

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie

Recyklovatelné katalytické systémy pro asymetrickou Henryho reakci

DISERTAČNÍ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Ing. Gabriela Nováková
VEDOUCÍ PRÁCE: doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

2020

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology
Institute of Organic Chemistry and Technology

Recyclable Catalytic Systems for Asymmetric Henry Reaction

DISSERTATION THESIS

AUTHOR: Ing. Gabriela Nováková
SUPERVISOR: doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala 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 2. 4. 2020

Gabriela Nováková

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla poděkovat především svému školiteli, doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za jeho ohromnou trpělivost, pečlivost, cenné rady a důležité připomínky ať už při práci v laboratoři, nebo při zpracování této práce. Dále děkuji celému kolektivu Ústavu organické chemie a technologie UPa za vytvoření příjemného pracovního prostředí. Děkuji, zejména kolegyni z laboratoře, spolubydlící a skvělé kamarádce Evče Horákové, za její veliké pochopení při sdílení chemických (i nechemických) radostí i starostí. Chtěla bych také poděkovat kolegům z ÚOCHB za jejich trpělivost a podporu v závěrečné fázi mého doktorského studia.

A zvláštní dík patří mé rodině, která mi byla oporou během celého vysokoškolského studia. Bez její neuvěřitelné důvěry a podpory by bylo dokončení studia velmi obtížné.

SOUHRN

Tato disertační práce je zaměřena na přípravu, studium katalytických vlastností a aplikaci imobilizovaných katalyzátorů založených na měďnatých komplexech chirálních 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů. Práce se skládá z teoretické a experimentální části.

Teoretická část je věnována problematice enantioselektivních katalyzátorů asymetrické Henryho reakce na bázi chirálních komplexů mědi, zejména pak měďnatým komplexům chirálních imidazolidin-4-onů a jejich úpravě do recyklovatelných forem katalyzátorů. Dále jsou v teoretické části shrnuty dosud známé metody přípravy přírodních sfingoidních bazí vykazujících zajímavé biologické vlastnosti – Clavaminolu A a Xestoaminolu C.

V experimentální část disertační práce je popsána příprava a charakterizace základních chirálních 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionových ligandů **2–5**. Měďnaté komplexy připravených imidazolidin-4-thionů **2–5** byly následně studovány jako homogenní enantioselektivní katalyzátory pro asymetrickou Henryho reakci. Bylo zjištěno, že mnohé z těchto nových katalyzátorů poskytují 2-nitroalkoholy s vysokou enantioselektivitou (až 97 % ee).

Dále byly imidazolidin-4-thionové ligandy **2a** a **2b** (jejichž syntéza byla popsána již v mé diplomové práci) ukotveny na komerčně dostupné nosiče, a to botnavé polystyrenové pryskyřice (MerrifieldTM a JandaJelTM). Následnou reakcí takto modifikovaných polymerů s octanem měďnatým byly připraveny heterogenní katalyzátory **11a** resp. **11b** a **12a** resp. **12b**. Jejich katalytická aktivita, enantioselektivita a možnost recyklace byla studována na Henryho reakci. Bylo zjištěno, že tyto imobilizované katalyzátory **11a** resp. **11b** a **12a** resp. **12b** jsou vysoce účinnými katalytickými systémy pro asymetrickou Henryho reakci, které lze snadno a mnohonásobně recyklovat. Rovněž imidazolidin-4-thionové ligandy **3a** a **3b** byly ukotveny na vybraný polystyrenový nosič a po reakci s octanem měďnatým byly studovány jako heterogenní katalyzátory asymetrické Henryho reakce. Recyklovatelnost těchto katalyzátorů **13a-b** je však z důvodu jejich nízké stability značně omezena.

Další část práce byla věnována aplikaci nejúčinnějších forem mnou vyvinutých enantioselektivních katalyzátorů asymetrické Henryho reakce pro přípravu všech stereoizomerů výše uvedených sfingosinových bazí, tj. Clavaminolu A a Xestoaminolu C. Byla vyvinuta jednoduchá syntetická metoda poskytující jednotlivé stereoizomery těchto 2-aminoalkoholů s vysokou enantiomerní čistotou. Následně byla otestována a vyhodnocena jejich cytotoxická aktivita, a to na čtyřech vybraných liniích nádorových buněk.

KLÍČOVÁ SLOVA

Henryho reakce; Imidazolidin-4-thionové deriváty; Enantioselektivní katalýza; Recyklovatelný katalyzátor; 2-Aminoalkoholy; Sfingosinové deriváty; Clavaminol A; Xestoaminol C

SUMMARY

This dissertation is focused on the preparation, the study of catalytic activity and the application of immobilized catalysts based on 2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-4-thiones. The work consists of theoretical and experimental part.

The theoretical part is devoted to the enantioselective catalysts for asymmetric Henry reaction based on chiral copper complexes, especially the copper(II) complexes of chiral imidazolidin-4-ones and their modification into recyclable forms of catalysts. Further, the theoretical part also summarizes the previously described methods of preparation of the natural sphingoid bases – Clavaminol A and Xestoaminol C.

The experimental part of the dissertation describes the preparation and characterization of target chiral of 2-(pyridine-2-yl)imidazolidine-4-thione ligands **2–5**. Further, the copper(II) complexes of the prepared imidazolidine-4-thiones **2–5** were studied as the homogeneous enantioselective catalysts for the asymmetric Henry reaction. It was found out, that many of these catalysts afford 2-nitroalcohols with high enantioselectivity (up to 97 % ee).

Further, the imidazolidine-4-thione ligands **2a** and **2b** (prepared in my diploma thesis) were anchored to commercially available swellable polystyrene supports (MerrifieldTM resin and JandaJelTM resin). The subsequent reaction of these modified polymers with copper(II) acetate gave the recyclable forms of catalysts **11a** resp. **11b** and **12a** resp. **12b**. Their catalytic activity, enantioselectivity and recyclability were studied in Henry reaction. It was found out, that the immobilized catalysts **11a** resp. **11b** and **12a** resp. **12b** can be considered as highly efficient catalytic systems for asymmetric Henry reaction, which can be easily and manifold recycled. The imidazolidine-4-thione ligands **3a** and **3b** were also anchored to the selected polystyrene support and after coordination of copper(II) acetate were studied as the heterogeneous catalysts for the asymmetric Henry reaction. Unfortunately, the recyclability of these catalysts **13a-b** was evaluated as insufficient due to their low stability.

Another part of this dissertation describes the utilization of the most efficient enantioselective catalysts for asymmetric Henry reaction developed within this work for the preparation of all stereomers of above mentioned sphingoid bases, i.e. Clavaminol A

and Xestoaminol C. The concise synthetic method for the preparation of the individual stereomers of those 2-aminoalcohols in high enantiomeric purity was established. Subsequently, cytotoxic activity of the individual stereomers was tested and evaluated in four selected cancer cell lines.

KEYWORDS

Henry reaction; Imidazolidine-4-thione derivatives; Enantioselective catalysis; Recyclable catalyst; 2-Aminoalcohols; Sphingosine derivatives; Clavaminol A; Xestoaminol C

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| SEZNAM ZKRATEK | 9 |
| 1. ÚVOD..... | 11 |
| 1.1. Cíle práce..... | 11 |
| 1.2. Henryho reakce..... | 12 |
| 1.3. Asymetrická Henryho reakce..... | 13 |
| 2. TEORETICKÁ ČÁST..... | 16 |
| 2.1. Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná komplexy mědi v homogenním prostředí | 16 |
| 2.1.1. Imidazolidin-4-onové deriváty | 19 |
| 2.2. Imobilizace enantioselektivních katalyzátorů na bázi měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů | 23 |
| 2.3. Metody přípravy 1-deoxysfingosinových derivátů | 28 |
| 2.3.1. Metody přípravy Clavaminolu A | 31 |
| 2.3.1.1. „Chiral pool“ přístup..... | 31 |
| 2.3.1.2. Asymetrická syntéza s využitím pomocných chirálních činidel..... | 33 |
| 2.3.1.3. Asymetrická syntéza využívající enantioselektivní katalýzu | 34 |
| 2.3.2. Metody přípravy Xestoaminolu C..... | 35 |
| 2.3.2.1. „Chiral pool“ přístup..... | 35 |
| 2.3.2.2. Asymetrická syntéza s využitím pomocných chirálních činidel..... | 37 |
| 2.3.2.3. Asymetrická syntéza využívající enantioselektivní katalýzu | 38 |
| 3. VÝSLEDKY A DISKUZE..... | 39 |
| 3.1. Příprava 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionových derivátů 2–5..... | 39 |
| 3.2. Příprava imobilizovaných katalyzátorů 10–13..... | 40 |
| 3.3. Studium katalytické aktivity a enantioselektivity homogenních katalyzátorů 2–5/Cu(OAc) ₂ a heterogenních katalyzátorů 10–13 při asymetrické Henryho reakci..... | 41 |
| 3.3.1. Katalytická aktivita měďnatých komplexů ligandů 3a-b a 5a-b | 42 |
| 3.3.2. Katalytická aktivita imobilizovaných katalyzátorů 10–13 | 46 |
| 3.4. Příprava neracemických forem 2-nitrododekan-3-olu (14) a 2-nitrotetradekan-3-olu (15) asymetrickou Henryho reakcí | 55 |
| 3.4.1. Studium epimerizace 2-nitroalkoholů 14–15..... | 61 |
| 3.5. Studium separace diastereoizomerní směsi – příprava stereoizomerů 2-aminoalkoholů 16–17 | 62 |
| 3.5.1. Příprava a separace <i>anti/syn</i> -diastereoizomerů derivátů 18–25..... | 62 |
| 3.5.2. Optimalizace reakčních podmínek syntézy 2-fenyloxazolinových derivátů 18–19 | 64 |

| | |
|---|-----------|
| 3.5.3. Hydrolyza 2-fenyloxazolinových derivátů 18–19 | 65 |
| 3.6. Biologické <i>in vitro</i> studie cytotoxické aktivity 2-aminoalkoholů 16–17 | 66 |
| 4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 68 |
| 4.1. Obecné postupy | 68 |
| 4.2. Příprava (<i>S</i>)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (1) | 69 |
| 4.3. Obecný postup pro přípravu 5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů 2–3 | 70 |
| 4.3.1. (<i>2R,5S</i>)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (2a) | 70 |
| 4.3.2. (<i>2S,5S</i>)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (2b)..... | 70 |
| 4.3.3. (<i>2R,5S</i>)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (3a) | 71 |
| 4.3.4. (<i>2S,5S</i>)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (3b)..... | 71 |
| 4.4. Obecný postup pro přípravu 4-benzylsulfanyl-5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolinů 4–5 | 72 |
| 4.4.1. (<i>2R,5S</i>)-4-Benzylsulfanyl-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin (4a) | 72 |
| 4.4.2. (<i>2S,5S</i>)-4-Benzylsulfanyl-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin (4b) | 72 |
| 4.4.3. (<i>2R,5S</i>)-4-Benzylsulfanyl-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin (5a) .. | 73 |
| 4.4.4. (<i>2S,5S</i>)-4-Benzylsulfanyl-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin (5b) .. | 73 |
| 4.5. Příprava katalyzátorů imobilizovaných na polystyrenové nosiče | 74 |
| 4.5.1. Imobilizace imidazolidin-4-thionových derivátů – příprava polymerů 6–9 | 74 |
| 4.5.1.1. Modifikované polymery 6a–8a | 74 |
| 4.5.1.2. Modifikované polymery 6b–8b | 75 |
| 4.5.1.3. Modifikovaný polymer 9a | 76 |
| 4.5.1.4. Modifikovaný polymer 9b | 76 |
| 4.5.2. Příprava katalyzátorů 10–13 | 76 |
| 4.5.2.1. Imobilizované katalyzátory 10a–12a | 77 |
| 4.5.2.2. Imobilizované katalyzátory 10b–12b | 77 |
| 4.5.2.3. Imobilizovaný katalyzátor 13a | 78 |
| 4.5.2.4. Imobilizovaný katalyzátor 13b | 79 |
| 4.6. Studium Asymetrické Henryho reakce | 79 |
| 4.6.1. Obecný postup Henryho reakce s využitím ligandů 2–5 | 79 |
| 4.6.2. Obecný postup Henryho reakce s využitím katalyzátorů 10–13 | 79 |
| 4.7. Příprava stereoizomerů Clavaminolu A a Xestoaminolu C | 83 |
| 4.7.1. Obecný postup přípravy 2-nitrododekan-3-olu (14) a 2-nitrotetradekan-3-olu (15) | 83 |

| | |
|---|-----------|
| 4.7.2. Epimerizace 2-nitroalkoholů 14–15 | 84 |
| 4.7.3. Obecný postup hydrogenace 2-nitroalkoholů 14–15 | 85 |
| 4.7.4. Příprava 2-fenyloxazolinových derivátů 18–19 | 85 |
| 4.7.5. Obecný postup hydrolýzy 2-fenyloxazolinových derivátů 18–19 | 89 |
| 4.8. Příprava derivátů 2-aminoalkoholů 16 a 17 pro studium separace diastereoizomerů | 93 |
| 4.8.1. Příprava (±)- <i>anti/syn</i> - <i>N</i> -Boc-2-aminododekan-3-olu (20)..... | 93 |
| 4.8.2. Příprava (±)- <i>anti/syn</i> - <i>N</i> -Cbz-2-aminotetradekan-3-olu (21)..... | 93 |
| 4.8.3. Příprava (±)- <i>anti/syn</i> - <i>N</i> -(3-hydroxytetradec-2-yl)-4-nitrobenzamidů (22)..... | 94 |
| 4.8.4. Příprava (±)- <i>anti/syn</i> - <i>N</i> -Fmoc-2-aminododekan-3-olu (23) | 95 |
| 4.8.5. Příprava (±)- <i>anti/syn</i> -4-methyl-5-nonyloxazolidin-2-onu (24)..... | 95 |
| 4.8.6. Příprava (±)- <i>anti/syn</i> -4-methyl-5-nonyloxazolinu (25) | 96 |
| 5. ZÁVĚR..... | 97 |
| 6. LITERATURA..... | 99 |

SEZNAM ZKRATEK

| | |
|------------------|--|
| Ac | acetyl |
| Ar | aryl |
| AIBN | azobisisobutyronitril |
| BINOL | 1,1'-binaftalen-2,2'-diol |
| Bn | benzyl |
| Boc | <i>tert</i> -butoxykarbonyl |
| BOX | bisoxazolin |
| Bn | benzyl |
| Cbz | benzyloxykarbonyl |
| CBS | Corey–Bakshi–Shibatův katalyzátor |
| CROP | kationtová polymerace s otevřením kruhu („ <u>c</u> ationic <u>r</u> ing- <u>o</u> pening polymer.“) |
| CSA | kafersulfonová kyselina |
| DBAD | dibenzylazodikarboxylát |
| DBU | 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en |
| DHB | 2,5-dihydroxybenzoová kyselina |
| DIBAL-H | diisobutylaluminiumhydrid |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropylethylamin |
| DIPT | diisopropyltartrát |
| DMA | <i>N,N</i> -dimethylacetamid |
| DMAP | 4-dimethylaminopyridin |
| DME | 1,2-dimethoxyethan |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamid |
| DMP | Dess-Martinovo činidlo |
| 2,2-DMP | 2,2-dimethoxypropan |
| DMSO | dimethylsulfoxid |
| DPAP | 2,2-dimethoxy-2-fenylacetofenon |
| de | diastereoizomerní přebytek |
| dr | diastereoizomerní poměr |
| ee | enantiomerní přebytek |
| er | enantiomerní poměr |
| Et | ethyl |
| GI ₅₀ | růstová inhibiční dávka |

| | |
|--------------------|---|
| Fmoc | 9-fluorenylmethyloxykarbonyl |
| HMPA | hexamethylfosforamid |
| IC ₅₀ | inhibiční koncentrace |
| <i>i</i> -Pr | isopropyl |
| LC ₅₀ | střední letální koncentrace |
| Me | methyl |
| MIC | minimální inhibiční koncentrace |
| MOM | methoxymethyl |
| PCC | pyridinium-chlorformiát |
| PEG- <i>b</i> -PGA | polyethylenglykol-polyglutamová kyselina |
| Ph | fenyl |
| Py | pyridin |
| SALEN | chelatační ligand (<i>N,N'</i> -bis(salicyliden)ethylendiamin) |
| SEM | skenovací elektronová mikroskopie |
| ST | styren |
| TBDMS | <i>tert</i> -butyldimethylsilyl |
| TBHP | <i>tert</i> -butylhydroperoxid |
| TEA | triethylamin |
| TEG | tetraethylenglykol |
| TES | triethylsilyl |
| Tf | triflát |
| TFA | trifluoroctová kyselina |
| THF | tetrahydrofuran |
| Ts | tosyl |
| VBC | 4-vinylbenzylchlorid |

1. Úvod

1.1. Cíle práce

Tato disertační práce je součástí dlouhodobého výzkumu prováděného na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice, který se zabývá přípravou a aplikací enantioselektivních katalyzátorů pro asymetrické syntézy. Navazuje na dříve publikovanou práci,^[1] kde byly popsány účinné enantioselektivní katalyzátory pro Henryho reakci na bázi měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů a na mou diplomovou práci,^[2] která se věnuje modifikaci těchto imidazolidin-4-onových ligandů a jejich následnou imobilizaci na polymerní nosič za účelem přípravy recyklovatelných katalyzátorů. Tato práce se zaměřuje na vývoj analogických katalyzátorů, a to na bázi měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů. Zároveň popisuje aplikaci nejúčinnějších katalyzátorů pro přípravu biologicky aktivních sloučenin, konkrétně Clavamínolu A a Xestoamínolu C a jejich stereoizomerů s vysokou enantiomerní čistotou.

Cíle této práce lze shrnout v následujících bodech:

1. Příprava a charakterizace nových chirálních ligandů, t.j. (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů.
2. Studium katalytické aktivity a enantioselektivity měďnatých komplexů připravených imidazolidin-4-thionů při asymetrické Henryho reakci a jejich porovnání s katalytickými parametry nalezenými u dříve popsaných katalyzátorů.
3. Příprava heterogenních forem katalyzátorů na bázi měďnatých komplexů (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů (připravených v rámci mé diplomové práce)^[2] jejich ukotvením na různé polystyrenové nosiče (MerrifieldovaTM pryskyřice a JandaJelTM pryskyřice).
4. Příprava heterogenních forem katalyzátorů na bázi měďnatých komplexů (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů ukotvených na vybraný polystyrenový nosič.
5. Studium katalytické aktivity, enantioselektivity a recyklovatelnosti připravených heterogenních katalyzátorů při asymetrické Henryho reakci a jejich vzájemné porovnání.
6. Studium katalytické aktivity a enantioselektivity připravených katalyzátorů a dalších vybraných účinných katalyzátorů při asymetrické Henryho reakci nitroethanu s dekanalem a dodekanalem.

7. Vývoj vhodné syntetické metody pro přípravu všech stereoizomerů přírodních sfingosinových bazí – Clavaminolu A a Xestoaminolu C – pomocí asymetrické Henryho reakce a vyhodnocení cytotoxické aktivity jednotlivých stereoizomerů na různých nádorových buněčných liniích.

1.2. Henryho reakce

Henryho (nitroaldolová) reakce představuje jednu ze základních reakcí organické syntézy, při které vzniká vazba C–C.^[3] V roce 1895 byla popsána belgickým chemikem Louisem Henrym. Jedná se o bazicky katalyzovanou adici primárního nebo sekundárního nitroalkanu na elektronově deficitní karbonylovou skupinu (**Schéma 1.**). V případě, že je reakce provedena za mírných podmínek, poskytuje substituované 2-nitroalkoholy, které jsou důležitými intermediáty v organické syntéze.^[4–6]

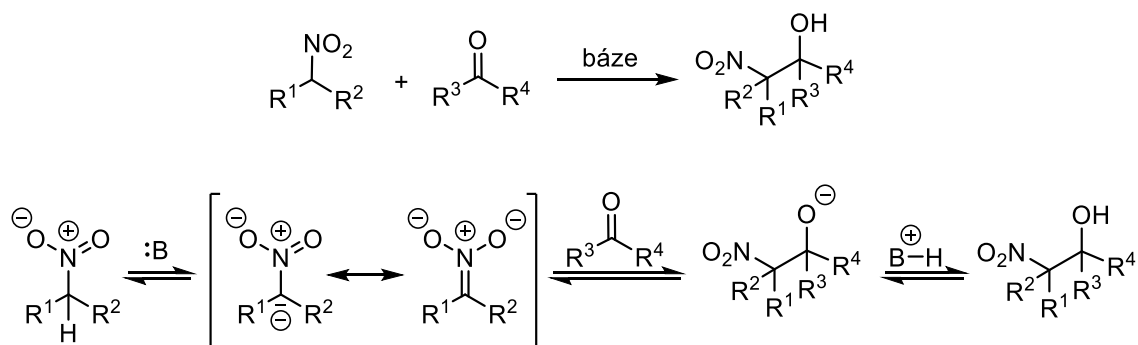


Schéma 1. Mechanismus Henryho reakce

Výsledné 2-nitroalkoholy mohou být dále podrobeny například dehydrataci, oxidaci, redukcí nebo Nefově reakcí za vzniku nitroalkenů, α -nitroketonů, ketonů, 2-aminoalkoholů a alkoholů, které lze využít pro přípravu velkého množství přírodních a/nebo biologicky aktivních látek (**Schéma 2.**).^[4]

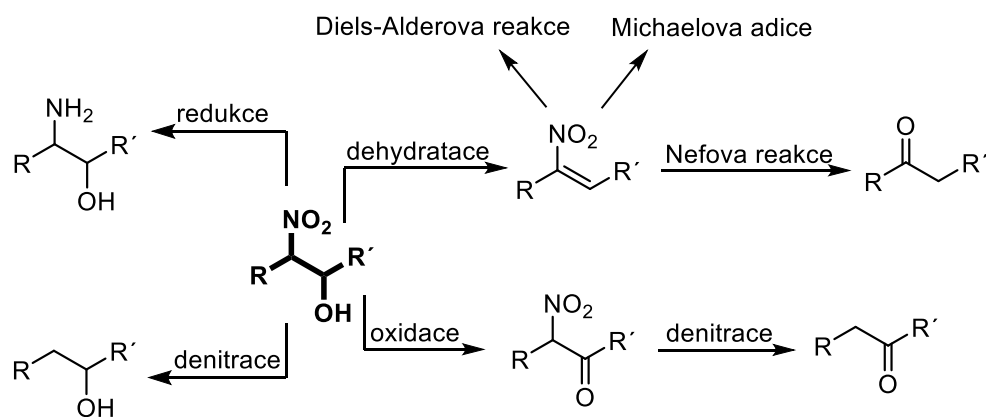
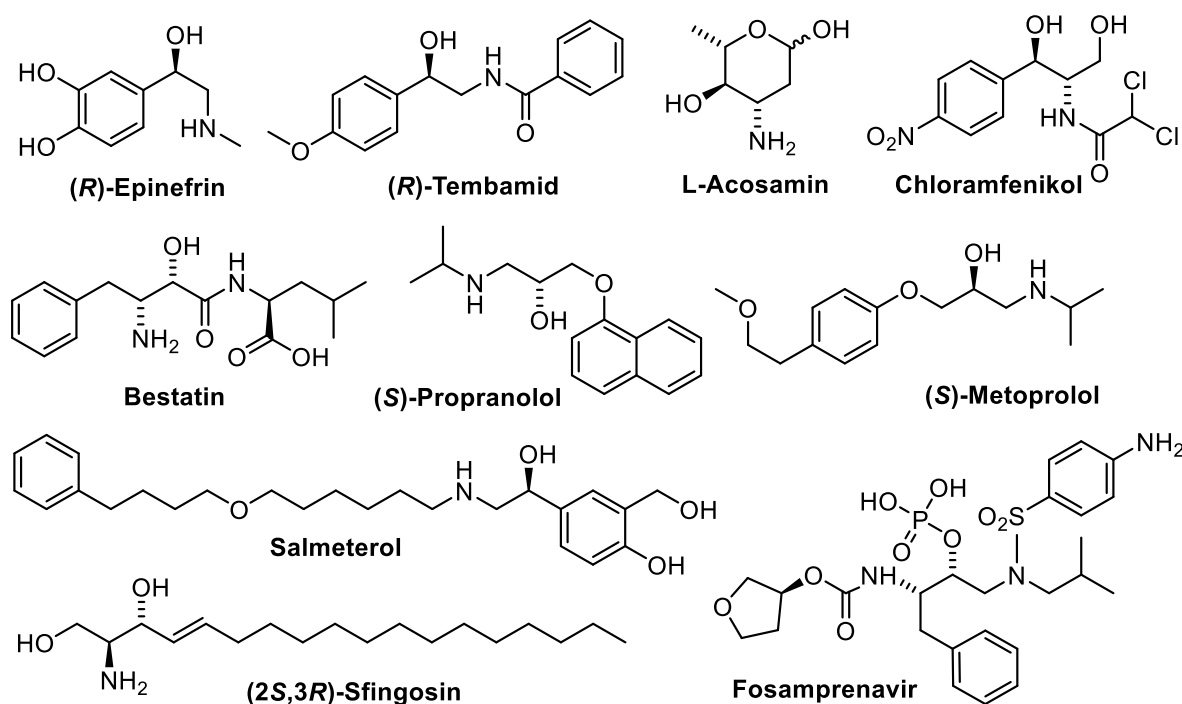


Schéma 2. 2-Nitroalkoholy a jejich aplikace v organické syntéze

Nestereoselektivní Henryho reakce poskytuje směs diastereoizomerů a enantiomerů v poměru 1:1. Stereoselektivitu komplikuje fakt, že se jedná o vratnou reakci a může docházet ke snadné epimerizaci na uhlíku substituovaném nitroskupinou. Z toho důvodu je velmi významná asymetrická varianta Henryho reakce, při které je získán 2-nitroalkohol v neracemické formě. Produkty asymetrické Henryho reakce, chirální enantiomerně čisté 2-nitroalkoholy, mohou být dále uplatněny pro přípravu farmaceutických substancí, u kterých je enantiomerní čistota důležitým faktorem.^[7–9] Mezi nejvýznamnější deriváty patří chirální 2-aminoalkoholy (**Obr. 1.**), které je možné nalézt v řadě biologicky aktivních substancí a léčivech, jako jsou např. Epinefrin,^[8] (*R*)-Tembamid,^[10] (*S*)-Metoprolol,^[11] Bestatin,^[12] (*S*)-Propranolol,^[11] L-Acosamin,^[13] Chloramfenikol,^[14] (*R*)-Salmeterol,^[15] (*2S,3R*)-Sfingosin,^[16,17] Fosamprenavir^[18] a další.^[19–23]

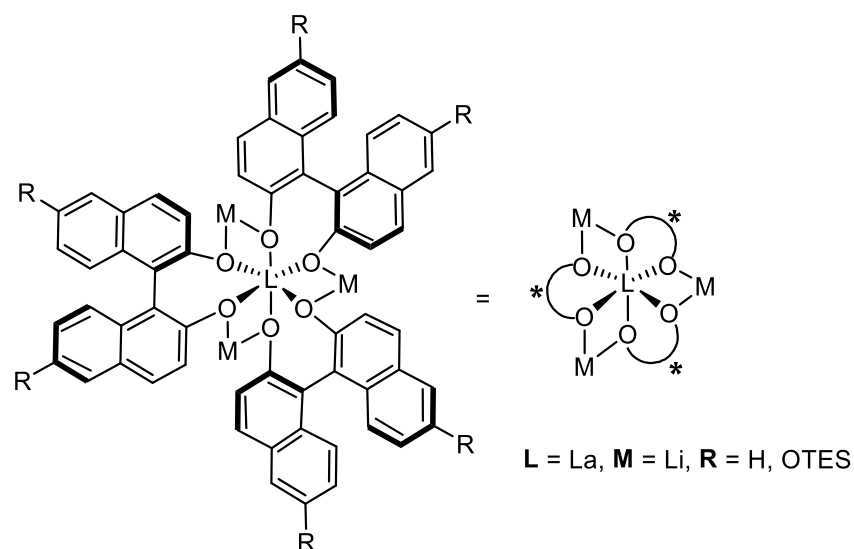


Obr. 1. Příklady biologicky aktivních látek obsahující 2-aminoalkoholovou jednotku

1.3. Asymetrická Henryho reakce

První práci zabývající se asymetrickou Henryho reakcí publikoval Shibasaki a kolektiv v roce 1992.^[24] Od té doby došlo k významnému pokroku v této oblasti, o čemž svědčí i množství zveřejněných prací.^[25–27] Shibasaki použil jako enantioselektivní katalyzátor lanthanitý komplex obsahující tři bidentátní ligandy BINOLu a tři ionty alkalického kovu. Například, komplex $\text{La}_3(\text{O}-t\text{Bu})_9$ s lithnou soli (*R*)-BINOLu katalyzuje díky svému bazickému charakteru Henryho reakci alifatických aldehydů a nitromethanu s výtěžkem 79–91 %

a enantioselektivitou až do 90 % ee pro *R*-izomer (**Obr. 2.**). Zvýšení enantioselektivity bylo dosaženo modifikací ligandu, a to v pozicích 6- a 6'-BINOLu. Zavedením skupiny –CN resp. $\text{Et}_3\text{SiC}\equiv\text{C}$ – došlo ke zvýšení hodnot ee až na 97 %. [26,28]



Obr. 2. Shibasakiho katalyzátor

Autory navržený mechanismus reakce předpokládá, že se lanthanitý kation v komplexu La-Li-(*R*)-BINOL chová jako Lewisova kyselina aktivující aldehyd a BINOLový ligand v kombinaci s alkalickým kovem jako Brønstedova báze, která deprotonuje nitroalkan. Vzniklý komplex podléhá nukleofilní adici na aktivovanou karbonylovou skupinu. Následným uvolněním 2-nitroalkoholu dochází k regeneraci katalyzátoru. (**Schéma 3.**) [24,29–31]

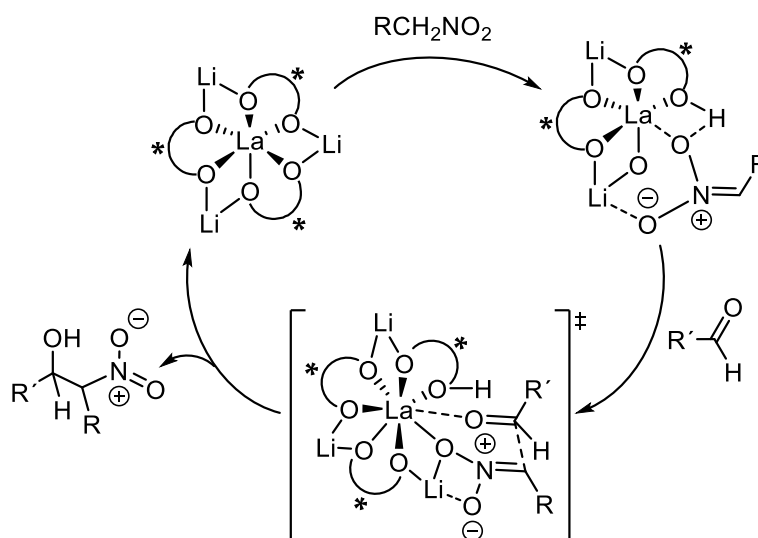


Schéma 3. Pravděpodobný mechanismus Henryho reakce katalyzované chirálními La-Li-BINOL komplexy

Pro asymetrickou Henryho reakci byla v následujících letech vyvinuta celá řada enantioselektivních katalyzátorů. Podle jejich struktury je lze rozdělit na organokatalyzátory^[32–37], biokatalyzátory^[38–41] a komplexy kovů s chirálními ligandy. Nejčastěji používanými kovy v chirálních kovových komplexech aplikovaných pro katalýzu asymetrické Henryho reakce jsou lanthanoidy,^[21,24,28,30,42] zinek,^[22,43–46] kobalt,^[47–50] nikl,^[51–53] chrom^[50,54,55] a měď.^[8,9, 23, 46, 56–84]

2. Teoretická část

2.1. Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná komplexy mědi v homogenním prostředí

Komplexy mědi s chirálními ligandy se řadí mezi nejvýznamnější a nejčastěji používané katalyzátory asymetrické Henryho reakce. Široké uplatnění nachází zejména díky dobrým výtěžkům a vysoké enantioselektivitě. Zároveň je měď netoxický, relativně levný kov s výbornými chelatačními vlastnostmi. Ionty mědi jsou schopné vytvořit silnou koordinační vazbu s velkým množstvím ligandů, jako jsou např. oxazoliny,^[56–60] diaminy,^[8,9,61–67] imidazoly,^[68,69] thiazoly,^[60,70] aminosulfoxidy,^[71] Schiffovy báze,^[72–75] aminoalkoholy,^[46,76,77] deriváty SALENU,^[23,78] pyridiny,^[79] isochonoliny^[80,81] a další.^[82–84]

Chirální oxazoliny patří mezi nejvýznamnější a nejúčinnější ligandy využívané při katalýze asymetrických reakcí. Dosahují vynikající katalytické aktivity a enantioselektivity nejen při Henryho reakci, ale i například Diels-Alderově reakci, cyklopropanacích, oxidacích olefinů, aj. O jejich významu svědčí i množství publikovaných článků.^[56–59,85–88] Vůbec první Henryho reakci katalyzovanou měďnatými komplexy chirálních bisoxazolinů (BOX) publikovali Jørgensen a kol. Reakce nitromethanu s α -ketoestery v přítomnosti TEA vedly ke vzniku α -hydroxy- β -nitroesterů. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití bisoxazolinů s *tert*-butylovou skupinou (77–93 % ee).^[87]

V roce 2003 studovali Evans a kol. katalýzu asymetrické Henryho reakce substituovaných aldehydů s nitromethanem. Jako katalyzátor zvolili měďnatý komplex tzv. *inda*BOXu, tedy derivátu *cis*-1-aminoindan-2-olu, s $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Do reakční směsi nebylo nutné přidávat žádnou bázi, jako tomu bylo v případě reakcí provedených Jørgensenem, neboť deprotonaci nitroalkanu zajistil přítomný acetátový anion (**Schéma 4**).^[56]

Za zmínku stojí rovněž BOX ligand připravený z derivátu monosacharidu, a to 2-amino-2-deoxy-D-glukopyranosy. Henryho reakce katalyzovaná měďnatými komplexy těchto derivátů bisoxazolinu poskytovala 2-nitroalkoholy ve vysokých výtěžcích (až 95 %) a s výbornou enantioselektivitou (až 99 % ee) (**Schéma 4**).^[89]

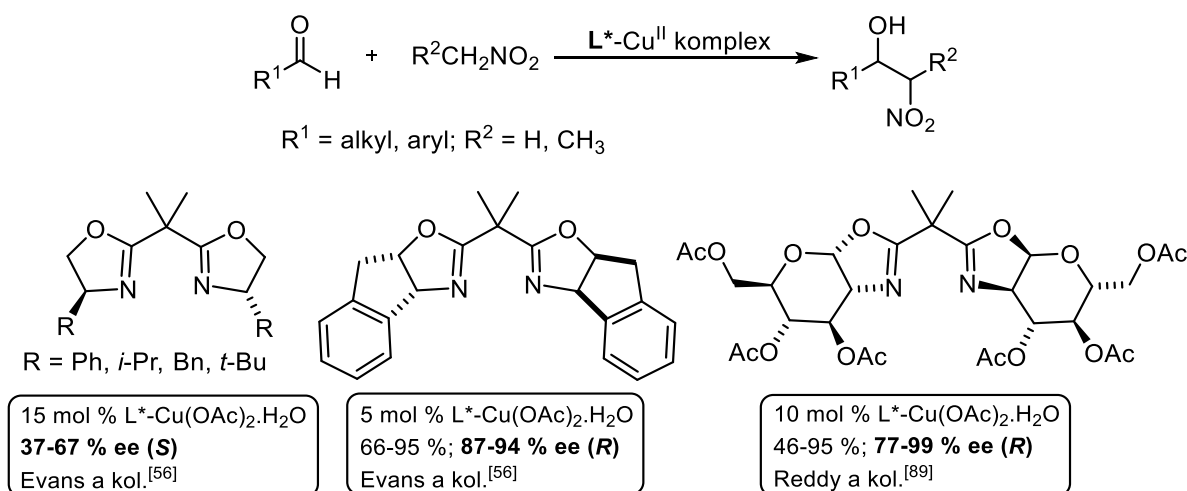
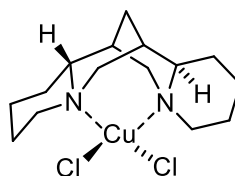


Schéma 4. Vybrané bisoxazolinové ligandy, jejichž měďnaté komplexy byly využity pro katalýzu asymetrické Henryho reakce

Pravděpodobně nejobsáhlejší a nejrozmanitější skupinu chirálních ligandů, jejichž komplexy jsou používány v katalýze asymetrických reakcí, představují diaminy. První asymetrickou Henryho reakci katalyzovanou měďnými komplexy chirálních diaminů popsali Arai a kol. Ve své práci využili C₂-symetrické diaminové ligandy, u nichž se rovněž zabývali jejich immobilizací na polystyrenový nosič. Bohužel však, v případě jimi připravených heterogenních katalyzátorů nebylo dosaženo významné enantioselektivity.^[65]

Řada chirálních diaminových ligandů je na bázi přírodních látek, ať už samotných nebo modifikovaných. V enantioselektivní katalýze našel své uplatnění chinolizidinový alkaloid (–)-spartein. Maheswaran a kol. publikovali v roce 2006 práci, ve které studovali katalýzu asymetrické Henryho reakce s využitím komplexu (–)-sparteinu, CuCl₂ a katalytického množství TEA (**Obr. 3.**). Tento komplex katalyzoval reakci nitromethanu s různými substituovanými aromatickými i alifatickými aldehydy za vzniku 2-nitroalkoholů s vysokým výtěžkem (až 95 %) a s výbornou enantioselektivitou (až 97 % ee) (**Schéma 5.**)^[62]



Obr. 3. Měďnatý komplex (–)-sparteinu

(–)-Sparteínový komplex byl rovněž použit pro katalýzu klíčového reakčního kroku jedné z možných syntéz léčiva (*R*)-Salmeterolu, kterým je právě Henryho reakce. Salmeterol

působí jako β_2 -agonista adrenoreceptorů, což je využíváno k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci. Optimalizací reakčních podmínek byl získán 2-nitroalkohol s výtěžkem 75 % a enantioselektivitou 95 % ee.^[15]

Strukturou sparteinového alkaloidu se inspiroval Canipa a kol.^[63] Připravil sérii diaminů, které lze považovat za analogy (+)-sparteinu. Henryho reakce katalyzovaná jejich měďnatými komplexy poskytla *S*-izomery 2-nitroalkoholů v dobrém výtěžku a s výbornou enantioselektivitou (80–96 % ee) (**Schéma 5.**)^[63]

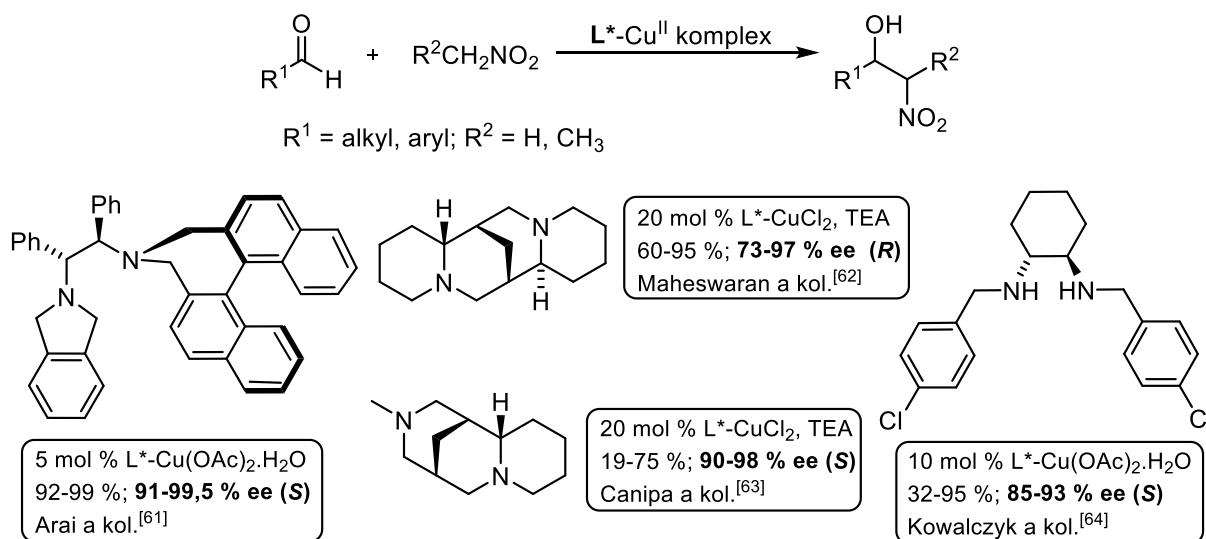
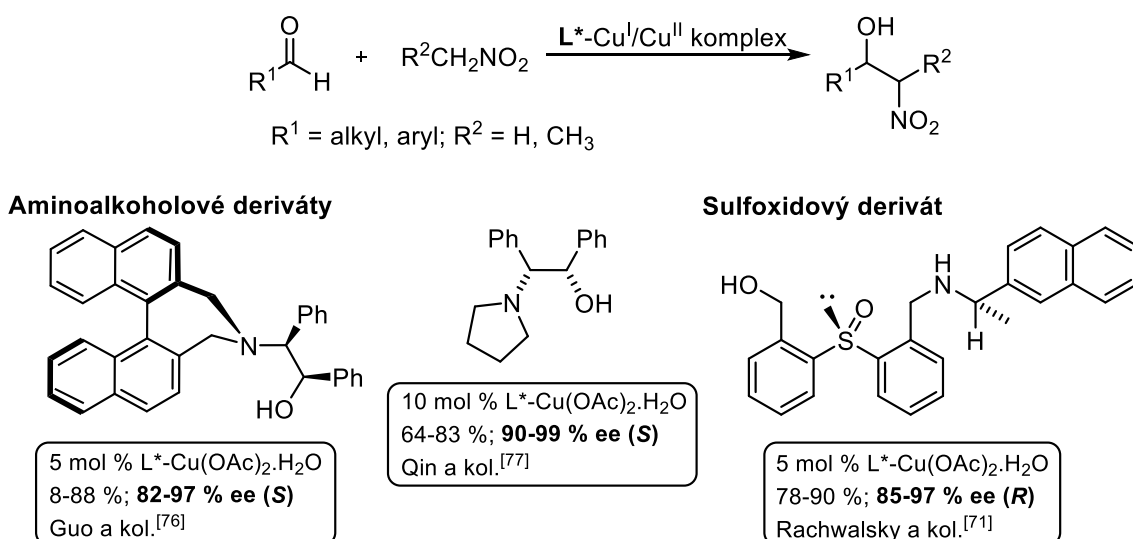
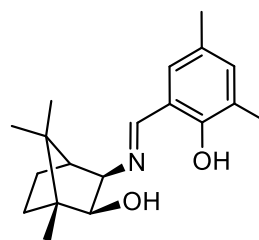
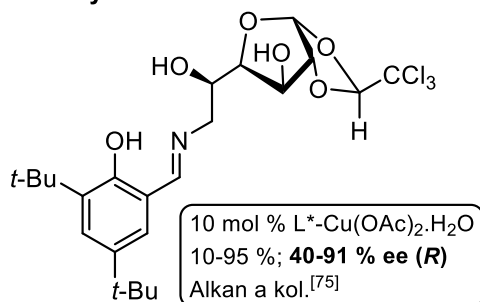


Schéma 5. Vybrané diaminové ligandy, jejichž měďnaté komplexy byly využity pro katalýzu asymetrické Henryho reakce

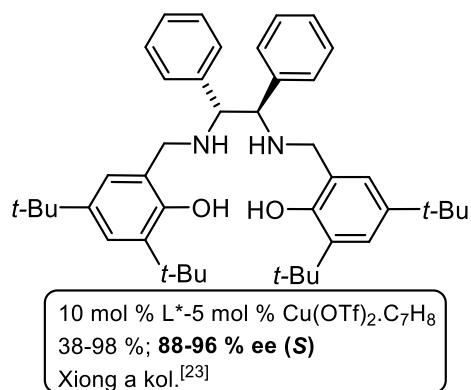
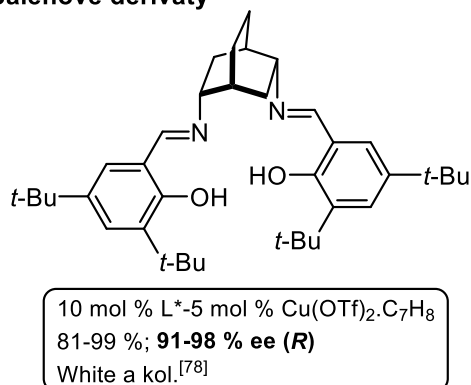
Na následujícím schématu (**Schéma 6.**) je uvedena řada dalších významných chirálních ligandů, jejichž měďné nebo měďnaté komplexy byly využity pro katalýzu asymetrické Henryho reakce.



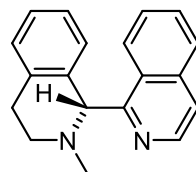
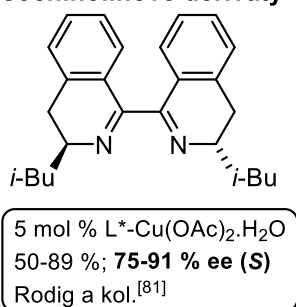
Schiffovy báze



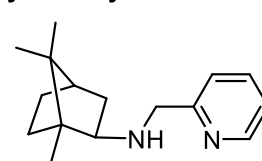
Salenové deriváty



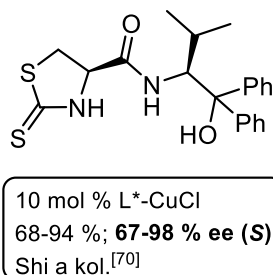
Isochinolinové deriváty



Pyridinový derivát



Thiazolinový derivát



Imidazolový derivát

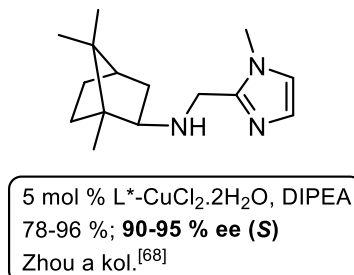
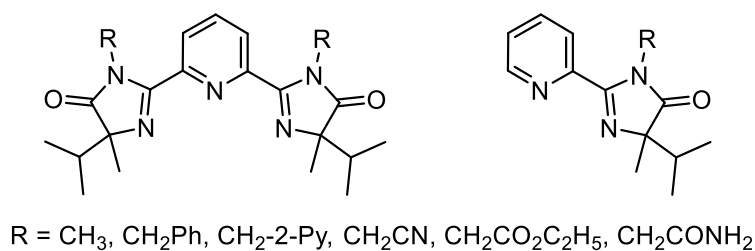


Schéma 6. Přehled chirálních ligandů, jejichž měďné nebo měďnaté komplexy jsou účinnými katalyzátory asymetrické Henryho reakce

2.1.1. Imidazolidin-4-onové deriváty

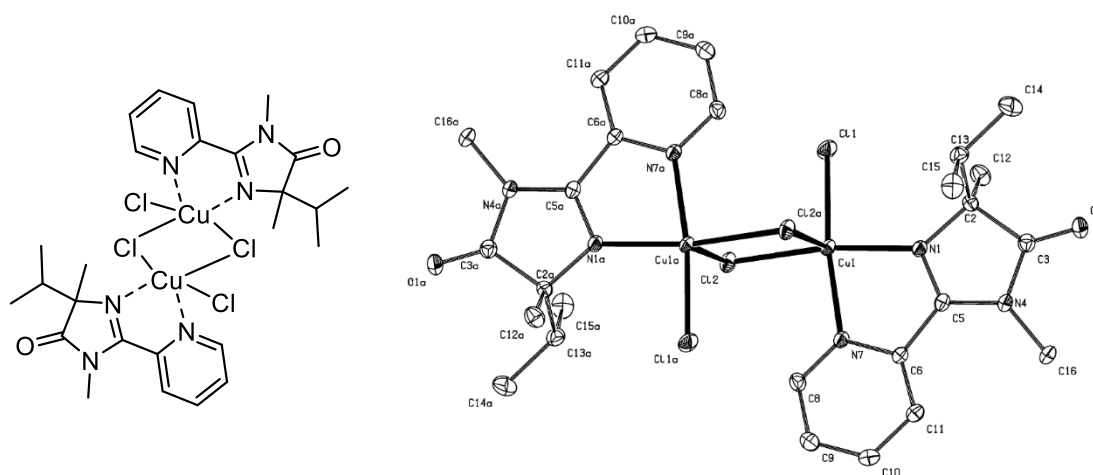
Na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice je již řadu let předmětem výzkumu příprava imidazolinonových derivátů a jejich možné využití

při katalýze asymetrických reakcí. V roce 2006 byla připravena série *N,N,N*-tridentálních a *N,N*-bidentálních pyridinyl-imidazolinonů (**Obr. 4.**), jejichž katalytická aktivita byla studována při Henryho reakci. Reakce 4-nitrobenzaldehydu s nitromethanem katalyzována měďnatými komplexy 4-isopropyl-4-methyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů probíhala za daných reakčních podmínek sice ve vysokém výtěžku, ovšem s nízkou enantioselektivitou (do 19 % ee).^[90]

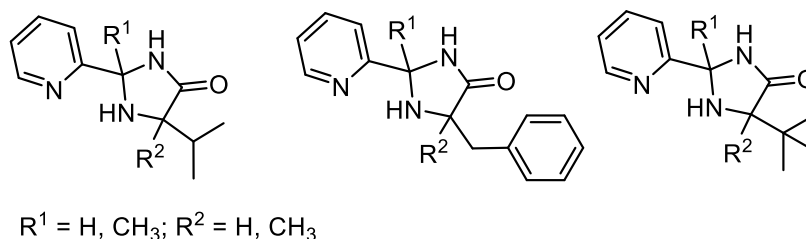


Obr. 4. Imidazolinonové deriváty připravené na ÚOChT UPa

Bylo zjištěno, že *N,N*-bidentální pyridinyl-imidazolinony vytváří stabilní komplexy s CuCl₂, přičemž se tyto komplexy nacházejí v roztoku ve formě monomeru i dimeru. Na základě rentgenové strukturní analýzy byla stanovena molekulární geometrie měďnatého komplexu 2-(4-isopropyl-1,4-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on-2-yl)pyridinu v pevném stavu. Komplex je dimerní, s koordinační sférou mědi dosahující uspořádání odpovídající tetragonální pyramidě. Terminální a jeden můstkový atom chloru spolu se dvěma dusíkovými atomy jsou v podstavách pyramidy. Zbylé atomy chloru tvoří vrcholy těchto pyramid (**Obr. 5.**)^[90] Je pravděpodobné, že právě existence dimerní formy komplexu ligandu způsobila nízkou enantioselektivitu Henryho reakce.



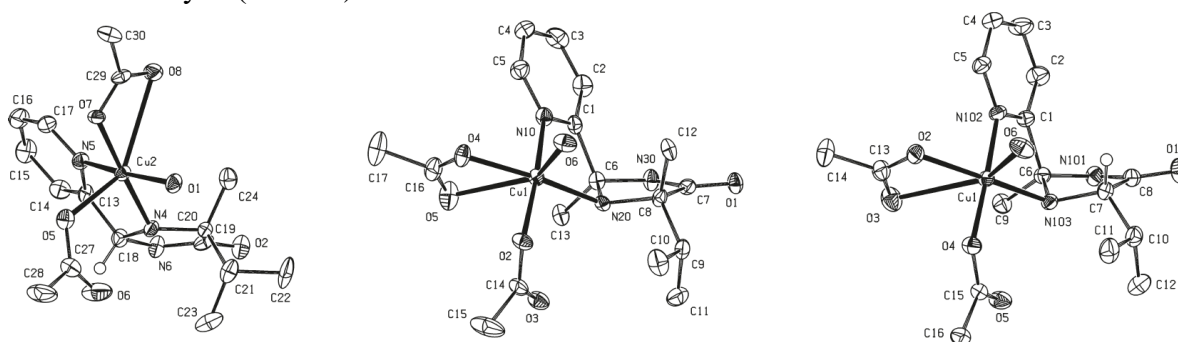
Vzhledem k neuspokojivým výsledkům katalýzy, dosaženými výše zmíněnými měďnatými komplexy pyridinyl-imidazolinonů, byla v následujícím výzkumu provedena strukturální modifikace ligandů. Byly připraveny tři série 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů, tedy derivátů, které mají atom uhlíku v pozici 2- imidazolového systému s hybridizací sp^3 (**Obr. 6.**)^[1,91,92] Díky tomu jsou tyto imidazolidin-4-ony méně rigidnější než 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony a očekávalo se, že další přítomné stereogenní centrum by mohlo přispět ke zvýšení enantiokatalytické aktivity.^[1]



Obr. 6. 2-(Pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ové ligandy

Jako první byly syntetizovány 5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onové deriváty. Výchozími sloučeninami byly chirální 2-aminoamidy s definovanou konfigurací na stereogenním centru: (*R*)- a (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid a (*R*)-2-amino-3-methylbutanamid. Kysele katalyzovanou kondenzační reakcí těchto 2-aminoalkanamidů s pyridin-2-karbaldehydem případně 2-acetylpyridinem byly připraveny odpovídající ligandy jako směs diastereoizomerů. Tuto směs bylo možné separovat pomocí sloupcové chromatografie, čímž byly získány opticky čisté *cis*- i *trans*-izomery. Absolutní konfigurace na stereogenních centrech v imidazolidin-4-onovém cyklu byla určena pomocí rentgenové strukturální analýzy a ¹H NMR 1D NOESY experimentů.^[1]

Měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů byly ve většině případů připraveny *in situ* reakčního prostředí. Ve třech případech se však podařilo izolovat měďnatý komplex v monokrystalické formě, a proto mohla být provedena rentgenová strukturální analýza (**Obr. 7.**)^[1]



Obr. 7. ORTEP diagramy měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů

Tyto měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů byly testovány jako enantioselektivní katalyzátory Henryho reakce substituovaných aldehydů a nitromethanu. Obecně, velmi vysokou enantioselektivitu vykazovaly měďnaté komplexy ligandů s *trans*-konfigurací (91–96 % ee). V případě použití komplexů imidazolidin-4-onů s *cis*-konfigurací byla pozorována výrazně nižší enantioselektivita (25–27 % ee). Enantioselektivitu ovlivňovala rovněž přítomnost methylové skupiny v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu. U komplexu imidazolidin-4-onového ligandu, ve kterém byla methylová skupina na uhlíku C₅ nahrazena vodíkovým substituentem, došlo k poklesu enantioselektivity na 61–63 % ee.^[1]

Výbornou enantioselektivní účinnost vykazovaly také měďnaté komplexy 5-*tert*-butyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů. U nejúčinnějšího derivátu dosahoval enantiomerní přebytek produktů Henryho reakce až 97 % ee.^[92] Obecně lze konstatovat, že enantioselektivitu katalyzátorů na bázi 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů významně ovlivňuje substituce na stereogenních centrech imidazolidin-4-onového cyklu, a to především v pozici 5-. Například, katalyzátory obsahující v pozici 5- imidazolidin-4-onu benzylovou skupinu jsou poněkud méně enantioselektivní (max. 74–91 % ee) ve srovnání s katalyzátory s isopropylovým a *tert*-butylovým substituentem v této pozici.^[91]

Deriváty s nejvyšší katalytickou aktivitou a enantioselektivitou byly dále studovány jako katalyzátory pro přípravu klíčového meziprojektu výroby léčiva (*R*)-Salmeterolu (β_2 -adrenergikum). Enantiomerní čistota je zde důležitým faktorem, neboť přítomnost *S*-izomeru snižuje výslednou účinnost léčiva. Nejvyššího enantiomerního přebytku bylo dosaženo při použití komplexu s ligandem obsahujícím 5-*tert*-butylovou skupinu (92 % ee) a s chemickým výtěžkem 50 %. V případě 5-isopropyl derivátu byla enantioselektivita prakticky srovnatelná (90 % ee), avšak dosažený výtěžek byl vyšší (72 %) (Schéma 7).^[92]

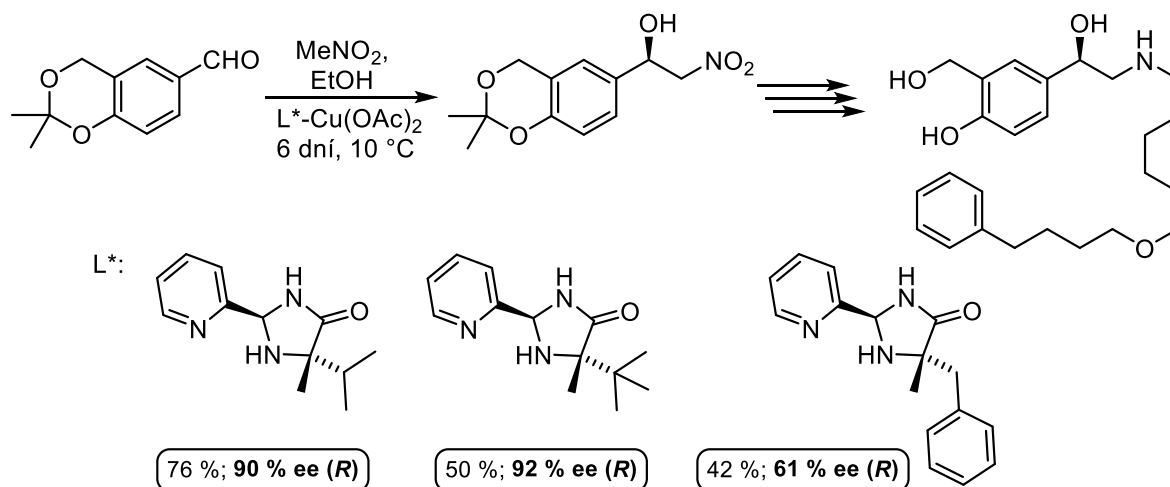


Schéma 7. Enantioselektivita měďnatých komplexů substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů při přípravě prekurzoru léčiva (*R*)-Salmeterolu

2.2. Imobilizace enantioselektivních katalyzátorů na bázi měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů

Z výše uvedeného vyplývá, že v nedávné době byla popsána celá řada homogenních enantioselektivních katalyzátorů, které dosahují výborných výsledků při katalýze asymetrické Henryho reakce. Jejich hlavní nevýhodou bývá obtížná separovatelnost z reakční směsi a nemožnost jejich recyklace. Opětovné použití enantioselektivních katalyzátorů je žádoucí nejen z ekonomického důvodu, ale i z pohledu dopadů chemických procesů na životní prostředí a vývoje udržitelných technologií.^[93]

Příprava imobilizovaných katalyzátorů spočívá obvykle v ukotvení homogenních katalyzátorů na vhodný inertní nosič. Tímto nosičem mohou být různé anorganické materiály (např. zeolity, mesoporézní silikagel s vysokou hodnotou specifického povrchu a definovaným rozměrem pórů, jíly nebo nanočástice kovů), dále pak dendrimery a především organické polymery.^[93] Dendrimery jsou velmi rozvětvené makrocyclické látky s přesně definovanými globulárními strukturami. Jedná se o rozpustné nebo částečně rozpustné systémy, které je možné odstranit z roztoku pomocí membránových filtrů,^[94] jestliže jsou tyto makromolekuly dostatečně velké. Další možností je jejich separace pomocí precipitace,^[95] což je obvyklý postup využívaný v případě některých rozpustných polymerních nosičů, jako jsou například funkcionalizované poly(ethylenglykoly).^[96,97] Řada polymerních nosičů je však nerozpustných v reakčním prostředí. Jedná se především o sférické kopolymery styrenu-divinylbenzenu, jejichž nesporná výhoda spočívá ve snadné izolaci po reakci pomocí filtrace ve vsádkovém uspořádání, nebo v jejich případném využití v průtočných reaktorech.

Imobilizaci ligandu na polymerní nosič je možno provést buď kopolymerační strategií, kdy ukotvovaný katalyzátor představuje jeden z monomerů nebo tzv. post-modifikační strategií, kdy je katalyzátor zakotven na polymerní nosič prostřednictvím přítomných reaktivních funkčních skupin (např. MerrifieldovéTM pryskyřice obsahující chlormethylové skupiny). Nelze obecně určit, která z uvedených strategií je výhodnější, neboť každá možnost ukotvení katalyzátoru sebou nese určité výhody i nevýhody. Pro post-modifikační metodu bývají často využívány komerčně dostupné chlormethylované kopolymery na bázi styrenu (MerrifieldovaTM nebo JandaJelTM pryskyřice) nebo obsahující hydroxymethylové skupiny (např. Wangova pryskyřice). Kopolymerační strategie je rovněž hojně využívanou metodou. Obvykle dochází k začlenění katalyzátoru do kopolymeru prostřednictvím dvojné vazby přítomné ve struktuře ligandu.^[98–100]

Z výše uvedených důvodů byla v další fázi výzkumu u homogenních katalyzátorů na bázi 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových derivátů, jakožto účinných enantioselektivních katalyzátorů asymetrické Henryho reakce, studována možnost jejich imobilizace. V průběhu posledních několika let byly ověřeny různé možnosti jejich zakotvení, využívající různé typy nosičů.

V jedné z prvních studií byl pro imobilizaci 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových katalyzátorů využit jako nosič blokový kopolymer α -methoxypoly(ethylenglykol)-*b*-poly(L-glutamové kyseliny) (PEG-*b*-PGA). Měďnatá sůl tohoto kopolymeru (PEG-*b*-PG-Cu) byla připravena reakcí vodného roztoku PEG-*b*-PGA s $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$. Následně byl na kopolymer PEG-*b*-PG-Cu koordinován chirální ligand, a to (2*S*,5*R*)- resp. (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on. (**Schéma 8.**). Připravené komplexy vytvářely koloidní opalescentní roztoky, což bylo způsobeno tvorbou dynamických samoorganizovaných agregátů (vezikulární a micelární systémy) v reakčním prostředí. Tato skutečnost byla potvrzena pomocí metody DLS (dynamického rozptylu světla).^[96]

Katalytická aktivita, enantioselektivita a možnost separace a opětovného použití připravených imobilizovaných katalyzátorů byla studována při Henryho reakci nitromethanu s různými aldehydy.^[96] Byly připraveny 2-nitroalkoholy ve výtěžku 70–98 % s enantiomerním přebytkem 61–92 % ee, což jsou hodnoty nepatrně nižší ve srovnání s homogenní variantou katalyzátoru.^[11] Katalyzátor byl z reakční směsi separován jeho precipitací diethyletherem a následnou dekantací po provedení centrifugace. Následně byl znovu použit ke katalýze Henryho reakce. Během sedminásobné recyklace nedošlo ke ztrátě katalytické aktivity a enantioselektivity, avšak v dalších cyklech byl pozorován jistý pokles těchto parametrů.^[96] Důvodem poklesu enantioselektivity byl pravděpodobně částečný rozpad katalyzujícího komplexu, a to působením nějakého nespecifického achirálního ligandu, kterým byl katalyzátor v průběhu jeho izolace a recyklace kontaminován. Species, způsobující rozklad komplexu, mohla být například komponenta reakční směsi, popř. samotný polymerní katalyzátor.

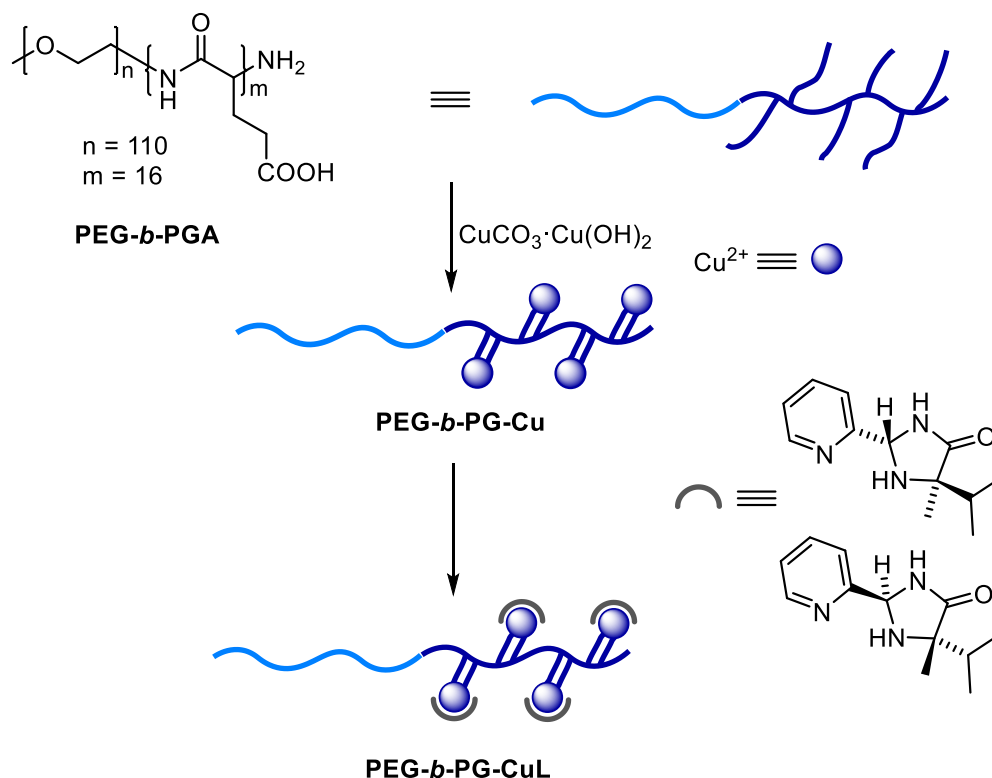
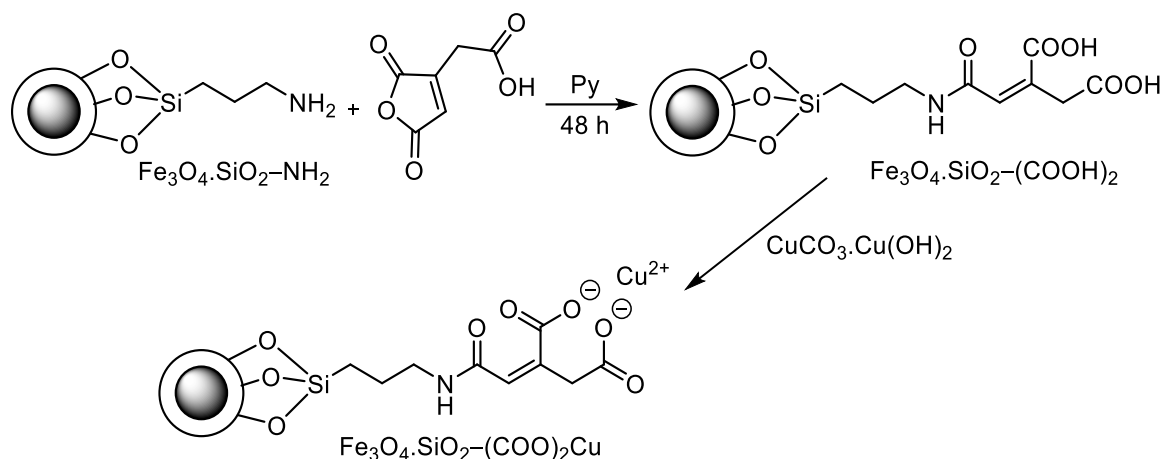
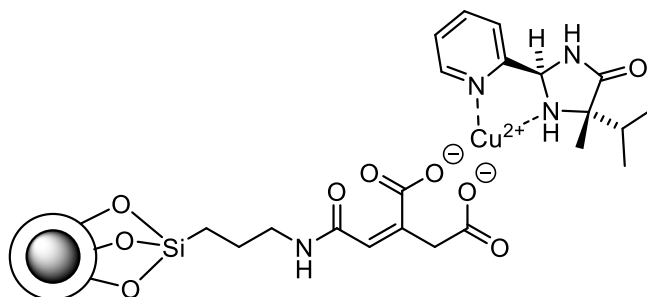


Schéma 8. Příprava recyklovatelného 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onového katalyzátoru ukotveného na blokový kopolymer PEG-*b*-PGA

Další studovaná varianta imobilizace katalyzátoru spočívala v jeho ukotvení na magnetické nanočástice magnetitu (Fe_3O_4), jejichž povrch byl obalen oxidem křemičitým zajišťující vysokou chemickou odolnost. Kovalentního ukotvení katalyzátoru na povrch částic bylo možné dosáhnout díky přítomnosti aminových skupin na oxidu křemičitém. Nanočástice $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2\text{-NH}_2$ byly podrobeny reakci s anhydridem kyseliny *cis*-akonitové, za vzniku modifikovaných částic funkcionalizovaných karboxylovou skupinou (**Schéma 9.**). Následná reakce s $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ poskytla odpovídající měďnatou sůl $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2\text{-(COO)}_2\text{Cu}$, na kterou byl koordinován (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on. Úspěšné zakotvení katalyzátoru na nosič (**Obr. 8.**) bylo potvrzeno pomocí FT-IČ spektroskopie, SEM, DLS a mikroanalýzy.^[101]

Schéma 9. Příprava magnetických nanočástic $\text{Fe}_3\text{O}_4\cdot\text{SiO}_2-(\text{COO})_2\text{Cu}$

Při studiu reakce nitromethanu s pivalaldehydem katalyzované tímto katalyzátorem bylo dosaženo srovnatelného výtěžku a enantioselektivity (88 %; 94 % ee) jako u homogenní varianty katalyzátoru (87 %; 96 % ee). Na druhou stranu, u reakcí nitromethanu s aromatickými aldehydy byl zaznamenán mírný pokles enantioselektivity heterogenního katalyzátoru (Δ 5–22 % ee). Navíc, ve srovnání s homogenním katalyzátorem probíhaly reakce přibližně pětkrát pomaleji. Pokles katalytické aktivity u heterogenních katalyzátorů ve srovnání s homogenní variantou však bývá častým jevem.^[93] Po reakci byl katalyzátor separován pomocí externího magnetu a dále použit v dalším katalytickém cyklu. Bylo zjištěno, že ani po desetinásobné recyklaci katalyzátoru nedocházelo ke snížení enantioselektivity, byl ovšem zaznamenán pokles chemického výtěžku, a to přibližně o 10 %.^[101]



Obr 8. Struktura magneticky separovatelného imobilizovaného katalyzátoru

Další studovaný způsob imobilizace měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů spočíval v ukotvení těchto ligandů na polystyrenový nosič, na něž byl následně koordinován měďnatý ion. Klíčovým faktorem účinnosti těchto heterogenních katalyzátorů je vysoká botnavost použitého polymeru, zajišťující průnik reaktantů

ke katalytickým místům v polymerní matrici. Vysokou botnavost vykazuje například kopolymer styrenu a 4-vinylbenzylchloridu zesítěný tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)etherem, jehož příprava byla dříve publikována.^[102] Pro vlastní imobilizaci bylo nejprve nutné provést modifikaci ligandu, a to zavedením 4-vinylbenzylové skupiny. Přítomnost alkenové skupiny umožnila zakotvit imidazolidin-4-onový ligand k polymeru pomocí thiol-enové „click“ reakce. Syntéza (2*R*,5*S*)- a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)-3-(4-vinylbenzyl)imidazolidin-4-onu vycházela ze snadno dostupného (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu. Kyselou hydrolyzou následovanou reakcí s fosgenem byl připraven odpovídající *N*-karboxanhydrid, který byl dále podroben reakci s 4-vinylbenzylaminem. Následně byla provedena kyselou katalyzovaná kondenzační reakce s pyridin-2-karbaldehydem za vzniku imidazolidin-4-onového kruhu. Tato reakční sekvence poskytla chirální ligandy vhodné k ukotvení na polymerní nosič. (**Schéma 10.**)^[103]

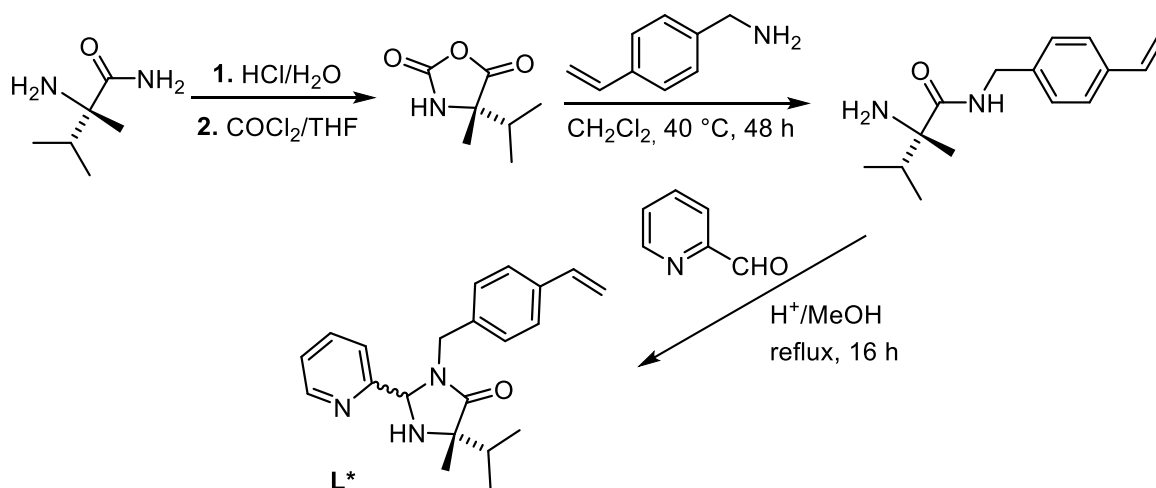


Schéma 10. Příprava chirálních 2-(pyridin-2-yl)-3-(4-vinylbenzyl)imidazolidin-4-onových ligandů

Pro vlastní thiol-enovou „click“ reakci bylo zapotřebí modifikovat chlormethylovaný nosič zavedením thiolové skupiny, čehož bylo dosaženo působením thiomocoviny a následnou bazickou hydrolyzou vzniklé isothiuroniové soli. Následně byl studován vliv způsobu iniciace na průběh thiol-enové „click“ reakce připraveného ligandu s polymerním nosičem. V případě termické iniciace pomocí AIBN docházelo k částečné epimerizaci ligandu v pozici 2-imidazolidin-4-onového cyklu způsobené pravděpodobně zahříváním reakční směsi. Proto byla dána přednost fotochemické variantě iniciace, a to za přítomnosti DPAP jako iniciátoru (**Schéma 11.**)^[103]

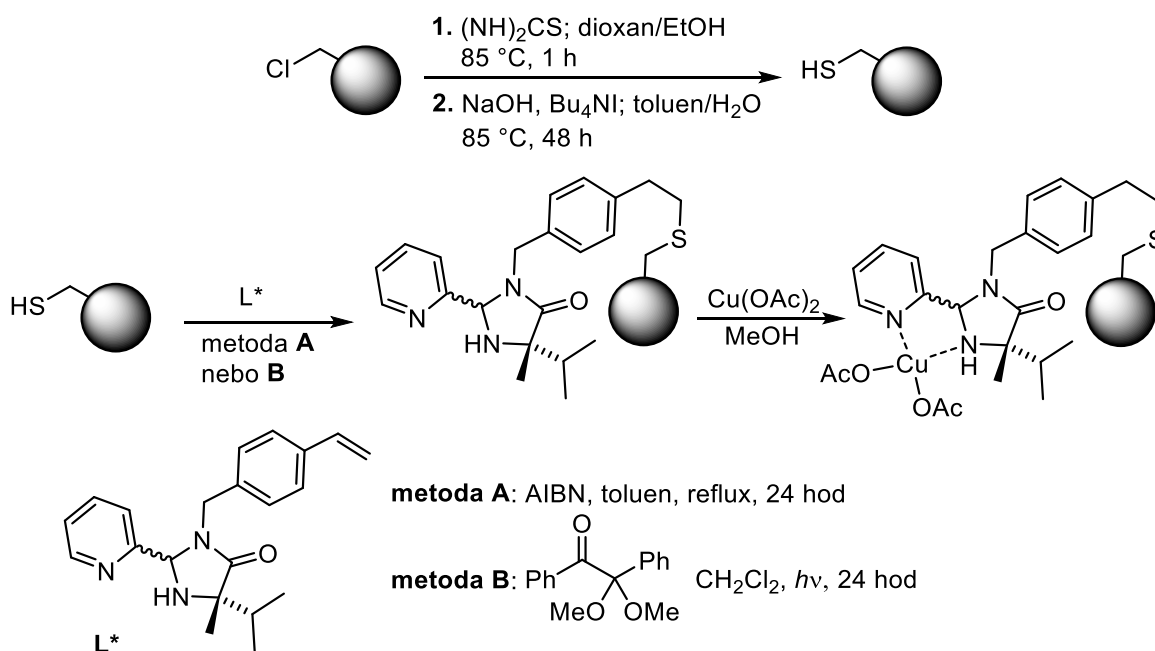


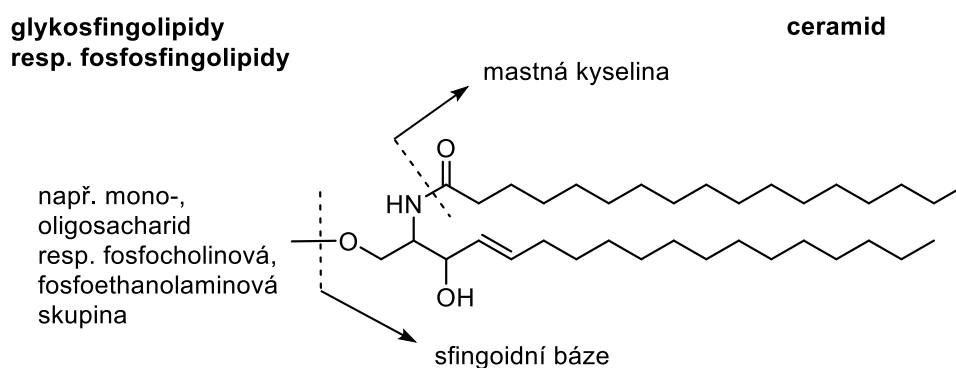
Schéma 11. Příprava imidazolidin-4-onového katalyzátoru ukotveného na polystyrenový nosič

Nejprve byla otestována katalytická aktivita a enantiosektivita samotného měďnatého komplexu nově připraveného derivátu imidazolidin-4-onu při homogenní variantě asymetrické Henryho reakce. Měďnaté komplexy těchto ligandů poskytovaly 2-nitroalkoholy s enantioselektivitou 80–96 % ee. Ve srovnání s původním ligandem došlo k poklesu katalytické aktivity, a proto byly 2-nitroalkoholy získány v nižších výtěžcích. Další pokles katalytické aktivity komplexu byl pak pozorován po jeho imobilizaci. V případě heterogenní varianty katalyzátoru bylo dosaženo enantioselektivity 29–92 % ee. Rovněž byla studována možnost recyklace tohoto katalyzátoru na reakci pivalaldehydu s nitromethanem. Po pětinasobné recyklaci katalyzátoru došlo jen k nepatrnému snížení enantioselektivity, byl ovšem zaznamenán významný pokles ve výtěžcích 2-nitroalkoholů, a to z 95 % v 1. cyklu na 71 % v 5. cyklu. Toto snížení výtěžků nebylo pravděpodobně způsobeno poklesem vlastní katalytické aktivity katalyzátoru, nýbrž jeho hmotnostní ztrátou při manipulacích během recyklací.^[103]

2.3. Metody přípravy 1-deoxysfingosinových derivátů

Sfingolipidy představují důležitou strukturní a funkční složku biologických membrán. Vyskytují se v podstatě u všech živočichů, rostlin a hub, ale i u některých prokaryotických organismů. Jedná se o hlavní složky lipoproteinů.^[104] Účastní se řady buněčných událostí a mohou regulovat činnost enzymů a receptorů plazmatické membrány, např. regulace buněčné

proliferace, apoptózy nebo procesu stárnutí.^[105,106] Poprvé byly popsány v roce 1884 Johannem Thudichumem, který je izoloval z lidského mozku.^[107] Sfingolipidy můžeme dělit do několika kategorií, a to na jednoduché – ceramidy a složené – glykosfingolipidy nebo fosfosfingolipidy. Struktura ceramidů je tvořena sfingosinem a mastnou kyselinou. V případě složených glykosfingolipidů je dále přítomná mono- nebo oligosacharidová jednotka vázaná glykosidickou vazbou. U fosfosfingolipidů je na primární alkoholovou skupinu sfingosinu vázaná kyselina fosforečná, která dále obsahuje cholin, ethanolamin, serin nebo inositol (**Obr. 9**).^[104]



Obr. 9. Struktura sfingolipidů

Volné sfingoidní báze, tedy sloučeniny odvozené od sfingosinu, se v buňkách vyskytují v menší míře, lze je detekovat pouze ve stopovém množství. V buňkách působí především jako mediátory řady biologických procesů. Zabraňují buněčnému růstu a ovlivňují buněčnou proliferaci a apoptózu.^[108] Mezi nejvýznamnější představitelé těchto aminoalkoholů s dlouhým alifatickým řetězcem se řadí *D-erythro*-sfingosin,^[109] *D-erythro*-safingol (dihydrosfingosin)^[108] a *D-ribo*-fytosfingosin.^[110–112] V současné době jsou nicméně známy stovky derivátů sfingosinu, které si liší délkou a větvením řetězce, polohou a počtem dvojných vazeb a hydroxylových skupin. Mnoho z nich bylo objeveno v mořských houbách, řasách nebo pláštěncích jako například Spisulosin,^[113] Xestoaminoly A–C^[114–117] a Clavaminoly A–N.^[118,119]

Clavaminol A ((2*R*,3*S*)-2-aminododekan-3-ol) byl izolován z středomořské sumky *Clavelina phlegraea*. Všechny 12 v přírodě nalezených derivátů Clavaminolů (A–N) vykazuje jistou cytotoxickou aktivitu, přičemž nejúčinnějším zástupcem je právě Clavaminol A.^[118,119] Tato sloučenina byla testována na mnoha nádorových buněčných liniích, například AGS (žaludeční karcinom), T-47D (karcinom prsu), A549 (plicní karcinom) s hodnotami IC₅₀ přibližně 5 μg/ml.^[118] V další práci bylo popsáno, že Clavaminol A vykazuje dobrou cytotoxickou aktivitu na buněčných liniích DU145 (adenokarcinom vaječníků) a SKOV3

(karcinomu prostaty) s hodnotou IC_{50} 10,8 μ M respektive 12,5 μ M. Mírná cytotoxická aktivita byla rovněž pozorována na buněčných liniích HeLa (cervikální karcinom) a MCF7 (karcinom prsu) s $IC_{50} < 18,2 \mu$ M.^[120] U Clavaminolu A byla dále zjištěna slibná antibakteriální aktivita vůči gram-pozitivním i gram-negativním bakteriím např. *Staphylococcus A.*, *Bacillus S.*, *E. coli* s hodnotami IC_{50} v rozmezí 1,9–7,8 μ g/ml a významná antimykotická aktivita vůči několika kmenům *Candida* (IC_{50} 7,8–62,5 μ g/ml).^[120]

Opačný enantiomer Clavaminolu A ((2*S*,3*R*)-2-aminododekan-3-ol) byl izolován z brazilské sumky *Clavelina oblonga*^[121,122] nebo z kmene *Streptomyces avidinii* SB9, který se nachází v permafrostové půdě.^[123] Vykazuje zejména silnou antimykotickou aktivitu vůči *Candida Albicans* (hodnoty MIC 0,7 μ g/ml)^[122] a dalším kmenům *Candida* (hodnoty MIC 4,9–37,5 μ g/ml)^[124] srovnatelnou se zavedenými antimykotiky Nystatinem nebo Mikonazolem. Tato sloučenina byla rovněž testována na antiproliferační aktivitu na buněčných liniích HBL-100 (karcinom prsu), HeLa, SW1573 (karcinom plic), T-47D (karcinom prsu) a WiDr (karcinom tlustého střeva) s dobrými hodnotami GI_{50} v rozmezí 6,6–17 μ M, které jsou srovnatelné se standardními protinádorovými přípravky Cisplatinou a Etoposidem.^[125] Oba enantiomery Clavaminolu A byly studovány na protinádorovou aktivitu na buněčných liniích SHG-44 (lidský glioblastom) se zajímavým výsledkem, neboť hodnoty IC_{50} pro jednotlivé enantiomery vykazovaly významný rozdíl; pro (2*R*,3*S*)-enantiomer byla nalezena hodnota $IC_{50} = 50 \mu$ M, zatímco pro (2*S*,3*R*)-enantiomer ($IC_{50} = 7,96 \mu$ M).^[125] Z tohoto zjištění je zřejmé, že absolutní konfigurace na stereogenních centrech v této sloučenině významně ovlivňuje její biologické chování. Studium biologických vlastností dalších stereoizomerů, tj. (2*R*,3*R*)- a (2*S*,3*S*)-izomerů, které nebyly dosud popsány, je proto velmi žádoucí.

Xestoaminol C ((2*S*,3*R*)-2-aminotetradekan-3-ol) byl poprvé izolován z mořské houby *Xestospongia sp.*, a to spolu s dalšími dvěma deriváty (A a B). Bylo zjištěno, že Xestoaminol C vykazuje inhibiční aktivitu vůči reverzní transkriptase (95% inhibice při koncentraci 1 mg/ml).^[114] Tato sloučenina byla nedávno nalezena ve stopovém množství například v rajčatech,^[126] v čaji Pu-ehr^[127] aj. Xestoaminol C rovněž vykazoval protinádorovou aktivitu na různých buněčných liniích, například P-388 ($IC_{50} = 0,44 \mu$ M), A-549 ($IC_{50} = 2,18 \mu$ M), HT-29 ($IC_{50} = 0,44 \mu$ M), MEL-28 ($IC_{50} = 2,18 \mu$ M), DU-145 ($IC_{50} = 2,18 \mu$ M)^[128] a SHG-44 ($IC_{50} = 4,5 \mu$ M).^[129]

Nedávno byl z hnědé řasy *Xiphophora chondrophylla* izolován epimer Xestoaminolu C, tzv. *epi*-Xestoaminol C ((2*S*,3*S*)-2-aminotetradekan-3-ol), který rovněž vykazuje antimikrobiální a cytotoxickou aktivitu.^[116] Tento stereoizomer byl středně cytotoxický na buněčných liniích HL-60 (promyelocytická leukémie) s $IC_{50} = 8,8 \mu$ M, HEK (buňky lidské

ledviny) s $IC_{50} = 18 \mu M$ ^[116] a A-549 s $LC_{50} = 14 \mu M$.^[130] Studie antibakteriální aktivity Xestoaminolu C byly zaměřeny jak na gram-pozitivní, tak i gram-negativní patogenní bakterie (např. *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus A.*, *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*) s hodnotami IC_{50} v rozmezí 17,0–19,4 $\mu g/ml$ ^[116] a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *E. coli* s hodnotami MIC v rozmezí 6,25–25 $\mu g/ml$.^[130]

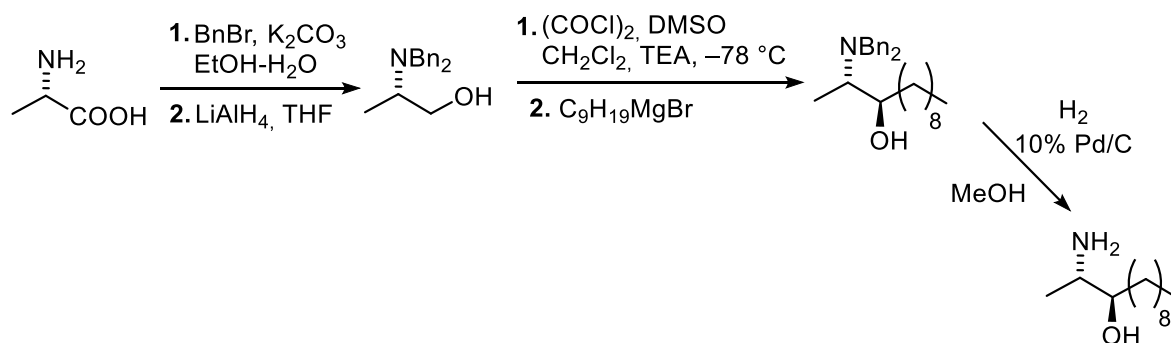
Podobně jako u Clavaminolu A, rovněž v případě Xestoaminolu C byly dosud připraveny nebo izolovány pouze dva výše uvedené stereoizomery. Izomery s konfigurací (2*R*,3*S*)- a (2*R*,3*R*)- nebyly dosud popsány.

Lze tedy konstatovat, že výše popsané sfingoidní báze se v posledních letech staly předmětem mnoha biologických studií, přičemž u nich byly zjištěny zajímavé biologické vlastnosti, především schopnost inhibice buněčné proliferace^[113,118,119,129,131–133] a antimikrobiální a protizánětlivá aktivita.^[134–136] Vzhledem k významné biologické aktivitě a zároveň obtížné separovatelnosti těchto látek z přírodních zdrojů se celá řada výzkumných týmů zaměřila na jejich přípravu. Na téma přípravy sfingosinu a jemu podobných derivátů bylo publikováno několik přehledných článků.^[137–142] V literatuře popsané metody syntézy sfingoidních bazí lze obecně klasifikovat do tří rozdílných syntetických strategií: „chiral pool“ přístup; asymetrická syntéza s využitím pomocných chirálních činidel a asymetrická syntéza využívající enantioselektivní katalýzu. V následujících kapitolách Teoretické části jsou shrnuty známé syntetické postupy pro přípravu enantiomerů Clavaminolu A a Xestoaminolu C resp. *epi*-Xestoaminolu C.

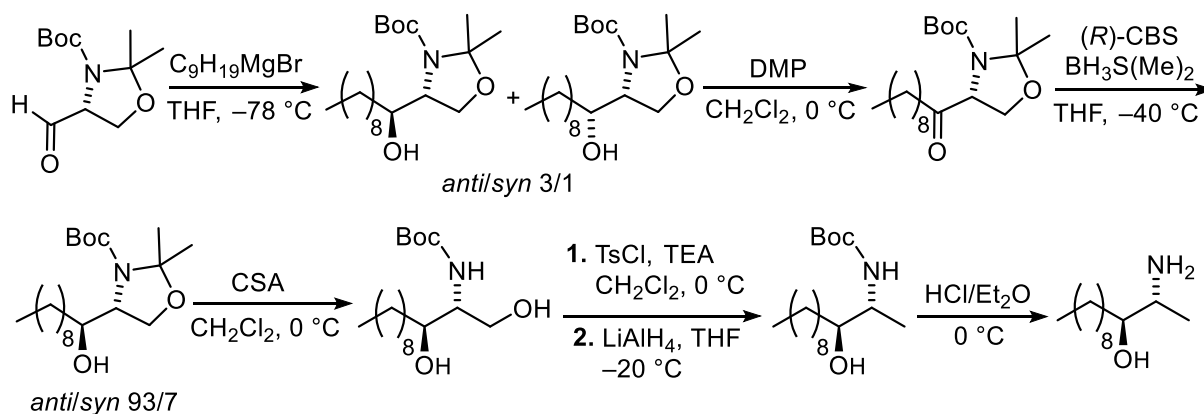
2.3.1. Metody přípravy Clavaminolu A

2.3.1.1. „Chiral pool“ přístup

Huang a Fu se ve své práci^[129] z roku 2011 zabývali přípravou sfingosinových derivátů, která vycházela z D-alaninu. Popsali syntetickou metodu vhodnou pro přípravu několika clavaminolových derivátů, včetně Clavaminolu A (**Schéma 12.**). Při jejich syntéze byl nejprve D-alanin převeden na benzylester, přičemž došlo zároveň k ochránění aminové skupiny dibenzylací. Následně byl ester zredukován za vzniku derivátu alaninolu. Po „one-pot“ Swernové oxidaci na aldehyd byla provedena adice non-1-ylmagnesiumbromidu, která proběhla s vysokou diastereoselektivitou (>99 % de). Na závěr byla provedena *N*-debenzylace za vzniku Clavaminolu A.^[129]

Schéma 12. Příprava Clavaminoxylu A vycházející z D-alaninu^[129]

Mohapatra zvolil pro přípravu Clavaminoxylu A jako výchozí látku komerčně dostupný Garnerův aldehyd, tedy derivát L-serinu (Schéma 13.). Pro zavedení dlouhého alifatického řetězce do molekuly byla opět využita stereoselektivní adice non-1-ylmagnesiumbromidu na aldehydovou skupinu, přičemž vznikla neseparovatelná směs diastereoizomerů v poměru 3/1 (*anti/syn*). Dess-Martinovou oxidací byl získán keton, který byl následně podroben stereoselektivní redukci za přítomnosti (*R*)-CBS katalyzátoru poskytující výborný výtěžek a diastereoselektivitu 93/7 (*anti/syn*). Na závěr bylo provedeno nahrazení primární alkoholové skupiny v molekule její tosylací a substitucí hydridem a standardní deprotektce aminoskupiny. Touto reakční sekvencí, zahrnující šest reakčních kroků, byl připraven Clavaminoxyl A s celkovým výtěžkem 50 %.^[143]

Schéma 13. Příprava Clavaminoxylu A vycházející z Garnerova aldehydu^[143]

Velmi podobná je pak metoda přípravy Clavaminoxylu A vycházející ze snadno dostupného Weinrebova amidu odvozeného z D-serinu, kterou popsal ve své práci^[144] Jin a kol. (Schéma 14.). V prvním kroku byl výchozí Weinrebův amid podroben reakci s non-1-ylmagnesiumbromidem za vzniku odpovídajícího ketonu. Ten byl následně v chelatačně řízené redukci pomocí $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ převeden na odpovídající alkohol ve vysokém výtěžku,

přičemž vznikl výhradně *anti*-diastereoizomer. Pro odstranění hydroxylové skupiny v poloze 1- bylo dále nutné vytvořit příslušný halogenderivát, který byl dehalogenován působením NaBH_4 . Na závěr byla provedena deprotektace aminové skupiny a byl získán Clavaminol A s celkovým výtěžkem 19 %.^[144]

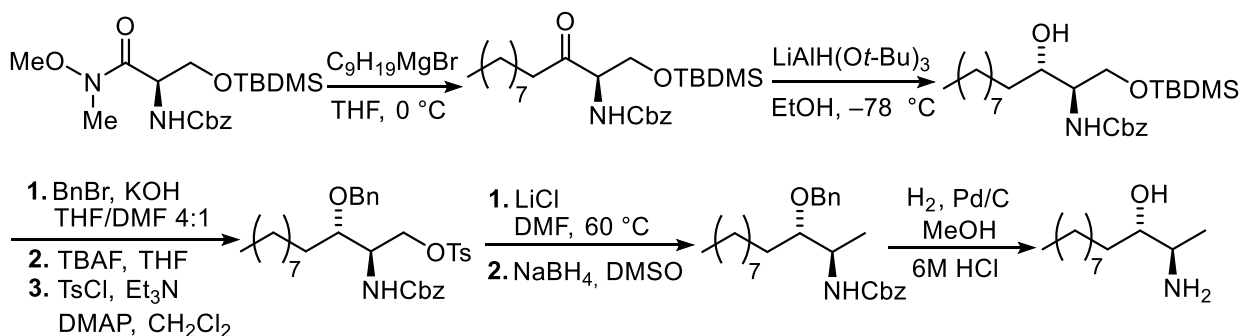
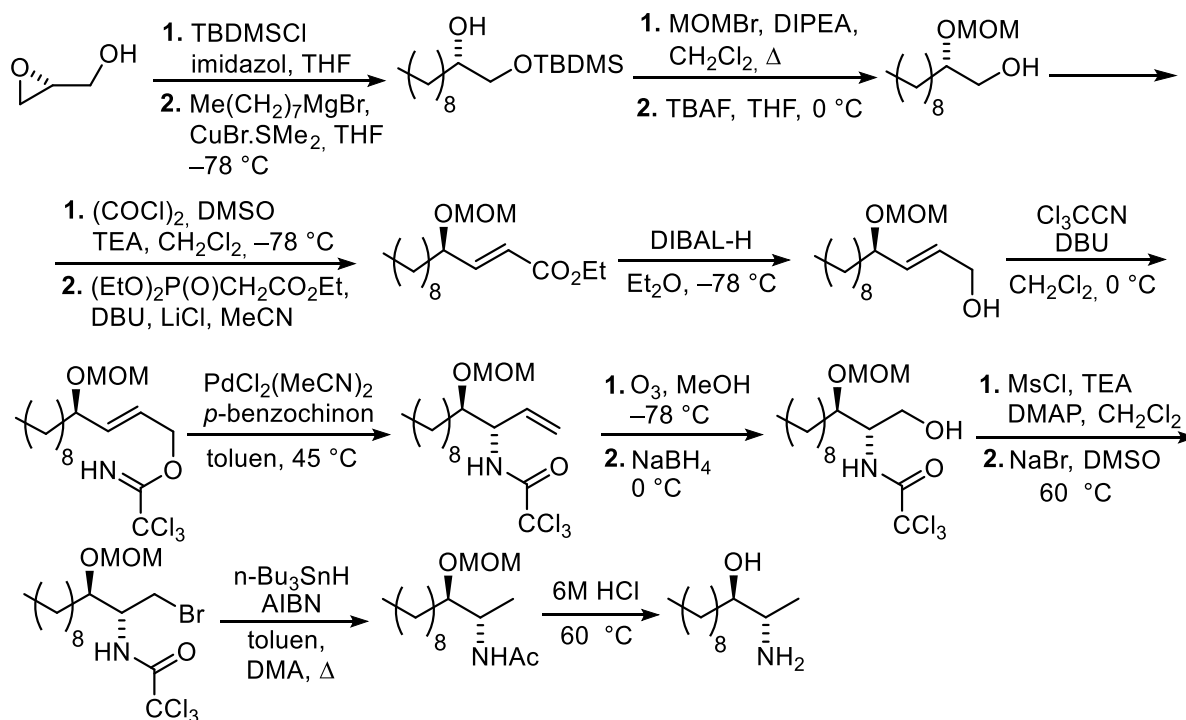


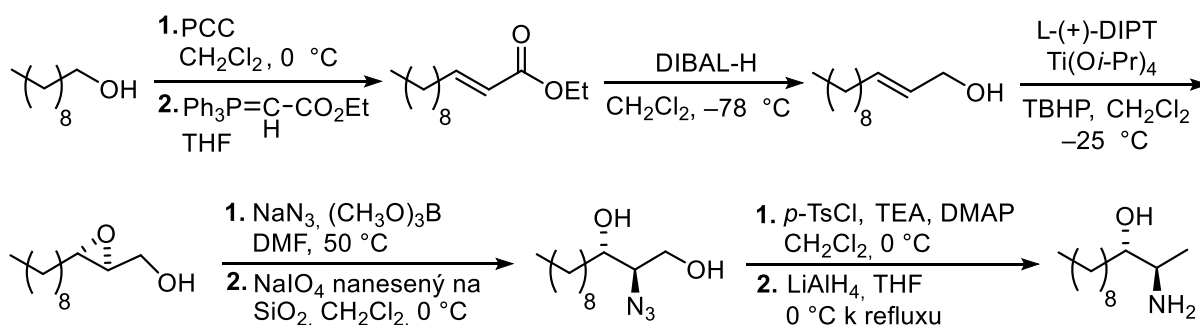
Schéma 14. Příprava Clavaminolu A vycházející z Weinrebova amidu^[144]

2.3.1.2. Asymetrická syntéza s využitím pomocných chirálních činidel

Sutherland publikoval v roce 2011 práci^[145] zabývající se stereoselektivní syntézou Clavaminolu A, kde klíčovým krokem byl palladiem(II) katalyzovaný Overmanův přesmyk (Schéma 15.). Po počáteční silylaci výchozího (*R*)-glycidolu, byla provedena reakce s okt-1-ylmagnesiumbromidem způsobující otevření epoxidového kruhu. Následně bylo provedeno ochránění funkčních skupin, poté „one-pot“ Swernova oxidace/Horner-Wadsworth-Emmonsova reakce za vzniku nenasyceného esteru, který byl redukován na klíčový allylalkohol. Připravený allylalkohol byl převeden na imidoester a pak podroben Overmanově přesmyku poskytující *erythro* a *threo*-allyltrichloracetamidový derivát v poměru 13/1. Diastereoizomery byly separovány pomocí sloupcové chromatografie. Alkenový meziprodukt byl dále podroben ozonolýze a vzniklý aldehyd byl redukován na alkohol. Jeho mesylací a následnou substitucí bromidem byl připraven odpovídající halogenderivát, který byl redukován *n*- Bu_3SnH za vzniku methylové skupiny. Po odstranění chránících skupin byl získán Clavaminol A s celkovým výtěžkem 29 % po čtrnácti krocích.^[145]

Schéma 15. Stereoselektivní syntéza Clavaminoxinu A^[145]2.3.1.3. Asymetrická syntéza využívající enantioselektivní katalýzu

Pro přípravu Clavaminoxinu A byly rovněž popsány syntetické metody využívající enantioselektivní katalýzu. Devi a kol. popsal přípravu Clavaminoxinu A, jejíž klíčovou reakcí byla Sharplessova asymetrická epoxidace (**Schéma 16.**).^[120] Výchozí dekan-1-ol byl v prvním kroku oxidován působením pyridinium-chlorchromátu za vzniku aldehydu, který byl Wittigovou reakcí převeden na odpovídající (*E*)- α,β -nenasycený ester. Následnou redukcí byl připraven (*E*)-allylalkohol, který byl dále podroben Sharplessově asymetrické epoxidaci poskytující (*2S,3S*)-epoxyalkohol s enantioselektivitou 90 % ee. V dalším kroku bylo provedeno regioselektivní otevření epoxidového kruhu zprostředkované nukleofilním útokem azidu sodného. Po následné tosylaci primární alkoholové skupiny a redukcí LiAlH₄ byl získán Clavaminoxin A v celkovém výtěžku 34 %.^[120]

Schéma 16. Příprava Clavaminoxinu A využívající enantioselektivní katalýzu^[120]

Metodu přípravy 1-deoxysfingosinových derivátů, využívající asymetrickou α -aminaci, publikoval v roce 2013 Kumar a kol.^[146] (**Schéma 17.**). Výchozí látkou pro přípravu Clavaminolu A byl propanal, který byl podroben vysoce enantioselektivní α -aminaci katalyzovanou L-prolinem. Následně byla provedena indiem zprostředkovaná allylace α -hydrazinoaldehydu za vzniku allyl-In(III) intermediátu, která následně poskytla *trans*-homoallylalkohol s diastereoselektivitou 99 % de (dr >99/1 *anti/syn*). Příslušný alifatický řetězec byl do molekuly zaveden cross-metací katalyzovanou Hoveyda-Grubbsovým katalyzátorem 2. generace. Na závěr byla provedena redukce dvojné vazby a hydrazinové skupiny spojená s její deprotekcí za vzniku Clavaminolu A s celkovým výtěžkem 63 %.^[146]

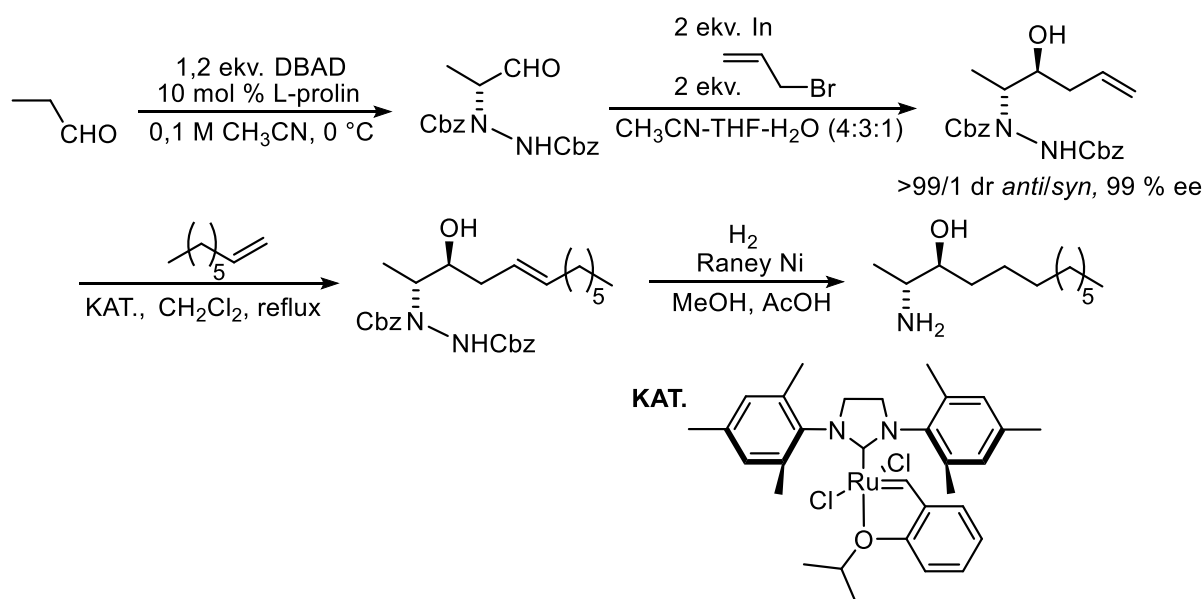


Schéma 17. Diastereoselektivní syntéza Clavaminolu A^[146]

2.3.2. Metody přípravy Xestoaminolu C

2.3.2.1. „Chiral pool“ přístup

Nagarapu a kol. představil v roce 2015 syntetickou metodu pro přípravu Xestoaminolu C vycházejícího z 1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glukofuranosy (**Schéma 18.**). Nejprve byla chráněná D-glukofuranosa podrobena reakci s Tf₂O, následovala nukleofilní substituce azidem sodným za vzniku chráněné 3-azido-3-deoxy- α -D-allofuranosy a nenasyceného derivátu jakožto vedlejšího produktu. Staudingerova redukce azidové skupiny a následná ochrana aminové skupiny poskytla odpovídající CBZ-derivát. Po selektivním odstranění isopropylidenové chránicí skupiny z pozic 5- a 6- byl vicinální dihydroxy derivát podroben oxidaci působením NaIO₄. Wittigovou olefinací byl zaveden do molekuly alifatický řetězec za vzniku výhradně *cis*-izomeru. Kyselou hydrolyzou acetonidu byl připraven laktol, který byl

opět oxidován působením NaIO_4 , přičemž *in situ* vzniklý aldehyd byl redukován pomocí NaBH_4 na alkohol. Po selektivním odstranění primární hydroxylové skupiny byla provedena redukce dvojné vazby za současné deprotektce aminové skupiny, přičemž vznikl Xestoaminol C s celkovým výtěžkem 16,4 %.^[147]

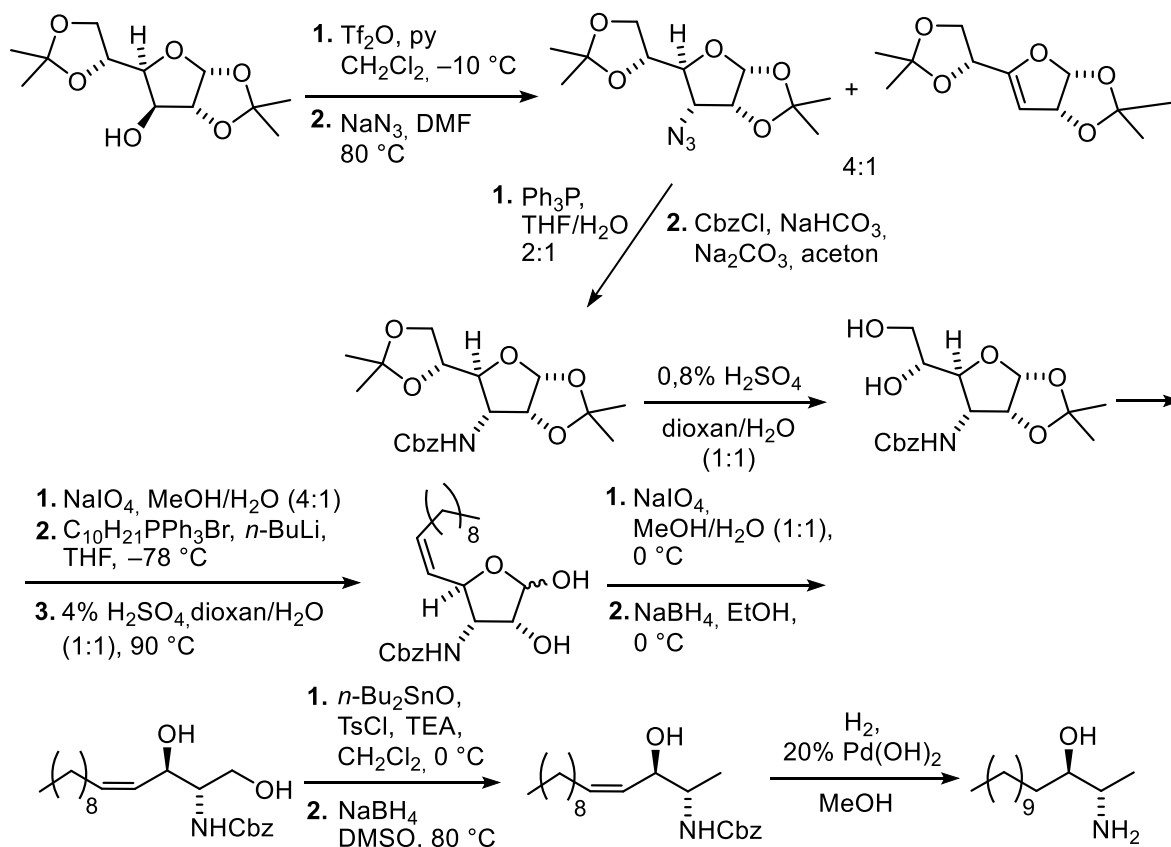
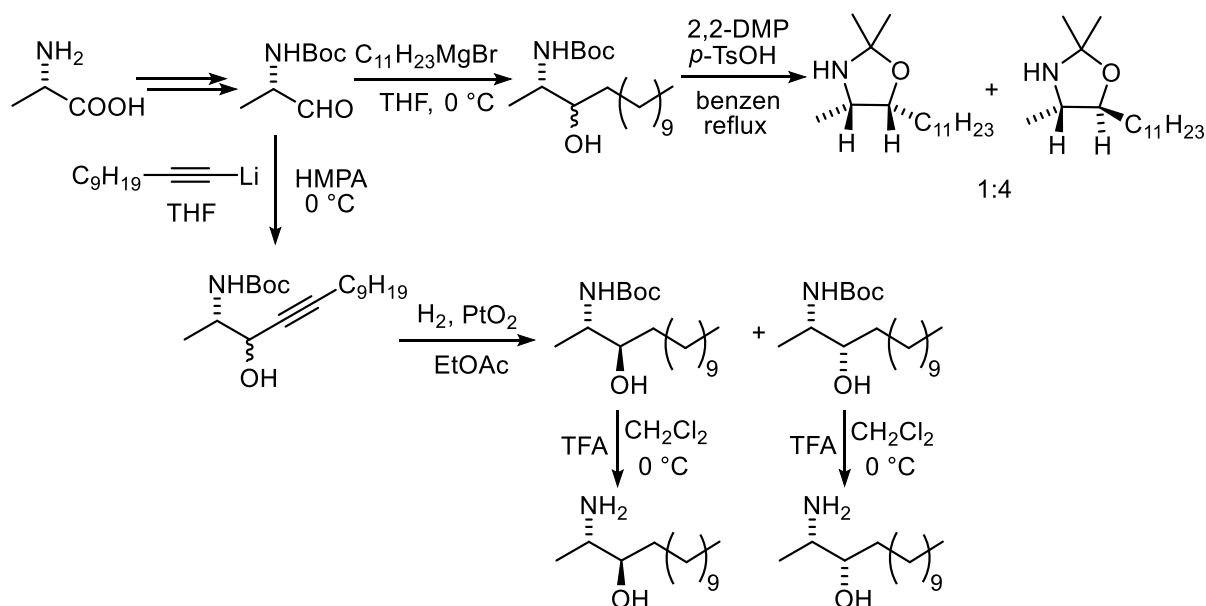
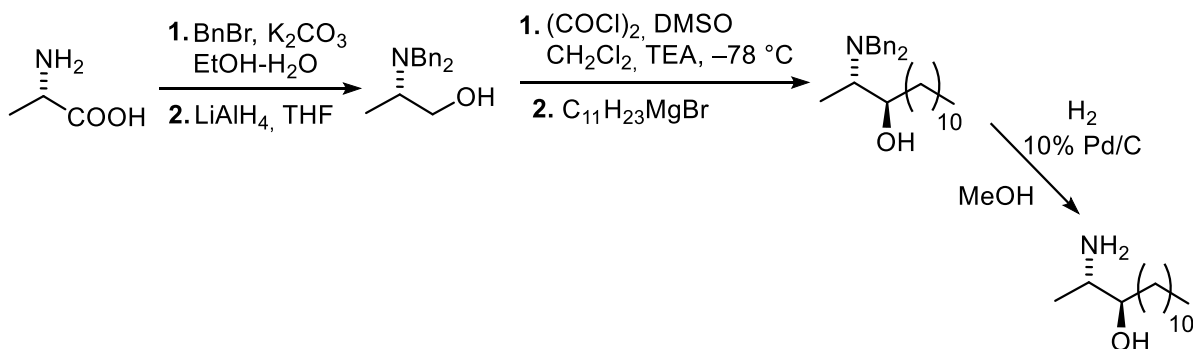


Schéma 18. Příprava Xestoaminolu C vycházející z chráněné D-glukofuranosy^[147]

V další práci^[115] byl jako výchozí látka pro přípravu Xestoaminolu C a jeho epimeru využit L-alanin (Schéma 19.). *N*-Boc-L-alanin byl nejprve převeden na Boc-L-alaninal^[148] a následnou adicí undec-1-ylmagnesiumbromidu byla získána diastereoizomerní směs aminoalkoholů. Po jejich převedení na oxazolidiny bylo zjištěno, že v přebytku vznikl nežádoucí *syn*-isomer (*anti/syn* 1/4). Naproti tomu, adice lithné soli undec-1-ynu na výchozí aldehyd proběhla v příznivějším diastereoizomerním poměru (*anti/syn* 1/2). Diastereoizomerní směs byla podrobena hydrogenaci za vzniku *N*-Boc-aminoalkoholů, které byly dále rozděleny pomocí preparativní HPLC. V posledním kroku byla provedena kyselé katalyzovaná hydrolyza ochranní skupiny za vzniku jak Xestoaminolu C, tak i *epi*-Xestoaminolu C.^[115]

Schéma 19. Příprava Xestoaminolu C a *epi*-Xestoaminolu C vycházející z L-alaninu^[115]

V roce 2011 byla Huangem a kol. publikována^[129] syntetická cesta pro přípravu Xestoaminolu C, ve které byl jako výchozí látka rovněž využit L-alanin. Jedná se o totožnou metodu, která byla popsána v kapitole 2.3.1.1. pro přípravu Clavaminolu A. Klíčovou reakcí syntézy byla „one-pot“ Swernova oxidace následovaná adicí undec-1-ylmagnesiumbromidu poskytující aminoalkohol s výbornou diastereoselektivitou de >99 %. V závěrečném kroku byla provedena *N*-debenzylace za podmínek katalytické hydrogenace (Schéma 20.).^[129]

Schéma 20. Příprava Xestoaminolu C vycházející z L-alaninu^[129]

2.3.2.2. Asymetrická syntéza s využitím pomocných chirálních činidel

Haem a kol. byla popsána metoda přípravy Xestoaminolu C a *epi*-Xestoaminolu C s využitím chirálního 2-dodekanoylaziridinu (Schéma 21.).^[149] Tato metoda využívá analogickou strategii, která byla publikována již v roce 2003 Yunem a kol.^[150] a byla využita pro přípravu *N*-Boc-spisulosinu, *N*-Boc-safingolu a *N*-Boc-sfinganinu. Z komerčně dostupného derivátu (*S*)-aziridin-2-karboxylátu byl nejprve připraven Weinrebův amid, který reakcí

s odpovídajícím Grignardovým činidlem (undec-1-ylmagnesiumbromidem) poskytl (*S*)-2-dodekanoylaziridin, jakožto klíčový intermediát pro přípravu cílových 1-deoxysfingosinových derivátů. Takto připravený 2-dodekanoylaziridin byl podroben redukci, a to buď působením NaBH₄ a ZnCl₂ za vzniku (*R*)-alkoholu nebo L-selektridu za vzniku (*S*)-alkoholu. Hydrogenolýzou obou diastereoizomerních forem v přítomnosti (Boc)₂O byly připraveny *N*-Boc-deriváty Xestoaminolů C. Kyselé katalyzovanou hydrolyzou chránících skupin byl získán Xestoaminol C a *epi*-Xestoaminol C s celkovým výtěžkem 50 %.^[149]

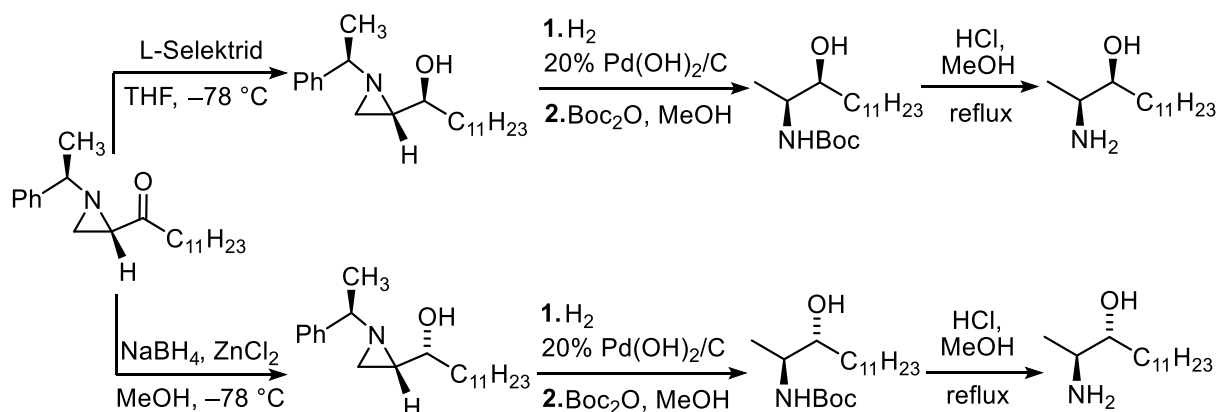


Schéma 21. Příprava Xestoaminolu C a *epi*-Xestoaminolu C vycházející z chirálního (*S*)-2-dodekanoylaziridinu^[149]

2.3.2.3. Asymetrická syntéza využívající enantioselektivní katalýzu

Jednoduchou metodu pro přípravu Xestoaminolu C využívající asymetrickou Henryho reakci představil ve své práci^[151] Ooi (Schéma 22.). Reakcí dodec-2-ynalu s nitroethanem, katalyzovanou chirální tetraaminofosfoniovou solí, byl ve výtěžku 94 % připraven odpovídající *anti*-2-nitroalkohol s diastereoizomerním poměrem *anti/syn* >20/1 a s výbornou enantioselektivitou (98 % ee). Následnou hydrogenací byla provedena redukce trojné vazby a nitroskupiny za vzniku Xestoaminolu C s celkovým výtěžkem 93 %.^[151]

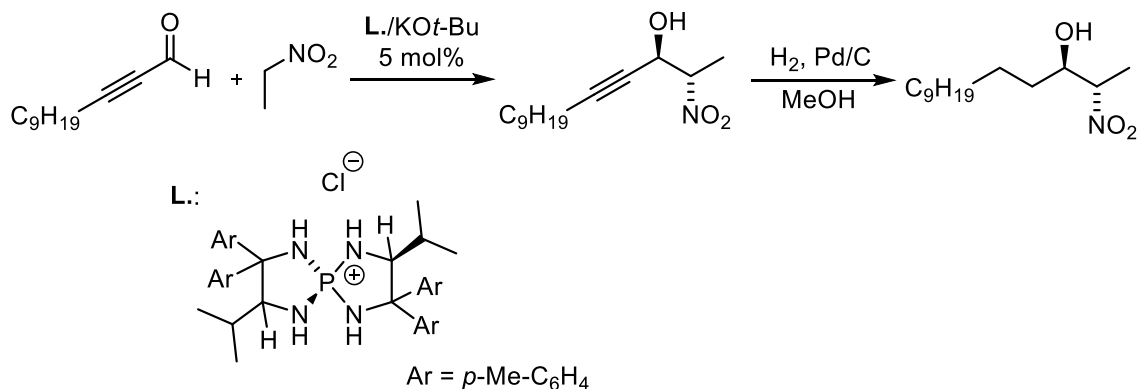


Schéma 22. Syntéza Xestoaminolu C využívající asymetrickou Henryho reakci^[151]

3. Výsledky a diskuze

3.1. Příprava 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionových derivátů 2–5

Pro přípravu (2*R*,5*S*)- (**2a**) a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (**2b**) resp. (2*R*,5*S*)- (**3a**) a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (**3b**) byl klíčovým intermediátem enantiomerně čistý (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid (**1**). Ten jsem připravila thionací, a to působením sulfidu fosforečného na (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid v suchém dioxanu.^[152,153] Imidazolidin-4-thionové deriváty **2a** a **2b**, jejichž syntéza byla popsána v rámci mé diplomové práce^[2], jsem připravila kyselé katalyzovanou kondenzační reakcí aminothioamidu **1** s 2-acetylpyridinem. Analogický postup jsem zvolila rovněž pro přípravu imidazolidin-4-thionových derivátů **3a** a **3b**, kdy jsem provedla reakci pyridin-2-karbaldehydu a aminothioamidu **1** za katalýzy kyselinou octovou při refluxu v *n*-BuOH s celkovým výtěžkem 81 % (**Schéma 23**). Směs diastereoizomerů **3a** a **3b** jsem separovala pomocí sloupcové chromatografie.

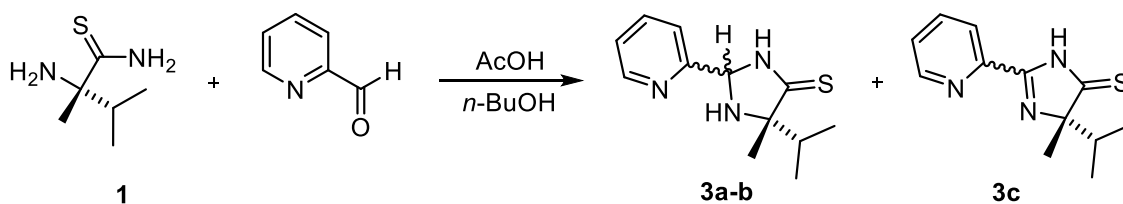


Schéma 23. Příprava chirálních ligandů **3a-b**

Z reakční směsi jsem dále jako vedlejší produkt izolovala imidazolin-4-thionový derivát **3c** (16 %), což je oxidovaná forma imidazolidin-4-thionových ligandů. Jeho vzniku lze zabránit provedením kondenzační reakce za inertních podmínek. Během sloupcové chromatografie jsem pak zjistila, že dochází k racemizaci ligandu v pozici 2- imidazolidin-4-thionového cyklu. Pravděpodobně vlivem kyselého charakteru silikagelu dochází k otevření imidazolidin-4-thionového cyklu za vzniku příslušné Schiffovy báze, která následně zpětně recyklizuje za vzniku epimerů **3a** a **3b** (**Schéma 24**). Uvedený jev jsem pozorovala již při charakterizaci derivátů **2a** a **2b** pomocí ¹H NMR spektroskopie v CDCl₃, obsahujícím stopy HCl. V případě analogických kyslíkatých derivátů, tj. 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů, však tato epimerizace pozorována nebyla.^[1] Z tohoto důvodu bylo nutné provádět manipulaci s enantiomerně čistými ligandy **2-3** v neutrálním nebo bazickém prostředí, kde k epimerizaci nedochází.

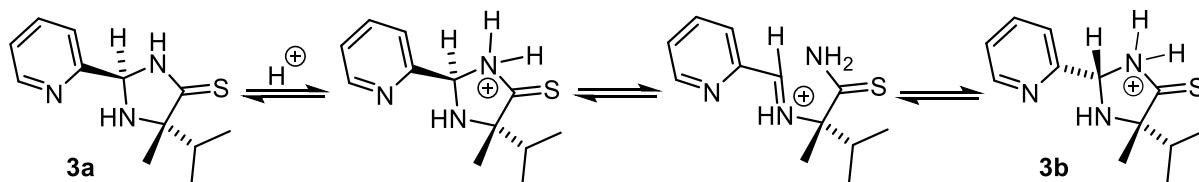


Schéma 24. Epimerizace 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů 3a-b

Absolutní konfiguraci na stereogenním centru v pozici 2- imidazolidinonového cyklu jsem určila pomocí ^1H NMR 1D NOESY experimentů. Ty potvrdily, že deriváty ligandů **2-3** s *trans*-uspořádáním mají při sloupcové chromatografii vyšší retenční faktor R_f než příslušné *cis*-formy, což bylo pozorováno již v předchozích pracích.^[1,2,91,92]

Dále jsem připravila benzylsulfanyl-imidazolinu **4-5** (Schéma 25.). Důvodem jejich přípravy je fakt, že jejich měďnaté komplexy představují vzhledem k strukturní podobnosti homogenní variantu imobilizovaných katalyzátorů **10-13**. Příslušné benzylsulfanyl-imidazolinu **5a-b** jsem připravila za stejných reakčních podmínek jako dříve popsané 2-methyl deriváty **4a-b**,^[2] tedy reakcí ligandů **3a-b** s ekvivalentem benzylbromidu v methanolu v přítomnosti DBU. Tato nenukleofilní báze vázala vznikající bromovodík, což bylo nezbytné pro zabránění epimerizace v poloze 2- imidazolinového cyklu. Selektivní benzylaci atomu síry jsem potvrdila pomocí ^{13}C NMR spektroskopie, kdy došlo k výrazné změně hodnoty chemického posunu atomu uhlíku v pozici 4- imidazolinového cyklu (např. změna hodnoty 210,9 ppm v **3b** na 180,7 ppm v **5b**; stanoveno v MeOD- d_4).

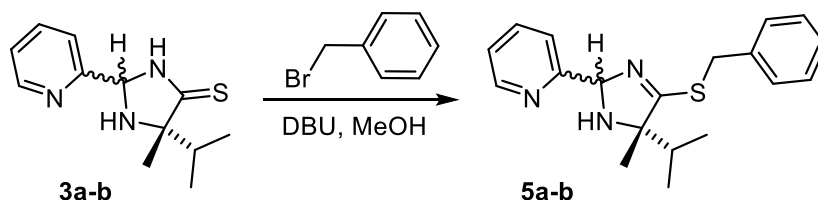


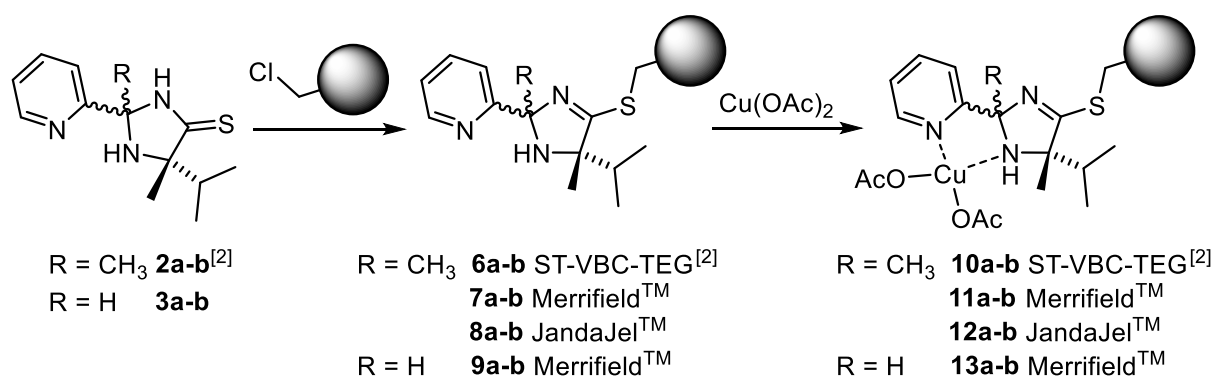
Schéma 25. Příprava chirálních benzylsulfanyl-imidazolinů 5a-b

3.2. Příprava imobilizovaných katalyzátorů 10-13

Příprava polymerních katalyzátorů **10-13** spočívala nejprve v zakotvení chirálních ligandů **2-3** na polymerní nosič za vzniku modifikovaných polymerů **6-9**, a to prostřednictvím reakce jejich thiolaktamové skupiny s chlormethylovou skupinou polymerního nosiče (Schéma 26.). Pro tuto imobilizaci ligandů jsem vybrala 3 typy botnavých perlových kopolymerů styrenu a 4-vinylbenzylchloridu, které se lišily typem síťovadla a molárním množstvím chlormethylových skupin. V rámci mé diplomové práce^[2] jsem pro přípravu

katalyzátorů **10a-b** využila kopolymer síťovaný tetra(ethylglykol)-bis(4-vinylbenzyl)etherem (2 %) (ST-VBC-TEG). Velikost částic byla stanovena metodou DLS (200–800 µm) a obsah reaktivních chlormethylových skupin byl 1,56 mmol/g.^[154] V této práci jsem použila další dva nosiče, a to komerčně dostupné kopolymery – MerrifieldovouTM pryskyřici (pro **11a-b** a **13a-b**) (obsahující 1 % divinylbenzenu jako síťovadla, s obsahem –CH₂Cl 2,75 mmol/g) a JandaJelTM pryskyřici (pro **12a-b**), která byla síťovaná polytetrahydrofuranem (2 %) s obsahem –CH₂Cl 0,48 mmol/g. Všechny použité kopolymery se vyznačují značnou botnavostí v polárních rozpouštědlech, což umožňuje snadnou difuzi reaktantů k reaktivním skupinám kopolymeru. Imobilizaci ligandů **2a-b** a **3a-b** jsem provedla při laboratorní teplotě v DMSO v přítomnosti DBU. Připravené modifikované polymery **6–9** jsem dále charakterizovala pomocí elementární analýzy a Ramanovy spektroskopie (v případě polymeru **9** pomocí IČ spektroskopie).

Následně jsem provedla koordinaci octanu měďnatého na imobilizované ligandy **6–9** za vzniku heterogenních katalyzátorů **10–13**, a to v prostředí methanolu. Obsah mědi v připravených katalyzátorech byl stanoven ve spolupráci s Katedrou analytické chemie UPa atomovou absorpční spektroskopií.

Schéma 26. Příprava recyklovatelných katalyzátorů **10–13**

3.3. Studium katalytické aktivity a enantioselektivity homogenních katalyzátorů **2–5**/Cu(OAc)₂ a heterogenních katalyzátorů **10–13** při asymetrické Henryho reakci

Již v rámci diplomové práce jsem provedla studium katalytické aktivity a enantioselektivity *in situ* připravených měďnatých komplexů **2a-b**/Cu(OAc)₂ a **4a-b**/Cu(OAc)₂ při asymetrické Henryho reakci nitroalkanů s vybranými aldehydy. S ohledem na vzájemné porovnávání výsledků získaných v rámci jednotlivých katalytických studií,

uvádím v **Tabulce 1.** a **2.** získané hodnoty chemických výtěžků a enantiomerních přebytků s komplexy **2a-b/Cu(OAc)₂** a **4a-b/Cu(OAc)₂**.

Tabulka 1. Hodnoty chemických výtěžků a ee získaných při použití komplexů **2a-b/Cu(OAc)₂**. Převzato z lit.^[2]

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[6\text{ }^\circ\text{C, 6 dní, } i\text{-PrOH}]{\text{2a nebo 2b (5 mol \%), Cu(OAc)}_2} \text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{NO}_2)-\text{H}$$

| Pokus | R | 2a | | 2b | |
|-------|--|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | | Výtěžek (%) | ee ^a (%) | Výtěžek (%) | ee ^b (%) |
| 1 | Ph | 80 | 90 | 48 | 85 |
| 2 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 95 | 90 | 76 | 87 |
| 3 | 4-ClC ₆ H ₄ | 86 | 89 | 50 | 75 |
| 4 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 91 | 84 | 86 | 70 |
| 5 | 4-PhC ₆ H ₄ | 77 | 89 | 33 | 84 |
| 6 | <i>t</i> -Bu | 9 | 97 | 58 | 94 |
| 7 | thien-2-yl | 53 | 91 | 15 | 84 |
| 8 | naft-2-yl | 85 | 88 | 42 | 83 |
| 9 | PhCH ₂ CH ₂ | 74 | 94 | 31 | 84 |

^a Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **R** v přebytku.

^b Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **S** v přebytku.

Tabulka 2. Hodnoty chemických výtěžků a ee získaných při použití komplexů **4a-b/Cu(OAc)₂**. Převzato z lit.^[2]

$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[6\text{ }^\circ\text{C, 6 dní, } i\text{-PrOH}]{\text{4a nebo 4b (5 mol \%), Cu(OAc)}_2} \text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{NO}_2)-\text{H}$$

| Pokus | R | 4a | | 4b | |
|-------|--|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | | Výtěžek (%) | ee ^a (%) | Výtěžek (%) | ee ^b (%) |
| 1 | Ph | 80 | 90 | 48 | 85 |
| 2 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 95 | 90 | 76 | 87 |
| 4 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 91 | 84 | 86 | 70 |
| 6 | <i>t</i> -Bu | 9 | 97 | 58 | 94 |

^a Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **R** v přebytku.

^b Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **S** v přebytku.

3.3.1. Katalytická aktivita měďnatých komplexů ligandů **3a-b** a **5a-b**

Nejprve jsem studovala katalytickou aktivitu a enantioselektivitu při asymetrické Henryho reakci u *in situ* připravených měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů **3a** a **3b**. Výběr substrátů (aromatických a alifatických aldehydů) jsem provedla

s ohledem na možnost srovnávání jejich katalytických parametrů s měďnatými komplexy **2a** a **2b**^[2] a kyslíkatými analogy.^[1] Z tohoto důvodu jsem rovněž zachovala dříve použité reakční podmínky (množství katalyzátorů, teplota, reakční čas). **Tabulka 3.** shrnuje dosažené hodnoty chemických výtěžků a enantiomerních přebytků pro jednotlivé aldehydy. Při katalýze komplexem **3a/Cu(OAc)₂** vznikaly 2-nitroalkoholy s *R*-konfigurací v přebytku, zatímco katalýza komplexem **3b/Cu(OAc)₂** poskytla 2-nitroalkoholy v přebytku s *S*-konfigurací.

Tabulka 3. Hodnoty chemických výtěžků a ee získaných při použití komplexů **3a-b/Cu(OAc)₂**.

$$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[6\text{ }^\circ\text{C, 6 dní, } i\text{-PrOH}]{\text{3a nebo 3b (5 mol \%), Cu(OAc)}_2} \text{R}-\text{CH(OH)-CH}_2\text{NO}_2$$

| Pokus | R | 3a | | 3b | |
|-------|--|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| | | Výtěžek (%) | ee ^{a,c} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{b,c} (%) |
| 1 | Ph | 44 | 92 | 62 | 73 |
| 2 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 78 | 92 | 81 | 64 |
| 3 | 4-ClC ₆ H ₄ | 39 | 92 | 53 | 72 |
| 4 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 55 | 89 | 96 | 67 |
| 5 | 4-PhC ₆ H ₄ | 34 | 92 | 44 | 71 |
| 6 | <i>t</i> -Bu | 23 | 97 | 28 | 83 |
| 7 | thien-2-yl | 15 | 94 | 29 | 81 |
| 8 | naft-2-yl | 25 | 90 | 50 | 73 |
| 9 | PhCH ₂ CH ₂ | 43 | 93 | 25 | 83 |

^a Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací *R* v přebytku.

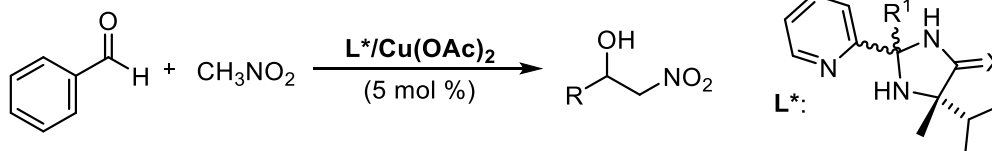
^b Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací *S* v přebytku.

^c Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolon Chiralcel OD-H a Chiralpak AD-H.

Hodnoty enantiomerních přebytků, získané při použití měďnatého komplexu (**2R,5S**)-**3a**, ukazují, že jeho enantioselektivita je velmi dobrá (89–97 % ee). Je mírně vyšší, než je tomu v případě měďnatého komplexu analogického methyl derivátu (**2R,5S**)-**2a** a srovnatelná s analogickým komplexem obsahující kyslíkatý ligand s *trans*-konfigurací. Zjistila jsem však významný rozdíl v chemických výtěžcích. Zatímco katalyzátor **2a/Cu(OAc)₂** poskytoval poměrně vysoké výtěžky (až 95 %),^[2] při katalýze **3a/Cu(OAc)₂** jsem získala nízké výtěžky, s výjimkou dvou pokusů (pokus 2 a 4, **Tabulka 3.**). *Cis*-forma katalyzátoru **3b/Cu(OAc)₂** pak vykazuje nižší a poněkud variabilnější enantioselektivitu (64–83 % ee) ve srovnání s *trans*-formou katalyzátoru **3a/Cu(OAc)₂**. Na druhou stranu, jeho enantioselektivita je výrazně vyšší, než v případě analogického komplexu obsahující kyslíkatý ligand s *cis*-konfigurací (73 % ee vs. 25 % ee^[1]) (**Tabulka 4.**). Rovněž jsem otestovala katalytickou aktivitu a enantioselektivitu

měďnatého komplexu **3c/Cu(OAc)₂**, tedy oxidačního produktu vzniklého při kondenzační reakci thioamidu **1** a pyridin-2-karbaldehydu. Komplex **3c/Cu(OAc)₂** však poskytoval při reakci 2-methoxybenzaldehydu s nitromethanem příslušný 2-nitroalkohol v nízkém výtěžku 17 % a s enantioselektivitou pouhých 27 % ee.

Tabulka 4. Porovnání katalytické aktivity a enantioselektivity komplexů 2a-b/Cu(OAc)₂^[2] a 3a-b/Cu(OAc)₂ s jejich kyslíkatými analogy.^[1]



| Ligand | Výtěžek (%) | ee (%) |
|---|-------------|-----------------|
| 2a | 88 | 90 (<i>R</i>) |
| 2b | 59 | 85 (<i>S</i>) |
| 3a | 44 | 92 (<i>R</i>) |
| 3b | 62 | 73 (<i>S</i>) |
| R¹ = CH₃ (<i>R</i>); X = O | 99 | 89 (<i>R</i>) |
| R¹ = CH₃ (<i>S</i>); X = O | 80 | 23 (<i>S</i>) |
| R¹ = H (<i>R</i>); X = O | 97 | 92 (<i>R</i>) |
| R¹ = H (<i>S</i>); X = O | 85 | 25 (<i>S</i>) |

Dále jsem studovala katalytickou aktivitu a enantioselektivitu měďnatých komplexů **5a-b/Cu(OAc)₂**. Jak již bylo řečeno, tyto komplexy se strukturně podobají imobilizovaným komplexům **10–13**, a proto bylo stanovení jejich katalytické aktivity a enantioselektivity žádoucí s ohledem na vzájemné porovnání těchto parametrů mezi homogenní a heterogenní variantou katalyzátoru. Z **Tabulky 5** je zřejmé, že katalyzátory **5a-b/Cu(OAc)₂** mají výrazně vyšší katalytickou aktivitu, než je tomu v případě katalyzátorů **3a-b/Cu(OAc)₂**. Jednotlivé 2-nitroalkoholy jsem získala při použití katalyzátorů **5a-b/Cu(OAc)₂** za daných reakčních podmínek v prakticky kvantitativních výtěžcích. Tuto skutečnost jsem rovněž potvrdila kinetickou studií, kdy jsem sledovala časovou závislost konverze reakce nitromethanu s thiofen-2-karbaldehydem za katalýzy komplexy **3a/Cu(OAc)₂** a **5a/Cu(OAc)₂** (**Obr. 10**). Při použití katalyzátoru **3a/Cu(OAc)₂** jsem po 96 hodinách zjistila pouze 13% konverzi, zatímco katalyzátor **5a/Cu(OAc)₂** poskytl 90% konverzi již po 48 hodinách. Tento jev je možné vysvětlit pravděpodobnou účastí atomu síry ligandu **3** na koordinaci měďnatého iontu v komplexech **3a-b/Cu(OAc)₂**. Síra se chová jako silný donor se značnou afinitou

k přechodným kovům, a proto lze očekávat vznik koordinační vazby k měďnatému iontu přítomným v jiné molekule komplexu. To má za následek zformování oligomerních respektive polymerních aduktů, které pak hůře koordinují edukty Henryho reakce.^[90,155] Při aplikaci katalyzátoru **5a**/**Cu(OAc)**₂ dosahoval enantiomerní přebytek v produktech poměrně vysokých hodnot (82–97 % ee), ovšem ve srovnání s „nebenzylovanou“ variantou tohoto katalyzátoru (**3a**/**Cu(OAc)**₂) došlo k nepatrnému poklesu enantioselektivity, a to přibližně o 1–7 % ee. V případě použití katalyzátoru obsahujícího *cis*-formu ligandu (**5b**/**Cu(OAc)**₂) však došlo k výraznému zvýšení enantioselektivity (cca o 15–29 % ee) ve srovnání s **3b**/**Cu(OAc)**₂. Lze konstatovat, že měďnatý komplex **5a**/**Cu(OAc)**₂ poskytoval výsledky srovnatelné s analogickým komplexem **4a**/**Cu(OAc)**₂, tj. s methyl skupinou v pozici 2- imidazolinového cyklu. V případě katalyzátorů s *cis*-konfigurací ligandu (**4b**/**Cu(OAc)**₂ vs. **5b**/**Cu(OAc)**₂) bylo dosaženo vyšší enantioselektivity u komplexu **5b**/**Cu(OAc)**₂ (cca o 3–11 % ee).

Tabulka 5. Hodnoty chemických výtěžků a ee získaných při použití komplexů **5a-b**/**Cu(OAc)**₂.

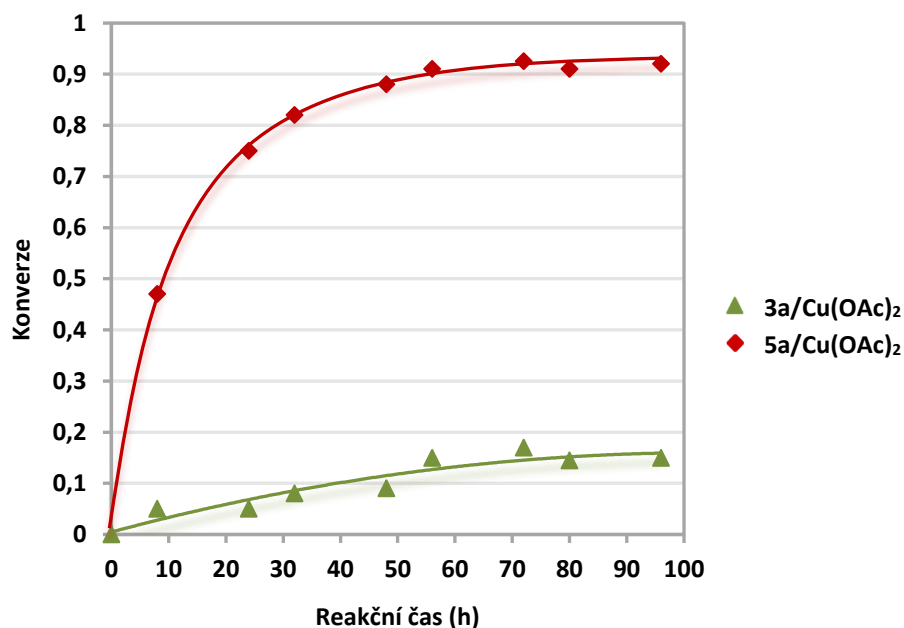
$$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[6\text{ }^\circ\text{C, 6 dní, } t\text{-PrOH}]{\text{5a nebo 5b (5 mol \%), Cu(OAc)}_2} \text{R}-\text{CH(OH)-CH}_2\text{NO}_2$$

| Pokus | R | 5a | | 5b | |
|-------|--|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| | | Výtěžek (%) | ee ^{a,c} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{b,c} (%) |
| 1 | Ph | 98 | 84 | 98 | 90 |
| 2 | 2-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 98 | 83 | 99 | 93 |
| 3 | 4-ClC ₆ H ₄ | 99 | 88 | 99 | 91 |
| 4 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 99 | 82 | 99 | 89 |
| 5 | 4-PhC ₆ H ₄ | 98 | 88 | 98 | 89 |
| 6 | <i>t</i> -Bu | 99 | 96 | 99 | 98 |
| 7 | thien-2-yl | 91 | 85 | 93 | 89 |
| 8 | naft-2-yl | 98 | 85 | 98 | 90 |
| 9 | PhCH ₂ CH ₂ | 99 | 92 | 99 | 91 |

^a Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **R** v přebytku.

^b Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **S** v přebytku.

^c Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolon Chiralcel OD-H a Chiralpak AD-H.



Obr. 10. Časová závislost konverze reakce nitromethanu s thiofen-2-karbaldehydem při 6 °C při použití katalyzátorů **3a**/Cu(OAc)₂ a **5a**/Cu(OAc)₂.

Z výše uvedených výsledků nalezených při studiu enantioselektivity katalyzátorů **3a**/Cu(OAc)₂ (hodnoty ee 89–97 %) a **5b**/Cu(OAc)₂ (hodnoty ee 89–98 %) vyplývá, že komplex **3a**/Cu(OAc)₂ lze považovat za vysoce enantioselektivní homogenní katalyzátor asymetrické Henryho reakce vhodný pro přípravu 2-nitroalkoholů s *R*-konfigurací, zatímco komplex **5b**/Cu(OAc)₂ lze použít pro syntézu 2-nitroalkoholů s převládající *S*-konfigurací.

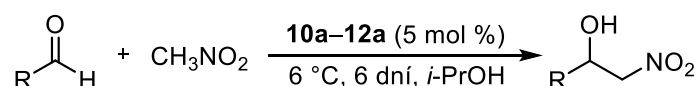
3.3.2. Katalytická aktivita imobilizovaných katalyzátorů 10–13

V další fázi výzkumu jsem studovala imobilizované katalyzátory **10–13** jako enantioselektivní katalyzátory pro asymetrickou Henryho reakci (Obr. 11.–13., Tabulky 6.–10.). Katalyzátory bylo možné separovat z reakční směsi jednoduchou filtrací a po jejich promytí použít v dalším reakčním cyklu. Proto jsem v rámci studie provedla pro jednotlivé katalyzátory tzv. Sheldonův filtrační test, při kterém jsem oddělila heterogenní katalyzátor **10–13** od částečně zreagované reakční směsi a následně jsem pokračovala ve sledování reakce bez přítomnosti katalyzátoru. Výsledek testu byl ve všech případech negativní, tedy reakce se po odstranění katalyzátoru úplně zastavila, což znamená, že nedocházelo k uvolňování katalytické species z polymerního nosiče.

Studium katalytické aktivity a enantioselektivity imobilizovaných katalyzátorů **10–12** (připravených z chirálních ligandů **2a-b**, tj. s methyl skupinou v poloze 2-) jsem provedla na reakci nitromethanu se čtyřmi aldehydy, jejichž výběr jsem učinila s ohledem na možné

porovnávání s výsledky katalytických studií získanými s homogenními katalyzátory. Z hodnot chemických výtěžků a enantiomerních přebytků ve 2-nitroalkoholech (**Tabulky 6.–8.**), získaných při reakcích katalyzovaných imobilizovanými katalyzátory **10–12**, je zřejmé, že jejich katalytická aktivita a enantioselektivita je poměrně vysoká. V řadě případů jsem za daných reakčních podmínek dosáhla prakticky kvantitativní konverze. Ze vzájemného porovnání výsledků získaných při aplikaci katalyzátorů **10–12** lze konstatovat, že jednotlivé typy polymerních nosičů nemají podstatný vliv na účinnost katalyzátoru. Enantioselektivita imobilizovaných katalyzátorů **10a–12a** obsahujících *trans*-formu ligandu je poněkud nižší než v případě homogenní varianty katalyzátoru **4a/Cu(OAc)₂** (cca o 7 % ee), viz hodnoty v **Tabulce 2.** vs. **Tabulce 6.** Katalyzátory s *cis*-formou ligandu **10b–12b** pak poskytovaly 2-nitroalkoholy se srovnatelnou hodnotou ee jako v případě homogenní varianty katalyzátoru **4b/Cu(OAc)₂**, viz hodnoty v **Tabulce 2.** vs. **Tabulce 7.**

Tabulka 6. Výsledky asymetrické Henryho reakce nitromethanu s různými aldehydy katalyzované imobilizovanými katalyzátory **10a–12a**.

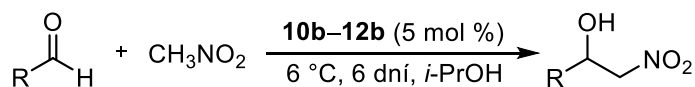


| R (katal. cyklus) | 10a ^[2] | | 11a | | 12a | |
|--|---------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| | Výtěžek (%) | ee ^{a,b} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{a,b} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{a,b} (%) |
| Ph (1.) | 88 | 75 | 96 | 82 | 87 | 76 |
| Ph (2.) | 83 | 79 | 91 | 84 | 90 | 83 |
| Ph (3.) | 89 | 79 | 84 | 83 | 90 | 83 |
| 4-NO₂C₆H₄ (1.) | 95 | 62 | 89 | 72 | 91 | 60 |
| 4-NO₂C₆H₄ (2.) | 79 | 75 | 90 | 77 | 87 | 72 |
| 4-NO₂C₆H₄ (3.) | 81 | 75 | 88 | 80 | 90 | 72 |
| <i>t</i>-Bu (1.) | 93 | 92 | 98 | 95 | 90 | 94 |
| <i>t</i>-Bu (2.) | 97 | 93 | 91 | 96 | 86 | 95 |
| <i>t</i>-Bu (3.) | 98 | 92 | 99 | 95 | 94 | 96 |

^a Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **R** v přebytku.

^bEnantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolony Chiralcel OD-H.

Tabulka 7. Výsledky asymetrické Henryho reakce nitromethanu s různými aldehydy katalyzované imobilizovanými katalyzátory **10b–12b**.



| R (katal. cyklus) | 10b ^[2] | | 11b | | 12b | |
|--|---------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| | Výtěžek (%) | ee ^{a,b} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{a,b} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{a,b} (%) |
| Ph (1.) | 87 | 83 | 85 | 85 | 89 | 85 |
| Ph (2.) | 82 | 86 | 80 | 85 | 90 | 88 |
| Ph (3.) | 88 | 86 | 78 | 88 | 79 | 89 |
| 4-NO₂C₆H₄ (1.) | 89 | 73 | 90 | 68 | 85 | 69 |
| 4-NO₂C₆H₄ (2.) | 81 | 84 | 87 | 81 | 89 | 80 |
| 4-NO₂C₆H₄ (3.) | 78 | 85 | 77 | 84 | 80 | 84 |
| <i>t</i>-Bu (1.) | 95 | 94 | 99 | 95 | 95 | 96 |
| <i>t</i>-Bu (2.) | 97 | 94 | 99 | 96 | 88 | 96 |
| <i>t</i>-Bu (3.) | 98 | 95 | 94 | 94 | 95 | 97 |

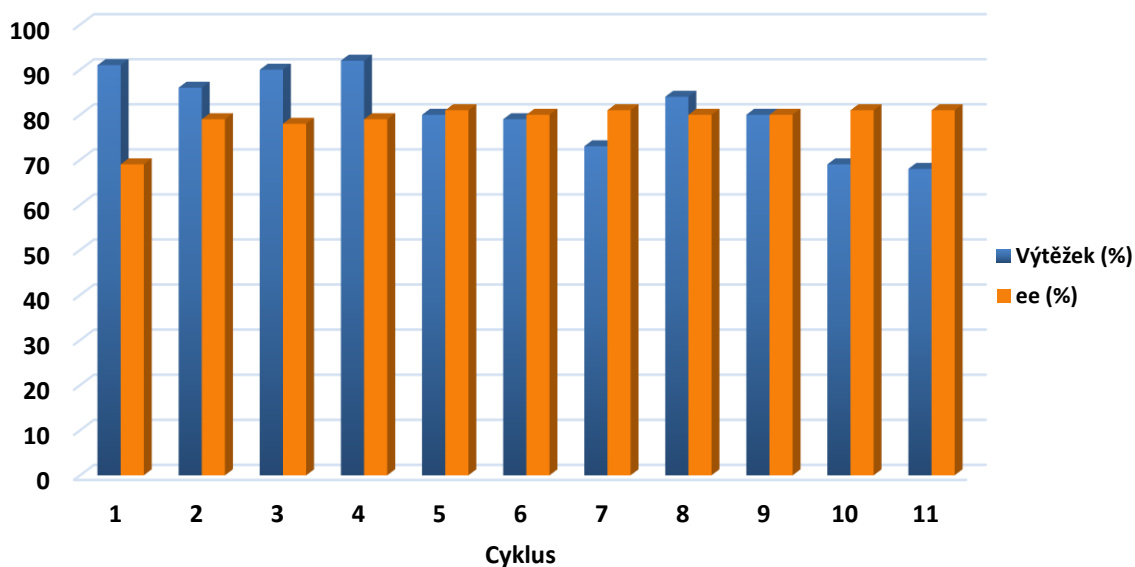
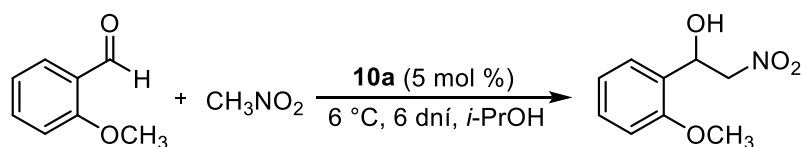
^a Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací *S* v přebytku.

^b Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolony Chiralcel OD-H.

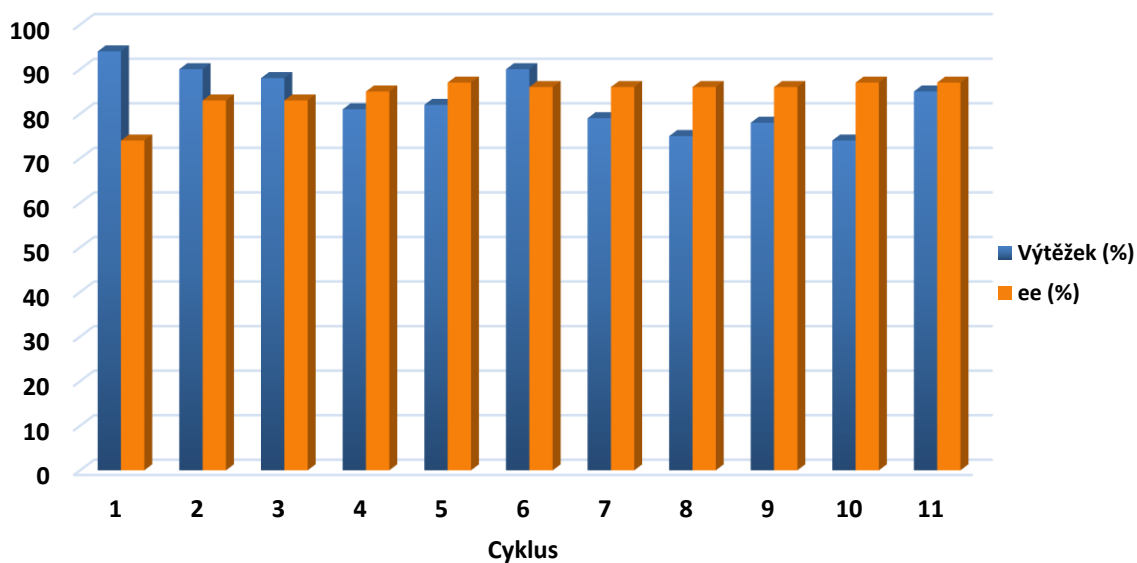
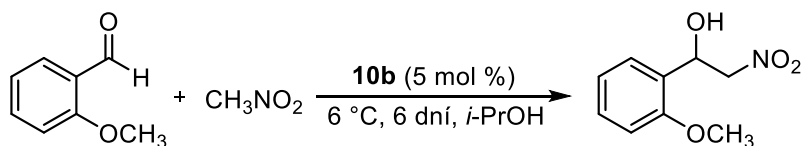
Z tabulek **6.–8.** je dále patrné, že při prvním katalytickém použití polymerů **10–12** jsem získala produkt Henryho reakce s nižší enantiomerní čistotou než v následujících katalytických cyklech. Tento jev byl dříve pozorován i u jiných imobilizovaných enantioselektivních katalyzátorů aplikovaných na jiné asymetrické reakce, avšak obvykle nebyl podrobně diskutován.^[156–158] Z literatury jsem zjistila, že tento problém je možné vyřešit tzv. aktivací katalyzátoru, která spočívá v suspendování heterogenního katalyzátoru v reakčním médiu během tzv. indukční doby.^[156–158] Tuto aktivaci katalyzátoru jsem testovala na katalyzátorech **10a** a **10b** při reakci nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem. Dosud nepoužité katalyzátory **10a** a **10b** jsem aktivovala suspendováním v médiu *i*-PrOH (1 ml) a nitromethanu (0,5 ml) po dobu 2 dnů. Po separaci katalyzátorů **10a** a **10b** a jejich následném použití jsem v prvním katalytickém cyklu získala produkty s enantioselektivitou 78 % ee (**10a**) resp. 82 % ee (**10b**), což byly výrazně vyšší hodnoty než při použití neaktivovaných čerstvě připravených katalyzátorů (přibližně o 10 % ee).^[2] Tato zjištění lze vysvětlit hypotézou, že neaktivované, tedy dosud nepoužité katalyzátory, mohou obsahovat stopy měďnatých iontů, které jsou navázány nespecifickou koordinací na polymerní nosič, čímž vznikají v polymerní matici achirální katalytická centra. Použitím katalyzátorů tyto nežádoucí katalytická centra postupně zaniknou, což vede ke zvýšení a následnému ustálení enantioselektivity katalyzátoru. Tento problém byl patrný zejména v případě katalyzátorů na bázi kopolymeru styrenu/4-

vinylbenzylchloridu zesíťovaného tetra(ethylglykolem) **10a-b** a polytetrahydrofuranem **12a-b**. Tyto typy síťovacích činidel pravděpodobně působí jako achirální kyslíkaté ligandy schopné koordinace měďnatých iontů, přičemž vznikající komplexní adukty se zcela neodstraní ani při promývání vroucím methanolem za použití Soxhletova extraktoru (24 h). Tento předpoklad podporuje i fakt, že u katalyzátorů **11a-b** na bázi kopolymeru Merrifield (síťovaný divinylbenzenem) nebyl tento jev příliš patrný. Z tohoto důvodu lze polymery **11a-b** považovat za výhodnější formu enantioselektivního recyklovatelného katalyzátoru pro využití v asymetrických syntézách než polymery **10a-b** resp. **12a-b**.

Vliv recyklace katalyzátorů **10–12** na jejich katalytické vlastnosti vyplývá z **Obr. 11.** a **12.** a **Tabulky 8.** Ani po desetinásobné recyklaci katalyzátoru **10a** nedocházelo k poklesu jeho enantioselektivity. Od sedmého cyklu lze pozorovat mírný pokles dosažené konverze, který byl pravděpodobně způsoben nikoli ztrátou vlastní katalytické aktivity katalyzátoru, nýbrž ztrátou použitého množství katalyzátoru během recyklace (filtrace a další manipulace). Tomu by bylo možné předejít vhodnou změnou recyklačního postupu, například ve využití metody „tea bag“, při které je katalyzátor uzavřený v dialyzační membráně.^[2,94] Recyklovatelnost katalyzátorů **11a-b** a **12a-b** jsem pak ověřila v 5-ti katalytických cyklech reakce nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem (**Tabulka 8.**), přičemž jsem dosáhla prakticky totožných výsledků jako v případě studia recyklovatelnosti katalyzátorů **10a-b**.

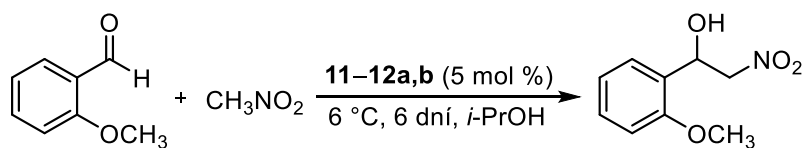


Obr. 11. Přehled výtěžků (*R*)-1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanolu a hodnot ee dosažených v jednotlivých katalytických cyklech při použití katalyzátoru 10a.^[2]



Obr. 12. Přehled výtěžků (*S*)-1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanolu a hodnot ee dosažených v jednotlivých katalytických cyklech při použití katalyzátoru 10b.^[2]

Tabulka 8. Studium recyklace imobilizovaných katalyzátorů 11a-b a 12a-b.



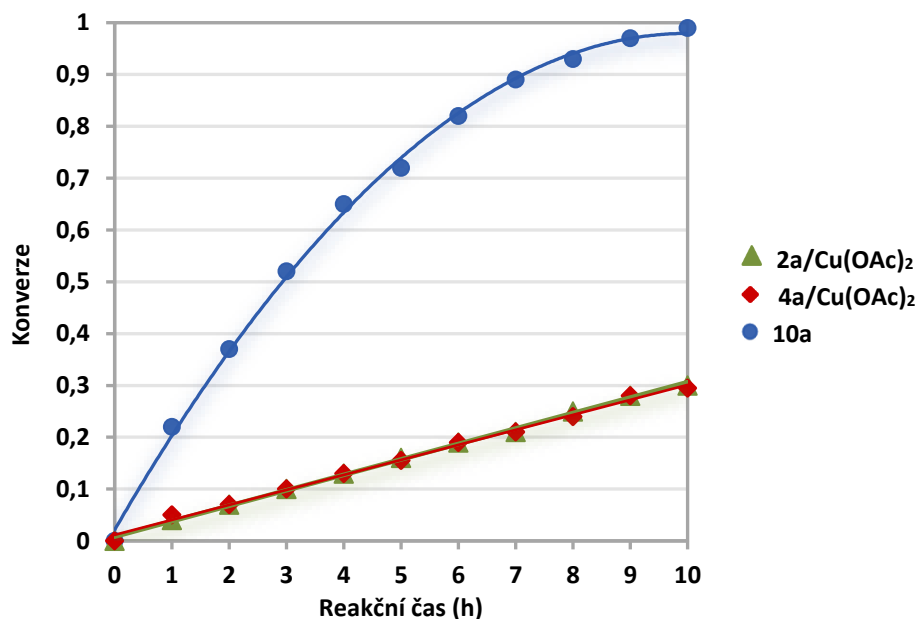
| Katal. cyklus | 11a | | 12a | | 11b | | 12b | |
|---------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| | Výtěžek (%) | ee ^{a,c} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{a,c} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{b,c} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{b,c} (%) |
| 1. | 84 | 81 | 90 | 74 | 80 | 83 | 91 | 85 |
| 2. | 90 | 82 | 86 | 78 | 89 | 86 | 88 | 90 |
| 3. | 87 | 84 | 89 | 78 | 82 | 88 | 89 | 90 |
| 4. | 88 | 84 | 87 | 80 | 90 | 90 | 85 | 89 |
| 5. | 79 | 84 | 91 | 80 | 85 | 89 | 89 | 90 |

^a Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací *R* v přebytku.

^b Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací *S* v přebytku.

^c Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolony Chiralcel OD-H.

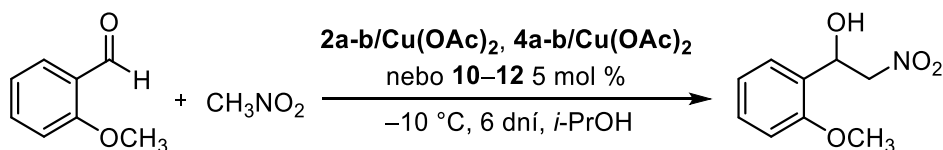
Z tabulek 6.–8. je patrné, že heterogenní katalyzátory 10–12 vykazují vyšší katalytickou aktivitu než homogenní katalyzátory 2a-b/Cu(OAc)₂. Tuto skutečnost jsem potvrdila kinetickou studií popisující časovou závislost konverze 2-methoxybenzaldehydu při reakci s nitromethanem katalyzovanou 2a/Cu(OAc)₂, 4a/Cu(OAc)₂ a 10a za stejných reakčních podmínek (Obr. 13.). Závislost ukazuje, že při použití imobilizovaného katalyzátoru 10a proběhla reakce při teplotě 6 °C již po 10 hodinách s prakticky kvantitativní konverzí, zatímco v případě obou typů homogenních katalyzátorů činila konverze v tomto čase pouze 30 %. Po 30 hodinách pak byla konverze přibližně 70 %, což odpovídá poločasů reakce $\tau_{1/2} \sim 16$ h. Tento jev lze vysvětlit pravděpodobným vznikem dimerních nebo oligomerních aduktů^[90,155] z jednotlivých molekul komplexů 2a/Cu(OAc)₂ resp. 4a/Cu(OAc)₂, ve kterých dochází k zformování intermolekulární koordinační vazby mezi atomem síry a mědi. Tyto dimerní či oligomerní komplexy jsou pak pravděpodobně katalyticky neaktivní.^[88] Podobné chování v roztoku bylo zjištěno i u komplexu 3a/Cu(OAc)₂ (viz str. 42–43 a Obr. 10.). Naproti tomu, v polymerních katalyzátorech 10–12 ke vzniku dimerních nebo oligomerních komplexů se značnou pravděpodobností nemůže docházet, neboť jednotlivé molekuly měďnatého komplexu jsou imobilizované na polymerním řetězci. Zároveň jsou v rámci polymerní matrice navzájem dostatečně vzdálené, což neumožňuje zformování intermolekulární koordinační vazby mezi atomem síry a mědi.



Obr. 13. Časová závislost konverze 2-methoxybenzaldehydu na 1-(2-methoxyfenyl)-2-nitroethanol při 6 °C katalyzovaná 5 molárními % katalyzátoru 2a/Cu(OAc)₂, 4a/Cu(OAc)₂ a 10a.

Vzhledem k tomu, že jsem u imobilizovaných katalyzátorů **10–12** při teplotě 6 °C zjistila vysokou katalytickou aktivitu, ověřila jsem rovněž jejich katalytickou aktivitu a enantiosektivitu v Henryho reakci při nižší reakční teplotě, a to –10 °C (**Tabulka 9**). Z nalezených hodnot ee, získaných aplikací jednotlivých forem katalyzátorů, je patrné, že došlo u všech katalyzátorů k jistému zvýšení enantioselektivity. V případě imobilizovaných katalyzátorů **10–12** byly při teplotě –10 °C hodnoty ee cca 90 %, což odpovídá stejné míře enantioselektivity, jakou vykazují homogenní formy katalyzátoru, tj. **2a-b/Cu(OAc)₂**, při teplotě 6 °C. Dosažená konverze však byla i za těchto reakčních podmínek vysoká (72–99 %). Z těchto výsledků (**Tabulka 9**) lze tedy učinit závěr, že použití homogenních forem katalyzátoru **2a-b/Cu(OAc)₂** je s ohledem k jejich nižší katalytické aktivitě, avšak vyšší enantioselektivě, vhodnější při 6 °C, zatímco imobilizované katalyzátory **10–12** poskytují srovnatelnou enantiosektivitu a dostatečnou katalytickou aktivitu při nižší reakční teplotě (–10 °C).

Tabulka 9. Přehled výsledků experimentů asymetrické Henryho reakce nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem získaných s katalyzátory **2a-b**/Cu(OAc)₂, **4a-b**/Cu(OAc)₂ a **10–12** při teplotě -10 °C.



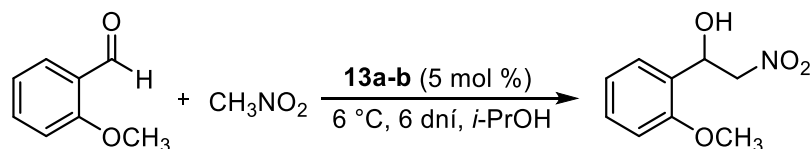
| Katalyzátor | Konverze (%) | Výtěžek (%) | ee ^a (%) |
|---------------------------------|--------------|-------------|---------------------|
| 2a /Cu(OAc) ₂ | 49 | 44 | 93 (<i>R</i>) |
| 2b /Cu(OAc) ₂ | 34 | 25 | 89 (<i>S</i>) |
| 4a /Cu(OAc) ₂ | 83 | 70 | 88 (<i>R</i>) |
| 4b /Cu(OAc) ₂ | 89 | 75 | 91 (<i>S</i>) |
| 10a | 99 | 89 | 83 (<i>R</i>) |
| 10b | 99 | 86 | 91 (<i>S</i>) |
| 11a | 72 | 65 | 89 (<i>R</i>) |
| 11b | 89 | 79 | 91 (<i>S</i>) |
| 12a | 99 | 90 | 86 (<i>R</i>) |
| 12b | 99 | 88 | 90 (<i>S</i>) |

^a Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolony Chiralcel OD-H.

Vzhledem k tomu, že se imobilizované katalyzátory **10–12** ukázaly jako účinné, recyklovatelné katalytické systémy pro asymetrickou Henryho reakci, testovala jsem v následné studii analogické imobilizované katalyzátory **13a-b**, připravené z ligandů **3a-b** (obsahující substituent H- v pozici 2- imidazolidinového cyklu). Jejich katalytickou aktivitu a enantioselektivitu jsem ověřila na reakci nitromethanu s 2-methoxybenzaldehydem při 6 °C a použití 5 molárních %. Za těchto reakčních podmínek jsem sice dosáhla kvantitativních výtěžků příslušného 2-nitroalkoholu, avšak ve formě racemátu. Tento fakt lze vysvětlit hypotézou, že během přípravy katalyzátorů **13a-b** zahrnující promývání horkým MeOH v Soxhletově extraktoru došlo buď k racemizaci na stereogenním centru v pozici 2- imidazolidinového cyklu ligandu za vzniku molekulární směsi **13a-b**, nebo k oxidaci imidazolidinového cyklu ligandu přítomného v katalyzátorech **13a-b** na imidazolinový derivát, jehož měďnatý komplex je velmi málo enantioselektivní (viz kap. 3.3.1.). Proto jsem přípravu imobilizovaných katalyzátorů **13a-b** provedla za inertních podmínek a jejich čištění jsem provedla nikoli promýváním horkým MeOH v Soxhletově extraktoru po dobu 24 h, ale pouze několikanásobným promýváním MeOH při laboratorní teplotě. Výsledky katalytické aktivity a enantioselektivity takto připravených katalyzátorů **13a-b** jsou zaznamenány v **Tabulce 10**.

Již v prvním katalytickém cyklu jsem získala produkty s výrazně nižším enantiomerním přebytkem (64 % ee pro **13a** respektive 59 % ee pro **13b**) než jaké poskytly homogenní varianty katalyzátoru **5a-b/Cu(OAc)₂** (83 % ee pro **5a/Cu(OAc)₂** resp. 93 % ee pro **5b/Cu(OAc)₂**). V následujících katalytických cyklech pak došlo k dalšímu snížení enantioselektivity katalyzátorů **13a-b** (přibližně Δ 3 % ee/katal. cyklus). Z těchto výsledků vyplývá, že k epimerizaci nebo k oxidaci ligandů v katalyzátorech **13a-b** může docházet nejen při jejich přípravě, nýbrž i při jejich katalytické aplikaci, za daných reakčních podmínek Henryho reakce. Možnost oxidace katalyzátorů **13a-b** jsem potlačila provedením jednotlivých katalytických cyklů asymetrické Henryho reakce v atmosféře argonu, avšak ani tato změna reakčních podmínek nevedla k uspokojivým výsledkům (**Tabulka 10.**).

Tabulka 10. Studium recyklace imobilizovaných katalyzátorů **13a-b** při asymetrické Henryho reakci 2-methoxybenzaldehydu s nitromethanem



| Katal. cyklus | 13a | | 13b | |
|-----------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| | Výtěžek (%) | ee ^{a,d} (%) | Výtěžek (%) | ee ^{b,d} (%) |
| 1. | 97 | 64 | 96 | 59 |
| 2. | 97 | 63 | 82 | 51 |
| 3. | 92 | 60 | 85 | 48 |
| 4. | 92 | 58 | 80 | 45 |
| 5. | 55 | 48 | 59 | 42 |
| 1. ^c | 84 | 58 | 86 | 40 |
| 2. ^c | 76 | 62 | 71 | 37 |
| 3. ^c | 74 | 50 | 70 | 38 |

^a Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **R** v přebytku.

^b Poskytuje 2-nitroalkohol s konfigurací **S** v přebytku.

^c Reakce byly provedeny v atmosféře argonu s katalyzátorem připraveným za inertních podmínek.

^d Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolony Chiralcel OD-H.

Z výše uvedených výsledků vyplývá, že na rozdíl od heterogenních katalyzátorů **10–12**, nejsou deriváty **13a-b** použitelnými recyklovatelnými katalyzátory asymetrické Henryho reakce, a to s ohledem na jejich nízkou stabilitu. V další části práce jsem proto používala

výhradně imobilizované katalyzátory **11a-b**, které vykazují vysokou enantioselektivitu a u nichž nebylo nutné provádět jejich „katalytickou aktivaci“.

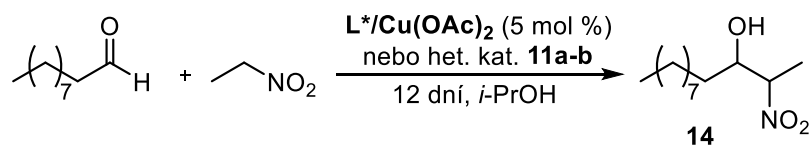
3.4. Příprava neracemických forem 2-nitrododekan-3-olu (**14**) a 2-nitrotetradekan-3-olu (**15**) asymetrickou Henryho reakcí

V předchozí kapitole jsem popsala přípravu a studium katalytických vlastností nových enantioselektivních, homogenních i heterogenních katalyzátorů asymetrické Henryho reakce na bázi 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu. V další fázi výzkumu jsem se zaměřila na využití nejučinnějších zástupců těchto katalyzátorů pro přípravu vybraných chirálních sloučenin s medicínálně zajímavou biologickou aktivitou. Těmito sloučeninami byly dvě sfingoidní baze – Clavaminol A ((2*R*,3*S*)-2-aminododekan-2-ol) a Xestoaminol C ((2*S*,3*R*)-2-aminotetradekan-2-ol), viz kap. 2.3.

Cílem práce bylo připravit nejen v přírodě se vyskytující stereoizomery uvedených sloučenin, ale i všechny ostatní, které dosud popsány nebyly. Tyto izomery měly být dále ve spolupráci s Katedrou biologických a biochemických věd UPa testovány na cytostatickou aktivitu vůči vybraným liniím nádorových buněk. To by umožnilo posoudit, jaký je vliv absolutní konfigurace na jednotlivých stereogenních centrech uvedených 2-aminoalkoholů na jejich cytotoxicitu, popř. zda-li vykazují stejnou úroveň cytotoxicity rovněž racemické formy těchto sloučenin.

Pro přípravu všech čtyř stereoizomerů 2-aminododekan-3-olu (**16**) resp. 2-aminotetradekan-3-olu (**17**) bylo žádoucí, aby katalyzátory poskytovaly jejich intermediáty, tj. 2-nitroalkoholy **14** a **15** s významným zastoupením obou diastereoizomerů (*anti/syn*) a samozřejmě s vysokou enantioselektivitou v rámci jednotlivých enantiomerních párů. V rámci mé diplomové práce^[2] jsem zjistila, že katalyzátory **2a-b/Cu(OAc)₂** a **4a-b/Cu(OAc)₂** poskytují 2-nitroalkoholy odvozené od nitroethanu a benzaldehydů s vysokým enantiomerním přebytkem (až 92 % ee) a s dostatečným zastoupením obou diastereoizomerů; max. dr byl 2/1 (*anti/syn*). Proto jsem tyto katalyzátory spolu s příslušnou heterogenní variantou **11a-b** vybrala pro prvotní studii asymetrické Henryho reakce nitroethanu s dekanalem resp. dodekanalem, při které jsem optimalizovala reakční podmínky za účelem dosažení co nejvyšších výtěžků a enantiomerních přebytků ve 2-nitroalkoholech **14-15** (Tabulka 11. a 12.).

Tabulka 11. Studium vlivu reakční teploty na výtěžek a hodnotu ee ve 2-nitroalkoholu **14** vznikajícího při reakci dekanalu s nitroethanem katalyzované komplexy **2a-b**/ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, **4a-b**/ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a **11a-b**.



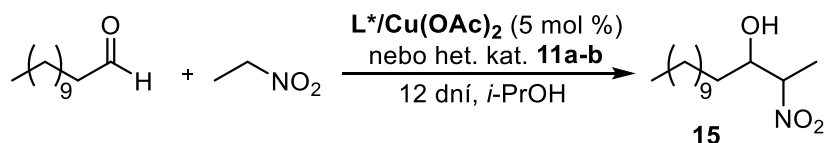
| Katalyzátor | Teplota (°C) | Výtěžek (%) | dr <i>anti/syn</i> | ee ^{a,b} (%) | |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| | | | | <i>anti</i> | <i>syn</i> |
| 2a / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 20 | 99 | 1,0/3,6 | 78 | 87 |
| 2a / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 10 | 99 | 1,0/4,0 | 89 | 94 |
| 2a / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 6 | 99 | 1,0/4,0 | 90 | 92 |
| 2a / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 0 | 79 | 1,0/4,0 | 90 | 92 |
| 2b / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 20 | 66 | 1,0/2,0 | -9 | -66 |
| 2b / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 10 | 69 | 1,0/3,6 | -53 | -79 |
| 2b / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 6 | 69 | 1,0/4,0 | -52 | -77 |
| 2b / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 0 | 74 | 1,0/4,5 | -63 | -84 |
| 4a / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 20 | 99 | 1,0/2,0 | 79 | 81 |
| 4a / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 10 | 99 | 1,0/3,6 | 80 | 89 |
| 4a / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 6 | 86 | 1,0/4,0 | 84 | 92 |
| 4a / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 0 | 80 | 1,0/3,4 | 88 | 92 |
| 4b / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 20 | 99 | 1,0/2,2 | -75 | -78 |
| 4b / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 10 | 94 | 1,0/3,6 | -80 | -89 |
| 4b / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 6 | 64 | 1,0/4,0 | -84 | -92 |
| 4b / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 0 | 59 | 1,0/4,0 | -85 | -92 |
| 11a | 6 | 99 | 1,0/4,0 | 85 | 91 |
| 11a | -10 | 72 | 1,0/4,3 | 84 | 92 |
| 11b | 6 | 99 | 1,0/4,0 | -81 | -91 |
| 11b | -10 | 67 | 1,0/4,5 | -83 | -93 |

^a Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolony Chiralpak AD-H.

^b ee pro *anti*-diastereoizomer je vyjádřen jako $n(2S,3R) - n(2R,3S)/n(2S,3R) + n(2R,3S)$.

^c ee pro *syn*-diastereoizomer je vyjádřen jako $n(2R,3R) - n(2S,3S)/n(2R,3R) + n(2S,3S)$.

Tabulka 12. Studium vlivu reakční teploty na výtěžek a hodnotu ee ve 2-nitroalkoholu **15** vznikajícího při reakci dodekanalu s nitroethanem katalyzované komplexy **2a-b/Cu(OAc)₂**, **4a-b/Cu(OAc)₂** a **11a-b**.



| Katalyzátor | Teplota (°C) | Výtěžek (%) | dr <i>anti/syn</i> | ee ^{a,b} (%) | |
|-------------------------------|--------------|-------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| | | | | <i>anti</i> | <i>syn</i> |
| 2a/Cu(OAc)₂ | 20 | 98 | 1,0/3,4 | 85 | 87 |
| 2a/Cu(OAc)₂ | 10 | 99 | 1,0/4,0 | 85 | 90 |
| 2a/Cu(OAc)₂ | 6 | 96 | 1,0/4,3 | 88 | 93 |
| 2a/Cu(OAc)₂ | 0 | 90 | 1,0/4,5 | 84 | 93 |
| 2b/Cu(OAc)₂ | 20 | 72 | 1,0/3,4 | -10 | -60 |
| 2b/Cu(OAc)₂ | 10 | 72 | 1,0/3,7 | -51 | -76 |
| 2b/Cu(OAc)₂ | 6 | 71 | 1,0/4,3 | -58 | -80 |
| 2b/Cu(OAc)₂ | 0 | 45 | 1,0/4,2 | -58 | -76 |
| 4a/Cu(OAc)₂ | 20 | 99 | 1,0/2,0 | 80 | 81 |
| 4a/Cu(OAc)₂ | 10 | 99 | 1,0/4,0 | 83 | 90 |
| 4a/Cu(OAc)₂ | 6 | 99 | 1,0/4,0 | 83 | 92 |
| 4a/Cu(OAc)₂ | 0 | 95 | 1,0/4,3 | 85 | 92 |
| 4b/Cu(OAc)₂ | 20 | 99 | 1,0/2,2 | -72 | -77 |
| 4b/Cu(OAc)₂ | 10 | 98 | 1,0/3,6 | -84 | -89 |
| 4b/Cu(OAc)₂ | 6 | 66 | 1,0/4,0 | -84 | -92 |
| 4b/Cu(OAc)₂ | 0 | 57 | 1,0/4,3 | -82 | -92 |
| 11a | 6 | 99 | 1,0/4,0 | 84 | 91 |
| 11a | -10 | 60 | 1,0/4,4 | 84 | 92 |
| 11b | 6 | 99 | 1,0/4,1 | -83 | -92 |
| 11b | -10 | 56 | 1,0/4,5 | -84 | -93 |

^a Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolony Chiralpak AD-H.

^b ee pro *anti*-diastereoizomer je vyjádřen jako $n(2S,3R) - n(2R,3S)/n(2S,3R) + n(2R,3S)$.

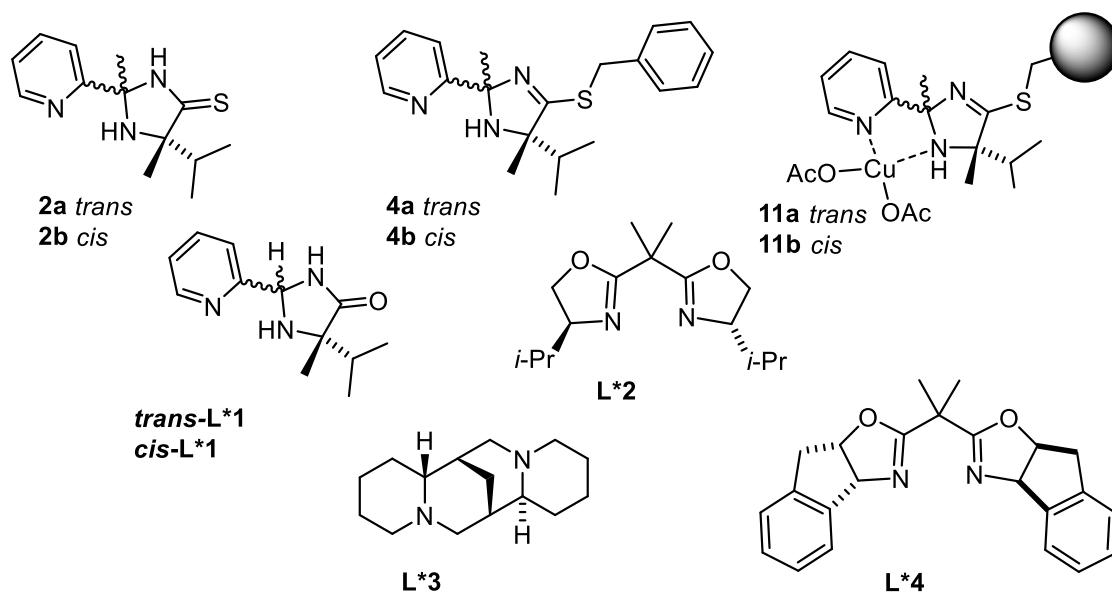
^c ee pro *syn*-diastereoizomer je vyjádřen jako $n(2R,3R) - n(2S,3S)/n(2R,3R) + n(2S,3S)$.

Optimalizační pokusy Henryho reakce dekanalu resp. dodekanalu s nitroethanem katalyzované katalyzátory **2a-b/Cu(OAc)₂**, **4a-b/Cu(OAc)₂** a **11a-b** ukázaly, že reakční teplota významně ovlivňuje jak chemické výtěžky 2-nitroethanolů **14–15**, tak i enantioselektivitu katalyzátorů. Homogenní katalyzátory **2a-b/Cu(OAc)₂**, **4a-b/Cu(OAc)₂** poskytují při laboratorní teplotě prakticky kvantitativní výtěžky 2-nitroalkoholů **14–15**, ovšem jejich enantioselektivita je neuspokojivá, zejména pak v případě katalyzátoru **2b/Cu(OAc)₂**. Pokusy provedené při teplotě 0 °C vedly k nízkým výtěžkům, avšak vysokým hodnotám ee. V pokusech provedených při teplotě 10 °C jsem pak dosáhla uspokojivých chemických

výtěžků, nicméně 2-nitroalkoholy **14–15** jsem získala s nepatrně nižší hodnotou ee než při 0 °C. Proto jsem jako vhodný kompromis vyhodnotila reakční teplotu 6 °C, při které lze dosáhnout jak vysokých chemických výtěžků 2-nitroalkoholů **14–15**, tak i enantioselektivity očekávané u použitých katalyzátorů.

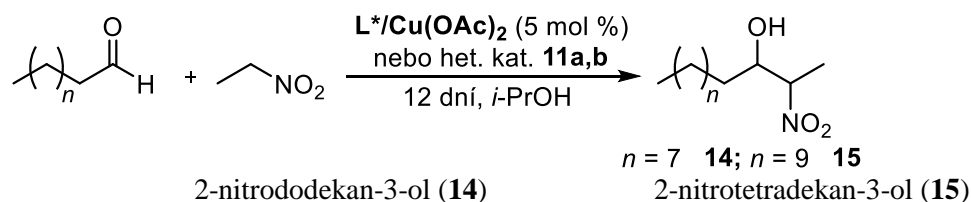
V předchozí kapitole bylo uvedeno, že heterogenní katalyzátory **11a–b** vykazují vysokou katalytickou aktivitu i při teplotě –10 °C. Proto jsem tuto reakční teplotu otestovala rovněž zde, při reakci nitroethanu s dekanalem resp. dodekanalem katalyzovanou komplexy **11a–b**. V tomto případě ovšem došlo k výraznému snížení chemických výtěžků 2-nitroalkoholů **14–15** (např. u 2-nitroalkoholu **15**: 99 % při 6 °C vs. 60 % při –10 °C (katalyzátor **11a**); 99 % při 6 °C vs. 56 % při –10 °C (katalyzátor **11b**)), bez pozitivního vlivu na jejich hodnotu ee. Z tohoto důvodu jsem i pro heterogenní katalyzátory **11a–b** vyhodnotila jako nejvýhodnější reakční teplotu 6 °C. Diastereoselektivita jednotlivých testovaných katalyzátorů **2a–b/Cu(OAc)₂**, **4a–b/Cu(OAc)₂** a **11a–b** se liší pouze zanedbatelně a dle očekávání se zvyšuje s klesající teplotou. Majoritním diastereoizomerem ve 2-nitroalkoholech **14–15** jsem dle NMR spektroskopie určila zástupce se *syn*-konfigurací.^[151]

V následující fázi výzkumu jsem provedla testování dalších enantioselektivních katalyzátorů na bázi měďnatých komplexů, vykazujících vysokou enantioselektivitu při Henryho reakci (**Obr. 14.**). Mezi testované katalyzátory jsem zařadila nejen měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů vyvinuté na našem pracovišti,^[1] ale také měďnaté komplexy vybraných komerčně dostupných chirálních ligandů, například chirálních bisoxazolinů^[56,87] nebo alkaloidu sparteinu.^[15,62]



Obr. 14. Přehled chirálních ligandů, jejichž měďnaté komplexy byly testovány jako katalyzátory asymetrické Henryho reakce dekanalu resp. dodekanalu s nitroethanem.

Tabulka 13. Přehled provedených experimentů reakce dekanalu resp. dodekanalu s nitroethanem katalyzované různými chirálními měďnatými komplexy.



| Katalyzátor | Výtěžek (%) | dr <i>anti/syn</i> | $ee^{a,b}$ (%) | | Výtěžek (%) | dr <i>anti/syn</i> | $ee^{a,c}$ (%) | |
|---|-------------|-----------------------|----------------|------------|-------------|-----------------------|----------------|------------|
| | | | <i>anti</i> | <i>syn</i> | | | <i>anti</i> | <i>syn</i> |
| 2a /Cu(OAc) ₂ | 99 | 1,0/4,0 | 90 | 92 | 96 | 1,0/4,3 | 88 | 93 |
| 2b /Cu(OAc) ₂ | 69 | 1,0/4,3 | -52 | -77 | 71 | 1,0/4,3 | -58 | -80 |
| 2a /CuCl ₂ /TEA | 99 | 1,0/4,0 | 73 | 93 | 99 | 1,0/4,0 | 68 | 90 |
| 2b /CuCl ₂ /TEA | 35 | 1,0/3,1 | -54 | -72 | 39 | 1,0/3,1 | -57 | -71 |
| 4a /Cu(OAc) ₂ | 86 | 1,0/4,0 | 84 | 92 | 99 | 1,0/4,0 | 83 | 92 |
| 4b /Cu(OAc) ₂ | 64 | 1,0/4,0 | -84 | -92 | 66 | 1,0/4,0 | -84 | -92 |
| 11a | 99 | 1,0/4,0 | 85 | 92 | 99 | 1,0/4,0 | 84 | 91 |
| 11b | 99 | 1,0/4,1 | -83 | -92 | 99 | 1,0/4,1 | -83 | -92 |
| <i>trans</i> -L* 1 /Cu(OAc) ₂ | 84 | 1,0/3,0 | 76 | 87 | 80 | 1,0/3,0 | 77 | 86 |
| <i>cis</i> -L* 1 /Cu(OAc) ₂ | 94 | 1,0/2,5 | -50 | -80 | 96 | 1,0/3,0 | -50 | -82 |
| L* 2 /Cu(OAc) ₂ | 75 | 1,1/1,0 | -86 | -79 | 72 | 1,0/1,0 | -86 | -83 |
| L* 3 /Cu(OAc) ₂ | 45 | 1,2/1,0 | -47 | -18 | 61 | 1,0/1,0 | -26 | -10 |
| L* 3 /CuCl ₂ /TEA | 80 | 2,6/1,0 | -81 | -68 | 90 | 1,9/1,0 | -66 | -45 |
| L* 4 /Cu(OAc) ₂ | 72 | 1,1/1,0 | 89 | 90 | 64 | 1,1/1,0 | 89 | 88 |

^a Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s použitím kolony Chiralpak AD-H.

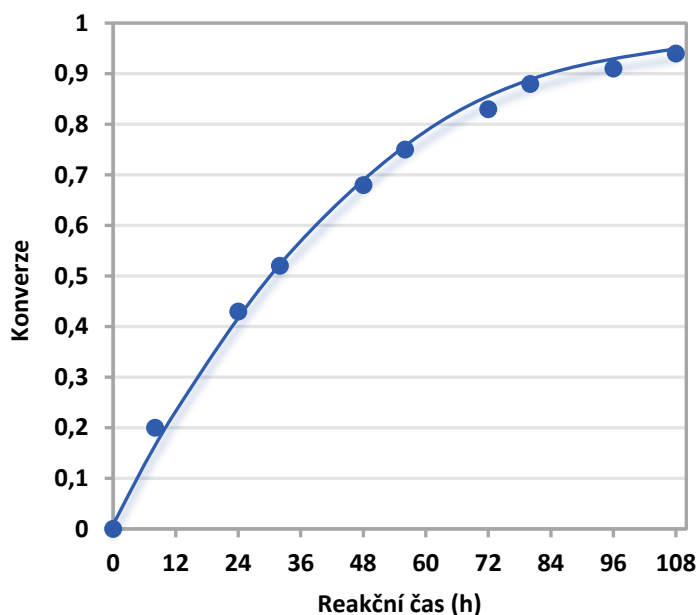
^b ee pro *anti*-diastereoizomer je vyjádřen jako $n(2S,3R) - n(2R,3S)/n(2S,3R) + n(2R,3S)$.

^c ee pro *syn*-diastereoizomer je vyjádřen jako $n(2R,3R) - n(2S,3S)/n(2R,3R) + n(2S,3S)$.

Tabulka 13. uvádí přehled chemických výtěžků a enantiomerních přebytků ve 2-nitroalkoholech **14–15** připravených za katalýzy výše uvedenými měďnatými komplexy chirálních ligandů. Z tabulky je zřejmé, že nejlepší enantioselektivity (88–93 % ee) jsem dosáhla při použití katalyzátoru **2a**/Cu(OAc)₂ (*trans*-izomer ligandu). Epimerní katalyzátor **2b**/Cu(OAc)₂ (*cis*-izomer ligandu) sice poskytuje 2-nitroalkoholy **14–15**, ve kterých jsou v přebytku enantiomery s opačnou konfigurací, tj. (2*R*,3*S*)- resp. (2*S*,3*S*)-, bohužel však pouze s nedostatečnou enantioselektivitou (52–80 % ee) a v poněkud nižším chemickém výtěžku. Podobné výsledky jsem získala i u modifikovaných forem katalyzátorů, ve kterých byly ligandy **2a** a **2b** komplexovány chloridem měďnatým a TEA.^[15,159] V případě katalýzy homogenními katalyzátory **4a**/Cu(OAc)₂ (*trans*-izomer ligandu) resp. **4b**/Cu(OAc)₂ (*cis*-izomer ligandu) a heterogenními katalyzátory **11a–b** jsem připravila 2-nitroalkoholy **14–15** se stejnými hodnotami enantiomerních přebytků (*anti*- 84 % ee ; *syn*- 92 % ee ; v případě *cis*-formy pak

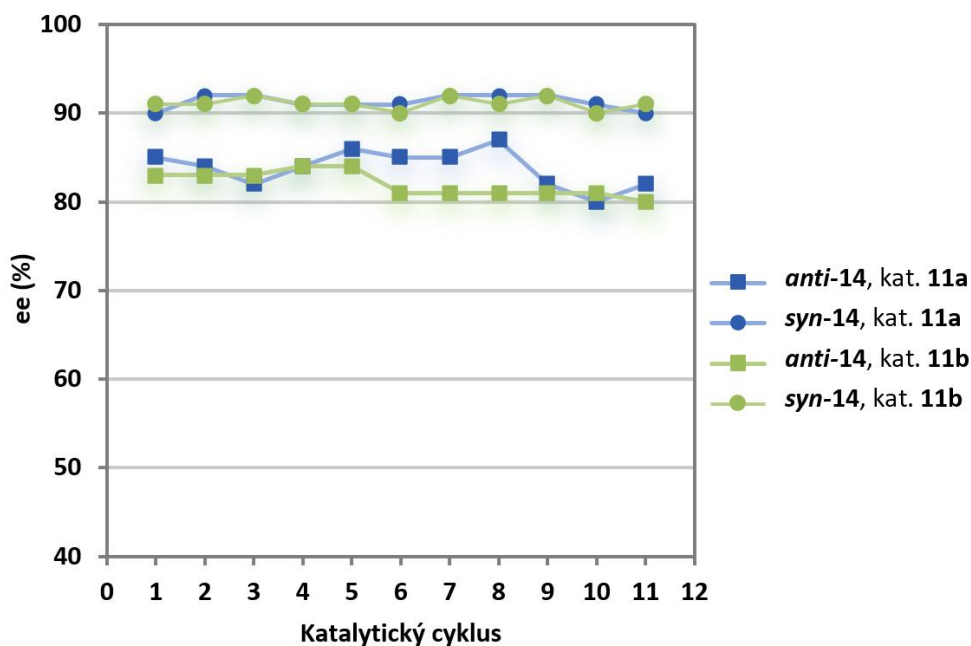
s opačným převládajícím enantiomerem). Navíc, v případě použití heterogenních katalyzátorů **11a-b** jsem dosáhla prakticky kvantitativních výtěžků 2-nitroalkoholů **14–15**. Ostatní katalyzátory nejsou dostatečně enantioselektivní, s výjimkou **L*4/(CuOAc)₂** (*anti*- 89 % ee; *syn*- 88–90 % ee), ovšem tento katalyzátor poskytuje poněkud nižší chemické výtěžky (64–72 %). Jeho nevýhodou je pak i vysoká cena, která způsobuje syntézu 2-nitroalkoholů **14–15** v multigramovém měřítku ekonomicky neefektivní. Proto jsem pro přípravu 2-nitroalkoholů **14–15** v množství několika gramů, nezbytném pro studium následných chemických transformací, využila heterogenní katalyzátory **11a-b**. Tyto katalyzátory jsem aplikovala v relativně malém hmotnostním měřítku s tím, že jsem využila možnosti jejich recyklace a provedla celkem jedenáct úspěšných katalytických cyklů.

Pro reakci dekanalu s nitroethanem katalyzovanou heterogenním katalyzátorem **11a** jsem rovněž studovala časovou závislost konverze. Kinetický profil reakce ukazuje, že lze dosáhnout vysokého výtěžku (více než 90 %) za pouhé 4 dny (**Obr. 15**). Tato skutečnost umožnila provedení dostatečného počtu po sobě jdoucích katalytických cyklů v přijatelném časovém úseku.



Obr. 15. Časová závislost konverze dekanalu na 2-nitroalkohol **14** při asymetrické Henryho reakci katalyzované heterogenním katalyzátorem **11a** (5 mol %; 6 °C).

Hodnoty enantiomerních přebytků, kterých jsem dosáhla v jednotlivých katalytických cyklech při reakcích dekanalu s nitroethanem katalyzovaných polymery **11a-b**, jsou zobrazeny na **Obr. 16**. Je zřejmé, že tyto hodnoty ee jsou vzájemně srovnatelné a nedošlo k jejich poklesu ani po desetinásobné recyklaci.



Obr. 16. Nalezené hodnoty ee (%) ve 2-nitroalkoholu 14 pro jednotlivé katalytické cykly při použití katalyzátorů 11a-b

3.4.1. Studium epimerizace 2-nitroalkoholů 14–15

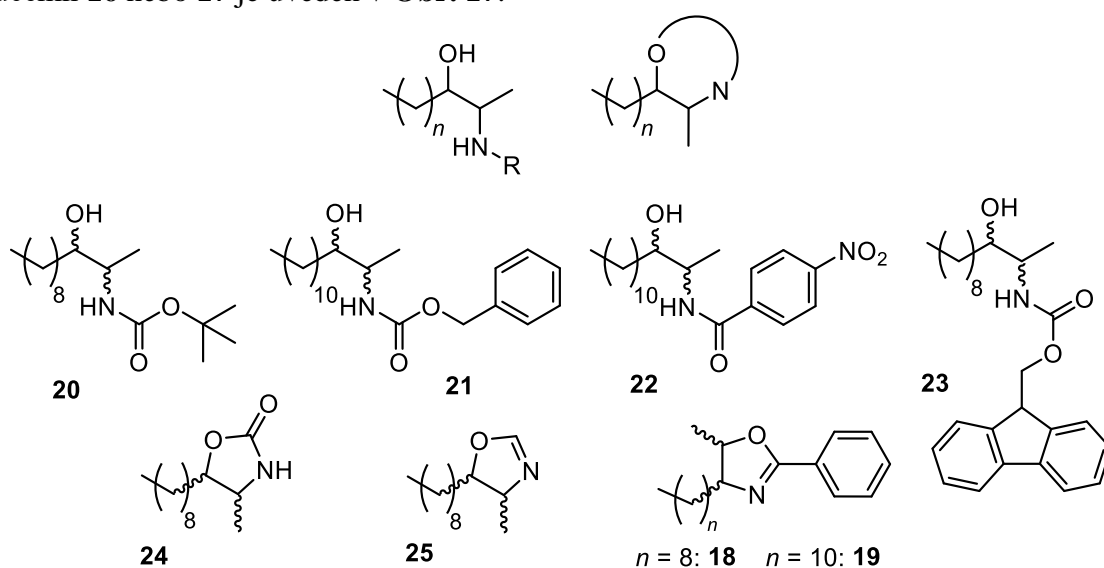
2-Nitroalkoholy 14–15 jsem při použití katalyzátorů 11a-b připravila jako diastereoizomerní směs se *syn*-izomerem v přebytku (*anti/syn* 1,0/4,0) (viz Tabulka 13.). Tento pro *anti*-izomer nepříznivý poměr diastereoizomerů může být změněn bazicky katalyzovanou epimerizací na stereogenním centru s přítomnou nitroskupinou (atom uhlíku C2), neboť vykazuje vlastnosti C-kyseliny. Pro tuto epimerizaci jsem jako činidlo testovala tři sloučeniny lišící se svojí bazicitou. Zatímco pyridin nezpůsobil epimerizaci 2-nitroalkoholů 14–15 ani po 10 dnech (25 °C; MeOH), při použití silnější báze TEA docházelo k epimerizaci (nalezený poměr *anti/syn* 1,0/1,0) již během několika hodin. Tato epimerizace však byla doprovázena částečným rozkladem 2-nitroalkoholů za vzniku příslušných aldehydů (cca 10 %). Proto jsem rovněž testovala slabší bázi ve srovnání s TEA, a to 1,4-dimethylpiperazin. Působením této báze došlo k navození rovnovážného stavu obou epimerů přibližně po 3 dnech, přičemž k nežádoucímu rozkladu 2-nitroalkoholů 14–15 prakticky nedocházelo (přítomnost příslušných aldehydů v produktu jsem pomocí ¹H NMR spektroskopie pozorovala v množství max. 2 %). Touto epimerizací došlo také k vyrovnání hodnot ee v jednotlivých diastereoizomerech. Zatímco počáteční hodnota pro *anti*-izomer byla 84 % ee a pro *syn*-izomer 92 % ee (s dr cca 1,0/4,0), po epimerizaci jsem našla hodnoty 90 % ee pro *anti* a 90 % ee pro *syn* (dr 1,0/1,1). Separace jednotlivých diastereoizomerů 2-nitroalkoholů 14–15, ani příslušných hydrogenačních produktů, tedy 2-aminoalkoholů 16–17, se ovšem pomocí

chromatografie nepodařila. Velmi podobná afinita *anti*- a *syn*-diastereoizomerů obou typů sloučenin ke stacionární/mobilní fázi je pravděpodobně způsobena přítomností vysoce flexibilní alkylové skupiny s dlouhým řetězcem v jejich struktuře. Pro separaci jednotlivých diastereoizomerů proto bylo nutné provést derivatizaci 2-aminoalkoholů **16–17** za vzniku sloučenin vyznačujících se rigidnější strukturou (tj. cyklických derivátů nebo sloučenin, u nichž lze očekávat vyšší energetickou bariéru mezi konformery).

3.5. Studium separace diastereoizomerní směsi – příprava stereoizomerů 2-aminoalkoholů 16–17

3.5.1. Příprava a separace *anti/syn*-diastereoizomerů derivátů 18–25

Pro nalezení účinné metody separace diastereoizomerů vedoucí k jednotlivým stereoizomerům 2-aminoalkoholů **16** a **17** jsem provedla celkem sedm různých derivatizací 2-aminoalkoholů **16** nebo **17** za vzniku sloučenin **18–25**. Ačkoli je v literatuře popsána řada syntéz sfingosinových derivátů,^[17,160–162] při nichž vznikají tyto látky jako diastereoizomerní směsi, možnostmi jejich separace se zabývalo jen velmi málo prací.^[115,163] Separace diastereoizomerů Clavaminolu A resp. Xestoaminolu C pak nebyla v literatuře dosud popsána. Pro modifikaci 2-aminoalkoholové struktury se nabízelo především zavedení obvyklé chránicí skupiny pro aminy (Boc-, CBz-, Fmoc-), popř. její acylace. Další možností pak bylo převedení na O,N-heterocyklus, který by představoval rigidnější systém umožňující separaci diastereoizomerů s využitím standardních separačních technik. Přehled připravených derivátů sloučenin **16** nebo **17** je uveden v **Obr. 17**.



Obr. 17. Připravené sloučeniny **18–25** jakožto deriváty 2-aminoalkoholů **16** nebo **17**, u nichž byla testována možnost separace diastereoizomerů

V rámci studia separace diastereoizomerů jsem nejprve připravila čtyři deriváty **20–23**, které obsahovaly obvyklou chránicí skupinu pro aminy. (\pm)-*anti/syn*-*N*-Boc-2-aminododekan-3-ol (**20**) jsem připravila jednoduchou syntézou z 2-aminododekan-3-olu (**16**) (*anti/syn* 1,0/4,0) a (Boc)₂O ve výtěžku 78 %. Reakční směs jsem následně podrobila sloupcové chromatografii (SiO₂; petrolether/AcOEt (5/1; v/v)). Sloupcovou chromatografií jsem odstranila nečistoty ovšem bez náznaku separace diastereoizomerů. Proto jsem dále studovala podmínky k rozdělení diastereoizomerní směsi s využitím gradientové flash-chromatografie. Nejlepšího výsledku jsem dosáhla za podmínek: SiO₂; petrolether/AcOEt; gradient od 2 % do 40 % AcOEt. Získala jsem frakce, které obsahovaly poměr diastereoizomerů *anti/syn* 1,0/6,0 a 1,0/0,9.

Dále jsem připravila (\pm)-*anti/syn*-*N*-Cbz-2-aminotetradekan-3-ol (**21**) (poměr *anti/syn* 1,0/3,6) ve výtěžku 75 %, u kterého jsem testovala separaci jednotlivých diastereoizomerů s řadou mobilních fází a kromě standardního silikagelu jsem rovněž použila i reverzní C₁₈ silikagel. Bohužel jsem však ve všech případech dosáhla pouze částečné separace.

Poněkud lepších výsledků jsem dosáhla při studiu separace diastereoizomerů (\pm)-*anti/syn*-*N*-(3-hydroxytetradec-2-yl)-4-nitrobenzamidu (**22**) (poměr *anti/syn* 1,0/4,1). Flash-chromatografií (SiO₂; pentan/AcOEt, gradient od 1 % do 40 %) jsem získala frakce s poměrem jednotlivých diastereoizomerů *anti/syn* 1,0/1,5 a 1,0/5,0. Na druhou stranu, zavedení objemnější Fmoc skupiny do struktury 2-aminododekan-3-olu (**16**) za vzniku derivátu **23** nemělo prakticky žádný vliv na separovatelnost příslušné diastereoizomerní směsi. Vzhledem k těmto neúspěchům jsem se proto v další fázi výzkumu derivatizace 2-aminoalkoholů **16–17** zaměřila na přípravu cyklických heterocyklických sloučenin **18**, **19** a **23–25**.

(\pm)-*anti/syn*-4-Methyl-5-nonyloxazolidin-2-on (**24**) (poměr *anti/syn* 1,0/4,0) jsem připravila reakcí 2-aminoalkoholu **16** s COCl₂ v přítomnosti TEA s 83% výtěžkem. Oxazolidinonový derivát jsem separovala pomocí flash-chromatografie (SiO₂; *n*-hexan/AcOEt; gradient od 1 % do 60 % AcOEt). Přestože nedošlo k úplné separaci diastereoizomerů, tato derivatizace se ukázala jako slibnější ve srovnání s předchozími pokusy. Získala jsem frakce s poměrem jednotlivých diastereoizomerů *anti/syn* 10,0/1,0 a 1,0/8,0. Při použití chirální kolony (PuriFlash Chiral IA 20 μ m) se mi podařilo pomocí flash-chromatografie (SiO₂; *n*-hexan/EtOH; gradient od 0 % do 2 % EtOH) izolovat jeden z diastereoizomerů (s *anti*-konfigurací), ovšem ve velmi nízkém výtěžku (5 %).

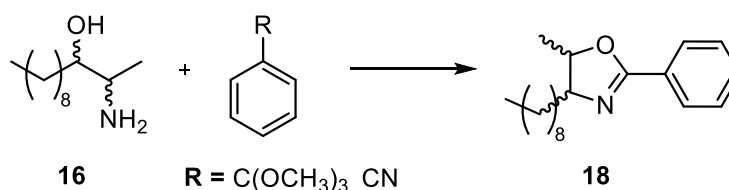
V případě (\pm)-*anti/syn*-4-methyl-5-nonyloxazolinu (**25**) (poměr *anti/syn* 1,0/4,0), připraveného kondenzací 2-aminoalkoholu **16** s diethoxymethyl-acetátem ve výtěžku 90 % jsem otestovala celou řadu různých kombinací silikagel či Al₂O₃/mobilní fáze, avšak ve všech případech jsem pozorovala pouze částečnou separaci jednotlivých diastereoizomerů.

Nejlepšího výsledku separace jsem dosáhla v systému (SiO_2 ; cyklohexan/AcOEt; gradient od 20 % do 80 % AcOEt), přičemž jsem získala frakce se zastoupením diastereoizomerů *anti/syn* 1,0/2,3 a 1,0/6,0.

Přeměna 2-aminoalkoholů **16–17** působením (trimethoxymethyl)benzenu nebo benzonitrilu v prostředí ZnCl_2 na 2-fenyloxazolinové deriváty **18–19** se nakonec ukázala jako nejvhodnější derivatizace, která umožňuje účinnou separaci jednotlivých diastereoizomerů pomocí sloupcové chromatografie. Nejlepších výsledků separace *anti/syn* diastereoizomerů derivátů **18–19** jsem dosáhla při flash-chromatografii za podmínek: SiO_2 ; *n*-hexan/AcOEt; gradient od 2 % do 15 % AcOEt, kdy došlo ke kvantitativnímu rozdělení obou diastereoizomerů. Dále jsem zjistila, že úplnou separaci jednotlivých diastereoizomerů v obou případech 2-fenyloxazolinových derivátů **18–19** lze rovněž provést pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; *n*-hexan/AcOEt (3/1; v/v); *anti*-izomer $R_f = 0,42$, *cis*-izomer $R_f = 0,31$).

3.5.2. Optimalizace reakčních podmínek syntézy 2-fenyloxazolinových derivátů **18–19**

Vzhledem k úspěšné separaci jednotlivých diastereoizomerů 2-fenyloxazolinových derivátů **18–19** jsem se v dalším výzkumu zaměřila na optimalizaci reakčních podmínek jejich přípravy, aby bylo možno tyto sloučeniny získat ve vysokém výtěžku (>80 %). V prvním pokusu, spočívajícím v působení (trimethoxymethyl)benzenu na racemát 2-aminododekan-3-olu (**16**) za kyselá katalýzy TsOH, jsem totiž připravila (\pm)-*anti/syn*-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolin (\pm)-*anti/syn*-**18** ve velmi nízkém izolovaném výtěžku, a to pouhých 11 %. Výsledky provedených optimalizačních pokusů přípravy derivátu **18** využívající různá činidla a reakční podmínky znázorňuje **Tabulka 14**.

Tabulka 14. Provedené pokusy syntézy 2-fenyloxazolinu **18** za různých reakčních podmínek.

| Pokus | Činidlo | Rozpouštědlo | Katalyzátor (ekv.) | Reakční čas (h) | Teplota (°C) | Izolovaný výtěžek (%) |
|-------|--------------------------------------|--------------|-------------------------|-----------------|--------------|-----------------------|
| 1 | Ph-C(OCH ₃) ₃ | MeCN | TsOH (0,1) | 10 | 90 | 11 |
| 2 | Ph-C(OCH ₃) ₃ | DME | TsOH (0,1) | 24 | 100 | 20 |
| 3 | Ph-C(OCH ₃) ₃ | DME | TsOH (1) | 24 | 100 | 33 |
| 4 | Ph-CN | Ph-Cl | ZnCl ₂ (0,1) | 48 | 140 | 45 |
| 5 | Ph-CN | Ph-Cl | ZnCl ₂ (3) | 48 | 140 | 83 |

V případě pokusů, kdy jsem jako činidlo použila trimethoxymethylbenzen, se mi ani změnou reakčního času, teploty, rozpouštědla nebo množství katalyzátoru nepodařilo získat 2-fenyloxazolin **18** v dobrém výtěžku (max. 33 %). Naproti tomu, kondenzační reakcí 2-aminoalkoholu **16** s benzonitrilem katalyzovanou bezvodým ZnCl₂ v množství 3 ekvivalentů jsem získala 2-fenyloxazolin (\pm)-*anti/syn*-**18** ve vysokém výtěžku (83 %). Tyto reakční podmínky tedy poskytly 2-fenyloxazolin **18** v uspokojivém chemickém výtěžku, a proto jsem je dále použila pro přípravu neracemických forem 2-fenyloxazolinů **18–19**. Po separaci jednotlivých diastereoizomerů sloučenin **18–19** jsem ověřila jejich enantiomerní čistotu pomocí chirální HPLC. Nalezené hodnoty ee (89–90 %) ve všech vzorcích **18** a **19** potvrdily, že během hydrogenace 2-nitroalkoholů **14–15** na 2-aminoalkoholy **16–17**, ani při přípravě 2-fenyloxazolinů **18–19** nedošlo k žádné racemizaci na stereogenních centrech.

3.5.3. Hydrolýza 2-fenyloxazolinových derivátů **18–19**

Připravené 2-fenyloxazoliny **18–19** jsem v závěrečném kroku podrobila hydrolýze, a to působením 6 M HCl v EtOH při teplotě 90 °C po dobu 72 h, čímž jsem zpětně získala 2-aminoalkoholy **16–17**. Hydrolýza proběhla ve všech případech s vysokým výtěžkem 2-aminoalkoholu (80–97 %). V surových produktech **16–17** jsem pomocí NMR spektroskopie detekovala malé množství (3–10 %) odpovídajících *N*-benzoyl-aminoalkoholů, jakožto meziproductů hydrolýzy. Tyto sloučeniny nebazického charakteru jsem snadno odstranila pomocí extrakce v systému vodný roztok kyseliny citrónové/diethylether. Z literatury^[164] je dobře známá polymerace 2-fenyloxazolinů v kyselém prostředí (tzv. CROP polymerace), a to zejména u 5-nesubstituovaných derivátů.^[165] V tomto případě však k této nežádoucí reakci

nedocházelo, pravděpodobně z důvodu přítomnosti alkylových skupin v poloze 4- a 5-oxazolinového kruhu. Charakterizační data známých stereoizomerů 2-aminoalkoholů, tj. derivátů **(2R,3S)-16**, **(2S,3R)-16**, **(2S,3R)-17** a **(2S,3S)-17**, jsou v souladu s literárními údaji.^[116,129]

3.6. Biologické *in vitro* studie cytotoxické aktivity 2-aminoalkoholů 16–17

Testování cytotoxické aktivity Clavaminolu A resp. Xestoaminolu C a jejich stereoizomerů (všechny stereoizomery sloučenin **16–17**), připravených výše popsaným způsobem bylo provedeno ve spolupráci s Katedrou biologických a biochemických věd UPa. Byly vybrány čtyři linie nádorových buněk – suspenzní linie Jurkat (lidské leukemické T buňky), adherentní linie lidských neuroblastomových buněk (SH-SY5Y), buněčná linie lidského plicního karcinomu (A549) a linie lidských osteoblastů (MG-63). Po 24 h působení testovaných 2-aminoalkoholů **16–17** bylo detekováno snížení aktivity intracelulární dehydrogenasy pomocí testu WST-1 u všech sloučenin o koncentraci <80 $\mu\text{mol/l}$. Na základě vypočtených hodnot IC_{50} , uvedených v **Tabulce 15**. lze konstatovat, že cytotoxická aktivita pro příslušnou buněčnou linii závisí jak na typu použitého 2-aminoalkoholu **16–17**, tak i na typu diastereoizomeru (*anti/syn*).

Tabulka 15. Přehled cytotoxické aktivity stereoizomerů Clavaminolu A a Xestoaminolu C, tj. sloučenin **16–17**.

| Sloučenina | Buněčné linie (hodnoty IC_{50} , $\mu\text{mol/l}$) ^a | | | |
|-------------------|--|---------|---------|--------|
| | SH-SY5Y | Jurkat | A549 | MG-63 |
| (2R,3R)-16 | 63 ± 2 | 25 ± 2 | 53 ± 10 | 29 ± 3 |
| (2S,3R)-16 | 81 ± 2 | 55 ± 10 | 70 ± 10 | 32 ± 6 |
| (2S,3S)-16 | 60 ± 2 | 27 ± 2 | 45 ± 3 | 22 ± 3 |
| (2R,3S)-16 | 70 ± 3 | 34 ± 4 | 69 ± 9 | 37 ± 3 |
| (2R,3R)-17 | 21 ± 2 | 13 ± 1 | 29 ± 2 | 12 ± 1 |
| (2S,3R)-17 | 53 ± 3 | 44 ± 13 | 54 ± 11 | 22 ± 3 |
| (2S,3S)-17 | 22 ± 4 | 14 ± 1 | 23 ± 2 | 12 ± 1 |
| (2R,3S)-17 | 42 ± 2 | 53 ± 10 | 51 ± 9 | 24 ± 4 |

^a Hodnoty cytotoxické aktivity jsou vyjádřeny ve formě $\text{IC}_{50} \pm \text{SD}$ (ze tří nezávislých měření) po 24 h působení.

Z výsledků uvedených v **Tabulce 15**. je zřejmé, že cytotoxické účinky jednotlivých stereoizomerů u obou sloučenin **16–17** jsou vyšší na liniích buněk typu Jurkat a MG-63, ve srovnání s cytotoxickým působením těchto látek na buněčné linie SH-SY5Y a A549. Dále

bylo zjištěno, že stereoizomery Xestoaminolu C (sloučeniny **17**) vykazují vyšší cytotoxicitu ve srovnání s ekvivalentními stereoizomery Clavaminolu A (sloučeniny **16**), a to ve všech použitých buněčných liniích. Rovněž je patrné, že diastereoizomery se *syn*-konfigurací, tj. **(2R,3R)-16** resp. **(2S,3S)-16** a **(2R,3R)-17** resp. **(2S,3S)-17**, vykazují silnější cytotoxické účinky ve srovnání s příslušnými diastereoizomery s *anti*-konfigurací, tedy deriváty **(2R,3S)-16** resp. **(2S,3R)-16** a **(2R,3S)-17** resp. **(2S,3R)-17**. Toto zjištění bylo prokázáno u všech testovaných buněčných linií. Zajímavým výsledkem je fakt, že jednotlivé enantiomery tvořící daný enantiomerní pár měly ve všech případech prakticky stejnou cytotoxickou aktivitu. Lze tedy konstatovat, že cytotoxický účinek 2-aminoalkoholů **16–17** ovlivňuje jejich relativní konfigurace, tedy do jisté míry závisí na typu diastereoizomeru. Konkrétní absolutní konfigurace na stereogenních centrech v rámci daného diastereoizomeru sloučenin **16** resp. **17** však nemá žádný vliv na jejich cytotoxicitu. Tato skutečnost nabízí hypotézu, že lze očekávat srovnatelný cytotoxický účinek, který byl nalezen u odpovídajících jednotlivých enantiomerů, rovněž u racemátu dané sloučeniny. Racemické formy **(±)-anti-16** resp. **(±)-syn-16** a **(±)-anti-17** resp. **(±)-syn-17** jsou synteticky snadno dostupné a z ekonomického hlediska je jejich příprava výrazně výhodnější, než příprava jakéhokoli z enantiomerů. Rovněž izolace přirozeně se vyskytujících stereoizomerů, tj. Clavaminolu A **(2R,3S)-16**, *ent*-Clavaminolu **(2S,3R)-16**, Xestoaminolu C **(2S,3R)-17** a *epi*-Xestoaminolu C **(2S,3S)-17** ve vysokém množství je velmi obtížná, ne-li nemožná. Racemické formy lze tedy považovat za slibná potenciální cytostatika v rámci vývoje nových protinádorových léčiv, jejichž potenciál je z ekonomických důvodů vyšší než v případě jednotlivých enantiomerů.

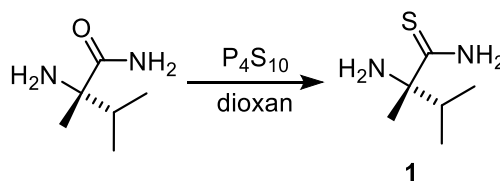
4. Experimentální část

4.1. Obecné postupy

Všechny použité, komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny u firem Sigma-Aldrich, Acros Organics nebo VWR a byly použity bez dalších úprav. Kopolymer ST-VBC-TEG byl připraven na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice.^[102] V případě magnetického míchání byla použita magnetická míchačka *Heidolph*. Zahřívání bylo realizováno pomocí nástavce z kovové slitiny tvarované na kulaté destilační baňky *Heidolph DrySyn*, teplota byla nastavována a kontrolována pomocí digitálního teplotního snímače. Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (60–200 μm) nebo bazický silikagel 60 (40–63 μm), w/Ca ~0,1 %. Flash-chromatografie byla prováděna na přístroji *BÜCHI Reveleris® X2-UV Flash Chromatography System*. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem 60 F254 (Sigma-Aldrich) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nm nebo 360 nm), párami jódu nebo 5% ethanolickým roztokem kyseliny fosfomolybdenové. NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na spektrometru *Bruker Avance III 400* (400,13 MHz pro ^1H , 100,62 MHz pro ^{13}C) nebo *Bruker Ascend 500* (500,13 MHz pro ^1H , 125,12 MHz pro ^{13}C). Chemické posuny δ jsou kalibrovány na střed multipletu signálu rozpouštědel CDCl_3 (δ 7,26 ppm) nebo $\text{MeOD-}d_4$ (δ 3,31 ppm). ^{13}C NMR spektra jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědel CDCl_3 (δ 77,23 ppm) nebo $\text{MeOD-}d_4$ (δ 49,00 ppm) a některá rozlišena metodou APT. Spin-spinové interakční konstanty (J) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), sp (septet), m (multiplet). Elementární analýza byla provedena na přístroji *Flash 2000 CHNS Analyzer* (ThermoFisher Scientific). Optická otáčivost byla měřena na polarimetru *Perkin Elmer Polarimeter 341* se sodíkovou výbojkou při vlnové délce $\lambda = 589$ nm a teplotě 20 °C. Koncentrace c je uvedena v g/100 ml rozpouštědla. High-resolution hmotnostní spektra byla pořízena na přístroji *Thermo Fisher Scientific MALDI LTQ Orbitrap*. Jako matrice byl využit 0,2 M roztok kyseliny 2,5-dihydroxybenzoové (DHB) v $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (95/5). HPLC analýzy byly prováděny na přístroji *Watrex* s UV-Vis detektorem s diodovým polem (200–800 nm) SYKAM 3240 a chirálními kolonami Daicel Chiralcel OD-H (250 mm \times 4,6 mm), Chiralpak AD-H (250 mm \times 4,6 mm) a Chiralpak AS-H (250 mm \times 4,6 mm). Ramanova spektroskopie byla změřena při laboratorní teplotě na přístroji *FT-IR spectrophotometer IFS*

55, s excitací neodýmovým laserem při vlnové délce $\lambda = 1064$ nm. Rozlišení ve spektrech bylo 2 cm^{-1} a energie laseru 50 mW. IČ Spektra byla změřena při laboratorní teplotě na přístroji *Thermo Scientific Nicolet iS50 FT-IR Spectrometer* s použitím techniky ATR, rozlišení ve spektrech bylo 4 cm^{-1} , FT-IČ data jsou uvedena v cm^{-1} . Stanovení obsahu mědi bylo provedeno na přístroji *Aavanta P* dvoupaprskovém atomovém absorpčním spektrometru v plamenovém atomizačním módu. Katalytická hydrogenace byla provedena ve vysokotlakém reaktoru *Berghof BR-100*.

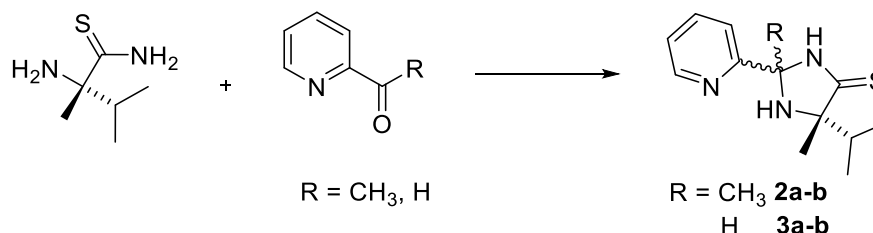
4.2. Příprava (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**1**)



(*S*)-2-Amino-2,3-dimethylbutanamid (0,067 mol; 8,7 g) byl rozpuštěn ve 200 ml extra suchého dioxanu. Poté byl přidán P_4S_{10} (0,7 mol; 17,4 g). Směs byla refluxována 10 h pod zpětným chladičem opatřeným chlorkalciovou zátkou. Následně byla směs míchána 72 hodin při laboratorní teplotě. Dioxan byl odpařen při sníženém tlaku a destilační zbytek byl alkalizován 50 ml konc. roztoku NH_3 (25%) a 50 ml destilované vody. Směs byla míchána do rozpuštění a ochlazená v ledové lázni. Poté byla provedena extrakce 4×50 ml CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena bezvodým Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Surový produkt byl opakovaně rekrystalizován ze směsi cyklohexan/AcOEt (5/1). Bylo získáno 7,1 g (72 %) bílé krystalické látky **1** s bodem tání $87\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74,7$ (c 0,99; MeOH); b.t.: $87\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400,13 MHz, ppm): δ 9,47 (bs, 1H, CSNH₂), 8,11 (bs, 1H, CSNH₂), 2,69 (sp, $J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,41 (s, 3H, CH₃), 1,32 (bs, 2H, NH₂), 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, *i*Pr), 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, *i*Pr). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ 215,7; 65,8; 35,8; 29,3; 17,3; 16,3. **Elementární analýza** pro $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ (146,25) vypočteno (%): C 49,28; H 9,65; N 19,15; S 21,92. Nalezeno (%): C 49,45; H 9,39; N 19,17; S 22,04. **EI-MS m/z** : 146 (M^+), 103 ($\text{M}-i\text{Pr}^+$), 86 ($\text{M}-\text{CSNH}_2^+$) (100 %), 69, 42.

4.3. Obecný postup pro přípravu 5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů 2–3



Roztok (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**1**) (2,5 mmol; 0,37 g), 2-acetylpyridinu nebo pyridin-2-karbaldehydu (4 mmol) a hydrátu kyseliny *p*-toluensulfonové (0,25 mmol; nebo 3 kapky kyseliny octové, pro derivát **3**) v příslušném suchém rozpouštědle (4 ml) byl zahříván po odpovídající dobu (derivát **2**: 1,2-dichlorbenzen, 130 °C, 2 h; derivát **3**: *n*-butanol, 100 °C, 5 h). Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku. Následně byl destilační zbytek promyt 10% vodným roztokem Na₂CO₃ (20 ml) a extrahován CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Organické extrakty byly spojeny a vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Organická rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Získaná směs epimerních diastereoizomerů **2a** a **2b** resp. **3a** a **3b** byla rozdělena pomocí sloupcové chromatografie.

4.3.1. (2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (**2a**)

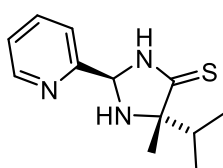
Výtěžek: 37 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,46$ (SiO₂; AcOEt/hexan (1/1; v/v)); $[\alpha]_D^{25} = -84,4$ (c 0,8; CH₃OH); ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz, ppm): δ 8,54 (m, 1H, Py), 7,81 (m, 1H, Py), 7,66 (d, ³ $J = 8,0$ Hz, 1H, Py), 7,30 (m, 1H, Py), 2,19 (sp, ³ $J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,67 (s, 3H, CH₃), 1,04 (s, 3H, CH₃), 1,00 (d, ³ $J = 6,8$ Hz, 3H, *i*Pr-CH₃), 0,97 (d, ³ $J = 6,8$ Hz, 3H, *i*Pr-CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 209,1; 163,4; 149,3; 137,3; 123,1; 119,5; 82,2; 77,7; 35,6; 30,3; 27,2; 18,2; 16,9. **Elementární analýza** pro C₁₃H₁₉N₃S (249,38) vypočteno (%): C 62,61; H 7,68; N 16,85; S 12,86. Nalezeno (%): C 62,44; H 7,81; N 16,73; S 12,71. **HRMS-MALDI m/z** : pro C₁₃H₂₀N₃S vypočteno: 250,13722 [M+H]⁺; nalezeno: 250,13690 [M+H]⁺.

4.3.2. (2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (**2b**)

Výtěžek: 29 %; bílá krystalická látka; $R_f = 0,30$ (SiO₂; AcOEt/hexan (1/1; v/v)); b.t.: 125–130 °C; $[\alpha]_D^{25} = +19,3$ (c 0,9; CH₃OH); ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz, ppm): δ 8,53 (m, 1H, Py), 7,83 (m, 1H, Py), 7,70 (d, ³ $J = 7,6$ Hz, 1H, Py), 7,31 (m, 1H, Py), 2,06 (sp, ³ $J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,72 (s, 3H,

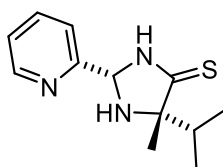
CH₃), 1,49 (s, 3H, CH₃), 0,97 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr-CH₃), 0,53 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr-CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 207,9; 162,7; 148,9; 137,1; 122,9; 119,3; 81,9; 77,1; 36,3; 32,6; 28,9; 18,3; 16,8. **Elementární analýza** pro C₁₃H₁₉N₃S (249,38) vypočteno (%): C 62,61; H 7,68; N 16,85; S 12,86. Nalezeno (%): C 62,97; H 7,68; N 16,73; S 12,62. **HRMS-MALDI *m/z***: pro C₁₃H₂₀N₃S vypočteno: 250,13722 [M+H]⁺; nalezeno: 250,13692 [M+H]⁺.

4.3.3. (2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (3a)



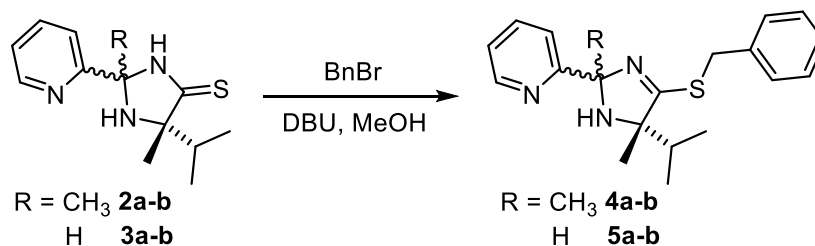
Výtěžek: 47 %; žlutý olej; *R*_f = 0,51 (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (1/3; v/v)); [α]_D²⁵ = +10,5 (*c* 0,9; CH₃OH); ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz, ppm): δ 8,59 (d, 1H, ³J = 4,8 Hz, Py), 7,88 (m, 1H, Py), 7,54 (d, 1H, ³J = 8,0 Hz, Py), 7,41 (m, 1H, Py), 5,65 (s, 1H, NCHN), 2,17 (sp, 1H, ³J = 6,8 Hz, CH-*i*Pr), 1,44 (s, 3H, Me), 1,05 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃-*i*Pr), 1,01 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃-*i*Pr). ¹³C NMR (MeOD-*d*₄, 100 MHz, ppm): δ 210,9; 158,6; 150,5; 139,0; 125,5; 123,6; 79,6; 78,0; 38,0; 27,2; 18,1; 16,8. **Elementární analýza** pro C₁₂H₁₇N₃S (235,35) vypočteno (%): C 61,24; H 7,28; N 17,85; S 13,62. Nalezeno (%): C 61,56; H 7,54; N 17,62; S 13,28. **HRMS-MALDI *m/z***: pro C₁₂H₁₈N₃S vypočteno: 236,12159 [M+H]⁺; nalezeno: 236,12177 [M+H]⁺.

4.3.4. (2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (3b)



Výtěžek: 34 %; žlutý olej; *R*_f = 0,40 (SiO₂; aceton/CH₂Cl₂ (1/3; v/v)); [α]_D²⁵ = -58,0 (*c* 0,7; CH₃OH); ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz, ppm): δ 8,59 (d, 1H, ³J = 4,8 Hz, Py), 7,89 (m, 1H, Py), 7,61 (d, 1H, ³J = 8,0 Hz, Py), 7,42 (m, 1H, Py), 5,72 (s, 1H, NCHN), 2,33 (sp, 1H, ³J = 6,8 Hz, CH-*i*Pr), 1,40 (s, 3H, Me), 1,03 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃-*i*Pr), 0,97 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃-*i*Pr). ¹³C NMR (MeOD-*d*₄, 100 MHz, ppm): δ 210,9; 158,0; 150,3; 138,9; 125,6; 123,8; 77,4; 77,0; 35,8; 24,8; 18,3; 17,0. **Elementární analýza** pro C₁₂H₁₇N₃S (235,35) vypočteno (%): C 61,24; H 7,28; N 17,85; S 13,62. Nalezeno (%): C 61,09; H 7,34; N 17,72; S 13,61. **HRMS-MALDI *m/z***: pro C₁₂H₁₈N₃S vypočteno: 236,12159 [M+H]⁺; nalezeno: 236,12164 [M+H]⁺.

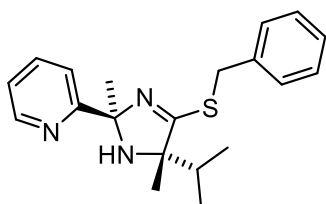
4.4. Obecný postup pro přípravu 4-benzylsulfanyl-5-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolinů 4–5



Roztok imidazolidin-4-thionových derivátů **2a** nebo **2b** resp. **3a** nebo **3b** (0,7 mmol), benzylbromidu (0,7 mmol; 85 μl) a DBU (1,4 mmol; 210 μl) ve 3 ml methanolu byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 5 dnů. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; hexan/AcOEt (1/2; v/v)).

4.4.1. (2*R*,5*S*)-4-Benzylsulfanyl-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin

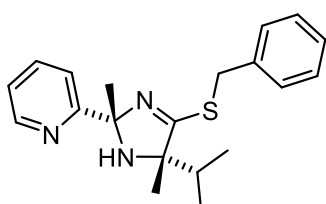
(**4a**)



Výtěžek: 211 mg (86 %); žlutý olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -53,5$ (c 1,0; CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOD-}d_4$, 400 MHz, ppm): δ 8,47 (m, 1H, Py), 7,68 (m, 1H, Py), 7,46 (m, 1H, Py), 7,39 (m, 2H, Ph), 7,28–7,21 (m, 4H, Py+Ph), 4,40–4,31 ($2 \times \text{d}$, $^2J = 13,6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 1,77 (sp, $^3J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,64 (s, 3H, CH_3), 1,01 (s, 3H, CH_3), 0,96 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, $i\text{Pr-CH}_3$), 0,92 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, $i\text{Pr-CH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{MeOD-}d_4$, 100 MHz, ppm): δ 177,6; 166,3; 149,2; 139,0; 138,2; 130,0; 129,4; 128,2; 123,5; 121,7; 93,4; 78,1; 35,7; 35,6; 31,5; 26,1; 18,7; 17,0. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$ (339,5) vypočteno (%): C 70,76; H 7,42; N 12,36; S 9,44. Nalezeno (%): C 70,68; H 7,64; N 12,27; S 9,19. **HRMS-MALDI** m/z : pro $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}$ vypočteno: 340,18419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; nalezeno: 340,18393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.4.2. (2*S*,5*S*)-4-Benzylsulfanyl-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin

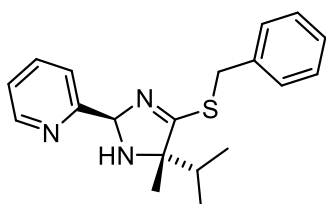
(**4b**)



Výtěžek: 194 mg (89 %); žlutý olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31,7$ (c 2,4; CH_3OH); $^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOD-}d_4$, 400 MHz, ppm): δ 8,50 (m, 1H, Py), 7,75 (m, 1H, Py), 7,68 (m, 1H, Py), 7,38 (m, 2H, Ph), 7,29–7,22 (m, 4H, Py+Ph), 4,39–4,30 ($2 \times \text{d}$, $^2J = 13,2$ Hz, 2H, CH_2Ph), 1,78 (sp, $^3J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,65 (s, 3H, CH_3), 1,40 (s, 3H, CH_3), 0,94 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, $i\text{Pr-CH}_3$).

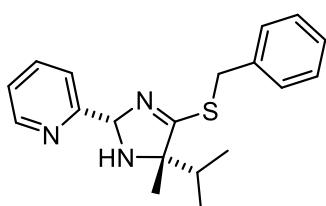
*i*Pr-CH₃), 0,46 (d, ³*J* = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr-CH₃). ¹³C NMR (MeOD-*d*₄, 100 MHz, ppm): δ 176,9; 164,7; 148,9; 139,0; 138,2; 130,1; 129,3; 128,2; 123,6; 122,4; 94,0; 78,2; 36,2; 35,8; 32,6; 27,6; 18,2; 17,3. **Elementární analýza** pro C₂₀H₂₅N₃S (339,5) vypočteno (%): C 70,76; H 7,42; N 12,36; S 9,44. Nalezeno (%): C 70,58; H 7,31; N 12,39; S 9,21. **HRMS-MALDI *m/z***: pro C₂₀H₂₆N₃S vypočteno: 340,18419 [M+H]⁺; nalezeno: 340,18488 [M+H]⁺.

4.4.3. (2*R*,5*S*)-4-Benzylsulfanyl-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin (5a)



Výtěžek: 84 %; žlutý olej; *R*_f = 0,47 (SiO₂; hexan/AcOEt (1/2; v/v)); [α]_D²⁵ = -13,8 (*c* 0,8; CH₃OH); ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz, ppm): δ 8,55 (d, 1H, ³*J* = 4,8 Hz, Py), 7,83 (m, 1H, Py), 7,47 (d, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, Py), 7,37 (m, 3H, Py+Ph), 7,24 (m, 3H, Ph), 5,83 (s, 1H, NCHN), 4,28 (2× d, 2H, ²*J* = 13,2 Hz, CH₂Ph), 1,85 (sp, 1H, ³*J* = 6,8 Hz, CH-*i*Pr), 1,38 (s, 3H, Me), 1,01 (d, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, CH₃-*i*Pr), 0,92 (d, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, CH₃-*i*Pr). ¹³C NMR (MeOD-*d*₄, 100 MHz, ppm): δ 180,1; 160,5; 149,8; 138,7; 138,6; 130,1; 129,5; 128,4; 124,7; 123,8; 91,5; 78,8; 37,3; 36,1; 25,6; 18,0; 17,0. **Elementární analýza** pro C₁₉H₂₃N₃S (325,47) vypočteno (%): C 70,11; H 7,12; N 12,91; S 9,85. Nalezeno (%): C 69,94; H 7,32; N 12,63; S 9,55. **HRMS-MALDI *m/z***: pro C₁₉H₂₄N₃S vypočteno: 326,16854 [M+H]⁺; nalezeno: 326,16922 [M+H]⁺.

4.4.4. (2*S*,5*S*)-4-Benzylsulfanyl-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolin (5b)



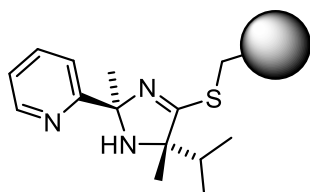
Výtěžek: 69 %; žlutý olej; *R*_f = 0,28 (SiO₂; hexan/AcOEt (1/2; v/v)); [α]_D²⁵ = -19,6 (*c* 0,63; CH₃OH); ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz, ppm): δ 8,55 (d, 1H, ³*J* = 4,9 Hz, Py), 7,86 (m, 1H, Py), 7,57 (d, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, Py), 7,40–7,32 (m, 3H, Py+Ph), 7,29–7,21 (m, 3H, Ph), 5,86 (s, 1H, NCHN), 4,29 (2× d, 2H, ²*J* = 13,2 Hz, CH₂Ph), 1,96 (sp, 1H, ³*J* = 6,8 Hz, CH-*i*Pr), 1,34 (s, 3H, Me), 1,02 (d, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, CH₃-*i*Pr), 0,89 (d, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, CH₃-*i*Pr). ¹³C NMR (MeOD-*d*₄, 100 MHz, ppm): δ 180,7; 160,1; 149,9; 138,7; 138,7; 130,2; 129,6; 128,5; 124,9; 124,3; 88,7; 78,4; 36,2; 35,2; 24,0; 18,6; 17,5. **Elementární analýza** pro C₁₉H₂₃N₃S (325,47) vypočteno (%): C 70,11; H 7,12; N 12,91; S 9,85. Nalezeno (%): C 70,13; H 7,35; N 12,81; S 9,63. **HRMS-MALDI *m/z***: pro C₁₉H₂₄N₃S vypočteno: 326,16854 [M+H]⁺; nalezeno: 326,16931 [M+H]⁺.

4.5. Příprava katalyzátorů imobilizovaných na polystyrenové nosiče

4.5.1. Imobilizace imidazolidin-4-thionových derivátů – příprava polymerů 6–9

Do roztoku imidazolidin-4-thionového ligandu **2a** nebo **2b** resp. **3a** nebo **3b** (1 mmol), DBU (2 mmol; 0,3 ml) a NaI (0,03 mmol; 4,5 mg) v 5 ml suchého DMSO byl přidán perlový chlormethylovaný polystyrenový nosič (0,66 mmol - vztaženo k množství Cl). Reakce probíhala při laboratorní teplotě po dobu 5 dnů. Následně byl perlový kopolymer zfiltrován, promyt MeOH (5 × 5 ml) a extrahován MeOH na Soxhletově extraktoru po dobu 24 h. Poté byl produkt vysušen za vakua.

4.5.1.1. Modifikované polymery 6a–8a



Polymer 6a

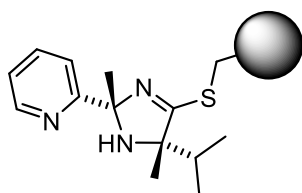
Připraveno z perlového kopolymeru styrenu a 4-vinylbenzylchloridu zesítěného tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)etherem (2 %)^[102] a ligandu **2a** s výtěžkem 83 %; **Elementární analýza (%)**: C 79,07; H 7,63; N 3,72; S 2,75; **FT-Raman**: ν 217 (w), 406 (w), 576 (w), 621 (w), 642 (w), 682 (w), 747 (sh), 760 (w), 790 (sh), 811 (sh), 837 (w), 907 (w), 928 (w), 963 (w), 1002 (s), 1030 (m), 1046 (m), 1090 (w), 1155 (m), 1183 (s), 1201 (s), 1240 (m), 1292 (sh), 1327 (m), 1369 (sh), 1148 (s), 1584 (m), 1602 (s), 1611 (sh), 2852 (sh), 2872 (sh), 2904 (sh), 2914 (sh), 2924 (m), 2975 (w), 3001 (vw), 3036 (sh), 3054 (m) cm^{-1} .

Polymer 7a

Připraveno z komerčně dostupné MerrifieldTM pryskyřice (2,5–4,0 mmol/g Cl) zesítěné divinylbenzenem (1 %) a ligandu **2a** s výtěžkem 86 %; **Elementární analýza (%)**: C 77,22; H 7,63; N 6,61; S 3,92; **FT-Raman**: ν 218 (vw), 407 (vw), 576 (vw), 621 (w), 642 (w), 679 (vw), 709 (vw), 755 (vw), 790 (sh), 807 (sh), 836 (vw), 1002 (s), 1031 (w), 1046 (vw), 1088 (vw), 1112 (vw), 1155 (vw), 1183 (w), 1203 (w), 1240 (w), 1296 (sh), 1311 (sh), 1326 (vw), 1363 (sh), 1448 (w), 1528 (vw), 1569 (sh), 1583 (w), 1602 (m), 1611 (m), 2857 (sh), 2910 (sh), 2925 (s), 2978 (m), 3000 (w), 3033 (sh), 3053 (s) cm^{-1} .

Polymer 8a

Připraveno z komerčně dostupné JandaJel™ pryskyřice (0,45–0,70 mmol/g Cl) zesítěné polytetrahydrofuranem (2 %) a ligandu **2a** s výtěžkem 99 %; **Elementární analýza (%)**: C 83,51; H 7,98; N 2,77; S 1,48; **FT-Raman**: ν 217 (vw), 402 (vw), 621 (w), 642 (vw), 760 (vw), 796 (vw), 810 (sh), 840 (sh), 907 (vw), 966 (w), 1002 (s), 1030 (w), 1046 (sh), 1084 (vw), 1155 (w), 1183 (w), 1201 (vw), 1240 (m), 1297 (sh), 1325 (vw), 1367 (sh), 1450 (w), 1584 (w), 1602 (m), 1611 (sh), 2855 (sh), 2910 (m), 2977 (w), 3000 (w), 3038 (sh), 3053 (s), 3162 (vw) cm^{-1} .

4.5.1.2. Modifikované polymery 6b–8b**Polymer 6b**

Připraveno z perlového kopolymeru styrenu-(4-vinylbenzylchloridu) zesítěného tetra(ethylen glykol)-bis(4-vinylbenzyl)etherem (2 %)^[102] a ligandu **2b** s výtěžkem 82 %; **Elementární analýza (%)**: C 80,63; H 7,48; N 3,65; S 2,69; **FT-Raman**: ν 220 (sh), 234 (w), 272 (vw), 407 (vw), 576 (vw), 621 (w), 642 (w), 674 (vw), 747 (sh), 758 (vw), 767 (sh), 790 (sh), 814 (sh), 833 (vw), 1002 (s), 1030 (w), 1046 (w), 1090 (vw), 1155 (w), 1183 (w), 1201 (w), 1240 (vw), 1299 (sh), 1327 (vw), 1369 (sh), 1448 (w), 1583 (m), 1602 (m), 1611 (sh), 2853 (sh), 2912 (sh), 2924 (m), 2975 (w), 3001 (vw), 3036 (sh), 3054 (s) cm^{-1} .

Polymer 7b

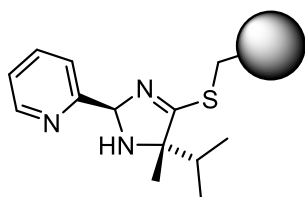
Připraveno z komerčně dostupné Merrifield™ pryskyřice (2,5–4,0 mmol/g Cl) zesítěné divinylbenzenem (1 %) a ligandu **2b** s výtěžkem 89 %; **Elementární analýza (%)**: C 76,93; H 8,04; N 6,28; S 3,61; **FT-Raman**: ν 219 (vw), 409 (vw), 585 (vw), 621 (w), 642 (w), 671 (vw), 717 (vw), 747 (sh), 760 (vw), 790 (sh), 807 (sh), 830 (vw), 1002 (s), 1031 (w), 1046 (vw), 1088 (vw), 1155 (vw), 1183 (w), 1201 (w), 1240 (w), 1296 (sh), 1327 (vw), 1363 (sh), 1448 (w), 1528 (vw), 1583 (w), 1602 (s), 1611 (s), 2857 (sh), 2910 (sh), 2925 (s), 2978 (m), 3000 (w), 3033 (sh), 3053 (s) cm^{-1} .

Polymer 8b

Připraveno z komerčně dostupné JandaJel™ pryskyřice (0,45–0,70 mmol/g Cl) zesítěné polytetrahydrofuranem (2 %) a ligandu **2b** s výtěžkem 97 %; **Elementární analýza**: C 84,07;

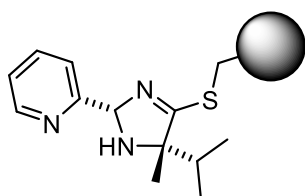
H 7,83; N 3,01; S 1,71; **FT-Raman:** ν 217 (vw), 406 (vw), 621 (w), 642 (vw), 760 (vw), 796 (vw), 810 (sh), 837 (sh), 907 (vw), 966 (w), 1002 (s), 1030 (w), 1046 (sh), 1084 (vw), 1155 (w), 1183 (w), 1201 (vw), 1240 (m), 1297 (sh), 1325 (vw), 1367 (sh), 1450 (w), 1584 (w), 1602 (m), 1611 (sh), 2855 (sh), 2910 (m), 2977 (w), 3000 (w), 3038 (sh), 3053 (s), 3162 cm^{-1} (vw).

4.5.1.3. Modifikovaný polymer 9a



Připraveno z komerčně dostupné MerrifieldTM pryskyřice (2,5–4,0 mmol/g Cl) zesítěné divinylbenzenem (1 %) a ligandu **3a** s výtěžkem 96 %; **Elementární analýza (%)**: C 76,93; H 7,67; N 6,62; S 3,62; **FT-IČ:** ν 3304 (vw), 3082 (vw), 3059 (vw), 3024 (w), 2964 (w), 2924 (w), 2872 (w), 2852 (w), 1589 (m), 1510 (w), 1493 (w), 1471 (w), 1452 (m), 1433 (m), 1371 (w), 1325 (vw), 1290 (vw), 1263 (vw), 1200 (vw), 1147 (vw), 1076 (w), 1047 (w), 1009 (m), 953 (w), 841 (w), 787 (w), 748 (m), 698 (vs), 631 (w), 615 (w), 544 (w) cm^{-1} .

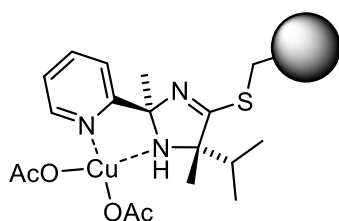
4.5.1.4. Modifikovaný polymer 9b



Připraveno z komerčně dostupné MerrifieldTM pryskyřice (2,5–4,0 mmol/g Cl) zesítěné divinylbenzenem (1 %) a ligandu **3b** s výtěžkem 95 %; **Elementární analýza (%)**: C 76,66; H 7,62; N 6,30; S 3,36; **FT-IČ:** ν 3304 (vw), 3082 (vw), 3057 (vw), 3024 (w), 2964 (w), 2924 (w), 2873 (w), 2852 (w), 1618 (w), 1583 (m), 1508 (w), 1493 (m), 1471 (w), 1452 (m), 1435 (m), 1371 (w), 1325 (vw), 1263 (vw), 1200 (vw), 1149 (vw), 1109 (w), 1074 (w), 1047 (w), 1018 (w), 997 (w), 908 (vw), 840 (w), 748 (m), 698 (vs), 621 (w), 613 (w), 540 (w) cm^{-1} .

4.5.2. Příprava katalyzátorů 10–13

Modifikovaný polymer **6–9** (300 mg) byl suspendován v roztoku $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,5 mmol; 91 mg) v MeOH (12 ml) po dobu 24 h při laboratorní teplotě. Po ukončení reakce byl katalyzátor **10–13** zfiltrován přes fritu, promyt MeOH (5× 20 ml) a následně extrahován MeOH v Soxhletově extraktoru po dobu 24 h (v případě polymerů **13a–b** pouze promyt 10× 20 ml MeOH). Poté byl produkt vysušen za vakua.

4.5.2.1. Imobilizované katalyzátory 10a–12a**Katalyzátor 10a**

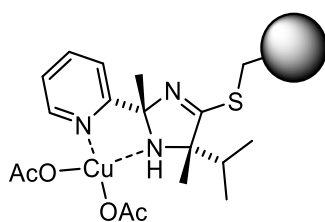
Připraven z imobilizovaného ligandu **6a** s výtěžkem 97 %; **Elementární analýza (%)**: C 70,37; H 6,89; N 3,19; S 2,33; Cu 4,86; **FT-Raman**: ν 508 (vw), 576 (vw), 621 (vw), 639 (vw), 673 (vw), 709 (vw), 790 (sh), 807 (sh), 829 (vw), 925 (vw), 1000 (s), 1027 (m), 1046 (sh), 1092 (vw), 1154 (vw), 1183 (w), 1201 (sh), 1240 (w), 1327 (vw), 1364 (sh), 1448 (w), 1583 (sh), 1602 (m), 2857 (sh), 2907 (sh), 2926 (m), 2977 (w), 3003 (w), 3039 (sh), 3055 (m) cm^{-1} .

Katalyzátor 11a

Připraven z imobilizovaného ligandu **7a** s výtěžkem 78 %; **Elementární analýza (%)**: C 68,41; H 7,04; N 4,93; S 2,97; Cu 6,12; **FT-Raman**: ν 215 (vw), 239 (sh), 400 (vw), 621 (w), 642 (w), 680 (vw), 703 (vw), 759 (vw), 788 (sh), 806 (vw), 837 (vw), 1001 (s), 1031 (w), 1043 (w), 1087 (vw), 1156 (vw), 1183 (w), 1199 (sh), 1245 (vw), 1317 (vw), 1447 (vw), 1583 (sh), 1605 (m), 2864 (sh), 2926 (s), 2974 (m), 3002 (sh), 3054 (s) cm^{-1} .

Katalyzátor 12a

Připraven z imobilizovaného ligandu **8a** s výtěžkem 97 %; **Elementární analýza (%)**: C 79,80; H 7,77; N 2,25; S 1,25; Cu 2,47; **FT-Raman**: ν 216 (vw), 576 (vw), 607 (vw), 620 (vw), 640 (vw), 754 (vw), 796 (vw), 832 (vw), 1001 (s), 1030 (w), 1080 (sh), 1154 (vw), 1183 (w), 1193 (sh), 1244 (vw), 1325 (vw), 1372 (sh), 1448 (w), 1562 (sh), 1583 (sh), 1602 (m), 2853 (sh), 2913 (sh), 2923 (m), 2974 (w), 3000 (w), 3035 (sh), 3053 (s) cm^{-1} .

4.5.2.2. Imobilizované katalyzátory 10b–12b

Katalyzátor 10b

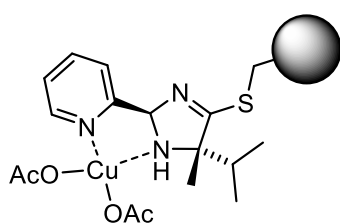
Připraven z imobilizovaného ligandu **6b** s výtěžkem 93 %; **Elementární analýza (%)**: C 72,89; H 7,01; N 3,54; S 2,46; Cu 4,83; **FT-Raman**: ν 221 (vw), 508 (vw), 576 (vw), 621 (vw), 639 (vw), 673 (vw), 709 (vw), 790 (sh), 807 (sh), 829 (vw), 925 (vw), 1000 (s), 1027 (w), 1046 (sh), 1095 (vw), 1154 (vw), 1183 (w), 1201 (sh), 1240 (w), 1327 (vw), 1364 (sh), 1448 (w), 1583 (sh), 1602 (m), 2857 (sh), 2907 (sh), 2926 (m), 2980 (w), 3000 (w), 3039 (sh), 3055 (m) cm^{-1} .

Katalyzátor 11b

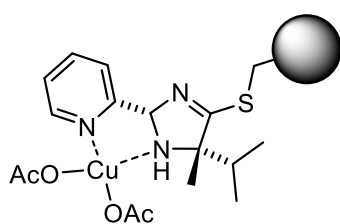
Připraven z imobilizovaného ligandu **7b** s výtěžkem 96 %; **Elementární analýza (%)**: C 70,12; H 7,54; N 4,76; S 2,89; Cu 5,39; **FT-Raman**: ν 220 (sh), 236 (vw), 397 (vw), 549 (vw), 574 (vw), 622 (w), 641 (w), 677 (vw), 707 (vw), 756 (vw), 801 (sh), 832 (vw), 1001 (s), 1044 (sh), 1083 (vw), 1156 (vw), 1183 (w), 1199 (sh), 1243 (sh), 1312 (vw), 1447 (vw), 1583 (sh), 1605 (m), 2864 (sh), 2926 (s), 2974 (m), 3002 (sh), 3054 (s) cm^{-1} .

Katalyzátor 12b

Připraven z imobilizovaného ligandu **8b** s výtěžkem 98 %; **Elementární analýza (%)**: C 80,23; H 7,56; N 2,40; S 1,36; Cu 2,56; **FT-Raman**: ν 183 (sh), 214 (sh), 239 (m), 607 (vw), 623 (vw), 642 (vw), 754 (vw), 794 (vw), 831 (vw), 1001 (s), 1030 (w), 1086 (sh), 1154 (vw), 1182 (w), 1193 (sh), 1244 (vw), 1325 (vw), 1372 (sh), 1448 (w), 1562 (sh), 1583 (sh), 1602 (m), 2853 (sh), 2912 (m), 2923 (sh), 2974 (w), 3000 (w), 3035 (sh), 3053 (m) cm^{-1} .

4.5.2.3. Imobilizovaný katalyzátor 13a

Připraven z imobilizovaného ligandu **9a** s výtěžkem 91 %; **Elementární analýza (%)**: C 65,13; H 6,46; N 4,92; S 2,87; Cu 5,14; **FT-IČ**: ν 3407 (vw), 3082 (vw), 3057 (vw), 3024 (w), 2966 (w), 2924 (w), 2877 (w), 2852 (w), 1589 (m), 1566 (m), 1510 (w), 1493 (m), 1450 (m), 1421 (m), 1377 (m), 1329 (m), 1294 (w), 1261 (w), 1205 (w), 1138 (w), 1082 (w), 1045 (m), 1018 (m), 908 (vw), 881 (vw), 841 (w), 756 (m), 698 (vs), 667 (m), 617 (w), 542 (m) cm^{-1} .

4.5.2.4. Imobilizovaný katalyzátor **13b**

Připraven z imobilizovaného ligandu **9b** s výtěžkem 84 %; **Elementární analýza (%)**: C 70,42; H 7,01; N 4,73; S 2,42; Cu 4,34; **FT-IČ**: ν 3408 (vw), 3082 (vw), 3057 (vw), 3024 (w), 2964 (w), 2924 (w), 2877 (w), 2850 (w), 1699 (vw), 1601 (m), 1581 (m), 1566 (m), 1508 (w), 1493 (m), 1452 (m), 1421 (w), 1362 (m), 1327 (m), 1259 (w), 1205 (w), 1136 (w), 1082 (w), 1045 (m), 1020 (m), 908 (vw), 841 (w), 754 (m), 698 (vs), 667 (m), 619 (w), 542 (m) cm^{-1} .

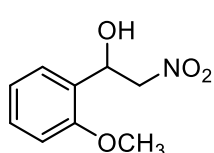
4.6. Studium asymetrické Henryho reakce

4.6.1. Obecný postup Henryho reakce s využitím ligandů 2–5

Směs ligandu **2–5** (0,0275 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,025 mmol; 4,5 mg), nitroalkanu (9–10 mmol; 0,5 ml) a *i*-PrOH (1 ml) byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h za vzniku homogenního roztoku. Následně byl do reakční směsi přidán odpovídající aldehyd (0,5 mmol). Reakce probíhala při 6 °C po dobu 6 dnů (v případě reakce s nitroethanem 12 dnů). Po ukončení reakce byla surová reakční směs podrobena flash-chromatografií (SiO_2 ; AcOEt). Filtrát byl odpařen za vakua a destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO_2 ; *n*-hexan/AcOEt (3/1; v/v)).

4.6.2. Obecný postup Henryho reakce s využitím katalyzátorů 10–13

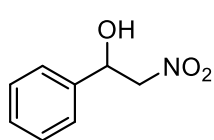
Směs imobilizovaného katalyzátoru **10–13** (5 mol %), nitromethanu (9 mmol; 0,5 ml) a *i*-PrOH (1 ml) byla ochlazena na 6 °C a následně byl přidán odpovídající aldehyd (0,5 mmol). Reakce probíhala při 6 °C po dobu 6 dnů. Po ukončení reakce byl katalyzátor zfiltrován přes fritu a promyt AcOEt (cca 50 ml). Filtrát byl odpařen za vakua a destilační zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií (SiO_2 ; *n*-hexan/AcOEt (3/1; v/v)).

1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitroethanol

Žlutý olej; $R_f = 0,33$; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,44 (m, 1H, C_6H_4), 7,34 (m, 1H, C_6H_4), 7,02 (t, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 6,91 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 5,63 (dd, $^2J = 13,0$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 1H, CHO), 4,64 (dd, $^2J = 13,0$ Hz, $^2J = 9,2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4,59 (dd, $^2J = 9,2$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,14 (bs, 1H, OH). **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 ; 100 Mz): δ 156,0; 129,8; 127,2; 126,1; 121,1; 110,6; 79,9; 67,7; 55,4. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC

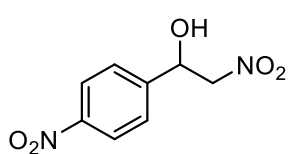
(kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90/10 hexan/*i*-PrOH , průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 270$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 14,7$ min, *S*-enantiomer $t_R = 17,4$ min.

1-Fenyl-2-nitroethanol



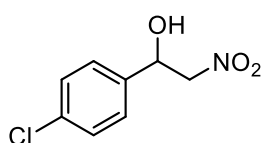
Žlutý olej; $R_f = 0,32$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,42–7,36 (m, 5H, C_6H_5), 5,47 (dd, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1H, CHOH), 4,62 (dd, $^2J = 13,2$ Hz, $^2J = 9,6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4,52 (dd, $^2J = 13,2$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 2,83 (bs, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 Mz): δ 138,3; 129,1; 129,1; 126,1; 81,3; 71,1. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90/10 hexan/*i*-PrOH , průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 17,2$ min, *S*-enantiomer $t_R = 21,4$ min.

1-(4-Nitrofenyl)-2-nitroethanol

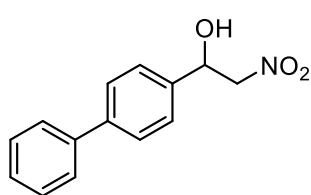


Žlutá krystalická látka. Bod tání 81–83 °C; $R_f = 0,32$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 8,26 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, C_6H_4), 7,62 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, C_6H_4), 5,60 (m, 1H, CHOH), 4,58 (m, 2H, CH_2NO_2), 3,22 (bs, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 Mz): δ 148,3; 145,2; 127,2; 124,4; 80,8; 70,2. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 85/15 hexan/*i*-PrOH , průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 270$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 22,6$ min, *S*-enantiomer $t_R = 27,7$ min.

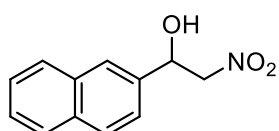
1-(4-Chlorfenyl)-2-nitroethanol



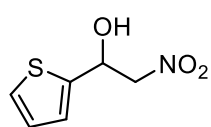
Žlutý olej; $R_f = 0,32$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,40–7,34 (m, 4H, C_6H_4), 5,47 (dd, $^2J = 9,2$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1H, CHOH), 4,58 (dd, $^2J = 13,2$ Hz, $^2J = 9,2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4,50 (dd, $^2J = 9,2$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 2,88 (bs, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 Mz): δ 136,8; 134,9; 129,3; 127,5; 81,1; 70,4. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90/10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 230$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 17,0$ min, *S*-enantiomer $t_R = 22,0$ min.

1-(Bifenyl-4-yl)-2-nitroethanol

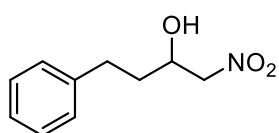
Žlutá krystalická látka. Bod tání 123–125 °C; $R_f = 0,33$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,60 (m, 2H, C_6H_4), 7,57 (m, 2H, C_6H_4), 7,50–7,43 (m, 4H, Ph), 7,37 (m, 1H, Ph), 5,53 (d, $^2J = 9,6$ Hz, 1H, CHOH), 4,66 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^2J = 9,6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4,56 (dd, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 2,83 (bs, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 Mz): δ 142,1; 140,1; 137,2; 129,0; 127,9; 127,9; 127,3; 126,6; 81,3; 71,0. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90/10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 28,7$ min, *S*-enantiomer $t_R = 35,6$ min.

1-(Naft-2-yl)-2-nitroethanol

Bezbarvý olej; $R_f = 0,31$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,88–7,84 (m, 4H, Ar), 7,54–7,46 (m, 3H, Ar), 5,64 (d, $^2J = 8,4$ Hz, 1H, CHOH), 4,70 (dd, $^2J = 9,2$ Hz, $^2J = 9,6$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4,60 (dd, $^2J = 9,2$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 2,95 (bs, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 Mz): δ 135,6; 133,5; 113,2; 129,1; 128,2; 127,9; 126,8; 126,8; 125,4; 123,4; 81,3; 71,2. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 85/15 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 34,2$ min, *S*-enantiomer $t_R = 49,8$ min.

2-Nitro-1-(thiofen-2-yl)ethanol

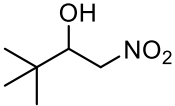
Žlutý olej; $R_f = 0,32$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,34 (dd, $^2J = 5,2$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1H, Ar), 7,07 (m, 1H, Ar), 7,03 (m, 1H, Ar), 5,73 (dd, $^2J = 9,2$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 1H, CHOH), 4,72 (dd, $^2J = 13,2$ Hz, $^2J = 9,2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 4,60 (dd, $^2J = 13,2$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 1H, CH_2NO_2), 2,98 (bs, 1H, OH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 Mz): δ 141,4; 127,4; 126,4; 125,3; 81,0; 67,3. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90/10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 19,2$ min, *S*-enantiomer $t_R = 21,6$ min.

4-Fenyl-1-nitrobutan-2-ol

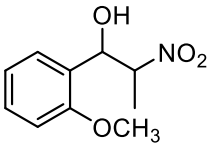
Bezbarvý olej; $R_f = 0,29$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): δ 7,32–7,19 (m, 5H, Ph), 4,40 (m, 2H, CH_2NO_2), 4,32 (m, 1H, CHOH), 2,90–2,73 (m, 2H, CH_2), 2,70 (bs, 1H, OH), 1,92–1,75 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$

NMR (CDCl₃, 100 Mz): δ 140,8; 128,9; 128,6; 126,6; 80,7; 68,0; 35,3; 31,5. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 90/10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 14,6$ min, *S*-enantiomer $t_R = 18,2$ min.

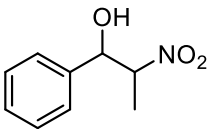
3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-ol

 Bezbarvý olej; $R_f = 0,30$; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 4,52 (dd, $^3J = 13,6$ Hz, $^2J = 2,0$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 4,37 (dd, $^3J = 13,6$ Hz, $^3J = 10,4$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 4,03 (dd, $^3J = 13,6$ Hz, $^2J = 2,0$ Hz, 1H, CHOH), 2,45 (bs, 1H, OH), 0,98 (s, 9H, (CH₃)₃). **¹³C NMR** (CDCl₃; 100 Mz): δ 78,5; 76,4; 34,4; 25,7. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 97/3 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 15,2$ min, *S*-enantiomer $t_R = 18,1$ min.

1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitropropan-1-ol

 Žlutý olej; $R_f = 0,33$; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7,43–6,88 (m, 4H, C₆H₄ *syn+anti*), 5,53 (d, $^3J = 3,6$ Hz, 1H, CHOH *anti*-), 5,13 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 1H, CHOH *syn*-), 5,02 (m, 1H, CHNO₂ *syn*-), 4,88 (m, 1H, CHNO₂ *anti*-), 3,90 (s, 3H, OCH₃ *syn*-), 3,87 (s, 3H, OCH₃ *anti*-), 3,18–2,90 (bs, 1H, OH *syn+anti*), 1,49 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH₃ *anti*-), 1,33 (d, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, CH₃ *syn*-). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 Mz): δ 156,9; 130,3; 129,2; 126,1; 121,4; 111,1; 87,8; 74,3; 55,6; 16,8. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze: 97/3 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 230$ nm); *anti*-: (*1S,2R*) $t_R = 22,9$ min, (*1R,2S*) $t_R = 33,4$ min; *syn*-: (*1R,2R*) $t_R = 45,2$ min, (*1S,2S*) $t_R = 61,7$ min.

1-Fenyl-2-nitropropan-1-ol

 Žlutý olej; $R_f = 0,32$; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz, ppm): δ 7,45–7,38 (m, 5H, C₆H₅ *anti+syn*), 5,41 (d, 1H, $^3J = 3,6$ Hz, CHOH *anti*-), 5,03 (d, 1H, $^3J = 10,0$ Hz, CHOH *syn*-), 4,77 (m, 1H, CHNO₂ *syn*-), 4,69 (m, 1H, CHNO₂ *anti*-), 2,73–2,40 (bs, 1H, OH *anti+syn*), 1,50 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃ *anti*-), 1,31 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃ *syn*-). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 Mz): δ 138,7; 138,5; 129,3; 129,1; 128,8; 128,6; 127,1; 126,1; 88,6; 87,6; 76,4; 74,1; 16,5; 12,2. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze: 97/3 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost:

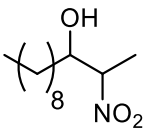
1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); *anti*-: (1*S*,2*R*) $t_R = 26,2$ min, (1*R*,2*S*) $t_R = 32,0$ min; *syn*-: (1*R*,2*R*) $t_R = 39,2$ min, (1*S*,2*S*) $t_R = 51,0$ min.

4.7. Příprava stereoizomerů Clavaminolu A a Xestoaminolu C

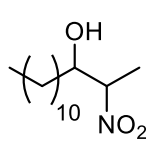
4.7.1. Obecný postup přípravy 2-nitrododekan-3-olu (14) a 2-nitrotetradekan-3-olu (15)

Směs chirálního ligandu **2**, **4**, **L*1–L*4** (0,0275 mmol) a Cu(OAc)₂ (0,025 mmol; 4,5 mg), nebo heterogenního katalyzátoru **11a-b** a nitroethanu (9 mmol; 0,65 ml) v *i*-PrOH (1 ml) byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Následně byla směs ochlazena na příslušnou teplotu a byl přidán odpovídající aldehyd (0,5 mmol). Směs byla míchána 12 dní při dané teplotě. Následně byl katalyzátor odstraněn flash-chromatografií (SiO₂; AcOEt, cca 50 ml) nebo filtrací přes fritu (heterogenní katalyzátor **11a-b**) a promyt AcOEt (cca 50 ml). Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a destilační zbytek byl dělen pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; petrolether/AcOEt (5/1; v/v)).

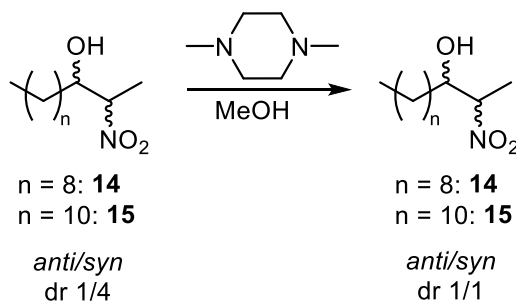
2-Nitrododekan-3-ol (14)

 Žlutý olej; $R_f = 0,35$; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,57–4,49 (m, 1H, CH-NO₂, *anti+syn*), 4,18 (m, 1H, CH, *anti*), 3,90 (m, 1H, CH, *syn*), 2,30 (d, 1H, ³J = 4,8 Hz, OH, *anti*), 2,21 (d, 1H, ³J = 6,4 Hz, OH, *syn*), 1,56 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃, *syn*), 1,54 (d, 3H, ³J = 6,4 Hz, CH₃, *anti*), 1,65–1,30 (m, 2H, CH₂, *anti+syn*), 1,26 (m, 14H, 7 × CH₂, *anti+syn*), 0,88 (t, 3H, ³J = 6,4 Hz, CH₃, *anti+syn*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 87,9 (*syn*); 86,6 (*anti*); 73,1 (*syn*); 72,3 (*anti*); 33,3; 32,1; 29,7; 29,7; 29,6 (*syn*); 29,5 (*anti*); 29,5; 25,9 (*anti*); 25,4 (*syn*); 22,9; 16,5; 14,3 (*syn*); 12,6 (*anti*). **FT-IC (ATR):** ν_{\max} 3345 (vw), 2951 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1549 (vs), 1456 (m), 1390 (w), 1361 (w), 1298 (w), 1128 (vw), 1032 (w), 982 (w), 943 (vw), 872 (w), 835 (vw), 721 (w), 687 (vw), 575 (w) cm⁻¹. **Elementární analýza** pro C₁₂H₂₅NO₃ vypočteno (%): C 62,30; H 10,89; N 6,05. Nalezeno (%): C 62,38; H 10,64; N 6,01. **HRMS-MALDI (DHB) m/z:** pro C₁₂H₂₆NO₃ vypočteno: 232,19086 [M+H]⁺; nalezeno: 232,19072 [M+H]⁺.

Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 97/3 hexan/EtOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm): *anti*-diastereoizomer (2*S*,3*R*) $t_R = 12,2$ min; (2*R*,3*S*) $t_R = 13,1$ min; *syn*-diastereoizomer (2*R*,3*R*) $t_R = 15,3$ min; (2*S*,3*S*) $t_R = 16,8$ min.

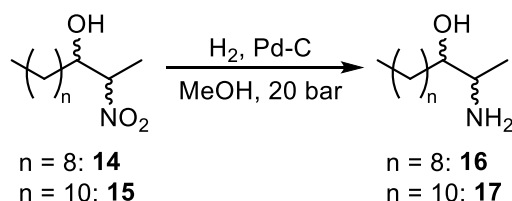
2-Nitrotetradekan-3-ol (15)

Žlutý olej; $R_f = 0,35$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,57–4,47 (m, 1H, CH- NO_2 , *anti+syn*), 4,18 (m, 1H, CH, *anti*), 3,90 (m, 1H, CH, *syn*), 2,29 (bs, 1H, OH, *anti+syn*), 1,56 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3 , *syn*), 1,54 (d, 3H $^3J = 7,2$ Hz, CH_3 , *anti*), 1,60–1,30 (m, 2H, CH_2 , *anti+syn*), 1,25 (m, 18H, *anti+syn*), 0,87 (t, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3 , *anti+syn*). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 87,9 (*syn*); 86,6 (*anti*); 73,1 (*syn*); 72,3 (*anti*); 33,2; 32,1; 29,8; 29,8; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 25,9 (*anti*); 25,3 (*syn*); 22,9; 16,4; 14,3 (*syn*); 12,5 (*anti*). **FT-IC (ATR)**: ν_{max} 3446 (vw), 2922 (s), 2852 (m), 1714 (vw), 1549 (vs), 1456 (m), 1390 (w), 1361 (w), 1296 (w), 1111 (vw), 1030 (w), 926 (w), 870 (w), 854 (vw), 835 (vw), 721 (w), 687 (vw), 575 (vw) cm^{-1} . **Elementární analýza** pro $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ vypočteno (%): C 64,83; H 11,27; N 5,40. Nalezeno (%): C 64,56; H 11,02; N 5,20. **HRMS-MALDI (DHB) m/z** : pro $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}$ vypočteno 282,20396 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, nalezeno 282,20393 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC, pro *anti*-diastereoizomer (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 93/7 hexan/EtOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm): (2*S*,3*R*) $t_R = 9,8$ min; (2*R*,3*S*) $t_R = 10,7$ min; pro *syn*-diastereoizomer (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 97/3 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm): (2*R*,3*R*) $t_R = 10,1$ min; (2*S*,3*S*) $t_R = 10,9$ min.

4.7.2. Epimerizace 2-nitroalkoholů 14–15

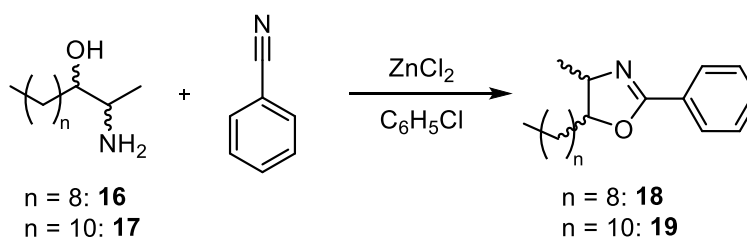
Roztok 2-nitroalkoholu **14–15** s diastereoizomerním poměrem cca 1,0/4,0 (*anti/syn*) (4 mmol) a 1,4-dimethylpiperazinu (4 mmol; 456 mg) v MeOH (30 ml) byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 72 h. Rozpouštědlo a báze byly poté odpařeny za vakua. Byl získán 2-nitroalkohol **14–15** v prakticky kvantitativním výtěžku. Diastereoizomerní poměr v takto získaných 2-nitroalkoholech, stanovený pomocí $^1\text{H NMR}$ spektroskopie, byl v obou případech cca 1,0/1,1 (*anti/syn*).

4.7.3. Obecný postup hydrogenace 2-nitroalkoholů 14–15

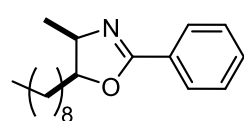


Směs 2-nitroalkoholu **14** nebo **15** (4 mmol) a 10% Pd-C (128 mg) v MeOH (20 ml) umístěna do tlakového reaktoru byla míchána v atmosféře H₂ (20 bar) při laboratorní teplotě po dobu 24 h. Katalyzátor byl poté zfiltrován přes skládaný filtrační papír a promyt methanolem (cca 20 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a destilační zbytek byl vysušen ve vakuové sušárně při laboratorní teplotě. 2-Aminoalkohol **16** nebo **17** byl získán v prakticky kvantitativním výtěžku.

4.7.4. Příprava 2-fenyloxazolinových derivátů 18–19



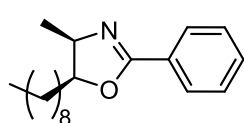
Směs 2-aminoalkoholu **18** nebo **19** (2,7 mmol), čerstvě vysušeného ZnCl₂ (8 mmol; 1,1 g) a bezv. benzonitrilu (4 mmol; 418 mg) v suchém chlorbenzenu (8 ml) byla míchána pod atmosférou argonu po dobu 48 h při teplotě 140 °C. Následně byla reakční směs dekantována, kapalná část byla převedena do dělicí nálevky a pevný podíl byl promyt horkým CH₂Cl₂ (10 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány 20% NaOH (20 ml) a vodná vrstva byla promyta CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny MgSO₄ a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO₂; *n*-hexan/AcOEt (3/1; v/v)).

(±)-cis-2-Fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolin ((±)-cis-18)

Výtěžek: 40 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,31$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (m, 2H, Ar), 7,46 (m, 1H, Ar), 7,39 (m, 2H, Ar), 4,63 (m, 1H, CH), 4,33 (m, 1H, CH), 1,74–1,52 (m, 2H, CH₂), 1,34 (m, 14H, 7 × CH₂), 1,22 (d, 3H ³J = 6,8 Hz, CH₃), 0,89 (t, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163,1;

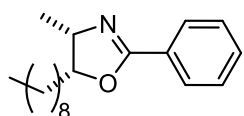
131,3; 128,5; 128,5; 128,3; 83,3; 63,6; 32,1; 29,8; 29,8; 29,8; 29,5; 27,1; 22,9; 15,9; 14,3. **FT-IČ (ATR)**: ν_{\max} 3342 (vw), 3087 (vw), 3060 (vw), 3032 (vw), 2956 (w), 2924 (s), 2854 (m), 1722 (vw), 1647 (m), 1603 (w), 1579 (w), 1523 (w), 1495 (w), 1466 (w), 1450 (m), 1371 (w), 1342 (w), 1317 (w), 1298 (w), 1269 (w), 1252 (w), 1174 (vw), 1113 (w), 1093 (w), 1061 (m), 1026 (m), 972 (w), 930 (w), 891 (w), 854 (vw), 835 (vw), 779 (w), 694 (vs), 557 (vw), 526 (vw), 415 (vw) cm^{-1} . **Elementární analýza** pro $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$ (%): C 79,39; H 10,17; N 4,87. Nalezeno (%): C 79,67; H 9,81; N 4,68. **HRMS-MALDI (DHB) m/z** : pro $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}$ vypočteno: 288,23219 $[\text{M}+\text{H}]^+$; nalezeno: 288,23260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(4*R*,5*S*)-2-Fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolin ((4*R*,5*S*)-18)



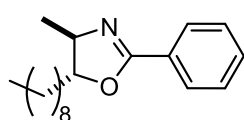
Výtěžek: 41 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,31$; $[\alpha]_D^{25} = +12,0$ (c 0,20; CH_2Cl_2). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-*cis*-18. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,39; H 10,17; N 4,87. Nalezeno (%): C 79,02; H 9,98; N 4,75. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze: 99,5/0,5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm): *majoritní enantiomer* (4*R*,5*S*) $t_R = 8,9$ min; *minoritní enantiomer* (4*S*,5*R*) $t_R = 11,0$ min, 90 % ee.

(4*S*,5*R*)-2-Fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolin ((4*S*,5*R*)-18)



Výtěžek: 41 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,31$; $[\alpha]_D^{25} = -12,1$ (c 0,21; CH_2Cl_2). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-*cis*-18. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,39; H 10,17; N 4,87. Nalezeno (%): C 79,27; H 10,35; N 4,66. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze: 99,5/0,5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm): *minoritní enantiomer* (4*R*,5*S*) $t_R = 8,9$ min; *majoritní enantiomer* (4*S*,5*R*) $t_R = 10,8$ min, 90 % ee.

(\pm)-*trans*-2-Fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolin ((\pm)-*trans*-18)

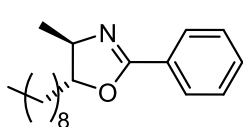


Výtěžek: 40 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,42$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (m, 2H, Ar), 7,46 (m, 1H, Ar), 7,40 (m, 2H, Ar), 4,17 (m, 1H, CH), 3,90 (m, 1H, CH), 1,74–1,52 (m, 2H, CH_2), 1,33 (d, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, CH_3), 1,27 (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$), 0,88 (t, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 163,0; 131,3; 128,5; 128,4; 128,4; 87,2; 67,5; 35,1; 32,1; 29,7; 29,7; 29,7; 29,5; 25,4; 22,9; 21,8; 14,3. **FT-IČ (ATR)** ν_{\max} 3147 (vw), 3062 (vw), 3037 (vw), 2952 (w), 2924 (s), 2854 (m), 1722 (w),

1641 (m), 1603 (w), 1579 (w), 1523 (w), 1496 (w), 1466 (w), 1450 (m), 1360 (m), 1317 (w), 1296 (m), 1271 (w), 1219 (vw), 1174 (w), 1109 (m), 1093 (m), 1066 (m), 1026 (m), 974 (vw), 928 (vw), 891 (vw), 856 (w), 835 (vw), 781 (w), 696 (vs), 604 (vw), 417 (vw) cm^{-1} .

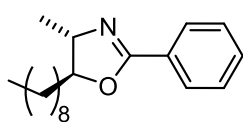
Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,39; H 10,17; N 4,87. Nalezeno (%): C 79,12; H 10,40; N 4,88. **HRMS-MALDI (DHB) m/z :** pro $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}$ vypočteno: 288,23219 $[\text{M}+\text{H}]^+$; nalezeno: 288,23238 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(4*R*,5*R*)-2-Fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolin ((4*R*,5*R*)-18)



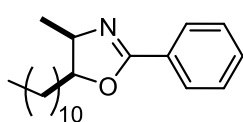
Výtěžek: 42 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,42$; $[\alpha]_D^{25} = +62,9$ (c 0,20; CH_2Cl_2). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-*trans*-18. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,39; H 10,17; N 4,87. Nalezeno (%): C 79,07; H 10,24; N 4,91. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, 99,5/0,5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,3 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm): *majoritní enantiomer* (4*R*,5*R*) $t_R = 13,9$ min; *minoritní enantiomer* (4*S*,5*S*) $t_R = 14,9$ min, 90 % ee.

(4*S*,5*S*)-2-Fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolin ((4*S*,5*S*)-18)

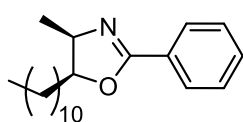


Výtěžek: 39 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,42$; $[\alpha]_D^{25} = -62,1$ (c 0,20; CH_2Cl_2). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-*trans*-18. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,39; H 10,17; N 4,87. Nalezeno (%): C 79,33; H 10,09; N 4,59. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze: 99,5/0,5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,3 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm): *minoritní enantiomer* (4*R*,5*R*) $t_R = 14,0$ min; *majoritní enantiomer* (4*S*,5*S*) $t_R = 14,9$ min, 90 % ee.

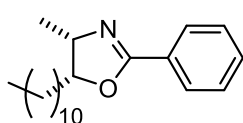
(\pm)-*cis*-2-Fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolin ((\pm)-*cis*-19)



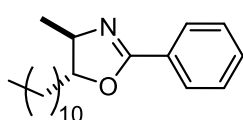
Výtěžek: 40 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,31$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (m, 2H, Ar), 7,45 (m, 1H, Ar), 7,39 (m, 2H, Ar), 4,62 (m, 1H, CH), 4,34 (m, 1H, CH), 1,76–1,52 (m, 2H, CH_2), 1,27 (m, 18H, $9 \times \text{CH}_2$), 1,22 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3), 0,90 (t, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163,1; 131,3; 128,5; 128,4; 128,3; 83,3; 63,5; 32,1; 29,9; 29,8; 29,8; 29,8; 29,8; 29,7; 29,6; 27,1; 22,9; 15,9; 14,3. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,95; H 10,54; N 4,44. Nalezeno (%): C 80,16; H 10,55; N 4,48. **HRMS-MALDI (DHB) m/z :** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}$ vypočteno 316,26349 $[\text{M}+\text{H}]^+$, nalezeno 316,26458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(4*R*,5*S*)-2-Fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolin ((4*R*,5*S*)-19)

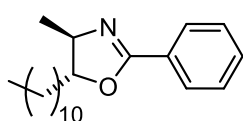
Výtěžek: 43 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,31$; $[\alpha]_D^{25} = +11,3$ (c 0,21; CH_2Cl_2). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-*cis*-19. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,95; H 10,54; N 4,44. Nalezeno (%): C 79,24; H 10,71; N 4,25. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, 99,5/0,5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm): *majoritní enantiomer* (4*R*,5*S*) $t_R = 8,4$ min; *minoritní enantiomer* (4*S*,5*R*) $t_R = 9,7$ min, 89 % ee.

(4*S*,5*R*)-2-Fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolin ((4*S*,5*R*)-19)

Výtěžek: 42 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,31$; $[\alpha]_D^{25} = -10,6$ (c 0,21; CH_2Cl_2). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-*cis*-19. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,95; H 10,54; N 4,44. Nalezeno (%): C 80,12; H 10,77; N 4,19. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze 99,5/0,5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm): *minoritní enantiomer* (4*R*,5*S*) $t_R = 8,5$ min; *majoritní enantiomer* (4*S*,5*R*) $t_R = 9,7$ min, 90 % ee.

(\pm)-*trans*-2-Fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolin ((\pm)-*trans*-19)

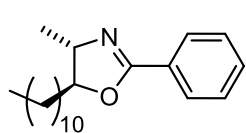
Výtěžek: 42 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,42$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (m, 2H, Ar), 7,46 (m, 1H, Ar), 7,39 (m, 2H, Ar), 4,16 (m, 1H, CH), 3,91 (m, 1H, CH), 1,76–1,52 (m, 2H, CH_2), 1,33 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3), 1,27 (m, 18H, $9 \times \text{CH}_2$), 0,88 (t, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163,0; 131,3; 128,5; 128,5; 128,4; 87,2; 67,5; 35,1; 32,1; 29,8; 29,8; 29,8; 29,7; 29,7; 29,5; 25,4; 22,9; 21,8; 14,3. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,95; H 10,54; N 4,44. Nalezeno (%): C 79,88; H 10,61; N 4,46. **HRMS-MALDI (DHB) m/z** : pro $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}$ vypočteno: 316,26349 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Nalezeno 316,26455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(4*R*,5*R*)-2-Fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolin ((4*R*,5*R*)-19)

Výtěžek: 41 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,42$; $[\alpha]_D^{25} = +59,0$ (c 0,21; CH_2Cl_2). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-*trans*-19. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,95; H 10,54; N 4,44. Nalezeno (%): C 80,06; H 10,58; N 4,19. Enantiomerní přebytek

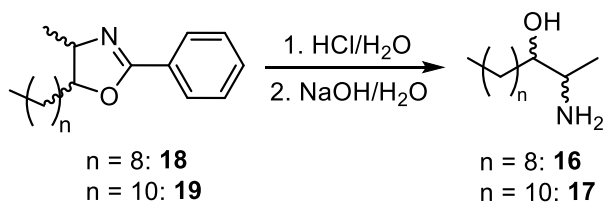
byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze 99,5/0,5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,3 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm): *majoritní enantiomer* (4*R*,5*R*) $t_R = 13,4$ min; *minoritní enantiomer* (4*S*,5*S*) $t_R = 14,2$ min, 90 % ee.

(4*S*,5*S*)-2-Fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolin ((4*S*,5*S*)-**19**)



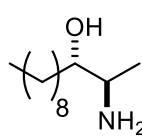
Výtěžek: 40 %; bezbarvý olej; $R_f = 0,42$; $[\alpha]_D^{25} = -58,4$ (c 0,20; CH_2Cl_2). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-*trans*-**19**. Elementární analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}$ vypočteno (%): C 79,95; H 10,54; N 4,44. Nalezeno (%): C 79,76; H 10,34; N 4,41. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze 99,5/0,5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,3 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm): *minoritní enantiomer* (4*R*,5*R*) $t_R = 13,4$ min.; *majoritní enantiomer* (4*S*,5*S*) $t_R = 14,2$ min, 90 % ee.

4.7.5. Obecný postup hydrolýzy 2-fenyloxazolinových derivátů 18–19



Roztok derivátů 2-fenyloxazolinu **18** nebo **19** (1 mmol) v 6 M HCl v ethanolu (5 ml) byl míchán při teplotě 90 °C po dobu 72 h. Reakční směs byla poté neutralizována 50% roztokem NaOH a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Destilační zbytek byl rozpuštěn v 10 ml 0,5M roztoku kyseliny citrónové a vzniklý roztok byl promyt diethyletherem (2× 10 ml). Vodná fáze byla alkalizována 50% roztokem NaOH a extrahována CH_2Cl_2 (3× 10 ml). Organické extrakty byly spojeny, vysušeny Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl vysušen ve vakuové sušárně. Tímto způsobem byl získán 2-aminoalkohol **16** nebo **17** ve formě bílé krystalické látky.

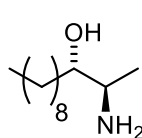
(\pm)-anti-2-Aminododekan-3-ol ((\pm)-*anti*-**16**)



Připraveno z (\pm)-*cis*-**18** s výtěžkem 90 %; b.t.: 62–65 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,45 (m, 1H, CH), 2,97 (m, 1H, CH), 2,22 (bs, 3H), 1,49–1,34 (m, 2H, CH_2), 1,25 (m, 14H, 7× CH_2), 1,01 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3), 0,88 (t, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3). ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): δ 3,48 (m, 1H, CH), 2,89 (m, 1H, CH), 1,56–1,33 (m, 2H, CH_2), 1,30 (m, 14H, 7× CH_2), 1,08 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3), 0,90 (t, 3H, $^3J =$

6,8 Hz, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 74,8; 50,7; 32,8; 32,1; 30,0; 29,8; 29,8; 29,5; 26,4; 22,8; 17,1; 14,2. ¹³C NMR (100 MHz, MeOD-*d*₄): 75,2; 52,2; 33,9; 33,1; 30,8; 30,8; 30,7; 30,5; 27,2; 23,7; 15,9; 14,5. **FT-IČ (ATR):** ν_{max} 3354 (w), 3286 (w), 3143 (vw), 2954 (m), 2920 (vs), 2870 (vw), 2850 (s), 2750 (w), 1593 (m), 1570 (m), 1466 (m), 1377 (w), 1356 (w), 1333 (m), 1313 (w), 1292 (vw), 1169 (vw), 1134 (w), 1082 (vs), 1057 (m), 1034 (m), 991 (s), 945 (w), 910 (m), 883 (vw), 835 (w), 829 (w), 818 (w), 721 (w), 638 (w), 619 (w), 577 (w), 528 (w), 515 (w), 436 (w), 413 (w) cm⁻¹. **Elementární analýza** pro C₁₂H₂₇NO vypočteno (%): C 71,58; H 13,52; N 6,96. Nalezeno (%): C 71,66; H 13,70; N 7,07. **HRMS-MALDI (DHB) m/z:** pro C₁₂H₂₈NO vypočteno 202,21654 [M+H]⁺, nalezeno 202,21638 [M+H]⁺.

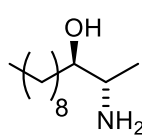
(2*R*,3*S*)-2-Aminododekan-3-ol ((2*R*,3*S*)-16) (Clavaminol A)



Připraveno z (**4*R*,5*S*)-18** s výtěžkem 93 %; b.t.: 67–69 °C {lit.^[129] b.t.: 63–64 °C}; [α]_D²⁵ = –11,0 (*c* 0,18; MeOH) {lit.^[129] [α]_D²⁵ = –4,2 (*c* 0,5; MeOH)}.

¹H, ¹³C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (**±**)-*anti*-16. **Elementární analýza** pro C₁₂H₂₇NO vypočteno (%): C 71,58; H 13,52; N 6,96. Nalezeno (%): C 71,29; H 13,64; N 6,81.

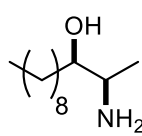
(2*S*,3*R*)-2-Aminododekan-3-ol ((2*S*,3*R*)-16) (*ent*-Clavaminol A)



Připraveno z (**4*S*,5*R*)-18** s výtěžkem 97 %; b.t.: 68–70 °C {lit.^[129] b.t.: 63–64 °C}; [α]_D²⁵ = +10,3 (*c* 0,18; MeOH) {lit.^[129] [α]_D²⁵ = +4,2 (*c* 1,5; MeOH)}.

¹H, ¹³C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (**±**)-*anti*-16. **Elementární analýza** pro C₁₂H₂₇NO vypočteno (%): C 71,58; H 13,52; N 6,96. Nalezeno (%): C 71,55; H 13,79; N 6,78.

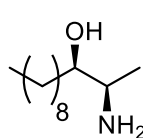
(±)-*syn*-2-Aminododekan-3-ol ((±)-*syn*-16)



Připraveno z (**±**)-*trans*-18 s výtěžkem 96 %; b.t.: 60–63 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,17 (m, 1H, CH), 2,73 (m, 1H, CH), 2,08 (bs, 3H), 1,48 (m, 2H, CH₂), 1,26 (m, 14H, 7× CH₂), 1,10 (d, 3H, ³J = 6,4 Hz, CH₃), 0,87 (t, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 3,24 (m, 1H, CH), 2,73 (m, 1H, CH), 1,51 (m, 2H, CH₂), 1,31 (m, 14H, 7× CH₂), 1,07 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃), 0,90 (t, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 75,8; 51,4; 34,4; 32,1; 30,0; 29,8; 29,8; 29,5; 26,0; 22,9; 21,2; 14,3. ¹³C NMR (100 MHz, MeOD-*d*₄): 76,9; 52,5; 34,6; 33,1; 30,8; 30,8; 30,8; 30,5; 26,8; 23,7; 19,1; 14,5. **FT-IČ (ATR):** ν_{max} 3442 (vw), 3357 (w), 3338 (w), 3167 (vw), 3091 (vw), 2956 (m), 2918 (vs), 2871 (m), 2850 (s), 1618 (m), 1564 (s), 1549 (s), 1466 (s), 1454 (m), 1406 (m),

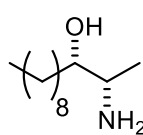
1385 (s), 1369 (vs), 1311 (m), 1290 (s), 1254 (w), 1227 (vw), 1176 (vw), 1142 (w), 1111 (vw), 1086 (m), 1072 (m), 1061 (m), 1036 (w), 1020 (w), 976 (w), 957 (vw), 924 (vw), 889 (vw), 820 (s), 771 (vw), 723 (m), 652 (w), 615 (m), 563 (w), 536 (w), 505 (w), 474 (vw), 445 (vw), 438 (w), 424 (m), 413 (m) cm^{-1} . **Elementární analýza** pro $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$ vypočteno (%): C 71,58; H 13,52; N 6,96. Nalezeno (%): C 71,37; H 13,23; N 7,05. **HRMS-MALDI (DHB) m/z :** pro $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}$ vypočteno 202,21654 $[\text{M}+\text{H}]^+$, nalezeno 202,21627 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(2R,3R)-2-Aminododekan-3-ol ((2R,3R)-16)



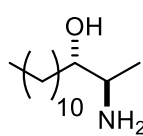
Připraveno z **(4R,5R)-18** s výtěžkem 84 %; b.t.: 57–59 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8,4$ (*c* 0,19; CHCl_3). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-**syn-16**. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$ vypočteno (%): C 71,58; H 13,52; N 6,96. Nalezeno (%): C 71,80; H 13,69; N 6,69.

(2S,3S)-2-Aminododekan-3-ol ((2S,3S)-16)

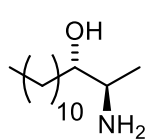


Připraveno z **(4S,5S)-18** s výtěžkem 92 %; b.t.: 58–60 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8,2$ (*c* 0,18; CHCl_3). ^1H , ^{13}C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (\pm)-**syn-16**. **Elementární analýza** pro $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$ vypočteno (%): C 71,58; H 13,52; N 6,96. Nalezeno (%): C 71,44; H 13,76; N 6,78.

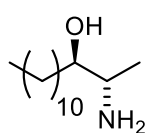
(\pm)-anti-2-Aminotetradekan-3-ol ((\pm)-anti-17)



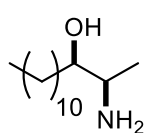
Připraveno z (\pm)-**cis-19** s výtěžkem 82 %; b.t.: 61–64 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3,45 (m, 1H, CH), 2,98 (m, 1H, CH), 1,91 (bs, 3H), 1,50–1,35 (m, 2H, CH_2), 1,25 (m, 18H, $9 \times \text{CH}_2$), 1,01 (d, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, CH_3), 0,87 (t, 3H $^3J = 6,4$ Hz, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 74,8; 50,6; 32,8; 32,1; 30,0; 29,8; 29,8; 29,8; 29,8; 29,5; 26,4; 22,8; 17,0; 14,3. **FT-IČ (ATR):** ν_{max} 3354 (w), 3286 (w), 3113 (vw), 2983 (vw), 2952 (m), 2916 (vs), 2870 (vw), 2850 (s), 2742 (w), 1734 (vw), 1595 (m), 1560 (m), 1541 (w), 1468 (m), 1377 (w), 1356 (w), 1330 (m), 1315 (w), 1298 (vw), 1215 (w), 1178 (vw), 1128 (w), 1099 (m), 1082 (vs), 1061 (m), 1047 (m), 1030 (m), 995 (s), 958 (w), 928 (m), 901 (w), 850 (vw), 833 (w), 814 (w), 721 (w), 638 (w), 619 (w), 577 (w), 530 (w), 509 (w), 436 (w), 413 (w), 407 (w) cm^{-1} . **Elementární analýza** pro $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}$ vypočteno (%): C 73,30; H 13,62; N 6,11. Nalezeno (%): C 73,55; H 13,52; N 5,97. **HRMS-MALDI (DHB) m/z :** pro $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NO}$ vypočteno 230,24784 $[\text{M}+\text{H}]^+$, nalezeno 230,24774 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(2R,3S)-2-Aminotetradekan-3-ol ((2R,3S)-17)

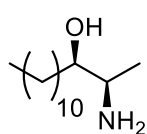
Připraveno z **(4R,5S)-19** s výtěžkem 87 %; b.t.: 68–71 °C; $[\alpha]_D^{25} = -11,8$ (*c* 0,21; MeOH). ¹H, ¹³C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (±)-**anti-17**. **Elementární analýza** pro C₁₄H₃₁NO vypočteno (%): C 73,30; H 13,62; N 6,11. Nalezeno (%): C 73,09; H 13,61; N 5,87.

(2S,3R)-2-Aminotetradekan-3-ol ((2S,3R)-17) (Xestoaminol C)

Připraveno z **(4S,5R)-19** s výtěžkem 90 %; b.t.: 69–72 °C; $[\alpha]_D^{25} = +12,5$ (*c* 0,21; MeOH) {lit.^[129] $[\alpha]_D^{25} = +12,0$ (*c* 0,5; MeOH)}. ¹H, ¹³C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (±)-**anti-17**. **Elementární analýza** pro C₁₄H₃₁NO vypočteno (%): C 73,30; H 13,62; N 6,11. Nalezeno (%): C 73,21; H 13,85; N 6,02.

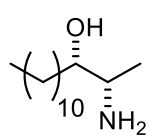
(±)-syn-2-Aminotetradekan-3-ol ((±)-syn-17)

Připraveno z (±)-**trans-19** s výtěžkem 87 %; b.t.: 63–65 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 3,18 (m, 1H, CH), 2,75 (m, 1H, CH), 2,10 (bs, 3H), 1,48 (m, 2H, CH₂), 1,25 (m, 18H, 9× CH₂), 1,09 (d, 3H, ³J = 6,4 Hz, CH₃), 0,87 (t, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 75,8; 51,3; 34,4; 32,1; 30,0; 29,9; 29,8; 29,8; 29,8; 29,5; 26,0; 22,9; 21,1; 14,3. **FT-IČ (ATR)**: ν_{max} 3421 (vw), 3346 (w), 3184 (vw), 2954 (w), 2916 (vs), 2871 (m), 2848 (s), 2748 (vw), 2657 (vw), 2573 (vw), 1618 (w), 1562 (s), 1468 (s), 1404 (m), 1385 (s), 1369 (vs), 1338 (m), 1313 (m), 1292 (m), 1265 (w), 1236 (vw), 1227 (w), 1178 (w), 1142 (w), 1090 (m), 1074 (m), 1045 (w), 1022 (w), 991 (w), 964 (vw), 914 (vw), 818 (m), 787 (vw), 721 (m), 673 (w), 650 (w), 613 (m), 559 (w), 536 (w), 486 (vw), 451 (vw), 440 (w), 424 (w), 409 (w) cm⁻¹. **Elementární analýza** pro C₁₄H₃₁NO vypočteno (%): C 73,30; H 13,62; N 6,11. Nalezeno (%): C 73,05; H 13,81; N 5,99. **HRMS-MALDI (DHB) m/z**: pro C₁₄H₃₂NO vypočteno 230,24784 [M+H]⁺, nalezeno 230,24766 [M+H]⁺.

(2R,3R)-2-Aminotetradekan-3-ol ((2R,3R)-17)

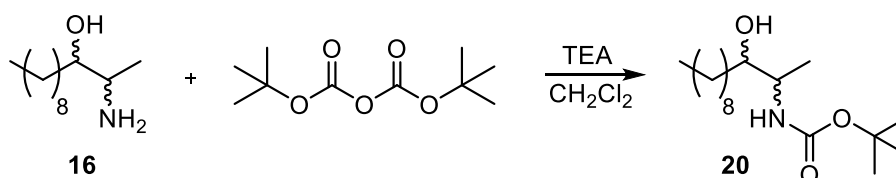
Připraveno z **(4R,5R)-19** s výtěžkem 80 %; b.t.: 57–59 °C; $[\alpha]_D^{25} = +6,3$ (*c* 0,20; CHCl₃). ¹H, ¹³C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (±)-**syn-17**. **Elementární analýza** pro C₁₄H₃₁NO vypočteno (%): C 73,30; H 13,62; N 6,11. Nalezeno (%): C 73,24; H 13,77; N 6,03.

(2*S*,3*S*)-2-Aminotetradekan-3-ol ((2*S*,3*S*)-17) (*epi*-Xestoaminol C)


 Přípraveno z (**4*S*,5*S*)-19** s výtěžkem 88 %; b.t.: 58–61 °C; $[\alpha]_D^{25} = -6,6$ (*c* 0,20; CHCl₃) {lit.^[116] $[\alpha]_D^{25} = -6,19$ (*c* 0,42; CHCl₃)}. ¹H, ¹³C NMR a IČ spektra a HRMS-MALDI jsou identické se spektry sloučeniny (**±**)-*syn*-17. **Elementární analýza** pro C₁₄H₃₁NO vypočteno (%): C 73,30; H 13,62; N 6,11. Nalezeno (%): C 73,19; H 13,89; N 5,86.

4.8. Příprava derivátů 2-aminoalkoholů 16 a 17 pro studium separace diastereoizomerů

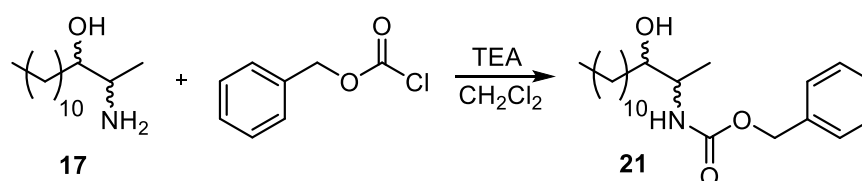
4.8.1. Příprava (**±**)-*anti/syn*-*N*-Boc-2-aminododekan-3-olu (20)



K roztoku 2-aminoalkoholu **16** (1 mmol; 201,4 mg) a TEA (1,2 mmol; 170 μl) v suchém CH₂Cl₂ (3 ml) byl při laboratorní teplotě postupně přikapán roztok di-*tert*-butyldikarbonátu (1,2 mmol; 262 mg) v 1 ml CH₂Cl₂. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 h. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO₂; hexan/AcOEt (3/1; v/v)).

Výtěžek 78 %; bílá krystalická látka; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4,76 (bs, 1H, NH, *anti+syn*), 3,61 (m, 1H, OCH, *anti+syn*), 3,45 (m, 1H, CHNH, *anti+syn*), 1,43 (s, 9H, *t*-Bu, *anti+syn*), 1,38 (m, 2H, CH₂, *anti+syn*), 1,24 (m, 14H, 7× CH₂, *anti+syn*), 1,15 (d, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, CH₃), 1,06 (d, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, CH₃), 0,87 (t, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, CH₃, *anti+syn*). **HRMS-MALDI (DHB) *m/z***: pro C₁₇H₃₅NO₃Na vypočteno 324,25092 [M+Na⁺], nalezeno 324,25092 [M+Na⁺].

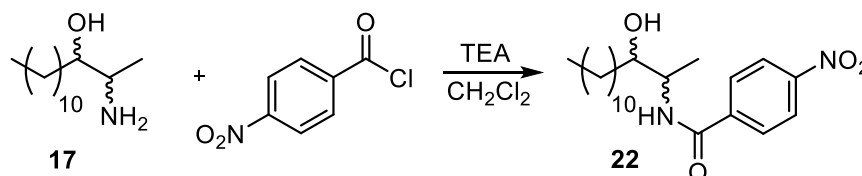
4.8.2. Příprava (**±**)-*anti/syn*-*N*-Cbz-2-aminotetradekan-3-olu (21)



Do roztoku 2-aminoalkoholu **17** (1 mmol; 229,4 mg) a TEA (1,1 mmol; 155 μ l) v suchém CH₂Cl₂ (4 ml) byl při laboratorní teplotě postupně přikapán benzylochlorformiát (1,1 mmol; 157 μ l). Reakční směs byla poté míchána po dobu 5 h při laboratorní teplotě. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO₂; hexan/THF (3/1; v/v)).

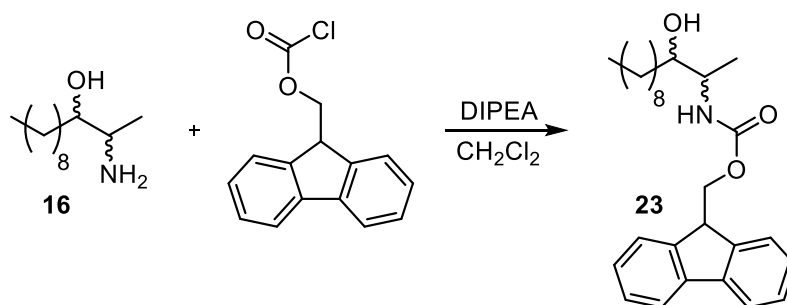
Výtěžek 75 %; bílá krystalická látka; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (m, 4H, Ar, *anti+syn*), 7,32 (m, 1H, Ar, *anti+syn*), 5,10 (s, 2H, CH₂, *anti+syn*), 5,03 (bs, 1H, NH), 4,97 (bs, 1H, NH), 3,62–3,80 (m, 1H, OCH, *anti+syn*), 3,51 (m, 1H, CHNH, *anti+syn*), 1,50–1,36 (m, 2H, CH₂, *anti+syn*), 1,26 (m, 18H, 9 \times CH₂, *anti+syn*), 1,20 (d, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃), 1,10 (d, 2H, ³J = 6,8 Hz, CH₂), 0,88 (t, 3H, ³J = 6,8 Hz, CH₃, *anti+syn*). HRMS-MALDI (DHB) *m/z*: pro C₂₂H₃₈NO₃ vypočteno 364,28462 [M+H⁺], nalezeno 364,28585 [M+H⁺].

4.8.3. Příprava (\pm)-*anti/syn*-N-(3-hydroxytetradec-2-yl)-4-nitrobenzamidů (**22**)



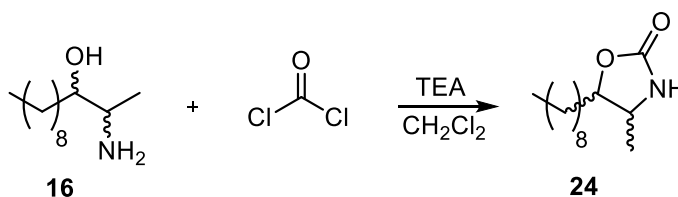
Do roztoku 2-aminoalkoholu **17** (1 mmol; 229,4 mg) a TEA (1,1 mmol; 155 μ l) ve 2 ml CH₂Cl₂ byl za chlazení na ledové lázni postupně přikapán 4-nitrobenzoylchlorid (1,1 mmol; 204 mg) rozpuštěný v 1 ml CH₂Cl₂. Reakční směs byla poté míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 h. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO₂; hexan/AcOEt (3/1; v/v)).

Výtěžek 85 %; bílá krystalická látka; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (d, ³J = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,93 (d, ³J = 8,4 Hz, 2H, Ar), 6,73 (bs, 1H, NHCO), 6,62 (bs, 1H, NHCO), 4,21 (m, 1H, CH, *anti+syn*), 3,78 (m, 1H, CHNH), 3,66 (m, 1H, CHNH), 1,50 (m, 2H, CH₂, *anti+syn*), 1,31 (d, ³J = 6,7 Hz, 3H, CH₃, *anti+syn*), 1,24 (m, 18H, 9 \times CH₂, *anti+syn*), 0,86 (t, 3H, ³J = 6,7 Hz, CH₃, *anti+syn*). HRMS-MALDI (DHB) *m/z*: pro C₂₁H₃₄N₂O₄Na vypočteno 401,24108 [M+Na⁺], nalezeno 401,24213 [M+Na⁺].

4.8.4. Příprava (\pm)-*anti/syn*-N-Fmoc-2-aminododekan-3-olu (**23**)

Do roztoku 2-aminoalkoholu **16** (1 mmol; 201,4 mg) a DIPEA (3 mmol; 523 μ l) v CH_2Cl_2 (2 ml) byl při laboratorní teplotě během 30 minut přikápan Fmoc-chlorid (1,1 mmol; 285 mg) rozpuštěný v 1 ml CH_2Cl_2 . Reakční směs byla poté míchána přes noc při laboratorní teplotě. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO_2 ; hexan/AcOEt (3/1; v/v)).

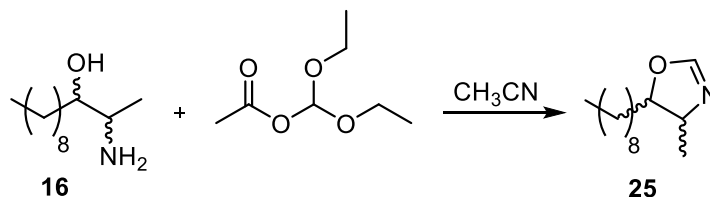
Výtěžek 80 %; bílá krystalická látka; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H, $^3J = 7,5$ Hz, Ar, *anti+syn*), 7,60 (d, 2H, $^3J = 7,5$ Hz, Ar, *anti+syn*), 7,40 (t, 2H, $^3J = 7,4$ Hz, Ar, *anti+syn*), 7,31 (t, 2H, $^3J = 7,5$ Hz, Ar, *anti+syn*), 5,10 (bs, 1H, CONH), 5,02 (bs, 1H, CONH), 4,42 (m, 2H, CH_2O , *anti+syn*), 4,20 (m, 1H, CH-Fmoc, *anti+syn*), 3,74 (m, 1H, CH), 3,66 (m, 1H, CH), 3,51 (m, 1H, CHNH), 3,35 (m, 1H, CHNH), 1,53–1,38 (m, 2H, CH_2 , *anti+syn*), 1,25 (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$, *anti+syn*), 1,20 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3), 1,10 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3), 0,89 (t, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3 , *anti+syn*). **HRMS-MALDI (DHB) m/z** : pro $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ vypočteno 424,28462 [$\text{M}+\text{H}^+$], nalezeno 424,28567 [$\text{M}+\text{H}^+$].

4.8.5. Příprava (\pm)-*anti/syn*-4-methyl-5-nonyloxazolidin-2-onu (**24**)

K roztoku 2-aminoalkoholu **16** (1 mmol; 201,4 mg) v 1 ml CH_2Cl_2 byl při laboratorní teplotě přikápan 0,6 M roztok COCl_2 v CH_2Cl_2 (1,2 mmol, 119 mg; 2 ml roztoku). Následně byl přikápan triethylamin (1,2 mmol, 167 μ l) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 h. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno za sníženého tlaku a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO_2 ; hexan/AcOEt (3/1; v/v)).

Výtěžek 83 %; bezbarvý olej; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6,08 (s, 1H, NH), 5,96 (s, 1H, NH), 4,55 (m, 1H, OCH), 4,08 (m, 1H, OCH), 3,90 (m, 1H, CHNH), 3,56 (m, 1H, CHNH), 1,75–1,57 (m, 2H, CH_2 , *anti+syn*), 1,25 (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$, *anti+syn*), 1,14 (d, 3H, $^3J = 6,5$ Hz, CH_3), 1,10 (d, 3H, $^3J = 6,4$ Hz, CH_3), 0,87 (t, 3H, $^3J = 6,7$ Hz, CH_3 , *anti+syn*). **HRMS-MALDI (DHB) m/z** : pro $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ vypočteno: 228,19581 $[\text{M}+\text{H}^+]$, nalezeno 228,19560 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

4.8.6. Příprava (\pm)-*anti/syn*-4-methyl-5-nonyloxazolinu (25)



Do roztoku 2-aminoalkoholu **16** (1 mmol; 201,4 mg) v suchém acetonitrilu (1 ml) bylo při laboratorní teplotě přikapán diethoxymethyl-acetát (1,1 mmol; 180 μl). Následně byla směs refluxována po dobu 1 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a destilační zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (SiO_2 ; cyklohexan/AcOEt (1/10; v/v)).

Výtěžek 90 %; bílá krystalická látka; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (s, 1H, CH), 8,11 (s, 1H, CH), 4,13–4,00 (m, 1H, OCH, *anti+syn*), 3,65 (m, 1H, NCH), 3,53 (m, 1H, NCH), 1,48–1,36 (m, 2H, CH_2 , *anti+syn*), 1,24 (m, 14H, $7 \times \text{CH}_2$, *anti+syn*), 1,20 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3), 1,10 (d, 3H, $^3J = 6,8$ Hz, CH_3), 0,86 (t, 3H, $^3J = 6,7$ Hz, CH_3 , *anti+syn*). **HRMS-MALDI (DHB) m/z** : pro $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}$ vypočteno 212,20089 $[\text{M}+\text{H}^+]$, nalezeno 212,20080 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

5. Závěr

V rámci disertační práce jsem připravila (2*R*,5*S*)- (**3a**) a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (**3b**), jejichž měďnaté komplexy jsem studovala jako enantioselektivní katalyzátory pro asymetrickou Henryho reakci. Zjistila jsem, že měďnatý komplex *trans*-formy ligandu, tj. **3a**/Cu(OAc)₂, vykazuje vysokou enantioselektivitu (89–97 % ee), zatímco komplex **3b**/Cu(OAc)₂ je méně enantioselektivní (64–83 % ee). Modifikací ligandu **3a-b** zavedením benzylové skupiny na atom síry jsem získala ligandy **5a-b**, jejichž měďnaté komplexy se vyznačují vyšší katalytickou aktivitou při Henryho reakci než katalyzátory **3a-b**/Cu(OAc)₂. Dále pak, měďnatý komplex *syn*-izomeru (**5b**/Cu(OAc)₂) poskytuje 2-nitroalkoholy s vyšší enantiomerní čistotou (89–98 % ee) než jeho nebenzylovaný analog **3b**/Cu(OAc)₂.

Dále jsem připravila heterogenní katalyzátory **11a-b** a **12a-b**, a to ve dvou krocích. Nejprve jsem ukotvila dříve popsané ligandy – (2*R*,5*S*)- (**2a**) a (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thion (**2b**) – na botnavé chlormethylované polystyreny: MerrifieldovouTM pryskyřici (pro **11a-b**) a JandaJelTM pryskyřici (pro **12a-b**) za vzniku modifikovaných polymerů **7a-b** a **8a-b** a následně jsem provedla koordinaci octanu měďnatého na tyto polymery. Zjistila jsem, že katalytická aktivita a enantioselektivita katalyzátorů **11a-b** a **12a-b** je prakticky stejná jako u dříve připravených katalyzátorů **10a-b**. Všechny imobilizované katalyzátory **10–12** vykazují vysokou enantioselektivitu při asymetrické Henryho reakci (~90 % ee). Navíc dosahují vyšší katalytické aktivity ve srovnání s homogenními variantami katalyzátorů **2a-b**/Cu(OAc)₂ resp. **4a-b**/Cu(OAc)₂. Reakce katalyzované těmito heterogenními katalyzátory poskytují za daných reakčních podmínek 2-nitroalkoholy v prakticky kvantitativním výtěžku. Tyto heterogenní katalyzátory je možné více než desetkrát recyklovat, aniž by došlo ke snížení jejich enantioselektivity a katalytické aktivity. Lze je tedy považovat nejen za ekonomicky výhodnější, ale také i ekologičtější variantu katalyzátoru než příslušné homogenní formy.

Dále jsem studovala katalytickou aktivitu a enantioselektivitu heterogenních katalyzátorů **13a-b**. Ty jsem připravila ukotvením ligandů **3a-b** na botnavou chlormethylovanou pryskyřici MerrifieldTM za vzniku modifikovaných polymerů **9a-b** a následnou koordinací octanu měďnatého na tyto polymery. Heterogenní katalyzátory **13a-b** jsem rovněž testovala při asymetrické Henryho reakci. Zjistila jsem, že vykazují vysokou katalytickou aktivitu, ovšem jejich enantioselektivita je pouze mírná (~50 % ee), což je

pravděpodobně způsobeno jejich nižší stabilitou v reakčním prostředí. Proto je nelze považovat za vhodné pro použití jako recyklovatelných katalyzátorů asymetrické Henryho reakce.

V další části této disertační práce jsem se věnovala vývoji jednoduchého syntetického postupu pro přípravu sfingoidních bazí, a to Clavaminolu A ((**2R,3S**)-**16**) a Xestoaminolu C ((**2S,3R**)-**17**) a jejich stereoizomerů. Klíčovým krokem syntézy těchto látek byla asymetrická Henryho reakce vedoucí k 2-nitroalkoholům **14–15**. Její katalýzu jsem studovala s různými vysoce účinnými katalyzátory na bázi měďnatých komplexů chirálních ligandů, přičemž jako nejvhodnější katalyzátory jsem vyhodnotila heterogenní formy **11a-b**. 2-Nitroethanoly **14–15** jsem poté převedla redukcí vodíkem na 2-aminoalkoholy **16–17**. Diastereoizomery 2-aminoalkoholů **16–17** jsem separovala pomocí sloupcové chromatografie, a to po jejich transformaci na 2-fenyloxazolinové deriváty **18–19**.

U jednotlivých stereoizomerů 2-aminoalkoholů **16–17** byla ve spolupráci s Katedrou biologických a biochemických věd UPa testována jejich cytotoxická aktivita na čtyřech nádorových buněčných liniích (Jurkat, SH-SY5Y, A-549, MG-63), za účelem posouzení vlivu konfigurace na stereogenních centrech. Ze získaných hodnot IC_{50} bylo zjištěno, že stereoizomery Xestoaminolu C, tj. izomery 2-aminoalkoholu **17**, vykazují vyšší cytotoxicitu než stereoizomery Clavaminolu A, tj. izomery 2-aminoalkoholu **16**. Dále bylo zjištěno, že stereoizomery se *syn*-konfigurací, tj. (*2R,3R*)- a (*2S,3S*)-izomery sloučenin **16–17**, vykazují výraznější cytotoxické účinky ve srovnání se stereoizomery s *anti*-konfigurací, tj. (*2S,3R*)- a (*2R,3S*)-izomery sloučenin **16–17**. Důležitým výsledkem této studie je fakt, že jednotlivé opačné enantiomery vykazují prakticky stejné hodnoty IC_{50} . Racemické formy testovaných sloučenin by proto mohly být považovány za zajímavé chemické substance pro farmaceutický výzkum antiproliferační terapie, neboť jsou synteticky snadno dostupné, na rozdíl od přípravy čistých enantiomerů.

6. Literatura

- (1) Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Šimůnek, P.; Sedlák, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (11), 4787–4793.
- (2) Nováková, G. *Diplomová práce*; Univerzita Pardubice, Pardubice, **2015**.
- (3) Henry, L. *Compt. Rend.* **1895**, 120, 1265–1268.
- (4) Ono, N. The Nitro-Aldol (Henry) Reaction. V *The Nitro Group in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: New York, 2001; 30–69.
- (5) Rosini, G. The Henry (Nitroaldol) Reaction; Trost, B. M., Fleming, Pergamon: Oxford, 1991; 321–340.
- (6) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57 (6), 915–945.
- (7) Lednicer, D. *Strategies of Organic Synthesis and Design*; John Wiley & Sons, Ltd: New York, 2009.
- (8) Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (2), 588–600.
- (9) Selvakumar, S.; Sivasankaran, D.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7 (15), 3156–3162.
- (10) Tae Cho, B.; Kyu Kang, S.; Hye Shin, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13 (11), 1209–1217.
- (11) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, 9 (5-6), 421–426.
- (12) Gogoi, N.; Boruwa, J.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (44), 7581–7582.
- (13) Menzel, A.; Öhrlein, R.; Griesser, H.; Wehner, V.; Jäger, V. *Synthesis* **1999**, (9), 1691–1702.
- (14) Lednicer, D. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Volume 7*; John Wiley & Sons, Ltd: New York, 2007.
- (15) Guo, Z.-L.; Deng, Y.-Q.; Zhong, S.; Lu, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22 (13), 1395–1399.
- (16) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (41), 7562–7565.
- (17) Xu, K.; Lai, G.; Zha, Z.; Pan, S.; Chen, H.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18 (39), 12357–12362.
- (18) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38 (13-14), 1931–1934.
- (19) Shibata, N.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (4), 619–620.
- (20) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21 (5), 578–581.

- (21) Sasai, H.; Kim, W. S.; Suzuki, T.; Shibasaki, M.; Mitsuda, M.; Hasegawa, J.; Ohashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (33), 6123–6126.
- (22) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4* (16), 2621–2623.
- (23) Xiong, Y.; Wang, F.; Huang, X.; Wen, Y.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13* (3), 829–833.
- (24) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (11), 4418–4420.
- (25) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (24), 3315–3326.
- (26) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, (16), 2561–2574.
- (27) Ananthi, N.; Velmathi, S. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2013**, *52* (1), 87–108.
- (28) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7388–7389.
- (29) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (5), 851–854.
- (30) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2* (11), 1368–1372.
- (31) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36* (12), 1236–1256.
- (32) Alvarez-Casao, Y.; Marques-Lopez, E.; Herrera, R. P. *Symmetry* **2011**, *3* (2), 220–245.
- (33) Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (6), 929–931.
- (34) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (13), 2894–2897.
- (35) Allingham, M. T.; Howard-Jones, A.; Murphy, P. J.; Thomas, D. A.; Caulkett, P. W. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (48), 8677–8680.
- (36) Otevřel, J.; Bobal, P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (16), 8342–8358.
- (37) Zhang, M.-L.; Yue, D.-F.; Wang, Z.-H.; Luo, Y.; Xu, X.-Y.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 295–300.
- (38) Purkarthofer, T.; Gruber, K.; Gruber-Khadjawi, M.; Waich, K.; Skranc, W.; Mink, D.; Griengl, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (21), 3454–3456.
- (39) Bekerle-Bogner, M.; Gruber-Khadjawi, M.; Wiltsche, H.; Wiedner, R.; Schwab, H.; Steiner, K. *ChemCatChem* **2016**, *8* (13), 2214–2216.
- (40) Matsumoto, K.; Asakura, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (50), 6919–6921.
- (41) Milner, S. E.; Moody, T. S.; Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, (16), 3059–3067.
- (42) Handa, S.; Nagawa, K.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int.*

- Ed.* **2008**, 47 (17), 3230–3233.
- (43) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (5), 861–863.
- (44) Zhong, Y. W.; Tian, P.; Lin, G. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15 (5), 771–776.
- (45) Gao, J.; Martell, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1 (15), 2801–2806.
- (46) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (25), 3881–3884.
- (47) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, (12), 1947–1950.
- (48) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2004**, 33 (5), 614–615.
- (49) Dimroth, J.; Weck, M. *RSC Adv.* **2015**, 5 (37), 29108–29113.
- (50) Ibrahim, F.; Jaber, N.; Guérineau, V.; Hachem, A.; Ibrahim, G.; Mellah, M.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24 (21–22), 1395–1401.
- (51) Sa-ei, K.; Montgomery, J. *Tetrahedron* **2009**, 65 (33), 6707–6711.
- (52) Arai, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16 (6), 1700–1703.
- (53) Sharma, M.; Das, B.; Karunakar, G. V.; Satyanarayana, L.; Bania, K. K. *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120 (25), 13563–13573.
- (54) Zulauf, A.; Mellah, M.; Schulz, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (5), 2242–2245.
- (55) Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarżewski, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (2), 753–756.
- (56) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (42), 12692–12693.
- (57) Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2006**, 62 (15), 3573–3581.
- (58) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (19), 6424–6435.
- (59) Mao, J.; Nie, X.; Wang, M.; Wang, Q.; Zheng, B.; Bian, Q.; Zhong, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23 (13), 965–971.
- (60) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15 (21), 3433–3441.
- (61) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, 9 (18), 3595–3597.
- (62) Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; Kantam, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, (39), 4066–4068.
- (63) Canipa, S. J.; Stute, A.; O'Brien, P. *Tetrahedron* **2014**, 70 (40), 7395–7403.
- (64) Kowalczyk, R.; Sidorowicz, Ł.; Skarżewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19 (19), 2310–2315.
- (65) Arai, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, A.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (36), 5978–5981.

- (66) Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 4903–4906.
- (67) Sanjeevakumar, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (16), 1842–1847.
- (68) Zhou, Y.; Gong, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (30), 6092–6099.
- (69) Bureš, F.; Szotkowski, T.; Kulhánek, J.; Pytela, O.; Ludwig, M.; Holčapek, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (6), 900–907.
- (70) Shi, Y.; Li, Y.; Sun, J.; Lai, Q.; Wei, C.; Gong, Z.; Gu, Q.; Song, Z. *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29* (10), 661–667.
- (71) Rachwalski, M.; Kwiatkowska, M.; Drabowicz, J.; Kłos, M.; Wieczorek, W. M.; Szyrej, M.; Sieroń, L.; Kielbasiński, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (17), 2096–2101.
- (72) Gao, Y. G.; Chen, N.; Wu, H. J.; Li, X. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43* (12), 1754–1756.
- (73) Boobalan, R.; Lee, G.-H.; Chen, C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (13), 2511–2520.
- (74) Lai, G.; Wang, S.; Wang, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (15), 1813–1819.
- (75) Alkan, S.; Telli, F. Ç.; Salman, Y.; Astley, S. T. *Carbohydr. Res.* **2015**, *407*, 97–103.
- (76) Guo, Z.-L.; Zhong, S.; Li, Y.-B.; Lu, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (2), 238–245.
- (77) Qin, D. D.; Yu, W.; Zhou, J. D.; Zhang, Y. C.; Ruan, Y. P.; Zhou, Z. H.; Chen, H. Bin. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (49), 16541–16544.
- (78) White, J. D.; Shaw, S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6270–6273.
- (79) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (15), 4725–4730.
- (80) Qiong Ji, Y.; Qi, G.; Judeh, Z. M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (24), 2065–2070.
- (81) Rodig, M. J.; Seo, H.; Hirsch-Weil, D.; Abboud, K. A.; Hong, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (10), 1097–1102.
- (82) Ananthi, N.; Balakrishnan, U.; Velmathi, S. *Arkivoc* **2010**, 370–379.
- (83) Cheng, H. G.; Lu, L. Q.; Wang, T.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (45), 5596–5598.
- (84) Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (4), 1114–1117.
- (85) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 3561–3651.
- (86) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2505–2550.
- (87) Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, (21), 2222–2223.

- (88) Maggi, R.; Lanari, D.; Oro, C.; Sartori, G.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (28), 5551–5554.
- (89) Subba Reddy, B. V.; George, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22 (11), 1169–1175.
- (90) Sedlák, M.; Drabina, P.; Keder, R.; Hanusek, J.; Císařová, I.; Růžička, A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691 (12), 2623–2630.
- (91) Drabina, P.; Karel, S.; Panov, I.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24 (5–6), 334–339.
- (92) Drabina, P.; Horáková, E.; Růžicková, Z.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (2), 141–147.
- (93) Benaglia, M. *Recoverable and Recyclable Catalysts*; John Wiley & Sons, Ltd: Wiltshire, 2009.
- (94) Gaab, M.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15 (22), 5450–5462.
- (95) de Jesús, E.; Flores, J. C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, 47 (21), 7968–7981.
- (96) Bhosale, D. S.; Drabina, P.; Palarčík, J.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25 (4), 334–339.
- (97) Bandini, M.; Benaglia, M.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2007**, 9 (11), 2151–2153.
- (98) Kristensen, T. E.; Hansen, T. Synthesis of Chiral Catalysts Supported on Organic Polymers. V *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications*; John Wiley & Sons, Ltd, 2011; 209–256.
- (99) Kristensen, T. E.; Hansen, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (17), 3179–3204.
- (100) Kristensen, T. E.; Vestli, K.; Jakobsen, M. G.; Hansen, F. K.; Hansen, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (5), 1620–1629.
- (101) Bhosale, D. S.; Drabina, P.; Kincl, M.; Vlček, M.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (21), 1300–1306.
- (102) Duda, O. Diplomová práce, Univerzita Pardubice, Pardubice, **2014**.
- (103) Harmand, L.; Drabina, P.; Pejchal, V.; Husáková, L.; Sedlák, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (45), 6240–6243.
- (104) Hirabayashi, Y.; Igarashi, Y.; Merrill, A. H. Sphingolipids Synthesis, Transport and Cellular Signaling BT - Sphingolipid Biology. V *Sphingolipids Biology*; Hirabayashi, Y., Igarashi, Y., Merrill, A. H., Ed.; Springer Japan: Tokyo, 2006; 3–22.
- (105) Futerman, A. H. Sphingolipids. V *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*; Ridgway, N. D., McLeod, R. S., Ed.; Elsevier: Boston, 2016; 297–326.
- (106) Ponnusamy, S.; Meyers-Needham, M.; Senkal, C. E.; Saddoughi, S. A.; Sentelle, D.;

- Selvam, S. P.; Salas, A.; Ogretmen, B. *Future Oncol.* **2010**, *6* (10), 1603–1624.
- (107) Thudichum, J. L. W. *A treatise on the chemical constitution of the brain: based throughout upon original researches*; Bailliere, Tindall, and Cox: London, 1884.
- (108) Pruetz, S. T.; Bushnev, A.; Hagedorn, K.; Adiga, M.; Haynes, C. A.; Sullards, M. C.; Liotta, D. C.; Merrill, A. H. *J. Lipid Res.* **2008**, *49* (8), 1621–1639.
- (109) Carter, H. E.; Haines, W. J.; Ledyard, W. E.; Norris, W. P. *J. Biol. Chem.* **1947**, *169* (1), 77–82.
- (110) Sastry, P. S.; Kates, M. *Biochim. Biophys. Acta - Spec. Sect. Lipids Relat. Subj.* **1964**, *84* (2), 231–233.
- (111) Kimura, A.; Kimura, M.; Ozaki, H.; Tochikura, T.; Koshimizu, K. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38* (6), 1263–1264.
- (112) Nishimura, K. *Comp. Biochem. Physiol. - Part B Biochem.* **1987**, *86* (1), 149–154.
- (113) Cuadros, R.; Montejo De Garcini, E.; Wandosell, F.; Faircloth, G.; Fernández-Sousa, J. M.; Avila, J. *Cancer Lett.* **2000**, *152* (1), 23–29.
- (114) Jiménez, C.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53* (4), 978–982.
- (115) Ichihashi, M.; Mori, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67* (2), 329–333.
- (116) Dasyam, N.; Munkacsi, A. B.; Fadzilah, N. H.; Senanayake, D. S.; O’Toole, R. F.; Keyzers, R. A. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77* (6), 1519–1523.
- (117) Garrido, L.; Zubía, E.; Ortega, M. J.; Naranjo, S.; Salvá, J. *Tetrahedron* **2001**, *57* (21), 4579–4588.
- (118) Aiello, A.; Fattorusso, E.; Giordano, A.; Menna, M.; Navarrete, C.; Muñoz, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (8), 2920–2926.
- (119) Aiello, A.; Fattorusso, E.; Giordano, A.; Menna, M.; Navarrete, C.; Muñoz, E. *Tetrahedron* **2009**, *65* (22), 4384–4388.
- (120) Vijai Kumar Reddy, T.; Jyotsna, A.; Prabhavathi Devi, B. L. A.; Prasad, R. B. N.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 86–96.
- (121) Selegim, M. H. R.; Lira, S. P.; Kossuga, M. H.; Batista, T.; Berlinck, R. G. S.; Hajdu, E.; Muricy, G.; Rocha, R. M. da; Nascimento, G. G. F. do; Silva, M.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2007**, *17*, 287–318.
- (122) Kossuga, M. H.; MacMillan, J. B.; Rogers, E. W.; Molinski, T. F.; Nascimento, G. G. F.; Rocha, R. M.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67* (11), 1879–1881.
- (123) Ivanova, V.; Lyutskanova, D.; Kolarova, M.; Aleksieva, K.; Raykovska, V.; Stoilova-Disheva, M. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* **2010**, *24* (4), 2092–2095.
- (124) Vijai Kumar Reddy, T.; Prabhavathi Devi, B. L. A.; Prasad, R. B. N.; Poornima, M.;

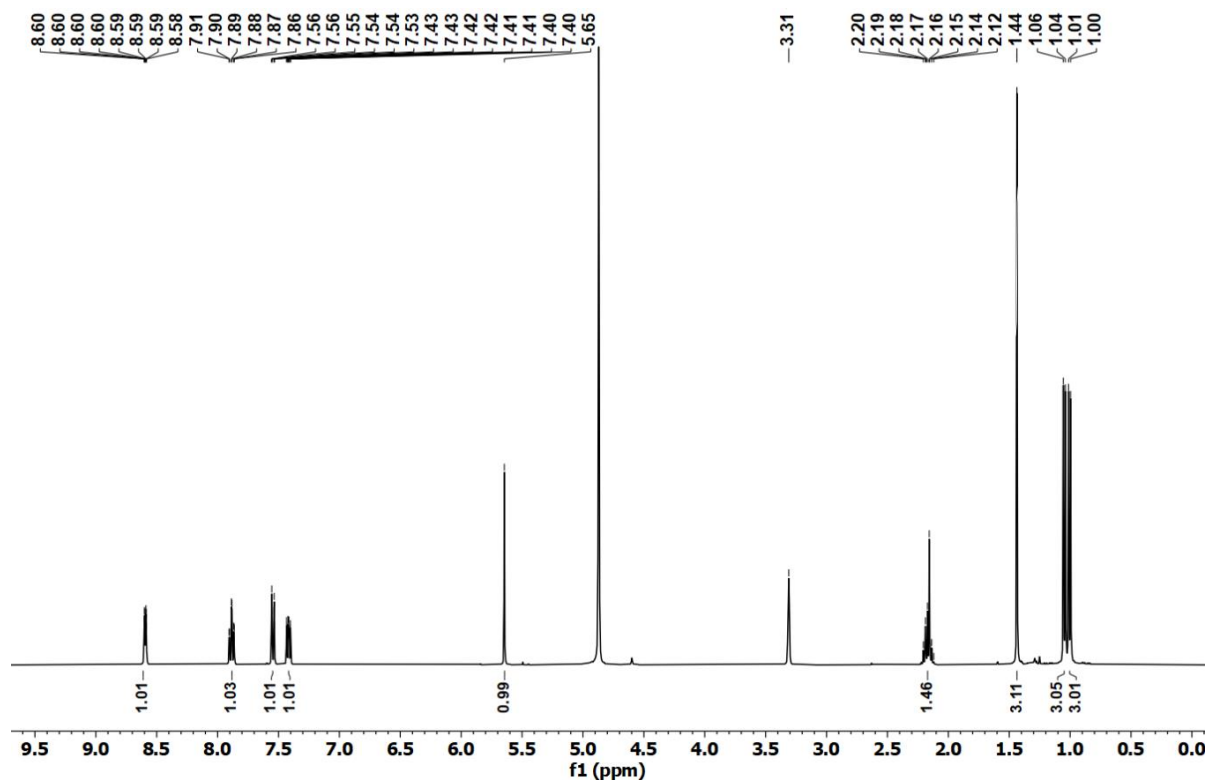
- Ganesh Kumar, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (14), 4678–4680.
- (125) Silveira-Dorta, G.; Sousa, I. J.; Fernandes, M. X.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 96, 308–317.
- (126) Mohri, S.; Takahashi, H.; Sakai, M.; Takahashi, S.; Waki, N.; Aizawa, K.; Suganuma, H.; Ara, T.; Matsumura, Y.; Shibata, D. *PLOS One* **2018**, 13 (1), e0191203.
- (127) Wang, T.; Li, X.; Yang, H.; Wang, F.; Kong, J.; Qiu, D.; Li, Z. *Food Chem.* **2018**, 268, 271–278.
- (128) Aceña, J. L.; Adrio, J.; Cuevas, C.; Gallego, P.; Manzanares, I.; Munt, S.; Rodriguez, I. Antitumoral Compounds, WO94357A1, **2001**.
- (129) Chen, B. S.; Yang, L. H.; Ye, J. L.; Huang, T.; Ruan, Y. P.; Fu, J.; Huang, P. Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46 (11), 5480–5486.
- (130) Won, T. H.; You, M.; Lee, S. H.; Rho, B. J.; Oh, D. C.; Oh, K. B.; Shin, J. *Mar. Drugs* **2014**, 12 (6), 3754–3769.
- (131) Khan, W. A.; Mascarella, S. W.; Lewin, A. H.; Wyrick, C. D.; Carroll, F. I.; Hannun, Y. A. *Biochem. J.* **1991**, 278 (2), 387–392.
- (132) Fabišíková, M.; Martinková, M.; Hirková, S.; Gonda, J.; Pilátová, M. B.; Gönciová, G. *Carbohydr. Res.* **2016**, 435, 26–36.
- (133) Devi, T. J.; Saikia, B.; Barua, N. C. *Tetrahedron* **2013**, 69 (19), 3817–3822.
- (134) Pavicic, T.; Wollenweber, U.; Farwick, M.; Korting, H. C. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2007**, 29 (3), 181–190.
- (135) Fischer, C. L.; Drake, D. R.; Dawson, D. V.; Blanchette, D. R.; Brogden, K. A.; Wertz, P. W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56 (3), 1157–1161.
- (136) Rozema, E.; Binder, M.; Bulusu, M.; Bochkov, V.; Krupitza, G.; Kopp, B. *Int. J. Mol. Med.* **2012**, 30 (3), 703–707.
- (137) Koskinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. Total synthesis of sphingosine and its analogs. V *Sphingolipid Metabolism and Cell Signaling Part A*; Academic Press: New York, 2000; 458–479.
- (138) Curfman, C.; Liotta, D. Synthesis of sphingosine and sphingoid bases. V *Sphingolipid Metabolism and Cell Signaling Part A*; Academic Press: New York, 2000; 391–440.
- (139) Liao, J.; Tao, J.; Lin, G.; Liu, D. *Tetrahedron* **2005**, 61 (20), 4715–4733.
- (140) Morales-Serna, J. A.; Llaveria, J.; Diaz, Y.; Matheu, M. I.; Castillon, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14 (20), 2483–2521.
- (141) Martinková, M.; Gonda, J.; Jacková, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27 (24), 1187–1212.

- (142) Gao, Y.; He, X.; Ding, F.; Zhang, Y. *Synth.* **2016**, *48* (23), 4017–4037.
- (143) Thirupathi, B.; Bharath, Y.; Mohapatra, D. K. *Arkivoc* **2016**, *2016* (ii), 162–171.
- (144) Jin, T.; Zhao, L.; Huang, M.; Yue, Y.; Zheng, Z. Bin; Ham, W. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (5), 725–729.
- (145) Zaed, A. M.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (23), 8030–8037.
- (146) Pandey, M.; Chowdhury, P. S.; Dutta, A. K.; Kumar, P.; Pal, S. *RSC Adv.* **2013**, *3* (35), 15442–15448.
- (147) Vulupala, H. R.; Sajja, Y.; Nagarapu, R. B. a L. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19* (20), 2040–2045.
- (148) Mori, K.; Matsuda, H. *Justus Liebigs Ann. der Chemie* **1992**, *2*, 131–137.
- (149) Choi, J.; Ha, H. *J. Korean Chem. Soc.* **2015**, *59* (3), 203–204.
- (150) Yun, J. M.; Sim, T. B.; Hahm, H. S.; Lee, W. K.; Ha, H. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (20), 7675–7680.
- (151) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (41), 7562–7565.
- (152) Wepplo, P. J.; (American Cyanamid Company). US 4460776, **1984**.
- (153) Gastrock, W. H.; Wepplo, P. J.; (American Cyanamid Company). US 4683324, **1987**.
- (154) Androvič, L.; Drabina, P.; Panov, I.; Frumarová, B.; Kalendová, A.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (9), 775–780.
- (155) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Scott, M. J. *Angew. Chem.* **1992**, *104* (4), 439–441.
- (156) Segarra, A. M.; Guerrero, R.; Claver, C.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9* (1), 191–200.
- (157) Heckel, A.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85* (3), 913–926.
- (158) Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (2), 360–417.
- (159) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (14), 4875–4881.
- (160) Hoecker, J.; Rudolf, G. C.; Bächle, F.; Fleischer, S.; Lindner, B. D.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, (23), 5149–5159.
- (161) Mettu, R.; Thatikonda, N. R.; Olusegun, O. S.; Vishvakarma, R.; Vaidya, J. R. *Arch. Org. Chem.* **2012**, (vi), 421–436.
- (162) Qin, D.-D.; Yu, W.; Zhou, J.-D.; Zhang, Y.-C.; Ruan, Y.-P.; Zhou, Z.-H.; Chen, H.-B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (49), 16541–16544.
- (163) Abad, J. L.; Nieves, I.; Rayo, P.; Casas, J.; Fabriàs, G.; Delgado, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (12), 5858–5866.
- (164) Glassner, M.; Vergaelen, M.; Hoogenboom, R. *Polym. Int.* **2018**, *67* (1), 32–45.

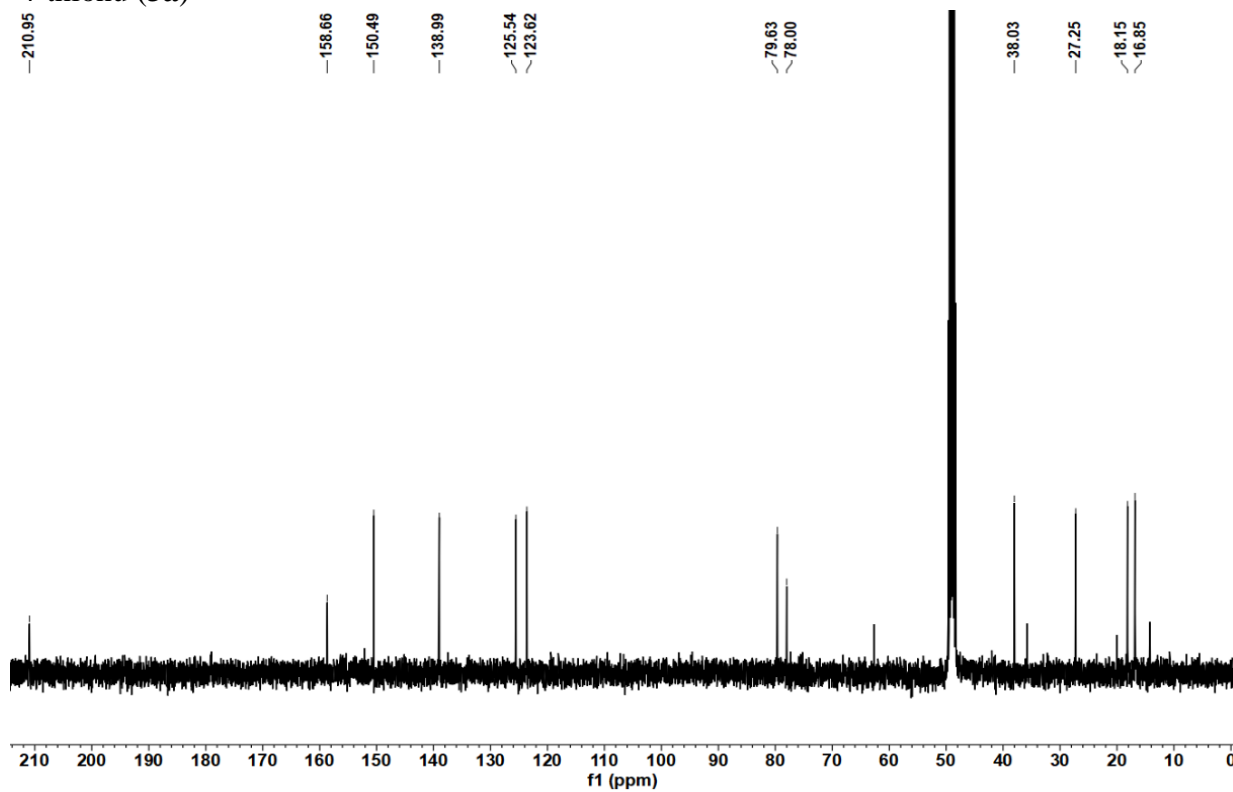
- (165) Tomalia, D. A.; Sheetz, D. P. *J. Polym. Sci. Part A-1 Polym. Chem.* **1966**, 4 (9), 2253–2265.

PŘÍLOHY

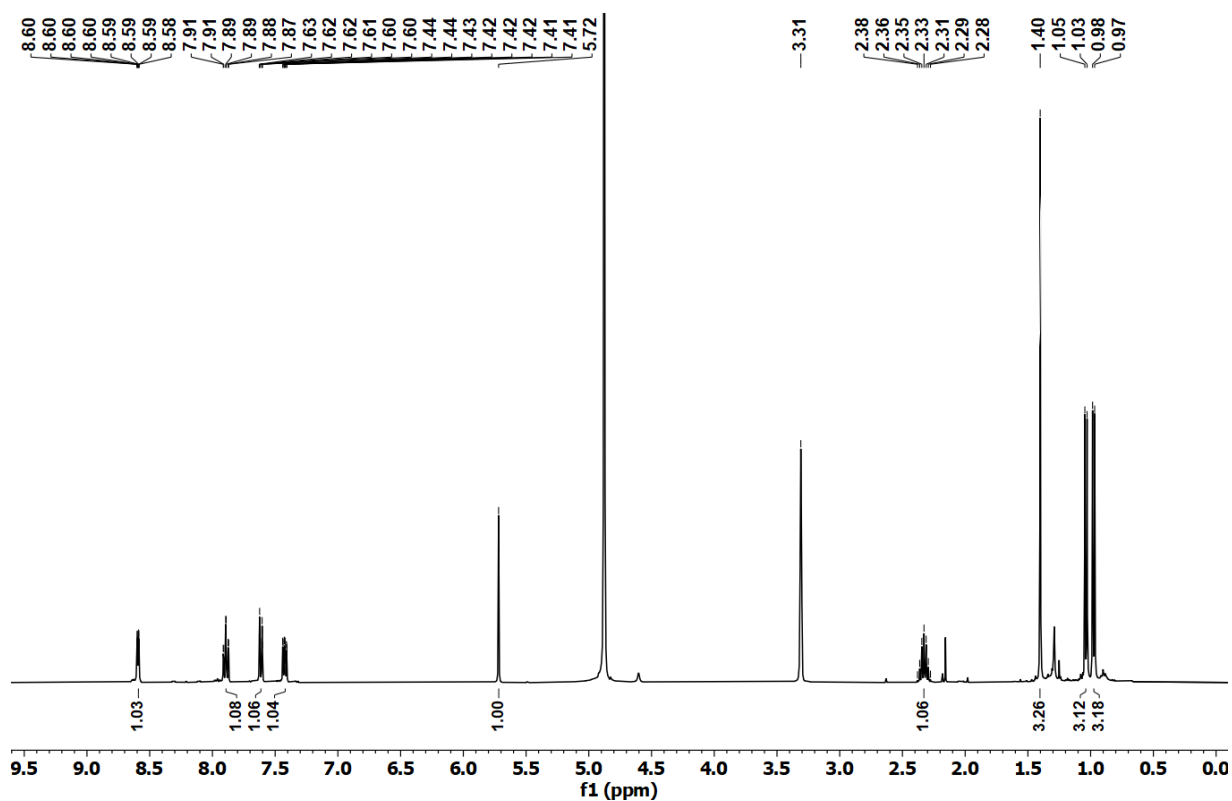
^1H NMR spektrum ($\text{MeOD-}d_4$) – $(2R,5S)$ -5-isopropyl-5-methyl-(2-pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-thionu (**3a**)



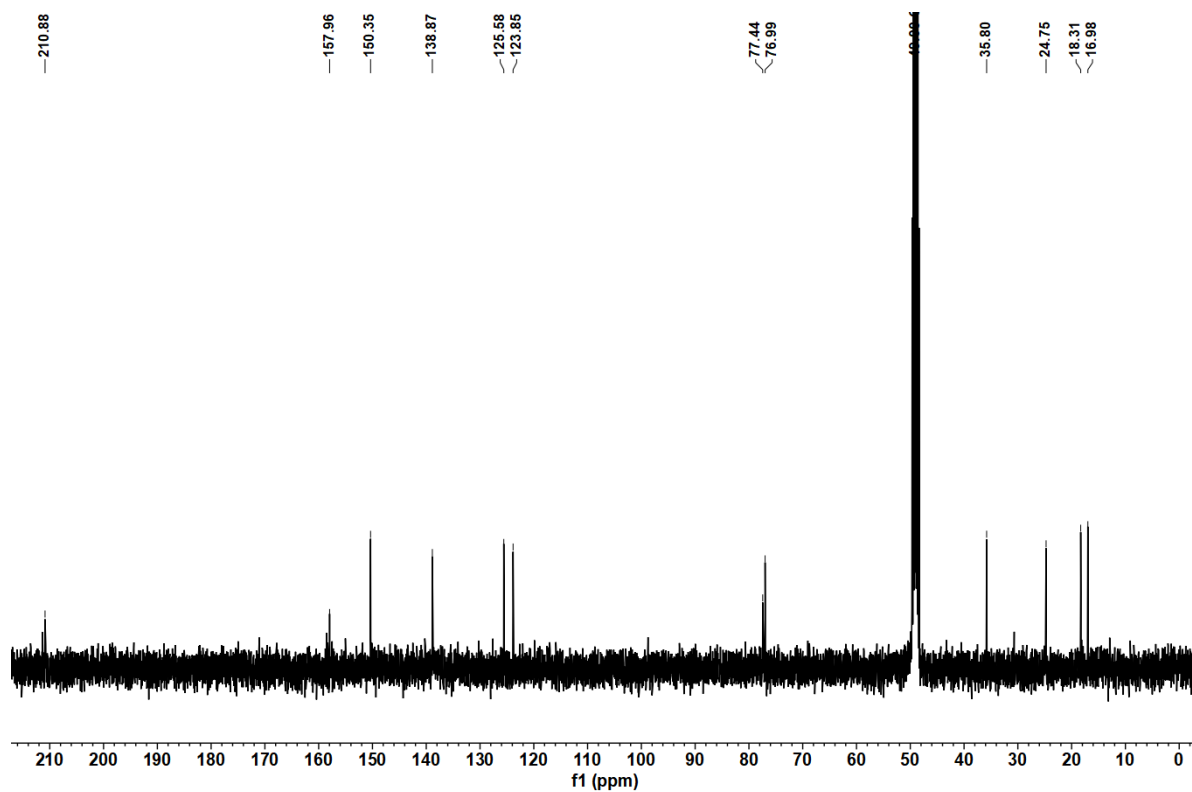
^{13}C NMR spektrum ($\text{MeOD-}d_4$) – $(2R,5S)$ -5-isopropyl-5-methyl-(2-pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-thionu (**3a**)



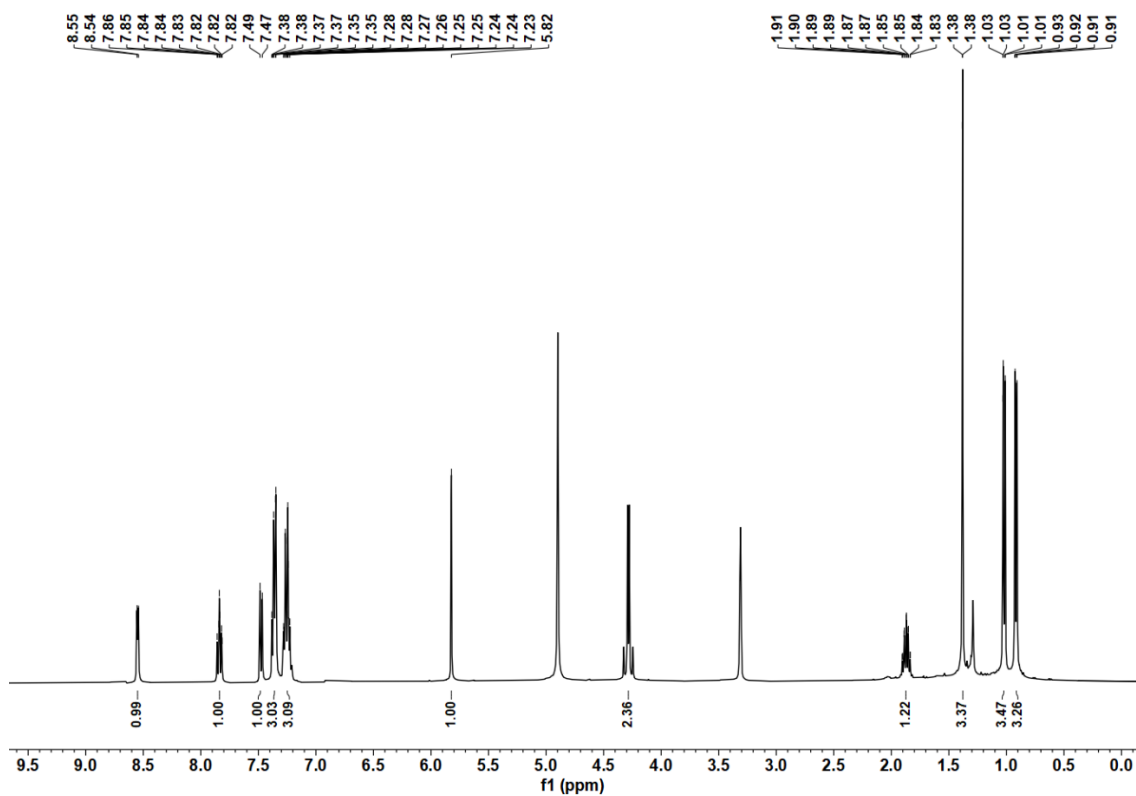
^1H NMR spektrum ($\text{MeOD-}d_4$) – (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-(2-pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-thionu (**3b**)



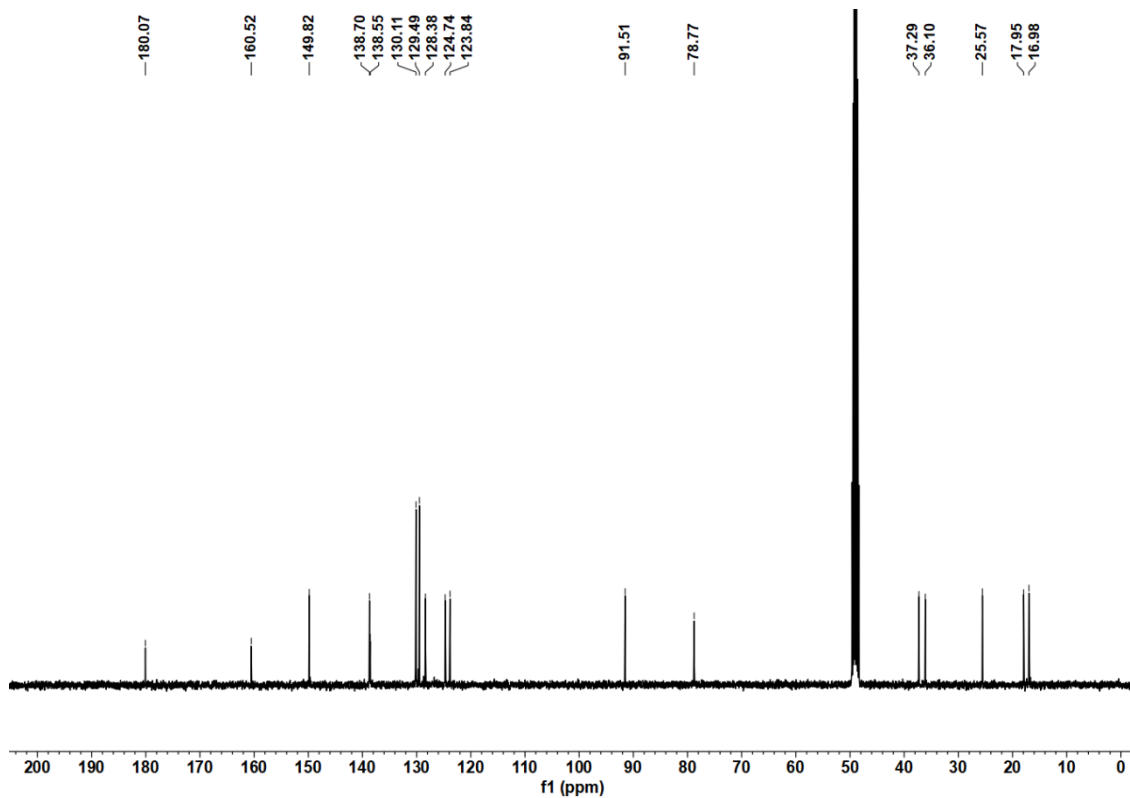
^{13}C NMR spektrum ($\text{MeOD-}d_4$) – (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-(2-pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-thionu (**3b**)



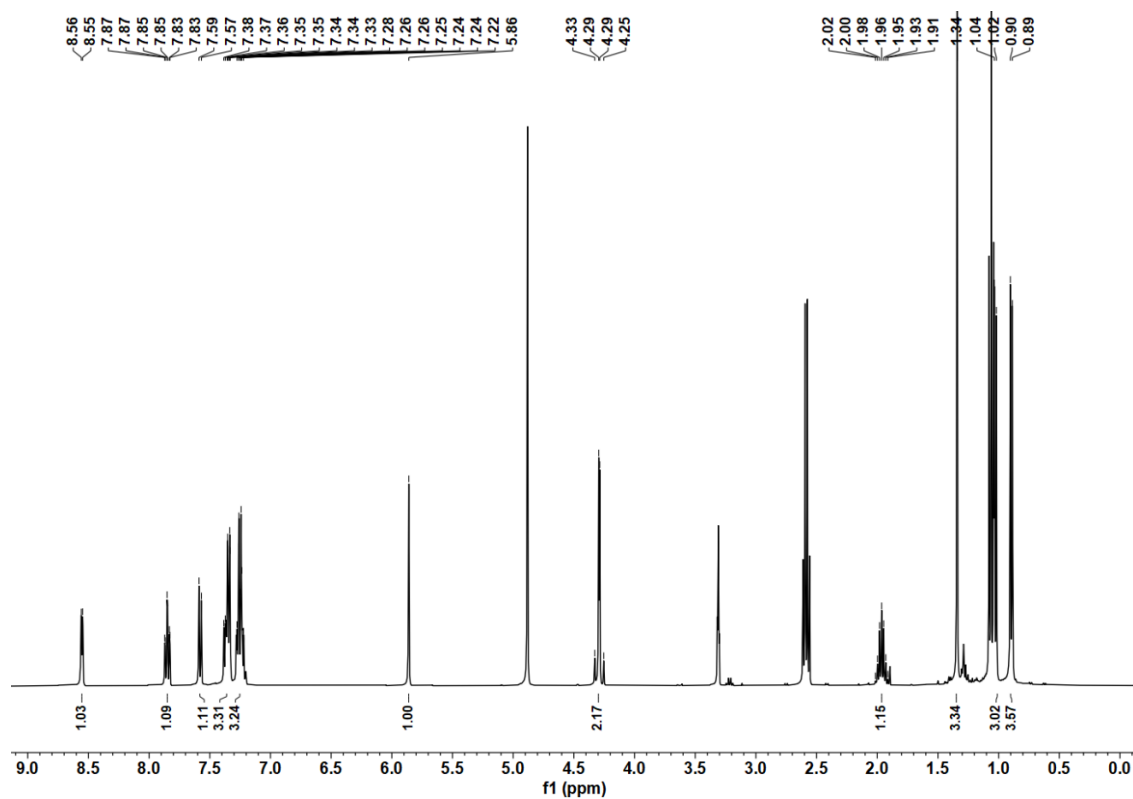
^1H NMR spektrum ($\text{MeOD-}d_4$) (2*R*,5*S*)-4-benzylsulfanyl-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolinu (**5a**)



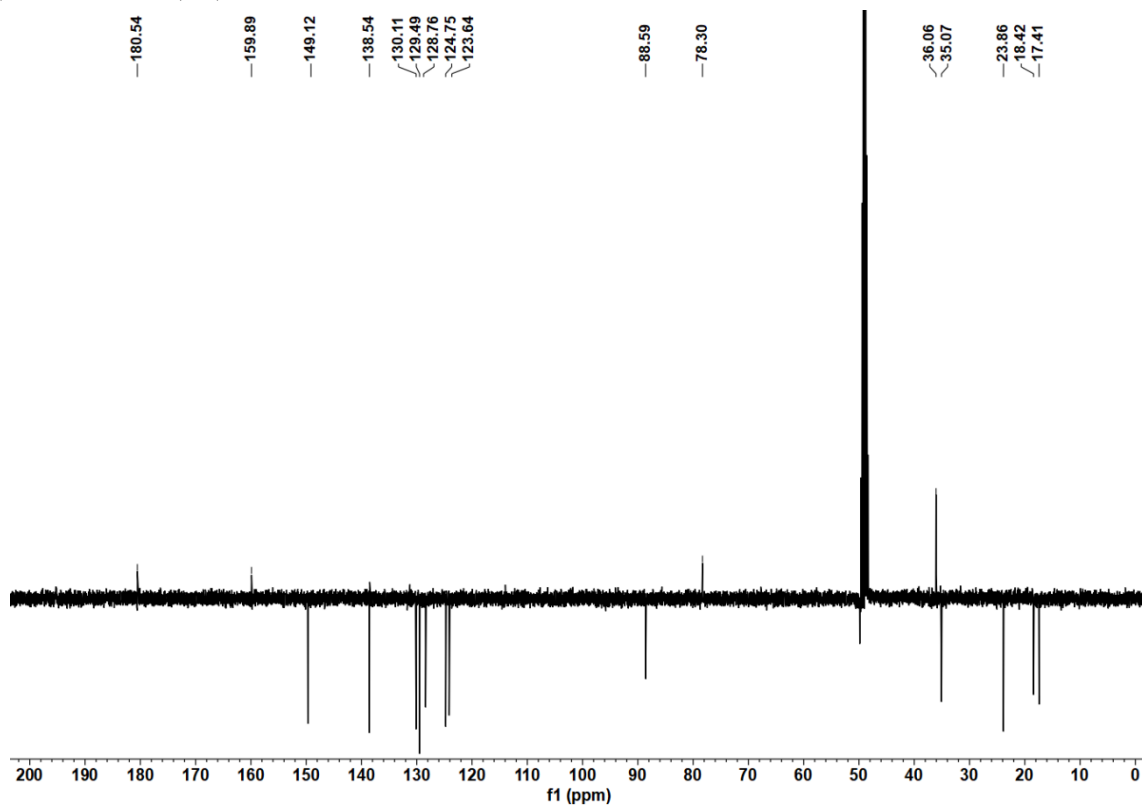
^{13}C NMR spektrum ($\text{MeOD-}d_4$) (2*R*,5*S*)-4-benzylsulfanyl-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolinu (**5a**)

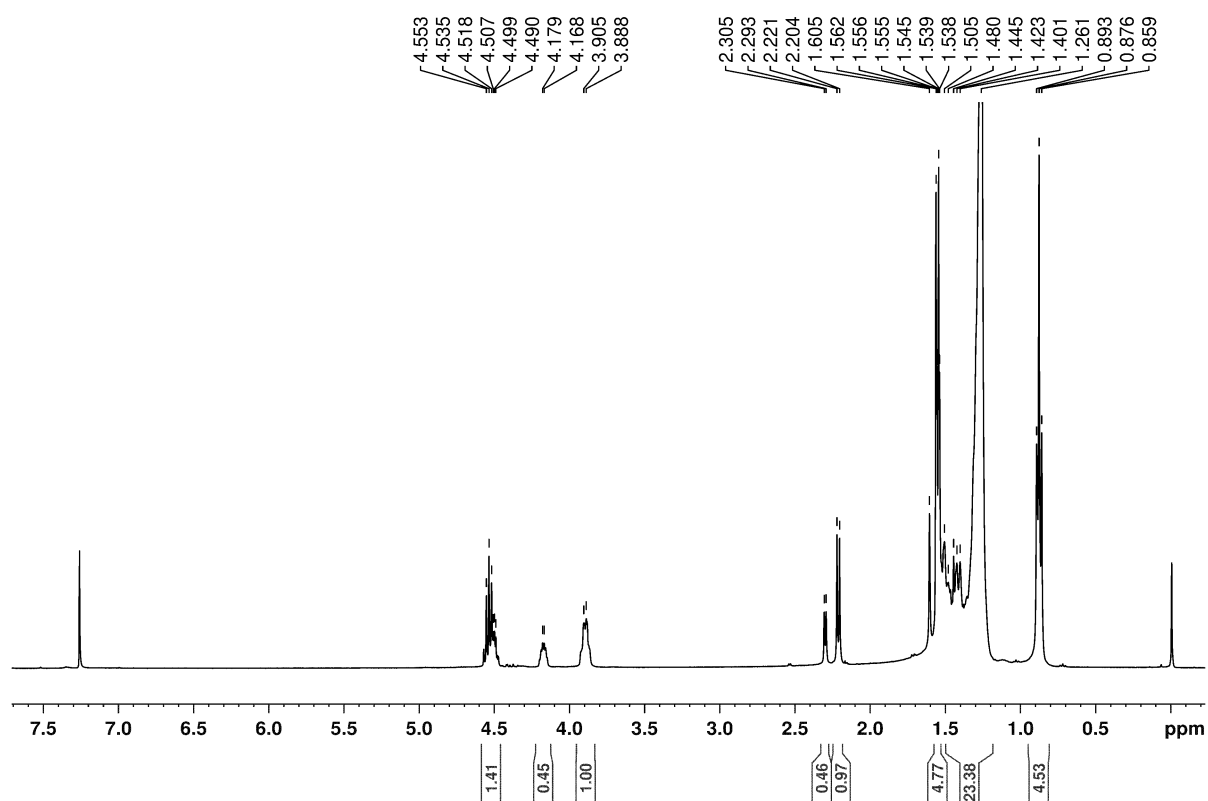
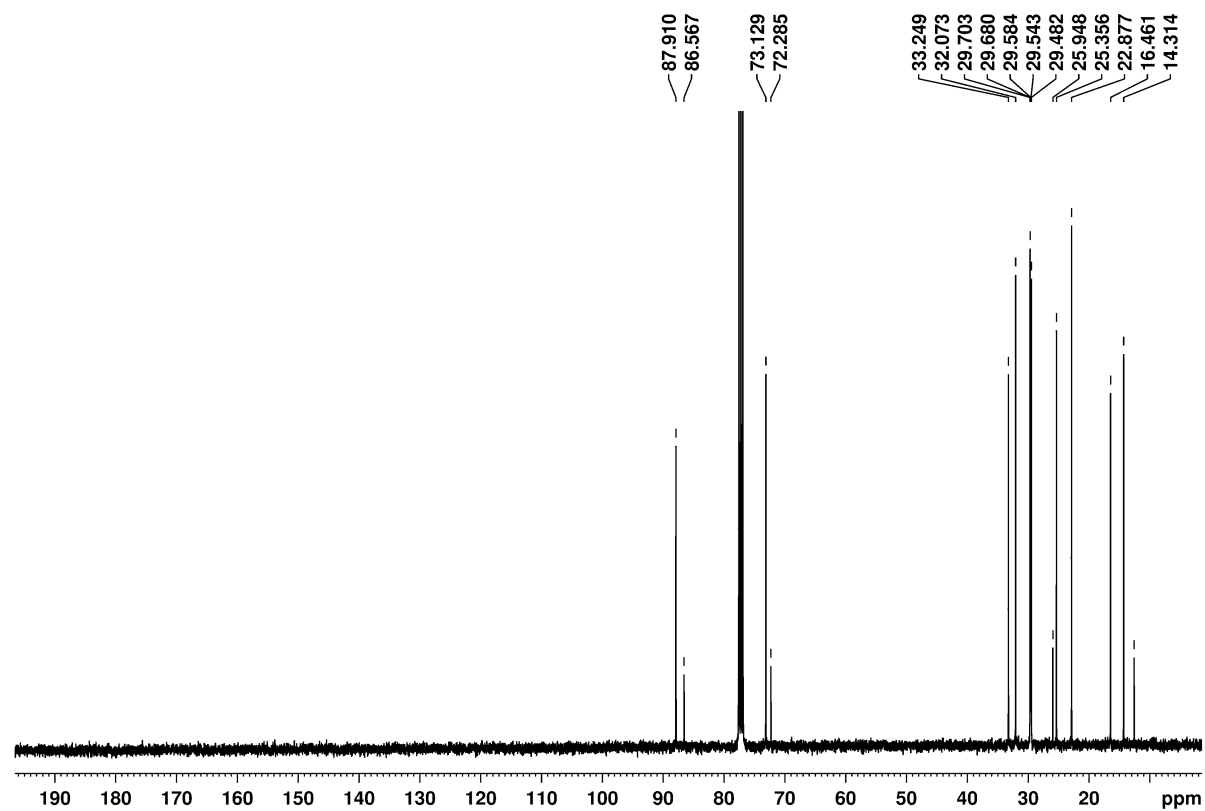


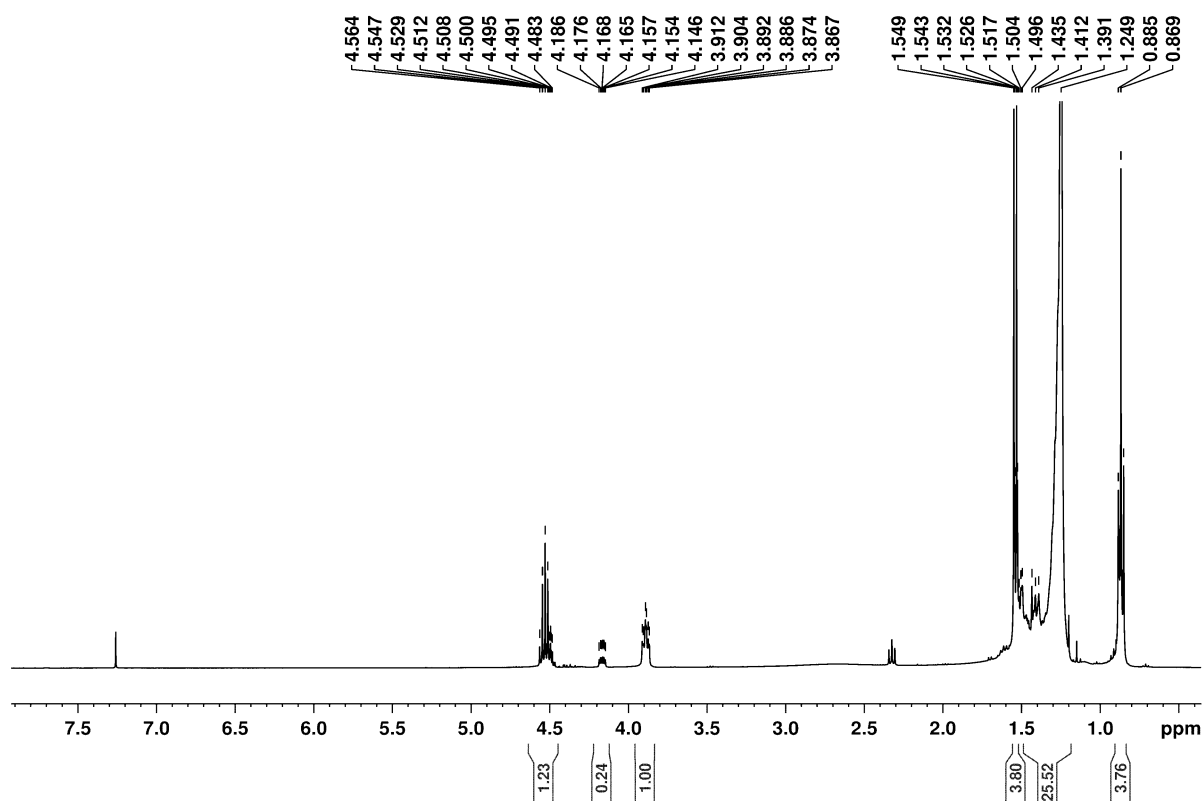
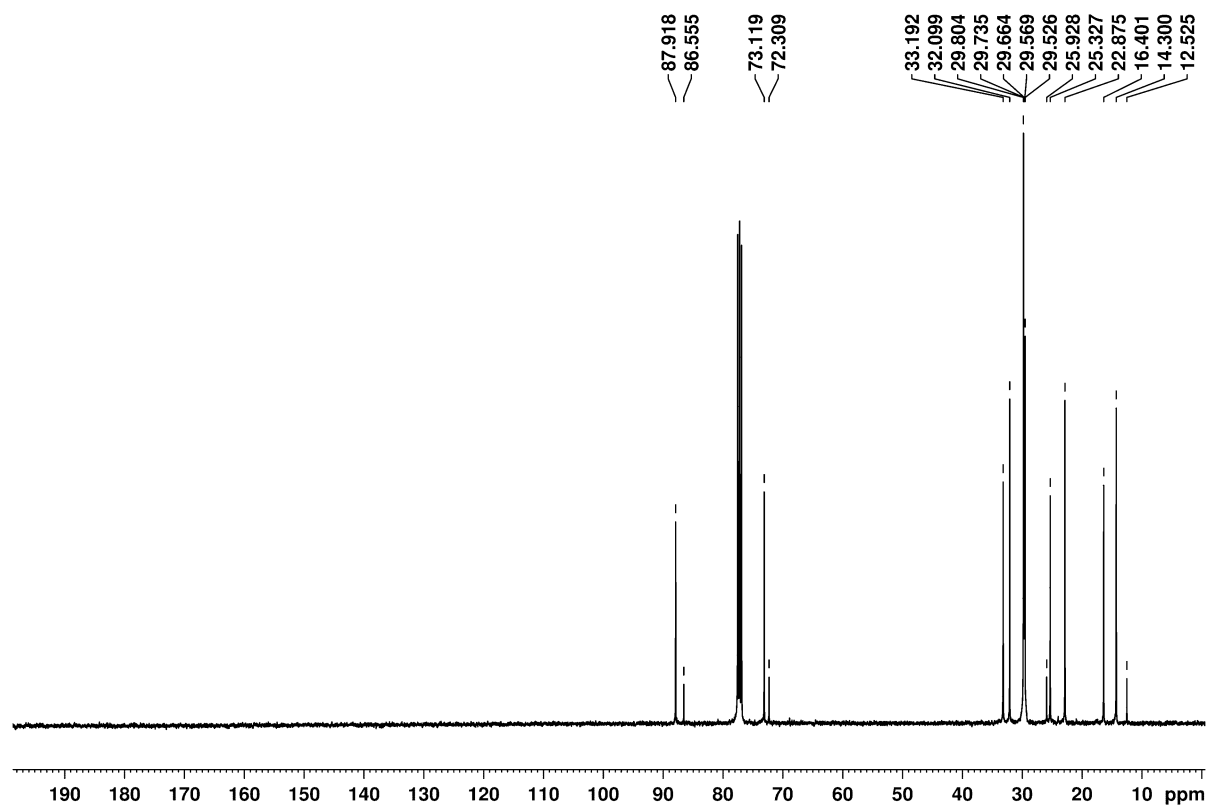
^1H NMR spektrum ($\text{MeOD-}d_4$) (2*S*,5*S*)-4-benzylsulfanyl-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolinu (**5b**)

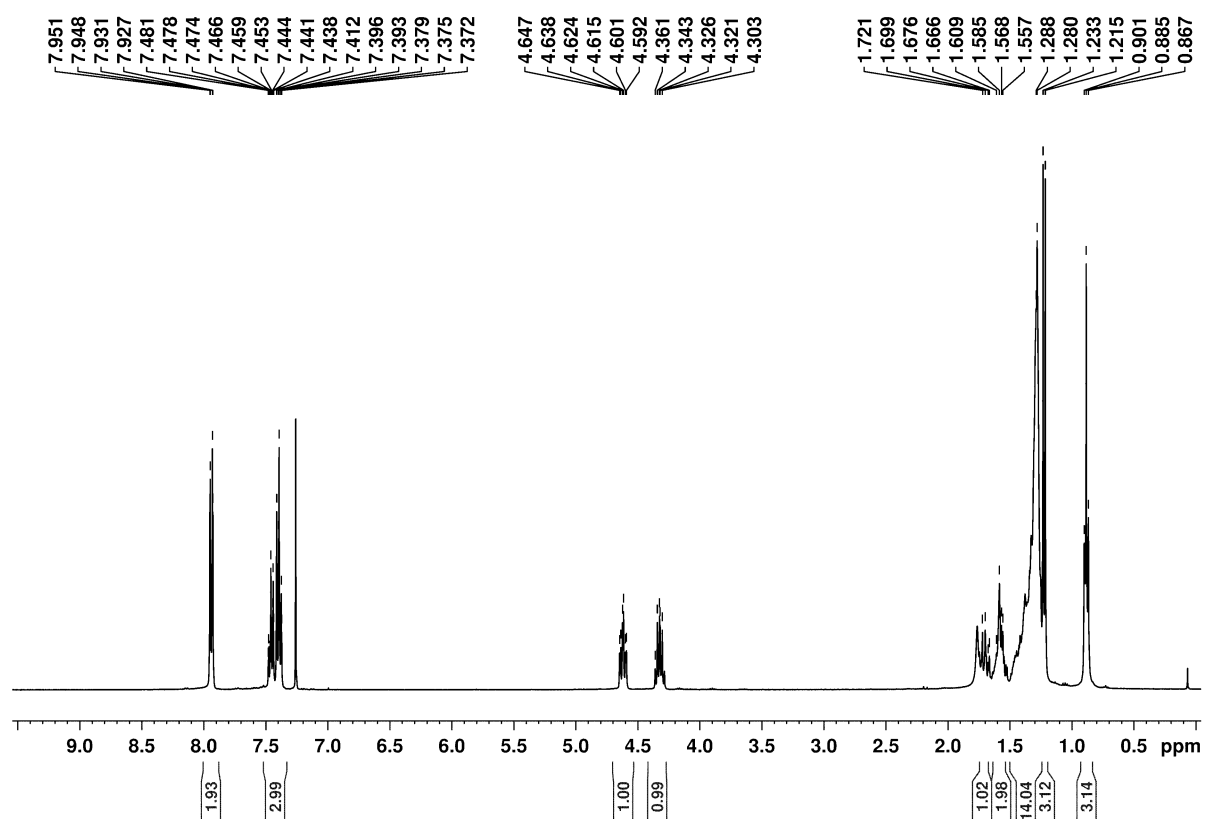
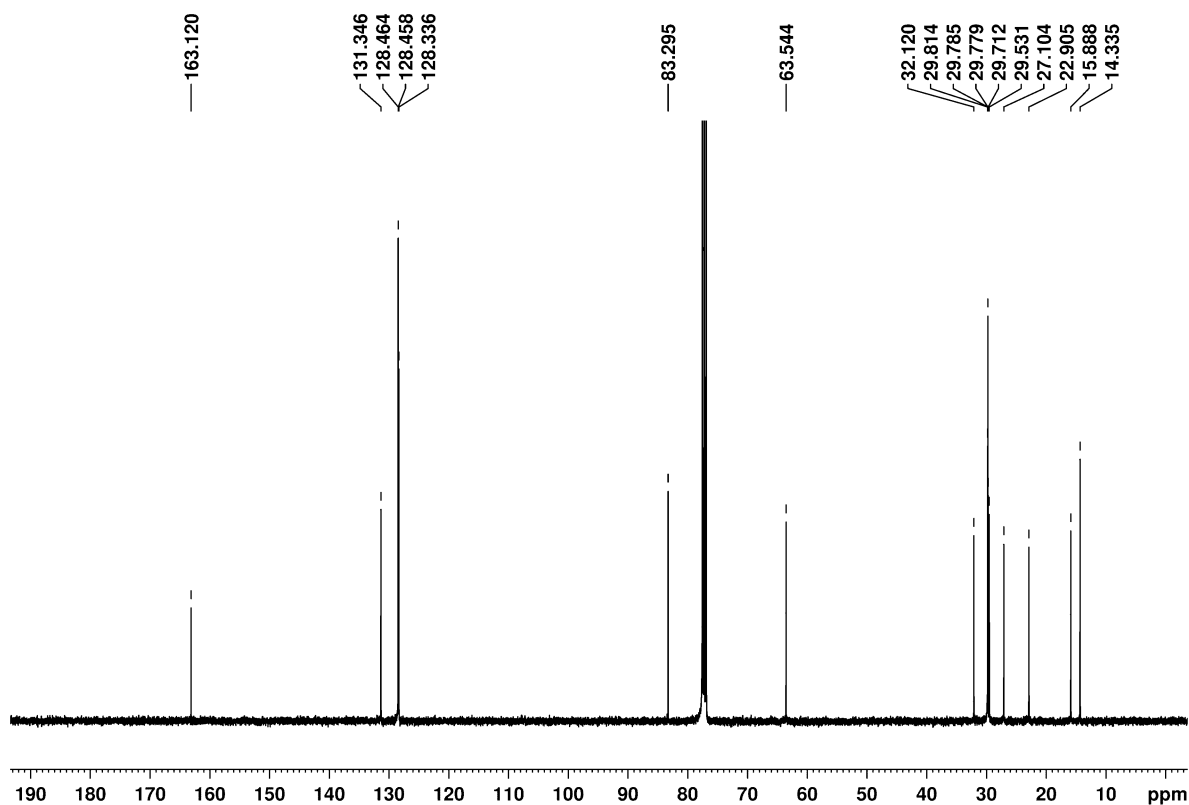


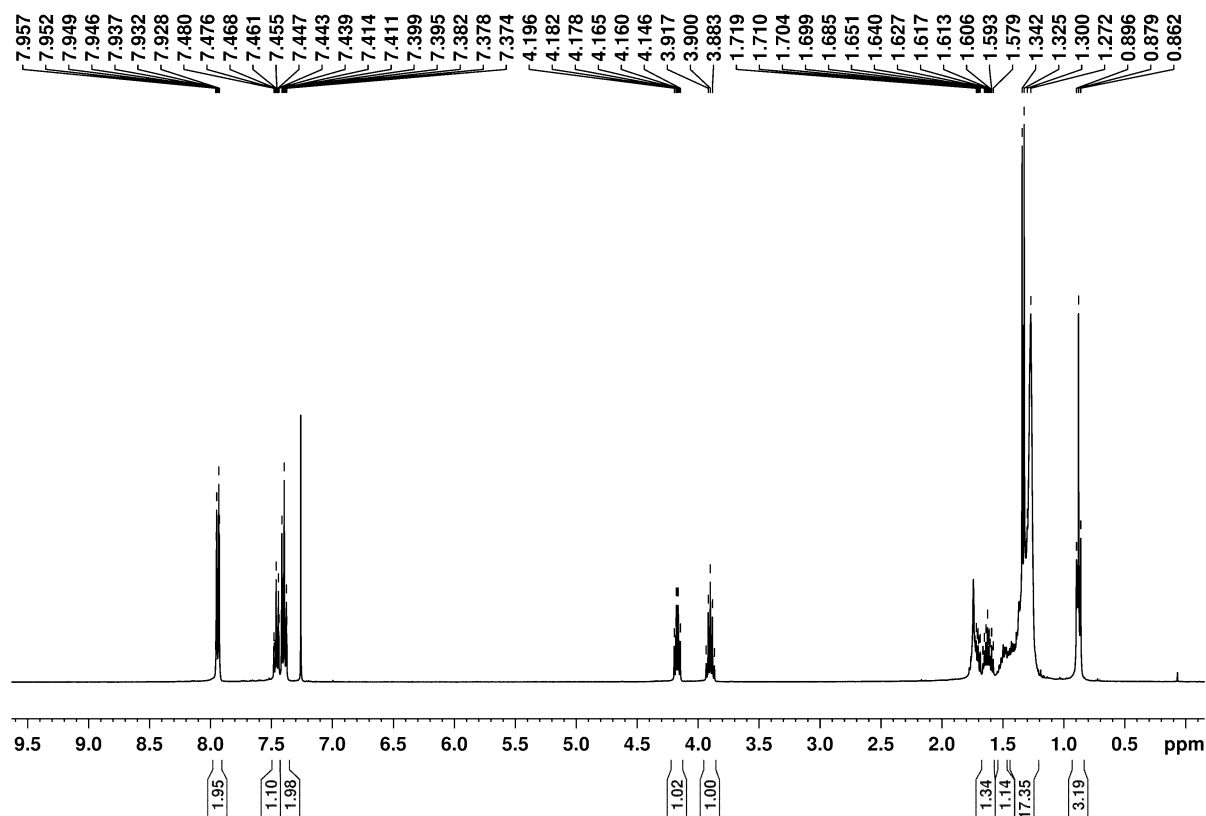
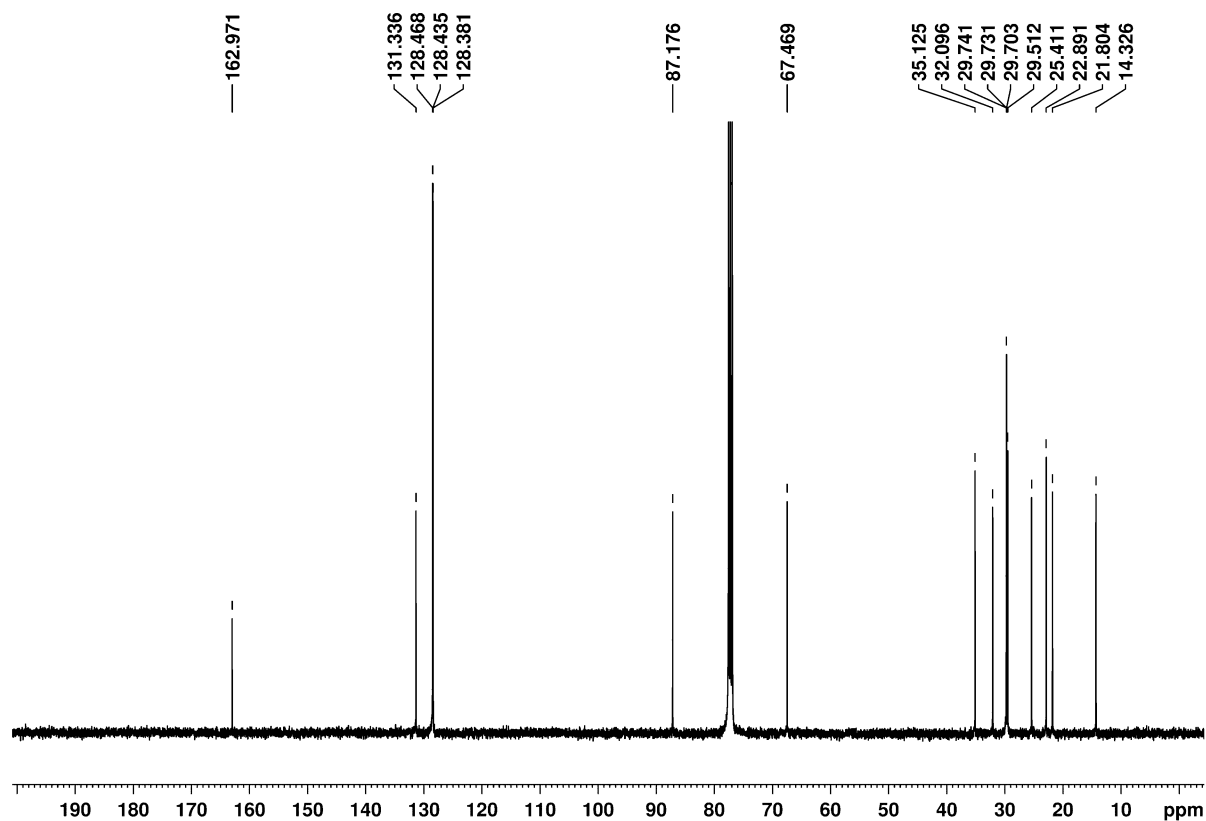
^{13}C NMR spektrum ($\text{MeOD-}d_4$) (2*S*,5*S*)-4-benzylsulfanyl-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolinu (**5b**)

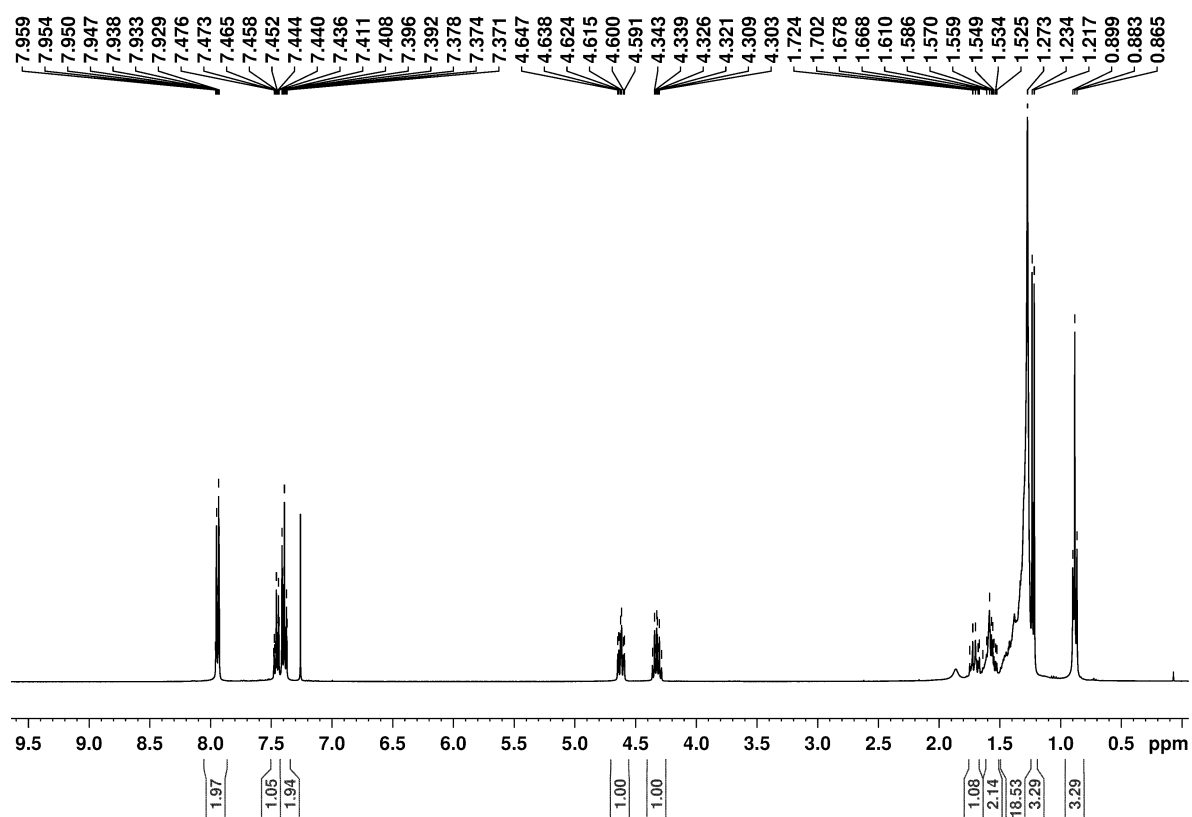
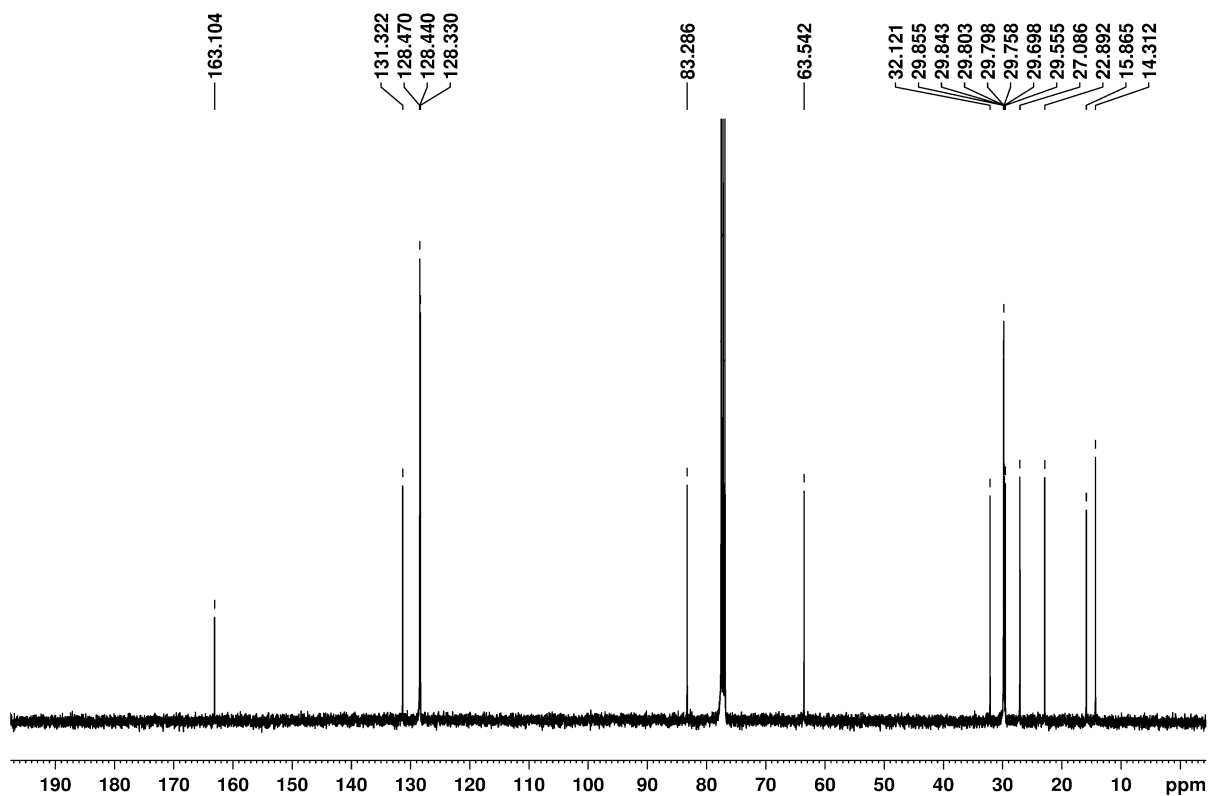


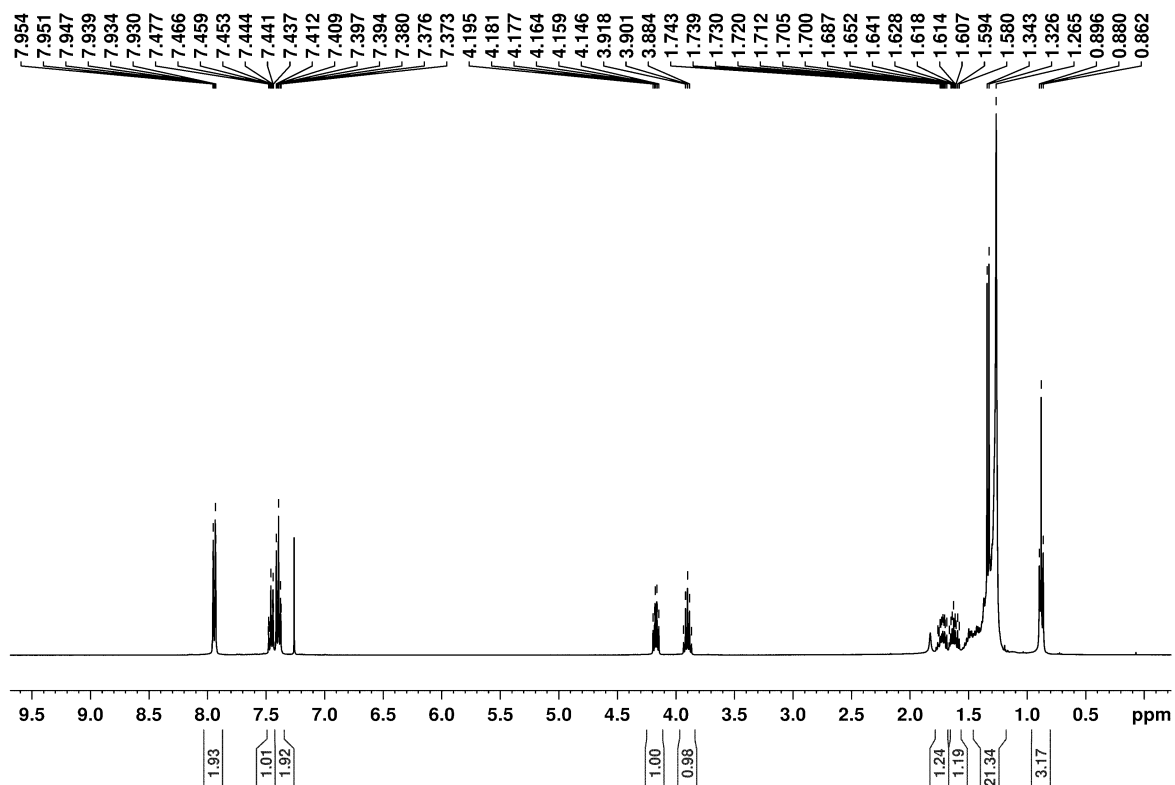
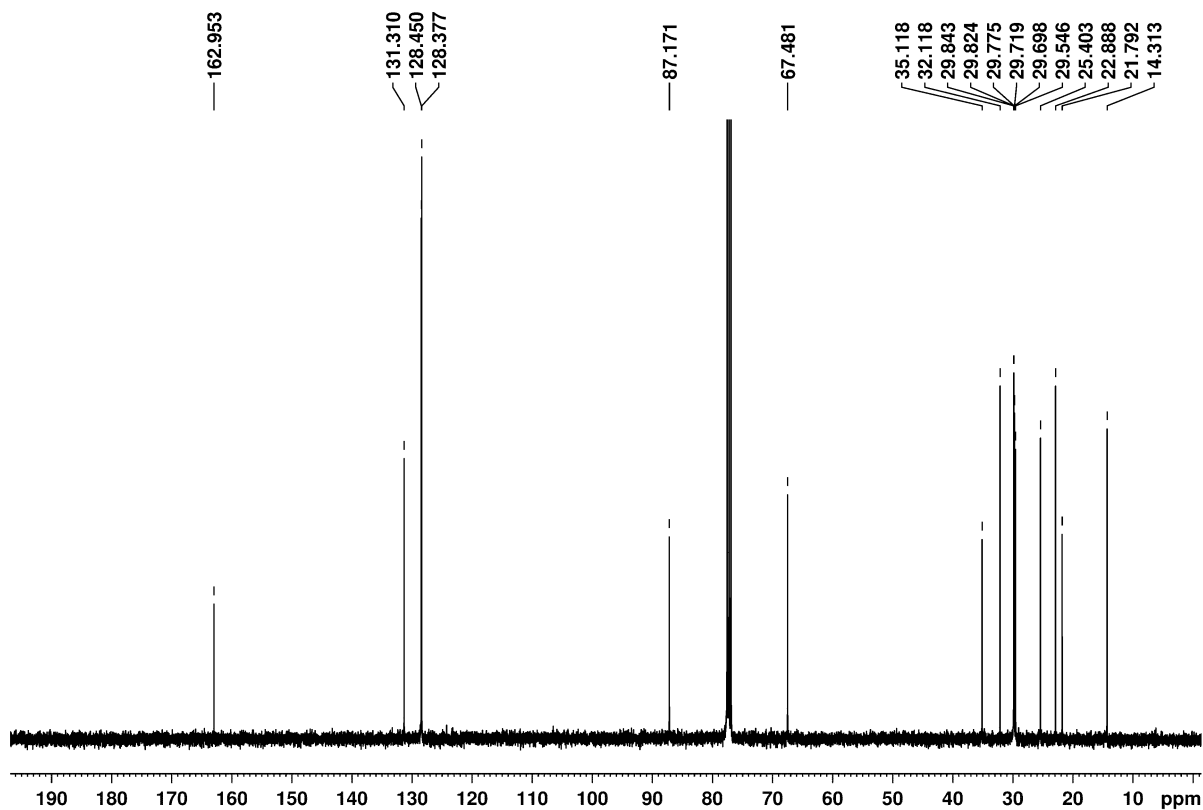
^1H NMR spektrum (CDCl_3) 2-nitrododekan-3-olu (**14**) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) 2-nitrododekan-3-olu (**14**)

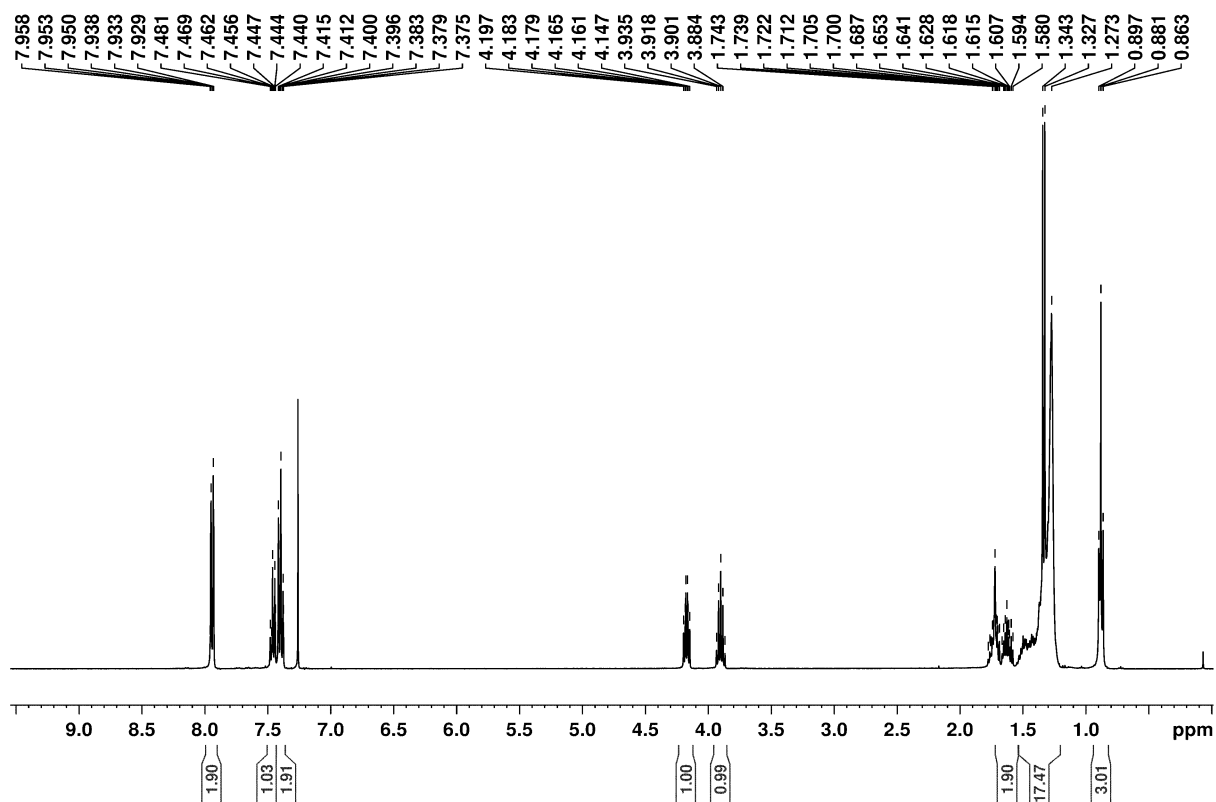
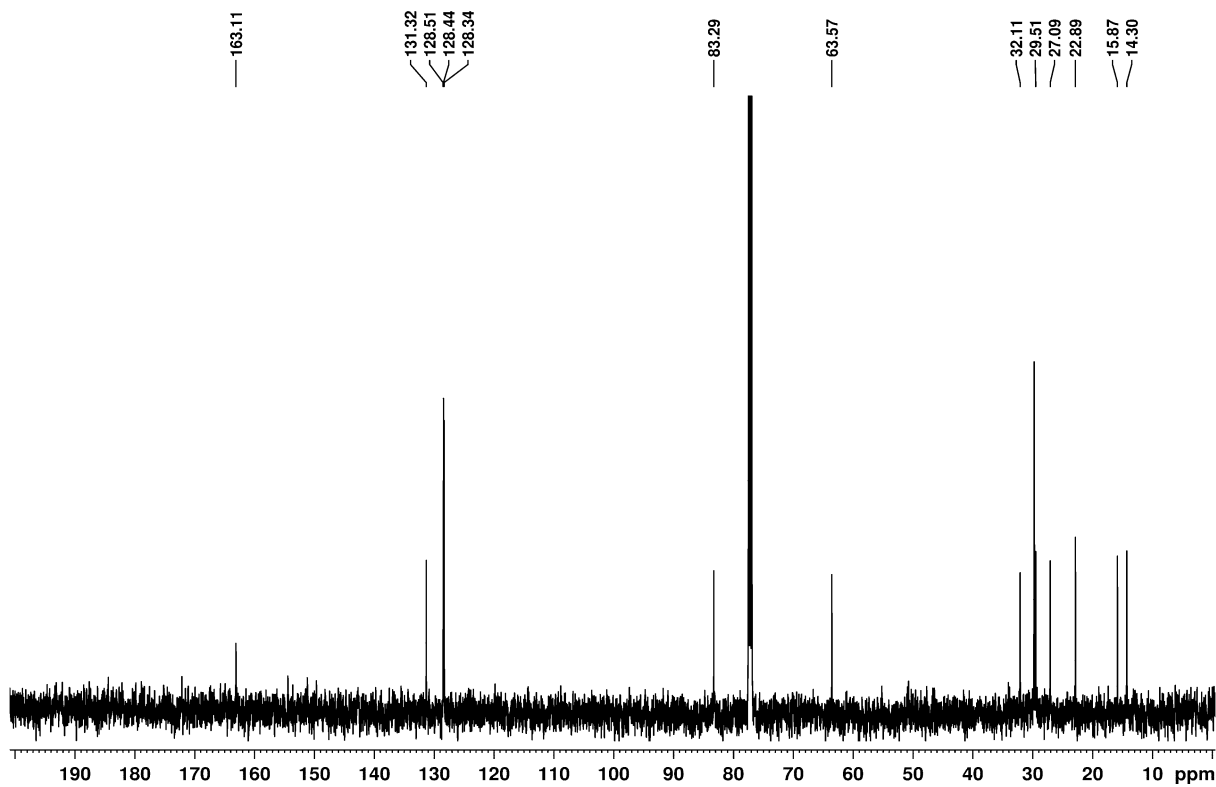
^1H NMR spektrum (CDCl_3) 2-nitrotetradekan-3-olu (**15**) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) 2-nitrotetradekan-3-olu (**15**)

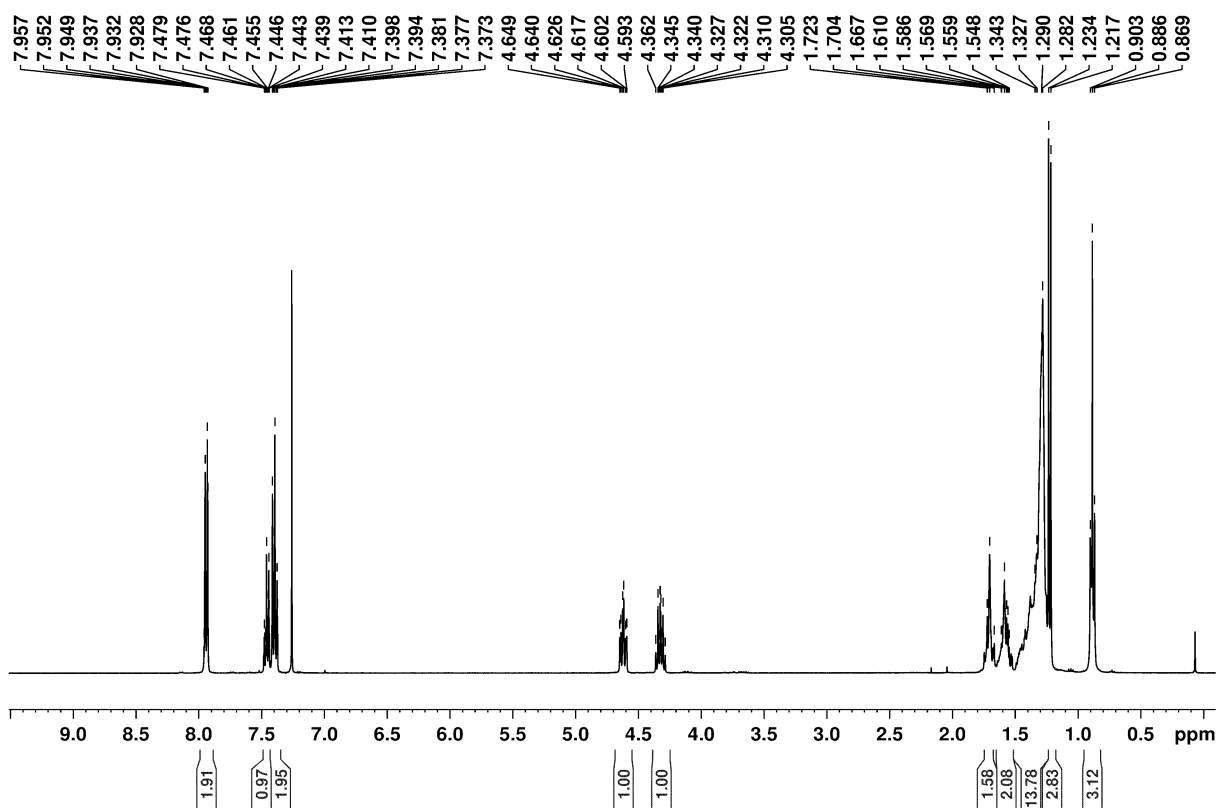
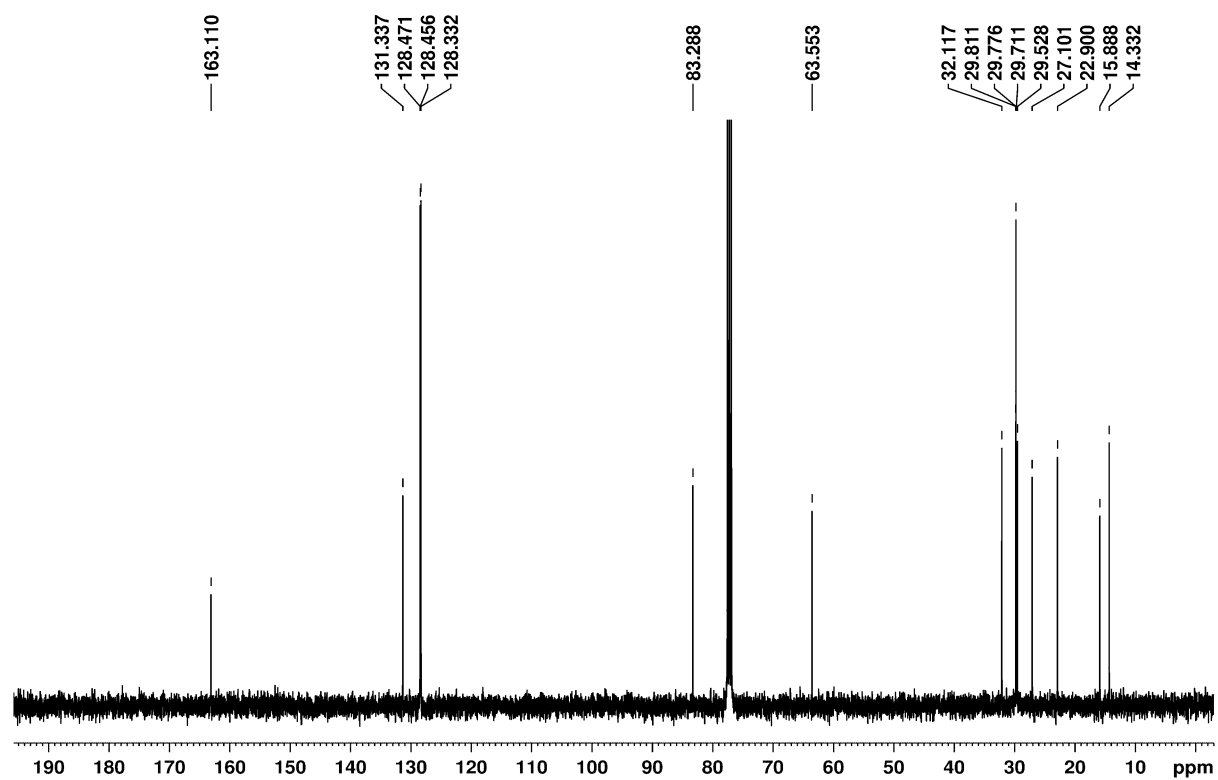
^1H NMR spektrum (CDCl_3) (\pm)-*cis*-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((\pm)-*cis*-18) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (\pm)-*cis*-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((\pm)-*cis*-18)

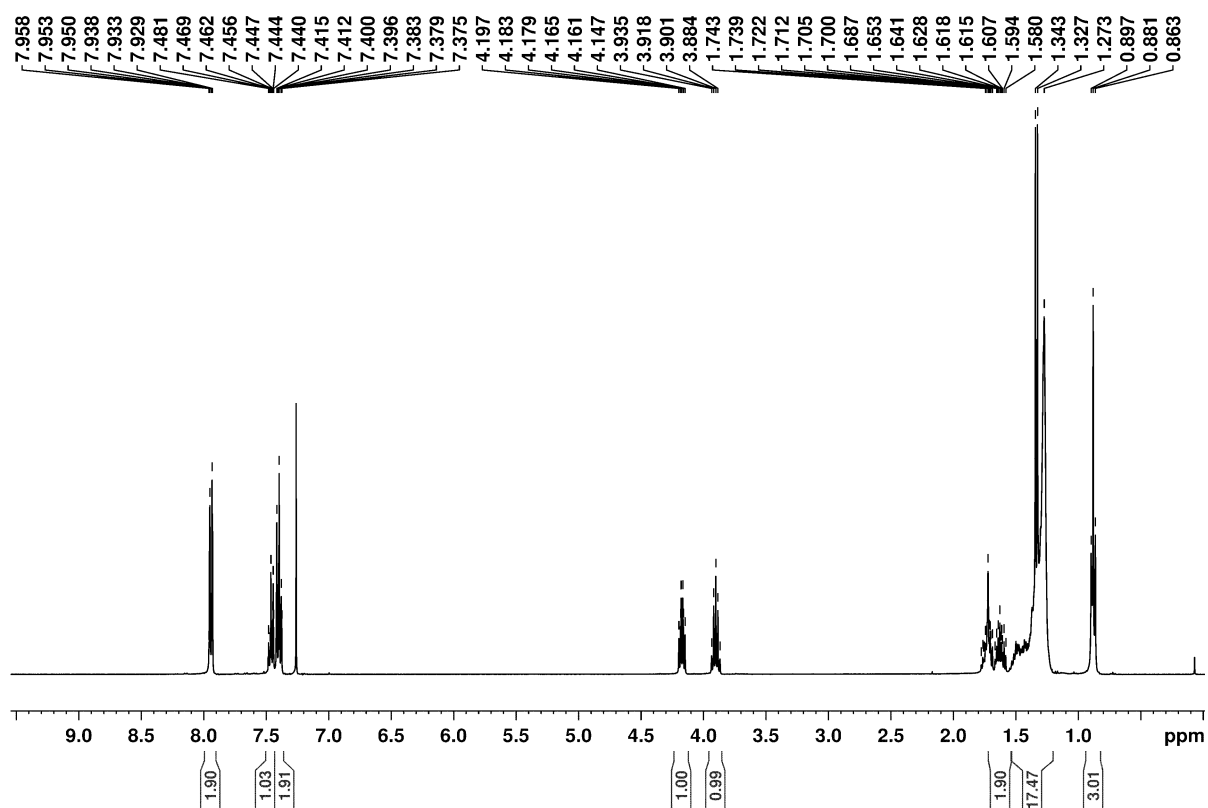
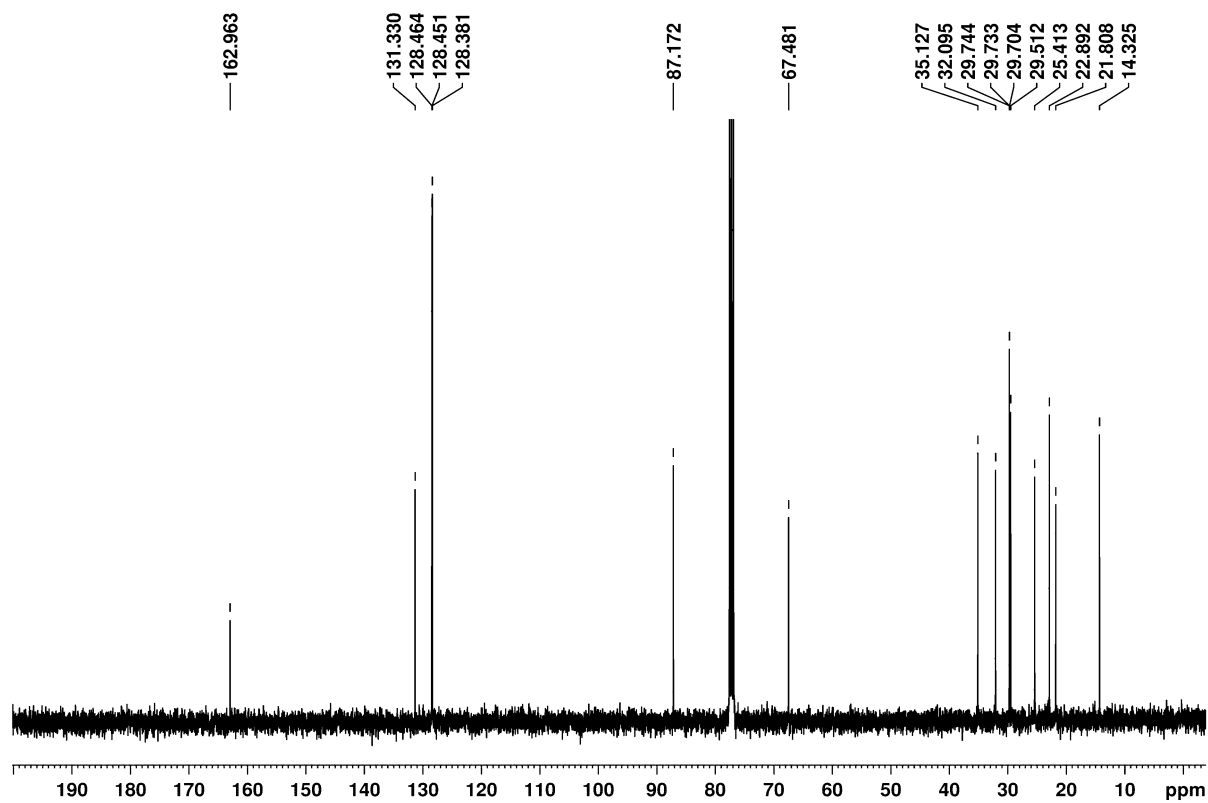
^1H NMR spektrum (CDCl_3) (\pm)-*trans*-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((\pm)-*trans*-**18**) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (\pm)-*trans*-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((\pm)-*trans*-**18**)

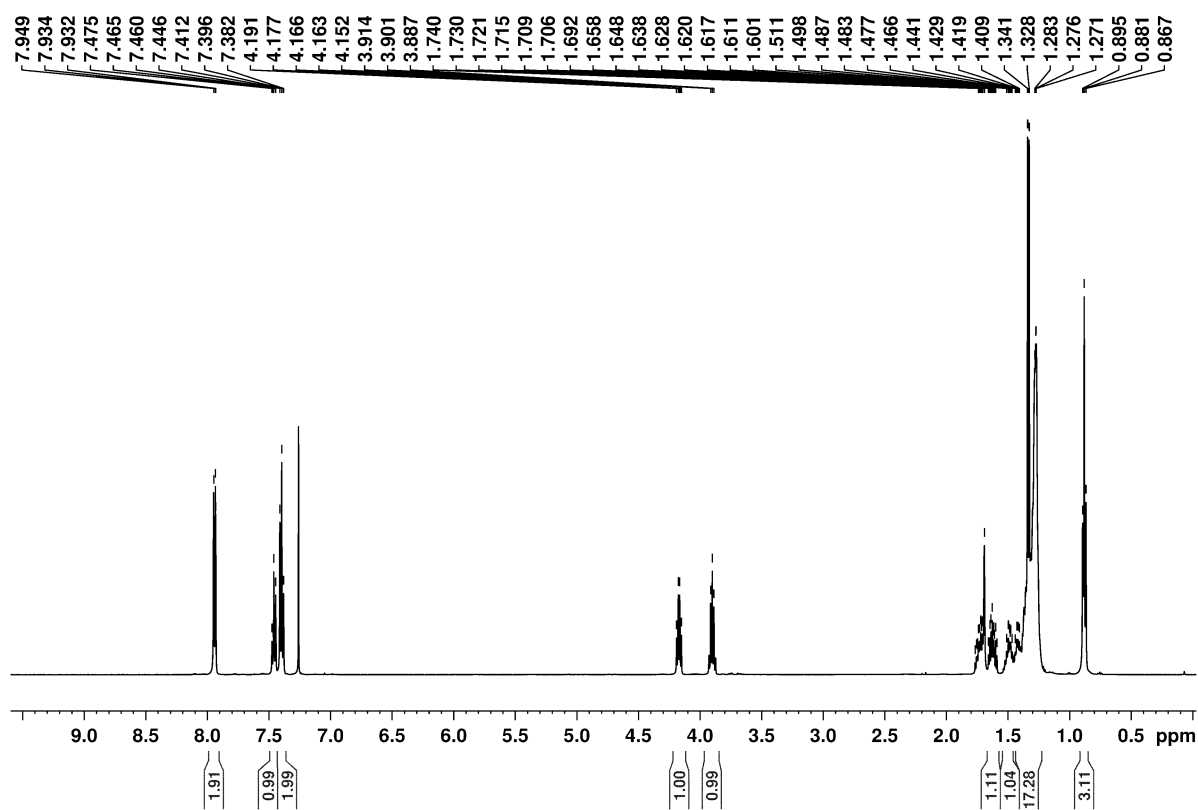
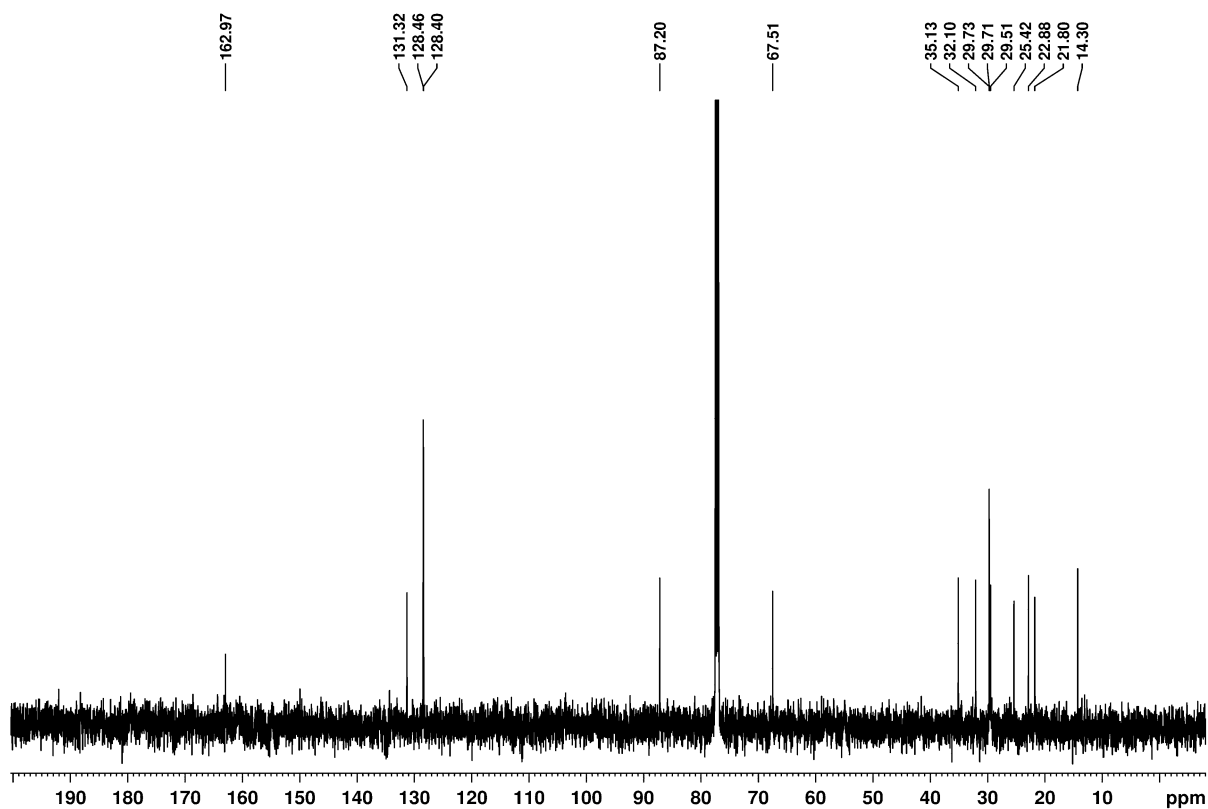
^1H NMR spektrum (CDCl_3) (\pm)-*cis*-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((\pm)-*cis*-19) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (\pm)-*cis*-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((\pm)-*cis*-19)

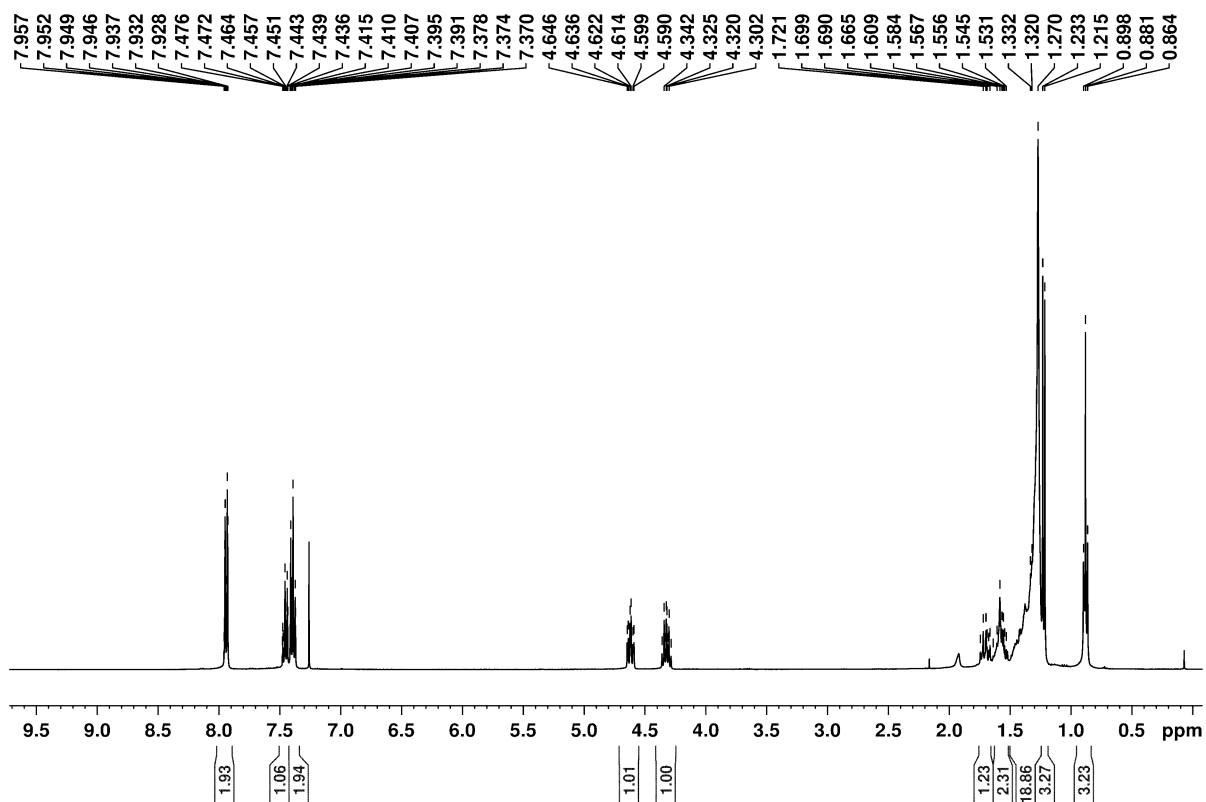
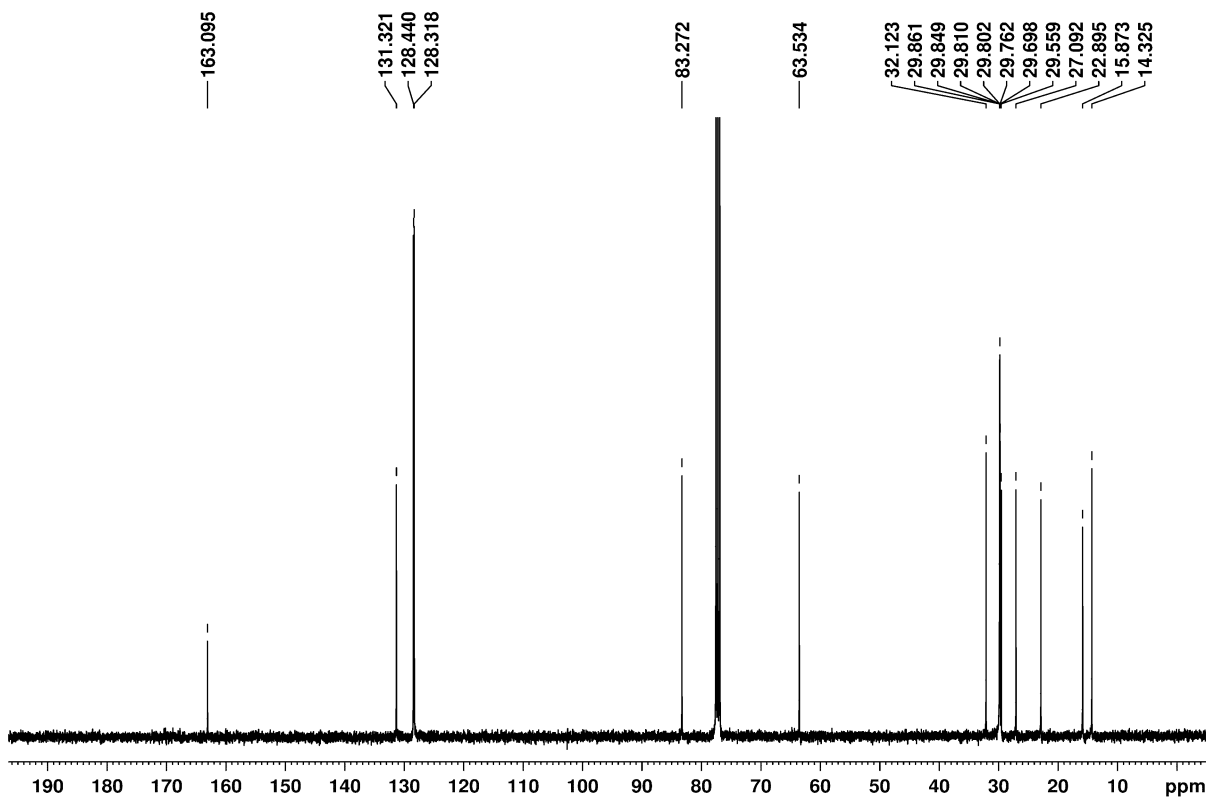
^1H NMR spektrum (CDCl_3) (\pm)-*trans*-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((\pm)-*trans*-19) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (\pm)-*trans*-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((\pm)-*trans*-19)

^1H NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*S*)-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((4*R*,5*S*)-18) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*S*)-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((4*R*,5*S*)-18)

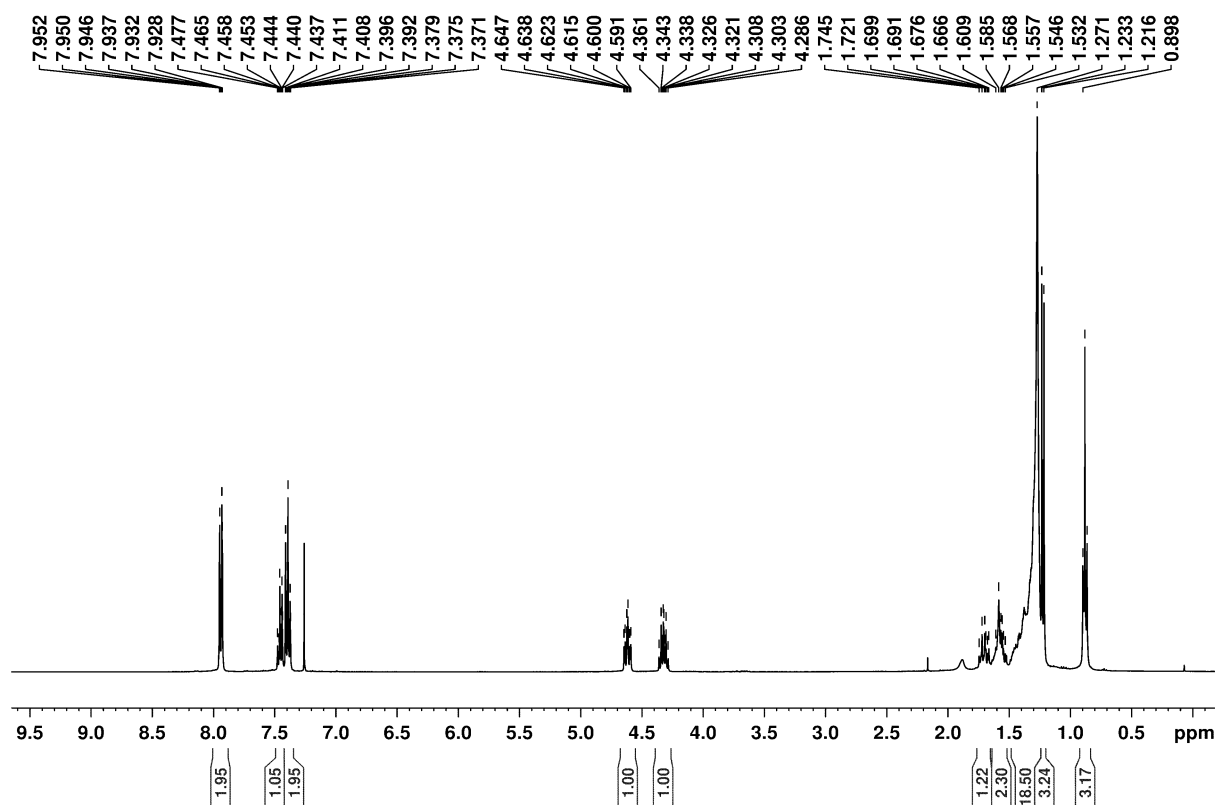
^1H NMR spektrum (CDCl_3) (4*S*,5*R*)-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((4*S*,5*R*)-18) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (4*S*,5*R*)-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((4*S*,5*R*)-18)

^1H NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*R*)-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((4*R*,5*R*)-18) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*R*)-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((4*R*,5*R*)-18)

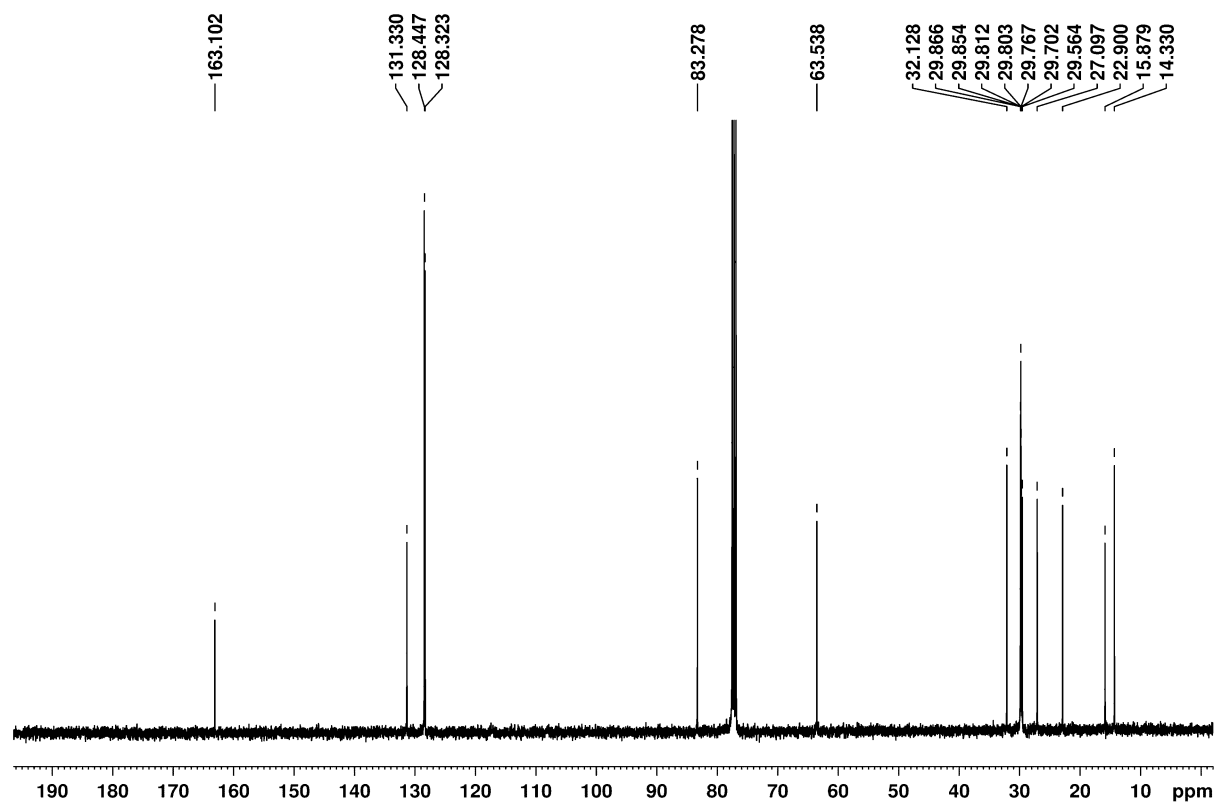
^1H NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*S*)-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((4*S*,5*S*)-18) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*S*)-2-fenyl-4-methyl-5-nonyloxazolinu ((4*S*,5*S*)-18)

^1H NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*S*)-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((4*R*,5*S*)-19) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*S*)-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((4*R*,5*S*)-19)

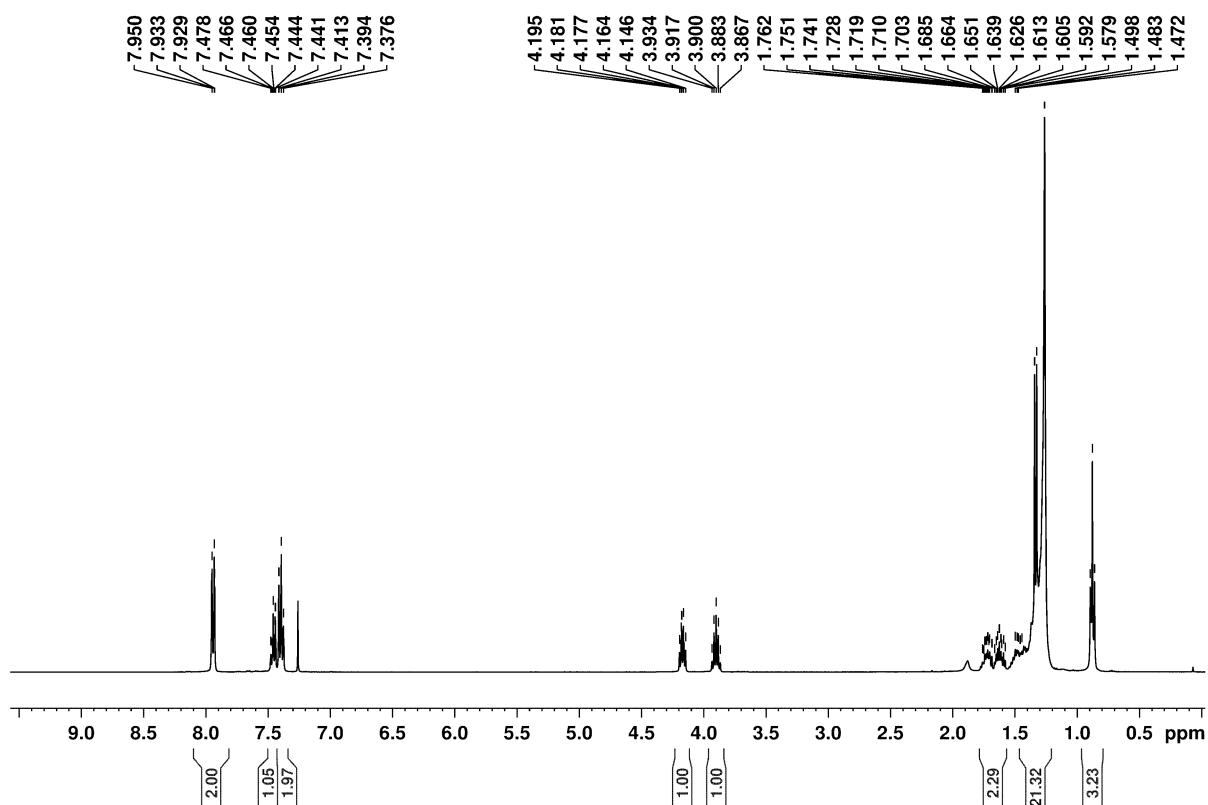
^1H NMR spektrum (CDCl_3) (4*S*,5*R*)-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((4*S*,5*R*)-19)



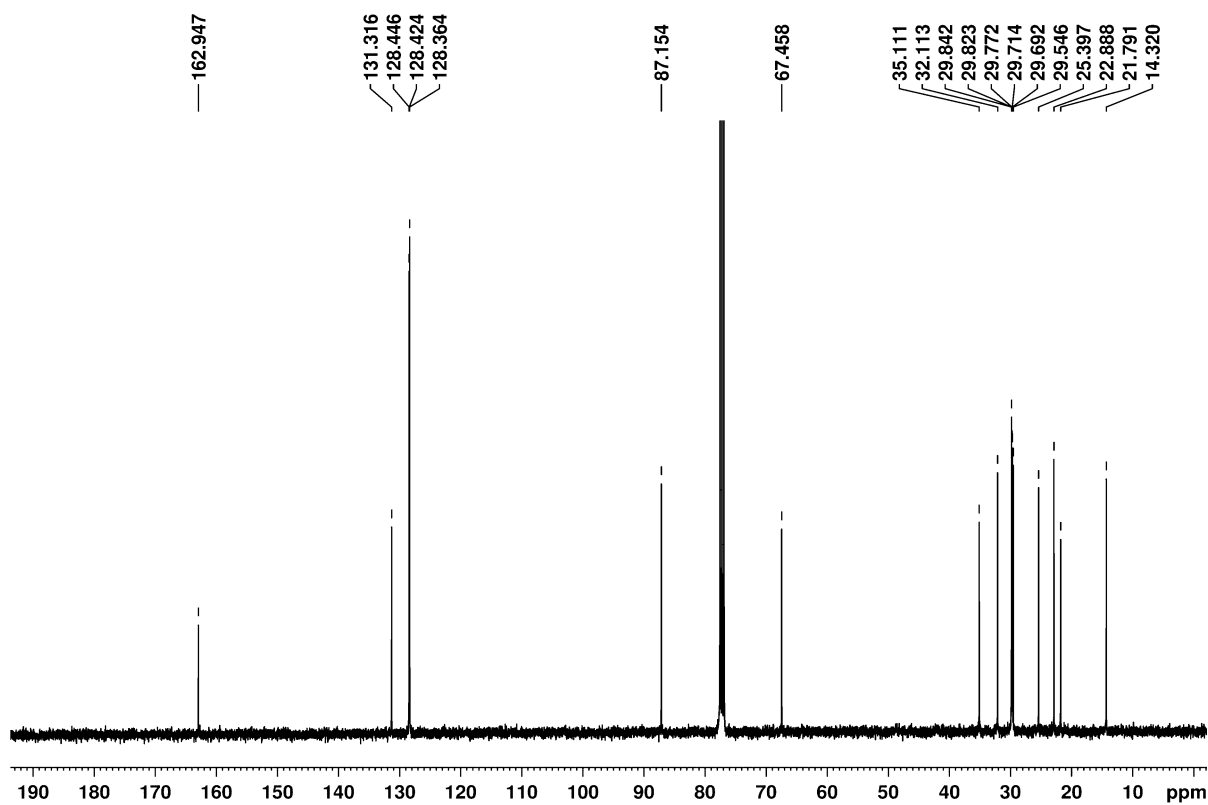
^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (4*S*,5*R*)-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((4*S*,5*R*)-19)

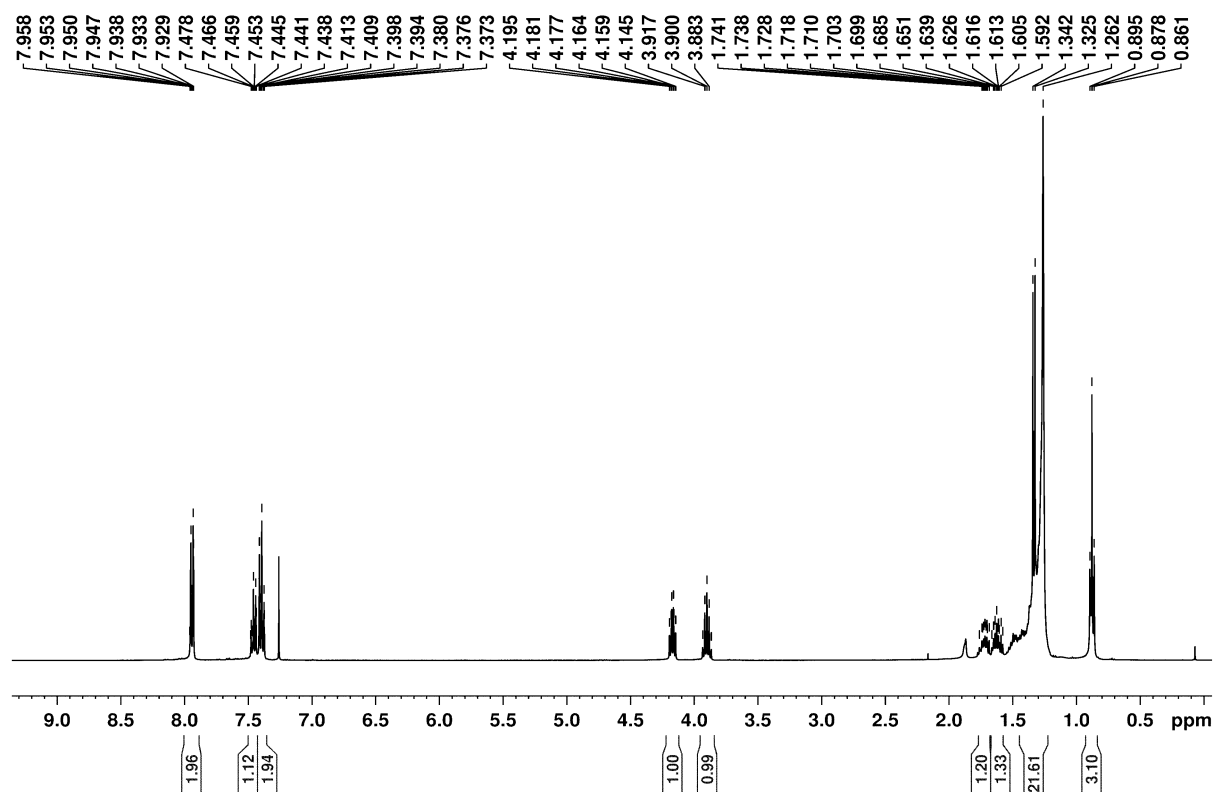
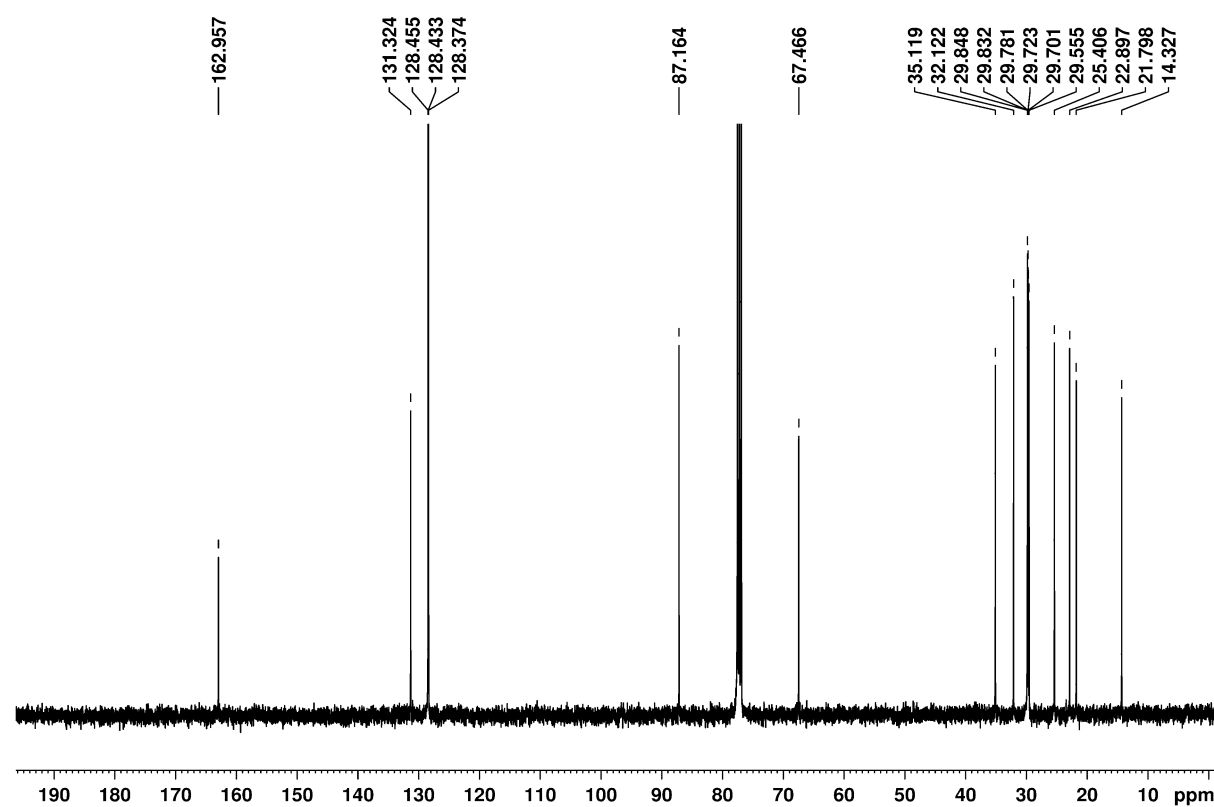


^1H NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*R*)-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((4*R*,5*R*)-19)

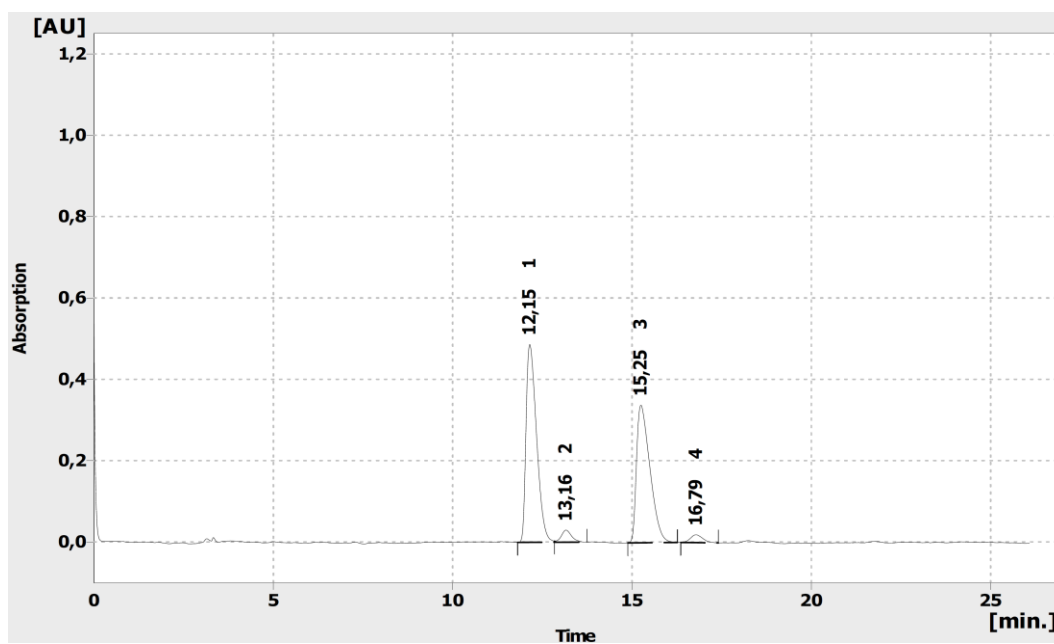


^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*R*)-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((4*R*,5*R*)-19)



^1H NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*S*)-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((4*S*,5*S*)-19) ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3) (4*R*,5*S*)-2-fenyl-4-methyl-5-undecyloxazolinu ((4*S*,5*S*)-19)

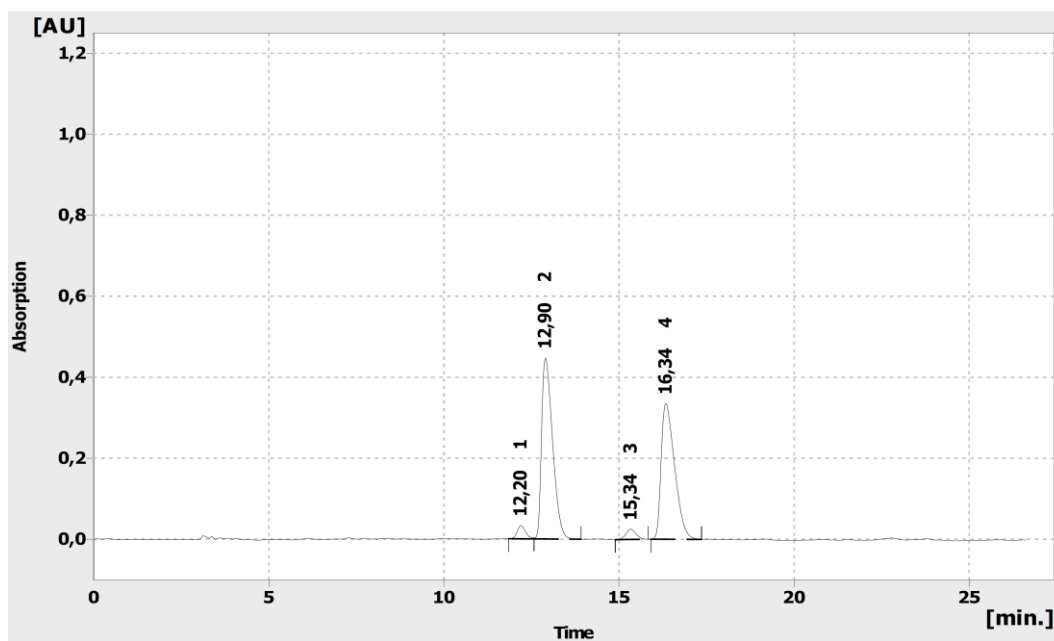
HPLC chromatogram 2-nitrododekan-3-olu (**14**) s použitím katalyzátoru **11a** po epimerizaci



Result Table

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 12,150 | 9910,092 | 486,659 | 50,1 | 55,7 | 0,33 | 895 |
| 2 | 13,158 | 593,080 | 29,746 | 3,0 | 3,4 | 0,31 | 860 |
| 3 | 15,250 | 8804,752 | 338,194 | 44,5 | 38,7 | 0,42 | 821 |
| 4 | 16,792 | 462,496 | 19,320 | 2,3 | 2,2 | 0,38 | 721 |
| | Total | 19770,419 | 873,919 | 100,0 | 100,0 | | |

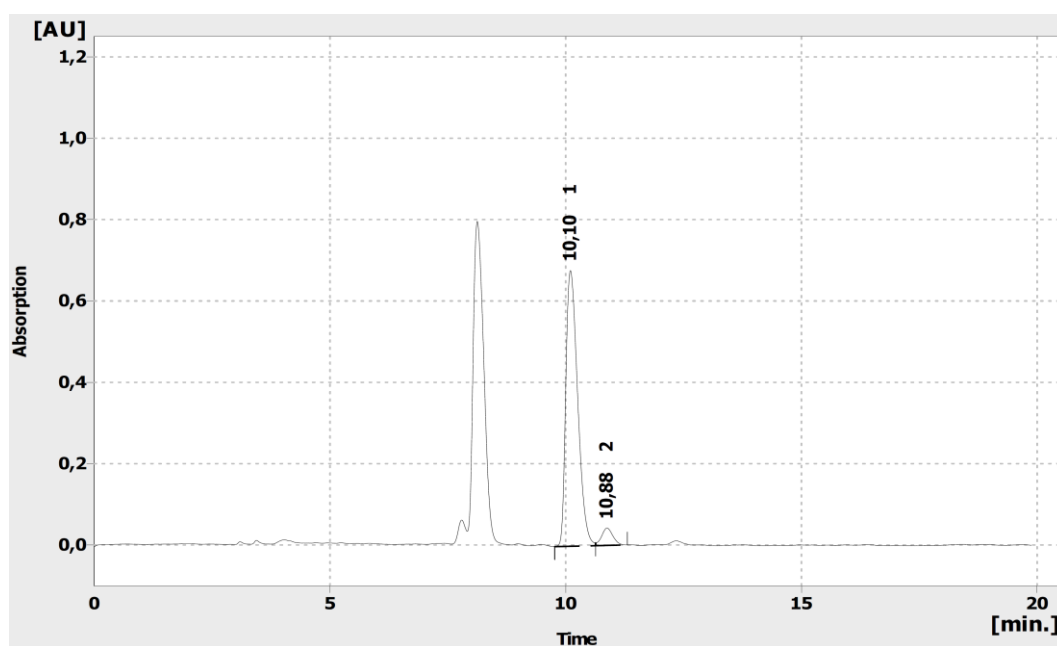
HPLC chromatogram 2-nitrododekan-3-olu (**14**) s použitím katalyzátoru **11b** po epimerizaci



Result Table

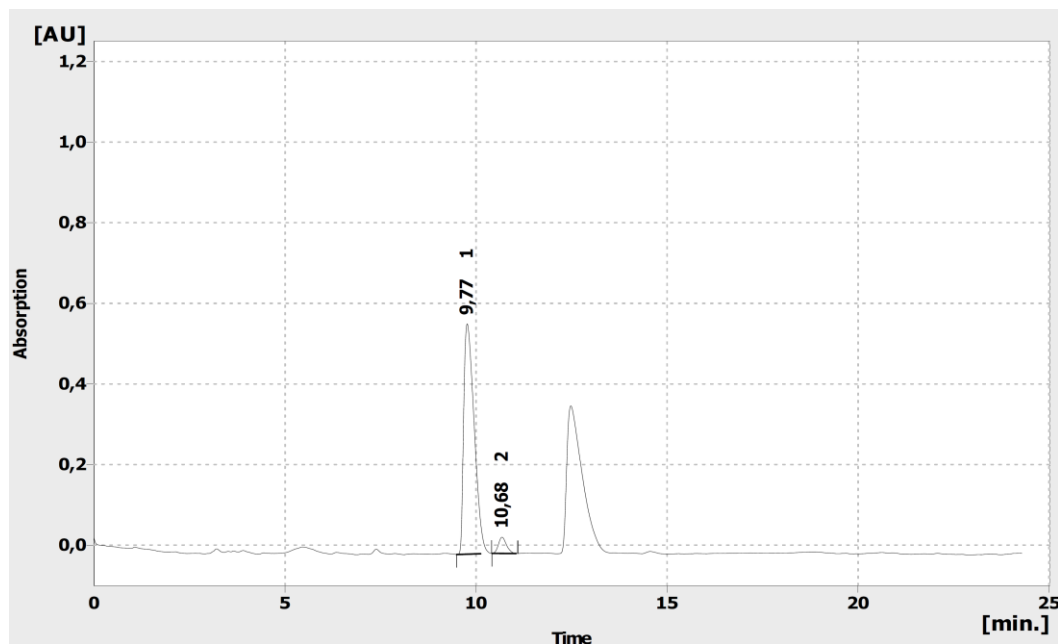
| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 12,200 | 545,403 | 33,165 | 2,8 | 3,9 | 0,26 | 944 |
| 2 | 12,900 | 9765,267 | 447,184 | 49,4 | 53,2 | 0,35 | 823 |
| 3 | 15,342 | 504,056 | 25,245 | 2,5 | 3,0 | 0,32 | 728 |
| 4 | 16,342 | 8957,735 | 335,415 | 45,3 | 39,9 | 0,42 | 844 |
| | Total | 19772,462 | 841,009 | 100,0 | 100,0 | | |

HPLC chromatogram 2-nitrotetradekan-3-olu (**15**) s použitím katalyzátoru **11a** po epimerizaci



Result Table

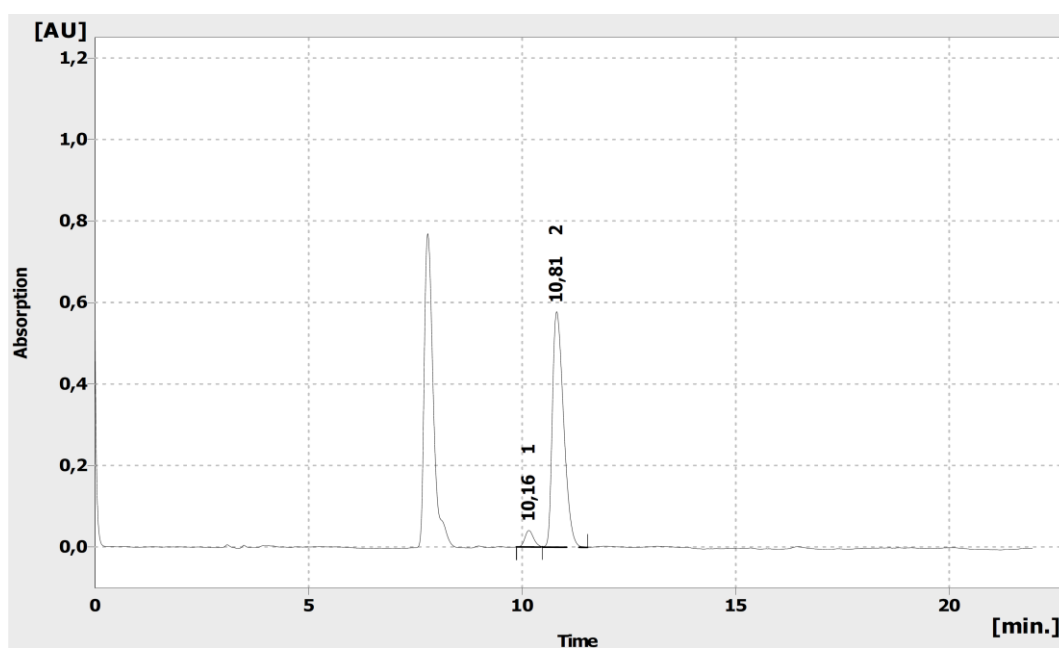
| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 10,100 | 11837,837 | 678,128 | 94,3 | 94,1 | 0,28 | 852 |
| 2 | 10,875 | 711,106 | 42,871 | 5,7 | 5,9 | 0,27 | 863 |
| | Total | 12548,943 | 720,999 | 100,0 | 100,0 | | |



Result Table

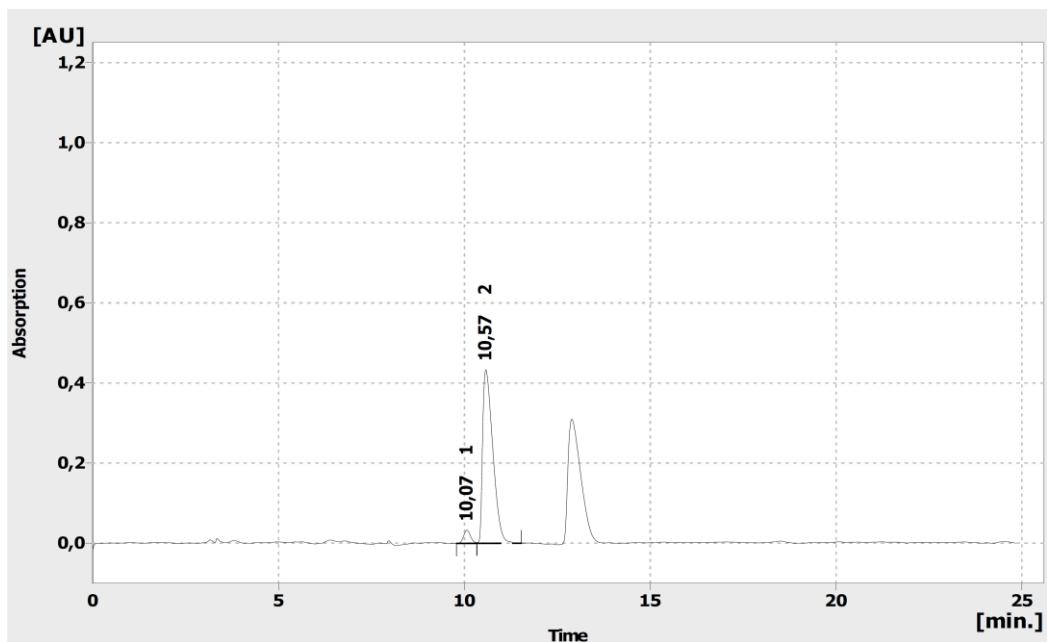
| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 9,767 | 10927,482 | 571,584 | 94,9 | 93,4 | 0,32 | 790 |
| 2 | 10,683 | 590,857 | 40,326 | 5,1 | 6,6 | 0,23 | 371 |
| | Total | 11518,339 | 611,910 | 100,0 | 100,0 | | |

HPLC chromatogram 2-nitrotetradekan-3-olu (**15**) s použitím katalyzátoru **11b** po epimerizaci



Result Table

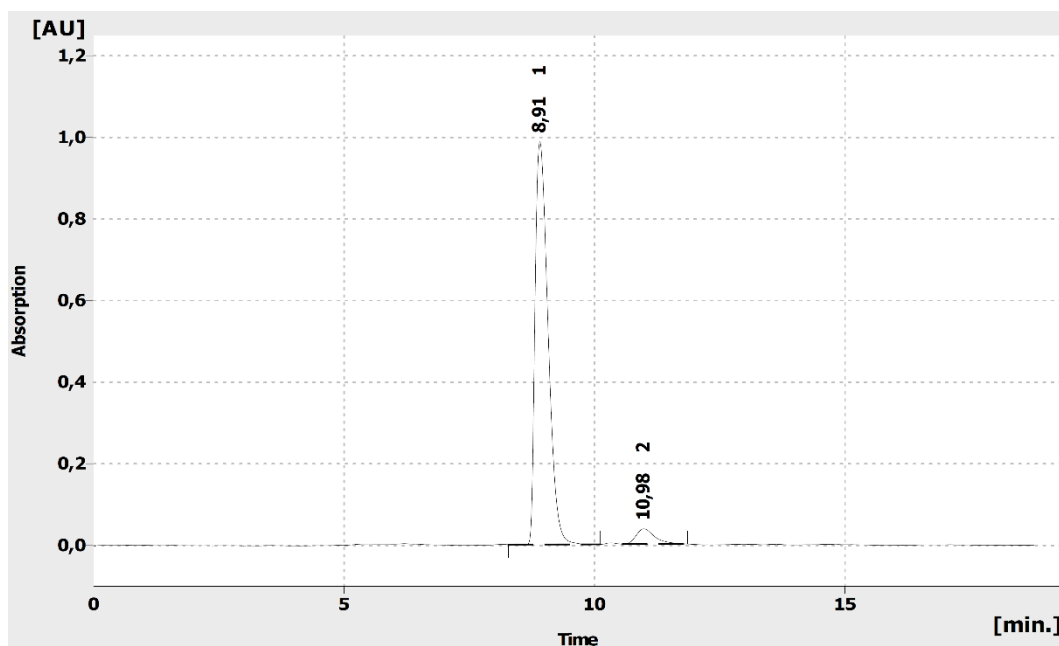
| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 10,158 | 579,902 | 40,583 | 5,2 | 6,6 | 0,23 | 834 |
| 2 | 10,808 | 10571,056 | 578,118 | 94,8 | 93,4 | 0,29 | 791 |
| | Total | 11150,957 | 618,701 | 100,0 | 100,0 | | |



Result Table

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 10,067 | 432,613 | 33,324 | 5,0 | 7,1 | 0,21 | 831 |
| 2 | 10,575 | 8268,671 | 433,915 | 95,0 | 92,9 | 0,31 | 807 |
| | Total | 8701,284 | 467,239 | 100,0 | 100,0 | | |

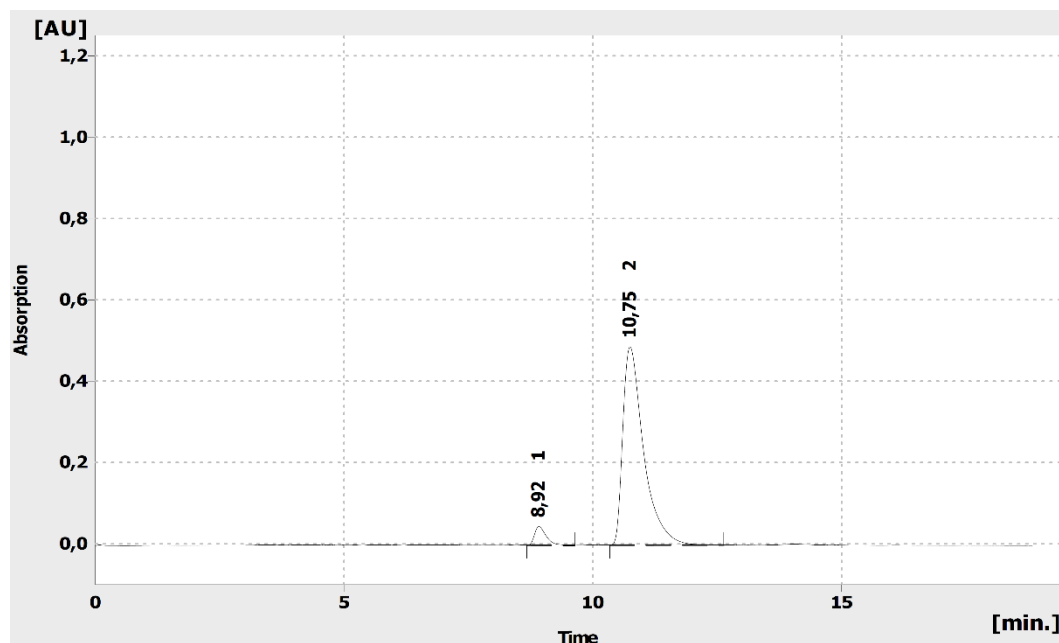
HPLC chromatogram 2-fenyloxazolinu (4R,5S)-18



Result Table

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 8,908 | 17756,019 | 987,091 | 94,8 | 96,4 | 0,28 | 820 |
| 2 | 10,983 | 969,347 | 37,294 | 5,2 | 3,6 | 0,39 | 908 |
| | Total | 18725,366 | 1024,386 | 100,0 | 100,0 | | |

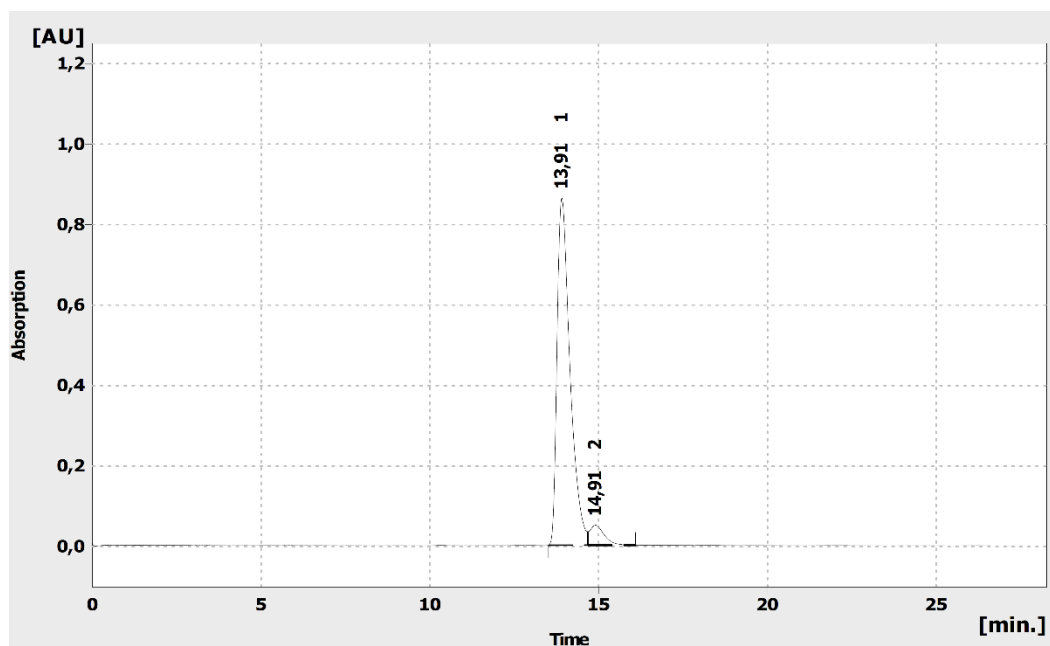
HPLC chromatogram 2-fenyloxazolinu (4S,5R)-18



Result Table

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 8,917 | 735,499 | 45,941 | 4,9 | 8,6 | 0,25 | 545 |
| 2 | 10,750 | 14148,977 | 487,681 | 95,1 | 91,4 | 0,42 | 706 |
| | Total | 14884,476 | 533,623 | 100,0 | 100,0 | | |

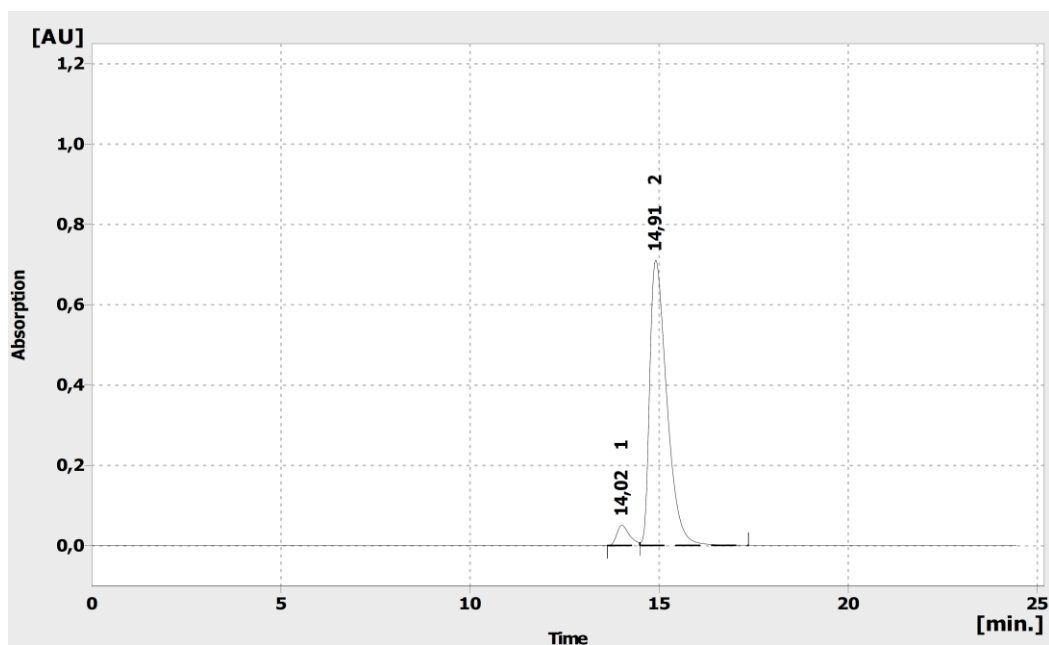
HPLC chromatogram 2-fenyloxazolinu (4R,5R)-18



Result Table

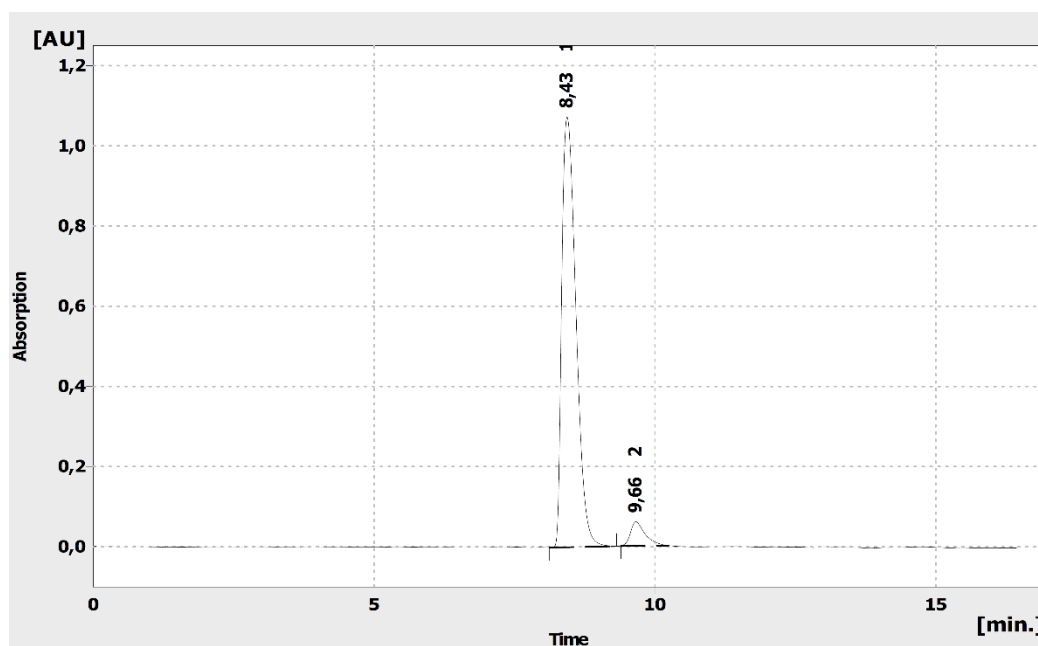
| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 13,908 | 23026,949 | 863,014 | 93,9 | 94,5 | 0,41 | 955 |
| 2 | 14,908 | 1485,448 | 49,761 | 6,1 | 5,5 | 0,49 | 926 |
| | Total | 24512,397 | 912,774 | 100,0 | 100,0 | | |

HPLC chromatogram 2-fenyloxazolinu (4S,5S)-18



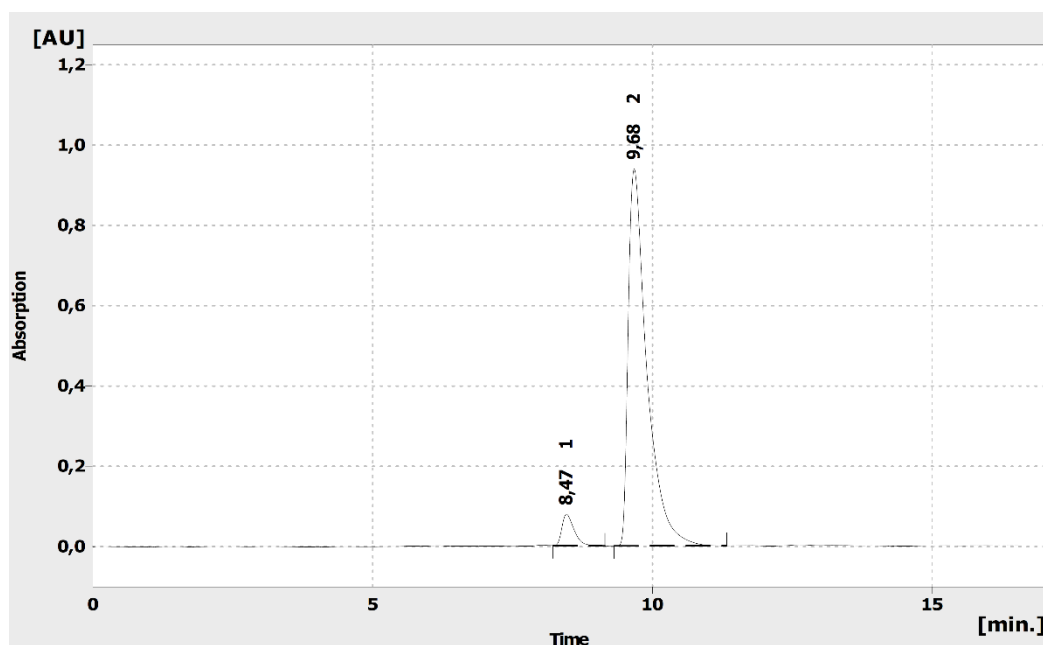
Result Table

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 14,017 | 1182,377 | 50,813 | 5,0 | 6,7 | 0,36 | 911 |
| 2 | 14,908 | 22286,038 | 710,191 | 95,0 | 93,3 | 0,48 | 841 |
| | Total | 23468,415 | 761,004 | 100,0 | 100,0 | | |

HPLC chromatogram 2-fenyloxazolinu (4*R*,5*S*)-19

Result Table

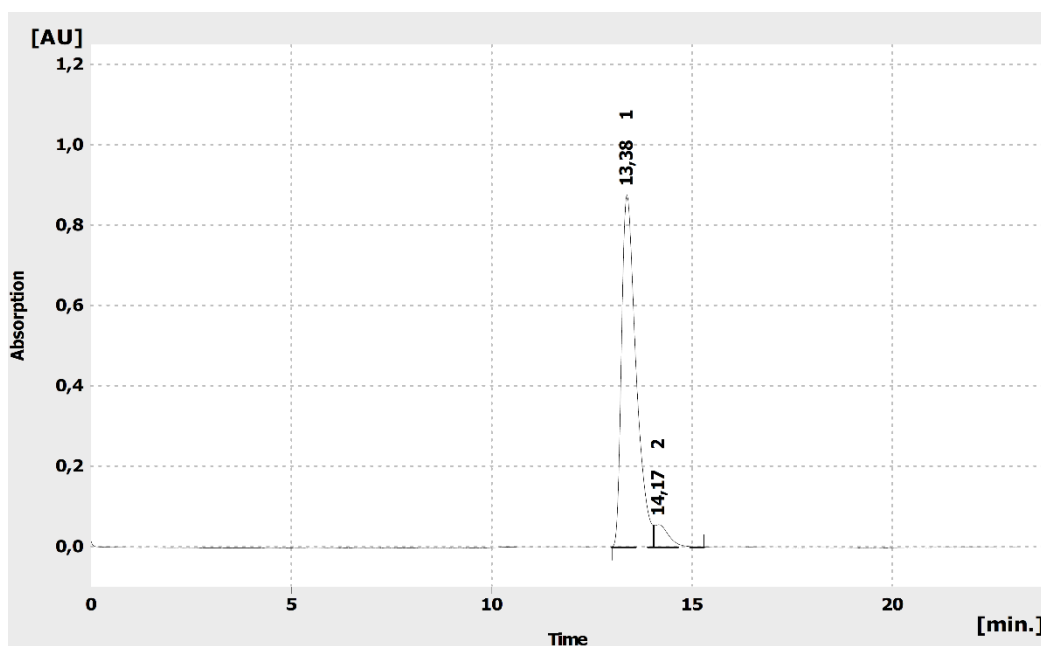
| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 8,433 | 18833,634 | 1073,097 | 94,6 | 94,7 | 0,28 | 747 |
| 2 | 9,658 | 1084,224 | 59,981 | 5,4 | 5,3 | 0,28 | 950 |
| | Total | 19917,858 | 1133,079 | 100,0 | 100,0 | | |

HPLC chromatogram 2-fenyloxazolinu (4*S*,5*R*)-19

Result Table

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 8,467 | 1176,510 | 78,331 | 5,1 | 7,7 | 0,24 | 927 |
| 2 | 9,675 | 21768,965 | 939,216 | 94,9 | 92,3 | 0,33 | 918 |
| | Total | 22945,475 | 1017,547 | 100,0 | 100,0 | | |

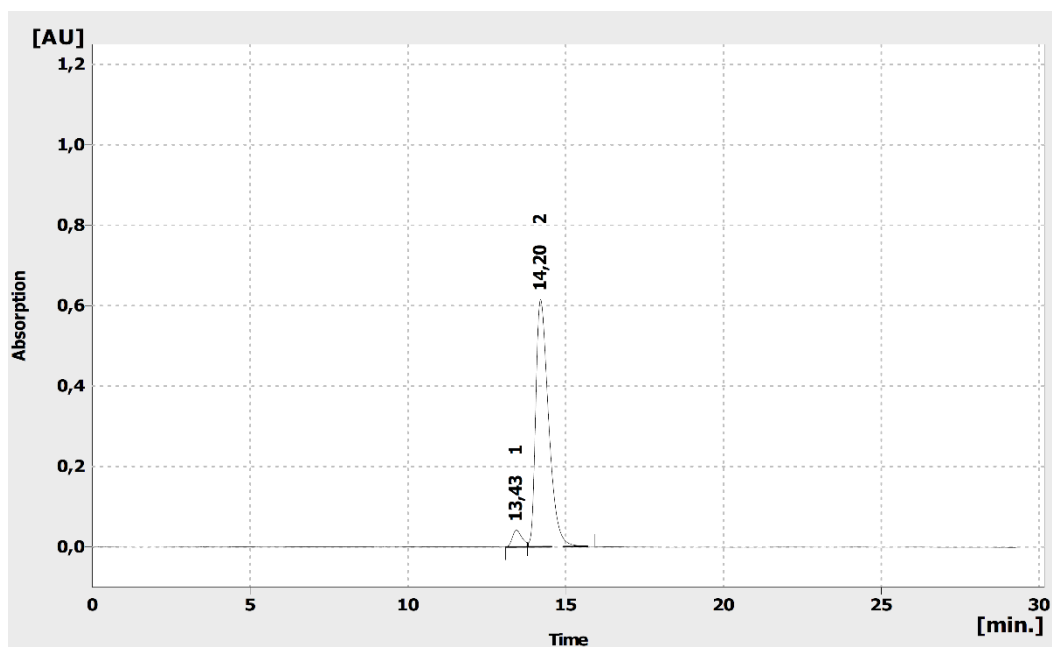
HPLC chromatogram 2-fenyloxazolinu (4R,5R)-19



Result Table

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 13,375 | 22129,642 | 876,362 | 94,0 | 94,0 | 0,38 | 920 |
| 2 | 14,167 | 1416,270 | 56,196 | 6,0 | 6,0 | 0,38 | 640 |
| | Total | 23545,912 | 932,558 | 100,0 | 100,0 | | |

HPLC chromatogram 2-fenyloxazolinu (4S,5S)-19



Result Table

| | Reten. Time [min] | Area [mAU.s] | Height [mAU] | Area [%] | Height [%] | W05 [min] | Peak Purity [-] |
|---|-------------------|--------------|--------------|----------|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 13,433 | 882,354 | 41,657 | 4,8 | 6,3 | 0,35 | 934 |
| 2 | 14,200 | 17393,265 | 614,453 | 95,2 | 93,7 | 0,43 | 829 |
| | Total | 18275,619 | 656,110 | 100,0 | 100,0 | | |