

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

Heterogenní enantioselektivní katalyzátory založené na komplexu 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu s uhličitanem měďnatým

Bc. Petr Štěpán

DIPLOMOVÁ PRÁCE

VEDOUCÍ PRÁCE: Doc. Ing. Jiří Hanusek, Ph. D.

2018

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

**Heterogeneous enantioselective catalysts based on a complex of 5-isopropyl-
5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-one a 4-thione with copper (II)
carbonate**

Bc. Petr Štěpán

THESIS

SUPERVISOR: Doc. Ing. Jiří Hanusek, Ph. D.

2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Petr Štěpán**
Osobní číslo: **C16565**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Název tématu: **Heterogenní enantioselektivní katalyzátory založené na komplexu 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu s uhličitanem měďnatým**
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. Provedte literární rešerši týkající se přípravy 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)-imidazolin-4-onu a 4-thionu a jejich komplexů s uhličitanem měďnatým.
2. Připravte oba komplexy uvedené v bodě 1 v opticky čisté formě a proveďte jejich charakterizaci spektrálními metodami a vybranými metodami charakterizace materiálů.
3. Prověřte schopnost připravených komplexů katalyzovat *Henryho* reakci aldehydů s nitromethanem.
4. Prověřte možnost recyklace připravených katalyzátorů.
5. Získané experimentální výsledky diskutujte 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. Jiří Hanusek, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce:

28. února 2018

Termín odevzdání diplomové práce:

11. května 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

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.

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

Petr Štěpán

Děkuji vedoucímu práce panu doc. Ing. Jiřímu Hanuskovi, Ph. D. za jeho profesionální přístup, trpělivost a velmi cenné rady, které mi poskytoval v průběhu tvorby diplomové práce. Dále bych chtěl poděkovat všem pracovníkům Ústavu organické chemie a technologie za jejich spolupráci a příjemnou atmosféru na tomto pracovišti. Neméně významný dík patří také rodině, která mě podporovala po celou dobu studia.

Anotace

Byly připraveny katalyzátory odvozené od (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu a bazického uhličitanu měďnatého. Jejich katalytická aktivita byla testována při enantioselektivní *Henryho* reakci čtyř aromatických aldehydů s nitromethanem. Bylo zjištěno, že jejich katalytická aktivita je nižší v porovnání s homogenním katalyzátorem obdobného typu i s heterogenním katalyzátorem obsahujícím jako inertní nosič kopolymer PEG-polyglutamovou kyselinu. Nicméně mnohem snadnější příprava a manipulace s připravenými katalyzátory umožňuje jejich recyklaci. Srovnáním katalytické aktivity kyslíkatého a sirného katalyzátoru byla potvrzena vyšší aktivita prvně jmenovaného.

Klíčová slova

Henryho reakce, enantiselektivní syntéza, enantioselektivní katalýza, 5-methyl-5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-on, 5-methyl-5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thion, uhličitan měďnatý, imobilizace katalyzátoru, komplexy s uhličitanem měďnatým

Annotation

Two catalysts based on (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-one and 4-thione with copper (II) carbonate have been prepared. Their catalytic activities have been tested in enantioselective *Henry* reaction of four aromatic aldehydes with nitromethane. It has been found that their catalytic activity is lower in comparison with both homogeneous as well as heterogeneous catalyst of similar type containing PEG-polyglutamic acid copolymer as inert matrix. However, much easier preparation and manipulation with prepared catalysts allow possibility of their recycling. The higher activity of oxygen catalyst has been found when compared to the catalytic activity of sulphur counterpart.

Keywords

Henry reaction, enantioselective synthesis, enantioselective catalysis, 5-methyl-5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-one, 5-methyl-5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thione, copper (II) carbonate, catalyst immobilization

Obsah:

ANOTACE	5
ANNOTATION	6
SEZNAM ZKRATEK	9
ÚVOD.....	11
1 TEORETICKÁ ČÁST	12
1.1 ENANTIOSELEKTIVNÍ KATALYZÁTORY <i>HENRYHO</i> REAKCE.....	12
1.1.1 Homogenní katalyzátory založené na 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu	13
1.1.2 Heterogenní katalyzátory založené na 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu	19
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	25
2.1 SPEKTRÁLNÍ MĚŘENÍ A SEPARACE ENANTIOMERŮ	25
2.2 PŘÍPRAVA LÁTEK	25
2.2.1 2-amino-2,3-dimethylbutyronitril (2).....	25
2.2.2 (2 <i>S</i>)-2-amino-2,3-dimethylbutyronitril (4).....	26
2.2.3 (2 <i>S</i>)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid (5)	27
2.2.4 (2 <i>S</i>)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid (6)	28
2.2.5 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (7).....	28
2.2.5.1 (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (7a).....	29
2.2.5.2 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (7b)	29
2.2.6 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (8)	30
2.2.6.1 (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (8a).....	30
2.2.6.2 (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (8b).....	31
2.2.7 Katalyzátor (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu s uhličitanem měďnatým (9).....	32
2.2.8 Katalyzátor (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu s uhličitanem měďnatým (10).....	33
2.2.9 Nitroaldoly (11a-d)	33
2.3 STUDIUM RECYKLACE KATALYZÁTORU 9	34
2.3.1 Studium recyklace odstřed'ováním katalyzátoru	34

2.3.2	Studium recyklace pomocí dialyzační membrány	35
2.3.3	Studium recyklace srážením katalyzátoru	35
2.3.4	Studium recyklace srážením katalyzátoru s koordinovaným polyethylenglykolem (PEG)	36
2.4	STUDIUM RECYKLACE KATALYZÁTORU 10	36
2.5	IZOLACE ROZPUSTNÉHO PODÍLU KATALYZÁTORU 9b	37
3	VÝSLEDKY A DISKUSE.....	38
3.1	ZHODNOCENÍ SYNTÉZY	38
3.2	ZHODNOCENÍ APLIKACE KATALYZÁTORŮ PŘI <i>HENRYHO</i> REAKCI	41
4	ZÁVĚR.....	49
5	LITERATURA	50
	PŘÍLOHY	53

Seznam zkratek

AcCl	acetyl chlorid
AcOH	kyselina octová
AIBN	azobisisobutyronitril
aq.	vodný roztok
Boc	<i>tert</i> -butoxykarbonyl
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyl dikarbonát
Bu ₄ N ⁺ I ⁻	tetrabutylamonium jodid
Cu(OAc) ₂	octan měďnatý
Cu(OTf) ₂	trifluormethylsulfonát měďnatý
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMPA	2,2-dimethoxy-2-fenylacetofenon
DMSO	dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek
Et	ethyl
EtOH	ethanol
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyl
L	ligand
MeOH	methanol
<i>n</i> -Bu	butyl
ODCB	<i>o</i> -dichlorbenzen (1,2-dichlorbenzen)
PEG	polyethylenglykol
PEG- <i>b</i> -PGA	polyethylenglykol-polyglutamová kyselina

Ph	fenyl
PS	polystyren
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran

Úvod

V současné době jsou kladeny poměrně vysoké nároky na přípravu chirálních opticky čistých látek, které často vykazují rozdílnou biologickou aktivitu, než racemáty resp. se liší aktivitou obou enantiomerů, čehož lze využít v medicíně¹⁻⁴. Molekula je chirální v případě, že je neztotožnitelná se svým zrcadlovým obrazem^{5,6}. Tyto zrcadlové obrazy pak nazýváme enantiomery. Podle prvku způsobujícího chiralitu rozlišujeme několik typů chiralit, jako je bodová chiralita^{5,6}, axiální chiralita^{5,7-9}, planární chiralita⁸, helicity¹⁰ nebo topologická chiralita¹¹⁻¹⁴. Chiralitním centrem v případě bodové chiralit nemusí být pouze atom uhlíku, ale i jiné atomy, například jsou to atomy dusíku¹⁵, fosforu¹⁶, křemíku nebo síry^{17,18}. Příkladem sloučenin s chiralitním centrem na atomu dusíku jsou *Trögerovy* báze¹⁵. Pro molekuly s chiralitním centrem na atomu fosforu lze jako příklad uvést fosfiny, které v závislosti na substituci rychleji nebo pomaleji racemizují¹⁶. Podobně jako u fosfinů i sulfoniové soli snadno racemizují¹⁸, naopak chirální sulfoxidy jsou velice stabilní a jejich jednotlivé enantiomery jsou izolovatelné stejně jako enantiomery s chirálními atomy křemíku.

Jednou z možných metod získávání enantiomerů je krystalizace racemátu z nechirálních rozpouštědel. Tato metoda je omezena pouze na racemické směsi, jejichž enantiomery krystalují odděleně a jejichž krystalky jsou vizuálně odlišitelné (např. pod mikroskopem). Další, spíše však teoretickou možností, je získávání enantiomerů krystalizací racemátu z chirálních rozpouštědel. Mnohem častější je metoda spočívající v převedení obou enantiomerů na diastereoizomery, které lze často oddělit krystalizací v nechirálních rozpouštědlech nebo chromatograficky na kolonách s achirální náplní. Jiným přístupem k získávání enantiomerů jsou kinetická rezoluce¹⁹⁻²¹ nebo dynamická kinetická rezoluce²²⁻²⁴. Velice elegantními způsoby přímé přípravy enantiomerů jsou enantioselektivní syntézy, z nichž jsou v současné době hojně používány syntézy za přítomnosti enantioselektivních katalyzátorů. Jako příklad lze uvést enantiokatalýzu při široce studované *Henryho* reakci, která je modelovou reakcí i v této diplomové práci.

1 Teoretická část

1.1 Enantioselektivní katalyzátory *Henryho* reakce

Henryho reakce, nazývaná také nitroaldolová kondenzace, je elegantní metoda tvorby C–C vazby, která je využívána při přípravě β -nitroalkoholů (Schéma 1). Díky jejímu snadnému provedení a hojnému využití v organické syntéze bylo věnováno velké úsilí při studiu této reakce z hlediska přípravy opticky čistých β -nitroalkoholů. Enantioselektivních katalyzátorů pro *Henryho* reakce existuje celá řada a lze je rozdělit podle několika kritérií. Velmi rozsáhlou skupinu katalyzátorů tvoří chirální komplexy přechodných kovů. Nejčastěji se jedná o přechodné kovy, jako jsou měď, chrom, kobalt, zinek, nikl nebo kovy ze skupiny lanthanoidů s chirálními ligandy²⁵. Asi nejčastěji se jako komplexovaný kov používá právě měď v oxidačním stavu +II, a to díky své nízké toxicitě a tvorbě silné koordinační vazby s *N*-ligandy²⁵.

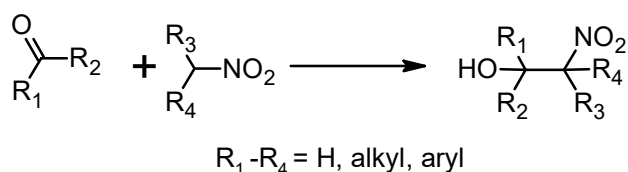
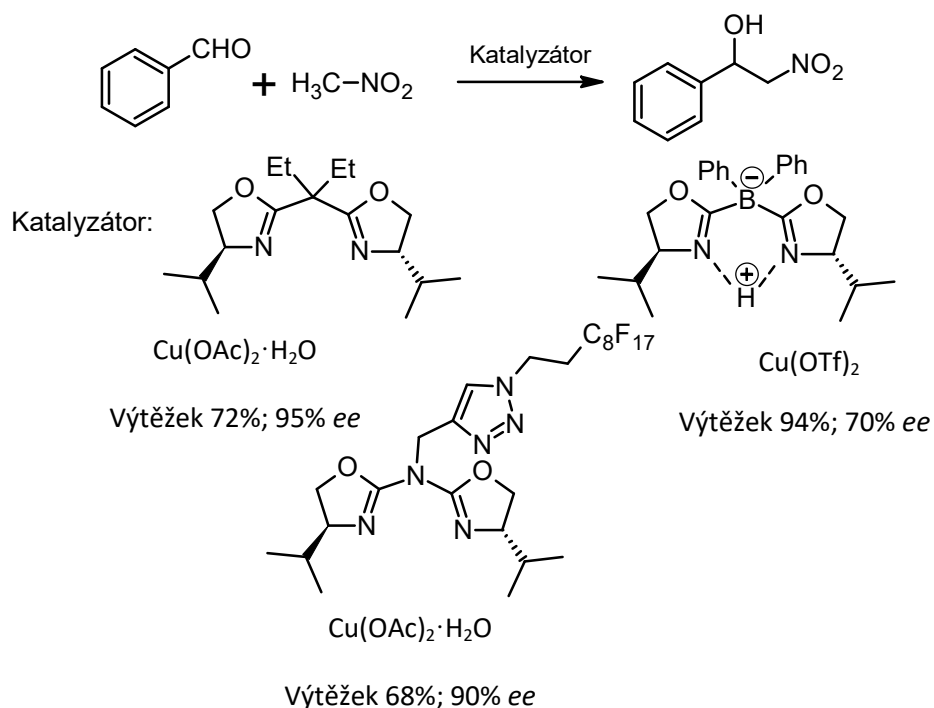


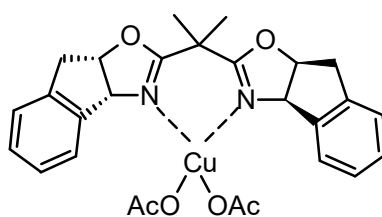
Schéma 1: Obecné schéma *Henryho* reakce.

Mezi jedny z nejstarších enantioselektivních katalyzátorů patří *Shibasakiho* katalyzátory^{26,27}. *Shibasakiho* katalyzátory první generace se skládají z lanthanitého kationtu, komplexovaného třemi binaftolovými ligandy a třemi ionty alkalického kovu. Lanthanité kationt vykazuje *Lewisovu* aciditu a ligand v kombinaci s alkalickým kovem působí jako *Brønstedova* báze. Tato dvojí aktivace substrátu a činidla je velikou výhodou těchto katalyzátorů, díky které se hojně využívají i v průmyslu²⁷. Postupně byly vyvinuty další katalyzátory *Shibasakiho* typu, které ve své struktuře obsahují ionty jiného kovu než lanthanu, například mnohem levnější a dostupnější hliník²⁷.

Další důležité katalyzátory obsahují jako chirální prvek bisoxazolinový motiv. V závislosti na substituci bisoxazolinu lze při modelové reakci benzaldehydu s nitromethanem docílit zisku produktů s různými výtěžky a enantiomerními přebytky (Schéma 2)²⁵.



Katalyzátory bisoxazolinového typu jsou však použitelné nejen pro aromatické ale i pro alifatické aldehydy. Jako velice účinný katalyzátor se v těchto případech osvědčil katalyzátor^{25,28} zobrazený na Obrázku 1. Při použití tohoto katalyzátoru došlo po optimalizaci podmínek ke zkrácení reakční doby a byly získány produkty ve výtěžcích 66-91% s enantiomerními přebytky v rozmezí 87-94% *ee* pro celou řadu aldehydů²⁸.



Obrázek 1: Bisoxazolinový katalyzátor.

1.1.1 Homogenní katalyzátory založené na 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu

Mezi velice účinné a na našem pracovišti již delší dobu studované enantioselektivní katalyzátory *Henryho* reakce patří měďnaté komplexy obsahující 5-isopropyl-5-methyl-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onové a 4-thionové ligandy. Kombinace jednoduché přípravy a

vysoké enantioselektivity dává těmto katalyzátorům veliký potenciál pro následnou aplikaci v organických syntézách.

Vzhledem k přítomnosti dvou stereogenních center v molekule ligandu (uhlíky C-2 a C-5), je potřeba pracovat s opticky čistými prekurzory, obsahujícími definovaná stereogenní centra. Takovými prekurzory mohou být například (*R*)- resp. (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid, (*S*)-2-amino-3-methylbutanamid (valinamid) nebo (*S*)-2-*N*-methylamino-2,3-dimethylbutanamid²⁹. Druhé stereogenní centrum vzniká uzavřením imidazolidin-4-onového kruhu cyklizační reakcí s 2-acetylpyridinem nebo pyridin-2-karbaldehydem v kyselém prostředí a vzniklé diastereoisomery lze oddělit sloupcovou chromatografií pomocí vhodné mobilní fáze. Samotný enantioselektivní katalyzátor lze připravit koordinací ligandu na měďnatý kationt (Schéma 3)²⁹. Některé katalyzátory bylo možné charakterizovat i pomocí rentgenostrukturní analýzy²⁹.

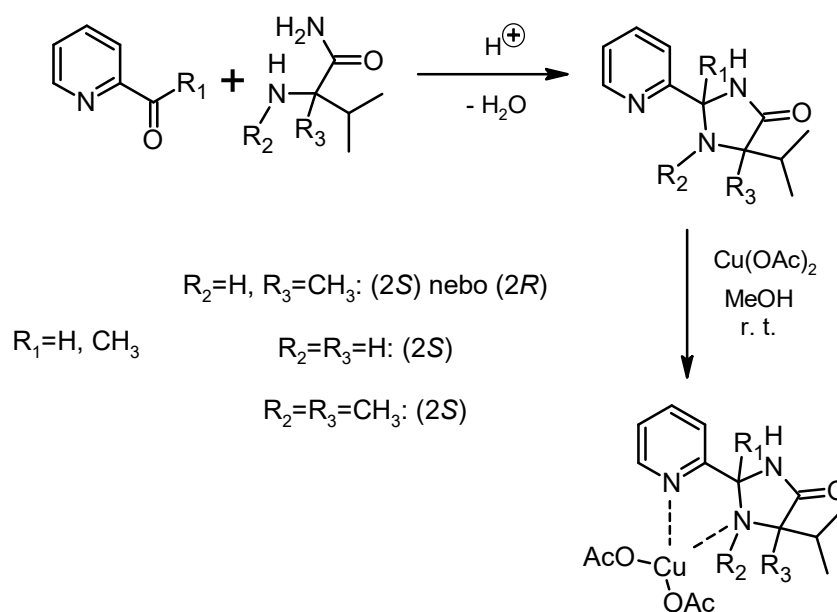
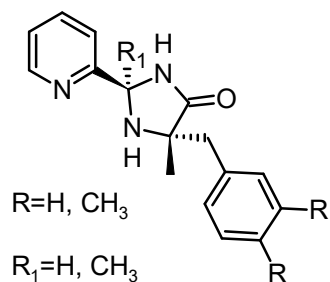
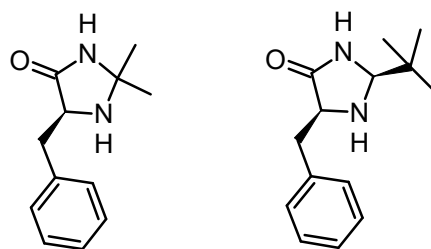


Schéma 3: Příprava chirálních (pyridin-2-yl)imidazolin-4-onových katalyzátorů²⁹.

Ve snaze zvýšit výtěžky a enantioselektivitu katalyzátorů byly vyvinuty i další strukturně podobné katalyzátory, využívající ligandů, které se liší pouze náhradou isopropylové skupiny za benzylovou skupinu (Obrázek 2)³⁰. Tyto katalyzátory sází na možnost uplatnění π - π interakce mezi katalyzátorem a aromatickým aldehydem jako v případě *MacMillanových* katalyzátorů³¹ (Obrázek 3), které ve své struktuře také mají imidazolidinonový kruh s aromatickým substituentem v poloze 5 a u kterých se tato interakce během katalytického cyklu uplatňuje^{30,31}.



Obrázek 2: Ligand substituovaný v poloze 5- aromatickým zbytkem³⁰.



Obrázek 3: MacMillanův katalyzátor 1. generace (vlevo) a 2. generace (vpravo)³¹.

Klíčovými meziproducty pro přípravu ligandů těchto katalyzátorů jsou opticky čistý (*S*)-2-amino-3-fenyl-2-methylpropanamid (α -methylfenylalaninamid) a (*S*)-2-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-methylpropanamid. Tyto sloučeniny lze připravit z příslušných aminokyselin tříkrokovou syntézou. V prvním kroku se zavede Boc-skupina k ochránění amino skupiny v α -poloze (Schéma 4). Získané *N*-chráněné aminokyseliny se aktivují ethylchlorformiátem a následné zavedení amidové skupiny se provádí působením amoniaku v methanolu. Odstranění chránící skupiny se provádí působením kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (Schéma 4). Konvenční způsob přípravy amidů aminokyselin kyselé katalyzovanou esterifikací methanolem a následnou aminolýzou v tomto případě není možný z důvodu sterické zábrany esterové funkční skupiny objemnými substituenty, přítomnými na atomu uhlíku³⁰.

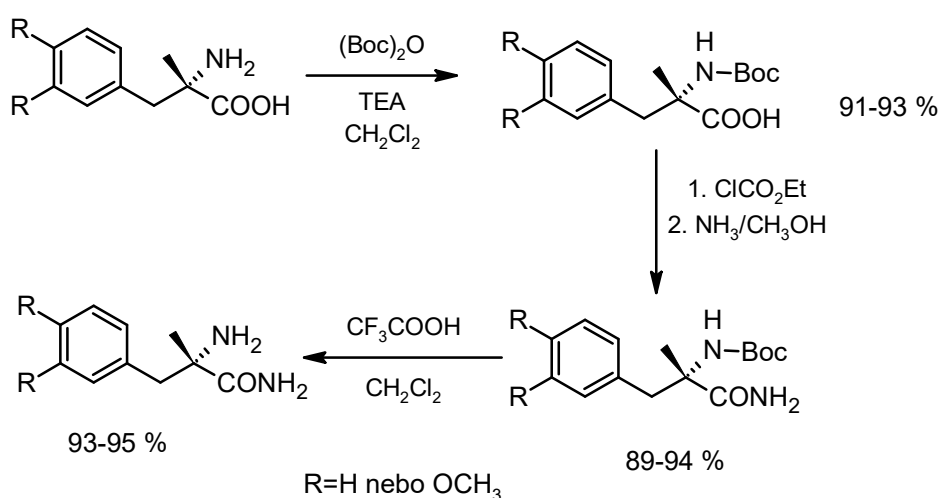


Schéma 4: Příprava (*S*)-2-amino-3-fenyl-2-methylpropanamidu (α -methylfenylalaninamidu) a (*S*)-2-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-methylpropanamid³⁰.

Cyklizační reakcí α -aminoamidů s 2-acetylpyridinem nebo pyridin-2-karbaldehydem dochází k uzavření imidazolidinového kruhu za vzniku dvou diastereoisomerů, které lze snadno oddělit sloupcovou chromatografií (Schéma 5)³⁰.

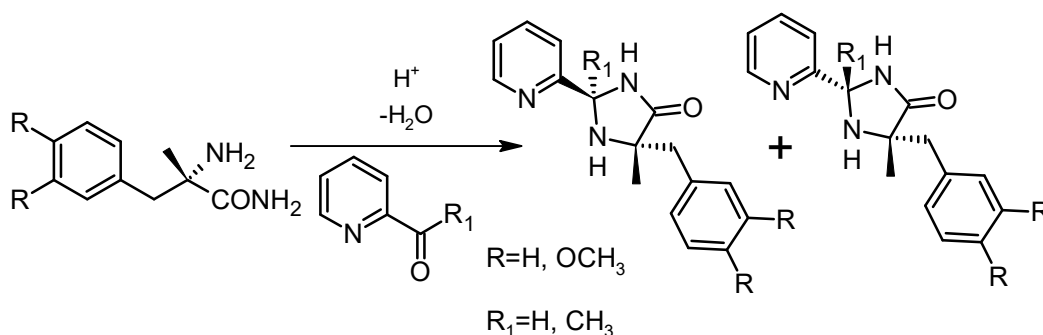


Schéma 5: Cyklizační reakce α -aminoamidů s 2-acetylpyridinem nebo pyridin-2-karbaldehydem za vzniku chirálních ligandů substituovaných v poloze 5- benzylovou skupinou³⁰.

Samotný enantioselektivní katalyzátor, založený na komplexu mědi s výše uvedenými ligandy se generuje přímo v reakční směsi v přítomnosti octanu měďnatého³⁰.

Výtěžky i enantiomerní čistota β -nitroalkoholů vzniklých při použití katalyzátorů substituovaných v poloze 5- imidazolového jádra substituenty benzylového typu jsou srovnatelné s hodnotami získanými při použití katalyzátorů substituovaných v poloze 5- imidazolového jádra isopropyl skupinou^{29,30}. Výrazný rozdíl v hodnotách enantiomerních přebytků lze pozorovat pouze v případě katalyzátorů se *syn* uspořádáním. Zatímco v případě 5-isopropylimidazolidin-4-onů byla enantiomerní čistota produktu *Henryho* reakce nízká²⁹, u 5-benzyl resp. 5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-methyl-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onů jsou dosažené hodnoty enantiomerních přebytků srovnatelné s výsledky reakcí s katalyzátory s *anti* uspořádáním³⁰. Katalyzátory s *anti* a *syn* uspořádáním poskytují produkty s opačnou absolutní konfigurací³⁰.

Vliv substituce v poloze 5-imidazolidin-4-onového jádra byl sledován i v další práci³², kde došlo k náhradě původní isopropylové skupiny za stericky náročnou *tert*-butyl skupinu ve snaze zvýšit enantioselektivitu, podobně jako tomu bylo v případě analogického 5-*tert*-butyl-2-pyridin-2-yloxazolinu³³⁻³⁵. Vzhledem k tomu, že výchozí sloučeninou pro syntézu 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových derivátů jsou odpovídající α -aminoamidy, bylo nutné navrhnout syntézu opticky čistého (*S*)-2-amino-2,3,3-trimethylbutanamidu ((*S*)- α -

methyl-*terc*-leucinamidu) a *L-terc*-leucinamid. V prvním kroku této syntézy byla provedena *Streckerova* syntéza α -aminonitrilu z odpovídajícího ketonu (pinakolonu) a ten se působením acetylchloridu převedl na *N*-acetylaminonitril. Kyselinou fosforečnou byla provedena intramolekulární cyklizace za vzniku azlaktonu a jeho hydrolýzou pak vznikala racemická aminokyselina. Racemát se následně převedl chininem na odpovídající sůl a jeden z diastereoizomerů se oddělil vysoce účinnou opakovanou rekrystalizací z ethanolu (Schéma 6).

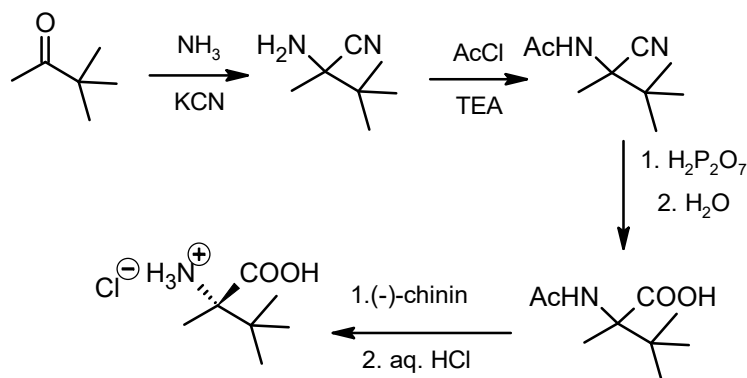


Schéma 6: Syntéza (*S*)- α -methyl-*terc*-leucin hydrochloridu³¹.

Samotný (*S*)- α -methyl-*terc*-leucinamid a *L-terc*-leucinamid lze připravit působením vodného roztoku amoniaku na odpovídající *N*-karboxyanhydridy, které jsou dostupné reakcí aminokyselin s fosgenem resp. trifosgenem (s výtěžkem 88 až 92%). Výhodou tohoto postupu je skutečnost, že transformace na *N*-karboxyanhydridy aktivuje karboxylovou skupinu a současně chrání aminoskupinu. Následující reakce *N*-karboxyanhydridů je nukleofilní povahy a probíhá regiospecificky na karboxylovém atomu uhlíku aminokyselinové části. Syntéza využívající ochranu aminoskupiny Boc-chránicí skupinou v tomto případě poskytla velmi nízké výtěžky chráněného derivátu. Kromě toho následná transformace Boc-derivátu na odpovídající amid po aktivaci karboxylové skupiny chlorformiátem neprobíhá s dostatečnou konverzí³². Celkový výtěžek³² (*S*)- α -methyl-*terc*-leucinamidu vztažený na výchozí pinakolon v tomto případě činil 17%. *L-terc*-leucinamid byl připraven z *L-terc*-leucinu, který je komerčně dostupný. Vznik imidazolidin-4-onového cyklu, substituovaného v poloze 5-*terc*-butyl skupinou probíhá stejným způsobem jako u výše uvedených derivátů, tedy kondenzační reakcí aminoamidu s acetylpyridinem resp. s pyridin-2-karbaldehydem. Měďnaté katalyzátory se připravují *in situ*³² v reakční směsi chirálního ligandu, octanu měďnatého, aldehydu a nitromethanu v ethanolu. Při přípravě 5-*terc*-butyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu kondenzační reakcí pyridin-2-karbaldehydu s odpovídajícím *L-terc*-leucinamidem

v přítomnosti AcOH, *p*-TSA nebo Cu(OTf)₂ byla získána pouze odpovídající *Schiffova* báze. Příprava³² uvedených chirálních ligandů včetně vzniku *Schiffovy* báze je znázorněna ve Schématu 7.

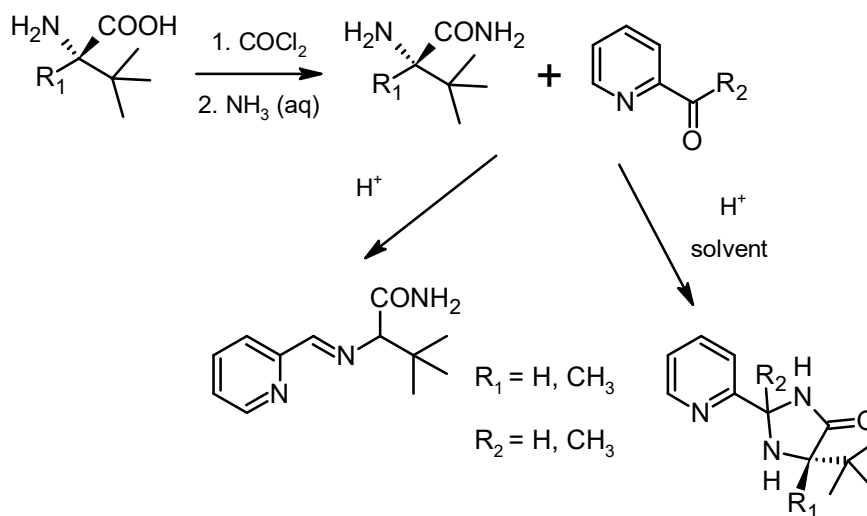


Schéma 7: Příprava chirálních ligandů včetně vzniku *Schiffovy* báze³².

Aktivita těchto katalyzátorů byla sledována i při přípravě (*R*)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*-1,3]dioxin-6-yl)-2-nitroethanolu, který je klíčovým meziproduktem při přípravě (*R*)-Salmeterolu, jenž je klinické praxi využíván jako agonista β₂-adrenoreceptoru s dlouhodobým účinkem při léčbě astmatu³⁶. Příprava tohoto meziprojektu, výtěžky a enantiomerní přebytky při aplikaci jednotlivých katalyzátorů jsou uvedeny³² ve Schématu 8.

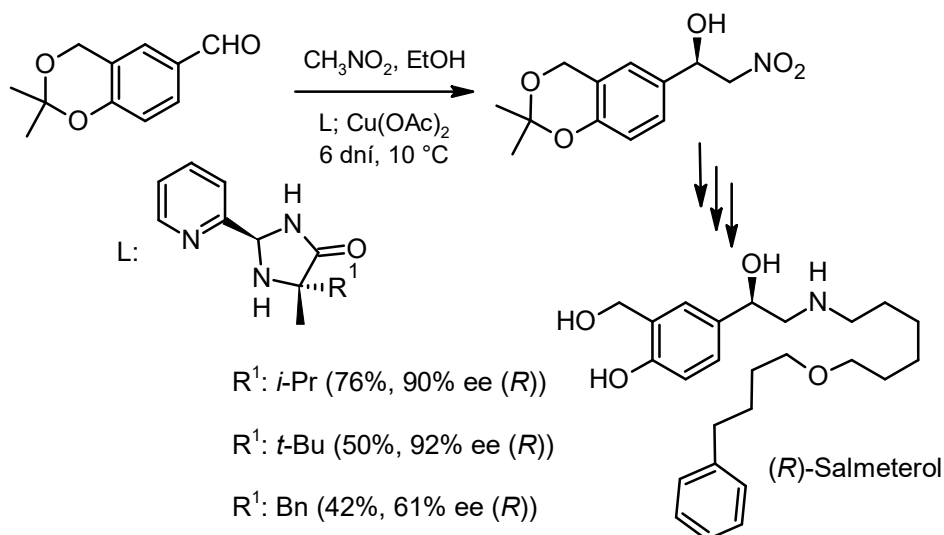


Schéma 8: Aplikace katalyzátorů při syntéze klíčového meziprojektu při přípravě (*R*)-Salmeterolu³².

1.1.2 Heterogenní katalyzátory založené na 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu a 4-thionu

Zásadním nedostatkem homogenních katalyzátorů je jejich omezená recyklovatelnost. Proto v současnosti roste zájem na vývoji imobilizovaných katalyzátorů. Využití těchto katalyzátorů nejenže snižuje náklady technologického procesu, ale také snižuje dopady chemické výroby na životní prostředí. Příprava imobilizovaných katalyzátorů spočívá v zakotvení homogenních katalyzátorů na vhodný nosič, kterým může být například polymerní nebo anorganický materiál³⁷. Velice často používanými polymerními nosiči jsou modifikované deriváty styrenu (vinylbenzenu)³⁸⁻⁴⁰, který je použitelný pro celou řadu reakcí³⁹.

Vhodným nosičem pro 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onové katalyzátory se ukázal perlový styrenový polymer⁴¹. Příprava (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)-3-(4-vinylbenzyl)-imidazolidin-4-onu, které jsou klíčovými meziproducty pro kopolymeraci katalyzátoru se styrenem, vychází opět z (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu. Kyselou hydrolyzou a následnou reakcí s fosgenem se připraví (*S*)-4-isopropyl-4-methyloxazolidin-2,5-dion (*N*-karboxanhydrid), do něhož se zavede 4-vinylbenzyllová skupina reakcí s 4-vinylbenzylaminem. Kondenzační reakcí vzniklého meziproductu s pyridin-2-karbaldehydem vznikají chirální ligandy, připravené ke kopolymeraci. (Schéma 9)⁴¹.

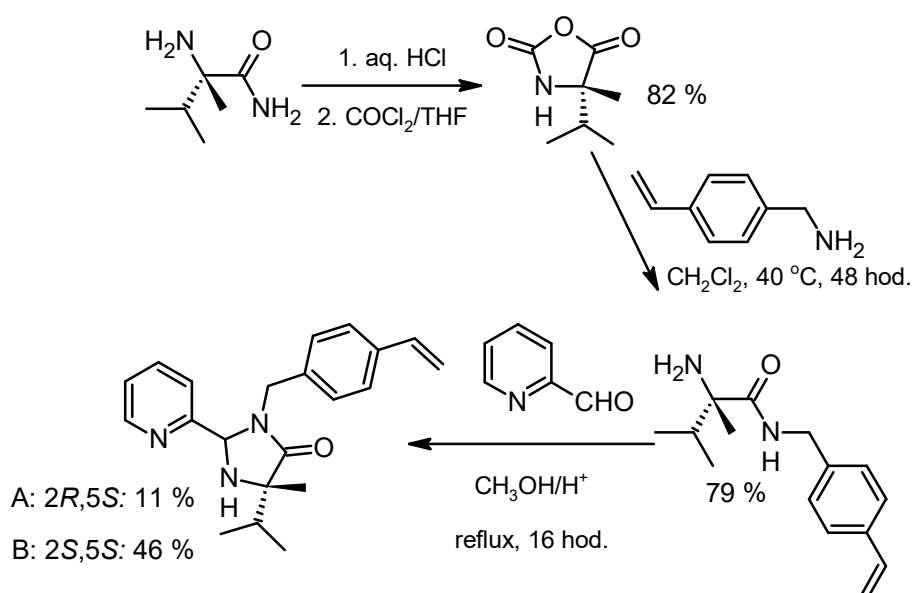


Schéma 9: Příprava (2*R*,5*S*) resp. (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)-3-(4-vinylbenzyl)imidazolidin-4-onu⁴¹.

Samotná kopolymerace využívá chlormethylovaný styren. Ten lze působením thiomocoviny převést na příslušnou isothiuroniovou sůl, jejíž bazickou hydrolyzou lze uvolnit thiolovou skupinu. Chirální ligand se na perlový polymerní nosič naváže pomocí reakce thiolové funkční skupiny s dvojnou vazbou vinylbenzylové skupiny ligandu tzv. click-reakcí. Tato reakce probíhá radikálovým mechanismem a může být iniciována tepelně nebo fotochemicky. V prvním případě je reakce zahájena tepelným rozkladem azobisisobutyronitrilu (AIBN) refluxem v toluenu. Při fotochemické iniciaci reakce probíhá při laboratorní teplotě a je zahájena fotoindukcí molekulou 2,2-dimethoxy-2-fenylacetofenonu (DMPA). Modifikované kopolymery se pak transformují na samotné katalyzátory působením octanu měďnatého (Schéma 10)⁴¹.

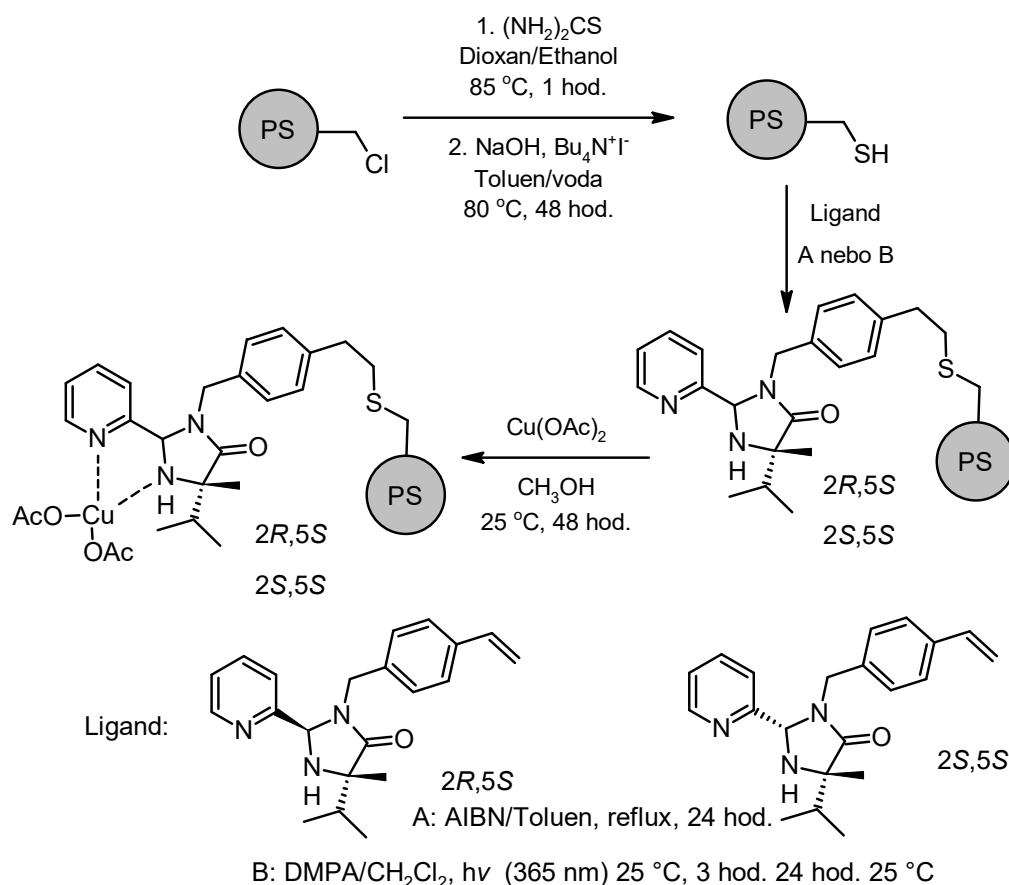


Schéma 10: Ukotvení ligandu na polymerní nosič a následná příprava samotného katalyzátoru⁴¹.

Při studiu recyklovatelnosti katalyzátoru bylo provedeno pět experimentů, během kterých byl sledován poměrně výrazný pokles výtěžků reakce (o 25%). Naopak hodnoty enantiomerních přebytků byly vždy srovnatelné⁴¹.

Jako vhodný nosič pro měďnaté komplexy 5-isopropyl-5-methyl-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onů se osvědčil i blokový kopolymer α -methoxypoly(ethylenglykol)-*b*-poly(L-glutamové kyseliny)⁴² (PEG-*b*-PGA). Měďnatá sůl této kyseliny se připraví reakcí vodného roztoku PEG-*b*-PGA se suspendovaným uhličitánem měďnatým a na tento kopolymer PEG-*b*-PG-Cu se následně koordinuje chirální ligand 5-isopropyl-5-methyl-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-on (Schéma 11)⁴². Samotný kopolymer PEG-*b*-PG-Cu vykazuje aktivitu při Henryho reakci a poskytuje produkt ve velice dobrém výtěžku, ale se zanedbatelným enantiomerním přebytkem, který je pravděpodobně způsoben poměrně velkou vzdáleností stereogenního⁴² centra kyseliny poly(L-glutamové) a Cu^{II}. Po koordinaci chirálního ligandu na kopolymer PEG-*b*-PG-Cu se však hodnoty enantiomerních přebytků výrazně zlepšily.

Při studiu regenerace tohoto katalyzátoru byl sledován mírný pokles výtěžku a enantiomerního přebytku až po osmi cyklech a k výraznějšímu úbytku docházelo až během desátého cyklu. Tento pokles byl způsoben ztrátou hmotnosti při manipulaci s katalyzátorem mezi cykly a snížením chemické aktivity katalyzátoru během recyklace⁴².

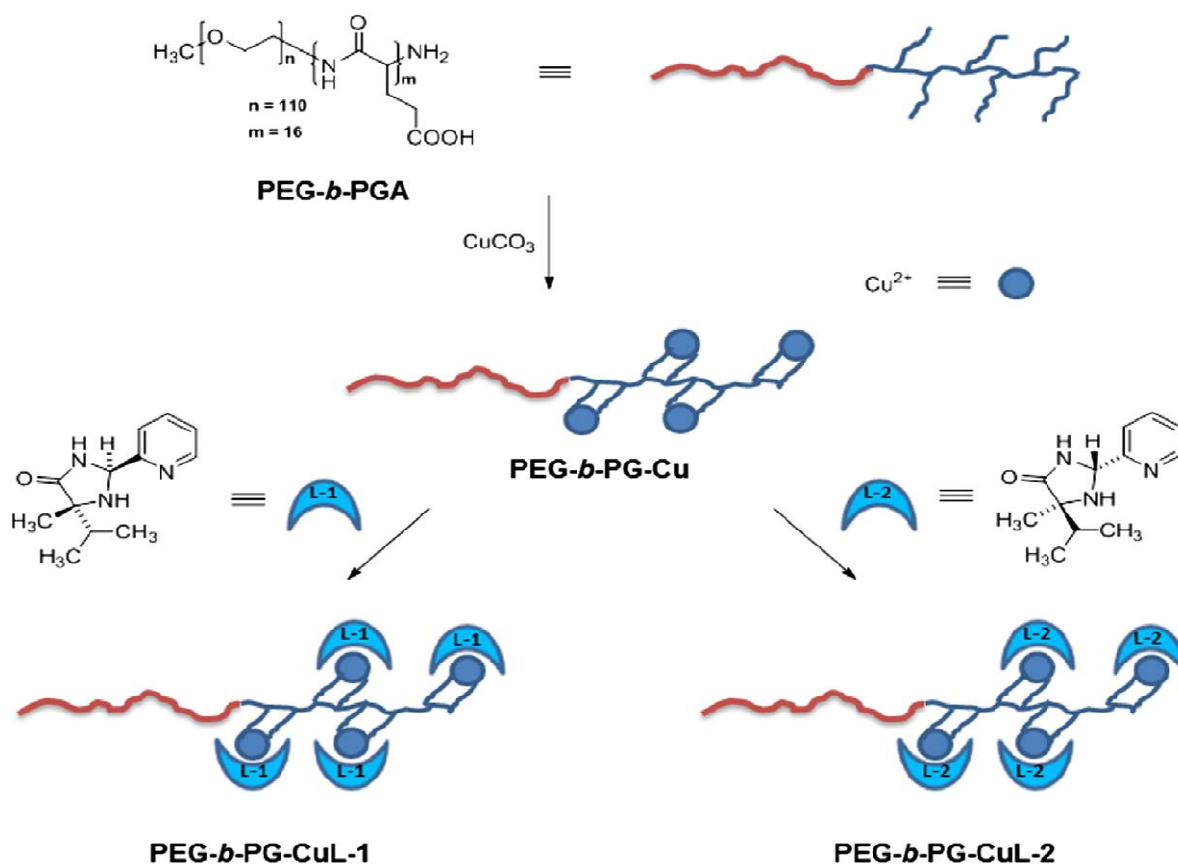


Schéma 11: Příprava měďnatého komplexu s 5-isopropyl-5-methyl-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onem ukotveného na blokový kopolymer α -methoxypoly(ethylenglykol)-*b*-poly(L-glutamové kyseliny)⁴².

Další možností imobilizace katalyzátoru je ukotvení na magnetické částice, jejichž oddělení je velice jednoduché. Jako magnetický nosič se používají nanočástice magnetitu (Fe_3O_4) a výhodné je tyto částice pokrýt vrstvičkou oxidu křemičitého pro zvýšení chemické odolnosti. Navíc oxid křemičitý umožňuje kovalentní ukotvení vhodných organických molekul na jejich povrch ($\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$)³⁷.

Pro přípravu katalyzátoru lze využít nanočástice $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2\text{-NH}_2$ (1,42% N). Reakce těchto částic s anhydridem kyseliny *cis*-akonitové představuje jednoduchou cestu k přípravě funkcionalizovaných částic s dvěma karboxylovými funkčními skupinami ($\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2\text{-(COOH)}_2$). Následná reakce s bazickým uhličitanem měďnatým poskytuje sůl $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2\text{-(COO)}_2\text{Cu}$, na kterou se koordinuje enantiomerně čistý ligand (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-on (Schéma 12)³⁷.

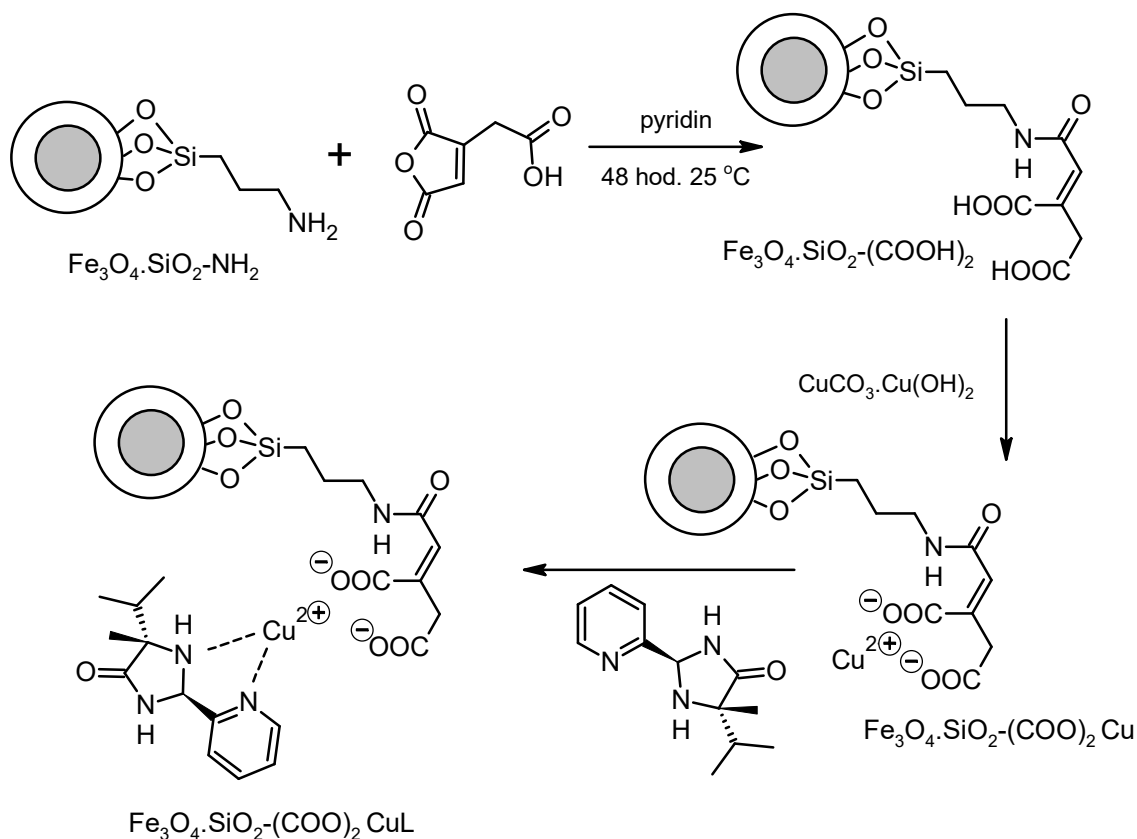
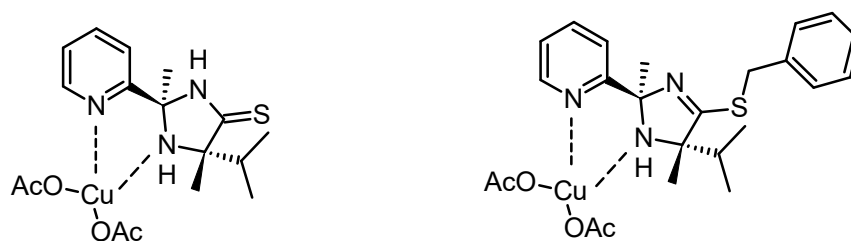


Schéma 12: Imobilizace katalyzátoru³⁷ na nanočástice $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$.

Tento katalyzátor byl testován také při přípravě (*R*)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*-1,3]dioxin-6-yl)-2-nitroethanolu. V tomto případě byl získán produkt³⁷ ve výtěžku 72% s enantiomerním přebytkem 91%, což je srovnatelné s výsledky výše uvedených homogenních katalyzátorů (Schéma 8)³².

Velikou výhodou tohoto katalyzátoru je jeho snadná separace, což umožňuje studium recyklačních schopností katalyzátoru. Při studiu deseti recyklačních pokusů nebyl pozorován pokles enantioselektivity reakce, ale docházelo k postupnému snížení konverze o 10% (z 88% na 78%). Nevýhodou katalyzátoru je poměrně výrazné zpomalení reakce. Rozdíl v reakční době byl až pětinašobný ve srovnání s analogickými homogenními katalyzátory³⁷.

V těchto případech docházelo k mírnému snížení enantioselektivity nebo snížení katalytické aktivity imobilizovaných katalyzátorů ve srovnání s analogickými homogenními katalyzátory⁴³. To vedlo k dalšímu hledání katalyzátorů, u kterých by došlo ke zvýšení těchto parametrů. Jednou z možných strategií imobilizace 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu je náhrada atomu kyslíku v imidazolin-4-onovém cyklu za atom síry. Samotné komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thionu s octanem měďnatým se dají použít i jako homogenní katalyzátory (Obrázek 4), které vykazují srovnatelné výsledky při aplikaci v průběhu *Henryho* reakce s 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-ony⁴³. Vzhledem k vyšší nukleofilitě atomu síry (ve srovnání s atomem kyslíku u derivátů 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onů) lze zavést na atom síry další substituenty, například benzylovou skupinu (Obrázek 4) nebo katalyzátor ukotvit na různé polymerní nosiče pomocí alkylační reakce zahrnující tvorbu kovalentní C–S vazby⁴³. Deriváty 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thionu se připraví kyselé katalyzovanou cyklizační reakcí příslušného α -aminothioamidu s 2-acetylpyridinem a vzniklé diastereoisomery lze oddělit chromatograficky, přičemž jako stacionární fáze se používá silikagel a jako mobilní fáze například hexan a ethyl-acetát v poměru 1:1 (v:v)⁴³. Chirální sirný ligand se ukotví na příslušný chlormethylovaný polystyren tvorbou vazby C–S a k takto připravenému modifikovanému polymeru se koordinuje měďnatá sůl – nejlépe ve formě $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Schéma 13)⁴³.



Obrázek 4: Homogenní 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thionové katalyzátory, vlevo nesubstituovaný na atomu síry, vpravo substituovaný na atomu síry benzylovou skupinou⁴³.

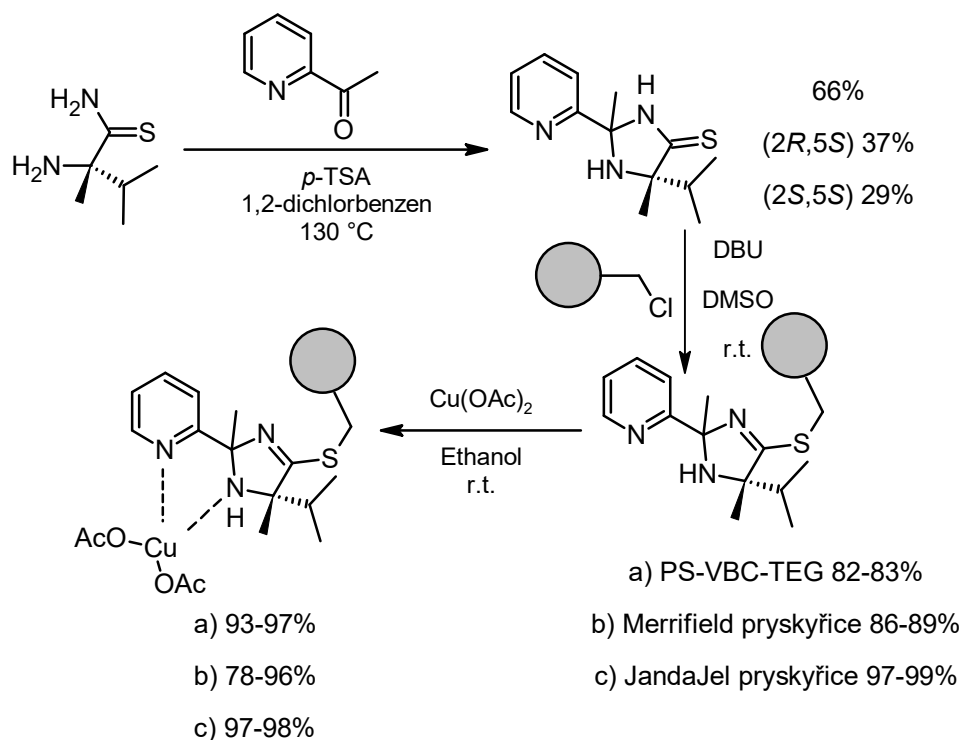


Schéma 13: Příprava a imobilizace měďnatého komplexu 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thionu na různé polymery⁴³.

Takto připravené 2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thiony vykazují stabilitu na vzduchu a ve vodě, naopak v kyselém prostředí racemizují. Tento proces je způsoben kyselé katalyzovaným otevíráním imidazolin-4-thionového cyklu za vzniku příslušné *Schiffovy* báze a následnou recyklizací. Proto je nutné všechny operace s ligandy provádět v bazickém nebo neutrálním prostředí, kde k této racemizaci nedochází⁴³.

Tyto imobilizované sirné katalyzátory vykazují prakticky stejnou aktivitu a enantiosektivitu jako homogenní katalyzátory a jejich parametry se příliš neliší v závislosti na typu polymeru. Další nezanedbatelnou výhodou těchto katalyzátorů je i jejich možnost recyklace, lze je totiž využít v deseti recyklačních reakcích bez výrazného snížení enantiosektivity, což je řadí mezi nejlepší recyklovatelné enantiosektivní katalyzátory *Henryho* reakce⁴³.

Imobilizované katalyzátory založené na 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu s měďnatým kationtem se osvědčily jako účinné katalyzátory pro *Henryho* reakci s možností jejich recyklace. Alternativní možností imobilizace těchto katalyzátorů může být samotné ukotvení na nerozpustný uhlíčan měďnatý, které je předmětem této diplomové práce.

2 Experimentální část

2.1 Spektrální měření a separace enantiomerů

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji *Bruker AVANCE 400* a *Bruker AVANCE 500* v deuteriochloroformu (CDCl_3) nebo $\text{DMSO-}d_6$. ^1H NMR spektra byla kalibrována v CDCl_3 na interní standard (tetramethylsilan; $\delta = 0,00$), případně na zbytkový signál rozpouštědla ($\delta = 7,26$ ppm). V $\text{DMSO-}d_6$ byla kalibrace provedena na středový signál multipletu rozpouštědla ($\delta = 2,50$). Elementární analýzy byly provedeny na automatickém analyzátoru *Flash EA 2000 CHNS (Thermo Fisher Scientific)* a infračervená spektra byla měřena na přístroji *Nicolet iS50 FT-IR*. Enantiomerní přebytky byly stanoveny na přístroji *Watrex HPLC* s UV-Vis DAD (200-800 nm) *SYKAM 3240* a s chirální kolonou *Chiralcel OD-H*. Polarimetrické měření bylo prováděno na přístroji *Perkin-Elmer 341* a specifická otáčivost byla vypočítána ze vztahu (1),

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c} \quad (1)$$

kde α = změřený úhel stočení roviny polarizovaného světla, l = délka polarizační kyvety a c = koncentrace v g/100 ml rozpouštědla.

2.2 Příprava látek

2.2.1 2-amino-2,3-dimethylbutyronitril (2)

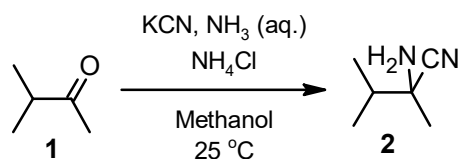


Schéma 14: Příprava 2-amino-2,3-dimethylbutyronitrilu (2).

Do 500 ml baňky⁴⁴ opatřené zpětným chladičem a magnetickým míchadlem bylo předloženo 23,6 g (0,36 mol) kyanidu draselného, 56,4 ml (0,87 mol) vodného roztoku amoniaku a 19,4 g (0,36 mol) chloridu amonného v 25 ml methanolu. K takto připravené suspenzi bylo za míchání přidáno 25 g (0,29 mol) 3-methyl-2-butanonu (1) a reakční směs byla míchána 16 hodin za laboratorní teploty. Po uplynutí reakční doby bylo přidáno 100 ml

vody pro rozpuštění anorganických solí a vzniklý čirý roztok byl extrahován třikrát 100 ml MTBE (methyl-*terc*-butyletherem). Organická fáze byla vysušena síranem sodným, zfiltrována a odpařena na vakuové odparce za laboratorní teploty. Výtěžek reakce činil 26,8 g (82 %).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz CDCl_3): $\delta = 1,79$ (bs, 2H, NH_2), 1,66 (sp, $^3J = 6,5$ Hz, 1H, CH), 1,30 (s, 3H, CH_3), 0,93 (dd, $^3J_1 = 6$ Hz, $^3J_2 = 6,5$ Hz, 6H, *i*-Pr).

Chemické posuny souhlasí s literaturou⁴⁵.

2.2.2 (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutyronitril (4)

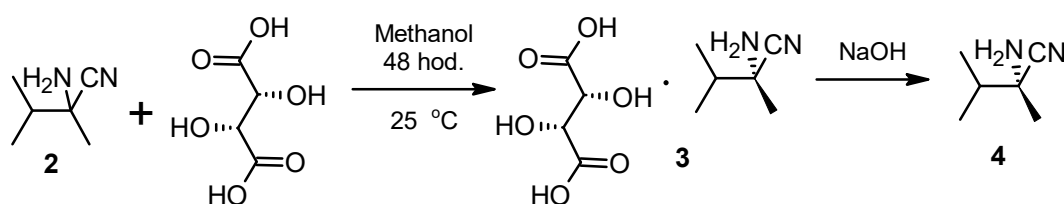


Schéma 15: Příprava (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutyronitrilu (4).

V 500 ml tříhrdlé⁴⁶ baňce opatřené magnetickým míchadlem, příkapatí nálevkou a zpětným chladičem bylo rozpuštěno 35,8 g (0,24 mol) kyseliny L-vinné ve 120 ml bezvodého methanolu. K takto připravenému roztoku bylo za intenzivního míchání během 45 minut přikapáno 26,8 g (0,24 mol) racemického 2-amino-2,3-dimethylbutyronitrilu (2). Vzniklá hustá suspenze byla intenzivně míchána za laboratorní teploty 48 hodin. Po uplynutí reakční doby byla směs zfiltrována přes fritu a filtrační koláč byl důkladně promyt 20 ml studeného methanolu a vysušen mezi filtračními papíry. Bílá krystalická sůl (3) byla za chladu rozpuštěna ve vodném roztoku NaOH (20 g; 0,5 mol ve 150 ml vody). Vzniklý roztok byl extrahován dvakrát v 75 ml dichlormethanu a dvakrát v 50 ml dichlormethanu. Organický extrakt byl vysušen síranem sodným a odpařen na vakuové odparce za laboratorní teploty. Vzniklý nitril byl za chladu smíchán s vodným roztokem kyseliny L-vinné (35,8 g; 0,24 mol v 70 ml vody). Okamžitě vyloučená sraženina byla zfiltrována přes fritu a důkladně promyta čtyřikrát 10 ml ledové vody. Bílá krystalická sůl (3) byla opět vysušena mezi filtračními papíry a rozpuštěna ve studeném roztoku NaOH (20 g; 0,5 mol ve 150 ml vody). Výsledný roztok byl extrahován dvakrát 75 ml dichlormethanu a dvakrát 50 ml dichlormethanu. Po vysušení síranem sodným byl roztok odpařen na vakuové odparce za laboratorní teploty a vzniklý nitril opět srážen vodným roztokem kyseliny L-vinné (15,8 g; 0,11 mol v 60 ml vody). Vzniklá sraženina byla zfiltrována přes fritu a důkladně promyta čtyřikrát 10 ml ledové vody.

Bílá krystalická sůl (**3**) byla vysušena mezi filtračními papíry a rozpuštěna ve studeném roztoku NaOH (8,8 g; 0,22 mol v 70 ml vody). Vzniklý roztok byl naposledy extrahován dvakrát 75 ml dichlormethanu a dvakrát 50 ml dichlormethanu. Po vysušení síranem sodným byl extrakt odpařen na vakuové odparce za laboratorní teploty. Takto bylo získáno 9,6 g (36%) (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutyronitrilu (**4**), který byl v dalším kroku ihned hydrolyzován.

2.2.3 (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid (**5**)

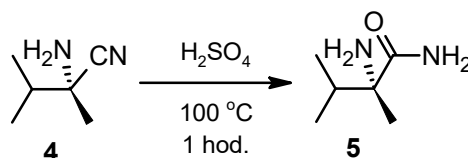


Schéma 16: Příprava (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**5**).

Do 250 ml tříhrdlé baňky⁴⁶ opatřené magnetickým míchadlem, vzdušným chladičem a teploměrem bylo předloženo 37,5 g (0,367 mol) 96% kyseliny sírové. Baňka byla vložena do ledové lázně a po malých dávkách bylo přidáváno 9,6 g (0,086 mol) (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutyronitrilu (**4**), tak aby teplota nepřekročila 25 °C. Poté byla směs vytemperována pod vzdušným chladičem na 100 °C a při této teplotě zahřívána 1 hodinu. Po ochlazení bylo přidáno asi 20 g ledu a vzniklý roztok byl pozvolna neutralizován postupným přidáváním koncentrovaného amoniaku (100 ml). Během neutralizace byla reakční směs intenzivně chlazená na lázni aceton – suchý led. Vzniklý alkalický roztok byl extrahován čtyřikrát 50 ml dichlormethanu a organický extrakt byl vysušen síranem sodným a rozmíchán se lžičkou karborafinu. Po filtraci byl roztok odpařen na vakuové odparce do sucha a surový produkt rekrystalizován z cyklohexanu. Takto bylo získáno 8,2 g (73%) opticky čistého (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**5**) jako bílé krystalické látky.

Bod tání: 80 – 82 °C (lit.⁴³ 80 – 82 °C)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -58,6^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml THF) (lit.⁴³ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -58,3^\circ$ ($c = 1,00$ g/100 ml THF))

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,29$ (bs, 1H, CONH₂), 6,94 (bs, 1H, CONH₂), 1,91 (sp, ³*J* = 7 Hz, 1H, CH), 1,53 (bs, 2H, NH₂), 1,06 (s, 3H, CH₃), 0,80 (d, ³*J* = 7 Hz, 3H, *i*-Pr), 0,73 (d, ³*J* = 7 Hz, 3H, *i*-Pr).

Chemické posuny jsou shodné s literaturou⁴³.

2.2.4 (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid (6)

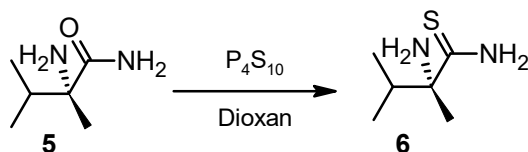


Schéma 17: Příprava (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (6).

Do 250 ml baňky⁴³ opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem bylo předloženo 5 g (0,038 mol) (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (5) a 10 g (0,022 mol) P₄S₁₀ v 115 ml suchého dioxanu. Reakční směs byla refluxována 16 hodin a poté ještě míchána 72 hodin při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byl dioxan odpařen na vakuové odparce a žlutý olejovitý odparek byl smíchan se studeným 10% roztokem aminoniaku (70 ml). Směs byla poté extrahována čtyřikrát 50 ml dichlormethanu a organická fáze byla vysušena síranem sodným a odpařena na vakuové odparce. Surový produkt byl rekrystalizován ze směsi cyklohexan/ethyl-acetát 5/1 (v:v). Takto bylo získáno 3,4 g (61%) bílých krystalů požadovaného produktu.

Bod tání: 73 – 75 °C (lit.⁴³ 87 – 90 °C)

$[\alpha]_D^{25} = -78,3^\circ$ (c = 1,00 g/100 ml CH₃OH) (lit.⁴³ $[\alpha]_D^{25} = -74,7^\circ$ (c = 0,99 g/100 ml CH₃OH))

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,43 (bs, 1H, CSNH₂), 8,16 (bs, 1H, CSNH₂), 2,67 (sp, ³J = 6,8 Hz, 1H, CH), 1,41 (s, 3H, CH₃), 0,92 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*-Pr), 0,77 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*-Pr).

Signál pro kyselé vodíky odpovídající NH₂ splýval se signálem vody s chemickým posunem 1,56 ppm.

Chemické posuny byly shodné s literaturou⁴³.

2.2.5 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (7)

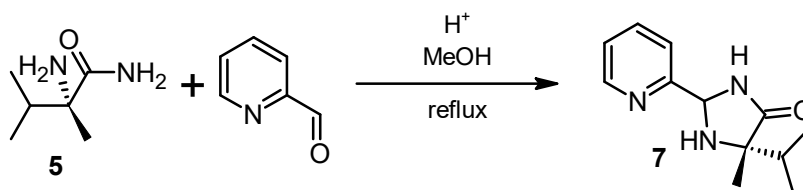
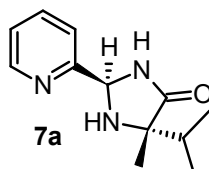


Schéma 18: Příprava 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (7).

Do 100 ml baňky²⁹ opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem bylo předloženo 2,6 g (0,02 mol) (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu, 2,4 g pyridin-2-karbaldehydu a 40 ml methanolu. K takto připravené reakční směsi bylo přidáno pět kapek kyseliny octové a reakční směs byla refluxována 8 hodin. Po uplynutí reakční doby byl roztok odpařen na vakuové odparce a odparek rozpuštěn v 60 ml dichlormethanu. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem uhličitanu sodného a dvakrát 60 ml vody. Po vysušení síranem sodným bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce a směs dvou diastereoisomerů byla dělena pomocí sloupcové chromatografie. Jako stacionární fáze byl použit silikagel a jako mobilní fáze směs ethyl-acetátu, dichlormethanu a acetonu 50:5:45 (v:v:v).

2.2.5.1 (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (7a)



Obrázek 5: (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (7a).

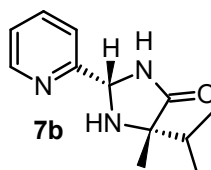
Výtěžek: 0,6 g (24%), bílá krystalická látka

Bod tání: 110 – 113 °C (lit.²⁹: 106 – 107 °C (cyklohexan))

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,50 (s, 1H, NH), 8,23 (d, ³*J* = 4,8 Hz, 1H, Py), 7,41 (td, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz, 1H, Py), 7,18 (d, ³*J* = 7,6 Hz, 1H, Py), 6,95 (dd, ³*J* = 7,2 Hz, ⁴*J* = 5,2 Hz), 5,27 (s, 1H, CH), 2,90 (bs, 1H, NH), 1,69-1,62 (m, 1H, CH), 0,97 (s, 3H, CH₃), 0,79 (d, ³*J* = 6,8 Hz, 6H, *i*-Pr).

FT-IR, ν/cm⁻¹: 3334, 3300, 3163, 3080, 2964, 2929, 2891, 2891, 2872, 1687, 1593, 1471, 1439, 1394, 1369, 1324, 1317, 1288, 1142, 1120, 999, 787, 752, 711, 680, 648, 638, 620, 515

2.2.5.2 (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (7b)



Obrázek 6: (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (7b).

Výtěžek: 0,58 g (23%), mírně nažloutlý olej

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,54 (d, 3J = 4,8 Hz, 1H, Py), 7,73 (td, 3J = 7,6 Hz, 4J = 1,6 Hz, 1H, Py), 7,68 (bs, 1H, NH) 7,53 (d, 3J = 7,6 Hz, 1H, Py), 7,29-7,25 (m, 1H, Py), 5,66 (s, 1H, CH), 3,42 (bs, 1H, NH), 1,98 (sp, 3J = 6,8 Hz 1H, CH), 1,37 (s, 3H, CH_3), 0,96 (d, 3H, 3J = 6,8 Hz, *i*-Pr), 0,88 (d, 3H, 3J = 6,8 Hz, *i*-Pr).

Chemické posuny byly shodné s literaturou²⁹.

2.2.6 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (8)

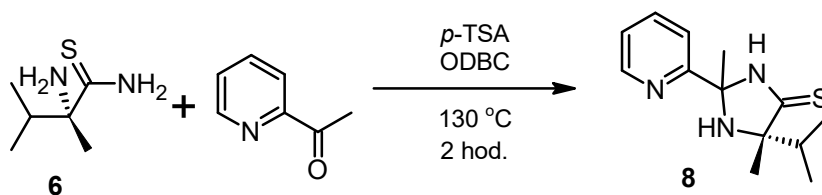
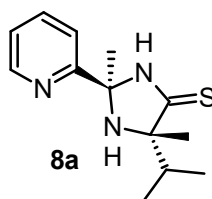


Schéma 19: Příprava 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (8).

Do 50 ml baňky⁴³ bylo předloženo 1,5 g (0,01 mol) (2S)-2-amino-2,3-dimethylbutanethioamidu, 1,9 g (0,016 mol) 2-acetylpyridinu a 19,2 mg (0,001 mol) kyselin *p*-TSA·H₂O v 16 ml 1,2-dichlorbenzenu. Takto připravený roztok byl míchán po dobu 2 hodin při teplotě 130 °C. Po uplynutí reakční doby bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a tmavě žlutá olejovitá kapalina byla rozpuštěna v 30 ml dichlormethanu. Vzniklý roztok byl promyt nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (30 ml) a po vysušení organické fáze síranem sodným byl zbylý dichlormethan odpařen a byl izolován produkt jako směs dvou diastereoisomerů (2,4 g; 95%), které byly odděleny chromatografií. Jako stacionární fáze byl použit silikagel a jako mobilní fáze směs ethyl-acetátu a *n*-hexanu v poměru 1:2 (v:v)

2.2.6.1 (2R,5S)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (8a)



Obrázek 7: (2R,5S)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (8a).

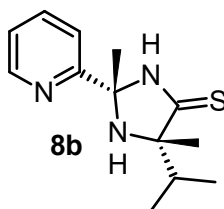
Výtěžek: 0,7 g (28%); nažloutlý olej

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,81 (bs, 1H, CSNH), 8,52 (m, 1H, Py), 7,71 (m, 1H, Py), 7,67 (m, 1H, Py) 7,19 (m, 1H, Py), 2,50 (bs, 1H, NH), 2,35 (sp, 3J = 6,8 Hz, 1H, CH), 1,72 (s, 3H, CH_3), 1,14 (s, 3H, CH_3), 1,05 (d, 3J = 6,8 Hz, 3H, *i*-Pr) 1,01 (d, 3J = 6,8 Hz, 3H, *i*-Pr).

Chemické posuny byly shodné s literaturou⁴³.

FT-IR, ν/cm^{-1} : 3132, 2968, 2930, 2872, 1589, 1498, 1468, 1430, 1369, 1294, 1195, 1135, 1100, 1079, 1044, 786, 747, 692, 658, 645, 569, 517, 417, 401

2.2.6.2 (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (8b)



Obrázek 8: (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (**8b**).

Výtěžek: 0,6 g (24%); bílá krystalická látka

Bod tání: 127–130 °C (lit.⁴³ 128–130 °C)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,37 (bs, 1H, CSNH), 8,52 (m, 1H, Py), 7,74-7,67 (m, 2H, Py), 7,20 (m, 1H, Py), 2,59 (bs, 1H, NH), 2,12 (sp, 3J = 6,8 Hz, 1H, CH), 1,78 (s, 3H, CH_3), 1,57 (s, 3H, CH_3), 0,99 (d, 3J = 6,8 Hz, 3H, *i*-Pr), 0,55 (d, 3J = 6,8 Hz, 3H, *i*-Pr).

Chemické posuny byly shodné s literaturou⁴³.

2.2.7 Katalyzátor (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu s uhličitanem měďnatým (**9**)

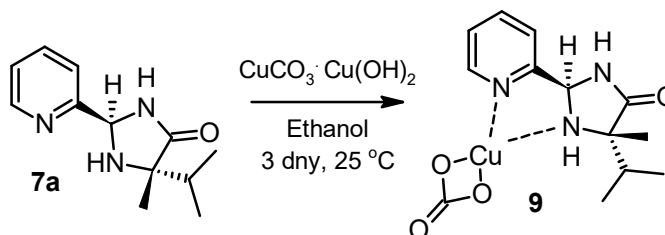


Schéma 20: Příprava katalyzátoru (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu s uhličitanem měďnatým (**9**).

1. Pokus

Do 25 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo předloženo 62 mg (0,28 mmol) $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ a 5 ml bezvodého ethanolu. Baňka byla ponořena do ultrazvukové lázně a po uplynutí 30 minut bylo přidáno 120 mg (0,54 mmol) (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**7a**). Takto připravená reakční směs byla míchána 72 hodin při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byl ethanol odpařen na vakuové odparce a k odparku bylo přidáno asi 15 ml etheru. Vzniklá suspenze byla opatrně zfiltrována přes analytický filtr a promyta třikrát 30 ml etheru. Produkt byl sušen přes noc při 40 °C v evakuovaném exsikátoru. Takto bylo získáno 75 mg (60%) katalyzátoru (**9a**).

Elementární analýza: Nalezeno: C 7,87; H 1,28; N 1,29

2. Pokus

Do 50 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo předloženo 250 mg (1,13 mmol) $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ a 20 ml bezvodého ethanolu. Baňka byla ponořena do ultrazvukové lázně a po uplynutí 30 minut bylo přidáno 478 mg (2,18 mmol) (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**7a**). Takto připravená reakční směs byla míchána 72 hodin při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byl ethanol odpařen na vakuové odparce a k odparku bylo přidáno asi 20 ml etheru. Vzniklá suspenze byla opatrně zfiltrována přes analytický filtr a promyta třikrát 10 ml etheru. Produkt byl sušen přes noc při 40 °C v evakuovaném exsikátoru. Takto bylo získáno 286 mg (57%) katalyzátoru (**9b**).

FT-IR, v/cm^{-1} : 3404, 3320, 2973, 1494, 1385, 1098, 1044, 872, 817, 750, 712, 574, 522, 503, 427.

Elementární analýza: Nalezeno: C 7,85; H 1,26; N 1,23

2.2.8 Katalyzátor (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu s uhličitanem měďnatým (10)

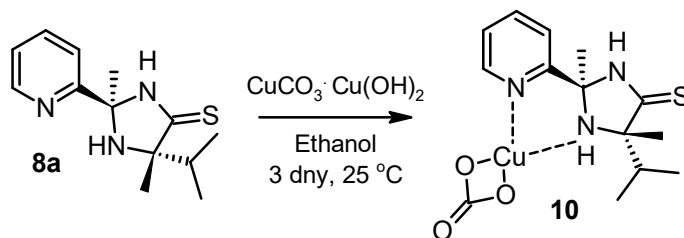


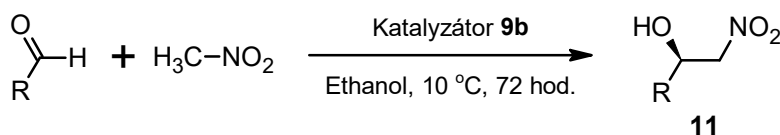
Schéma 21: Příprava katalyzátoru (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu s uhličitanem měďnatým (10).

Do 50 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo předloženo 203 mg (0,92 mmol) $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ a 15 ml bezvodého ethanolu. Baňka byla ponořena do ultrazvukové lázně a po uplynutí 30 minut bylo přidáno 441 mg (1,77 mmol) (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (**8a**). Takto připravená reakční směs byla míchána 72 hodin při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byl ethanol odpařen na vakuové odparce a k odparku bylo přidáno asi 10 ml etheru. Vzniklá sraženina byla opatrně zfiltrována přes analytický filtr a promyta dvakrát 5 ml etheru. Produkt byl sušen při 40 °C v evakuovaném exsikátoru. Takto bylo získáno 218 mg (50%) katalyzátoru **10**.

FT-IR, v/cm^{-1} : 3400, 3311, 2967, 1488, 1378, 1241, 1154, 1098, 1041, 870, 816, 749, 712, 572, 521, 503, 427

Elementární analýza: C 9,85; H 1,44; N 1,68; S 0

2.2.9 Nitroaldoly (11a-d)

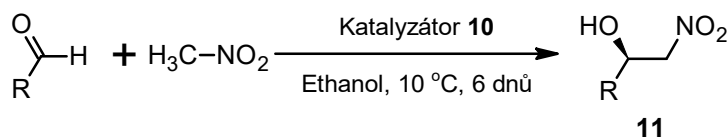


11a: R = Ph, **11b:** R = 2-MeOC₆H₄, **11c:** R = 4-BrC₆H₄, **11d:** R = 4-PhC₆H₄

Schéma 22: Obecné schéma přípravy nitroaldolů s aplikací katalyzátoru **9b**.

Směs připraveného katalyzátoru **9b** (23 mg; 5 mol%), 0,54 ml (10 mmol) nitromethanu a 2 ml bezvodého ethanolu byla míchána při laboratorní teplotě. Po uplynutí jedné hodiny byla směs ochlazená na teplotu 10 °C, byl přidán aldehyd (0,4 mmol) a reakční

směs byla míchána 72 hodin při této teplotě. Poté byl katalyzátor odstraněn centrifugací a promyt třikrát 2 ml etheru. Roztok byl odpařen na vakuové odparce a produkt byl čištěn flash-chromatografií. Jako stacionární fáze byl použit silikagel a jako mobilní fáze směs ethyl-acetátu a hexanu 1:4 (v:v) a enantiomerní přebytky určeny pomocí chirální HPLC.



11a: R = Ph, **11b:** R = 2-MeOC₆H₄, **11c:** R = 4-BrC₆H₄, **11d:** R = 4-PhC₆H₄

Schéma 23: Obecné schéma přípravy nitroaldolů s aplikací katalyzátoru **10**.

Směs připraveného katalyzátoru **10** (23 mg; 5 mol%), 0,54 ml (10 mmol) nitromethanu a 2 ml bezvodého ethanolu byla míchána při laboratorní teplotě. Po uplynutí jedné hodiny byla směs ochlazena na teplotu 10 °C, byl přidán aldehyd (0,4 mmol) a reakční směs byla míchána 6 dnů při této teplotě. Poté byl katalyzátor odstraněn centrifugací a promyt třikrát 2 ml etheru. Roztok byl odpařen na vakuové odparce a produkt byl čištěn flash-chromatografií. Jako stacionární fáze byl použit silikagel a jako mobilní fáze směs ethyl-acetátu a hexanu 1:4 (v:v) a enantiomerní přebytky určeny pomocí chirální HPLC.

2.3 Studium recyklace katalyzátoru **9**

Pro studium recyklace byl vybrán pro oba katalyzátory 2-methoxybenzaldehyd.

2.3.1 Studium recyklace odstředováním katalyzátoru

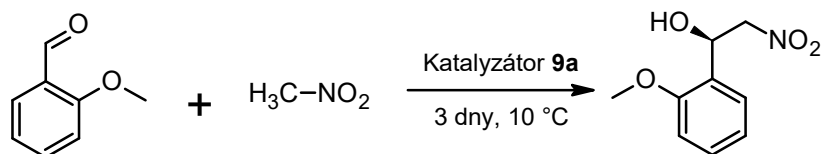


Schéma 24: Reakce nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem při studiu recyklace katalyzátoru **9a**.

Do odstředovací zkumavky bylo předloženo 23 mg (5 mol%) katalyzátoru **9a**, 0,54 ml (10 mmol) nitromethanu a 2 ml bezvodého ethanolu. Tato směs byla míchána při laboratorní teplotě a po uplynutí 1 hodiny byla směs ochlazena na 10 °C a bylo přidáno 54,5 mg (0,4 mmol) 2-methoxybenzaldehydu. Směs byla míchána při teplotě 10 °C tři dny a po uplynutí této doby byl katalyzátor odstraněn centrifugací a promyt třikrát 2 ml etheru. Po

odpaření kapalně fáze byl produkt čištěn flash-chromatografií a analyzován pomocí ^1H NMR a chirální HLPC.

2.3.2 Studium recyklace pomocí dialyzační membrány

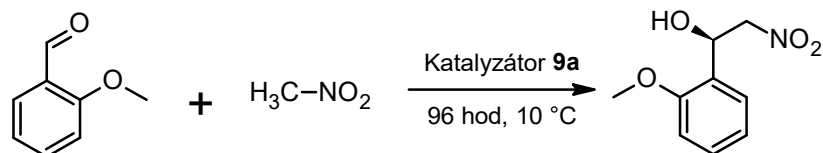


Schéma 25: Reakce nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem při studiu recyklace katalyzátoru **9a** pomocí dialyzační membrány.

Do dialyzační kapsy tvořené membránou (Spectra Por 1 kDa MWCO; velikost pórů cca 1 nm) bylo předloženo 23 mg (5 mol%) katalyzátoru **9a** a ta byla ponořena do reakční směsi tvořené 0,54 ml (10 mmol) nitromethanu a 4 ml bezvodého ethanolu. Tato směs byla po 1 hodině ochlazená na $10\text{ }^\circ\text{C}$ a bylo přidáno 54,5 mg (0,4 mmol) 2-methoxybenzaldehydu. Tato směs se nechala reagovat 96 hodin při $10\text{ }^\circ\text{C}$ a po uplynutí této doby byla dialyzační kapsa vyjmuta a vložena do nové reakční směsi. Zreagovaná směs byla odpařena vakuově odparce a čištěna flash-chromatografií a analyzována pomocí ^1H NMR.

2.3.3 Studium recyklace srážením katalyzátoru

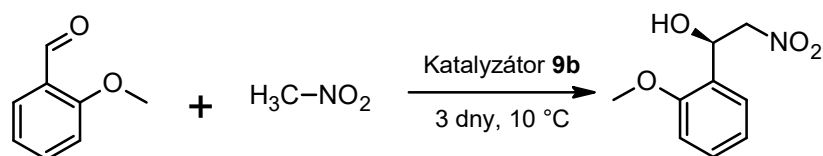


Schéma 26: Reakce nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem při studiu recyklace katalyzátoru **9b**

Do 25 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo předloženo 46 mg (5 mol%) katalyzátoru **9b**, 1,08 ml (20 mmol) nitromethanu a 4 ml bezvodého ethanolu. Směs byla míchána jednu hodinu při laboratorní teplotě. Poté byla směs ochlazená na $10\text{ }^\circ\text{C}$ a bylo přidáno 109 mg (0,8 mmol) 2-methoxybenzaldehydu. Takto připravená reakční směs byla míchána tři dny při teplotě $10\text{ }^\circ\text{C}$. Po uplynutí této doby byl ethanol odpařen na vakuově odparce a k odparku bylo přidáno 8 ml etheru. Vzniklá suspenze byla převedena do odstředivací zkumavky a katalyzátor byl odstraněn centrifugací. Etherický roztok byl odpařen a znovu bylo přidáno 8 ml etheru pro vysrážení zbytků katalyzátoru. Směs byla

převědena do odstřed'ovací zkumavky a zbytky katalyzátoru byly odstraněny opět centrifugací. Etherický roztok byl odpařen a produkt čištěn flash-chromatografií a analyzován pomocí ^1H NMR a chirální HLPC.

2.3.4 Studium recyklace srážením katalyzátoru **9b** s koordinovaným polyethylenglykolem (PEG)

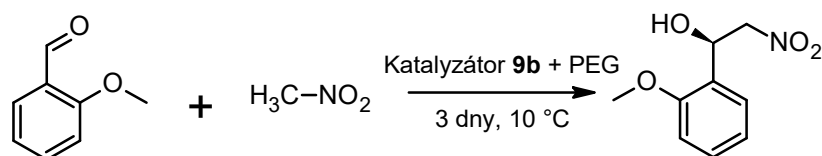


Schéma 27: Reakce nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem při studiu recyklace katalyzátoru **9b** s polyethylenglykolem

Do 25 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo předloženo 23 mg (5 mol%) katalyzátoru **9b**, 0,54 ml (10 mmol) nitromethanu, 50 mg PEG-u a 2 ml bezvodého ethanolu. Směs byla míchána jednu hodinu při laboratorní teplotě. Poté byla směs ochlazena na $10\text{ }^\circ\text{C}$ a bylo přidáno 54,5 mg (0,4 mmol) 2-methoxybenzaldehydu. Takto připravená reakční směs byla míchána tři dny při teplotě $10\text{ }^\circ\text{C}$. Po uplynutí této doby byl ethanol odpařen na vakuové odparce a k odparku bylo přidáno 8 ml etheru. Vzniklá suspenze byla převědena do odstřed'ovací zkumavky a katalyzátor byl odstraněn centrifugací. Etherický roztok byl odpařen a znovu bylo přidáno 8 ml etheru pro vysrážení zbytků katalyzátoru. Směs byla převědena do odstřed'ovací zkumavky a zbytky katalyzátoru byly odstraněny opět centrifugací. Etherický roztok byl odpařen a produkt čištěn flash-chromatografií a analyzován pomocí ^1H NMR a chirální HLPC.

2.4 Studium recyklace katalyzátoru **10**

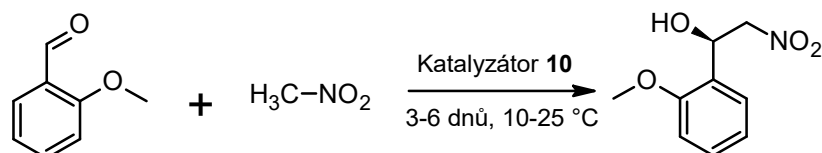


Schéma 28: Reakce nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem při studiu recyklace katalyzátoru **10**.

Do 25 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo předloženo 23 mg (5 mol%) katalyzátoru **10**, 0,54 ml (10 mmol) nitromethanu a 2 ml bezvodého ethanolu. Směs byla

míchána jednu hodinu při laboratorní teplotě. Poté byla směs ochlazená na 10 °C a bylo přidáno 54,5 mg (0,4 mmol) 2-methoxybenzaldehydu. Takto připravená reakční směs byla míchána tři až šest dnů při teplotě 10 °C nebo 25 °C. Po uplynutí reakční doby byl ethanol odpařen na vakuové odparce a k odparku bylo přidáno 8 ml etheru. Vzniklá suspenze byla převedena do odstředivací zkumavky a katalyzátor byl odstraněn centrifugací. Etherický roztok byl odpařen a znovu bylo přidáno 8 ml etheru pro vysrážení zbytků katalyzátoru. Směs byla převedena do odstředivací zkumavky a zbytky katalyzátoru byly odstraněny opět centrifugací. Etherický roztok byl odpařen a produkt čištěn flash-chromatografií a analyzován pomocí ¹H NMR a chirální HLPC.

2.5 Izolace rozpustného podílu katalyzátoru **9b**

Do 25 ml baňky bylo přeloženo 80 mg katalyzátoru **9b** v 10 ml bezvodého ethanolu. Směs se nechala míchat při laboratorní teplotě 3 hodiny a po této době byla suspenze zfiltrována přes analytický filtr. Zeleně zbarvený roztok byl odpařen na vakuové odparce a sušen v evakuované exsikatoru při 40 °C přes noc.

Výtěžek: 9 mg (11 %)

Elementární analýza: Nalezeno: C 54,47; H 6,31; N 14,37

3 Výsledky a diskuse

3.1 Zhodnocení syntézy

Při syntéze obou katalyzátorů byl kladen důraz na optickou čistotu chirálních prekurzorů. Při přípravě (2*R*,5*S*)- resp. (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (**7a** resp. **7b**) jsem vycházel z opticky čistého (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**5**) vzniklého hydrolyzou (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutyronitrilu (**4**). Samotný chirální nitril byl připraven štěpením racemického⁴⁶⁻⁴⁸ nitrilu **2**, který byl připraven *Streckerovou* syntézou^{44,49} z 3-methyl-2-butanonu (**1**) (Schéma 29).

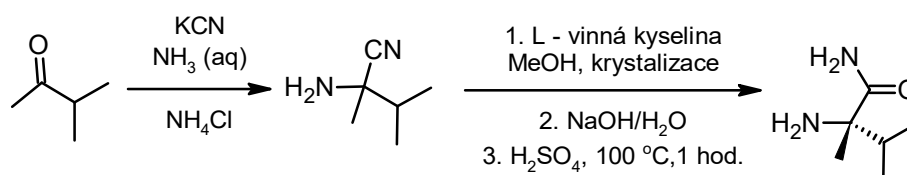


Schéma 29: Syntéza (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**5**).

Samotná reakce byla prováděna v methanolu a vzhledem k přítomnosti anorganických solí neprobíhala v homogenním prostředí, ale v suspenzi. Pro rozpuštění těchto solí byla po ukončení reakční doby přidána voda a výsledný roztok byl extrahován methyl-*tert*-butyletherem. Odpařování zbytků rozpouštědla bylo prováděno na vakuové odparce za laboratorní teploty z důvodu teploty varu⁵⁰ vzniklého nitrilu, který je 44–47 °C při tlaku 3 Torr.

Vzhledem k nutnosti pracovat s opticky čistými sloučeninami, bylo potřeba provést štěpení racemátu⁴⁶⁻⁴⁸ (Schéma 15). To bylo provedeno opakovanou krystalizací s kyselinou L-vinnou nejprve z methanolu a poté dvakrát z vody. Při krystalizaci z methanolu vznikla téměř okamžitě po přidání nitrilu velice hustá suspenze, která byla intenzivně míchána dva dny. Vzhledem k vysokým nárokům na optickou čistotu byla provedena jedna krystalizace navíc ve srovnání s literaturou⁴⁶, a proto byl výtěžek nižší (36 % vs. 49 %). Opticky čistý aminonitril **4** bylo potřeba ihned hydrolyzovat na aminoamid **5** z důvodu jeho snadné racemizace, která je dána ustanovující se rovnováhou mezi aminonitrem **4** a iminem za uvolnění kyanovodíku (Schéma 30)⁴⁸. Rovnovážně vznikající imin má na dvojně vazbě planární uspořádání a zpětně adovaný kyanovodík může přistupovat z obou stran roviny této vazby, což vede k racemizaci. Hydrolyza byla prováděna koncentrovanou kyselinou sírovou, která selektivně poskytuje aminoamid **5**. Vzniklý (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid (**5**) již

Kysele katalyzovaná cyklizační reakce opticky čistého (2*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**5**) s pyridin-2-karbaldehydem probíhala refluxem v methanolu 8 hodin (Schéma 18). Jednotlivé diastereoismery ligandů **7a** a **7b** byly odděleny sloupcovou chromatografií a jejich absolutní konfigurace byla určena na základě srovnání chemických posunů v ¹H NMR spektrech s literaturou²⁹.

Při přípravě (2*R*,5*S*)- resp. (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (**8a** resp. **8b**) se vycházelo z opticky čistého (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**6**), který byl připraven thionací (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**5**) (Schéma 17). Jako thionační činidlo se na základě předchozí práce⁴³ osvědčil P₄S₁₀ v bezvodém dioxanu, avšak výtěžek reakce byl po rekrystalizaci ze směsi cyklohexan/ethyl-acetát o 10% nižší než v uvedené literatuře⁴³. Podobně jako u (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**5**), byly v ¹H NMR spektru pozorovány dva signály pro thioamidické vodíky (9,43 a 8,16 ppm) a dva signály pro methyl skupiny způsobené diastereotopicitou *i*-Pr skupiny v chirální molekule aminothioamidu **6**. Kysele katalyzovaná cyklizační reakce⁴³ (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**6**) s 2-acetylpyridinem (Schéma 19) byla provedena v 1,2-dichlorbenzenu při 130 °C. Po uplynutí reakční doby byl vysokovroucí 1,2-dichlorbenzen (180 °C; lit.⁵¹) odpařen na vakuové odparce. Směs dvou diastereoismery byla rozdělena sloupcovou chromatografií a absolutní konfigurace jednotlivých ligandů byla určena na základě srovnání ¹H NMR spekter s literaturou⁴³. Tyto ligandy vykazují stabilitu na vzduchu, ve vodě a to i v bazickém prostředí, naopak v kyselém prostředí racemizují. Racemizace je způsobena kysele katalyzovaným otevíráním imidazolin-4-thionového cyklu za vzniku příslušné *Schiffovy* báze a následné recyklizaci (Schéma 31), proto je nutné všechny operace s ligandy provádět v bazickém nebo neutrálním prostředí⁴³.

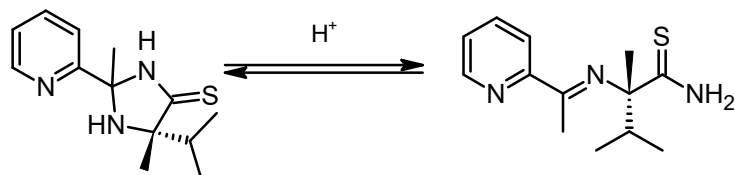


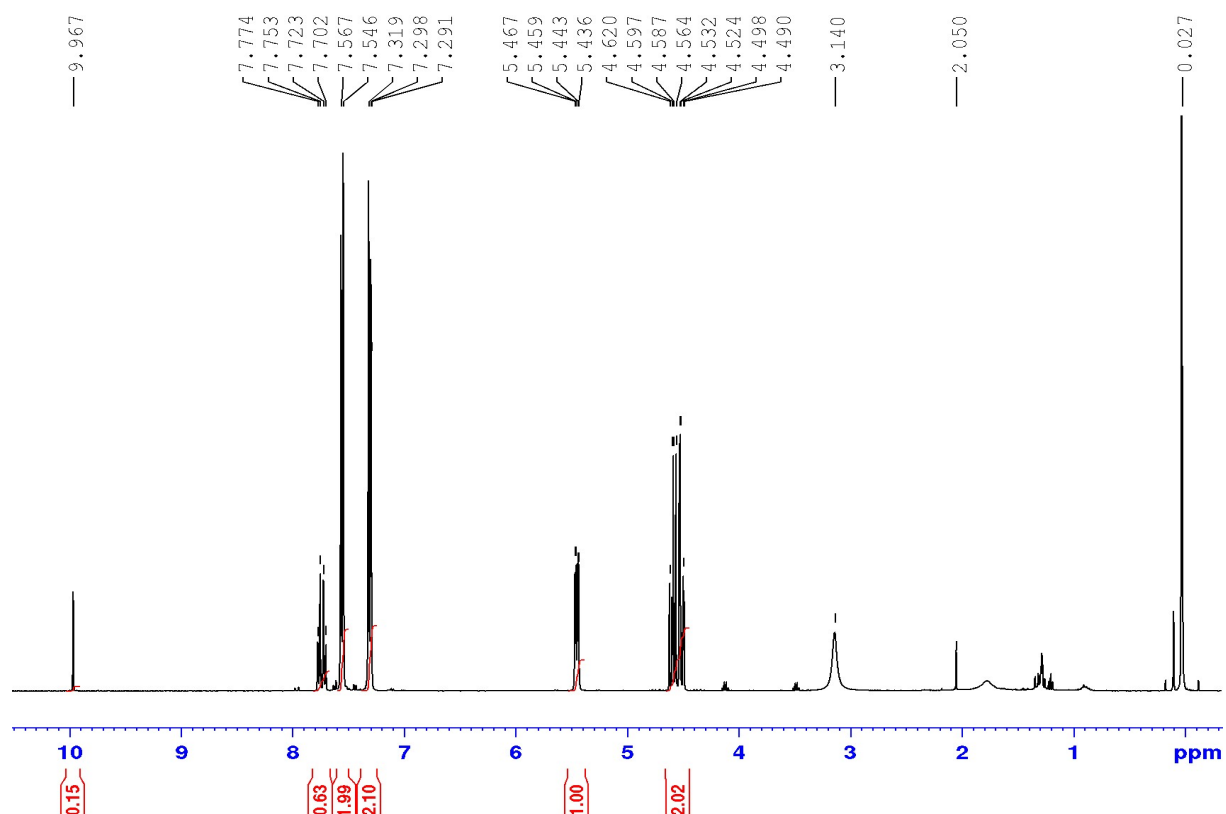
Schéma 31: Racemizace sirného ligandu probíhající v kyselém prostředí.

3.2 Zhodnocení aplikace katalyzátorů při *Henryho* reakci

Motivací použití samotného uhličitanu měďnatého jako zdroje měďnatého kationtu a zároveň i nerozpustné matrice pro ukotvení enantioselektivního katalyzátoru bylo předchozí zjištění aktivity měďnatého komplexu 5-isopropyl-5-methyl-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu, ukotveného na blokový kopolymer α -methoxypoly(ethylenglykol)-*b*-poly(L-glutamové kyseliny)⁴². Tento kopolymer (PEG-*b*-PG-Cu) tvoří koloidní matici, na jejímž povrchu je chelátovým způsobem vázán měďnatý kationt (jako ligandy zde vystupují aminové a karboxylátové skupiny) externě komplexovaný dalším chirálním ligandem na bázi imidazolin-4-onu. Připravený heterogenní katalyzátor vykazoval obdobné hodnoty enantiomerních přebytků při *Henryho* reakci a navíc byl vhodný pro vícenásobné použití.

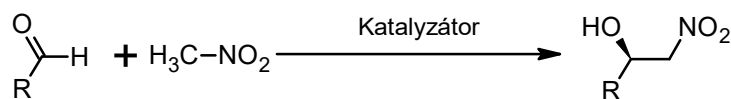
Katalyzátory **9** a **10** (resp. jejich varianty dále rozlišované přidáním písmeny **a-b**) byly proto připraveny koordinací chirálních ligandů **7a** resp. **8a** na samotný uhličitan měďnatý. V obou případech koordinace probíhala v bezvodém ethanolu po dobu 3 dnů. Po odpaření ethanolu a přidání etheru se katalyzátor zfiltraval přes analytický filtr a podíl na filtru byl promyt etherem pro odstranění přebytečného nekoordinovaného ligandu a následně vysušen. Katalyzátory s chirálními ligandy **7b** a **8b** se *syn* uspořádáním nebyly připraveny a aplikovány z toho důvodu, že v rámci předchozích studií byla zjištěna jejich nižší enantioselektivita. *Anti* uspořádání na obou stereogenních centrech poskytuje produkty s vyšší enantioselektivitou ve srovnání s katalyzátory se *syn* uspořádáním^{28,29,32,52-55}.

Nejprve byl studován připravený katalyzátor **9b**, který byl použit při *Henryho* reakci čtyř aromatických aldehydů – benzaldehydu, 4-brombenzaldehydu, 2-methoxybenzaldehydu a bifenylyl-4-karbaldehydu – s nitromethanem. Ve všech případech se ukázalo, že reakce skutečně probíhá, avšak značně pomaleji, než v případě použití homogenního komplexu ligandu s octanem měďnatým²⁹, resp. heterogenního katalyzátoru PEG-*b*-PG-Cu-L⁴² za stejné teploty (10 °C) a množství katalyzátorů. Přestože byla reakční doba oproti literatuře^{29,42} prodloužena o 24-36 hod. až na 72 hod., konverze aldehydu stanovená pomocí ¹H NMR odpařené surové reakční směsi po flash-chromatografii (Obrázek 10) byla pouze v rozmezí 34-87%. Rovněž enantiomerní přebytek, pohybující se v rozmezí 50-87% *ee*, byl s jedinou výjimkou nižší, než ten, který by získán jak s homogenním, tak i heterogenním katalyzátorem. Celkové srovnání vyplývá z Tabulky 1.



Obrázek 10: Stanovení konverze 4-brombenzaldehydu pomocí ^1H NMR spektra. Konverze byla určena na základě integrálních intenzit signálu aldehydické skupiny (9,97 ppm) a signálu CH skupiny nitroaldolu (5,45 ppm).

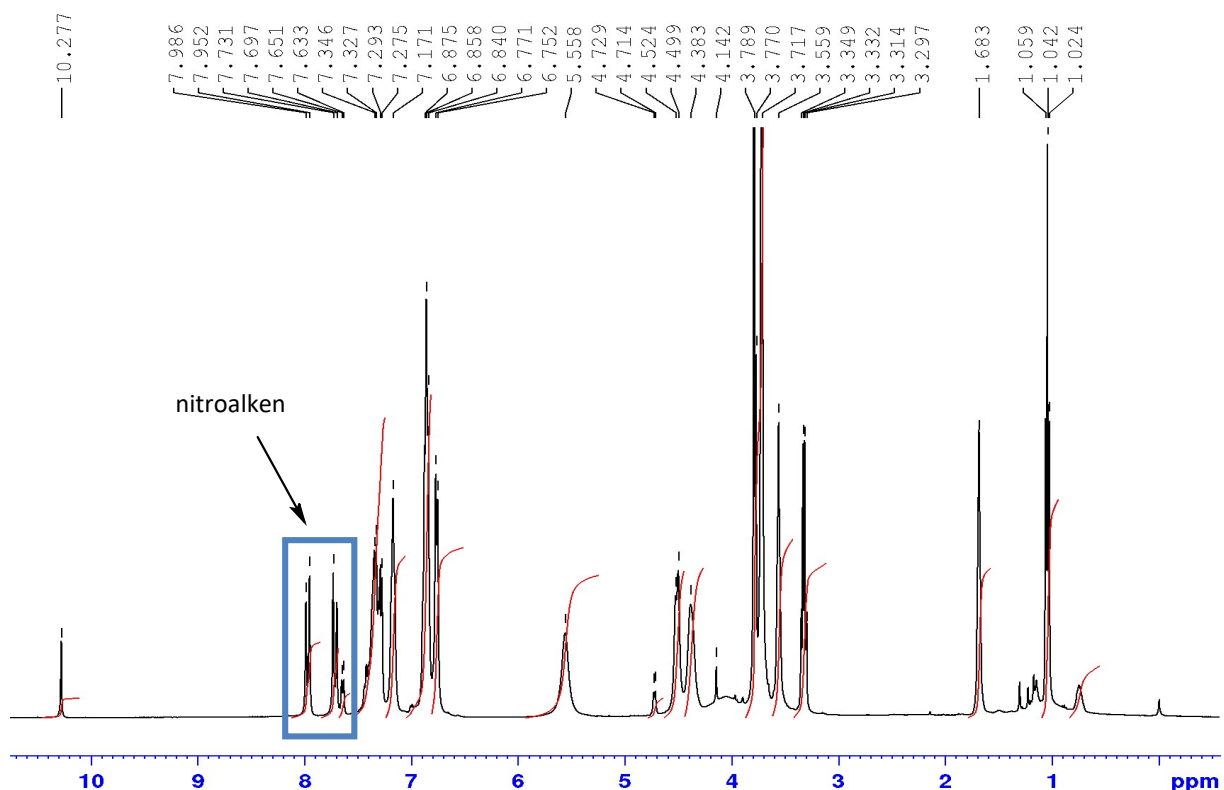
Tabulka 1: Reakční podmínky, konverze a enantiomerní přebytky nitroalkoholů při aplikaci katalyzátoru **9b** (reakční doba 72 hod., teplota 10 °C) a srovnání s literaturou.



R	L-Cu(OAc) ₂ (ref. ²⁹)		PEG- <i>b</i> -PG-Cu-L (ref. ⁴²)		L-CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂ (9b)	
	Konverze (%)	ee (%)	Konverze (%)	ee (%)	Konverze (%)	ee (%)
Ph	97	92	98	84	72	86
2-MeOC ₆ H ₄	97	92	96	90	55	85
4-BrC ₆ H ₄	97	92	89	61	87	50
4-PhC ₆ H ₅	97	92	98	78	34	89

Z důvodu nízké konverze byl učiněn pokus o její zvýšení zvýšením koncentrace ligandu navázaného na bazický uhličitán měďnatý. Katalyzátor obsahující 2,82% dusíku,

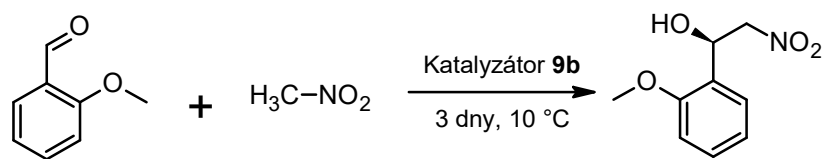
který byl k dispozici z předchozích předběžných studií, byl sice aktivnější – konverze se zvýšila až na 92%, avšak zároveň se v reakční směsi začal objevovat i achirální produkt eliminace – odpovídající nitroalken – a to v množství až 33% (Obrázek 11).



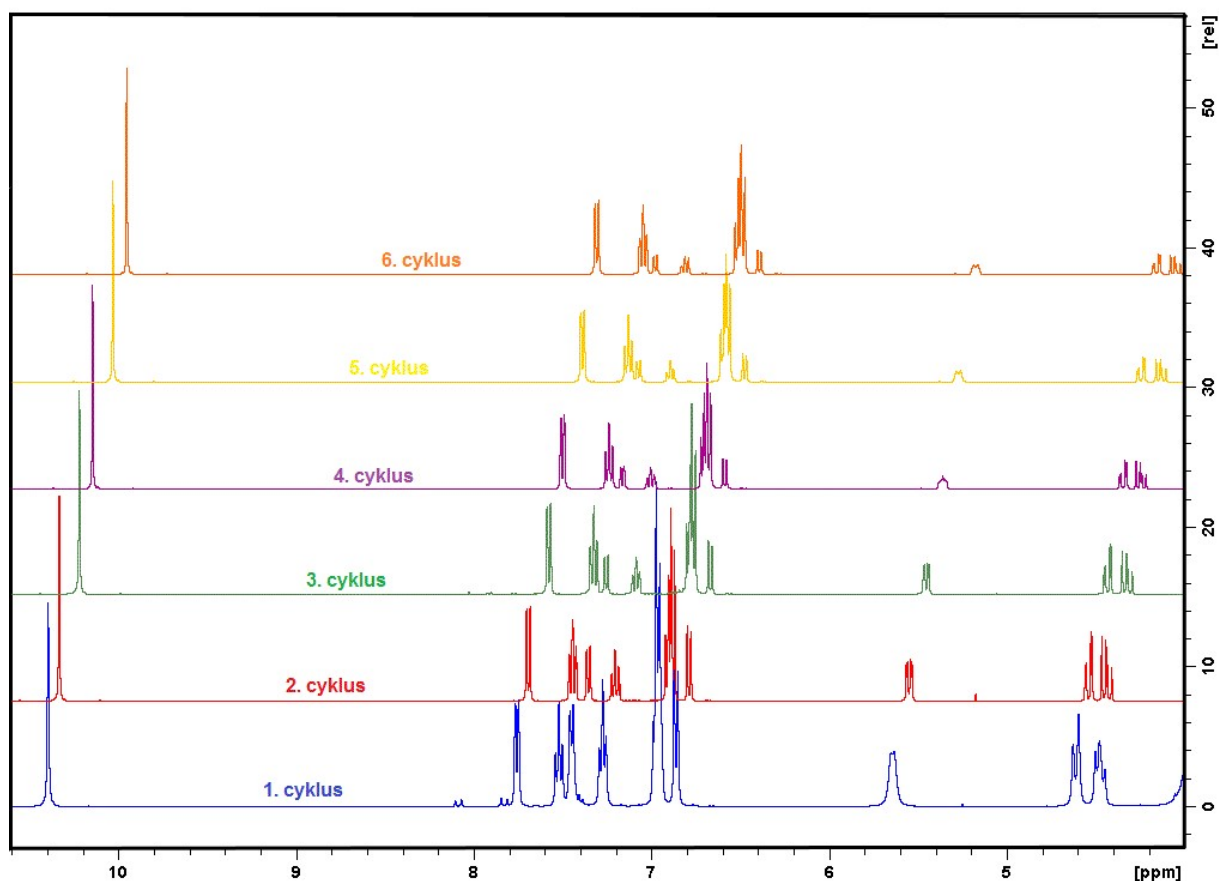
Obrázek 11: ^1H NMR spektrum produktu *Henryho* reakce s katalyzátorem s vyšší koncentrací ligandu v katalyzátoru (N 2,82%). Produkt eliminace a jeho zastoupení bylo stanoveno na základě signálů s chemickými posuny 7,97 a 7,71 ppm.

Přes relativně nízkou konverzi byl učiněn pokus o recyklaci katalyzátoru **9b** při reakci s 2-methoxybenzaldehydem, kde byla zjištěna nadpoloviční konverze a vcelku vysoký enantiomerní přebytek produktu. Reakční směs byla v každém cyklu odpařena, extrahována etherem a etherický extrakt byl po odpaření a flash-chromatografií analyzován ^1H -NMR a chirální HLPC. Celkem takto bylo provedeno 6 cyklů, během nichž se konverze stále snižovala až na 20% a klesal i enantiomerní přebytek a to až na 75% (Tabulka 2). Pokles konverze je zjevný i ze změřených ^1H NMR spekter, kdy při nastavení stejné relativní intenzity signálu $-\text{CHO}$ skupiny (10,4 ppm) pro všechny cykly byl pozorován pokles relativní intenzity signálu CH nitroaldolu (5,6 ppm) (Obrázek 12).

Tabulka 2: Recyklace katalyzátoru **9b** (reakční doba cyklu 72 hod.; teplota 10 °C).



Pořadí cyklu	Konverze (%)	<i>ee</i> (%)
1	55	85
2	39	78
3	30	80
4	25	78
5	23	76
6	20	75

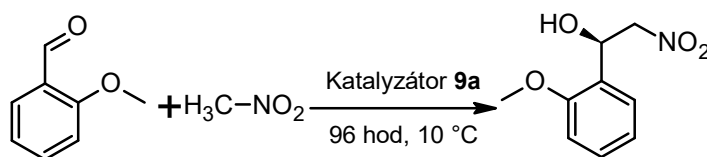


Obrázek 12: Pokles konverze sledovaný pomocí ^1H NMR při recyklaci katalyzátoru **9b**. Relativní intenzita signálu $-\text{CHO}$ skupiny (10,4 ppm) byla nastavena pro všechny cykly stejná a byl pozorován pokles relativní intenzity CH skupiny nitroaldolu (5,6 ppm).

Setrvalý úbytek konverze i enantiomerního přebytku mne vedl k myšlence o postupném vymývání katalyzátoru z matrice. Tato domněnka byla potvrzena pokusem, při kterém byla namísto extrakce provedena centrifugace reakční směsi, a dekantovaný podíl byl odpařen. Zatímco v prvním cyklu byl získán stejný výsledek (konverze i *ee*), již v druhém cyklu konverze klesla na nulu (samotný $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ reakci nekatalyzuje) a elementární analýza použitého katalyzátoru prokázala nulový obsah dusíku. To znamená, že ethanolom došlo k úplnému vymytí ligandu, resp. jeho rozpustného komplexu s $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ do kapalné fáze. To bylo potvrzeno i na základě pokusu, kdy byl katalyzátor míchán v suchém ethanolu a po filtraci a odpaření byla izolována samotná rozpustná forma katalyzátoru, odpovídající přibližně 2 ekvivalentům ligandu na 1 ekvivalent uhličitanu. V etheru, kde je ligand resp. komplex méně rozpustný, případně je silněji sorbován na povrch bazického uhličitanu měďnatého, dochází k vymývání pomaleji, což bylo pozorováno na hmotnostní ztrátě katalyzátoru přibližně o 2 mg v každém cyklu. Pokles enantiomerního přebytku není s výjimkou prvního cyklu příliš výrazný.

Další potvrzení faktu o vymývání katalyzátoru přinesl experiment s polopropustnou membránou. Heterogenní katalyzátor **9a** byl umístěn do dialyzační kapsy, tvořené membránou (Spectra Por 1 kDa MWCO; velikost pórů cca 1 nm) a ponořen do reakční směsi, obsahující 2-methoxybenzaldehyd a nitromethan. I v tomto uspořádání však docházelo k výraznému snižování konverze (Tabulka 3) a to již po třech cyklech. Navíc bylo nutné díky pomalé difúzi skrz membránu prodloužit reakční čas až na 96 hod.

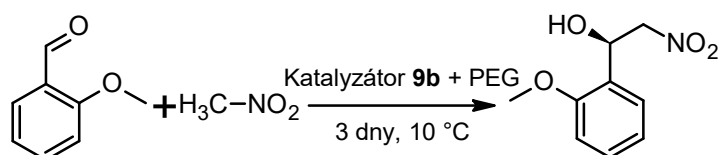
Tabulka 3: Recyklační schopnosti katalyzátoru **9a** při difúzním průběhu reakce 2-methoxybenzaldehydu s nitromethanem přes membránu (96 hod. při 10 °C).



Pořadí cyklu	Konverze (%)
1	58
2	37
3	28

Další modifikace postupu při recyklačním experimentu spočívala v přidavku polyethylenglykolu ($M = 6000 \text{ g/mol}$). Tato modifikace byla zvolena proto, že i v původním imobilizovaném katalyzátoru PEG-*b*-PG-Cu tento polymer slouží jako součást nosiče a může ovlivňovat i katalytickou aktivitu. Jak je patrné z Tabulky 4, konverze skutečně stoupla až na 73% a docházelo pouze k jejímu mírnému poklesu na cca 66% v třetím cyklu. Enantiomerní přebytky zůstaly zachovány. Tato skutečnost výrazně zlepšuje upotřebitelnost mnou připraveného katalyzátoru.

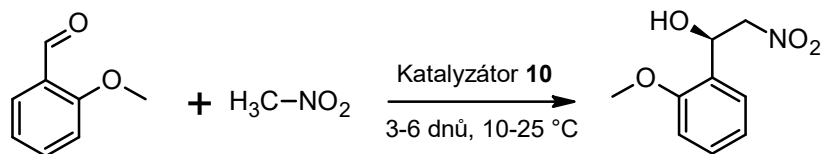
Tabulka 4: Recyklační schopnosti katalyzátoru **9b** s PEG pro reakce 2-methoxybenzaldehydu s nitromethanem (3 dny při 10 °C).



Pořadí cyklu	Konverze (%)	ee (%)
1	73	85
2	70	86
3	66	87

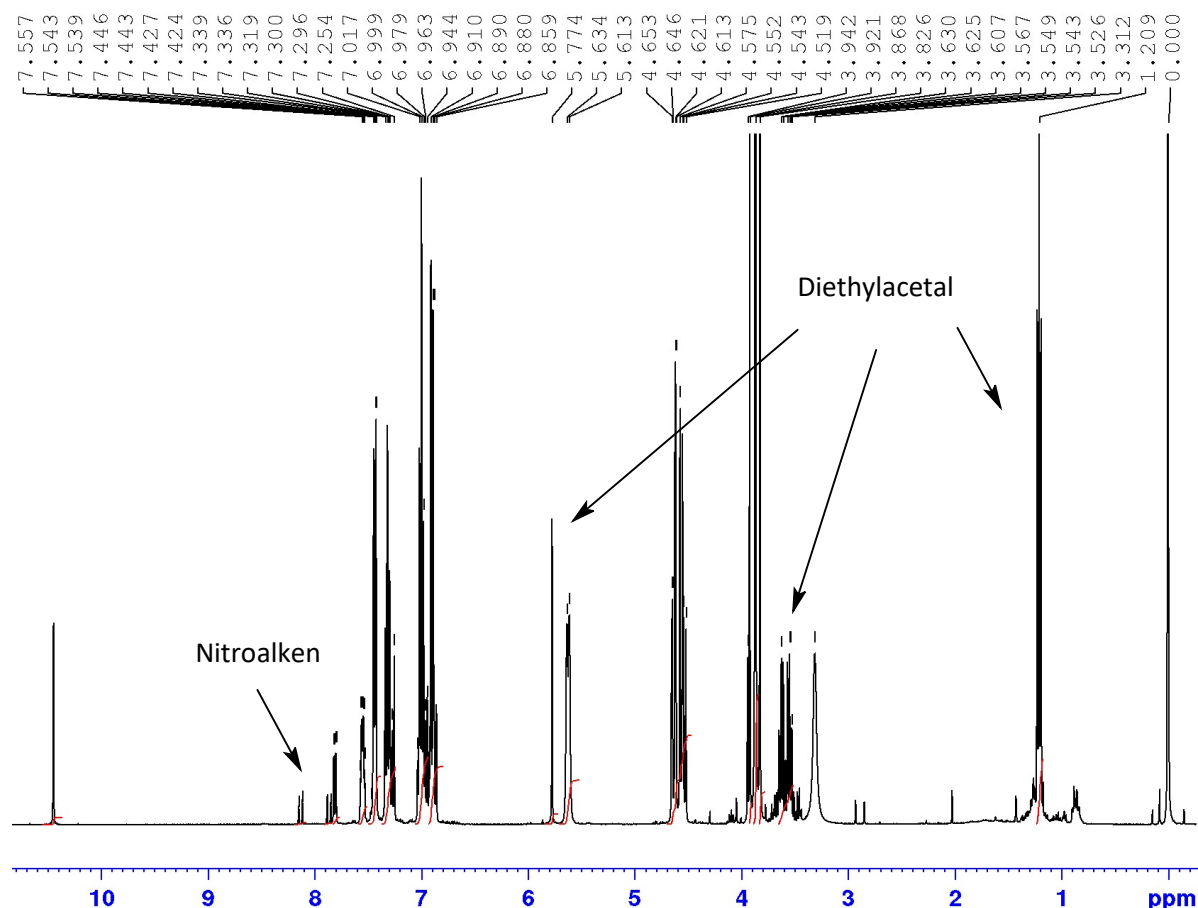
Analogická studie katalytických schopností při *Henryho* reakci byla paralelně provedena i se sirným analogem **10**. Při studiu recyklačních schopností katalyzátoru **10** byly pro první cyklus zvoleny stejné podmínky jako při studiu recyklace katalyzátoru **9b**, avšak bylo zjištěno, že reakce probíhá ještě pomaleji než v případě katalyzátoru **9b** (viz Tabulka 5). Ve snaze zvýšit konverzi byl proto 2. cyklus prováděn při laboratorní teplotě. V tomto cyklu byl sice pozorován předpokládaný nárůst konverze až na 69%, ale zároveň byl po analýze v reakční směsi pozorován i produkt eliminace a také příslušný diethylacetal (Obrázek 13). Došlo také ke snížení enantiomerního přebytku požadovaného nitroaldolu a to o 16%. Proto byly další cykly prováděny při původních 10 °C, ale byl prodloužen reakční čas na 6 dnů. I v těchto případech byl v reakční směsi pozorován příslušný diethylacetal, ale nitroalken už nevznikal. Prodloužení reakční doby vedlo u nejméně reaktivního 2-methoxybenzaldehydu ke zvýšení konverze z 19% až na 34% a enantiomerní přebytek se s výjimkou 1. cyklu pohyboval okolo 56% (Tabulka 5).

Tabulka 5: Recyklační schopnosti katalyzátoru **10** pro *Henryho* reakci 2-methoxybenzaldehydu s nitromethanem po vysrážení z reakční směsi etherem.



Pořadí cyklu	Čas (dny)	Teplota (°C)	Konverze (%)*	ee (%)
1	3	10	19 (0)	71
2	3	25	69 (15)	55
3	6	10	28 (27)	58
4	6	10	34 (31)	56
5	6	10	33 (31)	55

*Konverze udává přeměnu výchozího aldehydu na nitroaldol. Číslo v závorce udává konverzi na diethylacetal.

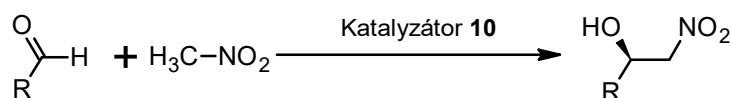


Obrázek 13: ^1H NMR spektrum 2. cyklu recyklace katalyzátoru **10**. Kromě výchozího 2-methoxybenzaldehydu a požadovaného nitroaldolu byl v reakční směsi pozorován i nitroalken a diethylacetal.

U ostatních aromatických aldehydů závisela konverze (Tabulka 6) na polárních efektech přítomného substituentu. Anomálně vysoká konverze *Henryho* reakce byla pozorována v případě benzaldehydu. Tuto anomálii lze vysvětlit snadnou oxidovatelností tohoto aldehydu na kyselinu benzoovou, která byla zachycena při flash-chromatografii surové reakční směsi. Tato nežádoucí oxidace tak zdánlivě zvyšuje konverzi (zvyšuje poměr nitroaldol/aldehyd).

Konverze i pozorovaný enantiomerní přebytek pro 2-methoxybenzaldehyd jsou ve většině případů výrazně nižší než při použití homogenního⁴³ katalyzátoru (konverze 49% a enantiomerní přebytek 93%), resp. katalyzátoru imobilizovaného na různých nosičích⁴³ (konverze 96-99% a enantiomerní přebytek 74-85%). Poměrně výrazné snížení konverze pro reakci s katalyzátorem **10** lze vysvětlit výše uvedenou tvorbou 2-methoxybenzaldehyd-diethylacetalu, který se v literárně publikovaných pracích neobjevuje.

Tabulka 6: Reakční podmínky, konverze a enantiomerní přebytky nitroalkoholů při aplikaci katalyzátoru **10**.



	R	Čas (dny)	Teplota (°C)	Konverze (%)	ee (%)
11a	Ph	6	10	98	76
11b	2-MeOC ₆ H ₄	3	10	19	71
11c	4-BrC ₆ H ₄	6	10	48	77
11d	4-PhC ₆ H ₄	6	10	42	61

4 Závěr

Závěrem lze tedy říci, že samotný bazický uhličitan měďnatý má jen s omezenou schopností sloužit jako inertní matrice – jeho jedinou výhodou je fakt, že se z reakční směsi separuje snadněji, než homogenní katalyzátor, obsahující jako ligand octanový aniont. Ve srovnání s polymerním katalyzátorem PEG-*b*-PG-Cu-L je však mnohem méně účinný. Byl však zjištěn pozitivní vliv přítomného PEG-u, který zvýšil konverzi a udržel ji i v dalších cyklech. Při srovnání katalytické aktivity kyslíkatého a siřného katalyzátoru **9b** a **10** bylo zjištěno, že lepší výsledky jak v konverzi tak i enantiomerním přebytku poskytuje kyslíkatý katalyzátor **9b**. Výjimkou byl pouze 4-brombenzaldehyd, u něhož byl zjištěn vyšší enantiomerní přebytek při použití siřného katalyzátoru a to o 27%.

5 Literatura

1. Wnendt, S., Finkam, M., Winter, W., Ossig, J., Raabe, G., Zwingenberger, K. *Chirality* **1996**, *8*, 390-396.
2. Nishimura, K., Hashimoto, Y., Iwasaki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *45*, 1157-1159.
3. Wiig, K. A., Whitlock, J. R., Epstein, M. H., Carpenter, R. L., Bear, M. F., *Neurobiol. Learn. Mem.* **2009**, *92*, 106-113.
4. Nakamura, H., Ishii, K., Yokoyama, Y., Motoyoshi, S., Natsuka, K., Shimizu, M. *J. Pharm. Pharmacol.* **1980**, *32*, 635-642.
5. Cahn, R. S., Ingold, C. K., Prelog, V. *Angew. Chem.* **1966**, *5*, 385-415.
6. Červinka, O. *Chem. Listy*, **1999**, *93*, 294-305.
7. Ogasarawa, M. *Tetrahedron*, **2009**, *20*, 259-271.
8. Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193-2222.
9. Williams, P. L., Girald, E. *Chem. soc. rev.*, **2001**, *30*, 145-157.
10. Corradini, R., Sforza, S., Tedeshi, T., Marchelli, R. *Chirality*, **2007**, *19*, 269-294.
11. Mitchell, D. K., Sauvage, J. P. *Angew. Chem.* **1988**, *27*, 930-931.
12. Perret-Aebi, L. E., Zelewsky, A., Dietrich-Buchecker, C., Sauvage, J. P. *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 4482-4485.
13. Lukin, O., Godt, A., Vögtle, F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1878-1883.
14. Gao, E. Q., Yue, Y. F., Bai, S. Q., He, Z., Yan, Ch. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1419-1429.
15. Mason, S. F., Vane, G. V., Schofield, K., Wells, R. J., Whitehurst, J. S. *J. Chem. Soc. B.* **1967**, 553-556.
16. Baechler, R. D., Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3090-3093.
17. Pope, J. W., Peachey, S. J. *J. Chem. Soc.* **1900**, *77*, 1072-1075.
18. Campbell, S. J., Darwish, D. *Can. J. Chem.* **1973**, *52*, 2953-2959.
19. Gao, Y., Hanson, R. M., Klunder, J. M., Ko, S. Y., Masamune, H., Sharpless, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
20. Gao, C. Z., Wang, T. S., Chen, J., Fei, F., Zhang, Y., Yang, B. *J. Chem. Res.* **2014**, *38*, 490-492.
21. Tokunaga, M., Larrow, J. F., Kakiuchi, F., Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936-938.
22. Ward, R. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1475-1490.

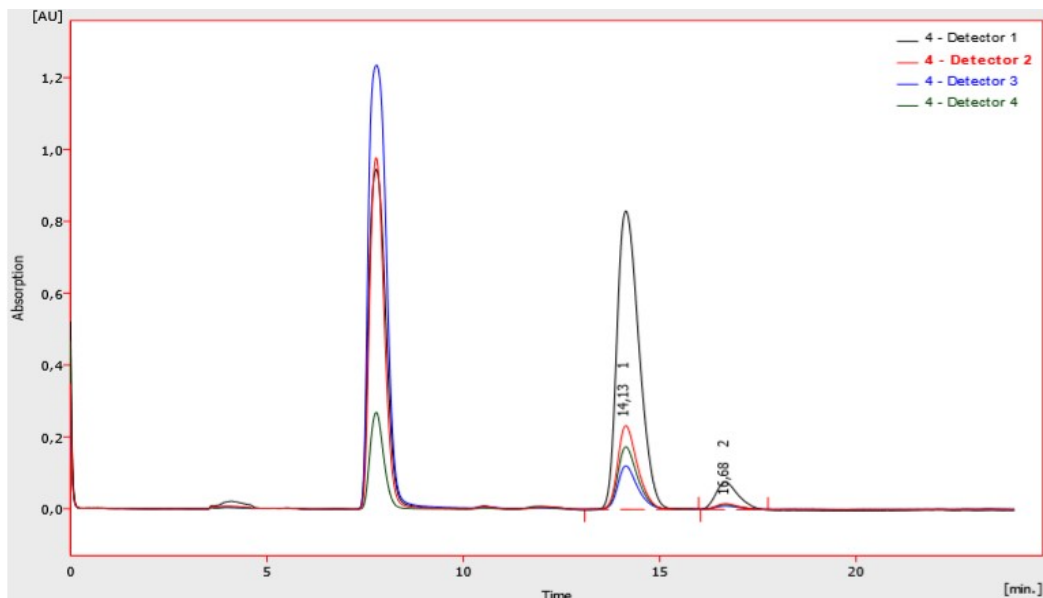
23. Gihani, M. T. El, Williams, J. M. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11-15.
24. Allen, J. V., Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859-1862.
25. Qi-Lin Zhou (Ed.), *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
26. Sasai, H., Suzuki, T., Arai, S., Arai, T., Shibasaki, M. *J. Am. Soc. Chem.* **1992**, *114*, 4418-4420.
27. Gröger, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4116–4123.
28. Evans, D. A., Seidel, D., Rueping, M., Lam, H. W., Shaw, J. T., Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692-12693.
29. Panov, I., Drabina, P., Padělková, Z., Šimůnek, P., Sedlák, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4787-4793.
30. Drabina, P., Karel, S., Panov, I., Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 334-339.
31. MacMillan, D. V. C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
32. Drabina, P., Horáková, E., Růžičková, Z., Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 141-147.
33. Shimizu, H., Holder, J. C., Stoltz, B. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1637–1642.
34. Johnson, T., Lautens, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4043–4045.
35. Holder, J. C., Marziale, A. N., Gatti, M., Bin, M., Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 74–77.
36. Procopiou, P. A., Barrett, V. J., Bevan, N. J., Biggadike, K., Box, P. C., Butchers, P. R., Coe, D. M., Conroy, R., Emmons, A., Ford, A. J., Holmes, D. S., Horsley, H., Kerr, F., Li-Kwai-Cheung, A. M., Looker, B. E., Mann, I. S., McLay, I. M., Morrison, V. S., Mutch, P. J., Smith, C. E., Tomlin, P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4522-4530.
37. Bhosale, D. S., Drabina, P., Kincl, M., Vlček, M., Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1300-1306.
38. Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
39. McNamara, C. A., Dixon, M. J., Bradley, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275-3300.
40. Kristensen, T. E., Hansen, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179-3204.
41. Harmand, L., Drabina, P., Pejchal, V., Husáková, L., Sedlák, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6240-6243.
42. Bhosale, D. S., Drabina, P., Palarčík, J., Hanusek, J., Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 334-339.

43. Nováková, G., Drabina, P., Frumarová, B., Sedlák, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2541-2552.
44. Shu, L., Wang, P. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 298-300.
45. Sedlák, M., Halama, A., Kaválek, J., Macháček, V., Štěrba, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *1*, 150-160.
46. Drabina, P.: Disertační práce: *Příprava, charakterizace a využití imidazolonylpyridinů a jejich komplexů s přechodnými kovy*, Univerzita Pardubice **2006**.
47. W. H. Gastrock, P. J. Wepplo, (American Cyanamid Company), U.S. Patent 4,683,324, 1987.
48. Kuethe, J. T., Gauthier, D. R., Beutner, G. L., Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7469-7472.
49. Ogata, Y., Kawasaki, A. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 325-329.
50. Deng, L. *Synthesis* **2001**, *16*, 2445-2449.
51. Wang, H., Liu, J., Han, Y. *Polymer* **2013**, *54*, 948-957.
52. Blay, G., Domingo, L. R., Hernández, V., Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4725–4730.
53. Constable, E. C., Zhang, G., Housecroft, C. E., Neuburger, M., Schaffner, S., Woggon, W. D. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1064–1069.
54. Noole, A., Lippur, K., Metsala, A., Loop, M., Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313–1316.
55. Hartley, F. R. *Chem. Soc. Rev.* **1973**, *2*, 163–179.

Přílohy

Přílohy I: Záznamy z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro jednotlivé nitroaldoly

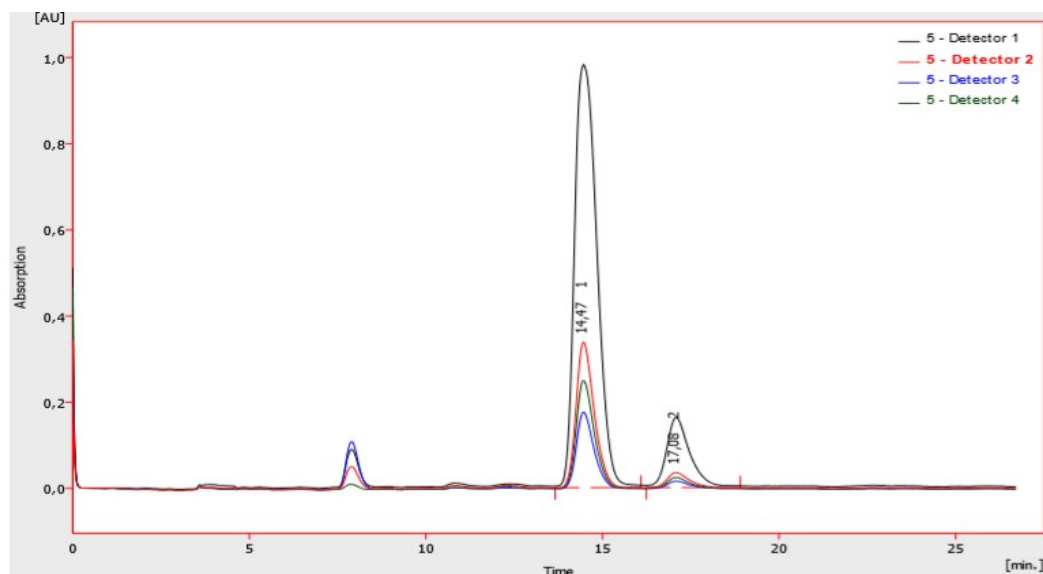
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (1. cyklus recyklace katalyzátoru **9b**).



Result Table (Uncal - 4 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,133	8266,315	233,349	92,4	93,4	0,54	744
2	16,683	682,216	16,391	7,6	6,6	0,64	758
Total		8948,531	249,740	100,0	100,0		

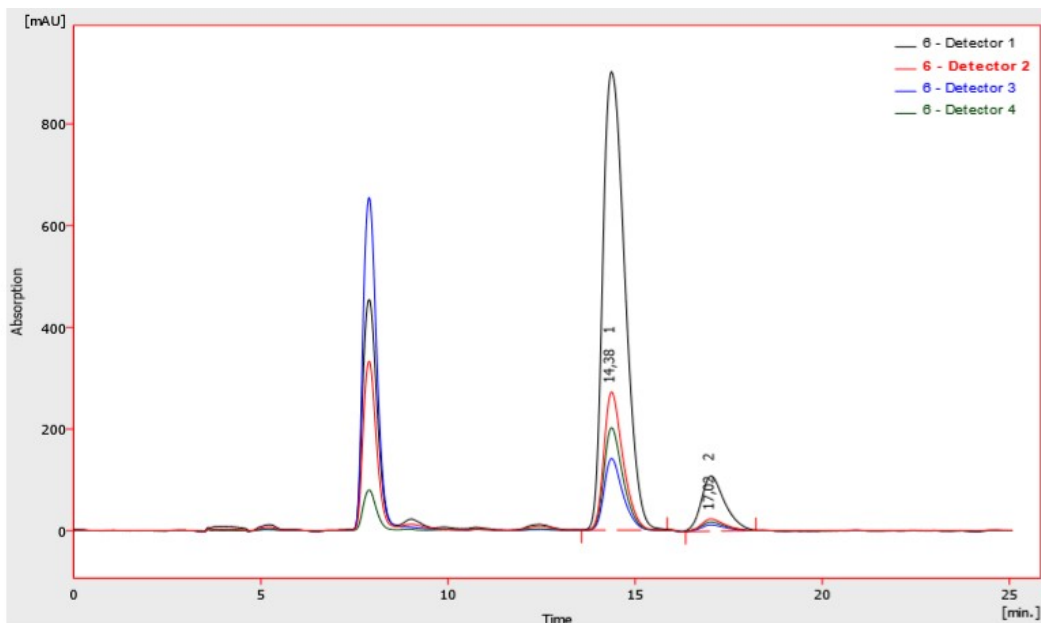
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (2. cyklus recyklace katalyzátoru **9b**).



Result Table (Uncal - 5 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,467	12045,559	337,568	88,8	90,7	0,55	867
2	17,083	1511,882	34,544	11,2	9,3	0,66	947
Total		13557,441	372,112	100,0	100,0		

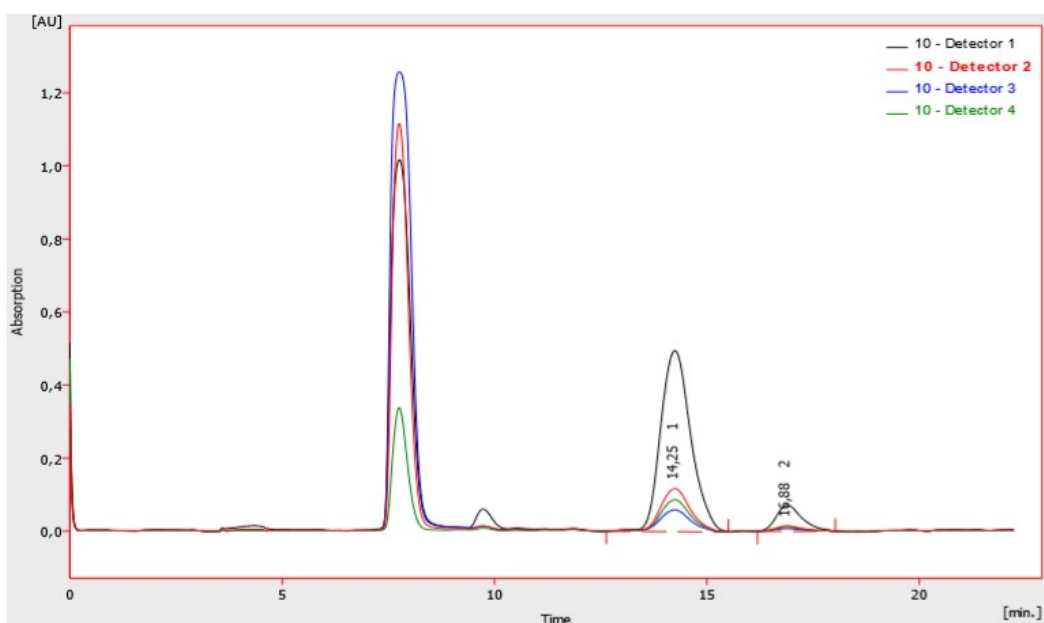
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (3. cyklus recyklace katalyzátoru **9b**).



Result Table (Uncal - 6 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14.375	9688,072	271,608	89,9	91,8	0,55	905
2	17,025	1088,102	24,215	10,1	8,2	0,70	898
Total		10776,173	295,824	100,0	100,0		

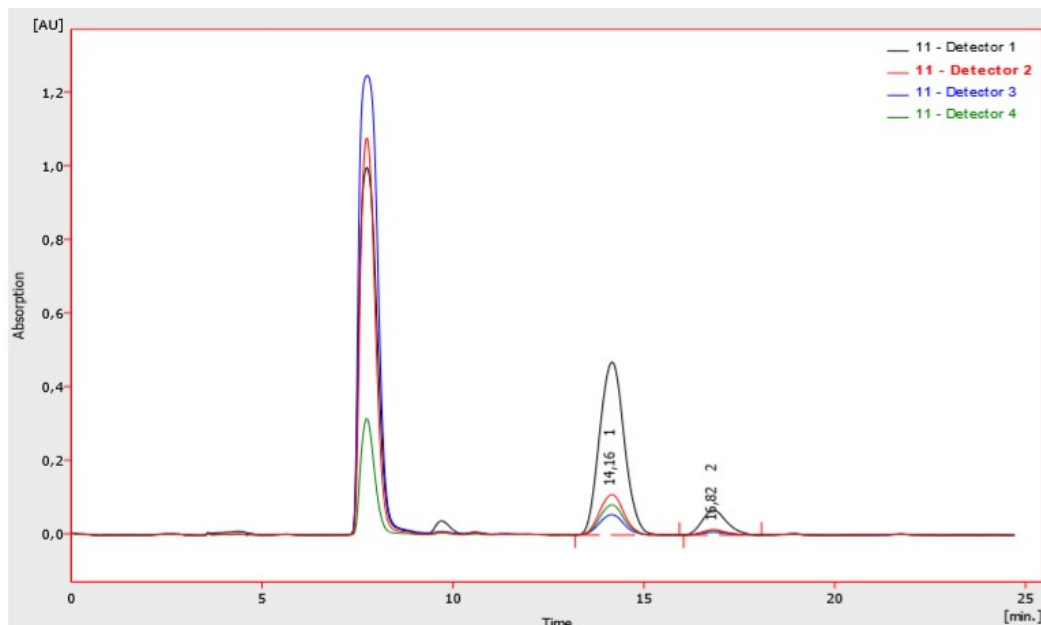
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (4. cyklus recyklace katalyzátoru **9b**).



Result Table (Uncal - 10 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,250	5829,799	117,836	89,1	88,5	0,75	790
2	16,875	713,069	15,264	10,9	11,5	0,69	880
Total		6542,868	133,100	100,0	100,0		

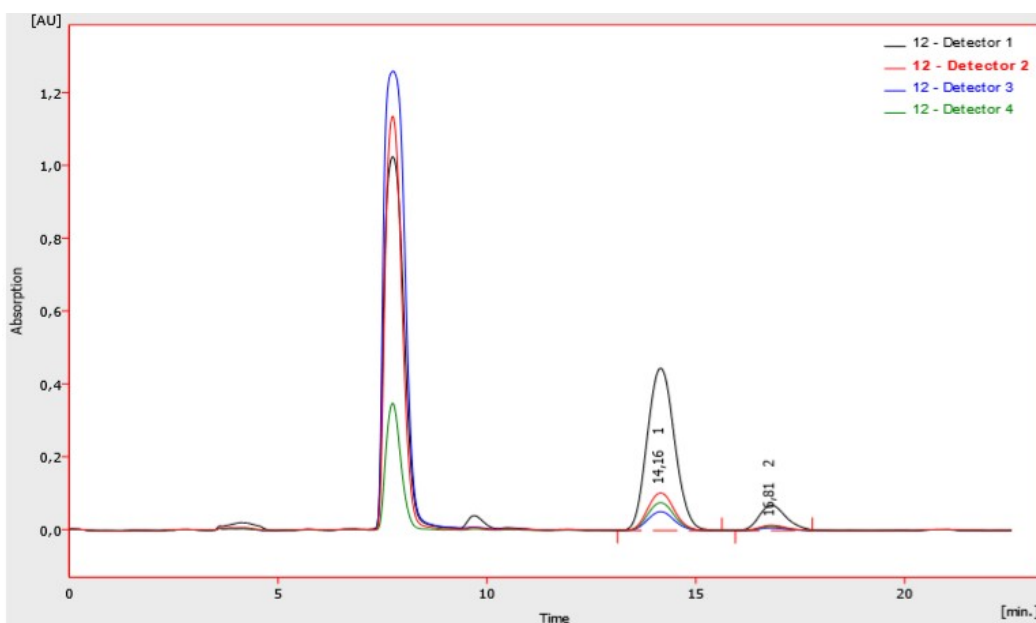
Záznam z chirální HPLC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (5. cyklus recyklace katalyzátoru **9b**).



Result Table (Uncal - 11 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,158	4892,813	109,728	88,0	88,0	0,70	650
2	16,817	665,673	14,913	12,0	12,0	0,69	629
	Total	5558,486	124,640	100,0	100,0		

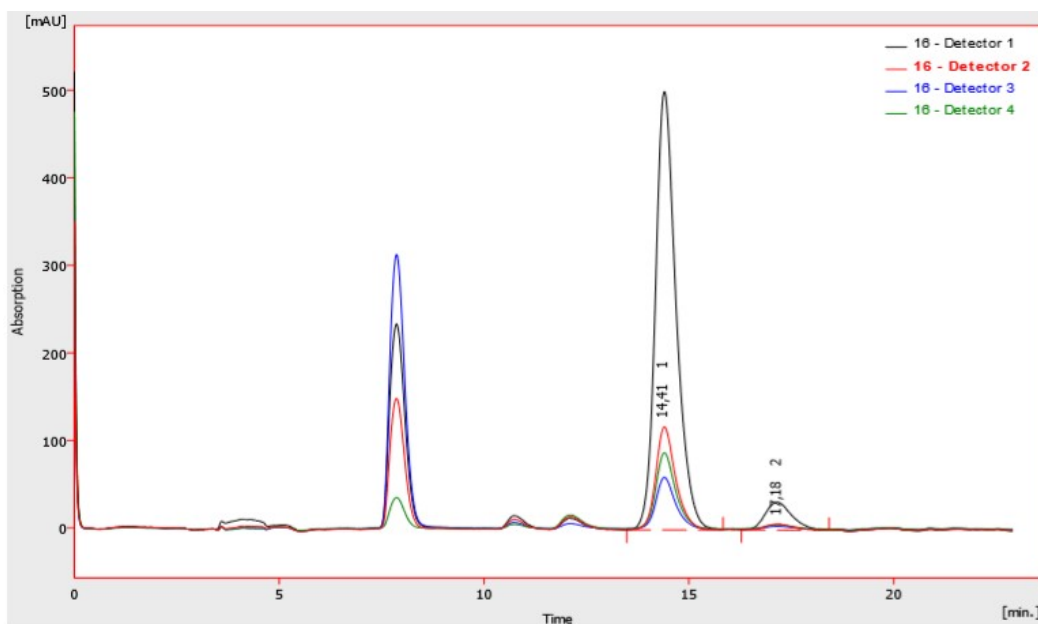
Záznam z chirální HPLC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (6. cyklus recyklace katalyzátoru **9b**).



Result Table (Uncal - 12 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,158	4577,797	103,128	87,4	87,5	0,71	684
2	16,808	657,886	14,732	12,6	12,5	0,70	720
	Total	5235,683	117,860	100,0	100,0		

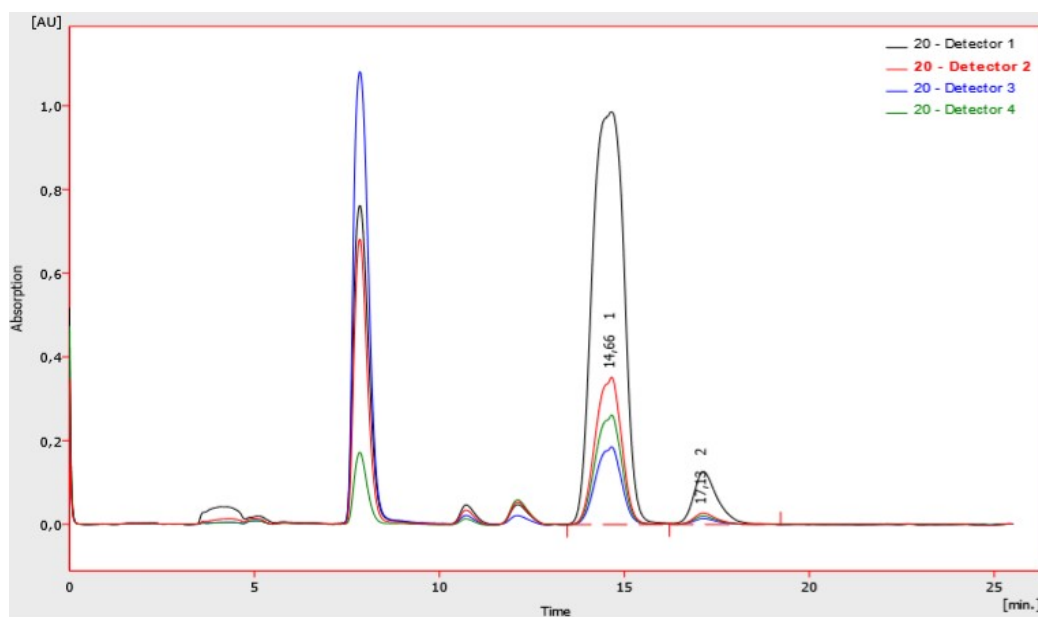
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol po aplikaci katalyzátoru **9b** s PEG (1. cyklus).



Result Table (Uncal - 16 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14.408	4002.641	117.703	92,6	94,6	0,51	793
2	17,183	321,865	6,778	7,4	5,4	0,73	658
	Total	4324,506	124,481	100,0	100,0		

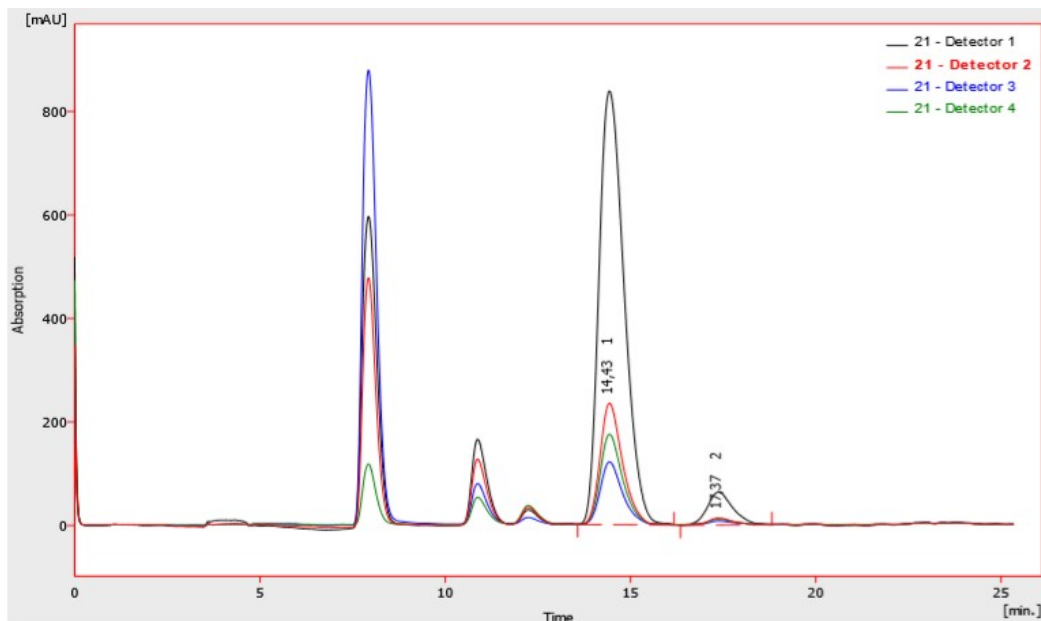
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol po aplikaci katalyzátoru **9b** s PEG (2. cyklus).



Result Table (Uncal - 20 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14.658	17370.761	352.270	93,0	92,7	0,80	873
2	17,133	1297,550	27,900	7,0	7,3	0,66	833
	Total	18668,310	380,170	100,0	100,0		

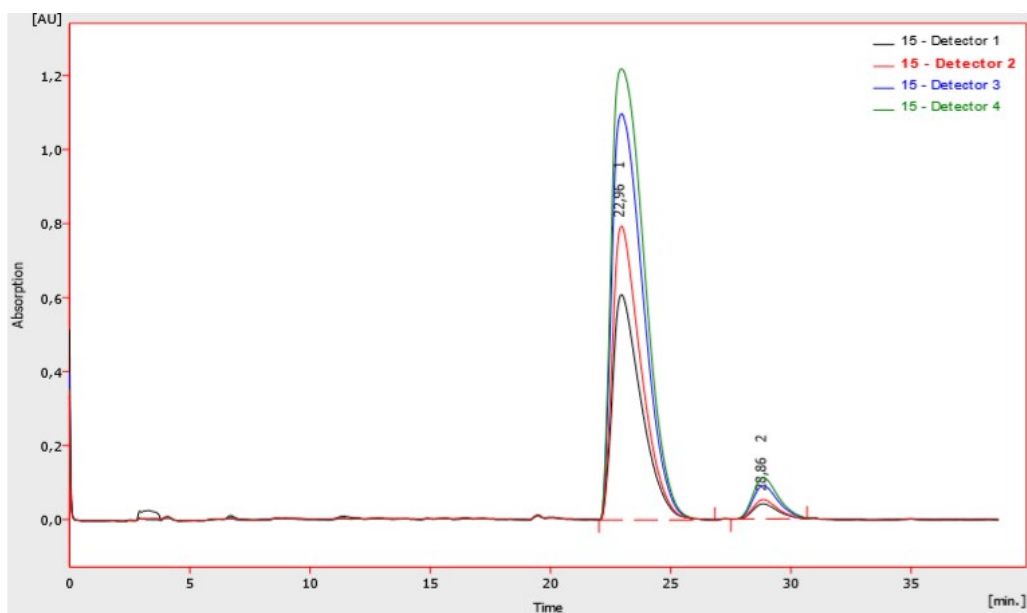
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol po aplikaci katalyzátoru **9b** s PEG (3. cyklus).



Result Table (Uncal - 21 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,433	9941,223	234,903	93,6	94,5	0,64	814
2	17,367	684,224	13,656	6,4	5,5	0,74	678
	Total	10625,447	248,558	100,0	100,0		

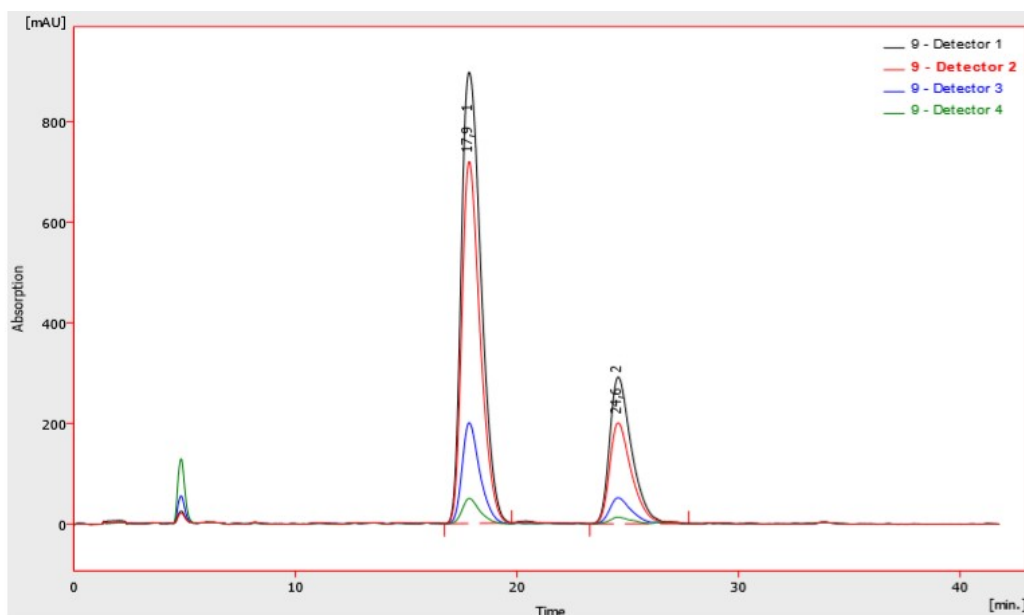
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-bifenyl-2-nitroethanol po aplikaci katalyzátoru **9b**.



Result Table (Uncal - 15 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	22,958	65411,787	794,360	94,5	93,8	1,27	793
2	28,858	3779,669	52,435	5,5	6,2	1,13	941
	Total	69191,456	846,795	100,0	100,0		

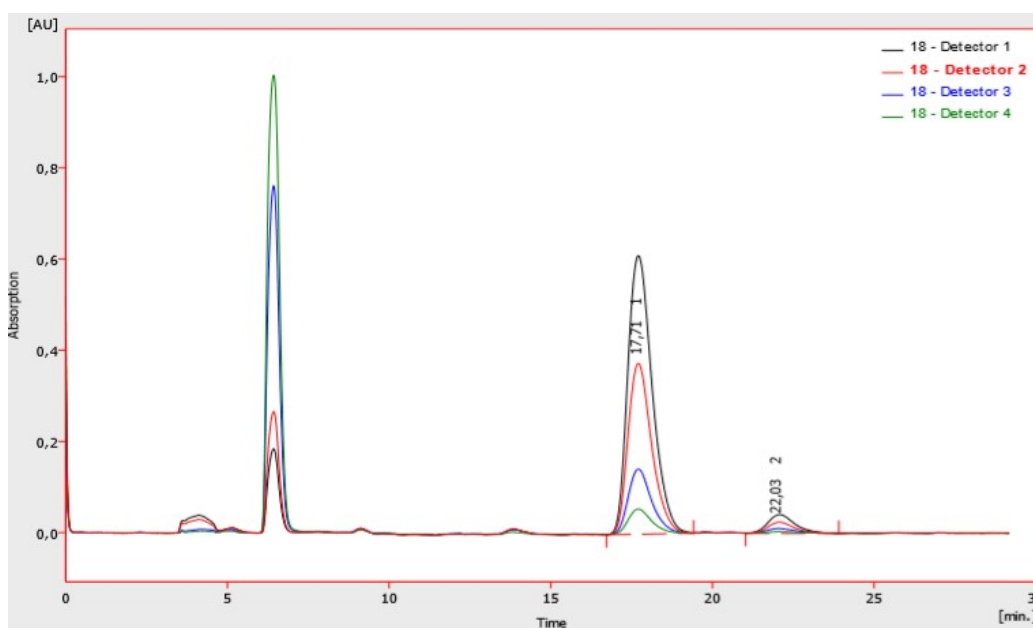
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(4-bromfenyl)-2-nitroethanol po aplikaci katalyzátoru **9b**.



Result Table (Uncal - 9 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	17,850	41478,986	719,497	74,9	78,2	0,89	925
2	24,575	13882,211	200,639	25,1	21,8	1,04	790
	Total	55361,197	920,136	100,0	100,0		

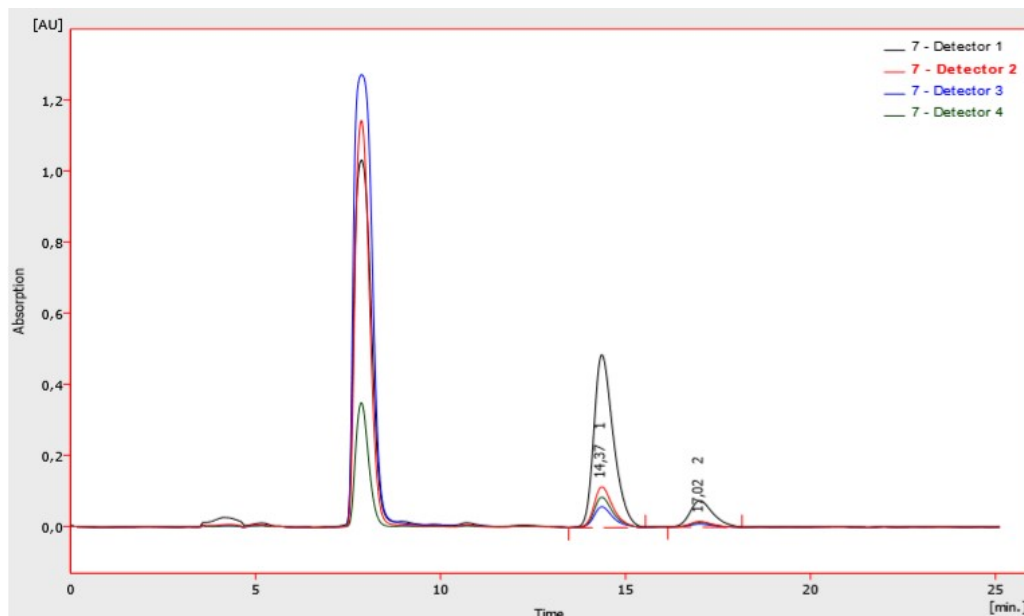
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-fenyl-2-nitroethanol po aplikaci katalyzátoru **9b**.



Result Table (Uncal - 18 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	17,708	19072,623	374,408	92,9	93,9	0,79	809
2	22,033	1451,224	24,523	7,1	6,1	0,88	688
	Total	20523,847	398,931	100,0	100,0		

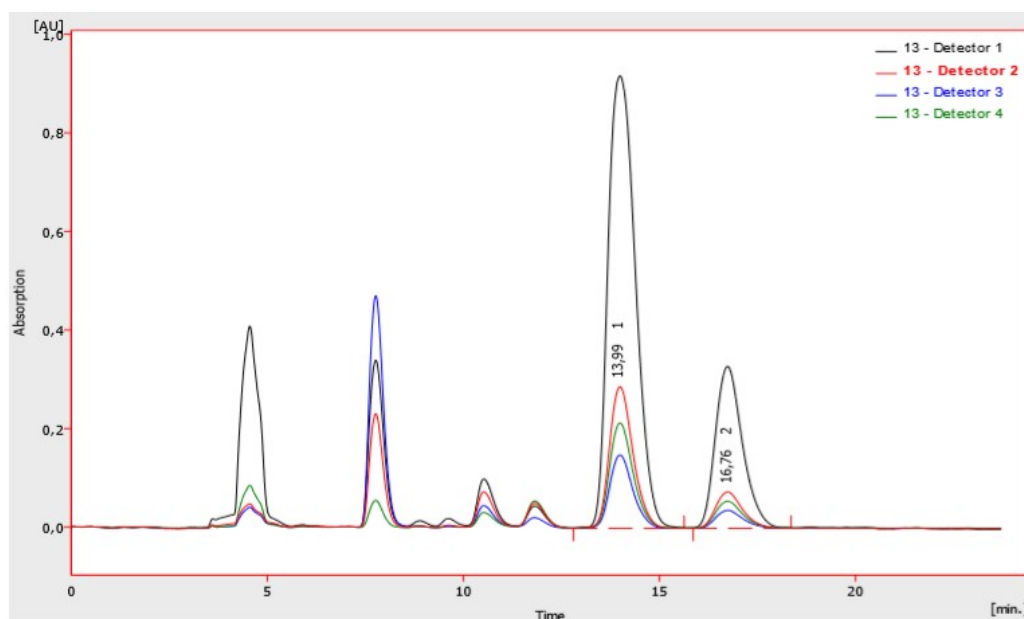
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (1. cyklus recyklace katalyzátoru **10**).



Result Table (Uncal - 7 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,367	4143,533	114,803	85,3	87,5	0,55	731
2	17,017	712,684	16,419	14,7	12,5	0,67	694
	Total	4856,217	131,222	100,0	100,0		

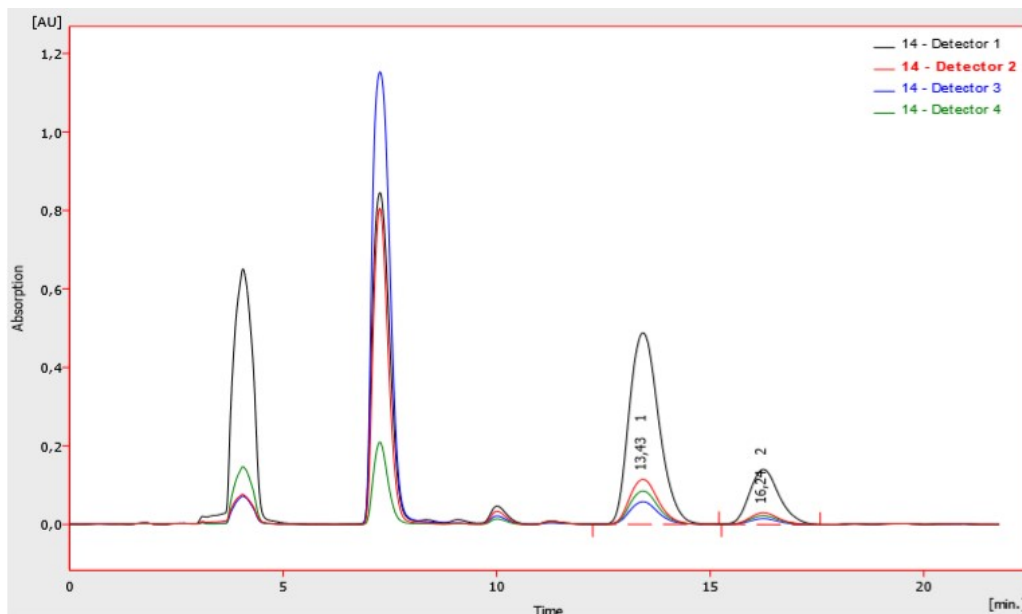
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (2. cyklus recyklace katalyzátoru **10**).



Result Table (Uncal - 13 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	13,992	12052,197	287,089	77,4	79,7	0,65	687
2	16,758	3511,195	73,334	22,6	20,3	0,75	741
	Total	15563,392	360,423	100,0	100,0		

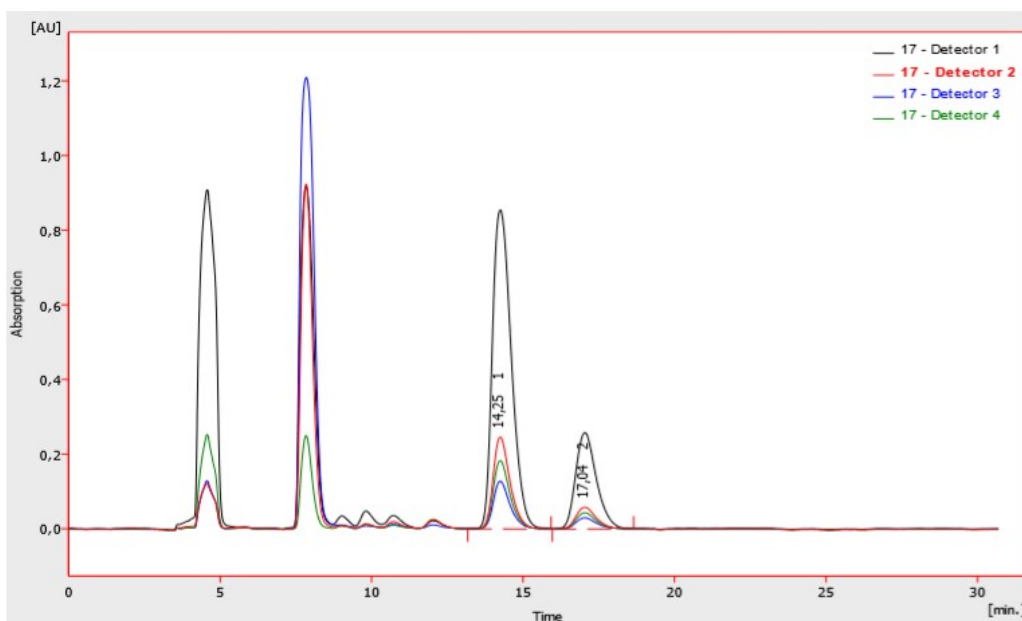
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (3. cyklus recyklace katalyzátoru **10**).



Result Table (Uncal - 14 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	13,425	5375,373	114,555	78,8	78,9	0,73	821
2	16,242	1443,736	30,555	21,2	21,1	0,73	856
	Total	6819,109	145,110	100,0	100,0		

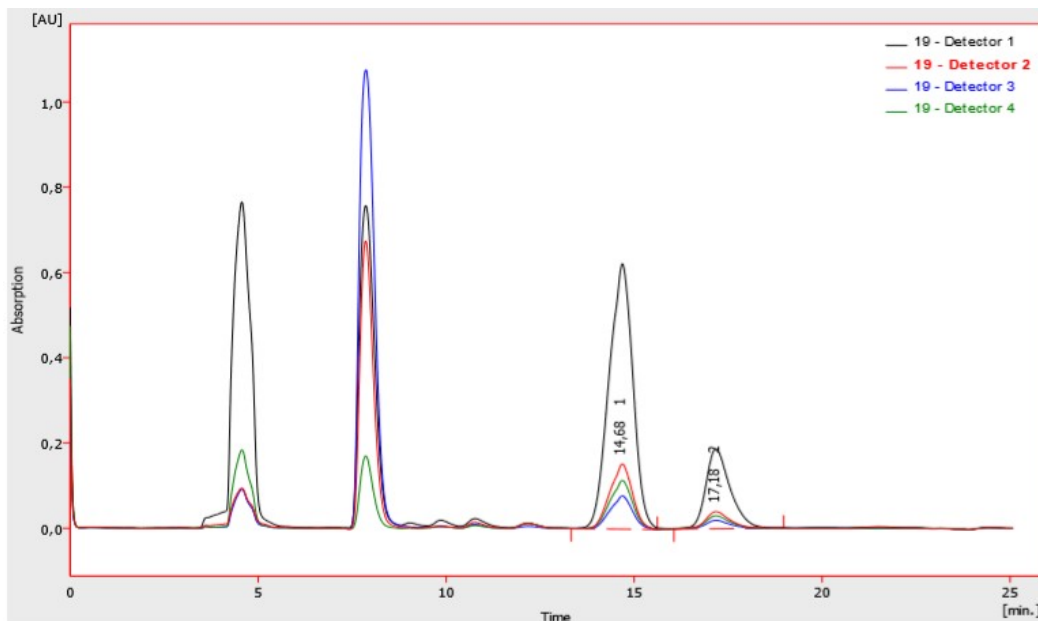
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (4. cyklus recyklace katalyzátoru **10**).



Result Table (Uncal - 17 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,250	9603,630	246,191	77,8	80,9	0,59	860
2	17,042	2745,977	58,262	22,2	19,1	0,72	878
	Total	12349,606	304,452	100,0	100,0		

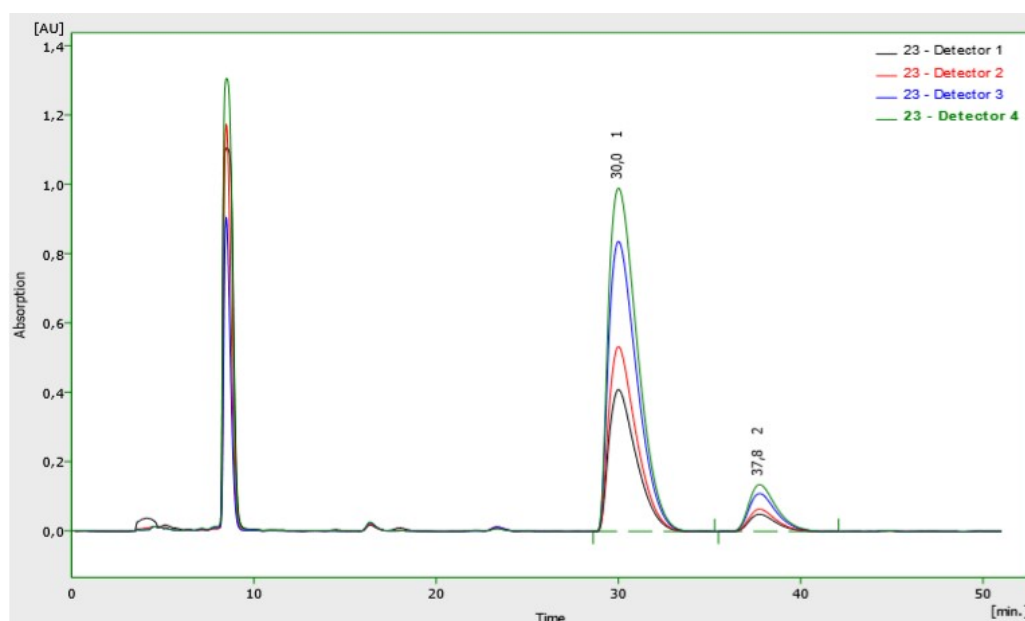
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol (5. cyklus recyklace katalyzátoru **10**)



Result Table (Uncal - 19 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	14,683	6384,059	152,898	77,6	79,2	0,68	793
2	17,183	1847,656	40,172	22,4	20,8	0,68	764
	Total	8231,715	193,071	100,0	100,0		

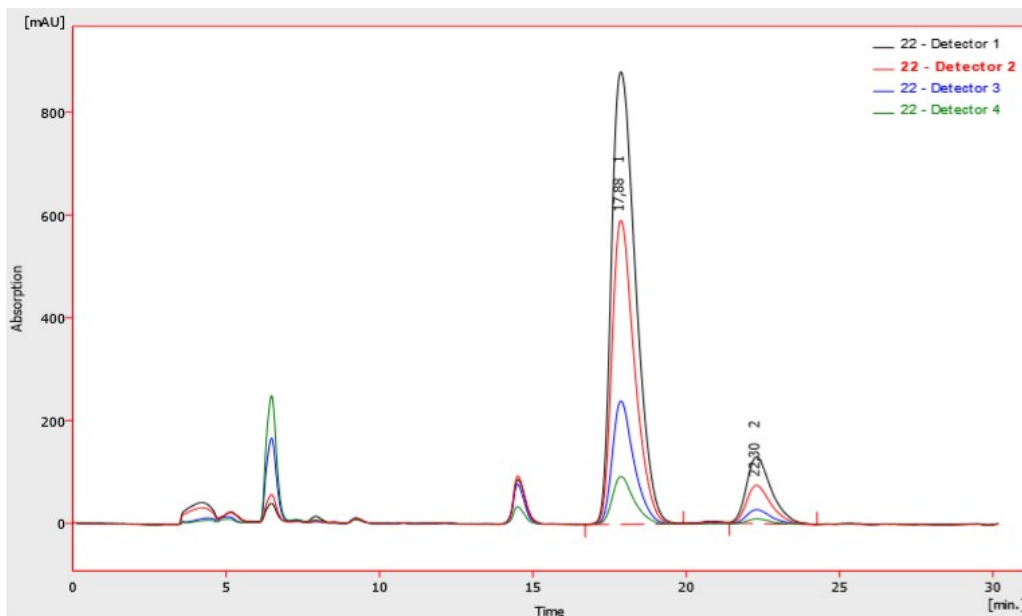
Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-bifenyl-2-nitroethanol po aplikaci katalyzátoru **10**.



Result Table (Uncal - 23 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	30,033	109508,471	990,693	88,4	88,0	1,75	765
2	37,750	14336,100	134,880	11,6	12,0	1,63	703
	Total	123844,571	1125,573	100,0	100,0		

Záznam z chirální HLPC pro stanovení *ee* pro 1-fenyl-2-nitroethanol po aplikaci katalyzátoru
10.

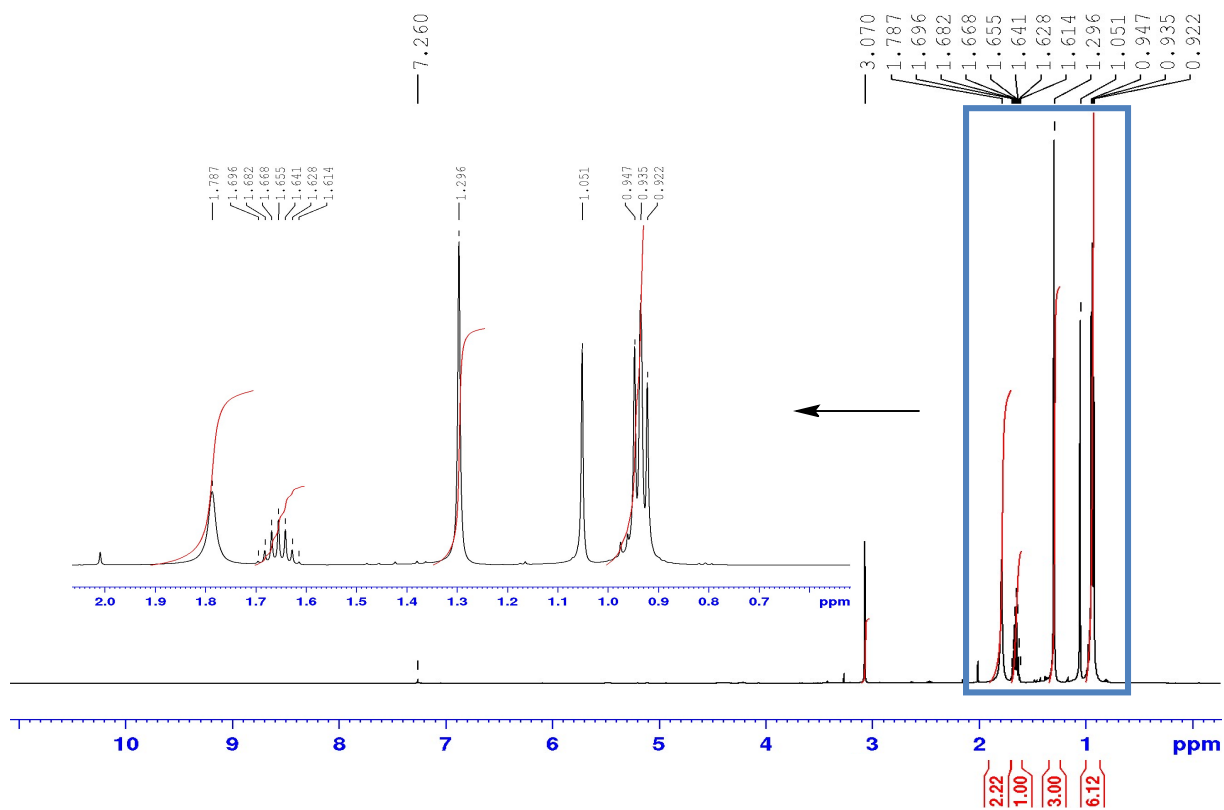


Result Table (Uncal - 22 - Detector 2)

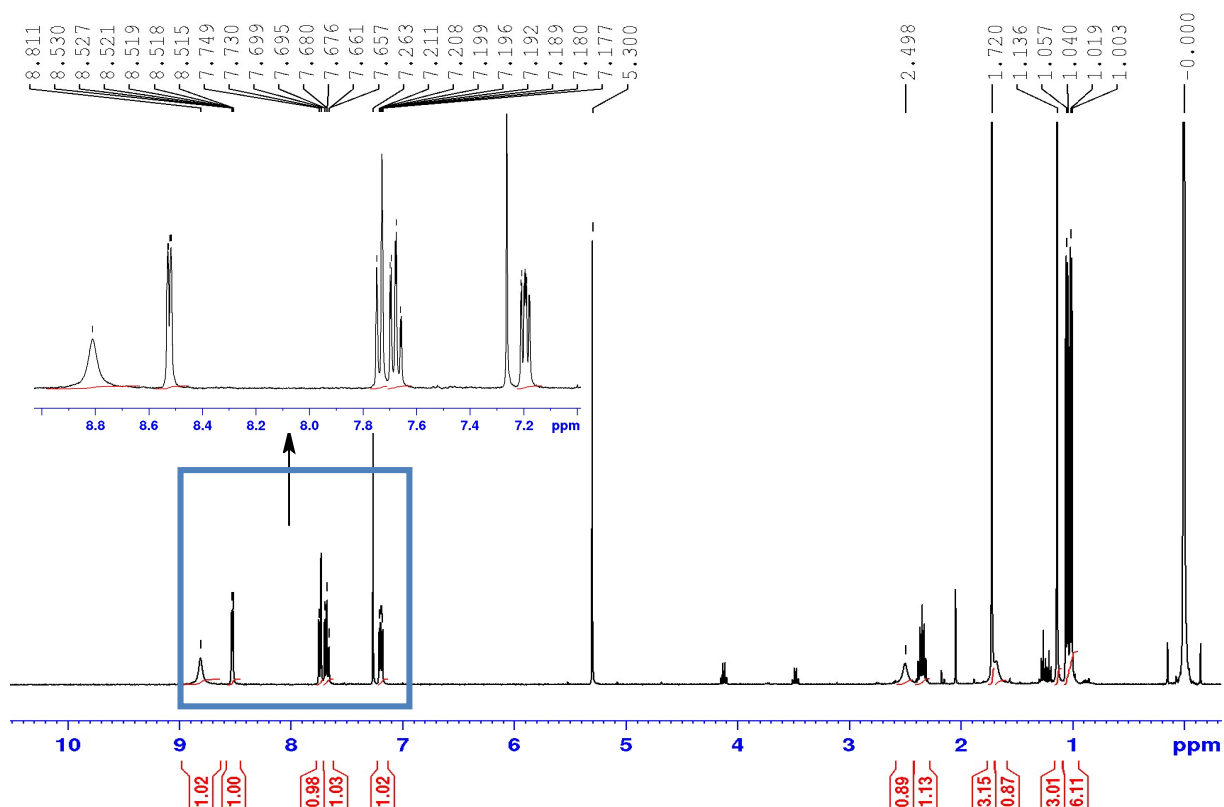
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	17,875	30336,412	591,428	87,9	88,8	0,79	694
2	22,300	4158,218	74,405	12,1	11,2	0,85	736
	Total	34494,631	665,833	100,0	100,0		

Přílohy II: ^1H NMR spektra připravených látek

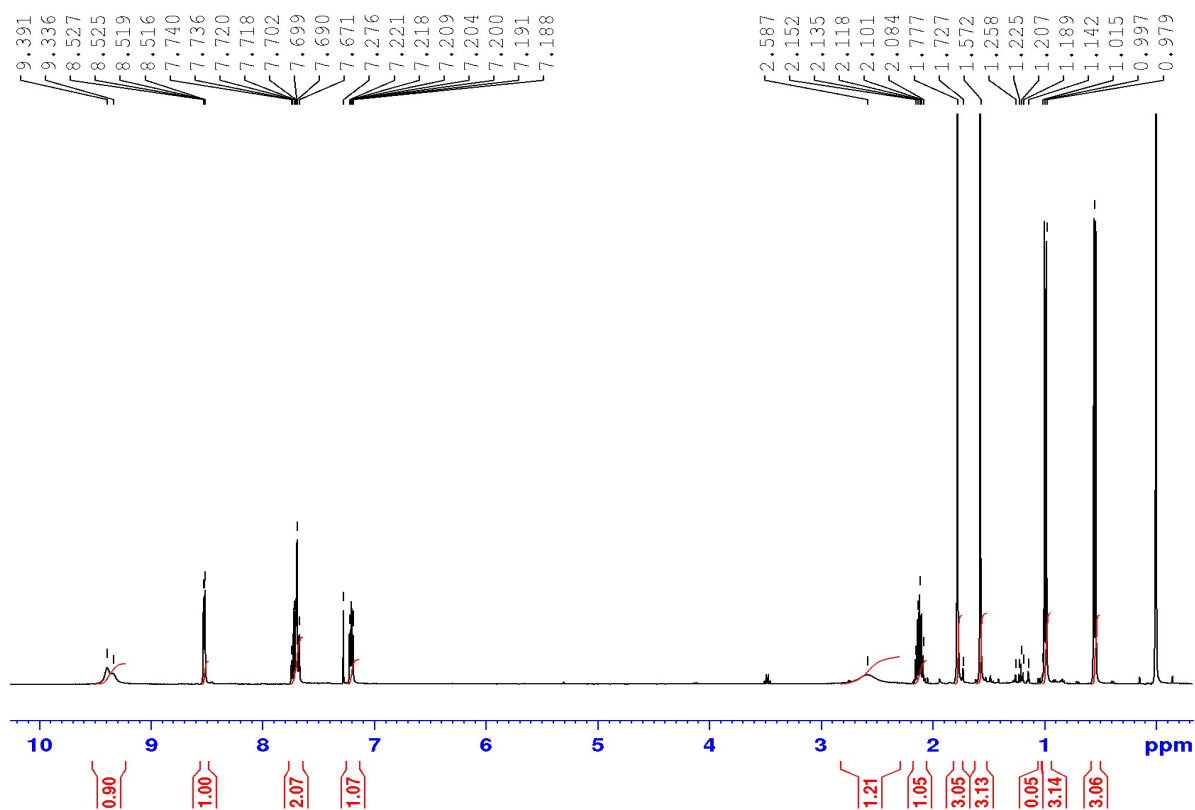
^1H NMR spektrum racemického 2-amino-2,3-dimethylbutyronitrilu (**2**)



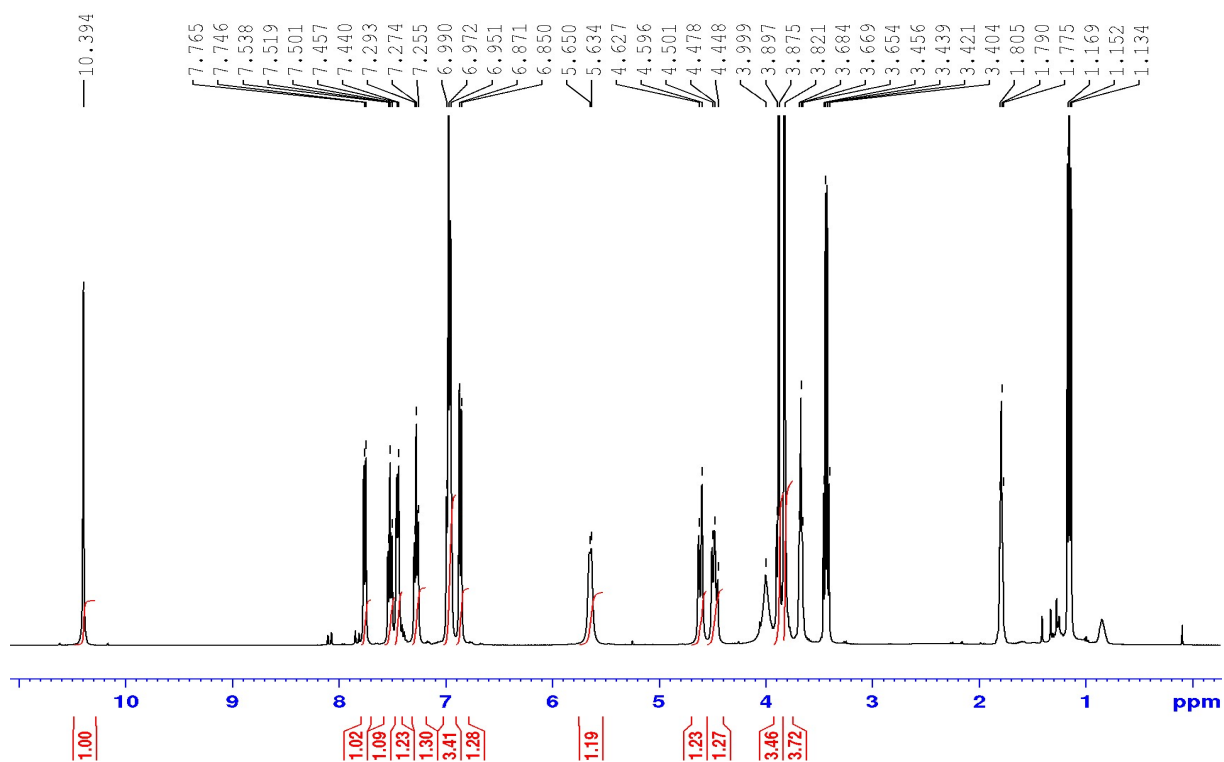
^1H NMR spektrum (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (**8a**)



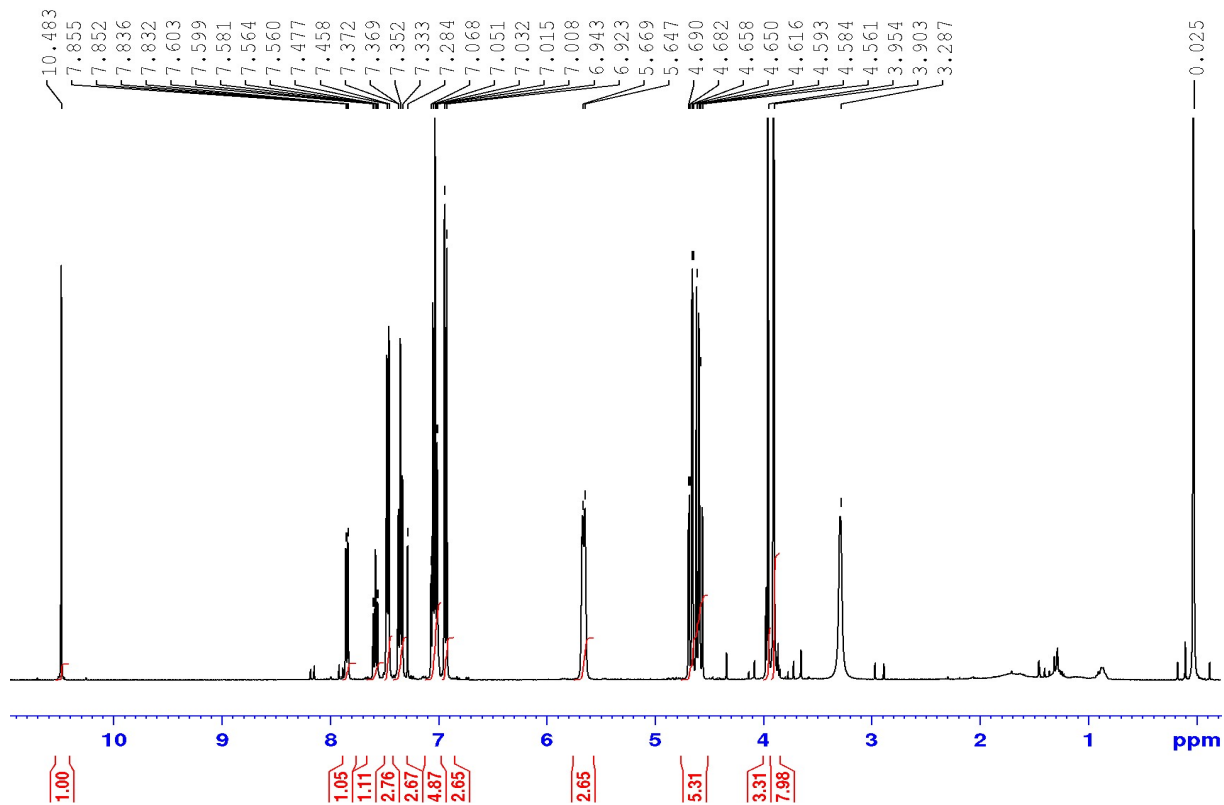
^1H NMR spektrum (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (**8b**)



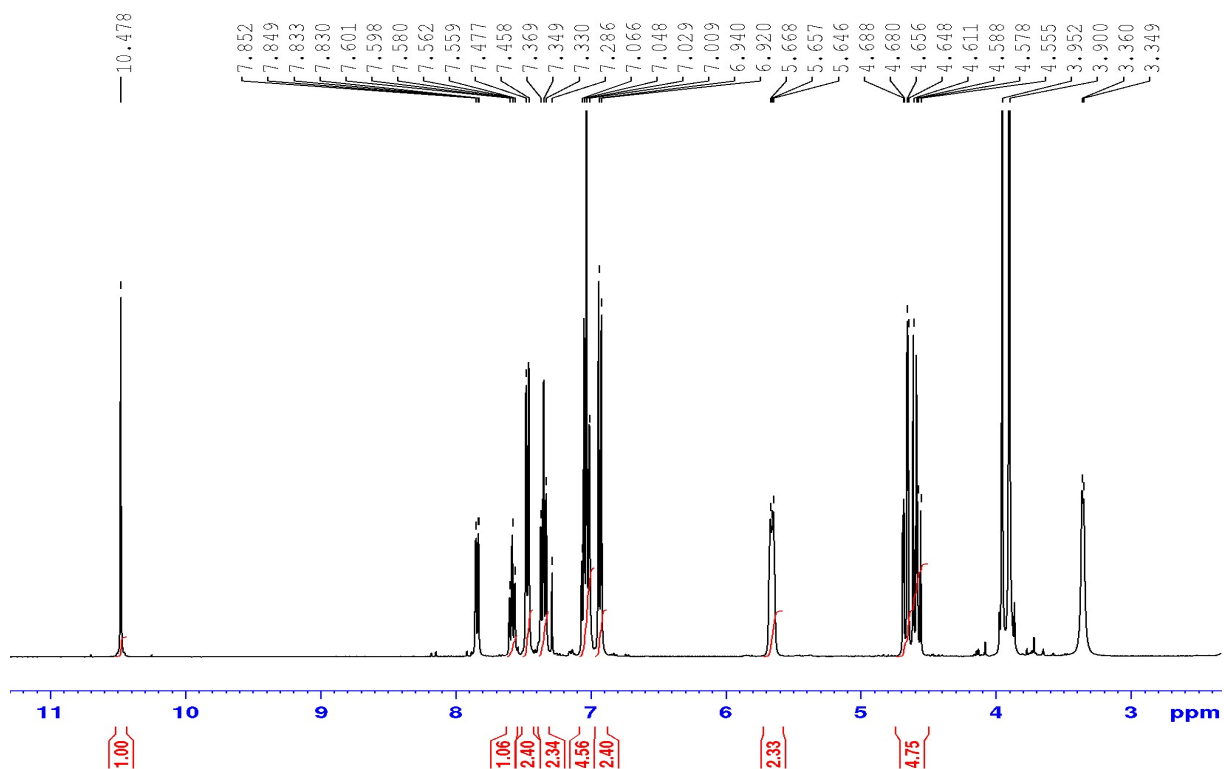
^1H NMR spektrum produktu reakce 2-methoxybenzaldehydu a nitromethanu po aplikaci katalyzátoru **9b**.



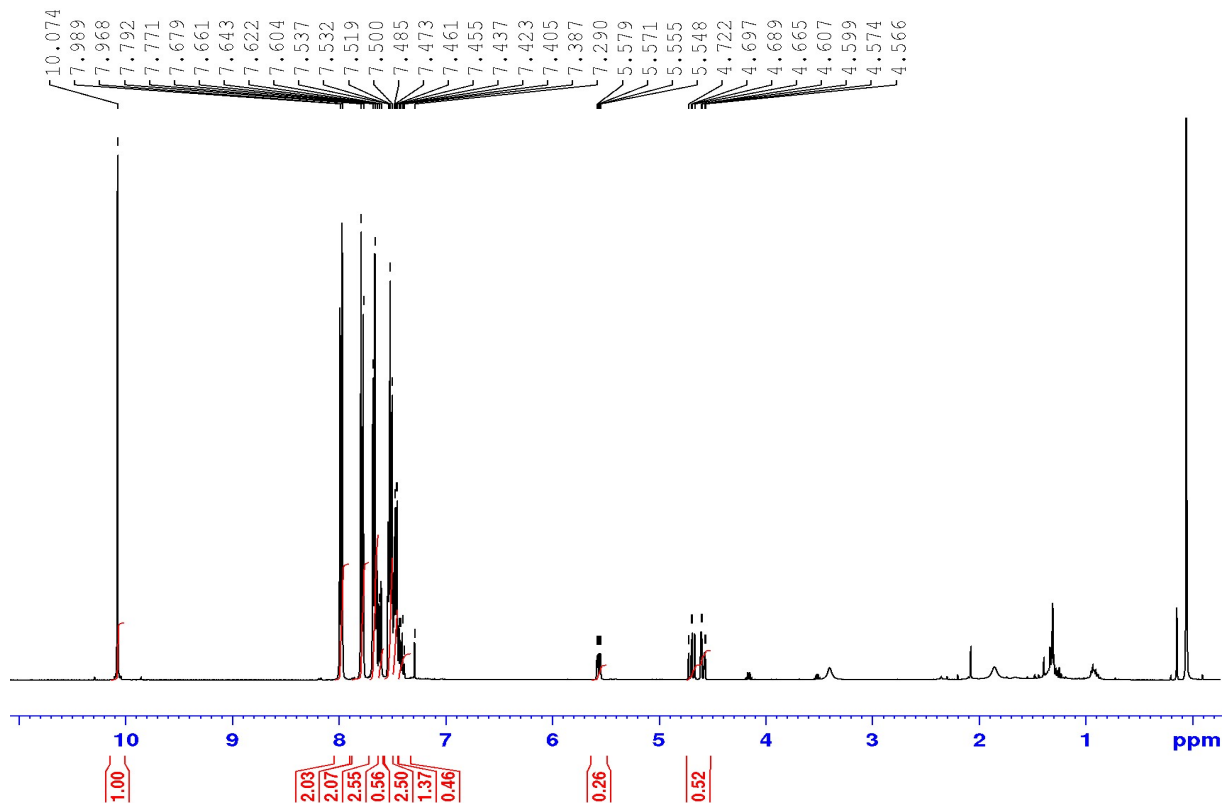
^1H NMR spektrum produktu reakce 2-methoxybenzaldehydu a nitromethanu po aplikaci katalyzátoru **9b** s PEG (1. cyklus).



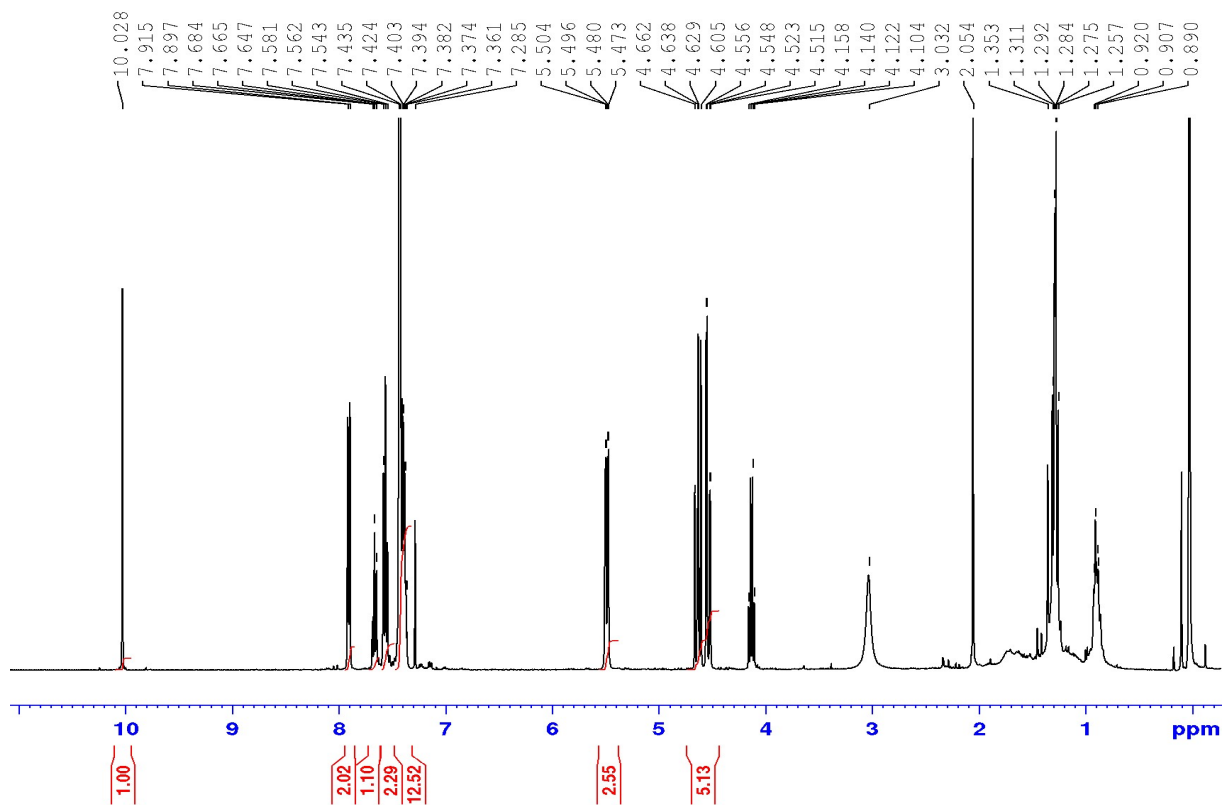
^1H NMR spektrum produktu reakce 2-methoxybenzaldehydu a nitromethanu po aplikaci katalyzátoru **9b** s PEG (2. cyklus).



^1H NMR spektrum produktu reakce bifenylyl-4-karbaldehydu a nitromethanu po aplikaci katalyzátoru **9b**.

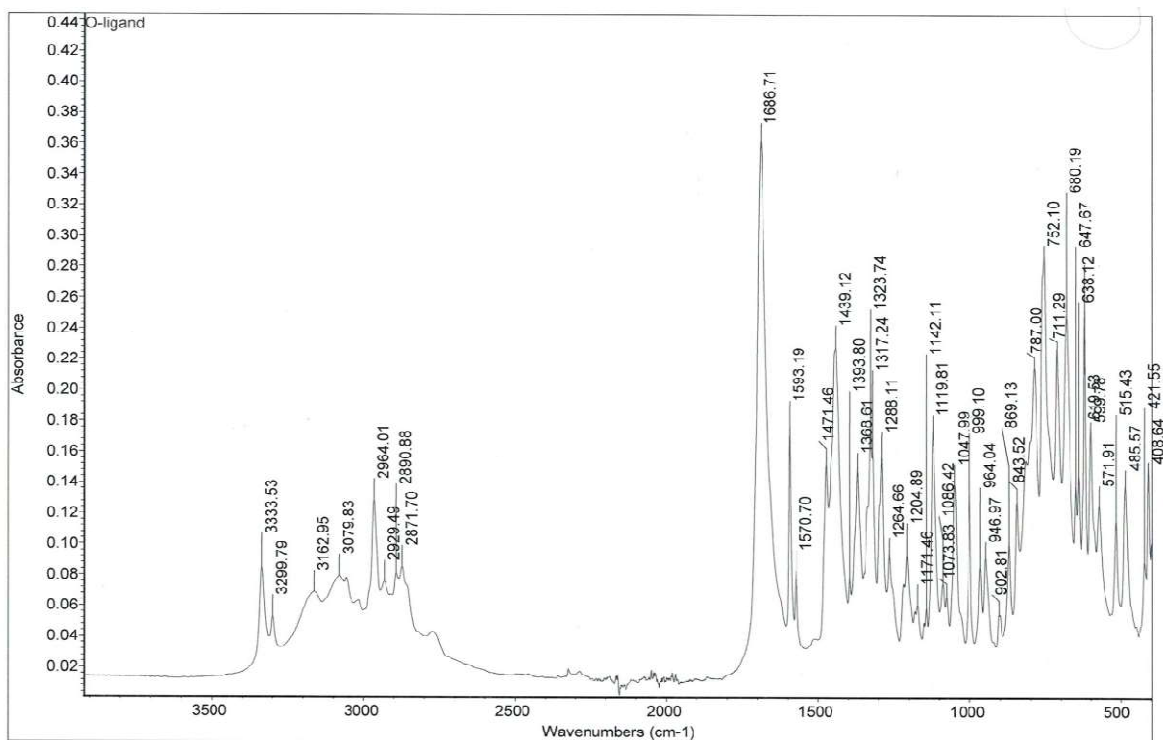


^1H NMR spektrum produktu reakce benzaldehydu a nitromethanu po aplikaci katalyzátoru **9b**.

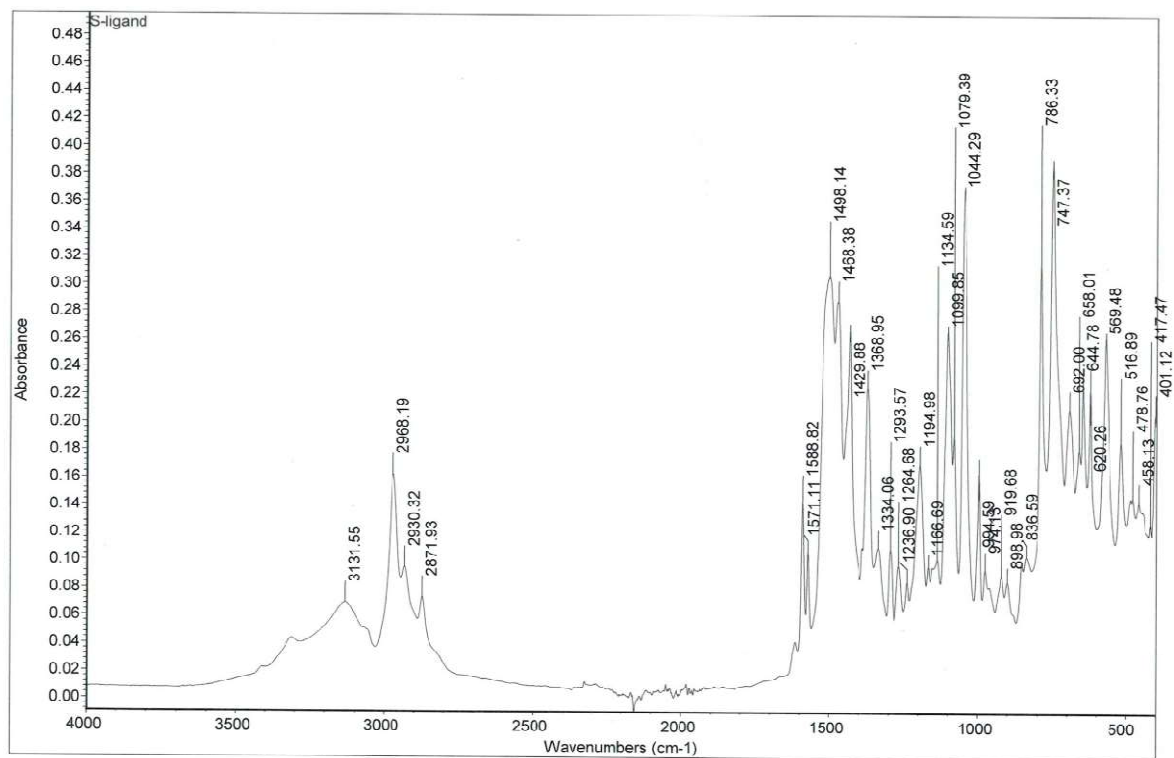


Přílohy III: FT-IR spektra látek

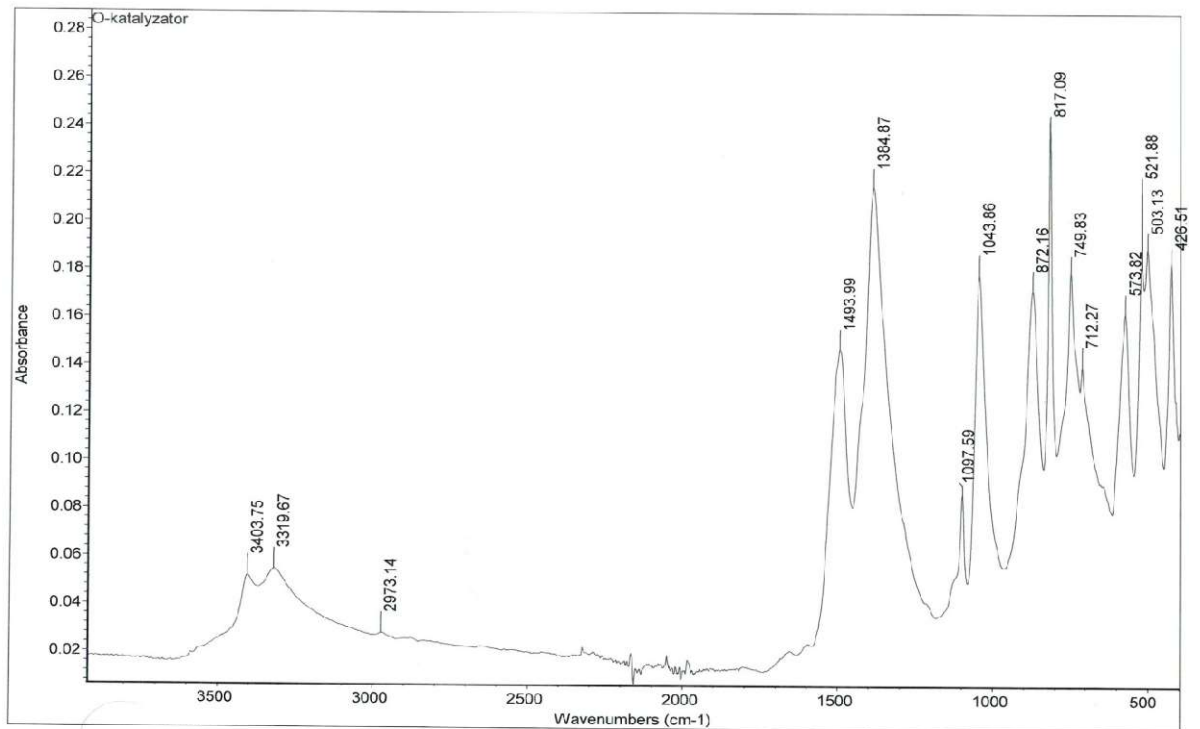
FT-IR spektrum (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (**7a**)



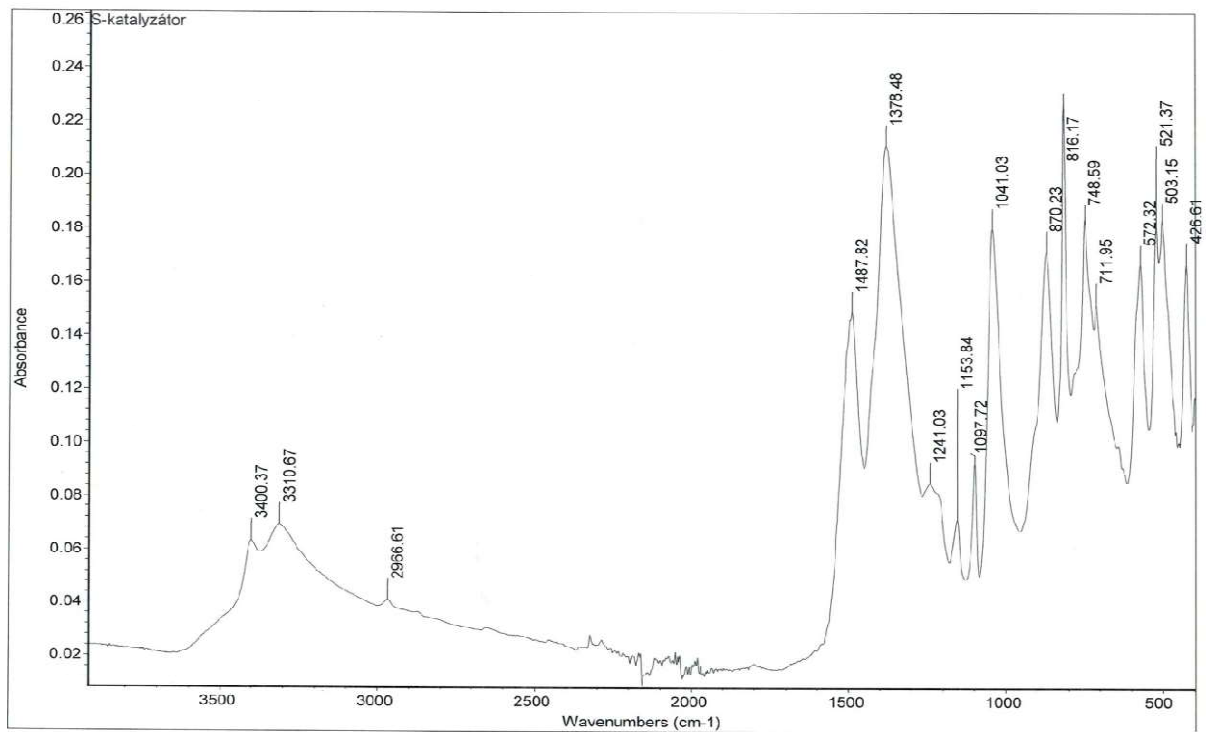
FT-IR spektrum (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (**8a**)



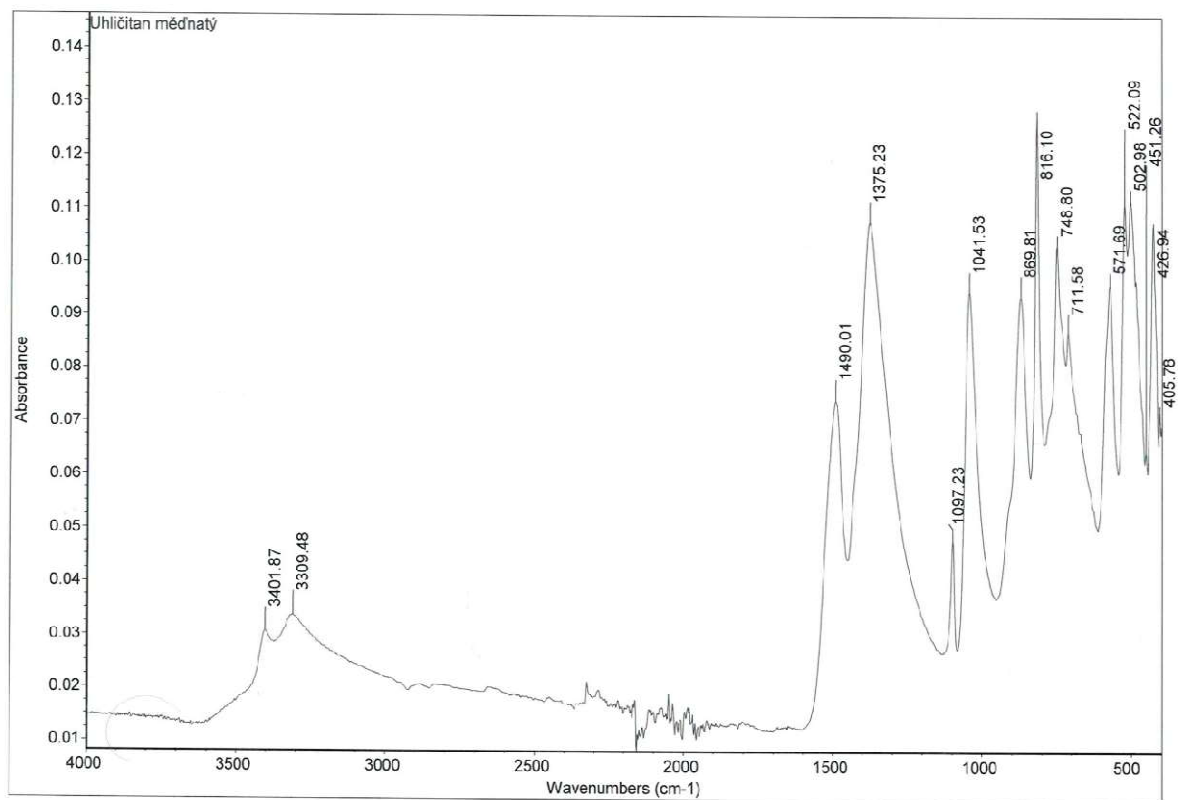
FT-IR spektrum katalyzátoru **9b**



FT-IR spektrum katalyzátoru **10**



FT-IR spektrum výchozího $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$



Údaje pro knihovnickou databázi

Název práce	Heterogenní enantioselektivní katalyzátory založené na komplexu 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu s uhličitanem měďnatým
Autor práce	Bc. Petr Štěpán
Obor	Organická chemie
Rok obhajoby	2018
Vedoucí práce	Doc. Ing. Jiří Hanusek Ph. D.
Anotace	Byly připraveny katalyzátory odvozené od (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-onu a 4-thionu a bazického uhličitanu měďnatého. Jejich katalytická aktivita byla testována při enantioselektivní <i>Henryho</i> reakci čtyř aromatických aldehydů s nitromethanem. Bylo zjištěno, že jejich katalytická aktivita je nižší v porovnání s homogenním katalyzátorem obdobného typu i s heterogenním katalyzátorem obsahujícím jako inertní nosič kopolymer PEG-polyglutamovou kyselinu. Nicméně mnohem snadnější příprava a manipulace s připravenými katalyzátory umožňuje jejich recyklaci. Srovnáním katalytické aktivity kyslíkatého a sírného katalyzátoru byla potvrzena vyšší aktivita prvně jmenovaného.
Klíčová slova	<i>Henryho</i> reakce, enantiselektivní syntéza, enantioselektivní katalýza, 5-methyl-5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-on, 5-methyl-5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin-4-thion, uhličitan měďnatý, imobilizace katalyzátoru, komplexy s uhličitanem měďnatým