

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO–TECHNOLOGICKÁ  
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

**Příprava a aplikace katalyzátoru na bázi chirálního *N*-methyl derivátu  
imidazolidinonu**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Autor práce: Filip Gruber

Vedoucí práce: doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

2016

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

**Preparation and application of catalyst based on chiral *N*-methyl  
imidazolidinone derivate**

**BACHELOR THESIS**

Author: Filip Gruber

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

2016





Prohlašuji:

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

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích, dne 5. května 2016

Filip Gruber

#### Poděkování:

Na tomto místě bych chtěl poděkovat v první řadě vedoucímu mé práce, doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D., za cenné rady, věnovaný čas, odborné vedení a pomoc při tvoření této práce. Dále bych rád poděkoval všem ostatním pracovníkům Ústavu organické chemie a technologie za jejich přátelský přístup a ochotu při pomoci s řešením. Na závěr avšak neméně důležité ocenění si zaslouží moji rodiče a další členové rodiny, kteří mě při mé snaze studovat podporovali i přes některé strasti.

## ANOTACE

Tato bakalářská práce popisuje přípravu (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onu a jejich aplikaci v enantioselektivní katalýze. Klíčovým meziproduktem syntézy těchto imidazolidin-4-onových derivátů byl (*S*)-*N*-methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid, který byl připraven z příslušné kyseliny. Nejprve byly testovány měďnaté komplexy imidazolidin-4-onů jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce. Bylo zjištěno, že oba imidazolidin-4-ony jsou pro tuto reakci velmi vhodnými katalyzátory, neboť poskytly produkty s enantiomerním přebytkem 93 % ee. Dále byl (2*S*,5*S*)-isomer (*cis* forma) studován jako enantioselektivní organokatalyzátor pro asymetrickou Friedel-Craftsovou alkylaci 1-benzylpyrrolu skořicovým aldehydem. Bylo však zjištěno, že jeho katalytická aktivita je při této reakci velmi nízká.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Asymetrická Henryho reakce, Enantioselektivní katalyzátor, Friedel-Craftsova alkylace, Imidazolidin-4-on, Organokatalýza.

## ANNOTATION

This bachelor work describes the preparation of (2*R*,5*S*)- and (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridine-2-yl)-imidazolidine-4-ones and their application in enantioselective catalysis. The key intermediate for synthesis of those imidazolidine-4-one derivatives was (*S*)-*N*-methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamide prepared from the corresponding acid. At first, the copper(II) complexes of above mentioned imidazolidine-4-one derivatives were studied as the enantioselective catalysts for asymmetric Henry reaction. It was found out, that both isomers can be considered as very efficient enantioselective catalysts, because they afforded nitroaldol products with high enantiomeric excess 93 %. Furthermore, (2*S*,5*S*)-isomer (*cis* form) was studied as the enantioselective organocatalyst for Friedel-Crafts alkylation of 1-benzylpyrrole with cinnamylaldehyde. Unfortunately, only very low catalytic activity of tested imidazolidine-4-one derivative in this reaction was observed.

## KEYWORDS

Asymmetric Henry reaction, Enantioselective catalyst, Friedel-Crafts alkylation, Imidazolidine-4-one, Organocatalysis.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:

IUPAC	mezinárodní unie pro čistou a užitnou chemii
LUMO	nejnižší neokupovaný molekulový orbital
MMC	MacMillanův katalyzátor
Me	methyl
Ph	fenyl
Cbz	benzoyloxykarbonyl
Bn	benzyl
ee	enantiomerní přebytek
<i>i</i> -Pr	isopropyl
Bu	butyl
THF	tetrahydrofuran
Et	ethyl
DNBA	2,4-dinitrobenzoová kyselina
TCA	trichloroctová kyselina
SOMO	molekulový orbital obsazený jedním elektronem
TEMPO	(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
TFA	trifluoroctová kyselina
Et <sub>2</sub> O	diethylether
AcOEt	ethylacetát
Boc	butyloxykarbonyl



# OBSAH

<b>1</b>	<b>Úvod a teoretická část .....</b>	<b>10</b>
1.1	<i>Cíle bakalářské práce.....</i>	<i>10</i>
1.2	<i>Asymetrická syntéza.....</i>	<i>11</i>
1.3	<i>Enantioselektivní organokatalýza.....</i>	<i>12</i>
1.3.1	Imidazolidin-4-ony jako enantioselektivní MacMillanovy katalyzátory .....	13
1.3.2	Příprava MacMillanových katalyzátorů .....	14
1.3.3	Iminiová katalýza .....	14
1.3.4	Mechanismus iminiové aktivace .....	15
1.3.5	Enaminová katalýza .....	18
1.3.6	Mechanismus enaminové aktivace .....	19
1.3.7	Enantioselektivní organokatalýza kaskádových reakcí.....	23
1.4	<i>Henryho reakce.....</i>	<i>24</i>
1.4.1	Asymetrická Henryho reakce .....	25
1.4.2	Použití měďnatých komplexů imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů při asymetrické Henryho reakci .....	25
<b>2</b>	<b>Experimentální část .....</b>	<b>29</b>
2.1	<i>Obecné postupy.....</i>	<i>29</i>
2.2	<i>Příprava (S)-4-terc-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-2,5-dionu (1).....</i>	<i>29</i>
2.3	<i>Příprava (S)-N-methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (2).....</i>	<i>30</i>
2.4	<i>Příprava 5-terc-butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (3a, b).....</i>	<i>31</i>
2.5	<i>Henryho reakce katalyzovaná měďnatým komplexem ligandu 3a a 3b.....</i>	<i>32</i>
2.6	<i>Asymetrická Friedel-Craftsova alkylace katalyzovaná sloučeninou 3b .....</i>	<i>33</i>
<b>3</b>	<b>Výsledky a diskuze .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Literatura .....</b>	<b>41</b>
	<b>Přílohy .....</b>	<b>43</b>

## 1 Úvod a teoretická část

### 1.1 Cíle bakalářské práce

Cílem této bakalářské práce bylo v první řadě provést literární rešerši týkající se použití chirálních imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů. Na základě těchto informací bylo dalším cílem připravit, charakterizovat a prostudovat katalytické možnosti derivátu odvozeného od již zmíněného imidazolidin-4-onu. Za tímto účelem měl být připraven *N*-methylamid kyseliny 2-amino-2,3,3-trimethylbutanové v opticky čisté formě a z něj následně 5-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on poskytující dva izomery *cis-trans*. Tyto dvě formy měly být izolovány v opticky čisté formě, charakterizovány dostupnými spektroskopickými metodami a studovány jako enantioselektivní katalyzátory při vhodných asymetrických syntézách.

## 1.2 Asymetrická syntéza

Tento druh syntézy označovaný někdy také jako chirální či enantioselektivní syntéza, je definován dle „IUPAC“ jako tradiční termín užívaný pro stereoselektivní syntézu chirálních produktů.<sup>[1]</sup> Stereoselektivní syntéza je chemická reakce nebo sled reakcí vedoucí ke zformování jednoho či více chirálních center v molekule produktu. Tato skutečnost je nevyhnutelným krokem ke vzniku stereoizomerních produktů (enantiomerů nebo diastereoizomerů) v různých poměrech.<sup>[1]</sup> Vzhledem k tomu že stereoizomery mají různou biologickou aktivitu (příklady, viz Tabulka 1), je v posledních letech vyvíjen značný tlak na přípravu chirálních látek v jejich opticky čistých formách. Tento požadavek je dnes kladen na velmi širokou škálu sloučenin od léčiv přes různé dochucující či vonné látky nebo herbicidy a podobně. Aplikace enantioselektivních katalyzátorů za účelem izolace požadovaných produktů v jejich opticky čistých formách se stala v poslední době velmi rychle se rozvíjející technikou známou jako asymetrická syntéza nebo chirotechnologie.<sup>[2]</sup>

**Tabulka 1** Příklad rozdílných biologických efektů jednotlivých stereoizomerů uvedených látek<sup>[2]</sup>

Název sloučeniny	Absolutní konfigurace	Biologický efekt
Thalidomid	<i>R</i>	Sedativum a hypnotikum
	<i>S</i>	Teratogen
Levodopa	<i>R</i>	Toxická
	<i>S</i>	Antiparkinsonikum
Ibuprofen	<i>R</i>	Neaktivní forma
	<i>S</i>	Antiflogistikum
Limonen	<i>R</i>	Pomerančová vůně
	<i>S</i>	Citronová vůně
Asparagin	<i>R</i>	Sladká chuť
	<i>S</i>	Hořká chuť

Tradiční metoda přípravy opticky čistých stereoizomerů vychází z racemátu, který se následně musí podrobit efektivní separaci. Tyto postupy mohou zahrnovat diastereoizomerní krystalizaci, přímou krystalizaci nebo lze využít řešení kinetické. Jakkoli široce jsou tyto metody využívány, mají v základu tři zásadní nevýhody, které jsou následovné: (I) Nejvyšší možný dosažitelný výtěžek je pouze 50 % avšak v praxi obvykle nižší. (II) I když je možno v některých případech nežádoucí enantiomery racemizovat, musí se poté znovu rozdělit, což

se promítne v nákladech. (III) Všechny separační procesy vyžadují alespoň stechiometrické množství chirálního separátoru (obvykle přírodní sloučenina v opticky čisté formě).<sup>[2]</sup>

Levnější a snadnější cestu k přípravě opticky čistých látek lze nalézt v podobě využití asymetrické katalýzy. Tyto metody mají značné výhody ve srovnání s tradičními, a to především díky možnostem, které se díky nim naskýtají. Aplikací vhodné katalýzy lze například zvýšit reaktivitu výchozích látek, zvýšit chemo- nebo regioselektivitu či případně ušetřit nějaký reakční krok a tím celkově zlepšit efektivitu procesu.<sup>[3]</sup> Jednotlivé druhy stereoselektivních katalyzátorů pro organické syntézy lze obecně zařadit do tří základních kategorií. Jako první bych uvedl enzymatickou katalýzu, nazývanou jako biokatalýza. Katalyzátory z této skupiny patří k nejstarším, protože první průmyslové použití enzymu je datováno do roku 1969. V současnosti by se daly případy popsaných biotransformačních procesů počítat určitě na stovky případů. Dalo by se říci, že biokatalýza stojí za zrodem enantioselektivních organokatalyzátorů, což je kategorie druhá. Do třetí skupiny pak spadají látky obsahující ve své struktuře atom kovu, ať již se jedná o koordinační sloučeniny nebo organokovové sloučeniny.<sup>[3,4]</sup>

### 1.3 Enantioselektivní organokatalýza

Od doby, kdy bylo potvrzeno, že prostorové uspořádání sloučeniny má zásadní vliv na její biologickou aktivitu, stala se příprava sloučenin v opticky čisté formě či neracemické formě velmi žádoucí. Tyto požadavky se týkají zejména farmaceutického průmyslu, kdy značná část léčiv patří do kategorie chirálních sloučenin. Enantioselektivní organokatalýza je pro dosažení těchto cílů skvělým a elegantním prostředkem, protože se jedná ekonomicky výhodnou cestu k zavedení stereogenního centra do molekuly za využití chirálních zprostředkovatelů. Studium enantioselektivní katalýzy mělo během posledních čtyřiceti let významný dopad na vývoj syntetické organické chemie. Nejdříve byly používány jako enantioselektivní katalyzátory pro asymetrickou syntézu především organokovovy či koordinační sloučeniny, v současnosti se však stále více uplatňují organokatalyzátory. Jejich výhoda ve srovnání s kovovými katalyzátory spočívá především v tom, že atom kovu v katalyzátoru je často zdrojem jak vyšší ceny, tak i toxicity, která občas činí danou technologii těžko použitelnou v praxi. Naproti tomu organokatalyzátory jsou většinou malé organické molekuly, často přírodního charakteru, které v případě mnoha asymetrických syntéz mohou posloužit stejně efektivně, ne-li dokonce lépe než katalyzátory obsahující kov.<sup>[5]</sup>

Většina, avšak ne všechny, organokatalyzátory mohou být obecně klasifikovány do čtyř základních skupin, kterými jsou: Lewisova báze, Lewisova kyselina, Brønstedova báze, Brønstedova kyselina. Nejširší skupinou, která zahrnuje největší počet katalyzátorů, jsou

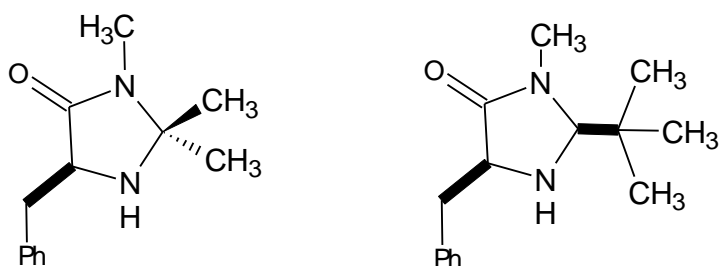
Lewisovy báze. Jednotlivé organokatalyzátory spadající do této kategorie mohou obsahovat funkční skupinu s přítomným atomem fosforu, síry, kyslíku, uhlíku nebo dusíku. Mezi dusíkaté Lewisovy báze patří rovněž MacMillanovy organokatalyzátory - deriváty imidazolidin-4-onu. Příklady sloučenin, patřících do ostatních katalytických skupin, mohou například být: dioxirany pro Lewisovy kyseliny, cyklopeptidy pro Brønstedovy báze, močoviny nebo thiomčoviny spadající do skupiny Brønstedových kyselin.<sup>[6]</sup>

### 1.3.1 Imidazolidin-4-ony jako enantioselektivní MacMillanovy katalyzátory

Roku 2000 publikoval MacMillan a jeho spolupracovníci práci představující nový katalytický koncept zvaný iminiová aktivace. Tento koncept založili na teoretických poznacích vycházejících ze studia katalýzy Lewisovými kyselinami. V práci zároveň představili první vysoce enantioselektivní imidazolidin-4-onový organokatalyzátor pro Diels-Alderovu cykloadici (Schéma 4 a 5), který je označován za první generaci tohoto druhu katalyzátorů. Celá tato nová strategie byla založena na hypotéze, že  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy a aminy mohou vratně zformovat iminiový ion, jehož elektronová struktura a rozložení  $\pi$ -elektronů je podobné, jako tomu je u aktivovaných komplexů využívajících katalýzu Lewisovou kyselinou. Tento převzatý prvek se nazývá „LUMO-lowering activation“<sup>[7, 12]</sup>

Další aplikace plynoucích z této strategie byla představena ještě tentýž rok v podobě [2+3] dipolární cykloadice mezi nitrony a  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy (Schéma 6) za využití derivátů chirálních imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních organokatalyzátorů. Tento druh syntézy poskytuje isoxazolidiny, což jsou látky, které patří mezi velmi důležité suroviny pro výrobu biologicky důležitých aminokyselin,  $\beta$ -laktamů, aminosacharidů a alkaloidů.<sup>[8]</sup> O rok později byla publikována studie, ve které byl chirální imidazolidinonový katalyzátor použit pro Friedel-Craftsovu alkylaci (Schéma 7) mezi  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy a deriváty pyrrolu.<sup>[9]</sup> S postupem času byly publikovány řady dalších prací odhalující možnosti aplikace iminiové aktivace.

Souběžně s rozvojem iminiové koncepce probíhal rovněž výzkum enamínové aktivace. Tento výzkum nastartoval především Benjamin List svojí studií, kdy použil prolin pro katalýzu přímé aldolové reakce.<sup>[10]</sup> V koncepci enamínové katalýzy se následně uplatnily i imidazolidin-4-onové katalyzátory. Například roku 2004 byla MacMillanem a kol. publikována studie popisující jejich použití při přímé organokatalytické  $\alpha$ -halogenaci aldehydů (Schéma 12,13). V této studii byl rovněž použitý imidazolidin-4-onový derivát označen jako katalyzátor druhé generace (Obrázek 1).<sup>[11, 12]</sup>



Obrázek 1<sup>[11, 12]</sup> MacMillanův katalyzátor první generace (vlevo) a druhé generace (vpravo)

### 1.3.2 Příprava MacMillanových katalyzátorů

Obecná příprava MacMillanových katalyzátorů byla podrobně zdokumentována ve studii z roku 2011, kterou publikovali Samulis a Tomkinson. Imidazolidinonový heterocyklus bývá nejčastěji připravován kondenzací příslušného amidu  $\alpha$ -aminokyseliny (Schéma 1) s odpovídajícím aldehydem za kyselých katalýz. Velmi účinným katalyzátorem pak je sloučenina triflát ytterbitý - jakožto Lewisova kyselina.<sup>[13]</sup>

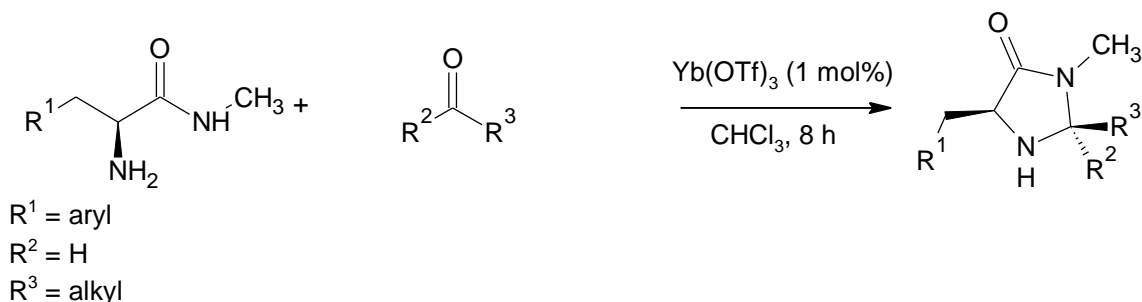
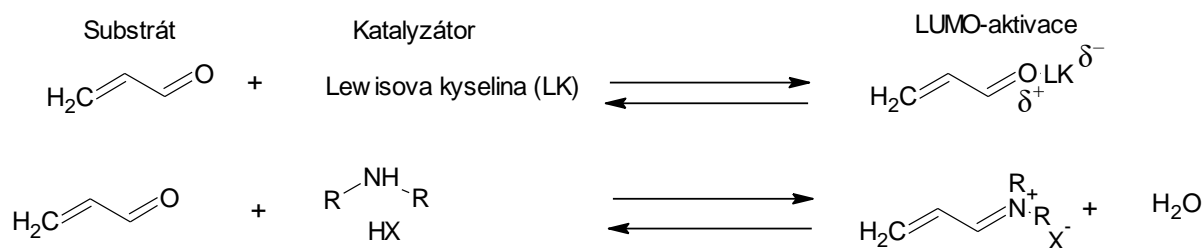


Schéma 1<sup>[13]</sup> Příprava imidazolidin-4-onů

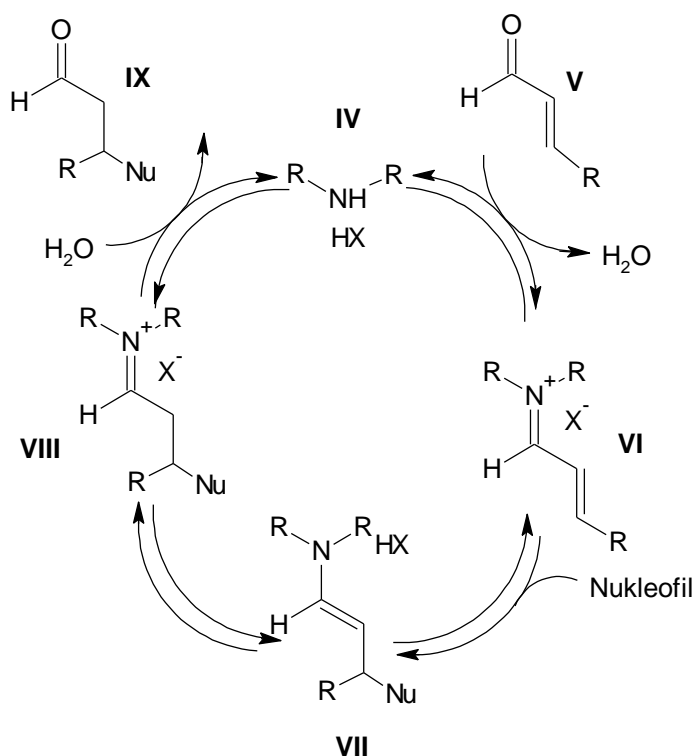
### 1.3.3 Iminiová katalýza

Jak již bylo řečeno v předchozí části, tento katalytický koncept nazývaný také jako iminiová aktivace byl představen MacMillanem a kol. počátkem tohoto tisíciletí. Podklady k této myšlence jsou založeny na mechanismu zvaném „LUMO-lowering activation“. Mechanismus (Schéma 2) spočívá ve vratném navázání Lewisovy kyseliny na elektrofilní substrát, což vede ke snížení potenciálu na nejnižším neokupovaném molekulovém orbitálu. Díky této elektronové redistribuci se sníží energetická bariéra mezi nejnižším neobsazeným molekulovým orbitalem elektrofilu a nejvyšším obsazeným molekulovým orbitalem nukleofilu, čímž se usnadní reakce mezi reakčními partnery. Po zformování vazby Lewisova kyselina disociuje z produktu a je znovu dostupná pro katalytický cyklus. Na těchto poznatcích je založena také iminiová aktivace, protože sekundární aminy jako třeba imidazolidin-4-ony mohou emulovat tento mechanismus díky reversibilnímu zformování iminiového iontu a tím aktivovat substrát pro nukleofilní atak.<sup>[12,14]</sup>

Schéma 2<sup>[12]</sup> Srovnání katalýzy Lewisovou kyselinou a iminiovou aktivací

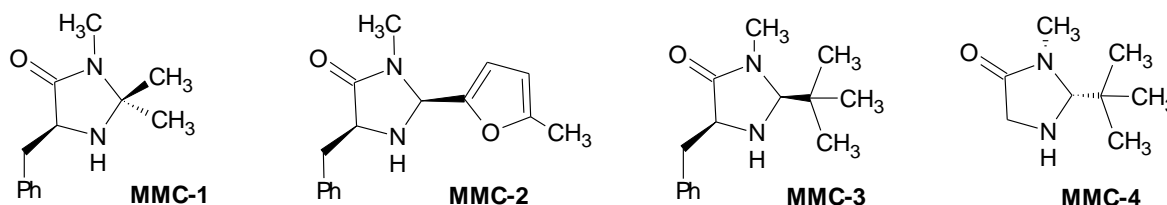
### 1.3.4 Mechanismus iminiové aktivace

Mechanismus iminiové aktivace je následující (Schéma 3): V prvním kroku konjugovaná kyselina sekundárního aminu (IV) a  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehyd (V) vytvoří iminiový intermediát (VI), který je díky LUMO-lowering mechanismu aktivován pro nukleofilní atak. Nukleofil reaguje s aktivovaným elektrofilem za vzniku enaminového intermediátu (VII), který se následně (díky thermodynamické stabilitě) přesmykem vrátí zpět na iminiovou formaci (VIII), která poté podléhá hydrolytickému štěpení za uvolnění původního katalytické species (IV) a vzniku produktu (IX). Z výše uvedeného vyplývá, že pro katalytické využití imidazolidin-4-onových derivátů je nutné použití ekvimolárního množství kyseliny jako aditiva - pro zformování aktivní formy katalyzátoru (IV).<sup>[12,15]</sup>

Schéma 3<sup>[16]</sup> Mechanismus iminiové aktivace

### 1.3.4.1 Použití imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů při iminiové aktivaci

Vzhledem k podstatě iminiové aktivace existuje řada aplikačních možností zahrnující různé cykloadice či 1,2- nebo 1,4- adiční reakce a podobně. Při těchto reakcích byly studovány některé další imidazolidin-4-onové deriváty (Obrázek 2), které se rovněž osvědčily.<sup>[15]</sup>



Obrázek 2<sup>[7, 12, 20]</sup> Imidazolidin-4-onové katalyzátory použité při iminiové aktivaci

### 1.3.4.2 Diels-Alderova [4+2] cykloadice

Tento typ reakce slouží například pro přípravu chirálních cykloalkenů s využitím  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů jako dienofilů.<sup>[17]</sup> Jak již bylo uvedeno, na tomto typu reakce představil MacMillan v roce 2000 svoji koncepci iminiové aktivace, kdy použil imidazolidin-4-onový katalyzátor první generace. Během prvotního porovnání jednotlivých iminiových katalyzátorů na reakci mezi skořicovým aldehydem a cyklopentadienem (Schéma 4) poskytli imidazolidin-4-onový katalyzátor **MMC-1** excelentní výtěžek 99 % a enantiomerní přebytek 93 % ee.

Na základě této skutečnosti byl tento katalyzátor **MMC-1** vybrán pro další testování.<sup>[7]</sup> Následně vyšla řada dalších publikací zkoumajících využití různých imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů Diels-Alderovy reakce a v roce 2002 byl opět MacMillanem a kol. představen katalyzátor **MMC-2** pro Diels-Alderovu intermolekulární reakci mezi konjugovanými alkadieny a  $\alpha,\beta$ -nenasycenými ketony. Katalyzátor **MMC-2** poskytl výtěžek 79–92 % a 85–98 % ee (Schéma 5).<sup>[18]</sup>

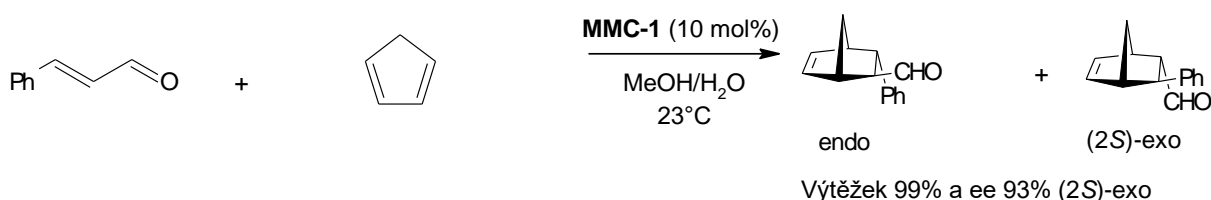
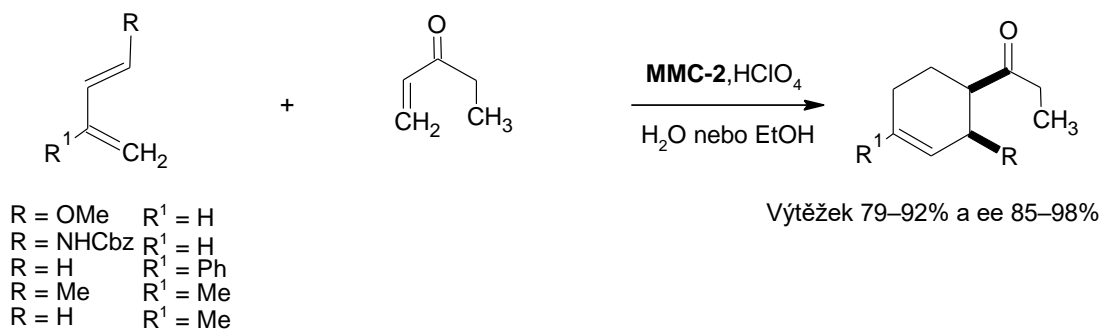


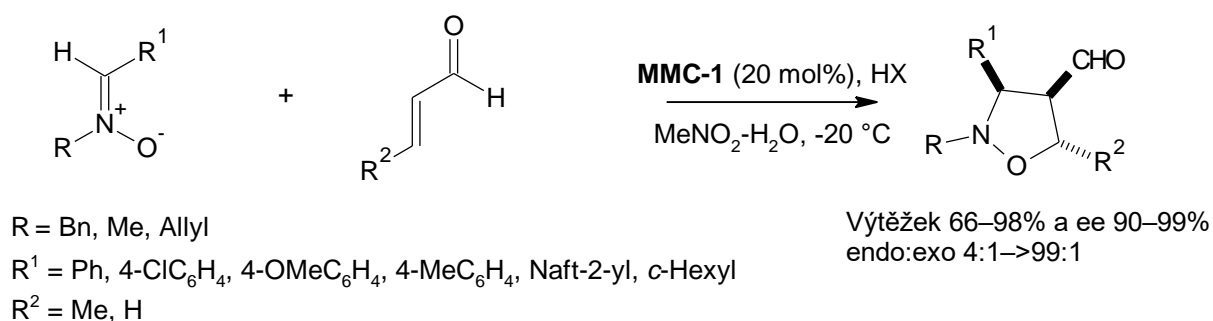
Schéma 4<sup>[7]</sup> Diels-Alderova [4+2] cykloadice



Schéma 5<sup>[18]</sup> Diels-Alderova [4+2] cykloadice

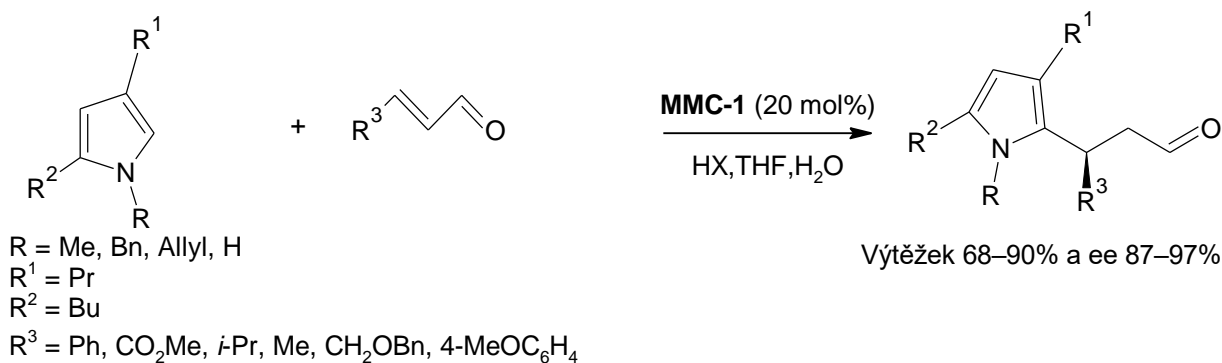
### 1.3.4.3 Cykloadice [3+2]

Asymetrická [3+2] cykloadice nitronů a alkenů je velice elegantní způsob, jak lze připravit chirální sloučeniny - deriváty isoxazolidinu. Pro uvedenou reakci se osvědčil MacMillanový katalyzátor **MMC-1**, který poskytuje dobré výsledky v podobě enantiomerního přebytku přesahující často hodnoty 90 % a výtěžky v rozmezí 66–98 % s různými substráty (Schéma 6).<sup>[12]</sup>

Schéma 6<sup>[12]</sup> [3+2] Cykloadice nitronů a alkenů

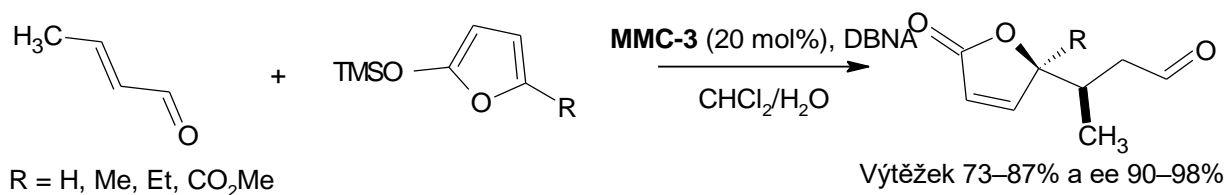
### 1.3.4.4 Friedel-Craftsovy alkylace

Asymetrická varianta Friedel-Craftsovy alkylace byla provedena na řadě aktivovaných substrátů, jako jsou deriváty pyrrolů, indolů nebo anilinů. V případě prvně jmenovaného lze alkyací získat 2-substituované pyrroly. Při aplikaci na Friedel-Craftsovy alkylace pyrrolů se osvědčil imidazolidin-4-on **MMC-1**, který poskytl dobré výsledky v podobě až 97 % ee (Schéma 7). Naopak v případě indolů a anilinů se jako vhodnější katalyzátor ukázal derivát druhé generace **MMC-3**, který poskytl výborné výsledky. Výrazný vliv na výtěžek a enantiomerní přebytek pak měla přidaná kyselina, přičemž jako nejlepší se ukázala trifluoroctová kyselina.<sup>[9,12,19]</sup>

Schéma 7<sup>[9]</sup> Friedel-Craftsova alkylace pyrrolu

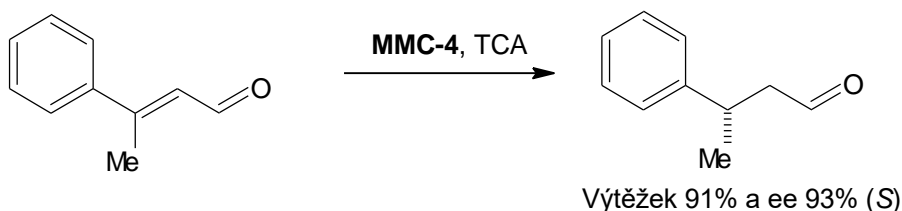
### 1.3.4.5 Mukaiyama-Michaelovy reakce

Použití imidazolidinonů při této reakci bylo publikováno v roce 2003 a lze touto cestou připravit  $\gamma$ -butenolidové synthony z siloxyfuranů a  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů. To otevírá nové možnosti pro budování tohoto typu organických skeletů. Při reakci mezi siloxyfuranem a krotonovým aldehydem (Schéma 8) se osvědčil imidazolidin-4-on druhé generace **MMC-3**. Produkty byly získány s poměrně dobrými výtěžky a enantiomerními přebytky s celou řadou reaktantů.<sup>[20]</sup>

Schéma 8<sup>[20]</sup> Mukaiyama-Michaelova reakce

### 1.3.4.6 Transferová hydrogenace

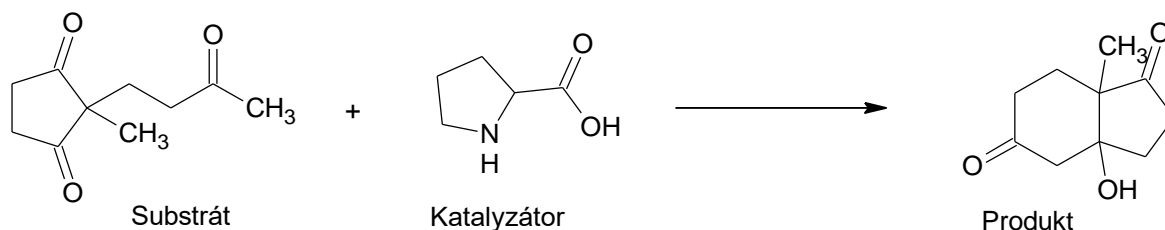
Tento druh asymetrické syntézy lze zařadit mezi redukce či hydrogenace za využití hydridového aniontu jako činidla. Jako zdroj hydridu slouží Hantzschův ester. V případě hydrogenace 3-fenylbut-2-enalu, s použitím imidazolidin-4-onu **MMC-4** jako organokatalyzátoru (Schéma 9), byl produkt získán s výtěžkem 91% a enantiomerním přebytkem 93% ee.<sup>[12]</sup>

Schéma 9<sup>[12]</sup> Hydrogenační reakce

### 1.3.5 Enaminová katalýza

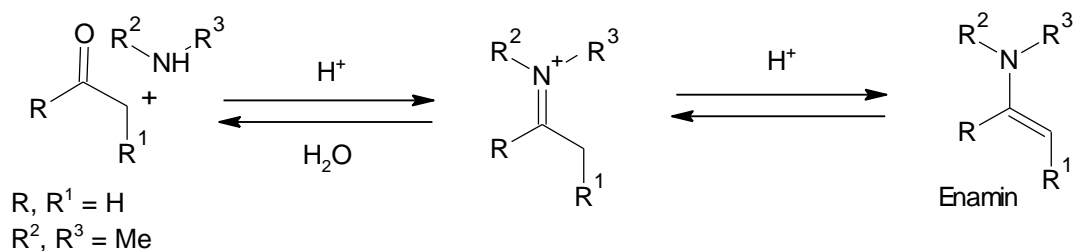
Novodobý rozvoj této katalytické koncepce probíhá, jak již bylo řečeno, paralelně s výzkumem iminiové aktivace, avšak je známý mnohem déle. Slovo enamin bylo ve vědecké

terminologii ukotveno už v roce 1927 Wittigem<sup>[22]</sup> a první organokatalytická reakce na bázi enaminové katalýzy byla provedena Hajosem a Parrisem v roce 1974.<sup>[28]</sup> Ti použili (*S*)-prolin pro katalýzu asymetrické aldolové cyklizace (Schéma 10) triketonové sloučeniny.



**Schéma 10** Asymetrická aldolová cyklizace triketonové sloučeniny za využití (*S*)-prolinu jako katalyzátoru

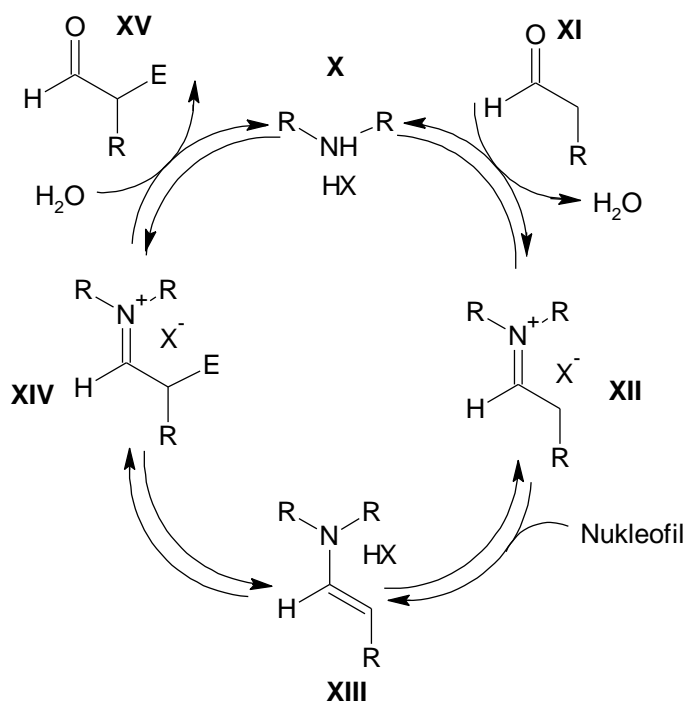
Později byly v rámci této koncepce využity i MacMillanovy imidazolidin-4-ony, čímž se opět potvrdil jejich význam v oblasti enantioselektivní katalýzy. Enaminový intermediát (Schéma 11) se vyznačuje zvýšenou aktivací  $\alpha$ -polohy pro elektrofilní substituci, čímž se otevírá možnost řady substitučních reakcí, například ve smyslu aldolizace nebo  $\alpha$ -chlorace<sup>[11]</sup> a  $\alpha$ -fluorace<sup>[23]</sup> či oxidace.<sup>[24]</sup>



**Schéma 11**<sup>[16]</sup> Proces vzniku enaminu

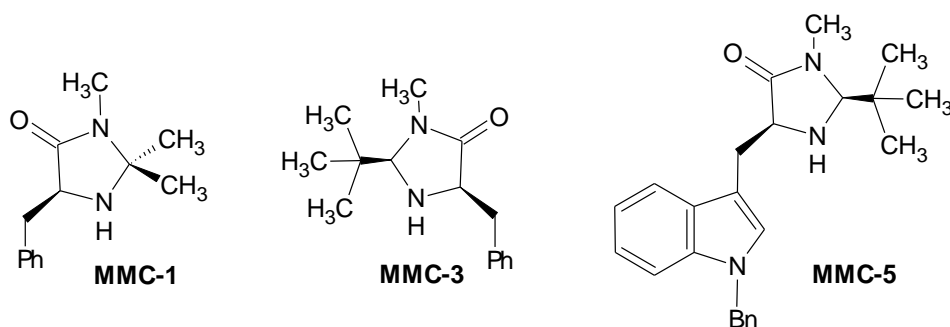
### 1.3.6 Mechanismus enaminové aktivace

Mechanismus enaminové aktivace je následující (Schéma 12): V prvním kroku sekundární amin (**X**) a karbonylová sloučenina (**XI**) vytvoří iminiový adukt (**XII**). Ten se poté odštěpením kyseliny HX transformuje na enaminový intermediát (**XIII**). Enamin je aktivovaným substrátem pro zformování vazby s elektrofilem, protože se vyznačuje vyšší nukleofilitou. Během vytvoření vazby s elektrofilem se mění enamin (**XIII**) zpět na iminiové uskupení (**XIV**), které následně podléhá hydrolytickému štěpení za uvolnění původního katalyzátoru (**X**) a vzniku produktu (**XV**).<sup>[16,19]</sup>

Schéma 12<sup>[16]</sup> Mechanismus enaminové aktivace

### 1.3.6.1 Použití imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů při enaminové aktivaci

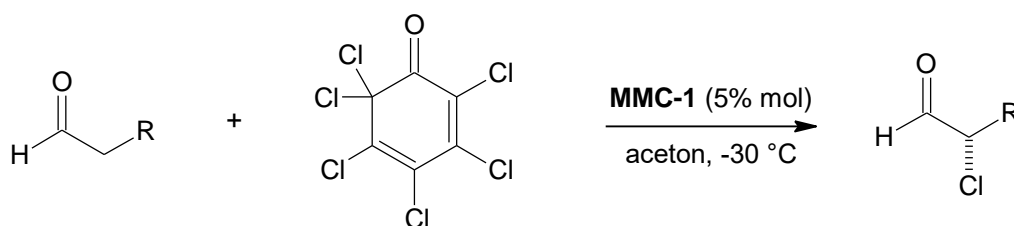
Enaminová aktivace poskytuje vedle iminiové aktivace nové možnosti asymetrických syntéz. Po zformování intermediátu se aldehyd aktivuje v  $\alpha$ -poloze například pro chlorace, fluorace, oxidace a díky radikálově-enaminovému mechanismu zvanému také jako SOMO-aktivace lze dosáhnout i alkylation či arylací. Imidazolidin-4-ony studované při enaminových aktivacích se ukázaly vesměs jako velmi účinné enantioselektivní katalyzátory (Obrázek 3).<sup>[21]</sup>

Obrázek 3<sup>[11, 12, 23, 24, 25, 26]</sup> MacMillanovy katalyzátory použité při enaminové aktivaci a kaskádových reakcích

### 1.3.6.2 $\alpha$ -Halogenace

Příkladem použití chirálních imidazolidin-4-onů v této oblasti jsou studie publikované MacMillanem v roce 2004 a 2005. Jedná se o aplikaci těchto katalyzátorů pro  $\alpha$ -chlorace a  $\alpha$ -fluorace aldehydů. V první studii věnované  $\alpha$ -chloracím se jako dobrý katalyzátor ukázal

derivát **MMC-1**, který poskytoval dobré výsledky (Schéma 13) s 2,2,3,4,5,6-hexachlorbenzochinonem jako chloračním činidlem a acetonem jako rozpouštědlem. Výtěžek chlorace dosáhl až 94 % a enantiomerní přebytek byl až 95 % ee.<sup>[11]</sup> Pro aplikaci imidazolidin-4-onu **MMC-1** na  $\alpha$ -fluorace popsané v publikaci z roku 2005 bylo dosaženo excelentního výsledku v podobě enantiomerních přebytků 91–99 % ee a výtěžků 70–94 %. Při této reakci byla použita směs THF a *i*-PrOH jako rozpouštědlo a *N*-fluorbenzensulfonimid jako fluorační činidlo (Schéma 14).<sup>[23]</sup>



R = *n*-Hexyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CH, *c*-Hexyl, Bn, Adamant-1-yl,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMeOMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHOMe

Výtěžek 71–94% a ee 80–95%

**Schéma 13**<sup>[11]</sup>  $\alpha$ -Chlorace aldehydů 2,2,3,4,5,6-hexachlorbenzochinonem katalyzovaná **MMC-1**.



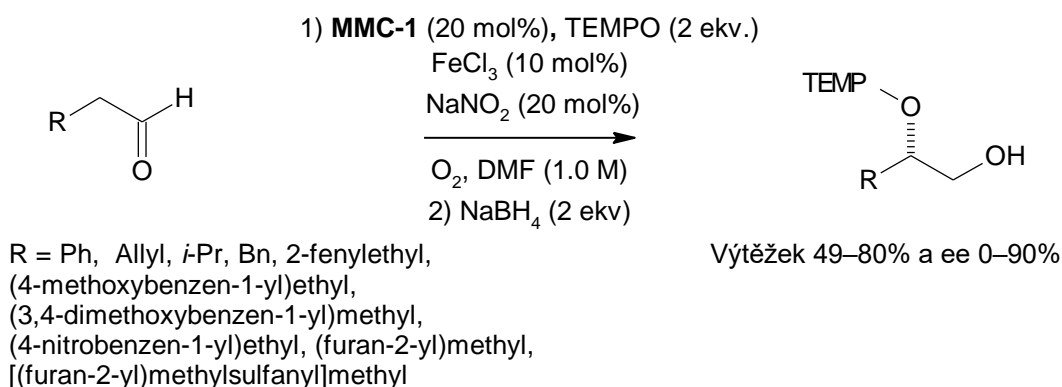
R = *n*-Nonyl, *c*-Hexyl, Ph, Bn, Adamant-1-yl, (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH=CH,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CHEt, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt, *N*-butyloxykarbonylpiperidin-4-yl

Výtěžek 70–96% a ee 91–99%

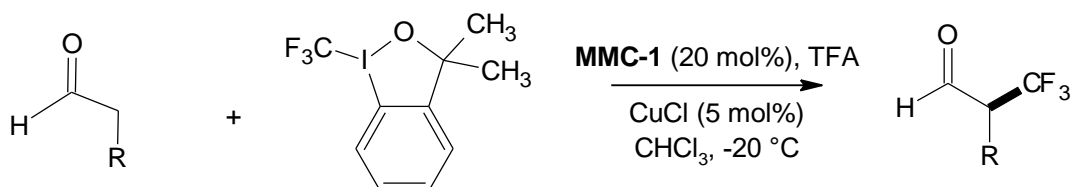
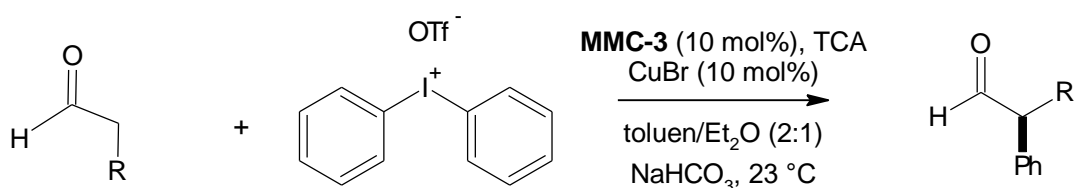
**Schéma 14**<sup>[23]</sup>  $\alpha$ -Fluorace aldehydů činidlem NFSI katalyzovaná **MMC-1**.

### 1.3.6.3 $\alpha$ -Oxidace

Možnost použití imidazolidinonových katalyzátorů pro tento účel publikovali Sibi a Hasegawa. V jejich práci (Schéma 15) se jako nejlepší katalyzátor ukázal imidazolidin-4-on **MMC-1** přičemž reakce probíhala radikálovým mechanismem. Radikál lze získat díky reakčnímu partneru, který dokáže přenést jeden elektron. Toho lze dosáhnout třeba pomocí chloridu železitého a jako oxidační činidlo zde byl použit (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl označovaný zkratkou TEMPO. Výtěžky reakce byly s různými substráty v rozmezí 49–80 % a enantiomerní přebytek 0–90 %.<sup>[24]</sup>

Schéma 15<sup>[24]</sup> Oxidace aldehydů katalyzovaná imidazolidin-4-onem **MMC-1**.1.3.6.4  $\alpha$ -Alkylace a  $\alpha$ -arylace

Příkladem zavedení alkyl skupiny do  $\alpha$ -polohy karbonylových sloučenin může být MacMillanova práce, ve které studoval zavedení trifluormethyl skupiny na  $\alpha$ -pozici (Schéma 16) enolizovatelných aldehydů. Alkylačním činidlem byl trifluormethyl-benzjodoxol. Reakce probíhala v přítomnosti katalytického množství Lewisovy kyseliny - chloridu měďného a imidazolidin-4-onu **MMC-1**. Tento katalytický systém poskytl s různými substráty výtěžky v rozmezí 70–87 % a vysoké enantiomerní přebytky 93–97 %.<sup>[25]</sup> V následné studii publikované o rok později, bylo s obdobným katalyzátorem studováno zavedení aromatické skupiny na  $\alpha$ -pozici aldehydů. Pro tyto účely byly využity diaryljodoniové soli jako činidla a bromidu měďného jako Lewisovy kyseliny v kombinaci s imidazolidin-4-onem **MMC-3** jako enantioselektivním katalyzátorem (Schéma 17). Výtěžek reakce byl v závislosti na typu substrátu v rozmezí 67–90 %, enantiomerní přebytky pak byly velmi vysoké, 90–94 %.<sup>[26]</sup>

Schéma 16<sup>[25]</sup>  $\alpha$ -Alkylace aldehydů trifluormethylbenzjodoxolem katalyzovaná **MMC-1**.Schéma 17<sup>[26]</sup>  $\alpha$ -Arylace aldehydů difenyljodonium triflátem katalyzovaná **MMC-3**.

## 1.3.7 Enantioselektivní organokatalýza kaskádových reakcí

Pod tímto pojmem se skrývá velice zajímavý koncept, který díky své komplexnosti značně rozšiřuje možnosti organické syntézy. Tyto reakce v sobě kombinují iminiový a enamínový mechanismus. Touto kombinací lze nejprve iminiovou aktivací aktivovat nenasycený aldehyd pro nukleofilní adici a následně díky enamínové aktivaci i pro elektrofilní substituci. Příklad této aplikace lze předvést na Friedel-Craftsově alkylationi 2-methylfuranu  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy a následné  $\alpha$ -chloraci meziproductu 2,2,3,4,5,6-hexachlor-1,4-benzochinonem (Schéma 18). Jako katalyzátor byl použit imidazolidin-4-on **MMC-5**, který poskytl výborné výsledky v podobě výtěžku 78 % a enantiomerního přebytku 99 %.<sup>[27]</sup>

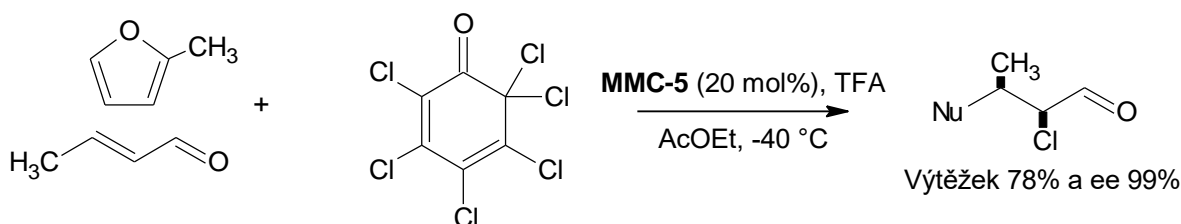


Schéma 18<sup>[12]</sup> Kaskádová reakce: Friedel-Craftsova alkylatione a následná  $\alpha$ -chlorace

V dalších studiích, které publikoval MacMillan v roce 2005, bylo zjištěno, že vhodnou kombinací dvou imidazolidin-4-onových katalyzátorů lze dobře řídit stereoselektivitu kaskádové reakce - transferové hydrogenace s následnou  $\alpha$ -fluorací. Pro tyto účely se osvědčila kombinace katalyzátorů **A** a **B** (Schéma 19). Reakční směs nejprve obsahovala pouze iminiový katalyzátor, přičemž enamínový katalyzátor se společně s elektrofilem byl přidán až po odreagování nukleofilu. Takto katalyzovaná reakce proběhla s kombinací **A** s výtěžkem 81 % a enantiomerním přebytkem 99 % ve prospěch *threo* formy, zatímco kombinace katalyzátorů **B** poskytla nižší výtěžek 62 % ale 99 % ee *erythro* formy (Schéma 20).<sup>[21,27]</sup>

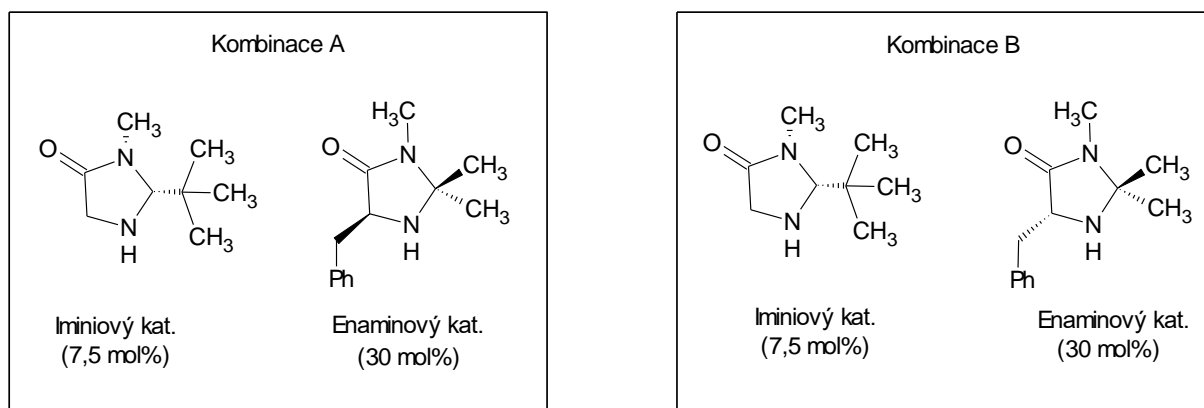


Schéma 19<sup>[12]</sup> Kombinace katalyzátorů pro kaskádovou reakci: transferovou hydrogenaci s následnou  $\alpha$ -fluorací

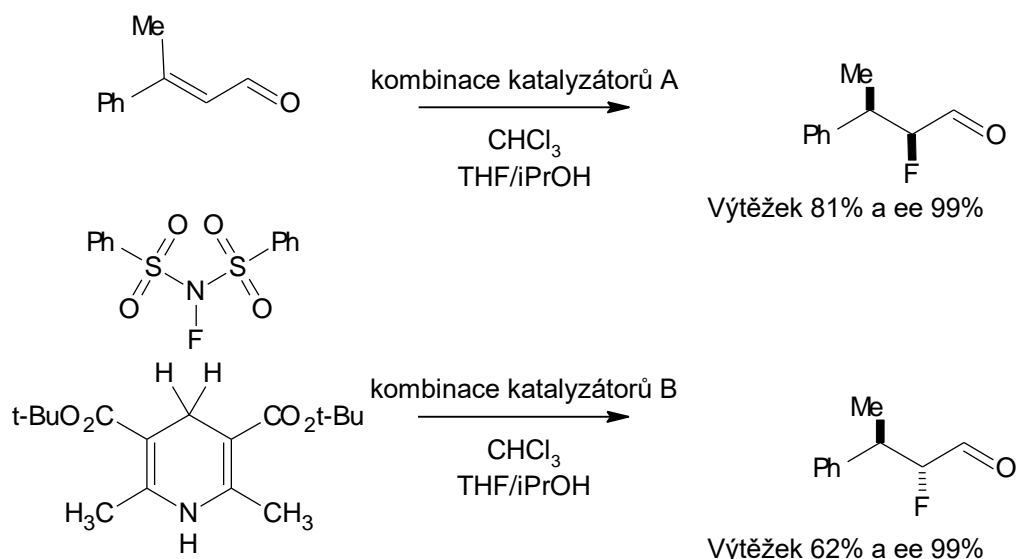


Schéma 20<sup>[12]</sup> Kaskádová reakce: Transférová hydrogenace a následná  $\alpha$ -fluorace

#### 1.4 Henryho reakce

Henryho nebo také nitroaldolová reakce je jedna ze základních metod pro vytvoření vazby C–C a poprvé ji popsal chemik Louis Henry roku 1895. Tato reakce bývá bazicky katalyzovaná a probíhá (Schéma 21) mezi nukleofilem vzniklým z nitroalkanu a s karbonylovou skupinou aldehydu či ketonu za vzniku diastereoizomerní směsi dvou nitroalkoholů.

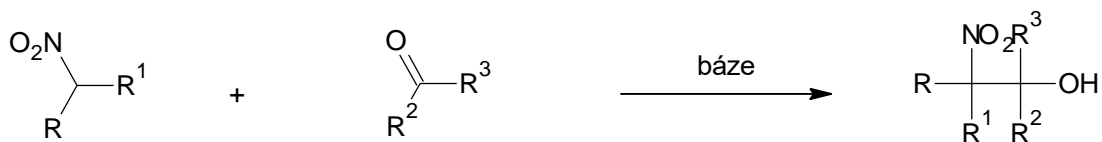


Schéma 21 Henryho reakce

Nitroaldolová reakce od svého objevu byla známá jako klasická metoda pro prodloužení uhlíkatého řetězce. Nitroalkoholy jsou cennými intermediáty (Schéma 22), které lze využít pro syntézu mnoha významných sloučenin, například humánních léčiv.<sup>[29, 30, 31]</sup>



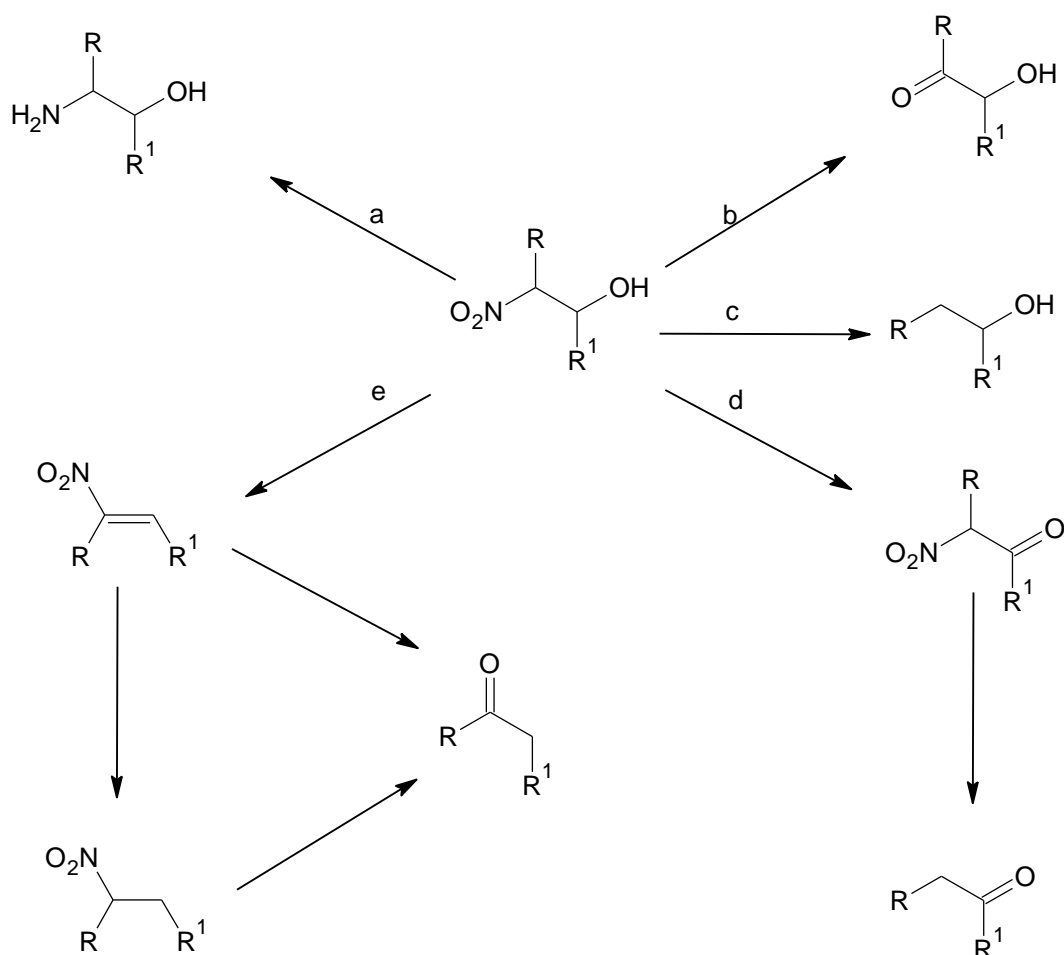


Schéma 22 Sloučeniny, které lze syntetizovat z produktů Henryho reakce

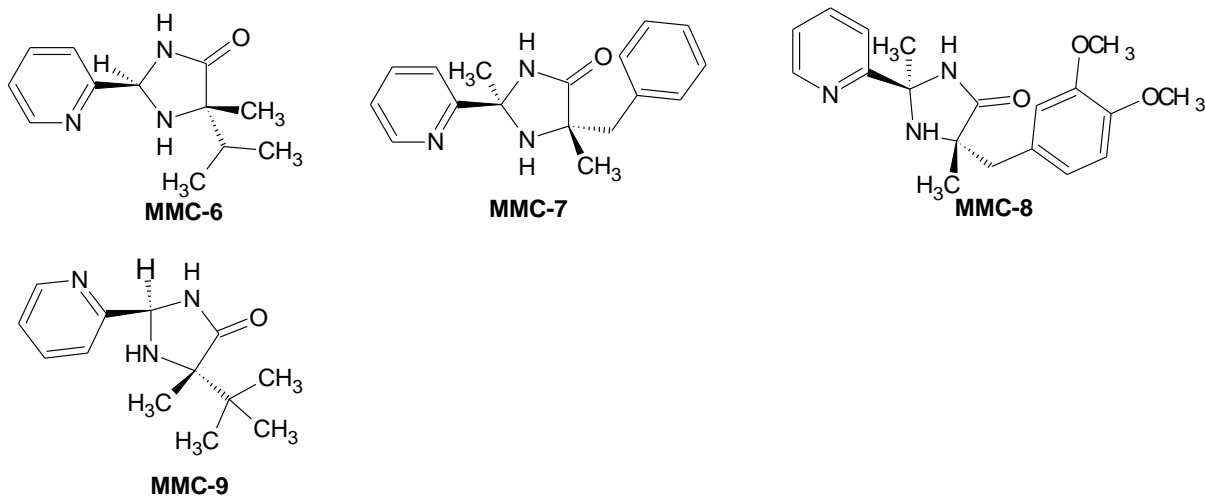
#### 1.4.1 Asymetrická Henryho reakce

Asymetrická varianta Henryho reakce byla popsána téměř o století později v roce 1992 skupinou prof. Shibasakiho.<sup>[39]</sup> Jako katalyzátor byla použita koordinační sloučenina lanthanového alkoxydu a binaftolu, která měla dostatečný bazický charakter pro deprotonaci nitroalkanu. V následujících letech bylo v literatuře popsáno využití celé řady rozličných enantioselektivních katalyzátorů, například komplexních sloučenin zinku<sup>[31]</sup>, chromu<sup>[30]</sup> či mědi.<sup>[32]</sup> Dále byly rovněž publikovány úspěšné případy katalýzy pomocí enzymů<sup>[40]</sup> nebo organokatalyzátorů.<sup>[33]</sup> Měďnaté komplexy jsou však zkoumány nejvíce, a to díky vlastnostem mědi jako je nízká toxicita, cena, vysoká dostupnost a enantioselektivita.<sup>[41]</sup>

#### 1.4.2 Použití měďnatých komplexů imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů při asymetrické Henryho reakci

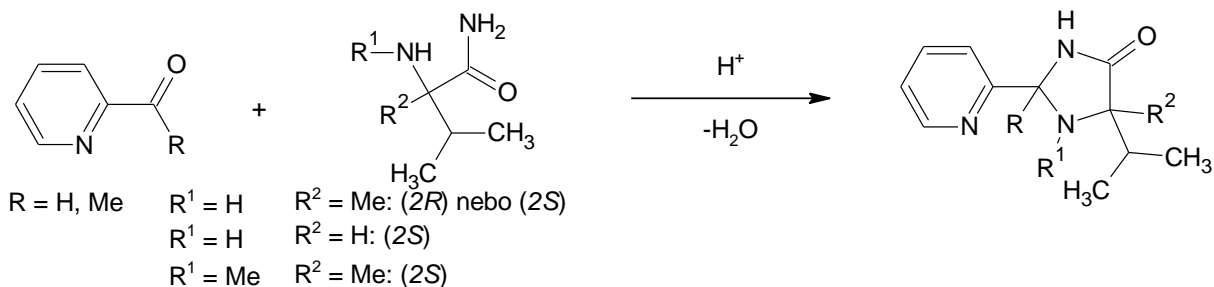
Na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice byly syntetizovány tři série substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových derivátů, jejichž měďnaté komplexy byly studovány jako enantioselektivní katalyzátory Henryho reakce. Jednotlivé imidazolidin-4-onové deriváty se lišily substituentem v poloze 5- imidazolidin-4-onového

cyklu, kdy první série obsahovala *i*-Pr skupinu, druhá benzylovou a třetí *tert*-butylovou skupinu (Obrázek 4).<sup>[34, 35, 36]</sup>



**Obrázek 4**<sup>[34, 35, 36]</sup> Nejúčinnější 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onové ligandy použité při katalýze Henryho reakce

Tyto imidazolidin-4-ony byly připravovány kondenzací pyridin-2-karbaldehydu resp. 2-acetylpyridinu s příslušným chirálním 2-aminoalkanamidem za kyselé katalýzy (Schéma 23). Z jednotlivých derivátů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů byly připraveny komplexy s octanem měďnatým. Katalytická aktivita příslušných měďnatých komplexů při asymetrické Henryho reakci byla testována na různých substituovaných aromatických či alifatických aldehydech, které reagovaly s nitroethanem nebo nitromethanem.<sup>[34]</sup>



**Schéma 23**<sup>[34]</sup> Syntéza 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů

V případě první série 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů obsahující *i*-Pr skupinu reakce nejlépe probíhala s měďnatým komplexem ligandu **MMC-6** (Schéma 24), který poskytl konverzi 54–89 % a 87–96 % ee.<sup>[34]</sup>

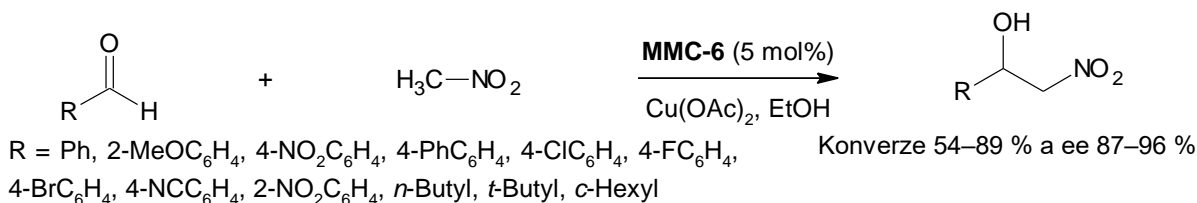


Schéma 24<sup>[34]</sup> Henryho reakce katalyzovaná měďnatým komplexem ligandu **MMC-6**

Jako druhá byla připravena série obsahující benzyl skupinu v poloze 5- imidazolidin-4-onového cyklu, přičemž nejlepších výsledků bylo dosaženo s měďnatými komplexy ligandu **MMC-7** a **MMC-8**. Jejich katalytická aktivita byla studována na různých aromatických substrátech, které reagovaly jak s nitromethanem tak i s nitroethanem. Měďnatý komplex ligandu **MMC-7** (Schéma 25) poskytl při těchto reakcích výtěžek 18–68 % s optickou čistotou produktu 70–83 % ee. Komplex ligandu **MMC-8** byl studován se stejnými druhy substrátů, přičemž reakce proběhly s výtěžkem 20–97 % a enantiomerním přebytkem 67–81 % ee.<sup>[35]</sup>

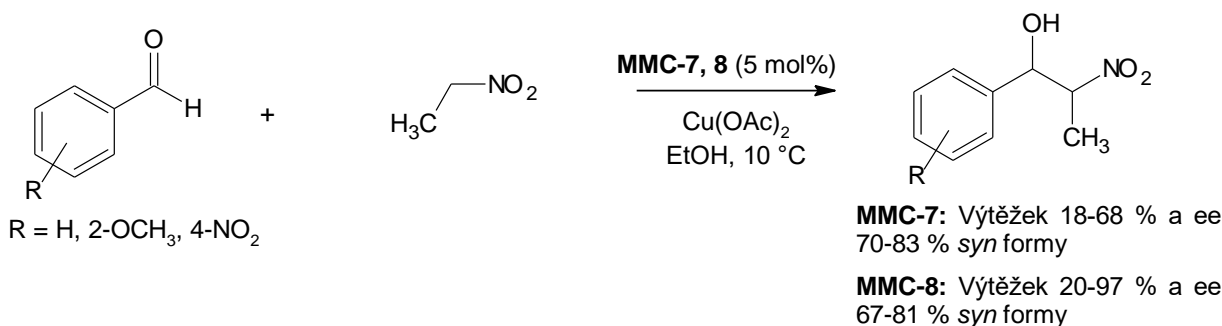


Schéma 25<sup>[35]</sup> Henryho reakce aldehydů s nitroethanem katalyzovaná měďnatým komplexem ligandu **MMC-7** a **MMC-8**

Třetí série substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů obsahovala *tert*-butylovou skupinu a jako nejvíce efektivní katalyzátor se projevil měďnatý komplex ligandu **MMC-9** (Schéma 27), který s různými substráty poskytl výtěžek 43–99 % a 86–97 % ee. Dále byl v této práci zkoumán vliv rozpouštědla na průběh reakce nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem, přičemž bylo zjištěno, že rozpouštědlo prakticky neovlivňuje dosažený enantiomerní přebytek v produktu. Nejlepší výsledek poskytl měďnatý komplex ligandu **MMC-9** v *tert*-butylalkoholu.<sup>[36]</sup>

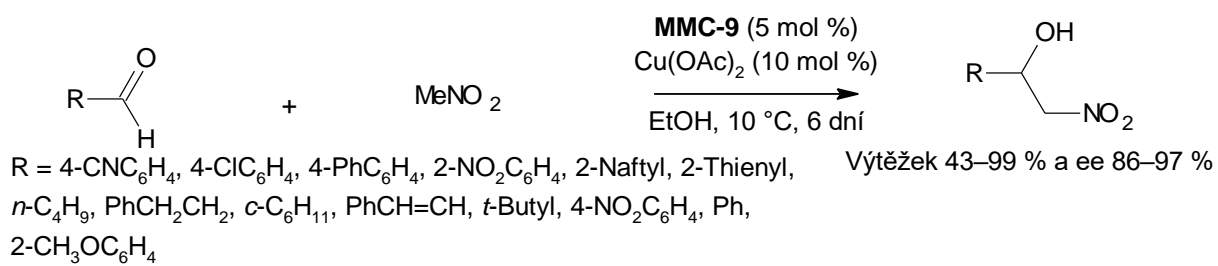


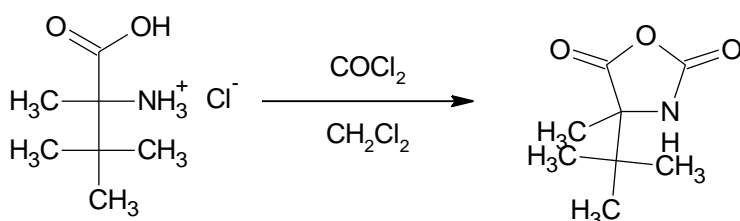
Schéma 26<sup>[36]</sup> Henryho reakce katalyzovaná měďnatým komplexem ligandu MMC-9

## 2 Experimentální část

### 2.1 Obecné postupy

Všechny použité, komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich nebo Acros Organics. Hydrochlorid (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanové kyseliny byl připraven dříve.<sup>[37]</sup> V případě magnetického míchání byla použita magnetická míchačka Heidolph. Zahřívání bylo realizováno v lázni silikonového oleje nebo pomocí nástavce z kovové slitiny tvarované na kulaté destilační baňky Heidolph DrySyn, teplota byla nastavována a kontrolována pomocí digitálního teplotního snímače. Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou Heidolph Laborota 4000 efficient s vakuovým systémem Vacuubrand PC 510. Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (230 – 400 mesh). Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem 60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 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 rozpouštědla CDCl<sub>3</sub> (δ 7,26). Spin-spinové interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), sp (septet), m (multiplet). <sup>13</sup>C NMR byla měřena při 100,62 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl<sub>3</sub> (δ 77,23). Elementární analýza byla provedena na přístroji Flash 2000 CHNS Analyzer (ThermoFisher Scientific). Optická otáčivost byla měřena na polarimetru Perkin Elmer Polarimeter 341 se sodíkovou výbojkou při vlnové délce λ = 589 nm a teplotě 20 °C. Koncentrace *c* je uvedena v g/100 ml rozpouštědla. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena 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 chirálními kolonami Daicel Chiralcel OD-H (délka 250 mm, průměr 4,6 mm) s předkolonou příslušného typu (délka 10 mm).

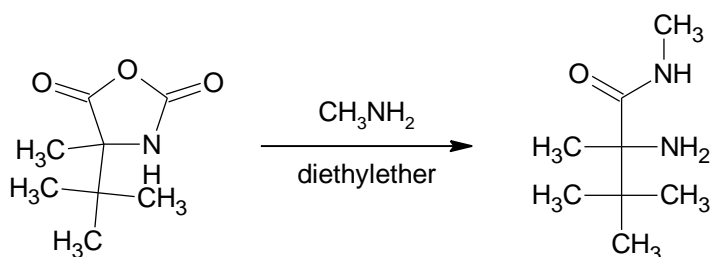
### 2.2 Příprava (*S*)-4-*terc*-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-2,5-dionu (1)



Do 100 ml zábrusové baňky opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem byl předložen hydrochlorid (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanové kyseliny (2 g; 11 mmol) a roztok  $\text{COCl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) o hmotnostní koncentraci cca. 17 %. Ke vzniklé heterogenní směsi byl přidán suchý aceton (20 ml) a poté byla reakční směs míchána po dobu 2 hodin při teplotě 40 °C. Pak byl aceton oddestilován přes Mi-So nástavec. Z důvodu odstranění přebytečného fosgenu bylo přidáno dalších 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a destilace opakována. Destilační zbytek byl sušen ve vakuové sušárně. Bylo získáno 1,73 g (98 %) bílé krystalické látky **1** s bodem tání 122–128 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  6,92 (bs, 1H, NH), 1,53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,07 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ). Elementární analýza pro  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (171,20) vypočteno (%): C 56,13; H 7,65; N 8,18; nalezeno (%): C 56,32; H 7,68; N 7,85. HRMS:  $m/z$  pro  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno: 172,09737; nalezeno: 172,09702.

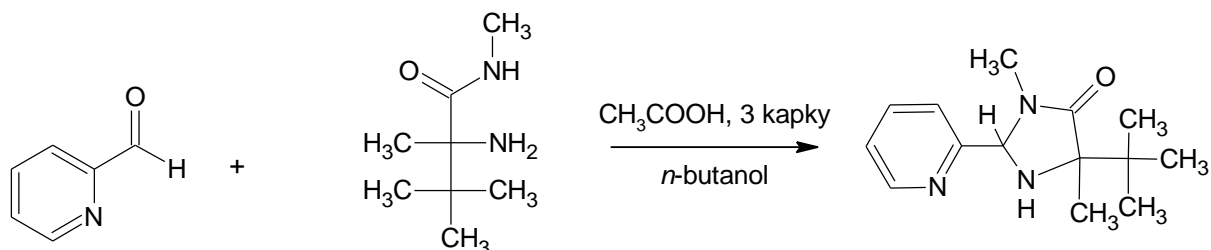
### 2.3 Příprava (*S*)-*N*-methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (**2**)



Sloučenina **1** (1,70 g; 10 mmol) byla rozpuštěna v suchém diethyletheru (20 ml) a byl přidán vodný roztok (20 ml; 0,23 mol) methylaminu o hmotnostní koncentraci 40 %. Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 4 dnů. Poté byla heterogenní směs převedena do 100 ml děličky a extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 25$  ml). Organické extrakty byly spojeny a vysušeny bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odpaření rozpouštědel na vakuové odparce bylo získáno 1,50 g (95 %) bílé krystalické látky **2** s bodem tání 68–71 °C.

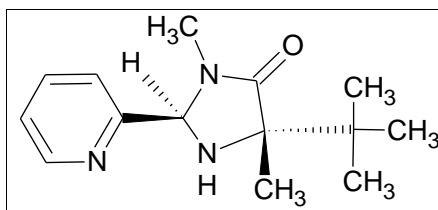
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32,7^\circ$  ( $c$  0,98;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  7,62 (bs, 1H, NH), 2,76 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1,72 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,01 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm):  $\delta$  176,8, 62,6, 36,8, 26,1, 26,0, 23,4. Elementární analýza pro  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  (158,25) vypočteno (%): C 60,72; H 11,47; N 17,70; nalezeno (%): C 61,08; H 11,70; N 17,42. HRMS:  $m/z$  pro  $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno: 159,14974; nalezeno: 159,14877.

## 2.4 Příprava 5-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (3a, b)

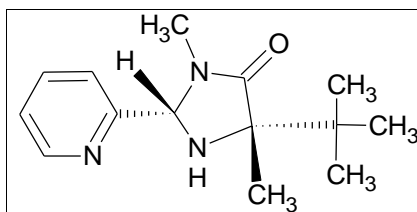


Do 50 ml dvouhrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen pyridin-2-karbaldehyd (428 mg; 4 mmol) a amid **2** (474 mg; 3 mmol). Baňka byla opatřena zpětným chladičem s kohoutem a na boční hrdlo bylo nasazeno septum. Aparatura byla připojena na linku vakuum-inert a atmosféra v aparatuře nahrazena argonem. Poté bylo přidáno přes septum 5 ml *n*-butanolu společně se třemi kapkami kyseliny octové (99%) a reakční směs byla míchána při teplotě 100 °C po dobu 24 hodin. Ke směsi byl přidán nasycený roztok NaKCO<sub>3</sub> (25 ml) a bylo extrahováno CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 ml). Organické extrakty byly spojeny a vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odpaření rozpouštědel na vakuové odparce byl destilační zbytek separován pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1).

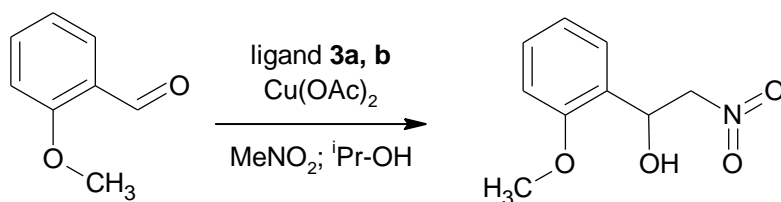
### (2*R*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (3a)



Výtěžek: 51 mg (7 %);  $R_f = 0,58$  (silikagel, aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1); b.t. = 75–80 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +64,2^\circ$  ( $c$  0,63; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):  $\delta$  8,64 (m, 1H, Py), 7,76 (m, 1H, Py), 7,35 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, Py), 7,31 (m, 1H, Py), 5,26 (s, 1H, NCHN), 2,95 (bs, 2H, NH), 2,59 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,03 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):  $\delta$  176,8, 157,8, 150,3, 137,2, 124,3, 122,8, 78,1, 67,0, 38,6, 26,9, 25,7, 21,7. Elementární analýza pro C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (247,34) vypočteno (%): C 67,98; H 8,56; N 16,99; nalezeno (%): C 68,07; H 8,70; N 16,79. HRMS:  $m/z$  pro C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> vypočteno: 248,17629; nalezeno: 248,17570.

**(2*S*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (3b)**

Výtěžek: 483 mg (65 %);  $R_f = 0,47$  (silikagel, aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/1); b.t. = 109–113 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -87,3^\circ$  ( $c$  1,1;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  8,62 (m, 1H, Py), 7,76 (m, 1H, Py), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Py), 7,31 (m, 1H, Py), 5,22 (s, 1H, NCHN), 2,69 (bs, 2H, NH), 2,59 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,11 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm):  $\delta$  177,6, 157,5, 150,0, 137,3, 124,4, 123,1, 75,5, 66,6, 36,1, 27,4, 25,4, 18,3. Elementární analýza pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  (247,34) vypočteno (%): C 67,98; H 8,56; N 16,99; nalezeno (%): C 68,29; H 8,83; N 16,64. HRMS:  $m/z$  pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  vypočteno: 248,17629; nalezeno: 248,17587.

**2.5 Henryho reakce katalyzovaná měďnatým komplexem ligandu 3a a 3b**

Do zkumavky byl předložen ligand **3a** resp. **3b** (7,41 mg; 30  $\mu\text{mol}$ ), octan měďnatý (4,9 mg; 27  $\mu\text{mol}$ ), *i*-PrOH (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Tato směs byla míchána po dobu jedné hodiny při laboratorní teplotě. Poté byla směs ochlazena na 6 °C a byl přidán 2-methoxybenzaldehyd (68 mg; 0,5 mmol). Směs byla míchána po dobu 6 dní při teplotě 6 °C. Poté byla reakční směs zfiltrována přes vrstvu silikagelu (1 cm na fritě) a bylo promyto AcOEt (cca. 50 ml). Získaný filtrát byl převeden do kulaté zábrusové baňky a odpařen na vakuové odparce k suchu. Destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (silikagel, AcOEt/*n*-hexan 1/3).

Pro **3a**/ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ :

Bylo získáno 96 mg (98 %) nitroaldolu (*R*)-**4** ve formě žlutého oleje.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  7,45 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,35 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,03 (t,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6,91 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 5,64 (dd,  $^2J = 13,0$  Hz,  $^3J = 3,2$  Hz, 1H, CHOH), 4,65 (dd,  $^2J = 13,0$  Hz,  $^2J = 9,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,59 (dd,  $^2J = 9,2$  Hz,  $^3J = 3,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3,89 (s,

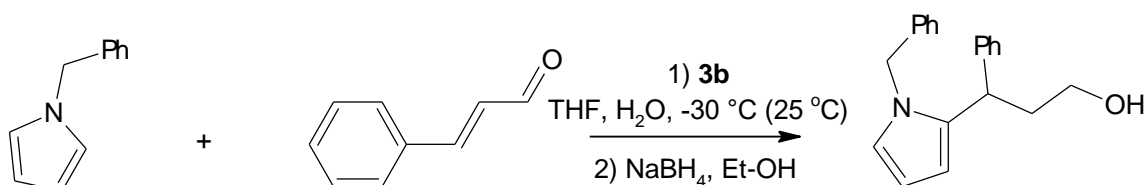


3H, OCH<sub>3</sub>), 3,15 (bs, 1H, OH). Enantiomerní přebytek (93 % ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 270$  nm); *R*-enantiomer  $t_R = 15,64$  min, *S*-enantiomer  $t_R = 18,70$  min.

Pro **3b**/Cu(OAc)<sub>2</sub>:

Bylo získáno 58 mg (59 %) nitroaldolu (*S*)-**4** ve formě žlutého oleje. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):  $\delta$  7,44 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,35 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,02 (t, <sup>3</sup>*J* = 8,0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6,91 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5,63 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13,0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3,2 Hz, 1H, CHOH), 4,64 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13,0 Hz, <sup>2</sup>*J* = 9,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4,58 (dd, <sup>2</sup>*J* = 9,2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,15 (bs, 1H, OH). Enantiomerní přebytek (93 % ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 270$  nm); *R*-enantiomer  $t_R = 15,12$  min, *S*-enantiomer  $t_R = 18,26$  min.

## 2.6 Asymetrická Friedel-Craftsova alkylace katalyzovaná sloučeninou **3b**



Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen katalyzátor **3b** (25,8 mg; 0,1 mmol), THF (1 ml) a H<sub>2</sub>O (0,15 ml). Mikrostríkačkou byla přidána trifluoroctová kyselina (0,1 mmol; 7,7  $\mu$ l). Tato směs byla míchána po dobu 5 minut a následně byl přidán 1-benzylpyrrol (1,5 mmol; 0,15 ml). Reakční směs byla vytemperována na -30 °C (nebo 25 °C) a byl přidán (*E*)-3-fenylpropenal (0,5 mmol; 60  $\mu$ l). Vzniklá směs byla míchána při teplotě -30 °C (nebo 25 °C) po dobu 120 h. Poté byla do směsi přidána suspenze NaBH<sub>4</sub> (1,2 mmol; 45 mg) v EtOH (1,5 ml) a bylo mícháno 15 minut při laboratorní teplotě. Reakční směs byla smíchána s nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a bylo extrahováno CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  30 ml). Organické extrakty byly spojeny a vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědla byla odpařena na vakuové odparce. Pomocí NMR analýzy destilačního zbytku bylo zjištěno, že proběhla s velmi malou konverzí (cca 5 %). Z tohoto důvodu byla izolace produktu **5** neúspěšná.

### 3 Výsledky a diskuse

#### 3.1. Příprava (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (3a,b)

(2*R*,5*S*)- (3a) a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (3b) jsem připravil tříkrokovou syntézou znázorněnou schématem 28. Výchozí (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanová kyselina byla připravena dříve, v rámci bakalářské práce Kláry Jenišťové.<sup>[37]</sup>

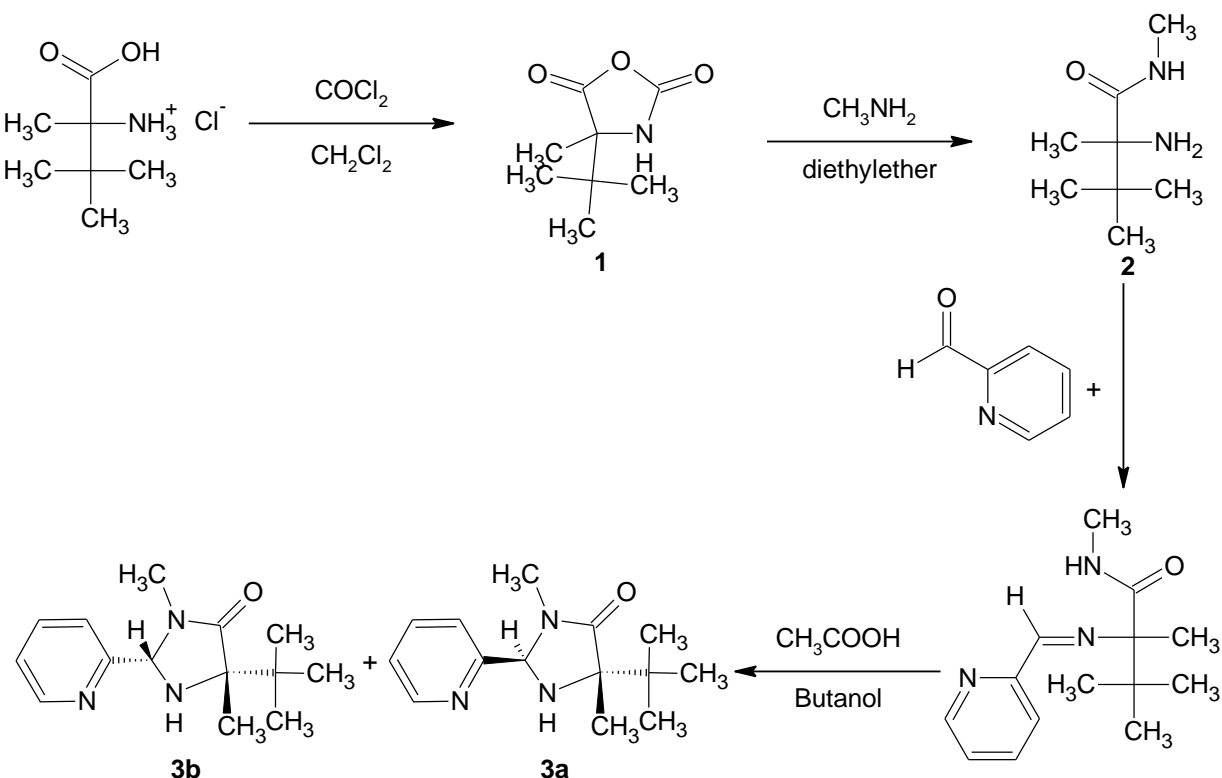


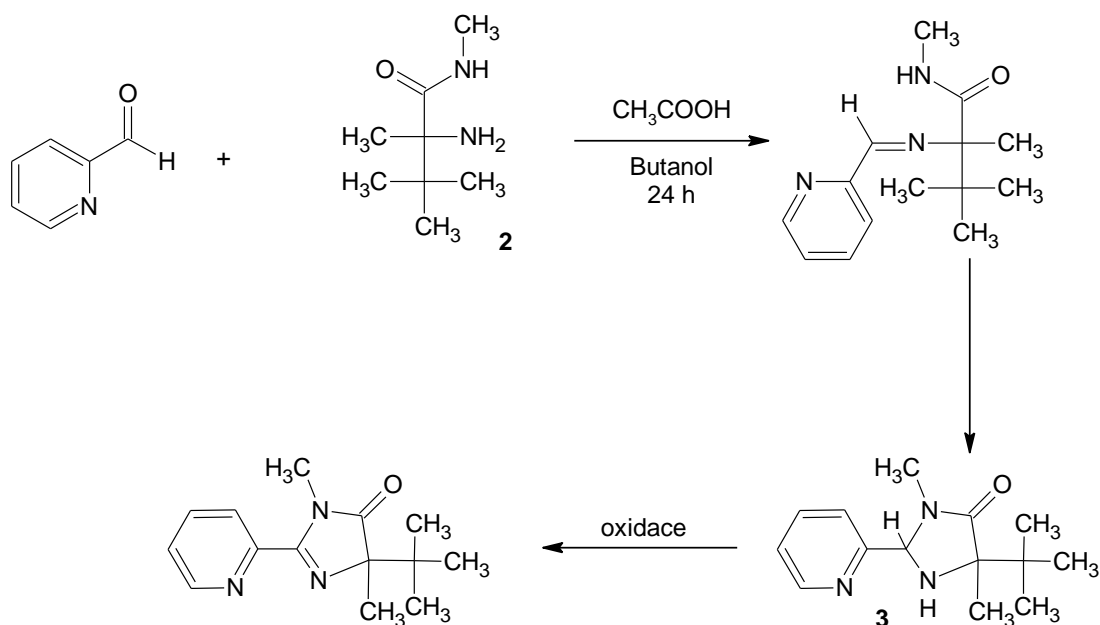
Schéma 27 Komplexní reakční schéma přípravy imidazolidin-4-onu 3a, 3b

Nejprve jsem (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanovou kyseliny přeměnil působením roztoku fosgenu v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na (*S*)-4-*tert*-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-2,5-dion (1). Výhodou tohoto *N*-karboxyanhydridu je dostatečná reaktivita karboxylového uhlíku vůči nukleofilům (v mém případě methylaminu), a to navzdory značnému sterickému bránění obou alkylů v  $\alpha$ -poloze. Zároveň je u něj chráněna aminová skupina výchozí aminokyseliny, neboť ta je zde součástí laktamové funkční skupiny. Vlastní přípravu sloučeniny 1 komplikovala velmi nízká rozpustnost výchozí aminokyseliny v organických rozpouštědlech. V předchozí práci<sup>[37]</sup> byla syntéza *N*-karboxyanhydridu 1 popsána v suchém THF při 2 h refluxu, avšak za těchto podmínek docházelo k částečnému rozkladu THF přítomným chlorovodíkem za vzniku chlorovaných butanů (4-chlorbutan-1-ol; 1,4-dichlorbutan). Tyto sloučeniny pak

kontaminovaly produkt **1** a v dalším kroku působily jako reaktivní nečistoty. Jako rozpouštědlo jsem proto nejprve zvolil samotný CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zjistil jsem však, že v tomto prostředí reakce prakticky neprobíhá. Důvodem je pravděpodobně fakt, že CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obecně nemůže vystupovat jako báze v acidobazických rovnováhách. Výchozí aminokyselina se totiž nejprve v reakční směsi přemění na příslušný hydrochlorid, který se pak v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nemůže rovnovážně přeměnit na reaktivní formu, s neprotonovanou aminovou skupinou. Reakci jsem proto následně provedl ve směsném rozpouštědle CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton (1/1), ve kterém již ke vzniku *N*-karboxyanhydridu **1** došlo - během 2 hodin při refluxu. Aceton v reakční směsi plnil roli báze schopné alespoň rovnovážně vázat přítomný chlorovodík. Konec reakce lze detekovat vizuálně, neboť dojde ke vzniku homogenního roztoku. Přebytečný fosgen a rozpouštědla jsem odstranil prostou destilací, výtěžek reakce byl prakticky kvantitativní. Produkt se podařilo charakterizovat pomocí <sup>1</sup>H NMR, bodem tání a elementární analýzou.

(*S*)-*N*-Methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid (**2**) jsem připravil působením vodného roztoku methylaminu (40%) na *N*-karboxyanhydrid **1**. Reakce probíhala vzhledem k nízké rozpustnosti sloučeniny **1** ve vodě v heterogenním systému rozpouštědel voda/diethylether. Výtěžek této reakce byl opět prakticky kvantitativní. Lze se proto domnívat, že nedocházelo k rozkladu *N*-karboxyanhydridu **1** přítomným hydroxidovým iontem, přednostně probíhala požadovaná reakce s methylaminem.

Imidazolidin-4-onové deriváty **3a,b** jsem připravil kyselé katalyzovanou kondenzací (*S*)-*N*-methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (**2**) s pyridin-2-karbaldehydem. Reakční podmínky jsem nejprve zvolil dle syntetického předpisu popisujícího přípravu 5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu.<sup>[36]</sup> - 9 hodin; reflux v butan-1-olu. Za těchto podmínek jsem však pozoroval pouze malou konverzi. Ta je pravděpodobně způsobena přítomností *N*-methyl skupiny ve sloučenině **2**, která ze sterických důvodů výrazně snižuje reaktivitu amidové skupiny v cyklizační reakci. Tento předpoklad byl potvrzen identifikováním příslušného meziproductu kondenzační reakce - *N*-methyl-2-(*N*-pyridin-2-ylmethylimino)-2,3,3-trimethylbutanamidu (Schéma 29). V dalším pokusu jsem proto prodloužil reakční čas z 9 hodin na 1 den, což vedlo k uspokojivému zvýšení konverze. Na druhou stranu, delší reakční čas způsobil, že se vznikající imidazolidin-4-onové deriváty **3a,b** částečně přeměnily na odpovídající 5-*tert*-butyl-3,5-dimethyl(pyridin-2-yl)imidazolin-4-on. Aby této nežádoucí oxidační reakci nedocházelo (Schéma 29), provedl jsem kondenzaci pyridin-2-karbaldehydu a aminoamidu **2** za stejných reakčních podmínek, avšak v inertní atmosféře.



**Schéma 28** Kondenzační reakce za vzniku imidazolidin-4-onů **3a,b** a jejich následná oxidace na imidazolinon

Separace jednotlivých diastereoizomerů (*2R,5S*)-**3a** (*trans*) a (*2S,5S*)-**3b** (*cis*) jsem provedl pomocí sloupcové chromatografie, jako nejvhodnější mobilní fázi pro separaci jsem našel směs rozpouštědel aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/1). Retenční faktory v tomto rozpouštědle/silikagel jsou:  $R_f$  (**3a**) = 0,58 a  $R_f$  (**3b**) = 0,47, což umožňuje kvantitativní separaci obou izomerů. Isomer s *trans* konfigurací **3a** jsem izoloval se 7% výtěžkem, zatímco izomer s konfigurací *cis* **3b** s výtěžkem 65 % (celkový výtěžek kondenzace 72 %). Z toho vyplývá, že za uvedených reakčních podmínek je značně preferován vznik izomeru *cis* (poměr *cis:trans* je 9,3:1), což je pro případnou aplikaci tohoto imidazolidin-4-onového derivátu v organokatalýze žádoucí. Vysoce enantioselektivní MacMillanovy katalyzátory 2. generace totiž mají právě konfiguraci *cis* v imidazolidin-4-onovém skeletu.<sup>[21]</sup> Pro vyšší zastoupení formy *trans* ve směsi by bylo nutné provést optimalizaci reakčních podmínek kondenzační reakce, např. zvýšení reakční teploty (s tím spojená změna rozpouštědla).

Jednotlivé imidazolidin-4-ony **3a,b** jsem charakterizoval bodem tání, hmotnostní spektroskopií s vysokým rozlišením a NMR spektroskopií. Ta byla rovněž použita pro určení relativní konfigurace (určení *cis-trans* izomerie), a to porovnáním jejich  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spekter s příslušnými spektry imidazolidin-4-onu bez methyl skupiny v pozici 3-: (*2R,5S*)- a (*2S,5S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu.<sup>[36]</sup> Relativní konfigurace imidazolidin-4-onů **3a** a **3b** je v souladu s předchozím zjištěním,<sup>[13,30–32]</sup> že při chromatografické separaci mají vyšší  $R_f$  faktor deriváty s uspořádáním *trans* v imidazolidin-4-onovém cyklu. To bylo pozorováno jak u dříve připravených 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů,<sup>[30–32]</sup> tak i jiných chirálních imidazolidin-4-onových derivátů, například MacMillanových

katalyzátorů.<sup>[13]</sup> Aplikace <sup>1</sup>H NMR NOESY pulzní sekvence pro určení konfigurace byla v tomto případě neúspěšná. Rovněž se nepodařilo připravit ani jeden z izomerů v monokrystalické formě, která by umožnila rentgenostrukturní analýzu. Čistotu sloučenin **3a** a **3b** jsem potvrdil provedením elementárním analýzy a rovněž jsem stanovil hodnoty specifických optických otáčivostí.

### 3.2. Testování enantioselektivity měďnatých komplexů imidazolidin-4-onů **3a,b** při asymetrické Henryho reakci

Asymetrickou Henryho reakci jsem studoval za katalýzy *in situ* připravenými komplexy octanu měďnatého a ligandu **3a** resp. **3b**. Reakční podmínky (množství katalyzátoru, rozpouštědlo, reakční čas a teplota) jsem zvolil na základě předešlé studie zabývající se analogickými katalyzátory - měďnatými komplexy (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu,<sup>[36]</sup> abych mohl vzájemně porovnat jejich katalytickou aktivitu a enantioselektivitu. V rámci této bakalářské práce jsem studoval Henryho reakci 2-methoxybenzaldehydu s nitromethanem (Schéma 30).

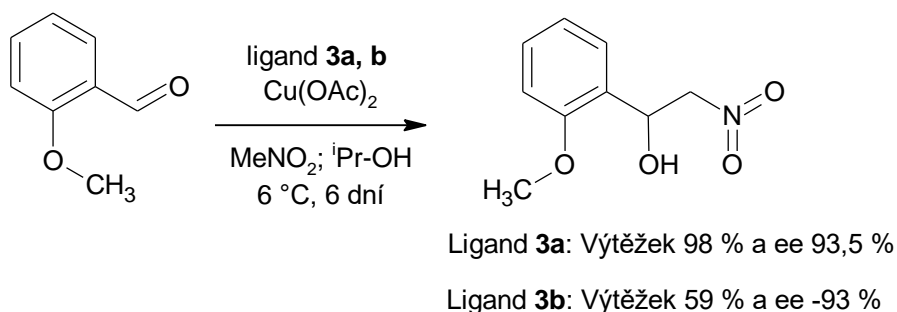


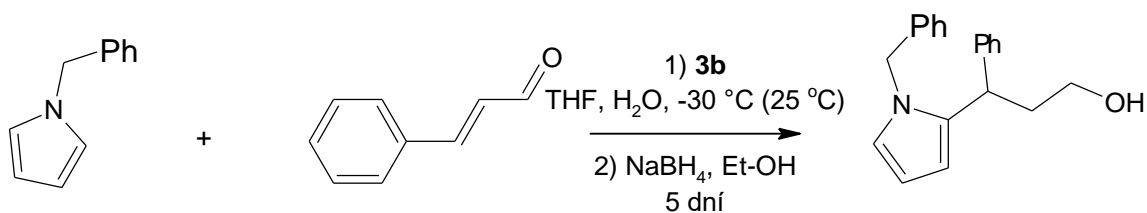
Schéma 29 Henryho reakce katalyzovaná ligandy **3a, 3b**

Při katalýze měďnatým komplexem ligandu (2*R*,5*S*)-**3a** vznikl odpovídající 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol ve vysokém výtěžku 98 %, s enantiomerním přebytkem 93,5 % a konfigurací *R*- v přebytku. Při použití měďnatého komplexu ligandu (2*S*,5*S*)-**3b** vznikl produkt ve výtěžku 59 %, s enantiomerním přebytkem -93 % a konfigurací *S*- v přebytku (hodnota enantiomerního přebytku (ee) je proto uvedena se záporným znaménkem). Z hodnot ee v 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanolu je zřejmé, že enantiokatalytická aktivita měďnatých komplexů obou forem ligandů **3a** resp. **3b** je velmi vysoká a navzájem srovnatelná. Při porovnání s analogickými měďnatými komplexy (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu<sup>[36]</sup> je enantioselektivita v případě komplexu Cu(OAc)<sub>2</sub>/**3a** prakticky stejná (93,5 % ee vs. 92 %<sup>[36]</sup>). Komplex Cu(OAc)<sub>2</sub>/**3b** pak vykazuje výrazně vyšší enantioselektivitu než měďnatý komplex analogického ligandu bez methyl skupiny v pozici 3- imidazolidin-4-onového cyklu (-93 % ee vs. -52 %<sup>[36]</sup>). Z tohoto pohledu

došlo mnou provedenou modifikací ligandu (zavedení methyl skupiny do pozice 3-imidazolidin-4-onového cyklu) ke zlepšení enantiokatalytických vlastností, a to zejména u *cis* formy. Tento předpoklad by proto bylo vhodné ověřit v dalším výzkumu, studujícím Henryho reakci na širší sérii různě substituovaných aldehydů. Co se týče katalytické aktivity (tj. výtěžků nitroaldolů), tak dle očekávání vyšší aktivitu vykazoval měďnatý komplex ligandu **3a** s *trans* konfigurací. Na druhou stranu, měďnaté komplexy ligandu **3a** resp. **3b** s jsou poněkud katalyticky aktivnější než analogické komplexy ligandů bez methyl skupiny v pozici 3-imidazolidin-4-onového cyklu<sup>[36]</sup> (konverze: 98 % Cu(OAc)<sub>2</sub>/**3a** vs. 88 %<sup>[36]</sup>, resp. 59 % Cu(OAc)<sub>2</sub>/**3b** vs. 42 %<sup>[36]</sup>).

### 3.3. Testování enantioselektivity imidazolidin-4-onu **3b** při asymetrické Friedel-Craftsové alkylationi

Asymetrickou Friedel-Craftsovou alkylationi 1-benzylpyrrolu skořicovým aldehydem jsem studoval pouze za katalýzy imidazolidin-4-onovým derivátem **3b** s *cis* konfigurací (Schéma 31), u kterého lze na základě mechanismu iminiové katalýzy a z něj vyplývající prostorových struktur aktivovaných komplexů očekávat určitou enantioselektivitu. Reakční podmínky (množství katalyzátoru, aditivum - kyselina, rozpouštědlo, reakční čas a teplota) jsem zvolil na základě předešlé studie zabývající se MacMillanovým katalyzátorem druhé generace MMC-**3**<sup>[9, 38]</sup>, abych mohl vzájemně porovnat jejich katalytickou aktivitu a enantioselektivitu. Aby bylo možno stanovit enantiomerní přebytek pomocí chirální HPLC analýzy, neizoloval jsem produkty ve formě aldehydu, nýbrž jsem provedl jejich redukci činidlem NaBH<sub>4</sub> na příslušný alkohol (Schéma 31).



**Schéma 30** Friedel-Craftsova alkylatione 1-benzylpyrrolu skořicovým aldehydem katalyzovaná sloučeninou **3b** při -30 a 25 °C

<sup>1</sup>H NMR analýzou surového produktu jsem zjistil, že Friedel-Craftsova alkylatione katalyzovaná imidazolidin-4-onem **3b** proběhla pouze s nepatrnou konverzí (cca 5 %). Směs obsahovala především nezreagovaný 1-benzylpyrrol, 3-fenylprop-2-enol a stopy požadovaného produktu. Rozhodl jsem se proto provést další pokus, který jsem provedl při laboratorní teplotě (zvýšení teploty o cca 50 °C). Bohužel, ani tyto podmínky nevedly ke vzniku produktu s vyšším výtěžkem. Na základě těchto zjištění musím konstatovat, že

imidazolidin-4-on **3b** je pro Friedel-Craftsovou alkylaci 1-benzylpyrrolu skořicovým aldehydem katalyticky neaktivní. Nelze však vyloučit jeho katalytické použití pro jiný typ asymetrické reakce, spadající do oblasti iminiové katalýzy.

## 5. Závěr

V rámci této bakalářské práce jsem připravil a charakterizoval dosud nepopsané 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onové deriváty, a to (2*R*,5*S*)- (**3a**) a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (**3b**). Jejich příprava spočívala v tříkrokové syntéze vycházející z (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanové kyseliny.

Komplexy ligandů **3a** resp. **3b** s octanem měďnatým jsem studoval jako enantioselektivní katalyzátory pro Henryho reakci 2-methoxybenzaldehydu s nitromethanem. Zjistil jsem, že tyto komplexy poskytují příslušný 2-nitroethanol s vysokým výtěžkem a s velmi vysokým enantiomerním přebytkem (93 % ee). Při porovnání s dříve studovanými měďnatými komplexy (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-*tert*-butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu<sup>[36]</sup> lze konstatovat, že enantioselektivita komplexu Cu(OAc)<sub>2</sub>/**3a** je srovnatelná (93,5 % ee vs. 92 %) a enantioselektivita komplexu Cu(OAc)<sub>2</sub>/**3b** je vyšší (-93 % ee vs. -52 %). Modifikace ligandů - zavedení methyl skupiny do pozice 3- imidazolidin-4-onového cyklu - tedy vedlo ke zlepšení enantiokatalytické účinnosti měďnatých komplexů při asymetrické Henryho reakci. Na základě této skutečnosti by mělo být pokračováno v testování těchto katalyzátorů při asymetrické Henryho reakci dalších substrátů.

Imidazolidin-4-on **3b** byl dále testován jako enantioselektivní organokatalyzátor pro asymetrickou Friedel-Craftsovou alkylaci 1-benzylpyrrolu skořicovým aldehydem. Produkt reakce se však nepodařilo získat jak při reakční teplotě -30 °C, tak i při laboratorní teplotě. Lze tedy konstatovat, že imidazolidin-4-on **3b** není vhodným katalyzátorem pro tuto reakci. Studium katalytických vlastností imidazolidin-4-onových derivátů **3a** resp. **3b** by mělo dále pokračovat, a to jejich aplikací na jiné asymetrické reakce využívající koncept enamínové resp. iminiové katalýzy.



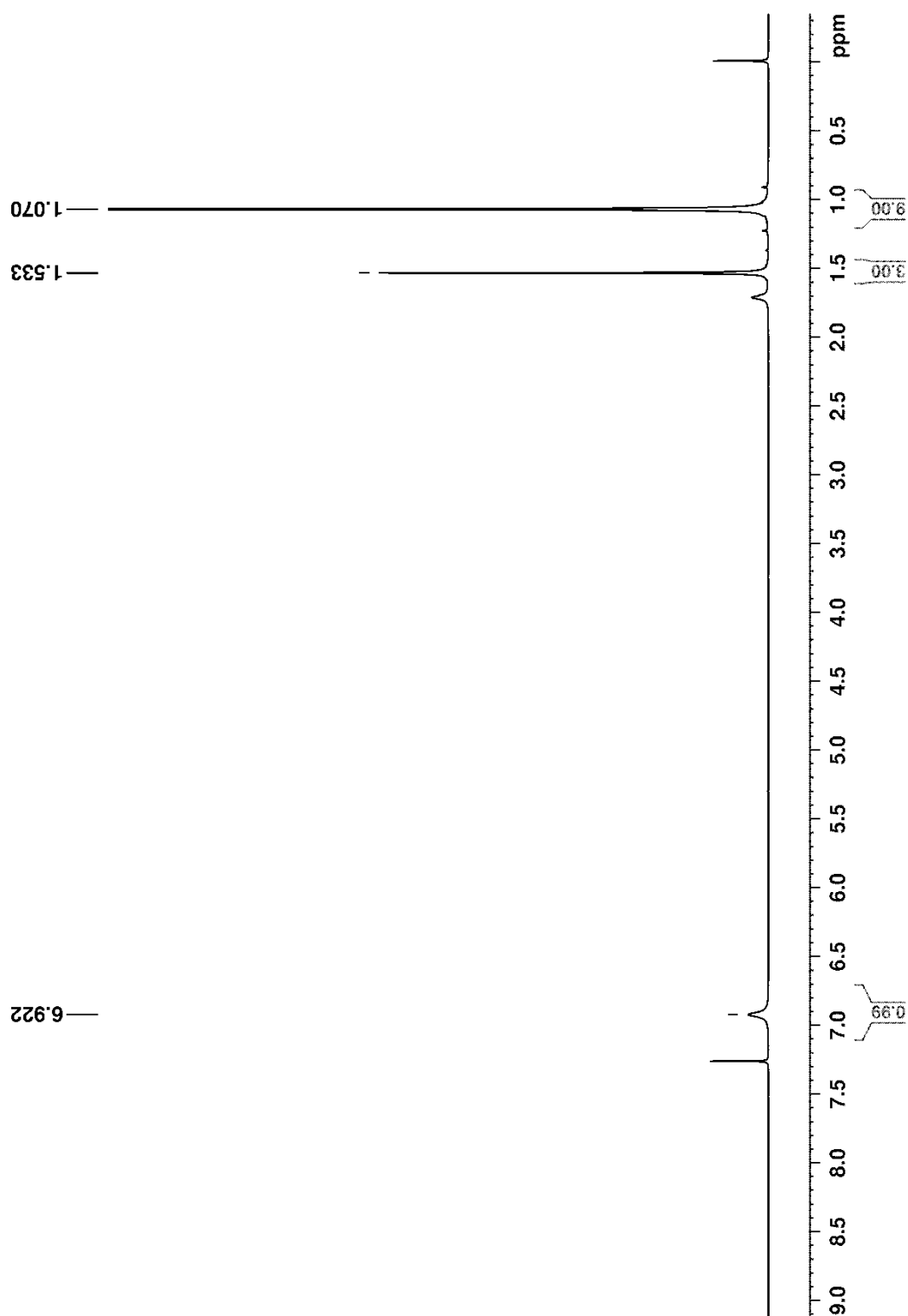
## 5 Literatura

- [1]. G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2359.
- [2]. L. K. Doraiswamy, *Organic Synthesis Engineering*, Oxford University Press, New York (2001).
- [3]. L. Hong, W. Sun, D. Yang, G. Li, R. Wang, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006–4123.
- [4]. C. Wandrey, A. Liese, D. Kihumbu, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 286–290.
- [5]. P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- [6]. J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.
- [7]. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [8]. W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.
- [9]. N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.
- [10]. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [11]. M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108–4109.
- [12]. G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Iminium Catalysis*, in *Enantioselective organocatalysis*, P. I. Dalko (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim (2007).
- [13]. L. Samulis, N.C.O. Tomkinson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4263–4267.
- [14]. N. C. Goodwin, Thesis, California Institute of Technology; Pasadena (2007).
- [15]. J. B. Brazier, N. C. O. Tomkinson, *Secondary and Primary Amine Catalysts for Iminium Catalysis in Asymmetric Organocatalysis*, B. List (Ed.), Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (2009).
- [16]. P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Enamine catalysis*, in *Asymmetric Organocatalysis*, B. List (Ed), Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (2009).
- [17]. J. Hanusek, P. Šimůnek, *Základy organické syntézy*, Univerzita Pardubice, Pardubice (2012).
- [18]. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458–2460.
- [19]. M. North (Ed.), *Sustainable Catalysis - Without Metals or other Endangered Elements Part 2*, Royal Society of Chemistry, York (2016).
- [20]. S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194.

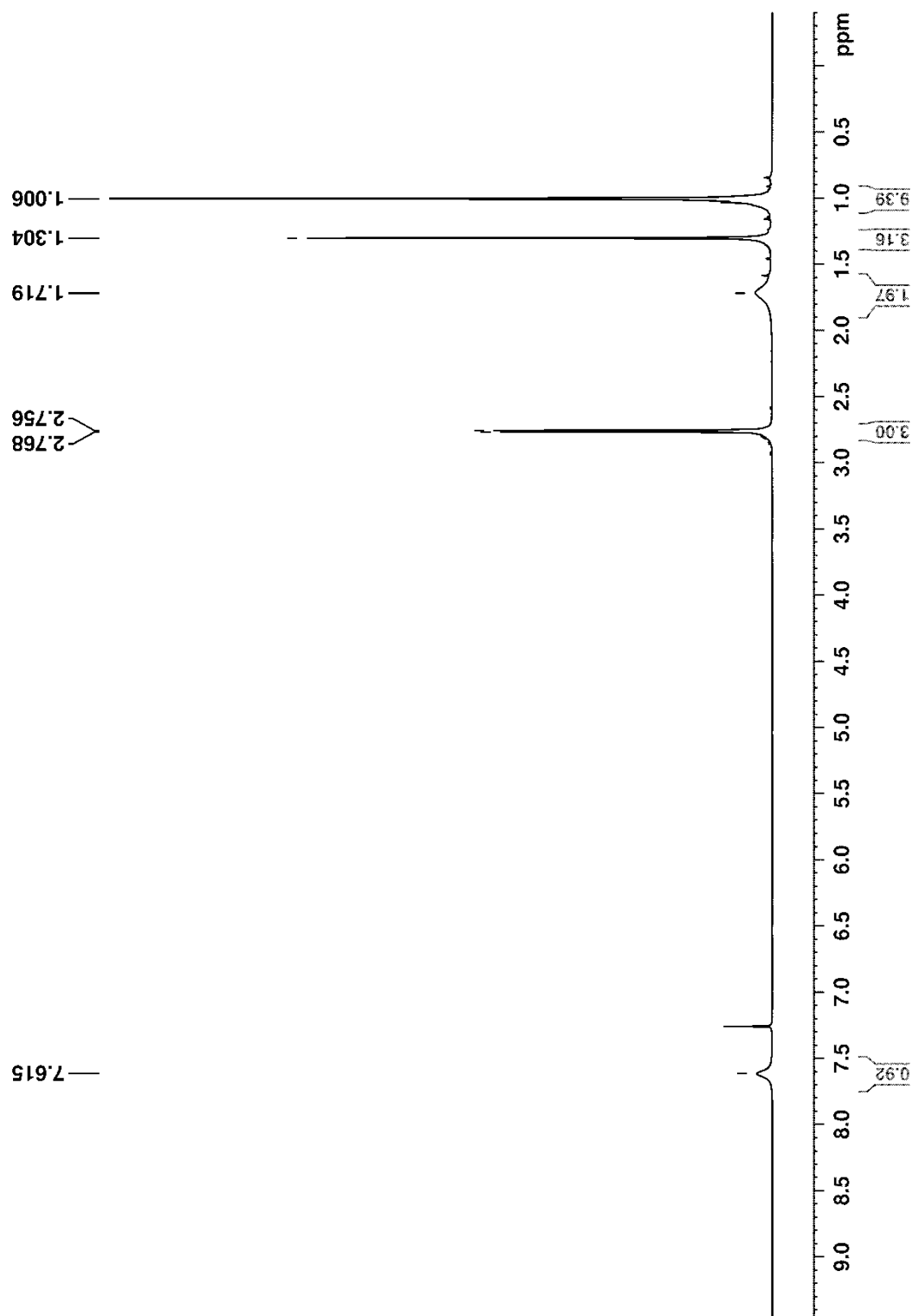
- [21]. R. Mahrwald, *Chiral Imidazolidinone (MacMillan's) Catalyst in Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, P. I. Dalko (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim (2013).
- [22]. G. Wittig, H. Blumenthal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1085–1094.
- [23]. T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828.
- [24]. M. P. Sibi, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124–4125.
- [25]. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986–4987.
- [26]. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260–4263.
- [27]. Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.
- [28]. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [29]. L. Henry, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265–1268.
- [30]. A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2242–2245.
- [31]. A. Bulut, A. Aslan, O. Dogan, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7373–7375.
- [32]. A. Noole, K. Lippur, A. Metsala, M. Lopp, T. Kanger, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313–1316.
- [33]. R. Chinchills, C. Nájera, P. Sánchez-Agullo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1393–1402.
- [34]. I. Panov, P. Drabina, Z. Padělková, P. Šimůnek, M. Sedlák, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4787–4793.
- [35]. P. Drabina, S. Karel, I. Panov, M. Sedlák, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 334–339.
- [36]. P. Drabina, E. Horáková, Z. Růžičková, M. Sedlák, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 141–147.
- [37]. K. Jenišťová, *Bakalářská práce*, Univerzita Pardubice, Pardubice (2012).
- [38]. J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.
- [39]. H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420.
- [40]. M. Gruber-Khadjawi, T. Purkarthofer, W. Skrane, H. Griengl, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1445–1450.
- [41]. D. A. Evans, D. Seide, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693.

## **Přílohy**

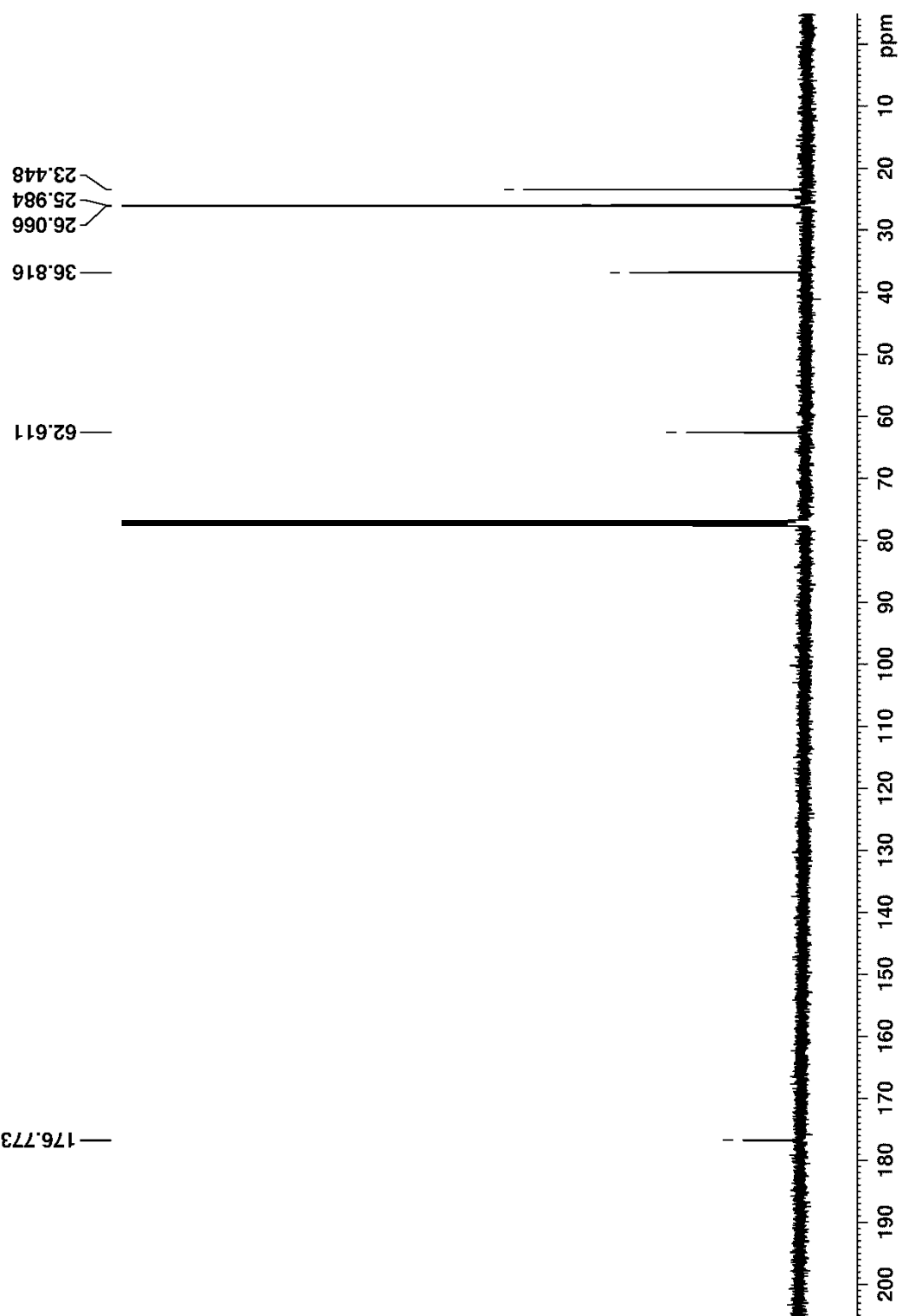
<sup>1</sup>H NMR spektrum (*S*)-4-*terc*-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-2,5-dionu (1)



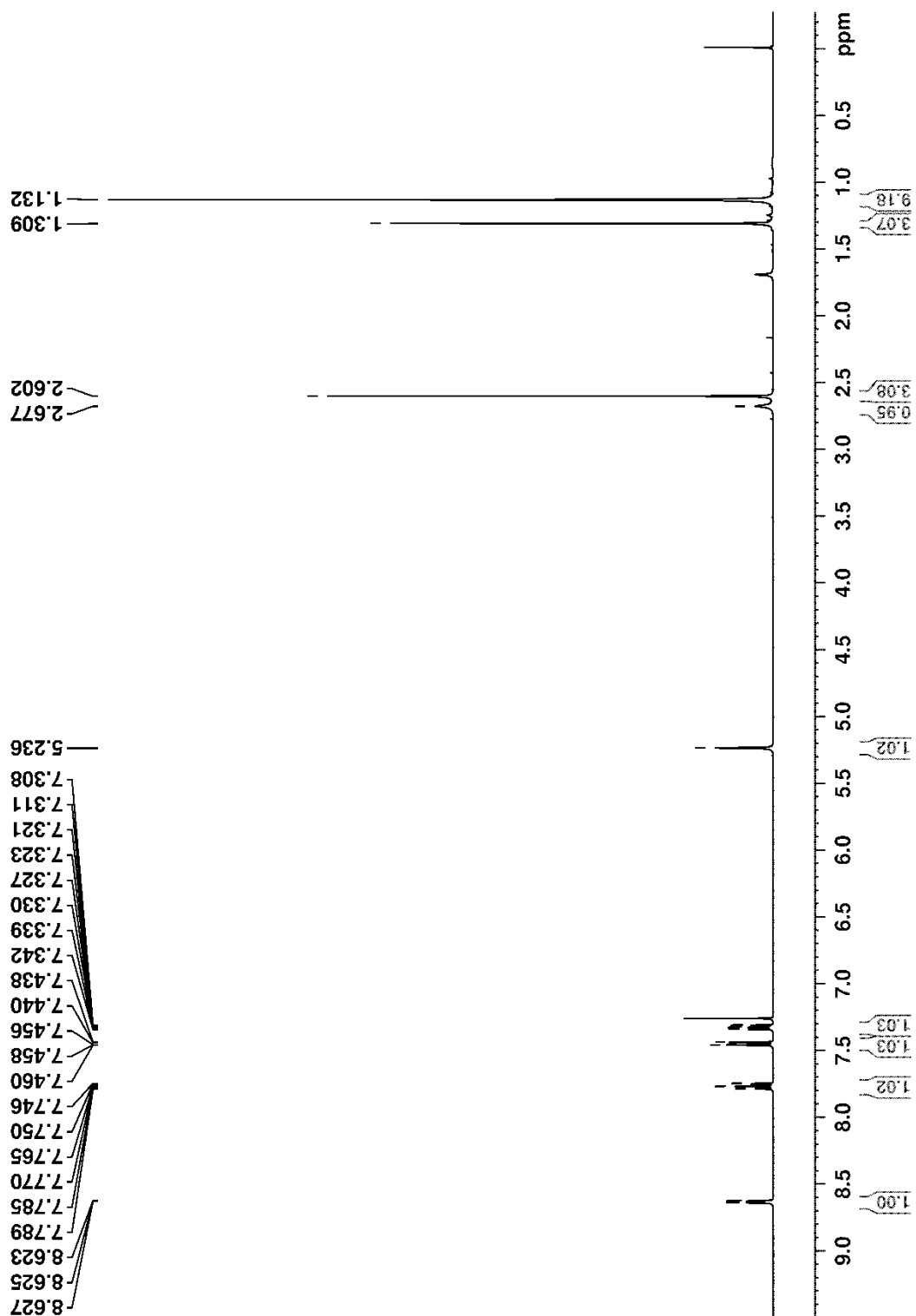
$^1\text{H}$  NMR spektrum (*S*)-*N*-methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (2)



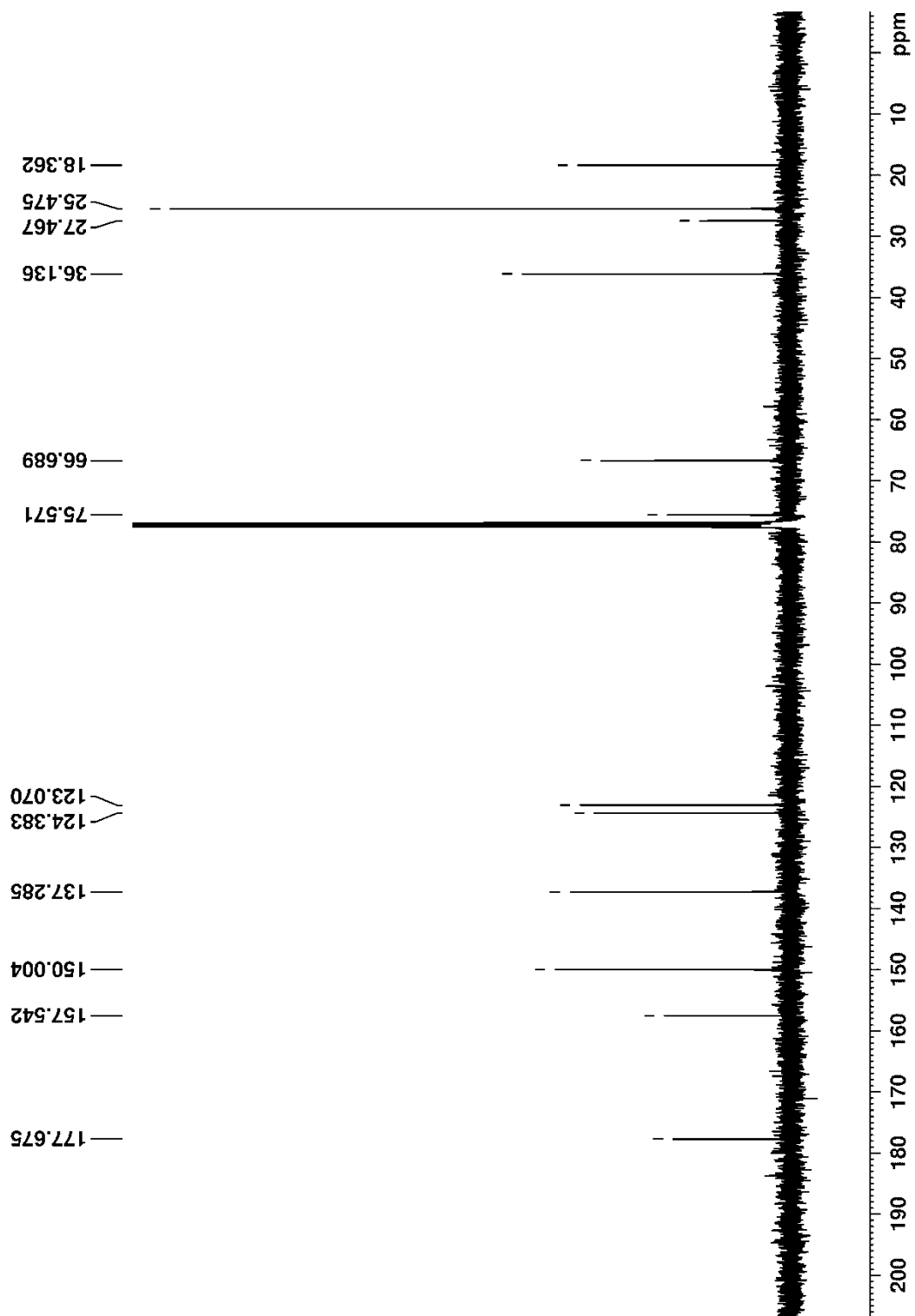
<sup>13</sup>C NMR spektrum (*S*)-*N*-methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu (2)



<sup>1</sup>H NMR spektrum (2*S*,5*S*)-5-*terc*-butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (3b)



<sup>13</sup>C NMR spektrum (2*S*,5*S*)-5-*terc*-butyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu  
(3b)





## ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

<b>Název Práce</b>	<b>Příprava a aplikace katalyzátoru na bázi chirálního <i>N</i>-methyl derivátu imidazolidinonu</b>
<b>Autor Práce</b>	Filip Gruber
<b>Obor</b>	Chemie a technická chemie
<b>Rok obhajoby</b>	<b>2017</b>
<b>Vedoucí práce</b>	<b>doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.</b>
<b>Anotace</b>	Tato bakalářská práce popisuje přípravu ( <i>2R,5S</i> )- a ( <i>2S,5S</i> )-5- <i>terc</i> -butyl-3,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onu a jejich aplikaci v enantioselektivní katalýze. Klíčovým meziproduktem syntézy těchto imidazolidin-4-onových derivátů byl ( <i>S</i> )- <i>N</i> -methyl-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamid, který byl připraven z příslušné kyseliny. Nejprve byly testovány měďnaté komplexy imidazolidin-4-onů jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce. Bylo zjištěno, že oba imidazolidin-4-ony jsou pro tuto reakci velmi vhodnými katalyzátory, neboť poskytly produkty s enantiomerním přebytkem 93 % ee. Dále byl ( <i>2S,5S</i> )-isomer ( <i>cis</i> forma) studován jako enantioselektivní organokatalyzátor pro asymetrickou Friedel-Craftsovou alkylaci 1-benzylpyrrolu skořicovým aldehydem. Bylo však zjištěno, že jeho katalytická aktivita je při této reakci velmi nízká.
<b>Klíčová slova</b>	Asymetrická Henryho reakce, Enantioselektivní katalyzátor, Friedel-Craftsova alkylace, Imidazolidin-4-on, Organokatalýza