

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

**Příprava a katalytické využití chirálních
2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Bc. Karel Chlumský

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

2023

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

**Synthesis and catalytic application of chiral
2,2'-(pyridine-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-ones)**

DIPLOMA THESIS

AUTHOR: Bc. Karel Chlumský

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

2023

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Karel Chlumský**
Osobní číslo: **C20577**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Téma práce: **Příprava a katalytické využití chirálních
2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)**
Téma práce anglicky: **Synthesis and catalytic application of chiral 2,2'-(pyridine-2,6-diyl)-
-bis(imidazolin-4-ones)**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se přípravy substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů a jejich použití v enantioselektivní katalýze. Proveďte literární rešerši týkající se přípravy substituovaných 2,2'-(pyridin/benzen-2,6-diyl)-bis(imidazolidinů) a aplikace jejich komplexů s kovy v asymetrické syntéze.
2. Připravte různě substituované chirální 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-ony) a pokuste se separovat jednotlivé konfigurační izomery. Sloučeniny charakterizujte dostupnými analytickými metodami.
3. Komplexy enantiomerně čistých forem 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) s kovy otestujte jako enantioselektivní katalyzátory na vhodných asymetrických reakcích.
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 50 stran**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2023**
Termín odevzdání diplomové práce: **5. května 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

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 16.05.2023

Karel Chlumský

PODĚKOVÁNÍ

Na prvním místě bych chtěl poděkovat svému školiteli, doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D., za jeho čas, trpělivost a pomoc při vypracování této diplomové práce. Chci touto cestou moc poděkovat také celé mé rodině za veškerou podporu v průběhu studia a v neposlední řadě také všem členům one man gangu a přátelům z Ústavu organické chemie a technologie za příjemnou atmosféru školního prostředí.

ANOTACE

Tato diplomová práce popisuje syntézu a katalytické využití chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)bis(imidazolidin-4-onů). Ty byly připraveny kyselé katalyzovanou kondenzací karbonylových sloučenin pyridinu, a to pyridin-2,6-dikarbaldehydu a 2,6-diacetylpyridinu, s (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem nebo (*S*)-2-amino-3,3-dimethylbutanamidem. Jednotlivé diastereoizomerní formy produktů byly separovány pomocí sloupcové chromatografie a charakterizovány pomocí dostupných analytických metod. Posléze byly aplikovány, ve formě komplexů s kovy, jako enantioselektivní katalyzátory asymetrických syntéz. Bylo zjištěno, že komplexy těchto ligandů s $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ jsou vysoce účinnými katalyzátory asymetrické Henryho reakce aromatických aldehydů s nitromethanem. Dále byly testovány komplexy těchto 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)bis(imidazolidin-4-onů) s $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ při asymetrické Michaelově adici dimethyl-malonátu na β -nitrostyren.

KLÍČOVÁ SLOVA

2,2'-(Pyridin-2,6-diyl)bis(imidazolidin-4-ony), Diastereoizomery, Dusíkaté ligandy, Enantioselektivní katalýza, Asymetrická Henryho reakce, Asymetrická Michaelova adice

ANOTATION

This thesis describes the synthesis and catalytic use of chiral 2,2'-(pyridine-2,6-diyl)bis(imidazolidin-4-ones). These compounds were prepared by acid-catalyzed condensation of pyridine carbonyl derivatives, i.e. pyridine-2,6-dicarbaldehyde and 2,6-diacetylpyridine, together with (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide or (*S*)-2-amino-3,3-dimethylbutanamide. Individual diastereoisomeric forms of the target compounds were separated by column chromatography and characterized by available analytical methods. Subsequently, these compounds were applied in combination with metal salts as enantioselective catalysts in selected asymmetric syntheses. Complexes of these ligands with Cu(OAc)₂ were found to be highly efficient catalysts for the asymmetric Henry reaction of aromatic aldehydes with nitromethane. Furthermore, complexes of these 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)bis(imidazolidin-4-ones) with CoCl₂·6H₂O were tested during the asymmetric Michael addition of dimethyl malonate to β-nitrostyrene.

KEYWORDS

2,2'-(Pyridine-2,6-diyl)bis(imidazolidin-4-ones), Diastereomers, Nitrogen ligands, Enantioselective catalysis, Asymmetric Henry reaction, Asymmetric Michael addition

Obsah

Seznam zkratk	11
Cíle diplomové práce	13
1 Úvod a teoretická část	14
1.1 Pyridinový a imidazolidinonový motiv v asymetrické syntéze	14
1.2. 2-(Pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony	16
1.3 2,6-Bis(imidazolidin-2-yl)pyridiny v enantioselektivní katalýze	22
1.3.1 Komplexy s Cu^+ a Cu^{2+}	22
1.3.2 Komplexy s Ni^{2+}	28
1.3.3 Komplexy s Co^{2+} a Zn^{2+}	32
1.4 1,3-Bis(imidazolidin-2-yl)benzeny	36
1.4.1 1,3-Bis(imidazolidin-2-yl)-2-jodbenzen v organokatalýze	36
1.4.2 1,3-Bis(imidazolidin-2-yl)benzeny v enantioselektivní katalýze	37
2 Experimentální část	43
2.1 Obecné postupy a použitá přístrojová technika	43
2.2 Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (22)	44
2.2.1 (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-2,6-Bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. <i>trans,trans</i> -2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (22a):	44
2.2.2 (2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-2,6-Bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. <i>cis,trans</i> -2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (22b):	45
2.2.3 (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-2,6-Bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. <i>cis,cis</i> -2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (22c):	46
2.3 Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (24)	47

2.3.1 (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-2,6-Bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. <i>trans,trans</i> -2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (24a):	47
2.3.2 (2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-2,6-Bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin resp. <i>cis,trans</i> -2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (24b):	48
2.3.3 (2 <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-2,6-Bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. <i>cis,cis</i> -2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (24c):	49
2.4 Příprava 2,6-bis(5-(<i>terc</i>-butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (26)	50
2.4.1 (2 <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-2,6-bis(5-(<i>terc</i> -butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin resp. <i>cis,trans</i> -2,6-bis(5-(<i>terc</i> -butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (26b):	50
2.5 Aplikace komplexů ligandů 22, 24 a 26 jako enantioselektivních katalyzátorů	52
2.5.1 Asymetrická Henryho reakce nitromethanu s benzaldehydy	52
2.5.2 Asymetrická Michaelova adice dimethyl-malonátu na (<i>E</i>)- β -nitrostyren	54
3 Výsledky a diskuze	55
3.1 Význam syntézy chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)	55
3.2 Stereochemie derivátů 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)	56
3.3 Problematika syntézy chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)	57
3.3.1 Zhodnocení syntézy ligandu 22	59
3.3.2 Zhodnocení syntézy ligandu 24	60
3.3.3 Zhodnocení syntézy ligandu 26	60
3.4 Studium katalytické aktivity a enantioselektivity chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) 22, 24 a 26	61
3.4.1 Asymetrická Michaelova adice dimethyl-malonátu s (<i>E</i>)- β -nitrostyrenem	61
3.4.2 Asymetrická Henryho reakce nitromethanu s benzaldehydy	64
4 Závěr	67
5 Literatura	69

Seznam zkratek

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
Cbz	benzyloxykarbonyl
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
DIPEA	diisopropyl(ethyl)amin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
<i>dr</i>	diastereoizomerní poměr
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek
Et	ethyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
LAH	tetrahydridohlinitan lithný
Mbs	<i>p</i> -methoxybenzensulfonyl
Me	methyl
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
Ns, nosyl	<i>p</i> -nitrobenzensulfonyl
Ph	fenyl
PYBOX	2,6-bis(oxazolin-2-yl)pyridin
RT (room temperature)	laboratorní teplota
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl

<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
TfO	triflát
THF	tetrahydrofuran
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidin
TMS	trimethylsilyl
Ts, tosyl	<i>p</i> -toluensulfonyl

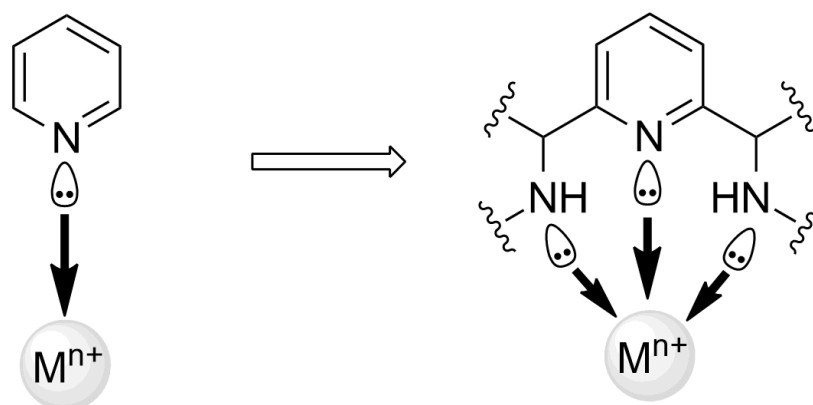
Cíle diplomové práce

V rámci této diplomové práce bylo úkolem nejprve připravit různě substituované chirální ligandy, jejichž základním společným strukturním motivem je 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-on). Jednotlivé stereoizomery těchto sloučenin měly být následně separovány v podobě opticky čistých látek a charakterizovány pomocí dostupných analytických metod. V další fázi měly být tyto ligandy aplikovány ve formě chirálních komplexů s kovy jako katalyzátory vybraných enantioselektivních syntéz, aby se ověřila jejich případná schopnost asymetrické indukce.

1 Úvod a teoretická část

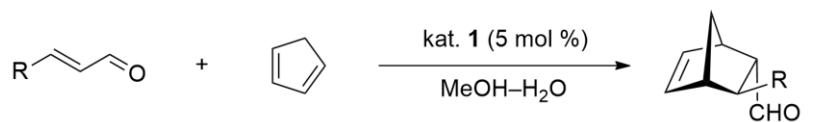
1.1 Pyridinový a imidazolidinonový motiv v asymetrické syntéze

V koordinační chemii organokovových sloučenin má mezi hojně používanými ligandy své místo zcela nepochybně pyridin. Podobně jako u benzenového jádra jsou v pyridinu všechny atomy kruhu sp^2 hybridizované a zapojují se do π -elektronové rezonance. Volný elektronový pár atomu dusíku zůstává nevyužitý a směřuje ve stejné rovině směrem ven z aromatického systému. Podle Lewisovy teorie se tudíž chová jako báze a s řadou přechodných kovů bude vytvářet komplexní sloučeniny (Obr. 1). Teorie valenčních vazeb popisuje jejich vznik na základě překryvu sp^2 orbitalu volného elektronového páru dusíku s hybridizovaným orbitalem daného kovu. Stojí za to uvést, že míra tohoto překryvu je největší pro prvky první řady přechodných kovů. Rozdíl oproti ostatním prvkům d bloku je zapříčiněn odlišným tvarem, velikostí a výslednou energií orbitalů. Koordinační interakce samotného monodentátního pyridinu je většinou slabá, lepší a pevnější koordinace lze docílit zavedením dalších donorních atomů či skupin.^[1] Těmi mohou být například další pyridinové kruhy. Nejběžnějšími strukturami tohoto typu jsou bidentátní 2,2'-bipyridiny a tridentátní 2,2':6',2''-terpyridiny. Funkcionalizace však není omezena jen na navyšování počtu aromatických jader. Pyridiny modifikované o substituenty s jedním nebo více centry chirality jsou důležitými chelatujícími multidentátními ligandy široce používanými v asymetrické syntéze. Jejich typickými představiteli jsou pyridinovým můstkem spojené dva pětičlenné heterocykly obsahující minimálně jeden atom dusíku, tzv. pyridin-2,6-bis(oxazoliny), všeobecně známými pod zkratkou PyBOX.^[2]



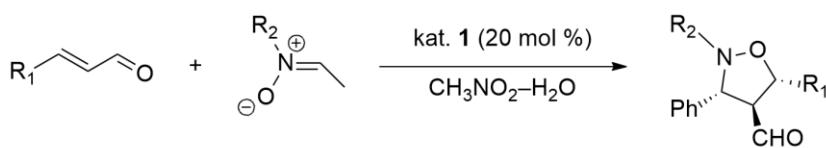
Obrázek 1 Koordinační schopnost pyridinu a tridentátního pyridinového derivátu.

Významnou skupinou látek v enantioselektivní katalýze jsou také chirální imidazolidin-4-ony. Velké pozornosti se jim dostalo především díky prof. Davidu MacMillanovi, laureátovi Nobelovy ceny za chemii pro rok 2021. Schéma 1 znázorňuje řadu rozličných reakcí katalyzovaných MacMillanovým organokatalyzátorem I. generace **1**^[3], mezi nimiž najdeme Diels-Alderovu^[4], 1,3-dipolární cykloadici^[5], Friedel-Craftsovu alkylation^[6] a intramolekulární Michaelovu adici^[7]. Vysoké hodnoty *ee* svědčí o jeho vynikajících enantiokatalytických vlastnostech.



R = Me, Pr, *i*-Pr, Ph, Furyl

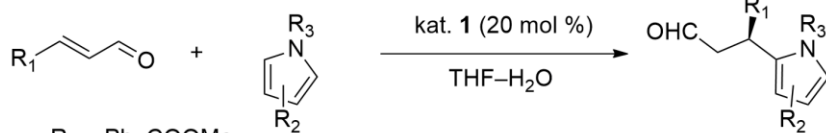
90–93 % *ee*



R₁ = H, Me

R₂ = Me, Bn, Allyl

90–99 % *ee*

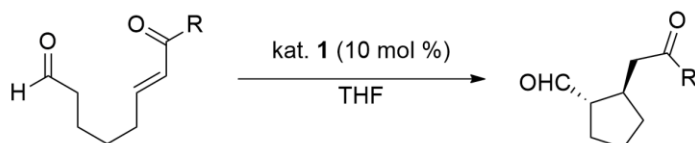
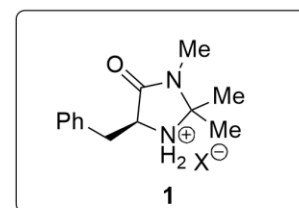


R₁ = Ph, COOMe

R₂ = H, Pr, Bu

R₃ = H, Me, Bn, Allyl

89–97 % *ee*



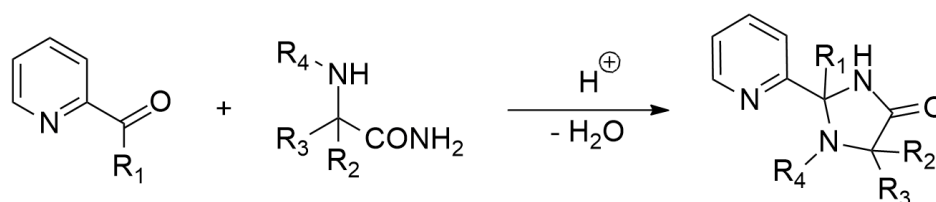
R = H, Me, Et, Ph, 2-naftyl

80–97 % *ee*

Schéma 1 Reakce katalyzované MacMillanovým katalyzátorem **1**

1.2. 2-(Pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony

Spojením obou dílčích strukturních motivů uvedených v úvodní části, a to pyridinového cyklu nesoucího chirální substituent schopný chelatace s opticky aktivním imidazolidinonem, dospějeme k látkám **2–4**. Myšlenka i realizace jejich přípravy pochází z Ústavu organické chemie a technologie, UPCE, a studium katalytického působení je předmětem tamního dlouholetého výzkumu. Syntéza vychází z karbonylové sloučeniny pyridinu kondenzující s α -aminoamidem. Připraveny byly deriváty lišící se substitucí v polohách 1-, 2- a 5- imidazolidinového cyklu. Atomy uhlíku 2- a 5- jsou současně stereogenními centry. Jelikož se vždy vycházelo z enantiomerně čistého α -aminoamidu, absolutní konfigurace na uhlíku v poloze 5- byla předem definována a produkty tak vznikaly ve dvou diastereoizomerních formách (Obr. 2, např. dvojice epimerů **2a** a **2e**, **2ch** a **2i** atd.). Kyselé katalyzovaná cyklizace 2-acetylpyridinu s příslušným α -aminoamidem poskytovala 2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony, imidazolidinony bez alkylového substituentu v poloze 2- byly získány z pyridin-2-karbaldehydu (Schéma 2).^[8–10]



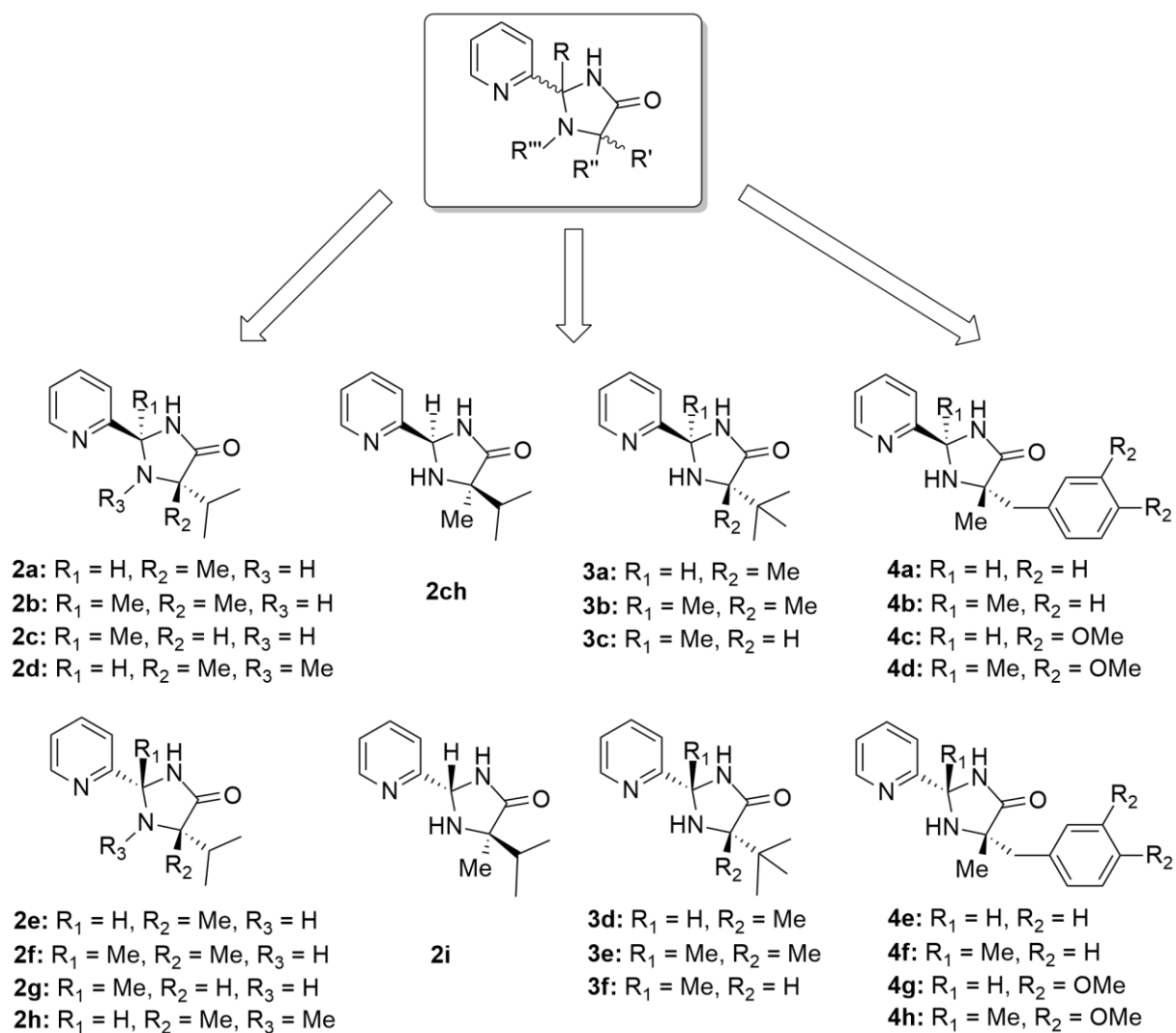
$R_1 = \text{H, Me}$

$R_2 = \text{H, Me}$

$R_3 = i\text{-Pr, } t\text{-Bu, Bn, 3,4-diMeOBn}$

$R_4 = \text{H, Me}$

Schéma 2 Syntéza 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů



Obrázek 2 Připravené diastereoizomerní formy ligandů 2–4

Katalytická aktivita těchto monosubstituovaných pyridinů byla studována na enantioselektivní Henryho reakci nitromethanu s aldehydy. Ještě dříve publikoval Arai a kol. studii, kde byl použit měďnatý komplex ligandu na bázi 2-(pyridin-2-yl)imidazolidinu **5**.^[11] Navzdory výborným chemickým výtěžkům bylo dosaženo maximální enantioselektivity pouze 76 % *ee* (Schéma 3).

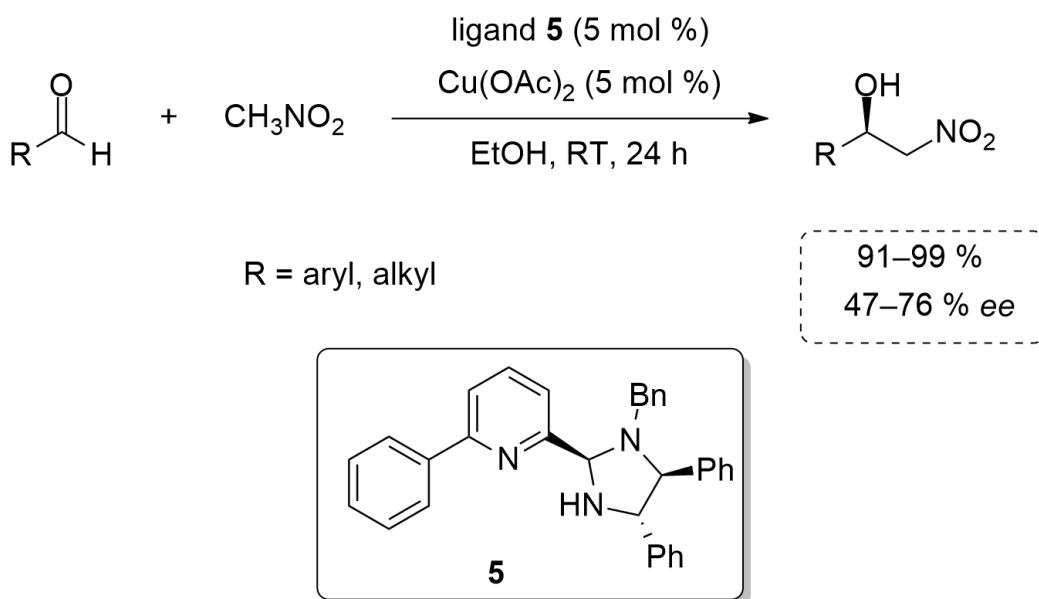


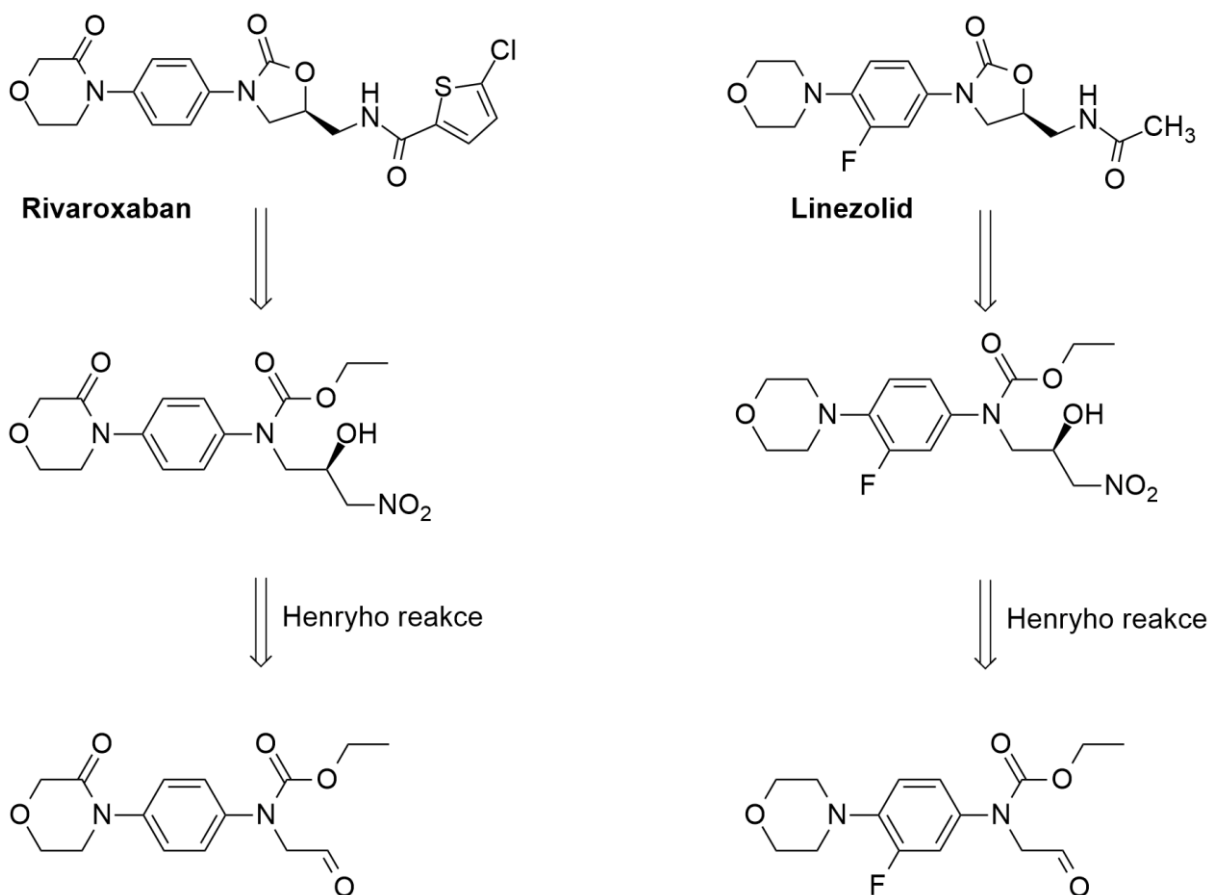
Schéma 3 Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná komplexem ligandu **5**

V Tabulce 1 jsou prezentovány výsledky adice nitromethanu na trojici vybraných aromatických benzaldehydů – nesubstituovaného, elektronově bohatého a elektronově deficitního – za katalýzy měďnatými komplexy ligandů **2–4**. Výčet testovaných aldehydů byl však mnohem širší, úspěšně reagovaly substráty s alkylovým, cykloalkylovým nebo heteroaromatickým skeletem se srovnatelnými hodnotami *ee*.^[8–10] Ze získaných dat vyplývá, že měďnaté komplexy ligandů obsahující isopropylovou skupinu v poloze 5- imidazolidinonového cyklu vykazovaly nejvyšší katalytickou aktivitu. Jejich účinnost ovšem byla podmíněna přítomností volné NH skupiny. Zavedením methylu na dusík v poloze 1- došlo k výraznému zhoršení katalytického působení (**2d**), nebo dokonce k úplné inaktivaci katalyzátoru (**2h**), a to pravděpodobně kvůli snížené koordinační schopnosti.^[8] Celkově enantioselektivněji probíhaly reakce za katalýzy komplexy ligandů s *anti*-uspořádáním substituentů, a to nejen v případě imidazolidinonů nesoucích isopropylový substituent^[8] (**2a–c**, **2i**), ale rovněž u benzylových^[10] (**4a–d**) a *tert*-butylových^[9] (**3a–c**) analogů. Zejména u prvně dvou zmíněných derivátů je zřejmé, že změna v absolutní konfiguraci na jednom ze dvou stereogenních center katalyzujícího ligandu vede k preferenci opačného enantiomeru produktu (**2a–c** oproti **2e–g** resp. **4a–d** oproti **4e–h**).

Tabulka 1 Srovnání katalytické aktivity měďnatých komplexů ligandů 2–4

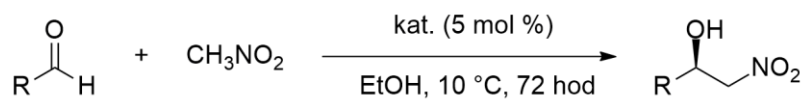
Ligand	Čas (h)	C ₆ H ₅		4-NO ₂ C ₆ H ₄		2-MeOC ₆ H ₄	
		Konverze (%)	ee (%)	Konverze (%)	ee (%)	Konverze (%)	ee (%)
2a	24–36	>97	92	>97	90	>97	92
2b	24–36	>97	89	>97	88	>97	89
2c	24–36	>97	62	>97	61	>97	63
2d	48	78	15	-	-	-	-
2e	48	85	-25	-	-	-	-
2f	48	80	-23	-	-	-	-
2g	24–48	90	-63	>97	-44	-	-
2h	48	0	0	-	-	-	-
2ch	48	84	27	-	-	-	-
2i	36	>97	-91	-	-	-	-
3a	144	81	93	93	86	88	92
3b	144	80	78	75	62	96	68
3c	144	87	88	99	80	94	89
3d	144	44	-45	31	-21	42	-52
3e	144	65	79	57	37	45	74
3f	144	47	65	52	11	35	37
4a	144	87	68	71	66	93	68
4b	144	80	76	54	74	73	79
4c	144	81	51	92	50	94	60
4d	144	85	68	87	61	90	67
4e	144	78	-66	74	-66	88	-67
4f	144	74	-43	61	-52	72	-54
4g	144	73	-40	85	-61	75	-46
4h	144	83	-12	88	<2	88	-7

Důležitost a užitečnost asymetrické Henryho reakce v rámci strategie syntézy průmyslově významných farmaceutických intermediátů byla demonstrována na příkladu přípravy prekurzorů léčiv antikoagulancia Rivaroxabanu^[12,13] a antibiotika Linezolidu^[13]. Společnou strukturní jednotkou obou farmak je oxazolidin-2-on se substitucí v poloze 5-, v důsledku čehož je molekula chirální. Jeho konstrukce byla v rámci retrosyntetického přístupu navržena pro obě léčiva z příslušného chirálního β-nitroalkoholu, pro jehož přípravu se nabízí asymetrická nitroaldolizace (Henryho reakce) (Obr. 3). Za katalýzy ligandovými komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů **2a**^[12,13] a **6a**^[13] byly cílové nitroalkoholy získány s enantioselektivitou až 88 % *ee*, s převládajícím zastoupením požadovaného izomeru (*R*)-.



Obrázek 3 Retrosyntéza vedoucí k přípravě intermediátů Henryho reakcí

Nevýhodou katalýzy homogenními katalyzátory je nutnost jejich separace z reakční směsi nějakou vhodnou separační metodou, přičemž tento krok nemusí být vždy jednoduchý. S tím souvisí také fakt, že možnost jejich opětovného využití je limitována. Řešení těchto nedostatků se nabízí prostřednictvím imobilizace katalyzátoru na pevný nosič.^[14] Byl proto připraven měďnatý komplex imidazolidinonu **2a** zakotvený kovalentní vazbou na polystyrenový kopolymer **6**^[15]. Jinou možností imobilizace bylo ukotvení chirálního komplexu **2a** koordinační vazbou pomocí karboxylové funkční skupiny, a to na povrch funkcionalizovaných magnetických nanočástic $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$ **7**^[16]. Tyto recyklovatelné formy katalyzátorů vykazaly v obou provedeních vysoké hodnoty enantioselektivity, která v případě aplikace kovalentně vázaného katalyzátoru **6** klesla po pěti reakčních cyklech adice nitromethanu na pivaloylaldehyd o pouhých 3 %, a pro nanočásticový katalyzátor **7** byl zjištěn dokonce nulový pokles enantioselektivity po deseti recyklacích (Schéma 4).



R = Ph, 2-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-PhC₆H₄, *t*-Bu

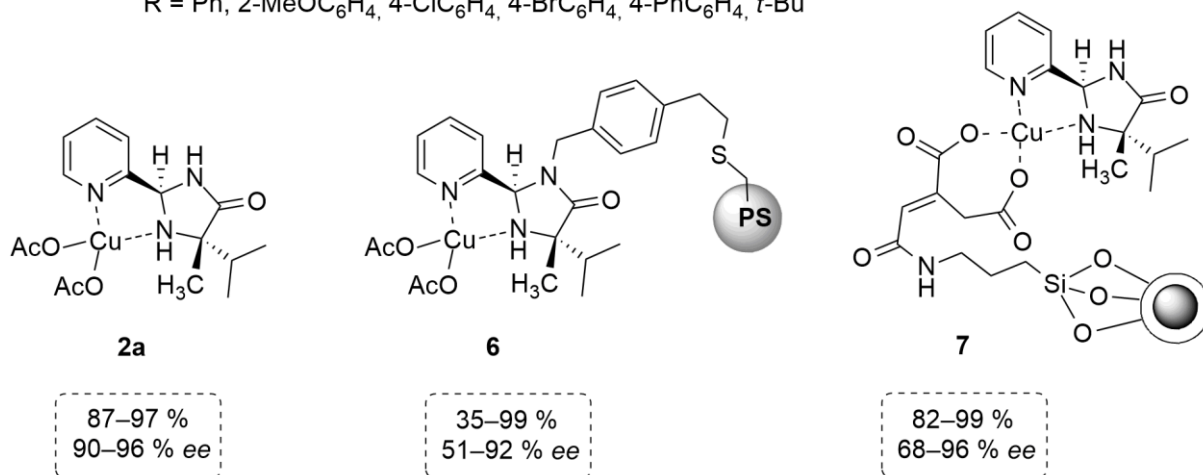
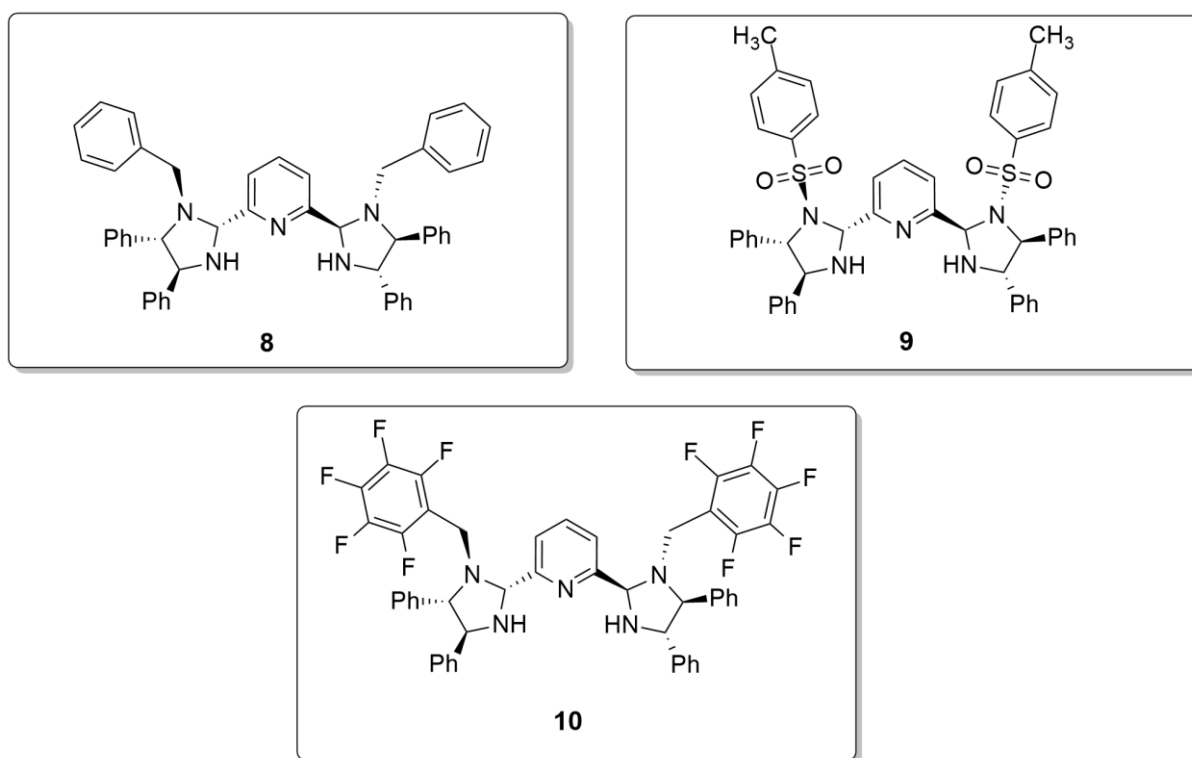


Schéma 4 Srovnání katalytické aktivity komplexů ligandů **2a**, **6** a **7**

1.3 2,6-Bis(imidazolidin-2-yl)pyridiny v enantioselektivní katalýze

Substituované 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridiny se v komplexech s přechodnými kovy chovají jako *N,N,N*-tridentátní ligandy. Ke kovovému iontu se volnými elektronovými páry koordinují atomy dusíku pyridinu a obou imidazolidinových cyklů (viz. Obr. 1). Syntéza těchto látek je analogická k přípravě mono-2-(imidazolidin-2-yl)pyridinů. Spočívá v kondenzaci pyridin-2,6-dikarbaldehydu se dvěma ekvivalenty chirálního diaminu nebo α -aminoamidu.^[17–20] V podkapitolách 1.3.1–1.3.3 je diskutováno využití komplexů ligandů 8–10 (Obr. 4) v enantioselektivní katalýze.



Obrázek 4 Ligandy na bázi 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinů 8–10

1.3.1 Komplexy s Cu^+ a Cu^{2+}

Měďný a měďnatý komplex 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinu 8 byl aplikován jako katalyzátor asymetrické cykloadice azomethiniminů na methyl- a ethyl-propynoáty (Schéma 5). Použití komplexů ligandu 8 s CuOAc i $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ vedlo k uskutečnění reakce s prakticky kvantitativním výtěžkem, a to během 2–3 hodin. Z hlediska enantioselektivity se nicméně ukázalo použití měďných komplexů výrazně efektivnější. Ačkoli byla provedena optimalizace reakčních podmínek, spočívající v použití různých rozpouštědel, přidavku báze (DIPEA) nebo snížení reakční teploty, kterým lze v některých případech zvýšit selektivitu reakce na úkor

reaktivity, získané hodnoty enantiomerních přebytků dosáhly maximální hodnoty 74 % *ee*. Přednostně vznikajícím izomerem v produktu byl enantiomer (*R*)-. Podle navrženého mechanismu je tato konfigurace preferována na základě sterického působení fenylových substituentů imidazolidinových kruhů. Reagující (*Z*)-azomethinimin přistupuje ke vznikajícímu acetylidu mědi koordinovanému k ligandu ze strany, která vykazuje nižší hodnotu vzájemné repulze těchto substituentů s benzenovým jádrem iminu.^[21] V následující práci, zabývající se touto reakcí katalyzovanou komplexy bis(oxazolidin)pyridinů s Cu(OAc)₂, došlo ke zvýšení enantioselektivity až 98 % *ee* dominantního enantiomeru (*R*)-.^[22]

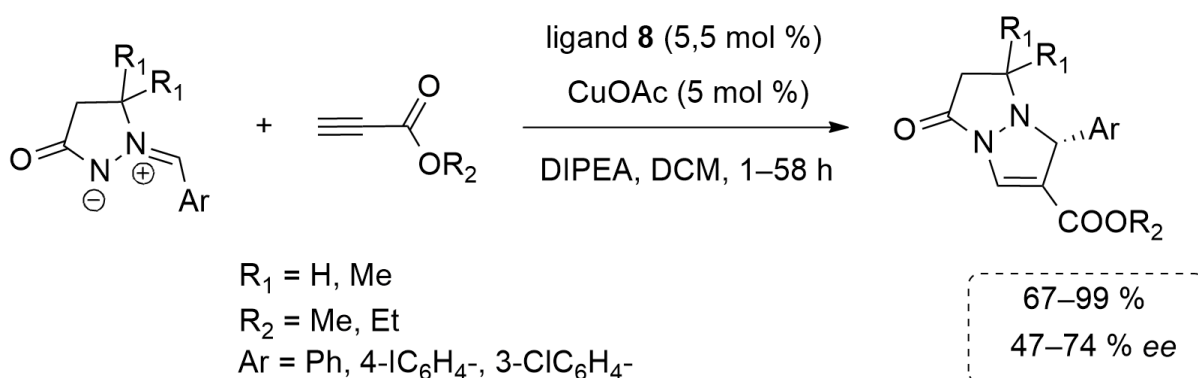


Schéma 5 Asymetrická [3+2]-cykloadice azomethiniminů s propyónáty

Při Mannichově reakci difenylmethyleniminu methyl- nebo ethyl-glycinátů s *p*-nosyl- nebo *p*-tosyliminy aromatických aldehydů projevil 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridin **8** v komplexu s Cu(OTf)₂ vynikající schopnost asymetrické indukce (Schéma 6). Reakční spektrum zahrnovalo iminy odvozené od benzaldehydu, mono- a polysubstituovaných benzenkarbaldehydů s elektrondonorními i elektronakceptorními skupinami nebo thiofen-2-karbaldehydu. Protože dochází ke vzniku dvou stereogenních center, produktem reakce jsou čtyři izomerní formy. S výjimkou iminu 2-brombenzaldehydu, kde došlo k mírné preferenci vzniku izomeru *anti*-, byla reakce *syn*-selektivní s diastereo selektivitou zpravidla nad 95 % dominantního diastereoizomeru a enantioselektivitou až 99 % *ee*. Za použití *o*-nosylbenzylideniminu však reakce vůbec neprobíhala. Příčinou by zřejmě mohla být koordinace 2-NO₂ skupiny ke katalyzujícímu kovu, čímž dochází k jeho zablokování a ztrátě katalytického účinku. Stejně tak reakce alifatických sulfonyliminů nebo náhrada výchozího glycinesteru za alaninový derivát vedly k nulové reaktivitě.^[23]

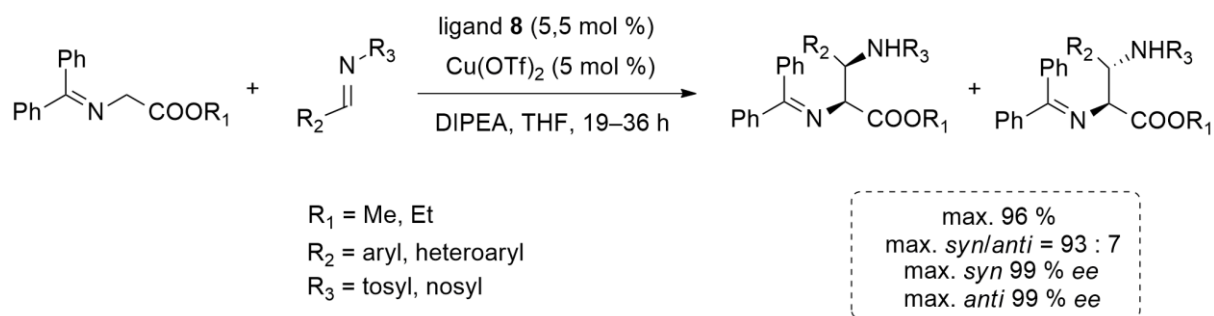


Schéma 6 Asymetrická Mannichova reakce

Měďnaté komplexy 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinu **8** účinně katalyzovaly také řadu [3+2] cyklizačních reakcí využívajících esterů arylidenaminoctové kyseliny připravitelné z glycinu. Z nich lze vygenerovat 1,3-dipolární azomethinylid, který reaguje s vhodným dipolarofilním činidlem, např. polarizovaným alkenem. Reakcí vzniká produkt s pyrrolidinovým cyklem. Schéma 7 naznačuje možná diastereoizomerní uskupení produktů těchto syntéz.^[17,24-27]

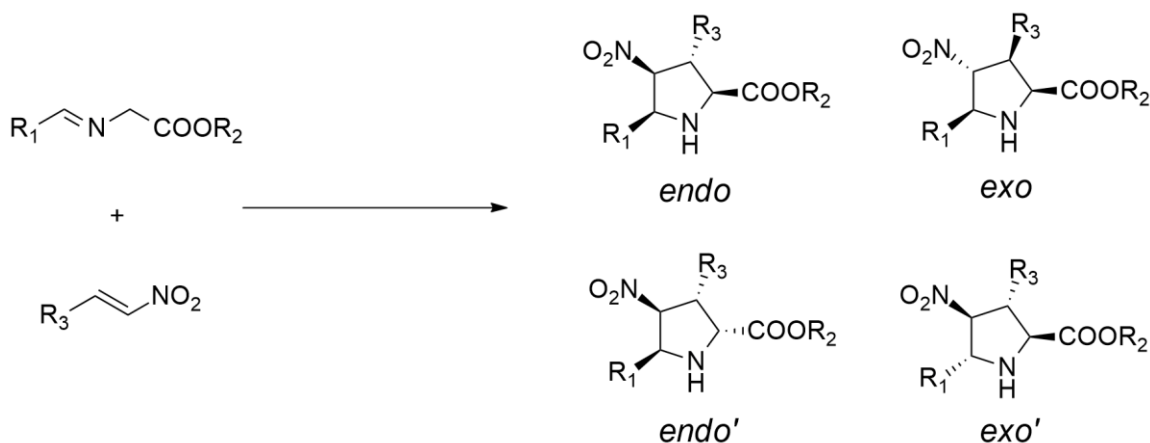
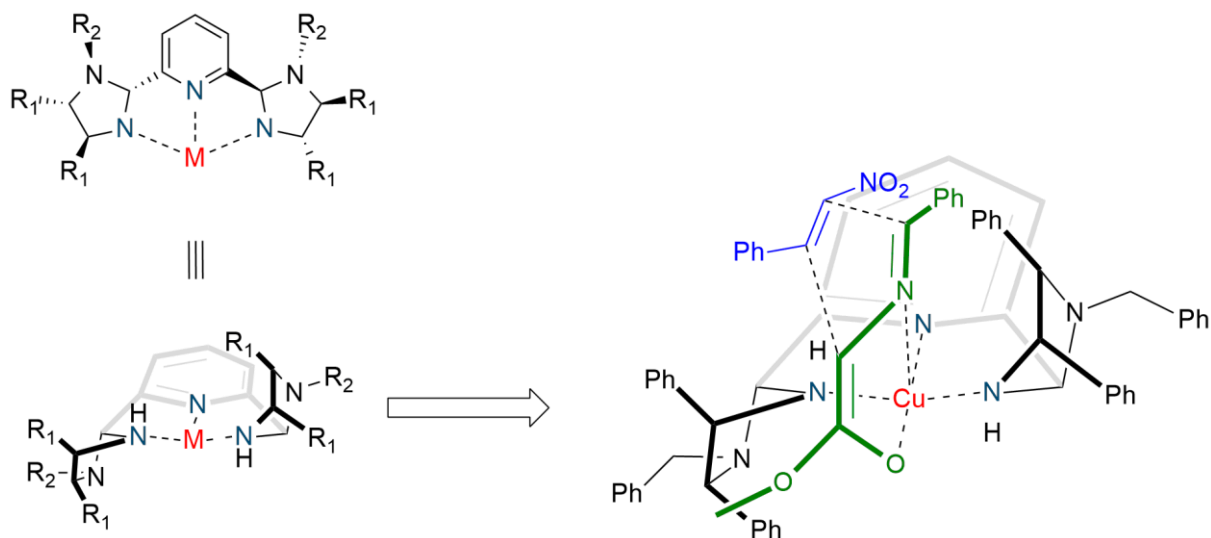


Schéma 7 Diastereoizomerní formy pyrrolidinových cyklů

Při cykloadiční reakci různých benzylden- a naftylideniminů s β -nitrostyreny (Schéma 8 – cesta A) bylo po optimalizaci reakčních podmínek dosaženo selektivity u všech substrátů ≥ 95 % favorizovaného *endo*-uspořádání substituentů ve výtěžcích 60–99 %. Vyjma iminoesteru nesoucího 2-naftylový skelet, kde *ee* v *endo*-produktu dosáhlo hodnoty 87 %, byly ostatní deriváty získány v přebytku více než 90 % *ee*. Kromě aromatických nitroalkenů byly použity také alifatické alkeny se srovnatelnými výsledky. Nahrazení výchozího methylesteru glycinu za methylester alaninu vedlo ke snížení reaktivity, a tedy výraznému prodloužení reakčního času, avšak se zachovanou selektivitou.^[17] *Endo*-selektivně probíhala taktéž cykloadice 1*H*-indol-3-ylnitroalkenů (Schéma 8 – cesta B). Enantioselektivita u těchto látek ovšem poklesla k hodnotám kolem 70 % *ee* a výtěžky byly průměrné (57–93 %).^[24]

Na základě zjištěné konfigurace produktu byla vysvětlena *endo*-selektivita této [3+2] dipolární cykloadice pomocí modelu pravděpodobného tranzitního stavu (Obr. 5). Jeho formování předpokládá koordinaci iminoesteru (resp. jeho azomethinylidu) k centrálnímu atomu kovu z ekvatoriální a horní axiální strany. Přístup nitroalkenu je umožněn z druhého kvadrantu. Aby vznikl výsledný pyrrolidinový derivát s konfigurací (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-, musí axiální pozici zaujmout atom dusíku iminoesteru, což vede k přístupu iminu z *Re*-strany molekuly, který je výhodný z hlediska zamezení sterické interakce.^[17]



Obrázek 5 Navržený tranzitní stav reakce benzyldeniminu s β -nitrostyrenem

Volbou vhodného výchozího nitroalkenu se nabízí možnost vybudování rozličných polycyklických pyrrolidinů. Příkladem takových sloučenin, které byly připraveny asymetrickou reakcí využívající katalýzu měďnatým komplexem 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinu **8**, jsou deriváty chromanu s pěti stereocentry (Schéma 8 – cesta C). Při jejich syntéze se vycházelo ze substituovaných *o*-nitrovinylfenoxyakrylátů, které s iminoestery reagovaly vysoce *endo*-selektivně s vynikající enantioselektivitou více než 90 % *ee*. Chemické výtěžky se pak pohybovaly s ohledem na substituci v rozmezí 50–83 %. Konjugovaná adice na aktivovanou dvojnou vazbu poskytující finální tricyklický systém je katalyzována přidavkem báze. Tato intramolekulární cyklizace proběhla s vysokou diastereoselektivitou a se zachováním enantiomerní čistoty.^[25]

Dalším příkladem, kdy vybudování pyrrolidinového kruhu dalo za vznik tricyklické strukturní jednotce, byla cykloadiční reakce využívající elektrofilní indoly (Schéma 8 – cesta D). Ačkoliv se indoly běžně chovají nukleofilně a podléhají ataku elektrofilu do polohy 3, zavedením elektronakceptorních substituentů je možné reaktivitu obrátit. Reakční spektrum tak zahrnovalo použití *N*-arylsulfonyl-, *N*-acetyl- nebo *N*-alkoxykarbonyl-3-nitroindolů, dále doplněné o *N*-Ts-3-nitroindoly se substitucí na benzenovém jádře. Narozdíl od zmíněných reakcí nitroalkenů, pro něž byla zjištěna preference *endo*-konfigurace vznikajících pyrrolidinů, vedla tato reakce k *exo'*-formě pyrrolidinu s diastereoselektivitou až 100 % a enantioselektivitou převážně >97 %. *Exo'*-selektivně probíhala reakce také pro substituované aryliminoestery, ačkoliv u 2-brombenzylidenaminacetátu byl pozorován citelnější pokles *ee* na 65 %. Stereoselektivita byla vysvětlena stereochemickou analýzou reagujících sloučenin vytvářející prostorové uspořádání tranzitního stavu s nejnižší energií.

[3+2] Cyklizační reakce iminoesterů s methylenindolinony, jejichž exocyklická dvojná vazba vystupuje jako dipolarofil, vytváří funkcionalizované spirocyklické oxindol-3,3'-pyrrolidiny (Schéma 8 – cesta E). Cykloadice probíhala *endo*-selektivně v souladu s konfigurací pyrrolidinů získaných z fenylní a indolyl- *trans*-nitroalkenů. Obecně selektivněji reagovaly jak elektronově bohaté, tak rovněž elektronově deficitní arylmethylenindolinony s objemně substituovanými fenylovými jádry na dvojnou vazbu, a to s enantioselektivitou v rozsahu 90–98 % *ee*. Syntetizovány byly také pyrrolidinové deriváty s *n*-propylovým nebo 2-furylovým substituentem v pozici 4- (85–92 % *ee*).^[27]

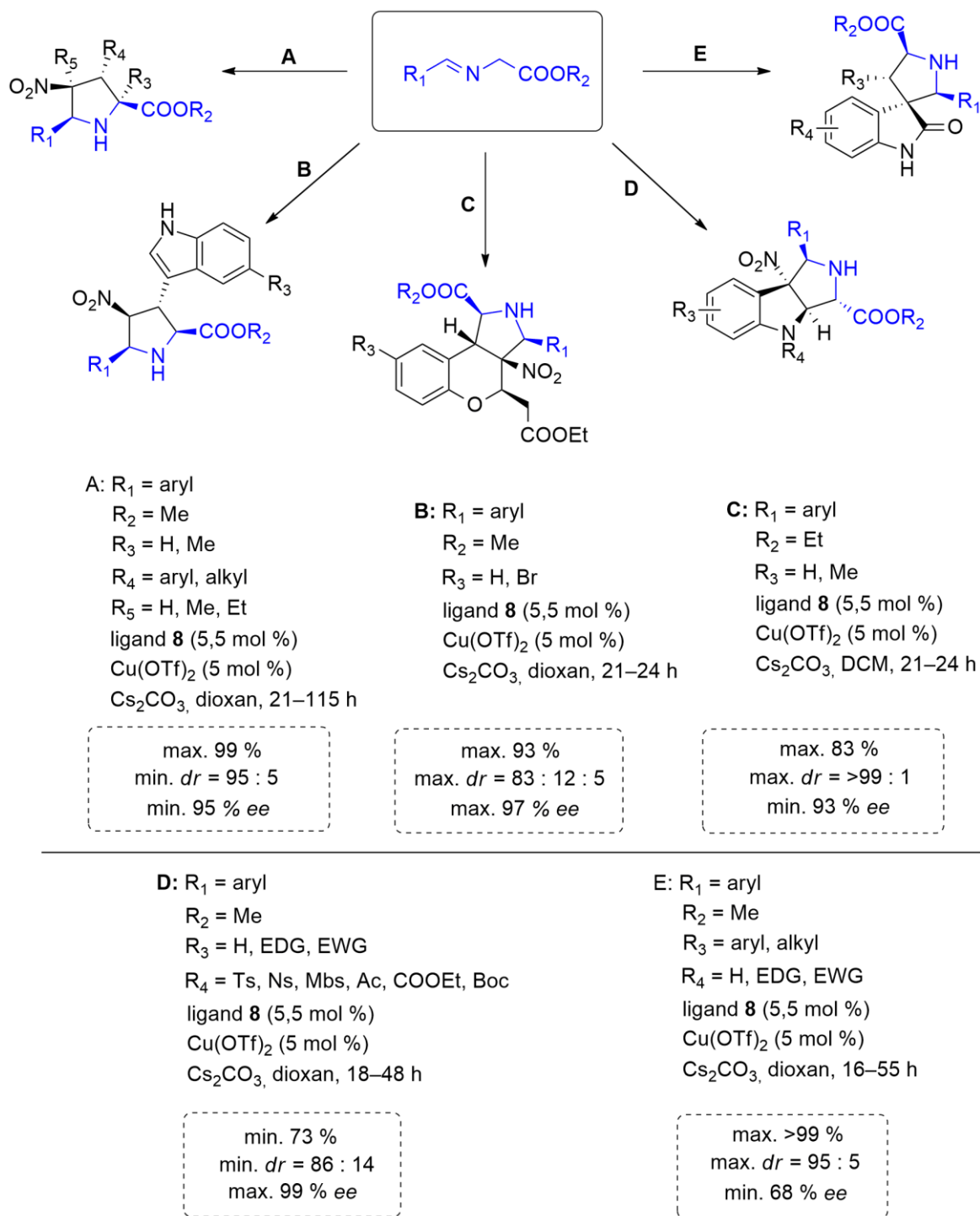
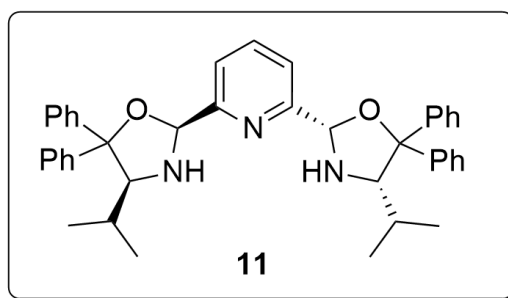


Schéma 8 Přehled asymetrických syntéz vedoucích k pyrrolidinovým cyklům

Naproti tomu, nevýraznou enantioselektivitu projevil měďnatý komplex ligandu **8** při Friedel-Craftsově alkylationi indolu β -nitrostyrenem. Ačkoli bylo dosaženo 99% výtěžku během 24 hodin, výsledná hodnota enantiomerního přebytku byla velmi nízká (30 % *ee*). V případě této reakce se jako účinnější katalyzátor osvědčil měďnatý komplex 2,6-bis(oxazolidin-2-yl)pyridinu **11** (Obr. 6), který stejnou reakci katalyzoval s enantioselektivitou 75 % *ee*.^[28]



Obrázek 6 2,6-Bis(oxazolidin-2-yl)pyridinový ligand **11**

1.3.2 Komplexy s Ni²⁺

Pro asymetrickou Friedel-Craftsovu alkykaci indolů substituovaných v poloze 2- vinylskupinou se nicméně jako vhodný katalyzátor osvědčil nikelnatý komplex 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinu **8**. Naopak, zde se komplex 2,6-bis(oxazolidin-2-yl)pyridinu **11** ukázal být nevhodným pro reakci těchto reaktivních substrátů, neboť jeho působením vznikalo větší množství produktu dimerizace. Nitrostyreny s elektronakceptorními i elektrondonorními skupinami či 2-(2-nitrovinyl)furan byly za katalýzy Ni(OTf)₂ koordinovaného ligandem **8** úspěšně zavedeny do polohy 3- alkenylindolového jádra s výtěžky přes 80 % a enantioselektivitou 74–86 % *ee*. V případě použití alifatických nitroalkenů však došlo k výraznému snížení reaktivity i selektivity, a to až na pouhých 5 % *ee* (Schéma 9). [29]

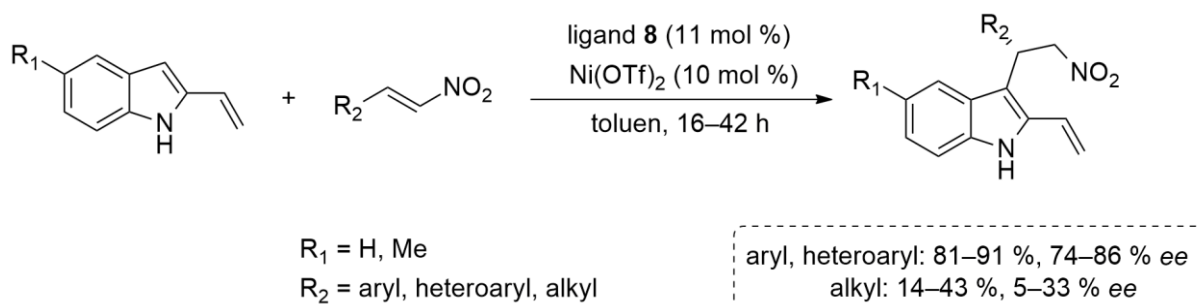


Schéma 9 Asymetrická Friedel-Craftsova alkykace 2-vinylindolů

Asymetrická nitro-Mannichova reakce *N*-Boc-iminoindolinonu s nitromethanem probíhala snadno za katalýzy komplexem NiCl₂ a ligandu **8** (Schéma 10). Série substrátů byla dále doplněna o deriváty isatinu lišící se substitucí na indolovém dusíku, resp. benzenovém jádře. Příslušné aminooxindoly byly získány ve výtěžcích v rozmezí 71–99 % a enantioselektivitou 78–95 % *ee*, vyjma produktu reakce ketiminu nesoucího v poloze 1- acetylskupinu, u něhož klesl výtěžek na 19 % a enantioselektivita na *ee* 57 %. Adice nitroethanu poskytla indolon se dvěma stereogenními centry v diastereoizomerním poměru

4 : 1 a vysokou enantioselektivitou pro oba z nich. Na rychlost reakce měl příznivý vliv přídavek báze (DIPEA). Byl navržen reakční model, který předpokládá generování nukleofilního nitronátu. Ten atakuje imin aktivovaný koordinací volného páru dusíku k Lewisovsky kyselému katalyzujícímu komplexu. Přístup nitronátového aniontu je snazší z druhého kvadrantu reakční sféry (analogicky jako přistupuje nitrostyren na obrázku 5).^[30]

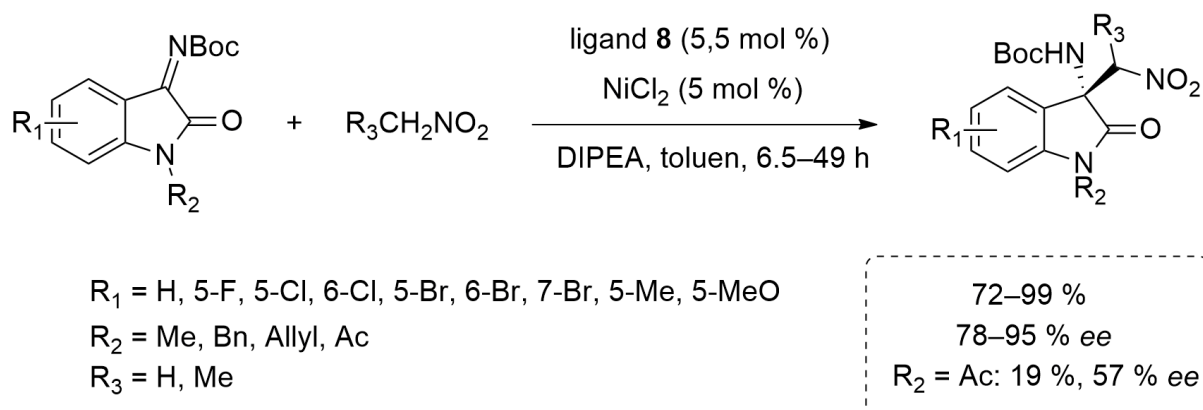


Schéma 10 Asymetrická nitro-Mannichova reakce *N*-Boc-iminoindolinonů

Zatímco v rozpouštědlech jako toluen, diethylether nebo dioxan probíhala reakce s výtěžky až 99 %, v methanolickém prostředí došlo k výraznému potlačení vzniku nitro-Mannichova produktu. Příčinou se ukázala být konkurenční adice MeOH na iminovou funkční skupinu vedoucí k hemiaminalu, který byl hlavním produktem této reakce. V rámci samostatné studie byly následně připraveny (*R*)-*N,O*-acetyly se selektivitou 78–90 % *ee*. Ze všech zkoumaných alkoholů byl MeOH nejreaktivnější, s EtOH reagovaly isatinové deriváty výrazně pomaleji a v případě *i*-PrOH byl hemiaminal formován jen ve stopovém množství. Mezi kyslíkaté nukleofily patří též peroxidy. *tert*-Butylhydroperoxid resp. kumylhydroperoxid se podařilo adovat na isatinové deriváty s vysokými výtěžky a dobrou enantioselektivitou 88–94 % *ee*.^[31]

Knihovna spirocyklických sloučenin oxindolů připravených asymetrickou variantou syntézy byla rozšířena o thiochromanové deriváty. Tandemová Michaelova/aldolová reakce methylenindolinonů s thiosalicylaldehydem (Schéma 11) však za analogických katalytických podmínek vhodných pro syntézu spirocyklických pyrrolidinů (Schéma 7 – cesta E) poskytovala pouze nízké výtěžky a nízkou enantioselektivitu. Tento problém byl vyřešen záměnou $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ za $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ a nepřítomností báze. Produkty s různě substituovanými thiochromanovými kruhy byly za těchto podmínek připraveny se zpravidla vysokou diastereoselektivitou a enantioselektivitou 54–94 % *ee* v závislosti na typu substituentu.

Výjimku představovaly spirooxindoly substituované na dusíku methyl resp. acetylovou skupinou. Ačkoli byly získány s vysokým výtěžkem, enantiomerní přebytky klesly pod 10 % ee.^[32]

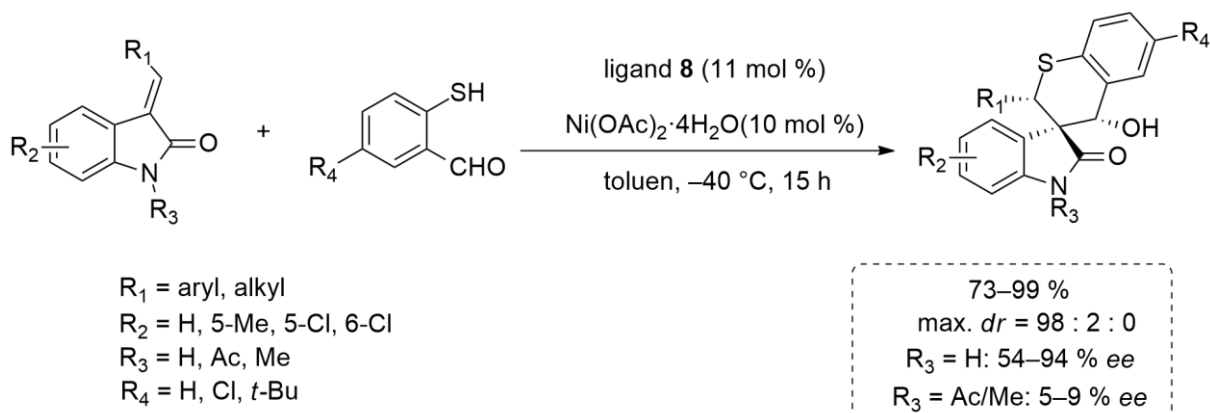


Schéma 11 Asymetrická sekvenční reakce methylenindolinonů s thioalicylaldehydy

Na strukturu substituovaných 3-methylenindolin-2-onů lze rovněž pohlížet jako na *N,N*-disubstituované α,β -nenasycené amidy, které vykazují elektrofilní povahu. Například reagují se vhodně substituovanými indoly ve smyslu Friedel-Craftsovy alkylace (Schéma 12). Doposud výlučně používaný *N*-benzylovaný ligand **8** byl nahrazen tosylovaným analogem **9**, jehož komplex s $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ poskytl během 1 h kvantitativní výtěžek modelové reakce *N*-Boc-methyl-2-(2-oxoindolin-3-yliden)acetátu s indolem s diastereoselektivitou i enantioselektivitou přes 90 %. Indolylmethany získané z různě substituovaných indolů vykazovaly vysoký enantiomerní přebytek, na druhou stranu, substituce na indolinovém skeletu vedla ke snížení hodnot ee. Reakce neprobíhala u derivátů indolinonu, které na atomu dusíky byly nesubstituované nebo místo Boc skupiny obsahovaly fenyl. *N*-methylindol reagoval se sníženým výtěžkem i ee. Převládající *anti*-konfigurace v produktu, vznikajícího kinetickým řízením reakce, je v souladu s teorií přístupu indolu i protonu ke dvojně vazbě ze stejné strany (Obr. 7). Nicméně, během čištění sloupcovou chromatografií na silikagelu došlo k epimeraci produktu, což vedlo ke změně poměru diastereoizomerů ve prospěch termodynamicky stabilnějšího.^[18]

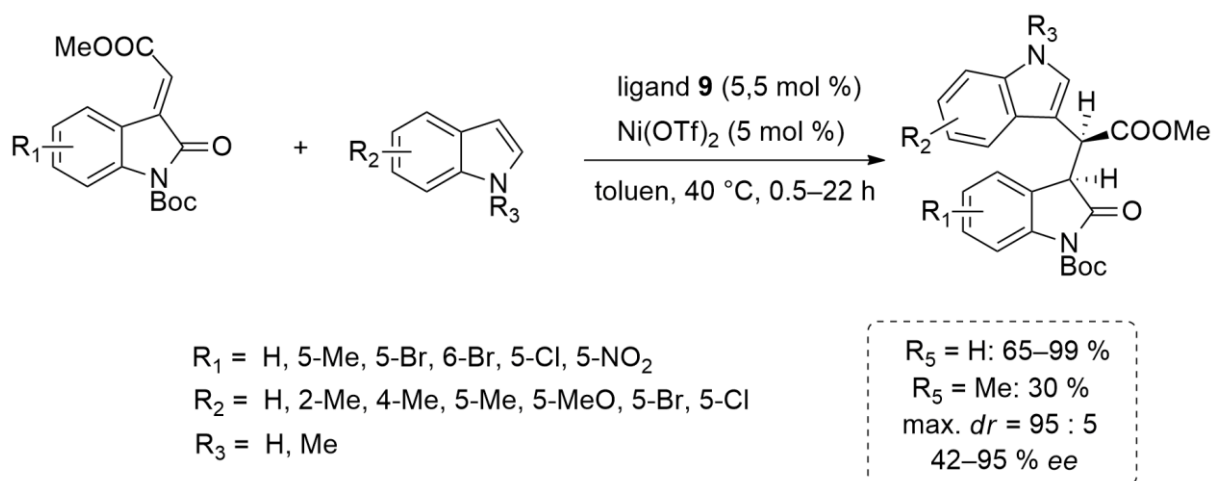
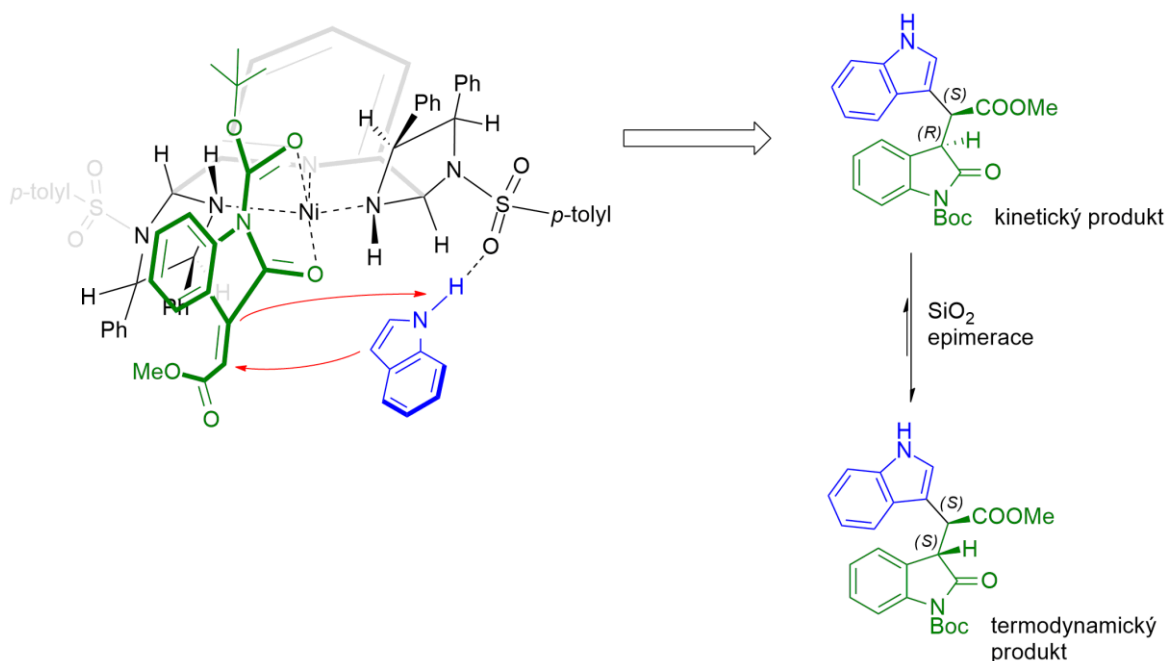


Schéma 12 Asymetrická Friedel-Craftsova alkylace indolů substituovanými 3-methylenindolin-2-ony



Obrázek 7 Produkt kineticky řízené reakce a jeho následná epimerace na SiO₂

Aza-Henryho reakce nitromethanu s aromatickými *N*-Boc-aldiminy katalyzovaná nikelnatým komplexem ligandu **8** poskytovala v přebytku (*R*)-enantiomer produktu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití iminu odvozeného od *o*-chlorbenzaldehydu (97% výtěžek, 93% ee). Aplikací komplexu **8** s CoCl₂ byly získány produkty s převládajícím opačným enantiomerem. *N*-Tosylaldiminy poskytovaly produkty aza-Henryho reakce katalyzované kobaltnatým komplexem ligandu **8** s přebytkem (*S*)-izomeru až 87 % ee .^[33]

Dalším příkladem uplatnění nikelnatého komplexu 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinu **8** v enantioselektivní katalýze je asymetrická jodolaktonizace, při níž byly syntetizovány laktony obsahující stereogenní centrum s jodmethylovou skupinou (Schéma 13). S využitím $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ byl z 5-fenylhex-5-enové kyseliny reakcí s *N*-jodsukcinimielem získán 5-jodmethyl-5-fenylvalerolakton v 85% výtěžku a přebytkem 78 % *ee*. Zavedení elektrondonorních substituentů na benzenové jádro zlepšilo selektivitu až na 89 % *ee*. Náhrada aromatického jádra alifatickým řetězcem naproti tomu způsobila mírný pokles enantioselektivity, při srovnatelné reaktivitě. Nižší hodnota *ee* (53 %) byla zjištěna u γ -butyrolaktonu vzniklého z kyseliny 4-fenylpent-4-enové. ^[34]

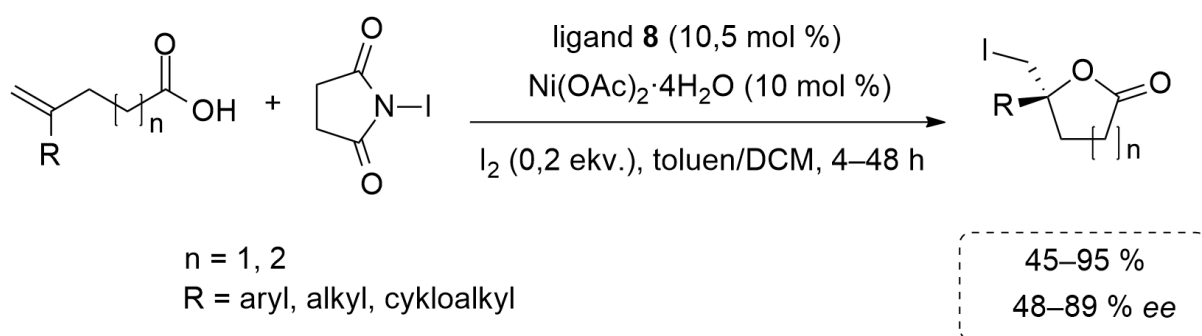


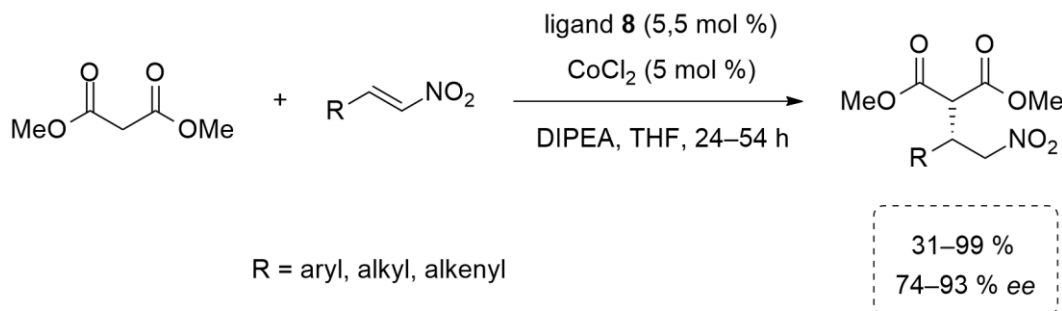
Schéma 13 Asymetrická jodolaktonizace

1.3.3 Komplexy s Co^{2+} a Zn^{2+}

Z dalších tranzitních kovů 4. periody byly v enantioselektivní katalýze použity komplexy 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinů s kobaltem a zinkem. Kromě již výše uvedené enantioselektivní přípravy (*S*)-obohaceného produktu adice nitromethanu na *N*-tosylované iminy arenkarbaldehydů^[33], byl komplex ligandu **8** s koordinačně vázaným CoCl_2 aplikován v asymetrické Michaelové adici dimethyl-malonátu na nitroalkeny (Schéma 14 (A)). Enantioselektivita se pohybovala v intervalu 74–93 % *ee*. Nejvyšší selektivita byla pozorována u nitrostyrenů s elektronakceptorní skupinou, alifatických nitroalkenů a konjugovaného nitrodienu. Při zvolené reakční teplotě 0 °C byly ovšem izolované výtěžky nízké. S ohledem na fakt, že adice probíhala bez přítomnosti báze jen velmi pomalu a neprobíhala vůbec za katalýzy jak kobaltnatým komplexem PyBOX ligandu, tak i imidazolidinového ligandu, jehož vodíky aminoskupin byly nahrazeny methylskupinami, byl přijat navržený katalytický cyklus, který je vyjádřen ve schématu 15. Nejprve dochází k bazicky katalyzované deprotonaci kyselého vodíku imidazolidinu vedoucí k uvolnění chloridového aniontu z koordinační sféry. Následně

se koordinuje malonát v enolátové formě k atomu kobaltu, přičemž atom vodíku z malonátu přechází zpět na ligand. Poté probíhá vlastní adice malonátu na nitroalken. Použitím γ,δ -nenasycených β -ketoesterů místo malonátu lze snadno dospět k chirálním polysubstituovaným cyklohexenům (Schéma 14 (B)). Dvojnásobná sekvenční Michaelova reakce poskytla příslušný produkt s poněkud horší selektivitou.^[35]

(A)



(B)

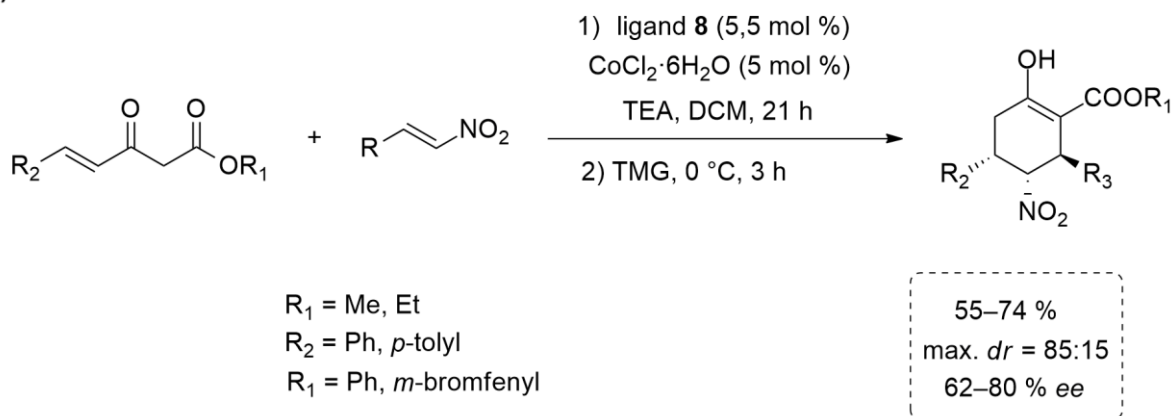


Schéma 14 Asymetrická Michaelova adice 1,3-dikarboonylových sloučenin na β -nitroalkeny

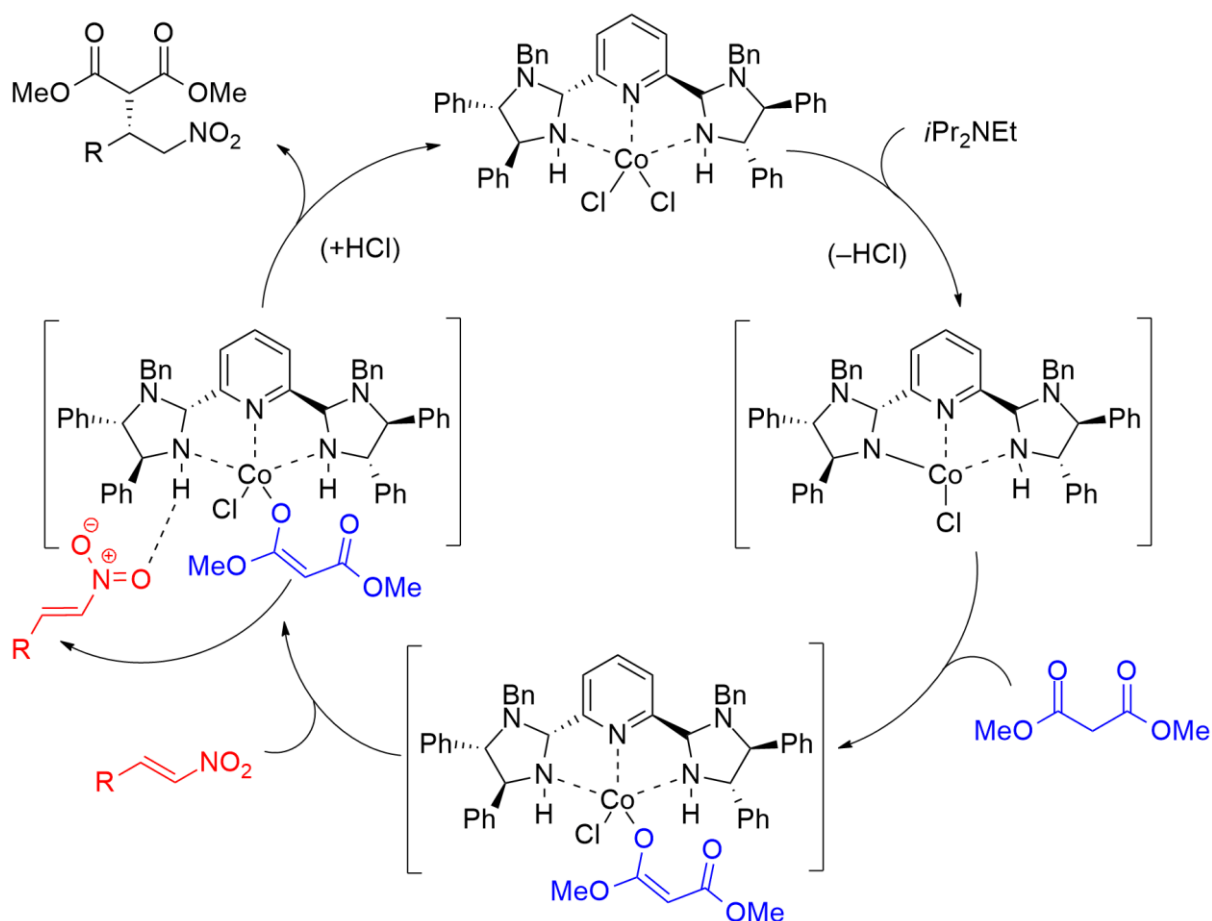
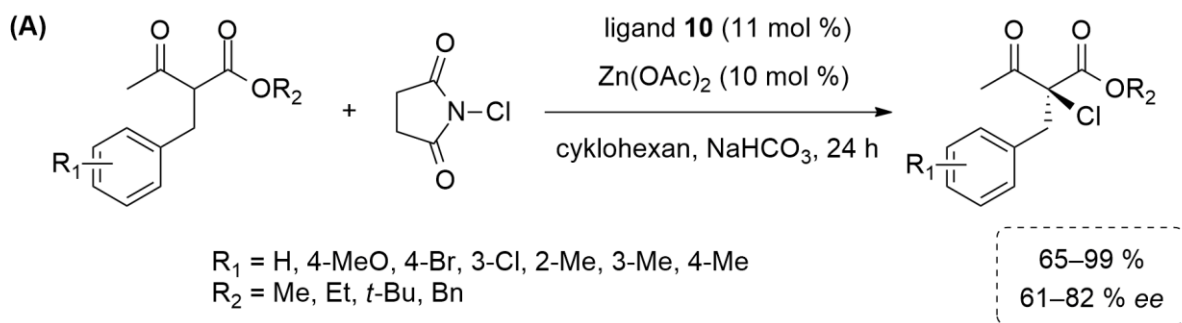


Schéma 15 Navržený katalytický cyklus Michaelovy adice dimethyl-malonátu na nitroalkeny

V další práci z roku 2020 bylo použito zinečnatých komplexů 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinů pro enantioselektivní chloraci β -ketoesterů (Schéma 16 (A)). Aplikace komplexu ligandu **8** ve srovnání s dalšími ligandy poskytla nejvyšší enantioselektivitu. Zajímavý byl zejména rozdíl ve výsledcích se strukturně příbuzným 2-mono(imidazolidin-2-yl)pyridinem **12**. Katalytická aktivita jeho komplexu byla sice vysoká, ale reakce probíhala s nízkou enantioselektivitou (Schéma 16 (B)). Reaktivitu a enantioselektivitu katalyzátoru se podařilo zvýšit vhodnou substitucí na imidazolidinových dusících. Komplex ligandu **10** nesoucí pentafluorbenzylové substituenty poskytl nejlepší výsledky enantioselektivnosti, přes 70 % *ee*. Ze všech testovaných činidel byla chlorace nejselektivnější pro *N*-chlorsukcinimid. Alkylacetoacetáty s různými substituenty benzylového typu v α -poloze poskytovaly produkt chlorace s enantioselektivitou v úzkém rozmezí 74–82 % *ee*. Chlorace do α -polohy 2-oxocykloalkancarboxylátů probíhala se sníženou selektivitou, a to 53 % *ee* u pětičlenného, resp. 61 % *ee* u šestičlenného derivátu (Schéma 16 (C)). Analogická bromace ethyl-2-benzyl-3-oxobutanoátu pomocí NBS proběhla s výrazně nižší enantioselektivitou 21 % *ee* a s výtěžkem pouze 46 %.^[19]



(B) Pro reakci, kde $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Et}$:

Ligand	Výtěžek (%)	ee (%)
8	60	60
10	86	70
12	98	13

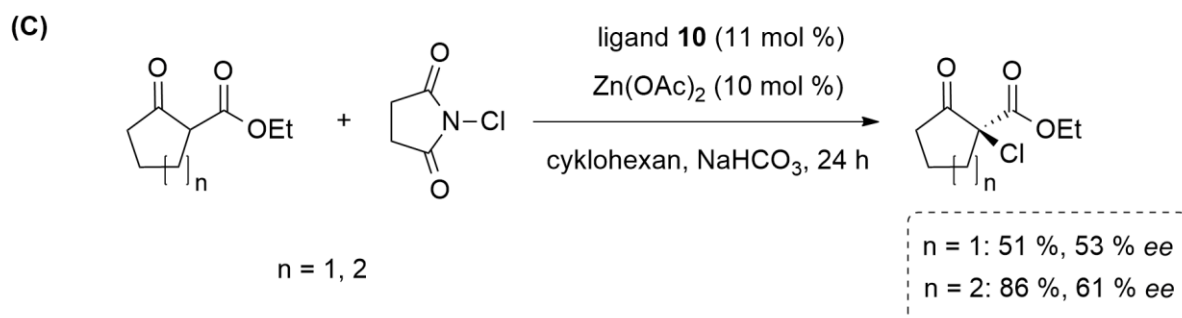
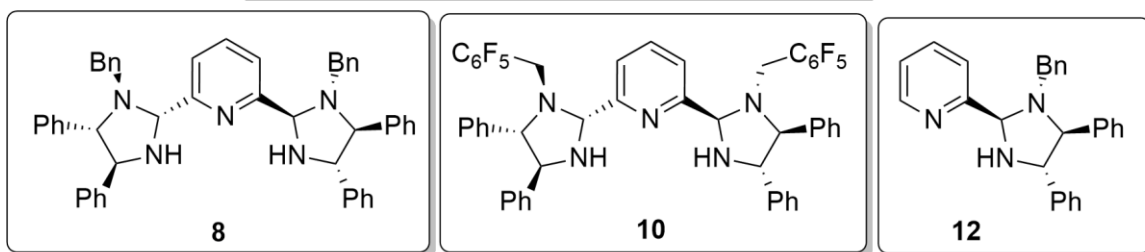


Schéma 16 Asymetrická chlorace β -ketoesterů

1.4 1,3-Bis(imidazolidin-2-yl)benzeny

1.4.1 1,3-Bis(imidazolidin-2-yl)-2-jodbenzen v organokatalýze

1,3-Bis(imidazolidin-2-yl)-2-jodbenzen **13** byl použit v oblasti organokatalýzy pro kaskádovou Michaelovu adici a následnou Henryho reakci thiosalicylaldehydu s různými arylnitroalkeny za vzniku substituovaných thiochromanů (Schéma 16 (A)). V rámci optimalizování reakčních podmínek byla pro modelový derivát zjištěna vyšší enantioselektivita u diastereoizomeru s konfigurací *syn*-. Dále byla pozorována vyšší katalytická aktivita sloučeniny **14** než v případě analogického katalyzátoru majícího v poloze 2- benzenového jádra vodíkový substituent **15**. Jeho *anti*-izomer, který byl majoritním produktem přípravy, vykazoval enantioselektivitu velmi nízkou (Schéma 17 (B)). Vliv na katalytickou aktivitu a enantioselektivitu má rovněž substituce na dusíku v poloze 1- imidazolidinového kruhu. Nejvhodnějším substituentem byl vyhodnocen stericky objemný anthracen-9-ylmethyl. V případě jeho použití nebyl u žádné z provedených reakcí pozorován výtěžek příslušného arylthiochromanu méně než 97 %, přičemž převažující diastereomerní formou byl vždy produkt s *anti*- konfigurací. Enantiomerní přebytky produktů (u *anti*-diastereoizomerní formy) ovšem byly spíše průměrně, s maximální hodnotou 65 % *ee*.^[36,37]

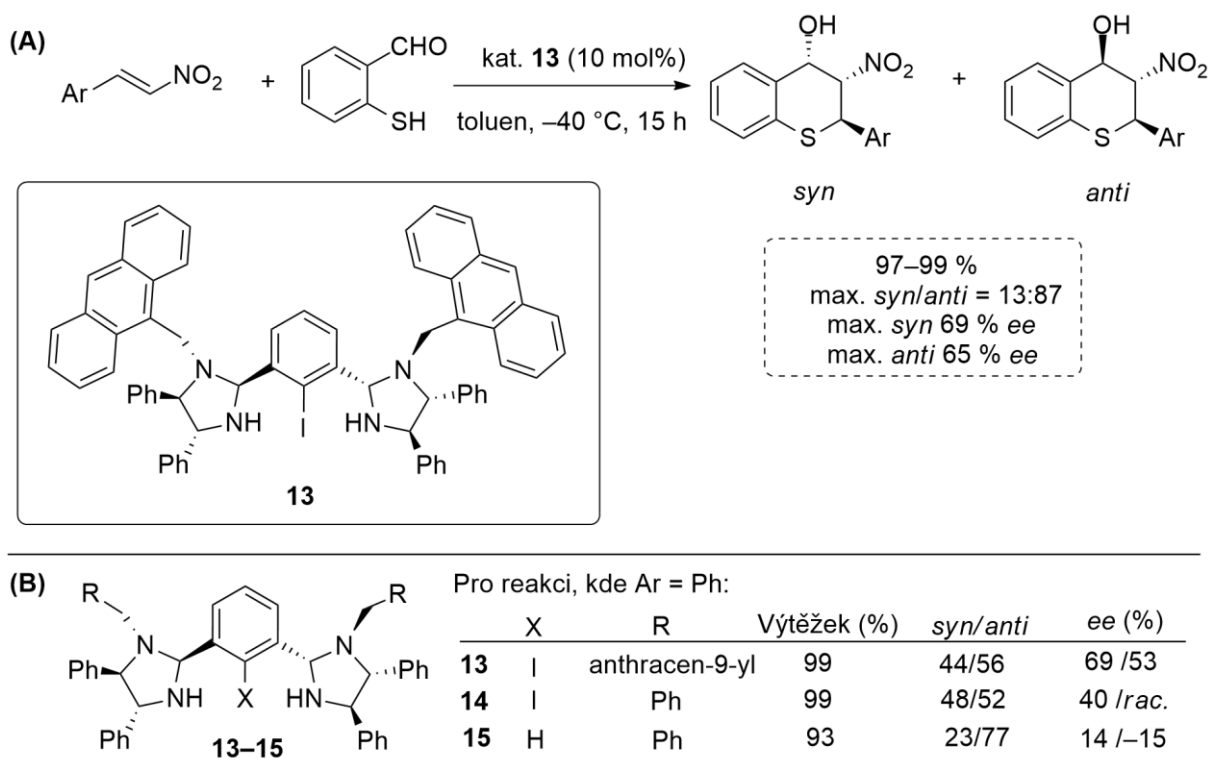
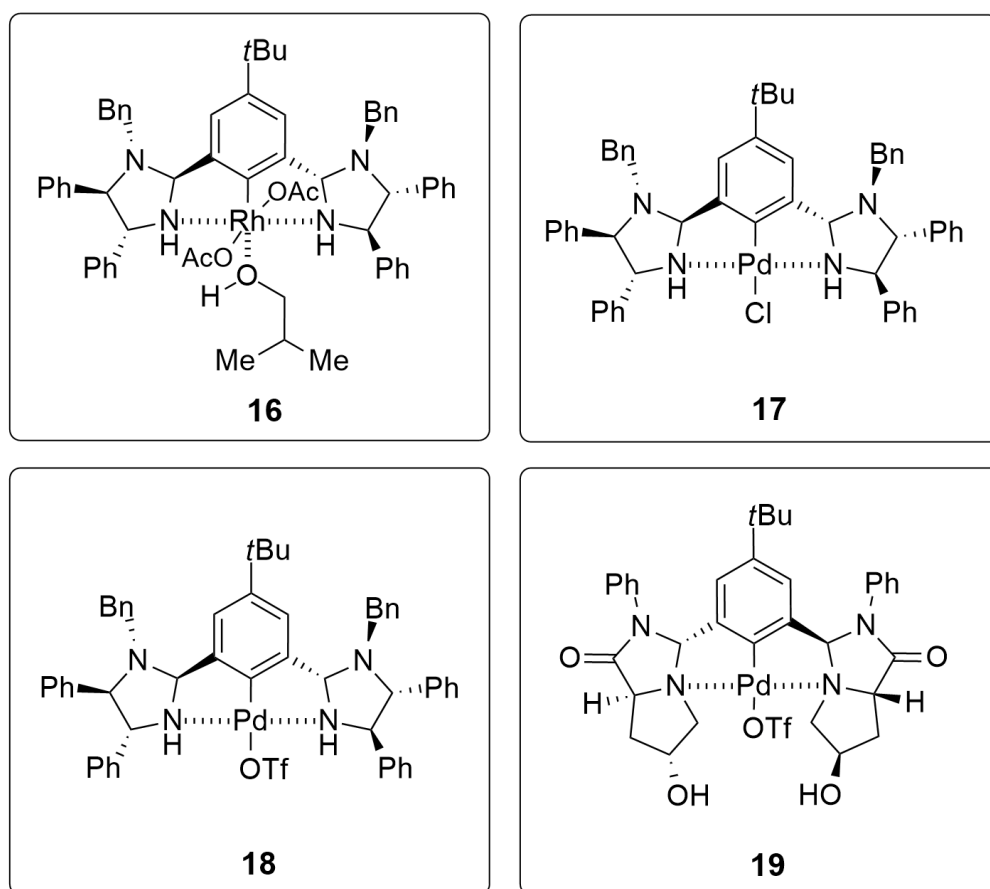


Schéma 17 Asymetrická sekvenční reakce β -nitrostyrenů s thiosalicylaldehydy

1.4.2 1,3-Bis(imidazolidin-2-yl)benzeny v enantioselektivní katalýze

Formální náhradou pyridinového cyklu za fenylen dojde ke ztrátě jednoho z koordinačních center ligandu, avšak otevírá se tím možnost připojit centrální atom kovu na uhlík v poloze 2- kovalentní vazbou. Pro účely asymetrické katalýzy byly vyvinuty 1,3-bis(imidazolidin-2-yl)benzenové komplexy rhodia a palladia zobrazené na obrázku 8. Komplex **16** byl připraven reakční sekvencí vycházející z 5-(*tert*-butyl)isofthalové kyseliny. Její redukce a následná parciální oxidace poskytla 5-(*tert*-butyl)isofthalaldehyd, který byl podroben kondenzační reakci se dvěma ekvivalenty funkcionalizovaného diaminu. Do struktury 1,3-bis(imidazolidin-2-yl)benzenového ligandu byl kov začleněn C–H insercí, a to reakcí s $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Záměnou aniontu vznikl výsledný komplex **16** (Schéma 18 (A)).^[38] Palladakomplexy **17–19** se tímto způsobem syntetizovat nepodařilo. Objemné a stericky náročné imidazolidinové kruhy zřejmě zabraňovaly přístupu palladiového činidla. Jejich příprava tedy spočívala ve vytvoření imidazolidinových substituentů u derivátu, který již obsahuje funkční skupinu s palladiem (Schéma 18 (B)).^[39,40]



Obrázek 8 Ligandy na bázi 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)benzenů **16–19**

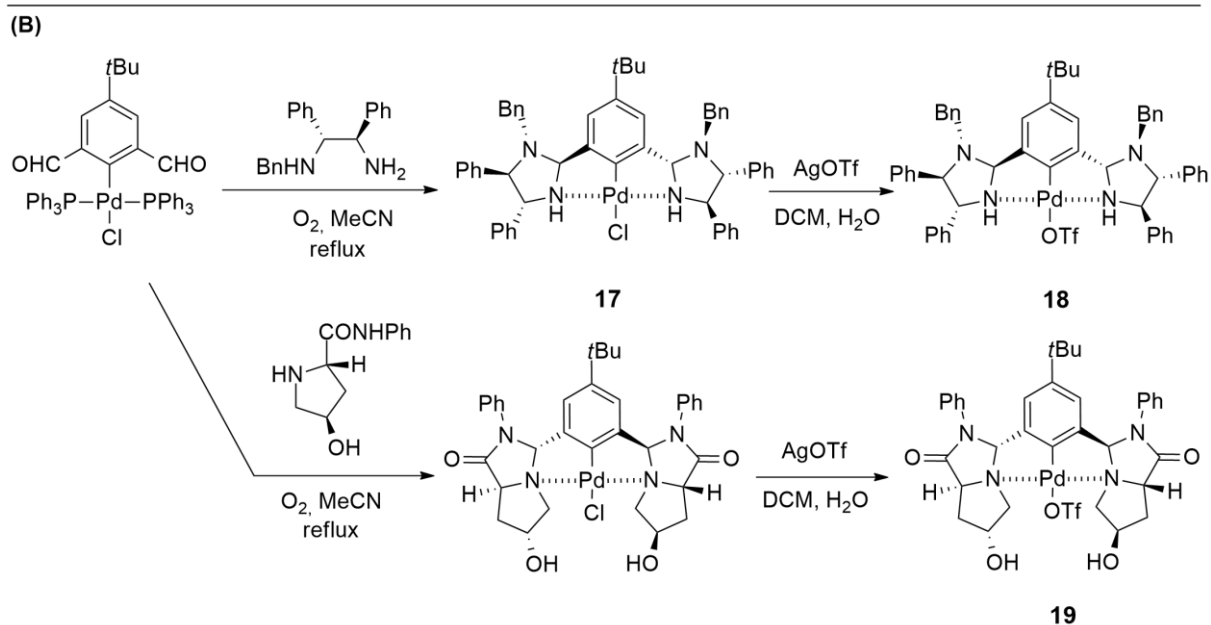
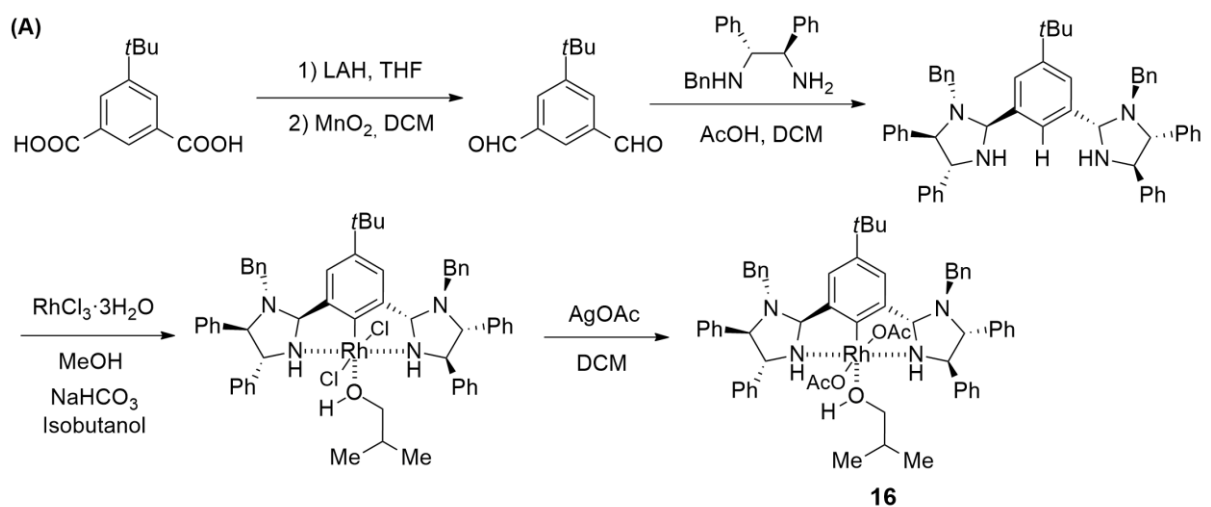


Schéma 18 Příprava ligandů 16–19

Asymetrická Mannichova reakce malondinitrilu s aryl- nebo cyklohexyl- *N*-Boc-iminy (Schéma 19 (A)) katalyzovaná rhodiovým komplexem 1,3-bis(imidazolidin-2-yl)benzenu **16** poskytovala produkty adice ve výtěžcích 80–99 % a až 94% enantiomerního přebytku ve prospěch izomeru (*R*)-. Přítomnost *tert*-butylové funkční skupiny v poloze 4- benzenového jádra se ukázala být významným faktorem pro vlastní průběh reakce. Komplex obsahující namísto *tert*-butylové skupiny atom vodíku byl výrazně méně enantioselektivní (až o 59 % *ee*). Byl navržen reakční mechanismus (Schéma 19 (B)), který v prvním kroku předpokládá koordinaci malondinitrilu a jeho následnou deprotonaci. Reakce nevyžaduje žádné katalytické množství báze, neboť tuto funkci plní octanový anion. Následuje nukleofilní atak na imin a protonace uvolněnou kyselinou octovou, což vede ke vzniku produktu reakce za současné

regenerace katalyzátoru. Ze získaných dat vyplývá, že reakce probíhá rychleji u elektronově bohatých iminů. Dále bylo zjištěno, že palladiové komplexy **17-18** poskytovaly produkty s převládajícím (*S*)-izomerem. Získané sloučeniny lze chemicky transformovat na deriváty přírodních i syntetických aminokyselin. Například produkty s fenyl a cyklohexyl substituentem byly oxidací pomocí monoperoxyftalátu hořečnatého v prostředí MeOH převedeny na methylester příslušné (*S*)-aminokyseliny, přičemž došlo k zachování enantiomerní čistoty z předchozí syntézy.^[38]

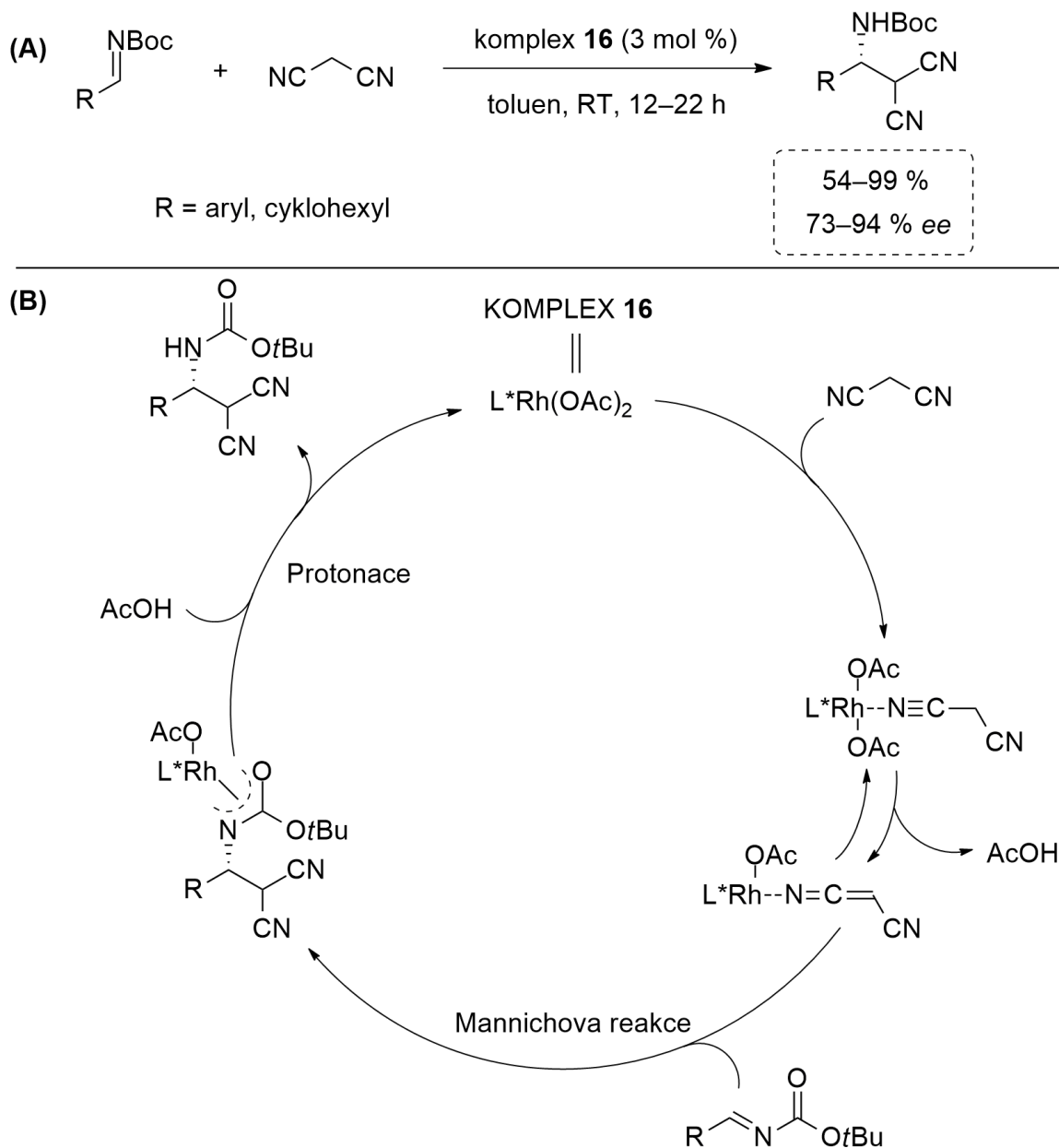


Schéma 19 Navržený katalytický cyklus asymetrické adice malondinitrilu na *N*-Boc iminy

Pozdější navazující práce rozšiřuje reakční sérii o různě substituované *N*-Boc-3-imino-1-methylindolin-2-ony (Schéma 20). Studie reakce na těchto substrátech přinesla obdobné výsledky. Opět byl pozorován vliv substituce na benzenovém jádře ligandu v poloze 4-. Za katalýzy rhodiovým komplexem 1,3-bis(imidazolidin-2-yl)benzenu **16** přednostně vznikají (*R*)-enantiomery, které byly získány s enantioselektivitou v rozmezí 58–75 % *ee*. Reakce katalyzovaná palladnatým komplexem vedla k mírné preferenci izomeru (*S*)-. Při následné oxidaci a ochránění aminové funkční skupiny v kyselém prostředí nedošlo k výraznému poklesu enantiomerního přebytku. Touto cestou lze dospět k příslušným 3-amino-2-oxoindolin-3-karboxylátům.^[41]

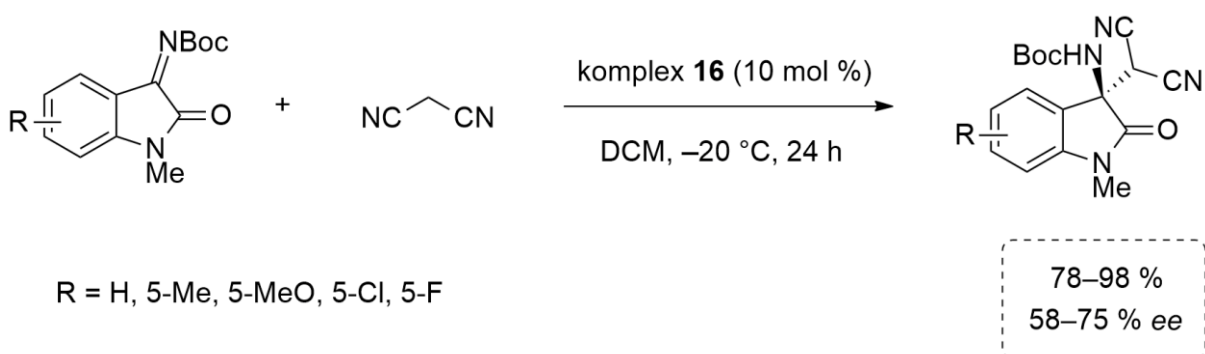


Schéma 20 Asymetrická adice malondinitrilu na *N*-Boc-3-imino-1-methylindolin-2-ony

Malondinitril je možné využít v asymetrické adici na α,β -nenасыčené nitrosloučeniný. Za použití neutrálního palladiového komplexu 1,3-bis(imidazolidin-2-yl)benzenu **17** a kationtového komplexu **18** byla studována tato asymetrická konjugovaná adice na různé aryl- nebo alkylnitroalkeny. Zatímco hodnota *ee* byla ve všech případech srovnatelná a pohybovala se přibližně kolem 80 %, reaktivita se lišila podle typu použitého substrátu a katalyzujícího komplexu. Příznivý vliv na rychlost reakce katalyzované komplexem **17** u alifatických nitroalkenů mělo přidání 1 ekv. NaHCO₃. Možnost použití různě substituovaných malondinitrilů byla demonstrována na reakci 2-ethylmalondinitrilu s β -nitrostyrenem katalyzované komplexem **18**. Produkt byl získán v 73% výtěžku, s 84 % *ee*. Také tyto produkty lze podrobit oxidativní degradaci v methanolickém prostředí, která vede k β -nitrosubstituovaným methylkarboxylátům. Porovnání katalytické aktivity palladnatých komplexů **17** a **18** s rhodiovým analogem **16** nebylo pro tuto asymetrickou syntézu provedeno.^[39]

Palladiové komplexy předčily svou katalytickou aktivitou rhodiová analoga při adiční reakci, ve kterých byly jako nukleofily použity deriváty indolu. Adicí indolů na *N*-Bocované iminy generované *in situ* z *N*-Bocsulfonylaminů katalyzované komplexem **18** byly syntetizovány 3-indolylmethanaminy (Schéma 21). Sulfonylaminy odvozené od různě substituovaných methyl- nebo halogenbenzaldehydů poskytly s indolem produkty s 92–95% *ee*, pouze s výjimkou 2-fluor derivátu, kde vznikl přebytek dominantního produktu (*S*)- 70 % *ee*. Velmi dobré hodnoty enantioselektivity byly získány při reakci *N*-Boc iminů od obou naftalenkarbaldehydů a cyklohexankarbaldehydu (89–97 % *ee*). Testován byl rovněž vliv substituentů na indolovém skeletu. Nejpriznivější vliv na výtěžek i enantioselektivitu měla přítomnost elektronakceptorní skupiny v poloze 5-. U 2- a 7-methylindolu však došlo poklesu enantioselektivity, a v případě *N*-methylindolu byla dokonce získána racemická směs. Rovněž došlo ke snížení reaktivity u těchto derivátů (výtěžky 46 % v případě 7-methylindolu a < 16 % u *N*-methyl derivátu), což naznačuje naopak nepříznivý vliv substituce v okolí indolového dusíku na průběh reakce.^[42]

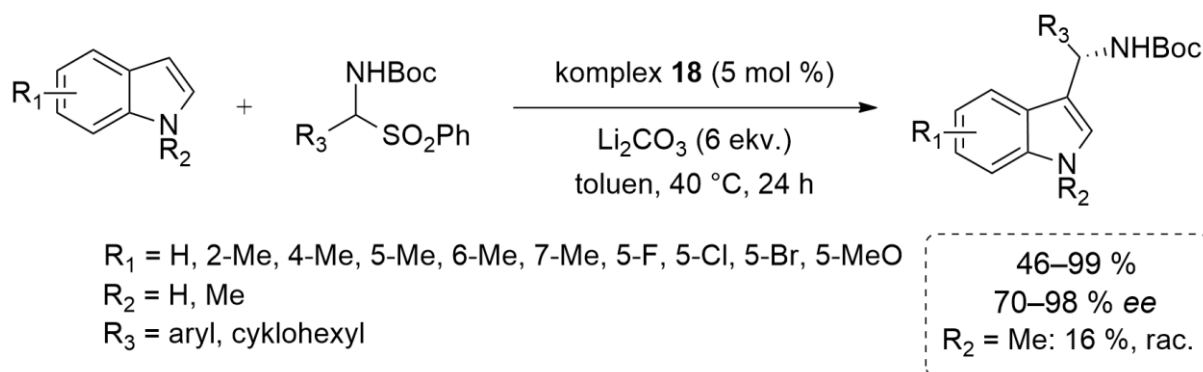
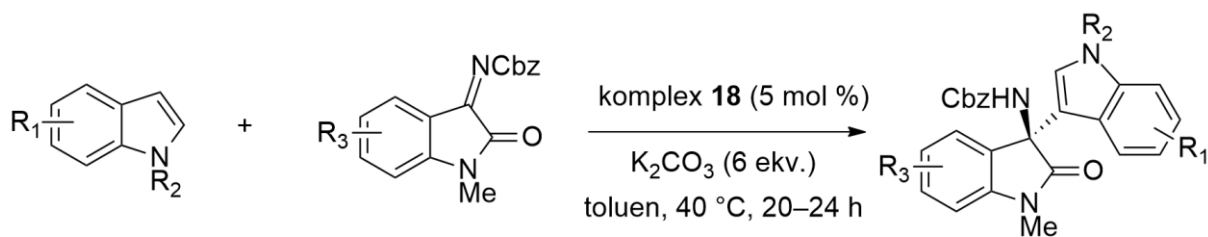


Schéma 21 Asymetrická adice indolů na *in situ* generované *N*-Bocované iminy

Palladakomplex **18** se ukázal být účinnějším než rhodiový **16** rovněž při nukleofilní aza-Friedel-Craftsově adici indolů na chráněné 3-imino-1-methylindolin-2-ony (Schéma 22). Rhodiový komplex poskytoval při reakci racemický produkt, navíc v nízkém výtěžku <50 %. Naproti tomu, palladakomplex **18** katalyzoval adici indolu na substituované *N*-Cbz-ketiminy 1-methylisatinu ve většině případů s vysokou enantioselektivitou 95–98 % *ee*. Výsledky reakce se substituovanými indoly jakožto nukleofily se různily v souladu s poznatky popsány u adice malondinitrilu na tyto substráty. Substituce v blízkosti indolového dusíku činidla vedla k výraznému snížení reaktivity i enantioselektivity reakce. Adice *N*-methylindolu poskytla výtěžek pouhých 6 %.^[43]



$R_1 = \text{H, 2-Me, 5-Me, 7-Me, 5-MeO, 5-Br, 6-Cl, 7-Cl, 7-I, 5-COOMe, 5-TBDMSOCH}_2$

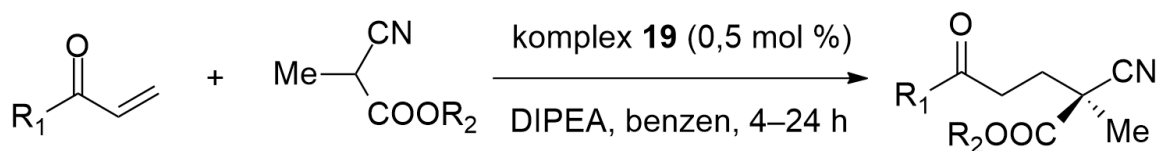
$R_2 = \text{H, Me}$

$R_3 = \text{H, 4-Br, 5-Br, 6-Br, 7-Br, 5-Me, 5-MeO}$

16–99 %
30–98 % *ee*
 $R_2 = \text{Me: 6 %, 34 % } ee$

Schéma 22 Asymetrická adice indolů na *N*-Cbz-3-imino-1-methylindolin-2-ony

Palladacyklický komplex **19**, odlišující se od zbývajících komplexů zejména v postranní substituci, byl rovněž studován jako enantioselektivní katalyzátor pro Michaelovou adici alkyl α -kyanpropanoátů na methyl(vinyl)keton a ethyl(vinyl)keton (Schéma 23). Výtěžky se ve všech případech pohybovaly okolo 90 % a se srovnatelnou enantioselektivitou 80–83 % *ee*. Ke stereoselektivitě reakce významně přispívá hydroxyskupina přítomná na ligandovém skeletu. V případě její záměny za atom vodíku, methoxy nebo TBDMSO skupinu vznikaly prakticky racemické směsi. Pro katalytickou funkci komplexu **19** je nezbytná přítomnost nekoordinujícího aniontu. Nahrazením triflátu za chloridový anion došlo k úplné katalytické inaktivaci komplexu.^[40]



$R_1 = \text{Me, Et}$

$R_2 = \text{Et, } i\text{-Pr, CH}(i\text{-Pr})_2$

89–93 %
81–83 % *ee*

Schéma 23 Asymetrická Michaelova adice α -kyanpropanoátů na vinylketony

2 Experimentální část

2.1 Obecné postupy a použitá přístrojová technika

V případě magnetického míchání byla použita magnetická míchačka *Heidolph*. Rozpouštědla byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4 Å). Reakce, u kterých bylo třeba využít inertní atmosféry, byly provedeny pod argonem. Odpařování jednotlivých roztoků bylo uskutečněno pomocí rotační vakuové odparky *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60 (230–400 mesh). Tenkovrstvá chromatografie byla provedena na hliníkových deskách potažených silikagelem (Merck DC, Alufolien Kieselgel 60 F254), vizualizace skvrn byla provedena pomocí UV lampy (254 nm nebo 360 nm) nebo parami jódu. NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na spektrometru Bruker Avance III 400 (400,13 MHz pro ^1H , 100,62 MHz pro ^{13}C) nebo Bruker Ascend 500 (500,13 MHz pro ^1H , 125,12 MHz pro ^{13}C). Chemické posuny δ jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me_4Si . Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (CDCl_3 – 7,26 a 77,23; CD_3OD – 3,31 a 49,00 ppm pro ^1H resp. ^{13}C NMR spektra). Spin-spinové interakční konstanty (J) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), sp (septet), m (multiplet). Specifická optická otáčivost byla měřena na polarimetru *Perkin Elmer Polarimeter 341* se sodíkovou výbojkou při vlnové délce $\lambda = 589$ nm a teplotě 20 °C. Koncentrace c je uvedena v g/100 ml rozpouštědla. High-resolution hmotnostní spektra byla pořízena na přístroji *Thermo Fisher Scientific MALDILTQ Orbitrap*. Jako matrice byl využit 0,2 M roztok kyseliny 2,5-dihydroxybenzoové (DHB) v DCM. HPLC analýzy byly prováděny na přístroji *Watrex s UV-Vis* detektorem s diodovým polem (200–800 nm) SYKAM 3240 a chirálními kolonami Daicel Chiralcel OD-H (250 mm \times 4,6 mm), Chiralpak AD-H (250 mm \times 4,6 mm) a Chiralpak AS-H (250 mm \times 4,6 mm). IČ Spektra byla změřena při laboratorní teplotě na přístroji *Thermo Scientific Nicolet iS50 FTIR Spectrometer* s diamantovým nástavcem s použitím techniky ATR, rozlišení ve spektrech bylo 4 cm^{-1} , FT-IČ data jsou uvedena v cm^{-1} . Hmotová spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent 7890B Series GC Custom (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm).

2.2 Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (22)

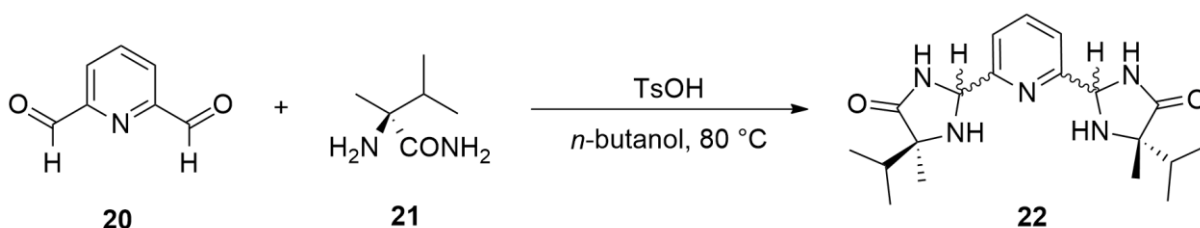
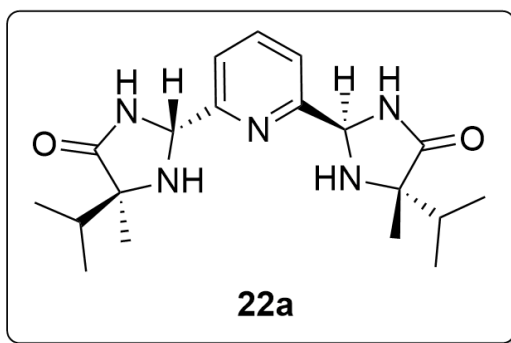


Schéma 24 Příprava ligandu 22

Do 25ml Schlenkovy nádoby s teflonovým postranním ventilem opatřené magnetickým míchadlem byl předložen pyridin-2,6-dikarbaldehyd (**20**) (271,2 mg, 2 mmol) společně s (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem (**21**) (780 mg, 6 mmol). Směs byla rozpuštěna v 6 ml *n*-butanolu, poté bylo přidáno 30 mg TsOH. Směs byla následně zahřívána při teplotě 80 °C pod atmosférou Ar za míchání po dobu 5 dnů. Po ukončení reakce bylo ke zchlazené reakční směsi přidáno 50 μ l TEA a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl podroben opakovanému dělení sloupcovou chromatografií (SiO₂; aceton/EtOAc/MeOH (2/1/0,05; v/v/v)). Byly získány tři diastereoizomerní formy sloučeniny **22**:

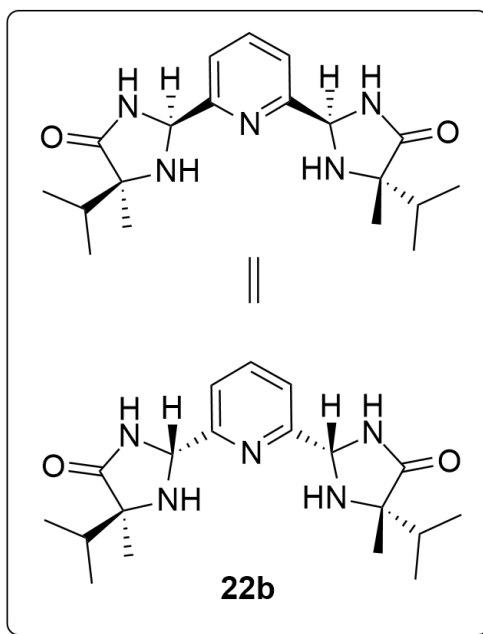
2.2.1 (*2R,2'R,5S,5'S*)-2,6-Bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. *trans,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (**22a**):



$R_f = 0,51$ (SiO₂; aceton/EtOAc/MeOH (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 150,4 mg (20 % teoretického výtěžku) bílé krystalické látky s bodem tání 235–237 °C. $[\alpha]_D^{20} = +32,6$ ($c = 0,212$; DCM/MeOH (4/1; v/v)). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, Py), 7,52 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Py), 5,54 (s, 2H, NHCHNH), 1,93 (sp, 2H, $J = 6,5$ Hz, CH-*i*Pr), 1,33 (s, 6H, Me), 1,03 (m, 12H, $J = 6,5$ Hz, CH₃-*i*Pr). ¹³C NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 182,3; 160,6; 139,8; 123,1; 72,6; 66,4; 36,2; 24,1; 18,1; 16,7. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3171, 2962, 2922, 2871, 1709,

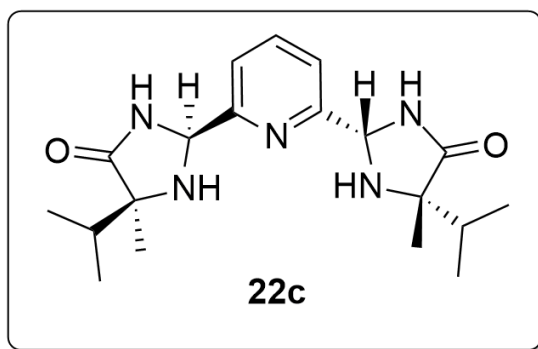
1681, 1453, 1333, 1080, 1058, 804, 627. HR-MALDI-MS (DHB): m/z pro $C_{19}H_{29}N_5O_2$ vypočteno: 360,23940 $[M+H]^+$; nalezeno 360,23984 $[M+H]^+$.

2.2.2 (2*R*,2'*S*,5*S*,5'*S*)-2,6-Bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (22b):



$R_f = 0,43$ (SiO₂; aceton/EtOAc/MeOH (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 310,9 mg (41 % teoretického výtěžku) bílé pevné látky s bodem tání 208–211 °C. $[\alpha]_D^{20} = -13,0$ ($c = 0,432$; DCM/MeOH (9/1; v/v)). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, Py), 7,61 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, Py), 7,53 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, Py), 5,64 (s, 1H, NHCHNH), 5,55 (s, 1H, NHCHNH), 1,94 (sp, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH-*i*Pr), 1,36 (s, 3H, Me-*cis*), 1,34 (s, 3H, Me-*trans*), 1,03 (m, 6H, CH₃-*i*Pr-*trans*), 1,00 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH₃-*i*Pr-*cis*), 0,96 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH₃-*i*Pr-*cis*). ¹³C NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 182,2; 182,0; 160,1; 160,0; 139,7; 123,2; 123,1; 72,6; 70,8; 66,5; 66,4; 36,2; 34,7; 24,0; 21,9; 18,5; 18,1; 16,7. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3220, 2965, 2873, 1690, 1447, 1320, 1108, 758, 666. HR-MALDI-MS (DHB): m/z pro $C_{19}H_{29}N_5O_2$ vypočteno: 360,23940 $[M+H]^+$; nalezeno 360,23992 $[M+H]^+$.

2.2.3 (2*S*,2'*S*,5*S*,5'*S*)-2,6-Bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (22c):



$R_f = 0,36$ (SiO₂; aceton/EtOAc/MeOH (2/1/0,15; v/v/v)). Bylo získáno 115,2 mg (15 % teoretického výtěžku) bílé pevné látky s bodem tání 172–174 °C. $[\alpha]_D^{20} = -70,0$ ($c = 0,216$; DCM/MeOH (9/1; v/v)). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,95 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, Py), 7,62 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, Py), 5,68 (s, 2H, NHCHNH), 1,96 (sp, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH-*i*Pr), 1,38 (s, 6H, Me), 1,01 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, CH₃-*i*Pr), 0,95 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, CH₃-*i*Pr). ¹³C NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 181,5; 159,6; 139,7; 123,2; 70,7; 66,7; 34,6; 21,5; 18,4; 16,7. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3209, 2962, 2872, 2854, 1688, 1446, 1320, 1077, 756. HR-MALDI-MS (DHB): m/z pro C₁₉H₂₉N₅O₂ vypočteno: 360,23940 [M+H]⁺; nalezeno 360,23976 [M+H]⁺.

2.3 Příprava 2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (24)

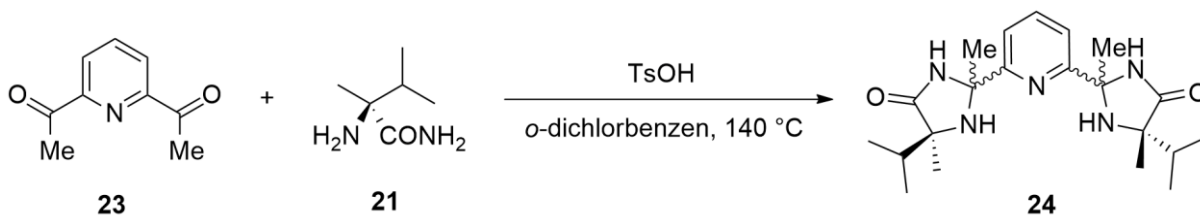
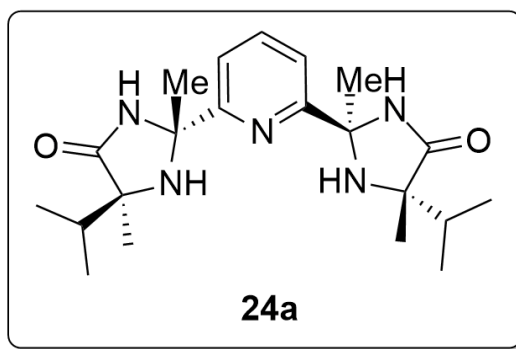


Schéma 25 Příprava ligandu 24

Do 25ml Schlenkovy nádoby s teflonovým postranním ventilem opatřené magnetickým míchadlem byl předložen 2,6-diacetylpyridin (**23**) (332,8 mg, 2 mmol) společně s (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem (**21**) (780 mg, 6 mmol). Směs byla rozpuštěna v 6 ml *o*-dichlorbenzenu, poté bylo přidáno 30 mg TsOH. Směs byla následně zahřívána při teplotě 140 °C pod atmosférou Ar za míchání po dobu 4 dnů. Po ukončení reakce bylo ke zchlazené reakční směsi přidáno 50 μ l TEA a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl podroben opakovanému dělení sloupcovou chromatografií (SiO_2 ; EtOAc/MeOH (1/0,05; v/v)). Byly získány tři diastereoizomerní formy sloučeniny **24**:

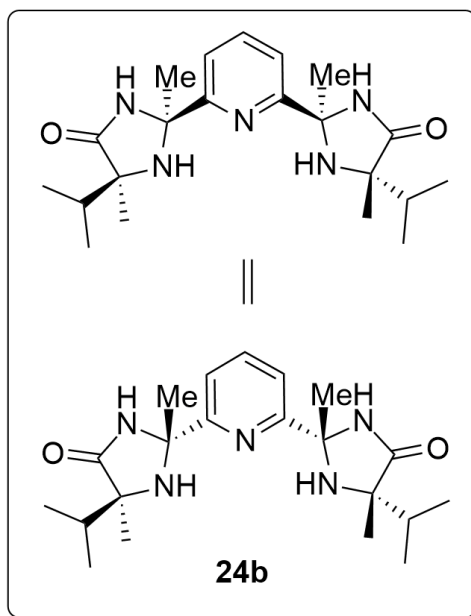
2.3.1 (2*R*,2'*R*,5*S*,5'*S*)-2,6-Bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. *trans,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (**24a**):



$R_f = 0,39$ (SiO_2 ; EtOAc/MeOH (1/0,05; v/v)). Bylo získáno 185,2 mg (23 % teoretického výtěžku) bílé krystalické látky s bodem tání 188–191 °C. $[\alpha]_D^{20} = +80,5$ ($c = 0,410$; DCM). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (bs, 2H, CONH), 7,63 (t, 1H, $J = 10$ Hz, Py), 7,54 (d, 2H, $J = 10$ Hz, Py), 2,30 (bs, 2H, NH), 2,05 (sp, 2H, $J = 5$ Hz, CH-*i*Pr), 1,53 (s, 6H, Me), 1,00 (d, 12H, $J = 5$ Hz, CH_3 -*i*Pr), 0,97 (s, 6H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 180,3; 164,2; 137,5; 117,7; 75,1; 66,2; 33,7; 31,4; 23,7; 18,2; 16,6. FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3199, 2964,

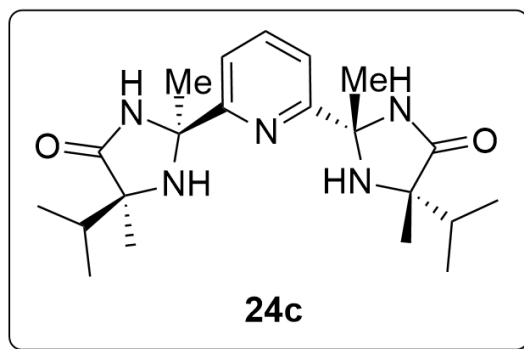
2874, 1693, 1574, 1343, 1236, 1101, 949, 820, 680. HR-MALDI-MS (DHB): m/z pro $C_{21}H_{33}N_5O_2$ vypočteno: 388,27070 $[M+H]^+$; nalezeno 388,27151 $[M+H]^+$.

2.3.2 (2*R*,2'*S*,5*S*,5'*S*)-2,6-Bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin resp. *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (24b):



$R_f = 0,34$ (SiO_2 ; EtOAc/MeOH (1/0,05; v/v)). Bylo získáno 288,1 mg (35 % teoretického výtěžku) bílé krystalické látky s bodem tání 172–174 °C. $[\alpha]_D^{20} = -30,6$ ($c = 0,252$; DCM). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,41 (bs, 1H, CONH), 8,22 (bs, 1H, CONH), 7,68 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, Py), 7,59 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, Py), 2,32 (bs, 2H, NH), 2,03 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH-*iPr-trans*), 1,77 (sp, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH-*iPr-cis*) 1,69 (s, 3H, Me-*cis*), 1,63 (s, 3H, Me-*trans*), 1,43 (s, 3H, Me-*cis*), 1,06 (s, 3H, Me-*trans*), 1,01 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3 -*iPr-trans*), 1,01 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3 -*iPr-trans*), 0,92 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3 -*iPr-trans*), 0,64 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3 -*iPr-trans*). ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 180,0; 178,8; 164,1; 163,8; 137,7; 117,6; 117,5; 75,0; 74,8; 66,0; 65,7; 34,5; 34,0; 33,5; 31,5; 24,7; 24,0; 18,3; 18,2; 16,6. FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3196, 2965, 2873, 1697, 1574, 1445, 1364, 1237, 1111, 758, 674. HR-MALDI-MS (DHB): m/z pro $C_{21}H_{33}N_5O_2$ vypočteno: 388,27070 $[M+H]^+$; nalezeno 388,27113 $[M+H]^+$.

2.3.3 (2*S*,2'*S*,5*S*,5'*S*)-2,6-Bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin, resp. *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (24c):



$R_f = 0,30$ (SiO₂; EtOAc/MeOH (1/0,05; v/v)). Bylo získáno 95,7 mg (12 % teoretického výtěžku) nažloutlé pevné látky bodem tání 140–143 °C. $[\alpha]_D^{20} = -133,5$ ($c = 0,212$; DCM). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9,45 (bs, 2H, CONH), 7,65 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, Py), 7,45 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, Py), 2,14 (bs, 2H, NH), 1,75 (sp, 2H, $J = 6,7$ Hz, CH-*i*Pr), 1,54 (s, 6H, Me), 1,44 (s, 6H, Me), 0,84 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz, CH₃-*i*Pr), 0,44 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz, CH₃-*i*Pr). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 179,3; 163,8; 137,3; 117,2; 75,5; 66,2; 34,1; 33,9; 24,5; 18,2, 16,5. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3214, 2964, 2872, 1673, 1575, 1370, 1260, 1097, 793. HR-MALDI-MS (DHB): m/z pro C₂₁H₃₃N₅O₂ vypočteno: 388,27070 [M+H]⁺; nalezeno 388,27104 [M+H]⁺.

2.4 Příprava 2,6-bis(5-(*tert*-butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (26)

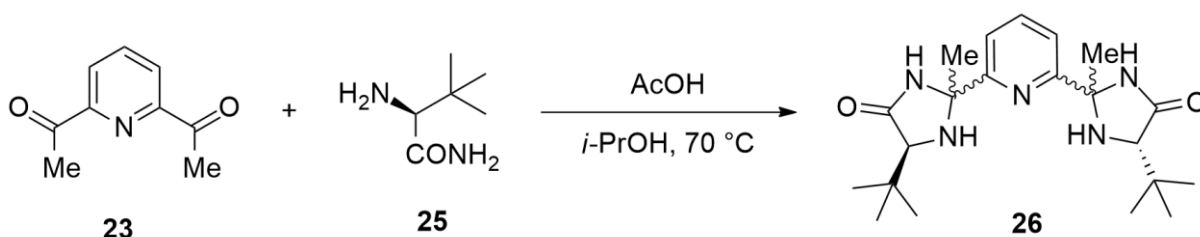
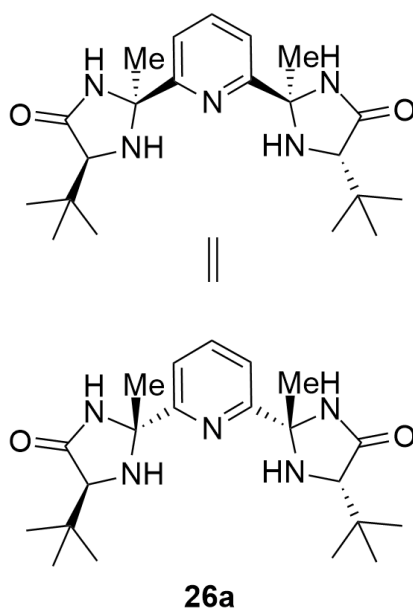


Schéma 26 Příprava ligandu 26

Do 25ml Schlenkovy nádoby s teflonovým postranním ventilem opatřené magnetickým míchadlem byl předložen 2,6-diacetylpyridin (**23**) (322,6 mg, 2 mmol) společně s (*S*)-2-amino-3,3-dimethylbutanamidem (**25**) (780 mg, 6 mmol). Směs byla rozpuštěna v 5 ml *i*-PrOH, poté bylo přidáno 5 kapek AcOH. Směs byla následně zahřívána při teplotě 70 °C pod atmosférou Ar za míchání po dobu 10 dnů. Po ukončení reakce bylo ke zchladlé reakční směsi přidáno 50 μ l TEA a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl podroben opakovanému dělení sloupcovou chromatografií (SiO₂; aceton/DCM (1/1; v/v)). Byla izolována pouze jedna ze tří diastereoizomerních forem sloučeniny **26**:

2.4.1 (2*R*,2'*S*,5*S*,5'*S*)-2,6-bis(5-(*tert*-butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin resp. *cis*,*trans*-2,6-bis(5-(*tert*-butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridin (**26b**):



$R_f = 0,38$ (SiO₂; aceton/DCM (1/1; v/v)). Bylo získáno 97,1 mg (14 % celk. množství) žlutého oleje. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (bs, 1H, CONH), 8,43 (bs, 1H, CONH), 7,66 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, Py), 7,59 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, Py), 7,53 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, Py), 3,60 (s, 1H, NHCHCO), 3,16 (s, 1H, NHCHCO), 2,28 (bs, 2H, NH), 1,65 (s, 6H, Me), 1,09 (s, 9H, $J = 6,8$ Hz, CH₃-*iPr-cis*), 0,95 (s, 9H, $J = 6,8$ Hz, CH₃-*iPr-cis*). ¹³C NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 177,4; 174,9; 163,5; 162,9; 137,7; 117,5; 117,1; 75,2; 75,1; 67,3; 66,8; 34,5; 33,4; 30,0; 29,4; 26,4; 26,3. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3224, 2955, 2865, 1690, 1364, 1202, 1087, 754, 680.

2.5 Aplikace komplexů ligandů 22, 24 a 26 jako enantioselektivních katalyzátorů

2.5.1 Asymetrická Henryho reakce nitromethanu s benzaldehydy

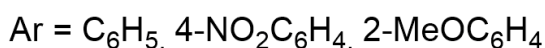
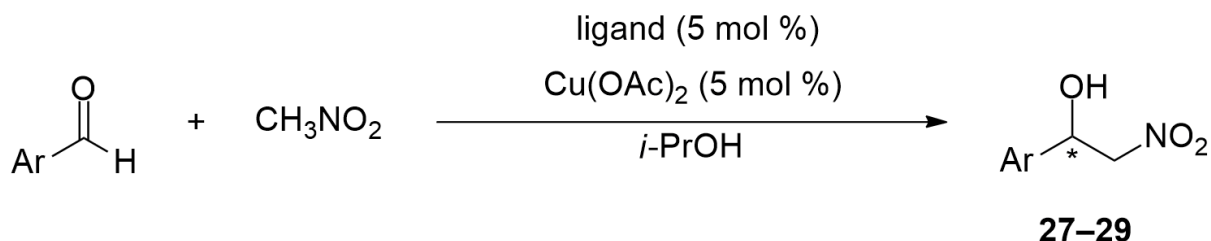
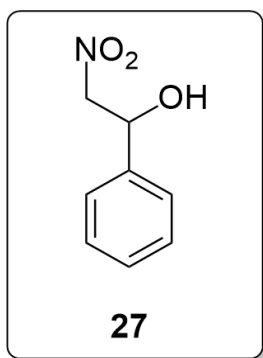


Schéma 27 Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná komplexy ligandů 22 a 24

Obecný postup

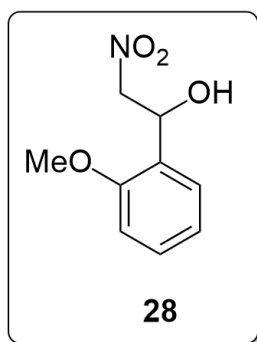
Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen ligand **22a–c** (8 mg; 20,6 μ mol), resp. ligand **24a–c** (7,5 mg; 20,9 μ mol) a bezvodý Cu(OAc)₂ (3,6 mg; 19,8 μ mol). Poté byl přidán *i*-PrOH (0,7 ml) a směs byla míchána přibližně 2 h. Ke vzniklému homogennímu roztoku katalyzátoru byl přidán nitromethan (0,3 ml), směs byla míchána ještě asi 10 min, načež byla vložena do lednice a vytemperována na reakční teplotu 6 °C. Za chladu byl následně přidán příslušný aldehyd (0,42 mmol). V případě potřeby byla zkumavka se směsí umístěna na krátkou dobu do ultrazvukové lázně kvůli homogenizaci roztoku, načež byla umístěna zpět do lednice. Po uplynutí reakční doby byla surová reakční směs podrobena flash-chromatografii (SiO₂; AcOEt; cca 30 ml) pro odstranění katalyzátoru. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Destilační zbytek byl vysušen ve vakuové sušárně a následně byla stanovena konverze pomocí ¹H NMR spektroskopie. Surový produkt byl podle potřeby čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂; hexan/AcOEt (3/1; v/v)). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s chirální stacionární fází.

1-Fenyl-2-nitroethanol (27)



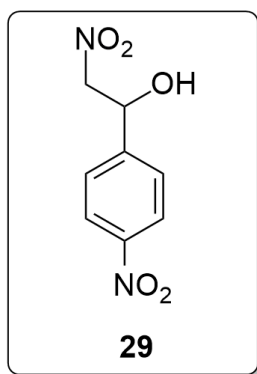
Žlutý olej. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 7,41–7,36 (m, 5H), 5,48 (dd, 1H, $J = 10,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz), 4,62 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, $J = 10$ Hz), 4,52 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,5$ Hz), 2,81 (bs, 1H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); (*R*)-enantiomer $t_R = 18,42$ min, (*S*)-enantiomer $t_R = 22,55$ min.

1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitroethanol (28)



Žlutý olej. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 7,45 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,34 (t, 1H, $J = 6,5$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,63 (m, 1H), 4,65 (dd, 1H, $J = 13,0$ Hz, $J = 9,5$ Hz), 4,58 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz), 3,89 (s, 3H), 3,13 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 93:7 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 270$ nm); (*R*)-enantiomer $t_R = 15,88$ min, (*S*)-enantiomer $t_R = 18,96$ min.

1-(4-Nitrofenyl)-2-nitroethanol (29)



Žlutá krystalická látka. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 8,28 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,61 (m, 1H), 4,63–4,55 (m, 2H), 2,17 (bs, 1H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 85:15 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); (*R*)-enantiomer $t_R = 17,14$ min, (*S*)-enantiomer $t_R = 21,23$ min.

2.5.2 Asymetrická Michaelova adice dimethyl-malonátu na (*E*)- β -nitrostyren

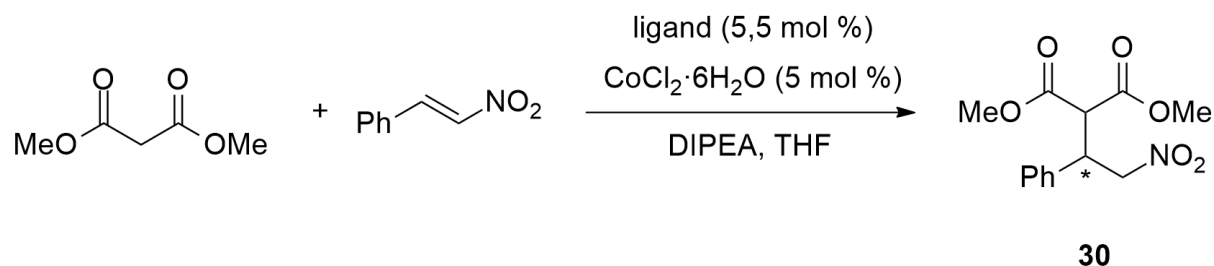


Schéma 28 Asymetrická Michaelova adice katalyzovaná komplexy ligandů **22**, **24** a **26b**

Obecný postup

Do 5 ml šroubovací vialky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen ligand **22a–c** (8 mg; 20,6 μmol), resp. ligand **24a–c**; **26b** (7,5 mg; 20,9 μmol) a $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4,7 mg; 19,7 μmol). Poté byl přidán THF (1 ml) a směs byla posléze míchána do druhého dne. Ke vzniklému homogennímu roztoku katalyzátoru byl přidán dimethyl-malonát (0,3 mmol), β -nitrostyren (0,2 mmol) a DIPEA (3 μl). Po uplynutí reakční doby byla surová reakční směs promyta vodným roztokem HCl. Vodná vrstva byla extrahována DCM a spojené organické vrstvy byly vysušeny Na_2SO_4 . Po odpaření rozpouštědel za vakua byl produkt separován pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; hexan/AcOEt; (5/1; v/v)). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC s chirální stacionární fází.

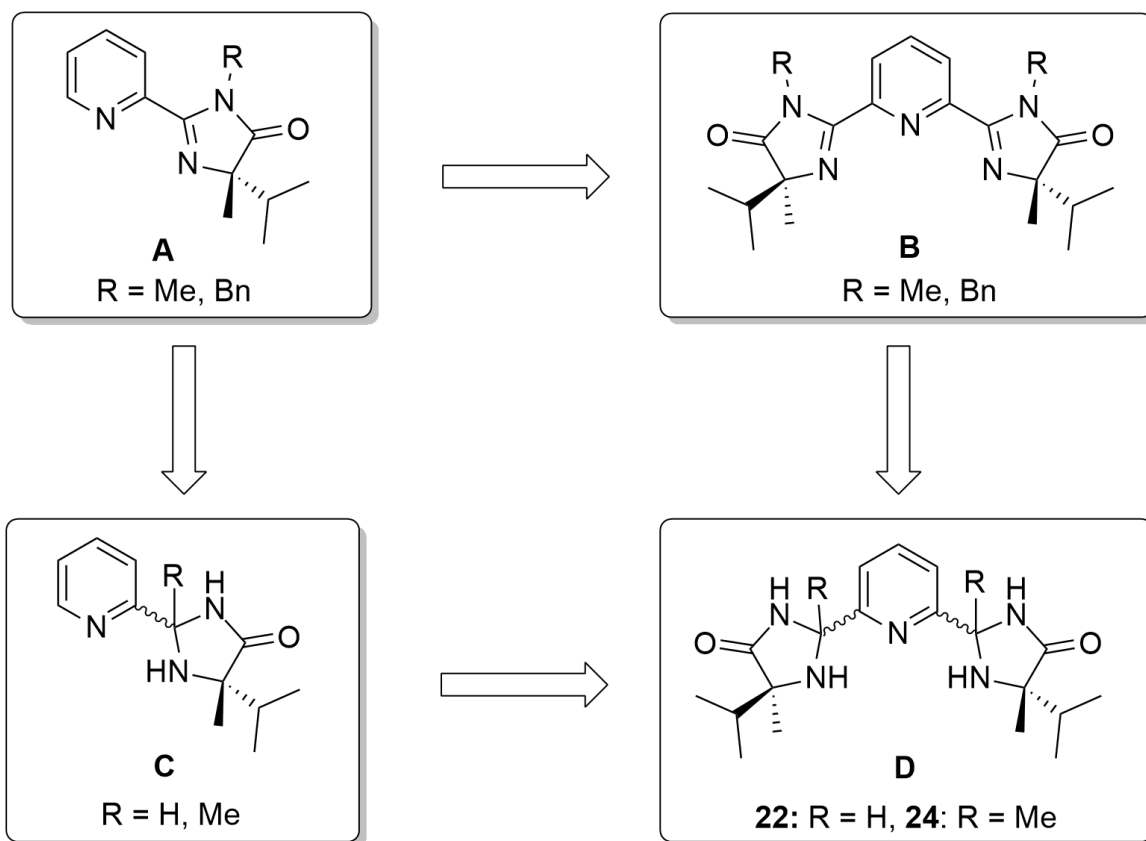
Dimethyl 2-(2-nitro-1-fenylethyl)malonát (30)

Bezbarvá pevná látka s bodem tání 60–62 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 7,34–7,26 (m, 3H), 7,23–7,22 (m, 2H), 4,94–4,85 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,86 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel AD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); (*R*)-enantiomer $t_{\text{R}} = 16,9$ min, (*S*)-enantiomer $t_{\text{R}} = 27,4$ min. ^[35]

3 Výsledky a diskuze

3.1 Význam syntézy chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)

Výzkumný cíl této diplomové práce – příprava a katalytické využití chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) – volně navazuje na dlouhodobý výzkum prováděný na Ústavu organické chemie a technologie, UPCE, který se zabývá vývojem nových chirálních ligandů, jejichž základem či strukturním motivem je pyridin-imidazolový systém. První práce se zaměřovaly především na přípravu a katalytickou aplikaci bidentátních ligandů – chirálních (pyridin-2-yl)imidazolin-4-onů^[44] (Obr. 9 – A) a jejich tridentátních strukturních analogů – 2,6-bis(imidazolin-4-on-yl)pyridinů^[45,46] (Obr. 9 – B). Měďnaté, železité a rhodité komplexy našly uplatnění při katalýze rozličných reakcí, například asymetrické Henryho reakci,^[44,46] deallylaci allylmalonátů^[47] a alkylativních cyklizací.^[48] Vzhledem k faktu, že jejich enantioselektivita nebyla v mnoha případech příliš vysoká, pokračoval výzkum s nasycenými formami ligandů – chirálními 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony (Obr. 9 – C). Od roku 2011 byly připraveny různé typy těchto sloučenin, lišící se zejména substitucí na stereogenních centrech v pozici 2- a 5- imidazolidinonového cyklu. Měďnaté komplexy těchto forem ligandů vykazovaly obecně výrazně vyšší enantioselektivitu, a to především v asymetrické Henryho reakci.^[8–10] Příprava a studium katalytických vlastností kovových komplexů chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) (Obr. 9 – D) tedy formálně doplňuje prováděné modifikace ligandů a na základě porovnání katalytických studií dosažených s jednotlivými typy komplexů lze vyhodnotit vliv struktury jednotlivých ligandů na jejich výslednou katalytickou aktivitu a enantioselektivitu.

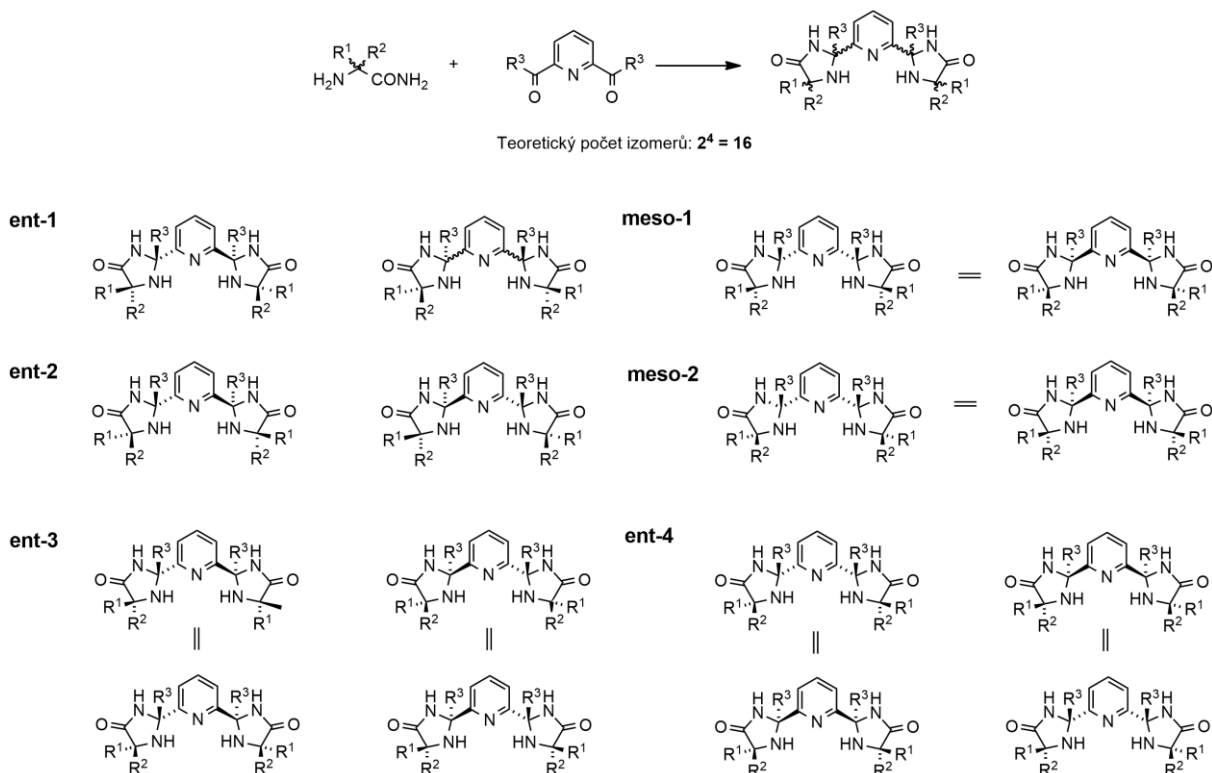


Obrázek 9 Návrh struktury cílových ligandů 22 a 24

3.2 Stereochemie derivátů 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)

Podstatou přípravy zamýšlených tridentálních pyridin-imidazolidin-4-onových ligandů, tj. 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů), je kysele katalyzovaná kondenzační reakce vhodného chirálního 2-aminoalkanamidu s pyridin-2,6-dikarbaldydem (**20**) resp. 2,6-diacetylpyridinem (**23**), tedy analogická reakce, kterou byly získány dříve studované bidentální pyridin-imidazolidin-4-onové deriváty. Vzhledem k tomu, že se ve struktuře vznikajících imidazolidin-4-onových cyklů vytváří dvě nová stereogenní centra, zvyšuje se jejich celkový počet v molekule na čtyři. Zde je tedy nutné připomenout, že pokud bych vycházel při optimalizaci reakčních podmínek z racemické formy chirálního 2-aminoalkanamidu, vznikal by požadovaný produkt jako směs celkem deseti konfiguračních izomerů. Osm těchto stereoizomerů by vytvářelo celkem čtyři páry enantiomerů a dále by existovaly dvě *meso*-formy. Přehled možných stereoizomerů, uvedený na obrázku 10, je výsledkem symetrických vlastností molekul, resp. jednotlivých konfiguračních izomerů. Vzhledem k maximálnímu teoretickému počtu stereoizomerů 2^n (n odpovídá počtu

stereogenních center, tj. 4), který činí 16 stereoizomerů, se díky přítomnosti či nepřítomnosti osy symetrie nebo roviny symetrie snižuje tento počet na 10. V případě použití enantiomerně čisté formy 2-aminoalkanamidu se však počet možných konfiguračních izomerů ve vznikajících 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onech) redukuje pouze na tři možné stereoizomery, které jsou vůči sobě v diastereoizomerním vztahu. U této směsi tří izomerů lze již zvažovat možnou separaci (např. sloupcovou chromatografií), a to vzhledem k obecně rozdílným fyzikálně-chemickým vlastnostem diastereoizomerů.



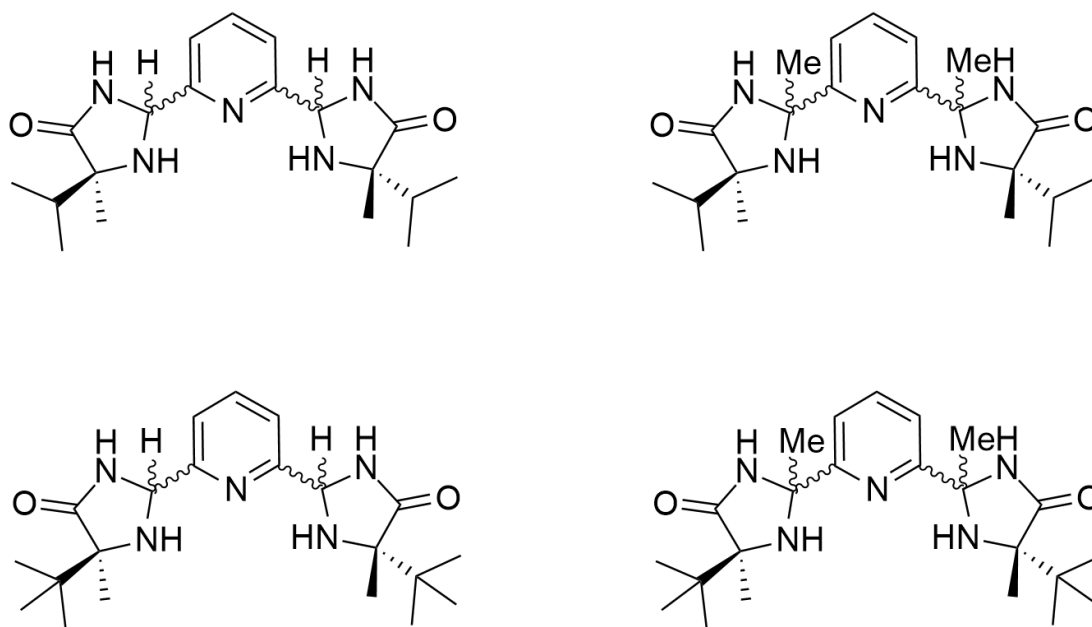
Obrázek 10 Výčet možných stereoizomerů 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)

3.3 Problematika syntézy chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů)

Přípravou chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) jsem se začal zabývat již ve své bakalářské práci.^[20] V rámci ní jsem provedl první pokusy o syntézu celkem čtyř chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů), lišících se substitucí v pozici 2- a 5- imidazolidin-4-onového cyklu (Obr. 11). Testoval jsem vhodné reakční podmínky kondenzační reakce, kterou lze tyto sloučeniny připravit. Rovněž jsem v bakalářské práci

studoval vhodné chromatografické podmínky, které by umožnily separaci jednotlivých stereoizomerů. Na základě tohoto dříve provedeného výzkumu bylo zjištěno, že:

- Kondenzační reakce 2-aminoalkanamidů s pyridin-2,6-dikarbaldehydem (**20**) resp. 2,6-diacetylpyridinem (**23**) probíhá za daných reakčních podmínek s neúplnou konverzí, což vede ke vzniku meziproductů, které obsahují ve struktuře pouze jeden imidazolidin-4-onový cyklus. Druhá karbonylová skupina zůstává ve výchozí molekule zachována.^[20]
- V případě pyridin-2,6-dikarbaldehydu (**20**) dochází za testovaných reakčních podmínek k oxidaci vznikajícího 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onu) na 2,6-bis(imidazolin-4-on-yl)pyridin.^[20]
- Za testovaných chromatografických podmínek nelze provést kvantitativní separaci jednotlivých stereoizomerů připravených 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů).^[20]



Obrázek 11 Struktury 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) studované v rámci bakalářské práce

Těmito třemi hlavními problémy přípravy 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) jsem se zabýval v první fázi výzkumu provedeného v rámci diplomové práce.

Výchozí aminoalkanamidy (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid (**21**) a (*S*)-2-amino-3,3-dimethylbutanamid (**25**) jsem připravil podle literárních postupů popsaných dříve.^[9,49] Zisk enantiomerně čistých forem těchto sloučenin je založen na dělení racemátů převedením jejich intermediátů (kyseliny, resp. nitrilu) na diastereoizomerní směs pomocí vhodného chirálního činidla (*L*-vinná kys. resp. (+)-chinin) a následném dělení této směsi frakční krystalizací. Enantiomerní čistotu u obou 2-aminoalkanamidů jsem potvrdil pomocí ¹H NMR spektroskopie izolovaných diastereoizomerních solí a rovněž stanovením jejich specifické optické otáčivosti. Pyridin-2,6-dikarbaldehyd (**20**) a 2,6-diacetylpyridin (**23**) jsem nesyntetizoval, neboť se jedná o komerčně dostupné organické sloučeniny.

3.3.1 Zhodnocení syntézy ligandu **22**

Při optimalizaci reakčních podmínek syntézy ligandu **22** jsem ve srovnání s pokusem popsaným v bakalářské práci^[20] reakci prováděl pod atmosférou inertního plynu (Ar) a změnil jsem rozpouštědlo. Místo MeOH jsem použil výše vroucí rozpouštědlo *n*-BuOH, což umožnilo zvýšit reakční teplotu ze 60 °C na 80 °C. Vzhledem k této vyšší reakční teplotě jsem nahradil rovněž katalyzující kyselinu, místo AcOH jsem použil *p*-TsOH, která za daných podmínek není těkavá. Analýzou reakční směsi po 12 h pomocí TLC jsem zjistil, že v reakční směsi je stále přítomno významné množství meziprojektu, tj. *cis*- a *trans*-isomeru 5-isopropyl-5-methyl-2-(6-formylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu. Reakční čas jsem proto prodloužil ze 12 na 120 hodin. Po této době došlo sice k poklesu množství uvedeného intermediátu, nicméně byl v reakční směsi v detekovatelném množství. Dle ¹H NMR spektroskopie surové směsi bylo celkové jeho množství (suma *cis*- a *trans*-isomeru) přibližně 30 %. V následujícím pokusu přípravy ligandu **22** jsem proto použil výchozí 2-aminoalkanamid v přebytku; místo 2 ekvivalentů (odpovídá stechiometrickému množství) jsem aplikoval 3 ekvivalenty. Ostatní reakční podmínky (rozpouštědlo, reakční čas, katalyzátor) byly zachovány. Za těchto reakčních podmínek již byla přítomnost mono-cyklického intermediátu zanedbatelná.

Po zpracování reakční směsi byly jednotlivé stereoizomery ligandu **22** děleny sloupcovou chromatografií. Při první chromatografii jsem separoval celkem 28 frakcí, které však dle TLC analýzy obsahovaly minimálně dva různé stereoizomery sloučeniny **22**. Vhodné frakce proto byly spojeny a následně podrobeny dalšímu chromatografickému dělení. Toto druhé dělení bylo zpravidla účinnější, neboť se jednalo o výrazně nižší množství. Nicméně, vlastní separace byly časově náročné, a to s ohledem na délku chromatografické kolony (cca 30 cm) a relativně mály průtok. Jednotlivé chromatografie probíhaly řádově ve dnech. Druhá

chromatografická dělení již poskytovala frakce, ve kterých byl zastoupen pouze jeden stereoizomer sloučeniny **22**. V případě frakcí obsahující směs izomerů, byly tyto frakce spojeny a přidány k surové směsi sloučeniny **22**, připravené v další syntéze. Celkový výtěžek izolovaných stereoizomerů sloučeniny **22** dosáhl 76 %. Dominantním izomerem ve směsi byl *trans-cis* uspořádaný ligand, poté *trans-trans*, nejméně bylo získáno *cis-cis*. To je v souladu s předpokladem, že při vyšší reakční teplotě bude pravděpodobnost vzniku imidazolidinonového cyklu s uspořádáním *cis*- tak i *trans*- téměř srovnatelná a bude se blížit poměru (1 : 2 : 1; *trans-trans* : *trans-cis* : *cis-cis*). Naproti tomu, za reakčních podmínek popsaných v bakalářské práci^[20] (60 °C, MeOH), byl majoritním izomerem *trans-cis* a *cis-cis*, obou bylo získáno přibližně stejně, zatímco množství izomeru *trans-trans* byl poloviční.

3.3.2 Zhodnocení syntézy ligandu **24**

Na základě výsledků optimalizace reakčních podmínek syntézy ligandu **22** jsem upravil rovněž podmínky syntézy ligandu **24**. Ačkoli u tohoto derivátu z důvodu přítomnosti methyl skupiny v pozici 2- imidazolidin-4-onového cyklu nehrozí oxidace na příslušný imidazolinový derivát, provedl jsem reakci pod inertní atmosférou. 2-Aminoalkanamid jsem použil v přebytku (1,5 stechiometrického množství). Reakční čas jsem prodloužil jen mírně, a to na základě monitoringu průběhu reakce dle TLC. Po 96 h jsem v reakční směsi již nedetekoval přítomnost mono-imidazolidinonového intermediátu. V bakalářské práci^[20] byl reakční čas 70 h za daných reakčních podmínek (140 °C; *o*-dichlorbenzen), přičemž vznikalo pouze 18 % mono-derivátu a přibližně 70 % požadovaného ligandu **24**. Při prvním chromatografickém dělení jsem získal celkem 22 frakcí, které stejně jako v případě sloučeniny **22** obsahovaly dva různé stereoizomery. Příslušné frakce byly spojeny a následně podrobeny druhému chromatografickému dělení. Zde jsem již získal frakce obsahující pouze jeden stereoizomer, nicméně celá řada frakcí představovala směs dvou izomerů. Jejich rozdělení bylo docíleno až třetí chromatografií. Sledem těchto časově náročných chromatografických dělení jsem získal všechny tři stereoizomery ligandu **24** v celkovém výtěžku 70 %, a to v poměru (2 : 3 : 1; *trans-trans* : *trans-cis* : *cis-cis*).

3.3.3 Zhodnocení syntézy ligandu **26**

Potřeba syntézy ligandu **26** vznikla na základě výsledku katalytické studie Michaelovy adice dimethyl-malonátu na (*E*)- β -nitrostyren katalyzované kobaltnatými komplexy ligandů **22** resp. **24** (viz kap. 2.5.2). Tento ligand jsem v rámci diplomové práce syntetizoval nově, pokus

o jeho přípravu nebyl v mé bakalářské práci proveden. Při volbě reakčních podmínek jsem vycházel z literatury^[9], ve které je popsána syntéza analogického bidentátního ligandu – 5-*terc*-butyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu. Ve srovnání s původní literaturou jsem místo MeOH použil *i*-PrOH a výchozí 2-aminoalkanamid jsem opět použil v přebytku (1,5 stechiometrického množství). Reakční teplotu 70 °C jsem zachoval, neboť v případě zde použitého (*S*)-2-amino-3,3-dimethylbutanamidu existuje riziko enantiomerizace této sloučeniny. Za reakčních podmínek popsaných v literatuře^[9] však zmiňovaná enantiomeriace neprobíhala. Ačkoli jsem reakční dobu prodloužil až na 10 dní (původní předpis pro bidentátní ligand uvádí 30 h), identifikoval jsem v reakční směsi především monocyklický meziprodukt – *cis*- resp. *trans*-5-*terc*-butyl-2-methyl-2-(6-acetylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-on. Důvodem je nízká reaktivita 2,6-diacetylpyridinu (**23**) při použité teplotě. Separací jednotlivých produktů pomocí opakovaného provedení sloupcové chromatografie jsem izoloval pouze jeden stereoizomer ligandu **26**, a to s konfigurací *cis-trans*. Jeho izolovaný výtěžek však činil pouze 14 %. Ostatní dva stereoizomery vznikly pouze v jednotkách procent, a proto se jejich separace z reakční směsi nezdařila.

3.4 Studium katalytické aktivity a enantioselektivity chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) **22**, **24** a **26**

3.4.1 Asymetrická Michaelova adice dimethyl-malonátu s (*E*)- β -nitrostyrenem

Na základě literární rešerše shrnující výsledky katalytické aplikace kovových komplexů substituovaných 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinů **8–10** (kap. **1.3**) jsem se rozhodl ověřit katalytické vlastnosti jednotlivých stereoizomerů ligandů **22** a **24** na asymetrické Michaelové adici dimethyl-malonátu na (*E*)- β -nitrostyren (Schéma 29). Tuto reakci jsem zvolil především z těchto důvodů: výchozí reaktanty jsou snadno dostupné a relativně levné chemikálie; v produktu lze snadno stanovit enantiomerní přebytek pomocí chirální HPLC (dostupná chirální kolona); reakce není příliš náročná na reakční podmínky, tj. neprovádí se pod inertní atmosférou a nevyžaduje extra suché rozpouštědlo. Dále, katalyzující sloučeninou je komplex příslušného chirálního ligandu s CoCl₂·6H₂O, a tedy není nutné provést sušení této kobaltnaté soli. Pro 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridin **8** byla nalezena jako optimální reakční teplota

0 °C, což nevyžaduje použití speciálního chladicího zařízení (reakci lze provést za chlazení v lednici).^[35]

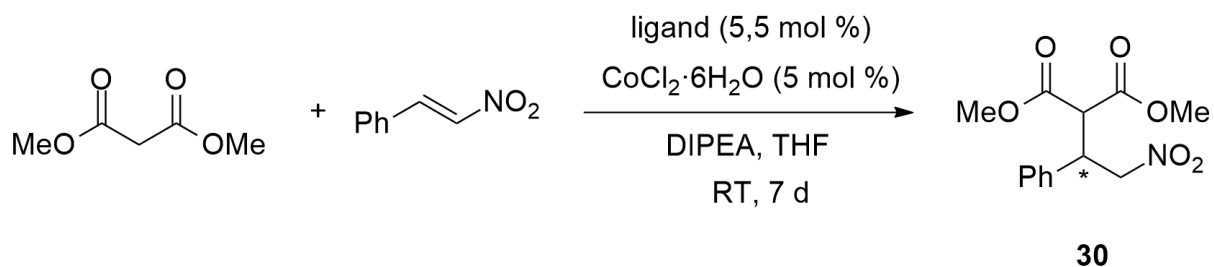
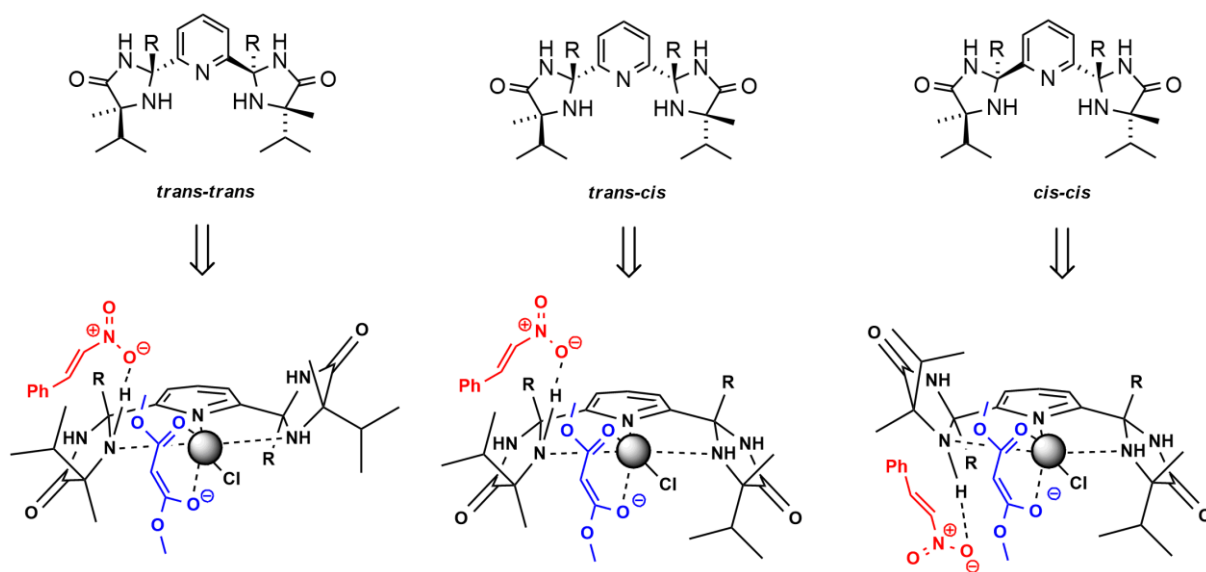


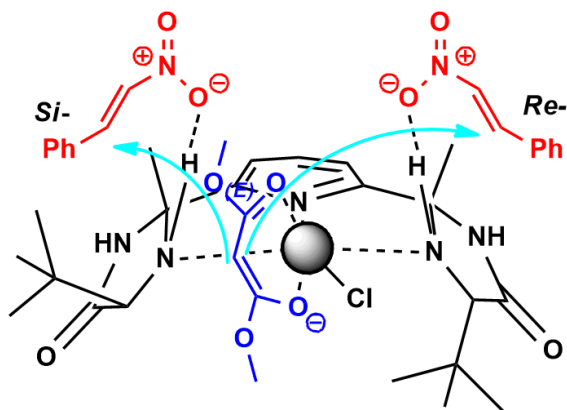
Schéma 29 Asymetrická Michaelova adice katalyzovaná komplexy ligandů **22**, **24** a **26b**

Zjistil jsem, že v případě použití kobaltnatého komplexu jakékoli formy ligandu **22** resp. **24** asymetrická Michaelová adice dimethyl-malonátu na (*E*)- β -nitrostyren probíhá za daných reakčních podmínek výrazně pomalu. Po 7 dnech jsem pomocí GC-MS identifikoval v reakční směsi jen stopové množství produktu **30**. Katalytická aktivita kobaltnatých komplexů chirálních 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) **22** resp. **24** je tedy výrazně nižší než katalytická aktivita analogického komplexu 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinu **8**^[35]. Důvodem snížené katalytické aktivity mnou připravených komplexů může být fakt, že ligandy těchto koordinačních sloučenin obsahují v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu dva alkylové substituenty (methyl a isopropyl). Ty ze sterických důvodů pravděpodobně znesnadňují koordinaci dimethyl-malonátu na atom kobaltu v komplexu, nebo případně následný přístup (*E*)- β -nitrostyrenu ke koordinovanému, tj. aktivovanému, dimethyl-malonátu (Obr. 12).



Obrázek 12 Struktura tranzitního stavu reakce katalyzované komplexy ligandů **22** nebo **24**

Naproti tomu, ligand **8** je v pozici 5- imidazolidinového cyklu pouze mono-substituovaný (fenyl), a proto je v tomto případě koordinace reaktantů snadnější. Tento předpoklad se nabízelo experimentálně potvrdit použitím jako katalyzátoru takového komplexu, který by obsahoval ligand, tj. derivát 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onu), s monosubstitucí v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu. Z tohoto důvodu jsem se zaměřil v další fázi výzkumu na syntézu ligandu **26**. Aplikací kobaltnatého komplexu *cis-trans* formy ligandu **26** (jediný izolovaný stereoizomer) jsem zjistil, že za daných reakčních podmínek Michaelová adice dimethyl-malonátu na (*E*)- β -nitrostyrenu probíhá. Produkt **30** jsem získal po 7 dnech s výtěžkem 25 %. Analýzou pomocí chirální HPLC jsem však stanovil, že se jedná o prakticky racemát (8 % *ee*). Tento fakt je možné vysvětlit nepříznivou kombinací konfigurace na imidazolidin-4-onových cyklech (*cis*- a *trans*-) v ligandu **26**, která umožňuje přístup (*E*)- β -nitrostyrenu k malonátu z obou prochirálních stran se srovnatelnou pravděpodobností (Obr. 13). Z obrázku 13 vyplývá, že prochirální substrát může být atakován nukleofilem v horních dvou kvadrantech, zatímco dolní dva jsou blokovány přítomností imidazolidin-4-onových cyklů.



Obrázek 13 Struktura tranzitního stavu reakce katalyzované komplexem ligandu **26b**

Kromě uvedené Michaelovy adice dimethyl-malonátu na (*E*)- β -nitrostyrenu jsem rovněž testoval katalytické vlastnosti měďných komplexů ((CuOTf)₂·C₆H₆) ligandů **22** a **24** na asymetrické adici fenylacetyleny na *N*-benzylidenanilin (Schéma 30 – (A)) a analogických měďnatých komplexů (Cu(OTf)₂) na [3+2] cykloadiční reakci ethylesteru *N*-benzylidenglycinu a (*E*)- β -nitrostyrenu (Schéma 30 – (B)). Použité reakční podmínky jsem převzal s příslušné literatury.^[17,50] Bohužel, v případě obou testovaných reakcí jsem nepozoroval vznik požadovaných produktů.

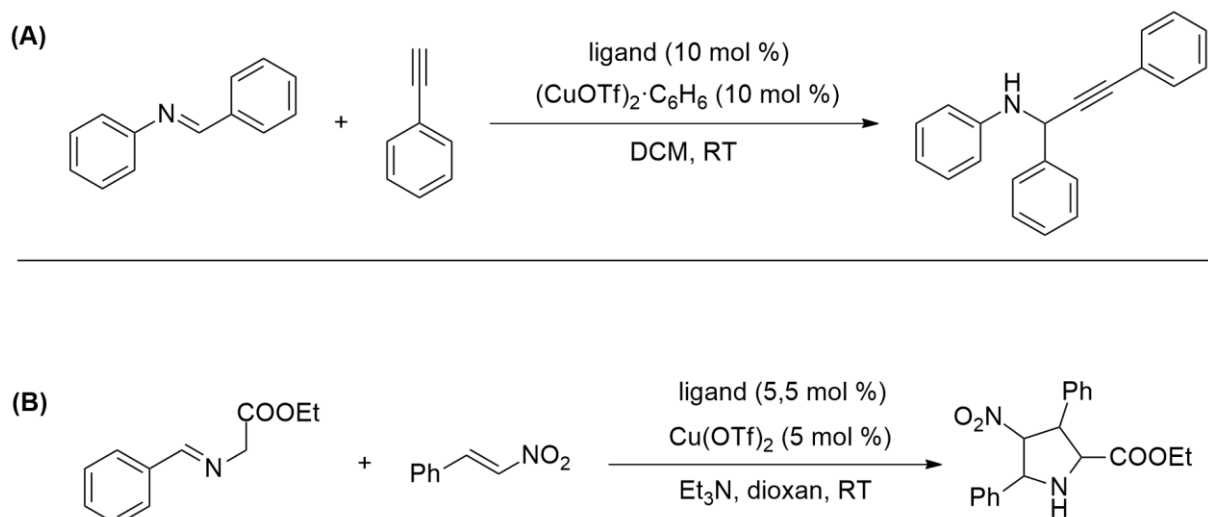


Schéma 30 Vybrané testované asymetrické reakce

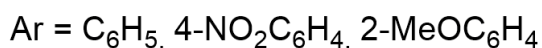
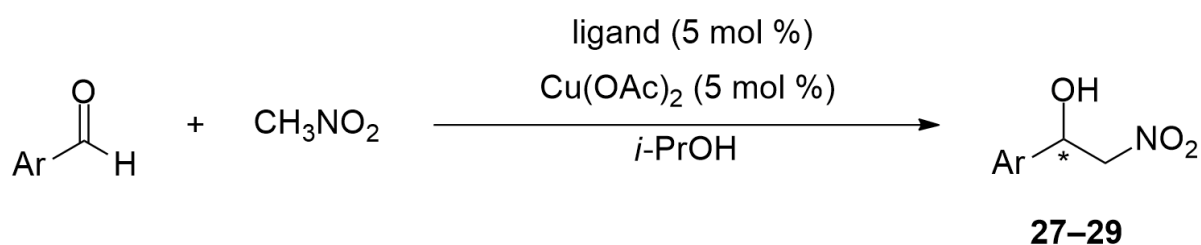
3.4.2 Asymetrická Henryho reakce nitromethanu s benzaldehydy

Důvod, proč jsem se zabýval asymetrickou Henryho reakcí, spočíval v porovnání mnou připravených tridentálních forem ligandu **22** a **24** s dříve studovanými bidentálními formami.^[8–10] Jak již bylo uvedeno v kap. 1.2, komplexy těchto 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů s octanem měďnatým vykazovaly vysokou enantioselektivitu především v této asymetrické reakci. V případě mnou studovaných ligandů **22** a **24** mne zajímalo, jak se změni katalytické parametry, zejména katalytická aktivita a enantioselektivita, jejich měďnatých komplexů, pokud je do struktury ligandu formálně zaveden další imidazolidin-4-onový cyklus do pozice 6- pyridinu. Je třeba zdůraznit, že tato studie má především teoretický význam, neboť asymetrická Henryho reakce je jednou z nejvíce prozkoumaných asymetrických reakcí, a proto v současnosti existuje celá řada vysoce katalyticky účinných a enantioselektivních katalytických systémů^[51].

V první fázi výzkumu jsem nejprve optimalizoval reakční čas, a to za reakčních podmínek (5 mol % katalyzátoru; rozpouštědlo *i*-PrOH; teplota 6 °C), které byly nejčastěji použity pro studium asymetrické Henryho reakce v předchozích pracích.^[8–10] V případě měďnatých komplexů ligandů **22** a **24** jsem vzhledem k jejich prostorové struktuře předpokládal spíše nižší katalytickou aktivitu ve srovnání s komplexy bidentálních ligandů, a proto jsem nastavil reakční čas na 10 dní. Po této době jsem však v případě reakce benzaldehydu s nitromethanem katalyzované komplexem Cu(OAc)₂/**24a** (*cis-trans* forma) pozoroval kvantitativní konverzi. Zkrácení reakčního času na 24 hodin vedlo za daných reakčních podmínek k zisku produktu s 87% konverzí a v případě reakční doby 48 hodin byla

konverze >99 %. Reakční čas 48 h jsem tedy vyhodnotil jako optimální pro pokusy provedené v následující studii, ve kterých jsem testoval měďnaté komplexy jednotlivých stereoisomerních forem ligandů **22** a **24** na reakci nitromethanu s třemi benzaldehydy. Konverze příslušných 2-nitroalkoholů byly ve všech případech kvantitativní, avšak 2-nitroalkoholy byly v některých případech znečištěny nepatrným množstvím (max 5 %) produktu následné reakce (dehydratace), tj. β -nitrostyreny. Izolované výtěžky po separaci produktu sloupcovou chromatografií přesahovaly 90 %. Enantiomerní přebytky nalezené v jednotlivých 2-nitroalkoholech jsou sumarizovány v Tabulce 2.

Tabulka 2 Hodnoty enantiomerních přebytků v produktech asymetrické Henryho reakce katalyzované měďnatými komplexy ligandů **22** a **24**



Aldehyd	Ligand 22a <i>trans-trans</i>	Ligand 22b <i>cis-trans</i>	Ligand 22c <i>cis-cis</i>
	<i>ee</i> [%]	<i>ee</i> [%]	<i>ee</i> [%]
benzaldehyd	+60	+38	-94
4-nitrobenzaldehyd	+29	+8	-91
2-methoxybenzaldehyd	+80	rac	-94
Aldehyd	Ligand 24a <i>trans-trans</i>	Ligand 24b <i>cis-trans</i>	Ligand 24c <i>cis-cis</i>
	<i>ee</i> [%]	<i>ee</i> [%]	<i>ee</i> [%]
benzaldehyd	+80	+70	-90
4-nitrobenzaldehyd	+75	+60	-82
2-methoxybenzaldehyd	+96	+77	-86

Z výsledků dosažených hodnot enantiomerních přebytků vyplývá, že jak v případě komplexů ligandu **22**, tak i komplexů ligandu **24** vykazuje nejvyšší enantioselektivitu stereoizomer *cis-cis* (tj. Cu(OAc)₂/**22c** a Cu(OAc)₂/**24c**), přičemž převládajícím enantiomerem v 2-nitroalkoholech je forma (*S*)-. Na druhou stranu, nejnižší enantioselektivita byla pozorována u komplexů ligandů s konfigurací *cis-trans*. Zde se výsledky komplexů ligandů **22b** vs. **24b** výrazně lišily. Zatímco v případě komplexu ligandu **22b** byla enantioselektivita neuspokojivá a ve dvou případech byl získán prakticky racemát, u komplexu obsahující *cis-trans* ligand **24b** byla selektivita poměrně vysoká (60–77 % *ee*). Při použití komplexů s konfigurací *cis-trans* převládal v získaných 2-nitroalkoholech (*R*)-enantiomer. Dobré výsledky enantiomerních přebytků jsem rovněž získal při katalýze komplexu ligandů **22a** a **24a** s konfigurací *trans-trans*. Zde byl opět účinnější variantou komplex ligandu **24a**, přičemž v případě reakce s 2-methoxybenzaldehydem jsem získal odpovídající 2-nitroalkohol s vůbec nejvyšší enantioselektivitou (96 % *ee*). Na druhou stranu, poněkud vybočující výsledek byl pozorován v případě aplikace komplexu ligandu **22a** (*trans-trans*) na reakci s 4-nitrobenzaldehydem, neboť v produktu byl nalezen výrazně nižší enantiomerní přebytek (29 % *ee*) než pro ostatní substráty. Je zřejmé, že rovněž tyto komplexy, tj. s konfigurací ligandu *trans-trans*, vedly k zisku 2-nitroalkoholů s převažujícím (*R*)-enantiomerem. Z hodnot uvedených v Tabulce 2 vyplývá, že dosažená enantioselektivita závisí na typu substituce v benzaldehydu. Vyšší hodnoty *ee* byly pozorovány v případě 2-methoxybenzaldehydu, zatímco elektronově deficitní 4-nitrobenzaldehyd byl přeměněn na příslušný 2-nitroalkohol s nižší enantioselektivitou. U tohoto aldehydu by bylo vhodné provést optimalizaci reakčních podmínek. Vzhledem k jeho vysoké reaktivitě se nabízí zejména snížení reakční teploty, což obvykle vede ke zvýšení selektivity.

Celkově lze konstatovat, že testované měďnaté komplexy 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) **22** a **24** jsou účinnými enantioselektivními katalyzátory asymetrické Henryho reakce. Míra jejich enantioselektce v provedených pokusech Henryho reakce je na podobné úrovni, jaká byla nalezena u měďnatých komplexů bidentátních forem ligandů – 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů.^[8] Aplikace forem komplexů s konfigurací ligandu *trans-trans* poskytují (*R*)-enantiomery 2-nitroalkoholů, zatímco jejich stereoizomerní formy *cis-cis* umožňují vznik opačného (*S*)-enantiomeru, a to s vysokou enantiomerní čistotou. Samozřejmě, toto tvrzení platí pro daný typ enantiomeru *trans-trans* resp. *cis-cis* formy použitého komplexu, tj. (*2R,2R',5S,5S'*)- resp. (*2S,2S',5S,5S'*)-.

4 Závěr

Tato diplomová práce svým zaměřením navazuje na výzkum, který jsem zahájil při řešení své bakalářské práce,^[20] a to přípravu stereoizomerů 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) jakožto tridentálních chirálních ligandů. Jejich syntéza spočívala v kysele katalyzované kondenzaci pyridin-2,6-dikarbaldehydu (**20**), resp. 2,6-diacetylpyridinu (**23**) s opticky čistými 2-aminoalkanamidy. Z výsledků bakalářské práce^[20] vyplynulo, že pro syntézu cílových sloučenin je nutné provést optimalizaci reakčních podmínek, které především omezí vznik mono-substituovaných meziproductů – derivátů 2-(6-oxoalkylpyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů a zamezí oxidaci finálních ligandů. Dalším úkolem bylo docílit separace jednotlivých stereoizomerů a testovat jejich katalytické vlastnosti na vhodných asymetrických reakcích.

V úvodní fázi diplomové práce jsem provedl syntézu dvou derivátů, tj. 2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (**22**) a 2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (**24**). Po optimalizaci reakčních podmínek a následném několikanásobném chromatografickém dělení směsi tří diastereoizomerních forem se mi podařilo připravit jednotlivé konfigurační izomery sloučenin **22** a **24**. Provedl jsem jejich charakterizaci pomocí dostupných analytických metod. Absolutní konfiguraci v pozici 2-imidazolidin-4-onových cyklů jednotlivých stereoizomerů sloučenin **22** a **24** jsem určil pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie, a to porovnáním hodnot chemických posunů δ nalezených pro skupiny přítomné na stereogenních centrech sloučenin **22** a **24**, s hodnotami chemických posunů těchto skupin u analogických ligandů – 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů **2a,b** resp. **2e,f**.^[8]

Následně jsem použil jednotlivé stereogenní formy sloučenin **22** a **24** jako ligandy v komplexech s kovy, které jsem studoval jako enantioselektivní katalyzátory pro vybrané asymetrické reakce. Z předešlých studií je známo, že měďnaté komplexy analogických 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů **2** jsou vysoce účinnými enantioselektivními katalyzátory asymetrické Henryho reakce.^[8] Nejprve jsem tedy testoval měďnaté komplexy ligandů **22** a **24** na této reakci, a to tří vybraných aromatických benzaldehydů s nitromethanem. Zjistil jsem, že komplexy ligandů s *cis-cis* uspořádáním na imidazolidin-4-onových cyklech (ligandy **22c** a **24c**) a ligandu **24a** (*trans-trans* uspořádání) jsou vysoce enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce, přičemž dosažené hodnoty enantiomerních přebytku se za daných reakčních podmínek pohybovaly v rozmezí 80–96 % *ee*. To jsou hodnoty srovnatelné

s hodnotami *ee* dosažené s neúčinnějšími zástupci katalyzátorů založených na měďnatých komplexech ligandů **2**. Nejnižší enantiosektivitu vykazovaly komplexy obsahující ligandy **22b**, resp. **24b**, tj. s konfigurací *cis-trans*.

V dalším studiu enantiokatalytických vlastností komplexů ligandů **22** a **24** jsem se zaměřil především na takové asymetrické reakce, které byly již dříve využity pro otestování katalytických vlastností kovových komplexů strukturně podobných 2,6-bis(imidazolidin-2-yl)pyridinových ligandů.^[17,35] Kobaltnaté komplexy ligandů **22** a **24** jsem použil jako katalyzátory Michaelové adice dimethyl-malonátu na β -nitrostyren a měďnaté komplexy jako katalyzátory [3+2] cykloadiční reakce ethylesteru *N*-benzylidenglycinu a (*E*)- β -nitrostyrenu. Dále jsem použil měďné komplexy **22** a **24** jako katalyzátory adice fenylacetyleny na *N*-benzylidenanilin. Ta je v literatuře popsána pro katalýzu 2,6-bis(imidazolin-2-yl)pyridinovým komplexem.^[50] Bohužel, ve všech těchto asymetrických reakcích příslušné komplexy ligandů **22** a **24** jako katalyzátory selhaly. Důvodem je zřejmě nepříznivá struktura ligandů **22** a **24**, které v pozicích 5- imidazolidin-4-onového cyklu obsahují dva stericky náročné substituenty. Ty pravděpodobně blokují koordinaci, a tedy aktivaci reaktantů na atom kovu v katalyzujícím komplexu.

Pro potvrzení této hypotézy jsem se rozhodl diplomovou prací rozšířit o syntézu ligandu **26**, který obsahuje v pozici 5- imidazolidin-4-onových cyklů pouze jeden alkylový substituent. Bohužel, podařilo se mi v rámci této studie izolovat pouze jeden stereoizomer ligandu **26**, a to s konfigurací *cis-trans* (**26b**). Kobaltnatý komplex tohoto ligandu již vykazoval katalytickou aktivitu v Michaelové adici dimethyl-malonátu na β -nitrostyren, avšak nalezený enantiomerní přebytek v produktu činil pouze 8 % *ee*. Důvodem této nízké enantioselekce je zřejmě nevýhodná kombinace konfigurace na imidazolidin-4-onových cyklech (*cis* vs. *trans*), která neumožňuje stereoselektivní koordinaci prochirálního β -nitrostyrenu na atom kobaltu. V této souvislosti je třeba konstatovat, že výzkum katalytických vlastností kovových komplexů 2,2'-(pyridin-2,6-diyl)-bis(imidazolidin-4-onů) by měl dále pokračovat přípravou všech tří konfiguračních izomerů ligandu **26**, což by umožnilo otestování enantiokatalytických vlastností zbývajících dvou stereoizomerů (*trans-trans* (**26a**) a *cis-cis* (**26c**)), ve formě příslušných kobaltnatých komplexů, na této Michaelové adici.

5 Literatura

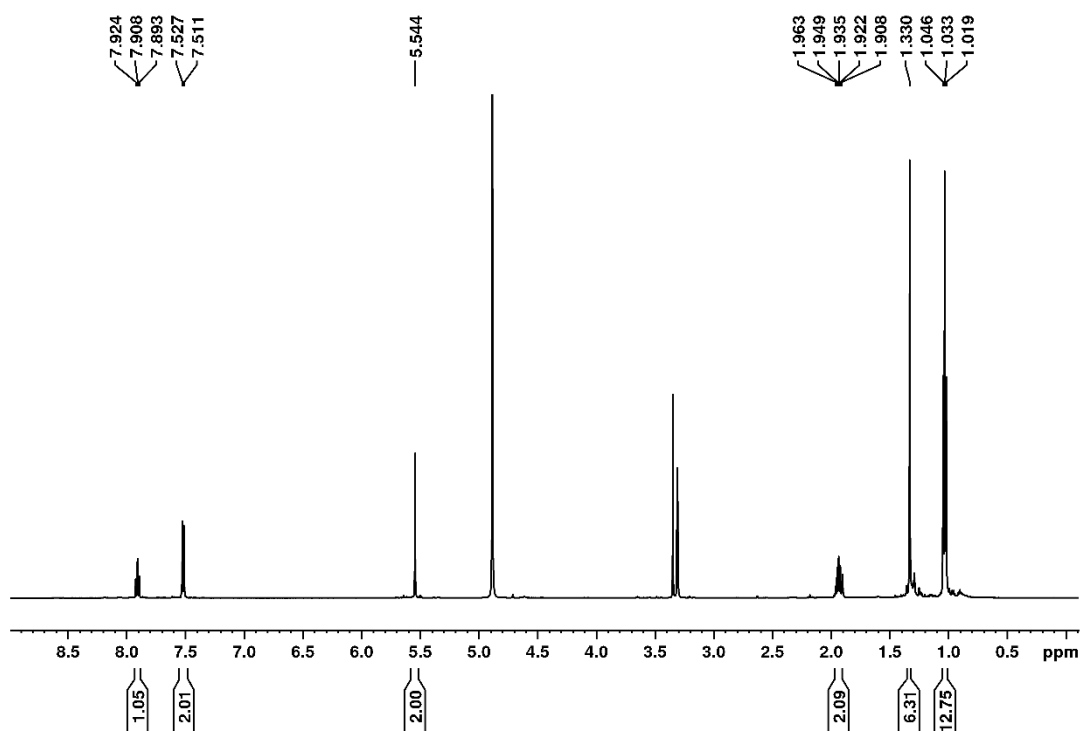
- [1] Pal S., „Pyridine: A Useful Ligand in Transition Metal Complexes.“ v: *Pyridine*. IntechOpen, Londýn, 57–74, **2018**.
- [2] Kwong H. L., Yeung H. L., Yeung C. T., Lee W. S., Lee C. S., Wong W. L., *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188–2222.
- [3] List B. (Ed.). v: *Asymmetric Organocatalysis (1st ed.)*. Springer, Berlín, **2010**.
- [4] Ahrendt K. A., Borths C. J., MacMillan D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [5] Jen W. S., Wiener J. J. M., MacMillan D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.
- [6] Paras N. A., MacMillan D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.
- [7] Hechavarría Fonseca M. T., List B., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960.
- [8] Panov I., Drabina P., Padělková Z., Šimůnek P., Sedlák M., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4787–4793.
- [9] Drabina P., Horáková E., Růžičková Z., Sedlák M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 141–147.
- [10] Drabina P., Karel S., Panov I., Sedlák M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 334–339.
- [11] Arai T., Suzuki K., *Synlett* **2009**, 3167–3170.
- [12] Drabina P., Feixová V., Sedlák M., *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 99–101.
- [13] Vrbický M., Macek K., Pochobradský J., Svoboda J., Sedlák M., Drabina P., *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 438–445.
- [14] Drabina P., Hanusek J., Sedlák M., *Chem. Listy* **2016**, *110*, 602–608.
- [15] Harmand L., Drabina P., Pejchal V., Husáková L., Sedlák M., *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6240–6243.
- [16] Bhosale D. S., Drabina P., Kincl M., Vlček M., Sedlák M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1300–1306.
- [17] Arai T., Mishiro A., Yokoyama N., Suzuki K., Sato H., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338–5339.
- [18] Sato R., Tosaka T., Masu H., Arai T., *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14248–14257.

- [19] Ma J., Suzuki T., Kuwano S., Arai T., *Catalysts* **2020**, *10*, 1177.
- [20] Chlumský K., *Příprava imidazolidin-4-onů odvozených od 2,6-disubstituovaných pyridinů*, Bakalářská práce, Univerzita Pardubice, **2020**.
- [21] Arai T., Ogino Y., *Molecules* **2012**, *17*, 6170–6178.
- [22] Arai T., Ogino Y., Sato T., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7776.
- [23] Arai T., Mishiro A., Matsumura E., Awata A., Shirasugi M., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11219–11222.
- [24] Arai T., Tokumitsu C., Miyazaki T., Kuwano S., Awata A., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1831–1839.
- [25] Sato T., Miyazaki T., Arai T., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10346–10352.
- [26] Awata A., Arai T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10462–10465.
- [27] Arai T., Ogawa H., Awata A., Sato M., Watabe M., Yamanaka M., *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1615–1619.
- [28] Sato T., Arai T., *Synlett* **2014**, *25*, 349–354.
- [29] Arai T., Tsuchida A., Miyazaki T., Awata A., *Org. Lett.* **2017**, *19*, 758–761.
- [30] Arai T., Matsumura E., Masu H., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2768–2771.
- [31] Arai T., Tsuchiya K., Matsumura E., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2416–2419.
- [32] Arai T., Miyazaki T., Ogawa H., Masu H., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5824–5827.
- [33] Arai T., Matsumura E., *Synlett* **2014**, *25*, 1776–1780.
- [34] Arai T., Kajikawa S., Matsumura E., *Synlett* **2013**, *24*, 2045–2048.
- [35] Arai T., Iimori Y., Shirasugi M., Shinohara R., Takagi Y., Suzuki T., Ma J., Kuwano S., Masu H., *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3704–3711.
- [36] Arai T., Suzuki T., Inoue T., Kuwano S., *Synlett* **2017**, *28*, 122–127.
- [37] Kaasik M., Kanger T., *Front. Chem.* **2020**, *8*, 14–15.
- [38] Arai T., Moribatake T., Masu H., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10671–10675.
- [39] Arai T., Oka I., Morihata T., Awata A., Masu H., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1554–1557.

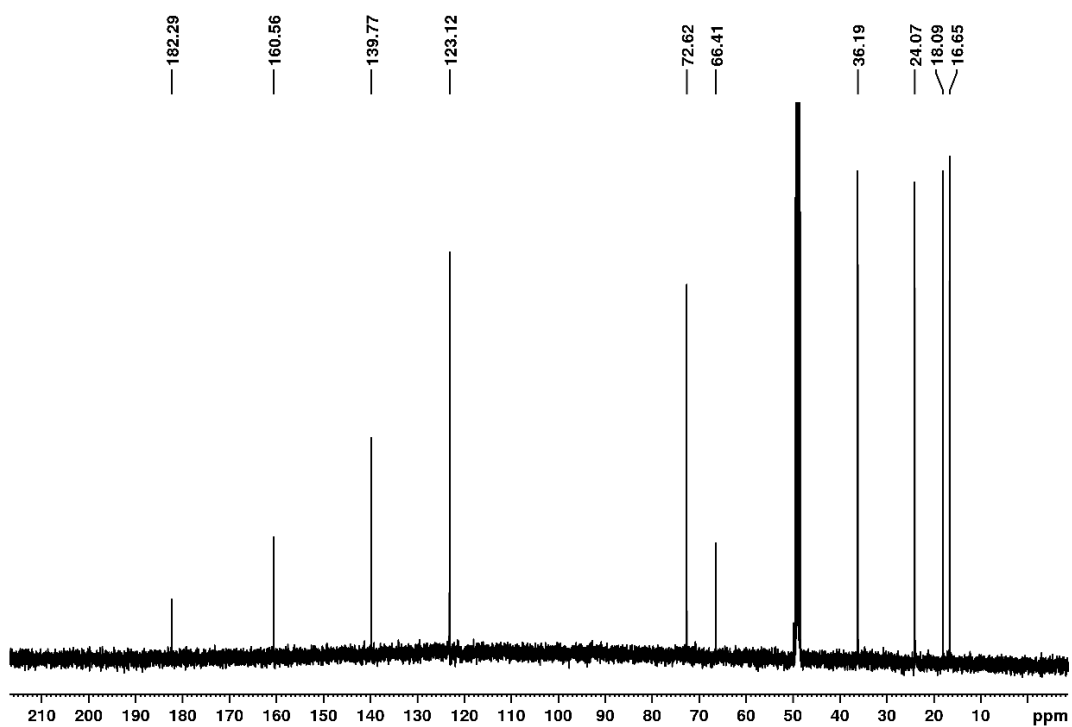
- [40] Takenaka K., Uozumi Y., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1833–1835.
- [41] Arai T., Tosaka T., Kuwano S., *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 7368–7371.
- [42] Arai T., Kakino J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15263–15267.
- [43] Arai T., Araseki K., Kakino J., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8572–8576.
- [44] Sedlák M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Císařová I., Růžička A., *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2623–2630.
- [45] Sedlák M., Drabina P., Císařová I., Růžička A., Hanusek J., Macháček V., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7723–7726.
- [46] Keder R., Drabina P., Hanusek J., Sedlák M., *Chem. Pap.* **2006**, *60*, 324–326.
- [47] Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M., *Organometallics* **2006**, *25*, 901–907.
- [48] Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4539–4541.
- [49] Wepplo P. J., *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 293–315.
- [50] Nakamura S., Ohara M., Nakamura Y., Shibata N., Toru T., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2360–2362.
- [51] Zhang S., Li Y., Xu Y., Wang Z., *Chin. Chem. Lett.* **2018**, *29*, 873–883.

PŘÍLOHY

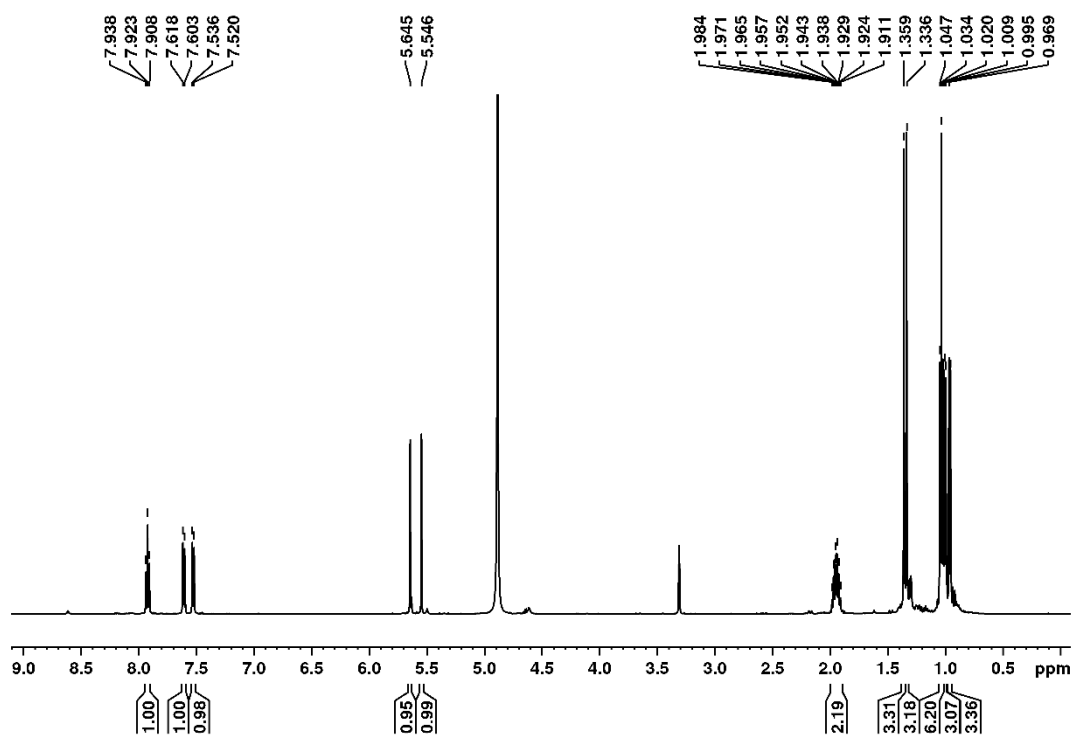
^1H NMR spektrum *trans,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CD_3OD (**22a**)



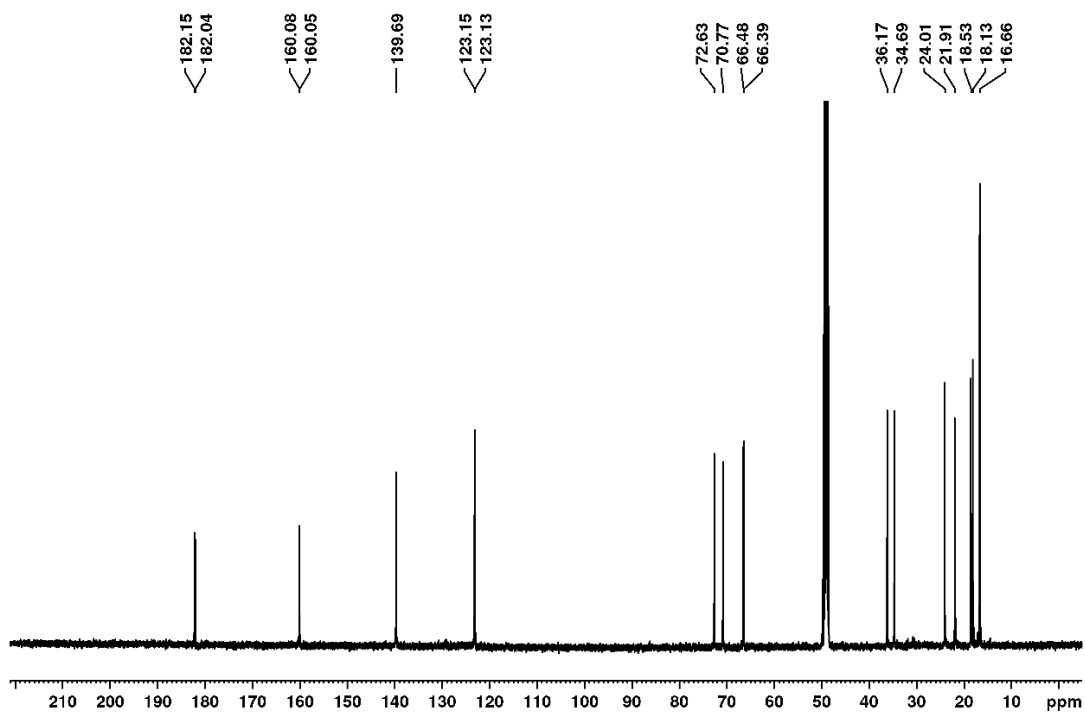
^{13}C NMR spektrum *trans,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CD_3OD (**22a**)



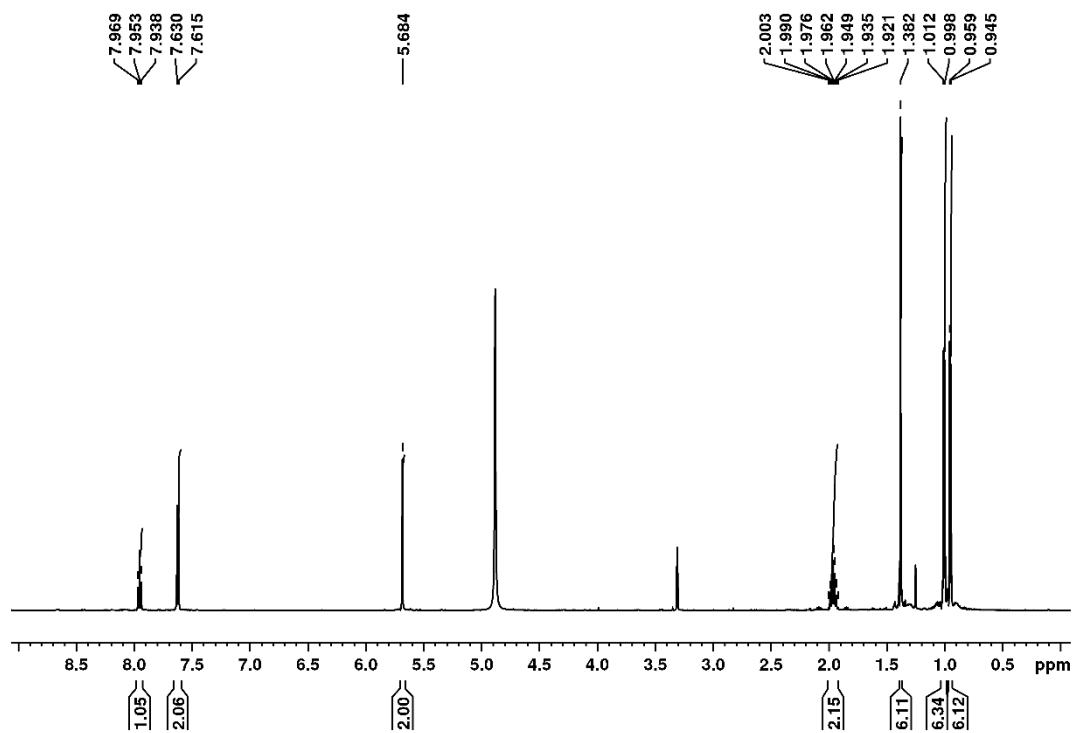
^1H NMR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CD_3OD (**22b**)



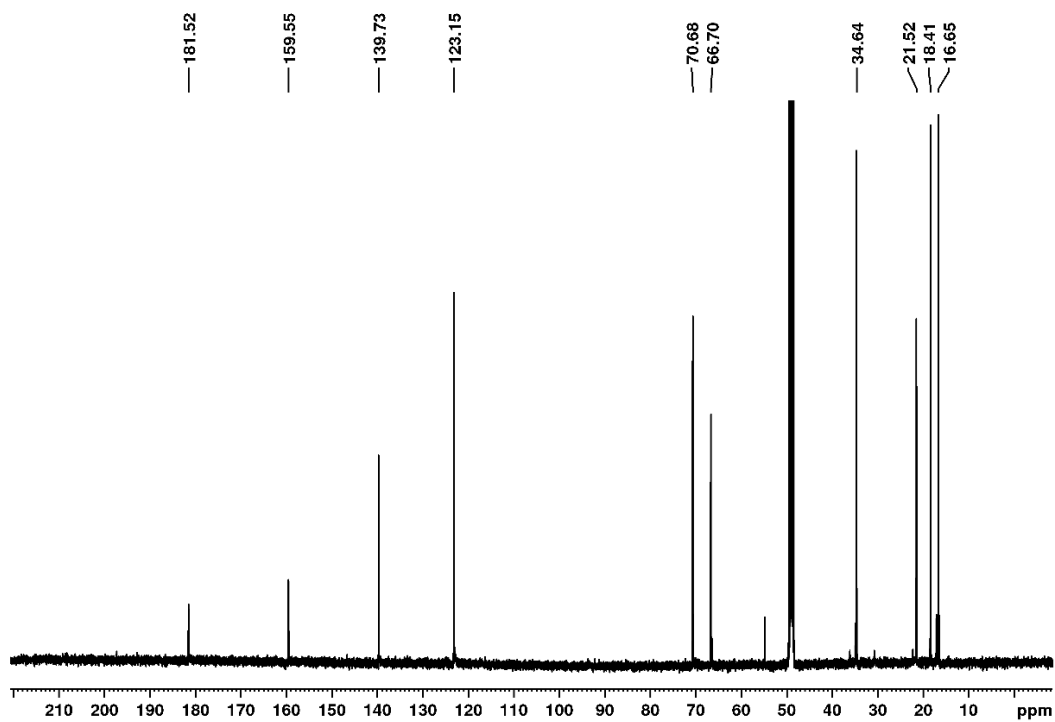
^{13}C NMR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CD_3OD (**22b**)



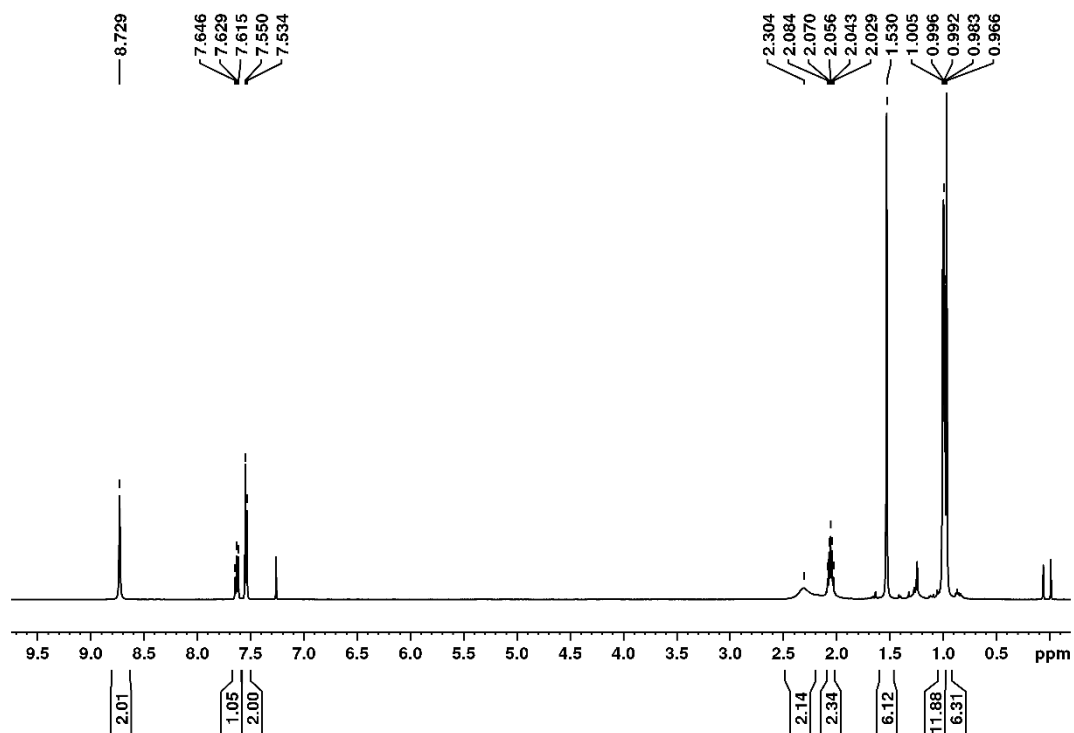
^1H NMR spektrum *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CD_3OD (**22c**)



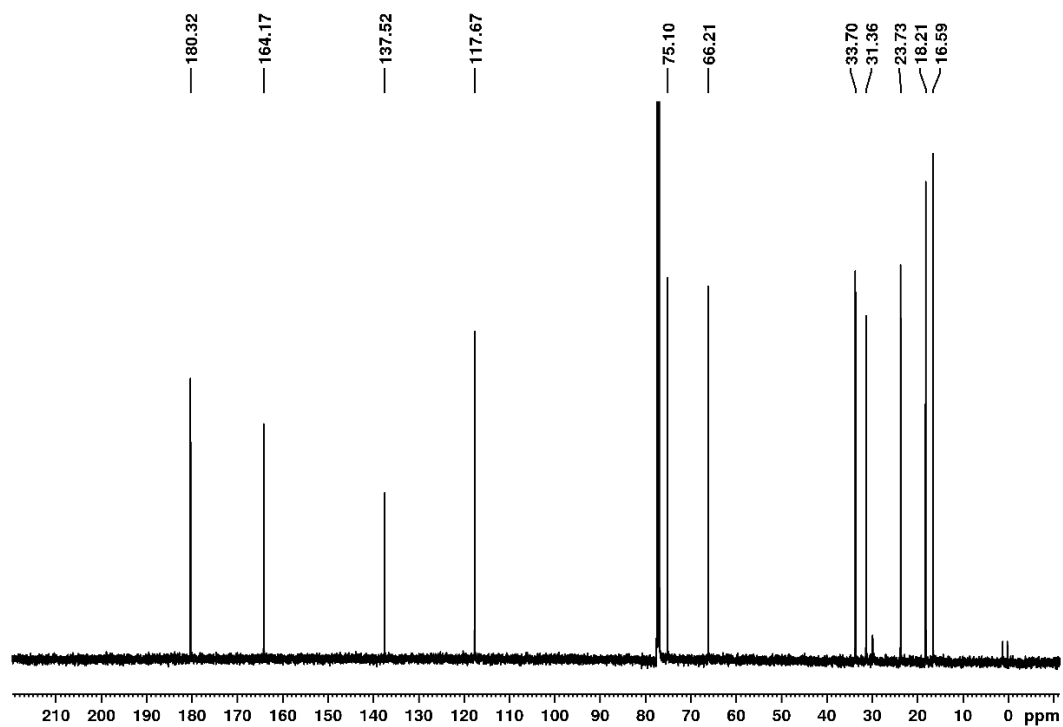
^{13}C NMR spektrum *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CD_3OD (**22c**)



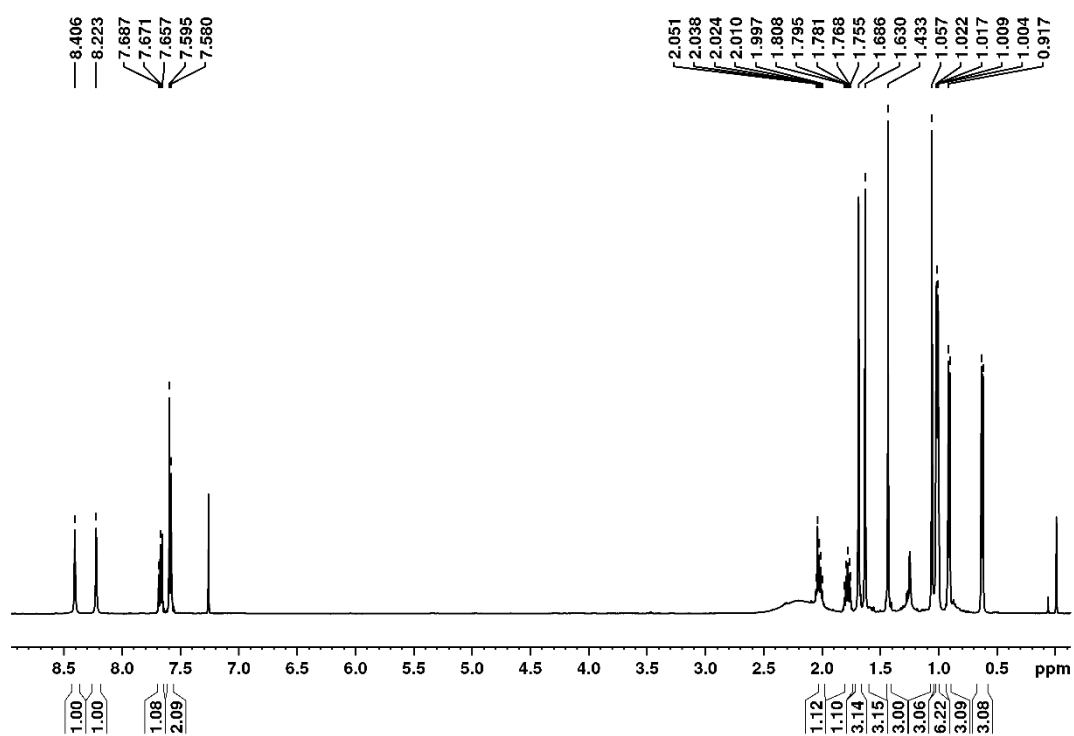
^1H NMR spektrum *trans,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CDCl_3 (**24a**)



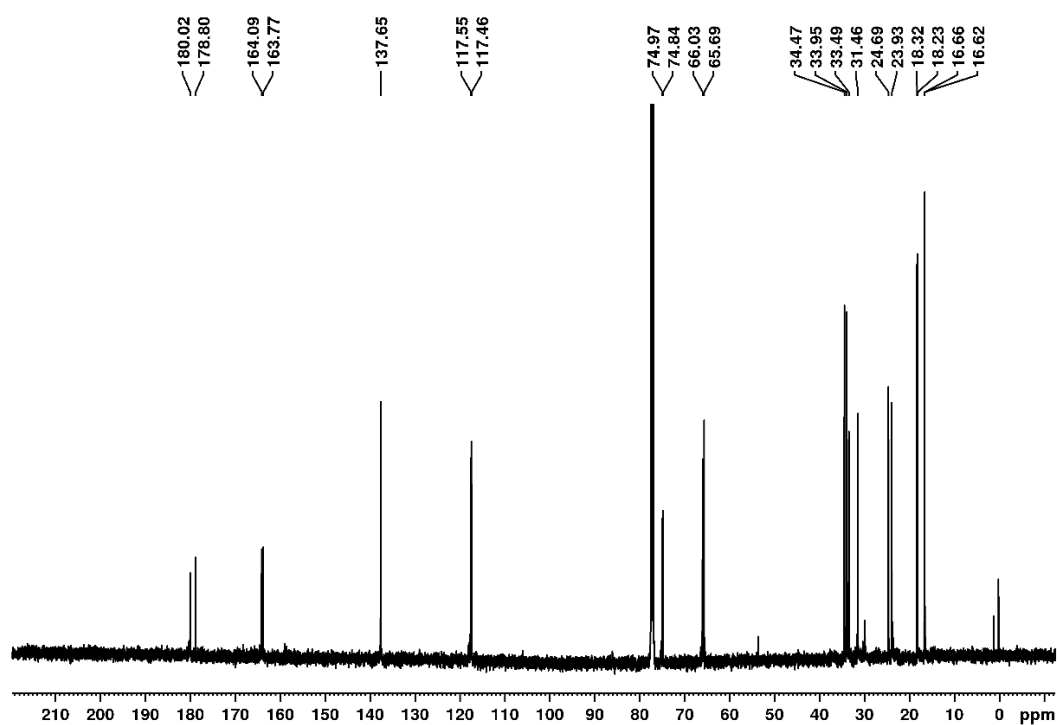
^{13}C NMR spektrum *trans,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CDCl_3 (**24a**)



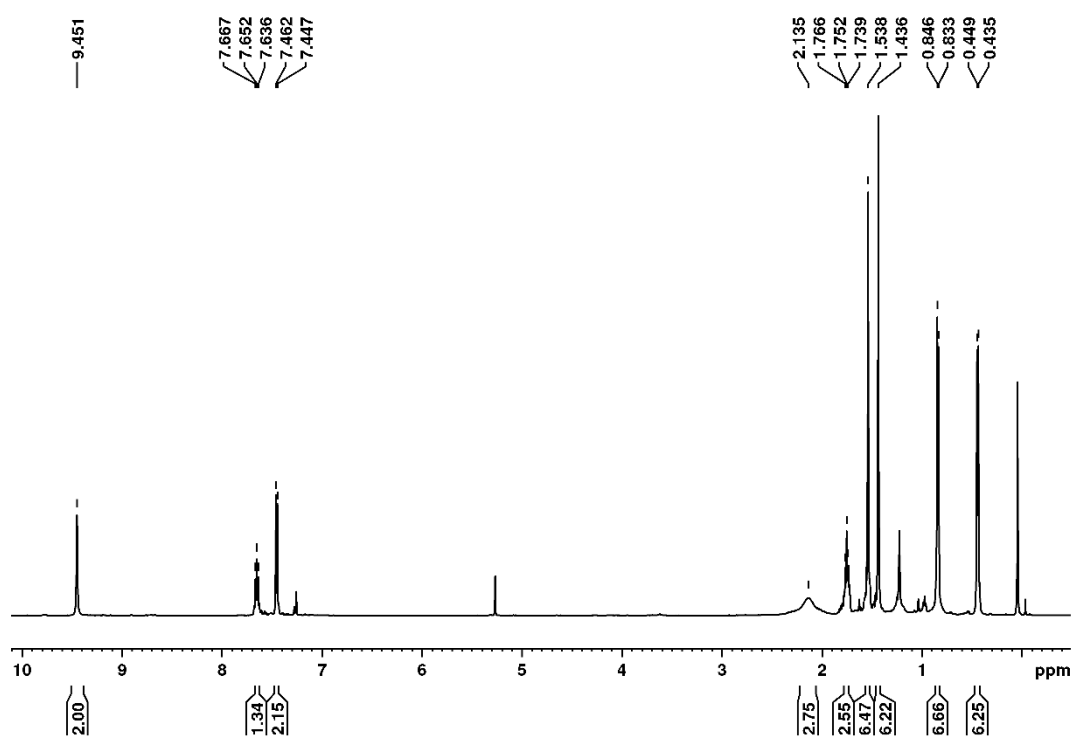
^1H NMR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CDCl_3 (**24b**)



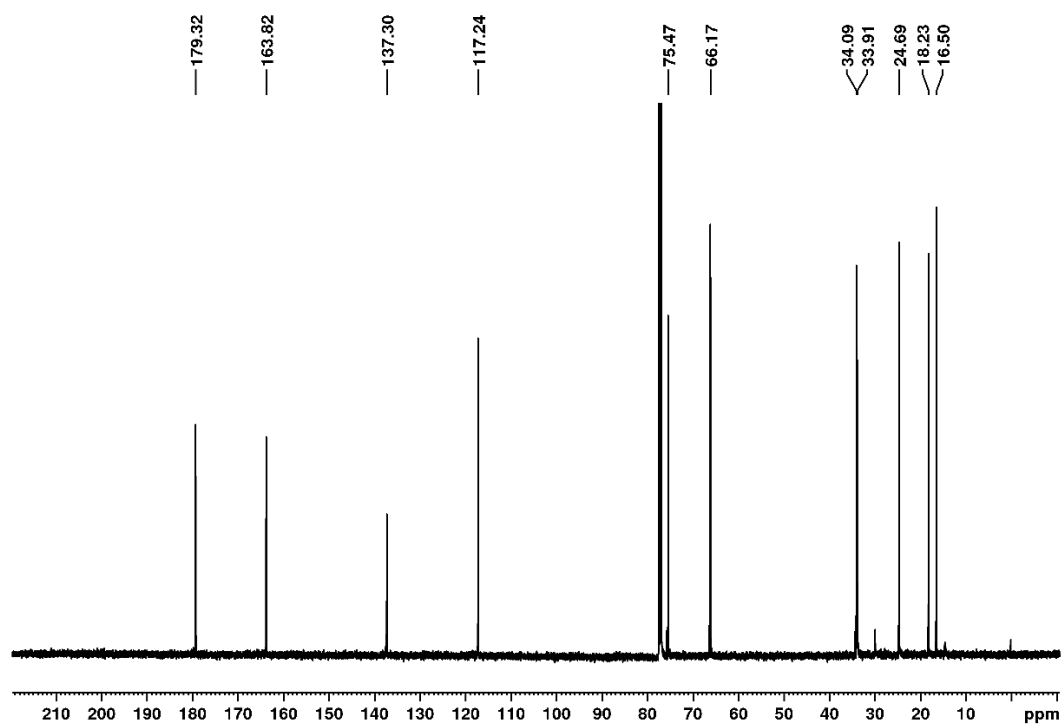
^{13}C NMR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CDCl_3 (**24b**)



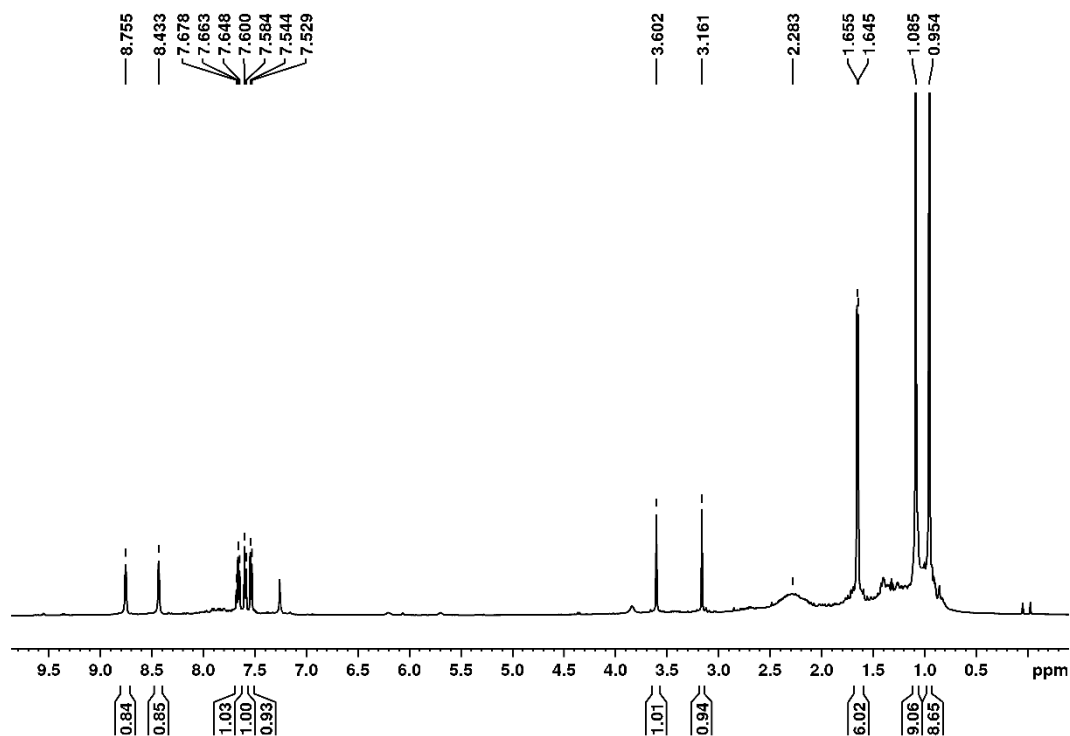
^1H NMR spektrum *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CDCl_3 (**24c**)



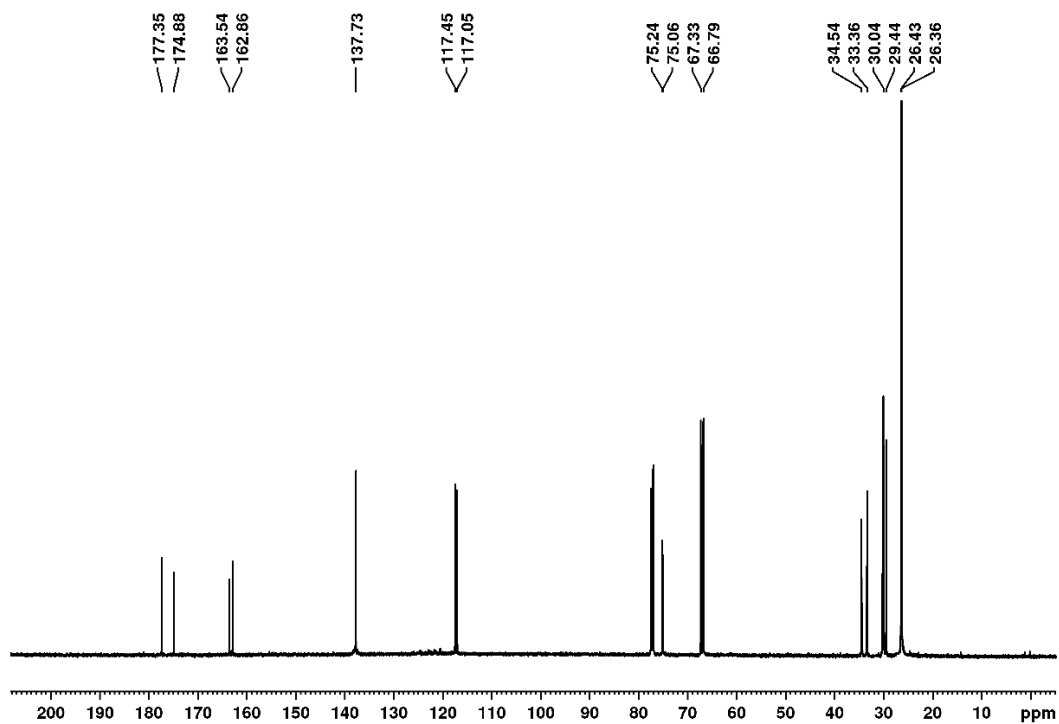
^{13}C NMR spektrum *cis,cis*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CDCl_3 (**24c**)



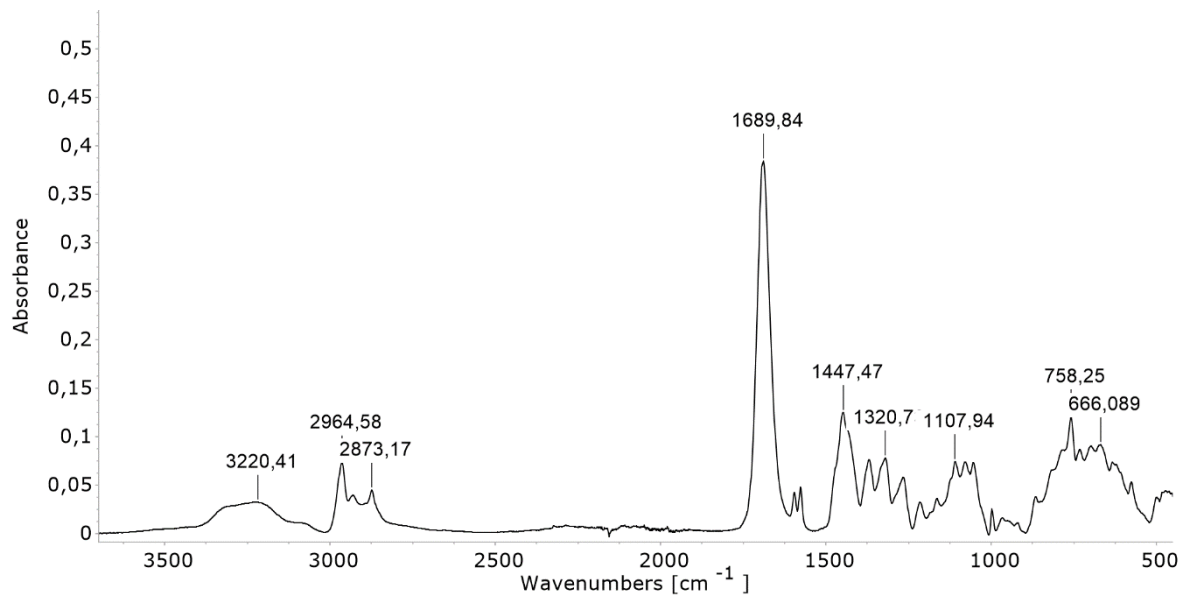
^1H NMR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-(*tert*-butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CDCl_3 (**26b**)



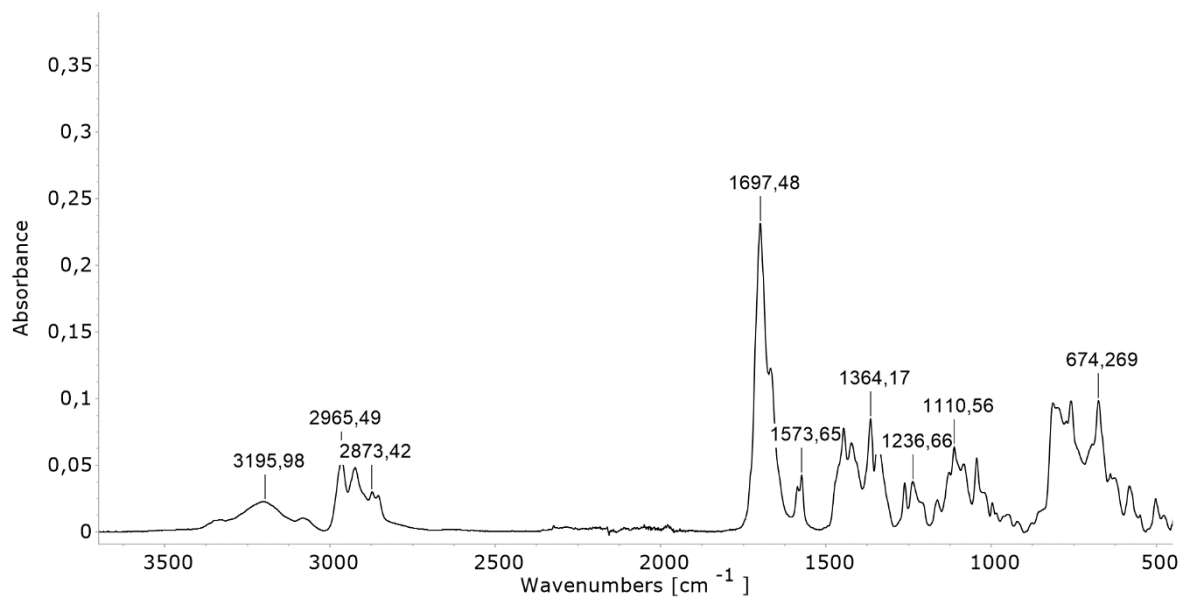
^{13}C NMR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-(*tert*-butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu v CDCl_3 (**26b**)



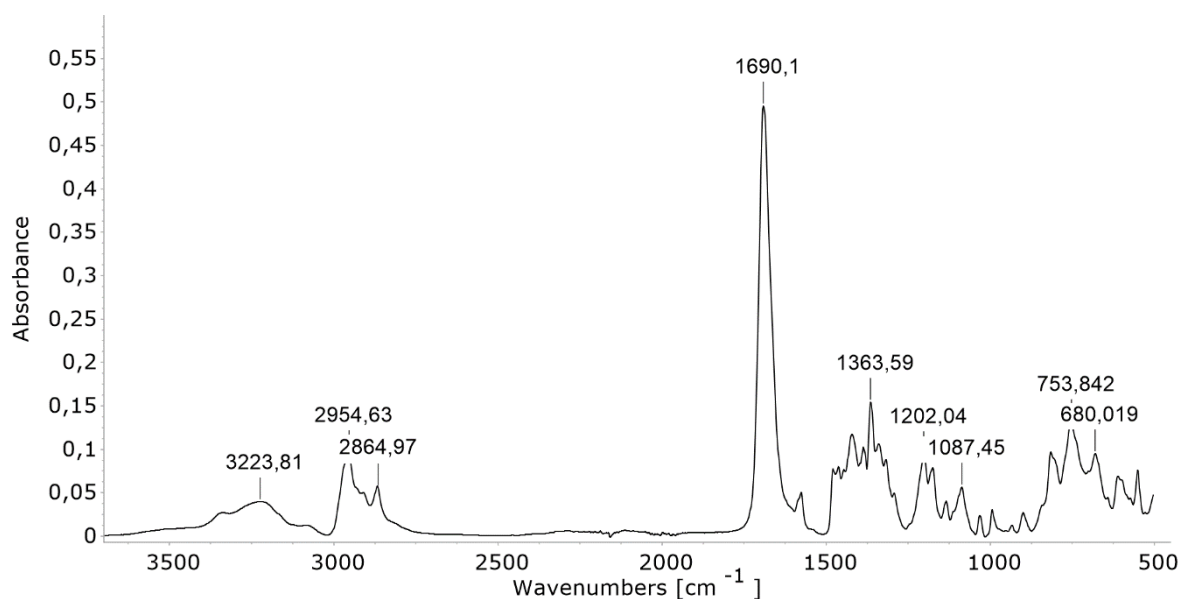
IR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (**22b**)



IR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-isopropyl-2,5-dimethylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (**24b**)

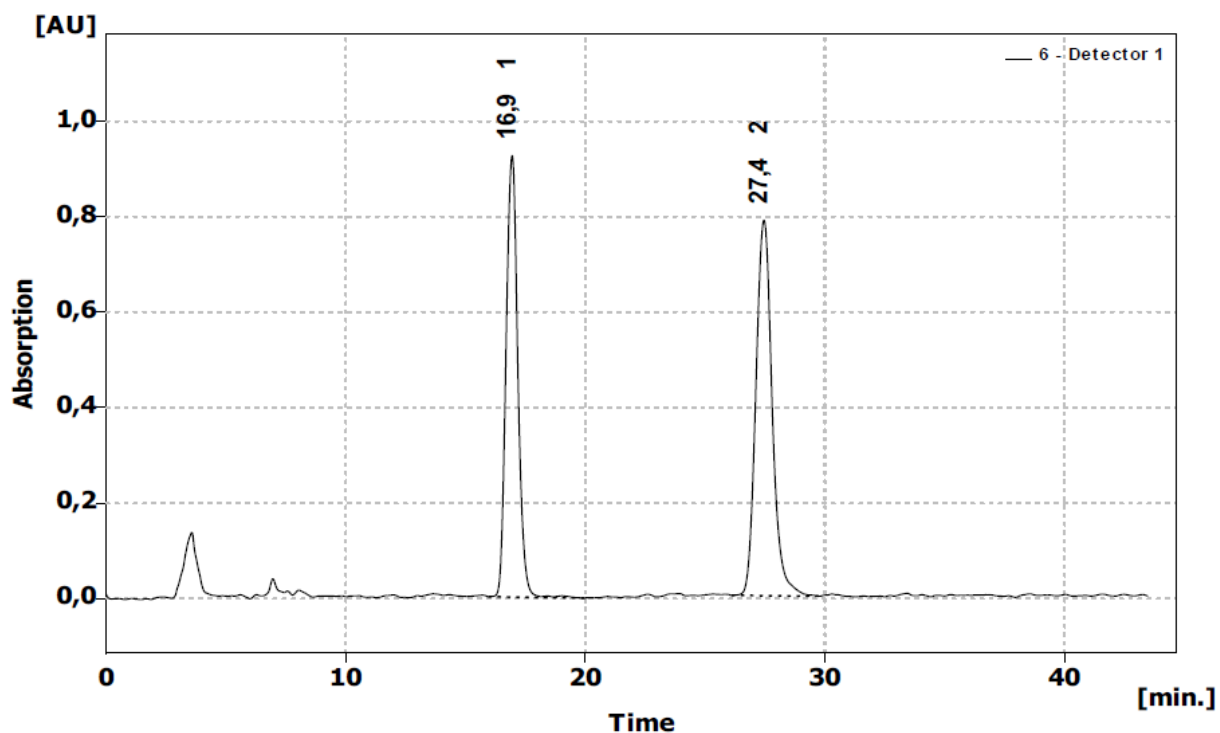


IR spektrum *cis,trans*-2,6-bis(5-(*tert*-butyl)-2-methylimidazolidin-4-on-2-yl)pyridinu (**26b**)



HPLC chromatogram dimethyl 2-(2-nitro-1-fenylethyl)malonátu (**30**)

(Reakční podmínky: ligand **26b**, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 25 °C; THF; 7 dní)

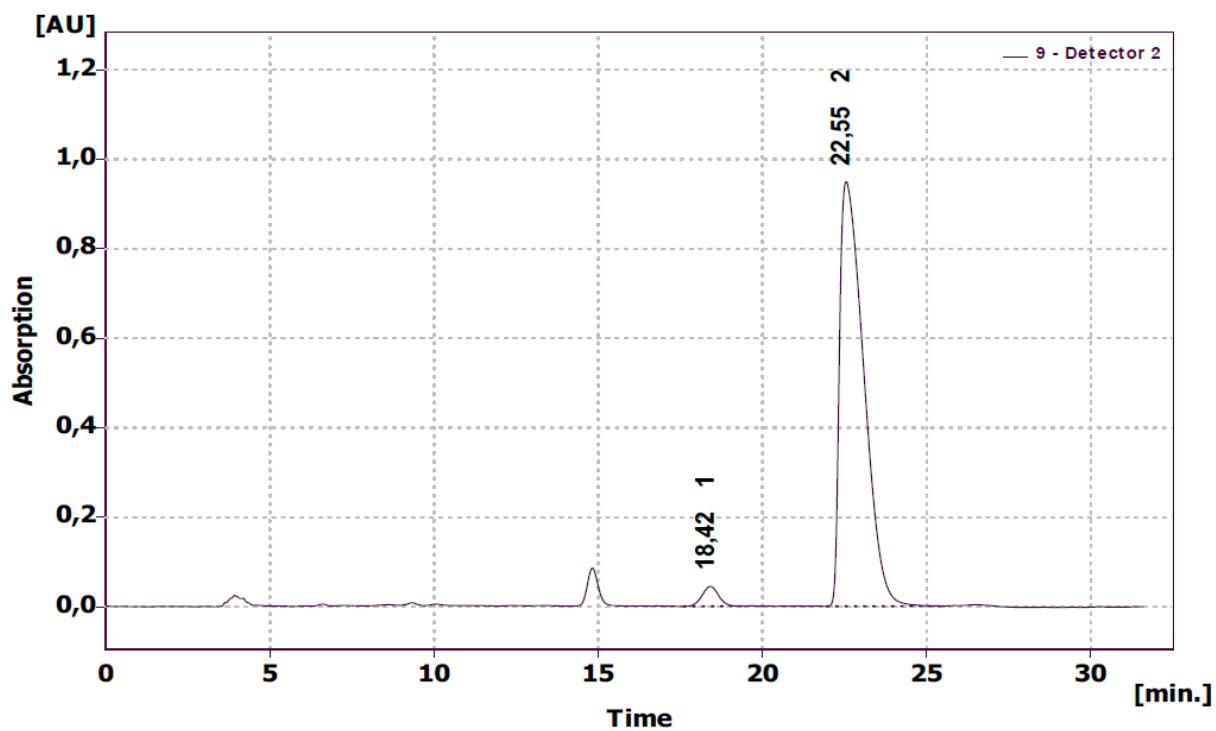


Result Table (Uncal - 6 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	16,942	31577,479	924,554	45,9	54,0	0,53	847	
2	27,450	37233,948	786,689	54,1	46,0	0,72	919	
	Total	68811,427	1711,243	100,0	100,0			

HPLC chromatogram 1-phenyl-2-nitroethanol (**27**)

(Reakční podmínky: ligand **22c**, Cu(OAc)₂, 6 °C; *i*-PrOH; 48 h)

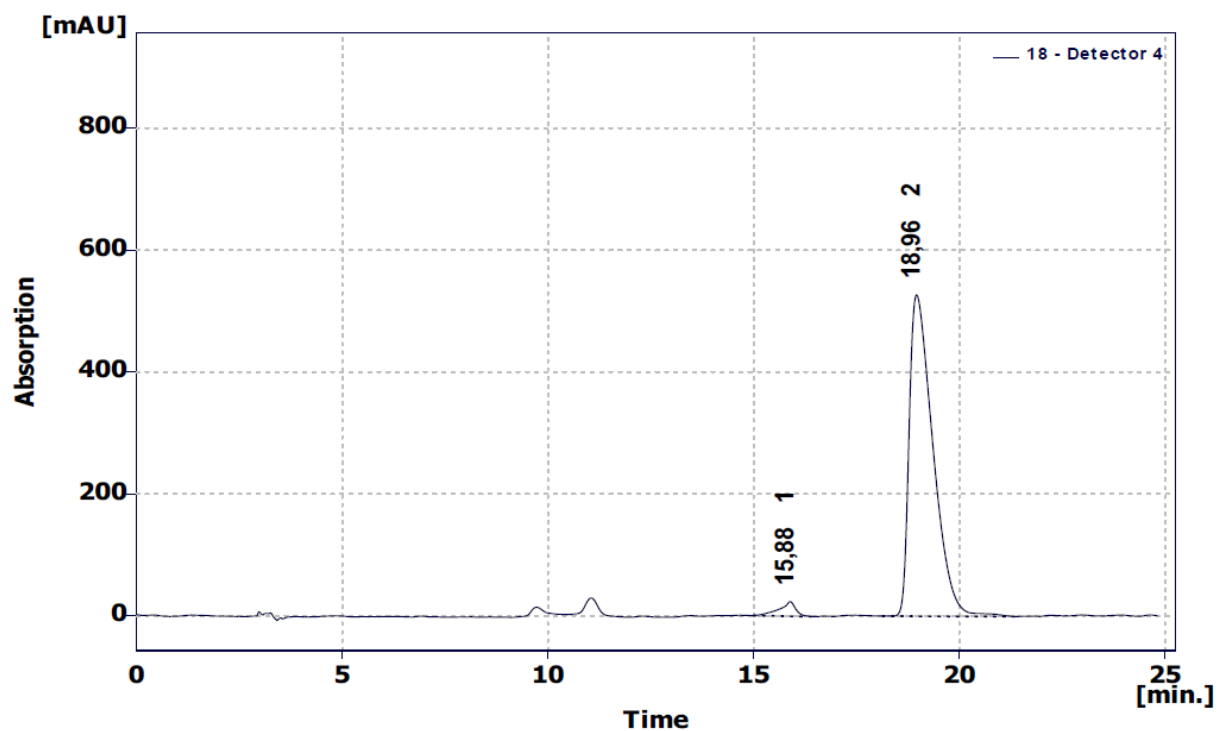


Result Table (Uncal - 9 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	18,417	1555,003	44,535	3,1	4,5	0,54	869	
2	22,550	48380,963	948,647	96,9	95,5	0,82	851	
	Total	49935,966	993,183	100,0	100,0			

HPLC chromatogram 1-(2-methoxyphenyl)-2-nitroethanolu (**28**)

(Reakční podmínky: ligand **22c**, Cu(OAc)₂, 6 °C; *i*-PrOH; 48 h)

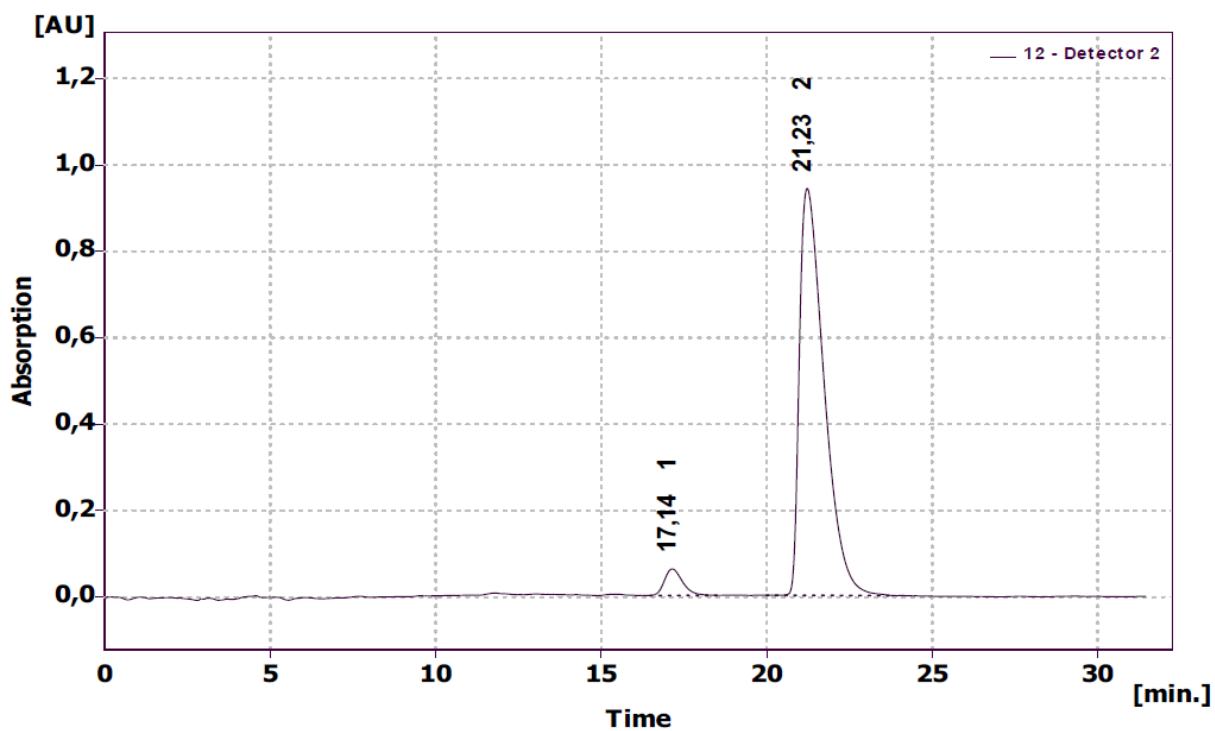


Result Table (Uncal - 18 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	15,883	671,589	24,111	3,1	4,4	0,39	927	
2	18,958	21197,260	527,247	96,9	95,6	0,63	847	
	Total	21868,849	551,358	100,0	100,0			

HPLC chromatogram 1-(4-nitrofenyl)-2-nitroethanolu (**29**)

(Reakční podmínky: ligand **22c**, Cu(OAc)₂, 6 °C; *i*-PrOH; 48 h)



Result Table (Uncal - 12 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	17,142	2338,103	61,451	4,6	6,1	0,58	925	
2	21,225	48701,069	941,974	95,4	93,9	0,80	868	
	Total	51039,172	1003,425	100,0	100,0			