

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Karel Chlumský

**Univerzita Pardubice**

**Fakulta chemicko-technologická**

Ústav organické chemie a technologie

**Příprava imidazolidin-4-onů odvozených od  
2,6-disubstituovaných pyridinů**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

AUTOR PRÁCE: Karel Chlumský

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

2020

**University of Pardubice**

**Faculty of Chemical Technology**

**Institute of Organic Chemistry and Technology**

**Synthesis of imidazolidin-4-ones derived from  
2,6-disubstitued pyridines**

**BACHELOR THESIS**

AUTHOR: Karel Chlumský

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

2020

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

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

Jméno a příjmení: **Karel Chlumský**  
Osobní číslo: **C17315**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Téma práce: **Příprava imidazolidin-4-onů odvozených od 2,6-disubstituovaných pyridinů**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se přípravy a použití chirálních N,N,N-ligandů odvozených od 2,6-bis(azol-2-yl)pyridinů
2. Reakcí substituovaných 2-aminoalkanamidů s pyridin-2,6-dikarbaldehydem připravte příslušné pyridin-2,6-bis(imidazolidin-4-ony) a pokuste se o separaci jednotlivých stereoizomerů.
3. Reakcí substituovaných 2-aminoalkanamidů s 2,6-diacetylpyridinem připravte příslušné pyridin-2,6-bis(2-methylimidazolidin-4-ony) a pokuste se o separaci jednotlivých stereoizomerů.
4. Připravené sloučeniny charakterizujte pomocí dostupných analytických metod.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte ve formě závěrečné zprávy.

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

Seznam doporučené literatury:

Veškerá dostupná odborná literatura.

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

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



---

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

L.S.



---

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

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

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

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., 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 20. 07. 2020

Karel Chlumský

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych chtěl poděkovat doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D., za jeho čas, odborné vedení, ochotu a pomoc při vypracování této práce. Velký dík patří také mé rodině za podporu v průběhu studia a také mým přátelům a kolegům z laboratoře za jejich cenné rady doplněné vstřícnou atmosférou na pracovišti.

## ANOTACE

Reakcemi pyridin-2,6-dikarbaldehydu a 2,6-diacetylpyridinu s příslušnými 2-aminoalkanamidy byly připraveny pyridin-2,6-bis(imidazolidin-4-ony) obsahující *tert*-butylovou nebo isopropylovou alkylskupinu v pozicích 5- obou imidazolidin-4-ových cyklů. Vzniklé směsi diastereoizomerů byly rozděleny s použitím sloupcové kapalinové chromatografie. Jednotlivé diastereoizomery byly charakterizovány pomocí dostupných analytických metod.

## KLÍČOVÁ SLOVA

2,6-Disubstituované pyridiny, Bis(imidazolidin-4-ony), 2-Aminoalkanamid, Diastereoizomerní směs, Chromatografická separace

## ANNOTATION

Pyridine-2,6-bis(imidazolidin-4-one) derivatives containing *tert*-butyl or isopropyl alkyl group at positions 5- of both imidazolidin-4-one cycles were prepared by the reaction of pyridine-2,6-dicarbaldehyde and 2,6-diacetylpyridine with corresponding 2-aminoalkanamides. The mixtures of diastereomers formed were separated using the column liquid chromatography. The individual diastereomers were characterized by available analytical methods.

## KEYWORDS

2,6-Disubstituted pyridines, Bis(imidazolidin-4-one) derivatives, 2-Aminoalkanamide, Diastereomeric mixture, Chromatographic separation



## Obsah

Seznam zkratk	10
Cíle bakalářské práce	12
1. Úvod a teoretická část	13
1.1. Chirální N,N,N-ligandy v asymetrické katalýze	13
1.2. 2,6-Bis(thiazolidin-2-yl)pyridiny	15
1.3. 2,6-Bis(thiazolin-2-yl)pyridiny	15
1.4. 2,6-Bis(thiazol-2-yl)pyridiny	17
1.5. 2,6-Bis(imidazolidin-2-yl)pyridiny	19
1.6. 2,6-Bis(imidazolin-2-yl)pyridiny	21
1.7. 2,6-Bis(imidazol-2-yl)pyridiny	25
1.8. 2,6-Bis(oxazolidin-2-yl)pyridiny	27
1.9. 2,6-Bis(oxazolin-2-yl)pyridiny (PYBOX)	30
2. Experimentální část	35
2.1. Obecné postupy a použitá přístrojová technika	35
2.2. Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu ( <b>57</b> )	36
2.3. Příprava 2,6-bis(5- <i>tert</i> -butyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu ( <b>59</b> )	39
2.4. Příprava 2,6-bis(5- <i>tert</i> -butyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu ( <b>60</b> )	40
2.5. Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu ( <b>61</b> )	42
3. Výsledky a diskuze	44
3.1. Příprava ( <i>S</i> )-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu ( <b>26a</b> ) a ( <i>S</i> )-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu ( <b>58a</b> )	44
3.2. Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu ( <b>57</b> )	47
3.3. Příprava 2,6-bis(5- <i>tert</i> -butyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu ( <b>59</b> )	49
3.4. Příprava 2,6-bis(5- <i>tert</i> -butyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu ( <b>60</b> )	51
3.5. Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu ( <b>61</b> )	52
4. Závěr	54
Literatura	55

## Seznam zkratek

4A MS	4A molekulové síto
Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bz	benzoyl
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
ee	enantiomerní přebytek
Et	ethyl
HFIP	hexafluoro-2-propanol
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>m</i> -CPBA	kyselina <i>meta</i> -chlorperoxybenzoová
Me	methyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
Ns	nosyl
OTf	trifluormethansulfonát
Ph	fenyl
PYBIM	2,6-bis(imidazolin-2-yl)pyridin
PYBOX	2,6-bis(oxazolin-2-yl)pyridin
RT (room temperature)	laboratorní teplota
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxid

*t*-Bu

*tert*-butyl

terpy

2,2';6',2"-terpyridin

THF

tetrahydrofuran

Ts

tosyl

## Cíle bakalářské práce

Předmětem této bakalářské práce bylo provést literární rešerši, která by poskytla přehled o jednotlivých třídách chirálních N,N,N-ligandů, odvozených od 2,6-bis(azol-2-yl)pyridinů. Cílem bylo vyhledat především informace týkající se možností přípravy těchto sloučenin různými syntetickými metodami a informace týkající se jejich případného využití v asymetrické katalýze. V experimentální části této bakalářské práce bylo cílem syntetizovat nové, různě substituované deriváty chirálních pyridin-2,6-bis(imidazolidin-4-onů) v enantiomerně čisté formě. Syntéza těchto N,N,N-ligandů měla být provedena kondenzací 2,6-dikarboxylových sloučenin pyridinu s chirálními enantiomerně čistými 2-aminoalkanamidy. Dále měl být učiněn pokus o separaci jednotlivých vznikajících diastereoizomerů pomocí sloupcové chromatografie. Izolované diastereoizomery měly být identifikovány a charakterizovány pomocí dostupných analytických metod.

## 1. Úvod a teoretická část

### 1.1. Chirální N,N,N-ligandy v asymetrické katalýze

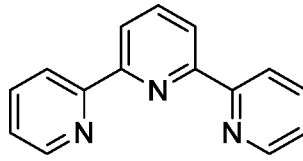
Tridentátní chelatující ligandy jsou sloučeniny, které obsahují ve své struktuře tři donorní místa se šesti valenčními elektrony schopnými koordinovat a stabilizovat centrální atomy nebo kationty kovů v různých oxidačních stavech.<sup>1,2</sup> Významnou oblastí aplikace těchto chelatujících ligandů, respektive z nich připravených komplexů s přechodnými kovy, je enantioselektivní katalýza. Chelatující, tzn. multidentátní, chirální ligandy nabízí lepší enantioselekcii v dané asymetrické reakci, a to na základě výraznějších interakcí mezi chirálním ligandem katalyzátoru a substrátem ve vytvářeném aktivovaném komplexu. To vyplývá z obecně rigidnější struktury katalyzujícího komplexu a menší tendence k disociaci ligandu v porovnání s komplexy monodentátních ligandů.<sup>1</sup> Vysoká katalytická aktivita a stereoselektivita jsou základní parametry pro posouzení, zda se daný komplex chirálního chelatujícího ligandu s kovem může uplatnit v asymetrické katalýze jako účinný enantioselektivní katalyzátor. Tyto parametry jsou závislé jak na typu chelatovaného kovového iontu, tak i na celkové distribuci elektronů v ligandu a velikosti sterických nároků skupin, vázaných na stereogenní centra přítomná v ligandu. Při návrhu struktury kovového komplexu lze proto jeho výslednou enantiokatalytickou účinnost ovlivnit:<sup>2</sup>

- výběrem optimálního centrálního kovu a jeho příslušného zdroje (sůl kovu, kovový komplex, ...),
- volbou nejvhodnějšího základního skeletu ligandu,
- zavedením vhodných substituentů do příslušných pozic základní struktury ligandu.

Významnou skupinu chirálních ligandů představují dusíkaté heterocyklické sloučeniny, které umožňují koordinaci širokého množství kovových iontů za vzniku velmi stabilních komplexů. Jejich značnou předností je snadná dostupnost v enantiomerně čisté formě, neboť je lze připravovat z přírodních  $\alpha$ -aminokyselin a jejich derivátů.<sup>3,4</sup> Díky obecně vysoké bazicitě dusíkatých heterocyklů se rovněž nabízí možnost dělení racemátů na jednotlivé enantiomery pomocí chirálních kyselin (kys. vinná, jablečná, mandlová, apod.).<sup>5</sup>

Mezi důležité chirální dusíkaté ligandy patří mimo jiné deriváty pyridinu substituovaného v pozicích 2- a 6- N-heterocyklickými sloučeninami. Výbornou koordinační schopností se vyznačují například 2,2':6',2''-terpyridiny, známé pod zkratkou terpy (Obrázek 1).<sup>3,4,6</sup>

V asymetrické syntéze pak našly uplatnění enantioselektivní katalyzátory na bázi kovových komplexů dusíkatých ligandů odvozených od chirálních 2,6-bis(azol-2-yl)pyridinů.<sup>1,3</sup>



Obrázek 1

## 1.2. 2,6-Bis(thiazolidin-2-yl)pyridiny

Pyridinové deriváty nesoucí dva nenasycené thiazolidinové substituenty byly připraveny z pyridin-2,6-dikarbaldehydu (**1**) a příslušných aminothioalkoholů **2a-c** v prostředí methanolu (Schéma 1). Ve všech třech případech vznikaly sloučeniny **3a-c** jako racemáty. Ze tří možných stereoisomerů vznikaly v případě látek **3a** a **3b** pouze dva z nich, a to v poměru 1:1. Ačkoliv molekula **3c** obsahuje čtyři stereogenní centra, absolutní konfigurace na uhlících v pozicích 4,4' thiazolidinů je shodná se stereochemií vstupujícího L-cysteinu. Očekával se tedy vznik tří diastereoizomerů. Produkt tvořila jejich směs v poměru 1:1:1. Jednotlivé sloučeniny nicméně nebyly separovány ani blíže identifikovány. V dalším reakčním kroku byly thiazolidinové cykly dále modifikovány, například došlo k jejich otevření.<sup>7</sup>

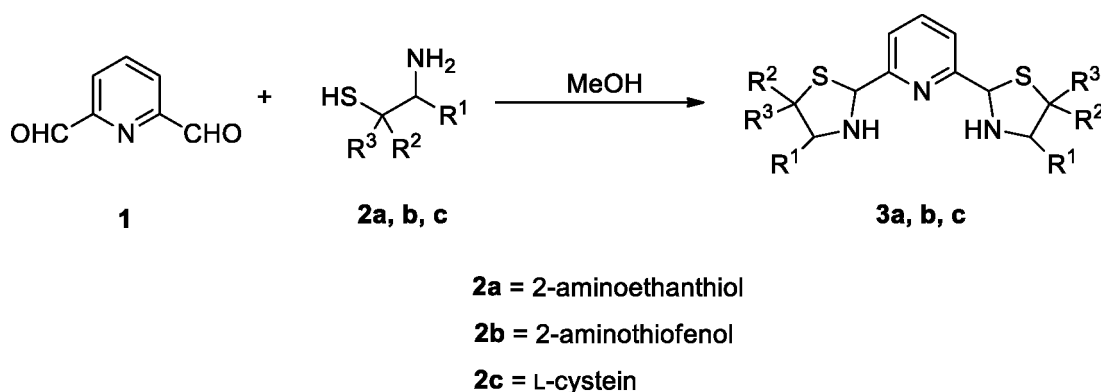


Schéma 1

## 1.3. 2,6-Bis(thiazolin-2-yl)pyridiny

Syntetická cesta pro vytvoření thiazolinových kruhů v pozicích 2- a 6- pyridinu vychází z pyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny, která je v prvním reakčním kroku převedena na reaktivnější dichlorid **4**, a to působením SOCl<sub>2</sub>. V následných dvou reakčních krocích poté chlorid **4** reaguje s 2-aminoalkoholy a vzniklé amidoalkoholy **5a-d** cyklizují působením P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> v přítomnosti báze, např. Et<sub>3</sub>N, na výsledné 2,6-bis(thiazolin-2-yl)pyridinové deriváty **6a-d**.<sup>8</sup> Uvedenému postupu se výrazně podobá syntéza, při které kondenzoval 2-aminoalkohol **5a**, **5c**, **5e**, nebo **5f** s dithioesterovým derivátem **7** v bazickém prostředí. Meziproduktem cyklizace je dithioamid **8a,c,e,f**.<sup>9</sup> Obě tyto varianty jsou znázorněny ve Schématu 2. Prvně zmíněná metoda byla použita pro syntézu chirálních ligandů **6a-d**,<sup>8</sup> druhá syntetická metoda byla použita k přípravě derivátů **6a**, **6c**, **6e** a **6f**.<sup>9</sup>

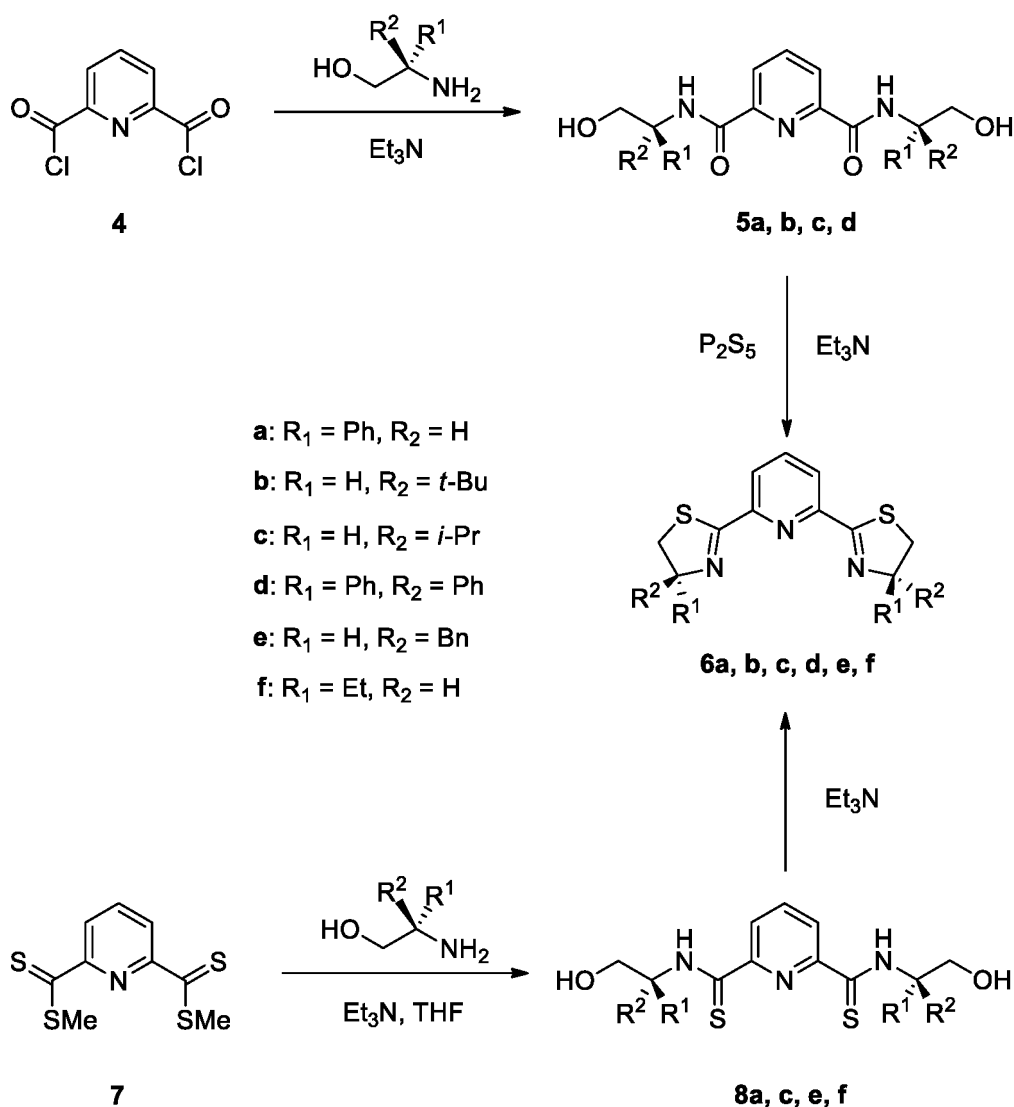


Schéma 2

Při syntéze 2,6-bis(thiazolin-2-yl)pyridinů lze také vycházet z pyridin-2,6-dikarbonitrilu (**30**). Jeho reakcí s aminokyselinou cysteinem vznikly 2,6-bis(thiazolin-2-yl)pyridiny s karboxylovými funkčními skupinami v pozicích 4- obou thiazolinových cyklů. Zajímavostí je fakt, že během následujících reakcí, kdy byly obě karboxylové skupiny převedeny nejprve na chlorid a posléze na amid, došlo k oxidaci thiazolinových kruhů na thiazoly.<sup>10</sup>

Kobaltnatý komplex ligandu **6b** byl studován jako katalyzátor některých polymeračních reakcí. Velmi vysokou aktivitu (2 820 g/mmol·h) prokázal při katalytické polymeraci butadienu. Vnikající polymer měl vysokou molekulovou hmotnost  $M_w = 1\,315\,000$  g/mol a index polydisperzity 1,57. Testy mikrostruktury vzniklého polymeru navíc odhalily, že vznikal výhradně *cis*-polybutadien, zastoupení tohoto stereoizomeru



v produktu bylo >99 %. Právě ten je z komerčního hlediska nejdůležitějším izomerem. Zásadní význam pro katalytickou aktivitu a selektivitu měla volba jak ligandu, tak koordinovaného kovu. Například, komplexy **6b** s železnatou a nikelnatou solí projevily v porovnání s uvedeným kobaltnatým komplexem nižší aktivitu i stereoselektivitu a katalytická aktivita komplexu chromité soli tohoto ligandu byla prakticky nulová.<sup>8</sup> Pro srovnání, samotný CoCl<sub>2</sub> bez koordinačně vázaného organického ligandu **6b** vykazoval za stejných polymeračních podmínek katalytickou aktivitu 480 g/mmol·h.<sup>11</sup>

Na druhou stranu, polymerace ethyleny za katalýzy 2,6-bis(thiazoliny)pyridinů již slibné výsledky nepřinesla. Testované chromité a kobaltnaté komplexy ligandů **6a** a **6b** vykazovaly nízkou aktivitu a vznik nežádoucích vedlejších produktů reakce, nikelnaté komplexy byly dokonce zcela inaktivní, stejně tak jako komplex **6b** s FeBr<sub>2</sub>.<sup>8</sup>

Ruthenaté komplexy chirálních 2,6-bis(thiazoliny)pyridinů byly studovány jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické cyklopropanace styrenů pomocí diazoesterů. Například, při reakci ethyl-diazoacetátu se styrenem a jeho tří různých *para*-substituovaných derivátů, katalyzované komplexy ligandů **6c** a **6f**, bylo dosaženo v *trans*-produktu enantioselektivity kolem 80 %. Komplexy ligandů **6a** nebo **6e** pak byly méně selektivní. Typ substituentu v pozici 4- má zásadní vliv na výslednou enantioselektivitu komplexu. Ruthenatý komplex bis(thiazolinu) **6f** rovněž úspěšně katalyzoval reakci styrenu s diisopropyl-diazomethylfosfonátem. V produktu převládala *trans*-cyklopropylfosfonát, s enantiomerním přebytkem 84% ee.<sup>9</sup>

### 1.4. 2,6-Bis(thiazol-2-yl)pyridiny

Syntetickou metodu, vhodnou pro přípravu 2,6-bis(thiazolyl)pyridinových derivátů obsahující stericky objemné arylové substituenty, představuje one-pot kondenzace 2-acetylthiazolu (**9**) a příslušného arylkarbaldehydu v prostředí KOH a amoniaku (Schéma 3). Reakce probíhá při laboratorní teplotě. Po několika hodinách poskytla výtěžky 81 % látky **10a**, 65 % **10b** a 55 % derivátu **10c**.<sup>12</sup>

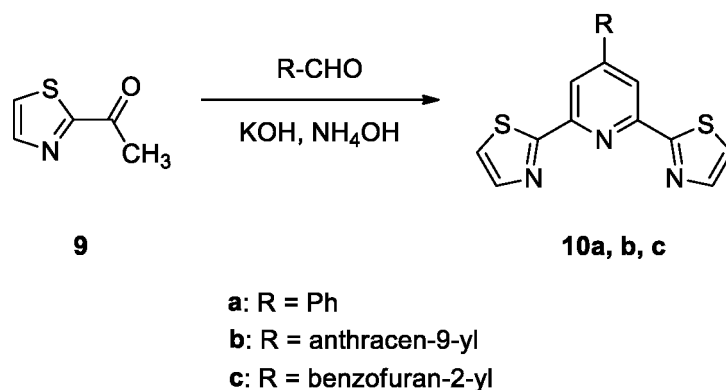


Schéma 3

Alternativně lze připravit 2,6-bis(thiazol-2-yl)pyridiny z bis(thioamidu) **11** a  $\alpha$ -bromkarbonylové sloučeniny **12** (Schéma 4).<sup>8</sup> Třetí variantou je oxidace příslušného 2,6-bis(thiazolin-2-yl)pyridinu **6**. Té bylo docíleno pro dva různé substráty s alkylovými substituenty v pozicích 4- obou thiazolinových kruhů působením přebytku oxidu manganičitého coby oxidačního činidla v 1,2-dichlorethanu.<sup>13</sup>

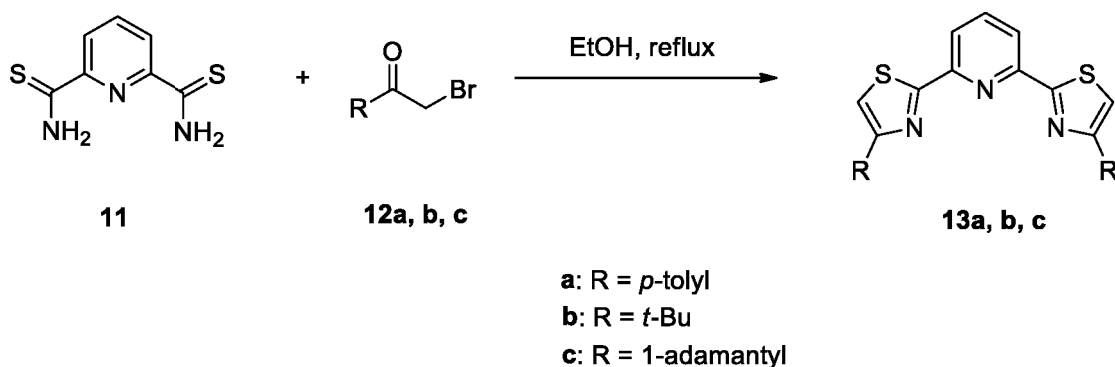
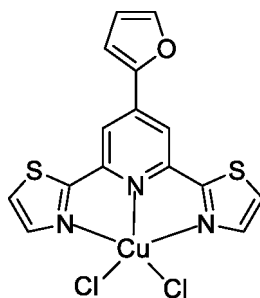


Schéma 4

Katalytické účinky měďnatého komplexu **14** (Obrázek 2) byly testovány na oxidaci alkanů a alkoholů peroxosloučeninami. Katalytickou oxidací cyklohexanu peroxidem vodíku (120 min, 60 °C) a následnou redukcí směsi pomocí PPh<sub>3</sub> (odstranění vzniklých alkyldihydroperoxidů) byla získána směs cyklohexanolu a cyklohexanonu o celkovém výtěžku 23 %. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> byl použit také při oxidaci *cis*-1,2-dimethylcyklohexanu za vzniku směsi terciárních alkoholů s poměrem izomerů *trans/cis*- o hodnotě 0,8. Stejná reakce s využitím *m*-CPBA v přítomnosti HNO<sub>3</sub> poskytla produkt s vyšší stereoselektivitou (*trans/cis* = 0,47). Velmi dobrých výtěžků bylo dosaženo při katalyzované oxidaci sekundárních alkoholů pomocí TBHP.<sup>14</sup>



14

Obrázek 2

### 1.5. 2,6-Bis(imidazolidin-2-yl)pyridiny

Kondenzační reakcí pyridin-2,6-dikarbaldehydu (**1**) s *N*-substituovanými (*S,S*)-difenylethylendiaminy **15a-d** byly získány 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridiny **16a-d** (Schéma 5).<sup>15,16</sup> Přestože v molekule **16a-d** vznikají nová stereogenní centra, stereochemie produktu je řízena sterickým odpuzováním pocházejícím od substituentů výchozího diaminu. Nalezená konfigurace v imidazolidinových cyklech (*2R,4S*)- je tak přímým důsledkem geometrického uspořádání *trans* fenylových skupin použitých diaminů **15a-d**.<sup>16-18</sup>

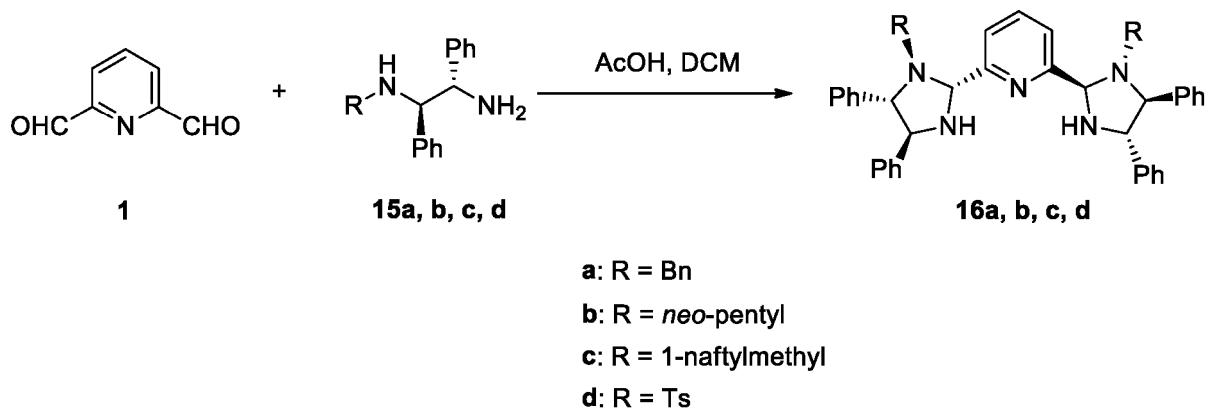


Schéma 5

Koordinační sloučeniny dibenzyl derivátu **16a** byly úspěšně aplikovány jako enantioselektivní katalyzátory řady asymetrických syntéz. Jednou z prvně studovaných reakcí byla 1,3-dipolární cykloadice iminoesterů s nitroalkeny za přítomnosti  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  vedoucí k přípravě chirálních polysubstituovaných pyrrolidinů (Schéma 6). Tato reakce byla katalyzovaná komplexem ligandu **16a**  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . Reakce probíhaly s vysokou *endo*-selektivitou a s enantioselektivitou až 99 % ee.<sup>16</sup>

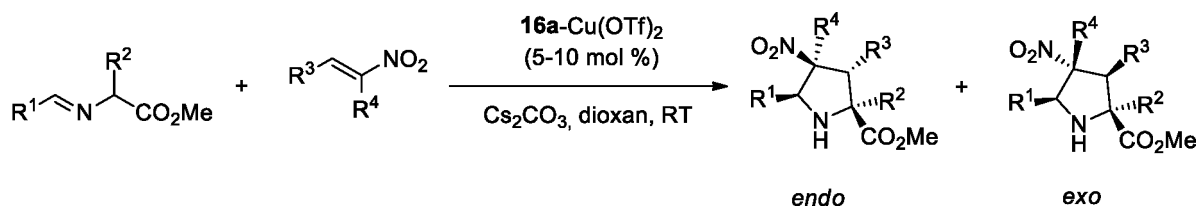


Schéma 6

Dalším příkladem aplikace výše uvedeného komplexu jako enantioselektivního katalyzátoru je asymetrická Mannichova reakce tosyl- a nosyliminů s iminoestery (Schéma 7). Ve většině případů vznikaly *syn*-produkty se selektivitou >90 % s enantiomerními přebytky až 99 % pro oba diastereoizomery.<sup>19</sup> U asymetrické Michaelovy adice 1,3-dikarbonylových sloučenin na nitroalkeny byly použity komplexy ligandu **16a** s CoCl<sub>2</sub>. Bylo dosaženo obecně dobré enantioselektivity, avšak jednotlivé výtěžky produktů byly výrazně proměnlivé.<sup>20</sup>

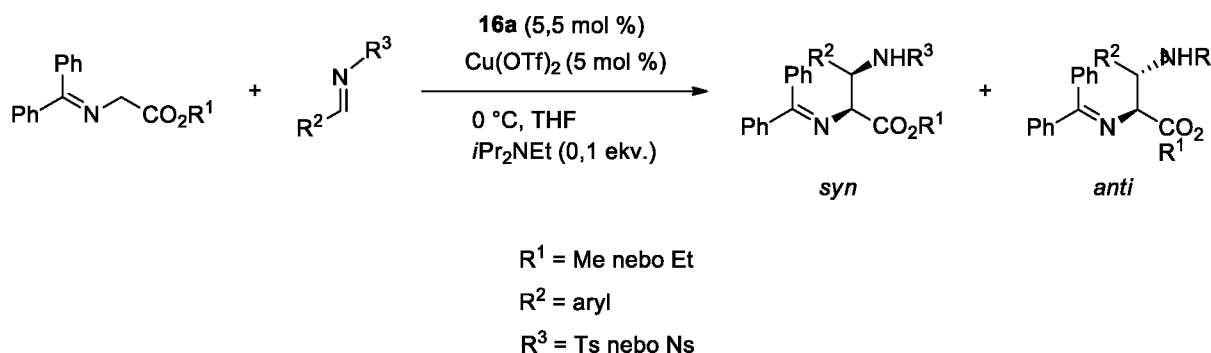


Schéma 7

V literatuře je rovněž popsáno katalytické využití nikelnatých komplexů bis(imidazolidin)pyridinů. Komplex **16a** s NiCl<sub>2</sub> byl studován jako katalyzátor pro enantioselektivní adice nitroalkanů na *N*-Bocované ketiminy, odvozené z isatinu. Bylo dosaženo výtěžků až 99 % s enantioselektivitou až 95 % ee.<sup>21</sup> Podobných výsledků bylo dosaženo v experimentech, při kterých byl za stejných reakčních podmínek adován alkohol či peroxid.<sup>22</sup>

Při asymetrické Friedel-Craftsové alkylationi indolů methylenindolinonými deriváty poskytující chirální bis(indolyl)methany byl úspěšně použit jako katalyzátor komplex ligandu **16d** s Ni(OTf)<sub>2</sub>. Ten v tomto případě předčil svou účinností jeho benzylový analog **16a**. Problém této reakce však představovala snadná epimerace produktu řízená vznikem kineticky stabilního izomeru.<sup>23</sup>

## 1.6. 2,6-Bis(imidazolin-2-yl)pyridiny

Pro 2,6-bis(imidazolin-2-yl)pyridiny se v literatuře obvykle používá zkratka PYBIM. Možná příprava 2,6-bis(imidazolin-2-yl)pyridinů vychází z 2,6-dihalogenpyridinu **17**, isokyanidů **18** a přebytku množství 1,2-diaminů **19** za katalýzy komplexu na bázi palladia. Příkladem může být syntéza PYBIM derivátu **20** (Schéma 8).<sup>24</sup>

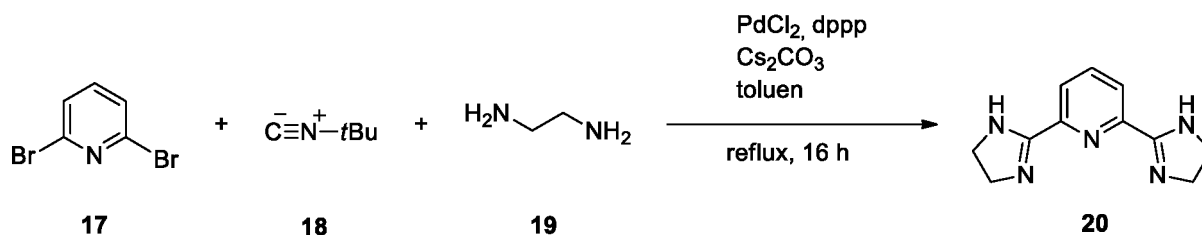
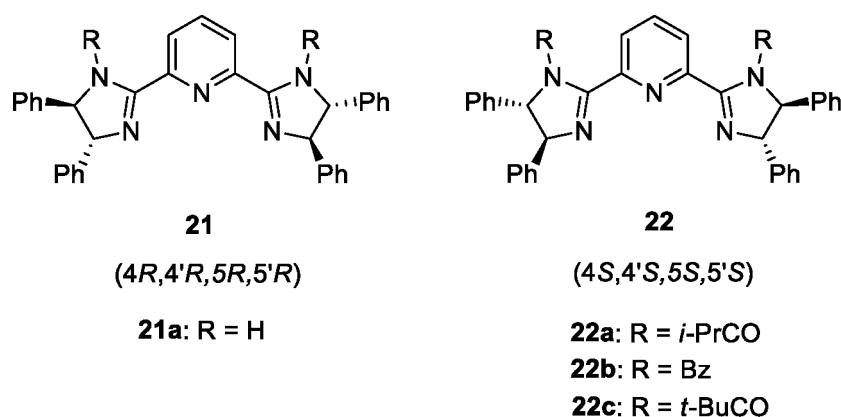


Schéma 8

Reakce umožňuje zavedení jak nesubstituovaných imidazolinových kruhů, tak i *N*-substituovaných imidazolinů v případě, že reaktantem je *N*-modifikovaný 1,2-diamin. Lze rovněž získat deriváty, které obsahují v pozicích 4- a 5- imidazolinových cyklů alkylový či arylový substituent. Tato metoda tedy nabízí přípravu chirálních PYBIMů **21** a **22** odvozených z chirálních 1,2-difenylethyldiaminů obsahujících na atomu dusíku substituent R (Obrázek 3). Výtěžek *N*-nesubstituovaného ligandu **21a** dosáhl 51 %.<sup>24</sup>



Obrázek 3

V jiném případě byl ligand **21a** připraven z pyridin-2,6-dikarbonitrilu (**30**), který byl v prvním kroku podroben reakci se směsí sodíku a bezvodého MeOH. Vzniklý bisimidát **31** následně kondenzoval s (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-difenylethyldiaminem v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> při 50 °C za vzniku **21a** s 84% výtěžkem.<sup>25</sup> Substituenty R na atomech dusíku je pak možné zavést

alkylací či acylací sekundární aminové skupiny, čímž lze připravit širokou paletu těchto sloučenin lišících se svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi.<sup>25,26</sup>

Je možné konstatovat, že množství snadno dostupných chirálních diaminů je limitované.<sup>26,27</sup> Byly proto vyvinuty metody, které nabízejí syntézy enantiomerně čistých chirálních PYBIM ligandů z derivátů chirálních aminokyselin. Lze postupovat obdobně jako v případě přípravy bis(thiazolinů), popsané ve Schématu 2. Z dichloridu pyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny **4** se působením příslušného 2-aminoalkoholu získá bis(amidoalkohol) **23**. Ten se v dalším kroku převede na halogenderivát **24**, který reaguje s funkcionalizovaným aminem v bazickém prostředí hydroxidu. Zde dochází kromě substituce rovněž k cyklizaci na požadovaný produkt (Schéma 9).<sup>26</sup>

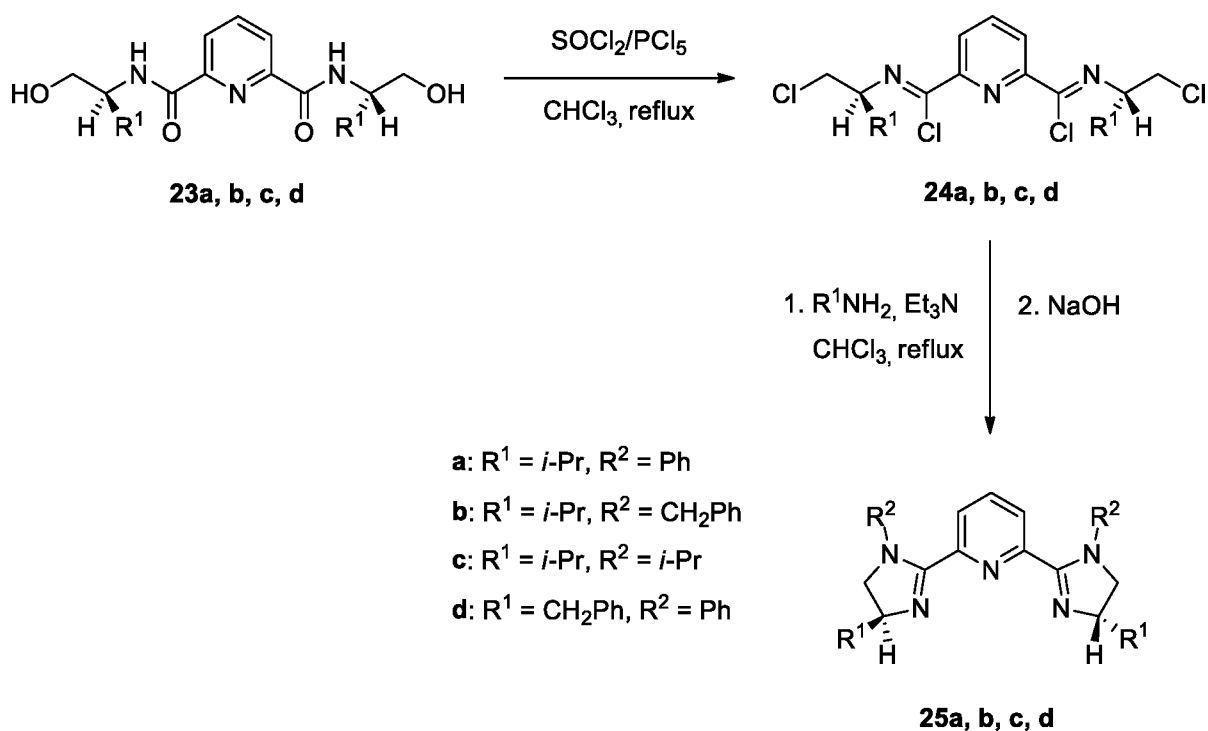
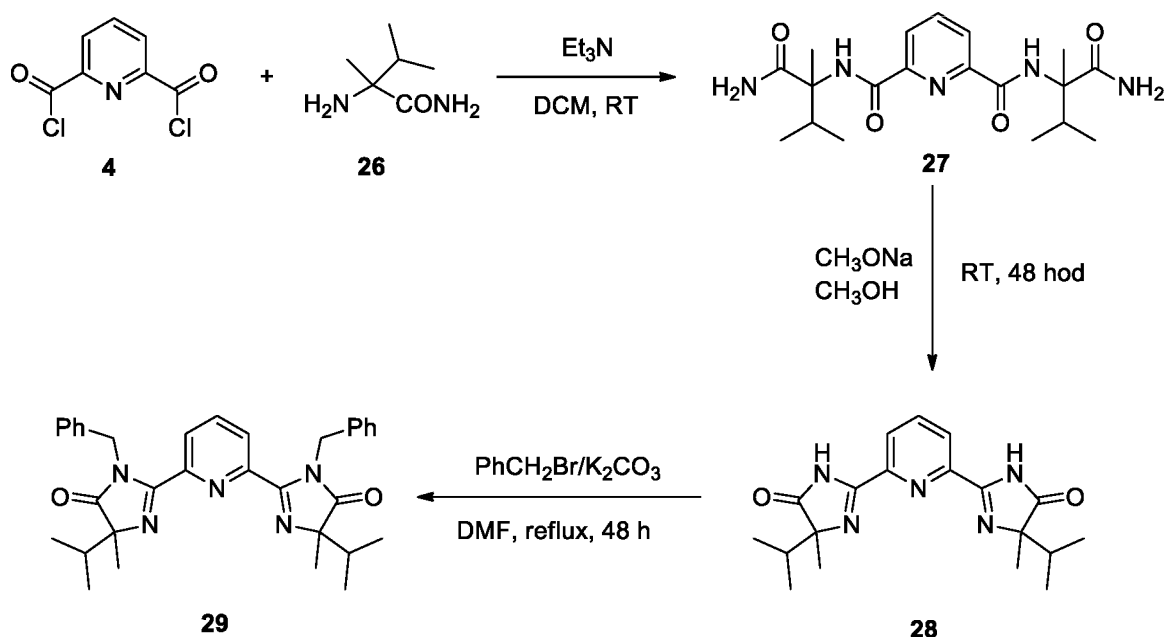


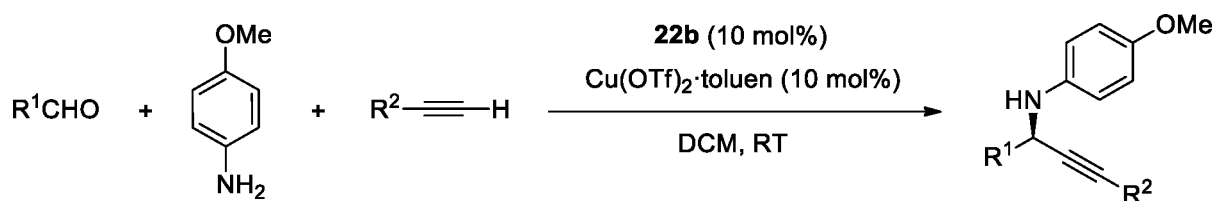
Schéma 9

Vedle PYBIMových ligandů byly na Ústavu organické chemie a technologie UPa vyvinuty rovněž analogické 2,6-bis(imidazolin-4-on-2-yl)pyridiny **28** a **29**. Při jejich syntéze se vychází ze substituovaných 2-aminoalkanamidů. Tato syntetická metoda byla prvně představena pro amid odvozený od 2-methylvalinu **26**. Po přidání k dichloridu **4** vznikl bis(amid) **27**, který v bazickém prostředí podléhal cyklizaci za vzniku imidazolin-4-onových cyklů. Alkylací benzylbromidem v bazickém prostředí byl syntetizován ligand **29** (Schéma 10). Při použití racemického 2-methylvalinamidu byl NMR spektroskopii zjištěn přednostní vznik *meso*-formy látky **28** v poměru 4:1 k racemické směsi zbylých dvou stereoizomerů.<sup>28</sup>

Stejným způsobem byly později připraveny také sloučeniny, obsahující jiné substituenty v pozici 5- imidazolin-4-onového cyklu.<sup>29</sup>



V roce 2010 představil Nakamura a kol. enantioselektivní tříšložkovou syntézu chirálních propargylaminů z aldehydů, aminů a terminálních alkyňů katalyzovanou měďným komplexem PYBIMového ligandu **22b** (Schéma 11).<sup>30</sup> Konkrétní sloučeniny, obsahující propargylaminový substituent, jsou významnou skupinou léčiv schválených pro léčbu závažných neurodegenerativních poruch, např. Parkinsonovy nebo Alzheimerovy choroby. Patří sem látky jako ladostigil, selegilin nebo rasagilin.<sup>31</sup> Použitý komplex **22b** s koordinačně vázaným iontem měďným vykázal při modelové reakci benzaldehydu, *p*-anisidinu a 4-fenylbut-1-ynu nejlepší katalytické výsledky, a to výtěžek 93 % (reakční čas 12 h) a enantiomerní přebytek 98 %. Uvedený katalyzátor byl dále testován v reakcích s různou kombinací aldehydů a alkyňů s *p*-anisidinem při obdobných reakčních podmínkách. Rovněž tyto reakce probíhaly s vysokou enantioselektivitou (až 98 % ee), ale s výtěžky v širokém rozmezí 28–90 %.<sup>30</sup>



Později byla publikována práce, která se zabývala možností provedení této syntézy ve vodném prostředí. Největší problém v tomto ohledu představuje nerozpustnost výchozích látek ve vodě. Uvedený problém je možno eliminovat přidáním povrchově aktivní látky, která je schopná směs reaktantů a katalyzátoru solubilizovat ve vodném prostředí, což má za následek výrazné urychlení reakce. Nejúčinnějším z testovaných tenzidů byl dodecylsulfát sodný. Měďný komplex ligandu **22c** byl vyhodnocen jako nejvhodnější pro použití této metody. Produkt bylo možné po skončení reakce snadno oddělit technikou vysolování. Ve srovnání s původním provedením této syntézy v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byly dokumentovány podobné hodnoty selektivity až 99 % ee, výtěžky se však ve většině případů výrazně zvýšily (až o 32 %).<sup>32</sup>

Pro zajímavost uvádím fakt, že autoři použili při reakci benzaldehydu, *p*-anisidinu a 4-fenylbut-1-ynu jako rozpouštědla různé vzorky vody. Kromě destilované vody testovali rovněž využitelnost vody z vodovodního řádu, kde výtěžek činil 87 % a enantioselektivita byla 98 % ee. Dále pak vody mořské, jmenovitě vzorku z Tichého oceánu, kde výtěžek klesl na 73 %, při zachování enantioselektivity (96 % ee).<sup>32</sup>

Další asymetrickou reakcí, ve které byly použity komplexy obsahující koordinovaný ruthenium-pyridin-2,6-dikarboxylát a různé symetrické i nesymetrické PYBIM ligandy, byla epoxidace styrenu a *trans*-stilbenu pomocí H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Styren patří mezi sloučeniny, které jsou oxidovány peroxidem vodíku jen velmi obtížně. V tomto případě se pro uvedené komplexy pohybovaly výtěžky v rozmezí 60–85 %, nejvyšší dosažená enantioselektivita však činila pouze 45 % ee. Epoxidace reaktivnějšího *trans*-stilbenu poskytla pro většinu komplexů excelentní výtěžky, v některých případech až 100 %, navíc s dobrou enantioselektivitou až 71 % ee. Rozšířením studie o další alkeny, zejména o β-substituované styreny, byly získány vynikající výsledky, což svědčí o výhodnosti této metody pro syntézu příslušných epoxidů.<sup>25</sup>

Dále, asymetrická Henryho reakce nitromethanu s benzaldehydem katalyzovaná komplexy bis(imidazolinů) **25a**, **25c** a **25d** s Cu(OTf)<sub>2</sub> probíhala s vynikající enantioselektivitou přes 90 % ee ve prospěch (*R*)-nitroalkoholu. Série pokusů cílená na optimalizaci reakčních podmínek prokázala zřetelný vliv reakčního prostředí, přičemž nejvhodnější se ukázala být kombinace přítomnosti Et<sub>3</sub>N jako báze a EtOH jako rozpouštědla. Komplex ligandu **25a**, který vedle nejvyšší hodnoty enantiomerního přebytku poskytl také nejvyšší výtěžek, byl uplatněn jako katalyzátor asymetrické Henryho reakce dalších substrátů, a to aromatických nebo alifatických aldehydů. Příslušné produkty byly získány



s enantioselektivitou v rozmezí 93–98 % ee. Na závěr byly některé z reakcí provedeny ve vodě a bez použití inertní atmosféry, přičemž došlo jen k minimálnímu poklesu enantioselektivity. Použitý katalyzátor byl i za těchto podmínek stálý.<sup>26</sup>

Rhodité komplexy 2,6-bis(imidazolin-4-on-2-yl)pyridinů, včetně zástupce **29**, efektivně katalyzovaly deallylaci allylbutylmalonátu a diallylmalonátu za účasti triethylhliníku se 100% výtěžky během 3 hodin. U diallylmalonátu vedlo prodloužení reakčního času ke vzniku vedlejšího produktu propylmalonátu. Nezávislý experiment potvrdil schopnost použitého katalyzátoru způsobovat redukci dvojně vazby allylu.<sup>29</sup> Železitý komplex ligandu **29** umožnil alkylativní cyklizaci 2-chloro-1,7-dienů odvozeného od fluorenu spojenou s ethylací produktu s výtěžkem 61 %.<sup>33</sup>

### 1.7. 2,6-Bis(imidazol-2-yl)pyridiny

Výchozím reaktantem při syntéze 2,6-bis(imidazol-2-yl)pyridinů **33** je pyridin-2,6-dikarbonitril (**30**). Ten je převeden působením methanolického roztoku MeONa na bis(iminoester) **31**. Přidáním aminoacetaldehydu diethylacetálu v prostředí kyseliny octové vzniká amidinový intermediát **32**. Odchránění acetalových skupin působením HCl vede k cyklizaci za vzniku bis(imidazolu) **33**. Praktické provedení této syntetické cesty poskytlo sloučeninu **33** s velmi dobrým výtěžkem 85 % (Schéma 12).<sup>34</sup>

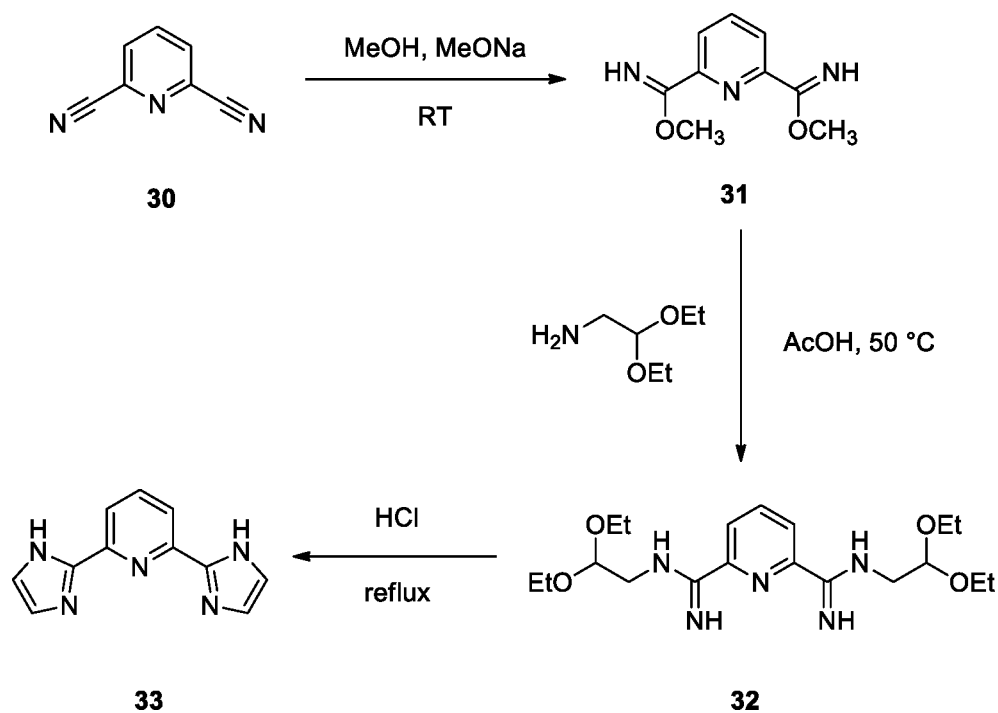


Schéma 12

Jednoduchou a spolehlivou metodou je Negishiho coupling<sup>35</sup> 2,6-dibrompyridinu (17) s organozinečnatým derivátem imidazolu **36** využívající katalyzátor Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (Schéma 13). Vlastnímu Negishimu couplingu předchází derivatizace imidazolu ethoxymethylchloridem.<sup>36</sup>

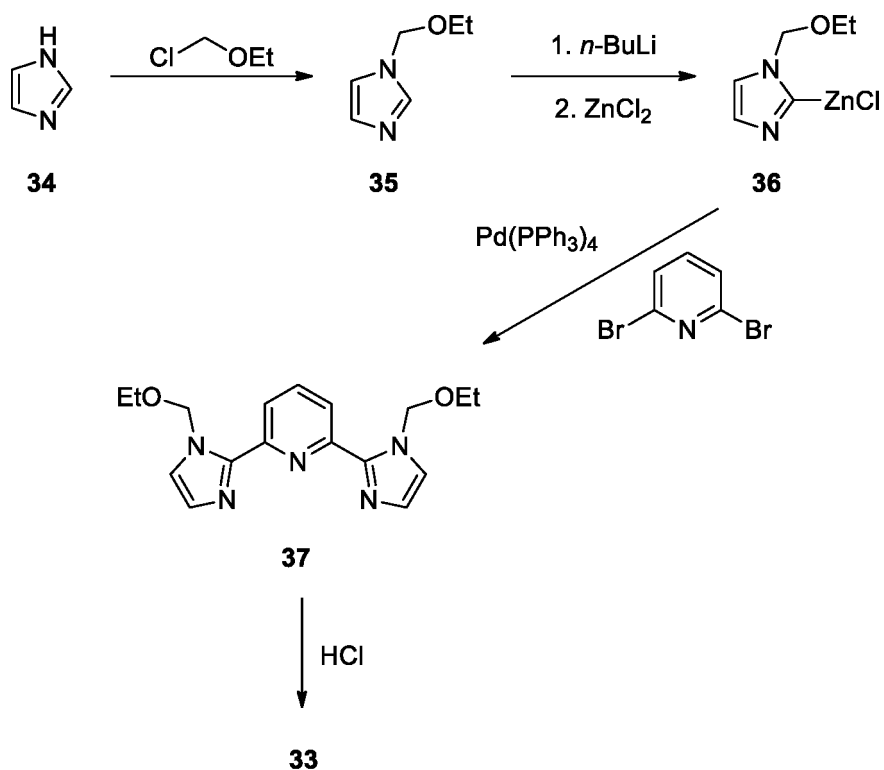
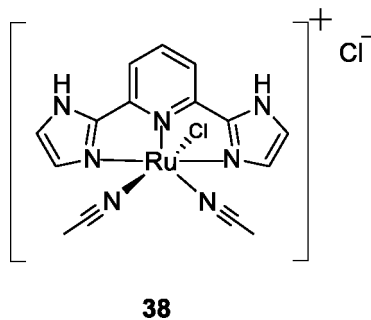


Schéma 13

Komplex ruthenia s 2,6-bis(imidazol-2-yl)pyridinem **38** (Obrázek 4) účinně katalyzuje reakci benzylalkoholu s benzen-1,2-diaminem v prostředí 1,2-bis(difenylofosfino)ethanu a NaBPh<sub>4</sub>. Reakce probíhá při zahřívání na 165 °C, po 6 hodinách byl takto získán 2-fenyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol ve výtěžku 92 %. Za obdobných podmínek byl proveden experiment i pro syntézu dalších benzimidazolů, například excelentní výtěžek 98 % byl zaznamenán u přípravy 2-*n*-pentyl-1*H*-benzo[*d*]imidazolu.<sup>37</sup>



Obrázek 4

Dále pak, komplexy dvojmocného ruthenia s ligandem **33** jsou schopny katalyzovat a urychlit výměnu atomů vodíku za atomy deuteria D u ve vodě rozpustných uhlovodíků, a to působením silně bazické směsi KOD/D<sub>2</sub>O. Předpokládaným mechanismem katalýzy je reverzibilní nukleofilní aktivace vazby C–H. Se zvyšující se bazicitou prostředí roste i rychlost substituce. Příčinou je zřejmě zvětšení ligandové lability a  $\pi$ -nukleofily ruthenatého katalyzátoru v důsledku vratné deprotonace ligandu. Katalyticky aktivní komplexy obsahující ruthenaté ionty byly získány redukčním působením práškového zinku na komplex **33**-RuCl<sub>3</sub> v přítomnosti KOH.<sup>38</sup>

### 1.8. 2,6-Bis(oxazolidin-2-yl)pyridiny

Metoda vhodná pro přípravu 2,6-bis(oxazolidin-2-yl)pyridinů je podobná těm, které byly popsány pro thiazolidinové nebo imidazolidinové deriváty, viz kap. **1.2** a **1.5**. Výchozí derivát pyridinu obsahující v pozicích 2- a 6- karbonylovou skupinu se kondenzuje s 2-aminoalkoholem za kyselé katalýzy. Při syntéze vycházející z 2,6-diacetylpyridinu (**39**) a 2-amino-2-methylpropan-1-olu (**40**) byl získán bis(oxazolidin) **41** s výtěžkem 60 % (Schéma 14).<sup>39</sup>

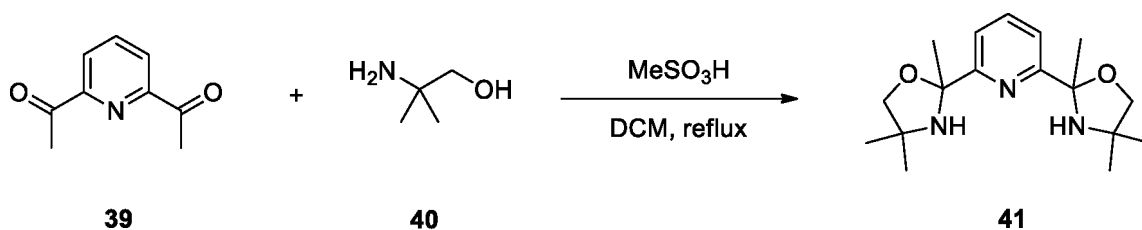
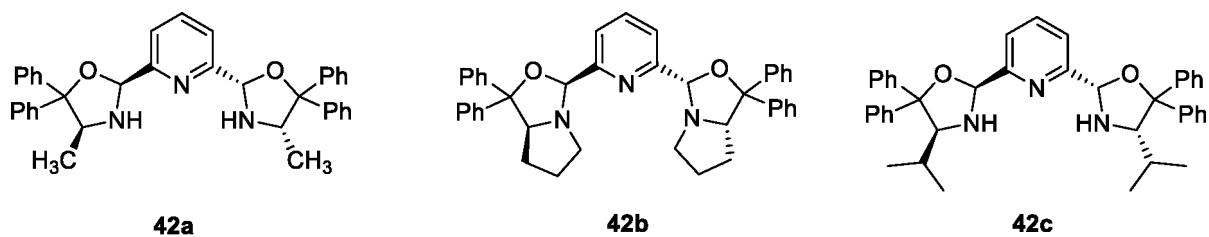


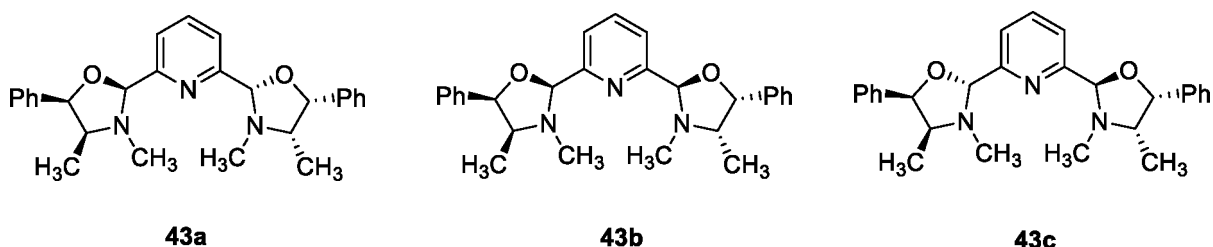
Schéma 14

Použití 2-aminoalkoholů odvozených od různých proteinogenních L-aminokyselin v reakci s pyridin-2,6-dikarbaldehydem (**1**) byly připraveny opticky aktivní bis(oxazolidiny), jejichž zástupce reprezentují látky **42a-c** (Obrázek 5). Pomocí spektrálních a chirooptických metod bylo určeno, že přednostně vznikají stereoizomery, které mají na všech stereogenních centrech konfiguraci *S*-. Protože absolutní konfigurace v pozicích 4- oxazolidinových kruhů jsou dány již strukturou výchozího 2-aminoalkoholu, nabízí se tři možné diastereoizomery. Nejstabilnější z nich je právě izomer (2*S*,4*S*)-, neboť umožňuje 2,4-diekvatoriální orientaci stericky objemných skupin.<sup>18</sup>



Obrázek 5

Diastereoizomerní směs tří látek byla získána také kondenzací aldehydu **1** s dvěma ekvivalenty (1*R*,2*S*)-(-)-efedrinu. Na základě analýzy <sup>1</sup>H NMR spekter byla stanovena struktura jednotlivých složek (Obrázek 6) a jejich vzájemný poměr ve vzorku, a to 21:4:1 v pořadí **43a**:**43b**:**43c**. Daný poměr se ještě zvýšil ve prospěch stereoizomeru **43a** na hodnoty 77:6:1 v případě, kdy bylo použito molekulového síta 4 Å. I zde tedy převažoval produkt se *syn*-orientovanými substituenty na uhlících C2 a C4 obou oxazolidinových kruhů.<sup>40</sup>



Obrázek 6

Oxazolidinové kruhy jsou stericky náročnější než strukturně příbuzné oxazolinu (viz PYBOXy). To je způsobeno prostorovou strukturou tohoto heterocyklu, neboť díky nasycenosti a hybridizaci atomu dusíku  $sp^3$  místo  $sp^2$  nejsou oxazolidiny planární.<sup>40</sup> Při syntéze a následné analýze mono(oxazolidin-2-yl)pyridinů bylo zjištěno, že tyto sloučeniny existují v rovnováze s příslušným iminovým derivátem (Schéma 15). Jejich vzájemný poměr ovlivňovalo několik faktorů. Substráty se stericky objemným, avšak zároveň flexibilním benzylovým substituentem  $R^1$ , se přednostně vyskytovaly ve formě iminu, zatímco analogy s isopropylovým substituentem  $R^1$  preferovaly cyklickou strukturu. Snížením teploty dochází k posunu rovnováhy směrem k oxazolidinové formě. Vznik iminu pak může být zablokovan substitucí na atomu dusíku. Uvedená rovnovážná reakce platí pouze pro sloučeniny odvozené od primárních aminů. Po koordinaci kovové soli se vzájemná přeměna struktury ligandu zablokuje.<sup>41</sup>

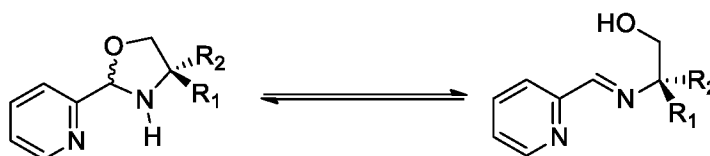


Schéma 15

Při aplikaci koordinačních sloučenin  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  s ligandy **42a** a **42b** na enantioselektivní [3+2] cykloadici azomethiniminů s propynoáty bylo zjištěno, že tyto komplexy vykazují zcela opačný vliv na stereochemii produktu (Schéma 16). Při reakci katalyzované komplexem látky **42a** byl syntetizován (*R*)-*N,N*-bicyklický pyrazolidinon s vynikající selektivitou 94 % ee. Naproti tomu, použití katalyzátorů na bázi ligandu **42b**, při totožných reakčních podmínkách, mělo za následek vznik primárně (*S*)-izomeru s 68% ee. Cílenou volbou ligandu lze tedy dosáhnout vzniku rozdílných enantiomerů produktu.<sup>18</sup> Tato studie navazuje na dřívější publikaci, v níž se autoři zabývali aplikací měďného komplexu 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinu **16a** coby katalyzátoru této reakce. Jeho aplikace však nevedla k lepším výsledkům než 74 % ee.<sup>42</sup>

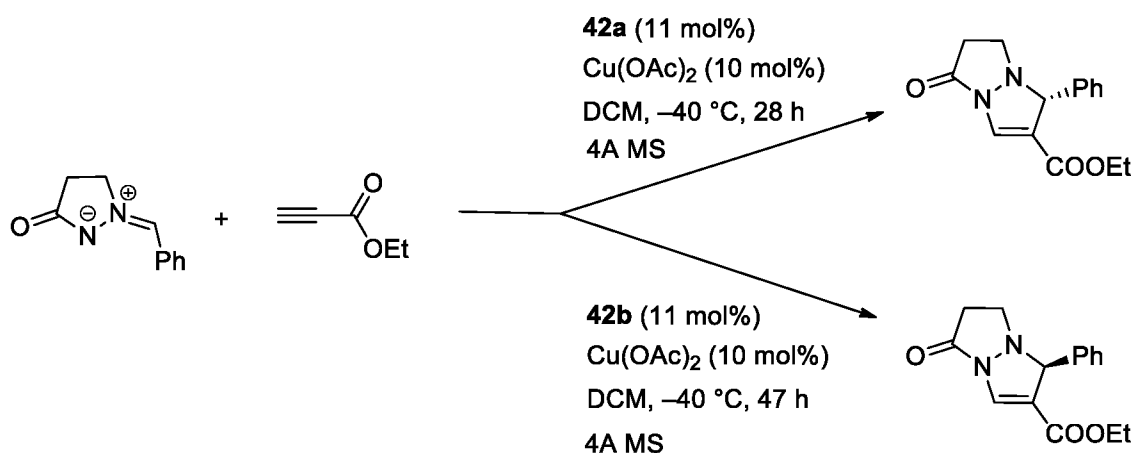


Schéma 16

Komplex  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  s 2,6-bis(oxazolidin-2-yl)pyridinem obsahujícím isopropylové substituenty **42c** byl použit jako katalyzátor pro asymetrickou Friedel-Craftsovu alkylation indolů různými nitroalkeny (Schéma 17). Po optimalizaci reakčních podmínek bylo dosaženo výborných výtěžků až 99 % a vysoké enantioselektivity až 87% ee. Hlavním produktem byl ve všech případech (*R*)-enantiomer.<sup>27</sup>

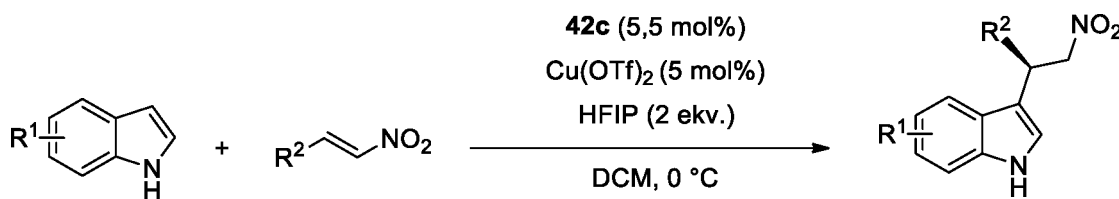


Schéma 17

### 1.9. 2,6-Bis(oxazolin-2-yl)pyridiny (PYBOX)

2,6-Bis(oxazolinyl)pyridinové ligandy se v literatuře označují zkratkou PYBOX. Výchozí sloučeniny pro přípravu těchto derivátů jsou totožné, z jakých se vychází při syntéze 2,6-bis(thiazolinyl)pyridinů nebo 2,6-bis(imidazolinyl)pyridinů. Například, reakcí pyridin-2,6-dikarbonitrilu (**30**) a (*S*)-valinolu v prostředí katalytického množství  $\text{ZnCl}_2$  vznikl ligand **44a** ve výtěžku 60 % (Schéma 18). Aby se omezil vznik příslušného intermediátu – mono(oxazolinyl)pyridinu – byl 2-aminoalkohol přidán v molárním poměru 3:1 vzhledem k dinitrilu **30**. Podobným způsobem byly připraveny rovněž PYBOXy **44b-c**.<sup>43</sup>

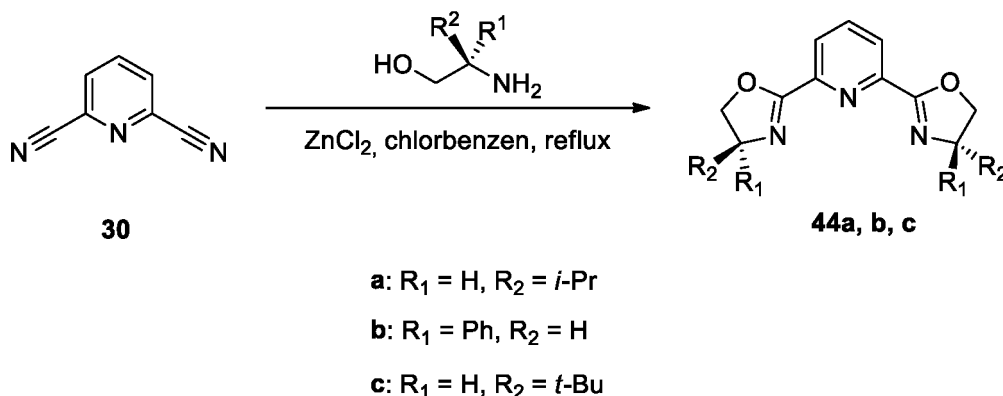


Schéma 18

Podobného výtěžku (61 %) PYBOXu **44a** bylo dosaženo u čtyřkrokové syntézy vycházející z pyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny. Z ní byl chloračním činidlem připraven dichlorid **4**, který následně reagoval s (*S*)-valinolem. Vzniklý intermediát **5c** byl převeden na reaktivní dichlorderivát. Posledním reakčním krokem byla cyklizace v bazickém prostředí.<sup>44</sup> Nevýhodou tohoto postupu je časová náročnost celého procesu, součet reakčních času jednotlivých kroků je více než pět dní. Nejdéle trvajícím reakčním krokem je finální cyklizace. Z tohoto pohledu je poněkud výhodnější tříkroková syntéza, která využívá Burgessova činidla. Ta umožňuje provést cyklizační reakci bis(amidu) **46** bez nutnosti aktivace a probíhá v mnohem kratším čase (Schéma 19).<sup>45</sup>

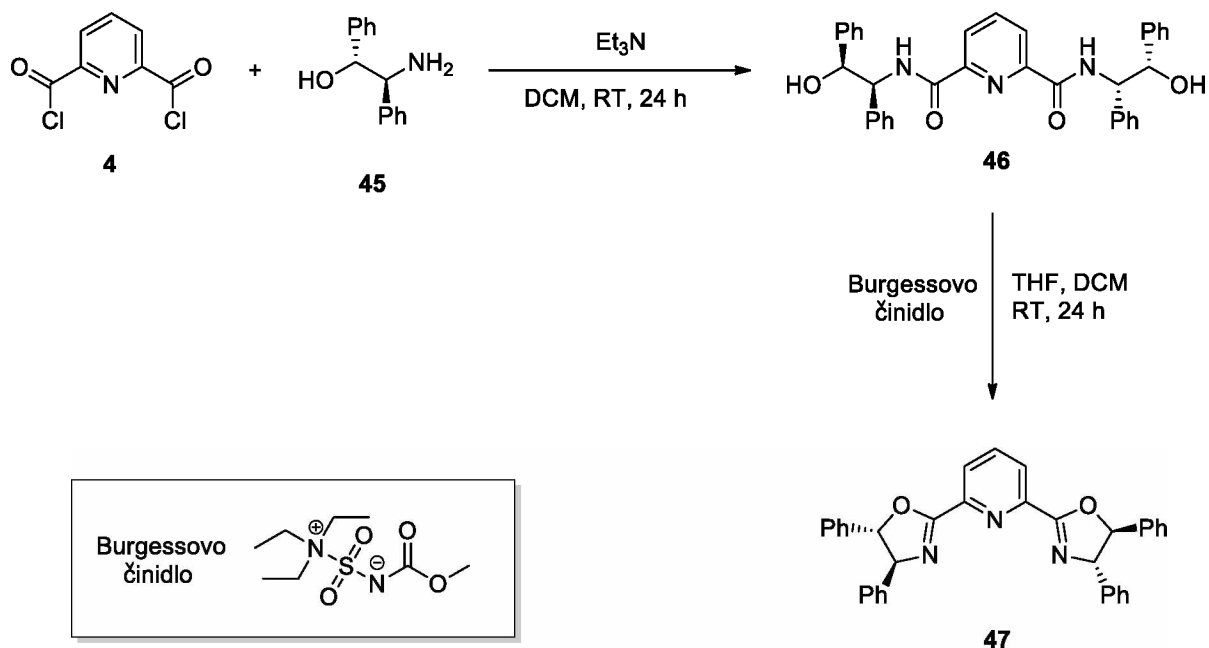
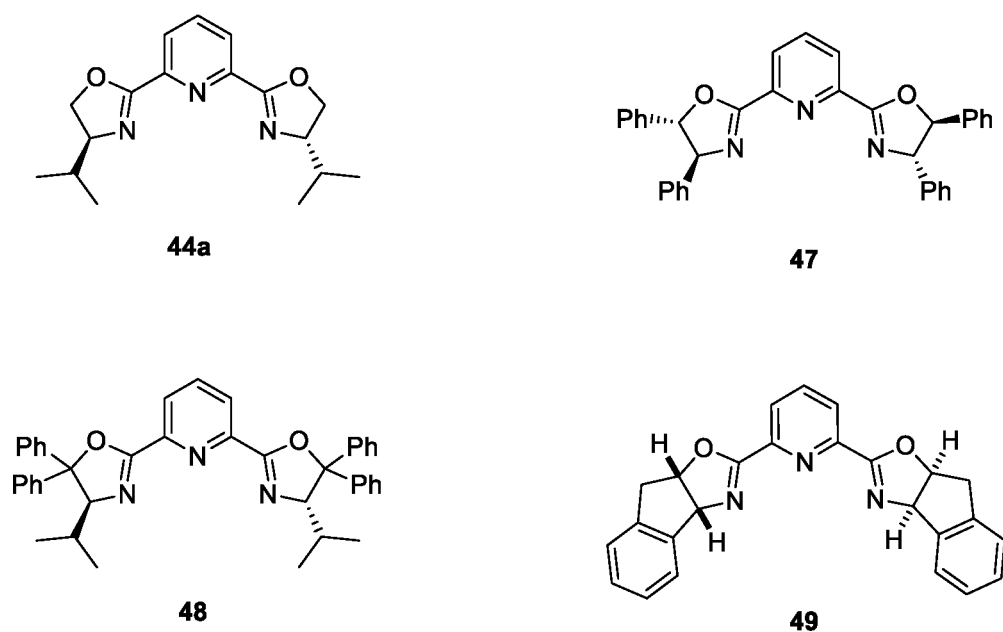


Schéma 19

Kovové komplexy chirálních 2,6-bis(oxazolin-2-yl)pyridinů našly široké uplatnění v asymetrické syntéze, a proto představují významnou skupinu enantioselektivních katalyzátorů. První aplikace těchto komplexů v enantioselektivní katalýze se objevuje již na konci 80. let 20. stol. V následujících dvou dekadách rapidně vzrostl počet jejich aplikací, což je dokumentováno několika přehlednými články na toto téma.<sup>46,47</sup> Na Obrázku 7 jsou uvedeny struktury některých katalyticky velmi významných PYBOX ligandů (Obrázek 7).



Obrázek 7

V roce 1989 dosáhl ve své průkopnické práci Nishiyama a kol. excelentních výsledků při asymetrické hydrosilylaci ketonů pomocí difenylsilanu, když jako katalyzátor použil trojici různých komplexů (*S,S*)-PYBOXů s  $\text{RhCl}_3$ . Komplexy zprvu vykazovaly nulovou katalytickou aktivitu při teplotách pod  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . Po přidání stříbrné soli ve formě  $\text{AgBF}_4$  či  $\text{AgOTf}$  však došlo k uvolnění koordinační sféry atomu rhodia a tak bylo docíleno vzniku produktů, v nichž převládaly (*S*)-enantiomery (až  $95\%$  ee). Například, redukce acetofenonu (**50**) katalyzovaná komplexem obsahujícím PYBOX **44a** poskytla  $91\%$  výtěžek s enantioselektivitou  $94\%$  ee (Schéma 20). Pro srovnání byla tato reakce provedena s komplexem rhodia a mono(oxazolin)pyridinu se stejnou konfigurací (*S*). Ten ale vedl k přednostnímu vzniku (*R*)-alkoholu s enantioselektivitou  $60\%$ .<sup>48</sup>

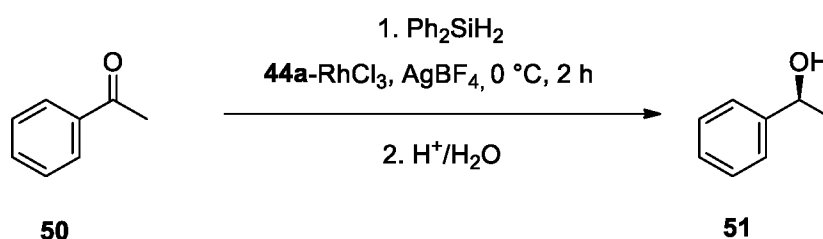


Schéma 20

Při jiné asymetrické syntéze, tj. enantioselektivní karbonyl-enové reakci, jejichž význam spočívá v přípravě alkoholů allylového typu, se osvědčil komplex ligandu **49** s  $\text{In}(\text{OTf})_3$ . Tento katalyzátor katalyzoval již za relativně mírných podmínek reakci alkyl-glyoxylátů s  $\alpha$ -methylstyrenem, přičemž bylo dosaženo výborných výtěžků ( $80\text{--}96\%$ ) a vysoké enantioselektivity  $92\text{--}94\%$ . Nejlepších výsledků bylo docíleno v DCE jako rozpouštědle (Schéma 21). Rozšíření rozsahu této reakce o 1,1-disubstituované a trisubstituované olefiny vedlo k rozdílným výsledkům, závislejících na struktuře substrátu. Cyklické i acyklické alifatické alkeny spolu s aromatickými alkeny, které obsahovaly slabé elektron-donorní nebo slabé elektron-akceptorní skupiny, reagovaly s ethyl-glyoxylátem s dobrými výtěžky převážně nad  $80\%$  a s vysokou enantioselektivitou až  $99\%$  ee. Naopak alkeny s aromatickou substitucí, které obsahovaly na aromatickém jádře výrazně elektron-donorní či elektron-akceptorní skupinu, vedly jen k nízkým výtěžkům příslušných produktů.<sup>49</sup> V následné práci bylo zjištěno, že efektivitu katalyzátoru lze zvýšit přidávkem  $\text{AgSbF}_6$  do reakční směsi.<sup>50</sup>



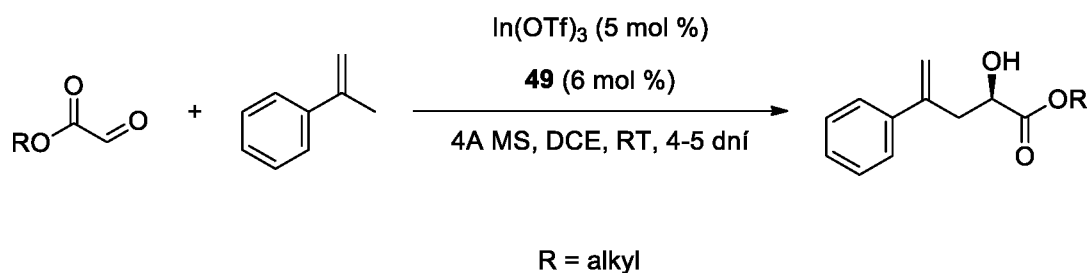


Schéma 21

Jiným příkladem využití komplexů PYBOXů v enantioselektivní katalýze je jejich aplikace na asymetrickou Friedel-Craftsovou alkylation indolů 2-enoylpyridin-1-oxidy. Účinným katalyzátorem je například měďnatý komplex PYBOXu **48**, který poskytoval výtěžky a hodnoty enantiomerních přebytků v produktech přesahující ve většině případů 90 %. Následné chemické transformace demonstrovány na sloučenině **54** získané reakcí indolu (**52**) s *N*-oxidem pyridinu **53**, tj. redukce (produkt **55**) nebo odštěpení pyridinového kruhu (produkt **56**), byly realizovány bez ztráty enantiomerní čistoty (Schéma 22).<sup>51</sup> Analogická Friedel-Craftsova alkylation pyrrolů těmito 2-enoylpyridin-1-oxidy probíhala za katalýzy zinečnaté soli ligandu **48** s enantioselektivitou až 99 % ee. Uvedenou Friedel-Craftsovou alkylation lze rovněž provést s 2-methoxyfuranem či některými deriváty benzenu.<sup>52</sup>

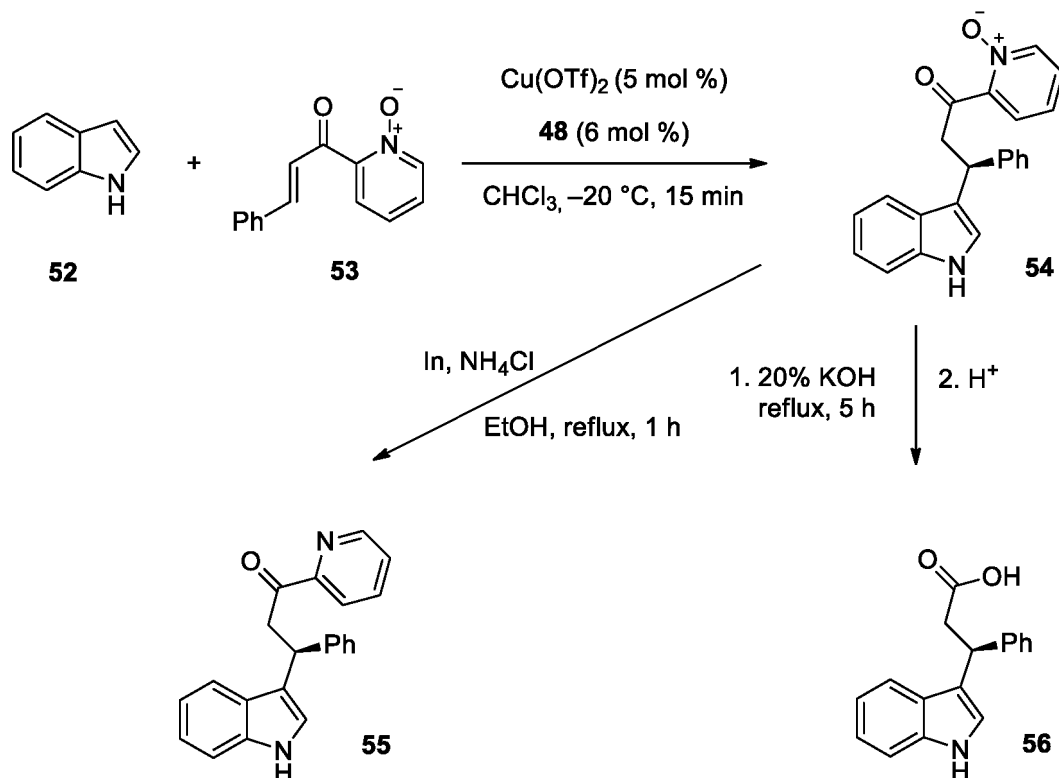


Schéma 22

Komplexy PYBOXových ligandů lze rovněž aplikovat na asymetrické Michaelovy adice. Například při konjugované adici aromatických thiolů na 3-krotonoyloxazolidin-2-on katalyzované skanditým komplexem PYBOXu **47** bylo dosaženo výborných výtěžků přes 91 % a velmi dobré enantioselektivity až 92 % ee. Chirální thioether s vysokým přebytkem 91 % ee (*S*)-izomeru byl rovněž získán v případě adice 2-sulfanylethanolu. Na druhou stranu, butan-1-thiol reagoval výrazně pomaleji, produkt vznikl za srovnatelných reakčních podmínek s nízkým výtěžkem 23 % a enantiomerním přebytkem pouze 68 % ee.<sup>45</sup> Ve stejném roce byla publikována práce jiných autorů, kteří se zabývali tou samou reakcí, jako katalyzátor však použili komplex PYBOXu **44a** s  $\text{Fe}(\text{BF}_4) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Přítomnost molekulového síta výrazně snížila reakční čas. Při Michaelově adici thiofenolu katalyzované tímto katalyzátorem byl izolován (*S*)-produkt po 24 hodinách při velmi nízké teplotě  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  ve výtěžku 86 % s 90% ee.<sup>53</sup> Stejný produkt, získaný použitím katalyzátoru na bázi skandité soli byl získán v 95% výtěžku s 92 % ee během 20 hodin při mírnější teplotě  $0\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>45</sup> Pro *p*-chlorthiofenol byl účinnějším katalyzátorem železnatý komplex, nicméně v případě alkyliolů se oba typy komplexu všeobecně neosvědčily. Obě varianty provedení znázorňuje Schéma 23.

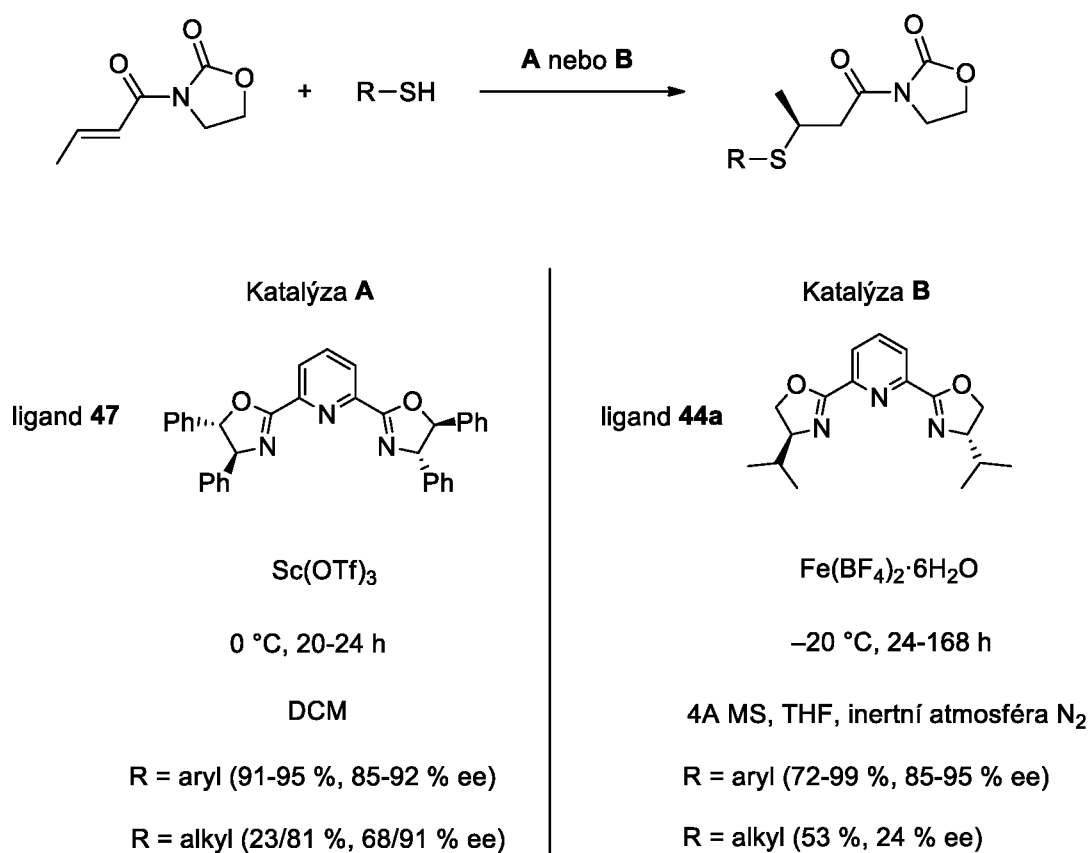


Schéma 23

## 2. Experimentální část

### 2.1. Obecné postupy a použitá přístrojová technika

V případě magnetického míchání byla použita magnetická míchačka *Heidolph*. Zahřívání bylo realizováno v lázni silikonového oleje nebo pomocí nástavce z kovové slitiny tvarované na kulaté destilační baňky *Heidolph Dry-Syn*, teplota byla nastavována a kontrolována pomocí digitálního teplotního snímače. Rozpouštědla byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4 Å). Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Chlazení reakční směsi bylo provedeno s využitím přístroje *Julabo F32*. Měření GC/MS spekter bylo realizováno na přístroji *Agilent Technologies 6890N Network GC System* s detektorem *5973 Network Mass Selective Detector*, v rozpouštědle  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (230–400 mesh). NMR spektra byla měřena na spektrometru *Bruker Avance 400*, při teplotě 25 °C. Byly použity cca 5% roztoky látek.  $^1\text{H}$  NMR spektra byla měřena při 400,13 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  7,26 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), sp (septet), m (multiplet).  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla měřena při 100,62 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77,23 ppm) a některá rozlišena metodou APT.

## 2.2. Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (57)

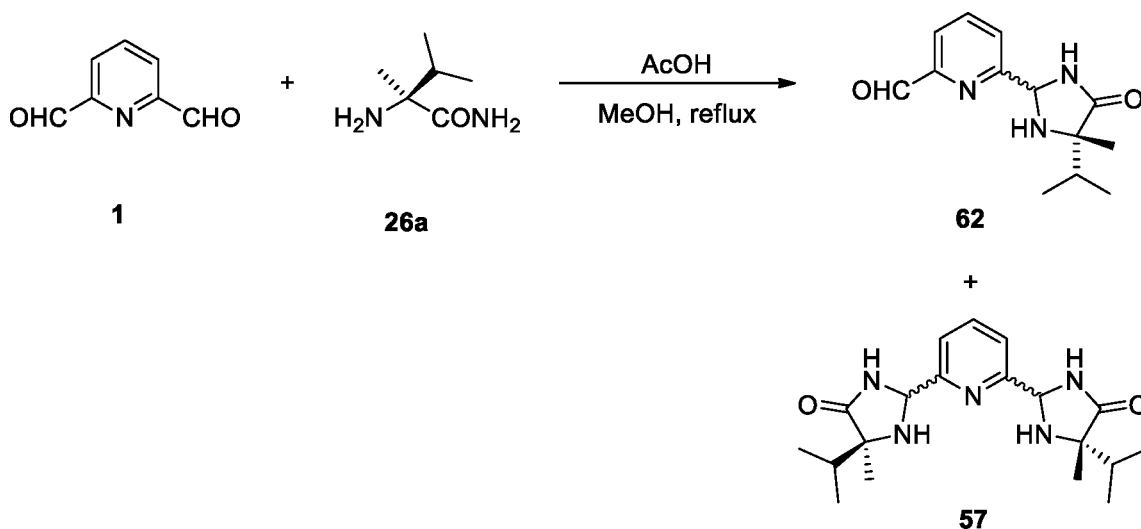


Schéma 24

Do 25ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen pyridin-2,6-dikarbaldehyd (**1**) (135 mg, 1 mmol) společně s (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem (**26a**) (260 mg, 2 mmol). Směs byla rozpuštěna ve 2 ml methanolu, poté byly přidány dvě kapky AcOH a jedna kapka Et<sub>3</sub>N. Směs byla zahřívána pod refluxem při teplotě 60 °C po dobu 12 hodin. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Vzniklá směs byla rozpuštěna v 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a byla přidána kapka Et<sub>3</sub>N pro neutralizaci přebytečné kyseliny. Destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO<sub>2</sub>; aceton/EtOAc/methanol (2/1/0,15; v/v/v)).

F1-4 – 5-isopropyl-5-methyl-2-(6-formylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (**62**); směs *cis/trans* 2/1

$R_f = 0,59$  (SiO<sub>2</sub>; aceton/EtOAc/methanol (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 58 mg (16,2 %) žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,03 (s, 1H, CHO-*cis*), 10,02 (s, 1H, CHO-*trans*), 8,03 (bs, 1H, CONH-*trans*), 7,91 (m, 4H, Py-*cis+trans*), 7,89–7,70 (m, 3H, Py-*cis+trans* + CONH-*cis*), 5,74 (s, 1H, NHCHNH-*cis*), 5,66 (s, 1H, NHCHNH-*trans*), 2,99 (bs, 2H, NH-*cis+trans*), 2,04–1,99 (m, 2H, CH-*iPr-cis+trans*), 1,40 (s, 3H, Me-*cis*), 1,34 (s, 3H, Me-*trans*), 1,06 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-trans*), 1,02 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-trans*), 0,96 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-cis*), 0,88 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-cis*).

F6–7 – *cis*-5-isopropyl-5-methyl-2-(6-formylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (**62a**) + *trans,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**57a**); směs 2,8/1

$R_f = 0,51$  (SiO<sub>2</sub>; aceton/EtOAc/methanol (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 28 mg (7,8 %) bílé krystalické látky s bodem tání 214–216 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,03 (s, 1H, CHO-*cis*), 7,91 (m, 2H, Py-*cis*), 7,94–7,73 (m, 3H, Py-*trans,trans* + CONH-*cis*), 7,45 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py-*trans,trans*), 7,28 (bs, 2H, CONH-*trans,trans*), 5,73 (s, 1H, NHCHNH-*cis*), 5,55 (s, 2H, NHCHNH-*trans,trans*), 2,89 (bs, 3H, NH-*cis* + NH-*trans,trans*), 2,03–1,95 (m, 3H, CH-*iPr-cis* + CH-*iPr-trans,trans*), 1,40 (s, 3H, Me-*cis*), 1,28 (s, 6H, Me-*trans,trans*), 1,02 (d, 12H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-trans,trans*), 0,96 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-cis*), 0,88 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-cis*). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  193,2; 180,7; 180,3; 160,5; 159,5; 152,4; 138,6; 138,5; 125,5; 121,7; 121,0; 71,2; 69,5; 65,2; 34,8; 33,7; 23,7; 22,4; 18,2; 18,1; 16,6; 16,5.

F12–13 – *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**57b**); čistý

$R_f = 0,43$  (SiO<sub>2</sub>; aceton/EtOAc/methanol (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 58 mg (10,3 %) bezbarvého oleje. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,15 (bs, 1H, CONH), 7,91 (bs, 1H, CONH), 7,76 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 7,52 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 7,44 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 5,62 (s, 1H, NHCHNH-*cis*), 5,57 (s, 1H, NHCHNH-*trans*), 2,79 (bs, 2H, NH-*cis,trans*), 2,04–1,91 (m, 2H, CH-*iPr-cis,trans*), 1,35 (s, 3H, Me-*cis*), 1,29 (s, 3H, Me-*trans*), 1,01 (m, 6H, CH<sub>3</sub>-*iPr-trans*), 0,93 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-cis*), 0,83 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-cis*). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180,5; 180,0; 159,1; 138,5; 120,9; 71,2; 69,6; 65,4; 65,3; 34,8; 33,6; 23,7; 22,2; 18,1; 18,0; 16,6; 16,5.

F16–23 – frakce podrobena další sloupcové chromatografii, separace frakce 2–3 a 10–14. Bylo získáno celkem 126 mg (35 %) bezbarvého oleje.

F16–23 → F2–3 – *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**57b**); čistý

$R_f = 0,43$  (SiO<sub>2</sub>; aceton/EtOAc/methanol (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 21 mg (5,8 % celk. množství) bezbarvého oleje. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,85 (bs, 1H, CONH), 7,76 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 7,66 (bs, 1H, CONH), 7,53 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py),

7,46 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 5,63 (s, 1H, NHCHNH-*cis*), 5,56 (s, 1H, NHCHNH-*trans*), 2,62 (bs, 2H, NH-*cis,trans*), 2,04–1,91 (m, 2H, CH-*iPr-cis,trans*), 1,37 (s, 3H, Me-*cis*), 1,30 (s, 3H, Me-*trans*), 1,01 (m, 6H, CH<sub>3</sub>-*iPr-trans*), 0,94 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-cis*), 0,83 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr-cis*).

F16–23 → F10–14 – *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**57c**); čistý

$R_f = 0,36$  (SiO<sub>2</sub>; aceton/EtOAc/methanol (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 14 mg (3,9 % celk. množství) bezbarvého oleje. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,11 (bs, 2H, CONH), 7,77 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 7,53 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 5,63 (s, 2H, NHCHNH), 3,02 (bs, 1H, NH), 1,95 (sp, 1H,  $J = 6,8$  Hz, CH-*iPr*), 1,39 (s, 6H, Me), 0,94 (d, 6H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr*), 0,82 (d, 6H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr*).

F24–26 – *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**57c**); čistý

$R_f = 0,30$  (SiO<sub>2</sub>; aceton/EtOAc/methanol (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 31 mg (8,6 %) bezbarvého oleje. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,05 (bs, 2H, CONH), 7,78 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 7,50 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 5,62 (s, 2H, NHCHNH), 3,95 (bs, 1H, NH), 1,95 (sp, 1H,  $J = 6,8$  Hz, CH-*iPr*), 1,38 (s, 6H, Me), 0,94 (d, 6H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr*), 0,83 (d, 6H,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>-*iPr*). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180,5; 159,0; 138,4; 120,6; 69,7; 65,5; 33,6; 22,1; 18,1; 16,6.

### 2.3. Příprava 2,6-bis(5-*tert*-butyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (59)

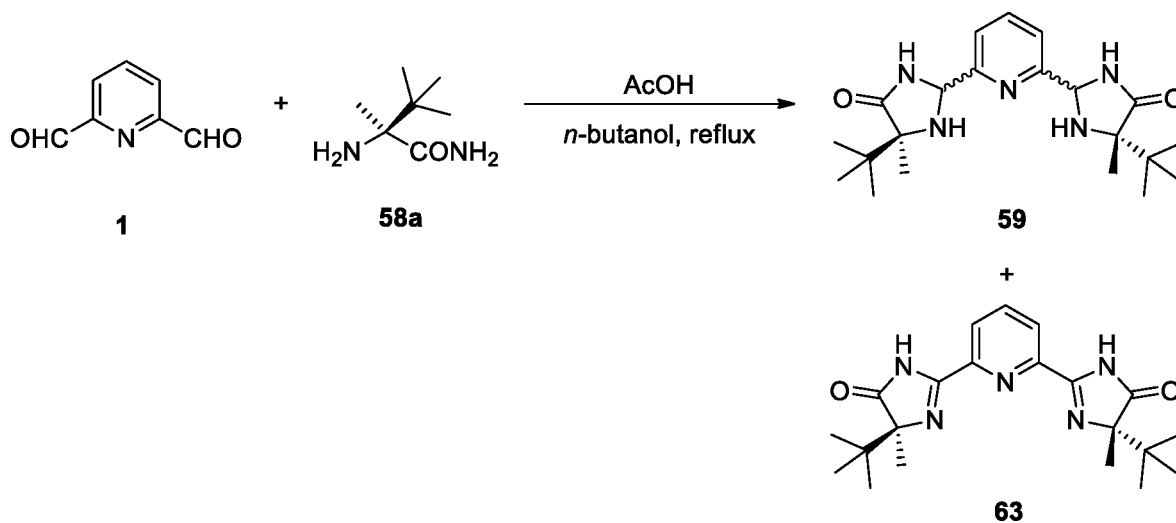


Schéma 25

Do 10ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen pyridin-2,6-dikarbaldehyd (1) (135 mg, 1 mmol) společně s (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidem (58a) (288 mg, 2 mmol). Směs byla rozpuštěna ve 2 ml 1-butanolu, poté byly přidány dvě kapky AcOH a jedna kapka Et<sub>3</sub>N. Směs byla zahřívána pod refluxem při teplotě 110 °C po dobu 20 hodin. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Vzniklá směs byla rozpuštěna v 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a byla přidána kapka Et<sub>3</sub>N pro neutralizaci přebytečné kyseliny. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO<sub>2</sub>; EtOAc).

F4-7 – 2,6-bis(5-*tert*-butyl-5-methylimidazol-4-on-yl)pyridin (63) (látka popsána, viz. [29])

$R_f = 0,48$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc). Bylo získáno 91 mg (23,5 %) bílé krystalické látky s bodem tání 343–345 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,36 (bs, 2H, CONH), 8,46 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 8,01 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz, Py), 1,55 (s, 6H, Me), 1,09 (s, 18H, *t*Bu). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  189,0; 157,7; 146,9; 138,1; 123,8; 78,9; 37,2; 25,1; 18,8.

## 2.4. Příprava 2,6-bis(5-*tert*-butyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (60)

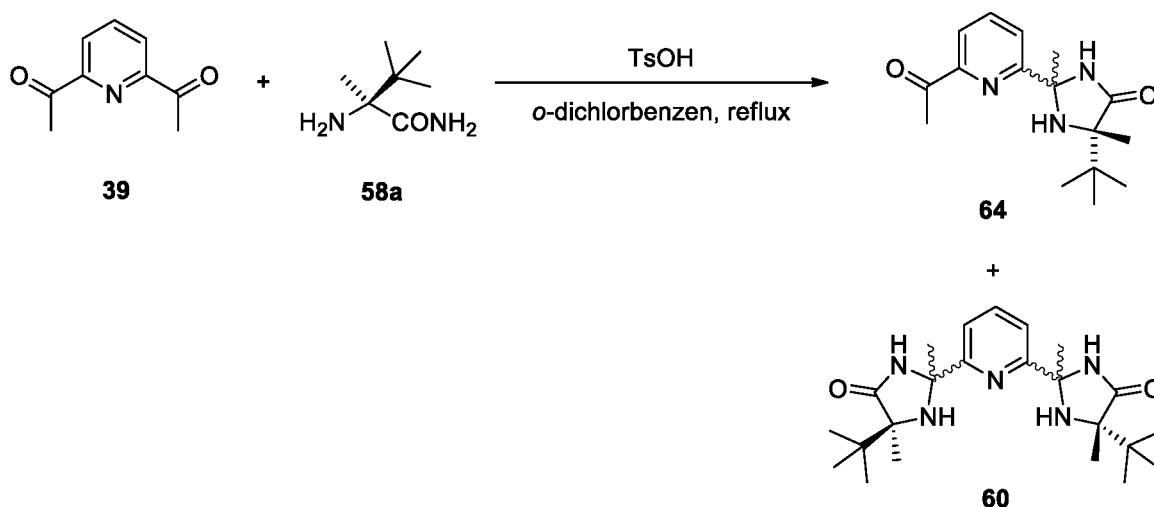


Schéma 26

Do 25ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen 2,6-diacetylpyridin (39) (125,7 mg, 0,77 mmol) společně s (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidem (58a) (237,2 mg, 1,65 mmol). Směs byla rozpuštěna ve 3,5 ml *o*-dichlorbenzenu, poté bylo přidáno 15 mg TsOH. Směs byla zahřívána pod refluxem při teplotě 140 °C po dobu 19 hodin. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo odpařeno za vakua. Vzniklá směs byla rozpuštěna v 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a bylo přidáno 15 ml Et<sub>3</sub>N pro neutralizaci kyseliny. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO<sub>2</sub>; EtOAc).

F1–2 – výchozí 2,6-bis(diacetyl)pyridin (39)

$R_f = 0,66$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc). Bylo získáno 8 mg (1,9 %). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,22 (d, 2H,  $J = 7,5$  Hz, Py), 7,99 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Py), 2,80 (s, 6H, Me).

F5–8 – *trans*-5-*tert*-butyl-2,5-dimethyl-2-(6-acetylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (64a)

$R_f = 0,54$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc). Bylo získáno 78 mg (18,8 %) bílé krystalické látky s bodem tání 256–259 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,92 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Py), 7,89 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Py), 7,82 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Py), 7,50 (bs, 1H, CONH), 2,72 (s, 3H, COMe), 1,66 (s, 3H, Me), 1,11 (s, 9H, *t*Bu), 1,02 (s, 3H, Me).



F11–13 – *cis*-5-*tert*-butyl-2,5-dimethyl-2-(6-acetylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (**64b**)

$R_f = 0,43$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc). Bylo získáno 61 mg (14,7 %) žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,94 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Py), 7,87 (m, 2H, Py), 7,50 (bs, 1H, CONH), 2,72 (s, 3H, COMe), 1,73 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 0,90 (s, 9H, *t*Bu).

F15–17 – *cis,trans*-2,6-bis(5-*tert*-butyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**60a**)

$R_f = 0,32$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc). Bylo získáno 42,3 mg (10,2 %) žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,35 (bs, 1H, CONH), 8,18 (bs, 1H, CONH), 7,67 (m 1H, Py), 7,57 (m, 2H, Py), 1,69 (s, 3H, Me-*cis*), 1,61 (s, 3H, Me-*trans*), 1,50 (s, 3H, Me-*cis*), 1,11 (s, 9H, *t*Bu), 1,04 (s, 3H, Me-*trans*), 0,91 (s, 9H, *t*Bu).

## 2.5. Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (61)

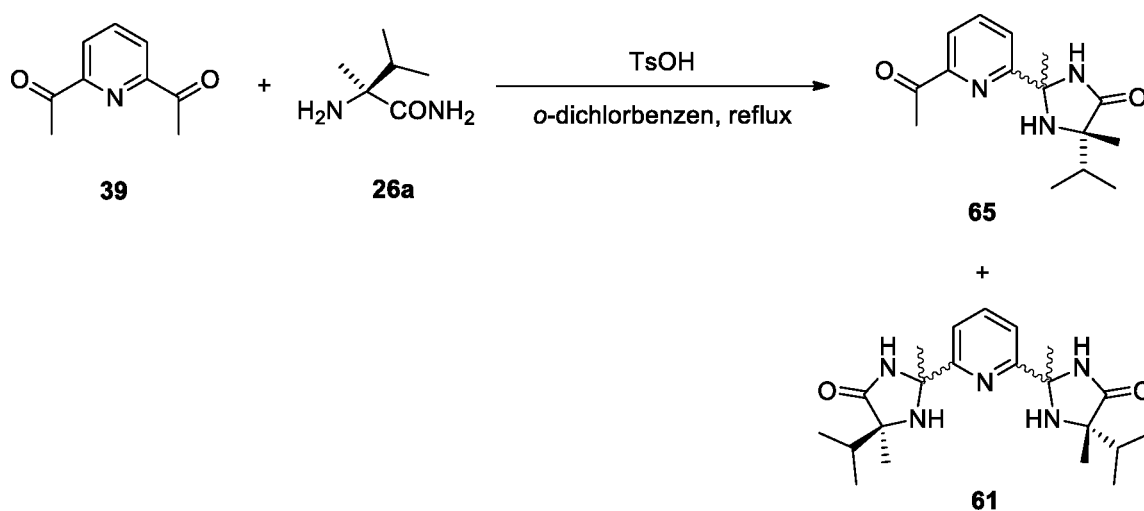


Schéma 27

Do 25ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen 2,6-diacetylpyridin (39) (180 mg, 1,1 mmol) společně s (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem (26a) (260 mg, 2 mmol). Směs byla rozpuštěna v 5 ml *o*-dichlorbenzenu, poté bylo přidáno 15 mg TsOH. Směs byla zahřívána pod refluxem při teplotě 140 °C po dobu 70 hodin. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Vzniklá směs byla rozpuštěna v 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a bylo přidáno 15 ml Et<sub>3</sub>N pro neutralizaci kyseliny. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/methanol (1/0,05; v/v)).

F3 – *trans*-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(6-acetylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (65a)

$R_f = 0,56$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/methanol (1/0,05; v/v)). Bylo získáno 28 mg (7,2 %) žlutého oleje: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,96 (m, 2H, Py), 7,85 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz, Py), 6,76 (bs, 1H, CONH), 2,71 (s, 3H, COMe), 2,04 (m, 1H, CH-*i*Pr), 1,70 (s, 3H, Me), 1,11 (s, 3H, Me), 1,04 (m, 6H, CH<sub>3</sub>-*i*Pr).

F4–6 – *cis*-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(6-acetylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (**65b**)

$R_f = 0,51$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/methanol (1/0,05; v/v)). Bylo získáno 43,3 mg (11,2 %) žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,93 (m, 2H, Py), 7,86 (m, 1H, Py), 7,12 (bs, 1H, CONH), 2,71 (s, 3H, COMe), 2,04 (m, 1H, CH-*i*Pr), 1,69 (s, 3H, Me), 1,46 (s, 3H, Me), 0,93 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>-*i*Pr), 0,60 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>-*i*Pr).

F7–11 – *trans,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**61a**) + *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**61b**); směs 1/2

$R_f = 0,38$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/methanol (1/0,05; v/v)). Bylo získáno 94,7 mg (24,4 %) žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,77 (bs, 1H, CONH), 8,68 (bs, 1H, CONH), 8,49 (bs, 2H, CONH-*trans,trans*), 7,68–7,60 (m 2H, Py-*cis,trans* + Py-*trans,trans*), 7,60–7,52 (m, 4H, Py-*cis,trans* + Py-*trans,trans*), 3,33 (bs, 4H, NH-*cis,trans* + NH-*trans,trans*), 2,03 (m, 4H, CH-*i*Pr-*cis,trans* + CH-*i*Pr-*trans,trans*), 1,68 (s, 6H, Me-*trans,trans*), 1,61 (s, 3H, Me-*cis,trans*), 1,56 (s, 3H, Me-*cis,trans*), 1,46 (s, 3H, Me-*cis,trans*), 1,06 (s, 6H, Me-*trans,trans*), 1,02 (s, 3H, Me-*cis,trans*), 1,00 (m, 18H, CH<sub>3</sub>-*i*Pr-*cis,trans* + CH<sub>3</sub>-*i*Pr-*trans,trans*), 0,91 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>3</sub>-*i*Pr-*cis,trans*), 0,63 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>-*i*Pr-*cis,trans*).

F14–16 – *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridin (**61c**); čistý

$R_f = 0,23$  (SiO<sub>2</sub>; EtOAc/methanol (1/0,05; v/v)). Bylo získáno 171,9 mg (44,36 %) žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,38 (bs, 2H, CONH), 7,67 (m 1H,  $J = 7,5$  Hz, Py), 7,47 (m, 2H,  $J = 7,5$  Hz, Py), 2,32 (bs, 2H, NH), 2,04 (m, 2H, CH-*i*Pr), 1,55 (s, 6H, Me), 1,45 (s, 6H, Me), 0,85 (d, 6H,  $J = 6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>-*i*Pr), 0,46 (d, 6H,  $J = 6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>-*i*Pr).

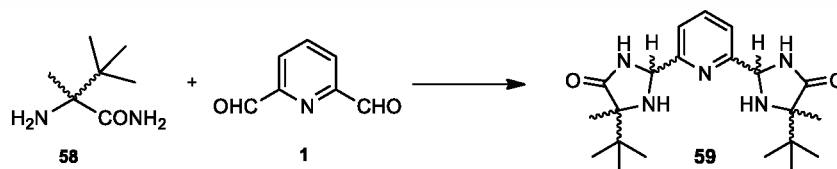
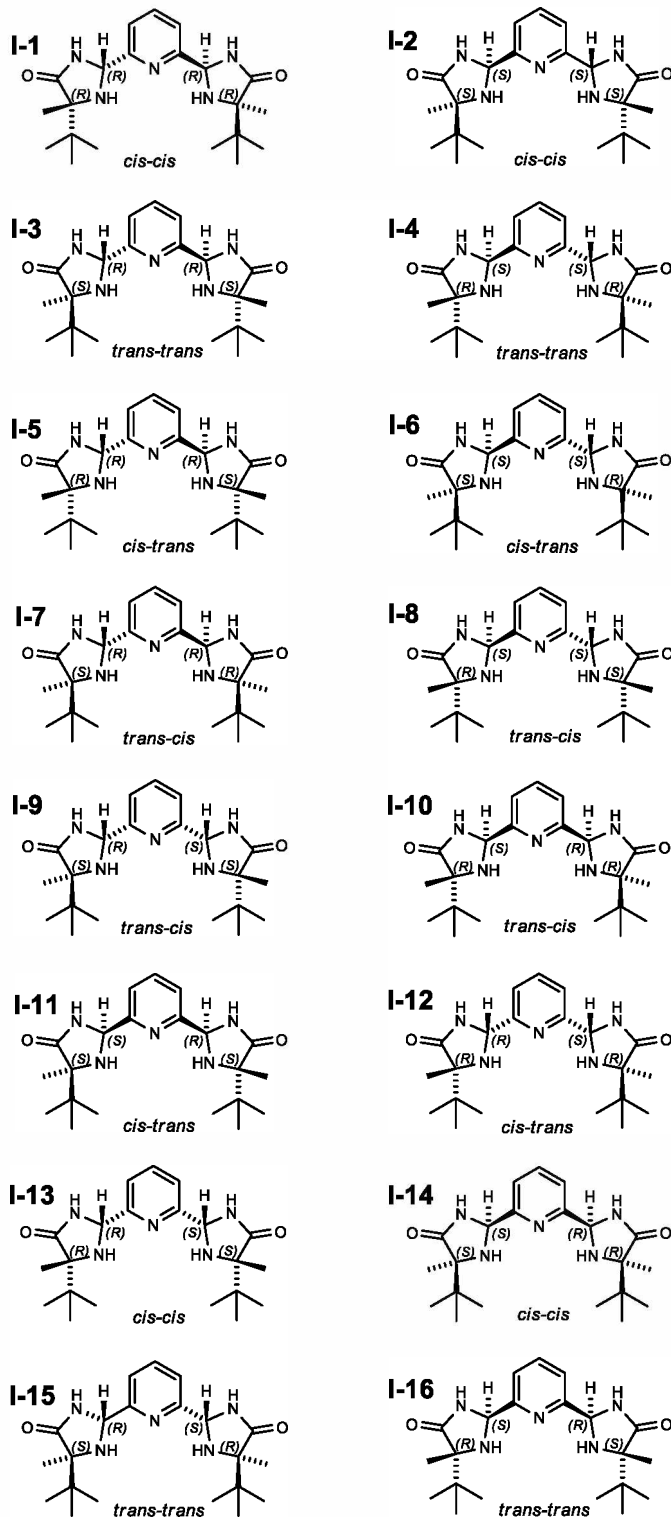
### 3. Výsledky a diskuze

#### 3.1. Příprava (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (26a) a (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (58a)

Pro přípravu imidazolidin-4-onových derivátů odvozených od 2,6-disubstituovaných pyridinů byly klíčovými výchozími sloučeninami příslušné dva 2-aminoalkanamidy: (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid (**26a**) a (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid (**58a**). Imidazolidin-4-onové deriváty lze získat kondenzací těchto 2-aminoalkanamidů s vhodným 2,6-disubstituovaným derivátem pyridinu, obsahujícím v daném substituentu karbonylovou funkční skupinu. Byly zvoleny dva pyridinové deriváty. Pyridin-2,6-dikarbaldehyd (**1**), který poskytoval imidazolidin-4-onové ligandy **57** a **59** a 2,6-diacetylpyridin (**39**), který vedl ke vzniku imidazolidin-4-onových ligandů **60** a **61**.

Při uvedené kondenzační reakci vznikají v imidazolidin-4-onových derivátech **57**, **59–61** dvě nová stereogenní centra (pozice 2- imidazolidin-4-onových cyklů), celkový počet stereogenních center v těchto sloučeninách je tedy 4. Pokud by se vycházelo z racemátu 2-aminoalkanamidů **26** resp. **58**, mohly by příslušné imidazolidin-4-onové deriváty **57**, **59–61** vzniknout ve formě směsi deseti konfiguračních izomerů, z nichž osm by tvořilo čtyři dvojice enantiomerů a existovaly by dvě *meso*-formy. Tento fakt je demonstrován na Obrázku 8, který znázorňuje možné stereoizomery sloučeniny **59**. Uvedený počet vyplývá ze symetrických vlastností těchto sloučenin. Z teoretického vztahu: počet konfiguračních izomerů =  $2^n$ , kde  $n$  je počet stereogenních center, je zřejmá možnost vzniku až 16 stereoizomerů, nicméně přítomnost osy symetrie nebo roviny symetrie vede ke shodnosti prostorové struktury u některých kombinací absolutní konfigurace na stereogenních centrech (Obrázek 8).

Počet možných vznikajících stereoizomerů bylo možné omezit použitím enantiomerně čistých 2-aminoalkanamidů **26a** resp. **58a**. V tomto případě se maximální počet vznikajících stereoizomerů snížil na hodnotu tři, přičemž se jedná navzájem o diastereoizomery (Obrázek 9). Vzhledem k obecně rozdílným fyzikálně-chemickým vlastnostem diastereoizomerů se v tomto případě nabízela možnost jejich separace vhodnou izolační technikou (např. sloupcovou chromatografií).

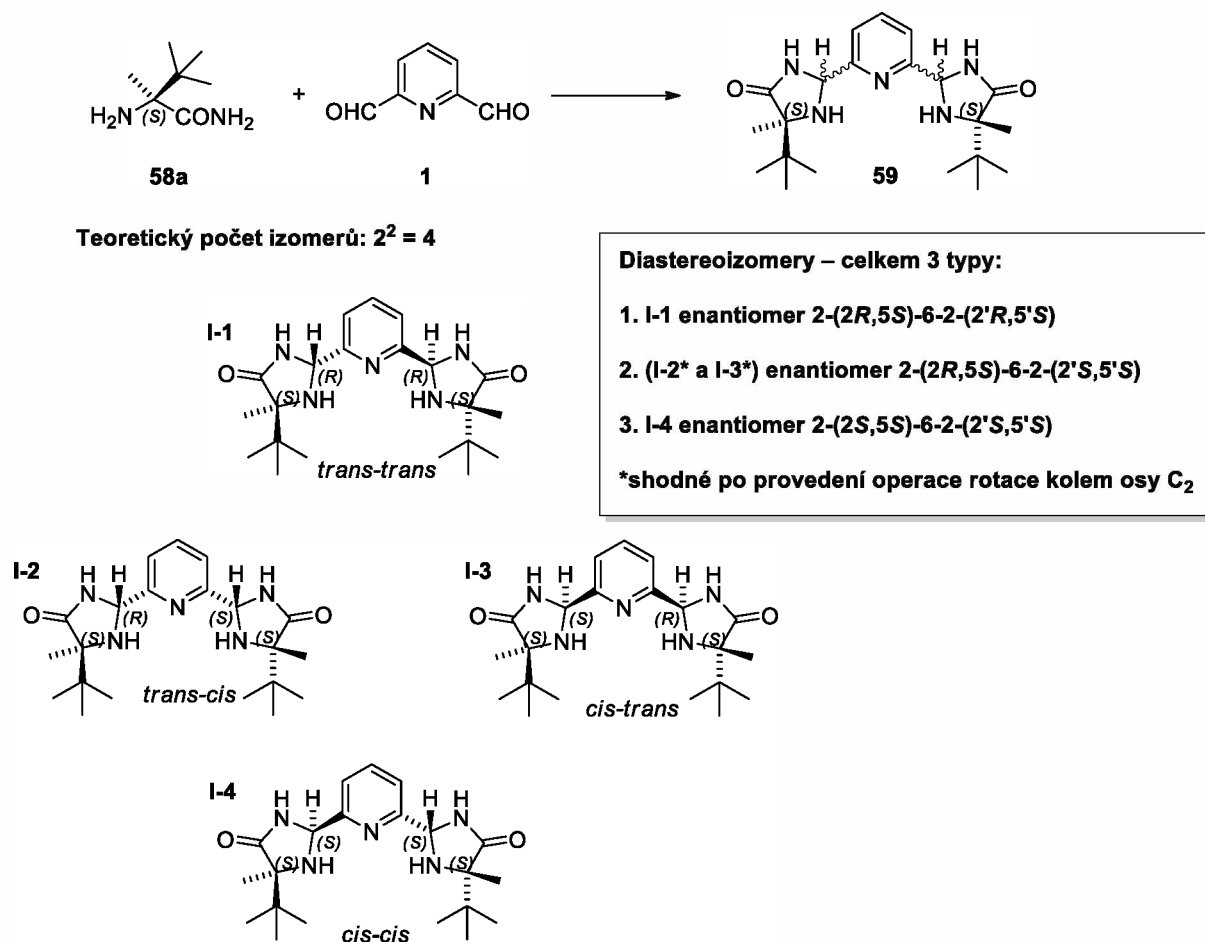
Teoretický počet izomerů:  $2^4 = 16$ **zrcadlový obraz:****Diastereoizomery – celkem 6 typů:**

1. I-1 vs. I-2 enantiomery
2. I-3 vs. I-4 enantiomery
3. (I-5\* a I-7\*) vs. (I-6\* a I-8\*) enantiomery
4. (I-9\* a I-11\*) vs. (I-10\* a I-12\*) enantiomery
5. (I-13\*\* a I-14\*\*) mesoforma
6. (I-15\*\* a I-16\*\*) mesoforma

\*shodné po provedení operace rotace kolem osy  $C_2$ 

\*\*shodné, obsahují rovinu symetrie

Obrázek 8



Obrázek 9

Přípravu jednotlivých (*S*)-2-aminoalkanamidů **26a** resp. **58a** jsem provedl podle dříve popsaných literárních postupů.<sup>54,55</sup> Podstatou izolace (*S*)-enantiomerů sloučenin **26a** resp. **58a** je dělení racemátu převedením na směs dvou diastereoizomerních solí. V případě (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**26a**) bylo dělení provedeno u meziprojektu, tj. ( $\pm$ )-2-amino-2,3-dimethylbutannitrilu pomocí L-vinné kyseliny, kdy byla směs diastereoizomerů dělena frakční krystalizací z vody.<sup>54</sup> V případě izolace (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (**58a**) bylo dělení provedeno u soli chininu s ( $\pm$ )-2-acetamido-2,3,3-trimethylbutanovou kyselinou, která byla rekrystalizována z ethanolu.<sup>55</sup> V obou případech jsem při izolaci dosáhl srovnatelných výtěžků požadovaných (*S*)-enantiomerů sloučenin **26a** resp. **58a**, jaké byly uvedeny v původním syntetickém předpisu.<sup>54,55</sup> Enantiomerní čistota byla ověřena pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie izolovaných diastereoizomerních solí a rovněž stanovením specifické optické otáčivosti (*S*)-2-aminoalkanamidů **26a** resp. **58a**.

Pyridin-2,6-dikarbaldehyd (**1**) a 2,6-diacetylpyridin (**39**) jsou komerčně dostupné sloučeniny, a proto jsem jejich syntézu nemusel provést.

### 3.2. Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu (57)

Při syntéze imidazolidin-4-onového ligandu **57** spočívající v kondenzaci (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**26a**) s pyridin-2,6-dikarbaldehydem (**1**) jsem zvolil stejné reakční podmínky, jaké byly použity pro přípravu analogického monoderivátu – 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (reflux v methanolu, katalýza kys. octovou).<sup>56</sup> Oproti původnímu předpisu jsem však prodloužil reakční čas, a to z 8 h na 12 h. Analýzou surového produktu pomocí TLC jsem jako nejvhodnější systém pro dělení jednotlivých diastereoizomerů sloučeniny **57** vyhodnotil mobilní fázi aceton/EtOAc/methanol (2/1/0,15; v/v/v) na silikagelu.

Provedením sloupcové chromatografie surového produktu **57** jsem získal celkem 26 frakcí, které jsem na základě analýzy TLC převedl na pět směsí:

1. Směs (frakce 1–4) obsahovala dle <sup>1</sup>H NMR spektroskopie sloučeninu s přítomnou aldehydovou funkční skupinou a rovněž s imidazolidin-4-onovým cyklem. Na základě těchto dat jsem danou sloučeninu identifikoval jako 5-isopropyl-5-methyl-2-(6-formylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (**62**). Tuto látku lze chápat jako meziprodukt požadované sloučeniny **57**. Uvedený mono-derivát **62** vznikl jako směs izomerů *cis/trans* v poměru cca 2/1.
2. Směs (frakce 6–7) obsahovala na základě TLC chromatografie dvě sloučeniny. Pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie byly tyto dvě sloučeniny identifikovány jako *cis*-forma mono-derivátu **62a** a sloučenina **57a** s konfigurací na imidazolidin-4-onových cyklech *trans-trans*. Konfiguraci *cis* v monoderivátu **62a** jsem určil jednak na základě hodnot chemických posunů odpovídajících methylové a isopropylové skupině v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu<sup>56</sup> a rovněž obecně platného faktu, že forma *cis* mívá při chromatografickém dělení nižší hodnotu retenčního faktoru než *trans* izomer.<sup>55–59</sup> Obdobně byla určena konfigurace *trans-trans* sloučeniny **57a**. Atomy vodíku, přítomné na jednotlivých imidazolidin-4-onových cyklech jsou ekvivalentní, což odpovídá faktu, že tyto cykly mají stejnou konfiguraci. Hodnoty chemických posunů methylové a isopropylové skupiny v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu zde odpovídají konfiguraci *trans*.<sup>56</sup>

3. Směs (F12–13) obsahovala dle  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie sloučeninu **57b** s konfigurací *cis-trans*, což je v souladu s pozorováním, že jednotlivé imidazolidin-4-onvé cykly nejsou v  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektrech ekvivalentní.
4. Směs (F16–23) byla dle TLC chromatografie složena ze dvou rozdílných chemických sloučenin/izomerů. Vzhledem k tomu, že představovala co do hmotnosti majoritní složku, rozhodl jsem se zde provést opakovanou sloupcovou chromatografii. Pomocí ní se mi podařilo v několika frakcích získat jednotlivé složky 4. směsi, které jsem následně mohl identifikovat  $^1\text{H}$  NMR spektroskopii. Zjistil jsem, že směs F16–23 obsahovala dva diastereoizomery sloučeniny **57b**, a to formu *cis-trans* (ta byla přítomná již ve 3. směsi F12–13) a formu *cis-cis*. Bohužel však, čisté formy obou izomerů jsem získal pouze v nízkém výtěžku (samotná *cis-trans* forma byla přítomna ve frakcích 2–3 a *cis-cis* forma ve frakcích 10–14), což je důsledkem velmi podobného retenčního faktoru těchto diastereoizomerů.
5. Směs (F24–26) pak byla čistým izomerem *cis-cis* sloučeniny **57c**.

Lze konstatovat, že za uvedených reakčních podmínek je syntéza sloučeniny **57** komplikovaná vznikem významného množství příslušného meziprojektu, mono-derivátu **62**. Produktem je pak směs celkem pěti sloučenin (dva stereoizomery látky **62** a tři stereoizomery látky **57**). Relativně nízká reakční teplota (cca 60 °C) je rovněž důvodem, proč ve sloučeninách **62** a **57** vzniká imidazolidin-4-onový cyklus v rozdílném zastoupení *cis/trans* formy. Z popsaných příprav imidazolidin-4-onových derivátů je známo,<sup>55–61</sup> že vyšší zastoupení bývá ve prospěch *cis* diastereoizomeru. V tomto případě byl poměr forem *cis/trans* 2/1, což následně vede k přibližnému poměru diastereoizomerů sloučeniny **57** 1/4/4 (*trans-trans/cis-trans/cis-cis*) (Schéma 28).



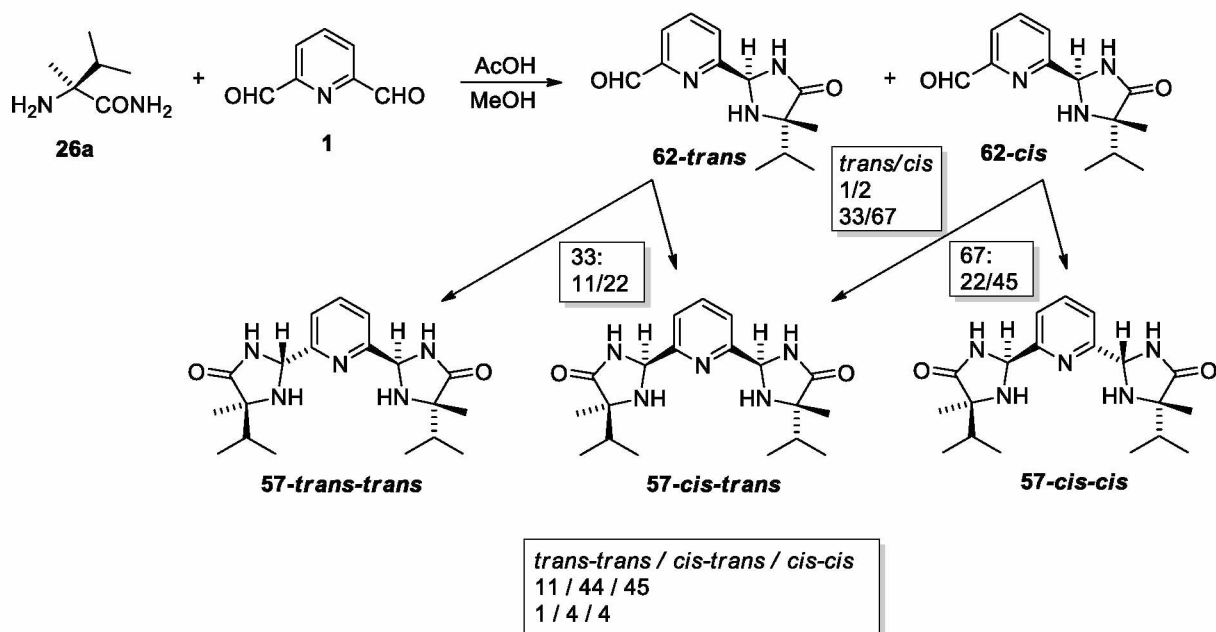


Schéma 28

### 3.3. Příprava 2,6-bis(5-*tert*-butyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (**59**)

Vzhledem k tomu, že při syntéze sloučeniny **57** vzniklo významné množství mono-derivátu **62**, rozhodl jsem se v případě syntézy sloučeniny **59** pozměnit reakční podmínky. Obecně platí, že (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid (**58a**) je ve srovnání s amidem **26a** vzhledem k přítomnosti stericky objemné *tert*-butylové skupiny méně reaktivní. Reakci jsem proto provedl při vyšší teplotě, a to 110 °C (rozpuštědlo *n*-butanol) a reakční čas jsem prodloužil na 20 h. Po zpracování reakční směsi jsem surový produkt čistil sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití EtOAc jako mobilní fáze. Po separaci majoritního produktu jsem však pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie zjistil, že se nejedná o bis(imidazolidin-4-on) **59**, nýbrž o 2,6-bis(5-*tert*-butyl-5-methylimidazol-4-on-yl)pyridin (**63**). Během reakce tedy došlo za daných reakčních podmínek nejen ke vzniku požadovaného imidazolidin-4-onového derivátu **59**, ale i k jeho následné oxidaci vzdušným kyslíkem (Schéma 29). Obdobná oxidace byla pozorována již dříve, během syntézy jiných imidazolidin-4-onů<sup>55</sup> či imidazolidin-4-thionů.<sup>58</sup> Uvedenou reakci by proto bylo vhodné zopakovat v prostředí inertní atmosféry.

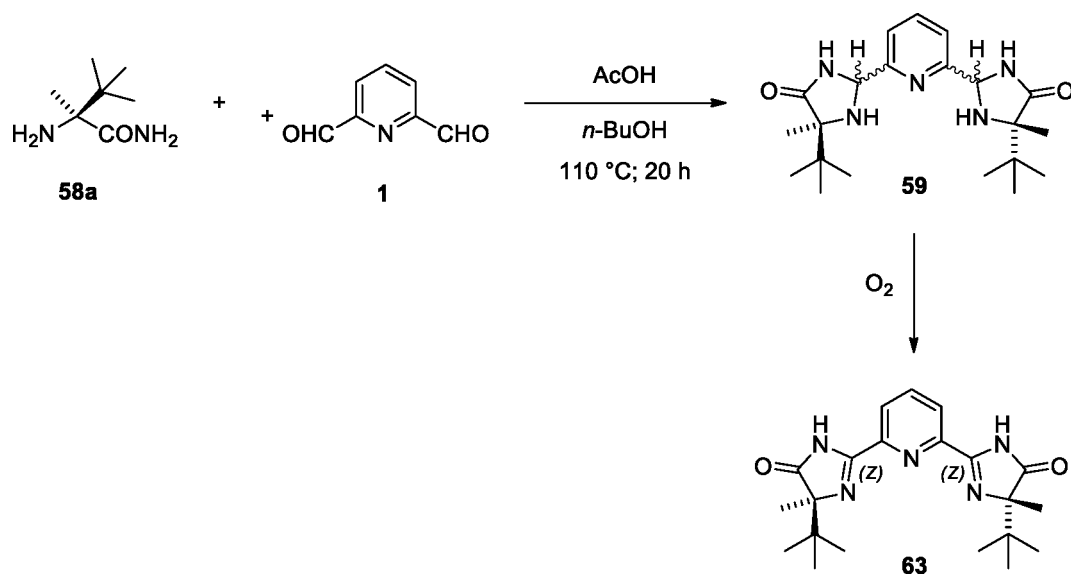


Schéma 29

### 3.4. Příprava 2,6-bis(5-*tert*-butyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2yl)pyridinu (60)

Výše uvedené oxidaci jsem se v dalším výzkumu rozhodl zabránit modifikací struktury cílových imidazolidin-4-onových derivátů **57** resp. **59**, a to zavedením methylskupiny do pozic 2- imidazolidin-4-onových cyklů, vedoucí k derivátům **60** resp. **61**. U nich k oxidaci na imidazolin-4-ony již docházet nemůže. Jak známo, měďnaté komplexy 2-methylderivátů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů vykazují srovnatelnou enantioselektivitu jako „nesubstituované“ formy.<sup>55-59</sup> Přípravu 2-methylovaných derivátů **60** resp. **61** bylo možné uskutečnit pouhou náhradou pyridin-2,6-dikarbaldehydu (**1**) za 2,6-diacetylpyridin (**39**) v kondenzační reakci s 2-aminoalkanamidy **26a** resp. **58a**. Vzhledem k nižší reaktivitě 2,6-diacetylpyridinu (**39**) ve srovnání s pyridin-2,6-dikarbaldehydem (**1**) bylo nutné kondenzaci s (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidem (**58a**) provést ve vysokovroucím rozpouštědle. Na základě známých literárních postupů<sup>55-57,59</sup> jsem použil 1,2-dichlorbenzen a reakční teplota byla 140 °C. Reakční čas<sup>55,56,59</sup> jsem vzhledem k nízké reaktivitě tohoto amidu **58a** prodloužil ze 2 h na 19 h. Po zpracování reakční směsi jsem na základě analýzy TLC jako nejvhodnější systém pro dělení jednotlivých sloučenin přítomných v produktu vyhodnotil mobilní fázi EtOAc.

Provedením sloupcové chromatografie surového produktu **60** jsem získal celkem 17 frakcí. U čtyř frakcí, které na základě analýzy TLC obsahovaly pouze jednu sloučeninu s rozdílnou hodnotou retenčního faktoru, jsem provedl identifikaci přítomné látky pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie.

Frakce č. 1 obsahovala výchozí 2,6-diacetylpyridin (**39**).

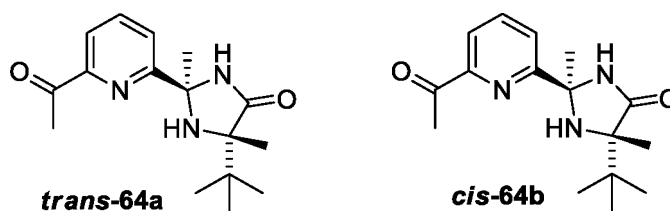
Frakce č. 6 byla identifikována jako mono-imidazolidin-4-onový derivát **64a** (Obrázek 10) s konfigurací *trans* v imidazolidin-4-onovém cyklu. *Trans* konfigurace byla určena porovnáním hodnot chemických posunů methylskupin v pozicích 2- a 5- sloučeniny **64a** ( $\delta = 1,66$  ppm (s, 3H) resp.  $\delta = 1,02$  ppm (s, 3H)) s hodnotami nalezenými pro analogický *trans*-5-*tert*-butyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on ( $\delta = 1,63$  ppm (s, 3H) resp.  $\delta = 1,01$  ppm (s, 3H)).<sup>55</sup>

Frakce č. 12 pak byla tvořena *cis*-izomerem sloučeniny **64b** (Obrázek 10), což vyplývá opět z porovnání chemických posunů příslušných methylskupin v pozicích 2- a 5-

imidazolidin-4-onového cyklu:  $\delta = 1,73$  ppm (s, 3H, Me) a  $\delta = 1,52$  ppm (s, 3H, Me) pro **64b**; u *cis*-5-*tert*-butyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu bylo nalezeno  $\delta = 1,69$  ppm (s, 3H, Me) a  $\delta = 1,48$  ppm (s, 3H, Me).

Frakce č. 16 obsahovala požadovanou sloučeninu **60a**. Na základě interpretace  $^1\text{H}$  NMR spektra usuzují, že se jedná o diastereoizomer *cis-trans*. Jednotlivé imidazolidin-4-onové cykly jsou neekvivalentní, což vyplývá ze signálů s chemickými posuny:  $\delta = 1,69$  ppm (s, 3H, Me-*cis*),  $\delta = 1,61$  ppm (s, 3H, Me-*trans*),  $\delta = 1,50$  ppm (s, 3H, Me-*cis*),  $\delta = 1,11$  ppm (s, 9H, *t*Bu),  $\delta = 1,04$  ppm (s, 3H, Me-*trans*) a  $\delta = 0,91$  ppm (s, 9H, *t*Bu).

Z těchto získaných výsledků považují zvolené reakční podmínky za nevhodné pro přípravu bis(imidazolidin-4-onu) **60** v dobrém výtěžku. Lze se domnívat, že vyššího výtěžku by mohlo být dosaženo po výrazném prodloužení reakčního času.



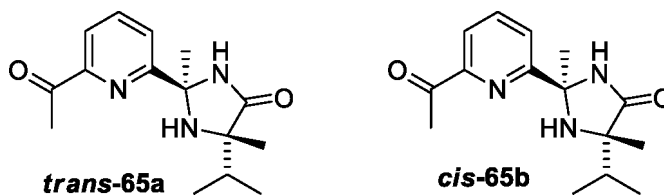
Obrázek 10

### 3.5. Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (**61**)

V případě kondenzace (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**26a**) s 2,6-diacetylpyridinem (**39**) jsem prodloužil reakční čas, a to z 19 h na 70 h. Ostatní reakční parametry (rozpouštědlo 1,2-dichlorbenzen, katalýza kys. *p*-TSA) jsem zachoval. Po zpracování reakční směsi jsem analýzou surového produktu pomocí TLC zjistil, že neoptimálnější podmínky pro dělení směsi sloupcovou chromatografií je systém mobilní fáze EtOAc/methanol (1/0,05; v/v) na silikagelu.

Tato sloupcová chromatografie vedla k rozdělení surového produktu **61** na celkem 17 frakcí, které byly na základě analýzy TLC sloučeny do čtyř směsí, obsahující vždy jednu složku o rozdílné hodnotě retenčního faktoru. Sloučeniny přítomné v jednotlivých směsích byly opět identifikovány pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie.

1. Směs (frakce 1–3) obsahovala dle  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie mono-imidazolidin-4-onový derivát **65a** (Obrázek 11), což bylo potvrzeno přítomností acetylové funkční skupiny  $\delta = 2,71$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO-Py}$ ) a zároveň přítomným imidazolidin-4-onovým cyklem. Nalezené hodnoty chemických posunů methylskupin v pozicích 2- a 5-imidazolidin-4-onového cyklu sloučeniny **65a** ( $\delta = 1,70$  ppm (s, 3H) resp.  $\delta = 1,11$  ppm (s, 3H)) odpovídají konfiguraci *trans*.
2. Směs (frakce 4–6) pak byla zastoupena příslušným *cis* izomerem mono-derivátu **65b** (Obrázek 11), neboť v  $^1\text{H}$  NMR spektru se opět objevil signál příslušející acetylové funkční skupině  $\delta = 2,71$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO-Py}$ ) a signály methylskupin v pozicích 2- a 5-imidazolidin-4-onu tentokrát nabývaly hodnot ( $\delta = 1,69$  ppm (s, 3H, Me), 1,46 ppm (s, 3H, Me)).
3. Směs (frakce 7–11) ve skutečnosti obsahovala dvě sloučeniny, struktura obou látek odpovídala požadovanému bis(imidazolidin-4-onu) **61**. Zatímco jeden z diastereoizomerů se vyznačoval ekvivalencí skupin přítomných na imidazolidin-4-onovém cyklu, druhým stereoizomerem byla jednoznačně forma *cis-trans*. Lze předpokládat, že diastereoizomer s ekvivalentními imidazolidin-4-onovými cykly je forma *trans-trans*. Jednotlivé formy *trans-trans* a *cis-trans* byly v analyzované frakci 8 ve vzájemném poměru 1/2. Z toho vyplývá, že uvedené dva diastereoizomery mají v dané mobilní fázi shodnou hodnotu retenčního faktoru. Jejich případná separace by proto musela být provedena za jiných chromatografických podmínek.
4. Směs, složená z frakcí 14–16, pak byla identifikována jako čistá sloučenina **61c** v diastereoizomerní formě *cis-cis*.  $^1\text{H}$  NMR Spektrum vykazuje ekvivalenci skupin přítomných na jednotlivých imidazolidin-4-onových cyklech a ekvivalenci atomů vodíku na pyridinu v pozicích 3- a 5-. Tento diastereoizomer jsem získal s relativně vysokým výtěžkem (44 %).



Obrázek 11

## 4. Závěr

V rámci bakalářské práce jsem nejprve vypracoval literární rešerši na téma „příprava a použití chirálních N,N,N-ligandů odvozených od 2,6-bis(azol-2-yl)pyridinů“. Tato rešerše mi poskytla přehled o jednotlivých třídách chirálních N,N,N-ligandů, obsahujících 2,6-disubstituovaný pyridinový cyklus. Cílem bylo nalézt a kategorizovat informace týkající se možností syntézy těchto sloučenin pomocí různých syntetických metod a získat informace o jejich možném využití jako enantioselektivních katalyzátorů.

V experimentální části bakalářské práce jsem se pak zabýval přípravou chirálních pyridin-2,6-bis(imidazolidin-4-onů) a separací jednotlivých stereoizomerů těchto sloučenin. Příprava pyridin-2,6-bis(imidazolidin-4-onů) **57** a **59–61** spočívala v kysele katalyzované kondenzaci enantiomerně čistého (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**26a**) nebo (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (**58a**) s pyridin-2,6-dikarbaldehydem (**1**) resp. 2,6-diacetylpyridinem (**39**). Pro tento účel jsem v rámci bakalářské práce rovněž připravil výchozí amidy **26a** a **58a** v enantiomerně čisté formě.

Separaci jednotlivých diastereoizomerů připravených pyridin-2,6-bis(imidazolidin-4-onů) **57** a **59–61** jsem provedl s využitím sloupcové chromatografie. Izolované diastereoizomery jsem identifikoval pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie. Separace byla v mnoha případech komplikovaná faktem, že kromě požadovaných bis(imidazolidin-4-onových) derivátů **57** a **59–61** vznikaly i příslušné mono-imidazolidin-4-onové deriváty **62**, **64** a **65**.

Vzhledem k Mimořádnému opatření, č. j.: MZDR 10676/2020-1/MIN/KAN, ze dne 10. 03. 2020, vydaném Ministerstvem zdravotnictví České republiky, kterým byla zakázána prezenční forma studia na vysokých školách v ČR během letního semestru akademického roku 2020, jsem již nestihl v rámci bakalářské práce provést studii, která by vedla k optimalizaci reakčních podmínek přípravy sloučenin **57**, **59** resp. **60** za účelem zvýšení jejich výtěžků. Ze stejného důvodu jsem také nestihl provést identifikaci sloučenin **57** a **59–61** pomocí dostupných analytických metod (IČ a Ramanova spektroskopie, HR-MALDI-MS) a stanovení specifické optické otáčivosti u čistých stereoizomerů sloučenin **57** a **59–61**. Příslušnou charakterizaci sloučenin a optimalizaci reakčních podmínek jejich přípravy proto provedu v navazujícím výzkumu, který bude součástí mé případné diplomové práce.

---

## Literatura

1. *Catalysis from A to Z: A Concise Encyclopedia. Second, Completely Revised, and Enlarged Edition*; Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Schlögl, R.; Wong, C.-H.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2003.
2. Peng, D., Yan, X., Yu, C., Zhang, S., Li, X., *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 2601–2634.
3. Fache, F., Schulz, E., Tommasino, M. L., Lemaire, M., *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159–2231.
4. Chelucci, G., Thummel, R. P., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129–3170.
5. *Basic Principles of Organic Chemistry, second edition*; Roberts, J. D.; Caserio, M. C.; W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, 1977.
6. Maroń, A., Kula, S., Szlapa-Kula, A., Świtlicka, A., Machura, B., Krompiec, S., Małecki, J. G., Kruszyński, R., Chrobok, A., Schab-Balcerzak, E., Kotowicz, S., Siwy, M., Smolarek, K., Maćkowski, S., Janeczek, H., Libera, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *19*, 2730–2745.
7. Zhang, Z., Martell, A. E., Motekaitis, R. J., Fu, L., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4615–4618.
8. Nobbs, J. D., Tomov, A. K., Cariou, R., Gibson, V. C., White, A. J. P., Britovsek, G. J. P., *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5949–5964.
9. Abrunhosa, I., Gulea, M., Levillain, J., Masson, S., *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, *12*, 2851–2859.
10. Mukkala, V. M., Liitti, P., Hemmilä, I., Takalo, H., Matachescu, C., Kankare, J., *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 295–306.
11. Cariou, R., Chirinos, J. J., Gibson, V. C., Jacobsen, G., Tomov, A. K., Britovsek, G. J. P., White, A. J. P., *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9039–9045.
12. Li, L., Du, K., Wang, Y., Jia, H., Hou, X., Chao, H., Ji, L., *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11576–11588.
13. Yu, Y. B., Chen, H. L., Wang, L. Y., Chen, X. Z., Fu, B., *Molecules.* **2009**, *14*, 4858–4865.

14. Czerwińska, K., Machura, B., Kula, S., Krompiec, S., Erfurt, K., Roma-Rodrigues, C., Fernandes, A. R., Shul'Pina, L. S., Ikonnikov, N. S., Shul'Pin, G. B., *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 9591–9604.
15. Sato, R., Tosaka, T., Masu, H., Arai, T., *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14248–14257.
16. Arai, T., Mishiro, A., Yokoyama, N., Suzuki, K., Sato, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338–5339.
17. Arai, T., Suzuki, K., *Synlett.* **2009**, *19*, 3167–3170.
18. Arai, T., Ogino, Y., Sato, T., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7776–7778.
19. Arai, T., Mishiro, A., Matsumura, E., Awata, A., Shirasugi, M., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11219–11222.
20. Arai, T., Iimori, Y., Shirasugi, M., Shinohara, R., Takagi, Y., Suzuki, T., Ma, J., Kuwano, S., Masu, H., *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3704–3711.
21. Arai, T., Matsumura, E., Masu, H., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2768–2771.
22. Arai, T., Tsuchiya, K., Matsumura, E., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2416–2419.
23. Sato, R., Tosaka, T., Masu, H., Arai, T., *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14248–14257.
24. Geden, J. V., Pancholi, A. K., Shipman, M., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4158–4164.
25. Anilkumar, G., Bhor, S., Tse, M. K., Klawonn, M., Bitterlich, B., Beller, M., *Tetrahedron: Asymmetry.* **2005**, *16*, 3536–3561.
26. Ma, K., You, J., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863–1871.
27. Sato, T., Arai, T., *Synlett.* **2014**, *25*, 349–354.
28. Sedlák, M., Drabina, P., Císařová, I., Růžička, A., Hanusek, J., Macháček, V., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7723–7726.
29. Turský, M., Nečas, D., Drabina, P., Sedlák, M., Kotora, M., *Organometallics.* **2006**, *25*, 901–907.
30. Nakamura, S., Ohara, M., Nakamura, Y., Shibata, N., Toru, T., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2360–2362.



31. do Carmo Carreiras, M., Ismaili, L., Marco-Contelles, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 126880.
32. Ohara, M., Hara, Y., Ohnuki, T., Nakamura, S., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8848–8851.
33. Nečas, D., Drabina, P., Sedlák, M., Kotora, M., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4539–4541.
34. Voss, M. E., Beer, C. M., Mitchell, S. A., Blomgren, P. A., Zhichkin, P. E., *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 645–651.
35. Negishi, E., King, A. O., Okukado, N., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.
36. Stupka, G., Gremaud, L., Bernardinelli, G., Williams, A. F., *Dalton Trans.* **2004**, 407–412.
37. Li, L., Luo, Q., Cui, H., Li, R., Zhang, J., Peng, T., *ChemCatChem.* **2018**, *10*, 1607–1613.
38. Hashiguchi, B. G., Young, K. J. H., Yousufuddin, M., Goddard, W. A., Periana, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12542–12545.
39. Gartshore, C. J., Lupton, D. W., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3321–3328.
40. Strong, E. T. J., Cardile, S. A., Brazeau, A. L., Jennings, M. C., McDonald, R., Jones, N. D., *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10575–10586.
41. Cardile, S. A., Jennings, M. C., Jones, N. D., *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2006**, 4672–4678.
42. Arai, T., Ogino, Y., *Molecules.* **2012**, *17*, 6170–6178.
43. Chelucci, G., Deriu, S., Pinna, G. A., Saba, A., Valenti, R., *Tetrahedron: Asymmetry.* **1999**, *10*, 3803–3809.
44. Nishiyama, H., Kondo, M., Nakamura, T., Itoh, K., *Organometallics.* **1991**, *10*, 500–508.
45. Abe, A. M. M., Sauerland, S. J. K., Koskinen, A. M. P., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5411–5413.
46. Babu, S. A., Krishnan, K. K., Ujwaldev, S. M., Anilkumar, G., *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1033–1053.
47. Desimoni, G., Faita, G., Quadrelli, P., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119–3154.
48. Nishiyama, H., Sakaguchi, H., Nakamura, T., Horihata, M., Kondo, M., Itoh, K., *Organometallics.* **1989**, *8*, 846–848.

49. Zhao, J. F., Tsui, H. Y., Wu, P. J., Lu, J., Loh, T. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16492–16493.
50. Zhao, J. F., Tjan, T. B. W., Loh, T. P., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5649–5652.
51. Singh, P. K., Singh, V. K., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4121–4124.
52. Singh, P. K., Singh, V. K., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 80–83.
53. Kawatsura, M., Komatsu, Y., Yamamoto, M., Hayase, S., Itoh, T., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6480–6482.
54. Wepplo, P. J., *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 293–315.
55. Drabina, P., Horáková, E., Růžičková, Z., Sedlák, M., *Tetrahedron: Asymmetry.* **2015**, *26*, 141–147.
56. Panov, I., Drabina, P., Padělková, Z., Šimůnek, P., Sedlák, M., *J. Org. Chem.* **2011**, *5*, 4787–4793.
57. Drabina, P., Karel, S., Panov, I., Sedlák, M., *Tetrahedron: Asymmetry.* **2013**, *24*, 334–339.
58. Nováková, G., Drabina, P., Svoboda, J., Sedlák, M., *Tetrahedron: Asymmetry.* **2017**, *28*, 791–796.
59. Nováková, G., Drabina, P., Frumarová, B., Sedlák, M., *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2541–2552.
60. Samulis, L., Tomkinson, N.C.O., *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 4263–4267.
61. Vaismaa, M.J.P., Yau, S.C., Tomkinson, N.C.O., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3625–3627.