

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Ústav organické chemie a technologie

**Příprava prekurzorů antibiotika Linezolidu
s využitím asymetrické Henryho reakce**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Bc. Martin Vrbický

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

2020

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Institute of Organic Chemistry and Technology

**Synthesis of intermediates of antibiotic
Linezolid via asymmetric Henry reaction**

DIPLOMA THESIS

AUTHOR: Bc. Martin Vrbický

SUPERVISOR: doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

2020

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

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Martin Vrbický**
Osobní číslo: **C18549**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Téma práce: **Příprava prekurzoru antibiotika Linezolidu s využitím asymetrické Henryho reakce**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Provedte literární rešerši týkající se možnosti přípravy antibiotika Linezolidu.
2. Připravte vhodný intermediát léčiva Linezolid, ze kterého by bylo možno toto léčivo připravit pomocí asymetrické Henryho reakce.
3. Optimalizujte reakční podmínky asymetrické Henryho reakce, použijte dostupné enantioselektivní katalyzátory.
4. Ověřte, jestli lze dosáhnout strukturální modifikací výchozího aldehydu vyššího enantiomerního přebytku v produktu Henryho reakce.
5. Připravené sloučeniny charakterizujte dostupnými analytickými metodami.
6. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte ve formě závěrečné zprávy.

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

Seznam doporučené literatury:

Veškerá dostupná odborná literatura.

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

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2020**

Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2020**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

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. 2020

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 pak Ing. Gabriele Novákové, Ph.D. a Ing. Janu Bartáčkovi za pomoc, analýzy látek a zpestření dnů strávených v laboratoři.

Nakonec bych chtěl poděkovat své rodině a blízkým přátelům za podporu během celého studia.

SOUHRN

Tato diplomová práce se skládá z teoretické a experimentální části. Úvod je věnován syntetickým postupům přípravy antibiotického léčiva Linezolidu s využitím různých syntetických cest a stavebních bloků. Vzhledem k tématu práce je část literární rešerše zaměřena i na asymetrickou Henryho reakci, katalyzovanou především chirálními komplexy mědi.

Experimentální část je zaměřena na syntézu prekurzorů antibiotického léčiva Linezolid. První část práce se zabývá studiem asymetrické Henryho reakce *O*-ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl)karbamátu s nitromethanem. Reakce byla provedena se sérií vysoce účinných katalyzátorů asymetrické Henryho reakce a na základě výsledků byly vybrány katalyzátory a příslušné reakční podmínky pro následný výzkum. Další část práce se zabývá modifikací karbamátové funkční skupiny výchozího aldehydu a jejího vlivu na enantioselektivitu asymetrické Henryho reakce.

KLÍČOVÁ SLOVA

Linezolid, Asymetrická Henryho reakce, Chirální měďnaté komplexy, Enantioselektivní katalýza.

SUMMARY

This diploma thesis consists of a theoretical and experimental part. The introduction part is devoted to overview of synthetic procedures for the preparation of the antibiotic drug Linezolid via various synthetic routes and building blocks. The introduction also includes the literature review focused on the asymmetric Henry reaction catalyzed by the chiral copper(II) complexes.

The experimental part describes the synthesis of precursors of the antibiotic drug Linezolid. At first, the study of the asymmetric Henry reaction of *O*-ethyl-*N*-[3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-*N*-(2-oxoethyl)carbamate with nitromethane was performed. The reaction was studied with a series of highly efficient catalysts for asymmetric Henry reaction. With regard to obtained results, the most efficient catalysts and appropriate reaction conditions were selected for subsequent research. The next part of the work deals with the modification of the carbamate functional group of the starting aldehyde and its influence on the enantioselectivity of the asymmetric Henry reaction.

Keywords

Linezolid, Asymmetric Henry reaction, Chiral copper(II) complexes, Enantioselective catalysis.

Seznam použitých zkratek

BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Cbz	Benzyloxykarbonyl
CDI	Karbonyldiimidazol
DHB	2,5-dihydroxybenzoová kyselina
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	Disukcinimidylkarbonát
EtOH	Ethanol
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HATU	1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium-3-oxid hexafluorofosfát
HOBt	Hydroxybenztriazol
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
NMM	<i>N</i> -methylmorfolin
PTSA	4-Toluensulfonová kyselina
SALEN	2,2'-[ethan-1,2-diylbis(nitrilomethylyliden)]difenol
TBAI	Tetrabutylamonium jodid
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran

Obsah

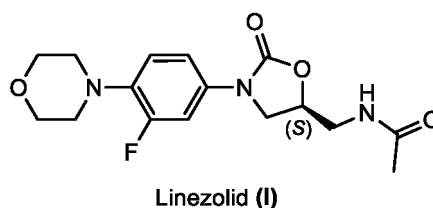
1.	Úvod.....	13
2.	Teoretická část	16
2.1.	Přehled syntetických postupů pro přípravu Linezolidu (I).....	16
2.1.1.	Původní syntéza Linezolidu (I) a její následné inovace	16
2.1.2.	Syntézy Linezolidu (I) využívající (<i>R</i>)-epichlorhydrinu (13) a jeho analogů	18
2.1.3.	Syntézy využívající cross-couplingových reakcí	23
2.1.4.	Syntéza Linezolidu (I) vycházející z (<i>S</i>)-isoserinu	26
2.1.5.	Syntézy Linezolidu (I) s využitím enantioselektivní katalýzy.....	27
2.2.	Asymetrická nitroaldolová (Henryho) reakce.....	31
2.2.1.	Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná chirálními komplexy mědi	33
2.2.2.	Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná měďnatými komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů a 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů.....	34
3.	Experimentální část.....	36
3.1.	Obecné postupy a použitá přístrojová technika	36
3.2.	Příprava chirálních ligandů	37
3.2.1.	Obecný postup přípravy substituovaných 2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onů resp. 2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-thionů (54-56) ^[38]	37
3.2.2.	2,2'-Isopropylidenbis[(3 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>)-3 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -dihydro-8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i>]oxazolu] ^[44] (57).....	39
3.3.	Příprava <i>O</i> -ethyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu ^[24] (41).....	39
3.3.1.	Příprava 4-(2-fluor-4-nitrofenyl)morfolinu (58).....	39
3.3.2.	Příprava 3-fluor-4-(morfolin-4-yl)anilinu (2)	40
3.3.3.	Příprava 3-Fluor- <i>N</i> -(2,2-dimethoxyethyl)-4-(morfolin-4-yl)anilinu (39).....	41
3.3.4.	Příprava <i>O</i> -ethyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2,2-dimethoxyethyl) karbamátu (40)	41
3.3.5.	Příprava <i>O</i> -ethyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu (41)	42

3.4.	Příprava <i>O</i> -menthyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu ^[45] (60).....	43
3.4.1.	Příprava L-menthyl-chlorformiátu (58)	43
3.4.2.	Příprava <i>O</i> -menthyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2,2-dimethoxyethyl) karbamátu (59)	44
3.4.3.	Příprava <i>O</i> -ethyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu (60)	44
3.5.	Příprava <i>O</i> - <i>terc</i> -butyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu (62) (Metoda A)	45
3.5.1.	Příprava <i>O</i> - <i>terc</i> -butyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2,2-dimethoxyethyl) karbamátu (61)	45
3.5.2.	Příprava <i>O</i> - <i>terc</i> -butyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu (62)	46
3.5.3.	Příprava <i>O</i> - <i>terc</i> -butyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu (62) z oxazolidin-2-onu 63	47
3.6.	Příprava <i>O</i> - <i>terc</i> -butyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu (62) ^[50] (Metoda B)	47
3.6.1.	Příprava methyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]amino-acetátu (64)	47
3.6.2.	Příprava methyl- <i>N</i> -(<i>terc</i> -butoxykarbonyl)- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]aminoacetátu (65).....	48
3.6.3.	Příprava <i>O</i> - <i>terc</i> -butyl- <i>N</i> -[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(2-oxoethyl) karbamátu (62)	48
3.7.	Studium asymetrické Henryho reakce aldehydů 41 , 60 a 62 s nitromethanem katalyzované měďnatými komplexy ligandů 54–57 a 66–69	50
3.7.1.	Obecný postup asymetrické Henryho reakce katalyzované měďnatými komplexy ligandů 54–57 a 66–69	51
4.	Výsledky a diskuze	53
4.1.	Zhodnocení syntézy aldehydu 41	53
4.2.	Zhodnocení syntézy aldehydu 60	55
4.3.	Zhodnocení syntézy aldehydu 62	56

4.4.	Studium asymetrické Henryho reakce nitromethanu s aldehydem 41	60
4.5.	Studium asymetrické Henryho reakce nitromethanu s aldehydy 60 a 62	64
5.	Závěr	67
6.	Použitá literatura	68
7.	Přílohy	71

1. Úvod

Linezolid (I) (Obr. 1) patří mezi tzv. oxazolidinonová antibiotika. Byl vyvinut začátkem 90. let minulého století a v roce 2000 byl jako vůbec první zástupce této třídy antibiotik schválen příslušnými úřady (např. FDA) k aplikaci proti rezistentním kmenům gram pozitivních bakterií (vůči Vankomycinu rezistentní *Enterococcus faecium*, vůči Meticilinu rezistentní *Staphylococcus aureus* - MRSA).^[1]



Obrázek 1: Struktura Linezolidu (I)

Oxazolidinony jsou známy již od 50. let minulého století jakožto inhibitory monoaminoxidas. Jejich antimikrobiální aktivita však byla objevena až výzkumným týmem americké společnosti E. I. duPont de Nemours (zkráceně DuPont).^[2] Tato firma již v roce 1978 patentovala sérii oxazolidinonových derivátů, jakožto efektivních antibakteriálních přípravků a také provedla prvotní studii zabývající se mechanismem jejich účinku. U všech testovaných sloučenin však byla pozorována vysoká hepatotoxicita.^[3]

Na tento prvotní výzkum navázaly na začátku 90. let firmy Pharmacia a Upjohn.^[4] Jejich vědecká spolupráce, zaměřená na studium vztahu mezi chemickou strukturou oxazolidinonových derivátů a jejich biologickou aktivitou, vedla ke vzniku několika podtříd oxazolidinonů s různým stupněm toxicity a antimikrobiální aktivitou. Na základě této studie byli, jako dva nejlepší kandidáti, vybrány dva deriváty – *PNU-100766*, dnes známý jako Linezolid (I) a *PNU-100592* dnes nazývaný Eperezolid (II). V následných studiích zabývajících se farmakokinetikou se jako výhodnější ukázal právě Linezolid (I).^[4] Jeho degradace v organismu je výrazně pomalejší než degradace Eperezolidu, což má pozitivní vliv na výsledné množství terapeutické dávky. Linezolid (I) byl proto podroben finálnímu testování a 18. dubna 2000 byl schválen americkou FDA jako antibiotikum.^[5]

Až do roku 2009 byl Linezolid jediným schváleným oxazolidinonovým antibiotikem.^[6] Současně však probíhal vývoj dalších derivátů, jehož výsledkem byl vznik analogických léčiv, např. Radezolidu (IV), Posizolidu (V) a Cadazolidu (VI). V roce 2014 pak bylo FDA schváleno první z oxazolidinonových antibiotik 2. generace, a to Tedizolid (III).^[7] K dnešnímu dni je

schváleno nebo ve fázi finálního stádia testování, více než dvacet různých oxazolidinonových derivátů. Lze tedy konstatovat, že výzkum v oblasti této třídy léčiv je nadále perspektivní a může přinést důležitý pokrok ve vývoji nových zástupců antibiotik (**Schéma 1**).^[1]

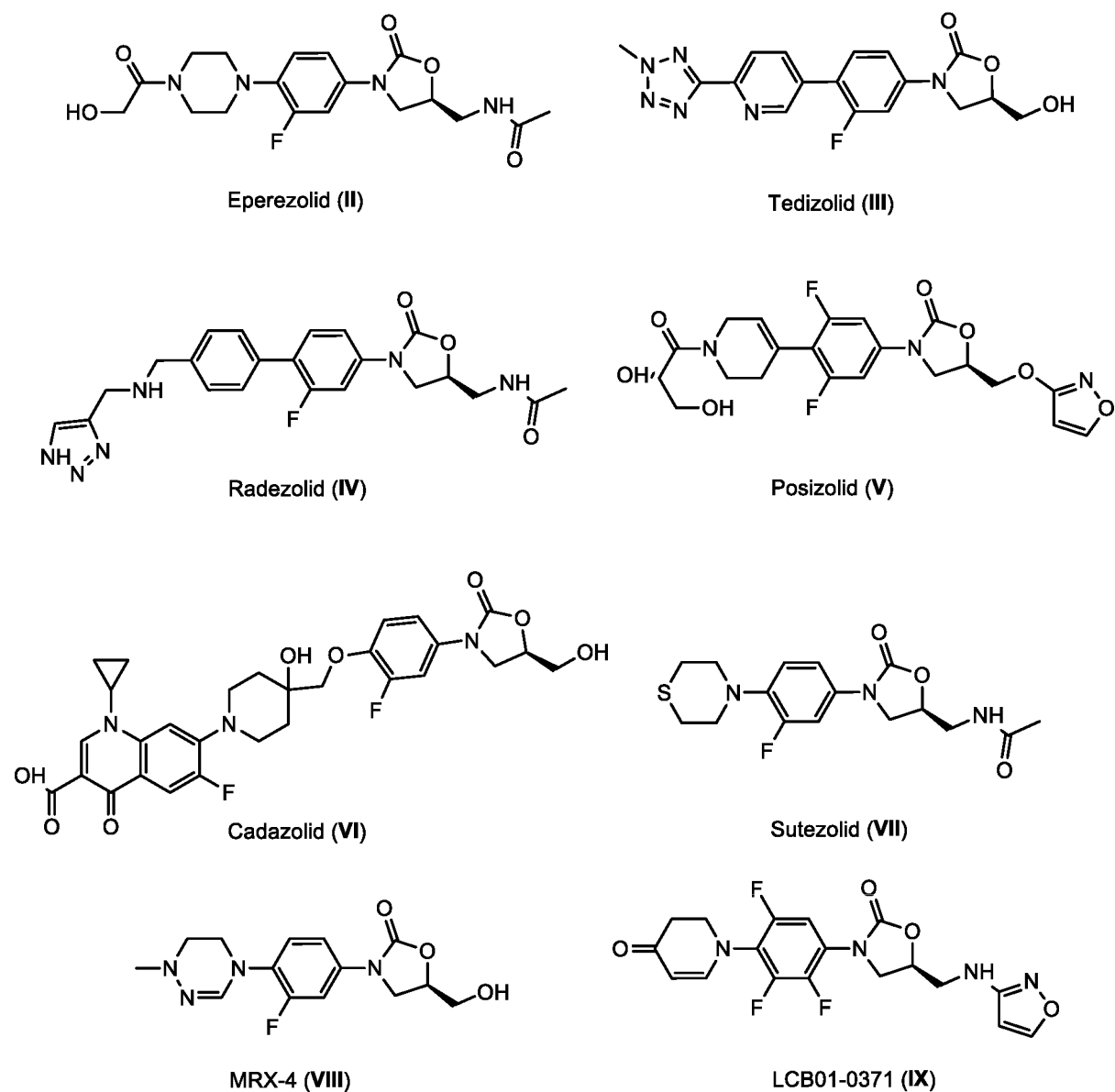
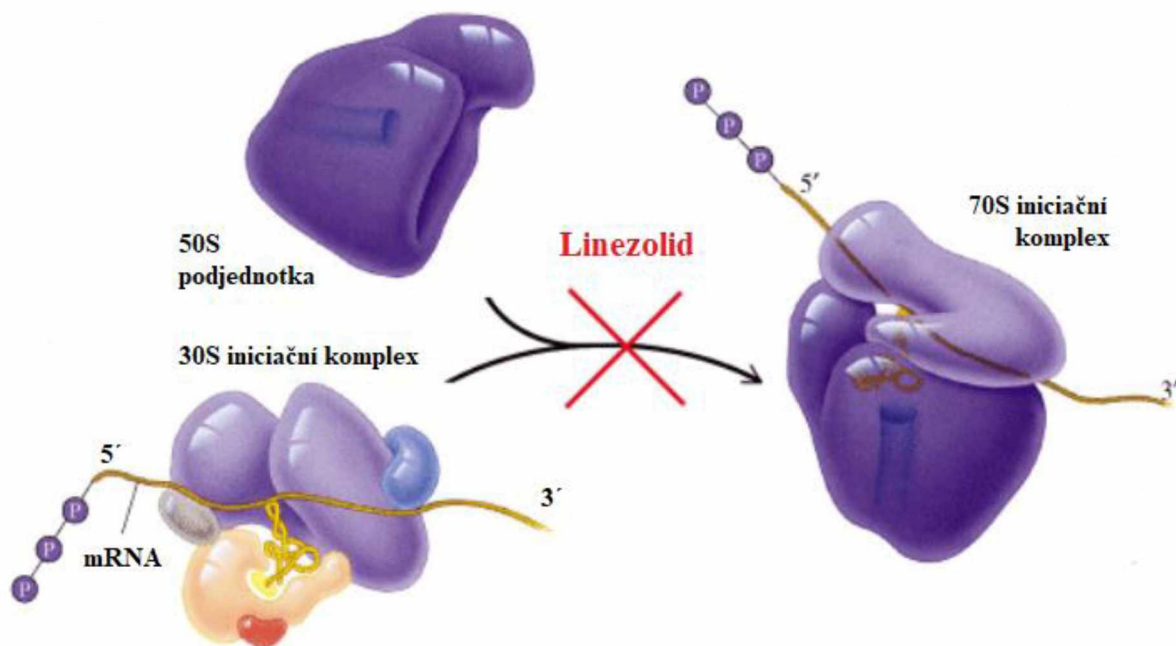


Schéma 1: Příklady jiných oxazolidinonových antibiotik (deriváty **II-VII** již schválené, deriváty **VIII-IX** jsou ve fázi finálního stádia testování).

Hlavní předností Linezolidu a jiných oxazolidinonových derivátů ve srovnání s jinými antibiotiky je mechanismus jeho účinku.^[8] Linezolid inhibuje bakteriální proteosyntézu navázáním na jejich specifické ribozomy, které jsou odlišné od savčích (a tedy i lidských). Bakteriální ribozomy jsou známy jako tzv. 70S ribozomy (složeny z 30S a 50S podjednotek), zatímco savčí ribozomy mají strukturu označovanou 80S (složeny z 40S a 60S podjednotek). Selektivní vazba Linezolidu k podjednotce 50S vede k blokování vzniku bakteriálního ribozomu typu 70S, čímž zamezuje zformování ternárního komplexu *N*-formyl-methionyl-tRNA – ribozom – mRNA během translace (**Obr. 2**). Dále pak zabraňuje translokaci peptidyl-tRNA z A strany na P stranu v průběhu proteosyntézy.

Rezistence k Linezolidu (**I**), a tedy snížení jeho antibiotické aktivity, je spojena s modifikací vazebných oblastí v bakteriálních ribozomech, především mutací 23S rRNA vedoucí ke snížení vazebné afinity.^[9]



Obrázek 2: Blokace vzniku 70S ribozomu jakožto iniciačního komplexu nezbytného pro proteosyntézu – jeden z hlavních účinků antibiotika Linezolidu.

Podobně jako řada jiných léčiv je i Linezolid (**I**) chirální sloučenina. Obsahuje jedno stereogenní centrum, a proto existuje ve formě 2 enantiomerů. Bylo však zjištěno, že antimikrobiální aktivitu vykazuje pouze *S* enantiomer.^[10] Z tohoto důvodu je jeho aplikace ve formě racemátu nežádoucí, neboť k dosažení stejného terapeutického účinku musí být podaná dávka dvojnásobná oproti čistému *S* enantiomeru a zvyšuje se tak riziko nežádoucích účinků léčby.^[10]

2. Teoretická část

2.1. Přehled syntetických postupů pro přípravu Linezolidu (I)

2.1.1. Původní syntéza Linezolidu (I) a její následné inovace

V nedávné době byla publikována řada syntéz Linezolidu (I), které vycházejí jak z původního předpisu, tak i ze zcela odlišných syntetických přístupů. Původní, dnes již veřejná metoda syntézy, je popsána v patentu US 5688792A.^[11] Zahnuje celkem osm, reakčních kroků, které jsou navíc spojeny se vznikem značného množství vedlejších produktů.

Prvním krokem původní syntézy je nukleofilní aromatická substituce morfolinu na 3,4-difluornitrobenzen v prostředí DIPEA za vzniku 3-fluor-4-(morfolin-4-yl)nitrobenzenu, který je následně redukován s využitím 10% Pd/C v prostředí mravenčanu amonného. 3-Fluor-4-(morfolin-4-yl)anilin (2) získaný ve vysokém výtěžku (96 %) je dále acylován CbzCl a vzniklý karbamát (3) pak deprotonován pomocí BuLi v THF při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Následná reakce s (*R*)-glycidylbutyrátem poskytuje (*R*)-(hydroxymethyl)-2-oxazolidinon 4 s dobrým výtěžkem 81 %. Po aktivaci hydroxyskupiny převedením na mesylát 5 a následné nukleofilní substitucí NaN_3 je vzniklý azid 6 redukován vodíkem v přítomnosti 10% Pd/C na požadovaný amin 7. Posledním krokem je pak acylace aminu acetanhydridem za vzniku Linezolidu (I) s celkovým výtěžkem 52,8 %.

Uvedená reakční sekvence bohužel vede k mnoha nečistotám, které jsou zpravidla z reakčních směsí obtížně izolovatelné. V následujících letech byla proto provedena její optimalizace vedoucí jak ke zvýšení výtěžků jednotlivých kroků, tak i k omezení vzniku nežádoucích produktů. Příklady úspěšných optimalizací původní syntézy jsou znázorněny ve **Schématu 2**, jako metody **A–C**. Výhodou metod **B** a **C** je zkrácení syntézy o dva reakční kroky, což pozitivně ovlivňuje jednak celkový výtěžek, dále pak zároveň dochází k zamezení tvorby nežádoucího vedlejšího produktu – defluorovaného Linezolidu. Nicméně, metody **B**, resp. **C** neřeší problém spočívající ve vzniku „bis-Linezolidu“, který se ve značné míře vytváří při závěrečné acylaci aminu 7. Tato nečistota je problematická především z hlediska její obtížné separace od požadovaného produktu. Tento problém však řeší metoda **A**, která je co do počtu reakčních kroků a výtěžků srovnatelná s původní metodou, avšak eliminuje tvorbu všech nežádoucích vedlejších produktů.^[12] Zmíněnou syntézu, včetně inovativních postupů popisuje **Schéma 2**.

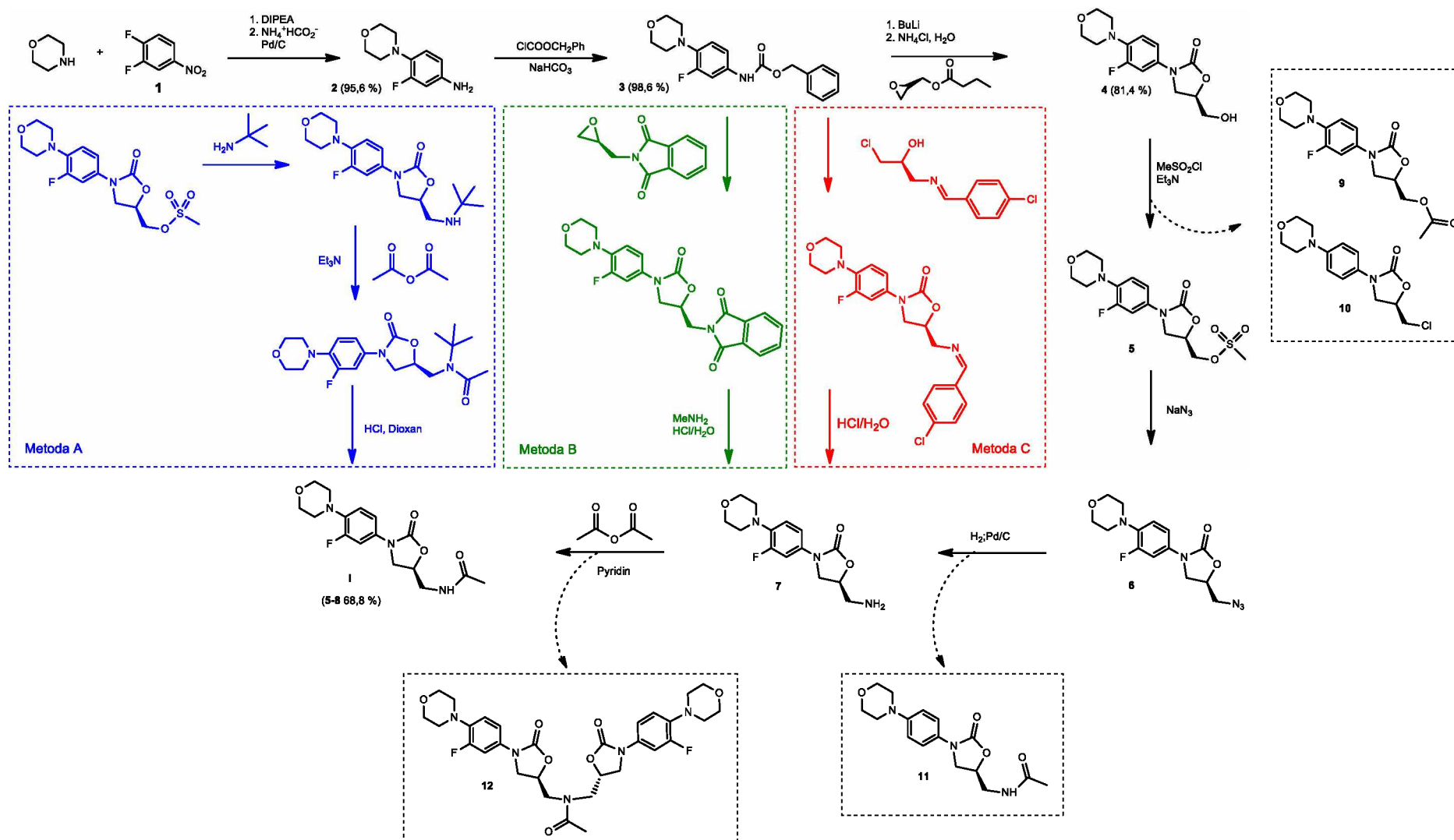


Schéma 2: Původní syntéza Linezolidu (I), struktura významných nečistot (9-12) a její následné modifikace.^[11, 12]

2.1.2. Syntézy Linezolidu (I) využívající (R)-epichlorhydrinu (13) a jeho analogů

(R)-Epichlorhydrin (13), spolu s jeho syntetickými analogy (Schéma 3), jsou nejčastěji využívanými chirálními stavebními bloky k zavedení stereogenního centra do struktury Linezolidu (I). Jeho nízká cena a snadná příprava vede k faktu, že téměř polovina prací zabývajících se problematikou syntézy Linezolidu (I), resp. její optimalizace, mezi lety 2010–2018, využívá právě tyto sloučeniny. Nevýhodou této látky je však značná toxicita a možná karcinogenita.^[13]

Epichlorhydrin (13) se průmyslově získává adicí HOCl na allylchlorid a vzniklý alkohol je následně v prostředí báze, nejčastěji NaOH, zahříván za vzniku epoxidové skupiny.^[14] Jednotlivé enantiomery jsou pak děleny kinetickou rezolucí katalyzovanou kobaltitým komplexem SALENU.^[15]

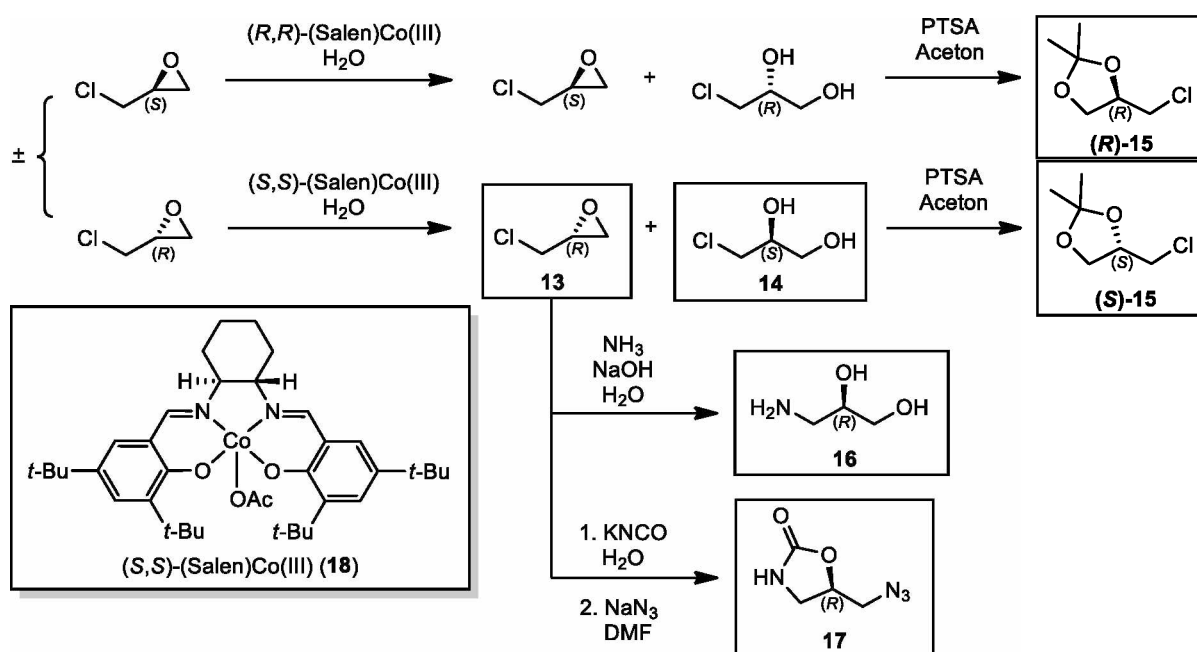


Schéma 3: Kinetická rezoluce epichlorhydrinu a z něj vycházející syntézy klíčových stavebních bloků (15–17) při syntéze Linezolidu (I).^[15]

Reddy a kol. publikoval v roce 2010 práci popisující syntézu Linezolidu (**I**) s ohledem na použití cenově příznivých činidel.^[16] Autoři se zaměřili především na náhradu relativně drahých sloučenin – (*R*)-glycidylbutyrátu a butyllithia – používaných v předchozích pracích.^[11] Dále se pak snažili vyhnout reakčním krokům vyžadujících chlazení na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, což je spojeno s vyššími náklady a obtížným provedením syntézy v provozním měřítku. Popsali proto syntézu, která zahrnuje celkem sedm reakčních kroků, bez nutnosti použití palladia (vzhledem k jeho vysoké ceně a výrazné toxicitě) a s využitím levného (*R*)-epichlorhydrinu místo nákladného (*R*)-glycidylbutyrátu (**Schéma 4**). Uvedená syntéza však poskytuje souhrnný výtěžek pouze 27 %, který je oproti předešlým metodám výrazně nižší.^[16]

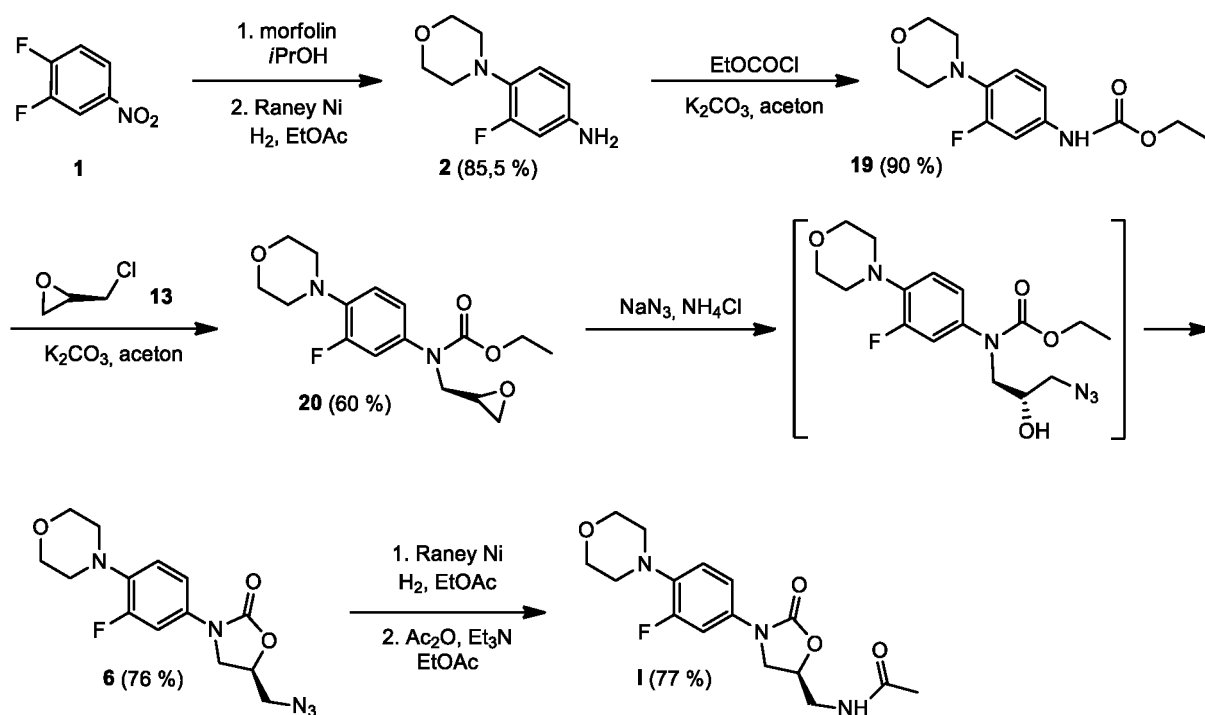


Schéma 4: Příprava Linezolidu (**I**) s využitím (*R*)-epichlorhydrinu (**13**) popsaná Reddym a kol.^[16]

Jedna z prvních průmyslově využívaných metod výroby Linezolidu (**I**) byla vyvinutá B. A. Pearlmanem a kol. v roce 1997.^[17] Tato šestikroková syntéza (**Schéma 5**) poskytuje Linezolid (**I**) s celkovým výtěžkem téměř 70 % a je založena na použití poměrně levných činidel. Lze ji i v současnosti považovat za jednu z nejefektivnějších syntéz Linezolidu (**I**). Vychází z původního předpisu (**Schéma 2**), nicméně namísto (*R*)-glycidylbutyrátu využívá při konstrukci oxazolidinonového cyklu opticky čistého (*S*)-3-chlorpropan-1,2-diolu (**14**). Modifikací aktivace hydroxyskupiny pro nukleofilní substituci, která byla provedena převedením na nosylát, mohla být nukleofilní substituce realizována přímo amoniakem. Tím byla syntéza oproti původnímu předpisu (**Schéma 2**) zkrácena o jeden reakční krok a taktéž bylo zamezeno vzniku nežádoucího defluorovaného Linezolidu.

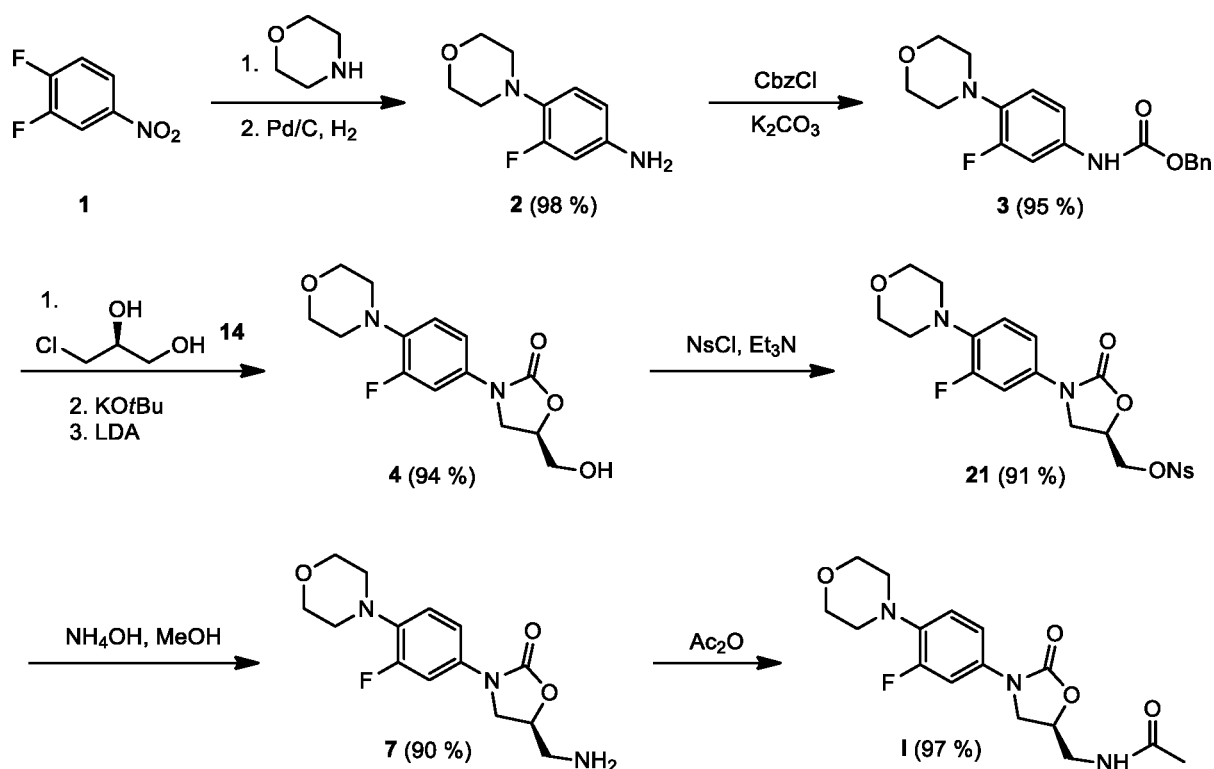


Schéma 5: Syntéza Linezolidu (**I**) s využitím (*S*)-3-chlorpropan-1,2-diolu (**14**) popsaná B. A. Pearlmanem a kol.^[17]

Další syntetickou metodou přípravy Linezolidu (**I**) využívající analogů epichlorhydrinu, konkrétně (*S*) resp. (*R*) 4-(chlormethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolanu se zabývá práce publikovaná K. Chandra Babuem a kol. v roce 2011.^[18] Ta zahrnuje dvě různé metody A a B.

V případě **metody A (Schéma 6)** je prvním krokem *N*-alkylace 3-fluor-4-(morfolin-4-yl)anilinu (**2**) pomocí (*S*)-4-(chlormethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolanu (**(S)-16**).^[18] Tato reakce probíhá bez rozpouštědla za přítomnosti K₂CO₃, TBAI a NaI při 130 °C po dobu 24 hodin, a to s dobrým výtěžkem 70 %. Po následné transacetalizaci vzniklého dioxolanu **22** pomocí PTSA a regioselektivní cyklizaci působením karbonyldiimidazolu za přítomnosti K₂CO₃ je získán oxazolidinon **4** s 82% výtěžkem. Dalším původně zamýšleným krokem bylo použití acetamidu za podmínek Mitsunobuovy reakce (PPh₃, DEAD, THF), který by přímo poskytl Linezolid (**I**). Tato reakce však probíhala pouze s 1% výtěžkem, a proto autoři použili jako činidlo v Mitsunobuové reakci ftalimid draselný. Reakční sekvence se tak prodloužila o hydrazinolýzu derivátu **23** následovanou acylací příslušného aminu **7**.

Metoda B poskytuje ve srovnání s předchozí metodou **A** lepší celkový výtěžek (41 % vs. 24 %). Vychází z reakce (*R*)-4-(chlormethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolanu (**(R)-16**) s konjugovanou bází acetamidu v dymyslátu za vzniku *N*-[**(S)**-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]acetamidu **24** ve výtěžku 85 %. Acetonidová chránící skupina je následně odstraněna pomocí PTSA v methanolu. Tosylace primární hydroxy skupiny sloučeniny **25** v pyridinu následovaná *in-situ* reakcí s 3-fluor-(4-morfolin-4-yl)anilinem (**2**) poskytuje příslušný acetamid **26**. Posledním reakčním krokem je vytvoření oxazolidinonového kruhu pomocí CDI.

2.1.3. Syntézy využívající cross-couplingových reakcí

Cross-couplingové reakce se staly v posledních několika desetiletích předmětem intenzivního výzkumu.^[19] Díky širokým možnostem jejich aplikace na rozličné chemické transformace se staly nepostradatelnou součástí moderních nástrojů organické syntézy. Nepřekvapí proto fakt, že i v případě syntézy Linezolidu (**I**) byly popsány syntetické postupy, které využívají cross-couplingové reakce. Jedná se především o Buchwaldův–Hartwigův coupling, při kterém se vytváří C–N vazba.

Jedna z prvních metod syntézy Linezolidu (**I**) s využitím Buchwaldova–Hartwigova couplingu byla práce popsána v roce 2011 skupinou D. Ramgrena.^[20] Syntéza zahrnuje pět syntetických kroků se souhrnným výtěžkem přesahujícím 50 %. Chirálním stavebním blokem je zde (*R*)-5-(azidomethyl)oxazolidin-2-on (**17**), poměrně snadno dostupný reakcí (*R*)-epichlorhydrinu s kyanatanem draselným. Vzniklý (*R*)-5-(chlormethyl)oxazolidin-2-on je pak nukleofilní substitucí s NaN_3 převeden na příslušný azid **17** (**Schéma 3**).

Prvním krokem syntézy je aktivace 2-fluorfenolu převedením na příslušný *N,N*-dimethylsulfamát **28**, který je dále podroben Buchwaldovu–Hartwigovu couplingu s morfolinem za katalýzy karbenovým komplexem niklu. Vzniklý 4-(2-fluorfenyl)morfolin (**29**) je následně jodován pomocí NIS s výtěžkem 81%, který je substrátem pro další Buchwald–Hartwigův coupling s (*R*)-5-(azidomethyl)oxazolidin-2-onem (**17**), tentokrát katalyzovaný CuCl . Poslední krok zahrnuje reakci thiooctové kyseliny s azidem **6** ve smyslu [2+3] dipolární cykloadiční reakce za vzniku thiatriazolinového cyklu, jež se následně rozpadá ve smyslu retro–[2+3] cykloadiční reakce vedoucí k uvolnění Linezolidu (**I**) (**Schéma 7**).

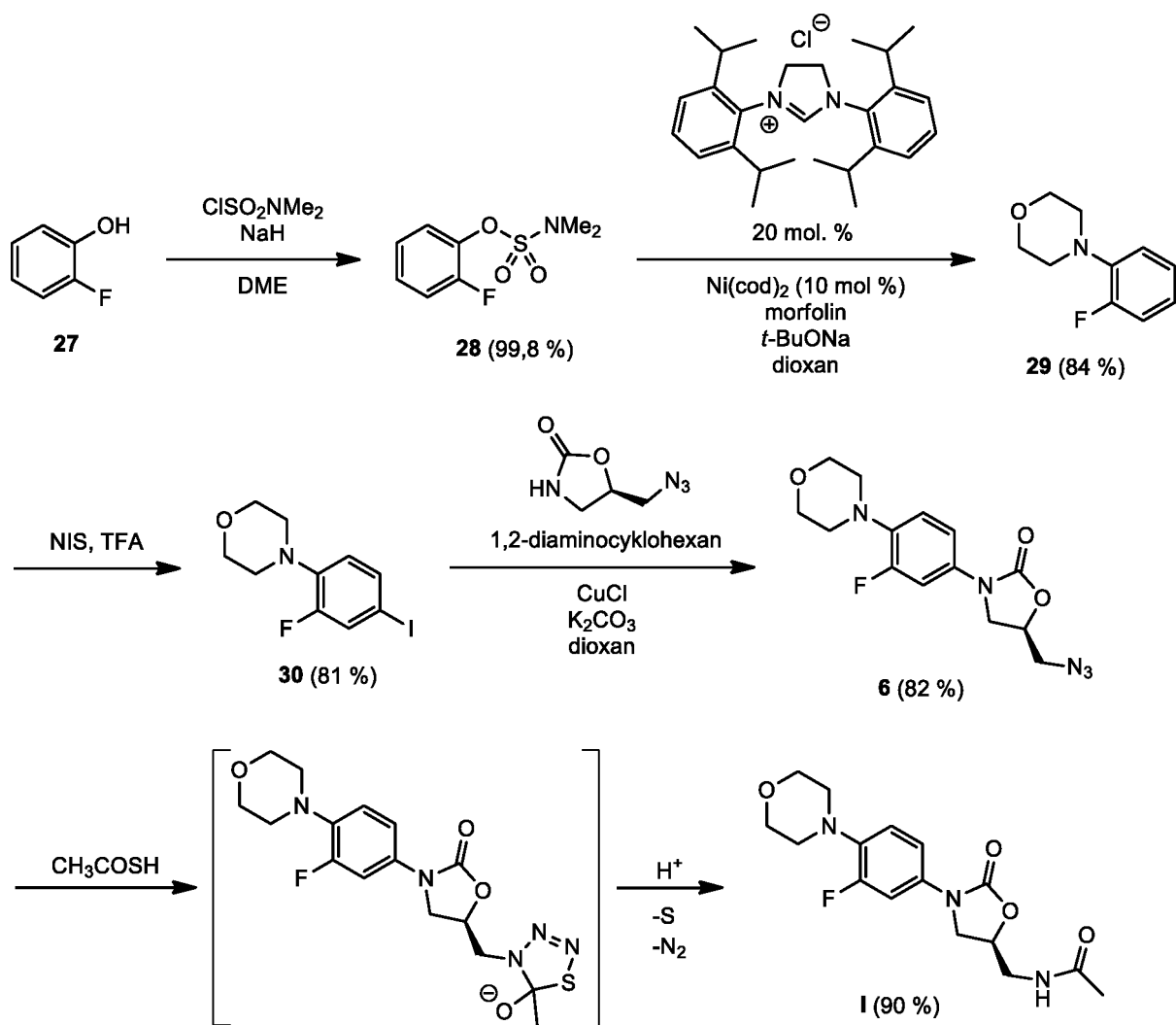


Schéma 7: Syntéza Linezolidu (**I**) s využitím Buchwald–Hartwigova couplingu popsaná S. D. Ramgrenem a kol.^[20]

Další syntéza Linezolidu (**I**) využívající Buchwald–Hartwigův coupling je předmětem publikace W. Mahyho a kol. zveřejněné v roce 2016.^[21] Syntéza vychází z opticky čistého (*R*)-3-aminopropan-1,2-diolu (**17**), který lze připravit modifikací (*R*)-epichlorhydrinu (**13**) (**Schéma 3**). Ten je nejprve pomocí ethyl-chlorformiátu převeden na příslušný karbamát **31** a následně je ochráněna rovněž i primární hydroxy skupina pomocí *tert*-butyldimethylsilylchloridu. Takto připravený substrát **32** je následně podroben Buchwald-Hartwigovu couplingu s 3-jod-fluorbenzenem katalyzovaným CuI . Reakce je spojená s cyklizací za vzniku oxazolidinonového kruhu ve sloučenině **33**. Následuje elektrofilní aromatická substituce s ICl , která poskytuje di-substituovaný aromatický halogenderivát **34**. Bylo zjištěno, že za daných reakčních podmínek dochází rovněž ke změně chránicí skupiny, neboť produkt **34** obsahuje místo TBS skupiny acetylovou skupinu. Při reakci vznikající HCl tedy způsobuje

desilylaci a následně dochází k acetylaci ochráněné hydroxyskupiny. Derivát **34** je klíčovým intermediátem nejen při syntéze Linezolidu (**I**), ale i jemu strukturně velmi podobnému Tedizolidu (**III**). Hydrolýzou acetylové skupiny derivátu **34** a následnou nosylací je získán dostatečně reaktivní substrát **35** pro nukleofilní substituci amoniakem. Získaný primární amin je acylován pomocí acetylchloridu za vzniku finálního intermediátu **36**, který je pak pomocí Buchwald–Hartwigova couplingu katalyzovaného CuBr s přidavkem *rac.* BINOLu převeden na Linezolid (**I**) s výtěžkem 77 % (**Schéma 8**).

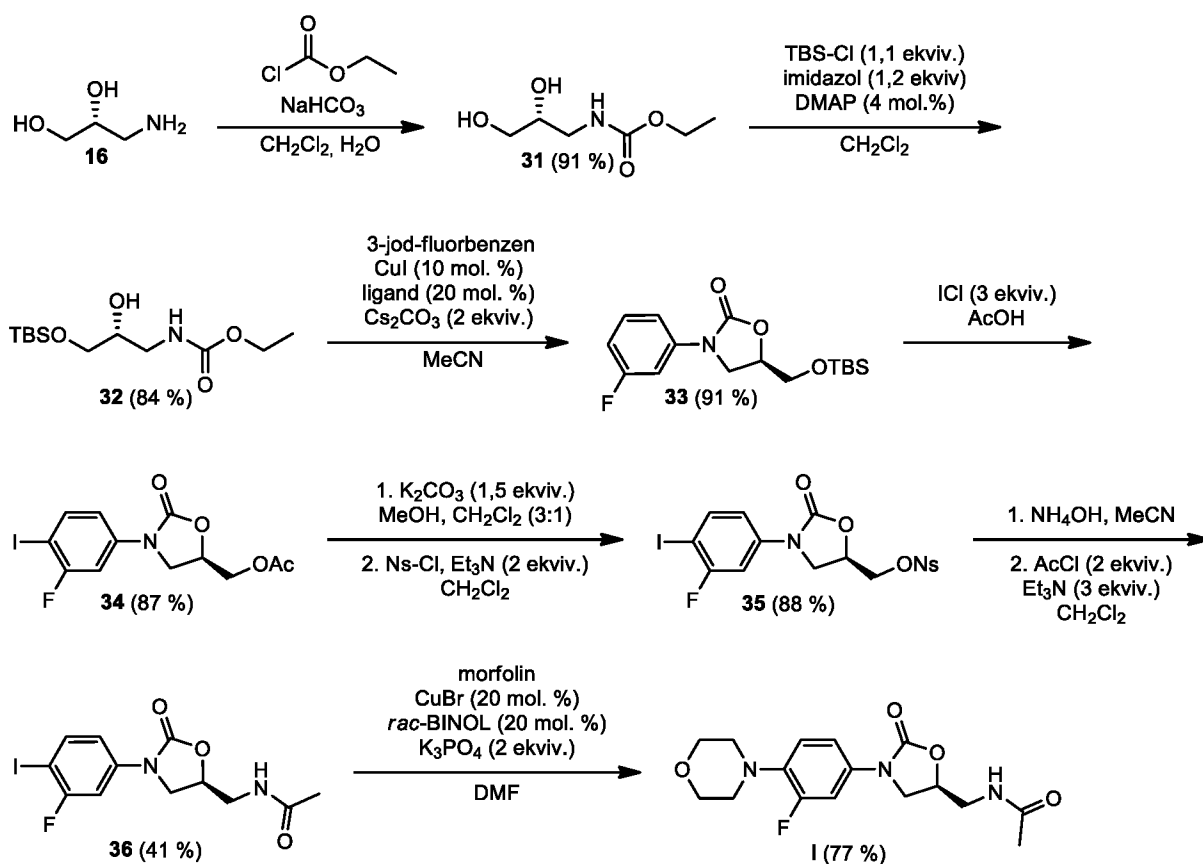


Schéma 8: Syntéza Linezolidu (**I**) s využitím Buchwald–Hartwigova couplingu vycházející z (*R*)-3-aminopropan-1,2-diolu (**17**) popsaná W. Mahym a kol.^[21]

Uvedená sedmi-kroková syntéza však poskytuje pouze 21% souhrnný výtěžek. Rovněž její uplatnění v průmyslovém měřítku je málo pravděpodobné, a to vzhledem k obtížnému provedení Buchwald-Hartwigova couplingu ve velkotonážním měřítku.

2.1.4. Syntéza Linezolidu (I) vycházející z (S)-isoserinu

Velmi elegantní je pak syntéza Linezolidu (I) publikovaná v roce 2014 A. Greco a kol.^[13], která vychází z (S)-isoserinu. Jedná se pouze o tři- resp. čtyř-krokovou syntézu, čímž ji lze považovat za vůbec nejkratší syntetickou cestu poskytující enantiomerně čistý Linezolid (I).

Prvním krokem je reakce *N*-Boc ochráněného (S)-isoserinu s 2-fluor-(4-morfolin-4-yl)anilinem (2) poskytující příslušný amid 37. Ten je následně podroben reakci s *N,N*-disukcinimidylkarbonátem (DSC) za zformování oxazolidin-2,4-dionového cyklu v derivátu 38. Jeho redukcí působením boran–dimethylsulfidového komplexu, odstraněním chránící Boc skupiny a finální acylací je získán Linezolid (I) s 88% souhrnným výtěžkem (Schéma 9).

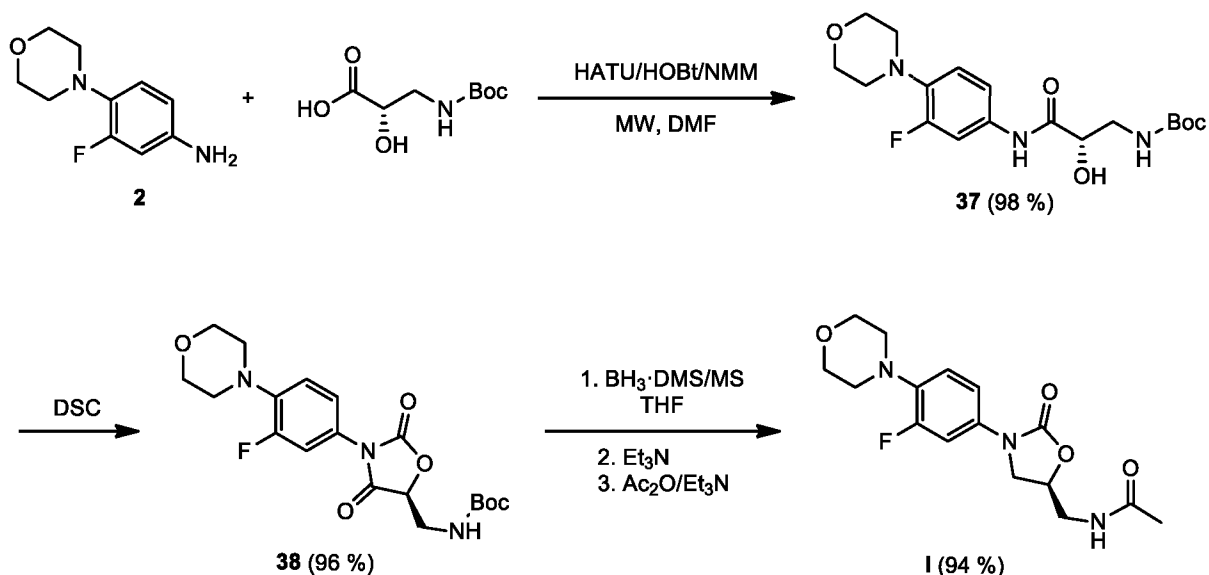


Schéma 9: Syntéza Linezolidu (I) s využitím (S)-isoserinu popsána A. Greco a kol.^[13]

(S)-isoserin lze připravit z L-asparaginu dvoustupňovou syntézou. V prvním kroku je působením NaNO_2 ve 30% HCl (formálně kyseliny dusité) připravena nestabilní diazoniová sůl, která nejprve $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanismem poskytuje příslušný chlor derivát, jež podléhá druhé nukleofilní substituci s vodou za vzniku (S)-3-karbamoyl-2-hydroxypropanové kyseliny. Díky této dvojnásobné nukleofilní substituci probíhající $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanismem tak dochází k zachování konfigurace stereogenního centra. Nakonec se (S)-3-karbamoyl-2-hydroxypropanová kyselina převede s využitím Hoffmanova odbourávání přímo na (S)-isoserin.^[22]

2.1.5. Syntézy Linezolidu (I) s využitím enantioselektivní katalýzy

Zcela odlišný přístup v přípravě Linezolidu (I) představuje aplikace asymetrické syntézy na principu enantioselektivní katalýzy. Výhodou tohoto přístupu je fakt, že uvedené postupy využívají levných a málo toxických činidel (nitromethan, aceton). Naproti tomu syntetické metody využívající k zavádění chirálního centra do molekuly Linezolidu (I) chirálních stavebních bloků, se nevyhnou použití toxických a mnohdy i cenově nákladných činidel. Ekonomicky výhodným aspektem asymetrické syntézy je fakt, že je založena na aplikaci pouze katalytického množství vysoce účinných enantioselektivních katalyzátorů, které jsou již v dnešní době relativně snadno dostupné.

Příprava Linezolidu (I) s využitím asymetrické Henryho reakce publikovaná v roce 2013 A. P. Piccionem a kol.^[23] představuje celkem šesti-krokovou syntézu se souhrnným výtěžkem 40 % (Schéma 10). Prvním krokem je redukční aminace 3-fluor-4-(morfolin-4-yl)anilinu (2) působením 2,2-dimethoxyacetaldehydu a NaBH(OAc)₃. Získaný amin 39 je dále acylován ethyl-chlorformiátem v prostředí DIPEA za vzniku karbamátu 40. Acetal je poté převeden pomocí roztoku HCl v MeCN na příslušný aldehyd 41, který je substrátem pro klíčovou asymetrickou Henryho reakci s nitromethanem, katalyzovanou měďnatými komplexy derivátů kafry (44–45). Vzniklý nitro-aldolový derivát 42, získaný enantiomerně obohacený (2–77 % ee), je v dalším kroku redukován vodíkem na palladiu a vytvořený amin následně acylován acetanhydridem za přítomnosti DIPEA. Posledním krokem je bazicky katalyzovaná reesterifikace karbamátu 43 vedoucí ke zformování molekuly Linezolidu (I).

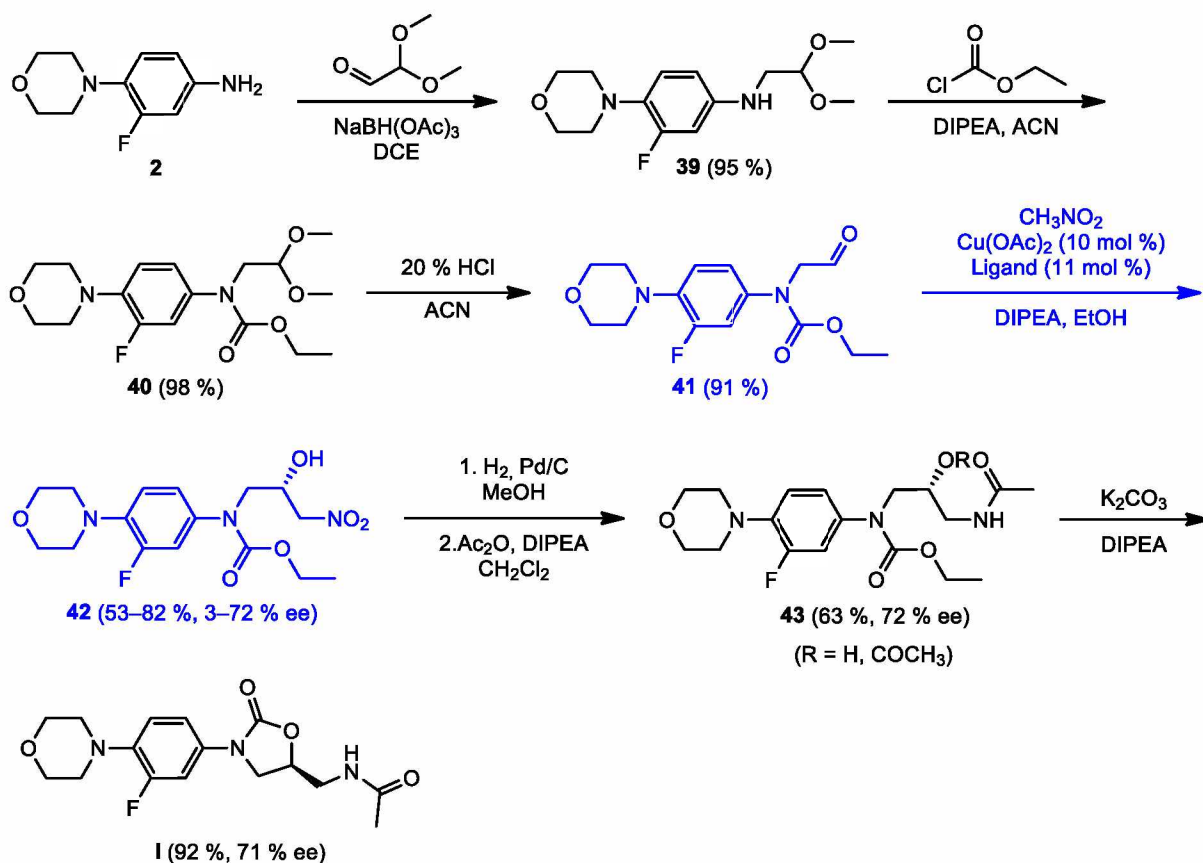
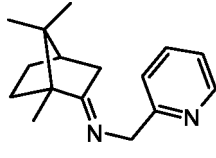
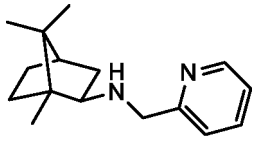
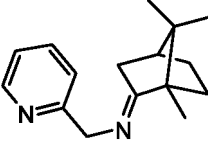
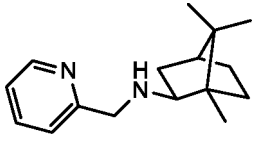


Schéma 10: Syntéza Linezolidu (**I**) s využitím Asymetrické Henryho reakce popsaná

A. P. Piccionelem a kol.^[23]

Uvedená syntéza Linezolidu (**I**) s využitím asymetrické Henryho reakce je z pohledu souhrnného výtěžku výhodnější než řada patentovaných postupů využívajících chirálních stavebních bloků. Na druhou stranu však autoři nedosáhli s jimi použitými enantioselektivními katalyzátory uspokojivých enantiomerních přebytků (**Tabulka 1**), což je vzhledem k faktu, že antibakteriální aktivitu vykazuje pouze (*S*)-enantiomer, poněkud problematické.

Tabulka 1: Přehled pokusů asymetrické Henryho reakce katalyzované deriváty kafrů

Pokus	Ligand	Teplota (°C)	Výtěžek (%)	ee (%)		
1 ^a	44a	20	53	-2		
2 ^a	45a	20	82	-44		
3 ^a	44b	20	54	3		
4 ^a	45b	20	67	38		
5 ^a	45b	20	78	42		
6 ^a	45b	20	65	42		
7 ^a	45b	0	76	72		
8 ^b	45b	-10	63	69		
9 ^b	45b	0	71	72		

* Reakční čas ^a = 24 hodin, ^b = 48 hodin

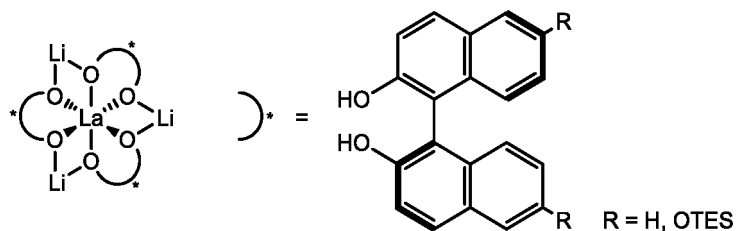
Jiný typ asymetrické syntézy byl využit v přípravě Linezolidu (**I**) publikované v roce 2011 v práci L. Songa a kol.^[24] Součástí sedmi-krokové je asymetrická aldolizace katalyzovaná organokatalyzátory na bázi derivátů L-prolinu, která vede ke zformování stereogenního centra s enantiomerním přebytkem až 88 % ee (**Tabulka 2**). Souhrnný výtěžek reakční sekvence je však pouze 22 % (**Schéma 11**).

Syntéza výchozího aldehydu **41** je obdobná, jako v případě syntézy Linezolidu (**I**) s využitím asymetrické Henryho reakce^[23], liší se pouze ve struktuře acetalového intermediátu **46** a navíc je zde aldehyd **41** získán až po oxidaci vicinálního diolu **48**. Klíčová asymetrická aldolová kondenzace aldehydu **41** s acetonem za katalýzy L-prolinem a jeho deriváty byla studována v DMF, resp. acetonu, přičemž příslušný aldol **49** byl získán v závislosti na použitých podmínkách s variabilním výtěžkem 17–67 % a enantiomerním přebytkem 58–88 % (**Tabulka 2**). V dalším kroku je aldol působením hydroxylaminu převeden na oxim **50**, který je nakonec Beckmannovým přesmykem transformován na Linezolid (**I**). Výtěžek celé syntézy je bohužel ovlivněn posledními třemi kroky, kdy jednotlivé chemické transformace poměrně složitě připravených intermediátů nepřesahují 70 %. Při formování oxazolidinonového cyklu může rovněž nastat částečná racemizace, což bylo pozorováno i v případě předchozí syntézy Linezolidu (**I**)^[23] (**Schéma 10**). Za problematický lze považovat rovněž Beckmannův přesmyk oximu **50**. Jak známo, u nesymetrických oximů může docházet k migraci obou substituentů karbonylového uhlíku, přičemž k Linezolidu (**I**) vede pouze oxim **50**. Nízký výtěžek posledního kroku syntézy tak může být zapříčiněn vznikem druhého možného produktu přesmyku.

2.2. Asymetrická nitroaldolová (Henryho) reakce

První práci zabývající se problematikou asymetrické nitroaldolové reakce publikoval D. Seebach již v roce 1982.^[25] Nastínil různé syntetické postupy poskytující selektivně *syn*- a *anti*-stereoisomery vznikajících nitroaldolů, řešena tedy byla pouze diastereoselektivita nikoli enantioselektivita Henryho reakce.

První asymetrická varianta Henryho reakce, katalyzovaná enantioselektivním katalyzátorem poskytujícím nitroaldoly v neracemické formě, byla představena M. Shibasakim v roce 1992.^[26] Jednalo se o reakci alifatických aldehydů s nitromethanem katalyzovanou chirálním komplexem lithné soli (*R*)-BINOLového ligandu, na něhož byl koordinovaný $\text{La}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$.



Obrázek 3: Shibasakiho enantioselektivní katalyzátor^[26]

Shibasaki následně navrhl i předpokládaný mechanismus, v němž se lanthan v komplexu $\text{La-Li}(\text{R})\text{-BINOL}$ chová jako Lewisova kyselina a atakuje aldehyd, kdežto BINOLový zbytek, jako Brönstedova báze a deprotonuje nitroalkan. Tento komplex aktivuje karbonylovou skupinu aldehydu a následuje nukleofilní adice. Uvolněním nitroaldolu dojde k regeneraci katalyzátoru, který vstupuje do dalšího katalytického cyklu.

Asymetrická varianta Henryho reakce poskytující nitroaldoly s vysokou enantiomerní čistotou tak otevřela cestu k syntéze řady léčiva biologicky aktivních látek, u niž je výsledný terapeutický účinek značně ovlivněn právě jejich prostorovou strukturou vyplývající z přesně definované konfigurace. Příklady léčiv, které ve své struktuře obsahují β -amino alkoholový skelet, jsou např. Aliskiren, (–)-Bestatin, Fosamprenavir, (*R*)-Salmeterol, Chloramfenikol, (*R*)-Denopamin, (*S*)-Metoprolol, (*R*)-Epinefrin, a v neposlední řadě rovněž Linezolid (**I**) (Schéma 12). Právě příprava jeho prekurzorů s využitím asymetrické Henryho reakce se stala předmětem této diplomové práce.

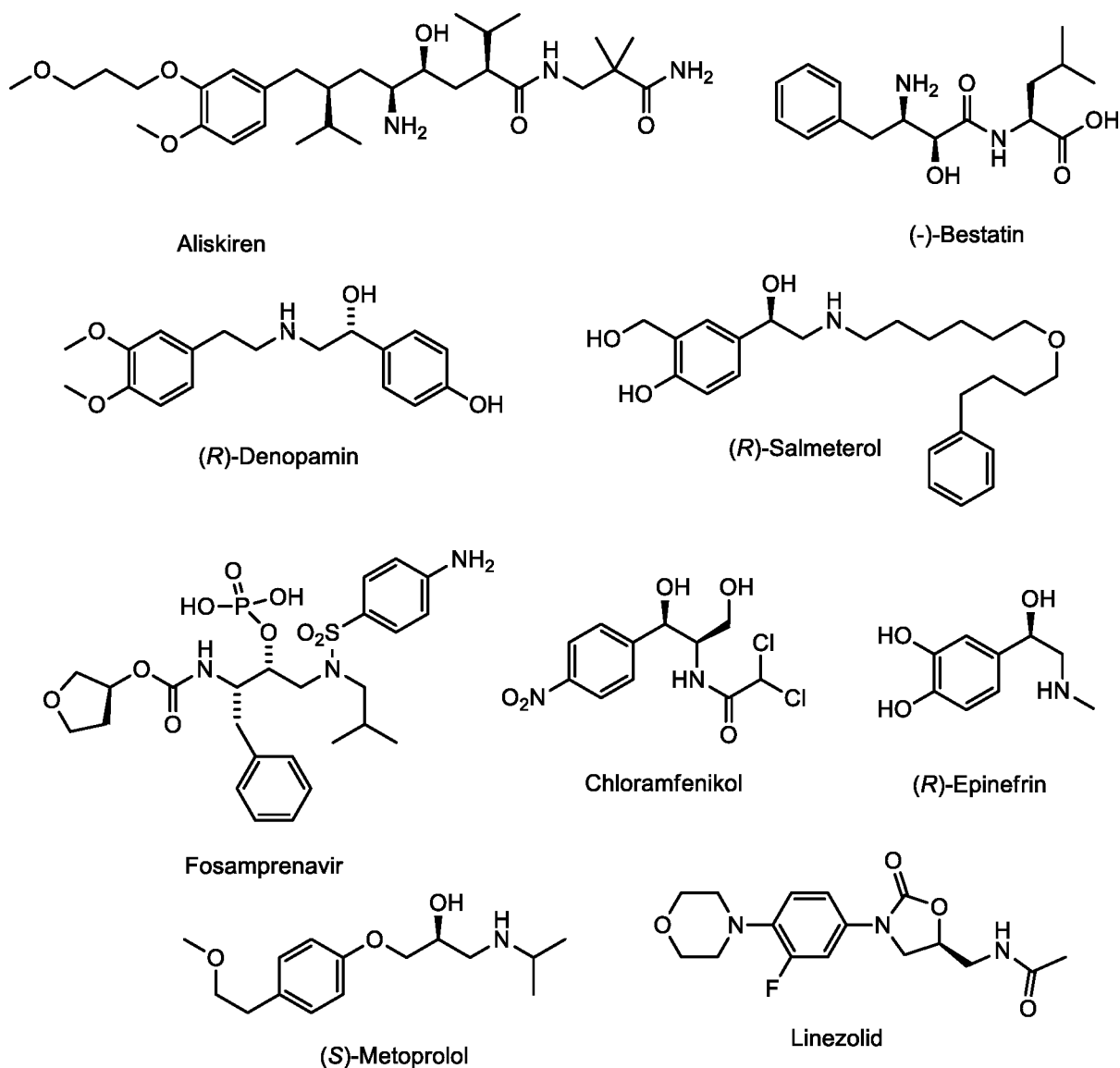


Schéma 12: Příklady farmaceutických substancí, pro jejichž přípravu může být využita asymetrická Henryho reakce

V posledních dvou dekáдах bylo připraveno a studováno značné množství rozličných enantioselektivních katalyzátorů vhodných pro katalýzu asymetrické Henryho reakce. Z hlediska chemické kompozice lze tyto enantioselektivní katalyzátory kategorizovat na organokatalyzátory,^[27–29] biokatalyzátory^[30, 31] a na katalyzátory založené na komplexech kovů s chirálními ligandy. Poslední jmenovaný typ, tj. enantioselektivní katalyzátory na bázi chirálních komplexů obsahujících kov zahrnují nejvíce vysoce účinných zástupců. Byla publikována řada prací využívající, jako enantioselektivní katalyzátory chirální komplexy s Cu, Co,^[32] Cr,^[33] Zn,^[34] Ni^[35], popř. dalšími. Mezi nejvýznamnější patří především chirální komplexy mědi, které mají mnoho předností. Kromě vysoké katalytické aktivity a enantioselektivity, umožňující přípravu nitroaldolů ve vysokém výtěžku a s vysokou

enantiomerní čistotou, se rovněž vyznačují nízkou toxicitou a příznivou cenou. Ve své práci jsem proto výběr vhodného enantioselektivního katalyzátoru pro studium přípravy nitroaldolových intermediátů Linezolidu (**I**) zúžil právě na chirální komplexy mědi.

2.2.1. Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná chirálními komplexy mědi

Měďné ionty tvoří komplexní částice s koordinačními čísly 2, 3 a 4 – jedná se tedy o lineární, trigonální, tetraedrické a čtvercově planární komplexy. Měďnaté komplexy oproti tomu vytváří komplexy s vyššími koordinačními čísly – 4, 5 a 6. Středový atom je tak koordinován v tetraedrickém, tetragonálním, tetragonálně pyramidálním, trigonálně bipyramidálním, oktaedrickém a tetragonálně bipyramidálním uspořádání. Vysoké množství koordinačních stavů pak umožňuje kompatibilitu mědi s celou řadou ligandů. Jedná se např. o deriváty oxazolinů,^[36] oxazolidinů,^[37] imidazolů,^[38] diaminů,^[39] diiminů,^[15] aminosulfoxidů^[40], Schiffových bází,^[37] aminoalkoholů^[37] a mnoha dalších.

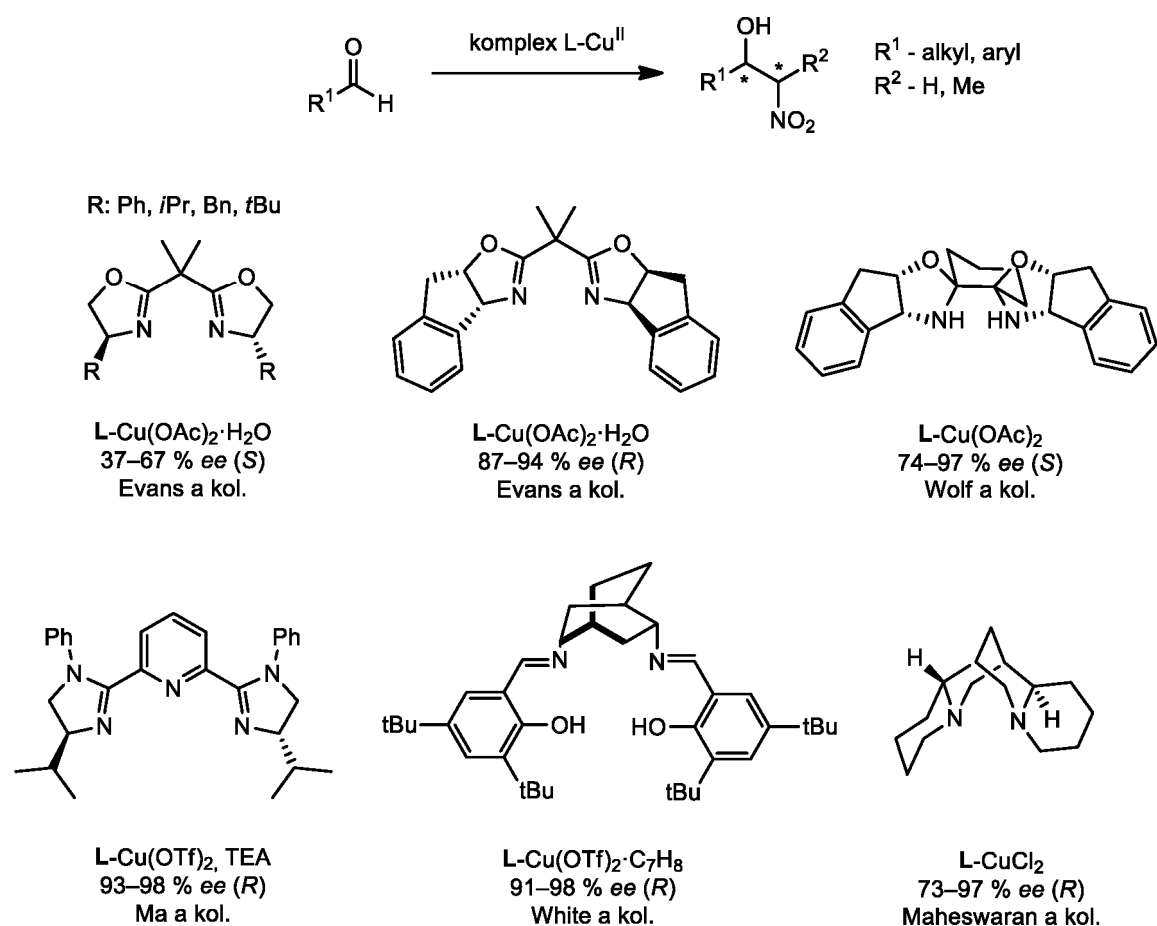


Schéma 13: Příklady významných chirálních ligandů, jejichž měďnaté komplexy byly studovány, jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce.

2.2.2. Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná měďnatými komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů a 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů

Mezi jedny z nejúspěšnějších enantioselektivních katalyzátorů pro asymetrickou Henryho reakci patří rovněž měďnaté komplexy substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů, které byly vyvinuty na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice. Byly připraveny celkem tři série imidazolidin-4-onových derivátů, které obsahovaly v pozici 5- imidazolidinonového cyklu isopropylou^[38], benzylovou^[41] a *tert*-butylovou^[42] skupinu (Schéma 14). V následujících letech byl výzkum zaměřen i na deriváty 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů, které dosahovaly obdobných a v některých případech i lepších výsledků.^[43]

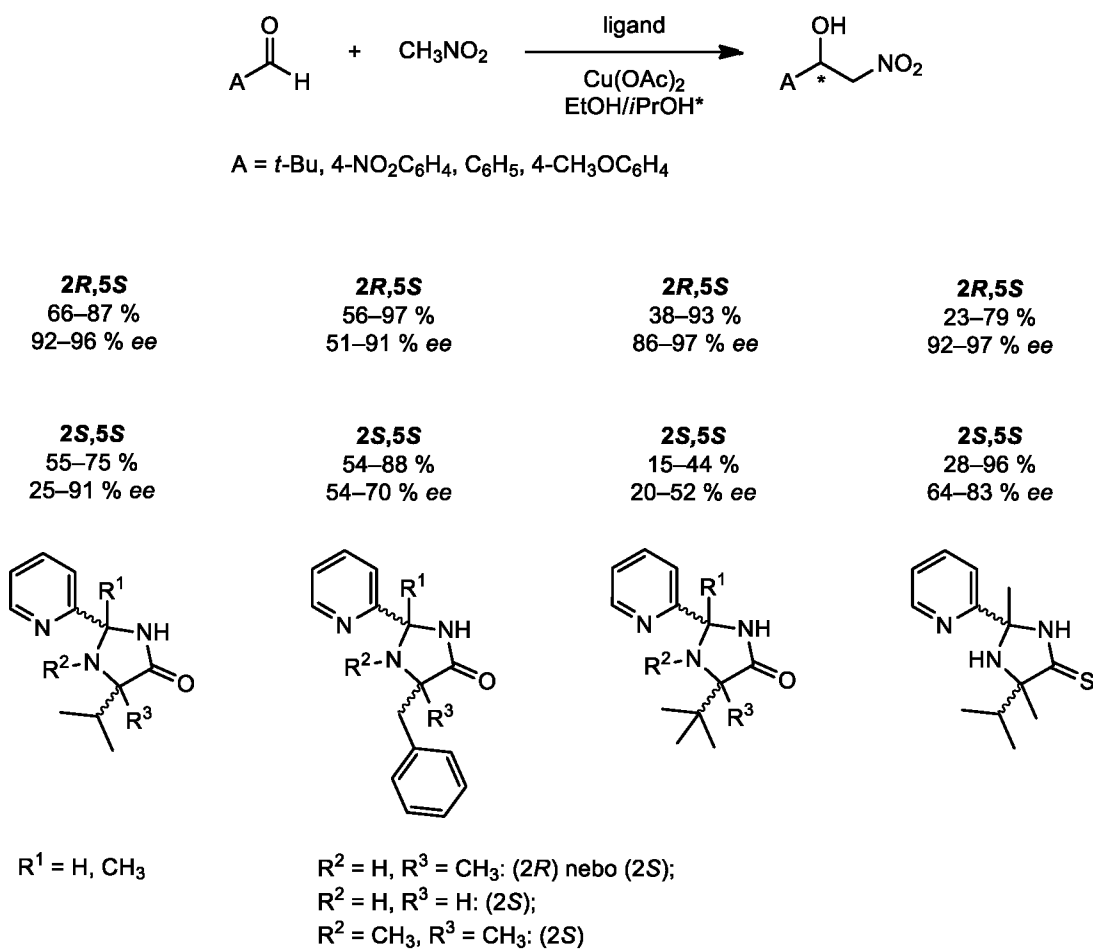


Schéma 14: Struktura imidazolidin-4-onů resp. imidazolidin-4-thionů připravených na ÚOChT Univerzity Pardubice^[38, 41–43]

Při studiu asymetrické Henryho reakce byly jako výchozí substráty použity substituované aromatické i alifatické aldehydy a činidlem byl nitromethan, resp. nitroethan. Henryho reakce byly provedeny nejčastěji v isopropylalkoholu za katalýzy 5 mol % příslušného

měďnatého komplexu, avšak lze použít i jiná rozpouštědla a nižší množství katalyzátoru (2–3 mol %), aniž by klesla enantioselektivita.

Bylo zjištěno, že enantiokatalytická aktivita imidazolidin-4-onů resp. imidazolidin-4-thionů je výrazně ovlivněna substitucí na stereogenních centrech imidazolidin-4-onového cyklu, přičemž velký vliv na enantioselektivitu má sterické působení alkylu v pozici 5-imidazolidinonového cyklu. Lze konstatovat, že vyšší enantioselektivitu vykazovaly deriváty s isopropylou a terc-butylovou skupinou (až 97 % ee), zatímco deriváty s benzyl skupinou byly poněkud méně enantioselektivní (max 91 % ee). Ze vzájemného porovnání enantioselektivity a katalytické aktivity jednotlivých *cis*, resp. *trans* diastereoisomerů ligandů, resp. jejich měďnatých komplexů, je pak zřejmé, že lepších výsledků bylo dosaženo s *trans* izomery.

3. Experimentální část

3.1. Obecné postupy a použitá přístrojová technika

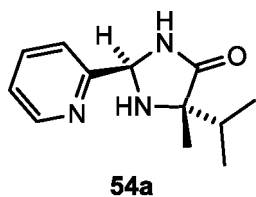
Všechny použité komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny u firem Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluorochem nebo VWR a byly použity bez dalších úprav. V případě magnetického míchání byla použita magnetická míchačka *Heidolph*. Zahřívání bylo realizováno pomocí nástavce z kovové slitiny tvarované na kulaté destilační baňky *Heidolph DrySyn*, teplota byla nastavována a kontrolována pomocí digitálního teplotního snímače. Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (60–200 μm) nebo bazický silikagel 60 (40–63 μm), w/Ca $\sim 0,1\%$. Flash-chromatografie byla prováděna na přístroji *BÜCHI Reveleris® X2-UV Flash Chromatography System*. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem 60 F254 (Sigma-Aldrich) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nm nebo 360 nm), párami jódu nebo 5% ethanolickým roztokem kyseliny fosfomolybdenové. NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na spektrometru *Bruker Avance III 400* (400,13 MHz pro ^1H , 100,62 MHz pro ^{13}C) nebo *Bruker Ascend 500* (500,13 MHz pro ^1H , 125,12 MHz pro ^{13}C). Chemické posuny δ jsou kalibrovány na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl_3 (δ 7,26 ppm), $\text{DMSO}-d_6$ (δ 2,50 ppm) nebo $\text{MeOD}-d_4$ (δ 3,31 ppm). ^{13}C NMR spektra jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl_3 (δ 77,23 ppm), $\text{DMSO}-d_6$ (δ 39,51 ppm) nebo $\text{MeOD}-d_4$ (δ 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). Elementární analýza byla provedena na přístroji *Flash 2000 CHNS Analyzer* (ThermoFisher Scientific). Optická otáčivost byla měřena na polarimetru *Perkin Elmer Polarimeter 341* se sodíkovou výbojkou při vlnové délce $\lambda = 589\text{ nm}$ a teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$. Koncentrace c je uvedena v g/100 ml rozpouštědla. High-resolution hmotnostní spektra byla pořízena na přístroji *Thermo Fisher Scientific MALDI LTQ Orbitrap*. Jako matrice byl využit 0,2 M roztok kyseliny 2,5-dihydroxybenzoové (DHB) v $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (95/5). HPLC analýzy byly prováděny na přístroji *Watrex* s UV-Vis detektorem s diodovým polem (200–800 nm) SYKAM 3240 a chirálními kolonami Daicel Chiralcel OD-H (250 mm \times 4,6 mm), Chiralpak AD-H (250 mm \times 4,6 mm). IČ Spektra byla změřena při laboratorní teplotě na přístroji *Thermo Scientific Nicolet iS50 FT-IR Spectrometer* s použitím techniky ATR, rozlišení ve spektrech bylo 4 cm^{-1} , FT-IČ data jsou uvedena v cm^{-1} .

3.2. Příprava chirálních ligandů

3.2.1. Obecný postup přípravy substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů resp. 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů (54-56)^[38]

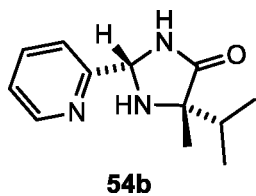
Do 25 ml 14 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem a chladičem s chlorkalciovou zátkou byl předložen 2-acetylpyridin, nebo pyridin-2-karbaldehyd (3,5 mmol), (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid, (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid, nebo (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid (3 mmol) a cca 3 kapky AcOH (pro 54–55), nebo TsOH (0,3 mmol) (pro 56). Směs byla refluxována v 6 ml příslušného rozpouštědla (methanol (8 h) pro 54; butanol (8 h) pro 55; 1,2-dichlorbenzen (2 h) pro 56). Poté byla směs promyta 10 ml 10% vodného roztoku NaKCO₃ a extrahována CH₂Cl₂ (3 × 20 ml). Organické fáze byly spojeny a vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua a vzniklá směs diastereoizomerů byla separována pomocí sloupcové chromatografie.

(2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on^[38] (54a)



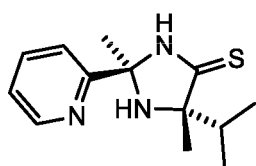
Výtěžek: 48 %; b.t.: 105–107 °C {lit.^[38] b.t.: 106–107 °C}; *R*_f 0,40 (SiO₂; EtOAc/CH₂Cl₂/aceton (v/v; 10:1:9)); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,58 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,73 (td, 1H, *J* = 7,7; 1,7 Hz), 7,48 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,28 (ddd, 1H, *J* = 7,5; 4,8; 1,0 Hz), 7,14 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,05–1,96 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,05 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,04 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz). {lit.^[38] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,57–8,55 (m, 2H), 7,85 (td, 1H, *J* = 7,6; 1,7 Hz), 7,50 (dt, 1H, *J* = 8,0; 1,0 Hz), 7,37 (ddd, 1H, *J* = 7,6; 4,7; 1,0 Hz), 5,37 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,18 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz), 1,82–1,75 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,92 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz)}.

(2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on^[38] (54b)



Výtěžek: 36 %; bezbarvý olej; *R*_f 0,29 (SiO₂; EtOAc/CH₂Cl₂/aceton (v/v; 10:1:9)); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,57 (ddd, 1H, *J* = 4,7; 1,6; 0,8 Hz), 7,75 (td, 1H, *J* = 7,7; 1,7 Hz), 7,54 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,28 (ddd, 1H, *J* = 7,5; 4,9; 1,1 Hz), 7,05 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 0,93 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz). {lit.^[38] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,52 (ddd, 1H, *J* = 4,8; 1,7; 0,9 Hz), 8,36 (s, 1H), 7,70 (td, 1H, *J* = 7,6; 1,7 Hz), 7,52–7,50 (m, 1H), 7,24 (ddd, 1H, *J* = 7,6; 4,8; 1,0 Hz), 5,62 (s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,98–1,88 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,94 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 0,88 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz)}.

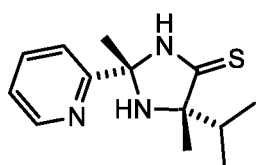
(2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion^[43] (55a)



55a

Výtěžek: 31 %; žlutý olej; R_f 0,51 (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (v/v; 1:3); ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,58 (ddd, 1H, $J = 4,8; 1,7; 0,9$ Hz), 7,85 (td, 1H, $J = 7,8; 1,8$ Hz), 7,69 (dt, 1H, $J = 8,0; 1,0$ Hz), 7,34 (ddd, 1H, $J = 7,5; 4,8; 1,1$ Hz), 2,22 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,69 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,00 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz). {lit.^[43] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,59 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,88 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,41 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 2,17 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,44 (s, 3H), 1,05 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,01 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz)}.

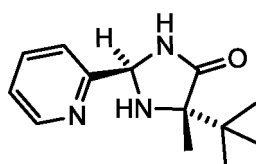
(2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion^[43] (55b)



55b

Výtěžek: 42 %; žlutý olej; R_f 0,40 (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (v/v; 1:3); ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,56 (ddd, 1H, $J = 4,8; 1,7; 1,0$ Hz), 7,86 (td, 1H, $J = 7,8; 1,8$ Hz), 7,73 (dt, 1H, $J = 7,8; 1,0$ Hz), 7,34 (ddd, 1H, $J = 7,5; 4,7; 1,3$ Hz), 2,09 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,75 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,56 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz). {lit.^[43] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,59 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,89 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,42 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,33 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,40 (s, 3H), 1,03 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz)}.

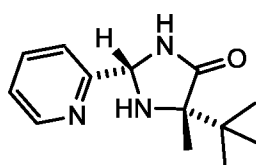
(2*R*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on^[42] (56a)



56b

Výtěžek: 29 %; b.t.: 125–126 °C {lit.^[42] b.t.: 125–128 °C}; R_f 0,40 (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (v/v; 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 7,75 (t, 1H, $J = 7,65$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz), 7,24 (bs, 2H), 5,78 (s, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,14 (s, 9H). {lit.^[42] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,27 (m, 1H), 6,81 (br s, 1H), 5,51 (s, 1H), 2,79 (br s, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 9H)}.

(2*S*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on^[42] (56b)

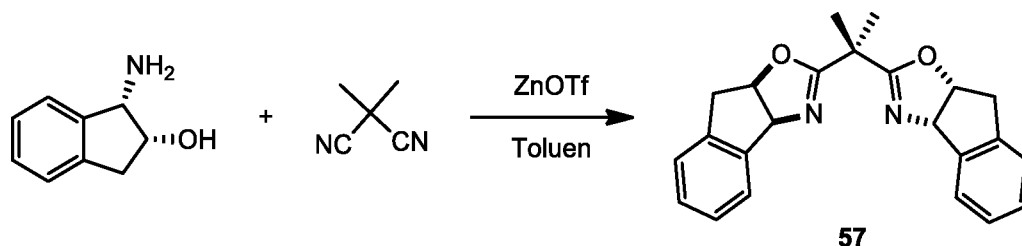


56b

Výtěžek: 34 %; b.t.: 62–63 °C {lit.^[42] b.t.: 62–63 °C}; R_f 0,35 (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (v/v; 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 7,76 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,56 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,30 (dd, 1H, $J = 6,9; 5,4$ Hz), 6,86 (bs, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,35 (bs, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). {lit.^[42] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,30 (dd, 1H, $J = 6,9; 5,4$ Hz), 6,86 (bs, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,35 (bs, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,07 (s, 9H)}.

= 8,0 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,54 (br s, 1H), 5,57 (s, 1H), 2,56 (br s, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,07 (s, 9H)}.

3.2.2. 2,2'-Isopropylidenbis[(3a*S*,8a*R*)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-*d*]oxazolu]^[44] (**57**)

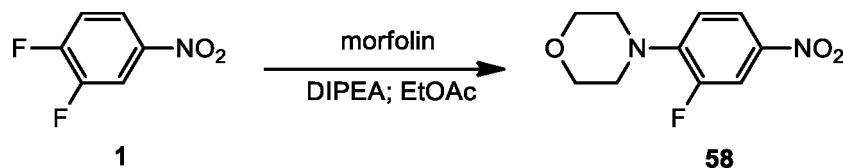


Do 250 ml tříhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem, na bočním hrdle septem, resp. kohoutem a chladičem byl předložen 2,2-dimethylmalondinitril (290 mg; 3 mmol), triflát zinečnatý (1,12 g; 3 mmol) a (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol (900 mg; 6 mmol) poté byl pod argonovou atmosférou přidán suchý toluen (20 ml). Vzniklá suspenze byla refluxována po dobu 48 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla směs zředěna 60 ml toluenu, protřepána solankou (3 × 100 ml) a nasyceným roztokem NaHCO₃ (3 × 100 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Získaná směs byla podrobena flash chromatografii (SiO₂; EtOAc/hexan (v/v; od 1:9 do 1:2)). Bylo získáno 640 mg (60 %) bílé krystalické látky **57** s bodem tání 148–149 °C.

*R*_f 0,39 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 3:1)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz), 7,18 (m, 6H), 5,45 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 5,18 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,23 (dd, 2H, *J* = 17,9; 7,1 Hz), 2,88 (d, 2H, *J* = 17,9 Hz), 1,35 (s, 6H). {lit.^[44] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50–7,19 (m, 8H), 5,51 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 5,24 (ddd, 2H, *J* = 7,8; 7,0; 1,8 Hz), 3,29 (dd, 2H, *J* = 18,0; 7,3 Hz), 2,94 (dd, 2H, *J* = 18,0; 1,4 Hz), 1,41 (s, 6H).

3.3. Příprava *O*-ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl) karbamátu^[24] (**41**)

3.3.1. Příprava 4-(2-fluor-4-nitrofenyl)morfolinu (**58**)

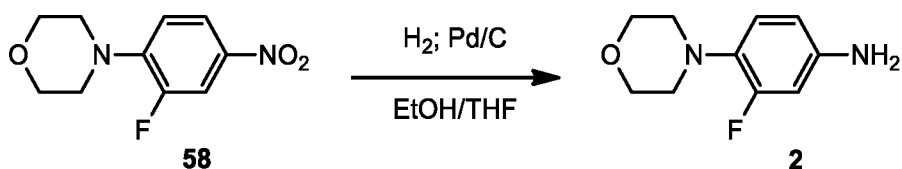


Ke směsi morfolinu (2,6 ml; 29,7 mmol) a DIPEA (5,1 ml; 29,3 mmol) v 15 ml EtOAc byl po kapkách přidán 3,4-difluornitrobenzen (3 ml; 27,1 mmol). Směs byla míchána 24 h při

laboratorní teplotě. Poté byla vzniklá suspenze smíchána s 20 ml vody a 3× protřepána směsí 40 ml EtOAc a 10 ml CH₂Cl₂. Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědla odpařena za vakua. Destilační zbytek byl rekrystalizován z EtOH. Bylo získáno 5,81 g (95 %) žluté krystalické látky **58** s bodem tání 111–112 °C.

R_f 0,27 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 2:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (dd, 1H, *J* = 9,0; 1,0 Hz), 7,86 (dd, 1H, *J* = 13,0; 2,5 Hz), 6,88 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 3,84 (t, 4H, *J* = 4,7 Hz), 3,25 (t, 4H, *J* = 3,8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153,3 (d, *J* = 249,5 Hz); 145,6 (d, *J* = 7,8 Hz); 140,9 (d, *J* = 8,8 Hz); 121,1 (d, *J* = 2,9 Hz); 117,0 (d, *J* = 3,7 Hz); 112,7 (d, *J* = 26,3 Hz); 66,7; 50,0 (d, *J* = 5,0 Hz). HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₁₀H₁₁FN₂O₃+H⁺ *m/z* 227,08320 ([M+H]⁺), nalezeno 227,08281.

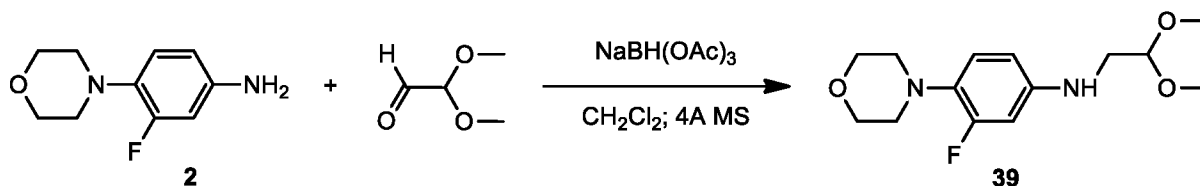
3.3.2. Příprava 3-fluor-4-(morfolin-4-yl)anilinu (**2**)



Do hydrogenační aparatury byla předložena látka **58** (21,2 g; 94 mmol) rozpuštěná ve směsi 150 ml MeOH a 50 ml THF. K roztoku bylo přidáno 10% Pd-C (500 mg) a byl míchán v atmosféře H₂ (1 bar) při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Katalyzátor byl poté zfiltrován přes skládaný filtrační papír a promyt methanolem (cca 50 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a destilační zbytek byl vysušen ve vakuové sušárně při laboratorní teplotě. Bylo získáno 17,43 g (96 %) krystalické látky **2** starorůžové barvy s bodem tání 122,3–122,9 °C.

R_f 0,35 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 2:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,43–6,37 (m, 2H), 3,83 (t, 4H, *J* = 4,6 Hz), 3,57 (bs, 2H), 2,95 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157,0 (d, *J* = 245,6 Hz); 143,0 (d, *J* = 10,6 Hz); 131,8; 120,5 (d, *J* = 4,4 Hz); 110,8 (d, *J* = 2,9 Hz); 104,1 (d, *J* = 23,8 Hz); 67,4; 52,0 (d, *J* = 2,0 Hz). HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₁₀H₁₃FN₂O+H⁺ *m/z* 197,10902 ([M+H]⁺), nalezeno 197,10849

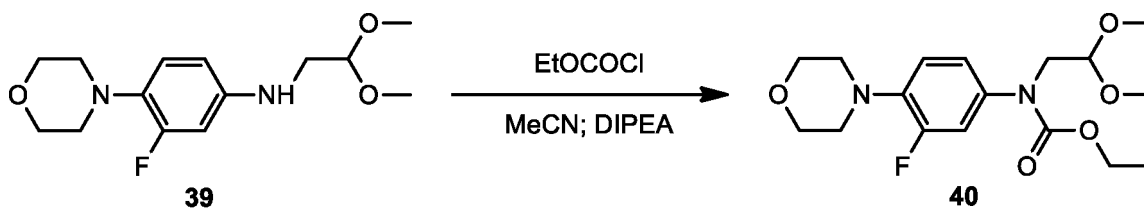
3.3.3. Příprava 3-Fluor-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-4-(morfolin-4-yl)anilinu (**39**)



Do 100 ml 29 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem a chlorkalciovou zátkou byla předložena látka **2** (1,6 g; 8,16 mmol) a molekulové síto 4Å (500 mg). Bylo přidáno 50 ml suchého CH_2Cl_2 a poté 40% vodný roztok 2,2-dimethoxyacetaldehydu (1,84 ml; 12,24 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Poté byl ke směsi přidán $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,37 g; 10,62 mmol) a vzniklá suspenze míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 h. Poté byla suspenze zfiltrována přes skládaný filtrační papír a filtrát byl promyt nasyceným roztokem NaKCO_3 (25 ml). Filtrát byl extrahován CH_2Cl_2 (3 × 30 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo odpařeno za vakua. Získaná směs byla dělena pomocí sloupcové chromatografie. Bylo získáno 1,72 g (74 %) bílé krystalické látky (**39**) s bodem tání 74,4–74,9 °C.

R_f 0,46 (SiO_2 ; CH_2Cl_2 /aceton (v/v; 8:1)). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,80 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,35 (m, 2H), 4,51 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,82 (t, 4H, $J = 4,60$ Hz), 3,38 (s, 6H), 3,16 (d, 2H, $J = 4,80$ Hz), 2,94 (s, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157,2 (d, $J = 244,90$ Hz); 144,9 (d, $J = 9,6$ Hz); 131,1 (d, $J = 9,5$ Hz); 120,5 (d, $J = 2,9$ Hz); 108,7; 102,6; 101,9 (d, $J = 24,4$ Hz); 67,33; 54,1 (d, $J = 2,1$ Hz); 52,0; 45,9. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$ m/z 285,16145 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), nalezeno 285,16147.

3.3.4. Příprava *O*-ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2,2-dimethoxyethyl) karbamátu (**40**)

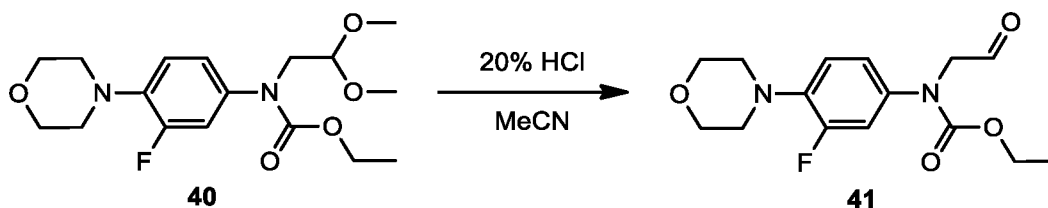


Do 25 ml 14 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem a chlorkalciovou zátkou byl předložen amin **39** (285 mg; 1 mmol), DIPEA (174 μl ; 1 mmol) a suchý MeCN (5,7 ml). Poté

byl pomocí Hamiltonovy stříkačky přidán ethyl-chlorformiát (121 μ l; 1,25 mmol). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 h. Vzniklá směs byla následně smíchána s vodou (20ml) a extrahována EtOAc (3 \times 30 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Získaná směs byla dělena pomocí sloupcové chromatografie. Bylo získáno 330 mg (93 %) produktu **40** ve formě hnědě zbarveného oleje.

R_f 0,47 (SiO₂; hexan/aceton (v/v; 2:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,93 (m, 2H), 6,83 (t, 1H, $J = 9,1$ Hz), 4,52 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 4,07 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,82 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz), 3,65 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,28 (s, 6H), 3,04 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155,0 (d, $J = 247,1$ Hz); 155,7; 138,5 (d, $J = 8,6$ Hz); 137,0; 123,3; 118,4 (d, $J = 3,1$ Hz); 115,8 (d, $J = 22,0$ Hz); 101,9; 67,1; 62,0; 53,8; 51,8; 51,0 (d, $J = 3,1$ Hz); 14,7. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₁₇H₂₅FN₂O₅+H⁺ m/z 357,18258 ([M+H]⁺), nalezeno 357,18350.

3.3.5. Příprava *O*-ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl)karbamátu (**41**)

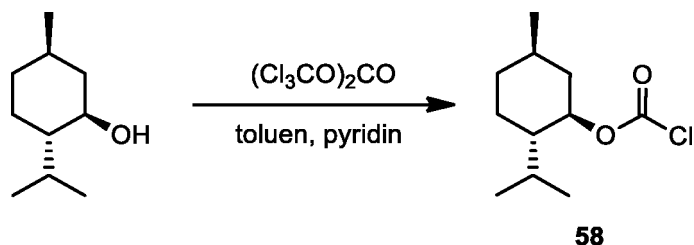


Do 50 ml 14 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen acetal **40** (330 mg; 0,93 mmol) rozpuštěný v MeCN (7,3 ml) a byl přidán 20% vodný roztok HCl (0,44 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 h. Poté bylo ke směsi přidáno 10 ml nasyceného roztoku NaKCO₃ a vzniklá směs byla extrahována EtOAc (3 \times 30 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Získaná směs byla dělena pomocí flash chromatografie (SiO₂; hexan/aceton (v/v; od 1:9 do 1:1)). Bylo získáno 263 mg (92 %) produktu **41** ve formě bezbarvého oleje.

R_f 0,36 (SiO₂; hexan/aceton (v/v; 2:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,66 (s, 1H), 6,98–6,83 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,16 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,84 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz), 3,05 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz), 1,20 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197,4; 155,6; 155,0 (d, $J = 247,8$ Hz); 138,9 (d, $J = 8,6$ Hz); 122,7; 118,6; 115,4; 67,0; 62,6; 60,4; 50,9 (d, $J = 3,7$ Hz); 14,5. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₁₅H₁₉FN₂O₄+H⁺ m/z 311,14072 ([M+H]⁺), nalezeno 311,14066.

3.4. Příprava *O*-menthyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl) karbamátu^[45] (**60**)

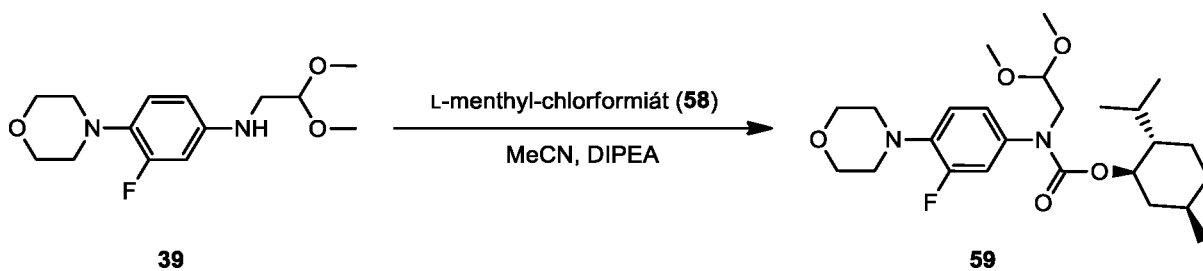
3.4.1. Příprava *L*-menthyl-chlorformiátu (**58**)



Do tříhrdlé 50 ml 14 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem, přikapávací nálevkou a chlorkalciovou zátkou byla předložena směs suchého toluenu (5,2 ml) a pyridinu (0,44 ml). Poté byl během 15 minut za chlazení na ledové lázni přidán trifosgen (440 mg, 1,48 mmol). Následně byl přikapán roztok (-)-mentholu (560 mg, 3,6 mmol) v suchém toluenu (3 ml). Reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána po dobu 15 h. Pak byla směs smíchána s vodou (15 ml) a extrahována toluenem (3 × 15 ml). Spojené organické fáze byly promyty vodou (50 ml) a poté solankou (50 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Bylo získáno 580 mg (74 %) produktu **58** ve formě hnědě zbarvené kapaliny.

R_f 0,36 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 4:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,74 (td, 1H, $J = 10,9; 4,5$ Hz), 2,14 (m, 1H), 1,95 (spd, 1H, $J = 7,0; 2,6$ Hz), 1,71 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,15 (q, 1H, $J = 11,7$), 1,05 (qd, 1H, $J = 13,2; 3,6$ Hz), 0,94 (m, 6H), 0,89 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150,2; 84,2; 47,0; 40,3; 34,0; 31,7; 26,5; 23,6; 20,7; 16,5.

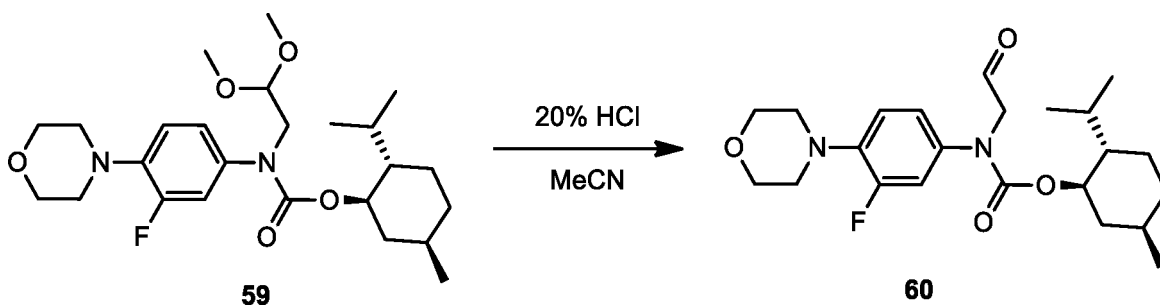
3.4.2. Příprava *O*-menthyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)karbamátu (59)



Karbamát **59** byl připraven metodou 3.3.4 z 3-fluor-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-4-(morfolin-4-yl)anilinu (**39**) s výtěžkem 76 % ve formě hnědého oleje.

R_f 0,38 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 2:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,01–6,80 (m, 3H), 4,54 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 3,84 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 3,71–3,60 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,06 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 2,04 (bs, 1H), 1,76 (bs, 1H), 1,60 (bs, 2H), 1,44 (bs, 1H), 1,22 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 1,00 (q, 1H, $J = 12,6$ Hz), 0,92–0,67 (m, 10H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155,5; 155,1 (d, $J = 246,9$ Hz); 138,4 (d, $J = 7,8$ Hz); 137,4; 123,4; 118,4; 116,0 (d, $J = 19,5$ Hz); 102,1; 76,3; 67,1; 54,2; 53,8; 51,8; 51,1 (d, $J = 3,0$ Hz); 47,3; 41,4; 34,4; 31,6; 26,5; 23,6; 22,2; 21,2; 16,6. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₂₅H₃₉FN₂O₅+H⁺ m/z 467,29213 ([M+H]⁺), nalezeno 467,29236.

3.4.3. Příprava *O*-ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl)karbamátu (60)



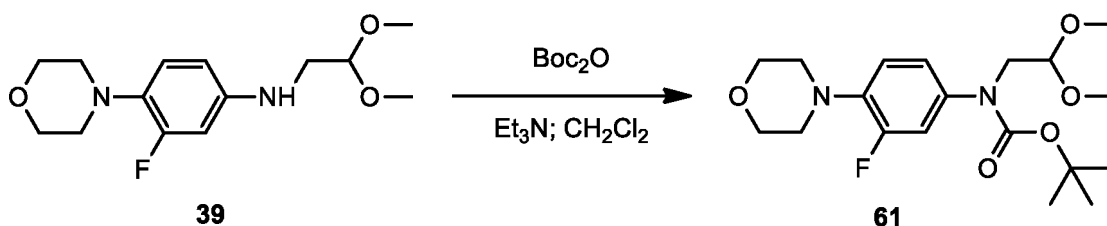
Karbamát **60** byl připraven metodou 3.3.5 z acetalu **59** s výtěžkem 94 % ve formě bezbarvého oleje.

R_f 0,22 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 2:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,64 (s, 1H), 7,06–6,79 (m, 3H), 4,58 (t, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,31 (s, 2H), 3,83 (t, 4H, $J = 4,9$ Hz), 3,04 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 2,02 (m, 1H), 1,78 (bs, 1H), 1,61 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 1,43 (bs, 1H), 1,22 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 1,00 (qd, 1H, $J = 9,9, 2,76$ Hz), 0,92–0,69 (m, 11H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197,5; 155,3; 155,1 (d, $J = 247,7$ Hz); 138,8 ($J = 6,1$ Hz); 136,8; 122,9; 118,6 (d, $J = 2,0$ Hz);

115,5; 76,9; 67,1; 60,4; 51,0 (d, $J = 3,3$ Hz); 47,1; 41,2; 34,3; 31,5; 26,5; 23,6; 22,2; 20,9; 16,5.
HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $C_{23}H_{33}FN_2O_4 + H^+$ m/z 421,25027 ($[M+H]^+$), nalezeno 421,25027.

3.5. Příprava *O-tert-butyl-N-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-N-(2-oxoethyl) karbamátu (62) (Metoda A)*

3.5.1. Příprava *O-tert-butyl-N-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-N-(2,2-dimethoxyethyl) karbamátu (61)*

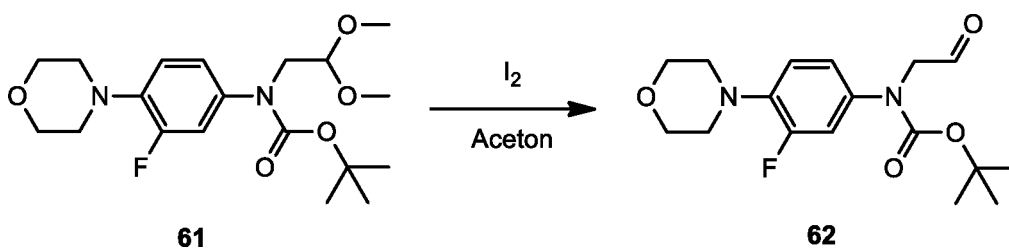


Do 100 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen amin **39** (1,6 g; 5,66 mmol), di-*tert*-butyldikarbonát (1,5 g; 6,8 mmol) a suchý CH_2Cl_2 (25 ml). Následně byl během 10 minut ke směsi přidán Et_3N (1 ml; 7 mmol) a vzniklá suspenze byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 h. Reakční směs byla následně promyta nasyceným roztokem NH_4Cl (30 ml) a produkt extrahován CH_2Cl_2 (3×25 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Získaná směs byla dělena pomocí sloupcové chromatografie. Bylo získáno 1,86 g (86 %) sloučeniny **61** ve formě bezbarvého oleje.

R_f 0,57 (SiO_2 ; $CHCl_3$ /aceton (v/v; 10:1)). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,96 (m, 2H), 6,84 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,55 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,84 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 3,63 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,30 (s, 6H), 3,05 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 1,42 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155,2 (d, $J = 246,3$ Hz); 156,2; 138,9 (d, $J = 8,3$ Hz); 136,9 (d, $J = 3,8$ Hz); 123,0; 118,4 (d, $J = 3,0$ Hz); 115,5 (d, $J = 22,4$ Hz); 97,9; 82,1; 67,1; 53,7; 50,9; 45,8; 28,9.

3.5.2. Příprava karbamátu (**62**)

O-tert-butyl-N-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-N-(2-oxoethyl)



Postup 1:

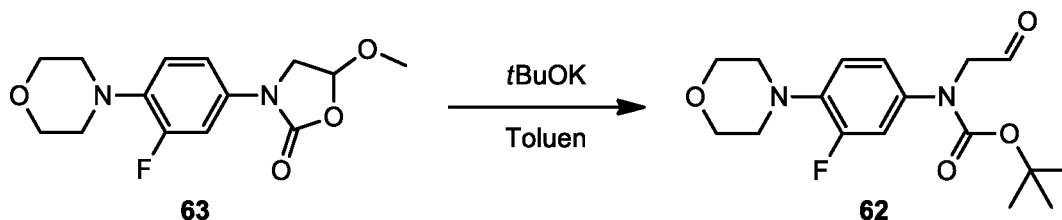
Do 50 ml 29 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen acetal **61** (100 mg; 0,23 mmol), jod (8 mg; 0,025 mmol) a aceton (5 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 8 h. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua, destilační zbytek byl rozpuštěn ve 20 ml CH₂Cl₂ a promyt 10 ml 5% roztoku Na₂S₂O₃. Organická fáze byla oddělena, vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Dle ¹H NMR analýzy bylo zjištěno, že získaný produkt je směs výchozí sloučeniny **61** (93 %) a aldehydu **62** (7 %).

Postup 2:

Reakce byla ve srovnání s *Postupem 1* provedena se zvýšeným množstvím I₂ (15 mol. %) a za refluxu po dobu 36 h. Po zpracování a analýze reakční směsi byl získán 3-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-5-methoxyoxazolidin-2-on (**63**) s výtěžkem 97 % ve formě bezbarvého oleje.

*R*_f 0,41 (SiO₂; CHCl₃/aceton (v/v; 10:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (dd, 1H, *J* = 14,4; 2,6 Hz), 7,04 (ddd, 1H, *J* = 8,8; 2,5; 1,1 Hz), 6,87 (t, 1H, *J* = 9,1 Hz), 5,44 (dd, 1H, *J* = 6,3; 2,5 Hz), 4,06 (dd, 1H, *J* = 10,0; 6,4 Hz), 3,81 (t, 4H, *J* = 4,7 Hz), 3,71 (dd, 1H, *J* = 10,0; 2,5 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,99 (t, 4H, *J* = 3,1 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155,6 (d, *J* = 246,3 Hz); 153,5; 136,6 (d, *J* = 9,0 Hz); 133,0 (d, *J* = 10,5 Hz); 119,0 (d, *J* = 4,1 Hz); 114,1 (d, *J* = 3,3 Hz); 107,7 (d, *J* = 26,4 Hz); 97,4; 67,1; 56,6; 51,7; 51,1 (d, *J* = 3,0 Hz); 29,8.

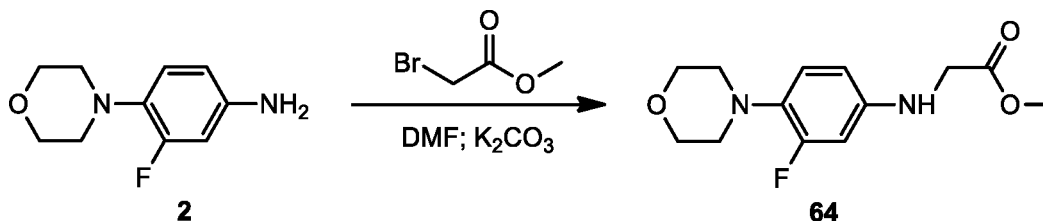
3.5.3. Příprava *O-tert-butyl-N-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-N-(2-oxoethyl) karbamátu (62) z oxazolidin-2-onu 63*



Do 100 ml 29 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen oxazolidin-2-on **63** (250 mg; 2,22 mmol), *t*BuOK (2,22 g; 20 mmol) a suchý toluen (40 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 72 h. Reakční směs byla následně promyta nasyceným roztokem NH₄Cl (25 ml) a organická fáze extrahována CH₂Cl₂ (3 × 25 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Následnou analýzou reakční směsi pomocí ¹H NMR spektroskopie nebyla prokázána přítomnost aldehydu **62**.

3.6. Příprava *O-tert-butyl-N-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-N-(2-oxoethyl) karbamátu (62)*^[50] (Metoda B)

3.6.1. Příprava methyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]amino-acetátu (64)

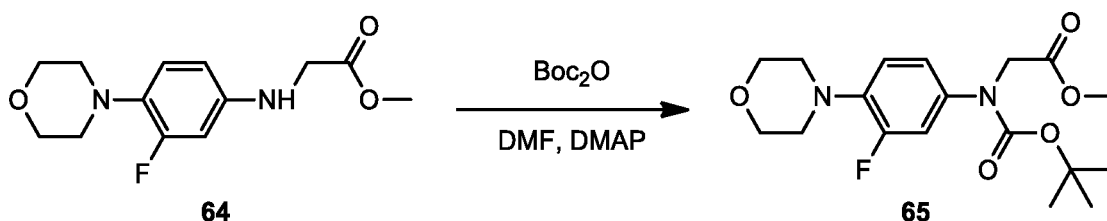


Do 100 ml 29 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem a chladičem s chlorkalciovou zátkou byl předložen amin **2** (392 mg; 2 mmol), bezvodý K₂CO₃, methyl-bromacetát (200 μl; 2,44 mmol) a katalytické množství TBAI (10 mg). Směs byla suspendována v extra suchém DMF (10 ml) a zahřívána na teplotu 120 °C po dobu 8 h. Po ochlazení byla většina DMF odpařena za vakua a získaná směs dělena pomocí flash chromatografie (SiO₂; EtOAc/hexan (v/v; od 1:10 do 1:1)). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny k suchu. Destilační zbytek byl rekrystalizován ze směsi EtOAc/hexan (v/v; 1:5). Bylo získáno 490 mg (92 %) nažloutlé krystalické látky **64** s bodem tání 110,5-110,9 °C.

*R*_f 0,32 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 3:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (m, 1H), 6,34 (m, 2H), 4,18 (bs, 1H), 3,84 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 2,96 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171,6; 157,14 (d, *J* = 245,2 Hz); 143,9 (d, *J* = 10,0 Hz); 131,6 (d, *J* = 8,5 Hz); 120,5

(d, $J = 3,6$ Hz); 108,6; 102,0 (d, $J = 24,7$ Hz); 67,3; 52,5; 51,9; 46,1. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $C_{13}H_{17}FN_2O_3+H^+$ m/z 269,13015 ($[M+H]^+$), nalezeno 269,13007.

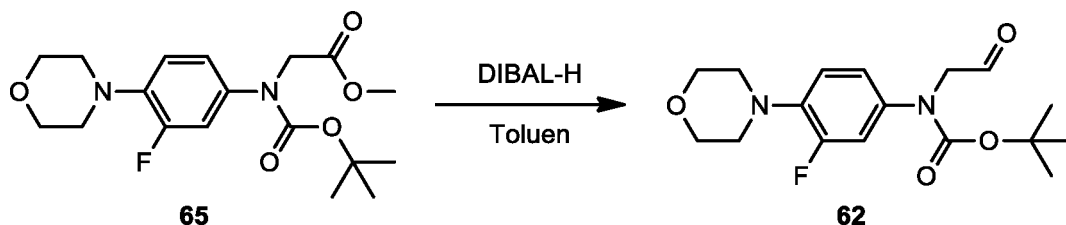
3.6.2. Příprava methyl-*N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]aminoacetátu (65)



Do 100 ml 29 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem a chladičem s chlorkalciovou zátkou byl předložen ester **64** (800 mg; 3 mmol) a DMAP (15 mg). Směs byla rozpuštěna v extra suchém DMF (28 ml) a zahřívána na teplotu 130 °C po dobu 1 h. Po ochlazení byl přidán Et₂O (50 ml) a vzniklý roztok byl promyt vodou (50 ml). Oddělená organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědla byla odpařena za vakua. Destilační zbytek byl dělen pomocí flash chromatografie (SiO₂; EtOAc/hexan (v/v; od 1:10 do 1:1)). Bylo získáno 460 mg (42 %) žlutého oleje **65**.

R_f 0,20 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 3:1)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14–6,78 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,83 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 3,73 (s, 3H), 3,04 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 1,40 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170,4; 155,0 (d, $J = 247,9$ Hz); 154,4; 138,5 (d, $J = 8,6$ Hz); 137,4 (d, $J = 9,5$ Hz); 122,5; 118,3; 115,2; 81,4; 67,0; 52,3 (d, $J = 2,8$ Hz); 51,9; 51,0 (d, $J = 2,9$ Hz); 28,3. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $C_{18}H_{25}FN_2O_5+H^+$ m/z 369,18258 ($[M+H]^+$), nalezeno 369,18256.

3.6.3. Příprava *O*-*tert*-butyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl)karbamátu (62)

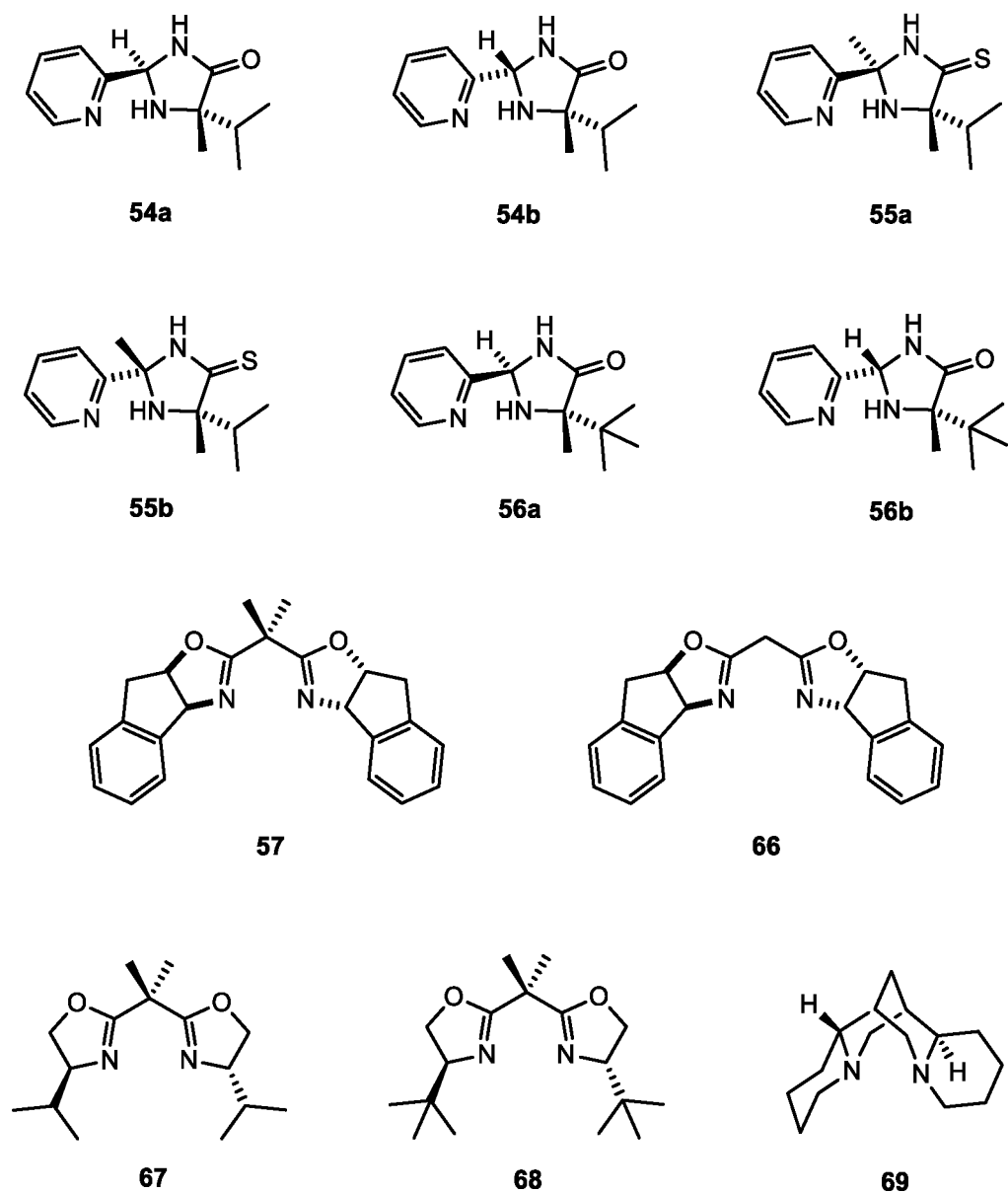


Do dvouhrdlé 50 ml 14 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem, kohoutem a septem byl předložen acetát **65** (410 mg; 1,1 mmol) a poté pod argonovou atmosférou přidán suchý toluen (5,5 ml). Směs byla ochlazená na –78 °C a byl přidán 1M roztok DIBAL-H v toluenu (1,7 ml; 1,7 mmol). Následně byla směs míchána při teplotě –78 °C po dobu 1 h. Poté bylo

přidáno 900 μ l methanolu, směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a roztok byl promyt nasyceným roztokem NH_4Cl (20 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze extrahována EtOAc (3×20 ml). Spojené organické fáze byly přefiltrovány přes vrstvu celitu (odstranění Al^{3+} solí), vysušeny bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědla byla odpařena za vakua. Produkt byl dále dělen pomocí flash chromatografie (SiO_2 ; EtOAc/hexan (v/v; od 1:10 do 1:1)). Bylo získáno 332 mg (89 %) nažloutlého oleje **62**.

R_f 0,32 (SiO_2 ; hexan/EtOAc (v/v; 1:3)). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,66 (s, 1H), 7,02–6,81 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 3,84 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 3,04 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 1,41 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 197,7; 155,0 (d, $J = 245,5$ Hz); 154,3; 138,4 (d, $J = 8,5$ Hz); 137,1 (d, $J = 9,5$ Hz); 122,2; 118,4; 115,1 (d, $J = 20,6$ Hz); 81,8; 66,9; 60,2; 50,9 (d, $J = 3,1$ Hz); 28,2. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$ m/z 339,17202 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), nalezeno 339,17233.

3.7. Studium asymetrické Henryho reakce aldehydů 41, 60 a 62 s nitromethanem katalyzované měďnatými komplexy ligandů 54–57 a 66–69

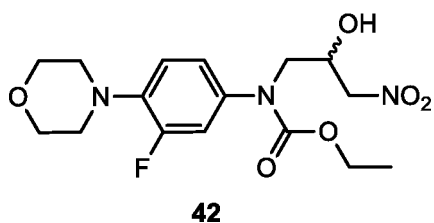


Obrázek 4: Přehled chirálních ligandů, jejichž měďnaté komplexy byly studovány jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce

3.7.1. Obecný postup asymetrické Henryho reakce katalyzované měďnatými komplexy ligandů 54–57 a 66–69.

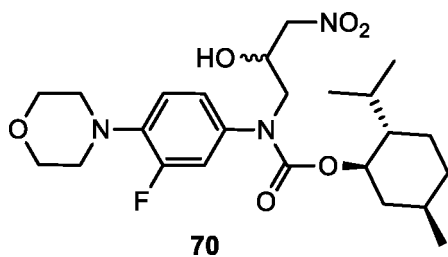
Do zábrusové zkumavky byl předložen chirální ligand **54–57** resp. **66–69** (15 μmol) a bezvodý $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2,27 mg; 12,5 μmol). Ke směsi byl přidán bezvodý *i*PrOH (0,5 ml) a nitromethan (135 μl ; 2,5 mmol). Vzniklá suspenze byla míchána cca 1 h (do rozpuštění $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ – vznik měďnatého komplexu). Poté byl přidán aldehyd (0,25 mmol) a směs byla míchána při teplotě 6 $^\circ\text{C}$ nebo 20 $^\circ\text{C}$ po dobu 7 dní. Po ukončení reakce byla surová směs podrobena flash-chromatografii (SiO_2 ; EtOAc). Filtrát byl odpařen za vakua a destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií.

O-Ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-hydroxy-3-nitropropyl)karbamát (**42**)



Bílá krystalická látka s bodem tání 113–114 $^\circ\text{C}$; R_f 0,28 (SiO_2 ; hexan/aceton (v/v; 2:1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,24 (d, 1H, $J = 14,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,01 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 5,73 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 4,77 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,34 (m, 2H), 4,06 (q, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,72 (m, 5H), 3,57 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 1,14 (t, 3H, $J = 6,2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 155,0; 154,2 (d, $J = 245,5$ Hz); 138,2 (d, $J = 8,8$ Hz); 136,4 (d, $J = 9,5$ Hz); 123,7; 118,6 (d, $J = 3,7$ Hz); 115,6 (d, $J = 22,0$ Hz); 79,6 (d, $J = 4,4$ Hz); 66,3; 66,2; 61,4; 53,1; 50,5 (d, $J = 2,8$ Hz); 14,5. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6 + \text{H}^+$ m/z 372,15709 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), nalezeno 372,15717. Enantiomerní přebytek byl stanoven na chirální koloně Chiralpak AS-H, mobilní fáze: *n*-hexan/*i*PrOH (v/v; 70/30): průtoková rychlost 1,0 ml/min: detekce při $\lambda = 254$ nm: *R*-enantiomer $t_R = 12,42$ min; *S*-enantiomer $t_R = 15,21$ min (vzorek 89 % *ee*).

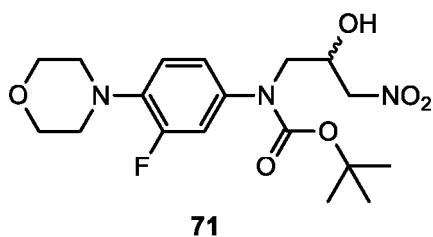
O-Menthyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-hydroxy-3-nitropropyl)karbamát (**70**)



Bezbarvý olej; R_f 0,34 (SiO_2 ; hexan/aceton (v/v; 3:1); $[\alpha_D^{20}] = -26,2$ (c 0,206; CH_2Cl_2 , 89 % *ee*). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6,90 (m, 3H), 4,49 (m, 4H), 3,79 (m, 6H), 3,10 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz); 2,02 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 1,66 (m, 4H), 1,46 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,01 (q, 1H, $J = 12,7$ Hz), 0,87 (m, 8H), 0,75 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,9; 155,0 (d, $J = 248,5$ Hz); 139,1 (d, $J = 8,4$ Hz); 136,1 (d, $J = 9,5$ Hz); 123,2; 118,5 (d, $J = 4,0$ Hz); 115,6 (d, $J =$

22,1 Hz); 78,7; 68,2; 66,9; 53,9; 50,8 (d, $J = 3,7$ Hz); 47,0; 41,0; 34,1; 31,4; 26,9; 26,4; 23,4; 22,0; 20,7; 16,3. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $C_{24}H_{36}FN_3O_6+H^+$ m/z 481,25881 ($[M+H]^+$), nalezeno 482,26718. Enantiomerní přebytek byl stanoven na chirální koloně Chiralpak AD-H, mobilní fáze: *n*-hexan/*i*PrOH (v/v; 85/15): průtoková rychlost 1,0 ml/min: detekce při $\lambda = 280$ nm: *S*-enantiomer $t_R = 20,93$ min; *R*-enantiomer $t_R = 25,12$ min (vzorek 89 % *ee*).

***O*-*tert*-Butyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-hydroxy-3-nitropropyl)karbamát (71)**



71

Bezbarvý olej; R_f 0,22 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 3:1). $[\alpha_D^{20}] = 83,3$ (c 0,39; CH₂Cl₂, 87 % *ee*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,96 (m, 3H), 4,53 (m, 3H), 3,93 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 3,82 (ddd, 2H, $J = 21,9; 14,6; 4,5$ Hz), 3,15 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 1,47 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 156,2; 155,2 (d, $J = 247,8$ Hz); 138,9 (d, $J = 8,4$ Hz); 136,8 (d, $J = 9,6$ Hz); 123,0 (d, $J = 3,0$ Hz); 118,6 (d, $J = 3,8$ Hz); 115,5 (d, $J = 22,3$ Hz); 82,1; 78,9; 68,4; 67,1; 53,7; 51,0 (d, $J = 3,1$ Hz), 28,4. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro $C_{18}H_{26}FN_3O_6+H^+$ m/z 400,18839 ($[M+H]^+$), nalezeno 400,18848. Enantiomerní přebytek byl stanoven na chirální koloně Chiralpak AS-H, mobilní fáze: *n*-hexan/*i*PrOH (v/v; 85/15): průtoková rychlost 1,0 ml/min: detekce při $\lambda = 285$ nm: *R*-enantiomer $t_R = 14,73$ min; *S*-enantiomer $t_R = 20,64$ min (vzorek 87 % *ee*).

4. Výsledky a diskuze

4.1. Zhodnocení syntézy aldehydu 41

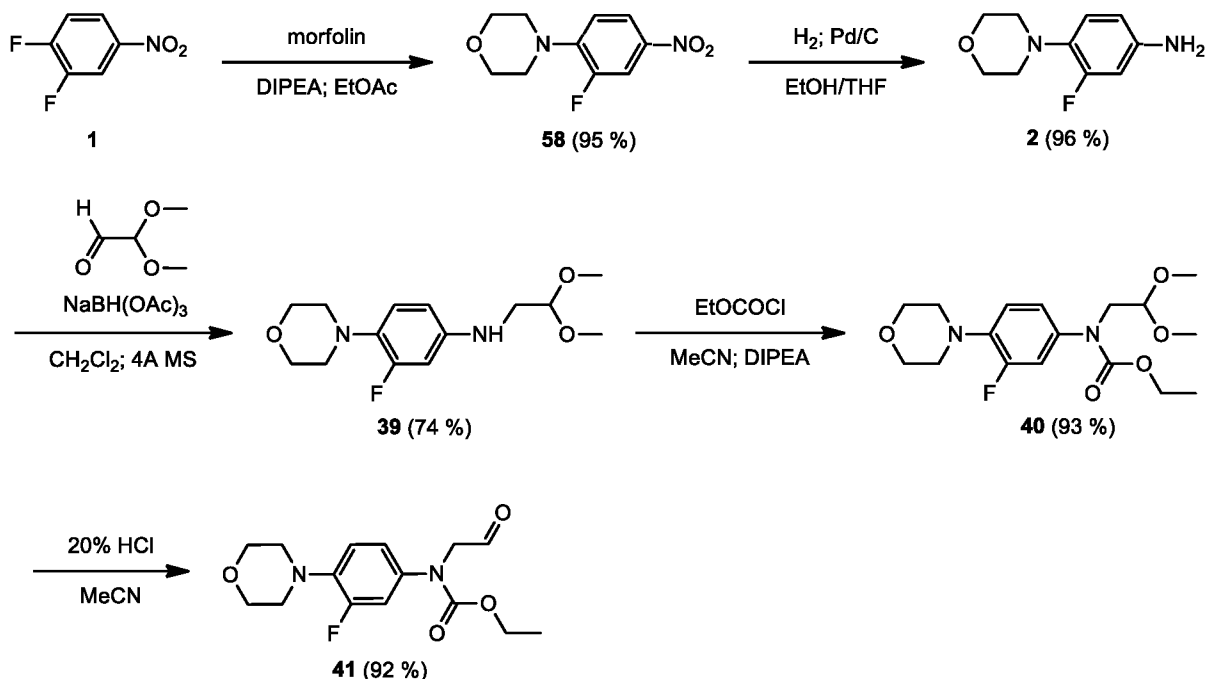


Schéma 15: Syntéza aldehydu 41

Přípravu požadovaného aldehydu **41** jsem provedl pěti-krokovou syntézou, podle známých literárních postupů.^[23,24] Jako výchozí sloučeninu jsem použil komerčně dostupný 3,4-difluornitrobenzen, který je relativně levný (aktuální cena: 29 GBP/100 g (Fluorochem)). Tento difluorovaný nitroderivát je dostatečně reaktivním substrátem pro nukleofilní aromatickou substituci, a proto jsem jej podrobil reakci s morfolinem. Ve srovnání s původním předpisem^[24] jsem pro purifikaci výsledného produktu **58** pomocí rekrystalizace použil jiné rozpouštědlo, a to EtOH místo vodného acetonu. Dosáhl jsem vysokého 95 % výtěžku produktu **58**, jehož čistota byla dle NMR spektroskopie >97 %.

Redukci nitroskupiny derivátu **58** na anilin **2** jsem provedl vodíkem (1 bar), zatímco v původním předpisu byl použit amonium-formiát.^[24] Změna v postupu vyplývala z faktu, že naše pracoviště je vybaveno moderním tlakovým reaktorem, v němž lze provádět hydrogenaci za kontrolovaných podmínek (nastavení tlaku a teploty). Jako katalyzátor jsem použil 10% Pd na uhlíku. Mnou zvolený postup přináší výhodu ve zjednodušení zpracování reakční směsi, kdy nebylo nutné provádět odstraňování solí pomocí extrakce, pouze jsem separoval heterogenní katalyzátor, a to prostou filtrací. Po odpaření rozpouštědel jsem získal 3-fluor-4-(morfolin-4-

yl)anilin (**2**) v prakticky kvantitativním výtěžku (96 %) a s vysokou čistotou. Další purifikace této sloučeniny proto nebyla nutná, nicméně zjistil jsem, že dlouhodobým skladováním za laboratorních podmínek a za přístupu vzduchu dochází k nepatrnému rozkladu (pravděpodobně oxidaci aminu). Purifikace sloučeniny **2** je možná například pomocí sloupcové chromatografie.

Dalším syntetickým krokem byla redukční aminace dimethoxyacetaldehydu anilinem **2**, která vedla ke vzniku acetalu **39**. Tento reakční krok jsem provedl podle známého literárního postupu,^[23] avšak místo poněkud cenově nákladného dichlorethanu jsem použil levnější chlorované rozpouštědlo, a to CH₂Cl₂. Ačkoli jsem dosáhl nepatrně nižšího, stále však poměrně vysokého výtěžku (74 %) ve srovnání s původním předpisem (95 %), domnívám se, že změna rozpouštědla nemá vliv na výtěžek. Jako redukční činidlo se v této chemické reakci používá NaBH(OAc)₃. Jeho náhrada za standardní NaBH₄ není vhodná, neboť vede k přednostní redukci dimethoxyacetaldehydu na dimethoxyethanol, a tedy k výraznému snížení výtěžku požadovaného produktu **39**. Zmíněný dimethoxyethanol, spolu s výchozím aminem **2**, jsou hlavními nečistotami v surovém produktu, které bylo nutné oddělit s použitím sloupcové chromatografie. Nutno poznamenat, že v původním předpisu^[23] nejsou přesné podmínky (použitá mobilní a stacionární fáze, *R_f* faktor produktu) pro chromatografii specifikovány, a proto jsem je musel zoptimalizovat v rámci této diplomové práce.

Následující krok, a to acylaci acetalu **39**, který je zároveň sekundárním aminem, ethylchlorformiátem, jsem provedl opět podle dříve publikovaného literárního postupu.^[23] V tomto reakčním kroku jsem dosáhl obdobně vysokého výtěžku, a to 93 %, jaký je uveden v předpisu (98 %). I v tomto případě jsem však musel naleznout vhodné chromatografické podmínky pro purifikaci výsledného karbamátu **40**.

Posledním reakčním krokem přípravy aldehydu **41** byla kysele katalyzovaná hydrolyza acetalu **40**. Požadovaný aldehyd **41** jsem získal v prakticky totožném výtěžku jaký je uveden v původní literatuře^[23] (92 % vs. 91 %^[23]), nicméně produkt byl kontaminován výchozím acetalem **40** v množství přibližně 5–10 %. Acetal **40** se ze směsi s aldehydem **41** poněkud obtížně separuje. Proto jsem provedl pokus o optimalizaci reakčních podmínek, které by vedly k úplné hydrolyze acetalu **40**. Zvýšením koncentrace HCl z 10 % na 20 % jsem docílil jistého snížení zastoupení acetalu **40** v produktu **41**, nicméně jeho přítomnost ve stopovém množství (2–3 %) byla pomocí ¹H NMR spektroskopie stále detekována. Aldehyd **41** jsem tedy získal s čistotou ≥97 %, kterou lze považovat za dostatečnou pro následující studii asymetrické Henryho reakce.

4.2. Zhodnocení syntézy aldehydu 60

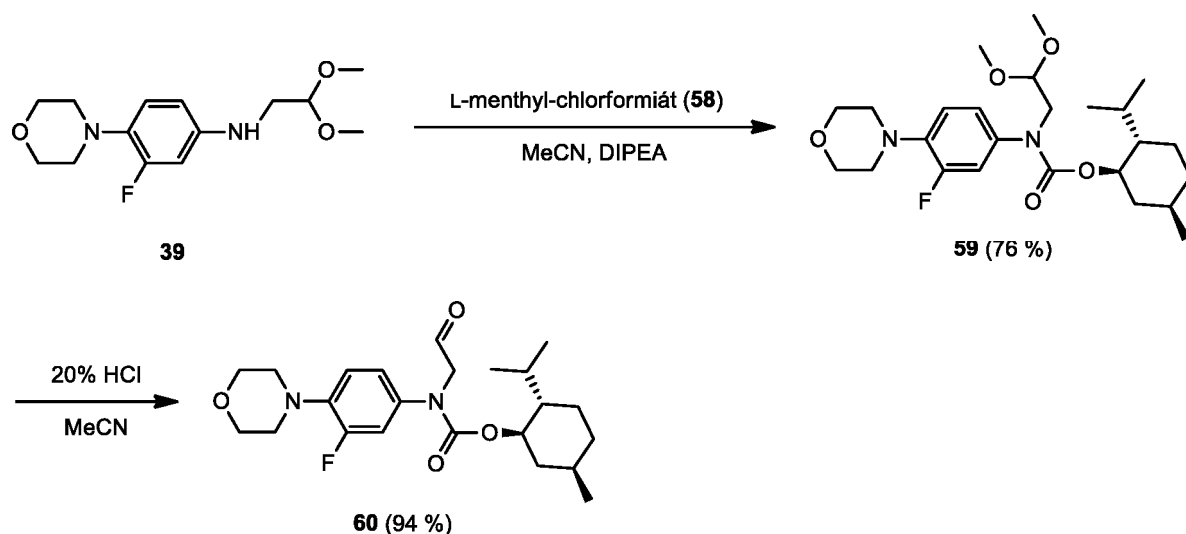


Schéma 16: Syntéza aldehydu **60**

O-Menthyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl)karbamát (**60**) je novou, dosud nepopsanou sloučeninou. Při její přípravě jsem využil analogického syntetického postupu, jakým jsem připravil aldehyd **41**. První tři syntetické kroky celkem pěti-krokové syntézy vedoucí k aldehydu **60** jsou tedy stejné, jako v případě výše diskutované syntézy aldehydu **41**. Sloučenina **39** je proto společným intermediátem přípravy obou aldehydů **41** a **60**.

V následné acylaci sloučeniny **39** jsem jako činidlo použil L-menthyl-chlorformiát (**58**). Ten jsem získal reakcí trifosgenu s L-mentholem v toluenu, za přítomnosti pyridinu jako báze.^[45] V literatuře^[46] lze nalézt i analogický postup, ve kterém je místo toluenu použito bezvodého CCl₄. Nicméně, jeho nevýhodou je značná toxicita/pravděpodobná karcinogenita a v současné době i vysoká cena, a proto jsem dal přednost postupu využívající toluen. Na rozdíl od původních předpisů^[45] jsem však získaný chlorformiát **58** nepoužil do dalšího reakčního kroku v surovém stavu. Po jeho separaci z reakční směsi jsem provedl jeho purifikaci pomocí sloupcové chromatografie. Zjistil jsem, že za mnou použitých chromatografických podmínek je chlorformiát **58** stabilní, jeho možnou hydrolýzu vlhkostí přítomnou na silikagelu jsem nepozoroval. Vzhledem k tomu, že jsem syntetickou metodu přípravy chlorformiátu **58** doplnil o její dosud nepopsanou purifikaci, dosáhl jsem nikoli kvantitativního, nýbrž „pouze“ 74% izolovaného výtěžku. Ten lze však považovat za dostatečný, a to vzhledem k nízké ceně použitých výchozích sloučenin a faktu, že nemá vliv na celkový výtěžek lineární pěti-krokové syntézy aldehydu **60**.

Vlastní acylaci sloučeniny **39** chlorformiátem **58** jsem provedl za identických reakčních podmínek jaké jsem použil pro přípravu karbamátu **40**. Dosáhl jsem 76% výtěžku produktu **59**,

který je poněkud nižší než v předchozím případě (u derivátu **40**). Nižší výtěžek mohl být způsoben poněkud nižší reaktivitou chlorformiátu **58** ve srovnání s ethyl-chlorformiátem. Separaci karbamátu **59** od výchozích sloučenin **39** resp. **58** jsem úspěšně provedl pomocí sloupcové chromatografie.

Posledním syntetickým krokem pak opět byla kysele katalyzovaná hydrolyza acetalové funkční skupiny v karbamátu **59** za vzniku požadovaného aldehydu **60**. Ten jsem při zachování původních reakčních podmínek^[23] získal ve výborném výtěžku 94 %, a to po provedení purifikace sloupcovou chromatografií. Tou se mi podařilo odstranit stopové množství výchozího acetalu **59** přítomného v surovém produktu.

4.3. Zhodnocení syntézy aldehydu **62**

V první fázi výzkumu jsem se pokusil o realizaci analogické pěti-krokové syntézy využívající intermediát **39**, který jsem úspěšně použil v případě syntézy aldehydů **41** a **60**. Tento syntetický postup označuji v experimentální části jako Metodu A, viz. **kap. 3.5**. Jako problematický syntetický krok v této reakční sekvenci lze považovat finální kysele katalyzovanou hydrolyzu karbamátu **61**, neboť musí proběhnout selektivně pro acetalovou funkční skupinu, aniž by došlo k hydrolyze karbamátové funkční skupiny Boc-. Ta se, jak známo, v kyselem prostředí rozkládá na amin, CO₂ a isobuten reakční cestou odpovídající mechanismu E₁.

Nejprve jsem tedy syntetizoval karbamát **61**. Jednalo se v podstatě o chránění aminové skupiny sloučeniny **39** zavedením standardně používané chránicí skupiny Boc. Tento typ reakce je proto v literatuře popsán na mnoha rozličných substrátech. Jako činidlo jsem použil běžně dostupný di-*tert*-butyldikarbonát, jehož působením na intermediát **39** v CH₂Cl₂ za přítomnosti Et₃N jako báze jsem připravil požadovaný produkt **61** ve vysokém výtěžku 86 %. Karbamát **61** jsem získal ve formě bezbarvého oleje a purifikoval jsem ho sloupcovou chromatografií.

Následně jsem se pokusil o hydrolyzu acetalu **61**, a to za stejných reakčních podmínek, kterými jsem docílil hydrolyzy analogických acetalů **40** a **59**. Zjistil jsem však, že tyto reakční podmínky (roztok HCl v MeCN, r. t.) vedou nejen k hydrolyze acetalové funkční skupiny, nýbrž i ke štěpení Boc-skupiny. Vznikající [3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]aminoacetaldehyd (Schéma 17) je pak sloučeninou značně nestabilní, pravděpodobně zde dochází k rychlé kondenzaci zformované sekundární aminové skupiny s přítomnou aldehydovou funkční skupinou za vzniku neidentifikovatelné pryskyřice. To se projevuje výraznou změnou barvy

(černáním) reakční směsi v průběhu hydrolyzy derivátu **61**. Ze stejného důvodu se mi nepodařilo aldehyd **62** připravit pozměněnou reakční sekvencí, která spočívala ve záměně pořadí jednotlivých syntetických kroků. Tzn. nejprve provedení hydrolyzy acetalové funkční skupiny derivátu **39** na [3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]aminoacetaldehyd a následné zavedení Boc-skupiny na sekundární aminovou skupinu.

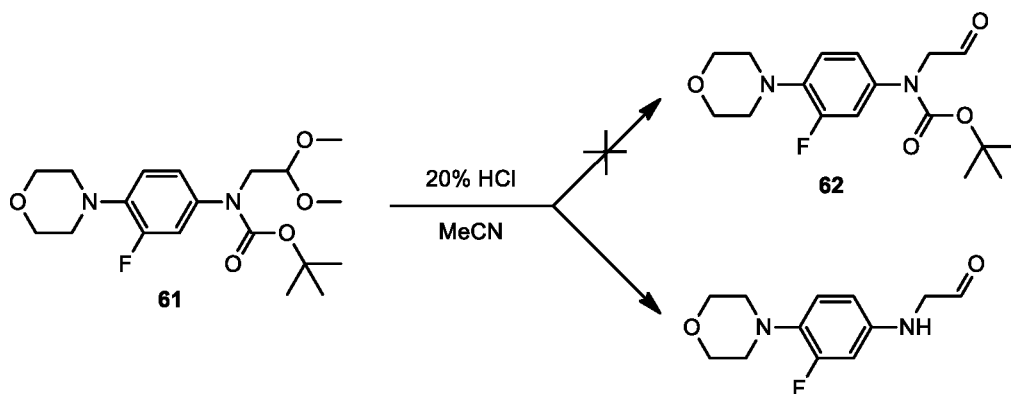


Schéma 17: Hydrolyza karbamátu **61**

Zaměřil jsem se proto na modifikaci reakčních podmínek hydrolyzy acetalu **61**, které by nevedly o odstranění Boc-skupiny. Ačkoli je v literatuře^[47,48] popsána hydrolyza acetalové skupiny za katalýzy různými Lewisovými kyselinami ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ce}(\text{OTf})_3$, apod.), které by neměly způsobovat rozklad *O-tert*-butylkarbamátové funkční skupiny, nepodařilo se mi v případě derivátu **61** této hydrolyzy dosáhnout. Jako produkt jsem ve všech zkoušených případech izoloval pouze výchozí sloučeninu.

K zajímavému výsledku jsem dospěl v případě pokusů o přeměnu acetalové funkční skupiny derivátu **61** na aldehyd **60** za působení I_2 v acetonu.^[49] Tato metoda transacetalace, publikována J. Sunem a kol. v roce 2004, byla popsána i poměrně stericky náročných acetalů. Předpokládaný mechanismus popisuje **Schéma 18**.

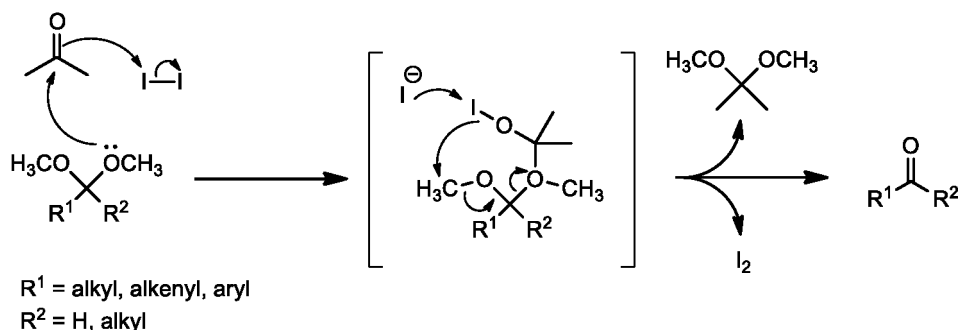


Schéma 18: Mechanismus transacetalace acetalů v neutrálním prostředí katalyzovaná jodem

V prvním pokusu, který jsem provedl za reakčních podmínek převzatých z literatury^[49] popisující transacetalace analogického acetalu, jsem izoloval směs dvou sloučenin, a to výchozí

acetal **61** a požadovaný aldehyd **62**. ^1H NMR Spektroskopií jsem však zjistil, že reakce proběhla jen s velmi nízkou konverzí, a to pouhých 7 %. V následujícím pokusu (viz *Postup 2*; **kap. 3.5.2**) jsem pro zvýšení výtěžku aldehydu **62** použil větší množství I_2 (místo 10 mol. % bylo použito 15 mol. %) a reakci jsem provedl místo za laboratorní teploty při refluxu (b.v. acetonu 55 °C). Za těchto reakčních podmínek jsem po zpracování reakční směsi a purifikaci surového produktu sloupcovou chromatografií získal sloučeninu **63** ve formě bezbarvého oleje v prakticky kvantitativním výtěžku (97 %). Dle NMR spektroskopie se však nejednalo o požadovaný aldehyd **62**, nýbrž o derivát 5-methoxyoxazolidin-2-onu. Ten lze považovat za cyklický karbamát a zároveň acetal (Schéma 19). Vznik sloučeniny **63** lze vysvětlit přeměnou acetalu **61** na příslušný poloacetalový derivát, u něhož dochází k intramolekulární nukleofilní substituci *tert*-butylkarbamátové funkční skupiny hydroxyskupinou poloacetalu, za současného odštěpení *tert*-butylalkoholátu (Schéma 19).

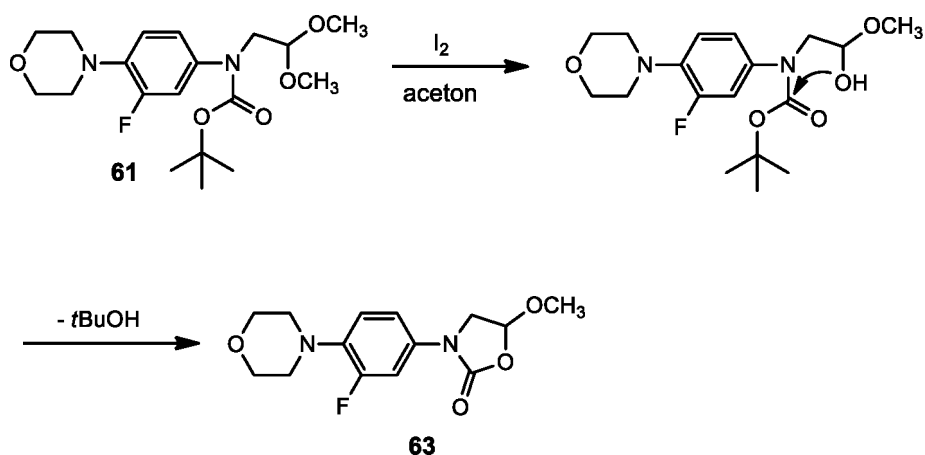


Schéma 19: Předpokládaný mechanismus vzniku oxazolidin-2-onu **63**

Vzhledem k tomu, že jsem získal sloučeninu **63** ve značném množství a s vysokou čistotou, pokusil jsem se jí převést na aldehyd **62**, a to působením *t*BuOK v toluenu. Předpokládal jsem, že by mohlo dojít nejprve k reesterifikaci cyklické karbamové funkční skupiny spojené s otevřením oxazolidin-2-onového cyklu sloučeniny **63** a následnému rozpadu poloacetalové funkční skupiny (Schéma 20). Za uvedených reakčních podmínek jsem však vznik aldehydu **62** nepozoroval, oxazolidin-2-onový derivát **63** se přeměnil na dosud neidentifikovanou sloučeninu.

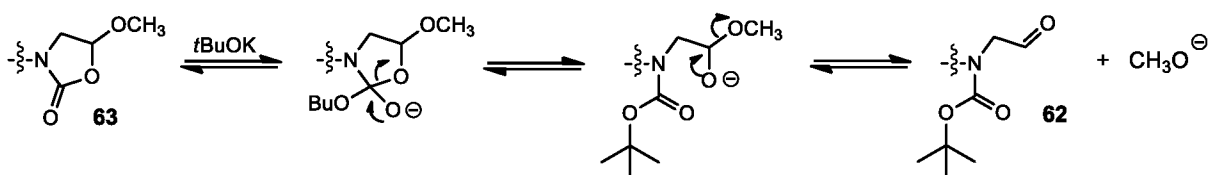


Schéma 20: Předpokládaný mechanismus vzniku aldehydu **62** z oxazolidin-2-onu **63**

Poněvadž se Metoda A ukázala být pro přípravu aldehydu **62** nevhodná, rozhodl jsem se v dalším výzkumu pozměnit syntetickou strategii a pokusil se získat aldehyd **62** Metodou B. Ta byla navržena na základě patentu, popisujícího přípravu oxazolidinových derivátů, včetně sloučeniny **62**.^[50] Rovněž v případě této Metody B byl výchozí sloučeninou 3-fluor-4-(morfolin-4-yl)anilin (**2**) a syntetická sekvence zahrnovala celkem tři syntetické kroky (**Schéma 21**).

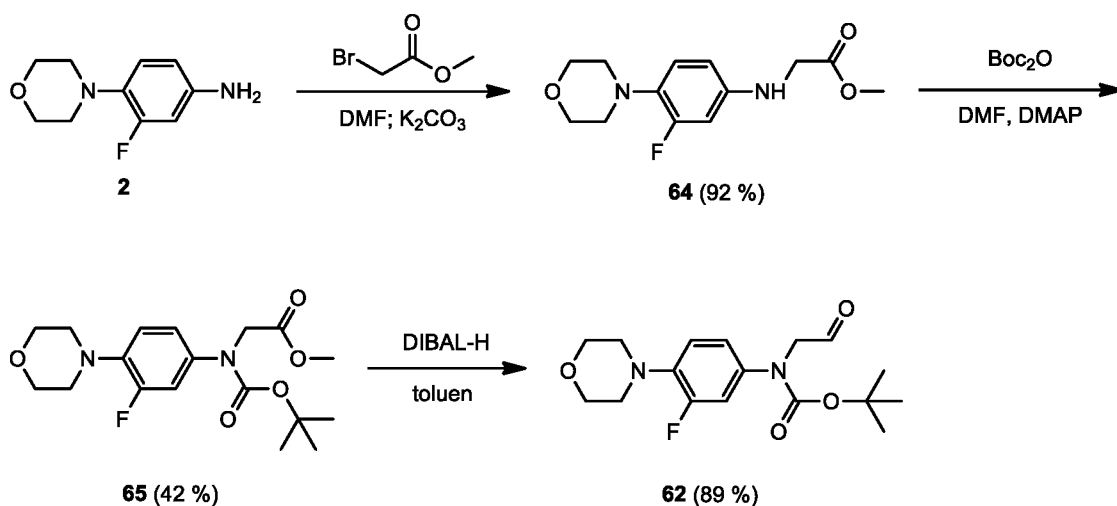


Schéma 21: Příprava aldehydu **62** metodou B

V prvním kroku jsem alkyloval anilin **2** methyl-bromacetátem za přítomnosti DIPEA jako báze. Reakci jsem provedl v suchém DMF zahříváním na teplotu 120 °C po dobu 8 h, zatímco v původním patentovém předpisu^[50] bylo použito mikrovlnného reaktoru a reakce byla realizována v acetonitrilu při teplotě 150 °C během 20 min. Zpracování reakční směsi pak bylo pro oba postupy identické, v mém případě jsem navíc provedl rekrystalizaci produktu **64** ze směsi EtOAc/hexan (v/v; 1:5). Za mnou zvolených podmínek jsem dosáhl výborného 92% výtěžku, v patentovém předpisu^[50] výtěžek uveden není.

V následujícím kroku jsem provedl acylaci sekundární aminové skupiny derivátu **64** di-*tert*-butyl-dikarbonátem. Vzhledem k poměrně nízké reaktivitě aminu **64** jsem příslušný karbamát **65** získal v uspokojivém výtěžku (42 %) až v případě pokusu, který jsem provedl v suchém DMF při teplotě 130 °C po dobu 1 h, za katalýzy DMAP a s přebytkem acylačního

činidla (5 ekv.). V patentu byl jako acylační činidlo údajně použit di-*tert*-butyl-karbonát, a to ve značném přebytku (9 ekv.). Nicméně, zde se domnívám, že autoři chybně uvedli název činidla, které by dle uvedené navážky mělo mít molekulovou hmotnost 218,3 g/mol, což odpovídá poněkud reaktivnějšímu di-*tert*-butyl-dikarbonátu (formálně se jedná o anhydrid). Mnou dosažený výtěžek je poněkud nižší, než výtěžek, kterého bylo dosaženo v patentovém předpisu (DMF, 120 °C, 30 min. – 80 %).^[50]

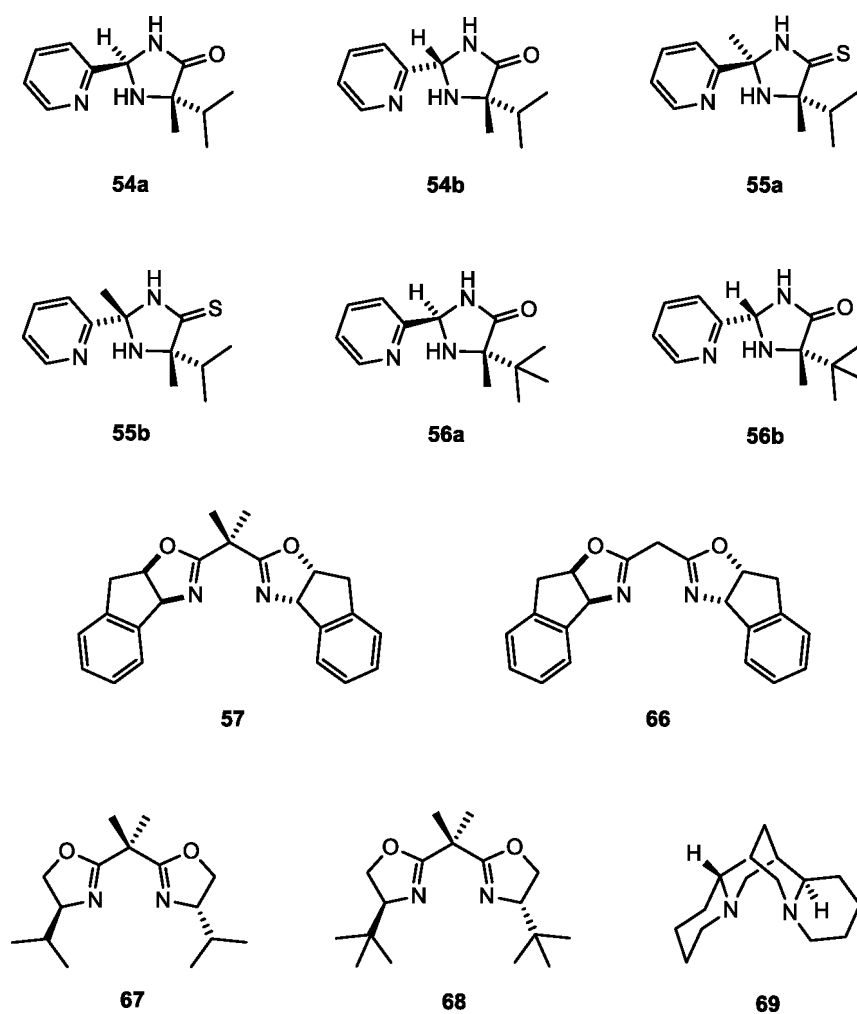
Posledním krokem byla redukce methylesterové skupiny působením redukčního činidla DIBAL-H. Tato reakce vyžadovala chlazení na –78 °C a provedení za inertních podmínek, v atmosféře argonu. Reakční podmínky a způsob zpracování reakční směsi byl shodný s patentovým předpisem^[50], jediným rozdílem byl fakt, že jsem použil roztok činidla DIBAL-H v toluenu, zatímco autoři patentu roztok v CH₂Cl₂. V tomto reakčním kroku jsem dosáhl výtěžku 89 %, který je v souladu s původním předpisem (86 %).^[50]

Lze tedy konstatovat, že Metoda B je vhodným syntetickým postupem pro přípravu aldehydu **62**. Ten jsem připravil z aminu **2** výše popsanou tříkrokovou syntézou s celkovým výtěžkem 34 %.

4.4. Studium asymetrické Henryho reakce nitromethanu s aldehydem **41**

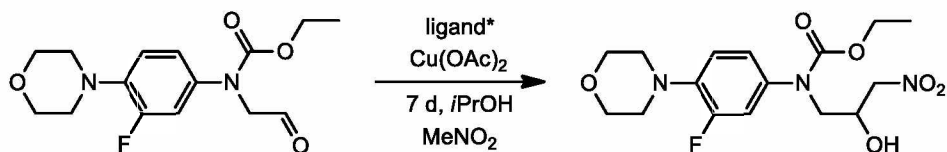
Pro studium asymetrické Henryho reakce aldehydu **41** s nitromethanem jsem jako enantioselektivní katalyzátory vybral pouze takové zástupce, které patří do třídy chirálních měďnatých komplexů. Tyto katalyzátory totiž na základě provedené literární rešerše (viz. **kap. 2.2**) vykazují jedny z nejlepších výsledků, co se týče výtěžků a enantiomerních přebytků asymetrické Henryho reakce. Do výběru jsem zařadil především měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových resp. 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionových ligandů (**54a,b–56a,b**), které byly vyvinuty na našem pracovišti.^[38, 41–43] Dále pak jsem zvolil ligandy založené na chirálních *bis*-oxazolinech, které patří mezi nejznámější a nejvíce používané chirální ligandy v enantioselektivní katalýze.^[36, 44] Všechny mnou použité *bis*-oxazolinové deriváty **57** a **66–68** jsou komerčně dostupné sloučeniny. Nicméně, sloučeninu **57** jsem si vzhledem k její vysoké ceně připravil, a to jedнокrokovou syntézou spočívající v kondenzaci cenově příznivého 2,2-dimethylmalondinitrilu a (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanolu ve výtěžku 60 %.^[44] Rovněž imidazolidin-4-ony **54a,b** a **56a,b** resp. imidazolidin-4-thiony **55a,b** jsem si připravil podle postupů, publikovaných dříve.^[38, 41–43] Skupinu uvedených dvou tříd ligandů (imidazolidinové a *bis*-oxazolinové deriváty) jsem ještě doplnil chirálním diaminovým ligandem, a to alkaloidem (+)-sparteinem.

Celkem tedy studie zahrnovala 11 měďnatých komplexů různých chirálních ligandů (Obrázek 5), u nichž jsem očekával vysokou enantioselektivitu v asymetrické Henryho reakci. Tu jsem studoval v milimolovém měřítku (0,25–1,0 mmol aldehydů **41**, **60** resp. **62**). Příslušné měďnaté komplexy chirálních ligandů jsem připravoval *in situ* reakční směsí. Jako rozpouštědlo jsem používal bezvodý isopropylalkohol a nitromethan jsem aplikoval v 10-tinásobném přebytku. Reakční čas jsem ve všech pokusech zvolil stejný, a to 7 dní. Ve studii jsem použil dvě různé reakční teploty (6 °C – lednice a 20 °C – laboratorní teplota). Dále pak, použité množství katalyzátoru bylo buď 5 nebo 10 mol %. Zpracování reakční směsi spočívalo v odstranění katalyzujícího komplexu pomocí flash-chromatografie a separaci nitroaldolů **42** a **70–71** sloupcovou chromatografií. Abych mohl porovnávat dosažené výtěžky v jednotlivých pokusech, stanovoval jsem konverze nitroaldolů **42** a **70–71** na základě zastoupení aldehydu/nitroaldolu v surovém produktu určeného pomocí ¹H NMR spektroskopie.



Obrázek 5: Přehled chirálních ligandů, jejichž měďnaté komplexy jsem studoval jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce aldehydu **41** s nitromethanem

Tabulka 3: Přehled provedených pokusu asymetrické Henryho reakce aldehydu **41** s nitromethanem katalyzované měďnatými komplexy ligandů **54–57** a **66–69**



Ligand	Množství kat. mol %	Reakční teplota [°C]	Výtěžek ^a [%]	ee ^b [%]
54a	5	6	55	88
54a	10	6	78	88
54a	5	20	94	85
54b	5	20	65	-68
55a	5	6	37	80
55a	10	6	47	86
55a	5	20	69	rac.
55b	5	6	21	-40
55b	10	6	26	-69
55b	5	20	67	-66
56a	5	6	45	77
56a	10	6	70	86
56a	5	20	87	81
56b	5	20	31	-38
57	5	6	78	85
57	5	20	46	88
57	10	6	55	89
66	5	6	10	-
66	5	20	29	45
67	5	6	40	-80
67	5	20	82	-78
68	5	6	43	-46
68	5	20	46	-54
69	5	6	40	-9

^a Výtěžek byl stanoven pomocí ¹H NMR spektroskopie surového produktu.

^b Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí chirální HPLC s použitím kolony Chiralpak AS-H. Hodnoty ee jsou vyjádřeny jako n(*S*-enantiomeru) – n(*R*-enantiomeru).

Přehled provedených pokusů asymetrické Henryho reakce, ve kterých jsem jako substrát použil aldehyd **41**, je uveden v Tabulce **3**. Tuto studii jsem provedl jednak za účelem optimalizace reakčních podmínek Henryho reakce, dále pak, cílem bylo vzájemné porovnání mnou použitých enantioselektivních katalyzátorů s ohledem na chemický výtěžek a enantiomerní přebytek v nitroaldolu **42**. Na základě těchto pokusů jsem tedy zamýšlel vyhodnotit, které ze mnou použitých enantioselektivních katalyzátorů jsou neúčinnější a zdali jsou lepšími variantami než enantioselektivní katalyzátory založené na derivátech kafry, které byly použity pro katalýzu asymetrické Henryho reakce aldehydu **41** s nitromethanem v předchozí práci.^[23]

Z výsledků uvedených v tabulce **3** lze učinit několik obecných závěrů:

- Katalyzátory, vykazující nejvyšší enantioselektivitu, jsou měďnaté komplexy ligandů **54a**, **55a**, **56a** a **57** (hodnoty ee v nitroaldolu **42** se pohybují v rozmezí 77–89 %).
- Všechny tyto čtyři katalyzátory poskytují jako majoritní požadovaný *S*-enantiomer nitroaldolu **42**, ze kterého lze pak dále připravit *S*-enantiomer Linezolidu (**I**).
- Měďnaté komplexy *trans* izomerů imidazolidinových derivátů **54a–56a** jsou v souladu s literaturou^[38, 41–43] účinnějšími katalyzátory Henryho reakce než analogické měďnaté komplexy odvozené z *cis* izomerů. Ty navíc poskytují jako majoritní nežádoucí *R*-enantiomer nitroaldolu **42**.
- Měďnaté komplexy *bis*-oxazolinů **66–68**, stejně jako měďnatý komplex (+)-sparteinu **69** vykazují nedostatečnou enantioselektivitu a zpravidla poskytují nežádoucí *R*-enantiomer nitroaldolu **42**.
- Použití 10 mol % katalyzátoru místo 5 mol % má jen zanedbatelný vliv na dosaženou enantioselektivitu. Vede však k vyšším výtěžkům nitroaldolu **42**.
- Reakční teplota 20 °C vede k vyšším výtěžkům nitroaldolu **42**, avšak v případě některých katalyzátorů (měďnaté komplexy ligandů **54a** a **55a**) má nepříznivý vliv na dosaženou hodnotu ee.

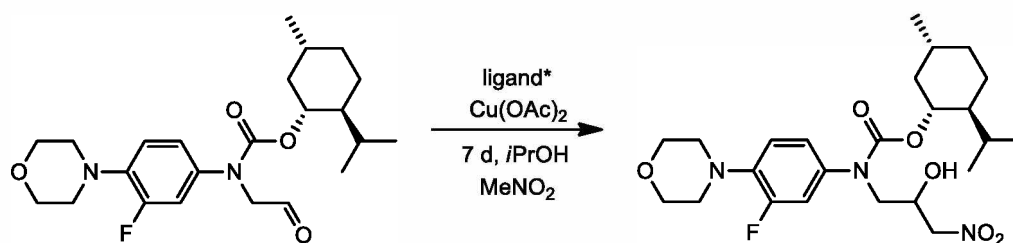
Na základě těchto závěrů učiněných analýzou výsledků uvedených v Tabulce **3** jsem vyhodnotil jako neúčinnější katalyzátory měďnaté komplexy ligandů **54a**, **55a**, **56a** a **57**. Tyto katalyzátory je vhodné aplikovat v množství 10 molárních procent, a to s ohledem na vyšší výtěžku nitroaldolu **42**. Dále pak, vhodnější reakční teplotou je 6 °C, při které lze získat

nitroaldol **42** v případě některých z výše vybraných čtyř katalyzátorů s poněkud vyšší enantiomerní čistotou.

4.5. Studium asymetrické Henryho reakce nitromethanu s aldehydy **60** a **62**

V následující studii asymetrické Henryho reakce jsem jako substrát použil další dva mnou připravené aldehydy **60** a **62**. Ty se liší od původního aldehydu **42** ve struktuře karbamátové funkční skupiny. Derivát **60** je odvozený od chirálního alkoholu (L-mentholu), a proto lze předpokládat, že u příslušného nitroaldolu **70** by mohla být provedena separace jednotlivých stereoizomerů. V případě nitroaldolu **70** totiž nevzniká dvojice enantiomerů, nýbrž epimerů. V případě epimerů je obecně snadnější naleznout vhodný postup pro jejich separaci, než v případě enantiomerů. Aldehyd **62** je pak odvozený ze stericky objemného *tert*-butylalkoholu. Zde jsem chtěl ověřit, jaký efekt má sterické působení karbamátové funkční skupiny na dosažený enantiomerní přebytek v nitroaldolech **42** vs. **71**. Je třeba poznamenat, že *O*-substituent karbamátové funkční skupiny nemá vliv na finální strukturu Linezolidu (**I**), neboť tato molekulová část je v průběhu dalších reakčních kroků odštěpena intramolekulární nukleofilní substitucí (Schéma 10).

Tabulka 4: Přehled provedených pokusu asymetrické Henryho reakce aldehydu **60** s nitromethanem katalyzované měďnatými komplexy ligandů **54–57** a **66–69**



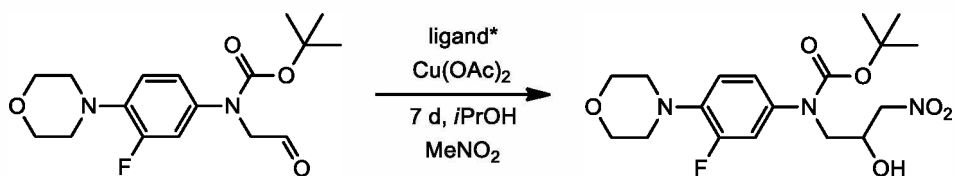
Ligand	Množství kat. mol %	Reakční teplota [°C]	Výtěžek ^a [%]	ee ^b [%]
54a	10	6	63	89
55a	10	6	49	rac.
56a	10	6	38	83
57	10	6	72	89

^a Výtěžek byl stanoven pomocí ¹H NMR spektroskopie surového produktu.

^b Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí chirální HPLC s použitím kolony Chiralpak AD-H. Hodnoty ee jsou vyjádřeny jako n(*S*-enantiomeru) – n(*R*-enantiomeru).

V Tabulce 4 je uveden přehled pokusů asymetrické Henryho reakce aldehydu **60** s nitromethanem katalyzované vybranými měďnatými komplexy ligandů **54a**, **55a**, **56a** a **57**, provedených za výše uvedených optimalizovaných reakčních podmínek. Z hodnot dosažených chemických výtěžků (38–72 %) lze konstatovat, že aldehyd **60** vykazuje ve srovnání s aldehydem **41** nepatrně nižší reaktivitu. Výrazně nižší výtěžek jsem pozoroval v případě katalyzátoru Cu(OAc)₂/**56a** (38 % vs. 70 %), zatímco katalyzátor Cu(OAc)₂/**57** naopak vedl k nitroaldolu **70** ve vyšším výtěžku (72 % vs. 55 %). Významným zjištěním pak je fakt, že hodnoty enantiomerních přebytků (83–89 % ee) v nitroaldolu **70** jsou prakticky srovnatelné s hodnotami ee v nitroaldolu **42**, které jsem získal v pokusech provedených za stejných reakčních podmínek (Tabulka 3). Z toho vyplývá, že změna struktury karbamátové funkční skupiny zavedením *O*-L-menthylového substituentu místo *O*-ethyl skupiny nemá vliv na dosaženou enantiomerní čistotu příslušných nitroaldolů **42** a **70**. Poněkud překvapující výsledek jsem získal v případě aplikace katalyzátoru Cu(OAc)₂/**55a**, kdy jsem nitroaldol **70** připravil v racemické formě. Tento výsledek považuji za chybný a je pravděpodobně důsledkem epimerace ligandu **55a** v reakční směsi. Jak známo,^[43] uvedený ligand podléhá epimeraci již v mírně kyselém prostředí, je tedy v jistém ohledu relativně nestabilní. Z časových důvodů jsem již nestihl v rámci diplomové práce provést opakovaný pokus, který byl pozorovaný výsledek potvrdil či vyvrátil. Nicméně, pokusy asymetrické Henryho reakce aldehydu **60** s nitromethanem katalyzované měďnatým komplexem ligandu **55a** za uvedených reakčních podmínek mám v úmyslu zopakovat v navazujícím výzkumu.

Tabulka 5: Přehled provedených pokusu asymetrické Henryho reakce aldehydu **62** s nitromethanem katalyzované měďnatými komplexy ligandů **54–57** a **66–69**



Ligand	Množství kat. mol %	Reakční teplota [°C]	Výtěžek ^a [%]	ee ^a [%]
54a	10	6	80	85
55a	10	6	62	85
56a	10	6	72	86
57	10	6	73	87

^a Výtěžek byl stanoven pomocí ¹H NMR spektroskopie surového produktu.

^b Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí chirální HPLC s použitím kolony Chiralpak AD-H. Hodnoty ee jsou vyjádřeny jako n(*S*-enantiomeru) – n(*R*-enantiomeru).

Tabulka 5 pak sumarizuje pokusy asymetrické Henryho reakce aldehydu **62** s nitromethanem katalyzované vybranými měďnatými komplexy ligandů **54a**, **55a**, **56a** a **57**. V tomto případě jsem příslušný nitroaldol **71** získal ve výtěžcích 62–80 %. Vyššího výtěžku ve srovnání s nitroaldolem **42** jsem dosáhl zejména v případě katalyzátorů Cu(OAc)₂/**55a** (62 % vs. 47 %) a Cu(OAc)₂/**57** (73 % vs 55 %). Výtěžky nitroaldolů **42** a **71**, získané se zbývajícími dvěma katalyzátory (Cu(OAc)₂/**54a** a Cu(OAc)₂/**56a**) byly srovnatelné. Enantioselektivita jednotlivých katalyzátorů se pak v případě Henryho reakce aldehydu **62** s nitromethanem prakticky nelišila a dosahovala hodnot ≈86 % ee. Tyto hodnoty ee jsou opět srovnatelné s hodnotami enantiomerních přebytků nalezených v jednotlivých nitroaldolech **42**, připravených za stejných reakčních podmínek. Lze tedy konstatovat, že ani tato změna struktury karbamátové funkční skupiny (*O*-ethyl vs. *O*-*tert*-butyl) nevedla k zisku příslušného nitroaldolu **71** s vyšším enantiomerním přebytkem.

5. Závěr

V rámci diplomové práce jsem se zabýval přípravou prekurzorů antibiotika Linezolidu (**I**) s využitím asymetrické Henryho reakce. Nejprve jsem pěti-krokovou syntézou připravil *O*-ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-oxoethyl) karbamát (**41**), a to dle dříve publikovaných syntetických postupů.^[23] V některých reakčních krocích jsem provedl modifikaci reakčních podmínek za účelem dosažení vyššího výtěžku daného intermediátu. Aldehyd **41** jsem pak použil jako výchozí substrát pro studium asymetrické Henryho reakce, která poskytovala příslušný chirální prekurzor Linezolidu (**I**) – *O*-ethyl-*N*-[3-fluor-4-(morfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(2-hydroxy-3-nitropropyl)karbamát (**42**) v neracemické formě.

Asymetrickou Henryho reakci aldehydu **41** s nitromethanem jsem studoval s použitím celkem 11 enantioselektivních katalyzátorů na bázi měďnatých komplexů. Pro studii jsem vybral především komplexy $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ s 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onovými a *bis*-oxazolinovými ligandy, které obecně vykazují při asymetrické Henryho reakci vysokou enantioselektivitu. Zjistil jsem, že při studované reakci byly nejvíce enantioselektivní tyto čtyři katalyzátory: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /**54a**, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /**55a**, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /**56a** a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /**57**. Tyto komplexy poskytovaly nitroaldol **42** s enantiomerním přebytkem v rozmezí hodnot 77–89 % ee. Jako nejoptimálnější reakční podmínky jsem vyhodnotil reakční teplotu 6 °C a použití 10 molárních procent katalyzátoru.

Následně jsem studoval asymetrickou Henryho reakci dalších dvou aldehydů **60** a **62** s nitromethanem katalyzovanou výše uvedenými čtyřmi měďnatými komplexy za optimalizovaných reakčních podmínek. Jednotlivé aldehydy **60** a **62** jsem připravil s využitím jak známých,^[23, 50] tak i mnou vyvinutých syntetických postupů, přičemž výchozí sloučeninou byl v obou případech anilin **2**. Enantiomerní přebytky stanovené v připravených nitroaldolech **70** (83–89 % ee) resp. **71** (85–87 % ee) se neliší od enantiomerních přebytků v nitroaldolu **42** získaných s uvedenými katalyzátory za stejných reakčních podmínek. Změna *O*-substituentu v karbamátové funkční skupině aldehydu **41** za vzniku aldehydů **60** a **62** tedy nevedla ke zvýšení enantiomerní čistoty příslušných nitroaldolů. Nicméně, mnou dosažené hodnoty enantiomerních přebytků jsou významně vyšší než nejvyšší z hodnot ee, kterých bylo dosud dosaženo (max. 77 % ee, pro nitroaldol **42**).^[23] Studie, kterou jsem provedl v rámci diplomové práce, tedy přináší vylepšení metody syntézy Linezolidu (**I**) založené na aplikaci asymetrické Henryho reakce, a to z pohledu zisku požadovaného *S*-enantiomeru.

6. Použitá literatura

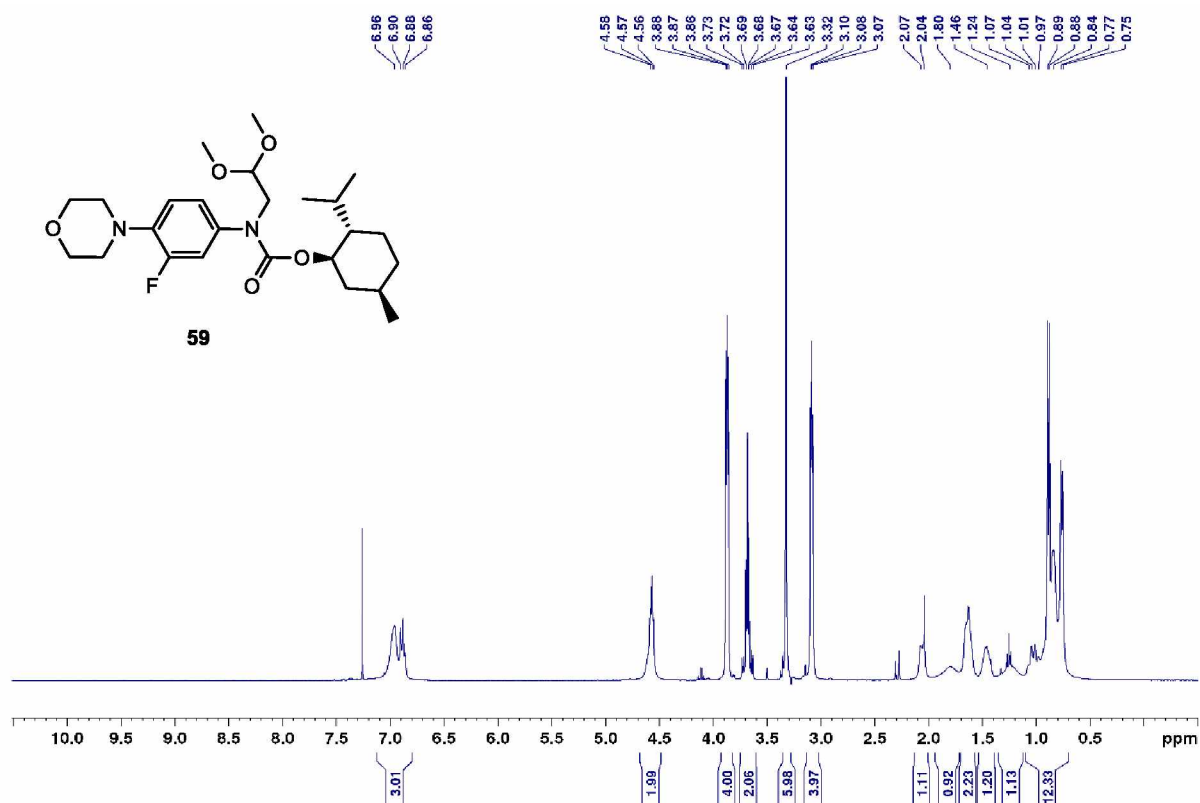
1. J. Li, E. Corey, *Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2013.
2. S. J. Brickner, *Curr. Pharm. Des.*, **1996**, 2, 175–194.
3. D. M. Livermore, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2000**, 46, 347–350.
4. M. R. Barbachyn, C. W. Ford, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2010–2023.
5. Drug Approval Package: Zyvox, *FDA Center for Drug Evaluation and Research*, **2001**.
6. D. M. Livermore, S. Mushtaq, M. Warner, N. Woodford, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2009**, 63, 713–715.
7. Drug Approval Package: application number: 205436Orig1s000. *FDA Center for Drug Evaluation and Research*, **2014**.
8. S. M. Swaney, H. Aoki, M. C. Ganoza, D. L. Shinabarger, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 3251–3255.
9. S. K. Long, B. Vester, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 603–612.
10. W. A. Gregory, D. R. Brittelli, C. L. J. Wang, M. A. Wuonola, R. J. McRipley, D. C. Eustice, V. S. Eberly, P. T. Bartholomew, A. M. Slee, M. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 1678–1681.
11. M. R. Barbachyn, S. J. Brickner, D. K. Hutchinson, Substituted oxazine and thiazine oxazolidinone antimicrobials, *Pharmacia and Upjohn Co Inc.*, US 5688792A, **1994**.
12. A. CH. Cornely, M. X. Alonso, X. V. Espauella, L. R. Jané, S. S. Morte, M. L. Viudez, A. D. Coto, Process for the preparation of an oxazolidinone antibacterial agent and intermediates thereof, *Union Quimico Farmaceutica SA*, EP 2163547A1, **2008**.
13. A. Greco, R. D. Marco, S. Tani, D. Giacomini, P. Galletti, A. Tolomelli, E. Juaristi, L. Gentilucci, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 7614–7620.
14. G. Braun, *Org. Synth.*, **1936**, 16, 30–31.
15. J. F. Larrow, K. E. Hemberger, S. Jasmin, H. Kabir, P. Morel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 3589–3592.
16. G. M. Reddy, A. Ramulu, P. P. Reddy, *Lett. Org. Chem.*, **2010**, 7, 45–49.
17. B. A. Pearlman, W. R. Perrault, M. R. Barbachyn, P. R. Manninem, D. S. Toops, D. J. Houser, T. J. Fleck, Process to prepare oxazolidinones, *Pharmacia and Upjohn Co Inc.*, US 5837870A, **1997**.
18. K. CH. Babu, R. B. Reddy, L. Gangaiah, G. Madhusudhan, K. Mukkanti, *Der Pharma Chem.*, **2011**, 3, 219–226.

19. F. Diederich, P. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., Weinheim, 1998.
20. S. D. Ramgren, A. L. Silberstein, Y. Yang, N. K. Garg, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2171–2173.
21. W. Mahy, J. A. Leitch, CH. G. Frost, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 1305–1313.
22. T. Miyazawa, E. Akita, T. Ito, *Arg. Biol. Chem.*, **1976**, *40*, 1651–1652.
23. A. P. Piccionello, P. Pierro, A. Accardo, S. Buscemi, A. Pace, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 24946–24951.
24. L. Song, X. Chen, S. Zhang, H. Zhang, P. Li, G. Luo, W. Liu, W. Duan, W. Wang, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5489–5492.
25. D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, T. Weller, E. Colvin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1981**, *20*, 397–399.
26. M. Shibasaki, H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4418–4420.
27. E. J. Corey, F. Y. Zhang, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 2057–2059.
28. S. Hajra, B. Jana, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4778–4781.
29. H. Ube, M. Terada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3895–3898.
30. S. E. Milner, T. S. Moody, A. R. Maguire, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 3059–3067.
31. T. Purkarthofer, K. Gruber, M. Gruber-Khadjawi, K. Waich, W. Skranc, D. Mink, H. Griengl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3454–3456.
32. Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ashizawa, S. Kezuka, T. Ikeno, T. Yamada, *Chem. Lett.*, **2004**, *33*, 614–615.
33. F. Ibrahim, N. Jaber, V. Guérineau, A. Hachem, G. Ibrahim, M. Mellah, E. Schulz, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 1395–1401.
34. C. Palmo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3881–3884.
35. Z. Ma, M. Sutradhar, A. V. Gurbanov, A. M. Maharramov, R. A. Aliyeva, F. N. Bahmanova, V. I. Mardanova, F. M. Chyragov, K. T. Mahmudov, *Polyhedron*, **2015**, *101*, 14–22.
36. D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12692–12693.
37. S. Liu, C. Wolf, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1831–1834.
38. I. Panov, P. Drabina, Z. Padělková, P. Šimůnek, M. Sedlák, *J. Org. Chem.*, **2011**, *5*, 4787–4793.
39. W. Jin, X. Li, B. Wan, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 484–491.

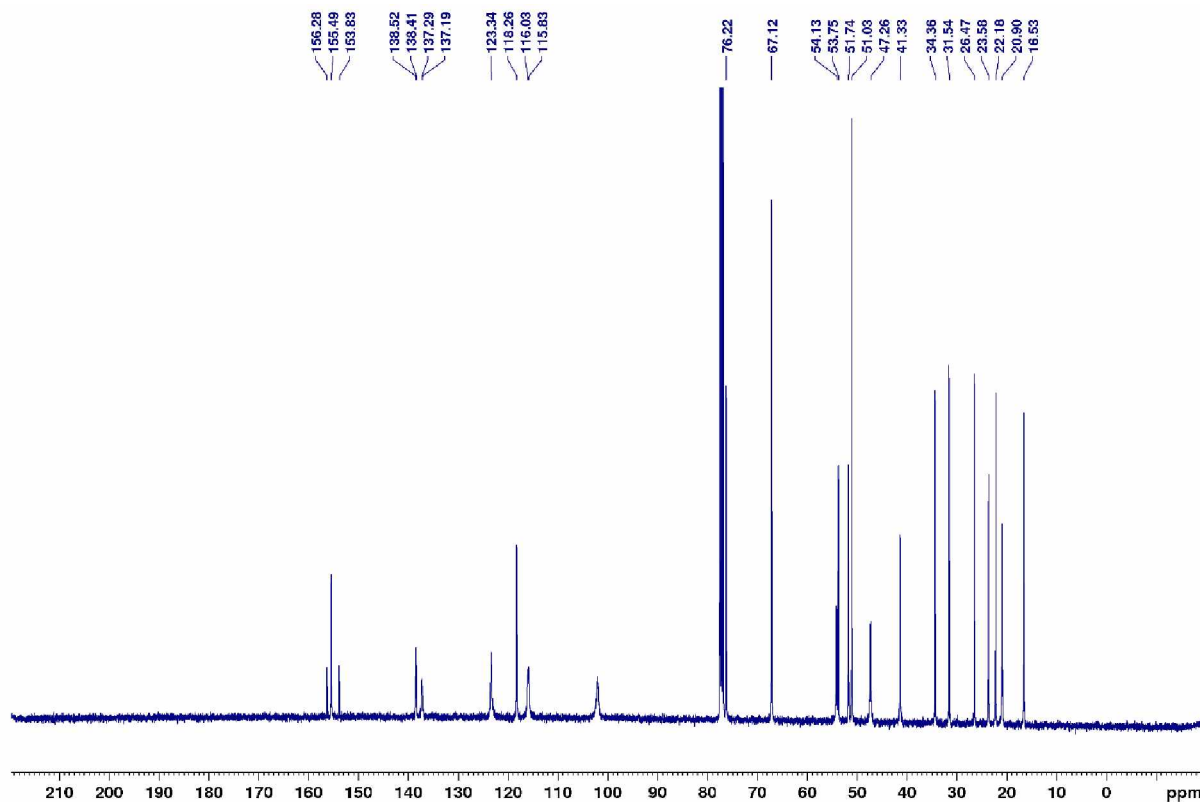
40. M. Rachwalski, S. Leśniak, E. Sznajder, P. Kielbasiński, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1547–1549.
41. P. Drabina, S. Karel, I. Panov, M. Sedlák, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 334–339.
42. P. Drabina, E. Horáková, Z. Růžičková, M. Sedlák, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 141–147.
43. G. Nováková, P. Drabina, J. Svoboda, M. Sedlák, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, *28*, 791–796.
44. S. Rodríguez-Esrich, L. Sola, C. Jimeno, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericas, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 2250–2260.
45. S. Yi, S. Yufeng, S. Zhipei, S. Chengjun, D. Ya, D. Yong, *Molecules*, **2012**, *17*, 8661–8673.
46. H. Saumen, B. Manishabrata, M. Biswajit, S. Debarshi, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4872–4876.
47. L. Schiavo, L. Jeanmart, S. Lanners, S. Choppin, G. Hanquet, *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 1421–1424.
48. R. Dalpozzo, A. D. Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, A. Tagarelli, G. Sindona, G. Bartoli, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9093–9095.
49. J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8932–8934.
50. P. Allegrini, M. Brusasca, L. Colombo, G. D'arienzo, G. Razzetti, A process for the preparation of oxazolidinone derivatives, *Dipharma Francis SRL*, EP 08170827A, **2008**.

7. Přílohy

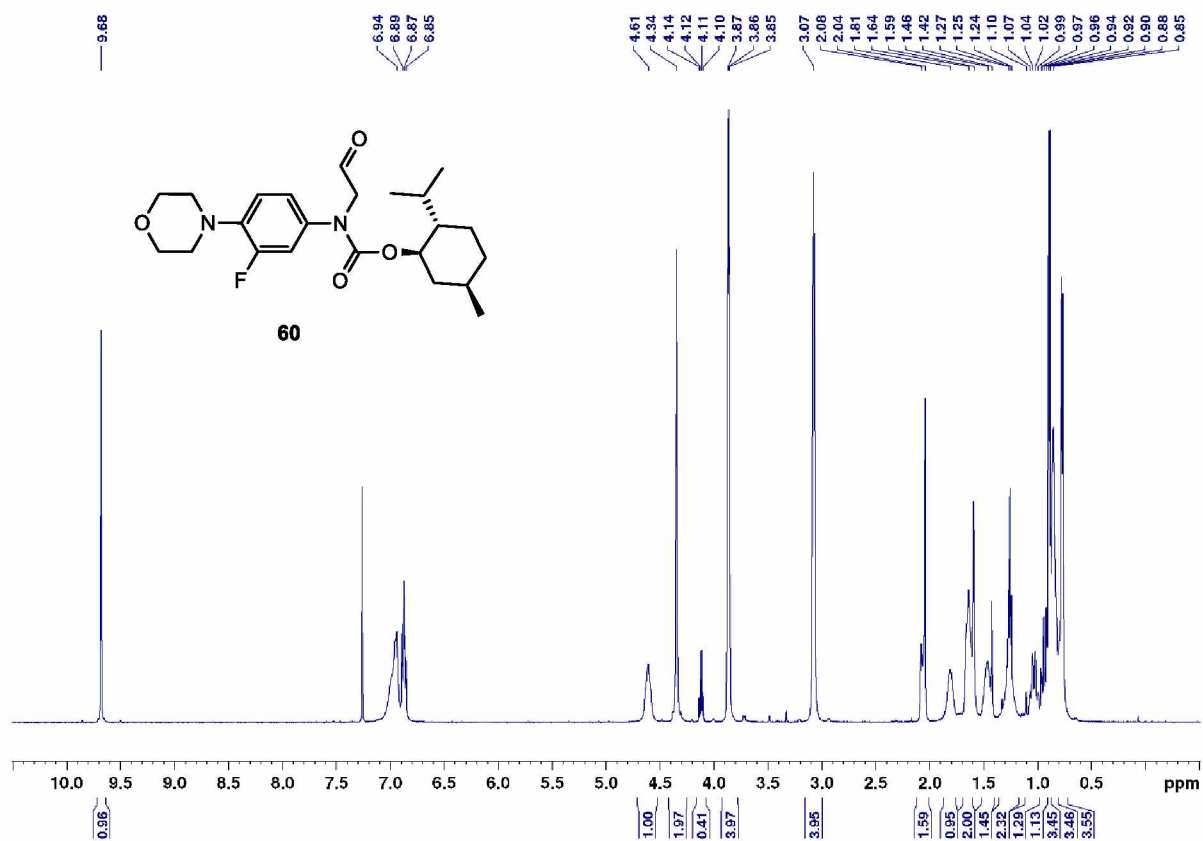
^1H NMR spektrum acetalu **59**



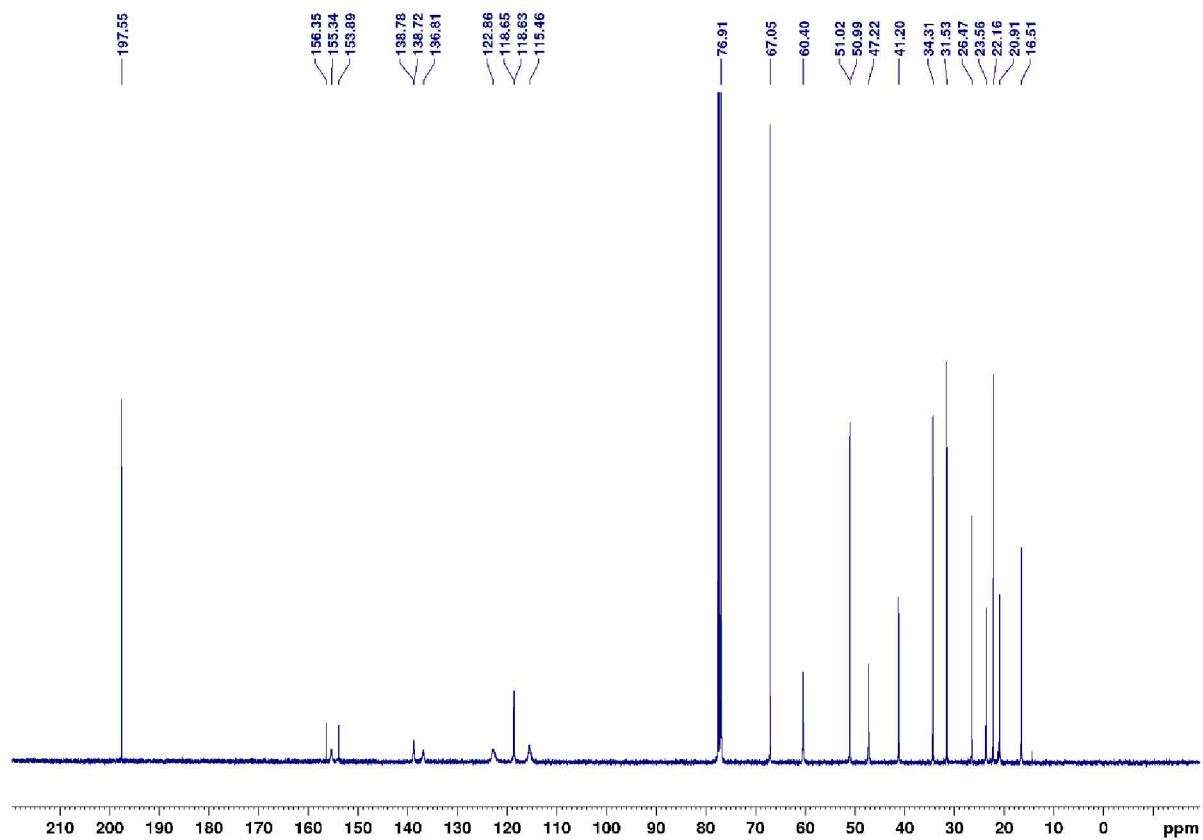
^{13}C NMR spektrum acetalu **59**



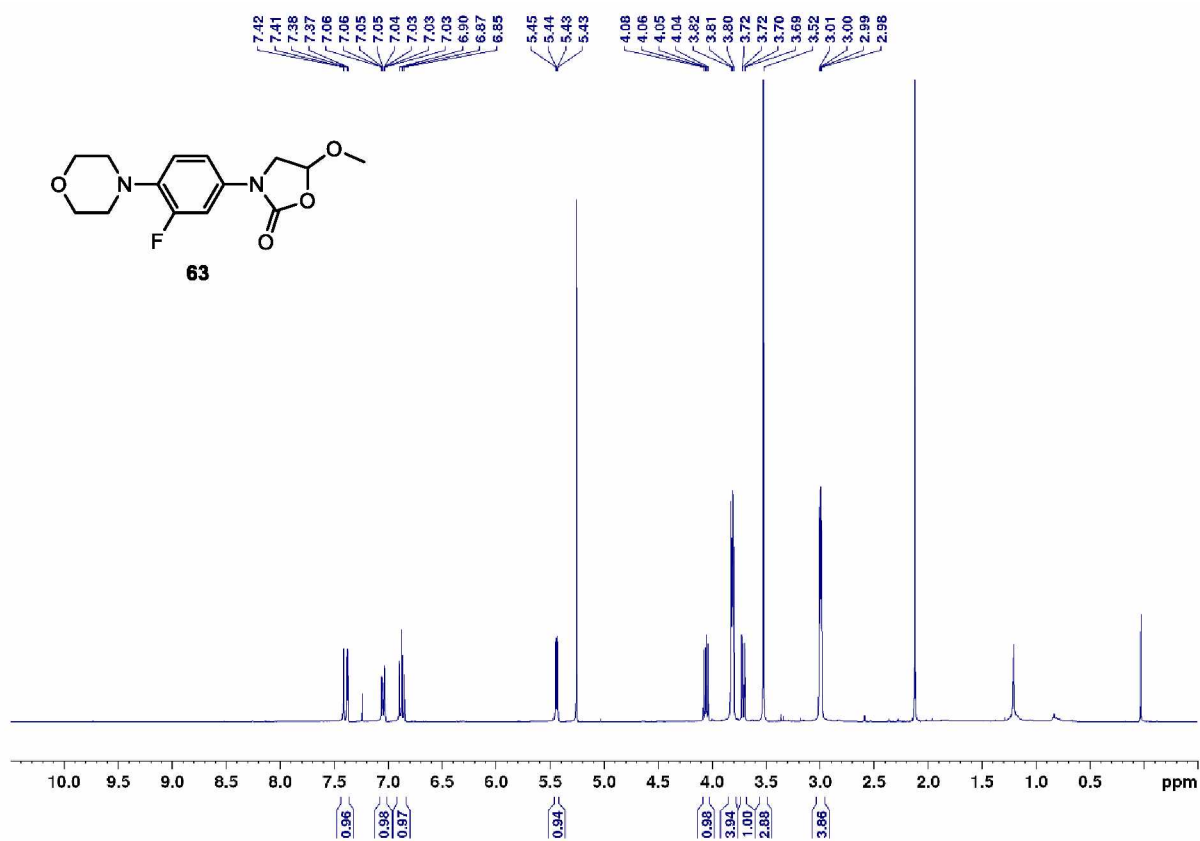
¹H NMR spektrum aldehdu **60**



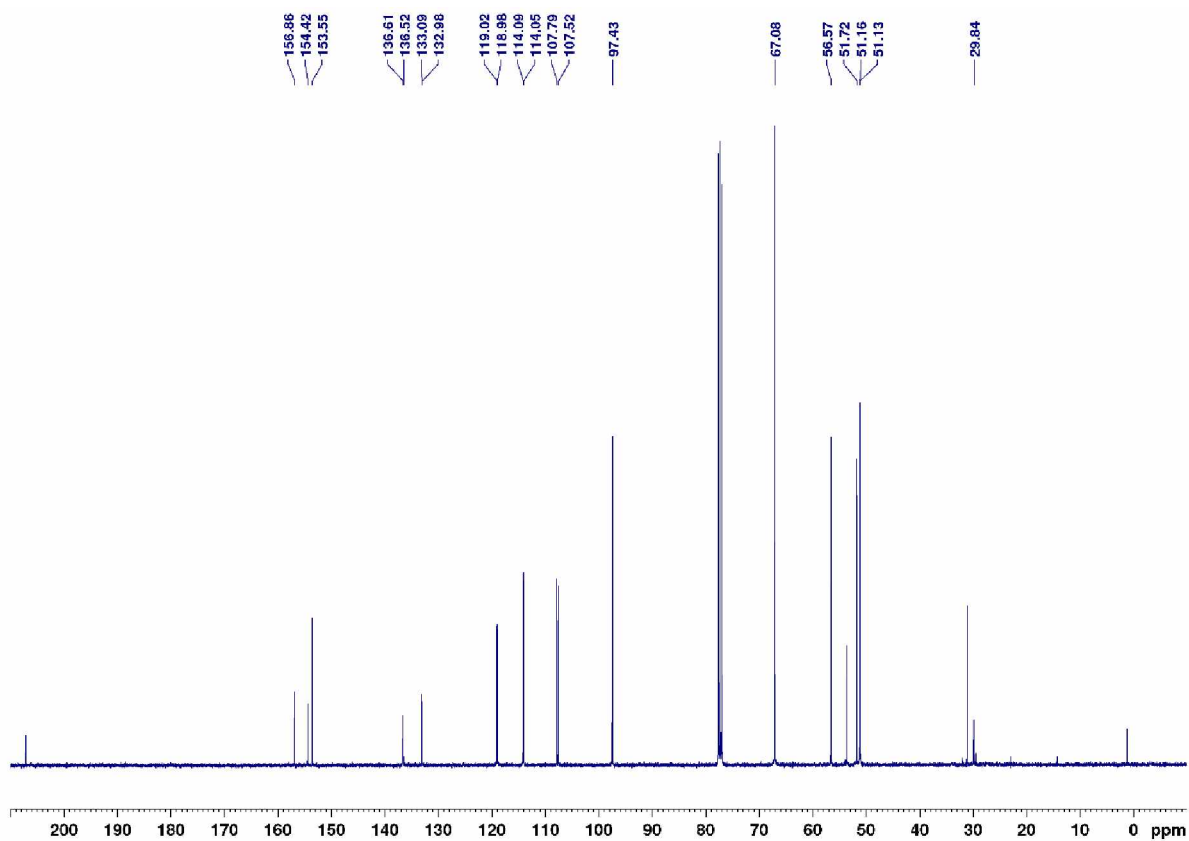
¹³C NMR spektrum aldehdu **60**



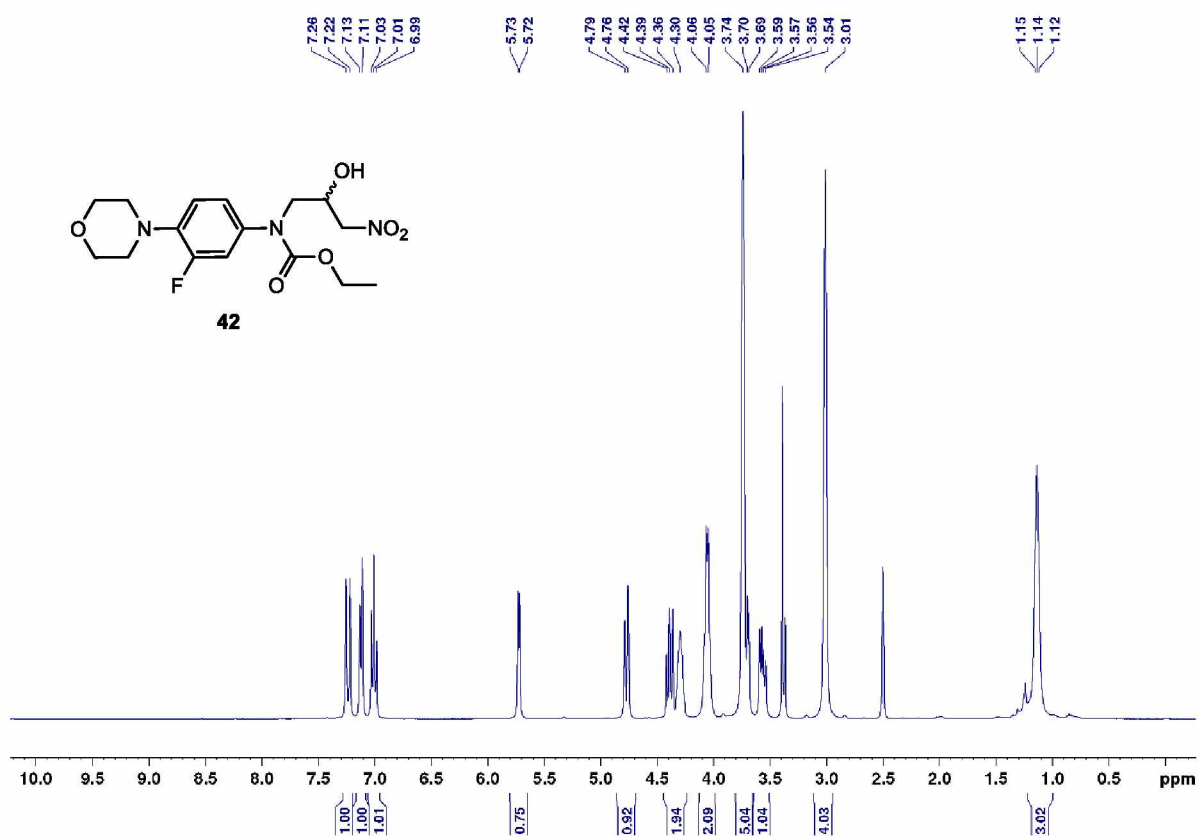
¹H NMR spektrum oxazolidin-2-onu **63**



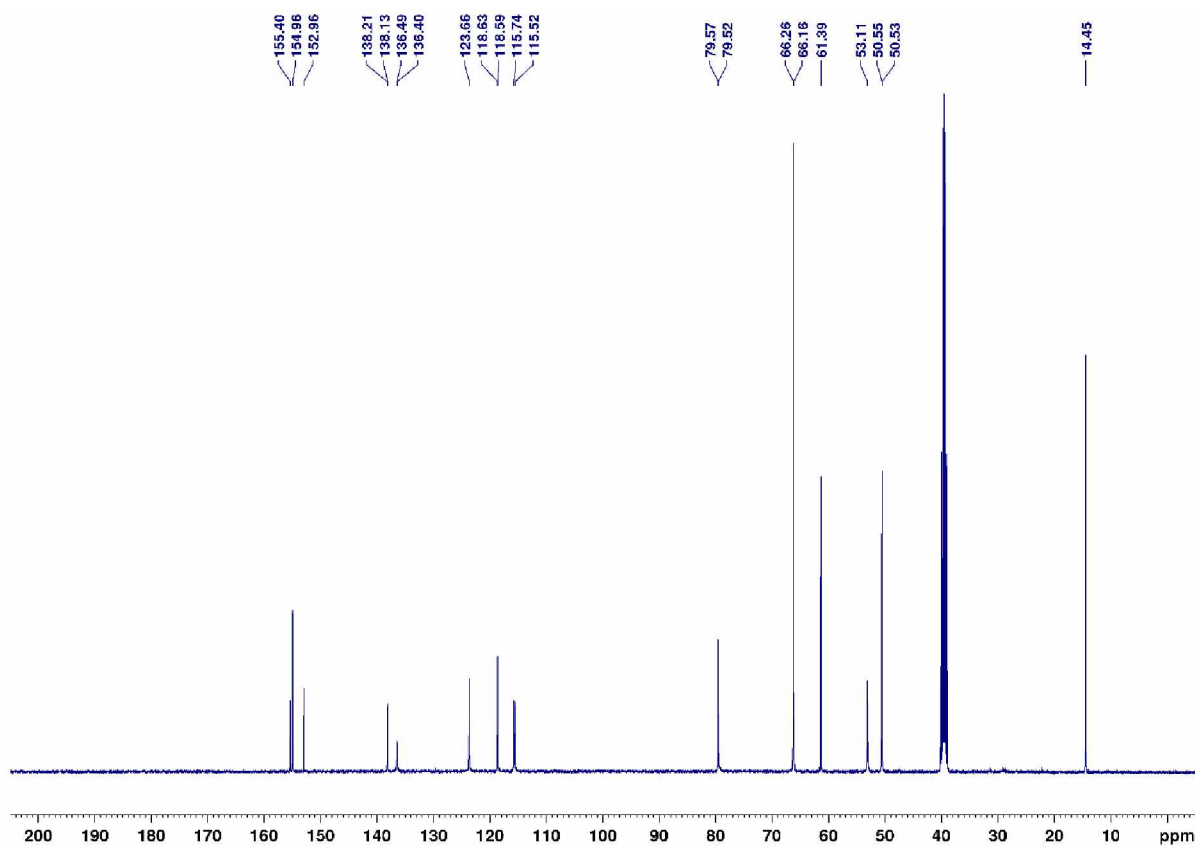
¹³C NMR spektrum oxazolidin-2-onu **63**



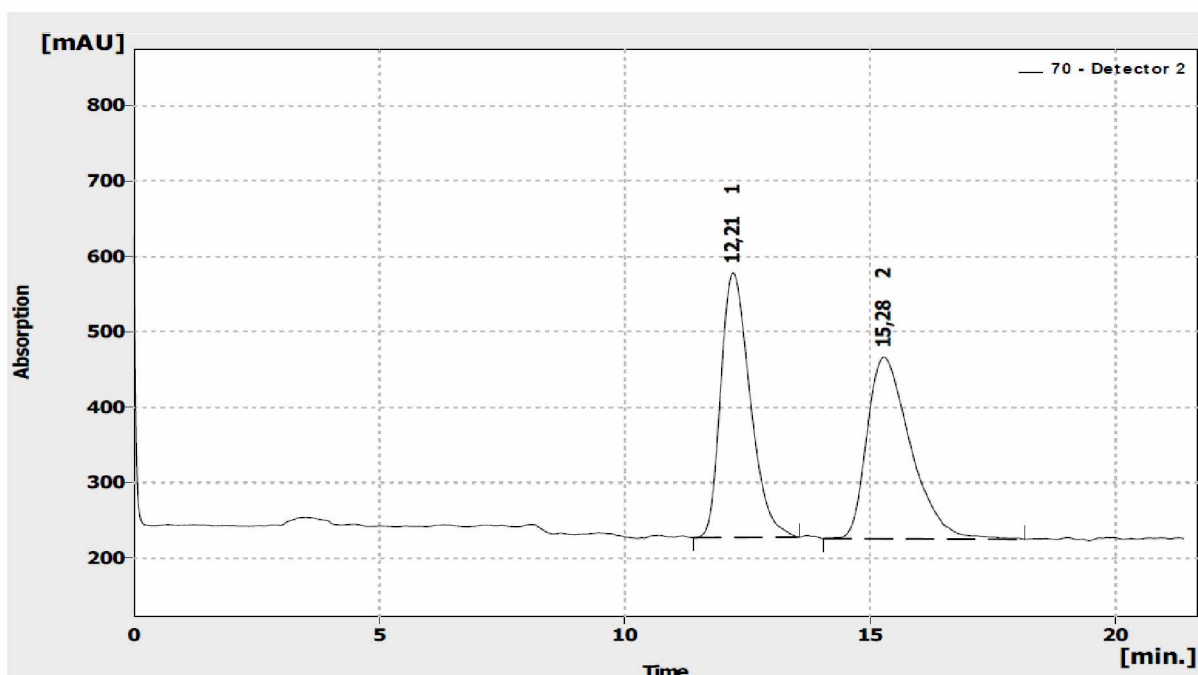
¹H NMR spektrum nitro-aldolu **42**



¹³C NMR spektrum nitro-aldolu **42**



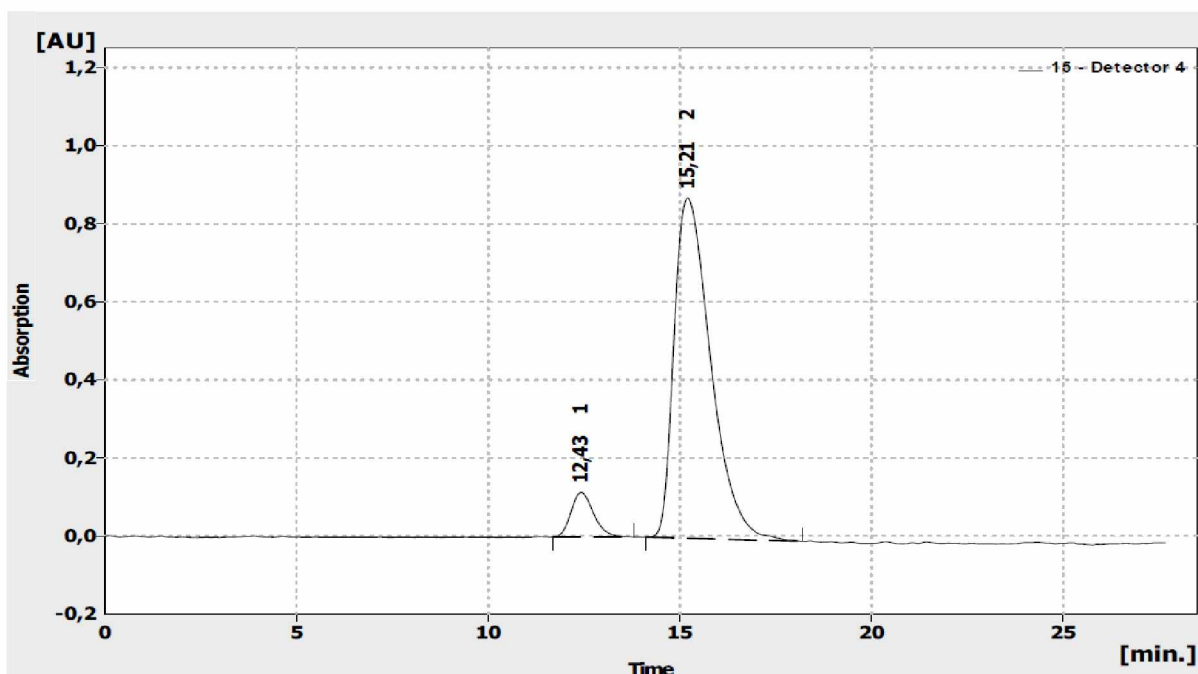
HPLC chromatogram nitro-aldolu **42** (racemát)



Result Table (Uncal - 70 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	12,208	14568,152	350,823	49,5	59,3	0,65	699	
2	15,283	14891,410	241,062	50,5	40,7	0,95	606	
	Total	29459,562	591,885	100,0	100,0			

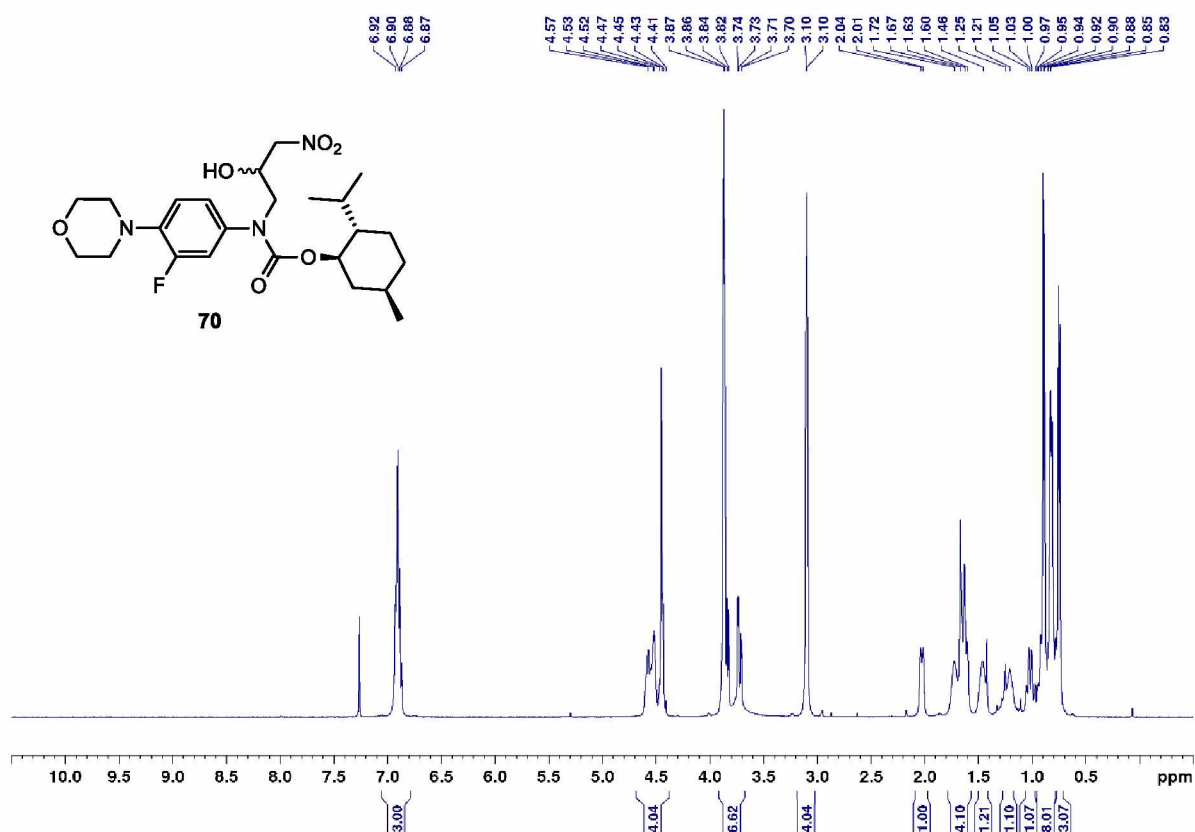
HPLC chromatogram nitro-aldolu **42** (85 % ee)



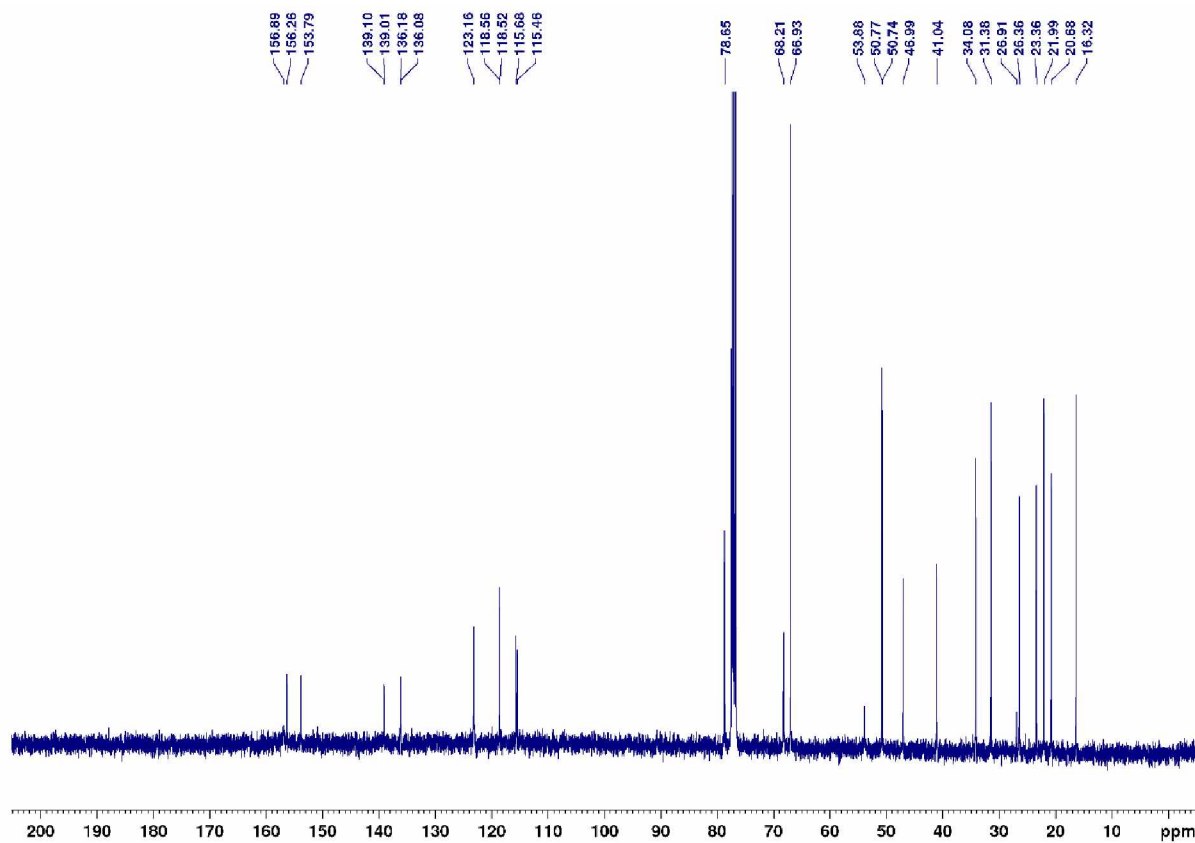
Result Table (Uncal - 15 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	12,425	4635,655	113,745	7,4	11,5	0,63	643	
2	15,208	58022,799	871,615	92,6	88,5	1,03	702	
	Total	62658,453	985,360	100,0	100,0			

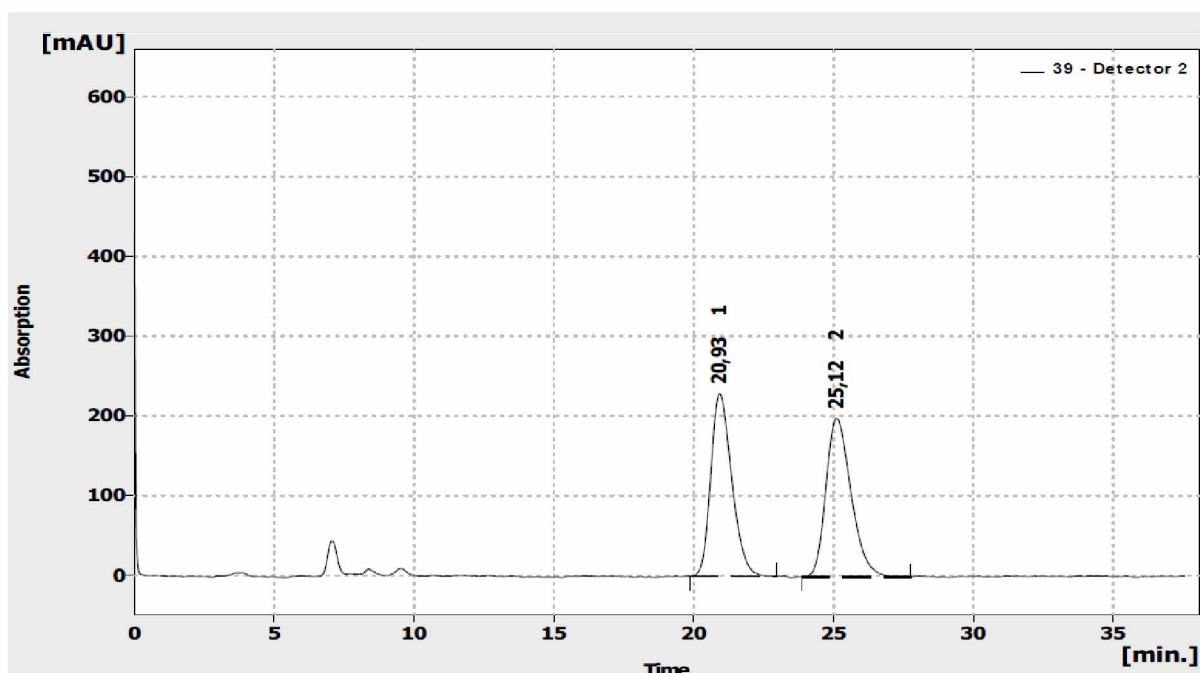
^1H NMR spektrum nitro-aldolu **70**



^{13}C NMR spektrum nitro-aldolu **70**



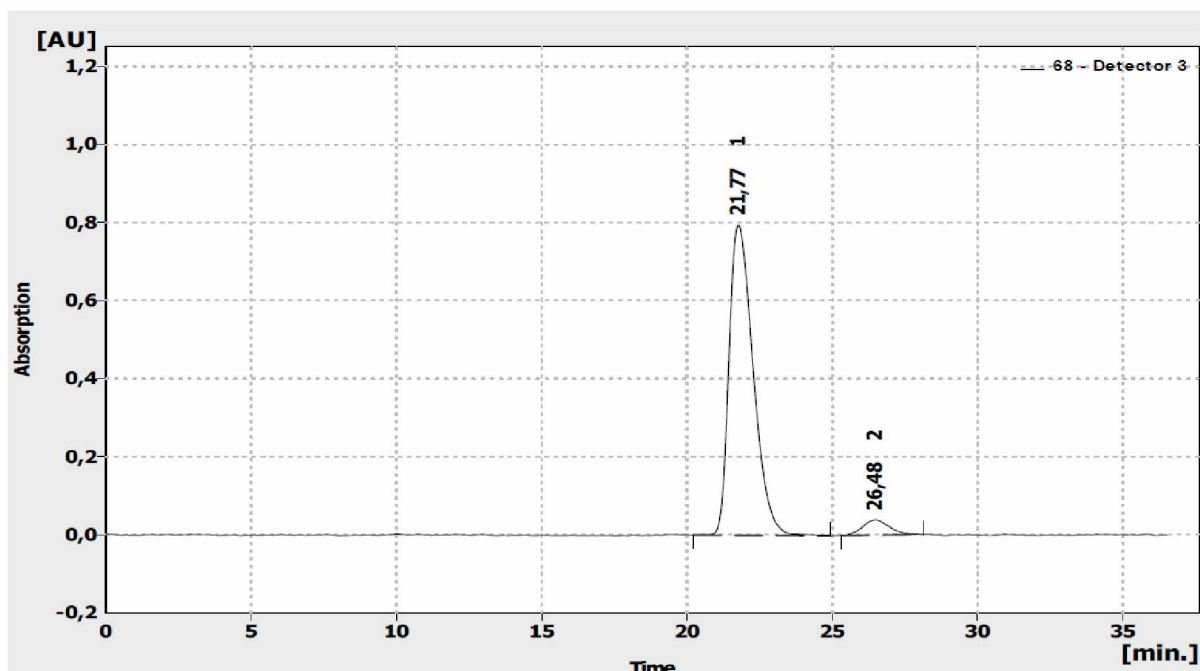
HPLC chromatogram nitro-aldolu **70** (racemát)



Result Table (Uncal - 39 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	20,933	11966,723	229,086	48,9	53,5	0,82	716	
2	25,117	12508,763	199,107	51,1	46,5	0,97	708	
	Total	24495,486	428,192	100,0	100,0			

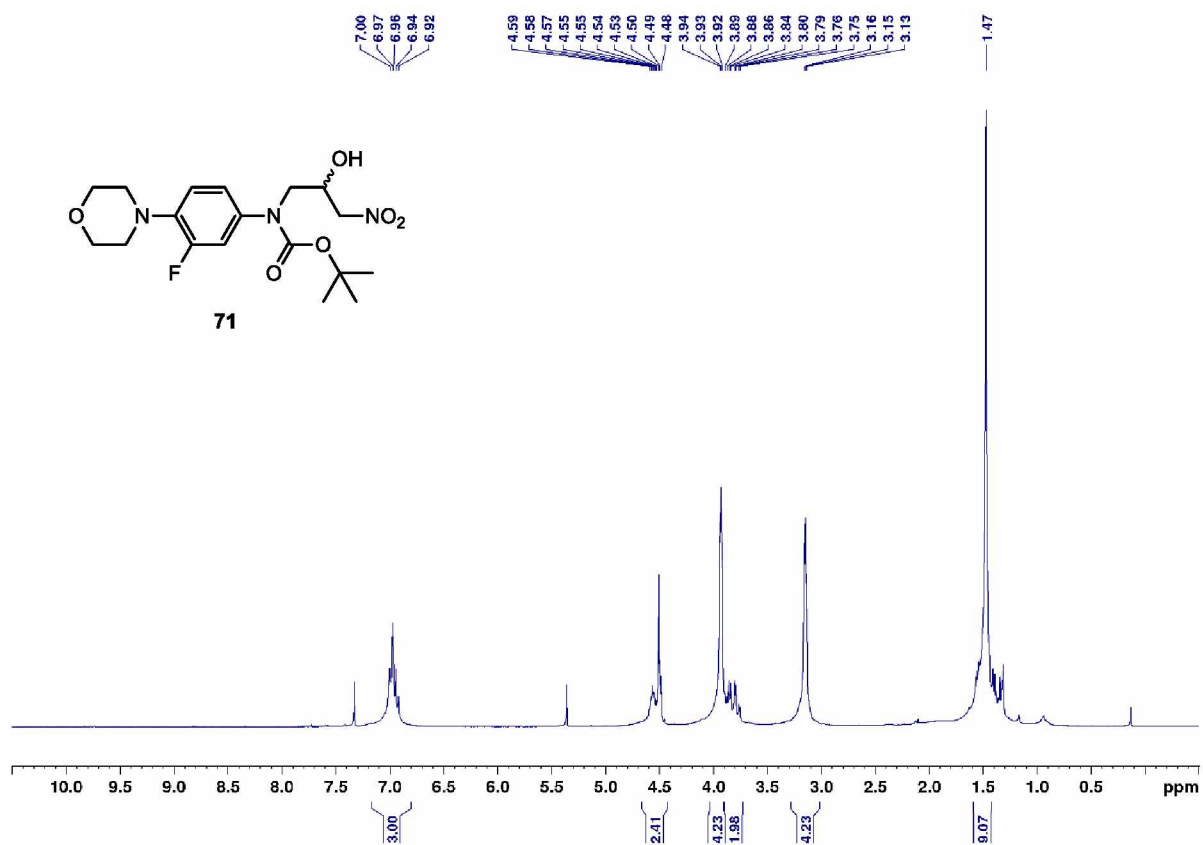
HPLC chromatogram nitro-aldolu **70** (89 % ee)



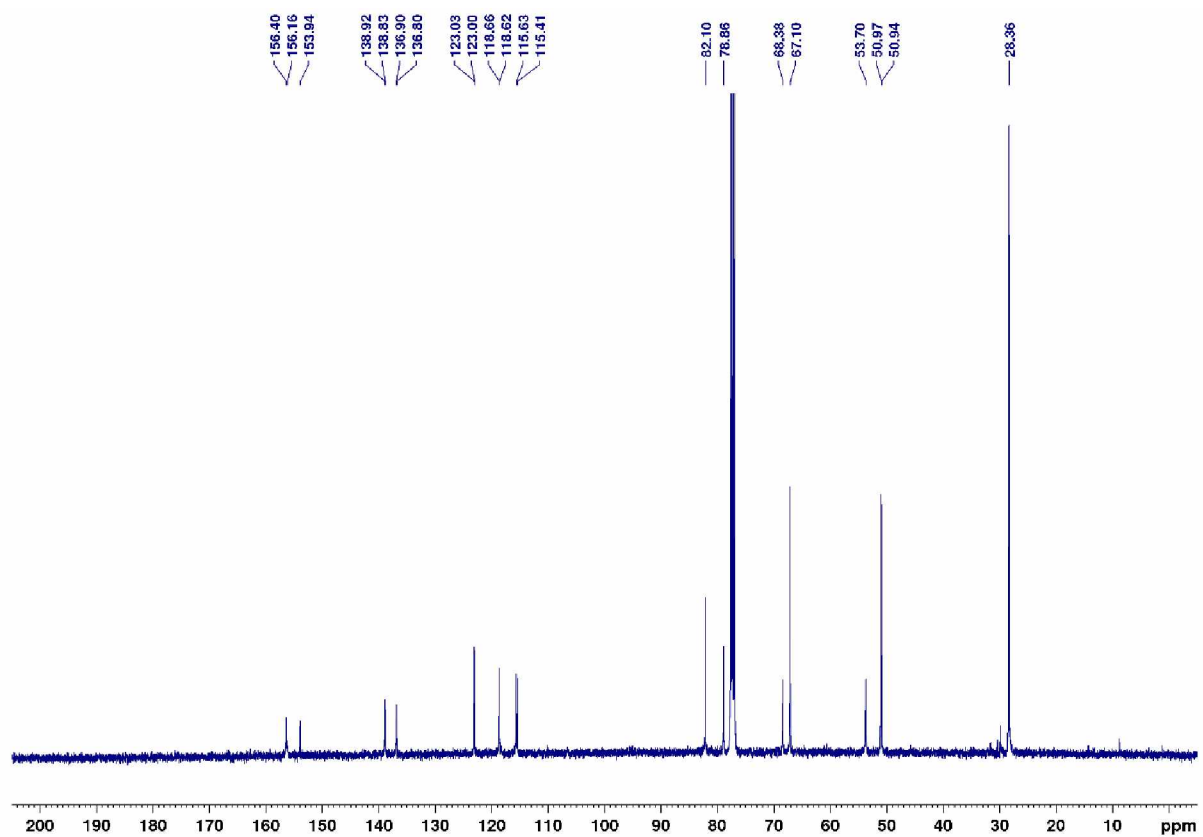
Result Table (Uncal - 68 - Detector 3)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	21,767	45862,935	795,319	94,7	95,2	0,90	689	
2	26,475	2560,851	39,713	5,3	4,8	0,99	885	
	Total	48423,786	835,032	100,0	100,0			

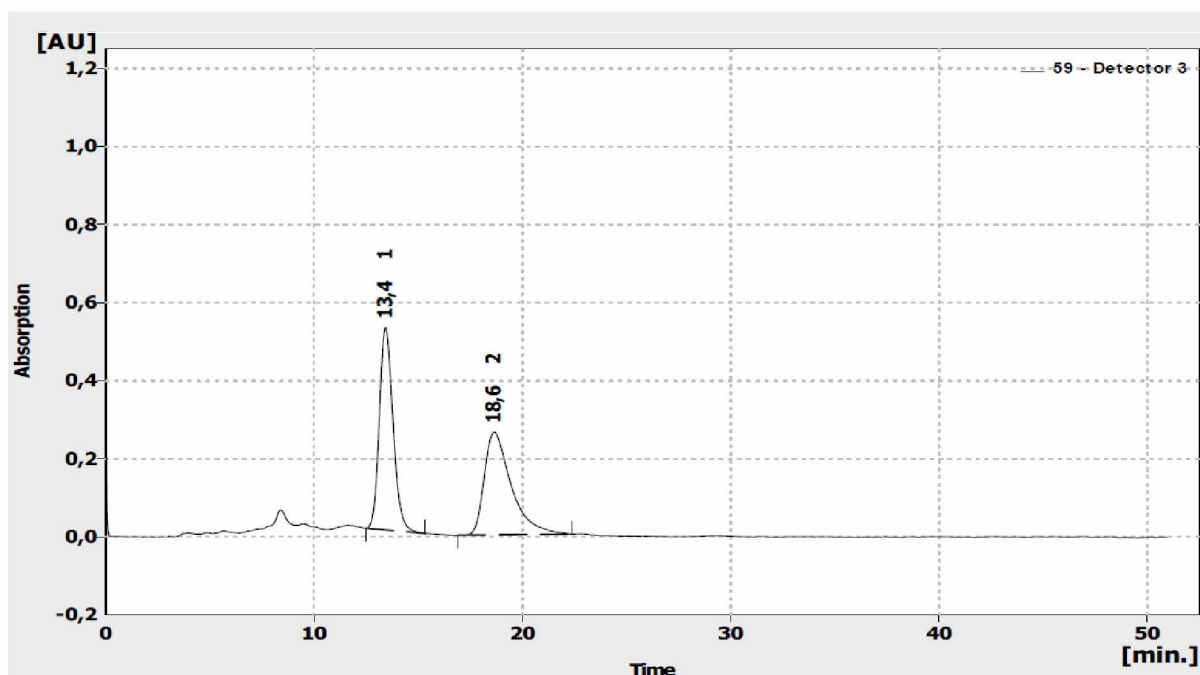
^1H NMR spektrum nitro-aldolu **71**



^{13}C NMR spektrum nitro-aldolu **71**



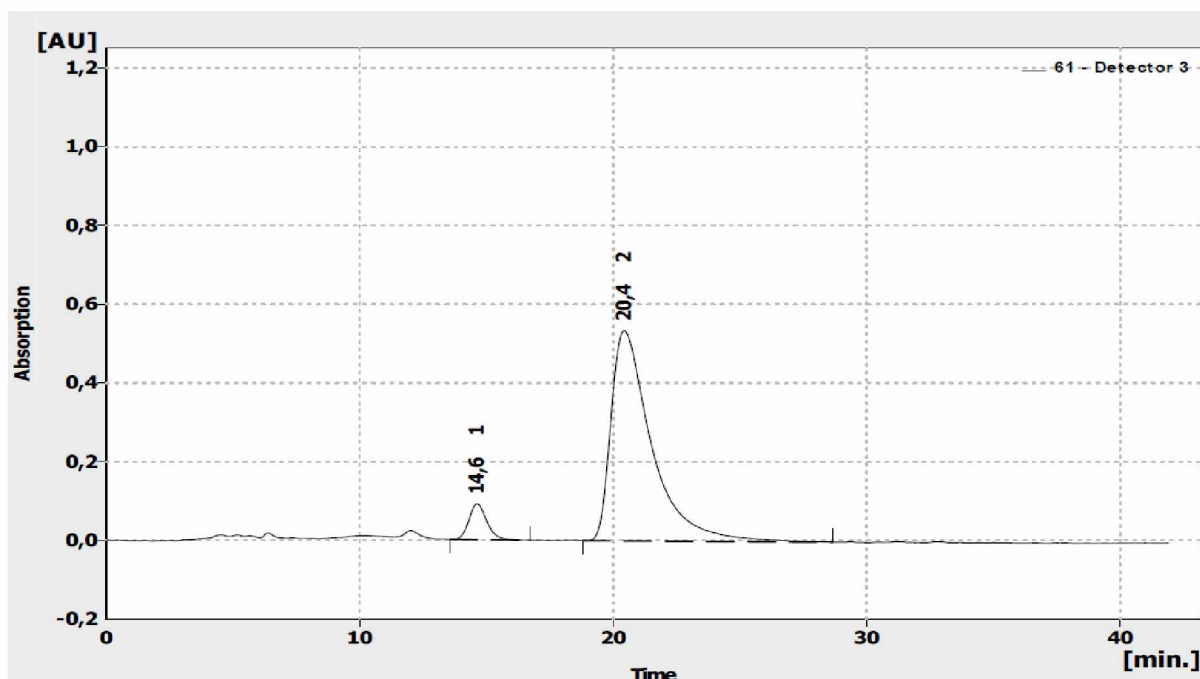
HPLC chromatogram nitro-aldolu 71 (racemát)



Result Table (Uncal - 59 - Detector 3)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	13,425	23746,742	518,428	50,1	66,3	0,71	977	
2	18,642	23673,158	262,967	49,9	33,7	1,32	931	
	Total	47419,900	781,395	100,0	100,0			

HPLC chromatogram nitro-aldolu 71 (86 % ee)



Result Table (Uncal - 61 - Detector 3)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	14,625	4507,347	91,102	7,0	14,6	0,75	630	
2	20,433	59483,566	533,921	93,0	85,4	1,58	667	
	Total	63990,913	625,023	100,0	100,0			