

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Ústav organické chemie a technologie

Příprava zakotvených nikelnatých komplexů jako katalyzátorů pro enantioselektivní Michaelovu adici

DIPLOMOVÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Bc. Lenka Havránková

VEDOUCÍ PRÁCE: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2020

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Institute of Organic Chemistry and Technology

**Synthesis of anchored nickel (II) complexes as catalysts for
enantioselective Michael addition**

DIPLOMA THESIS

AUTHOR: Bc. Lenka Havránková

SUPERVISOR: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Lenka Havránková**
Osobní číslo: **C17494**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Název tématu: **Příprava zakotvených nikelnatých komplexů jako katalyzátorů pro enantioselektivní Michaelovu adici**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Provedte literární rešerši týkající se přípravy a použití nikelnatých komplexů jako katalyzátorů určených pro enantioselektivní Michaelovy adice na substituované 2-fenyl-1-nitroetheny.
2. Zhodnoňte možnosti přípravy vhodného ligandu, který bude nožné zabudovat kopolymerační strategii do polymerní sítě polystyrenu.
3. Suspenzní polymerací připravte perlový kopolymer styrenu s vybraným ligandem a připravte jeho nikelnatý komplex.
4. Připravený heterogenní katalyzátor otestujte pro vybranou Michaelovu adici na vhodný 2-fenyl-1-nitroethen.
5. Výsledky vyhodnoňte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí diplomové práce:

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.


Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce:

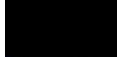
28. února 2019

Termín odevzdání diplomové práce:

10. května 2019


prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.


prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena 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 mě 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 směrnici 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

Bc. Lenka Havránková

PODĚKOVÁNÍ

Nejdříve bych ráda poděkovala prof. Ing. Miloši Sedlákovi, DrSc. za odborné vedení a cenné rady v průběhu práce. Dále bych ráda poděkovala Ing. Janu Bartáčkovi za pomoc při psaní práce, za trpělivost při odpovídání na nekonečný seznam hloupých dotazů v jakoukoliv hodinu a za pochopení ohledně přístupu k práci. Poděkování patří také doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za měření HPLC a Ústavu organické chemie a technologie jako celku.

Děkuji také své rodině za podporu při studiu. Zvláštní poděkování patří Honzovi Šenkýřovi za pochopení, že jsem na něj neměla tolik času, podporu při psaní. Předem děkuji své dceři, že mi umožnila dokončit studium.

SOUHRN

Byla studována možnost zakotvení (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu do polymerní matrice metodou suspenzní kopolymerace. Z důvodu neúspěchu této metody byl (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin navázán na chlormethylované polystyreny a následně modifikován. Zakotvené opticky čisté komplexy (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu s Ni(OAc)₂ a NiBr₂ byly testovány na modelové Michaelově adici dimethyl-malonátu na β-nitrostyren. Nejúčinnější byl komplex *N*¹-benzyl-*N*²-polystyrenyl-(1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu s NiBr₂, který po 7 dnech poskytl produkt ve výtěžku 92 % a 60% ee. Recyklace takového katalyzátoru však nebyla možná, nejspíše v důsledku vymývání nikelnatých solí z polymerní matrice.

KLÍČOVÁ SLOVA

Michaelova adice, imobilizovaný katalyzátor, recyklovatelný katalyzátor, nikelnatý komplex, cyklohexan-1,2-diamin

SUMMARY

The possibility of anchoring (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine into the polymer matrix by the method of suspension copolymerization was studied. Due to the failure of this method, (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine was anchored to chloromethylated polystyrenes and subsequently modified. Immobilized enantiopure complexes of (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine with Ni(OAc)₂ and NiBr₂ were tested on a model Michael addition of dimethyl malonate to β-nitrostyrene. The complex of *N*¹-benzyl-*N*²-polystyrenyl-(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine with NiBr₂ was the most effective one and after 7 days the product was isolated in a yield of 92 % and 60% ee. However, recyclization of such a catalyst was not possible, presumably due to the leaching of nickel (II) from the polymeric matrix.

KEYWORDS

Michael addition, immobilized catalyst, recyclable catalyst, Ni (II) complex, cyclohexane-1,2-diamine

OBSAH

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Úvod | 11 |
| 1.1 | Enantioselektivní Michaelova adice | 11 |
| 2 | Teoretická část | 13 |
| 2.1 | Nikelnaté komplexy pro enantioselektivní Michaelovu adici | 13 |
| 2.2 | Recyklovatelné nikelnaté katalyzátory pro enantioselektivní Michaelovu adici .. | 29 |
| 3 | Cíle diplomové práce | 34 |
| 4 | Experimentální část | 35 |
| 4.1 | Hmotností spektrometrie ve vysokém rozlišení | 35 |
| 4.2 | Infračervená spektroskopie (FT-IR) | 35 |
| 4.3 | Nukleární magnetická rezonance | 35 |
| 4.4 | HPLC na kolonách s opticky čistou chirální náplní | 35 |
| 4.5 | Elementární analýza | 36 |
| 4.6 | Měření botnavosti polymerů | 36 |
| 4.7 | Příprava sloučenin | 36 |
| 4.8 | Příprava monomerů | 36 |
| 4.8.1 | 4-Vinylbenzaldehyd | 36 |
| 4.8.2 | (<i>R,R</i>)- <i>N,N'</i> -Dibenzylcyklohexan-1,2-diamin (diBn-(<i>R,R</i>)-DACH) | 37 |
| 4.8.3 | (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> ¹ -Benzylycyklohexan-1,2-diamin (2) | 37 |
| 4.8.4 | (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> ¹ -Benzyl- <i>N</i> ² -(4-vinylbenzyl)cyklohexan-1,2-diamin (3) | 38 |
| 4.8.5 | (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N-N'</i> -Bis(4-vinylbenzyliden)cyklohexan-1,2-diamin (4a) | 39 |
| 4.9 | Příprava polymerů a jejich komplexů | 39 |
| 4.9.1 | Poly[(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N-N'</i> -bis(4-vinylbenzyliden)cyklohexan-1,2-diamin- <i>co</i> -styren] (5a) | 39 |
| 4.9.2 | Poly[(<i>R,R</i>)- <i>N,N'</i> -bis(4-vinylbenzyl)cyklohexan-1,2-diamin- <i>co</i> -styren] (5b) | 40 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.9.3 | Poly[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> ¹ -benzyl- <i>N</i> ² -(4-vinylbenzyl)cyclohexan-1,2-diamin- <i>co</i> -styren- <i>co</i> - tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)ether] | 41 |
| 4.9.4 | Chlormethylovaný polystyren (PS-Cl) síťovaný TEG | 42 |
| 4.9.5 | PS-(<i>R,R</i>)-DACH (6a) | 43 |
| 4.9.6 | Komplex PS-(<i>R,R</i>)-DACH·Ni(OAc) ₂ (6b) | 43 |
| 4.9.7 | Komplex PS-(<i>R,R</i>)-DACH·Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O·diBn-(<i>R,R</i>)-DACH (6c) | 44 |
| 4.9.8 | PS-4-chlorbenzyl-(<i>R,R</i>)-DACH | 44 |
| 4.9.9 | Komplex PS-4-chlorbenzyl-(<i>R,R</i>)-DACH·Ni(OAc) ₂ ·diBn-(<i>R,R</i>)-DACH (6d) 45 | |
| 4.9.10 | PS-benzyl-(<i>R,R</i>)-DACH | 45 |
| 4.9.11 | Komplex PS-benzyl-(<i>R,R</i>)-DACH·NiBr ₂ (6e) | 46 |
| 4.10 | Testování katalytické aktivity připravených kopolymerů | 46 |
| 5 | Výsledky a diskuze | 47 |
| 5.1 | Kopolymerační strategie | 47 |
| 5.2 | Postmodifikační strategie | 50 |
| 5.2.1 | Příprava PS-Cl | 50 |
| 5.2.2 | Komplexy s Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O (6b–d) | 50 |
| 5.2.3 | Komplex s NiBr ₂ (6e) | 54 |
| 5.2.4 | Zobecnění výsledků recyklačních experimentů s katalyzátory 6b-e | 55 |
| 6 | Závěr | 57 |
| 7 | Přehled použité literatury | 58 |
| | Přílohy | 62 |

Seznam zkratek

4 Å MS – molekulová síta

(*R*)-BINAM – *R*-(+)-1,1'-binaftyl-2,2'-diamin

(*R,R*)-DACH – (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin

4-VBC – 4-vinylbenzylchlorid

Boc-(*R,R*)-DACH – (1*R*,2*R*)-*N-terc*-butyloxyarbylcyklohexan-1,2-diamin

CNS – centrální nervová soustava

CPME - cyklopentylmethylether

DBU – diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en

DCM – dichlormethan

diBn-(*R,R*)-DACH – (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzylcyklohexan-1,2-diamin

DIPEA – *N,N*-Diisopropylethylamin

ee – enantiomerní přebytek

GABA – kyselina γ -aminomáselná

IPA – *iso*-propylalkohol

PS-Cl – chlormethylovaný polystyren

PVA – poly(vinylalkohol)

TBAI – tetrabutylammonium jodid

TEG – tetra(ethylenglykol)-*bis*-(4-vinylbenzyl)ether

THF – tetrahydrofuran

TMG – (1,1,3,3)-tetramethylguanidin

1 ÚVOD

1.1 Enantioselektivní Michaelova adice

Asymetrická Michaelova reakce je definována jako adiční reakce C-nukleofilů na aktivované násobné vazby C=C v molekule substrátu, při které vzniká stereogenní centrum. Aktivací násobné vazby rozumíme její zapojení do konjugace s elektronakceptorní skupinou (např. $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, SO_2R apod.), což vede ke snížení elektronové hustoty na uhlíku v poloze β (tzv. vinylogie) a v tomto místě pak dochází k ataku nukleofilu. Tato reakce je významná tím, že dochází jak k budování uhlíkatého skeletu molekuly (vznik vazby C–C), tak i ke vzniku jednoho nebo dvou stereogenních center v molekulách produktů. Řada takto připravených sloučenin jsou buďto sloučeniny přírodní nebo jejich analoga, případně se jedná o organické speciality, jakými jsou například pokročilé farmaceutické intermediáty nebo aktivní farmaceutické substance.^[1]

Předností nikelnatých komplexů jako katalyzátorů Michaelovy adice je dostupnost a cena niklu ve srovnání například s palladiem a jinými drahými kovy. V publikované rešeršní práci, která shrnuje fakta do roku 2015^[1] je uvedena řada příkladů takto katalyzovaných reakcí.

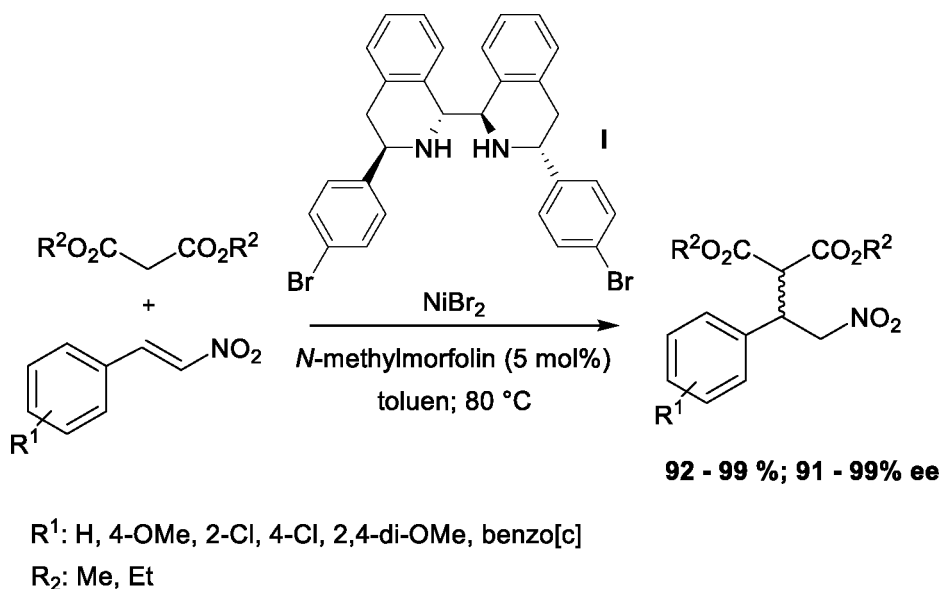


Schéma 1 Michaelova adice dialkyl-malonátů katalyzovaná nikelnatým komplexem I^[2]

Příkladem může být adice dialkyl-malonátů na substituované 2-fenyl-1-nitroetheny katalyzované nikelnatým komplexem I (Schéma 1), kdy bylo dosaženo vysokých výtěžků 92 – 99 % s vysokou enantioselektivitou 91 – 99% ee.^[2]

V literatuře je možno nalézt i další Michaelovy adice probíhající na řadě jiných substrátů s dalšími aktivujícími skupinami, které byly katalyzovány rozdílnými nikelnatými komplexy. Příkladem může být adice ethyl-cyklohexanon-2-karboxylátu na but-3-en-2-on, které byla katalyzovaná komplexem (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu s octanem nikelnatým. Vzniklý adukt byl připraven ve formě (*S*)-produktu s výtěžkem 37 % a enantioselektivitou 91% ee (Schéma 2).^[3]

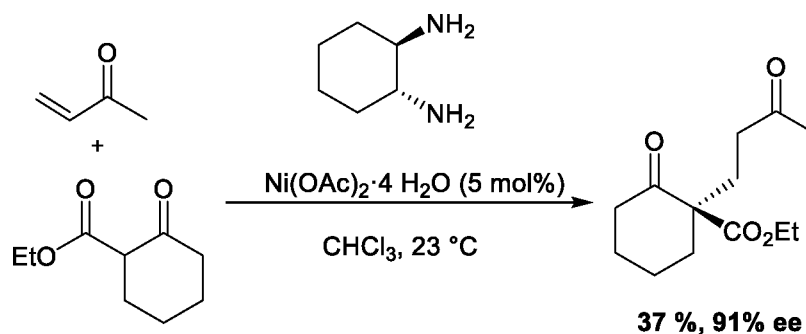


Schéma 2 Komplex (1*R*, 2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu s octanem nikelnatým jako katalyzátor enantioselektivní adice ethyl-cyklohexanon-2-karboxylátu na but-3-en-2-on^[3]

2 TEORETICKÁ ČÁST

Nikelnatými ionty katalyzované Michaelovy adice jsou velmi atraktivní téma, o čemž svědčí řada publikovaných přehledných prací.^[1,4,5] Zde shrnuji nejnovější výsledky, které jsou rozděleny na dvě části. První část je zaměřena na homogenní katalytické systémy a druhá část shrnuje heterogenní systémy.

2.1 Nikelnaté komplexy pro enantioselektivní Michaelovu adici

Mezi další velmi užitečné substráty pro Michaelovy adice patří substituované nitroalkeny. U produktů těchto reakcí lze následně redukovat nitroskupinu na aminoskupinu, kterou je možné dále chemicky transformovat.

Jako příklad lze uvést práci Sung a kol. 2015^[6], kteří se zabývali asymetrickou konjugovanou adicí α -fluoro- β -ketofosfonátů na nitroalkeny katalyzovanou komplexy NiBr₂ s různě substituovanými opticky čistými cyklohexan-1,2-diaminy (**IIa-III**) (Schéma 3). Produkty těchto reakcí (α -fluoralkylfosfonáty) obsahující fluorované kvartérní stereogenní centrum jsou strukturálními analogy fosfátů, které lze najít v řadě přírodních a biologicky aktivních látek a jsou velmi důležitým materiálem v medicíně a bioorganické chemii.^[7,8]

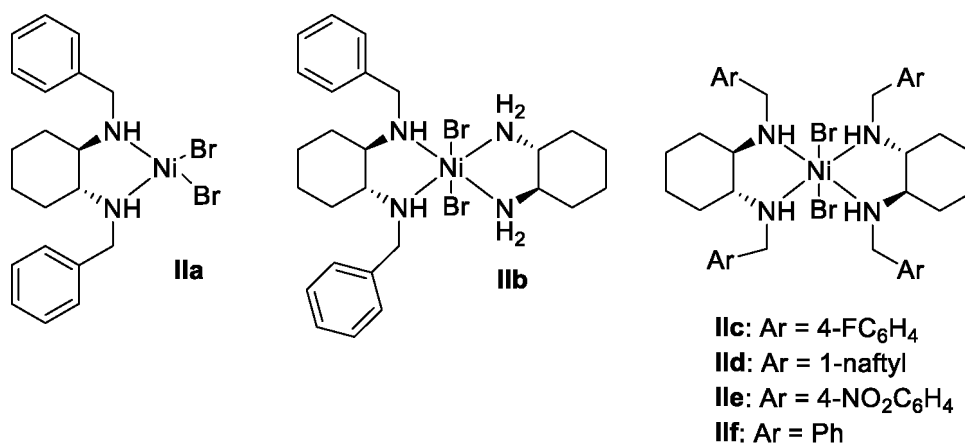


Schéma 3 Nikelnaté komplexy **IIa-III**^[6]

Katalytická aktivita komplexů **IIa – III** byla testována na konjugované 1,4-adici diethyl-(1-fluor-2-oxo-2-fenylethyl)fosfonátu na β -nitrostyren (Tabulka 1). Z výsledků je patrné, že jako nejefektivnější byl katalyzátor **III** (Tabulka 1; #6), který poskytoval produkt v 70% výtěžku s téměř maximální možnou enantioselektivitou (99% ee).^[6]

Tabulka 1 Konjugovaná adice diethyl-(1-fluor-2-oxo-2-fenylethyl)fosfonátu na β -nitrostyren^[6]

| # | kat. | čas [h] | výtěžek [%] | dr | ee [%] |
|----------|------------|----------|-------------|-------------|-----------|
| 1 | IIa | 9 | 57 | 30:1 | 86 |
| 2 | IIb | 9 | 47 | 30:1 | 92 |
| 3 | IIc | 6 | 65 | 30:1 | 98 |
| 4 | IId | 6 | 61 | 25:1 | 97 |
| 5 | IIe | 6 | 67 | 25:1 | 97 |
| 6 | IIf | 6 | 70 | 30:1 | 99 |

S nejúspěšnějším katalyzátorem **II**f, byla studována série adičních reakcí různě substituovaných α -fluor- β -ketofosfonátů na β -nitrostyren (Tabulka 2; #1-6). Z výsledků je patrné, že všechny odpovídající produkty byly izolovány ve vysokých výtěžcích (>87 %) a zároveň s výbornou enantioselektivitou (93 – 99% ee) (Tabulka 2; #1-6).^[6]

Dále byla prověřena možnost adice α -fluor- β -ketofosfonátů na různé aromatické nitroalkeny. Odpovídající β -aryl- α -fluor- γ -nitro-fosfonáty vznikly ve vysokých výtěžcích (86 – 98 %) a s excelentní enantioselektivitou 94 – 98% ee (Tabulka 2; #7–14).^[6]

Tabulka 2 Adice různých α -fluor- β -ketofofonátů na nitroalkeny^[6]

| # | R ¹ | R ² | čas [h] | výtěžek [%] | dr | ee [%] |
|----|-----------------------------------|------------------------------------|---------|-------------|------|--------|
| 1 | Ph | Ph | 7 | 90 | 30:1 | 99 |
| 2 | 4-BrC ₆ H ₄ | Ph | 12 | 95 | 16:1 | 96 |
| 3 | 3-ClC ₆ H ₄ | Ph | 9 | 97 | 10:1 | 93 |
| 4 | 2-ClC ₆ H ₄ | Ph | 24 | 66 | 10:1 | 97 |
| 5 | 4-MeC ₆ H ₄ | Ph | 12 | 97 | 13:1 | 96 |
| 6 | 2-thienyl | Ph | 7 | 95 | 10:1 | 93 |
| 7 | Ph | 4-FC ₆ H ₄ | 9 | 97 | 16:1 | 96 |
| 8 | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 7 | 96 | 50:1 | 94 |
| 9 | Ph | 4-MeC ₆ H ₄ | 7 | 90 | 10:1 | 96 |
| 10 | Ph | 4-OMeC ₆ H ₄ | 7 | 98 | 16:1 | 94 |
| 11 | Ph | 3-FC ₆ H ₄ | 8 | 87 | 12:1 | 96 |
| 12 | Ph | 2-FC ₆ H ₄ | 12 | 96 | 50:1 | 96 |
| 13 | Ph | 2-thienyl | 15 | 86 | 12:1 | 98 |
| 14 | Ph | 1-naftyl | 7 | 93 | 10:1 | 95 |

Ve stejném roce se Kwon a kol.^[9] zabývali Michaelovou adicí α -fluor- β -ketoesterů na nitroalkeny katalyzovanou nikelnatými komplexy substituovaných opticky čistých cyklohexan-1,2-diaminu. Kromě již dříve popsáných komplexů **IIc**, **IId**, **IIf**, byly připraveny a studovány dosud nepopsané **IIg** a **III** (Schéma 4).^[9]

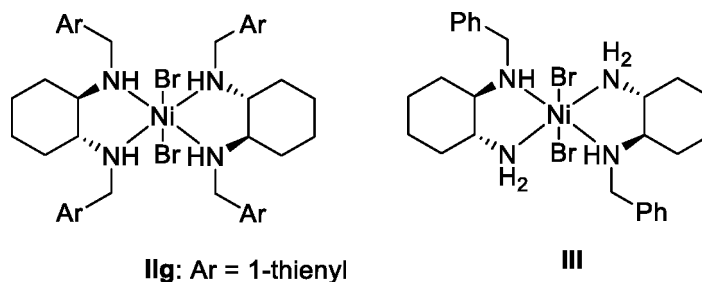


Schéma 4 Struktura katalyzátorů **IIg** a **III**^[9]

Nejprve byl studován vliv alkoxykupiny α -fluor- β -ketoesterů na parametry reakce katalyzované **IIf** (Tabulka 3; #1–3). Bylo zjištěno, že nejlepšího výsledku (87% výtěžek, 93% ee) bylo dosaženo v případě ethyl-esteru (Tabulka 3; #2). Dále byl studován vliv struktury nikelnatého komplexu na reakci. Vysokých výtěžků (87 – 93 %) a enantioselektivit (92 – 95% ee) bylo

dosaženo pro katalyzátory **Ic**, **Id**, **Ig** (Tabulka 3; #4–6). Naopak v případě **III** (Tabulka 3; #7) nebyl detekován žádný produkt. Po optimalizaci podmínek (Tabulka 3; #9, 95% výtěžek, 99% ee) byla studována adice široké škály derivátů aromatických nitroalkenů s ethyl- α -fluor- β -ketoestery. Ve všech případech byly obdrženy odpovídající γ -nitro- α -fluorkarboonylové sloučeniny ve vysokých výtěžcích (91 – 98 %) s výbornou enantioselektivitou (91 – 95 %) (Tabulka 3; #10–16). Vliv substituce nitroalkenu na reakci byl málo významný, bez zjevného trendu.^[9]

Tabulka 3 Michaelova adice α -fluor- β -ketoesterů na substituované nitroalkeny^[9]

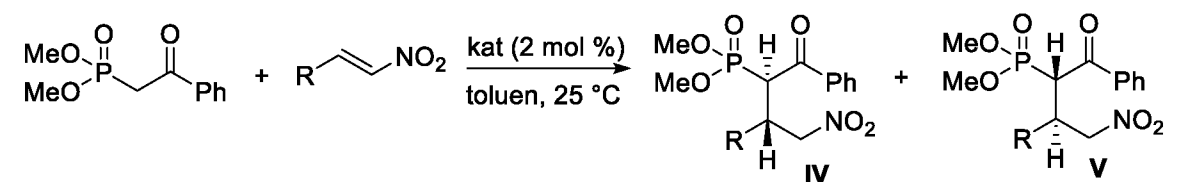
| # | R | Ar | kat | konc. kat [mol %] | rozpuštědlo | výtěžek [%] | dr | ee [%] |
|----------|--------------|------------------------------------|------------|----------------------|-------------|----------------|------------|-----------|
| 1 | Me | Ph | IIf | 10 | toluen | 91 | 2:1 | 90 |
| 2 | Et | Ph | IIf | 10 | toluen | 87 | 2:1 | 93 |
| 3 | <i>t</i> -Bu | Ph | IIf | 10 | toluen | 71 | 1:1 | 93 |
| 4 | Et | Ph | Ic | 10 | toluen | 92 | 1,5:1 | 95 |
| 5 | Et | Ph | Id | 10 | toluen | 87 | 1,6:1 | 93 |
| 6 | Et | Ph | Ig | 10 | toluen | 93 | 1,7:1 | 92 |
| 7 | Et | Ph | III | 10 | toluen | 0 | — | — |
| 8 | Et | Ph | Ic | 10 | DCM | 96 | 1,7:1 | 98 |
| 9 | Et | Ph | Ic | 0,5 | DCM | 95 | 2:1 | 99 |
| 10 | Et | 4-FC ₆ H ₄ | Ic | 0,5 | DCM | 92 | 2:1 | 95 |
| 11 | Et | 4-BrC ₆ H ₄ | Ic | 0,5 | DCM | 95 | 2,3:1 | 91 |
| 12 | Et | 2-ClC ₆ H ₄ | Ic | 0,5 | DCM | 91 | 2:1 | 92 |
| 13 | Et | 4-MeC ₆ H ₄ | Ic | 0,5 | DCM | 96 | 2,5:1 | 95 |
| 14 | Et | 4-OMeC ₆ H ₄ | Ic | 0,5 | DCM | 98 | 2,5:1 | 91 |
| 15 | Et | 2-thienyl | Ic | 0,5 | DCM | 92 | 2,3:1 | 94 |
| 16 | Et | 2-furyl | Ic | 0,5 | DCM | 93 | 1,8:1 | 91 |

Reznikov a kol. se v roce 2015 ve své práci zabývali Michaelovou adicí dimethyl-(2-oxo-2-fenylethyl)fosfonátu na různě substituované β -nitrostyreny.^[10] Díky své relativně vysoké aciditě ($pK_a^{[11]} = 13,5$ pro (EtO)₂POCH₂COPh) a schopnosti vytvářet cheláty s kovovými ionty, mohou β -oxofosfonáty podléhat různým asymetrickým reakcím katalyzovaných chirálními Lewisovými kyselinami (např. alkylace, Mannichova reakce, fluorace a Michaelova adice^[12]).^[10]

Produkty těchto reakcí, chirální γ -nitrofosfonáty, jsou významnými prekurzory pro syntézu analogů GABA a mnoho z nich také vykazuje neurotropní aktivitu.^{[10][13]}

Z výsledků experimentů vyplývá, že samotný katalyzátor **IIa** byl pro tuto reakci málo účinný (Tabulka 4; #1), ale přídavek báze Et₃N zvýšil jeho katalytickou aktivitu a zachována byla i enantiosektivita (>99% ee) (Tabulka 4; #2). Pro optimalizaci reakčních podmínek byl vybrán katalyzátor **IIIf** (Tabulka 4; #3–9). Dobrých výtěžků a výborných enantioselektivit (>99% ee) bylo dosaženo u produktů 4-aryl substituovaných nitrostyrenů (Tabulka 4; #4,6). Snížená enantiosektivita byla pozorována v případě 2-aryl a 3-aryl substituovaných nitrostyrenů (Tabulka 4; #5, 7, 8).^[10]

Tabulka 4 Michaelova adice dimethyl-(2-oxo-2-fenylethyl)fosfonátu na substituované nitrostyreny.^[10]



| # | R | kat | čas [d] | výtěžek IV [%] | dr IV/V | ee IV [%] |
|---|--|-------------------------------|---------|-----------------------|----------------|------------------|
| 1 | Ph | IIa | 29 | 54 | 37:1 | — |
| 2 | Ph | IIa ·Et ₃ N | 2 | 100 | 1:0 | >99 |
| 3 | Ph | IIIf | 0,5 | 45 | 37:1 | >99 |
| 4 | 4-ClC ₆ H ₄ | IIIf | 0,5 | 43 | 21:1 | >99 |
| 5 | 2-ClC ₆ H ₄ | IIIf | 0,5 | 73 | 1,3:1 | 91 |
| 6 | 4-OMeC ₆ H ₄ | IIIf | 0,5 | 55 | 100:0 | 99 |
| 7 | 3-OMeC ₆ H ₄ | IIIf | 0,5 | 40 | 22:1 | 98 |
| 8 | 2-OMeC ₆ H ₄ | IIIf | 0,5 | 36 | 34:1 | 96 |
| 9 | 2,4,6-(OMe) ₃ C ₆ H ₂ | IIIf | 0,5 | 46 | 34:1 | >99 |

V roce 2018 se tým Reznikova zabýval syntézou tetrazolových analogů GABA.^[14] Opticky čisté 3-substituované 4-(1*H*-tetrazol-1-yl)butanové kyseliny jsou analoga neurotropních léků (Phenibut, Tolibut a Baclofen).^[14] Chemická transformace aminokyseliny zavedením tetrazolového kruhu je slibný směr v syntéze léčiv. Tetrazolové fragmenty zvyšují metabolickou stabilitu a schopnost proniknout do biologických membrán a jsou hojně užívány jako bioisostery nejen karboxylových kyselin v biogenních sloučeninách.^[14,15]

Klíčovým krokem v syntéze 2-aryl-3-1*H*-tetrazol-1-yl-butanových kyselin je Michaelova adice malonátů na substituované nitrostyreny katalyzovaná komplexem (*S,S*)-**IIIf**. Vzniklé adukty

VIIa a **VIIb** byly dále podrobeny sérii transformací až na výsledné tetrazolové deriváty **VIIIa** a **VIIIb** (Schéma 5).^[14]

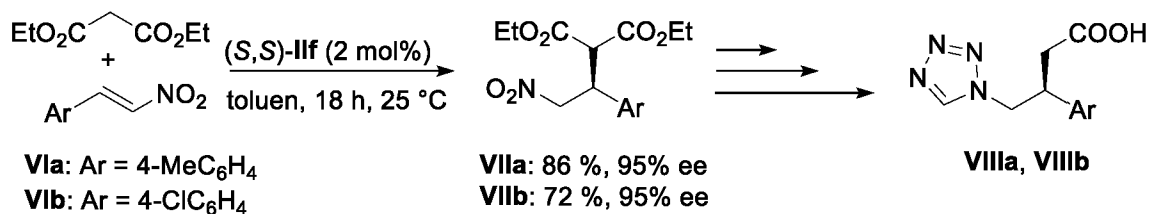


Schéma 5 Příprava tetrazolových derivátů **VIIIa** a **VIIIb**^[14]

V další práci z roku 2018 se Reznikov a kol. zabývali přípravou a testováním účinnosti jednotlivých katalyzátorů **IIIf**, **IIg**, **IXa–i** (Schéma 6) na Michaelově adici diethyl-malonátu na β -nitrostyren, kdy byl připraven diethyl-(*S*)-2-(2-nitro-1-fenylethyl)malonát (**X**) (Tabulka 5).^[16]

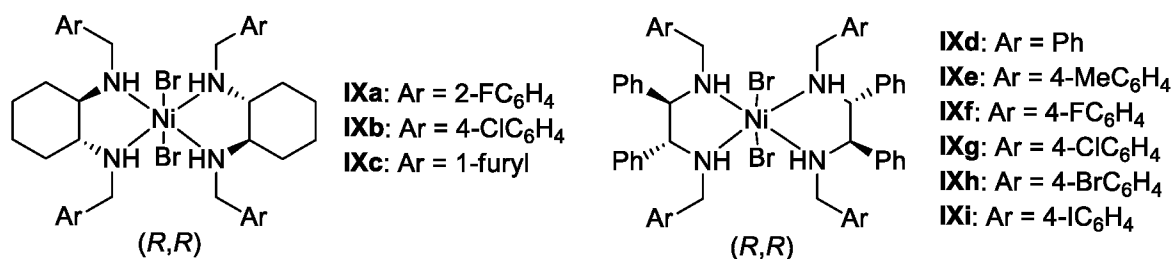


Schéma 6 Struktura katalyzátorů **IXa – IXi**^[16]

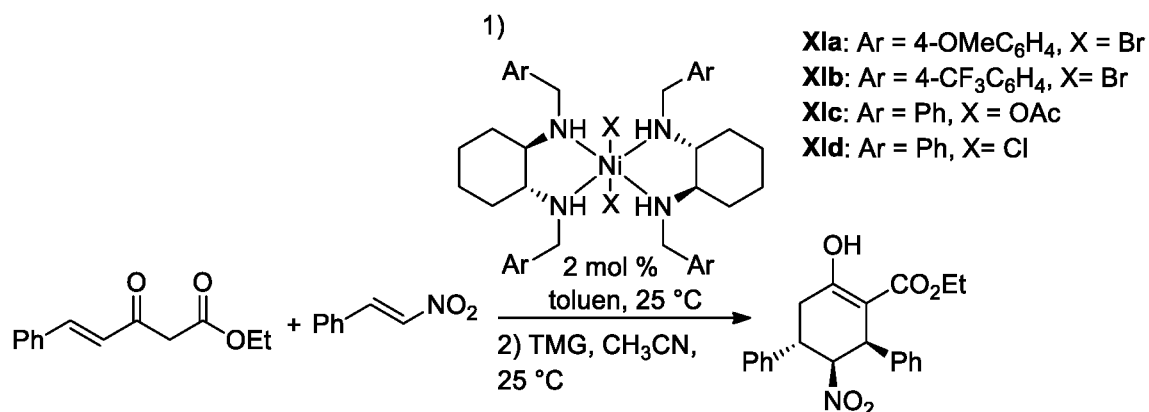
Z experimentálních výsledků je patrné, že všechny katalyzátory poskytovaly produkty ve vysokých výtěžcích (83 – 87 %) s výbornou enantioselektivitou (<97% ee) (Tabulka 5; #1–11). Nejúčinnějším katalyzátorem byl **IXb** (Tabulka 5; #4).^[16]

Tabulka 5 Adice diethyl-malonátu na β -nitrostyren katalyzované **IIf**, **Ilg**, **IXa** – **IXi**^[16]

| # | kat | konverze [%] | výtěžek [%] | ee [%] |
|----|------------|--------------|-------------|-----------|
| 1 | IIf | >99 | 87 | 95 |
| 2 | Ilg | >99 | 86 | 93 |
| 3 | IXa | >99 | 85 | 94 |
| 4 | IXb | >99 | 87 | 97 |
| 5 | IXc | >99 | 86 | 93 |
| 6 | IXd | >99 | 87 | 95 |
| 7 | IXe | >99 | 85 | 95 |
| 8 | IXf | >99 | 83 | 96 |
| 9 | IXg | >99 | 89 | 96 |
| 10 | IXh | >99 | 86 | 95 |
| 11 | IXi | >99 | 87 | 94 |

Dalším, kdo se inspiroval prací Evanse a Seidela^[17,18] byl tým Huanga, který v práci z roku 2017 modifikoval nukleofilní substrát 1,3-dikarbonylových sloučenin zavedením γ,δ -nenasycené-karbonylové skupiny, která vedla k zisku γ,δ nenasyceného β -ketoesteru.^[19] Ten byl testován v tandemové Michaelově adici na β -nitrostyren za katalýzy různých nikelnatých komplexů opticky čistého cyklohexan-1,2-diaminu (**Tabulka 6**). Samotné použití **IIf** vedlo ke vzniku necyklického aduktu, který byl až po použití báze (1,1,3,3)-tetramethylguanidinu (TMG) převeden na cílový cyklický produkt s výtěžkem 64 % a výbornou enantioselektivitou (90% ee) (Tabulka 6, #1). Byl využit také komplex s Ni(OAc)₂ **XIc**, který poskytl produkt v nízkém výtěžku (36 %), avšak s vysokou enantioselektivitou (90% ee) (Tabulka 6, #5).^[19]

Tabulka 6 Testování katalytické účinnosti **IIf**, **IXh**, **XIa**–**XId** na sekvenční dvojité Michaelově adici ethyl-cinnamoylacetátu na β -nitrostyren^[19]



| # | kat | výtěžek [%] | dr | ee [%] |
|---|------------|-------------|-----|-----------|
| 1 | IIf | 64 | 6:1 | 90 |
| 2 | IXh | 60 | 5:1 | 65 |
| 3 | XIa | 47 | 6:1 | 75 |
| 4 | XIb | 15 | 4:1 | 72 |
| 5 | XIc | 36 | 5:1 | 90 |
| 6 | XId | 66 | 4:1 | 76 |

Dále byly studovány reakce různě substituovaných nenasyčených β -ketoesterů s rozdílnými nitroalkeny.^[19] Výsledky ukazují, že substituce na arylu nitroalkenu ovlivňuje výtěžek a stereoselektivitu reakce (Tabulka 7; #1–7). V případě substituce 4-Me na nitrostyrenu byla pozorována nízká enantioselektivita (Tabulka 7; #4). V případě 2-brom substituovaného arylu nitrostyrenu vznikl produkt s nižším výtěžkem (78 %), nízkou, avšak opačnou diastereoselektivitou (1:2). Bylo však nalezena vysoká enantioselektivita pro oba stereoisomery (93 resp. 92% ee) (Tabulka 7; #7). To může indikovat vztah poklesu diastereoselektivity se vzrůstající sterickou náročností substituentu. V případě elektronakceptorní skupiny CN v poloze 4- vznikl produkt v nižším výtěžku (65 %) a s velmi nízkou enantioselektivitou (26% ee) (Tabulka 7; #8).^[19]

Na základě těchto výsledků byl detailně studován vliv substituce na nenasyčeném β -ketoesteru (Tabulka 7; #9–12). Elektronodonorně substituované nenasyčené β -ketoestery poskytovaly produkty ve vysokých výtěžcích až 87 % (Tabulka 7; #9, 10, 12) s výbornou enantioselektivitou (až 94% ee) (Tabulka 7; #9, 10, 12). Naopak elektronakceptorní nitroskupina poskytovala produkt s výtěžkem 33 % (Tabulka 7; #11) a s o něco nižší enantioselektivitou (86% ee).^[19]

Tabulka 7 Asymetrická sekvenční dvojitá Michaelova adice γ,δ -nenasycených β -ketoesterů na nitroalkeny^[19]

| # | R ¹ | R ² | výtěžek [%] | dr ^{a:b} | ee ^a [%] |
|----|---|------------------------------------|-------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | Ph | Ph | 82 | 5:1 | 92 |
| 2 | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 82 | 5:1 | 93 |
| 3 | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 83 | 4:1 | 94 |
| 4 | Ph | 4-MeC ₆ H ₄ | 84 | 5:1 | 88 |
| 5 | Ph | 4-OMeC ₆ H ₄ | 96 | 5:1 | 92 |
| 6 | Ph | 3-BrC ₆ H ₄ | 88 | 5:1 | 93 |
| 7 | Ph | 2-BrC ₆ H ₄ | 78 | 1:2 | 93 ^a / 92 ^b |
| 8 | Ph | 4-CNC ₆ H ₄ | 65 | 3:1 | 26 |
| 9 | 4-MeC ₆ H ₄ | Ph | 80 | 5:1 | 94 |
| 10 | 4-OMeC ₆ H ₄ | Ph | 78 | 4:1 | 88 |
| 11 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | Ph | 33 | 5:1 | 86 |
| 12 | <i>n</i> -propyl | Ph | 87 | 4:1 | 93 |

^a (3*R*, 4*S*, 5*S*)-diastereoisomer ^b (3*R*, 4*R*, 5*S*)-diastereoisomer

Praktické využití Michaelovy adice katalyzované komplexem **IIf** bylo demonstrováno v syntéze biologicky aktivních látek v práci Shiryayeva a kol. z roku 2018.^[20] Připravené Michaelovy retronny byly studovány jako možné inhibitory p7 iontových kanálů viru hepatitidy C. Syntéza látek **XIIa** a **XIIb** spočívala v Michaelově adici *O,O*-dimethyl-[2-(adamant-1-yl)-1-oxoethyl]fosfonátu a 1-(1-adamant-1-yl)-2-fenylsulfonylethanonu na 1-fenyl-2-nitrostyren za katalýzy **IIf**. Produkty byly obdrženy v průměrných výtěžcích (**XIIa**: 49 %; **XIIb**: 42%) (Schéma 7). Následné testování inhibiční aktivity ukázalo, že **XIIa** vykazuje slabou inhibiční aktivitu a **XIIb** mírnou inhibiční aktivitu.^[20]

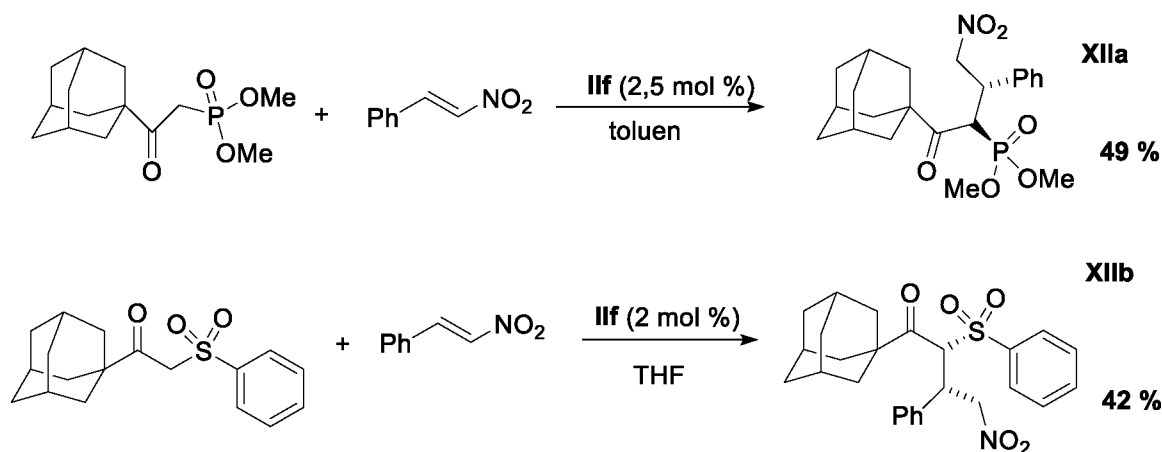


Schéma 7 Syntéza XIIIa a XIIIb jako potenciálních inhibitorů p7 iontových kanálů^[20]

V roce 2019 se Anderson a Zhang zabývali syntézou schizogenních alkaloidů (+)-vallesamidinu (XIIIa) a (+)-dehydrostrepeliopinu (XIIIb).^[21] Syntéza spočívá v Michaelově adici diethyl-malonátu na 2-bromnitrostyren za katalýzy Evansovým katalyzátorem IIf, která vedla k meziproductu XIV (91% výtěžek) s vysokou enantioselektivitou (95% ee). Další transformace meziproductu vedly až k cílovým molekulám XIIIa a XIIIb.^[21]

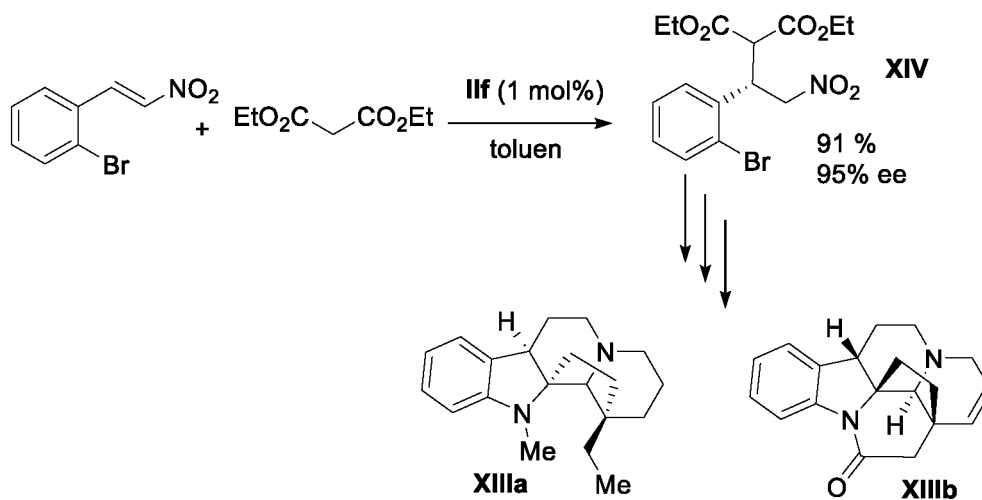


Schéma 8 Syntéza schizogenních alkaloidů XIIIa a XIIIb^[21]

V roce 2019 Subramanian a kol. připravili nikelnatý komplex binukleárního dvouvláknového helikátu.^[22] Syntéza spočívala v reakci 5-methyl-2-hydroxyisofthalaldehydu, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a *R*(+)-1,1'-binaftyl-2,2'-diaminu ((*R*)-BINAM) (Schéma 9).^[22]

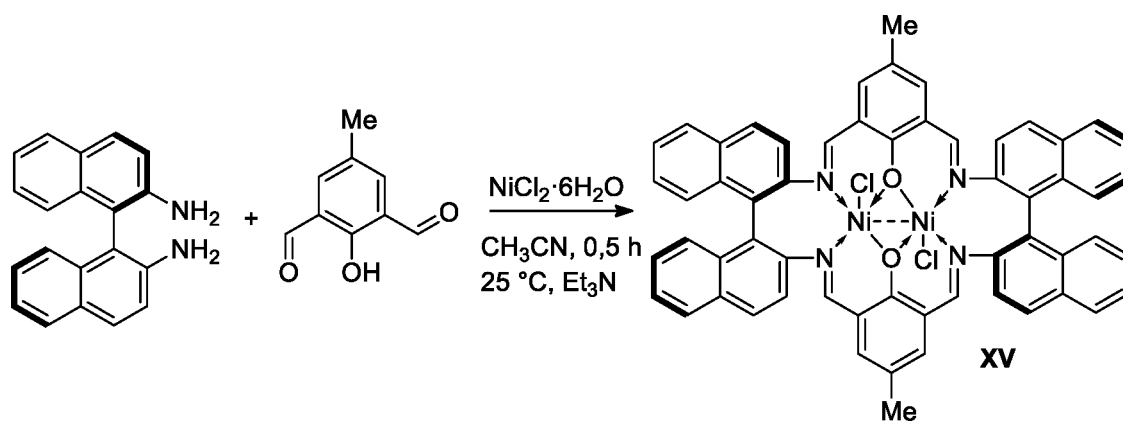
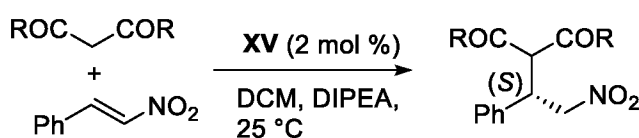


Schéma 9 Příprava nikelnatého komplexu binukleárního dvouvláknového helikátu **XV**^[22]

Byly testovány různé karbonylové sloučeniny, u kterých nebyla enantioselektivita vyšší než 90% ee. Nejlepším Michaelovým donorem byl diethyl-malonát, který při adici na β -nitrostyren poskytl produkt v 98% výtěžku s 90% ee a byl vybrán jako substrát pro studium vlivu substituce na aryl skupině β -nitrostyrenu v konjugované 1,4-adici.^[22] Substituované nitrostyreny s elektronakceptory na arylu zajišťovaly lepší výtěžky (90 – 98 %) s enantioselektivitou 86 – 94% ee (Tabulka 8; #2–5). Naopak methoxy skupina na arylu snížila výtěžek reakce na 88 % s enantioselektivitou 80% ee. (Tabulka 8; #6). Z toho lze usoudit, že elektronakceptory na fenylu nitrostyrenu napomáhají vzniku karbokationtu, který v reakci usnadňuje atak karbaniontu diethyl-malonátu.^[22]

Tabulka 8 Adice ketosloučenin na substituované β -nitrostyreny^[22]



| # | R | Ar | výtěžek [%] | ee [%] |
|---|-----|---|-------------|--------|
| 1 | OEt | Ph | 98 | 90 |
| 2 | OEt | 4-FC ₆ H ₄ | 98 | 94 |
| 3 | OEt | 4-ClC ₆ H ₄ | 95 | 92 |
| 4 | OEt | 4-BrC ₆ H ₄ | 90 | 90 |
| 5 | OEt | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 92 | 86 |
| 6 | OEt | 4-OMeC ₆ H ₄ | 88 | 80 |
| 7 | OEt | 1-anthranyl | 92 | 88 |
| 8 | OEt | 1-pyridinyl | 93 | 85 |

Na základě výborných výsledků byla studována recyklovatelnost katalyzátoru na reakci 4-fluor- β -nitrostyrenu s diethylmalonátem.^[22] Po každém katalytickém cyklu byla reakční směs

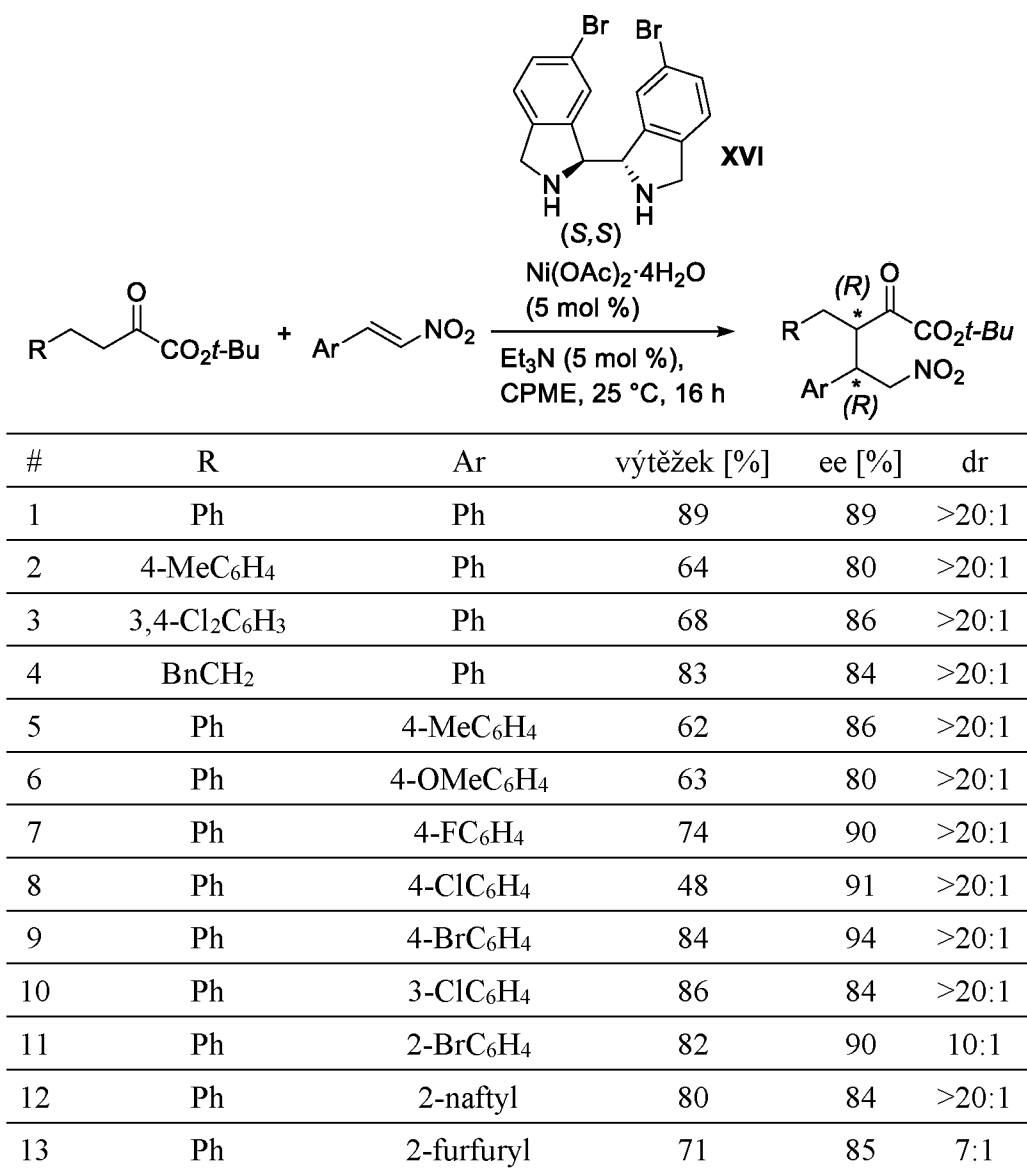
odpařena a pevný zbytek extrahován směsí AcOEt/hexan = 1 : 4 (8 – 10×) pro separaci produktu. Pevný podíl (regenerovaný katalyzátor) byl použit do dalšího cyklu. Katalyzátor **XV** byl testován celkem v 9 katalytických cyklech, kdy nebyl zaznamenán významný pokles ve výtěžku ani enantioselektivitě (Tabulka 9). Na regenerovaném **XV** nebyly pozorovány žádné strukturální změny ani po 9. cyklu.^[22]

Tabulka 9 Recyklace katalyzátoru **XV**^[22]

| cyklus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| výtěžek [%] | 98 | 98 | 97 | 96 | 96 | 96 | 96 | 95 | 92 |
| ee [%] | 94 | 94 | 94 | 94 | 93 | 93 | 93 | 92 | 92 |

V práci Chena a kol.^[23] byla v roce 2015 sledována aktivita komplexu Ni(OAc)₂·**XVI** v Michaelově adici různě substituovaných α -ketoesterů na nitroalkeny. Z experimentálních dat vyplývá, že produkty s vyšší enantioselektivitou byly získány v případě substituce elektronakceptorem v poloze 4- na fenylyskupině nitrostyrenu (Tabulka 10; #7–9).^[23]

Tabulka 10 Michaelova adice substituovaných α -ketoesterů na nitroalkeny katalyzovaná **XVI**^[23]



α -Ketoestery jsou z hlediska syntetické chemie velice atraktivní sloučeniny, které mohou být podrobeny širokému množství transformací. Jako příklad lze uvést práci Nakamury a kol.^[24], kteří popsali využití asymetrické konjugované adice ketoesteru na substituovaný nitroalken v syntéze aduktu **XVII**, který byl dále transformován na analog kyseliny kainové **XVIII** jako potencionálního agonistu glutamátového receptoru v CNS (Schéma 10).^[24]

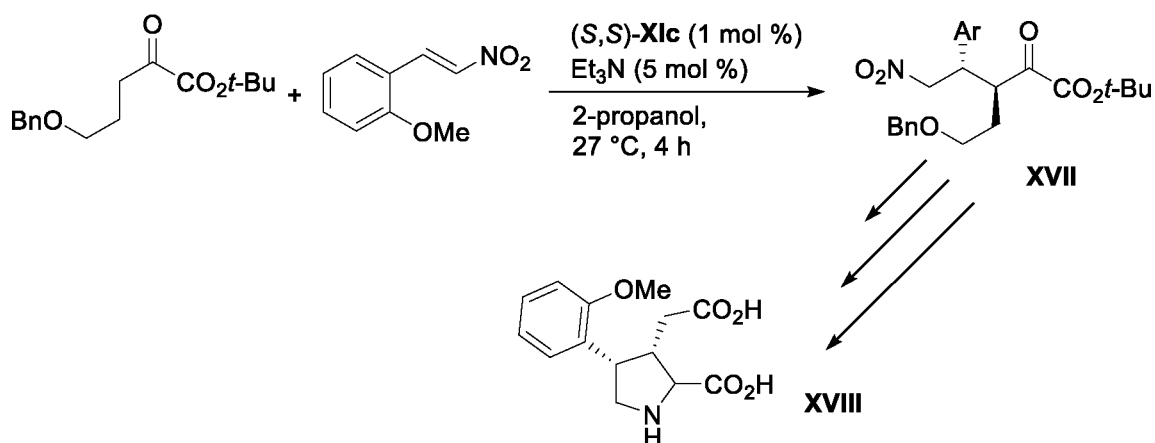
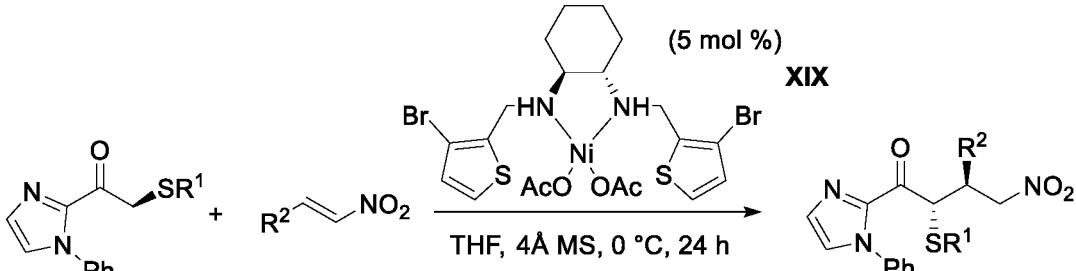


Schéma 10 Syntéza analogu kyseliny kainové **XVIII**^[24]

Tým Yanga se ve své práci z roku 2015 zabýval *anti*-selektivní konjugovanou adicí N-fenylimidazol- α -substituovaných ketonů na β -nitroalkeny katalyzovanou komplexem **XIX**.^[25] Nejprve byla testována série aromatických nitroalkenů N-fenylimidazol- α -thioketonů. Odpovídající produkty (Tabulka 11; #1–6) vznikly ve vysokých výtěžcích (86 – 99 %), dobrou diastereoselektivitou (4 – 7:1) a výbornou enantioselektivitou (95 – 98% ee). Byly zkoumány i adice na heterocyklické nitroalkeny (Tabulka 11; #8,9), kdy byly obdrženy produkty s nižší diastereoselektivitou (1,5 – 2:1), ale výbornou enantioselektivitou (92 a 95% ee).^[25]

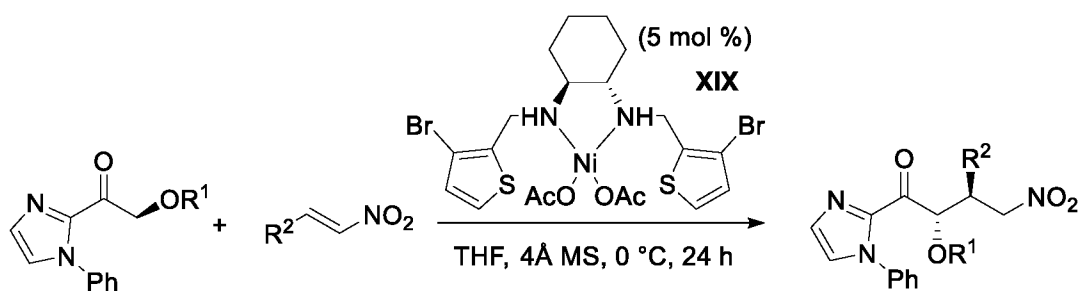
Tabulka 11 Adice *N*-fenylimidazol- α -thioketonů na substituované nitroalkeny^[25]



| # | R ¹ | R ² | výtěžek [%] | dr | ee [%] |
|----|----------------|-----------------------------------|-------------|-------|--------|
| 1 | Ph | Ph | 98 | 7:1 | 97 |
| 2 | Ph | 4-FC ₆ H ₄ | 94 | 6,2:1 | 98 |
| 3 | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 99 | 5,6:1 | 97 |
| 4 | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 97 | 5,2:1 | 98 |
| 5 | Ph | 4-MeC ₆ H ₄ | 87 | 4:1 | 93 |
| 6 | Ph | 3-ClC ₆ H ₄ | 86 | 4,7:1 | 95 |
| 7 | Ph | 2-FC ₆ H ₄ | 61 | 3,2:1 | 94 |
| 8 | Ph | 1-furyl | 94 | 1,5:1 | 92 |
| 9 | Ph | 1-thienyl | 79 | 2:1 | 95 |
| 10 | Ph | 1-hexyl | 84 | 1,6:1 | 94 |
| 11 | Et | Ph | 94 | 7,4:1 | 97 |

Obdobně byla testována adice *N*-fenylimidazol- α -oxoketonů na substituované aromatické nitroalkeny. Odpovídající produkty reakce vznikly ve výtěžcích 80 – 89 % s vysokou enantioselektivitou 90–93% ee (Tabulka 12; #1–5). V případě substituce 1-thienylem na fenylu β -nitrostyrenu byl připraven produkt v dobrém výtěžku (70 %) s téměř maximální možnou enantioselektivitou 99% ee (Tabulka 12; #11).^[25]

Tabulka 12 Adice *N*-fenyimidazol- α -oxoketonů na substituované nitroalkeny^[25]



| # | R^1 | R^2 | výtěžek [%] | dr | ee [%] |
|----|-----------------------------------|------------------------------------|-------------|-------|--------|
| 1 | 4-MeC ₆ H ₄ | Ph | 89 | 18:1 | 92 |
| 2 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | 85 | >20:1 | 91 |
| 3 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-ClC ₆ H ₄ | 84 | >20:1 | 90 |
| 4 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-BrC ₆ H ₄ | 82 | >20:1 | 93 |
| 5 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-MeC ₆ H ₄ | 80 | 10:1 | 90 |
| 6 | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-OMeC ₆ H ₄ | 94 | >20:1 | 85 |
| 7 | 4-MeC ₆ H ₄ | 3-ClC ₆ H ₄ | 79 | >20:1 | 87 |
| 8 | 4-MeC ₆ H ₄ | 3-MeC ₆ H ₄ | 66 | >20:1 | 88 |
| 9 | 4-MeC ₆ H ₄ | 2-FC ₆ H ₄ | 59 | 10:1 | 87 |
| 10 | 4-MeC ₆ H ₄ | 1-furyl | 75 | 17:1 | 80 |
| 11 | 4-MeC ₆ H ₄ | 1-thienyl | 70 | 12:1 | 99 |
| 12 | Ph | Ph | 71 | >20:1 | 88 |

2.2 Recyklovatelné nikelnaté katalyzátory pro enantioselektivní Michaelovu adici

V dnešní době jsou ve farmaceutickém průmyslu kladeny vysoké nároky na enantiomerní čistotu produktů. Z tohoto důvodu se asymetrická syntéza s využitím chirálních homogenních systémů zdá nedostatečná. Tyto systémy mají nevýhodu v možném znečišťování produktu a často je nelze recyklovat, případně je jejich regenerace velmi náročná. Naopak rozvoj recyklovatelných enantioselektivních katalyzátorů se v současnosti těší velkému zájmu.^[26]

Prvním příkladem je práce Jin R. a kol. z roku 2012^[27], kteří připravili opticky čistý nikelnatý komplex funkcionalizovaného dibenzylovaného cyklohexandiaminu na mezoporézním organosilikátu. Syntéza spočívá v kondenzaci (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-bis(4-(trimethoxysilyl)benzyl)cyklohexan-1,2-diaminu s bis(triethoxysilyl)benzenem v přítomnosti tenzidu řídicího vznik výsledné 3D struktury. Výsledná hybridní organicko-anorganická struktura byla podrobena komplexaci s NiBr₂ a následně (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzylcyklohexan-1,2-diaminu (diBn-(*R,R*)-DACH) za vzniku aktivního katalyzátor **XX** (Schéma 11).^[27]

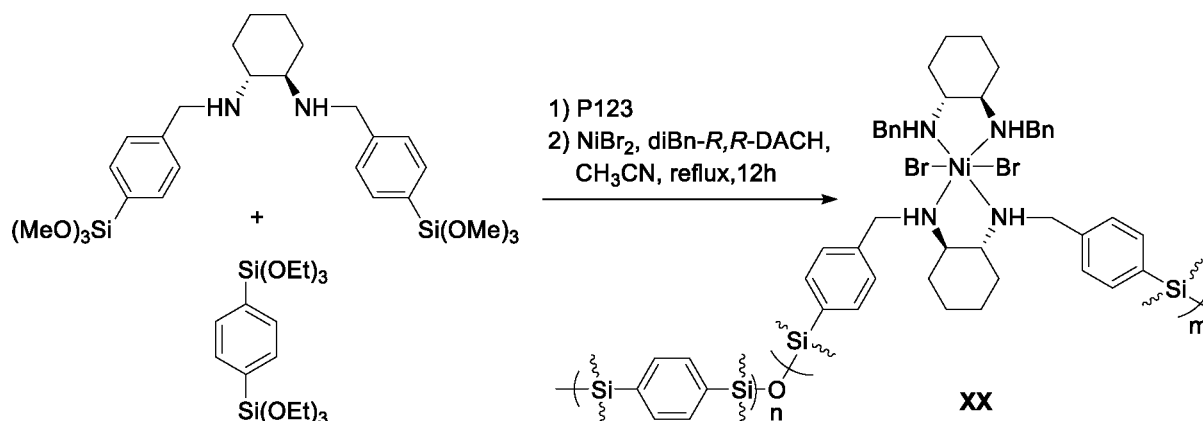


Schéma 11 Příprava katalyzátoru **XX**^[27]

Katalytická aktivita **XX** byla testována na asymetrické Michaelově adici β -ketoesterů a malonátů na nitrostyreny. Heterogenní katalyzátor **XX** v asymetrické konjugované adici dialkylmalonátů na β -nitrostyreny poskytoval produkty v prakticky kvantitativním výtěžku s vysokou enantioselektivitou až 95 % (Tabulka 13). Zároveň nebyly detekovány žádné vedlejší produkty.^[27]

Tabulka 13 Asymetrická konjugovaná adice dialkyl malonátů na substituované β -nitrostyreny^[27]

| # | R | Ar | čas [h] | konverze [%] | ee [%] |
|----------|--------------------|-------------------------------------|------------|--------------|-----------|
| 1 | Et | Ph | 8 | >99 | 94 |
| 2 | Me | Ph | 8 | >99 | 94 |
| 3 | Bn | Ph | 12 | >99 | 94 |
| 4 | <i>i</i> -Pr | Ph | 16 | >99 | 95 |
| 5 | <i>t</i>-Bu | Ph | 120 | 63 | 95 |
| 6 | Et | 4-Me-C ₆ H ₄ | 12 | 99 | 95 |
| 7 | Et | 4-OMe-C ₆ H ₄ | 12 | 98 | 95 |
| 8 | Et | 4-Br-C ₆ H ₄ | 12 | >99 | 93 |
| 9 | Et | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 12 | >99 | 95 |

Z experimentálních dat také vyplývá, že čím je alkylový substituent malonátu objemnější (Tabulka 13, #1–5), tím je reakce pomalejší, a musí být prodloužen reakční čas k dosažení konverze >99 %. Výjimku tvoří *t*-Bu skupina (Tabulka 13, #5), v jejímž případě i po 3 dnech byla konverze pouze 63 %. Jako důvod autoři uvádějí velikost mezopórů, která zpomaluje difuzi substrátu ke katalyzátoru a pro *t*-Bu substituent je příliš malá.^[27]

Velkou výhodou katalyzátoru **XX** je jeho snadná recyklace, která byla testována na adici dimethyl-malonátu na nitrostyren. Až do 9. cyklu byla konverze prakticky kvantitativní, nicméně v 10. cyklu byl zaznamenán pokles na 90 %. Důvodem poklesu konverze v 10. cyklu bylo snížení obsahu Ni v katalytickém komplexu o 82 % ve srovnání s původním množstvím Ni v čerstvém katalyzátoru. Toto ovšem prakticky nemělo vliv na enantiomerní přebytek, který měl pouze velmi mírně sestupný trend z 94% ee v 1. cyklu na 92% ee v 10. cyklu (Tabulka 14).^[27]

 Tabulka 14 Recyklace **XX** pro adici dimethyl-malonátu na nitrostyren^[27]

| cyklus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| konv [%] | >99 | >99 | >99 | >99 | >99 | >99 | >99 | >99 | 99 | 90 |
| ee [%] | 94 | 94 | 94 | 94 | 93 | 93 | 93 | 93 | 93 | 92 |

Dalším příkladem heterogenního katalyzátoru je systém dynamického polymerního „samonosného“ katalyzátoru založeném na komplexu ligandu odvozeného od cyklohexan-1,2-diaminu s NiBr_2 .^[26] Při výběru vhodného ligandu se autoři inspirovali prací Evanse.^[17,18] Syntéza výsledného katalyzátoru **XXII** je popsána v práci Damiana Bisseara z r. 2016^[26], kdy poslední krok spočívá v komplexaci připraveného ligandu **XXI** (Schéma 12). Výsledný stechiometrický poměr ligand:Ni v připraveném komplexu byl 1:1.^[26]

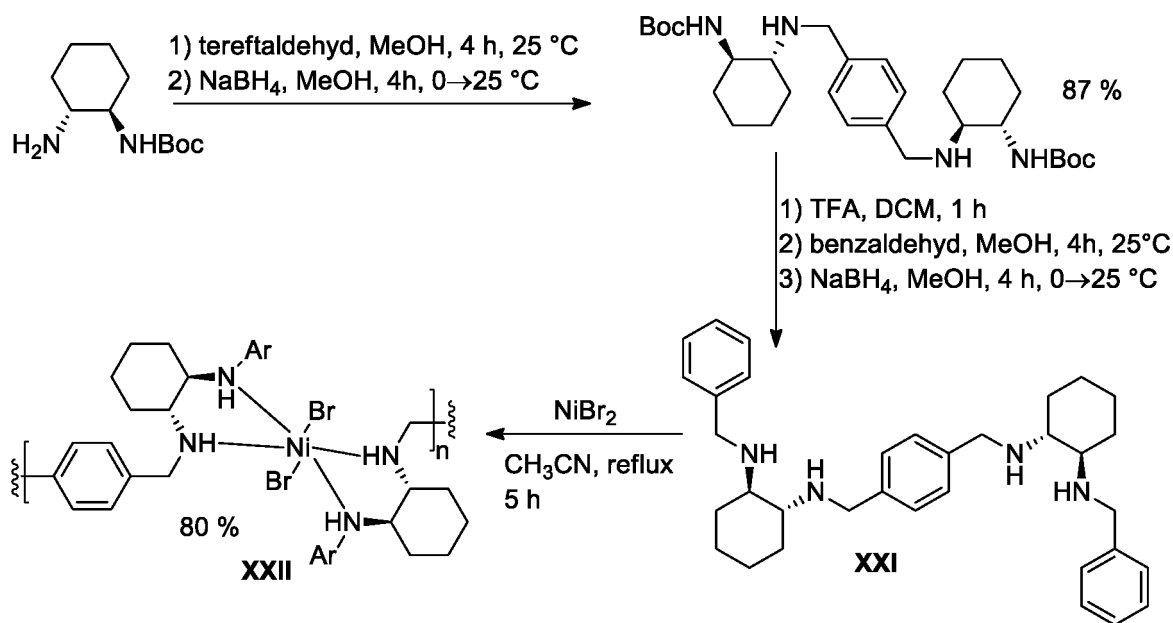


Schéma 12 Příprava samonosného chirálního katalyzátoru **XXII**^[26]

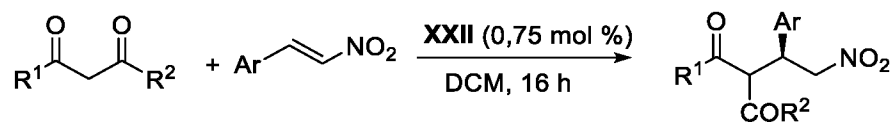
Připravený metalopolymer **XXII** byl testován na Michaelově adici 1,3-dikarbonylových sloučenin na nitrostyreny. Reakci nebylo možné provádět v toluenu ani ethyl-acetátu, z důvodu nerozpustnosti komplexu **XXII** v těchto rozpouštědlech (Tabulka 15, #1,2). Jako vhodné rozpouštědlo se ukázal THF a DCM, kde bylo dosaženo 95 – 97% konverze a dobrého ee 83 – 85% (Tabulka 15, #3,4), které byly srovnatelné s výsledky homogenního Evansova katalyzátoru **II f** (Tabulka 15, #5), který ale vykazoval nižší aktivitu. Při snížení teploty na 4 °C se prodloužil reakční čas, ale bylo dosaženo vynikající konverze (99 %) a ee vzrostl na 91 – 92 % (Tabulka 15, #6,7).^[26]

Tabulka 15 Enantioselektivní Michaelovská adice dimethyl-malonátu na nitrostyren^[26]

| # | kat | rozpouštědlo | teplota [°C] | čas [h] | konv [%] | ee [%] |
|---|-------------|--------------|--------------|---------|----------|--------|
| 1 | XXII | toluen | 25 | — | 0 | — |
| 2 | XXII | EtOAc | 25 | — | 0 | — |
| 3 | XXII | THF | 25 | 5 | 95 | 83 |
| 4 | XXII | DCM | 25 | 3 | 98 | 85 |
| 5 | IIf | DCM | 25 | 8 | 99 | 89 |
| 6 | XXII | THF | 4 | 16 | 99 | 91 |
| 7 | XXII | DCM | 4 | 16 | 99 | 92 |

Byla také studována možnost recyklace **XXII**, která byla prováděna jeho vysrážením z reakční směsi pomocí Et₂O a následovaná jeho promytím.^[26] Při použití metallopolymeru **XXII** v případě adice dimethylmalonátu na nitrostyren bylo možné katalyzátor využít až v šesti katalytických cyklech bez poklesu enantioselektivity (92% ee) a výtěžku 99 %. V 7. a 8. cyklu došlo k mírnému poklesu enantioselektivity na 89% ee resp. 76% ee bez ovlivnění výtěžku (99 %) (Tabulka 16, #1). Po zvýšení teploty na 25 °C vzrostl počet katalytických cyklů na 11, ale snížila se enantioselektivita na 83 – 85 % s konverzí >96 %. (Tabulka 16; #2). Dobré výsledky byly pozorovány i v případě dalších substrátů (Tabulka 16, #3–6). Ve všech studovaných případech byla pozorována prakticky kvantitativní konverze (99 %) s enantioselektivitou pohybující se v rozmezí 89 – 92 % a to až do 5. katalytického cyklu.^[26]

Další významnou výhodou tohoto katalyzátoru je jeho stabilita na vzduchu a odolnost vůči vlhkosti, kdy ani po 2 týdnech vystavení vzdušné vlhkosti nebyly ovlivněny jeho vlastnosti. Oproti tomu Evansův katalyzátor (**IIf**) podléhal degradaci již po dvou dnech.^[26]

Tabulka 16 Recyklace katalyzátoru **XXII** v adicích na nitroalkeny^[26]


| # | R ¹ | R ² | Ar | T [°C] | cyklus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|---|----------------|----------------|------------------------------------|-----------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | OMe | OMe | Ph | 4 | konv. [%] | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | | | | |
| | | | | | ee [%] | 92 | 92 | 91 | 92 | 92 | 92 | 89 | 76 | | | | | |
| 2 | OMe | OMe | Ph | 25 | konv. [%] | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 97 | 97 | 97 | 97 | 97 | 96 | 96 | 95 |
| | | | | | ee [%] | 85 | 85 | 85 | 85 | 85 | 85 | 83 | 83 | 83 | 83 | 83 | 83 | 79 |
| 3 | OEt | OEt | Ph | 4 | konv. [%] | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | | | | |
| | | | | | ee [%] | 90 | 92 | 91 | 91 | 91 | 91 | 82 | 61 | | | | | |
| 4 | OMe | OMe | 4-Br-C ₆ H ₄ | 4 | konv. [%] | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | | | | | | |
| | | | | | ee [%] | 93 | 92 | 92 | 92 | 89 | 71 | 56 | | | | | | |
| 5 | Me | OMe | Ph | 4 | konv. [%] | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | | | | | | |
| | | | | | ee [%] | 91 | 90 | 90 | 89 | 91 | 88 | 75 | | | | | | |
| 6 | Me | <i>Or</i> -Bu | Ph | 4 | konv. [%] | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 | 97 | | | | | |
| | | | | | ee [%] | 90 | 90 | 91 | 88 | 89 | 86 | 89 | 58 | | | | | |

3 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Provedení literární rešerši přípravy a použití nikelnatých komplexů jako katalyzátorů pro enantioselektivní Michaelovy adice na substituované 2-fenyl-1-nitroetheny.

Zhodnocení možnosti zakotvení vhodného ligandu pro aplikaci příslušného nikelnatého komplexu jako katalyzátoru pro Michaelovu adici na β -nitrostyren.

Příprava perlového kopolymeru styrenu s vhodným ligandem metodou suspenzní polymerace, a příprava jeho nikelnatého komplexu.

Otestování katalytické aktivity připravených komplexů na vybrané konjugované 1,4-adici na β -nitrostyren.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Hmotností spektrometrie ve vysokém rozlišení

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů s rozlišením 100 000 při $m/z = 400$, výsledné spektrum tvoří průměr ze všech měření. Použitou maticí byla 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

4.2 Infračervená spektroskopie (FT-IR)

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) na jednodrazovém diamantovém krystalu, ve střední infračervené oblasti, v rozsahu vlnočtů $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ se spektrálním rozlišením 4 cm^{-1} . Oblast absorpce diamantového krystalu ($2400 - 1900 \text{ cm}^{-1}$) byla v případě absence charakteristických pásů v této oblasti ze spekter odstraněna.

4.3 Nukleární magnetická rezonance

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při 400,13 MHz (^1H) a 100,62 MHz (^{13}C). ^1H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl_3 kalibrována na tetramethylsilan (δ 0,00 ppm). ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla (δ 76,9 ppm) v CDCl_3 . ^{13}C NMR spektra byla měřena technikou APT. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me_4Si . Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard ($\text{CDCl}_3 - 7,25$ a $77,23$, $\text{MeOD} - 3.31$ pro ^1H - resp. ^{13}C -NMR spektra). Interakční konstanty (J) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), t (triplet), q (kvartet) a m (multiplet).

4.4 HPLC na kolonách s opticky čistou chirální náplní

HPLC analýzy byly provedené na přístroji HPLC instrument s UV-VIS diodovým polem (200-800 nm) SYKAM a s chirální kolonou Chiralcel AD-H.

4.5 Elementární analýza

Elementární analýzy byly provedeny na přístroji Flash 2000 CHNS Analyzer (ThermoFisher Scientific).

4.6 Měření botnavosti polymerů

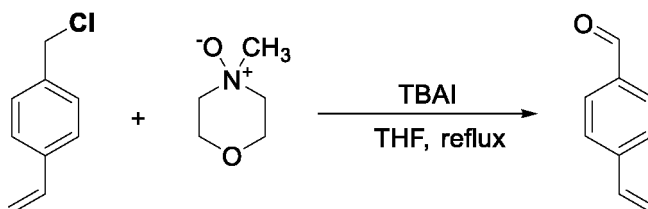
Botnavost kopolymerů byla měřena dle metodiky popsané v lit.^[28]

4.7 Příprava sloučenin

Chemikálie byly pořízeny od společnosti Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar nebo Penta a používány bez dalšího čištění. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO₂ 60, velikost částic 0,040 – 0,063 mm, Merck) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO₂ s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny na přístroji Buchi B-540 v otevřených kapilárách.

4.8 Příprava monomerů

4.8.1 4-Vinylbenzaldehyd

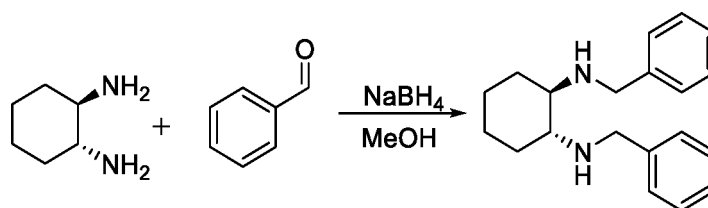


Do 100 ml baňky byl předložen 4-methylmorfolin-1-oxid (11 g; 94 mmol), 4-vinylbenzylchlorid (4-VBC; 3,8 g; 24,8 mmol), TBAI (10 mg; 0,03 mmol). Směs výchozích látek byla suspendována ve 40 ml THF. Reakční směs byla přivedena k varu a udržována při této teplotě po dobu 24 hodin. Po ochlazení bylo do směsi za stálého míchání přikapáno 10 ml vody (5 min). Produkt byl poté extrahován Et₂O (3 × 30 ml) a spojené organické fáze byly promyty vodou (15 ml), vysušeny Na₂SO₄ a odpařeny. Surová směs byla podrobena flash chromatografii (hexan → AcOEt). Produkt byl získán jako nažloutlá olejovitá látka (2,22 g; 61% výtěžek). Reakce provedena adaptací lit. předpisu.^[29] NMR ve shodě s lit.^[30]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.93 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ ppm: 191.7, 143.4, 135.9, 135.7, 130.1, 126.7, 117.4.

4.8.2 (*R,R*)-*N,N'*-Dibenzylcyklohexan-1,2-diamin (diBn-(*R,R*)-DACH)

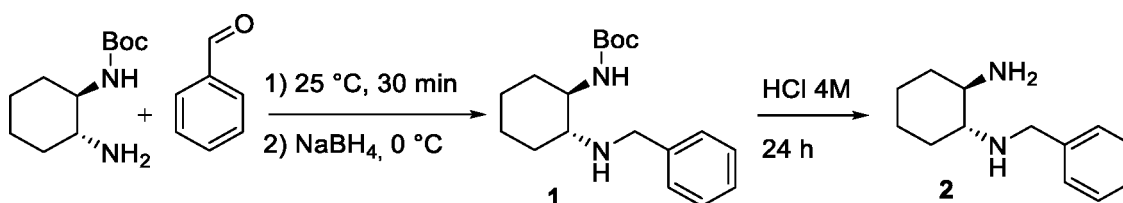


Do roztoku vzniklého rozpuštěním (*R,R*)-cyklohexan-1,2-diamin ((*R,R*)-DACH; 269,8 mg; 2,36 mmol) v 10 ml MeOH byl přikapán benzaldehyd (501,5 mg; 4,73 mmol) a reakční směs byla zahřívána k varu po dobu 30 minut. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl nejprve po částech přidán NaBH_4 (191,8 mg; 5,07 mmol) a poté byla reakční směs zahřívána k varu po dobu 15 minut. Reakce byla ukončena přidávkem 5 ml vody. Reakční směs byla extrahována DCM (3×10 ml) a spojené organické podíly byly vysušeny MgSO_4 a odpařeny. Byl získán olejovitý produkt (620 mg; 90% výtěžek). NMR ve shodě s lit.^[31]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.34 – 7.19 (m, 10H), 3.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.29 – 2.14 (m, 4H), 1.91 (br s, NH), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.29 – 0.95 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 141.4, 128.5, 128.3, 127.0, 61.1, 51.1, 31.8, 25.3.

4.8.3 (*1R,2R*)-*N*¹-Benzylcyklohexan-1,2-diamin (**2**)



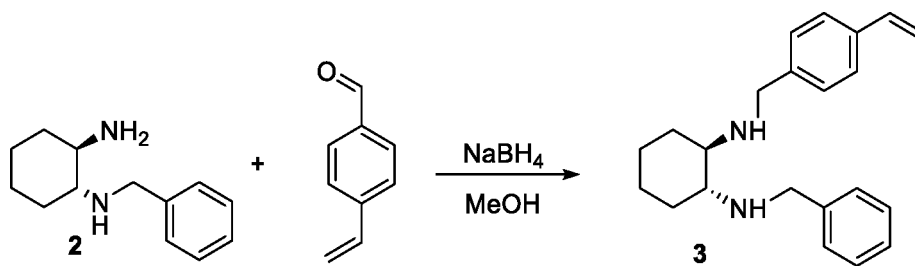
Do 50 ml baňky byl předložen (*1R,2R*)-*N*-*tert*-butyloxykarbonylcyclohexan-1,2-diamin (Boc-(*R,R*)-DACH; 419 mg; 1,95 mmol), rozpuštěn v 15 ml methanolu, a byl přikapán čerstvě predestilovaný benzaldehyd (1 ml; 9,9 mmol). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Následně byla směs zchlazena na 0 °C a byl do ní po částech přidán NaBH_4 (373 mg; 9,9 mmol) a směs byla míchána 24 hodin za laboratorní teploty. Reakce byla ukončena přidáním pár kapek vody a směs byla odpařena na silikagelu a podrobena flash chromatografii (hexan \rightarrow AcOEt). Po spojení frakcí byl získán olejovitý meziprodukt *tert*-butyl-((*1R,2R*)-2-(benzylamino)cyclohexyl)karbamát (**1**) (589 mg; 99% výtěžek), který byl rozpuštěn v kyselině

chlorovodíkové (4M; 45 ml) a směs byla míchána do druhého dne. Reakční směs byla poté extrahována DCM (3 × 30 ml) a do spojených organických podílů byl přidáván 30% roztok NaOH dokud nedošlo k alkalické reakci. Alkalická směs byla opět extrahována DCM (3 × 25 ml) a organická fáze promyta solankou, vysušena Na₂SO₄ a odpařena. Byl získán olejovitý produkt (326,6 mg; 81% výtěžek). NMR ve shodě s lit.^{[32][33]}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36 – 7.17 (m, 5H), 3.93 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.32 – 0.92 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 141.0, 128.3, 128.1, 126.7, 63.1, 55.3, 51.0, 35.9, 31.3, 25.2 (2×C)

4.8.4 (1*R*,2*R*)-*N*¹-Benzyl-*N*²-(4-vinylbenzyl)cyclohexan-1,2-diamin (**3**)

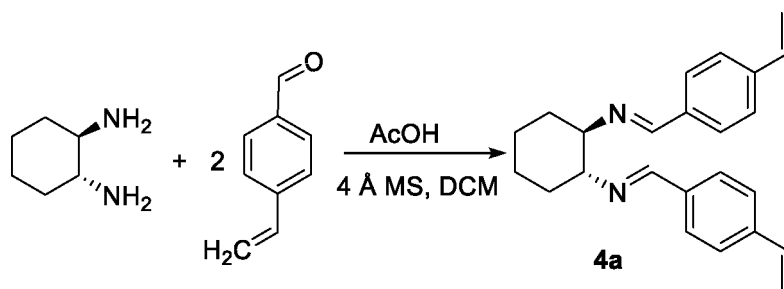


Do reakční baňky byl předložen **2** (299 mg; 1,46 mmol), 4-vinylbenzaldehyd (195 mg; 1,47 mmol) a 5 ml MeOH. Vzniklá reakční směs byla 45 minut míchána při laboratorní teplotě a poté byla ochlazená v ledové lázni. Do ochlazeného roztoku byl přidán NaBH₄ (68 mg; 1,8 mmol) a směs byla míchána další 3 hodiny. Poté bylo do roztoku přidáno 5 kapek vody a reakční směs byla odpařena na silikagelu a podrobena flash chromatografii (hexan → AcOEt + 5 % Et₃N). Byl získán olejovitý produkt **3** (285 mg; 61% výtěžek).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.38 – 7.20 (m, 9H), 6.69 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 2H), 3.64 (dd, *J* = 13.2, 5.8 Hz, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (dd, *J* = 20.5, 10.1 Hz, 3H), 1.02 (dd, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 2H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 141.2, 140.9, 136.7, 136.2, 128.4, 128.3, 128.1, 126.8, 126.3, 113.4, 60.9, 60.9, 50.9, 50.6, 31.6, 25.1

4.8.5 (1*R*, 2*R*)-*N*-*N'*-Bis(4-vinylbenzyliden)cyclohexan-1,2-diamin (4a)



V 50 ml baňce byl smíchán (*R,R*)-DACH (400 mg; 3,5 mmol), 4-vinylbenzaldehyd (923 mg; 7 mmol) v DCM (15 ml). Poté byla přidána molekulová síta a kapka AcOH. Směs byla míchána 24 hodin a vzniklý produkt byl krystalizován z hexanu. Byla získána pevná krystalická látka **4a** (515 mg; 43% výtěžek) s b.t. 127 °C (lit. 112 °C^[34]) podle upraveného postupu z literatury.^[34]

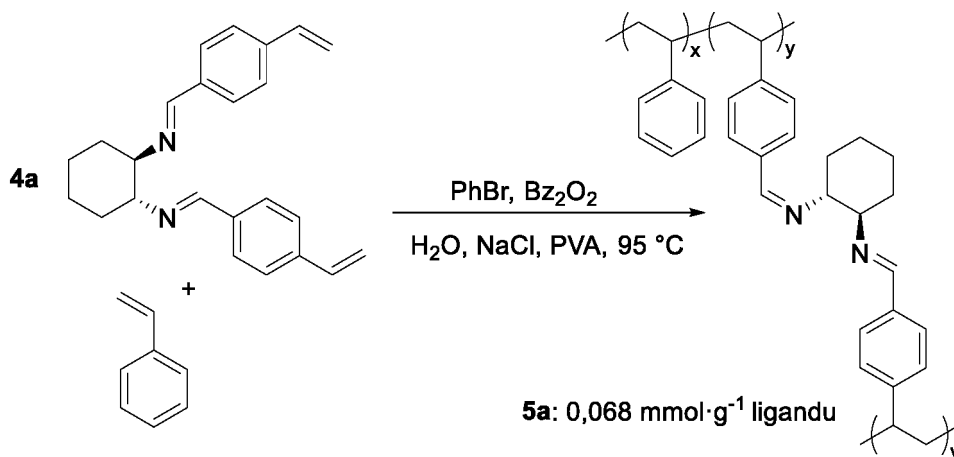
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.16 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.66 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 17.6, 0.6 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.9, 0.5 Hz, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 1.83 (t, *J* = 16.6 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 160.8, 139.5, 136.5, 135.9, 128.3, 126.4, 115.0, 74.0, 33.1, 24.6.

Elementární analýza Nalezeno: 84,36 % C; 7,72 % H; 8,11 % N Vypočteno: 84,17 % C; 7,65 % H; 8,18 % N

4.9 Příprava polymerů a jejich komplexů

4.9.1 Poly[(1*R*, 2*R*)-*N*-*N'*-bis(4-vinylbenzyliden)cyclohexan-1,2-diamin-co-styren] (5a)



5a: 0,068 mmol·g⁻¹ ligandu

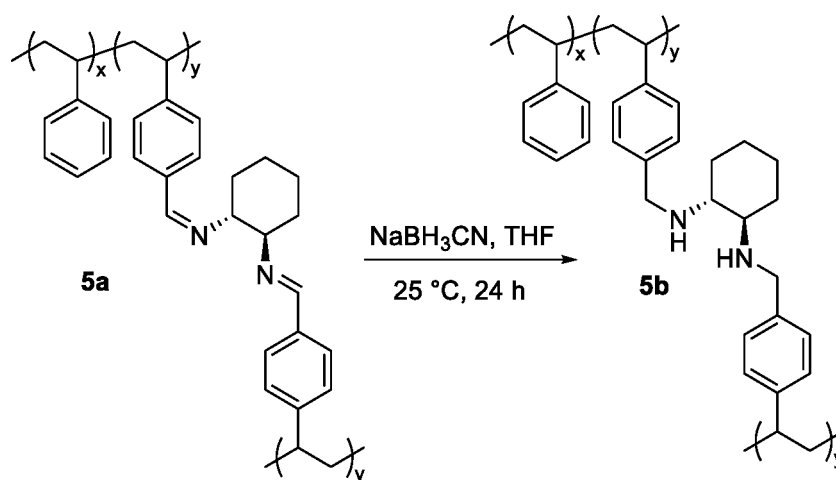
Nejprve byla připravena separační fáze rozpuštěním 1,34 g PVA, 15 g NaCl ve 400 ml vody, která byla zfiltrována do Kellerovy baňky (400 ml) opatřené oválným magnetickým míchadlem. Roztok byl následně degasován Ar po dobu 20 minut. Pod nátokem N₂ byl do roztoku suspendován roztok styrenu (8 g), **4a** (536 mg, 2 mol %) a dibenzoylperoxidu (292 mg) v brombenzenu (5,1 ml). Otáčky míchadla byly nastaveny na 250 min⁻¹ a směs byla během 30 minut ohřáta na 95 °C a míchána při této teplotě 3 dny. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla suspenze vlita do vody (800 ml) a usazený kopolymer byl dekantován vodou (3 × 150 ml). Po filtraci byl surový perlový kopolymer postupně promyt vodou (2 × 50 ml), methanolem (100 ml), THF (50 ml), DCM (50 ml) a THF (50 ml). Po vysušení ve vakuové sušárně byl získán výsledný kopolymer **5a** (6,85 g).

Elementární analýza: 91,13 % C; 7,76 % H; 0,19 % N

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3059, 3026, 2920, 2848, 1703, 1603, 1493, 1452, 1028, 754, 696, 538

Botnavost (ml/g; THF): 9,2

4.9.2 Poly[(*R,R*)-*N,N'*-bis(4-vinylbenzyl)cyclohexan-1,2-diamin-*co*-styren] (**5b**)

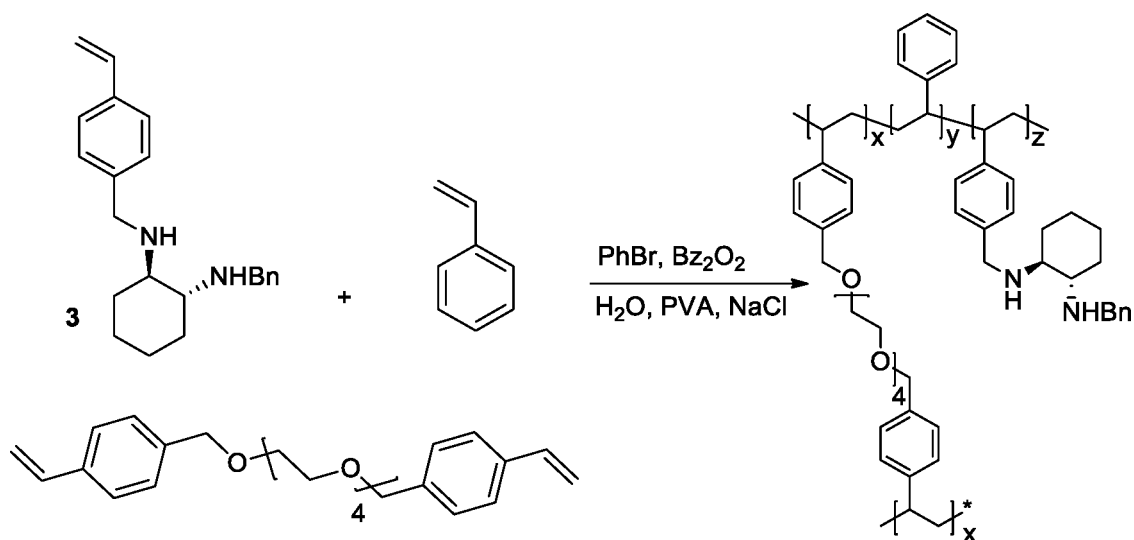


V baňce byl smíchán polymer **5a** (1 g; 0,068 mmol) s THF (20 ml). Do vzniklé suspenze byl přidán NaBH₃CN (20 mg; 0,318 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 24 hodin. Polymer **5b** byl poté převeden na fritu a promyt MeOH, vodou a THF. Byla provedena extrakce na Soxhletově extraktoru rozpouštědlem THF–voda (2:1) po dobu 24 h. Finální kopolymer byl získán po vysušení ve vakuu (30 mg).

Elementární analýza: 87,1 % C; 7,57 % H; 0,53 % N

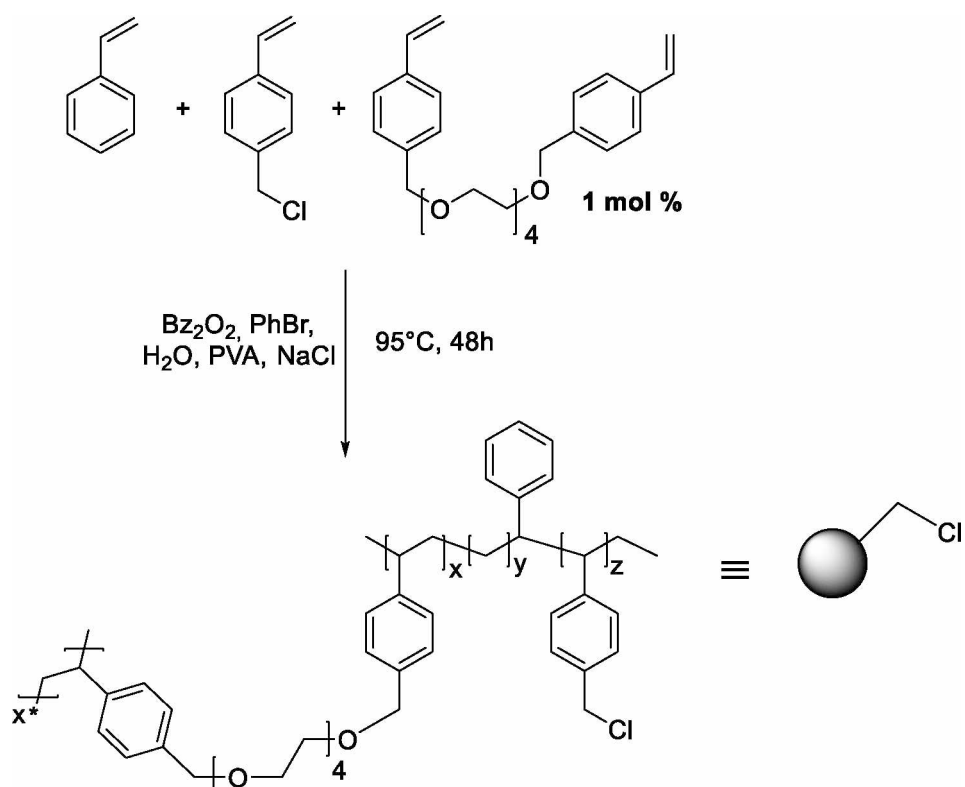
FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3082, 3059, 3026, 2920, 1601, 1493, 1452, 1028, 754, 694, 538

4.9.3 Poly[(1*R*,2*R*)-*N*¹-benzyl-*N*²-(4-vinylbenzyl)cyklohexan-1,2-diamin-*co*-styren-*co*- tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)ether]



SeparáčnÍ fáze vzniklá rozpuštěním 1,34 g PVA, 15 g NaCl ve 400 ml vody byla zfiltrována do Kellerovy baňky (250 ml) opatřené oválným magnetickým míchadlem. Roztok byl následně degasován Ar po dobu 20 minut a pod nátokem N₂ byla do něj suspendována směs styrenu (1,335 g), ligandu **3** (235 mg), síťovadla tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)etheru (TEG, 60,6 mg; 1 mol %) a dibenzoylperoxidu (75 mg) v brombenzenu (1 ml). Otáčky míchadla byly nastaveny na 250 min⁻¹ a směs byla během 30 minut ohřáta na 95 °C a míchána při této teplotě 2 dny. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla suspenze vlita do vody (500 ml). Nevznikl žádný perlový kopolymer. Výtěžek polymerace byl 0 %.

4.9.4 Chlormethylovaný polystyren (PS-Cl) síťovaný TEG



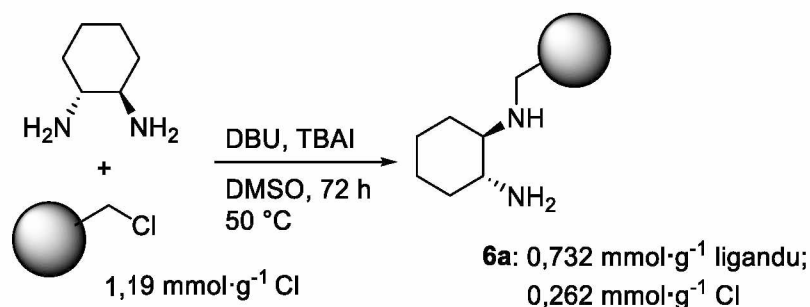
K roztoku PVA (1,34 g) a NaCl (15 g) ve vodě (400 ml) byla v Kellerově baňce (500 ml) opatřené oválným magnetickým míchadlem pod nátokem N_2 suspendována směs styrenu (4 g), 4-VBC (2,01 g), síťovadla TEG (0,12 g; 1 mol %) a dibenzoylperoxidu (0,2 g) v brombenzenu (2,3 ml). Otáčky míchadla byly nastaveny na 250 min^{-1} a směs byla během 30 min ohřáta na $95^\circ C$ a při této teplotě míchána 3 dny. Po ochlazení byla suspenze vlita do vody (500 ml) a usazený kopolymer byl několikrát dekantován vodou ($3 \times 500 \text{ ml}$). Surový kopolymer byl převeden na fritu a promyt vodou (100 ml), methanolem (100 ml), THF (50 ml), DCM (50 ml) a THF (50 ml). Byla provedena extrakce na Soxhletově extraktoru rozpouštědlem THF–voda (2:1) po dobu 24 h. Finální perlový kopolymer byl získán po vysušení ve vakuu (4,57 g). Obsah chloru v polymerní matici byl stanoven pomocí elementární analýzy.

Elementární analýza: 85,56 % C; 7,58 % H; 3,32 % Cl

Botnavost (THF; $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$): 10,0.; (toluen; $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$): 6,7

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3082, 3059, 3024, 2920, 2848, 1601, 1493, 1452, 1265, 1028, 837, 756, 696, 677, 538

4.9.5 PS-(*R,R*)-DACH (6a)

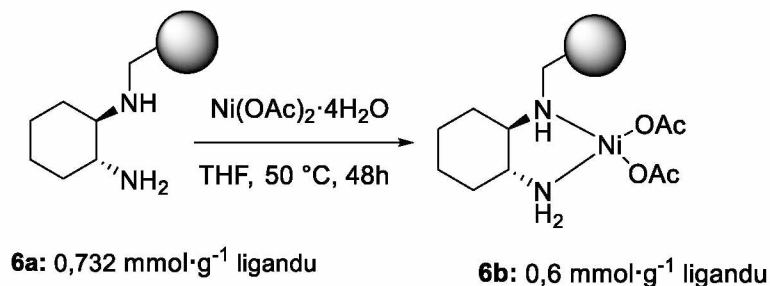


Do baňky byl předložen PS-Cl (2,13 g; 2,54 mmol Cl), (*R,R*)-DACH (1,14 g; 9,98 mmol; 4 ekv.) a TBAI (10 mg). Baňka byla následně vysekurována a několikrát propláchnuta Ar. v inertní atmosféře byl přidán DMSO (60 ml) a DBU (2 ml). Suspenze polymeru byla zahřívána na 50 °C po dobu 72 h. Po ochlazení byl polymer odsát na fritě a promyt vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃, vodou, MeOH, EtOH a THF. Poté byla provedena extrakce na Soxhletově extraktoru rozpouštědlem THF–voda (2:1) po dobu 24 h a polymer byl vysušen ve vakuové sušárně. Bylo získáno 2,32 g kopolymeru **6a**

Elementární analýza: 84,32 % C; 8,26 % H; 2,05 % N; 0,93 % Cl

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3344, 2920, 2852, 1493, 1452, 1421, 1066, 843, 820, 756, 696, 540

4.9.6 Komplex PS-(*R,R*)-DACH·Ni(OAc)₂ (6b)

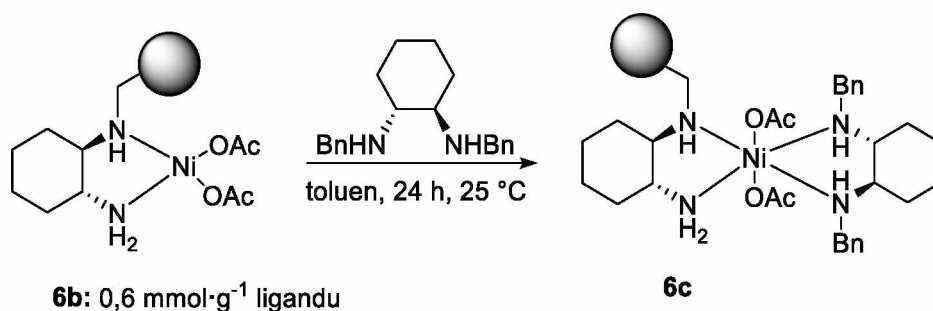


Do baňky byl předložen **6a** (492 mg; 0,36 mmol ligandu) a Ni(OAc)₂·4H₂O (298,6 mg; 1,2 mmol) rozpuštěný v THF (20 ml). Polymer byl komplexován 48 h při 50 °C. Vzniklý komplex **6b** byl nejprve podroben extrakci na Soxhletově extraktoru rozpouštědlem THF–voda (2:1) po dobu 24 h a poté byl vysušen ve vakuu. Byl získán **6b** (530 mg).

Elementární analýza: 78,99 % C; 7,35 % H; 1,68 % N

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3643, 3024, 2920, 2852, 1601, 1493, 1450, 756, 696, 540

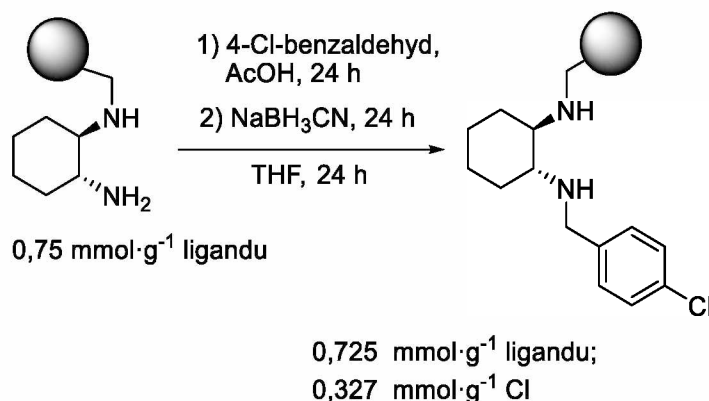
4.9.7 Komplex PS-(*R,R*)-DACH·Ni(OAc)₂·4H₂O·diBn-(*R,R*)-DACH (6c)



Do baňky byl odvážen **6b** (177 mg; 0,106 mmol N) a diBn-(*R,R*)-DACH (31,27 mg; 0,106 mmol). Směs byla míchána v toluenu (10 ml) za laboratorní teploty 24 hodin. Vzniklý komplex **6c** byl extrahován rozpouštědlem THF–voda (2:1) na Soxhletově extraktoru po dobu 24 h a po vysušení byl kvantitativně převeden do reakce.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3643, 3082, 3059, 3026, 2922, 2852, 1603, 1493, 1452, 758, 696, 540

4.9.8 PS-4-chlorbenzyl-(*R,R*)-DACH

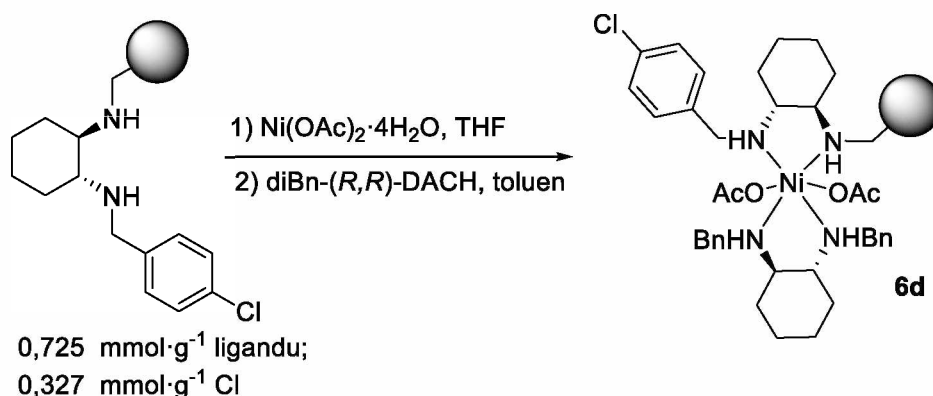


Kopolymer PS-(*R,R*)-DACH (1,6 g; 1,2 mmol ligandu) byl v baňce smíchán s 4-Cl-benzaldehydem (176 mg, 1,26 mmol) a s AcOH (2 ml) v THF (30 ml). Po 24 h byl přidán NaBH₃CN (79 mg, 1,26 mmol) a směs byla míchána dalších 24 h. Polymer byl odsát na fritě a promyt nasyceným roztokem NaHCO₃, vodou, MeOH, EtOH a DCM a vysušen ve vakuu.

Elementární analýza: 82,17 % C; 7,67 % H; 2,03 % N; 1,16 % Cl

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3059, 3024, 2922, 2850, 1620, 1493, 1450, 1014, 818, 756, 696, 538

4.9.9 Komplex PS-4-chlorbenzyl-(*R,R*)-DACH·Ni(OAc)₂·diBn-(*R,R*)-DACH (6d)



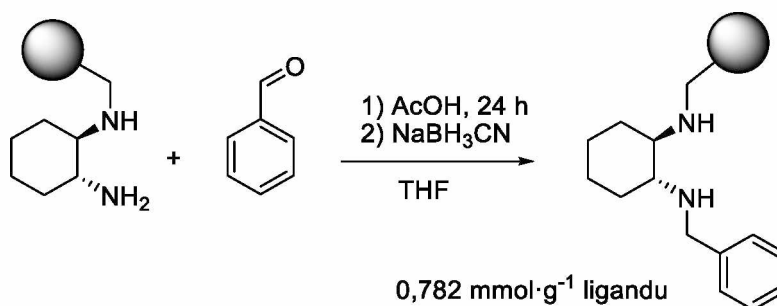
PS-4-chlorbenzyl-(*R,R*)-DACH (1,23 g; 0,892 mmol ligandu) byl nejprve komplexován nasyceným roztokem Ni(OAc)₂·4H₂O (0,9 g; 3,6 mmol) v THF (40 ml) při 50 °C po dobu 24 hodin. Vzniklý PS-4-chlorbenzyl-(*R,R*)-DACH·Ni(OAc)₂ byl extrahován na Soxhletově extraktoru rozpouštědlem THF–voda (2:1) po dobu 24 h.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3643, 3082, 3059, 3024, 2918, 2848, 1601, 1493, 1450, 754, 696, 505

Část PS-4-chlorbenzyl-(*R,R*)-DACH·Ni(OAc)₂ (96 mg) byla následně odebrána a míchána s diBn-*R,R*-DACH (20,6 mg) v 10 ml toluenu po dobu 24 hodin. Po promytí toluenem na fritě byl komplex **6d** použit přímo do katalýzy.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3643, 3082, 3060, 3026, 2920, 1560, 1547, 748, 737, 698, 525

4.9.10 PS-benzyl-(*R,R*)-DACH

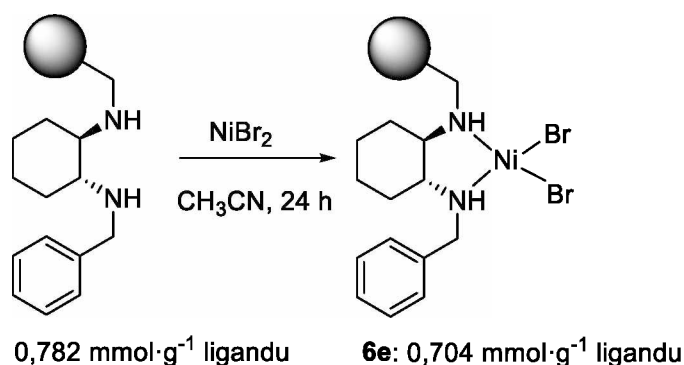


Připravený PS-(*R,R*)-DACH (533,5 mg) byl podroben benzylaci benzaldehydem (48 mg; 0,452 mmol) s AcOH (2 ml) v THF (20 ml) během 24 hodin. Vzniklý imin byl redukován NaBH₃CN (68,2 mg, 0,542 mmol) během 24 h. PS-benzyl-(*R,R*)-DACH byl odsát na fritě a promyt nasyceným roztokem NaHCO₃, vodou, MeOH, EtOH a DCM. Polymer byl vysušen pod vakuem.

Elementární analýza: 85,18 % C; 7,98 % H; 2,19 % N

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3082, 3059, 3026, 2922, 2852, 1493, 1452, 1028, 756, 696, 540

4.9.11 Komplex PS-benzyl-(*R,R*)-DACH·NiBr₂ (6e)

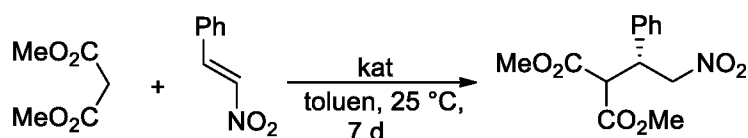


Následně byl polymer PS-benzyl-(*R,R*)-DACH (254 mg; 0,178 mmol ligandu) podroben komplexaci v roztoku NiBr₂ (78 mg; 0,357 mmol) v CH₃CN (25 ml) při 50 °C po dobu 48 h.

Elementární analýza: 77,14 % C; 7,24 % H; 1,97 % N

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3371, 3082, 3059, 3024, 2922, 2850, 1601, 1493, 1450, 1028, 756, 696, 540

4.10 Testování katalytické aktivity připravených kopolymerů



Do 100 ml baňky byl předložen β -nitrostyren (121,6 mg; 0,815 mmol) a komplex zakotveného ligandu (116 mg; 0,0815 mmol), poté byl přidán toluen (10 ml) a dimethylmalonát (0,11 ml; 1 mmol). Reakční směs byla míchána 7 dní při laboratorní teplotě. Poté byl katalyzátor odsát na fritě a reakční směs odpařena. Surová směs byla podrobena flash chromatografií (hexan \rightarrow AcOEt). Byl získán nažloutlý olej (138 mg; 60% výtěžek). NMR spektra ve shodě s lit.^[17]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 4.93 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 4.24 (td, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167.9, 167.3, 136.2, 129.1, 128.5, 127.9, 77.5, 54.8, 53.0, 52.8, 43.0.

Chirální HPLC^[17,18]: Chiralcel AD-H, 95/5 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, minoritní produkt (*S*) t_r = 25,1 min; majoritní produkt (*R*) t_r = 40,05 min; 60% ee.

5 VÝSLEDKY A DISKUZE

5.1 Kopolymerační strategie

Nejprve byl připraven ligand určený k zakotvení v polymerní matrici kopolymerační strategií (Schéma 13). Reakcí Boc-(*R,R*)-DACH s benzaldehydem byl za podmínek reaktivní aminace připraven **1** v prakticky kvantitativním výtěžku (99%). Ve druhém reakčním kroku byla ochráněna *tert*-butyloxykarbonyl skupina (Boc) a **2** byl připraven ve výtěžku 81 %. Byla provedena benzylace 4-vinylbenzaldehydem primární aminoskupiny diaminu **2**. Reduktivní aminace byla provedena analogicky jako v předchozím případě s výtěžkem 61 %. Sledem výše jmenovaných reakcí byl připraven **3** v celkovém výtěžku 45 %

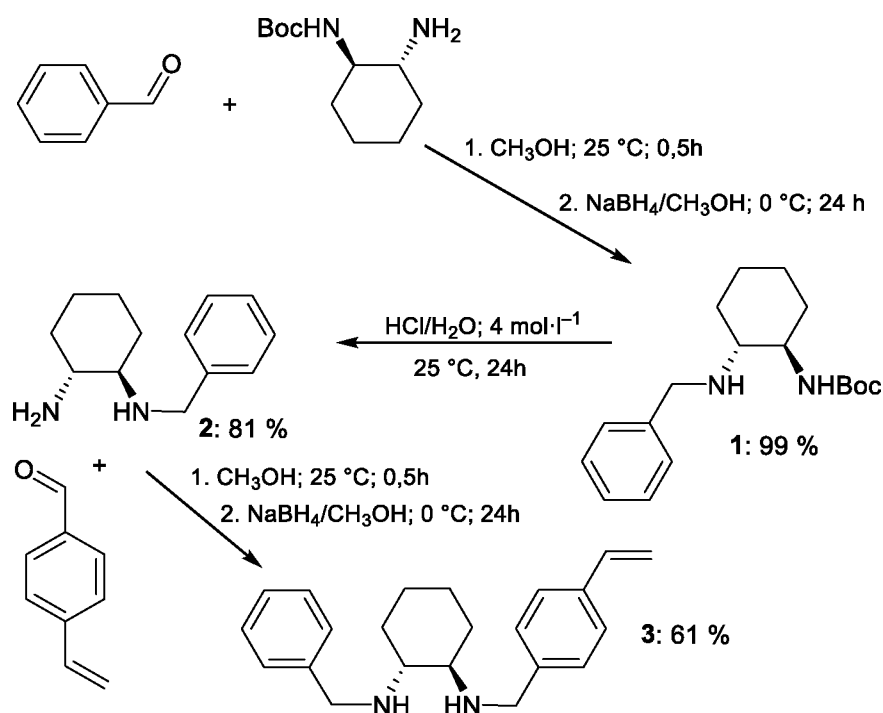


Schéma 13 Syntéza (*1R, 2R*)-*N*-benzyl-*N'*-(4-vinylbenzyl)cyclohexan-1,2-diaminu (**3**)

Připravený monomer **3** byl následně použit pro suspenzní kopolymeraci se styrenem a TEG (1 mol %) jako síťovadlem. V tomto případě však k polymeraci nedocházelo, což bylo velmi pravděpodobně způsobeno inhibicí polymerace sekundárním diaminem^[35] **3** (Schéma 14).

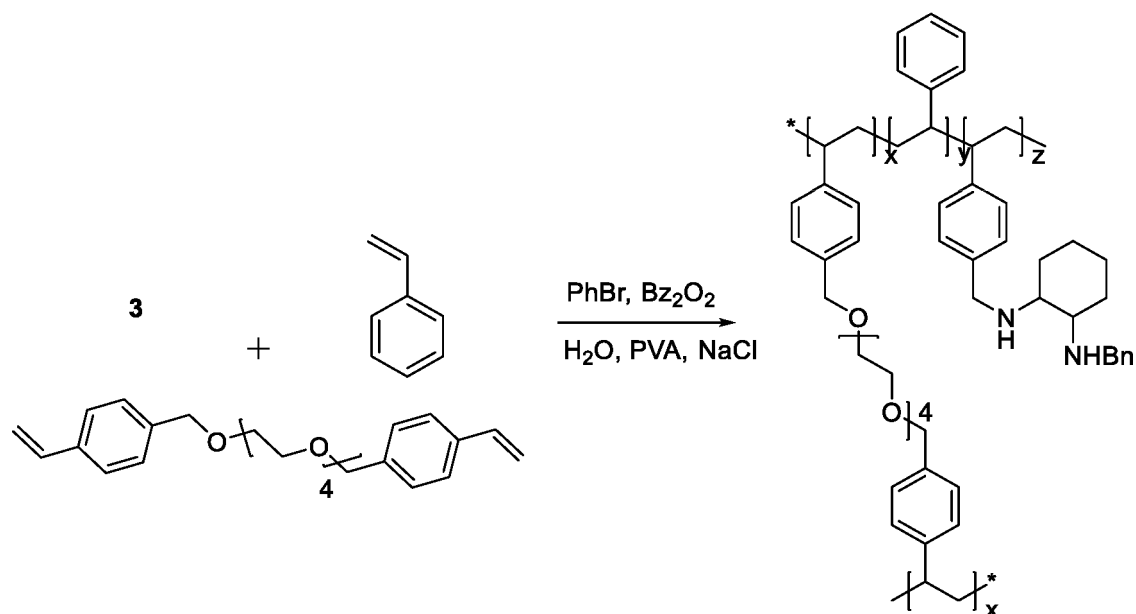


Schéma 14 Suspenzní kopolymerace monomeru **3**

Na základě literární rešerše^[36] byla navržena možnost využít ke kopolymeraci imin, který by neměl inhibovat polymeraci, a je teoreticky možné jej následně převést na amin. Byl navržen symetrický (1*R*, 2*R*)-*N*-*N'*-bis(4-vinylbenzyliden)cyclohexan-1,2-diamin (**4a**) a nesymetrický diimin **4b** (Schéma 15). Syntéza nesymetrického diiminu **4b** se jevila jako velmi problematická a byla zvolena syntéza monomeru **4a**, který nese dvě reaktivní dvojně vazby a je potenciálně použitelný jako síťovadlo polymeru.

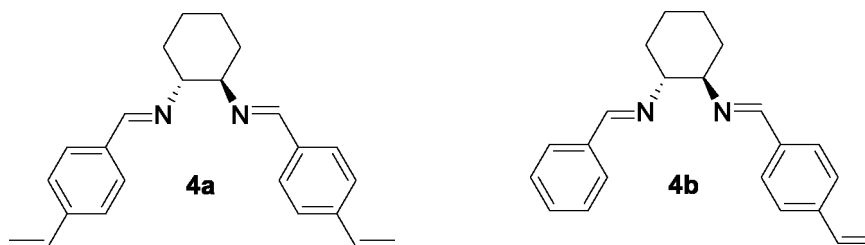


Schéma 15 Monomery **4a** a **4b**.

Po zabudování monomeru **4a** do polymerní sítě následované redukcí na diamin, může fungovat jako definovaný opticky čistý ligand schopný koordinovat nikelnaté ionty. Reakcí (1*R*, 2*R*)-cyclohexan-1,2-diaminu se dvěma ekvivalenty 4-vinylbenzaldehydu za katalýzy AcOH byl připraven diimin **4a** ve výtěžku 43 % (Schéma 16).

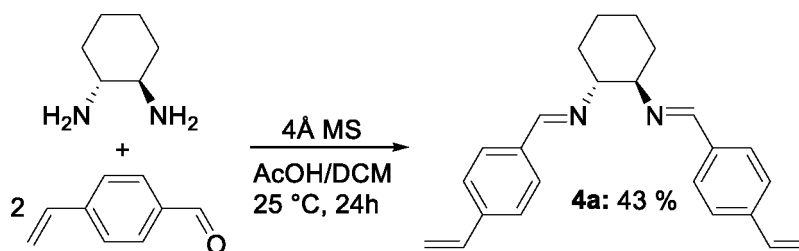


Schéma 16 Příprava (1*R*, 2*R*)-*N,N*-bis(4-vinylbenzyliden)cyclohexan-1,2-diaminu (**4a**)

Diimin **4a** byl kopolymerován se styrenem metodou suspenzní polymerace (Schéma 17). Molární poměr styren/**4a** ve směsi monomerů byl zvolen 98:2 s ohledem na požadovaný botnavý charakter kopolymeru. Polymer **5a** byl izolován ve výborném výtěžku 80 %. Jako problematický krok se však ukázala redukce na amin popsanou metodou pomocí NaBH_3CN .^[36] Výsledný kopolymer byl izolován ve velmi nízkém výtěžku 3 %. Docházelo pravděpodobně k rozkladu labilní iminové vazby. Z výsledku elementární analýzy byl patrný zvýšený obsah dusíku (0,19 % N \rightarrow 0,53 % N), možným důvodem je adsorpce kyanidů na povrch polymeru.

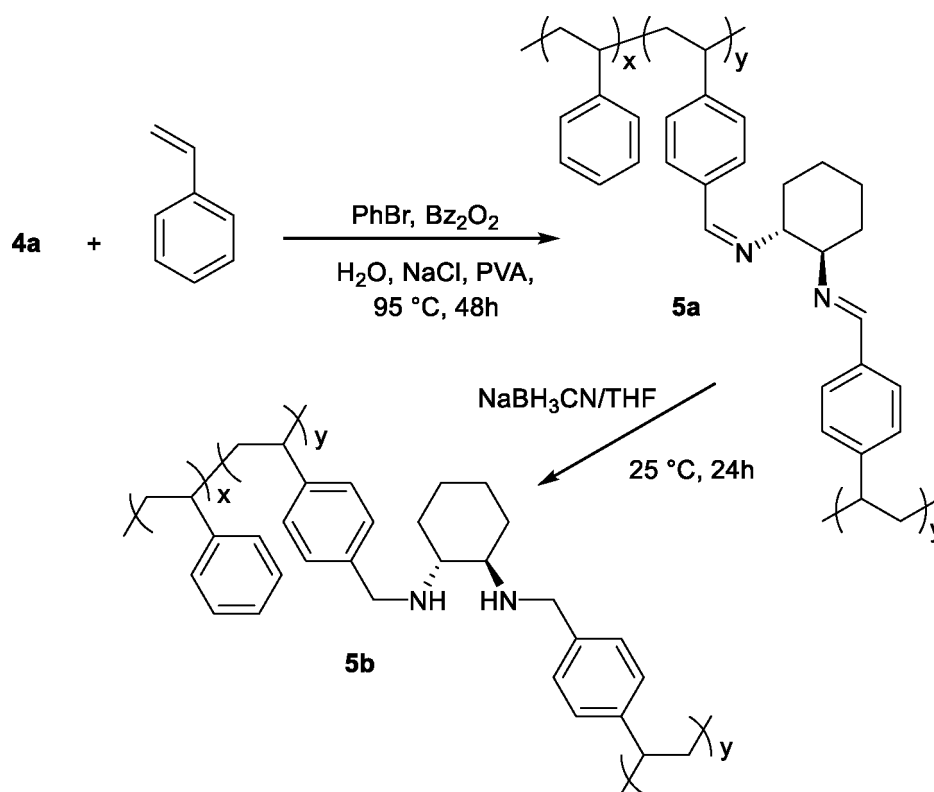


Schéma 17 Příprava polymeru **5a** a polymeru **5b**

5.2 Postmodifikační strategie

Z důvodu selhání testovaných kopolymeračních metod byla zvolena postmodifikační metoda a to zakotvení ligandu na chlormethylované polystyreny (PS-Cl).

5.2.1 Příprava PS-Cl

Chlormethylované polystyreny byly připravovány v souladu s metodikou, zavedenou v rámci naší skupiny (Schéma 18). Styren byl kopolymerován s 4-VBC s přídavkem 1 mol % TEG-VBE jako síťovadla, které zajišťuje vysokou botnavost připravených kopolymerů^[37]. Byly připraveny PS-Cl s různým obsahem chloru, jehož množství bylo stanoveno na základě elementární analýzy.^[38]

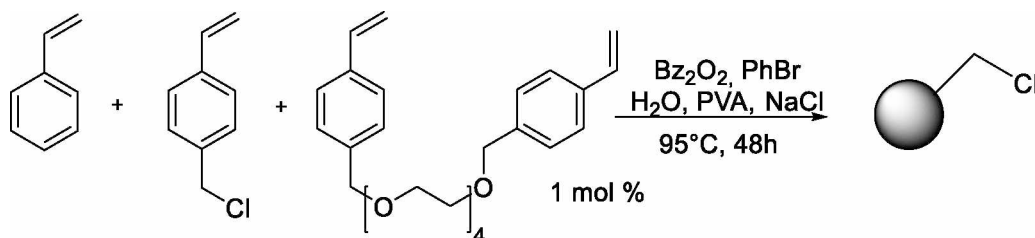


Schéma 18 Příprava chlormethylovaného polystyrenu síťovaného 1 mol % TEG

Byla studována katalytická aktivita zakotvených komplexů *R,R*-DACH se dvěma nikelnatými solemi – NiBr_2 a $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

5.2.2 Komplexy s $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (6b–d)

A) Katalýza se PS-(*R,R*)-DACH· $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (6b)

Jako nejjednodušší varianta bylo zvoleno přímé zakotvení nadbytku (*R,R*)-DACH nukleofilní substitucí PS-Cl (4,22 % Cl) za přítomnosti báze. Struktura takového komplexu byla zvolena jako analogie k homogennímu komplexu z lit.^[3] Byl získán kopolymer s obsahem ligandu $0,73 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ a lze tedy předpokládat, že část (*R,R*)-DACH zreagovala v polymerní matici $2 \times$ a nese volnou primární aminoskupinu. Reziduální Cl nenáleží dle IČ spektroskopie nezreagovaným chlormethyl skupinám, avšak nejspíše se jedná o adsorbované chloridy.

Vlastní katalytický komplex byl poté připraven reakcí s $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ v THF za vzniku komplexu **6b** (Schéma 19).

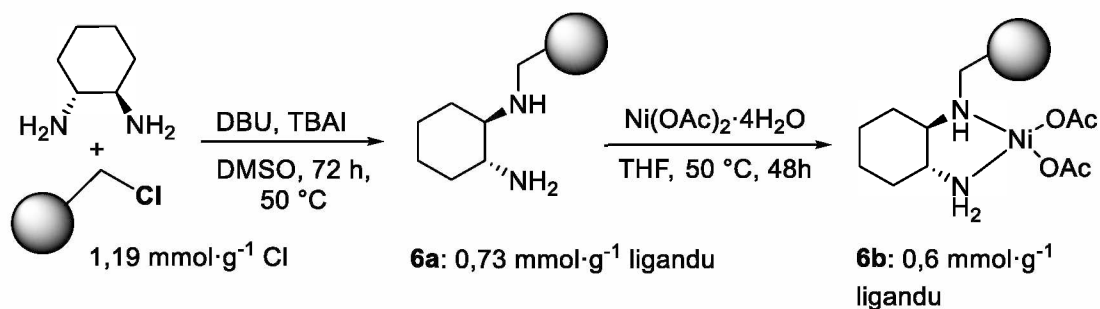
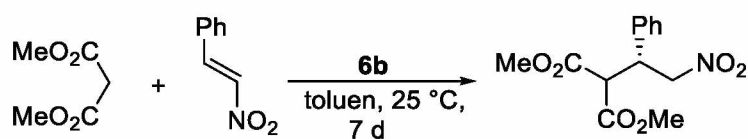


Schéma 19 Příprava **6b**

Komplex **6b** byl testován jako katalyzátor v modelové adici dimethyl-malonátu na β -nitrostyren při $25 \text{ }^\circ\text{C}$ v toluenu. Z výsledků je patrné, že reakce probíhala velmi pomalu a po 7 dnech byla pozorována konverze pouze 35 %. Zároveň byla pozorována nízká enantioselektivita 26% ee. Byl proveden pokus o recyklaci takového katalyzátoru, jelikož jsou známy příklady, kdy během prvního cyklu dochází ke kondicionaci katalytického komplexu.^[39] Vlastní recyklace byla provedena promytím katalyzátoru, vysušením a použitím do další reakce. v tomto případě však bylo pozorováno další zhoršení konverze na 14 % (Tabulka 17).

Tabulka 17 Katalýza komplexem **6b**



| Cyklus | Konverze ^a (%) | ee ^b (%) |
|--------|---------------------------|---------------------|
| 1 | 35 | 26 |
| 2 | 14 | – |

^a Stanoveno pomocí ¹H NMR ^b Stanoveno pomocí HPLC

B) Katalýza s PS-(*R,R*)-DACH·Ni(OAc)₂·4H₂O·diBn-(*R,R*)-DACH (**6c**)

Z literatury^[17] vyplývá, že lepších katalytických výsledků bývá dosahována v případě komplexů, kde je centrální Ni koordinován dvěma bidentátními *N*-ligandy^[9]. Z tohoto důvodu byl komplex **6b** dále komplexován diBn-(*R,R*)-DACH (Schéma 20).

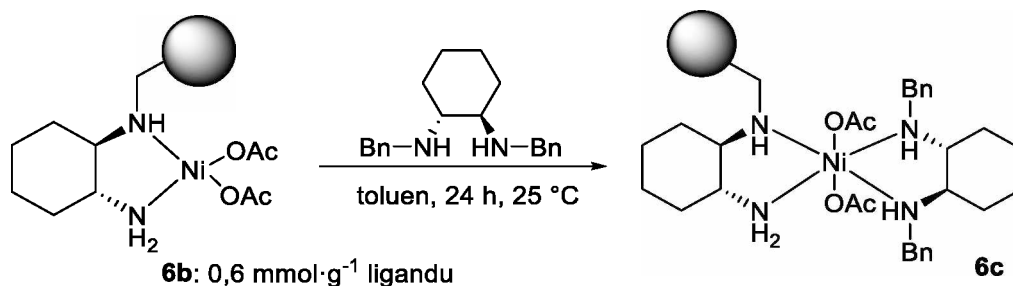
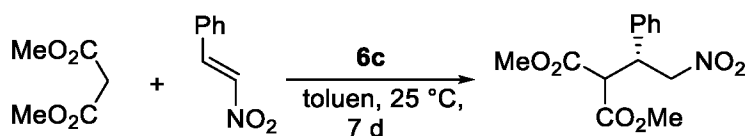


Schéma 20 Příprava komplexu **6c**

Z výsledků je patrné že v porovnání s **6b** došlo k významnému zvýšení katalytické aktivity a po 7 dnech byl pozorována konverze 66 % s enantioselektivitou 36 %. Po provedení recyklace byla konverze stabilní, avšak enantioselektivita klesla na 27 %. Po třetí recyklaci byl produkt detekován pouze ve stopovém množství. Sheldonův test^[40] poukázal na vymývání Ni (Tabulka 18).

Tabulka 18 Katalýza komplexem **6c**



| Cyklus | Konverze ^a [%] | ee ^b [%] |
|--------|---------------------------|---------------------|
| 1 | 66 | 36 |
| 2 | 64 | 27 |
| 3 | 3 | - |

^a Stanoveno pomocí 1H NMR ^b Stanoveno pomocí HPLC

C) Komplexace 4-chlorbenzyl-(*R,R*)-DACH na PS-Cl (**6d**)

Jako poslední varianta komplexu s octanem nikelnatým byla po zakotvení (*R,R*)-DACH na PS-Cl v připraveném PS-(*R,R*)-DACH zavedena 4-chlorbenzyllová skupina na volnou NH₂ skupinu v analogii k lit.^[17,18] v souladu s předchozími experimenty byl připraven nejprve komplex s Ni(OAc)₂·4H₂O a následně byla provedena komplexace s diBn-(*R,R*)-DACH a byl tak připraven komplex **6d** (Schéma 21).

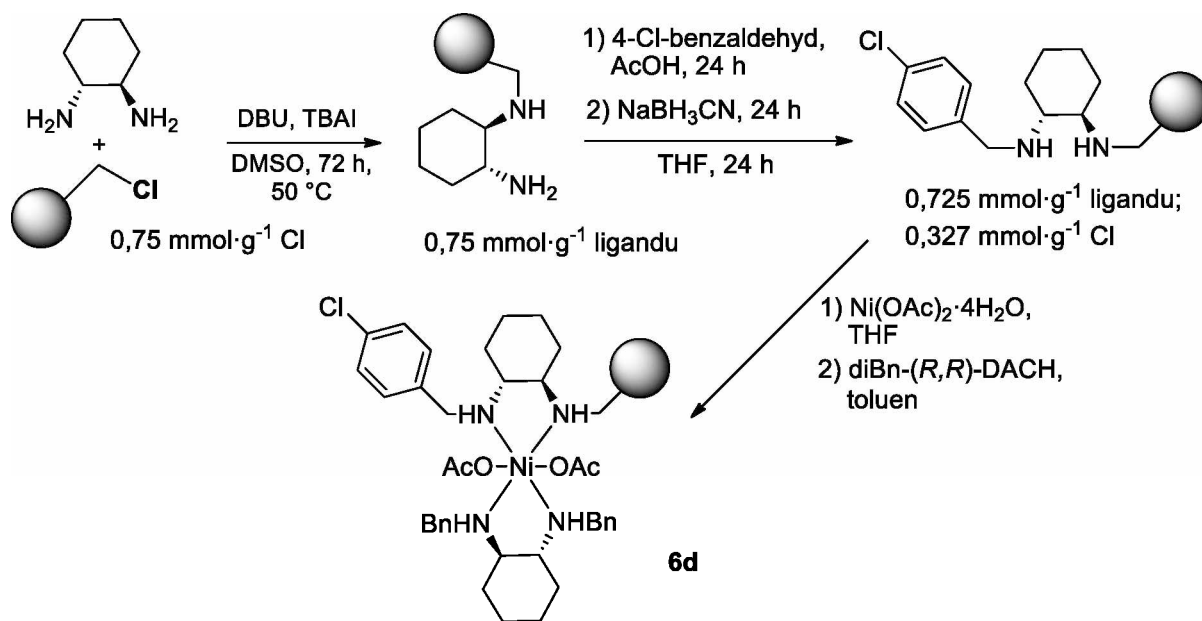
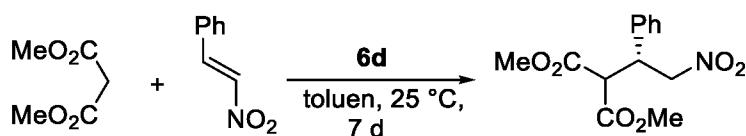


Schéma 21 Příprava komplexu **6d**

Z výsledků je patrné, že v prvním cyklu byla pozorována vyšší konverze než v případě využití **6b** či **6c**, (72 %) avšak zároveň byla pozorována nízká enantiosektivita 28 %. Katalytická aktivita tohoto katalyzátoru však byla do druhého cyklu výrazně snížena (59% konverze) a ve třetím cyklu nebyl produkt detekován vůbec (Tabulka 19).

Tabulka 19 Katalýza komplexem **6d**



| Cyklus | Konverze ^a (%) | ee ^b (%) |
|--------|---------------------------|---------------------|
| 1 | 72 | 28 |
| 2 | 59 | – |
| 3 | 0 | – |

^aStanoveno pomocí ¹H NMR ^bStanoveno pomocí HPLC

5.2.3 Komplex s NiBr₂ (6e)

Z důvodu neúspěchů komplexů s octanem nikelnatým byl studován komplex s NiBr₂ **6e** analogický komplexu z lit.^[6]. Připravený PS-(*R,R*)-DACH byl benzylován benzaldehydem, za podmínek reaktivní aminace. Následně byl komplexován s NiBr₂ v acetonitrilu, díky omezené rozpustnosti v jiných organických rozpouštědlech (Schéma 22).^[6]

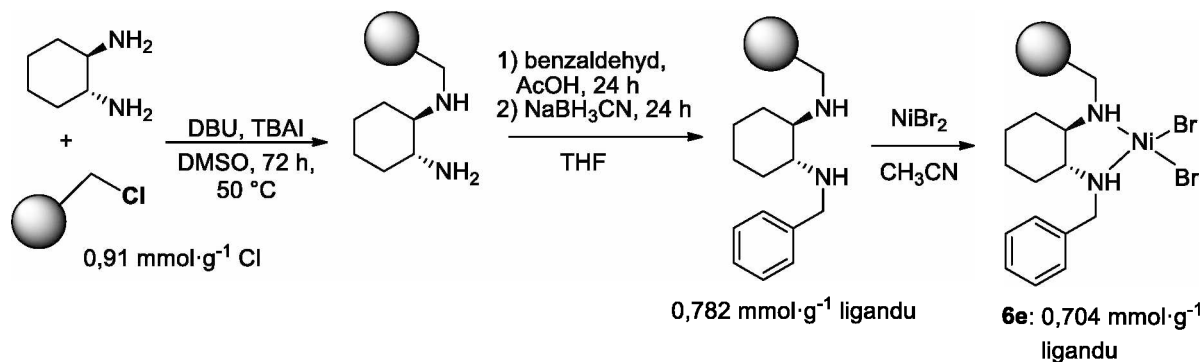
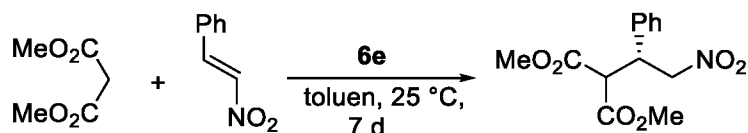


Schéma 22 Příprava komplexu **6e**

Připravený komplex **6e** byl testován modelové reakci a bylo dosaženo výborné 92% konverze s enantioselektivitou 60 %. Ve druhém cyklu však byla katalytická aktivita velmi výrazně snížena (19% konverze). Sheldonův test^[40] prokázal uvolňování Ni z kopolymeru (Tabulka 20).

Tabulka 20 Katalýza komplexem **6e**



| Cyklus | Konverze ^a (%) | ee ^b (%) |
|--------|---------------------------|---------------------|
| 1 | 92 | 60 |
| 2 | 19 | – |

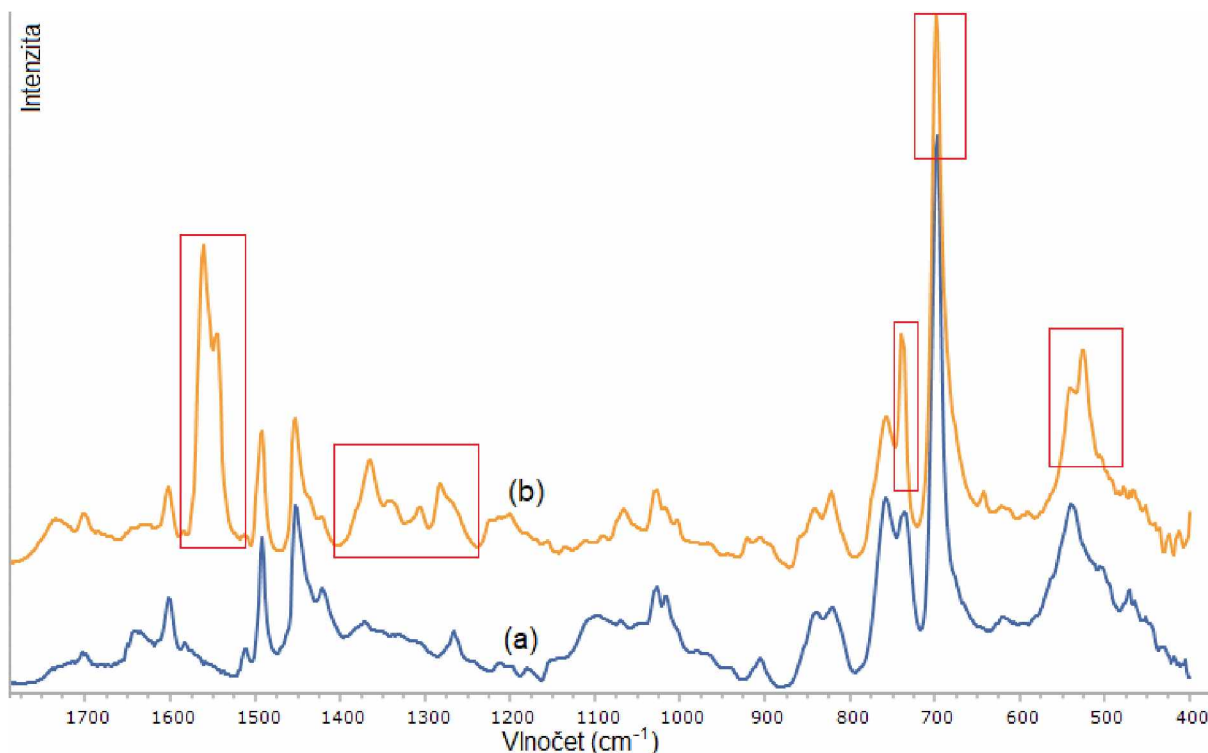
^aStanoveno pomocí ¹H NMR ^bStanoveno pomocí HPLC

5.2.4 Zobecnění výsledků recyklačních experimentů s katalyzátory 6b-e

Z výsledků recyklačních experimentů kopolymerů **6b-e** uvedených v kapitolách 5.2.2 a 5.2.3 je zřejmé, že dochází k významnému poklesu pozorované konverze. Ve vybraných případech byl rovněž proveden Sheldonův test, který potvrzuje vymývání katalyzujícího species z polymerní matrice.

Možným důvodem může být buď nevhodné zakotvení ligandu a vymývání komplexu Ligand·NiX₂ (X=Br, OAc) nebo pouze vymývání NiX₂.

Elementární analýzou kopolymerů, po neúspěšných recyklačních experimentech, bylo zjištěno, že dochází k významnému nárůstu obsahu dusíku v kopolymerech (např. **6e** čerstvý 1,95 % N, po recyklaci 2,77 % N). V FT-IR spektrech jsou patrné významné pásy, které odpovídají β-nitrostyrenu (Obrázek 1).



Obrázek 1 Výřez FT-IR spekter kopolymeru **6c** (a) před a (b) po použití. Červeně vyznačený pásy odpovídající β-nitrostyrenu β-Nitrostyren je pravděpodobně ve značném množství adsorbován do polymerní matrice, a ani mnohonásobným promýváním kopolymerů jej nelze odstranit. Tento fakt znemožňuje rozlišení, jaké species se z polymerní matrice uvolňuje.

Na obdobném heterogenním katalyzátoru, zakotveném na mezoporezním organosilikátu (viz kapitola 2.2) bylo zaznamenáno snížení konverze v 10. cyklu, které bylo zdůvodněno poklesem obsahu Ni v matrici o 82 % vůči původnímu množství.^[27]

V našem případě k významnému poklesu došlo již ve druhém, případně třetím cyklu. Z toho vyplývá výrazně vyšší stabilita komplexu zakotveném na SiO_2 . Ta může být pravděpodobně vysvětlena elektronovou donací kyslíkovými atomy matrice na elektron-deficitním centru nikelnatého iontu.

6 ZÁVĚR

Formou literární rešerše byly zhodnoceny nejnovější poznatky týkající se přípravy a využití nikelnatých komplexů, jako katalyzátorů pro enantioselektivní Michaelovy adice na substituované 2-fenyl-1-nitroetheny.

Byla vyvinuta snaha o přípravu zakotvených derivátů (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu metodou suspenzní kopolymerace. Tento postup nebyl úspěšný a byla zvolena postmodifikační strategie, kdy byl (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin kovalentně navázán na chlormethylované polystyreny a dále modifikován.

Byly testovány komplexy zakotvených substituovaných opticky čistých cyklohexan-1,2-diaminů s Ni(OAc)₂ a NiBr₂. Všechny připravené komplexní katalyzátory však velmi rychle ztrácely svoji katalytickou účinnost, pravděpodobně v důsledku vymývání nikelnatých solí z polymerní matrice.

Nejúspěšnější byl komplex *N*¹-benzyl-*N*²polystyrenyl-(1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin s NiBr₂, který byl testován na modelové adici dimethyl-malonátu na β-nitrostyren. Po 7 dnech byl izolován produkt ve výtěžku 92% s 60% ee. Recyklace takového katalyzátoru však nebyla možná.

7 PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Pellissier, H. Recent Developments in Enantioselective Nickel(II)-Catalyzed Conjugate Additions. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (13), 2745–2780
- [2] Wilckens, K.; Duhs, M. A.; Lentz, D.; Czekelius, C. Chiral 1,1'-Bi(Tetrahydroisoquinoline)-Type Diamines as Efficient Ligands for Nickel-Catalysed Enantioselective Michael Addition to Nitroalkenes. *European J. Org. Chem.* **2011**, No. 28, 5441–5446
- [3] Christoffers, J.; Rößler, U.; Werner, T. Construction of Quaternary Stereocenters by Nickel-Catalysis of Asymmetric Michael Reactions. *European J. Org. Chem.* **2000**, 701–705
- [4] Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. Recent Advances in Catalytic Enantioselective Michael Additions. *Synthesis (Stuttg.)* **2001**, No. 2, 171–196
- [5] Pellissier, H. *Enantioselective Nickel-Catalysed Transformations*; Hardacre, C. (Queen's U. B.), Ed.; RSC Catalysis Series; Royal Society of Chemistry, 2016
- [6] Sung, H. J.; Mang, J. Y.; Kim, D. Y. Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of α -Fluoro β -Ketophosphonates to Nitroalkenes in the Presence of Nickel Complexes. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *178*, 40–46
- [7] Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. Fluorinated Carbonyl and Olefinic Compounds: Basic Character and Asymmetric Catalytic Reactions. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (1), 1–16
- [8] Ramachandran, P. V, *Asymmetric Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Applications, and Future Directions (ACS symposium series)*; American Chemical Society: Michigan, 2000
- [9] Kwon, S. J.; Suh, C. W.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. Catalytic Asymmetric Michael Addition of α -Fluoro β -Ketoester to Nitroalkenes in the Presence of Nickel Complexes. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, *36* (8), 1947–1948
- [10] Reznikov, A. N.; Sibiryakova, A. E.; Rybakov, V. B.; Klimochkin, Y. N. Asymmetric Michael Additions of a β -Oxophosphonate to Nitroalkenes in the Presence of Chiral Diamine Complexes. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26* (18–19), 1050–1057
- [11] Savignac, P.; Iorga, B. *Modern Phosphonate Chemistry*; CRC Press, 2003
- [12] Rai, V.; Namboothiri, I. N. N. Effect of Achiral and Mixed Chiral Ligands on the

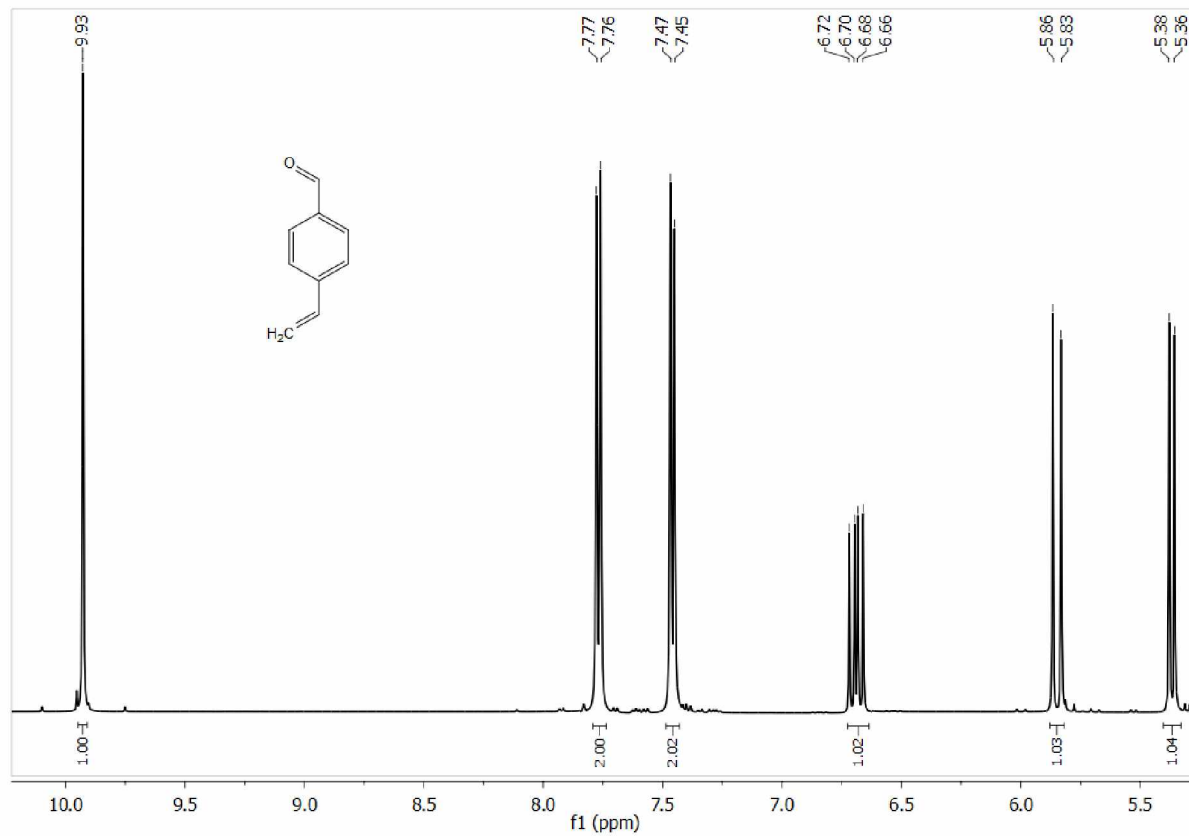
- Asymmetric Synthesis of γ -Nitrophosphonates via Michael Addition. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (7), 767–772
- [13] Froestl, W.; Mickel, S. J.; Hall, R. G.; von Sprecher, G.; Strub, D.; Baumann, P. A.; Brugger, F.; Gentsch, C.; Jaekel, J.; Olpe, H. R.; et al. Phosphinic Acid Analogues of GABA. 1. New Potent and Selective GABAB Agonists. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (17), 3297–3312
- [14] Reznikov, A. N.; Ostrovskii, V. A.; Klimochkin, Y. N. Synthesis of Nonracemic Tetrazole GABA Analogs. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54* (11), 1715–1721
- [15] Wei, C. X.; Bian, M.; Gong, G. H. Tetrazolium Compounds: Synthesis and Applications in Medicine. *Molecules* **2015**, *20* (4), 5528–5553
- [16] Reznikov, A. N.; Kapranov, L. E.; Ivankina, V. V.; Sibiryakova, A. E.; Rybakov, V. B.; Klimochkin, Y. N. Nitroalkenes in the Ni(II) Catalyzed Asymmetric Michael Addition. Convenient Route to the Key Intermediate of Brivaracetam. *Helv. Chim. Acta* **2018**, *101* (12)
- [17] Evans, D. A.; Seidel, D. Ni(II)-Bis[(R,R)-N,N'-Dibenzylcyclohexane-1,2-Diamine]Br₂ Catalyzed Enantioselective Michael Additions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Conjugated Nitroalkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (28), 9958–9959
- [18] Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. Scope and Mechanism of Enantioselective Michael Additions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Nickel(II)-Diamine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (37), 11583–11592
- [19] Huang, S.; Scherer, K.; Ni, B. Asymmetric Sequential Double Michael Reactions of Γ,Δ -Unsaturated β -Ketoesters to Nitroolefins Catalyzed by Ni (II)-Diamine Complex. *Catal. Commun.* **2017**, *102* (June), 67–70
- [20] Shiryayev, V. A.; Radchenko, E. V.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S.; Bormotov, N. I.; Serova, O. A.; Shishkina, L. N.; Baimuratov, M. R.; Bormasheva, K. M.; Gruzd, Y. A.; et al. Molecular Design, Synthesis and Biological Evaluation of Cage Compound-Based Inhibitors of Hepatitis C Virus P7 Ion Channels. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235
- [21] Zhang, X.; Anderson, J. C. A Divergent Synthetic Route to the Vallesamidine and Schizogyne Alkaloids: Total Synthesis of (+)-Vallesamidine and (+)-14,15-Dehydrostrempepiopine. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (50), 18040–18045

- [22] Subramanian, P. S.; Chinnaraja, E.; Arunachalam, R.; Samanta, K.; Natarajan, R. Enantioselective Michael Addition Reaction Catalysed by Enantiopure Binuclear Nickel(II) Close-Ended Helicates. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (5), 1144–1155
- [23] Chen, X.; Zhou, H.; Huang, H. Diastereo- and Enantioselective Conjugate Addition of α -Keto Esters to Nitroalkenes: Complete Switch in the Enantioselectivity by Tuning the Metal Center or Rigidity of the Ligand. *Cuihua Xuebao/Chinese J. Catal.* **2015**, *36* (1), 57–67
- [24] Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashlzurne, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. Diastereo- And Enantioselective Conjugate Addition of α -Ketoesters to Nitroalkenes Catalyzed by a Chiral Ni(OAc)₂ Complex under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (12), 4036–4037
- [25] Yang, D.; Li, D.; Wang, L.; Zhao, D.; Wang, R. Development and Application of α -Heteroatom Ketones in Asymmetric Michael Reaction with β - Trans -Nitroalkenes. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (9), 4336–4348
- [26] Bissessar, D.; Achard, T.; Bellemin-Lapponnaz, S. Robust and Recyclable Self-Supported Chiral Nickel Catalyst for the Enantioselective Michael Addition. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (12), 1982–1988
- [27] Jin, R.; Liu, K.; Xia, D.; Qian, Q.; Liu, G.; Li, H. Enantioselective Addition of Malonates and β -Keto Esters to Nitroalkenes over an Organonickel-Functionalized Periodic Mesoporous Organosilica. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (17), 3265–3274
- [28] Bouillon, I.; Soural, M.; Miller, M. J.; Krchňák, V. Resins with Identical Specifications Are Not Identical. Identifying a Useful Solid-Phase Resin. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11* (2), 213–215
- [29] Tabata, M.; Moriyama, K.; Togo, H. One-Pot Transformation of Methylarenes into Aromatic Aldehydes under Metal-Free Conditions. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (16), 3402–3410
- [30] Yang, C. T.; Han, J.; Liu, J.; Li, Y.; Zhang, F.; Yu, H. Z.; Hu, S.; Wang, X. Pd-Catalyzed Vinylation of Aryl Halides with Inexpensive Organosilicon Reagents Under Mild Conditions. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (41), 10324–10328
- [31] Tye, H.; Eldred, C.; Wills, M. An Efficient Method for the Synthesis of N,N'-Dimethyl-1,2-Diamines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (1), 155–158

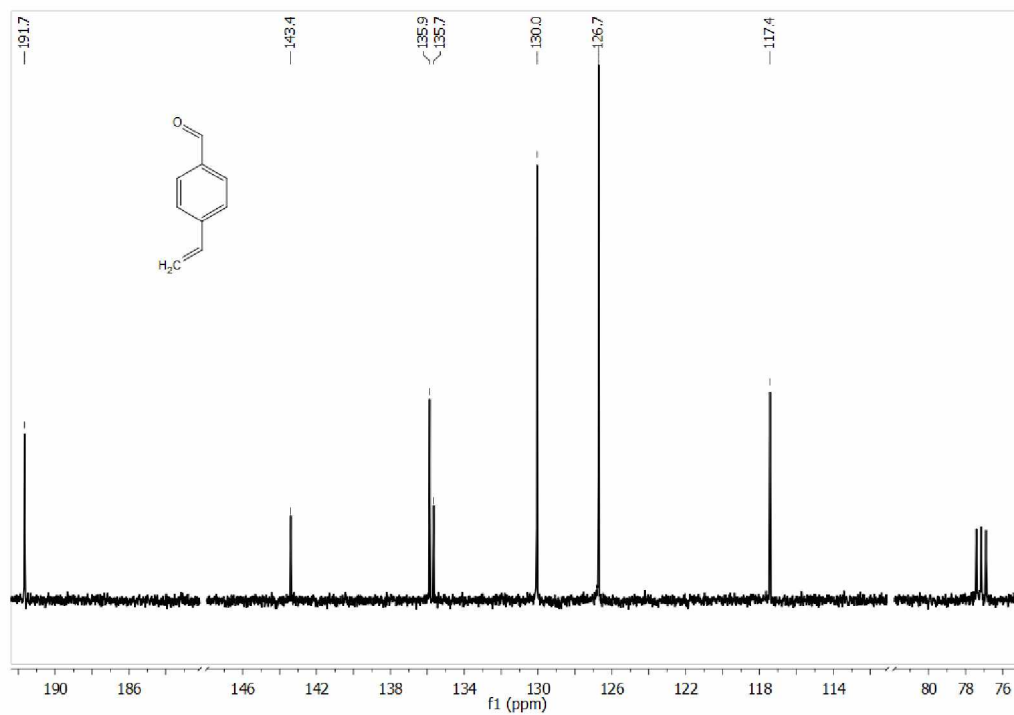
- [32] Gale, E. M.; Atanasova, I. P.; Blasi, F.; Ay, I.; Caravan, P. A Manganese Alternative to Gadolinium for MRI Contrast. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (49), 15548–15557
- [33] Shen, J.; Wang, M.; He, T.; Jiang, J.; Hu, M. Influence of the Backbone of N5-Pentadentate Ligands on the Catalytic Performance of Ni(II) Complexes for Electrochemical Water Oxidation in Neutral Aqueous Solutions. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (65), 9019–9022
- [34] De, B. B.; Sivaram, S.; Dhal, P. K. Chiral Polymer Materials: Asymmetric Cyclopolymerization of a Divinyl Functional Monomer Using Protective Group Chemistry. *Macromolecules* **1995**, *28* (10), 3733–3735
- [35] Neiman, M. B. *Aging and Stabilization of Polymers*; Springer US, 2012
- [36] Bui, C. T.; Rasoul, F. A.; Ercole, F.; Pham, Y.; Maeji, N. J. Efficiencies of Reductive Amination Reactions on Different Solid Supports. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (50), 9279–9282
- [37] Wilson, M. E.; Paech, K.; Zhou, W. J.; Kurth, M. J. Solvent and Reagent Accessibility within Oligo(Ethylene Glycol) Ether [PEG] Cross-Linked Polystyrene Beads. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (15), 5094–5099
- [38] Androvič, L.; Drabina, P.; Panov, I.; Frumarová, B.; Kalendová, A.; Sedlák, M. Polystyrene Copolymer Supported by Substituted (1R,2R)-1,2-Diphenylethane-1,2-Diamine-Copper(II) Complexes: A Recyclable Catalyst for Asymmetric Henry Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (9), 775–780
- [39] Bartáček, J.; Drabina, P.; Váňa, J.; Sedlák, M. Recoverable Polystyrene-Supported Catalysts for Sharpless Allylic Alcohols Epoxidations. *React. Funct. Polym.* **2019**, *137* (January), 123–132
- [40] Lempers, H. E. B.; Sheldon, R. A. The Stability of Chromium in CrAPO-5, CrAPO-11, and CrS-1 during Liquid Phase Oxidations. *J. Catal.* **1998**, *175* (1), 62–69

PŘÍLOHY

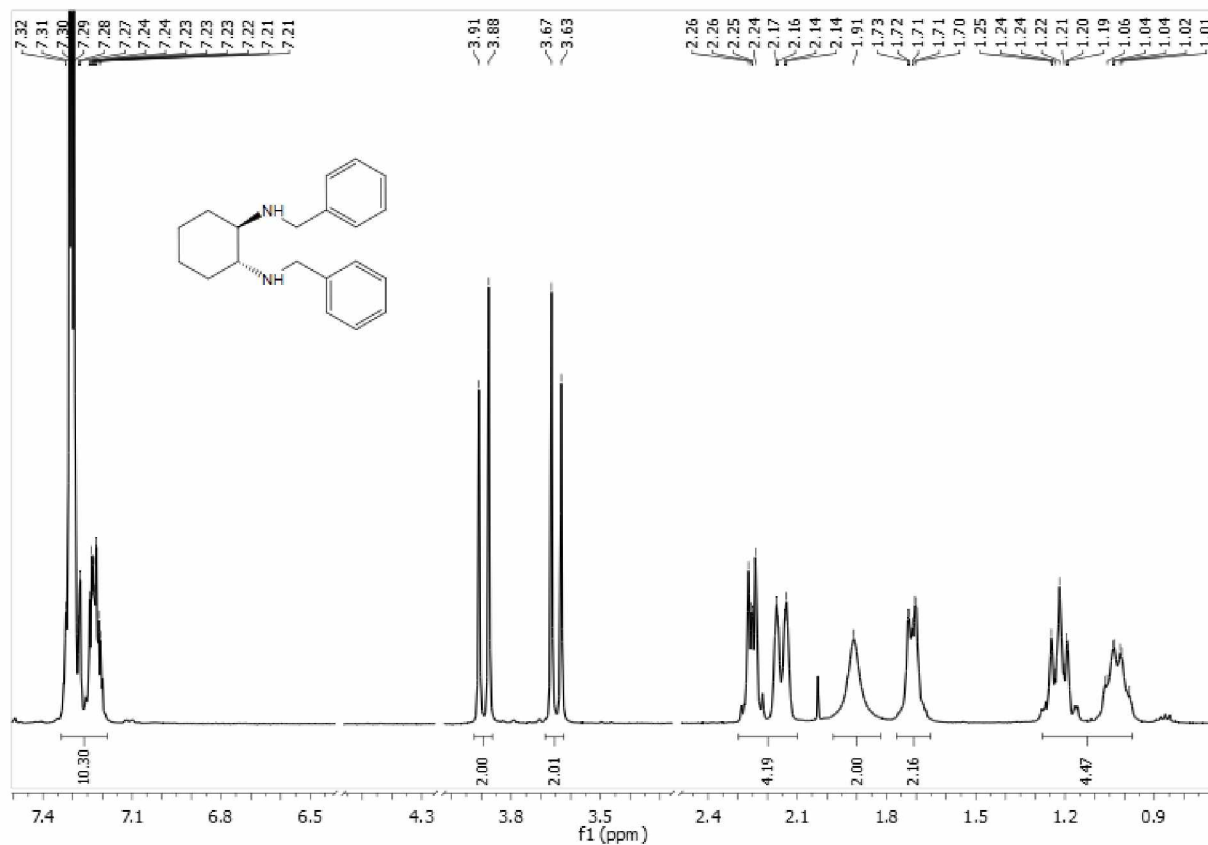
^1H NMR spektrum 4-vinylbenzaldehydu



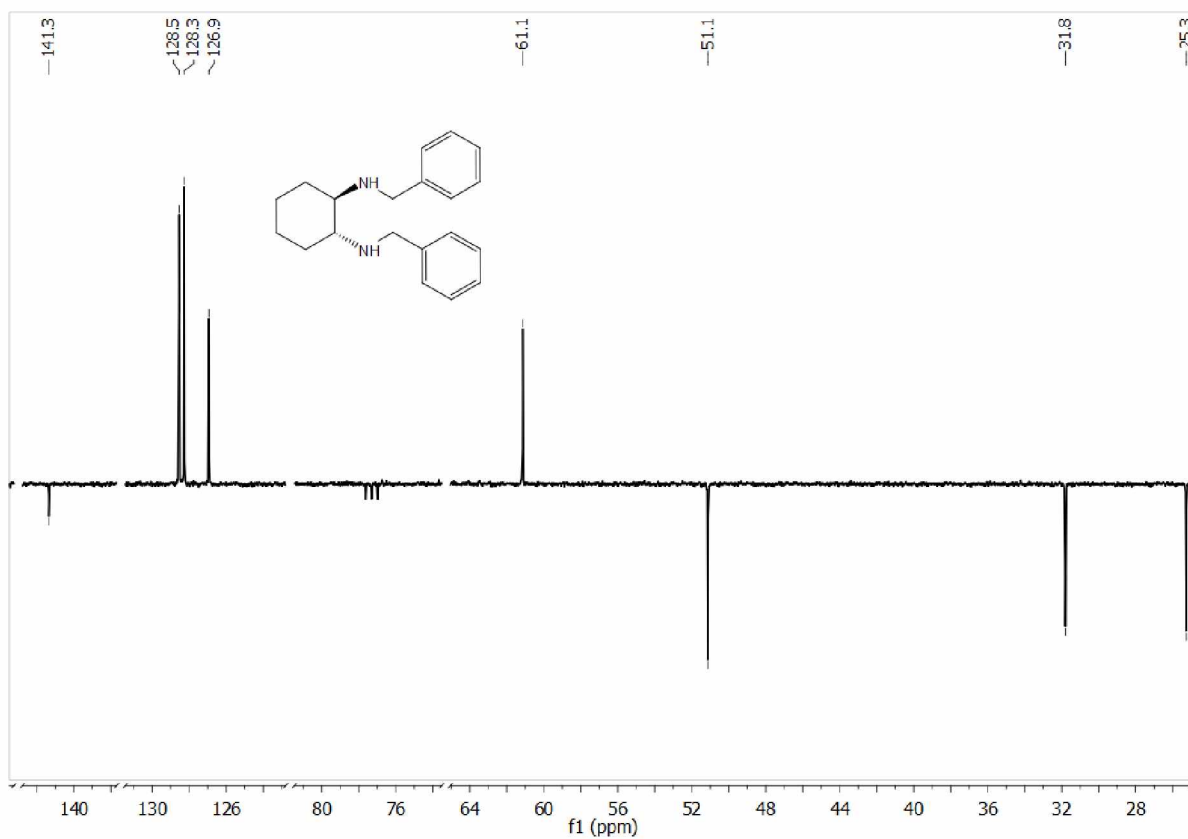
^{13}C NMR spektrum 4-vinylbenzaldehydu



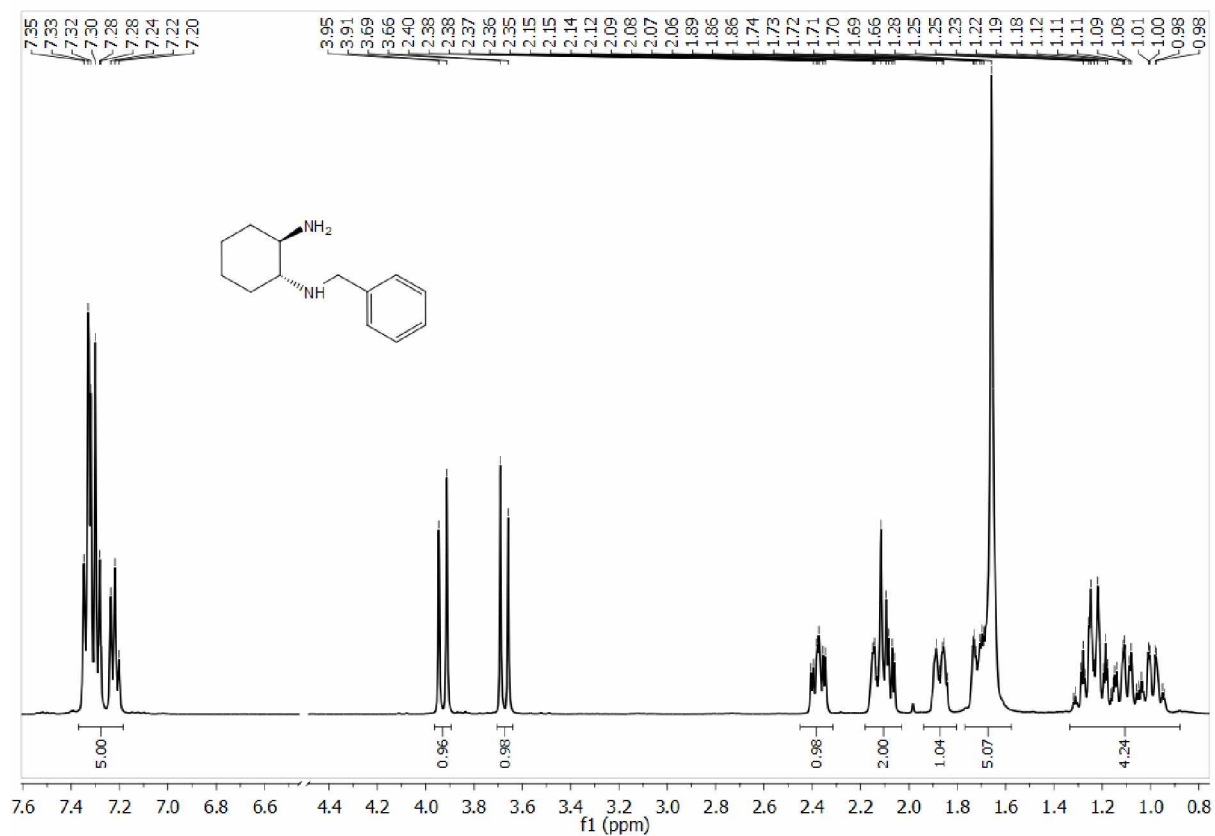
^1H NMR spektrum diBn-(*R,R*)-DACH



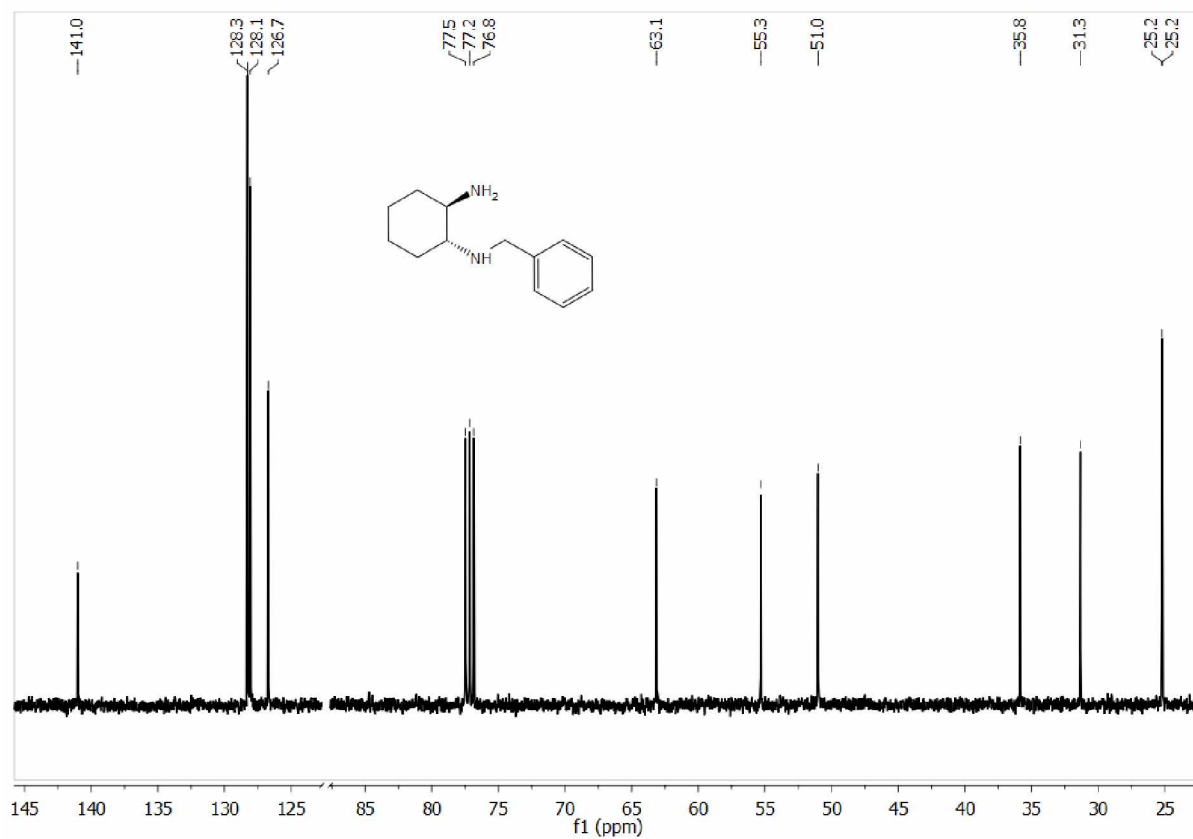
^{13}C -APT NMR spektrum diBn-(*R,R*)-DACH



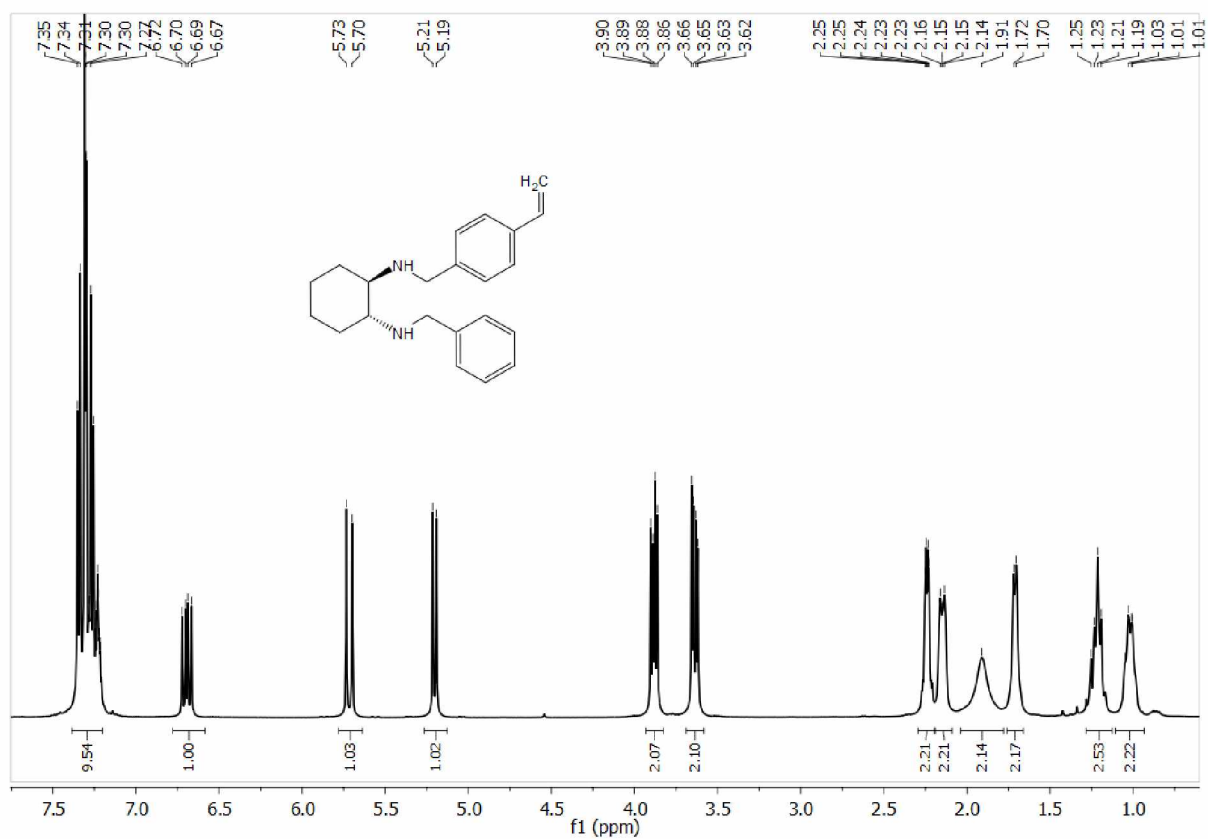
¹H NMR spektrum sloučeniny 2



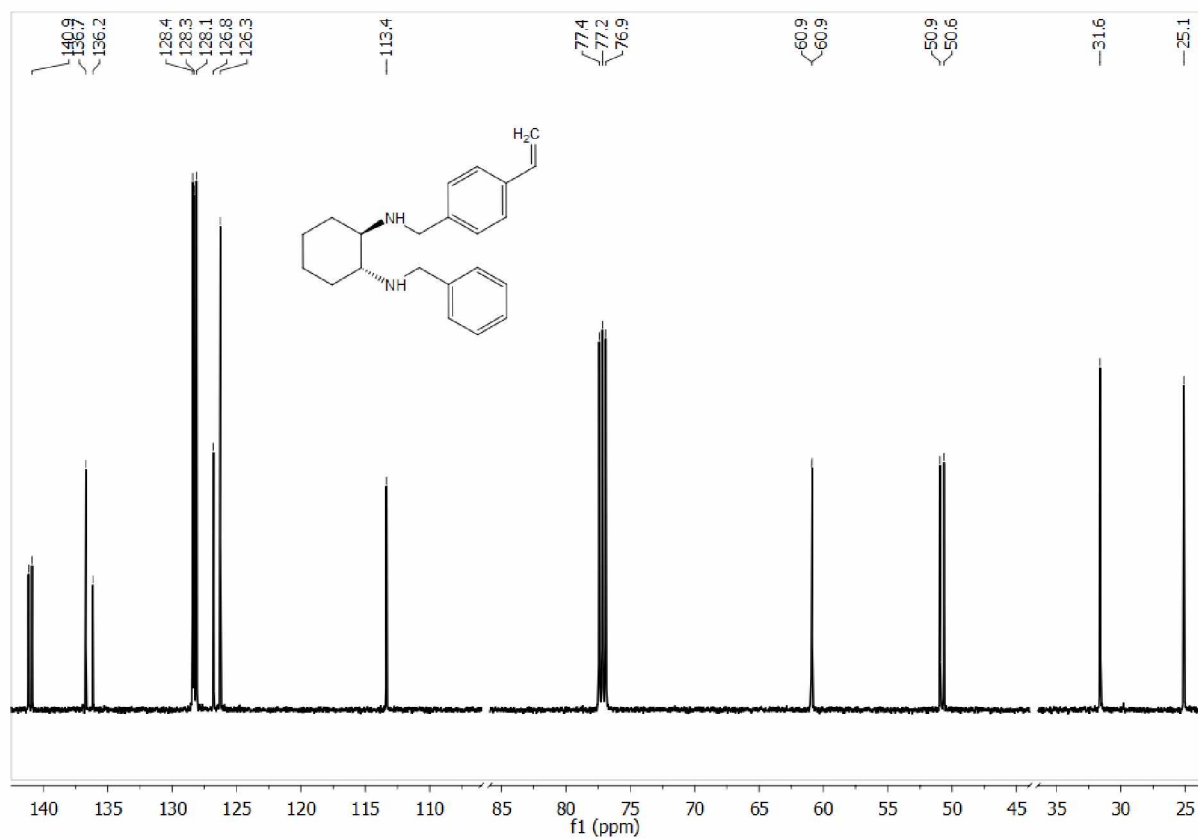
¹³C NMR spektrum sloučeniny 2



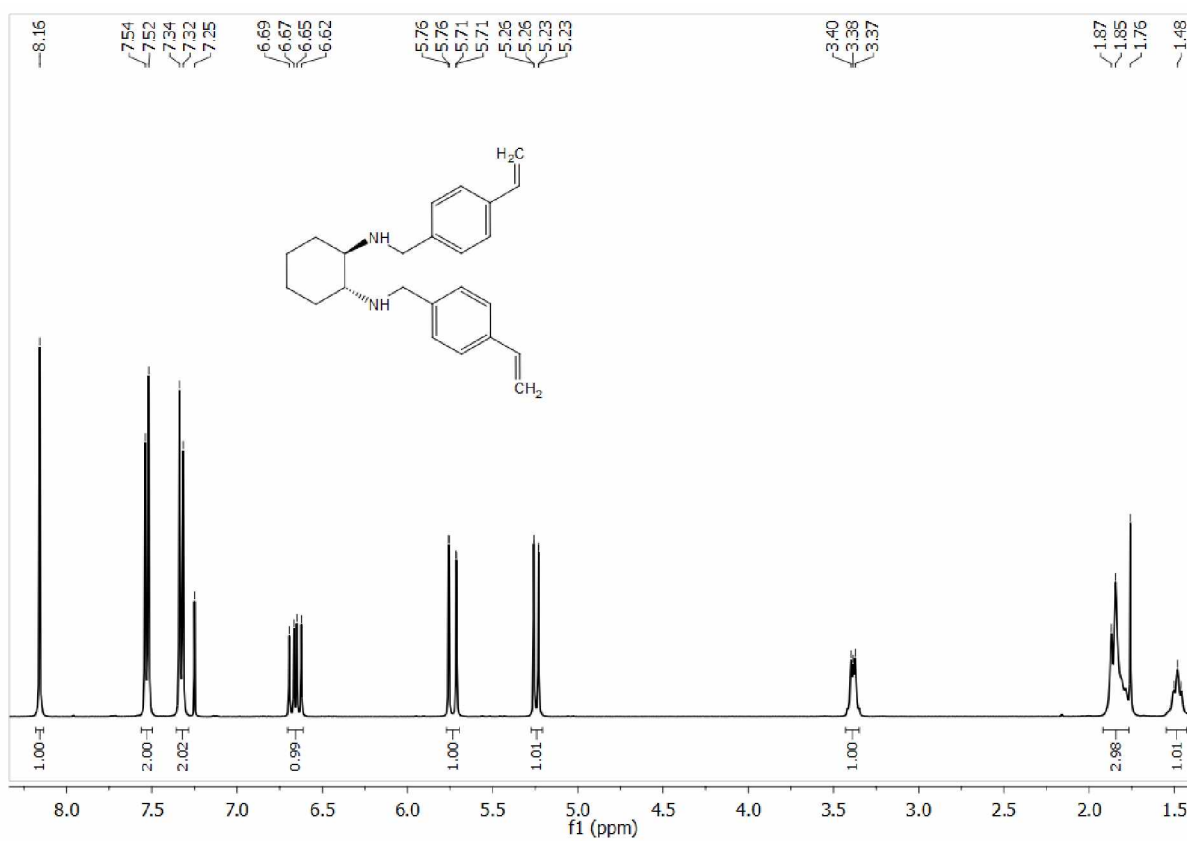
¹H NMR spektrum sloučeniny 3



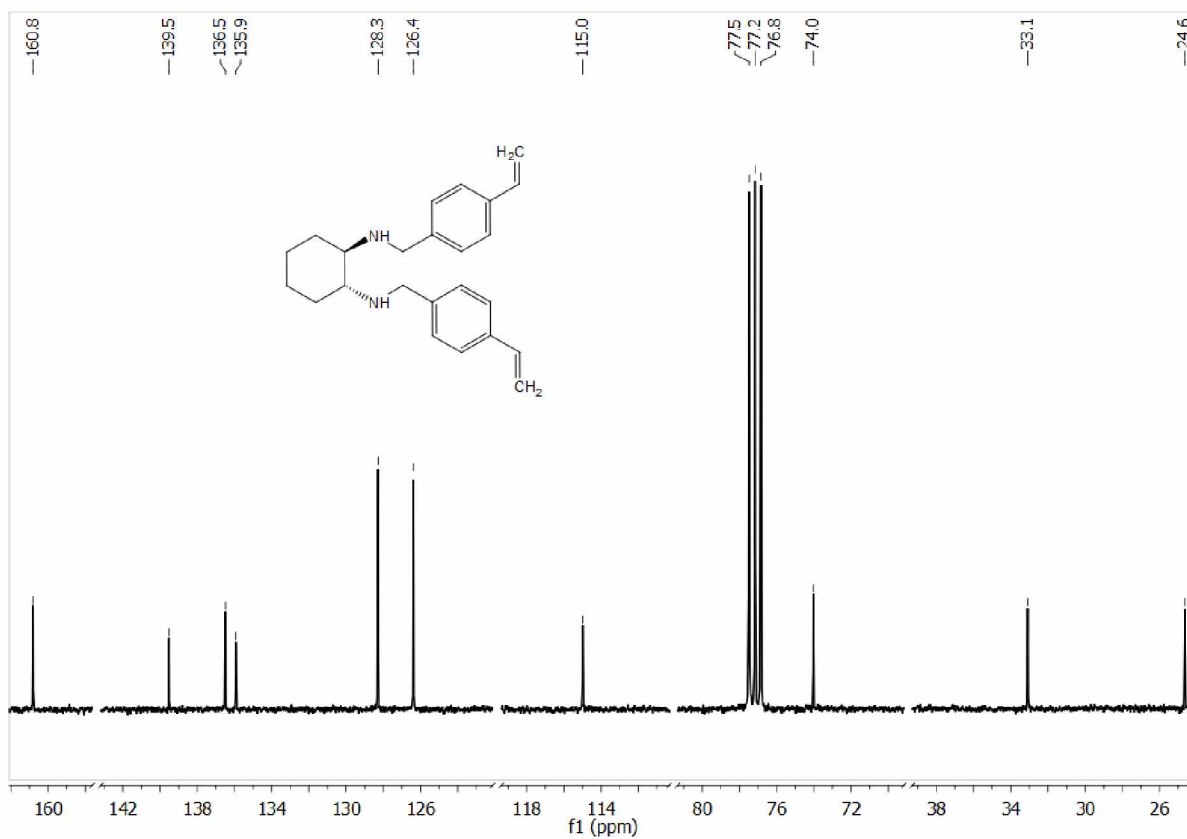
¹³C NMR spektrum sloučeniny 3



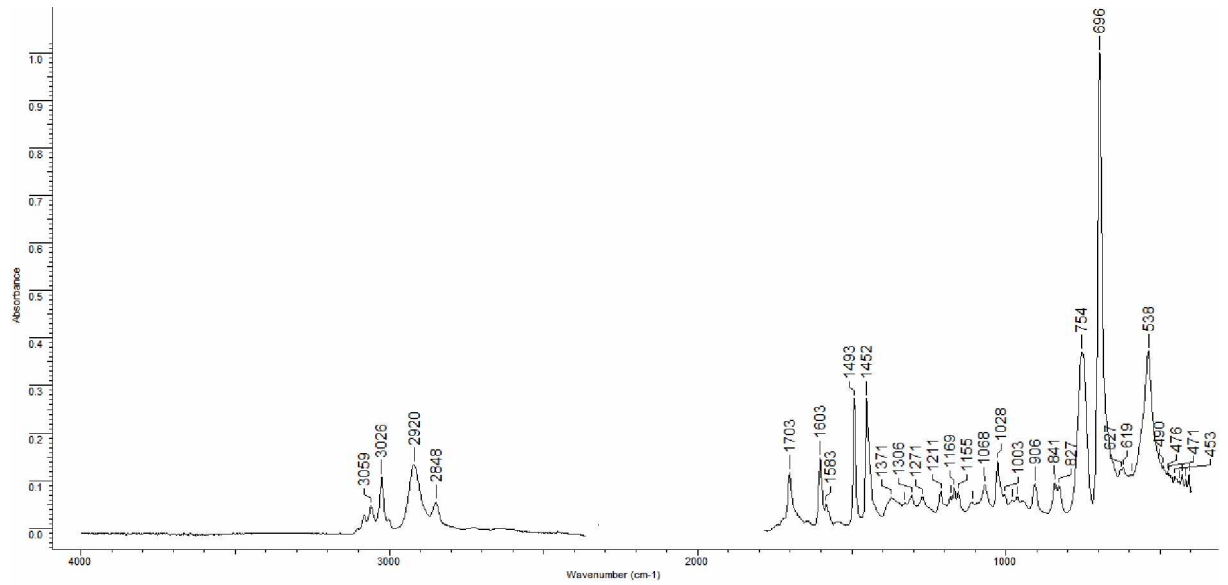
¹H NMR spektrum sloučeniny **4a**



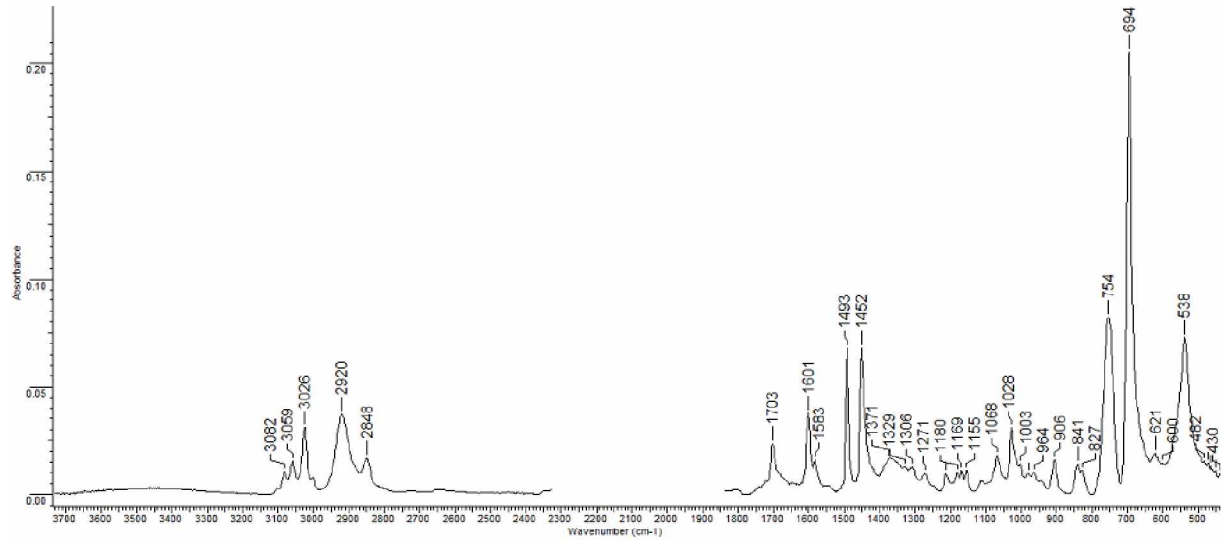
¹³C NMR spectrum sloučeniny **4a**



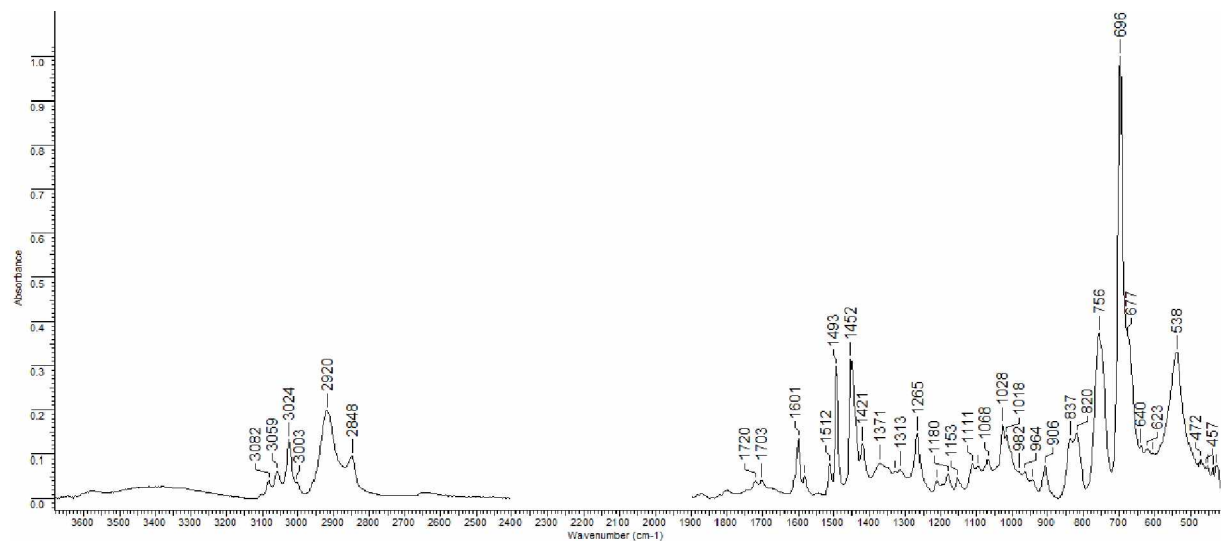
FT-IR spektrum látky 5a



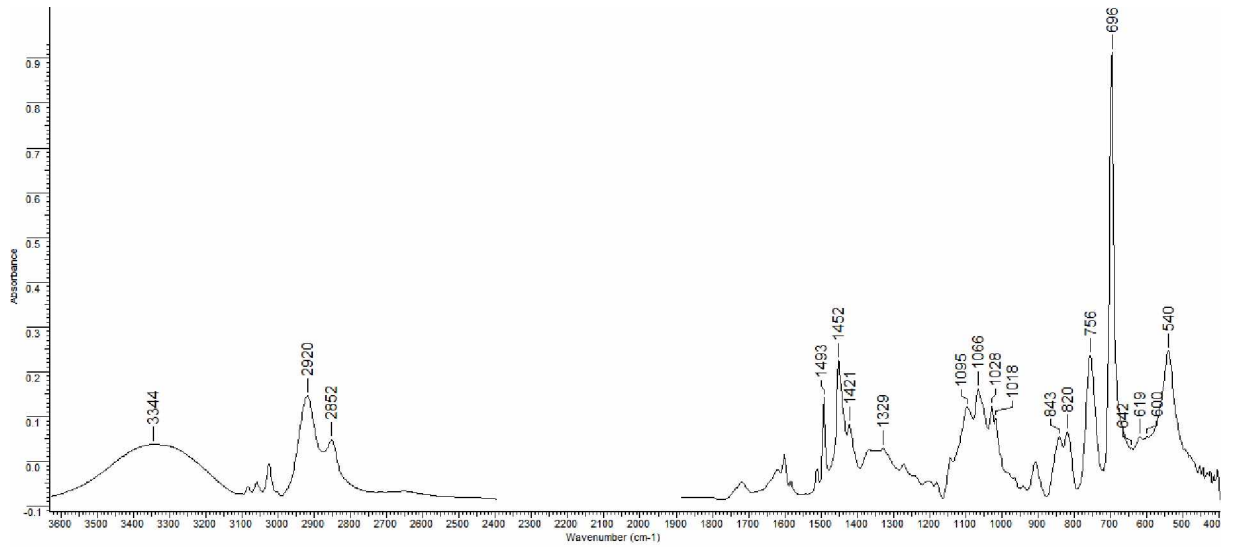
FT-IR spektrum látky 5b



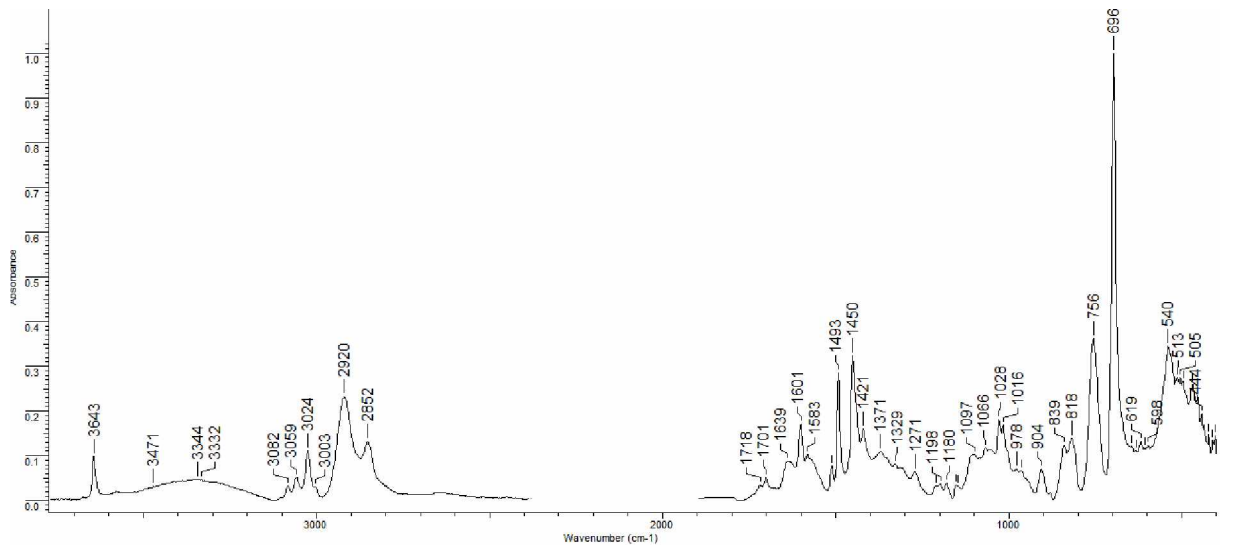
FT-IR spektrum PS-Cl



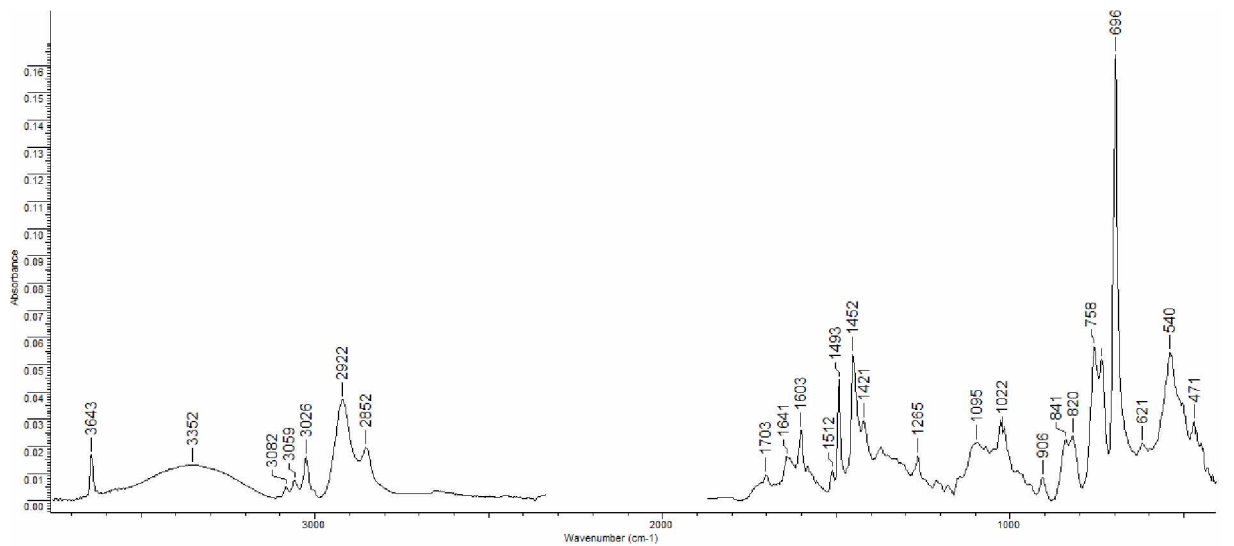
FT-IR spektrum polimeru 6a



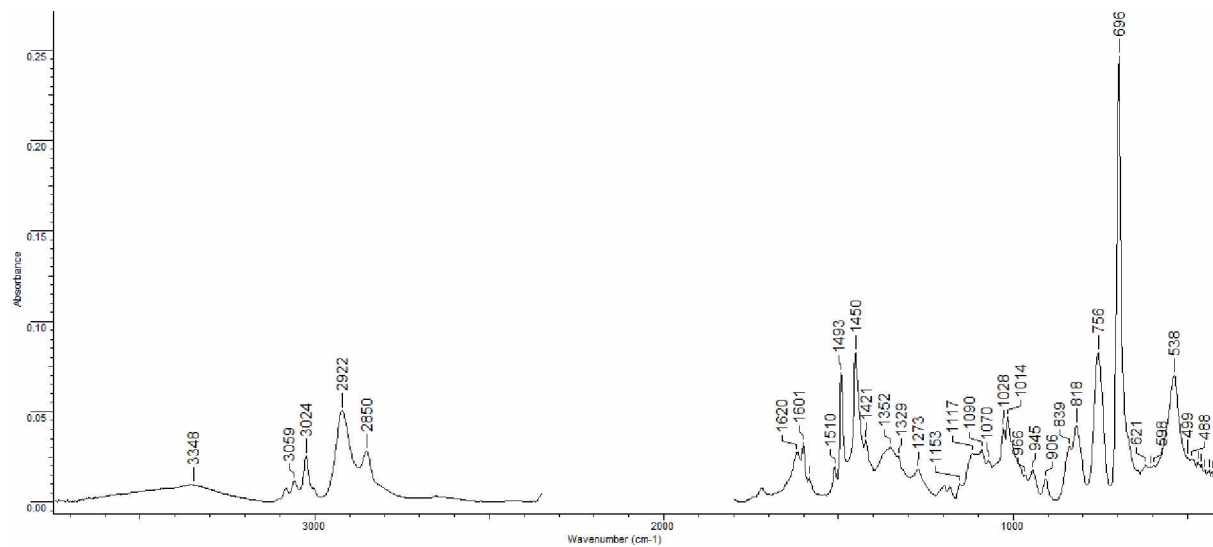
FT-IR spektrum kompleksu 6b



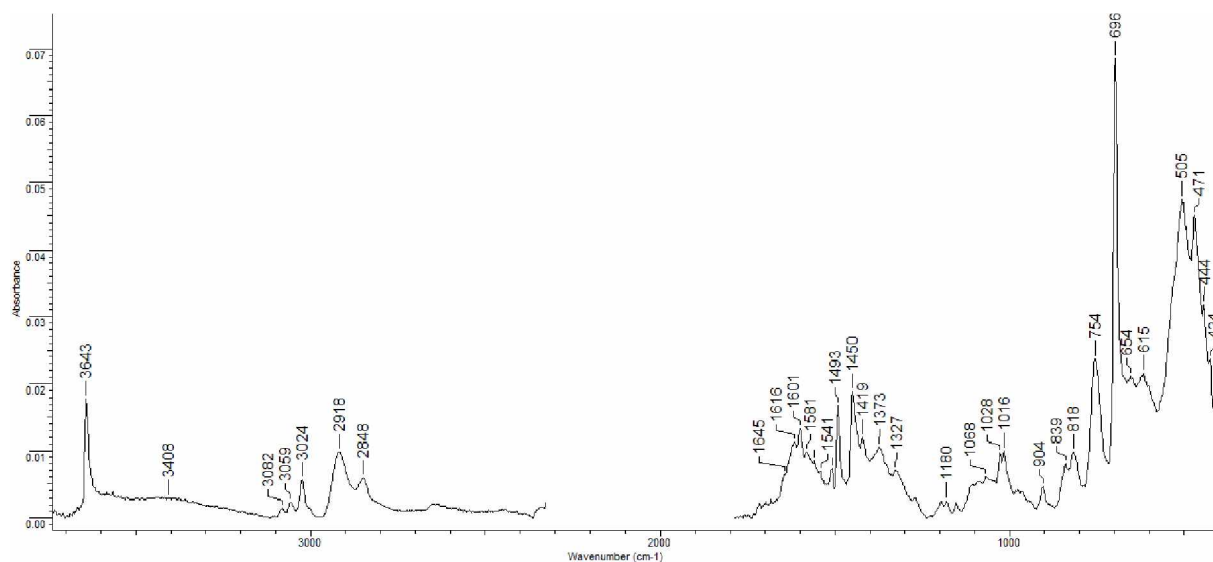
FT-IR spektrum kompleksu 6c



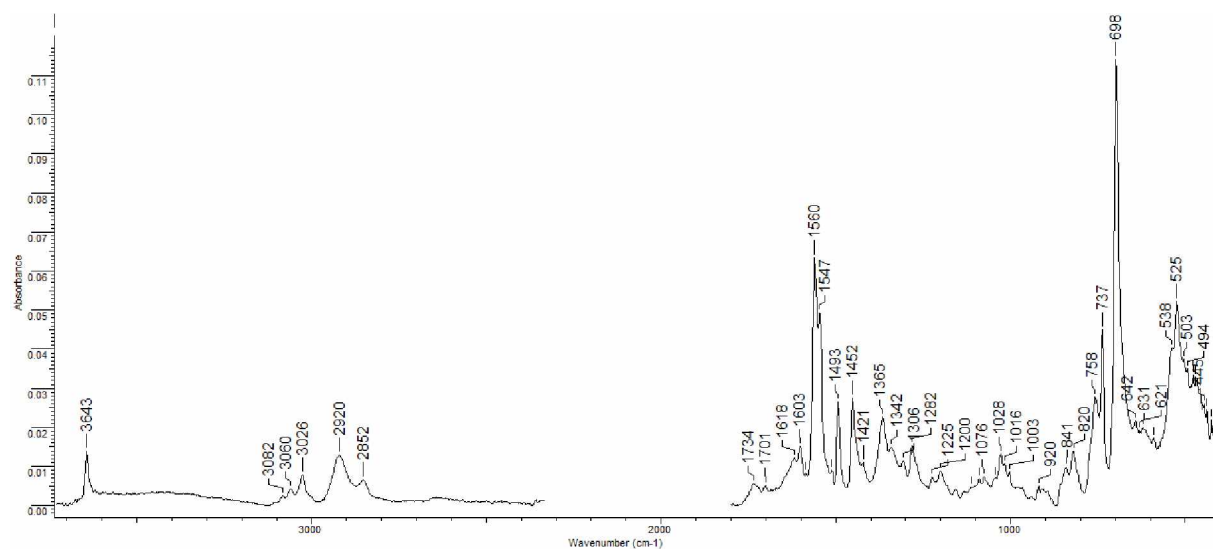
FT-IR spektrum kompleksu PS-4-chlorbenzyl-(*R,R*)-DACH



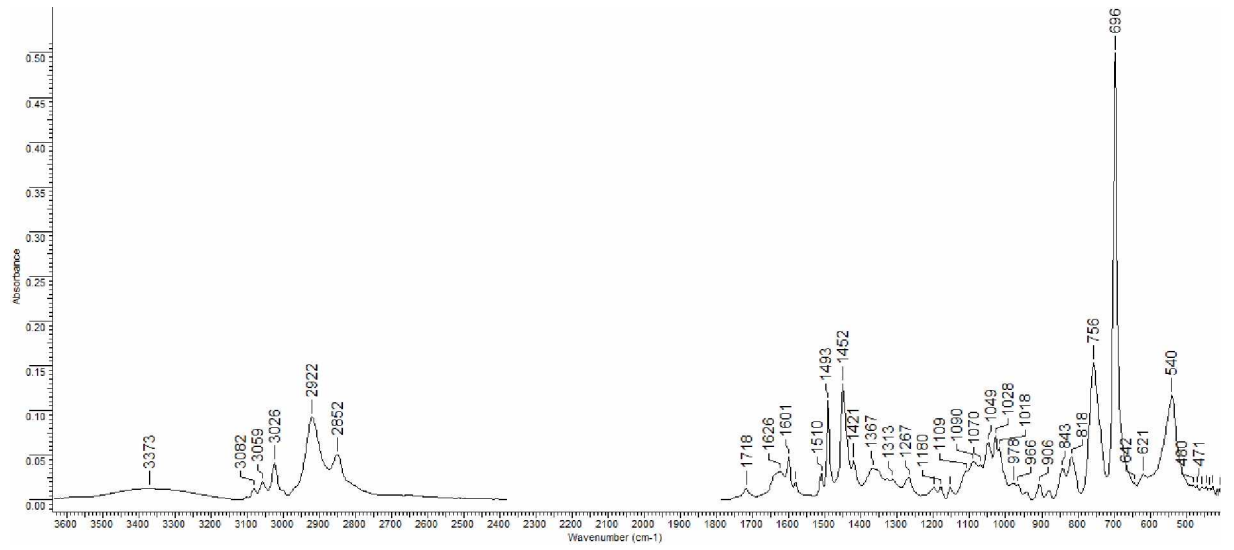
FT-IR spektrum kompleksu PS-4-chlorbenzyl-(*R,R*)-DACH·Ni(OAc)₂



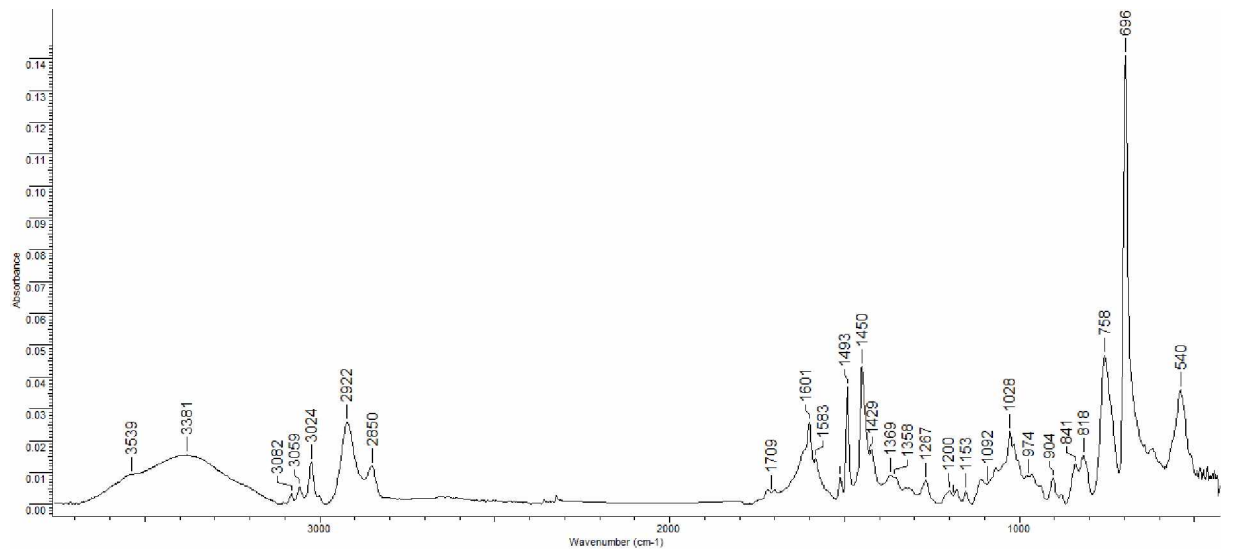
FT-IR spektrum kompleksu 6d



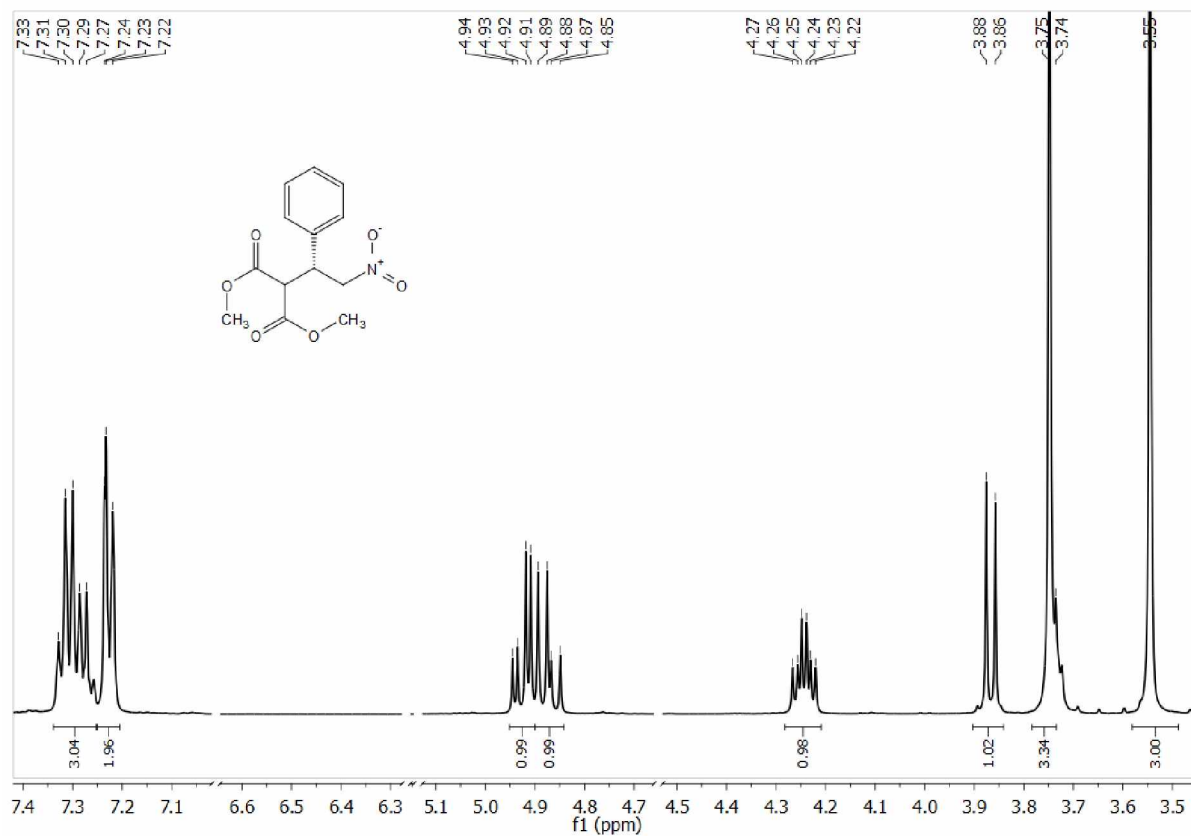
FT-IR spektrum polimeru PS-benzyl-(R,R)-DACH



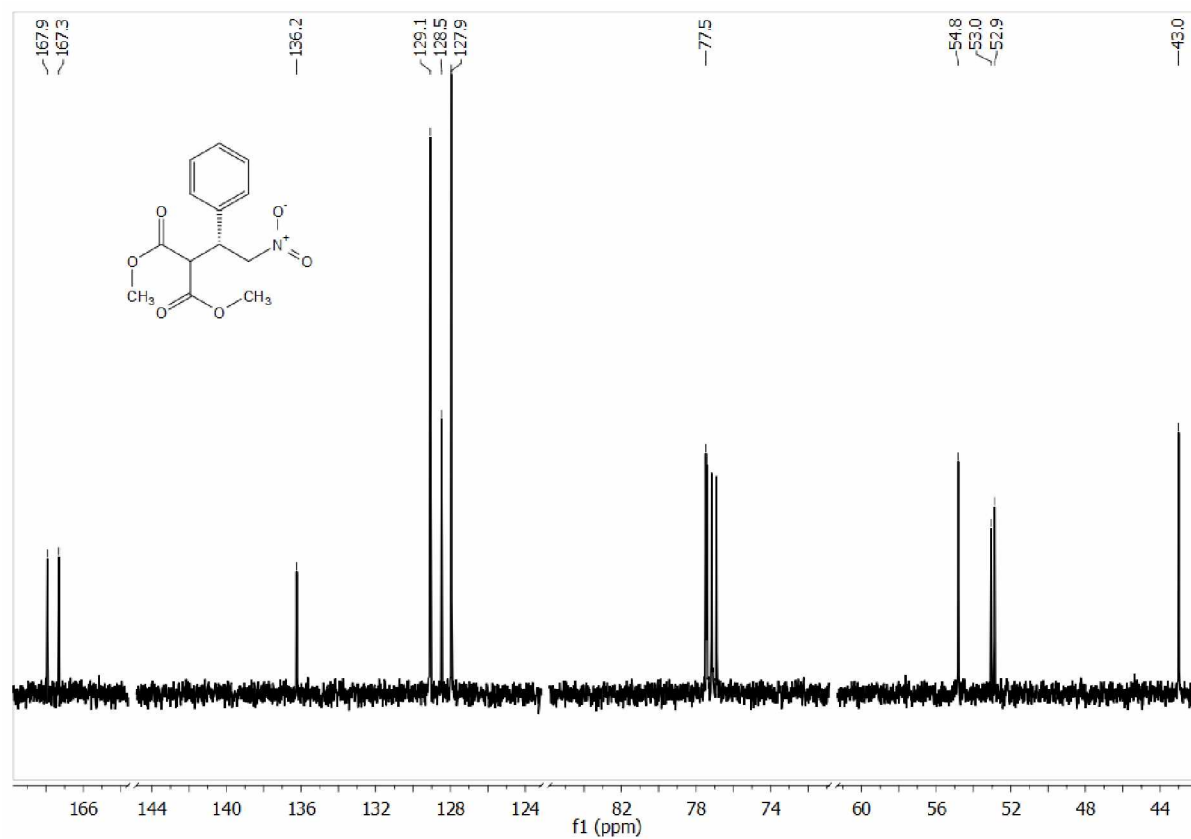
FT-IR spektrum kompleksu 6c



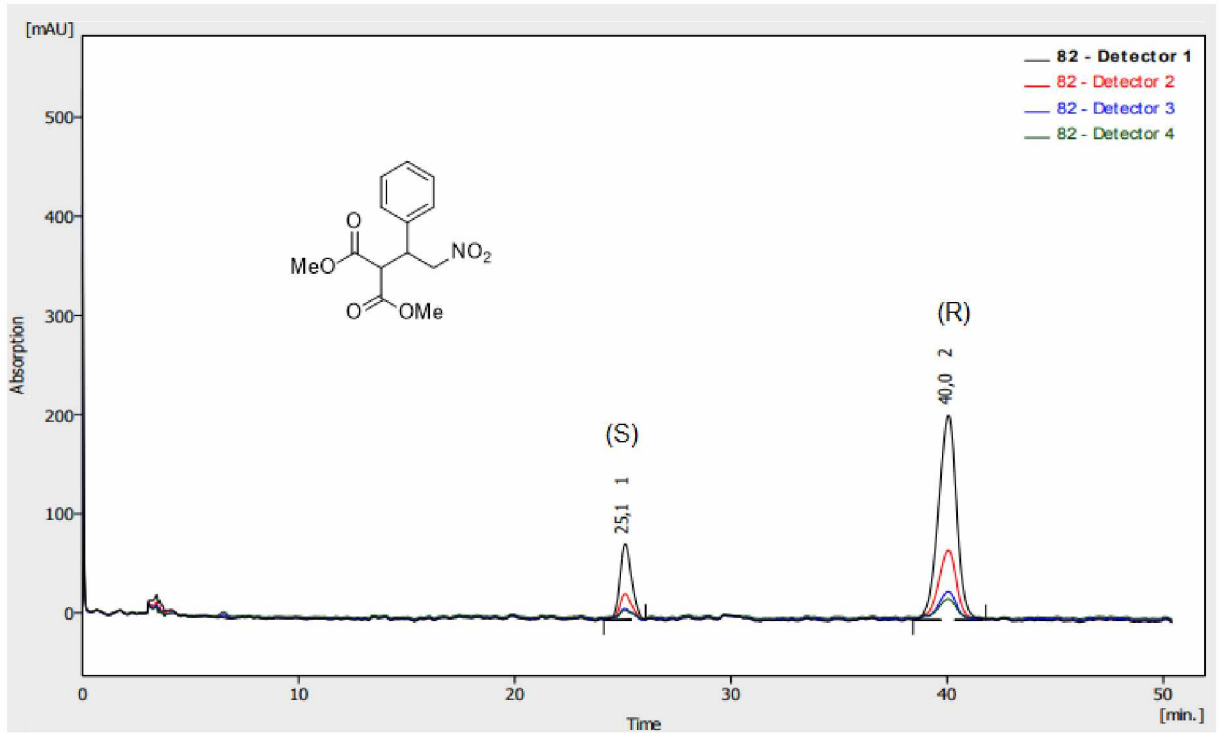
¹H NMR spektrum (*R*)-methyl-2-karbomethoxy-4-nitro-3-fenylbutyrát



¹³C NMR spektrum (*R*)-methyl-2-karbomethoxy-4-nitro-3-fenylbutyrát



HPLC methyl-2-karbomethoxy-4-nitro-3-fenylbutyrátu



Result Table (Uncal - 82 - Detector 1)

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|-------|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 25,100 | 2910,173 | 76,209 | 19,5 | 27,0 | 0,60 | 647 |
| 2 | 40,050 | 12032,442 | 206,046 | 80,5 | 73,0 | 0,90 | 677 |
| Total | | 14942,615 | 282,255 | 100,0 | 100,0 | | |