

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Ústav organickej chémie a technológie

**Kopolyméry styrénu ako selektívne sorbenty a katalyzátory  
v prietokových systémoch**

Dizertačná práca

Autor: Ing. Martin Kocúrik

Vedúci práce: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2024

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

**Styrene Copolymers as Selective Sorbents and Catalysts  
in Flow Systems**

Dissertation thesis

Author: Ing. Martin Kocúrik

Supervisor: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2024

Prehlasujem:

Prácu s názvom Kopolyméry styrénu ako selektívne sorbenty a katalyzátory v prietokových systémoch som vypracoval samostatne. Všetky literárne pramene a informácie, ktoré som v práci využil, sú uvedené v zozname použitej literatúry.

Bol som oboznámený s tým, že sa na moju prácu vzťahujú práva a povinnosti vyplývajúce zo zákona č. 121/2000 Zb., o práve autorskom, o právach súvisiacich s právom autorským a o zmene niektorých zákonov (autorský zákon), v znení neskorších predpisov, najmä so skutočnosťou, že Univerzita Pardubice má právo na uzavretie licenčnej zmluvy o použití tejto práce ako školského diela podľa § 60 ods. 1 autorského zákona, a s tým, že pokiaľ dôjde k použitiu tejto práce mnou alebo bude poskytnutá licencia o použití inému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávnená odo mňa požadovať primeraný príspevok na úhradu nákladov, ktoré na vytvorenie diela vynaložila, a to podľa okolností až do ich skutočnej výšky.

Beriem na vedomie, že v súlade s § 47b zákona č. 111/1998 Zb. o vysokých školách a o zmene a doplnení ďalších zákonov (zákon o vysokých školách) v znení neskorších predpisov a smernicou Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidlá pre odovzdávanie, zverejňovanie a formálnu úpravu záverečných prác, v znení neskorších dodatkov, bude práca zverejnená prostredníctvom Digitálnej knižnice Univerzity Pardubice.

V Pardubiciach dňa .....

Martin Kocúrik v. r.

## **Venovanie**

Túto prácu venujem mojim krstniatkam Tamarke a Lily ako pripomienku, aby ich túžba po vzdelávaní a spoznávaní sprevádzala po celý život.

## **Poďakovanie**

Rád by som vyjadril svoju vďačnosť a poďakovanie tým, ktorí mi poskytli neoceniteľnú podporu v priebehu môjho vysokoškolského štúdia a počas vypracovania dizertačnej práce. V prvom rade chcem poďakovať mojej najbližšej rodine, ktorá bola ochotná tolerovať moje nikdy nekončiace štúdium a bezpodmienečne ma po celý čas podporovali či už milým slovom, láskyplným úsmevom alebo príjemným zdieľaním ticha.

Ďalej by som rád poďakoval školiteľovi prof. Ing. Milošovi Sedlákovi, DrSc. za jeho skvelé vedenie, odborný aj ľudský prístup. Veľká vďaka patrí taktiež školiteľovi špecialistovi Ing. Janovi Bartáčkovi, Ph.D., za vytvorenie bezpečného otvoreného priestoru, v ktorom mohla každá myšlienka dostať svoje slovo. Poďakovanie patrí aj Ing. Janovi Svobodovi, Ph.D. za pomoc pri realizácii prietokových systémov, doc. Ing. Pavlovi Drabinovi, Ph.D. za vykonávanie HPLC analýz a Ing. Jaroslavovi Pochobradskému za roky strávené v laboratóriu a za vzájomnú výmenu skúseností. V neposlednej rade chcem poďakovať študentom ÚOChT, ktorý do mňa vložili dôveru a prišli si pre odbornú radu, konzultáciu ich problematiky alebo len na priateľský rozhovor. Tieto malé momenty vytvárali priestor pre zmenu perspektívy, podnietili pohľad na problematiku z iného uhľa a tým umožnili ďalší odborný ale aj osobný rast.

## Súhrn

Prvá časť dizertačnej práce rieši prípravu a charakterizáciu sorpčných materiálov určených na adsorpciu kyseliny 1-naftalénoctovej (NAA). Molekulárne odtlačené polyméry (MIP) boli pripravené fotochemicky iniciovanou suspenznou ko-polymerizáciou a s následným odstránením templátu. Na zaistenie molekulárneho odtlačku boli využité dva rozdielne monomérmé deriváty NAA: 4-vinylbenzyl-2-(naftalén-1-yl)acetát a *N*-metyl-2-(naftalén-1-yl)-*N*-((4-vinylbenzoyl)oxy)acetamid. Oba typy MIP boli schopné zachytiť viac ako 98% NAA z vodného roztoku ( $10^{-3}$  mol/l) počas 10 minút a následne ju kvantitatívne desorbovať. Pripravené MIP je možné použiť v najmenej 10 po sebe idúcich adsorpčných/desorpčných cykloch. MIP odvodené od esterov boli taktiež vysoko účinné na adsorpciu NAA v kontinuálnom prietokovom systéme ( $10^{-2}$  mol/l) a vykazovali selektivitu adsorpcie pre NAA zo zmesi s kyselinou antranilovou alebo salicylovou.

Druhá časť dizertačnej práce sa zaoberá vylepšenou syntézou a katalytickým využitím (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu. Komplex tohto ligandu s  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  bol využitý ako vysoko účinný enantioselektívny katalyzátor pre adíciu arylboronových kyselín na cyklické *N*-sulfonylketimíny. Heterogénna varianta tohto katalyzátora bola pripravená kovalentným zakotvením modifikovaného ligandu na komerčne dostupný kopolymér styrénu (PS-PEG TentaGel S  $\text{NH}_2$ ). Pripravený imobilizovaný katalyzátor vykazoval mierne zníženie enantioselektivity (1 – 3 % ee) a štvornásobné zníženie reakčnej rýchlosti v porovnaní s homogénnou variantou. Na druhej strane však vykazoval pozoruhodnú solvolytickú stabilitu a umožnil 9 po sebe idúcich reakčných cyklov iba s miernym poklesom výťažku a enantioselektivity (98 %; 90 % ee → 90 %; 83 % ee). Okrem vsádzkového usporiadania reakcie sa podarilo úspešne zostaviť prietokový reaktor. Kontinuálne prevedenie reakcie vykázalo približne tretinové spomalenie reakcie (TOF  $1,6 \text{ h}^{-1}$  →  $0,5 \text{ h}^{-1}$ ), na druhej strane sa však zvýšil parameter TON (73), v porovnaní so vsádzkovým usporiadaním (19). Získané výsledky poskytujú cenné poznatky pre ďalší vývoj účinných prietokových reaktorov pre kontinuálnu syntézu benzosultámov.

**Kľúčové slová:** Molekulárne odtlačené polyméry, recyklovateľný katalyzátor, kontinuálne prietokový systém

## Summary

The first part of the dissertation addresses the preparation and characterization of sorbent materials designed for the adsorption of 1-naphthaleneacetic acid (NAA). Molecularly imprinted polymers (MIPs) were prepared using photochemically initiated suspension copolymerization followed by template removal. Two different monomeric derivatives of NAA were utilized to ensure molecular imprinting: 4-vinylbenzyl-2-(naphthalen-1-yl)acetate and *N*-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-*N*-((4-vinylbenzoyl)oxy)acetamide. Both types of MIPs were able to capture more than 98% of NAA from an aqueous solution ( $10^{-3}$  mol/l) within 10 minutes and subsequently desorb it quantitatively. The prepared MIPs can be used for at least 10 consecutive adsorption/desorption cycles. Additionally, MIPs derived from esters were highly effective in adsorbing NAA in a continuous flow system ( $10^{-2}$  mol/l) and demonstrated selective adsorption for NAA from mixtures with anthranilic acid or salicylic acid.

The second part of the dissertation focuses on the innovative synthesis and catalytic application of (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole. A complex of this ligand with Pd(TFA)<sub>2</sub> was used as a highly efficient enantioselective catalyst for the addition of arylboronic acids to cyclic *N*-sulfonylketimines. A heterogeneous variant of this catalyst was prepared by covalently anchoring the modified ligand to a commercially available polystyrene copolymer (PS-PEG TentaGel S NH<sub>2</sub>). The immobilized catalyst exhibited a slight decrease in enantioselectivity (1 – 3% ee) and a fourfold decrease in reaction rate compared to its homogeneous counterpart. However, it showed remarkable solvolytic stability, allowing for 9 consecutive reaction cycles with only a moderate decrease in yield and enantioselectivity (98%; 90% ee → 90%; 83% ee). In addition to batch reaction setup, a flow reactor was successfully assembled. The continuous reaction showed approximately one-third of the reaction rate (TOF  $1.6\text{ h}^{-1}$  →  $0.5\text{ h}^{-1}$ ), but the TON parameter increased (73) compared to the batch setup (19). The obtained results provide valuable insights for the further development of efficient flow reactors for the continuous synthesis of benzosultams.

**Keywords:** molecularly imprinted polymers, recyclable catalyst, continuous flow system

## Zoznam použitých skratiek

acac – acetylacetonát

AG – ArgoGel

AIBN – Azobisisobutyronitril

ATRP – radikálová polymerizácia s prenosom atómu

BAPOs – fenylobis(2,4,6-trimetylbenzoyl)fosfín oxid

BDDE – bórom dopovaná diamantová elektróda

BINAP – 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl

BINOL – 1,1'-bi-2-naftol

Bn<sub>2</sub>O – dibenzyléter

BOXAX – 2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaftyl

BPA – bisfenol A

BPB – bisfenol B

BSA – *N,O*-bis(trimetylsilyl)acetamid

CCMP – typ CPOP

c-Hex – cyklohexyl

COF – covalent organic framework

CPOP – chirálny porézny organický polymér

DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én

DCC – dicyklohexyl karbodiimid

DCE – 1,2-dichlóretán

DCM – dichlórmétán

DME – dimetoxetán

DMF – dimetylformamid

DMSO – dimetylsulfoxid

DTBMP – 2,6-di-terc-butyl-4-metylpyridín

DVB – divinylbenzén

EDC·HCl – Etyl(dimetylaminopropyl) karbodiimid

EDGMA – etylénglykol dimetakrylát

ee – enantioméreny prebytok

ekv – ekvivalent

EtOAc – etyl-acetát

HFIP – hexafluórizopropanol

HOBt – Hydroxybenzotriazol

IL – iónová kvapalina

KA – kyselina antranilová

KOAc – octan draselný

KS – kyselina salicylová

It – taboratórna teplota

mDEGVBE – metoxy dietylén glykol 4-vinylbenzyl éter

MeCN – acetonitril

MeO-PEG – metoxy polyetylén glykol

MIP – molekulárne odtlačený polymér

MOP – 2-Difenylfosfino-2'-metoxy-1,1'-binaftyl

mPEG – metoxypolyetylén glykol

mw – mikrovlnné žiarenie

NAA – 1-naftyloctová kyselina

NFSI – *N*-fluórbenzénsulfónimid

NIP – molekulárne neodtlačený polymér

PEGA – kopolymér akrylamidopropyl[2-aminooropyl]poly(etylén glykolu) a *N,N*-dimetylakrylamidu

PhCl – chlórbenzén

POP – porézny organický polymér

PS – polystyrén

PS-PEG – polystyrén-poly(etylén glykol)

PVA – polyvinylalkohol

RP – radikálová polymerizácia

TADDOL –  $\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaryl-2,2-disubstituovaná-1,3-dioxolán-4,5-dimetanol

TEA – trietylamín

TEG – tetraetylén glykol 4-vinylbenzyl éter

TFA – kyselina trifluóroctová

TFE – trifluóretanol

TG – TentaGel

THF – tetrahydrofurán

TMS – trimetylsilyl

TMSA – trimetylsilylacetylén

TOF – turnover frequency

Tol – tolyl

TON – turnover number

TsCl – tosylchlorid

## Obsah

1	Úvod .....	14
2	Aktuálny stav problematiky.....	16
2.1	Kovalentné molekulárne otláčené polyméry .....	16
2.2	Imobilizované paládiové katalyzátory v asymetrickej syntéze .....	20
2.2.1	Allylová substitúcia .....	20
2.2.2	1,4-Adícia arylboronových kyselín .....	42
2.2.3	Asymetrické cross-coupling reakcie .....	47
2.2.4	Henryho reakcia.....	51
2.2.5	Asymetrická tvorba C-X väzby .....	54
2.2.6	Asymetrická tvorba C-C väzby .....	58
3	Ciele dizertačnej práce .....	63
4	Zvolené metódy skúmania .....	64
4.1	Kovalentné molekulárne otláčené polyméry pre selektívnu adsorpciu 1-naftyloctovej kyseliny .....	67
4.2	Heterogénny katalyzátor pre enantioselektívnu adíciu arylboronových kyselín na cyklické ketimíny.....	72
5	Výsledky s dôrazom na nové poznatky.....	88
5.1	Kovalentné, molekulárne otláčené polyméry pre selektívnu adsorpciu 1-naftyloctovej kyseliny .....	88
5.1.1	Syntéza monomérov.....	88
5.1.2	Syntéza a charakterizácia kopolymérov .....	90
5.1.3	Testovanie adsorpčnej aktivity .....	93
5.1.4	Analýza reálneho vzorku.....	96
5.1.5	Testovanie adsorpčnej aktivity v prietokovom usporiadaní.....	96
5.1.6	Testovanie selektivity MIP v prietokovom usporiadaní .....	97

5.2	Heterogénny katalyzátor pre enantioselektívnu adíciu arylboronových kyselín na cyklické ketimíny.....	99
5.2.1	Príprava homogénneho ligandu 7 .....	99
5.2.2	Testovanie katalytickej účinnosti ligandu 7 v homogénnom prostredí.....	100
5.2.3	Syntéza kopolymérov 13 .....	104
5.2.4	Testovanie katalytickej účinnosti kopolymérneho katalyzátoru Pd-13 .....	106
5.2.5	Postmodifikačná imobilizačná stratégia .....	107
5.2.6	Testovanie katalytickej účinnosti Pd-14 vo vsádzkovom usporiadaní.....	109
5.2.7	Testovanie katalytickej účinnosti Pd-14 v kontinuálnom prietokovom usporiadaní.....	110
6	Záver .....	113
7	Použitá literatúra.....	115
8	Zoznam publikačnej činnosti .....	123
9	Prílohy.....	124
9.1	NMR a FT-IR spektrá .....	124
9.2	HPLC chromatogramy produktov adície arylboronových kyselín na cyklické ketimíny.....	174

# Zoznam schém, obrázkov a tabuliek

## Schémy

Schéma 1 BPA funkcionalizovaný polymerizovateľnými zvyškami kyseliny metakrylovej .....	17
Schéma 2 BPA funkcionalizovaný polymerizovateľnými zvyškami kyseliny 4-vinylbenzoovej .....	17
Schéma 3 Propazín funkcionalizovaný polymerizovateľným zvyškom kyseliny metakrylovej.....	18
Schéma 4 Raktopamín funkcionalizovaný polymerizovateľnými zvyškami kyseliny metakrylovej.....	19
Schéma 5 Klenbuterol funkcionalizovaný polymerizovateľnými zvyškami kyseliny metakrylovej.....	19
Schéma 6 Allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom.....	20
Schéma 7 Allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia L1.....	21
Schéma 8 Heterogénne MOP katalyzátory.....	22
Schéma 9 Homogénny bidentálny dusíkatý ligand typu pyridyl-oxazolín (L4) a jeho následná imobilizácia prostredníctvom komerčne dostupnej živice TentaGel®.....	23
Schéma 10 Bidentálny <i>P,N</i> -ligand na pyrrolo[1,2- <i>c</i> ]imidazolovej kostre imobilizovaný na PS-PEG nosiči.....	23
Schéma 11 Allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia L6, L7 .....	25
Schéma 12 Allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia L8.....	25
Schéma 13 Bidentátne <i>P</i> -ligandy použité pre cyklizáciu bisuretánu na oxazolín-2-ón.....	26
Schéma 14 Imobilizácia bidentátneho <i>P,N</i> -ligandu zachytením na silikagel .....	28
Schéma 15 3-kroková asymetrická syntéza derivátu (3 <i>aR</i> ), (7 <i>aS</i> )-Hydrindanu .....	32
Schéma 16 Claisenov prešmyk aryl(cykloalkenyl)éterov .....	33
Schéma 17 Heterogénne monodentátne TADDOLové/BINAPové <i>P</i> -ligandy .....	34
Schéma 18 Chirálna modifikácia Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> pomocou komerčne dostupných ferocenyl-fosfínových ligandov .....	36
Schéma 19 Príprava Pd nano-častíc stabilizovaných cukornými oxazolín-fosfitovými ligandmi L23 .....	37
Schéma 20 Pd komplexy bidentálnych <i>P,N</i> -ligandov, fosfín-oxazolínového typu použité pre asymetrickú allylovú substitúciu .....	40
Schéma 21 Katalyzátory pre adíciu arylboronových kyselín na substituované chromóny .....	42
Schéma 22 Bidentátne <i>N,N</i> -ligandy typu pyridil-oxazolín komplexované s Pd(TFA) <sub>2</sub> .....	43
Schéma 23 Pd katalyzovaná 1,4-adícia arylboronových kyselín na chromón katalyzovaná K13 .....	45
Schéma 24 Bidentátne <i>N,N</i> -ligandy typu izochinolín-oxazolín komplexované s Pd(TFA) <sub>2</sub> .....	45
Schéma 25 Opticky čisté fosfínové ligandy použité pre stabilizáciu Pd nano-častíc.....	47
Schéma 26 Asymetrická Heckova reakcia katalyzovaná K16.....	48
Schéma 27 Postmodifikačná imobilizácia PyOx ligandu .....	49
Schéma 28 CCOP L29.....	52
Schéma 29 Imobilizované opticky čisté Boxax ligandy .....	54
Schéma 30 Asymetrická hydrosilylácia styrénu katalyzovaná pomocou K21 .....	57
Schéma 31 K23 imobilizovaný prostredníctvom chlórmetylevaného PS.....	59
Schéma 32 Príprava Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Pd nanočastíc modifikovaných pomocou chirálneho imidazolínium chloridu modifikovaného opticky čistým BINOLovým zvyškom.....	61
Schéma 33 Väzobná energia vodíkovej väzby medzi NAA a pomocnou skupinou na MIPs .....	88
Schéma 34 Syntéza polymerizovateľných monomérov pre prípravu kovalentných MIPs.....	89
Schéma 35 Príprava MIPs suspenznou polymerizáciou a následné odstránenie templátu.....	91

Schéma 36 Syntéza <i>t</i> -BuNicox .....	99
Schéma 37 Syntéza ligandu 7 .....	100
Schéma 38 Imobilizačná stratégia č.1 .....	104
Schéma 39 Imobilizačná stratégia č.2 .....	105
Schéma 40 Príprava heterogénnych ligandov .....	106
Schéma 41 Postmodifikačná imobilizačná stratégia .....	108

## Obrázky

Obrázok 1 Schematická reprezentácia prípravy MIPs .....	16
Obrázok 2 FT-IR spektrá pripravených monomérov a polymérov pred a po odstránení templátu .....	92
Obrázok 3 Testovanie opakovaného použitia MIPs .....	96
Obrázok 4 Testovanie MIPs v prietokovom usporiadaní .....	97
Obrázok 5 Absorpčné spektrá NAA, KA a KS .....	98
Obrázok 6 Testovanie selektivity MIPs v prietokovom usporiadaní .....	98
Obrázok 7 Hammettova korelácia .....	103
Obrázok 8 Potvrdenie imobilizácie ligandu pomocou a) FT-IR spektroskopie, b) <sup>1</sup> H NMR gélovej spektroskopie .....	109
Obrázok 9 Testovanie katalytickej aktivity Pd-14 v priebehu opakovaných použití .....	109
Obrázok 10 Testovanie katalytickej účinnosti Pd-14 v kontinuálnom prietokovom usporiadaní .....	111

## Tabuľky

Tabuľka 1 Testovanie selektivity MIP ARTP a MIP RP .....	18
Tabuľka 2 Allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia L2, L3 <sup>36</sup> .....	21
Tabuľka 3 Allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu za využitia K1, K2 <sup>37</sup> .....	22
Tabuľka 4 Allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu za využitia L4, L5 <sup>39</sup> .....	23
Tabuľka 5 Allylová substitúcia dialkyl-malonátom na cyklických substrátoch za katalýzy K3 <sup>40</sup> .....	24
Tabuľka 6 Pd katalyzovaná asymetrická cyklizáciu bisuretánu na oxazolidín-2-ón <sup>43</sup> .....	27
Tabuľka 7 Allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia L8, L13 <sup>44</sup> .....	28
Tabuľka 8 Allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu, dimetyl-malonátom za využitia Pd nano-častíc K4 <sup>45</sup> .....	29
Tabuľka 9 Asymetrická allylová aminácia v heterogénnom prevedení za použitia K3 <sup>47</sup> .....	30
Tabuľka 10 Asymetrická allylová redukcia za použitia heterogénneho katalyzátoru K5 <sup>48</sup> .....	31
Tabuľka 11 Asymetrická allylová éterifikácia katalyzovaná K3 <sup>50</sup> .....	32
Tabuľka 12 Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu, dimetyl-malonátom za využitia heterogénnych ligandov L14 – L17 <sup>51</sup> .....	34
Tabuľka 13 Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> a L18 <sup>35</sup> .....	35
Tabuľka 14 Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu, dimetyl-malonátom prevedená v homogénnom prostredí s [Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> a L18 <sup>35</sup> .....	35
Tabuľka 15 Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu dimetyl-malonátom za použitia Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> v kombinácii s L19 – L22 <sup>52</sup> .....	36
Tabuľka 16 Asymetrická allylová alkylácia racemického 1,3-difenyllallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia K6 <sup>53</sup> .....	38
Tabuľka 17 Desymetrizáciu <i>mezo</i> -cykloalkén-1,4-diesterov za katalýzy K3 <sup>54</sup> .....	39
Tabuľka 18 Asymetrická allylová substitúcia allyl esterov/karbonátov s arylsulfínátmi sodnými katalyzovaná pomocou K3 <sup>55</sup> 39	

Tabuľka 19 Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu primárnymi amínmi za katalýzy K7 a K8 <sup>57</sup> .....	41
Tabuľka 20 Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu benzylamínom za katalýzy K8 v prietokovom usporiadaní <sup>57</sup> .....	41
Tabuľka 21 Pd katalyzovaná 1,4-adícia arylboronových kyselín na substituované chromóny .....	43
Tabuľka 22 Pd katalyzovaná 1,4-adícia arylboronových kyselín na substituované cyklické 5/6-členné enóny katalyzovaná K11 a K12 <sup>32</sup> .....	44
Tabuľka 23 Paládiom katalyzovaná adícia arylboronových kyselín na $\beta$ -nitrostyrény <sup>65</sup> .....	46
Tabuľka 24 Asymetrický Suzukiho-Miyauraov cross-kapling katalyzovaný Pd nano-časticami stabilizovanými pomocou L24-L26 <sup>66</sup> .....	47
Tabuľka 25 Asymetrický Suzukiho-Miyauraov cross-kapling katalyzovaný magnetickými FePd nano-časticami modifikovanými (R)/(S)-BINAP ligandami <sup>67</sup> .....	48
Tabuľka 26 Desymetrizácia 3-cyklopentén-1-olu s rôzne substituovanými fenyl diazóniovými soľami <sup>69</sup> .....	49
Tabuľka 27 Henryho reakcia katalyzovaná pomocou K17 <sup>31</sup> .....	51
Tabuľka 28 Henryho reakcia katalyzovaná pomocou K18 <sup>28</sup> .....	52
Tabuľka 29 Pd katalyzovaná Wackerova cyklizácia za prítomnosti opticky čistých L30 <sup>71</sup> .....	54
Tabuľka 30 Asymetrická fluórácia $\beta$ -ketoesterov <sup>72</sup> .....	55
Tabuľka 31 Asymetrická Michaelova reakcia katalyzovaná K20 imobilizovaného prostredníctvom iónovej kvapaliny <sup>72</sup> .....	56
Tabuľka 32 Asymetrická aldolová kondenzácia katalyzovaná pomocou K22 <sup>75</sup> .....	58
Tabuľka 33 Asymetrická allylácia imínov za katalýzy K23 <sup>76</sup> .....	59
Tabuľka 34 Asymetrická $\alpha$ -arylácia ketónov katalyzovaná Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Pd nanočasticami stabilizovanými pomocou opticky čistého L31 <sup>77</sup> .....	60
Tabuľka 35 Asymetrická allylácia 4-nitrobenzaldehydu katalyzovaná pomocou K24 <sup>78</sup> .....	61
Tabuľka 36 Enantioselektívna C(sp <sup>3</sup> )-H funkcionalizácia 3-arylpropánamidov katalyzovaná pomocou [Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] za prítomnosti opticky čistého L33 <sup>29</sup> .....	62
Tabuľka 37 Charakterizácia povrchu polymérov pomocou BET, BJH a botnavosti.....	92
Tabuľka 38 Počítačové testovanie pripravených MIPs.....	93
Tabuľka 39 Optimalizácia množstva MIPs pre vychytávanie NAA .....	94
Tabuľka 40 Optimalizácia času pre vychytávanie NAA .....	95
Tabuľka 41 Optimalizácia uvoľňovania NAA z MIPs .....	95
Tabuľka 42 Testovanie MIPs pre analýzu reálneho vzorku.....	96
Tabuľka 43 Testovanie katalytickej účinnosti 7 v homogénnom prostredí .....	100
Tabuľka 44 Testovanie katalytickej účinnosti 7 v homogénnom prostredí č.2.....	102
Tabuľka 45 Rozšírenie série homogénnych experimentov.....	103
Tabuľka 46 Testovanie katalytickej aktivity v heterogénnom prostredí.....	107
Tabuľka 47 Testovanie katalytickej účinnosti Pd-14 v heterogénnom prostredí.....	110
Tabuľka 48 Porovnanie účinnosti katalyzátorov.....	112

## 1 Úvod

Moderná éra v kultúrnych ale aj vedeckých oblastiach je charakterizovaná vysokou pozornosťou venovanou konceptu udržateľného rozvoja a udržateľnosti. V tom, čo je dnes označované ako cirkulárna ekonomika, zohráva v chémii kľúčovú úlohu pri usmerňovaní výrobných procesov k väčšej bezpečnosti, environmentálnej efektívnosti, redukcii odpadu a minimalizácii emisií CO<sub>2</sub>.<sup>1</sup> V oblasti chémie je udržateľnosť stotožňovaná so smerovaním zelenej chémie, ktorej centrálny bod predstavuje využitie katalýzy.<sup>2</sup> Snažiac sa o použitie bezpečnejších chemikálií a zároveň o zníženie počtu krokov chemických procesov je nevyhnutné vyvíjať inovatívne katalytické technológie.

Pri návrhu moderného chemického procesu je nevyhnutné dôkladne posúdiť reálnu potrebu použitia toxických a neobnoviteľných kovových katalyzátorov a taktiež zväžiť dostupné možnosti ich obnovy a opätovného využitia s cieľom minimalizovať environmentálne znečistenie. K dispozícii sú rôzne metódy opakovaného využitia katalytického systému a ich implementácia je v budúcnosti nevyhnutná. Medzi tieto metódy patrí napríklad technika fázového prenosu, ktorá sa široko využíva v priemysle, a najmä využitie heterogénnych/imobilizovaných katalytických systémov, ktoré by mali byť ľahko oddeliteľné z reakčnej zmesi a následne pripravené pre ďalšie použitie.<sup>3,4</sup>

Súčasná priemyselná produkcia nahliada na heterogénnu katalýzu skepticky, keďže homogénna katalýza je často účinnejšia, náklady na výrobu sú ľahšie predvídateľné a vývoj heterogénneho systému s dokonale opakujúcou sa katalytickou účinnosťou je častokrát veľkou výzvou. Kritickým bodom v reálnych priemyselných prípadoch je preto reprodukovateľnosť výsledkov počas dostatočného počtu cyklov. Napriek zložitosti tejto výzvy je využitie heterogénnych recyklovateľných katalytických systémov významné, a úspešný výskum v tejto oblasti je spôsobom, ako otvoriť cestu k ideálnym chemickým procesom s vysokou mierou inovácie a účinnosti.<sup>1</sup>

Pre dosiahnutie ideálneho efektívneho zeleného chemického procesu by sa mali vyvíjať heterogénne katalyzátory s ohľadom na potrebu použitia bezpečnejších chemikálií a rozpúšťadiel pochádzajúcich z obnoviteľných zdrojov a taktiež zahŕňajúcich využitie inovatívnych technológií miešania a ohrevu, ako sú prietokové reaktory, mikrovlnné ohrevy alebo ultrazvuk, ktoré by mohli optimalizovať ich opätovné použitie a reprodukovateľnú katalytickú účinnosť.<sup>5</sup>

Práve prietoková chémia sa stala transformačným paradigmom v oblasti chemického výskumu a priemyselnej praxe, ponúkajúc neporovnateľnú efektívnosť, bezpečnosť, škálovateľnosť, produktivitu a kontrolu nad chemickými reakciami, v porovnaní s tradičnými vsádzkovými procesmi.

Dôležitou podmienkou pre aplikáciu kontinuálneho prietokového systému je použitie vhodného pevného nosiča. Heterogenizácia daného systému je typicky založená na medzi-molekulovej interakcii

pevného nosiča a aktívnej zlúčeniny, pričom povaha pevného nosiča taktiež priamo ovplyvňuje účinnosť heterogénneho systému. Tieto interakcie sú delené do 3 typov: kovalentné spojenie, nekovalentné spojenie a enkapsulácia.<sup>6</sup> Na základe využitia týchto interakcií bola popísaná imobilizácia na anorganické materiály<sup>7</sup>, organické polyméry<sup>3,8</sup>, organicko-anorganické materiály<sup>9</sup>, nano-materiály a magnetické nano-častice.<sup>10,11</sup>

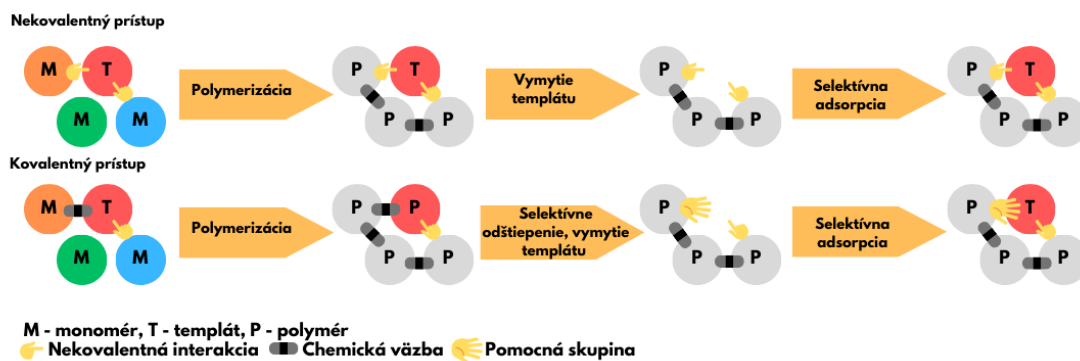
Nerozpustné organické polyméry sa preukazujú ako veľmi výhodný nosič pre prípravu prietokových systémov, najmä kvôli ich jednoduchej syntéze, chemickej inertnosti, nízkej cene a taktiež ich mechanickej stabilite, ktorá umožňuje dlhodobu ústáť podmienky prietokových systémov.<sup>1</sup>

## 2 Aktuálny stav problematiky

### 2.1 Kovalentné molekulárne otláčené polyméry

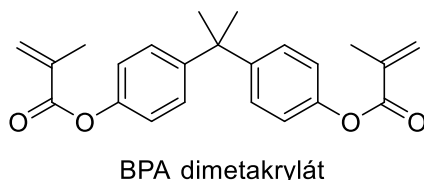
Intenzívny rozvoj ľudskej spoločnosti je úzko spojený s kontamináciou životného prostredia množstvom organických látok. Jedným z hlavných zdrojov znečistenia je priemyselné poľnohospodárstvo, ktoré je zodpovedné za významné zaťaženie životného prostredia agrochemikáliami určenými na podporu rastu rastlín. Je preto viac ako žiaduce, aby bola monitorovaná úroveň znečistenia životného prostredia, ako aj konečných produktov poľnohospodárstva. Problémom monitorovania úrovne znečistenia životného prostredia je možné ovplyvnenie sledovaného individua, prítomnosťou iných látok, vyskytujúcich sa v reálnych vzorkách.<sup>12</sup> Jedným spôsobom, ako tento nedostatok vyriešiť, je vývoj špecifických sorbentov schopných buď špecificky odstrániť rušivé látky zo vzorky pre ďalšiu analýzu, alebo zachytiť požadovaný analyt z roztoku, desorbovať ho a následne analyzovať. Jedným z prístupov, ktoré možno použiť na vývoj špecifických sorpčných materiálov je príprava molekulárne odtlačených polymérov (MIPs).<sup>13,14</sup>

Najpočetnejšia kategória MIPs je pripravovaná tzv. nekovalentnou metódou, pri ktorej sa látka záujmu (templát) zmieša s monomérmi, ktoré môžu vytvárať neväzobné interakcie s touto látkou (napríklad vodíkové väzby, van der Waalsovy sily). Po polymerizácii sa templát vymyje z výsledného polyméru. Výhodou tejto metódy je jej relatívna jednoduchosť, avšak vyžaduje od templátu a monomérov možnosť tvorby nekovalentných interakcií. Menej preskúmanou metódou je kovalentný prístup, kde je molekula templátu najskôr modifikovaná s polymerizovateľnými dvojitémi väzbami prostredníctvom labilnej väzby. Po polymerizácii dochádza k selektívnemu rozštiepeniu kovalentnej väzby medzi molekulou templátu a templát je následne odstránený z polymérnej matrice. Na polyméri zostáva spolu s molekulárnym odtlačkom templátu aj funkčná skupina, ktorá môže počas opätovného viazania podporovať zachytenie požadovaného analytu (Obrázok 1).<sup>13,14</sup>



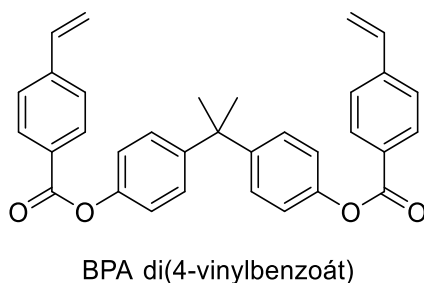
Obrázok 1 Schematická reprezentácia prípravy MIPs

V minulosti bola venovaná pozornosť MIPs pripravených kovalentnou metódou nesúcich templát obsahujúci hydroxy skupinu. Prostredníctvom -OH skupiny bolo prevedené kovalentné spojenie s polymerizovateľným fragmentom dominantne formou esteru kyseliny metakrylovej. Z hľadiska povahy templátu, bol tento prístup zvolený pre alkoholy patriace do kategórii agrochemikálii<sup>15-19</sup>, steroidov<sup>20-22</sup> či prírodných látok.<sup>23,24</sup>



**Schéma 1** BPA funkcionalizovaný polymerizovateľnými zvyškami kyseliny metakrylovej

Viacnásobným predmetom záujmu pre prípravu MIPs bol Bisfenol A (BPA). Prvá práca zaoberajúca sa jeho selektívnou adsorpciou prostredníctvom kovalentného prístupu využila templát vo forme BPA dimetakrylátu (Schéma 1). Polymerizáciou BPA dimetakrylátu s EGDMA sieťovadlom, za využitia AIBN ako iniciátora radikálovej polymerácie, bol získaný daný polymér nesúci templát BPA. Odstránenie templátu bolo vykonané bázickou hydrolýzou za pomoci vodného roztoku NaOH. Takto pripravený MIP bol naplnený do HPLC kolóny a testovaný pre záchyt BPA a ďalších štruktúrne podobných látok. Na základe testovania bolo preukázané, že práve BPA má najvyššiu afinitu k pripravenému MIP, vykazujúci kapacitu 10,7  $\mu\text{mol/g}$ .<sup>17</sup>



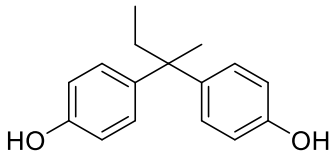
**Schéma 2** BPA funkcionalizovaný polymerizovateľnými zvyškami kyseliny 4-vinylbenzoovej

Odlišný prístup pre prípravu kovalentného MIP pre selektívnu adsorpciu BPA predstavil Sasaki a kol. v roku 2010. V práci bol templát použitý vo forme BPA 4-vinylbenzoátu (Schéma 2), ktorý bol spolu so styrénom a DVB polymerizovaný radikálovou polymerizáciou s prenosom atómu (ATRP). Vzhľadom k faktu, že hustota zosieťovania výsledného MIP ovplyvňuje schopnosť následného vychytávania analytu, autori práce venovali patričnú pozornosť pre zaistenie ideálneho stupňa zosieťovania, ktorý sa v tomto prípade preukázal v použití molárneho pomeru sieťovadiel DVB:styren (3:1).<sup>16</sup>

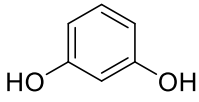
Účinnosť MIP pre vychytávanie BPA, pripraveného ATRP metódou, bola porovnávaná ako neselektívnym polymérom (NIP), tak aj s MIP pripraveným klasickou radikálovou polymerizáciou (RP).

Najlepšie výsledky boli dosiahnuté za použitia MIP ATRP, ktorý preukázal kapacitu pre BPA 180  $\mu\text{mol/g}$ , MIP RP preukázal kapacitu pre BPA 85  $\mu\text{mol/g}$  a neselektívny NIP ATRP disponoval kapacitou pre BPA 20  $\mu\text{mol/g}$  (Tabuľka 1). Autori vysvetľujú mnohonásobne vyššiu účinnosť MIP ATRP, v porovnaní s MIP RP, spomalením sieťovacej reakcie ATRP polymerácie, ktorá umožňuje tvorbu homogénnejšej polymérnej siete disponujúcou vysokou selektivitou pre záchyt analytu.<sup>16</sup>

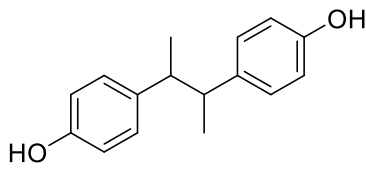
**Tabuľka 1** Testovanie selektivity MIP ARTP a MIP RP



BPB



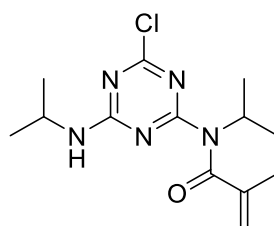
Resorcinol



Hexestrol

#	Analyt	MIP ARTP kapacita ( $\mu\text{mol/g}$ )	MIP RP kapacita ( $\mu\text{mol/g}$ )
1	BPB	60	50
2	Resorcinol	25	15
3	Hexestrol	5	55

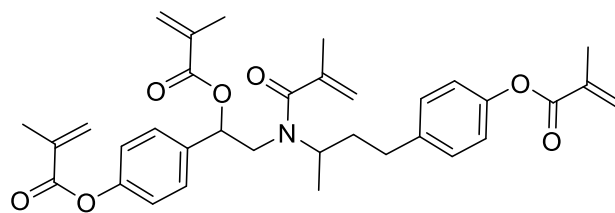
Autori práce testovali pripravené MIPs pre záchyt štruktúrne podobných fenolov, pričom bola preukázaná najvyššia afinita k modelovému BPA, potvrdzujúca jeho selektivitu.<sup>16</sup>



Propazín metakrylát

**Schéma 3** Propazín funkcionalizovaný polymerizovateľným zvyškom kyseliny metakrylovej

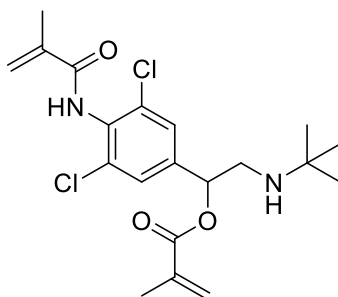
Využitie funkcionalizovaného metakrylátu (Schéma 3) pre prípravu kovalentného MIP popísal taktiež Cacho a kol. v roku 2006. Predmetom záujmu práce bol triazín propazín, využívajúci sa ako herbicíd. Výsledný MIP bol pripravovaný prostredníctvom precipitačnej polymerizácie a po následnej bázičkej hydrolýze disponoval kapacitou pre propazín 0,38  $\mu\text{mol/g}$ . Aplikáciou MIP pre analýzu reálneho vzorku (kukurica, zemiak) bol preukázaný detekčný limit v rozmedzí 0,4 – 2,4 ng/g, nepreukazujúci selektivitu pre propazín, ale vychytávajúci všetky testované triazíny (Atrazín, simazín, desetylatrazín, atrazín deisopropyl).<sup>25</sup>



4-(3-(N-(2-(metakryloyloxy)-2-(4-(metakryloyloxy)fenyl)etyl)metakrylamido)butyl)fenyl metakrylát  
**MMPEMPM**

**Schéma 4** Raktopamín funkcionalizovaný polymerizovateľnými zvyškami kyseliny metakrylovej

Ďalšie využitie metakrylátu (Schéma 4) pre prípravu kovalatného MIP popísal Tang a kol. v roku 2011. Predmetom prípravy selektívneho MIP bol Raktopamín, ktorý bol modifikovaný pomocou 4 zvyškov kyseliny metakrylovej. Takto funkcionalizovaný templát bol následne polymerizovaný spolu s EDGMA sieťovadlom (Templát:EDGMA, 1:3) a výsledný polymér bol podrobený bázickej hydrolýze, pre odstránenie templátu. MIP preukázal 4,1 × väčšiu kapacitu pre raktopamín ako NIP pripravený za totožných podmienok obsahujúci iba kyselinu metakrylovú a EDGMA (6,68  $\mu\text{mol/g}$  vs 1,32  $\mu\text{mol/g}$ ). Selektivita pripravených MIP bola testovaná pre ďalších  $\beta$ -agonistov (izoprenalín, terbutalín, isoxsuprín), pričom bola preukázaná najvyššia selektivita práve pre raktopamín.<sup>18</sup>



Klenbuterol dimetakrylát

**Schéma 5** Klenbuterol funkcionalizovaný polymerizovateľnými zvyškami kyseliny metakrylovej

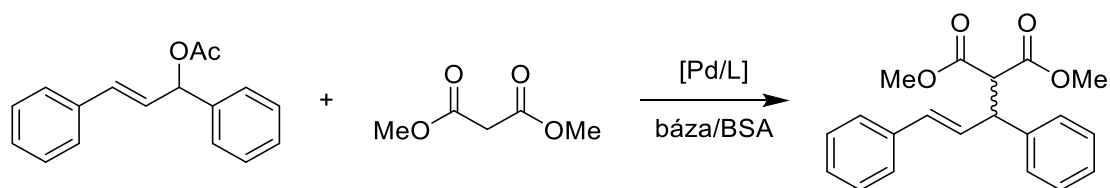
Prípravu MIP kovalentnou metódou pre vychytávanie klenbuterolu popísal Tang a kol. v roku 2015. Pre dosiahnutie kovalentnej väzby medzi templátom a polymerizovateľným zvyškom bola opäť využitá funkcionalizácia prostredníctvom metakrylátu (Schéma 5). Takto pripravený monomér bol polymerizovaný spolu s EDGMA sieťovadlom (templatu:EDGMA, 1:2). Pre odstránenie templátu bol polymér podrobený kyslej hydrolýze. Pripravený MIP disponoval kapacitou pre klenbuterol 3,71  $\mu\text{mol/g}$ , čo predstavuje 2,7 × vyššiu kapacitu ako NIP pripravený za totožných podmienok (1,33  $\mu\text{mol/g}$ ). Selektivita pripraveného MIP bola testovaná v prítomnosti štruktúrne podobných látok, pričom bola preukázaná dominantná afinita práve pre klenbuterol (terbutalín = 1,77  $\mu\text{mol/g}$ ; izoprenalín = 0,95  $\mu\text{mol/g}$ ; ambroxol = 1,58  $\mu\text{mol/g}$ ; salbutamol = 1,59  $\mu\text{mol/g}$ ).<sup>26</sup>

## 2.2 Imobilizované paládiové katalyzátory v asymetrickej syntéze

Pre prípravu opticky čistých, resp. opticky obohatených látok, je všeobecne prijímaných viacero prístupov zahŕňajúcich použitie opticky čistých reaktantov, využitie kinetickej rezolúcie alebo použitie asymetrickej indukcie prostredníctvom asymetrickej katalýzy.<sup>27,28</sup> Hoci využité asymetrickej katalýzy sa za posledné dekády javí ako najefektívnejší prístup, iba malá časť katalytických systémov poskytujúca excelentné výsledky v laboratórnom prevedení sa podarí previesť aj do priemyselnej aplikácie.<sup>28-30</sup> Najväčšou nevýhodou homogénnej katalýzy je náročná separácia produktov a taktiež katalyzátoru, ktorý je prakticky nemožné opakovane použiť.<sup>28</sup> V dôsledku uvedených problémov je kladený dôraz na prípravu ekologickjších katalyzátorov s vysokou efektivitou z pohľadu ich aktivity a enantioselektivity. Riešenie tohto problému poskytujú práve heterogénne katalyzátory, ktorých pozitívom je najmä ich jednoduchá separácia z reakčného prostredia, možnosť ich opakovaného použitia a taktiež možnosť ich aplikácie do prietokového usporiadania.<sup>28,29,31,32</sup>

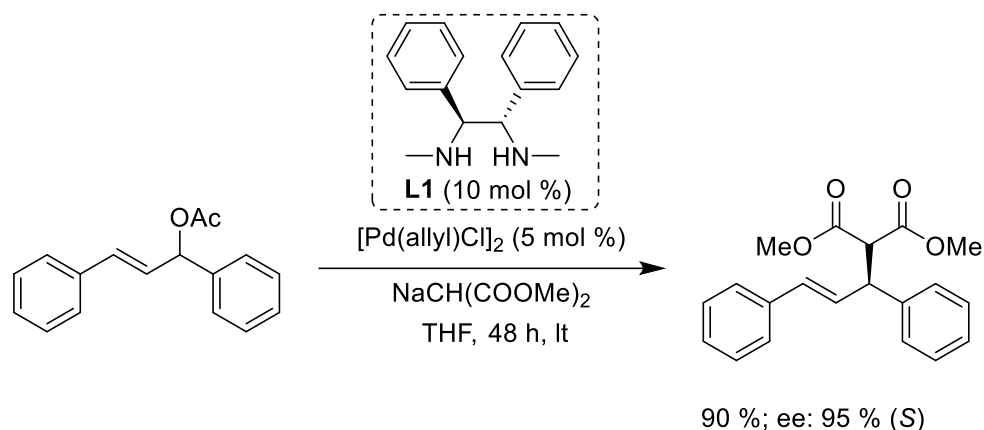
### 2.2.1 Allylová substitúcia

Tvorba väzby C-C je v organickej chémii jedna z najpodstatnejších chemických transformácií a z tohto dôvodu je kladený podstatne veľký dôraz pre vývoj metód vedúcich k vzniku tohto typu väzby. Jednou z častých reakcií používaných pre vznik tejto väzby je Tsujih-Trostova allylová substitúcia, ktorá je často využívaná ako v klasickej, tak aj v asymetrickej syntéze<sup>33,34</sup>. Prakticky najprebádanejšou variantou tejto reakcie je paládiom katalyzovaná substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom (Schéma 6), ktorá na základe použitého chirálneho ligandu poskytuje vysoké výťažky spolu s ee >90 %. Reakcia zvyčajne býva prevedená pri 1t v DCM alebo THF, kedy je nukleofil použitý buď vo forme soli alebo je generovaný in situ prostredníctvom BSA.<sup>35</sup>



**Schéma 6** Allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom

Jednou z prvých prác zaoberajúcou sa prevedením tohto typu reakcie do heterogénneho systému je práca Lemaire a kol. z roku 1995, v ktorej sa autori venovali substitúcii ako lineárnych, tak aj cyklických allyl-acetátov dimetyl-malonátom za katalýzy  $[Pd(allyl)Cl]_2$  za využitia bidentálnych dusíkatých ligandov. V rámci homogénnych katalytických experimentov sa preukázalo výhodné použitie ligandu vo forme sekundárneho amínu, a to *N,N'*-dimetyl-1,2-difenyletylenediamínu (**L1**), ktorý poskytol produkt substitúcie vo výťažku 90 % s ee 95 % (Schéma 7).<sup>36</sup>



**Schéma 7** Allylová substitúcia 1,3-difenyallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia **L1**

Imobilizácia ligandu na pevný nosič bola uskutočnená vo vysokom výťažku polykondenzáciou s bis(izokyanatofenyl)metánom, prípadne s dichloridom kyseliny tereftalovej na nerozpustnú poly(močovinu) alebo poly(amid). U oboch typoch pripravených heterogénnych katalyzátorov bola pozorovaná nižšia reaktivita ako aj enantioselektiva, v porovnaní s homogénnym prevedením (Tabuľka 2). Pokus o recykláciu katalytického systému bol neúspešný v dôsledku redukcie Pd na paládiovú čerň.<sup>36</sup>

**Tabuľka 2** Allylová substitúcia 1,3-difenyallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia **L2**, **L3**<sup>36</sup>

#	Polymérny ligand	Konverzia	ee (%) (konfigurácia)
<b>L2</b>			
1		38	80 (R)
<b>L3</b>			
2		72	38 (R)

V dôsledku prevedenia homogénneho katalyzátora na heterogénny sa ponúka možnosť uskutočniť katalytickú reakciu vo vode, namiesto organického rozpúšťadla, čo je cenná výhoda ako z praktického, tak aj z bezpečnostného hľadiska<sup>37,38</sup>. Práve prevedením allylovej substitúcie vo vode sa zaoberal Uozumi a kol. už od roku 1997, kedy predstavil prvý funkčný heterogénny katalytický systém pre nechirálnu allylovú substitúciu<sup>38</sup>. Je všeobecne známe, že grafted amfifilné polyméry typu polyetylén glykol-polystyrén (PEG-PS) vykazujú dobrú botnavosť ako v organických rozpúšťadlách, tak

aj vo vode. Na túto prácu nadviazal v roku 1998, kedy predstavil asymmetrický heterogénny katalyzátor založený na kombinácii amfifilnej živice s fosfínovým ligandom typu MOP (Schéma 8). Pripravené katalyzátory poskytli produkt vo výťažku 49 – 75 % a s ee 77 – 81 %, pričom bol testovaný aj vplyv anorganickej báze, kedy bolo preukázané, že použitie K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> poskytuje kompromis medzi výťažkom a selektivitou (Tabuľka 3). Pokus o recykláciu katalytického systému nebol uskutočnený.<sup>37</sup>

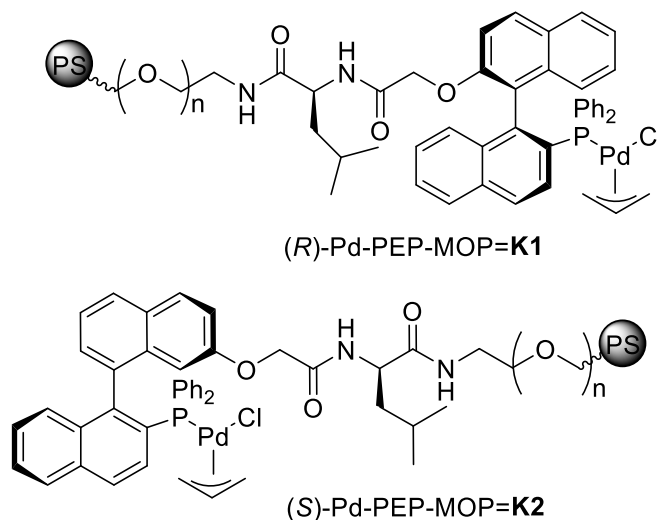
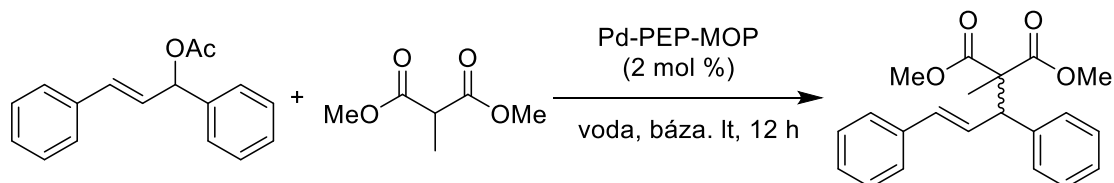


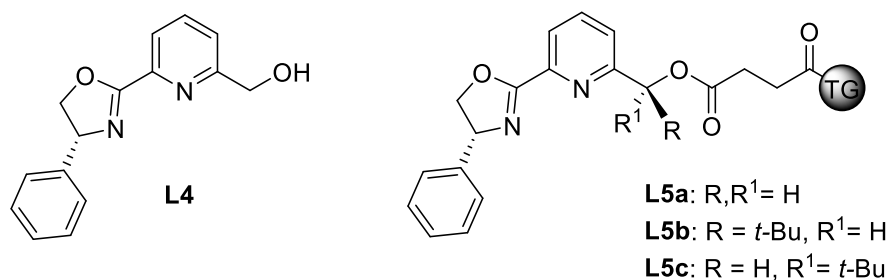
Schéma 8 Heterogénne MOP katalyzátory

Tabuľka 3 Allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu za využitia K1, K2<sup>37</sup>



#	Katalyzátor	Báza	Výťažok (%)	ee (%)
1	K1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	75	81 (R)
2		Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	45	84 (R)
3		Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	58	77 (R)
4		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	62	77 (R)
5	K2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	49	78 (S)

Stratégia immobilizácie prostredníctvom amfifilnej živice bola taktiež použitá v práci Hallman a kol. v roku 1999, v ktorej bol bidentátny dusíkatý ligand typu pyridyl-oxazolín imobilizovaný na komerčne dostupné chlórmetýlované živice a to konkrétne polystyrén s 1 % sieťovaním, TentaGel® a ArgoGel™. V priebehu počiatočných experimentov boli získané najlepšie výsledky za použitia TentaGelu ako nosiča (Schéma 9).<sup>37</sup>



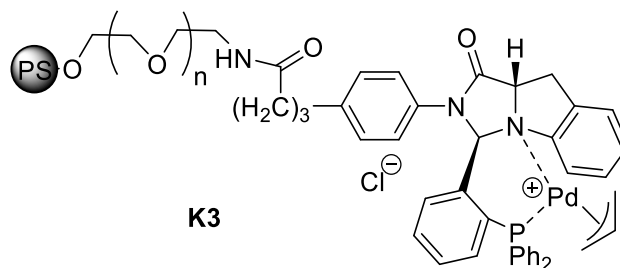
**Schéma 9** Homogénny bidentátny dusiatý ligand typu pyridyl-oxazolín (L4) a jeho následná imobilizácia prostredníctvom komerčne dostupnej živice TentaGel®

Prípravené heterogénne katalyzátory (**L5**) boli následne podrobnejšie testované, pričom bol pozorovaný pomalý priebeh katalytickej reakcie (7 d), avšak ee produktov bolo zrovnateľné s homogénnym ligandom **L4**. Veľmi nízky výťažok bol obdržaný za použitia katalyzátorov so stéricky objemnými *t*-Bu skupinami, pričom enantioselektivita prípravených produktov bola iba priemerná (Tabuľka 4). Pokusy o recykláciu katalytického systému neboli testované.<sup>39</sup>

**Tabuľka 4** Allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu za využitia **L4**, **L5**<sup>39</sup>

#	Ligand	Výťažok (%)	ee (%)	Konfigurácia
1	<b>L5a</b>	60 – 100	80	( <i>R</i> )
2	<b>L5b</b>	4	66	( <i>R</i> )
3	<b>L5c</b>	3	61	( <i>R</i> )
4	<b>L4</b>	76-98	77	( <i>R</i> )

Jeden z prvých heterogénnych katalytických systémov pre allylovú substitúciu, u ktorého boli uskutočnené pokusy o znovu-použitie katalyzátoru pripravil Uozumi a kol. v roku 2001. V práci bol použitý bidentátny *P,N*-ligand na pyrrolo[1,2-*c*]imidazolovej kostre imobilizovaný na PS-PEG nosiči prostredníctvom amidovej väzby (Schéma 10).<sup>40</sup>

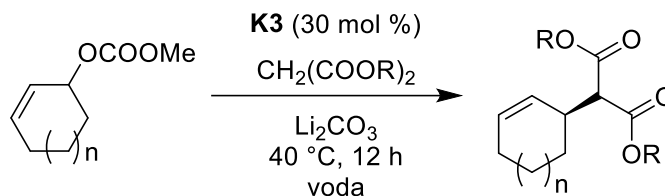


**Schéma 10** Bidentátny *P,N*-ligand na pyrrolo[1,2-*c*]imidazolovej kostre imobilizovaný na PS-PEG nosiči

Pre štúdium katalytickej aktivity heterogénneho katalyzátoru **K3** bola zvolená allylová substitúcia dialkyl-malonátom na cyklických substrátoch. Katalytickej reakcii boli podrobené cykloalkenyl

metyl-karbonáty pričom najlepšie výsledky v zmysle výťažkov a ee poskytovali 7-členné cykly (84 – 94 %, ee = 97 – 98 %) (Tabuľka 5, #6, 7). Zároveň bolo zistené, že **K3** je vo vode viac aktívny ako v organických rozpúšťadlách, čo bolo prisúdené zvýšenému koncentračnému gradientu organických reaktantov k hydrofóbnym katalytickým centráram.<sup>40</sup>

**Tabuľka 5** Allylová substitúcia dialkyl-malonátom na cyklických substrátoch za katalýzy **K3**<sup>40</sup>

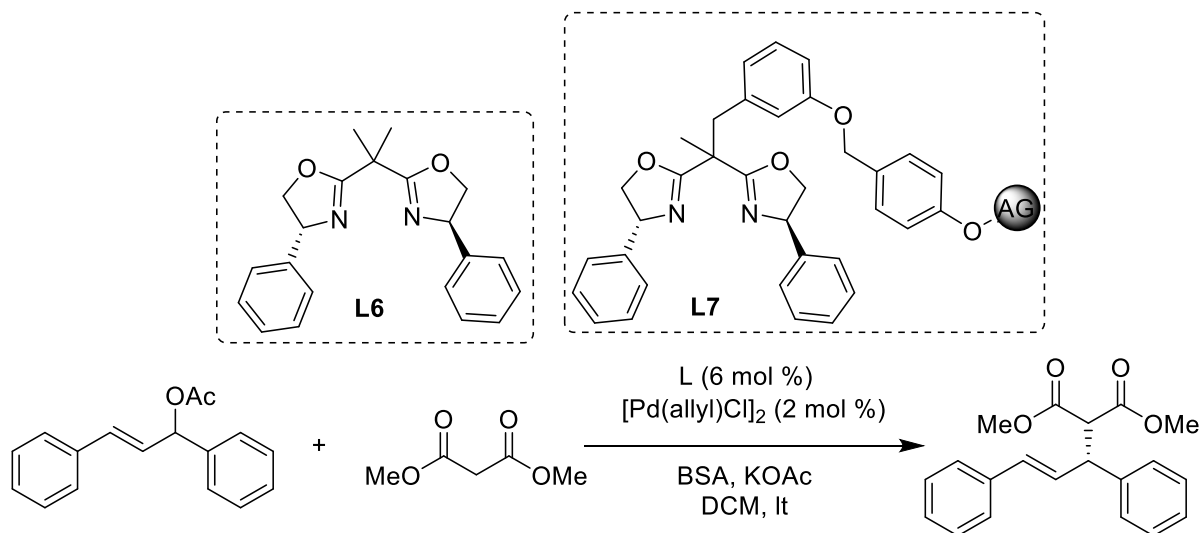


#	n	R	Výťažok (%)	ee (%)	Konfigurácia
1	5	Me	68	92	(S)
2	5	Et	67	92	(S)
3	6	Me	71	89	(S)
4	6	Et	78	89	(S)
5 <sup>a</sup>	6	Et	60	91	(S)
6	7	Me	84	97	(S)
7	7	Et	94	98	(S)

<sup>a</sup>recyklácia katalyzátoru

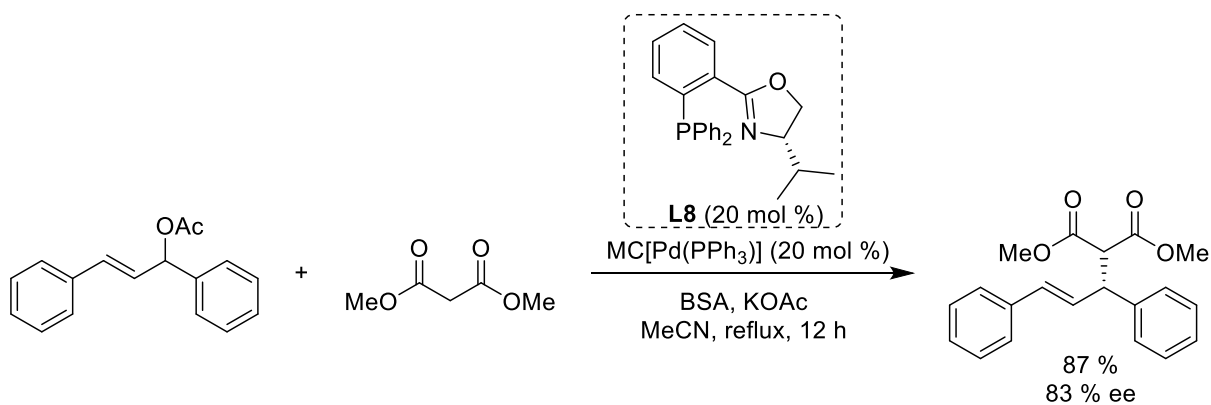
V práci boli taktiež uskutočnené pokusy o recykláciu **K3**, kedy bol katalyzátor po reakcii odfiltrovaný, premytý THF a znovu 2 x použitý, pričom došlo k zachovaniu ako výťažku (60–70–65 %), tak aj vysokého ee (91–90–90 %).<sup>40</sup>

V roku 2001 Hallman a kol. nadviazali na svoju predošlú prácu<sup>39</sup> a predstavili ďalší heterogénny katalyzátor pre allylovú substitúciu, tentoraz v kombinácii bidentátneho dusíkatého ligandu typu bis(oxazolín), zakotveného na amfifilný ArgoGel<sup>TM</sup>. Ligand **L7** v kombinácii s [Pd(allyl)Cl<sub>2</sub>] bol testovaný pre substitúciu 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom a výsledky boli porovnané s komerčne dostupným homogénnym bis(oxazolínom) **L6**. Pričom homogénny katalyzátor na modelovej reakcii po 4 dňoch poskytol výťažok 67 – 95 % s ee 95 – 96 %, heterogénny katalyzátor poskytol produkt vo výťažku 28 – 70 % s ee 94 – 95 % (Schéma 11). Boli uskutočnené aj pokusy o recykláciu katalytického systému, ktorý sa podarilo použiť 5 x s izoláciou produktu vo výťažku 29 – 93 %. Dôležitým krokom v rámci recyklácie bolo odstránenie vyredukovaného Pd pomocou nasýteného roztoku KCN v DMSO, čím mohol byť imobilizovaný ligand **L7** teoreticky opakovane použitý, avšak toto tvrdenie nebolo experimentálne preukázané.<sup>41</sup>



**Schéma 11** Allylová substitúcia 1,3-difenyallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia **L6, L7**

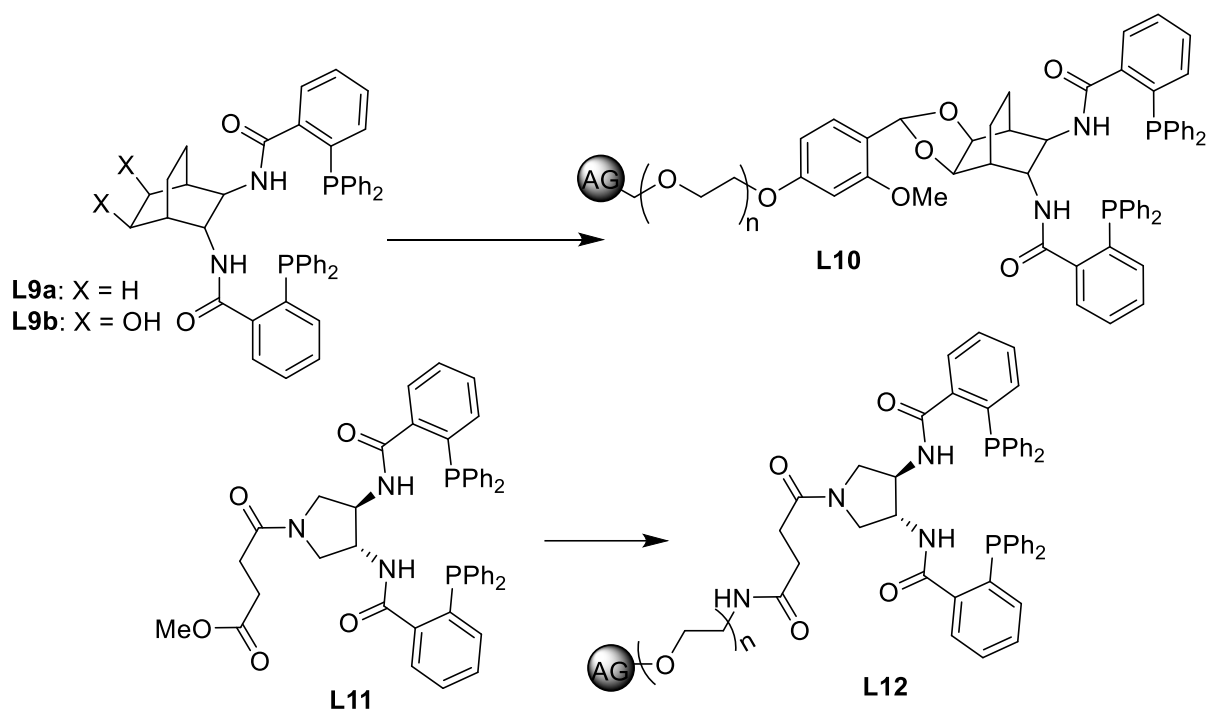
Typovo odlišnú imobilizáciu popísal Akiyama a kol. v roku 2001, ktorý sa zaoberal mikroenkapsulovanými paládiovými katalyzátormi. Práca bola zameraná najmä na nechirálné reakcie, ale v jednom prípade bola testovaná aj pre asymetrickú allylovú substitúciu 1,3-difenyallyl-acetátu dimetyl-malonátom. Imobilizácia Pd bola uskutočnená rozpustením styrénu a  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  v cyklohexáne. Po pridaní hexánu došlo k vylúčeniu častíc z roztoku, tie boli následne premyté a zachytený katalyzátor bol identifikovaný ako  $\text{MC}[\text{Pd}(\text{PPh}_3)]$ , čo bolo potvrdené aj pomocou  $^{31}\text{P}$  SR-MAS NMR. V priebehu práce sa preukázalo, že pre dosiahnutie požadovanej aktivity katalyzátoru je nutné do reakčnej zmesi pridať 20 mol %  $\text{PPh}_3$ , ako externý ligand. Za týchto podmienok bolo možné katalyzátor použiť 5 x so zachovaním pôvodnej aktivity.<sup>42</sup>



**Schéma 12** Allylová substitúcia 1,3-difenyallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia **L8**

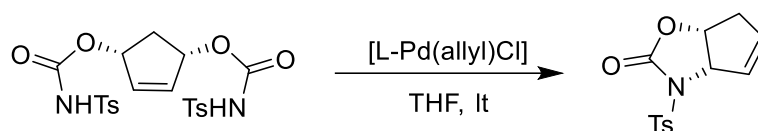
Optimalizované podmienky boli aplikované aj pre asymetrickú allylovú substitúciu s využitím opticky čistého bidentátneho *P,N*-ligandu **L8** v kombinácii s MC[Pd(PPh<sub>3</sub>)], pričom bol izolovaný produkt v 87 % výťažku s 83% ee (Schéma 12).<sup>42</sup>

Použitie komerčne dostupnej amfifilnej živice typu ArgoGel-CHO pre imobilizáciu bidentátneho fosfínového ligandu využil aj Trost a kol. v roku 2002, ktorý bol následne použitý pre Pd katalyzovanú cyklizáciu bisuretánu na oxazolidín-2-ón. Výsledky heterogénneho katalyzátora boli porovnané s výsledkami dosiahnutými v homogénnom prevedení s **L9a**, pričom bol pozorovaný nárast výťažku (z 69 na 81 %), ale zároveň pokles ee (z 91 na 73 %), pravdepodobne súvisiaci so zavedením atómov kyslíku na mostík bicyckického ligandu **L10** (Schéma 13). U pripraveného ligandu **L10** bolo uskutočnených 7 recyklačných experimentov, pričom bol pozorovaný iba mierny pokles v reaktivite (Tabuľka 6, #2 – 8), so zachovaním prakticky rovnakej hodnoty ee ( $71 \pm 2$  %).<sup>43</sup>



**Schéma 13** Bidentátne *P*-ligandy použité pre cyklizáciu bisuretánu na oxazolidín-2-ón

**Tabuľka 6** Pd katalyzovaná asymetrická cyklizáciu bisuretánu na oxazolidín-2-ón<sup>43</sup>

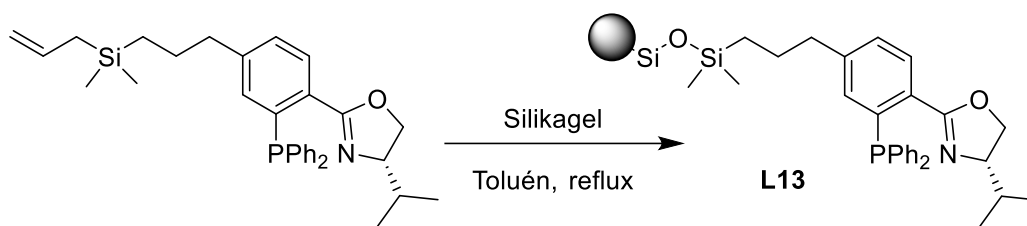


#	Ligand	Použitie	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	L9a	1.	12	69	91
2 <sup>b</sup>		1.		81	73
3 <sup>b</sup>		2.		74	71
4 <sup>b</sup>		3.		70	70
5 <sup>b</sup>	L10	4.		63	71
6 <sup>b</sup>		5.		63	69
7 <sup>b</sup>		6.		60	70
8 <sup>b</sup>		7.		66	69
9 <sup>c</sup>	L11	1.	12	97	>99
10 <sup>d</sup>		1.	1	81	92
11 <sup>d</sup>	L12	2.		81	92
12 <sup>d</sup>		3.		77	91
13 <sup>d</sup>		4.		77	92

<sup>a</sup> 2,5 mol % [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub> a 7,5 mol % L; <sup>b</sup> 10 mol % [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub> a 25 mol % L; <sup>c</sup> 5 mol % [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>, 7,5 mol % L a 1 ek TEA; <sup>d</sup> 20 mol % kat a 1 ek TEA.

Vzhľadom k dosiahnutiu neuspokojivej hodnoty ee sa autori vybrali cestou modifikácie ligandu **L11** na **L12** a jeho následným zakotvením na ArgoGel-NH<sub>2</sub>. V priebehu skorších homogénnych experimentov sa taktiež pozitívne prejavil prídavok TEA z pohľadu navýšenia enantioselektivity reakcie. Kombinácia štruktúrnej modifikácie kostry ligandu spolu s prídavkom TEA sa ukázala ako veľmi výhodná, kedy produkt modelovej reakcie bol izolovaný v 97 % výťažku s ee >99 % (Tabuľka 6, #9). Modifikovaný heterogénny katalyzátor [**L12**-Pd(allyl)Cl] bol opäť použitý pre modelovú reakciu, pričom sa ho podarilo 4 x úspešne recyklovať, prakticky bez zmien v reaktivite alebo v enantioselektivite (Tabuľka 6, #10 – 13).<sup>43</sup>

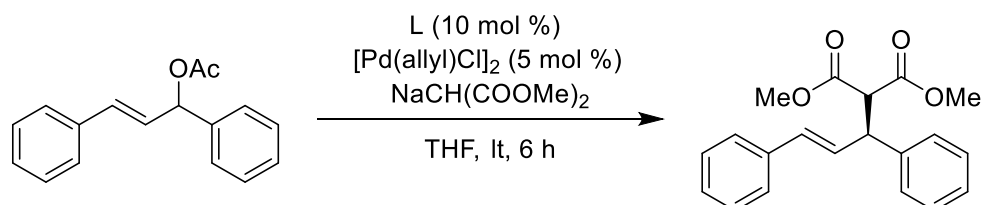
Aoki a kol. v roku 2004 predstavil stratégiu imobilizácie ligandu na silikagél pomocou transformácie cez koncovú allyl silyl skupinu, kedy pri refluxe so silikagélom v toluéne dochádza k vzniku väzby Si-O-Si (Schéma 14). Zvolený ligand pre allylovú substitúciu bol bidentátny *P,N*-ligand odvodený od homogénneho (*S*)-iPr-phox ligandu (**L8**), ktorý bol známy ako jeden z najselektívnejších ligandov pre substitúciu 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom.<sup>44</sup>



**Schéma 14** Imobilizácia bidentátneho *P,N*-ligandu zachytením na silikagel

Imobilizovaný **L13** po komplexácii s  $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$  poskytol pri prvom použití výbornú katalytickú aktivitu, zrovnateľnú s použitím homogénneho katalyzátora ( $>99\%$ /6 h) a s dosiahnutím uspokojivého ee (81%). Pri druhom pokuse o znovu-použitie katalyzátora bolo pre dosiahnutie úplnej konverzie nutné predĺžiť reakčný čas (zo 6 na 34 h), pričom bola zachovaná hodnota ee ako pri prvom použití. V prípade tretieho použitia nedošlo k ďalšiemu zníženiu reaktivity a úplná konverzia bola dosiahnutá opäť za 34 h, so ziskom žiadaného produktu s 90% ee.<sup>44</sup>

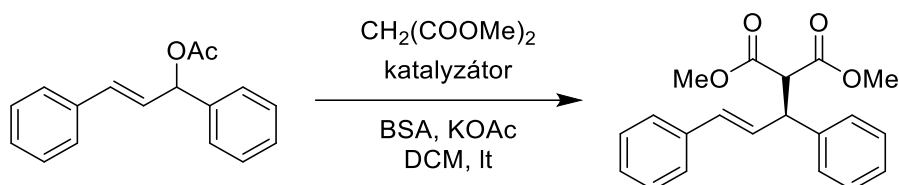
**Tabuľka 7** Allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia **L8**, **L13**<sup>44</sup>



#	Ligand	Použitie	Čas (h)	Konverzia (%)	ee (%) (konfigurácia)
1		1.	6		81 ( <i>S</i> )
2	<b>L13</b>	2.	34	>99	82 ( <i>S</i> )
3		3.	34		90 ( <i>S</i> )
4	<b>L8</b>	1.	6		98 ( <i>S</i> )

Pomerne častou metódou imobilizácie prechodných kovov je prevedenie na takzvané nano-častice, s ktorými reakcia prebieha v koloidnom systéme. Prípravu takéhoto katalyzátora pre allylovú substitúciu popísala Jansat a kol. v roku 2004, čo bola vôbec prvá práca popisujúca asymetrickú tvorbu C-C väzby vo vysokom enantiomérom prebytku za použitia Pd nano-častíc. Dekompozíciou  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  vodíkom pri laboratórnej teplote v THF boli pripravené Pd nano-častice stabilizované pomocou chirálnych fosfino-xylofuranosidov. Tie boli izolované vo forme čierneho prášku (**K4**), ktorý vykazoval monodisperznú distribúciu veľkosti častíc (cca 4 nm).<sup>45</sup>

**Tabuľka 8** Allylová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu, dimetyl-malonátom za využitia Pd nano-častíc **K4**<sup>45</sup>



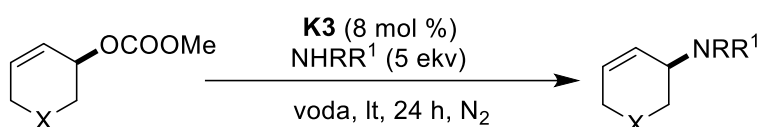
#	Katalyzátor	VI/Pd/L <sup>a</sup>	Čas (h)	Konverzia (%)	ee prod (%)	ee vl (%)
1		100/1/1,2	24	56		
2	<b>K4</b>	100/1/1,2	168	59	97(S)	89 (S)
3		100/1/2,05	168	61		

<sup>a</sup>molárny pomer VI/Pd/ligand

Modelová substitúcia 1,3-difenyllallyl-acetátu dimetyl-malonátom bola testovaná ako s homogénnym katalyzátorom, ktorý poskytol produkt v zhode s literárnymi údajmi<sup>46</sup>, tak aj následne v koloidnom systéme s pripravenými Pd nano-časticami, kedy bol dosiahnutý mierne vyšší ee (97 %), v porovnaní s homogénnym systémom. Avšak podstatnejším rozdielom bola konverzia substrátu na produkt, ktorá prebehla iba z 56 % a zároveň bola spojená s vysokou kinetickou rezolúciou nezreagovanej východzej látky, ktorá bola použitá v racemickej forme a následne po reakcii bola nezreagovaná časť vyizolovaná s ee 89 % (Tabuľka 8). Navýšenie konverzie sa nepodarilo dosiahnuť ani 7 násobným predĺžením reakčného času. V porovnaní s homogénnym ligandom bola úplná konverzia dosiahnutá už po 1,5 h bez známok kinetickej rezolúcie racemického substrátu. Rozdielne výsledky reaktivity homogénneho a koloidného systému naznačujú odlišný mechanizmus priebehu reakcie, pričom v kinetickej rovnici s koloidným systémom vystupuje člen reaktivity *R*-substrátu s mnohonásobne vyšším koeficientom, ako v porovnaní s homogénnymi systémom, a teda dosiahnutie konverzie 56 – 59 % nesúvisí s deaktiváciou katalyzátoru, ale práve s rozdielnou kinetikou reakcie.<sup>45</sup>

Ďalšie využitie amfifilnej živice vo vodnom prostredí popísal Uozumi a kol. v roku 2004, a to pre allylovú amináciu prebiehajúcu na cyklických substrátoch. V práci bol použitý už predtým autormi popísaný katalyzátor **K3**.<sup>47</sup>

**Tabuľka 9** Asymetrická allylová aminácia v heterogénnom prevedení za použitia **K3**<sup>47</sup>



#	Substrát	Amin	Výťažok (%)	ee (%) (konfigurácia)
1		R,R <sup>1</sup> = Bn	90	94 (S)
2		R = Bn, R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	77	92 (S)
3		R,R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	75	90 (S)
4			91	98 (S)
5 <sup>a</sup>		R,R <sup>1</sup> = Bn	78	98 (S)
6 <sup>a,b</sup>			86	98 (S)
7 <sup>a,c</sup>			78	98 (S)
8		R = Bn, R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	82	97 (S)
9		R,R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	89	96 (S)
10		R,R <sup>1</sup> = Bn	61	90 (S)
11		R = Bn, R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	80	96 (S)
12		R,R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	85	95 (S)
13		R,R <sup>1</sup> = Bn	89	95 (S)
14		R = Bn, R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	99	93 (S)
15		R,R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMe	59	94 (S)

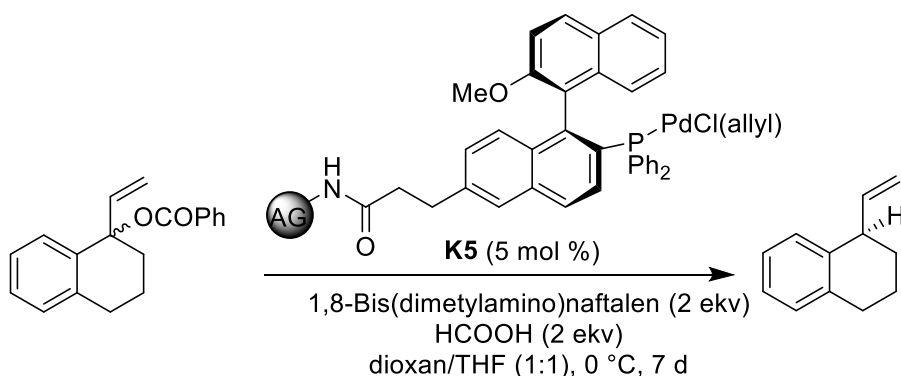
<sup>a</sup> 1 ekvivalent dibenzylamínu; <sup>b</sup> druhé použitie katalyzátora; <sup>c</sup> tretie použitie katalyzátora

So zvoleným heterogénnym katalyzátorom **K3** bola testovaná aminácia 4 cyklických allylových substrátov s rôznymi sekundárnymi amínmi, pričom boli dosiahnuté uspokojivé až výborné výťažky (59 – 91 %) pri veľmi vysokých hodnotách ee (90 – 96 %). Experimenty s opakovaným použitím katalyzátora boli testované pre amináciu metyl-cykloheptenylkarbonátu dibenzylamínom a poskytli uspokojivé výsledky, pričom pri druhom a ani pri treťom použití nebolo pozorované ako zníženie reaktivity, tak ani stereoselektivity (Tabuľka 9).<sup>47</sup>

Uozumi a kol. sa aj naďalej zaoberali allylovou substitúciou a v roku 2004 predstavili ďalší heterogénny katalytický systém využívajúci imobilizáciu MOP-ligandu na amfifilnú živicu typu ArgoGel, využiteľný pre asymetrickú allylovú redukciu<sup>48</sup>. Pre deriváty MOP-ligandov je všeobecne známe, že ich stereoselektívny potenciál je pevne zviazaný so sterickými a elektrónovými vlastnosťami substituentov v polohe 2. Z dôvodu zachovania vysokej stereoselektivity poskytovanej homogénnym (*R*)-MeO-MOP, bola stratégia imobilizácie smerovaná do polohy 6. Použitie heterogénneho katalyzátora poskytlo produkt redukcie v mierne nižšom výťažku v porovnaní s použitím homogénneho (*R*)-MeO-MOP (88 % vs. 75 %), ale so zachovaním vysokej hodnoty ee. Účinnosť a stabilita pripraveného katalyzátora bola

následne testovaná pomocou recyklačných experimentov (7 použití), pričom neboli pozorované prakticky žiadne zmeny ako v reaktivite, tak ani v stereoselektivite (Tabuľka 10).<sup>48</sup>

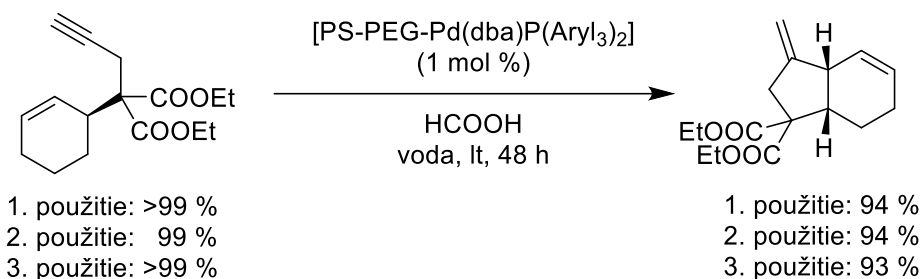
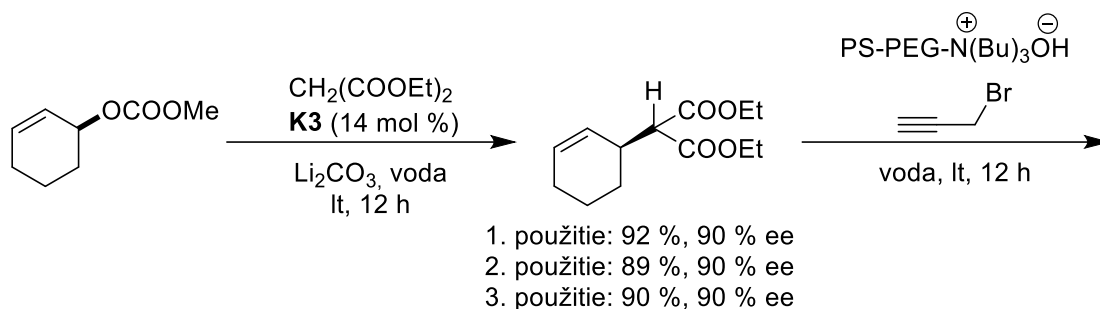
**Tabuľka 10** Asymetrická allylová redukcia za použitia heterogénneho katalyzátora **K5**<sup>48</sup>



#	Použitie	Výťažok (%)	ee (%) (konfigurácia)
1 <sup>a</sup>	1.	88	78 ( <i>R</i> )
2	1.	75	79 ( <i>R</i> )
3	2.	82	80 ( <i>R</i> )
4	3.	75	79 ( <i>R</i> )
5	4.	76	79 ( <i>R</i> )
6	5.	71	79 ( <i>R</i> )
7	6.	82	80 ( <i>R</i> )
8	7.	72	79 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup>Homogénny katalyzátor [(*R*)-MeO-MOP-Pd(allyl)Cl] (5 mol %)

Heterogénny katalyzátor **K3** využil Uozumi a kol. taktiež v roku 2005 v rámci 3-krokovej asymetrickej syntézy derivátu (3a*R*), (7a*S*)-hydrindanu, pričom všetky 3 kroky boli realizované v heterogénnom prevedení (Schéma 15). Použitie katalyzátora **K3** bolo uplatnené v prvom kroku syntézy pre allylovú substitúciu metyl-cyklohexenylkarbonátu dietylmalonátom. V rámci tohto kroku bol obdržaný produkt ako vo vysokom výťažku, tak aj vo vysokej enantioselektivite. Zároveň bola potvrdená znovupoužiteľnosť katalyzátora, ktorý si zachoval svoju vysokú aktivitu a stereoselektivitu aj v ďalších 2 použitíach. Nasledujúca propargylácia a cykloizomerizácia boli opäť prevedené vo vysokých výťažkoch za súčasnej recyklácie katalyzátorov.<sup>49</sup>



**Schéma 15** 3-kroková asymetrická syntéza derivátu (3*aR*), (7*aS*)-Hydrindanu

V roku 2006 Uozumi a kol. rozšíril paletu allylových substitúcií katalyzovaných pomocou **K3** o allylovú éterifikáciu cykloalkenyl esterov fenolickými nukleofilmi. V práci sa podarilo pripraviť radu aryl(cykloalkenyl)éterov v uspokojivých až výborných výťažkoch (62 – 97 %) s vysokými ee (84 – 94 %), pričom bol zjavne pozorovateľný trend zvýšenia enantioselektivity reakcie s narastajúcou stérickou náročnosťou substituentu allylového kruhu (Tabuľka 11 #2, 6 vs. #10, 12). Heterogénny katalyzátor **K3** bol opäť 2-krát úspešne zrecyklovaný bez poklesu hodnoty ee s mierne sa zvyšujúcou katalytickou aktivitou (výťažok 89 → 95 → 97 %).<sup>50</sup>

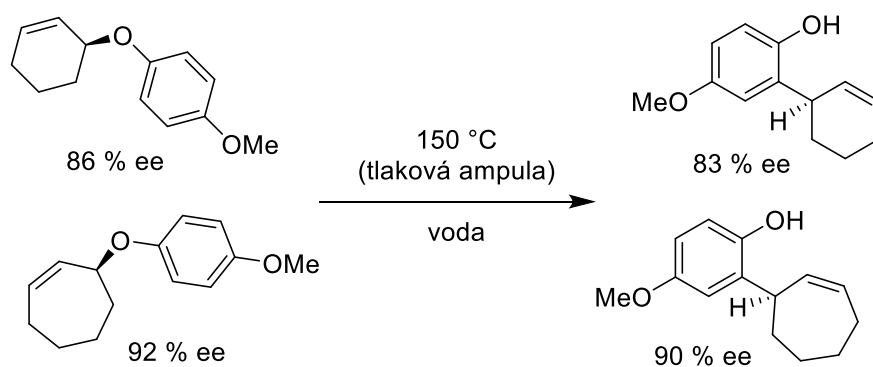
**Tabuľka 11** Asymetrická allylová éterifikácia katalyzovaná **K3**<sup>50</sup>

#	Substrát	R	Výťažok (%)	ee (%)	Konfigurácia
1			80	84	(S)
2		4-OMe	89	86	(S)
3 <sup>a</sup>			95	86	(S)
4 <sup>b</sup>			97	86	(S)
5		4-OCH <sub>2</sub> Ph	92	84	(S)
6		2-OCH <sub>2</sub> Ph	80	86	(S)
7		4-OMe	90	92	(S)
8		4-OCH <sub>2</sub> Ph	94	89	(S)
9		2-OCH <sub>2</sub> Ph	90	93	(S)

#	Substrát	R	Výťažok (%)	ee (%)	Konfigurácia
10		4-OMe	93	93	(S)
11		4-OCH <sub>2</sub> Ph	93	93	(S)
12		2-OCH <sub>2</sub> Ph	88	94	(S)
13		4-OMe	80	94	(S)
14		4-OCH <sub>2</sub> Ph	72	94	(S)
15		2-OCH <sub>2</sub> Ph	62	98	(S)

<sup>a</sup> druhé použitie katalyzátoru; <sup>b</sup> tretie použité katalyzátoru

Pripravené aryl(cykloalkenyl)étery boli následne podrobené Claisenovmu prešmyku za vzniku cykloalkenylarénov (Schéma 16), pričom dochádzalo k efektívnemu prenosu stereogénnej informácie z väzby C-O (katalyticky generovanej) na odpovedajúcu C-C väzbu s minimálnym poklesom ee (2 – 3 %).<sup>50</sup>



**Schéma 16** Claisenov prešmyk aryl(cykloalkenyl)éterov

Použitie monodentálnych fosfínových ligandov nesúcich stereogénnu informáciu od TADDOLových prípadne BINOLového derivátu, popísal Jiang a kol. v roku 2007. Imobilizácia zvolených ligandov bola prevedená na komerčne dostupnú a lacnú živicu typu *N*-methylaminometylpolystyrén. Imobilizované ligandy **L14** – **L17** (Schéma 17) boli komplexované *in situ* v reakčnej zmesi s [Pd(allyl)OAc]<sub>2</sub> a ich aktivita bola testovaná pre allylovú substitúciu 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom.<sup>51</sup>

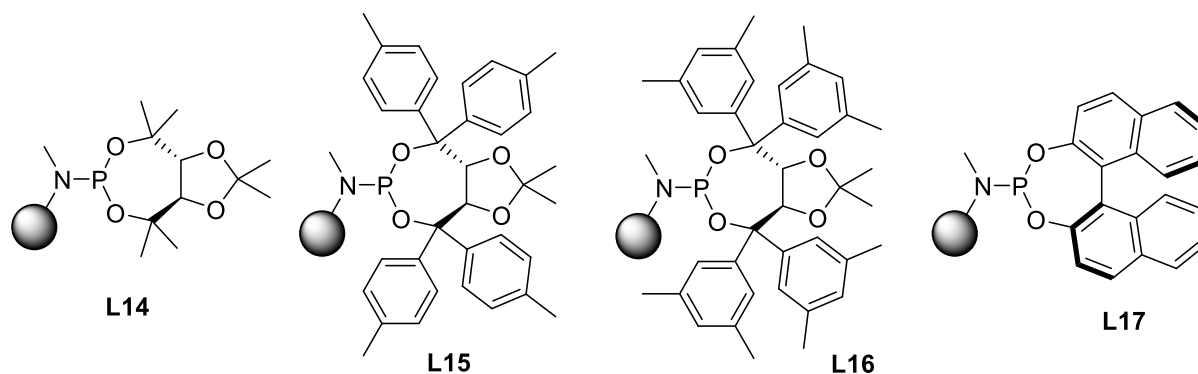
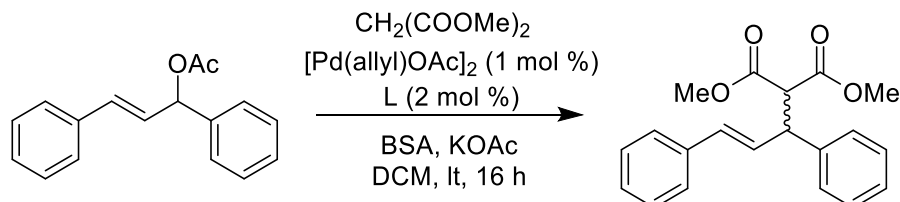


Schéma 17 Heterogénne monodentátne TADDOLové/BINAPové P-ligandy

Z obdržaných výsledkov je zrejmy veľký vplyv arylového substituentu TADDOLovej kostry na ee produktu, kedy stéricky menej náročné ligandy **L14** a **L15** poskytli produkt s výrazne nižším ee ako v prípade použitia stéricky náročnejšieho **L16** (Tabuľka 12, #1, 2 vs. #3). Pd komplex ligandu **L16** bol následne opakovane použitý so zachovaním pôvodnej reaktivity a stereoselektivity (Tabuľka 12, #4, 5). Ligand BINOLového typu (**L17**) poskytol produkt reakcie s opačnou absolútnou konfiguráciou, ako v prípade TADDOLových ligandov s relatívne dobrým ee, avšak v prípade recyklácie tohto katalyzátora došlo už pri druhom použití k výraznému poklesu konverzie (Tabuľka 12, #6 vs. #7).<sup>51</sup>

Tabuľka 12 Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenylyallyl-acetátu, dimetyl-malonátom za využitia heterogénnych ligandov **L14** – **L17**<sup>51</sup>

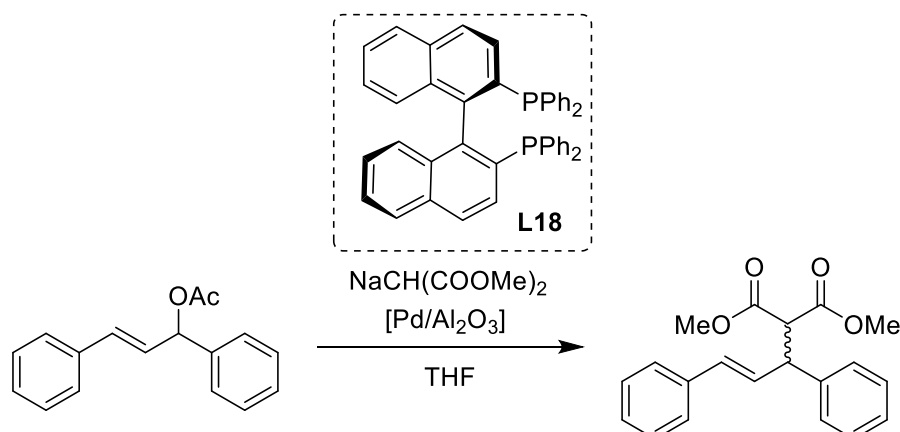


#	L	GC konverzia (%)	ee (%) (konfigurácia)
1	<b>L14</b>	82	22 ( <i>S</i> )
2	<b>L15</b>	83	36 ( <i>S</i> )
3		88	64 ( <i>S</i> )
4 <sup>a</sup>	<b>L16</b>	83	62 ( <i>S</i> )
5 <sup>b</sup>		80	61 ( <i>S</i> )
6	<b>L17</b>	84	57 ( <i>R</i> )
7 <sup>a</sup>		42	46 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> druhé použitie katalyzátora; <sup>b</sup> tretie použitie katalyzátora

Prevedenie asymetrickej allylovej substitúcie s využitím Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> popísal Reimann a kol. v roku 2007. V práci bol použitý komerčne dostupný katalyzátor Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 hm. %), ktorý bol krátko pred reakciou redukovaný za pomoci H<sub>2</sub> v THF, následne bol k nemu pridaný ligand **L18** a soľ nukleofilu. Takto pripravený katalyzátor bol prevedený k zvyšným reaktantom.<sup>35</sup>

**Tabuľka 13** Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a **L18**<sup>35</sup>



#	Čas (h)	Teplota (°C)	Konverzia (%)	Chemoselektivita (%)	ee (%) (konfigurácia)
1	6	60	20	70	57 (S)
2	24	60	34	81	59 (S)
3	6	120	47	95	58 (S)

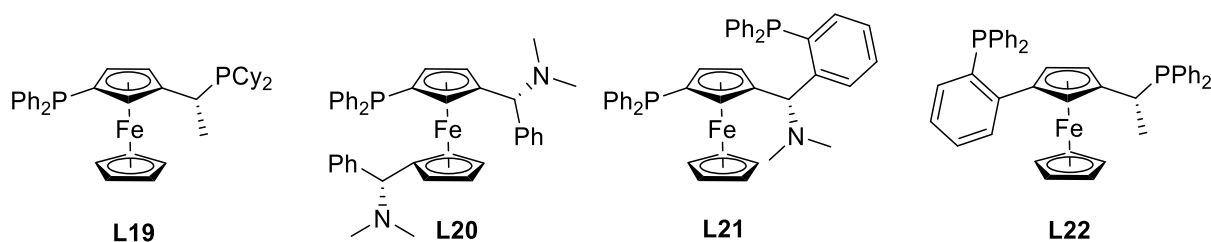
Zaujímavosťou tohto katalytického systému bol fakt, že enantioselektivita reakcie nebola vôbec ovplyvnená teplotou (Tabuľka 13), pričom v homogénnom prevedení je toto ovplyvnenie značné a už pri teplote 60 °C dochádza k vzniku racemickej zmesi produktov (Tabuľka 14, #1, 4). Na základe týchto výsledkov je zrejmé, že stereochemický priebeh reakcie v heterogénnom prostredí je značne odlišný od homogénnej varianty, pričom heterogénny systém poskytuje 2 x vyššie ee.<sup>35</sup>

**Tabuľka 14** Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu, dimetyl-malonátom prevedená v homogénnom prostredí s [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub> a **L18**<sup>35</sup>

#	Zdroj Pd	Teplota (°C)	Výťažok (%)	ee (%) (konfigurácia)
1	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	25	>99	30 (S)
2		50		20 (S)
3		60		4 (R)
4		66		5 (R)

Rozdiely v priebehu reakcie možno najskôr prisúdiť obmedzeniu konformačnej flexibility ligandu na povrchu kovu, kedy pravdepodobne dochádza k zablokovaniu niektorých stupňov voľnosti konformácie ligandu, čo zároveň umožňuje dosiahnutie vyššej enantioselektivity aj pri vysokých teplotách. Toto obmedzenie konformácie na rozpustnom atóme kovu nie je možné z dôvodu, že na jednom atóme kovu môžu byť zároveň koordinované ako substrát, tak aj chirálny ligand, čo môže viesť k jeho nevýhodnému vytočeniu z pohľadu stereochemického priebehu reakcie. Recyklácia tohto heterogénneho katalyzátoru však nebola testovaná.<sup>35</sup>

V roku 2008 Reimann a kol. rozšírili svoju predchádzajúcu prácu a k chirálnej modifikácii Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> použili komerčne dostupné ferocenyfosfinové ligandy (Schéma 18). Úspešnosť pripravených katalyzátorov bola porovnaná s homogénnym prevedením reakcie.<sup>52</sup>

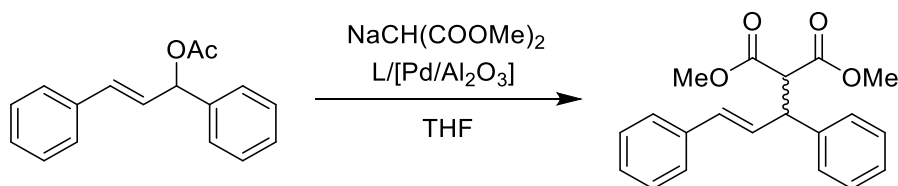


**Schéma 18** Chirálna modifikácia Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pomocou komerčne dostupných feroceny-fosfínových ligandov

Pre akceleráciu reakcie bolo opäť nutné pridať voľný chirálny ligand, avšak oproti predchádzajúcim príkladom stačil oveľa menší prídavok (0,1 – 0,2 mol % vs. 10 mol %). Urýchlenie reakcie externým prídavkom ligandu bolo vysvetlené koordináciou ligandu na Pd, čím došlo k zabráneniu nechcenej oxidácii povrchu katalyzátora.<sup>52</sup>

V rámci práce bol študovaný vplyv substitúcie chirálnych ligandov na konverziu a ee reakcie, pričom bolo zistené, že najlepšie výsledky boli dosiahnuté za použitia **L19**, pričom ostatné ligandy zvýšili rýchlosť reakcie, ale ani v jednom prípade neposkytli produkt s vyšším ee. Zaujímavým zistením bolo, že v prípade použitia **L20** – **L22** bola pozorovaná kinetická rezolúcia substrátu, ktorá nebola pozorovaná v prípade použitia **L19** (Tabuľka 15). V rámci diskusie o heterogénnej povahe katalyzátora, bola jednoznačne potvrdená jeho heterogenita a to na základe porovnania vplyvu teploty na enantioselektivitu reakcie v homogénnom/heterogénnom prostredí. Pričom v homogénnom prostredí bol pozorovaný výrazný pokles ee so zvyšujúcou sa teplotou, tak v prípade použitia heterogénneho katalyzátora bola vysoká hodnota ee dosiahnutá aj pri teplote 120 °C.<sup>52</sup>

**Tabuľka 15** Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom za použitia Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> v kombinácii s **L19** – **L22**<sup>52</sup>

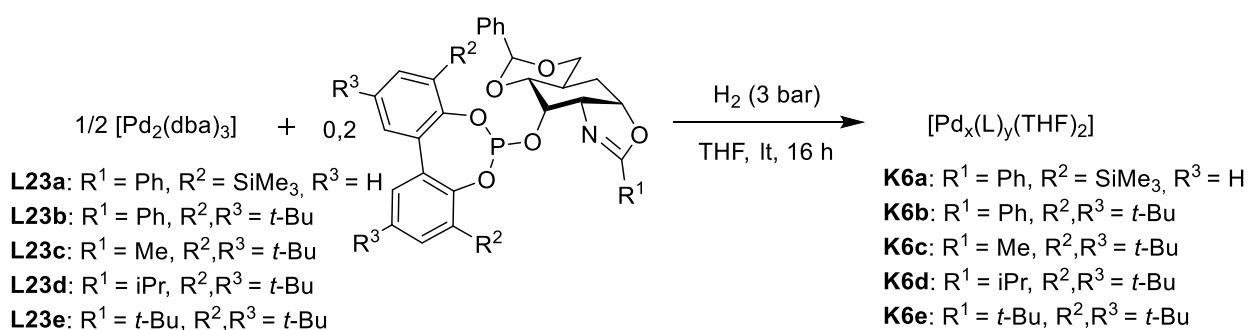


#	Ligand	Teplota (°C)	Čas (h)	Konverzia GC (%)	Chemoselektivita (%)	ee (%)	Kinetická rezolúcia (%)
1	<b>L19</b>	120	0,25	25	79	80 (S)	<1 (R)
2			1	89	89	76 (S)	3 (R)
3			2	97	87	77 (S)	-
4	<b>L20</b>		0,25	49	87	44 (R)	11 (S)
5			1	88	95	45 (R)	23 (S)
6			2	98	96	44 (R)	-
7	<b>L21</b>		0,25	8	41	28 (S)	<1 (R)
8			1	67	87	36 (S)	37 (R)
9			2	91	89	35 (S)	-
10	<b>L22</b>		0,25	40	90	68 (R)	32 (S)
11			1	92	95	63 (R)	42 (S)

#	Ligand	Teplota (°C)	Čas (h)	Konverzia GC (%)	Chemoselektivita (%)	ee (%)	Kinetická rezolúcia (%)
12	<b>L22</b>	120	2	98	94	62 ( <i>R</i> )	-
13 <sup>a</sup>		20	3	60		92 ( <i>S</i> )	12 ( <i>R</i> )
14 <sup>a</sup>		20	23	>99		92 ( <i>S</i> )	-
15 <sup>a</sup>	<b>L19</b>	60	1	63	>99	85 ( <i>S</i> )	3 ( <i>R</i> )
16 <sup>a</sup>		60	7	>99		85 ( <i>S</i> )	-
17 <sup>a</sup>		120	2	65	89	55 ( <i>S</i> )	12 ( <i>R</i> )

Reakcie pri 120 °C prevedené v autokáve; <sup>a</sup>Homogénne prevedenie s [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>,

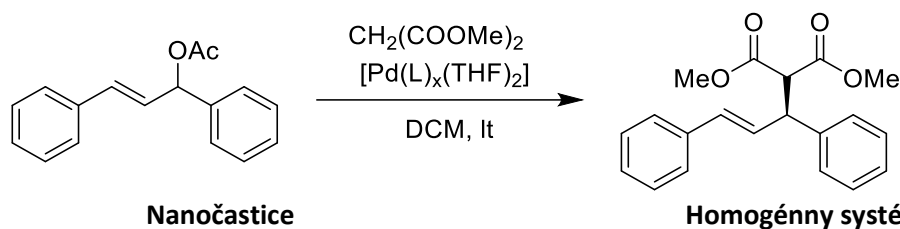
Využitie Pd nano-častíc stabilizovaných cukornými oxazolinyl-fosfitovými ligandmi (Schéma 19) použil vo svojej práci Diéguez a kol. v roku 2008. Príprava týchto nano-častíc bola prevedená redukcíou H<sub>2</sub> za asistencie chirálnych ligandov s rôznymi donornými substituentami.<sup>53</sup>



**Schéma 19** Príprava Pd nano-častíc stabilizovaných cukornými oxazolinyl-fosfitovými ligandmi **L23**

Prípravené nano-častice vykazovali sférický tvar s priemerom 2,5 nm a úzkou distribúciou veľkosti. Ich použitie bolo testované pre allylovú alkyláciu racemického 1,3-difenylallyl-acetátu dimetyl-malonátom. Spočiatku bolo pozorované, že katalyzátor je bez prídavku ligandu prakticky neaktívny a až po prídavku 5 – 10 % voľného ligandu dochádza k priebehu reakcie.<sup>53</sup>

**Tabuľka 16** Asymetrická allylová alkylácia racemického 1,3-difenyllallyl-acetátu dimetyl-malonátom za využitia **K6**<sup>53</sup>



#	L	Nanočastice			Homogénny systém		
		S/Pd/L	<sup>1</sup> H NMR konverzia (%) (h)	ee (%)	S/Pd/L	<sup>1</sup> H NMR konverzia (%) (h)	ee (%)
1		20/1/-	<5 (72)	-	100/1/0,9	95 (0,5)	86 (S)
2	L23a	20/1/0,05	33 (72)	70	-	-	-
3		20/1/0,1	60 (72)	71	-	-	-
4		20/1/0,2	62 (72)	70	-	-	-
5	L23b		51 (72)	80		>99 (0,5)	92 (S)
6	L23c	20/1/0,1	32 (72)	60	100/1/0,9	>99 (0,25)	85 (S)
7	L23d		78 (72)	46		92 (0,5)	86 (S)
8	L23e		>99 (24)	20		67 (0,5)	45 (S)

Pri použití rôznych substituentov na ligande **L23** bol pozorovaný ich vplyv na stereoselektivitu reakcie, pričom ligandy nesúce stéricky objemnejšie skupiny spôsobili urýchlenie reakcie, avšak na úkor enantioselektivity produktu, ktorá klesala s nárastom ich priestorovej objemnosti (Tabuľka 16). Z obdržaných výsledkov teda možno považovať za najvhodnejšie systémy **K6a** a **K6b**, u ktorých bola testovaná aj znovupoužiteľnosť, kedy bolo zistené, že katalyzátory poskytujú rovnakú hodnotu ee aj pri druhom a treťom použití, ale so stále sa znižujúcou aktivitou. Tento fakt je možné priradiť postupnému uvoľňovaniu sa nerozpustného Pd a tým vzniku homogénneho katalyzátoru, čo môže byť potvrdené aj potrebou externého prídavku voľného ligandu, nutného pre úspešný priebeh reakcie.<sup>53</sup>

Uozumi a kol. v roku 2008 rozšíril súbor svojich prác katalyzovaných pomocou **K3** vo vodnom prostredí o desymetrizáciu *mezo*-cykloalkén-1,4-diesterov, pričom stereoselektivita bola indukovaná prostredníctvom  $\pi$ -allylovej substitúcie. V rámci práce<sup>54</sup> bolo testované použitie C, N a O-nukleofilov za vzniku odpovedajúcich hemi-substituovaných produktov, pričom boli dosiahnuté výborné hodnoty ee (90 – 99 %), ale obdržané výťažky boli skôr nižšie (37 – 64 %). Katalytický systém nevykazoval výrazné ovplyvnenie reaktivity ani v prípade použitia nukleofilov nesúcich substituenty v polohe 2, a taktiež bola zachovaná vysoká enantioselektivita bez ohľadu na elektrónové vlastnosti a veľkosť substituentov (Tabuľka 17).<sup>54</sup>

Boli uskutočnené aj pokusy o navýšenie chemoselektivity reakcie s cieľom znížiť tvorbu di-substituovaného produktu. V rámci týchto experimentov boli použité rôzne pomery substrátu a NuH. V prípade použitia ekvimolárneho pomeru boli obdržané výťažky **a/b** = (55/12 %) (Tabuľka 17, #4) a v prípade použitia 5 násobného nadbytku substrátu **a/b** = (72/5 %) (Tabuľka 17, #5). Zaujímavým

zistením však bolo, že so zvyšujúcim sa výťažkom produktu **b** dochádza k nárastu ee žiadaného produktu **a** (98 vs. 84 % ee). Tento trend sa autorom práce však nepodarilo jasne opodstatniť.<sup>54</sup>

**Tabuľka 17** Desymetrizáciu *mezo*-cykloalkén-1,4-diesterov za katalýzy **K3**<sup>54</sup>

#	X	Teplota (°C)	Čas (h)	Nu	Výťažok (%) a / b	ee (%) (a)
1		0	18	-CH(COOEt) <sub>2</sub>	56 / 4	91
2				-N(CH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	62 / -	91
3					64 / 14	99
4				-OPh	55 / 12	98
5 <sup>a</sup>					72 / 5	84
6	CH <sub>2</sub>	25	6	-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-OBn	45 / -	97
7				-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Cl	52 / 17	94
8				-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Br	53 / 16	95
9				-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2,6-diMe	59 / 4	90
10				-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-OMe	43 / 14	96
11				-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- <i>t</i> -Bu	52 / 11	94
12	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>			-OPh	37 / 11	95

<sup>a</sup> mol pomer substrát:NuH=5:1

Uozumi a kol. v roku 2008 taktiež popísal prípravu allylových sulfónov prostredníctvom asymetrickej allylovej substitúcie rôznych allyl esterov/karbonátov s arylsulfínatmi sodnými. Hlavným problémom allylovej sulfonácie je malá rozpustnosť sulfínátových nukleofilov v organických rozpúšťadlách. Autori práce sa tento problém rozhodli vyriešiť použitím Pd katalyzátora imobilizovaného na amfifilnú živicu, umožňujúcu prevedenie reakcie vo vodnom prostredí.<sup>55</sup>

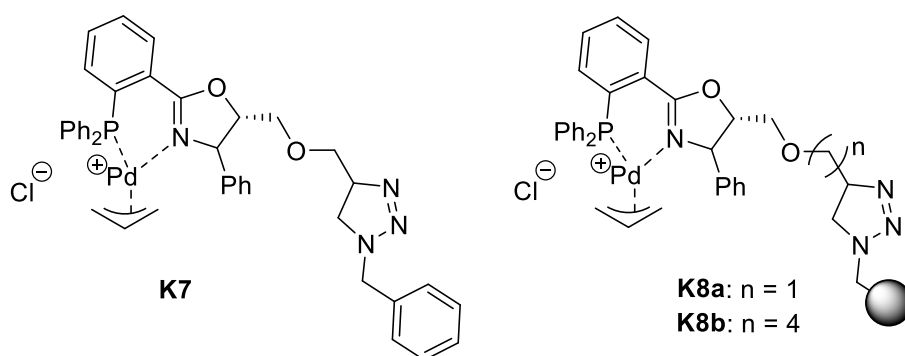
**Tabuľka 18** Asymetrická allylová substitúcia allyl esterov/karbonátov s arylsulfínatmi sodnými katalyzovaná pomocou **K3**<sup>55</sup>

#	X	Teplota (°C)	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)	Konfigurácia
1	-	25	1	80	45	(S)
2	CH <sub>2</sub>			78	33	(S)
3				84	71	(S)
4	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	0	12	83	10	(S)
5			0,5	52	81	(S)

Práca bola z väčšej časti zameraná na prípravu achirálnych produktov, pričom boli dosiahnuté vysoké výťažky ako pre lineárne tak aj pre cyklické substráty (62 – 90 %), a zároveň s úspešnou recykláciou katalyzátora (3 x bez poklesu výťažku). Prevedenie asymetrickej varianty bolo uskutočnené opäť za

prítomnosti **K3**, pričom bola testovaná pre cyklické 5 – 7 členné substráty. Autori práce pozorovali zníženie ee produktu v súvislosti s predlžovaním reakčného času (Tabuľka 18, #3, #4), tento jav bol vysvetlený reaktivitou vznikajúcich allyl sulfónov, pre ktoré bolo v literatúre popísané<sup>56</sup>, že v prítomnosti Pd katalyzátora môžu podliehať reakcii s dialkyl-malonátmi a tým pádom predlžovaním reakčného času v prítomnosti **K3**, môže dochádzať k ich postupnej racemizácii.<sup>55</sup>

Jednou z prvých prác popisujúcich prevedenie asymetrickej allylovej substitúcie s využitím heterogénneho katalyzátora aj v prietokovom usporiadaní popísal Popa a kol. v roku 2009. V práci bol využitý bidentátny *P,N*-ligand typu fosfín-oxazolín, ktorý bol modifikovaný pre imobilizáciu prostredníctvom komerčne dostupnej Merrifieldovej živice (Schéma 20).<sup>57</sup>



**Schéma 20** Pd komplexy bidentátnych *P,N*-ligandov, fosfín-oxazolínového typu použité pre asymetrickú allylovú substitúciu

Použiteľnosť pripravených katalyzátorov bola testovaná pre substitúciu 1,3-difenylallyl-acetátu rôznymi primárnymi amínmi a výsledky z heterogénneho prevedenia boli porovnané s homogénnym katalyzátorom **K7**. Z výsledkov je zrejмый minimálny pokles ee v heterogénnom prevedení, čo poukazuje na vhodnosť zvolenej imobilizačnej stratégie. Taktiež bolo pozorované mierne zníženie reaktivity, čo sa prejavilo predlžením reakčného času. Tento problém sa autori snažili riešiť použitím mikrovlnného žiarenia pre aktiváciu nukleofilu namiesto katalytického prídavku KOAc. V takomto prípade došlo k skráteniu reakčného času s miernym poklesom ee produktu (Tabuľka 19, #6, 7). Použitie **K8b** v kombinácii s mikrovlnným ožarovaním namiesto katalytického prídavku KOAc prinieslo najlepšie výsledky a následne boli tieto podmienky prenesené do prietokového usporiadania.<sup>57</sup>

**Tabuľka 19** Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenyallyl-acetátu primárnymi amínmi za katalýzy **K7** a **K8**<sup>57</sup>

#	Katalyzátor	NuH	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)
1	<b>K7a</b>	BnNH <sub>2</sub>	24	95	91
2 <sup>b</sup>		4-OMeBnNH <sub>2</sub>			
3		Propargylamín	30	97	93
4		Diallylamín	48	99	99
5 <sup>b</sup>		Benzhydrylamín	42		89
6 <sup>c</sup>	<b>K8a</b>	BnNH <sub>2</sub>	48	99	86
7 <sup>d</sup>		BnNH <sub>2</sub>	2,5		81
8 <sup>b</sup>		4-OMeBnNH <sub>2</sub>	240	85	85
9 <sup>c</sup>		Propargylamín	72	91	84
10 <sup>b</sup>		Diallylamín	72	99	88
11 <sup>b</sup>		Benzhydrylamín	240	89	82
12 <sup>a</sup>	<b>K8b</b>	BnNH <sub>2</sub>	2	99	91
13 <sup>a</sup>		4-OMeBnNH <sub>2</sub>	2		85
14 <sup>a</sup>		Propargylamín	4	95	93
15 <sup>a</sup>		Diallylamín	12	98	87
16 <sup>a</sup>		Benzhydrylamín	4	99	83

<sup>a</sup> 40 °C, 7 mol % kat., mikrovlnné ožarovanie; <sup>b</sup> 9 mol % kat.; <sup>c</sup> 4 mol % kat.; bez KOAc; <sup>d</sup> 40 °C, mikrovlnné ožarovanie

Heterogénny systém sa autorom podarilo úspešne previesť do prietokového usporiadania, v ktorom preukázali možnú znovu-použiteľnosť **K8b**. Katalytický systém postupne vykazoval znižovanie aktivity, a tým pokles konverzie (Tabuľka 20). Zmena enantioselektivity produktu pri recyklačných experimentoch nebola pozorovaná.<sup>57</sup>

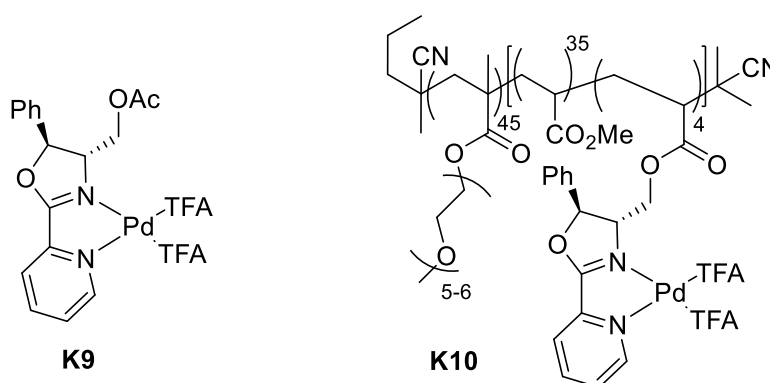
**Tabuľka 20** Asymetrická allylová substitúcia 1,3-difenyallyl-acetátu benzylamínom za katalýzy **K8** v prietokovom usporiadani<sup>57</sup>

#	Použitie	<sup>1</sup> H NMR konverzia (%)	ee (%)	Konfigurácia
1	1.	99	87	(S)
2	2.	91	87	(S)
3	3.	82	86	(S)
4	4.	76	86	(S)

## 2.2.2 1,4-Adícia arylboronových kyselín

Pomerne mladšou reakciou pre tvorbu asymetrickej C-C väzby je 1,4-adícia arylboronových kyselín na cyklické enóny/chromóny, katalyzovaná chirálnymi komplexami Pd, ktorú popísal Miyaura a kol. v roku 2005.<sup>58,59</sup> Veľkou výhodou tohto typu reakcie je vznik kvartérnych stereogénnych centier vo vysokých enantiomérnych výťažkoch za miernych reakčných podmienok, tolerujúcich prítomnosť kyslíka a vzdušnej vlhkosti.<sup>60-63</sup> Pre tento typ reakcie bolo testovaných množstvo homogénnych katalytických systémov, poskytujúcich produkty adície vo výborných výťažkoch a vysokých ee, ale iba zopár katalytických systémov bolo prevedených do heterogénneho prostredia.

Prvý heterogénny katalytický systém pre adíciu arylboronových kyselín na cyklické enóny, konkrétne na substituované chromóny, predstavila Lestini a kol. v roku 2018. V práci bol využitý chirálny komplex bidentátneho dusikátého ligandu typu pyridil-oxazolín s Pd(TFA)<sub>2</sub>, ktorý bol použitý vo forme micelárneho nano-reaktoru pre prípravu flavanónov (Schéma 21).<sup>64</sup>

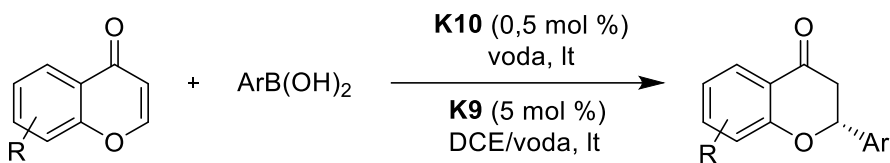


**Schéma 21** Katalyzátory pre adíciu arylboronových kyselín na substituované chromóny

Pripravený heterogénny katalyzátor **K10** vykazoval výrazne lepšie výsledky ako analogický homogénny systém **K9**, dokonca aj pri použití podstatne nižšieho molárneho množstva katalyzátoru (0,5 vs. 5 mol %), bol potrebný výrazne nižší čas pre dosiahnutie kvantitatívnej konverzie (Tabuľka 21). Výhodou pripraveného systému bola možnosť jeho aplikácie vo vodnom prostredí, za obdržania vysokých hodnôt ee, vo väčšine prípadov vyšších ako s použitím **K9**. V práci neboli uskutočnené pokusy o recykláciu katalytického systému.<sup>64</sup>

**Tabuľka 21** Pd katalyzovaná 1,4-adícia arylboronových kyselín na substituované chromóny

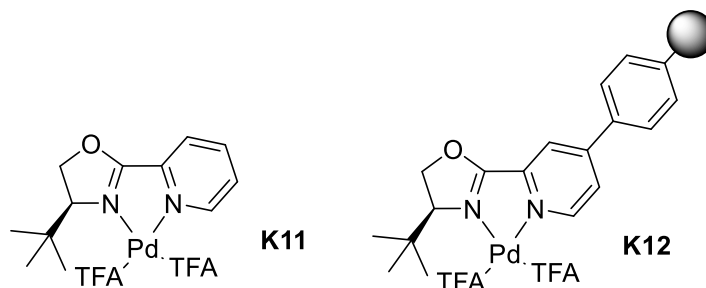
katalyzovaná **K9** a **K10**<sup>64</sup>



#	Katalyzátor	R	Ar	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)
1	<b>K10</b>	H	Ph	24	98	84 ( <i>R</i> )
2 <sup>a</sup>					95	79 ( <i>R</i> )
3					94	81 ( <i>R</i> )
4					80	83 ( <i>R</i> )
5	<b>K9</b>	H	Ph	24	90	80 ( <i>R</i> )
6					94	82 ( <i>R</i> )
7					68	76 ( <i>R</i> )
8					32	71 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup>prídavok 30 mol % NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>

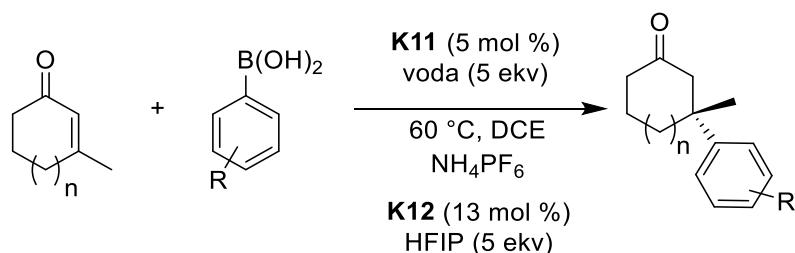
Heterogénny katalytický systém pre 1,4-adíciu arylboronových kyselín na cyklické 5/6-členné enóny popísal Bartáček a kol. v 2020.<sup>32</sup> V práci bol použitý bidentátny dusikátý ligand typu pyridyl-oxazolín, ktorý bol modifikovaný pre imobilizáciu prostredníctvom botnavého styrenového kopolyméru (Schéma 22). Jeho komplex s Pd(TFA)<sub>2</sub> bol následne testovaný pre katalytické reakcie v heterogénnom usporiadaní.



**Schéma 22** Bidentátne *N,N*-ligandy typu pyridyl-oxazolín komplexované s Pd(TFA)<sub>2</sub>

Na základe porovnania výsledkov dosiahnutých v homogénnom a heterogénnom prostredí je zrejme mierne zníženie reaktivity a s tým súvisiace predĺženie reakčného času. V prípade enantioselektivity došlo iba k miernemu zníženiu a celkovo **K12** poskytol produkty adície vo vysokých hodnotách ee (Tabuľka 22).<sup>32</sup>

**Tabuľka 22** Pd katalyzovaná 1,4-adícia arylboronových kyselín na substituované cyklické 5/6-členné enóny katalyzovaná **K11** a **K12**<sup>32</sup>

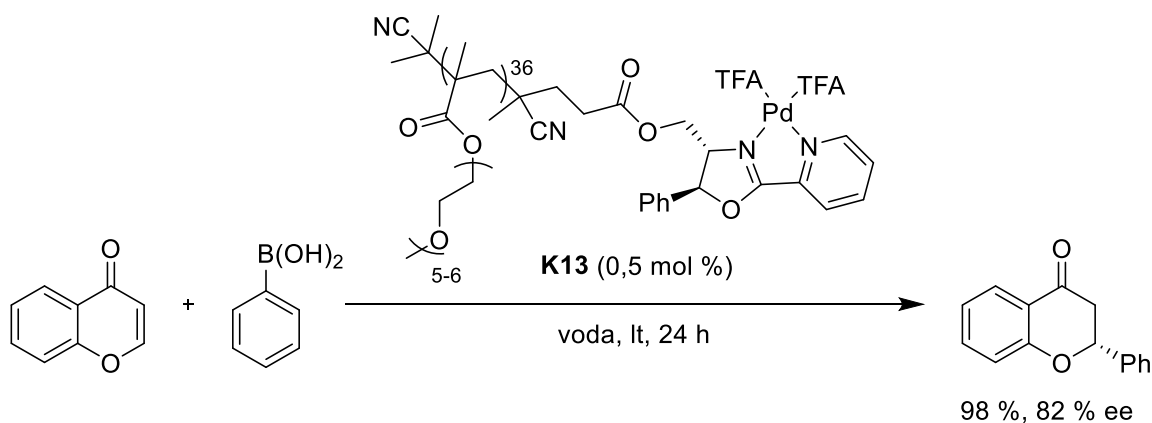


#	n	R	K11			K12		
			Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)
1		H		93	92		93	89 ( <i>R</i> )
2		4-Me	12	99	96		94 <sup>a</sup>	75 ( <i>R</i> )
3	1	4-CF <sub>3</sub>		94	95		85 <sup>a</sup>	91 ( <i>R</i> )
4		4-Cl		99	96	24	78 <sup>a</sup>	91 ( <i>R</i> )
5		4-Ac	18	96	74		52 <sup>a</sup>	90 ( <i>R</i> )
6		4-BnO		91	95		59 <sup>a</sup>	58 ( <i>R</i> )
7		H	12	84	91		99 <sup>a</sup>	79 ( <i>R</i> )
8	0	4-Me		99	77		92 <sup>a</sup>	67 ( <i>R</i> )
9		4-MeOOC	24	99	89	96	99 <sup>a</sup>	90 ( <i>R</i> )
10		3-MeOOC		99	96	72	91 <sup>a</sup>	91 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> prídavok 30 mol % NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>

Autori práce testovali aj možnosť znovu-použitia **K12** pre adíciu fenyloboronovej kyseliny na 3-metylcyklohex-2-énon, pričom bolo zistené, že v prípade zaradenia reoxidácie pomocou *p*-chloranilu pred nasledujúcim použitím je katalyzátor možné použiť najmenej 6-krát, bez poklesu reaktivity (95 → 95 → 84 → 89 → 66 → 96 %). V rámci recyklačných experimentov bol pozorovaný postupný nárast ee produktu po prvom použití (70 → 80 → 82 → 82 → 83 → 83 % ee), pravdepodobne súvisiaci s pre-usporiadaním katalytického centra, poskytujúceho vyššiu enantioselektivitu reakcie.<sup>32</sup>

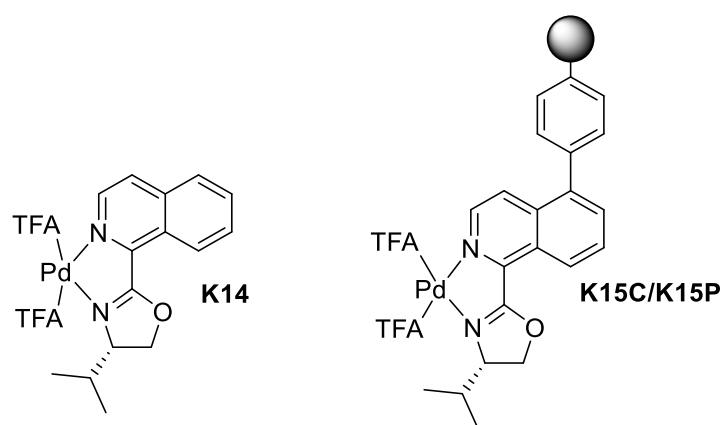
Využitie RAFT-polymerizácie pre imobilizáciu bidentátneho *N,N*-ligandu typu pyridyl-oxazolín popísal Zhou a kol. v roku 2020. Tento heterogénny systém bol použitý vo forme nano-reaktoru vo vodnom prostredí pre prípravu flavanónu.<sup>27</sup>



**Schéma 23** Pd katalyzovaná 1,4-adícia arylboronových kyselín na chromón katalyzovaná **K13**

S pripraveným katalyzátorom sa podarilo pri použití 0,5 mol % **K13** pripraviť odpovedajúci flavanón prakticky v kvantitatívnom výťažku a vysokou hodnotou ee (Schéma 23). Autori práce pozorovali, že pri pokusoch o recykláciu katalyzátora dochádza k úbytku jeho hmoty a tento problém sa rozhodli kompenzovať 10 % prídavkom čerstvého katalyzátora. S týmto protokolom boli schopní **K13** použiť 6-krát s minimálnym poklesom aktivity katalyzátora (98 → 97 → 97 → 96 → 95 → 91 %). Avšak enantioselektivita produktu nebola stanovovaná po každom použití.<sup>27</sup>

Heterogenizáciu katalytického systému pre paládium katalyzovanú adíciu arylboronových kyselín na  $\beta$ -nitrostyrény popísal v roku 2023 Bartáček a kol. V práci bol pre imobilizáciu **K14** aplikovaný ako kopolymerizačný, tak aj post-modifikačný prístup s využitím komerčne dostupnej PS-PEG živice TentaGel™ S NH<sub>2</sub>.<sup>65</sup>

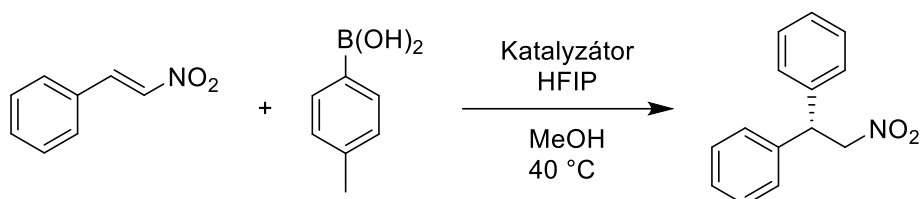


**Schéma 24** Bidentátne *N,N*-ligandy typu izochinolín-oxazolín komplexované s Pd(TFA)<sub>2</sub>

V rámci kopolymerizačnej stratégie bolo testovaných viacero polárnych ko-monomérov, pričom najlepšie výsledky boli dosiahnuté za použitia metoxy dietylén glykol 4-vinylbenzyl éteru (mDEGVBE). Použitie odpovedajúceho katalyzátora **K15C** spôsobilo 2 násobné spomalenie reakcie s miernym poklesom enantioselektivity (Tabuľka 23, #2). V prípade využitia post-modifikačnej stratégie

na TentaGel™ S NH<sub>2</sub> bola s **K15P** pozorovaná výborná reaktivita, porovnateľná s homogénnym katalyzátorom, vykazujúca taktiež vysokú enantioselektivitu (Tabuľka 23, #3).<sup>65</sup>

**Tabuľka 23** Paládiom katalyzovaná adícia arylborónových kyselín na β-nitrostyrény<sup>65</sup>



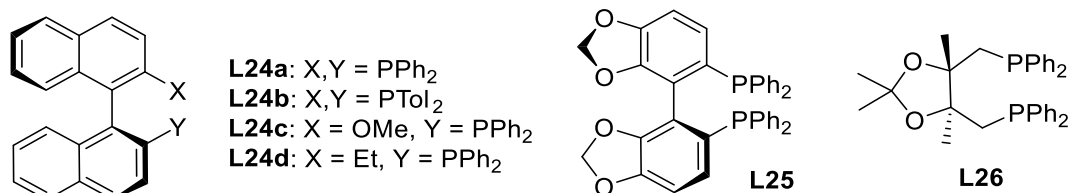
#	Katalyzátor (mol %)	t (h)	Konverzia (%) <sup>1</sup>	ee (%)	TON (-)	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	<b>K14</b> (5)	24	99	92	18,69	0,78
2	<b>K15C</b> (15)	48	94	83	5,16	0,11
3	<b>K15P</b> (12,5)	24	98	89	6,1	0,25

<sup>1</sup>Stanovené pomocou <sup>1</sup>H NMR

Katalyzátory **K15C** a **K15P** boli testované aj pre ich opakované použitie. **K15C** preukázal v priebehu 3 recyklačných cyklov postupný pokles reaktivity (94 → 77 → 53 %), so zachovaním rovnakého ee (81 – 83 %). V prípade **K15P** bolo pozorované jeho 4 násobné použitie s oveľa pozvoľnejším poklesom reaktivity (98 → 91 → 76 → 68 %), a s ustálenou vysokou enantioselektivitou (87 – 89 % ee).<sup>65</sup>

### 2.2.3 Asymetrické cross-coupling reakcie

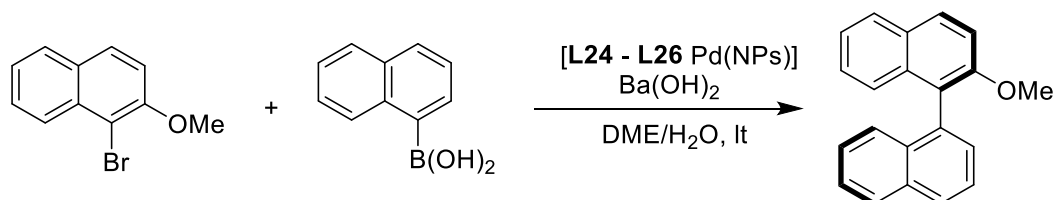
Využitie Pd nano-častíc ako heterogénny katalytický systém pre asymetrický Suzukiho-Miyaurov cross-kapling popísal ako prvý Sawai a kol. v roku 2008. Príprava heterogénneho katalyzátora bola založená na redukcii  $K_2PdCl_4$  pomocou  $NaBH_4$ , za prítomnosti stabilizujúcich chirálnych fosfínových ligandov (Schéma 25).<sup>66</sup>



**Schéma 25** Opticky čisté fosfínové ligandy použité pre stabilizáciu Pd nano-častíc

Prípravený katalytický systém bol testovaný pre reakciu 1-naftylboronovej kyseliny s 1-brom-2-metoxynaftalenom. Modelovú reakciu bolo možné previesť v prítomnosti pripravených nano-katalyzátorov pri laboratórnej teplote, čo je pre tento typ reakcie len zriedkavé. Enantioselektivita pripravených produktov bola v rozmedzí 12 – 69 % pričom najselektívnejším ligandom stabilizujúcim Pd nano-častice sa ukázal **L24a**, ktorý poskytol produkt prakticky v kvantitatívnom výťažku s ee 69 % (Tabuľka 24).<sup>66</sup>

**Tabuľka 24** Asymetrický Suzukiho-Miyaurov cross-kapling katalyzovaný Pd nano-časticami stabilizovanými pomocou **L24-L26**<sup>66</sup>



#	[L-Pd(NPs)] (mol %)	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%) (konfigurácia)
1	<b>L24a</b> (0,1)	3	96	69 (R)
2	<b>L24b</b> (0,2)		88	58 (R)
3	<b>L25</b> (0,3)		89	32 (R)
4	<b>L26</b> (0,2)	6	25	10 (R)
5	<b>L24c</b> (0,2)		50	12 (R)
6	<b>L24d</b> (0,2)		60	12 (R)

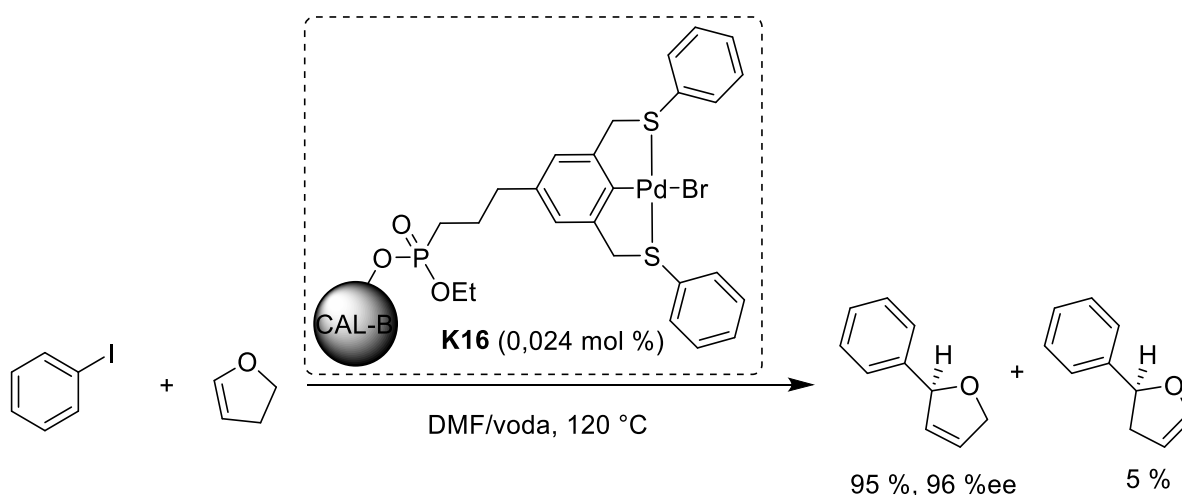
Mori a kol. v roku 2009 predstavili prvý recyklovateľný katalyzátor pre asymetrický Suzukiho-Miyaurov cross-kapling založený na FePd magnetických nanočasticiach, povrchovo modifikovanými chirálnymi BINAP ligandmi. Fe jadro nano-častíc bolo pripravené redukciami  $[Fe(CO)_5]$  a následne obalené Pd pomocou redukcii  $[Pd(acac)_2]$  za prítomnosti oleyamínu a kyseliny olejovej ako stabilizátora, a za súčasnej modifikácie s chirálnymi (R)/(S)-BINAP ligandami. Pripravené katalyzátory boli testované pre

reakciu 1-naftylboronovej kyseliny s 1-brom-2-metoxynaftalenom, pričom bola dosiahnutá úplná konverzia po 24 h v prípade modifikácie oboma typmi (*R*)/(*S*)-BINAP ligandu. Enantioselektivita produktov bola dosiahnutá v priemerných hodnotách pre oba typy modifikácie pomocou (*R*) alebo (*S*)-BINAPu (Tabuľka 25). Recyklácia katalytického systému nebola testovaná.<sup>67</sup>

**Tabuľka 25** Asymetrický Suzukiho-Miyauraov cross-kapling katalyzovaný magnetickými FePd nano-časticami modifikovanými (*R*)/(*S*)-BINAP ligandami<sup>67</sup>

#	Katalyzátor	Výťažok (%)	ee (%)
1	FePd-( <i>S</i> )-BINAP	>99	48 ( <i>S</i> )
2	FePd-( <i>R</i> )-BINAP	>99	46 ( <i>R</i> )

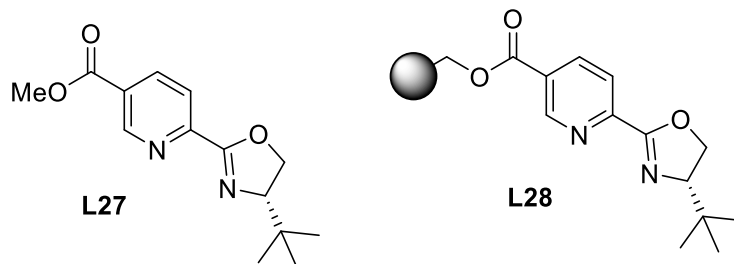
V roku 2015 popísali Filice a kol. použitie imobilizovaného lipázovo-paládiového metaloenzymu pre asymetrickú Heckovu reakciu jód benzénu s 2,3-dihydrofuránom. V práci bol použitý organo-paládiový katalyzátor pinzetového typu, imobilizovaný na komerčne dostupnú živicu prostredníctvom lipázy serínu obsahujúci nepolárnu C-8 skupinu. Práve prítomnosť tejto nepolárnej skupiny sa ukázala ako zásadná pre úspešný priebeh Heckovej reakcie jódbenzénu s 2,3-dihydrofuránom. Za použitia katalyzátora **K16** bol pripravený požadovaný produkt s 95% výťažku s 96 % ee (Schéma 26). Boli uskutočnené aj pokusy o recykláciu **K16**, ale pri druhom použití bol pozorovaný pokles aktivity na 70 % prísúdený deaktivácii katalyzátora, pretože uvoľňovanie Pd z komplexu nebolo pozorované<sup>68</sup>.



**Schéma 26** Asymetrická Heckova reakcia katalyzovaná **K16**

Použitie imobilizovaného katalyzátora pre enantioselektívnu Heckovu-Matsudovu desymetrizáciu 3-cyklopentén-1-olu s aryldiazóniovými solami popísal v roku 2024 Herrera a kol. Práca bola založená

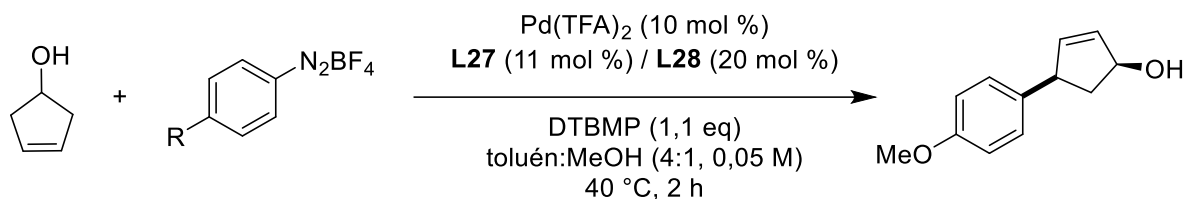
na použitie bidentátneho dusíkatého ligandu typu PyOx, pre ktorého bola zvolená post-modifikačná stratégia za využitia rôznych komerčne dostupných živíc (Merrifield, Wang).<sup>69</sup>



**Schéma 27** Postmodifikačná imobilizácia PyOx ligandu

Imobilizácia prostredníctvom Merrifieldovej živice vykazovala najlepšie výsledky a s využitím **L28** bola vykonaná séria desymetrizácií 3-cyklopentén-1-olu s rôzne substituovanými fenyl diazóniovými soľami. Použitie heterogénneho ligandu preukázalo katalytickú účinnosť porovnateľnú s homogénnym ligandom **L27**. V priebehu reakčnej série nebol preukázaný žiadny vplyv substituentu fenyl diazóniovej soli na výťažok alebo enantioselektivitu požadovaného produktu (Tabuľka 26).<sup>69</sup>

**Tabuľka 26** Desymetrizácia 3-cyklopentén-1-olu s rôzne substituovanými fenyl diazóniovými soľami<sup>69</sup>



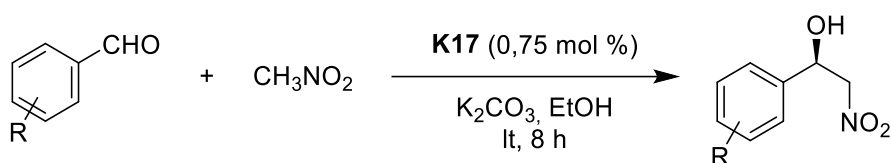
#	R	Výťažok L27/L28(%)	er L27/L28
1	4-OMe	87 / 86	95:59 / 95:59
2	4-Me	77 / 64	97:3 / 90:10
3	3,4-diOMe	72 / 63	94:6 / 94:6
4	3-OCp-4-OMe	76 / 77	99:1 / 99:1
5	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	69 / 61	96:4 / 93:7
6	H	74 / 74	98:2 / 97:3
7	4-NO <sub>2</sub>	76 / 81	99:1 / 97:3
8	4-CF <sub>3</sub>	78 / 83	97:3 / 97:3
9	4-F	75 / 80	96:4 / 95:5
10	4-Cl	72 / 81	97:3 / 96:4
11	4-Br	84 / 83	99:1 / 96:4
12	4-Br-2-NO <sub>2</sub>	33 / 32	98:2 / 98:2
13	2-OMe	63 / 45	96:4 / 96:4
14	2-OPh	65 / 60	93:7 / 93:7
15	2-NO <sub>2</sub>	55 / 57	98:2 / 99:1
16	2-Br	75 / 74	96:4 / 98:2
17	3-OMe	59 / 40	98:2 / 98:2
18	3-CF <sub>3</sub>	71 / 72	97:3 / 97:3
19	3-Cl	72 / 64	98:2 / 98:2

V rámci pokusov o opakované použitie katalyzátora bol cez 5 recyklačných cyklov pozorovaný ako prudký pokles reaktivity (88 → 76 → 64 → 54 → 26 %), tak aj postupné znižovanie er (94:6 → 63:37). Autori prisúdili pozorovaný pokles katalytickej aktivity redukcii Pd na katalyticky neaktívnu paládiovú čerň.<sup>69</sup>

## 2.2.4 Henryho reakcia

Využitie Pd nano-častíc stabilizovaných pomocou chirálneho COFu ako prvý popísal Ma a kol. v roku 2017. COF stabilizujúci Pd bol pripravený reakciou kyanur chloridu s 2-metylpiiperazínom, ten bol následne komplexovaný s Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> a redukovaný pomocou NaBH<sub>4</sub>. Takto pripravený [Pd-COF] (**K17**), bol následne testovaný ako heterogénny katalyzátor pre Henryho reakciu nitrométanu s rôzne substituovanými aromatickými aldehydmi (Tabuľka 27).<sup>31</sup>

Tabuľka 27 Henryho reakcia katalyzovaná pomocou **K17**<sup>31</sup>



#	R	Výťažok (%)	ee (%) (konfigurácia)
1	H	97	95 ( <i>R</i> )
2	4-Me	88	81 ( <i>R</i> )
3	3-Me	87	82 ( <i>R</i> )
4	4-OMe	82	81 ( <i>R</i> )
5	3-OMe	80	79 ( <i>R</i> )
6	4-NO <sub>2</sub>	99	97 ( <i>R</i> )
7	3-NO <sub>2</sub>	94	88 ( <i>R</i> )
8	4-F	96	95 ( <i>R</i> )
9	4-Br	92	93 ( <i>R</i> )
10	2-Br	90	90 ( <i>R</i> )
11	4-Cl	94	95 ( <i>R</i> )
12	4-CN	99	97 ( <i>R</i> )
13	4-OH	96	90 ( <i>R</i> )
14	4-Ph	5	-
15	4-antracenyľ	-	-

V práci bola testovaná rada aromatických aldehydov, pričom boli získané produkty vo vysokých výťažkoch (80 – 99 %) s výbornými enantioselektivitami (79 – 97 %), prakticky bez vplyvu elektrónového efektu substituentu. O vplyve reaktivity bolo pozorované v prípade použitia objemných aromatických aldehydov (Tabuľka 27, #14, 15), kedy bol pozorovaný iba minimálny vznik produktu, čo by mohlo demonštrovať, že daná reakcia prebieha ako katalytický proces na vnútornom povrchu katalyzátora a v dôsledku veľkosti použitých aldehydov tento priebeh nebol možný. U pripraveného katalyzátora **K17** bola testovaná aj jeho znovu-použitelnosť a to pre reakciu nitrométanu s benzaldehydom, pričom sa preukázalo, že katalyzátor je možné použiť minimálne 5 x pri zachovaní výťažku 91 % s 91 % ee.<sup>31</sup>

Imobilizácia chirálneho ligandu prostredníctvom chirálneho porézneho organického polyméru (CPOP), bola po prvý raz popísaná v roku 2022 v práci Xu a kol. V práci bol imobilizovaný chirálny

monodentálny ligand amidového typu (**L29**) (Schéma 28) za vzniku CCMP, ten bol komplexovaný s Pd(OAc)<sub>2</sub> a následne redukovaný pomocou NaBF<sub>4</sub>. Takto pripravený heterogénny katalyzátor (**K18**) bol testovaný pre asymetrickú Henryho reakciu.<sup>28</sup>

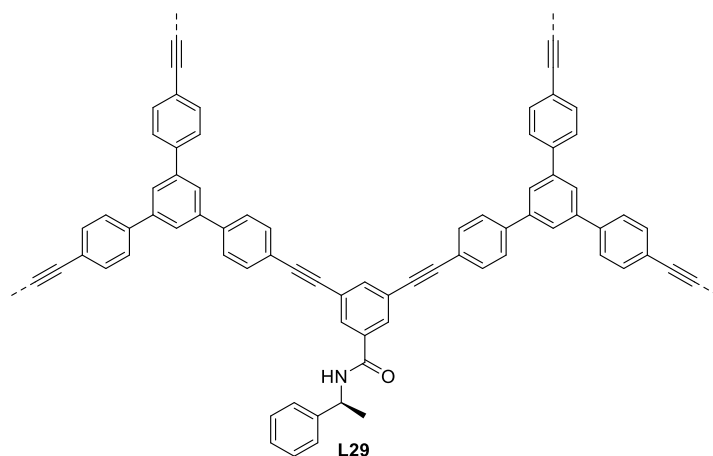
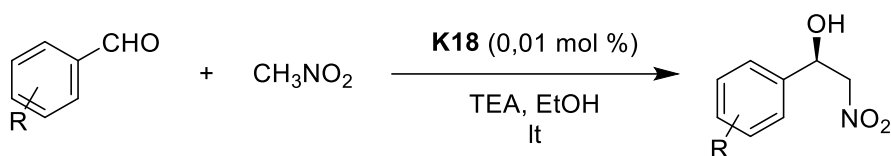


Schéma 28 CCOP L29

V experimentálnej časti bol študovaný vplyv substitúcie aromatických aldehydov na katalytickú aktivitu a stereoselektivitu, pričom bolo preukázané, že so zvyšujúcim sa elektrón-akceptorným efektom substituentu dochádza k nárastu enantioselektivity produktu. U substituentov disponujúcich elektrón-donorným efektom bolo pozorované zvýšenie výťažku produktu v porovnaní s nesubstituovaným benzaldehydom (Tabuľka 28).<sup>28</sup>

Tabuľka 28 Henryho reakcia katalyzovaná pomocou **K18**<sup>28</sup>



#	R	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)	Konfigurácia
1	H	12	78	68	(R)
2	4-NO <sub>2</sub>		78	97	(R)
3	4-F		65	90	(R)
4	4-Cl		64	78	(R)
5	4-Br		68	50	(R)
6	2-NO <sub>2</sub>		92	95	(R)
7	2-Cl	18	78	62	(R)
8	2-Br		82	50	(R)
9	3-OMe		89	94	(R)
10	3-Me		61	82	(R)
11	4-OMe		73	89	(R)
12	4-Me		35	92	(R)

Použitie homogénneho ligandu pre reakciu benzaldehydu s nitrometánom: 12h, 95 %, 58 % ee

U pripraveného **K18** bola testovaná aj jeho znovu-použiteľnosť pre reakciu 4-nitrobenzaldehydu s nitrometánom, pričom bol použitý 3-krát s postupne sa znižujúcou ako aktivitou (97 → 92 → 85 %), tak aj stereoselektivitou (92 → 88 → 82 % ee). Autori práce toto znižovanie aktivity prisúdili postupným zanášaním sa aktívneho povrchu katalyzátora uhlíkovými nečistotami a zároveň uvoľňovaním Pd, kedy bol pozorovaný pokles z 2,4 na 1,88 atomického % po prvom a po treťom použití<sup>28</sup>.

Vzhľadom k výborným výsledkom dosiahnutých za využitia Pd katalyzovanej Henryho reakcie sa však javí použitie katalytických komplexov využívajúcich Cu<sup>2+</sup> komplexy viac efektívne a zároveň aj výhodnejšie z ekonomického hľadiska.<sup>70</sup>

## 2.2.5 Asymetrická tvorba C-X väzby

Prevedenie asymetrickej, paládiom katalyzovanej Wackerovej cyklizácie za použitia heterogénneho katalyzátoru popísal Hocke a kol. v roku 2002. V práci boli ako chirálne ligandy koordinujúce paládium zvolené rôzne substituované bidentátne *N,N*-ligandy typu Bis(oxazolin-2-yl)-1-1'-binaftyli, označované ako Boxax ligandy (Schéma 29). U týchto ligandov bol zároveň skúmaný vplyv polymérneho nosiča na priebeh a stereoselektivitu reakcie, pričom Boxax ligandy boli prostredníctvom amidovej väzby zakotvené na nosiče typu PS, PEGA, PS-PEG a MeO-PEG.<sup>71</sup>

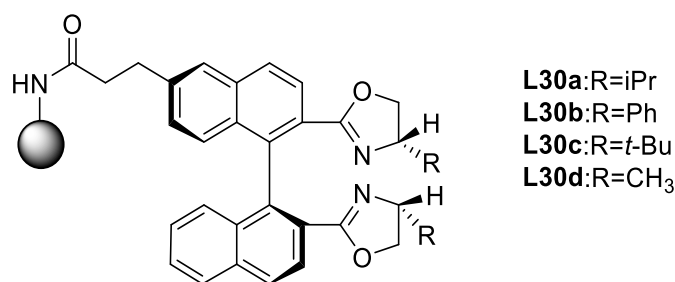
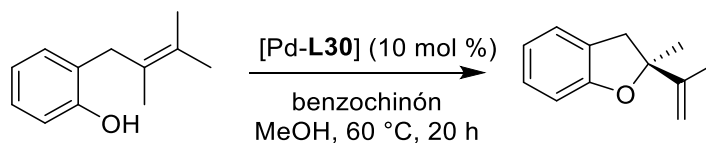


Schéma 29 Imobilizované opticky čisté Boxax ligandy

Overenie účinnosti pripravených heterogénnych ligandov bolo uskutočnené na základe porovnania s výsledkami dosiahnutými v homogénnom prevedení (Tabuľka 29, #5-8), pričom u všetkých heterogénnych systémov bolo pozorované výrazné spomalenie rýchlosti reakcie. V prípade stereoselektivity reakcie bol u väčšiny nosičov pozorovaný mierny pokles oproti homogénnemu prostrediu, ale pri použití PEGA nosiča bol obdržaný produkt reakcie prakticky so zhodnou hodnotou ee (Tabuľka 29, #10) ako v homogénnom prostredí (Tabuľka 29, #6). Opätovné použitie katalyzátorov nebolo testované.<sup>71</sup>

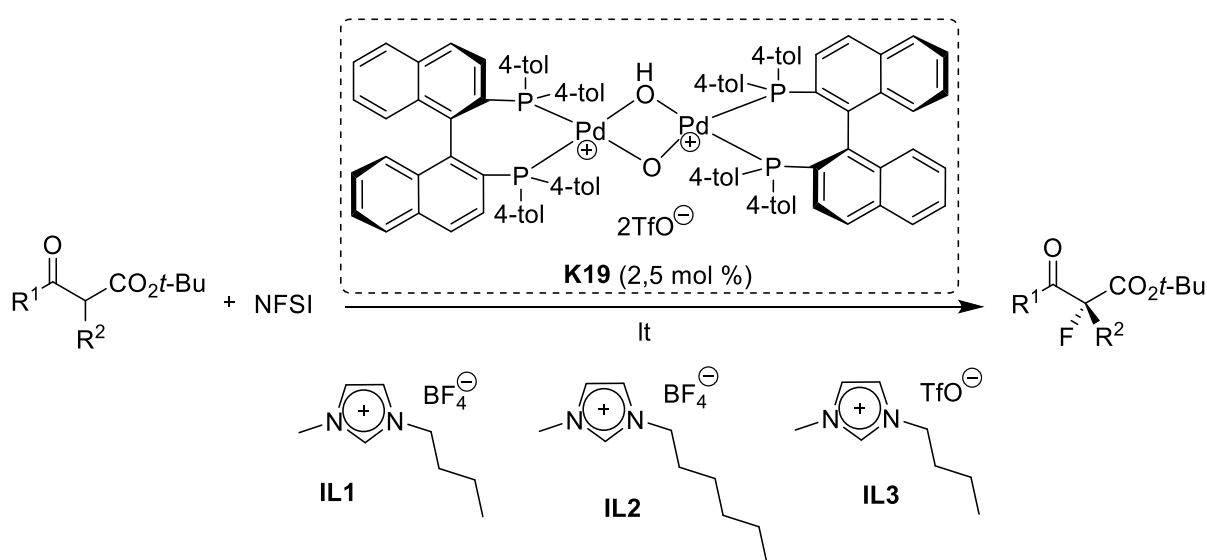
Tabuľka 29 Pd katalyzovaná Wackerova cyklizácia za prítomnosti opticky čistých L30<sup>71</sup>



#	Ligand	Polymérna matrica	Výťažok (%)	ee (%)
1	L30a	PS-PEG	21	91 (S)
2	L30b		10	91 (S)
3	L30c		<2	-
4	L30d		8	50 (S)
5	L30a	-	88	85 (S)
6	L30a		91	97 (S)
7	L30a		71	93 (S)
8	L30a	-	56	94 (S)
9	L30b	PS	14	84 (S)
10	L30b	PEGA	26	96 (S)
11	L30b	MeO-PEG	46	95 (S)

Využitie iónových kvapalín pre imobilizáciu chirálneho paládiového komplexu katalyzujúceho asymetrickú fluoráciu  $\beta$ -ketoesterov a Michaelovu reakciu popísal Hamashima a kol. v roku 2003. V práci boli využité opticky čisté bidentátne ligandy typu BINAP, komplexujúce hydroxy paládiové species. Na základe katiónového charakteru Pd komplexu boli využité 3 typy iónových kvapalín pre ich imobilizáciu, pričom bolo preukázané, že typ použitej IL prakticky neovplyvňuje hodnotu ee produktu fluorácie  $\beta$ -ketoesterov. Avšak bol pozorovaný vplyv IL na reaktivitu, kedy sa ako najvýhodnejšie ukázalo použitie **IL2** (Tabuľka 30), s ktorým bolo možné obdržať požadovaný produkt vo výťažku a s enantioselektivitou porovnateľnou s prevedením v EtOH (60 h, 93 %, 92 % ee vs. 40 h, 92 %, 91 % ee). V prípade použitia stéricky menej objemného  $\beta$ -ketoesteru bolo pozorované zrýchlenie reakcie, v porovnaní s prevedením v EtOH (12 h, 80 %, 85 % ee vs. 42 h, 88 %, 87 % ee).<sup>72</sup>

Tabuľka 30 Asymetrická fluórícia  $\beta$ -ketoesterov<sup>72</sup>



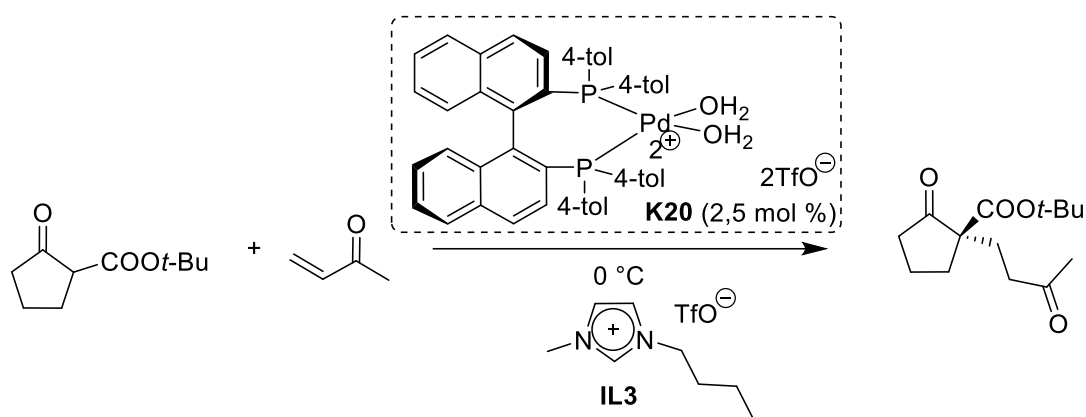
#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IL	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)
1			<b>IL1</b>		68	91 ( <i>R</i> )
2	Ph	Me	<b>IL3</b>	60	88	92 ( <i>R</i> )
3			<b>IL2</b>		93	92 ( <i>R</i> )
4	Me	Et	<b>IL1</b>	12	80	85 ( <i>R</i> )

V rámci asymetrickej fluórácie  $\beta$ -ketoesterov bolo testované aj opakované použitie **K19** imobilizovaného pomocou **IL2**, pre fluoráciu *tert*-butyl 2-etyl-3-oxobutanatu, kedy bolo zistené, že katalytický systém je možné použiť aspoň 10-krát za obdržania rovnakej hodnoty ee (91 – 92 %), s prakticky rovnakou katalytickou aktivitou (93 → 80 → 81 → 91 → 81 → 91 → 91 → 86 → 86 → 67 %).<sup>72</sup>

Pre asymetrickú Michaelovu reakciu *tert*-butyl 2-oxo-cyklopentankarboxylátu s metylvinyl ketónom bolo v priebehu počiatkových experimentov preukázané, že v prípade použitia **IL2**, ktorá poskytovala najlepšie výsledky pre asymetrickú fluoráciu, dochádza ku generácii paládiovej černe. Na základe tohto zistenia sa ako výhodnejší systém preukázalo použitie **IL3** (18 h, 82 %, 84 % ee).

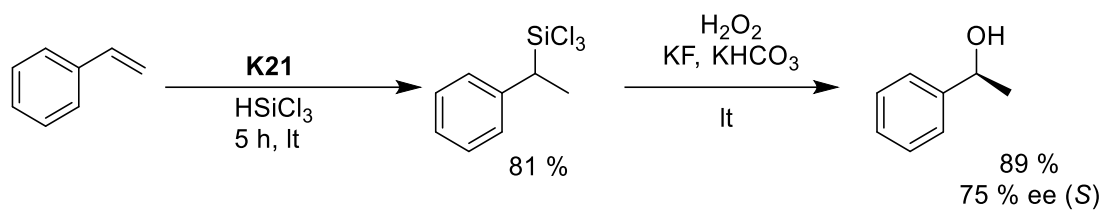
Autori sa na základe stability **K19** pre fluoračné reakcie, pokúsili pred Michaelovou reakciou vykonať fluoračnú reakciu s daným katalyzátorom a až následne **K20** použiť pre Michaelovu reakciu, výsledkom čoho bolo značné urýchlenie reakcie so súčasným potlačením redukcie Pd. Takýto katalytický systém bolo následne možné použiť 5-krát so stabilným ee a s miernym poklesom aktivity v 5. použití, kompenzovaným predĺžením reakčného času (Tabuľka 31, #4,5). Efekt akcelerácie a zvýšenia stability **K20** po fluoračnej reakcii bol prisúdený prítomnosti katalytického množstva benzénsulfón imidu (vedľajšieho produktu fluorácie) v IL, podporujúceho aktiváciu východzieho enónu a stabilitu Pd komplexu.<sup>72</sup>

**Tabuľka 31** Asymetrická Michaelova reakcia katalyzovaná **K20** imobilizovaného prostredníctvom iónovej kvapaliny<sup>72</sup>



#	Použitie	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)
1	1.	8	98	83 ( <i>R</i> )
2	2.		98	84 ( <i>R</i> )
3	3.		92	83 ( <i>R</i> )
4	4.		91	84 ( <i>R</i> )
5	5.		15	94

V roku 2003 popísal Tamura a kol. využitie Pd nano-častíc stabilizovaných opticky čistým (*S*)-BINAPom pre asymetrickú prípravu sekundárnych alkoholov. Chirálné nanočastice **K21** boli pripravené redukciou  $K_2PdCl_4$  pomocou  $NaBH_4$  v prítomnosti (*S*)-BINAPu a vykazovali malú veľkosť častíc s úzkou disperzitou  $2,0 \pm 0,5$  nm. Takto pripravené Pd nano-častice boli použité ako katalyzátor pre hydrosilyláciu styrénu s  $HSiCl_3$ .<sup>73</sup>



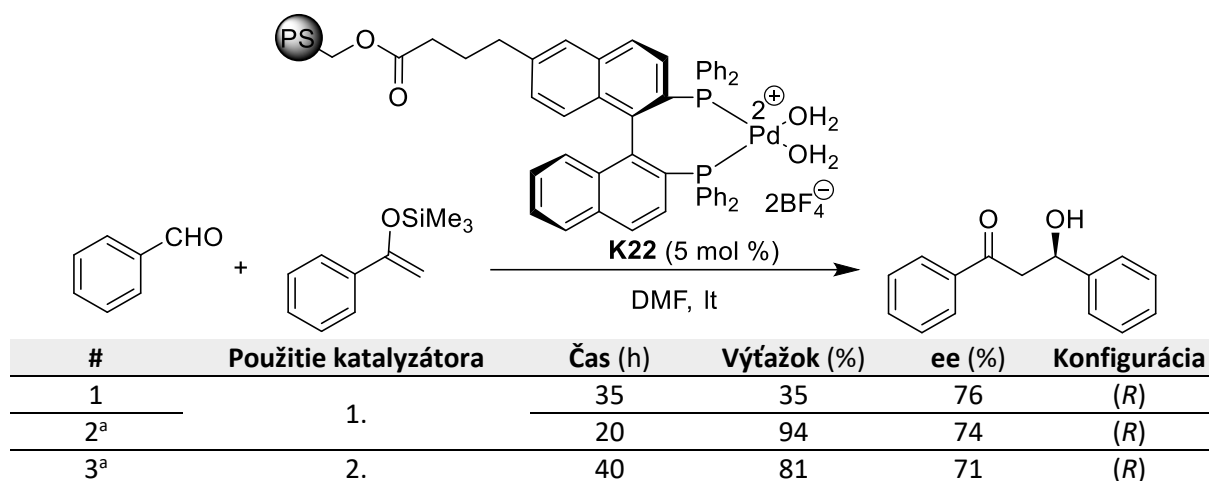
**Schéma 30** Asymetrická hydrosilylácia styrénu katalyzovaná pomocou **K21**

Za použitia **K21** sa autorom podarilo pripraviť trichlór-(1-fenyletyl)silán v 81 % výťažku, pričom za použitia homogéneho Pd komplexu s BINAPom daná reakcia neprebieha.<sup>74</sup> Následnou oxidáciou trichlór-silánu peroxidom vodíku za prítomnosti KF bol pripravený odpovedajúci fenyletanol v 89 % výťažku so 75 % ee (Schéma 30). V práci neboli uskutočnené pokusy o recykláciu katalytického systému.<sup>73</sup>

## 2.2.6 Asymetrická tvorba C-C väzby

Asymetrickú aldolovú reakciu v heterogénnom prevedení popísal Fujii a kol. v roku 1999. V práci bol využitý komerčne dostupný, opticky čistý BINAP ligand imobilizovaný na polystyrénovom nosiči a jeho paládiový komplex **K22** bol následne využitý ako katalyzátor pre asymetrickú aldolovú kondenzáciu benzaldehydu s enol silyl éterom.<sup>75</sup>

Tabuľka 32 Asymetrická aldolová kondenzácia katalyzovaná pomocou **K22**<sup>75</sup>



Použitie homogénneho kat.: 17 h, 65 %, 74 % ee; <sup>a</sup> prídavok 0,2 ekv. vody

Autori práce pozorovali, že reakcia v bezvodnom prostredí poskytuje iba nízky výťažok (Tabuľka 32, #1), avšak pridaním 0,2 ekv. vody do reakčnej zmesi došlo k významnému navýšeniu chemického výťažku (Tabuľka 32, #1, #2). Tento efekt autori objasnili povahou katalyzátora, ktorý v homogénnej forme kryštalizuje mimo dvoch molekúl vody koordinovaných na Pd aj s ďalšími molekulami vody, ktoré sa v jeho heterogénnej forme nemusia vyskytovať. Z toho dôvodu bolo pre zaistenie vysokej aktivity katalyzátora nutné použiť vlhké rozpúšťadlá ako pre samotnú reakciu, tak aj pri jeho premývaní počas recyklácie (Tabuľka 32, #3).<sup>75</sup>

Bao a kol. v roku 1999 popísali použitie opticky čistého estrónu imobilizovaného na chlórmetylovaný PS, ako koordinujúceho ligandu pre [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub> (Schéma 31), a jeho následné použitie v asymetrickej allylácii imínov s allyltributylstanánom (Tabuľka 33).<sup>76</sup>

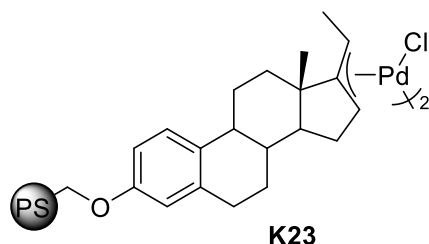


Schéma 31 K23 imobilizovaný prostredníctvom chlórmetylovaného PS

V rámci testovania pripraveného heterogénneho katalyzátora pre allyláciu rôzne substituovaných imínov allyltributylstanánom boli dosiahnuté priemerné až veľmi vysoké výťažky (Tabuľka 33), ktoré vykazovali rastúci trend v prípade použitia imínov pripravených z alifatických aldehydov (Tabuľka 33, #6, #7), a teda disponujúcich vyššou flexibilitou v blízkosti reakčného centra. Pripravené amíny disponovali s priemerným enantiomérom výťažkom. Pripravený katalytický systém bol následne podrobený aj recyklačným experimentom, v rámci ktorých bola preukázaná jeho vysoká stabilita s udržaním rovnakej reaktivity v priebehu 4 opakovaných použití (76 → 78 → 75 → 71 %) a s miernym navýšením enantiomérom výťažku (42 → 47 → 45 → 45 % ee).<sup>76</sup>

Tabuľka 33 Asymetrická allylácia imínov za katalýzy K23<sup>76</sup>

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Čas (h)	Výťažok (%)	ee (%)	konfigurácia
1	Ph	Bn	140	76	42	
2	Ph	Ph	134	91	13	
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	228	45	38	
4	Ph	Pr	240	24	35	(S)
5	2-naftyl			77	26	
6	PhCH=CH	Bn	168	89	38	
7	c-Hex			98	36	

Využitie paládiových nano-častíc imobilizovaných prostredníctvom Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a následne stabilizovaných pomocou chirálnych *N*-heterocyklických karbénov popísal Ranganath a kol. v roku 2010 pre asymetrickú α-aryláciu ketónov. V práci boli testované rôzne substituované imidazoliniové soli ako chirálne modifikátory, pričom najlepšie výsledky boli dosiahnuté za použitia **L31**, s ktorým bola zároveň testovaná aj škála ketónov a arylhalogenidov. V rámci týchto experimentov bolo preukázané, že použitie Br-derivátov poskytuje kompromis medzi reaktivitou a stereoselektivitou reakcie (Tabuľka 34).<sup>77</sup>

Zvolený katalytický systém preukázal dobrú efektívitu aj v rámci recyklačných experimentov, pričom bolo zistené, že môže byť použitý 6-krát za veľmi mierneho poklesu reaktivity (74 → 71 → 75 → 69 →

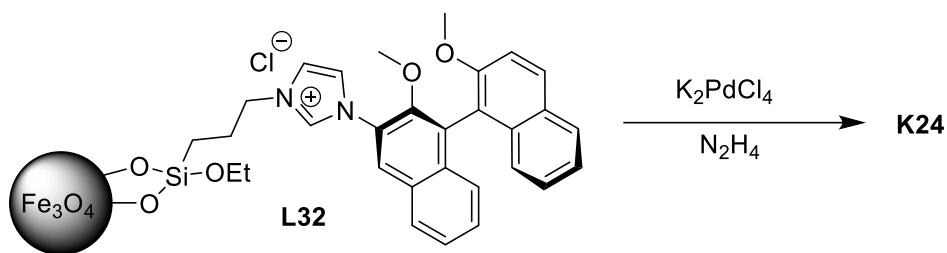
68 → 69 %) za udržania prakticky rovnakej hodnoty ee (53 → 52 → 49 → 50 → 48 → 51 % ee), zároveň bolo preukázané minimálne uvoľňovanie katalyticky aktívneho Pd do reakčnej zmesi.<sup>77</sup>

**Tabuľka 34** Asymetrická  $\alpha$ -aryláciu ketónov katalyzovaná  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Pd}$  nanočasticami stabilizovanými pomocou opticky čistého **L31**<sup>77</sup>

**L31** (2,5 mol %)

#	n	Aryl halogenid	Výťažok (%)	ee (%)
1		PhCl	56	61
2		PhBr	74	53
3		PhI	70	45
4			58	33
5	1		90	61
6			83	60
7			78	57
8		PhBr	61	35
9	0		66	40
10	-		68	85

Ranganath a kol. pokračovali v štúdiu Pd nano-častíc a v roku 2011 popísali ich použitie pre asymetrickú allyláciu 4-nitrobenzaldehydu. V práci boli Pd nanočastice opäť imobilizované prostredníctvom  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  častíc a ako chirálny ligand bol využitý imidazolínium chlorid modifikovaný opticky čistým BINOLovým zvyškom (Schéma 32).<sup>78</sup>



**Schéma 32** Príprava Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Pd nanočastíc modifikovaných pomocou chirálneho imidazolinium chloridu modifikovaného opticky čistým BINOLovým zvyškom

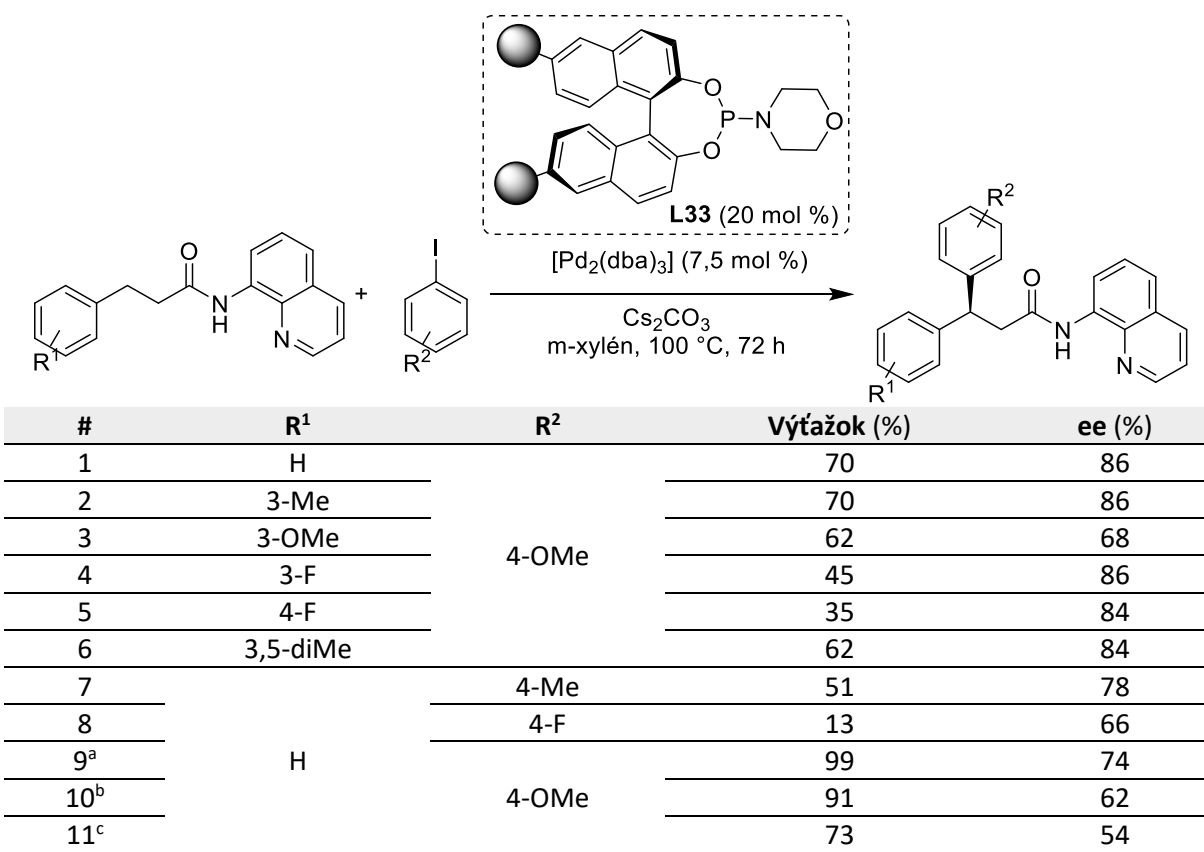
S pripraveným katalyzátorom **K24** sa autorom práce podarilo previesť allyláciu 4-nitrobenzaldehydu v 82 % výťažku s enantioselektivitou 64 % ee (*S*), čo predstavovalo vylepšenie ako výťažku, tak aj ee produktu v porovnaní s molekulárnou formou katalyzátoru (54 %, 43 % ee (*R*)). Autori práce testovali aj možnosť opakovaného použitia katalyzátora, pričom bol pozorovaný pomaly klesajúci trend (Tabuľka 35), a to ako v termínoch reaktivity, tak aj stereoselektivity.<sup>78</sup>

**Tabuľka 35** Asymetrická allylácia 4-nitrobenzaldehydu katalyzovaná pomocou **K24**<sup>78</sup>

#	Použitie	Výťažok (%)	ee (%)
1	1.	82	64 ( <i>S</i> )
2	2.	77	54 ( <i>S</i> )
3	3.	78	58 ( <i>S</i> )
4	4.	70	50 ( <i>S</i> )

Použitie prvého heterogénneho katalytického systému pre enantioselektívnu C(sp<sup>3</sup>)-H funkcionalizáciu popísal Bennedsen a kol. v roku 2020. V práci bol pre imobilizáciu modifikovaného (*R*)-BINOLového ligandu využitý botnavý polystyrénový kopolymér (POP). Imobilizovaný ligand **L33** bol následne použitý v kombinácii s [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] ako katalyzátor pre aryláciu 3-arylpropánamidov.<sup>29</sup>

**Tabuľka 36** Enantioselektívna C(sp<sup>3</sup>)-H funkcionalizácia 3-arylpropánamidov katalyzovaná pomocou [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] za prítomnosti opticky čistého L33<sup>29</sup>



<sup>a</sup> druhé použitie kat, s prídavkom čerstvého [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]; <sup>b</sup> tretie použitie kat, s prídavkom čerstvého [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>];

<sup>c</sup> štvrté použitie kat, s prídavkom čerstvého [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]

V rámci prvotných experimentov bolo zistené, že daná reakcia prebieha aj bez prítomnosti ligandu, avšak za zisku racemického produktu. Z dôvodu dosiahnutia vysokej stereoselektivity bol chirálny ligand použitý v značnom nadbytku voči [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (20:7,5 mol %). V priebehu štúdia reaktivity bolo zistené, že v pri použití elektrón-neutrálnych 3-arylpropánamidov v kombinácii s elektrónovo bohatými aryl jodidmi, dochádza k vzniku odpovedajúcich produktov v najvyšších výťažkoch a enantioselektivitách (Tabuľka 36).<sup>29</sup>

Pripravený katalytický systém bol testovaný pre jeho opakované použitie, kedy bol sledovaný dramatický pokles reaktivity v druhom a treťom použití (70 → 32 → 15 %). Pokles reaktivity bol prisúdený deaktivácii Pd za vzniku katalyticky neaktívnych Pd nano-častíc, ktorých vznik bol potvrdený pomocou Röntgenovej difrakcie a elektrónového mikroskopu. Autorom sa pokles reaktivity podarilo potlačiť prídavkom čerstvého [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (Tabuľka 36, #9 – 11), avšak v tomto prípade bol sledovaný pokles v enantioselektivitě reakcie pravdepodobne súvisiaci s prítomnosťou voľného [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] katalyzujúceho vznik racemického produktu. Pomocou <sup>31</sup>P CP/MAS NMR bolo zistené, že použitý fosforamiditový ligand nie je stabilný a dochádza k jeho oxidácii, čo môže mať taktiež za následok pokles enantioselektivity reakcie.<sup>29</sup>

### 3 Ciele dizertačnej práce

- Príprava kovalentného molekulárne odtlačeného polyméru 1-naftalénoctovej kyseliny s rôznym typom kovalentnej väzby medzi templátom a polymerizovateľným zvyškom a jeho následné testovanie pre adsorpciu a spätné uvoľnenie NAA.
- Testovanie komplexu Pd(TFA)<sub>2</sub> s (S)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolom ako katalyzátora pre asymetrickú adíciu arylborónových kyselín na cyklické *N*-sulfonylketimíny. Immobilizácia (S)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu za účelom vytvorenia efektívneho heterogénneho katalyzátora pre vývoj kontinuálneho prietokového systému.

## 4 Zvolené metódy skúmania

### Infračervená spektroskopia

Spektrá v infračervenej oblasti boli získané pomocou prístroja FT-IR Nicolet iS50 prostredníctvom techniky zoslabenej úplnej reflektancie na jedno-odrazovom diamantovom kryštáli, v strednej infračervenej oblasti s rozsahom vlnočtu  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$  a spektrálnym rozlíšením  $4 \text{ cm}^{-1}$ . V prípade absencie charakteristických vibračných pásov v oblasti absorpcie diamantového kryštálu ( $2400 - 1400 \text{ cm}^{-1}$ ) bola táto oblasť zo spektra odstránená.

### Nukleárna magnetická rezonancia

NMR charakterizácia pripravených zlúčenín bola prevedená pri laboratórnej teplote za využitia prístrojov Bruker AVANCE III 400 pracujúcim pri 400,13 MHz ( $^1\text{H}$ ), 376, 50 MHz ( $^{19}\text{F}$ ), 100,62 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) a Bruker Ascend<sup>TM</sup> pracujúcim pri 500,13 MHz ( $^1\text{H}$ ), 125,12 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spektrá pre roztoky látok boli kalibrované na TMS ( $\delta$  0,00 ppm).  $^{19}\text{F}$  NMR spektrá boli merané bez prídavku štandardu alebo s prídavkom  $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_5$  ( $-63,72$  ppm).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrá boli merané s protónovým dekaplingom, prípadne pomocou  $^{13}\text{C}$  APT techniky a následne boli kalibrované na stredový signál multipletu rozpúšťadla ( $\delta$  39,52 ppm v DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  49,00 ppm v  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  77,16 ppm v  $\text{CDCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrá imobilizovaných zlúčenín boli merané v gélovej fáze.

### Hmotnostná spektrometria vo vysokom rozlíšení

Charakterizácia zlúčenín pomocou hmotnostnej spektrometrie vo vysokom rozlíšení bola prevedená metódou Dried Droplet na hmotnostnom spektrometri LTQ Orbitrap XL s MALDI ionizáciou, zabezpečenou pomocou dusíkového UV laseru (337 nm, 60 Hz). Spektrá boli získané v režime pozitívnych iónov s rozlíšením 100 000 pri  $m/z = 400$ . Použitou maticou bola 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

### Elementárna analýza

Elementárne analýzy boli prevedené na prístroji Flash 2000 CHNS Analyzer (ThermoFisher Scientific).

### Botnavosť

Botnavosť polymérov bola stanovená v súlade s literatúrou.<sup>79</sup> Polymér (100 mg) bol predložený do plastovej striekačky (5 ml) opatrenej na výstupe polyetylénovou fritou. Do striekačky bolo natiiahnuté zvolené rozpúšťadlo a následne vytlačené zo striekačky (zopakované 5x). Po premytí bolo do striekačky znovu natiiahnuté rozpúšťadlo, po ekvilibracii (20 min) bolo nadbytočné rozpúšťadlo odtlačené a špička

striečky bola vysušená vatovými tampónmi. Botnavosť polyméru (mg/l) bola vypočítaná na základe rozdielu hmotnosti suchého a nabotnaného polyméru.

### **Voltametrická analýza**

Voltametrické analýzy stanovenia obsahu NAA boli prevedené na elektrochemickom analyzátore EP 100VA (HSC Servis). Meranie prebiehalo v trojelektrodovom usporiadaní za použitia BDDE pracovnej elektródy (Windsor Scientific Ltd., aktívny povrch 7,07 mm<sup>2</sup>, vnútorný priemer 3 mm, odpor 0,075 Ω cm s B/C pomerom v priebehu depozície 1000 ppm), nasýtenej AgCl referenčnej elektródy (Ag/AgCl/KCl) a s pomocnou platinovou elektródou. Voltametrické stanovenie NAA prebiehalo v pomocnom elektrolyte obsahujúceho 0,6 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> v 30% vodnom etanole.

### **Skenovacia elektrónová mikroskopia**

Skenovacia elektrónová mikroskopia bola prevedená na prístroji JEOL JSM-LV s nastavením urýchľovacieho napätia primárneho elektrónového paprsku na 15 kV v režime nízkeho vákua (~11 Pa).

### **Stanovenie veľkosti povrchu**

Špecifická veľkosť povrchu a objem pórov boli stanovené prostredníctvom adsorbčných a desorbčných izoteriem s NOVA3200 (Quantachrome Instruments) využívajúci NovaWin softvér. Vzorky boli degasované po dobu 24 h pri laboratórnej teplote a následne bola aplikovaná 5 bodová Brunauer–Emmett–Teller (BET) analýza pre určenie celkovej veľkosti povrchu a 40 bodová Barrett–Joyner–Halenda (BJH) analýza pre stanovenie objemu pórov.

### **Stanovenie obsahu paládia v heterogénnom katalyzátore**

Dáta o koncentrácii paládia (Pd) boli získané pomocou systému ICP-MS Agilent 7900 (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA). Prístroj bol vybavený kvadrupólovým analyzátorom, štandardnými kónickými rozhraniami z niklu, skleneným koncentrickým nebulizátorom MicroMist (400 μL/min), ochladzovanou kremennou rozprašovacou komorou Peltier, kremennou pošvou s vnútorným priemerom 2,5 mm, nízkymi pulznými vlastnosťami, 10-valcovým peristaltickým čerpadlom s tromi samostatnými kanálmi pre presný odber vzoriek a štandardov, a oktopólovou kolíznou/reakčnou časťou (ORS4), optimalizovanou pre efektívne a spoľahlivé odstraňovanie potenciálnych viacatómových interferencií pomocou diskriminácie kinetickej energie (KED) v režime hélia. Prístroj bol optimalizovaný pomocou funkcie automatického ladenia softvéru ICP-MS MassHunter. Koncentrácie analytov boli určené externou kalibráciou v rozsahu od nulového vzorku po 100 μg/l paládia. Lineárne kalibrácie boli získané s determinantmi väčšími než 0,999 na kompenzáciu

možného driftu prístroja a efektov matice; súčasne bola vzorka nasávaná a zmiešaná s 200 µg/l rhódiom, ako interným štandardným prvkom (SCP Science, Kanada).

### **Príprava vzorku pre stanovenie obsahu paládia**

Do vysokotlakovej nádoby z PTFE (TFM™-PTFE DAK100) boli predložené vzorky s presnou navážkou v rozmedzí 3 – 10 mg, následne bolo pridaných 6 ml 65 % HNO<sub>3</sub>. Nádoba bola uzatvorená, umiestnená do mikrovlnnej rúry Speedwave XPERT (Berghof, Eningen, Nemecko, 2 × 1000 W) a ožarovaná s nasledujúcim programom: (i) 5 minút pri 170 °C a 60 % výkone (nástup 5 minút), (ii) 25 minút pri 220 °C a 70 % výkone (nástup 5 minút), (iii) 5 minút pri 100 °C a 10 % výkone (nástup 1 minúta). Následne boli vzorky ochladené na laboratórnu teplotu a zriedené na objem 25 ml. Pred ICP-MS analýzou boli vzorky 100 násobne zriedené deionizovanou vodou. Každá vzorka bola pripravená v troch replikách. Kontrolné nulové vzorky pozostávali z deionizovanej vody a mineralizačných reagentov a boli podrobené rovnakému procesu úpravy vzorku.

### **Chirálna HPLC**

HPLC analýzy boli prevedené na prístroji HPLC instrument s UV-Vis diódovým polom (200 – 800 nm) SYKAM 3240 za využitia chirálnych kolón Daicel Chiralcel OJ-H, OD-H alebo Chiralpak AD-H, OD-H, IA.

### **Výpočet efektivity katalyzátora**

Počet turnoverov (TON) bol vyjadrený pre vznik hlavného stereoizoméru a vypočítaný podľa vzorca:

$$TON = \frac{\text{výťažok (\%)} \times \text{majoritný izomér (\%)}}{100 \text{ mol \% katalyzátora}}$$

Frekvencia turnoverov (TOF) bola potom vypočítaná prostredníctvom vzorca:

$$TOF = \frac{TON}{\text{reakčný čas (h)}} = h^{-1}$$

### **Príprava zlúčenín**

Komerčne dostupné chemikálie boli zakúpené od spoločností Sigma-Aldrich, TCI, Acros Organics, Fluorochem, Penta alebo Alfa Aesar a následne boli použité bez ďalšieho čistenia. Tenkovrstvá chromatografia bola prevedená na hliníkových doštičkách potiahnutých silikagélom SiO<sub>2</sub> s vizualizáciou pomocou UV lampy (254 alebo 366 nm), alebo za využitia vizualizačného roztoku *p*-anízaldehydu v kyseline sírovej. Stĺpcová chromatografia bola prevádzaná na silikagély SiO<sub>2</sub> (veľkosť častíc 0,04 – 0,063 nm) za využitia komerčne dostupných rozpúšťadiel. Preparatívna chromatografia bola

vykonávaná s využitím prístroja Buchi Reveleris® X2, vybavenom ELSD a UV-Vis detektorom. Body tavenia boli stanovené v otvorených kapilárach na prístroji Buchi B-540.

## 4.1 Kovalentné molekulárne otláčené polyméry pre selektívnu adsorpciu 1-naftyloctovej kyseliny

### Príprava monomérov

#### 4-Vinylbenzyl 2-(nafalen-1-yl)acetát (1)

Kyselina 1-naftyloctová (2,5 g; 0,0134 mol) bola rozpustená v MeCN (HPLC čistota, 60 ml) a následne bolo pridané DBU (3 ml; 0,0201 mol) a 4-vinylbenzyl chlorid (1,96 ml; 0,0161 mol). Reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote 16 h a následne bola odparená na rotačnej vákuovej odparke. Odparok bol rozpustený v DCM (50 ml) a extrahovaný 10 % vodným roztokom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 50 ml), 10 % roztokom HCl (2 × 50 ml) a následne nasýteným roztokom NaCl (1 × 50 ml). Organická fáza bola vysušená pomocou Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrovaná a odparená na rotačnej vákuovej odparke. Odparok bol podrobený flash chromatografií s mobilnou fázou (Hexán:EtOAc; 50:1) za zisku produktu vo forme nažltlého oleja (3,85 g; 95 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 - 7,98 (m, 1H); 7,90 – 7,88 (m, 1H); 7,83 – 7,81 (m, 1H); 7,53 – 7,49 (m, 2H); 7,46 – 7,43 (m, 2H); 7,36 (d, *J*=7,5 Hz, 2H); 7,23 (d, *J*=7,8 Hz, 2H); 6,71 (dd, *J*=10,9, 17,5 Hz, 1H); 5,77 (d, *J*=17,6 Hz, 1H); 5,28 (d, *J*=10,9 Hz, 1H); 5,13 (s, 2H); 4,13 (s, 2H).

<sup>13</sup>C NMR {<sup>1</sup>H} (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,5; 137,6; 136,4; 135,3; 133,9; 132,1; 130,5; 128,8; 128,4; 128,2; 128,1; 126,4; 126,4; 125,9; 125,6; 123,9; 114,4; 66,5; 39,3.

FT-IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3046; 2953; 1730; 1597; 1512; 1262; 1140; 988; 908; 825; 778; 536; 416.

HRMS (MALDI): *m/z* vypočítané pre [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 325,11990; nájdené: 325,12042; Δ = 1,59 ppm.

#### N-Hydroxy-2-(naftalen-1-yl)acetamid (2a)

Boli pripravené oddelené roztoky NH<sub>2</sub>OH·HCl (2,77 g; 0,0399 mol) a KOH (4,48 g; 0,0799 mol) v 25 ml MeOH, oba roztoky boli vychladené v ľadovom kúpeli a následne bol roztok KOH priliaty k roztoku hydroxylamínu. Zmes roztokov bola ponechaná v ľadovom kúpeli 5 min pre kvantitatívne vylúčenie KCl. Suspenzia bola následne odsatá cez Büchnerov lievnik a filtrát bol pridaný k metyl 2-(naftalen-1-yl)acetátu (3,5 ml, 0,0199 mol) v 100 ml banke. Reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote 16 h a následne bola odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky. K odparku bolo pridané 20 ml destilovanej vody a následne bolo pH upravené pomocou 2 M roztoku HCl na pH<4. Odfiltrovaním a vysušením vzniknutej zrazeniny bol získaný produkt vo forme bielej pevnej látky (4,29 g, 99 %).

b.t.: 163 – 164 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,80 (br s, 1H); 8,88 (br s, 1H); 8,13 (d,  $J=8,55$  Hz, 1H); 7,92 (d,  $J=11,5$  Hz, 1H); 7,82 (d,  $J=8,55$  Hz, 1H); 7,53 (k,  $J=7,37$  Hz, 2H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 3,79 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  167,0; 133,3; 132,3; 131,9; 128,4; 127,8; 127,1; 125,9; 125,6; 125,5; 124,2; 36,7.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3179; 3048; 2876; 1628; 1547; 1052; 778; 558.

HRMS (MALDI):  $m/z$  vypočítané pre  $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$ : 224,06820; nájdené: 224,06861;  $\Delta = 1,83$  ppm

### ***N*-Hydroxy-*N*-metyl-2-(naftalén-1-yl)acetamid (2b)**

Zmes kyseliny 1-naftalénoctovej (4 g; 0,0214 mol) a  $\text{SOCl}_2$  (18,8 ml; 0,2577 mol) bola refluxovaná 2 h pod  $\text{CaCl}_2$  uzáverom, následne bol nadbytok  $\text{SOCl}_2$  vákuovo oddestilovaný a destilačný zvyšok bol rozpustený v DCM (100 ml), čím bol pripravený roztok 2-(naftalén-1-yl)acetyl chloridu (4,39 g; 0,0214 mol). *N*-Metylhydroxylamín (1,79 g; 0,0214 mol) bol rozpustený v DCM (140 ml), suspenzia bola ochladená na 0 °C a bol pridaný TEA (6 ml; 0,0429 mol). Po 10 min bol pomocou prikvapkávacieho lievika v priebehu 1 h pridaný roztok pripraveného chloridu (4,39 g; 0,0214 mol) v DCM a reakčná zmes bola pozvoľna ohriata k laboratórnej teplote a následne miešaná 1 h. Do reakčnej zmesi bola pridaná voda (100 ml) a bola prevedená do deliaceho lievika, kde bola organická fáza oddelená a následne premytá s 1 M roztokom HCl (2  $\times$  25 ml), nasýteným roztokom NaCl (2  $\times$  100 ml), vysušená pomocou  $\text{MgSO}_4$  a odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky. Surový produkt bol čistený pomocou flash chromatografie s mobilnou fázou (hexán:EtOAc; 4:1) za zisku produktu vo forme hnedej pevnej látky (4,3 g; 93 %).

b.t.: 128 – 129 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,25 (br s, 1H); 8,02 (d,  $J=7,55$  Hz, 1H); 7,93 (d,  $J=7,72$  Hz, 1H); 7,83 (d,  $J=8,39$  Hz, 1H); 7,57 – 7,51 (m, 2H); 7,47 (t,  $J=6,94$  Hz, 1H); 7,43 – 7,42 (m, 1H); 4,23 (s, 2H); 3,21 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  171,0; 133,4; 132,7; 132,3; 128,5; 128,1; 126,1; 125,7; 125,6; 124,3; 36,2; 36,0.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3141; 3055; 2917; 1597; 1510; 1407; 1201; 789; 665; 521.

HRMS (MALDI):  $m/z$  vypočítané pre  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2 + \text{H}^+$ : 216,10191  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; nájdené: 216,10209;  $\Delta = 0,83$  ppm.

### Všeobecná procedúra pre DCC kapling

Do 3-hrdlej banky opatrenej prikvapkávacím lievikom, gumovým septom a vákuovým uzáverom bol predložený **2a/2b** (0,0269 mol), kyselina 4-vinylbezoová (0,0269 mol) a DMAP (katalytické množstvo). Aparatúra bola evakuovaná a spätne zaplnená N<sub>2</sub> (3 × ), následne bol do aparatúry pridaný suchý DCM (260 ml). Reakčná zmes bola vychladená pomocou ľadového kúpeľa na 0 °C a v priebehu 1 h bol prostredníctvom prikvapkávacieho lievika pridaný roztok DCC (0,0269 mol) v 80 ml suchého DCM. Po odreagovaní vychádzajúcich komponent (monitorované pomocou TLC), bol do reakčnej zmesi pridaný Et<sub>2</sub>O, čím došlo k vylúčeniu dicyklohexylmočoviny, ktorá bola odfiltrovaná. Filtrát bol následne odparený pomocou rotačnej vákuovej odparky a odparok bol následne čistený pomocou flash chromatografie s mobilnou fázou hexán:EtOAc (4:1).

### 2-(Naftalén-1-yl)-*N*-((4-vinylbenzoyl)oxy)acetamid (**3a**)

Zlúčenina pripravená podľa všeobecnej procedúry pre DCC kapling za zisku produktu vo forme bielej pevnej látky (6,1 g; 91 %).

b.t.: 145 – 146 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (br s, 1H); 8,16 (d, *J*=9,2 Hz, 1H); 7,99(d, *J*=8 Hz, 2H); 7,95 (d, *J*=7,9, 1H); 7,86 (d, *J*=8 Hz, 1H); 7,67 (d, *J*=8 Hz, 2H); 7,60 – 7,53 (m, 3H); 7,51 – 7,48 (m, 1H); 6,83 (dd, *J*=11,35, 17,7 Hz, 1H); 6,04 (d, *J*=17,5 Hz, 1H); 5,47(d, *J*=11,1 Hz, 1H); 4,07 (s, 2H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, DMSO) δ 168,0; 164,0; 142,7; 135,6; 133,4; 131,8; 131,2; 129,9; 128,4; 128,1; 127,5; 126,7; 126,2; 125,8; 125,8; 125,5; 124,1; 118,1; 36,4.

FT-IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3176; 3044; 2973; 1761; 1667; 1606; 1507; 1399; 1256; 1178; 992; 780; 705; 519.

HRMS (MALDI): *m/z* vypočítané pre [C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 354,11006; nájdené: 354,11061; Δ = 1,55 ppm

### *N*-Metyl-2-(naftalen-1-yl)-*N*-((4-vinylbenzoyl)oxy)acetamid (**3b**)

Zlúčenina pripravená podľa všeobecnej procedúry pre DCC kapling za zisku produktu vo forme bielej pevnej látky (5,9 g; 85 %).

b.t.: 82 – 83 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (d, *J*=8,1 Hz, 2H); 7,98 – 7,96 (m, 1H); 7,92 – 7,90 (m, 1H); 7,82 (d, *J*=7,9 Hz, 1H); 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 2H); 7,54 – 7,48 (m, 2H); 7,43 – 7,37 (m, 2H); 6,84 (dd, *J*=11, 17,6 Hz, 1H); 6,02 (d, *J*=17,6 Hz, 1H); 5,47 (d, *J*=11 Hz, 1H); 4,19 (s, 2H); 3,44 (s, 3H).

<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,7; 164,1; 143,5; 135,6; 133,8; 132,2; 130,4; 128,6; 127,9; 126,5; 126,3; 125,7; 125,5; 125,3; 123,8; 117,8; 37,5; 35,8.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3046; 2926; 1754; 1675; 1605; 1510; 1404; 1252; 1172; 1005; 921; 781; 708; 596.

HRMS (MALDI):  $m/z$  vypočítané pre  $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$ : 368,12571; nájdené: 368,12644;  $\Delta = 1,98$  ppm

#### 4-Vinylbenzyloxy mPEG5000 (4)

mPEG(5000) (10 g; 2 mmol) bol roztavený pod Ar pri teplote 60 °C, následne bol pridaný 4-vinylbenzyl chlorid (4,4 g; 28 mmol), NaOH (0,5 g; 12,5 mmol), hydrochinón (250 mg; 2,27 mmol), LiBr (50 mg; 0,576 mmol) a zmes bola miešaná pomocou mechanického miešadla pri teplote 60 °C. Po 24 h bola reakčná zmes ochladená a pomocou DCM (200 ml) bola prevedená do deliaceho lievika, kam bol následne pridaný vodný roztok  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná s DCM (2 × 50 ml). Spojená organická fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom NaCl (2 × 80 ml), presušená pomocou  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , prefiltrovaná a odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky. Surový produkt bol prečistený cez plak  $\text{Al}_2\text{O}_3$  s použitím EtOAc ako elučného činidla pre odstránenie nečistôt a MeOH pre uvoľnenie produktu z adsorbčného činidla za zisku produktu vo forme bielej pevnej látky (10,3 g, 99 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_1=6$  s)  $\delta$  7,39 (d,  $J=7,8$  Hz, 2H); 7,30 (d,  $J=7,8$  Hz, 2H); 6,71 (dd,  $J=17,6, 10,9$  Hz, 1H); 5,74 (d,  $J=17,6$  Hz, 1H); 5,23 (d,  $J=10,9$  Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 3,65 (s, 479H); 3,38 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,9; 136,9; 136,5; 127,9; 126,2; 113,8; 72,9; 71,9; 70,6; 69,4; 59,0

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2882; 2861; 1466; 1340; 1279; 1100; 947; 841; 528.

#### Syntéza polymérov suspenznou ko-polymerizáciou (5a, 5b, 5c)

Do Erlemeyerovej banky bol predložený NaCl (15 g), polyvinyl alkohol (1,34 g, MW:85 000 – 124 000, 87 – 89 % hydrolyzát PVAc), destilovaná voda (400 ml) a zmes bola privedená k varu a následne udržiavaná pri vare po dobu 5 min. Po vychladnutí bola separačná fáza prefiltrovaná do 4-hrdlej 500 ml kónickej banky a degasovaná pomocou  $\text{N}_2$  po dobu 20 min. Do degasovanej separačnej fázy bola pod nátokom  $\text{N}_2$  a pri miešaní (500 rpm) suspendovaná zmes monomérov (**a**: **1** (2,4 g, 7,937 mmol), 50% DVB (2,28 g, 8,756 mmol), **4** (0,24 g, 0,048 mmol); **b**: **3b** (1,5 g, 4,343 mmol), 50% DVB (1,15 g, 4,417 mmol), **4** (0,132 g, 0,0264 mmol); **c**: styrén (2,79 g, 26,79 mmol), 50% DVB (2,45 g, 9,409 mmol), **4** (0,27 g, 0,054 mmol)) s fotoiniciátorom BAPOs (**a**: 0,16 g, 0,382 mmol; **b**: 0,085 g, 0,203 mmol; **c**: 0,29 g, 0,693 mmol) v  $\text{Bz}_2\text{O}$  (**a**: 15 ml; **b**: 9 ml; **c**: 16,5 ml) a reakčná nádoba bola ožarovaná bielym svetlom (17,2 W, Glaciallight, GL-BR40-15). Po 24 h bola suspenzia naliata do destilovanej vody (1 l), polymér bol dekantovaný a následne prevedený na fritu kde bol postupe premytý vodou (3 × 200 ml), MeOH (100 ml), DCM (100 ml), THF (100 ml) a následne extrahovaný v Soxhletovom extraktore zmesou THF:voda (4:1) po dobu 24 h, následne bol polymér vysušený vo vákuu do konštantnej hmotnosti (**a**:

4,64 g, 95 %, veľkosť povrchu:  $7,2 \pm 0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ , objem pórov:  $0,005 \pm 0,001 \text{ cm}^3/\text{g}$ ; **b**: 2,58 g, 91 %, veľkosť povrchu:  $8,4 \pm 2,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , objem pórov:  $0,009 \pm 0,003 \text{ cm}^3/\text{g}$ ; **c**: 4,41 g, 80 %, veľkosť povrchu:  $6,8 \pm 0,6 \text{ m}^2/\text{g}$ , objem pórov:  $0,008 \pm 0,001 \text{ cm}^3/\text{g}$ ).

Elementárna analýza:

**5a**:  $86,11 \pm 0,57 \%$  C;  $7,31 \pm 0,01 \%$  H; 0 % N

**5b**:  $82,76 \pm 0,07 \%$  C;  $7,16 \pm 0,03 \%$  H;  $1,63 \pm 0,01 \%$  N

**5c**:  $90,35 \pm 0,04 \%$  C;  $8,03 \pm 0,01 \%$  H; 0 % N

#### **Odstránenie templátu alkoholýzou (6a)**

**5a** (4,1 g) bol predložený do banky obsahujúcej MeONa (100 ml, 1 M) a THF (15 ml). Zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote 16 h, potom bola pridaná voda a polymér bol prevedený na fritu, kde bol postupne premytý s 2 M vodným roztokom HCl (30 ml), vodou (40 ml), EtOH (40 ml), DCM (30 ml), THF (30 ml) a následne extrahovaný v Soxhletovom extraktore zmesou THF:voda (4:1) po dobu 24 h. Po 24 h bol polymér vysušený vo vákuu do konštantnej hmotnosti (2,9 g, veľkosť povrchu:  $7,8 \pm 0,9 \text{ m}^2/\text{g}$ , objem pórov:  $0,007 \pm 0,001 \text{ cm}^3/\text{g}$ ).

Elementárna analýza:

**6a**:  $86,73 \pm 0,11 \%$  C;  $8,13 \pm 0,01 \%$  H; 0 % N

Botnavosť (ml/g): 2,9 (EtOH); 3,1 (EtOH:Voda, 1:1); 2,5 (voda).

#### **Odstránenie templátu kyslou hydrolýzou (6b)**

**5b** (2,05 g) bol refluxovaný v zmesi koncentrovanej HCl:1,4-dioxan (1:1, 80 ml) 16 h. Zmes bola ochladená na laboratórnu teplotu, prevedená na fritu kde bol polymér postupne premytý s vodou (50 ml), EtOH (50 ml), DCM (30 ml), THF (30 ml), a následne extrahovaný v Soxhletovom extraktore zmesou THF:voda (4:1) po dobu 24 h. Po 24 h bol polymér vysušený vo vákuu do konštantnej hmotnosti (1,36 g, veľkosť povrchu:  $12,8 \pm 2,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , objem pórov:  $0,015 \pm 0,002 \text{ cm}^3/\text{g}$ ).

Elementárna analýza:  $81,10 \pm 0,02 \%$  C;  $7,20 \pm 0,03 \%$  H; 0 % N.

Botnavosť (ml/g): 2,9 (EtOH); 3,1 (EtOH:Voda, 1:1); 2,5 (voda).

#### **Všeobecný postup pre adsorpciu/desorpciu NAA vo vsádzkovom prevedení**

**6a/6b** bol predložený do sklenej vialky, následne bol pridaný zásobný roztok NAA (0,5 ml,  $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) a dve kvapky EtOH. Vialka bola uzatvorená umiestnená do ultrazvukového kúpeľa (20 °C), kde bola vystavená ultrazvukovým vlnám. Po definovanom čase bola suspenzia prefiltrovaná a filtrát bol

voltametricky analyzovaný pre stanovenie koncentrácie NAA. Odfiltrovaný polymér bol opäť predložený do sklenej vialky, nasledovaný prídavkom 0,1 M etanolickeho roztoku NaOH (etanol:voda, 1:1, objem totožný s objemom zásobného roztoku NAA). Uzatvorená vialka bola umiestnená do ultrazvukového kúpeľa (50 °C), kde bola ožarovaná pomocou ultrazvukových vln. Po definovanom čase bola suspenzia prefiltrovaná a filtrát bol voltametricky analyzovaný.

#### **Všeobecný postup pre adsorpciu/desorpciu NAA v prietokovom prevedení**

**6a/6b** v nabitom stave (30 % vodný metanol) bol prevedený do polyetylénovej trubičky, ktorá bola umiestnená medzi čerpadlo (ECOM LCP 4000 pump) a UV-Vis detektor (ECOM LCD2084 detector (recyklovateľnosť) alebo SYKAM S3210 diode array UV-Vis detector (selektivita)). Následne bol cez daný systém prečerpávaný zásobný roztok NAA ( $1 \times 10^{-2}$  M, 30 % vodný metanol) s rýchlosťou toku 1 ml/min až do stavu úplného nasýtenia sorbčnej kapacity polyméru. Zachytená NAA bola následne uvoľnená pomocou 0,1 M roztoku NaOH (30 % vodný metanol), ktorý bol prečerpávaný cez pripravený prietokový systém s rýchlosťou toku 1 ml/min.

## **4.2 Heterogénny katalyzátor pre enantioselektívnu adíciu arylboronových kyselín na cyklické ketimíny**

### **Všeobecná procedúra pre tvorbu 4,5-dihydrooxazolového cyklu**

Do Schlenkovej nádoby bol predložený  $ZnCl_2$  (26,14 mmol), nádoba bola uzatvorená skleneným uzáverom,  $ZnCl_2$  bol pomocou horko-vzdušnej pištole (650 °C) roztavený pod vákuom a následne ochladený k laboratórnej teplote pod  $N_2$ . Do banky bol predložený odpovedajúci pyridín karbonitril (8,71 mmol), *L-terc-leucinol* (13,07 mmol), chlórbenzén (20 ml) a zmes bola degasovaná  $N_2$  po dobu 20 min. Následne bola táto zmes prevedená pomocou nerezovej kanily do Schlenkovej nádoby so  $ZnCl_2$ . Reakčná zmes bola refluxovaná pod inertnou atmosférou po dobu 24 h. Po ochladnutí bola prevedená do deliaceho lievika pomocou DCM (15 ml) a 10% roztoku NaOH (100 ml) za súčasného úplného rozpustenia  $ZnCl_2$ . Organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná DCM ( $4 \times 15$  ml). Spojená organická fáza bola premytá destilovanou vodou (20 ml), nasýteným roztokom NaCl (40 ml), presušená pomocou  $Na_2SO_4$  a odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky.

### **(S)-4-(*terc*-Butyl)-2-(5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (7)**

Pripravené podľa všeobecnej procedúry za zisku požadovaného produktu vo forme bielej pevnej látky (2,35 g; 99 %), nevyžadujúcej žiadne ďalšie čistenie.

b.t.: 106-107 °C, získané spektrá v súlade s lit.<sup>80</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H); 8,19 (d,  $J=8,35$  Hz, 1H); 7,99 (dd,  $J=8,52, 1,83$  Hz, 1H); 4,46 (dd,  $J=10,62, 9,14$  Hz, 1H); 4,32 (t,  $J=8,53$  Hz, 1H); 4,13 (dd,  $J=10,52, 8,90$  Hz, 1H); 0,95 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161, 6; 150,1; 146,6 (q,  $J=4,12$  Hz); 133,9 (q,  $J=3,62$  Hz); 128,1 (q,  $J=32,26$  Hz); 123,3 (q,  $J=272,45$  Hz); 76,8; 69,7; 34,1; 26,0.

$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.60.

#### **(S)-4-(terc-Butyl)-2-(3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (8)**

Pripravené podľa všeobecnej procedúry za zisku požadovaného produktu vo forme žltého oleja (2,64 g; 99 %), nevyžadujúcej žiadne ďalšie čistenie.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 4,41 (dd,  $J=10,15, 8,64$  Hz, 1H); 4,27 (t,  $J=8,47$  Hz, 1H); 4,17 (dd,  $J=10,19, 8,50$  Hz, 1H); 0,95 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,5; 148,8; 144,0 (q,  $J=3,97$  Hz); 135,7 (q,  $J=3,66$  Hz); 132,2; 128,4 (q,  $J=33,87$  Hz); 122,2 (q,  $J=273,30$  Hz); 77,3; 69,3; 33,9; 25,9.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63,56.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$ : 307,0825, nájdené: 307,0827;  $\Delta = 0,94$  ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2957; 2906; 2871; 1679; 1479; 1394; 1319; 1137; 1047; 912.

#### **(S)-4-(terc-Butyl)-2-(5-(trifluórmetyl)-3-(4-vinylfenyl)pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (9)**

Do 250 ml banky bol predložený **8** (2 g, 6,521 mmol), 4-vinylfenylborónová kyselina (1,35 g, 9,128 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,38 g, 13,04 mmol), Xantphos (0,226 g, 0,391 mmol), zmes THF:voda (4:1, 100 ml) a zmes bola degasovaná  $\text{N}_2$  po dobu 30 min. Následne bolo pridané  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,376 g, 0,326 mmol), zmes bola degasovaná  $\text{N}_2$  po dobu 10 min a následne zahrievaná 24 h pod  $\text{N}_2$  atmosférou na 80 °C. Po ochladení bola reakčná zmes prefiltrovaná cez plug silikagélu, premytá pomocou EtOAc a odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky. Surová reakčná zmes bola čistená pomocou flash chromatografie s mobilnou fázou H:EtOAc (1 → 9 % + 5 % TEA) za zisku požadovaného produktu vo forme jemne žltého oleja (2,24 g, 92 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,90 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,94 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 7,52 – 7,40 (m, 2H); 7,39 – 7,31 (m, 2H); 6,74 (dd,  $J = 17,6, 10,9$  Hz, 1H); 5,80 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 5,31 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H); 4,31 – 4,18 (m, 1H); 4,06 – 3,93 (m, 2H); 0,84 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,9; 149,4; 144,9 (q,  $J = 4,2$  Hz); 137,9; 137,8; 136,4; 136,1; 135,3 (q,  $J = 3,6$  Hz); 128,8; 127,4 (q,  $J = 33,4$  Hz); 126,3; 123,1 (q,  $J = 272,3$  Hz); 115,0; 77,0; 69,5; 33,8; 26,0.

$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63,49.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$ : 375,1679 , nájdené: 375,1676;  $\Delta$  = 0,79 ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2953; 2903; 1662; 1477; 1336; 1107; 908; 723; 540.

#### **Metyl-(S)-4-(2-(4-(*terc*-butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-(trifluórmetyl)pyridín-3-yl)benzoát (10)**

Do Schlenkovej nádoby bol predložený **8** (1,6 g, 5,216 mmol), 4-(metoxykarbonyl)benzénboronová kyselina (1,4 g, 7,824 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,21 g, 10,43 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,301 g, 0,26 mmol) a Xantphos (0,181 g, 0,31 mmol). Schlenkova nádoba bola opakovane evakuovaná a spätne naplnená  $\text{N}_2$  (3  $\times$ ). Do nádoby bol pridaný suchý toluén (30 ml) a reakčná zmes bola pod inertnou atmosférou zahrievaná na 105 °C po dobu 36 h. Reakčná zmes bola ochladená k laboratórnej teplote, prefiltrovaná cez plak kremeliny, premytá s EtOAc (40 ml) a odparená na rotačnej vákuovej odparke. Odparok bol následne prečistený stĺpcovou chromatografiou s mobilnou fázou hexán: EtOAc (4:1 + 5 % TEA) za zisku produktu vo forme bielej pevnej látky (1,84 g, 87 %).

b.t.: 123 – 124 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96 (d,  $J=1,35$  Hz, 1H); 8,11-8,09 (m, 2H); 7,95 (d,  $J=1,54$  Hz, 1H); 7,48-7,46 (m, 2H); 4,28-4,23 (m, 1H); 4,02-3,99 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 0,82 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,7; 161,5; 149,3; 145,5 (q,  $J=3,93$  Hz); 141,9; 137,4; 135,4 (q,  $J=3,43$  Hz); 130,3; 129,7; 128,8; 127,5 (q,  $J=33,54$  Hz); 123,1 (q,  $J=272,29$  Hz); 69,5; 52,4; 33,9; 26,1.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62,47.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ : 407,15770, nájdené: 407,158034;  $\Delta$  = 0,82 ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2958; 2904; 2870; 1726; 1679; 1419; 1346; 1275; 1108; 1032; 951; 775; 705.

#### **(S)-4-(2-(4-(*terc*-Butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-(trifluórmetyl)pyridín-3-yl)benzoová kyselina (11)**

Do 100 ml banky bol predložený **10** (0,3 g, 0,738 mmol),  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,077 g, 1,845 mmol) a zmes THF:voda (4:1, 40 ml). Reakčná zmes bola refluxovaná po dobu 2 h, potom bola ochladená k laboratórnej teplote, prevedená do deliaceho lievika a extrahovaná  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml). Organická fáza bola oddelená a pH vodnej fázy bolo opatrne upravené na pH=4 za pomoci 1 M vodného roztoku HCl a okamžite extrahovaná DCM (3  $\times$  6 ml). Spojená DCM fáza bola premytá nasýteným vodným roztokom NaCl (15 ml), presušená s  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odparená na rotačnej vákuovej odparke za zisku požadovaného produktu vo forme bielej pevnej látky (0,24 g, 85 %).

b.t.: 219 – 220 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  13,12 (s, 1H); 9,09 (d,  $J=1,39$  Hz, 1H); 8,36 (d,  $J=1,78$  Hz, 1H); 8,01-8,00 (m, 2H); 7,59-7,58 (m, 2H); 4,26 (dd,  $J=10,12, 8,93$  Hz, 1H); 4,05 (t,  $J=8,95$  Hz, 1H); 3,89 (dd,  $J=10,12, 9,26$  Hz, 1H); 0,72 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  167,0; 160,5; 149,6; 145,3 (q,  $J=3,97$  Hz); 140,8; 136,5; 135,7 (q,  $J=3,42$  Hz); 130,7; 129,3; 129,0; 126,2 (q,  $J=32,84$  Hz); 123,2 (q,  $J=273,52$  Hz); 76,0; 68,7; 33,4; 25,6.

$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -60,91.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ : 393,1420, nájdené: 393,1428;  $\Delta = 1,95$  ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2966; 2871; 1699; 1660; 1607; 1415; 1340; 1265; 1110; 858; 775; 560.

### **(S)-4-(2-(4-(*tert*-Butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-(trifluórmetyl)pyridín-3-yl)-N-(4-vinylbenzyl)benzamid (12)**

Do liekovky bola predložená **11** (1 g, 2,548 mmol), EDC·HCl (0,97 g, 5,097 mmol), HOBt·H<sub>2</sub>O (0,69 g, 5,097 mmol), DMAP (0,09 g, 0,7644 mmol), DCM (40 ml) a zmes bola miešaná pri lt 15 min. Do reakčnej zmesi bol pridaný roztok 4-vinylbenzylamínu (0,68 g, 5,097 mmol) v DCM (20 ml) a reakčná zmes bola miešaná 30 min pri lt, následne bola zmes prevedená do deliaceho lievika pomocou EtOAc (100 ml) a postupne premytá s 1 M vodným roztokom HCl (1 × 50 ml), nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> (1 × 50 ml), vodou (50 ml) a nasýteným roztokom NaCl (80 ml). Organická fáza bola presušená pomocou Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrovaná a odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky. Surová reakčná zmes bola čistená pomocou flash chromatografie s mobilnou fázou H:EtOAc (5 → 30 % + 5 % TEA) za zisku požadovaného produktu vo forme viskózneho bezfarebného oleja (83 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,90 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,88 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,42 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,36 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,29 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 6,87 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 6,67 (dd,  $J = 17,6, 10,9$  Hz, 1H); 5,72 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H); 5,23 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H); 4,61 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H); 4,25 – 4,17 (m, 1H); 3,99 – 3,92 (m, 2H); 0,81 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,7; 161,6; 149,2; 147,6; 145,5 (q,  $J = 3,98$  Hz); 140,5; 137,7; 137,2; 137,1; 136,3; 135,4 (q,  $J = 3,63$  Hz); 134,4; 129,0; 128,2; 127,5 (q,  $J = 33,37$  Hz); 127,3; 126,7; 124,6; 123,0 (q,  $J = 273,18$  Hz); 119,1; 114,2; 77,0; 69,5; 44,0; 33,9; 26,1.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}]^+$ : 508,2206, nájdené: 508,2215;  $\Delta = 1,81$  ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3320; 3053; 2957; 2870; 1641; 1541; 1416; 1339; 1136; 909; 730; 559; 457.

### **Príprava ko-polymérov zrážacou polymerizáciou (13a/13b1/13b2)**

Do Schlenkovej banky bola predložená zmes monomérov (**a: 9** (0,13 g, 0,3472 mmol), styrén (0,086 g, 0,8257 mmol), TEG (0,436 g, 1,0221 mmol); **b1: 12** (0,15 g, 0,2955 mmol), styrén (0,1 g, 0,9601 mmol), TEG (0,35 g, 0,8205 mmol); **b2: 12** (0,13 g, 0,2561 mmol), styrén (0,043 g, 0,4128 mmol), 50% DVB (0,34 g, 2,6115 mmol)), DMF (5 ml), AIBN (0,012 g, 0,0731 mmol) a zmes bola degasovaná N<sub>2</sub> po dobu 30 min a následne zahrievaná 24 h na 100 °C. Vylúčený polymér bol premývaný 24 h v Soxhletovom extraktore s MeOH a následne vysušený a podrobený elementárnej analýze (**13a** =57 %, veľkosť povrchu: 6,9 ± 0,6 m<sup>2</sup>/g, **13b1**=52 %, veľkosť povrchu: 9,1 ± 1,0 m<sup>2</sup>/g, **13b2**=82 %, veľkosť povrchu: 330,4 ± 4,3 m<sup>2</sup>/g).

Elementárna analýza:

**13a:** 73,79 ± 0,44 % C; 7,57 ± 0,07 % H; 1,29 ± 0,04 % N; Obsah ligandu 0,4607 mmol/g.

**13b1:** 73,59 ± 0,11 % C; 7,33 ± 0,01 % H; 1,71 ± 0,02 % N; Obsah ligandu 0,4048 mmol/g.

**13b2:** 87,12 ± 0,08 % C; 7,79 ± 0,01 % H; 2,01 ± 0,06 % N; Obsah ligandu 0,4786 mmol/g.

FT-IR (ATR) cm<sup>-1</sup>:

**13a:** 2860; 2860; 1902; 1605; 1512; 1451; 1345; 1096; 817; 701; 546; 413.

**13b1:** 3024; 2915; 2859; 1663; 1511; 1451; 1345; 1267; 1095; 1017; 817; 700; 546.

**13b2:** 3023; 2924; 1671; 1603; 1449; 1339; 1340; 1139; 793; 702; 555; 419.

#### Príprava kopolymérneho katalyzátoru (Pd·13a/Pd·13b1/Pd·13b2)

Do 25 ml banky bol predložený kopolymér (**13a:** 0,203 g, **13b1:** 0,232 g, **13b2:** 0,262 g), Pd(TFA)<sub>2</sub> (**a:** 0,016 g, 0,0481 mmol; **b1:** 0,016 g, 0,0481 mmol; **b2:** 0,021 g, 0,0632 mmol), EtOAc (5 ml) a zmes bola miešaná pri 60 °C. Po 16 h bol Paladnatý komplex prevedený na fritu, kde bol premytý s EtOAc (2 × 10 ml), MeOH (2 × 10 ml), DCM (3 × 10 ml) a následne sušený vo vákuu do konštantnej hmotnosti (Obsah Pd: **Pd·13a**= 0,2102 mmol/g, 98 %; **13b1**= 0,1886 mmol/g, 99 %, **13b2**= 0,2185 mmol/g, 98 %).

#### Príprava PS-PEG-CF<sub>3</sub>PyOx (14)

Do 25 ml banky bol predložený TentaGel<sup>™</sup>MS NH<sub>2</sub> (1,73 g, 0,445 mmol, obsah NH<sub>2</sub>:0,2 – 0,3 mmol/g), **11** (0,25 mg, 0,637 mmol), EDC·HCl (0,366 g; 1,911 mmol), HOBt·H<sub>2</sub>O (0,258; 1,911 mmol), DMAP (0,023 g, 0,1911 mmol), DMF (12 ml) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 24 h, následne bola prevedená na fritu, kde bola funkcionalizovaná živica premytá s DMF (2 × 5 ml), MeOH (2 × 10 ml), DCM (3 × 10 ml) a sušená vo vákuu do konštantnej hmotnosti (1,84 g, 97 %).

Botnavosť (TFE): 4,5 ml/g.

gélové  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,00; 8,00; 7,52; 7,36; 7,12; 6,63; 4,35; 4,02; 3,67; 2,80; 0,87.

gélové  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,7; 161,6; 149,3; 145,3; 140,1; 137,3; 135,3; 134,6; 128,7; 127,5; 127,4; 123,0 (q,  $J=273,42$  Hz); 76,9; 70,6; 69,8; 69,5; 40,4; 39,9; 33,8; 26,0.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2864; 1660; 1452; 1347; 1097; 846; 699; 540; 415.

#### **Príprava Pd·PS-PEG-CF<sub>3</sub>PyOx (Pd·14)**

Do 25 ml banky bol predložený **14** (0,503 g, 0,1284 mmol),  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  (0,0285 g, 0,0856 mmol), EtOAc (10 ml) a zmes bola miešaná pri 60 °C. Po 1 h (odfarbenie roztoku), bol Paladnatý komplex prevedený na fritu, kde bol premytý s EtOAc (2 × 10 ml), MeOH (2 × 10 ml), DCM (3 × 10 ml) a následne sušený vo vákuu do konštantnej hmotnosti (Obsah Pd 0,1437 mmol/g, 88 %).

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2864; 1723; 1452; 1348; 1096; 846; 699; 539.

#### **Príprava substrátov**

##### **3-Butylbenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (15)**

Do Schlenkovej nádoby bol predložený Sacharín (5 g, 27,29 mmol), nádoba bola opakovane evakuovaná, späťne zaplnená  $\text{N}_2$  (3 ×) a bolo pridané suché THF (240 ml). Roztok sacharínu bol ochladený na -78 °C a v priebehu 1 h bol pridaný roztok *n*-BuLi v hexáne (22 ml, 2,5 M). Reakčná zmes bola držaná pri teplote -78 °C po dobu 4 h a následne bola pozvoľna ohriata k laboratórnej teplote a pri nej bola miešaná 16 h. Do reakčnej zmesi bol pridaný pevný  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , nasledovaní prídavkom destilovanej vody (80 ml). Zmes bola prevedená do deliaceho lievika, organická fáza bola oddelená a vodná fáza bola extrahovaná DCM (3 × 50 ml). Spojené organické fázy boli premyté s 10% vodným roztokom HCl (2 × 100 ml), nasýteným vodným roztokom  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 100 ml), nasýteným vodným roztokom NaCl (100 ml), presušené pomocou  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odparené pomocou rotačnej vákuovej odparky. Odparok bol následne rekryštalizovaný z EtOH za zisku produktu vo forme bielej pevnej látky (4,63 g, 76 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>81</sup>).

b.t.: 94 – 95 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91-7,87 (m, 1H); 7,76-7,69 (m, 3H); 2,96 (t,  $J=7,40$  Hz, 2H); 1,86 (p,  $J=7,69$  Hz, 2H); 1,49 (sextet,  $J=7,54$  Hz, 2H); 0,97 (t,  $J=7,34$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176,5; 139,7; 134,0; 133,6; 131,3; 124,0; 122,4; 30,9; 27,5; 22,4; 13,8.

##### **3-Metylbenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (16)**

Do Schlenkovej nádoby bol predložený Sacharín (1,5 g, 8,188 mmol), nádoba bola opakovane evakuovaná, späťne zaplnená  $\text{N}_2$  (3 ×) a bolo pridané suché THF (90 ml). Roztok sacharínu bol

ochladený na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a v priebehu 0,5 h bol pridaný roztok MeLi v Et<sub>2</sub>O (10,2 ml, 1,6 M). Reakčná zmes bola držaná pri teplote  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 4 h a následne bola pozvoľna ohriata k laboratórnej teplote a pri nej bola miešaná 16 h. Reakčná zmes bola zriedená vodou (50 ml), prevedená do deliaceho lievika a extrahovaná s Et<sub>2</sub>O (2 × 50 ml). Spojená organická fáza bola následne premytá s 10% vodným roztokom HCl (2 × 50 ml), nasýteným vodným roztokom NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 ml), nasýteným vodným roztokom NaCl (50 ml), presušená pomocou Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky. Odparok bol následne rekryštalizovaný z acetónu za zisku produktu vo forme bielej pevnej látky (0,9 g, 61 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>82</sup>).

b.t.: 211 – 213 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94-7,91 (m, 1H); 7,78-7,73 (m, 2H); 7,71-7,67 (m, 1H); 2,67 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,3; 139,7; 134,1; 133,7; 131,6; 124,2; 122,5; 17,7.

### 3-Fenylbenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (17)

Do Schlenkovej nádoby boli predložené Mg hoblíny (0,83 g, 34,39 mmol), suché THF (13 ml) a pár kvapiek CH<sub>3</sub>I. Zmes bola ochladená pomocou ľadového kúpeľa na 0 °C a bol pomaly pridaný brómbenzén (3,4 ml, 32,75 mmol), následne bola reakčná zmes zahrievaná k refluxu po dobu 2 h. Do Schlenkovej nádoby bol predložený Sacharín (2 g, 10,91 mmol), nádoba bola opakovane evakuovaná, späťne zaplnená N<sub>2</sub> (3 × ) a bolo pridané suché THF (13 ml). Roztok Sacharínu bol pomocou ľadového kúpeľa ochladený na 0 °C a následne bol pomocou nerezovej kanily pridaný PhMgBr. Reakčná zmes bola pozvoľna ohriata k laboratórnej teplote, pri ktorej bola miešaná 16 h. Do reakčnej zmesi bol pridaný 2 M vodný roztok HCl (15 ml) a pomocou vody (15 ml) bola prevedená do deliaceho lievika. Následne bola zmes extrahovaná s EtOAc (3 × 40 ml), spojená organická fáza bola premytá s nasýteným roztokom NaCl (80 ml), presušená s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky. Odparok bol rekryštalizovaný z EtOAc za zisku produktu vo forme nažltlej pevnej látky (1,38 g, 52 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>83</sup>).

b.t.: 164 – 165 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, *J*=7,38 Hz, 1H); 7,95 (d, *J*=7,74 Hz, 2H); 7,90 (d, *J*=7,51 Hz, 1H); 7,79 (t, *J*=7,38 Hz, 1H); 7,75 (t, *J*=7,38 Hz, 1H); 7,69 (t, *J*=7,38 Hz, 1H); 7,60 (t, *J*=7,61 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,2; 141,1; 133,8; 133,5; 130,6; 130,4; 129,6; 129,3; 126,7; 123,1.

### 3-Izopropylbenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (18)

Do Schlenkovej nádoby boli predložené Mg hoblíny (0,44 g, 18,01 mmol), suché THF (7 ml) a pár kvapiek CH<sub>3</sub>I. Zmes bola ochladená pomocou ľadového kúpeľa na 0 °C a bol pomaly pridaný izopropyl

chlorid (1,5 ml, 16,37 mmol), následne bola reakčná zmes zahrievaná k refluxu po dobu 2 h. Do Schlenkovej nádoby bol predložený Sacharín (3 g, 16,37 mmol), nádoba bola opakovane evakuovaná, späťne zaplnená N<sub>2</sub> (3 × ) a bolo pridané suché THF (40 ml). Roztok Sacharínu bol pomocou ľadového kúpeľa ochladený na 0 °C a následne bol pomocou nerezovej kanily pridaný iPrMgCl. Do reakčnej zmesi bol pridaný 2 M vodný roztok HCl (15 ml), zmes bola prevedená do deliaceho lievika a extrahovaná s Et<sub>2</sub>O (4 × 20 ml). Spojená organická fáza bola premytá s nasýteným roztokom NaCl (80 ml), presušená s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparená pomocou rotačne vákuovej odparky. Odparok bol rekryštalizovaný z Et<sub>2</sub>O za zisku produktu vo forme bielej pevnej látky (1,06 g, 31 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>84</sup>).

b.t.: 87 – 88 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94-7,90 (m, 1H); 7,76-7,70 (m, 3H); 3,37 (sep, *J*=7,01 Hz, 1H); 1,43 (d, *J*=6,98 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180,5; 140,3; 133,9; 133,5; 130,7; 124,1; 122,7; 30,6; 19,9.

### Testovanie katalytickej aktivity

#### Všeobecná procedúra pre adíciu arylboronových kyselín na cyklické ketimíny v homogénnom prevedení

Do 50 ml skúmavky bol predložený **7** (4,6 mg, 0,0168 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (3,7 mg, 0,0112 mmol), TFE (1 ml) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 2 h. Následne bol pridaný vychádzajúci cyklický ketimín (0,224 mmol), arylboronová kyselina (0,336 mmol) a steny skúmavky boli opláchnuté s TFE (1 ml). Reakčná zmes bola miešaná v otvorenej skúmavke pri definovanej teplote a čase a následne bola odparená pomocou rotačnej vákuovej odparky. Odparok bol čistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán: EtOAc (4:1), alebo pre zlúčeniny **19f – 19k**, **20a – 22a** prostredníctvom flash chromatografie s C18 stacionárnou fázou a mobilnou fázou voda:MeCN (10 → 30 % MeCN).

Racemické produkty boli pripravené analogickým postupom, za použitia bipyridínu (0,0335 mmol), Pd(TFA)<sub>2</sub> (0,0224 mmol) a teploty 60 °C po dobu 24 h.

#### Všeobecná procedúra pre adíciu arylboronových kyselín na cyklické ketimíny v heterogénnom prevedení

Do 50 ml skúmavky bol predložený **Pd·14** (240 mg, 0,04 mmol Pd) a steny skúmavky boli opláchnuté pomocou TFE (2,5 ml). Následne bol pridaný vychádzajúci cyklický ketimín (0,224 mmol), arylboronová kyselina (0,336 mmol) a steny skúmavky boli opláchnuté s TFE (1,5 ml). Reakčná zmes bola miešaná

v otvorenej skúmavke pri 40 °C po definovaný čas. Následne bola reakčná zmes prevedená na fritu, kde bol **Pd-14** premytý DCM (10 ml), MeOH (10 ml), DCM (10 ml) a filtrát bol odparený pomocou rotačnej vákuovej odparky. Odparok bol čistený pomocou stĺpcovej chromatografie s mobilnou fázou hexán: EtOAc (4:1) alebo pre zlúčeniny **19k a 19ch** prostredníctvom flash chromatografie s C18 stacionárnou fázou a mobilnou fázou voda:MeCN (10 → 30 % MeCN). **Pd-14** bol po filtrácii a premytí sušený vo vákuu a následne použitý do ďalšieho reakčného cyklu.

### **3-Butyl-3-(*m*-tolyl)-2,3-dihydrobenzo[*d*]izotiazol 1,1-dioxid (19a)**

Biela pevná látka (70 mg, 99 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

b.t.: 70 – 71 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, *J*=7,83 Hz, 1H); 7,58 (t, *J*=7,59 Hz, 1H); 7,51 (t, *J*=7,55 Hz, 1H); 7,33-7,32 (m, 2H); 7,27-7,23 (m, 2H); 7,10 (d, *J*=7,53 Hz, 1H); 4,78 (s, 1H); 2,40 (td, *J*=14,13, 4,32 Hz, 1H); 2,34 (s, 3H); 2,29 (td, *J*=12,14, 4,61 Hz, 1H); 1,51-1,42 (m, 1H); 1,39-1,31 (m, 2H); 1,07-0,98 (m, 1H); 0,88 (t, *J*=7,71 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,7; 142,4; 138,9; 134,5; 133,5; 129,3; 129,0; 129,0; 126,8; 124,5; 123,2; 121,5; 68,9; 40,3; 26,2; 22,8; 21,8; 14,0.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/*i*PrOH (70/30), 230 nm, 0,5 mL/min, *t*<sub>R1</sub> = 13,86 min (minoritný), *t*<sub>R2</sub> = 18,23 min (majoritný), er = 3:97 (40°C, homogénne prevedenie), 4:96 (40 °C, heterogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-fenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]izotiazol 1,1-dioxid (19b)**

Biela pevná látka (69 mg, 98 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

b.t.: 143 – 144 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, *J*=7,77 Hz, 1H); 7,59-7,53 (m, 3H); 7,50 (td, *J*=7,81 Hz, 0,92 Hz, 1H); 7,38-7,34 (m, 2H); 7,30-7,27 (m, 2H); 4,90 (s, 1H); 2,42 (ddd, *J*=14,22, 12,21, 4,23 Hz, 1H); 2,30 (ddd, *J*=14,09, 11,89, 4,46 Hz, 1H); 1,50-1,40 (m, 1H); 1,39-1,31 (m, 2H); 1,08-1,00 (m, 1H); 0,87 (t, *J*=7,35 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,7; 142,5; 134,5; 133,5; 129,4; 129,1; 128,2; 126,1; 124,4; 121,4; 68,9; 40,2; 26,2; 22,8; 14,0.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/*i*PrOH (70/30), 230 nm, 0,8 mL/min, *t*<sub>R1</sub> = 15,28 min (minoritný), *t*<sub>R2</sub> = 17,44 min (majoritný), er = 1:99 (40°C, homogénne prevedenie).

### **3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-butyl-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19c)**

Viskózný olej (76 mg, 98 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, *J*=7,96 Hz, 1H); 7,58 (td, *J*=7,58, 1,10 Hz, 1H); 7,51 (td, *J*=7,71, 1,03 Hz, 1H); 7,27 (d, *J*=7,81 Hz, 1H); 7,00-6,99 (m, 2H); 6,76 (d, *J*=8,04 Hz, 1H); 5,95-5,94 (m, 2H); 4,77 (s, 1H); 2,34 (ddd, *J*=14,15, 12,62, 4,30 Hz, 1H); 2,24 (ddd, *J*=14,15, 12,20, 4,72 Hz, 1H); 1,49-1,40 (m, 1H); 1,39-1,28 (m, 2H); 1,05-0,97 (m, 1H); 0,87 (t, *J*=7,29 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,4; 147,4; 143,7; 136,4; 134,5; 133,5; 129,4; 124,4; 121,5; 119,6; 108,4; 107,1; 101,5; 68,8; 40,4; 26,2; 22,8; 14,0.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 1 mL/min, *t*<sub>R1</sub> = 17,5 min (minoritný), *t*<sub>R2</sub> = 20,9 min (majoritný), er = 3:97 (40 °C, homogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-(3-metoxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19d)**

Viskózný olej (45 mg, 60 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, *J*=7,89 Hz, 1H); 7,57 (t, *J*=7,44 Hz, 1H); 7,49 (t, *J*=7,72 Hz, 1H); 7,31 (d, *J*=7,89 Hz, 1H); 7,28-7,25 (m, 1H); 7,13-7,11 (m, 2H); 6,82-6,80 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,39 (ddd, *J*=14,48, 12,46, 4,15 Hz, 1H); 2,27 (ddd, *J*=14,20, 11,95, 4,39 Hz, 1H); 1,49-1,40 (m, 1H); 1,38-1,28 (m, 2H); 1,08-1,01 (m, 1H); 0,86 (t, *J*=7,57 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160,0; 144,2; 143,5; 134,4; 133,5; 130,1; 129,4; 124,4; 121,4; 118,3; 113,0; 112,5; 68,8; 55,3; 40,2; 26,1; 22,7; 13,9.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 0,5 mL/min, *t*<sub>R1</sub> = 24,8 min (minoritný), *t*<sub>R2</sub> = 28,0 min (majoritný), er = 2:98 (40 °C, homogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-(4-fluórfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19e)**

Biela pevná látka (46 mg, 64 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

b.t.: 151 – 152 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, *J*=7,85 Hz, 1H); 7,59 (t, *J*=7,90 Hz, 1H); 7,54-7,49 (m, 3H); 7,29 (d, *J*=7,90 Hz, 1H); 7,01 (t, *J*=8,69 Hz, 2H); 5,13 (s, 1H); 2,38 (ddd, *J*=14,28, 12,44, 3,98 Hz, 1H); 2,28 (ddd, *J*=14,28, 11,94, 4,33 Hz, 1H); 1,46-1,29 (m, 3H); 1,08-0,99 (m, 1H); 0,86 (t, *J*=7,26 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162,3 (d, *J*=247,32 Hz); 143,5; 138,4 (d, *J*=3,22 Hz); 134,5; 133,6; 129,4; 128,1 (d, *J*=8,22 Hz); 124,3; 121,4; 115,8 (d, *J*=21,38 Hz); 68,4; 40,4; 26,1; 22,7; 13,9.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 0,5 mL/min,  $t_{R1}$  = 21,9 min (minoritný),  $t_{R2}$  = 27,2 min (majoritný), er = 2:98 (40 °C, homogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-(3-chlór-4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19f)**

Biela pevná látka (66 mg, 84 %).

b.t.: 150 – 152 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,72 (d,  $J=7,75$  Hz, 1H); 7,62 (td,  $J=7,67, 1,21$  Hz, 1H); 7,55-7,53 (m, 2H); 7,45 (d,  $J=7,97$  Hz, 1H); 7,36 (dd,  $J=8,66, 2,49$  Hz, 1H); 6,87 (d,  $J=8,57$  Hz, 2H); 2,35-2,28 (m, 2H); 1,45-1,37 (m, 1H); 1,36-1,28 (m, 2H); 1,01-0,91 (m, 1H); 0,86 (t,  $J=7,30$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  153,7; 144,9; 137,0; 135,6; 134,5; 130,4; 128,9; 126,8; 125,4; 121,7; 121,6; 117,4; 69,1; 40,9; 27,2; 23,6; 14,3.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S}+\text{Na}]^+$ : 374,0588; nájdené: 374,0594;  $\Delta$  = 1,76 ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3374; 3347; 2962; 2930; 1604; 1510; 1268; 1158; 1120; 1055; 962; 767; 569.

Chirálna HPLC: Chiralpak IA, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 0,5 mL/min,  $t_{R1}$  = 11,6 min (minoritný),  $t_{R2}$  = 19,4 min (majoritný), er = 5:95 (25 °C, homogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-(3-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19g)**

Biela pevná látka (54 mg, 76 %).

b.t.: 166 – 167 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,72 (d,  $J=7,71$  Hz, 1H); 7,63 (t,  $J=7,36$  Hz, 1H); 7,55 (t,  $J=7,46$  Hz, 1H); 7,46 (d, 7,80 Hz, 1H); 7,16 (t,  $J=7,94$  Hz, 1H); 7,08 (d,  $J=8,12$  Hz, 1H); 7,05 (t,  $J=2,03$  Hz, 1H); 6,67 (dd,  $J=8,08, 2,01$  Hz, 1H); 2,39-2,27 (m, 2H); 1,48-1,39 (m, 1H); 1,38-1,29 (m, 2H); 1,03-0,94 (m, 1H); 0,87 (t,  $J=7,26$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  158,8; 146,2; 145,0; 135,7; 134,4; 130,6; 130,3; 125,6; 121,7; 118,2; 115,5; 114,3; 69,7; 41,1; 27,3; 23,7; 14,3.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}]^+$ : 340,0977; nájdené: 340,0982;  $\Delta$  = 1,50 ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3409; 3261; 2942; 1588; 1449; 1263; 1156; 1156; 1057; 871; 754; 569.

Chirálna HPLC: Chiralpak IA, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 1 mL/min,  $t_{R1}$  = 9,61 min (minoritný),  $t_{R2}$  = 13,74 min (majoritný), er = 2:98 (25 °C, homogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-(2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19h)**

Biela pevná látka (63 mg, 89 %).

b.t.: 136 – 138 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,82 (d,  $J=8,04$  Hz, 1H); 7,74 (d,  $J=7,87$  Hz, 1H); 7,70 (t,  $J=7,56$  Hz, 1H); 7,59 (t,  $J=7,56$  Hz, 1H); 7,25 (d,  $J=7,89$  Hz, 1H); 7,12 (t,  $J=7,51$  Hz, 1H); 6,83 (d,  $J=8,01$  Hz, 1H); 6,75 (t,  $J=7,58$  Hz, 1H); 2,74 (ddd,  $J=13,82, 12,62, 4,09$ , 1H); 2,19 (ddd,  $J=14,13, 11,67, 4,28$  Hz, 1H); 1,44-1,36 (m, 1H); 1,33-1,25 (m, 2H); 1,05-0,96 (m, 1H); 0,86 (t,  $J=7,32$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  156,0; 144,3; 136,7; 133,8; 130,3; 130,2; 129,2; 128,8; 126,8; 121,8; 120,4; 117,6; 70,2; 40,1; 27,7; 23,7; 14,3.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}]^+$ : 340,0977; nájdené: 340,0922;  $\Delta = 1,30$  ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3419; 3333; 3262; 2935; 2868; 1604; 1452; 1338; 1256; 1157; 933; 759; 572.

Chirálna HPLC: Chiralpak IA, hexán/*i*PrOH (70/30), 230 nm, 0,5 mL/min,  $t_{\text{R}1} = 9,2$  min (minoritný),  $t_{\text{R}2} = 12,7$  min (majoritný), er = 4:96 (25 °C, homogénne prevedenie).

#### ***N*-(4-(3-Butyl-1,1-dioxid-2,3-dihydrobenzo[*d*]izotiazol-3-yl)fenyl)acetamid (19ch)**

Biela pevná látka (79 mg, 99 %).

b.t.: 258 – 259 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,97 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 7,75 (d,  $J=7,72$  Hz, 1H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,56-7,50 (m, 5H); 2,30-2,24 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 1,29-1,22 (m, 3H); 0,93-0,85 (m, 1H); 0,81 (t,  $J=7,12$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  168,3; 143,3; 138,4; 138,1; 134,4; 133,2; 129,2; 126,3; 124,4; 120,5; 118,9; 67,9; 25,8; 23,9; 22,1; 14,0.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$ : 359,1423; nájdené: 359,1431;  $\Delta = 2,23$  ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350; 3110; 2953; 2772; 1668; 1517; 1406; 1255; 1127; 968; 831; 523.

Chirálna HPLC: Chiralpak IA, hexán/*i*PrOH (70/30), 230 nm, 1 mL/min,  $t_{\text{R}1} = 9,52$  min (minoritný),  $t_{\text{R}2} = 11,89$  min (majoritný), er = 3:97 (40 °C, homogénne prevedenie), 5:95 (40 °C, heterogénne prevedenie).

#### **3-Butyl-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrobenzo[*d*]izotiazol 1,1-dioxid (19i)**

Biela pevná látka (70 mg, 99 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

b.t.: 170 – 171 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J=7,71$  Hz, 1H); 7,56 (td,  $J=7,66$ , 1,19 Hz, 1H); 7,49 (td,  $J=7,80$ , 0,94 Hz, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,26 (d,  $J=7,72$  Hz, 1H); 7,16 (m, 2H); 4,80 (s, 1H); 2,39 (ddd,  $J=14,23$ , 12,37, 4,18 Hz, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,31-2,26 (m, 1H); 1,50-1,41 (m, 1H); 1,39-1,31 (m, 2H); 1,07-0,99 (m, 1H); 0,87 (t,  $J=7,37$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,9; 139,5; 138,1; 134,5; 133,5; 129,7; 129,3; 126,1; 124,4; 121,4; 68,8; 40,2; 26,2; 22,8; 21,0; 14,0.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 0,5 mL/min,  $t_{R1}$  = 26,4 min (majoritný),  $t_{R2}$  = 32,0 min (minoritný), er = 97:3 (40 °C, homogénne prevedenie), 96:4 (40 °C, heterogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-(4-metoxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19j)**

Biela pevná látka (73 mg, 99 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

b.t.: 110 – 112 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (d,  $J=7,86$  Hz, 1H); 7,57 (t,  $J=7,50$  Hz, 1H); 7,50 (t,  $J=7,71$  Hz, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,25 (d,  $J=7,76$  Hz, 1H); 6,86 (m, 2H); 4,85 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,38 (td,  $J=14,19$ , 4,37 Hz, 1H); 2,28 (td,  $J=14,55$ , 4,37 Hz, 1H); 1,49-1,40 (m, 1H); 1,38-1,30 (m, 2H); 1,06-0,97 (m, 1H); 0,86 (t,  $J=7,33$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,3; 144,0; 134,5; 134,5; 133,5; 129,3; 127,5; 124,4; 121,4; 114,3; 68,6; 55,4; 40,2; 26,2; 22,8; 14,0.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 1 mL/min,  $t_{R1}$  = 13,6 min (minoritný),  $t_{R2}$  = 18,44 min (majoritný), er = 4:96 (40 °C, homogénne prevedenie), 99,3:0,7 (5 °C, homogénne prevedenie), 95:5 (40 °C, heterogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-(4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19k)**

Biela pevná látka (70 mg, 99 %).

b.t.: 191 – 192 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,71 (d,  $J=7,82$ , 1H); 7,61 (t,  $J=7,64$  Hz, 1H); 7,52 (t,  $J=7,67$  Hz, 1H); 7,42-7,40 (m, 3H); 6,74 (d,  $J=8,65$  Hz, 2H); 2,32 (td,  $J=10,15$  Hz, 4,55 Hz, 2H); 1,48-1,38 (m, 1H); 1,37-1,29 (m, 2H); 1,01-0,92 (m, 1H); 0,87 (t,  $J=7,35$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  158,0; 145,6; 135,6; 135,4; 134,4; 130,1; 128,4; 125,5; 121,6; 116,2; 69,6; 41,1; 27,3; 23,7; 14,3.

HRMS vypočítané pre  $[C_{17}H_{19}NO_3S+Na]^+$ : 298,0508; nájdené: 298,0512;  $\Delta = 1,31$  ppm.

FT-IR (ATR)  $cm^{-1}$ : 3328; 2956; 2868; 1613; 1513; 1452; 1362; 1272; 1158; 1054; 939; 834; 755; 525.

Chirálna HPLC: Chiralpak IA, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 1 mL/min,  $t_{R1} = 7,22$  min (minoritný),  $t_{R2} = 13,30$  min (majoritný), er = 6:94 (40 °C, homogénne prevedenie), 2:98 (5 °C, homogénne prevedenie), 6:94 (40 °C, heterogénne prevedenie).

### **3-Butyl-3-(3,5-dimetylfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (19I)**

Viskózný olej (73 mg, 99 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J=7,78$  Hz, 1H); 7,58 (t,  $J=7,56$  Hz, 1H); 7,50 (t,  $J=7,72$  Hz, 1H); 7,27 (d,  $J=7,94$  Hz, 1H); 7,12 (s, 2H); 6,93 (s, 1H); 4,81 (s, 1H); 2,38 (td,  $J=14,40, 4,08$  Hz, 1H); 2,30 (s, 6H); 2,28-2,25 (m, 1H); 1,51-1,42 (m, 1H); 1,39-1,31 (m, 2H); 1,05-0,96 (m, 1H); 0,87 (t,  $J=7,35$  Hz, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  143,8; 142,5; 138,7; 134,5; 133,5; 129,9; 129,3; 124,5; 123,9; 121,4; 68,9; 40,3; 26,2; 22,8; 21,6; 14,0.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 0,5 mL/min,  $t_{R1} = 10,9$  min (minoritný),  $t_{R2} = 12,6$  min (majoritný), er = 2:98 (40 °C, homogénne prevedenie), 97:3 (40 °C, heterogénne prevedenie).

### **3-(4-Hydroxyfenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (20a)**

Biela pevná látka (60 mg, 98 %).

b.t.: 200 – 202 °C.

$^1H$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,73 (d,  $J=7,61$  Hz, 1H); 7,59 (t,  $J=7,53$  Hz, 1H); 7,53 (t,  $J=7,53$  Hz, 1H); 7,35-7,32 (m, 3H); 6,74 (d,  $J=8,73$  Hz, 2H); 1,96 (s, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  158,1; 147,2; 135,6; 135,5; 134,4; 130,2; 128,6; 125,7; 121,5; 116,1; 66,0; 28,9.

HRMS vypočítané pre  $[C_{14}H_{13}NO_3S+Na]^+$ : 298,0508; nájdené: 298,0512;  $\Delta = 1,31$  ppm.

FT-IR (ATR)  $cm^{-1}$ : 3323; 3237; 2973; 2927; 1611; 1513; 1439; 1290; 1223; 1157; 1055; 945; 836; 748; 550.

Chirálna HPLC: Chiralpak IA, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 1 mL/min,  $t_{R1} = 7,1$  min (minoritný),  $t_{R2} = 9,3$  min (majoritný), er = 3:97 (25 °C, homogénne prevedenie).

### **3-(4-Metoxifyfenyl)-3-metyl-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (20b)**

Biela pevná látka (64 mg, 99 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>86</sup>).

b.t.: 136 – 137 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (d, *J*=7,8 Hz, 1H); 7,57 (dt, *J*=7,45 Hz, *J*=1,26 Hz, 1H); 7,52 (dt, *J*=7,45 Hz, *J*=1,26 Hz, 1H); 7,38-7,35 (m, 2H); 7,18 (d, *J*=7,86 Hz, 1H); 6,89-6,85 (m, 2H); 4,76 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,6; 145,7; 134,8; 134,6; 133,6; 129,3; 127,7; 124,6; 121,3; 114,3; 65,2; 55,4; 28,8.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 0,8 mL/min, *t*<sub>R1</sub> = 12,1 min (minoritný), *t*<sub>R2</sub> = 20,1 min (majoritný), er = 3:97 (25 °C, homogénne prevedenie), 4:96 (40 °C, homogénne prevedenie), 95:5 (40 °C, heterogénne prevedenie).

### **3-(4-Hydroxyfenyl)-3-fenyl-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (21a)**

Biela pevná látka (73 mg, 97 %).

b.t.: 100 – 101 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, *J*=7,82 Hz, 1H); 7,66 (t, *J*=7,76 Hz, 1H); 7,60 (t, *J*=7,82 Hz, 1H); 7,46 (d, *J*=7,97 Hz, 1H); 7,39-7,37 (m, 2H); 7,34-7,28 (m, 3H); 7,09-7,06 (m, 2H); 6,75-6,72 (m, 2H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, MeOD) δ 158,5; 145,2; 144,7; 136,2; 135,6; 134,1; 130,6; 130,3; 129,3; 128,9; 128,8; 127,9; 121,8; 116,0; 72,9.

HRMS vypočítané pre [C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup>: 338,0845; nájdené: 338,0849; Δ = 1,29 ppm.

FT-IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3412; 3257; 3061; 1612; 1512; 1272; 1154; 1066; 969; 832; 699; 570; 405.

Chirálna HPLC: Chiralpak IA, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 1 mL/min, *t*<sub>R1</sub> = 10,2 min (minoritný), *t*<sub>R2</sub> = 13,8 min (majoritný), er = 4:96 (25 °C, homogénne prevedenie).

### **3-(4-Metoxyfenyl)-3-fenyl-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (21b)**

Biela pevná látka (69 mg, 88 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>85</sup>).

b.t.: 67 – 68 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (dt, *J*=7,73, 0,91 Hz, 1H); 7,62 (td, *J*=7,67, 1,21 Hz, 1H); 7,56 (td, *J*=7,71, 1,07 Hz, 1H); 7,42-7,38 (m, 3H); 7,36-7,30 (m, 3H); 7,25-7,22 (m, 2H); 6,87-6,84 (m, 2H); 4,89 (s, 1H); 3,79 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,6; 143,5; 143,2; 135,2; 135,2; 133,3; 129,6; 129,2; 128,8; 128,4; 127,8; 126,7; 121,6; 114,1; 72,3; 55,4.

Chirálna HPLC: Chiralpak OD-H, hexán/iPrOH (80/20), 230 nm, 0,6 mL/min,  $t_{R1}$  = 18,3 min (minoritný),  $t_{R2}$  = 21,2 min (majoritný), er = 4:96 (25 °C, homogénne prevedenie).

### **3-(4-Hydroxyfenyl)-3-izopropyl-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (22a)**

Biela pevná látka (66 mg, 98 %).

b.t.: 214 – 216 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7,65 (d,  $J=7,71$  Hz, 1H); 7,57-7,53 (m, 3H); 7,49 (d,  $J=7,85$  Hz, 1H); 7,45 (t,  $J=7,68$  Hz, 1H); 6,77 (d,  $J=8,80$  Hz, 2H); 3,00 (sep,  $J=6,74$  Hz, 1H); 0,92 (d,  $J=6,73$  Hz, 3H); 0,72 (d,  $J=6,68$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  157,8; 145,3; 135,0; 134,7; 134,4; 130,0; 128,3; 125,2; 121,6; 116,3; 73,8; 36,6; 18,0; 17,1.

HRMS vypočítané pre  $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}+\text{Na}]^+$ : 326,0821; nájdené: 326,0824;  $\Delta$  = 1,07 ppm.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3471; 3427; 3257; 2973; 2877; 1613; 1515; 1450; 1363; 1262; 1154; 1126; 1013; 835; 752; 579.

Chirálna HPLC: Chiralpak IA, hexán/iPrOH (70/30), 230 nm, 1 mL/min,  $t_{R1}$  = 7,6 min (minoritný),  $t_{R2}$  = 18,3 min (majoritný), er = 12:88 (25 °C, homogénne prevedenie).

### **3-izopropyl-3-(4-metoxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]izotiazol 1,1-dioxid (22b)**

Biela pevná látka (70 mg, 99 %, získané spektrá v súlade s lit.<sup>86</sup>).

b.t.: 153 – 154 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J=7,84$  Hz, 1H); 7,59-7,55 (m, 2H); 7,53 (d,  $J=7,52$  Hz, 1H); 7,45 (t,  $J=7,73$  Hz, 1H); 7,32 (d,  $J=7,86$  Hz, 1H); 6,90-6,86 (m, 2H); 4,83 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,94 (sept,  $J=6,68$  Hz, 1H); 0,97 (d,  $J=6,71$  Hz, 3H); 0,81 (d,  $J=6,71$  Hz, 3H).

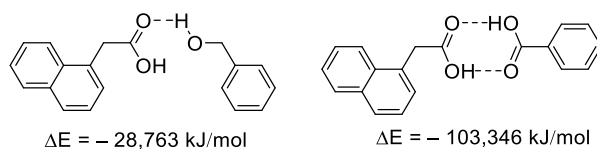
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,1; 143,7; 134,4; 133,7; 133,6; 129,1; 127,2; 123,9; 121,5; 114,4; 72,5; 55,4; 35,7; 17,8; 16,9.

Chirálna HPLC: Chiralpak AD-H, hexán/iPrOH (90/10), 230 nm, 1 mL/min,  $t_{R1}$  = 18,3 min (minoritný),  $t_{R2}$  = 25,5 min (majoritný), er = 16:84 (25 °C, homogénne prevedenie).

## 5 Výsledky s dôrazom na nové poznatky

### 5.1 Kovalentné, molekulárne otláčené polyméry pre selektívnu adsorpciu 1-naftyloctovej kyseliny

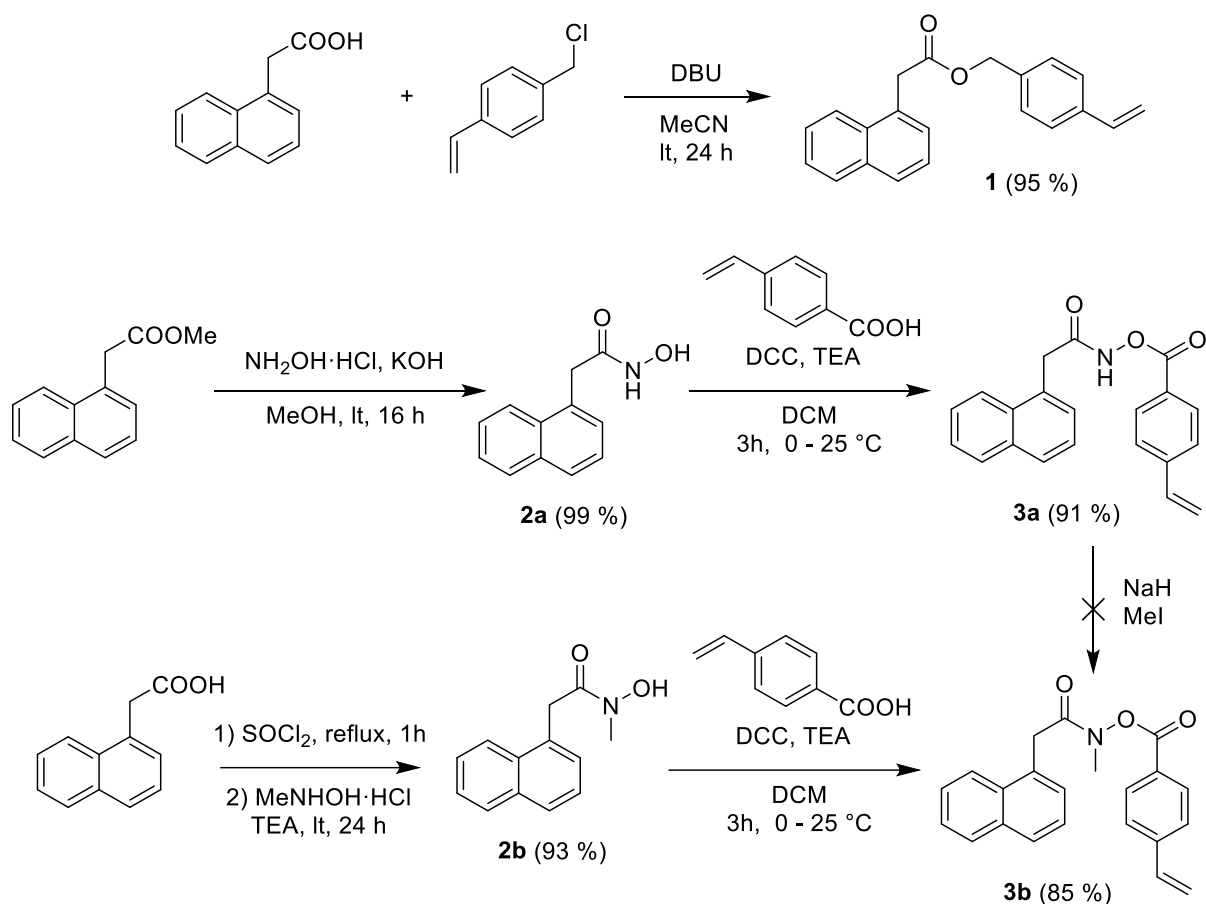
Použitie kovalentného prístupu pre prípravu MIPs, má v literatúre iba zriedkavé zastúpenie, a to aj napriek zjavným benefitom, ktoré poskytuje, a zároveň ich aplikácia je v literatúre dominantne používaná pre templáty nesúce –OH skupiny. Použitie kovalentného prístupu pre templáty nesúce –COOH skupinu, poskytujúcich totožné možnosti väzobných režimov, nebolo zatiaľ popísané. Práve overenie kovalentného prístupu bolo zvolené pre prípravu MIPs pre selektívnu adsorpciu 1-naftyloctovej kyseliny (NAA). Počas návrhu cieľových molekúl boli uvažované dva väzobné režimy spätného naviazania NAA (Schéma 33). Základný model spočíval vo využití templátu nesúceho 4-vinylbenzylový zvyšok naviazaný prostredníctvom esterovej väzby. Takto dizajnovaný monomér predstavoval najkratšiu a najlacnejšiu prípravu MIPs nesúceho zvyškovú –OH skupinu, ale zároveň s vedomým, že finálna veľkosť kavity po odstránení templátu bude o jeden atóm menšia ako samotná NAA. Následný model, eliminujúci nedostatky základného modelu, spočíval vo využití dlhšieho linkeru, poskytujúceho kavity odpovedajúcu veľkosťou NAA a taktiež prítomnosť zvyškovej –COOH skupiny na MIPs. Predpokladanou výhodou druhého modelu, bola aj vyššia väzobná energia vodíkovej väzby NAA s –COOH skupinou (DFT kalkulácia v úrovni teórie B3LYP, def2-SVP, G3 disperzná korekcia, vo vákuu) na MIPs v priebehu následného vychytávania NAA (Schéma 33).



**Schéma 33** Väzobná energia vodíkovej väzby medzi NAA a pomocnou skupinou na MIPs

#### 5.1.1 Syntéza monomérov

Cieľom práce bolo pripraviť molekulárne otláčený polymér pre selektívnu adsorpciu 1-naftyloctovej kyseliny. Pre zaistenie molekulárneho otláčku bola pripravená séria troch polymerizovateľných monomérov nesúcich fragment 1-naftyloctovej kyseliny, naviazanej prostredníctvom rôzneho typu labilnej väzby (Schéma 34) a ich následná polymerizácia, nasledovaná odstránením templátu.



**Schéma 34** Syntéza polymerizovateľných monomérov pre prípravu kovalentných MIPs

Monomér **1**, nesúci fragment NAA naviazaný prostredníctvom esterovej väzby bol pripravený nukleofilnou substitúciou NAA so 4-vinylbenzyl chloridom a použitia DBU ako bázy (Schéma 34).

Monomér **3a** bol pripravený pomocou 2 krokovej syntézy, pričom medziprodukt **2a** bol získaný nukleofilnou substitúciou metyl 1-naftylacetátu hydroxylamínom. Následne bol **2a** za podmienok karbodiimidového kaplingu so 4-vinylbenzoovou kyselinou prevedený na polymerizovateľný **3a** (Schéma 34). Počas čistiacich operácií bola u daného monoméru pozorovaná značne problematická rozpustnosť, ktorá by komplikovala aj následnú suspenznú kopolymerizáciu.

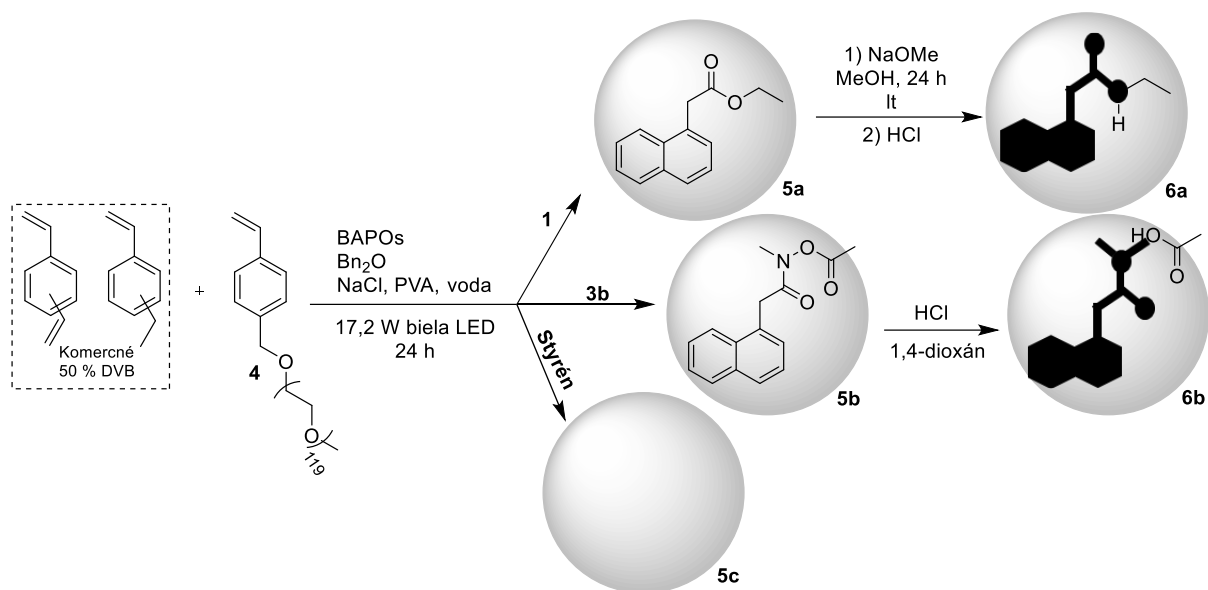
S cieľom zachovať veľkosť hydroxamátového linkeru a vylepšiť jeho rozpustnosť bol navrhnutý monomér **3b** nesúci *N*-Me hydroxamátový linker. Prvá možnosť o prípravu **3b** spočívala vo využití už pripraveného **3a** a jeho deprotonácii nasledovanej metyláciou hydroxamátového N. Tento prístup sa preukázal ako nevhodný, pričom dochádzalo k rozloženiu vychádzajúceho **3a**. Druhou stratégiou bola 3 kroková syntéza vychádzajúca z NAA, jej prevedením na acylchlorid a následnou nukleofilnou substitúciou s *N*-Me hydroxylamínom bol získaný medziprodukt **2b**, ktorý bol ako aj v predchádzajúcom prípade prevedený na finálny monomér **3b**, za podmienok karbodiimidového

kaplingu so 4-vinylbenzoovou kyselinou (Schéma 34). U finálneho monoméru bolo kvalitatívne pozorované zlepšenie rozpustnosti v organických rozpúšťadlách oproti monoméru **3a**.

### 5.1.2 Syntéza a charakterizácia kopolymérov

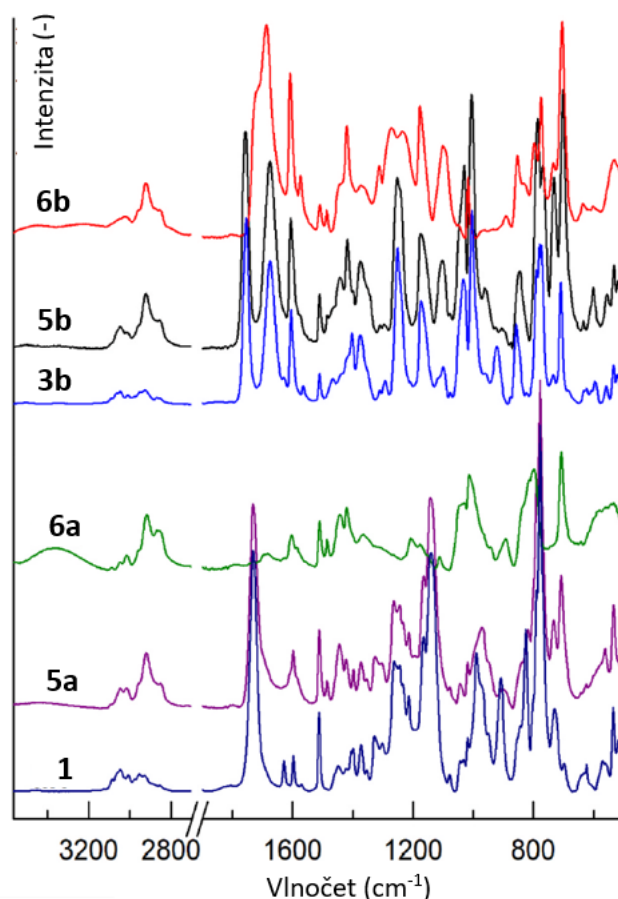
Pripravené monoméry **1** a **3b** boli polymerizované za podmienok suspenznej kopolymerizácie indukovanou viditeľným svetlom s využitím fotoinicátora BAPOs (Schéma 35). Zvolená technika umožnila prípravu požadovaných polymérov vo vysokých výťažkoch (>80 %), a to aj vďaka jednoduchému prevedeniu nevyžadujúcemu zahrievanie, ktoré na základe zmien teploty vo fázových hustotách môže spôsobovať agregáciu vznikajúceho polyméru a tým znižovanie výťažku polymerizácie. Počiatočné experimenty poukázali na veľmi nízku zmáčavosť pripravených polymérov vo vode. Pre dosiahnutie vyššej zmáčavosti bol do zmesi monomérov pridaný 4-vinylbenzyloxy mPEG5000 (**4**) (5 %), čím bol dosiahnutý požadovaný efekt. V priebehu prvých optimalizácií bolo taktiež zistené, že polyméry pripravené s vyšším stupňom zosieťovania (30 mol % DVB vs. 20 mol % DVB), a s väčším množstvom porogénu (3 ml Bn<sub>2</sub>O/1g monomérov vs. 1 ml Bn<sub>2</sub>O/1 g monomérov) poskytujú lepšie výsledky.

Vzhľadom k odlišnému charakteru labilnej väzby použitej pre zachytenie templátu, museli byť zvolené odlišné podmienky pre jeho následné odstránenie. V prípade **5a** nesúceho templát naviazaný prostredníctvom esterovej väzby bolo jeho odstránenie vykonané alkoholýzou za využitia MeONa (16 h, lt), nasledované premytím kyselinou pre zaistenie dostupnej –OH skupiny. Odlišný postup musel byť zvolený pre **5b**, nesúci templát naviazaný pomocou *N*-Me hydroxamátového linkeru, kedy by v prípade použitia alkoholýzy nezostávala voľná –COOH skupina potrebná pre následné selektívne vychytávanie NAA. V tomto prípade bola použitá kyslá hydrolyza pomocou vodnej HCl (reflux v 1,4-dioxáne, 16 h) (Schéma 35).



**Schéma 35** Príprava MIPs suspenznou polymerizáciou a následné odstránenie templátu

V oboch prípadoch bolo odstránenie templátu potvrdené pomocou FT-IR spektroskopie absenciou charakteristických vibračných pásov a taktiež propagáciou nových vibračných pásov –OH/–COOH skupín. Pre polyméry **6a** odvodené od monoméru **1** bola pozorovaná absencia karbonylových vibračných pásov s vlnočtom 1730 a 1142  $\text{cm}^{-1}$ , výrazne sa propagujúcich v **1** a **5a**, a následné objavenie nového vibračného pásu s vlnočtom 3364  $\text{cm}^{-1}$ , odpovedajúceho –OH skupine. Pre polyméry **6b** odvodené od monoméru **3b** bola evidentné vymiznutie karbonylových vibračných pásov od hydroxamátového fragmentu (1754 a 1675  $\text{cm}^{-1}$ ), ktoré sa výrazne propagovali v **3b** a **5b**. Veľmi málo výrazná bola vibrácia –COOH skupiny, ktorej nízka intenzita bola vysvetlená rigidným charakterom polymérnej matrice, znemožňujúcej tvorbu vodíkových väzieb (Obrázok 2).



**Obrázok 2** FT-IR spektrá pripravených monomérov a polymérov pred a po odstránení templátu

Pripravené polyméry **5a-c**, **6a-b** boli ďalej podrobené analýze veľkosti povrchu pomocou BET a BJH analýz, pričom bolo preukázané 1,1 – 1,6 násobné zvýšenie veľkosti povrchu a taktiež 1,4 – 2 násobne zväčšenie objemu pórov po odstránení templátu. Získané hodnoty síce poukazujú na úspešné odstránenie templátu, ale ich absolútna hodnota bola o dosť nižšia, ako je pre daný typ polymérov typické. Na základe tohto faktu boli polyméry podrobené aj analýze botnavosti vo vybraných rozpúšťadlách (voda, 50% zmes etanol:voda, etanol), pričom pripravené polyméry disponovali nezanedbateľnou botnavosťou (1,4 – 3,1 ml/g), ktorá naznačuje že v nabotnanom stave dochádza k navýšeniu efektívnej veľkosti pórov (Tabuľka 37).

**Tabuľka 37** Charakterizácia povrchu polymérov pomocou BET, BJH a botnavosti

#	Polymér	Veľkosť povrchu (m <sup>2</sup> /g)	Objem pórov (cm <sup>3</sup> /g)	Botnavosť (ml/g)		
				EtOH	EtOH:Voda (1:1)	Voda
1	5a	7,2 ± 0,1	0,005 ± 0,001	-	-	-
2	5b	8,4 ± 2,3	0,009 ± 0,003	-	-	-
3	5c	6,8 ± 0,6	0,008 ± 0,001	1,4	1,4	1,5
4	6a	7,8 ± 0,9	0,007 ± 0,001	2,9	3,1	2,5
5	6b	12,8 ± 2,3	0,015 ± 0,002	2,9	3,1	2,5

### 5.1.3 Testovanie adsorpčnej aktivity

Pre testovanie schopnosti polyméru vychytávať NAA z roztoku bol ako pracovný roztok zvolený  $10^{-3}$  mol/l roztok NAA. Vzhľadom k predpokladu, že dominantnou hnacou silou pre naviazanie NAA na povrch polymérov bude tvorba vodíkovej väzby s pomocnými visiacimi skupinami na povrchu polyméru (–OH, –COOH), bolo nutné použiť pracovný roztok, ktorý by potlačil disociáciu NAA ( $pK_a = 4,23$ , voda). Z tohto dôvodu bol použitý glycín-HCl pufer ( $c = 0,1$  mol/l) s hodnotou  $pH = 2,6$ , ktorý zároveň disponuje zwitteriónovým charakterom a nebude preferovaný pre vstup do nepolárnej polymérnej matrice.

Množstvo použitého sorbentu pre počiatočné experimenty bolo zvolené na 10 % (50 mg) z celkového objemu pracovného roztoku (0,5 ml). Ako referenčný čas bola zvolená 1 h a to najmä z dôvodu, akceptovateľnej časovej náročnosti prípadnej rutinej analýzy. Zvyškový obsah NAA v roztoku po odstránení polyméru bol stanovený pomocou voltametrickej analýzy za využitia BDDE a etanolickeho roztoku  $H_2SO_4$  (0,6 mol/l v 30 % EtOH), ako pomocného elektrolytu. Obsah NAA bol určený metódou štandardného prídavku pri hodnote napätia 1416 mV.

**Tabuľka 38** Počiatočné testovanie pripravených MIPs

#	Polymér (50 mg)	Záchyt NAA (%) <sup>1</sup>
1	5a	75
2	5b	42
3	5c	23
4	6a	>98
5	6b	>98

Aparatúra umiestnená do ultrazvukového kúpeľa, <sup>1</sup> z 0,5 ml zásobného roztoku ( $c_{NAA} = 10^{-3}$  mol/l,  $c_{pufer} = 0,1$  mol/l,  $pH_{pufer} = 2,6$ ), 1 h, 20 °C, 2 kvapky EtOH

Všetky pripravené polyméry boli podrobené základnému vychytávaciemu experimentu, pri ktorom bolo preukázané, že aj navzdory malému povrchu pripravených polymérov, dochádza k výraznému naviazaniu NAA zo zásobného roztoku (Tabuľka 38). Polyméry pred odstránením templátu (**5a**, **5b**) a porovnávaci neselektívny polymér (**5c**) vykazovali relatívne nízku ochotu pre vychytávanie NAA z roztoku odpovedajúcej nešpecifickej adsorpcii NAA (Tabuľka 38, #1 – 3). Polyméry po odstránení templátu (**6a**, **6b**) poskytli prakticky kvantitatívny záchyt NAA, čo môže potvrdzovať predpokladané špecifické naviazanie NAA ako formou molekulového odtlačku, tak aj prítomnosťou zvyškovej pomocnej skupiny na povrchu polyméru (Tabuľka 38, #4, 5). Prekvapivým zistením bola rovnaká úspešnosť polyméru **6a** a **6b**, pretože bolo predpokladané, že MIP **6b** pripravený z *N*-metylhydroxamátovým linkerom bude viac aktívnejší ako **6a**, a to z dôvodu väčšej veľkosti kavity,

ktorá by svojou veľkosťou mala odpovedať NAA, a taktiež na základe vyššej väzobnej energie medzi COOH– skupinou na povrchu **6b** a COOH– skupinou NAA (Schéma 33).

Získané výsledky teda preukazujú, že účinnosť adsorpcie NAA na MIP nie je výrazne závislá na veľkosti povrchu MIP v suchom stave, ani na veľkosti kavity po odstránení templátu z MIP, a ani na type zvyškovej pomocnej skupiny na povrchu MIP. Výraznú úlohu zohráva práve botnavosť MIP v danom prostredí, ktorá umožňuje ľahší prístup NAA ku kavite jej molekulového odtlačku s prítomnou voľnou pomocnou skupinou.

MIP **6a** a **6b** boli následne použité pre optimalizáciu prevedenia vychytávania NAA z roztoku. Ako prvé bolo optimalizované množstvo MIP **6a** a **6b** potrebné pre kvantitatívne zachytenie NAA a taktiež porovnanie záchytu na neselektívny **5c** (Tabuľka 39). Zo získaných výsledkov bolo identifikované ideálne množstvo MIP **6a** a **6b** ako 40 mg, postačujúce pre kvantitatívny záchyt NAA (Tabuľka 39, #4). V prípade použitia neselektívneho **5c** bol aj pri 2 násobne vyššej navážke (80 mg) dosiahnutý záchyt NAA iba na úrovni 30 % (Tabuľka 39, #8).

**Tabuľka 39** Optimalizácia množstva MIPs pre vychytávanie NAA

#	Množstvo polyméru (mg)	Záchyt NAA (%) <sup>1</sup>		
		5c	6a	6b
1	10	-	91	84
2	20	-	93	95
3	30	22	97	95
4	40	22	>98	>98
5	50	24	98	98
6	60	25	98	93
7	70	25	>98	92
8	80	30	>98	94

Aparatúra umiestnená do ultrazvukového kúpeľa, <sup>1</sup> z 0,5 ml zásobného roztoku ( $C_{NAA} = 10^{-3}$  mol/l,  $C_{puf} = 0,1$  mol/l,  $pH_{puf} = 2,6$ ), 1 h, 20 °C, 2 kvapky EtOH

Následne bol optimalizovaný čas potrebný pre kvantitatívne zachytenie NAA, pričom pre oba MIPs bol identifikovaný najnižší čas dostačujúci pre kvantitatívny záchyt NAA, a to 30 min pre **6a** (Tabuľka 40, #3) a 10 min v prípade použitia **6b** (Tabuľka 40, #1).

**Tabuľka 40** Optimalizácia času pre vychytávanie NAA

#	Čas (min)	Záchyt NAA (%) <sup>1</sup>	
		6a (40 mg)	6b (40 mg)
1	10	96	>98
2	20	97	>98
3	30	98	>98
4	40	>98	98
5	50	>98	>98
6	60	>98	>98

Aparatúra umiestnená do ultrazvukového kúpeľa, <sup>1</sup> z 0,5 ml zásobného roztoku ( $c_{NAA} = 10^{-3}$  mol/l,  $c_{puf} = 0,1$  mol/l,  $pH_{puf} = 2,6$ ), 1 h, 20 °C, 2 kvapky EtOH

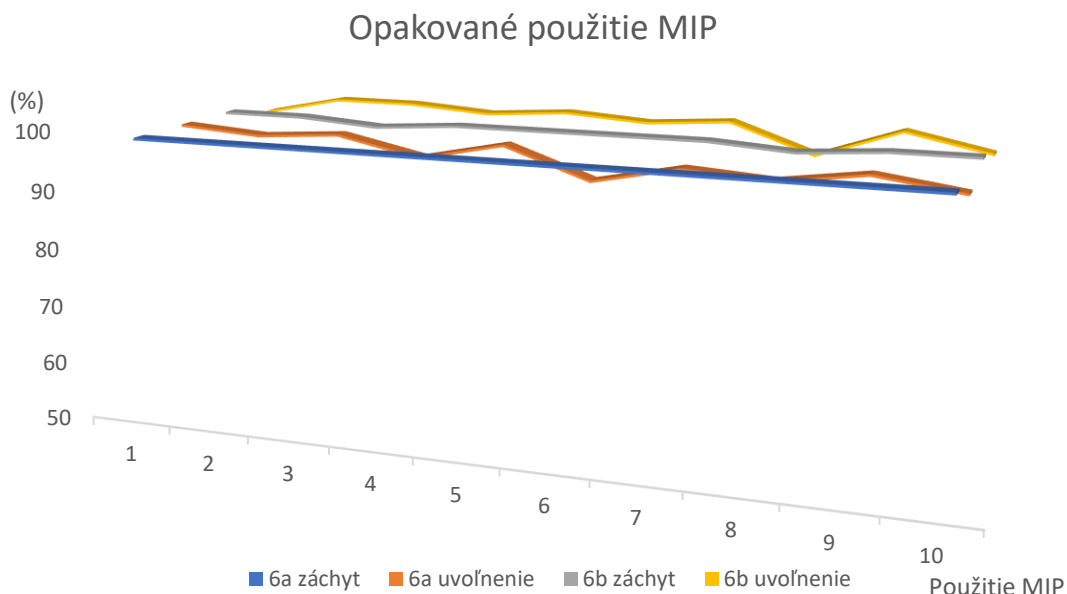
S cieľom overiť pravdivosť kvantitatívneho záchytu NAA a prípadné následné opakované požitie MIP boli uskutočnené pokusy pre dosiahnutie kvantitatívneho uvoľnenia NAA z povrchu MIP (Tabuľka 41). V prípade použitia vodného roztoku NaOH ( $c=1$  mol/l) a teploty 80 °C bolo dosiahnuté iba minimálne uvoľnenie NAA do roztoku (Tabuľka 41, #1). Zámenou elučného roztoku za EtOH bolo pozorované výraznejšie uvoľnenie NAA, ale ktoré by bolo pre kvantitatívne uvoľnenie príliš zdĺhavé. Ako ideálny elučný systém bol identifikovaný etanolický roztok NaOH (0,1 mol/l, voda:etanol=1:1), s ktorým bolo za 10 min pri teplote 50 °C dosiahnuté kvantitatívne uvoľnenie NAA do roztoku (Tabuľka 41, #5).

**Tabuľka 41** Optimalizácia uvoľňovania NAA z MIPs

#	Elučný systém	MIP	Čas (min)	Teplota (°C)	Uvoľnená NAA (%)
1	vodný NaOH (1 mol/l)	6b	30	80	<5
2	EtOH	6b	5	30	60
3		6b	20	30	80
4	etanolický NaOH (0,1 mol/l, voda:etanol=1:1)	6b	5	30	90
5		6a/6b	10	50	>98

Aparatúra umiestnená do ultrazvukového kúpeľa

Po úspešnej identifikácii elučného systému, bola uskutočnená séria experimentov overujúcich možnosť opakovaného použitia MIPs **6a** a **6b**, preukazujúca že oba MIP si aj po 10 cykloch záchytu a uvoľnenia NAA, stále zachovávajú svoje pôvodné vlastnosti (Obrázok 3), čo zároveň preukazuje vhodnosť ich prípravy z hľadiska použitého sieťovadla.<sup>87</sup>



Aparatúra umiestnená do ultrazvukového kúpeľa; Záchyt: z 0,5 ml zásobného roztoku ( $c_{\text{NAA}} = 10^{-3}$  mol/l,  $c_{\text{puf}} = 0,1$  mol/l,  $\text{pH}_{\text{puf}} = 2,6$ ), 1 h, 20 °C, 2 kvapky EtOH, **6a**:30 min, **6b**:10 min. Uvoľňovanie: etanolický NaOH (0,1 mol/l, voda:etanol, 1:1), 10 min, 50 °C

**Obrázok 3** Testovanie opakovaného použitia MIPs

#### 5.1.4 Analýza reálneho vzorku

Optimalizované podmienky použitia **6b** boli aplikované aj pre simulovanú analýzu reálneho vzorku, za použitia zásobného roztoku NAA pripraveného vo vodovodnej alebo studničnej vode a následnou úpravou  $\text{pH} < 3$  pomocou HCl. Získané výsledky vo zvolenom prostredí preukázali rovnakú účinnosť ako v prípade modelového systému, a to ako pre záchyt NAA, tak aj pre jej následné uvoľnenie (Tabuľka 42).

**Tabuľka 42** Testovanie MIPs pre analýzu reálneho vzorku

#	Zdroj vody	Záchyt NAA (%) <sup>1</sup>	Uvoľnená NAA (%) <sup>2</sup>
1	Mestský vodovod	>98	>98
2	Studňa	>98	>98

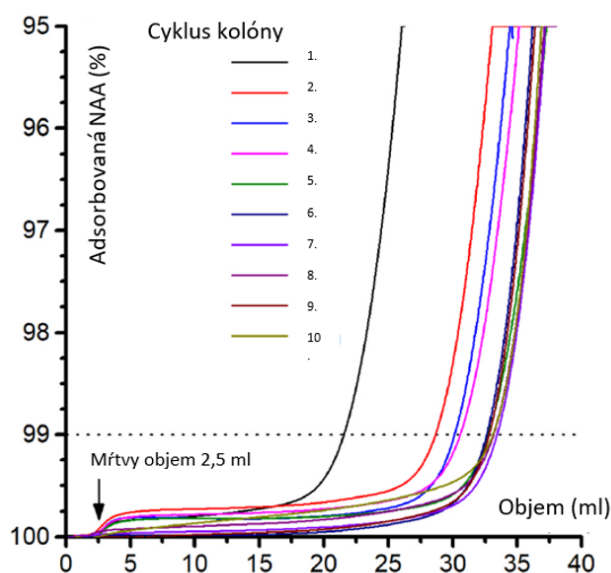
<sup>a</sup> Zo zásobného vodného roztoku NAA ( $10^{-3}$  mol/l) upraveného na  $\text{pH} = 2,8$  s HCl, 30, min, 20 °C, 2 kvapky EtOH.

<sup>b</sup> Pomocou 0,1 mol/l etanolického roztoku NaOH (etanol:voda, 1:1), 10 min, 50 °C.

#### 5.1.5 Testovanie adsorpčnej aktivity v prietokovom usporiadaní

Vzhľadom k ambicióznym výsledkom **6a** a **6b**, dosiahnutým pri recyklačných experimentoch vo vsádzkovom usporiadaní, boli uskutočnené pokusy o overenie životnosti MIP v kontinuálnom prevedení. Do kontinuálneho systému bol testovaný iba **6a** a to na základe jeho jednoduchšej a rýchlejšej syntézy, poskytujúcej porovnateľné výsledky ako **6b**. Daný systém pozostával z naplnenia

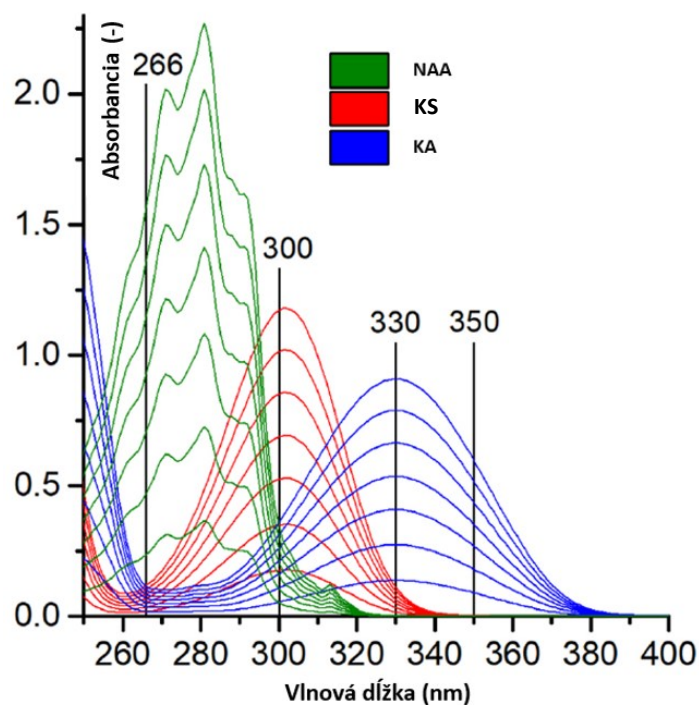
polyetylénovej kolóny so **6a** (0,81 g) v 30% vodnom metanole, následne bola kolóna opatrená vhodnými uzávermi s možnosťou prívodu a odvodu roztoku, pričom proces vychytávania NAA bol sledovaný pomocou UV-Vis detektora pripojeného na výstup kolóny. V danom prevedení bolo uskutočnených 10 experimentov, z ktorých je zrejmé, že mŕtvy objem kolóny v danom usporiadaní predstavoval 2,5 ml. V priebehu prvých 4 experimentov bolo pozorované postupné kondicionovanie **6a**, kedy dochádzalo k postupnému navyšovaniu kapacity MIP a v následných pokusoch už bolo pozorované ustálenie kapacity pri objeme 30 ml zásobného roztoku NAA ( $1 \cdot 10^{-2}$  mol/l, pH = 2,8, 30% vodný metanol), čo odpovedá kapacite 0,373 mmol NAA/g **6a** (Obrázok 4). Po každom nasýtení kolóny bola zachytená NAA uvoľnená pomocou roztoku NaOH (0,1 mol/l) v 30% vodnom metanole, a na kolóne zostalo zachytené menej ako 0,25 % NAA (obr. Plocha medzi mŕtvym objemom a nasýtením kolóny).



Obrázok 4 Testovanie MIPs v prietokovom usporiadaní

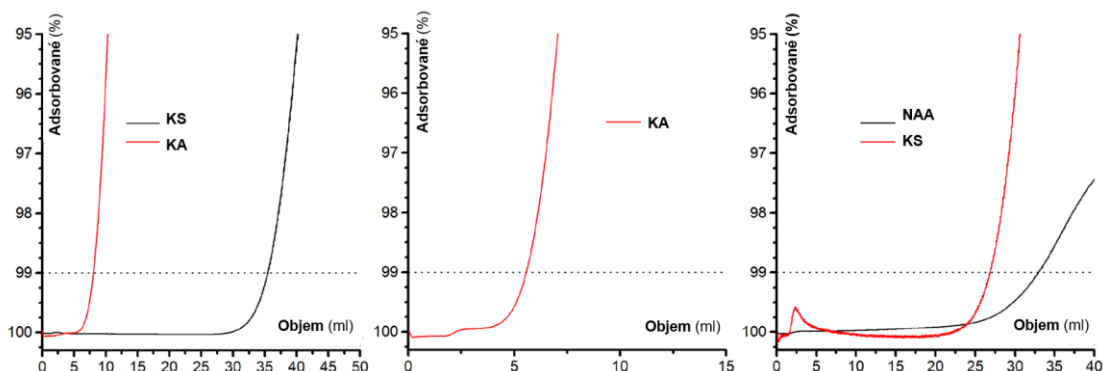
### 5.1.6 Testovanie selektivity MIP v prietokovom usporiadaní

Selektívna afinita MIPs pre konkrétnu zlúčeninu zo zmesi viacerých látok je dôležitou vlastnosťou MIPs. Pre zhodnotenie selektivity pripraveného **6a** boli zvolené 2 karboxylové kyseliny, bežne používané ako stimulátory rastu rastlín a to kyselina antranilová (KA) a kyselina salicylová (KS). Pre hodnotenie selektivity bola použitá rovnaká kolóna naplnená **6a** ako pre hodnotenie adsorpčnej kapacity, napojená na UV-Vis detektor s diódovým polom. Od príslušných kyselín (NAA, KA, KS) boli zmerané ich absorpčné spektrá v UV-Vis oblasti, na základe ktorých možno za pomoci Lambert-Beerovho zákona určiť ich kvantitatívne zastúpenie (Obrázok 5).



**Obrázok 5** Absorpčné spektrá NAA, KS a KA

Pre hodnotenie selektivity boli použité zásobné roztoky kyselín s koncentráciou  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/l v 30% vodnom metanole. V prípade čistej KA bolo preukázané, že **6a** vykazuje iba minimálnu afinitu ku KA, a k jej záchytu nedochádza už po 2 kolónových objemoch (5 ml). V prípade čistej KS bola pozorovaná výraznejšia afinita **6a** pre jej záchyt, kedy k záchytu dochádzalo po 14 kolónových objemoch, čo odpovedá polovičnej kapacite ako pre NAA (Obrázok 6). V prípade binárnych zmesí (KA+NAA, KS+NAA) dochádzalo k presýteniu detektoru kyselinou s nižšou sorpčnou kapacitou a podrobná časová analýza UV-Vis spektra v oblasti platnosti Lambert-Beerovho zákona potvrdila dominantné zastúpenie kyseliny s nižšou sorpčnou afinitou k **6a** v eluovanej zmesi.



**Obrázok 6** Testovanie selektivity MIPs v prietokovom usporiadaní

## 5.2 Heterogénny katalyzátor pre enantioselektívnu adíciu arylboronových kyselín na cyklické ketimíny

Vzhľadom k faktu, že produktami adície arylboronových kyselín na cyklické ketimíny sú farmaceuticky aktívne zlúčeniny benzosultámy, je relevantné preskúmať možnosť ich prípravy prostredníctvom kontinuálneho prietokového reaktora. Ich príprava je v literatúre popísaná za katalýzy prechodnými kovmi ako Pd, Rh, Co alebo Ni. Na základe úspešných predchádzajúcich štúdií zameraných na imobilizáciu pyridín-oxazolínových (PyOx) ligandov sa podkladom pre túto prácu stal výskum publikovaný Yang, využívajúci homogénnu katalýzu pomocou katalytického komplexu Pd(TFA)<sub>2</sub> s *t*-BuNicox ligandom. Daný katalytický systém v homogénnom prostredí poskytoval opticky obohatené cyklické sulfónamidy vo výborných výťažkoch a vysokej enantioselektivite. Príprava *t*-BuNicoxu, predstavuje 4 krokovú syntézu, poskytujúcu finálny ligand v relatívne nízkom výťažku (54 %) (Schéma 36). Za základe tohto faktu bol navrhnutý alternatívny ligand typu PyOx, ktorý by následne ponúkal aj možnosť imobilizácie na pevný nosič.

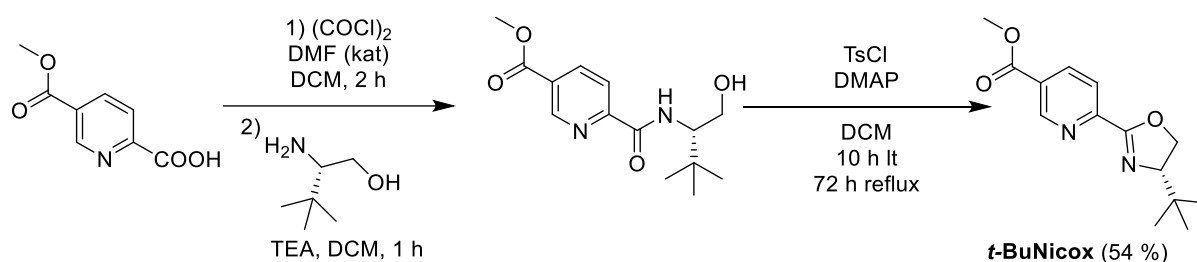
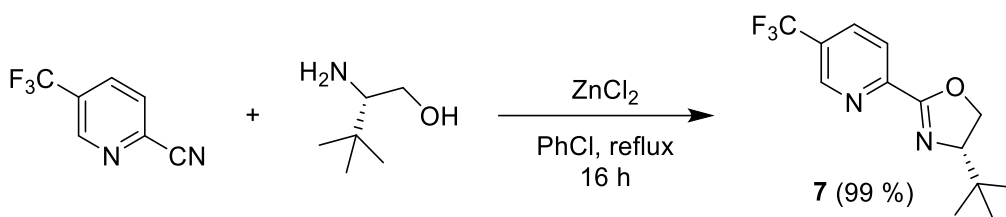


Schéma 36 Syntéza *t*-BuNicox

### 5.2.1 Príprava homogénneho ligandu 7

Ligand **7** bol navrhnutý ako alternatíva k *t*-BuNicox ligandu, použitému v pôvodnej práci. Štruktúrnou zmenou na navrhnutom ligande bola zámena elektrón-akceptornej skupiny MeOOC– v polohe 5, F<sub>3</sub>C– skupinou, kedy prekursor pre prípravu **7** je komerčne ľahko dostupný, čo podporuje atraktivitu jeho použitia pre syntézu v priemyslovom meradle a taktiež eliminuje riziko degradácie ligandu prostredníctvom hydrolýzy esterovej skupiny. Príprava **7** je v literatúre popísaná prostredníctvom kondenzačnej reakcie 5-trifluórmetyl-pikolínitrilu s opticky čistým *L*-*terc*-leucinolom, za katalýzy 20 mol % ZnOTf, poskytujúca produkt vo výťažku 71 %. Optimalizáciou reakčných podmienok, spočívajúcich v použití 300 mol % ZnCl<sub>2</sub> namiesto 20 mol % ZnOTf popísaných v literatúre, bol **7** pripravený v kvantitatívnom výťažku a bez potreby chromatografického čistenia (Schéma 37).

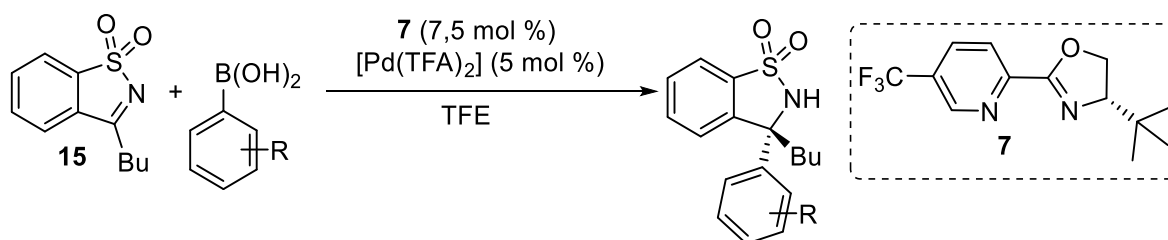


**Schéma 37** Syntéza ligandu **7**

### 5.2.2 Testovanie katalytickej účinnosti ligandu **7** v homogénnom prostredí

Vzhľadom k štruktúrnej obmene elektrón-akceptornej skupiny na ligande bola vykonaná séria experimentov overujúcich vhodnosť ligandu pre adíciu arylborónových kyselín na 3-butylbenzo[*d*]izotiazol 1,1-dioxid (**15**), za podobných podmienok pôvodného protokolu (Tabuľka 43). Už počiatočné výsledky preukázali výbornú aktivitu **7**, konkurujúcemu pôvodne použitému *t*-BuNicoxu. Na základe tohto faktu bola séria experimentov viac rozšírená pre lepšie odhalenie potenciálu ligandu **7**. V priebehu experimentov bola sledovaná konverzia vychádzajúcej látky na produkt prostredníctvom <sup>1</sup>H NMR spektroskopie, za účelom stanovenia čo najpresnejšej reakčnej doby potrebnej pre dosiahnutie kvantitatívnej konverzie.

**Tabuľka 43** Testovanie katalytickej účinnosti **7** v homogénnom prostredí



#	R	t (°C)	Čas (h)	Výťažok (%)	er <sup>1</sup>
1	3-Me	40	12	99	97:3
2	H		24	98	99:1
3	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)		12	98	97:3
4	3-OMe		24	60	98:2
5	4-F		24	64	98:2
6	3-Cl, 4-OH		24	84	95:5
7	3-OH		24	76	98:2
8	2-OH		24	89	96:4
9	4-NHCOCH <sub>3</sub>		6	99	97:3
10	4-Me		4	99	97:3
11	4-OMe	40	2	99	96:3
12		5	24	99	99:1

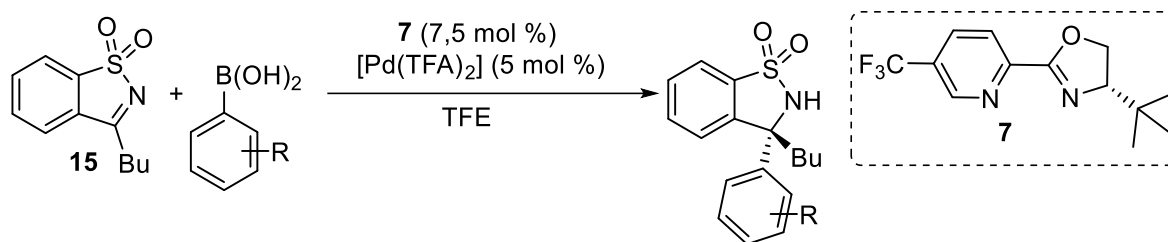
#	R	t (°C)	Čas (h)	Výťažok (%)	er <sup>1</sup>
13	4-OH	40	2	97	94:6
14		25	5	96	97:3
15		5	24	99	98:2
16	3,5-diMe	40	12	99	98:2

Reakcia prevedená v otvorenej 50 ml skúmavke, <sup>1</sup>Stanovené pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou

Získané údaje preukazujú, že v dôsledku prítomnosti elektrón-donorných skupín nachádzajúcich sa v polohe 3-/4- na benzénovom jadre arylborónovej kyseliny, dochádza k urýchľovaniu reakcie a najvyššia frekvencia turnoverov (TOF) bola pozorovaná u 4-hydroxyfenyloborónovej kyseliny (Tabuľka 43, #13 – 15). Ďalšie navýšenie donorného charakteru substituentu arylborónovej kyseliny, už neprineslo požadované urýchlenie reakcie, kedy v prípade použitia (4-dimetylamino)fenyloborónovej kyseliny bola pozorovaná iba minimálna konverzia v zmysle adičnej reakcie (Tabuľka 44, #16). V tomto prípade bol ako hlavný produkt pozorovaný protodeborylačný produkt a to *N,N*-dimetylanilín vznikajúci v teplotnom rozmedzí 5 – 40 °C. Naopak v prípade použitia arylboronových kyselín, nesúcich elektrón-akceptornú skupinu v polohe 3-/4- na benzénovom jadre, dochádza k spomaleniu reakcie (Tabuľka 43, #4,5).

Najväčšiu výzvu predstavovala adícia 2- substituovaných arylboronových kyselín, kedy do úvahy prichádzala substitúcia –OMe skupinou, ale prítomnosť tohto substituentu doplnená prípadne ďalšou –OMe skupinou v polohe 4- nevedla k uspokojivým výsledkom (Tabuľka 44, #4). Prekvapivým zistením bolo poskytnutie produktu adície 2-hydroxyfenyloborónovej kyseliny, ktorý bol izolovaný vo vysokom výťažku (86 %) a taktiež vysokom enantiomérom prebytku (96:4 er), za veľmi miernych reakčných podmienok (25 °C, 24 h) (Tabuľka 43, #8). Pôvodne bolo uvažované, že jej vysoká reaktivita môže byť spôsobená tvorbou vodíkovej väzby, ktorá by nebola možná pre 2-Me/2-OMe fenyloboronovú kyselinu. DFT výpočty založené na známych energetických profiloch preukázali, že v rýchlosť určujúcom kroku nie je síce preferovaná tvorba vodíkovej väzby, ale jej uplatnenie môže napomáhať špecifickej koordinácii v stupni predchádzajúceho rýchlosť určujúceho stupňa.

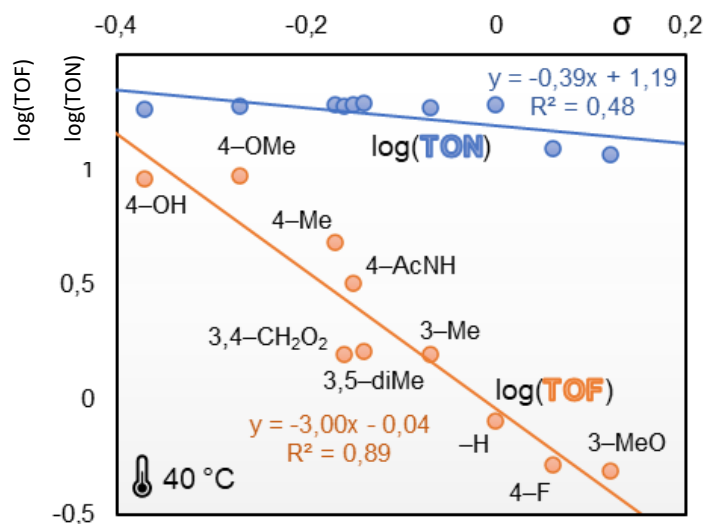
**Tabuľka 44** Testovanie katalytickej účinnosti 7 v homogénnom prostredí č.2



#	R	t (°C)	Čas (h)	<sup>1</sup> H NMR konverzia (%)
1		40	24	26
2	2-OMe	60	24	28
3	3, 5-diOMe	40	24	28
4	2, 4-diOMe	40	24	17
5		40	24	16
6	4-N(Me) <sub>2</sub>	40	2	16
7		5	24	10

Reakcia prevedená v otvorenej 50 ml skúmavke

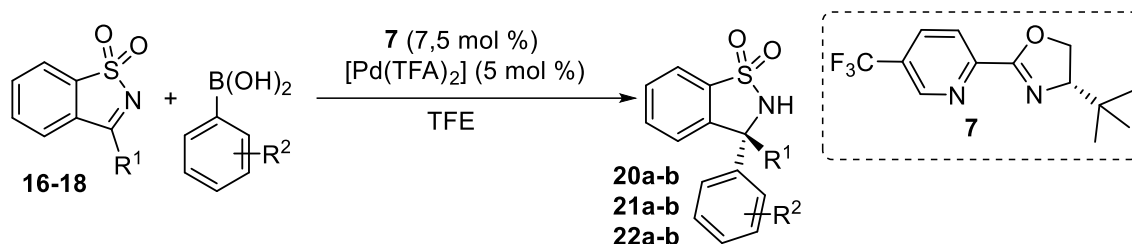
Získané experimentálne údaje boli použité pre výpočet charakteristík katalyzátora TON a TOF, a tie boli následne použité do Hammetovej korelácie (Obrázok 7). Získaná korelácia bola použitá ako kritérium hodnotenia mechanizmu reakcie, kedy negatívna hodnota  $\rho$ -konštanty súhlasí s predpokladaným mechanizmom, v ktorom dochádza k stabilizácii arylpaládiového katiónu pomocou elektrón-donorného substituentu v priebehu rýchlostí určujúceho kroku, čo zároveň predstavuje migračnú inerciu nielen ako rýchlosť určujúci ale taktiež ako enantioselektivitu určujúci stupeň.



Obrázok 7 Hammettova korelácia

Séria experimentov v homogénom prostredí bola následne rozšírená o adície 4-hydroxyfenylborónovej kyseliny a 4-metoxyfenylborónovej kyseliny na rôzne substituované cyklické ketimíny (Tabuľka 45). Všetky substráty poskytovali produkty adície za miernych podmienok (25 °C) vo vysokých výťažkoch a taktiež uspokojivých er. Miernou výnimkou bol substrát nesúci *iPr* skupinu, u ktorého bol pozorovaný pokles er v porovnaní s ostatnými substrátmi (Tabuľka 45, #4, 5). Daný pokles er bol prisúdený práve prítomnosti *iPr* skupiny, disponujúcej vysokou flexibilitou ale zároveň aj sterickou náročnosťou čím môže negatívne ovplyvňovať stereochemický priebeh reakcie.

Tabuľka 45 Rozšírenie série homogénnych experimentov



#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	t (°C)	Čas (h)	Výťažok (%)	er <sup>1</sup>
1		4-OH	25	7	98	97:3
2	Me	4-OMe	25	7	99	97:3
3		4-OMe	40	4	99	96:4
4	<i>iPr</i>	4-OH	25	16	98	88:12
5		4-OMe		16	99	84:16
6	Ph	4-OH	25	24	97	96:4
7		4-OMe		24	88	96:4

Reakcia prevedená v otvorenej 50 ml skúmavke, <sup>1</sup>Stanovené pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou

### 5.2.3 Syntéza kopolymérov 13

Základným pilierom imobilizačnej stratégie ligandu **7** bola komerčná dostupnosť 3-chlór-5-(trifluórmetyl)-picolínitridu, ktorý je priemyselovo využívaný ako prekursor pre prípravu fungicídu fluopicolidu. Jeho kondenzáciou s *L-terc-leucinolom* za optimalizovaných podmienok bol získaný medziprodukt **8**, disponujúci atómom –Cl v polohe 5– pyridínového cyklu, umožňujúci následné opracovávanie základného skeletu.

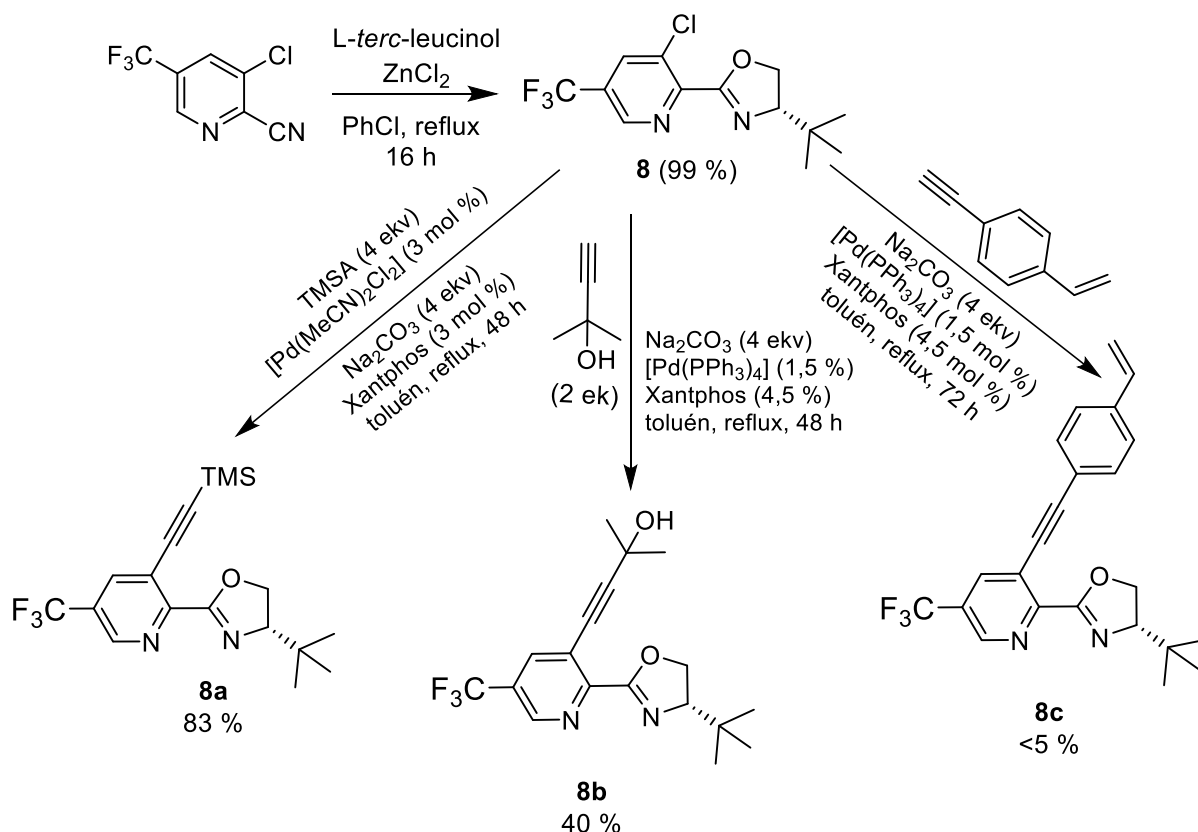


Schéma 38 Imobilizačná stratégia č.1

Počiatkové pokusy o imobilizáciu spočívali v zavedení stericky nenáročného substituentu vo forme trojitej väzby (Schéma 38), ktorá by následne ponúkala viacero možností pre zavedenie polymerizovateľného fragmentu. Pre jej zavedenie sa podarilo nájsť reakčné podmienky za zisku medziproduktu **8a** v uspokojivom výťažku, kedy sa ako kľúčové preukázalo použitie bidentátneho fosfínového ligandu Xantphosu, disponujúceho veľkým uhlom ligand-kov-ligand umožňujúcim vytvárať ako *cis*– aj *trans*– adukty. Pri následnom odstránení chrániacej TMS skupiny dochádzalo k úplnému rozkladu molekuly a danej zlúčenine už nebola venovaná ďalšia pozornosť. Druhou alternatívou bolo zavedenie trojitej väzby ochránenej pomocou acetónu, ktorá by následne poskytovala možnosť využitia deacetonatívnej Sonogashirovej reakcie a tým eliminovala potrebu ochránenia trojitej väzby pre jej následné opracovávanie. V tomto prípade sa podarilo získať medziprodukt **8b** v relatívne nízkom

výtazku (40 %), ktorý však neprejavoval žiadnu reaktivitu pre nasledujúce transformácie na trojitej väzbe. Treťou testovanou možnosťou bolo priame zavedenie polymerizovateľného fragmentu vo forme etynyl styrénu, ale v tomto prípade sa nepodarilo optimalizovať reakčné podmienky pre dosiahnutie uspokojivého výtazku a **8c** bol detekovaný prostredníctvom GC-MS v minoritnom množstve.

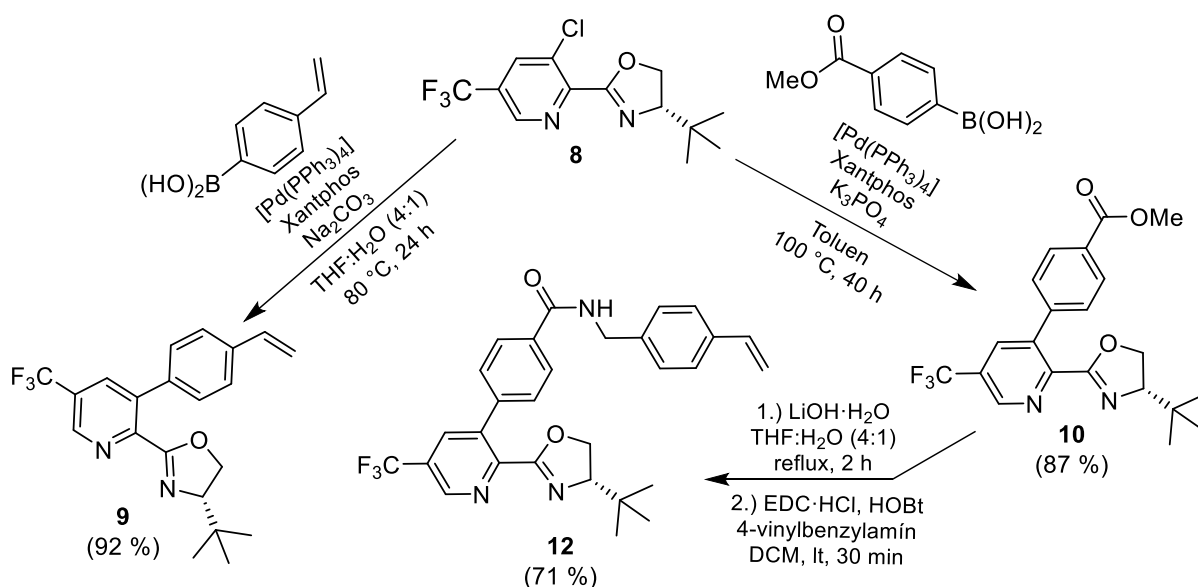
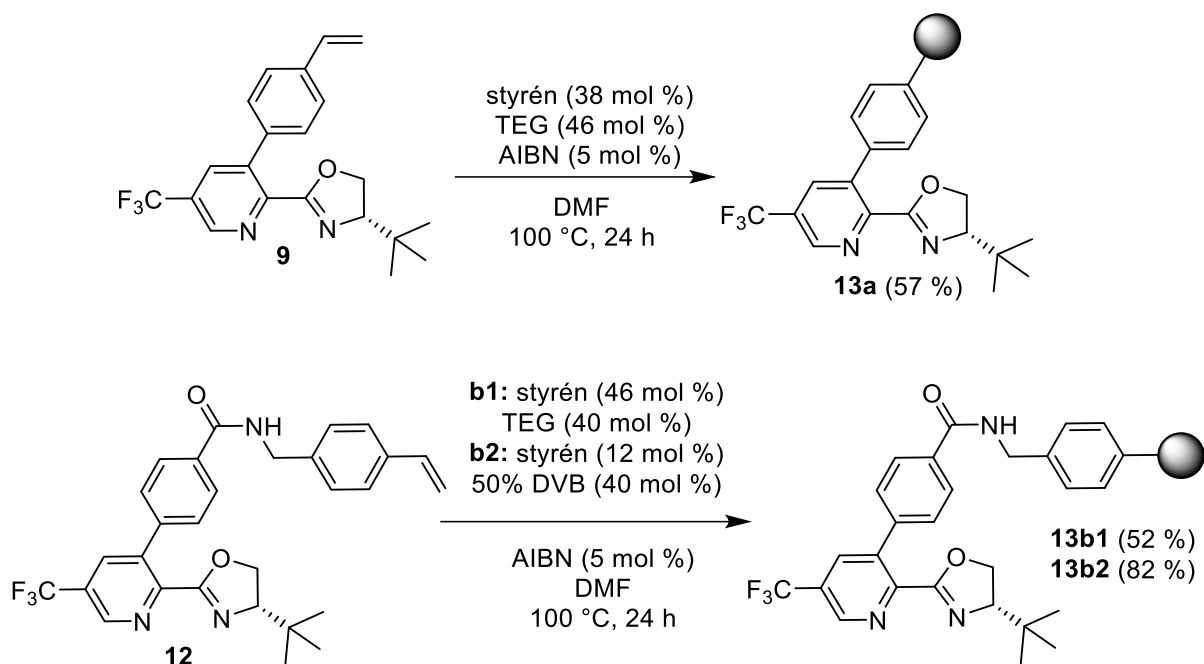


Schéma 39 Imobilizačná stratégia č.2

Vzhľadom k neúspešnému zavedeniu polymerizovateľného fragmentu prostredníctvom trojitej väzby, bolo pre ďalší výskum testované zavedenie styrénového fragmentu priamo na pyridínové jadro. Pre jeho zavedenie boli aplikované získané poznatky a použitý analogický prístup založený na využití Xantphos ligandu. Požadovaný medziprodukt **9** bol pripravený Suzukiho-Miyaurovou reakciou medziproduktu **8** so 4-vinylfenylborónovou kyselinou, poskytujúci výborný výtazok (92 %) (Schéma 39). Súbežne boli uskutočnené aj pokusy o prípravu ligandu nesúceho dlhší linker, ktorý by zabezpečil oddialenie budúceho katalyzátora od pevného nosiča a umožnil tak lepšiu dostupnosť reakčného centra. Reakčná sekvencia v tomto prípade pozostávala opäť zo Suzukiho-Miyaurovej reakcie medziproduktu **8** so 4-metoxycarbonylfenylborónovou kyselinou, pričom v tomto prípade boli podmienky reakcie pozmenené na bezvodú variantu, čo umožnilo zisk medziproduktu **10** vo vysokom výtazku. Následná bázická hydrolyza esterovej funkčnej skupiny, nasledovaná karbodiimidovým kaplingom so 4-vinylbenzylamínom, poskytla medziprodukt **12** nesúci styrénový fragment pripojený prostredníctvom stabilnej amidovej väzby (Schéma 39).



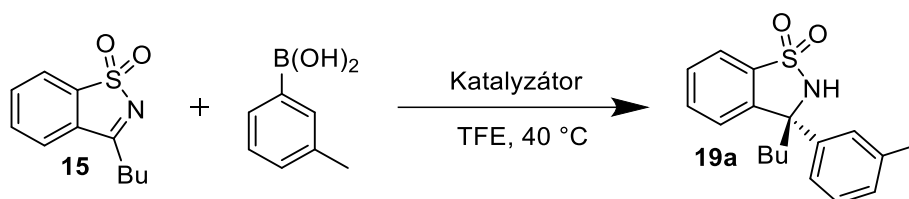
**Schéma 40** Príprava heterogénnych ligandov

Prípravené medziprodukty **9** a **12** boli následne polymerizované spolu so styrénom a bis(4-vinylfenyl)tetraetylénglykolom (TEG) alebo 50% divinylbenzénom (DVB) za podmienok precipitačnej polymerizácie, iniciované pomocou AIBN (Schéma 40). Surové polyméry boli po polymerizácii extrahované v soxhletovom extraktore, vysušené vo vákuu a charakterizované pomocou elementárnej analýzy, FT-IR a analýzy veľkosti povrchu. Vlastné katalyzátory boli pripravené komplexáciou polymérov **13** s Pd(TFA)<sub>2</sub> a obsah zachyteného Pd bol stanovený pomocou ICP-MS po mineralizácii vzorku.

#### 5.2.4 Testovanie katalytickej účinnosti kopolymérneho katalyzátoru Pd-13

Katalytická aktivita heterogénnych katalyzátorov bola testovaná pre modelovú adíciu 3-metylbenzénborónovej kyseliny na **15** pri teplote 40°C po dobu 24 h (Tabuľka 46).

**Tabuľka 46** Testovanie katalytickej aktivity v heterogénnom prostredí



#	Katalyzátor	mol % kat.	t (h)	Výťažok (%)	er <sup>1</sup>	TON (-)	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	[Pd(TFA) <sub>2</sub> ·7] <sup>2</sup>	5	12	99	97:3	19,2	1,6
2	[Pd·13a]	10	24	25	96:4	2,4	0,1
3	[Pd·13b1]	10	24	38	97:3	3,7	0,15
4	[Pd·13b2]	10	24	36	97:3	3,5	0,15

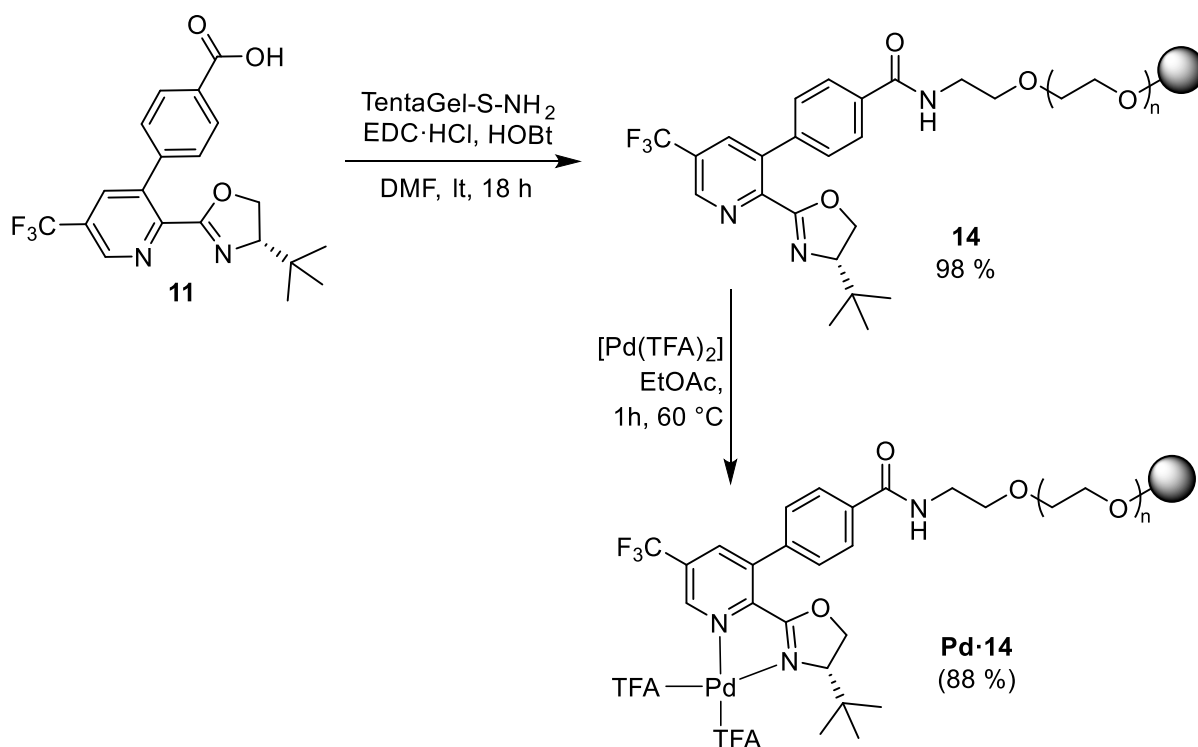
Reakcia prevedená v otvorenej 50 ml skúmavke, <sup>1</sup>Stanovené pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou.

<sup>2</sup>Homogénne prevedenie

Prvou zmenou oproti homogénnemu prostrediu bolo navýšenie molárneho množstva katalyzátora na 10 mol % (Tabuľka 46). Aj napriek navýšeniu množstva katalyzátora bolo však pozorované veľmi výrazné spomalenie reakcie v porovnaní s homogénnym prostredím. V prípade použitia **Pd·13a** bola pozorovaná najnižšia konverzia reakcie, čo bolo prisúdené tesnej blízkosti katalytického centra k nepolárnej polymérnej matici (Tabuľka 46, #2). **Pd·13b1** nesúci katalytické centrum nachádzajúce sa ďalej od polymérnej matrice, preukázal vylepšenie reaktivity, ktoré však stále veľmi zaostávalo za homogénnym prostredím (Tabuľka 46, #3). Nízka reaktivita pozorovaná pre **Pd·13a** a **Pd·13b1** bola čiastočne prisúdená aj nízkej veľkosti povrchu (**13a**:  $6,9 \pm 0,6$  m<sup>2</sup>/g; **13b**:  $9,1 \pm 1,0$  m<sup>2</sup>/g), ktorou dané polyméry disponovali. Malý povrch bol prisúdený použitému sieťovadlu TEG, ktoré však bolo zvolené pre jeho polárny charakter, čím malo zvyšovať polaritu výsledného polyméru a uľahčovať prístup reaktantov ku katalytickému centru. Zmenou sieťovadla na DVB bol pripravený **13b2** disponujúci mnohonásobným navýšením veľkosti povrchu ( $330,4 \pm 4,3$  m<sup>2</sup>/g). Jeho Pd komplex **Pd·13b2** však vykazoval aktivitu porovnateľnú s **Pd·13b1** (Tabuľka 46, #4). Vzhľadom k nízkej aktivite katalytických komplexov, neboli uskutočnené žiadne pokusy o ich opakované použitie.

### 5.2.5 Postmodifikačná imobilizačná stratégia

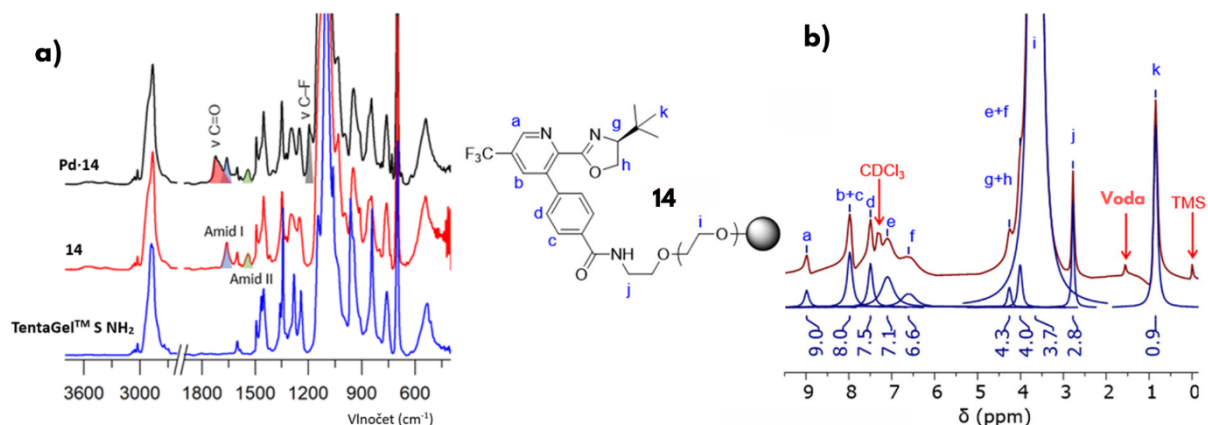
Katalyzátory pripravené kopolymerizačnou stratégiou preukázali pozitívny vplyv vzdialenosti katalytického centra od matrice nosiča. Na základe tohto zistenia bolo ako nasledujúci krok navrhnuté využitie medziproduktu **11** a jeho dodatočné naviazanie na komerčne dostupnú PS-PEG živicu (TentaGel S NH<sub>2</sub>) prostredníctvom amidovej väzby (Schéma 41). Výhodou zvoleného nosiča je jeho vysoká botnavosť a to aj v silne polárnom prostredí ako je TFE, v ktorom prebieha zvolená katalytická reakcia.



**Schéma 41** Postmodifikačná imobilizačná stratégia

Imobilizovaný ligand **14** bol charakterizovaný meraním botnavosti, FT-IR a gélovou <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektroskopiou. Aktívny katalyzátor bol pripravený komplexáciou **14** s Pd(TFA)<sub>2</sub>, ktorá prebieha v EtOAc pri teplote 60 °C, kedy už po 1 h došlo k prakticky úplnému odfarbeniu roztoku. Presný obsah Pd bol stanovený pomocou ICP-MS po odfiltrovaní katalyzátoru, jeho premytí a vysušení do konštantnej hmotnosti.

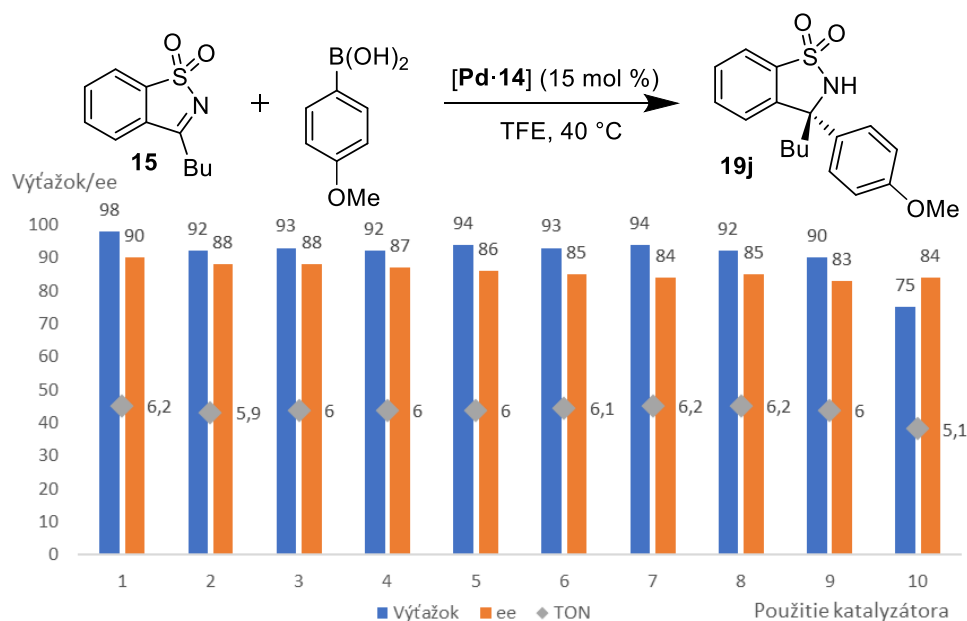
Úspešné vytvorenie amidovej väzby medzi nosičom a ligandom bolo potvrdené pomocou FT-IR spektroskopie, propagáciou nového vibračného pásu (1660 cm<sup>-1</sup>) odpovedajúcemu vibrácie amidovej väzby. V prípade FT-IR spektier **Pd·14** sú zmeny voči spektru **14** málo výrazné, ale došlo k propagácii nových pásov odpovedajúcich C=O (1723 cm<sup>-1</sup>) a C-F (1195 cm<sup>-1</sup>) vibráciám Pd(TFA)<sub>2</sub> (Obrázok 8). Vysoká botnavosť **14** umožnila jeho charakterizáciu pomocou gélovej NMR spektroskopie, pričom získané spektrá boli v súlade so štruktúrou.



**Obrázok 8** Potvrdenie imobilizácie ligandu pomocou a) FT-IR spektroskopie, b)  $^1\text{H}$  NMR gélovej spektroskopie

### 5.2.6 Testovanie katalytickej účinnosti Pd·14 vo vsádzkovom usporiadaní

Pre testovanie katalytickej aktivity **Pd·14** bola zvolená adícia 4-metoxyfenylborónovej kyseliny na ketimín **15** pri teplote 40 °C. Za použitia **Pd·14** v množstve odpovedajúcem 15 mol % Pd bolo pozorované 4-násobné spomalenie reakcie a s tým súvisiace nutné predĺženie reakčného času na 8 h, pre dosiahnutie výťažku porovnateľného s homogénnym katalyzátorom **7** (40 °C, 2 h, 99 %, er: 96:3). Enantioselektivita produktu **19j** vykazovala iba mierny pokles v porovnaní s homogénnym katalyzátorom. Na základe týchto výsledkov bol daný katalyzátor vyhodnotený ako dostatočne aktívny a pozornosť bola upriamená na jeho stabilitu v priebehu opakovaných reakčných cyklov. **Pd·14** bol po každom reakčnom cykle odfiltrovaný, premytý a následne znovu požitý do ďalšieho reakčného cyklu.

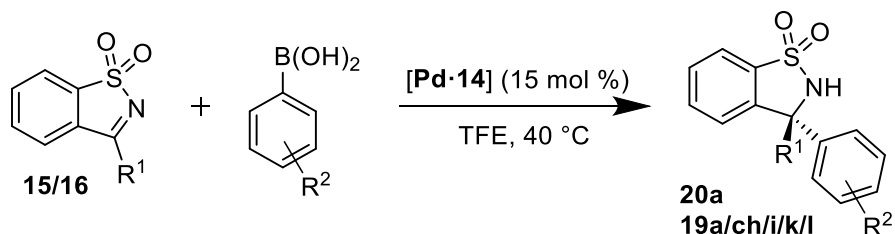


**Obrázok 9** Testovanie katalytickej aktivity **Pd·14** v priebehu opakovaných použití

Pripravený katalyzátor vykazoval vysokú stabilitu, ktorá umožnila jeho 10 násobné opakované použitie. V priebehu týchto recyklačných experimentov bol pozorovaný mierny pokles ako v enantioselektivite reakcie, tak aj v reaktivite (Obrázok 9). Pokles reaktivity bol spôsobený pravdepodobne 10% postupným poklesom obsahu Pd. Efektivita **Pd·14** pre modelovú reakciu bola vyjadrená prostredníctvom TON = 59 a TOF = 0,75 h<sup>-1</sup>, čo predstavuje značné vylepšenie jeho výkonnosti v porovnaní v nerecyklovateľným homogénnym ligandom **7** (TON = 19, TOF = 9,45 h<sup>-1</sup>).

Katalyzátor **Pd·14** bol testovaný aj pre sériu adícií rôzne substituovaných arylborónových kyselín na ketímíny **15** a **16**. V priebehu týchto experimentov bol pozorovaný totožný trend v nutnosti 4-násobného predĺženia reakčného času v porovnaní s homogénnym prostredím pre dosiahnutie porovnateľných výťažkov. Z hľadiska enantioselektivity pripravených produktov bol pozorovaný minimálny pokles v porovnaní s homogénnym prostredím (Tabuľka 47).

**Tabuľka 47** Testovanie katalytickej účinnosti **Pd·14** v heterogénnom prostredí



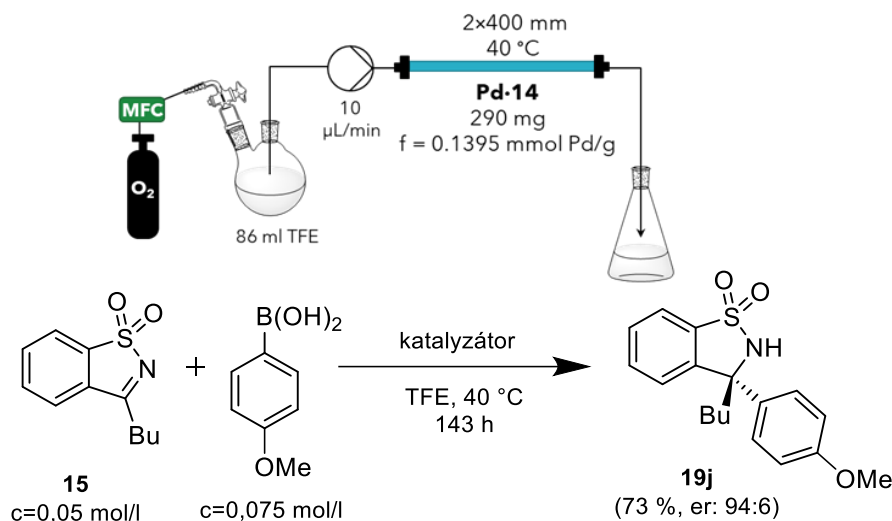
#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	t (h)	Výťažok (%)	er <sup>1</sup>	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	<i>n</i> -Bu	3-Me	48	99	96:4	6,4	0,13
2	<i>n</i> -Bu	4-NHCOCH <sub>3</sub>	24	97	95:5	6,1	0,26
3	<i>n</i> -Bu	4-Me	16	97	96:4	6,2	0,39
4	<i>n</i> -Bu	4-OH	8	99	94:6	6,2	0,78
5	<i>n</i> -Bu	3,5-diMe	48	98	97:3	6,3	0,13
6	Me	4-OMe	16	98	95:5	6,2	0,39

Reakcia prevedená v otvorenej 50 ml skúmavke, <sup>1</sup>Stanovené pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou

### 5.2.7 Testovanie katalytickej účinnosti **Pd·14** v kontinuálnom prietokovom usporiadaní

Pre štúdium **Pd·14** v kontinuálnom prietokovom systéme bol zvolený kolónový reaktor naplnený nabotnaným **Pd·14** v TFE, ktorý bol následne lisovaný pomocou dávkovacieho čerpadla. Výhodou vsádzkového prevedenia bola jeho experimentálna jednoduchosť vyžadujúca prítomnosť vzdušného O<sub>2</sub> pre re-oxidáciu katalyzátora. Vzhľadom k uzatvorenosti prietokového reaktora bolo nutné zabezpečiť nasýtenie reaktora O<sub>2</sub>, čo bolo zabezpečené nasýtením roztoku vychádzajúcich látok pretlakom O<sub>2</sub> a následným zabezpečením prevádzky kolónového reaktora bez poklesu tlaku, ktorý by

spôsobil desorpciu O<sub>2</sub> a lokálne vysušenie polyméru. Prevádzka reaktoru pri zvýšenom tlaku zároveň umožnila efektívnejší kontakt reaktantov s katalyzátorom.

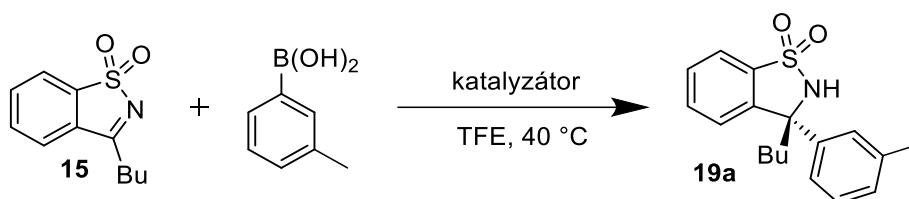


**Obrázok 10** Testovanie katalytickej účinnosti **Pd-14** v kontinuálnom prietokovom usporiadaní

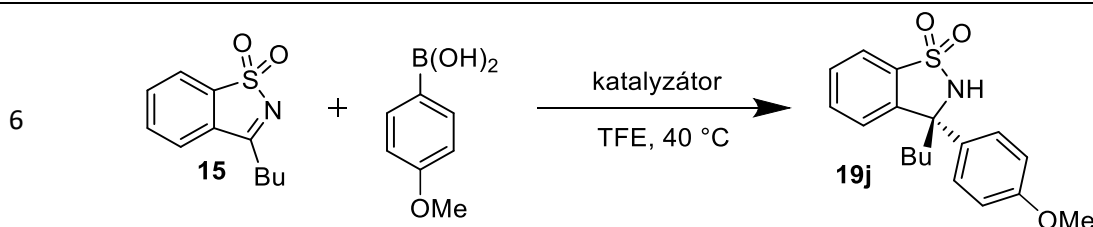
Ako modelová reakcia pre testovanie reaktoru bola zvolená adícia 4-metoxyfenylborónovej kyseliny na ketimín **15**. Optimalizáciou prietoku bola identifikovaná rýchlosť toku potrebná pre dosiahnutie konverzie >95 % a to 10 µl/min (konc. vl = 50 mmol/l). Pri danom prietoku bola testovaná efektivita reaktoru v priebehu dlhšej časovej periódy, počas ktorej bola konverzia reakcie sledovaná pomocou <sup>1</sup>H NMR spektroskopie. Po 143 h bol pozorovaný pokles konverzie a reaktor bol odstavený. Za daných 143 h bolo cez reaktor prečerpaných 86 ml roztoku vychádzajúcich látok v TFE, čo umožnilo izoláciu 1,04 g (73 %) **19j** (Obrázok 10). Prevedenie reakcie v prietokovom usporiadaní zároveň umožnilo navýšiť ekologickosť procesu znížením spotreby TFE. Jeho jednoduchou destiláciou bolo získané 65 % (56 ml) pôvodného objemu s požadovanou čistotou.

Na základe porovnania účinnosti pripravených heterogénnych katalyzátorov je zrejmé, že pre dosiahnutie prijateľnej reaktivity katalyzátora v silno polárnom prostredí ako je TFE, je kľúčové použitie PS-PEG živice poskytujúcej vysokú botnavosť. Tento fakt potvrdzuje aj nízka výkonnosť vysoko porézneho katalyzátora **Pd-13b2** ( $330,4 \pm 4,3 \text{ m}^2/\text{g}$ ), ktorého efektivita bola veľmi neuspokojivá (Tabuľka 48, #4). Ďalším parametrom preukazujúcim pozitívny dopad na priebeh katalytickej reakcie sa preukázalo zväčšovanie spaceru medzi polymérnou maticou a katalytickým centrom. Kombináciou týchto parametrov v použití živice TentaGel S NH<sub>2</sub> umožnilo získať konkurencieschopný heterogénny katalyzátor. Aplikáciou **Pd-14** v prietokovom usporiadaní bola dosiahnutá jeho najvyššia efektivita (Tabuľka 48, #9). V porovnaní s efektivitou **Pd-14** vo vsádzkovom usporiadaní (Tabuľka 48, #8) bolo pozorované navýšenie efektivity, vyjadrenej prostredníctvom TON, ale s miernym spomalením reakčnej rýchlosti (TOF).

Tabuľka 48 Porovnanie účinnosti katalyzátorov



#	katalyzátor	er <sup>1</sup>	TON (-)	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	[Pd(TFA) <sub>2</sub> · <b>7</b> ] (homogénne usp.)	97:3	19,2	1,6
2	[Pd· <b>13a</b> ] (vsádzkové usp.)	96:4	2,4	0,1
3	[Pd· <b>13b1</b> ] (vsádzkové usp.)	97:3	3,7	0,15
4	[Pd· <b>13b2</b> ] (vsádzkové usp.)	97:3	3,5	0,15
5	[Pd· <b>14</b> ] (vsádzkové usp.)	97:4	6,4	0,13



6				
7	[Pd(TFA) <sub>2</sub> · <b>7</b> ] (homogénne usp.)	96:4	18,9	9,45
8	[Pd· <b>14</b> ] (vsádzkové usp.)	93:7	56,56	0,71
9	[Pd· <b>14</b> ] (prietokové usp.)	94:6	72,75	0,51

<sup>1</sup>Stanovené pomocou HPLC s chirálnou stacionárnou fázou

## 6 Záver

Prvá časť dizertačnej práce bola zameraná na vývoj nových sorpčných materiálov, založených na kovalentných molekulárne otláčených polyméroch pre vychytávanie 1-naftyloctovej kyseliny (NAA). Na prípravu polymérov bola použitá nová, inovatívna metóda suspenznej polymerizácie, indukovaná viditeľným svetlom. Boli pripravené a testované dva rôzne typy polymérov, ktoré sa líšili tým, že NAA bola viazaná na polymerizačnú skupinu prostredníctvom esterového alebo *N*-metylhydroxamátového linkeru. Oba typy materiálov preukázali vysokú afinitu pri viazaní NAA, pričom bolo možné adsorbovanú NAA opätovne odstrániť a materiály použiť až desaťkrát. Získané výsledky poukazujú na skutočnosť, že účinnosť adsorpcie NAA na MIP nie je výrazne závislá na veľkosti povrchu MIP v suchom stave, ani na veľkosti kavite po odstránení templátu z MIP, a ani na type zvyškovej pomocnej skupiny na povrchu MIP. Výraznú úlohu zohráva práve botnavosť MIP v danom prostredí, ktorá umožňuje ľahší prístup NAA ku kavite jej molekulového odtlačku s prítomnou voľnou pomocnou skupinou. Z hľadiska nákladov a jednoduchosti syntézy môžu byť esterové MIPs považované za cenovo dostupné a veľmi efektívne sorbenty na odstránenie NAA z roztoku. Záverečné testovanie spočívalo v kontinuálnom adsorbovaní NAA z roztoku ( $c = 10^{-2}$  mol/), ktoré bolo možné po nasýtení sorbentu a následnom uvoľnení NAA zopakovať minimálne desaťkrát. Kapacita pripraveného polyméru bola 69,5 mg NAA na 1 g polyméru. Testovanie selektivity pripraveného sorpčného materiálu v zmesi s inými stimulátormi rastu rastlín preukázalo zanedbateľnú afinitu pre kyselinu antranilovú a približne polovičnú kapacitu pre kyselinu salicylovú v porovnaní s NAA. Tieto zistenia poskytujú dôležité informácie pre ďalší výskum selektívnych MIPs na adsorpciu iných karboxylových kyselín.

Druhá časť dizertačnej práce predstavila vylepšenú syntetickú cestu k (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluórmetyl)-pyridín-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu a jeho následné použitie ako katalyzátora pre enantioselektívnu adíciu arylborónových kyselín na cyklické ketimíny, vykazujúceho vysokú katalytickú aktivitu spoločne s vysokou enantioselektivitou. Pre prípravu heterogénneho katalyzátora bola využitá komerčne dostupná živica typu PS-PEG a to TentaGel™ S NH<sub>2</sub>, na ktorú bola prevedená imobilizácia ligandu **11** prostredníctvom hydrolyticky stabilnej amidovej väzby. Po ukotvení na pevný nosič došlo k štvornásobnému spomaleniu rýchlosti reakcie a miernemu zníženiu enantioselektivity. Imobilizovaný katalyzátor však preukázal pozoruhodnú stabilitu, umožňujúc až 10 po sebe nasledujúcich reakčných cyklov vo vsádzkovom systéme. Úspešný prenos reakcie do heterogénneho usporiadania umožnil prípravu kontinuálneho prietokového reaktoru, ktorý sa zároveň ukázal ako veľmi výhodný, keďže imobilizovaný katalyzátor dosiahol ešte vyšší počet turnoverov v porovnaní so vsádzkovým systémom. Tieto zistenia poskytujú cenné poznatky pre vývoj efektívnych prietokových reaktorov pre kontinuálnu syntézu enantioméerne-obohatených zlúčenín, ako sú napríklad benzosultámy a otvárajú možnosti pre ďalší pokrok v oblasti asymetrickej katalýzy v súlade s aktuálnym smerovaním farmaceutických výrob.

Získané výsledky zároveň preukazujú vhodnosť polystyrénových materiálov pre návrh a realizáciu kontinuálnych prietokových systémov a to najmä pre ich vysokú mechanickú odolnosť umožňujúcu prípravu vysoko selektívnych materiálov ako pre analytické, tak aj pre syntetické účely.

## 7 Použitá literatura

- (1) Benaglia, M.; Puglisi, A. *Catalyst Immobilization: Methods and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, 2020.
- (2) Sheldon, R. A.; Arends, Isabel.; Hanefeld, Ulf. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- (3) Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V. Chiral Catalysts Immobilized on Achiral Polymers: Effect of the Polymer Support on the Performance of the Catalyst. *Chem Soc Rev* **2018**, 47 (8), 2722–2771.
- (4) Santoro, S.; Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. Heterogeneous Catalytic Approaches in C-H Activation Reactions. *Green Chemistry* **2016**, 18 (12), 3471–3493. <https://doi.org/10.1039/c6gc00385k>.
- (5) Santoro, S.; Ferlin, F.; Luciani, L.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. Biomass-Derived Solvents as Effective Media for Cross-Coupling Reactions and C-H Functionalization Processes. *Green Chemistry* **2017**, 19 (7), 1601–1612.
- (6) Van Leeuwen, P.; Meth-Cohn, O.; Bols, M.; Turner, N. J. Supported Catalysts and Their Applications. *J Chem Soc Perkin 1* **2001**, No. 23, 3211–3213.
- (7) Regalbuto, J. R. *Catalyst Preparation*; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2007.
- (8) Buchmeiser, M. R. *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*; Wiley-VCH : Weinheim, 2006.
- (9) Li, C.; Liu, Y. *Bridging Heterogeneous and Homogeneous Catalysis: Concepts, Strategies, and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
- (10) Freire, C.; Pereira, C.; Rebelo, S. Green Oxidation Catalysis with Metal Complexes: From Bulk to Nano Recyclable Hybrid Catalysts. *Catalysis* **2012**, 24, 116–203.
- (11) Rossi, L. M.; Costa, N. J. S.; Silva, F. P.; Wojcieszak, R. Magnetic Nanomaterials in Catalysis: Advanced Catalysts for Magnetic Separation and Beyond. *Green Chemistry* **2014**, 16 (6), 2906–2933.
- (12) Chauhan, C. Contemporary Voltammetric Techniques and Its Application to Pesticide Analysis: A Review. *Mater Today Proc* **2020**, 37 (2), 3231–3240.

- (13) Spivak, D. A. Optimization, Evaluation, and Characterization of Molecularly Imprinted Polymers. *Adv Drug Deliv Rev* **2005**, *57* (12), 1779–1794.
- (14) Zuo, J.; Ma, P.; Li, Z.; Zhang, Y.; Xiao, D.; Wu, H.; Dong, A. Application of Molecularly Imprinted Polymers in Plant Natural Products: Current Progress and Future Perspectives. *Macromol Mater Eng* **2023**, *308* (3), 2200499.
- (15) Alexiadou, D. K.; Maragou, N. C.; Thomaidis, N. S.; Theodoridis, G. A.; Koupparis, M. A. Molecularly Imprinted Polymers for Bisphenol A for HPLC and SPE from Water and Milk. *J Sep Sci* **2008**, *31* (12), 2272–2282.
- (16) Sasaki, S.; Ooya, T.; Takeuchi, T. Highly Selective Bisphenol A - Imprinted Polymers Prepared by Atom Transfer Radical Polymerization. *Polym Chem* **2010**, *1* (10), 1684–1688.
- (17) Ikegami, T.; Mukawa, T.; Nariai, H.; Takeuchi, T. Bisphenol A-Recognition Polymers Prepared by Covalent Molecular Imprinting. *Anal Chim Acta* **2004**, *504* (1), 131–135.
- (18) Tang, Y. W.; Fang, G. Z.; Wang, S.; Li, J. Le. Covalent Imprinted Polymer for Selective and Rapid Enrichment of Ractopamine by a Noncovalent Approach. *Anal Bioanal Chem* **2011**, *401* (7), 2275–2282.
- (19) Da Silva, M. S.; Viveiros, R.; Aguiar-Ricardo, A.; Bonifácio, V. D. B.; Casimiro, T. Supercritical Fluid Technology as a New Strategy for the Development of Semi-Covalent Molecularly Imprinted Materials. *RSC Adv* **2012**, *2* (12), 5075–5079.
- (20) Hwang, C.-C.; Lee, W.-C. Chromatographic Characteristics of Cholesterol-Imprinted Polymers Prepared by Covalent and Non-Covalent Imprinting Methods. *J Chromatogr A* **2002**, *962* (1–2), 69–78.
- (21) Hashim, S. N. N. S.; Boysen, R. I.; Schwarz, L. J.; Danylec, B.; Hearn, M. T. W. A Comparison of Covalent and Non-Covalent Imprinting Strategies for the Synthesis of Stigmasterol Imprinted Polymers. *J Chromatogr A* **2014**, *1359*, 35–43.
- (22) Hashim, S. N. N. S.; Schwarz, L. J.; Danylec, B.; Mitri, K.; Yang, Y.; Boysen, R. I.; Hearn, M. T. W. Recovery of Ergosterol from the Medicinal Mushroom, *Ganoderma Tsugae* Var. *Janniae*, with a Molecularly Imprinted Polymer Derived from a Cleavable Monomer-Template Composite. *J Chromatogr A* **2016**, *1468*, 1–9.
- (23) Qi, P.; Wang, J.; Wang, L.; Li, Y.; Jin, J.; Su, F.; Tian, Y.; Chen, J. Molecularly Imprinted Polymers Synthesized via Semi-Covalent Imprinting with Sacrificial Spacer for Imprinting Phenols. *Polymer (Guildf)* **2010**, *51* (23), 5417–5423.

- (24) Mohamad Yusof, N. N.; Tanioka, E.; Kobayashi, T. Molecularly Imprinted Polymer Particles Having Coordinated Hydrogen Bonding in Covalent-Imprinting for Efficient Recognition towards Vanillin. *Sep Purif Technol* **2014**, *122*, 341–349.
- (25) Cacho, C.; Turiel, E.; Martín-Esteban, A.; Ayala, D.; Pérez-Conde, C. Semi-Covalent Imprinted Polymer Using Propazine Methacrylate as Template Molecule for the Clean-up of Triazines in Soil and Vegetable Samples. *J Chromatogr A* **2006**, *1114* (2), 255–262.
- (26) Tang, Y.; Lan, J.; Gao, X.; Liu, X.; Zhang, D.; Wei, L.; Gao, Z.; Li, J. Determination of Clenbuterol in Pork and Potable Water Samples by Molecularly Imprinted Polymer through the Use of Covalent Imprinting Method. *Food Chem* **2016**, *190*, 952–959.
- (27) Zhou, L.; Qiu, J.; Wang, M.; Xu, Z.; Wang, J.; Chen, T. Fabrication of Nanoreactors Based on End-Functionalized Polymethacrylate and Their Catalysis Application. *J Inorg Organomet Polym Mater* **2020**, *30* (11), 4569–4577.
- (28) Xu, L.; Cui, J.; Gao, S.; Wang, J.; Liu, J.; Jia, H.; Zhang, Z.; Miao, F.; Zang, Y. Synthesis of Pd-Stabilized Chiral Conjugated Microporous Polymer Composites as High Efficiency Heterogeneous Asymmetric Henry Reaction Catalysts. *Microporous and Mesoporous Materials* **2022**, *341*, 112075.
- (29) Bennedsen, N. R.; Kramer, S.; Kegnæs, S. A Chiral Porous Organic Polymer as a Heterogeneous Ligand for Enantioselective Pd-Catalyzed C(Sp<sup>3</sup>)-H Functionalization. *Catal Sci Technol* **2020**, *10* (22), 7697–7705.
- (30) Uozumi, Y. Recent Progress in Polymeric Palladium Catalysts for Organic Synthesis. *Top Curr Chem* **2004**, *242*, 77–112.
- (31) Ma, H. C.; Kan, J. L.; Chen, G. J.; Chen, C. X.; Dong, Y. bin. Pd NPs-Loaded Homochiral Covalent Organic Framework for Heterogeneous Asymmetric Catalysis. *Chemistry of Materials* **2017**, *29* (15), 6518–6524.
- (32) Bartáček, J.; Váňa, J.; Drabina, P.; Svoboda, J.; Kocúrik, M.; Sedlák, M. Recoverable Polystyrene-Supported Palladium Catalyst for Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters via Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *React Funct Polym* **2020**, *153*, 104615.
- (33) Kobayashi, Y.; Tanaka, D.; Danjo, H.; Uozumi, Y. A Combinatorial Approach to Heterogeneous Asymmetric Aqua-Catalysis with Amphiphilic Polymer-Supported Chiral Phosphine-Palladium Complexes. *Adv Synth Catal* **2006**, *348* (12–13), 1561–1566.

- (34) Uozumi, Y. Asymmetric Allylic Substitution of Cycloalkenyl Esters in Water with an Amphiphilic Resin-Supported Chiral Palladium Complex. *Pure and Applied Chemistry* **2007**, *79* (9), 1481–1489.
- (35) Reimann, S.; Mallat, T.; Baiker, A. Enantioselective Allylic Substitution on Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Modified by Chiral Diphosphines. *J Catal* **2007**, *252* (1), 30–38.
- (36) Gamez, P.; Dunjic, B.; Fache, F.; Lemaire, M. Homogeneous and Heterogeneous Pd-Catalyzed Enantioselective Alkylation with C<sub>2</sub>-Symmetric Chiral Nitrogen Ligands. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6* (5), 1109–1116.
- (37) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution in Aqueous Media Using Amphiphilic Resin-Supported MOP Ligands. *Pergamon Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (45), 8303–8306.
- (38) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. New Amphiphilic Palladium-Phosphine Complexes Bound to Solid Supports: Preparation and Use for Catalytic Allylic Substitution in Aqueous Media. *Tetrahedron Lett* **1997**, *38* (20), 3557–3560.
- (39) Hallman, K.; Macedo, E.; Nordström, K.; Moberg, C. Enantioselective Allylic Alkylation Using Polymer-Supported Palladium Catalysts. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10* (20), 4037–4046.
- (40) Uozumi, Y.; Shibatomi, K. Catalytic Asymmetric Allylic Alkylation in Water with a Recyclable Amphiphilic Resin-Supported P,N-Chelating Palladium Complex. *J Am Chem Soc* **2001**, *123* (12), 2919–2920.
- (41) Hallman, K.; Moberg, C. Polymer-Bound Bis(Oxazoline) as a Chiral Catalyst. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12* (10), 1475–1478.
- (42) Akiyama, R.; Kobayashi, S. Microencapsulated Palladium Catalysts: Allylic and Suzuki Coupling Using a Recoverable and Reusable Polymer-Supported Catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **2001**, *113* (2), 3225–3228.
- (43) Trost, B. M.; Pan, Z.; Zambrano, J.; Kujat, C. Polymer-Supported C<sub>2</sub>-Symmetric Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Reactions. *Angewandte chemie* **2002**, *41* (24), 4691–4693.
- (44) Aoki, K.; Shimada, T.; Hayashi, T. Immobilization of Chiral Phosphine Ligands on Silica Gel by Means of the Allylsilane Method and Their Use for Catalytic Asymmetric Reactions. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15* (11), 1771–1777.

- (45) Jansat, S.; Gómez, M.; Philippot, K.; Muller, G.; Guiu, E.; Claver, C.; Castellón, S.; Chaudret, B. A Case for Enantioselective Allylic Alkylation Catalyzed by Palladium Nanoparticles. *J Am Chem Soc* **2004**, *126* (6), 1592–1593.
- (46) Diéguez, M.; Jansat, S.; Gomez, M.; Ruiz, A.; Muller, G.; Claver, C. Diphosphites as a Promising New Class of Ligands in Pd-Catalysed Asymmetric Allylic Alkylation. *Chemical Communications* **2001**, No. 12, 1132–1133.
- (47) Uozumi, Y.; Tanaka, H.; Shibatomi, K. Asymmetric Allylic Amination in Water Catalyzed by an Amphiphilic Resin-Supported Chiral Palladium Complex. *Org Lett* **2004**, *6* (2), 281–283.
- (48) Hocke, H.; Uozumi, Y. PS-PEG Resin-Supported Palladium-MOP Complexes. Application in Asymmetric  $\pi$ -Allylic Reduction. *Tetrahedron* **2004**, *60* (41), 9297–9306.
- (49) Nakai, Y.; Uozumi, Y. Cycloisomerization of 1,6-Enynes: Asymmetric Multistep Preparation of a Hydrindane Framework in Water with Polymeric Catalysts. *Org Lett* **2005**, *7* (2), 291–293.
- (50) Uozumi, Y.; Kimura, M. Asymmetric  $\pi$ -Allylic Etherification of Cycloalkenyl Esters with Phenols in Water Using a Resin-Supported Chiral Palladium Complex. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (1), 161–166.
- (51) Jiang, Z.-D.; Meng, Z.-H. Polymer-Supported Chiral Monodentate Phosphoramidites in Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation Reactions. *Chin J Chem* **2007**, *25* (4), 542–545.
- (52) Reimann, S.; Mallat, T.; Baiker, A. A New, Efficient Heterogeneous Pd Catalyst for Enantioselective Allylic Substitution. *J Catal* **2008**, *254* (1), 79–83.
- (53) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Mata, Y.; Teuma, E.; Gómez, M.; Ribaudó, F.; van Leeuwen, P. W. N. M. Palladium Nanoparticles in Allylic Alkylations and Heck Reactions: The Molecular Nature of the Catalyst Studied in a Membrane Reactor. *Adv Synth Catal* **2008**, *350* (16), 2583–2598.
- (54) Uozumi, Y.; Takenaka, H.; Suzuka, T. Allylic Substitution of Meso-1,4-Diacetoxycycloalkenes in Water with an Amphiphilic Resin-Supported Chiral Palladium Complex. *Synlett* **2008**, No. 10, 1557–1561.
- (55) Uozumi, Y.; Suzuka, T.  $\pi$ -Allylic Sulfonylation in Water with Amphiphilic Resin-Supported Palladium-Phosphine Complexes. *Synthesis (Stuttg)* **2008**, No. 12, 1960–1964.
- (56) Trost, B. M.; Merlic, C. A. Geminal Alkylation: Substitutions of Allyl Sulfones. Regiocontrol via Molybdenum Catalysis. *J Org Chem* **1990**, *55* (4), 1127–1129.

- (57) Popa, D.; Marcos, R.; Sayalero, S.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. A. Towards Continuous Flow, Highly Enantioselective Allylic Animation: Ligand Design, Optimization and Supporting. *Adv Synth Catal* **2009**, *351* (10), 1539–1556.
- (58) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. Asymmetric 1,4-Addition of Potassium Aryltrifluoroborates [ArBF<sub>3</sub>]K to Enones Catalyzed by Dicationic Palladium(II) Complexes. *Chem Lett* **2005**, *34* (5), 720–721.
- (59) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. Palladium(II)-Catalyzed 1,4-Addition of Arylboronic Acids to  $\beta$ -Arylenones for Enantioselective Synthesis of 4-Aryl-4H-Chromenes. *Adv Synth Catal* **2007**, *349* (10), 1759–1764.
- (60) Holder, J. C.; Zou, L.; Marziale, A. N.; Liu, P.; Lan, Y.; Gatti, M.; Kikushima, K.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M. Mechanism and Enantioselectivity in Palladium-Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acids to  $\beta$ -Substituted Cyclic Enones: Insights from Computation and Experiment. *J Am Chem Soc* **2013**, *135* (40), 14996–15007.
- (61) Holder, J. C.; Marziale, A. N.; Gatti, M.; Mao, B.; Stoltz, B. M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Heterocyclic Acceptors. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19* (1), 74–77.
- (62) Holder, J. C.; Goodman, E. D.; Kikushima, K.; Gatti, M.; Marziale, A. N.; Stoltz, B. M. Synthesis of Diverse  $\beta$ -Quaternary Ketones via Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *Tetrahedron* **2015**, *71* (35), 5781–5792.
- (63) Bartáček, J.; Svoboda, J.; Kocúrik, M.; Pochobradský, J.; Čegan, A.; Sedlák, M.; Váňa, J. Recent Advances in Palladium-Catalysed Asymmetric 1,4-Additions of Arylboronic Acids to Conjugated Enones and Chromones. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2021**, *17*, 1048–1085.
- (64) Lestini, E.; Blackman, L. D.; Zammit, C. M.; Chen, T.; Williams, R. J.; Inam, M.; Couturaud, B.; O'Reilly, R. K. Palladium-Polymer Nanoreactors for the Aqueous Asymmetric Synthesis of Therapeutic Flavonoids. *Polym Chem* **2018**, *9* (7), 820–823.
- (65) Pochobradský, J.; Bartáček, J.; Váňa, J.; Svoboda, J.; Svobodová, M.; Drabina, P.; Patočka, J.; Sedlák, M. Addressing Polar Solvent Challenges in the Heterogenization of Palladium Catalysed Hayashi-Miyaura Reaction on Polymer Support. *React Funct Polym* **2023**, *193*, 105747.
- (66) Sawai, K.; Tatum, R.; Nakahodo, T.; Fujihara, H. Asymmetric Suzuki-Miyaura Coupling Reactions Catalyzed by Chiral Palladium Nanoparticles at Room Temperature. *Angewandte Chemie - International Edition* **2008**, *47* (36), 6917–6919.

- (67) Mori, K.; Kondo, Y.; Yamashita, H. Synthesis and Characterization of FePd Magnetic Nanoparticles Modified with Chiral BINAP Ligand as a Recoverable Catalyst Vehicle for the Asymmetric Coupling Reaction. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2009**, *11* (39), 8949–8954.
- (68) Filice, M.; Romero, O.; Aires, A.; Guisan, J. M.; Rumbero, A.; Palomo, J. M. Preparation of an Immobilized Lipase-Palladium Artificial Metalloenzyme as Catalyst in the Heck Reaction: Role of the Solid Phase. *Adv Synth Catal* **2015**, *357* (12), 2687–2696.
- (69) Herrera, C. L.; Oliveiraa, R. L.; Silvaa, R. C.; Correia, C. R. D.; Pastre, J. C. Enantioselective Heterogeneous Heck-Matsuda Reaction with Polymer-Supported PyOx Ligands. *Synlett* **2024**, *35* (10), 1135–1140.
- (70) Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M. Asymetrická Henryho Reakce Katalyzovaná Měďnatými Komplexy Substituovaných Imidazolidín-4-Onu. *Chem. Listy* **2016**, *110*, 602–608.
- (71) Hocke, H.; Uozumi, Y. Polymer-Supported 2,2'-Bis(Oxazolin-2-Yl)-1,1'-Binaphthyls (Boxax): Immobilized Chiral Ligands for Asymmetric Wacker-Type Cyclizations. *Synlett* **2002**, No. 12, 2049–2053.
- (72) Hamashima, Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M. Immobilization and Reuse of Pd Complexes in Ionic Liquid: Efficient Catalytic Asymmetric Fluorination and Michael Reactions with  $\beta$ -Ketoesters. *Org Lett* **2003**, *5* (18), 3225–3228.
- (73) Tamura, M.; Fujihara, H. Chiral Bisphosphine BINAP-Stabilized Gold and Palladium Nanoparticles with Small Size and Their Palladium Nanoparticle-Catalyzed Asymmetric Reaction. *J Am Chem Soc* **2003**, *125* (51), 15742–15743.
- (74) Uozumi, Y.; Tsuji, H.; Hayashi, T. Cyclization of O-Allylstyrene via Hydrosilylation: Mechanistic of Hydrosilylation of Styrenes Catalyzed by Palladium-Phosphine Complexes. *J Org Chem* **1998**, *63* (18), 6137–6140.
- (75) Fujii, A.; Sodeoka, M. Palladium Diaqua and Hydroxo Complexes with Polymer-Supported BINAP Ligands and Their Use for Catalytic Enantioselective Reactions. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40* (45), 8011–8014.
- (76) Bao, M.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. Preparation and Application of a Polymer-Supported Chiral  $\pi$ -Allylpalladium Catalyst for the Allylation of Imines. *Tetrahedron Lett* **2000**, *41* (1), 131–134.

- (77) Ranganath, K. V. S.; Kloesges, J.; Schäfer, A. H.; Glorius, F. Asymmetric Nanocatalysis: N-Heterocyclic Carbenes as Chiral Modifiers of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Pd Nanoparticles. *Angewandte Chemie - International Edition* **2010**, *49* (42), 7786–7789.
- (78) Ranganath, K. V. S.; Schäfer, A. H.; Glorius, F. Comparison of Superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Supported N-Heterocyclic Carbene-Based Catalysts for Enantioselective Allylation. *ChemCatChem* **2011**, *3* (12), 1889–1891.
- (79) Bouillon, I.; Soral, M.; Miller, M. J.; Krchňák, V. Resins with Identical Specifications Are Not Identical. Identifying a Useful Solid-Phase Resin. *J Comb Chem* **2009**, *11* (2), 213–215.
- (80) Pezzetta, C.; Bonifazi, D.; Davidson, R. W. M. Enantioselective Synthesis of N-Benzylic Heterocycles: A Nickel and Photoredox Dual Catalysis Approach. *Org Lett* **2019**, *21* (22), 8957–8961.
- (81) Schrapel, C.; Frey, W.; Garnier, D.; Peters, R. Highly Enantioselective Ferrocenyl Palladacycle-Acetate Catalysed Arylation of Aldimines and Ketimines with Arylboroxines. *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23* (10), 2448–2460.
- (82) Yang, Q.; Shang, G.; Gao, W.; Deng, J.; Zhang, X. A Highly Enantioselective, Pd-TangPhos-Catalyzed Hydrogenation of N-Tosylimines. *Angewandte Chemie - International Edition* **2006**, *45* (23), 3832–3835.
- (83) Yang, F.; Chen, J.; Shen, G.; Zhang, X.; Fan, B. Asymmetric Transfer Hydrogenation Reactions of N-Sulfonylimines by Using Alcohols as Hydrogen Sources. *Chemical Communications* **2018**, *54* (39), 4963–4966.
- (84) Martínez, J. I.; Smith, J. J.; Hepburn, H. B.; Lam, H. W. Chain Walking of Allylrhodium Species Towards Esters During Rhodium-Catalyzed Nucleophilic Allylations of Imines. *Angewandte Chemie* **2016**, *128* (3), 1120–1124.
- (85) Yang, G.; Zhang, W. A Palladium-Catalyzed Enantioselective Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Ketimines. *Angewandte Chemie* **2013**, *125* (29), 7688–7692.
- (86) Jiang, T.; Wang, Z.; Xu, M. H. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Arylation of Cyclic n-Sulfonyl Aryl Alkyl Ketimines: Efficient Access to Highly Enantioenriched  $\alpha$ -Tertiary Amines. *Org Lett* **2015**, *17* (3), 528–531.
- (87) Kupai, J.; Razali, M.; Buyuktiryaki, S.; Kecili, R.; Szekely, G. Long-Term Stability and Reusability of Molecularly Imprinted Polymers. *Polym Chem* **2017**, *8* (4), 666–673.

## 8 Zoznam publikačnej činnosti

Uvedené výsledky dizertačnej práce boli publikované v nasledujúcich impaktovaných časopisoch:

- 1) Kocúrik, M.; Bartáček, J.; Svoboda, J.; Kolská, Z.; Chýlková, J.; & Sedlák, M.; Covalent molecularly imprinted polymers for selective adsorption of plant growth stimulator 1-naphthaleneacetic acid. *Polymer*, 2022, 256, 125189.
- 2) Kocúrik, M.; Bartáček, J.; Drabina, P.; Váňa, J.; Svoboda, J.; Husáková, L.; Finger, V.; Hympanová, M.; Sedlák, M. Immobilization of Trifluoromethyl-Substituted Pyridine-Oxazoline Ligand and Its Application in Asymmetric Continuous Flow Synthesis of Benzosultams. *Journal of Organic Chemistry* 2023, 88 (21), 15189–15197.

Výsledky boli publikované taktiež formou prednášok na medzinárodných a národných konferenciách:

- 1) Kocúrik, M.; Bartáček, J.; Marek, L.; Drabina, P.; Sedlák, M.; Palladium (II) complex of Pyridine-Oxazoline-type ligand as a homogeneous/heterogeneous catalyst for enantioselective addition of arylboronic acids to cyclic ketimines, AHeRoC, online, 16-17.3.2022, sborník str. 35, ISBN nepriradené.
- 2) Kocúrik, M.; Bartáček, J.; Chýlková, J.; Vrbický, M.; Sedlák, M.; Covalent molecularly imprinted polymers for selective adsorption of 1-naphthaleneacetic acid, 11<sup>th</sup> Barrande-Vltava French-Czech Chemistry Meeting, Dijon, 28 – 30.8. 2022, sborník str. 53, ISBN: nepriradené.
- 3) Kocúrik, M.; Bartáček, J.; Sedlák, M.; Příprava prietokového reaktoru pre Pd-katalyzovanú asymetrickú adíciu arylboronových kyselín na cyklické ketimíny, CoNFereNCe rosteme s chemií, Pardubice, 15.-16.6 2023, sborník str. 33, ISBN:978-80-7560-461-3

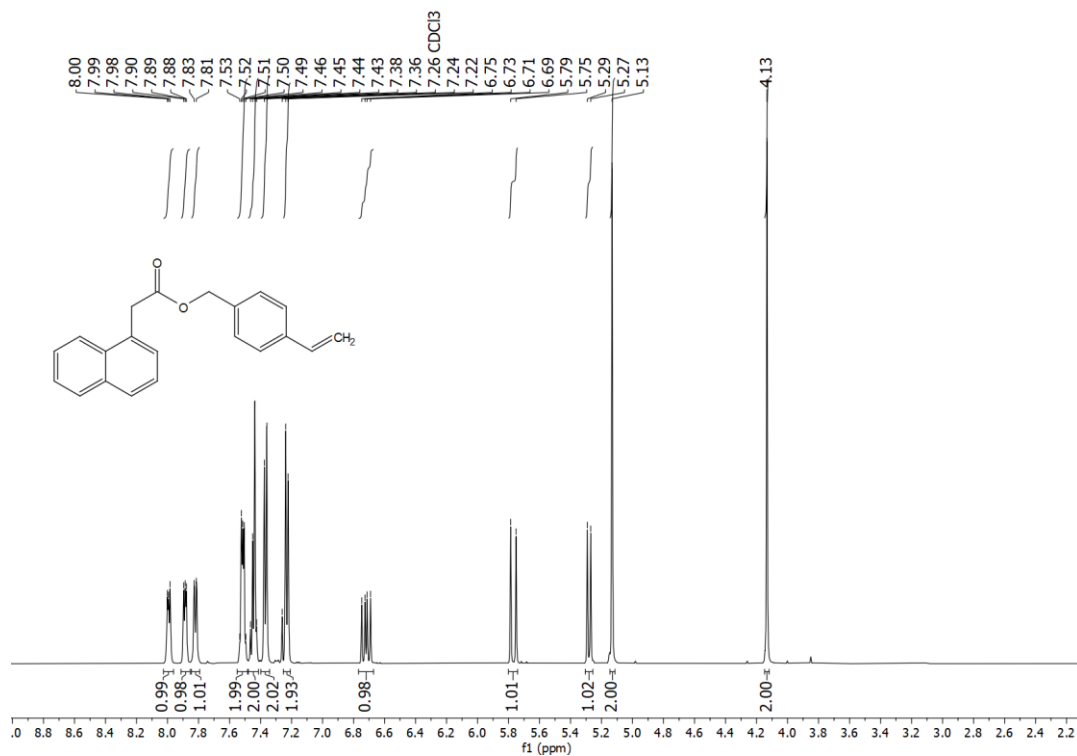
V priebehu svojho vysokoškolského štúdia som bol spoluautorom nasledujúcich publikácií v impaktovaných časopisoch:

- 1) Bartáček, J.; Svoboda, J.; Kocúrik, M.; Pochobradský, J.; Alexander, Č.; Sedlák, M. Recent Advances in Palladium-Catalysed Asymmetric 1,4 – Additions of Arylboronic Acids to Conjugated Enones and Chromones. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2021, 1048–1085.
- 2) Bartáček, J.; Váňa, J.; Drabina, P.; Svoboda, J.; Kocúrik, M.; Sedlák, M. Recoverable Polystyrene-Supported Palladium Catalyst for Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters via Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Enones. *React. Funct. Polym.* 2020, 153.

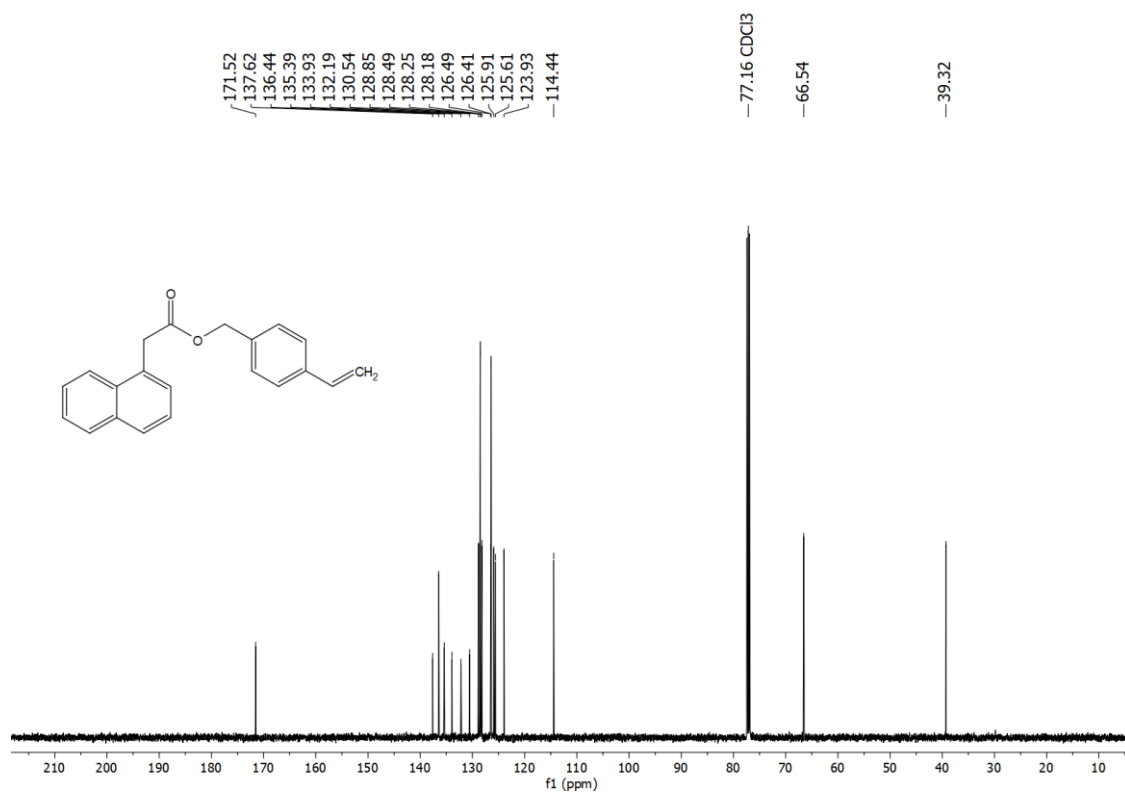
## 9 Prílohy

### 9.1 NMR a FT-IR spektrá

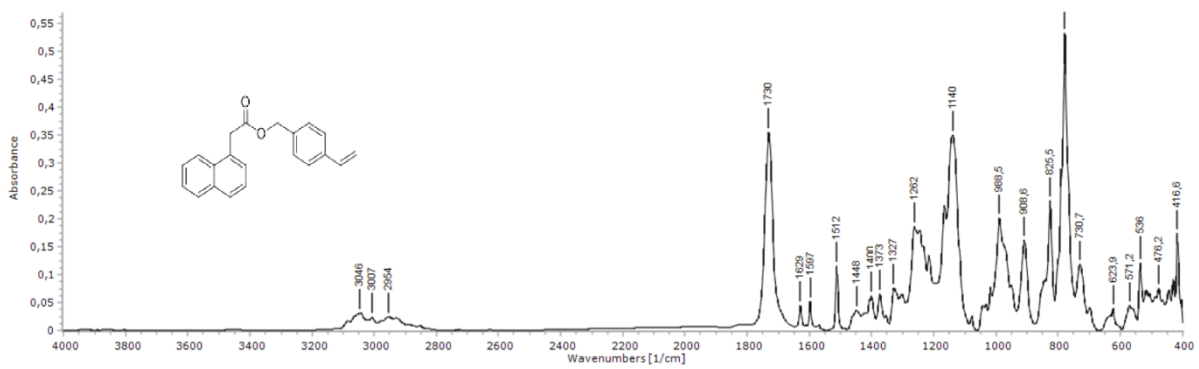
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny **1**



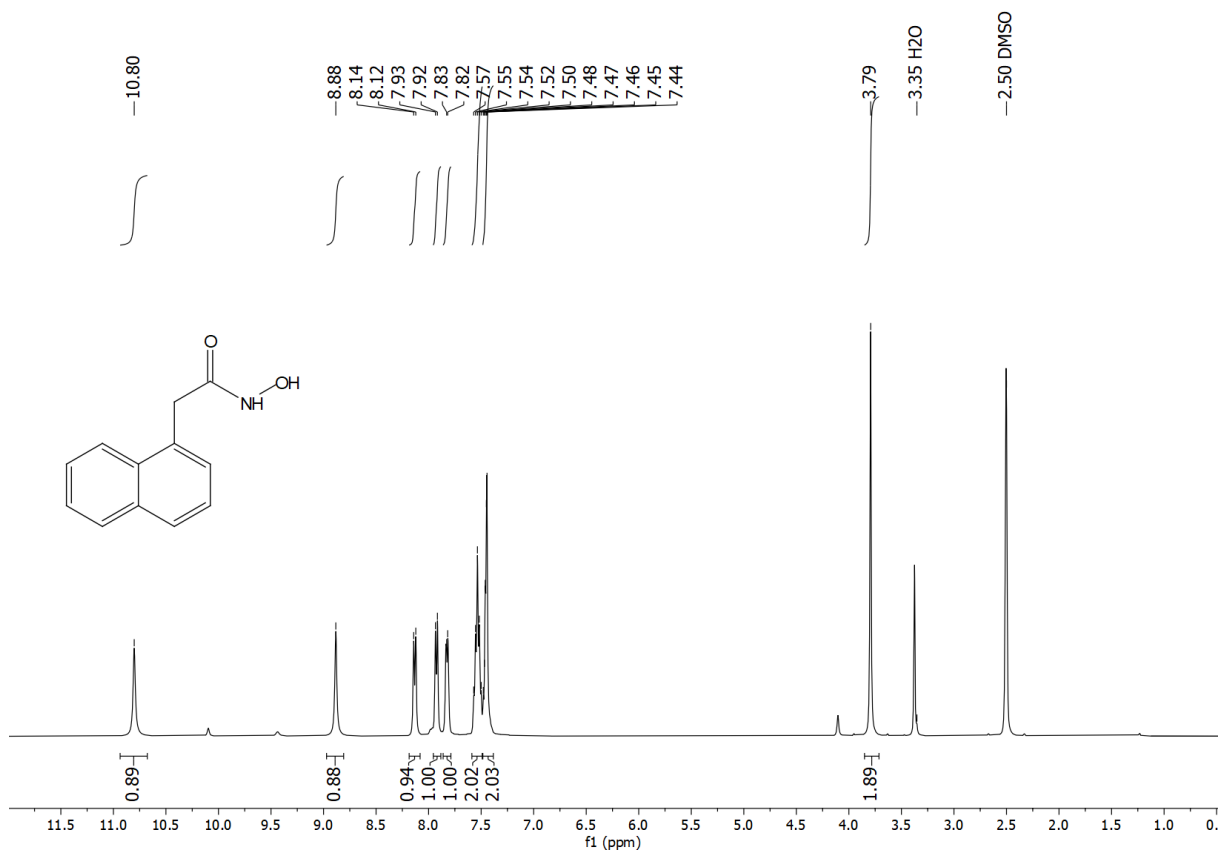
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny **1**



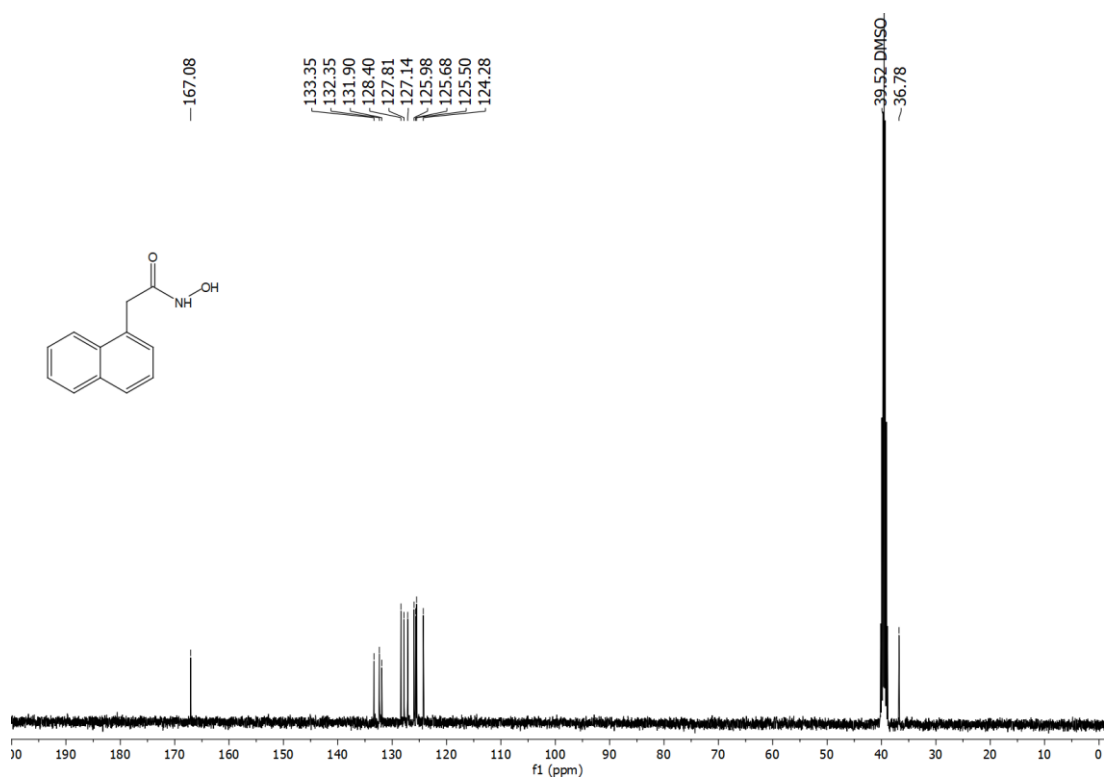
FT-IR spektrum zlúčeniny 1



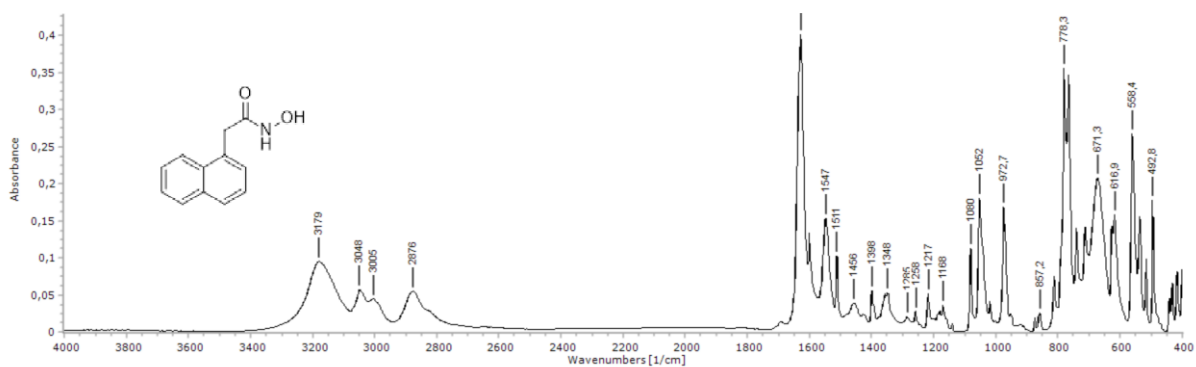
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny 2a



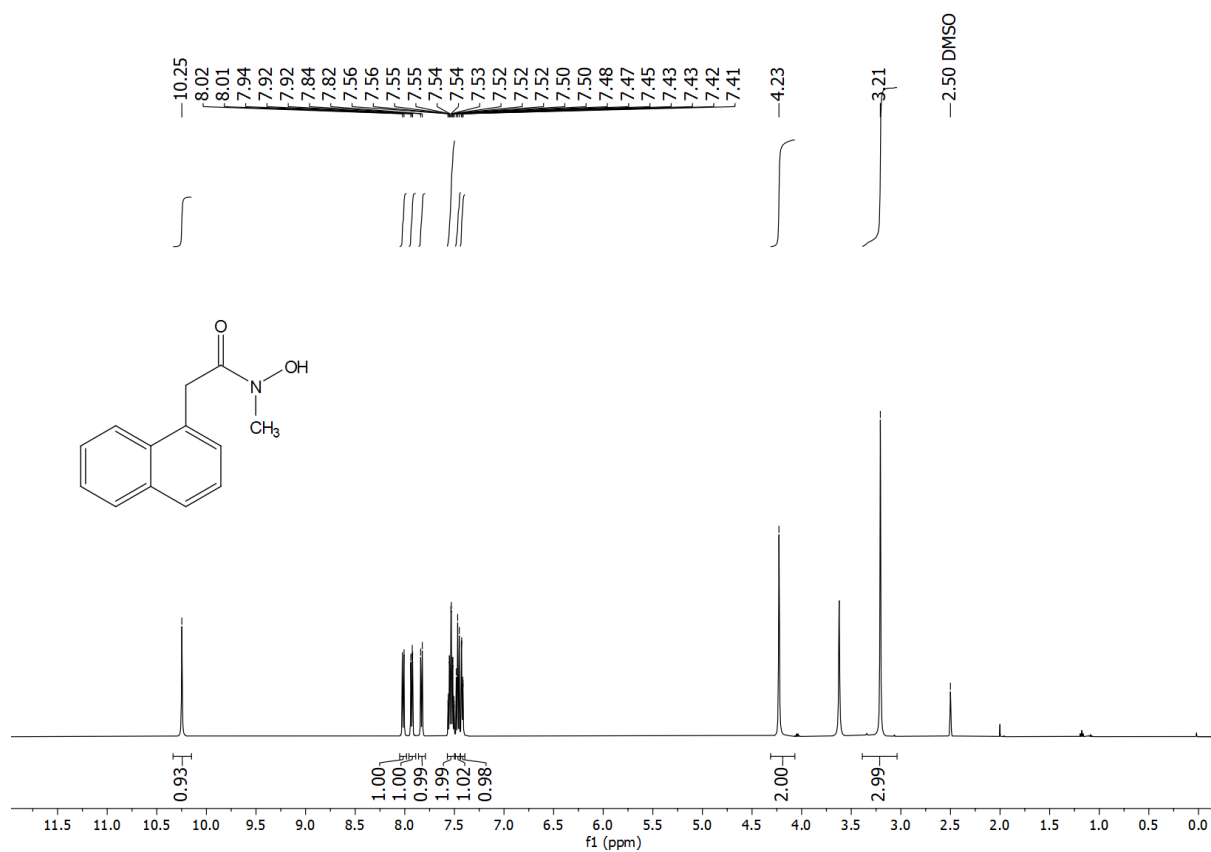
$^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } NMR (101 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny **2a**



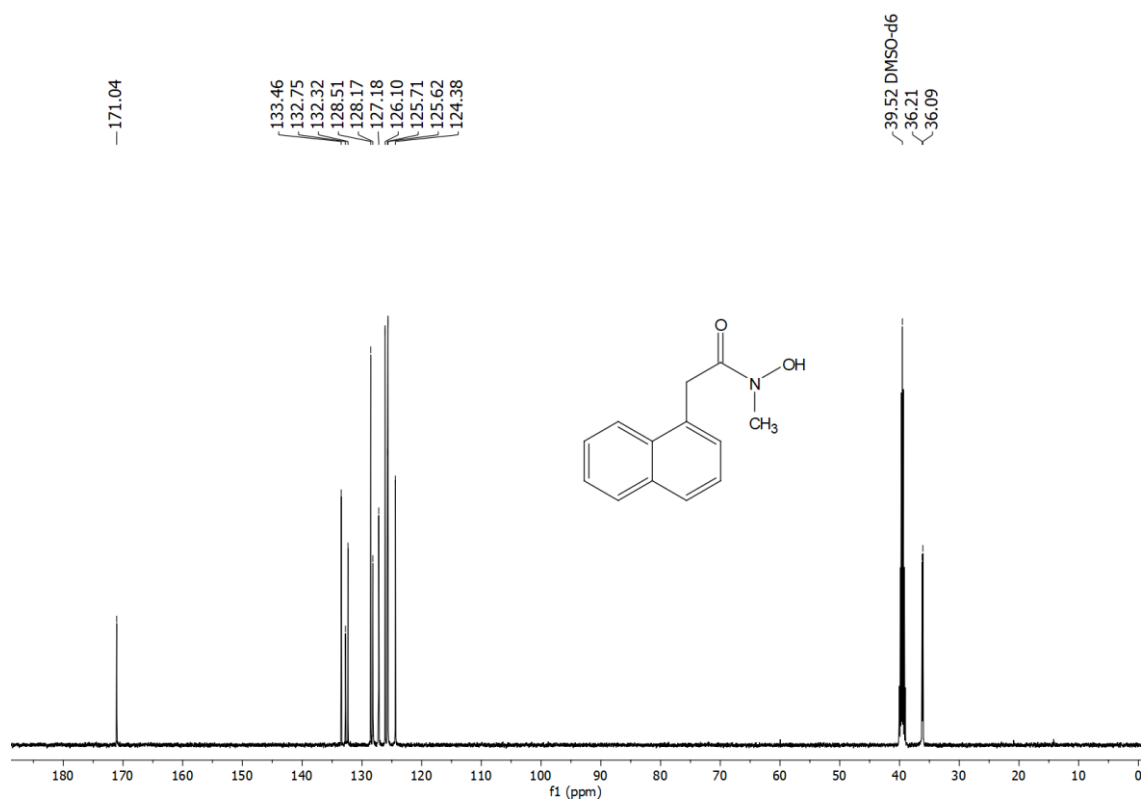
FT-IR spektrum zlúčeniny **2a**



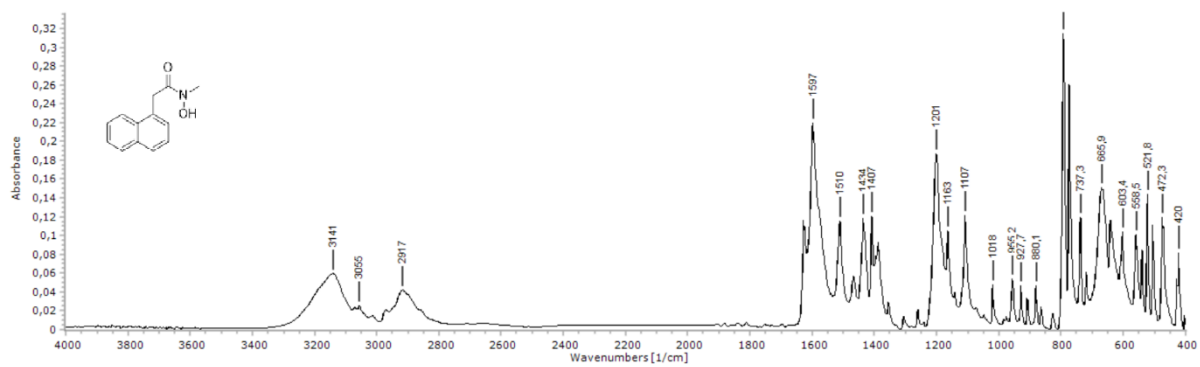
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny **2b**



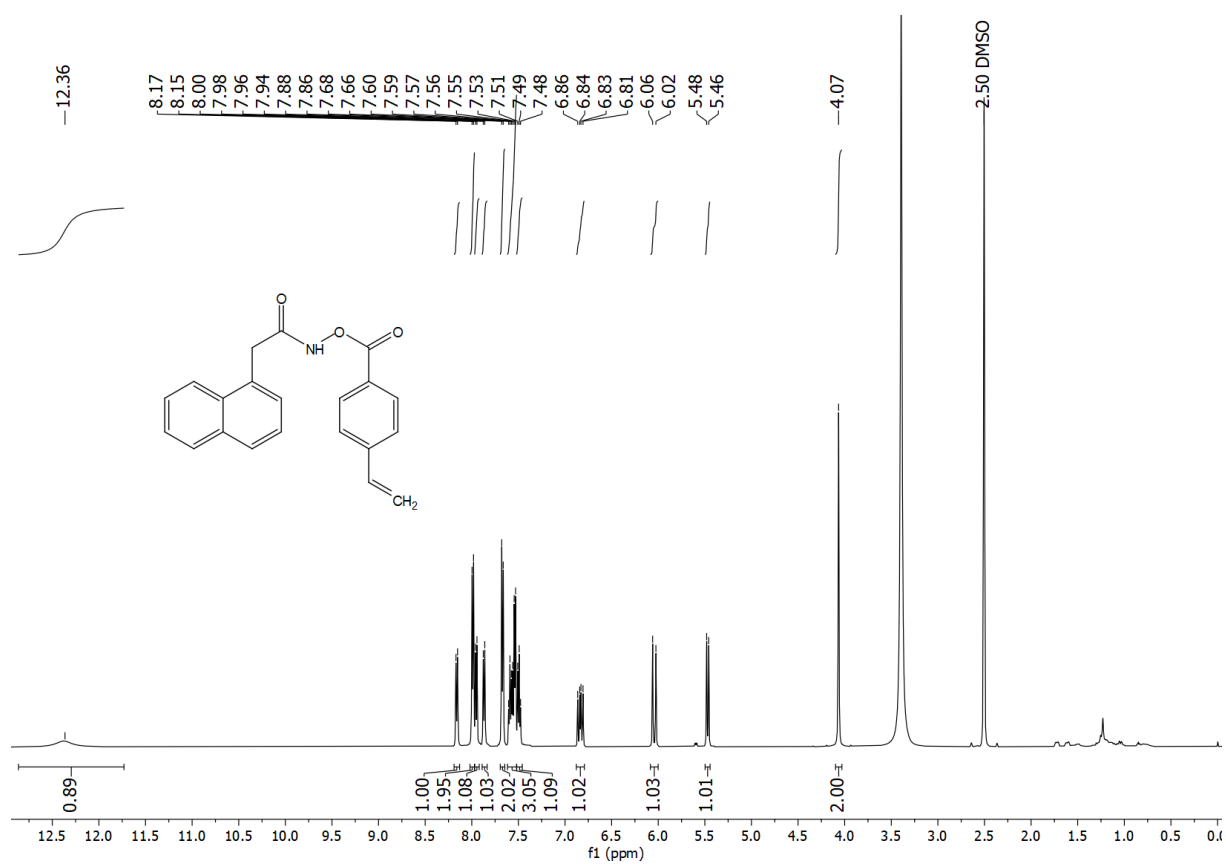
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny **2b**



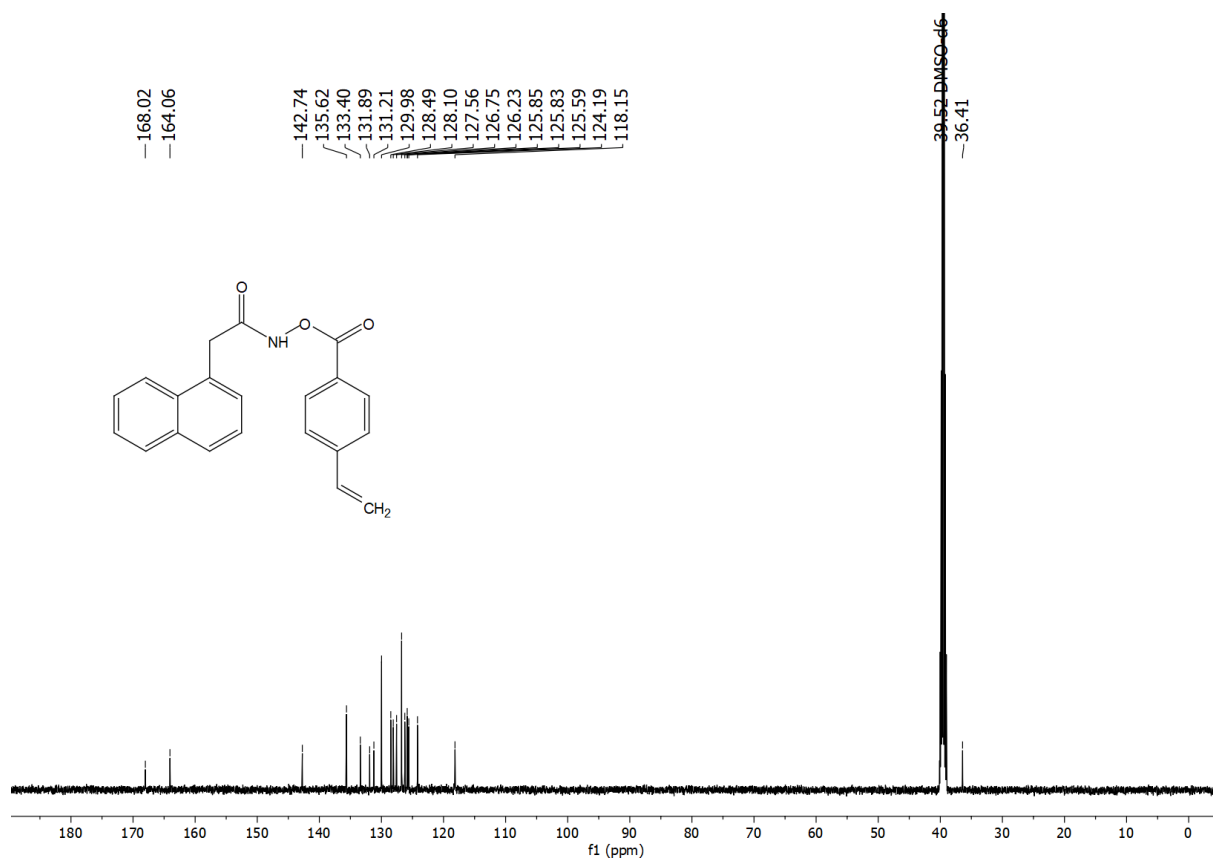
FT-IR spektrum zlúčeniny **2b**



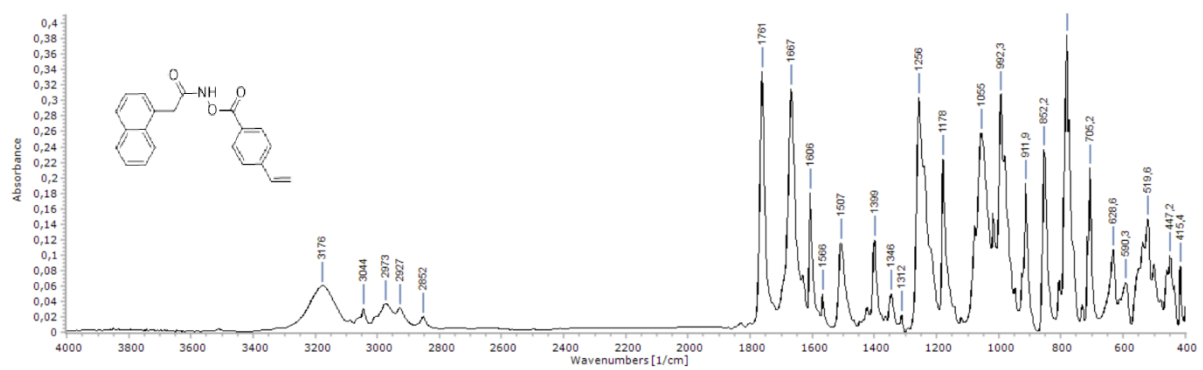
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny **3a**



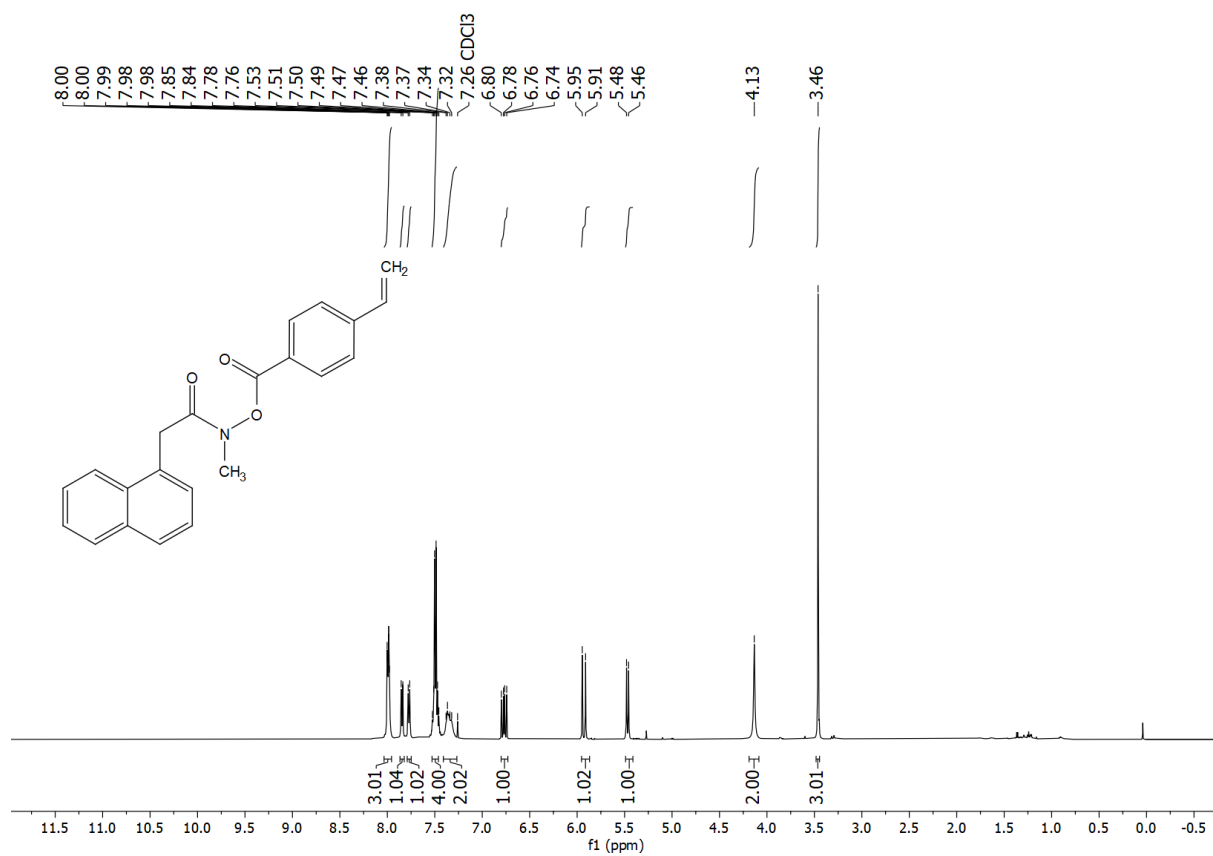
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny **3a**



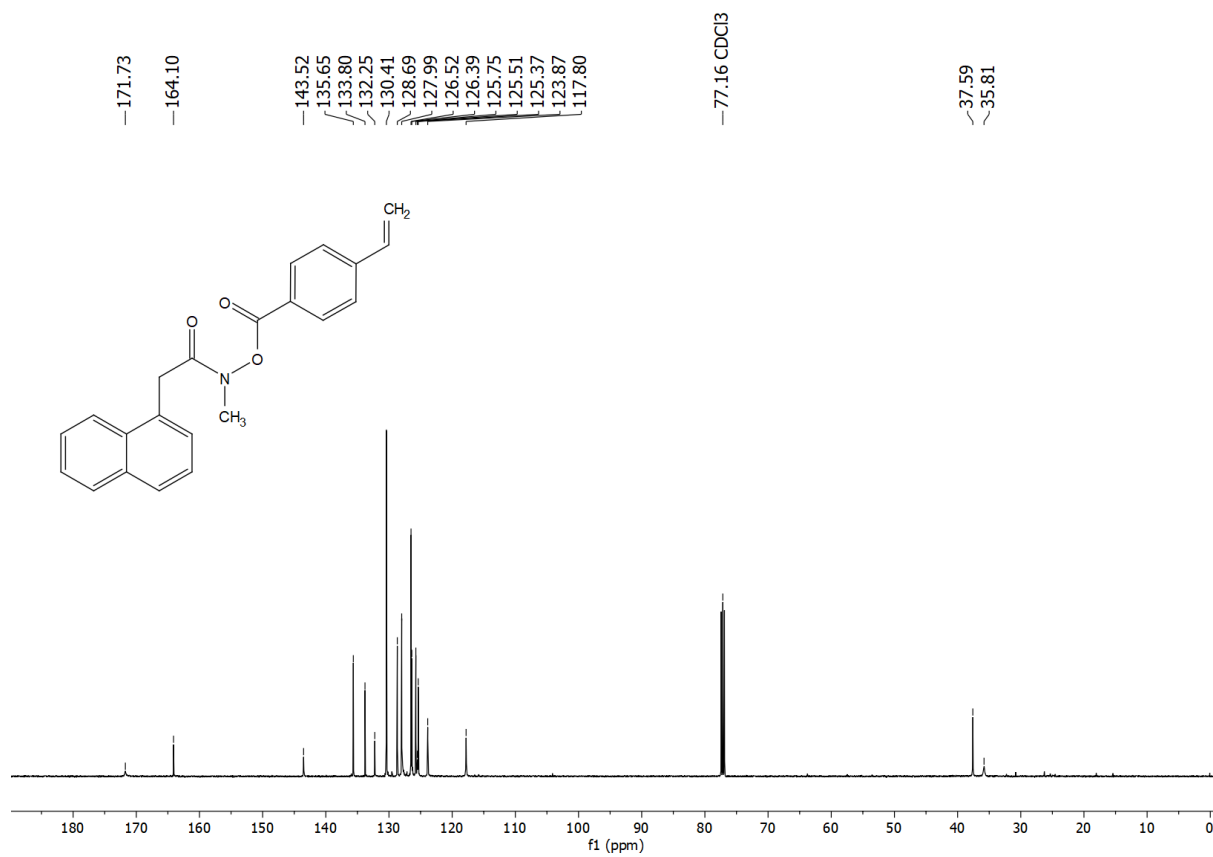
FT-IR spektrum zlúčeniny 3a



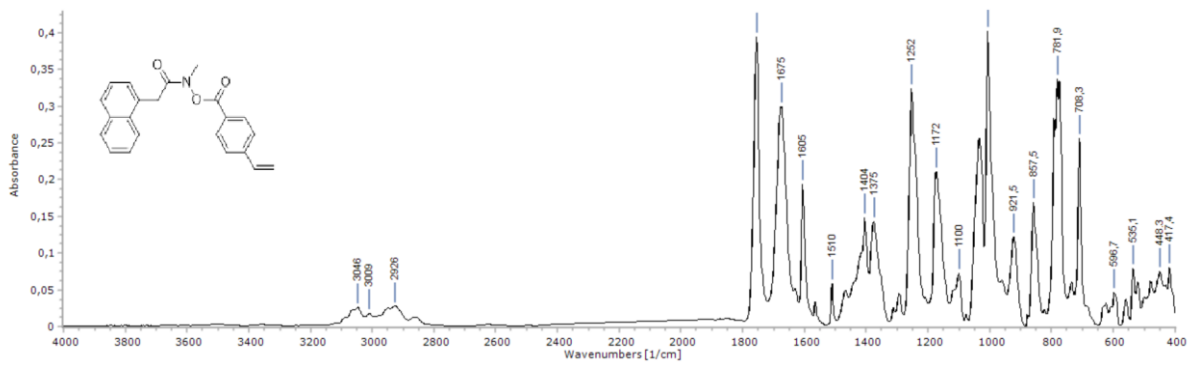
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 3b



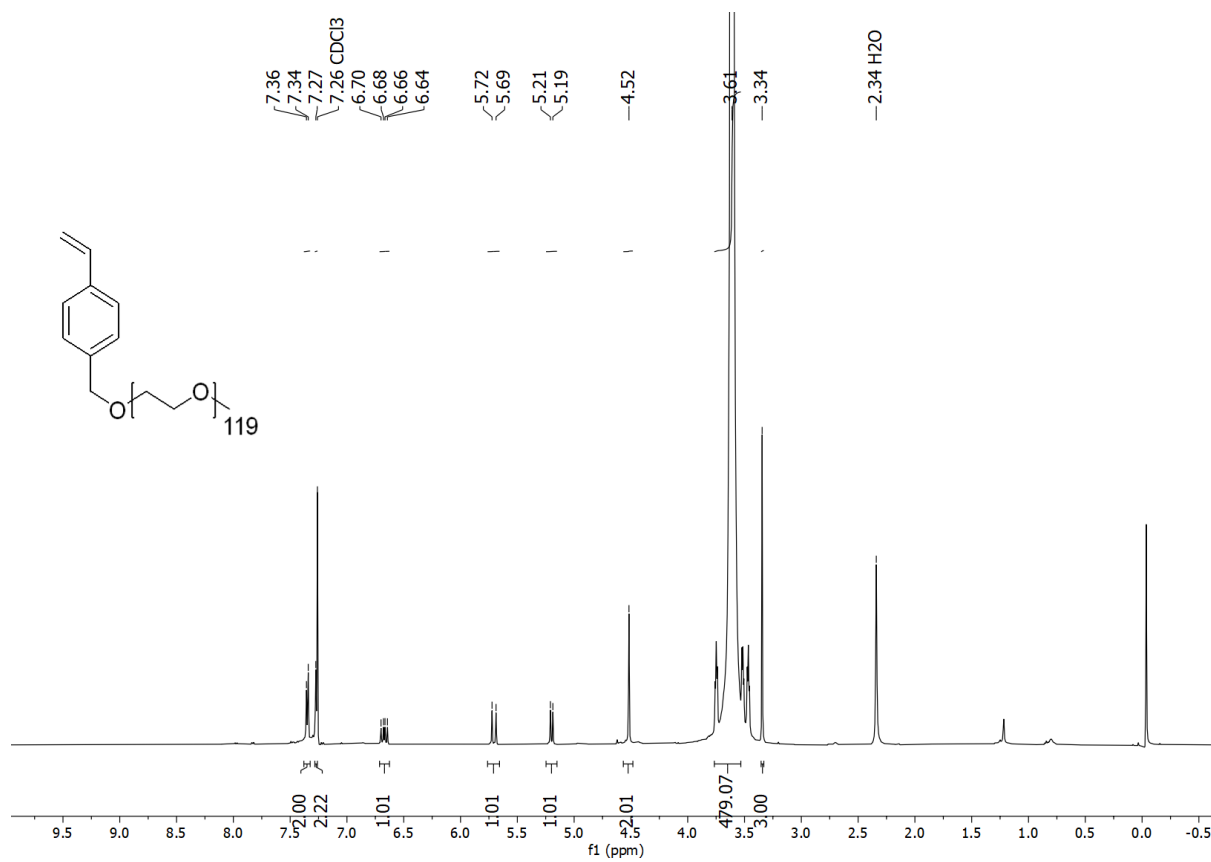
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučiny 3b



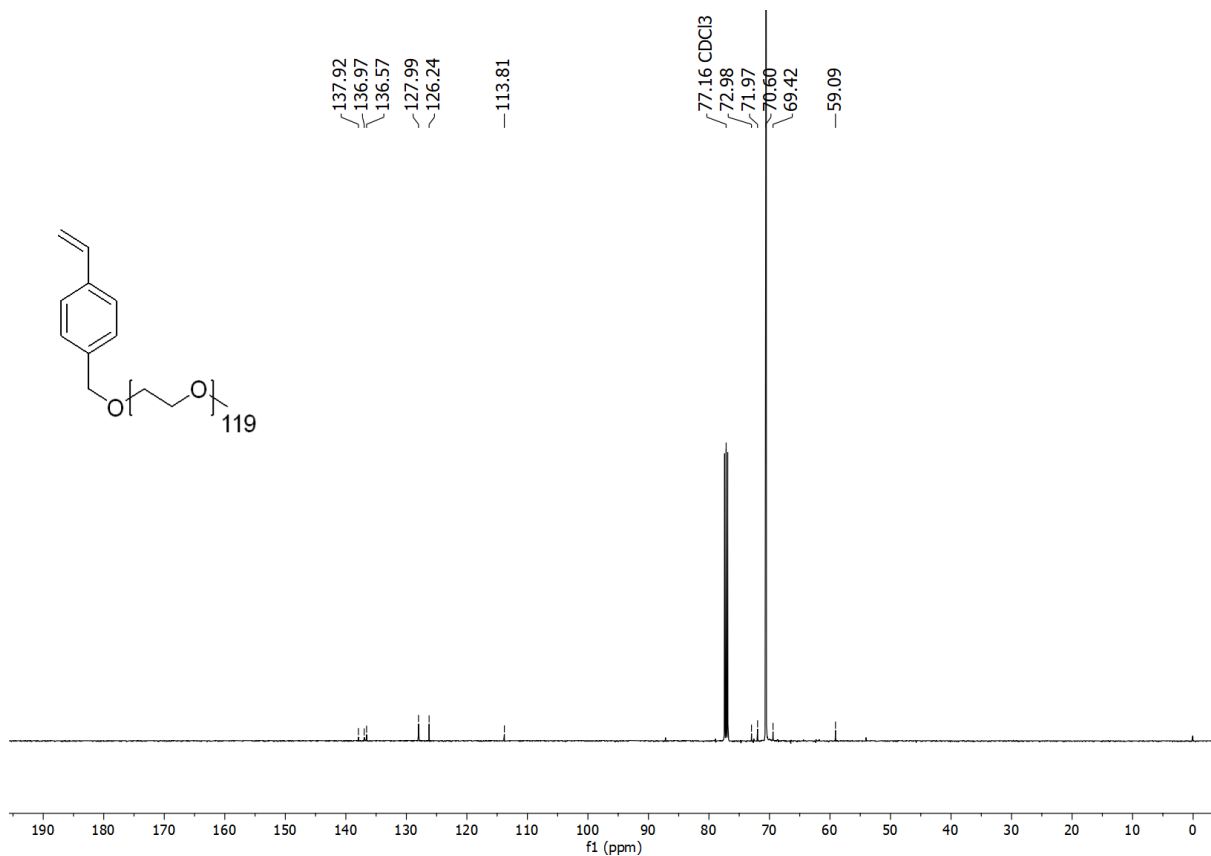
FT-IR spektrum zlučiny 3b



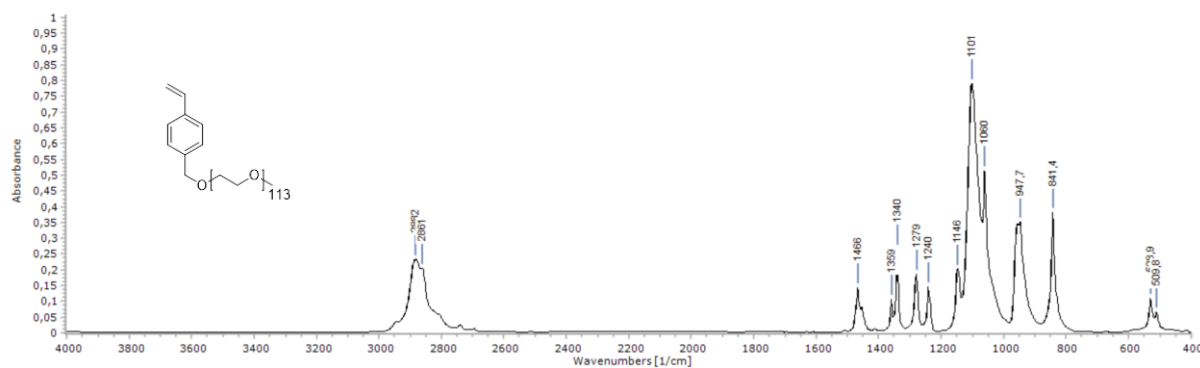
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny **4**



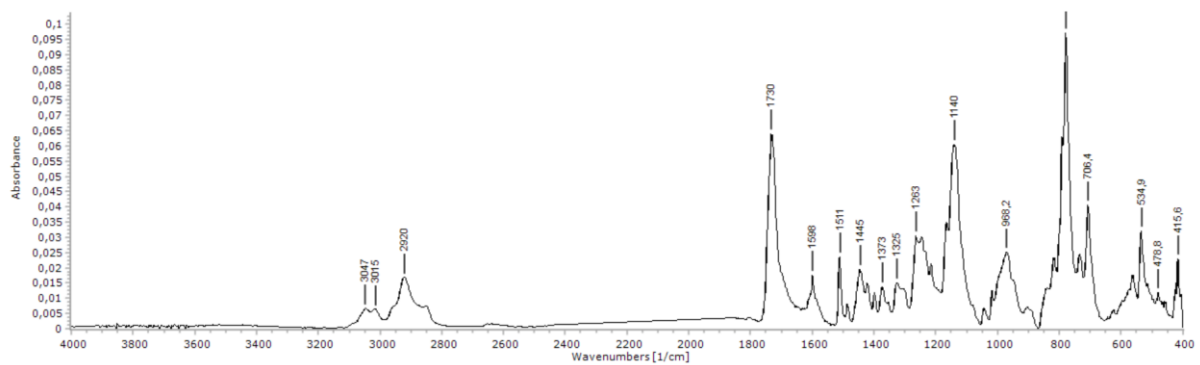
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny **4**



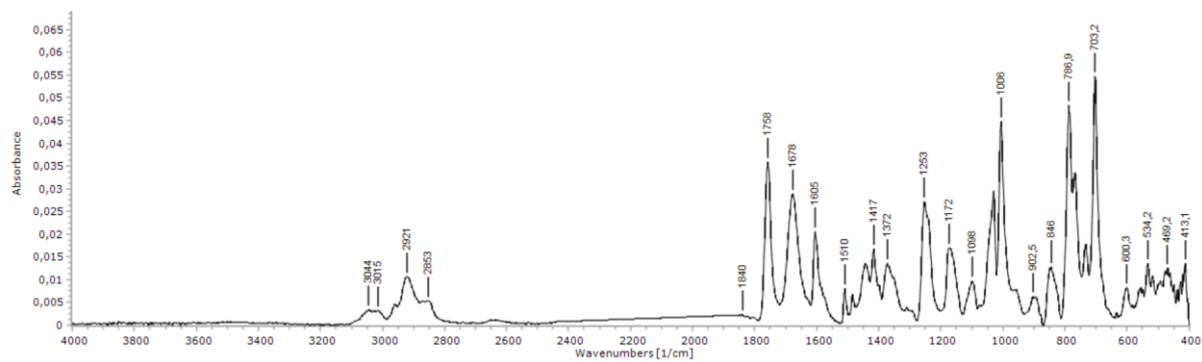
FT-IR spektrum zlučeny 1



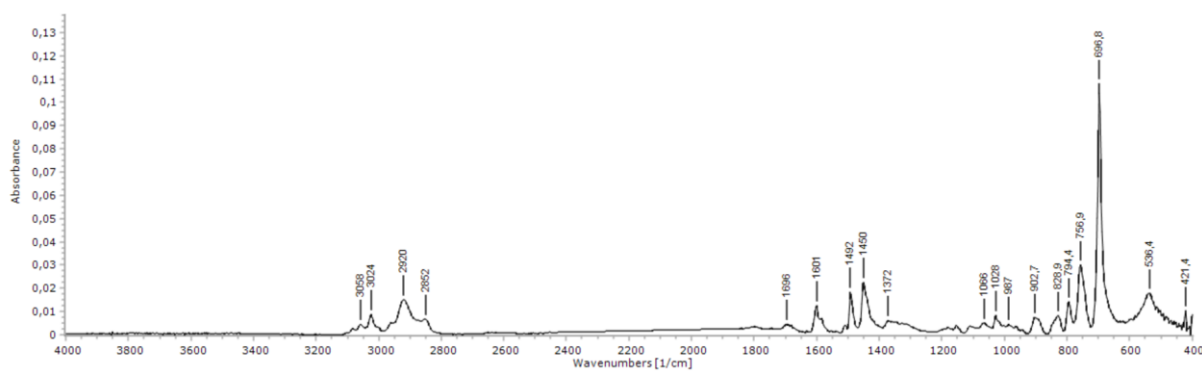
FT-IR spektrum zlučeny 5a



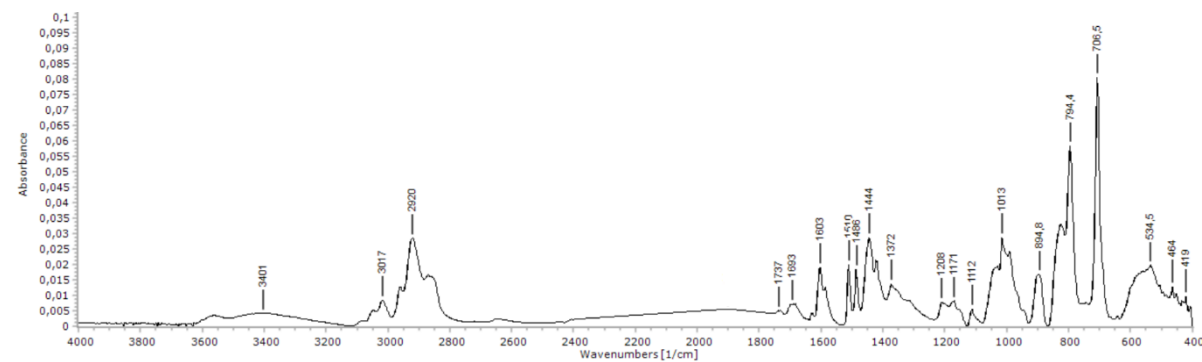
FT-IR spektrum zlúčeniny 5b



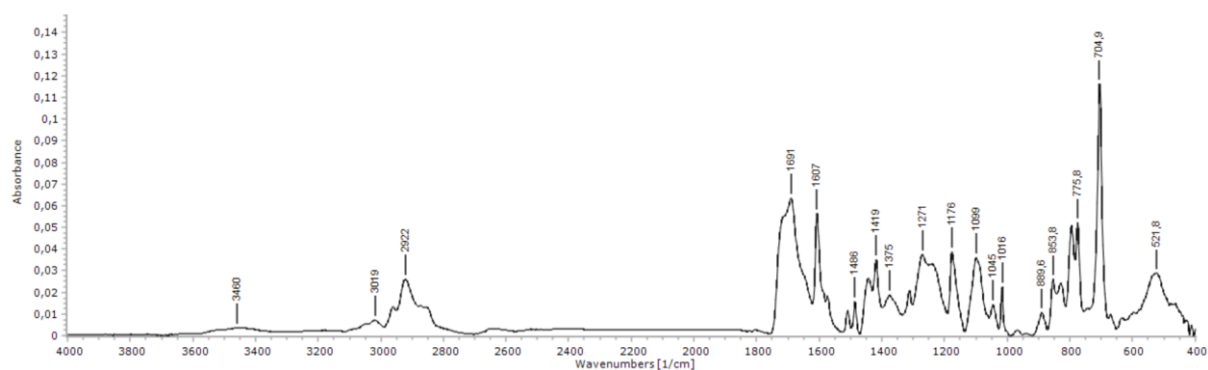
FT-IR spektrum zlúčeniny 5c



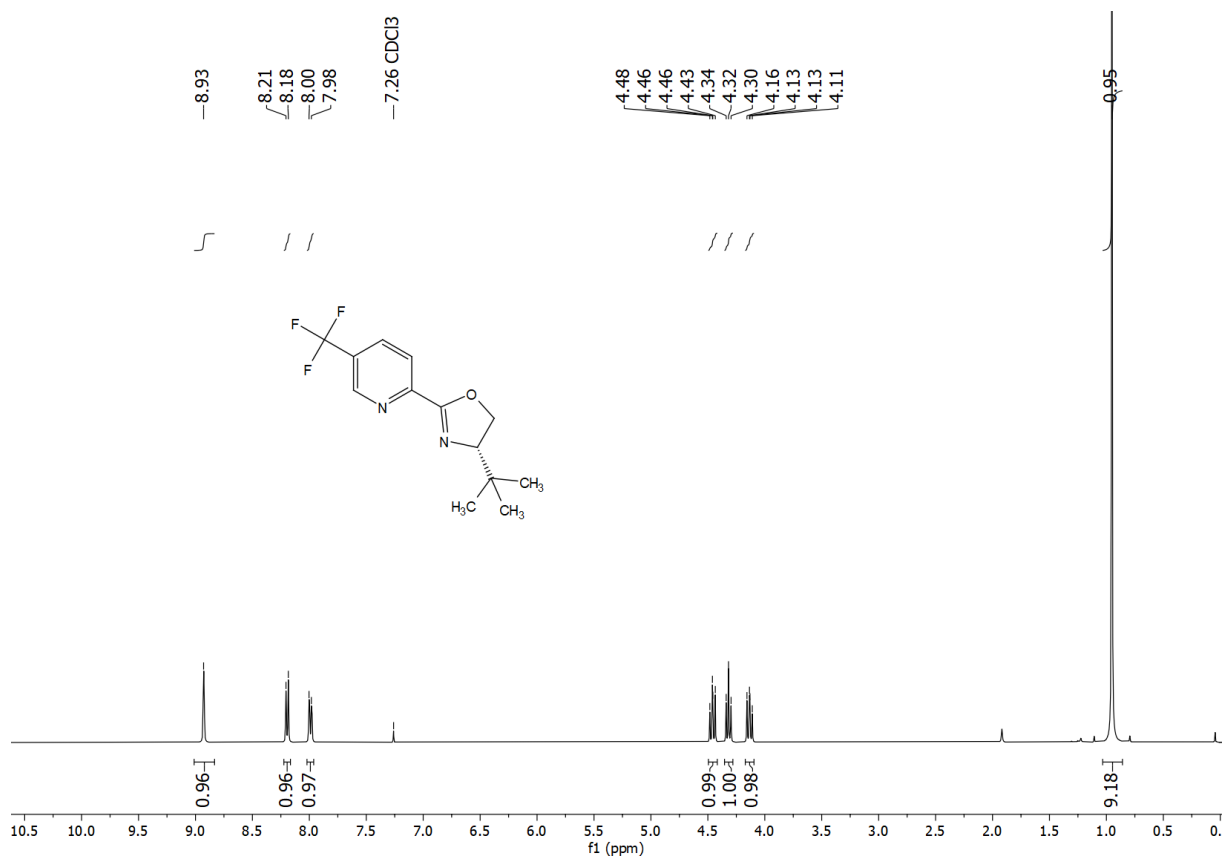
FT-IR spektrum zlúčeniny 6a



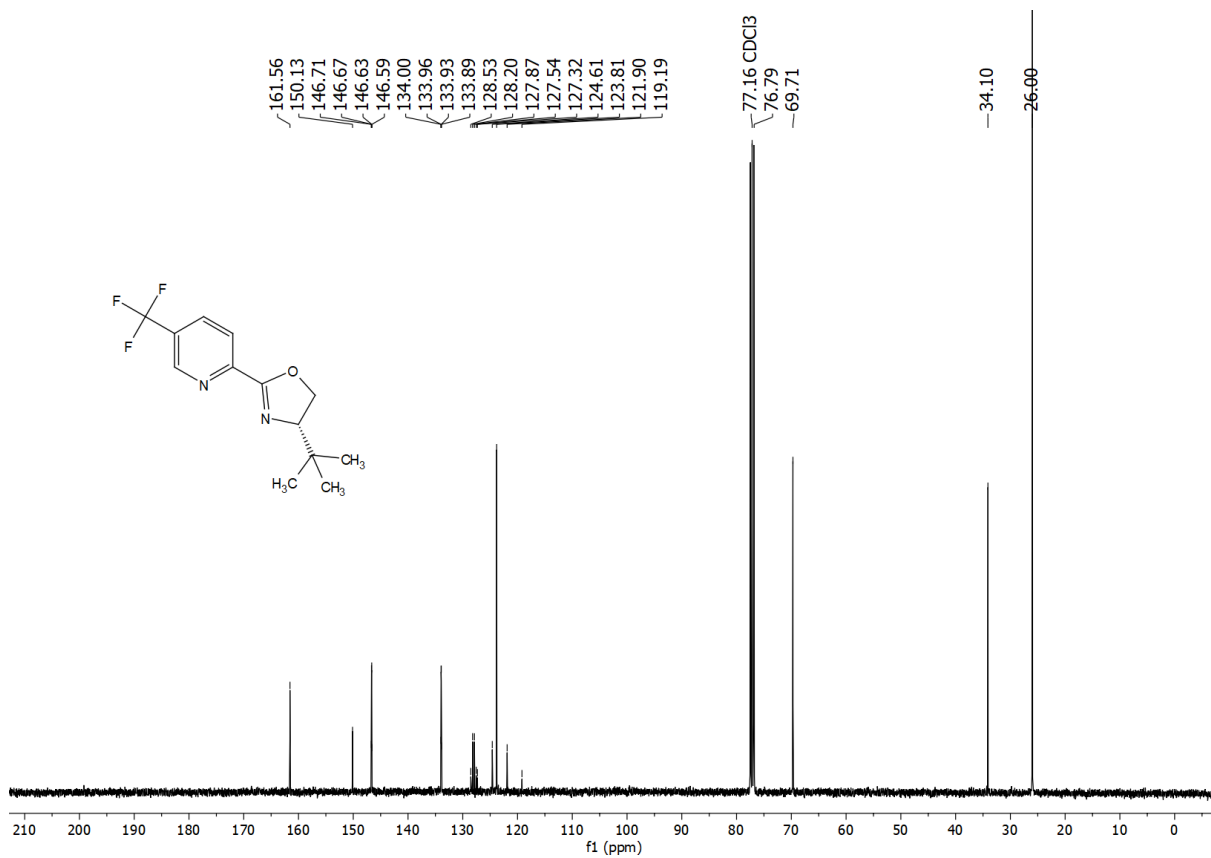
FT-IR spektrum zlúčeniny 6b



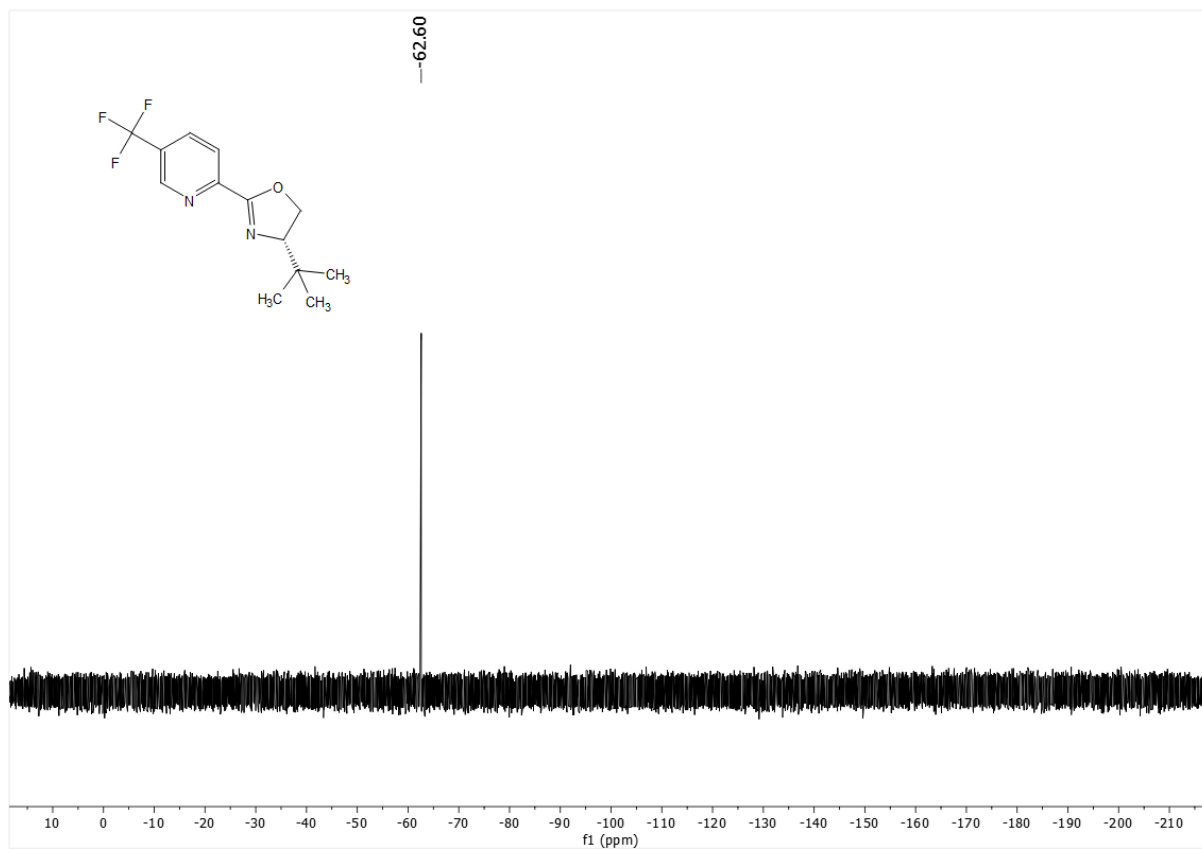
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 7



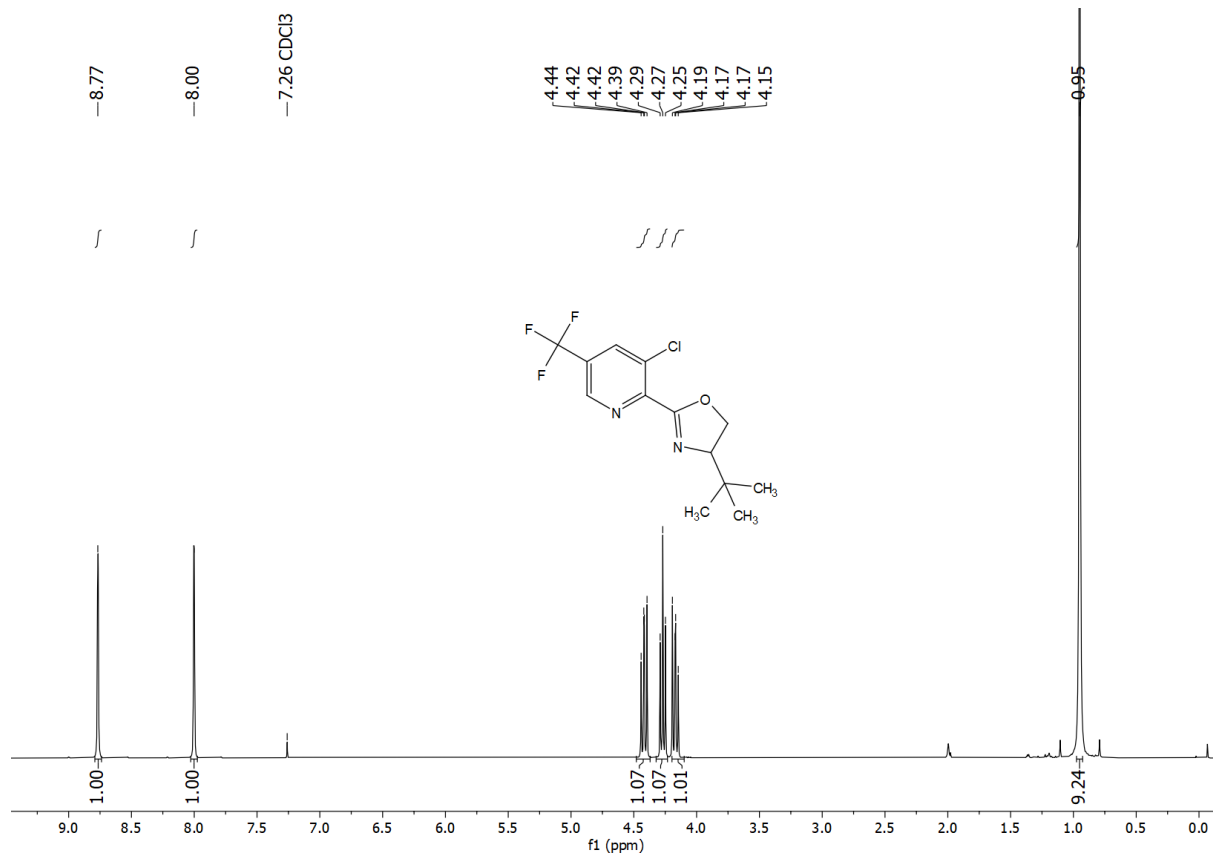
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 7



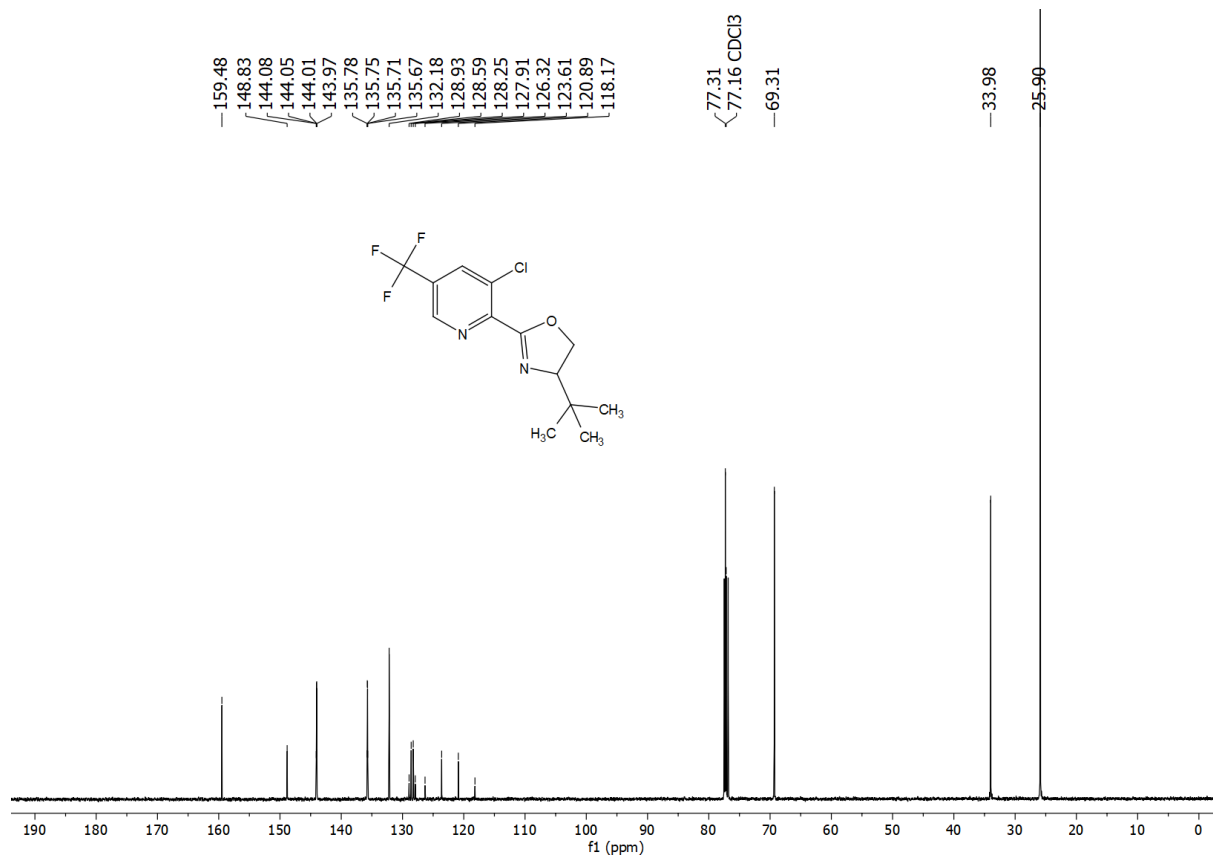
<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 7



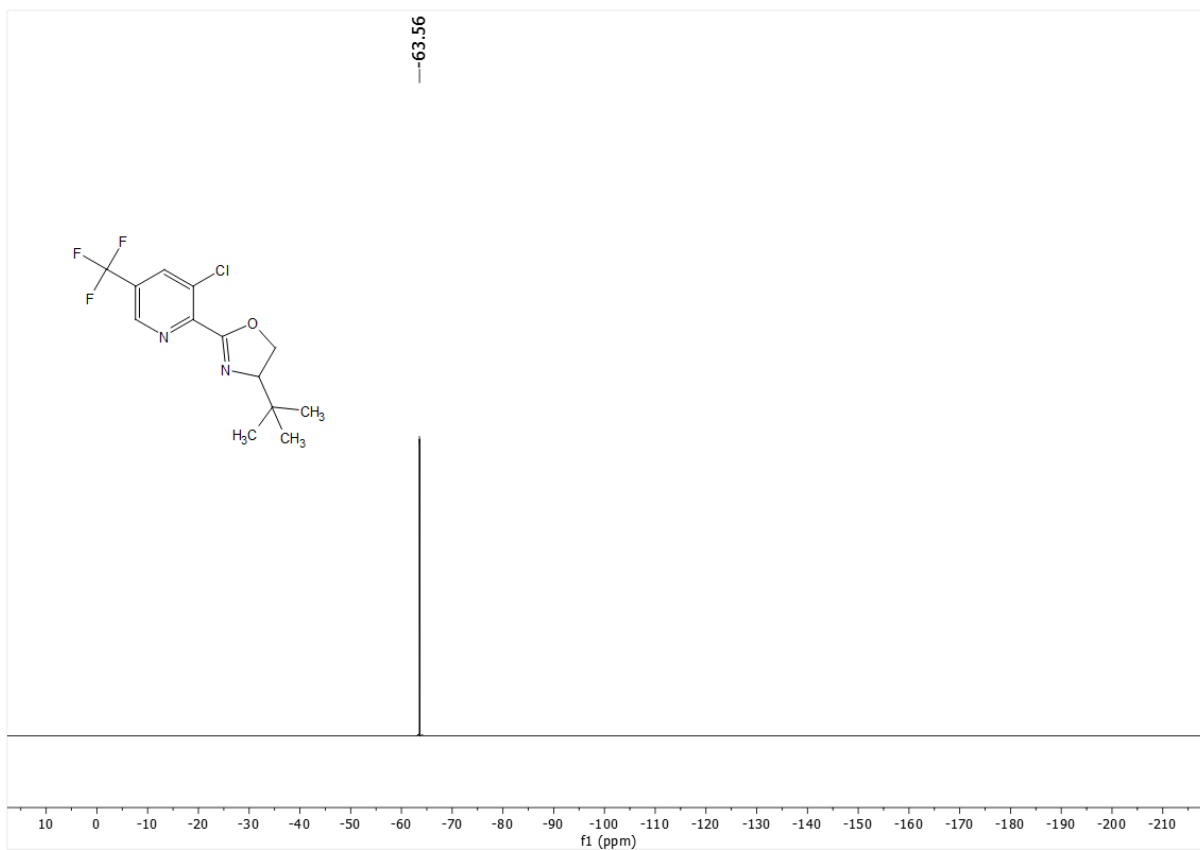
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 8



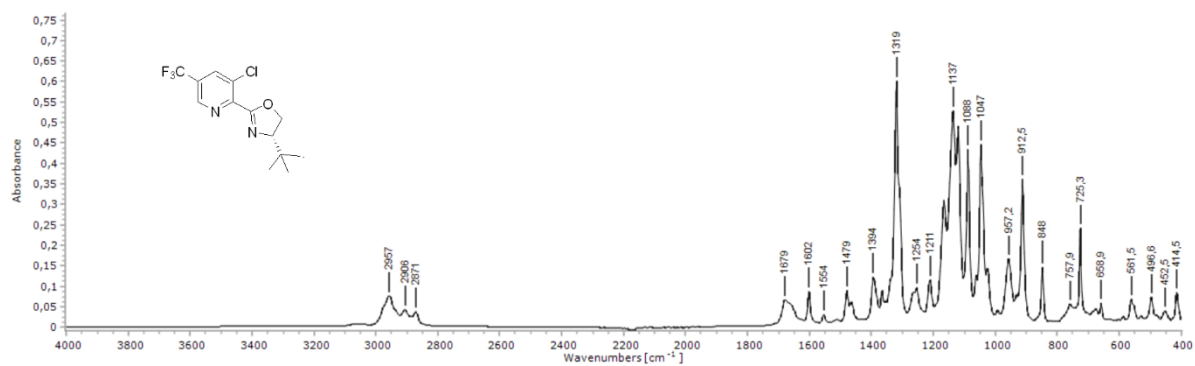
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučiny 8



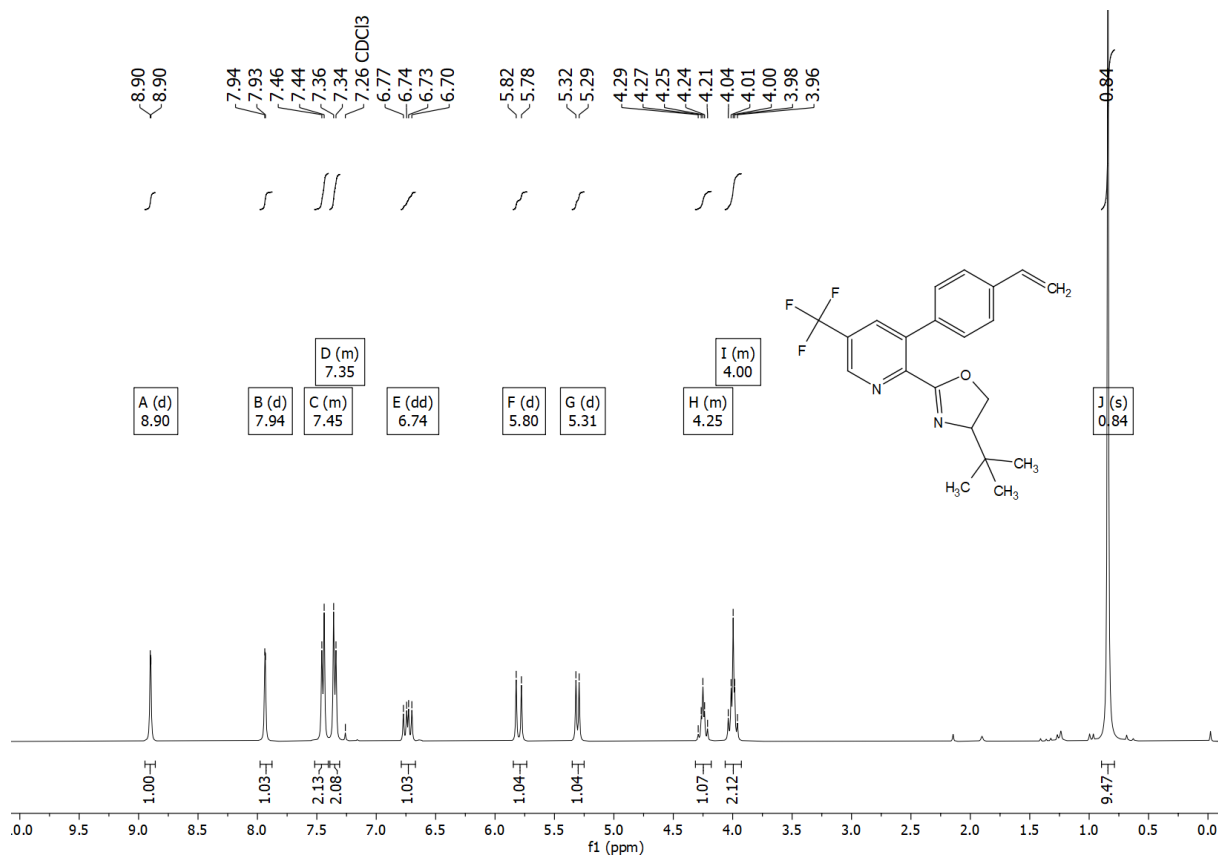
$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučiny 8



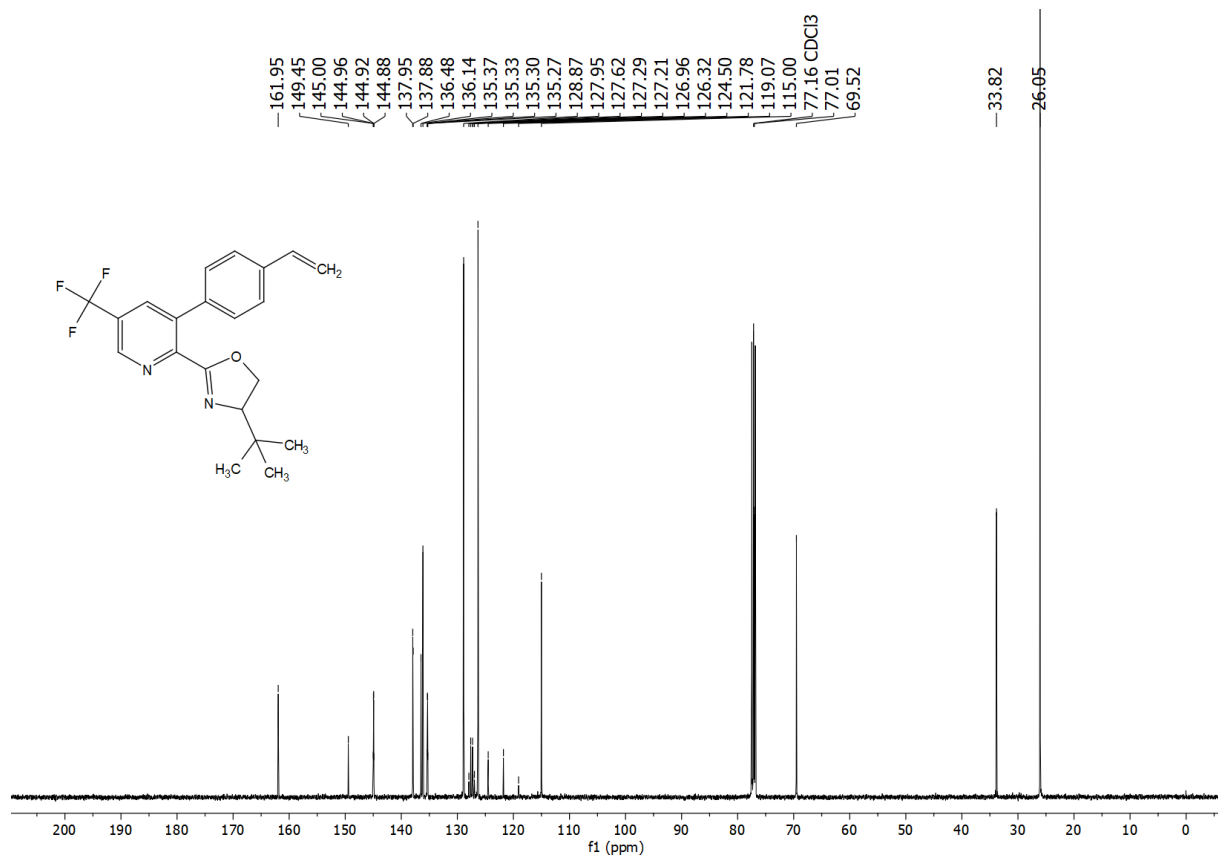
FT-IR spektrum zlúčeniny 8



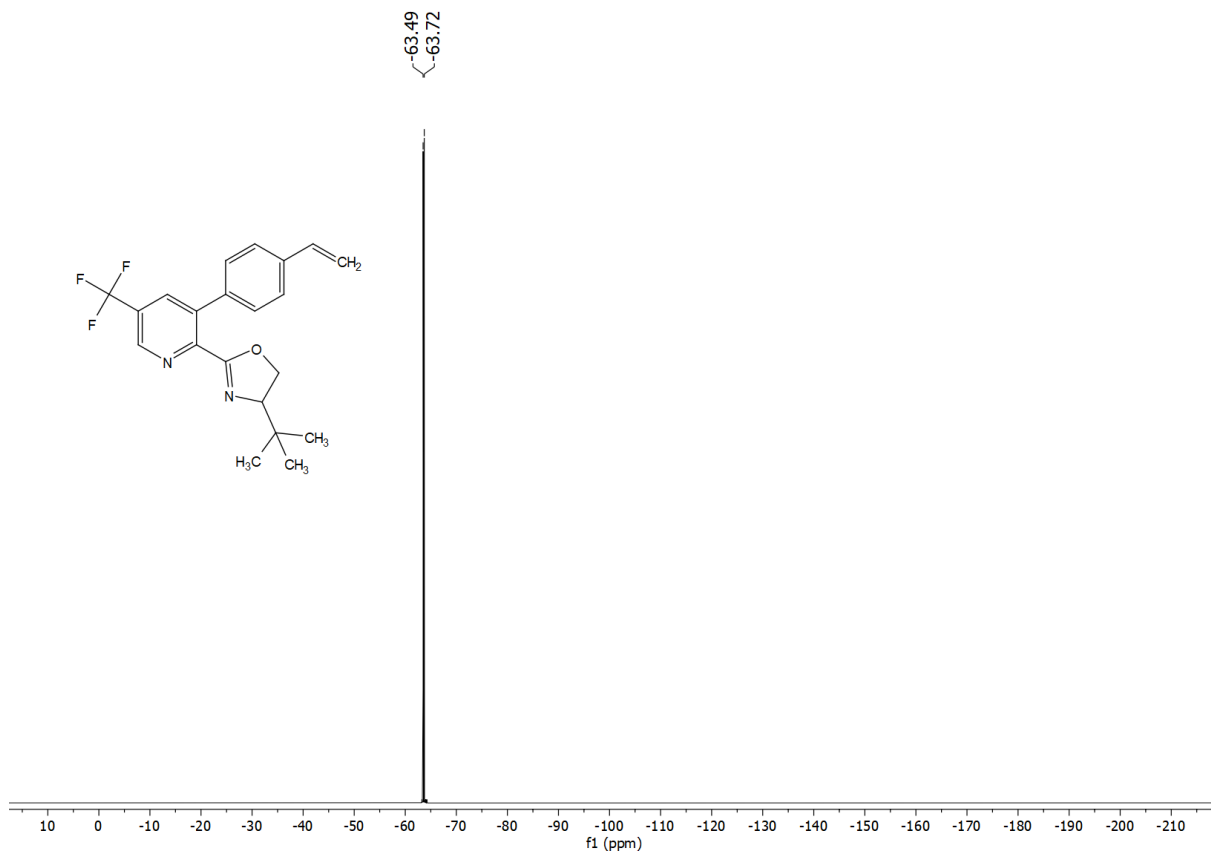
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 9



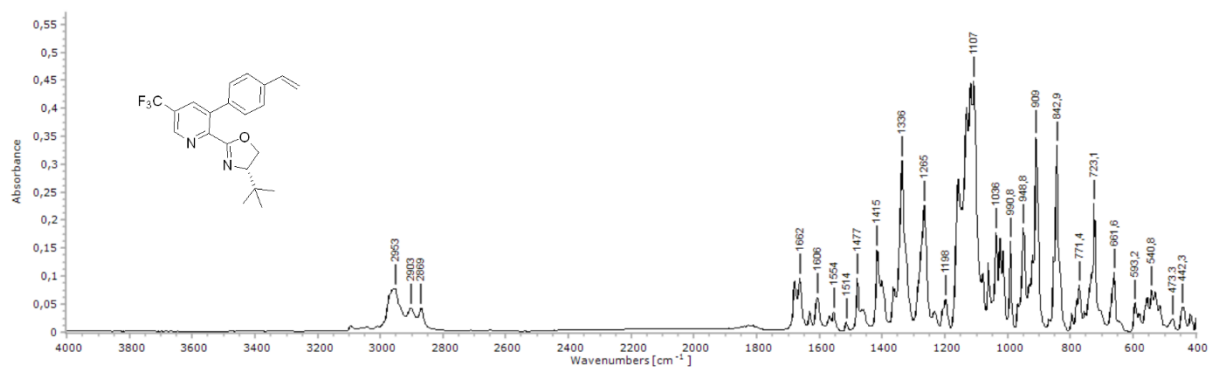
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučiny 9



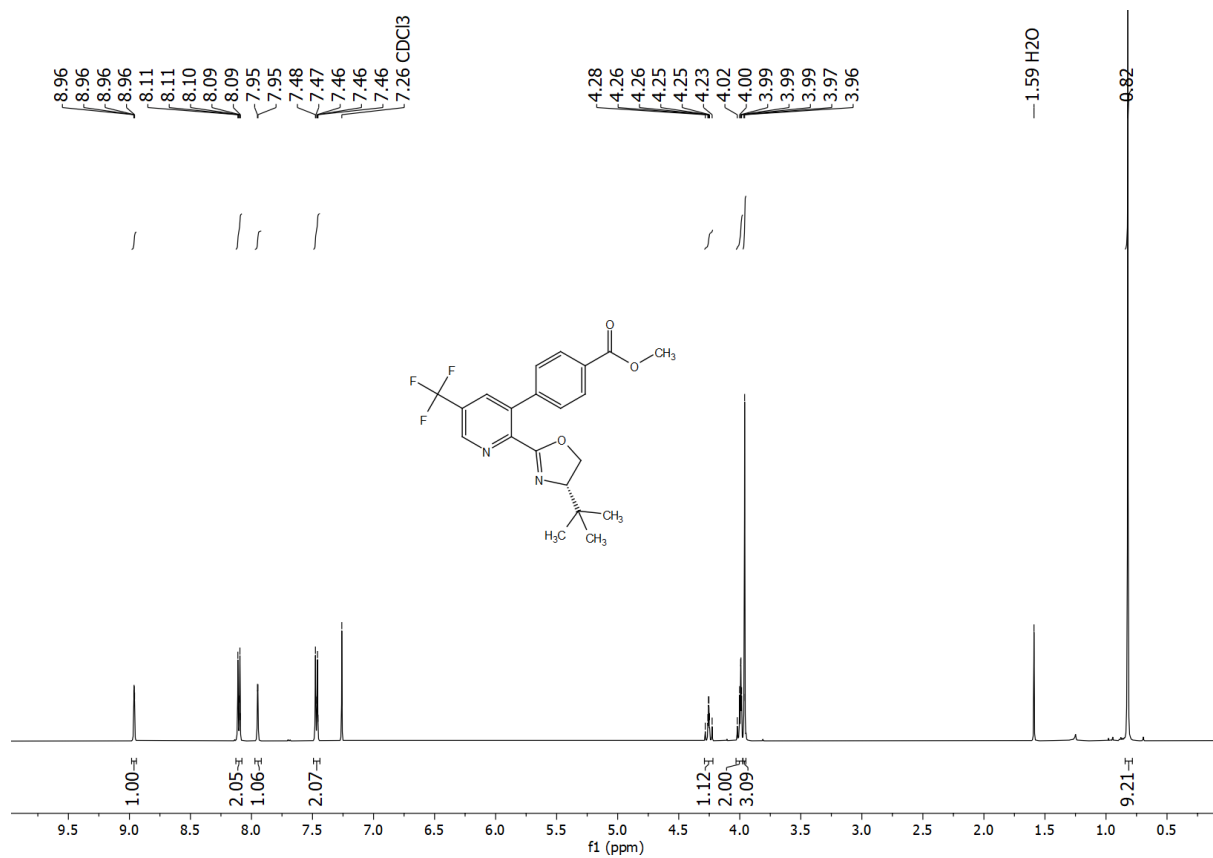
$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučiny 9



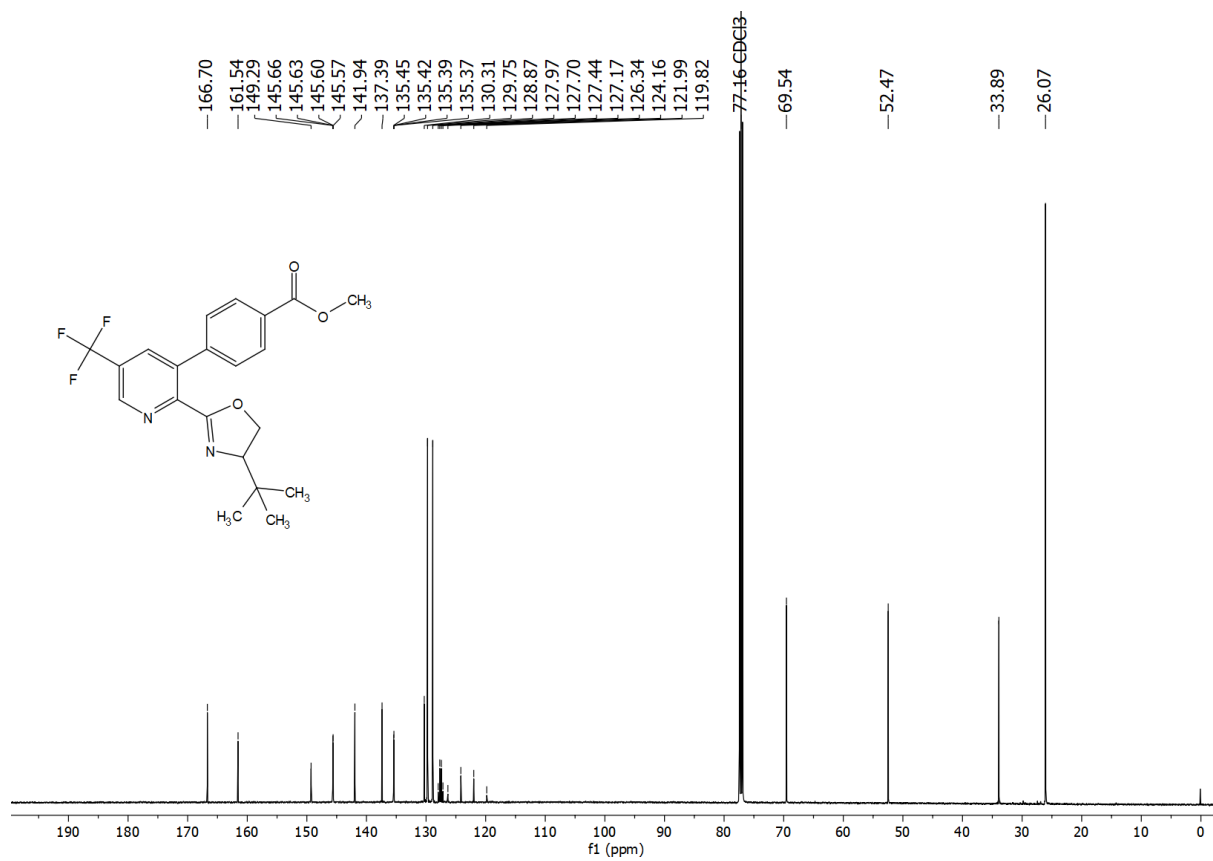
FT-IR spektrum zlúčeniny 9



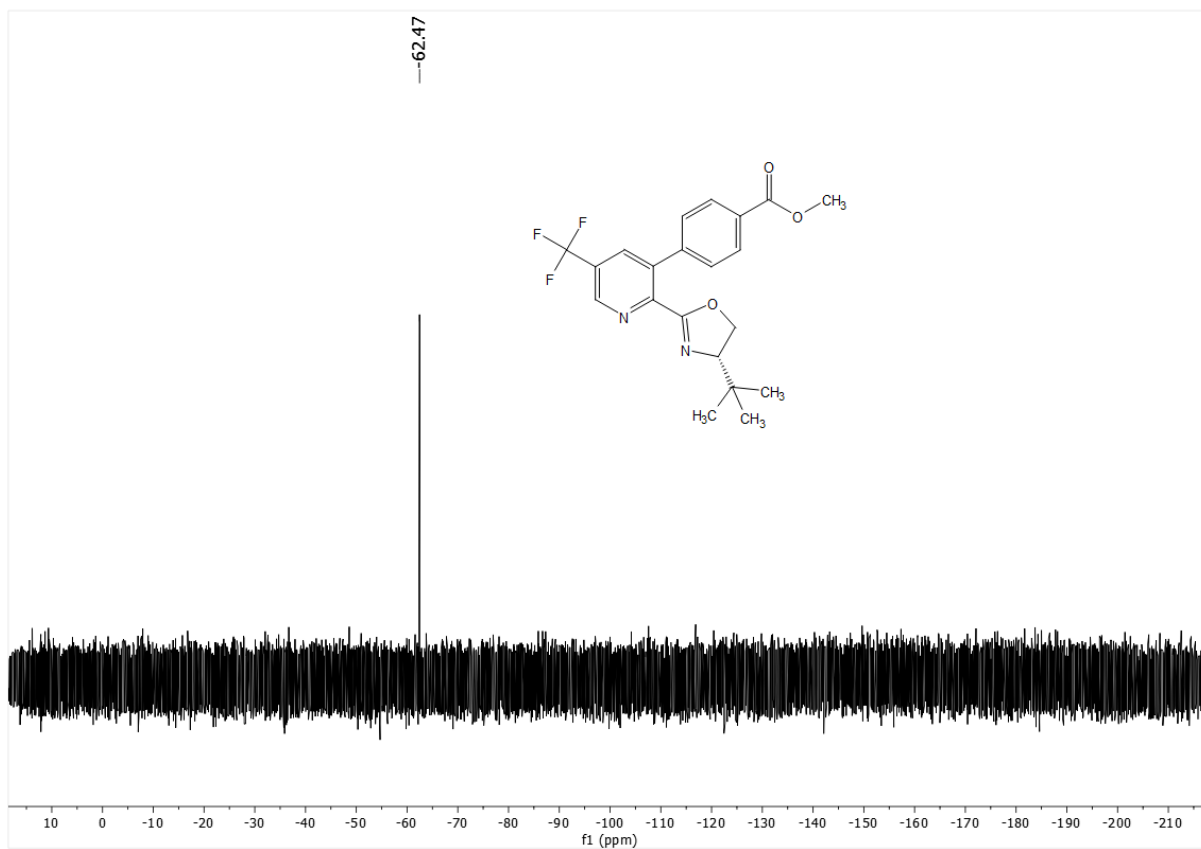
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 10



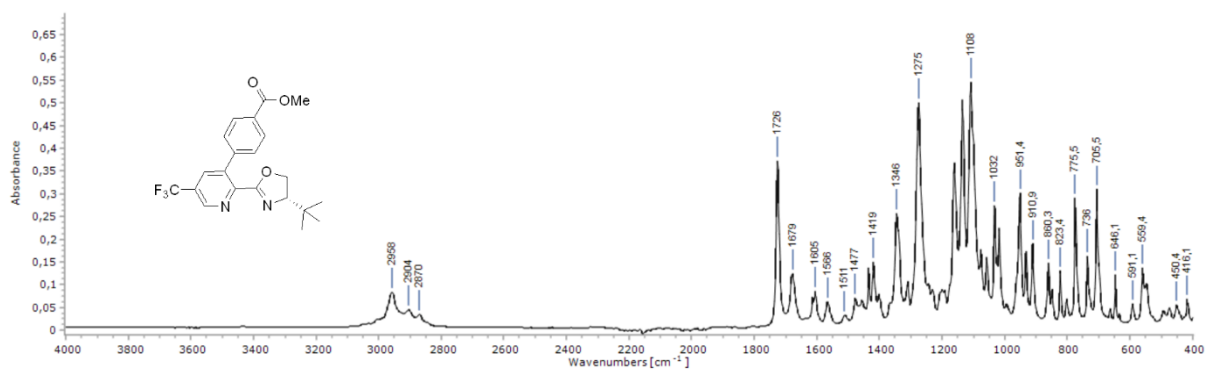
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučiny 10



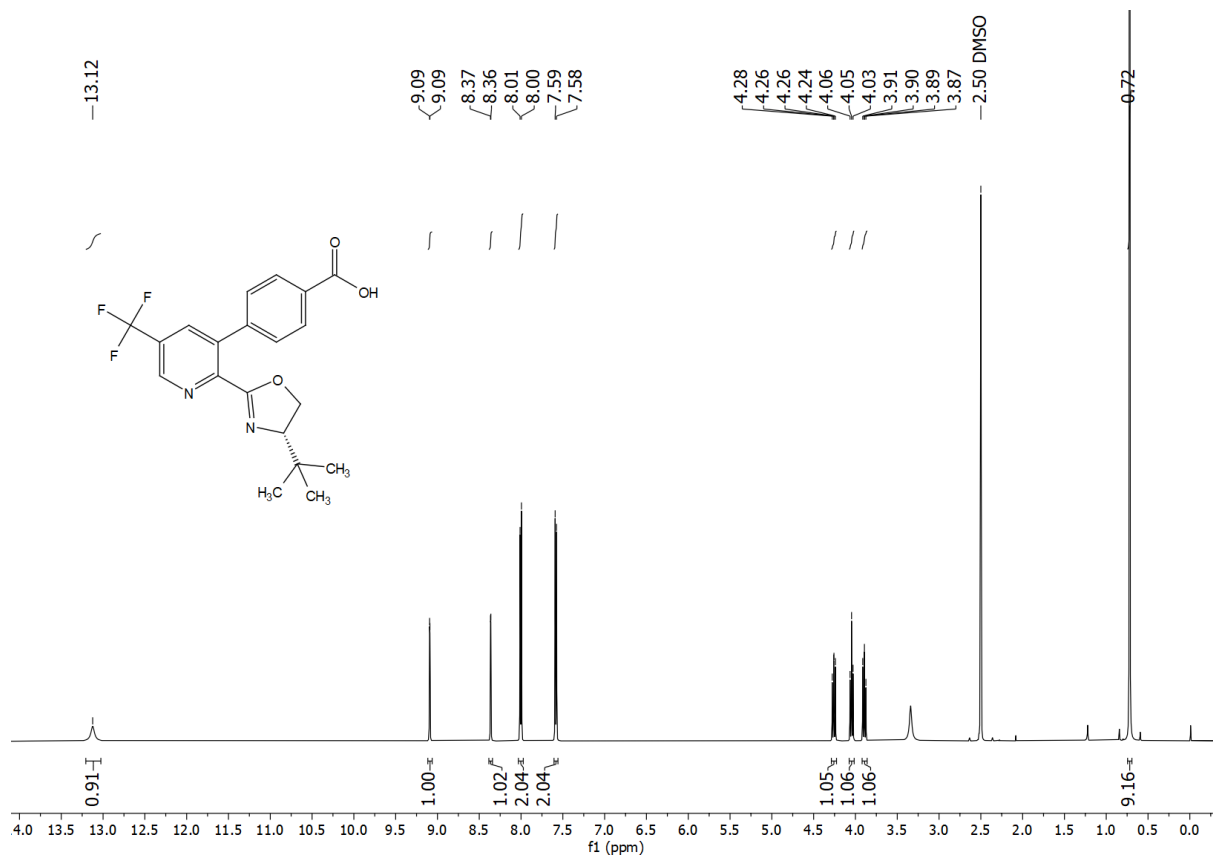
<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučiny 10



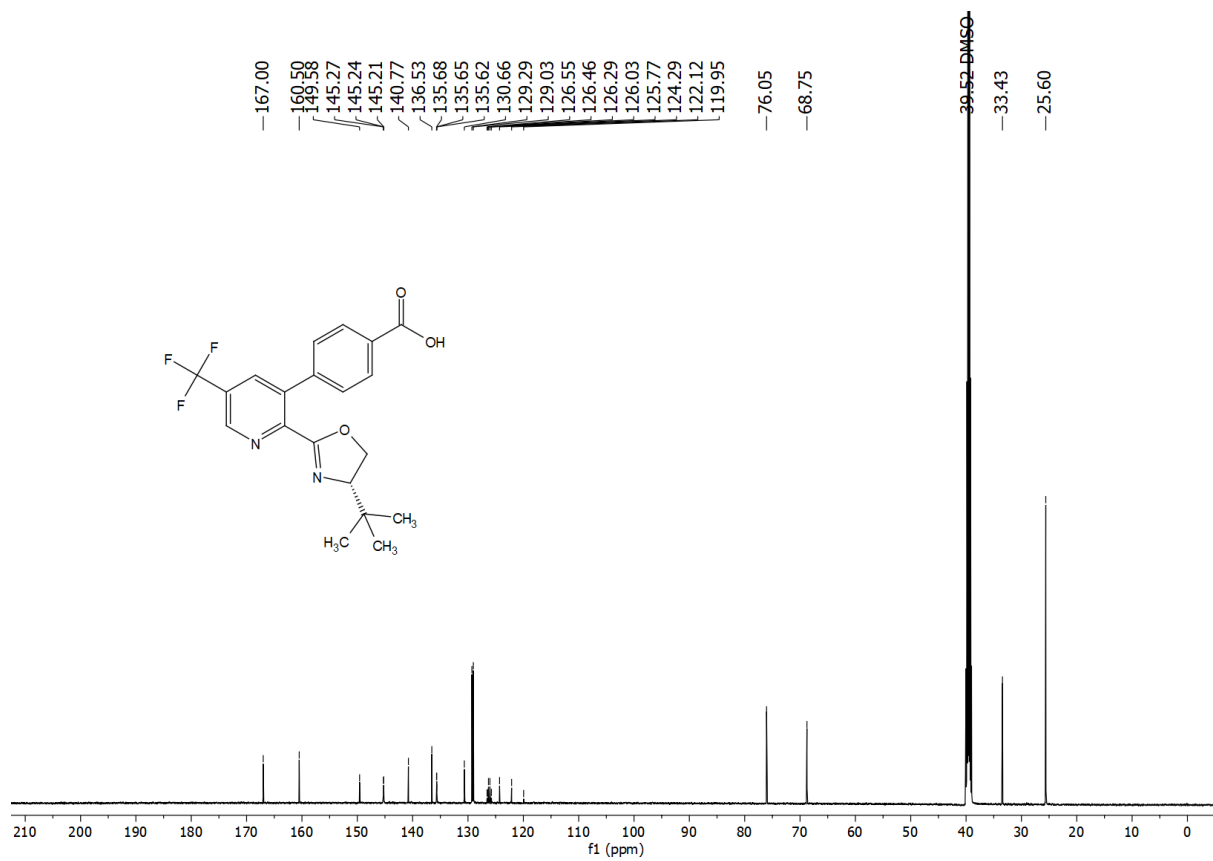
FT-IR spektrum zlučeny 10



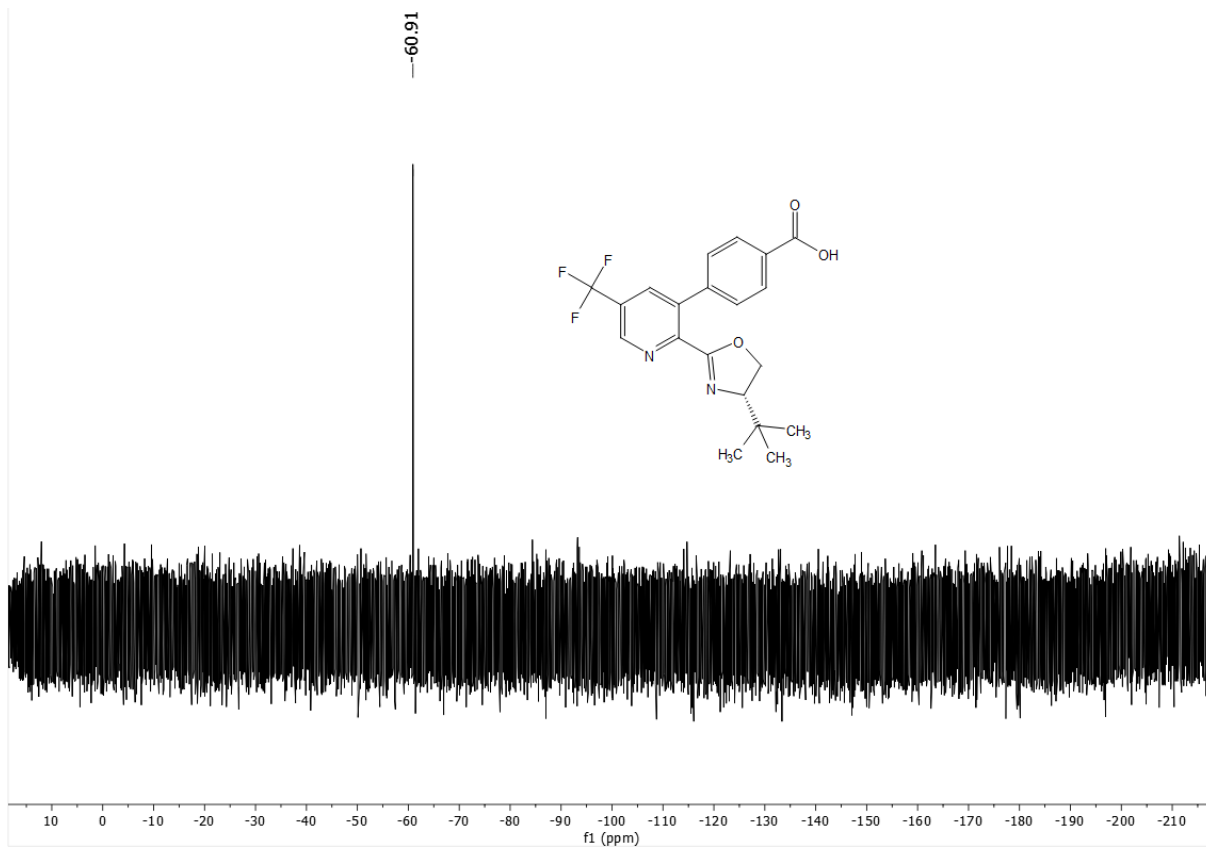
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO) spektrum zlučeny 11



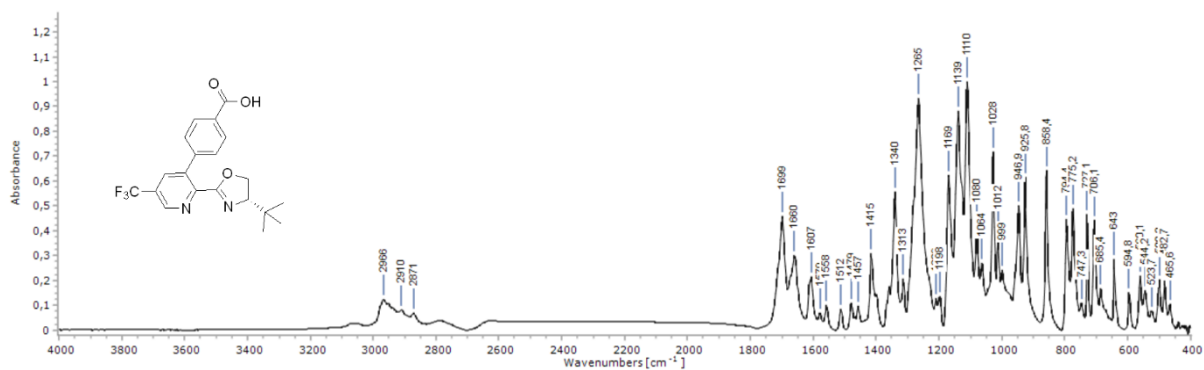
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny 11



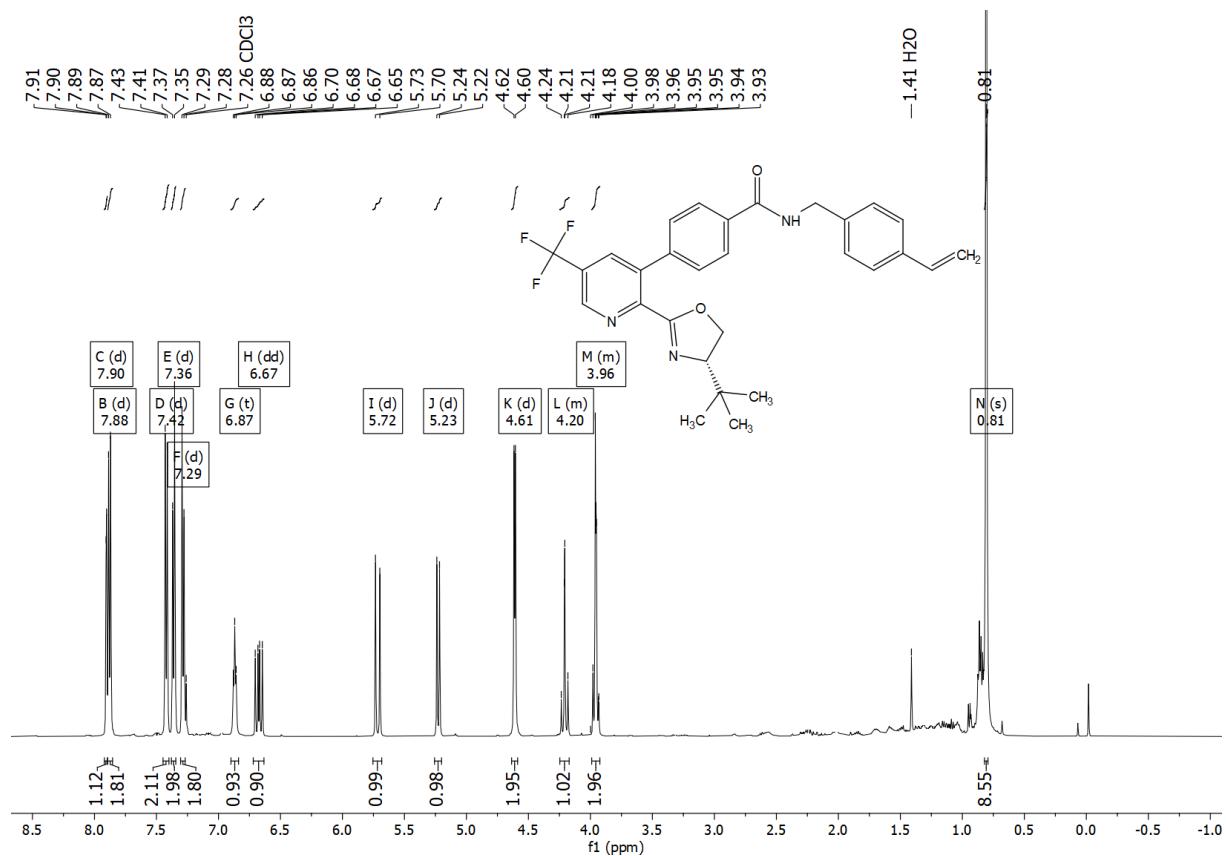
$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 11



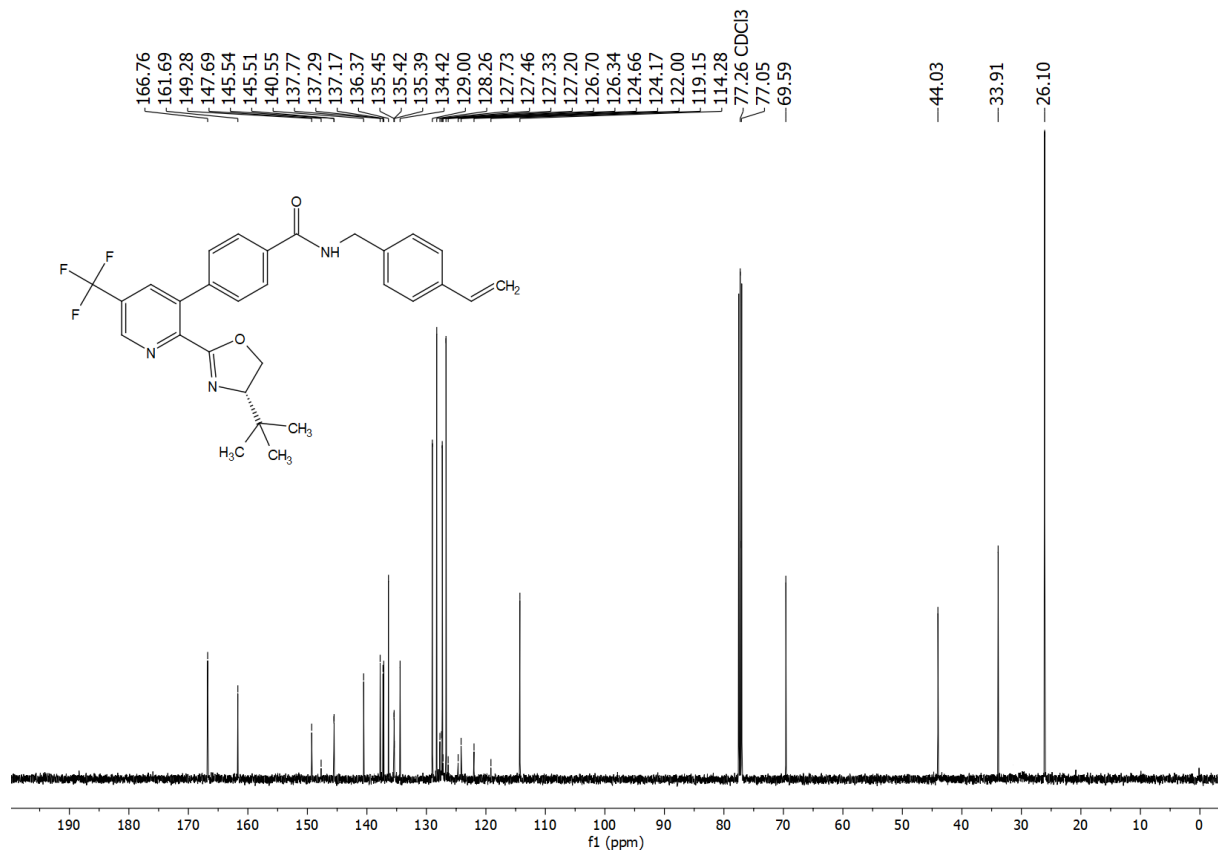
FT-IR spektrum zlúčeniny 11



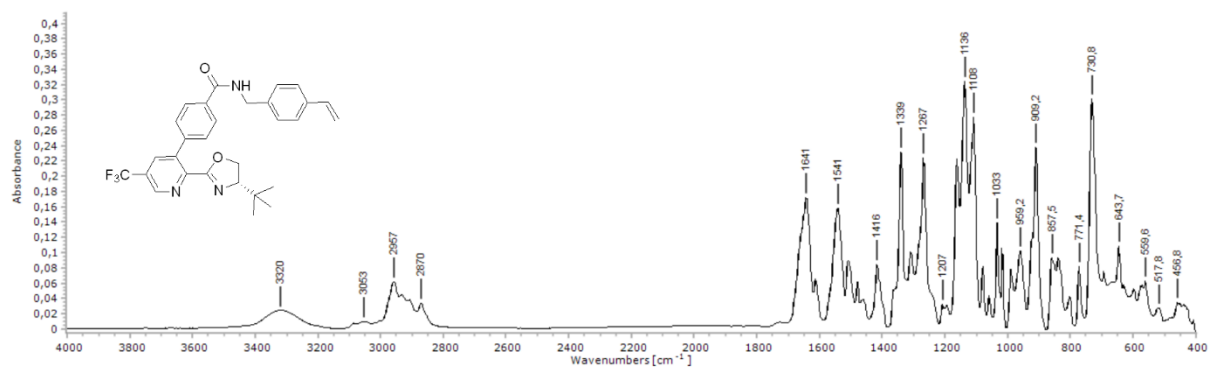
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 12



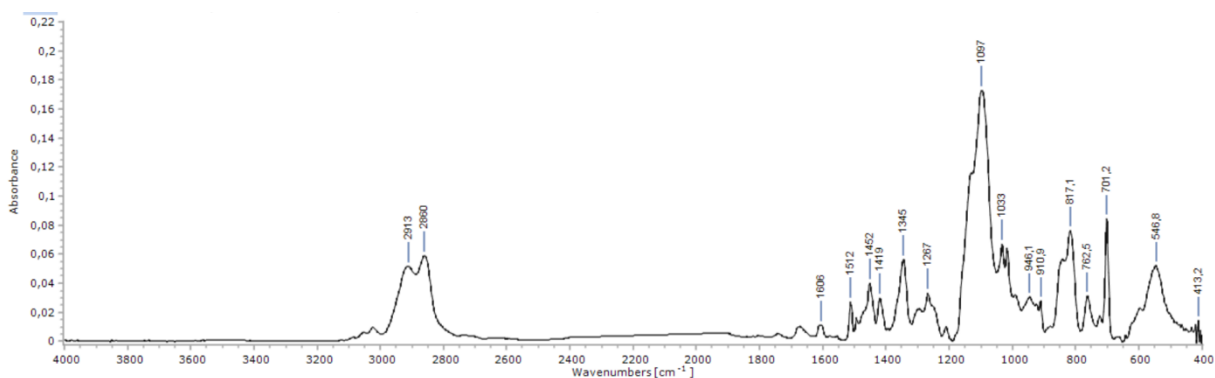
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 12



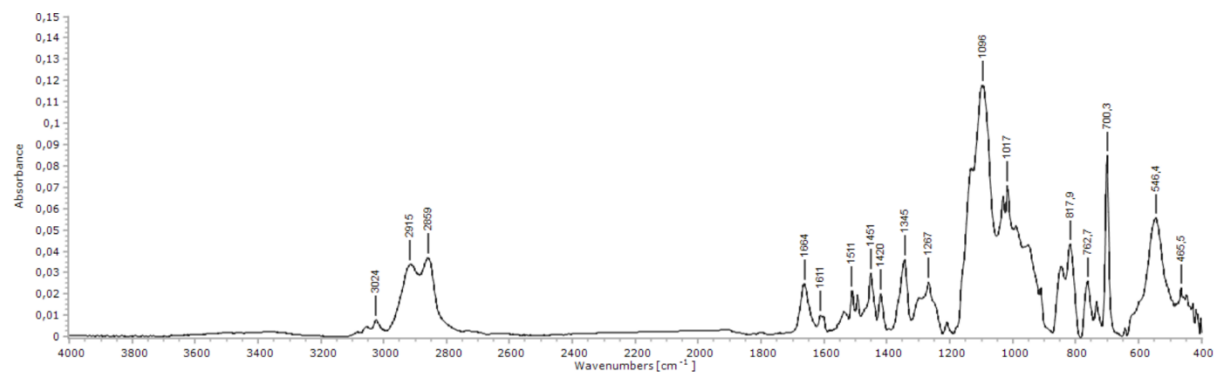
FT-IR spektrum zlúčeniny 12



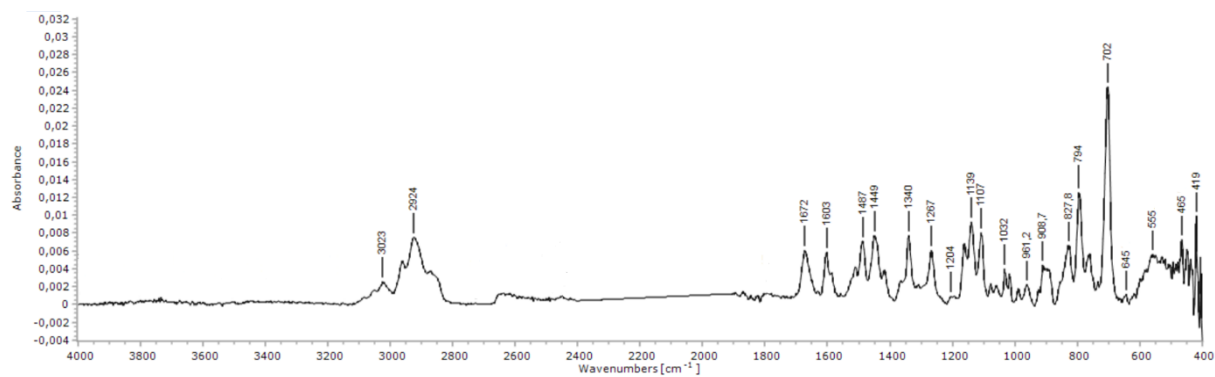
FT-IR spektrum zlučiny **13a**



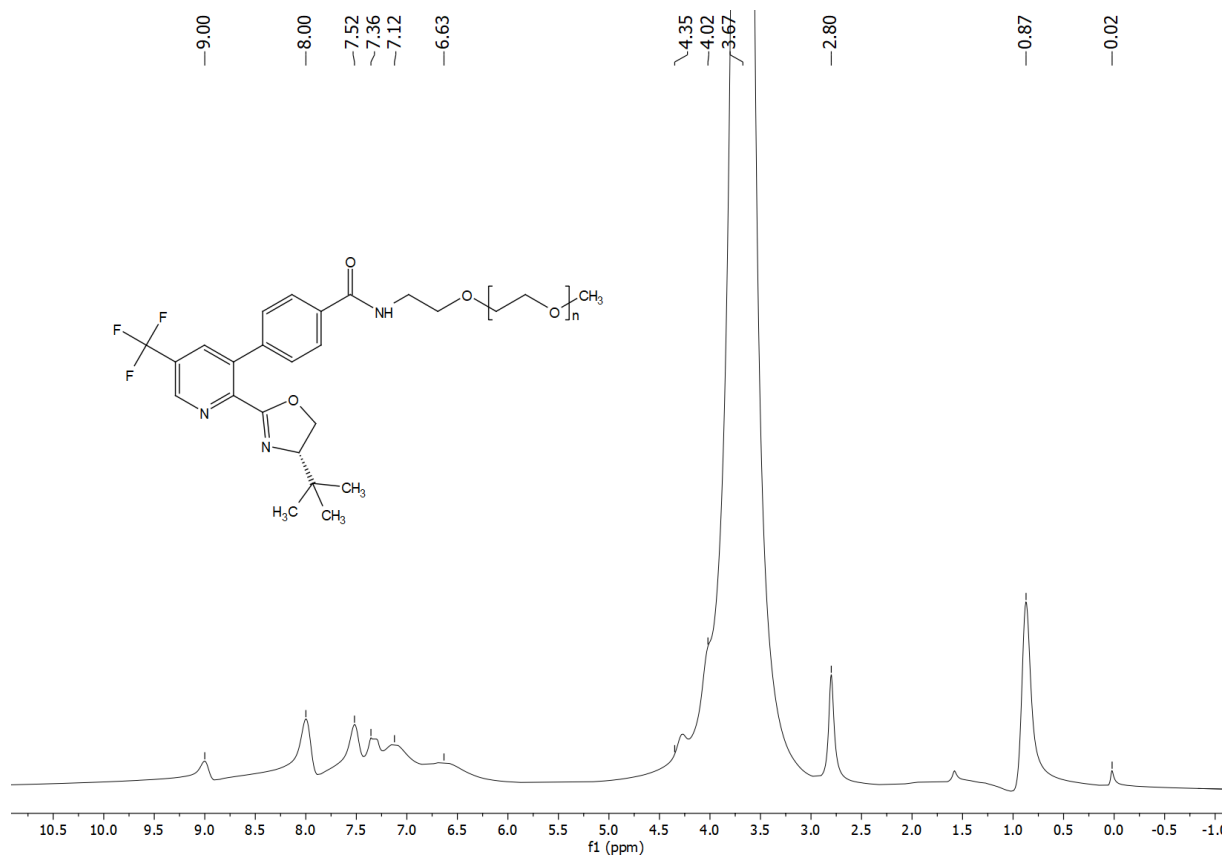
FT-IR spektrum zlučiny **13b1**



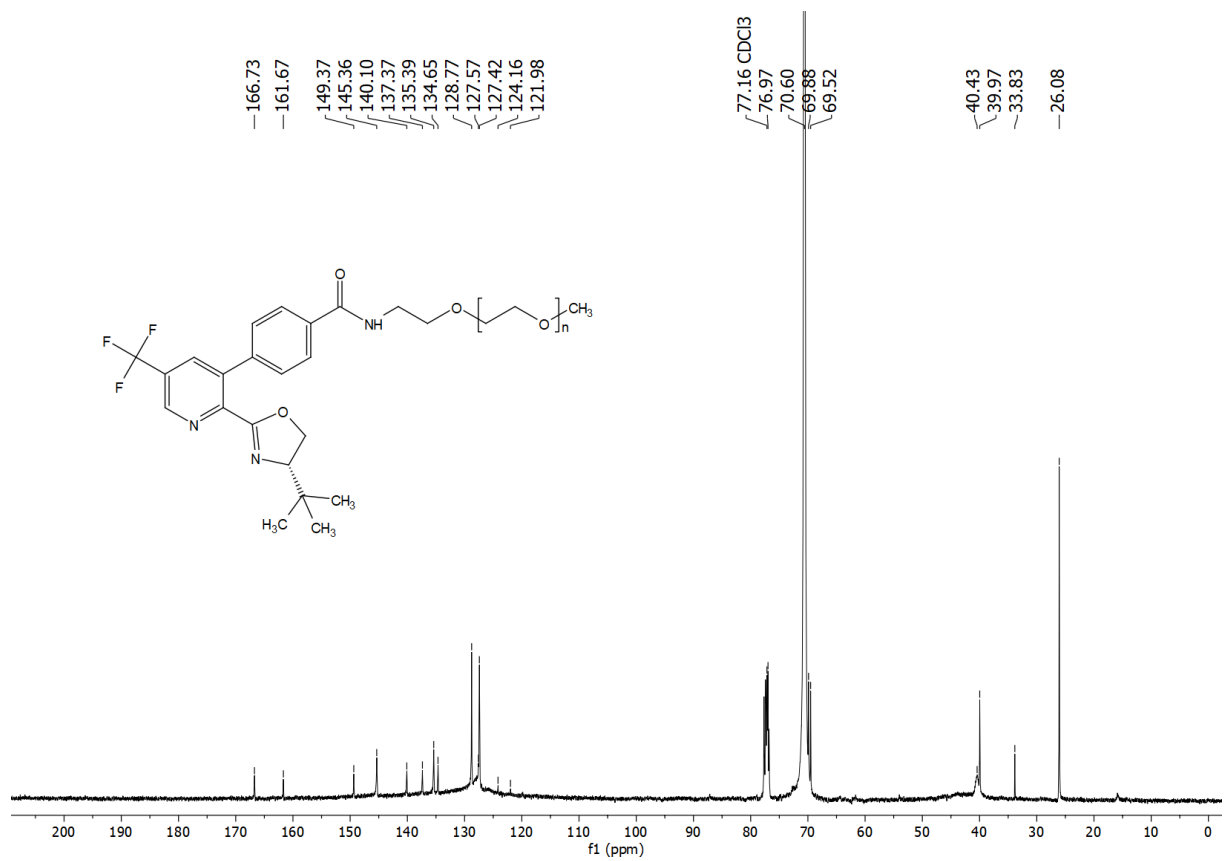
FT-IR spektrum zlučiny **13b2**



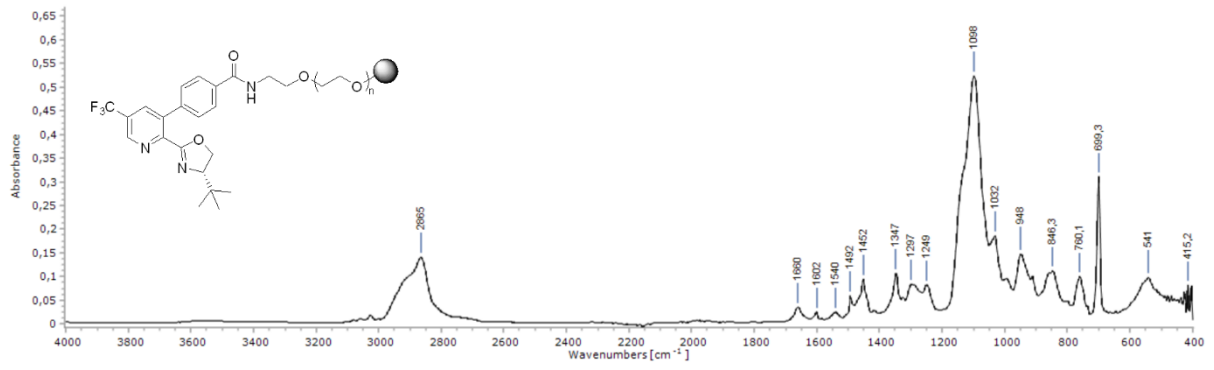
Gélové <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučiny **14**



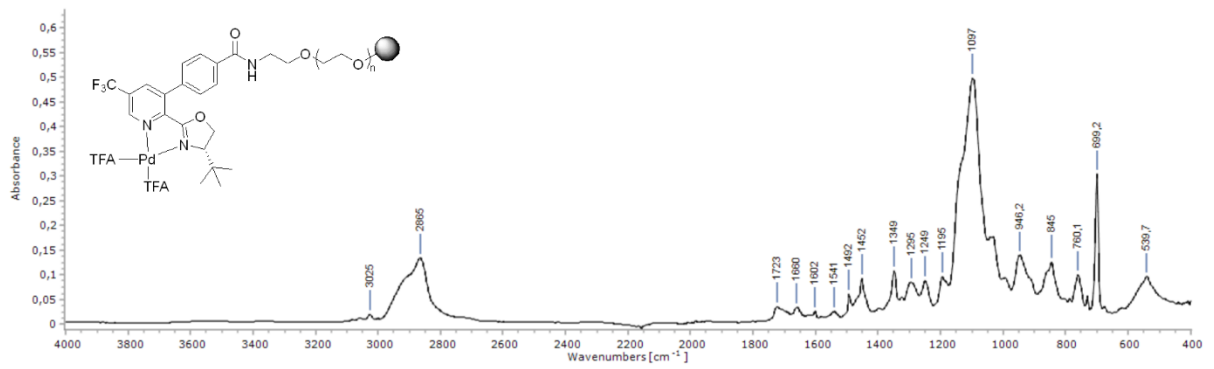
Gélové  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 14



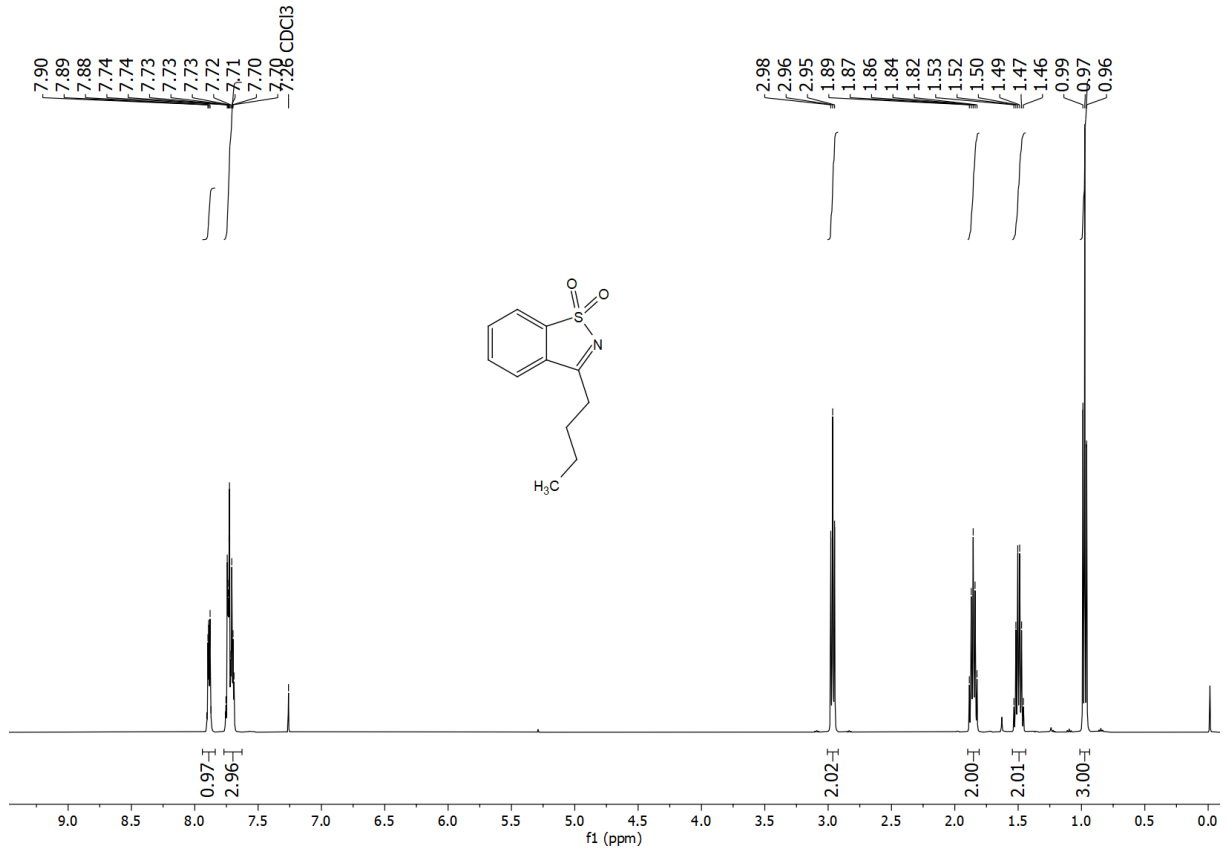
FT-IR spektrum zlúčeniny 14



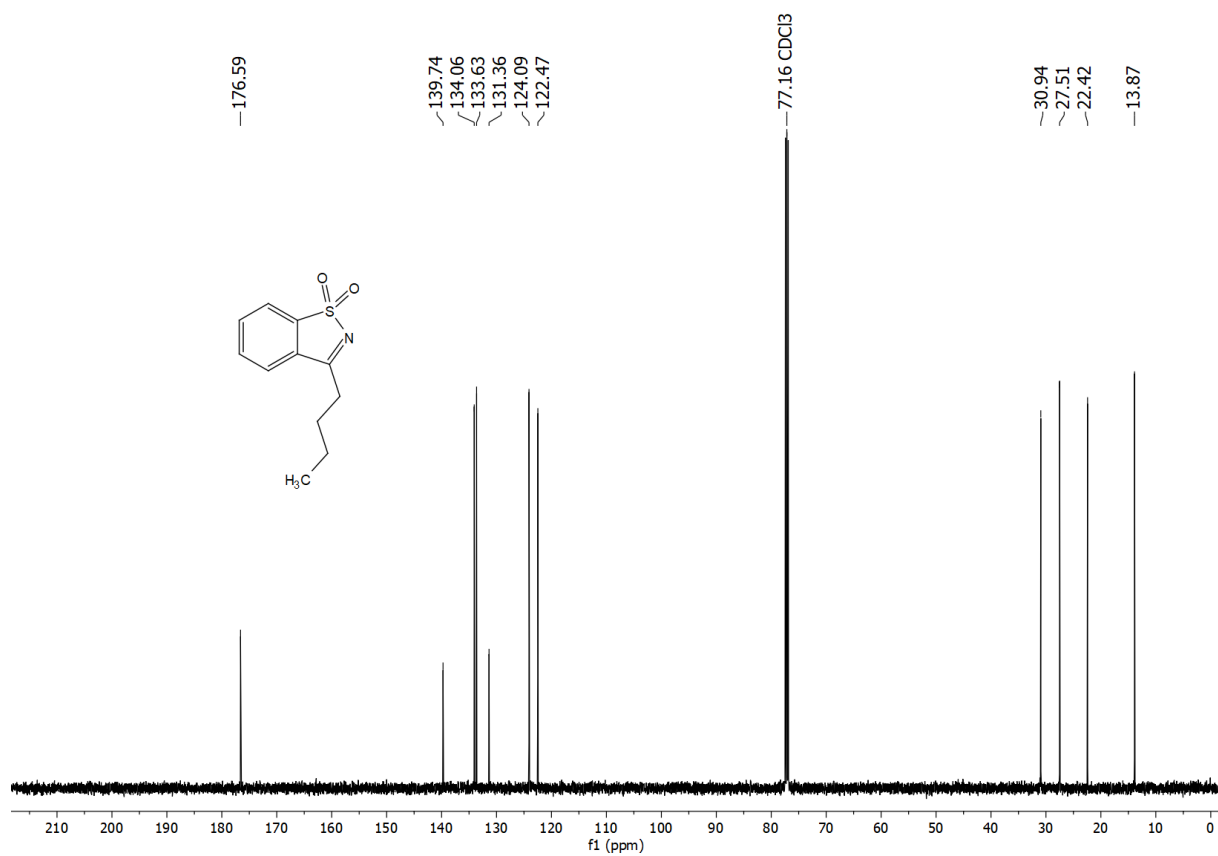
FT-IR spektrum zlúčeniny Pd-14



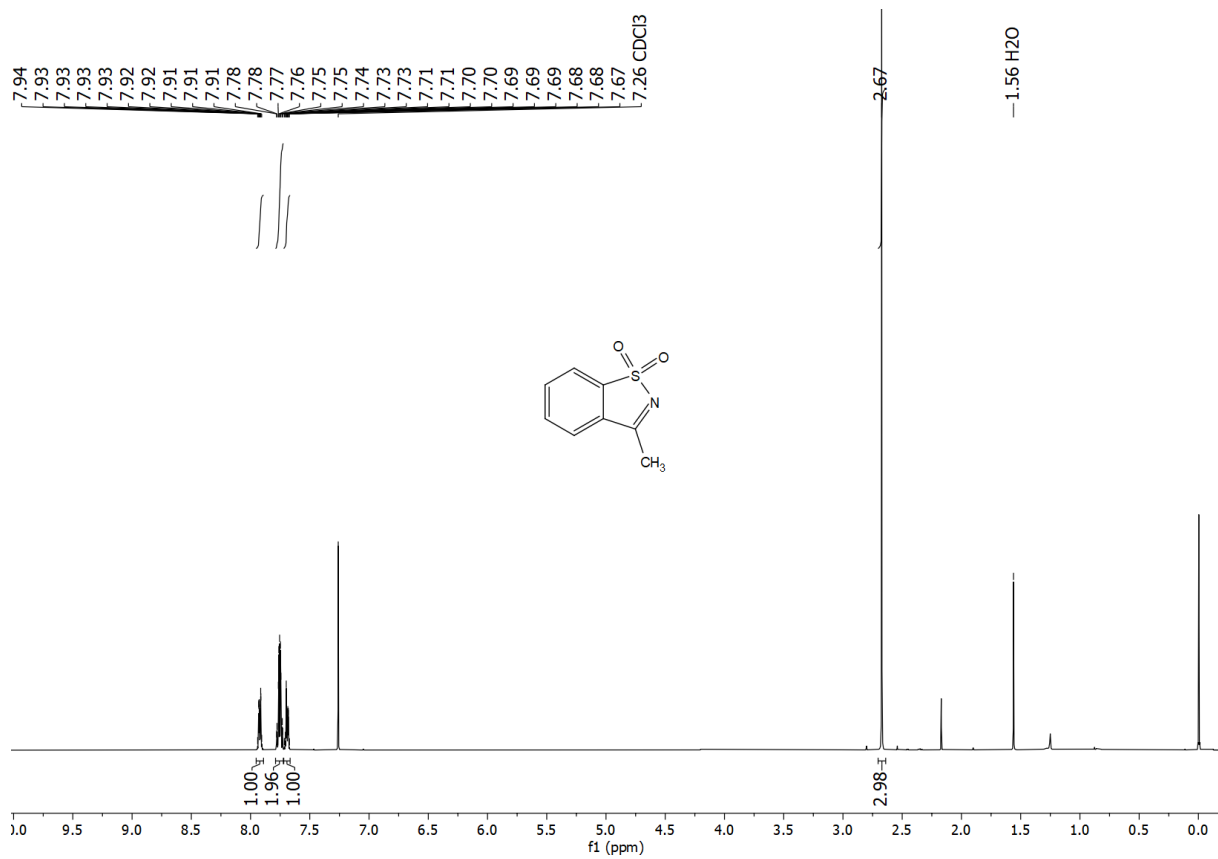
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 15



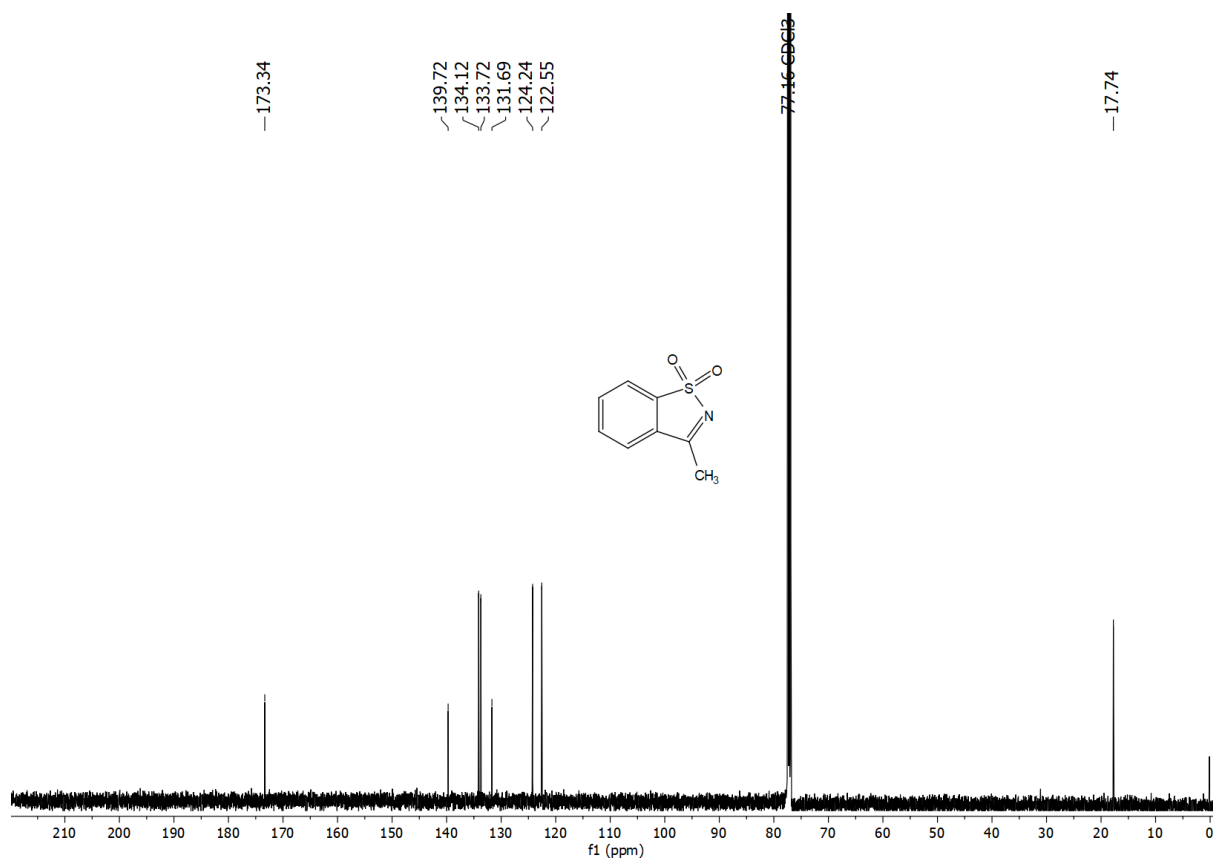
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 15



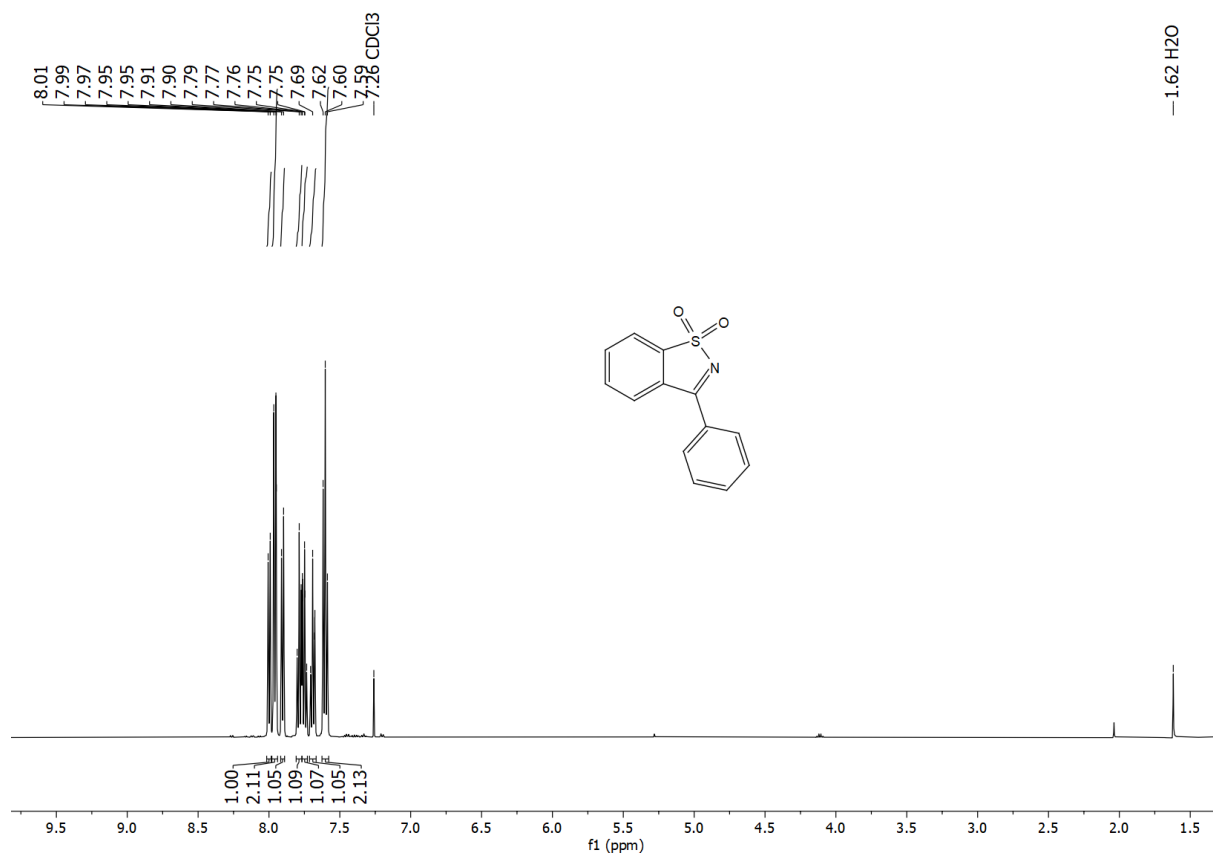
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučenyiny 16



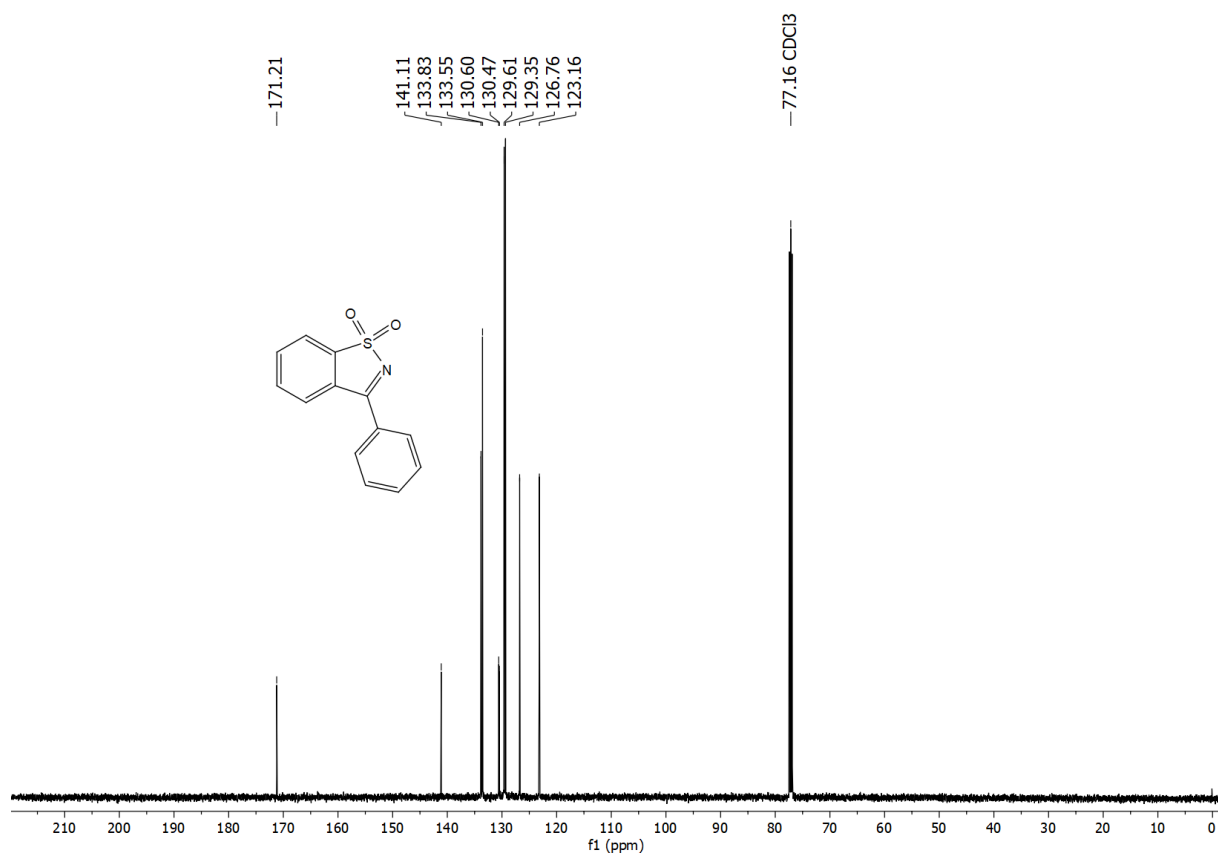
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučenyiny 16



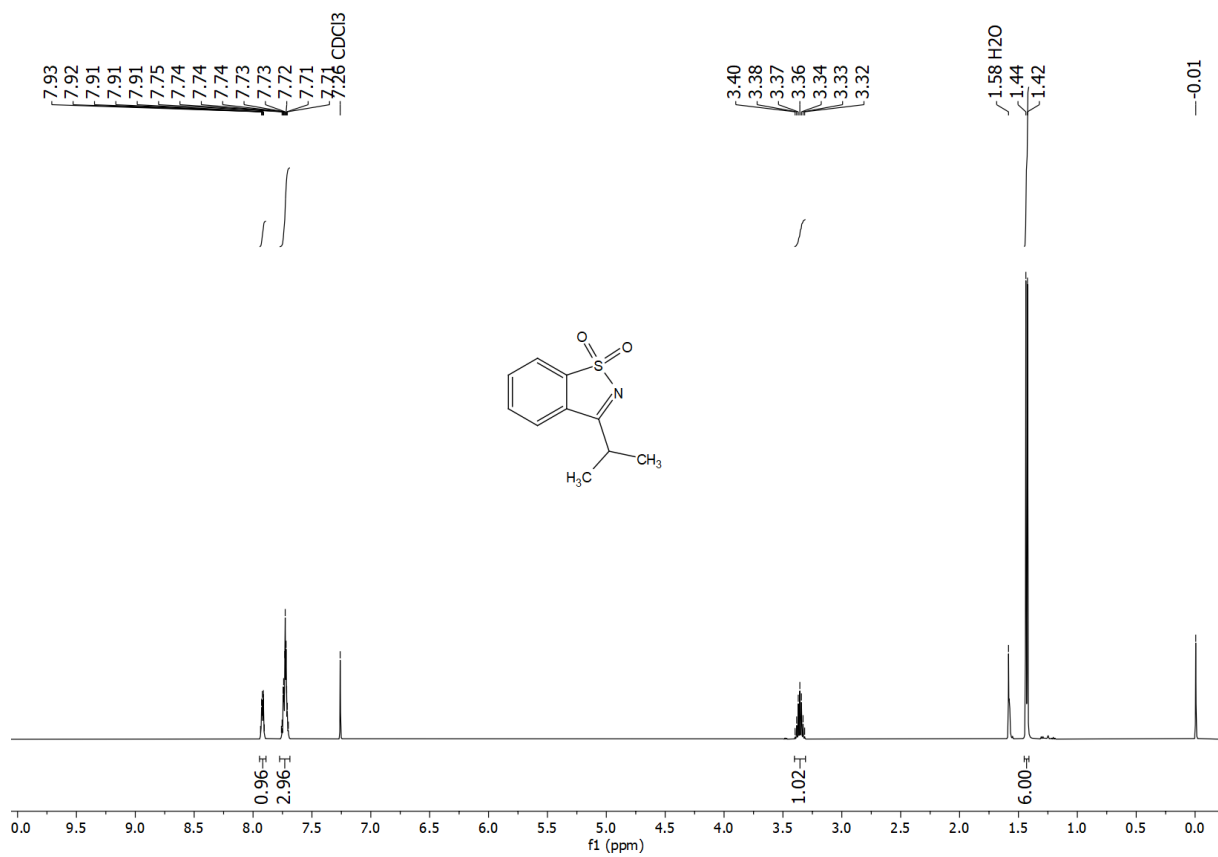
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 17



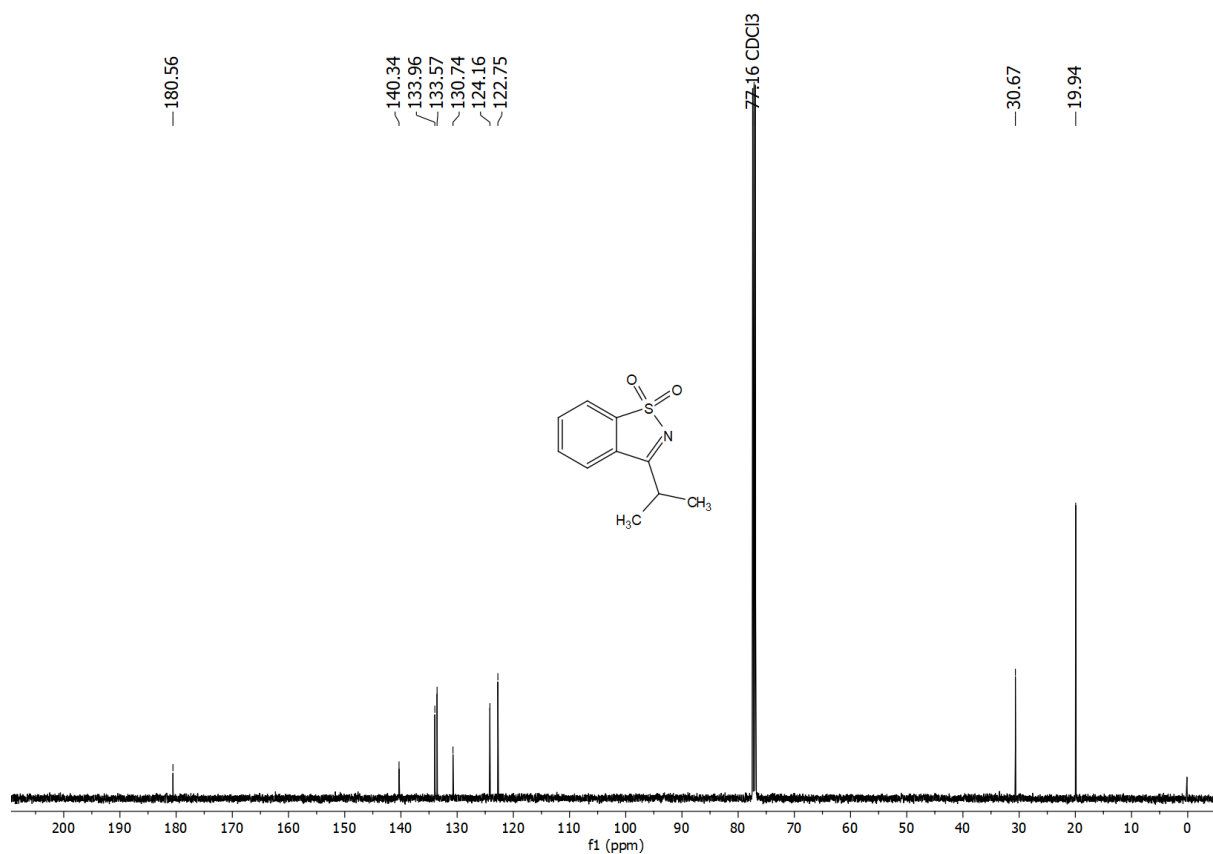
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 17



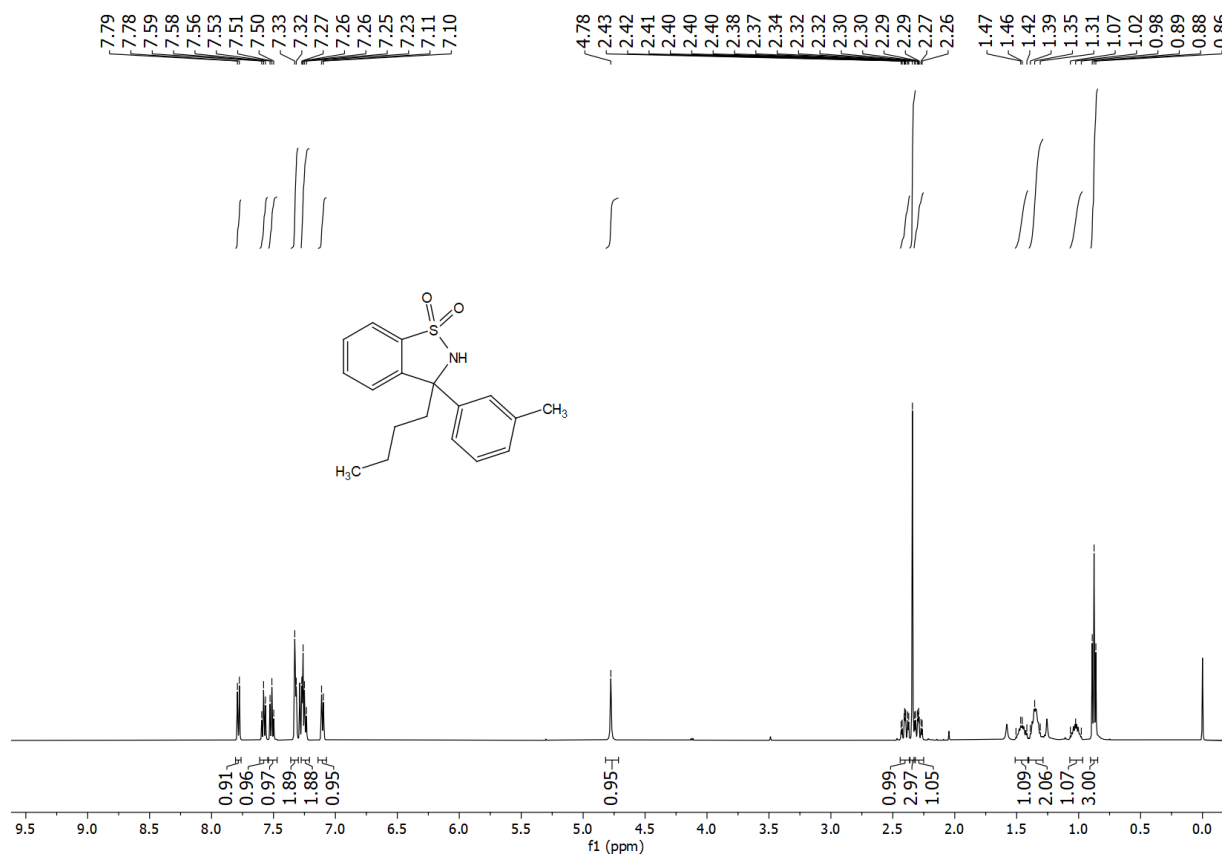
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 18



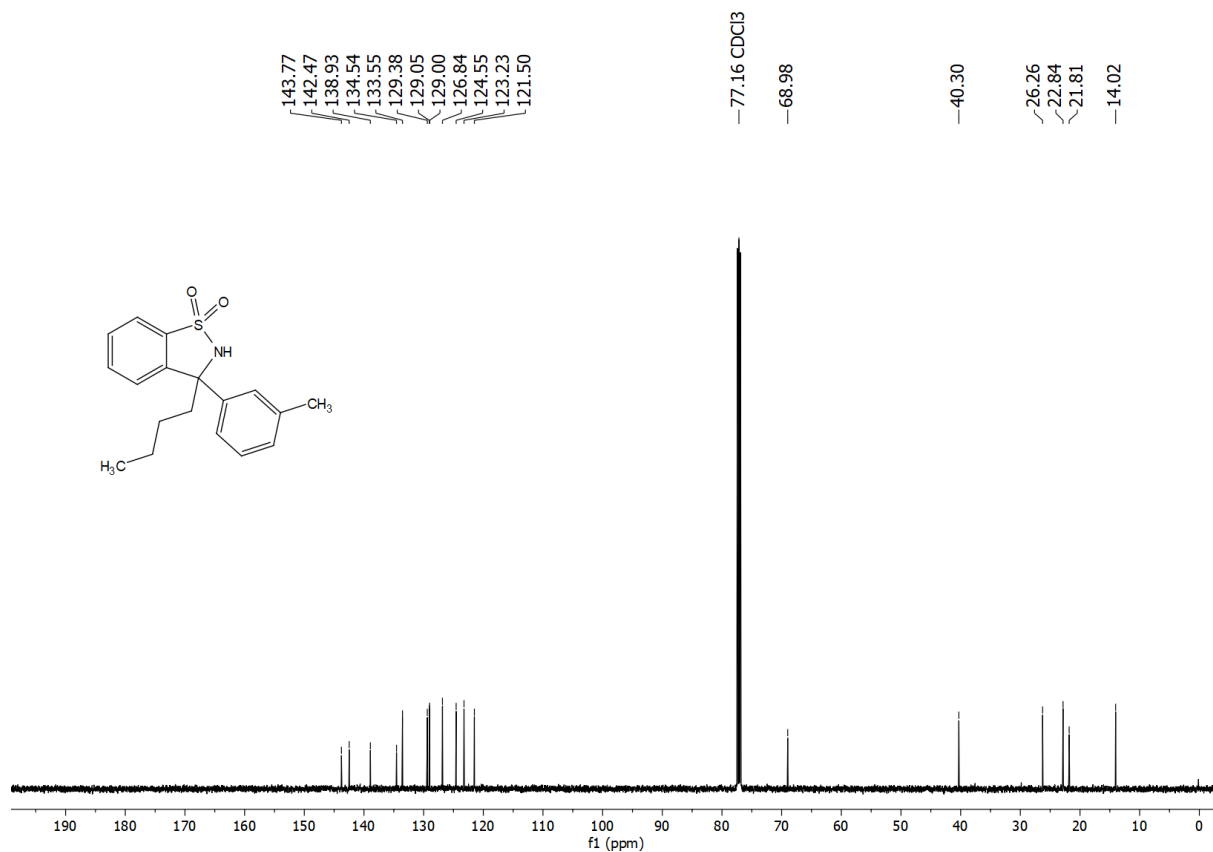
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 18



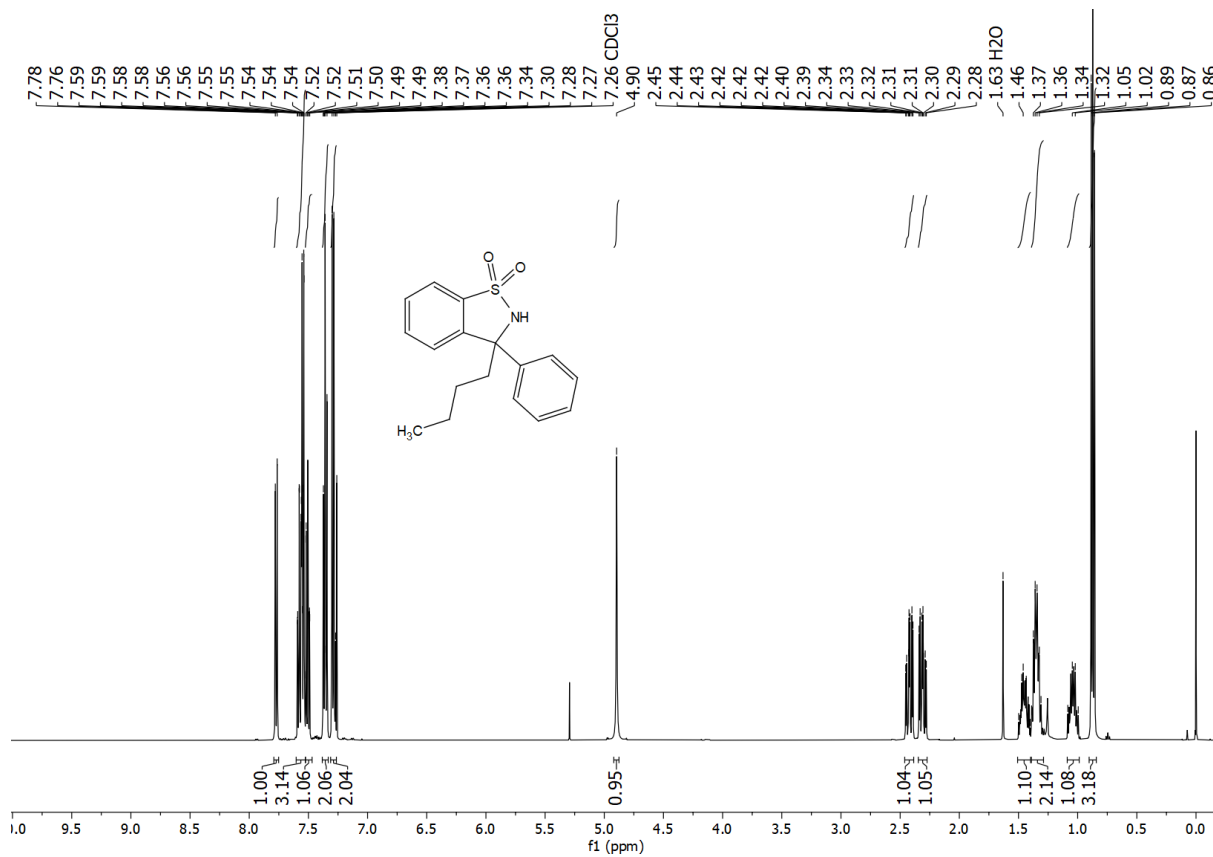
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučenyiny **19a**



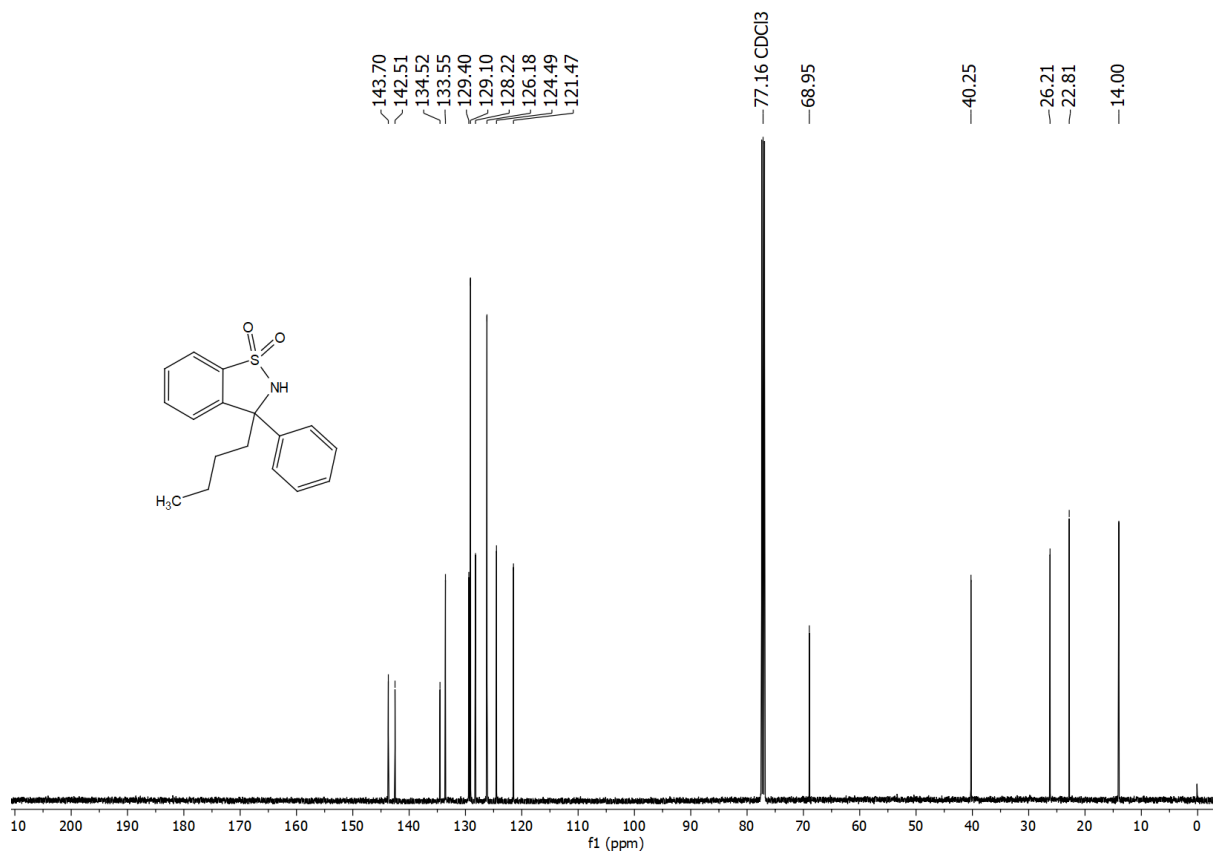
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučenyiny **19a**



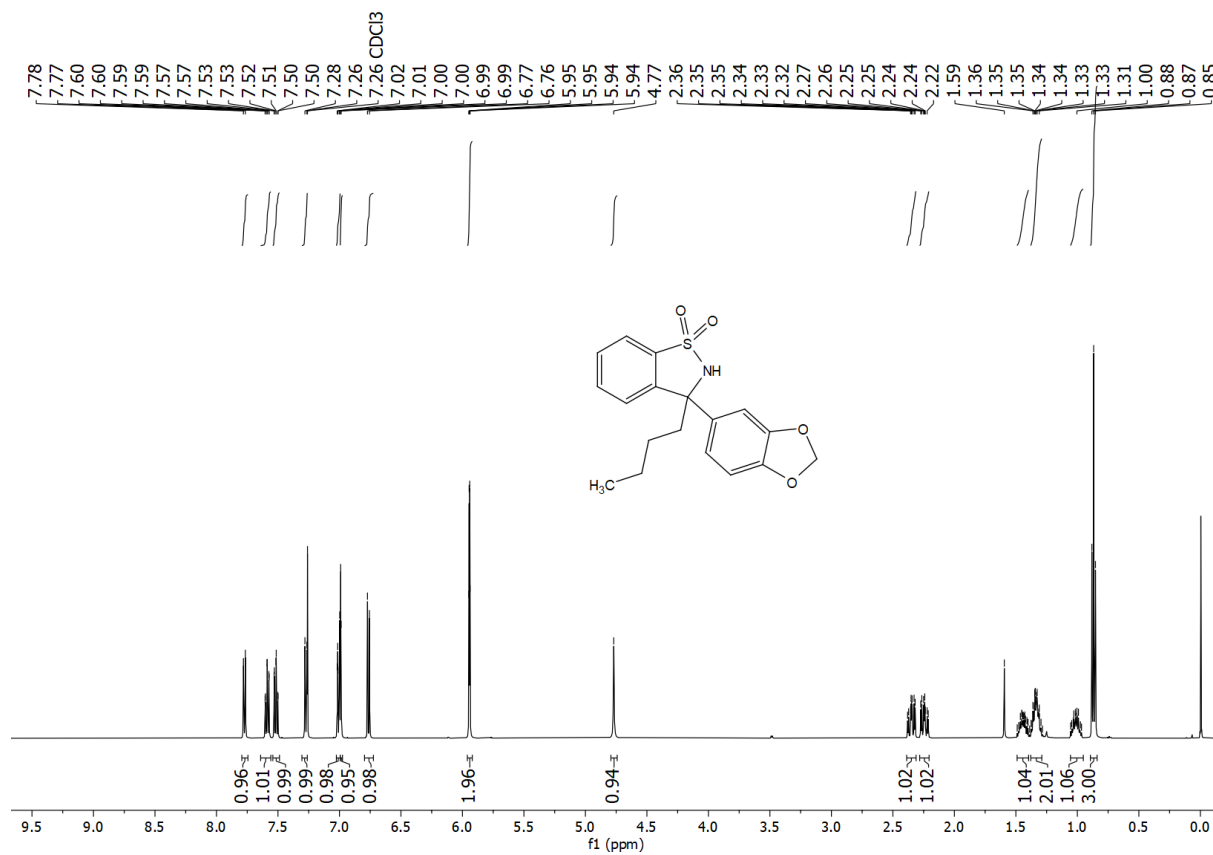
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučiny 19b



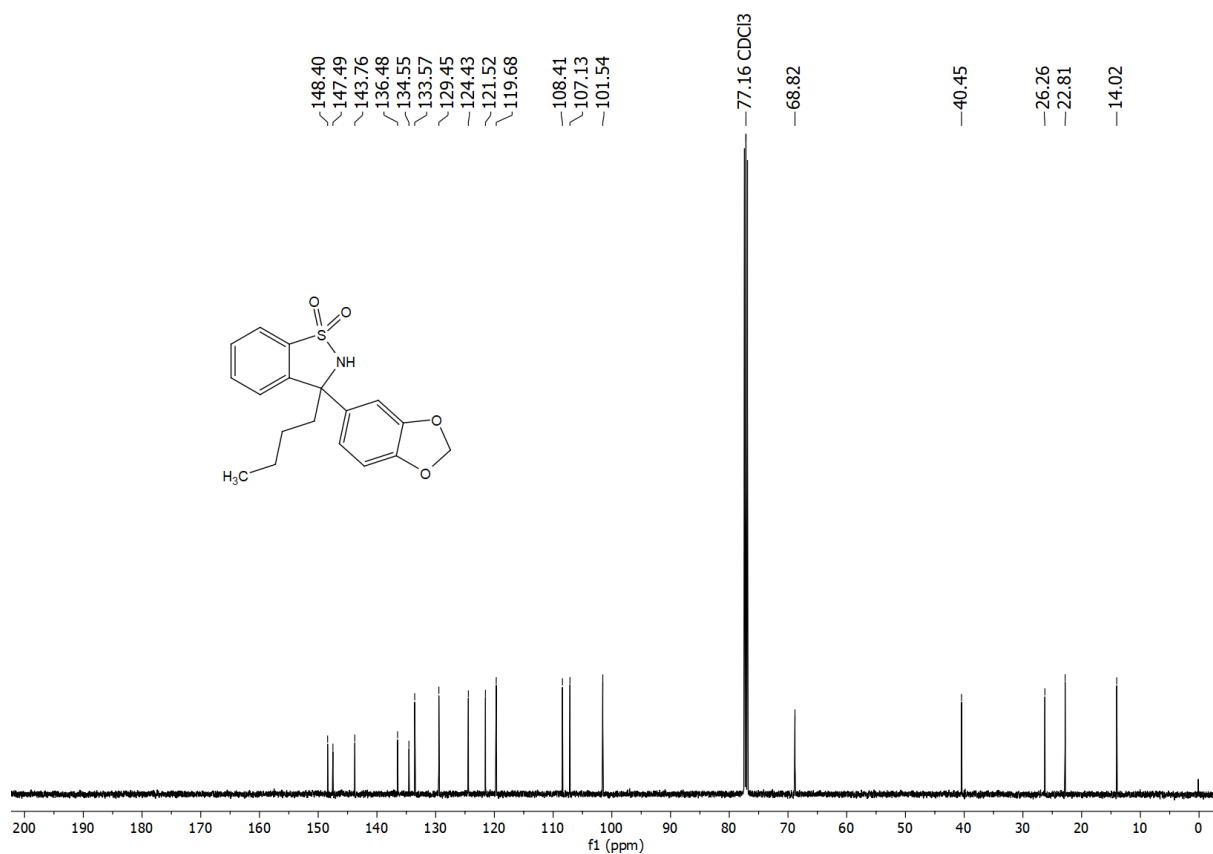
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučiny 19b



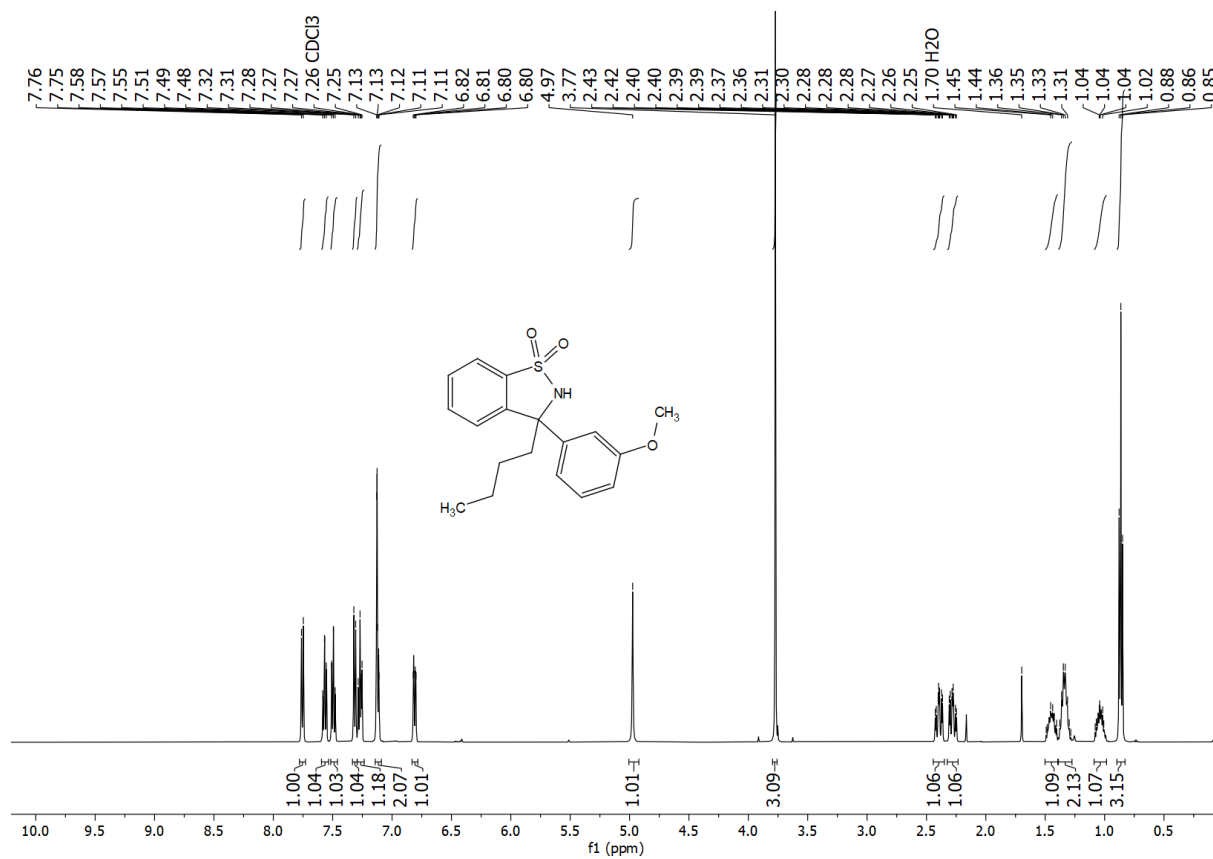
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 19c



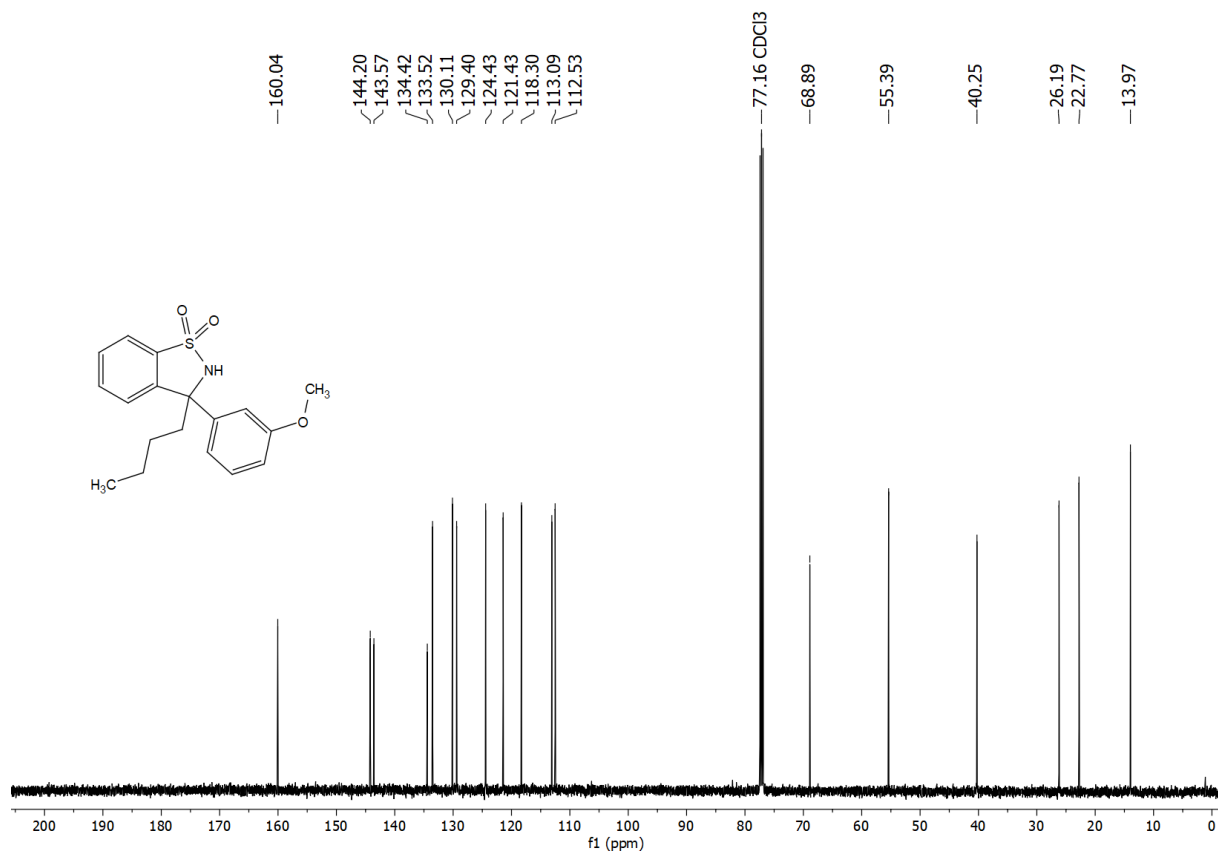
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlúčeniny 19c



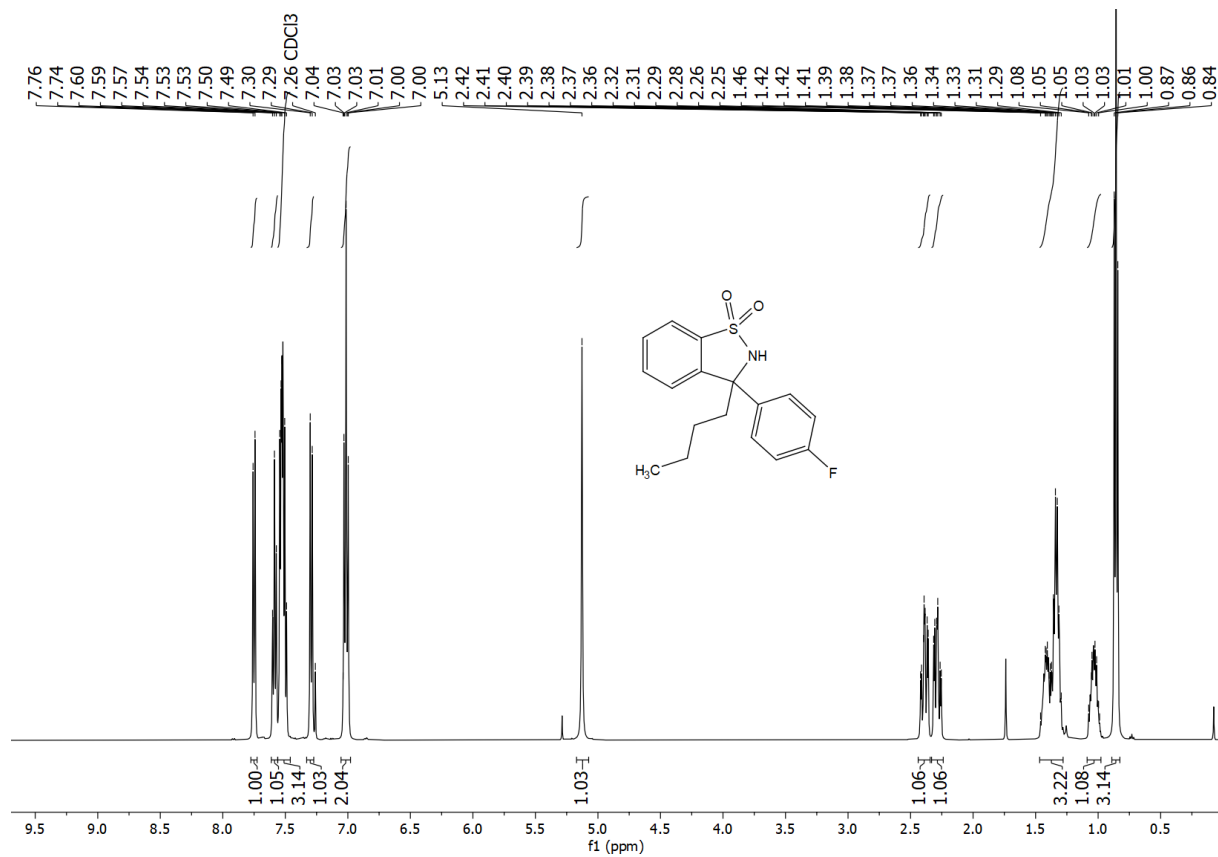
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 19d



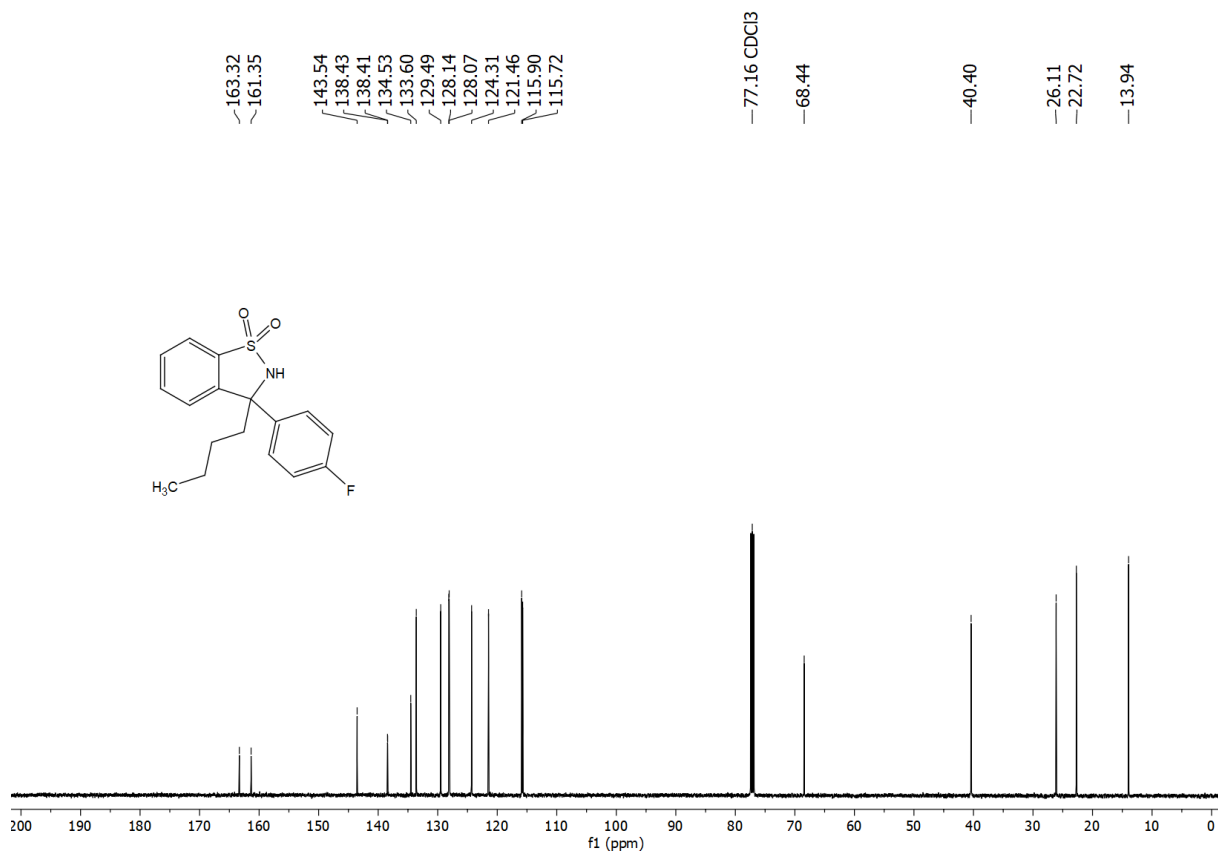
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 19d



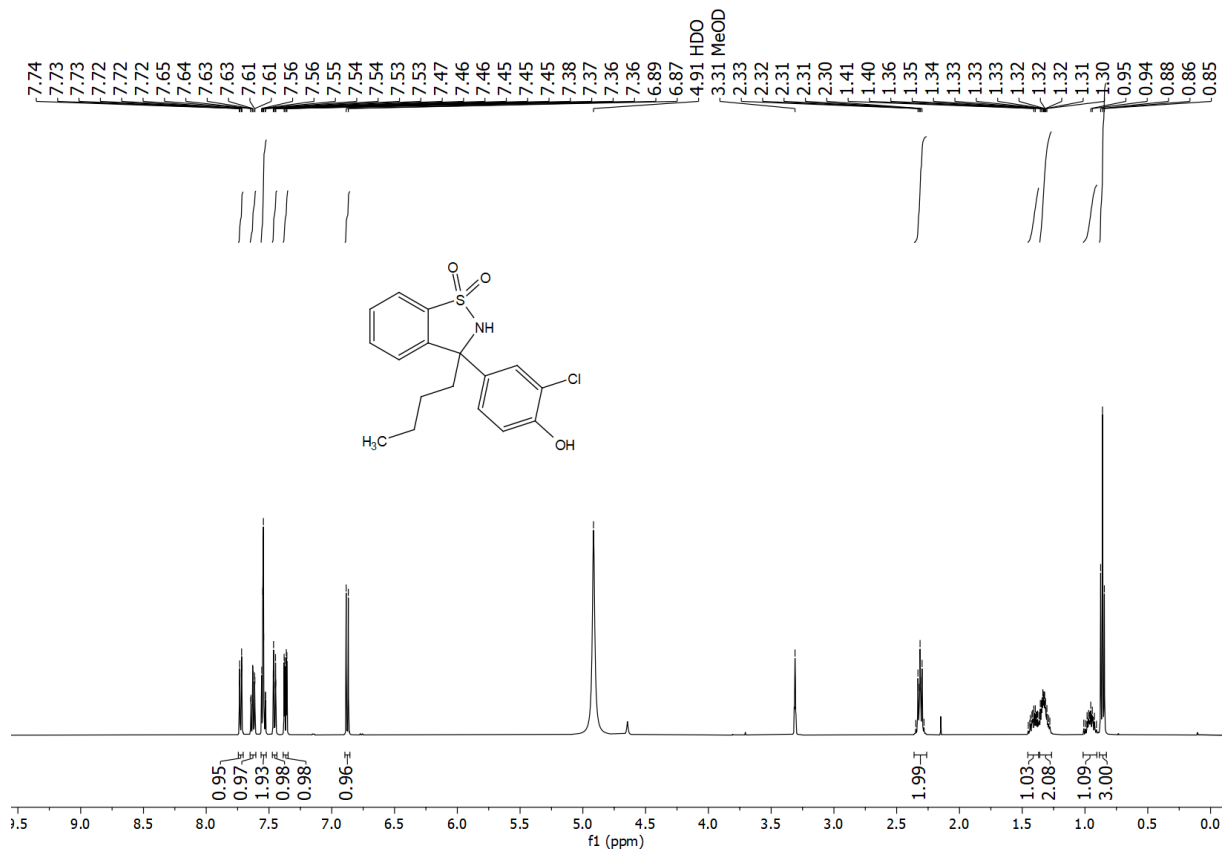
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučenyiny **19e**



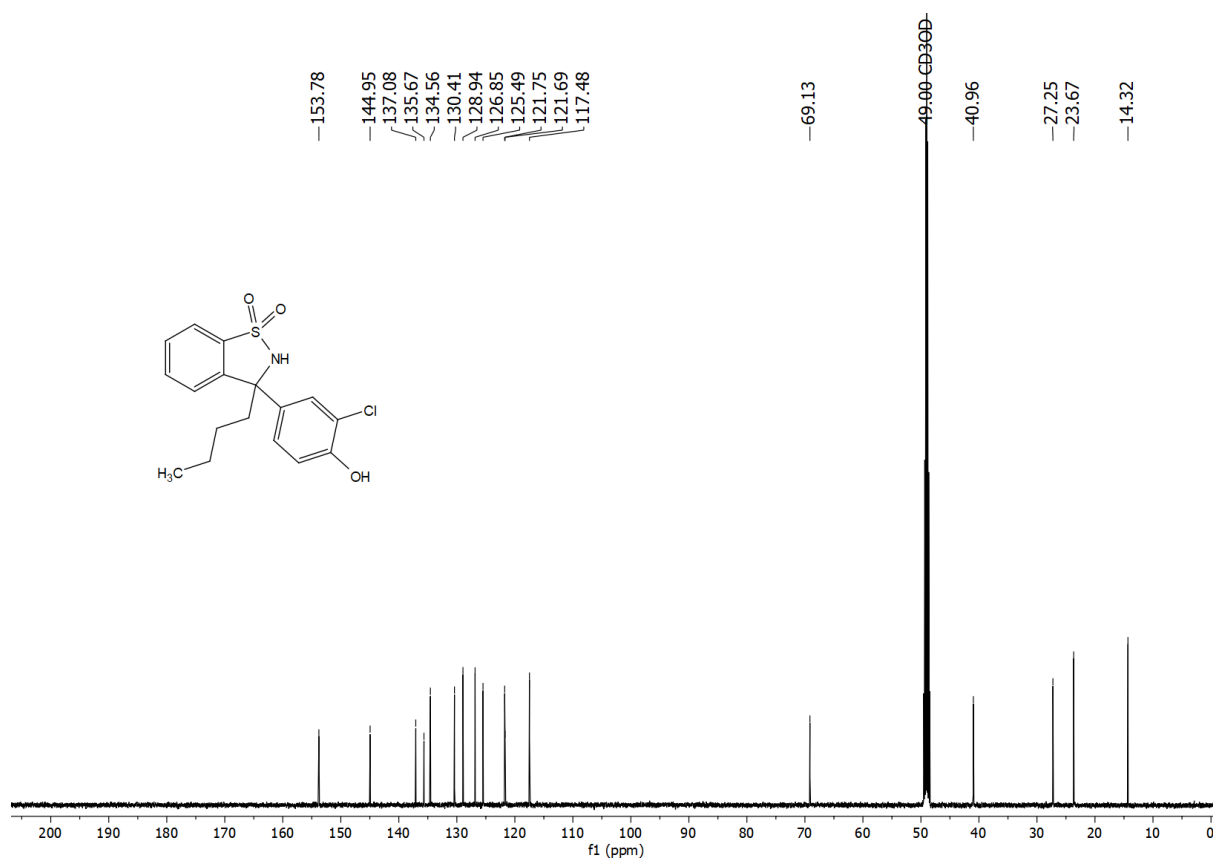
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučenyiny **19e**



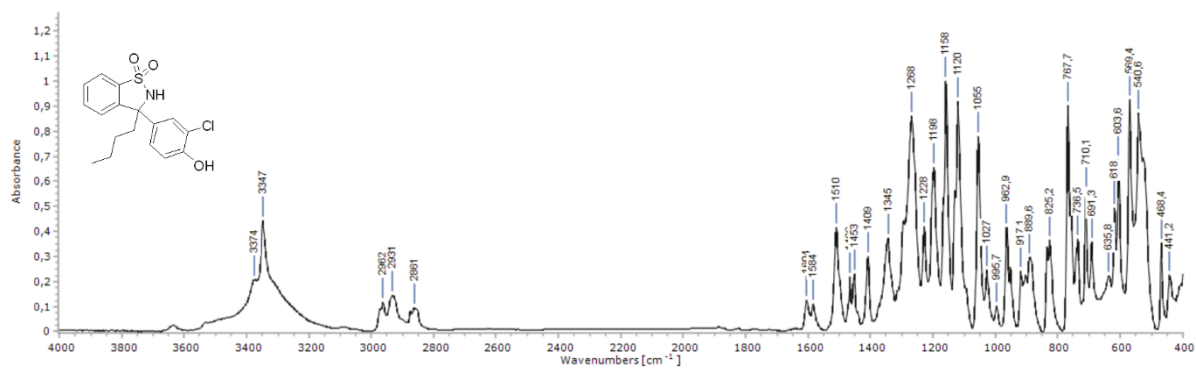
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 19f



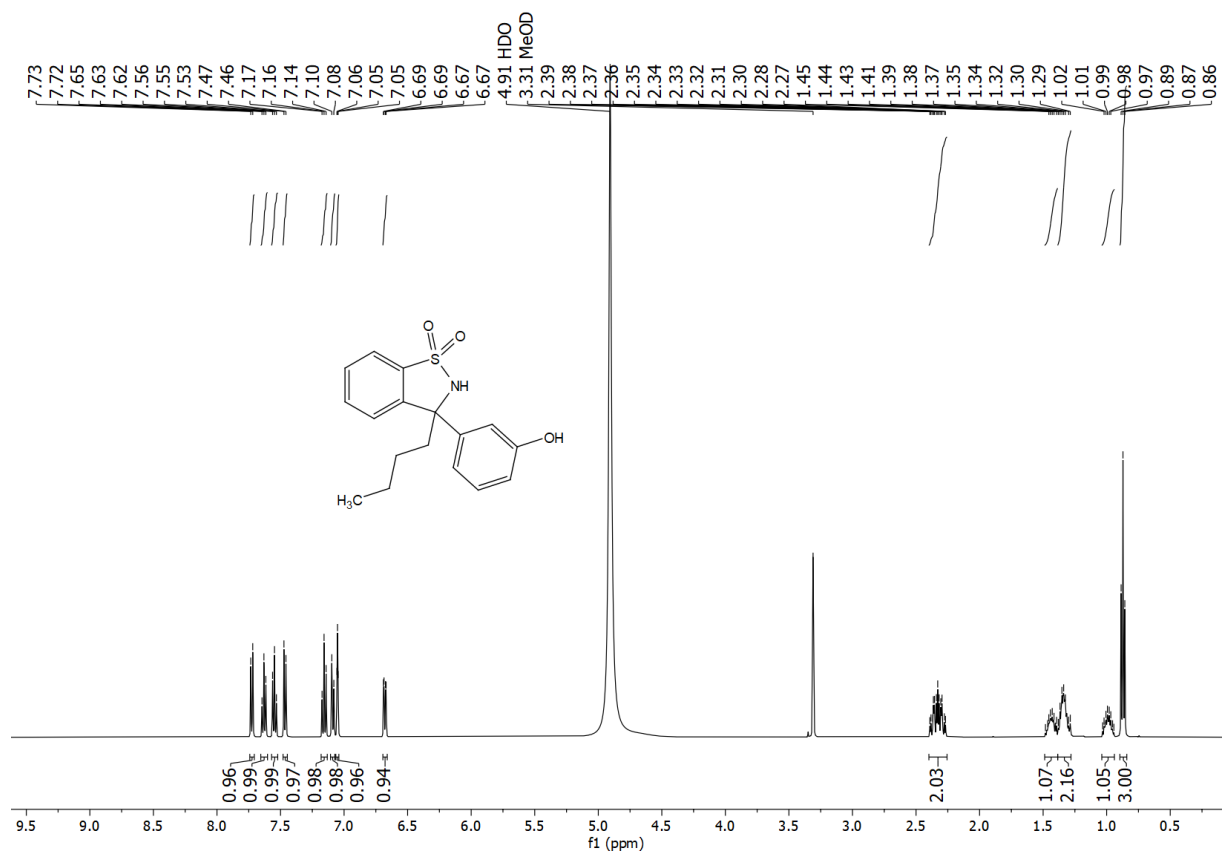
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 19f



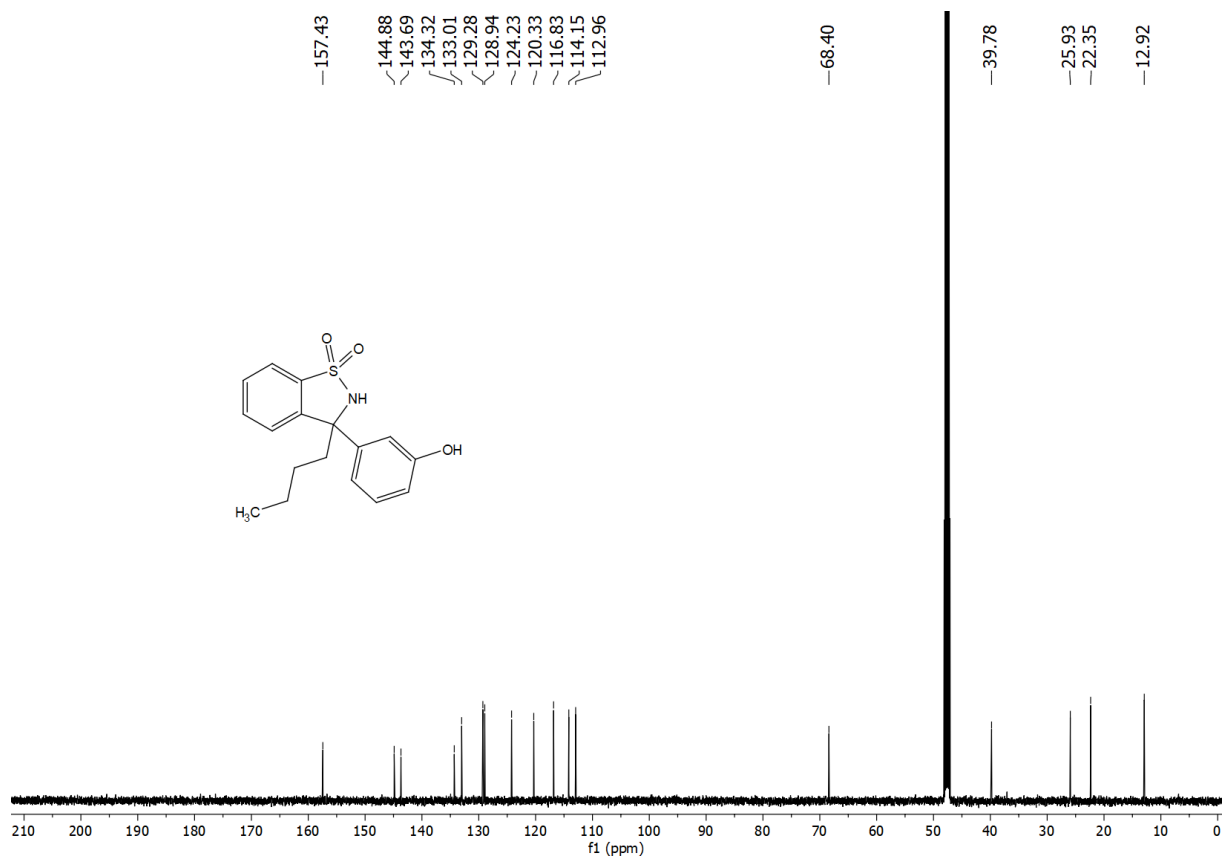
FT-IR spektrum zlučiny 19f



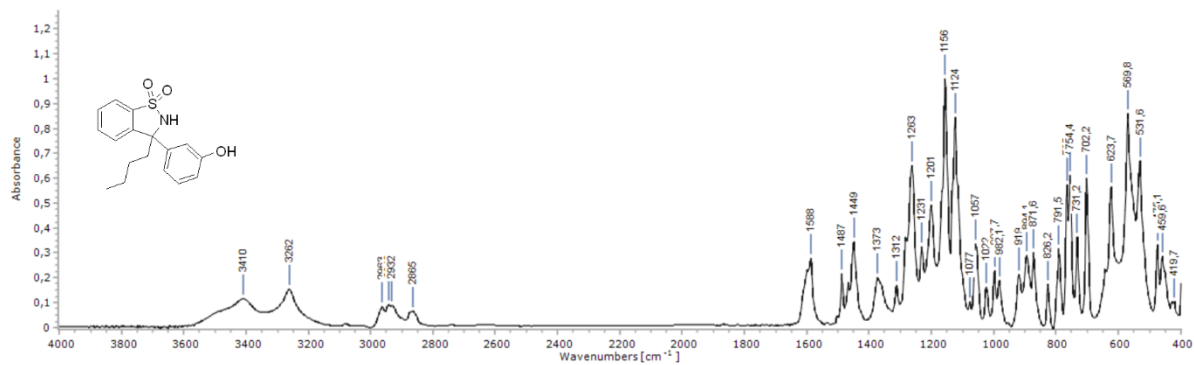
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) spektrum zlučiny 19g



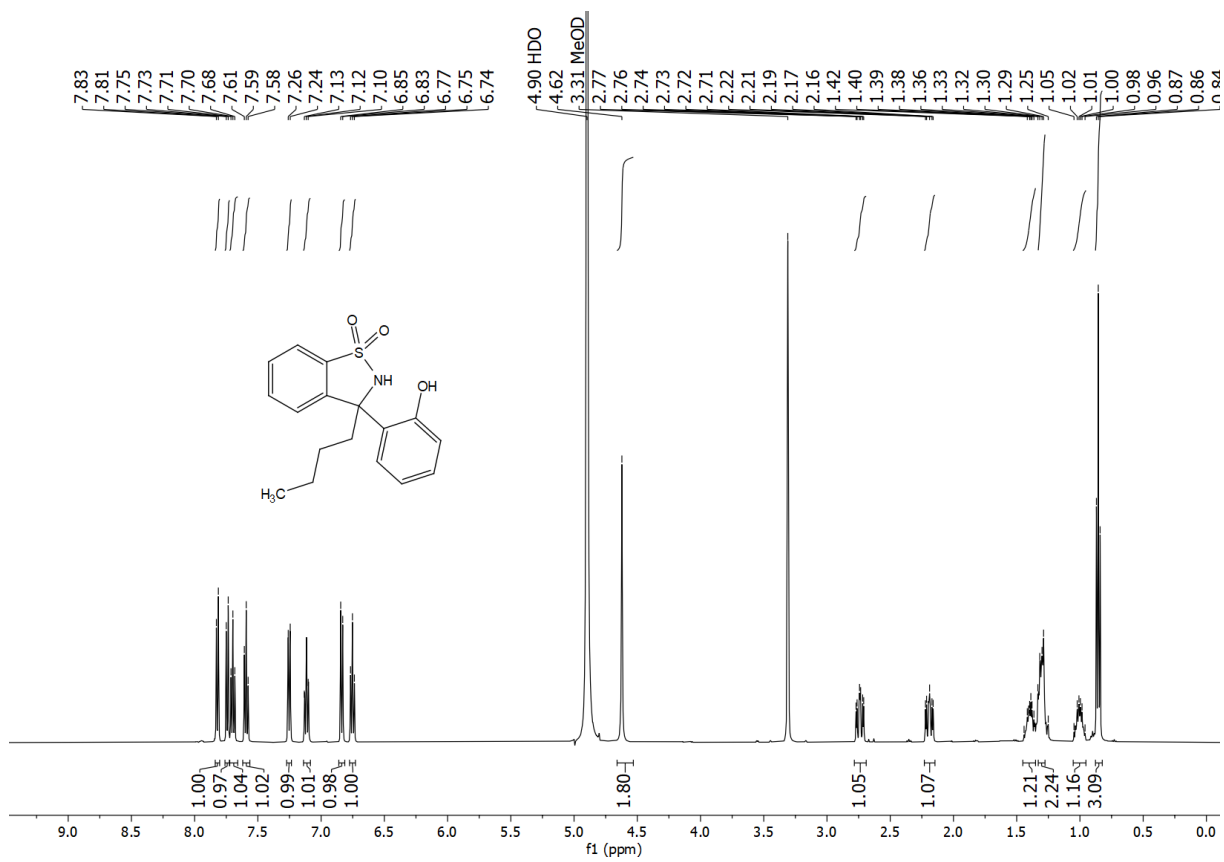
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 19g



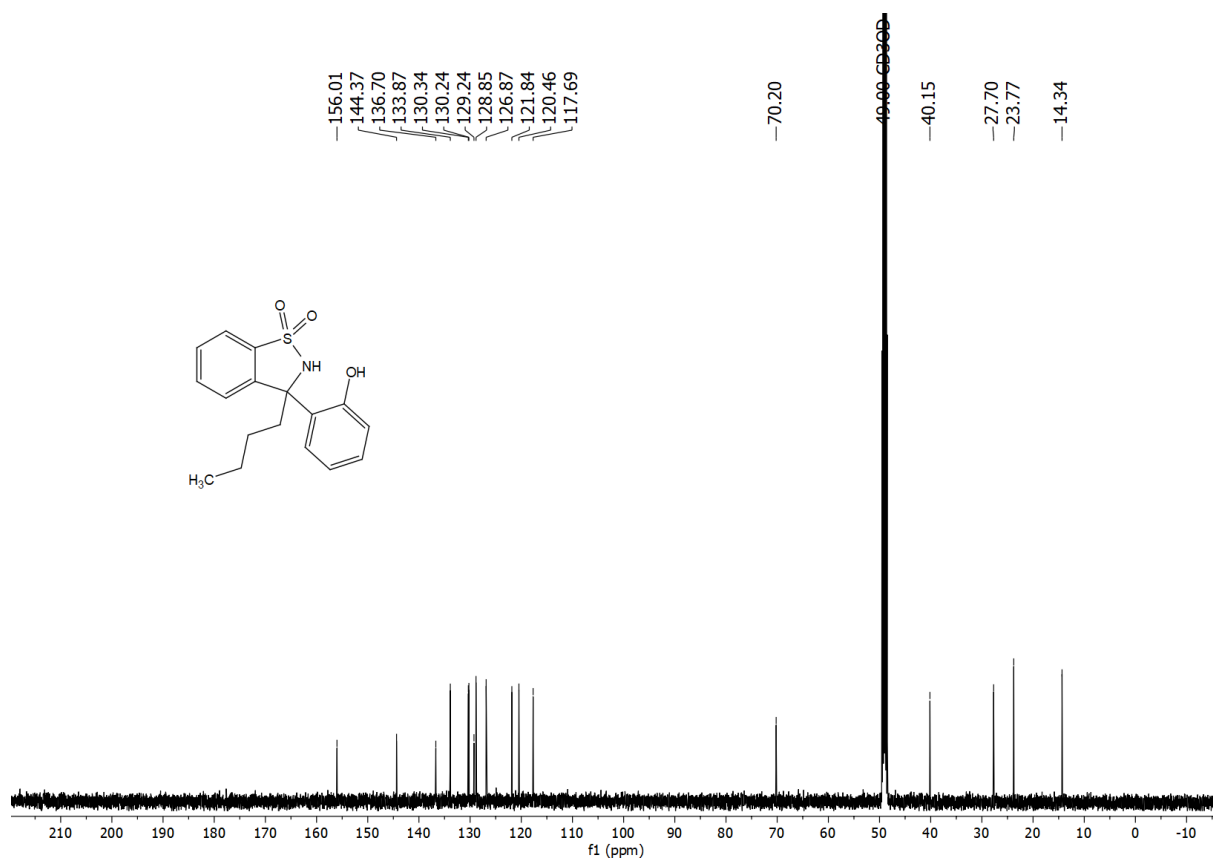
FT-IR spektrum zlúčeniny 19g



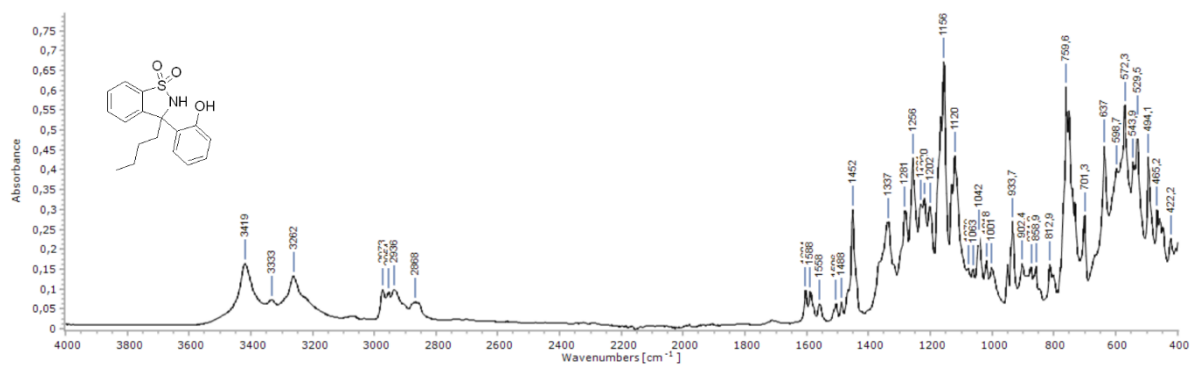
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 19h



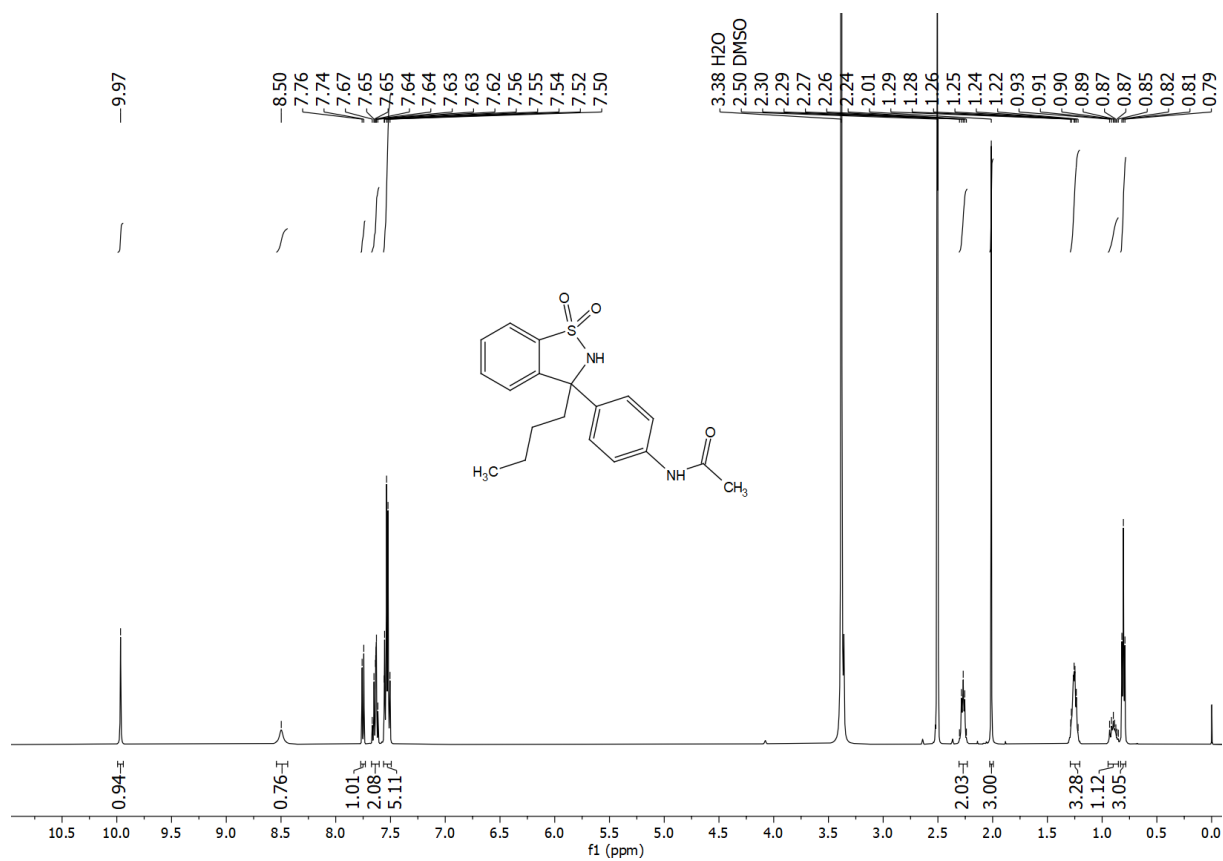
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 19h



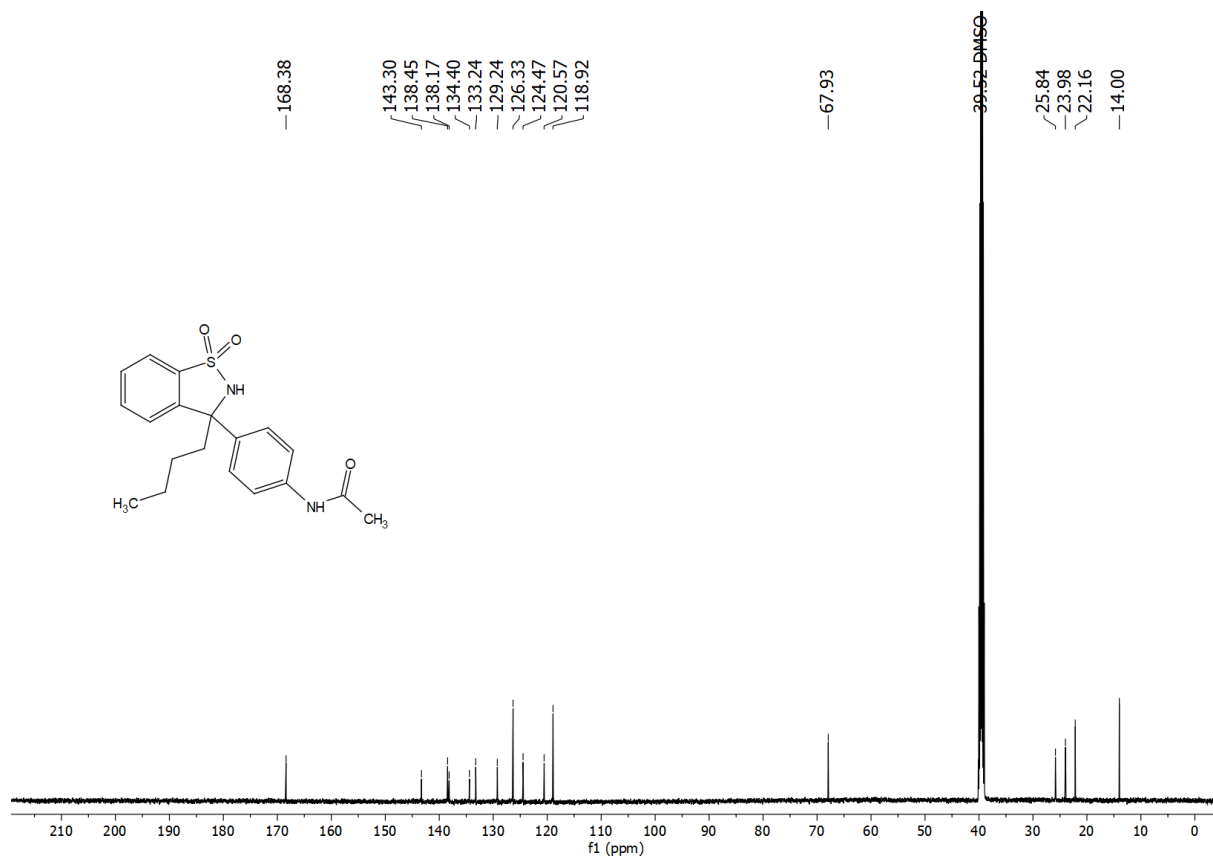
FT-IR spektrum zlučiny 19h



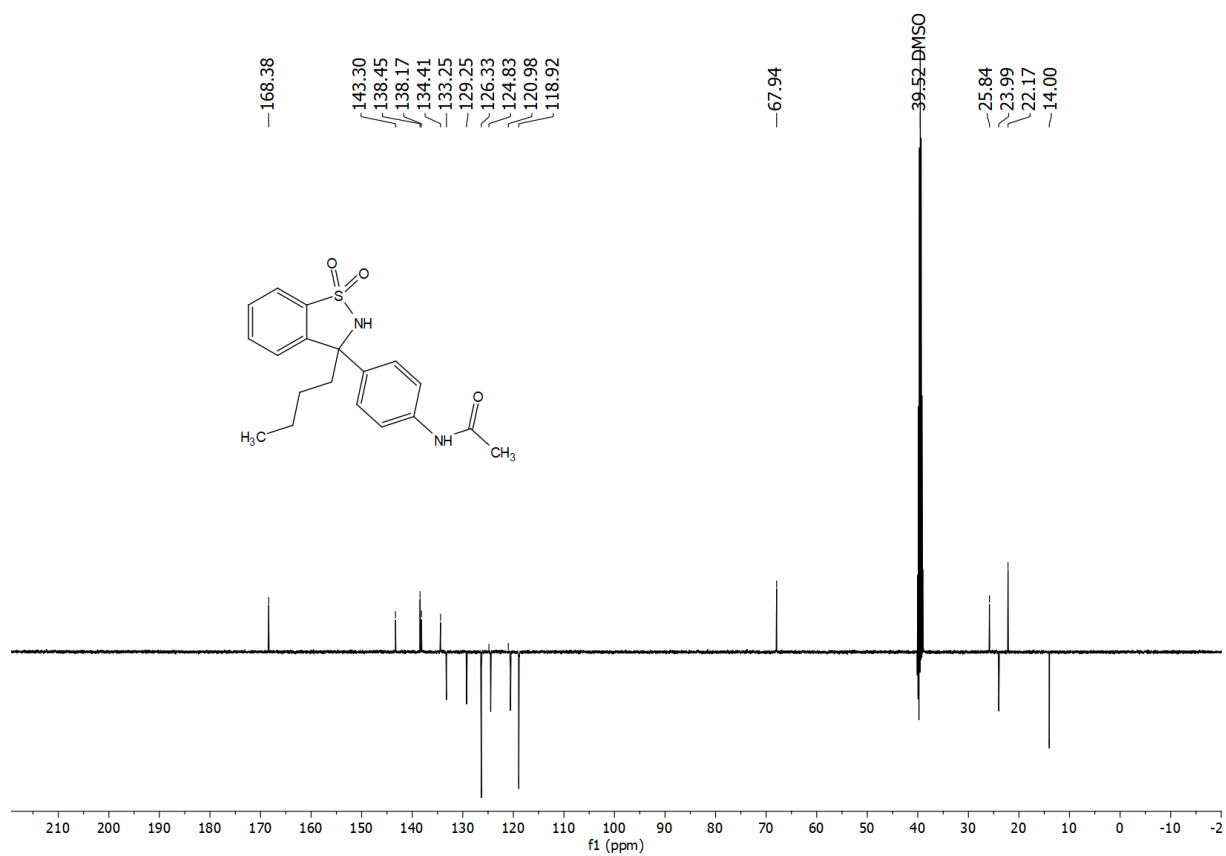
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) spektrum zlučiny 19ch



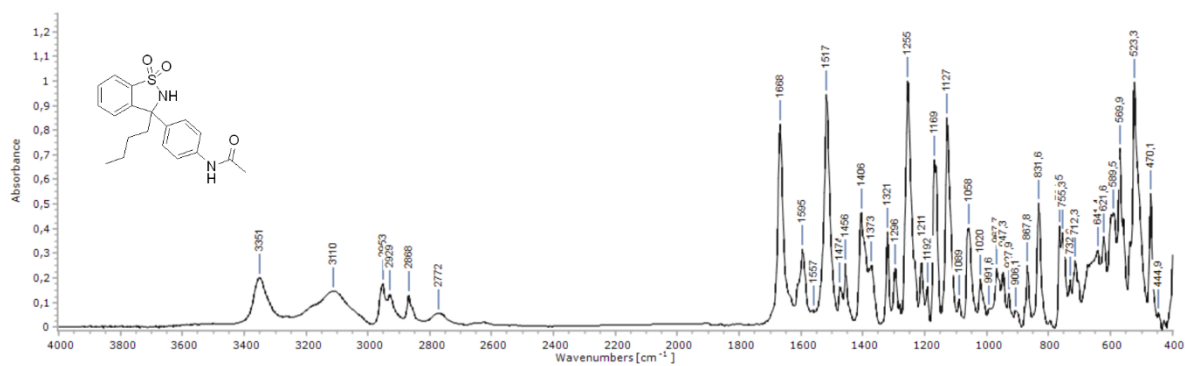
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny 19c



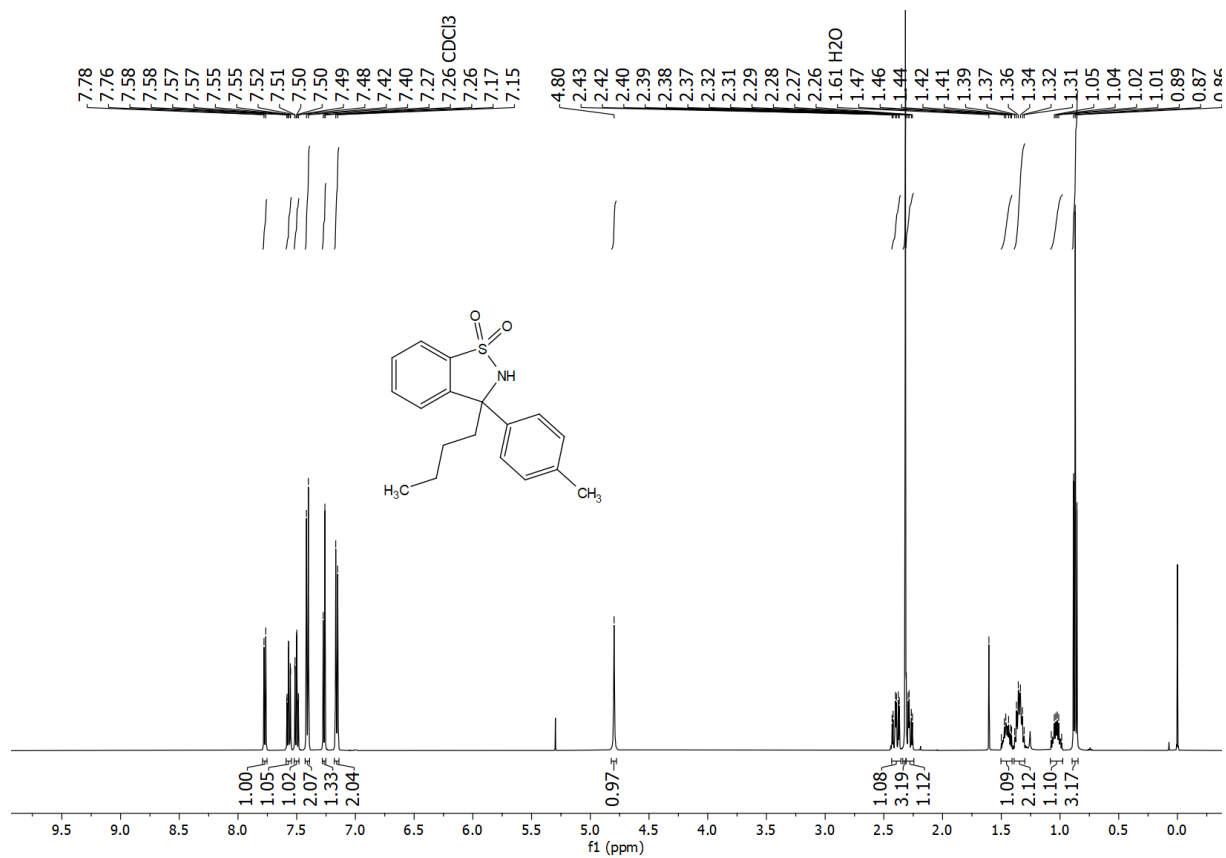
<sup>13</sup>C APT NMR (126 MHz, DMSO) spektrum zlúčeniny 19c



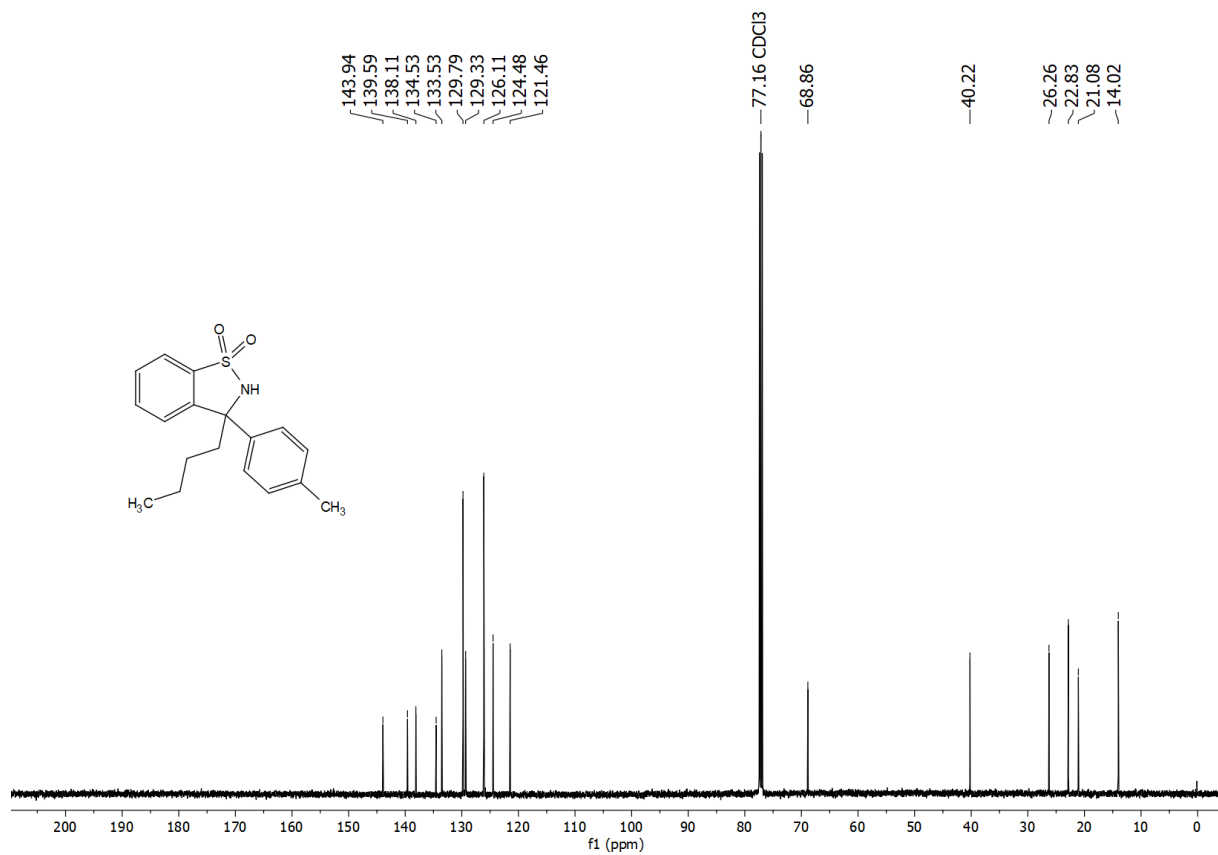
FT-IR spektrum zlúčeniny 19c



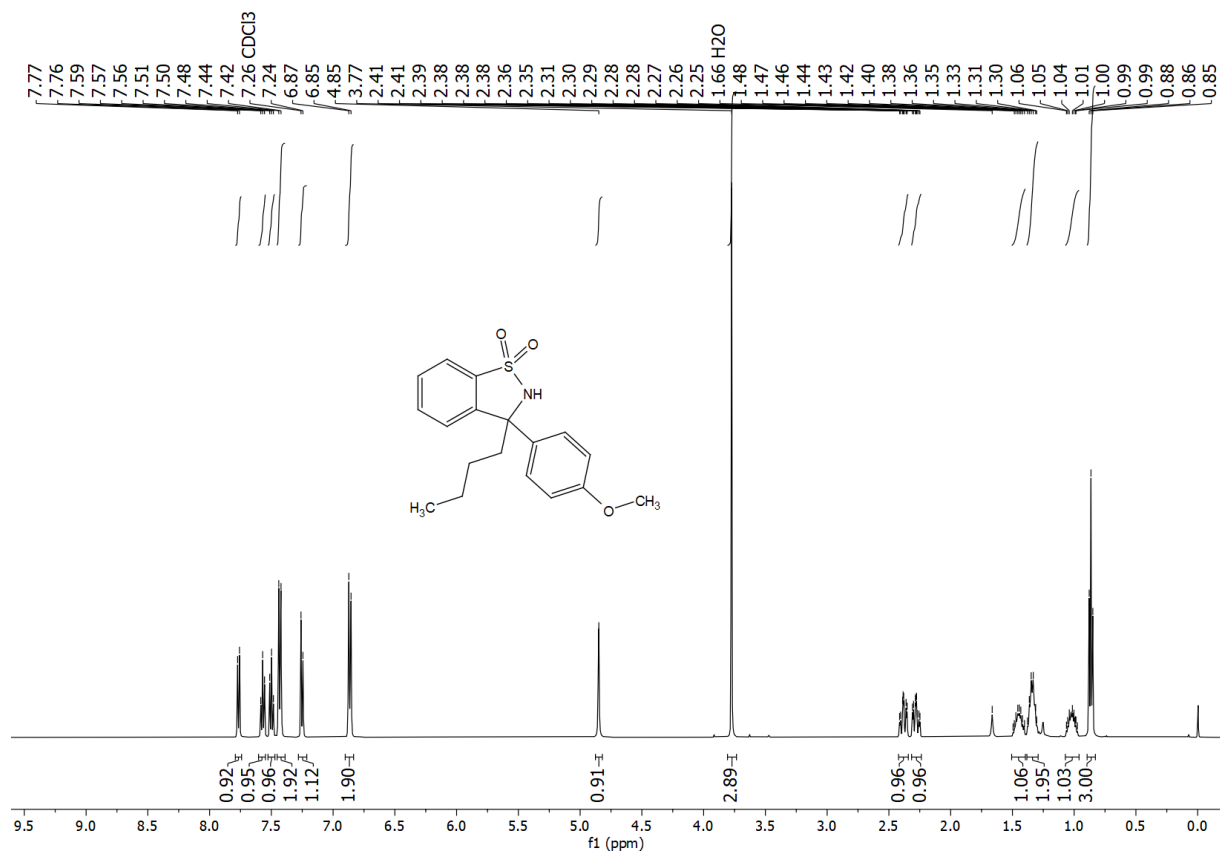
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 19i



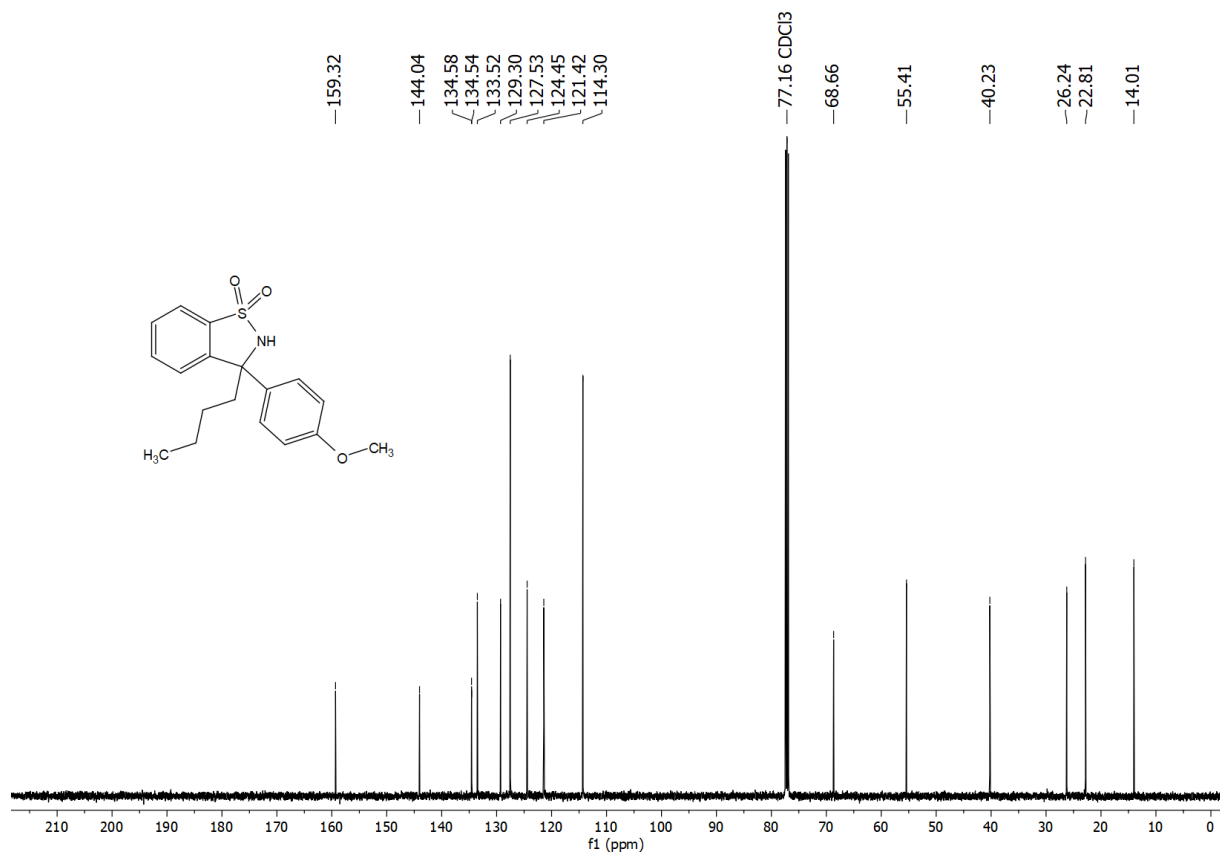
**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 19i**



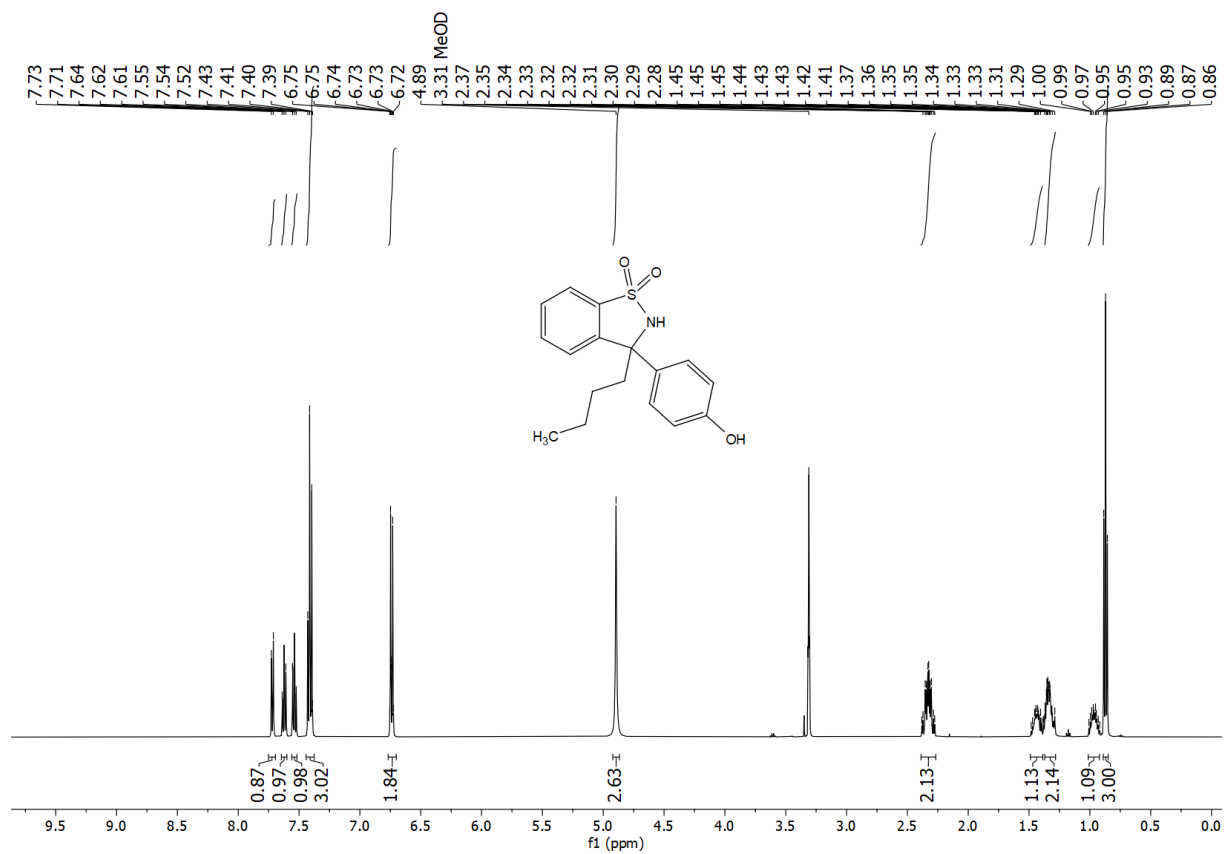
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny 19j**



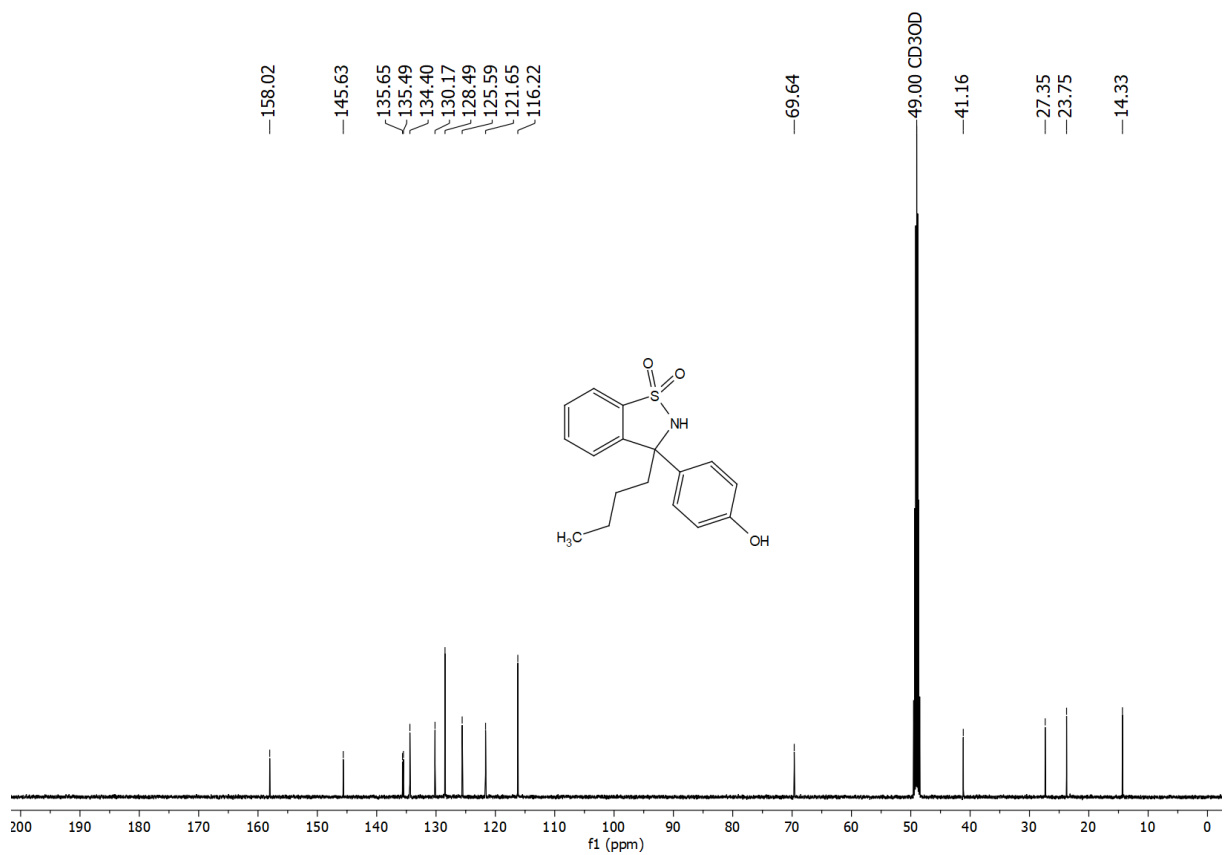
**<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of compound 19j**



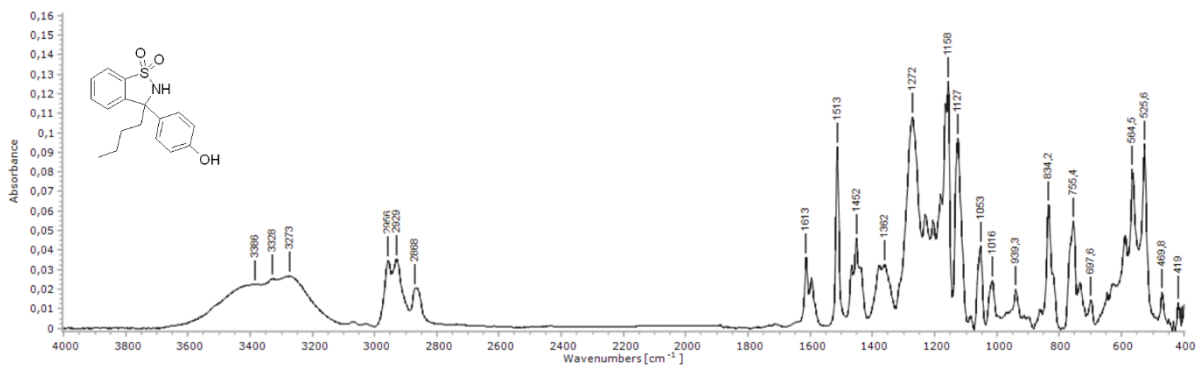
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) spectrum of compound 19k**



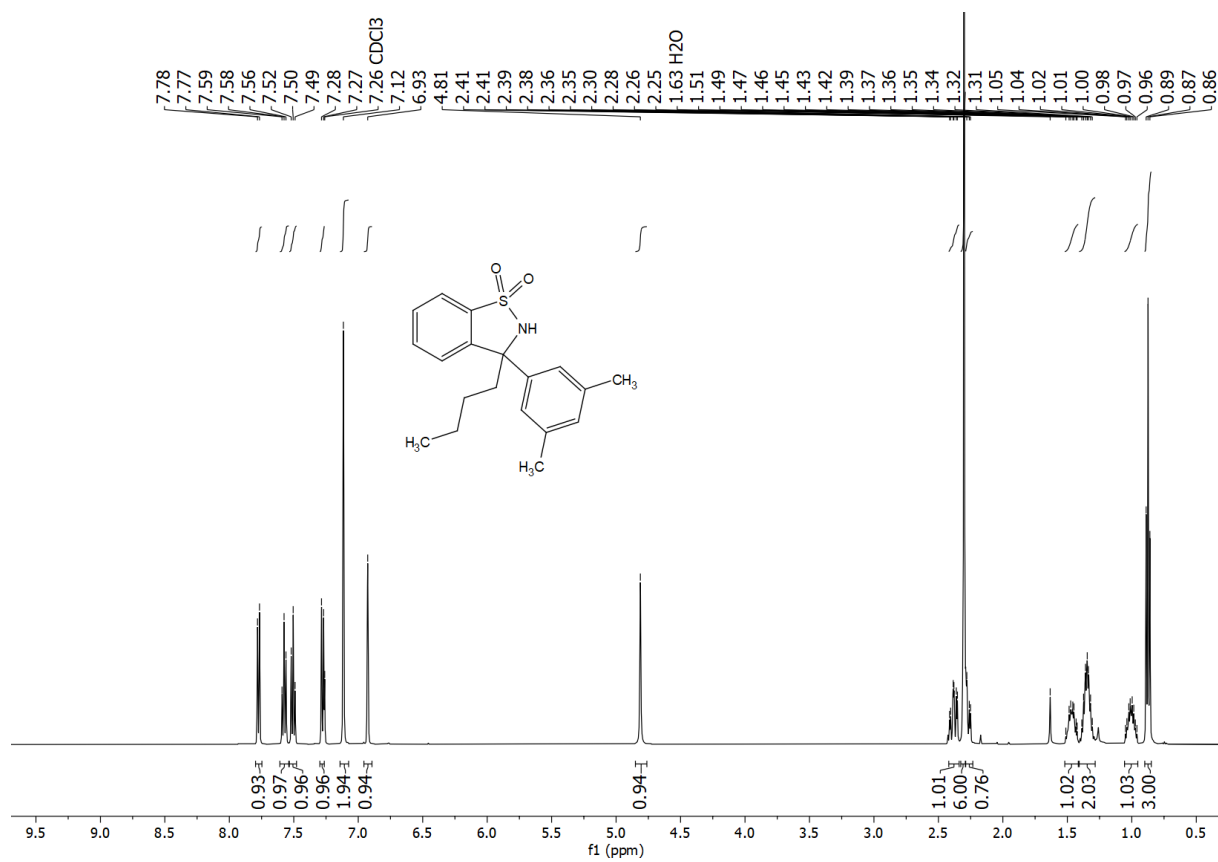
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 19k



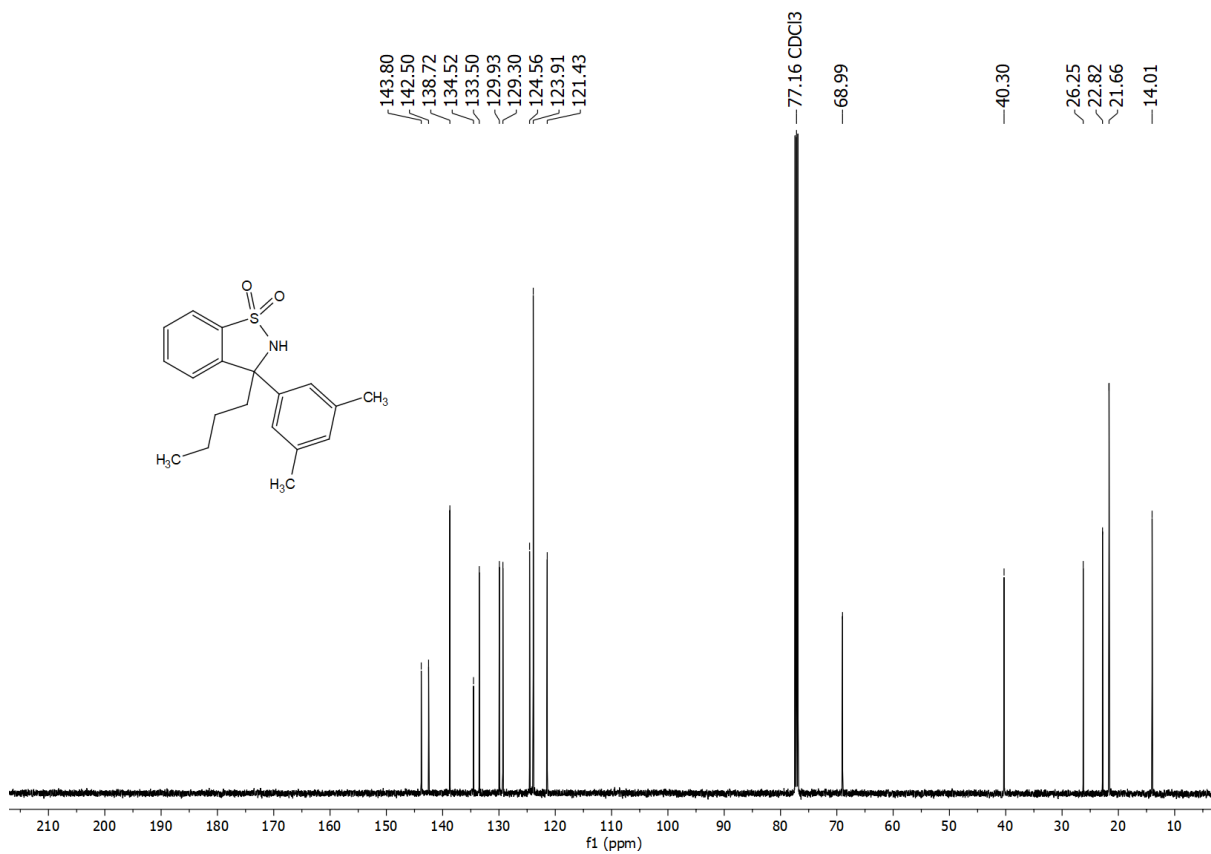
FT-IR spektrum zlúčeniny 19k



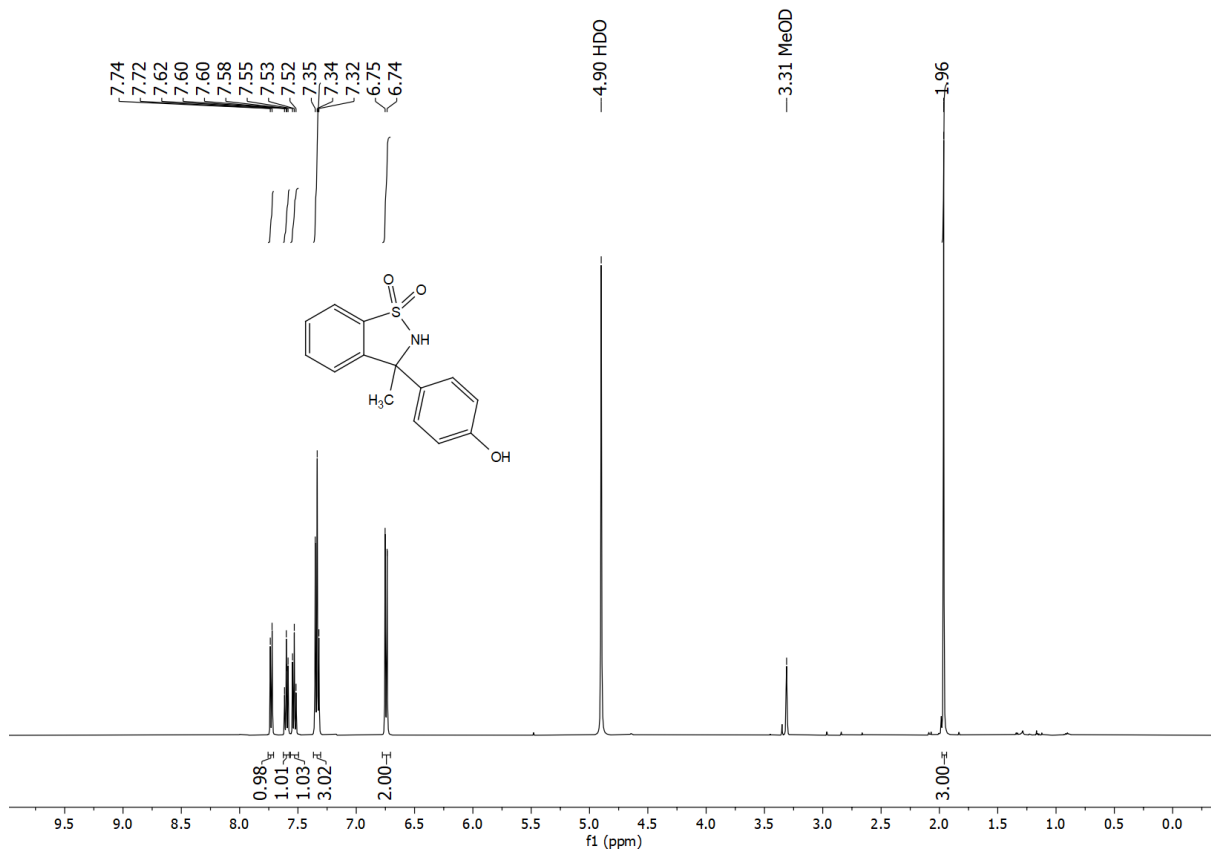
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučenyiny **191**



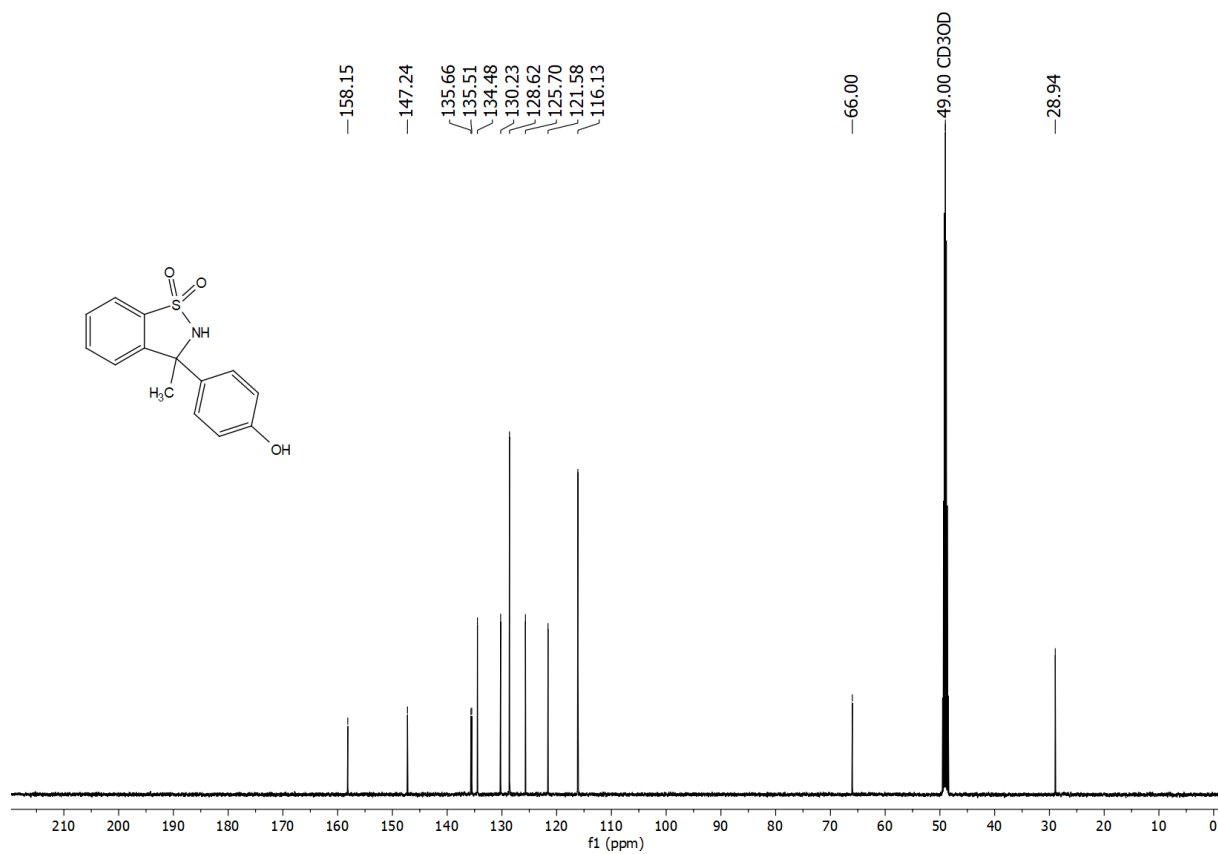
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučenyiny **191**



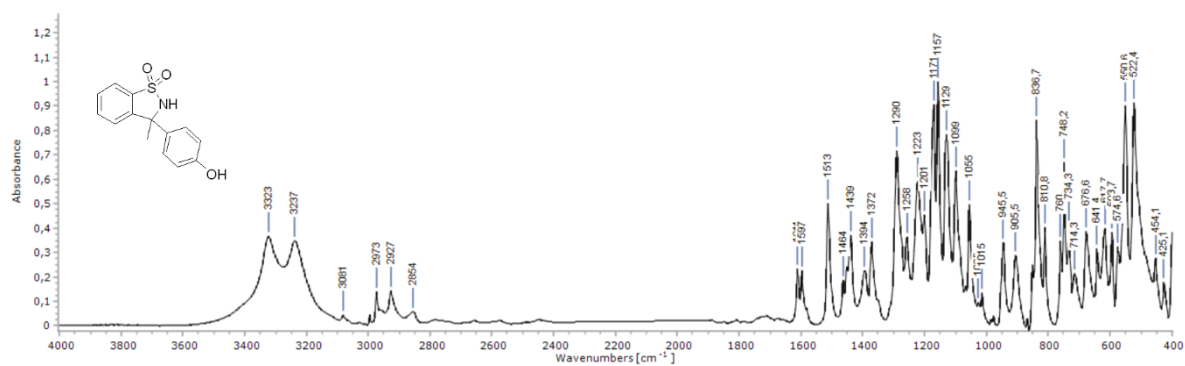
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 20a



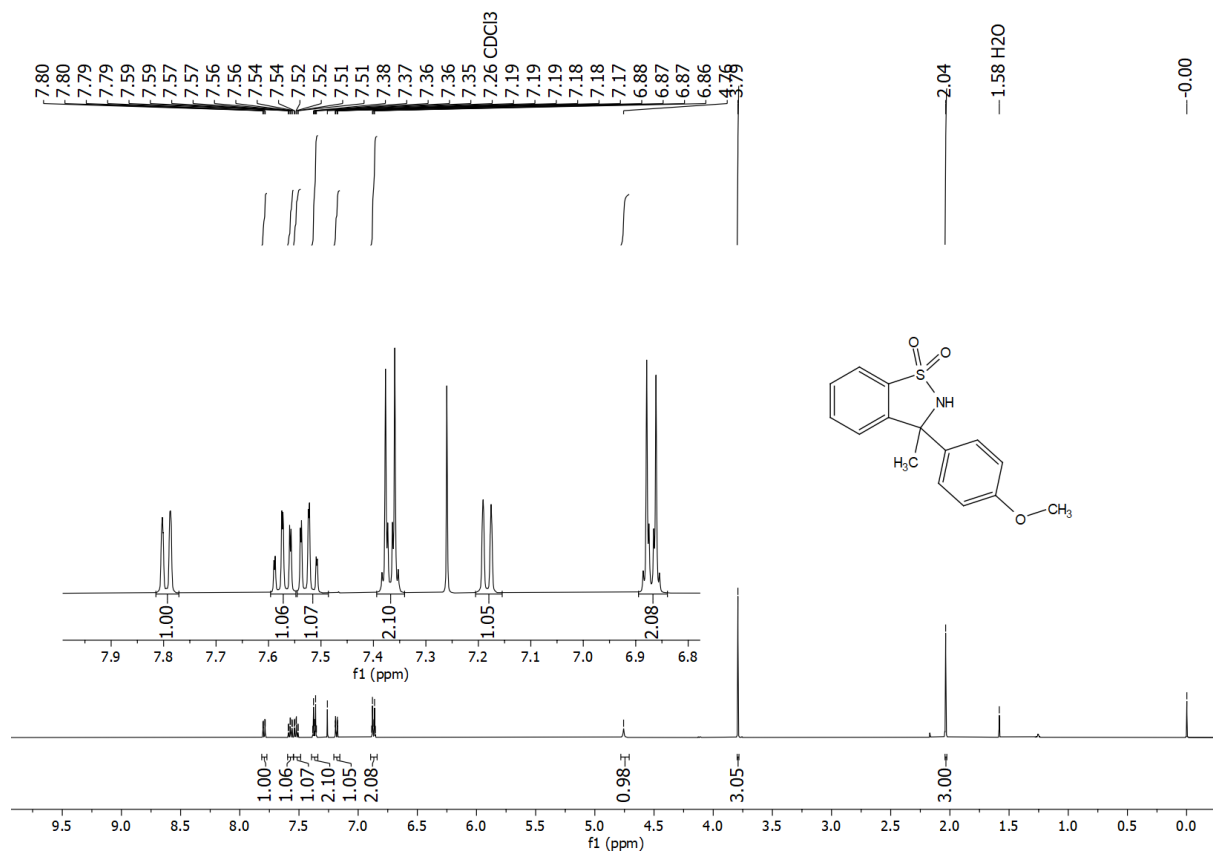
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 20a



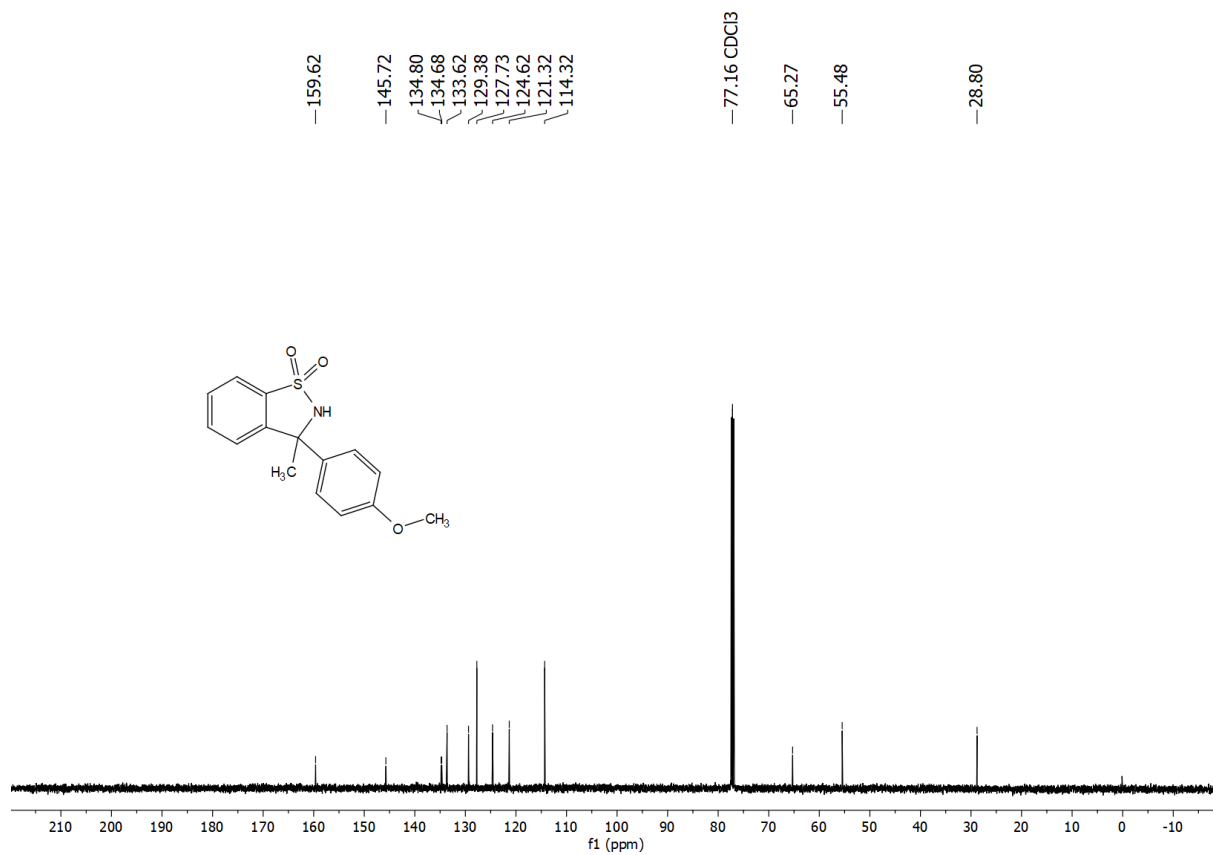
FT-IR spektrum zlučeny 20a



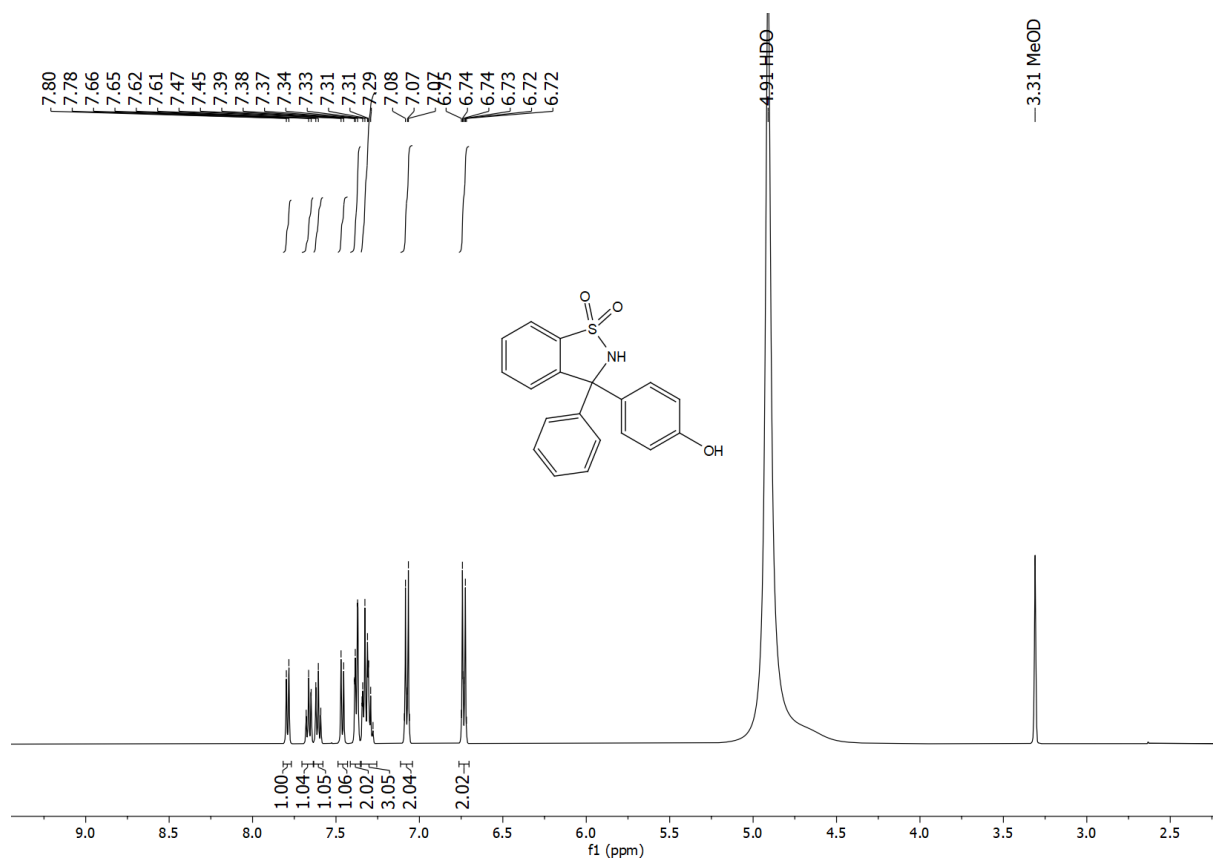
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrum zlučeny 20b



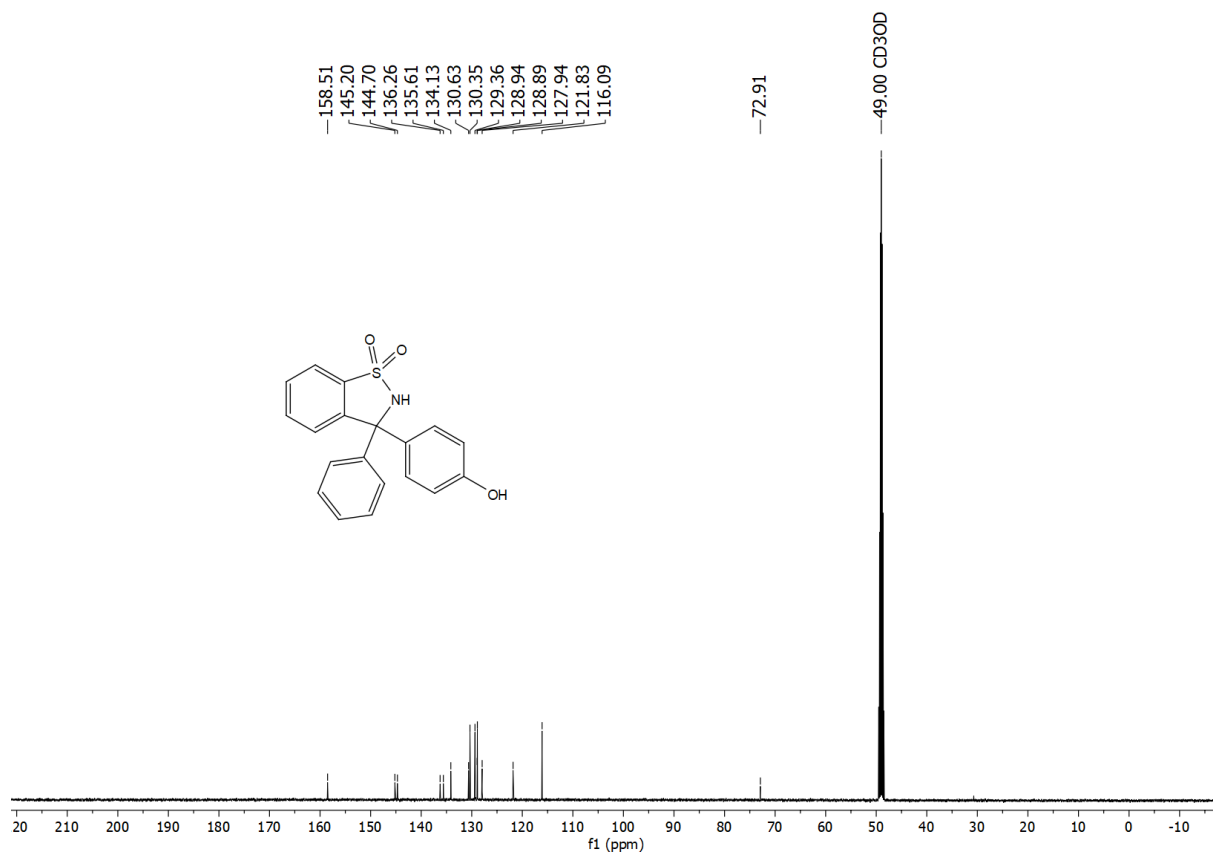
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučiny **20b**



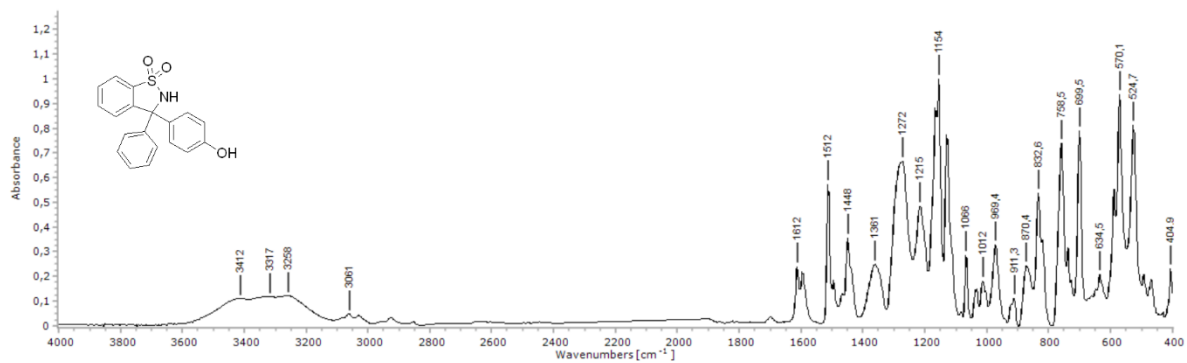
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) spektrum zlučiny **21a**



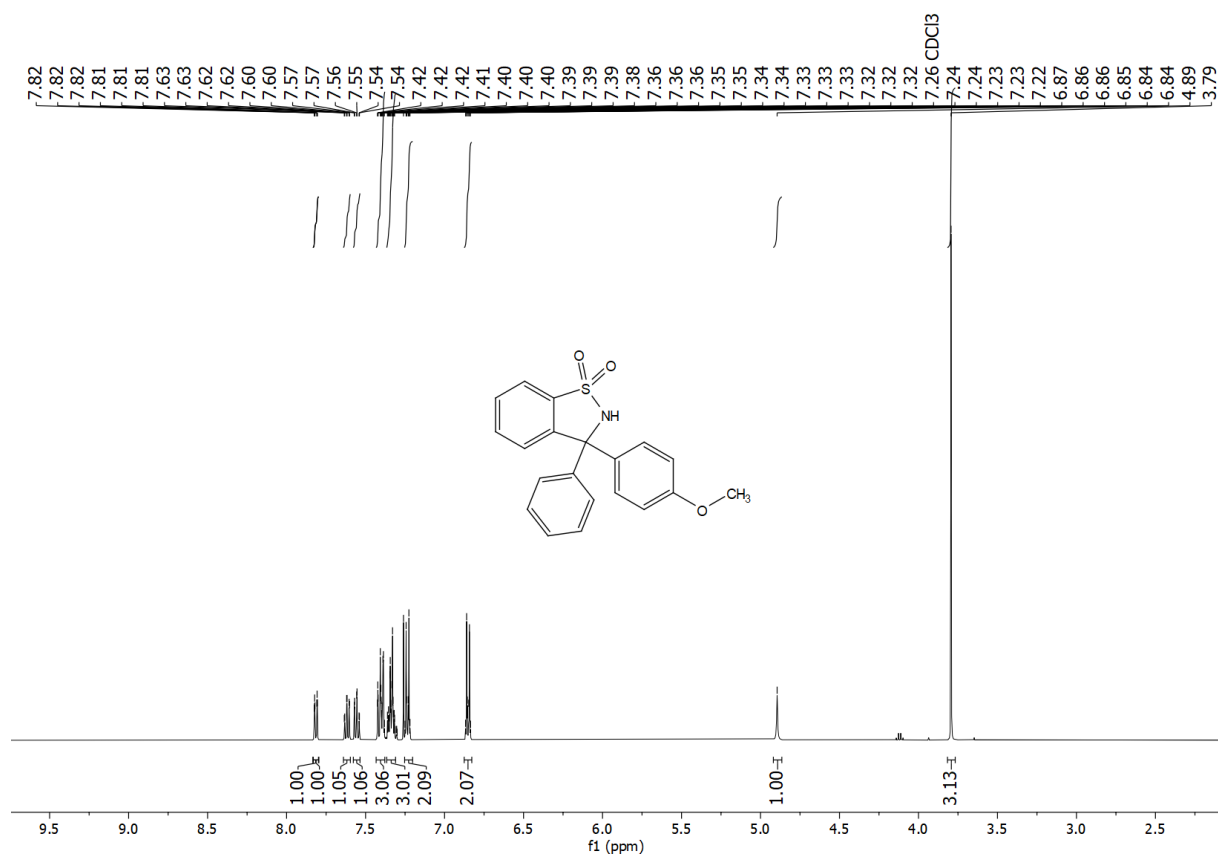
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny **21a**



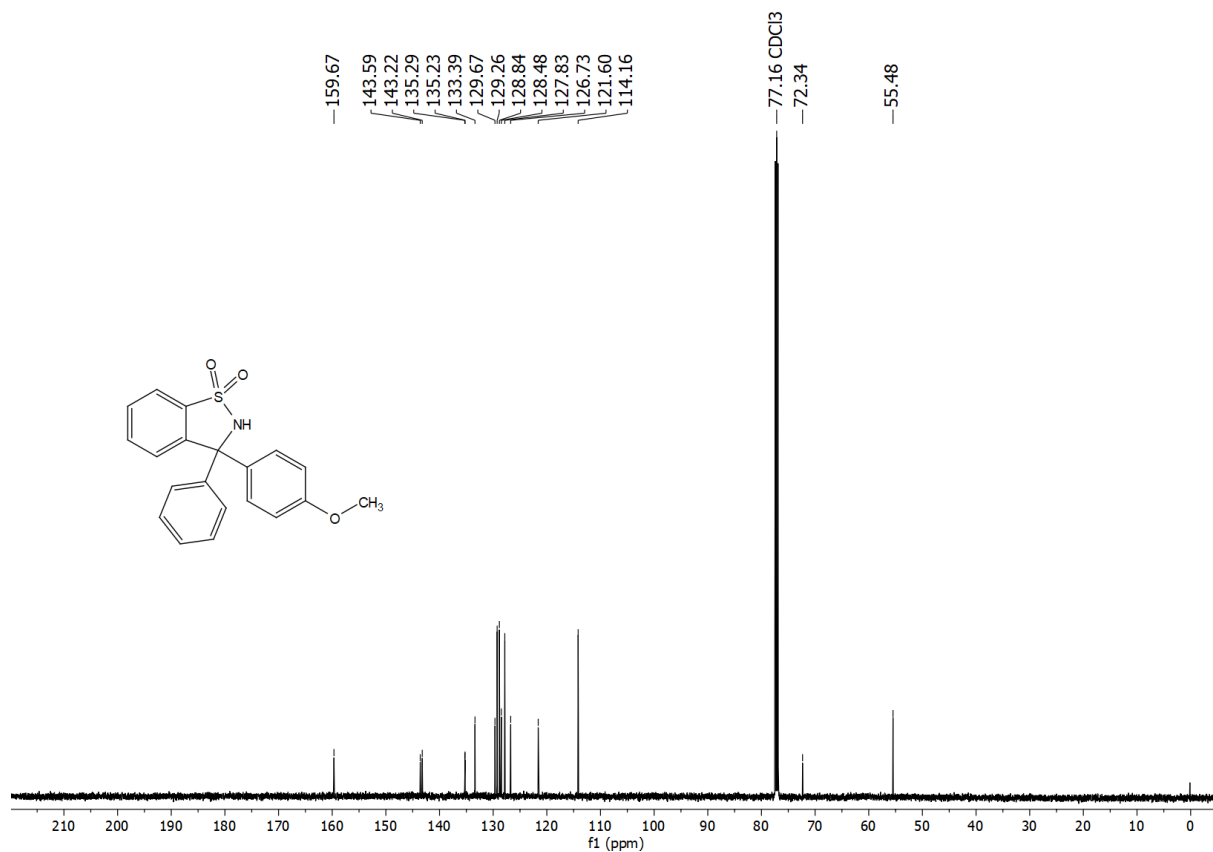
FT-IR spektrum zlúčeniny **21a**



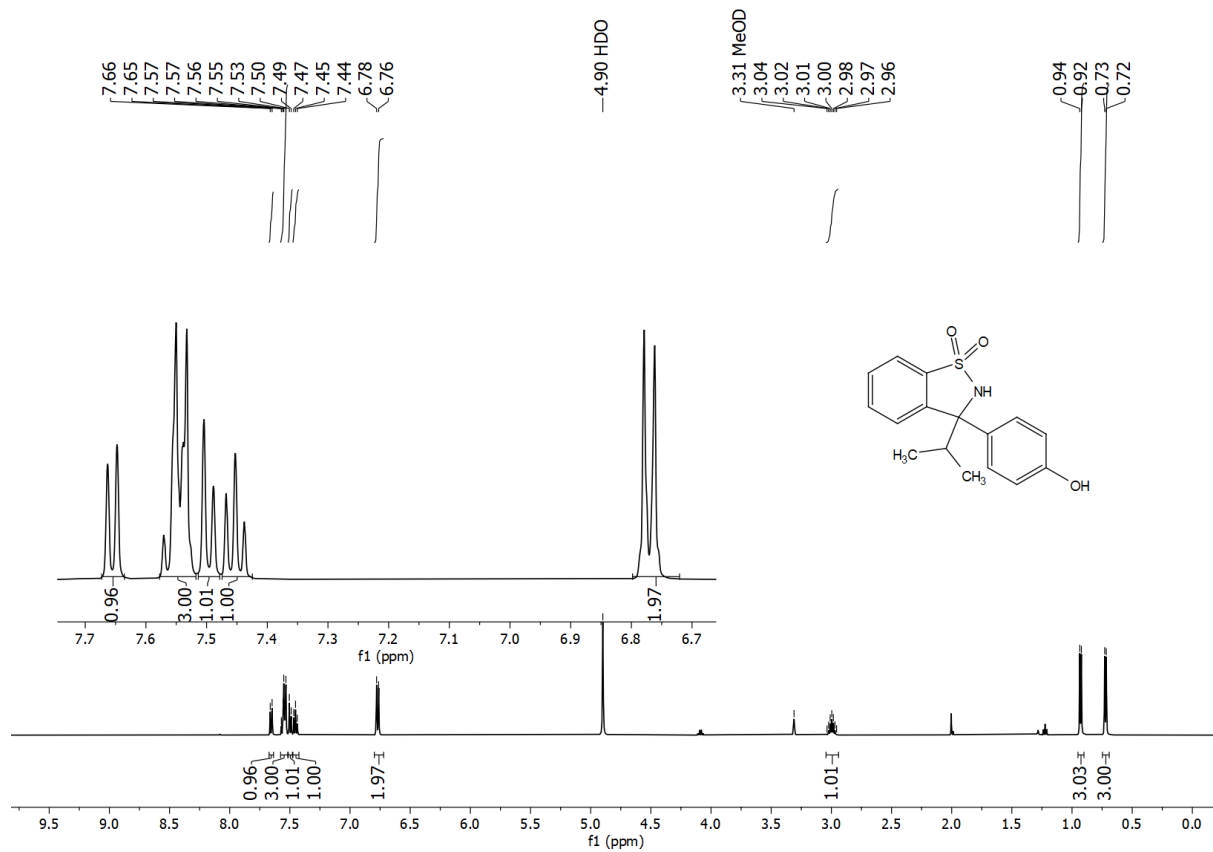
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny **21ab**



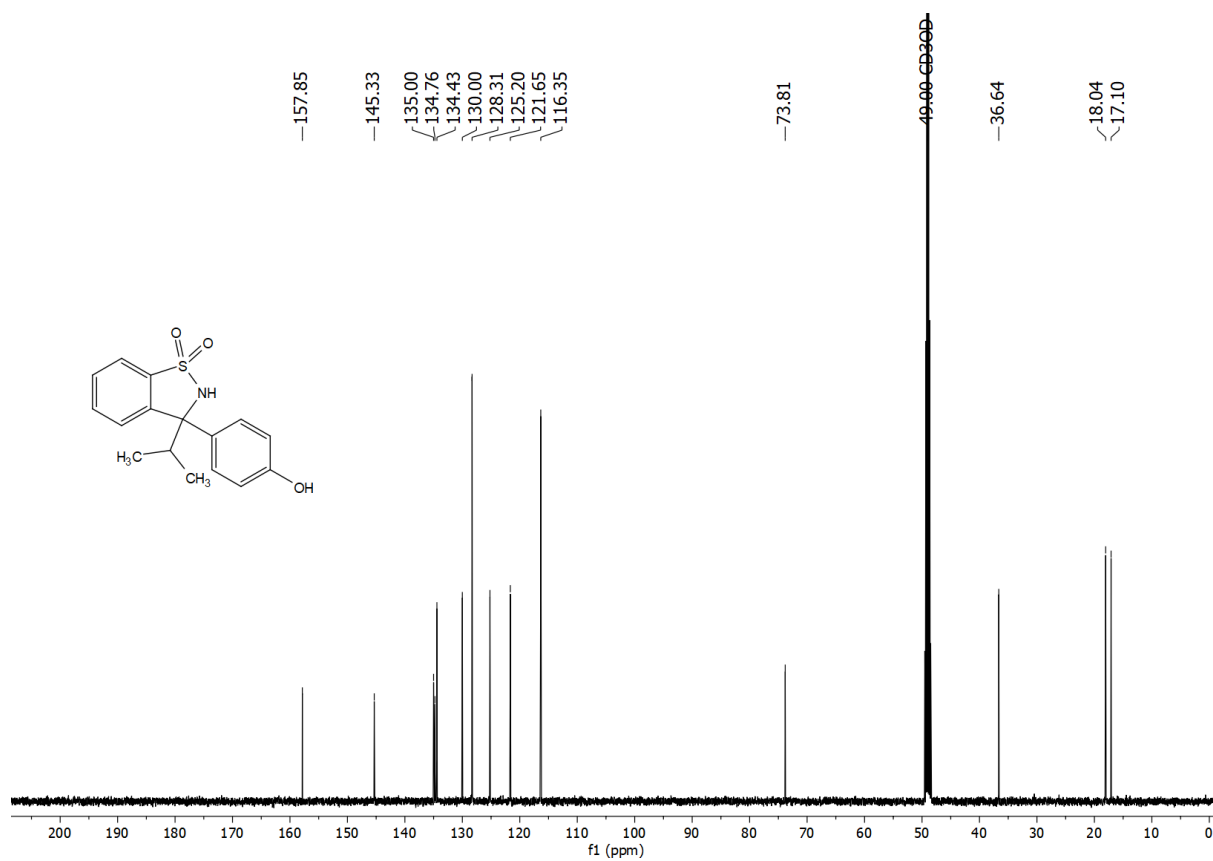
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlúčeniny **21b**



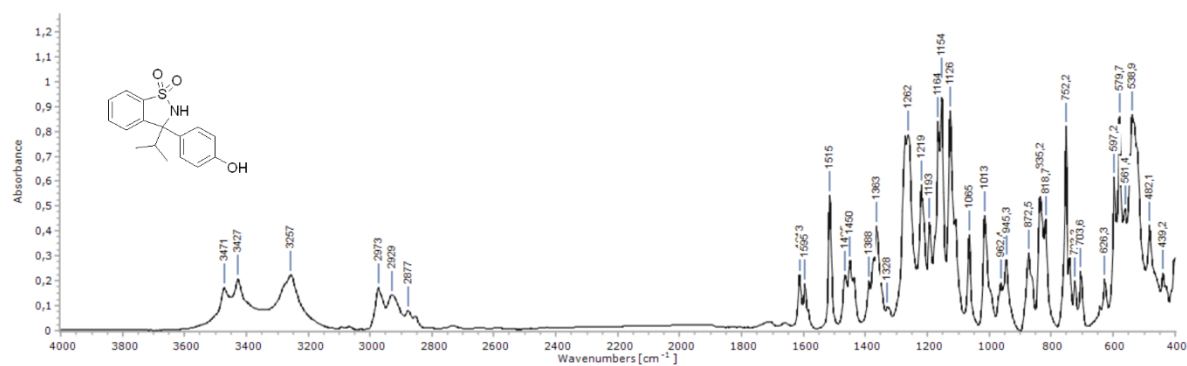
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 22a



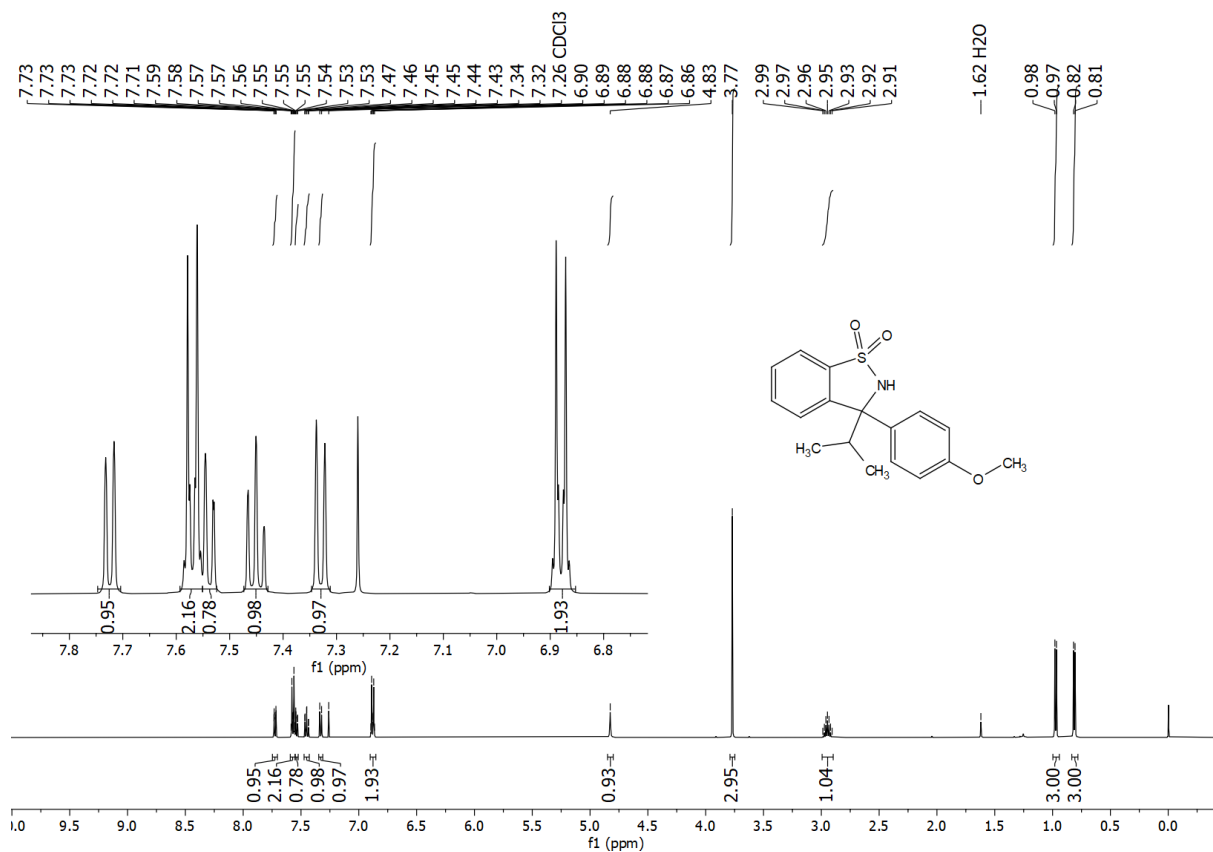
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, MeOD) spektrum zlúčeniny 22a



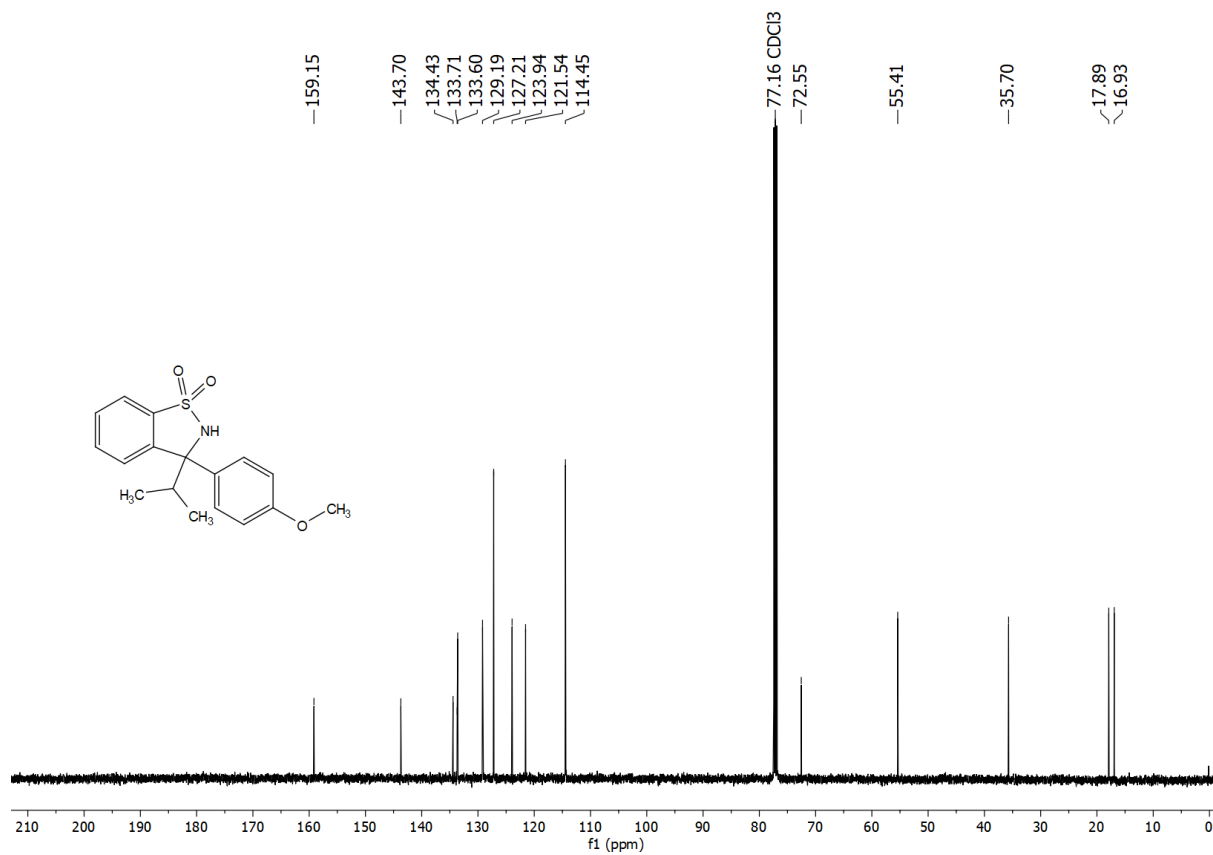
FT-IR spektrum zlučeny 22a



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zlučeny 22b



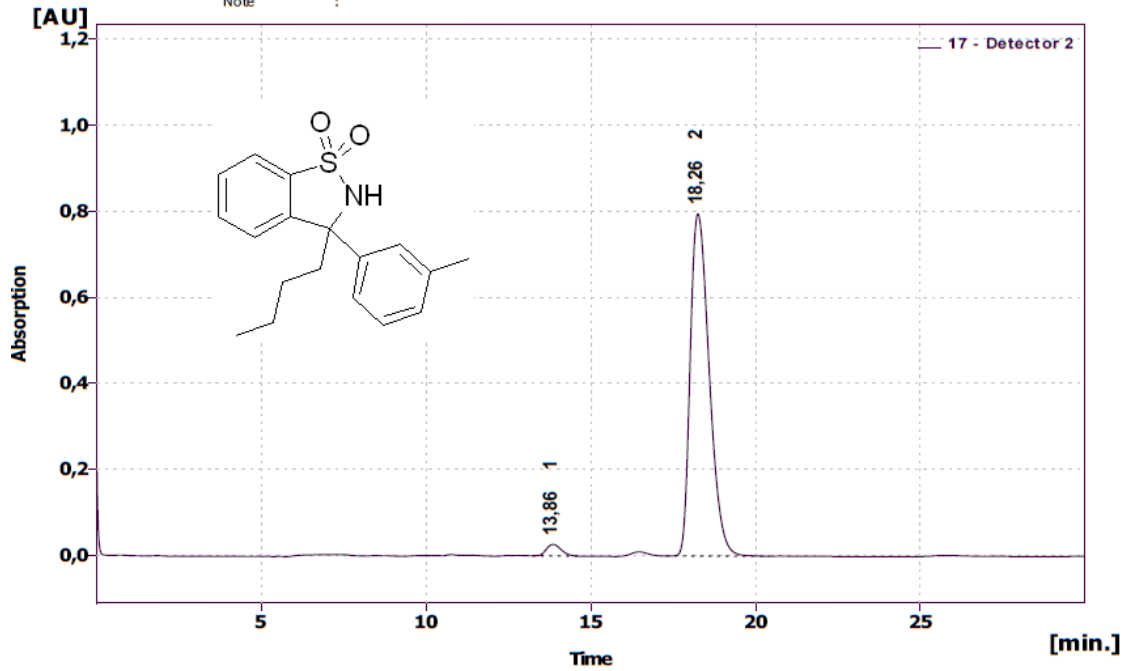
<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrum zúčineny **22b**



## 9.2 HPLC chromatogramy produktov adície arylboronových kyselín na cyklické ketimíny

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,8 ml/min  
 Note :

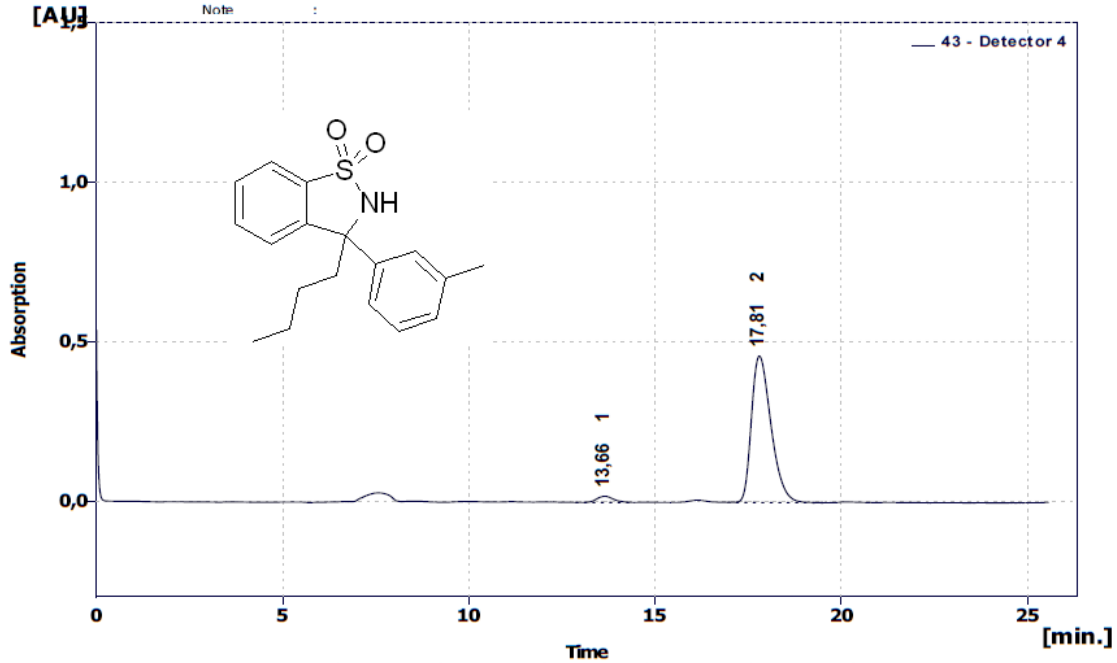
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 50 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	13,858	846,779	26,650	2,6	3,2	0,51	820	
2	18,258	31895,338	795,920	97,4	96,8	0,63	704	
	Total	32742,117	822,570	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,5 ml/min  
 Note :

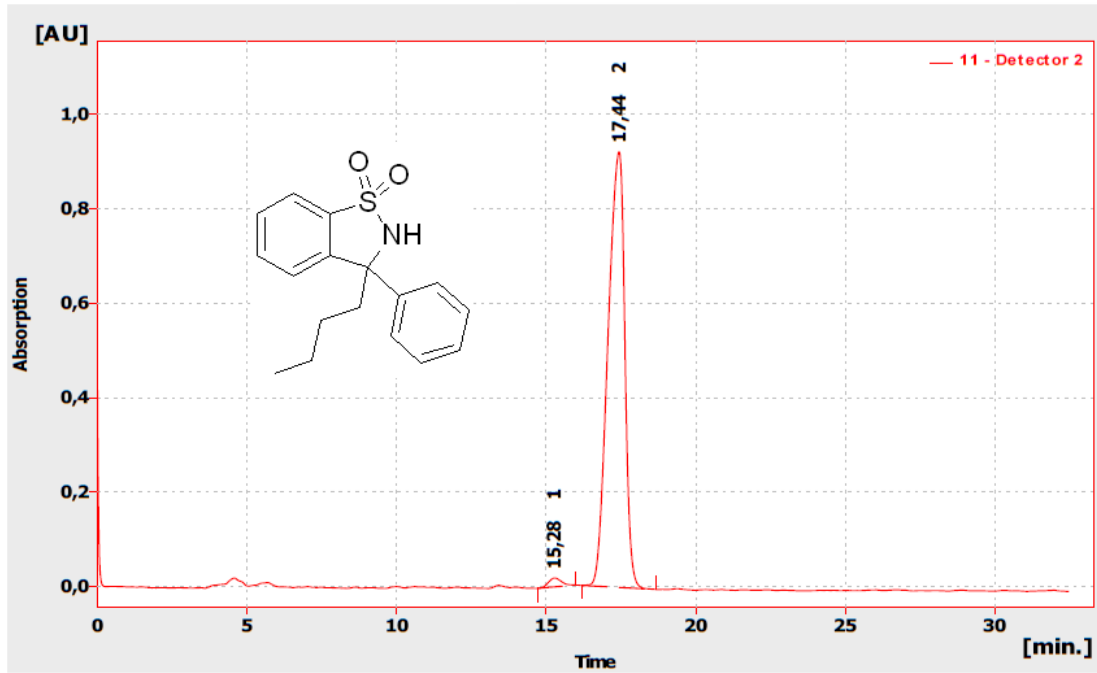
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 50 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	13,658	613,705	19,427	3,5	4,1	0,49	855	
2	17,808	16799,572	459,184	96,5	95,9	0,57	638	
	Total	17413,277	478,611	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,8 ml/min  
 Note :

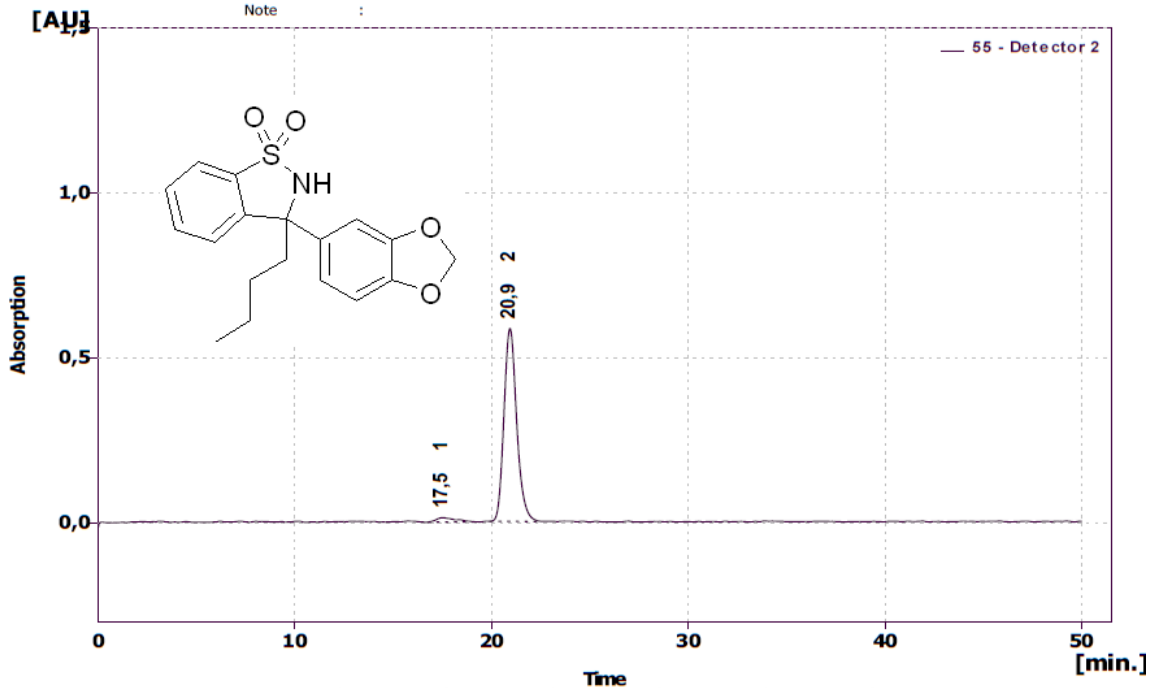
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 50 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	15,275	561,317	18,812	1,5	2,0	0,49	824	
2	17,442	35881,306	922,864	98,5	98,0	0,63	759	
	Total	36442,624	941,676	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

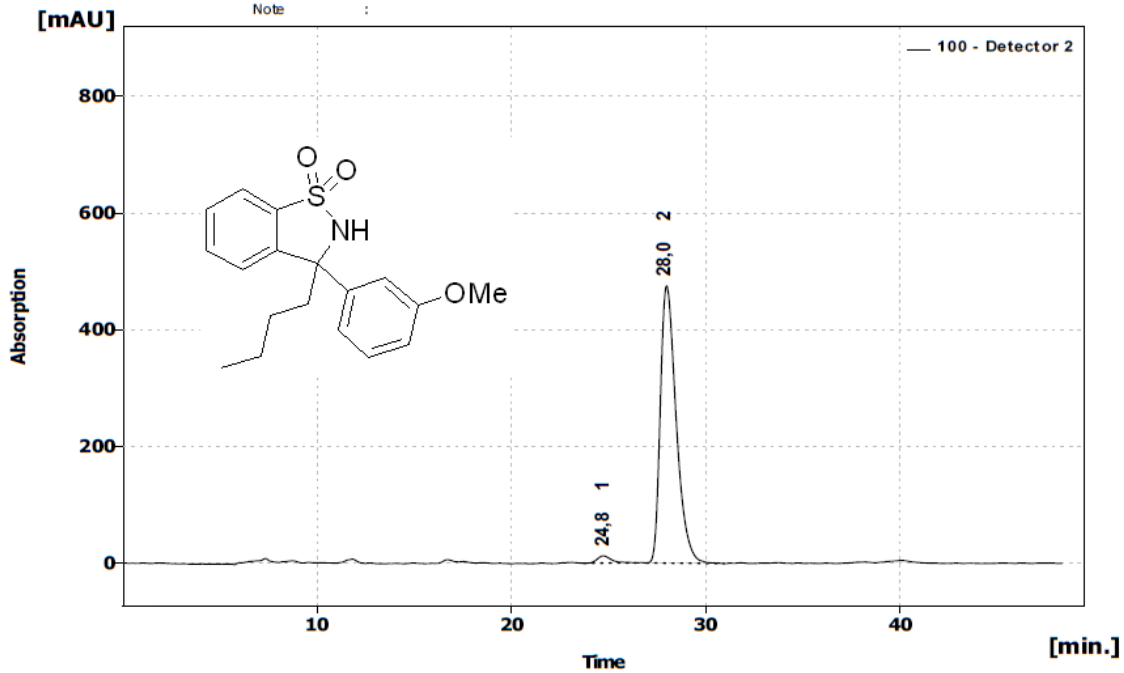
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 61 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	17,517	962,561	13,653	3,5	2,3	1,11	984	
2	20,933	26327,244	584,860	96,5	97,7	0,69	856	
	Total	27289,804	598,512	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,5 ml/min  
 Note :

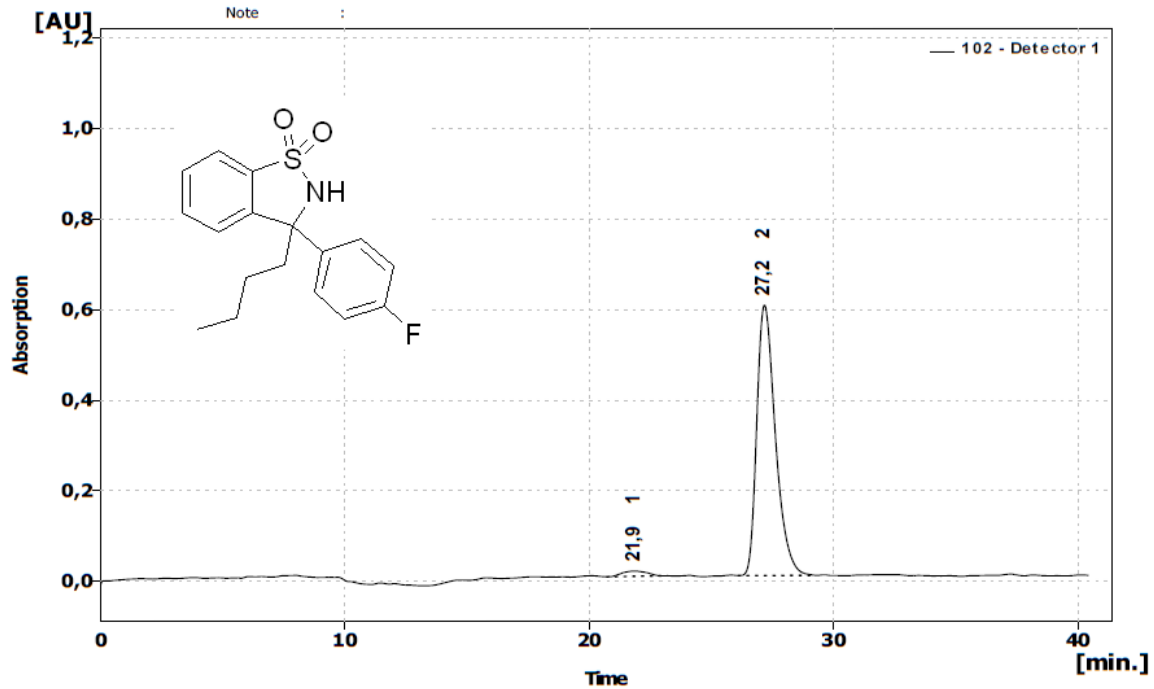
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 31 bar



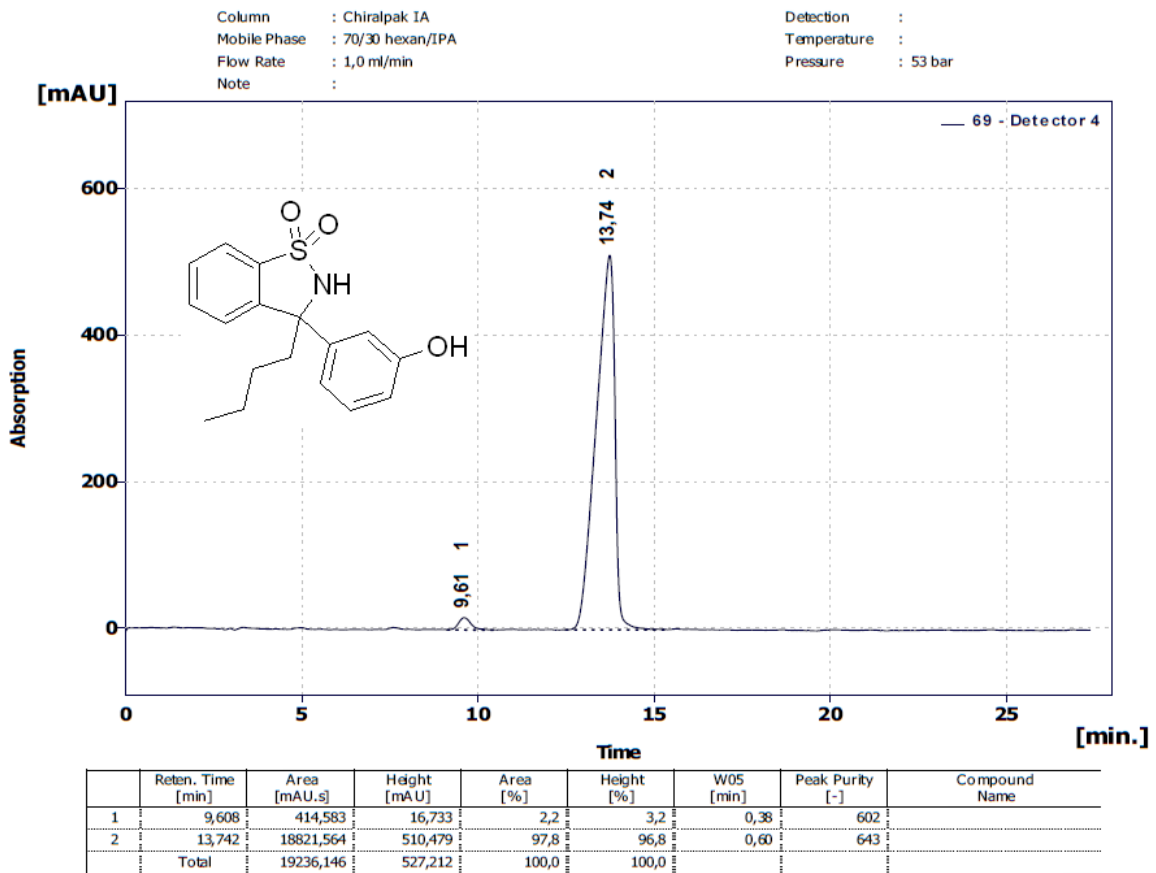
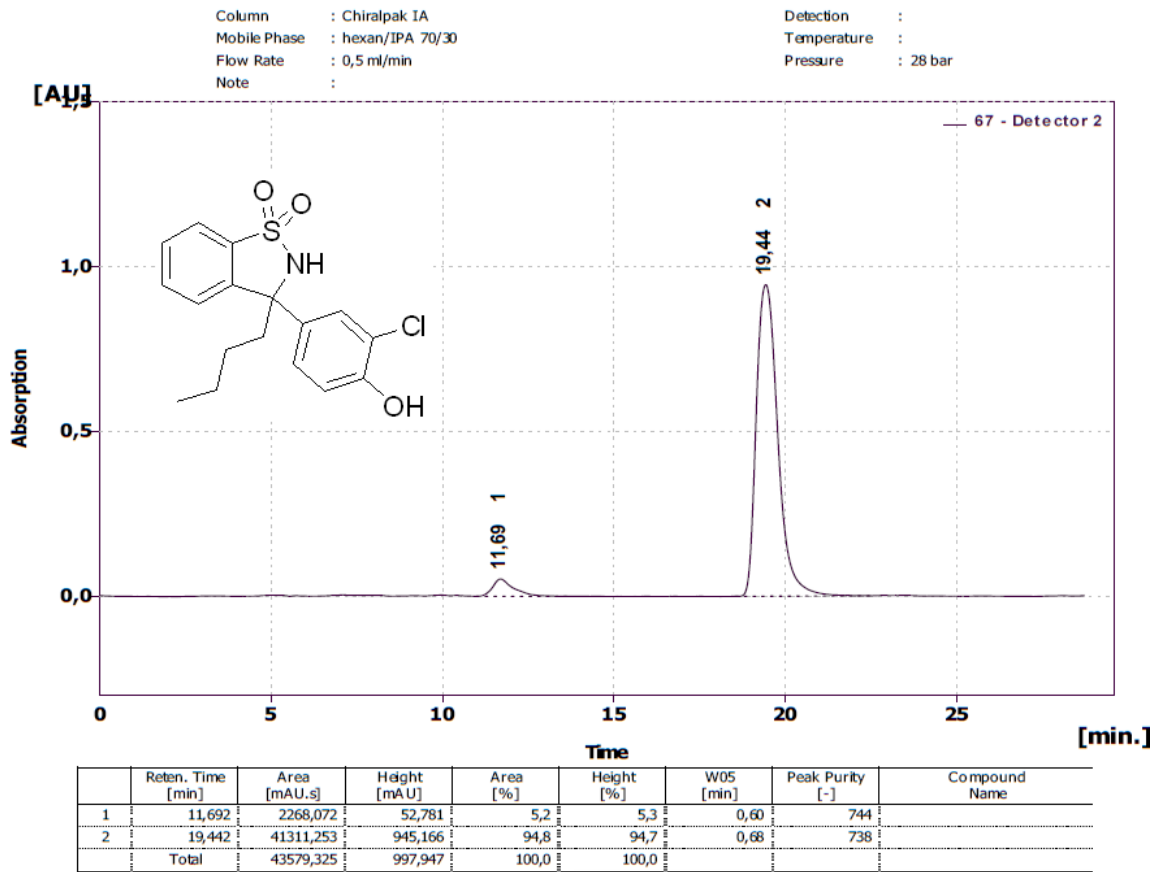
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	24,758	633,275	12,547	2,3	2,6	0,74	987	
2	27,983	26966,143	475,131	97,7	97,4	0,88	825	
	Total	27599,418	487,678	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,5 ml/min  
 Note :

Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 31 bar

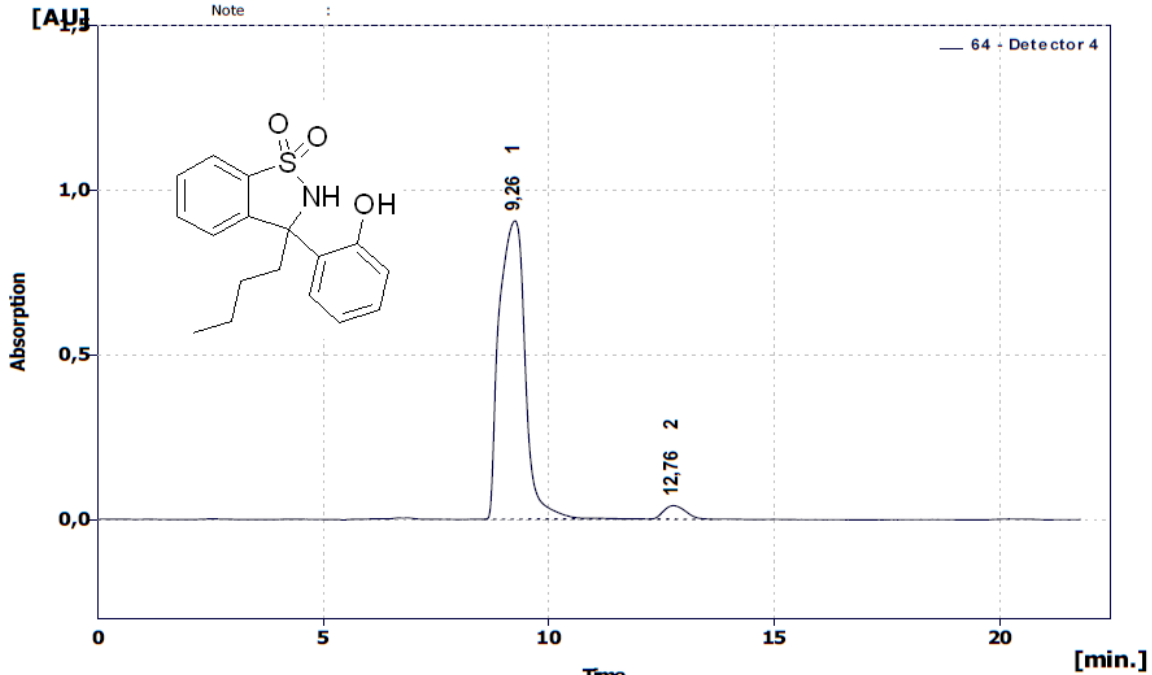


	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	21,875	833,872	11,724	2,6	1,9	1,24	994	
2	27,175	31635,844	596,952	97,4	98,1	0,81	920	
	Total	32469,717	608,676	100,0	100,0			



Column : Chiralpak IA  
 Mobile Phase : Hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,5 ml/min  
 Note :

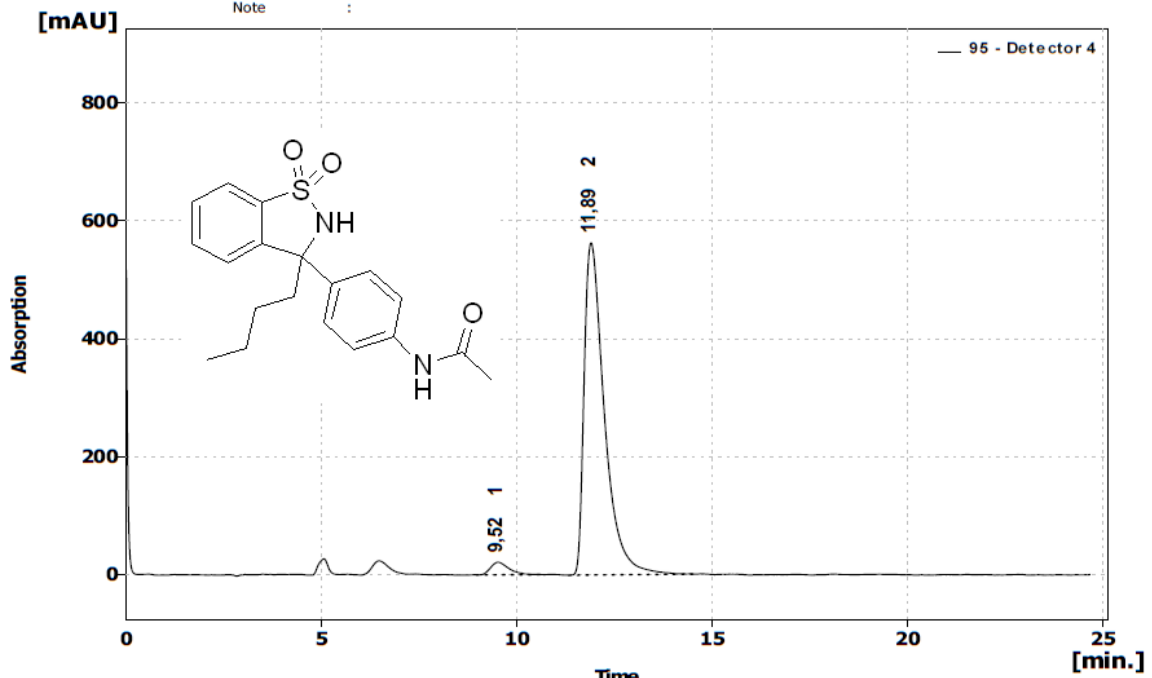
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 28 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	9,258	36270,394	905,731	96,3	95,7	0,67	732	
2	12,758	1393,393	40,911	3,7	4,3	0,57	971	
Total		37663,787	946,643	100,0	100,0			

Column : Chiralpak IA  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

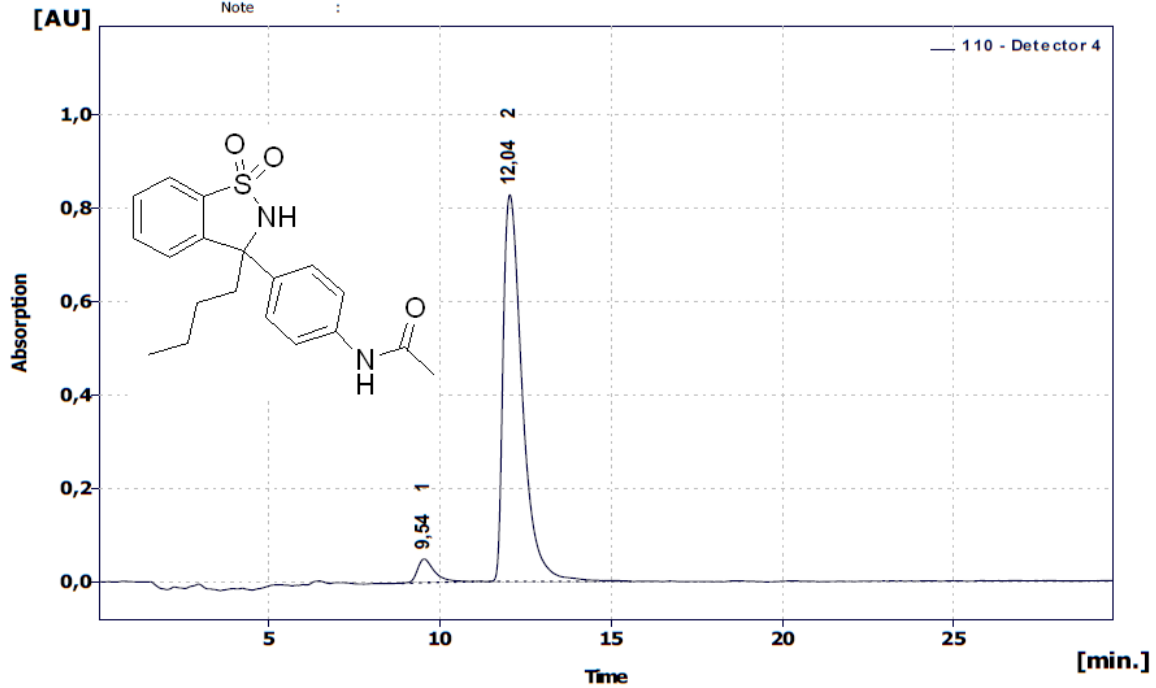
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 54 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	9,517	703,958	21,475	3,3	3,7	0,50	897	
2	11,892	20314,758	563,727	96,7	96,3	0,53	896	
Total		21018,717	585,202	100,0	100,0			

Column : Chiralpak IA  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

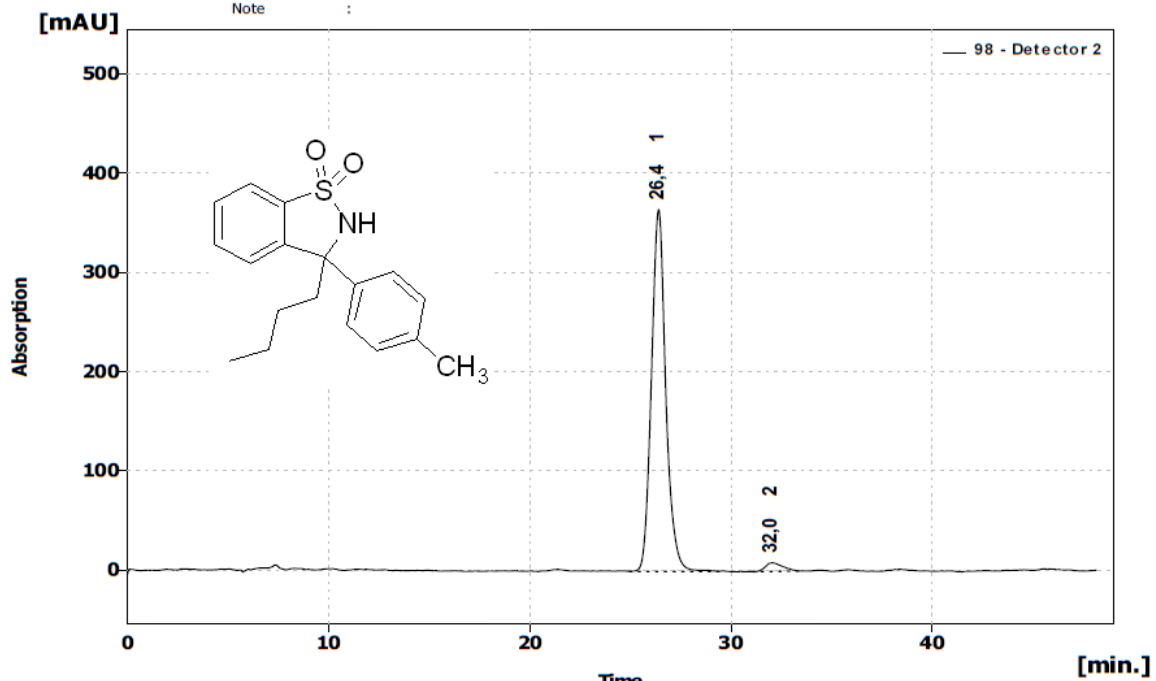
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 54 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	9,542	1766,791	50,851	5,2	5,8	0,51	859	
2	12,042	32156,849	828,193	94,8	94,2	0,58	859	
	Total	33923,640	879,044	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,5 ml/min  
 Note :

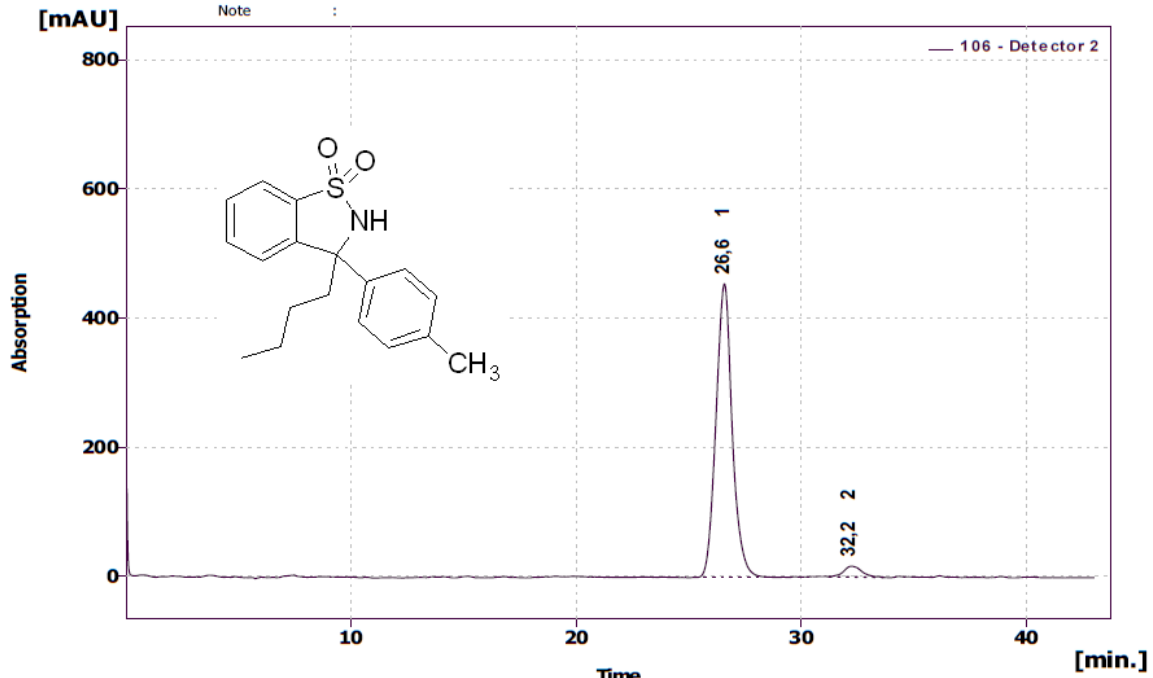
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 31 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	26,408	18090,467	364,718	97,2	97,7	0,74	848	
2	32,025	520,109	8,654	2,8	2,3	0,97	986	
	Total	18610,577	373,372	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,5 ml/min  
 Note :

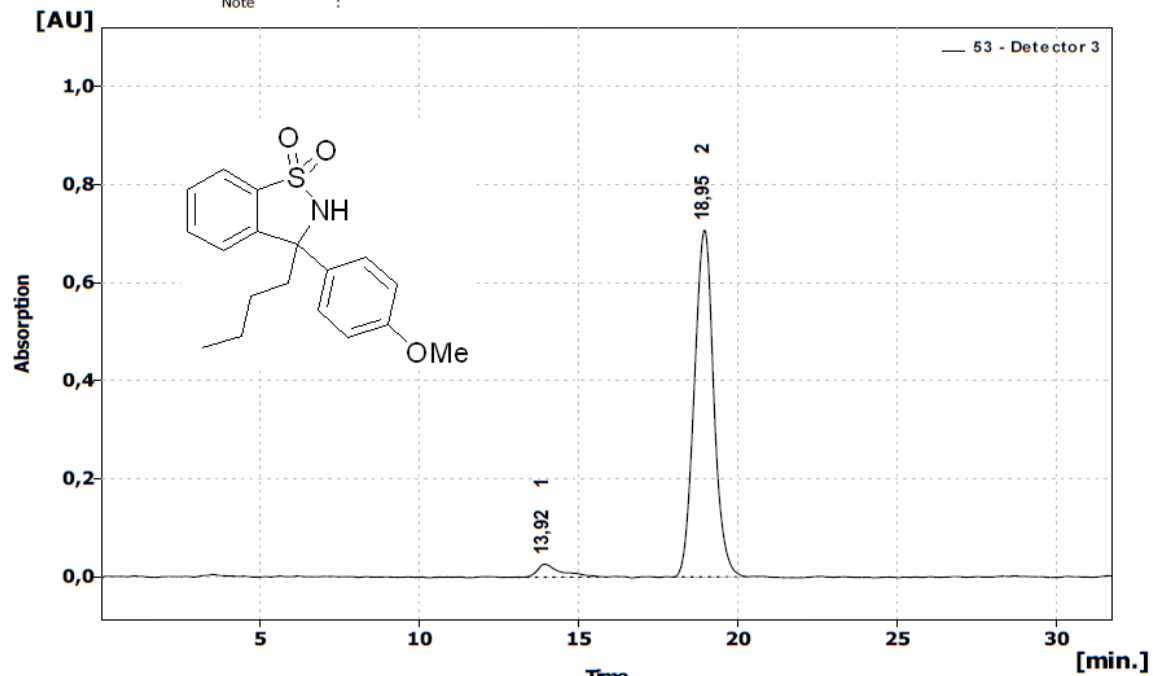
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 31 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	26,592	22872,686	454,694	96,0	96,5	0,76	837	
2	32,217	942,412	16,658	4,0	3,5	0,84	968	
	Total	23815,098	471,352	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

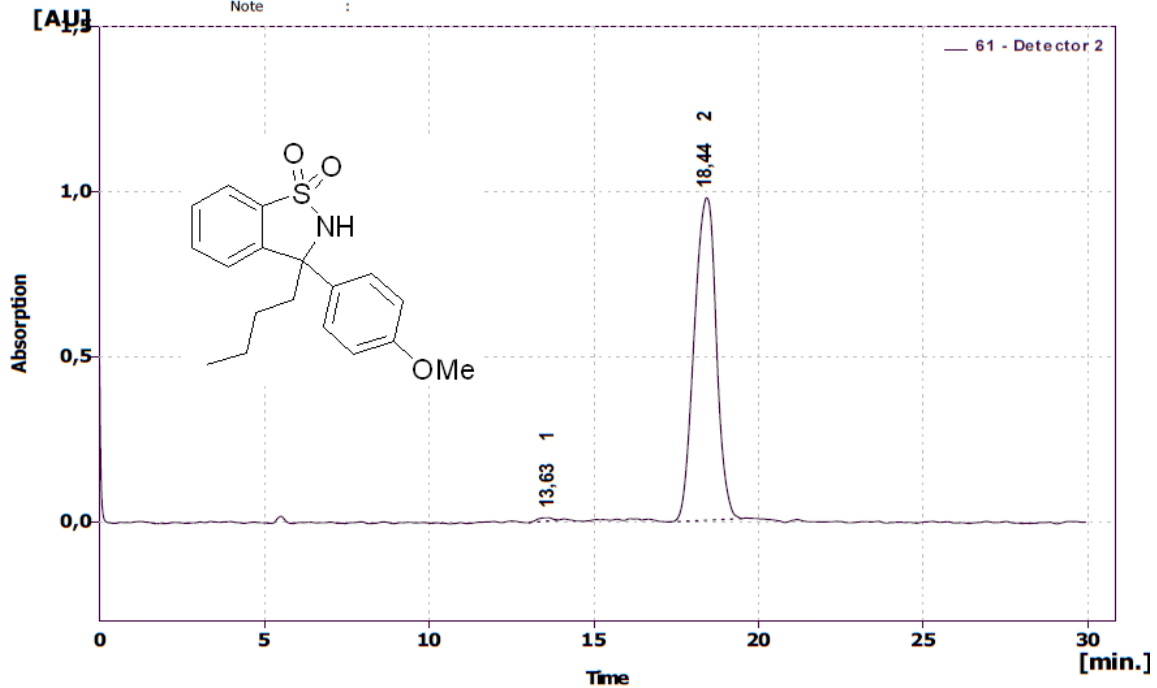
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 61 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	13,917	1406,701	26,389	4,5	3,6	0,65	890	
2	18,950	30008,963	707,176	95,5	96,4	0,66	854	
	Total	31415,663	733,565	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

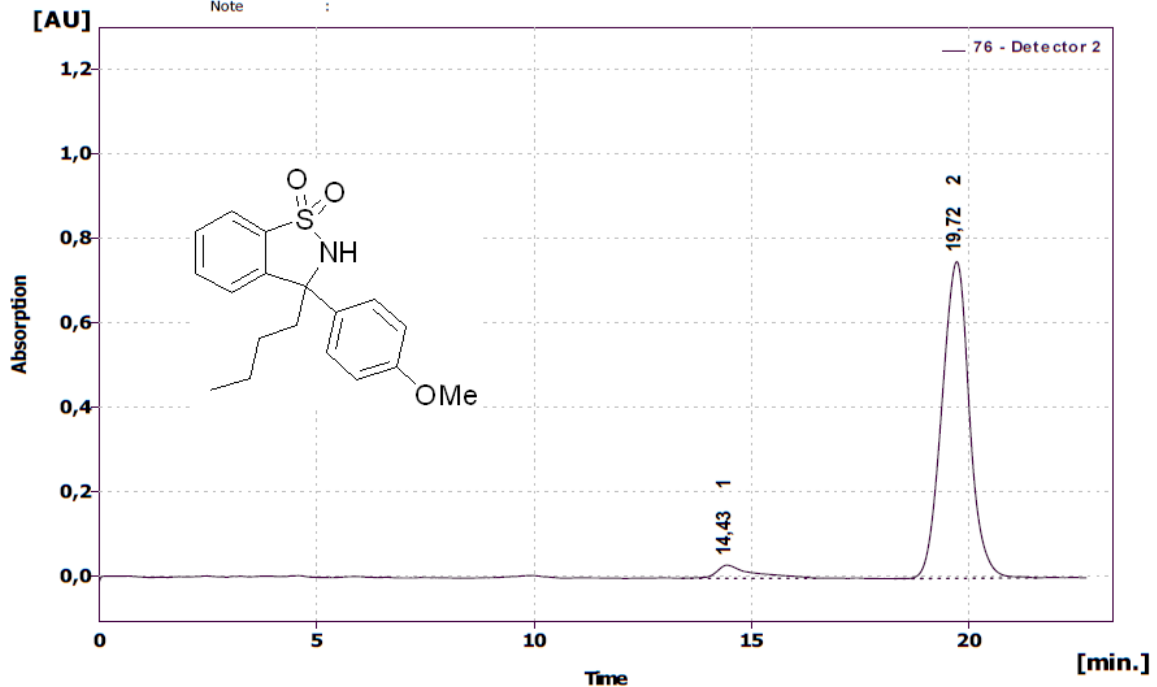
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 61 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	13,633	327,917	9,467	0,7	1,0	0,51	791	
2	18,442	45604,352	976,372	99,3	99,0	0,75	867	
Total		45932,269	985,839	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

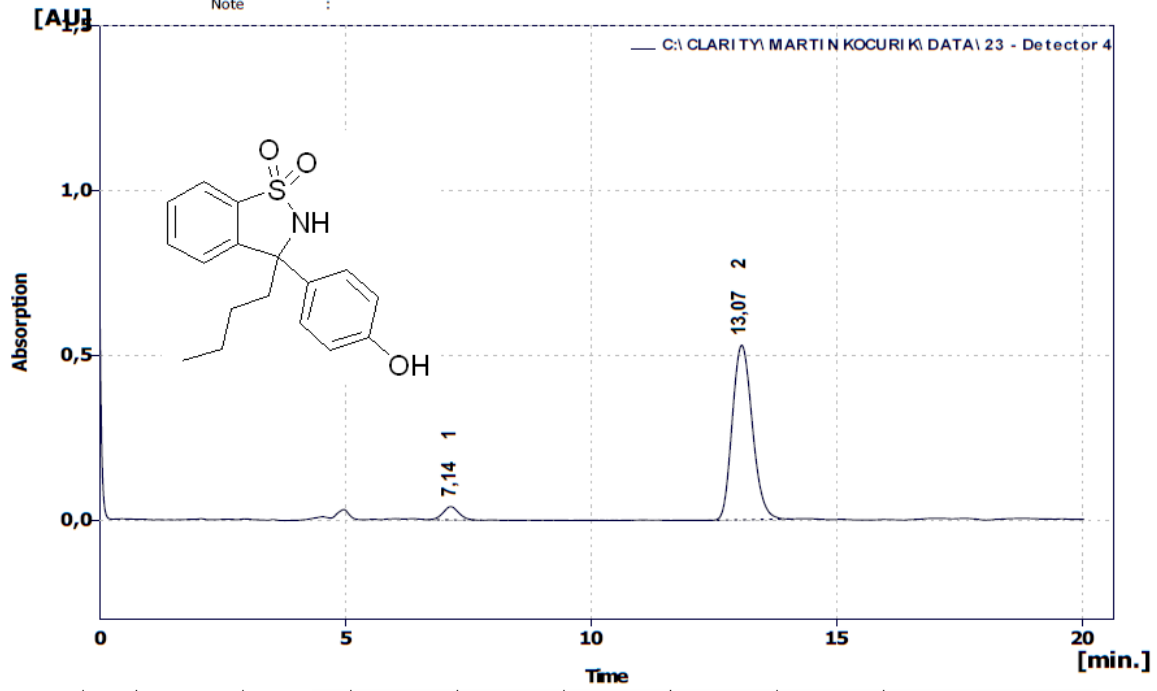
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 61 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	14,425	1812,961	31,050	5,2	4,0	0,68	764	
2	19,717	32973,821	749,222	94,8	96,0	0,68	707	
Total		34786,782	780,272	100,0	100,0			

Column : Chiralpak IA  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

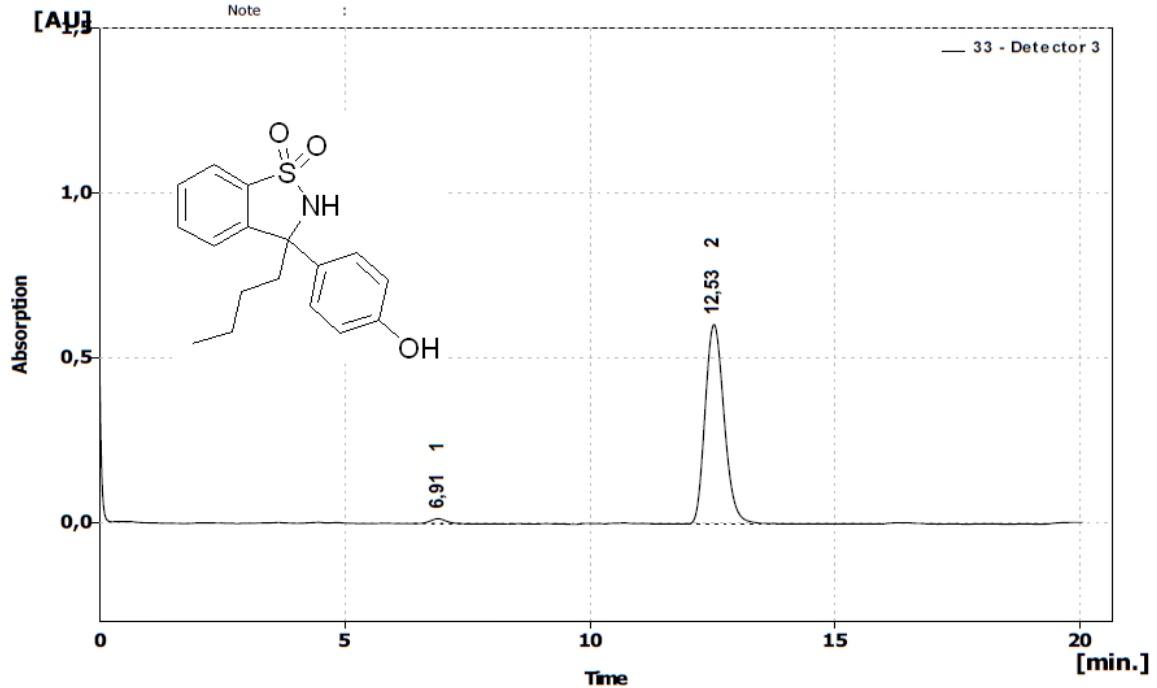
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 54 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	7,142	896,690	40,264	5,6	7,1	0,34	935	
2	13,067	15062,658	529,432	94,4	92,9	0,46	819	
	Total	15959,348	569,696	100,0	100,0			

Column : Chiralpak IA  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

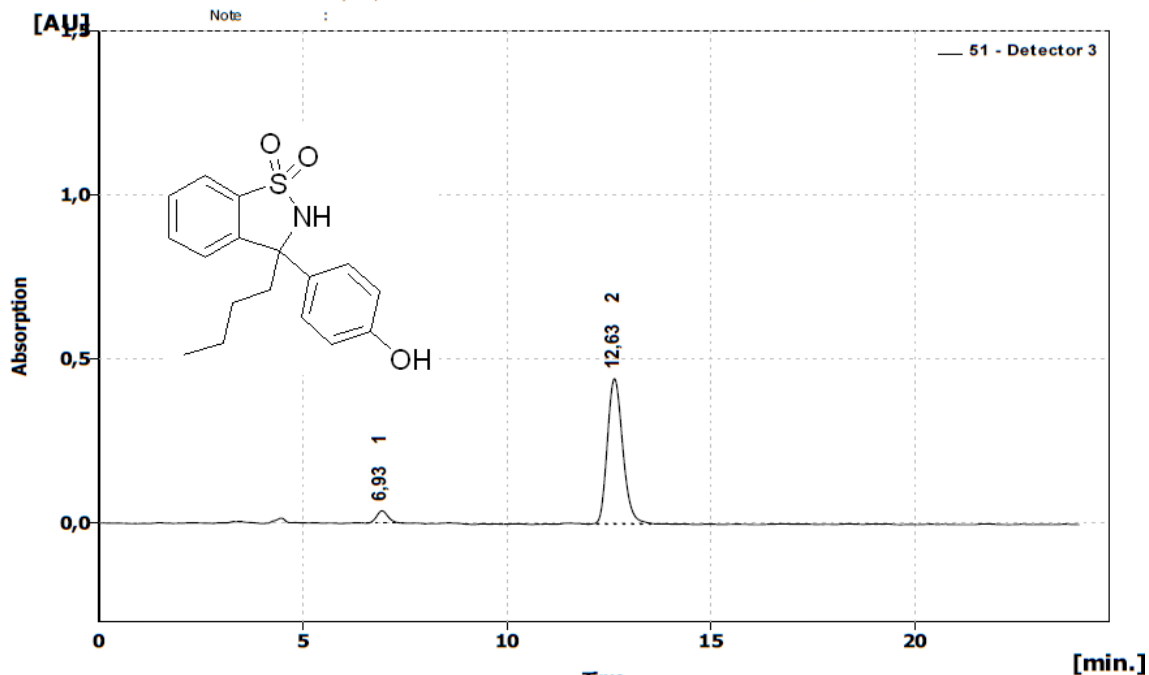
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 54 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	6,908	354,392	15,567	2,1	2,5	0,35	580	
2	12,533	16400,300	605,893	97,9	97,5	0,42	654	
	Total	16754,692	621,461	100,0	100,0			

Column : Chiralpak IA  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

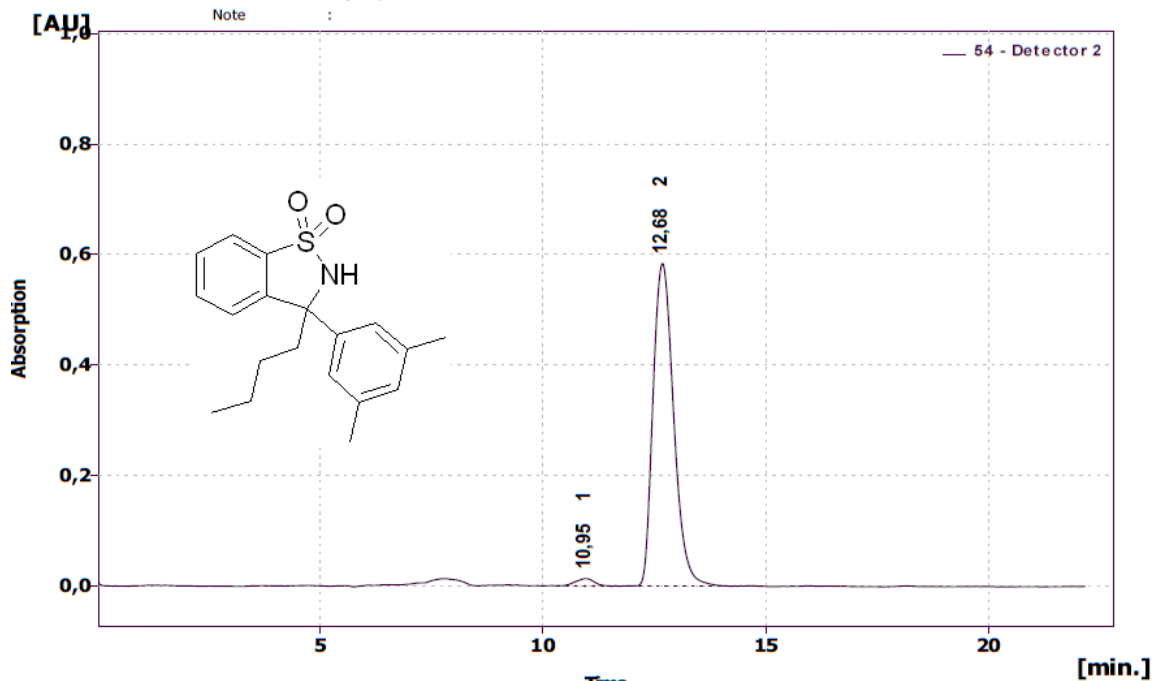
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 54 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	6,933	750,880	37,746	6,0	7,9	0,32	977	
2	12,633	11673,208	442,785	94,0	92,1	0,41	779	
	Total	12424,088	480,531	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,5 ml/min  
 Note :

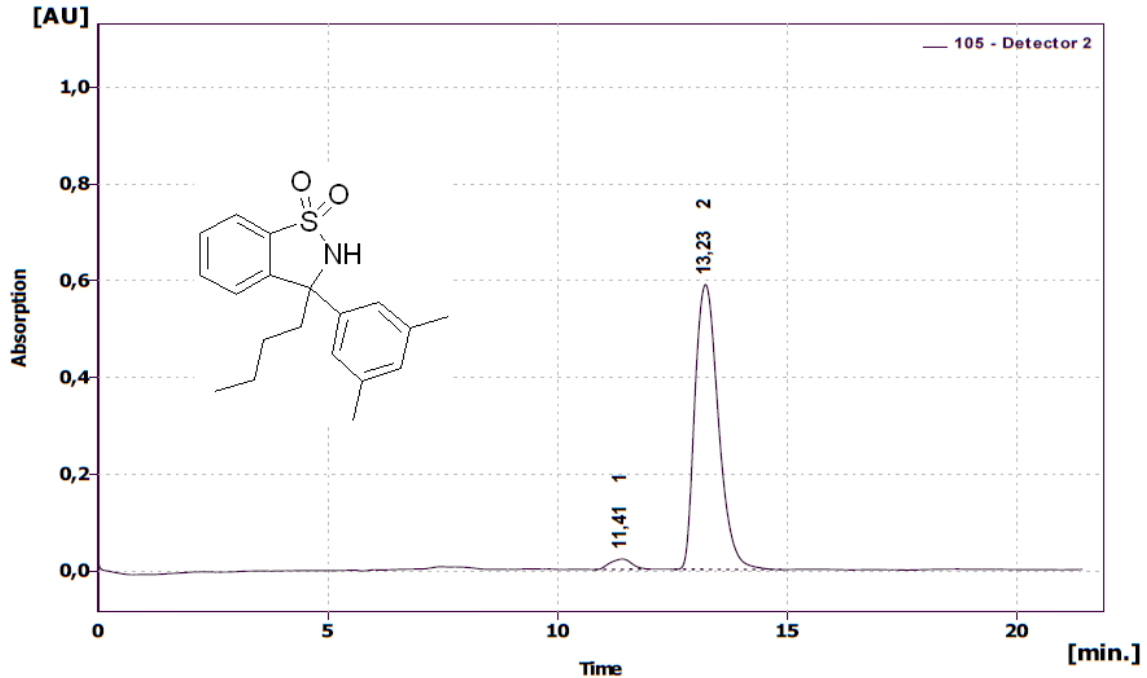
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 30 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	10,950	390,326	13,485	2,0	2,3	0,47	961	
2	12,683	18808,269	584,277	98,0	97,7	0,51	717	
	Total	19198,595	597,762	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,5 ml/min  
 Note :

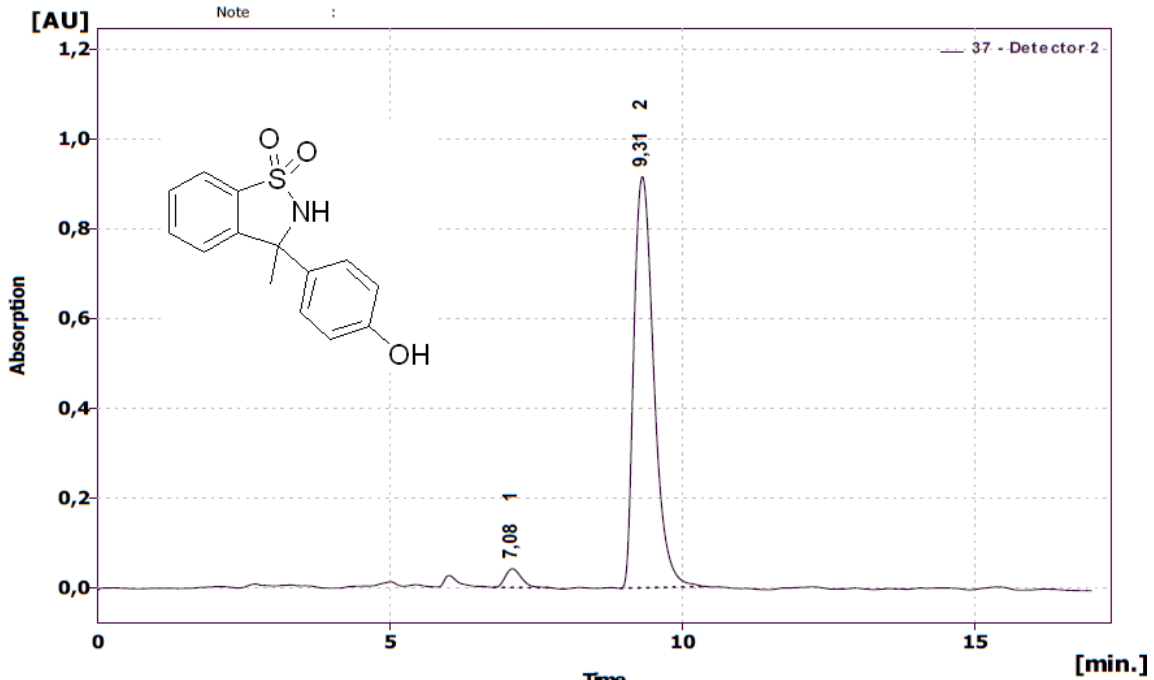
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 30 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	11,408	706,839	21,381	3,3	3,5	0,56	989	
2	13,225	20896,451	588,399	96,7	96,5	0,56	842	
	Total	21603,290	609,780	100,0	100,0			

Column : Chiralpak IA  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

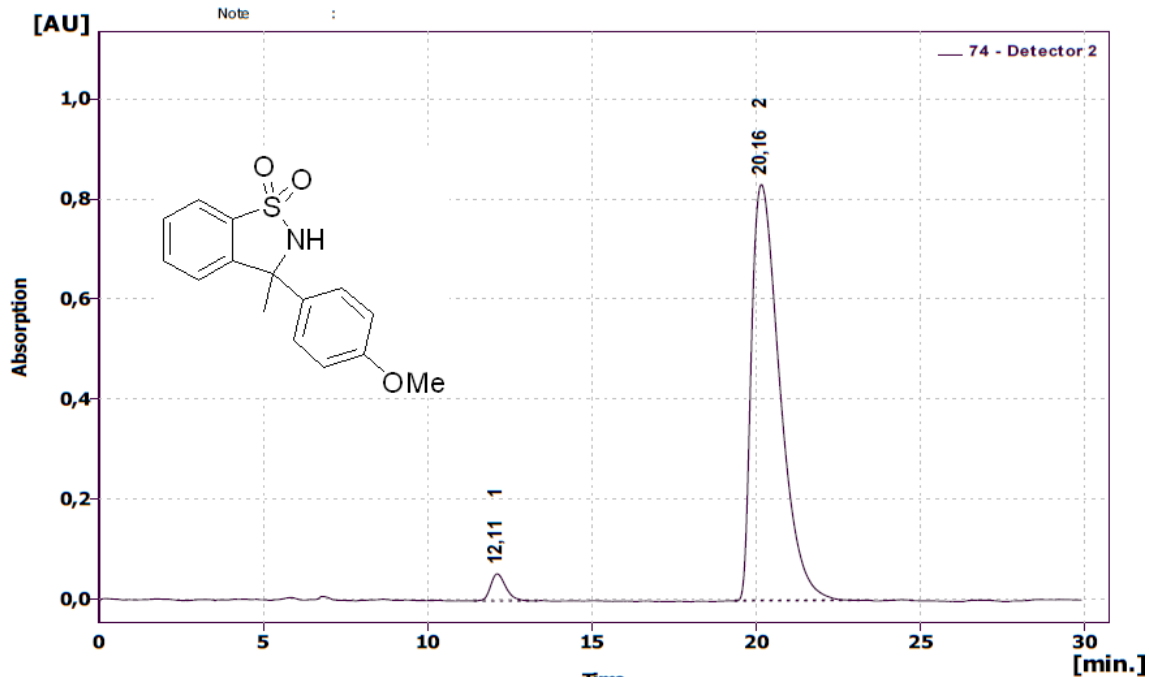
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 54 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	7,083	793,789	41,581	3,5	4,3	0,30	920	
2	9,308	21661,958	915,456	96,5	95,7	0,38	892	
	Total	22455,747	957,037	100,0	100,0			

Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,8 ml/min  
 Note :

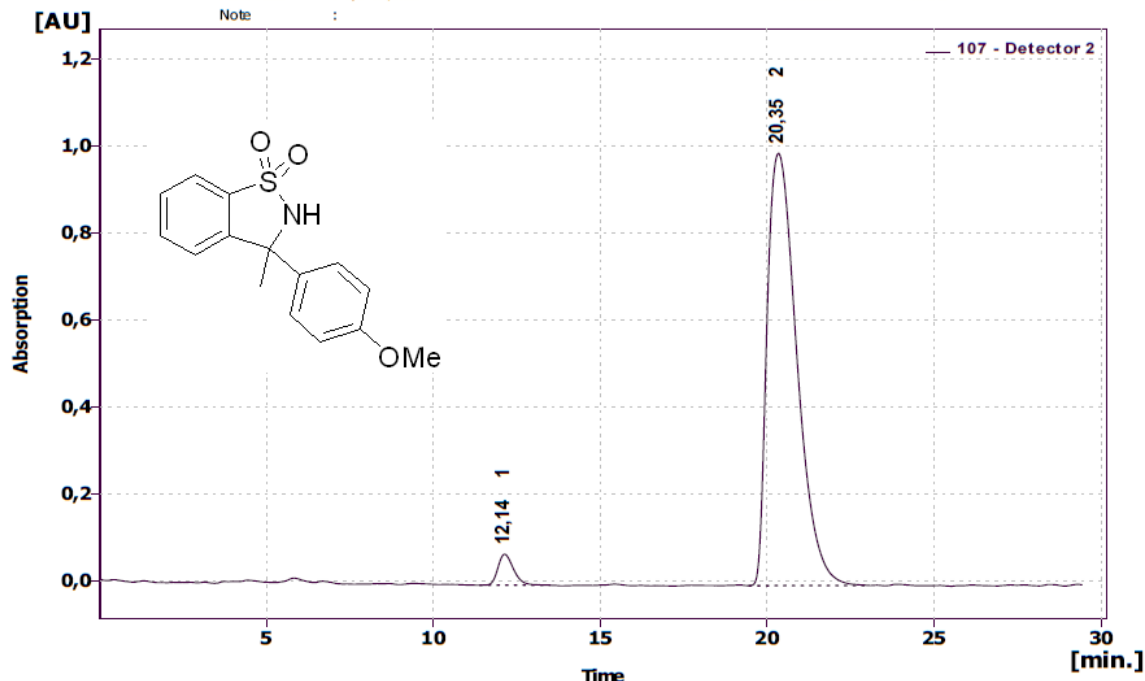
Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 43 bar



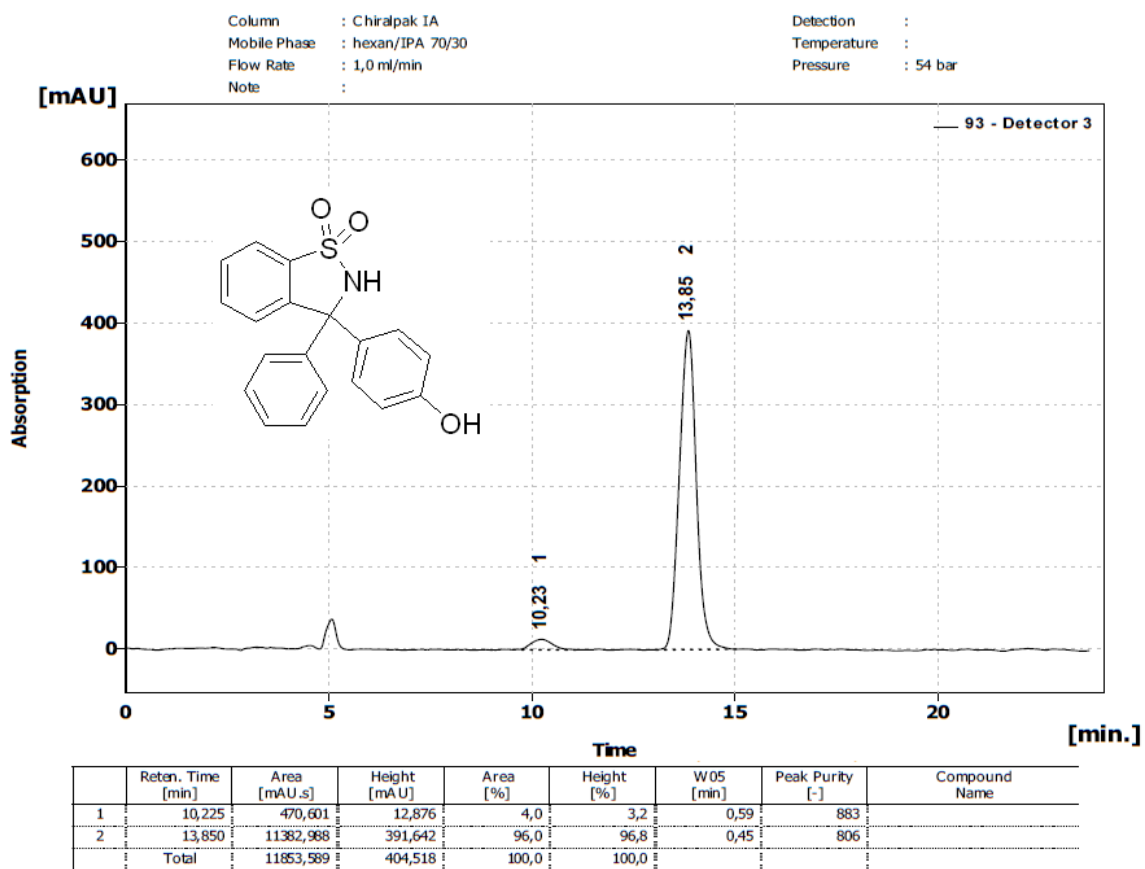
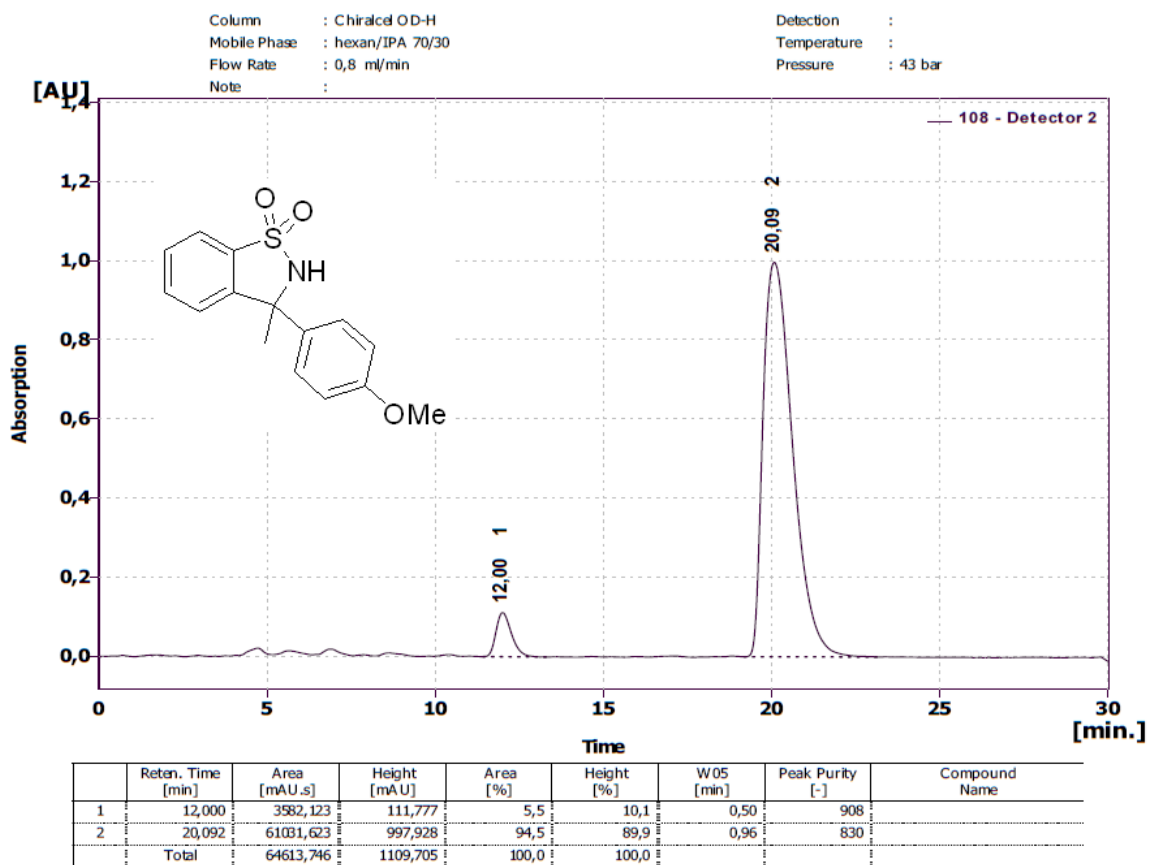
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	12,108	1749,077	54,135	3,4	6,1	0,49	824	
2	20,158	49808,488	831,792	96,6	93,9	0,93	852	
Total		51557,565	885,927	100,0	100,0			

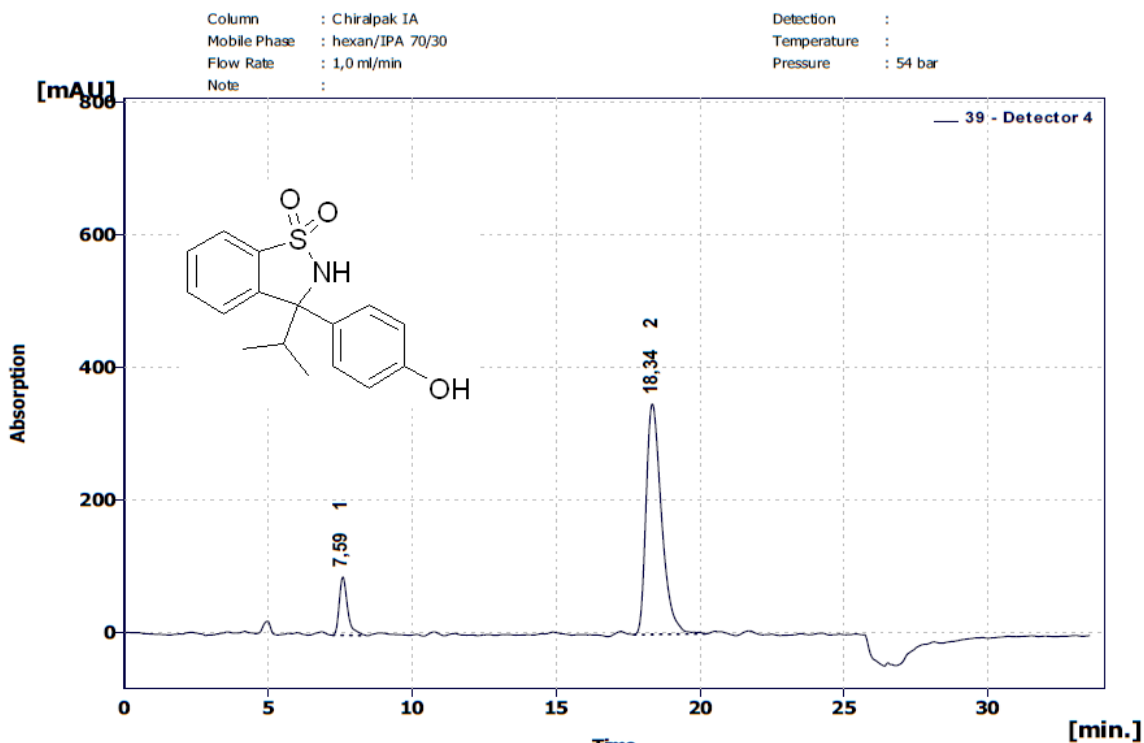
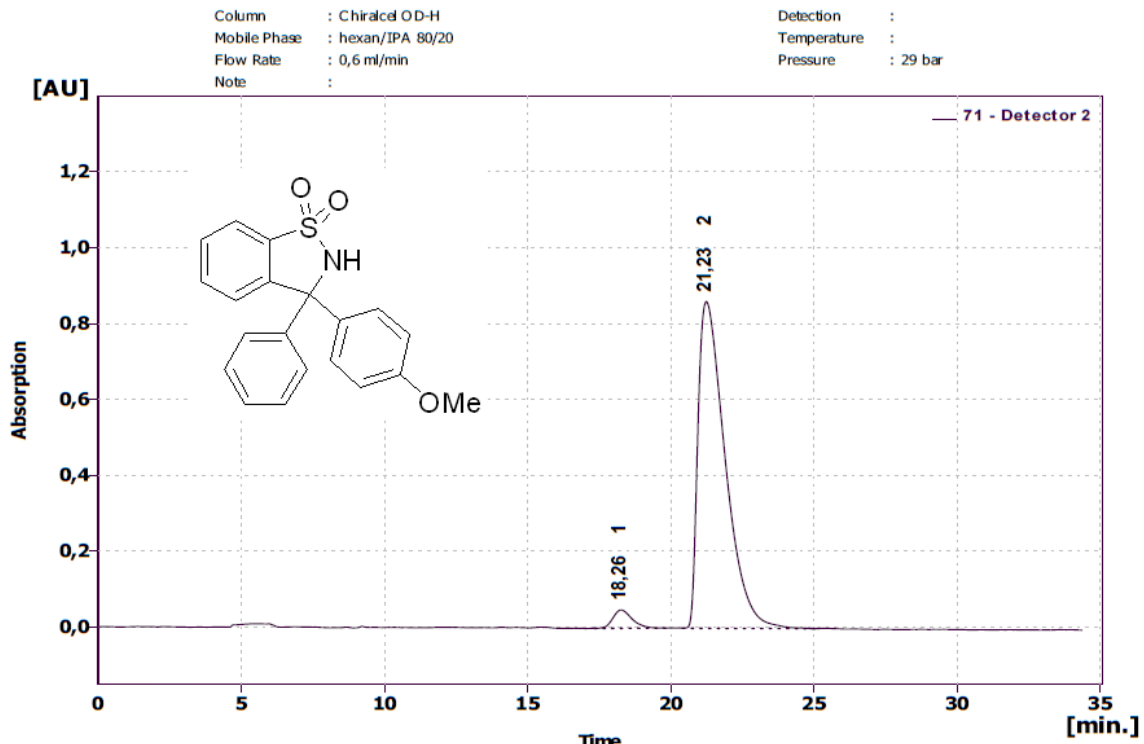
Column : Chiralcel OD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 70/30  
 Flow Rate : 0,8 ml/min  
 Note :

Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 43 bar



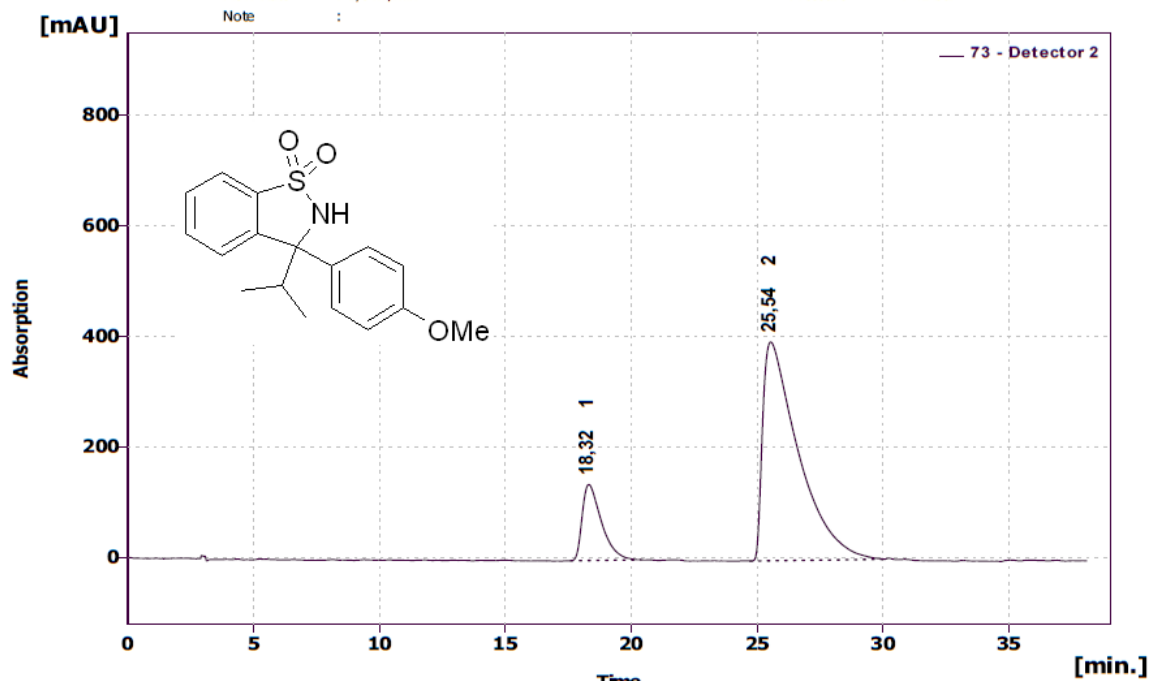
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	12,142	2310,776	71,250	3,6	6,7	0,50	713	
2	20,350	61431,280	994,793	96,4	93,3	0,97	752	
Total		63742,055	1066,042	100,0	100,0			





Column : Chiralpak AD-H  
 Mobile Phase : hexan/IPA 90/10  
 Flow Rate : 1,0 ml/min  
 Note :

Detection :  
 Temperature :  
 Pressure : 41 bar



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	18,317	7307,457	137,449	15,8	25,8	0,82	812	
2	25,542	39035,784	395,848	84,2	74,2	1,47	905	
	Total	46343,241	533,297	100,0	100,0			