

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Ústav organické chemie a technologie

**Zakotvené katalyzátory pro enantioselektivní reakce na
aktivovaných dvojných vazbách**

DISERTAČNÍ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Ing. Jan Bartáček

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

2020

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Institute of Organic Chemistry and Technology

**Immobilized catalysts for the enantioselective reactions on
activated double bonds**

DISSERTATION THESIS

AUTHOR: Ing. Jan Bartáček

SUPERVISOR: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode 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. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Jan Bartáček

Poděkování

Chtěl bych poděkovat zejména prof. Ing. Miloši Sedlákovvi, DrSc. za jeho skvělé vedení, odborný i lidský přístup, po celou dobu mých studií. Velký dík za všechny konzultace a rozpravy, nejen nad chemickými tématy, patří Ing. Jiřímu Váňovi, Ph.D. a Ing. Janu Svobodovi, Ph.D. Poděkování za všechny HPLC analýzy a konzultace patří též doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D., za rentgenostrukturní analýzu prof. Ing. Aleši Růžičkovi, Ph.D. a prof. Ing. Zdeňku Černoškovi, CSc. za měření NMR spekter pevné fáze. V neposlední řadě chci poděkovat všem svým studentům, díky nimž jsem lepší učitel. Svě rodině a blízkým přátelům pak za veškerou podporu.

Souhrn

Byla studována katalytická aktivita připravených botnavých perlových kopolymerů založených na ethyl-(4-vinylbenzyl)-L-tartrátu pro modelovou Sharplesovu epoxidaci skořicového alkoholu. Tyto katalyzátory nebylo možné recyklovat z důvodu alkoholůzy esterové vazby a s tím spojeným vymýváním tartátového fragmentu z matrice polymeru. Proto byl navržen a připraven ethyl-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxy-4-oxo-5-(4-vinylfenyl)pentanoát a z něho odvozený botnavý perlový kopolymer. Tento kopolymer se stabilně zakotveným ketoesterem odvozeným od kyseliny L-vinné bylo možné recyklovat minimálně 4 ×, což bylo ověřeno na dvou substrátech. Dosažená enantioselektivita, výtěžky a možnosti recyklace jsou nesrovnatelně vyšší ve srovnání s dosud publikovanými heterogenními systémy a jsou zcela srovnatelné s provedením reakce v homogenním prostředí. Ve druhé části práce byla zpracována literární rešerše palladiem katalyzovaných asymetrických 1,4-adic arylboronových kyselin na konjugované cyklické enony. Následně byl navržen a připraven monomer (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(4-(4-vinylfenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol a z něho byly připraveny botnavé perlové kopolymery s rozdílnými síťovadly. Katalytické vlastnosti palladnatých komplexů, od připravených kopolymerů, byly studovány na adici fenyloboronové kyseliny na 3-methylcyklohex-2-en-1-on. Byl diskutován vliv struktury síťovadla na katalytické vlastnosti. Katalyzátory bylo možné recyklovat až 6× a jejich účinnost byla srovnatelná s homogenním prostředím, a to i pro další modelové substráty.

Klíčová slova: Sharplesova epoxidace; Michaelova adice; Recyklovatelný katalyzátor; Perlový kopolymer; Enantioselektivní katalýza

Summary

Catalytic activity of the prepared swellable pearl-like copolymers of ethyl-(4-vinylbenzyl)-L-tartrate was tested on the model epoxidation of cinnamyl alcohol. Recyclization of such catalysts was not possible because of tartrate leaching due to ester bond alcoholysis. On that ground, ethyl-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxy-4-oxo-5-(4-vinylphenyl)pentanoate and its swellable pearl-like copolymer were designed and prepared. It was possible to use this copolymer with stable-bonded ketoester derived from L-tartaric acid at least 4 times. This was tested on two substrates. The results obtained in term of yields, enantioselectivity and recyclability are superior to all currently known heterogeneous systems and fully comparable with homogeneous conditions. In the second part of this work, a literature review on palladium catalysed asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to conjugated cyclic enones was compiled. Consequently a new monomer (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(4-(4-vinylphenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole and its swellable pearl-like copolymers with different cross-linkers were designed and prepared. Catalytic activity of palladium(II) complexes of the prepared copolymers was tested on addition of phenylboronic acid to 3-methyl-2-cyclohexenone. The relationship between the structure of the cross-linker and catalytic activity was described. It was possible to use those catalysts at least 6 times and their catalytic activity was comparable with homogenous conditions even for other substrates.

Keywords: Sharpless epoxidation; Michael addition; Recyclable catalyst; Pearl-like copolymer; Enantioselective catalysis

Zkratky

(S)-*t*Bu-PyOx – (S)-4-(*terc*-butyl)-2-(pyridin-2-yl]-4,5-dihydrooxazol

4 Å MS – 4 Å molekulová síta

AgTFA – trifluoroctan stříbrný

APT – attached proton test (test připojených protonů)

Ar – aryl

bipy – 2,2'-bipyridin

Bn - benzyl

BVPC12 – 1,12-bis(4-vinylfenyl)dodekan

BVPE – 1,2-bis(4-vinylfenyl)ethan

Cbz –benzyloxykarbonyl

cod – cyklookta-1,5-dien

Cy – cyklohexyl

DAT – (+)-diallyl-L-tartrát

dba – dibenzylidenaceton

DCE – 1,2-dichlorethan

DCM – dichlormethan

de – diastereomeric excess (diastereomerní přebytek)

DFT – Density Functional Theory

diMeOPEG – poly(ethylenglykol) dimethylether

DIPEA – diisopropyl(ethyl)amin

DMAc – *N,N*-dimethylacetamid

DMF – *N,N*-dimethylformamid

DOSY – difussion ordered spectroscopy

DVB – divinylbenzen

ee – enantiomeric excess (enantiomerní přebytek)

HFIP – 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropylalkohol

IBX – 2-jodoxybenzoová kyselina

L-(+)-DET – (+)-diethyl-L-tartrát

L-(+)-DIPT – (+)-diisopropyl-L-tartrát

MS – mass spectrometry (hmotnostní spektrometrie)

MW – microwave (mikrovlny)

NHC – *N*-Heterocyclic carben (*N*-Heterocyklický karben)

ORTEP – Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
Pd(TFA)₂ – trifluoroctan palladnatý
PG – protecting group (chránící skupina)
Piv – pivaloyl
PS – polystyren
PVA – poly(vinylalkohol)
PyOx – pyridyl-oxazolin
SEM – skenovací elektronová mikroskopie
TBAF – tetrabutylammonium fluorid
TBHP – *tert*-butylhydroperoxid
TBS – *tert*-butyldimethylsilyl
TEA – triethylamin
TEG-BVBE – tetraethylenglykol-bis(4-vinylbenzyl)ether
TEGDA – tetra(ethylenglykol)-diakrylát
Tf – trifluormethansulfonyl
TFA – trifluoroctová kyselina/trifluoroctan
TFE – 2,2,2-trifluorethanol
THF – tetrahydrofuran
TIPS – triisopropylsilyl
TS – tranzitní stav

Obsah

1	ÚVOD	12
1.1	Sharplessova asymetrická epoxidace	12
1.2	Palladiem katalyzovaná adice boronových kyselin na cyklické enony	14
2	SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY	16
2.1	Recyklovatelné katalyzátory pro Sharplesovu epoxidaci	16
2.2	Enantioselektivní palladiem katalyzovaná 1,4-adice arylboronových kyselin na konjugované cyklické enony	18
2.2.1	Systémy založené na komplexech s fosfinovými ligandy	18
2.2.2	Systémy založené na komplexech s NHC ligandy	25
2.2.3	Systémy založené na komplexech s pyridin-hydrazony	29
2.2.4	Systémy založené na komplexu s chirálním 1,10-fenanthrolinovým ligandem ..	32
2.2.5	Systémy založené na komplexech s <i>bis</i> -oxazoliny	33
2.2.6	Systémy založené na komplexech s pyridyl-oxazolinovými ligandy	37
2.2.7	Systémy založené na komplexech s pyridin-dihydroisochinoliny	52
3	CÍL ŘEŠENÉHO VĚDECKÉHO ÚKOLU	54
4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	55
4.1	Obecná část	55
	HETEROGENNÍ KATALYZÁTORY PRO SHARPLESSOVU EPOXIDACI	56
4.2	Syntéza monomerů	56
4.2.1	Ethyl-(4-vinylbenzyl)-L-tartrát (1)	56
4.2.2	Ethyl-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihydroxy-4-oxo-5-(4-vinylfenyl)pentanoát (2).....	57
4.3	Syntéza polymerů	58
4.3.1	Příprava kopolymerů 3a–d a 4	58
4.4	Testování katalytické aktivity	58

4.4.1	Sharplessova epoxidace katalyzovaná kopolymery 3a–d a 4	58
4.4.2	(3-Fenyl-2-oxiranyl)methanol (5a)	59
4.4.3	(2-Methyl-3-fenyloxiran-2-yl)methanol (5b)	59
4.4.4	(3-(4-Nitrofenyl)oxiran-2-yl)methanol (5c)	59
4.4.5	(3-Methyl-3-(4-methylpent-3-en-1-yl)oxiran-2-yl)methyl-benzoát (5d)	60
4.4.6	(3,3-Difenyloxiran-2-yl)methanol (5e)	60
4.4.7	(3-(4-Chlorfenyl)oxiran-2-yl)methanol (5f)	60
HETEROGENNÍ KATALYZÁTORY PRO ENANTIOSELEKTIVNÍ ADICI BORONOVÝCH KYSELIN NA KONJUGOVANÉ CYKlickÉ ENONY		61
4.5	Syntéza monomerů	61
4.5.1	(S)-2-(4-brompyridin-2-yl)-4-(<i>tert</i> -butyl)-4,5-dihydrooxazol (8)	61
4.5.2	(S)-4-(<i>tert</i> -butyl)-2-(4-(4-vinylfenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (9)	61
4.5.3	1,2-bis(4-vinylfenyl)ethan (BVPE)	62
4.5.4	1,12-bis(4-vinylfenyl)dodekan (BVPC12)	62
4.6	Syntéza polymerů	63
4.6.1	Příprava kopolymerů 10–12	63
4.6.2	Příprava katalyzátorů 10–12*Pd	64
4.7	Testování katalytické aktivity	64
4.7.1	Adice arylboronových kyselin na cyklické enony katalyzována 10–12*Pd	64
4.7.2	Reaktivace katalyzátorů 10–12*Pd	65
4.7.3	3-Fenyl-3-methylcyklohexanon	65
4.7.4	3-(4-Trifluormethylfenyl)-3-methylcyklohexanon	65
4.7.5	3-(4-Benzyloxyfenyl)-3-methylcyklohexanon	65
4.7.6	3-(4-Methylfenyl)-3-methylcyklohexanon	66
4.7.7	3-(4-Chlorfenyl)-3-methylcyklohexanon	66
4.7.8	3-(4-Acetylfenyl)-3-methylcyklohexanon	66
4.7.9	3-Fenyl-3-methylcyklopentanon	67
4.7.10	3-(4-Methylfenyl)-3-methylcyklopentanon	67
5	VÝSLEDKY A DISKUSE	68
5.1	HETEROGENNÍ KATALYZÁTORY PRO SHARPLESSOVU EPOXIDACI	68

5.1.1	Syntéza a charakterizace kopolymerů 3a–d.....	68
5.1.2	Testování katalytické účinnosti kopolymerů 3a–d	70
5.1.3	Syntéza a charakterizace kopolymeru 4.....	73
5.1.4	Testování katalytické účinnosti kopolymeru 4	78
5.2	HETEROGENNÍ KATALYZÁTORY PRO ENANTIOSELEKTIVNÍ ADICI BORONOVÝCH KYSELIN NA KONJUGOVANÉ CYKlickÉ ENONY	81
5.2.1	Syntéza a charakterizace kopolymerů 10–12.....	81
5.2.2	Testování katalytické účinnosti kopolymerů 10–12*Pd.....	85
6	ZÁVĚR	92
7	PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY	95
8	PŘÍLOHY.....	101

1 Úvod

1.1 Sharplessova asymetrická epoxidace

Roku 1980 prof. Sharpless a prof. Katsuki publikovali první práci věnující se nově vyvinuté metodice enantioselektivní epoxidace allylových alkoholů pomocí organických hydroperoxidů za katalýzy titaničitými komplexy opticky čistých esterů kyseliny vinné (Schéma 1) [1,2].

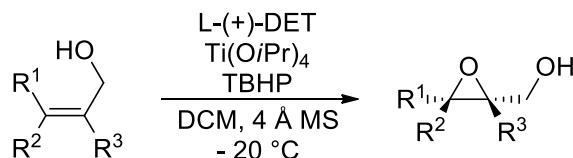


Schéma 1 Obecné schéma Sharplessovy asymetrické epoxidace [2].

Významnou výhodou této reakce je, že jak opticky čisté estery kyseliny vinné, alkoholáty titaničité tak celá řada allylalkoholů je výborně dostupná [2]. Tato reakce obecně dosahuje vysokých enantioselektivit, velmi často přesahujících 90 % ee. Reakce je také kompatibilní s celou řadou funkčních skupin (aldehydy, ketony, acetaly, estery, nitrily, silylathery...) [2]. Připravené epoxyalkoholy jsou, díky své reaktivitě, významnou skupinou látek, které nalézají uplatnění v řadě totálních syntéz [2].

Vlastní katalytický aktivní species je dimerní komplex Ti₂(Tartrát)₂(OiPr)₄ (Schéma 2). Optimální poměr Ti(OiPr)₄/Tartrát je tedy 1 : 1. V případě nadbytku tartrátu by vznikl katalyticky neaktivní komplex Ti₂(Tartrát)₂. V případě nízkého množství tartrátu vzniká monomerní komplex Ti₂(Tartrát)₁(OiPr)₆, který preferuje vznik opačného stereoisomeru než Ti₂(Tartrát)₂(OiPr)₄, a snižuje tak celkovou pozorovanou enantioselektivitu reakce [2–4].

Dle navrženého katalytického cyklu (Schéma 2) nejprve dojde k substituci isopropylalkoholátového ligandu v dimerním komplexu Ti₂(Tartrát)₂(OiPr)₄ za *tert*-butylhydroperoxid, následované substitucí dalšího isopropylalkoholátu za molekulu substrátu. Dojde k vlastnímu enantioselektivnímu přenosu atomu kyslíku na substrát. Produkt, společně s *tert*-butylalkoholátem, jsou z komplexu vytěsněny isopropylalkoholem (Schéma 2) [2].

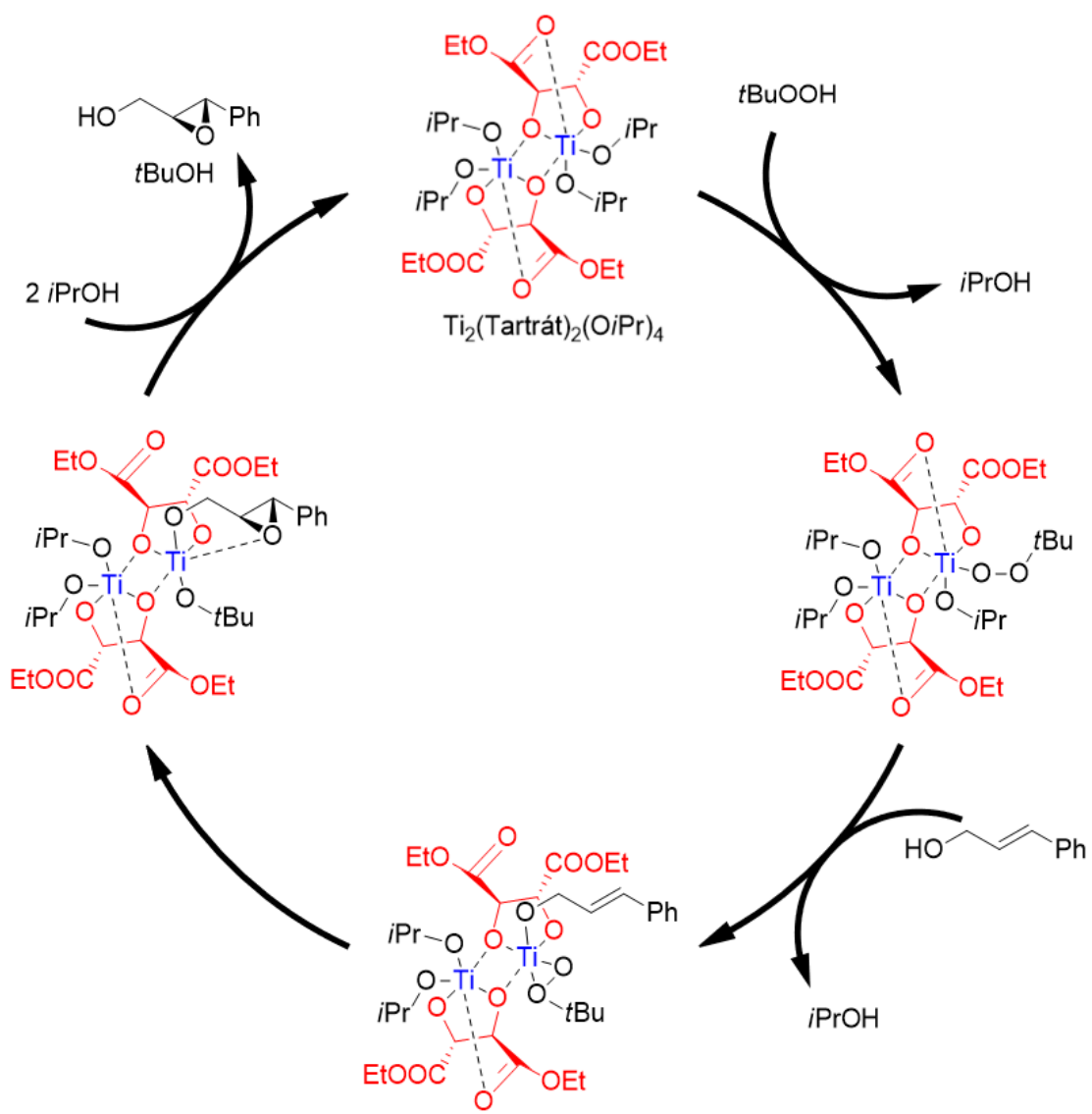


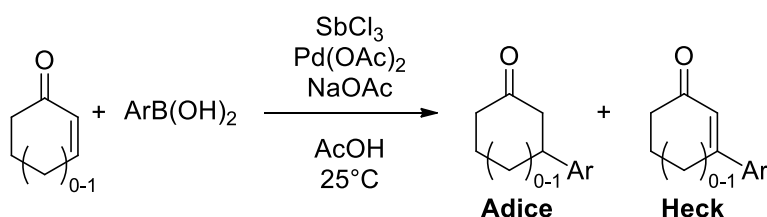
Schéma 2 Katalytický cyklus Sharplessovy asymetrické epoxidace [2,5].

1.2 Palladiem katalyzovaná adice boronových kyselin na cyklické enony

Historicky první popsanou prací byla adice boronových kyselin a tetrafenylborátu na α,β -nenasyčené ketony a aldehydy za katalýzy octanem palladnatým [6]. Reakce však vyžadovala přítomnost Lewisových kyselin jako kokatalyzátorů, přičemž nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití SbCl_3 [6].

Studována byla jak reakce na cyklopentenonu, tak cyklohexenonu s různými boronovými kyselinami (Tabulka 1). Mimo elektronově velmi chudé 3-nitrofenylboronové kyseliny probíhala reakce s velmi dobrými výtěžky (Tabulka 1, #5) [6].

Tabulka 1 První popsaná Pd katalyzovaná adice arylboronových kyselin na cyklické enony [6].



#	n	Ar	Čas (h)	Výtěžek Adice (%)	Výtěžek Heck (%)
1		Ph	20	89	8
2		4-MeC ₆ H ₄	20	87	8
3	1	4-MeOC ₆ H ₄	20	87	9
4		4-ClC ₆ H ₄	20	80	13
5		3-NO ₂ C ₆ H ₄	24	59	-
6		1-naftyl	24	90	-
7	0	Ph	24	78	15
8		4-MeC ₆ H ₄	24	82	14

Problematickým momentem této reakce však zůstává vznik vedlejšího produktu, oxidativní Heckovou reakcí. Vznik tohoto vedlejšího produktu byl pozorován od stopových množství až po 15 % výtěžku, v závislosti povaze enonu a boronové kyseliny (Tabulka 1) [6].

Autoři navrhli mechanismus této reakce zahrnující transmetalaci boronové kyseliny na palladium, následnou *syn*-karbopalladaci na enonový substrát a poté štěpení vazby Pd–C Lewisovou kyselinou. Posledním stupněm je acetolýza enolátu na cílový produkt. Regenerace obou katalyzátorů (Pd i Lewisovy kyseliny) probíhá společným působením AcOH a HCl (Schéma 3) [6].

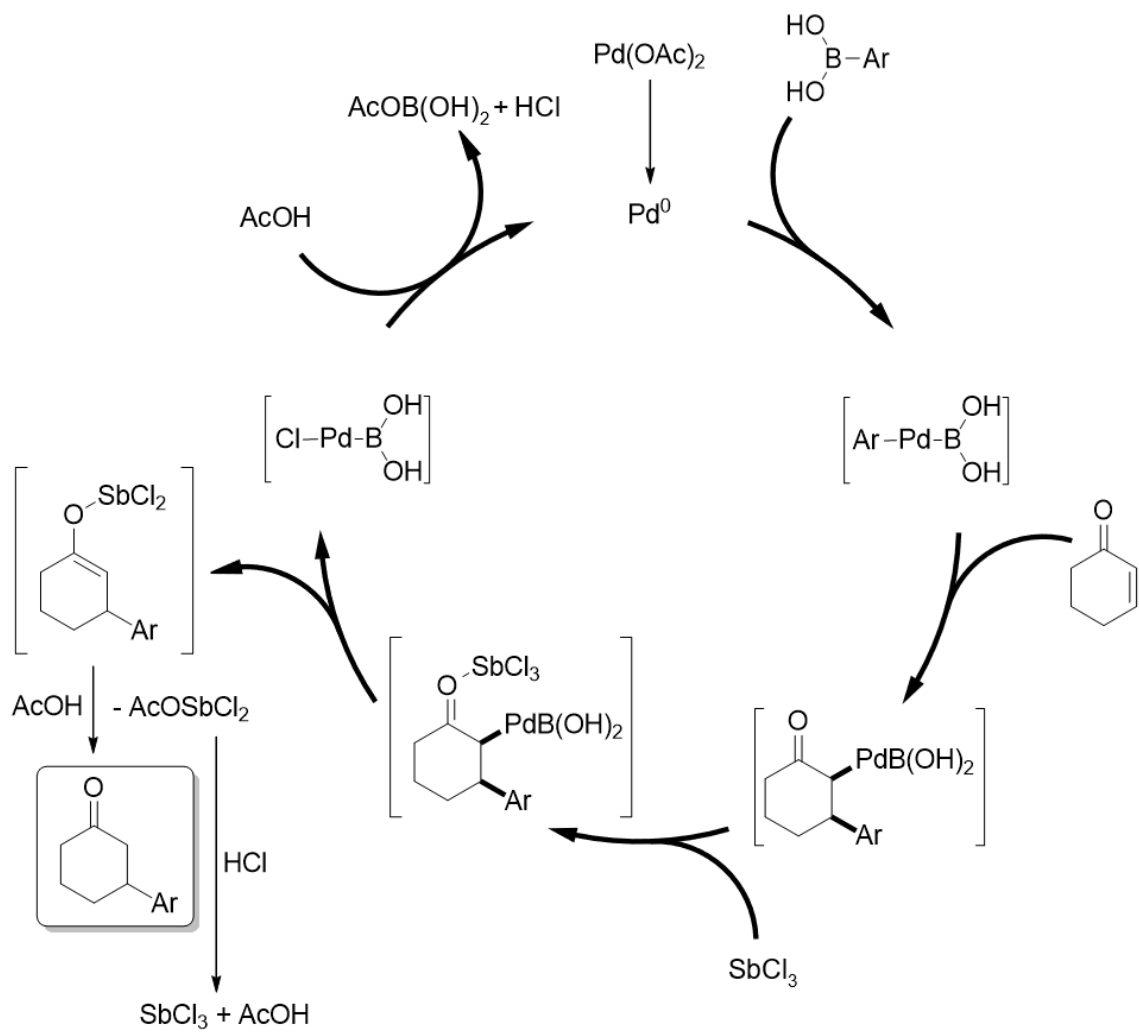


Schéma 3 Navržený mechanismus palladiem katalyzované adície arylboronových kyselín na cyklické enony, kokatalyzované SbCl_3 [5,6].

2 Současný stav problematiky

2.1 Recyklovatelné katalyzátory pro Sharplesovu epoxidaci

Tématem imobilizace katalyzátorů pro Sharplesovu epoxidaci se v minulosti zabývala celá řada studií. Recyklace se však ukázala jako velmi složitý úkol. Ve většině publikovaných prací nebyla recyklace popsána, případně byla pouze zmíněna její hypotetická možnost, avšak experimentálně nebyla testována [7–13].

V první úspěšné práci Meuniera a kol., z roku 1999, byla zvolena strategie zakotvení alkoholátu titaničitého na povrch silikagelu [14]. V tomto případě však dojde k obsazení koordinační sféry Ti^{4+} vazbou Si–O–Ti a již není možné, aby vznikl komplex obsahující všechny nutné ligandy, pro průběh Sharplesovy epoxidace [14,15]. Tento problém byl vyřešen využitím zakotvením alkoholátu tantalečného který má, oproti komplexu titaničitému, k dispozici jedno koordinační místo navíc. Díky tomu umožňuje koordinaci všech potřebných ligandů. Na modelové epoxidaci hex-2-en-1-olu bylo dosaženo ucházející enantioselektivity, avšak za cenu velmi nízkého výtěžku (Schéma 4) [14]. V tomto upořádání je nutno provádět recyklaci kovu a přidávat nové podíly tartrátu v každém cyklu. Významným problémem této práce je náročnost přípravy tantalečného katalyzátoru a jeho vysoká cena ve srovnání s alkoholáty titaničitými. Významným posunem však zůstává výrazně snazší zpracování reakční směsi pouhým odfiltrováním katalyzátoru.

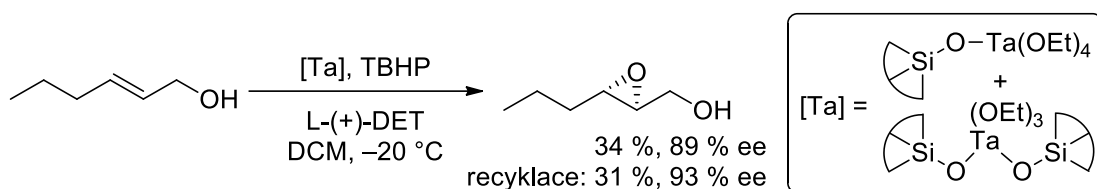


Schéma 4 Na silikagelu zakotvený alkoholát tantalečný jako katalyzátor pro Sharplesovu epoxidaci [14].

Druhou prací, diskutující recyklovatelný katalyzátor pro Sharplesovu epoxidaci, je publikace Sureshe a kol. z roku 2000 [16]. V této práci je L-tartrátový fragment imobilizován na polystyreny, síťované 1 a 2 % divinylbenzenem nebo tetra(ethylenglykol)-diakrylátu. Byly připraveny chlormethylované polystyreny, které byly modifikovány kyselinou L-vinnou jako estery. Druhou variantou byly kopolymery připravené roztokovou kopolymerací styrenu, divinylbenzenem a diallyl-L-tartrátu (DAT) (Schéma 5). Praktické provedení spočívá v recyklaci imobilizovaného L-tartrátu s tím, že $Ti(OiPr)_4$ je nově přidáván v každém cyklu.

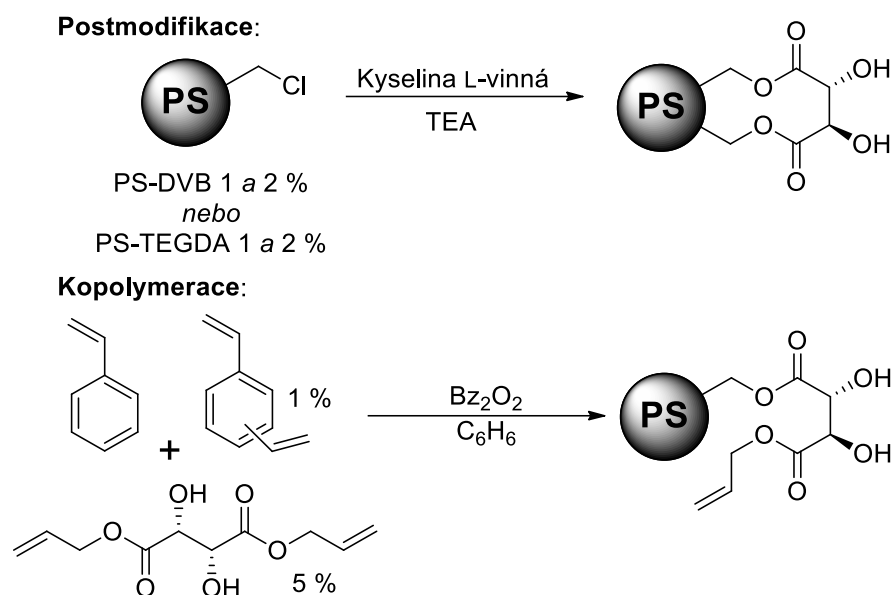
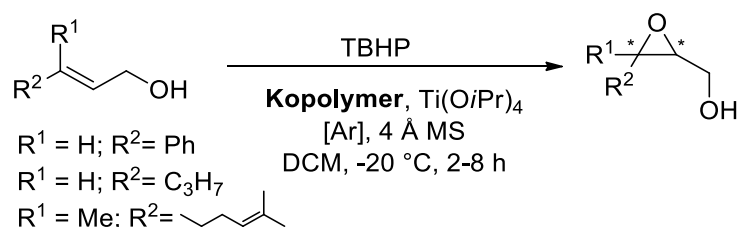


Schéma 5 L-tartrát zakotvený na síťovaných polystyrenech postmodifikační a kopolymerační strategií [16].

Z hlediska výsledků je dosahováno pouze velmi průměrných konverzí a neuspokojivých enantioselektivit, které nepřekračují 91 % ee. Ze získaných dat vyplývá, že lepších výsledků bylo dosaženo s kopolymerem připravovanými postmodifikační cestou (Tabulka 2). Z hlediska recyklovatelnosti takového katalyzátoru je uvedena možnost kopolymeru použít 3× bez ztráty parametrů [16].

Tabulka 2 Využití kopolymerů styrenu pro Sharplesovu epoxidaci [16].



Typ zakotvení	Kopolymer	Konverze (%)	ee (%) (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
Postmodifikace	PS-DVB 1 %	70 – 81	72 – 90
	PS-DVB 2 %	73 – 80	55 – 72
	PS-TEGDA 1 %	55 – 73	76 – 91
	PS-TEGDA 2 %	58 – 73	65 – 85
Kopolymerace	Styren-DVB-DAT	68 – 75	61 – 77

Takto připravené kopolymeru výrazně zjednodušují praktické provedení reakce, zejména z hlediska izolace katalyzátoru po reakci. Problémem však zůstává nízká konverze i enantioselektivita ve srovnání s provedením reakce homogenním prostředím [1].

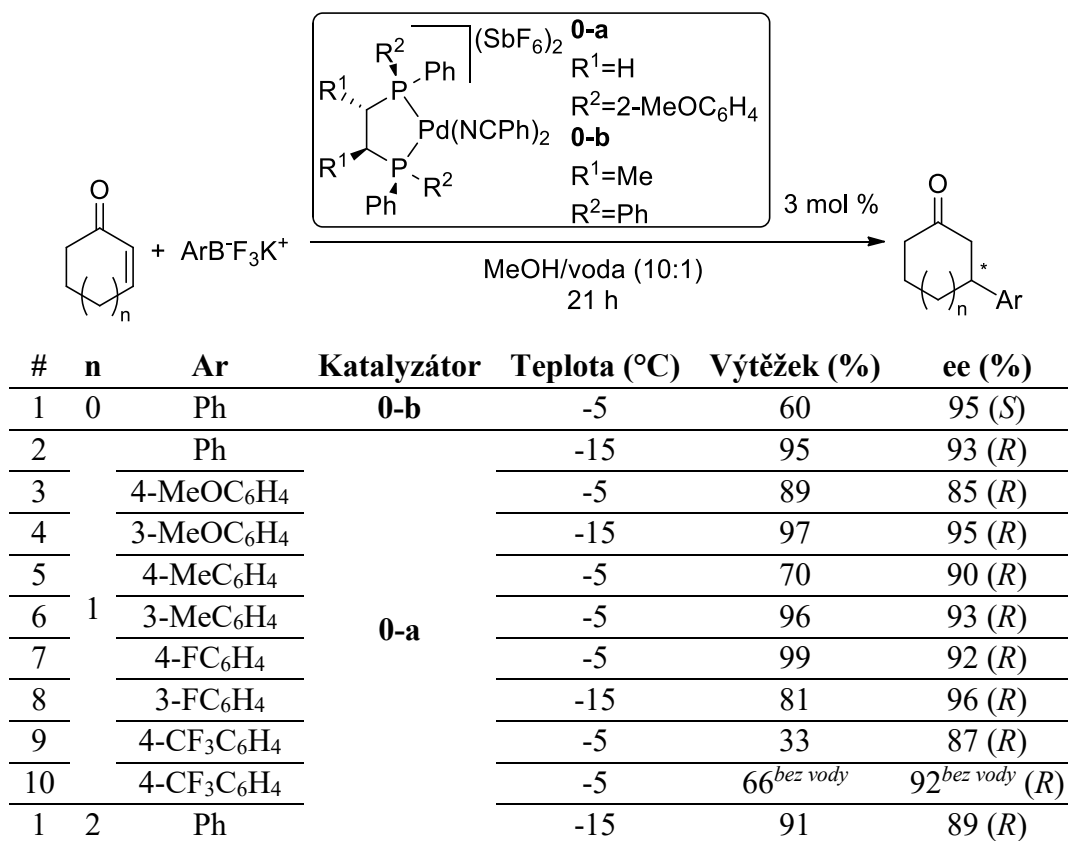
2.2 Enantioselektivní palladiem katalyzovaná 1,4-adice arylboronových kyselin na konjugované cyklické enony

O aktuálnosti této problematiky svědčí hned několik nedávno publikovaných přehledných prací, které více či méně podrobně řeší a diskutují tuto problematiku [17–21]. Adiční reakce na cyklické substráty, v porovnání s adicemi na acyklické substráty, představují natolik odlišný systém, že je vhodné celou problematiku zpracovat samostatně. Jako vhodné kritérium pro diskusi jednotlivých katalytických systémů se ukázalo rozdělení reakcí podle typu použitého ligandu.

2.2.1 Systémy založené na komplexech s fosfinovými ligandy

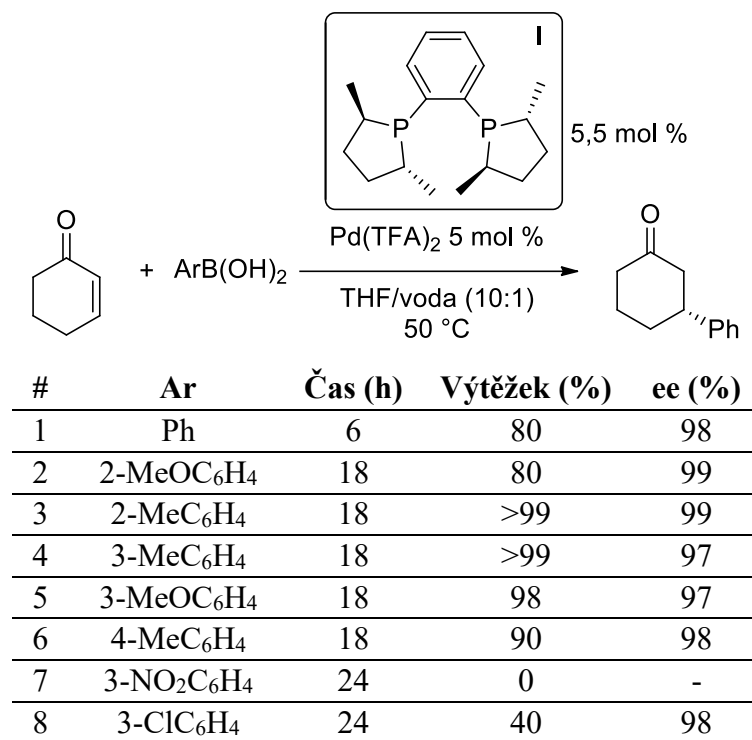
Mezi první práce zabývající se enantioselektivními adicemi derivátů arylboronových kyselin patří práce pocházející ze skupiny prof. Miyaury z roku 2005 [22,23]. První práce se zabývala adicemi různých C-nukleofilů [22], druhá práce pak řeší adici aryltrifluorboritanů draselných na konjugované cyklické enony [23]. Byly dosaženy dobré až vynikající konverze a vysoké enantioselektivity pro různé kombinace enonů a boronových kyselin (Tabulka 3). Nevýhodou je zejména nemožnost využití arylboronových kyselin a nutnost práce při nízkých reakčních teplotách [22,23].

Tabulka 3 Adice ArBF_3K na cyklické enony katalyzovaná Pd komplexy disfosfinových ligandů [22,23].



Enantioselektivní palladiem katalyzovaná adice boronové kyseliny na cyklohex-2-en-1-on byla uveřejněna roku 2005 v práci skupiny prof. Minnaarda [24]. Jako zdroj palladia byl použit Pd(TFA)₂, který poskytoval reprodukovatelnější výsledky než prvně testovaná kombinace Pd(OAc)₂ s TfOH. Jako optimální ligand byl identifikován (*R,R*)-Me-DuPHOS I (Tabulka 4). V práci byl diskutován klíčový význam přítomnosti kationtového Pd, kdy ve vzniklém palladium-enolátu dochází ke štěpení Pd–C výrazně rychleji než v případě neutrálního species. To hraje klíčovou roli v zamezení vzniku produktů reakce Heckova typu (Tabulka 1). Dalším významným zjištěním bylo, že reakce je vhodné provádět s přidavkem vody. Bez její přítomnosti v reakční směsi byly dosahovány nižší výtěžky, s nezměněnou enantioselektivitou. Podrobnějšího vysvětlení mechanismu však nebylo diskutováno. Reakce probíhá výborně pro boronové kyseliny s elektrondonorními substituenty. V případě boronových kyselin s elektronakceptorními substituenty k reakci buď nedochází vůbec, nebo pouze velmi neochotně, z důvodu jejich pomalé transmetalace na Pd²⁺ (Tabulka 4) [24].

Tabulka 4 První enantioselektivní adice boronových kyselin na cyklické enony [24].



Dále byly studovány rozdílné substráty na modelové adici fenyloboronové kyseliny. Obecně byla pozorována nižší konverze než v případě cyklohex-2-en-1-onu a v některých případech taktéž nižší enantioselektivita (Tabulka 5, #1–4) [24].

Tabulka 5 Shrnutí výsledků adice PhB(OH)_2 a $(\text{PhBO})_3$ na enony katalyzované fosfinovým ligandem **I** [24].

#	Substrát	Činidlo	Čas (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
1			6	75	82 (<i>R</i>)
2		PhB(OH)_2	18	55	86 (<i>R</i>)
3			22	60	>99 (<i>R</i>)
4		$(\text{PhBO})_3$	5	75	94 (<i>S</i>)

V literatuře je dosud popsán jediný příklad enantioselektivní β -arylace cyklických enonů, konkrétně cyklohexanonu [25]. Ten je *in situ* oxidován 2-jodoxybenzoovou kyselinou (IBX) na cyklohex-2-en-1-on, na který následně probíhá adice fenylboronové kyseliny. Tuto reakci lze tedy zařadit mezi Michaelovu adici. Jako katalyzátor byl využit komplex Pd(OAc)_2 s (*R,R*)-Me-DuPHOS **I**. Byl izolován (*R*)-3-fenylcyklohexanon s vynikající enantioselektivitou 95 % ee, avšak ve velmi nízkém výtěžku 12 % (Schéma 6) [25].

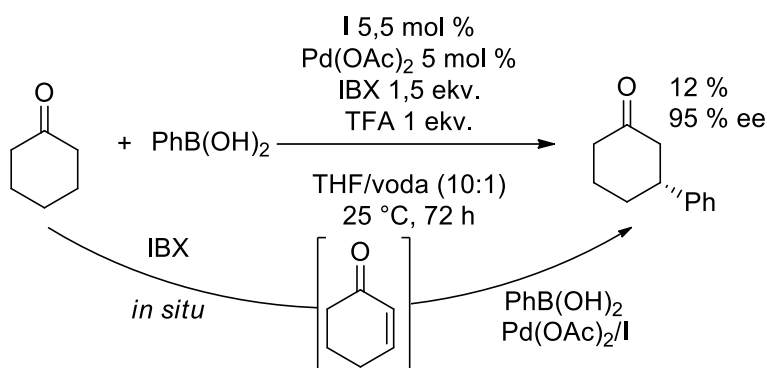


Schéma 6 Enantioselektivní arylace cyklohexanonu [25].

Katalytický systém založený na kombinaci (*R,R*)-Me-DuPHOS **I** a Pd(OAc)₂ využil Bisai a kol. v roce 2020 při přípravě meziproduktů v totální syntéze seskviterpenů (Schéma 7) [26]. V případě adice 4-tolylboronové kyseliny na 5,5-dimethylcyklohex-2-en-1-on s ligandem (*R,R*)-**I** byl získán intermediát pro přípravu přírodně se nevyskytujícího (–)-*ar*-makrokarpenu s vysokou konverzí a prakticky maximální možnou enantioselektivitou (92 %, >99% ee). V případě provedení adice s ligandem (*S,S*)-**I** byl získán meziprodukt, vedoucího na přírodně se vyskytující (+)-*ar*-makrokarpen, ve stejných parametrech (91 %, >99% ee) (Schéma 7) [26].

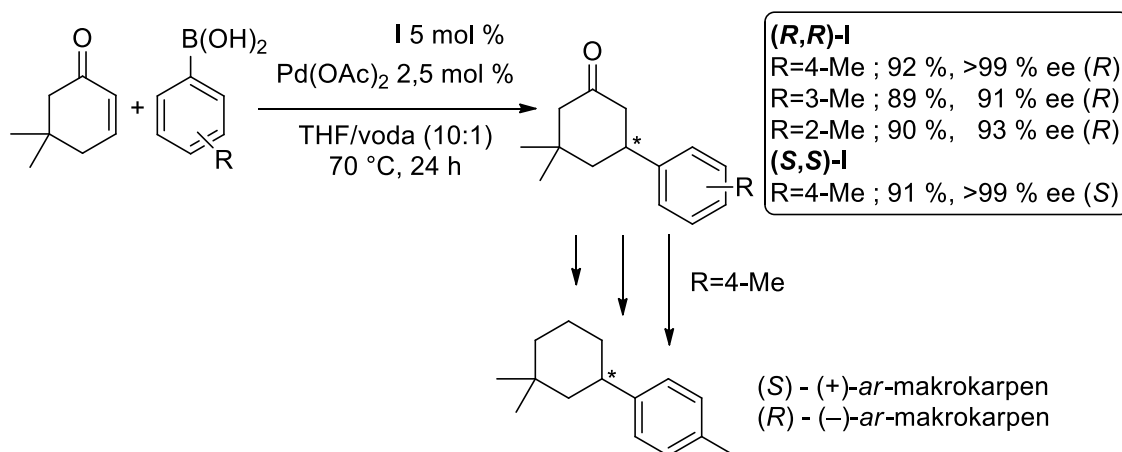
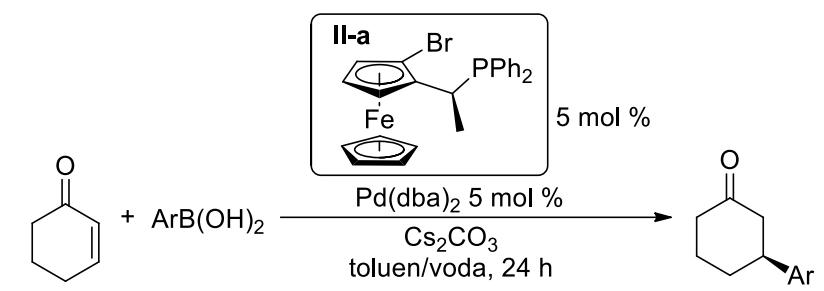


Schéma 7 Příprava seskviterpenoidů pomocí palladiumem katalyzované adice tolylboronových kyselin na 5,5-dimethylcyklohex-2-en-1-on [26].

V roce 2007 se skupina prof. Ito věnovala využití ferrocenylfosfinů [27]. Byla testována adice různých boronových kyselin na cyklohex-2-en-1-on katalyzovaná ferrocenylfosfinem **II-a**. Byl popsán vliv teploty na výtěžek a enantioselektivitu (Tabulka 6) [27]. Dosažené výsledky lze v kontextu dříve popsaných prací označit za méně úspěšné.

Tabulka 6 Adice boronových kyselin na cyklohex-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem ferrocenylfosfinu [27].



#	Ar	Teplota (°C)	Výtěžek (%)	ee (%)
1	Ph	80	82	42
2		60	83	46
3		25	79	66
4	4-MeC ₆ H ₄	80	88	61
5		25	90	71
6	2-MeC ₆ H ₄	80	93	25
7	3-MeC ₆ H ₄	80	63	58

Ve skupině prof. Tomy se roku 2011 zabývali urychlením adice boronových kyselin na konjugované cyklické enony pomocí mikrovln na katalytickém systému Pd(OAc)₂/bipy [28]. Dosažené výtěžky pouze v několika málo případech překročily 70 %. Výhodou byl ale velmi krátký reakční čas (10 min). Za optimalizovaných reakčních podmínek bylo následně testováno využití pěti rozdílných chirálních fosfinových (a fosforamiditových) ligandů v kombinaci s Pd₂(dba)₂·CHCl₃. Dosažené výtěžky byly pouze v rozmezí 12–37 % a enantioselektivity v rozmezí 12–85 % ee. Nejúspěšnějším ligandem byl ferrocenylbisfosfin **II-b** (Schéma 8) [28].

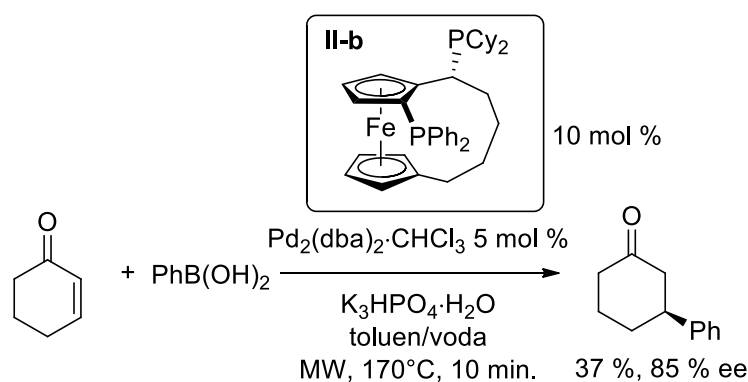
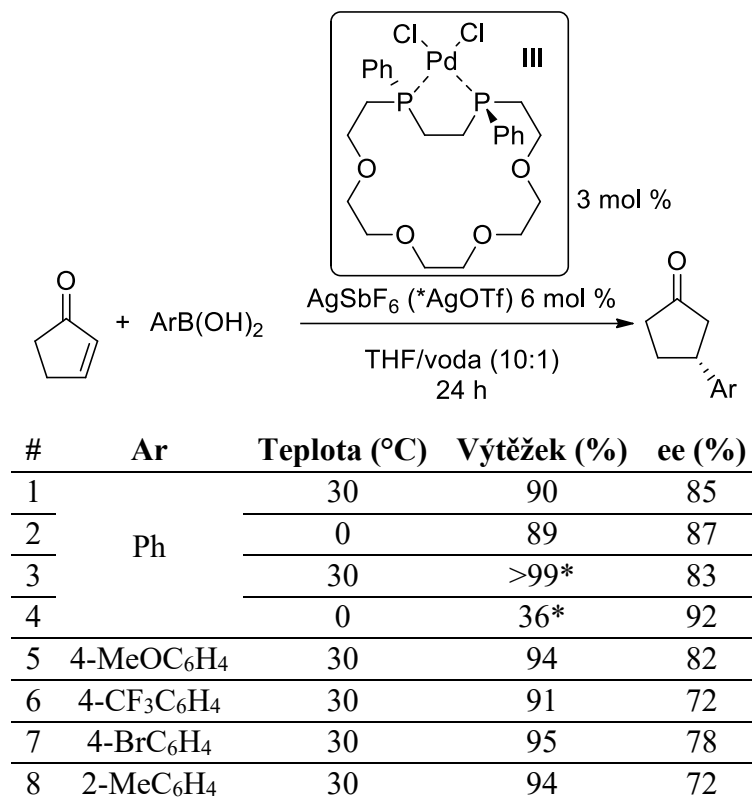


Schéma 8 Adice PhB(OH)₂ na cyklohex-2-en-1-on urychlovaná mikrovlnami [28].

V roce 2011 se skupiny prof. Hayashiho a prof. Chujo věnovala přípravě chirálních makrocyclů obsahujících kyslík a fosfor (difosfacrownethery) [29]. Úspěšně připravený makrocyclus byl následně komplexován s PdCl₂(cod) a výsledný komplex **III** testován na

modelové adici různých arylboronových kyselin na cyklopent-2-en-1-on. Pro adici fenylboronové kyseliny bylo dosaženo zajímavých výsledků (Tabulka 7, #1-4). Pro různě substituované fenylboronové kyseliny bylo dosahováno výborných výtěžků avšak poněkud nižší enantioselektivity v porovnání s fenylboronovou kyselinou (Tabulka 7, #5-8) [29].

Tabulka 7 Adice arylboronových kyselin na cyklopent-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem difosfacrownetheru [29].



Poslední větší práce využívající chirálních fosfinových komplexů [30] publikovali Pullarkat a kol. roku 2014. V této práci byl jako optimální ligand zvolen palladacyklus **IV-a**, aditivum trifenyfosfin a fosforečnan draselný jako báze (Schéma 9) [30].

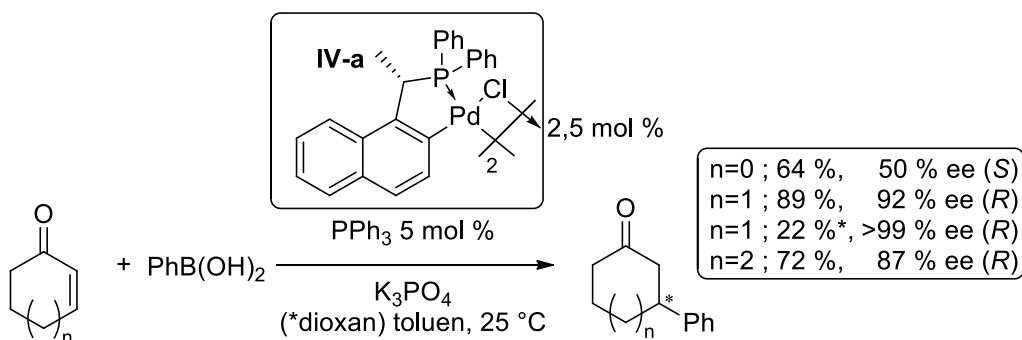


Schéma 9 Adice fenyl boronové kyseliny na sérii konjugovaných cyklických enonů katalyzovaná palladacyklem **IV-a** [30].

Nejvyšší enantioselektivity >99% pro modelovou adici fenyloboronové kyseliny na cyklohex-2-en-1-on bylo dosaženo při provedení reakce v dioxanu, avšak za cenu velmi nízkého výtěžku 22 %. Jako vhodnější rozpouštědlo s ohledem na konverzi byl zvolen toluen (Schéma 9) [30].

Katalytický cyklus byl navržen tak, že dimerní palladacyklus **IV-a** je monomerizován působením PPh_3 . Následně je chloridový ligand substituován za OH^- za vzniku hydroxopalladiového species **IV-b**, které je vlastním aktivním species. Dochází k transmetalaci boronové kyseliny na **IV-b** a na vzniklém arylpalladiu **IV-c** dojde k substituci PPh_3 ligandu za substrát. Po následné migrační inserci vzniká palladium-enolát **IV-d**, který je v rovnováze se species obsahující vazbu Pd–C **IV-e** (Schéma 10). Finálním a zároveň rychlost určujícím stupněm je hydrolýza za účasti PPh_3 , která poskytne **IV-b** a produkt konjugované adice (Schéma 10) [30]. Díky účasti PPh_3 je preferována protonolýza a potlačena β -hydridová eliminace, kdy by vznikal produkt reakce Heckova typu [30].

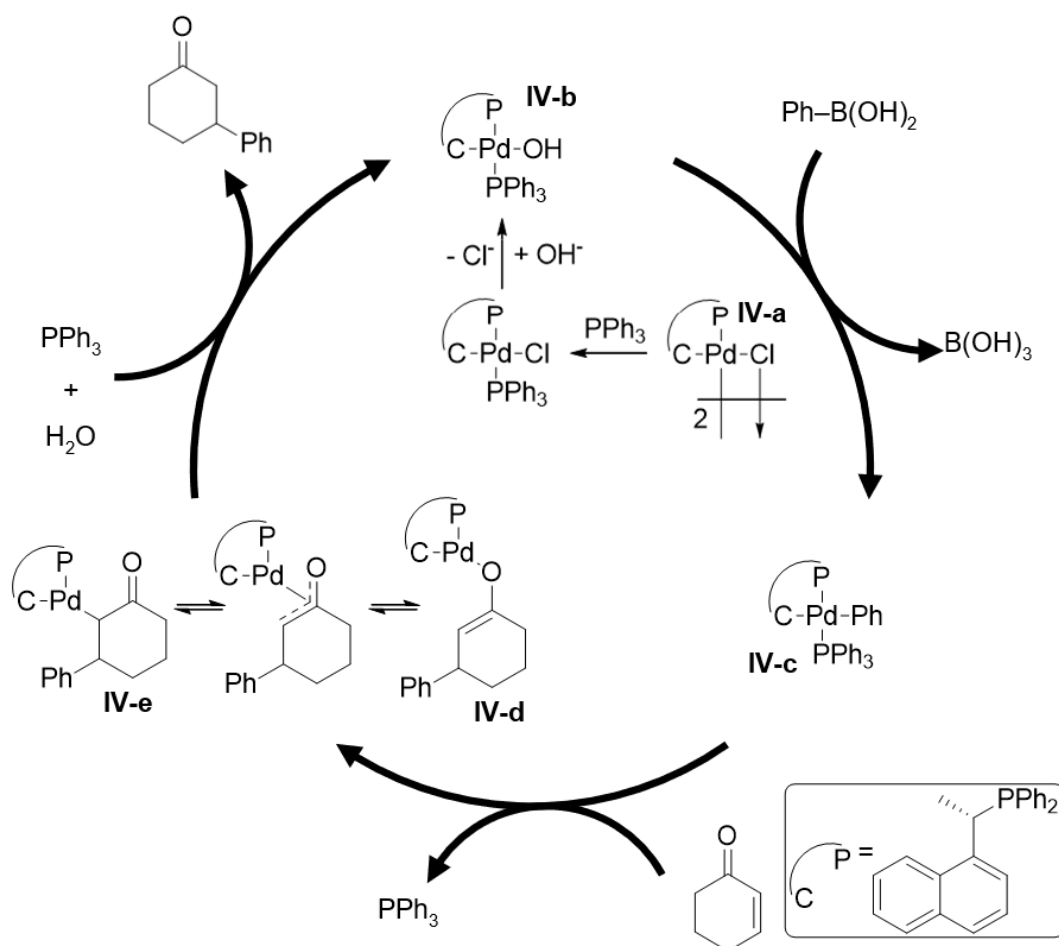
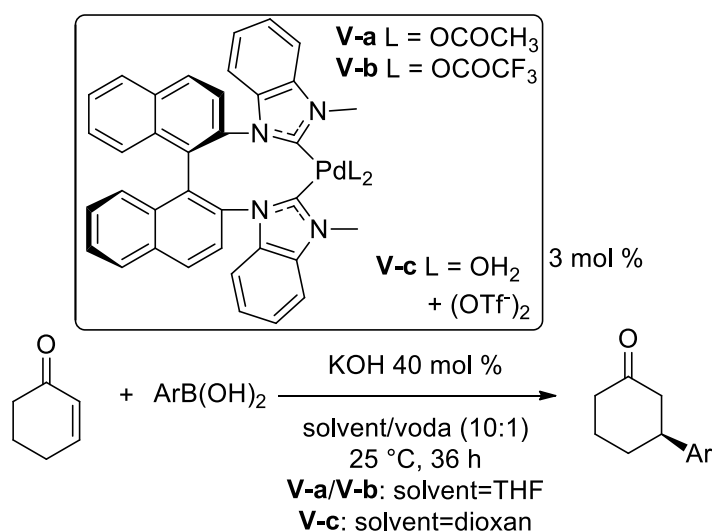


Schéma 10 Navržený katalytický cyklus adice PhB(OH)_2 na cyklohex-2-en-1-on katalyzované palladacyklem **IV-a** [5,30].

2.2.2 Systémy založené na komplexech s NHC ligandy

V práci [31] z roku 2008 Zhang a Shi využili palladiový komplex axiálně chirálního *N*-heterocyklického karbenu se dvěma dalšími slabě koordinujícími ligandy jako katalytický systém pro asymetrickou konjugovanou adici boronových kyselin na cyklohex-2-en-1-on (Tabulka 8) [31]. Samotná reakce vyžaduje přítomnost KOH jako báze, v případě její absence nebyl získán žádný produkt. Testovány byly komplexy s acetátovými **V-a**, trifluoracetátovými ligandy **V-b** a později také aquakomplex **V-c** [32] přičemž jejich výsledky jsou prakticky shodné pro všechny studované substráty (Tabulka 8) [31].

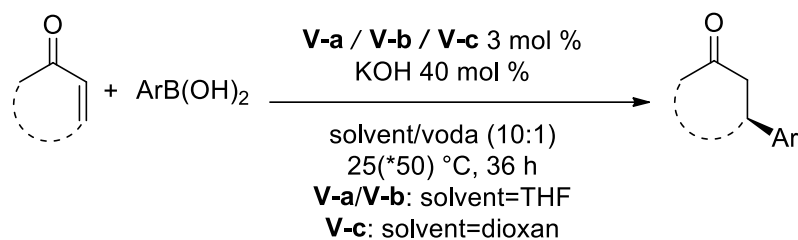
Tabulka 8 Adice boronových kyselin na cyklohex-2-en-1-on katalyzovaná NHC komplexem Pd [31,32].



#	Ar	Katalyzátor	Výtěžek (%)	ee (%)
1/2/3	Ph	V-a/V-b/V-c	95/97/98	93/96/95
4/5	3-MeC ₆ H ₄	V-b/V-c	97/95	97/92
6/7	4-MeC ₆ H ₄	V-b/V-c	89/83	92/90
8/9/10	3-MeOC ₆ H ₄	V-a/V-b/V-c	92/90/90	94/97/97
11	4-MeOC ₆ H ₄	V-b	82	84
12/13/14	2-naftyl	V-a/V-b/V-c	98/99/99	96/97/96
15	4-PhC ₆ H ₄	V-b	97	93
16/17	3-ClC ₆ H ₄	V-b/V-c	78/78	88/86
18/19	3,5-diMeC ₆ H ₃	V-b/V-c	90/95	92/88

Studovaný katalytický systém se ukázal zároveň jako vysoce efektivní pro adici boronových kyselin na cyklohept-2-en-1-on (Tabulka 9, #1–9) [31]. Tento systém byl však poměrně málo účinný pro kruh pětičlenný, případně šestičlenný s heteroatomem (Tabulka 9, #10–12) [31].

Tabulka 9 Shrnutí výsledků adice boronových kyselin na různé enonové substráty katalyzované NHC komplexem Pd [31,32].



#	Substrát	Ar	Katalyzátor	Výtěžek (%)	ee (%)
1/2/3		Ph	V-a/V-b/V-c	85/88/85	94/91/94
4		4-MeC ₆ H ₄	V-b	90	91
5/6		3-MeOC ₆ H ₄	V-b/V-c	86/84	96/96
7/8/9		2-naftyl	V-a/V-b/V-c	84/99/93	96/97/94
10		Ph	V-b	53*	81
11		Ph	V-b	62*	38
12		Ph	V-b	58	32

Autoři práce [31] navrhují mechanismus reakce (Schéma 11) tak, že nejprve komplex **V-b** reaguje s KOH za vzniku hydroxopalladnatého species **VI-a**, které následně snadno podléhá transmetalaci s boronovou kyselinou. Vzniklé arylpalladium **VI-b** podléhá migrační inserci na dvojnou vazbu substrátu a vzniká palladium-enolát **VI-c**, který je vodou hydrolyzován na produkt a regeneruje se katalyticky aktivní hydroxopalladnatý komplex **VI-a** (Schéma 11) [31].

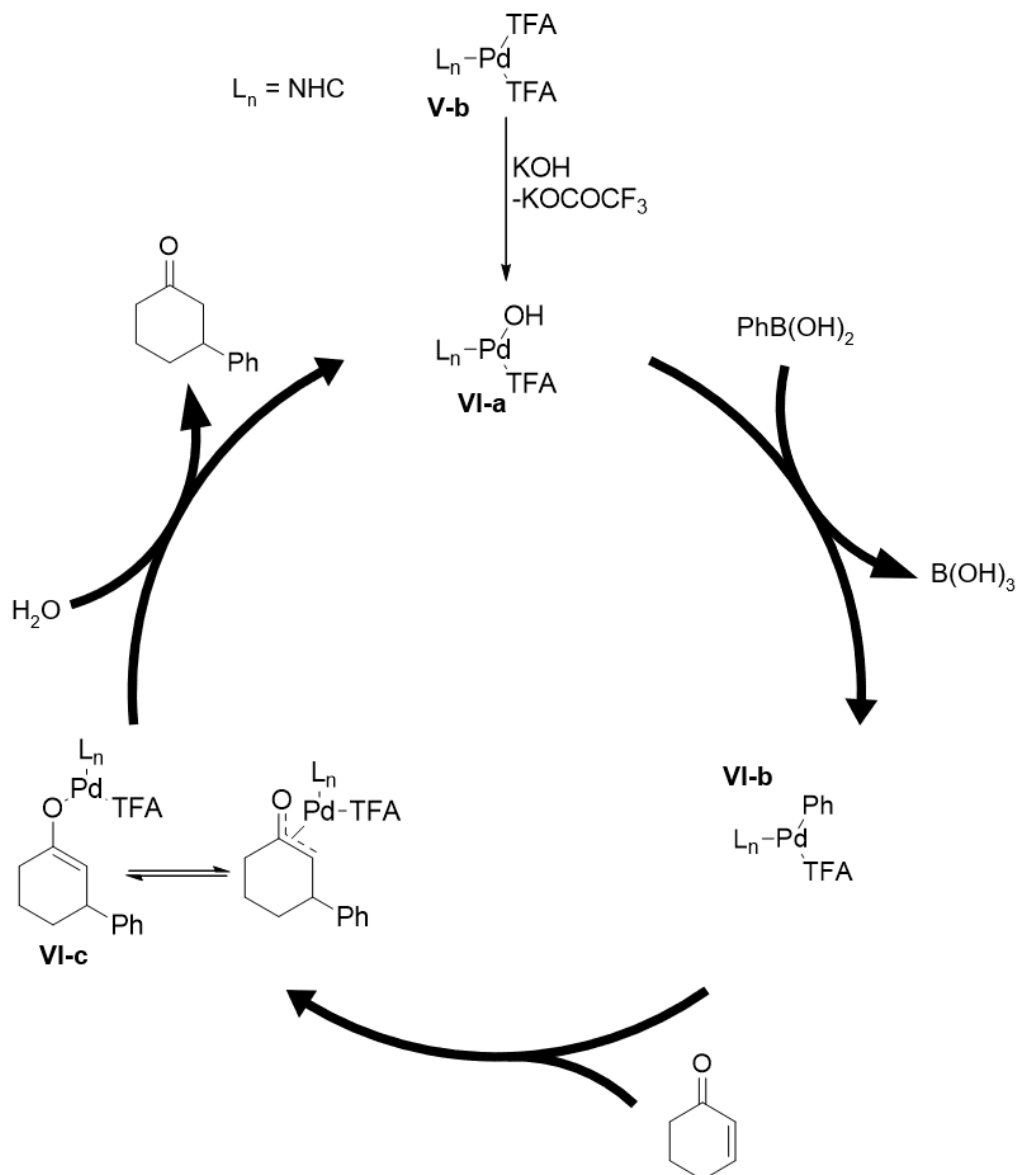
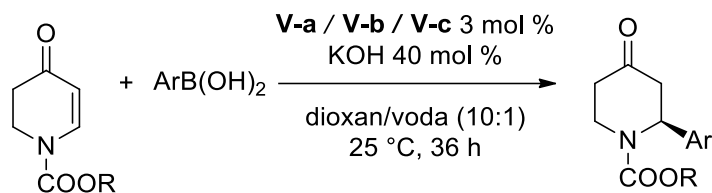


Schéma 11 Navržený katalytický cyklus adice PhB(OH)_2 na cyklohex-2-en-1-on katalyzované NHC komplexem Pd [5,21].

V další práci se stejný autorský tým zaměřil na zvýšení katalytické aktivity při adicích na problematické alkyl-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-karboxyláty [31,32]. Mimo již dříve studovaných komplexů **V-a** a **V-b** [31] byl připraven diaquapalladiový komplex **V-c** [32], který vykazoval prakticky shodnou katalytickou aktivitu (Tabulka 10).

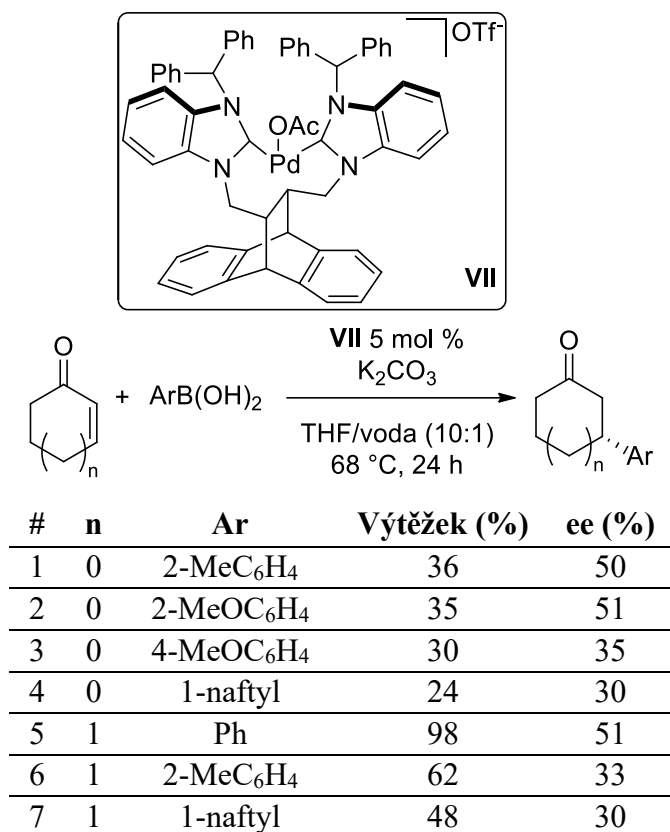
Tabulka 10 Adice boronových kyselin na alkyl-4-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-karboxyláty katalyzovaná NHC komplexem Pd [32].



#	R	Ar	Katalyzátor	Výtěžek (%)	ee (%)
1/2/3		Ph	V-a/V-b/V-c	86/88/88	99/>99/>99
4/5		4-MeC ₆ H ₄	V-b/V-c	85/82	96/95
6/7		3-MeC ₆ H ₄	V-b/V-c	80/80	95/98
8/9	Bn	4-OMeC ₆ H ₄	V-b/V-c	78/82	>99/>99
10/11		3-OMeC ₆ H ₄	V-b/V-c	76/72	99/90
12/13		2-naphtyl	V-b/V-c	85/86	98/97
14/15		4-PhC ₆ H ₄	V-b/V-c	94/96	97/98
16/17		Ph	V-b/V-c	92/90	87/98
18	Et	2-naphtyl	V-b	85	97
19		4-PhC ₆ H ₄	V-b	95	97
20/21		Ph	V-b/V-c	82/80	99/98
22	<i>t</i> Bu	2-naphtyl	V-b	80	97
23		4-PhC ₆ H ₄	V-b	95	>99

Poslední dosud publikovaný katalytický systém odvozený od NHC ligandů byl založen na *trans*-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-diylu (DEA) nebo *trans*-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-diyl-methandiylu (DEM) (Tabulka 11) [33]. Použitý katalytický systém **VII** vykazoval nízkou účinnost jak z pohledu dosažených výtěžků, tak enantiomerních přebytků, které byly pouze do 51 % ee a výtěžky jen v několika málo případech přesáhly 40 % (Tabulka 11). Pro významnou část studovaných kombinací cyklických enonů a boronových kyselin nebyly produkty adice detekovány vůbec, případně se autorům nepodařilo stanovit enantioselektivitu [33]. Testovány byly jak definovaně připravené a přečištěné komplexy, tak komplexy připravené *in situ*. Výsledky dosažené oběma metodami byly prakticky shodné.

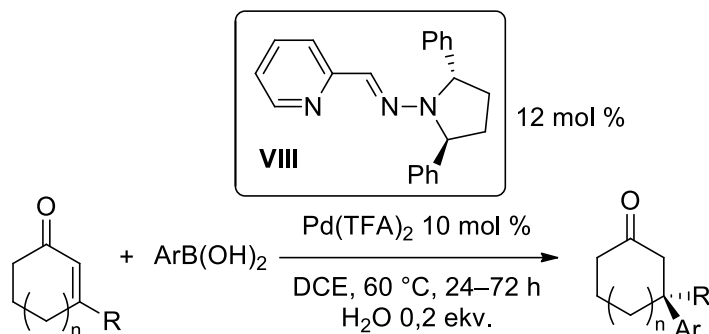
Tabulka 11 Adice boronových kyselin na cyklické enony katalyzovaná *in situ* generovaným NHC komplexem Pd [33].



2.2.3 Systémy založené na komplexech s pyridin-hydrazony

Opticky čisté pyridin-hydrazony byly v minulosti úspěšně využity pro různé enantioselektivní transformace, v roce 2019 Retamosa a kol. testovali jejich využití pro adice boronových kyselin na cyklické enony (Tabulka 12) [34]. Studovány byly jak 1,4-adice (Tabulka 12), tak v případě 3-alkenyl-cyklohex-2-en-1-onů 1,6-adice (Tabulka 13). Z úvodních studií bylo nejlepších výsledků dosaženo pro ligand **VIII** v rozpouštědle DCE s přidavkem 0,2 ekvivalentů vody (bez jejich přidavků nebylo dosahováno reprodukovatelných výsledků). Použití stechiometrického množství vody vedlo k mírnému snížení enantioselektivity (Tabulka 12, #2) [34]. Byly testovány série různých substrátů a arylboronových kyselin [34]. Pro prakticky všechny kombinace bylo dosahováno vysokých enantioselektivit okolo 90 % ee s výtěžky v rozmezí 43–97 % (Tabulka 12) [34]. Systém je tolerantní jak k substrátům substituovaným tak nesubstituovaným v poloze 3- (Tabulka 12) [34].

Tabulka 12 Série adice arylboronových kyselin na různé enonové substráty katalyzovaná Pd komplexy pyridin-hydrazonů [34].



#	n	R	Ar	Čas (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
1			Ph	24	94	91
2			Ph	24	90	88 ^{1,1} ekv. vody
3			4-MeC ₆ H ₄	48	93	91
4		Me	4-FC ₆ H ₄	72	43	90
5			4-ClC ₆ H ₄	72	77	90
6	1		4-MeOC ₆ H ₄	72	73	90
7			4-CF ₃ OC ₆ H ₄	72	65	90
8			3,5-diMeC ₆ H ₃	24	75	92
9		Et	Ph	48	80	89
10		Ph	4-MeOC ₆ H ₄	72	0	-
11		H	Ph	48	76	87
12			Ph	20	95	88
13			2-MeOC ₆ H ₄	48	73	91
14	0	Me	4-MeC ₆ H ₄	48	97	88
15			3,4-(CH ₂ O ₂)C ₆ H ₃	60	65	86
16			2,5-diMeO-4-MeC ₆ H ₂	72	38	93

V případě studovaných 1,6-adic bylo výrazně upraveno množství výchozích dienonů na 4,17 ekvivalentů vůči boronovým kyselinám. Boronová kyselina byla postupně přidávána během 12 hodin a směs byla dále podrobována reakčním podmínkám. Prodloužená reakční doba zvyšuje dosahované výtěžky, avšak za cenu snížení enantioselektivity produktu. To vede k závěru, že ligand není chemicky stabilní v reakčním prostředí, a dochází k jeho dekompozici. Pro studované substráty bylo dosaženo pouze nízkých až průměrných konverzí a pouze průměrné enantioselektivity (Tabulka 13).

Tabulka 13 Série 1,6-adic arylboronových kyselin na různé dienonové substráty katalyzovaná Pd komplexy pyridin-hydrazonů [34].

$\text{Dienon} + \text{ArB(OH)}_2 \xrightarrow[\text{DCE, 60 } ^\circ\text{C, H}_2\text{O 0,2 ekv.}]{\text{VIII 17 mol \% Pd(TFA)}_2 \text{ 15 mol \%}}$

4,17 ekv. *1 ekv.*

#	R	Ar	Čas (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
1		Ph	72	61	79
2		Ph	96	81	67
3	Me	4-MeC ₆ H ₄	72	44	74
4			96	78	68
5		4-CF ₃ OC ₆ H ₄	72	35	80
6	96		47	72	
7	<i>n</i> Bu	Ph	72	31	52

Enantioselektivita této reakce je v případě 1,4-adice indukována repulzí mezi ketonovou funkcí enonu a fenylem ligandu **VIII** v TS **IX-a**. K této repulzi nedochází v TS **IX-b** a produktem je tak přednostně (*S*)-enantiomer (Schéma 12) [34]. V případě 1,6-adic je stereochemický model analogický a vykazuje podobné interakce [34].

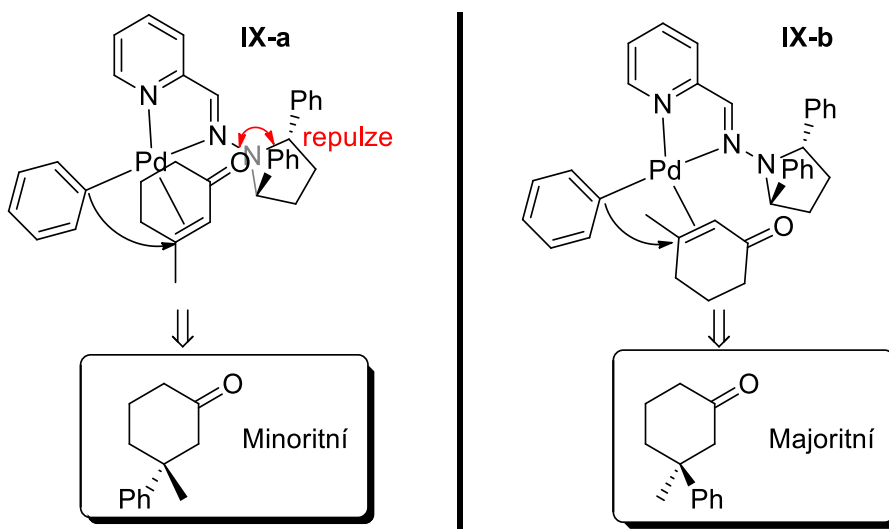


Schéma 12 Původ enantioselektivity při 1,4-adici PhB(OH)₂ na 3-methylcyclohex-2-en-1-on katalyzované Pd komplexem pyridin-hydrazonu **VIII** [34].

Vybrané produkty asymetrických adic (Tabulka 12, #14,16) byly dále úspěšně využity pro přípravu přírodních látek (Schéma 13).

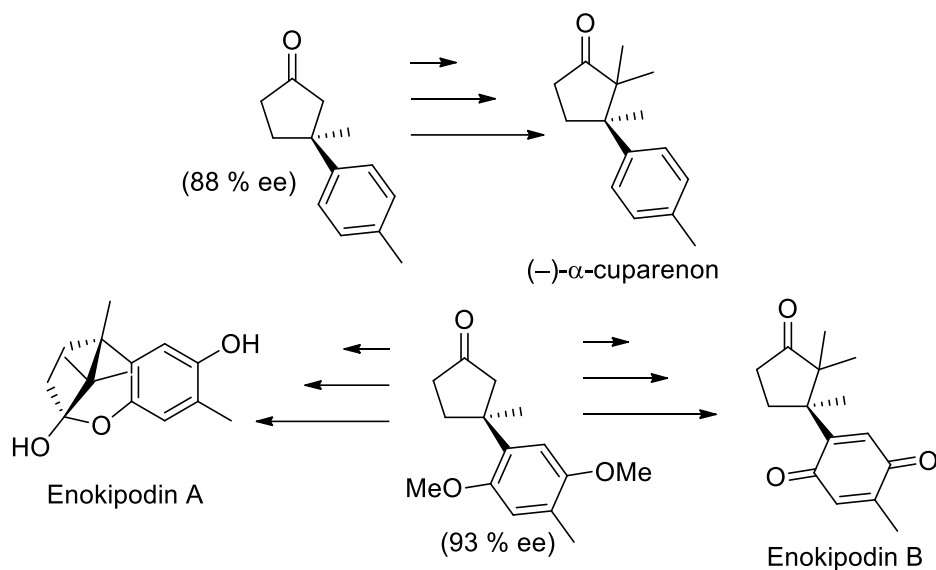


Schéma 13 Příklad využití retronů Michaelovy adice v totálních syntézách přírodních látek [34].

2.2.4 Systémy založené na komplexu s chirálním 1,10-fenanthrolinovým ligandem

Zajímavým příkladem je využití chirálního 1,10-fenanthrolinového ligandu **X** pro adici fenyloboronové kyseliny na cyklohex-2-en-1-on a chromon (Schéma 14) [35]. Pro oba studované substráty bylo dosaženo vynikající konverze i enantioselektivity (Schéma 14) [35]. Další využití tohoto ligandu dosud nebylo testováno.

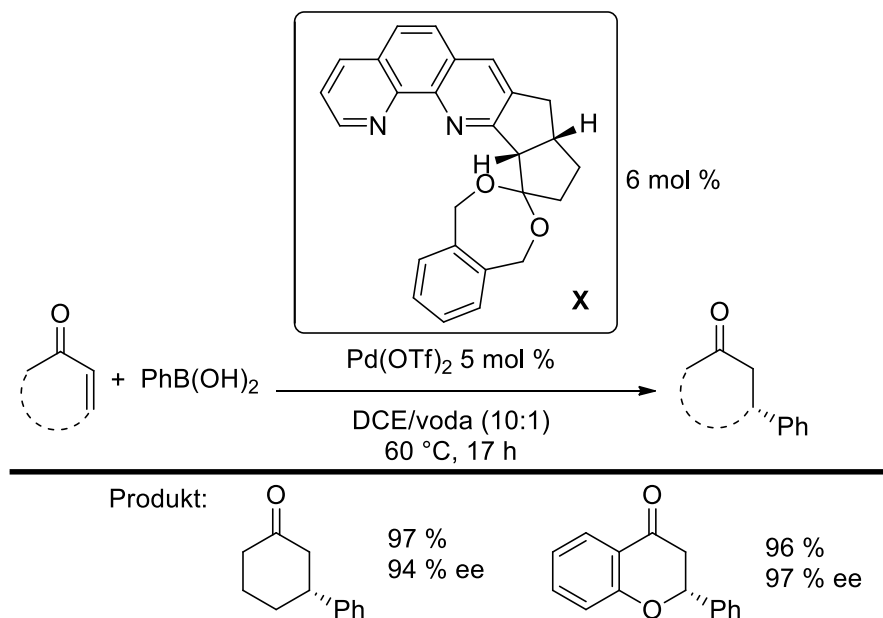


Schéma 14 Aplikace chirálního 1,10-fenanthrolinového komplexu s Pd(OTf)₂ pro 1,4-adici [35].

2.2.5 Systémy založené na komplexech s *bis*-oxazoliny

V roce 2012 Minnaardova skupina navázala na svou prvotní práci z roku 2005 [24]. Autoři se zaměřili na adici boronových kyselin na 3-methylcyklohex-2-en-1-on [36]. Původní katalytický komplex fosfinu **I**/Pd(TFA)₂ poskytl produkt s vysokou enantioselektivitou (96 % ee na modelové reakci, Schéma 15). Pro konstrukci kvarterního stereogenního centra na uhlíku 3 však nebyl vhodný z hlediska konverze (<5 % na modelové reakci, Schéma 15).

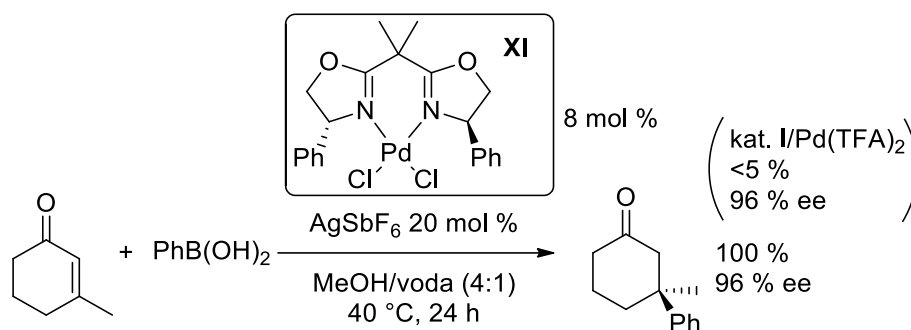
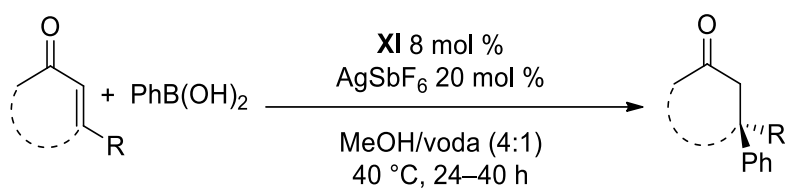


Schéma 15 Adice PhB(OH)₂ na 3-methylcyklohex-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem *bis*-oxazolinu [36].

Původní ligand **I** autoři nahradili Pd komplexem *bis*-oxazolinu **XI** (Schéma 15) [36]. Nejprve bylo využito *in situ* připravovaných komplexů *bis*-oxazolinů s Pd(TFA)₂ v methanolu či acetonu. V těchto případech byla pozorována rychlá redukce na katalyticky neaktivní Pd⁰, které bylo reoxidováno na Pd²⁺ pomocí Cu(BF₄)₂·6 H₂O, což však vedlo ke ztrátě enantioselektivity, pravděpodobně z důvodu komplexace *bis*-oxazolinu Cu²⁺. Tento pokles bylo možné omezit přidáním výrazně většího množství ligandu (27 mol %). Dále byla testována příprava komplexu *bis*-oxazolinu s PdCl₂ **XI** a *in situ* dehalogenace nejprve s AgBF₄. Teprve s účinnějším AgSbF₆ bylo v MeOH dosaženo kompletní konverze během 24 h s vysokou enantioselektivitou 96 % ee (Schéma 15) [36].

Testována byla série různých enonových substrátů (Tabulka 14) [36], kdy pro většinu substrátů byly získány uspokojivé výsledky, ale pro stericky náročnější substrát, obsahující fenyl-skupinu v poloze 3, již reakce neprobíhala (Tabulka 14, #6).

Tabulka 14 Adice PhB(OH)₂ na sérii cyklických enonů katalyzovaná Pd komplexem bis-oxazolinu [36].

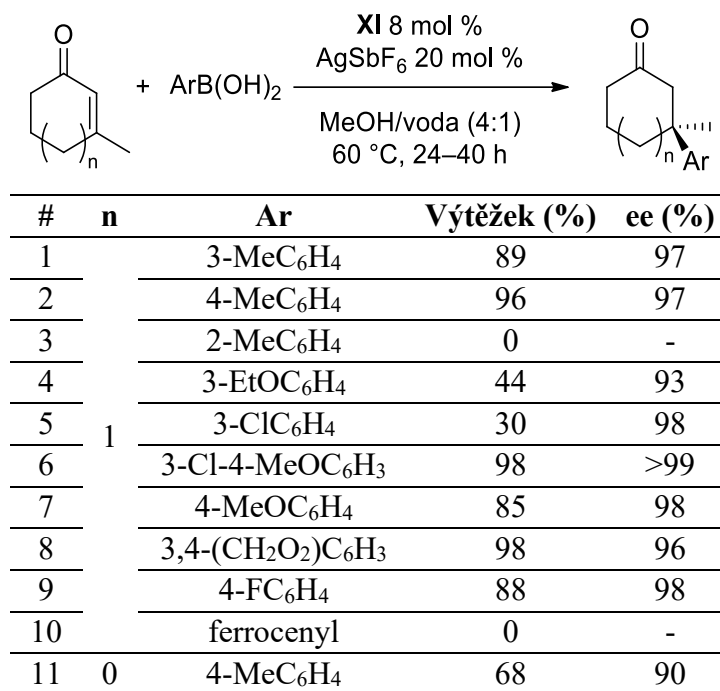


#	Substrát	Výtěžek (%)	ee (%)	#	Substrát	Výtěžek (%)	ee (%)
1		93	93	4		57	88
2		80	94	5		28	29
3		91	99	6		0	-

Studována byla také série různých boronových kyselin adovaných na 3-methylcyclohex-2-en-1-on, kde pouze pro *ortho*-substituovanou 2-tolylboronovou kyselinu a ferrocenylboronovou kyselinu nebyl získán žádný produkt (

Tabulka 15, #3,10) [36].

Tabulka 15 Adice série arylboronových kyselin na 3-methylcyclohex-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem bis-oxazolinu [36].



Minnaardova skupina dále řešila adici málo reaktivních 2-substituovaných arylboronových kyselin [36] v práci publikované roku 2014 [37]. Podmínky reakce byly nejprve optimalizovány v racemické podobě v katalytickém systému bipy/Pd(TFA)₂, kde bylo zjištěno, že výrazně lépe s *ortho*-substituovanými arylboronovými kyselinami reaguje pětičlenný 3-methylcyklopent-2-en-1-on. Následně byla testována modelová adice 2-tolylboronové kyseliny na 3-methylcyklopent-2-en-1-on v již dříve publikovaném katalytickém systému **XI** (15 %)+AgSbF₆ (40 %)+MeOH/voda (4:1) [36]. Z analýz vyplynulo, že konkurenčním produktem je 2,2'-dimethylbifenyl **XII-b**, jakožto produkt homo-kaplingu boronové kyseliny (**XII-a** : **XII-b** – 1 : 5) (Schéma 16).

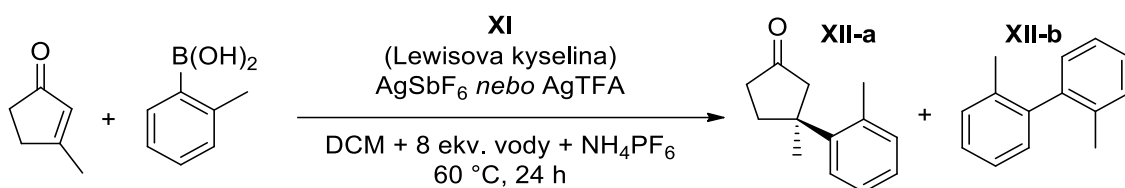


Schéma 16 Adice 2-tolylboronové kyseliny na cyklopent-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem *bis*-oxazolinu [37].

Dále byly optimalizovány reakční podmínky, a to přidavkem aktivujících Lewisových kyselin (40 mol % M(OTf)₃, M=Sc, Yb, In, Ce). Optimalizace však vedla pouze k mírnému zlepšení poměru produktu Michaelovy adice a homo-kaplingu (**XII-a** : **XII-b** – 1 : 4). V návaznosti na Stoltzovy práce (viz 2.2.6) byl testován DCE jako rozpouštědlo s přidavkem 8 ekvivalentů vody a NH₄PF₆ jako soli stabilizující kationtové Pd. Jako zdroj stříbrné soli

byl dále využit AgTFA a výchozí enon byl aplikován ve výraznějším přebytku oproti arylboronové kyselině (7 ekvivalentů). Za těchto optimalizovaných podmínek byla dále studována adice série 2-substituovaných arylboronových kyselin na cyklické enony (Tabulka 16) [37].

Tabulka 16 Adice série 2-substituovaných arylboronových kyselin na cyklické enony katalyzovaná Pd komplexem *bis*-oxazolinu [37].

#	n	Ar	Výtěžek (%)	ee (%)
1		2-MeC ₆ H ₄	23	90
2		2-MeOC ₆ H ₄	45	80
3		2-FC ₆ H ₄	20	95
4		2-ClC ₆ H ₄	12*	94
5		dibenzofuran-4-yl	51	94
6	0	naftalen-1-yl	38*	85
7		2,3-diMeO-5-MeC ₆ H ₂	55*	92
8		2,3-diMeOC ₆ H ₃	25	94
9		2-MeO-5-MeC ₆ H ₃	32*	80
10		2,5-diMeO-4-MeC ₆ H ₂	21*	74
11		2-MeO-4-MeC ₆ H ₃	<10	68
12		2-MeC ₆ H ₄	16	98
13		2-MeOC ₆ H ₄	42*	96
14		2-FC ₆ H ₄	23*	95
15		2-ClC ₆ H ₄	<10	-
16		dibenzofuran-4-yl	36	94
17	1	naftalen-1-yl	26	95
18		2,3-diMeO-5-MeC ₆ H ₂	19	94
19		2,3-diMeOC ₆ H ₃	44	99
20		2-MeO-5-MeC ₆ H ₃	28	91
21		2,5-diMeO-4-MeC ₆ H ₂	<10	84
22		2-MeO-4-MeC ₆ H ₃	17	90

Dosažené výsledky byly však velmi nepřesvědčivé a výtěžky pouze v několika málo případech přesahují 30 % (a to zejména při využití 8 mol % katalyzátoru **XI**). Sledované enantiomerní přebytky jsou však ve většině případů vynikající (>90 % ee) (Tabulka 16) [36,37]. Vybrané produkty adic byly využity jako meziprodukty v totálních syntézách biologicky aktivních sloučenin (Schéma 17) [36,37].

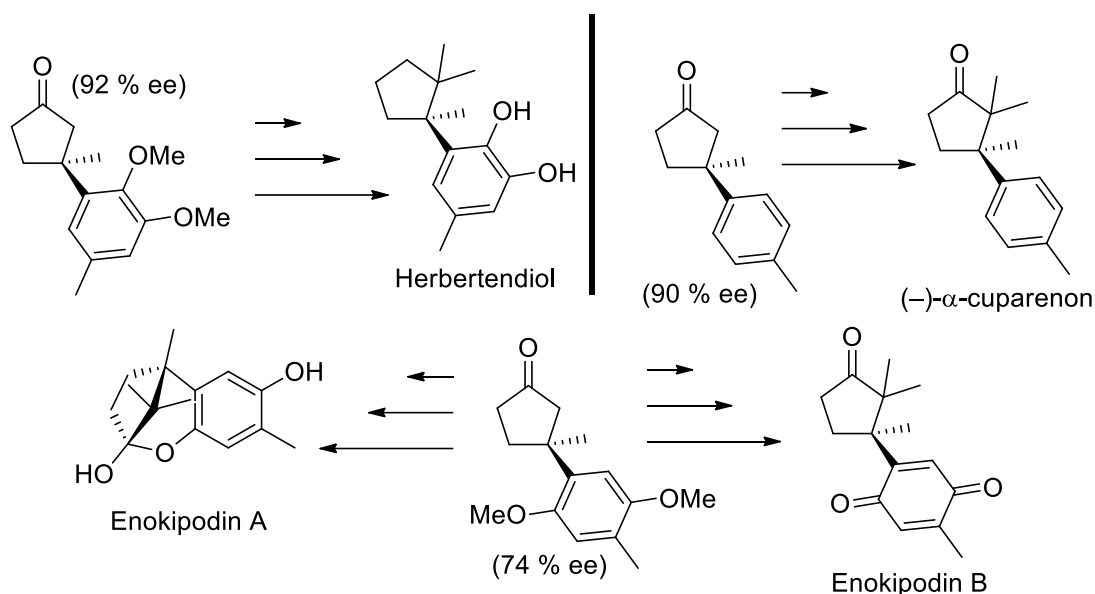


Schéma 17 Využití retronů Michaelovy adice v totálních syntézách biologicky aktivních molekul [36,37].

2.2.6 Systémy založené na komplexech s pyridyl-oxazolinovými ligandy

Nejprozkoumanější skupinou ligandů jsou pyridyl-oxazoliny, jejichž studiu se systematicky věnovala skupina prof. Stoltze. V první práci z roku 2011, se jednalo o vůbec první 1,4-adici arylboronových kyselin na cyklické enony pro konstrukci kvarterního stereogenního centra [38].

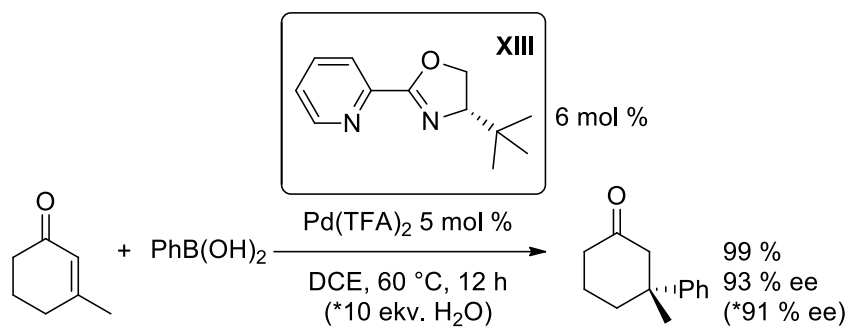
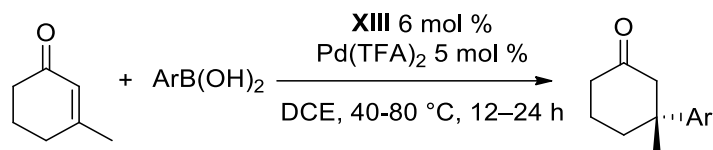


Schéma 18 Adice PhB(OH)_2 na 3-methylcyclohex-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem PyOx [38].

Jako nejvhodnější katalyzátor byl zvolen (*S*)-*t*Bu-PyOx XIII v kombinaci s Pd(TFA)_2 . Reakce vykazuje vysokou toleranci ke vzdušnému kyslíku i vlhkosti. Při přidavku 10 ekv. vody do reakční směsi byla na modelové reakci (Schéma 18) pozorována enantiosektivita 91 % ee. Byla testována série adičních reakcí různě substituovaných boronových kyselin na 3-methylcyclohex-2-en-1-on (Tabulka 17) a série adice fenyloboronové kyselina na různé enonové substráty (Tabulka 18) [38].

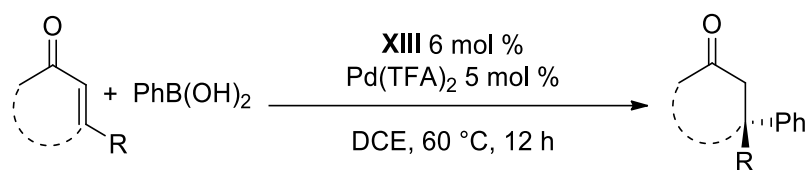
Tabulka 17 Adice série arylboronových kyselin na 3-methylcyklohex-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem PyOx [38].



#	Ar	T (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
1	Ph	60	12	93	92
2	4-MeC ₆ H ₄	60	12	99	87
3	4-EtC ₆ H ₄	60	12	90	85
4	4-MeOC ₆ H ₄	40	24	58	69
5	4-BnOC ₆ H ₄	60	18	96	74
6	4-TBSOC ₆ H ₄	40	24	52	82
7	4-AcC ₆ H ₄	60	18	99	96
8	4-ClC ₆ H ₄	60	12	94	95
9	4-FC ₆ H ₄	80	12	84	92
10	4-CF ₃ C ₆ H ₄	60	12	99	96
11	3-MeC ₆ H ₄	60	24	99	91
12	3-ClC ₆ H ₄	60	18	55	96
13	3-BrC ₆ H ₄	60	24	44	85
14	3-MeOOC ₆ H ₄	60	24	91	95
15	3-NO ₂ C ₆ H ₄	60	18	40	92
16	2-FC ₆ H ₄	60	12	32	77

Kromě několika výjimek byla pozorována výborná reaktivita i selektivita pro řadu arylboronových kyselin substituovaných jak elektrondonorními tak elektronakceptorními substituenty (Tabulka 17) [38]. Je tolerována rozličná substituce v poloze 3- enonového substrátu a výborných výsledků bylo zároveň dosaženo u enonů s různou velikostí cyklu (Tabulka 18) [38].

Tabulka 18 Adice PhB(OH)₂ na různé cyklické enony katalyzovaná Pd komplexem PyOx [38].



#	Substrát	Výtěžek (%)	ee (%)	#	Substrát	Výtěžek (%)	ee (%)
1		84	91	6		86	85
2		85	96	7		68	88
3		96	92	8		86	79
4		95	91	9		65	91
5		74	91				

Detailní mechanismus této reakce byl publikován dva roky od zveřejnění první práce [39]. Bylo zjištěno, že při pokusu o syntézu v gramovém měřítku, není dosahováno tak vysokých konverzí, jako v malém měřítku. Jako klíčová se ukázala účast vody v katalytickém cyklu, kdy v malém měřítku (~0,25 mmol enonu) ke kvantitativnímu průběhu reakce postačuje vzdušná vlhkost a vlhkost adsorbovaná na laboratorním skle. Pomocí deuterálních experimentů byla potvrzena nutná účast vody v katalytickém cyklu (Schéma 19) [39].

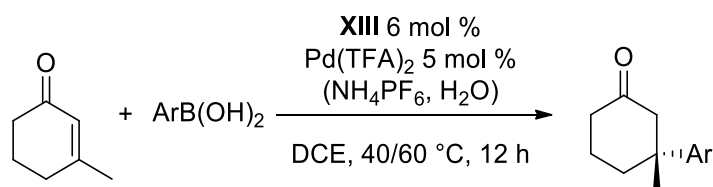


Schéma 19 Deuterální experiment při adici PhB(OH)₂ na 3-methylcyclohex-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem PyOx [39].

Důležitým zjištěním bylo, že ať při použití fenyloboronové kyseliny, nebo aprotického trifenyloboroxinu, byla míra deuterace velmi podobná. Toto zjištění znamená, že k významnému přenosu protonu do α -polohy nedochází ze samotné boronové kyseliny avšak z vody (Schéma 19) [39]. Byly testovány také jiné zdroje protonu než voda [39]. Při použití methanolu, *t*BuOH nebo fenolu však bylo pozorováno snížení enantioselektivity o 10–15 %. Použití 2,2,2-trifluoethanolu (TFE), jako zdroje protonu, vedlo pouze k minimální ztrátě enantioselektivity (shodné s poklesem pozorovaným v případě přidavku vody; Schéma 18). Benefit využití TFE spočívá v jeho mísitelnosti s reakčním médiem (DCE), na rozdíl od vody [39].

Významným zjištěním byl vliv přidavku nekoordinujícího aniontu PF_6^- na průběh reakce. Přídavek 30 % NH_4PF_6 do reakční směsi výrazně urychluje reakci pro řadu problematických substrátů a umožňuje její provedení při nižší teplotě (Tabulka 19) [39]. Zároveň má minimální vliv na enantioselektivitu (Tabulka 19) [39]. Možnost provádět tuto reakci při nižší teplotě může mít významný vliv u reakcí se substráty, které by mohly reagovat se stopovým množstvím Pd^0 , vznikajícím vedlejšími reakcemi [18,39]. Autoři předpokládají, že tento vliv je způsoben tím, že anion PF_6^- zvyšuje rozpustnost palladiových species, případně způsobuje stabilizaci aktivního kationtového centra [18,39].

Tabulka 19 Vliv NH_4PF_6 a vody na adici arylboronových kyselin na 3-methylcyklohex-2-en-1-on katalyzovanou Pd komplexem PyOx [39–41].

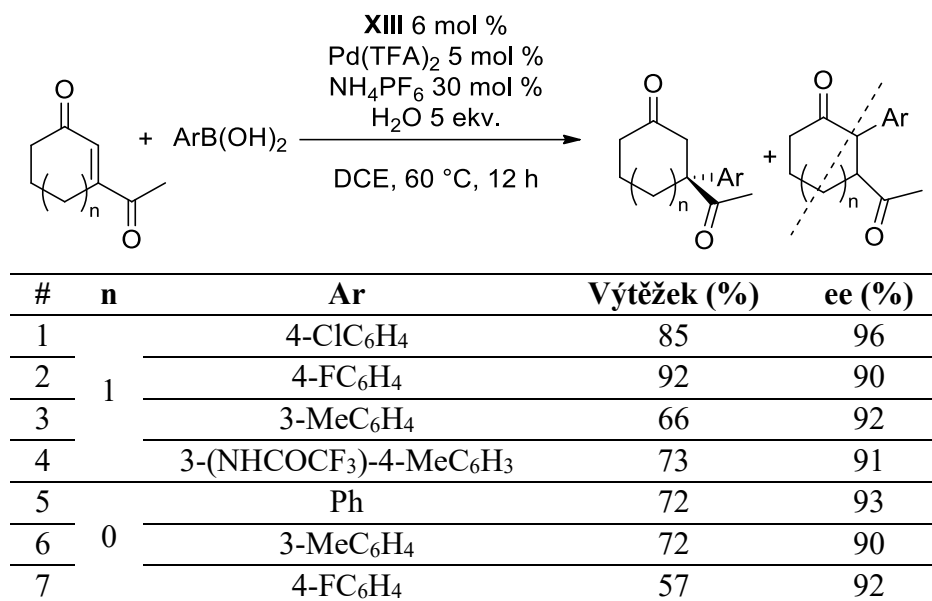


		60°C, bez aditiv		40 °C, 30 % NH_4PF_6 , 5 ekv. H_2O		
Ar	#	Výtěžek (%)	ee (%)	#	Výtěžek (%)	ee (%)
3-ClC ₆ H ₄	1	55	97	5	96 (*87–91)	96 (*93)
3-BrC ₆ H ₄	2	44	86	6	84	84
3-NO ₂ C ₆ H ₄	3	40	92	7	81	91
2-FC ₆ H ₄	4	32	77	8	70	77

* Experiment provedený se 140× větším množstvím (35 mmol) [41]

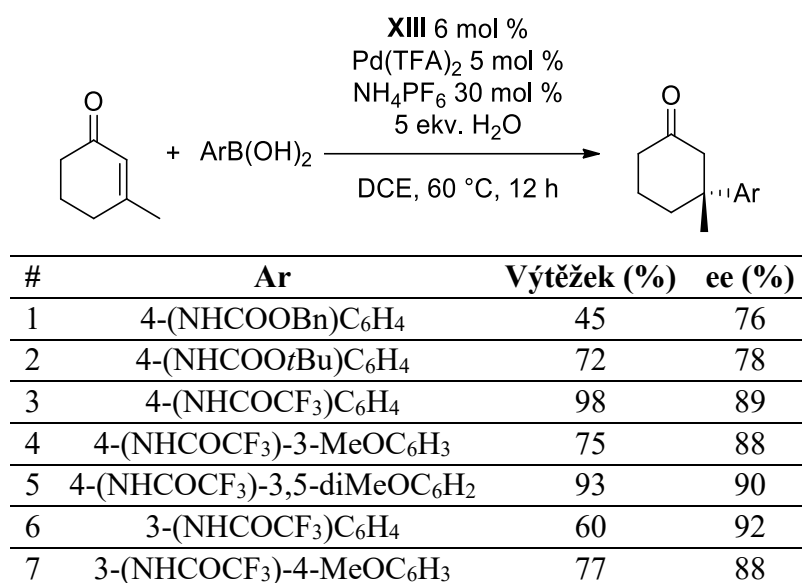
Výsledky přidavku NH_4PF_6 a vody jsou shrnuty v Tabulce 19. Pro všechny studované substráty došlo prakticky ke zdvojnásobení konverze i při výrazně nižší teplotě. Také nebyla pozorována žádná nebo jen velmi malá ztráta enantioselektivity (Tabulka 19) [18,39,40]. Byla demonstrována také možnost provádět reakci v několikagramovém měřítku, bez výraznějšího ovlivnění pozorovaného výtěžku či enantioselektivity (Tabulka 19, #5) [41].

Tabulka 20 Adice boronových kyselin na β -acetylenony katalyzovaná Pd komplexem PyOx [40].



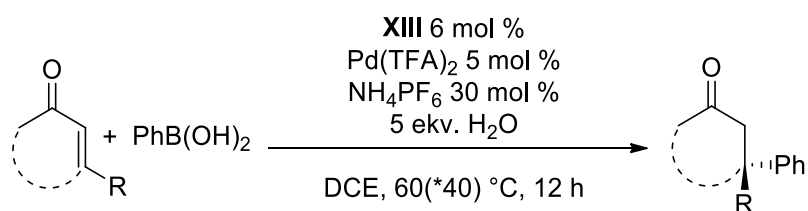
V rámci rozšíření palety možných substrátů byla studie doplněna o sérii adicí arylboronových kyselin na 3-acetylované enony (Tabulka 20). Významným zjištěním bylo to, že v žádném zkoumaném případě nebyl pozorován izomerní produkt adice (do polohy 2), kde by vznikalo terciární centrum [40]. Další rozšíření studie spočívalo v adicích *N*-chráněných aminofenylboronových kyselin. Z pohledu enantioselektivity bylo nejlepších výsledků dosahováno při použití trifluoracetamidofenylboronových kyselin (Tabulka 21) [40].

Tabulka 21 Adice *N*-chráněných aminoarylboronových kyselin na 3-methylcyklohex-2-en-1-on katalyzovaná Pd komplexem PyOx [40].



Stoltzova skupina dále provedla testování katalytické účinnosti jimi vyvinutého systému na různých dalších substrátech. Bylo však zjištěno, že pro 3-nesubstituovaný cyklohex-2-en-1-on je z hlediska enantioselektivity daný katalytický systém prakticky neúčinný (Tabulka 22, #1). Adice na 2-methylchromon nevedla k získání očekávaného produktu, avšak tento systém se ukázal jako vysoce efektivní pro adici na chromon (Tabulka 22, #3,4) [42]. Adice na nenasycený lakton (4-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on) probíhala pouze s nízkým výtěžkem i enantioselektivitou (Tabulka 22, #5) [39]. V případě 6,6-disubstituovaného substrátu (6,6,3-trimethylcyklohex-2-en-1-on) probíhala adice s velmi nízkým výtěžkem, avšak vysokou enantioselektivitou (Tabulka 22, #6) [39].

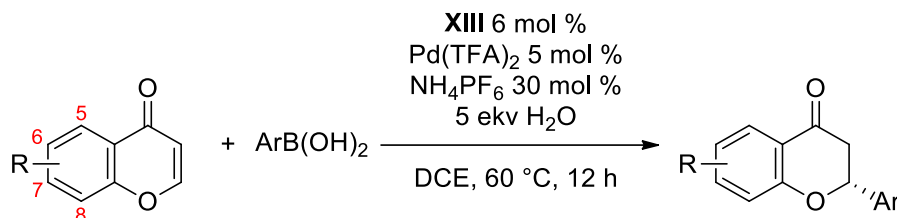
Tabulka 22 Rozšíření substrátů u Pd-PyOx katalyzované adice PhB(OH)₂ [39,42].



#	Substrát	Výtěžek (%)	ee (%)	#	Substrát	Výtěžek (%)	ee (%)
1		87 <i>bez NH₄PF₆</i>	18	4		91	94
2		99	93	5		*49	57
3		0	-	6		*9	90

Studována byla rozsáhlá série adičních reakcí jak na chromon, tak jeho substituované deriváty (Tabulka 23). V tomto případě byly pro většinu studovaných substrátů získány vynikající výsledky, zejména z pohledu dosažených enantiomerních přebytků (Tabulka 23) [42].

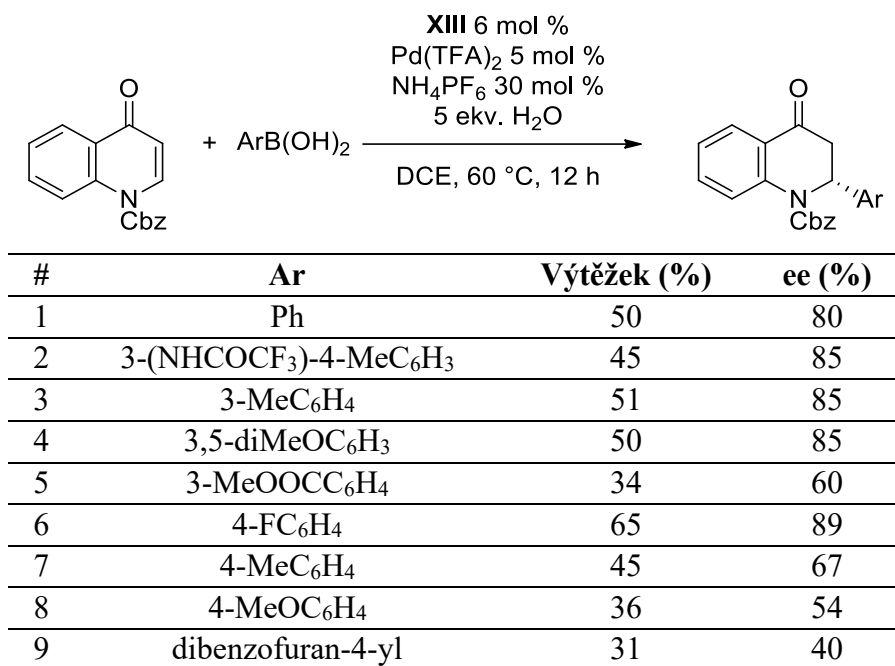
Tabulka 23 Série adice arylboronových kyselin na chromony katalyzovaná Pd komplexem PyOx [42].



#	R	Ar	Výtěžek (%)	ee (%)
1		Ph	91	94
2		2-FC ₆ H ₄	50	76
3		3-MeC ₆ H ₄	66	90
4		3-MeOOC ₆ H ₄	72	93
5		3-BrC ₆ H ₄	40	89
6	H	3-(NHCOCF ₃)C ₆ H ₄	77	98
7		3-ClC ₆ H ₄	52	94
8		4-MeC ₆ H ₄	64	94
9		4-EtC ₆ H ₄	36	85
10		4-FC ₆ H ₄	51	90
11		3,5-diMeOC ₆ H ₃	69	95
12		dibenzofuran-4-yl	64	77
13		Ph	98	90
14	6-Ac-5,7-diMe	3-MeC ₆ H ₄	76	88
15		4-EtC ₆ H ₄	45	86
16		Ph	79	95
17		3-MeC ₆ H ₄	84	86
18	8-Ac-5,7-diMe	3-BrC ₆ H ₄	65	95
19		4-FC ₆ H ₄	68	91
20		3-MeOOC ₆ H ₄	90	86
21		dibenzofuran-4-yl	70	83
22	5,7-diMe	Ph	84	93
23		4-(NHCOCF ₃)-3-MeOC ₆ H ₃	80	95
24	7-AcO	Ph	77	92
25		Ph	77	93
26	7-OH	3-MeC ₆ H ₄	66	90
27		4-FC ₆ H ₄	50	93
28	7-MeO	Ph	96	94
29		3-MeOOC ₆ H ₄	81	96

Byla prostudována rovněž série adičních reakcí na strukturně podobný *N*-Cbz-4-chinolon, avšak nebyly pozorovány příliš dobré konverze, ani enantioselektivity (Tabulka 24) [42].

Tabulka 24 Série adice arylboronových kyselin na *N*-Cbz-4-chinolon katalyzovaná komplexem Pd-PyOx [42].



Týmem prof. Stoltze byl zároveň studován mechanismus adice. Byl zjištěn lineární vztah mezi ee katalyzátoru a produktu, což naznačuje že katalyticky relevantním species je monomerní Pd-PyOx komplex [39]. Toto zjištění bylo dále potvrzeno pomocí DOSY NMR experimentů [39].

Pomocí MS experimentů a DFT kalkulací byl navržen katalytický cyklus (Schéma 20) [18,40,43]. Podle navrženého mechanismu nejprve dochází k transmetalaci boronové kyseliny na hydroxopalladiové species **XIV-a** za vzniku arylpalladia **XIV-b**. K reaktivnímu species **XIV-b** se následně koordinuje substrát za vzniku intermediátu **XIV-c**, který podléhá migrační inserci v enantioselektivitu (a zároveň rychlost) určujícím stupni reakce, za vzniku palladium-enolátu **XIV-e**. Zdrojem enantioselektivity je sterická repulze vodíků CH₂ skupiny, v poloze 6- enonu, s *t*Bu skupinou ligandu **XIII**. K této nevýhodné interakci nedochází v TS **XIV-d**, a ten je tak preferován. Enolát **XIV-e** je nakonec štěpen vodou na cílový produkt a hydroxopalladium **XIV-a** (Schéma 20) [18,40,43].

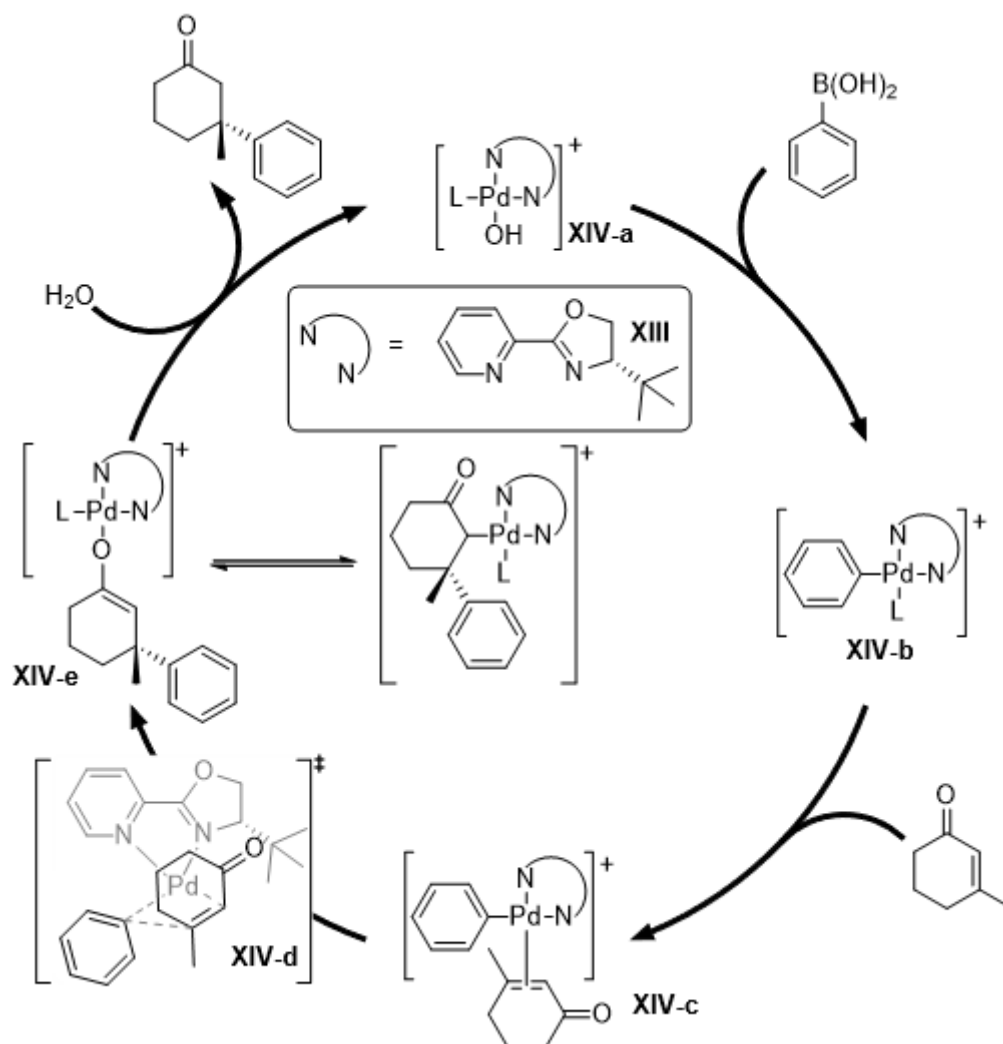
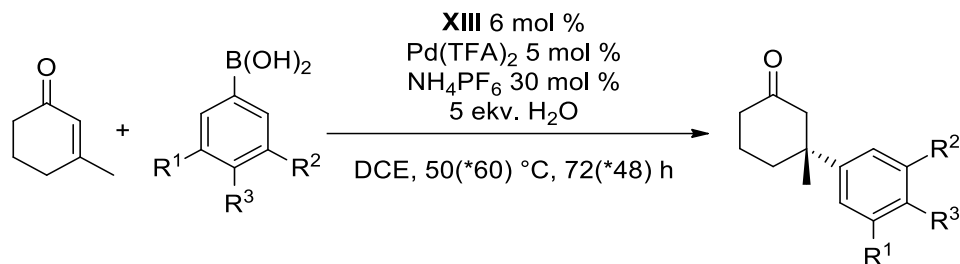


Schéma 20 Katalytický cyklus adice boronových kyselin na cyklické enony katalyzované Pd komplexem PyOx [5,18,40,43].

Zajímavým praktickým příkladem je využití této reakce na přípravu prekurzorů přírodních molekul. V roce 2014 se Li a kol. věnovali přípravě meziproductů pro syntézu terpenoidů (+)-taiwaniachinonu H a (+)-dichroanonu pomocí asymetrické adice funkcionalizované arylboronové kyseliny na 3-methylcyklohex-2-en-1-on s využitím katalytického systému Pd(TFA)₂/PyOx (Tabulka 25, #1) [44]. Meziproduct byl připraven v dobrém výtěžku s vysokou enantioselektivitou (Tabulka 25, #1) a následně využit jako intermediát v totální syntéze terpenoidů (Schéma 21).

Přípravě zmíněných terpenoidů se ve stejném roce věnovala také Stoltzova skupina [45]. Nejprve byla identifikována arylboronová kyselina, nesoucí vhodné funkční skupiny a zároveň jejíž adice na 3-methylcyklohex-2-en-1-on probíhá s vysokým výtěžkem i enantioselektivitou (Tabulka 25, #2-6) [45].

Tabulka 25 Adice série arylboronových kyselin na 3-methylcyklohex-2-en-1-on poskytující produkty které mohou vést k syntéze přírodně se vyskytujících terpenoidů [44,45].



#	R ¹	R ²	R ³	Výtěžek (%)	ee (%)
1	MeO	H	<i>i</i> Pr	89*	85
2	MeO	MeO	<i>i</i> Pr	stopy	-
3			Ac	93	94
4	PivO	PivO	I	42	92
5			Br	98	>99
6			Cl	94	>99

Michaelův retron, poskytující téměř kvantitativní výtěžek a prakticky maximální možnou enantioselektivitu (Tabulka 25, #5), byl následně dalšími transformacemi převeden na meziproducty pro syntézu přírodně se vyskytujících terpenoidů (Schéma 21) [45].

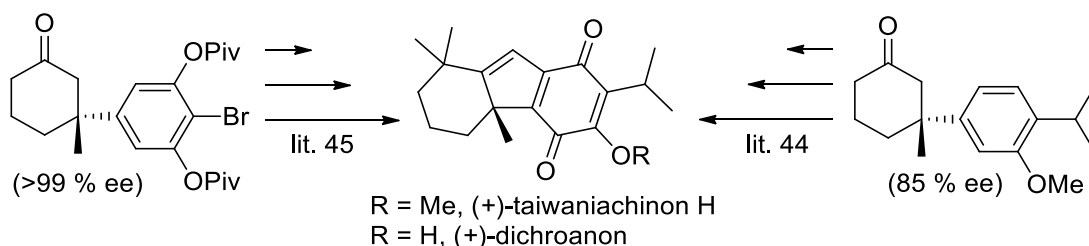


Schéma 21 Využití Pd katalyzované adice boronových kyselin na 3-methylcyklohex-2-en-1-on při syntéze terpenoidů [44,45].

Další možné využití tohoto katalytického systému představuje práce týmů prof. Lautense a prof. Hashmiho [46]. Výchozí enon, připravený pomocí Au^+ katalyzovaného Rautenstrauchova přesmyku [46], byl podroben adici fenylboronové kyseliny (Schéma 22). Bez izolace meziprojektu byla odstraněna chránicí skupina a produkt získán ve výtěžku 88 % s enantioselektivitou 80 % ee. Optická čistota získaného (*S*)-3-(hydroxymethyl)-3-fenylcyclopentanonu mohla být zvýšena pomocí dvojnásobné rekrystalizace až na 97 % ee. Ten se následně stal základem pro novou cestu k syntéze biologicky aktivní látky (Schéma 22) [46].

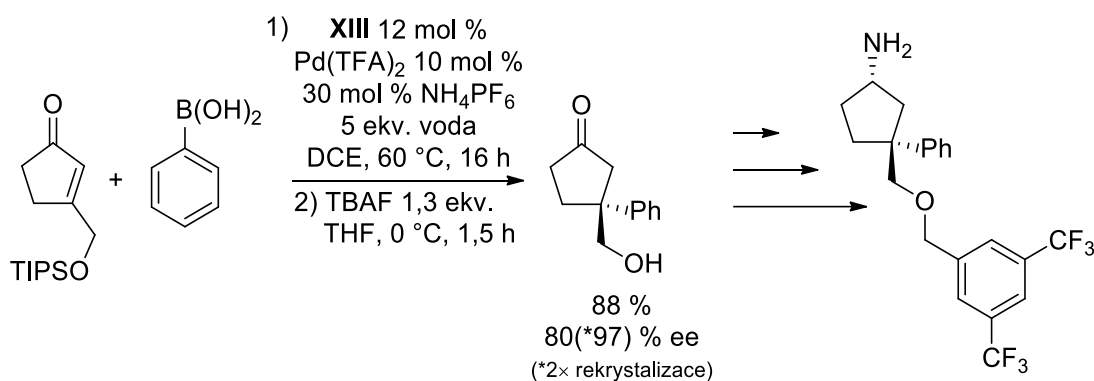


Schéma 22 Využití katalytického systému $\text{PyOx}/\text{Pd}(\text{TFA})_2$ v totální syntéze biologicky aktivní látky [46].

Bisai a kol. využil v práci publikované roku 2020 katalytický systém **XIII**/ $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ pro adici 4-tolylboronové kyseliny na 3-methylcyklohex-2-en-1-on v totální syntéze seskviterpenu (*-*)-*ar*-tenuifolenu (Schéma 23) [47].

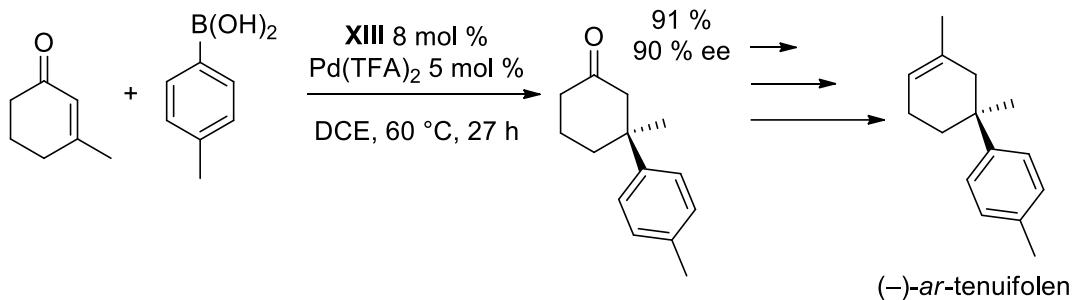


Schéma 23 Využití Michaelovy adice v totální syntéze seskviterpenu tenuifolenu [47].

V návaznosti na Stoltzovy práce [18,38–40,42,43,45] publikovala skupina Stanleyho první příklad tvorby kvarterního stereogenního centra, nesoucího pouze uhlíkové atomy, ve vodném prostředí (Schéma 24) [48]. Pro adici fenylboronové kyseliny na 3-methylcyklohex-2-en-1-on autoři využili katalytický systém **XIII**/Pd(TFA)₂ (Schéma 24). Ve srovnání s provedením reakce v DCE (93 %, 92% ee, Schéma 18) [38] však bylo ve vodě, jako rozpouštědle, dosaženo o něco nižšího výtěžku a zejména pak výrazně nižší enantioselektivity (86 %, 71 % ee, Schéma 24) [48].

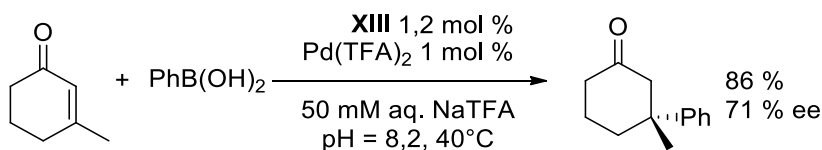
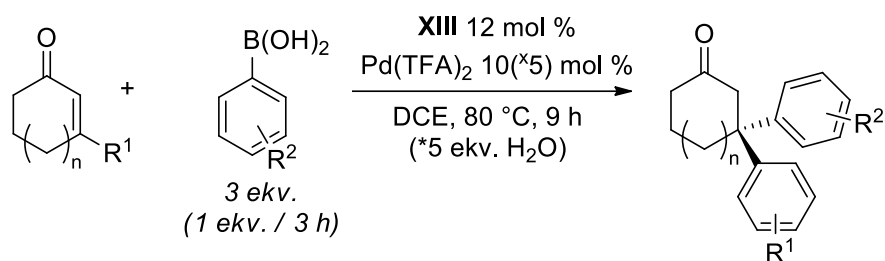


Schéma 24 Adice fenylboronové kyseliny na 3-methylcyklohex-2-en-1-on ve vodném prostředí [48].

Výraznějších úspěchů však Stanleyho skupina dosáhla při následném studiu dosud neprozkoumané asymetrické adice arylboronových kyselin na 3-arylcyklohex-2-en-1-ony, kde vznikají takzvaná dvojité benzylová kvarterní stereogenní centra [49]. Z prvotních studií bylo zjištěno, že vzniká významné množství produktu protodeborylace, malá množství produktů homo-kaplingu boronové kyseliny a příslušné fenoly jako produkty oxidace boronové kyseliny. Pro optimalizaci výtěžků bylo zvýšeno množství boronové kyseliny na 3 ekv. a zároveň její postupné přidávání (1 ekv. každé 3 hod.) [49]. Autoři získali zajímavé výsledky a doplnili paletu sloučenin, které je možné touto metodikou připravovat. Dosažené výsledky jsou vynikající jak z pohledu enantioselektivity, tak konverze (Tabulka 26) [49].

Tabulka 26 Adice aryl boronových kyselin na cyklické 3-arylenony katalyzovaná Pd komplexem PyOx [49].

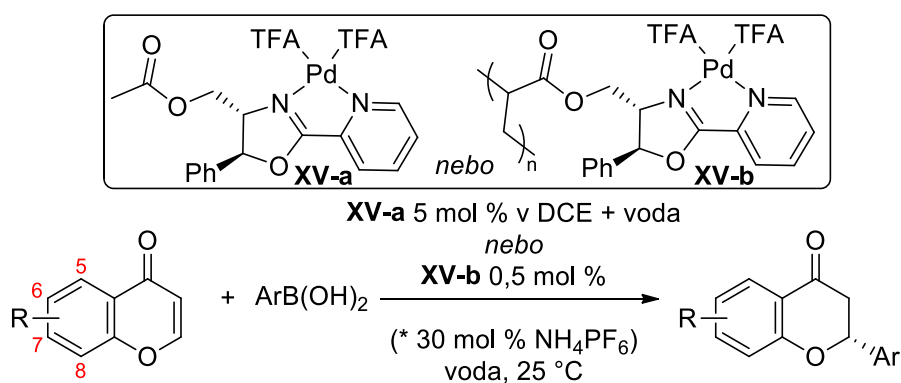


#	n	R ¹	R ²	Výtěžek (%)	ee (%)
1			4-Me	83 ^x (81) ^{*,x,a}	89 (87) ^{*,x,a}
2			H	70 ^{*,x}	87
3			4-Ph	92	90
4			4-Cl	55	83
5			4-F	49	91
6			4-COOMe	39	87
7			4-CF ₃	38	82
8		4-MeOC ₆ H ₄	3-Me	88	90
9		4-MeOC ₆ H ₄	3-MeO	60	90
10		4-MeOC ₆ H ₄	3-Cl	35	85
11		4-MeOC ₆ H ₄	3-F	18	84
12		4-MeOC ₆ H ₄	3-F-4-MeO	66	88
13	1		3,4-(CH ₂ O ₂)	44	90
14	1		3,4-diMe	36 [*]	85
15	1		3,5-diMe	38 [*]	90
16	1		3,4,5-triMeO	67	78
17		Ph		70	87
18		4-(NMe ₂)C ₆ H ₄		36	91
19		4-FC ₆ H ₄		74	89
20		4-(CF ₃)C ₆ H ₄	4-Me	54	90
21		3-MeOC ₆ H ₄		72	93
22		2-MeOC ₆ H ₄		28	80
23		1 <i>H</i> -indol-3-yl		41	77
24		Ph	3-Me	76	88
25		Ph	4-MeO	44	80
26		4-MeC ₆ H ₄	H	70 [*]	88
27	0	4-MeOC ₆ H ₄	4-Me	60	87

^a Experiment provedený s 3,3× větším množstvím (1 mmol)

Jediným dosud popsaným heterogenním katalytickým systémem využitým pro adice boronových kyselin na cyklické enony byl micelární nanoreaktor skupiny prof. O'Reillyho [50]. Tento systém byl testován pro přípravu flavanonů [50]. Výhodou tohoto heterogenního katalytického systému je rychlý průběh reakce ve vodném prostředí s velmi malým množstvím katalyzátoru (Tabulka 27) [50]. Heterogenní systém **XV-b** fungoval výrazně lépe než konvenční homogenní syntéza, a to i při použití výrazně vyššího množství katalytického species **XV-a** v homogenním prostředí. Výsledky jsou jak z pohledu enantioselektivity, tak konverzí výborné (Tabulka 27) [50]. Význam této práce byl pouze mírně snížen tím, že nebyly vyvinuty snahy o recyklaci takového systému.

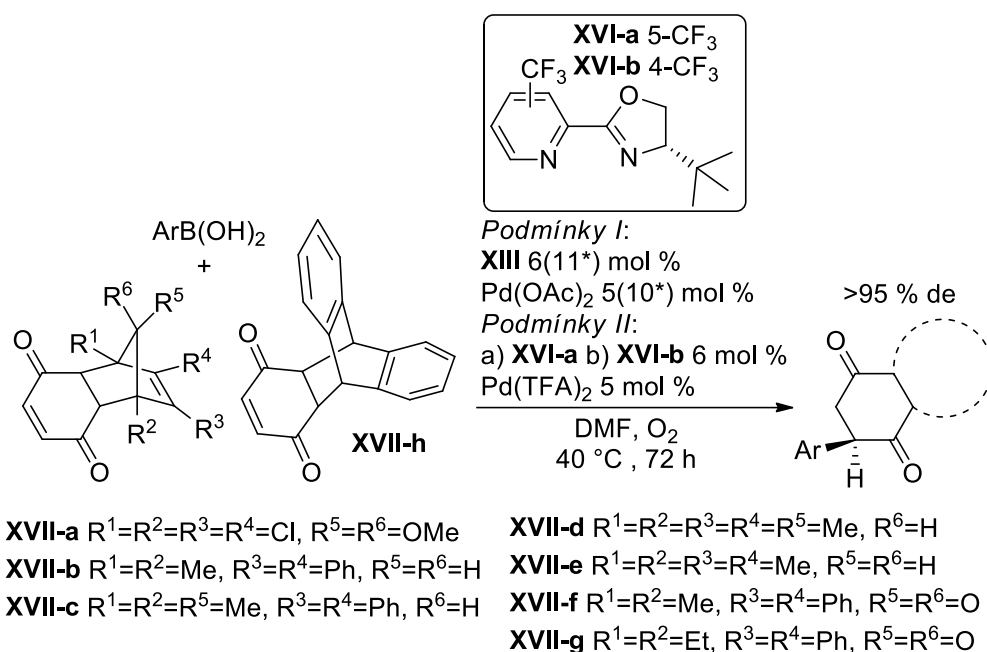
Tabulka 27 Micelární nanoreaktor Pd²⁺/PyOx [50].



R	Ar	XV-b				XV-a			
		#	t (h)	Výtěžek (%)	ee (%)	#	t (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
H	Ph	1	24	98	84	5	24	90	80
		2	24	*95	79	6	92	94	82
6-Cl	4-ClC ₆ H ₄	3	24	94	81	7	24	68	76
		4	24	80	83	8	24	32	71

Lee a kol. se v práci z roku 2019 věnovali enantioselektivní desymetrizaci polycyklických cyklohexendionů [51]. Byly testovány různě substituované pyridyl-oxazoliny **XIII**, **XVI-a** a **XVI-b** jako ligandy v kombinaci s Pd(OAc)₂, případně Pd(TFA)₂ (Tabulka 28) [51]. Za vhodné rozpouštědlo byl zvolen DMF, přestože polární aprotická rozpouštědla obvykle preferují produkty oxidativní Heckovy reakce [51]. Autoři pozorovali výraznou redukci Pd²⁺ na Pd⁰ (vedlejšími procesy jako je oxidativní homo-kapling nebo oxidace boronové kyseliny na příslušný fenol). Takto vyredukované Pd⁰ bylo zpětně reoxidováno na Pd²⁺ zaváděním kyslíku do reakční směsi [51]. Byly pozorovány excelentní enantiomerní přebytky, avšak konverze nebyly příliš příznivé, zejména pro boronové kyseliny s elektronakceptorními substituenty (Tabulka 28) [51].

Tabulka 28 Adice série boronových kyselin na polycyklohexendiony [51].



#	Podmínky	Substrát	Ar	Výtěžek (%)	ee (%)
1	I	XVII-a	4-MeOC ₆ H ₄	80 ^a	84
2			4-OHC ₆ H ₄	65	80
3			4-MeOC ₆ H ₄	70	94
4			3-MeOC ₆ H ₄	58	94
5			2-MeOC ₆ H ₄	46*	84
6			4-OHC ₆ H ₄	65	96
7		XVII-b	Ph	83*	94
8			4-MeC ₆ H ₄	81*	94
9			3-Cl-4-MeOC ₆ H ₄	51*	94
10			4-FC ₆ H ₄	57* (80) ^c	88
11			4-(NHAc)C ₆ H ₄	42*, ^d (60) ^c	98
12			4-COOEtC ₆ H ₄	13 ^b	90
13		XVII-c	4-MeOC ₆ H ₄	73*	86
14	IIa	XVII-d	4-MeOC ₆ H ₄	64	90
15	I	XVII-e	4-MeOC ₆ H ₄	43*	94
16	IIa	XVII-e	4-MeOC ₆ H ₄	68	90
17	I	XVII-f	4-MeOC ₆ H ₄	68	88
18		XVII-g	4-MeOC ₆ H ₄	72 (60) ^c	84 (85) ^c
19	IIb	XVII-h	4-OHC ₆ H ₄	65	70

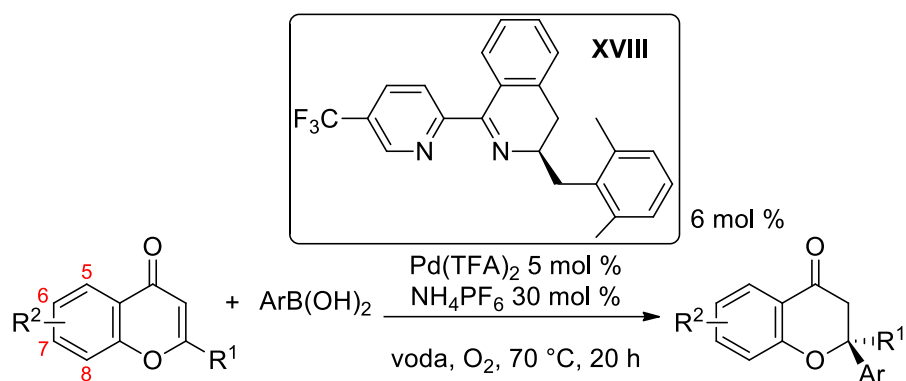
^a Teplota 30 °C ^b Teplota 50 °C a dvojnásobné množství katalyzátoru- ½ na začátku, ½ po 24 h.

^c Konverze dle NMR ^d Čas 92 h ^e Experiment provedený s 10× větším množstvím (1 mmol)

2.2.7 Systémy založené na komplexech s pyridin-dihydroisochinolinou

Nejnovějším příspěvkem k této problematice je práce skupiny prof. Honga a prof. Stoltze. Pozornost byla zaměřena na dosud nevyvinutou metodiku enantioselektivní adice na 2-substituované chromony [52]. Původní práce skupiny prof. Stoltze s pyridyl-oxazoliny byla velmi úspěšná pro adici na 2-nesubstituované chromony (viz Tabulka 23) [42]. Při adici fenyloboronové kyseliny na 2-methylchromon však nebyl izolován očekávaný produkt (viz Tabulka 22, #4) [42]. V aktuální práci byl vyvinut typově nový ligand **XVIII**, tedy opticky čistý substituovaný pyridin-dihydroisochinolin (Tabulka 29) [52]. Studovaný katalytický systém ligandu **XVIII** v kombinaci s Pd(TFA)₂ umožnil izolaci produktů v excelentních výtěžcích, zejména pro elektronově bohaté boronové kyseliny. Výtěžky u produktů adice elektronově chudých boronových kyselin byly pouze průměrné. Pro všechny studované kombinace substrátů bylo dosaženo excelentní enantioselektivity (Tabulka 29) [52].

Tabulka 29 Adice boronových kyselin na 2-substituované chromony [52].



#	R ¹	R ²	Ar	Výtěžek (%)	ee (%)
1			Ph	98	95
2			4-MeC ₆ H ₄	80	96
3			4-EtC ₆ H ₄	85	98
4			4-MeOC ₆ H ₄	51	90
5			4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	78	98
6			3-MeOC ₆ H ₄	81	99
7			3-MeC ₆ H ₄	82	99
8	Me		3,5-diMeC ₆ H ₃	77	97
9			3,4-(CH ₂ O ₂)C ₆ H ₃	47	96
10		H	4-FC ₆ H ₄	80	98
11			4-ClC ₆ H ₄	86	99
12			4-BrC ₆ H ₄	32	98
13			4-CF ₃ C ₆ H ₄	31	99
14			3-FC ₆ H ₄	60	96
15			3-ClC ₆ H ₄	55	92
16	Et			93	98
17	<i>i</i> Pr			47	97
18	Cy			48	98
19	Bn			52	98
20		6-Me	Ph	89	98
21		6-MeO		88	98
22	Me	7-MeO		92	98
23		6-F		74	97
24		6-Cl		90	96
25		6-Br		64	99

3 Cíl řešeného vědeckého úkolu

- Příprava a testování kopolymerů styrenu s vhodnými monomery, jako recyklovatelných katalyzátorů pro Sharplesovu asymetrickou epoxidaci.
- Příprava a testování kopolymerů styrenu s vhodnými monomery, jako recyklovatelných katalyzátorů pro asymetrickou konjugovanou 1,4-adici arylboronových kyselin na 3–substituované konjugované cyklické enony, vedoucí k produktům, nesoucí kvartérní stereogenní centrum.

4 Experimentální část

4.1 Obecná část

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

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

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při $400,13 \text{ MHz}$ (^1H), $376,50 \text{ MHz}$ (^{19}F) a $100,62 \text{ MHz}$ (^{13}C) nebo Bruker AscendTM při $500,13 \text{ MHz}$ (^1H) a $125,12 \text{ MHz}$ (^{13}C). ^1H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl_3 kalibrována na tetramethylsilan ($\delta 0,00 \text{ ppm}$). ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla ($\delta 77,16 \text{ ppm}$ v CDCl_3). ^{13}C NMR spektra byla měřena technikou APT nebo s protonovým dekaplingem. ^{13}C NMR spektra pevné fáze byla měřena technikou CP/MAS bez standardu.

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

Vzorky byly analyzovány pomocí buď pomocí skenovacího elektronového mikroskopu JEOL JSM-5500LV nebo TESCAN VEGA3 SBU s EDX sondou Bruker XFlash Detector 410-M. Urychlovací napětí primárního elektronového paprsku bylo 15 kV v režimu nízkého vakua ($\sim 11 \text{ Pa}$). EDX spektra byla získána bodovou analýzou a hmotnostní koncentrace (%) je průměrem tří měření.

HPLC analýzy byly provedena na přístroji HPLC instrument s UV–Vis diodovým polem ($200\text{--}800 \text{ nm}$) SYKAM 3240 a s chirální kolonami Daicel Chiralcel OD-H, OJ-H, OB-H a AD-H.

Optická otáčivost byla měřena na přístroji Perkin Elmer Polarimeter Model 341 se sodíkovou výbojkou při vlnové délce $\lambda = 589 \text{ nm}$ a teplotě $20 \text{ }^\circ\text{C}$, koncentrace c je uvedena v $\text{g}/100 \text{ ml}$ rozpouštědla

Botnavost kopolymerů byla měřena dle metodiky popsané v lit. [53].

Chemikálie byly pořízeny od společností Sigma-Aldrich, Combi-Blocks, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar, Fluorochem nebo Penta a používány bez dalšího čištění. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO₂ 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Reveleris[®] X2 na kolonách naplněných silikagelem. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO₂ s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540.

HETEROGENNÍ KATALYZÁTORY PRO SHARPLESSOVU EPOXIDACI

4.2 Syntéza monomerů

4.2.1 Ethyl-(4-vinylbenzyl)-L-tartrát (1)

Směs ethyl-L-tartrátu sodného (10 g; 60 mmol), diMeOPEG (7 g), NaI (0,9 g) a hydrochinonu (0,5 g) v DMF (600 ml) byla dispergována mechanickým dispergátorem IKA (10 000 rpm; 2 min). Směs byla pod nátokem Ar zahřáta na 120 °C a byl přikapán 4-vinylbenzyl chlorid (7 ml; 56,8 mmol). Po 15 dnech míchání při 120 °C byla reakční směs zfiltrována přes křemelinu (5 g), filtrát byl odpařen k suchu a několikrát extrahován v systému voda – diethylether. Organické vrstvy byly spojeny a vysušeny MgSO₄. Surová reakční směs byla čištěná sloupcovou chromatografií s mobilní fází AcOEt/hexan 1:1, $R_F = 0,55$. Po odpaření byla získána bílá voskovitá látka (8,4 g; 57 %; b.t. 43–44 °C).

$[\alpha]_D^{20} -270^\circ$ (CHCl₃, $c=1$)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,72 (dd, $J = 17,6, 10,9$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 19,6, 12,0$ Hz, 2H), 4,59 (dd, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 6,9, 1,7$ Hz, 1H), 4,31 (dq, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2×171,4, 138,0, 136,1, 134,1, 128,7, 126,4, 114,7, 72,1, 71,9, 67,8, 62,5, 14,1.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3473; 3087; 3054–3006; 2982–2939; 1735; 1370; 1220; 1123; 1085; 913; 827.

HRMS m/z: Vypočteno: [M+Na]⁺ 317,10011; Nalezeno: [M+Na]⁺ 317,10022; $\Delta=0,35$ ppm.

4.2.2 Ethyl-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxy-4-oxo-5-(4-vinylfenyl)pentanoát (2)

K suspenzi hořčíku (1 g; 41,1 mmol) v suchém diethyletheru (50 ml; vysušen nad 4Å MS) se 3 kapkami CH₃I byl na ultrazvukové lázni (400 W) při 0°C během jedné hodiny přidán 4-vinylbenzyl chlorid (3,2 ml; 22,7 mmol). Směs byla dále míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Připravený roztok 4-vinylbenzylmagnesium chloridu (7) byl pomocí kanyly během 15 min převeden do připraveného roztoku diethyl-2,3-*O*-benzyliden-*L*-tartrátu (6 g; 20,4 mmol) v suchém DCM (40 ml) při -78 °C. Během 16 h byla reakční směs volně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (50 ml). Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou (50 ml), vodou (50 ml), vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Odparek byl ochlazen na ledové lázni (0 °C), přidána TFA (10 ml) a 5 kapek vody. Směs byla míchána do vymizení výchozí látky na TLC (~5 min). Reakční směs byla naředěna AcOEt (50 ml) a neutralizována postupnými přídávky pevného NaHCO₃. Po přidání vody (50 ml) byla organická vrstva oddělena a vodná vrstva extrahována AcOEt (3 × 50 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Odparek byl podroben sloupcové chromatografii s mobilní fází AcOEt/hexan 1:2, *R*_F = 0,16. Produkt byl získán jako bílá krystalická látka (1,12 g; 4,64 mmol; 23 %; b.t. 85–86 °C).

$[\alpha]_D^{20} -68^\circ$ (CHCl₃, *c*=1)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,43–7,35 (m, 2H), 7,22–7,15 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 205,6, 171,5, 137,0, 136,4, 132,2, 129,9, 126,8, 114,2, 77,4, 71,4, 62,7, 44,8, 14,3.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3500; 3423; 3084; 3043–3001; 2978–2873; 1717; 1691; 1370; 1220; 1123; 1085; 913; 827.

HRMS *m/z*: Vypočteno: [M+H]⁺ 279,12270; Nalezeno: [M+H]⁺ 279,12314; Δ=1,58 ppm.

4.3 Syntéza polymerů

4.3.1 Příprava kopolymerů 3a–d a 4

K roztoku PVA (1,365 g) a NaCl (15,3 g) ve vodě (400 ml) byla v kónické baňce (500 ml) opatřené oválným magnetickým míchadlem (2 × 6,5 cm) pod nátokem N₂ suspendována směs styrenu (**3a**: 10 g; **3b**: 4 g; **3c**: 4 g; **3d**: 0 g; **4**: 5,14 g), ethyl-(4-vinylbenzyl)-L-tartrátu (**3a**: 0,5 g; **3b**: 1 g; **3c**: 4 g; **3d**: 5 g) nebo ethyl-(2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxy-4-oxo-5-(4-vinylfenyl)pentanoátu (**4**: 1,17 g), tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)etheru [54] (**3a–d**: 0,75 mol %; **2**: 1,4 mol %) a dibenzoylperoxidu (0,2 g) v chlorbenzenu (**3a–d**: 0,5 ml·g⁻¹ monomerů) nebo brombenzenu (**4**: 0,5 ml·g⁻¹ monomerů). Otáčky míchadla byly nastaveny na 250 min⁻¹ a směs byla během 30 min ohřáta na 85 °C a při této teplotě míchána 4 dny. Po ochlazení byla suspenze vlita do vody (1 l) a usazený kopolymer byl několikanásobně dekantován vodou (3 × 500 ml). Surový kopolymer byl převeden na fritu a promyt vodou (3 × 200 ml), methanolem (100 ml), THF (50 ml), DCM (50 ml) a THF (50 ml). Byla provedena extrakce na Soxhletově extraktoru rozpouštědlem THF–voda (2 : 1) po dobu 24 h. Finální perlový kopolymer byl získán po vysušení ve vakuu (**3a**: 1,5 g; **3b**: 2 g; **3c**: 1,3 g; **3d**: 2,9 g; **4**: 2 g). Koncentrace ligandu v kopolymeru byla odhadnuta z navážky **1** nebo **2** ve směsi monomerů (**3a**: 0,16 mmol·g⁻¹; **3b**: 0,67 mmol·g⁻¹; **3c**: 1,67 mmol·g⁻¹; **3d**: 3,33 mmol·g⁻¹; **4**: 0,63 mmol·g⁻¹)

Botnavost (DCM; ml·g⁻¹): **3a**: 8,7; **3b**: 7; **3c**: 3,7; **3d**: 0,6; **4**: 3.

3a–c: (Shodné pásy o různých intenzitách): **FT-IR (ATR)** cm⁻¹: 3488; 3103–3024; 2980–2850; 1738; 1493; 1451; 1370; 1222; 1123; 1085; 821; 760; 697.

3d: **FT-IR (ATR)** cm⁻¹: 3475; 3053–2981; 2925; 2852; 1736; 1514; 1446; 1421; 1369; 1261; 1219; 1194; 1124; 1082; 1020; 937; 820; 733; 700; 598.

4: ¹³C NMR (126 MHz) CP/MAS, 20 kHz δ ppm: 147, 129, 79, 72, 62, 45, 41, 14.

4: **FT-IR (ATR)** cm⁻¹: 3487; 3082–3003; 2920; 2850; 1739; 1720; 1601; 1493; 1452; 1367; 1267; 1095; 1028; 756; 696; 538.

4.4 Testování katalytické aktivity

4.4.1 Sharplessova epoxidace katalyzovaná kopolymery 3a–d a 4

Do Schlenkovy nádoby byl předložen kopolymer **3a–d** nebo **4** (15,75 mol. %, počítáno na obsah tartrátu v matrici), 4 Å molekulové síto (1 g) a suchý DCM (30 ml). Směs byla

ochlazená na $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pod argonovou atmosférou byl přidán $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (7,5 mol. %) a roztok TBHP (200 mol. %; $5,5\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ v dekanu). Směs byla ponechána komplexovat po dobu 1 h ($-25\text{ }^{\circ}\text{C}$) a poté byl přidán roztok allylalkoholového substrátu (0,9 mmol) v suchém DCM (0,2 ml). Po 24 h při $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ byla reakční směs extrahována nasyceným roztokem Na_2SO_3 (15 ml) a solankou (15 ml). Organická vrstva byla vysušena MgSO_4 a odpařena. Konverze byla určena pomocí ^1H NMR. Produkt byl izolován pomocí flash chromatografie s rozpouštědly AcOEt/hexan (0 \rightarrow 30 %) a následné krystalizace ze směsi AcOEt/hexan. V případech zahrnujících recyklaci katalyzátoru byl kopolymer odfiltrován na fritě, promyt postupně DCM, THF, vodou, THF, DCM, vysušen ve vakuové sušárně a převeden do dalšího cyklu.

4.4.2 (3-Fenyl-2-oxiranyl)methanol (5a)

Bílá krystalická látka (b.t. $51\text{--}52\text{ }^{\circ}\text{C}$). NMR ve shodě s lit. [55]:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,38–7,26 (m, 5H), 4,05 (ddd, $J = 12,8, 5,2, 2,4$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,80 (ddd, $J = 12,7, 7,7, 3,8$ Hz, 1H), 3,23 (dt, $J = 4,0, 2,3$ Hz, 1H), 1,94 (dd, $J = 7,7, 5,3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 136,6, 128,5, 128,3, 125,7, 62,4, 61,2, 55,5.

Chirální HPLC [55]: Chiralcel OD-H, 90/10 hexan/IPA, průtok: 0,8 ml/min, $\lambda = 230$ nm; (2*S*,3*S*)-enantiomer $t_r = 15,7$ min; (2*R*,3*R*)-enantiomer $t_r = 17,2$ min; 99 % ee.

4.4.3 (2-Methyl-3-fenyloxiran-2-yl)methanol (5b)

Bílá krystalická látka (b.t. $57\text{--}58\text{ }^{\circ}\text{C}$); NMR ve shodě s lit. [55]:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,39–7,24 (m, 5H), 4,21 (s, 1H), 3,86 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 12,0, 6,7$ Hz, 1H), 2,34 (br s, 1H), 1,09 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ ppm: 135,7, 128,2, 127,7, 126,5, 65,12, 63,9, 60,3, 13,6.

Chirální HPLC [55]: Chiralcel OD-H, 95/5 hexan/IPA, průtok: 0,8 ml/min, $\lambda = 230$ nm; (2*S*,3*S*)-enantiomer $t_r = 12,0$ min; (2*R*,3*R*)-enantiomer $t_r = 16,0$ min; 99 % ee.

4.4.4 (3-(4-Nitrofenyl)oxiran-2-yl)methanol (5c)

Bílá krystalická látka (b.t. $97\text{--}98\text{ }^{\circ}\text{C}$); NMR ve shodě s lit. [56]:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,27–8,16 (m, 2H), 7,49–7,40 (m, 2H), 4,15–4,01 (m, 2H), 3,94–3,80 (m, 1H), 3,21 (dd, $J = 5,3, 2,2$ Hz, 1H), 2,01 (dd, $J = 7,8, 5,1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 147,9, 144,4, 126,4, 123,8, 63,1, 60,7, 54,4.

Chirální HPLC [57]: Chiralcel OJ-H, 90/10 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, $\lambda = 230$ nm; (2*R*,3*R*)-enantiomer $t_r = 32,4$ min; (2*S*,3*S*)-enantiomer $t_r = 35,3$ min; 98 % ee.

4.4.5 (3-Methyl-3-(4-methylpent-3-en-1-yl)oxiran-2-yl)methyl-benzoát (5d)

Po epoxidaci geraniolu byla reakční směs extrahována nasyceným roztokem Na₂SO₃ a solankou. Pomocí ¹H NMR byla určena konverze. K extraktu bylo následně přidáno 1,8 ekv. TEA, 1,5 ekv. benzoyl chloridu a 3 kapky pyridinu. Po 10 min již nebyl na TLC patrný epoxy-geraniol a reakční směs byla odpařena a odparek extrahován acetonem (2 × 10 ml). Po flash chromatografii s mobilní fází AcOEt/hexan (0→10 %) byl produkt získán jako bezbarvý olej; NMR ve shodě s lit. [58]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,11–8,05 (m, 2H), 7,61–7,54 (m, 1H), 7,49–7,41 (m, 2H), 5,14–5,04 (m, 1H), 4,57 (dd, *J* = 12,1, 4,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 12,1, 6,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 6,7, 4,4 Hz, 1H), 2,19–2,03 (m, 2H), 1,77–1,46 (m, 8H), 1,38 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,5, 133,3, 132,4, 129,9, 129,8, 128,5, 123,3, 64,0, 60,7, 59,9, 38,4, 25,8, 23,8, 17,8, 17,0.

Chirální HPLC [58]: Chiralcel OB-H, 99,5/0,5 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, λ = 230 nm; (2*S*,3*S*)-enantiomer *t_r* = 9,8 min; (2*R*,3*R*)-enantiomer *t_r* = 18,7 min; 52 % ee.

4.4.6 (3,3-Difenyloxiran-2-yl)methanol (5e)

Bezbarvý olej; NMR ve shodě s lit. [59]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,44–7,21 (m, 10H), 3,63 (dd, *J* = 14,9, 9,5 Hz, 2H), 3,45–3,34 (m, 1H), 2,12 (br s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 140,2, 136,8, 128,4, 128,4, 2×128,0, 126,8, 66,2, 65,8, 62,1.

Chirální HPLC [59]: Chiralcel OD-H, 95/5 hexan/IPA, průtok: 0,5 ml/min, λ = 230 nm; (*S*)-enantiomer *t_r* = 12,0 min; (*R*)-enantiomer *t_r* = 13,6 min; 40 % ee.

4.4.7 (3-(4-Chlorfenyl)oxiran-2-yl)methanol (5f)

Bílá krystalická látka (b.t. 63–64 °C); NMR ve shodě s lit. [60]:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,35–7,29 (m, 2H), 7,25–7,18 (m, 2H), 4,11–3,99 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,85–3,75 (m, 1H), 3,23–3,14 (m, 1H), 2,11 (br s, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 135,2, 134,1, 128,8, 127,1, 62,6, 61,0, 54,9.

Chirální HPLC [60]: Chiralcel OD-H, 85/15 hexan/IPA, průtok: 0,8 ml/min, λ = 230 nm; (2*S*,3*S*)-enantiomer *t_r* = 12,3 min; (2*R*,3*R*)-enantiomer - *nedetekován*; >99 % ee.

HETEROGENNÍ KATALYZÁTORY PRO ENANTIOSELEKTIVNÍ ADICI BORONOVÝCH KYSELIN NA KONJUGOVANÉ CYKlickÉ ENONY

4.5 Syntéza monomerů

4.5.1 (S)-2-(4-brompyridin-2-yl)-4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol (8)

ZnCl₂ (5,11 g; 38,5 mmol) byl za vysokého vakua roztaven pomocí horkovzdušné pistole (660 °C). Po ochlazení byl kanylou přidán degasovaný roztok 4-brompyridin-2-karbonitrilu (2,05 g; 11,2 mmol) a L-*tert*-leucinolu (1,98 g; 16,9 mmol) v chlorbenzenu (50 ml; vysušen nad 4 Å MS). Směs byla refluxována (160 °C) po dobu 48 h. Reakční směs byla převedena do dělicí nádoby a pevný zbytek byl extrahován vroucím DCM (20 ml) a přidán do děličky. Po zchlazení byla organická vrstva extrahována 20% NaOH (50 ml). Vodná vrstva byla promyta DCM (3× 15 ml) a spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou, vysušeny MgSO₄ a podrobeny flash chromatografii (hexan→ AcOEt+5 % TEA). Produkt byl získán jako žlutý olej (3,17 g; 10,6 mmol; 95 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 0,98 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 161,43, 150,35, 148,09, 133,30, 128,69, 127,33, 76,61, 69,53, 33,98, 25,96.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3053; 2957; 2904; 2868; 1643; 1568; 1550; 1477; 1464; 1410; 1363; 1331; 1306; 1255; 1115; 1084; 964; 914; 833; 744; 677.

HRMS *m/z*: Vypočteno: [M+H]⁺ 283,04405, Nalezeno: [M+H]⁺ 283,04417; Δ=0,4 ppm.

[α]_D²⁰ -56,6° (CHCl₃, *c* 1 g/100 ml).

4.5.2 (S)-4-(*tert*-butyl)-2-(4-(4-vinylfenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (9)

Do 250 ml baňky byl předložen bromderivát **8** (3,4 g; 12 mmol), 4-vinylfenylboronová kyselina (2,5 g; 16,9 mmol) a Na₂CO₃ (2,6 g; 24,5 mmol). Ke směsi pevných látek bylo přidáno rozpouštědlo THF/voda (4:1; 70 ml) a směs byla degasována argonem. Poté byl přidán Pd(PPh₃)₂Cl₂ (420 mg; 0,6 mmol) a směs byla ohřáta na 65 °C a míchána při této teplotě. Po 2 dnech nebyly na TLC pozorovatelné výchozí látky a reakční směs byla zfiltrována přes křemelinu s AcOEt, odpařena a podrobena flash chromatografii (hexan→AcOEt+5 % TEA). Produkt byl získán jako žlutý olej (3,6 g; 11,7 mmol; 98 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 17,6, 10,9

Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 10,1, 8,9$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 10,1, 8,4$ Hz, 1H), 1,00 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 162,64, 150,23, 148,61, 147,56, 138,73, 136,66, 136,06, 127,31, 127,00, 122,98, 121,60, 115,25, 76,65, 69,38, 34,06, 26,03.

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3305; 3059; 3037; 2985; 2951; 2904; 2868; 1658; 1587; 1475; 1358; 1240; 1119; 1084; 993; 955; 922; 914; 829; 746; 690.

HRMS m/z : Vypočteno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,18049, Nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,17899; $\Delta=4,9$ ppm.

$[\alpha]_D^{20}$ $-19,8^\circ$ (CHCl_3 , c 1 g/100 ml).

4.5.3 1,2-bis(4-vinylfenyl)ethan (BVPE)

Sloučenina byla připravena dle literatury [61]: Do trojhrdlé baňky opatřené septem a chladičem byl předložen hořčík (0,29 g; 11,9 mmol), suché THF (25 ml) a pár kapek CH_3I . Postupně byl přikapán 4-vinylbenzylchlorid (3 ml; 21,3 mmol) a směs byla refluxována. Po 24 hodinách byla reakční směs ochlazena, přidán nasycený roztok NH_4Cl a provedena extrakce Et_2O (2×25 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny MgSO_4 a surová směs byla podrobena flash chromatografii (petroléter). Produkt byl získán jako bílá krystalická látka (3,5 g; 70 %, b.t. 92–93 °C).

NMR ve shodě s literaturou [61]:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 – 7,24 (m, 4H), 7,17 – 7,05 (m, 4H), 6,69 (dd, $J = 17,6, 10,9$ Hz, 2H), 5,71 (dt, $J = 17,6, 3,0$ Hz, 2H), 5,24 – 5,10 (m, 2H), 2,89 (s, 4H),

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141,45, 136,72, 135,41, 128,70, 126,27, 113,09, 37,59.

4.5.4 1,12-bis(4-vinylfenyl)dodekan (BVPC12)

K suspenzi hořčíku (0,82 g; 33,7 mmol) v suchém diethyletheru (40 ml; vysušen nad 4Å MS) se 3 kapkami CH_3I byl na ultrazvukové lázni (400 W) při 0°C během jedné hodiny přidán 4-vinylbenzyl chlorid (1,9 ml; 13,5 mmol). Směs byla dále míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Připravený roztok 4-vinylbenzylmagnesium chloridu byl pomocí kanyly během 15 min převeden do připraveného vychlazeného (0 °C) roztoku 1,10-dijoddekanu (2 g; 5,1 mmol) a Li_2CuCl_4 (5,1 ml 0,1M roztoku) v suchém THF (30 ml). Po 16 h byla reakce ukončena přidávkem nasyceného roztoku NH_4Cl a extrahována DCM (3×25 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou a vysušeny MgSO_4 . Surová směs byla podrobena flash chromatografii (petroléter). Produkt byl získán jako bílá krystalická látka (1,14 g, 3 mmol, 60 %, b.t. 51–52 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,38 – 7,25 (m, 4H), 7,21 – 7,02 (m, 4H), 6,69 (dd, *J* = 17,5, 10,9 Hz, 2H), 5,70 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 5,18 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 1,65 – 1,53 (m, 4H), 1,28 (d, *J* = 17,1 Hz, 16H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 142,9, 136,9, 135,2, 128,7, 126,2, 112,9, 35,8, 31,6, 29,8, 29,7, 29,7, 29,5.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3124; 3087; 3003; 2978; 2916; 2846; 1911; 1820; 1705; 1630; 1510; 1462; 1406; 1122; 1014; 993; 906; 845; 814; 723; 640; 471; 455.

HRMS m/z: Vypočteno: [M+H]⁺ 375,30518, Nalezeno: [M+H]⁺ 375,30582; Δ=1,8 ppm.

4.6 Syntéza polymerů

4.6.1 Příprava kopolymerů 10–12

K roztoku PVA (1,365 g) a NaCl (15,3 g) ve vodě (400 ml) byla v kónické baňce (500 ml) opatřené oválným magnetickým míchadlem (2 × 6,5 cm) pod nátokem N₂ suspendována směs styrenu (**10**: 2,63 g; **11**: 6,03 g; **12**: 4,03 g), (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(4-(4-vinylfenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu **9** (**10**: 0,6 g; **11**: 1,7 g; **12**: 0,82 g), síťovadla (0,9 mol % - **10**: 65,7 mg DVB¹; **11**: 135 mg BVPE; **12**: 142 mg BVPC12) a dibenzoylperoxid (**10**: 0,16 g; **11**: 0,29 g; **12**: 0,16 g) v brombenzenu (0,6 ml·g⁻¹ monomerů). Otáčky míchadla byly nastaveny na 250 min⁻¹ a směs byla během 30 min ohřáta na 95 °C a při této teplotě míchána 4 dny. Po ochlazení byla suspenze vlita do vody (1 l) a usazený kopolymer byl několikanásobně dekantován vodou (3 × 500 ml). Surový kopolymer byl převeden na fritu a promyt vodou (3 × 200 ml), methanolem (100 ml), THF (50 ml), DCM (50 ml) a THF (50 ml). Byla provedena extrakce na Soxhletově extraktoru rozpouštědlem THF–voda (2 : 1) po dobu 24 h. Finální perlový kopolymer byl získán po vysušení ve vakuu. Obsah ligandu v polymerní matici byl vypočten z elementární analýzy a výtěžek polymerace byl vypočten na konverzi monomeru **9** (**10**: 2,35 g – 81 %; **11**: 4,5 g – 70 %; **3**: 3,3 g – 68 %).

Elementární analýza:

10: 85,98 % C, 7,68 % H, 1,60 % N. (Obsah ligandu: 0,571 mmol·g⁻¹)

11: 86,36 % C, 7,70 % H, 2,05 % N. (Obsah ligandu: 0,732 mmol·g⁻¹)

12: 88,51 % C, 7,77 % H, 1,30 % N. (Obsah ligandu: 0,464 mmol·g⁻¹)

Botnavost (DCE; ml·g⁻¹): **10**: 3,8; **11**: 5,3; **12**: 8,8.; (AcOEt; ml·g⁻¹): **10**: 2,3; **11**: 2; **12**: 2,7.

¹ 50% roztok 3- a 4- isomeru v ethylstyrenech dle ¹H NMR.

11: ^{13}C NMR (126 MHz) CP/MAS, 20 kHz δ ppm: 164, 147, 128, 76, 68, 41, 34, 27, 26.

10: FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3373; 3103; 3082; 3059; 3026; 2991; 2924; 2850; 1720; 1670; 1601; 1514; 1493; 1452; 1265; 1066; 1028; 906; 829; 758; 737; 696; 540.

11: FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3379; 3107; 3082; 3059; 3026; 3003; 2922; 2852; 1720; 1672; 1601; 1514; 1493; 1452; 1365; 1066; 1028; 906; 829; 756; 696; 540.

12: FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3379; 3103; 3082; 3059; 3026; 3001; 2922; 2850; 1720; 1676; 1601; 1514; 1493; 1452; 1365; 1068; 1028; 906; 829; 756; 696; 538.

4.6.2 Příprava katalyzátorů 10–12*Pd

Do baňky byl předložen kopolymer 10–12 (0,5, 1,3 nebo 2 ekv. ligandu) a $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (1 ekv.), přidáno rozpouštědlo (DCE nebo AcOEt; 20 $\text{ml}\cdot\text{g}^{-1}$ polymeru) a po homogenizaci na ultrazvuku (400 W; 1 min) byla směs ohřata na 60 °C a při této teplotě dále míchána. Po 3 dnech byl polymer odsát na fritě, promyt DCM, AcOEt, EtOH a DCM, vysušen při 40 °C ve vakuu a přesně zvážen. Rozdíl hmotnosti kopolymeru před a po komplexaci byl ztotožněn s množstvím zachyceného $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ a byl vypočten obsah Pd v $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$.

10*Pd: FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3352; 3103; 3082; 3059; 3026; 3001; 2920; 2848; 1714; 1676; 1601; 1493; 1452; 1265; 1194; 1138; 1066; 1028; 906; 829; 756; 735; 696; 536.

11*Pd: FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3103; 3082; 3060; 3026; 3003; 2922; 2850; 1716; 1684; 1601; 1514; 1493; 1452; 1369; 1192; 1142; 1028; 906; 827; 756; 696; 534.

12*Pd: FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3103; 3082; 3059; 3026; 3003; 2922; 2850; 1714; 1693; 1601; 1493; 1452; 1369; 1192; 1142; 1028; 906; 829; 756; 696; 538.

4.7 Testování katalytické aktivity

4.7.1 Adice arylboronových kyselin na cyklické enony katalyzována 10–12*Pd

Do 25 ml baňky byla předložena arylboronová kyselina (0,91 mmol), kopolymer (10–12*Pd; 0,06 mmol Pd), DCE (6 ml), HFIP (240 μl ; 2,27 mmol) a enon (0,45 mmol)². Směs byla ohřata na 60 °C a katalyzátor ihned změnil barvu z nažloutlé na černou. Po 24 hodinách byl katalyzátor odfiltrován na fritě, stanovena konverze pomocí ^1H NMR a produkt byl izolován pomocí flash chromatografie (hexan \rightarrow THF).

² V případě syntézy sloučenin 13b, 13c, 13e, 13f, 13h byl přidán NH_4PF_6 (0,27 mmol).

4.7.2 Reaktivace katalyzátorů 10–12*Pd

K použitému kopolymeru (**10*Pd** nebo **11*Pd**; 0,06 mmol Pd) bylo v 25 ml baňce přidán *p*-chloranil (37 mg ; 0,15 mmol), DCE (6 ml) a TFA (10 kapek). Směs byla ohřata na 60 °C a po 4 dnech míchání byl kopolymer odfiltrován na fritě a vakuově vysušeny.

4.7.3 3-Fenyl-3-methylcyklohexanon (**13a**)

Produkt získán jako bezbarvý olej. NMR spektra ve shodě s literaturou [62]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,27 (m, 4H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 2H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,79 (m, 2H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 1,32 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 211,4, 147,5, 128,5, 126,2, 125,6, 53,1, 42,8, 40,8, 38,0, 29,8, 22,0.

Chirální HPLC [38]: Chiralcel OJ-H , 99,5/0,5 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, (3*R*)-enantiomer *t_r* = 20,6 min; (3*S*)-enantiomer *t_r* = 21,9 min; 89 % ee.

4.7.4 3-(4-Trifluormethylfenyl)-3-methylcyklohexanon (**13b**)

Produkt získán jako bezbarvý olej. NMR spektra ve shodě s literaturou [63]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,61 – 7,55 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,47 – 7,41 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,89 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 2H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,01 – 1,85 (m, 2H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,34 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 210,8, 151,6, 128,7 (q, *J* = 32,5 Hz), 126,2, 125,6 (q, *J* = 3,8 Hz), 124,7 (q, *J* = 272,7 Hz), 53,0, 43,2, 40,8, 37,9, 30,0, 22,1.

Chirální HPLC [38]: Chiralcel OJ-H , 99,5/0,5 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, (3*R*)-enantiomer *t_r* = 32,6 min; (3*S*)-enantiomer *t_r* = 41,4 min; 91 % ee.

4.7.5 3-(4-Benzyloxyfenyl)-3-methylcyklohexanon (**13c**)

Produkt získán jako bílá krystalická látka (b.t.: 95,5–96,5 °C). NMR spektra ve shodě s literaturou [40]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,51 – 7,27 (m, 5H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,84 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,30 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,77 (m, 2H), 1,74 – 1,56 (m, 1H), 1,29 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 211,7, 157,2, 139,9, 137,2, 128,7, 128,1, 127,6, 126,8, 114,8, 70,1, 53,4, 42,5, 40,9, 38,2, 30,2, 22,2.

Chirální HPLC [38]: Chiralcel AD-H , 99,5/0,5 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, (3*R*)-enantiomer *t_r* = 78,4 min; (3*S*)-enantiomer *t_r* = 65,9 min; 58 % ee.

4.7.6 3-(4-Methylfenyl)-3-methylcyklohexanon (13d)

Produkt získán jako bílá krystalická látka (b.t.: 77–78,5 °C). NMR spektra ve shodě s literaturou [62]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 2,93 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,49 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,41 – 2,34 (m, 5H), 2,24 (dddd, *J* = 8,1, 5,4, 3,7, 1,3 Hz, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,38 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 211,7, 144,6, 135,84 129,3, 125,6, 53,3, 42,6, 40,9, 38,1, 30,0, 22,2, 21,0.

Chirální HPLC [38]: Chiralcel OJ-H , 99,5/0,5 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, (3*R*)-enantiomer *t_r* = 16,8 min; (3*S*)-enantiomer *t_r* = 18,6 min; 75 % ee.

4.7.7 3-(4-Chlorfenyl)-3-methylcyklohexanon (13e)

Produkt získán jako bílá krystalická látka (b.t.: 78–80,5 °C). NMR spektra ve shodě s literaturou [64]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,33 – 7,18 (m, 4H), 2,83 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,15 (dddd, *J* = 7,8, 5,5, 3,6, 1,4 Hz, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 1H), 1,30 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 211,0, 146,0, 132,0, 128,6, 127,2, 53,0, 42,7, 40,8, 37,9, 30,0, 22,0.

Chirální HPLC [38]: Chiralcel AD-H , 99/1 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, (3*R*)-enantiomer *t_r* = 11,9 min; (3*S*)-enantiomer *t_r* = 11,2 min; 91 % ee.

4.7.8 3-(4-Acetylfenyl)-3-methylcyklohexanon (13f)

Produkt získán jako bezbarvý olej. NMR spektra ve shodě s literaturou [40]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,96 – 7,88 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,48 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,02 – 1,83 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 1H), 1,35 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 210,9, 197,7, 153,0, 135,3, 128,7, 126,0, 52,9, 43,3, 40,8, 37,8, 29,8, 26,7, 22,1.

Chirální HPLC [38]: Chiralcel AD-H , 95/5 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, (3*R*)-enantiomer *t_r* = 21,9 min; (3*S*)-enantiomer *t_r* = 20,6 min; 90 % ee.

4.7.9 3-Fenyl-3-methylcyklopentanon (13g)

Produkt získán jako bezbarvý olej. NMR spektra ve shodě s literaturou [34]:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40 – 7,15 (m, 5H), 2,64 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,52 – 2,20 (m, 5H), 1,38 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 218,5, 148,5, 128,6, 126,4, 125,5, 52,3, 43,9, 36,8, 35,8, 29,5.

Chirální HPLC [38]: Chiralcel AD-H, 99/1 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, (3*R*)-enantiomer $t_r = 11,6$ min; (3*S*)-enantiomer $t_r = 9,5$ min; 79 % ee.

4.7.10 3-(4-Methylfenyl)-3-methylcyklopentanon (13h)

Produkt získán jako bílá krystalická látka (b.t.: 41–43 °C). NMR spektra ve shodě s literaturou [34]:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,22 – 7,12 (m, 1H), 2,63 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,49 – 2,15 (m, 3H), 1,37 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 218,8, 145,6, 135,9, 129,3, 125,4, 52,4, 43,6, 36,8, 36,0, 29,5, 21,0.

Chirální HPLC [34]: Chiralcel OD-H, 99/1 hexan/IPA, průtok: 1,0 ml/min, (3*R*)-enantiomer $t_r = 10,8$ min; (3*S*)-enantiomer $t_r = 13,3$ min; 67 % ee.

5 Výsledky a diskuse

5.1 HETEROGENNÍ KATALYZÁTORY PRO SHARPLESSOVU EPOXIDACI

V rámci mé diplomové práce [65] byla pro Sharplessovou epoxidaci zjištěna katalytická aktivita kopolymeru styrenu (49,14 hm. %), ligandu **1** (49,14 hm. %) a tetraethylenglykol-bis(4-vinylbenzyl)etheru (TEG-BVBE) (1,72 hm. %). Tato katalytická aktivita byla dále systematicky studována. Hlavní zaměření bylo na prostudování vlivu matrice na průběh Sharplessovy epoxidace a na možnost recyklace kopolymerů, z výše uvedených monomerů.

5.1.1 Syntéza a charakterizace kopolymerů **3a–d**

Klíčový monomer **1** byl připraven v souladu s mou diplomovou prací [65] a to nukleofilní substitucí ethyl-L-tartrátu sodného 4-vinylbenzyl chloridem za nukleofilní katalýzy NaI a přítomnosti diMeOPEGu jako solubilizátoru (Schéma 25).

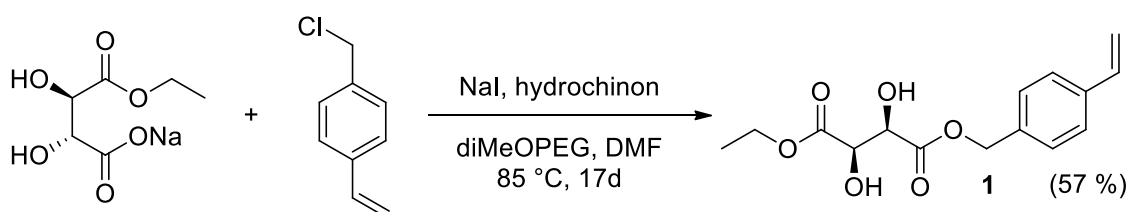


Schéma 25 Příprava klíčového monomeru **1**.

Monomer **1** byl suspenzně kopolymerován se styrenem v různých poměrech společně s TEG-BVBE jako síťovadlem (Schéma 26). Síťovadlo a jeho množství (0,75 mol %) bylo zvoleno s ohledem na chemickou stabilitu etherové vazby a na vysokou botnavost připravených kopolymerů (až 8,7 ml·g⁻¹ DCM). Botnavost je klíčová pro snadnou difúzi reaktantů k aktivnímu katalytickému centru [53,66,67]. Byly zvoleny molární poměry styren/ligand **1**: **3a** – 56 : 1, **3b** – 11 : 1, **3c** – 3 : 1, **3d** – 0 : 1. Surové kopolymery byly extrahovány v Soxhletově extraktoru pro odstranění případných adsorbovaných solí nebo nezreagovaných monomerů.

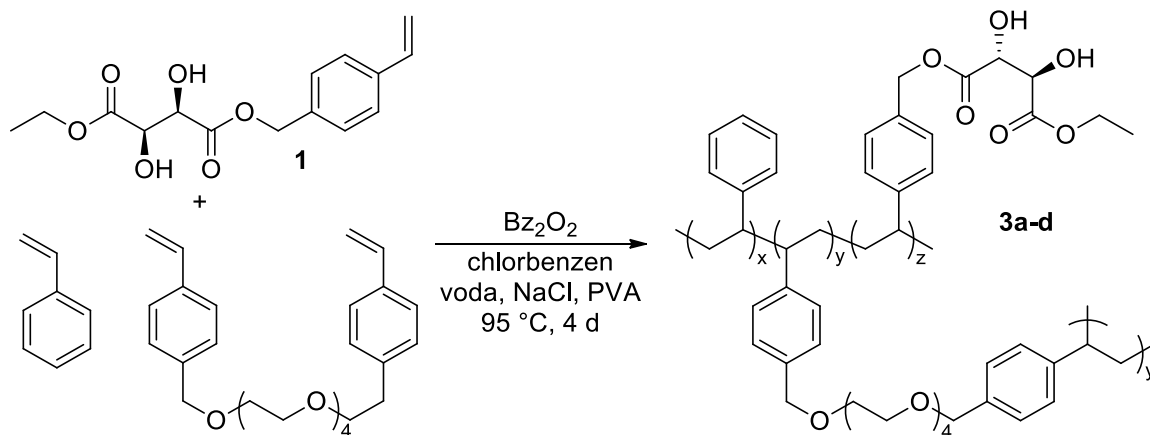
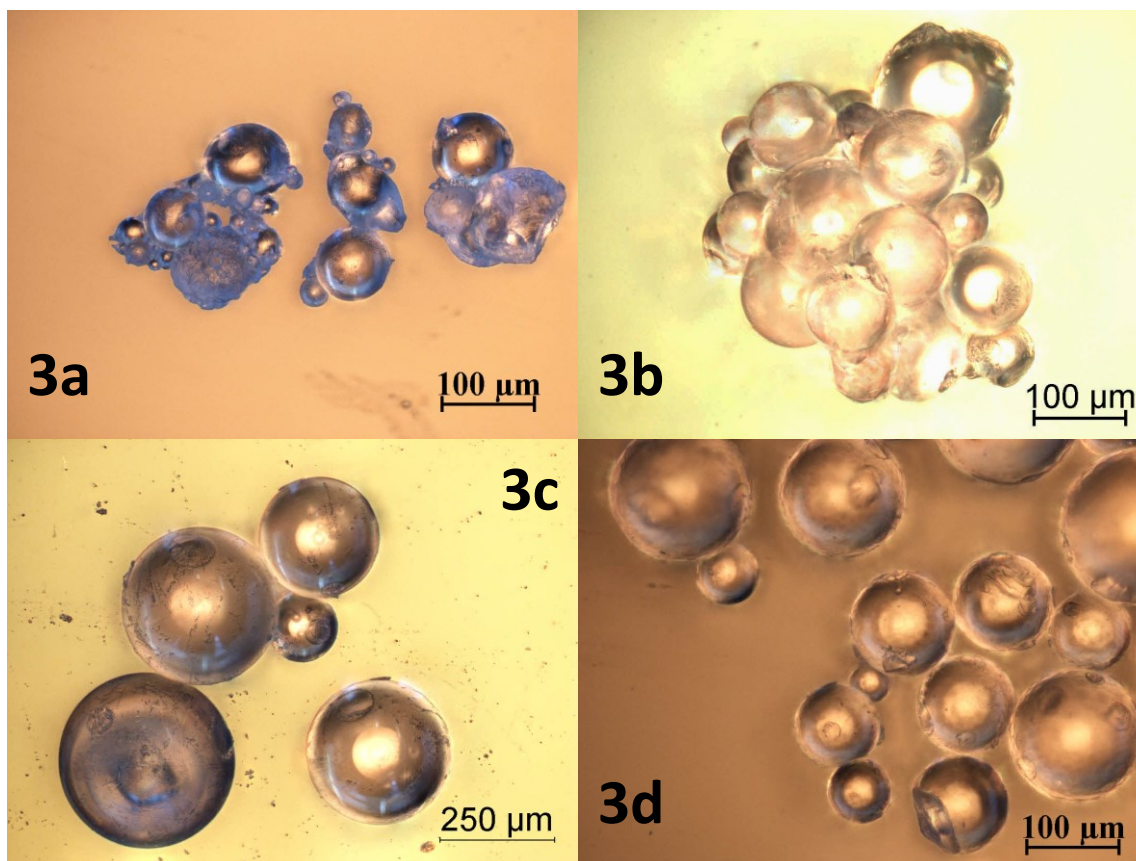


Schéma 26 Příprava kopolymerů **3a–d**.

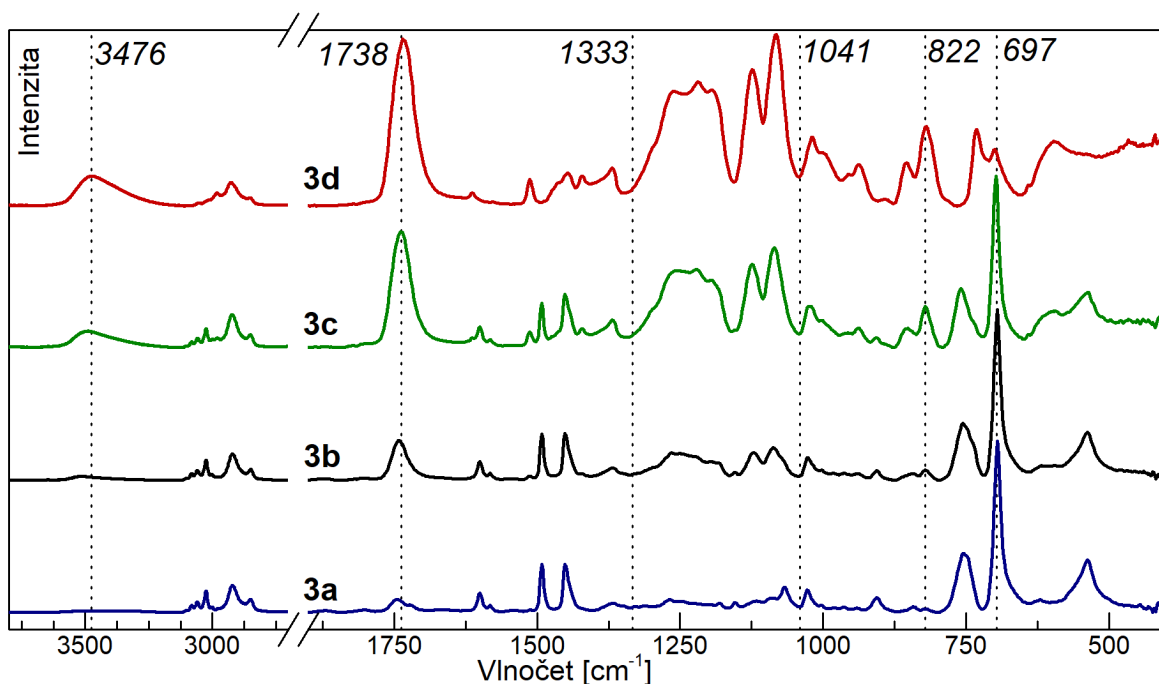
Připravené kopolymery byly charakterizovány pomocí optické mikroskopie, FT-IR spektroskopie a měřením botnavosti.

Snímky z mikroskopu (Obrázek 1) potvrzují sférický charakter připravených kopolymerů a velikost částic zhruba do 300 μm .



Obrázek 1 Snímky kopolymerů **3a–d** z optického mikroskopu (snímek **3c** převzat z [65]).

V infračervených spektrech kopolymerů (Obrázek 2) jsou zřetelné intenzivní pásy valenčních O–H vibrací (3476 cm^{-1}), valenčních C=O vibrací esterových funkcí (1738 cm^{-1}) a C–O vibrací esterových i alkoholových vazeb ($1333\text{--}1041\text{ cm}^{-1}$). Výrazné jsou také pásy mimorovinných deformačních vibrací 1,4-disubstituovaného fenylu (822 cm^{-1}) a fenylových jader (697 cm^{-1}).



Obrázek 2 FT-IR spektra připravených kopolymerů **3a–d**.

5.1.2 Testování katalytické účinnosti kopolymerů **3a–d**

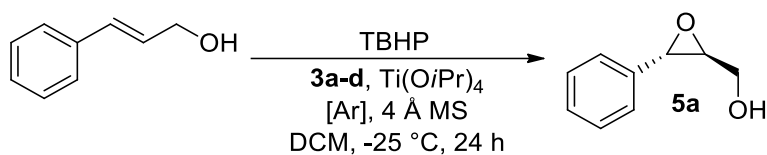
Katalytická aktivita připravených kopolymerů **3a–d** byla testována na modelové epoxidaci skořicového alkoholu pomocí TBHP.

Nejprve byla pro srovnání otestována reakce v homogenním prostředí za katalýzy benzyl-ethyl-L-tartrátem (Tabulka 30, #1). Z výsledků je patrné že epoxidace katalyzovaná kopolymery **3a–c** probíhala s výbornou konverzí i enantioselektivitou.

Konfigurace vzniklého produktu je obecně ovlivněna stechiometrií titaničitého komplexu [4]. Monomerní komplex $\text{Ti}_2(\text{Tartrát})_1(\text{OiPr})_6$ katalyzuje vznik produktu s konfigurací (2*R*,3*R*), kdežto dimerní komplex $\text{Ti}_2(\text{Tartrát})_2(\text{OiPr})_4$ vede ke vzniku opačného (2*S*,3*S*)-enantiomeru [4]. Z výsledků je patrné, že ve všech studovaných případech byl převládajícím aktivním katalytickým species dimerní komplex $\text{Ti}_2(\text{Tartrát})_2(\text{OiPr})_4$.

Dosažené konverze pro kopolymery **3a–b** byly prakticky kvantitativní, dokonce vyšší než v případě homogenního prostředí a probíhaly s vysokou enantioselektivitou (Tabulka 30, #1-3). Při použití kopolymeru **3c** byl pozorován pokles konverze (81%) s nezměněnou enantioselektivitou (99 % ee). Konverzi bylo možné zlepšit až na prakticky kvantitativní využitím vyššího množství katalyzátoru, avšak za cenu ztráty enantioselektivity (86 % ee) (Tabulka 30).

Tabulka 30 Souhrn výsledků katalytických experimentů s kopolymery **3a–d**.



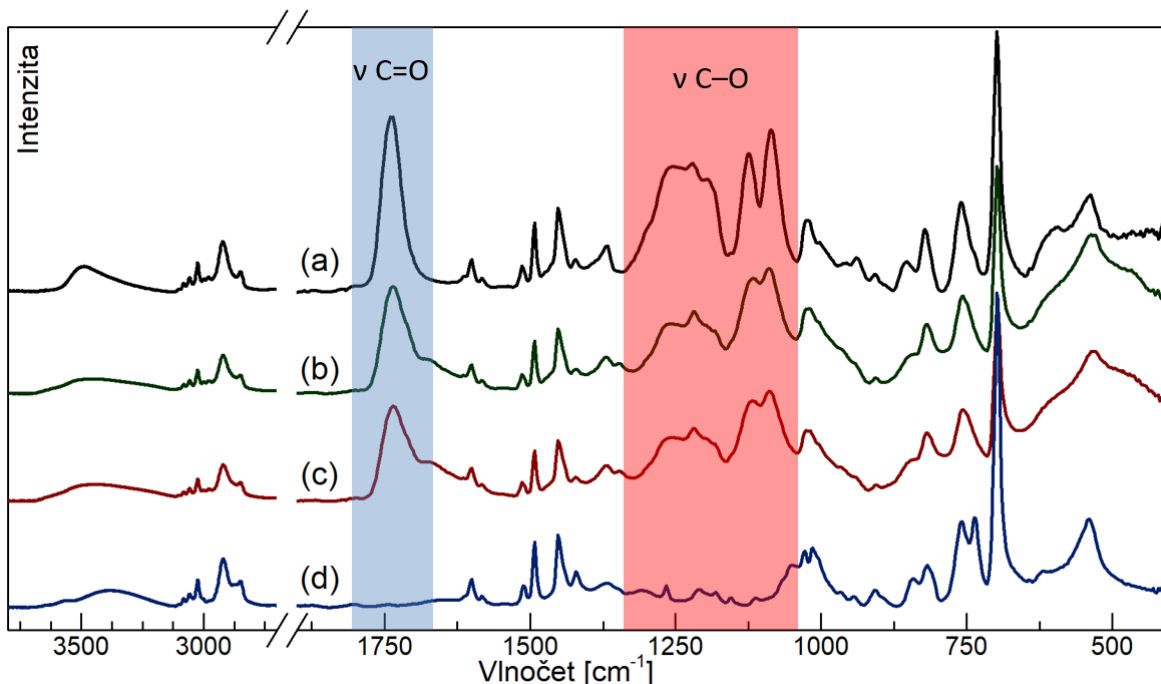
#	Tartrát	Obsah tartrátu v kopolymery ^d (mmol·g ⁻¹)	Poměr substrát/Ti/ tartrát	Cyklus	Konverze ^a (%)	ee ^b (%)
1	homog. ^c	–	100 : 5 : 10	1.	81	97
2	3a	0,16	100 : 7,5 : 15	1.	99	99
3	3b	0,67	100 : 7,5 : 15	1.	99	95
4	3c	1,67	100 : 9 : 23	1.	80	99
5	3c	1,67	100 : 9 : 23	2.	36	76
6	3c	1,67	100 : 23 : 50	1.	99	86
7	3c	1,67	100 : 23 : 50	2.	70	34
8	3d	3,33	100 : 7,5 : 15	1.	32 (72 h)	9

^a Konverze určena po 24 h pomocí ¹H NMR spektroskopie
^b (2*S*,3*S*); Enantiomerní přebytek určen pomocí chirálního HPLC
^c Benzyl(ethyl)-L-tartrát, výsledek z lit. [65]
^d Odhadnuto z poměru monomerů v polymerační směsi

Při využití kopolymery **3d**, to znamená tartrátu **1** kopolymerovaného se síťovadlem TEG-BVBE, byla pozorována velmi nízká reaktivita i selektivita (32 %, 72 h, 9 % ee). Kopolymer **3d** vytváří velmi hustou síť katalyticky neaktivních titaničitých komplexů [3].

Obecným pozorovaným trendem bylo zjištění, že nižší obsah tartrátu v polymerní matici (5–20 %) vede k vyšší konverzi i enantioselektivitě. Tento jev je v souladu s literaturou a bývá nazýván jako zředovací efekt polymerní matrice [67].

Byla testována recyklovatelnost kopolymery **3c**. V obou testovaných případech došlo v druhém cyklu k dramatickému propadu jak konverze (80 → 36 %; 99 → 70 %), tak enantioselektivity (99 → 76 %; 86 → 34 %). Tento jev byl vysvětlen za pomoci infračervené spektroskopie. Při porovnání spekter čerstvě připraveného kopolymery, po prvním a druhém cyklu je pozorovatelný výrazný pokles intenzity pásů odpovídající valenčním C=O vibracím esterových funkcí (1738 cm⁻¹). Je také pozorovatelný pokles intenzity valenčních C–O vibrací, odpovídajících jak esterovým skupinám, tak alkoholovým skupinám z tartrátového fragmentu (1333–1041 cm⁻¹) (Obrázek 3).



Obrázek 3 Porovnání FT-IR spekter čerstvého kopolymery **3c** (a), jednou použitého (b), dvakrát použitého (c) a referenčního vzorku po alkoholýze 1M MeONa (d).

Toto pozorování může být vysvětleno vymýváním L-tartrátu z polymerní matrice, způsobené Lewisovskou kyselé katalyzovanou alkoholýzou alkoholy přítomnými v reakční směsi. Vymývání L-tartrátu vede ke vzniku benzylalkoholového fragmentu na polymerní matici (Schéma 27). Tento fragment může koordinovat Ti^{4+} za vzniku neselektivně katalyzujících případně katalyticky neaktivních komplexů. Tento nežádoucí proces vede ke snížení konverze i enantioselektivity a je důvodem nerecyklovatelnosti katalyzátorů založených na esterech vinné kyseliny.

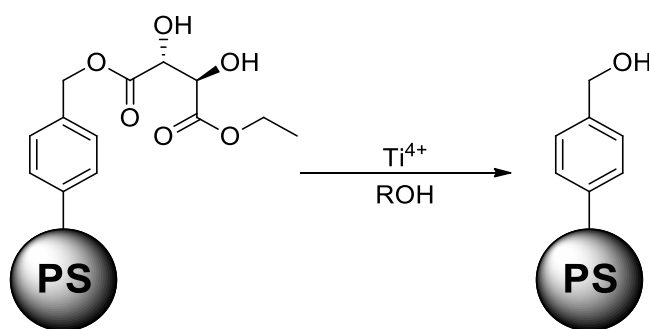


Schéma 27 Znárodnění alkoholýzy kopolymery **3c**.

5.1.3 Syntéza a charakterizace kopolymeru 4

Z důvodu neúspěšné recyklace kopolymerů založených na esterově vázaném tartrátu **3a–d** byla navržena strukturální modifikace monomeru **1** tak, že labilní C–O vazba bude nahrazena stabilní C–C vazbou ve smyslu ketonu (Schéma 28). Jako vhodný monomer byl vybrán ethyl-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxy-4-oxo-5-(4-vinylfenyl)pentanoát **2** (Schéma 28).

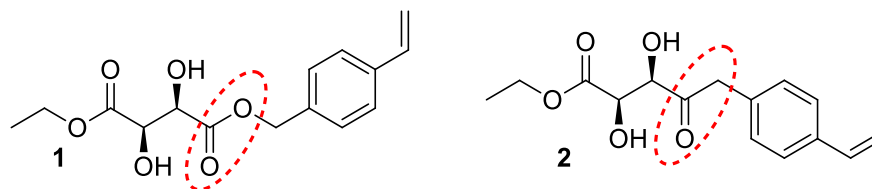


Schéma 28 Návrh strukturální modifikace monomeru **1**.

Příprava monomeru **2** byla navržena cestou I (Schéma 29) jako přímá adice 3 ekvivalentů Grignardova činidla, 4-vinylbenzylmagnesium chloridu **6**, na diethyl-L-tartrát.

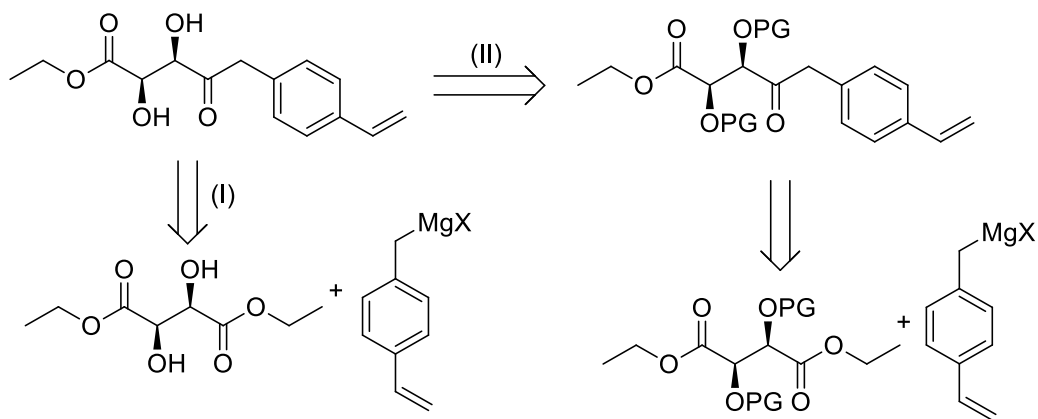


Schéma 29 Retrosyntetická analýza monomeru **2**.

První syntetickou obtíží byla vlastní příprava Grignardova činidla **6**, který jako benzylový typ ochotně podléhá Wurtzovu zdvojení [68] a díky tomu, že jde o derivát styrenu, je náchylný k aniontové polymeraci [69]. Tyto obtíže byly vyřešeny postupným přikapáváním 4-vinylbenzyl chloridu do suspenze hořčíku v Et₂O (kde na rozdíl od THF nedochází k rychlé aniontové polymeraci [69]) na ultrazvukové lázni za chlazení na 0 °C (Schéma 30).

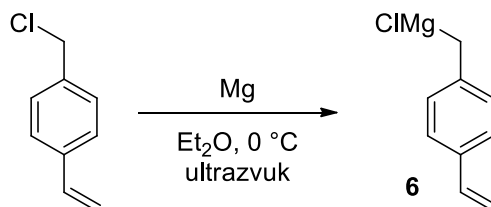


Schéma 30 Příprava Grignardova činidla **6**.

Vlastní adice 3 ekvivalentů Grignardova činidla **6** na nechráněný diethyl-L-tartrát však byla komplikována nízkým izolovaným výtěžkem ligandu **2** (10 %) a zároveň byl pozorován

vznik vedlejšího produktu **7**, tedy produktu dvojnásobné adice **6**. Vznik tohoto produktu může být vysvětlen koordinací Grignardova činidla k alkoholátovému centru vzniklému deprotonací dvěma ekvivalenty **6** (Schéma 31).

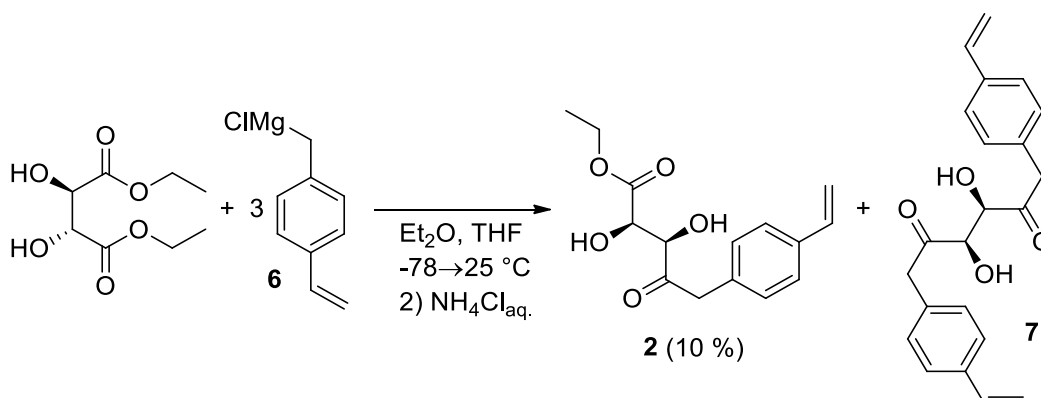


Schéma 31 Příprava monomeru **2** adicí **6** na diethyl-L-tartrát.

Pro neúspěšnost retrosyntetické cesty I byla zvolena cesta II (Schéma 29) a testovány rozdílné chránící skupiny (PG).

V případě použití acetonidu jako chránící skupiny, bylo úspěšně dosaženo pouze adice jednoho ekvivalentu **6**. Deprotekce acetonidu pomocí adiční sloučeniny HF·Pyridin nebyla úspěšná (docházelo pravděpodobně k polymeraci) (Schéma 32).

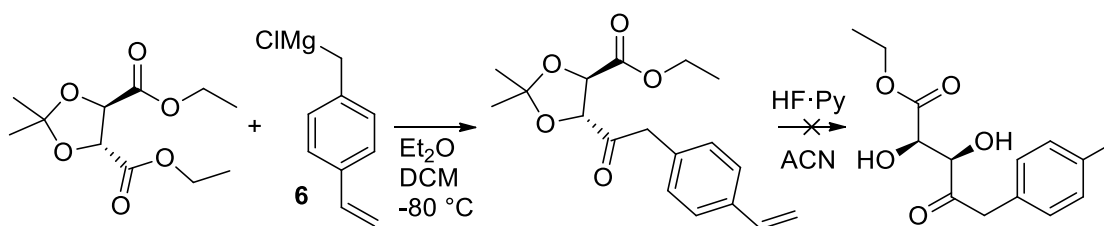


Schéma 32 Využití acetonidové chránící skupiny pro přípravu **2**.

Byl vyzkoušen organokřemičitý analog, připravený reakcí diethyl-L-tartrátu s dichlordimethylsilanem (Schéma 33).

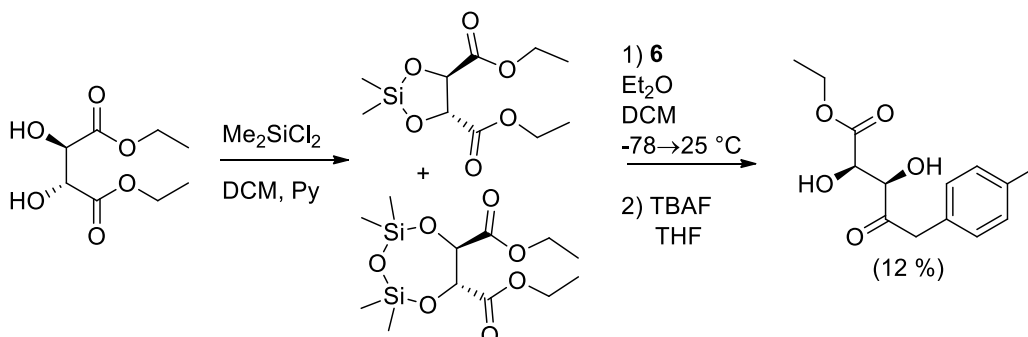


Schéma 33 Využití chránění pomocí cyklických siloxanů při přípravě **2**.

Ochrana hydroxyskupin však neproběhla selektivně. Při této reakci vznikala směs převážně pětičlenného a sedmičlenného heterocyklu, a to i za přísně bezvodých podmínek.

Reaktivita připravených cyklických siloxanů byla pravděpodobně rozdílná a po následné adici Grignardova činidla **6** a deprotekcí pomocí TBAF byl získán produkt **2** pouze ve velmi nízkém výtěžku (12 %). Společně s ním bylo izolováno značné množství diethyl-L-tartrátu (Schéma 33). Možné vysvětlení tohoto pozorování může spočívat v tom, že vzniklý sedmičlenný heterocyklus je příliš stericky náročný, a adice činidla **6** probíhá velmi pomalu.

Jako další chránící skupina byla testována *tert*-butyldimethylsilyl skupina, kde však sterická náročnost ochráněného tartrátu byla pravděpodobně natolik značná, že k adici nedocházelo ani při zvýšení teploty na laboratorní teplotu (Schéma 34).

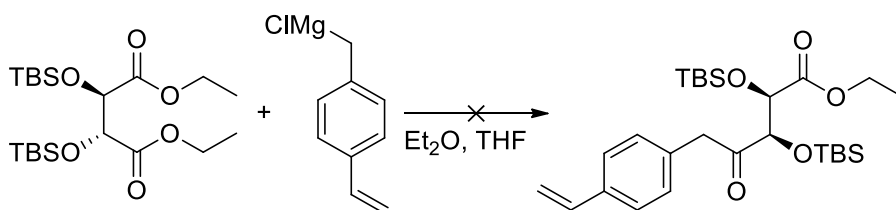


Schéma 34 Využití TBS-chránící skupiny při přípravě **2**.

Nejvhodnější chránící skupinou byl *O,O'*-benzylidenacetal. Adice Grignardova činidla **6** na diethyl-2,3-*O*-benzyliden-L-tartrát, následovaná odchráněním meziproductu pomocí TFA s přidavkem vody, poskytla po chromatografické separaci monomer **2** ve výtěžku 23 % (Schéma 35).

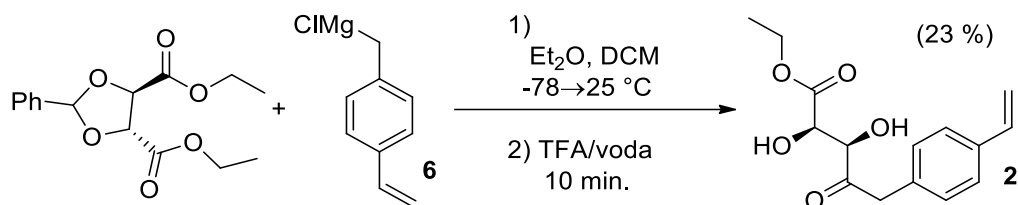
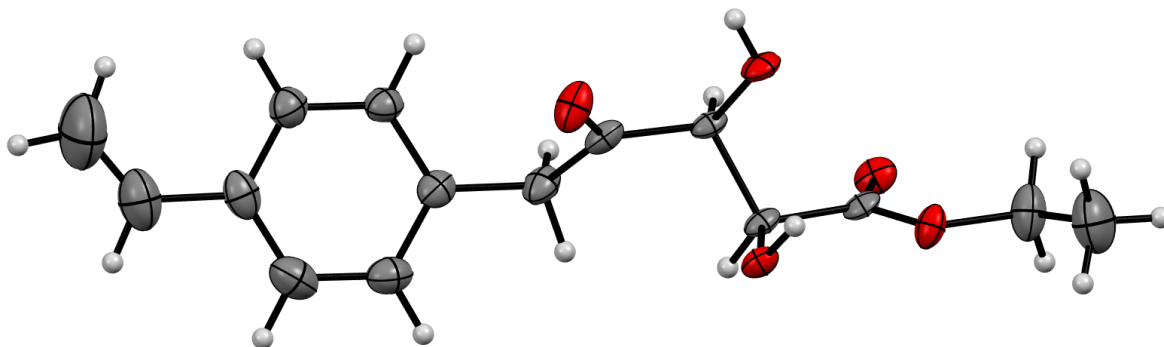


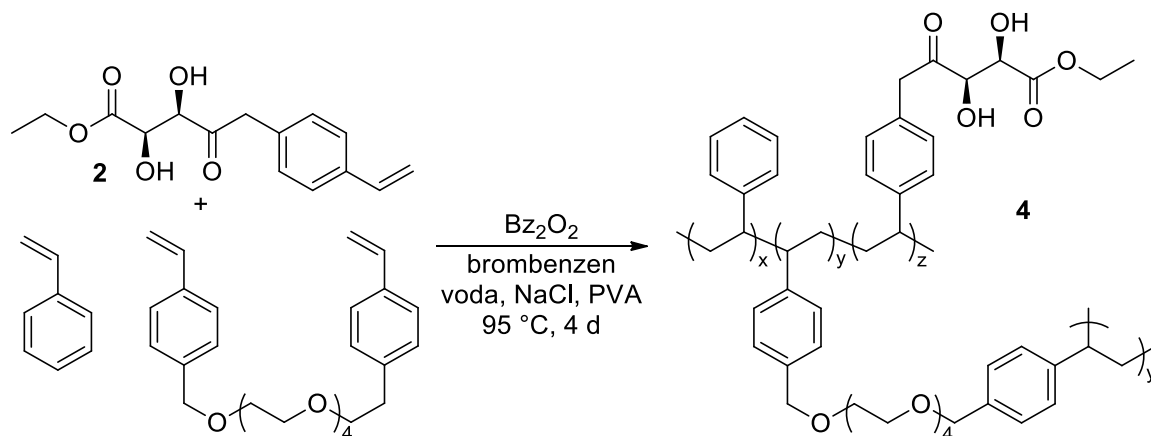
Schéma 35 Příprava **2** z diethyl-2,3-*O*-benzyliden-L-tartrátu.

Struktura monomeru **2** byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy (Obrázek 4).

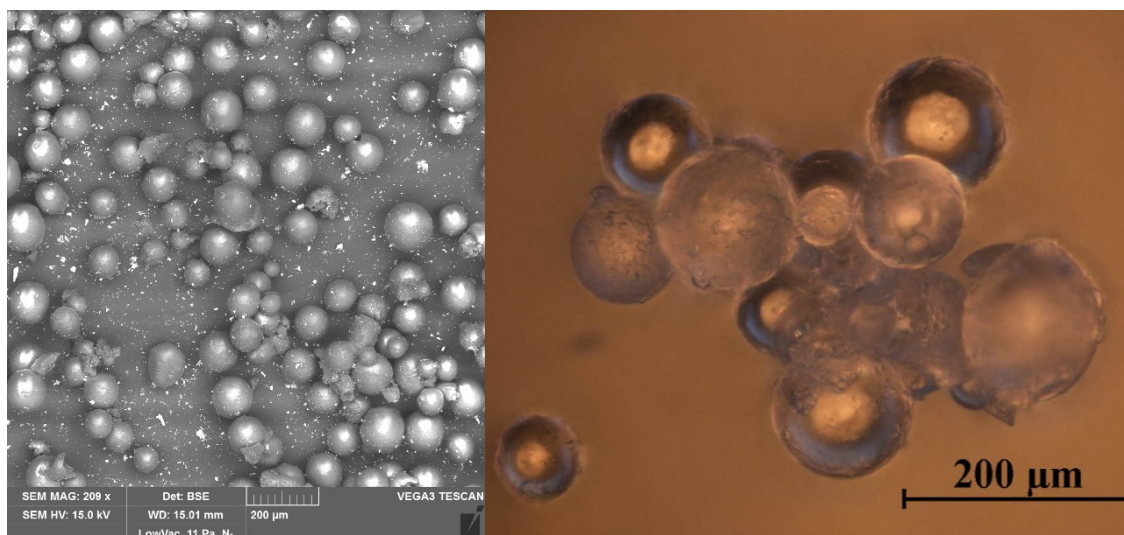


Obrázek 4 ORTEP diagram monomeru **2** (termální elipsoidy zobrazeny s 50% pravděpodobností).

Monomer **2** byl suspenzně kopolymerován se styrenem a TEG-BVBE (1,4 mol %) jako síťovadlem. Na základě vlastností odvozených ze série kopolymerů **3a–d** byl zvolen molární poměr styren/ligand **2** – 12 : 1 (Schéma 36). Surový kopolymer byl extrahován v Soxhletově extraktoru pro odstranění případných adsorbovaných solí nebo nezreagovaných monomerů. Kopolymer **4** byl charakterizován měřením botnavosti, optickou mikroskopií, SEM mikroskopií, infračervenou spektroskopií, ^{13}C CP/MAS NMR spektroskopií.

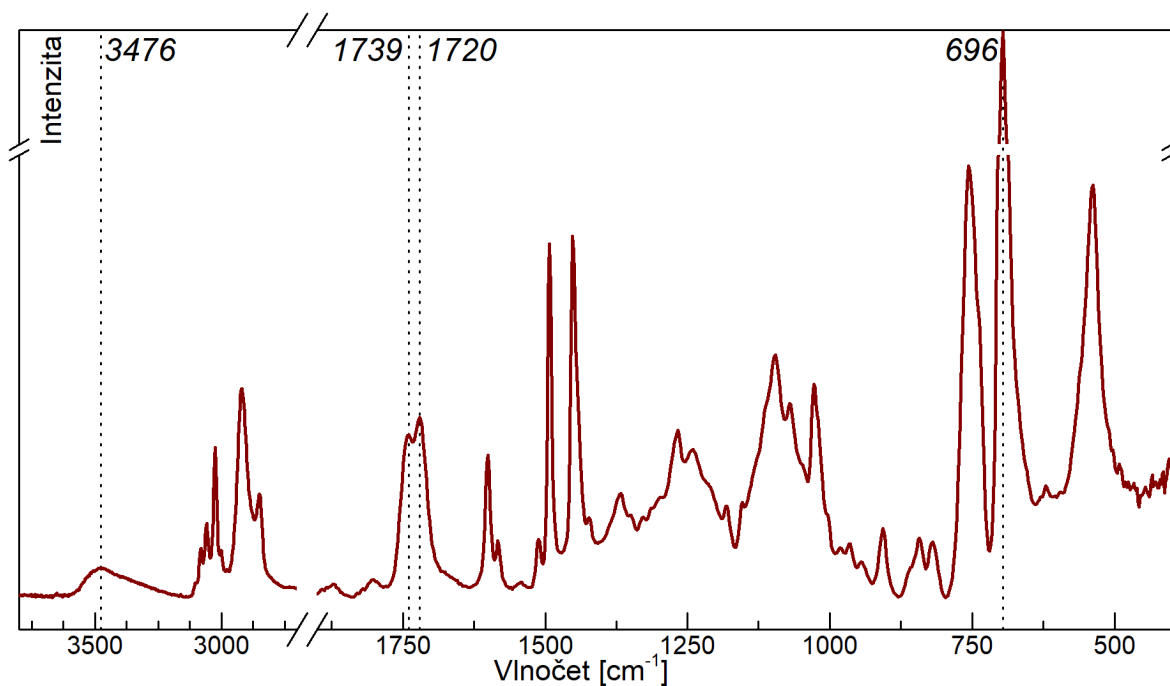


Mikroskopické snímky (Obrázek 5) potvrzují sférický charakter připravených kopolymerů a velikost částic zhruba do 200 μm .



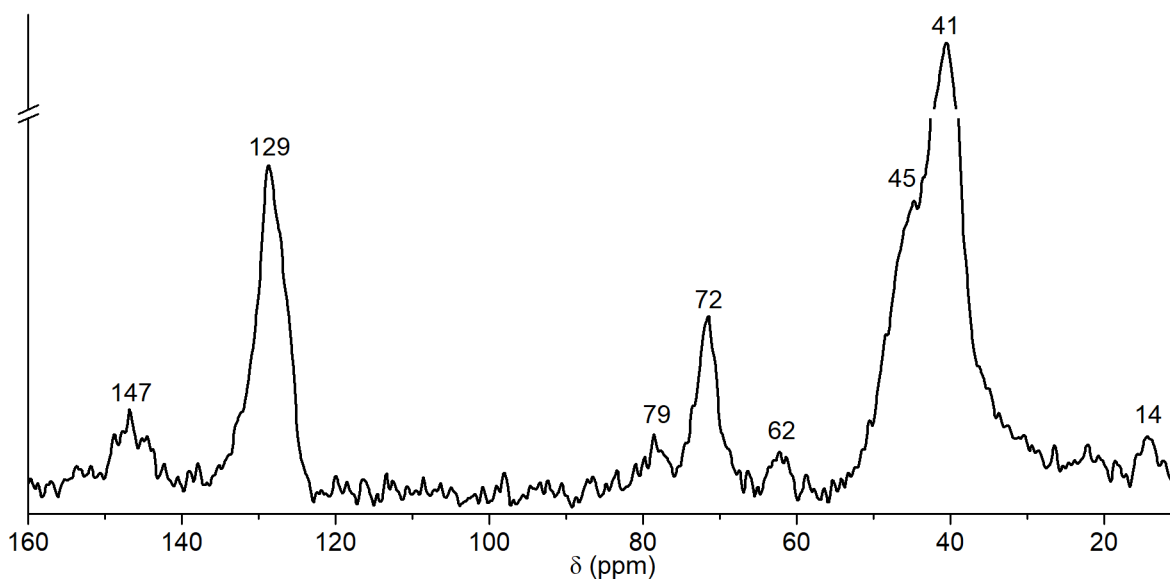
Obrázek 5 Snímek kopolymeru **2** z elektronového (vlevo) a optického (vpravo) mikroskopu.

V infračerveném spektru je možné pozorovat charakteristické pásy valenčních O–H vibrací (3476 cm^{-1}), valenčních C=O vibrací jak pro ester (1739 cm^{-1}), tak keton (1720 cm^{-1}). Nejintenzivnější pás náleží mimorovinným deformačním vibracím fenylových jader (696 cm^{-1}).



Obrázek 6 FT-IR spektrum kopolymeru 4.

V ^{13}C CP/MAS NMR spektru (Obrázek 7) jsou pozorovatelné signály kvartérních aromatických uhlíků (147 ppm), aromatických CH uhlíků (129 ppm), CH uhlíků v sousedství ketonu (79 ppm) i esteru (72 ppm), CH_2 uhlíků z ethoxy skupiny (62 ppm). Velmi intenzivní jsou signály náležící polymerní matici a to CH (45 ppm) a CH_2 (41 ppm) a pozorovatelný je též signál CH_3 uhlíků z ethoxy skupiny (14 ppm). Signály karbonylových skupin nebyly z důvodu jejich malého obsahu v polymerní matici detekovány. Jejich přítomnost však byla potvrzena pomocí FT-IR (Obrázek 6).

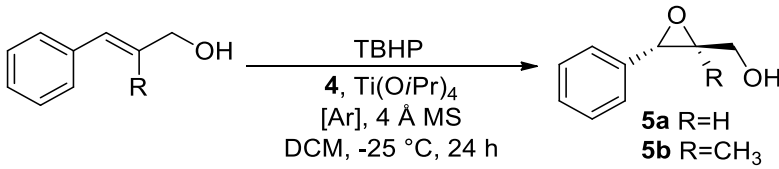


Obrázek 7 ^{13}C CP/MAS spektrum kopolymeru 4.

5.1.4 Testování katalytické účinnosti kopolymeru 4

Katalytická aktivita připraveného kopolymeru 4 byla testována na modelové epoxidaci dvou substrátů, skořicového alkoholu a α -methylskořicového alkoholu, pomocí TBHP (Tabulka 31).

Tabulka 31 Shrnutí katalytických experimentů při použití kopolymeru 4.



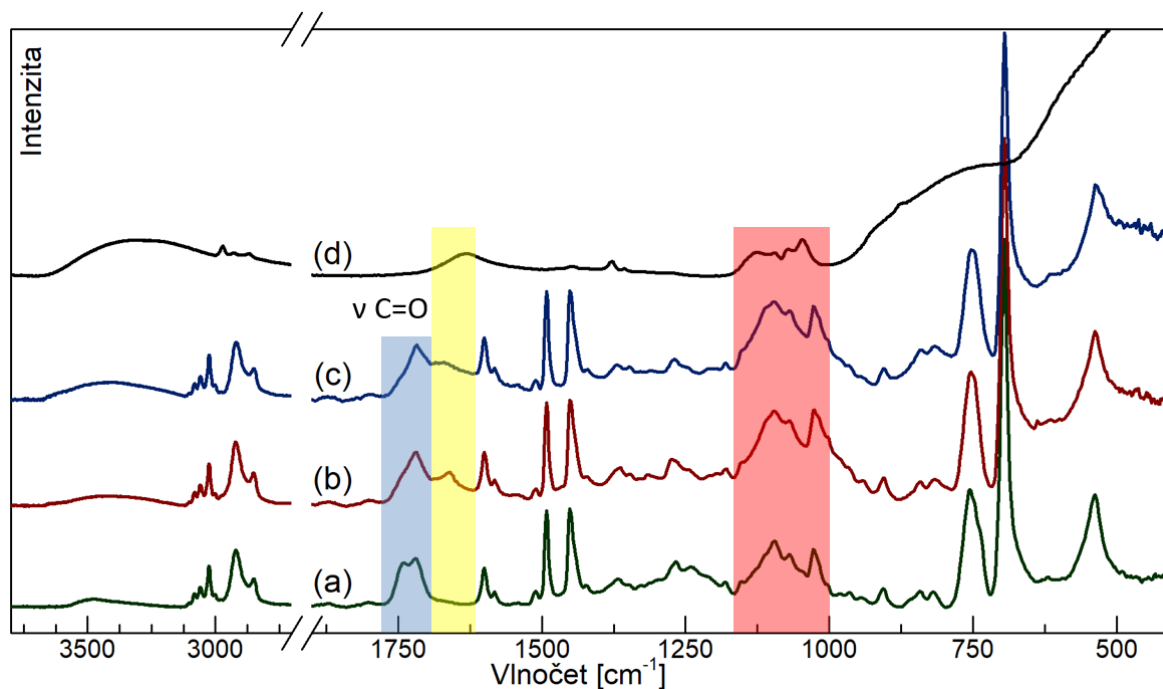
Obsah ligandu^d: 0,63 mmol·g⁻¹, Poměr substrát/Ti/ligand – 100 : 7,5 : 15

#	Produkt	Cyklus	Konverze ^a (%)	ee ^b (%)
1	5a	1.	80	97
2	5a	2.	90	99
3	5a	3.	80	96
4	5a	4.	67	97
5	5b	1.	99	99
6	5b	2.	99	89
7	5b	3.	99	82
8	5b	4.	99	87

^a Konverze určena po 24 h pomocí ¹H NMR spektroskopie
^b (2*S*,3*S*); Enantiomerní přebytek určen pomocí chirálního HPLC
^d Odhadnuto z poměru monomerů ve směsi monomerů

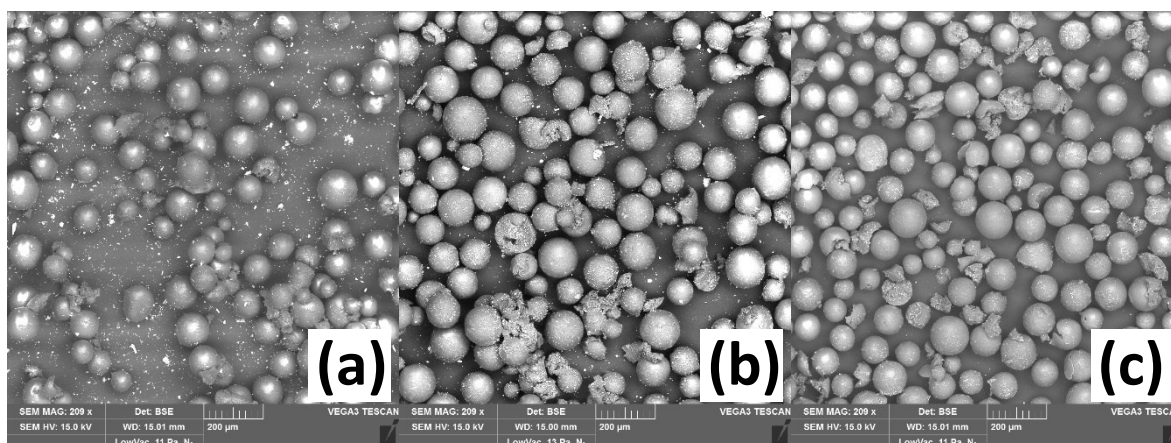
Z výsledků je patrné, že epoxidace katalyzovaná titaničitými komplexy kopolymeru 4 probíhala s vysokými konverzemi i enantioselektivitami. V porovnání s kopolymerem 3c bylo možné kopolymer 4 použít alespoň 4×. Kopolymer 4 byl po každém cyklu odfiltrován, promyt a po vysušení využit do dalšího cyklu. V průběhu recyklací při epoxidaci skořicového alkoholu byly pozorovány dobré konverze (80→90→80→67 %) a excelentní enantioselektivity (97–99 % ee). V případě reaktivnější α -methylskořicového alkoholu byla pozorována téměř kvantitativní konverze i ve čtvrtém cyklu, avšak byl zaznamenán mírný pokles enantioselektivity (99→89→82→87 % ee) (Tabulka 31). Recyklační experimenty potvrdily, že při zakotvení tartrátového fragmentu pomocí stabilní C–C vazby, jako ketonu, nedochází k vymývání tartrátu z polymerní matrice. Toto zjištění bylo podpořeno měřeními infračervených spekter, ze kterých je patrné že intenzita pásů C=O vibrací (1739 a 1720 cm⁻¹) zůstává prakticky nezměněná (Obrázek 8). Ve spektrech je však patrné

celkové zvýšení pozadí a nárůst intenzity pásů $1619\text{--}1630\text{ cm}^{-1}$ a $1200\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ (Obrázek 8). Tyto pásy pravděpodobně patří TiO_2 [70].



Obrázek 8 FT-IR spektra kopolymeru **4** (a) čerstvého, (b) po prvním, (c) po čtvrtém cyklu a (d) TiO_2 .

Ze snímků z elektronového mikroskopu je patrné, že morfologie kopolymeru **4** se ani po čtvrtém použití prakticky nemění (Obrázek 9). Obsah titanu v kopolymerech **4** byl nezávisle studován pomocí EDX. V recyklovaném kopolymeru **4** bylo po prvním cyklu nalezeno 1,5 hm. % Ti a po čtvrtém cyklu 2,3 hm. % Ti. Z uvedených výsledků je patrné že v polymerní matici dochází k vylučování TiO_2 , který částečně obsazuje aktivní katalytická centra v polymerní matici. To vede k mírnému snižování katalytické účinnosti.



Obrázek 9 SEM Snímky kopolymeru **4** (a) čerstvého, (b) po jednom a (c) čtyřech katalytických cyklech.

Katalytický systém založený na kopolymeru **4** byl testován na epoxidaci dalších substrátů. Z výsledků vyplývá že při aplikaci kopolymeru **4** proběhla epoxidace s výbornou

enantioselektivitou i konverzí pro (*E*)-4-nitroskořicový alkohol (98 %, 98 % ee) a (*E*)-4-chlorskořicový alkohol (99 %, >99 % ee). Epoxidace 3,3-difenylallylalkoholu a geraniolu proběhla s uspokojivou konverzí (84 a 97 %) avšak s nízkou enantioselektivitou (40 a 52 % ee). Tento rozdíl může být vysvětlen charakterem polymerní matrice, která vykazuje vysokou substrátovou specifitu pro (*E*)-skořicové alkoholy, vlivem specifického mikroprostředí polymeru [66,67].

Tabulka 32 Přehled katalytických experimentů s použitím kopolymeru **4** pro epoxidace série allylalkoholů.

$$\text{R}^1\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{DCM, -25 }^\circ\text{C, 24 h}]{\text{TBHP, 4, Ti(OiPr)}_4, [\text{Ar}]}$$

Obsah ligandu^c: 0,63 mmol·g⁻¹, Poměr substrát/Ti/ligand – 100 : 7,5 : 15

Produkt	Konverze ^a (%)	ee ^b (%)
	98	98 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	99	>99 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
	84	40 (<i>R</i>)
	97	52 ^d (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

^a Konverze určena po 24 h pomocí ¹H NMR spektroskopie
^b Enantiomerní přebytek určen dle chirálního HPLC
^c Odhadnuto z poměru monomerů ve směsi monomerů
^d Produkt epoxidace geraniolu izolován, po derivatizaci, jako benzoát

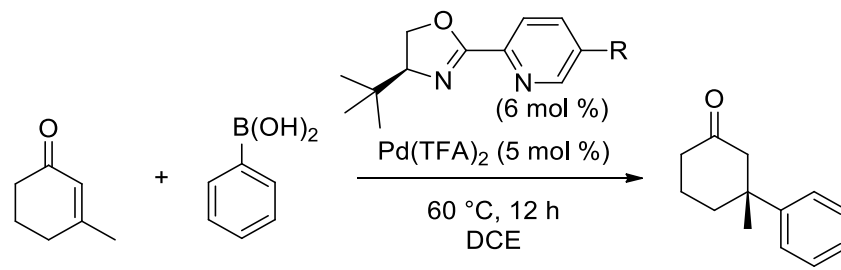
5.2 HETEROGENNÍ KATALYZÁTORY PRO ENANTIOSELEKTIVNÍ ADICI BORONOVÝCH KYSELIN NA KONJUGOVANÉ CYKlickÉ ENONY

Imobilizované katalyzátory pro Rh katalyzovanou adici boronových kyselin na cyklické enony (Hayashiho-Miyaurova reakce) jsou známé již delší dobu [71–73]. Tyto systémy jsou však vhodné pro adiční reakce na 3-nesubstituované enony, poskytující terciární stereogenní centrum. Pro 3-substituované enony, poskytující kvartérní stereogenní centrum, jsou však vhodnější systémy založené na komplexech s Pd. Dosud existuje pouze jeden heterogenní systém [50], který však nebyl recyklován. Na základě literární rešerše se nejvhodnějším ligandem pro imobilizaci ukázal (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (**XIII**, (*S*)-*t*Bu-PyOx). V kombinaci s Pd(TFA)₂ se jedná o velmi důkladně prostudovaný katalytický systém, poskytující vynikající výsledky pro celou řadu substrátů jak z pohledu výtěžků, tak enantioselektivity. Výhodou oproti jiným, vysoce účinným systémům [34], je jeho chemická stabilita v reakčním prostředí. Využití tohoto ligandu není omezeno jen na tuto reakci, či komplexy pouze s palladiem [19,74–76]. Dokladem aktuálnosti tohoto ligandu jsou nedávno publikované práce zmiňující využití komplexů se zlatem [77,78] či niklem [79,80].

5.2.1 Syntéza a charakterizace kopolymerů 10–12

Při navrhování imobilizační strategie (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu byla zvolena látka **9** (Schéma 37), jelikož poloha 4- je dostatečně vzdálená od aktivního místa ligandu a elektronickými efekty by jej měla ovlivňovat pouze v malém měřítku. Elektronické vlivy substituentu v poloze 4- jsou klíčové pro katalytickou účinnost a jak donory, tak akceptory snižují dosahovanou enantioselektivitu (Tabulka 33) [40].

Tabulka 33 Závislost výsledku modelové adice na použitém ligandu z lit. [40].



R	Výtěžek (%)	ee (%)
H	99	93
OMe	96	78
CF ₃	99	81

Klíčový monomer **9** byl syntetizován z komerčně dostupného 4-brompyridin-2-karbonitrilu dvoustupňovou syntézou s celkovým výtěžkem 93 %. První krok představuje cyklizace kyan-skupiny s *L-terc*-leucinolem, probíhající v přítomnosti více jak stechiometrického množství ZnCl_2 , poskytující oxazolin **8** [81]. Druhým krokem je zavedení styrenového fragmentu pomocí Suzukiho-Miyaurova cross-kaplingu [82–85] (Schéma 37).

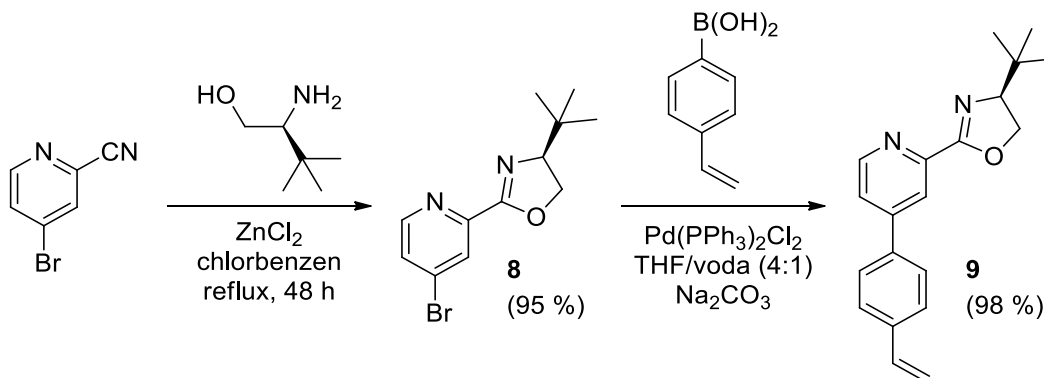


Schéma 37 Příprava monomeru **9**.

Monomer **9** byl následně použit pro suspenzní kopolymeraci se styrenem v molárním poměru styren/ligand **9** přibližně 12 : 1 s přidavkem 0,9 mol % síťovadel. V případě kopolymeru **10** byl jako síťovadlo využito divinylbenzen (DVB), v případě kopolymeru **11** 1,2-bis(4-vinylfenyl)ethan (BVPE) a pro kopolymer **12** 1,2-bis(4-vinylfenyl)dodekan (BVPC12) (Schéma 38).

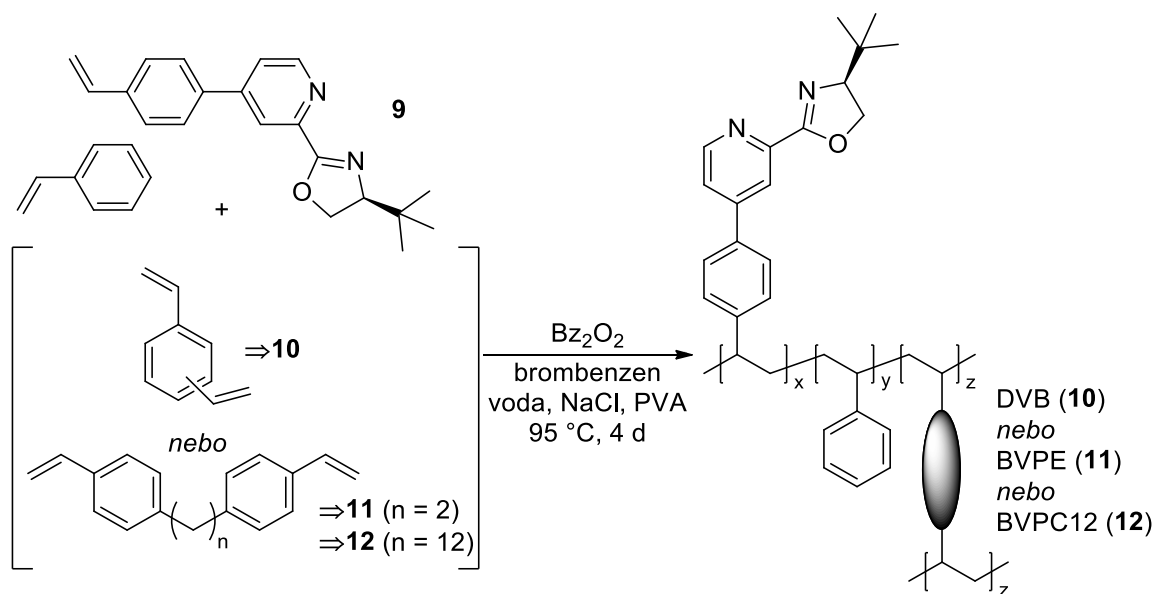


Schéma 38 Příprava kopolymerů **10–12**.

Surové kopolymeru byly extrahovány v Soxhletově extraktoru pro odstranění případných adsorbovaných solí nebo nezreagovaných monomerů.

Komplexaci kopolymerů **10–12** s $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ a byly připraveny vlastní aktivní katalyzátory **10–12*Pd** (Schéma 39).

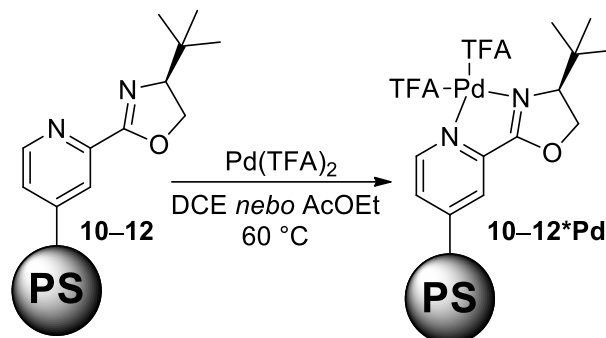


Schéma 39 Příprava katalyzátorů **10–12*Pd**.

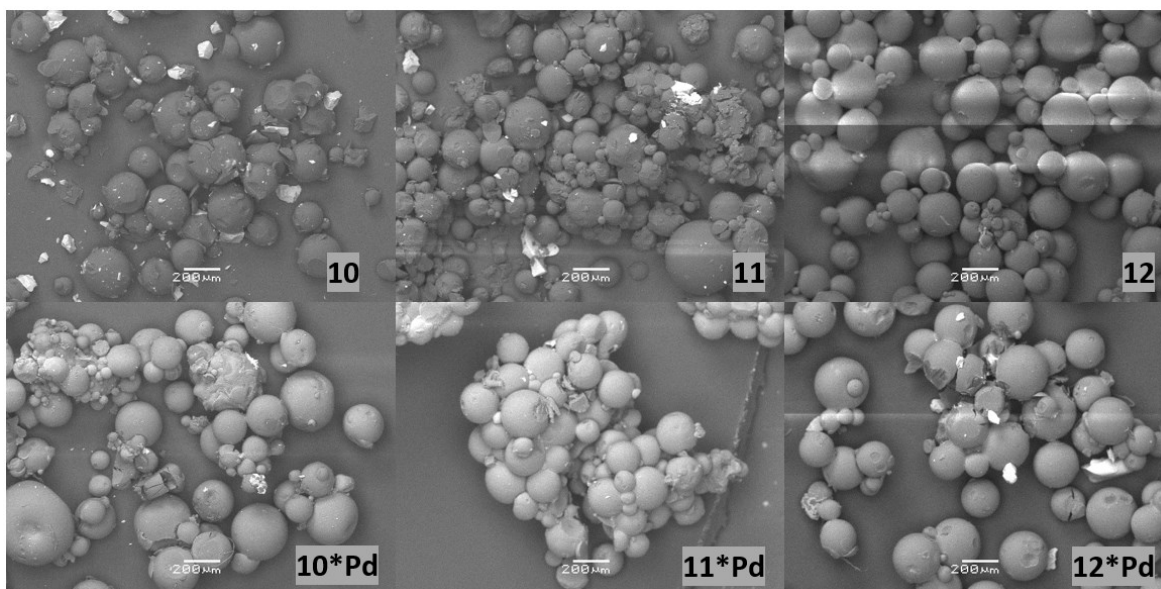
Připravené kopolymery **10–12** byly charakterizovány pomocí elementární analýzy, SEM mikroskopie, FT-IR a měřením botnavosti. Kopolymer **11** byl dále charakterizován ^{13}C CP/MAS NMR spektroskopií. Palladnaté komplexy **10–12*Pd** byly charakterizovány pomocí SEM mikroskopie a FT-IR spektroskopie.

Z hlediska botnavosti je v DCE patrný trend, kdy se vzrůstající vzdáleností jednotlivých vinyl skupin v síťovadle narůstá botnavost připraveného kopolymeru (Tabulka 34).

Tabulka 34 Botnavost připravených kopolymerů **10–12**.

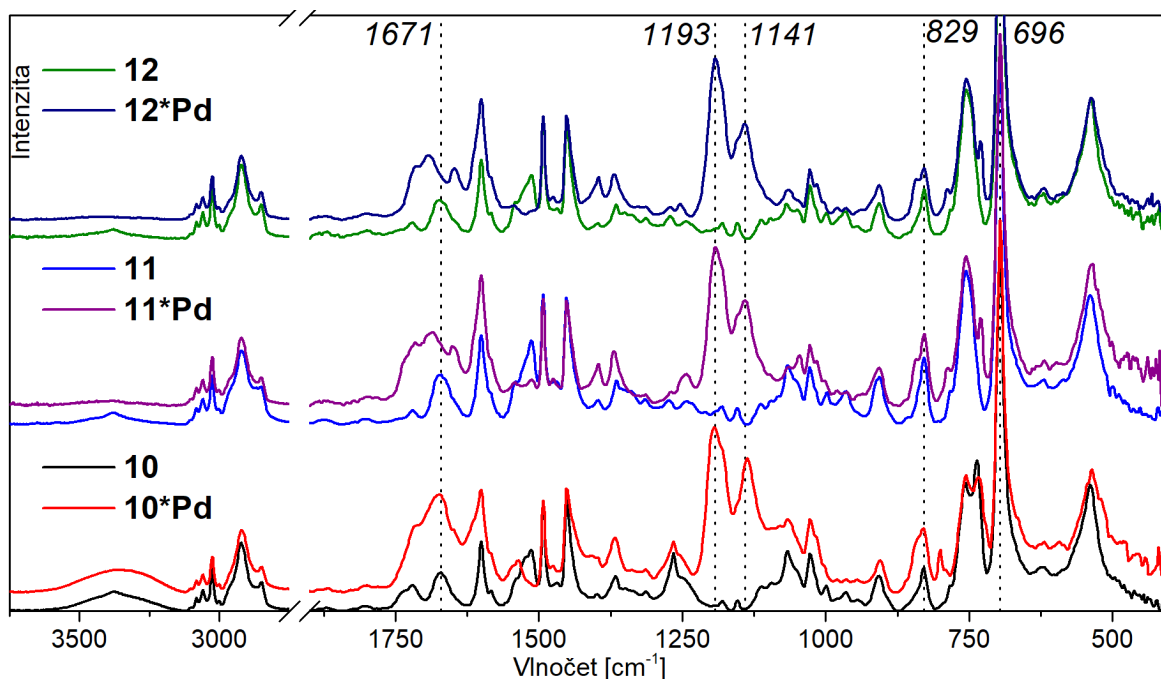
Kopolymer	Síťovadlo	Botnavost v DCE ($\text{ml}\cdot\text{g}^{-1}$)	Botnavost v AcOEt ($\text{ml}\cdot\text{g}^{-1}$)
10	DVB	3,8	2,3
11	BVPE	5,3	2,0
12	BVPC12	8,8	2,7

Snímky z elektronového mikroskopu potvrzují u všech připravených kopolymerů sférický charakter částic a jejich velikost v suchém stavu do $300\text{ }\mu\text{m}$ (Obrázek 10).



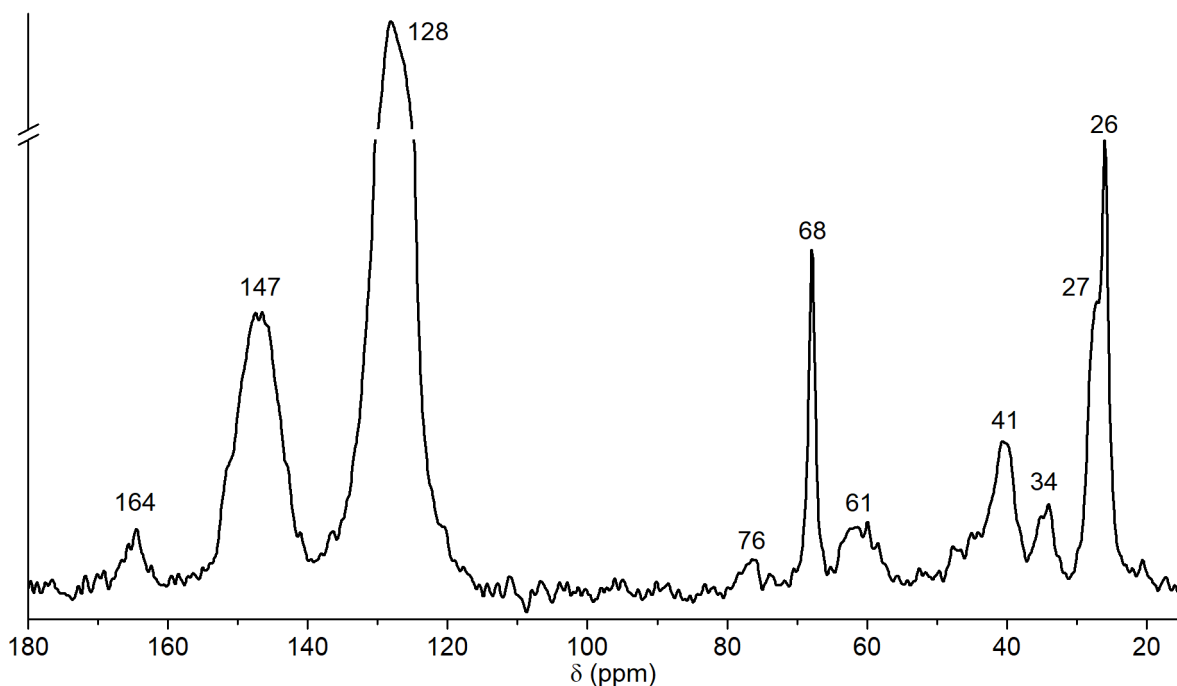
Obrázek 10 SEM snímky kopolymerů **10–12** a **10–12*Pd**.

V FT-IR spektrech připravených kopolymerů **10–12** je jediným významnějším signálem, náležícím PyOx fragmentu, vibrace 1671 cm^{-1} , která odpovídá valenční C=N vibraci a pás 829 cm^{-1} , který odpovídá mimorovinným deformačním kmitům 1,4-disubstituovaného fenylu. Nejintenzivnější pás 696 cm^{-1} náleží mimorovinným deformačním vibracím fenylových jader (Obrázek 11). Ve spektrech palladnatých komplexů **10–12*Pd** se výrazně propagují pásy C–F vibrací 1193 cm^{-1} a 1141 cm^{-1} z trifluoracetátových ligandů (Obrázek 11).



Obrázek 11 FT-IR spektra kopolymerů **10–12** a **10–12*Pd**.

V ^{13}C CP/MAS NMR spektru kopolymeru **11** (Obrázek 12) jsou pozorovatelné signály kvartérního uhlíku z oxazolinového $\text{O}-\text{C}=\text{N}$ uspořádání (164 ppm), kvartérní aromatické uhlíky (147 ppm) a aromatické CH uhlíky (128 ppm). Pozorovatelné jsou také signály CH_2 (76 ppm) a CH (68 ppm) uhlíků oxazolinového kruhu, CH (41 ppm) a CH_2 (34 ppm) náležící polymerní matici. Velmi výrazný je signál *tert*-butylových CH_3 skupin (27 a 26 ppm) (Obrázek 12). Široký pík na 61 ppm se nepodařilo přiřadit žádné rezonanci a je možné, že se jedná o rotační signál (tzv. spinning sideband).



Obrázek 12 ^{13}C CP/MAS NMR spektrum kopolymeru **11**.

5.2.2 Testování katalytické účinnosti kopolymerů **10–12*Pd**

Pro testování katalytické aktivity připravených kopolymerů **10–12*Pd** byla zvolena modelová adice fenyloboronové kyseliny na 3-methylcyklohex-2-en-1-on při teplotě 60 °C a referenční reakční době 24 h (Tabulka 35).

Nejprve byl testován kopolymer **10**, který na modelové adici poskytl poměrně nízký výtěžek, ani po opakovaných experimentech nebylo dosahováno lepších výsledků (Tabulka 35). Vzhledem k nízké botnavosti ($3,8 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$, Tabulka 34) byla navržena hypotéza, že za pomalý průběh reakce katalyzované kopolymerem **10*Pd** může jeho nízká botnavost, která se negativně podepisuje na rychlosti difuzí. Jako řešení byla navržena syntéza kopolymeru **11**, který byl zesíťován delším síťovadlem BVPE, což vedlo k jeho výrazně vyšší botnavosti ($5,3 \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1}$, Tabulka 34). Při adici katalyzované příslušným palladnatým komplexem **11*Pd** však bylo pozorováno pouze velmi mírné zvýšení konverze. Ani zvýšení množství

katalyzátoru na 13 mol % nevedlo ke zrychlení průběhu reakce (Tabulka 35). Dosažené výsledky však navíc nebyly zcela reprodukovatelné.

Tabulka 35 Přehled úvodních výsledků studií katalytické aktivity kopolymerů **10*Pd** a **11*Pd**.

Kopolymer	Konverze ^a (%)
10*Pd (7 mol %)	50
11*Pd (7 mol %)	67
11*Pd (13 mol %)	67

^a Konverze byla stanovena po 24 h pomocí ¹H NMR spektroskopie.

V dosud publikovaných pracích byla diskutována nezbytnost přítomnosti vody v katalytickém cyklu, jako zdroje protonu [18,39,40]. Pro většinu studovaných reakcí však voda nebyla do reakční směsi definovaně přidávána. Podle autorů postačovalo množství vlhkosti adsorbované na laboratorním skle, případně míchadle. Tento postup však selhával v případě realizace reakce v gramovém měřítku, kdy pro dosahování kompletní konverze již bylo nutné vodu přidávat do reakční směsi [18,39,40]. Přídavek 10 ekvivalentů vody však již zajistil kvantitativní průběh reakce i v gramovém měřítku. Bylo však pozorováno, že tento přídavek vody vedl k mírnému poklesu enantioselektivity reakce z 93 % ee na 91 % ee na modelové adici fenylboronové kyseliny na 3-methylcyclohex-2-en-1-on [39].

V případě katalyzátorů **10*Pd** a **11*Pd** se právě jako možný zdroj nereprodukovatelných výsledků jeví špatně definované, proměnlivé množství vody adsorbované v polymeru vzhledem k hydrofobnímu charakteru polystyrenové matrice. Penetrace vody do hydrofobního polymeru je energeticky nevýhodná a ani definovaný přídavek vody do reakční směsi nevedl ke zvýšení konverze (Tabulka 36).

Tabulka 36 Vliv přídavku aditiv na konverzi v modelové reakci.

Aditivum	Konverze ^a (%)
10 ekv. H ₂ O	20
5 ekv. TFE	82
5 ekv. HFIP	99

^a Konverze byla stanovena po 24 h pomocí ¹H NMR spektroskopie.

V literatuře [39] byly popsány i další zdroje protonu jako alkoholy či fenoly, které však způsobují výrazný pokles enantioselektivity až o 15 %. Jedinou popsanou výjimkou je 2,2,2-trifluorethanol (TFE), který by měl enantioselektivitu ovlivňovat pouze minimálně [39].

Z uvedených důvodů byl nejprve testován přírůstek 5 ekvivalentů TFE, jako zdroje protonu. Získané výsledky však nebyly srovnatelné s homogenním prostředím [39]. Jako vhodný zdroj protonu se však ukázal 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropylalkohol (HFIP). V případě přírůstku 5 ekvivalentů HFIP do reakční směsi bylo dosahováno stabilně vysokých konverzí, srovnatelných s homogenním prostředím (Tabulka 36).

Přenos protonu z HFIP do α -polohy produktu byl studován pomocí deuterčního experimentu. Byla provedena modelová reakce s využitím HFIP- d_2 (Schéma 40). Zároveň byl také reakčním podmínkám podroben dříve připravený produkt, jako referenční vzorek.

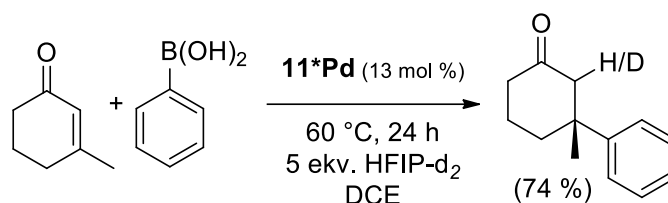
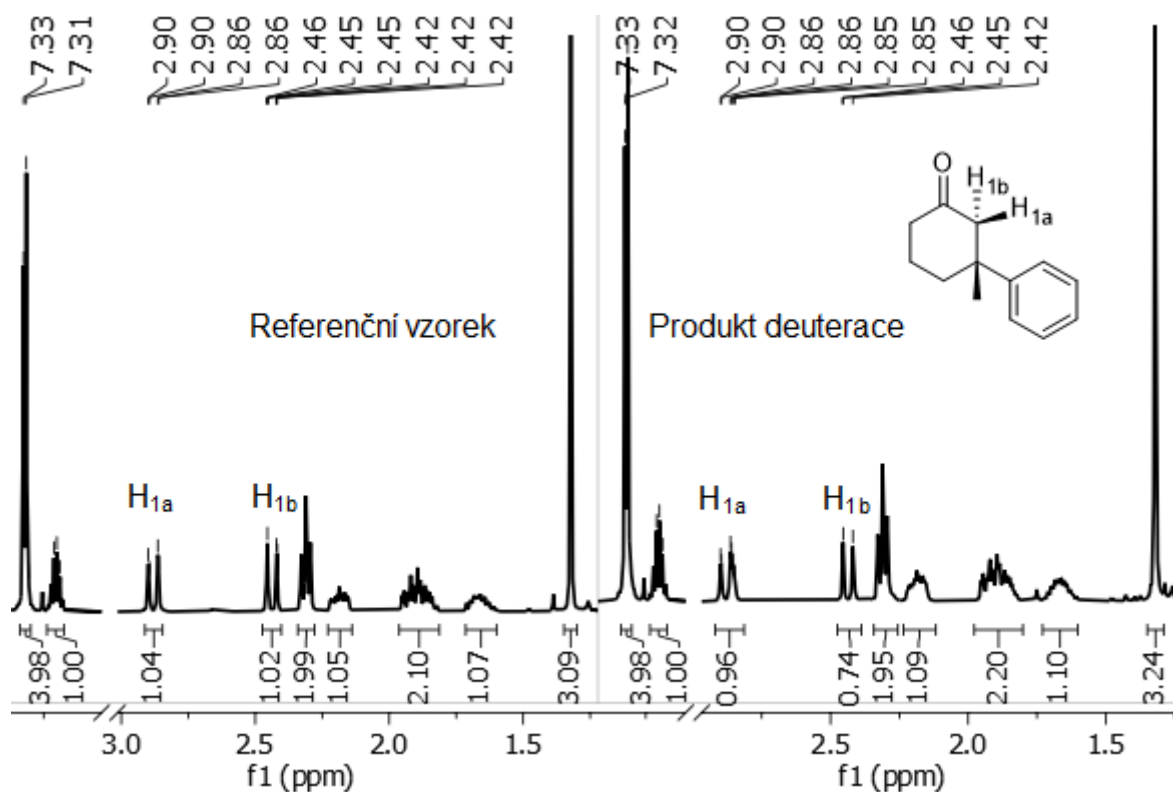


Schéma 40 Deuterční experiment pro potvrzení přenosu protonu z HFIP.

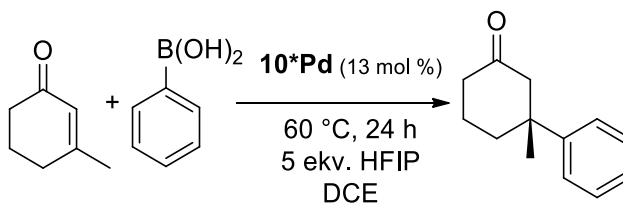
Referenční vzorek nevykazoval dle ^1H NMR spektra inkorporaci atomu D (Obrázek 13). V ^1H NMR spektru plně deuterovaného produktu by měl součet integrálních intenzit vodíků na C2 být roven 1. V ^1H NMR spektru produktu deuterčního experimentu je daný součet ($H_{1a}+H_{1b}$)=1,7 (Obrázek 13). Z toho vyplývá, že 30 % produktu je deuterováno. Na základě experimentálních výsledků tedy byla potvrzena inkorporace protonu z HFIP.



Obrázek 13 ^1H NMR referenčního vzorku produktu modelové adice podrobeného reakčním podmínkám a produktu deuterace experimentu s HFIP- d_2 .

Výsledky při použití katalyzátoru **10***Pd za optimalizovaných podmínek jsou uvedeny v Tabulce 37. Patrná je vysoká konverze (96 %) s enantioselektivitou 73 % ee, přičemž analogický experiment provedený v homogenním prostředí ((*S*)-*t*Bu-PyOx/Pd(TFA) $_2$, DCE, 10 ekv. H_2O , 12 h, 60 °C) poskytoval konverzi 99 % a 91 % ee [40].

Tabulka 37 Přehled katalytických experimentů s kopolymerem **10***Pd.



Cyklus	Konverze ^a (%)	ee ^b (%)
Homogenní ^c	99	91
1.	96	73
2.	88	81
3.*	77	81

^a Konverze byla stanovena po 24 h pomocí ^1H NMR spektroskopie

^b (*R*); Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC

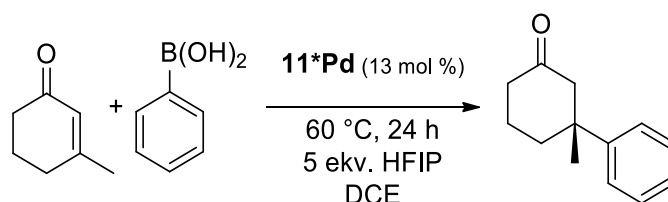
^c (*S*)-*t*Bu-PyOx/Pd(TFA) $_2$, DCE, 10 ekv. H_2O , 12 h, 60 °C [40]

* Reoxidace *p*-chloranilem před vlastním katalytickým cyklem

Po druhém reakčním cyklu byl pozorován mírný vzestup enantioselektivity (81 % ee) doprovázený však poklesem konverze (88 %). Postupná deaktivace katalyzátoru **10***Pd

může být způsobena řadou faktorů například uvolňováním palladia z polymerního nosiče [67,86]. Vymývání katalytického species z polymerní matrice byl vyloučen pomocí Sheldonova filtračního testu [86]. Jinou možností ztráty aktivity katalyzátoru při této reakci představuje redukce Pd²⁺ na Pd⁰ [51]. Z tohoto důvodu byla po druhém cyklu provedena reoxidace katalyzátoru **10***Pd pomocí 2,3,5,6-tetrachlorcyclohexa-2,5-dien-1,4-dionu (*p*-chloranil). V následujícím třetím cyklu však docházelo k dalšímu poklesu konverze (77 %) s nezměněnou enantioselektivitou (81 % ee). Předpokládaným důvodem je hromadění produktů reakce v polymerní matrici a blokování jak další difuze reaktantů, tak reoxidovadla. Za optimalizovaných podmínek (13 mol % katalyzátoru, 60 °C, 24 h, 5 ekv. HFIP) byl studován palladnatý komplex **11***Pd, odvozený od kopolymeru **11**, který ve srovnání s kopolymerem **10** vykazoval výrazně vyšší botnavost (5,3 vs. 3,8 ml·g⁻¹; Tabulka 34). Jako rozhodující parametr pro katalytickou aktivitu se ukázal poměr **11** / Pd(TFA)₂ použitý pro přípravu daného komplexu **11***Pd. V případě komplexace za podmínek nadbytku Pd(TFA)₂ a následného promytí připraveného komplexu byla pozorována stabilně vysoká konverze v rámci čtyř katalytických cyklů, následovaná propadem v pátém cyklu ((A); Tabulka 38). Po reoxidaci pomocí *p*-chloranilu byla obnovena katalytická účinnost nad úroveň prvního cyklu. Z hlediska enantioselektivity bylo v prvním cyklu dosaženo nízké hodnoty 70 % ee, která se v druhém cyklu zvýšila až na 80 % ee. To velmi pravděpodobně odpovídá přeuspořádání katalytického komplexu [87].

Tabulka 38 Přehled katalytických experimentů s kopolymerem **11***Pd.



Poměr **11** / Pd(TFA)₂ při přípravě **11***Pd (rozpuštědlo pro komplexaci)

Cyklus	(A) 1 : 2 (DCE)		(B) 2 : 1 (DCE)		(C) 1,3 : 1 (AcOEt)	
	Konverze ^a (%)	ee ^b (%)	Konverze ^a (%)	ee ^b (%)	Konverze ^a (%)	ee ^b (%)
1.	95	70	93	89	99	73
2.	95	80	54	90	90*	87
3.	84	82	-	-	99*	88
4.	89	82	-	-	89*	89
5.	66	83	-	-	54*	89
6.	96*	83	-	-	69*	87

^a Konverze byla stanovena po 24 h pomocí ¹H NMR spektroskopie

^b (*R*); Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC

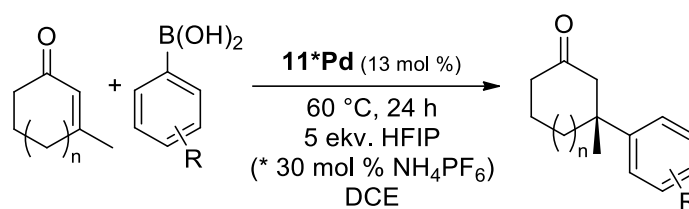
* Reoxidace *p*-chloranilem před vlastním katalytickým cyklem

Až do šestého cyklu enantioselektivita mírně roste až na hodnotu 83 % ee ((A); Tabulka 38). Tato hodnota však není srovnatelná s enantioselektivitou dosahovanou v homogenním prostředí (91 % ee) [40]. Dále byl připraven komplex **11***Pd tak, že poměr **11** / Pd(TFA)₂ byl nastaven 2 : 1. Takto připravený komplex vykázal v prvním cyklu vysokou konverzi i enantioselektivitu (93 %; 89 % ee) do druhého cyklu však došlo k významnému poklesu konverze s prakticky nezměněnou enantioselektivitou (54 %; 90 % ee) ((B); Tabulka 38). Z těchto výsledků vyplývá, že pro dosažení vysoké enantioselektivity je zapotřebí významnější nadbytek **11** vůči Pd(TFA)₂ při přípravě katalyticky účinného komplexu **11***Pd. Zároveň však takto připravený komplex rychle ztrácí svou účinnost, pravděpodobně vlivem redukce katalyticky relevantního Pd²⁺ na Pd⁰ [51,52].

Po vyhodnocení získaných výsledků byla testována recyklační série katalytického komplexu, kde bylo z důvodu úspory **11** bylo použito pouze mírného nadbytku **11** vůči Pd(TFA)₂ (1,3 : 1). Pro vlastní přípravu katalyzátoru **11***Pd byl jako rozpouštědlo použit AcOEt. Důvodem byla lepší rozpustnost Pd(TFA)₂ v AcOEt ve srovnání s DCE. Z uvedeného důvodu byly při využití AcOEt pozorovány vyšší výtěžky komplexace. Po každém cyklu byla prováděna reoxidace katalyzátoru pomocí *p*-chloranilu. V prvním cyklu byla pozorována téměř kvantitativní konverze s nízkou enantioselektivitou 73 % ee. Enantioselektivita se do druhého cyklu významně zlepšila na hodnotu 87 % ee a dále již oscilovala okolo této hodnoty. Z hlediska konverze byly získávány výborné výsledky až do čtvrtého cyklu. V dalších cyklech již katalyzátor ztrácel svou účinnost ((C); Tabulka 38). Možným vysvětlením je, že v matici polymeru dochází k akumulaci produktů redukce *p*-chloranilu. Další variantou je, že oxidace probíhá i na jiných místech makromolekuly a dochází tak k deaktivaci katalyzátoru.

Kopolymer **11***Pd byl za optimalizovaných podmínek testován pro adici série substrátů (Tabulka 39). Pro dosažení maximální enantioselektivity již v prvním cyklu byla provedena příprava **11***Pd komplexací **11** s Pd(TFA)₂ v poměru 2 : 1 v AcOEt. V případě nízké reaktivity boronové kyseliny bylo do reakční směsi přidáno 30 mol % NH₄PF₆, který urychluje reakci stabilizací kationtových Pd species [39]. Srovnání výsledků při použití katalyzátoru **11***Pd ukazuje nižší reaktivitu ve srovnání s homogenním prostředím. Je však pozorovatelný pouze malý pokles enantioselektivity. Vliv substituentů na enantioselektivitu kopíruje trend pozorovaný v homogenním prostředí, tedy že elektrondonorní substituenty snižují dosahovanou enantioselektivitu. Série byla rozšířena o adici na pětičlenný cyklus, kde bylo dosaženo výborných konverzí, avšak pouze nízké enantioselektivity.

Tabulka 39 Výsledky adice série boronových kyselin na cyklické enony katalyzované komplexem **11*Pd**.



n	R	Homogenní katalýza		Katalyzátor 11*Pd	
		Výtěžek ^c (%)	ee ^c (%)	Konverze ^a (%)	ee ^b (%)
1	4-CH ₃	99	87	94	75
1	4-CF ₃	99	96	85*	91
1	4-Cl	94	95	78*	91
1	4-Ac	99	96	52*	90
1	4-OBn	96	74	59*	58
0	H	84	91	99	79
0	4-CH ₃	99 ^d	77 ^d	92* (96 h)	67

^a Konverze byla stanovena po 24 h pomocí ¹H NMR spektroskopie

^b (*R*); Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC

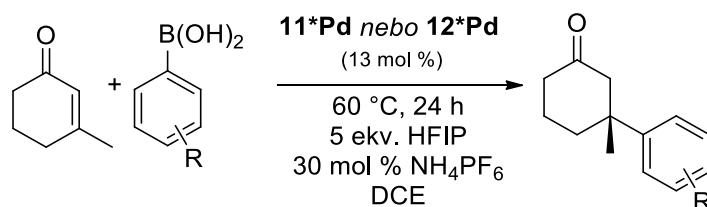
^c Výsledky z lit. [40]

^d Vlastní výsledek; 5 mol % Pd(TFA)₂, 6 mol % (*S*)-*t*Bu-PyOx, 5 ekv. H₂O, 60 °C, 24 h, DCE

* Příklad 30 mol % NH₄PF₆

Ze získaných dat vyplývá, že nižší katalytická aktivita velmi pravděpodobně souvisí se sterickou náročností substituentů boronových kyselin a jako možné vysvětlení se nabízí nedostatečná difúze. Z uvedeného důvodu byl připraven kopolymer **12**, který vykazoval výrazně vyšší botnavost než kopolymer **11** (8,8 vs. 5,3 ml·g⁻¹, Tabulka 34). Z tohoto polymeru připravený katalytický komplex **12*Pd** však bohužel pro problematické substráty dosáhl shodných (nebo horších) výsledků ve srovnání s **11*Pd** (Tabulka 40). K vysvětlení tohoto pozorovaného jevu již nepostačuje jednoduchá hypotéza o vlivu samotné difúze na parametry reakce. Zde se otevírá oblast pro další experimenty

Tabulka 40 Srovnání katalytické aktivity kopolymerů **11*Pd** a **12*Pd**.



R	11*Pd ^b	12*Pd ^b
	Konverze ^a (%)	Konverze ^a (%)
H	99	89
4-Ac	52*	50*
3-COOMe	57*	51*
4-OBn	59*	41*

^a Konverze byla stanovena po 24 h pomocí ¹H NMR spektroskopie

^b Připraveno komplexací **11/12** s Pd(TFA)₂ v poměru 2 : 1 v AcOEt

6 Závěr

V první části disertační práce byla studována katalytická aktivita kopolymerů ethyl-(4-vinylbenzyl)-L-tartrátu, jako potenciálních recyklovatelných katalyzátorů pro Sharplesovu asymetrickou epoxidaci. Tartátové ligandy, vázané na polymerní matici esterovou vazbou, vykazovaly vysokou katalytickou účinnost, srovnatelnou s homogenním prostředím. Podrobnější studie však ukázaly, že tyto katalyzátory není možné recyklovat v důsledku rozpadu esterové vazby alkoholózou. Tato alkoholóza způsobuje vymývání katalyticky aktivního tartrátového fragmentu z polymerní matrice, což vede ke ztrátě účinnosti katalyzátoru. Z tohoto důvodu byla navržena strukturální obměna esterového ligandu kyseliny L-vinné, kdy původní kotvící nestabilní esterová skupina byla nahrazena stabilní C–C ketonovou vazbou. Takto navržený a připravený ligand, ethyl-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxy-4-oxo-5-(4-vinylfenyl)pentanoát, byl podroben suspenzní kopolymeraci se styrenem. Připravený perlový kopolymer byl následně testován jako katalyzátor Sharplesovy epoxidace. Z experimentálních výsledků vyplynulo to, že uvedená strukturální obměna vedla ke stabilnímu a recyklovatelnému kopolymeru, přičemž nedošlo k žádnému negativnímu vlivu na parametry epoxidace (konverze, enantiosektivita). Katalytická aktivita byla studována na celkem šesti různých substrátech a recyklovatelnost katalyzátoru byla ověřena na dvou substrátech, ve čtyřech katalytických cyklech. V průběhu recyklací bylo pozorováno mírné snižování katalytické aktivity vlivem nevyhnutelné hydrolýzy alkoholátu titaničitého na oxid titaničitý, který způsoboval zanášení polymerní matrice.

Druhá část disertační práce byla zaměřena na palladiem katalyzované asymetrické 1,4-adice arylboronových kyselin na konjugované cyklické enony. Mezi nejúčinnější ligandy pro tyto reakce patří substituované pyridyl-oxazoliny, konkrétně (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(pyridin-2-yl]-4,5-dihydrooxazol. Pro přípravu heterogenního recyklovatelného katalyzátoru byla navržena imobilizační strategie s využitím (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(4-(4-vinylfenyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu. Tento monomer byl připraven a podroben suspenzní kopolymerací se styrenem a rozdílnými síťovadly. Struktura síťovadel byla volena tak, aby bylo dosaženo rozdílné botnavosti polymerní matrice pro připravené kopolymery. Na základě experimentů byl vyhodnocen a diskutován vliv síťovadla na katalytické vlastnosti polymerní matrice. Podrobným studiem adiční reakce substituovaných arylboronových kyselin na cyklické enony za rozdílných podmínek byly identifikovány další klíčové parametry pro převod reakce z homogenního do heterogenního systému. Nejvýznamnějším zjištěním bylo uplatnění HFIP jako definovaného zdroje protonu pro reakci provedenou v polymerní

matrici. Dalším významným zjištěním byla nutnost použití *p*-chloranilu jako reoxidačního činidla vedoucího k regeneraci deaktivovaného katalyzátoru vlivem redukce palladia během reakce. Na základě provedených studií byly nalezeny takové reakční podmínky, kdy bylo možné heterogenní katalytický komplex využít až v šesti katalytických cyklech. Pro řadu substrátů jsou dosažené parametry (konverze, enantioselektivita) srovnatelné s homogenním prostředím.

Uvedené výsledky disertační práce byly publikovány v následujících impaktovaných časopisech (viz Přílohy):

- 1) Bartáček, J.; Drabina, P.; Váňa, J.; Sedlák, M. Recoverable Polystyrene-Supported Catalysts for Sharpless Allylic Alcohols Epoxidations. *Reactive and Functional Polymers* **2019**, *137*, 123–132.
- 2) Bartáček, J.; Váňa, J.; Drabina, P.; Svoboda, J.; Kocúrik, M.; Sedlák, M. Recoverable Polystyrene-Supported Palladium Catalyst for Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters via Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *Reactive and Functional Polymers* **2020**, *Accepted manuscript (1. 5. 2020)*.

Výsledky byly rovněž publikovány formou posterů a přednášek:

- 1) Přednáška – Jan Bartáček, Jiří Váňa, Pavel Drabina, Miloš Sedlák, POLYSTYRENOVÝ KOPOLYMER JAKO KATALYZÁTOR PRO ENANTIOSELEKTIVNÍ EPOXIDACE ALLYLALKOHOLŮ, *Chémia a technológie pre život*, Bratislava, Slovensko 9. 11. 2017, str. 296–297, ISBN: 978-80-89579-77-2.
- 2) Poster – Jan Bartáček, Pavel Drabina, Jiří Váňa, Miloš Sedlák, Separable Polystyrene-Supported Catalyst for Sharpless Epoxidation, *Barrandě-Vltava 2018*, Štrasburk, Francie, 27.–28. 8. 2018.
- 3) Poster – Jan Bartáček, Pavel Drabina, Jiří Váňa, Miloš Sedlák, POLYSTYRENE-SUPPORTED TARTRATE CATALYST FOR SHARPLESS EPOXIDATION, *ORCHEM 2018*, Berlín, Německo, 10.–12. 9. 2018,
- 4) Poster – Jan Bartáček, Pavel Drabina, Jiří Váňa, Miloš Sedlák, Novel recyclable polystyrene-supported catalyst for Sharpless epoxidation, *OMCOS 2019*, Heidelberg, Německo, 21.–25.7.2019 str. 109, dostupné online <https://www.omcos2019.de/abstractbook/>.

Během svého vysokoškolského studia jsem byl rovněž spoluautorem následujících publikací v impaktovaných časopisech:

- 1) Androvič, L.; Bartáček, J.; Sedlák, M. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Azo Initiators. *Res Chem Intermed* **2016**, *42* (6), 5133–5145.

- 2) Královec, K.; Havelek, R.; Kročová, E.; Kučírková, L.; Hauschke, M.; Bartáček, J.; Palarčík, J.; Sedlák, M. Silica Coated Iron Oxide Nanoparticles-Induced Cytotoxicity, Genotoxicity and Its Underlying Mechanism in Human HK-2 Renal Proximal Tubule Epithelial Cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2019**, *844*, 35–45.
- 3) Váňa, J.; Bartáček, J.; Hanusek, J.; Roithová, J.; Sedlák, M. C–H Functionalizations by Palladium Carboxylates: The Acid Effect. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (20), 12746–12754.
- 4) Janíková, L.; Chýlková, J.; Šelešovská, R.; Sedlák, M.; Váňa, J.; Dušek, L.; Bartáček, J. Electrochemical Behavior of Plant Growth Stimulator 1-Naphthaleneacetic Acid and Its Voltammetric Determination Using Boron Doped Diamond Electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2020**, *859*, 113855.

7 Přehled použité literatury

- [1] Katsuki, T.; Sharpless, K. B. The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (18), 5974–5976
- [2] Heravi, M. M.; Lashaki, T. B.; Poorahmad, N. Applications of Sharpless Asymmetric Epoxidation in Total Synthesis. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26* (8), 405–495
- [3] Jacobsen, E. N. Transition Metal-Catalyzed Oxidations: Asymmetric Epoxidation. *Compr. Organomet. Chem. II* **1995**, 1097–1135
- [4] Reed, N. N.; Dickerson, T. J.; Boldt, G. E.; Janda, K. D. Enantio reversal in the Sharpless Asymmetric Epoxidation Reaction Controlled by the Molecular Weight of a Covalently Appended Achiral Polymer. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (5), 1728–1731
- [5] McFarlane, J.; Henderson, B.; Donneck, S.; McIndoe, J. S. An Information-Rich Graphical Representation of Catalytic Cycles. *Organometallics* **2019**, *38* (21), 4051–4053
- [6] Cho, C. S.; Motofusa, S. I.; Ohe, K.; Uemura, S.; Shim, S. C. A New Catalytic Activity of Antimony(III) Chloride in Palladium(0)-Catalyzed Conjugate Addition of Aromatics to α,β -Unsaturated Ketones and Aldehydes with Sodium Tetraphenylborate and Arylboronic Acids. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (4), 883–888
- [7] Karjalainen, J. K.; Hormi, O. E. O.; Sherrington, D. C. Highly Efficient Heterogeneous Polymer-Supported Sharpless Alkene Epoxidation Catalysts. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9* (9), 1563–1575
- [8] Karjalainen, J. K.; Hormi, O. E. O.; Sherrington, D. C. Efficient Polymer-Supported Sharpless Alkene Epoxidation Catalyst. *Molecules* **1998**, *3* (3), 51–59
- [9] Karjalainen, J. K.; Hormi, O. E. O.; Sherrington, D. C. Heterogeneous Asymmetric Epoxidation of Cis-Allylic Alcohols: Use of Polymer-Supported Ti(IV)-Catalyst. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9* (12), 2019–2022
- [10] Karjalainen, J. K.; Hormi, O. E. O.; Sherrington, D. C. An Improved Heterogeneous Asymmetric Epoxidation of Homoallylic Alcohols Using Polymer-Supported Ti(IV) Catalysts. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9* (21), 3895–3901
- [11] Zhao, W.; Hao, Z.; Hu, C.; Li, J.; Xu, X. The Epoxidation of Allyl Alcohol on Ti-Complex/MCM-48 Catalyst. *Microporous Mesoporous Mater.* **2008**, *112* (1–3), 133–137
- [12] Xiang, S.; Zhang, Y.; Xin, Q.; Li, C. Asymmetric Epoxidation of Allyl Alcohol on Organic–Inorganic Hybrid Chiral Catalysts Grafted onto the Surface of Silica and in the Mesopores of MCM-41. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (5), 821–824
- [13] Choudary, B. M.; Valli, V. L. K.; Prasad, A. D. An Improved Asymmetric Epoxidation of Allyl Alcohols Using Titanium-Pillared Montmorillonite as a Heterogeneous Catalyst. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *100* (17), 1186
- [14] Meunier, D.; Piechaczyk, A.; de Mallmann, A.; Basset, J.-M. Silica-Supported Tantalum Catalysts for Asymmetric Epoxidations of Allyl Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (23), 3540–3542
- [15] Katsuki, T.; Martin, V. Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols: The Katsuki–Sharpless Epoxidation Reaction. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1996; pp 1–299

- [16] Suresh, P. S.; Srinivasan, M.; Pillai, V. N. R. Copolymers of Polystyrene—New Polymer Supports for Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2000**, *38* (1), 161–169
- [17] Gutnov, A. Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Aryl–Metal Species. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (27), 4547–4554
- [18] Shockley, S. E.; Holder, J. C.; Stoltz, B. M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to α,β -Unsaturated Cyclic Electrophiles. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19* (8), 974–981
- [19] Yang, G.; Zhang, W. Renaissance of Pyridine-Oxazolines as Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis. *Chem Soc Rev* **2018**, *47* (5), 1783–1810
- [20] Wu, L.; Shen, J.; Yang, G.; Zhang, W. Recent Advances in the Pd(II)-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Electron-Deficient Olefins. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (46), 4055–4062
- [21] Li, W.; Zhang, J. Recent Advances in Pd-Catalyzed Asymmetric Addition Reactions. In *Advances in Organometallic Chemistry*; Academic Press, 2020
- [22] Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Miyaura, N. Enantioselective 1,4-Addition of Ar₃Bi, [ArBF₃]K, and ArSiF₃ to Enones Catalyzed by a Dicationic Palladium(II)–Chiraphos or –Dipamp Complex. *Organometallics* **2005**, *24* (21), 5025–5032
- [23] Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. Asymmetric 1,4-Addition of Potassium Aryltrifluoroborates [ArBF₃]K to Enones Catalyzed by Dicationic Palladium(II) Complexes. *Chem. Lett.* **2005**, *34* (5), 720–721
- [24] Gini, F.; Hessen, B.; Minnaard, A. J. Palladium-Catalyzed Enantioselective Conjugate Addition of Arylboronic Acids. *Org. Lett.* **2005**, *7* (23), 5309–5312
- [25] Hu, X.; Yang, X.; Dai, X.-J.; Li, C.-J. Palladium-Catalyzed Direct β -C–H Arylation of Ketones with Arylboronic Acids in Water. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (14), 2402–2406
- [26] Khatua, A.; Shaw, K.; Bisai, V. Concise Total Syntheses of (+)- and (–)-Ar-Macrocarpene. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 151736
- [27] Suzuma, Y.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. Asymmetric 1,4-Addition Reaction of Arylboronic Acid to Eneone Catalyzed by Palladium with Ferrocene-Based Phosphine Ligand. *Chem. Lett.* **2007**, *36* (3), 470–471
- [28] Poláčková, V.; Bariak, V.; Šebesta, R.; Toma, Š. Pd-Catalysed Conjugate Addition of Arylboronic Acids to α,β -Unsaturated Ketones under Microwave Irradiation. *Chem. Pap.* **2011**, *65* (3), 338–344
- [29] Morisaki, Y.; Imoto, H.; Hirano, K.; Hayashi, T.; Chujo, Y. Synthesis of Enantiomerically Pure P-Stereogenic Diphosphacrowns and Their Palladium Complexes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (6), 1795–1803
- [30] Wong, J.; Gan, K.; Chen, H. J.; Pullarkat, S. A. Evaluation of Palladacycles as a Non-Rhodium Based Alternative for the Asymmetric Conjugate 1,4-Addition of Arylboronic Acids to α,β -Unsaturated Enones. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (16), 3391–3400
- [31] Zhang, T.; Shi, M. Chiral Bidentate Bis(N-Heterocyclic Carbene)-Based Palladium Complexes Bearing Carboxylate Ligands: Highly Effective Catalysts for the

- Enantioselective Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14* (12), 3759–3764
- [32] Xu, Q.; Zhang, R.; Zhang, T.; Shi, M. Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to 2,3-Dihydro-4-Pyridones Catalyzed by Axially Chiral NHC–Pd(II) Complexes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (11), 3935–3937
- [33] Mullick, A. B.; Jeletic, M. S.; Powers, A. R.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Veige, A. S. Convenient in Situ Generation of a Chiral Bis-N-Heterocyclic Carbene Palladium Catalyst and Its Application in Enantioselective Synthesis. *Polyhedron* **2013**, *52*, 810–819
- [34] de Gracia Retamosa, M.; Álvarez-Casao, Y.; Matador, E.; Gómez, Á.; Monge, D.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. Pyridine-Hydrazone Ligands in Asymmetric Palladium-Catalyzed 1,4- and 1,6-Additions of Arylboronic Acids to Cyclic (Di)Enones. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (1), 176–184
- [35] Tamura, M.; Ogata, H.; Ishida, Y.; Takahashi, Y. Design and Synthesis of Chiral 1,10-Phenanthroline Ligand, and Application in Palladium Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (40), 3808–3813
- [36] Gottumukkala, A. L.; Matcha, K.; Lutz, M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. Palladium-Catalyzed Asymmetric Quaternary Stereocenter Formation. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18* (22), 6907–6914
- [37] Buter, J.; Moezelaar, R.; Minnaard, A. J. Enantioselective Palladium Catalyzed Conjugate Additions of Ortho-Substituted Arylboronic Acids to β,β -Disubstituted Cyclic Enones: Total Synthesis of Herbertenediol, Enokipodin A and Enokipodin B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (31), 5883–5890
- [38] Kikushima, K.; Holder, J. C.; Gatti, M.; Stoltz, B. M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Five-, Six-, and Seven-Membered β -Substituted Cyclic Enones: Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (18), 6902–6905
- [39] Holder, J. C.; Zou, L.; Marziale, A. N.; Liu, P.; Lan, Y.; Gatti, M.; Kikushima, K.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M. Mechanism and Enantioselectivity in Palladium-Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acids to β -Substituted Cyclic Enones: Insights from Computation and Experiment. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (40), 14996–15007
- [40] Holder, J. C.; Goodman, E. D.; Kikushima, K.; Gatti, M.; Marziale, A. N.; Stoltz, B. M. Synthesis of Diverse β -Quaternary Ketones via Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *Tetrahedron* **2015**, *71* (35), 5781–5792
- [41] Holder, J. Preparation of (S)-Tert-ButylPyOx and Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids. *Org. Synth.* **2015**, *92*, 247–266
- [42] Holder, J. C.; Marziale, A. N.; Gatti, M.; Mao, B.; Stoltz, B. M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Heterocyclic Acceptors. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19* (1), 74–77
- [43] Boeser, C. L.; Holder, J. C.; Taylor, B. L. H.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M.; Zare, R. N. Mechanistic Analysis of an Asymmetric Palladium-Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acids to β -Substituted Cyclic Enones. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (3), 1917–1922
- [44] Li, L.-Q.; Li, M.-M.; Chen, D.; Liu, H.-M.; Geng, H.; Lin, J.; Qin, H.-B. Catalytic Asymmetric Formal Total Synthesis of (+)-Dichroanone and (+)-Taiwaniaquinone H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (43), 5960–5962

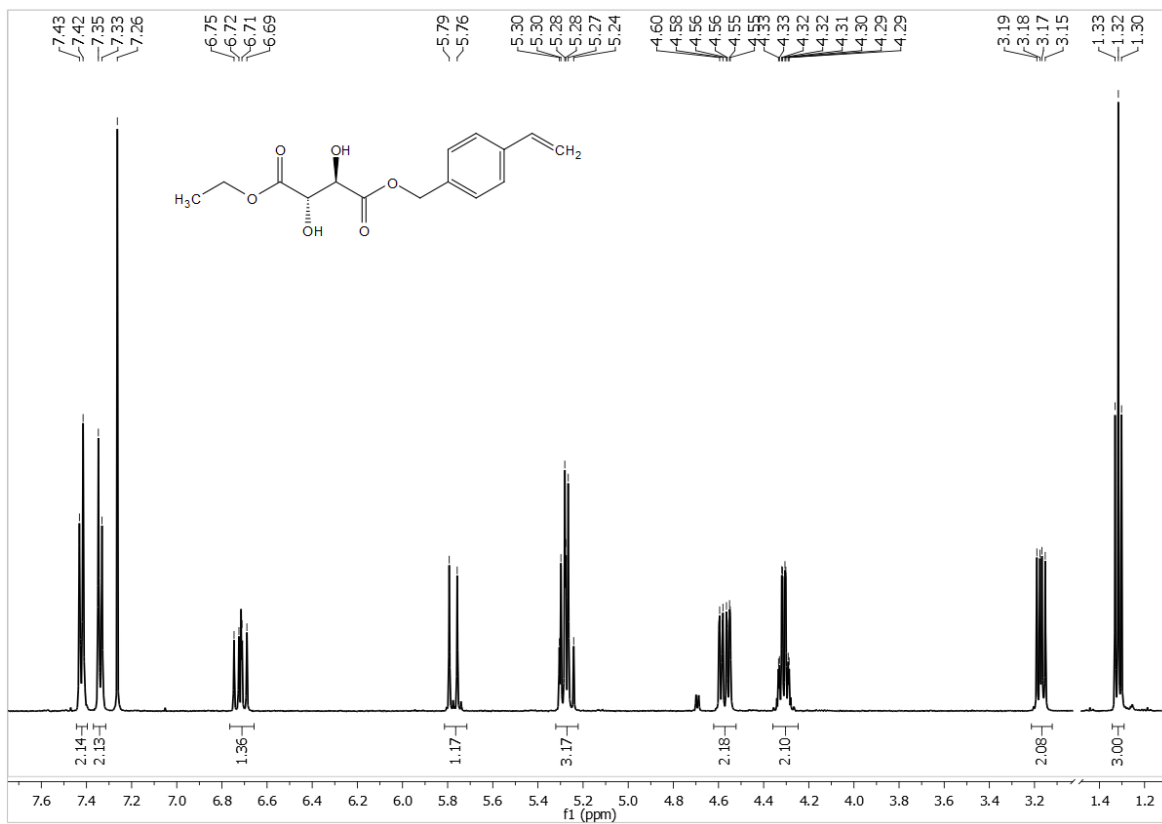
- [45] Shockley, S. E.; Holder, J. C.; Stoltz, B. M. A Catalytic, Enantioselective Formal Synthesis of (+)-Dichroanone and (+)-Taiwaniaquinone H. *Org. Lett.* **2014**, *16* (24), 6362–6365
- [46] Bürki, C.; Whyte, A.; Arndt, S.; Hashmi, A. S. K.; Lautens, M. Expanding the Scope of the Gold(I)-Catalyzed Rautenstrauch Rearrangement: Protic Additives. *Org. Lett.* **2016**, *18* (19), 5058–5061
- [47] Shaw, K.; Niyogi, S.; Bisai, V. Catalytic Enantioselective Total Synthesis of (–)-Ar-Tenuifolene. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 151850
- [48] Van Zeeland, R.; Stanley, L. M. Palladium-Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acids to β,β -Disubstituted Enones in Aqueous Media: Formation of Bis-Benzylic and Ortho-Substituted Benzylic Quaternary Centers. *ACS Catal.* **2015**, *5* (9), 5203–5206
- [49] Kadam, A. A.; Ellern, A.; Stanley, L. M. Enantioselective, Palladium-Catalyzed Conjugate Additions of Arylboronic Acids to Form Bis-Benzylic Quaternary Stereocenters. *Org. Lett.* **2017**, *19* (15), 4062–4065
- [50] Lestini, E.; Blackman, L. D.; Zammit, C. M.; Chen, T.; Williams, R. J.; Inam, M.; Couturaud, B.; O'Reilly, R. K. Palladium-Polymer Nanoreactors for the Aqueous Asymmetric Synthesis of Therapeutic Flavonoids. *Polym. Chem.* **2018**, *9* (7), 820–823
- [51] Lamb, C. J. C.; Vilela, F.; Lee, A.-L. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of Polycyclic Cyclohexenediones: Conjugate Addition versus Oxidative Heck. *Org. Lett.* **2019**, *21* (21), 8689–8694
- [52] Baek, D.; Ryu, H.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Stoltz, B. M.; Hong, S. Catalytic Enantioselective Synthesis of Tetrasubstituted Chromanones via Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Arylation Using Chiral Pyridine-Dihydroisoquinoline Ligands. *Chem. Sci.* **2020**
- [53] Bouillon, I.; Soural, M.; Miller, M. J.; Krchňák, V. Resins with Identical Specifications Are Not Identical. Identifying a Useful Solid-Phase Resin. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11* (2), 213–215
- [54] Wilson, M. E.; Paech, K.; Zhou, W.-J.; Kurth, M. J. Solvent and Reagent Accessibility within Oligo (Ethylene Glycol) Ether [PEG] Cross-Linked Polystyrene Beads. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (15), 5094–5099
- [55] Wang, C.; Yamamoto, H. Tungsten-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic and Homoallylic Alcohols with Hydrogen Peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (4), 1222–1225
- [56] Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; García-Ruiz, C.; Martín-Gálvez, F.; Sánchez-Ruiz, A.; Chammaa, S. A Highly Stereoselective Synthesis of Glycidic Amides Based on a New Class of Chiral Sulfonium Salts: Applications in Asymmetric Synthesis. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18* (47), 15190–15201
- [57] Akagawa, K.; Kudo, K. Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Aldehydes in Aqueous Media Catalyzed by Resin-Supported Peptide-Containing Unnatural Amino Acids. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (6), 843–847
- [58] Egami, H.; Oguma, T.; Katsuki, T. Oxidation Catalysis of Nb(Salan) Complexes: Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols Using Aqueous Hydrogen Peroxide as an Oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (16), 5886–5895

- [59] Novikov, R.; Bernardinelli, G.; Lacour, J. Highly Enantioselective Biphasic Iminium-Catalyzed Epoxidation of Alkenes. on the Importance of the Counterion and of N(Sp²)-C(Sp³) Rotamers. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (4), 596–606
- [60] Deobald, A. M.; Corrêa, A. G.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. Organocatalytic Asymmetric Epoxidation and Tandem Epoxidation/Passerini Reaction under Eco-Friendly Reaction Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (38), 7681
- [61] Huang, H.; Cao, C.; Niu, H.; Dong, J. Y. Catalytic Synthesis of Styryl-Capped Isotactic Polypropylenes. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2010**, *48* (17), 3709–3713
- [62] Shintani, R.; Tsutsumi, Y.; Nagaosa, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. Sodium Tetraarylborates as Effective Nucleophiles in Rhodium/Diene-Catalyzed 1,4-Addition to β,β -Disubstituted α,β -Unsaturated Ketones: Catalytic Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (38), 13588–13589
- [63] May, T. L.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. Enantioselective Synthesis of All-Carbon Quaternary Stereogenic Centers by Catalytic Asymmetric Conjugate Additions of Alkyl and Aryl Aluminum Reagents to Five-, Six-, and Seven-Membered-Ring β -Substituted Cyclic Enones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (38), 7358–7362
- [64] Shintani, R.; Takeda, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. Chiral Tetrafluorobenzobarrelenes as Effective Ligands for Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboroxines to β,β -Disubstituted α,β -Unsaturated Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (23), 3969–3971
- [65] Bartáček, J. Příprava a Charakterizace Recyklovatelného Katalyzátoru pro Enantioselektivní Epoxidace Substituovaných Allylalkoholů. Diplomová práce, Univerzita Pardubice, 2017
- [66] Hodge, P. Polymer-Supported Organic Reactions: What Takes Place in the Beads? *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26* (6), 417
- [67] Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V. *Chiral Catalysts Immobilized on Achiral Polymers: Effect of the Polymer Support on the Performance of the Catalyst*; The Royal Society of Chemistry, 2018; Vol. 47
- [68] Svoboda, J. *Organická syntéza*, 1st ed.; VŠCHT: Praha, 2017
- [69] Hatada, K.; Nakanishi, H.; Ute, K.; Kitayama, T. Studies on P- and m-Vinylbenzylmagnesium Chlorides as Initiators and Monomers—Preparations of Macromers and Poly(Grignard Reagent). *Polym. J.* **1986**, *18* (8), 581–591
- [70] Sarker, Md. A. R. Optical Properties of Al- and Zr-Doped Rutile Single Crystals Grown by Tilting-Mirror-Type Floating Zone Method and Study of Structure-Property Relationships by First Principle Calculations. *J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 1–11
- [71] Otomaru, Y.; Senda, T.; Hayashi, T. Preparation of an Amphiphilic Resin-Supported BINAP Ligand and Its Use for Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Phenylboronic Acid in Water. *Org. Lett.* **2004**, *6* (19), 3357–3359
- [72] Shen, G.; Osako, T.; Nagaosa, M.; Uozumi, Y. Aqueous Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Enones Catalyzed by an Amphiphilic Resin-Supported Chiral Diene Rhodium Complex under Batch and Continuous-Flow Conditions. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (14), 7380–7387
- [73] Kuremoto, T.; Yasukawa, T.; Kobayashi, S. Heterogeneous Chiral Diene-Rh Complexes for Asymmetric Arylation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds, Nitroalkenes, and Imines. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (16), 3698–3703

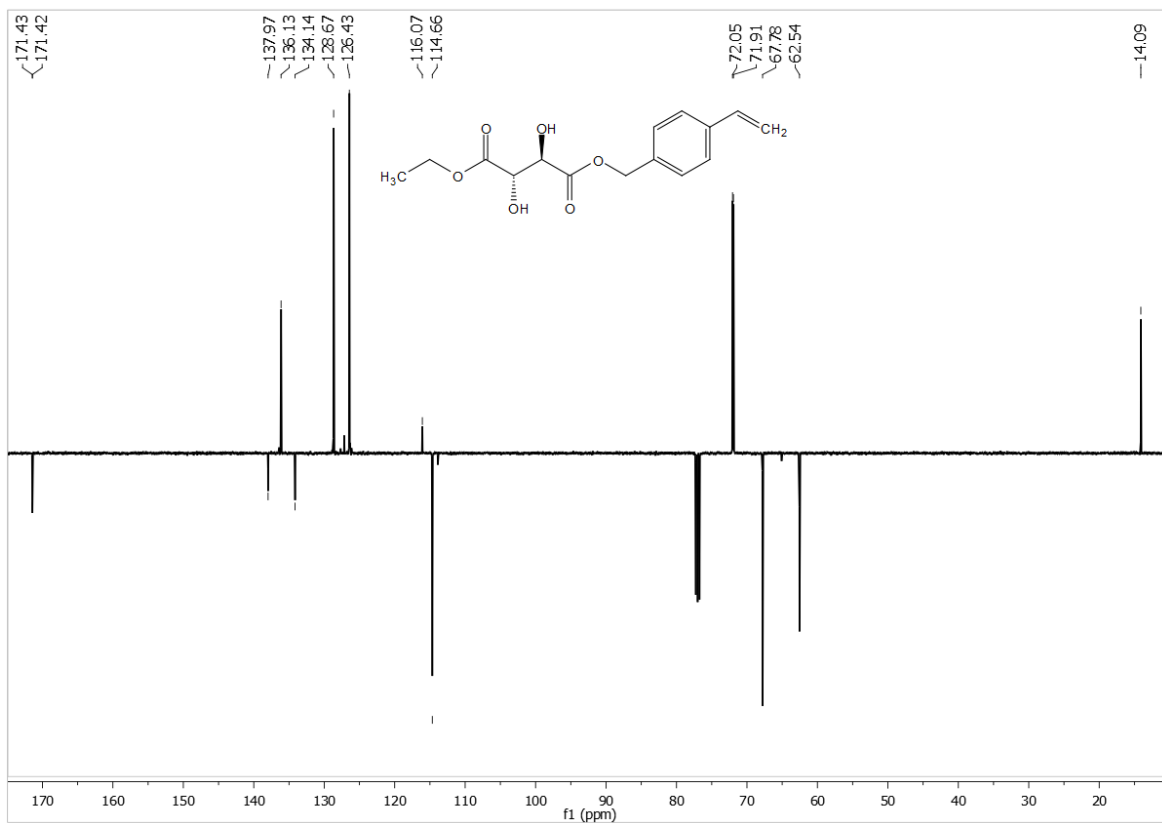
- [74] Aranda, C.; Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García-Verdugo, E.; Gil, M. J.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; Martínez-Merino, V.; Ochoa, Z. Efficient Enhancement of Copper-Pyridineoxazoline Catalysts through Immobilization and Process Design. *Green Chem.* **2011**, *13* (4), 983–990
- [75] Thornbury, R. T.; Saini, V.; Fernandes, T. de A.; Santiago, C. B.; Talbot, E. P. A.; Sigman, M. S.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. The Development and Mechanistic Investigation of a Palladium-Catalyzed 1,3-Arylfluorination of Chromenes. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (4), 2890–2897
- [76] Miró, J.; del Pozo, C.; Toste, F. D.; Fustero, S. Enantioselective Palladium-Catalyzed Oxidative β,β -Fluoroarylation of α,β -Unsaturated Carbonyl Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (31), 9045–9049
- [77] Reiersølmoen, A. C.; Csókás, D.; Pápai, I.; Fiksdahl, A.; Erdélyi, M. Mechanism of Au(III)-Mediated Alkoxy cyclization of a 1,6-Enyne. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (45), 18221–18229
- [78] Reiersølmoen, A. C.; Fiksdahl, A. Pyridine- and Quinoline-Based Gold(III) Complexes: Synthesis, Characterization, and Application. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *n/a* (n/a)
- [79] Jin, Y.; Yang, H.; Wang, C. Nickel-Catalyzed Asymmetric Reductive Arylbenzylation of Unactivated Alkenes. *Org. Lett.* **2020**, *22* (7), 2724–2729
- [80] Lan, Y.; Wang, C. Nickel-Catalyzed Enantioselective Reductive Carbo-Acylation of Alkenes. *Commun. Chem.* **2020**, *3* (1), 45
- [81] Aspinall, H. C.; Beckingham, O.; Farrar, M. D.; Greeves, N.; Thomas, C. D. A General and Convenient Route to Oxazolyl Ligands. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (40), 5120–5123
- [82] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction Of Phenylboronic Acid With Haloarenes In The Presence Of Bases. *Synth. Commun.* **1981**, *11* (7), 513–519
- [83] Baleizão, C.; Gigante, B.; Garcia, H.; Corma, A. Vanadyl Salen Complexes Covalently Anchored to an Imidazolium Ion as Catalysts for the Cyanosilylation of Aldehydes in Ionic Liquids. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (36), 6813–6816
- [84] Baleizão, C.; Gigante, B.; Garcia, H.; Corma, A. Vanadyl Salen Complexes Covalently Anchored to Single-Wall Carbon Nanotubes as Heterogeneous Catalysts for the Cyanosilylation of Aldehydes. *J. Catal.* **2004**, *221* (1), 77–84
- [85] Liu, D.; Ouyang, K.; Yang, N. Preparation of Several BINOL-Based Polymeric Ligands for the Enantioselective Addition of Triethylaluminium to Aromatic Aldehydes. *Tetrahedron* **2016**, *72* (7), 1018–1023
- [86] Lempers, H. E. B.; Sheldon, R. A. The Stability of Chromium in CrAPO-5, CrAPO-11, and CrS-1 during Liquid Phase Oxidations. *J. Catal.* **1998**, *175* (1), 62–69
- [87] Segarra, A. M.; Guerrero, R.; Claver, C.; Fernández, E. How To Turn the Catalytic Asymmetric Hydroboration Reaction of Vinylarenes into a Recyclable Process. *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9* (1), 191–200

8 Přílohy

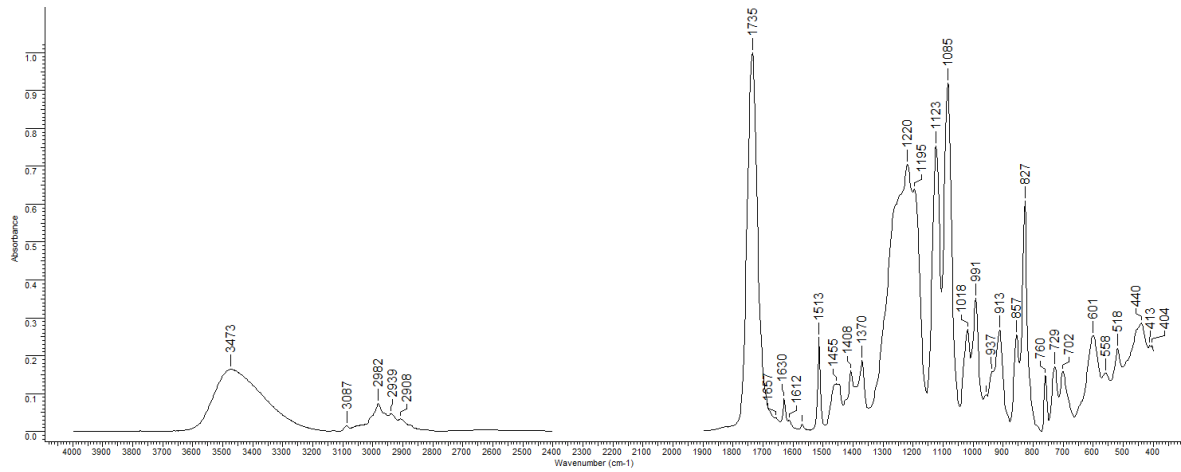
¹H NMR spektrum látky 1



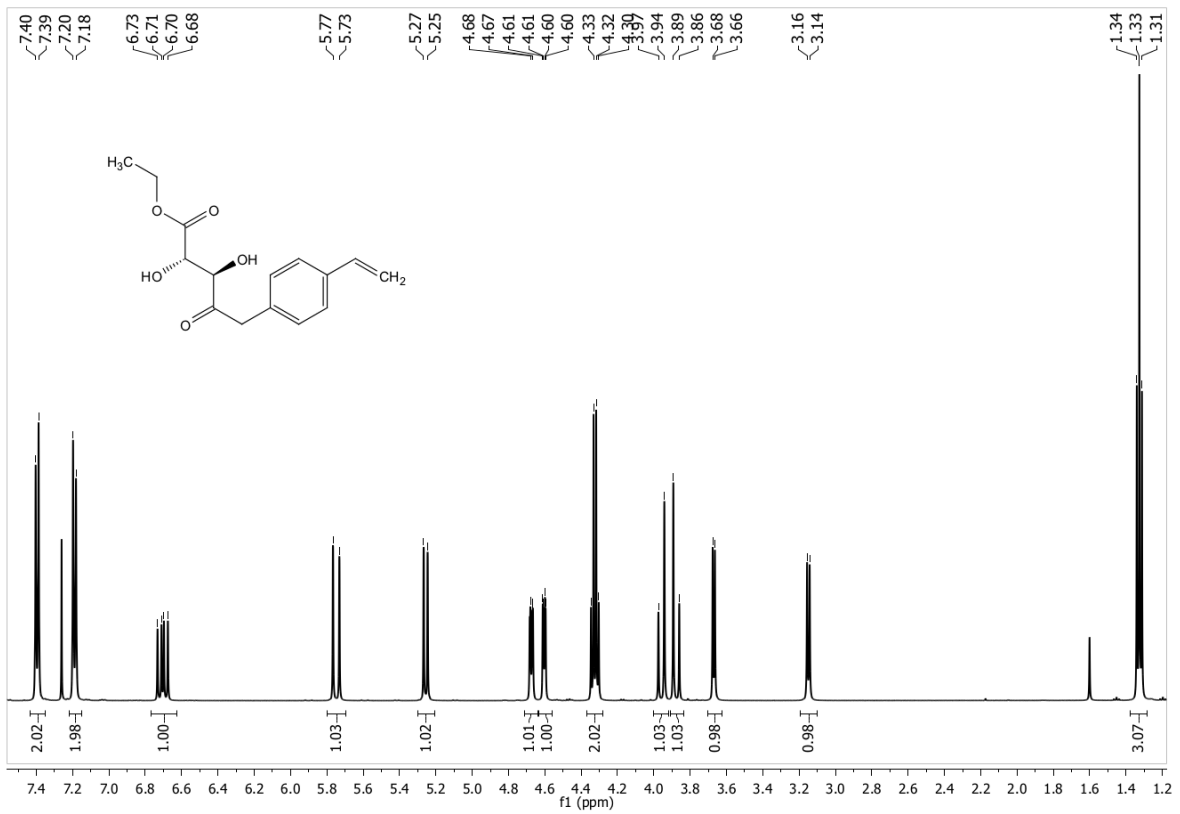
¹³C NMR spektrum látky 1



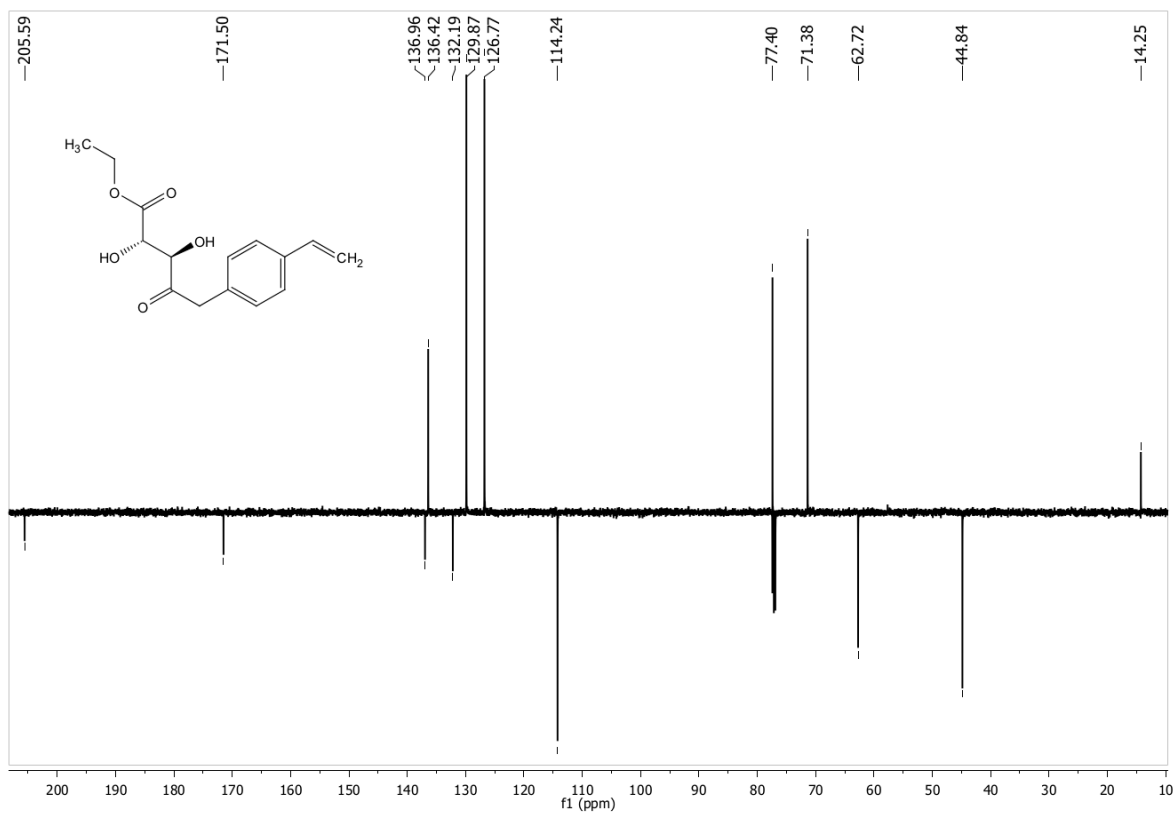
FT-IR spektrum látky 1



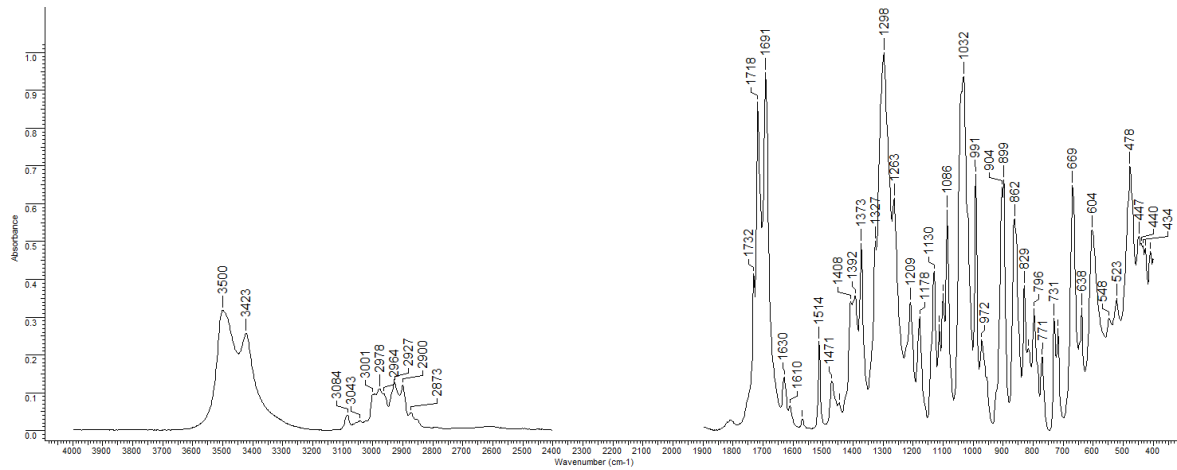
¹H NMR spektrum látky 2



¹³C NMR spektrum látky 2

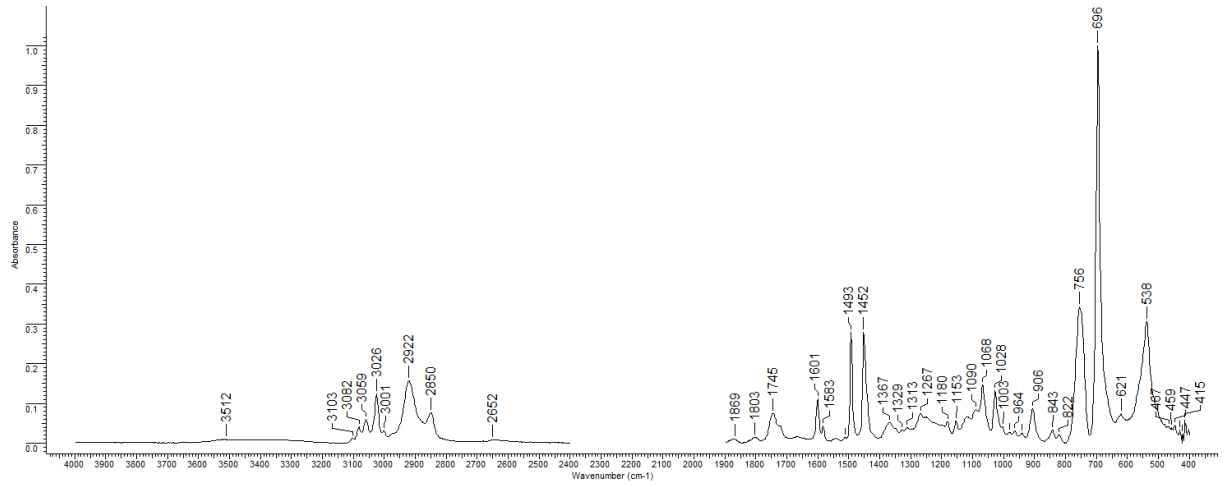


FT-IR spektrum látky 2

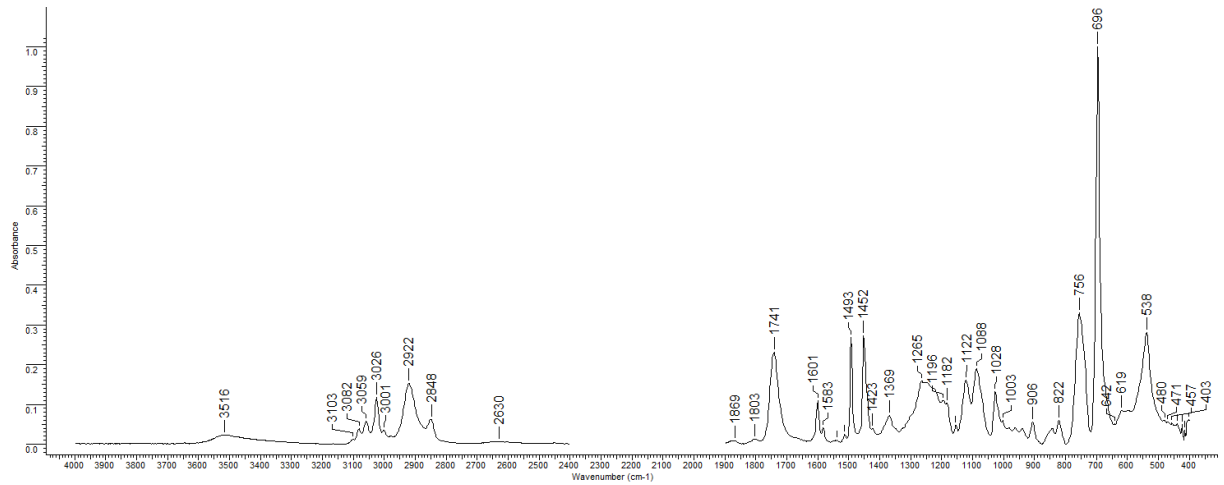


FT-IR spektra kopolimeru 3a-d a 4

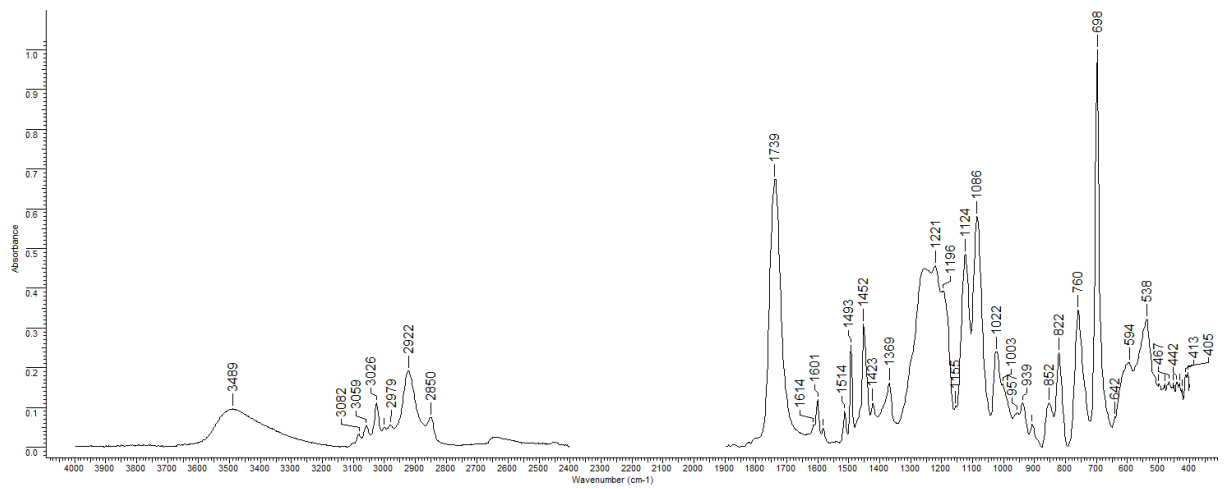
3a



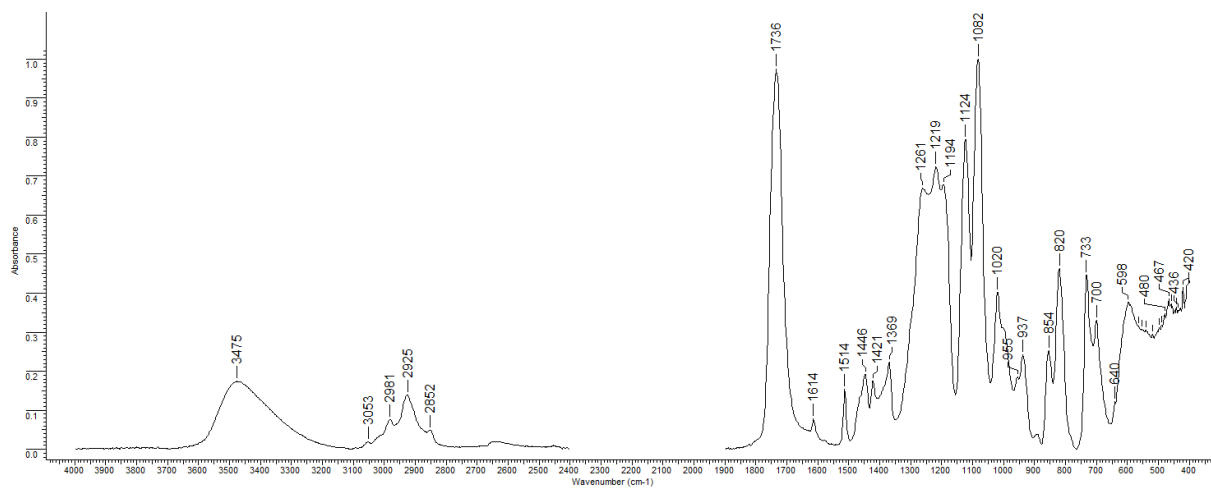
3b



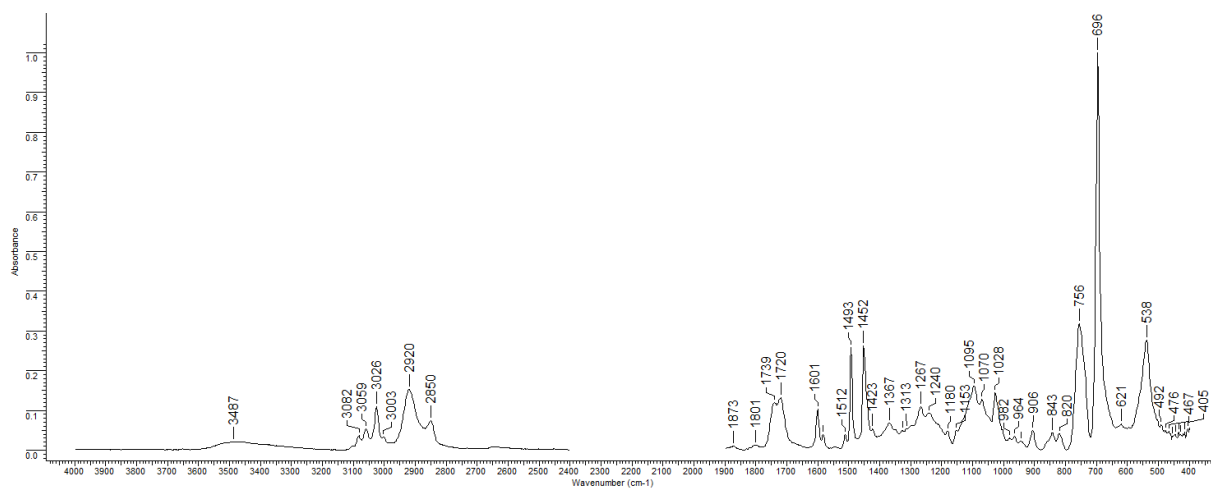
3c



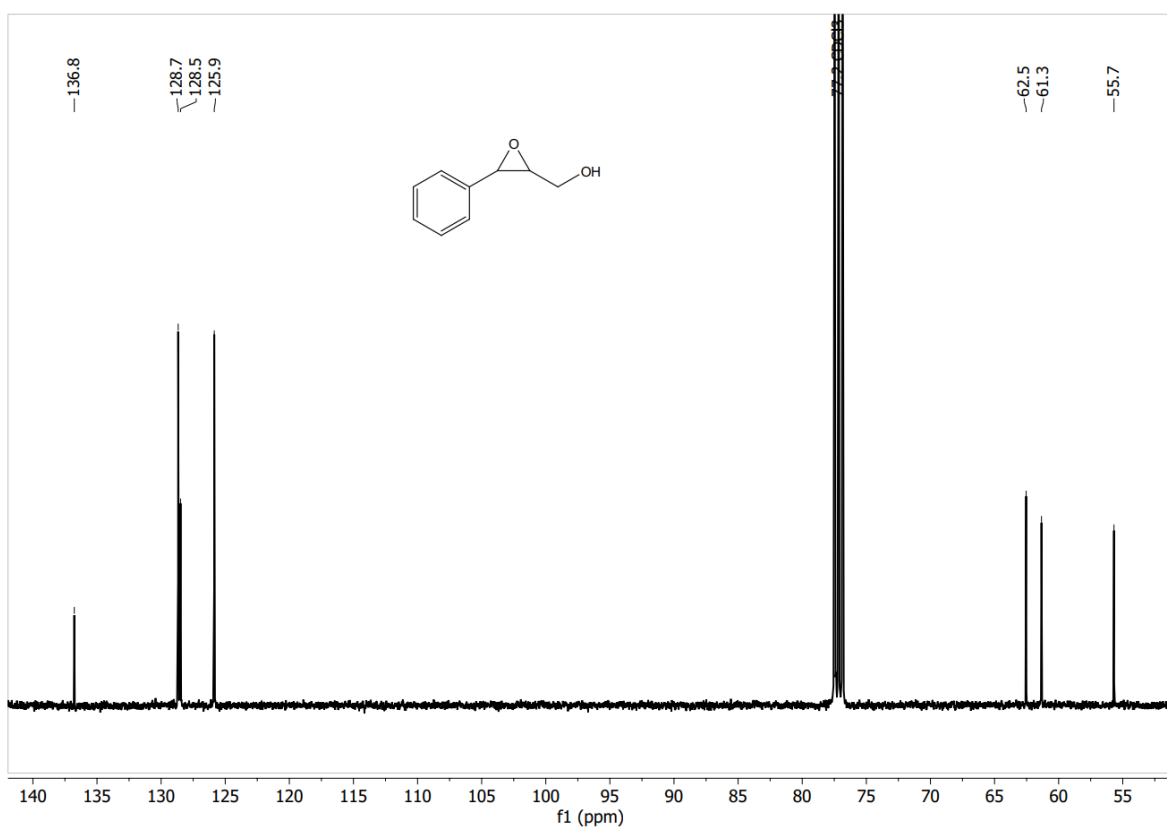
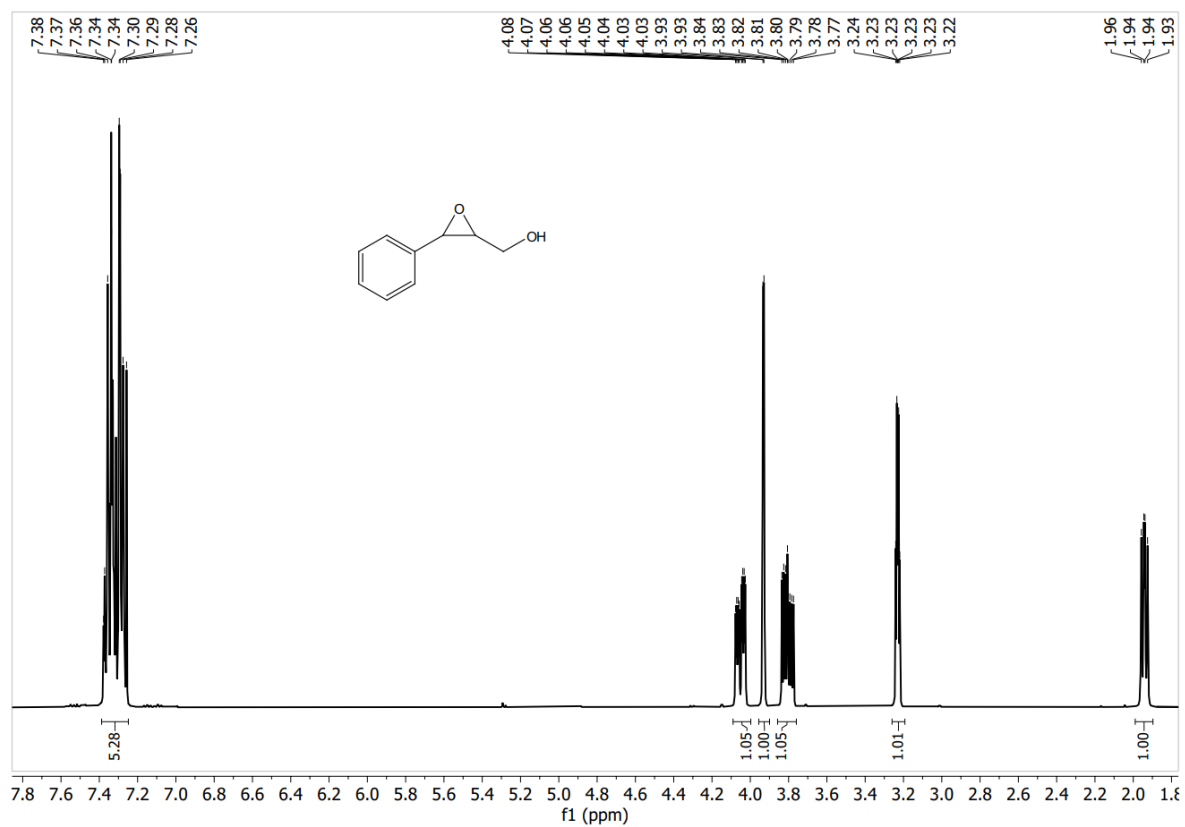
3d

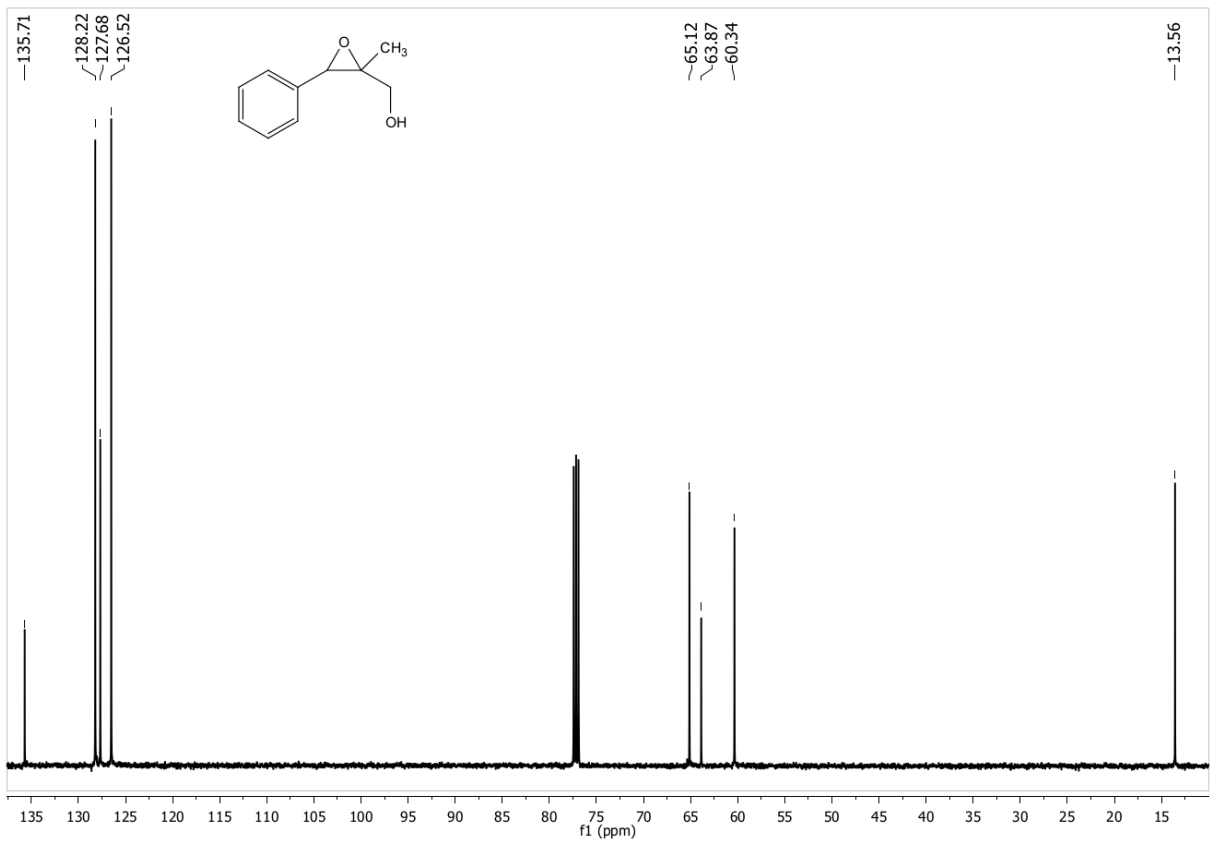
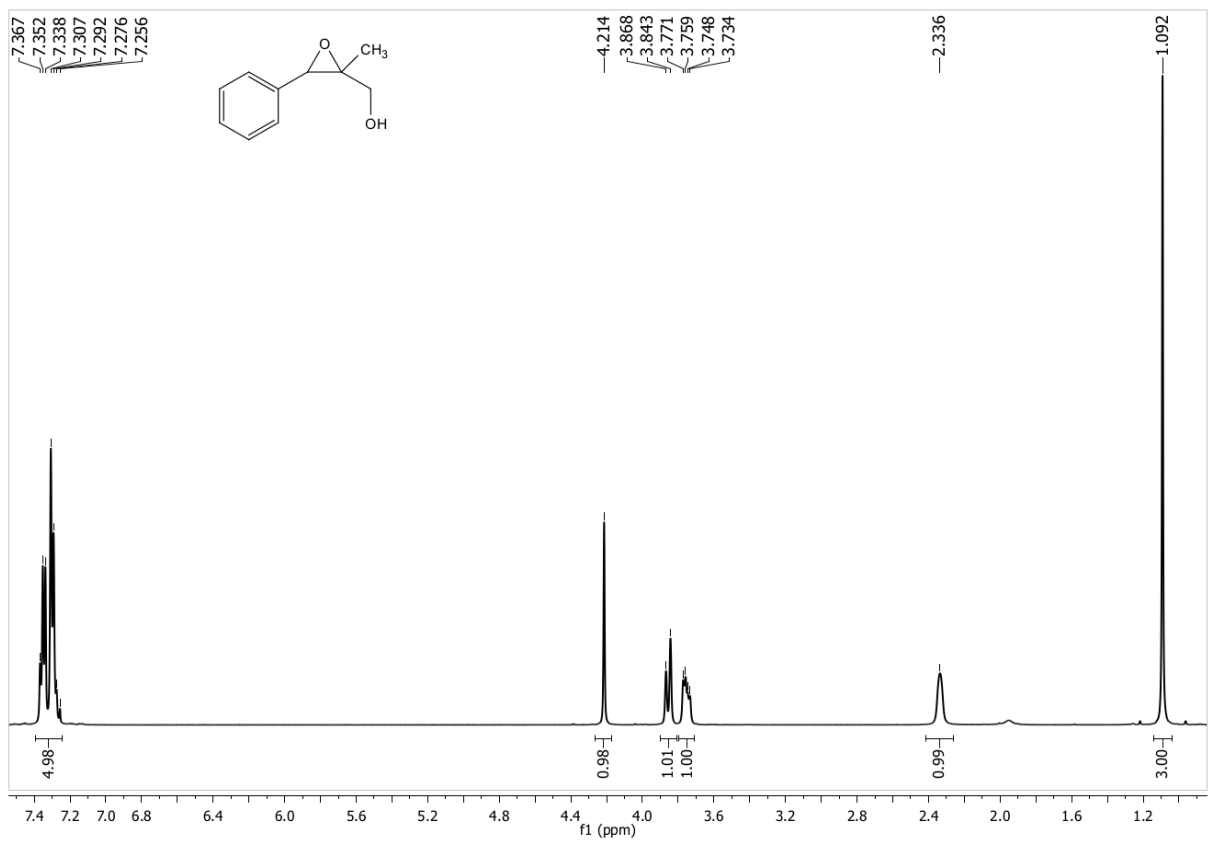


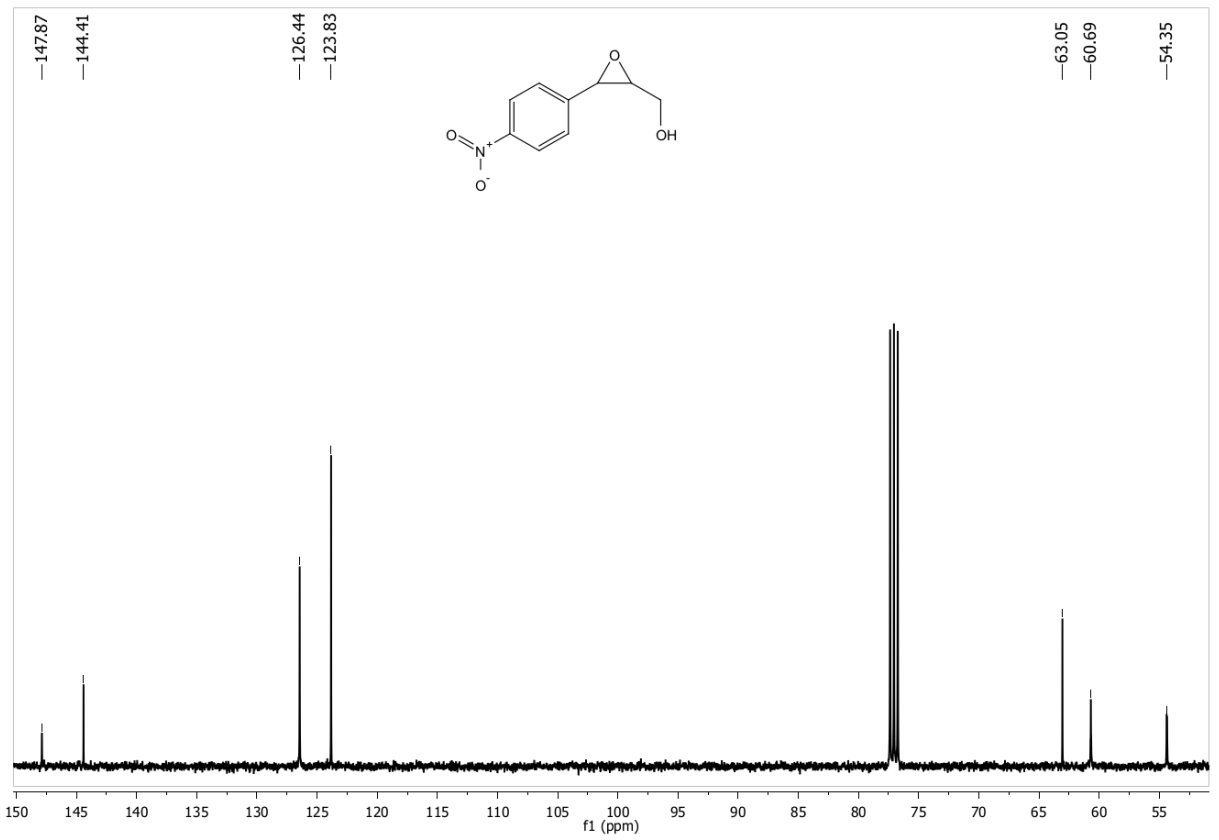
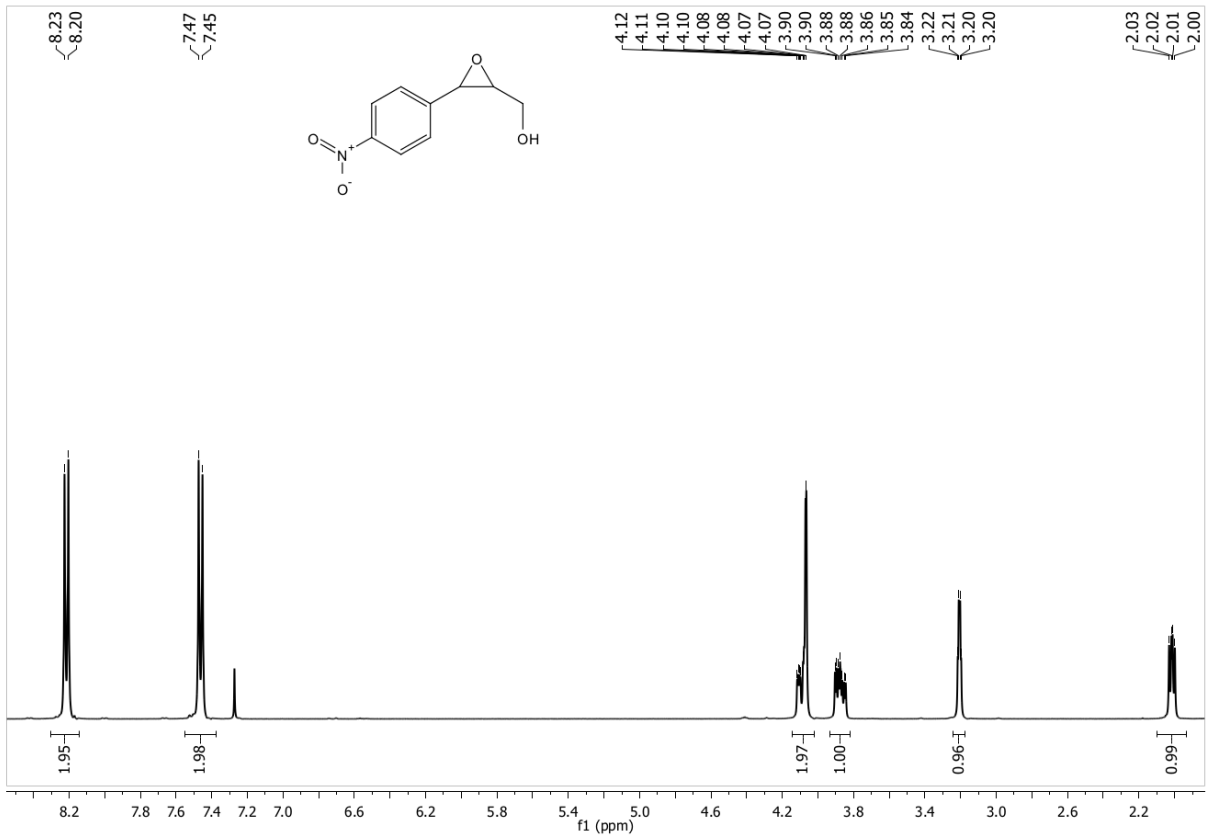
4

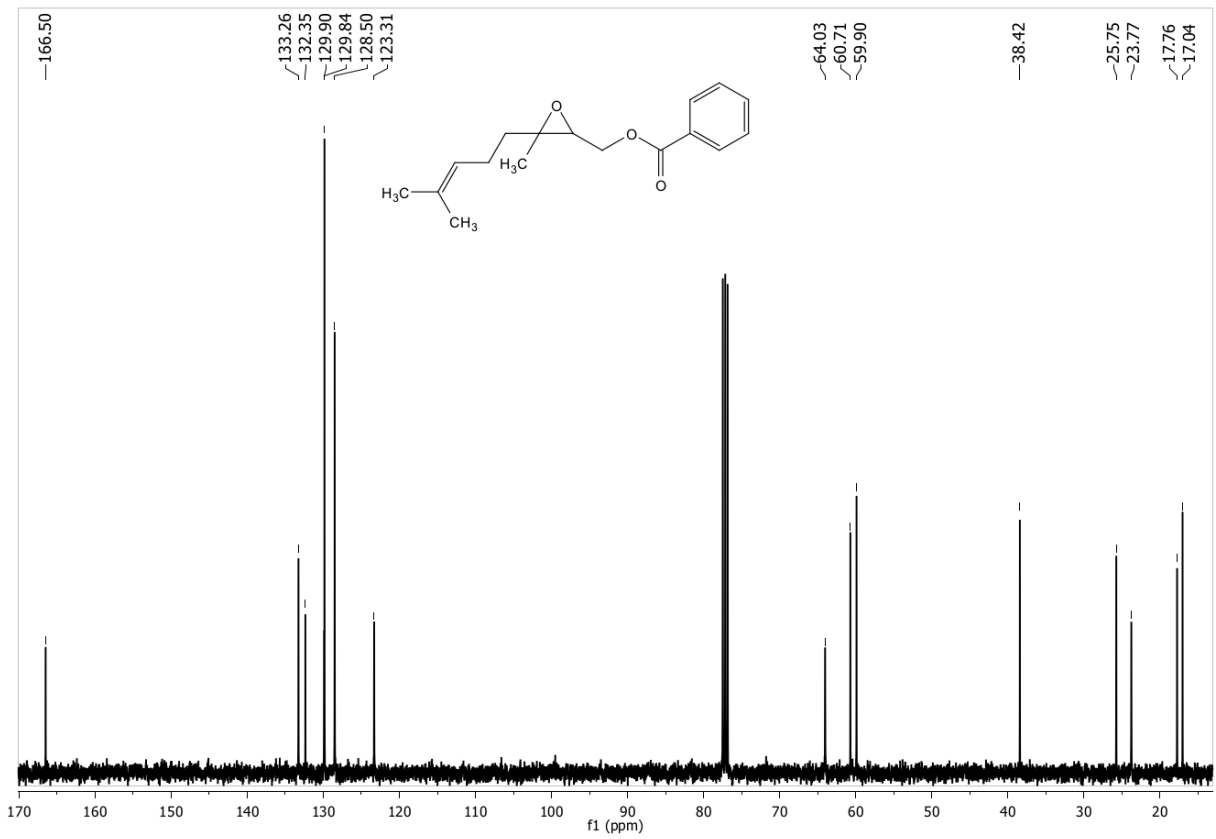
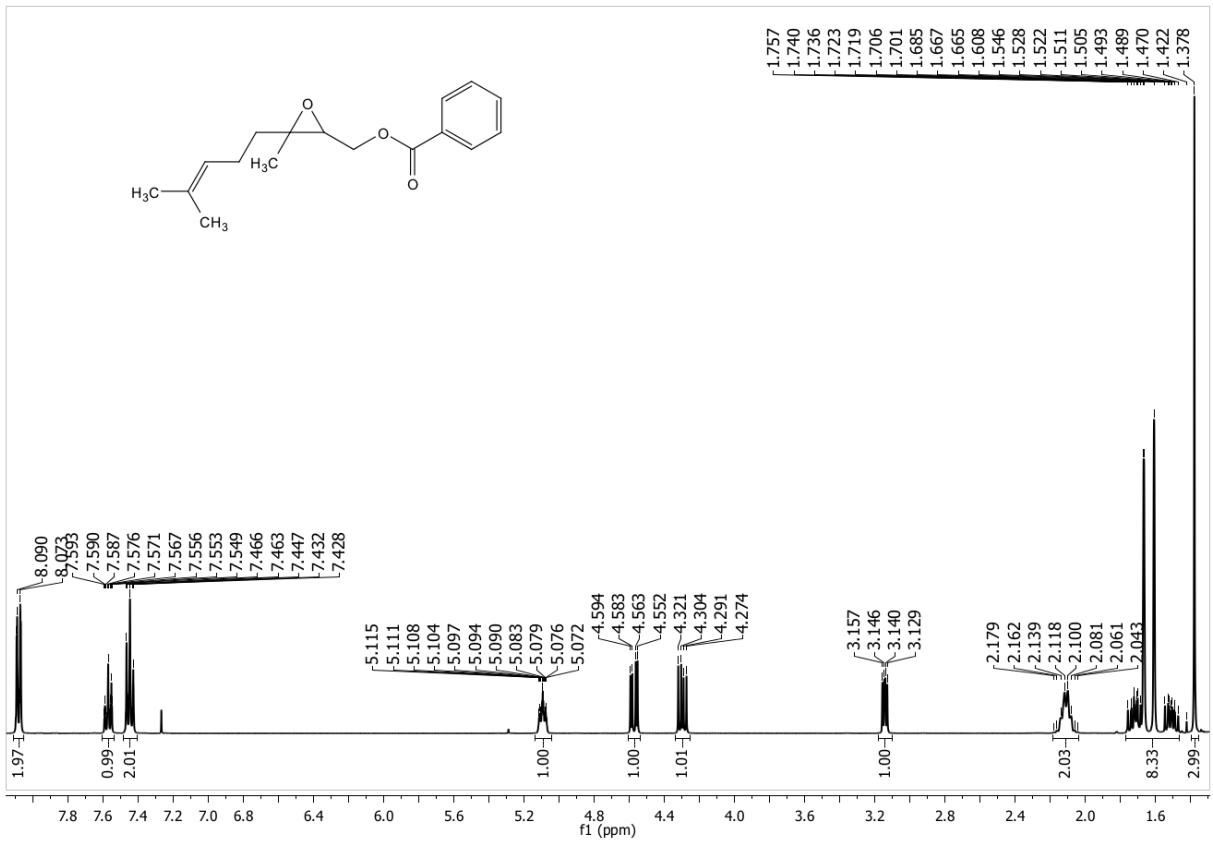


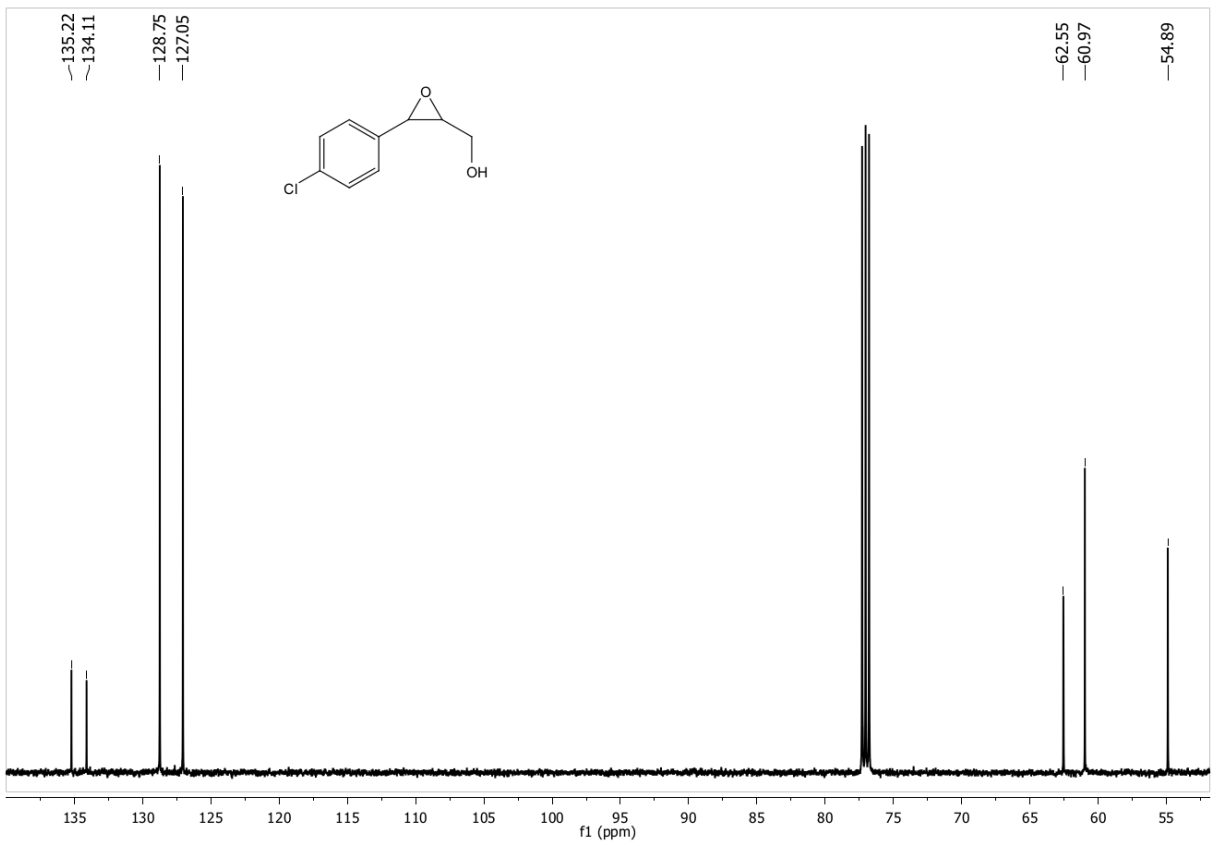
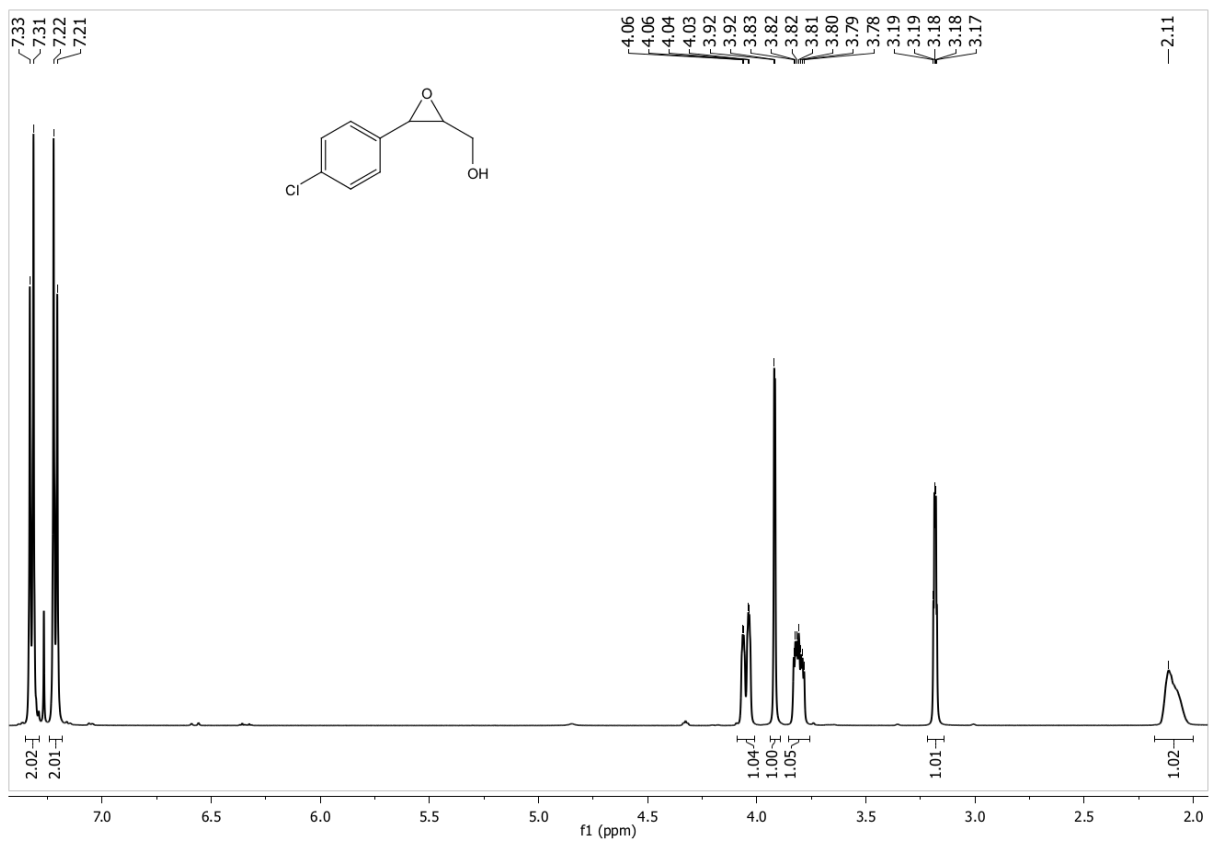
^1H a ^{13}C NMR spektra produktů Sharplessovy epoxidace

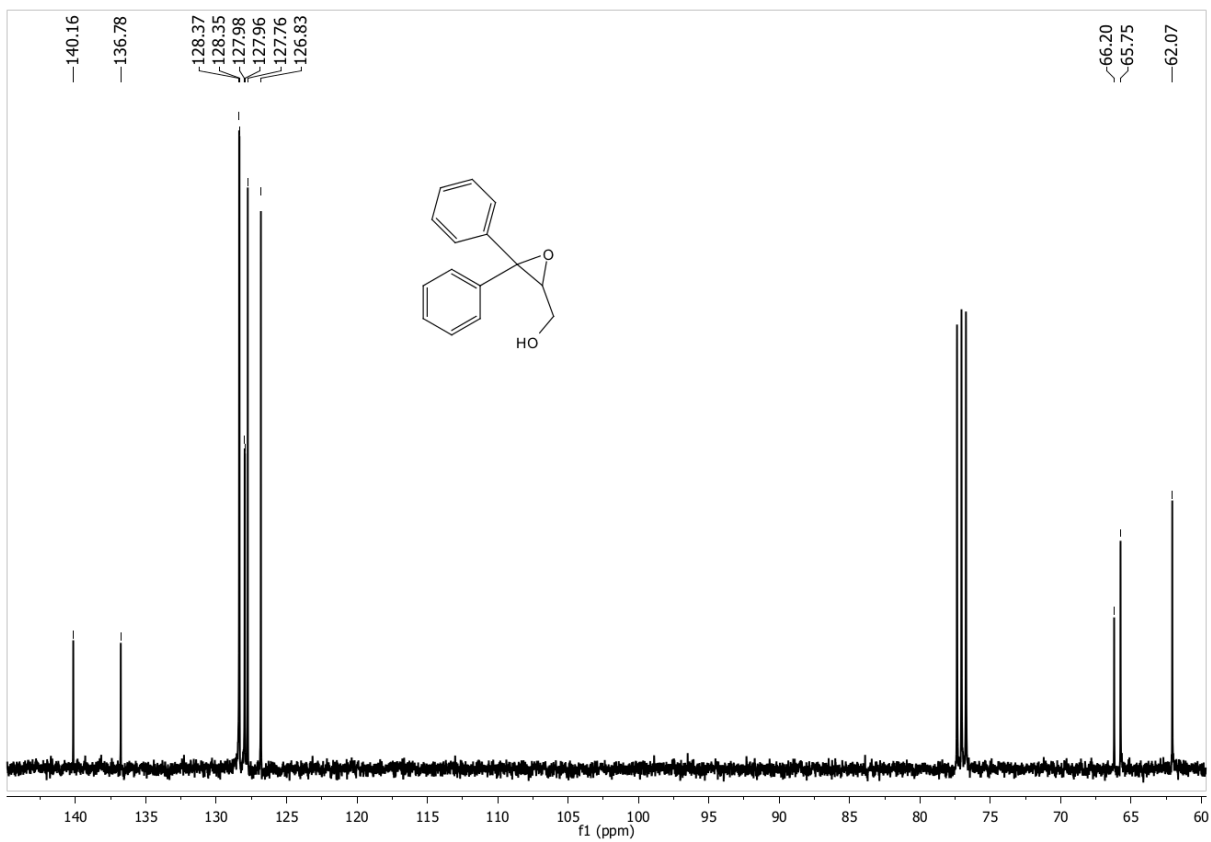
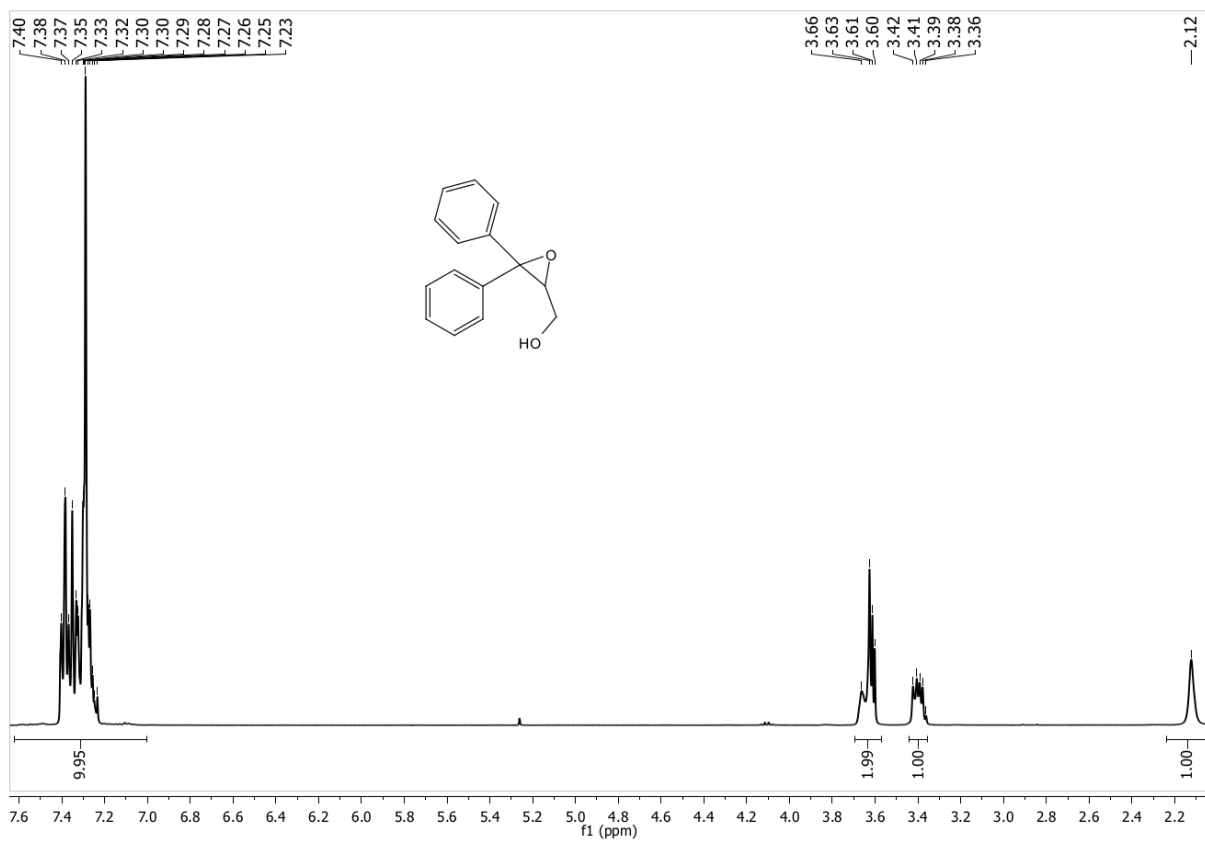




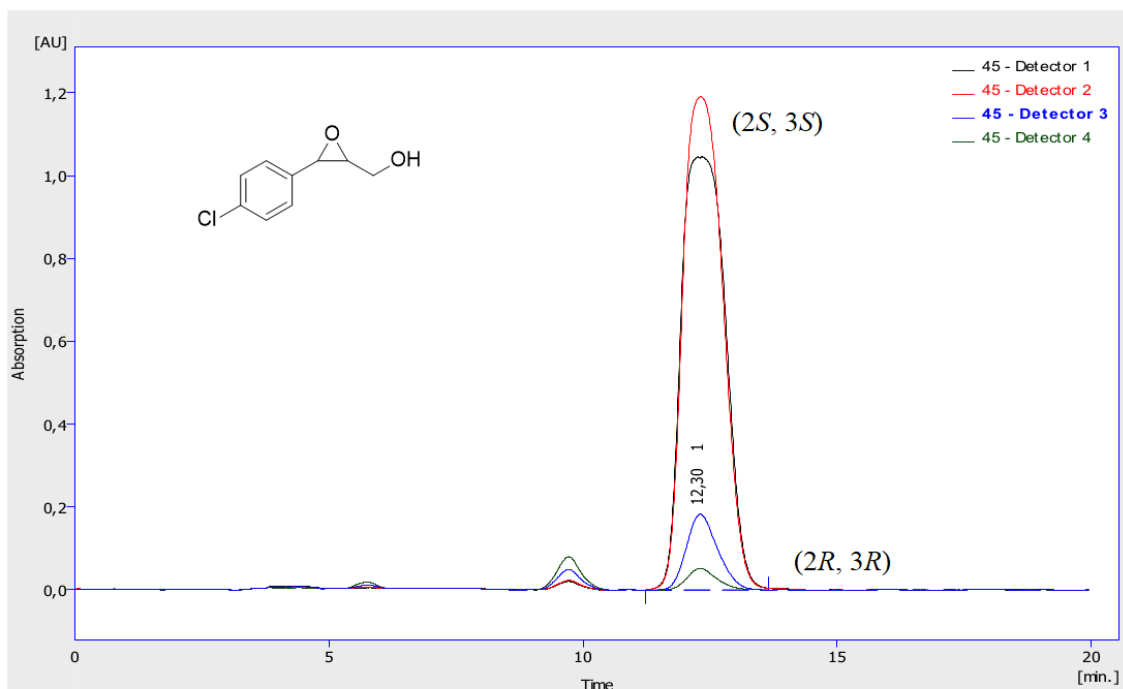






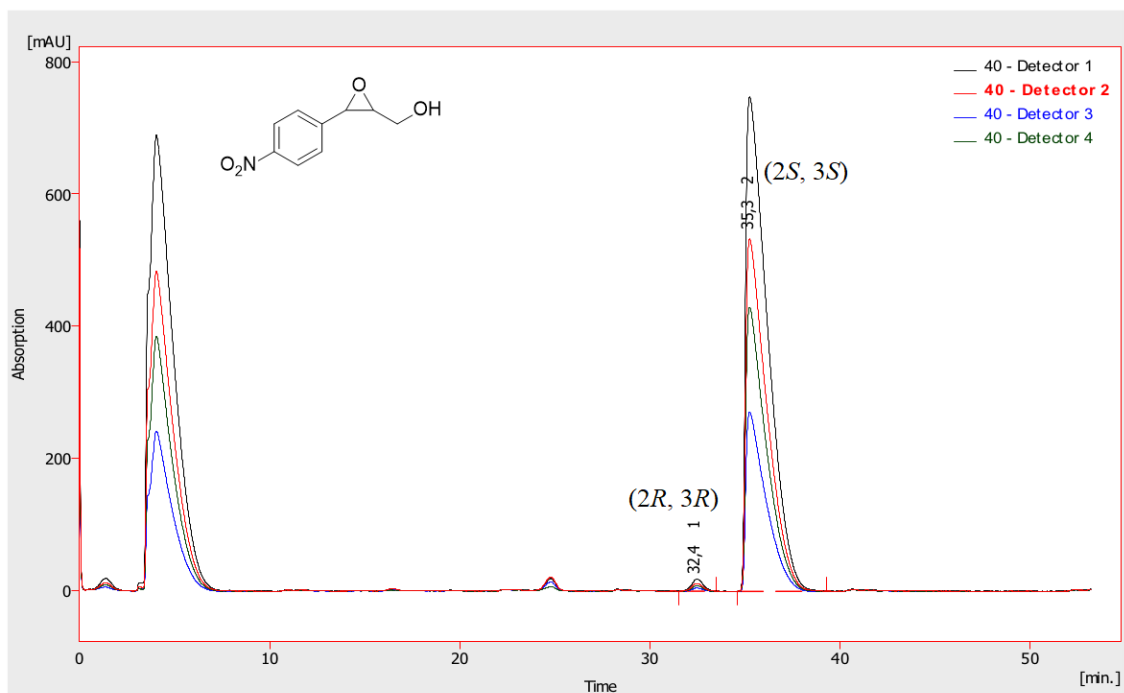


HPLC chromatogramy produktů Sharplesovy epoxidace



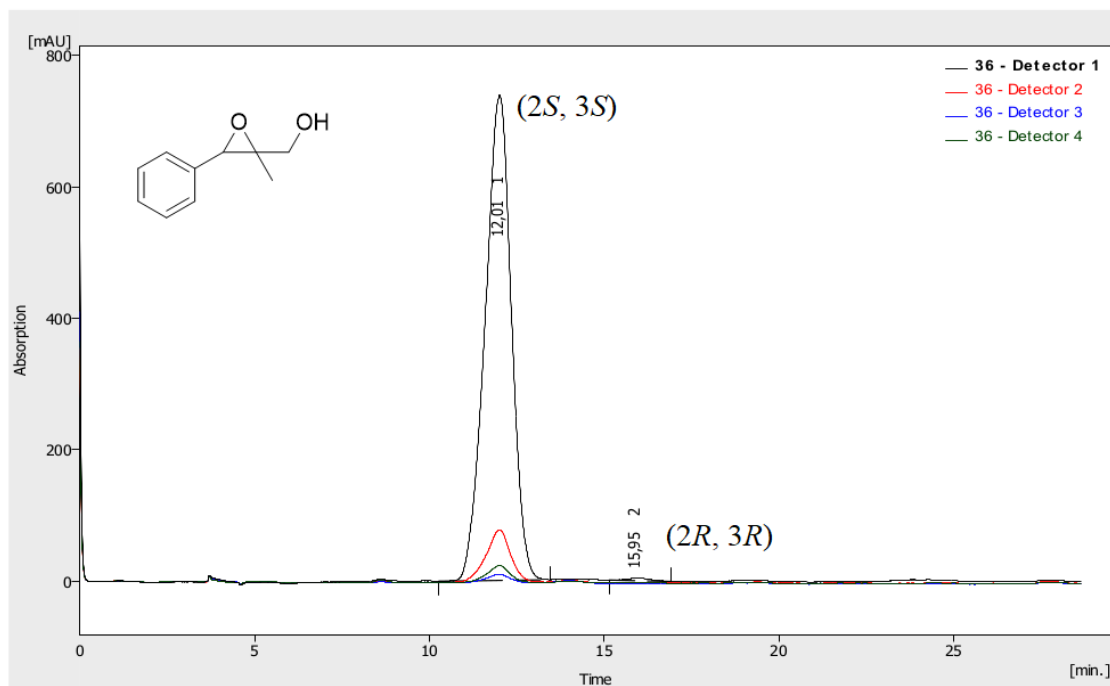
Result Table (Uncal - 45 - Detector 3)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	12,300	7908,694	183,650	100,0	100,0	0,68	807
	Total	7908,694	183,650	100,0	100,0		



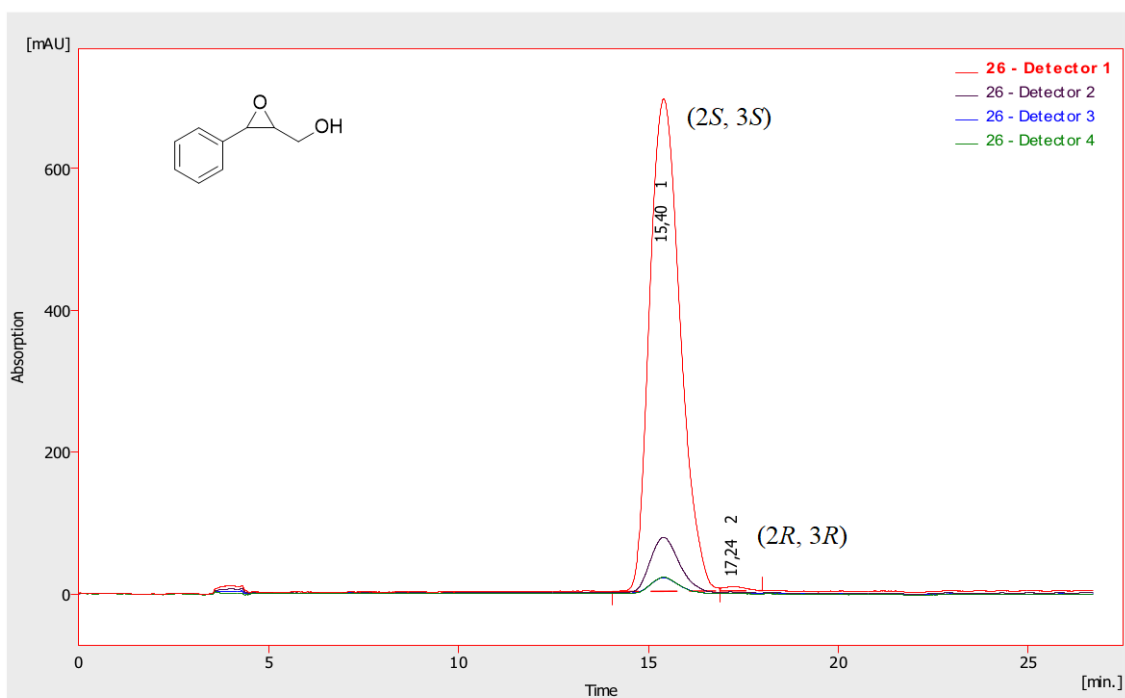
Result Table (Uncal - 40 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	32,433	501,280	11,753	1,2	2,2	0,66	645
2	35,258	41115,011	533,582	98,8	97,8	1,19	803
	Total	41616,291	545,335	100,0	100,0		



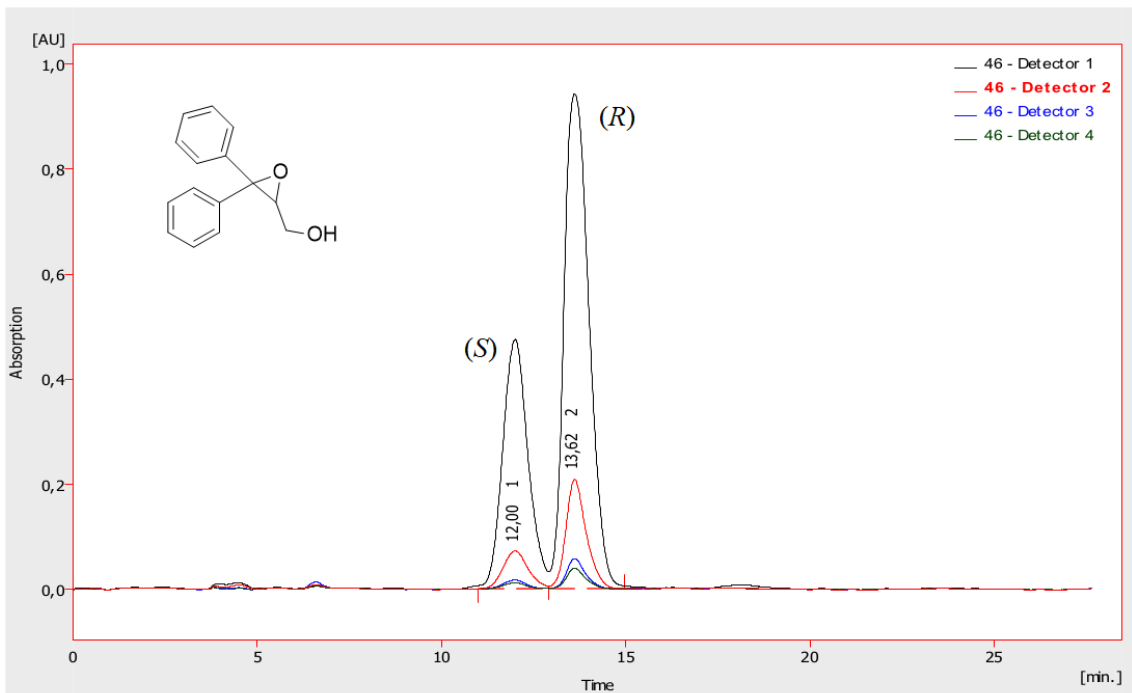
Result Table (Uncal - 36 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	12,008	38658,530	738,477	99,5	99,5	0,82	770
2	15,950	182,887	3,884	0,5	0,5	0,70	983
	Total	38841,417	742,361	100,0	100,0		



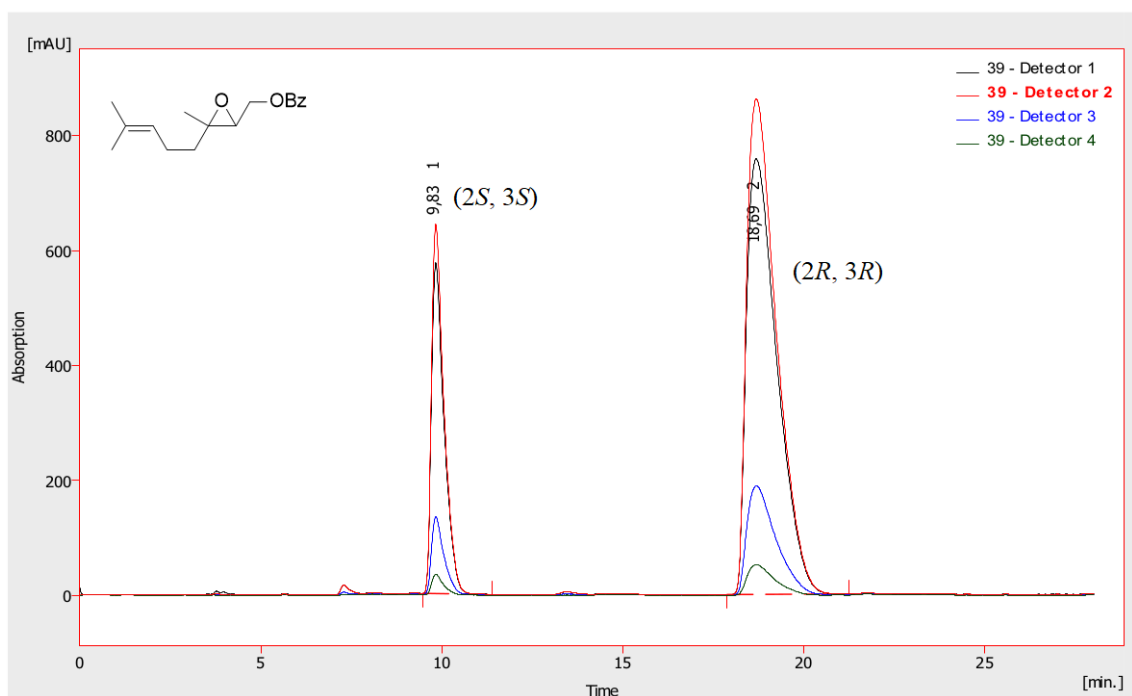
Result Table (Uncal - 26 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	15,400	38905,715	694,224	99,4	99,1	0,88	942
2	17,242	240,410	6,251	0,6	0,9	0,70	977
	Total	39146,126	700,475	100,0	100,0		



Result Table (Uncal - 46 - Detector 2)

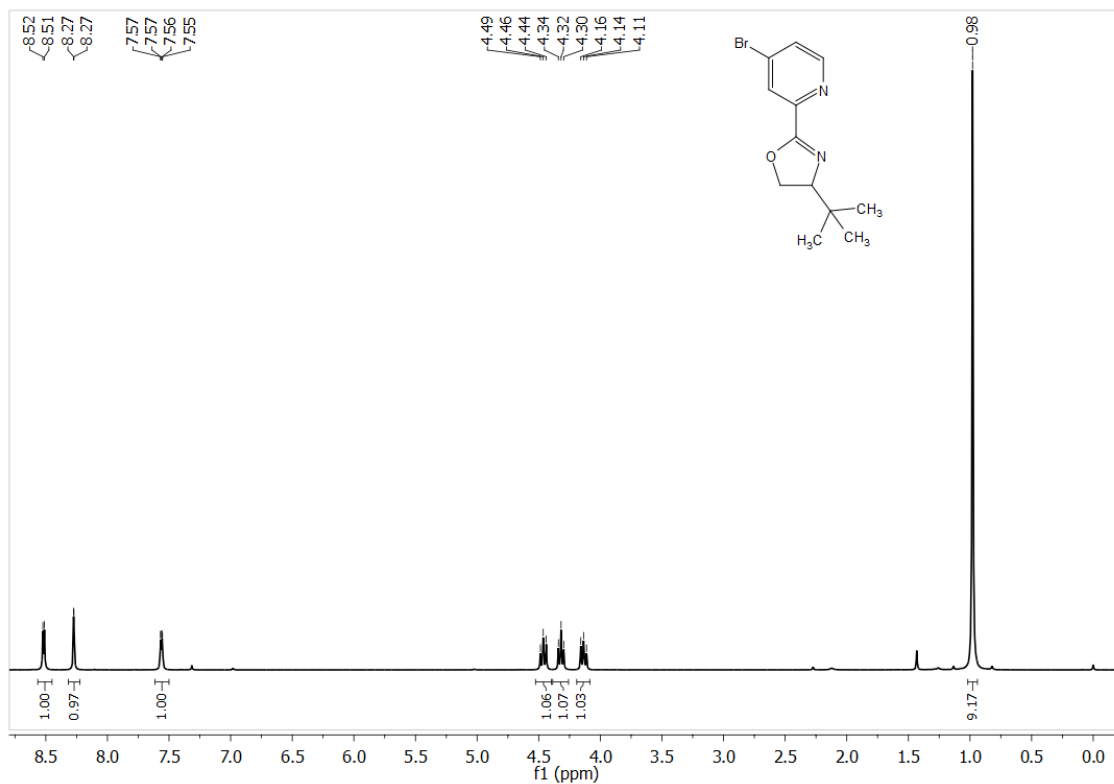
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	12,000	3394,258	71,830	29,8	25,6	0,73	988
2	13,617	8010,427	208,240	70,2	74,4	0,58	962
	Total	11404,685	280,070	100,0	100,0		



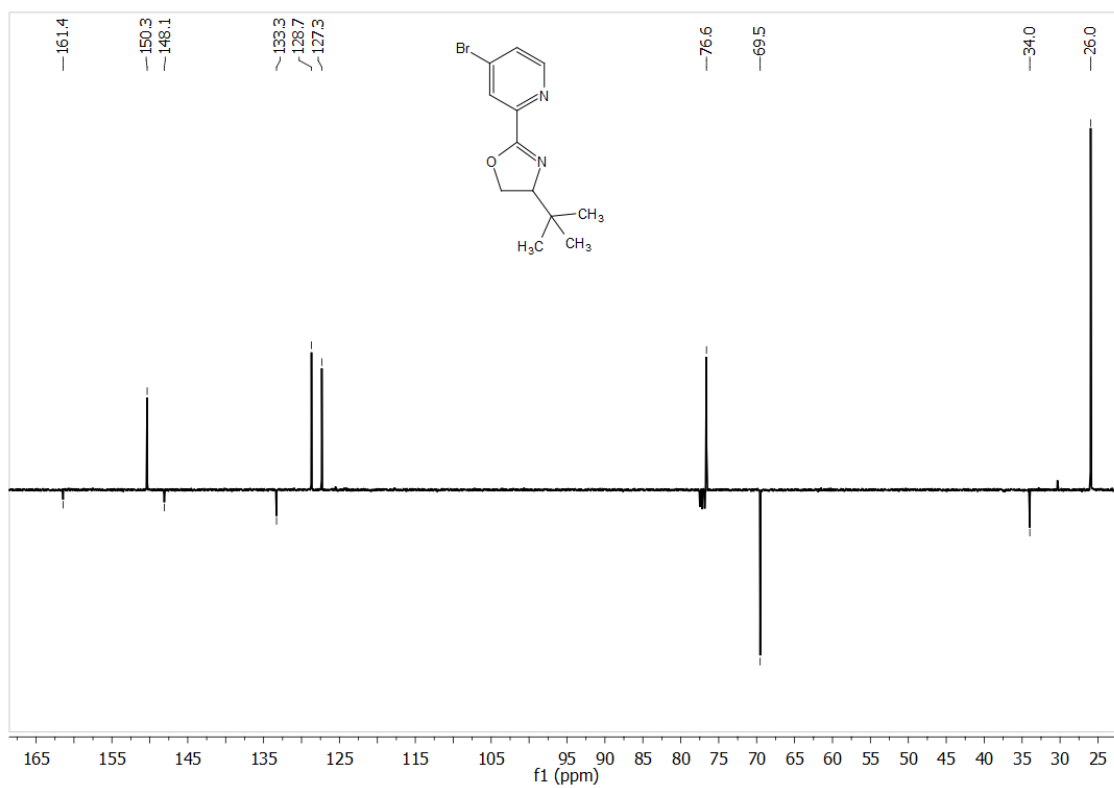
Result Table (Uncal - 39 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	9,833	15442,211	642,672	23,8	42,7	0,37	897
2	18,692	49571,988	861,815	76,2	57,3	0,91	919
	Total	65014,198	1504,487	100,0	100,0		

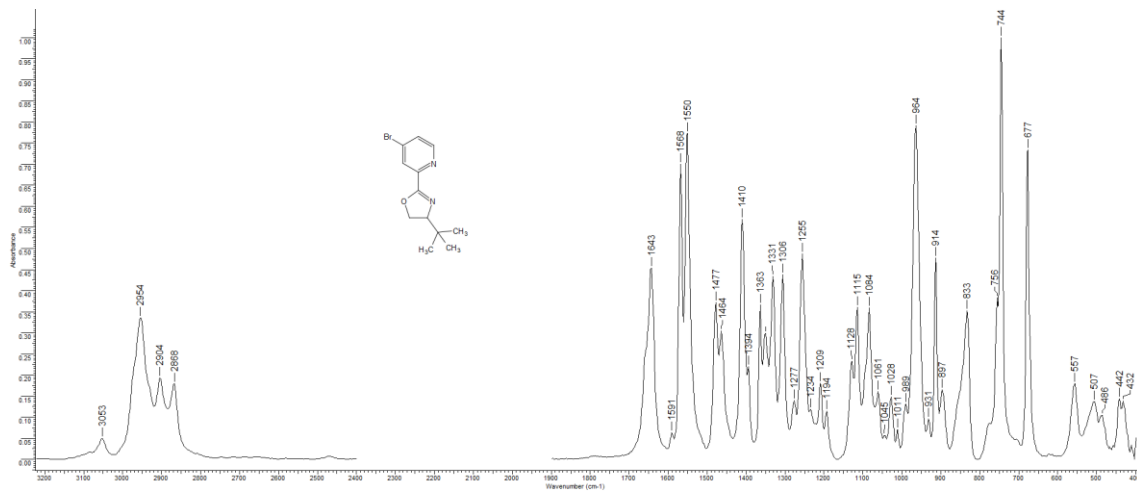
¹H NMR spektrum látky 8



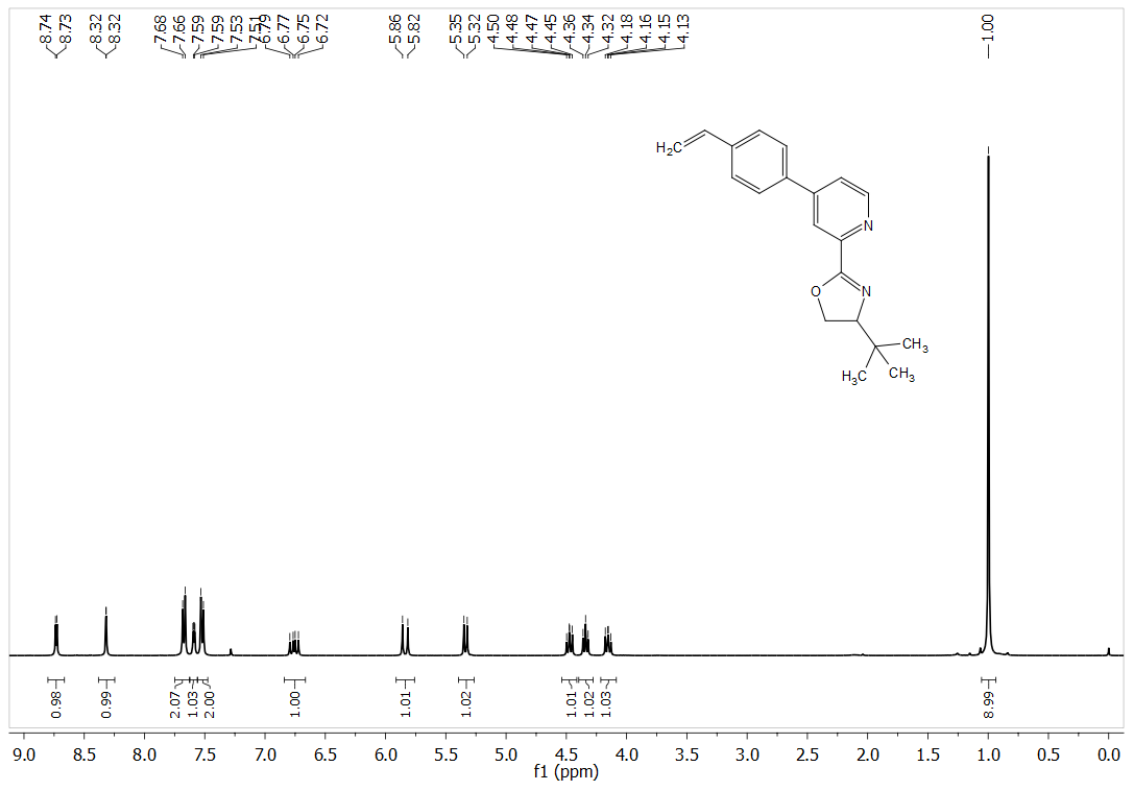
¹³C NMR spektrum látky 8



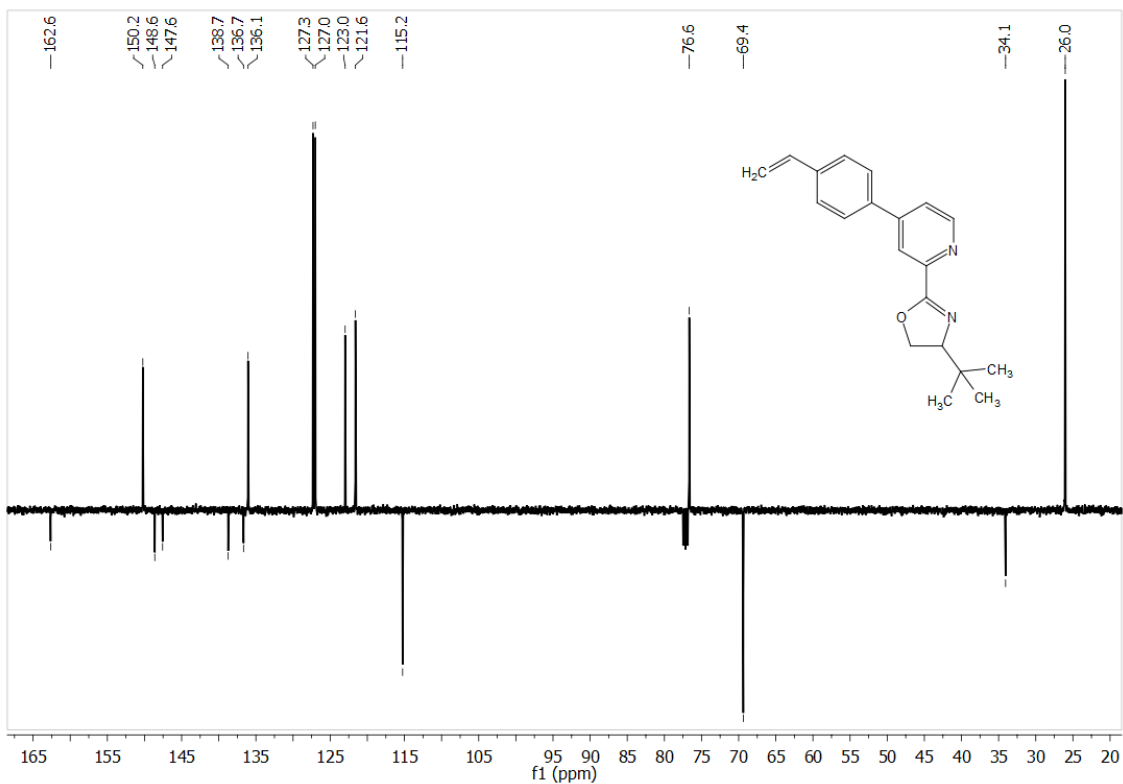
FT-IR spektrum látky 8



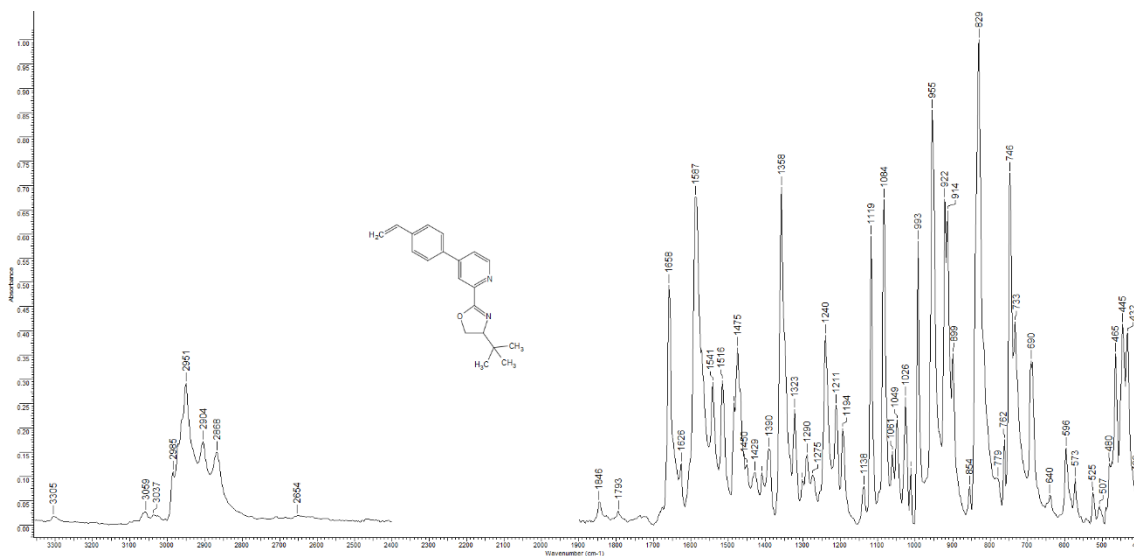
¹H NMR spektrum látky 9



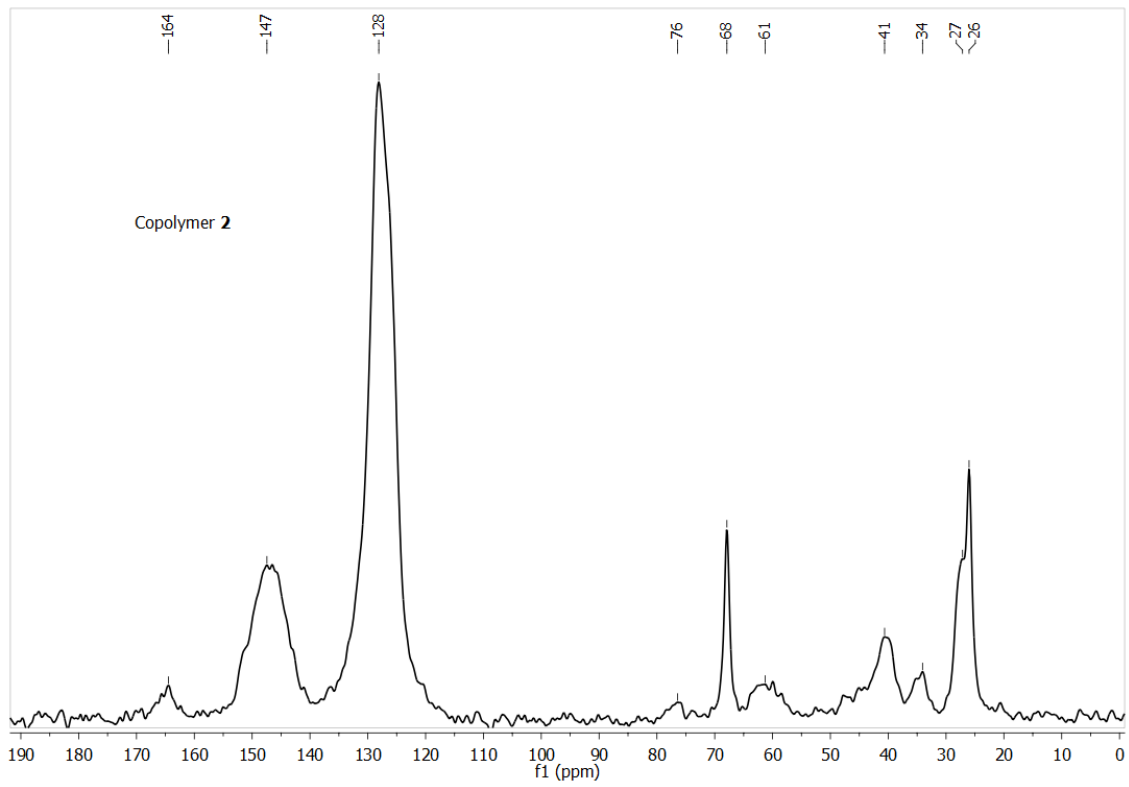
¹³C NMR spektrum látky 9



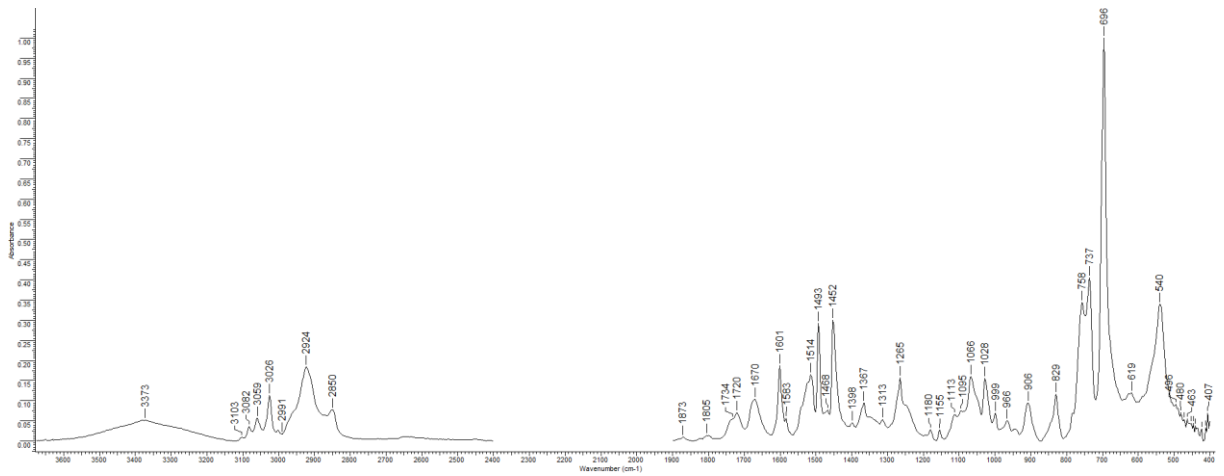
FT-IR spektrum látky 9



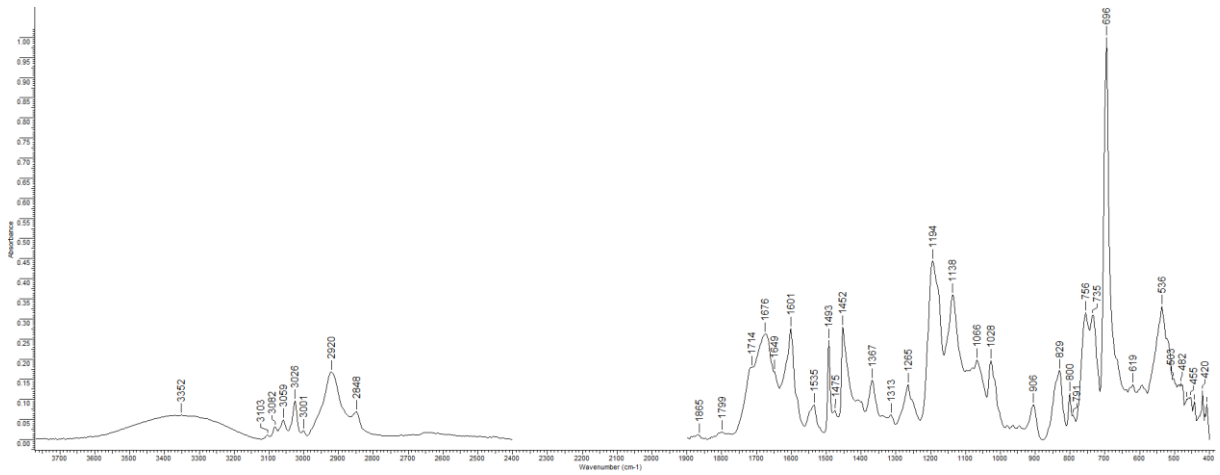
¹³C CP/MAS NMR kopolymeru 11:



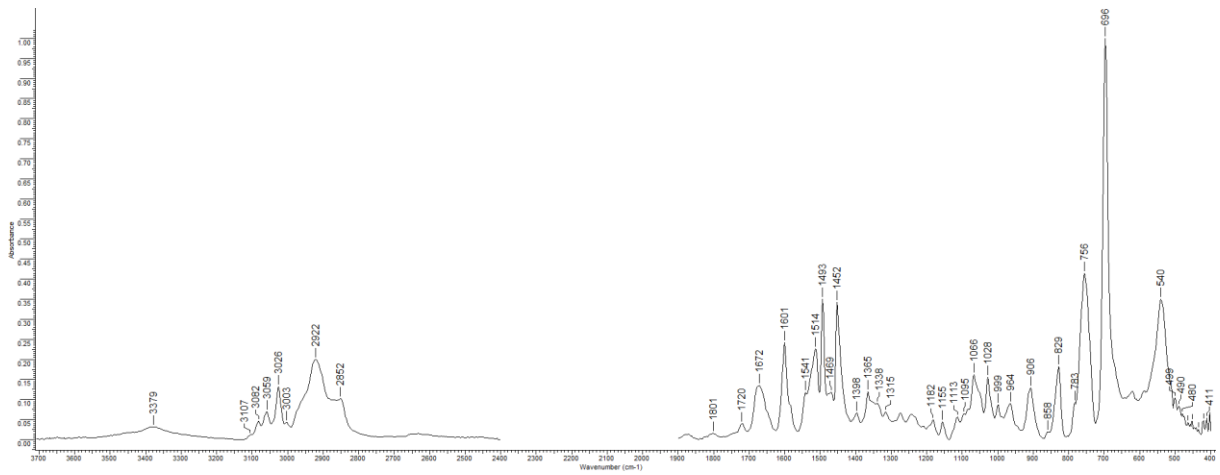
FT-IR spektrum kopolymeru 10:



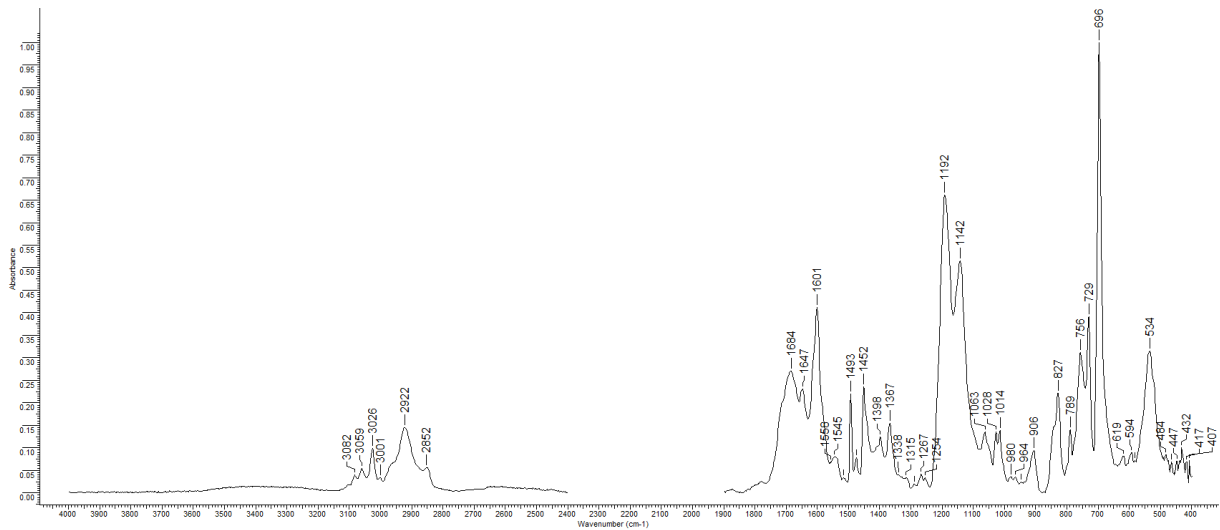
FT-IR spektrum kopolymeru 10*Pd:



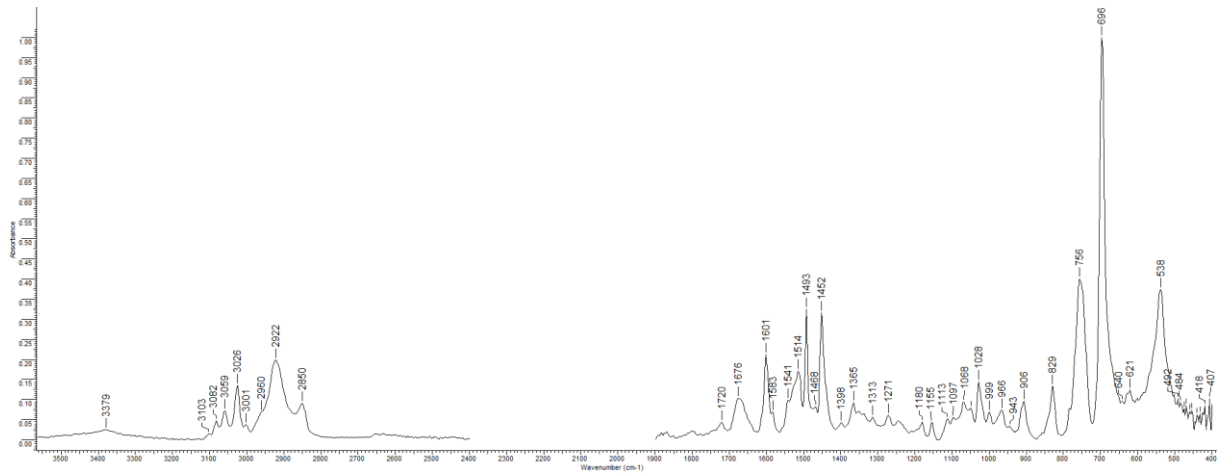
FT-IR spektrum kopolymeru 11:



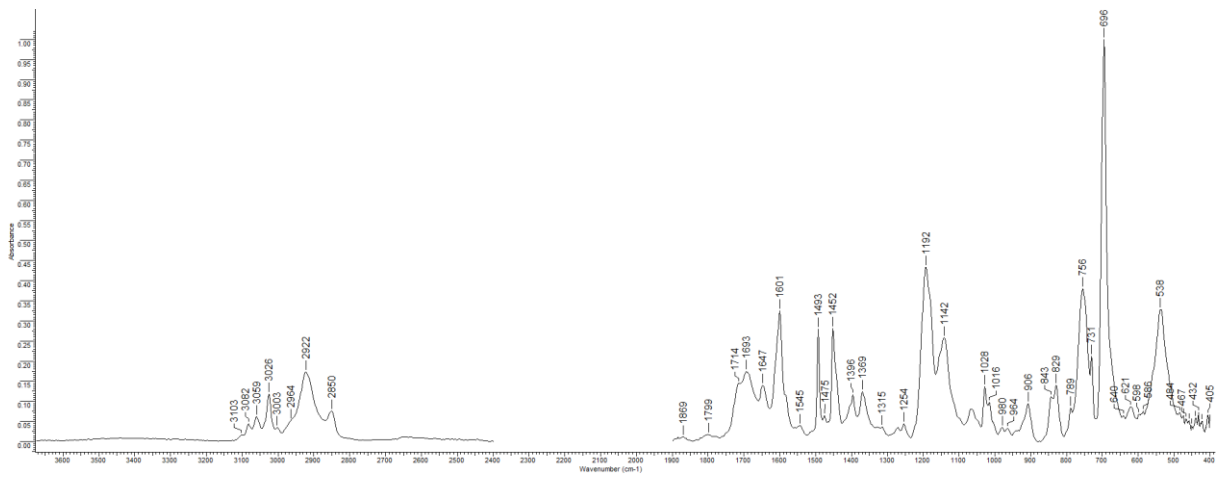
FT-IR spektrum kopolymeru 11*Pd:



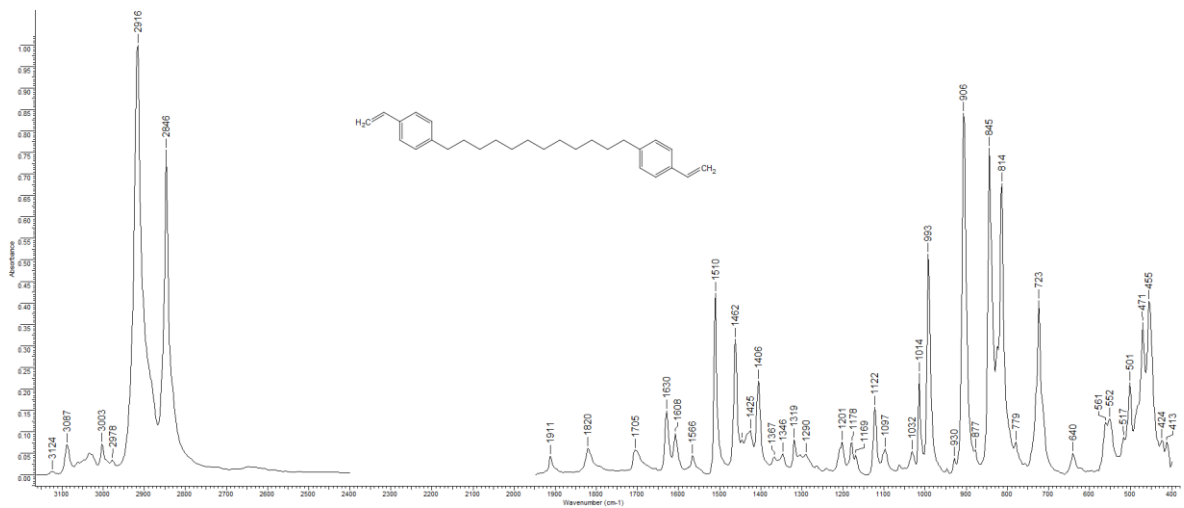
FT-IR spektrum kopolymeru 12:



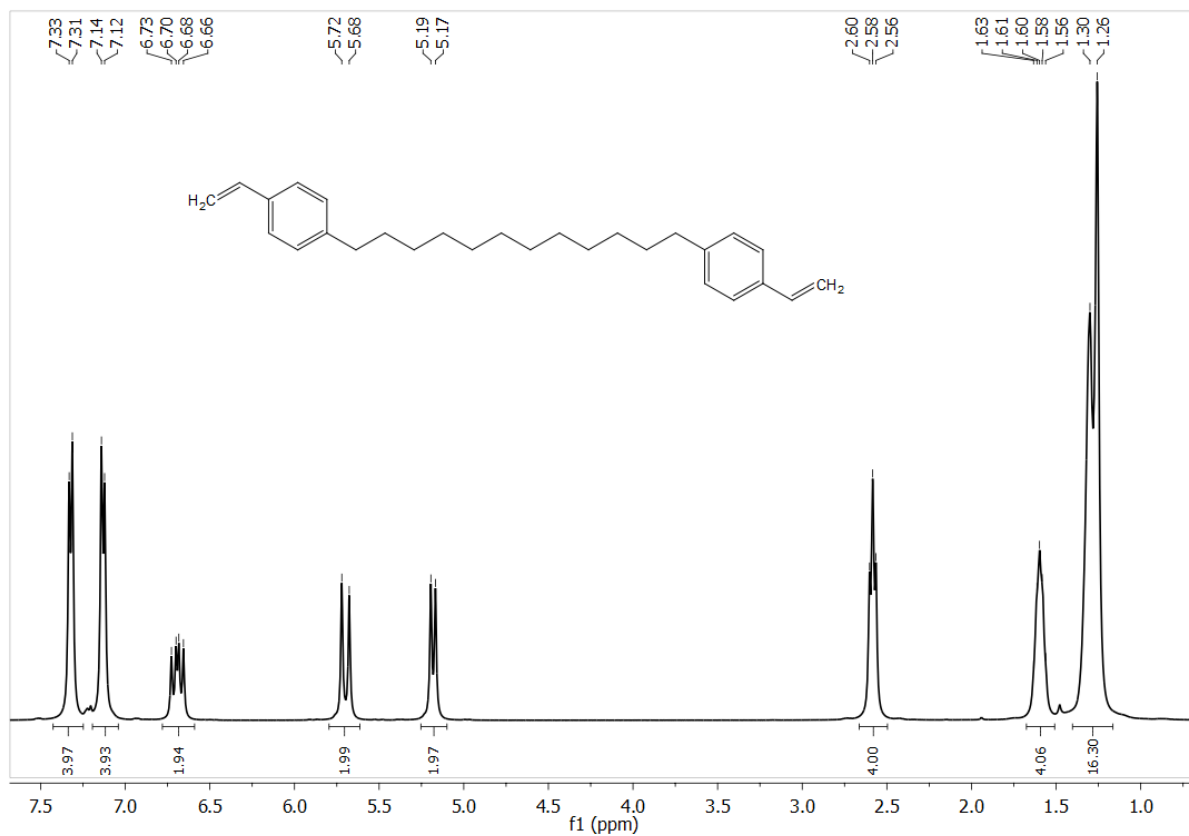
FT-IR spektrum kopolymeru 12*Pd:



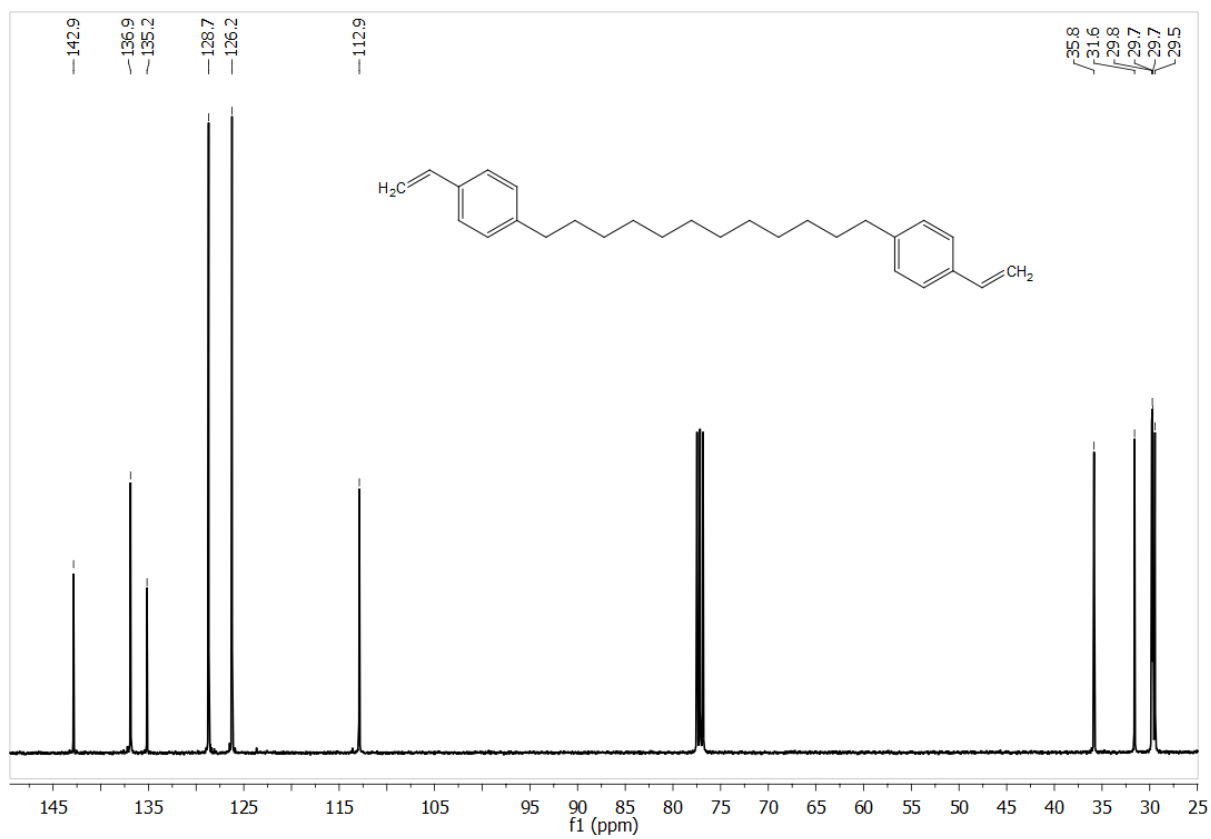
FT-IR spektrum BVPC12



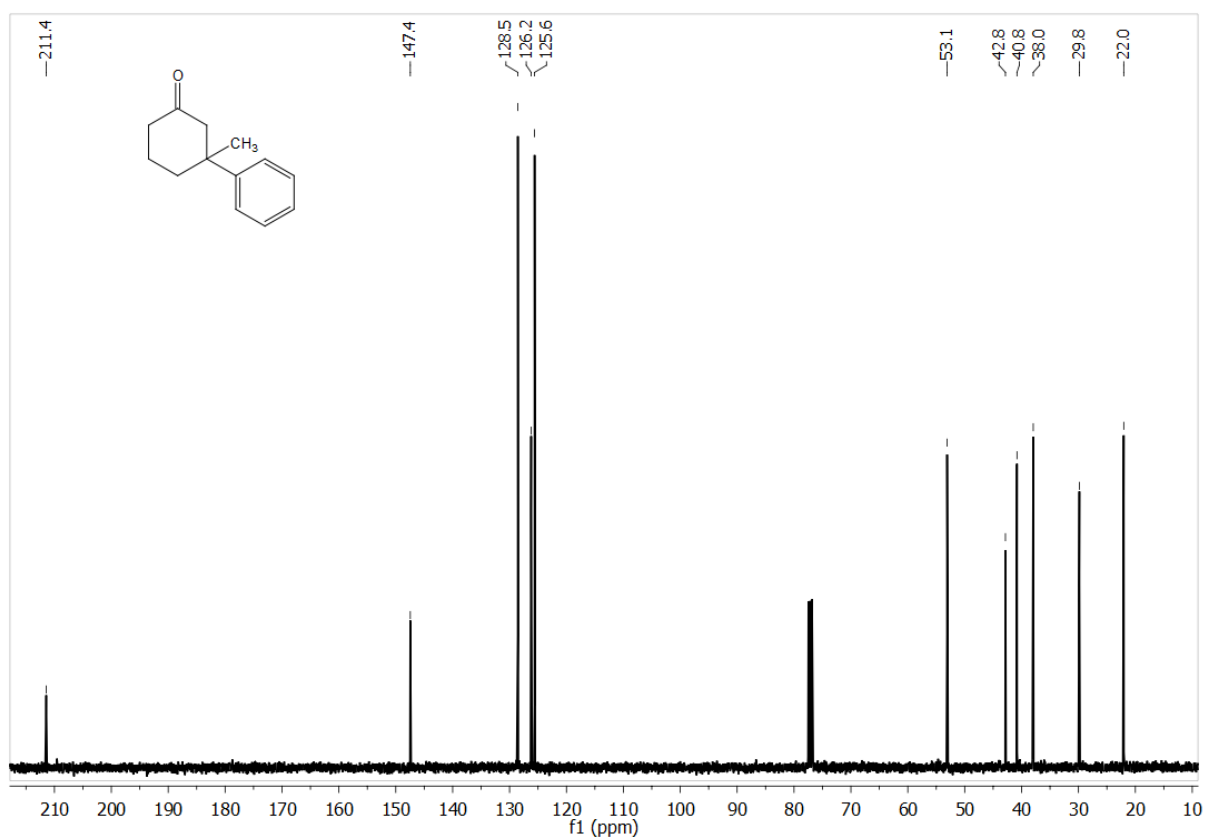
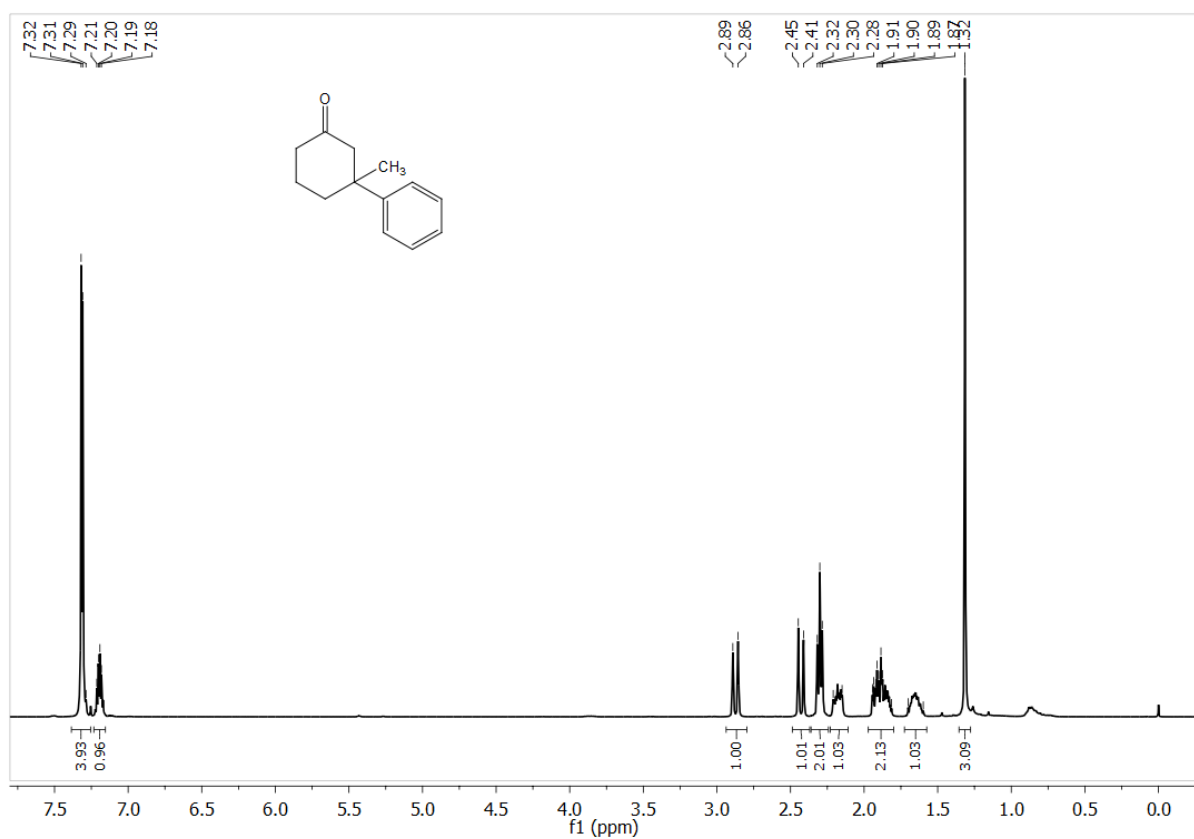
¹H NMR spektrum BVPC12

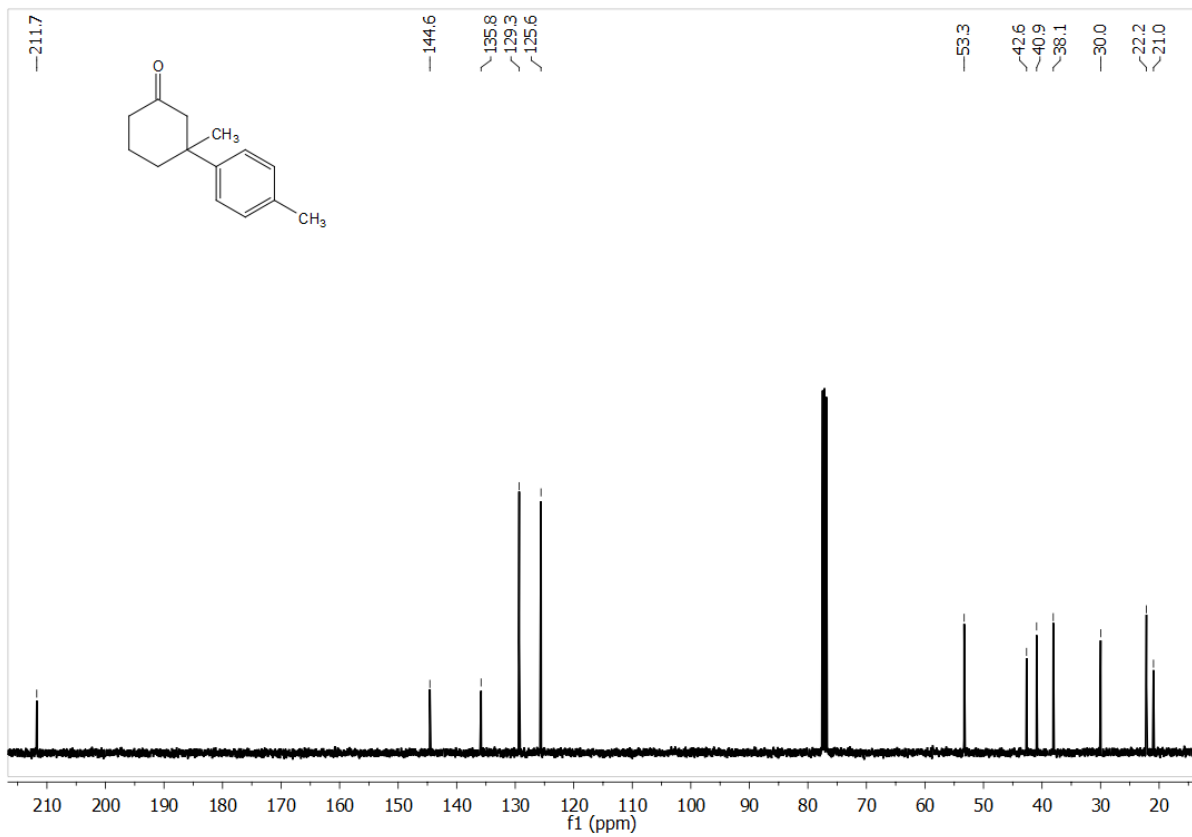
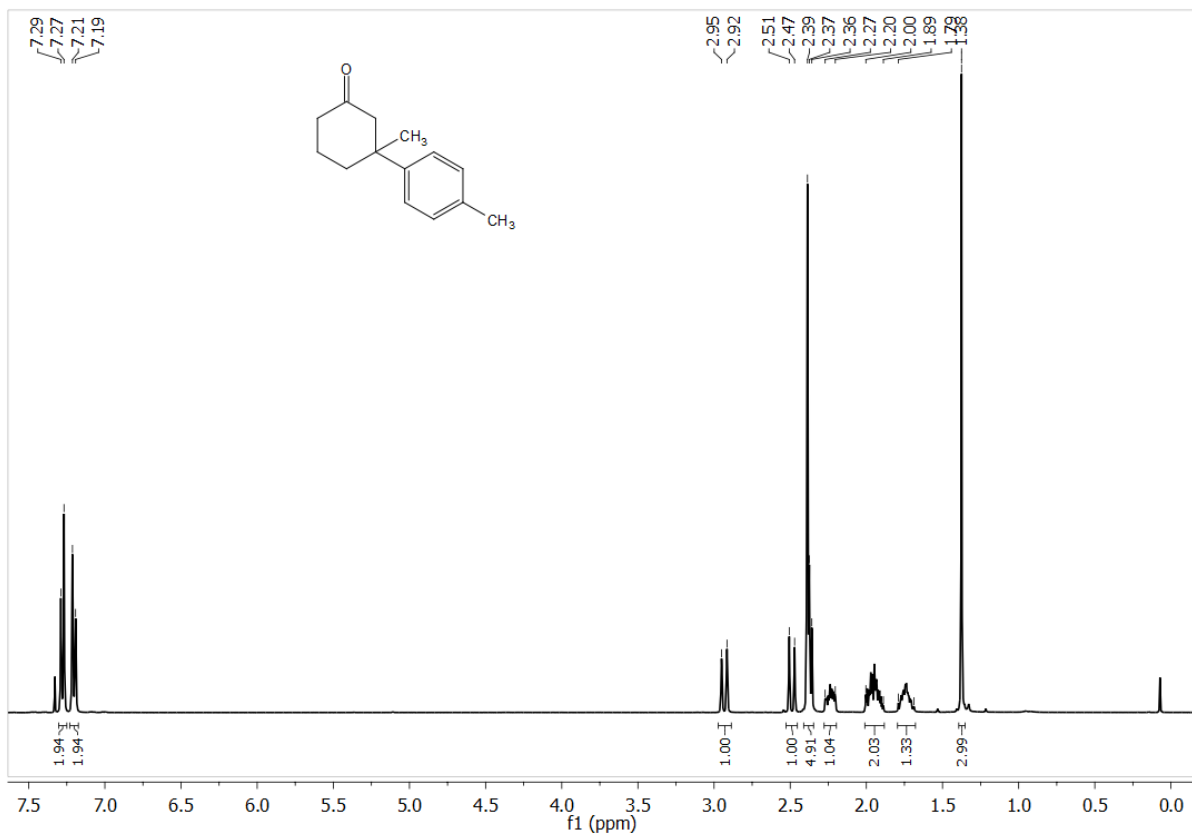


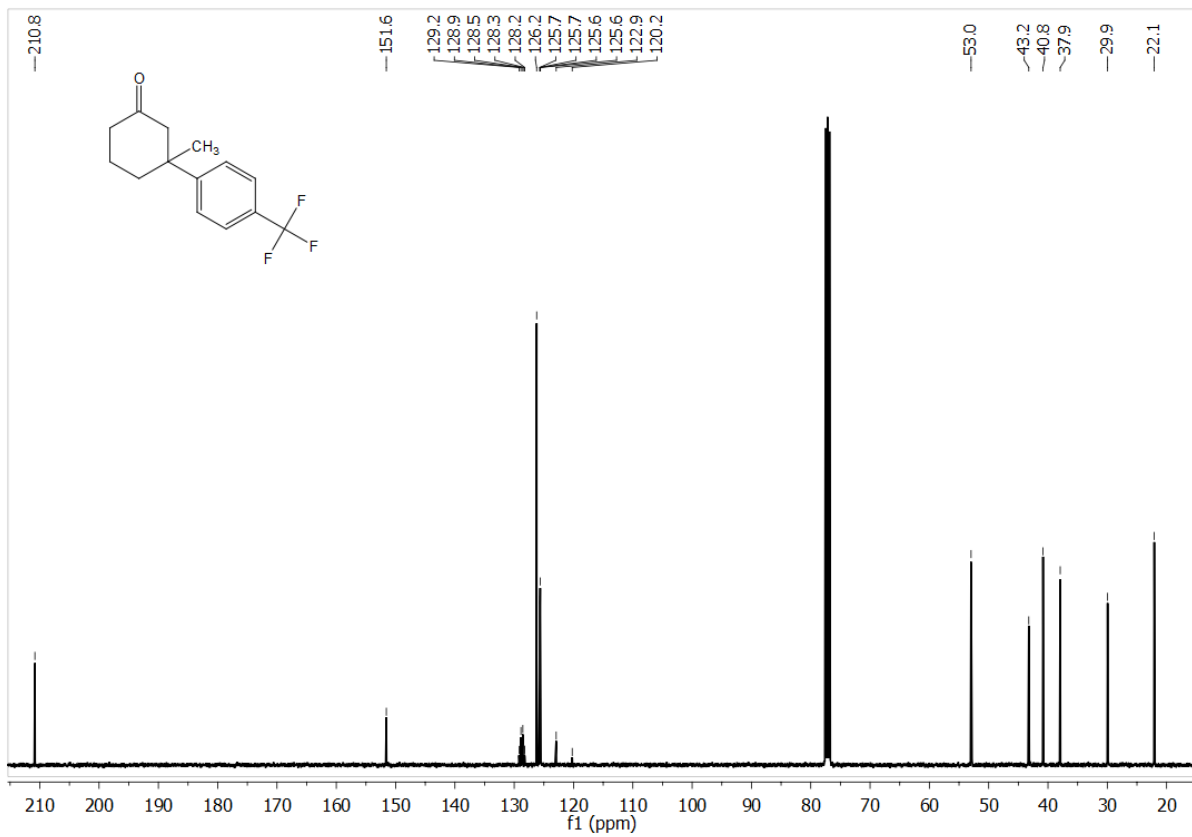
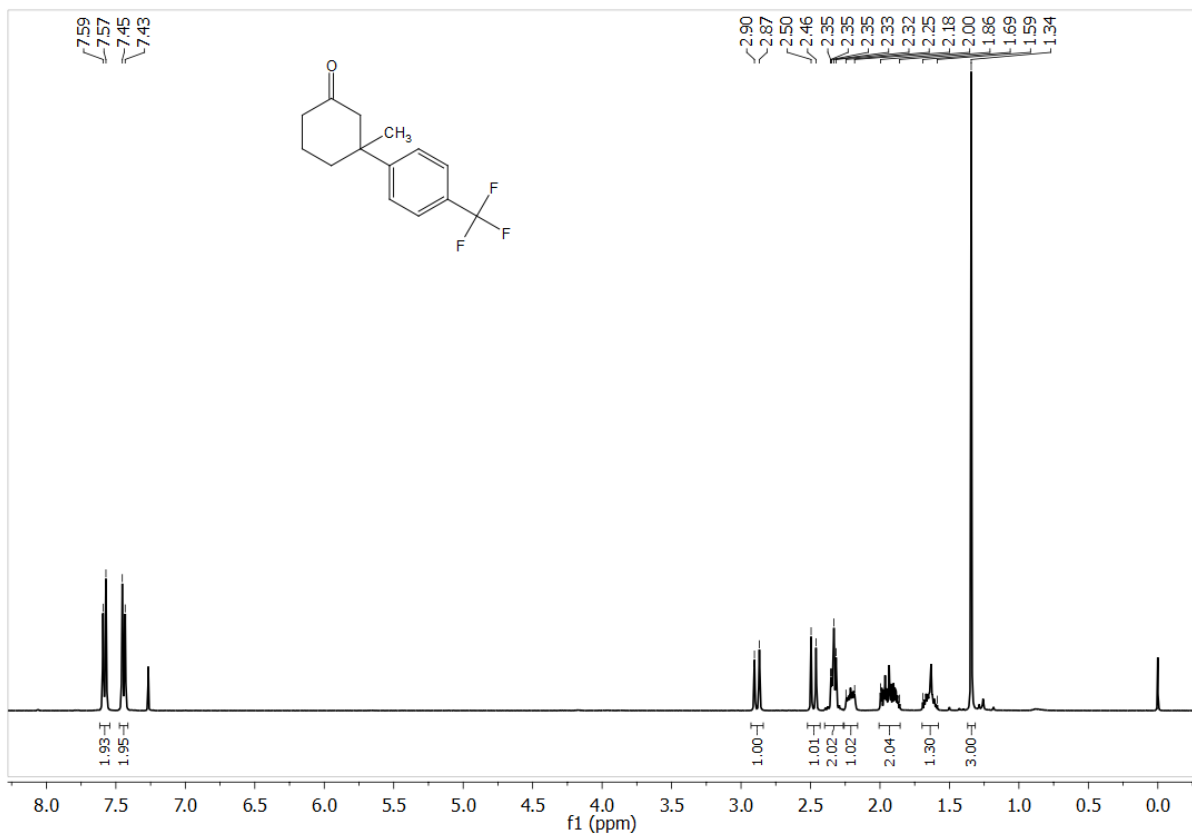
¹³C NMR spektrum BVPC12

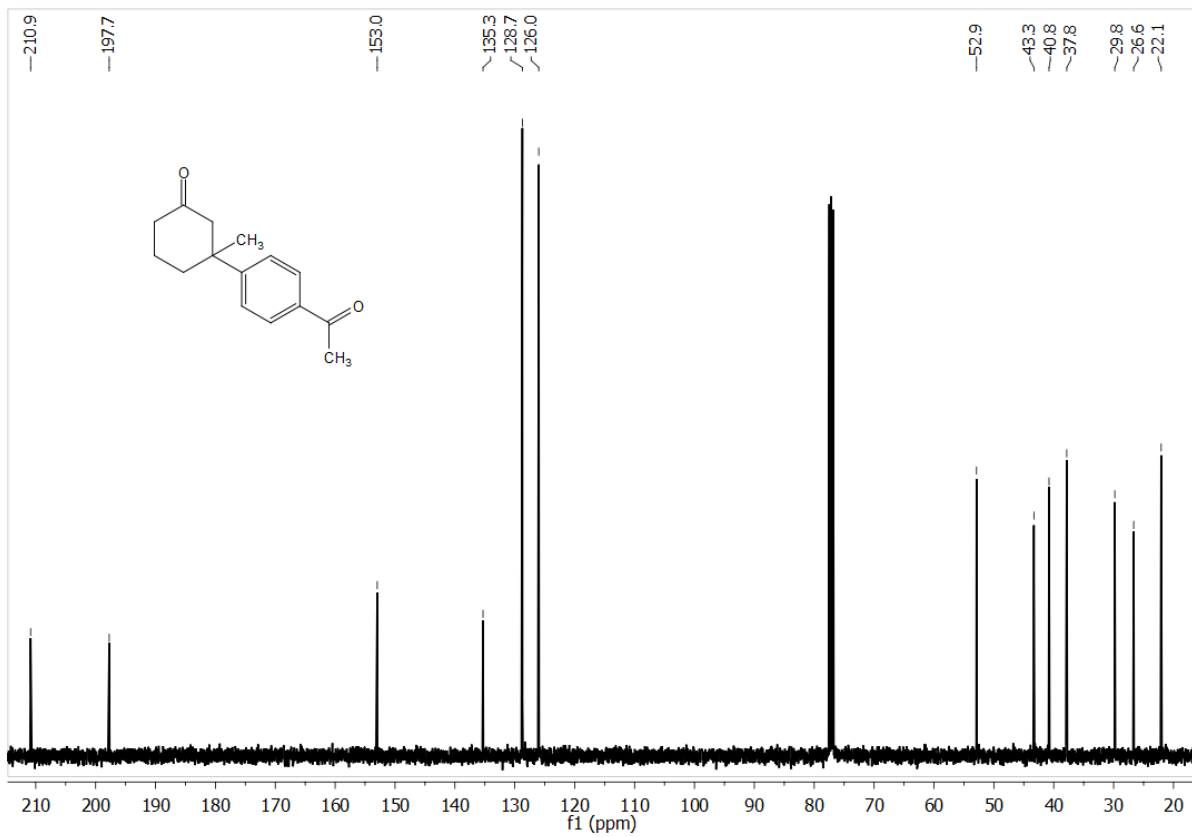
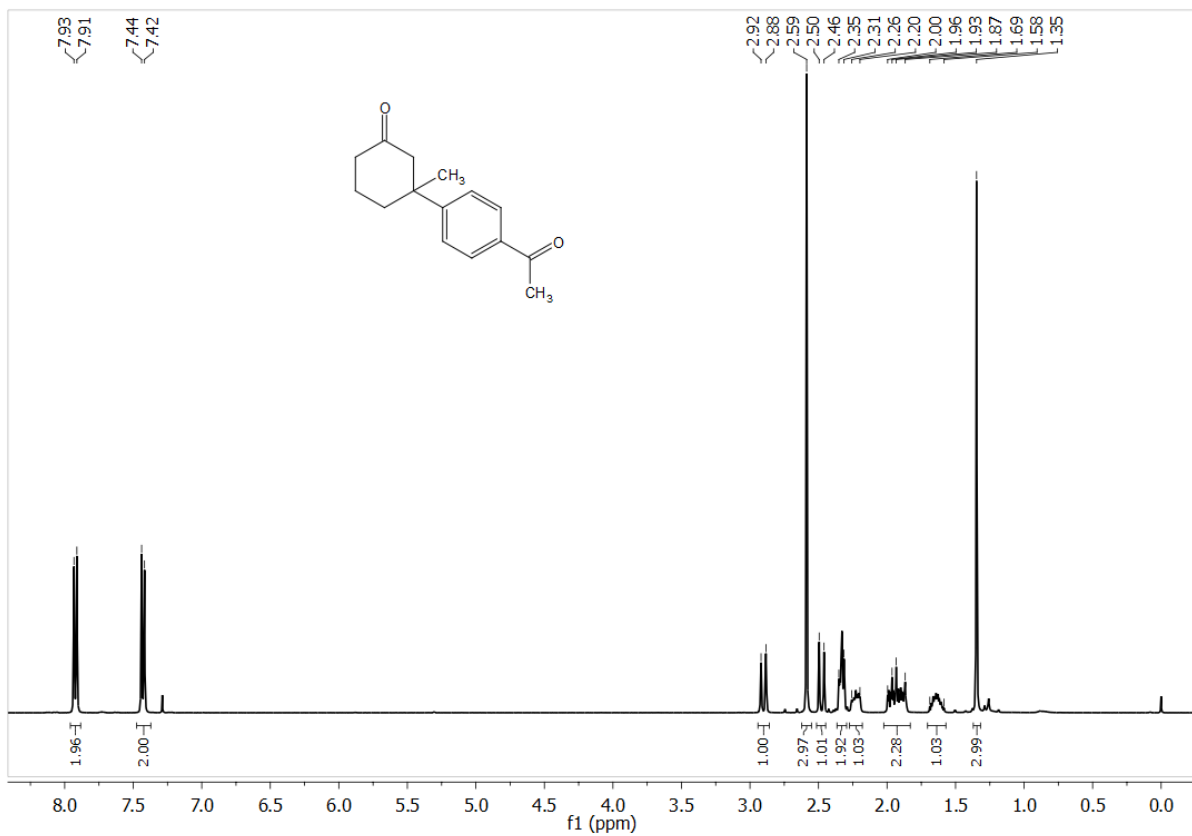


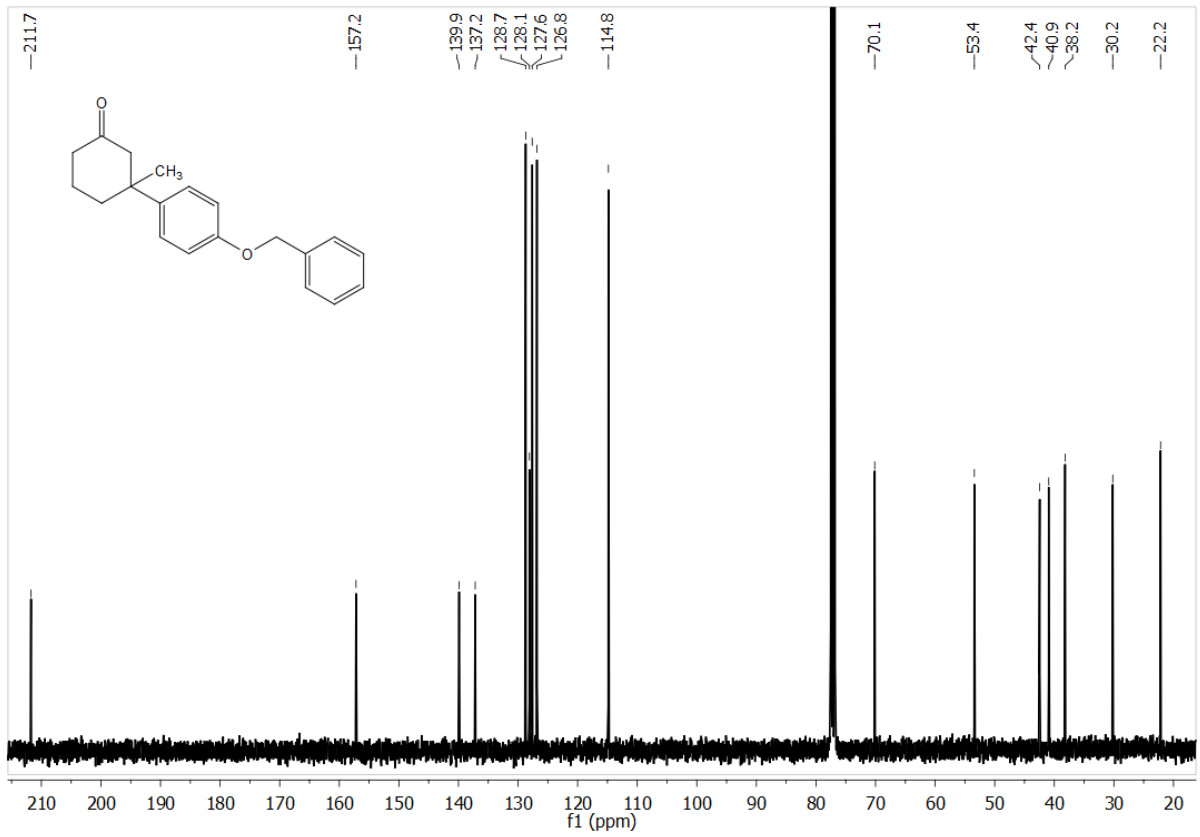
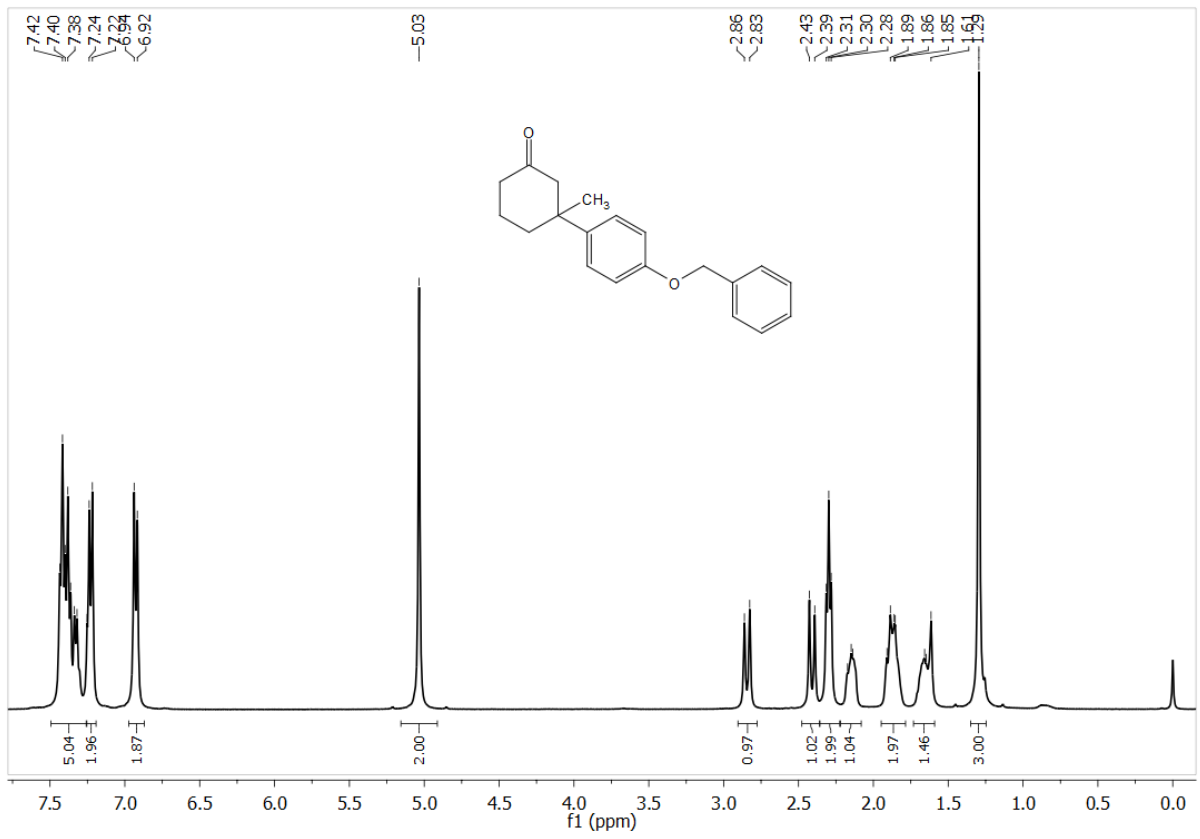
^1H a ^{13}C NMR spektra produktů asymetrické adice

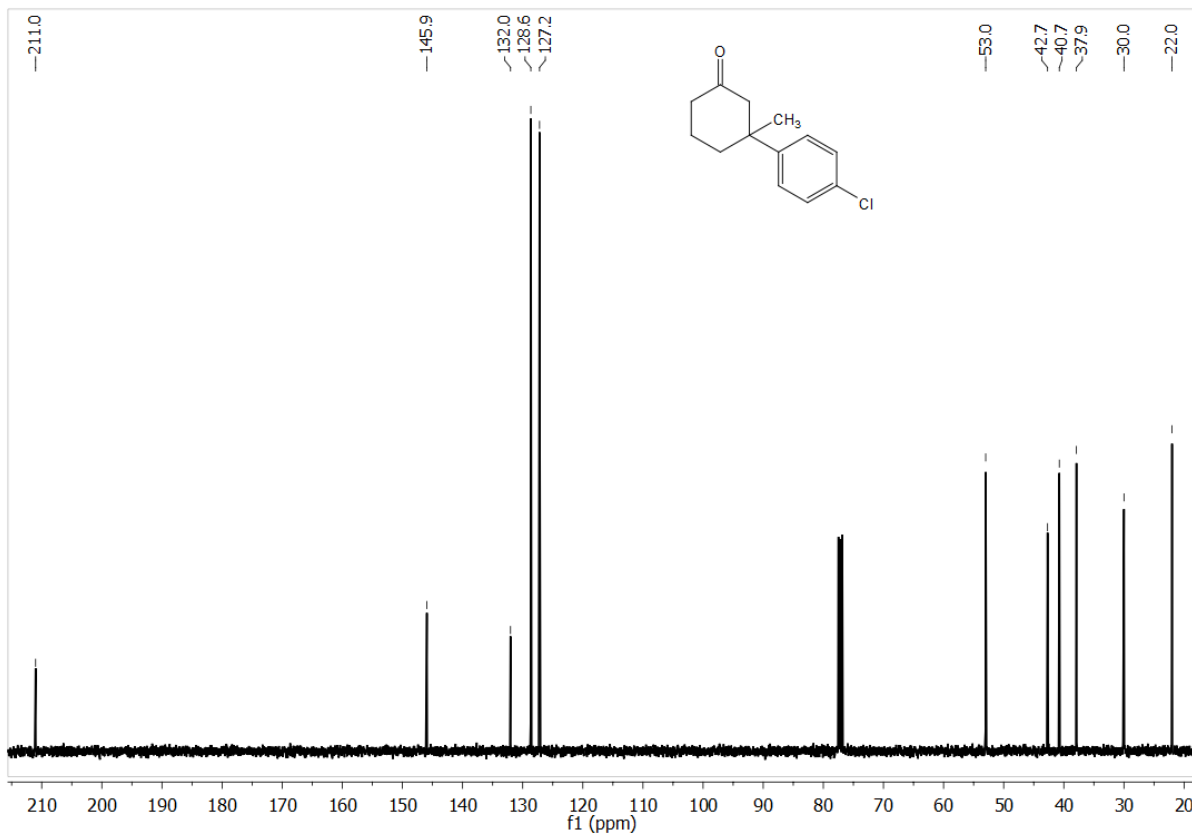
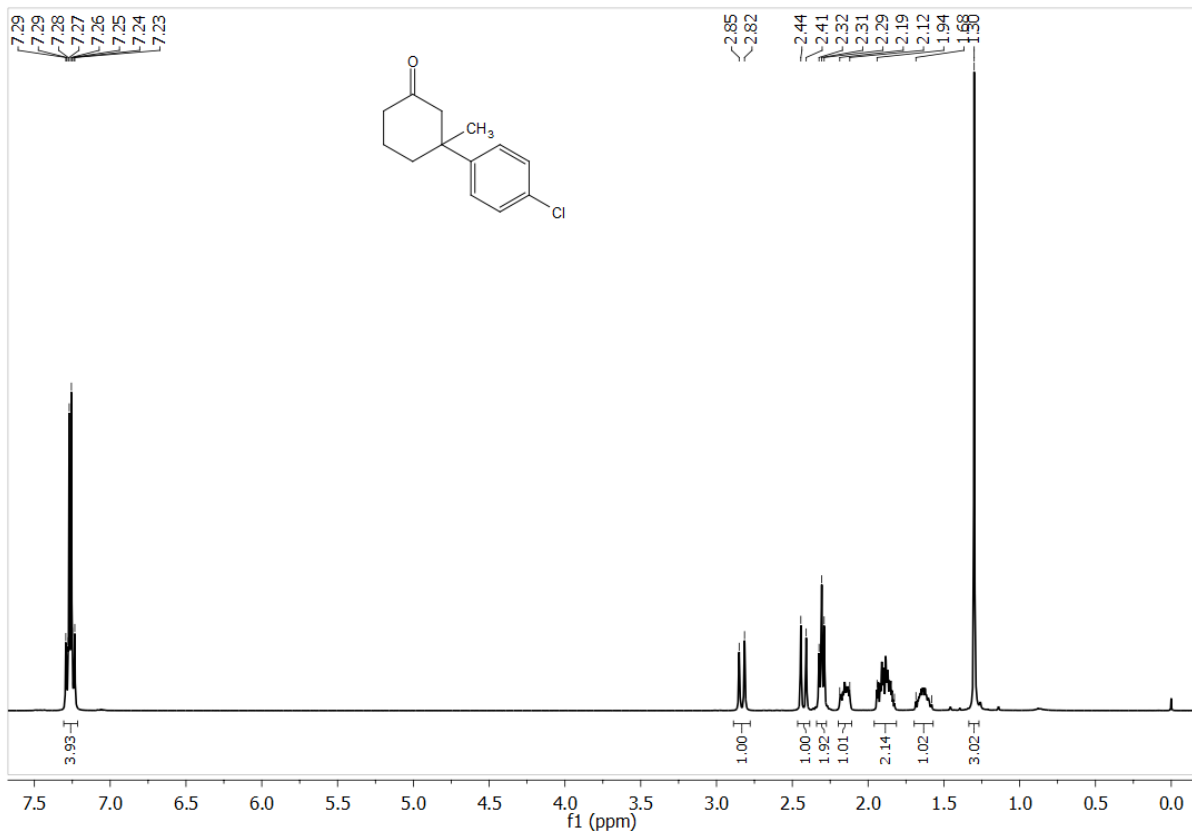


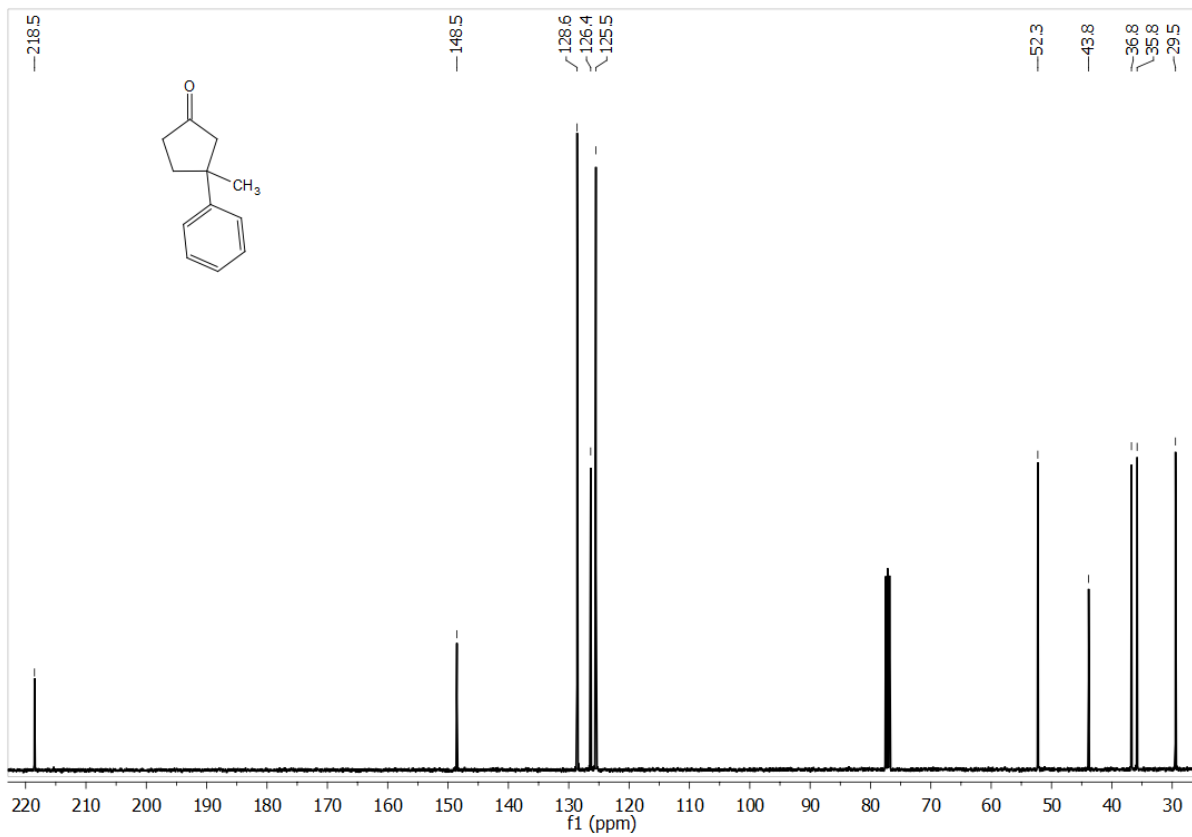
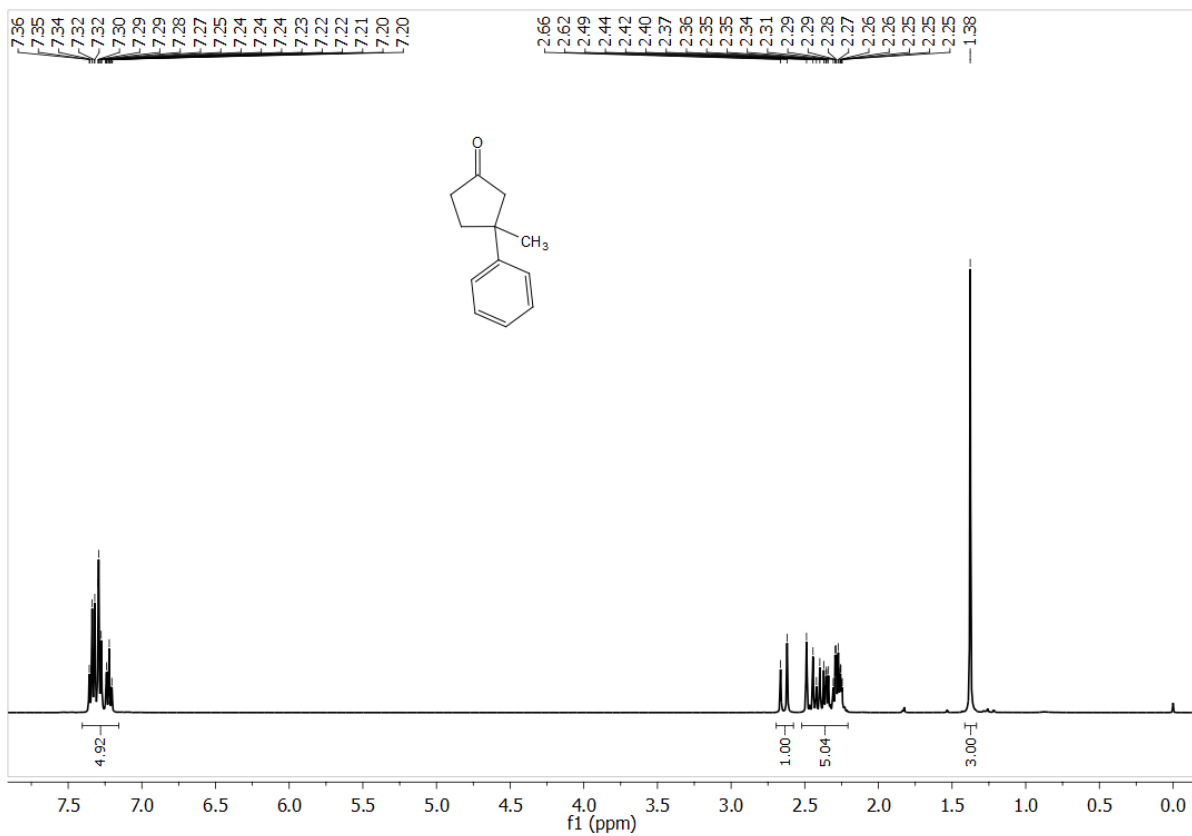


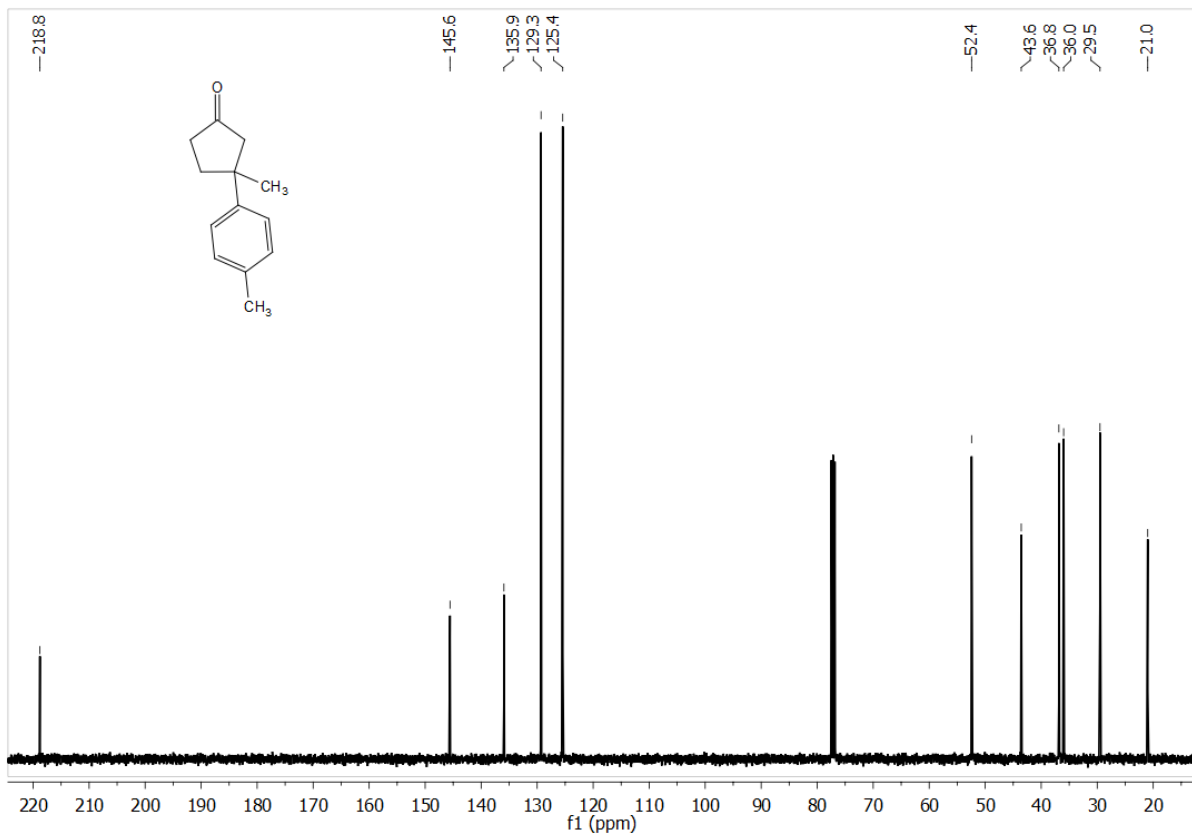
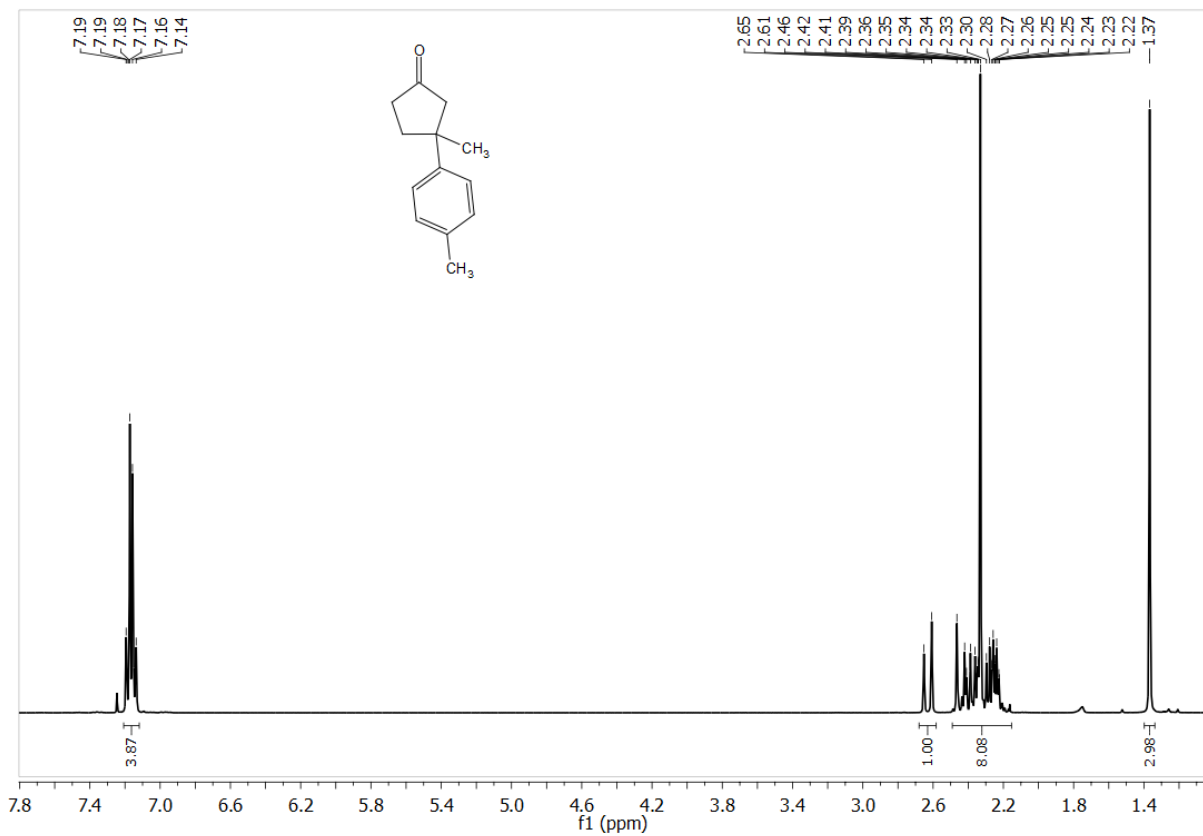




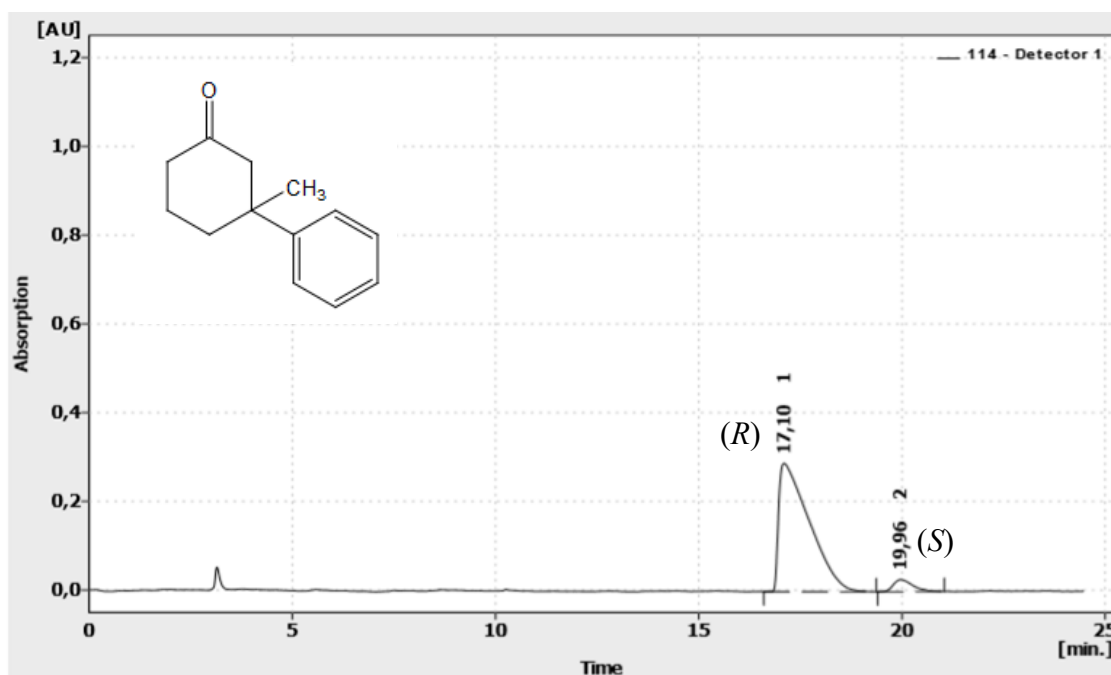






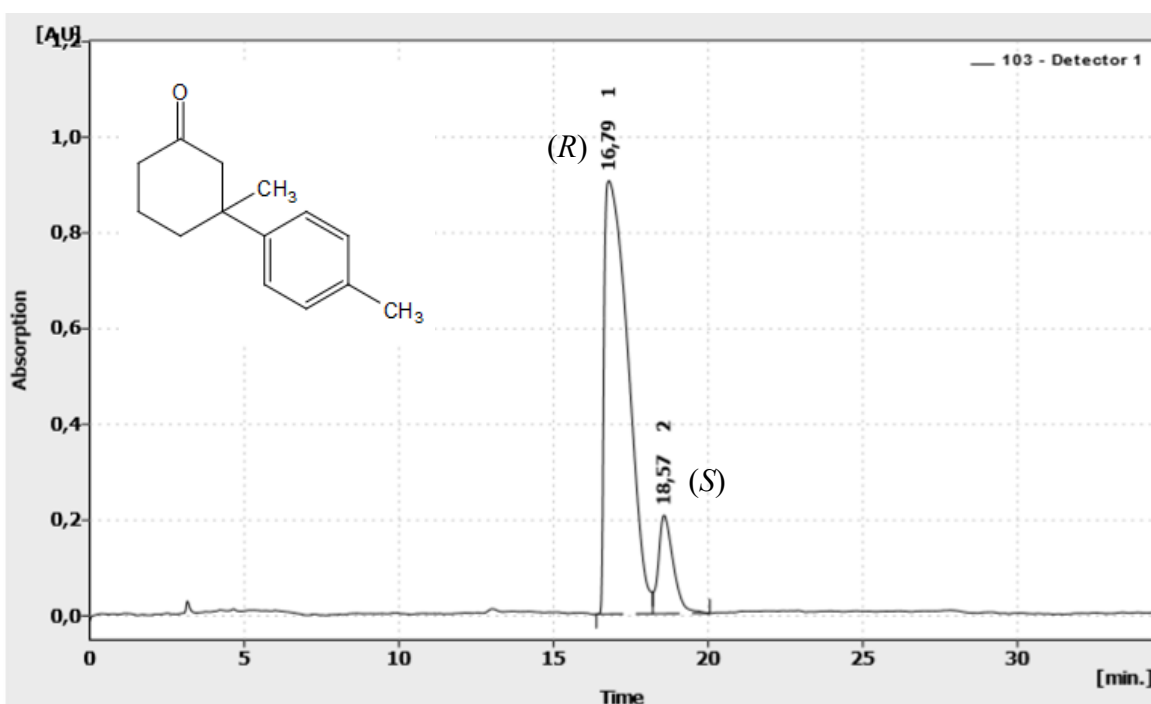


HPLC chromatogramy produktů asymetrické adice



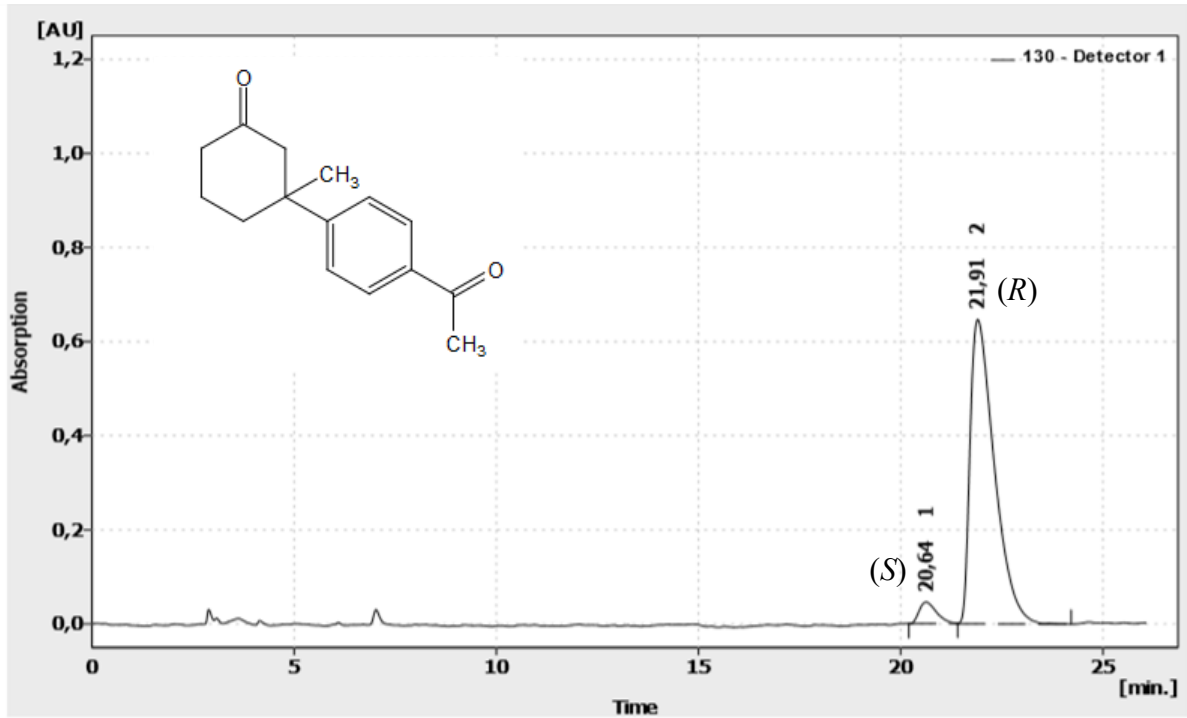
Result Table (Uncal - 114 - Detector 1)

	Reten. Time [min.]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	17.100	15137,886	289,373	94,3	91,4	0,84	749	
2	19,958	910,791	27,238	5,7	8,6	0,51	636	
	Total	16048,677	316,611	100,0	100,0			



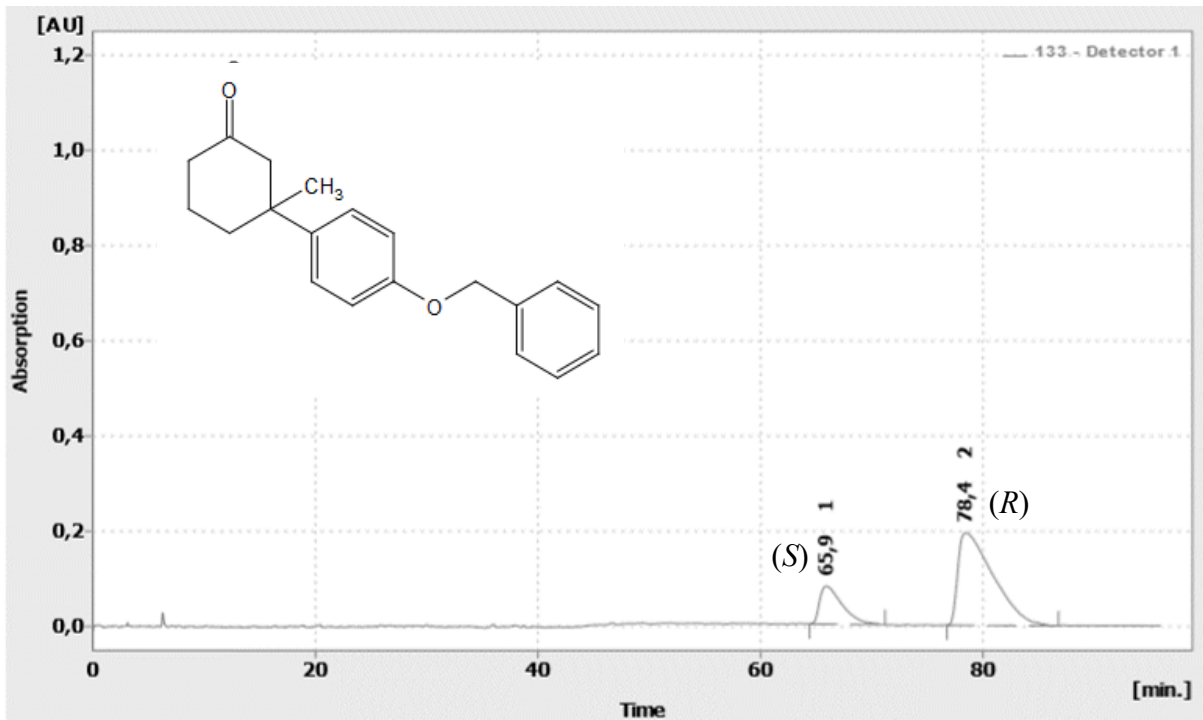
Result Table (Uncal - 103 - Detector 1)

	Reten. Time [min.]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	16,792	48122,790	905,203	87,5	81,5	0,89	964	
2	18,575	6900,689	205,303	12,5	18,5	0,51	791	
	Total	55023,479	1110,506	100,0	100,0			



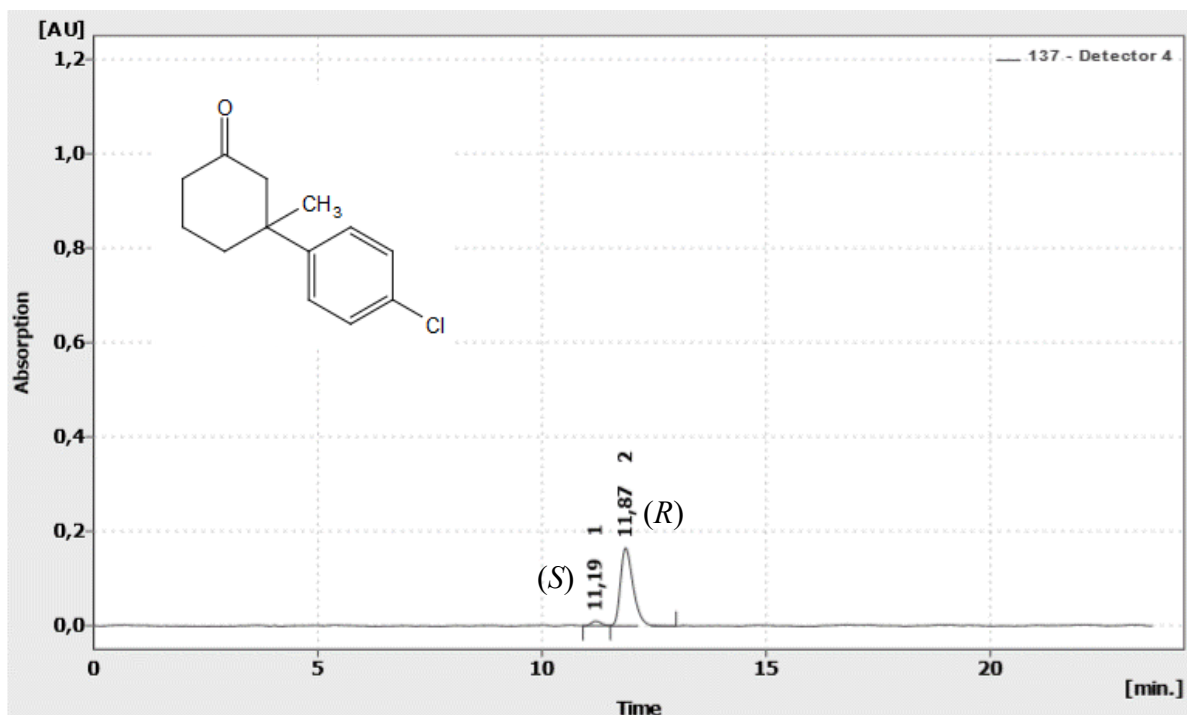
Result Table (Uncal - 130 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	20,642	1372,015	45,616	4,8	6,6	0,47	986	
2	21,908	26972,522	647,125	95,2	93,4	0,64	850	
	Total	28344,537	692,742	100,0	100,0			



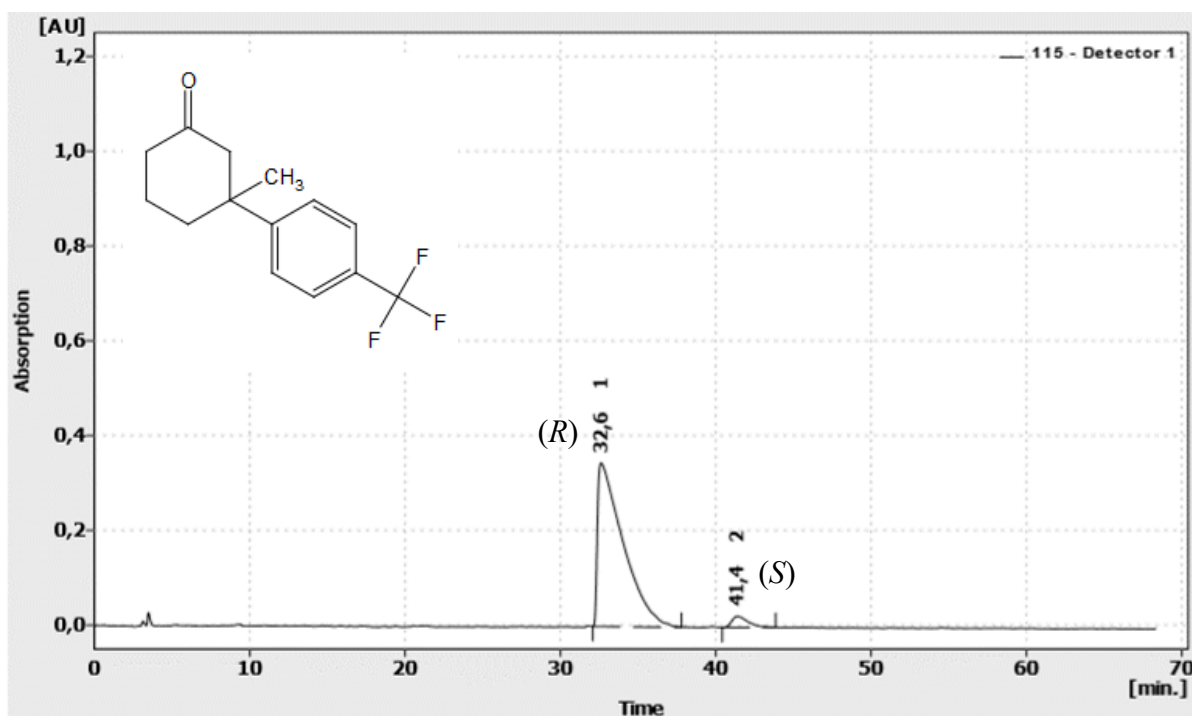
Result Table (Uncal - 133 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	65,908	11329,038	80,399	21,0	29,3	2,14	853	
2	78,392	42629,689	194,100	79,0	70,7	3,43	840	
	Total	53958,727	274,499	100,0	100,0			



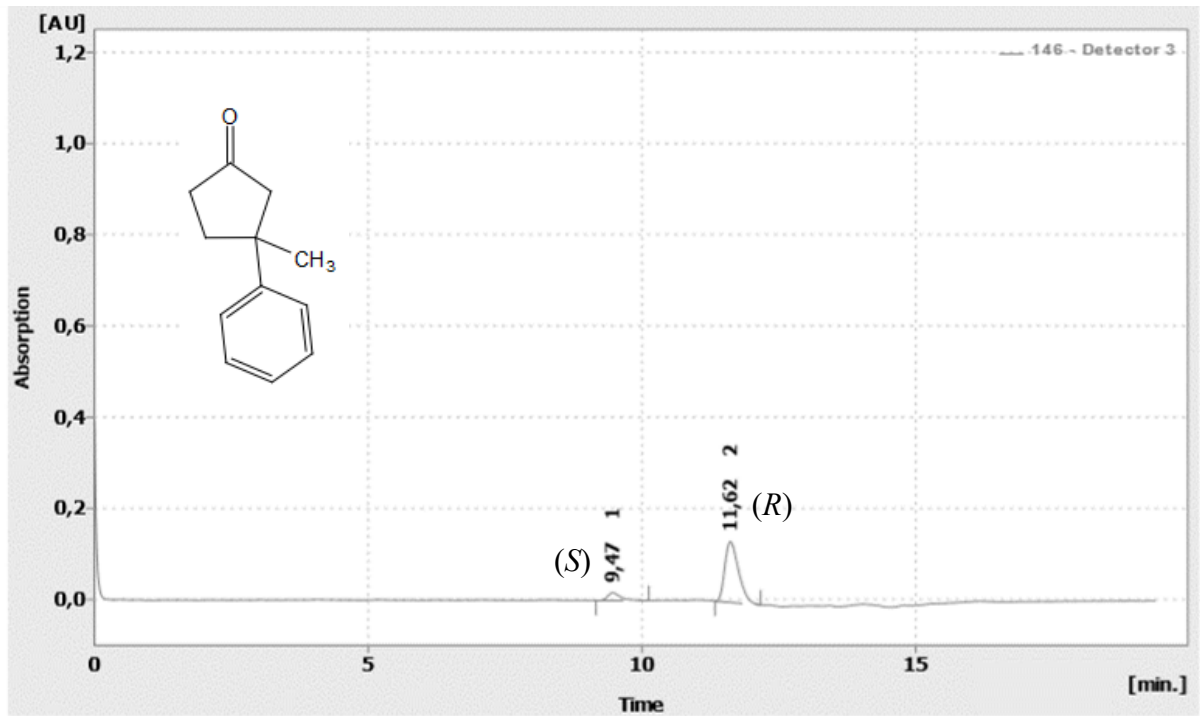
Result Table (Uncal - 137 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	11.192	158,840	9,898	4,7	5,6	0,25	985	
2	11.867	3244,793	165,300	95,3	94,4	0,31	846	
	Total	3403,633	175,198	100,0	100,0			



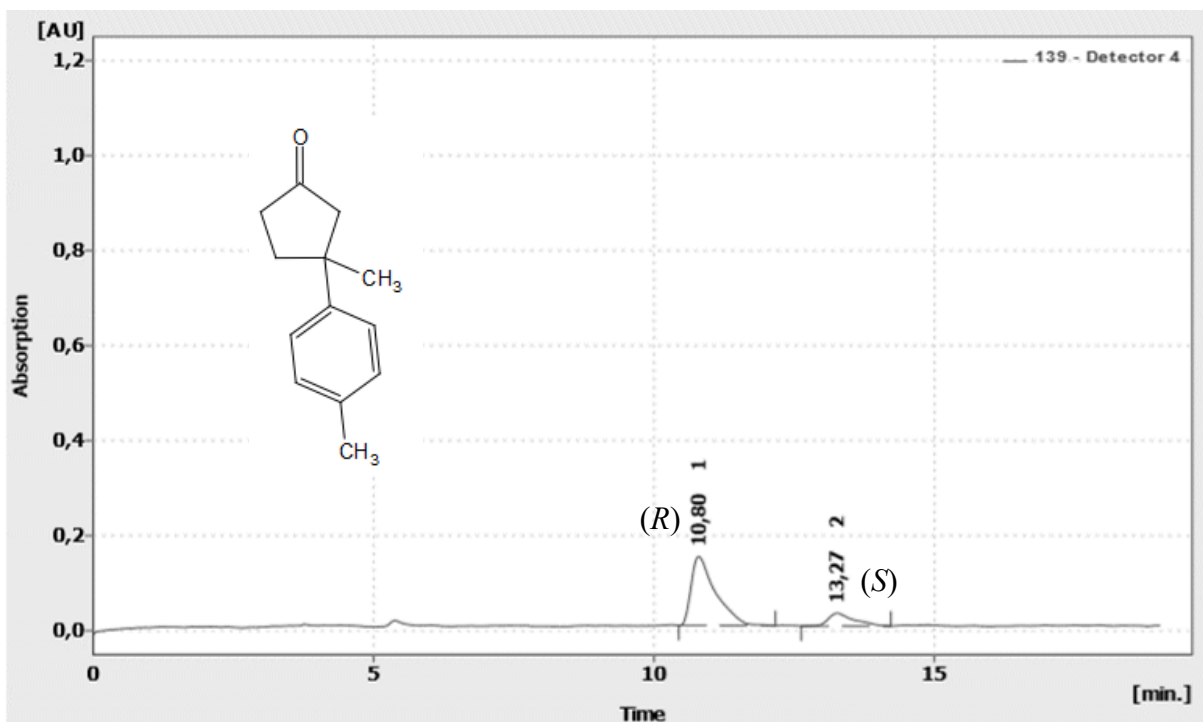
Result Table (Uncal - 115 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	32,600	39506,460	344,748	95,7	93,5	1,73	840	
2	41,350	1782,326	23,951	4,3	6,5	1,12	771	
	Total	41288,786	368,699	100,0	100,0			



Result Table (Uncal - 146 - Detector 3)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	9,467	270,793	16,676	10,4	11,1	0,25	780	
2	11,617	2325,132	133,310	89,6	88,9	0,28	908	
	Total	2595,925	149,986	100,0	100,0			



Result Table (Uncal - 139 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	10,800	4373,874	145,363	83,5	84,3	0,44	913	
2	13,267	867,338	27,139	16,5	15,7	0,46	927	
	Total	5241,212	172,502	100,0	100,0			