

FAKULTA CHEMICKO – TECHNOLOGICKÁ  
UNIVERZITA PARDUBICE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2017

Bc. Lucie Paloušová

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO–TECHNOLOGICKÁ**  
**ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE**

**Recyklovatelný katalyzátor pro asymetrickou Henryho reakci na  
bázi derivátu imidazolyl-imidazolidinonu**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

AUTOR PRÁCE: Bc. Lucie Paloušová

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

**2017**

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

**Recyclable catalyst for the asymmetric Henry reaction based on  
imidazolyl-imidazolidinone derivative**

**THESIS**

AUTHOR: Bc. Lucie Paloušová

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

**2017**

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Lucie Paloušová**  
Osobní číslo: **C15595**  
Studijní program: **N1407 Chemie**  
Studijní obor: **Organická chemie**  
Název tématu: **Recyklovatelný katalyzátor pro asymetrickou Henryho reakci na bázi derivátu imidazolyl-imidazolidinonu**  
Zadávací 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. Proveďte literární rešerši týkající se použití chirálních měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů pro Henryho reakci.
2. Z (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu připravte (*2R,5S*)- a (*2S,5S*)-5-*terc*-butyl-5-methyl-2-(1-allylimidazol-2-yl)imidazolidin-4-on a tyto diastereoizomery separujte. Otestujte enantiokatalytickou aktivitu příslušných měďnatých komplexů při asymetrické Henryho reakci.
3. S využitím thiol - enové "klik reakce" připravte imobilizovanou formu katalyzátoru. Studujte katalytické vlastnosti tohoto recyklovatelného katalyzátoru při asymetrické Henryho reakci a porovnejte je s homogenní formou.
4. Výsledky vyhodnoťte 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:

**doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.**

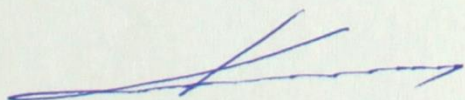
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce:

**28. února 2017**

Termín odevzdání diplomové práce:

**10. května 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

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., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

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. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice

V Pardubicích dne 10. května 2017

Bc. Lucie Paloušová

#### Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala pracovníkům Ústavu organické chemie a technologie za ochotu a pomoc při realizaci mé diplomové práce. Zvláště mockrát děkuji vedoucímu diplomové práce doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za odborné vedení, rady, ochotu, pomoc a velikou trpělivost při mé práci v laboratoři a též při zpracování této práce. Za pomoc, rady a příjemně strávené dny v laboratoři patří veliké poděkování také mým spolupracovnicím Ing. Gabriele Novákové a Ing. Evě Horákové.

V neposlední řadě bych chtěla z celého srdce poděkovat své rodině a blízkým za možnost studia a za veškerou podporu, trpělivost a víru ve mně během celého studia.

## ANOTACE

Byl syntetizován 1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-karbaldehyd **1** a 1-allylimidazol-2-karbaldehyd **3**. Jejich kondenzací s (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidem byly připraveny příslušné 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onové deriváty **2a,b** resp. **4a,b**. V případě derivátů **4a,b** se podařilo provést chromatografickou separaci jednotlivých diastereoisomerů: (2*R*,5*S*)-(**4a**) a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (**4b**). Komplexy těchto sloučenin s octanem měďnatým byly studovány jako homogenní enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce šesti substituovaných aldehydů s nitromethanem. Bylo zjištěno, že měďnatý komplex ligandu **4a** je vysoce enantioselektivním katalyzátorem Henryho reakce. Dále byla studována imobilizace ligandu **4a** na pevný nosič – modifikovaný kopolymer Merrifield<sup>TM</sup> nebo ST-VBC-TEG.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Imidazolidin-4-onové deriváty, Henryho reakce, Enantioselektivní katalýza, Recyklovatelný katalyzátor, Polymerní nosič



## ANNOTATION

1-(4-Ethenylbenzyl)imidazole-2-carbaldehyde (**1**) and 1-allylimidazole-2-carbaldehyde (**3**) respectively were synthesized. The subsequent condensation of these aldehydes **1** or **3** with (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamide afforded the corresponding 2-(imidazole-2-yl)imidazolidine-4-one derivatives **2a,b** resp. **4a,b**. In the case of derivatives **4a,b**, the chromatographic separation of individual diastereomers (*2R,5S*)- (**4a**) and (*2S,5S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazole-2-yl)imidazolidine-4-one (**4b**) was successfully performed. The copper(II) acetate complexes of the compounds **4a** and **4b** respectively were studied as homogeneous enantioselective catalysts for the asymmetric Henry reaction of six substituted aldehydes with nitromethane. It was found out, that copper(II) complex of ligand **4a** exhibited high enantioselectivity in Henry reaction. Therefore, the immobilization of the ligand **4a** on the polymeric carriers (e.g. modified copolymer Merrifield<sup>TM</sup>, ST-VBC-TEG) was investigated.

## KEYWORDS

Imidazolidine-4-one derivatives, Henry reaction, Enantioselective catalysis, Recyclable catalyst, Polymeric carrier

## SOUHRN

V rámci této diplomové práce byl syntetizován 1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-karbaldehyd (**1**) a 1-allylimidazol-2-karbaldehyd (**3**). Kondenzací těchto aldehydů s (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidem byly připraveny příslušné 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onové deriváty **2a-b** resp. **4a-b**. Chromatografická separace jednotlivých diastereoizomerů se zdařila pouze v případě sloučenin **4a-b**.

Komplexy (2*R*,5*S*)- (**4a**) resp. (2*S*,5*S*)-5-*terc*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (**4b**) s octanem měďnatým byly studovány jako homogenní enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce šesti substituovaných aldehydů s nitromethanem. Bylo zjištěno, že měďnatý komplex ligandu **4a** vykazuje vysokou enantioselektivitu při Henryho reakci, která je srovnatelná s enantioselektivitou analogických měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových derivátů (~ 90 % ee), kdežto enantioselektivita měďnatého komplexu ligandu **4b** je výrazně nižší.

Dále byla studována imobilizace ligandu **4a** na pevný nosič – chlormethylovaný polystyren Merrifield<sup>TM</sup> nebo ST-VBC-TEG pomocí thiol-enové click reakce. Pro vlastní imobilizaci byly chlormethylované kopolymery modifikovány za vzniku kopolymerů se sulfanylmethylovou skupinou **6a** resp. **6b**. Thiol-enová click reakce byla provedena dvěma metodami – pomocí fotoiniciace a pomocí iniciace tepelné, avšak žádná z těchto metod nevedla k požadovaným produktům **8a** resp. **8b**.

Byla rovněž ověřena možnost imobilizace ligandu **4a** kopolymerací s monomery tvořícími základní skelet polymerního nosiče a imobilizace založená na cross-metatezi ligandu **4a** s polymerním nosičem obsahujícím prop-2-enyloxymethylové skupiny **7**. Jako katalyzátor cross-metateze byl použit Grubbsův katalyzátor 1. generace. Cross-metateze vedoucí k polymeru **10a** byla vyhodnocena jako nejslibnější metoda pro imobilizaci ligandu **4a**.

## SUMMARY

This thesis describes the preparation of 1-(4-ethenylbenzyl)imidazole-2-carbaldehyde (**1**) and 1-allylimidazole-2-carbaldehyde (**3**) respectively. The corresponding 2-(imidazole-2-yl)imidazolidine-4-one derivatives **2a-b** resp. **4a-b** were synthesized via acid-catalyzed condensation of these aldehydes **1** and **3** with (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamide. The separation of individual diastereomers by column chromatography was successful only in the case of compounds **4a-b**.

The complexes of (*2R,5S*)- (**4a**) resp. (*2S,5S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazole-2-yl)imidazolidine-4-one (**4b**) with copper(II) acetate were tested as homogeneous enantioselective catalysts for asymmetric Henry reaction of six substituted aldehydes with nitromethane. It was found out, that copper(II) complex of the ligand **4a** exhibited high enantioselectivity in the Henry reaction, which is comparable with enantioselectivity of previously studied analogical copper(II) complexes of 2-(pyridine-2-yl)imidazolidine-4-one derivatives (~ 90 % ee), whereas the enantioselectivity of copper(II) complex of the ligand **4b** was found as significantly lower.

Further, the immobilization of the ligand **4a** on polymeric carriers – chloromethylated polystyrenes (e.g. Merrifield<sup>TM</sup>, ST-VBC-TEG) by the thiol-ene click reaction was studied. The starting chloromethylated copolymers were modified into copolymers bearing sulfanylmethyl groups **6a** resp. **6b**. The thiol-ene click reaction was performed by two different methods – using photochemical and thermal initiation. However, both methods did not afford required polymeric products **8a** resp. **8b**.

Furthermore, the possibility of immobilization of the ligand **4a** by copolymerization strategy, i.e. copolymerization of the ligand **4a**, styrene and TEG, was proved. Unfortunately, this method was found as unsuccessful. The most promising method for immobilization of the ligand **4a** seems to be cross-metathesis between ligand **4a** and copolymer bearing prop-2-enyloxymethyl groups catalyzed by the first-generation Grubbs catalyst.

## Seznam zkratek:

Ac	acetyl
AcOEt	ethyl-acetát
AcOH	kyselina octová
AIBN	azobisisobutyronitril
BINOL	1,1'-binaftalen-2,2'-diol
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxykarbonyl
Cbz	benzyloxykarbonyl
DLS	metoda dynamického rozptylu světla
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DPAP	2,2-dimethoxy-2-fenylacetofenon
ee	enantiomerní přebytek
L*	ligand
LDA	lithium diisopropylamid
Me	methyl
<i>n</i> -BuOH	butan-1-ol
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
PEG- <i>b</i> -PGA	polyethylenglykol-polyglutamová kyselina
Ph	fenyl
PIVALALDEHYD	trimethylacetaldehyd
PS	polystyrenový kopolymer
PVA	polyvinylalkohol
PVAc	polyvinylacetát
SEM	skenovací (rastrovací) elektronová mikroskopie
ST	styren
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylamonium-jodid
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butyl alkohol
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butyl alkoholát draselný
TEG	tetraethylenglykol
THF	tetrahydrofuran
VBC	4-vinylbenzylchlorid

# OBSAH

<b>1</b>	<b>Úvod a teoretická část.....</b>	<b>13</b>
1.1	Cíle diplomové práce.....	13
1.2	Henryho reakce .....	15
1.2.1	Enantioselektivní katalyzátory pro Henryho reakci.....	17
1.3	Měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onů jako enantioselektivní katalyzátory pro Henryho reakci .....	20
1.4	Imobilizace imidazolidin-4-onových ligandů.....	25
1.4.1	Imobilizace pomocí kopolymeru polyethylenglykol-polyglutamové kyseliny ..	25
1.4.2	Imobilizace pomocí magnetických částic na bázi nanočástic Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> a SiO <sub>2</sub> .....	27
1.4.3	Imobilizace pomocí polystyrenového kopolymeru.....	28
1.4.4	Imobilizace enantioselektivních katalyzátorů na bázi 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu .....	30
<b>2</b>	<b>Experimentální část .....</b>	<b>32</b>
2.1	Obecné postupy .....	32
2.2	Příprava 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onových derivátů .....	34
2.2.1	Příprava 1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-karbaldehydu (1) .....	34
2.2.2	Příprava (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- a (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5- <i>terc</i> -butyl-5-methyl-2-(1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (2a a 2b) .....	35
2.2.3	Příprava 1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-karbaldehydu (3) .....	36
2.2.4	Příprava (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- a (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5- <i>terc</i> -butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (4a a 4b).....	37
2.3	Studium asymetrické Henryho reakce .....	38
2.3.1	Obecný postup .....	38
2.3.2	1-Fenyl-2-nitroethanol .....	39
2.3.3	1-(4-Nitrofenyl)-2-nitroethanol .....	39
2.3.4	1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitroethanol .....	40

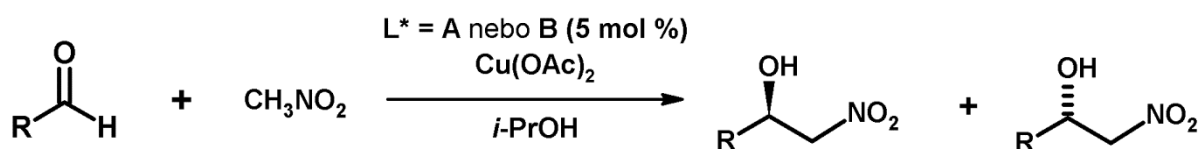
2.3.5	3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-ol .....	40
2.3.6	1-(4-Chlorfenyl)-2-nitroethanol .....	41
2.3.7	1-(3,4-Dimethoxyfenyl)-2-nitroethanol .....	41
<b>2.4</b>	<b>Přípravy perlových kopolymerů jako nosičů ligandu 4a.....</b>	<b>42</b>
2.4.1	Příprava sulfanymethyl polystyrenových kopolymerů 6a a 6b .....	42
2.4.2	Záměna funkční skupiny pomocí prop-2-enolátu sodného.....	45
<b>2.5</b>	<b>Přípravy kopolymerů s navázaným ligandem 4a.....</b>	<b>47</b>
2.5.1	Navázání ligandů 4a s využitím thiol – enové click reakce.....	47
2.5.2	Kopolymerace ligandu 4a, styrenu a TEGu.....	50
2.5.3	Imobilizace ligandu 4a s využitím cross-metateze .....	51
<b>3</b>	<b>Výsledky a diskuze.....</b>	<b>52</b>
<b>3.1</b>	<b>Zhodnocení syntézy 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onů 2a,b a 4a,b .....</b>	<b>52</b>
<b>3.2</b>	<b>Studium asymetrické Henryho reakce katalyzované měďnatými komplexy sloučenin 4a a 4b .....</b>	<b>56</b>
<b>3.3</b>	<b>Studium imobilizace ligandu 4a na perlové kopolymery styrenu a 4-vinylbenzylchloridu .....</b>	<b>59</b>
<b>4</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>64</b>
	<b>Literatura .....</b>	<b>65</b>

# 1 Úvod a teoretická část

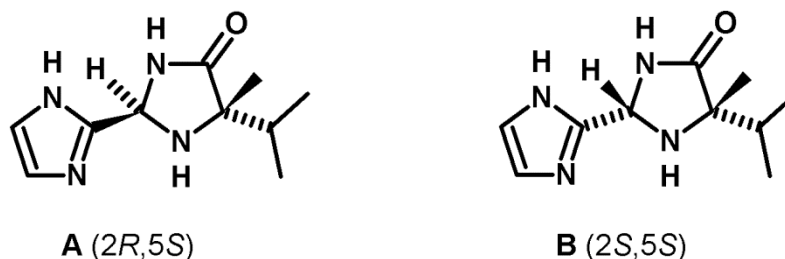
## 1.1 Cíle diplomové práce

Cílem této diplomové práce bylo nejprve provést literární rešerši týkající se použití chirálních měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů pro Henryho reakci.

Experimentální část diplomové práce pak navazuje na výsledky mé bakalářské práce,<sup>1</sup> ve které byla popsána příprava (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu v opticky čisté formě a byla otestována enantiokatalytická aktivita jejich měďnatých komplexů při asymetrické Henryho reakci (**Schéma 1**).



R = Ph, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naftalen-2-yl, *t*-Bu, 3-(Ph)propyl



**Schéma 1:** Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná měďnatými komplexy (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu.

Cílem této diplomové práce bylo připravit analogické deriváty 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu, které by:

1. v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu obsahovaly místo isopropylové skupiny *tert*-butyl skupinu
2. v pozici 1- imidazolového cyklu obsahovaly prop-2-enylovou resp. 4-ethenylbenzylovou skupinu (**Schéma 2**).

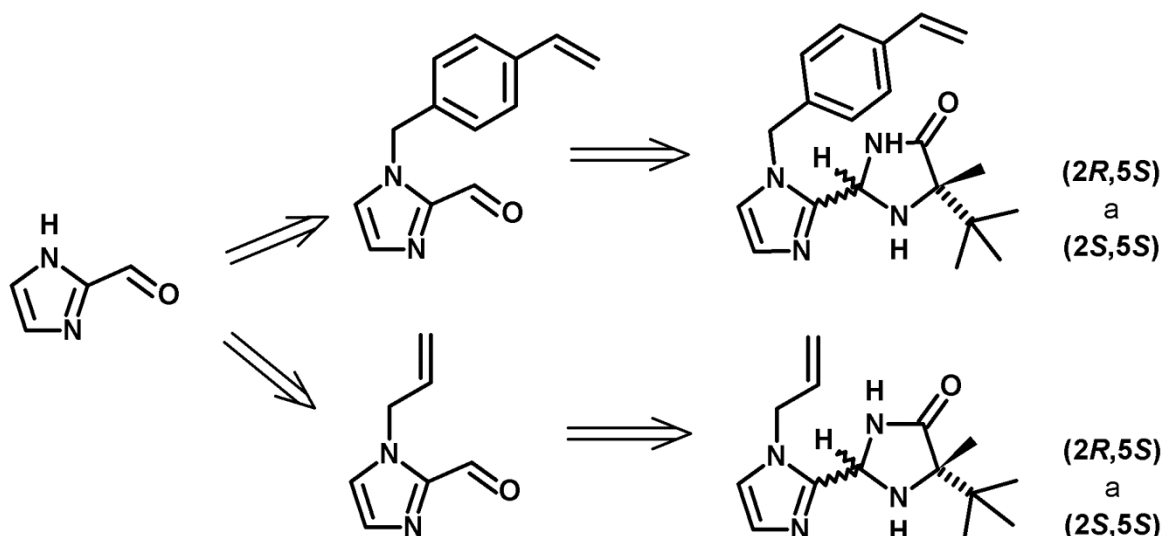
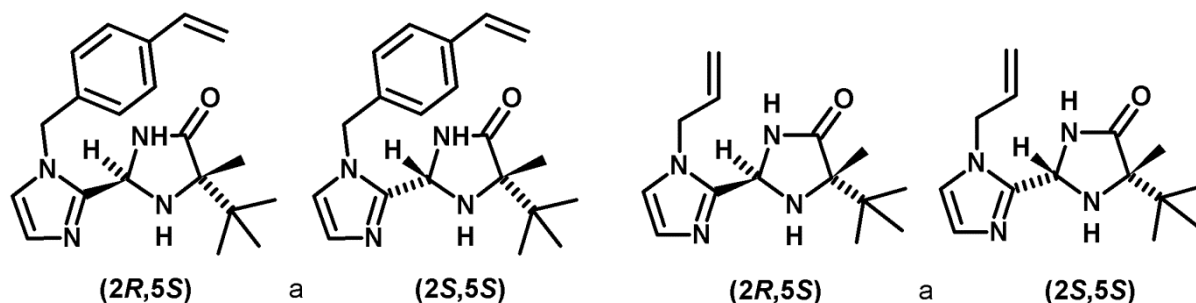


Schéma 2: Analogické deriváty 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu.

U obou derivátů měla být provedena separace jednotlivých diastereoizomerů (**Obrázek 1**) a následně měla být studována enantiokatalytická aktivita jejich příslušných měďnatých komplexů při asymetrické Henryho reakci.



Obrázek 1: Jednotlivé diastereoizomery derivátů 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu.

Další experimentální část navazuje na dlouhodobý výzkum prováděný na ÚOCHT – studium imobilizace vybraných enantioselektivních katalyzátorů vedoucích k recyklovatelným formám těchto katalyzátorů.<sup>2-5</sup> Cílem tedy bylo provést imobilizaci nejúčinnějšího derivátu 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu na polymerní nosič na bázi polystyrenové pryskyřice obsahující sulfanymethylové skupiny (**Schéma 3**). Získaly by se tak heterogenní katalyzátory, které by byly snadno separovatelné z reakčního prostředí a mohly by být použity pro další katalytickou aplikaci. Cílem práce bylo tento typ katalyzátoru



připravit, studovat jej jako enantioselektivní katalyzátor Henryho reakce a vyhodnotit jeho katalytický potenciál při recyklaci.

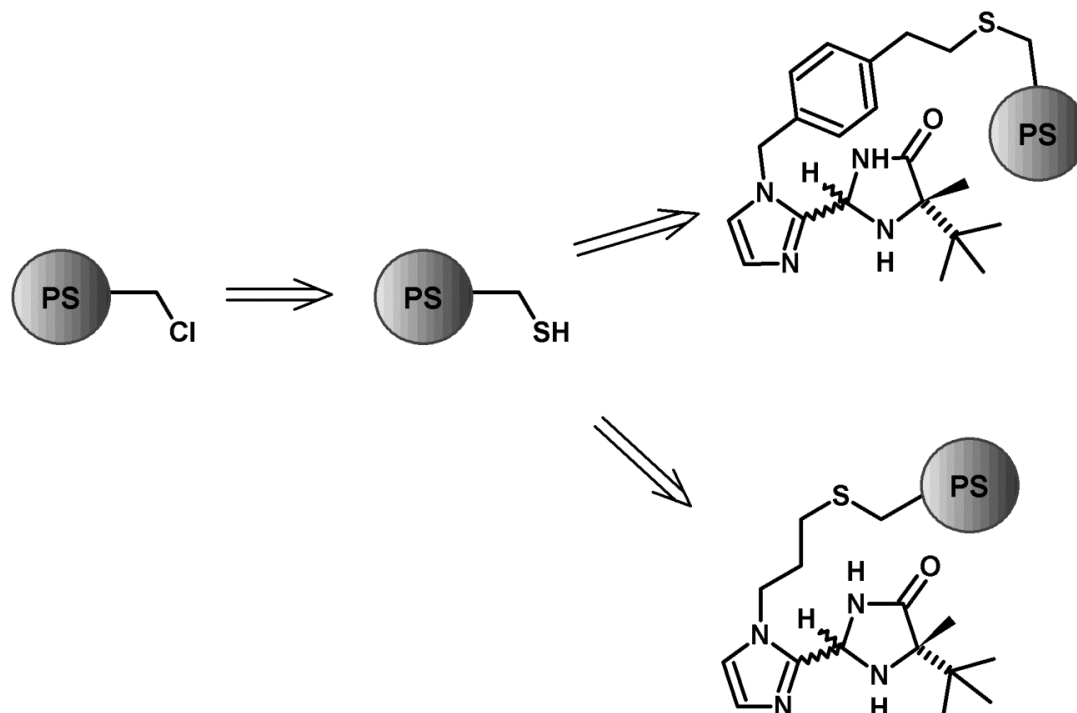


Schéma 3: Možná imobilizace derivátů 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu na polymerní nosič.

## 1.2 Henryho reakce

Henryho (nitroaldolová) reakce<sup>6</sup> je považována za jeden ze základních procesů v organické syntéze, kdy vzniká vazba uhlík-uhlík. Reakce byla poprvé popsána belgickým chemikem Louistem Henrym v roce 1895. Jedná se o adici C-nukleofilu, generovaného *in situ* z nitroalkanu, na elektrofilní karbonylovou skupinu (Schéma 4).<sup>7-9</sup>

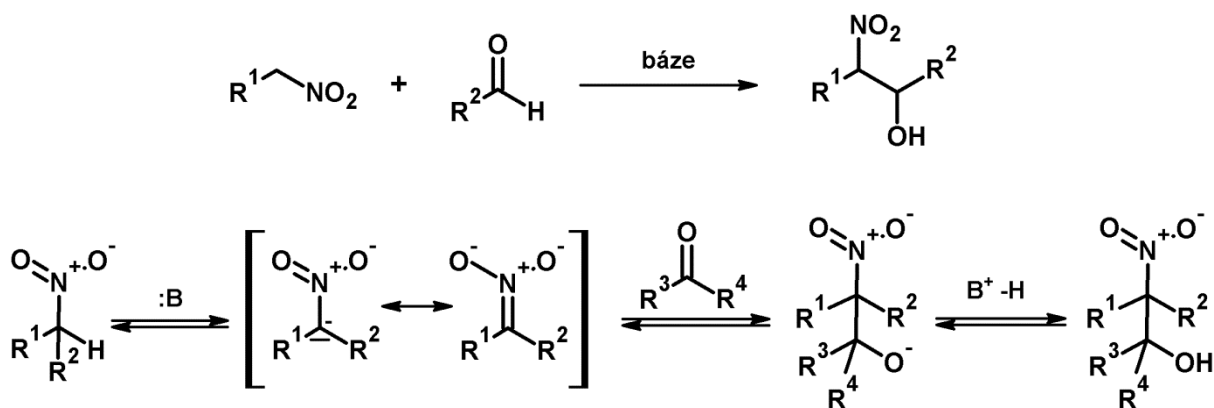


Schéma 4: Nitroaldolová (Henryho) reakce.

Produktem nitroaldolizace jsou substituované  $\beta$ -nitroalkoholy, které jsou důležitými a užitečnými intermediáty v syntetické organické chemii. (Schéma 5).<sup>8,9</sup>

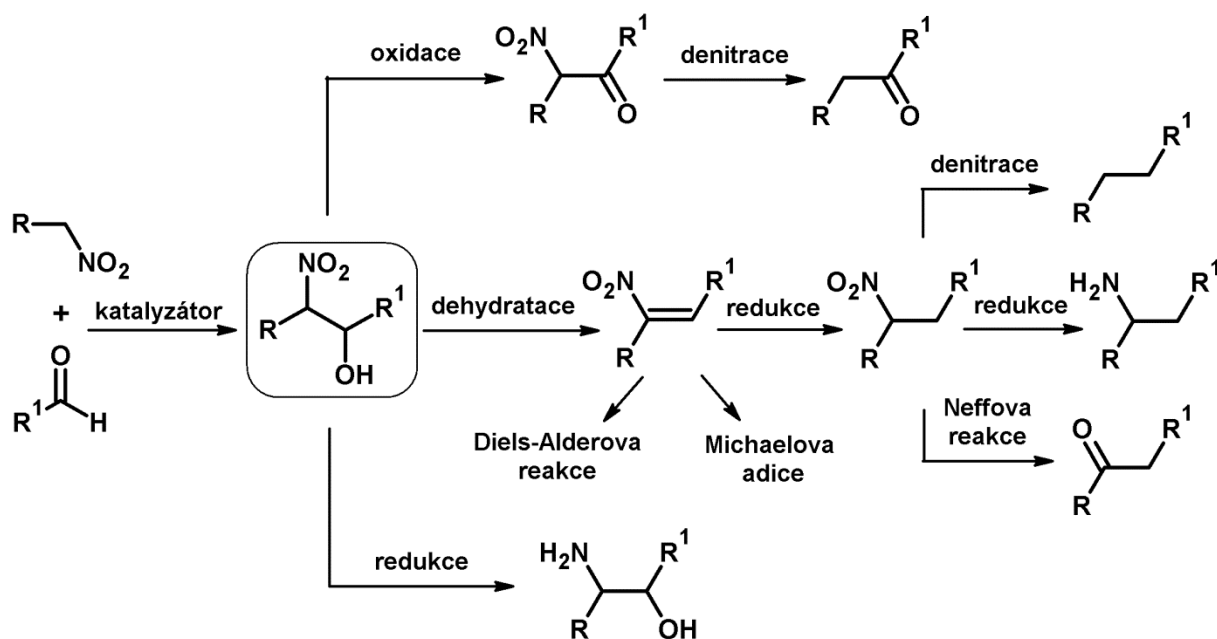
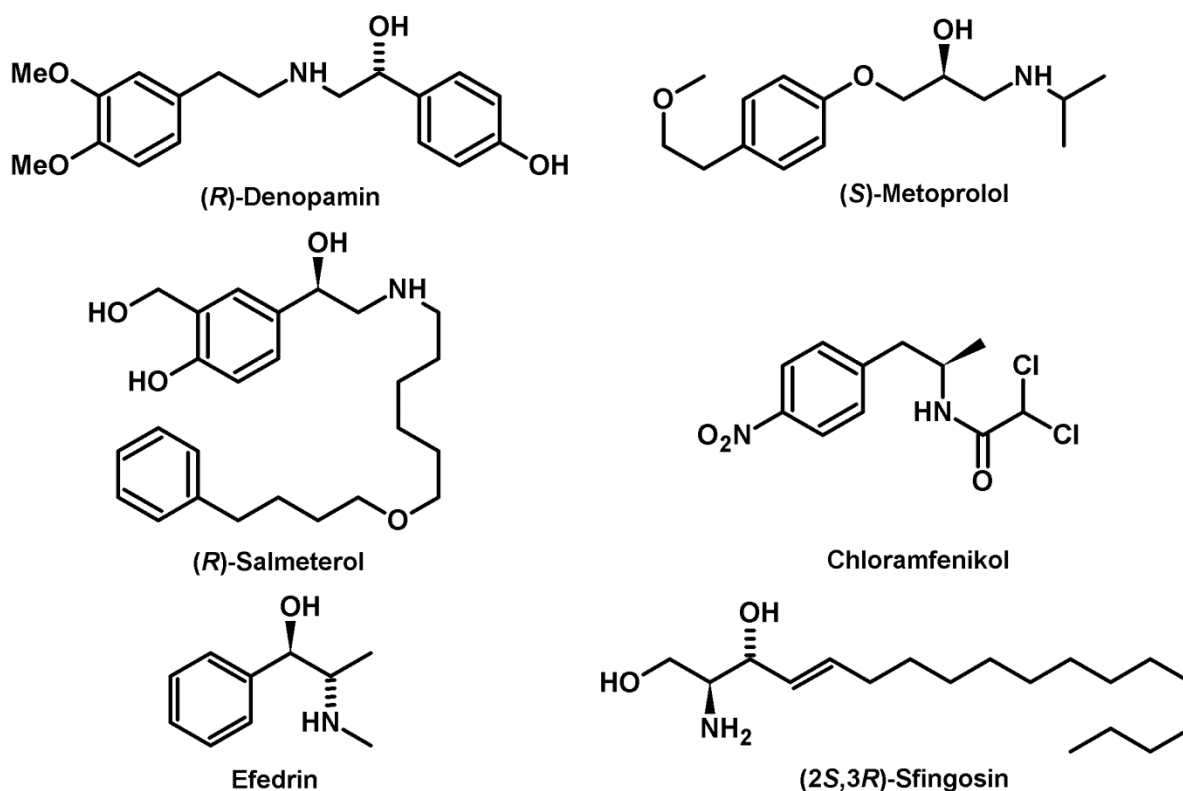


Schéma 5: Transformace  $\beta$ -nitroalkoholů.<sup>10</sup>

Velmi významnou je asymetrická varianta této reakce, přičemž vzniká  $\beta$ -nitroalkohol s přesně definovanou stereochemií na nově vytvořeném stereogenním centru. Při nestereoselektivní reakci vzniká směs diastereoizomerů a enantiomerů v poměru 1:1. Stereoselektivita Henryho reakce je komplikovaná, neboť se jedná o reakci vratnou a může tak docházet k epimerizaci na uhlíku substituovaném nitroskupinou. V důsledku nedostupnosti vhodných katalyzátorů, které by zajišťovaly jednoznačnou stereochemii na nově vzniklém stereogenním centru  $\beta$ -nitroalkoholu, bylo až do nedávna použití Henryho reakce velmi omezené.<sup>7</sup> Nicméně asymetrická varianta této reakce má veliký význam, neboť vznik  $\beta$ -nitroalkoholů touto reakcí může dále sloužit pro přípravu celé řady farmaceutických substancí, u nichž je optická čistota důležitým faktorem jejich terapeutického účinku.<sup>10-14</sup> K významným derivátům patří např. chirální  $\beta$ -aminoalkoholy, které se vyskytují v mnoha léčivých substancích jako (*R*)-denopamin,<sup>15</sup> (*S*)-metoprolol,<sup>16</sup> (*R*)-salmeterol,<sup>17</sup> chloramfenikol,<sup>18</sup> efedrin,<sup>19</sup> sfingosin,<sup>20,21</sup> a další.<sup>22-24</sup>

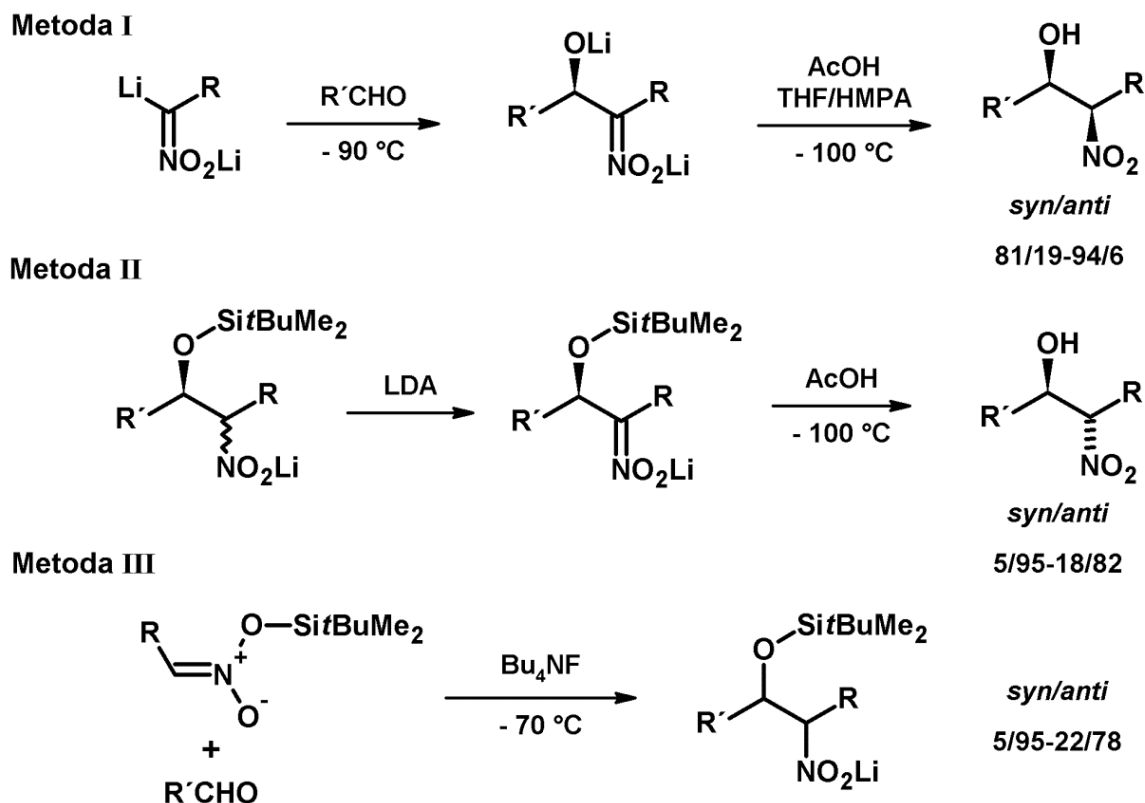


Obrázek 2: Léčiva obsahující ve struktuře  $\beta$ -aminoalkoholovou část.

Řada publikací popisujících pokrok v této oblasti za posledních 25 let taktéž dokládá význam Henryho reakce a její asymetrické verze.<sup>7-8,10,26-34</sup>

### 1.2.1 Enantioselektivní katalyzátory pro Henryho reakci

V roce 1980 zformuloval Seebach a kol. komplexní podmínky pro stereoselektivní Henryho reakci.<sup>35,36</sup> Byly vytvořeny tři metody (**I**, **II**, **III**), které vedou selektivně k *syn* a *anti* izomerům (**Schéma 6**).

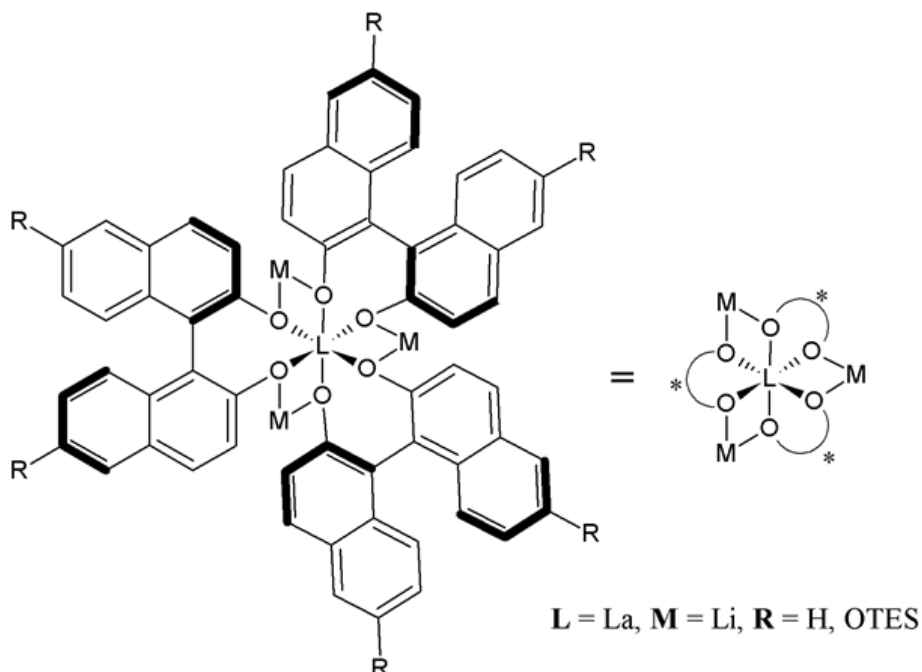
Schéma 6: Stereo-kontrovaná Henryho reakce.<sup>9</sup>

Teprve v roce 1992 popsal první asymetrickou verzi Henryho reakce Shibasaki a kol.<sup>37</sup> Od té doby prudce stoupl zájem o tuto asymetrickou reakci katalyzovanou enantioselektivním katalyzátorem.<sup>7</sup>

Jako enantioselektivní katalyzátor použil Shibasaki kombinaci chirálního ligandu BINOLu s alkokidy lanthanoidů. Například  $\text{La}_3(\text{O}-t\text{Bu})_9$  s (*S*)- nebo (*R*)-BINOLem katalyzuje nitroaldolovou reakci s enantioselektivitou až do 90 % enantiomerního přebytku (ee) pro *R*-izomer. Autoři<sup>37</sup> předpokládají, že se lanthan v komplexu  $\text{La-Li}(\text{R})\text{-BINOL}$  chová jako Lewisova kyselina a atakuje aldehyd, zatímco BINOLový zbytek funguje jako Brønstedova báze a deprotonuje nitroalkan. Takto vzniklý komplex aktivuje karbonylovou skupinu aldehydu a následuje nukleofilní adice. Následným uvolněním  $\beta$ -nitroalkoholu dojde k regeneraci katalyzátoru, který vstupuje do dalšího katalytického cyklu.<sup>37-41</sup>

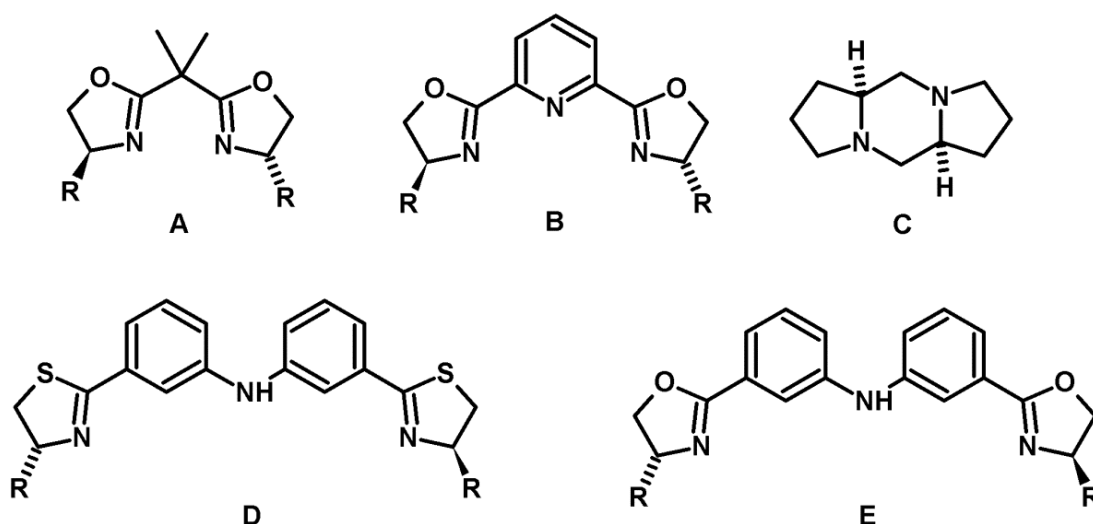
Shibasakiho katalyzátor (**Obrázek 3**)<sup>37</sup> poskytuje reakci alifatických aldehydů s nitromethanem příslušné nitroalkoholy s chemickými výtěžky 79–91% a enantioselektivitou 72–90% ee. Z hlediska zvýšení enantioselektivity katalyzátorů byly navrženy možné modifikace BINOLu. Jako nejvhodnější se projevila disubstituce binaftolu, a to v polohách 6,6' dvěma triethylsilyloxy skupinami (OTES). Tento modifikovaný katalyzátor vykazuje

vyšší enantioselektivitu (72–97% ee) vzniklých  $\beta$ -nitroalkolů, přičemž převládá *syn*-izomer.<sup>37-41</sup>



**Obrázek 3:** Modifikovaný Shibasakiho katalyzátor.

Dělení enantioselektivních katalyzátorů vhodných pro asymetrickou Henryho reakci je možné dle typu užitého katalyzátoru na organokatalýzu,<sup>21,26,42-46</sup> biokatalýzu<sup>32,47</sup> a katalýzu komplexy kovů s chirálními ligandy. Nejpropracovanější metodou je katalýza komplexy kovů s chirálními ligandy, kdy se jako kovy používají lanthanoidy,<sup>37-41,48-50</sup> Zn,<sup>16,51-53</sup> Co,<sup>14,54-56</sup> Cr,<sup>11,57,58</sup> Ni<sup>59-61</sup> a Cu.<sup>13,62-66</sup> Mezi nejvýznamnější a nejčastěji používané katalyzátory patří měďnaté komplexy, a to z důvodů jejich nízké ceny, minimální toxicity a velmi vysoké enantioselektivity.<sup>7,62,67-78</sup> Měďnatý ion vytváří silnou koordinační vazbu s dusíkatými ligandy, jako jsou například bis(oxazolin)y,<sup>62,79,80</sup> bis(thiazolin)y,<sup>81</sup> diaminy,<sup>68,69</sup> aminosulfoxidy,<sup>82</sup> imidazolinony,<sup>83-85</sup> imidazolidinony<sup>3,20,67,86,87</sup> a mnoho dalších (**Obrázek 4**).



**Obrázek 4:** Příklady ligandů: **A)** bis(oxazolin), **B)** tridentátní pyridin-bis(oxazolin), **C)** chirální diamin, **D)** tridentátní bis(thiazolin), **E)** tridentátní bis(oxazolin).

### 1.3 Měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onů jako enantioselektivní katalyzátory pro Henryho reakci

Měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů patří mezi jedny z nejúspěšnějších enantioselektivních katalyzátorů. Příslušné ligandy - 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony - lze připravit kondenzačními reakcemi pyridin-2-karbaldehydu resp. 2-acetylpyridinu s opticky čistým 2-aminoalkanamidem za kyselé katalýzy (**Schéma 7**).<sup>67</sup> Touto reakcí dochází ke vzniku nového stereogenního centra, tudíž byly ligandy připraveny jako diastereoizomerní směs. Tuto směs je možné separovat pomocí sloupcové chromatografie, čímž je získán opticky čistý *cis* a *trans* izomer. Absolutní konfigurace na stereogenních centrech byla určována pomocí <sup>1</sup>H NMR 1D NOESY experimentů nebo pomocí rentgenové difrakce.<sup>67</sup>

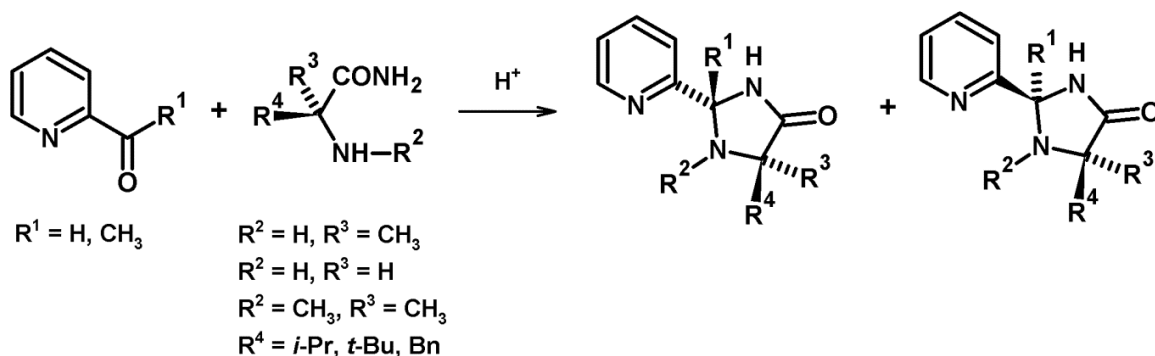
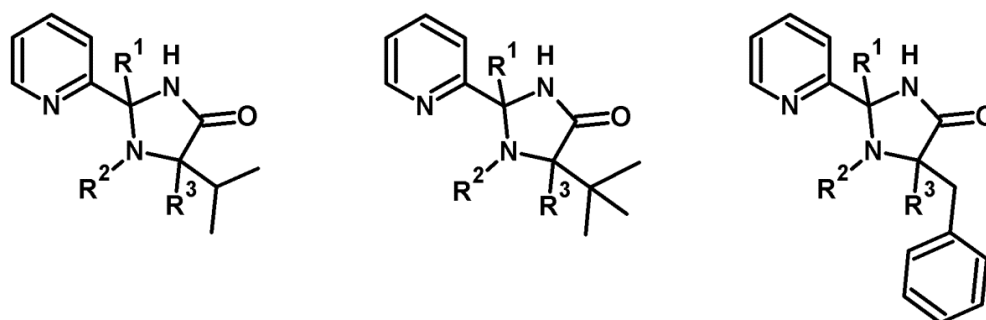


Schéma 7: Příprava substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů.

Celkem byly připraveny tři série derivátů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu, které v pozici 5- obsahovaly isopropylovou,<sup>78</sup> *tert*-butylovou,<sup>84</sup> benzylovou skupinu (Obrázek 5).<sup>83</sup>



Obrázek 5: Přehled substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů.

Následně byly z příslušných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů připraveny komplexy s octanem měďnatým (Schéma 8). V případě derivátů s isopropylovou skupinou se povedlo připravit a izolovat tyto komplexy v monokrystalické formě, proto bylo možné provést jejich charakterizaci rentgenostrukturní analýzou, neboli určit strukturu komplexů v pevné fázi (Obrázek 6).<sup>67</sup>

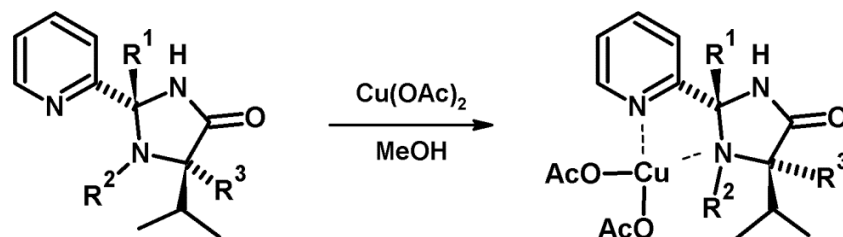
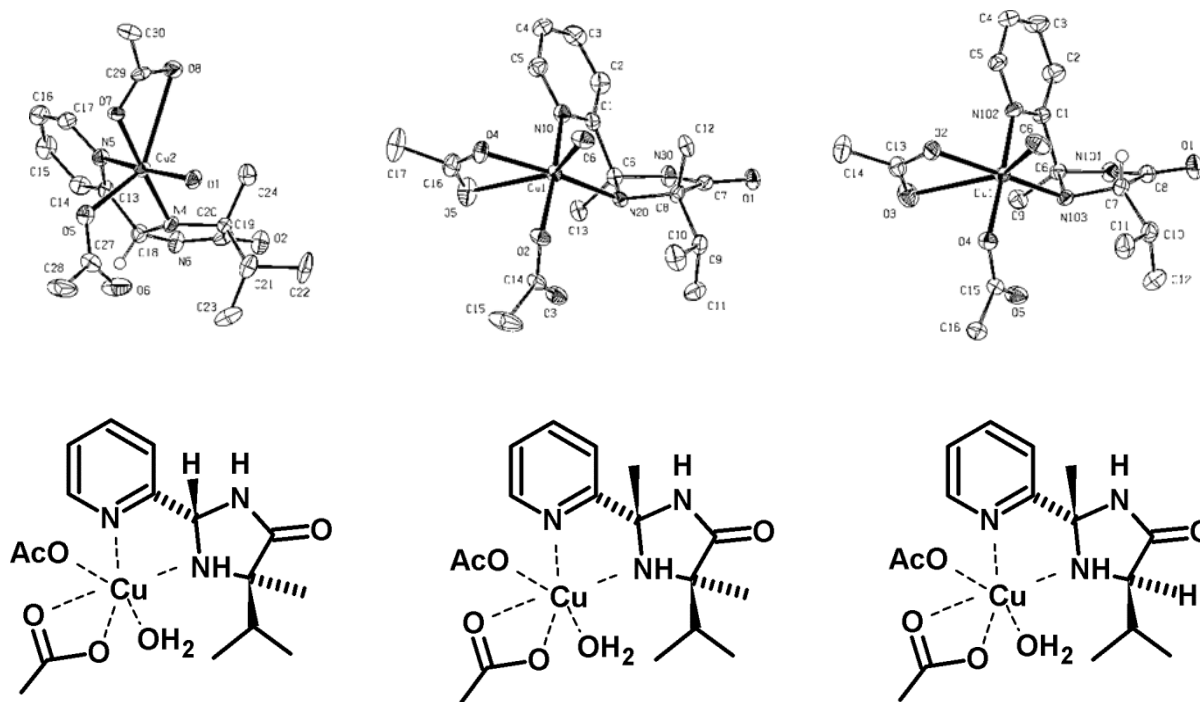
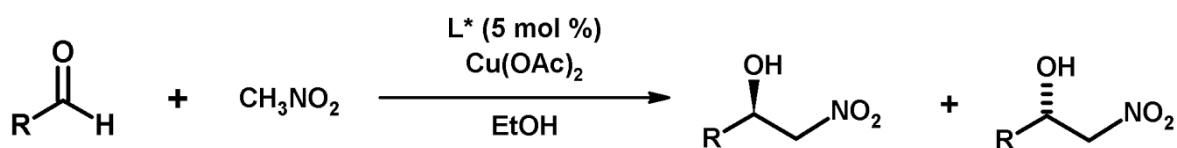


Schéma 8: Příprava komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů s octanem měďnatým.



Obrázek 6: Rentgenostrukturní analýza měďnatých komplexů.

Tyto měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů byly studovány jako enantioselektivní katalyzátory pro asymetrickou Henryho reakci. Jako výchozí substráty byly zvoleny substituované aromatické i alifatické aldehydy a jako činidlo byl použit nitromethan resp. nitroethan (Schéma 9). Nejčastěji byly Henryho reakce provedeny v ethanolu za katalýzy 5 mol % příslušného měďnatého komplexu. Pro dosažení stejně vysoké enantioselektivity je možné použít i jiné rozpouštědlo a nižší množství katalyzátoru (2–3 mol %).<sup>67</sup>



R = Ph, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, cyklohexyl, *n*Bu, *t*Bu

Schéma 9: Studovaná asymetrická Henryho reakce.

Velký vliv na enantioselektivitu reakce má geometrie komplexu. Deriváty s uspořádáním *anti*- v imidazolidin-4-onovém cyklu vykazují velmi vysokou



enantioselektivitu (až 97% ee).<sup>86,87</sup> U derivátů se *syn*- upořádáním byly zjištěny variabilní výsledky – v některých případech byla pozorována taktéž vysoká enantioselektivita, srovnatelná s hodnotami, které byly dosaženy s deriváty s *anti*- uspořádáním, avšak v jiných velmi nízká (~ 25 %).<sup>67</sup> Dalším významným aspektem ovlivnění enantiokatalytické aktivity imidazolidin-4-onů je substituce na stereogenních centrech cyklu. Například zavedení methyl skupiny na atom dusíku v poloze 1- imidazolidin-4-onového cyklu vedlo k výraznému poklesu enantioselektivity. Dalším příkladem je sterické působení alkylu v pozici 5- , kdy deriváty s benzyl skupinou<sup>83</sup> byly poněkud méně enantioselektivní oproti enantioselektivě derivátů s isopropylou,<sup>78</sup> či *terc*-butylovou skupinou.<sup>84</sup>

Nejvíce enantioselektivní deriváty byly studovány jako katalyzátory pro přípravu klíčových meziproduktů výroby významných léčiv – Salmeterolu<sup>84</sup> nebo Fosamprenaviru.<sup>20</sup> Salmeterol (obchodní název Serevent®) je používán jako dlouho působící agonista  $\beta_2$ -adrenoreceptoru, což slouží k léčbě chronické obstrukční nemoci plicní. Fosamprenavir, pod obchodním názvem Telzir® nebo Lexiva®, je významné antivirotikum používané jako inhibitor HIV transkriptázy.<sup>88</sup> Meziprodukty těchto léčiv byly získány s vysokou optickou čistotou (90–99 % ee),<sup>20,84</sup> což jsou hodnoty srovnatelné s hodnotami ee získaných v případě použití nejlepších dosud známých enantioselektivních katalyzátorů (**Schéma 10**).<sup>20,38,42</sup>

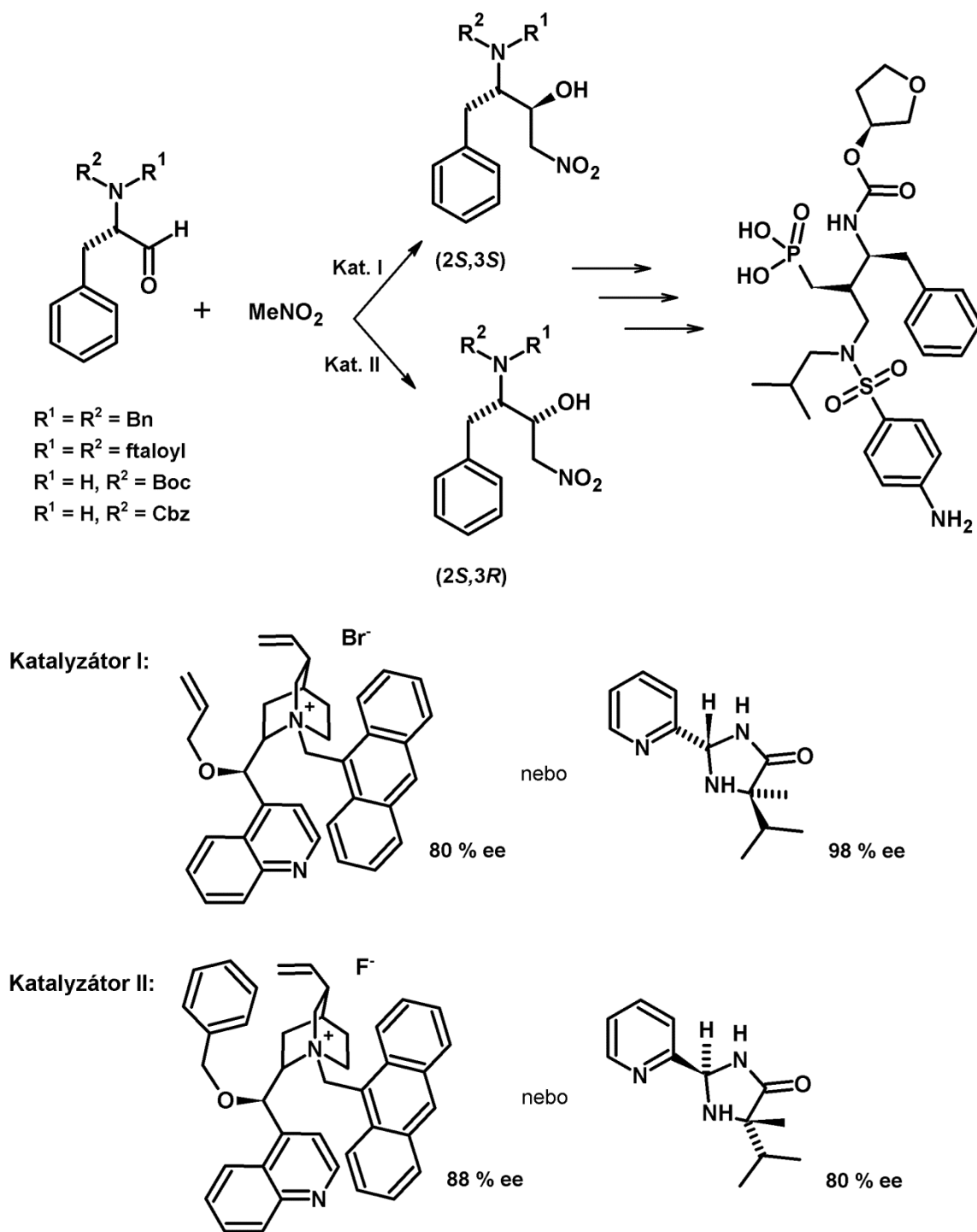


Schéma 10: Syntéza klíčového meziproduktu při výrobě Fosamprenaviru.

Měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů lze proto považovat za jednu z perspektivních tříd enantioselektivních katalyzátorů asymetrické Henryho reakce, které lze uplatnit při syntéze důležitých chirálních intermediátů. Z tohoto důvodu je žádoucí další výzkum související například se systematickou změnou struktury

ligandů, aplikací pro jiné asymetrické reakce, nebo studiem jejich imobilizace za vzniku recyklovatelných forem katalyzátorů.

## 1.4 Imobilizace imidazolidin-4-onových ligandů

Jedním z výzkumných zaměření ÚOCHT Univerzity Pardubice<sup>1-5</sup> je příprava a studium měďnatých komplexů (pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů, které by byly imobilizovány na vhodný nosič, umožňující jejich recyklaci. Znovunabytí a opětovná aplikace katalyzátoru je velice výhodná nejen z pohledu ekonomického, ale také snižuje dopady chemické výroby na životní prostředí. Imobilizace katalyzátorů obecně spočívá v zakotvení homogenních katalyzátorů na vhodný nosič, což může být například organický polymer nebo anorganický materiál. V případě organických polymerů mohou být použité polymery nerozpustné, částečně rozpustné nebo zcela rozpustné v reakčním médiu.<sup>2,89</sup>

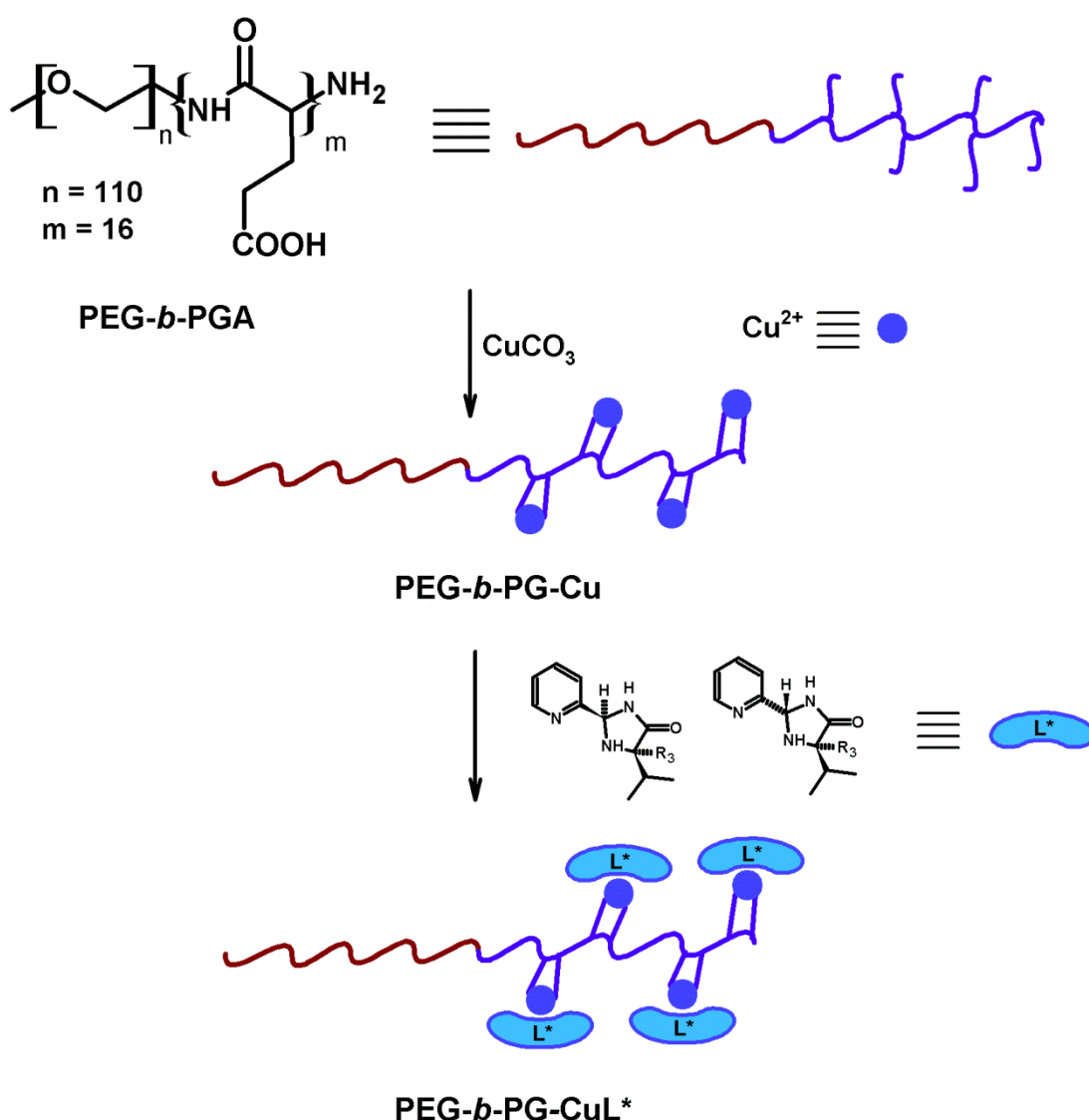
Tradičně používané nerozpustné polymerní nosiče zahrnují částice styren-divinylbenzenového kopolymeru (PS-DVB, Merrifield<sup>TM</sup>).<sup>90-92</sup> Výhoda těchto systémů spočívá v jednoduché izolaci katalyzátoru z reakční směsi filtrací. V některých případech se však vyskytuje problém spojený s výrazným prodloužením reakčních časů a tedy v nízkém stupni přeměny, což je způsobeno pomalou difúzí reaktantů přes polymerní matici do aktivního centra katalyzátoru. Tomuto problému lze zabránit ukotvením katalyzátoru na takový typ polymeru, který je rozpustný v reakčním médiu. Příkladem takového polymeru může být funkcionalizovaný poly(ethylenglykol).<sup>93-95</sup>

Dalším řešením jsou micelární nebo vezikulární systémy známé jako samoregulační nanoreaktory.<sup>96-98</sup> U těchto systémů je využíváno klasické nízkomolekulární povrchově aktivní látky<sup>99</sup> nebo amfifilního blokového kopolymeru.<sup>100,101</sup> Jejich mikro- nebo nano-rozměry umožňují provést katalýzu za pseudo-homogenních podmínek, což opět snižuje reakční časy. Izolace těchto systémů z reakčního prostředí se zpravidla provádí srážením vhodným rozpouštědlem nebo dialýzou.<sup>96-98</sup>

### 1.4.1 Imobilizace pomocí kopolymeru polyethylenglykol-polyglutamové kyseliny

Pro imobilizaci 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů touto metodou bylo zapotřebí připravit blokový kopolymer  $\alpha$ -methoxypoly(ethylenglykol)-*b*-poly(L-glutamové kyseliny)

(PEG-*b*-PGA), poté následovala příprava měďnaté soli tohoto kopolymeru a v posledním kroku byl na tuto sůl nakoordinován ligand, tj. (2*R*,5*S*)- nebo (2*S*,5*R*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (Schéma 11). Předpokládalo se, že připravený hydrofilní polymer vytváří v reakčním médiu agregované (micelární, vezikulární) systémy, neboli samoorganizované mikro- nebo nano- reaktory. Takto imobilizovaný katalyzátor katalyzoval Henryho reakci různých aldehydů s nitromethanem s chemickými výtěžky (70–98 %) a enantioselektivitou (61–92 % ee), tedy srovnatelnou se samostatným komplexem ligandu s octanem měďnatým. Byla provedena jeho sedminásobná recyklace a znovupoužití bez ztráty katalytické aktivity a enantioselektivity.<sup>2</sup>

Schéma 11: Příprava PEG-*b*-PG-CuL\*.

### 1.4.2 Imobilizace pomocí magnetických částic na bázi nanočástic $\text{Fe}_3\text{O}_4$ a $\text{SiO}_2$

Další provedená studie využila pro imobilizaci měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu magnetické částice. V současné době je to velmi populární nosič pro separaci různých chemických specialit (katalyzátory, léčiva atd.), neboť jejich použití je výhodné jak ekonomicky, tak technologicky. Pro vlastní imobilizaci byly použity magnetické nanočástice  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , jejichž povrch byl pokryt vrstvou oxidu křemičitého, který zajišťuje vysokou chemickou odolnost a současně umožňuje kovalentní ukotvení vhodných organických molekul – ligandů. Sledem chemických reakcí byl navázán nejprve propylamin a následně anhydrid kyseliny akonitové. Působením uhlčitanu-hydroxidu měďnatého byla připravena příslušná měďnatá sůl, na kterou byl v posledním kroku koordinován ligand – (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (Schéma 12).<sup>3,102,103</sup> Katalyzátor (Obrázek 7) byl charakterizován pomocí DLS, FT-IR spektroskopie, SEM a mikroanalýzy.<sup>3</sup>

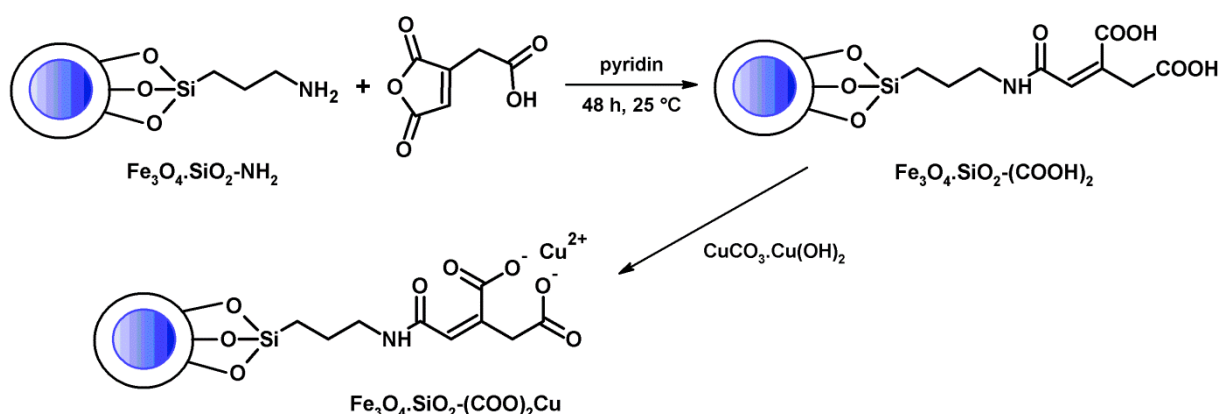
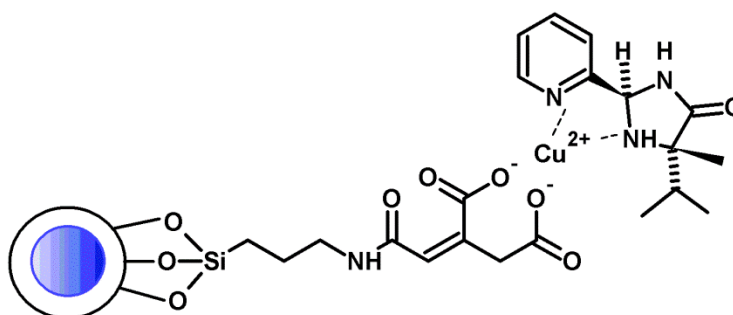
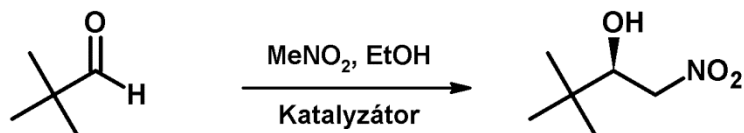


Schéma 12: Příprava částic  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@SiO}_2\text{-(COO)}_2\text{Cu}$ .



Obrázek 7: Struktura magneticky oddělitelného katalyzátoru  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@SiO}_2\text{-(COO)}_2\text{CuL}$ .

Při testování tohoto magneticky oddělitelného a recyklovatelného katalyzátoru při asymetrické Henryho reakci pivalaldehydu s nitromethanem (**Schéma 13**) bylo dosaženo, ve srovnání s původním homogenním katalyzátorem (87 %, 96 % ee), přibližně stejných hodnot chemických výtěžků i enantioselektivity (až 88 %, 94 % ee). Díky vysoké stabilitě komplexu v reakčním médiu bylo možné katalyzátor jednoduše separovat i recyklovat. Po desetinásobné recyklaci tohoto heterogenního katalyzátoru byly chemické výtěžky sníženy přibližně o 10 %, avšak hodnoty enantiomerních přebytků zůstaly stejné.<sup>3</sup>



Katalyzátor:  $L/Cu(OAc)_2$ , 6 dní, 10 °C: 76 %, 90 % ee

$Fe_3O_4 \cdot SiO_2 \cdot (COO)_2CuL$ , 7 dní, 10 °C: 72 %, 91 % ee

**Schéma 13:** Asymetrická Henryho reakce s homogenním a heterogenním katalyzátorem.

### 1.4.3 Imobilizace pomocí polystyrenového kopolymery

Tato varianta přípravy heterogenního enantioselektivního katalyzátoru zahrnovala modifikaci 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových derivátů – ligandů (**Schéma 14**), které byly pomocí thiol-enové click reakce ukotveny na polystyrenový nosič (**Schéma 15**). Modifikace ligandu zahrnovala zavedení 4-ethenylbenzyl skupiny do pozice 3- na imidazolidinovém cyklu. Klíčovým faktorem pro účinnost těchto heterogenních katalyzátorů je obecně zajištění vysoké porovnatelnosti perlového polymerního nosiče, tedy značný průnik reaktantů do polymerní matrice.<sup>90,104</sup> Tuto podmínku splňuje například kopolymer syntetizovaný ze styrenu, 4-vinylbenzylchloridu a 2 % tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)etheru jakožto síťovadla.<sup>105</sup>

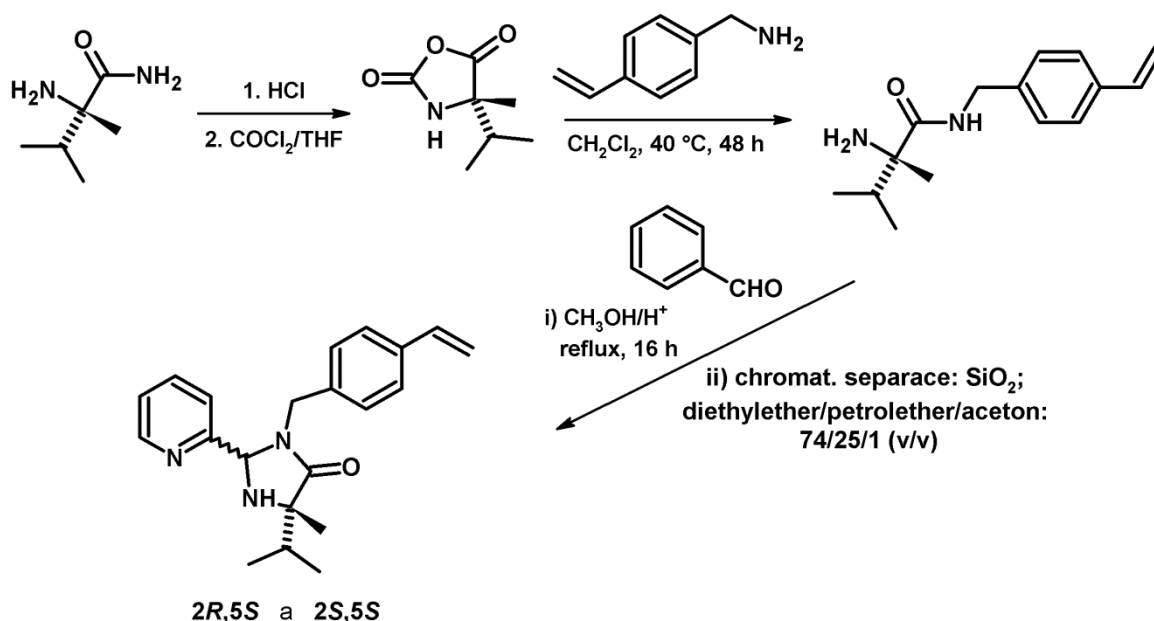


Schéma 14: Příprava ligandů obsahujících 4-ethenylbenzylovou skupinu.

Před provedením thiol-enové click reakce bylo zapotřebí transformovat chlormethylové funkční skupiny na polystyrenu za sulfanylmethylové skupiny.<sup>106</sup> Aby došlo k již zmíněné thiol-enové reakci, bylo zapotřebí reakci iniciovat. Výzkum<sup>4</sup> byl zaměřen na dvě varianty iniciace – fotoiniciaci a tepelnou iniciaci. V případě fotoiniciace reakce probíhala za přítomnosti DPAP (2,2-dimethoxy-2-fenylacetofenon) iniciátoru,<sup>107</sup> ve druhém případě, tj. tepelná iniciace, byla reakce iniciována pomocí AIBN (azobisisobutyronitril) iniciátoru.<sup>108</sup>

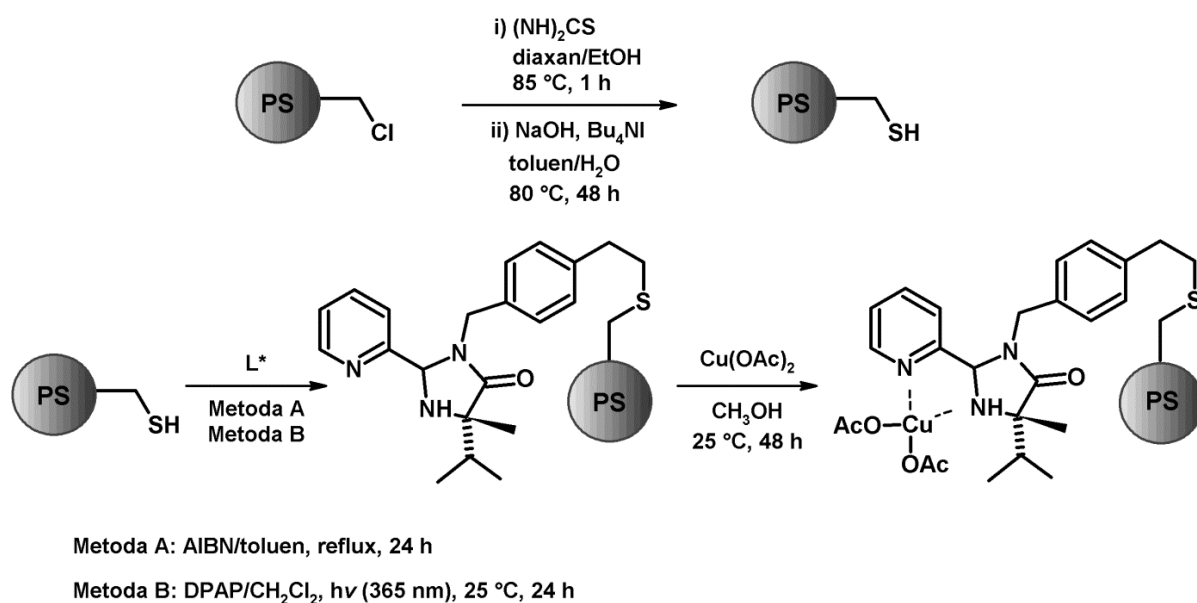


Schéma 15: Příprava heterocyklického katalyzátoru.

Připravené katalyzátory byly studovány v aplikaci na Henryho reakci. Jejich enantioselektivita, tak i katalytická aktivita však byla ve srovnání s původním katalyzátorem nižší. Rovněž samotný měďnatý komplex 3-(4-ethenylbenzyl)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu vykazoval tyto parametry výrazně horší než derivát bez přítomné 4-ethenylbenzyl skupiny. Důvod tohoto zhoršení byl vysvětlen možnými nevazebnými interakcemi substrátů (zejména aromatických aldehydů) s 4-ethenylbenzyl skupinou připojenou na imidazolidin-4-onový cyklus. Pětinásobná recyklace tohoto heterogenního katalyzátoru při reakci pivalaldehydu s nitromethanem vedla k významnému snížení chemických výtěžků (až o 25 %), avšak pokles enantioselektivity byl nepatrný.<sup>4</sup>

#### 1.4.4 Imobilizace enantioselektivních katalyzátorů na bázi 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu

Poslední metoda imobilizace 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů spočívala v jiné modifikaci jejich struktury – izolobalní záměně kyslíku laktamové skupiny za síru. Tato modifikace na thiolaktam umožnila jednoduché navázání ligandů na chlormethylovaný polymerní nosič prostřednictvím atomu síry této skupiny. Byly připraveny příslušné 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thiony resp. 4-benzylsulfanyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolinu (Schéma 16).<sup>5</sup>

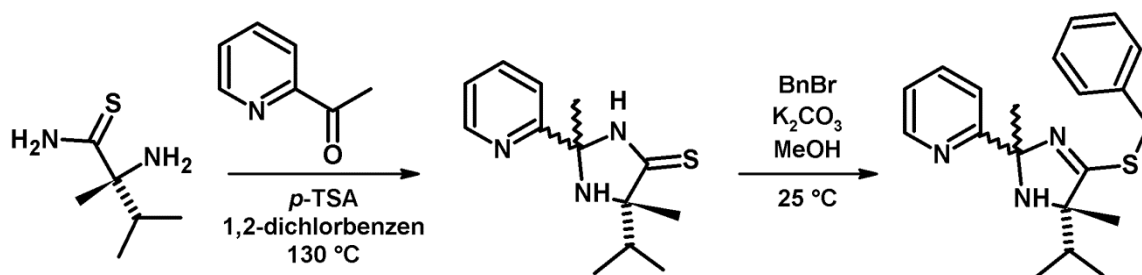


Schéma 16: Syntéza 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů resp. 4-benzylsulfanyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolinů.

Po ověření katalytické aktivity a enantioselektivity měďnatých komplexů těchto siřných variant ligandů (až 98 % ee) při Henryho reakci, byly imidazolidin-4-thiony imobilizovány zakotvením na tři druhy polymerního nosiče na bázi kopolymeru styrenu a 4-vinylbenzylchloridu (ST-VBC-TEG, Merrifield<sup>TM</sup> a JandaJel<sup>TM</sup>).<sup>90,104,105</sup> Následně byl koordinován octan měďnatý (Schéma 17).



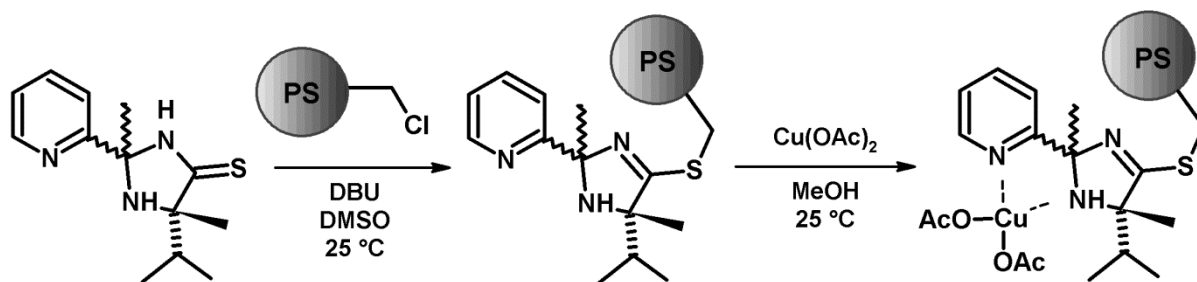


Schéma 17: Imobilizace imidazolidin-4-thionových katalyzátorů.

Získané heterogenní katalyzátory byly analogicky testovány s ohledem na jejich katalytickou aktivitu a enantiosektivitu při Henryho reakci a byla zkoumána možnost jejich separace a opětovného použití. Bylo zjištěno, že všechny imobilizované katalyzátory jsou vysoce enantioselektivní (až 97 % ee) a vysokou míru enantioselektivity neztrácejí ani po desetinásobné recyklaci.<sup>5</sup>

Tato diplomová práce navazuje na výše popsanou problematiku imobilizace měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů jakožto enantioselektivních katalyzátorů Henryho reakce. Zaměřuje se především na vylepšení metody využívající thiol-enovou click reakci. Místo nevýhodného připojení 4-ethenylbenzyl skupiny do pozice 3- imidazolidin-4-onového cyklu, je zvoleno jiné místo k připojení alkenylové skupiny, a to imidazolový cyklus (Schéma 18). Ten nově nahrazuje pyridinový cyklus, a to bez výrazného vlivu na katalytickou aktivitu a enantiosektivitu katalyzátoru, jak již bylo zjištěno v rámci mé bakalářské práce.<sup>1</sup>

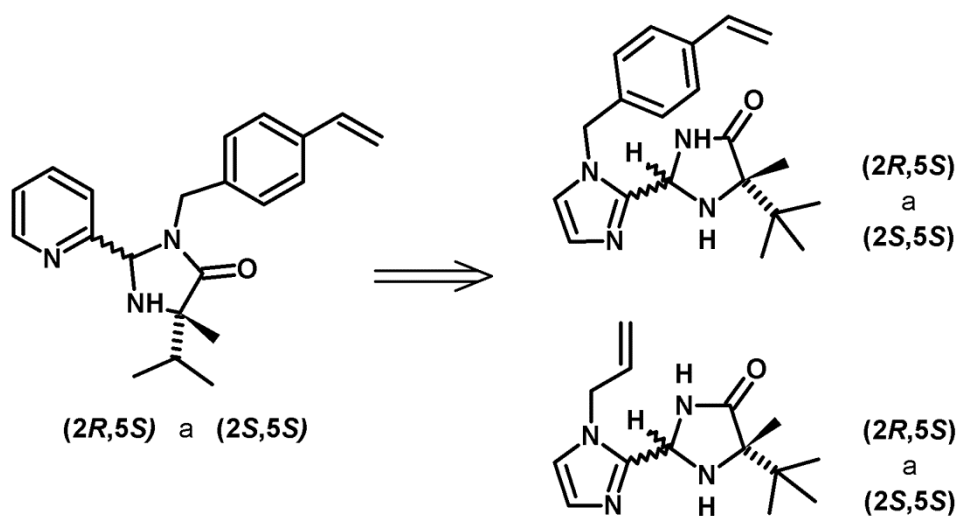


Schéma 18: Zamýšlená modifikace struktury ligandů vhodných pro imobilizaci s využitím thiol-enové click reakce.

## 2 Experimentální část

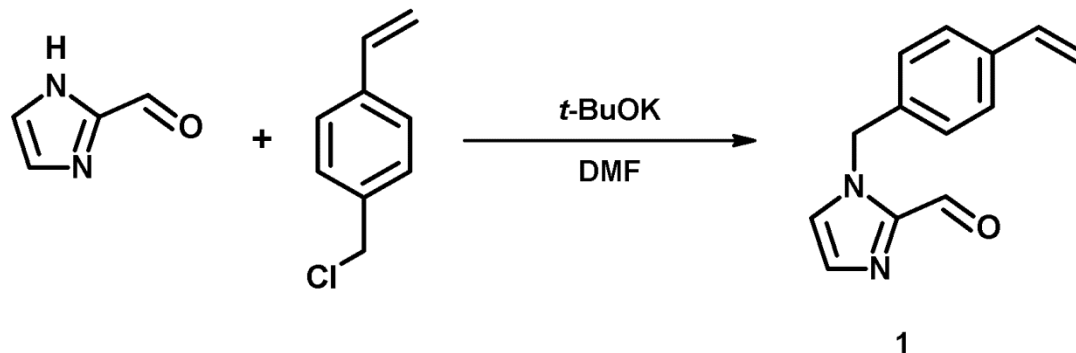
### 2.1 Obecné postupy

Všechny použité, komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich nebo TCI Chemicals. Opticky čistý (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid<sup>87</sup> a polymerní nosič (ST-VBC-TEG)<sup>105</sup> byl připraven dle postupu uvedeného v literatuře. V případě magnetického míchání byla použita magnetická míchačka *Heidolph*. Zahřívání bylo realizováno pomocí nástavce z kovové slitiny tvarované na kulaté destilační baňky *Heidolph DrySyn*, teplota byla nastavována a kontrolována pomocí digitálního teplotního snímače. Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Heidolph Laborata 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Reakce, které vyžadovaly inertní podmínky, byly provedeny v argonové atmosféře. Rozpouštědla (ethanol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF) byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4Å). Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (230-400 mesh). Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem 60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nm nebo 360 nm).

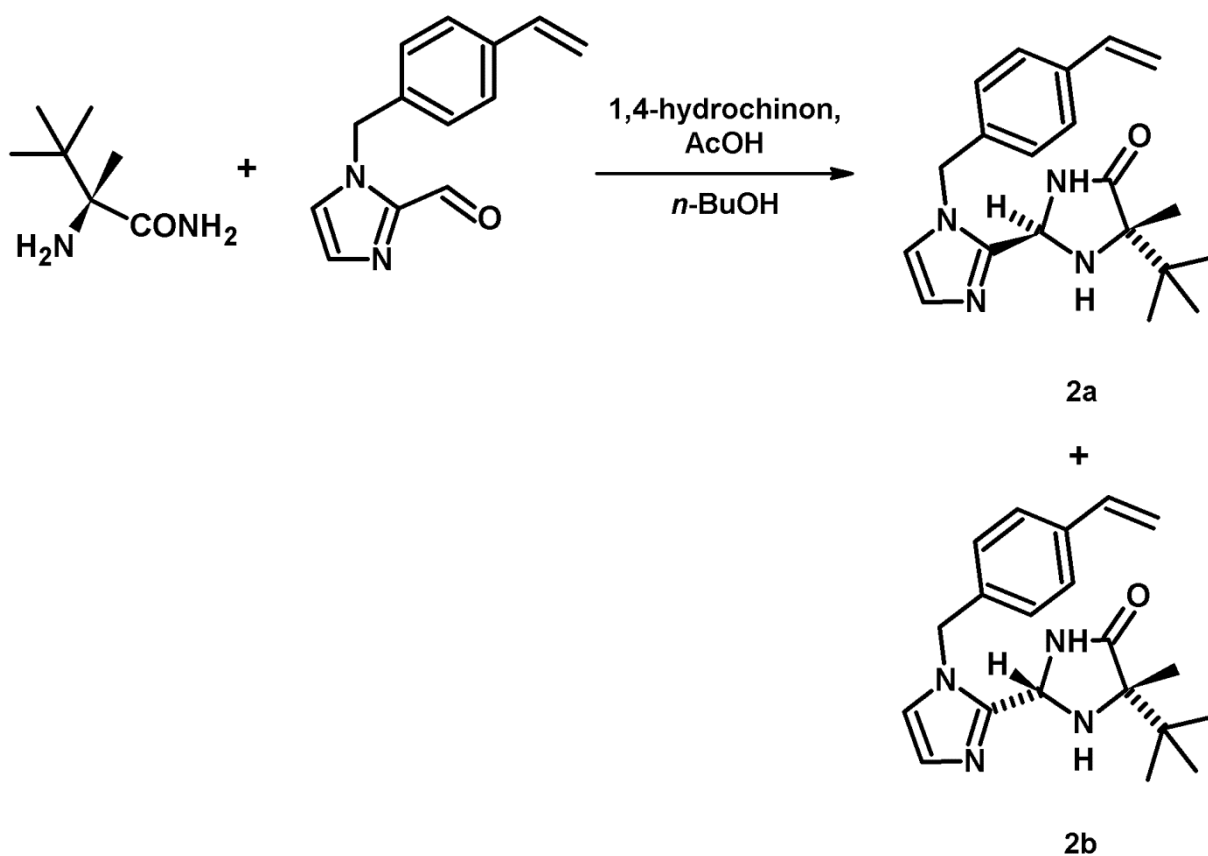
NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na spektrometru *Bruker Avance III 400*. Byly použity cca 5 % roztoky látek. <sup>1</sup>H NMR spektra byla měřena při 400,13 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědel CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  7,26 ppm) nebo DMSO-*d*<sub>6</sub> ( $\delta$  2,50 ppm). Spin-spinové interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), sp (septet), m (multiplet). <sup>13</sup>C NMR byla měřena při 100,62 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědel CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$  77,23 ppm) nebo DMSO-*d*<sub>6</sub> ( $\delta$  39,51 ppm) a některá rozlišena metodou APT. Optická otáčivost byla měřena na polarimetru *Perkin Elmer Model 341* se sodíkovou výbojkou při vlnové délce  $\lambda = 589$  nm a teplotě 20 °C, koncentrace jsou uvedeny v g/100 ml. High-resolution hmotnostní spektra byla změřena na přístroji *Thermo Fisher Scientific MALDI LTQ Orbitrap*. HPLC analýzy byly prováděny na přístroji *Watrex* s UV-Vis detektorem s diodovým polem (200-800 nm) SYKAM 3240 a chirální kolonou Daicel Chiralcel OD-H (délka 250 mm, průměr 4,6 mm) s předkolonou příslušného typu (délka 10 mm). Elementární analýzy byly provedeny na automatickém analyzátoru *Flash EA 2000 CHNS (ThermoFisher Scientific)*. Body tání byly stanoveny na mikrovýhřevném mikroskopu *Boetius* a nejsou korigovány. 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  $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$  se spektrálním rozlišením  $4\text{ cm}^{-1}$ . Oblast absorpce diamantového krystalu ( $1900\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ ) byla, v případě absence charakteristických pásů v této oblasti, ze spekter odstraněna.

## 2.2 Příprava 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onových derivátů

2.2.1 Příprava 1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-karbaldehydu (**1**)

Do dvouhrdlé 25 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem, zátkou s kohoutem a septem byl předložen 1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (480 mg; 5 mmol) a *tert*-butylalkoholát draselný (560 mg; 5 mmol). Atmosféra v aparatuře byla nahrazena inertním plynem (argon). Pod atmosférou argonu byl injekční stříkačkou přidán extra suchý DMF (5 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 10 min. Poté byla směs ochlazena v ledové lázni na 0 °C a byl přidán injekční stříkačkou 1-(chlormethyl)-4-ethenylbenzen (0,7 ml; 5 mmol). Baňka s reakční směsí byla zabalena do hliníkové folie tak, aby bylo zabráněno přístupu světla (možnost polymerace produktu). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla směs kvantitativně převedena do 100 ml baňky (promyto cca 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a rozpouštědla byla odpařena za vakua. Destilační zbytek byl podroben flash-chromatografii na silikagelu (mobilní fáze – AcOEt). Po odpaření rozpouštědla za vakua bylo získáno 890 mg (84 %) nažloutlé krystalické látky **1** s bodem tání 55,5–59 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400,13 MHz, ppm): δ 9,84 (s, 1H, CHO), 7,37 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H, Ar), 7,30 (s, 1H, Im), 7,16 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H, Ar), 7,14 (s, 1H, Im), 6,68 (dd, <sup>3</sup>J = 11,2 Hz, <sup>3</sup>J = 17,6 Hz, 1H, -CH=), 5,74 (d, <sup>3</sup>J = 17,2 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,26 (d, <sup>3</sup>J = 11,2 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm): δ 182,4; 143,5; 138,0; 136,2; 135,3; 132,1; 128,2; 127,0; 126,4; 114,9; 50,9; HRMS: m/z pro C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O vypočteno: 213,10224 [M+H]<sup>+</sup>; nalezeno: 213,10294 [M+H]<sup>+</sup>.

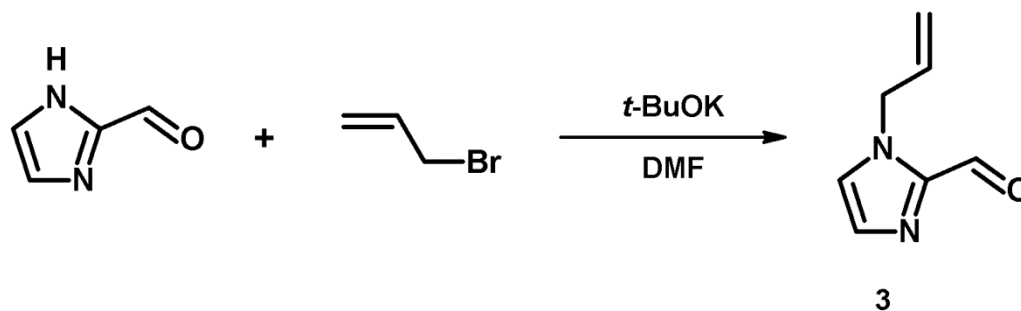
2.2.2 Příprava (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (**2a** a **2b**)

Do 10 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem, chladičem a chlorkalciovou zátkou byl předložen (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid (144 mg; 1 mmol), 1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-karbaldehyd (**1**) (212 mg; 1 mmol) a bylo přidáno 3,5 ml suchého butan-1-olu, cca 3 kapky kyseliny octové a 5 mg hydrochinonu. Vzniklá homogenní směs byla refluxována po dobu 27 h. Po ukončení zahřívání byla reakční směs převedena do dělicí nálevky pomocí malého množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a promyta 10% vodným roztokem uhličitanu draselno-sodného (10 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla promyta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Bylo získáno 310 mg (87 %) světle hnědé krystalické sloučeniny jako směsi látky **2a** a **2b** (poměr 1/1). Tuto diastereoizomerní směs se nepodařilo chromatograficky separovat.

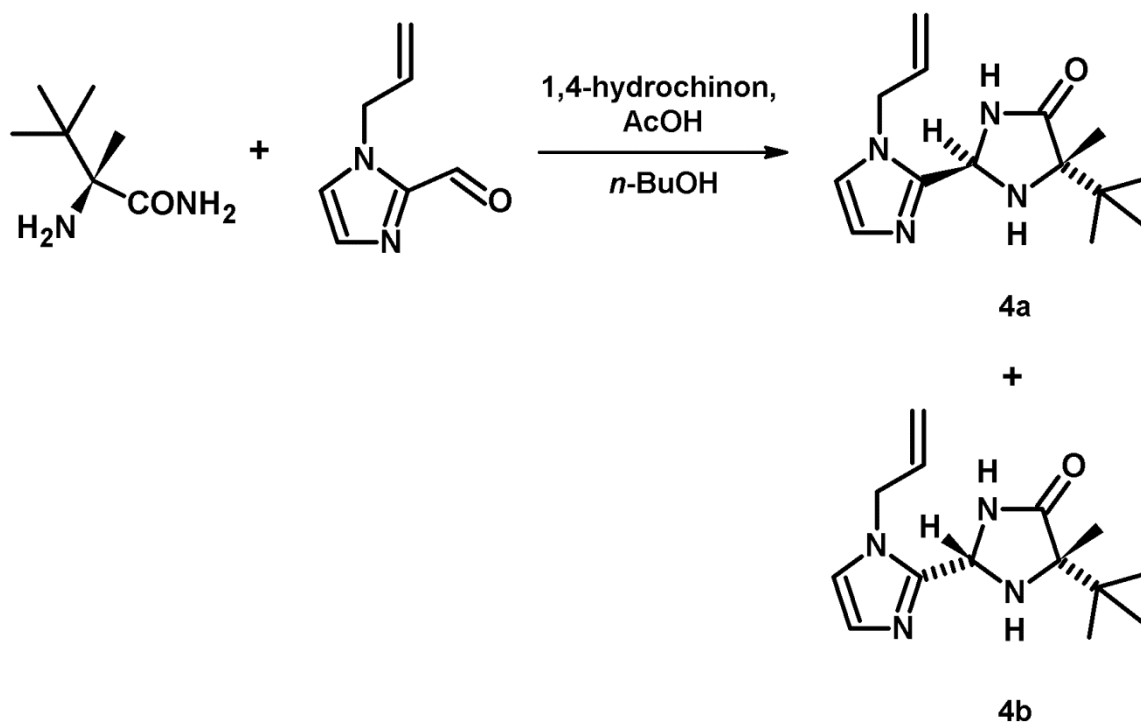
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400,13 MHz, ppm):  $\delta$  7,40 (m, 4H, Ph **2a+2b**), 7,03–7,07 (m, 6H, Ph+Im **2a+2b**), 6,95 (s, 1H, Im **2b**), 6,93 (s, 1H, Im **2a**), 6,69 (dd,  $^3J = 11,2$  Hz,  $^3J = 17,6$  Hz, 2H, =CH- **2a+2b**), 5,82 (bs, 2H, CONH **2a+2b**), 5,75 (dd,  $^3J = 11,2$  Hz,  $^3J = 17,6$  Hz, 2H,

=CH<sub>2</sub> **2a+2b**), 5,57 (s, 1H, NCHN **2b**), 5,50 (s, 1H, NCHN **2a**), 5,20–5,35 (m, 6H, =CH<sub>2</sub>+PhCH<sub>2</sub> **2a+2b**), 1,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub> **2a**), 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub> **2b**), 1,06 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> **2a**), 1,04 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> **2b**).

### 2.2.3 Příprava 1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-karbaldehydu (**3**)

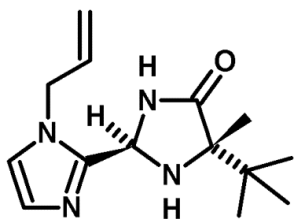


Do dvouhrdlé 25 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem, zátkou s kohoutem a septem byl předložen 1*H*-imidazol-2-karbaldehyd (480 mg; 5 mmol) a *tert*-butylalkoholát draselný (560 mg; 5 mmol). Atmosféra v aparatuře byla nahrazena inertním plynem (argon). Pod atmosférou argonu byl injekční stříkačkou přidán extra suchý DMF (5 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 10 min. Poté byla směs ochlazena v ledové lázni na 0 °C a byl přidán injekční stříkačkou allylbromid (0,44 ml; 5 mmol). Baňka s reakční směsí byla zabalena do hliníkové folie tak, aby bylo zabráněno přístupu světla (možnost polymerace produktu). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla směs kvantitativně převedena do 100 ml baňky (promyto cca 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a rozpouštědla byla odpařena za vakua. Destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii na silikagelu (mobilní fáze – AcOEt/*n*-hexan (2/1; v/v)). Po odpaření rozpouštědla za vakua bylo získáno 440 mg (65%) žlutě zbarvené olejovité látky **3**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400,13 MHz, ppm): δ 9,80 (s, 1H, CHO), 7,29 (s, 1H, Im), 7,16 (s, 1H, Im), 5,94 (m, 1H, -CH=), 5,24 (d, <sup>3</sup>J = 10,4 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,09 (d, <sup>3</sup>J = 16,4 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm): δ 182,2; 143,3; 132,6; 131,9; 126,2; 118,8; 49,9; HRMS: m/z pro C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O vypočteno: 137,07094 [M+H]<sup>+</sup>; nalezeno: 137,07133 [M+H]<sup>+</sup>.

2.2.4 Příprava (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (4a a 4b)

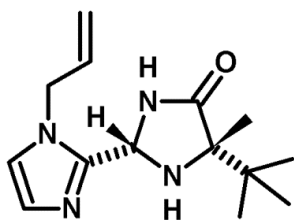
Do 10 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem, chladičem a chlorkalciovou zátkou byl předložen (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid (288 mg; 2 mmol), 1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-karbaldehyd (**3**) (272 mg; 2 mmol) a bylo přidáno 4,5 ml suchého butan-1-olu, cca 3 kapky kyseliny octové a 5 mg hydrochinonu. Vzniklá homogenní směs byla refluxována po dobu 26 h. Po ukončení zahřívání byla reakční směs převedena do dělicí nálevky pomocí malého množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a promyta 10% vodným roztokem uhličitanu draselno-sodného (10 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla promyta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Směs diastereoizomerů **4a** a **4b** byla dělena pomocí sloupcové chromatografie.

### 2.2.4.1 (2*R*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-on (4a)



Výtěžek: 210 mg, 38%; bílá krystalická látka s bodem tání 109-111 °C;  $R_f$  0,40 (SiO<sub>2</sub>; AcOEt/Aceton (10/1; v/v);  $[\alpha]_D^{20} = +8,89^\circ$  ( $c$  1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):  $\delta$  7,01 (s, 1H, Im), 6,91 (s, 1H, Im), 6,56 (bs, 1H, CONH), 5,96 (m, 1H, -CH=), 5,53 (s, 1H, NCHN), 5,28 (d, <sup>3</sup> $J$  = 10,4 Hz 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,04 (d, <sup>3</sup> $J$  = 16,8 Hz 1H, =CH<sub>2</sub>), 4,60–4,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,86 (bs, 1H, NH), 1,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,08 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):  $\delta$  179,5; 145,7; 133,2; 128,0; 121,9; 118,5; 66,1; 63,9; 48,4; 38,1; 25,7; 21,4; HRMS:  $m/z$  pro C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O vypočteno: 263,18664 [M+H]<sup>+</sup>; nalezeno: 263,18690.

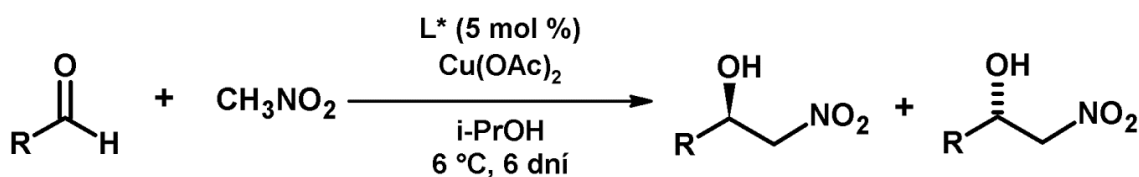
### 2.2.4.2 (2*S*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-on (4b)



Výtěžek: 170 mg, 30%; nažloutlá krystalická látka s bodem tání 137-140 °C;  $R_f$  0,31 (SiO<sub>2</sub>; AcOEt/Aceton (10/1; v/v);  $[\alpha]_D^{20} = -7,36^\circ$  ( $c$  1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):  $\delta$  7,03 (s, 1H, Im), 6,92 (s, 1H, Im), 6,27 (bs, 1H, CONH), 5,96 (m, 1H, -CH=), 5,60 (s, 1H, NCHN), 5,27 (d, <sup>3</sup> $J$  = 10,4 Hz 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,03 (d, <sup>3</sup> $J$  = 16,8 Hz 1H, =CH<sub>2</sub>), 4,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,77 (bs, 1H, NH), 1,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,10 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):  $\delta$  178,0; 144,5; 133,4; 128,2; 122,0; 118,2; 66,2; 62,5; 48,5; 36,1; 25,5; 17,9; HRMS:  $m/z$  pro C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O vypočteno: 263,18664 [M+H]<sup>+</sup>; nalezeno: 263,18680.

## 2.3 Studium asymetrické Henryho reakce

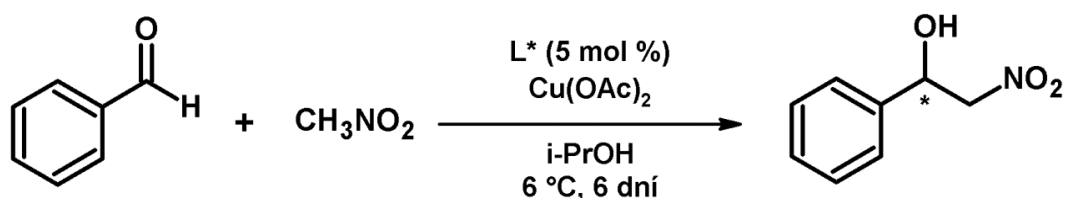
### 2.3.1 Obecný postup





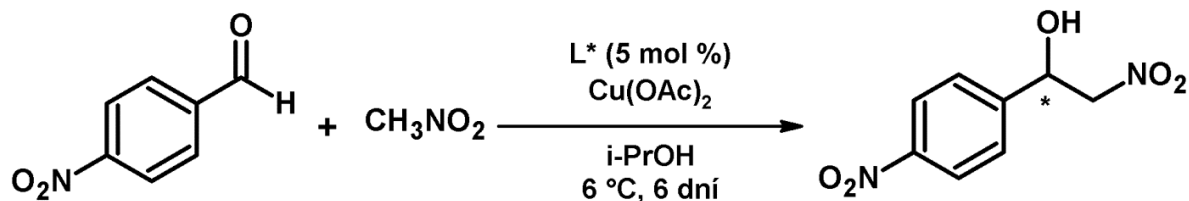
Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem a zátkou byl předložen příslušný ligand **4a** nebo **4b** (6,24 mg; 0,03 mmol), a bezvodý octan měďnatý (4,9 mg; 0,027 mmol). Poté byl přidán nitromethan (0,5 ml) a isopropylalkohol (1 ml). Heterogenní směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Po vytvoření homogenního roztoku byl přidán odpovídající aldehyd (0,5 mmol). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla temperována po dobu 6 dní na teplotu 6 °C. Po ukončení reakce byla surová reakční směs podrobena flash-chromatografií (AcOEt) a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. V případě potřeby byly surové 2-nitroethanoly čištěny sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze *n*-hexan/AcOEt (3/1; v/v).

### 2.3.2 1-Fenyl-2-nitroethanol



Bezbarvý olej.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  7,41–7,33 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,33 (dd,  $^2J = 9,6$  Hz,  $^3J = 2,8$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,62 (dd,  $^2J = 13,0$  Hz,  $^2J = 9,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,53 (dd,  $^2J = 13,0$  Hz,  $^3J = 2,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2,83 (bs, 1H, OH). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 254$  nm); *R*-enantiomer  $t_{\text{R}} = 18,20$  min, *S*-enantiomer  $t_{\text{R}} = 23,04$  min.

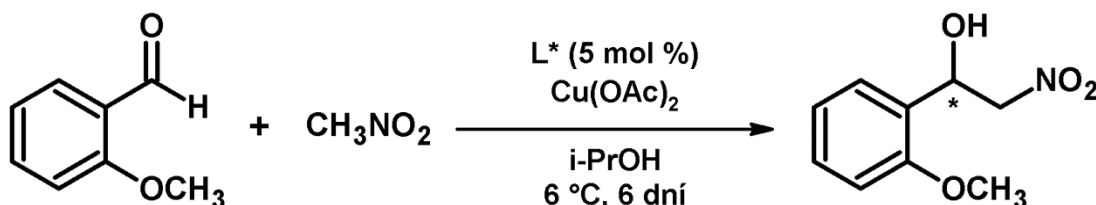
### 2.3.3 1-(4-Nitrofenyl)-2-nitroethanol



Bod tání 80–83 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  8,26 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,63 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 5,61 (dd,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^3J = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,58 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3,22 (bs, 1H, OH). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC

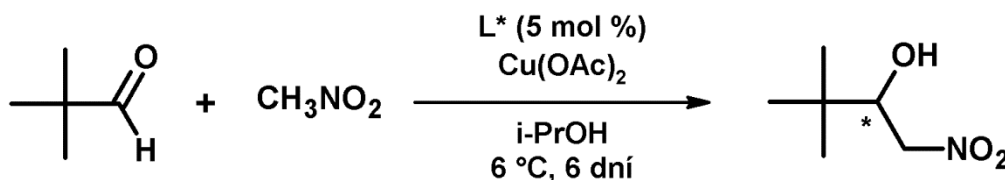
(kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 85:15 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 270$  nm); *R*-enantiomer  $t_R = 21,81$  min, *S*-enantiomer  $t_R = 27,23$  min.

### 2.3.4 1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitroethanol



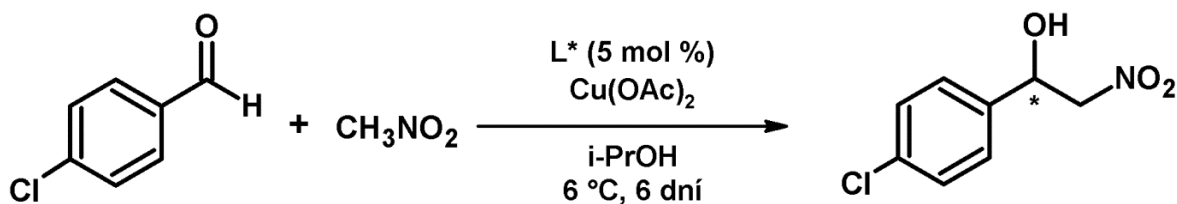
Žlutý olej.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  7,46 (d,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,33 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,03 (t,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6,92 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 5,64 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,66 (dd,  $^2J = 13,2$  Hz,  $^3J = 3,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,58 (dd,  $^2J = 13,2$  Hz,  $^3J = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,12 (d,  $^3J = 6,0$  Hz, 1H, OH). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 270$  nm); *R*-enantiomer  $t_R = 15,01$  min, *S*-enantiomer  $t_R = 18,19$  min.

### 2.3.5 3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-ol



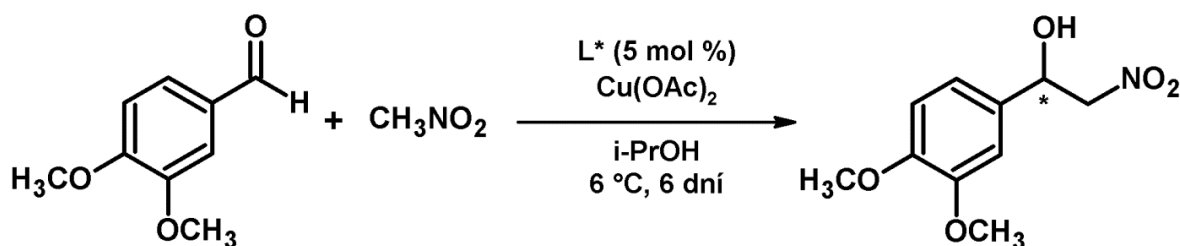
Bezbarvý olej.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  4,53 (dd,  $^3J = 13,2$  Hz,  $^2J = 2,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,37 (dd,  $^3J = 13,2$  Hz,  $^3J = 10,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,04 (dd,  $^3J = 13,2$  Hz,  $^2J = 2,4$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2,42 (bs, 1H, OH), 0,98 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 97:3 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); *R*-enantiomer  $t_R = 14,98$  min, *S*-enantiomer  $t_R = 17,68$  min.

## 2.3.6 1-(4-Chlorfenyl)-2-nitroethanol



Bezbarvý olej.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  7,38 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,35 (d, 2H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 5,46 (d,  $^3J = 9,2$  Hz,  $^3J = 2,8$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,57 (dd,  $^2J = 13,2$  Hz,  $^3J = 9,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,49 (dd,  $^2J = 9,2$  Hz,  $^3J = 2,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2,91 (bs, 1H, OH). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 230$  nm); *R*-enantiomer  $t_R = 17,77$  min, *S*-enantiomer  $t_R = 22,82$  min.

## 2.3.7 1-(3,4-Dimethoxyfenyl)-2-nitroethanol



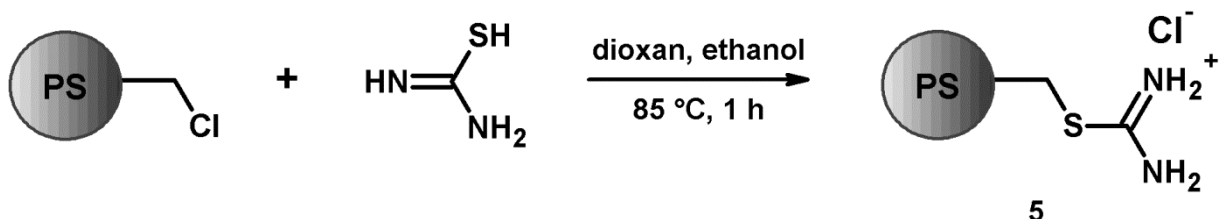
Bezbarvý olej.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  6,94 (s, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 6,91 (d, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 6,88 (d, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 5,42 (d,  $^3J = 9,2$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4,61 (dd,  $^2J = 13,2$  Hz,  $^3J = 9,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,49 (dd,  $^2J = 13,2$  Hz,  $^3J = 2,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2,80 (bs, 1H, OH). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 85:15 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 230$  nm); *R*-enantiomer  $t_R = 19,81$  min, *S*-enantiomer  $t_R = 26,66$  min.

## 2.4 Přípravy perlových kopolymerů jako nosičů ligandu 4a

### 2.4.1 Příprava sulfanymethyl polystyrenových kopolymerů 6a a 6b

#### 2.4.1.1 Metoda A – Příprava isothiuroniové soli 5a a 5b a její následný rozklad

##### Příprava isothiuroniové soli 5a a 5b



Suspenze chlormethylovaného perlového kopolymeru Merrifield<sup>TM</sup> (1 g, 3 mmol/g Cl) nebo kopolymeru ST-VBC-TEG (2,42 g, 1,24 mmol/g Cl) a roztoku thiomocoviny (900 mg, 11,8 mmol) v dioxanu (5,5 ml) a etanolu (27 ml) byla míchána a zahřívána na  $85\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 1 hodiny. Po ochlazení byl polymer zfiltrován přes fritu S4 a promyt vodou ( $2 \times 20\text{ ml}$ ), THF ( $2 \times 20\text{ ml}$ ) a toluenem ( $2 \times 20\text{ ml}$ ). Následně byl polymer vysušen ve vakuové sušárně při teplotě  $30\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 5 dní. Byl získán světle nažloutlý perlový polystyren.

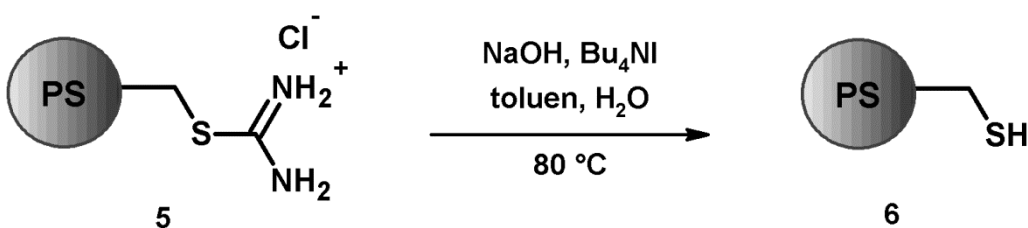
Kopolymer **5a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>): výtěžek: 1,2 g, 63 %;

**Elementární analýza:** 71,73 % C; 6,93 % H; 5,68 % N; 6,09 % S; 5,72 % Cl.

Kopolymer **5b** (připraveno z ST-VBC-TEG): výtěžek: 2,65 g, 79 %;

**Elementární analýza:** 75,05 % C; 6,96 % H; 1,90 % N; 3,00 % S; 3,68 % Cl.

##### Rozklad isothiuroniové soli za vzniku sulfanymethyl polystyrenu 6a a 6b



**1. pokus:** Do 100 ml kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem vhodné velikosti byl předložen polymer **5** (**5a** nebo **5b**), NaOH (2,34 g, 15 mmol), tetrabutylamonium-jodid (9,74 mg, 0,12  $\mu$ mol), toluen (46,8 ml) a voda (3,2 ml). Suspenze byla míchána při otáčkách max. 100/min a zahřívána na 80 °C po dobu 48 hodin. Poté byl polymer odfiltrován na fritě S4 a promyt postupně THF (2 $\times$  20 ml), vodou (2 $\times$  20 ml), směsí THF/HCl (aq, 6M) (3:1) (2 $\times$  20 ml), vodou (2 $\times$  20 ml), THF (2 $\times$  20 ml) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$  20 ml). Dále byl polymer extrahován v Soxhletovém extraktoru po dobu 24 hodin ve směsi THF/voda (3:1). Po vakuovém vysušení byl získán nažloutlý polymer.

Kopolymer **6a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>): výtěžek: 0,95 g, 95 %;

**Elementární analýza:** 73,18 % C; 7,05 % H; 4,68 % N; 6,64 % S; 3,78 % Cl

Kopolymer **6b** (připraveno z ST-VBC-TEG): výtěžek: 2,25 g, 93 %;

**Elementární analýza:** 78,17 % C; 7,26 % H; 2,70 % N; 3,20 % S; < 0,3 % Cl.

**2. pokus:** Do 100 ml kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem vhodné velikosti byl předložen polymer **5** (**5a** nebo **5b**), a NaOH (2,34 g, 15 mmol), tetrabutylamonium-jodid (9,74 mg, 0,12  $\mu$ mol), toluen (46,8 ml) a voda (3,2 ml). Suspenze byla míchána při otáčkách max. 100/min a zahřívána na 80 °C po dobu 6 dní. Poté byl polymer odfiltrován na fritě S4 a promyt postupně THF (2 $\times$  20 ml), vodou (2 $\times$  20 ml), směsí THF/HCl (aq, 6M) (3:1) (2 $\times$  20 ml), vodou (2 $\times$  20 ml), THF (2 $\times$  20 ml) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$  20 ml). Dále byl polymer extrahován v Soxhletovém extraktoru po dobu 24 hodin ve směsi THF/voda (3:1). Po vakuovém vysušení byl získán nažloutlý polymer.

Kopolymer **6a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>): výtěžek: 0,94 g, 94 %;

**Elementární analýza:** 80,64 % C; 6,86 % H; 0,82 % N; 6,73 % S; < 0,3 % Cl

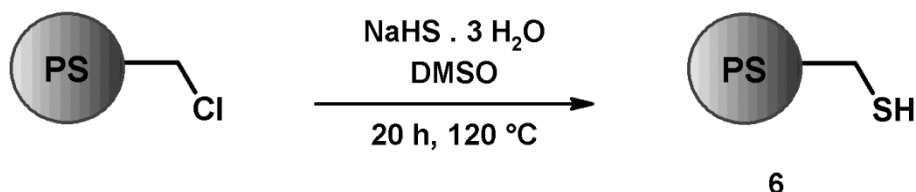
**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 540 (w); 696 (vs); 756 (m); 827 (w); 1018 (w); 1028 (w); 1421 (w); 1450 (w); 1493 (w); 1510 (w); 1601 (w); 2920 (w); 3024 (w).

Kopolymer **6b** (připraveno z ST-VBC-TEG): výtěžek: 2,22 g, 92 %;

**Elementární analýza:** 77,39 % C; 7,32 % H; 1,97% N; 3,01 % S; 2,86 % Cl.

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 540 (m); 696 (vs); 756 (m); 837 (w); 1016 (w); 1028 (w); 1421 (w); 1452 (w); 1493 (w); 1601 (w); 2920 (w); 3024 (w); 3059 (w).

#### 2.4.1.2 Metoda B - Záměna funkční skupiny pomocí reakce s hydrogensulfidem sodným



Do 20 ml odměrné baňky opatřené magnetickým míchadlem vhodné velikosti byl předložen chlormethylovaný perlový kopolymer Merrifield<sup>TM</sup> (200 mg, 3 mmol/g Cl) nebo kopolymer ST-VBC-TEG (484 mg, 1,24 mmol/g Cl) a byl přidán roztok NaHS·3H<sub>2</sub>O (5 ekv.; 841 mg) v 10 ml DMSO. Suspenze byla míchána při otáčkách max. 100/min a zahřívána na 120 °C po dobu 20 hodin. Poté byl polymer zfiltrován na fritě S4, promyt vodou (3× 20 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3× 20 ml) a suspendován v kyselině octové (10 ml) po dobu 24 hodin (kyselině octová byla v osmihodinovém intervalu 2× vyměněna dekantací a doplněním). Dále byl polymer postupně promyt THF (2× 20 ml), vodou (2× 20 ml), THF (2× 20 ml) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2× 20 ml). Následně byl červeně zbarvený polymer vysušen ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C po dobu 5 dní.

Kopolymer **6a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>): výtěžek: 189 mg, 95 %;

**Elementární analýza:** 87,19 % C; 7,37 % H; 7,65 % S; <0,3 % Cl

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 488 (w); 540 (m); 619 (w); 640 (w); 696 (vs); 756 (m); 827 (w); 1018 (w); 1028 (w); 1065 (w); 1421 (w); 1450 (w); 1493 (w); 1510 (w); 1601 (w); 1701 (vw); 2850 (vw); 2920 (w); 3024 (w).

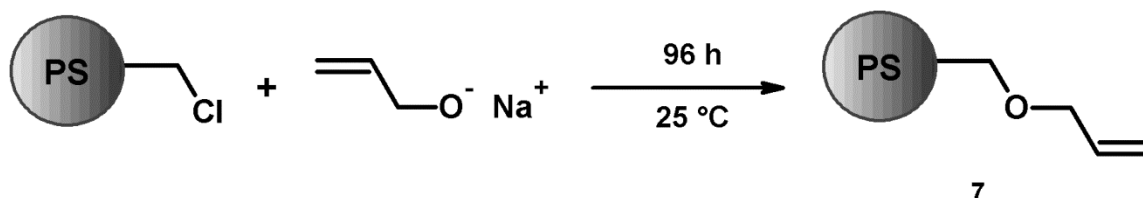
Kopolymer **6b** (připraveno z ST-VBC-TEG): výtěžek: 450 mg, 93 %;

**Elementární analýza (1.serie):** 79,18 % C; 7,05 % H; 4,44 % S; <0,3 % Cl

**Elementární analýza (2.serie):** 82,06 % C; 7,40 % H; 2,79 % S; <0,3 % Cl

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 540 (m); 696 (vs); 756 (m); 837 (w); 1016 (w); 1028 (w); 1421 (vw); 1452 (w); 1493 (w); 1601 (w); 2850 (vw); 2920 (w); 3024 (w).

#### 2.4.2 Záměna funkční skupiny pomocí prop-2-enolátu sodného



##### Postup 1:

Do 50 ml Erlenmeyerovy zábrusové baňky byl předložen čerstvě predestilovaný allylalkohol (14 ml) a čistý sodík (0,38 g; 0,016 mol). Exotermní reakcí byl allylalkohol převeden na allylalkoholát sodný. Poté byl do baňky přidán chlormethylovaný perlový kopolymer Merrifield<sup>TM</sup> (1 g, 3 mmol/g Cl) nebo kopolymer ST-VBC-TEG (2,42 g, 1,24 mmol/g Cl). Reakční směs byla ponechána bez míchání při laboratorní teplotě po dobu 4 dní. Poté bylo do reakční směsi přidáno 20 ml kyseliny octové. Polymer byl zfiltrován na fritě S4 a promyt vodou (3× 20 ml). Následně byl polymer suspendován ve vodě při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin a pak byl zfiltrován na fritě S4. Bezbarvý polymer byl vysušen ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C po dobu 5 dní.

Kopolymer **7a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>): výtěžek: 1 g;

**Elementární analýza:** 82,45 % C; 7,32 % H; 8,84 % Cl

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 542 (m); 621 (vw); 638 (w); 675 (m); 698 (vs); 758 (m); 824 (w); 835 (w); 908 (vw); 1020 (w); 1028 (w); 1265 (w); 1421 (w); 1452 (w); 1493 (w); 1510 (w); 1601 (w); 2850 (vw); 2922 (w); 3024 (w).

Kopolymer **7b** (připraveno z ST-VBC-TEG): výtěžek: 2,42 g;

**Elementární analýza:** 83,89 % C; 7,62 % H; 8,47 % Cl.

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 540 (m); 696 (vs); 756 (m); 822 (w); 839 (w); 908 (vw); 1016 (w); 1028 (w); 1068 (w); 1093 (w); 1265 (w); 1452 (m); 1493 (w); 1601 (w); 2850 (w); 2918 (w); 3024 (w); 3346 (w).

Postup 2:

Do 50 ml Erlenmeyerovy zábrusové baňky byl předložen čerstvě predestilovaný allylalkohol (14 ml) a 60%ní suspenze NaH v minerálním oleji (0,93 g; 0,023 mol). Exotermní reakcí byl allylalkohol převeden na allylalkoholát sodný. Poté byl do baňky přidán chlormethylovaný perlový kopolymer Merrifield<sup>TM</sup> (1 g, 3 mmol/g Cl). Reakční směs byla zahřívána na 70 °C po dobu 30 hodin a poté byla ponechána bez míchání při laboratorní teplotě po dobu 3 dní. Poté bylo do reakční směsi přidáno 20 ml kyseliny octové. Polymer byl zfiltrován na fritě S4 a promyt vodou (3× 20 ml). Následně byl polymer suspendován ve vodě při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin a pak byl zfiltrován na fritě S4. Bezbarvý polymer byl vysušen ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C po dobu 5 dní.

**Elementární analýza:** 82,32 % C; 6,99 % H; 10,71 % Cl.

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 542 (m); 621 (vw); 638 (w); 675 (m); 698 (vs); 758 (m); 824 (w); 835 (w); 908 (vw); 1020 (w); 1028 (w); 1265 (w); 1421 (w); 1452,14 (w); 1493 (w); 1510 (w); 1601 (w); 2850 (vw); 2922 (w); 3024 (w).

Postup 3:

Do 250 ml kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem, příkapávací nálevkou a chlorkalciovou zátkou bylo předloženo 100 ml extra suchého THF a postupně byla přidávána 60%ní suspenze NaH v minerálním oleji (1,5 g; 0,038 mol). Reakční směs byla ochlazena v ledové lázni. Následně byl za míchání a chlazení ke směsi pomalu příkapán allylalkohol (25 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 20 hodin. Poté byla rozpouštědla vakuově odstraněna. Bylo získáno 5,65 g allylalkoholátu sodného.

Do 50 ml kulaté baňky byl předložen připravený allylalkoholát sodný (5,65 g, 0,042 mol) a chlormethylovaný perlový kopolymer Merrifield<sup>TM</sup> (207 mg, 3 mmol/g Cl) nebo kopolymer ST-VBC-TEG (430 mg, 1,24 mmol/g Cl) a byl přidán suchý DMSO (50 ml). Reakční směs byla míchána při otáčkách max. 100/min po dobu 3 dní při laboratorní teplotě. Poté byl polymer zfiltrován na fritě S4 a promyt vodou (3× 20 ml), *n*-pentanem (2× 20 ml), kyselinou octovou (2× 20 ml), MeOH (2× 20 ml) a vodou (3× 20 ml). Nažloutlý polymer byl vysušen ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C po dobu 5 dní.



Kopolymer **7a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>): výtěžek: 220 mg;

**Elementární analýza:** 82,45 % C; 7,32 % H; <0,3 % Cl.

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 540 (m); 619 (vw); 698 (vs); 758 (m); 818 (w); 843 (w); 918 (w); 1018 (w); 1092 (m); 1182 (vw); 1360 (w); 1419 (w); 1452 (m); 1493 (w); 1601 (w); 2848 (w); 2920 (w); 3024 (w).

Kopolymer **7b** (připraveno z ST-VBC-TEG): výtěžek: 450 mg;

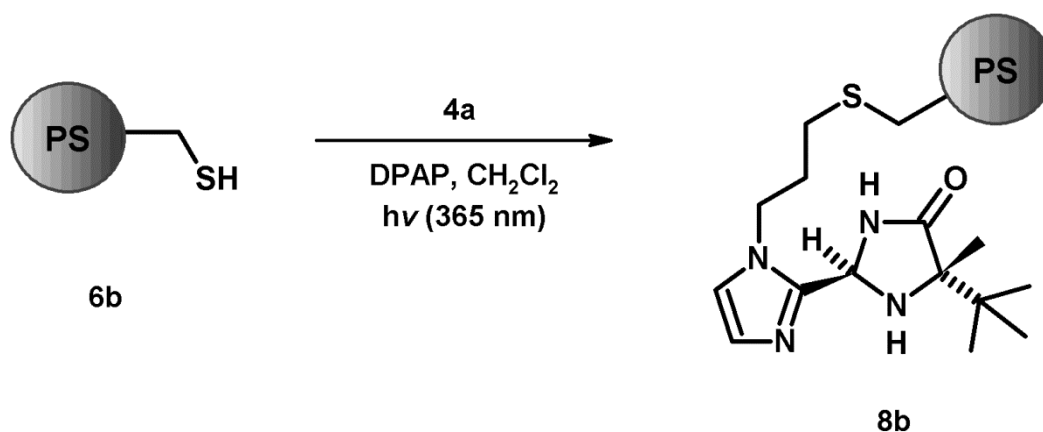
**Elementární analýza:** 83,40 % C; 7,54 % H; <0,3 % Cl.

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 540 (m); 619 (w); 696 (vs); 756 (m); 818 (w); 841 (w); 1016 (w); 1028 (w); 1090 (w); 1421 (w); 1452 (m); 1493 (w); 1601 (w); 2850 (w); 2920 (w); 3024 (w).

## 2.5 Přípravy kopolymerů s navázaným ligandem 4a

### 2.5.1 Navázání ligandů 4a s využitím thiol – enové click reakce

#### 2.5.1.1 Thiol – enová click reakce fotoiniciací s DPAP



**1. pokus:** Směs modifikovaného sulfanylmethyl polystyrenu (ST-VBC-TEG) **6b** (170 mg; 4,44 % S), ligandu **4a** (118 mg, 0,45 mmol), fotoiniciátoru DPAP (19 mg, 30 mol %) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) v 50 ml skleněné láhvi opatřené šroubovacím uzávěrem byla zbavena vzdušného O<sub>2</sub> probubláním inertního plynu (argon). Poté byla ozařována UV lampou (365 nm) po dobu 20 hodin při laboratorní teplotě. Suspenze byla míchána při otáčkách max.

100/min. Pak byla ponechána 2 hodiny bez ozařování. Polymer byl zfiltrován na fritě S4, pomocí Soxhletova extraktoru extrahován v acetonitrilu 24 hodin a následně vakuově vysušen ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C po dobu 5 dní. Bylo získáno 175 mg oranžově zbarvených polymerních částic.

**Elementární analýza:**

Před reakcí: 79,18 % C; 7,05 % H; 4,44 % S

Po reakci: 80,77 % C; 6,98 % H; 4,20 % S; 0,23 % N.

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 540 (m); 696 (vs); 756 (m); 822 (w); 839 (w); 908 (vw); 1016 (w); 1028 (w); 1068 (w); 1093 (w); 1265 (w); 1452 (m); 1493 (w); 1601 (w); 2850 (w); 2918 (w); 3024 (w); 3346 (w).

**2. pokus:** Směs modifikovaného sulfanylmethyl polystyrenu (ST-VBC-TEG) **6b** (50 mg; 2,79 % S), ligandu **4a** (37 mg, 0,14 mmol), fotoiniciátoru DPAP (3,5 mg, 30 mol %) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) v 20 ml skleněné lahvičce opatřené šroubovacím uzávěrem byla zbavena vzdušného O<sub>2</sub> probubláním inertního plynu (argon). Poté byla ozařována UV lampou (365 nm) po dobu 20 hodin při laboratorní teplotě. Suspenze byla míchána při otáčkách max. 100/min. Pak byla ponechána 2 hodiny bez ozařování. Následně bylo přidáno další množství iniciátoru DPAP (10,5 mg, 0,041 mmol) a suspenze byla znovu 2 hodiny ozařována a bez ozařování ponechána do druhého dne. Polymer byl zfiltrován na fritě S4, pomocí Soxhletova extraktoru extrahován v acetonitrilu 24 hodin a následně vakuově vysušen ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C po dobu 5 dní. Bylo získáno 52 mg oranžově zbarvených polymerních částic.

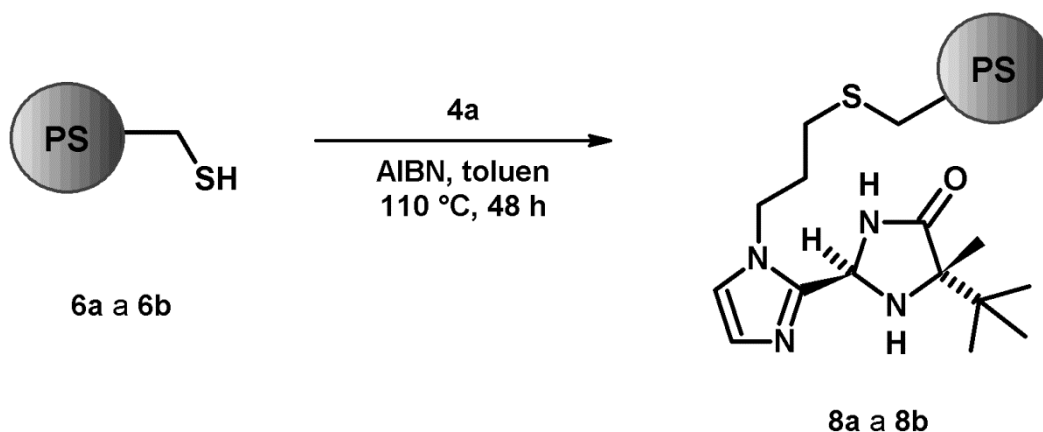
**Elementární analýza:**

Před reakcí: 82,06 % C; 7,40 % H; 2,79 % S

Po reakci: 82,25 % C; 7,26 % H; 2,57 % S; 0,20 % N.

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 540 (m); 696 (vs); 756 (m); 822 (w); 839 (w); 908 (vw); 1016 (w); 1028 (w); 1068 (w); 1093 (w); 1265 (w); 1452 (m); 1493 (w); 1601 (w); 2850 (w); 2918 (w); 3024 (w); 3346 (w).

## 2.5.1.2 Thiol – enová click reakce tepelnou iniciací s AIBN



Do 50 ml kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen sulfanylmethyl polystyren (Merrifield<sup>TM</sup>) **6a** (79 mg; 5,44 % S) nebo sulfanylmethylpolystyren (ST-VBC-TEG) **6b** (74 mg; 2,79 % S), ligand **4a** (50 mg, 0,19 mmol) a tepelný iniciátor AIBN (6 mol %). Směs byla suspendována v toluenu (15 ml). Reakce byla zahřívána při 110 °C po dobu 48 hodin. Poté byl polymer zfiltrován na fritě S4, extrahován 24 hodin v Soxhletově extraktoru v acetonitrilu a následně vakuově vysušen ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C po dobu 5 dní.

Kopolymer **8a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>): výtěžek: 77 mg nažloutlého polymeru;

**Elementární analýza:** před reakcí: 80,64% C; 6,86% H; 6,73% S; 0,82% N

po reakci: 79,23% C; 6,78% H; 5,44% S; 1,82% N

po zvýšení reakční doby (120 hodin): 73,49% C; 6,48% H; 4,27% S; 2,47% N

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 542 (m); 621 (vw); 638 (w); 675 (m); 698 (vs); 758 (m); 823 (w); 835 (w); 908 (vw); 1020 (w); 1028 (w); 1265 (w); 1421 (w); 1452 (w); 1493 (w); 1510 (w); 1601 (w); 2850 (vw); 2922 (w); 3024 (w).

Kopolymer **8b** (připraveno z ST-VBC-TEG): výtěžek: 71 mg oranžového polymeru;

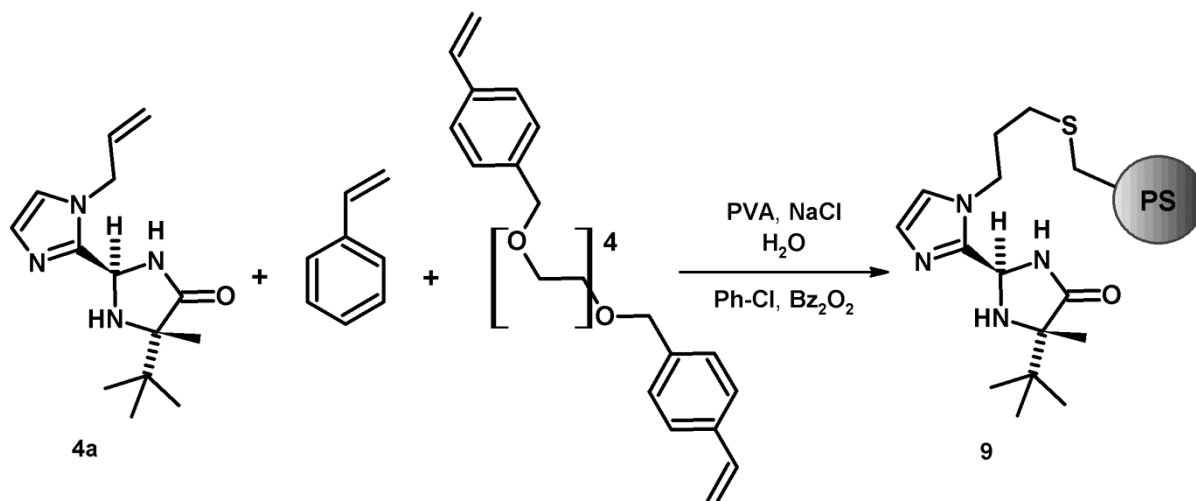
**Elementární analýza:** před reakcí: 82,06% C; 7,40% H; 2,79% S

po reakci: 83,73% C; 7,31% H; 2,51% S; 0,40% N

po prodloužení reakční doby (120 hodin): 80,63% C; 6,95% H; 1,91% S; 1,31%

**FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 540 (m); 696 (vs); 756 (m); 822 (w); 839 (w); 908 (vw); 1016 (w); 1028 (w); 1068 (w); 1093 (w); 1265 (w); 1452 (m); 1493 (w); 1601 (w); 2850 (w); 2918 (w); 3024 (w); 3346 (w).

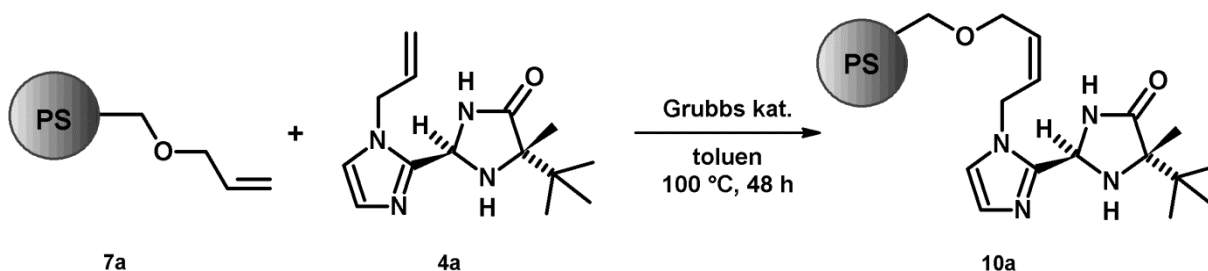
### 2.5.2 Kopolymerace ligandu 4a, styrenu a TEGu



V 600 ml kádince bylo suspendováno 1,34 g PVA (88% hydrolyzát,  $M = 85\text{--}124$  kDa) v horkém roztoku ( $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 15 g NaCl ve 400 ml vody. Suspenze byla míchána do úplného rozpuštění PVA. Roztok byl ponechán přes noc při laboratorní teplotě a následně zfiltrován přes skládaný filtr do 500 ml sulfonační baňky opatřené magnetickým míchadlem. V 10 ml kádince byl připraven roztok ligandu **4a** (200 mg, 0,763 mmol) - rozpuštěného v 0,5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, styrenu (1 g, 0,0096 mol), vinylbenzyl chloridu (12 mg, 0,079 mmol), TEGu jako síťovadla (24 mg), dibenzoylperoxidu (41 mg, 0,169 mmol) a chlorbenzenu (0,72 ml). Roztok PVA byl degasován inertním plynem (pomalu, z důvodu tvorby bublin) a byla do něho nadávkována stříkačkou připravená organická fáze. Suspenze byla míchána při otáčkách 200–250/min (nesmí se tvořit středový vír) a zahřívána v olejové lázni na  $85\text{ }^{\circ}\text{C}$  přes noc. Po ukončení záhřevu byla suspenze ochlazena a nalita do 1 l vody. Následně byla třikrát zdekantována a zfiltrována přes Büchnerovu nálevku, pevný podíl byl postupně promyt: H<sub>2</sub>O (40 ml), MeOH (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) a THF (20 ml). Polymer byl vakuově vysušen ve vakuové sušárně při teplotě  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 5 dní. Bylo získáno 150 mg bílé látky.

**Elementární analýza:** 22,63% C; 2,45% H; 0,81% N.

## 2.5.3 Imobilizace ligandu 4a s využitím cross-metateze



Do 25 ml dvouhrdlé baňky opatřené septem, chladičem s kohoutem a magnetickým míchadlem bylo předloženo 100 mg (0,3 mmol Cl) modifikovaného kopolymeru **7a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>) a Grubbsův katalyzátor 1. generace - dichlor(benzyliden)bis(tricyklohexylfosfin)ruthenium(II) (7,4 mg; 0,009 mmol; 0,03 ekv.). Atmosféra v baňce byla nahrazena inertním plynem. Pak byl do směsi stříkačkou přidán suchý toluen (3 ml). Suspenze byla míchána a zahřívána na 50 °C po dobu 30 minut. Poté byl do reakční směsi stříkačkou přidán ligand **4a** (158 mg; 0,6 mmol) rozpuštěný v 0,5 ml suchého CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a teplota byla zvýšena na 100 °C. Reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu 24 hodin. Poté bylo přidáno injekční stříkačkou další množství Grubbsova katalyzátoru (7,4 mg; 0,009 mmol) rozpuštěného v 0,5 ml suchého toluenu. Po dalších 24 hodinách záhřevu na 100 °C byla reakční směs zfiltrována přes fritu, promyta toluenem (3× 20 ml) a následně CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tak dlouho, dokud se neuvolňovalo červené zbarvení. Poté byl kopolymer extrahován v Soxhletově extraktoru 48 hodin ve směsi toluen/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/2,5; v/v) a vakuově vysušen ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C po dobu 5 dní.

Kopolymer **8a** (připraveno z Merrifieldu<sup>TM</sup>): výtěžek: 110 mg světle hnědého polymeru;

**Elementární analýza:** 79,39% C; 7,39% H; 3,65% N

**FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 540 (m); 619 (vw); 698 (vs); 758 (m); 818 (w); 843 (w); 918 (w); 1018 (w); 1092 (m); 1182 (vw); 1360 (w); 1419 (w); 1452 (m); 1493 (w); 1601 (w); 2848 (w); 2920 (w); 3024 (w).

### 3 Výsledky a diskuze

#### 3.1 Zhodnocení syntézy 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onů 2a,b a 4a,b

Jednou z výchozích sloučenin použitých pro přípravu 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onů **2a,b** resp. **4a,b** byl komerčně dostupný 1*H*-imidazol-2-karbaldehyd. Tuto látku lze relativně snadno syntetizovat z běžně dostupných látek. Příklady popsanych syntéz 1*H*-imidazol-2-karbaldehydu jsou představeny ve **Schématu 19**.<sup>109,110</sup>

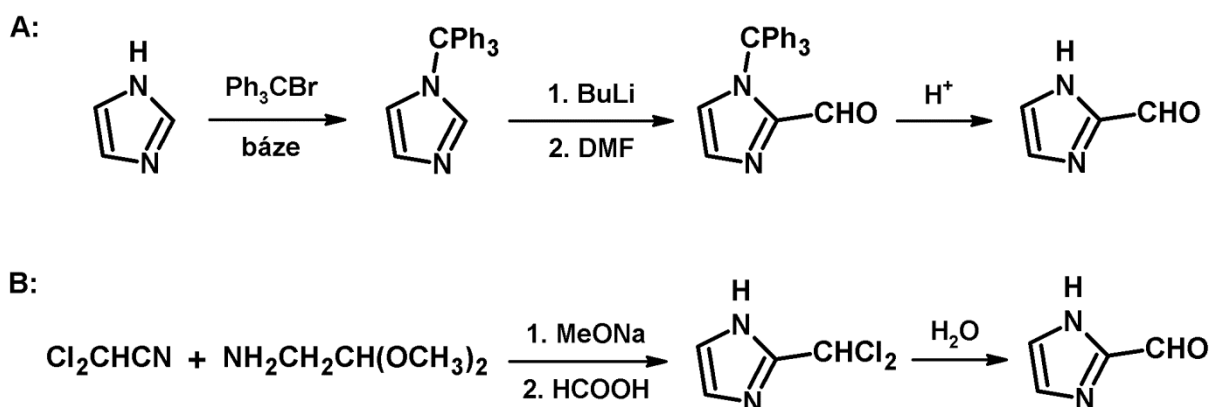


Schéma 19

1*H*-Imidazol-2-karbaldehyd byl alkylován 4-vinylbenzylchloridem resp. allylbromidem v přítomnosti *tert*-butylalkoholátu draselného jako báze (**Schéma 20**). Jako rozpouštědlo byl použit bezvodý DMF, který je aprotický a velmi polární, což je vhodné pro tento typ reakce. Reakce byla prováděna za inertních podmínek (atmosféra argonu). Alkylační činidlo bylo dávkováno při teplotě 0 °C a reakční doba byla 12 hodin při laboratorní teplotě. Určité množství nezreagované výchozí látky bylo v obou případech odstraněno sloupcovou chromatografií. Výtěžek alkylace 4-vinylbenzylchloridem za vzniku derivátu **1** byl velmi vysoký (84 %), zatímco allyl derivát **3** byl získán s dobrým výtěžkem (65 %). Získané aldehydy **1** a **3** byly charakterizovány bodem tání (látko **1**), <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektroskopii a MALDI hmotnostní spektroskopii s vysokým rozlišením. Pouze sloučenina **3** je v literatuře popsána, její charakterizace se shoduje s literárními údaji.<sup>111</sup>

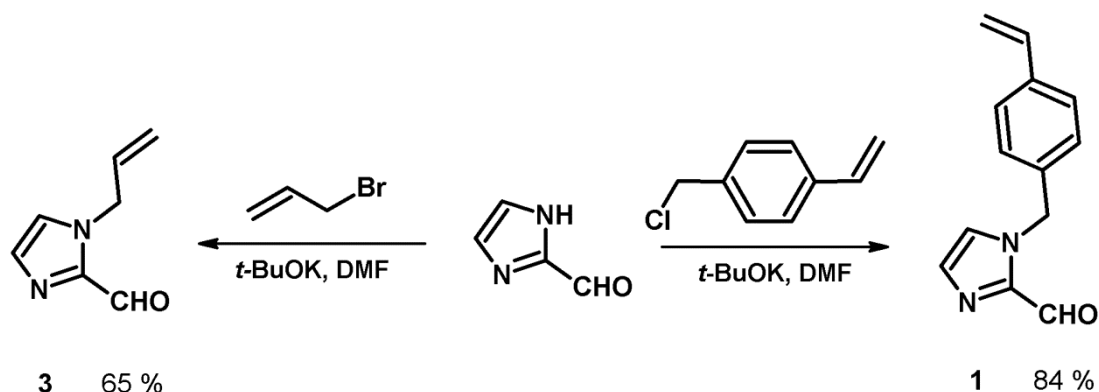


Schéma 20

V dalším reakčním kroku byla provedena kondenzace aldehydu **1** resp. **3** s (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidem (Schéma 21), který byl připraven dle syntetického postupu popsaného dříve.<sup>87</sup> Pro kondenzační reakci byly zvoleny stejné reakční podmínky, jaké byly použity pro syntézu analogického 5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu.<sup>1</sup> Jako rozpouštědlo byl použit butan-1-ol a reakce byla katalyzována kyselinou octovou. Pro dosažení vysoké konverze však bylo nutné prodloužit reakční čas ze 17 h na 27 hodin – průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Důvodem je patrně nižší reaktivita 2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (přítomnost *tert*-butyl skupiny v  $\alpha$ -pozici) ve srovnání s 2-amino-2,3-dimethylbutanamidem (přítomnost isopropyl skupiny v  $\alpha$ -pozici). Pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie surového produktu bylo zjištěno, že derivát **2** vznikl jako směs obou diastereoizomerů (*trans/cis*) **2a/2b** v poměru cca 1/1. Velmi podobný poměr diastereoizomerů byl dosažen i v případě derivátu **4**.

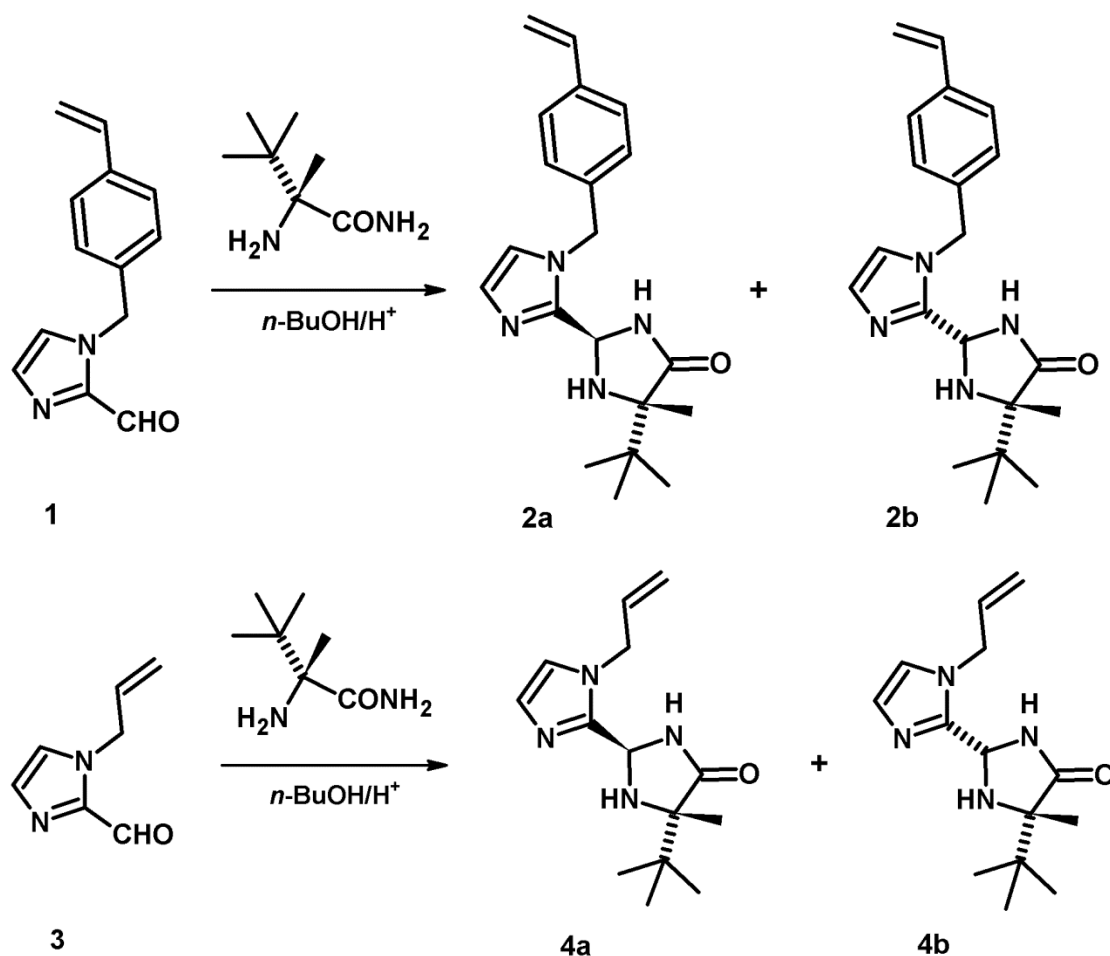


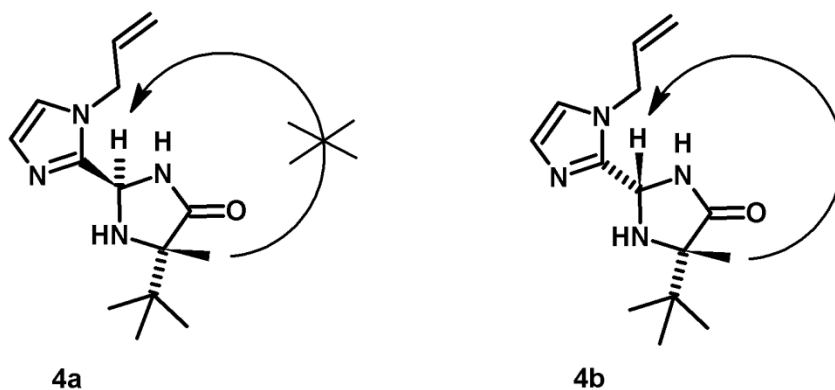
Schéma 21

Další výzkum byl věnován separaci jednotlivých diastereoizomerů sloučeniny **2** resp. **4** s využitím sloupcové chromatografie. Vhodné chromatografické podmínky pro její provedení byly vyhledávány pomocí TLC. V případě derivátu **2** bylo zjištěno, že jeho jednotlivé diastereoizomery **2a** a **2b** jsou chromatograficky prakticky neseparovatelné. Vyzkoušena byla celá řada (více než 30) různých mobilních fází (dvousložkových i vícesložkových), avšak sloučeniny **2a** a **2b** měly vždy velmi podobné retenční faktory. Největší rozdíl v retenčních faktorech ( $R_f$  (**2a**) = 0,22;  $R_f$  (**2b**) = 0,17) byl nalezen v případě mobilní fáze - směs AcOEt/MeOH/25%NH<sub>3</sub> (150/7,5/1; v/v). Praktické provedení separace směsi **2a** a **2b** sloupcovou chromatografií v této mobilní fázi však nebylo úspěšné. Separace neproběhla kvantitativně, izolovány byly pouze frakce, které obsahovaly kromě žádané formy určité zastoupení opačného diastereoizomeru.



V případě diastereoizomerů **4a** a **4b** se podařilo nalézt vhodné chromatografické podmínky. Jako nejlepší mobilní fáze byla vyhodnocena směs AcOEt/aceton (10/1; v/v), ve které jsou hodnoty retenčních faktorů  $R_f$  (**4a**) = 0,40 resp.  $R_f$  (**4b**) = 0,31. Za těchto podmínek byly sloupcovou chromatografií získány čisté diastereoizomery **4a** (38 %) resp. **4b** (30 %), což bylo potvrzeno NMR spektroskopií.

Potvrzení absolutní konfigurace na stereogenním centru v pozici 2-imidazolidin-4-onových derivátů **4a** a **4b** bylo provedeno pomocí  $^1\text{H}$  NMR 1D NOESY spektroskopie. Selektivní excitace protonů methylskupiny v pozici 5-imidazolidin-4-onového cyklu ( $\delta = 1,38$  ppm) sloučeniny **4a** nevedla k navýšení signálu protonu v pozici 2- při posunu  $\delta = 5,53$  ppm, což značí jejich vzájemné *anti* uspořádání. Na druhou stranu, při selektivní excitaci protonů methylskupiny ( $\delta = 1,33$  ppm) sloučeniny **4b** došlo ke zvýšení intenzity signálu protonu v pozici 2- při posunu  $\delta = 5,60$  ppm (Obrázek 8). Z těchto výsledků je patrné, že absolutní konfigurace sloučeniny **4a** je *2R*, vzhledem ke známé konfiguraci *5S*. Tímto způsobem určená absolutní konfigurace na stereogenních centrech derivátu **4a** (*2R,5S*); **4b** (*2S,5S*) byla v souladu se zjištěním, že vyšší  $R_f$  faktor při chromatografické separaci mívají deriváty s uspořádáním *trans* (*2R,5S*) v imidazolidin-4-onovém cyklu. To bylo pozorováno jak u dříve připravených 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů,<sup>67,86,87</sup> tak i jiných chirálních imidazolidin-4-onových derivátů tzv. MacMillanových katalyzátorů.<sup>112</sup>



Obrázek 8

Připravené 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-ony **2a,b** resp. **4a,b** byly charakterizovány NMR spektroskopií, jednotlivé sloučeniny **4a** a **4b** pak byly charakterizovány MALDI hmotnostní spektroskopií s vysokým rozlišením, elementární analýzou a byla stanovena specifická optická otáčivost.

### 3.2 Studium asymetrické Henryho reakce katalyzované měďnatými komplexy sloučenin **4a** a **4b**

Vlastní komplexy ligandů **4a** a **4b** s octanem měďnatým nebyly izolovány a charakterizovány, neboť byly připraveny přímo *in situ* v reakční směsi Henryho reakce. Asymetrická Henryho reakce byla studována při reakci nitromethanu se šesti různě substituovanými aldehydy (pět aromatických a jeden alifatický). Volba těchto substrátů byla učiněna s ohledem na možnost porovnání katalytické aktivity měďnatých komplexů nově připravených ligandů **4a** a **4b** s katalytickou aktivitou dříve studovaných měďnatých komplexů (2*R*,5*S*)- resp. (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu.<sup>1</sup> Navíc byl zvolen 3,4-dimethoxybenzenkarbaldehyd, jehož příslušný produkt Henryho reakce s nitromethanem – 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-nitroethanol - je významným meziproduktem léčiva Isoproterenolu, prodáváného pod obchodním názvem Isuprel<sup>TM</sup> (Schéma 22). Toto léčivo patří do skupiny  $\beta$ -adrenergik je využíváno při léčbě bradykardie a astmatu<sup>113,114</sup> a aplikuje se v enantiomerně čisté podobě (*R*-enantiomer).<sup>115</sup>

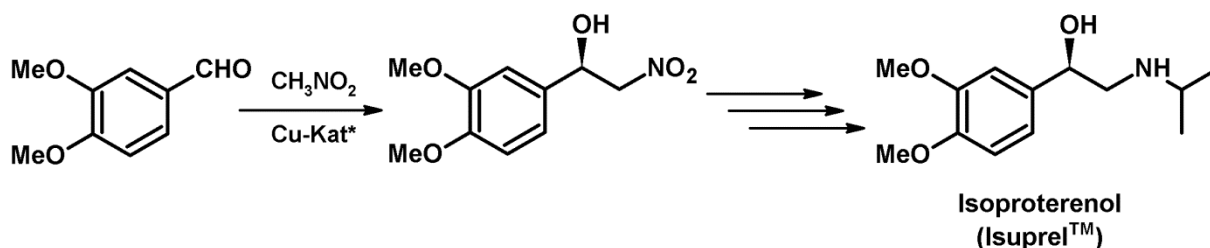


Schéma 22

Reakční podmínky byly rovněž zvoleny tak, aby mohla být porovnána katalytická aktivita a především enantiosektivita měďnatých komplexů ligandu **4a** a **4b** s dříve studovanými měďnatými komplexy 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu.<sup>1</sup> Přehled dosažených výsledků Henryho reakce katalyzované komplexy ligandu **4a** a **4b** jsou uvedeny v **Tabulce 1**.

Tabulka 1:

Aldehyd	 <b>4a</b>		 <b>4b</b>	
	Výtěžek %	ee <sup>a</sup> %	Výtěžek	ee <sup>a</sup> %
Ph	<b>88</b>	<b>92</b>	<b>20</b>	<b>-4</b>
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>98</b>	<b>72</b>	<b>62</b>	<b>-8</b>
2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>99</b>	<b>92</b>	<b>29</b>	<b>-23</b>
<i>t</i> -Bu	<b>35</b>	<b>99</b>	<b>3</b>	<b>-20</b>
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>93</b>	<b>89</b>	<b>22</b>	<b>-12</b>
3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>50</b>	<b>95</b>	<b>0</b>	<b>-</b>

<sup>a</sup> Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím chirální kolony Chiralcel OD-H.

Dle retenčních faktorů majoritních signálů v HPLC spektrech jednotlivých 2-nitroethanolů (viz příloha) bylo zjištěno, že při katalýze měďnatým komplexem ligandu **4a** vznikají odpovídající 2-nitroethanoly s konfigurací *R* v nadbytku. Při použití měďnatého komplexu ligandu **4b** vznikají v nadbytku produkty s konfigurací *S*.<sup>67</sup> Ze získaných hodnot enantiomerních přebytků (ee) v 2-nitroethanolech bylo na první pohled zřejmé, že *trans* forma **4a** je vysoce účinný ligand, jehož měďnaté komplexy vykazují výraznou enantioselektivitu (72–99 % ee). Lze tedy konstatovat, že vykazuje srovnatelnou enantioselektivitu jako dříve studovaný měďnatý komplex (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (Tabulka 2)<sup>1</sup> nebo měďnatý komplex (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu.<sup>67</sup> Na druhou stranu, měďnatý komplex *cis* formy **4b** poskytuje při asymetrické Henryho reakci produkty pouze s nízkou optickou čistotou (4–23 % ee), a je tak ve srovnání s analogickým komplexem (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (*cis* forma) výrazně méně enantioselektivní. Jeho enantioselektivita se

tak podobá *cis* formě měďnatého komplexu (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu, který například při reakci benzaldehydu s nitromethanem poskytl příslušný 2-nitroalkohol pouze s 27 % ee.<sup>67</sup>

Tabulka 2<sup>1</sup>:

Aldehyd				
	Výtěžek %	ee <sup>a</sup> %	Výtěžek	ee <sup>a</sup> %
Ph	63	89	57	-86
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97	84	89	-76
2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	94	89	-93
<i>t</i> -Bu	62	96	49	-92

<sup>a</sup> Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím chirálních kolon Chiralcel OD-H.

Nejnižší hodnota ee byla nalezena v případě 1-(4-nitrofenyl)-2-nitroethanolu (72 % ee), což bylo pozorováno jak v případě některých 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů<sup>86,87</sup>, tak i v případě dříve studovaného 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onového derivátu (84 % ee) (Tabulka 2).<sup>1</sup> Nejvyšší hodnota ee byla podle očekávání zjištěna v 3,3-dimethyl-1-nitrobutan-2-olu (99 % ee). Tato hodnota ee je zároveň maximem, jaký byl v případě katalýzy měďnatými komplexy imidazolidin-4-onových ligandů vůbec dosažen.<sup>1,67,86,87</sup>

Chemické výtěžky 2-nitroethanolů získané katalýzou měďnatým komplexem **4a** byly v případě aromatických aldehydů vysoké, s výjimkou 3,4-dimethoxybenzaldehydu. Nízký chemický výtěžek byl získán v případě 3,3-dimethyl-1-nitrobutan-2-olu, což lze vysvětlit sterickou náročností výchozího aldehydu (*tert*-butyl skupina). Měďnatý komplex ligandu **4b** pak poskytl dobrý výtěžek pouze v případě velmi reaktivního 4-nitrobenzaldehydu (62 %),

zatímco v případě pivalaldehydu a 3,4-dimethoxybenzaldehydu byl výtěžek prakticky zanedbatelný.

### 3.3 Studium imobilizace ligandu **4a** na perlové kopolymery styrenu a 4-vinylbenzylchloridu

Imobilizace ligandů **2a,b** resp. **4a,b** měla spočívat ve využití thiol-enové click reakce mezi modifikovaným kopolymerem styrenu a 4-vinylbenzylchloridu, jehož chlormethylové skupiny byly nahrazeny sulfanymethylovými skupinami, a alkenylovou skupinou jednotlivých ligandů **2a,b** resp. **4a,b**. Vzhledem k tomu, že v případě derivátu **2** se nepodařila separace jednotlivých stereoizomerů **2a** a **2b** a měďnatý komplex ligandu **4b** vykazoval nízkou enantioselektivitu a katalytickou aktivitu, byla imobilizace studována pouze v případě ligandu **4a**.

Nejprve byla provedena modifikace perlových kopolymerů (Merrifield<sup>TM</sup>, ST-VBC-TEG), tj. záměna chlormethylových skupin za sulfanymethyl skupiny (Schéma 23). Pro tuto chemickou transformaci byla využita Metoda A, spočívající v dvoukrokové reakční sekvenci popsané v literatuře.<sup>4,116</sup> První krok zahrnoval nukleofilní substituci chlormethylových skupin thiomocovinou za vzniku isothiuroniové soli. Tento reakční krok proběhl v případě obou typů perlového kopolymeru s vysokým výtěžkem (95 % resp. 93 %). Thiomocovina byla použita v přebytku (4 ekv.), což zajistilo za daných reakčních podmínek úplnou konverzi. Ta byla potvrzena elementární analýzou produktů **5a** resp. **5b**, v kterých byl obsah chloru ku obsahu síry v poměru 1/1. Zastoupení atomu síry vs. dusík pak odpovídal poměru 1/2. Druhým krokem byla bazická hydrolyza isothiuroniové soli, která byla provedena dle původních předpisů v heterogenní směsi toluen/vodný roztok NaOH. Jako katalyzátor fázového přenosu byl použit TBAI. Za podmínek uvedených v literatuře<sup>4,116</sup> však reakce probíhala v případě obou typu kopolymerů pouze s částečnou konverzí, což vyplývá z výsledků elementárních analýz produktů **6a** resp. **6b** (Pokus 1) – přítomnost dusíku **6a**: 4,68 %; **6b**: 2,70 %. Prodloužen byl proto reakční čas hydrolyzy, a to z původních 48 hodin na 6 dní (Pokus 2). Bylo však zjištěno, že ani za těchto podmínek reakce neproběhly s úplnou konverzí, neboť produkty **6a** resp. **6b** obsahovaly významné množství dusíku **6a**: 0,82 %; **6b**: 1,97 %.

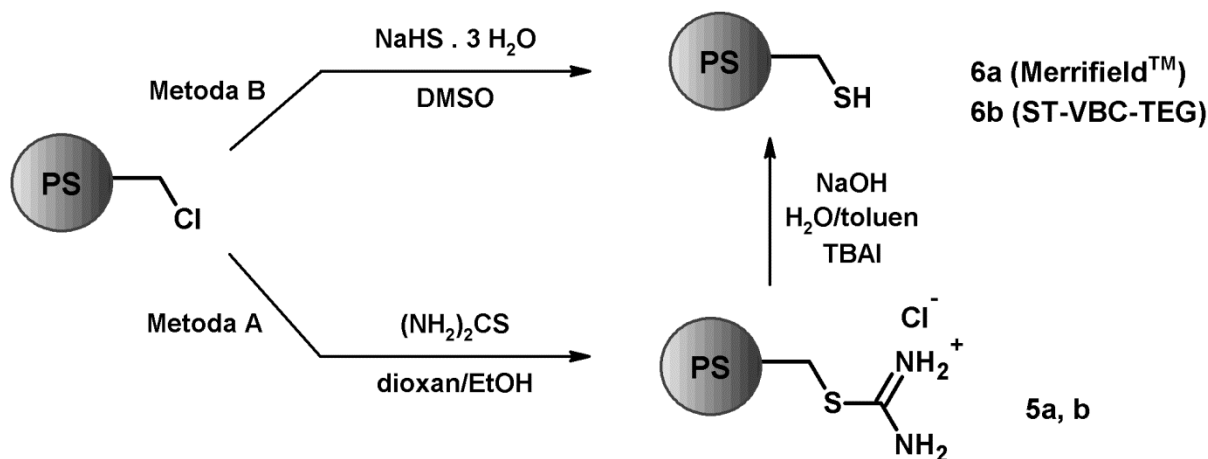


Schéma 23

Na základě těchto výsledků byl zvolen jiný postup pro přípravu sulfanylmethyl polystyrenových kopolymerů **6a** resp. **6b** (Metoda B), který spočíval v přímé nukleofilní substituci chlormethylových skupin výchozích kopolymerů působením roztoku  $\text{NaHS} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Vycházela jsem z předpokladu, že v případě chlormethylovaných kopolymerů nemůže docházet k polyalkylaci hydrogensulfidu za vzniku sulfidu resp. sulfoniové soli, jak je tomu v případě nízkomolekulárních alkylhalogenidů. Jednotlivé chlormethylové skupiny jsou totiž v obou kopolymerech dostatečně vzdáleny a vlastní polymerní matrice je dostatečně rigidní, aby tato nežádoucí vícenásobná alkylace jednotlivých atomů síry probíhala. Výhodou této metody je fakt, že se jedná o jednokrokovou reakci a kopolymer nemůže být kontaminován jinými činidly/katalyzátory, které by byly zdrojem jiných prvků, především dusíku. Reakce byla provedena s přebytkem činidla (5 ekv.) a v DMSO, jakožto polárním aprotickém rozpouštědle obecně vhodném pro nukleofilní substituce. Za těchto podmínek byly získány produkty **6a** resp. **6b**, u nichž obsah síry odpovídal obsahu chloru ve výchozích kopolymerech a obsah chloru v produktech byl pod limitem detekce ( $<0,3\%$ ). Metoda B je tedy elegantní metodou pro přípravu polystyrenových kopolymerů obsahujících sulfanylmethylové skupiny.

Následný výzkum byl věnován vlastní thiol-enové click reakci. V literatuře<sup>4</sup> byla tato radikálová reakce popsána pro analogický imidazolidin-4-onový derivát, přičemž byly použity dvě rozdílné metody – fotoiniciace a tepelná iniciace (Schéma 24). Obě metody poskytly požadovaný produkt se srovnatelným výtěžkem.<sup>4</sup>

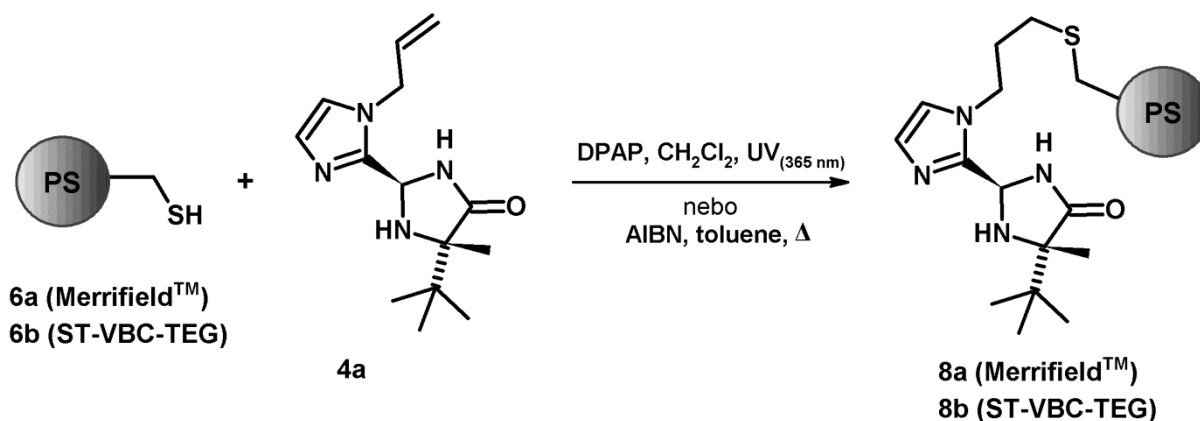


Schéma 24

Nejprve byla zvolena metoda využívající fotoiniciaci pomocí DPAP, neboť v jejím případě se provádí tato reakce za mírných reakčních podmínek, šetrnějších vůči ligandu **4a**. Ligand **4a** totiž může za určitých podmínek podléhat epimeraci na formu **4b**,<sup>4</sup> případně může podléhat oxidaci na imidazolin-4-onový derivát.<sup>117</sup> Bylo zjištěno, že za reakčních podmínek uvedených v literatuře<sup>4</sup> k thiol-enové click reakci nedošlo. Dle elementární analýzy byl obsah dusíku v získaném polymeru **8b** pouze 0,23 %, což by odpovídalo konverzi < 10 %. Z tohoto důvodu byly modifikovány reakční podmínky – navýšeno množství fotoiniciátoru (2. dávka v průběhu reakce) a prodloužen reakční čas. Ani za těchto nových reakčních podmínek se však konverze nezvýšila. Proto bylo dále vyzkoušeno provést thiol-enovou click reakci za podmínek tepelné iniciace.<sup>4</sup> Jako iniciátor byl použit AIBN (6 mol %). Reakce byla provedena s oběma typy sulfanylmethyl polystyrenových kopolymerů **6a** resp. **6b**. Z výsledků elementárních analýz produktů **8a** resp. **8b** však vyplývá, že poměr síry vůči dusíku byl 3/1 (**8a**) resp. cca 6/1 (**8b**), zatímco v případě 100% konverze thiol-enové click reakce by měl být 1/4 (S/N). Bohužel tedy, tepelně iniciovaná thiol-enová click reakce neproběhla s významnou konverzí, a to ani po prodloužení reakční doby ze 48 h na 120 h. Pozorovanou inertnost ligandu **4a** vůči thiol-enové click reakci lze vysvětlit povahou prop-2-enylové skupiny (allyl derivát), která je v některých případech velmi málo reaktivní vůči radikálovým činidům.<sup>118</sup>

Vzhledem k tomu, že imobilizace ligandu **4a** na sulfanylmethyl polystyrenové kopolymery prostřednictvím thiol-enové click reakce nebyla úspěšná, rozhodla jsem se v dalším výzkumu ověřit možnost kopolymerace ligandu **4a** s monomery tvořícími základní skelet polymerního nosiče, tzv. copolymerization strategy<sup>92</sup> (Schéma 25). Reakční podmínky kopolymerace byly převzaty z literatury<sup>105</sup> popisující vlastní přípravu perlového kopolymeru ST-VBC-TEG. Jedná se o suspenzní kopolymeraci, kdy jako stabilizátor fáze byl použit

částečně hydrolyzovaný (88%) PVA. Zbývající nezhydrolyzovaný PVAc (12 %) se v průběhu formování perlového kopolymeru adsorbuje na jeho povrchu, čímž zabraňuje jejich agregaci do konglomerátů.<sup>119</sup> Jako síťovadlo byl použit TEG (2 %) zajišťující vysokou botnavost výsledného kopolymeru. Provedením elementární analýzy získaného polymerního materiálu **9** byl zjištěn velmi nízký obsah dusíku ve vzorku (0,81 %). Z toho vyplývá, že ligand **4a** se prakticky neúčastnil polymerační reakce. Důvodem je pravděpodobně již zmiňovaná inertnost allyl skupiny ligandu **4a** vůči polymeraci.<sup>118</sup> Z tohoto důvodu nebyl další zájem se touto kopolymerační metodou již dále zabývat.

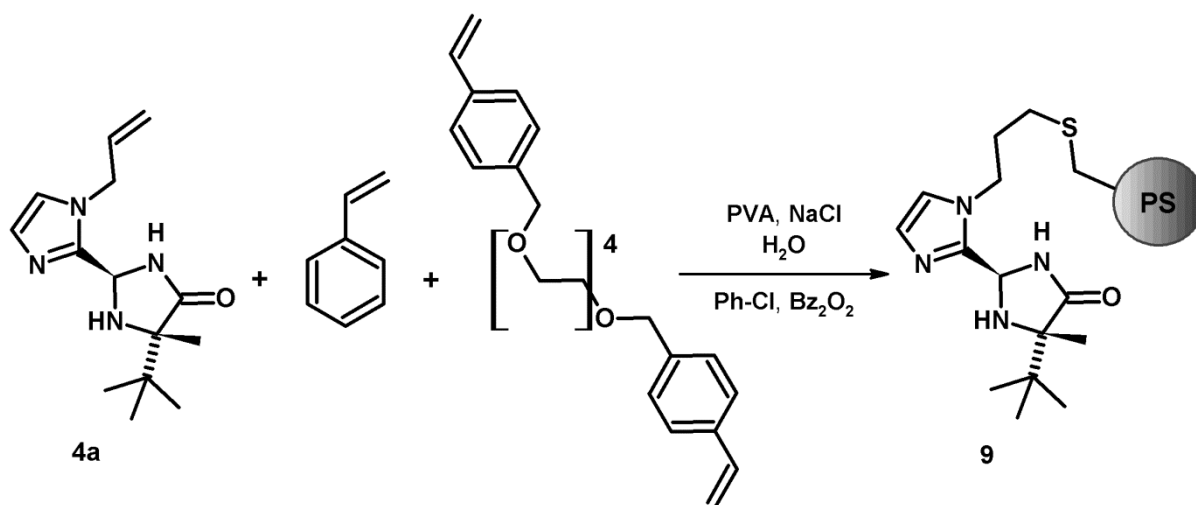


Schéma 25

Jiná strategie pro imobilizaci ligandu **4a**, která byla v rámci této diplomové práce studována, byla založena na cross-metatezi alkenů – vlastního ligandu **4a** a polystyrenu Merrifield<sup>TM</sup> s prop-2-enyloxymethylovými skupinami **7a** (Schéma 26). Modifikovaný polystyrenový kopolymer **7a** byl připraven působením prop-2-enolátu sodného na chloromethylovaný kopolymer Merrifield<sup>TM</sup>. Zjištěno bylo, že tato nukleofilní substituce v prop-2-enolu jako rozpouštědla neprobíhá (Pokus 1 a Pokus 2), úspěšně však proběhla v DMSO (Pokus 3). Alkoholát byl použit ve značném přebytku (cca 67 ekv.). Z výsledku elementární analýzy vyplynulo, že reakce (Pokus 3) proběhla kvantitativně, neboť nalezený obsah chloru byl pod limitem detekce. Pozitivní průběh reakce byl rovněž potvrzen porovnáním IR spekter výchozího chlormethylovaného polystyrenu a produktu **7a**. V IR spektru výchozího polymeru byl zřetelný pás odpovídající vibraci vazby C–Cl (675 cm<sup>-1</sup>



(m)), který se již v produktu **7a** nevyskytoval. Naproti tomu v IR spektru polymeru **7a** byl nový pás s hodnotou  $1092\text{ cm}^{-1}$  (m) odpovídající nově zformovaným etherickým vazbám.

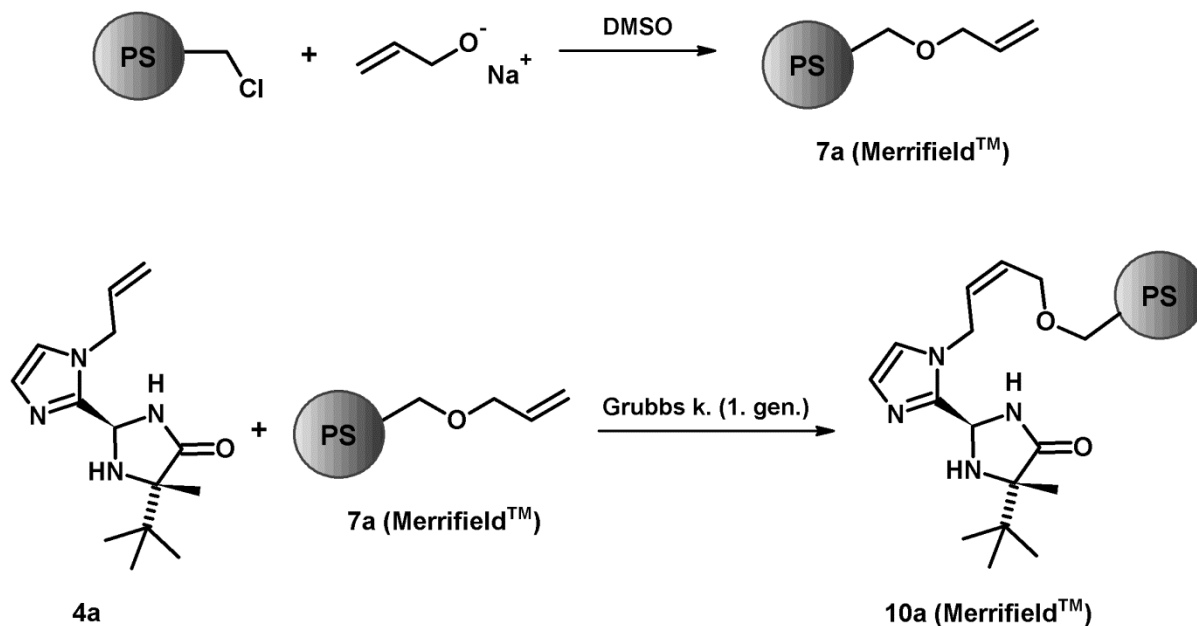


Schéma 26

Jako katalyzátor cross-metateze byl zvolen Grubbsův katalyzátor 1. generace: dichlor(benzyliden)bis(tricyklohexylfosfin)ruthenium(II). Reakce byla provedena podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>120</sup> Z výsledku elementární analýzy získaného polymeru **10** vyplývá, že cross-metateze za uvedených podmínek proběhla s přibližnou konverzí 24 %. Z časových důvodů se již nepodařilo provést optimalizaci reakčních podmínek (katalyzátor, rozpouštědlo, teplota atd.), a proto nelze studium imobilizace ligandu **4a** na polymerní nosič touto metodou považovat za ukončené. Možnost imobilizace ligandu **4a** s využitím cross-metateze by proto měla být ověřena v rámci dalšího výzkumu.

## 4 Závěr

V rámci diplomové práce se podařilo připravit opticky čisté ligandy (2*R*,5*S*)- (**4a**) a (2*R*,5*S*)-5-*terc*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-enyl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-on (**4b**), jejichž komplexy s octanem měďnatým byly studovány jako enantioselektivní katalyzátory Henryho reakce šesti aldehydů s nitromethanem. V případě analogického 5-*terc*-butyl-5-methyl-2-(1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu **2** se nepodařilo provést separaci jednotlivých diastereoizomerů **2a** (*trans*) resp. **2b** (*cis*). Z výsledků studia Henryho reakce bylo zjištěno, že měďnatý komplex ligandu **4a** je vysoce enantioselektivním katalyzátorem. Jeho enantioselektivita (~ 90 % ee) je srovnatelná s enantioselektivitou nejlepších z dosud popsaných imidazolidin-4-onových katalyzátorů,<sup>4-6,8</sup> a proto je perspektivním ligandem, který by mohl být imobilizován na polymerní nosič za účelem jeho recyklace. Na druhou stranu, měďnatý komplex ligandu **4b** vykazuje pouze nízkou enantioselektivitu a katalytickou aktivitu, a proto je pro případnou imobilizaci nevhodný.

Vlastní imobilizace ligandu **4a** byla v rámci diplomové práce rovněž studována. Byly vyzkoušeny tři různé metody: thiol-enová click reakce mezi ligandem **4a** a sulfanylmethylovaným polystyrenem **6a** resp. **6b**, kopolymerace ligandu **4a** se styrenem a síťovadlem a cross-metateze mezi ligandem **4a** a prop-2-enyloxymethylovaným polystyrenem **7a**. Pouze metoda využívající cross-metatezi vedla k polymeru s ukotveným ligandem **4a**. Z tohoto pohledu by daná problematika imobilizace ligandu **4a** a následné testování jeho měďnatého komplexu při asymetrické Henryho reakci mělo být předmětem dalšího výzkumu.

## Literatura

1. Paloušová, L.: *Příprava a katalytické vlastnosti 5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)-imidazolidin-4-onu*. Pardubice, **2015**. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie.
2. Bhosale, D.; Drabina, P.; Palarčík, J.; Hanusek, J.; Sedlák, M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 334.
3. Bhosale, D.; Drabina, P.; Kincl, M.; Vlček, M.; Sedlák, M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1300.
4. Harmand, L.; Drabina, P.; Pejchal, V.; Husáková, L.; Sedlák, M.: *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6240.
5. Nováková, G.; Drabina, P.; Frumarová, B.; Sedlák, M.: *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2541.
6. Henry, L.: *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265.
7. Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P.P.; Barua, N. C.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315.
8. Luzzio, F.A.: *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915.
9. Ono, N.: *Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2001**, p. 30.
10. Murugavel, G.; Sadhu, P.; Punniyamurthy, T.: *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1906.
11. Zulauf, A.; Mellah, M.: *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2242.
12. Selvakumar, S.; Sivasankaran, D.; Singh, V. K.: *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156.
13. Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y.: *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 588.
14. Lang, K.; Park, J.; Hong, S.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1620.
15. Sukhorukov, A. Y.; Sukhanova, A. A.; Zlotin, S. G.: *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6191.
16. Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N.: *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621
17. Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M.: *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 421.
18. Guo, Z. L.; Deng, Y. Q.; Zhong, S.; Lu, G.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1395.
19. Lednicher, D. A.; Mitscher, L. A.: *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, **1975**, p. 36.
20. Panov, I.; Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M.: *Synlett* **2013**, *24*, 1280.
21. Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562.
22. Xu, K.; Lai, G.; Zha, Z.; Pan, S.; Chen, H.; Wang, Z.: *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12357.

23. Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Accardo, A.; Buscemi, S.; Pace, A.: *RSC Adv.* **2013**, *3*, 24946.
24. Qin, D. D.; Yu, W.; Zhou, J. D.; Zhan, Y. C.; Ruan, Y. P.; Zhou, Z. H.; Chen, H. B.: *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16541.
25. Rossi, S.; Benaglia, M.; Porta, R.; Cotarca, L.; Maragni, P.; Verzini, M.: *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2531.
26. Alvarez-Casao, Y.; Marques-Lopez, E.; Herrera, R. P.: *Symmetry* **2011**, *3*, 220.
27. Rosini, G.: *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, p. 321.
28. Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1236.
29. Palomo, C.; Oirbide, M.; Mielgo, A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442.
30. Palomo, C.; Oirbide, M.; Laso, A.: *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.
31. Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.: *Synlett* **2011**, *9*, 1195.
32. Milner, S. E.; Moody, T. S.; Maguire, A. R.: *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3059.
33. Ananthi, N.; Velmathi, S.: *Indian. J. Chem., Sect B* **2013**, *52*, 87.
34. Drabina, P.; Harmand, L.; Sedlák, M.: *Curr. Org. Chem.* **2014**, *11*, 879.
35. Seebach, D.; Beck, A. K.; Lehr, R.; Weller, T.; Colvin, E.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 397.
36. Seebach, D.; Beck, A. K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E.: *Helv. Chim. Acta.* **1982**, *65*, 1101.
37. Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M.: *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.
38. Sasai, H.; Kim, W.-S.; Suzuki, T.; Shibasaki, M.: *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6123.
39. Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M.: *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388.
40. Tosaki, S.; Hara, K.; Gnanadesikan, V.; Morimoto, H.; Harada, S.; Sugita, M.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M.: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11776.
41. Arai, T.; Yamamoto, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M.: *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368.
42. Corey, E. J.; Zhang, F.-Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931.
43. Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K.: *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054.
44. Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K.: *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643.
45. Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K.: *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894.
46. Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.

47. Purkathofer, T.; Gruber, K.; Gruber-Khadjawi, M.; Waich, K.; Skrank, W.; Mink, D.; Griengl, H.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3454.
48. Handa, S.; Nagawa, K.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3230.
49. Anitha, P.; Manikandan, R.; Vijayan, P.; Anbuselvi, S.; Viswanathamurthi, P.: *J. Organomet. Chem.* **2015**, *791*, 244.
50. Bhatt, A. P.; Pathak, K.; Jasra, R. V.; Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.: *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *244*, 110.
51. Trost, B.; Yehg, V. A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861.
52. Klein, G.; Pandiaraju, S.; Reiser, O.: *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7503.
53. Gao, J.; Zungaro, R. A.; Reibenspire, J. H.; Mertell, A. E.: *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2453.
54. Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamaha, T.: *Chem. Lett.* **2004**, 614.
55. Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamaha, T.: *Synthesis* **2004**, 1947.
56. Park, J.; Lang, K.; Abboud, K. A.; Hong, S.: *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16484.
57. Ibrahim, F.; Jaber, N.; Guérineau, V.; Hachem, A.; Ibrahim, G.; Mellah, M.; Schulz, E.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *24*, 1395.
58. Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarzewski, J.; Jurzcak, J.: *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 753.
59. Ma, Z.; Sutradhar, M.; Gurbanov, A. V.; Maharramov, A. M.; Aliyeva, R. A.; Aliyeva, F. S.; Bahmanova, F. N.; Mardanova, V. I.; Chyragov, F. M.; Mahmudov, K. T.: *Polyhedron* **2015**, *101*, 14.
60. Arai, T.; Yamamoto, Y.: *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1700.
61. Ribeiro, A. P. C.; Karabach, Y. Y.; Martins, L. M. D. R. S.; Mahmoud, A. G.; Guedes da Silva, M. F. C.; Pombeiro, A. J. K.: *RSC Adv.* **2016**, *6*, 29159.
62. Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A.: *Chem. Commun.* **2001**, 2222.
63. Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A.: *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875.
64. Risgaard, T.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A.: *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 153.
65. Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.
66. Ginotra, S. K.; Singh, V. K.: *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3932.
67. Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Šimůnek, P.; Sedlák, M.: *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4787.

68. Arai, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, A.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978.
69. Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A.: *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4903.
70. Bureš, F.; Szotkowski, T.; Kulhánek, J.; Pytela, O.; Ludwig, M.; Holčápek, M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 900.
71. Kulhánek, J.; Bureš, F.; Šimon, P.; Schweizer, W. B.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2462.
72. Arai, T.; Yokoyama, N.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4989.
73. Arai, T.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A.: *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2052.
74. Arai, T.; Suzuki, K.: *Synlett* **2009**, *19*, 3167.
75. Bureš, F.; Kulhánek, J.; Růžička, A.: *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3042.
76. Tydlitát, J.; Bureš, F.; Kulhánek, J.; Mlostoń, G.; Růžička, A.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1010.
77. Ma, K.; You, J.: *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863.
78. Sedlák, M.; Drabina, P.; Keder, R.; Hanusek, J.; Císařová, I.; Růžička, A.: *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2623.
79. Ginotra, S. K.; Singh, V. K.: *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3573.
80. Reddy, B. V. S.; George, J.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1169.
81. Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433.
82. Rachwalski, M.; Leśnik, S.; Sznajder, E.; Kielbasiński, P.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1547.
83. Keder, R.; Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M.: *Chem. Pap.* **2006**, *60*, 324.
84. Drabina, P.; Valenta, P.; Jansa, P.; Růžička, A.; Hanusek, J.; Sedlák, M.: *Polyhedron* **2008**, *27*, 268.
85. Drabina, P.; Sedlák, M.; Růžička, A.; Malkov, A. V.; Kočovský, P.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 384.
86. Drabina, P.; Karel, S.; Panov, I.; Sedlák, M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 334.
87. Drabina, P.; Horáková, E.; Růžičková, Z.; Sedlák, M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 141.
88. Sedlák, M.; Halama, A.; Kaválek, J.; Macháček, V.; Štěrba, V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 150.
89. Barbaro, P.; Liguori, F.; Jimeno, C.; Sayalero, S.; Pericas, M. A.: *Heterogenized Homogenous Catalysts for Fine Chemicals Production: Covalent Heterogenization*

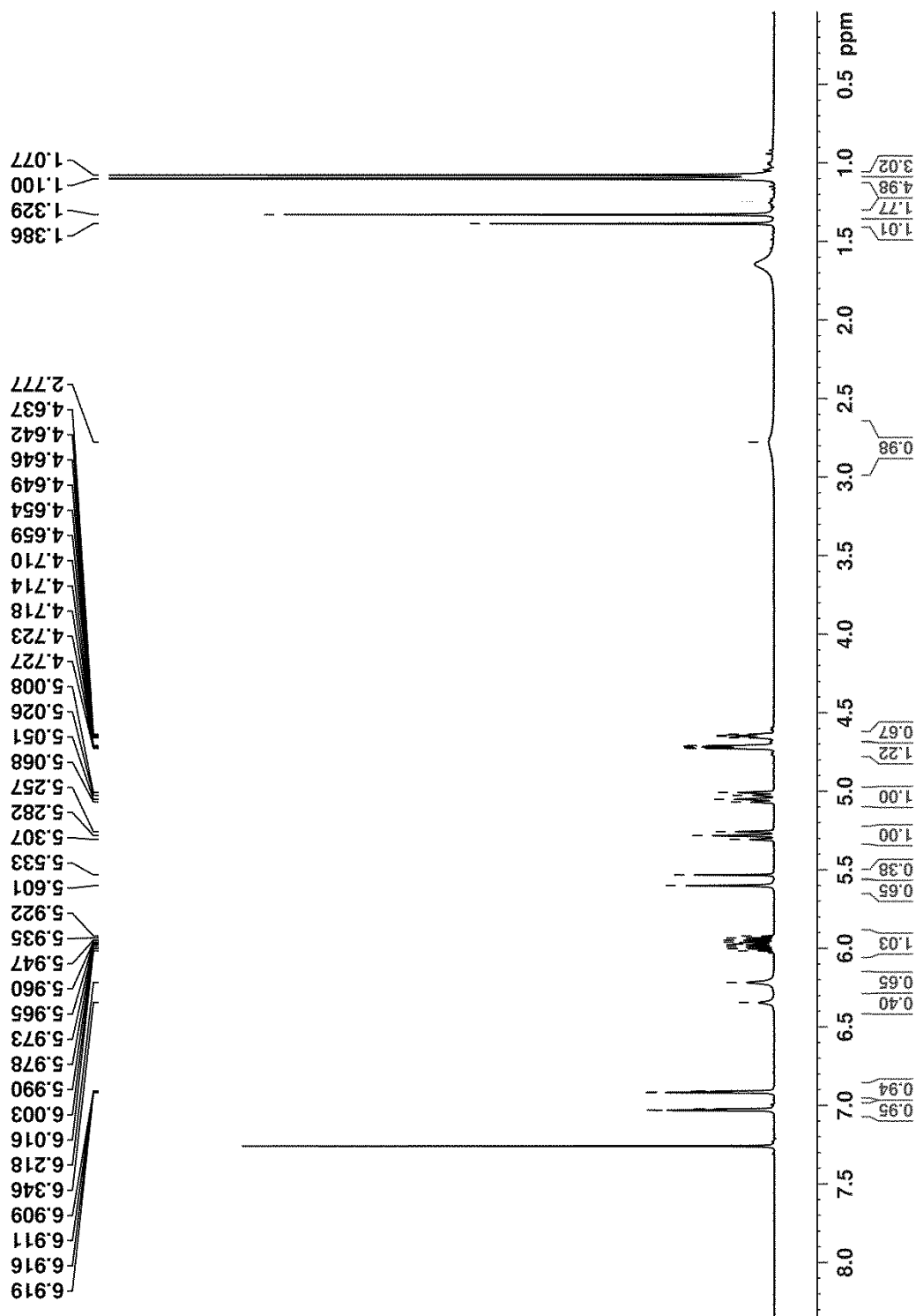
- of Asymmetric Catalysts on Polymers and Nanoparticles*; Barbaro, P., Liguori, F., Eds., Springer Science and Business Media, Dordrecht, **2010**; p 123.
90. Merrifield, R. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.
  91. McNamar, C. A.; Dixon, M. J.; Bradley, M.: *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3275.
  92. Kristensen, T. E.; Hansen, T.: *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179.
  93. Sedlák, M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, 70, 269.
  94. Bergreiter, D. E.; Tian, J.; Hongfa, C.: *Chem. Rev.* **2009**, 109, 530.
  95. Harris, J. M.: *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Application*; Harris, J. M., Ed.; Plenum Press, New York, **1992**; p 1.
  96. Vriezema, D. M.; Aragonès, M. C.; Elemans, J. A. A.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; Nolte, J. M.: *Chem. Rev.* **2005**, 150, 1445.
  97. Liang, C.; Fréchet, J. M. J.: *Polym. Sci.* **2005**, 30, 385.
  98. Rodionov, V.; Gao, H.; Scroggins, S.; Unruh, D. A.; Avestro, A.-J.; Fréchet, J. M. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2570.
  99. Velonia, K.; Cornelissen, J. J. L. M.; Feiters, M. C.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M.: *Aggregation of Amphiphiles as a Tool to Create Novel Functional Nano-Objects*; In *Nanoscale Assemblies*; Huck, W. T. S., Ed.; Kluwer Academic, New York, **2005**; p 119.
  100. Discher, B. M.; Hammer, D. A.; Bates, F. S.; Discher, D. E.: *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2000**, 5, 125.
  101. Antonietti, M.; Förster, S.: *Adv. Mater.* **2003**, 15, 1323.
  102. McCarthy, S. A.; Davies, G.-L.; Guńko, Y. K.: *Nat. Protoc.* **2012**, 7, 1677.
  103. Hui, C.; Shen, C.; Tian, J.; Bao, L.; Ding, H.; Li, C.; Tian, Y.; Shi, X.; Gao, H.-J.: *Nanoscale* **2011**, 3, 701.
  104. Toy, P. H.; Janda, K. D.: *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6329.
  105. Androvič, L.; Drabina, P.; Panov, I.; Frumarová, B.; Kalendová, A.; Sedlák, M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 775.
  106. Tank, R.; Pathak, A.; Singh, A.; Gupta, A.; Gupta, D. C.: *React. Funct. Polym.* **2009**, 69, 224.
  107. Campos, L. M.; Killups, K. L.; Sakai, R.; Paulusse, J. M. J.; Damiron, D.; Drockenmuller, E.; Messmore, B. W.; Hawker, C. J.: *Macromolecules* **2008**, 41, 7063.
  108. Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Mossuto Marculescu, A.; Lo Meo, P.; Riela, S.; Noto, R.: *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688.

109. Kirk, K. L.: *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4381.
110. Galeazzi, E.; Guzman, A.; Nava, J. L.; Liu, Y.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M.: *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1090.
111. Walker, J. A.; Stanley, L. M.: *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9981.
112. Vaismaa, M. J. P.; Yau, S. C.; Tomkinson, N. C. O.: *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3625.
113. Brooks, W. W.; Conrad, C. H.: *Comp. Med.* **2009**, *59*, 339.
114. Vilskersts, R.; Liepinsh, E.; Kuka J.; Cirule, H.; Veveris, M.; Kalvinsh, I.; Dambrova, M.: *Cardiovasc. Drug Ther.* **2009**, *23*, 281.
115. Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 578.
116. Ji, C.; Qu, R.; Sun, C.; Wang, C.; Xu, Q.; Sun, Y.; Li, C.; Guo, S.: *App. Polym. Sci.* **2007**, *103*, 3220.
117. Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Hanusek, J.; Sedlák, M.: *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1356.
118. Mleziva, J; Šňupárek, J.: *Polymery – výroba, struktura, vlastnosti a použití*. 2.vyd. Praha: Sobotáles, **2000**.
119. Dowding, P. J.; Vincent, B.: *Colloids Surf., A* **2000**, *161*, 259.
120. Šimek, M.: *Využití organokatalýzy na přípravu biologicky aktivních sloučenin*. Praha, **2015**. Diplomová práce. Univerzita Karlova. Přírodovědecká fakulta.

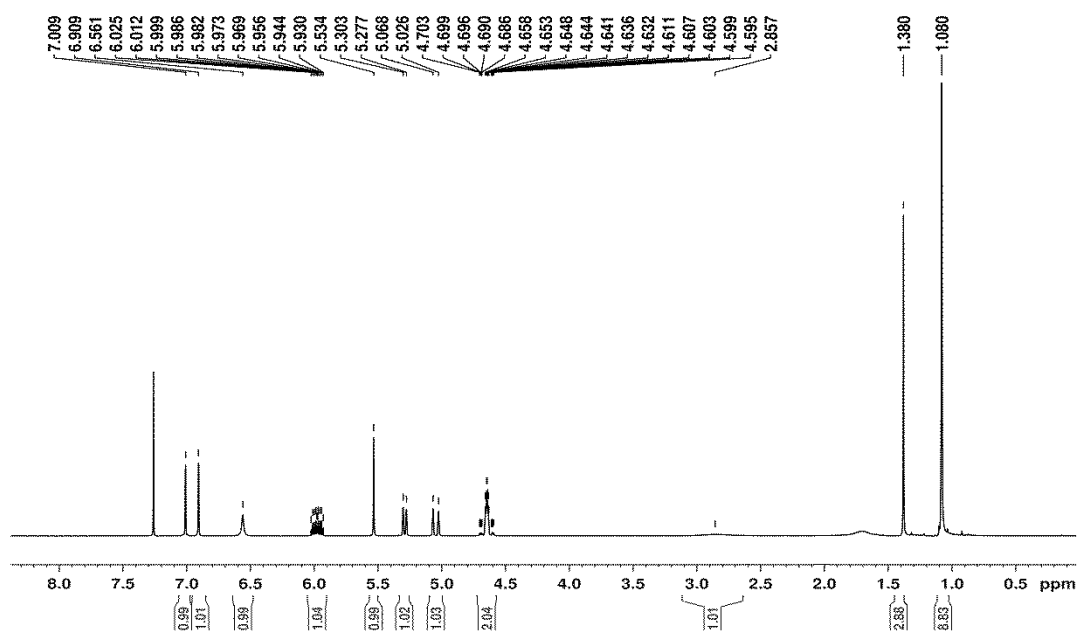


# **Přílohy**

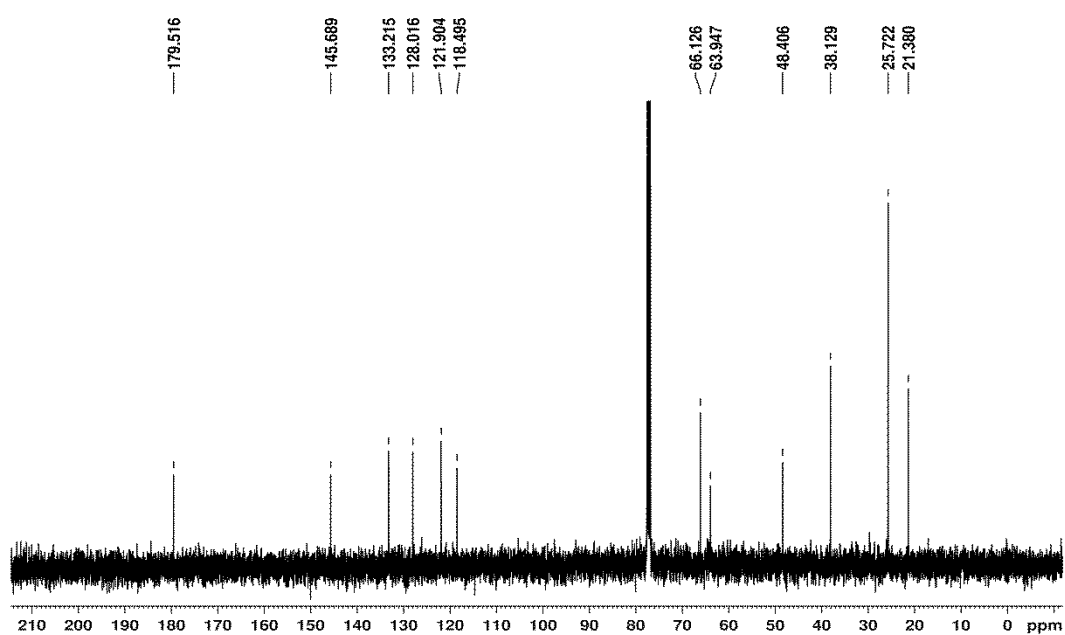
$^1\text{H}$  NMR spektrum směsi (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-*terc*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (4a a 4b)



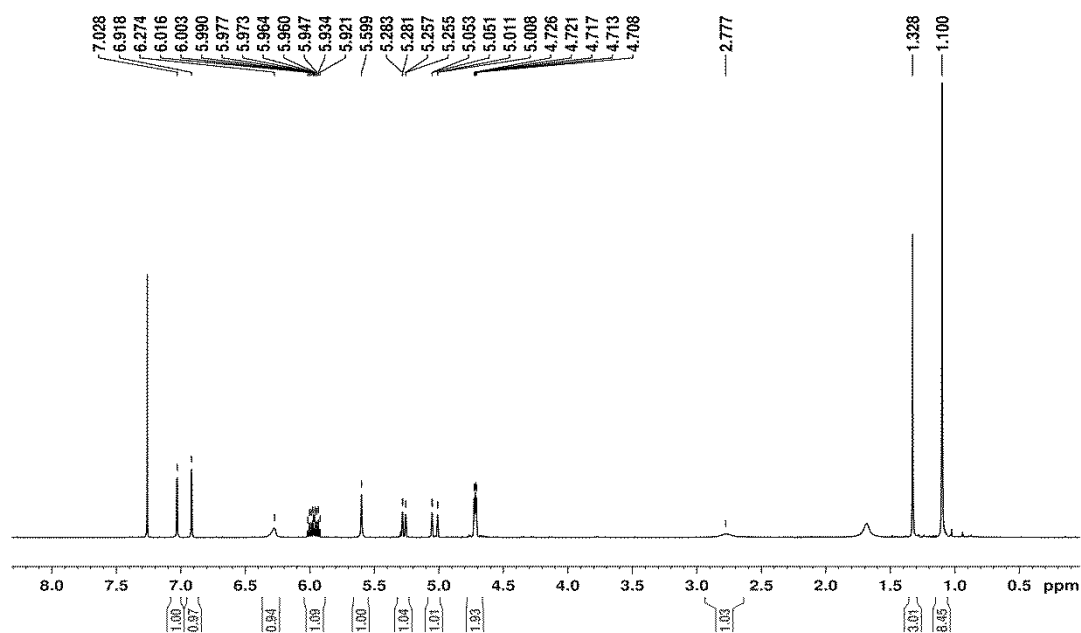
$^1\text{H}$  NMR spektrum (2*R*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (4a)



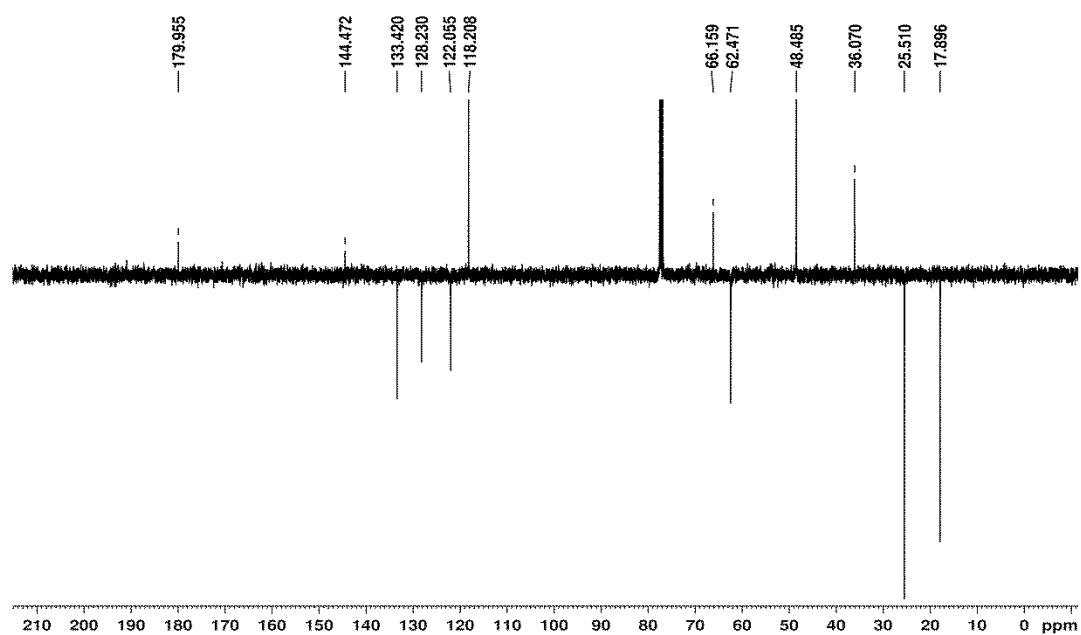
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (2*R*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (4a)



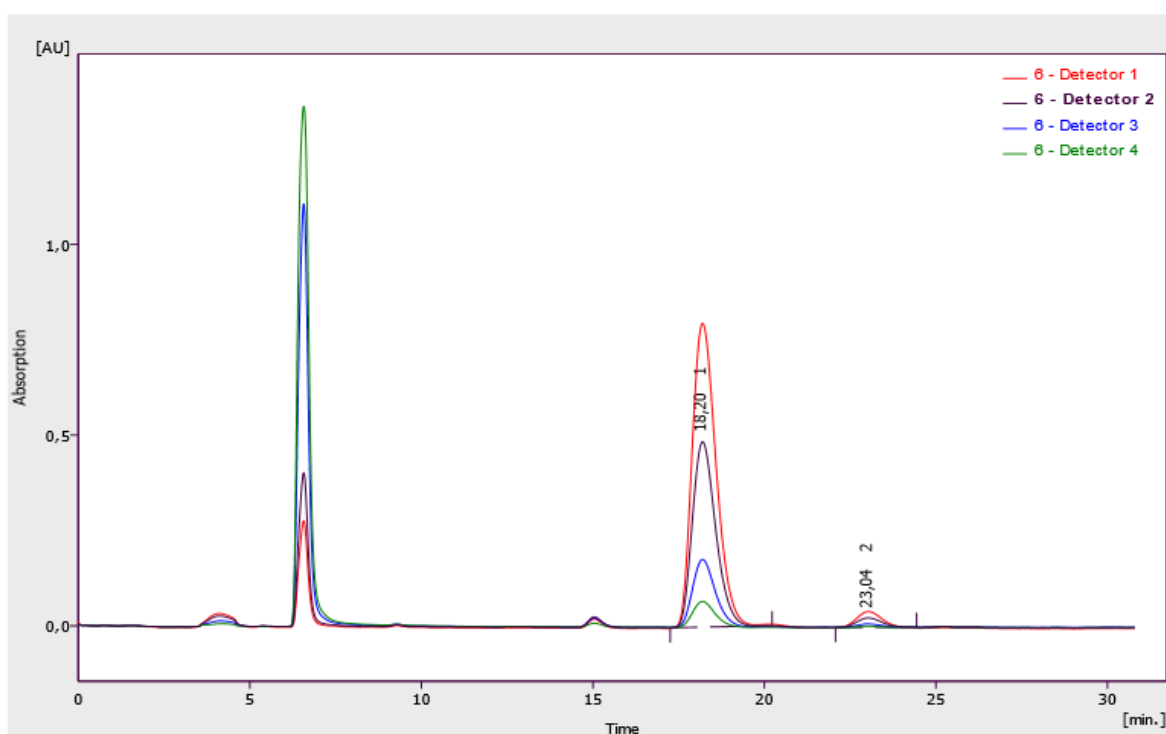
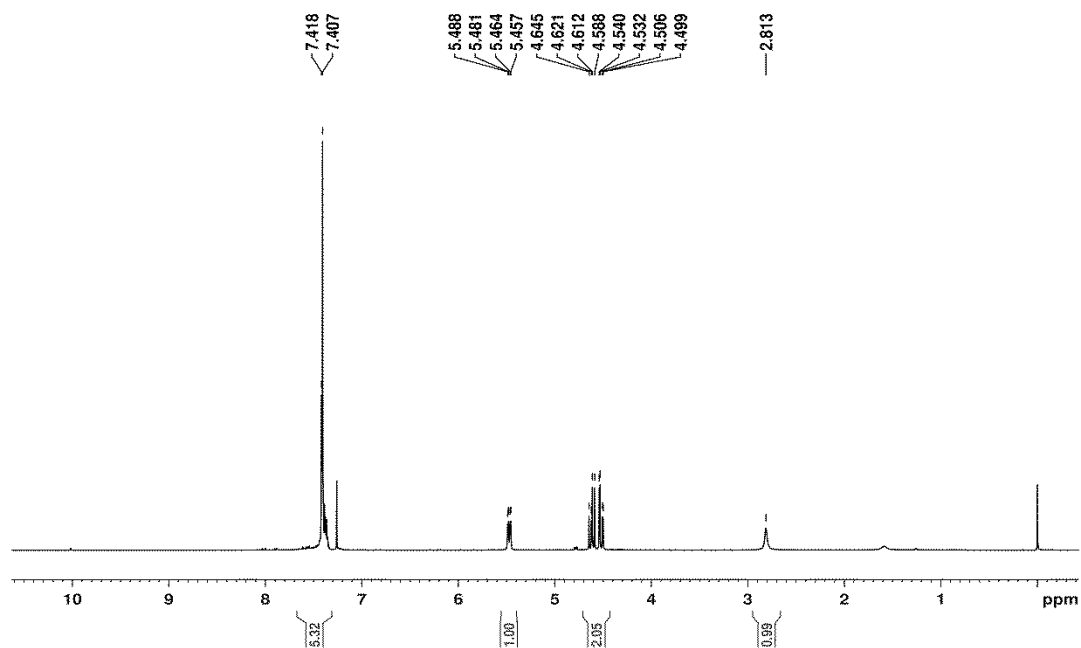
$^1\text{H}$  NMR spektrum (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (4b)



$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (4b)

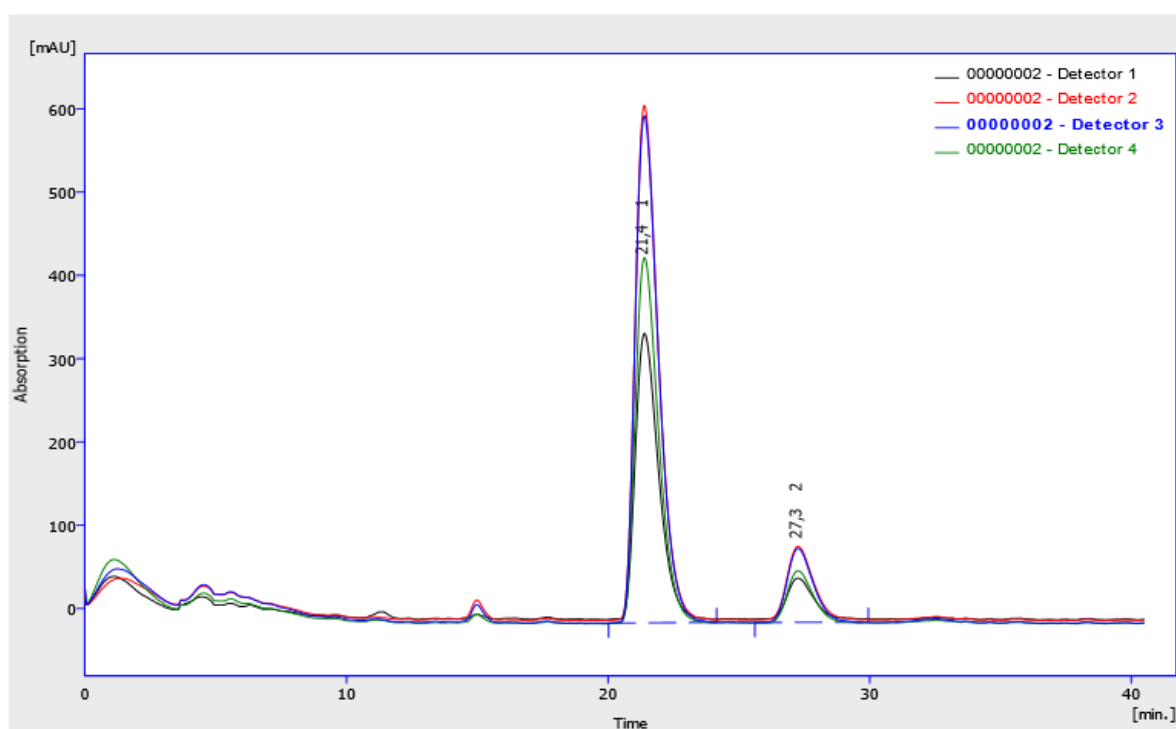
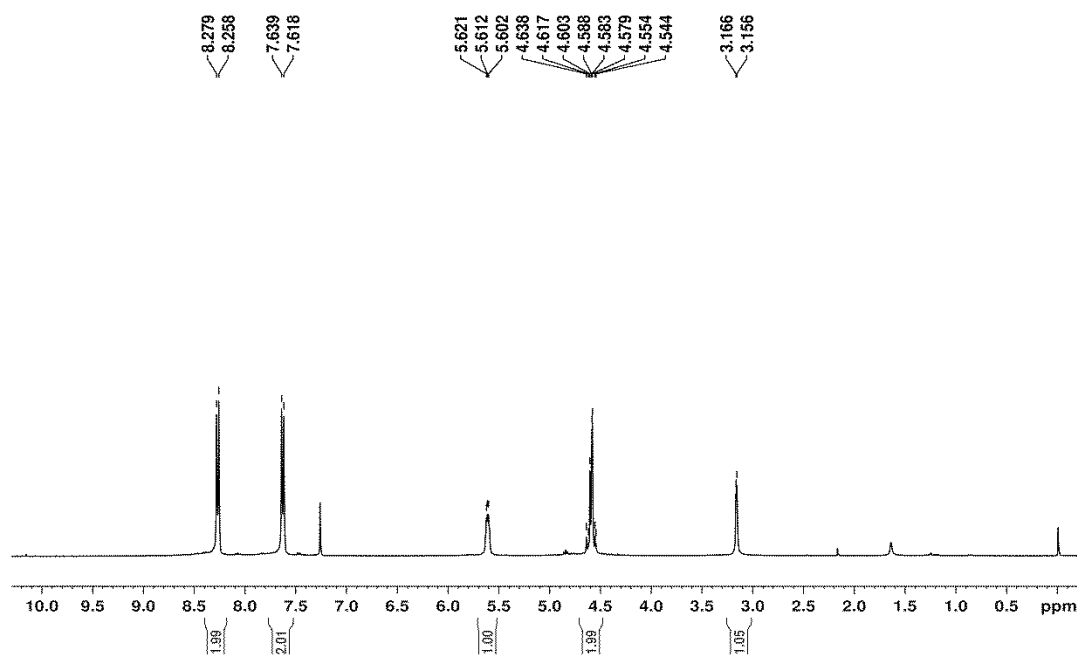


<sup>1</sup>H NMR spektrum a HPLC analýza 1-Fenyl-2-nitroethanolu



Result Table (Uncal - 6 - Detector 2)

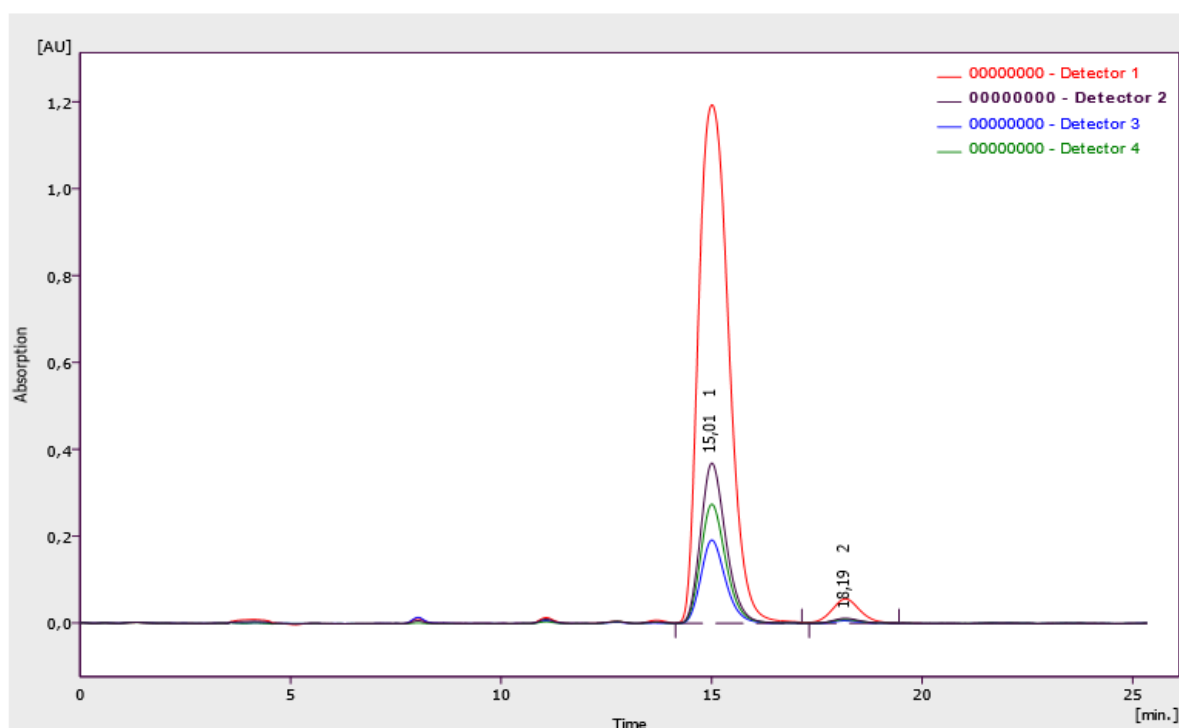
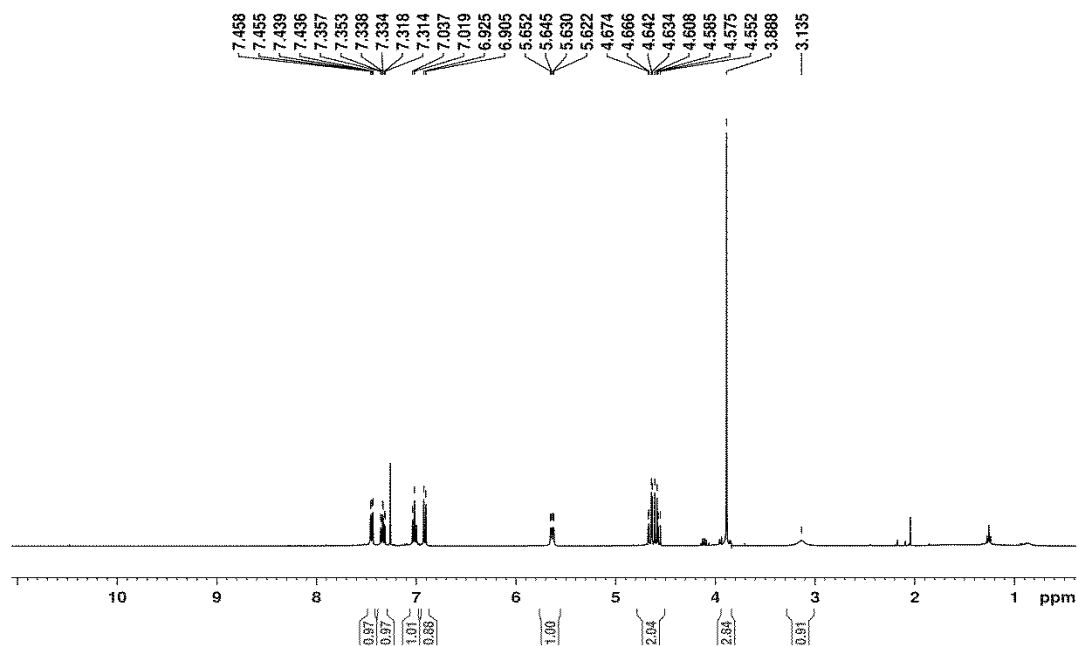
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	18,200	22960,388	486,416	94,6	95,1	0,73	679
2	23,042	1311,381	24,915	5,4	4,9	0,82	567
	Total	24271,770	511,331	100,0	100,0		

<sup>1</sup>H NMR spektrum a HPLC analýza 1-(4-Nitrofenyl)-2-nitroethanolu

Result Table (Uncal - 00000002 - Detector 3)

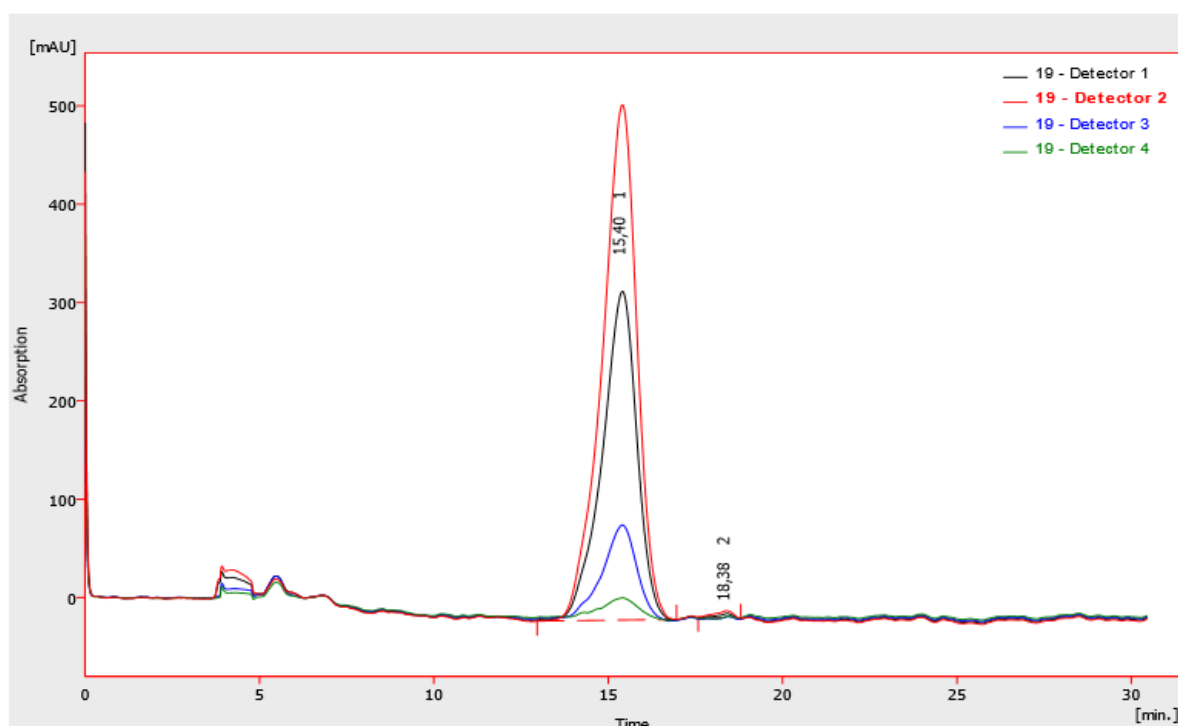
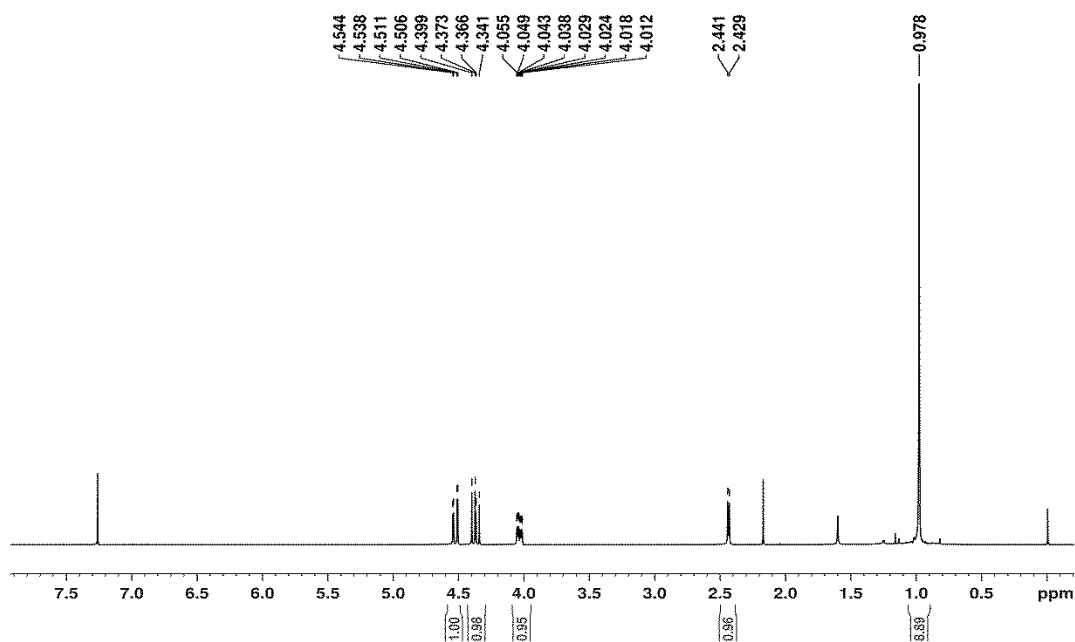
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	21.392	37766,254	608,842	85,9	87,3	0,97	820
2	27,275	6194,135	88,796	14,1	12,7	1,08	691
	Total	43960,389	697,638	100,0	100,0		

<sup>1</sup>H NMR spektrum a HPLC analýza 1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitroethanolu



Result Table (Uncal - 00000000 - Detector 2)

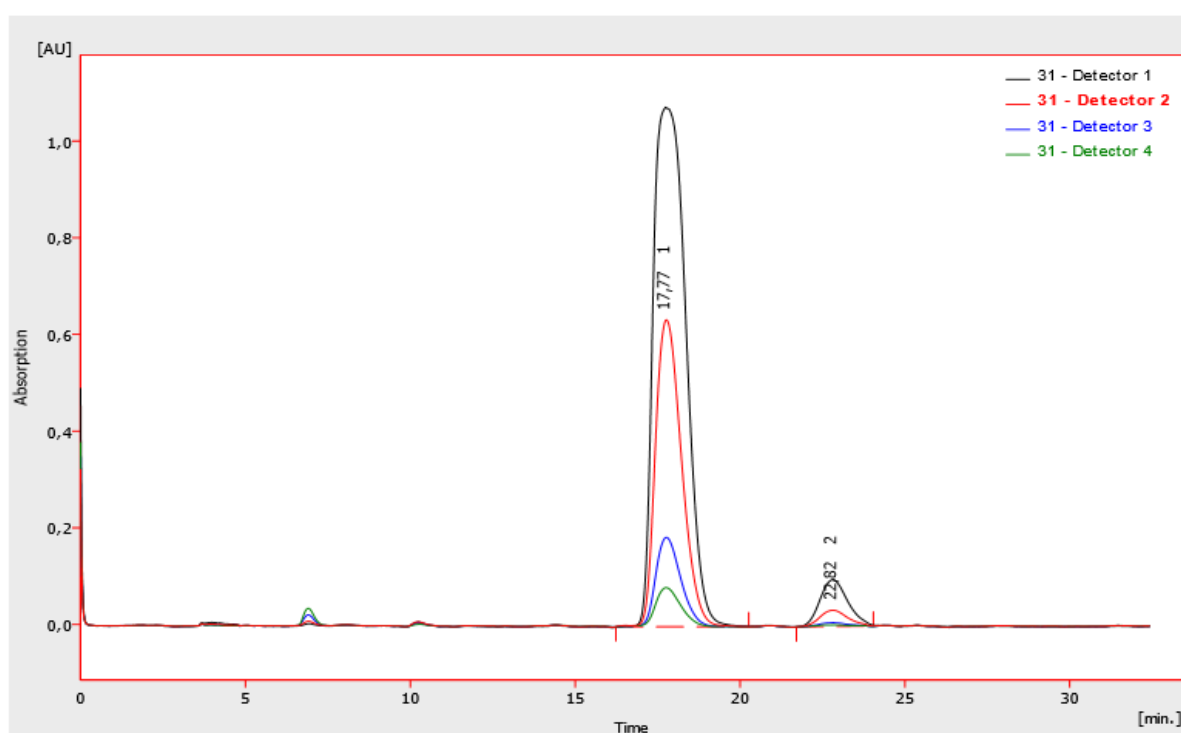
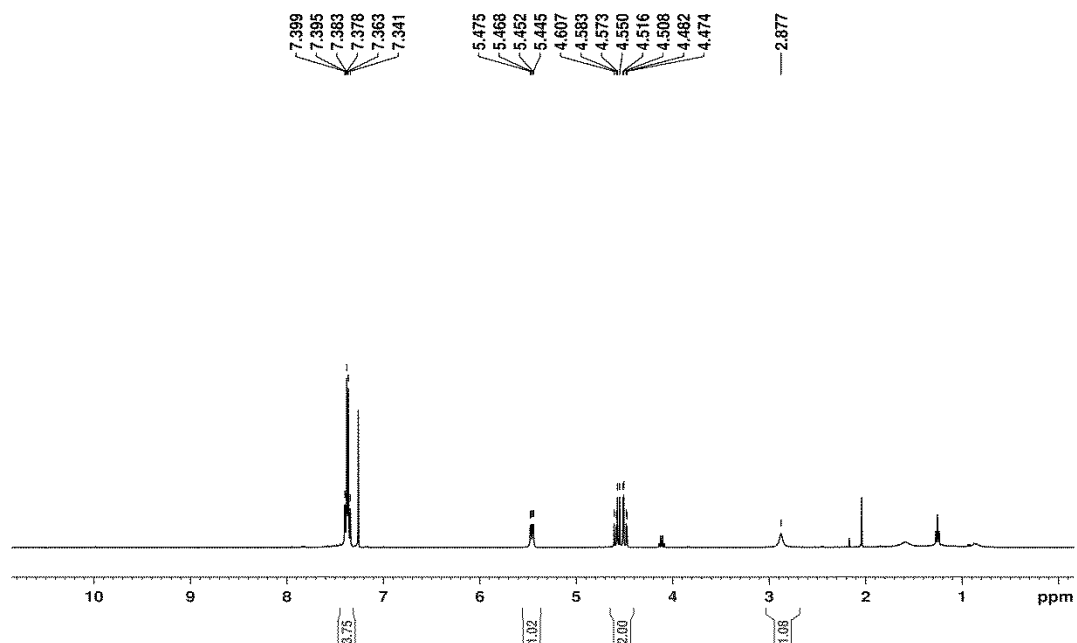
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	15.008	15475.667	368.755	96.8	97.0	0.65	795
2	18.192	513.602	11.480	3.2	3.0	0.70	710
	Total	15989.269	380.235	100.0	100.0		

<sup>1</sup>H NMR spektrum a HPLC analýza 3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-olu

Result Table (Uncal - 19 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	15,400	36492,090	523,946	99,3	98,6	1,05	553
2	18,383	253,890	7,298	0,7	1,4	0,63	999
	Total	36745,980	531,244	100,0	100,0		

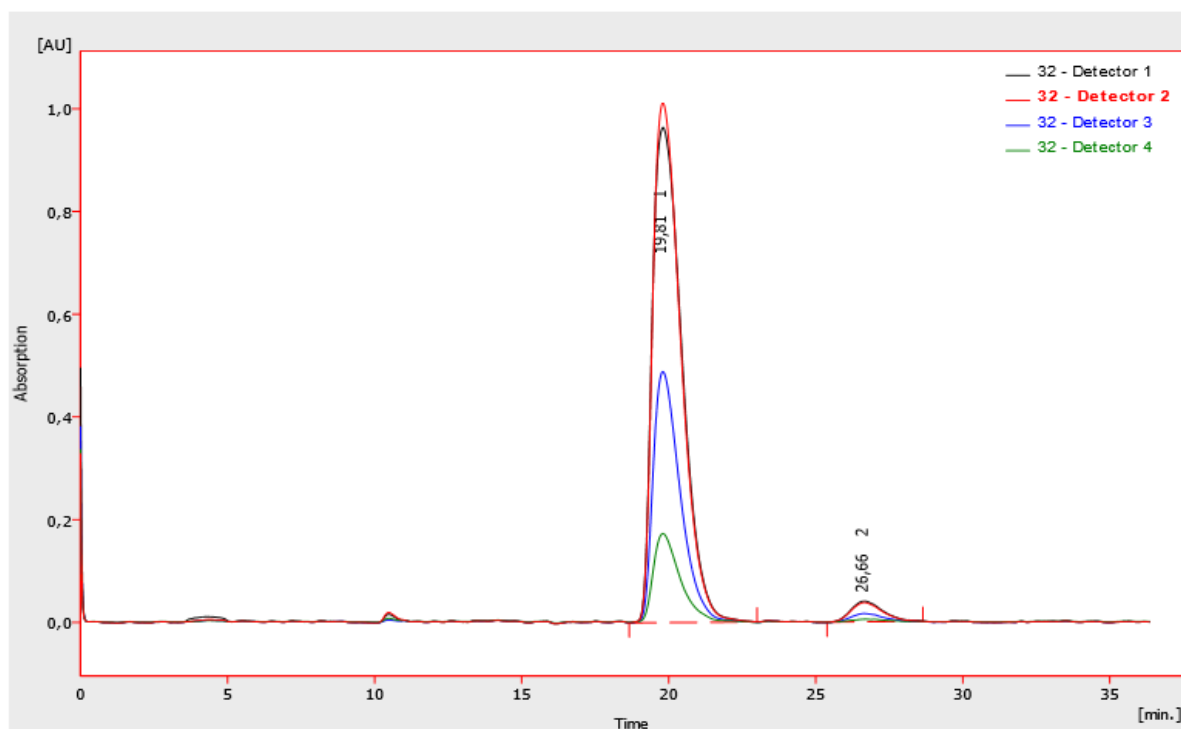


<sup>1</sup>H NMR spektrum a HPLC analýza 1-(4-Chlorfenyl)-2-nitroethanolu

Result Table (Uncal - 31 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	17,767	35010,961	634,966	94,6	95,0	0,88	669
2	22,825	1997,286	33,715	5,4	5,0	0,93	724
	Total	37008,247	668,681	100,0	100,0		

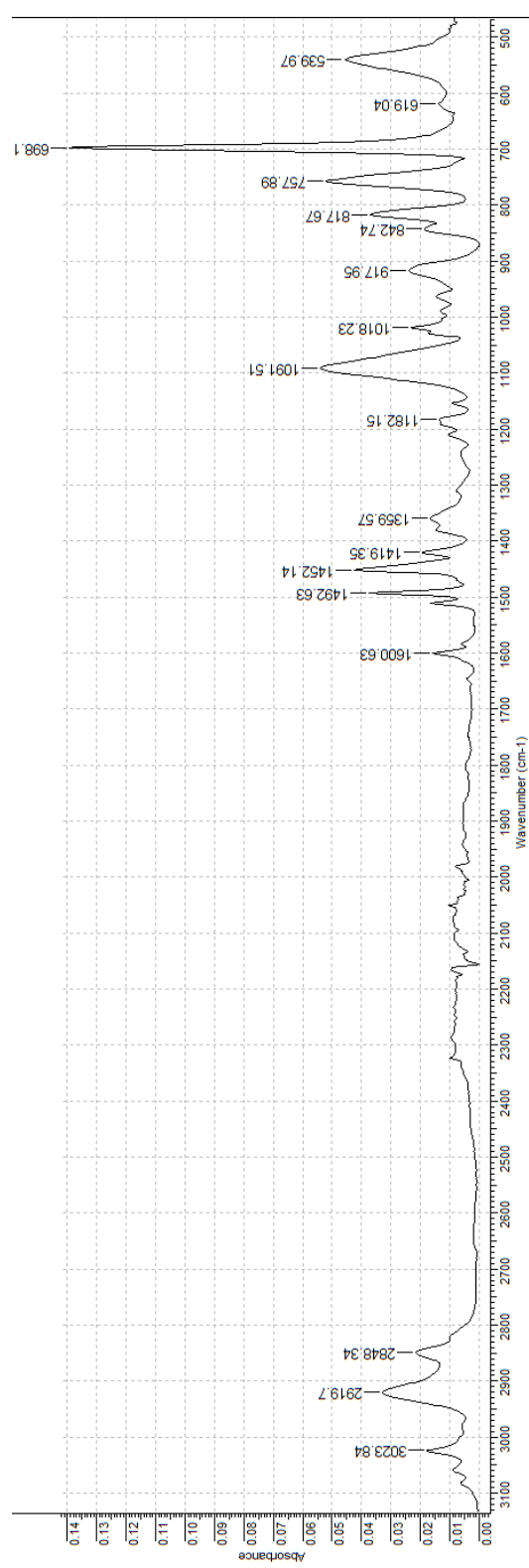
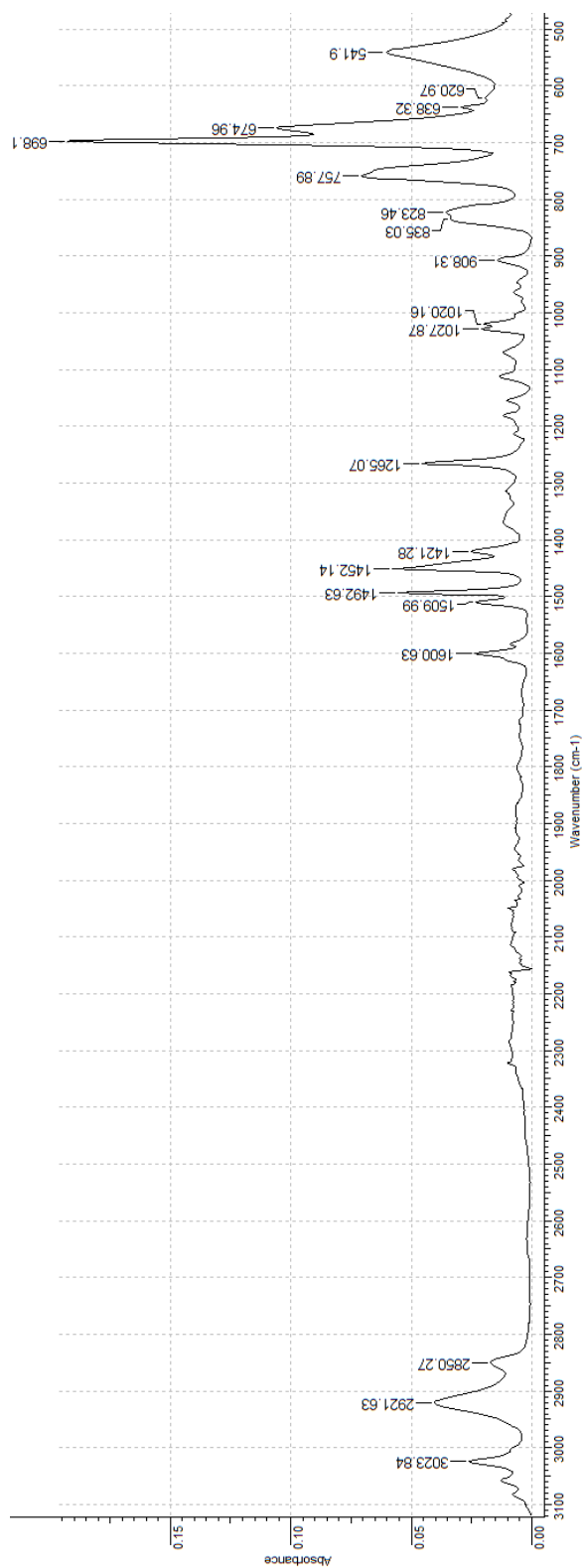
## HPLC analýza 1-(3,4-Dimethoxyfenyl)-2-nitroethanolu



Result Table (Uncal - 32 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	19,808	67459,180	1011,418	96,0	96,4	1,04	773
2	26,658	2824,166	37,544	4,0	3,6	1,18	793
	Total	70283,346	1048,962	100,0	100,0		

IR spektrum kopolymeru Merrifield™ a IR spektrum modifikovaného kopolymeru Merrifield™ (7a)



# ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

<b>Název práce</b>	<b>Recyklovatelný katalyzátor pro asymetrickou Henryho reakci na bázi derivátu imidazolyl-imidazolidinonu</b>
<b>Autor práce</b>	Bc. Lucie Paloušová
<b>Obor</b>	Organická chemie
<b>Rok obhajoby</b>	<b>2017</b>
<b>Vedoucí práce</b>	<b>doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.</b>
<b>Anotace</b>	<p>Byl syntetizován 1-(4-ethenylbenzyl)imidazol-2-karbaldehyd <b>1</b> a 1-allylimidazol-2-karbaldehyd <b>3</b>. Jejich kondenzací s (S)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidem byly připraveny příslušné 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onové deriváty <b>2a,b</b> resp. <b>4a,b</b>. V případě derivátů <b>4a,b</b> se podařilo provést chromatografickou separaci jednotlivých diastereoisomerů: (2R,5S)- (<b>4a</b>) a (2S,5S)-5-<i>terc</i>-butyl-5-methyl-2-(1-(prop-2-en-1-yl)imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (<b>4b</b>). Komplexy těchto sloučenin s octanem měďnatým byly studovány jako homogenní enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce šesti substituovaných aldehydů s nitromethanem. Bylo zjištěno, že měďnatý komplex ligandu <b>4a</b> je vysoce enantioselektivním katalyzátorem Henryho reakce. Dále byla studována imobilizace ligandu <b>4a</b> na pevný nosič – modifikovaný kopolymer Merrifield<sup>TM</sup> nebo ST-VBC-TEG.</p>
<b>Klíčová slova</b>	Imidazolidin-4-onové deriváty, Henryho reakce, Enantioselektivní katalýza, Recyklovatelný katalyzátor, Polymerní nosič