

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie

**Příprava prekurzorů antikoagulancia Rivaroxabanu
s využitím asymetrické Henryho reakce**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Bc. Karel Macek

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

2021

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology
Institute of Organic Chemistry and Technology

**Synthesis of precursors of anticoagulant drug
Rivaroxaban using asymmetric Henry reaction**

DIPLOMA THESIS

AUTHOR: Bc. Karel Macek

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

2021

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Karel Macek**
Osobní číslo: **C19564**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Téma práce: **Příprava prekurzorů antikoagulancia Rivaroxabanu s využitím asymetrické Henryho reakce**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se možnosti přípravy antikoagulancia Rivaroxabanu.
2. Připravte vhodné intermediáty léova Rivaroxabanu, ze kterého by bylo možno toto léčivo připravit pomocí asymetrické Henryho reakce.
3. Optimalizujte reakční podmínky asymetrické Henryho reakce, použijte vysoce enantioselektivní katalyzátory této reakce.
4. Připravené sloučeniny charakterizujte dostupnými analytickými metodami.
5. 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: **26. února 2021**
Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

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

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Karel Macek

PODĚKOVÁNÍ

Velké díky patří doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, cenné rady a připomínky, trpělivost a věnovaný čas nejen po celou dobu vytváření této práce. Dále pak děkuji Ing. Martinovi Vrbickému a dalším ochotným pracovníkům a studentům ÚOChT, kteří mi při studiu a práci jakkoli poradili či pomohli.

V neposlední řadě děkuji své rodině za podporu během celého studia a přátelům, kteří pro mě vždy byli oporou.

ANOTACE

Tato diplomová práce se zabývá syntézou orálního antikoagulantu (*S*)-Rivaroxabanu (**1**), která je založená na aplikaci asymetrické Henryho reakce. Hlavním cílem práce bylo především studovat asymetrickou Henryho reakci na dvou rozdílně substituovaných substrátech (aldehydech) **81** a **93** při použití různých enantioselektivních katalyzátorů. Výsledkem této studie měla být maximalizace enantiomerní čistoty nitroaldolových intermediátů **82** a **94** a následně finálního léčiva **1**. Do studie bylo zařazeno celkem pět účinných enantioselektivních katalyzátorů na bázi měďnatých komplexů chirálních ligandů **84a–86a**, **89** a **96**. Za zvolených reakčních podmínek bylo dosaženo vysokých enantiomerních přebytků (83–91 % ee) v nitroaldolech **82** a **94**. Bylo zjištěno, že enantioselektivita dosažená s jednotlivými katalyzátory se pro jednotlivé aldehydy **81** a **93** neliší. Dále byla ověřena možnost separace epimerů v případě *O*-bornylových derivátů **94** a **95**, a to pomocí chromatografie nebo krystalizace. Bohužel, vhodné podmínky pro separaci epimerů meziproductů léčiva Rivaroxaban **94** resp. **95** se v rámci této diplomové práce nepodařilo nalézt.

KLÍČOVÁ SLOVA

Rivaroxaban; Henryho reakce; Enantioselektivní katalýza; Měďnaté komplexy; NOAC

ANNOTATION

This thesis deals with the synthesis of oral anticoagulant drug (*S*)-Rivaroxaban (**1**) based on the application of asymmetric Henry reaction. The main aim of this work was the study of Henry reaction using two differently substituted substrates (aldehydes) **81** and **93**, in which the various enantioselective catalysts were utilized. The result of this study should lead to maximizing of enantiomeric purity of nitroaldol intermediates **82** and **94** as well as the final drug **1**. The study included the five highly efficient enantioselective catalysts based on copper(II) complexes of chiral ligands **84a–86a**, **89** and **96**. High enantiomeric excess (83–91 % ee) in the nitroaldols **82** and **94** were achieved under used reaction conditions. It was found, that the enantioselectivity obtained with the individual catalysts in application of both aldehydes **81** and **93** is similar. Further, the separation of epimers of *O*-bornyl derivatives **94** and **95** were tested by means of chromatography and crystallization. Unfortunately, the conditions suitable for separation of epimers of intermediates of drug Rivaroxaban **94** and **95** were not found.

KEYWORDS

Rivaroxaban; Henry reaction; Enantioselective catalysis; Copper(II) complexes; NOAC

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BTC	trifosgen
CDI	<i>N,N'</i> -karbonyldiimidazol
DCM	dichlormethan
DEAD	diethylazodikarboxylát
DIPEA	diisopropylethylamin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DOACs	přímá orální antikoagulancia
EtOAc	ethyl-acetát
GC	plynová chromatografie
GIT	gastrointestinální trakt
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IPA	isopropylalkohol
LiHDMS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
MCPBA	<i>m</i> -chlorperoxybenzoová kyselina
MEK	butanon
MsCl	methansulfonylchlorid
MsOH	methansulfonová kyselina
MTHF	2-methyltetrahydrofuran
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidon
NOACs	nová orální antikoagulancia
Ph	fenyl
RT	laboratorní teplota
TBAB	tetrabutylamonium-bromid
TBT	tributylcín
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TfOH	kyselina trifluormethansulfonová
TsOH	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
VKAs	antagonisté vitamínu K

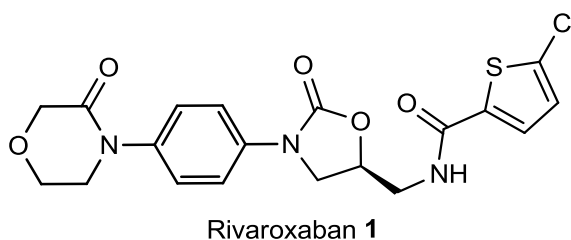
OBSAH

1	Úvod	11
2	Teoretická část	14
2.1	Přístupy k syntéze (<i>S</i>)-Rivaroxabanu (1).....	14
2.1.1	Syntézy Rivaroxabanu (1) využívající chirálních výchozích látek.....	14
2.1.2	Syntézy (<i>S</i>)-Rivaroxabanu (1) využívající enantioselektivní katalýzu.....	34
3	Experimentální část	36
3.1	Obecné postupy a použité přístrojová technika.....	36
3.2	Příprava chirálních ligandů.....	37
3.2.1	Obecný postup přípravy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidinových ligandů[31].....	37
3.2.2	(<i>2R,5S</i>)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on[31] (84a).....	37
3.2.3	(<i>2S,5S</i>)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on[31] (84b).....	38
3.2.4	(<i>2R,5S</i>)-5- <i>terc</i> -Butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on[32] (85a).....	38
3.2.5	(<i>2S,5S</i>)-5- <i>terc</i> -Butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on[32] (85b).....	38
3.2.6	(<i>2R,5S</i>)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion[33] (86a).....	39
3.2.7	(<i>2S,5S</i>)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion[33] (86b).....	39
3.2.8	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>]oxazol][34] (88).....	40
3.3	Syntéza <i>N</i> -4-[(2,2)-dimethoxyethylamino)fenyl]morfolin-3-onu[14] (79).....	41
3.4	Syntéza <i>N</i> -[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(ethoxykarbonyl)aminoethanalu[14] (81).....	42
3.4.1	Syntéza <i>N</i> -4-[<i>N</i> -(2,2-dimethoxyethyl)- <i>N</i> -(ethoxykarbonyl)aminofenyl]morfolin-3-onu (80).....	42
3.4.2	Syntéza <i>N</i> -[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(ethoxykarbonyl)aminoethanalu[14] (81).....	43
3.5	Syntéza <i>N</i> -[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(bornyloxykarbonyl)aminoethanalu (93).....	44
3.5.1	Příprava bornyl-chlorformiátu (91).....	44
3.5.2	Syntéza <i>N</i> -4-[<i>N</i> -(2,2-dimethoxyethyl)- <i>N</i> -(bornyloxykarbonyl)aminofenyl]morfolin-3-onu (92).....	45
3.5.3	Příprava <i>N</i> -[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(bornyloxykarbonyl)aminoethanalu (93).....	46

3.6	Katalytická studie asymetrické Henryho reakce	47
3.6.1	(<i>R</i>)-1- $\{N$ -[4-(3-Oxomorfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(ethoxykarbonyl) amino}-3-nitropropan-2-ol (82)	47
3.6.2	(<i>R</i>)-1- $\{N$ -[4-(3-Oxomorfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(bornyloxykarbonyl) amino}-3-nitropropan-2-ol (94)	48
3.7	Syntéza (<i>S</i>)-Rivaroxabanu (1)	49
3.7.1	(<i>S</i>)- <i>N</i> - $\{3$ - $\{N$ -[4-(3-Oxomorfolin-4-yl)fenyl]- <i>N</i> -(bornyloxykarbonyl) amino}-2-hydroxyprop-1-yl}-5-chlorthiofen-2-karboxamid (95)	49
3.7.2	(<i>S</i>)-Rivaroxaban (1).....	50
4	Výsledky a diskuze	51
4.1	Příprava substrátů pro studium asymetrické Henryho reakce	51
4.2	Studium asymetrické Henryho reakce.....	54
4.3	Příprava (<i>S</i>)-Rivaroxabanu (1) z O-bornylderivátu 82	58
5	Závěr.....	61
6	Literatura	63
7	Přílohy	67

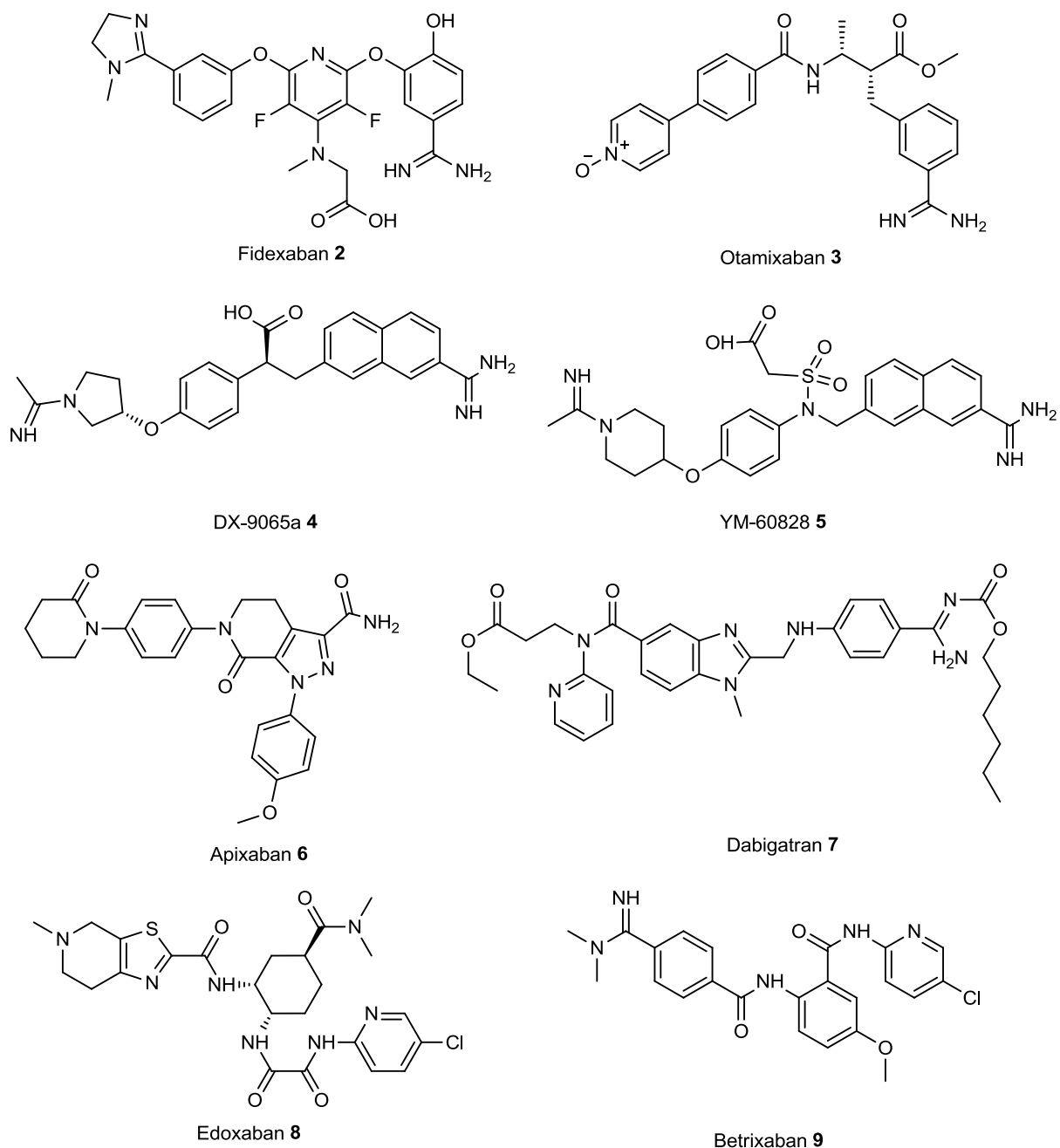
1 ÚVOD

Rivaroxaban (**1**, Obr. 1) (obchodní název Xarelto, vyráběn firmou Janssen Pharmaceutica) patří mezi takzvané NOACs či DOACs (new/direct oral anticoagulants), které byly vyvinuty pro překonání negativ tradičních antikoagulancií.[1] Rivaroxaban (**1**) byl vyvinut v roce 1999 firmou Bayer HealthCare, a v roce 2008 schválen pro klinické použití v EU a Kanadě při prevenci tromboembolismu po náhradě kyčelního a kolenního kloubu, jako první zástupce této skupiny léčiv.[2] Ke stejnému účelu byl schválen FDA v roce 2011.[3] Později byl příslušnými úřady schválen i pro léčbu a profylaxi onemocnění s trombofilními stavy,[1] jako je například prevence mrtvice, systémové embolie u dospělých trpících fibrilací síní bez postižení chlopní, plicní embolie,[4] koronární a mozkové ischemie,[2] nebo hluboké žilní trombózy.[3] Rivaroxaban (**1**) je v USA pod patentovou ochranou do roku 2024, pak bude dostupný jako generické léčivo.[5] V USA patří mezi 100 nejčastěji předepisovaných léčiv (k roku 2018).[6]



Obrázek 1: Struktura (*S*)-Rivaroxabanu (**1**)

Po desítky let byla terapie výše uvedených diagnóz možná zejména pomocí warfarinu a heparinu.[7] Heparin však musí být podáván parenterálně.[8] Na rozdíl od VKAs (vitamin K antagonists; např. warfarin) mají DOACs tendenci k předvídatelnější farmakokinetice i farmakodynamice a pouze omezený potenciál k lékovým interakcím. Mohou být také dávkovány ve stejném množství (možnost perorálního podání jedné tablety denně) bez potřeby pravidelných kontrol srážlivosti. Mají podobnou či vyšší efektivitu a bezpečnost pro několik tromboembolických poruch.[4] K Rivaroxabanu (**1**) je navíc známo a schváleno antidotum – Andexanet alfa, které váže inhibitory Xa faktoru.[7] Uvolňuje tak přirozený Xa faktor ke koagulaci.[8] U Rivaroxabanu (**1**) je nižší riziko intrakraniálního krvácení, avšak zůstává riziko krvácení do GIT.[9]



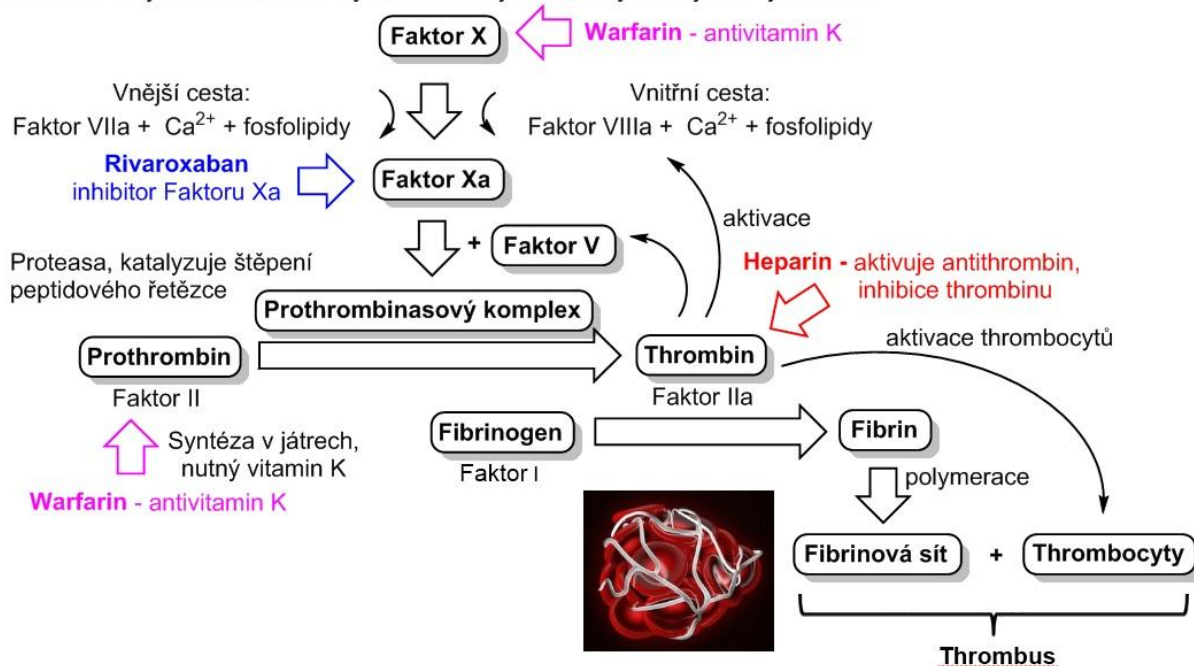
Obrázek 2: Jiná NOACs (s výjimkou 7, což je inhibitor faktoru IIa), která patří mezi inhibitory Xa. Sloučeniny 2–5 byly pouze testovány, sloučeniny 6–9 rovněž schváleny pro klinické použití.

Faktor Xa byl identifikován jako slibný cíl pro vývoj nových antikoagulancií již v 80. letech minulého století. První objevenou látkou s tímto účinkem byl polypeptid Antistasin, izolovaný ze slinných žláz mexických pijavic *Haementeria officinalis*.^[10] Pro praktické ověření v *in vitro* studiích, zabývající se využitelností faktoru Xa jako cíle pro terapii koagulace, byly připraveny první organické sloučeniny, jako například Fidexaban (2), Otamixaban (3) sloučenina DX-9065a (4) a YM-60828 (5) (Obr. 2). Tyto sloučeniny působily jako vysoce

selektivní inhibitory faktoru Xa, avšak například látka DX-9065a (4) měla nízkou biologickou dostupnost (2–3 %) a její klinické testy tak nebyly dokončeny. Obdobný problém se vyskytl i u YM-60828 (5). Další vývoj pak vedl k modifikaci struktury inhibitorů, např. nahrazením amidinové skupiny fosfoniovou solí, nebo zavedením isoindolinonového popř. oxazolidinonového cyklu.[2] Kromě Rivaroxabanu (1) patří mezi další schválené látky ze skupiny DOACs léčiva Dabigatran (7), Apixaban (6),[7] Edoxaban (8)[8] a Betrixaban (9).[2],[11]

Mechanismus účinku Rivaroxabanu (1) tedy spočívá v selektivní inhibici faktoru Xa (Obr. 3).[1],[4] Působí přímo, reverzibilně a nevyžaduje kofaktory pro svůj antikoagulační účinek. V lidské plazmě inhibuje produkci trombinu,[4] čímž snižuje ním zprostředkovanou aktivaci koagulace a krevních destiček. Zároveň však umožňuje produkci dostatečného množství trombinu pro zajištění normální systemické hemostázy.[2] Zvyšuje propustnost a odbouratelnost krevních sraženin.[4]

Faktor X: Enzym EC 3.4.21.6. - syntetizován v játrech, k syntéze je nutný vitamin K



Obrázek 3: Hemostatická kaskáda a místa účinku jednotlivých antikoagulancií

Rivaroxaban (1) je žádoucí vyrábět a aplikovat pouze ve formě (*S*)-enantiomeru, který vykazuje až o 4 řády vyšší inhibiční aktivitu vůči Xa faktoru než opačný (*R*)-enantiomer. To lze demonstrovat na hodnotě IC_{50} : 0,7 nM pro (*S*)- a 2,3 μ M pro (*R*)-enantiomer.[12]

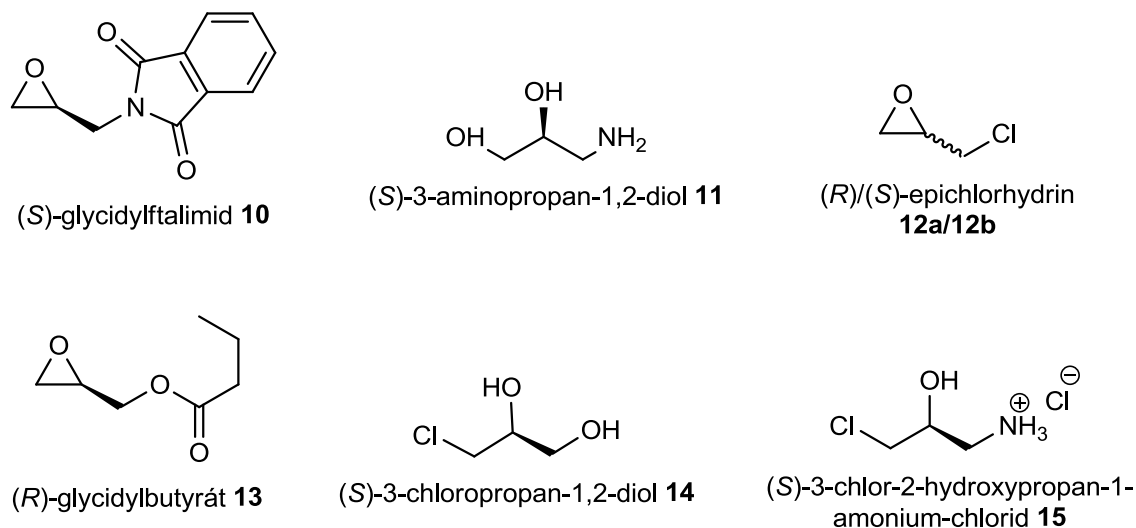
2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Přístupy k syntéze (*S*)-Rivaroxabanu (1)

Syntéza (*S*)-Rivaroxabanu (1) zpravidla využívá jako výchozí sloučeniny deriváty *N*-(4-aminofenyl)morfolin-3-onu (21) - ať už nesubstituovaného, či *N*-substituovaného (alkylem, karbamátem, apod.) - a deriváty 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny. Během syntézy je pak vytvářen 2-oxo-1,3-oxazolidinový kruh obsahující stereogenní centrum, na jehož zavedení jsou použity jednoduché chirální sloučeniny,[13] nebo je využita asymetrická syntéza.[14]

2.1.1 Syntézy (*S*)-Rivaroxabanu (1) využívající chirálních výchozích látek

Příprava (*S*)-Rivaroxabanu (1) obvykle zahrnuje využití tzv. chirálních stavebních kamenů („chiral building blocks“). Mezi ně se řadí (*S*)-glycidylftalimid (10), (*S*)-3-aminopropan-1,2-diol (11), (*R*)/(*S*)-epichlorhydrin (12a/12b), (*R*)-glycidylbutyrát (13),[13] (*S*)-3-chlorpropan-1,2-diol (14)[15] a (*S*)-3-chlor-2-hydroxypropan-1-amonium-chlorid (15) (Obr. 4).[16]



Obrázek 4: Chirální stavební kameny („chiral building blocks“) pro syntézu (*S*)-Rivaroxabanu (1)

2.1.1.1 Syntézy s využitím (*S*)-glycidylftalimidu (**10**)

Výchozí (*S*)-glycidylftalimid (**10**) může být připraven například za podmínek Mitsunobovy reakce z (*S*)-glycidolu (Schéma 1).[13]

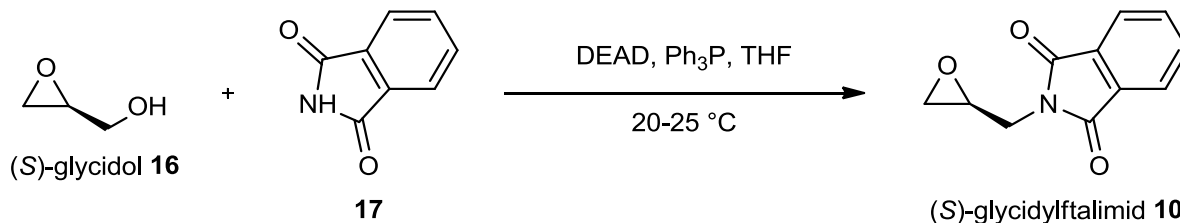


Schéma 1: Příprava (*S*)-glycidylftalimidu (**10**)

2.1.1.1.1 První publikovaná syntéza (*S*)-Rivaroxabanu (**1**)

Sloučenina (*S*)-Rivaroxaban (**1**) byla prvně představena v publikaci z roku 2005, jejíž autory byli S. Roehrig a kol. z firmy Bayer. Syntéza vycházela ze 4-nitrofluorbenzenu (**19**), ze kterého byl nukleofilní substitucí atomu fluoru morfolin-3-onem (**18**) s využitím NaH v NMP jako báze připraven derivát **20**. Reakce proběhla s pouze 18% výtěžkem. Následně byla redukována nitroskupina připravené látky pomocí vodíku za katalýzy palladiem na aktivním uhlí v THF.[13] Získaný *N*-(4-aminofenyl)morfolin-3-on (**21**) (38% výtěžek) byl ve směsi ethanolu a vody využit k otevření oxiranového kruhu sloučeniny **10** za vzniku aminoalkoholu **22** (92 %). Z něj pak byl pomocí CDI s DMAP v THF vytvořen oxazolidinonový kruh (87 %). Po ochránění aminoskupiny pomocí methylaminu v EtOH byl připravený amin (**24**) acylován chloridem kyseliny 5-chlorthiofen-2-karboxylové (**25**) za katalýzy pyridinem. Výtěžek posledních dvou kroků byl 86 %. Syntéza vedla k produktu **1** s ee 99 %.[12] Celkový výtěžek syntézy z morfolin-3-onu (**18**) byl 4,5 % (Schéma 2).[13]

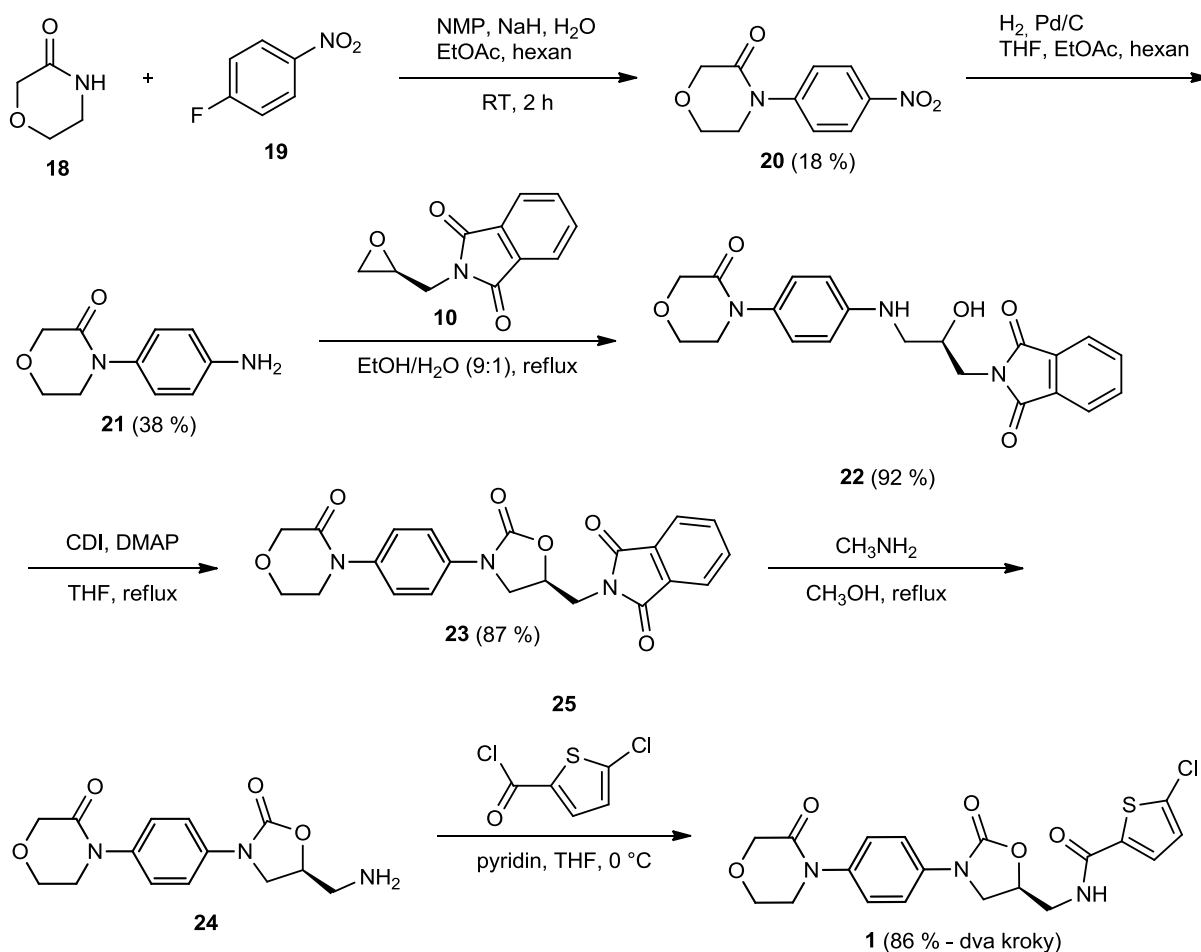


Schéma 2: Reakční schéma první publikované syntézy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**)

Tento postup má řadu nevýhod. Jedná se o užití pyroforických činidel jako je NaH a velmi hořlavých (Et₂O) či toxických rozpouštědel (pyridin, který je navíc užit ve finálním kroku syntézy, což vzhledem k farmaceutické povaze produktu dělá produkci nebezpečnou). Dále pak použití drahých činidel v přebytku (**10**, nebo CDI), produkujících značné množství vedlejších produktů, což vede k negativním environmentálním a ekonomickým dopadům. Čištění sloupcovou chromatografií, která je použita v mnoha reakčních krocích, činí syntézu zdlohouvou a obtížně aplikovatelnou ve větším měřítku. Všechny tyto faktory způsobují nevhodnost uvedené syntetické metody pro průmyslovou produkci léčiva.[13]

2.1.1.1.2 Modifikovaná metoda syntézy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-glycidylftalimidu (**10**)

(*S*)-Glycidylftalimidu (**10**) bylo využito v analogické syntéze publikované v roce 2015. Autoři vycházeli z levného 4-nitroanilinu (**26**), který byl kondenzován s 2-(2-chlorethoxy)octovou kyselinou za katalýzy kyselinou boritou v toluenu a vzniklý intermediát **27** byl cyklizován v NaOH s využitím TBAB (katalyzátorem fázového přenosu) za

vzniku nitrosloučeny **20** s 90% výtěžkem. Ta byla následně redukována katalytickou hydrogenací na Pd/C plynným vodíkem, nebo jeho zdrojem v podobě methanoátu amonného v methanolu.

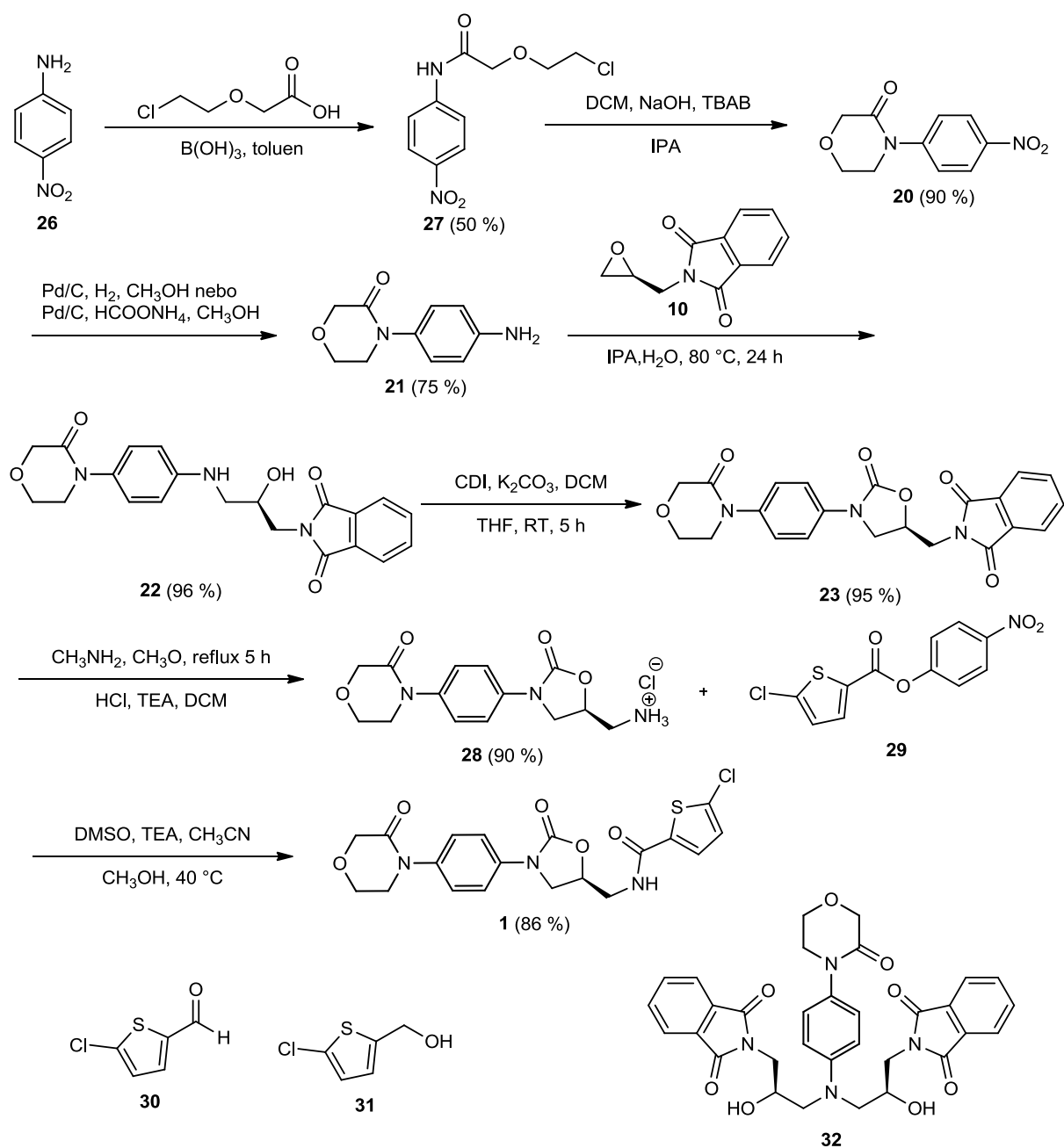


Schéma 3: Reakční schéma modifikované syntézy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-glycidylfthalimidu, dimerní nečistota vznikající ve 4. kroku a struktura činidel **29–31** použitých v posledním reakčním kroku.

Získaný intermediát **21** (75 %) byl použit k nukleofilní adici na sloučeninu **10**, která byla studována v několika rozpouštědlech. Jako nejvhodnější rozpouštědlo byla vyhodnocena směs IPA a vody, ve které nedocházelo k degradaci sloučeniny **10** (tato degradace výrazně snižuje

výtěžek adice) a poskytovala produkt s 96% výtěžkem. Při pokusu řešit problém s degradací přebytkem **10** docházelo ke vzniku dimeru **32** jakožto nežádoucí nečistoty (Schéma 3). Získaný aminoalkohol **22** byl cyklizován pomocí CDI, jako nejvýhodnější prostředí byla vyhodnocena suspenze K₂CO₃ v DCM. Po separaci z reakční směsi a rekrystalizací z THF byl získán čistý (99,8 % dle HPLC) krystalický produkt **23** s velmi dobrým 95% výtěžkem. Tento derivát oxazolidinonu **23** byl dále ochráněn za varu v methanolu pomocí 40% roztoku methylaminu ve vodě. Produkt **28** byl izolován po přidání HCl ve formě hydrochloridu jako bílá krystalická látka s 90% výtěžkem a s čistotou 99 % dle HPLC.[17] Poslední krok, tedy acylace aminoskupiny za vzniku finálního produktu, byla autory testována za pomoci několika různých činidel (**29–31**), a to z důvodu dosažení co nejnižšího podílu nečistot. Kromě reaktivního esteru (4-nitrofenyl)-5-chlorthiofen-2-karboxylátu (**29**), který se na konec ukázal být nejslibnějším, byl použit rovněž příslušný aldehyd **30** a alkohol **31** v oxidativní amidaci, která však probíhala v obou případech za vzniku mnoha nečistot. Autoři se rovněž zabývali testováním různých rozpouštědel a jejich směsí pro čištění (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) krystalizací. Nejlepšího výsledku dosáhli s tříložkovou směsí DMSO:CH₃CN:CH₃OH v poměru 3:1:3, kdy byl konečný produkt získán s čistotou 99,8 % a výtěžkem 86 %. Celkový výtěžek syntézy z 4-nitroanilinu (**26**) byl 22 % v sedmi krocích.[17]

Tato syntéza je efektivní a ekonomická, umožňuje produkci léčiva **1** ve větším měřítku, takto získaný produkt je vysoce čistý. Jeho krystalizace je navíc prováděna přímo v reakční nádobě a není tak nutné obvyklé zpracování reakční směsi spočívající v extrakci produktu a následné destilaci rozpouštědla. (*S*)-Rivaroxaban (**1**) získaný tímto způsobem odpovídá ICH normě kvality pro čistotu léčiv. Syntéza ve srovnání s původní variantou využívá méně nákladné, komerčně dostupné chemikálie a činidla.[13]

2.1.1.2 Syntézy využívající (*R*)-epichlorhydrinu (**12a**)

2.1.1.2.1 Syntéza využívající Goldbergovy reakce

Syntéza publikovaná v roce 2014 vychází z komerčně dostupného brombenzenu (**35**) a (*R*)-epichlorhydrinu (**12a**).[13] Ten reagoval s NaOCN za vzniku (*R*)-chlormethyl-2-oxazolidinonu s 79% výtěžkem. Chirální derivát **33** byl následně substituován ftalimidem draselným za vzniku chráněného aminu **34**. Roztok **18** byl za podmínek Goldbergovy reakce [(*Z*)-1,2-diaminocyklohexan (10 mol %), KI (5 mol %) a K₂CO₃] arylován brombenzenem (**35**). Výsledný produkt **36** byl následně bromován NBS v DMF v poloze 4 fenylu. Následovala další Goldbergova reakce sloučenin **37** a **34**, která vedla

k intermediátu **23** se 79% výtěžkem. Ten byl po deprotekcí 80% hydrazin hydrátem převeden na amin **24**. Reakcí 5-chlorthiofenkarboxylové kyseliny s thionylchloridem (reflux) byl získán chlorid **25**, který následně reakcí s **24** v bezvodém DCM za přítomnosti TEA vedl ke vzniku (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) s 92% výtěžkem (Schéma 4).[18]

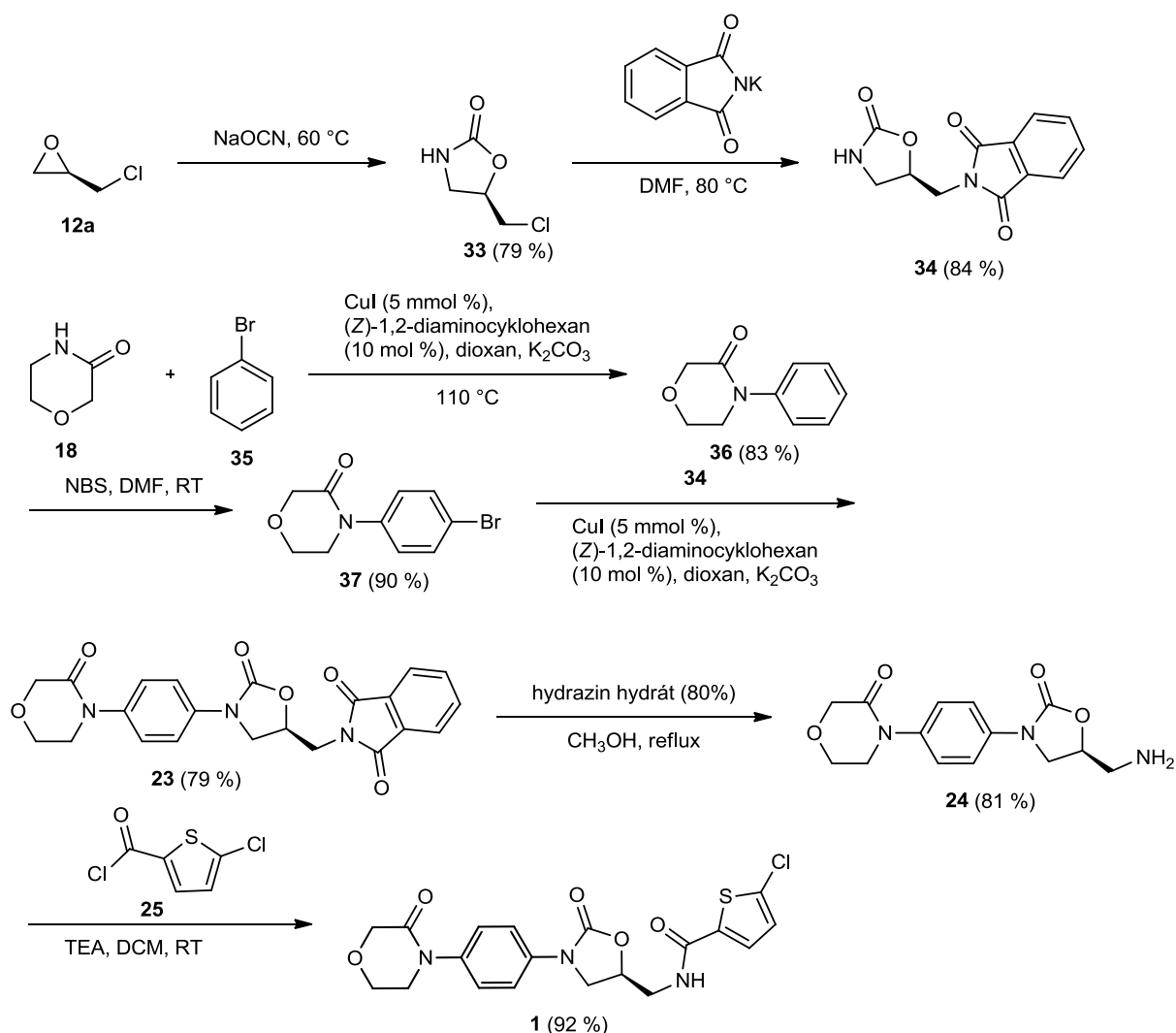


Schéma 4: Reakční sekvence vycházející z (*R*)-epichlorhydrinu (**12a**)

Výhodou této reakční sekvence je užití levných sloučenin, vysoké výtěžky ve všech reakčních krocích a možnost provést syntézu ve větším měřítku. Celkový výtěžek syntézy je 39 % v šesti krocích.[13]

2.1.1.2.2 Syntéza vycházející z *N*-fenylethanolaminu (**38**)

Syntetická cesta publikovaná v roce 2011 vychází z *N*-fenylethanolaminu (**38**), který byl pomocí chloracetylchloridu (**39**) za bazické katalýzy NaOH převeden na morfolinon **36**. Následná nitrace poskytla 4-nitroderivát **20** s 75% výtěžkem. Po redukci nitroskupiny na aminoskupinu vodíkem na palladiovém katalyzátoru byl *N*-(4-aminofenyl)morfolin-3-on (**21**)

převeden reakcí s trifosgenem (BTC) na příslušný arylisokyanát **40**. V dalším kroku byla provedena cykloadiční reakce s **12a** za katalýzy 50 mol % $\text{MgI}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ v THF, což vedlo k získání chirálního intermediátu **41**. Substitucí atomu chloru působením NaN_3 na azid **42** a jeho následnou hydrogenací byl získán amin **24**, který byl acylován 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**) za vzniku (*S*)-Rivaroxabanu (**1**).[19]

Tato syntéza je rychlá, efektivní, probíhá za mírných reakčních podmínek a využívá relativně levnou chirální sloučeninu **12a** a další snadno dostupné chemikálie a činidla.[13] Produkt byl získán z *N*-fenylethanolaminu (**38**) s 22% výtěžkem v 8 krocích (Schéma 5).

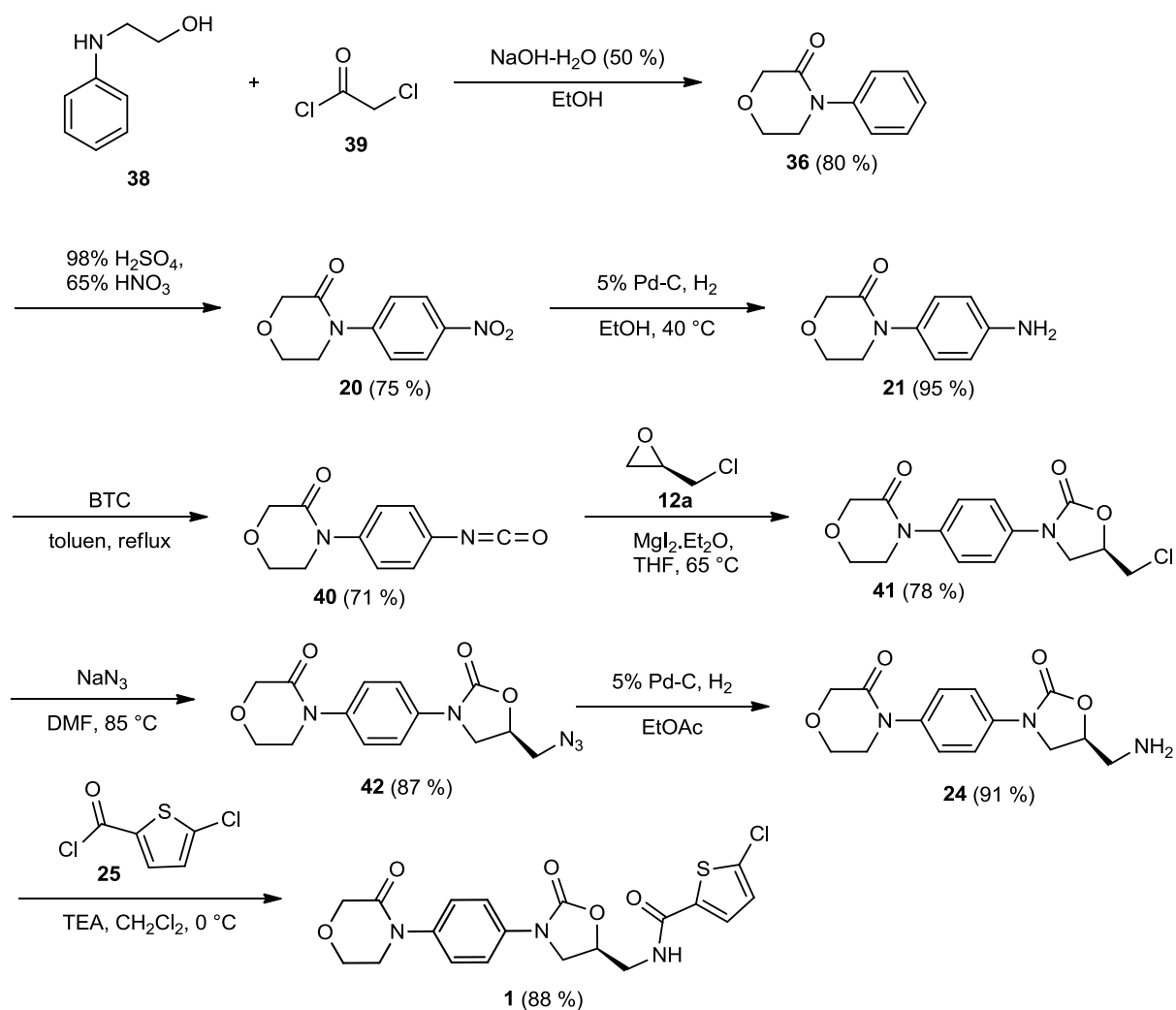


Schéma 5: Reakční schéma syntézy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) využívající cykloadiči 4-(4-isokynátofenyl)morfolin-3-onu (**40**) a (*R*)-epichlorhydrinu (**12a**)

Velmi podobná syntéza vycházející ze stejného isokyanátu (**40**) byla publikována v čínském patentu.[20] Autoři zkoumali vliv typu katalyzátoru (MgCl_2 , MgBr_2 , MgI_2 , $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ a $\text{Mg}(\text{OTf})_2$) na výtěžek cykloadiční reakce sloučeniny **40** s **12a**. Pro další kroky využili stejných reakcí, jaké jsou uvedeny ve výše znázorněné syntéze.[13]

2.1.1.2.3 Další syntézy užívající (*R*)-epichlorhydrinu (**12a**)

Jiná patentovaná[15] syntéza (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) vychází z aminu **21**, který reagoval s **12a** v IPA za vzniku aminoalkoholu **43** ve formě bílé krystalické látky s 70% výtěžkem. Ten byl dále substituován ftalimidem draselným v DMF na chráněný amin **22**. Jeho reakcí s methyl-chlorformiátem za katalýzy DIPEA v DCM byl získán příslušný karbamát **44**, který byl acylován na intermediát **45**. Ten byl v posledním kroku převeden působením methylaminu na (*S*)-Rivaroxaban (**1**) (Schéma 6).[13]

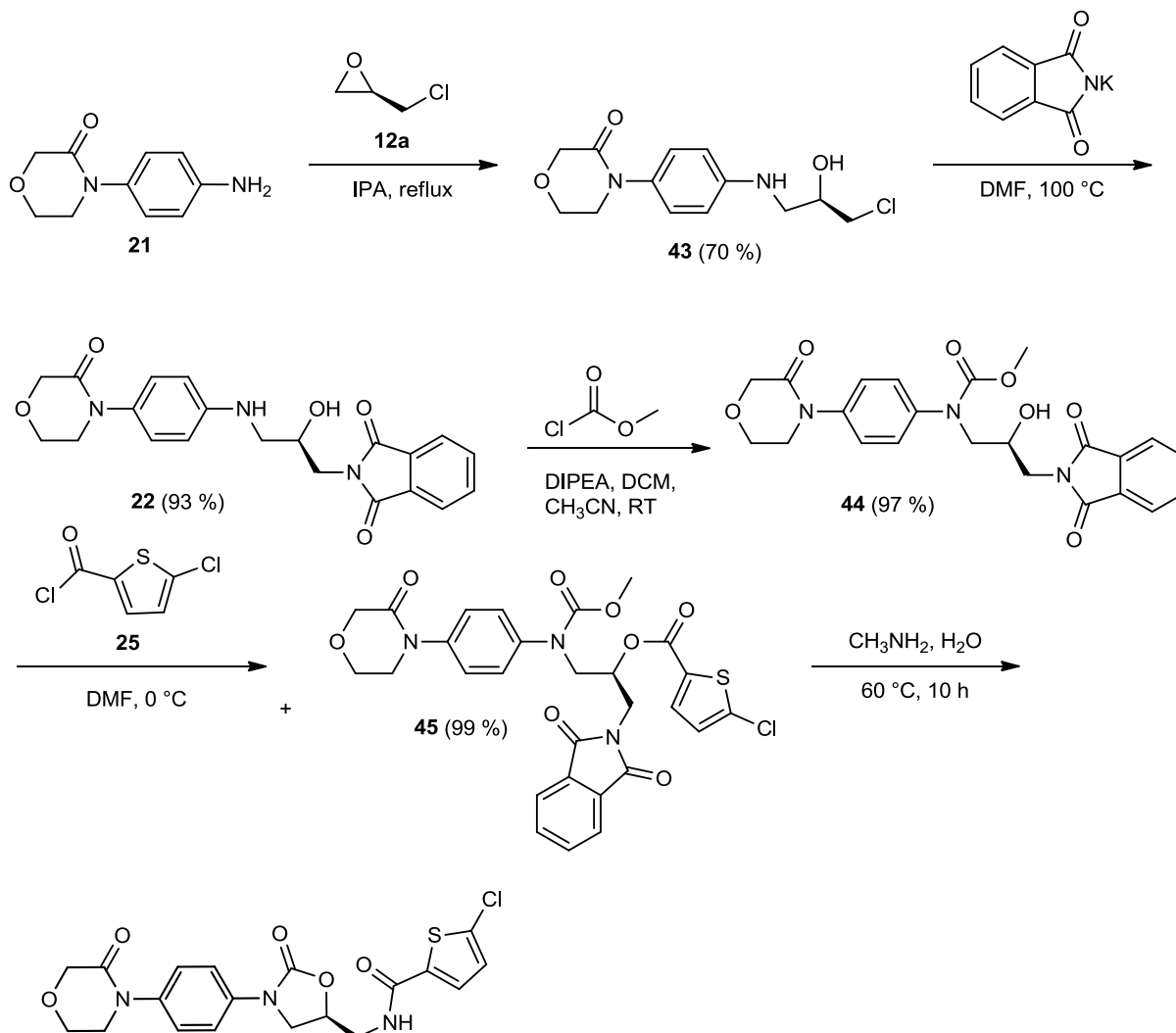


Schéma 6: Patentovaná syntéza (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z roku 2011[15]

Stejní autoři ještě dříve patentovali alternativní přístup k syntéze (*S*)-Rivaroxabanu (**1**). Vycházeli ze stejného aminu **21**, který byl acylován methyl-chlorformiátem za přítomnosti DIPEA v DCM na odpovídající karbamát **46**. Jeho suspenze v DMF byla alkylována reakcí s **12a** a získaný intermediát **47** byl podroben reakci s 5-chlorthiofen-2-karboxamidem v bazickém prostředí (*t*-BuOK a LiCl v THF) za vzniku (*S*)-Rivaroxabanu (**1**).[21] Ačkoli tato syntéza zahrnuje pouze tři reakční kroky (Schéma 7), poskytuje celkový výtěžek léčiva **1** pouhých 12 %. Autoři také syntetizovali (*R*)-Rivaroxaban (**1**), přičemž použili opačný enantiomer epichlorhydrinu **12b**. [13]

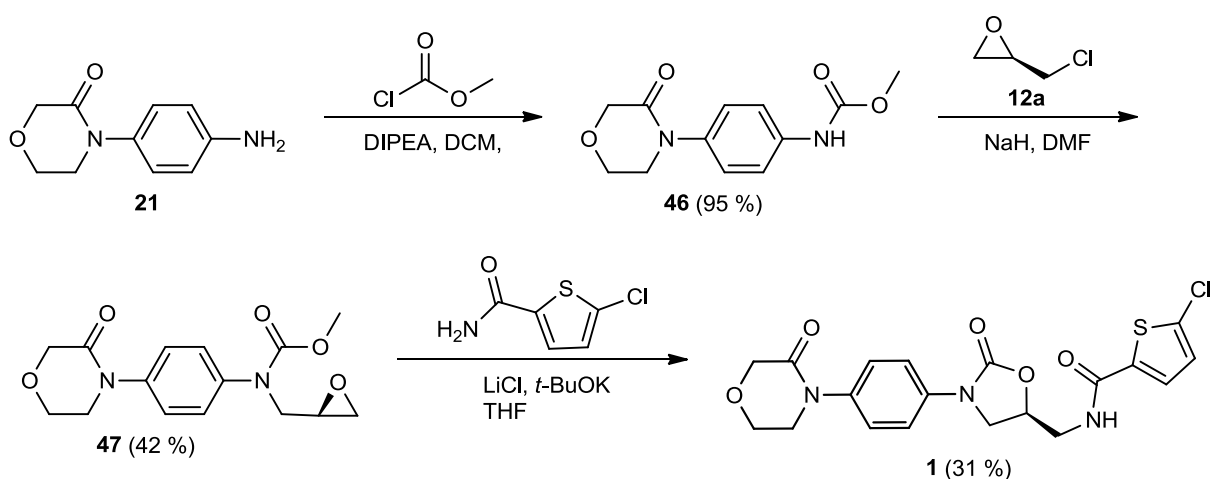


Schéma 7: Syntéza (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*R*)-epichlorhydrinu (**12a**) zahrnující pouze tři reakční kroky

2.1.1.3 Syntézy využívající (*S*)-epichlorhydrinu (**12b**)

2.1.1.3.1 Syntéza využívající chirální azidový intermediát **46**

Tato patentovaná[22] syntéza vychází z (*S*)-epichlorhydrinu (**12b**), u něhož byl nejprve otevřen oxiranový kruh působením NaN_3 v DCM, a následně byl vzniklý alkohol **48** acylován acetanhydridem za katalýzy pyridinem vedoucí k intermediátu **49**. Druhý intermediát **50** byl připraven z aminu **21** převedením na karbamát ethyl-chlorformiátem v přítomnosti NaHCO_3 . Intermediáty **49** a **50** pak byly za katalýzy *t*-BuOLi cyklizovány na azid **51** s 88% výtěžkem. Tento azid byl redukován zahříváním s hydrazinem a FeCl_3 na odpovídající amin **24**. Na závěr byla provedena acylace příslušnou kyselinou v suspenzi NaHCO_3 v THF s MsCl za vzniku cílové molekuly **1** s 60% výtěžkem.[13]

Tato konvergentní syntéza je zkrácením obvyklých lineárních syntéz a využívá levná a snadno dostupná činidla. Vyznačuje se mírnými reakčními podmínkami a jednoduchými způsoby zpracování reakčních směsí.[13] (*S*)-Rivaroxaban (**1**) byl připraven v pěti krocích

(Schéma 8) s celkovým výtěžkem 25 % (za předpokladu, že předposlední krok probíhá kvantitativně, výtěžek však nebyl v patentu uveden).

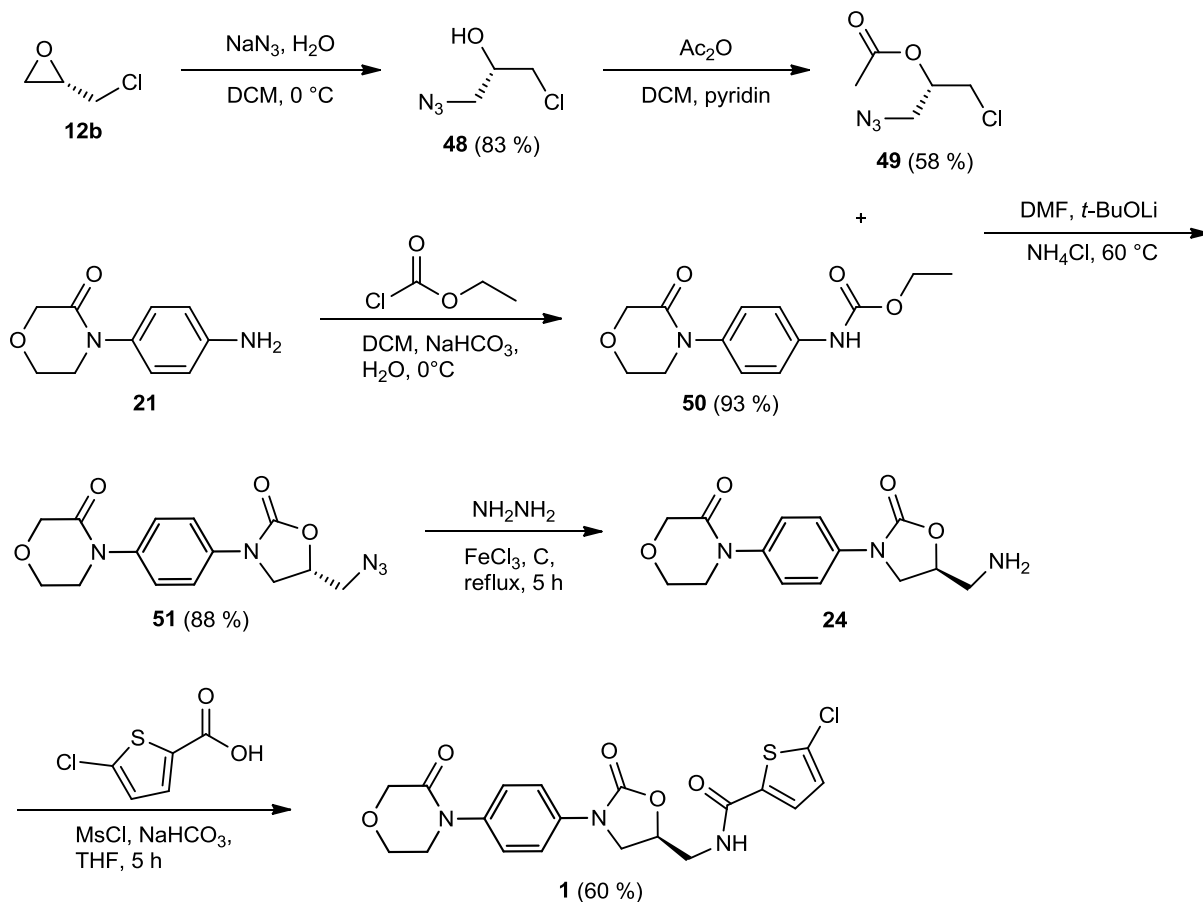


Schéma 8: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-epichlorhydrinu (**14b**)

2.1.1.3.2 Syntéza z (*S*)-epichlorhydrinu (**12b**) a 4-methoxybenzaldehydu (**52**)

Syntéza vychází ze 4-methoxybenzaldehydu (**52**), který byl reakcí s (*S*)-epichlorhydrinem (**12b**) v 25% vodném amoniaku převeden na iminový derivát **53** s 92% výtěžkem. Vedle toho byl amin **21** převeden působením ethyl-chlorformiátu v přítomnosti K_2CO_3 na karbamát **50**. Jeho reakcí s iminem **53** za katalýzy $t\text{-BuONa}$ byl získán oxazolidin **54** v 85% výtěžku a následnou hydrolýzou v prostředí $\text{HCl}/n\text{-BuOH}$ byla připravena amoniová sůl **28**. Její acylací v toluenu za přítomnosti báze byl získán (*S*)-Rivaroxaban (**1**) s výtěžkem 88 % (Schéma 9).[23],[13]

Výhodou této syntézy je využití netoxických levných sloučenin a jednoduchých syntetických technik. Vysoké výtěžky ji činí zajímavou z pohledu průmyslové produkce léčiva **1**. [13] (*S*)-Rivaroxaban (**1**) byl získán v pěti krocích s celkovým výtěžkem 65 %.

Autoři následně publikovali modifikovanou formu této syntézy v odborném časopise.[24]

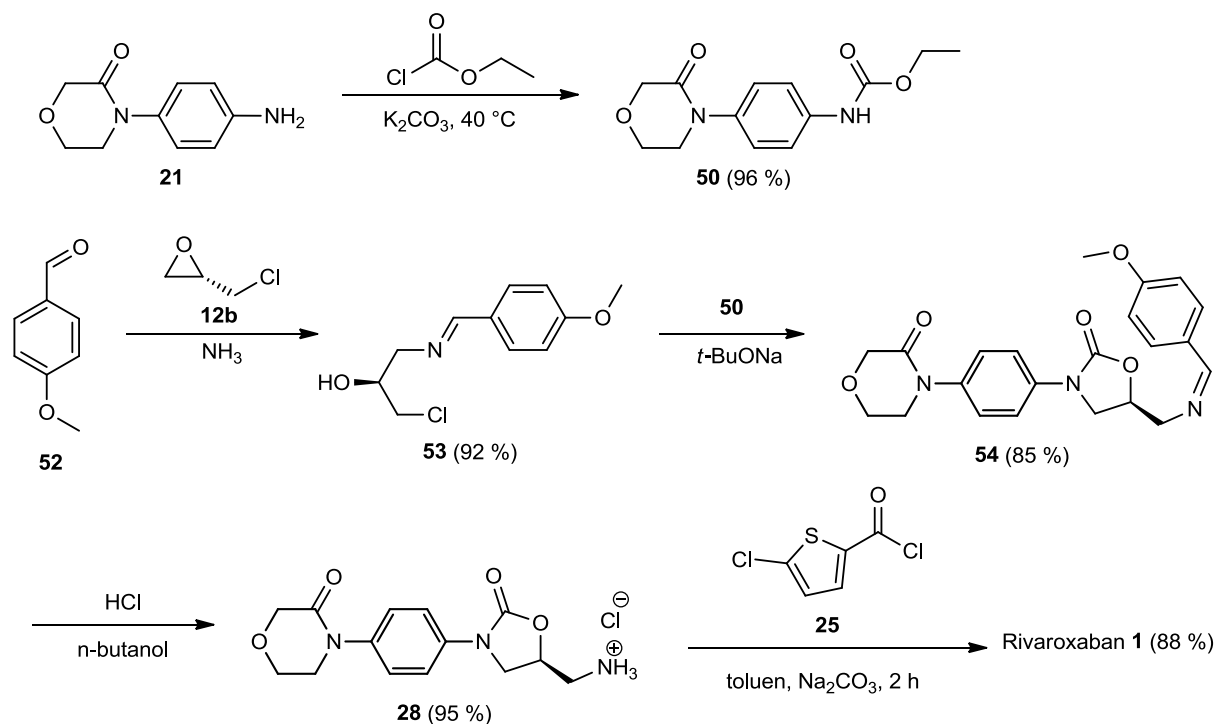


Schéma 9: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-epichlorhydrinu (**12b**) a 4-methoxybenzaldehydu (**52**)

2.1.1.3.3 Syntéza z (*S*)-epichlorhydrinu (**12b**) a 4-halobenzaldehydů **55a–c**

Tato metoda je velmi podobná předchozí syntéze, znázorněné Schématem 9. (*S*)-Epichlorhydrin (**12b**) byl analogickou reakcí s amoniakem a 4-halobenzaldehydy **55a–c** převeden na chirální alkoholy **56a–c** s výtěžky v rozmezí 51–70 %. Následovala cyklizační reakce s karbamátem **57** za přítomnosti *t*-BuOLi v DCM, čímž byly připraveny intermediáty **58a–c** s výtěžkem 60–84 %. Autoři zjistili, že enantiomerní čistota produktu **58a–c** je velmi vysoká (99,6–100 % ee) a pro syntézu klíčová, neboť v případě nižší enantiomerní čistoty intermediátu **58a–c** ji pak nelze v následujících krocích zvýšit. Uvolněním aminoskupiny pomocí methansulfonové kyseliny byla získána příslušná amoniiová sůl **59**. Finální acylace 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**) byla provedena ve směsi vody a MEK s 96% výtěžkem. Čistota takto získaného (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) byla dle HPLC 99,95 % a obsah opačného enantiomeru nižší než 0,03 % (Schéma 10).[25]

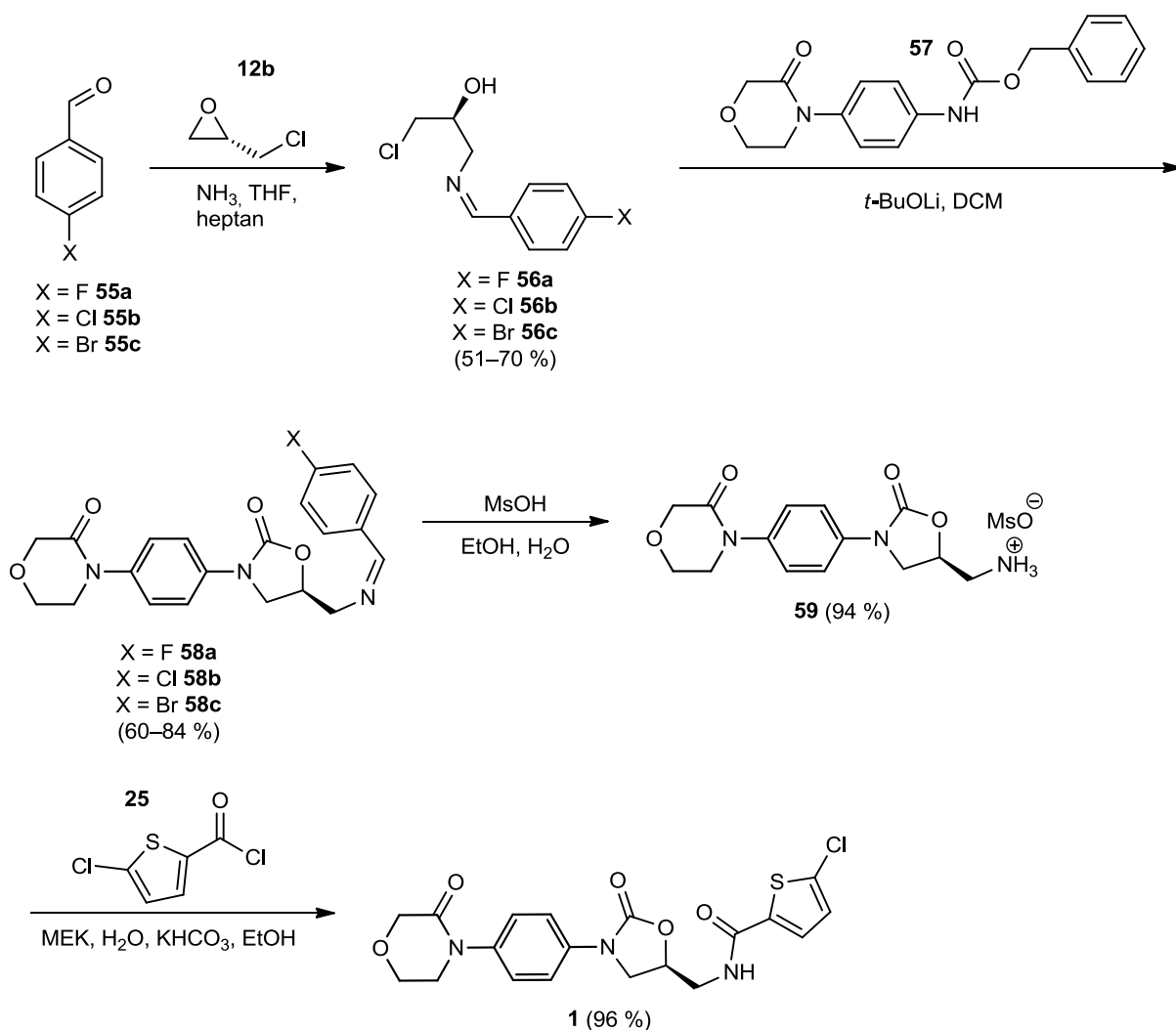


Schéma 10: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-epichlorhydrinu (**12b**) a 4-halobenzaldehydů **55a–c**

Popsaná syntéza tedy vede k získání (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) s velmi vysokou čistotou. Zahnuje celkem čtyři reakční kroky se sumárním výtěžkem cca 53 %. Výhodou této metody oproti předchozí (Schéma 9) je zejména snadná hydrolýza iminů **58a–c** probíhající za mírných podmínek a fakt, že amoniová sůl **59** se v použitém rozpouštědle liší od uvolněných aldehydů **55a–c** svou nízkou rozpustností, což umožňuje její snadnou separaci. Tento způsob oddělení aldehydů **55a–c** zamezuje nadbytečnému vzniku nečistot. Autoři úspěšně provedli syntézu (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) v kilogramových množstvích, a to z levného 4-chlorbenzaldehydu. V článku byla také testována příprava (*R*)-Rivaroxabanu (**1**) stejným postupem, avšak vycházející z (*R*)-epichlorhydrinu (**12a**).[25]

2.1.1.3.4 Syntéza s využitím dibenzylaminu (60)

Jiný patent[26] popisuje syntézu (*S*)-Rivaroxabanu (**1**), která vychází ze selektivní alkylatione dibenzylaminu (**60**) (*S*)-epichlorhydrinem (**12b**) v IPA při 0 °C, za vzniku intermediátu **61** s 99% výtěžkem.

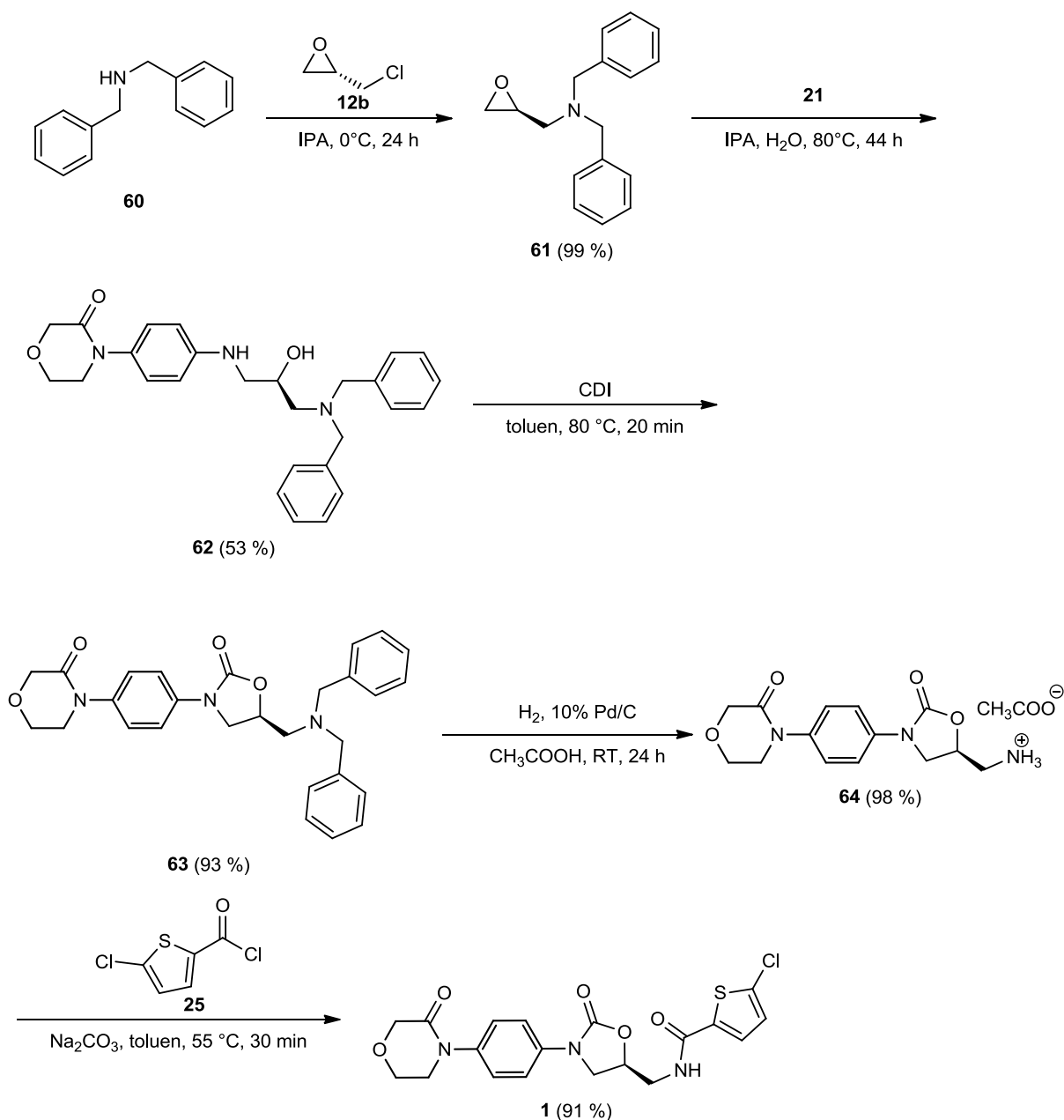


Schéma 11: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-epichlorhydrinu (**12b**) a dibenzylaminu (**60**)

Reakcí oxiranového derivátu **61** s aminem **21** v IPA při 80 °C došlo k otevření oxiranového kruhu a získaný aminoalkohol **62** byl následně cyklizován působením CDI na odpovídající derivát oxazolidinonu **63**. Poté byly hydrogenolýzou odstraněny benzylové

skupiny, tato reakce probíhala v suspenzi 10% Pd/C v kyselině octové při tlaku 10 bar vodíku. Produktem byla sůl **64** s výtěžkem 98 %. Konečná acylace 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**) v prostředí Na₂CO₃ byla provedena v toluenu, čímž byl získán (*S*)-Rivaroxaban (**1**) s 91% výtěžkem (Schéma 11). [13]

Produkt byl po rekrystalizaci z kyseliny octové získán s 99,88% čistotou dle HPLC. Syntéza se zdá být vhodnou pro případnou průmyslovou aplikaci, neboť jednotlivé kroky probíhají ve vysokém výtěžku.[13] Celkový výtěžek pětikrokové syntézy byl 44 %.

2.1.1.4 Syntéza využívající (*R*)-glycidylbutyrát (**13**)

Syntéza publikovaná v patentu z roku 2011 vycházela z aminu **21** připraveného ve třech krocích z *N*-fenylethanolaminu (**38**). Tento amin **21** byl pomocí benzyl-chlorformiátu převeden na karbamát **57** s výtěžkem 86 %. Následovala reakce karbamátu **57** s (*R*)-glycidylbutyrátem (**15**) v prostředí *t*-BuOLi jako báze. Při této chemické transformaci dochází ke třem reakcím. Nejprve je nukleofilní adicí konjugované báze karbamátu **57** otevřen oxiranový kruh (*R*)-glycidylbutyrátu (**13**), následuje intramolekulární reesterifikace za vzniku cyklického karbamátu doprovázená odštěpením benzylalkoholátu. Ten dále působí jako nukleofilní činidlo, které způsobuje reesterifikaci na butyrátu, čímž se uvolní hydroxymethylová skupina v produktu **65**. Získaný alkohol **65** byl pak působením methansulfonylchloridu převeden na ester **66**, jehož následná reakce s *tert*-butylaminem v uzavřené nádobě při 120 °C poskytla aminový derivát **67**. Ten byl nejprve acylován 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**) na sloučeninu **68** a následně byla ve stejné nádobě působením HCl odstraněna *tert*-butyl skupina. Byl tak získán (*S*)-Rivaroxaban (**1**) s 81% výtěžkem a čistotou až 98 % dle HPLC.[27] Tato syntetická metoda poskytuje (*S*)-Rivaroxaban (**1**) s celkovým výtěžkem 46 % v 6 krocích z aminu **21** (Schéma 12).

Syntéza se vyznačuje dobrými výtěžky, vysokou enantiomerní čistotou cílového léčiva **1** a příznivými ekonomickými náklady jednotlivých reakčních kroků, což ji činí vhodnou pro průmyslovou aplikaci.[13]

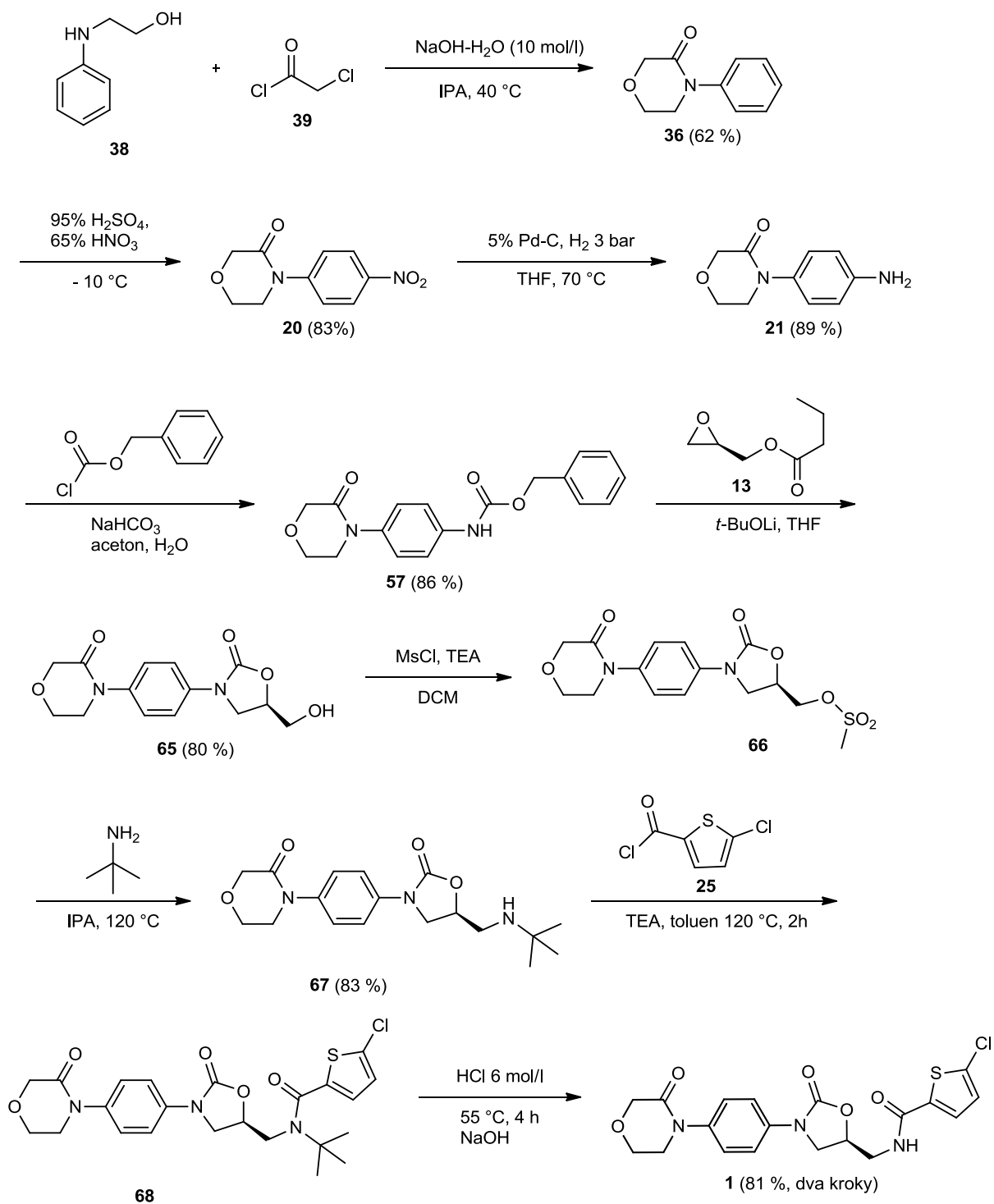


Schéma 12: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*R*)-glycidylbutyrátu (**13**)

2.1.1.5 Syntézy využívající (*S*)-3-aminopropan-1,2-diol (**11**)

Tato syntetická metoda vychází z (*S*)-3-aminopropan-1,2-diolu (**11**), který byl nejprve acylován chloridem kyseliny 5-chlorthiofen-2-karboxylové (**25**) za přítomnosti NaHCO₃ jako báze v 2-methyltetrahydrofuranu (MTHF) s 92% výtěžkem. Získaný amidový intermediát **69** byl pak selektivně převeden reakcí s HBr v kyselině octové na primární bromderivát **70** s 71% výtěžkem. Ten následně reakcí s aminem **21** za přítomnosti 2,4,6-kolidinu poskytl prekurzor **71**, z něhož byl (*S*)-Rivaroxaban (**1**) získán cyklizační reakcí působením CDI v NMP a toluenu. Výtěžek posledního kroku byl 92 %. Celkový výtěžek (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) byl 37 % v čtyřech reakčních krocích (Schéma 13).[28],[13]

Tato syntéza (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) zahrnuje relativně málo reakčních kroků (nedochází k chránění/odchránění reaktivních funkčních skupin) a je vhodná pro produkci léčiva **1** ve velkém měřítku. Využívá stabilních a málo toxických chemikálií.[13]

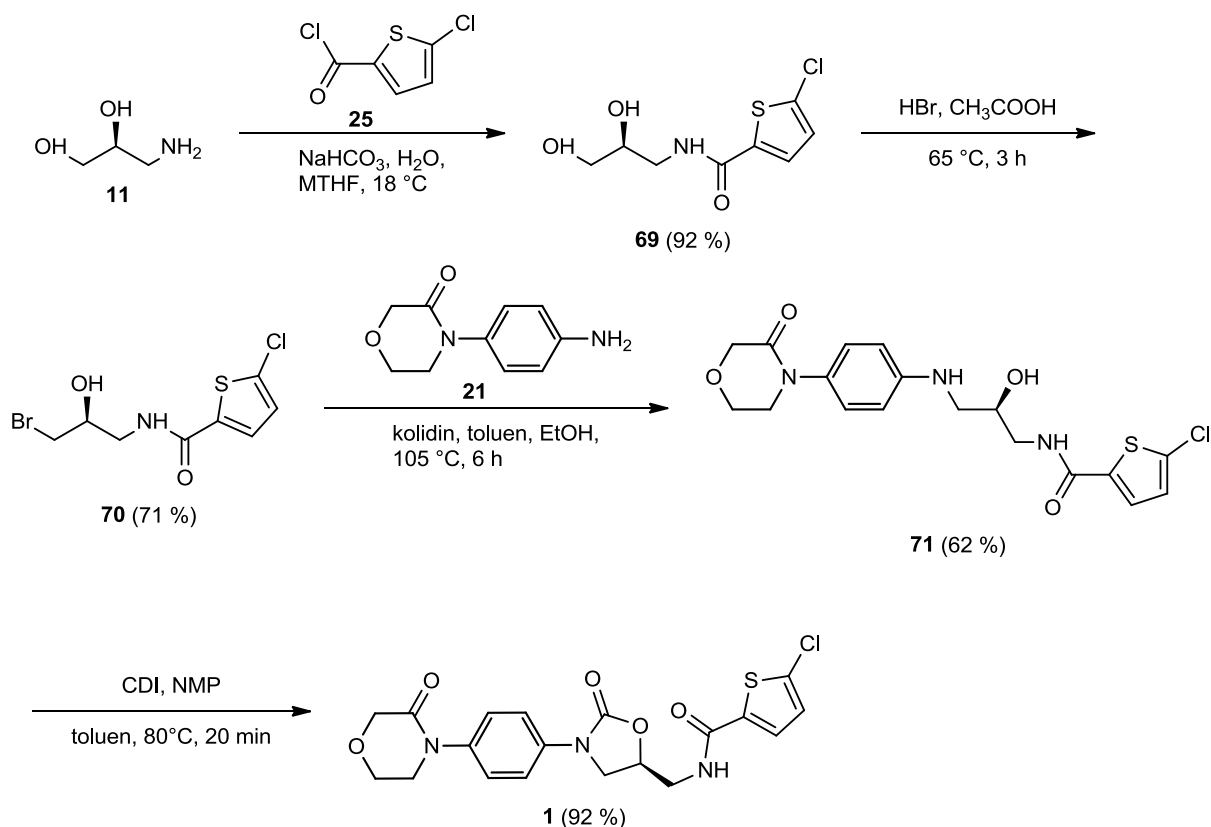


Schéma 13: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-3-aminopropan-1,2-diolu (**11**)

Jiní autoři patentovali obdobnou syntézu, ve které byl v prvním kroku rovněž připraven amid **69**. Místo bromace sloučeniny **69** však zde byla v analogickém druhém kroku zavedena sulfonylová skupina (R = CH₃, Ph, 4-CH₃C₆H₄), čili aktivace primárního hydroxyly pro

nukleofilní substituci byla docílena převedením na ester sulfonové kyseliny. Vlastní reakce byla provedena alkan- či arensulfonylchloridem v DMF za přítomnosti tributylcínu (TBT), který zvyšuje selektivitu činidla vůči primární alkoholové skupině a omezuje tak vznik nečistot. Navíc reakci urychluje, což snižuje časovou náročnost a reakční teplotu. Působením fosgenu a aminu **21** na intermediát **72** v pyridinu byl získán prekurzor **73** s výtěžkem 78 %. Z něj byl poté intramolekulární nukleofilní substitucí, iniciovanou přítomností LiHDMS v THF, získán (*S*)-Rivaroxaban (**1**) s 89% výtěžkem.[29],[13] Celkový výtěžek reakce tedy byl 54 % v čtyřech krocích (Schéma 14).

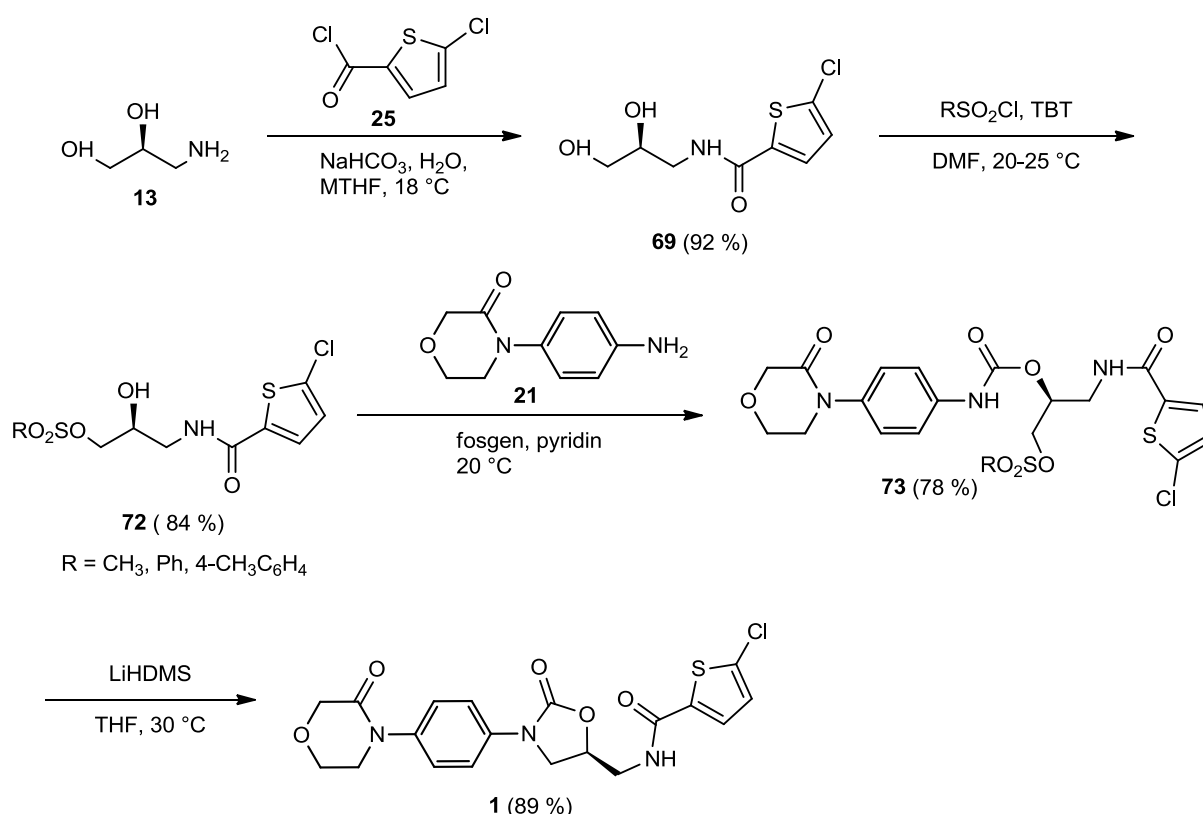


Schéma 14: Jiná příprava (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-3-aminopropan-1,2-diolu (**13**)

2.1.1.6 Syntéza využívající (*S*)-3-chlorpropan-1,2-diolu (**14**)

V již zmíněném patentu[15] autoři popsali také syntézu (*S*)-Rivaroxabanu (**1**), která vycházela z aminu **21** a (*S*)-3-chlorpropan-1,2-diolu (**14**). Nejprve došlo k alkylnaci atomu dusíku aminu **21**, přičemž uvolněný HCl následně reagoval s primárním alkoholem za vzniku chlorderivátu **43**. Ten byl převeden NaOH na oxiranový intermediát **74** s 96% výtěžkem a následnou reakcí s ftalimidem draselným byl získán prekurzor **22**. Přítomná aminoskupina ve sloučenině **22** byla dále methyl-chlorformiátem modifikována na karbamát **44** a hydroxylová

skupina byla acylována 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**). Vzniklý meziprodukt **45** byl v posledním kroku působením methylaminu převeden na (*S*)-Rivaroxaban (**1**).^[13] Bohužel, autoři v patentu neuvádějí výtěžky některých reakčních kroků, a tak nelze určit výhodnost syntézy (Schéma 15) z tohoto hlediska.

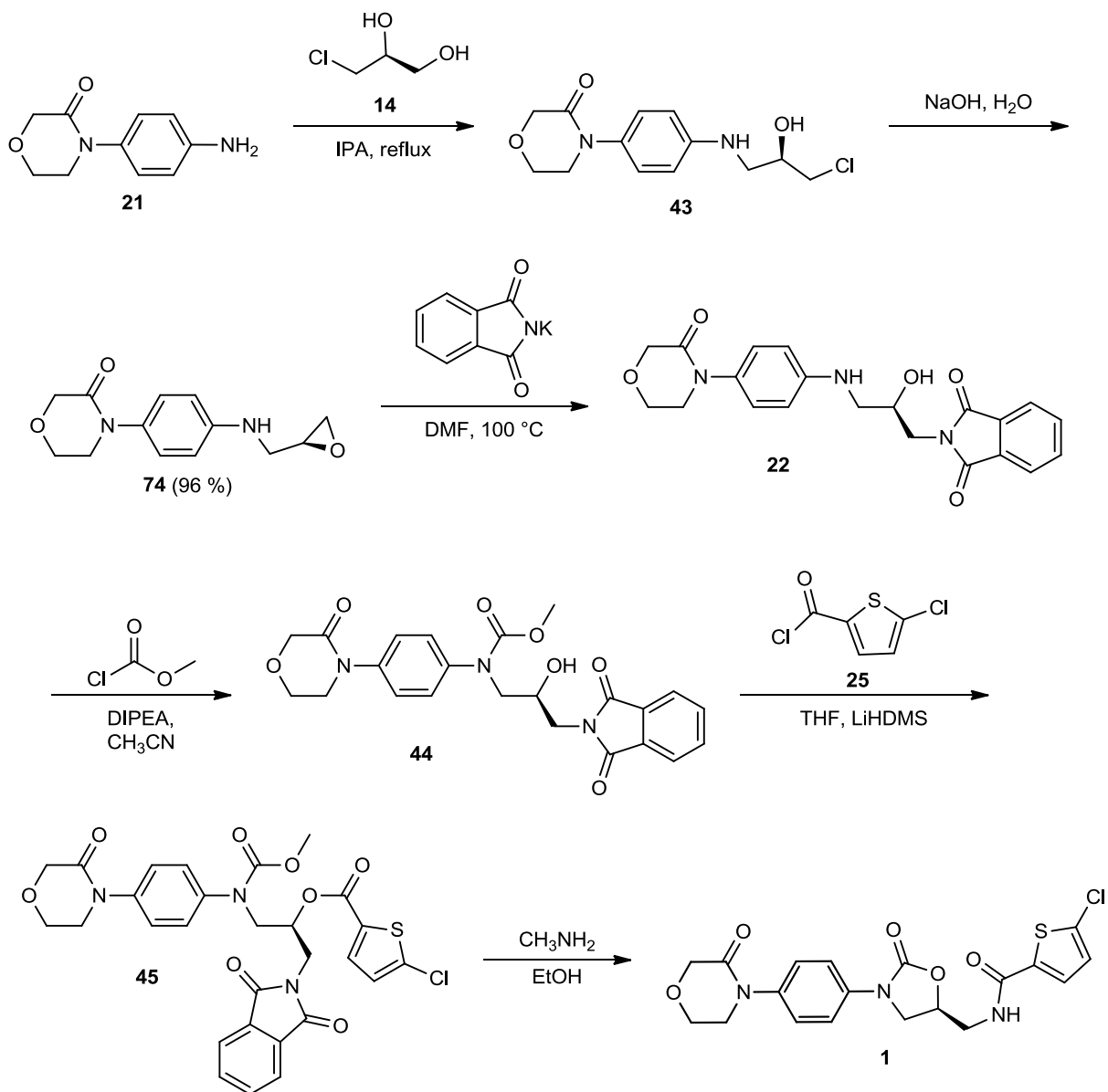


Schéma 15: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-3-chloropropan-1,2-diolu (**14**)

2.1.1.7 Syntéza vycházející z (*S*)-3-chlor-2-hydroxypropan-1-amonium-chloridu (15)

Tato syntéza publikovaná v patentu z roku 2020 vycházela z chirální soli **15**. Její acylací *in situ* připraveným 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**) za přítomnosti K_2CO_3 jako báze byl získán amidový meziprodukt **75** s 91% výtěžkem. Intramolekulární nukleofilní substitucí iniciovanou opět K_2CO_3 byl získán oxiranový intermediát **76**, který reakcí s aminem **21** za přítomnosti $Mg(OTf)_2$ poskytl sloučeninu **71** s 75% výtěžkem, vztaženo na oba reakční kroky. V posledním kroku syntézy byl působením trifosgenu (BTC) v acetonitrilu za přítomnosti K_2CO_3 získán (*S*)-Rivaroxaban (**1**) s 88% výtěžkem a čistotou 99,6 %.[16] Produkt byl tedy připraven v čtyřech krocích s celkovým výtěžkem 60 % (Schéma 16).

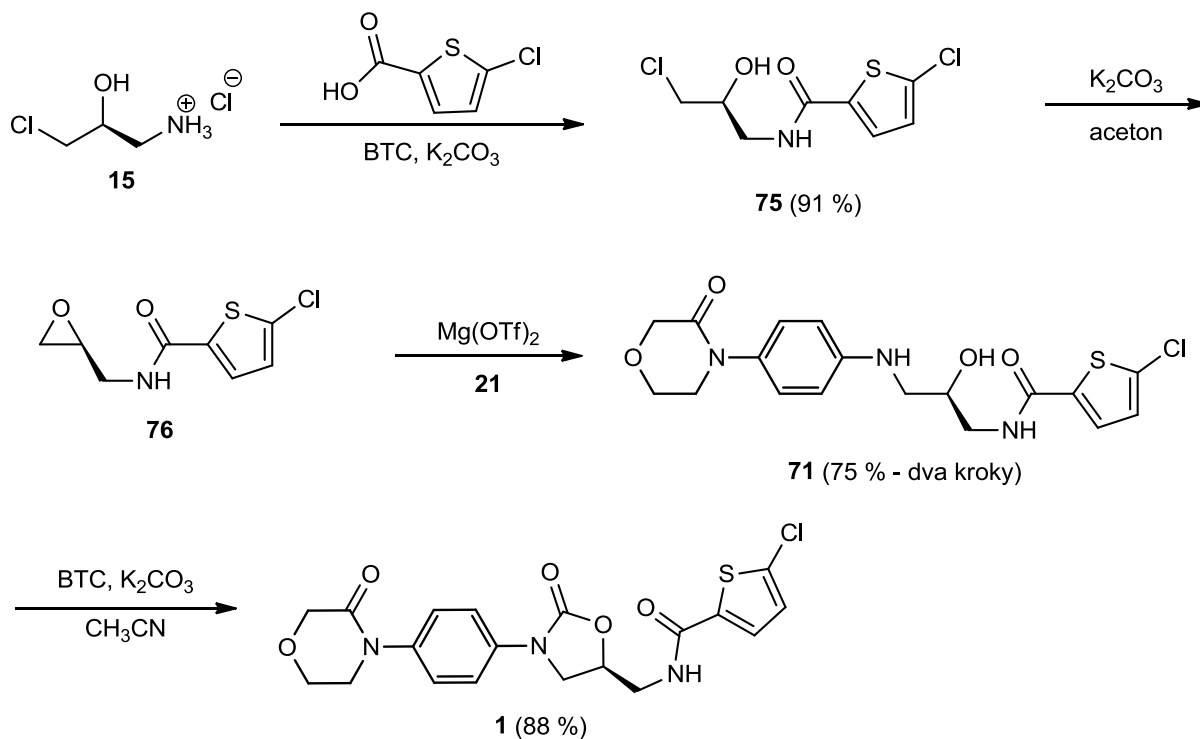


Schéma 16: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z (*S*)-3-chlor-2-hydroxypropan-1-amonium-chloridu (**15**)

2.1.1.8 Syntéza (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) využívající epoxidaci *N*-allylamidu **78**

Poněkud odlišný syntetický přístup k syntéze[30] (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) vycházel z allylaminu **77**, který byl nejprve acylací 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**) za přítomnosti pyridinu převeden na příslušný amid **78** v prakticky kvantitativním výtěžku. Alkenový derivát **78** byl dále podroben epoxidaci pomocí MCPBA v DCM při 0 °C s poněkud nižším výtěžkem 39 %. Oxiranový kruh intermediátu **76** byl otevřen reakcí s aminem **21** a vzniklý prekurzor **71** byl působením CDI v THF transformován na (*S*)-Rivaroxaban (**1**).[13] U posledních dvou kroků autoři neuvedli výtěžky reakcí, a proto nelze stanovit celkový výtěžek (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) získaného touto metodou (Schéma 17).

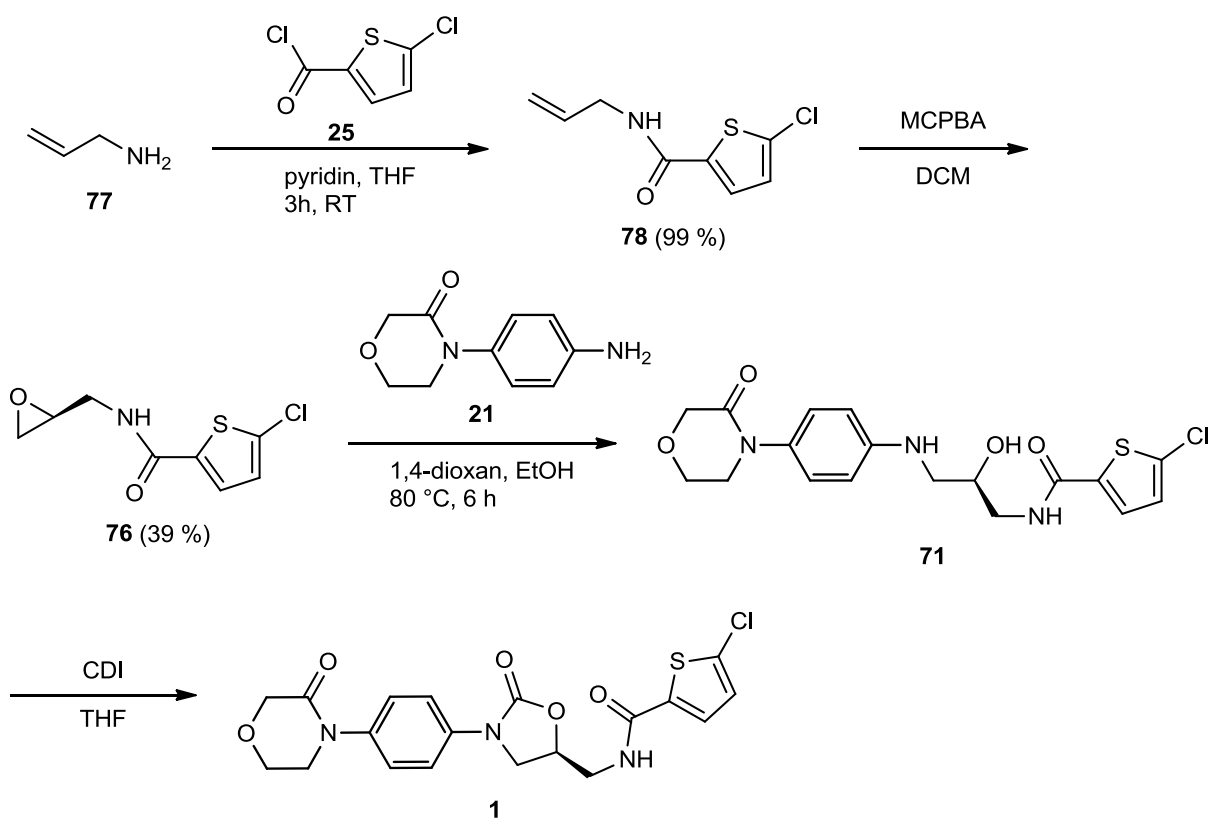


Schéma 17: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z *N*-allylamidu **78**

2.1.2 Syntézy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) využívající enantioselektivní katalýzu

2.1.2.1 Syntéza pomocí asymetrické Henryho reakce

Kromě výše popsaných syntetických metod, ve kterých byly využity chirální enantiomerně čisté výchozí sloučeniny (tzv. „chiral pool“ přístup), byla nedávno na ÚOChT UPa vyvinuta příprava (*S*)-Rivaroxabanu (**1**), jejímž klíčovým krokem byla asymetrická Henryho reakce.[14]

Syntéza vycházela z aminu **21**, který byl nejprve alkylován dimethoxyacetaldehydem prostřednictvím reduktivní aminace na acetal **79** v 94% výtěžku. Ten byl následně převeden ethyl-chlorformiátem na příslušný karbamát **80** s 86% výtěžkem. Odchráněním acetálové skupiny v derivátu **80** pomocí kyseliny chlorovodíkové v acetonitrilu byl získán aldehyd **81** (95% výtěžek), který byl substrátem pro asymetrickou Henryho reakci s nitromethanem. Autoři použili pouze jeden typ enantioselektivního katalyzátoru, a to na bázi chirálního měďnatého komplexu, a v rámci studie dále neoptimalizovali reakční podmínky této klíčové reakce. Nicméně, příslušný nitroaldol **82** byl získán s 72% výtěžkem a vysokou enantioselektivitou 87% ee, což naznačuje, že tato syntéza (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) představuje slibnou alternativu k dříve popsaným syntetickým metodám. Nitroaldol **82** byl dále redukcí vodíkem na palladiovém katalyzátoru a následnou acylací 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**) převeden na intermediát **83** (výtěžek obou kroků činil 70 %), který v závěrečném reakčním kroku působením K₂CO₃ v methanolu poskytl (*S*)-Rivaroxaban (**1**) v téměř kvalitativním výtěžku. Syntéza zahrnovala 6 reakčních kroků s celkovým výtěžkem 38 % (Schéma 18).[14] Tato diplomová práce tedy na tuto pilotní studii navazuje, přičemž se zaměřuje především na optimalizaci klíčového kroku této syntézy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**), a to asymetrické Henryho reakce.

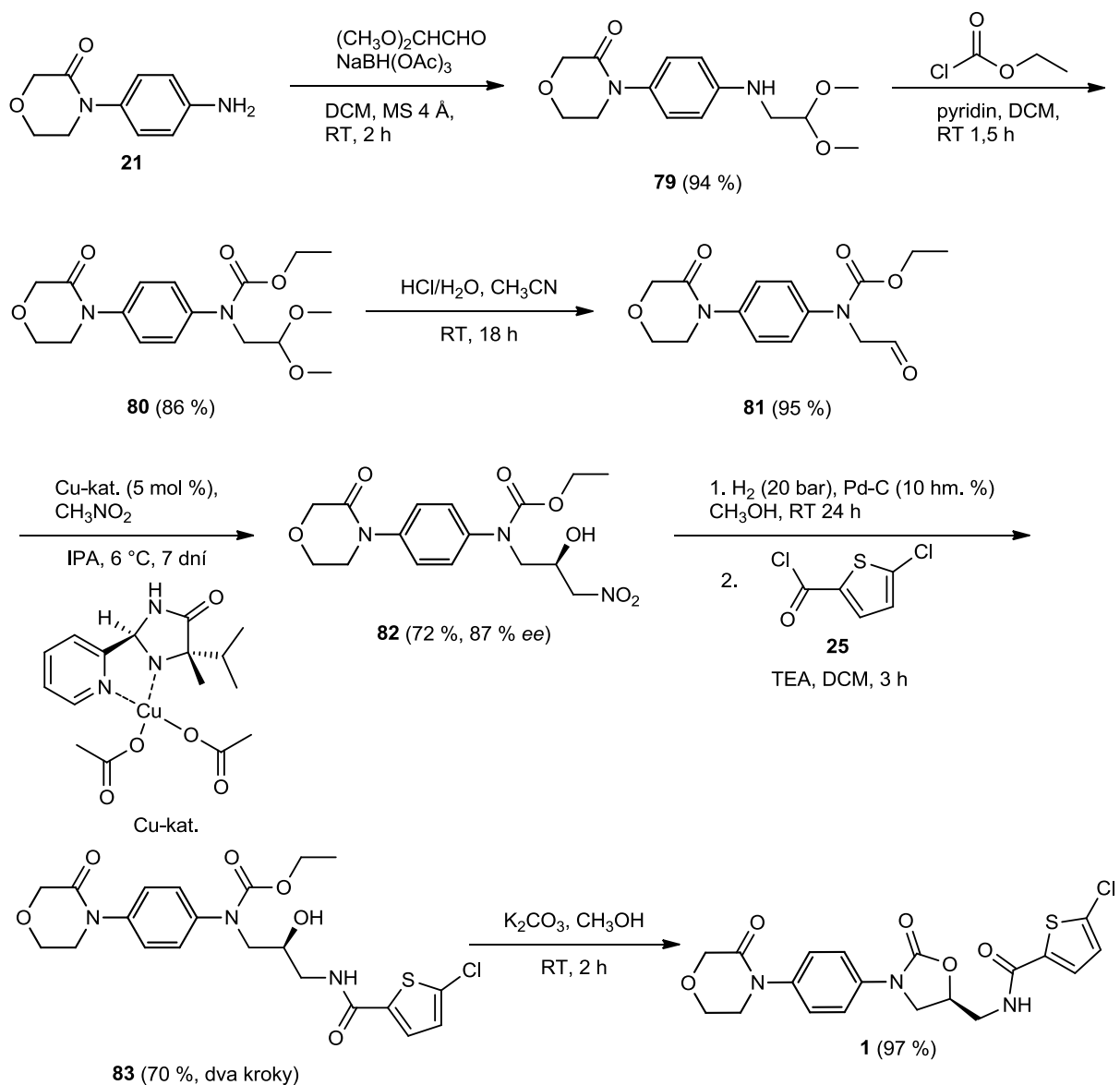


Schéma 18: Reakční schéma přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) s využitím asymetrické Henryho reakce

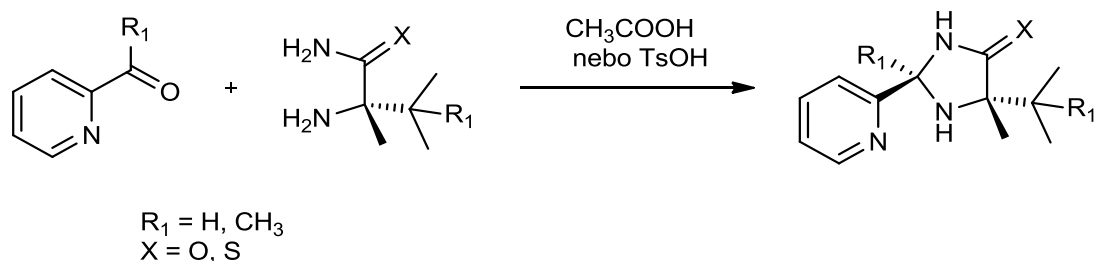
3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Obecné postupy a použitá přístrojová technika

Výchozí sloučeniny a rozpouštědla byly zakoupeny u firmy Acros Organics, Sigma-Aldrich, Lach-Ner a Fluorochem. Pro magnetické míchání byla použita magnetická míchačka Heidolph MR Hei-Standard. Zahřívání bylo realizováno v silikonové olejové lázni, nebo pomocí Heidolph Dry-Syn nástavce z kovové slitiny tvarované na kulaté destilační baňky. Teplota topného tělesa byla řízena pomocí digitálního teplotního snímače. Rozpouštědla (DCM, IPA, CH₃OH, CH₃CN, pyridin, toluen) byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4 Å). Pro odpařování byla použita rotační vakuová odparka Heidolph Laborota 4000 efficient s vakuovým systémem Vacuubrand PC 510. Hydrogenační reakce byla provedena v tlakovém reaktoru Berghof BR-100. Pro sloupcovou chromatografii byl používán silikagel 60A (230–400 mesh). Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových deskách potažených silikagelem (Merck DC, Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄), skvrny byly vyvolány pomocí UV záření. NMR spektra byla změřena na spektrometru Bruker Avance 400 nebo Bruker Ascend 500, při teplotě 20–25 °C. Byly použity cca 2–10% roztoky sloučenin v příslušném deuterovaném rozpouštědle. ¹H NMR spektra byla měřena při 400,13 MHz, resp. 500,13 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl₃ (δ 7,26 ppm), MeOD-*d*₄ (3,31 ppm) nebo DMSO-*d*₆ (δ 2,50 ppm). 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), m (multiplet). ¹³C NMR spektra byla měřena při 100,62 MHz, resp. 125,12 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl₃ (δ 77,23 ppm), MeOD-*d*₄ (49,00 ppm) nebo DMSO-*d*₆ (δ 39,51 ppm) a některá rozlišena metodou APT. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HR-MALDI-MS) byla měřena na přístroji Thermo Scientific MALDI LTQ Orbitrap. Použitou matricí byl 0,2 M roztok 2,5-dihydroxybenzoové kys. (DHB) v MeCN/H₂O (95/5). Spektra byla kalibrována vůči použité matrici. 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 × 4,6 mm), Chiralpak AS-H (250 mm × 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. Měření byla prováděna v rozsahu vlnočtů 4000–400 cm⁻¹. Oblast absorpce diamantového krystalu (1900–2400 cm⁻¹) byla v případě absence charakteristických pásů v této oblasti ze spekter odstraněna.

3.2 Příprava chirálních ligandů

3.2.1 Obecný postup přípravy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidinových ligandů[31]

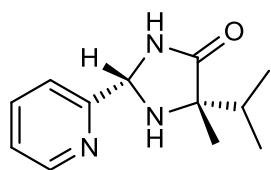


Do 10ml 14 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem a chladičem s chlorkalciovou zátkou byl předložen (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid, (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid, nebo (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid (2 mmol) a 2-acetylpyridin nebo pyridin-2-karbaldehyd (2,5 mmol). Reaktanty byly rozpuštěny v příslušném rozpouštědle (methanol pro **84**; butanol pro **85**; 1,2-dichlorbenzen pro **86**) a byly přidány cca 3 kapky AcOH (pro **84** a **85**), nebo TsOH (0,2 mmol) (pro **86**). Směs byla refluxována ve 4 ml příslušného rozpouštědla po dobu 8 h (pro **84** a **85**), nebo 2 h (pro **86**). Poté byla směs ochlazená a byl přidán TEA (0,4 mmol). Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua a vzniklá směs diastereoizomerů byla separována pomocí sloupcové chromatografie.

3.2.2 (2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on[31] (**84a**)

Výtěžek: 42 %; b.t.: 104–107 °C {lit. [31] b.t.: 106–107 °C}; R_f 0,40 (SiO₂; EtOAc/DCM/aceton (v/v/v; 10:1:9); $[\alpha]_D^{20} = +37,2$ (c 0,8; DCM) {lit.[31] $[\alpha]_D^{20} = +37,0$ (c 1,0; DCM)}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,74 (td, 1H, $J = 7,6; 1,8$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,29 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,06–1,94 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,05 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,04 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz). {lit.[31] 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)}.

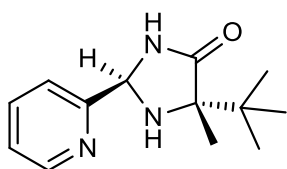
3.2.3 (2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on[31] (84b)



84b

Výtěžek: 34 %; bezbarvý olej; R_f 0,28 (SiO₂; EtOAc/DCM/aceton (v/v/v; 10:1:9); $[\alpha]_D^{20} = -53,9$ (c 1,0; DCM) {lit.[31] $[\alpha]_D^{20} = -54,6$ (c 1,49; DCM)}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (m, 1H), 7,75 (td, 1H, $J = 7,7; 1,7$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,28 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz). {lit.[31] 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)}.

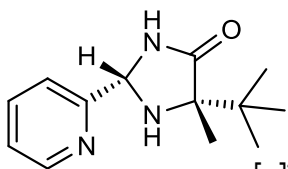
3.2.4 (2*R*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on[32] (85a)



85a

Výtěžek: 33 %; b.t.: 124–126 °C {lit. [32] b.t.: 125–128 °C}; R_f 0,42 (SiO₂; aceton/EtOAc (v/v; 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +48,6$ (c 0,95; MeOH) {lit.[32] $[\alpha]_D^{20} = +48,0$ (c 1,0; MeOH)}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,58 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,72 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,31 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,27 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 5,78 (s, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,11 (s, 9H). {lit.[32] 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)}.

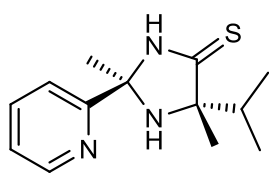
3.2.5 (2*S*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on[32] (85b)



85b

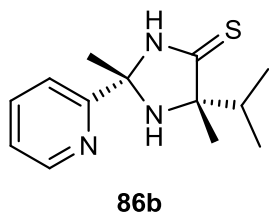
Výtěžek: 31 %; b.t.: 59–61 °C {lit.[32] b.t.: 62–63 °C}; R_f 0,32 (SiO₂; aceton/ EtOAc (v/v; 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -50,5$ (c 0,9; MeOH) {lit.[32] $[\alpha]_D^{20} = -51,0$ (c 1,03; MeOH)}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 7,74 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,27 (m, 1H), 6,66 (bs, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,02 (bs, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). {lit.[32] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ 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)}.

3.2.6 (2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion[33]
(86a)



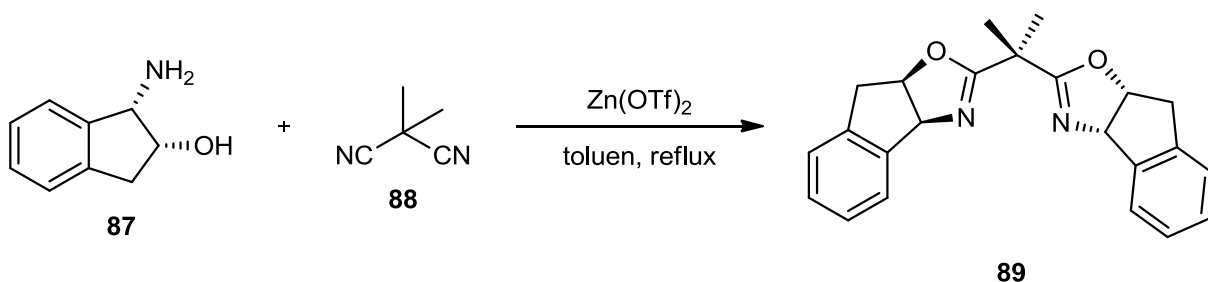
Výtěžek: 35 %; žlutý olej; R_f 0,48 (SiO₂; EtOAc /*n*-hexan (v/v; 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -84,9$ (*c* 0,7; MeOH) {lit.[33] $[\alpha]_D^{20} = -84,4$ (*c* 0,8; MeOH)}; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,58 (ddd, 1H, $J = 4,8$; 1,6, **86a** 1,0 Hz), 7,86 (m, 1H), 7,59 (dt, 1H, $J = 8,0$; 1,0 Hz), 7,38 (m, 1H), 2,23 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,71 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,00 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz). {lit.[33] ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz, ppm): δ 8,54 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,66 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,30 (m, 1H), 2,19 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,67 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz)}.

3.2.7 (2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion[33]
(86b)



Výtěžek: 24 %; b.t.: 120–123 °C {lit. [33] b.t.: 125–130 °C}; R_f 0,30 (SiO₂; EtOAc /*n*-hexan (v/v; 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +19,2$ (*c* 1,0; MeOH) {lit.[33] $[\alpha]_D^{20} = +19,3^\circ$ (*c* 0,9; MeOH)}; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,54 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,34 (ddd, 1H, $J = 7,6$; 4,8; 1,2 Hz), 2,08 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,74 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,55 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz). {lit.[33] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,53 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,31 (m, 1H), 2,06 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,72 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,53 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz)}.

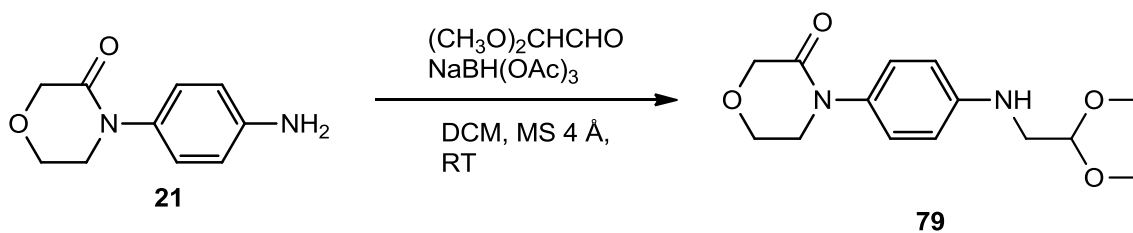
3.2.8 2,2'-Isopropylidenbis[(3a*S*,8a*R*)-3a,8a-dihydro-8*H*-indeno [1,2-*d*]oxazol][34] (88)



Do 100ml Schlenkovy baňky opatřené magnetickým míchadlem a nástavcem se dvěma hrdly bylo na jedno hrdlo nasazeno septum a na druhé chladič s kohoutem. Do baňky byl předložen 2,2-dimethylmalondinitril (188 mg; 2 mmol), triflát zinečnatý (750 mg; 2 mmol) a (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol (600 mg; 4 mmol). Poté byl pod argonovou atmosférou přidán suchý toluen (10 ml) a vzniklá suspenze byla refluxována po dobu 60 hodin. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu byl obsah baňky přelit do děličky a baňka byla vypláchnuta cca 40 ml toluenu. Toluenový roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ (2× 50 ml) a solankou (2× 50 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl podroben flash-chromatografií (SiO₂; EtOAc/hexan (v/v; od 1:9 do 1:2)). Bylo získáno 350 mg (49 %) bílé krystalické látky **89** s bodem tání 145–148 °C.

R_f 0,37 (SiO₂; hexan/ EtOAc (v/v; 3:1)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,19 (m, 6H), 5,45 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 5,18 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,24 (dd, 2H, *J* = 18,0; 7,0 Hz), 2,88 (d, 2H, *J* = 18,0 Hz), 1,34 (s, 6H). {lit.[34] 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 Syntéza *N*-4-[(2,2)-dimethoxyethylamino]fenyl]morfolin-3-onu[14] (**79**)

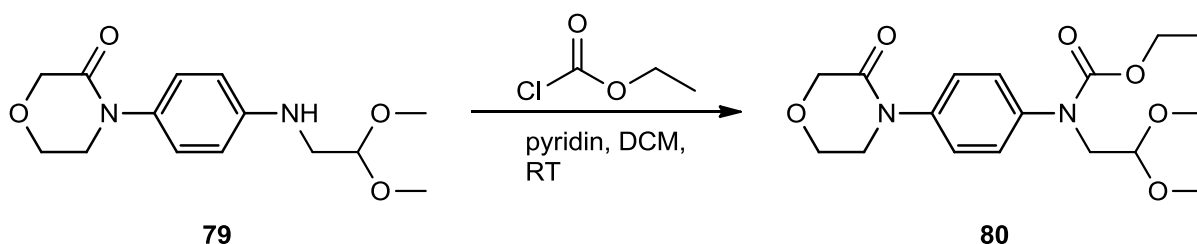


Do 250 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem a chlorkalciovou zátkou byl předložen amin *N*-(4-aminofenyl)morfolin-3-on (**21**) (1,92 g; 10 mmol), čerstvě vyžíhané molekulové síto 4 Å (1,5 g) a suchý DCM (40 ml). K vzniklé směsi byl přidán roztok dimethoxyacetaldehydu (60 %) ve vodě (2,3 ml, 15 mmol). Vzniklá směs byla míchána 2 hod při laboratorní teplotě. Pak byl postupně během 20 min přidán pevný NaBH(OAc)₃ (3,2 g; 15 mmol) a směs byla dále míchána 1 hod při laboratorní teplotě. Pak byla suspenze (obsahovala drcené molekulové síto) zfiltrována přes cca 1 cm silnou vrstvu Celitu a promyta DCM (70 ml). Rozpouštědlo z filtrátu bylo odpařeno za vakua a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO₂; aceton/hexan/TEA 2/1/0,001, *R_f* 0,45). Bylo získáno 2,47 g (88 %) bílé krystalické sloučeniny **79**.

B.t. 104,8–106,2 °C: {lit.[14] b.t.: 99–101 °C}. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,10 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,68 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 4,58 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,00 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,69 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 3,41 (s, 6H), 3,24 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz); {lit.[14] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,09 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 4,56 (t, 1H, *J* = 4,4 Hz), 4,32 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,95 (br, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,41 (s, 6H), 3,24 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz)}.

3.4 Syntéza *N*-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(ethoxykarbonyl)aminoethanalu[14] (**81**)

3.4.1 Syntéza *N*-4-[*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-*N*-(ethoxykarbonyl)aminofenyl]morfolin-3-onu (**80**)

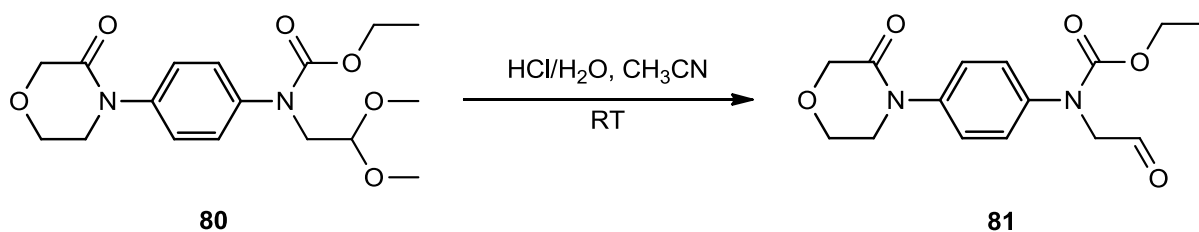


1,68 g (6 mmol) výchozího aminu **79** bylo rozpuštěno v 6 ml suchého DCM ve 100ml baňce opatřené magnetickým míchadlem, do které bylo přidáno 1,72 ml (18 mmol) ethyl-chlorformiátu. Vzniklá suspenze byla míchána při laboratorní teplotě 30 min. Poté bylo pomalu Hamiltonovou stříkačkou přidáno 0,48 ml (6 mmol) pyridinu. Vzniklý čirý roztok byl dvě hodiny míchán při laboratorní teplotě. Po asi 7 min míchání se vyloučila sraženina. Poté byl přebytečný ethyl-chlorformiát a DCM odpařen za sníženého tlaku. Destilační zbytek byl rozpuštěn ve vodě (20 ml) a vzniklá emulze byla extrahována DCM (3× 20 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Bylo získáno 1,73 g sloučeniny **80** ve formě viskózního žlutého oleje.

Výtěžek: 82 %

¹H NMR (CDCl₃; 500 MHz): δ 7,31 (m, 4H), 4,60 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz), 4,34 (s, 2H), 4,17 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz) 4,03 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz), 3,77 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,74 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz), 3,33 (s, 6H), 1,24 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz); {lit.[14] ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 7,31 (m, 4H), 4,59 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,16 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz) 4,02 (m, 2H), 3,77–3,72 (m, 4H), 3,32 (s, 6H), 1,22 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz)}.

3.4.2 Syntéza *N*-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(ethoxykarbonyl)aminoethanal[14] (**81**)



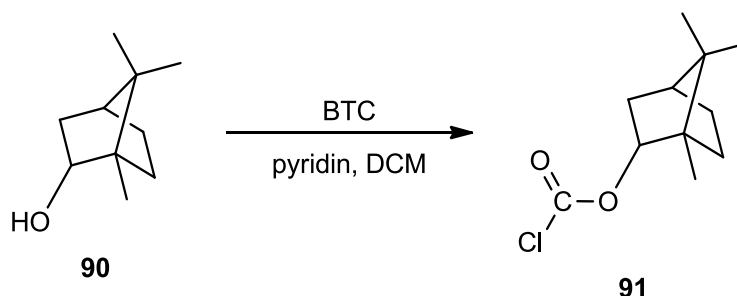
Do 100ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen acetal **80** (1,42 g; 4,2 mmol) a směs CH₃CN (30 ml), HCl (36 %; 1 ml) a vody (1 ml). Vzniklý homogenní roztok byl míchán 36 hodin při laboratorní teplotě. Poté bylo pH směsi upraveno přidavkem 53 ml nasyceného roztoku NaHCO₃. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku, destilační zbytek byl smíchán s vodou (cca 20 ml) a extrahován DCM (3× 40 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂; aceton/hexan 1/1; R_f 0,55). Bylo získáno 1,02 g bílé krystalické látky **81**.

Výtěžek: 83 %

B.t.141,2–143,7 °C: {lit.[14] b.t.: 134–136 °C}. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9,69 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,19 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz); 4,03 (t, 2H, *J* = 4,9 Hz), 3,77 (t, 2H, *J* = 5,0 Hz), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); {lit.[14] ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,19 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz); 4,02 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz)}.

3.5 Syntéza *N*-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(bornyloxykarbonyl)aminoethanalu (**93**)

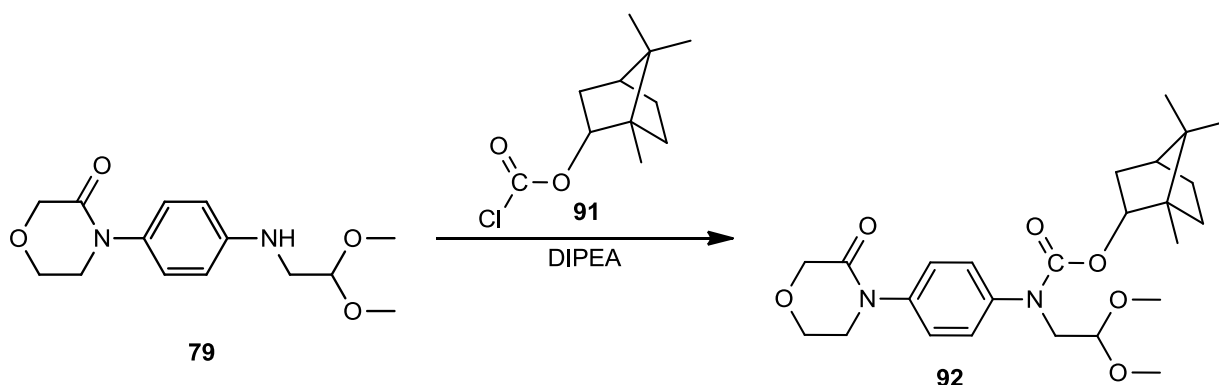
3.5.1 Příprava bornyl-chlorformiátu (**91**)



Do 250ml baňky opatřené magnetickým míchadlem a chlorkalciovou zátkou byl předložen (-)-borneol **90** (1,2 g, 7,78 mmol) a trifosgen (BTC) (3,4 g, 11,45 mmol). Ke směsi byl přidán suchý DCM (40 ml) a směs byla ochlazena na 0 °C. Poté byl ke směsi během 5 minut přikapán pyridin (0,62 ml) ve 30 ml suchého DCM. Směs byla vytemperována na laboratorní teplotu a míchána po dobu 1 hodiny. Poté byl na vakuové odparce oddestilován DCM a k získané látce bylo přidáno 50 ml Et₂O. Směs byla dále ozařována ultrazvukem po dobu 2 minut a vzniklá suspenze zfiltrována na fritě. Filtrát byl odpařen za vakua. Surový bornyl-chlorformiát byl dle TLC dostatečně čistý, a proto byl bez dalších úprav použit v následujícím reakčním kroku. Bylo získáno 1,1 g čiré kapaliny **91**, kterou lze dle potřeby (přítomnost bornylchloridu) čistit sloupcovou chromatografií (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 1:2)). Výtěžek 65 %

R_f 0,66 (SiO₂; hexan/EtOAc (v/v; 1:2)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,95–4,89 (m, 1H), 2,39–2,28 (m, 1H), 1,89–1,79 (m, 1H), 1,76–1,69 (m, 1H), 1,69–1,63 (m, 1H), 1,34–1,16 (m, 3H), 1,14–1,07 (dd, 1H, $J = 14,1; 3,3$ Hz), 0,83 (s, 3H), 0,82 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151,1; 89,7; 49,8; 48,3; 45,4; 39,3; 28,6; 26,2; 20,5; 19,0; 13,6.

3.5.2 Syntéza *N*-4-[*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-*N*-(bornyloxykarbonyl)aminofenyl]morfolin-3-onu (**92**)

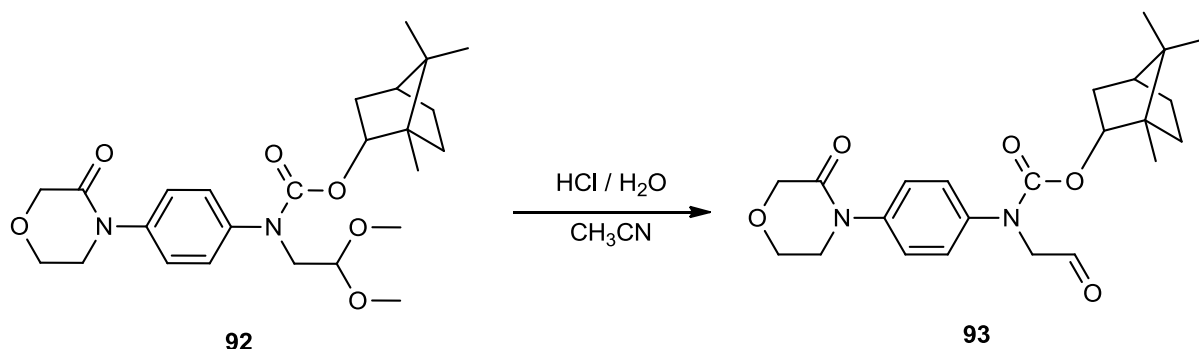


Do 100ml baňky opatřené magnetickým míchadlem a chlorkalciovou zátkou bylo předloženo 980 mg (3,5 mmol) výchozího aminu **79**, 25 ml suchého CH₃CN a 500 μl DIPEA. Směs byla ochlazena na 0 °C a ke směsi byl během cca 15 min přidán roztok bornyl-chloroformiátu (**91**) (948 mg, 4,38 mmol) ve 12 ml CH₃CN. Po přidání veškerého chloroformiátu byla směs míchána po dobu 1 dne při laboratorní teplotě. Poté byl ze směsi odpařen CH₃CN a směs byla čištěna pomocí preparativní flash-chromatografie. Bylo získáno 1,05 g sloučeniny **92** ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek: 65 %

R_f 0,27 (SiO₂; hexan/aceton (v/v; 2:1)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (m, 4H), 4,80 (m, 1H), 4,60 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz), 4,31 (s, 2H), 4,00 (t, 3H, *J* = 4,0 Hz), 3,77–3,68 (m, 4H), 3,31 (s, 6H), 2,32 (m, 1H), 1,72–1,56 (m, 3H), 1,18–0,87 (m, 3H), 0,85 (s, 6H), 0,80 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 166,7; 155,9; 140,0; 139,4; 128,1; 125,5; 101,8; 81,8; 68,7; 64,2; 53,8; 51,5; 49,6; 48,9; 47,8; 44,8; 37,1; 28,1; 27,1; 19,8; 19,0; 13,7. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2985, 2951, 2936, 2877, 2834, 1698, 1667, 1513, 1387, 1344, 1324, 1292, 1193, 1155, 1125 (100%) 1094, 1062, 1017, 996, 921, 843, 767, 688, 560, 422; 419; HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₂₅H₃₆N₂O₆+H⁺ *m/z* 460,25734 ([M+H]⁺), nalezeno 460,25723.

3.5.3 Příprava *N*-[4-(3-oxomorfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(bornyloxykarbonyl)aminoethanal (**93**)



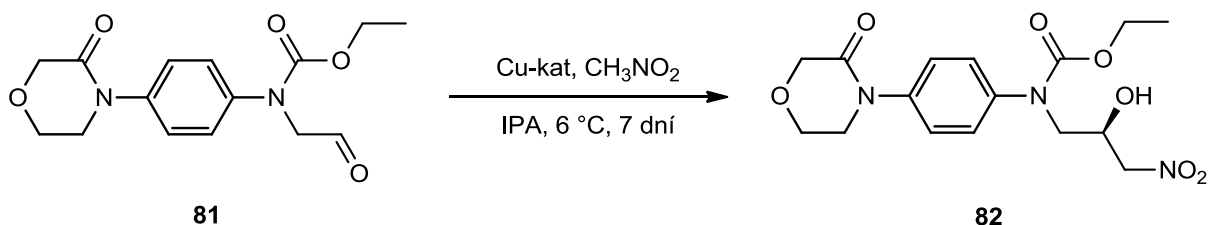
Ve 25ml baňce opatřené magnetickým míchadlem byl rozpuštěn acetal **92** (0,92 g; 2,00 mmol) ve směsi CH₃CN (18 ml), HCl (36 %; 0,6 ml) a vody (0,5 ml). Homogenní roztok byl míchán 18 hodin při laboratorní teplotě. Pak byla směs zneutralizována přidávkem roztoku NaHCO₃ (1,26 g; 15 mmol) v 15 ml vody. Rozpouštědla byla odpařena za vakua, destilační zbytek smíchan s vodou (cca 15 ml) a extrahován DCM (3× 25 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Bylo získáno 0,78 g bílé krystalické látky **93**.

Výtěžek: 94 %

B.t. 68,3–71,1 °C; *R_f* 0,16 (SiO₂; hexan/acetone (v/v; 2:1)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9,71 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,03 (t, 3H, *J* = 5,0 Hz), 3,76 (t, 3H, *J* = 5,0 Hz), 2,35 (m, 1H), 1,76–1,57 (m, 3H), 1,21–0,93 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,80 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 197,4; 166,9; 155,8; 140,7; 139,8; 127,6; 126,0; 82,6; 68,7; 64,3; 60,3; 49,7; 49,0; 47,9; 44,9; 37,0; 28,1; 27,3; 19,8; 19,0; 13,7. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3438, 3057, 2980, 2953, 2931, 2874, 2723, 1695, 1666. 1661 (100%), 1513, 1426, 1385, 1323, 1286, 1220, 1158, 1124, 1075, 1018, 997, 922, 840, 768, 689, 601, 577, 552, 514, 419; HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₂₃H₃₀N₂O₅+H⁺ *m/z* 414,21547 ([M+H]⁺), nalezeno 414,21600.

3.6 Katalytická studie asymetrické Henryho reakce

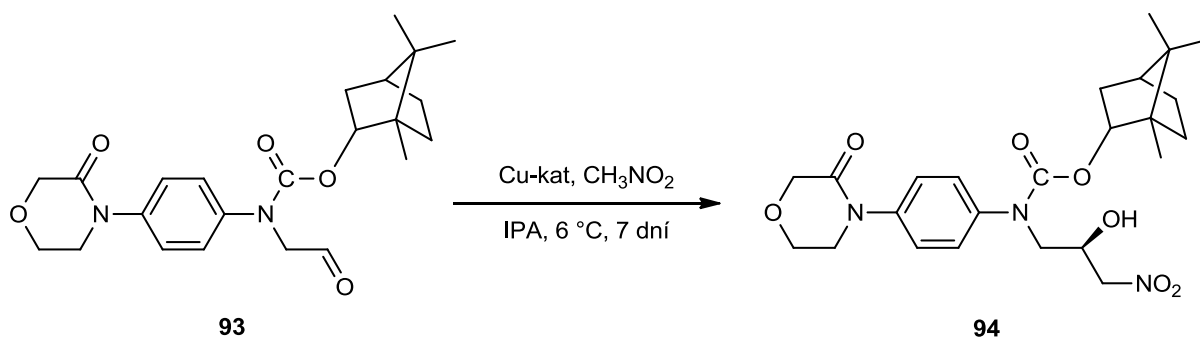
3.6.1 (*R*)-1-{*N*-[4-(3-Oxomorfolin-4-yl)fenyl]-*N*-(ethoxykarbonyl)amino}-3-nitropropan-2-ol (**82**)



Do 10ml 14 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem a zátkou byl předložen chirální ligand **84a–86a**, **89** (44 μ mol) nebo **96** (88 μ mol), Cu(OAc)₂ (7,2 mg, 40 μ mol) popř. CuCl₂ (80 μ mol) a TEA (12 μ mol) (pro ligand **96**), nitromethan (0,21 ml, 4 mmol) a suchý IPA (1 ml). Vzniklá směs byla míchána při laboratorní teplotě do rozpuštění veškeré měďnaté soli (cca 1 h). Poté byl roztok ochlazen na teplotu 6 °C a byl přidán aldehyd **81** (123 mg; 0,4 mmol). Reakční směs byla temperována v lednici na teplotu 6 °C po dobu 7 dní. Pak byl katalyzátor odstraněn flash-chromatografií (SiO₂; EtOAc (75 ml)). Nažloutlý filtrát byl odpařen za sníženého tlaku k suchu a destilační zbytek byl analyzován pomocí ¹H NMR za účelem stanovení konverze. Následně byl podroben sloupcové chromatografii (SiO₂; THF/ether 1:1; *R_f* 0,60). Enantiomerní přebytek v nitroaldolu **82** byl určen pomocí chirální HPLC.

Žlutý olej; ¹H NMR (CDCl₃; 500 MHz): δ 7,33 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 4,53–4,40 (m, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,14 (q, 2H, *J* = 6,9 Hz) 4,04 (m, 2H), 3,92 (brs, 1H), 3,83–3,75 (m, 4H), 1,22 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz); {lit.[14] ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 4,54–4,39 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,15 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz) 4,03 (m, 2H), 3,85–3,75 (m, 4H), 1,20 (t, 3H, *J* = 6,4 Hz)}. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí chirální kolony firmy Daicel: Chiralpak AS-H, 50/50 hexan/IPA; průtoková rychlost: 1,0 ml/min; λ = 240 nm; *S*-enantiomer *t_r* = 24,2 min; *R*-enantiomer *t_r* = 31,7 min; {lit.[14] Chiralpak AS-H, 50/50 hexan/IPA; průtoková rychlost: 0,8 ml/min; λ = 240 nm; *S*-enantiomer *t_r* = 29,8 min; *R*-enantiomer *t_r* = 38,7 min}.

3.6.2 (*R*)-1- $\{N$ -[4-(3-Oxomorfolin-4-yl)fenyl]- N -(bornyloxykarbonyl)amino}-3-nitropropan-2-ol (**94**)

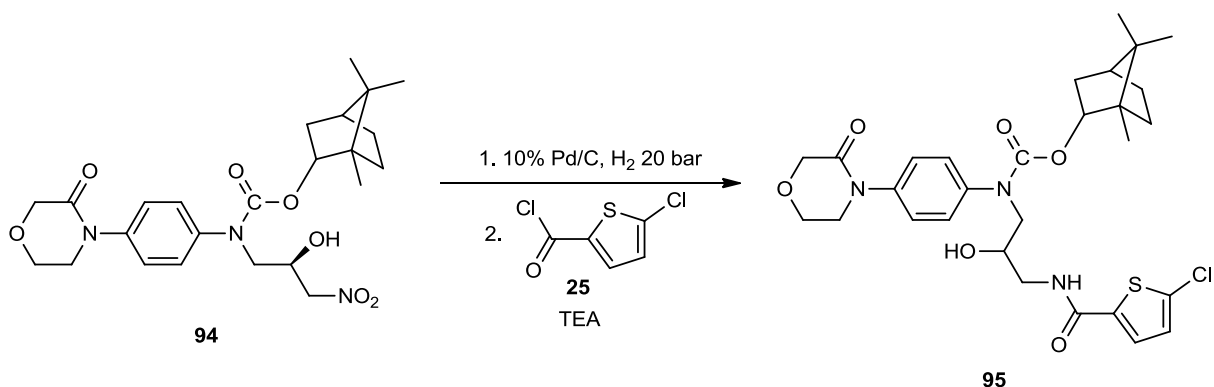


Do 10ml 14 NZ baňky opatřené magnetickým míchadlem a zátkou byl předložen chirální ligand **84a–86a**, **89** (20 μ mol), Cu(OAc)₂ (3,3 mg; 18 μ mol), nitromethan (97 μ l, 1,8 mmol) a suchý IPA (0,36 ml). Vzniklá směs byla míchána při laboratorní teplotě do rozpuštění veškeré měďnaté soli (cca 1 h). Poté byl roztok ochlazen na teplotu 0 °C v ledové lázni a byl přidán aldehyd **93** (74,6 mg; 0,18 mmol). Reakční směs byla temperována v lednici na teplotu 6 °C po dobu 7 dní. Pak byl katalyzátor odstraněn flash-chromatografií [SiO₂; EtOAc (75 ml)]. Nažloutlý filtrát byl odpařen za sníženého tlaku k suchu a destilační zbytek byl analyzován pomocí ¹H NMR za účelem stanovení konverze. Následně byl podroben sloupcové chromatografii. Enantiomerní přebytek v nitroaldolu **94** byl určen pomocí chirální HPLC.

B.t. 58,6–61,2 °C; R_f 0,13 (SiO₂; chloroform/aceton (v/v; 5:1)); $[\alpha]_D^{20} = -15,8$ (c 0,72; DCM) pro 91 % ee (*R*). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 4,80 (m, 1H), 4,55–4,38 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (t, 3H, $J = 5,0$ Hz), 3,87–3,73 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 1,74–1,58 (m, 3H), 1,17–0,92 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,77 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 167,1; 157,2; 140,5; 139,9; 128,1; 126,0; 82,6; 79,0; 68,6; 68,1; 64,2; 53,6; 49,6; 49,0; 47,9; 44,8; 37,1; 28,1; 27,1; 19,8; 19,0; 13,7. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3398, 2980, 2955, 2928, 2872, 2831, 1694, 1553, 1512 (100%), 1451, 1378, 1307, 1261, 1220, 1114, 1028, 976, 939, 896, 769, 731, 645, 472; HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₂₄H₃₃N₃O₇+H⁺ m/z 475,23185 ([M+H]⁺), nalezeno 475,23257. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí chirální kolony firmy Daicel: Chiralcel OD-H, 70/30 hexan/IPA; průtoková rychlost: 1,0 ml/min; $\lambda = 254$ nm; *S*-enantiomer $t_r = 11,2$ min; *R*-enantiomer $t_r = 14,0$ min.

3.7 Syntéza (S)-Rivaroxabanu (1)

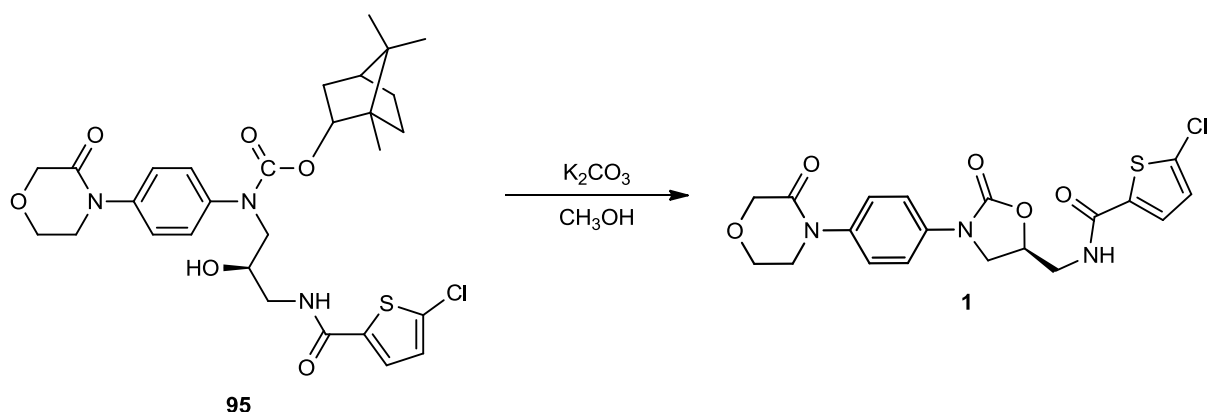
3.7.1 (S)-N- $\{3-\{N-[4-(3\text{-Oxomorfolin-4-yl})\text{fenyl}]-N(\text{bornyloxykarbonyl})\text{amino}\}-2\text{-hydroxyprop-1-yl}\}-5\text{-chlorthiofen-2-karboxamid (95)}$



Roztok nitroalkoholu **94** (100 mg; 0,21 mmol) v methanolu (8 ml) byl předložen do 100ml nádoby tlakového reaktoru a bylo přidáno Pd/C (10% wt, 20 mg). Vzniklá směs byla míchána v atmosféře vodíku (cca 20 bar) při laboratorní teplotě po dobu 24 h. Poté byla reakční směs probublána argonem a zfiltrována přes dvojitý skládaný filtr. Katalyzátor byl promyt methanolem (50 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua a destilační zbytek rozpuštěn v suchém DCM (5 ml). K roztoku byl pomocí Hamiltonovy stříkačky (50 μ l) přidán triethylamin (33 μ l; 0,235 mmol; 1,1 ekv.) a následně 5-chlorthiofen-2-karbonylchlorid (**25**) (25 μ l; 0,21 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 h. Rozpouštědlo bylo následně odpařeno za vakua a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO₂; aceton/ DCM 1/1; R_f 0,50).

Výtěžek: 72 mg (58 %); mp: 81,8–84,5 °C; $[\alpha]_D^{20} = -20,0$ (c 0,1; DCM); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 4,76 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,10–3,98 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,80–3,57 (m, 5H), 3,26 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,68–1,53 (m, 3H), 1,13–0,88 (m, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,72 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 211,1; 207,5; 167,0; 162,2; 157,3; 140,6; 139,8; 137,5; 135,6; 128,2; 127,8; 127,2; 125,9; 82,3; 68,6; 64,2; 53,5; 49,6; 48,9; 47,8; 44,8; 43,3; 37,1; 31,1; 28,0; 27,0; 19,7; 19,0; 13,7. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3331, 3086, 2983, 2950, 2926, 2874, 2851, 1645, 1549, 1513 (100%), 1426, 1326, 1291, 1126, 1016, 997, 922, 841,767, 689, 561, 513; HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₂₉H₃₆ClN₃O₆S+H⁺ m/z 589,20133 ([M+H]⁺), nalezeno 589,20148.

3.7.2 (*S*)-Rivaroxaban (**1**)



K roztoku amidu **95** (30 mg; 0,051 mmol) v 1 ml methanolu bylo přidán bezvodý K_2CO_3 (21 mg; 0,153 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě 24 hodin. Reakce byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie (SiO_2 ; aceton/ DCM 1/1; produkt **1** R_f 0,44) Získaná suspenze byla filtrována na fritě S4 a sraženina byla promyta hexanem (3×2 ml), pak vodou (2×1 ml) a sušena pod vakuem. Bylo získáno 13 mg (59 %) (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) jako bílé krystalické látky.

B.t.: 203,5–207,1 °C: {lit.[14] b.t.: 206–209 °C}; 1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): δ 9,09 (bt, 1H), 7,80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,31 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (m, 2H); {lit. [14] 1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): δ 8,96 (bt, 1H), 7,67 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,18 (m, 3H), 3,96 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H)}; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ; 125 MHz): δ 166,0; 160,8; 154,1, 138,5, 137,1; 136,5; 133,3; 128,4; 128,1; 125,9; 118,3; 71,3; 67,7; 63,5; 49,0; 47,4; 42,2; {lit.[14] ^{13}C NMR ($CDCl_3$; 125 MHz): δ 167,1; 161,9; 154,5; 137,6; 136,8; 136,6; 136,4; 128,1; 127,3; 126,5; 119,3; 72,0; 68,8; 64,3; 49,9; 47,9; 42,6.}.

4 VÝSLEDKY A DISKUZE

4.1 Příprava substrátů pro studium asymetrické Henryho reakce

Aldehyd **81** jsem připravil tříkrokovou syntézou (Schéma 19), která byla popsána dříve v bakalářské práci Violy Feixové[35] a byla publikována v odborném časopise.[14] Výchozí sloučeninou syntézy byl komerčně dostupný *N*-(4-aminofenyl)morfolin-3-on (**21**), což je jeden ze základních stavebních bloků využívaný nejen v této, ale i jiných metodách syntézy léčiva (*S*)-Rivaroxaban (**1**) (viz Teoretická část). Vzhledem k této skutečnosti se jedná o relativně levnou chemickou substanci (cena k 1.7.2021: 51 GBP/100 g (Fluorochem)). Tato sloučenina se obvykle připravuje z 2-(*N*-fenylamino)ethanolu (**38**) ve třech reakčních krocích, ve kterých lze dosáhnout celkového výtěžku 52 %.[36]

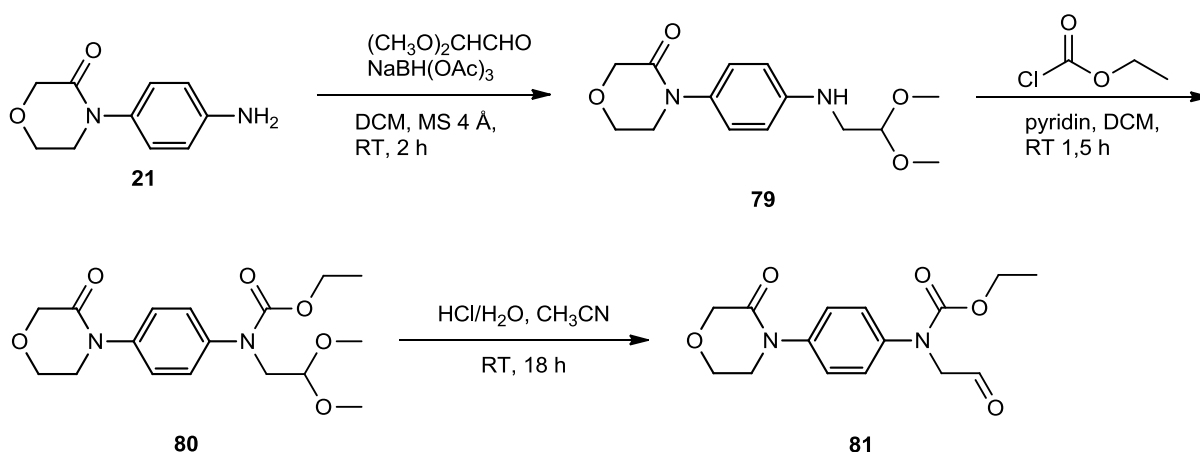


Schéma 19: Příprava aldehydu **81** z aminu **21**

Prvním krokem tedy byla alkylace aminové skupiny sloučeniny **21**, a to za podmínek reduktivní aminace. V tomto syntetickém kroku jsem dosáhl prakticky stejného výtěžku sloučeniny **79**, jaký je uveden v původní literatuře[35],[14], a to i v opakovaných pokusech. Reakci jsem provedl celkem třikrát, vždy ve dvojnásobném měřítku (10 mmol) než je popsáno v literatuře. Sloučenina **79** je totiž intermediátem v syntéze jak aldehydu **81**, tak rovněž aldehydu **93**, proto jsem ji syntetizoval v množství několika gramů. Surový produkt bylo vhodné čistit sloupcovou chromatografií, neboť obvykle obsahoval určité množství výchozího aminu **21**. Jeho přítomnost je z pohledu následujícího kroku nežádoucí.

Ve druhém kroku jsem provedl acylaci sekundární aminové skupiny sloučeniny **79** ethyl-chlorformiátem za přítomnosti pyridinu jako báze. Rovněž tento reakční krok proběhl se srovnatelným výtěžkem (82 %).[14] Ve třetím reakčním kroku jsem pak provedl kyselé katalyzovanou hydrólýzu acetalové skupiny přítomné ve sloučenině **80**. Ve srovnání s původní

literaturou[14] jsem zde upravil reakční podmínky, a to prodloužil reakční čas (z 18 h na 36 h). Cílem této změny bylo dosáhnout úplné přeměny sloučeniny **80** na aldehyd **81**, neboť za původních podmínek, tj. 18 h, byl produkt kontaminován cca 5 % výchozího acetalu **80**. Nicméně, i po tomto prodloužení reakčního času byl acetal **80** v produktu přítomný, konkrétně v množství cca 2–3 %, a proto jsem aldehyd **81** dále čistil sloupcovou chromatografií. Z pohledu technologie výroby lze 97% čistotu aldehydu **81** považovat za dostatečnou, nicméně chromatografickým čistěním jsem získal produkt prostý stopových nečistot (především acetalu **80**). Jeho přítomnost by mohla v následném studiu asymetrické Henryho reakce komplikovat stanovení konverze aldehydu **81** za využití NMR spektroskopie, neboť by mohlo docházet k překryvu signálů nitroaldolu **82** či aldehydu **80** se signály této nečistoty.

Příprava aldehydu **93** dosud publikována nebyla, jedná se o novou sloučeninu. Jeho přípravu jsem realizoval analogickou tříkrokovou reakční sekvencí (Schéma 20), jakou jsem připravil aldehyd **81**. První krok, vedoucí ke sloučenině **79**, byl diskutován výše. Pro druhý krok pak bylo nutné připravit příslušný bornyl-chlorformiát (**91**), který není komerčně dostupný. Přípravu této látky jsem realizoval reakcí trifosgenu s (–)-borneolem v DCM, za přítomnosti pyridinu jako báze. Původní literární předpis[37] popisuje přípravu obdobných chlorformiátů (např. cyklohexyl, či menthyl), za použití DMAP místo pyridinu a toluenu místo DCM. Tento postup[37] se však při přípravě **91** neosvědčil, a proto jsem rozpouštědlo a bazické činidlo nahradil výše uvedenými. Rovněž jsem zvýšil reakční teplotu z 0 °C na laboratorní. Zjistil jsem, že získaný chlorformiát **91** lze aplikovat v acylaci aminu **79** v surovém stavu pouze pokud je čerstvě připravený. V případě jeho skladování po dobu několika dní, nebo při manipulaci za vyšších teplot, docházelo postupně k jeho transformaci na bornylchlorid. Jedná se tedy o sloučeninu poněkud nestabilní. Chlorformiát **91**, kontaminovaný příslušným bornylchloridem, je možné před použitím v dalším kroku čistit pomocí sloupcové chromatografie. Zjistil jsem, že za použitých chromatografických podmínek nedochází k hydrolyze chlorformiátu **91** působením vlhkosti přítomné na silikagelu, a proto jej lze čistit bez dalšího rozkladu. V konkrétním pokusu, kdy jsem musel provést separaci chlorformiátu **91** a bornylchloridu (7 dní od přípravy chlorformiátu **91** – skladování při 25 °C), jsem izoloval chlorformiát **91** ve výtěžku 65 %. Nicméně, tento poněkud nižší výtěžek lze považovat za relativně uspokojivý, a to vzhledem k nízké ceně použitých výchozích sloučenin a faktu, že nemá vliv na celkový výtěžek tříkrokové syntézy aldehydu **93**.

Vlastní acylaci jsem provedl v CH₃CN za přítomnosti DIPEA (1 ekv.) jako báze. Bornyl-chlorformiát (**91**) jsem použil v přebytku (1,25 ekv.). Na rozdíl od ethyl-chlorformiátu,

který byl použit v syntéze karbamátu **79**, nelze v tomto případě odstranit přebytečný bornyl-chlorformiát (**91**) destilací, a proto jsem karbamát **92** separoval chromatograficky. Následnou kyselou katalyzovanou hydrolyzou acetalové skupiny ve sloučenině **92** jsem provedl za stejných reakčních podmínek, jaké jsou uvedeny v literatuře.[14] V případě bornyl-derivátu **92** jsem tedy reakční čas neprodlužoval (18 h pro **92** vs. 36 h pro **80**). Aldehyd **93** jsem totiž čistil sloupcovou chromatografií (SiO₂; hexan/acetone (v/v; 2:1)), kterou jsem nezreagovaný acetal **92** odstranil. Za uvedených podmínek byla dle ¹H NMR spektroskopie výchozí sloučenina **92** v surovém produktu **93** přítomná v množství pouze cca 5 %.

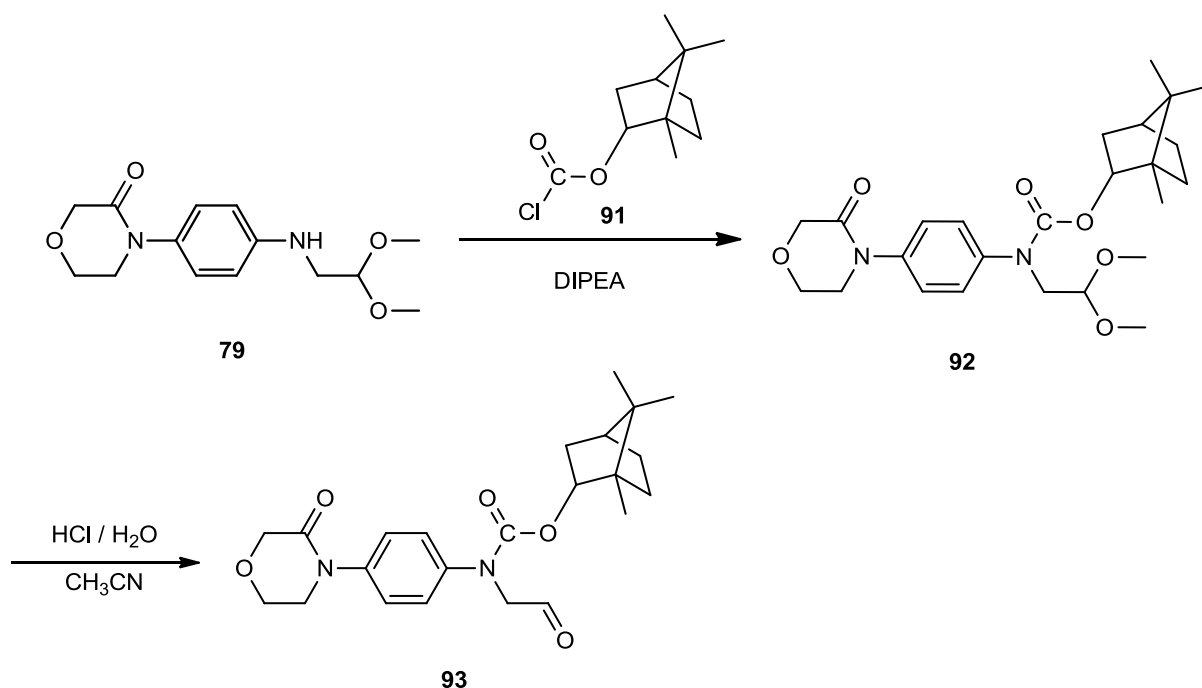


Schéma 20: Syntéza aldehydu **93** z aminu **79**

4.2 Studium asymetrické Henryho reakce

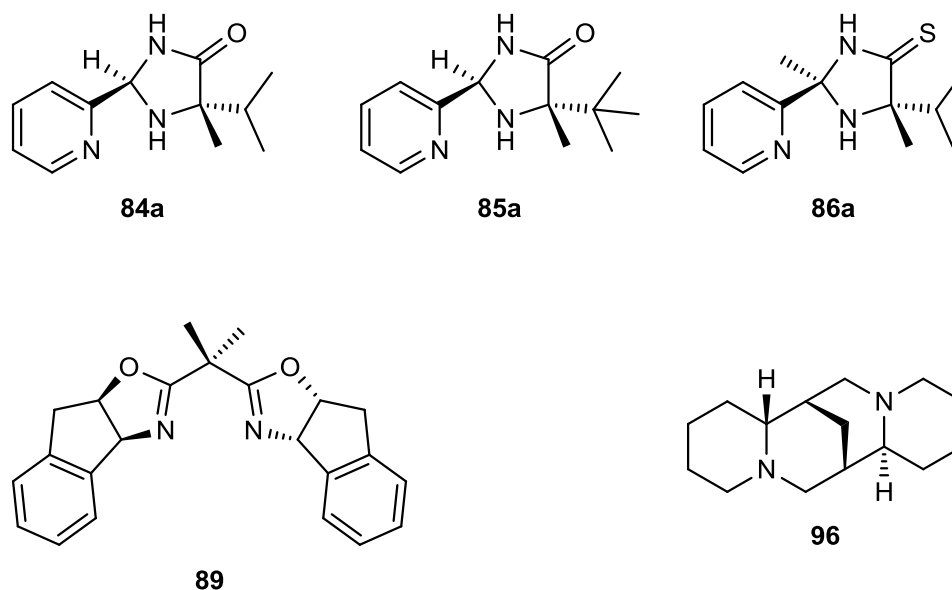
Pro katalytickou studii asymetrické Henryho reakce aldehydů **81** a **93** s nitromethanem jsem vybral celkem pět enantioselektivních katalyzátorů (Obr. 5), které patří do kategorie měďnatých komplexů chirálních ligandů. Jak známo, právě enantioselektivní katalyzátory na bázi chirálních měďnatých komplexů vykazují jedny z nejlepších výsledků, a to jak z pohledu výtěžků, tak především enantiomerních přebytků produktů 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 (**84a–86a**), které byly vyvinuty dříve na našem pracovišti.[31],[32],[33] Pro katalýzu jsem použil pouze příslušné měďnaté komplexy uvedených ligandů s konfigurací *trans*-, neboť jsou více katalyticky aktivní, a hlavně více enantioselektivní než analogické měďnaté komplexy odpovídajících *cis*-forem ligandů.

Vedle těchto tří katalyzátorů vyvinutých na ÚOChT UPa jsem do studie rovněž zahrnul jeden z nejúspěšnějších měďnatých katalyzátorů, založený na chirálních bisoxazolinech (bisoxazolin **89**). Jak známo, bisoxazoliny představují velmi důležitou a v enantioselektivní katalýze široce používanou třídu chirálních ligandů.[38] Vybraný bisoxazolinový ligand **89** je komerčně dostupná sloučenina, jeho cena je však relativně vysoká. Proto jsem jej získal vlastní přípravou. Ta spočívala v jedнокrokové syntéze - kondenzaci 2,2-dimethylmalondinitrilu s (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanolem,[34] přičemž oba reaktanty jsou relativně levné sloučeniny. Při této kondenzaci jsem dosáhl 60% výtěžku bisoxazolinového ligandu **89**.

Kromě bisoxazolinu **89** jsem rovněž podle postupů, publikovaných dříve[31],[32],[33] syntetizoval 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony **84** a **85** resp. 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thiony **86**. V jednotlivých syntézách jsem získal obě diastereoizomerní formy *cis*- a *trans*- (izomery ligandů **84b–86b** s *cis*- konfigurací byly následně využity v jiných vědeckých projektech realizovaných v současnosti na ÚOChT UPa).

Dále jsem studoval enantioselektivitu měďnatého komplexu připraveného z chirálního diaminového ligandu – alkaloidu (+)-sparteinu (**96**). Tato přírodní sloučenina je komerčně dostupná. V případě (+)-sparteinu (**96**) jsem však aplikoval komplex s CuCl₂, který vykazuje v kombinaci s ekvimolárním množstvím TEA výrazně vyšší enantioselektivitu než analogický komplex (+)-sparteinu (**96**) s Cu(OAc)₂. [39]

Příslušné měďnaté komplexy chirálních ligandů **84a–86a**, **89** a **96** jsem neizoloval, nýbrž je připravoval *in situ* reakční směsí.



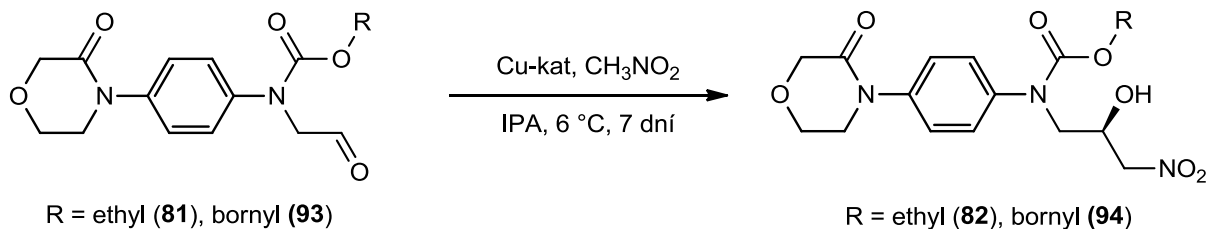
Obrázek 5: Studované chirální ligandy **84a-86a**, **89** a **96**

Asymetrickou Henryho reakci jsem prováděl v milimolárním měřítku (0,4 mmol aldehydu **81**, resp. 0,18 mmol **93**), s desetinásobným přebytkem nitromethanu (4 mmol pro aldehyd **80** a 1,8 mmol pro aldehyd **93**). Jako rozpouštědlo jsem použil IPA (HPLC grade). Reakční čas jsem ve všech pokusech stanovil na 7 dní. Reakční teplota byla 6 °C, což je hodnota obvyklá v laboratorní lednici. Reakční teplota se v průběhu jednotlivých pokusů neměnila (byla průběžně monitorována). Uvedené reakční podmínky jsou tedy shodné s reakčními podmínkami pokusu asymetrické Henryho reakce aldehydu **81** s nitromethanem provedeném v pilotním projektu, na který tato studie navazuje.[14] Ve srovnání s prvotním pokusem jsem však aplikoval odlišné množství studovaného katalyzátoru, místo původních 5 molárních % jsem použil 10 molárních % a případě (+)-sparteinu (**96**) dokonce 20 molárních %. Cílem této změny bylo dosáhnout vyšších chemických výtěžků nitroaldolů **82** resp. **94**. Reakční směs jsem zpracoval odstraněním katalyzujícího komplexu pomocí jednoduché flash-chromatografie (SiO₂; EtOAc). Po odpaření rozpouštědel jsem analyzoval zastoupení aldehydu/nitroaldolu v surovém produktu pomocí ¹H NMR spektroskopie, což umožnilo korektní stanovení konverze reakce a tedy vzájemné srovnání katalytické aktivity jednotlivých katalyzátorů při této asymetrické Henryho reakci. Izolované výtěžky nitroaldolů **82** a **94** pak bylo možno stanovit na základě získaného množství nitroaldolů **82** a **94** sloupcovou chromatografií. Účinné separace směsi aldehyd/nitroaldol jsem dosáhl na silikagelu při použití směsi rozpouštědel THF/ether 1:1 (v/v) pro nitroaldol **82** a chloroform/aceton 1:1 (v/v) pro nitroaldol **94** jako mobilní fáze. U takto izolovaných nitroaldolů **82** a **94** byl stanoven enantiomerní přebytek pomocí chirální HPLC.

Jak již vyplývá z předchozí diskuze, pro studium asymetrické Henryho reakce jsem jako substrát použil dva výše uvedené aldehydy **81** a **93**. Aldehyd **81**, který lze díky přítomnosti *O*-ethylkarbamátové funkční skupiny označit jako *O*-ethylderivát, je totožný s aldehydem studovaným v práci [14] popisující vlastní syntetickou cestu vedoucí k (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) s využitím asymetrické Henryho reakce. Naproti tomu aldehyd **93** je odvozený od chirálního alkoholu (–)-borneolu, jedná se tedy o analogický *O*-bornylderivát. Vzhledem k přítomnosti chirálního (enantiomerně čistého) bornylového substituentu v molekule **93** lze zvažovat, že v případě vzniklého nitroaldolu **94** by mohla být provedena separace jednotlivých stereoizomerů za achirálních podmínek. Produkt Henryho reakce – nitroaldol **94** – je totiž nutné považovat za dvojici epimerů, nikoli enantiomerů. Jak známo, v případě epimerů je obvykle snadnější najít vhodnou separační techniku pro jejich vzájemné oddělení (např. krystalizací, chromatografií), než tomu je v případě enantiomerů. Navíc, bornylový fragment v aldehydu **93** je stericky objemnějším substituentem než ethyl- v aldehydu **81**. Bylo tedy vhodné posoudit, jak se projeví efekt sterického působení tohoto substituentu na dosažený enantiomerní přebytek v nitroaldolu **94**. Tedy, zda-li se změnila enantioselektivita v katalytickém procesu vlivem sterického působení karbamátové funkční skupiny substrátu, vedoucí ke vzniku rigidnějšího tranzitního stavu. Zde je vhodné poznamenat, že *O*-substituent karbamátové funkční skupiny nemá vliv na finální strukturu (*S*)-Rivaroxabanu (**1**), protože je v posledním reakčním kroku odstraněn intramolekulární bazičky katalyzovanou reesterifikací.

V Tabulce **1** je uveden přehled pokusů asymetrické Henryho reakce aldehydů **81** a **93** s nitromethanem katalyzované vybranými měďnatými komplexy ligandů **84a**, **85a**, **86a**, **89** a **96**, provedených za výše uvedených optimalizovaných reakčních podmínek. Z hodnot dosažených konverzí lze konstatovat, že aldehyd **93** (44–67 %) vykazuje ve srovnání s aldehydem **81** (55–91 %) nižší reaktivitu. Výrazně nižší konverze jsem pozoroval zejména v případě katalyzátorů $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{84a}$ a $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{86a}$, kdy rozdíl byl až $\approx 25\%$. V případě katalyzátorů $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{85a}$ a $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{89}$ nebyl rozdíl v konverzi tak výrazný ($\approx 12\%$).

Tabulka 1: Přehled provedených pokusu asymetrické Henryho reakce aldehydů **81** a **93** s nitromethanem katalyzované měďnatými komplexy ligandů **84a–86**, **89** a **96**.



Ligand	<i>O</i> -Ethyl derivát 82		<i>O</i> -Bornyl 94	
	Konverze [%]	ee [%]	Konverze [%]	ee [%]
84a	91	86	65	86
85a	55	86	44	88
86a	72	83	44	83
89	80	90	67	91
96	79	67 (S)	-	-

Významným výsledkem katalytické studie je fakt, že hodnoty enantiomerních přebytků v nitroaldolu **94** (83–91 % ee; s výjimkou ligandu **96**) jsou prakticky totožné s hodnotami ee v nitroaldolu **82** (Tabulka 1). Jisté rozdíly jsou tak nepatrné, že je lze považovat za experimentální odchylku či chybu ve stanovení ee. Změna struktury karbamátové funkční skupiny zavedením *O*-(–)-bornylového substituentu místo *O*-ethylskupiny tedy bohužel neměla vliv na enantioselekcii v asymetrické Henryho reakci katalyzované uvedenými čtyřmi katalyzátory.

Katalyzátor, odvozený od (+)-sparteinu (**96**) vykazoval relativně nízkou enantioselektivitu (67 % ee). Navíc, použitý enantiomer ligandu (v přírodě se vyskytující (+)-spartein) poskytuje v přebytku *S*-enantiomer nitroaldolu **82**, který následně vede k nežádoucímu *R*-enantiomeru cílového léčiva **1**. Z tohoto důvodu nebyl již tento katalyzátor dále testován na substrátu **93**.

4.3 Příprava (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z *O*-bornylderivátu **82**

Příprava (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z nitroaldolu **82**, která byla popsána dříve, [14] zahrnuje dva reakční kroky. Prvním krokem byla hydrogenace nitroskupiny sloučeniny **82** vodíkem na palladiu. Vzniklý aminový intermediát nebyl izolován, neboť lze předpokládat, že by u něj mohla probíhat nežádoucí cyklizace, tedy intramolekulární aminolýza karbamové funkční skupiny vedoucí k derivátu močoviny. Ihned se tedy provedla acylace aminové skupiny komerčně dostupným 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**). Výtěžek příslušného amidu po chromatografické separaci činil 70 %, vztaženo na oba reakční kroky. Druhým krokem pak byla bazicky katalyzovaná reesterifikace za vzniku cyklického karbamátu, čili vytvoření oxazolidinonového cyklu v cílové sloučenině **1**. Tato reakce proběhla velmi snadno s prakticky kvantitativním výtěžkem (*S*)-Rivaroxabanu (**1**). V případě nitroaldolu **82** s přítomnou *O*-ethyl karbamátovou skupinou jsem již reakční sekvenci vedoucí k (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) dále nestudoval.

Na druhou stranu, nitroaldol **94** obsahující *O*-bornyl karbamátovou skupinu je novým intermediátem (*S*)-Rivaroxabanu (**1**), a proto bylo vhodné dokončit reakční sekvenci za vzniku cílového léčiva **1**. Důvodem bylo jednak ověřit aplikovatelnost této syntetické metody přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) pro derivát **94**, což zahrnuje jeho přípravu, charakterizaci a případnou úpravu reakčních podmínek jednotlivých reakčních kroků. Dalším cílem pak bylo zjistit, zda-li lze nějakou vhodnou separační technikou dosáhnout obohacení, resp. odstranění nežádoucího epimeru, a to buď ve sloučenině **94** nebo **95**. Takto by se dosáhlo vyšší enantiomerní čistoty finálního (*S*)-Rivaroxabanu (**1**).

V syntetické sekvenci vedoucí k (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) (Schéma 21) jsem pokračoval s nitroaldolem **94**, který jsem získal kombinací jednotlivých vzorků, připravených při katalytické studii (Tabulka 1). U takto získaného nitroaldolu **94** (směs z jednotlivých pokusů) byl zjištěn 88% ee. Redukci nitroskupiny v nitroaldolu **94**, tak i následnou acylaci vzniklého aminu 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**), jsem provedl za srovnatelných reakčních podmínek, jaké byly dříve použity při výše popsané modifikaci nitroaldolu **82**. Výsledný amid **95** jsem vyčistil sloupcovou chromatografií (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ 1/1; *R_f* = 0,50). Výtěžek byl v případě přípravy tohoto amidu **95** poněkud nižší, a to 58 % (vs. 70 % z nitroaldolu **82**). [14] Důvodem byla zřejmě ztráta produktu během manipulací a fakt, že se jednalo o mikropreparaci. Ta je obecně citlivější na odchylky v navážkách (dávkování v mikrolitrech) a citlivější na změny reakčních podmínek (např. vliv zbytkové vlhkosti v rozpouštědle). Bazicky katalyzovanou cyklizaci amidu **95** na finální léčivo **1** jsem rovněž provedl za srovnatelných

reakčních podmínek, jaké byly použity v případě *O*-ethyl derivátu. Průběh reakce jsem sledoval pomocí TLC (SiO₂; aceton/ DCM 1/1; *R*_f = 0,50 pro amid **95** a *R*_f = 0,44 pro Rivaroxaban (**1**)). Zjistil jsem, že cyklizační reakce v případě amidu **95** probíhá pomaleji, a proto jsem prodloužil reakční čas ze 2 h až na 24 h. Borneol, jakožto další produkt cyklizace, jsem odstranil z (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) promytím surového produktu *n*-hexanem. Ačkoli cyklizace proběhla s prakticky kvantitativní konverzí, izolovaný výtěžek byl relativně nízký (59 %). To lze zdůvodnit ztrátou produktu **1** při manipulaci se vzorkem, vzhledem k faktu, že se jednalo o mikropreparaci. Takto získané léčivo **1** jsem charakterizoval standardními analytickými metodami a potvrdil tak jeho strukturu. Rovněž jsem jej analyzoval pomocí chirální HPLC (kolona firmy Daicel Chiralpak IA). Na základě porovnání retenčních časů jednotlivých enantiomerů jsem určil, že majoritním enantiomerem je opravdu požadovaný (biologicky aktivní) (*S*)-izomer. Z toho vyplývá, že majoritní epimer v nitroaldolu **94** má absolutní konfiguraci (*R*)- na příslušném stereogenním centru (zde opačná absolutní konfigurace vyplývá z formálních pravidel CIP systému). To znamená, že mnou použité enantiomerní formy enantioselektivních katalyzátorů poskytovaly požadovaný (správný) epimer nitroaldolu **94** v přebytku.

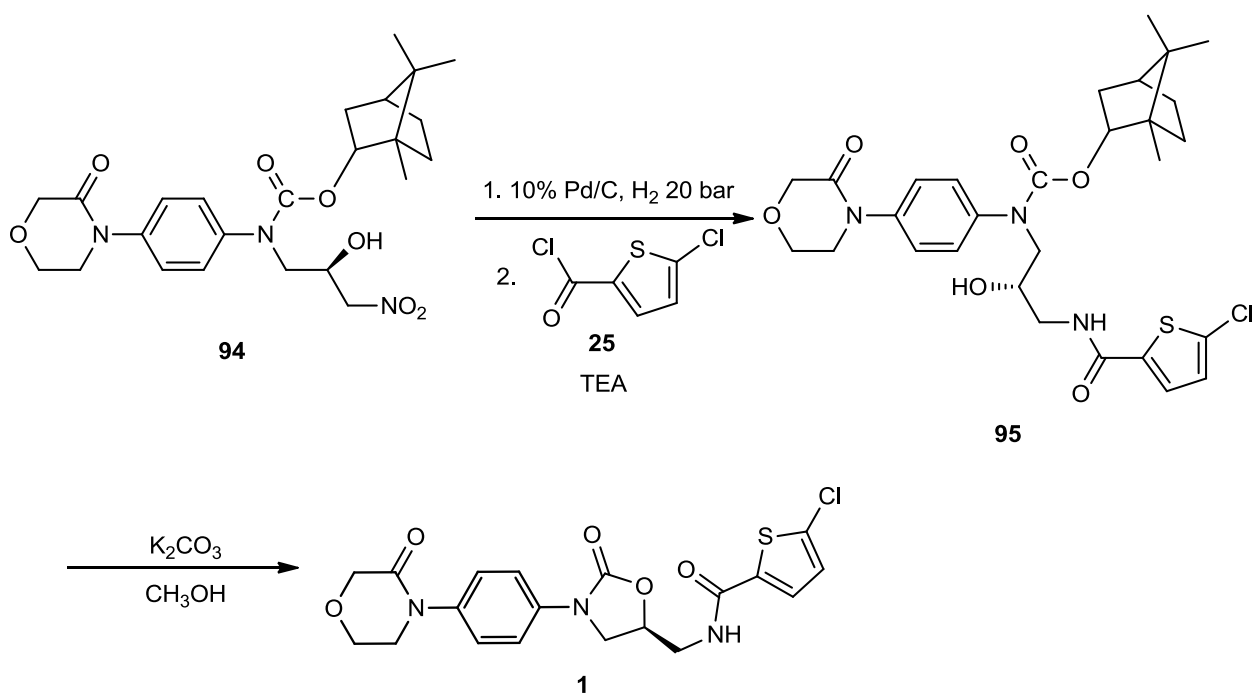


Schéma 21: Závěrečné reakční kroky přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) z nitroaldolu **94**

Dále jsem se zabýval možností separace epimerů přítomných v nitroaldolu **94** a amidu **95**. Pracoval jsem se sloučeninami, které jsem získal kombinací jednotlivých vzorků připravených v katalytické studii (88 % ee, neboli poměr epimerů 94:6; HPLC chromatogram

viz Příloha). Nitroaldol **94** je za laboratorních podmínek pevná látka, která však přechází v tuhou fázi pouze v případě dokonalého vysušení. Pokud obsahuje stopová množství rozpouštědla, vyskytuje se ve formě oleje. Z tohoto důvodu ji lze krystalizovat jen velmi obtížně. Pokusy o nalezení podmínek separace epimerů sloučeniny **94** tenkovrstvou chromatografií nebyly úspěšné. Na druhou stranu, amid **95** je snadno krystalizující sloučenina. Zjistil jsem, že je velmi rozpustná například v toluenu, acetonu nebo alkoholech a chlorovaných rozpouštědlech. Nerozpustná je pak ve vodě nebo *n*-hexanu. Její krystalizaci se podařilo provést z diethyletheru a cyklohexanu. Bohužel, uvedenou krystalizací jsem na základě chirální HPLC analýzy zjistil, že nedošlo ke změně zastoupení jednotlivých epimerů. Rovněž chromatografické dělení epimerů sloučeniny **95** nebylo možné. Nicméně, tuto část výzkumu považuji zatím za neukončenou. Pro další zkoumání by vhodné připravit amid **95** jako ekvimolární směs obou epimerů (de 0 %), a to v množství několika gramů. Následně u tohoto vzorku sloučeniny **95** studovat změnu zastoupení epimerů po krystalizaci ze širšího souboru rozpouštědel, popř. jejich směsí. Tento výzkum jsem již v rámci své diplomové práce z časových důvodů (omezení prezenční výuky v roce 2020 a 2021 na VŠ v ČR) nestihl provést.

5 ZÁVĚR

V rámci diplomové práce jsem se zabýval přípravou moderního orálního antikoagulantu (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) a jeho prekurzorů prostřednictvím syntetické metody založené na asymetrické Henryho reakci, která byla nedávno vyvinuta na ÚOChT UPa.[14] Zaměřil jsem se především na studium klíčového kroku syntézy, při které vzniká stereogenní centrum (*S*)-Rivaroxabanu (**1**), tj. asymetrickou Henryho reakci.

Nejprve jsem z komerčně dostupného *N*-(4-aminofenyl)morfolin-3-onu (**21**) ve třech reakčních krocích připravil dva aldehydové deriváty **81** a **93**, které jsem pak použil jako výchozí substráty pro studium asymetrické Henryho reakce s nitromethanem. Aplikoval jsem celkem pět známých vysoce účinných a enantioselektivních katalyzátorů na bázi měďnatých komplexů chirálních ligandů, přičemž ligandy **84a-86a**, **89** jsem připravil, zatímco ligand **96** byl komerčně dostupný. Za použitých reakčních podmínek jsem získal příslušný nitroaldol **82** s výtěžky v rozmezí 55–91 % a nitroaldol **94** ve výtěžcích 44–67 %. Zjistil jsem, že enantioselektivita katalyzátorů je shodná pro oba substráty **82** a **93**, nalezené hodnoty enantiomerních přebytků byly v rozmezí 83–91 % ee, s výjimkou katalyzátoru na bázi (+)-sparteinu (**96**). Ten jsem vyhodnotil jako nevhodný pro syntézu léčiva **1**, neboť poskytuje enantiomerní přebytek pouze 67 % ee, a to ve prospěch nežádoucího enantiomeru. Na základě dosažených výsledků lze konstatovat, že *O*-substituce v karbamátové části substrátu **81**, resp. **93** nemá zásadní vliv na enantioselekcii při asymetrické Henryho reakci katalyzované vybranými měďnatými komplexy. Ve srovnání s asymetrickou Henryho reakcí provedenou v prvotní práci[14] se mi podařilo v rámci katalytické studie zvýšit chemický výtěžek nitroaldolu **82** (72 % [14] vs. 91 %), avšak jeho enantiomerní čistotu se mi zvýšit nepodařilo (87 % ee [14] vs. 83–91% ee).

V případě nitroaldolu **94** jsem dále dokončil reakční sekvenci uvedené syntetické metody, spočívající nejprve v redukci nitroskupiny na aminoderivát a jeho acylaci 5-chlorthiofen-2-karbonylchloridem (**25**) za vzniku amidu **95** a následné bazicky katalyzované cyklizaci. Tím jsem získal cílové léčivo (*S*)-Rivaroxaban (**1**). Potvrdil jsem tak, že (*S*)-Rivaroxaban (**1**) lze syntetizovat jak z *O*-ethyl derivátu **81**, tak rovněž i z nově připraveného *O*-bornyl derivátu **93**.

V další fázi výzkumu jsem testoval možnost separace jednotlivých epimerů přítomných v nitroaldolu **94** a v příslušném amidu **95**. Bohužel, ani u jednoho z uvedených derivátů **94**, resp. **95** se mi jednotlivé epimery nepodařilo separovat.

Lze konstatovat, že výsledky mé diplomové práce přináší určité vylepšení syntetické metody přípravy (*S*)-Rivaroxabanu (**1**) založené na aplikaci asymetrické Henryho reakce,

zejména její výtěžek. Nicméně, z pohledu zisku požadovaného *S*-enantiomeru léčiva **1** ke znatelnému zlepšení nedošlo. Považuji tedy za vhodné pokračovat ve výzkumu, především dále studovat možnosti separace nežádoucího epimeru v derivátech **84** nebo **95**. Tento dílčí výzkumný úkol se mi již nepodařilo dokončit. Důvodem byla především příslušná vládní opatření, která výrazně omezovala prezenční formu studia a praktickou činnost na vysokých školách v ČR během akademického roku 2020/2021 a letního semestru akad. roku 2019/2020.

6 LITERATURA

- [1] BRUNS, C. B.; MISSELWITZ, F.; EIKELBOOM, W. A.; CONNOLLY S. J.; YUSUF, S. *Reducing the risk of cardiovascular events* US10828310 B2, 2019.
- [2] PERZBORN, E.; ROEHRIG, S.; STRAUB, A.; KUBITZA, D.; MISSELWITZ, F. *The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. Nat. Rev. Drug Disc.* 2011, **10**(1), 61–75.
- [3] STEWART, J. *Drugs.com* [online]. Sep 7, 2020 [cit. 2021-07-08]. Dostupné z: <https://www.drugs.com/history/xarelto.html>
- [4] BRATSOS, S. *Pharmacokinetic Properties of Rivaroxaban in Healthy Human Subjects. Cureus* 2019, **11**(8), 1–6.
- [5] *Fda.gov* [online]. Silver Spring [cit. 2021-07-08]. Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/ob/patent_info.cfm?Product_No=004&Appl_No=022406&Appl_type=N
- [6] *Clinicalcs.com* [online]. [cit. 2021-07-08]. Dostupné z: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Rivaroxaban>
- [7] SALEM, H. H. *Direct-acting oral anticoagulants: An overview. Saudi J. Med. Med. Sci.* 2017, **5**(3), 210–217.
- [8] COMEROTA, A. J.; RAMACCIOTTLI, E. *A Comprehensive Overview of Direct Oral Anticoagulants for the Management of Venous Thromboembolism. Am. J. Med. Sci.* 2016, **352**(1), 92–106.
- [9] MARTÍNKOVÁ, J. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 2. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4.
- [10] TUSZYNSKI, G. P.; GASIC T. B.; GASIC G. J. *Isolation and characterization of antistasin. An inhibitor of metastasis and coagulation. J. Biol. Chem.* 1987, **262**(20), 9718–9723.
- [11] LERCHENFELDT, S. v *BRS Pharmacology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020. ISBN 978-1-975105-49-5.
- [12] ROEHRIG, S.; STRAUB, A.; POHLMANN, J.; LAMPE, T.; PERNERSTORFER, J.; SCHLEMMER, K.; REINEMER, P.; PERZBORN, E. *Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. J. Med. Chem.* 2005, **48**(19), 5900–5908.

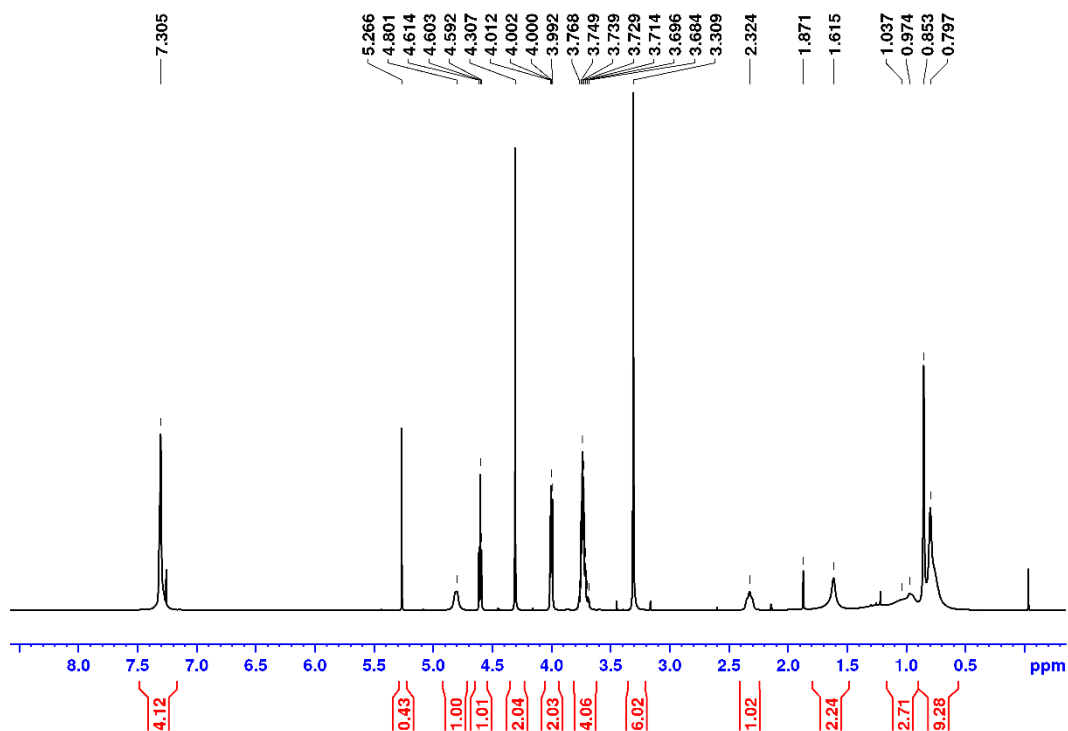
- [13] FATTAH, T. A.; SAEED, A. *A review on the synthetic approaches of rivaroxaban: An anticoagulant drug. Tetrahedron: Asymmetry* 2017, **28**(4), 485–504.
- [14] DRABINA, P.; FEIXOVÁ, V.; SEDLÁK, M. *New synthetic strategy for preparation of the anticoagulant drug Rivaroxaban via an asymmetric Henry reaction. Tetrahedron Lett.* 2019, **60**(2), 99–101.
- [15] WEERATUNGA, G. *Processes for the preparation of rivaroxaban and intermediates thereof.* US20110034465 A1, 2011.
- [16] JINGSHAN, S.; YUANCHAO, X.; FAQUIANG, Z.; XIAOUN Y.; YONGJIAN., L. *Method for preparing rivaroxaban intermediate and method for preparing rivaroxaban therefrom.* CN112110910A, 2020.
- [17] MALI, A. C.; DESHMUKH, D. G.; JOSHI D. R.; LAD, H. D.; PATEL, P. I.; MEDHANE V. J.; MATHAD, V. T. *Facile approach for the synthesis of rivaroxaban using alternate synthon: reaction, crystallization and isolation in single pot to achieve desired yield, quality and crystal form. Sustainable Chem. Proc.* 2015, **3**:11.
- [18] YUAN, J.; LIU, K.; LI, L.; YUAN, Y.; LIU, X.; LI, Y.; *A Novel Synthesis of the Oxazolidinone Antithrombotic Agent Rivaroxaban. Molecules* 2014, **19**(9), 14999–15004.
- [19] LI, Ch.; LIU, Y.; ZHANG, Y.; ZHANG, X. *An Approach to the Anticoagulant Agent Rivaroxaban via an Isocyanate-Oxirane Cycloaddition promoted by MgI₂·etherate. J. Chem. Res.* 2011, **35**(7), 400–401.
- [20] XINGXIAN, Z.; YONGJUN, Z.; CHAO, L.; QING, C. *Preparation method for rivaroxaban intermediate and rivaroxaban.* CN102250076A, 2011.
- [21] BODHURI, P.; WEERATUNGA, G. *Processes for the preparation of rivaroxaban and intermediates thereof.* US8101609 B2, 2012.
- [22] HUA, Z.; JIAN, L. H.; JINGBING, W. *Synthesis method of rivaroxaban.* CN102702186A, 2012.
- [23] TANG, B.; XU, G.; ZHANG, M. *Method for synthesizing rivaroxaban.* CN102786516A, 2012.
- [24] ZHANG, Q.; XU, G. *An Improved Synthesis of Rivaroxaban. Org. Prep. Proced. Int.* 2017, **49**(2), 169–177.
- [25] HALAMA, A.; KRULIŠ, R.; RYMEŠ, J. *A Convenient Synthesis of Rivaroxaban from (S)-Epichlorohydrin. Org. Prep. Proced. Int.* 2020, **52**(3), 201–211.
- [26] SIPOS, E.; LAX, G.; HAVASI, B.; et al. *Process for the preparation of a rivaroxaban and intermediates formed in said process.* WO2012153155 A1, 2012.

- [27] RAFECAS, L.; COMELY, A.; FERRALI, A. *Process for the preparation of rivaroxaban and intermediates thereof*. WO2011080341 A1, 2011.
- [28] THOMAS, C. R. *Method for producing 5-chloro-n-({5s)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophenecarboxamide*. WO2004060887 A1, 2004.
- [29] STURM, H.; DE SOUZA, D.; KNEPPER, K.; ALBERT, M. *Method for the preparation of rivaroxaban*. WO2011098501 A1, 2011.
- [30] STRAUB, A.; LAMPE, T.; POHLMAN, J.; ROEHRIG, S.; PERZBORN, E.; SCHLEMMER, K.; PERNERSTORFER, J. *Substituted oxazolidinones and their use in the field of blood coagulation*. WO2001047919 A9, 2001.
- [31] PANOV, I.; DRABINA, P.; PADĚLKOVÁ, Z.; ŠIMŮNEK P.; SEDLÁK M. *Highly Enantioselective Nitroaldol Reactions Catalyzed by Copper(II) Complexes Derived from Substituted 2-(Pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one Ligands*. *J. Org. Chem.* 2011, **76**(11), 4787–4793.
- [32] DRABINA, P.; HORÁKOVÁ, E.; RŮŽIČKOVÁ, Z.; SEDLÁK, M. *Henry reaction catalyzed by new series of imidazolidine-4-one Cu-complexes*. *Tetrahedron: Asymmetry* 2015, **26**(2-3), 141–147.
- [33] NOVÁKOVÁ, G.; DRABINA, P.; FRUMAROVÁ B.; SEDLÁK, M. *Recyclable Enantioselective Catalysts Based on Copper(II) Complexes of 2-(Pyridine-2-yl)imidazolidine-4-thione: Their Application in Asymmetric Henry Reactions*. *Adv. Syn. Catal.* 2016, **358**(15), 2541–2552.
- [34] RODRÍGUEZ-ESCRICH, S.; SOLA, L.; JIMENO, C.; RODRÍGUEZ-ESCRICH C.; PERICAS, M. A. *Exploring Structural Diversity in Ligand Design: The Aminoindanol Case*. *Adv. Synth. Catal.* 2008, **350**(14-15), 2250–2260.
- [35] FEIXOVÁ, Viola. *Příprava prekurzorů léčiva Rivaroxaban*. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Pardubice, 2019.
- [36] THOMAS, C.; BERWE, M.; STRAUB, A. *Method for the production of 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinon*. WO2005026135 A1, 2005.
- [37] JANA, A.; IKBAL, M.; SINGH, N. D. P. *Perylen-3-ylmethyl: fluorescent photoremovable protecting group (FPRPG) for carboxylic acids and alcohols*. *Tetrahedron* 2012, **68**(4), 1128–1136.
- [38] ZHOU, Q. (Ed.) v *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*. 1. vydání, Weinheim: WILEY-WCH, 2011. ISBN 978-3-527-32704-1.

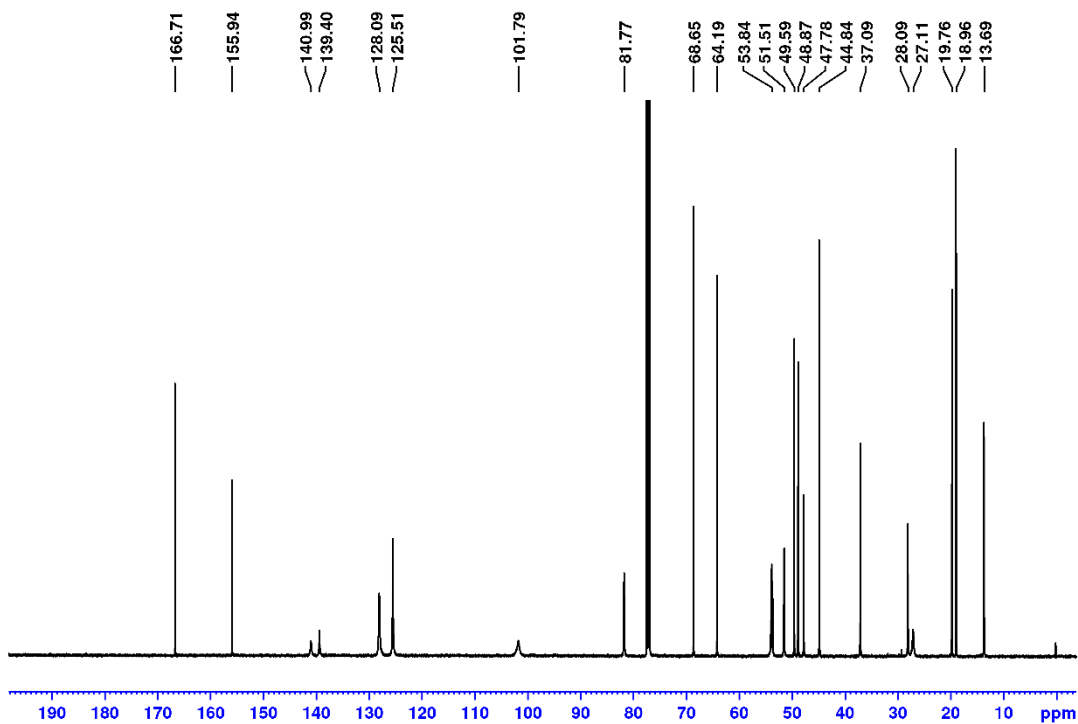
- [39] MAHESWARAN, H.; PRASANTH, K. L.; KRISHNA, G. G.; RAVIKUMAR, K.; SRIDHAR, B.; KANTAM, M. L. *Enantioselective nitroaldol (Henry) reaction using copper(ii) complexes of (-)-sparteine. Chem. Commun.* 2006, (39), 4066–4068.

7 PŘÍLOHY

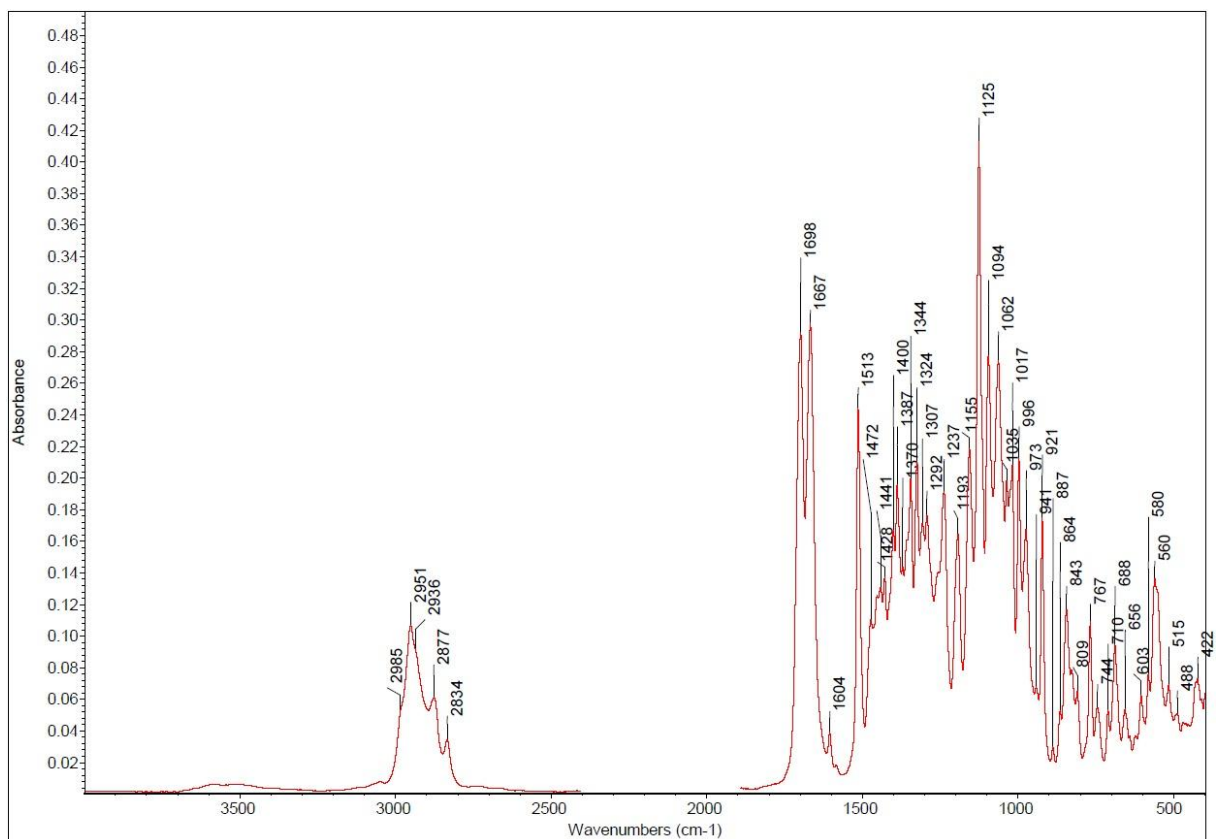
^1H NMR spektrum acetalu **92**



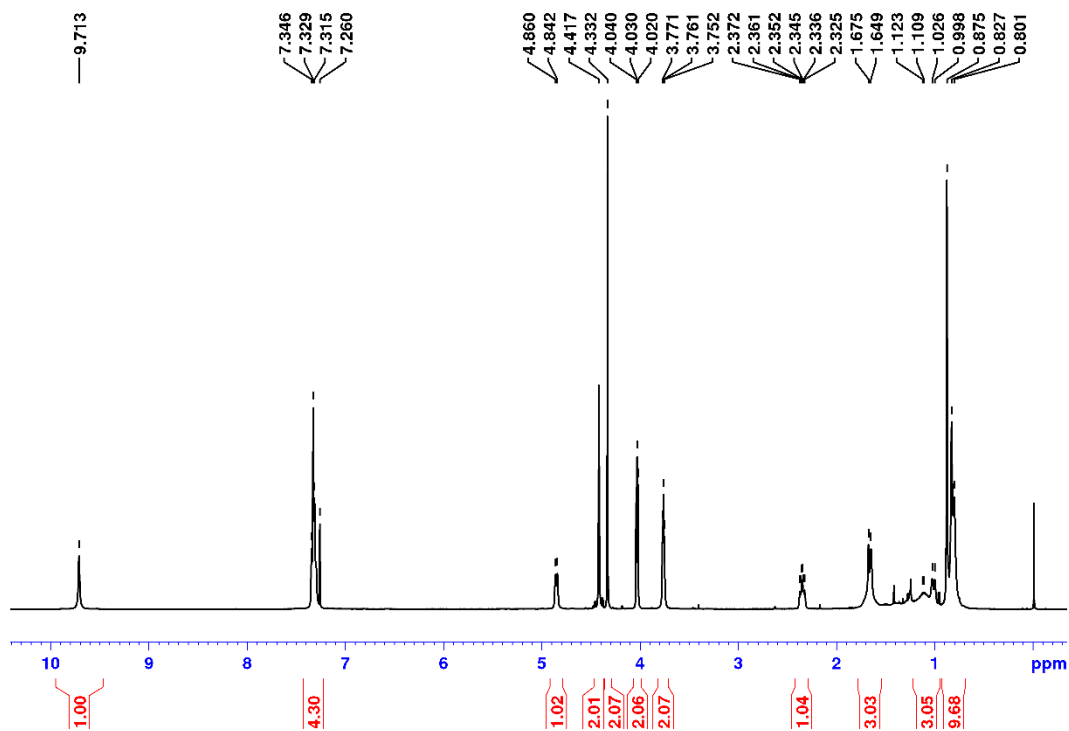
^{13}C NMR spektrum acetalu **92**



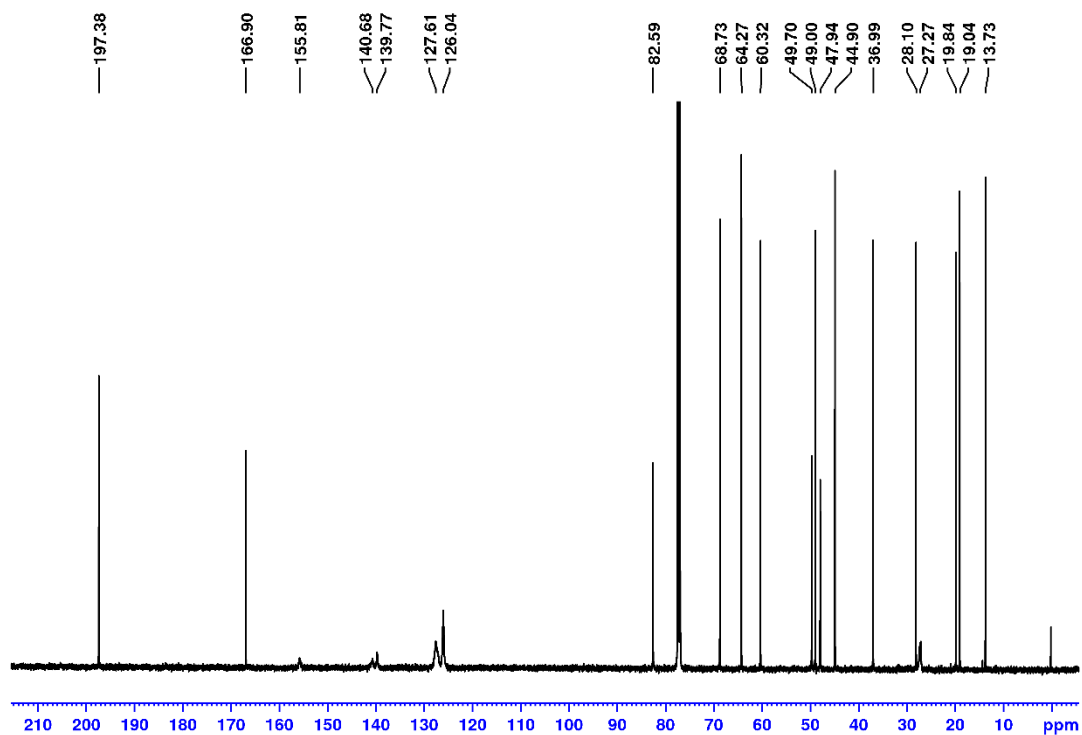
IR spektrum acetalu 92



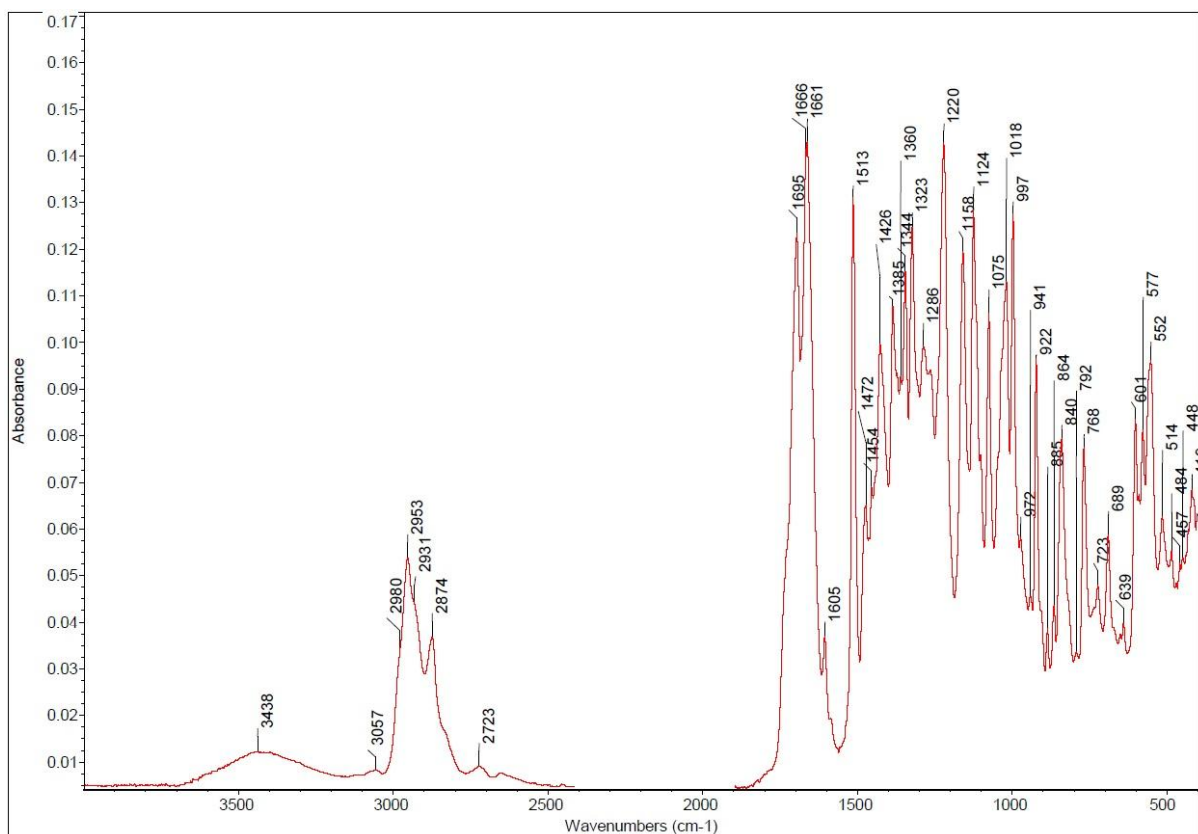
^1H NMR spektrum aldehdu 93



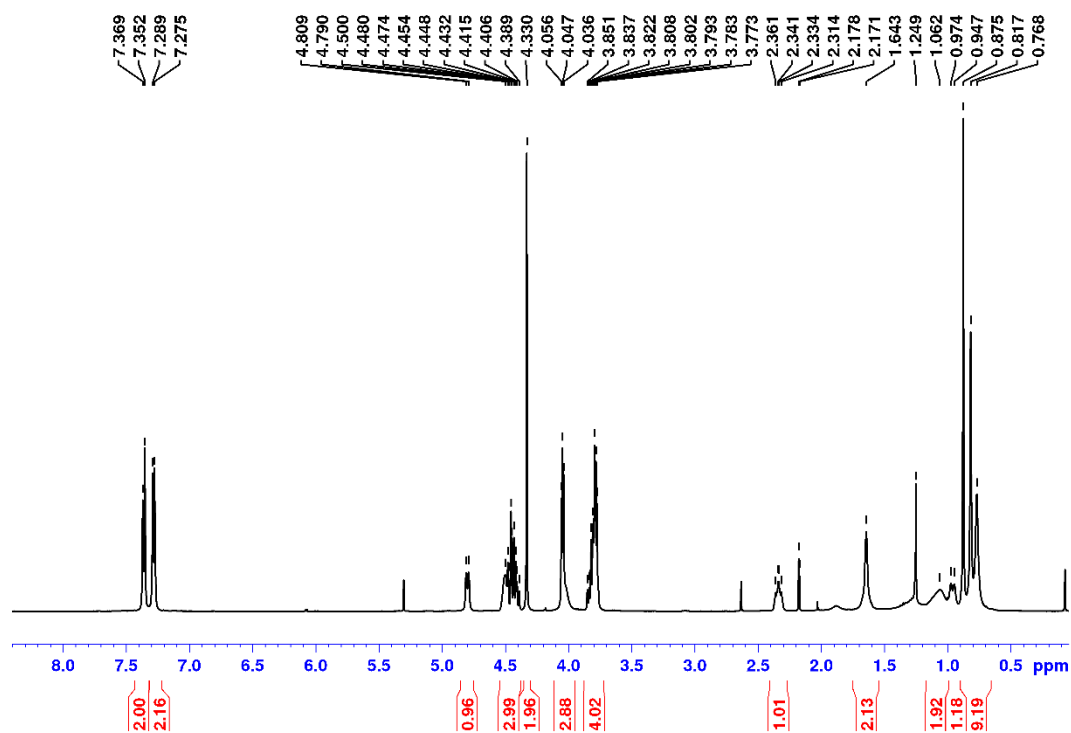
¹³C NMR spektrum aldehydu 93



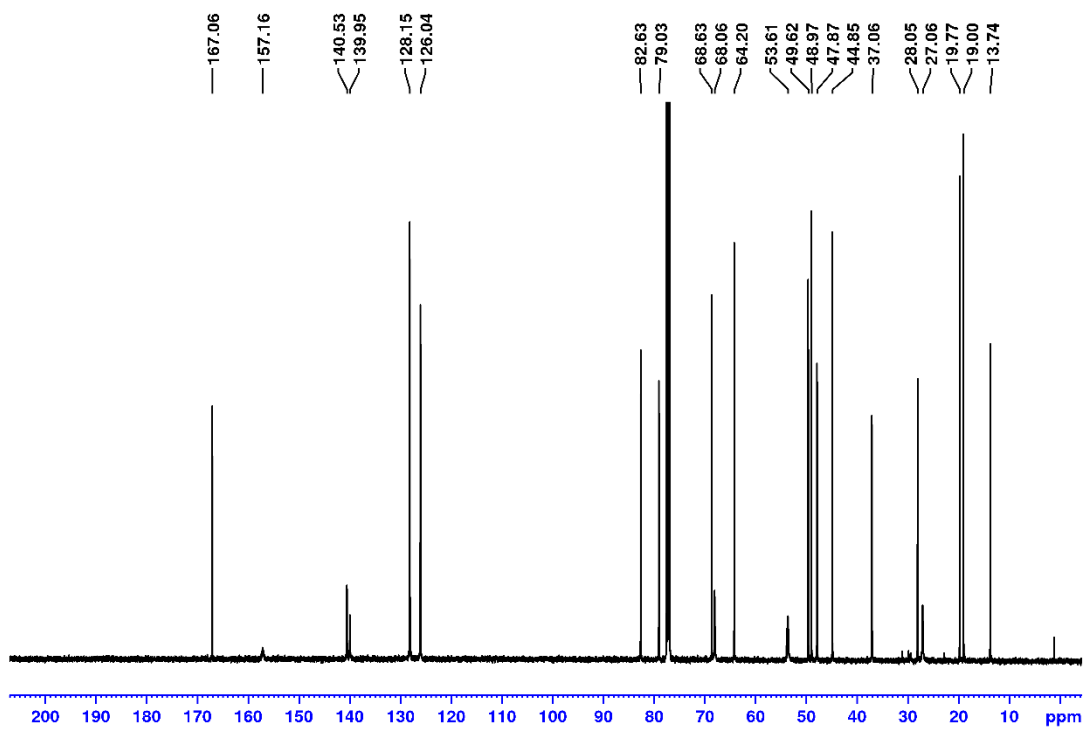
IČ spektrum aldehydu 93



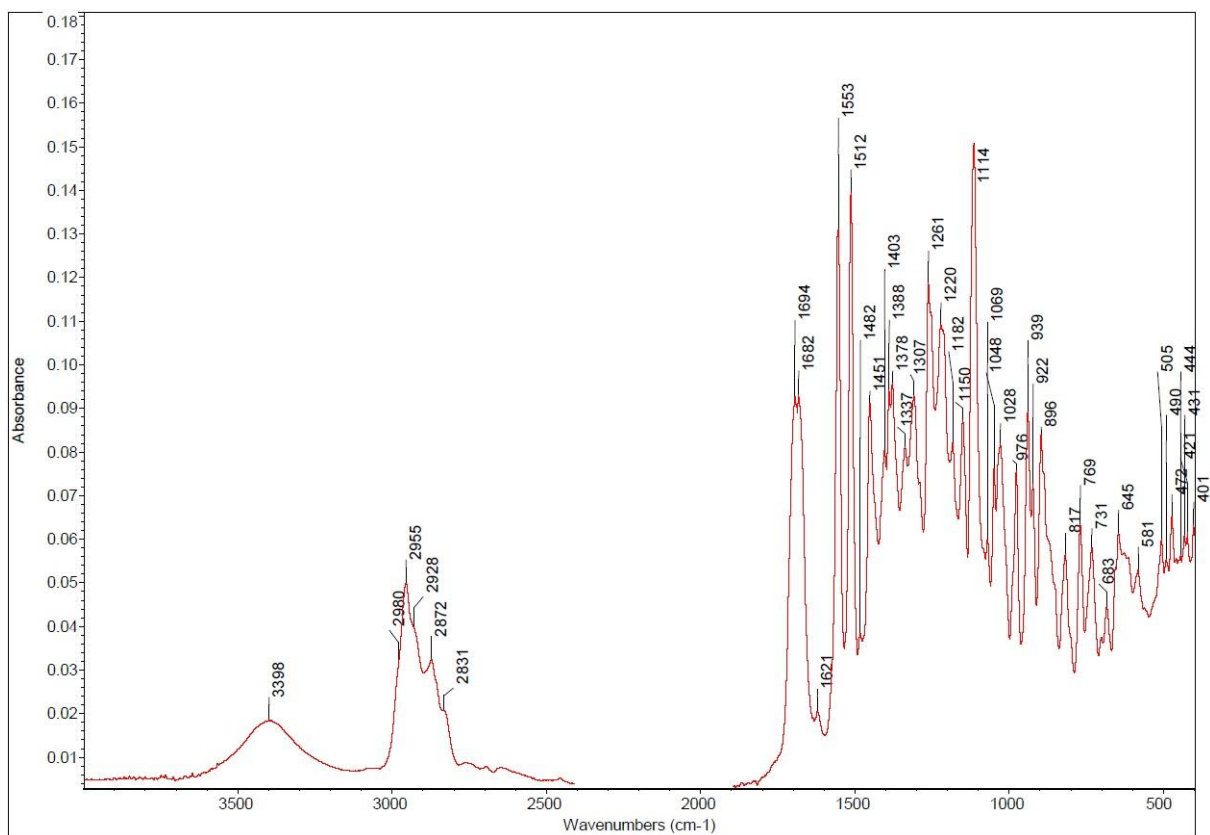
¹H NMR spektrum nitroaldolu 94



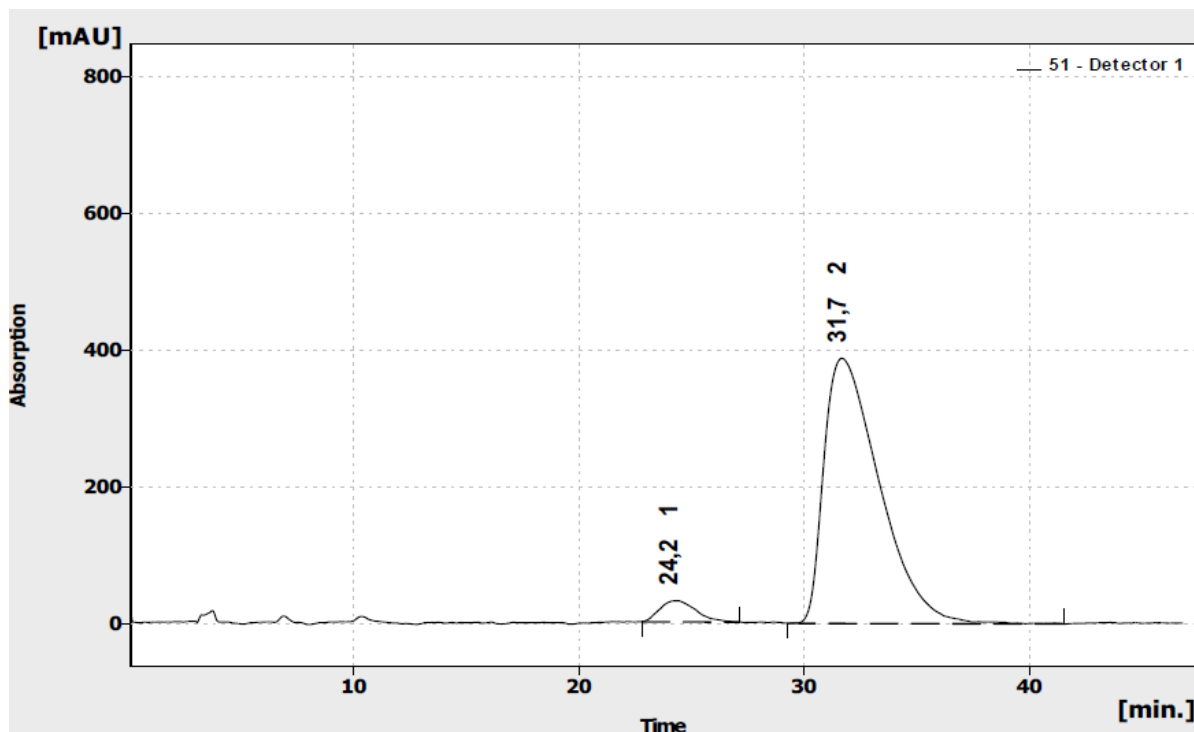
¹³C NMR spektrum nitroladolu 94



IČ spektrum nitroaldolu **94**



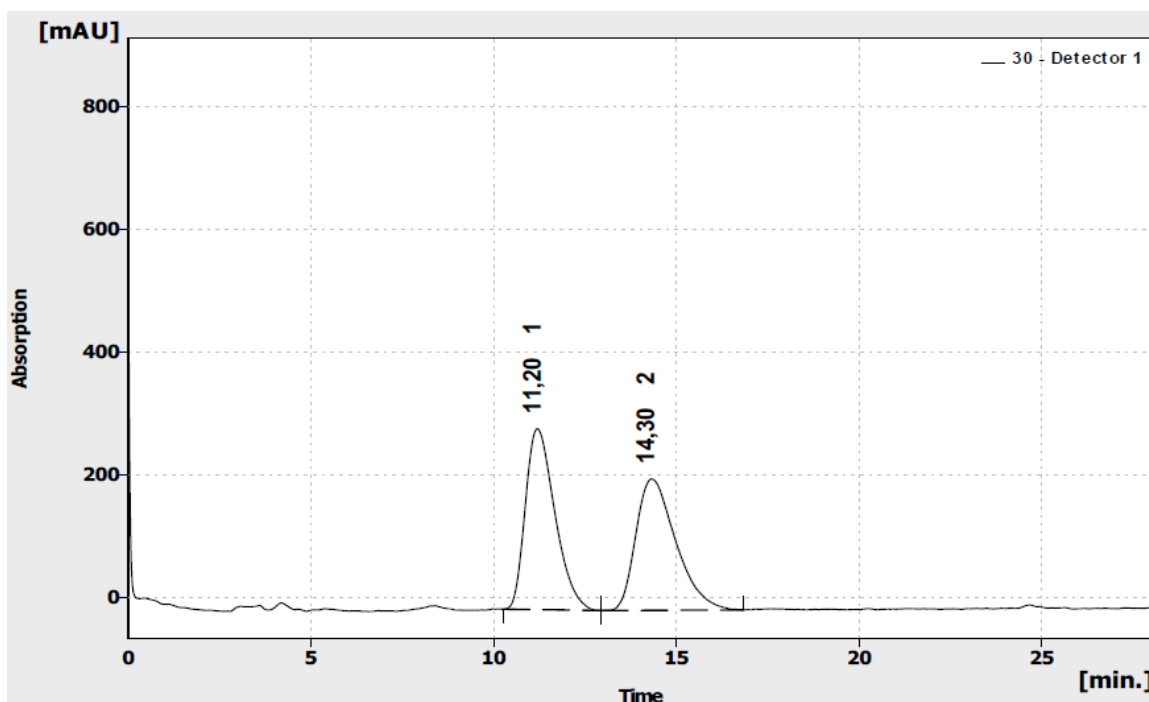
HPLC chromatogram nitroaldolu **82** (90 % ee)



Result Table (Uncal - 51 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	24,233	3470,100	31,124	4,9	7,4	1,79	928	
2	31,700	66645,037	388,601	95,1	92,6	2,67	697	
	Total	70115,137	419,726	100,0	100,0			

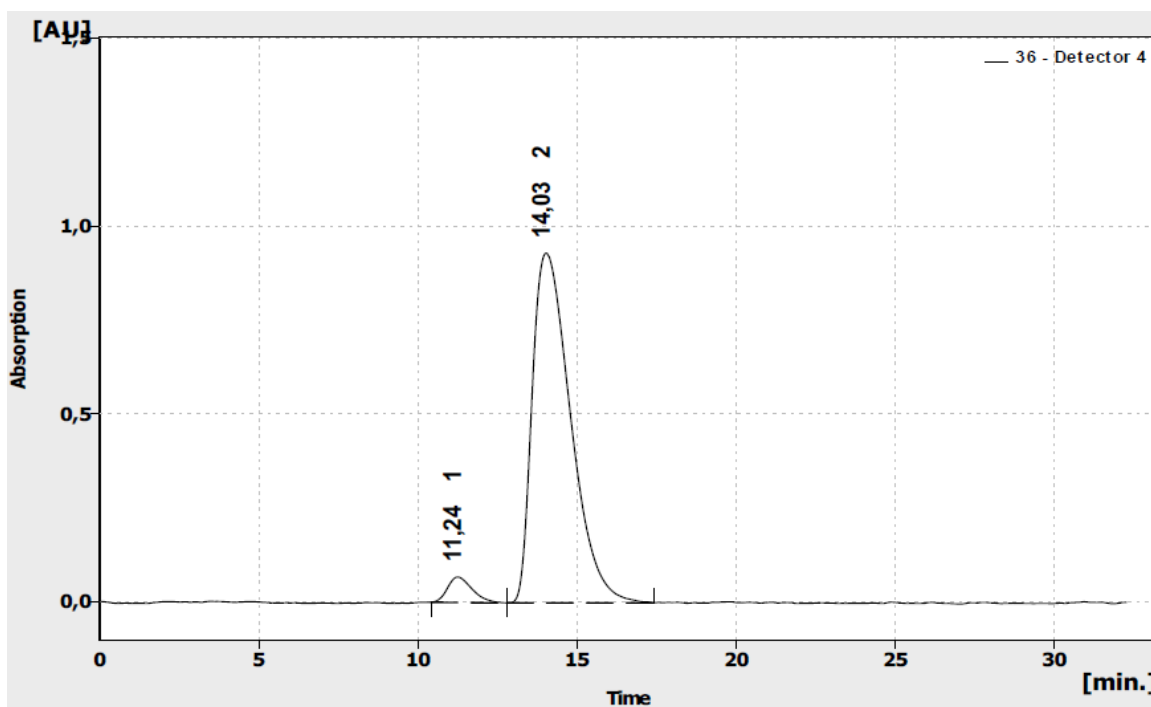
HPLC chromatogram nitroaldolu **94** (racemát)



Result Table (Uncal - 30 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	11,200	16559,923	294,959	50,5	58,0	0,88	822	
2	14,300	16248,785	214,021	49,5	42,0	1,18	799	
	Total	32808,707	508,980	100,0	100,0			

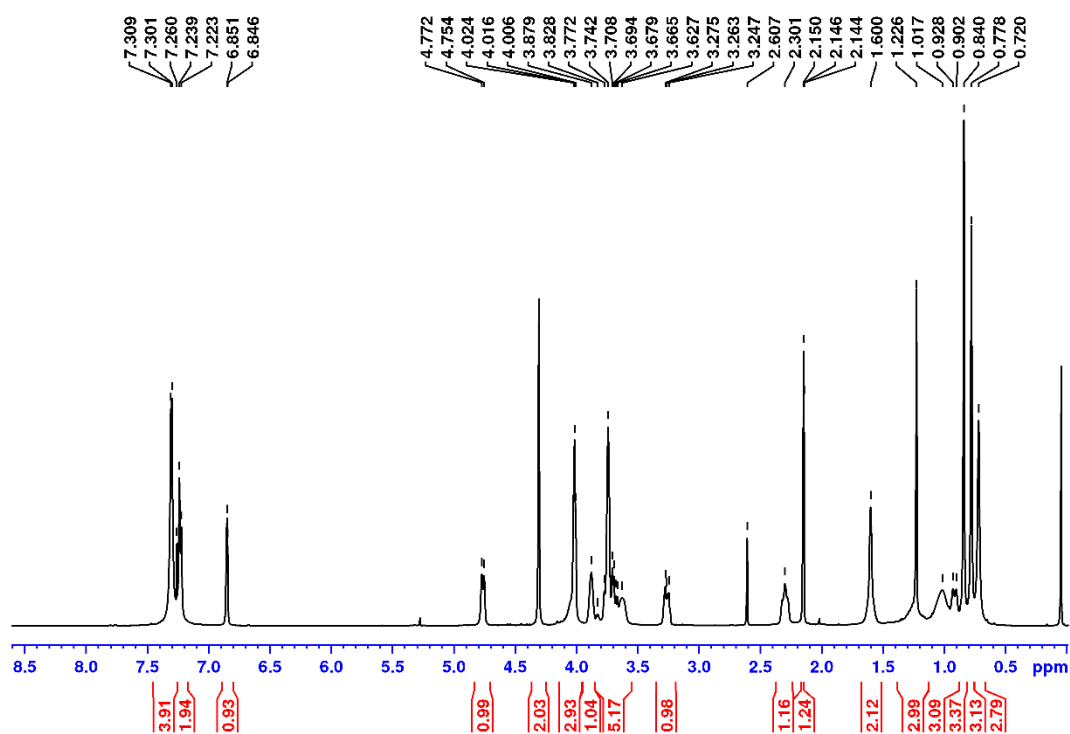
HPLC chromatogram nitroaldolu **94** (91 % ee)



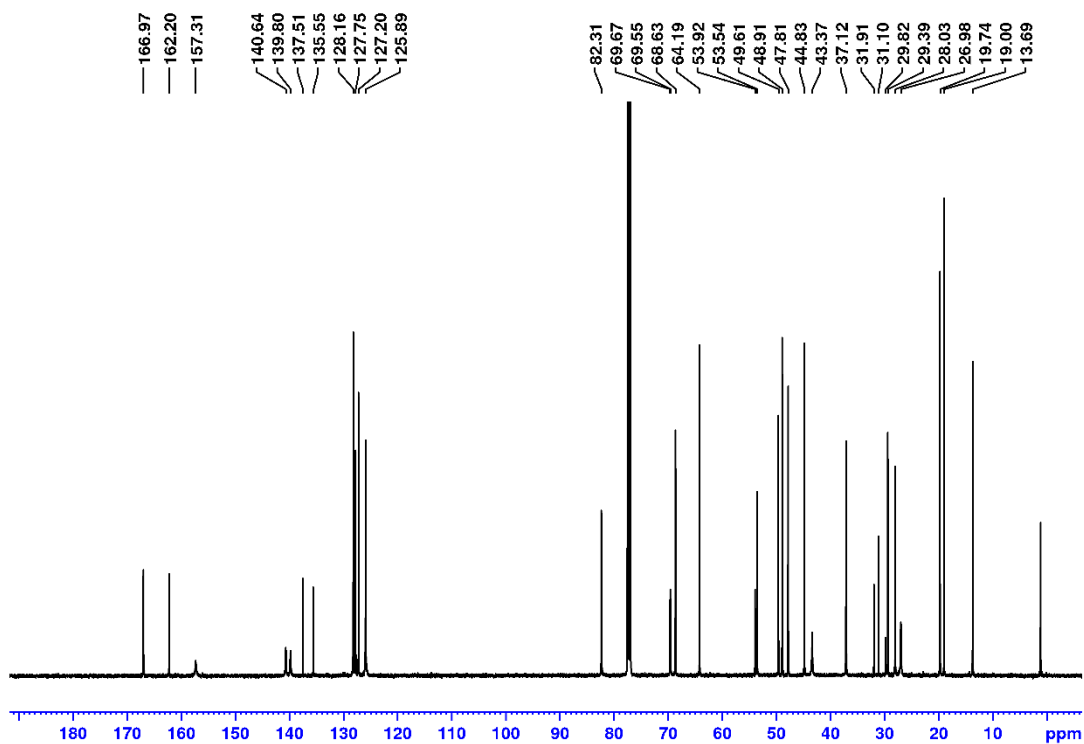
Result Table (Uncal - 36 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	11,242	3633,646	67,615	4,5	6,8	0,83	837	
2	14,033	77810,016	929,130	95,5	93,2	1,32	794	
	Total	81443,662	996,746	100,0	100,0			

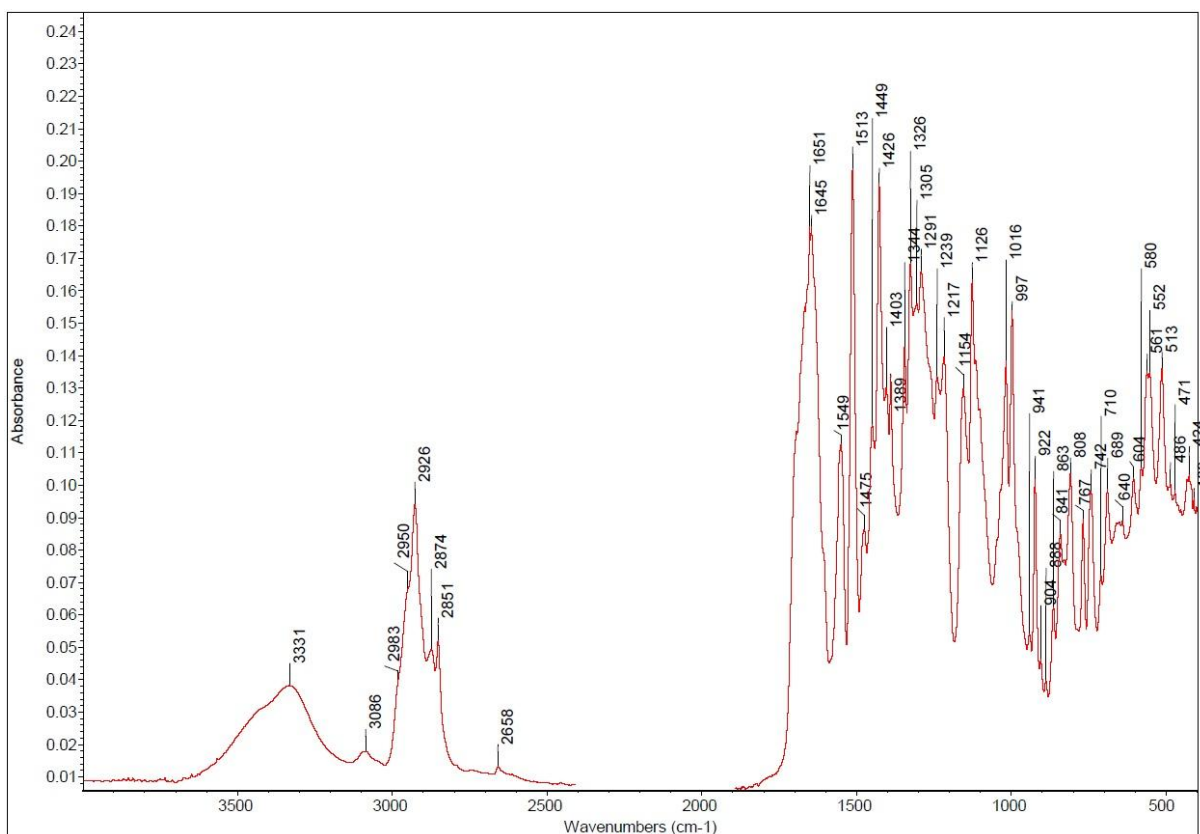
¹H NMR spektrum amidu **95**



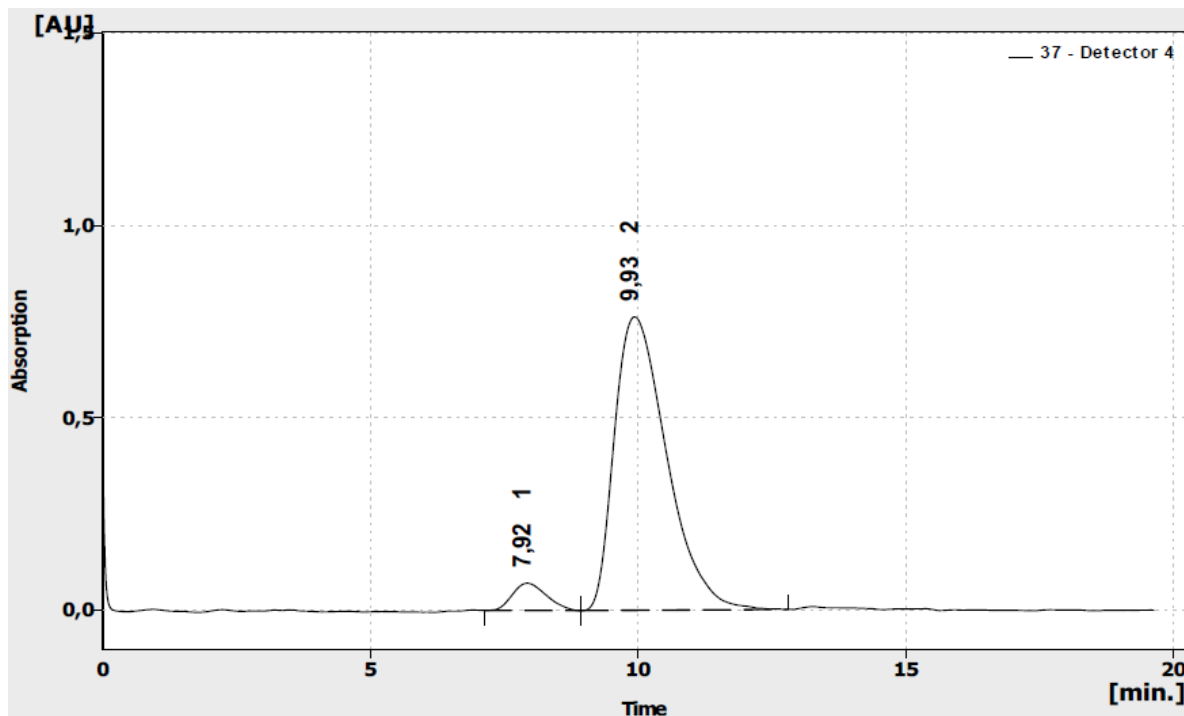
¹³C NMR spektrum amidu **95**



IČ spektrum intermediátu 95



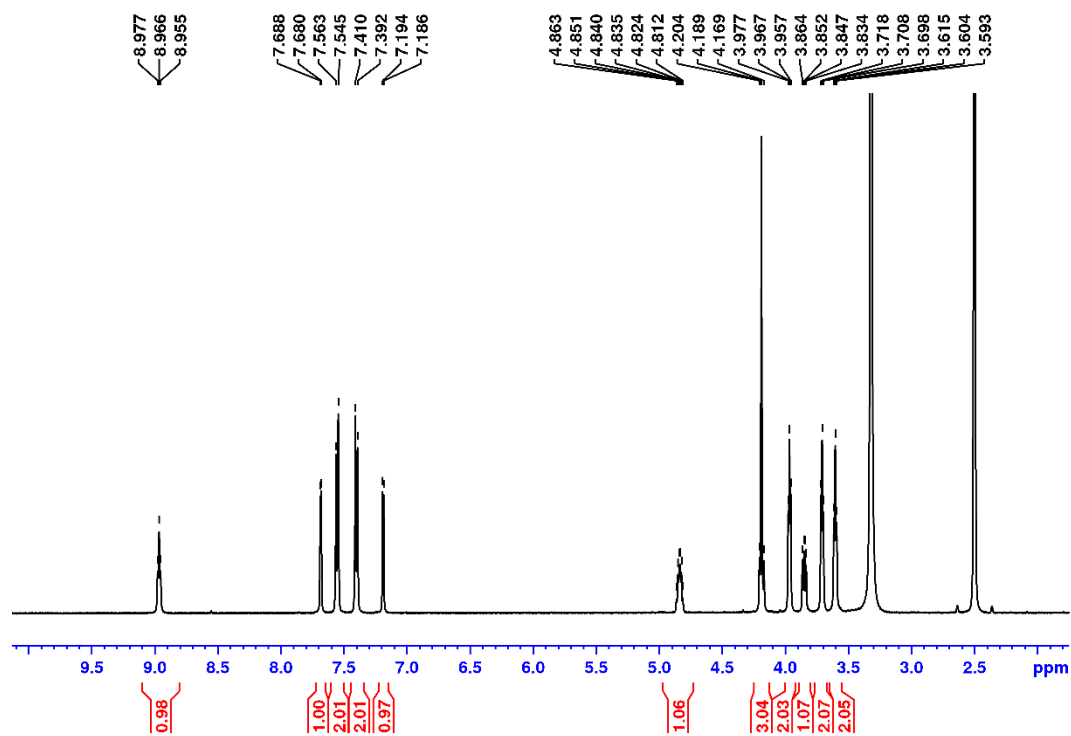
HPLC chromatogram amidu 95



Result Table (Uncal - 37 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	7,925	3129,505	70,897	5,7	8,5	0,72	832	
2	9,933	51804,432	761,406	94,3	91,5	1,07	913	
	Total	54933,938	832,303	100,0	100,0			

¹H NMR spektrum (*S*)-Rivaroxabanu (**1**)



¹³C NMR spektrum (*S*)-Rivaroxabanu (**1**)

