení specifické optické otáčivosti. Doplnění charakterizace sloučenin **48** resp. **49** a optimalizace reakčních podmínek jejich přípravy bude proto předmětem následného výzkumu navazujícího na tuto bakalářskou práci.

## 5 Literatura

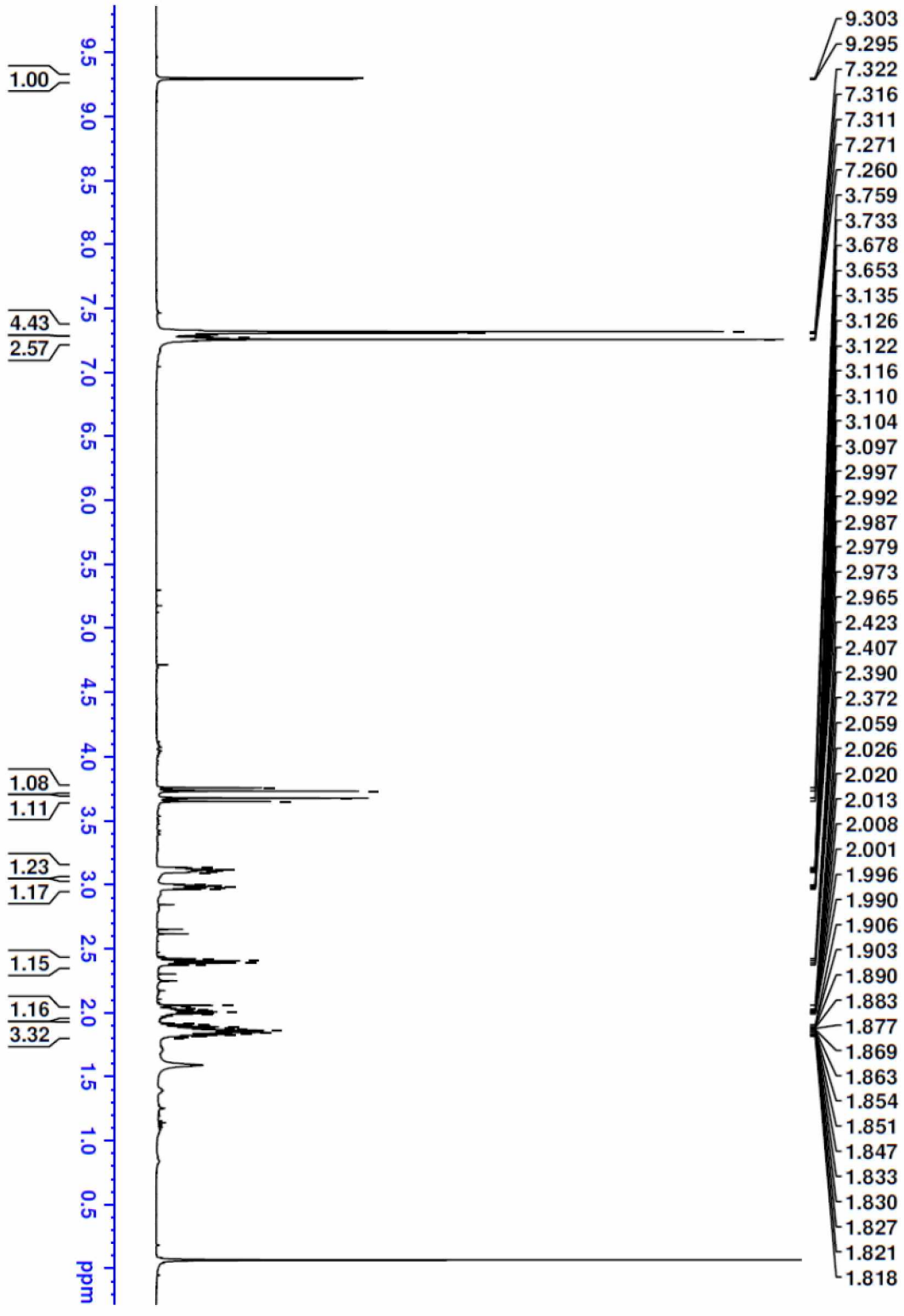
- [1] International food information service. *Dictionary of Food Science and Technology*. IFIS Publishing: Shinfield, 2009.
- [2] Maurizio T.; Mattioli R.; Constantino P. *Rend. Lincei-Sci. Fis.* **2008**, *19*, 325–346.
- [3] Widiandi T.; Hiraga Y.; Kojima S.; Abe M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *21*, 1861–1868.
- [4] Wolf Ch. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds-Principles and Application*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge 2008.
- [5] Hajos G. Z.; Parrish R. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [6] Betancort M. J.; Sakthivel K.; Thayumanavan R., Barbas F. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444.
- [7] Hayashi Y.; Tamura T.; Shoji M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1106–1110.
- [8] Chowdari S. N.; Barbas F. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 867–870.
- [9] Ramachary B. D.; Barbas F. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1577–1580.
- [10] Steiner D. D.; Mase N.; Barbas F. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706–3710.
- [11] Zhang S.; Wang W. *Proline derivatives*. V *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*. Zhou Qi-Lin. Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- [12] Kotsuki H.; Sasakura N. *Proline-related secondary amine catalysts and application*. V *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dr. Dalko I. P Wiley-VCH: Weinheim 2013.
- [13] List B; Lerner A. R; Barbas F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [14] Zhou Y.; Dong J.; Zhang F.; Gong Y.: *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 588–600.
- [15] Rosiny G. *The Henry (Nitroaldol) reaction*. V *Comprehensive organic synthesis-Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*; Trost. M. B; Fleming I. Pergamon Press: Kidlington 1991.
- [16] Luzzio A. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 915–945.
- [17] Murugavel G.; Sadhu P.; Punniyamurthy T. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1906–1917.
- [18] Niedziejko P.; Szewczyk M.; Kalicki P. Kałuza Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1083–1094.
- [19] Dr. Zhuang W.; Dr. Saaby S.; Jørgensen K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476–4478.

- [20] Mlynarsky J. *Chiral Lewis acids in organic synthesis*. John Wiley & Sons, Ltd: New York 2017.
- [21] Li H.; Fu A.; Shi H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *303*, 1–8.
- [22] Védrine J.; Korotcenkov G. *Metal oxides in heterogenous catalysis*. Elsevier: Amsterdam, 2018.
- [23] Cobb A. J. A.; Shaw D. M.; Longbottom D. A.; Gold J. B.; Ley S.V. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *3*, 84–96.
- [24] Notz W.; Tanaka F.; Barbas C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580–591.
- [25] Jarvo E. R.; Miller S. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 2481–2495.
- [26] Kotsuki H.; Ikishima H.; Okuyama A. *Heterocycles* **2007**, *75*, 757–797.
- [27] Kano T.; Mii H. Maruoka K. *J. Org. Chem.* **2009**, *131*, 3450–3451.
- [28] Gotoh H.; Hayashi Y. *Chem. Commun.* **2009**, *21*, 3083–3085.
- [29] Vaismaa J. P. M.; Yau C. S.; Tomkinson C. O. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3625–3627
- [30] Rahman A. U. *Advances in Organic Synthesis*. Bentham Science Publishers: Šardža, 2018.
- [31] Peng W.; Tang P.; Hu X.; Liu O. J.; Yu B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5506–5509
- [32] Ramachary D. B.; Sakthidevi R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2488–2492.
- [33] Wabnitz T. C.; Saaby S.; Jørgensen K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 828–834.
- [34] Ramachary D. B.; Ramakumar K.; Kishor M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7037–7042.
- [35] Bose G.; Nguyen V. T. H.; Ullah E.; Lahiri S.; Görls H.; Langer P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9128–9134.
- [36] Boije M.; Fägerhag J.; Alstermark L. E. L.; Ohlsson B. New Tri-substituted phenyl derivatives and analogues. WO2001040172A1, **2001**
- [37] Jain F. N.; Jiang W.; Macielag J. M.; Murray V. W.; Ng A. R.; Sui Z. Cyclohexyl derivatives as selective estrogen receptor modulators, WO2005000775A2, **2005**
- [38] Ramachary D. B.; Ramakumar K.; Bharanishashank A.; Narayana V. V. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 855–876.
- [39] Paras A. N.; Macmillan W. C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371

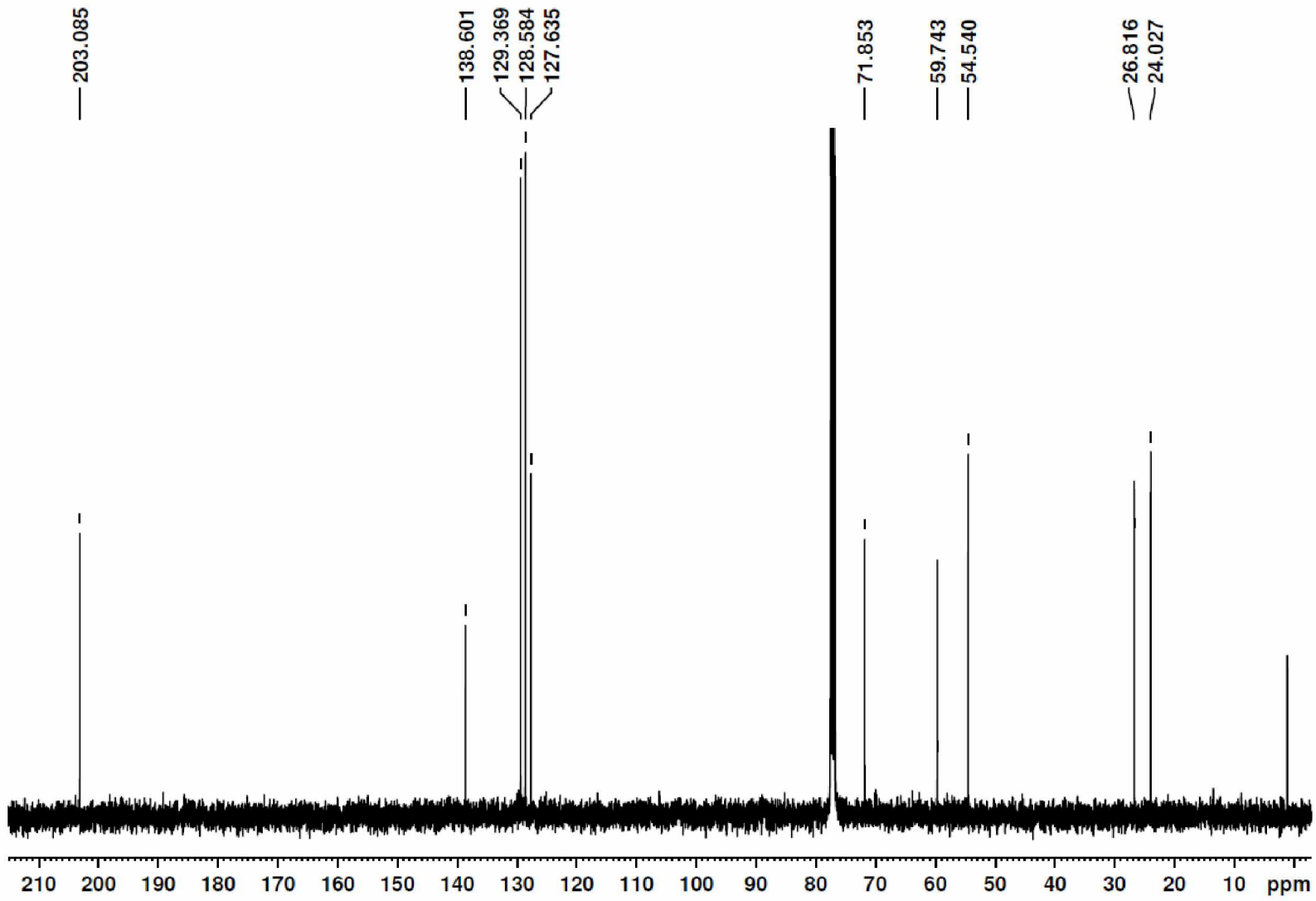


- [40] Gusman A.; Yuste F.; Toscano A. R.; Young M. J. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 589–591.
- [41] Breistein P.; Karlsson S.; Hedenström E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 107–111.
- [42] Singh K. V.; Singh V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1117–1119.
- [43] Dieter K. R.; Tokles M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2040–2046.
- [44] Otani G.; Yamada S. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2112–2118
- [45] Hartikka A.; Arvidsson I. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4287–4295.
- [46] Hendrine K. S.; Leonard J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3289–3294.
- [47] Cambeiro C. X.; Pericàs A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 113–124.
- [48] Widiyanti T.; Hiraga Y.; Kojima S.; Abe M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1861–1868.
- [49] Wommack J. A.; Kingsbury S. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10573–10587
- [50] Denmark S. E.; Edwards J. P.; Weber T.; Piotrowski W. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1278–1302.
- [51] Poplata S.; Bach T.: *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3228–3231
- [52] Moore T. O.; Paradowski M.; Ward E. S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3307–3313.
- [53] Majik S. M.; Naik D.; Bhat C.; Tilve S.; Tilvi S.; D'Souza L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2353–2356.
- [54] Drew M. G. B.; Gorsuch S.; Mann J.; Yoshida S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 1627–1636.
- [55] Bhat C.; Tilve S. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6566–6568.
- [56] Ebel K.; Koehler H.; Gamer A. O.; & Jäckh R. *Imidazole and Derivatives*. V *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Ley C.; Elvers B.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.
- [57] Panov I.; Drabina P.; Hanusek J.; Sedlák M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 215–221.

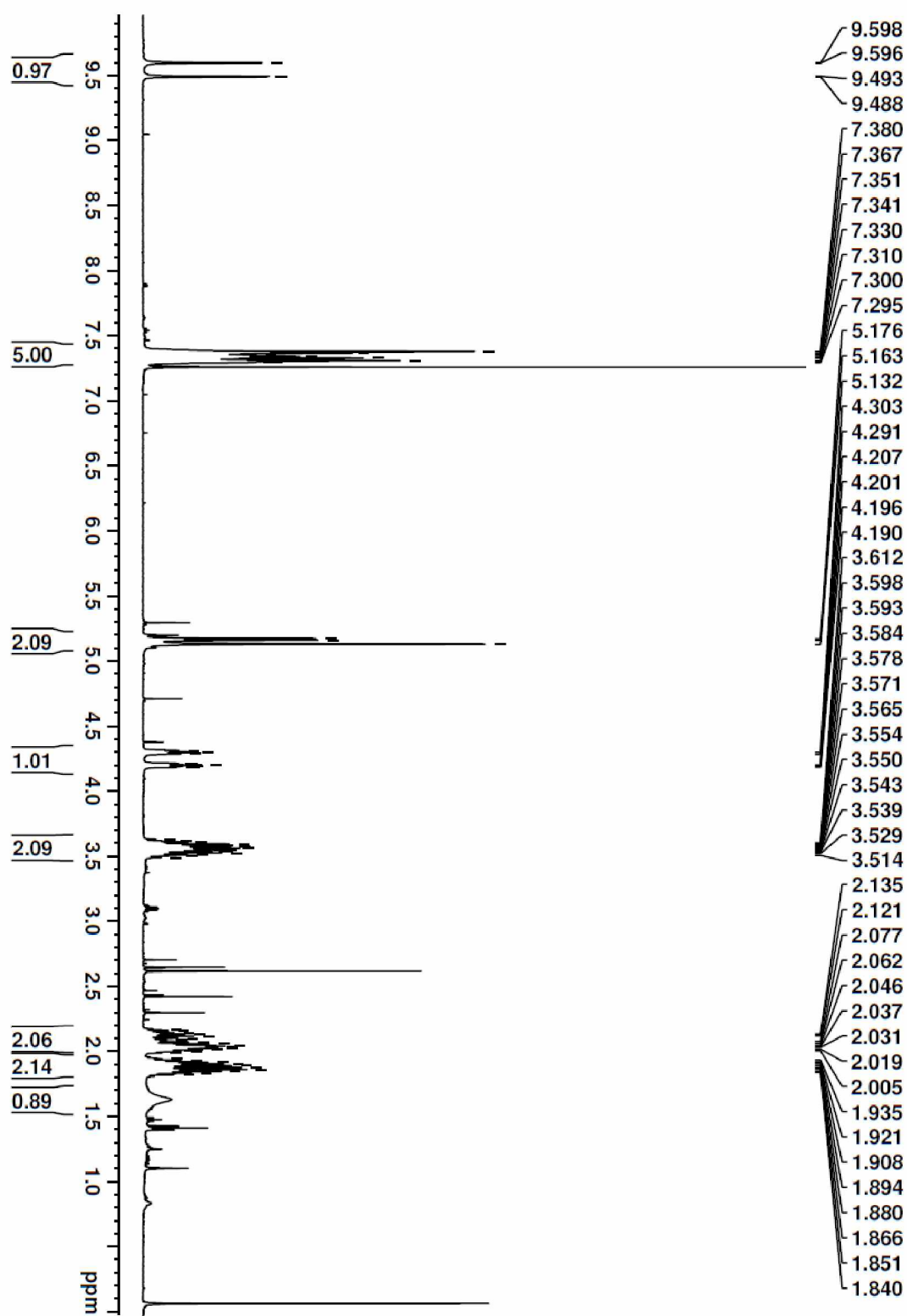
# **Přílohy**



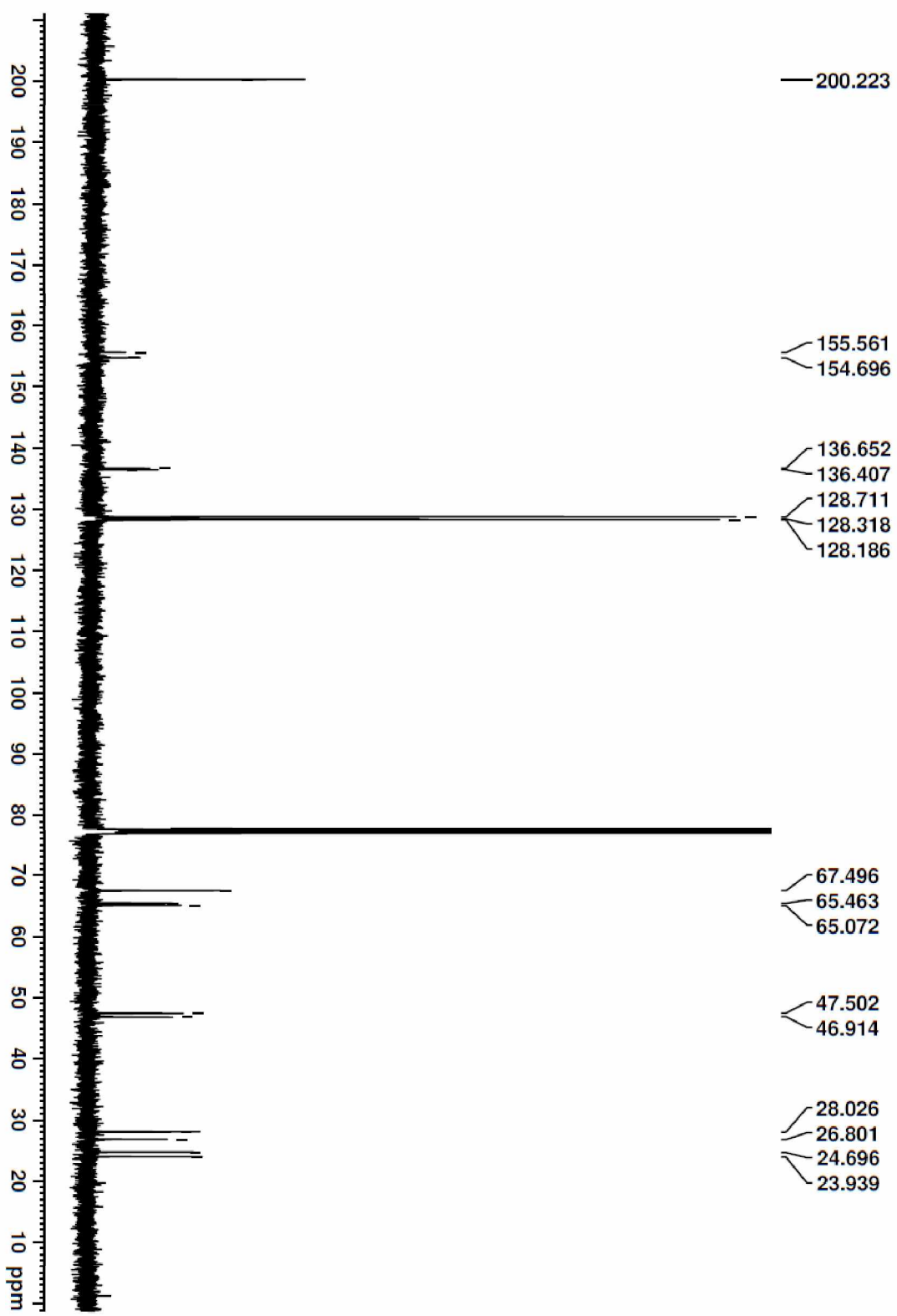
<sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 41



$^{13}\text{C}$  NMR spektrum sloučiny 41



$^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny 47



<sup>13</sup>C NMR spektrum sloučení 47

