

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Jana Kolářová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie

**ASYMETRICKÁ HENRYHO REAKCE NA
BENZENDIKARBALDEHYDECH**

Jana Kolářová

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jana Kolářová**
Osobní číslo: **C14076**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Asymetrická Henryho reakce na benzendikarbaldehydech**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte literární rešerši týkající se použití chirálních měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů pro Henryho reakci a produktů Henryho reakce nitromethanu s benzendikarbaldehydy.
2. Optimalizujte reakční podmínky pro asymetrickou Henryho reakci benzen-1,3-dikarbaldehydu a benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem katalyzovanou měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu.
3. Nalezněte optimální separační techniku a podmínky pro izolaci 1,3-bis(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzenu a 1,4-bis(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzenu.
4. Identifikujte produkty Henryho reakce nitromethanu s benzen-1,2-dikarbaldehydem katalyzované měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:
Rozsah pracovní zprávy:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:
Všechna dostupná chemická literatura.

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

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2017**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 29. 06. 2017

Jana Kolářová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla poděkovat panu doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a trpělivost při zpracování mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat mému příteli Jakobovi Jakoubkovi a rodině za morální podporu.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá asymetrickou Henryho reakcí nitromethanu s benzendikarbaldehydy. Vznikající produkty byly separovány, identifikovány a charakterizovány pomocí spektroskopických metod. V rámci práce byly optimalizovány reakční podmínky uvedených Henryho reakcí za účelem maximalizace výtěžků a maximalizace optické čistoty požadovaných fenylen-bis(nitroethanolů). Výsledky jednotlivých pokusů byly porovnány a byly vyhodnoceny nejvhodnější reakční podmínky pro provedení těchto Henryho reakcí.

KLÍČOVÁ SLOVA

Benzendikarbaldehydy; Enantiomerní přebytek; Henryho reakce; Chiralita; Imidazolidin-4-onové deriváty

ANNOTATION

This bachelor work describes the asymmetric Henry reaction of nitromethane with benzenedicarbaldehydes. The products formed were separated, identified and characterized by means of spectroscopic methods. The reaction conditions of these Henry reactions were optimized with regard to maximization of chemical yields and optical purity of desired phenylene-bis(nitroethanol) derivatives. The results of individual attempts were compared and the most convenient reaction conditions were evaluated.

KEYWORDS

Benzenedicarbaldehydes; Enantiomeric excess; Henry reaction, Chirality; Imidazolidine-4-one derivatives

Obsah

Seznam zkratek	9
Úvod.....	10
1. Teoretická část	11
1.1. Asymetrie a její význam ve farmacii	11
1.2. Asymetrická Henryho reakce	12
1.3. Enantioselektivní katalyzátory pro Henryho reakci	13
1.3.1. Shibasakiho katalyzátory	13
1.3.2. Katalyzátory na bázi chirálních komplexů mědi	14
1.3.2.1. Měďnaté komplexy substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů.....	15
1.4. Henryho reakce na benzen-1,2-dikarbadehydu	21
1.5. Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu a benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem.....	23
2. Experimentální část.....	25
2.1. Obecné postupy	25
2.2. Studium Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu s nitromethanem	25
2.2.1. Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu katalyzovaná triethylaminem – příprava racemátu	25
2.2.2. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu	26
2.2.3. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu	29
2.3. Studium Henryho reakce benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem	31
2.3.1. Henryho reakce benzen-1,4-dikarbaldehydu katalyzovaná triethylaminem – příprava racemátu	31

2.3.2. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,4-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu	31
2.3.3. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,4-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu	35
2.4. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,2-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu	37
3. Výsledky a diskuze	38
3.1. Studium Henryho reakce nitromethanu s benzen-1,3-dikarbaldehydem a 1,4-dikarbaldehydem.....	38
3.1.1. Studium Henryho reakce katalyzované triethylaminem.....	38
3.1.2. Studium Henryho reakce katalyzované měďnatým komplexem (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu	41
3.1.3. Studium Henryho reakce katalyzované měďnatým komplexem (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu.....	44
3.2. Studium Henryho reakce nitromethanu s benzen-1,2-dikarbaldehydem	45
Závěr	47
Literatura.....	48
Přílohy.....	50

Seznam zkratek

Ac	Acyl
BINOL	binaftol
BuLi	butyllithium
de	diastereoizomerní přebytek
DMSO	dimethylsulfoxid
dr	diastereomerní poměr
ee	enantiomerní přebytek
L	ligand
NMR	nukleární magnetická rezonance
PEG-b-PGA	polyethylenglykol-polyglutamová kyselina
TBAB	tetrabutylamonium-bromid
TBAF	tetrabutylamonium-fluorid
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
2,4-DNP	2,4-dinitrofenylhydrazin

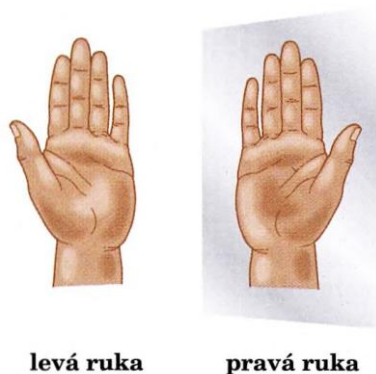
Úvod

Cílem této bakalářské práce bylo provedení literární rešerše týkající se použití chirálních měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů jako enantioselektivních katalyzátorů pro Henryho reakci. Dále měla být studována asymetrická Henryho reakce 1,2-, 1,3- a 1,4-benzendikarbaldehydu s nitromethanem katalyzovaná měďnatými komplexy vybraných imidazolidin-4-onových derivátů. Na základě provedených pokusů měly být identifikovány produkty jednotlivých Henryho reakcí. Dále měla být nalezena optimální separační technika pro izolaci produktů Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu a benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem a měly být optimalizovány reakční podmínky Henryho reakce pro použité katalyzátory.

1. Teoretická část

1.1. Asymetrie a její význam ve farmacii

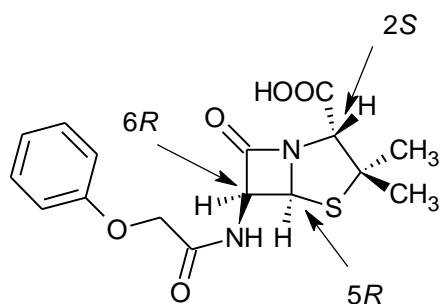
Objekty nebo molekuly, které nejsou ztotožnitelné se svými zrcadlovými obrazy, jsou označovány jako chirální. Tento termín je odvozen ze slova *chiros*, znamenajícího v řečtině slovo ruka. Právě ruce jsou velmi názorným příkladem chirálního objektu (Obrázek 1). Chirální objekt resp. molekula zpravidla nemá prvky symetrie, proto se často označuje jako asymetrická. Tento pojem však není zcela přesný, neboť některé chirální molekuly mohou mít osu symetrie, jako například kyselina L- nebo D-vinná. Chirální objekty však nemohou mít ostatní prvky symetrie, např. rovinu symetrie, která pólí molekulu tak, že jedna polovina je zrcadlovým obrazem druhé poloviny.^{1,2}



Obrázek 1

Chiralita je významnou vlastností mnoha organických sloučenin – je to přímý důsledek tetraedrického uspořádání na sp^3 -hybridizovaném atomu uhlíku. Například většina léčiv a většina molekul v našem organismu je chirální. Chirální sloučeniny existují jako pár neztotožnitelných stereoisomerů, tzv. enantiomerů, z nichž jeden je zrcadlovým obrazem druhého. Ačkoli enantiomery chirálních sloučenin mají stejné fyzikálně-chemické vlastnosti (vůči achirálním molekulám a fyzikálním veličinám), liší se obvykle vlastnostmi biologickými.¹

Chirální sloučeniny v podobě jednoho enantiomeru lze získat jednak izolací přímo z rostlin nebo bakterií, popř. modifikací jejich struktury, ostatní pak lze získat pouze synteticky. Příkladem může být Penicilin V (Obrázek 2), antibiotikum izolované z plísně *Penicillium notatum*, který má na stereogenních centrech konfiguraci 2S,5R,6R. Jeho opačný enantiomer se v přírodě nevyskytuje, ale lze jej připravit synteticky. Z hlediska antimikrobiálního působení je však v podstatě neúčinný.¹



Obrázek 2

Na rozdíl od chirálních látek pocházejících z přírodních zdrojů jsou čistě syntetické chirální sloučeniny v naprosté většině případů získávány jako racemáty. Tento racemát je pak nutné dělit na jednotlivé enantiomery, což často bývá náročná a velmi ztrátová operace. Jinou alternativou, jak lze syntetické chirální sloučeniny získat v neracemické formě, je využití asymetrické syntézy. V rámci jednotlivých metod asymetrické syntézy se v současnosti nejvíce uplatňuje především enantioselektivní katalýza. Ta spočívá v transformaci achirálních reaktantů na chirální neracemické produkty prostřednictvím enantioselektivního katalyzátoru, tj. katalyzátoru, který je sám o sobě chirální molekulou ve formě čistého enantiomeru. Mezi významné organické reakce, pro které lze úspěšně aplikovat enantioselektivní katalyzátor, patří například asymetrická Henryho reakce.

1.2. Asymetrická Henryho reakce

Henryho neboli nitroaldolová reakce je jednou z klasických reakcí velmi využívaných v organické syntéze. Byla popsána v roce 1895 francouzským chemikem Luisem Henrym.³ Význam této reakce lze spatřovat ve vzniku vazby C–C. Jedná se o adiční reakci nukleofilu generovaného z nitroalkanu s karbonylovou sloučeninou jako elektrofilem, (Schéma 1). Výsledkem této reakce je β -nitroalkohol, což je univerzálně využitelný meziprodukt v organické syntéze.^{4,5} U aromatických aldehydů snadno probíhá eliminace a vznikají nitroalkeny, které snadno polymerují.⁶

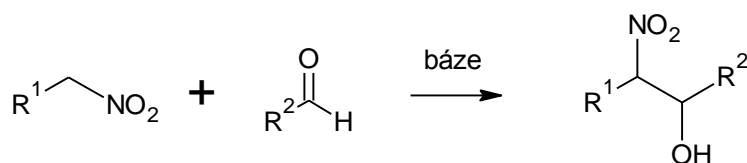
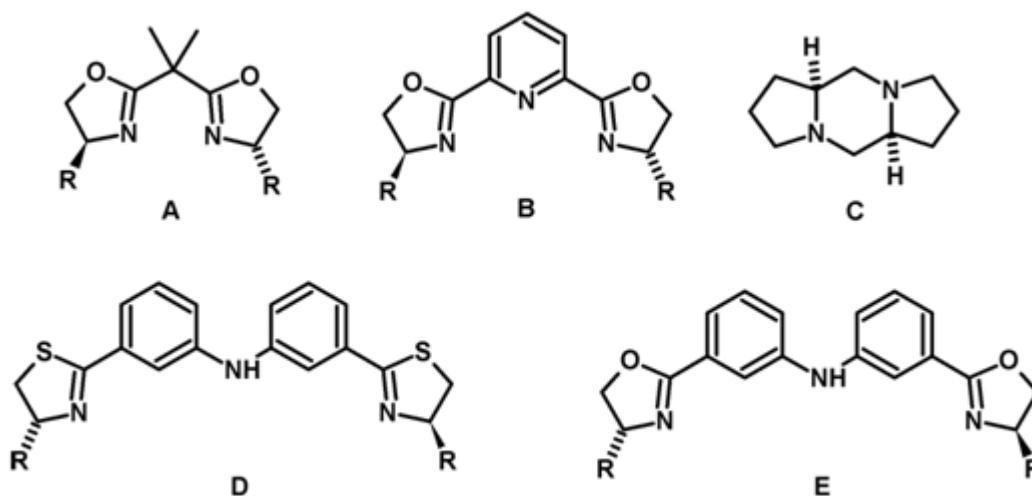


Schéma 1: Henryho reakce

První asymetrická Henryho reakce byla popsána v roce 1992 Shibasakim.⁵ K vytvoření definovaného stereogenního centra je potřeba použití chirálního katalyzátoru, jejichž vývoj se stal v posledních letech předmětem velkého množství studií.^{7–12,16–23} Význam přípravy chirálních β -nitroalkoholů s definovanou konfigurací na stereogenních centrech spočívá především v jejich využití pro přípravu farmaceutických substancí.³

1.3. Enantioselektivní katalyzátory pro Henryho reakci

Dělení enantioselektivních katalyzátorů vhodných pro asymetrickou Henryho reakci je možné dle typu užitého katalyzátoru na organokatalýzu, biokatalýzu a katalýzu komplexy kovů s chirálními ligandy. Nejpropracovanější metodou je katalýza komplexy kovů s chirálními ligandy, kdy se jako kovy používají lanthanoidy, Zn, Co, Cr, Ni a Cu. Mezi nejvýznamnější a nejčastěji používané katalyzátory patří měďnaté komplexy, a to z důvodů jejich nízké ceny, minimální toxicity a velmi vysoké enantioselektivity.¹² Měďnatý ion vytváří silnou koordinační vazbu s dusíkatými ligandy, jako jsou například bis(oxazoliny), bis(thiazoliny), diaminy, aminosulfoxidy, imidazolinony, imidazolidinony a mnoho dalších (Obrázek 3).⁸

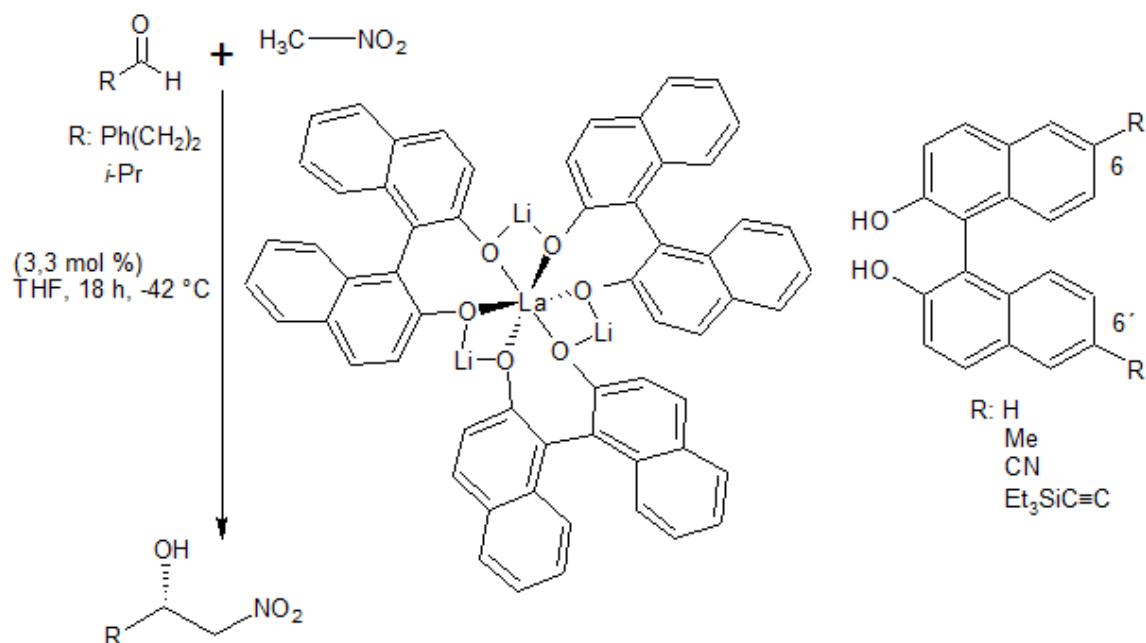


Obrázek 3: Příklady ligandů: **A)** bis(oxazolin), **B)** tridentátní pyridin-bis(oxazolin), **C)** chirální diamin, **D)** tridentátní bis(thiazolin), **E)** tridentátní bis(oxazolin).

1.3.1. Shibasakiho katalyzátory

Shibasakiho katalyzátory patří mezi jedny z prvně studovaných enantioselektivních katalyzátorů Henryho reakce. V těchto katalyzátorech se vyskytují kovy vzácných zemin, které jsou koordinovány na alkalické alkoholáty chirálního BINOLu. První generace Shibasakiho katalyzátoru se skládala z lanthanu se třemi bidentátními ligandy BINOLu a ze

tří alkalických kovů lithia. Lanthan se chová jako Lewisova kyselina a BINOL-Li se chová jako Brønstedova báze.⁹

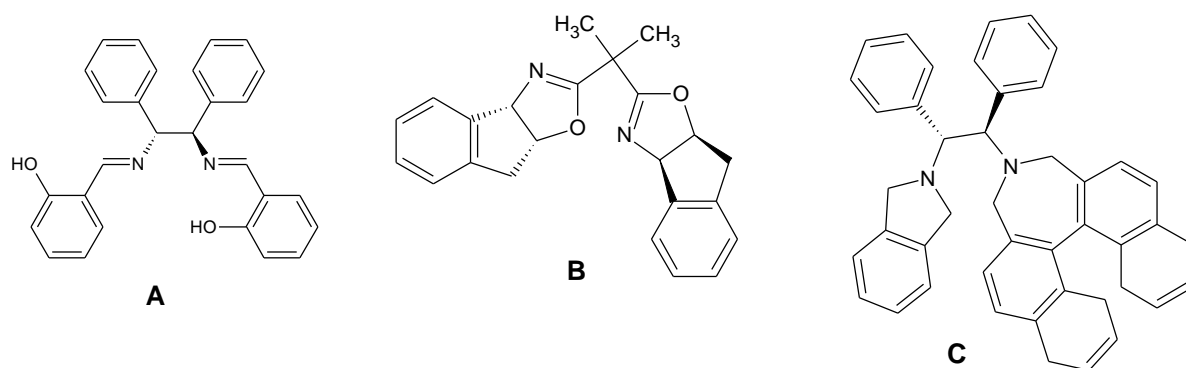


Obrázek 4: Henryho reakce katalyzovaná původním Shibasakiho katalyzátorem (vlevo); modifikovaný BINOL (vpravo)

Další vylepšení katalytických vlastností těchto katalyzátorů bylo dosaženo zavedením různých substituentů do pozic 6 a 6' BINOLu, a to především skupiny CN resp. $\text{Et}_3\text{SiC}\equiv\text{C}$ (Obrázek 4).¹⁰ V následující práci bylo zjištěno, že přidáním vody a BuLi do reakčního prostředí, vedoucí ke vzniku hydroxidu lithného, byl získán více aktivní katalyzátor, což mělo za následek zkrácení reakční doby Henryho reakce.¹¹

1.3.2. Katalyzátory na bázi chirálních komplexů mědi

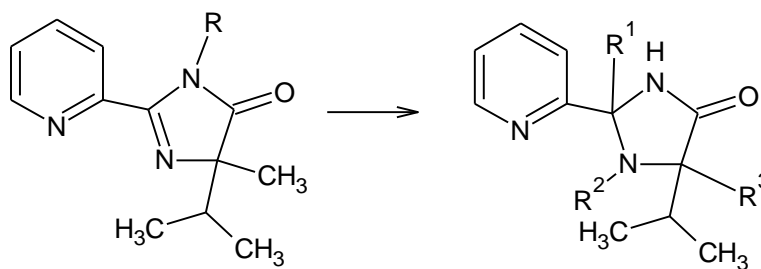
Jak již bylo řečeno, nejpoužívanějšími enantioselektivními katalyzátory Henryho reakce jsou chirální komplexy mědi. Vysoká účinnost měďnatých komplexů ve srovnání s např. zinečnatými nebo kobaltnatými komplexy byla názorně popsána ve velmi významné práci Evanse.¹² Nejúčinnější měďnaté komplexy obsahují ve své struktuře chirální ligandy: bisoxazoliny, bisoxazolidiny, C_2 -symetrické diaminy, pyridinové deriváty, chirální Schiffovy báze, vybrané alkaloidy, heterocyklické ligandy a mnoho dalších (Obrázek 5).¹³



Obrázek 5: A: chirální iminový ligand, B: bisoxazolinový ligand, C: diaminový ligand

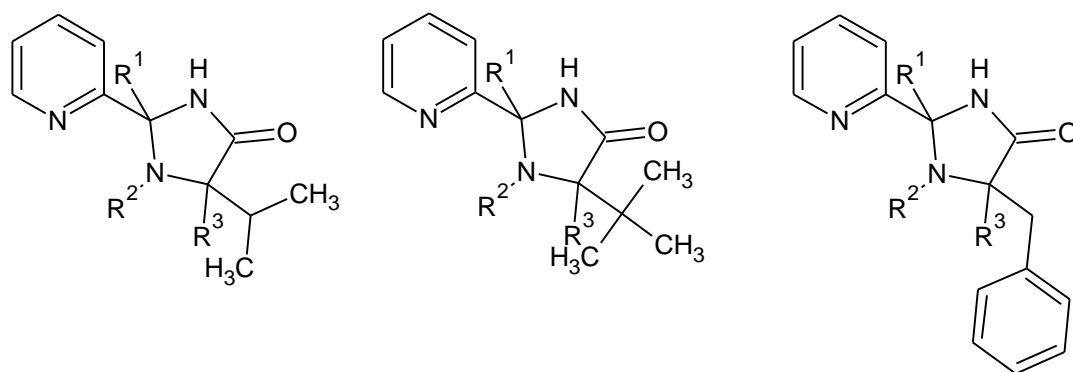
1.3.2.1. Měďnaté komplexy substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů

Měďnaté komplexy chirálních imidazolidin-4-onů patří mezi jedny z nejučinnějších enantioselektivních katalyzátorů Henryho reakce. Byly vyvinuty na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice. Předchůdci těchto katalyzátorů byly měďnaté komplexy 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony.¹⁴ Imidazolinony jsou známy především jako vysoce selektivní a málo toxické herbicidy.¹⁵ Jako první byly připraveny měďnaté komplexy odvozené od 4-isopropyl-4-methyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů, které však Henryho reakci katalyzovaly s nízkou enantioselektivitou (do 19 % ee). Proto byly imidazolin-4-ony modifikovány na imidazolidin-4-ony (Obrázek 6), což vedlo ke zvýšení enantioselektivity jejich měďnatých komplexů. Díky sp^3 konfiguraci na uhlíku v poloze 2- jsou imidazolidin-4-ony méně rigidní než substituované 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony.¹⁶ Studované 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony obsahují dvě stereogenní centra.³



Obrázek 6

V následujících pracích byly připraveny deriváty 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů, které v poloze 5- imidazolidin-4-onového cyklu obsahovaly isopropylovou, *tert*-butylovou a benzylovou skupinu (Obrázek 7).¹⁶⁻¹⁸



Obrázek 7

Jejich syntéza byla provedena kondenzační reakcí pyridin-2-karbaldehydu případně 2-acetylpyridinu s opticky čistým 2-aminoalkanamidem za kyselé katalýzy (Schéma 2). Při této reakci vzniká v poloze 2- imidazolidin-4-onového cyklu nové stereogenní centrum, a proto byly tyto produkty získány jako směs diastereoizomerů. Jednotlivé diastereoizomery byly děleny pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s příslušnou mobilní fází a byly tak získány opticky čisté deriváty.^{16, 17}

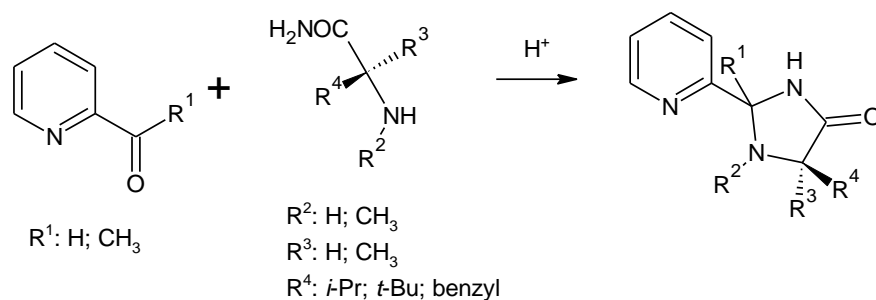
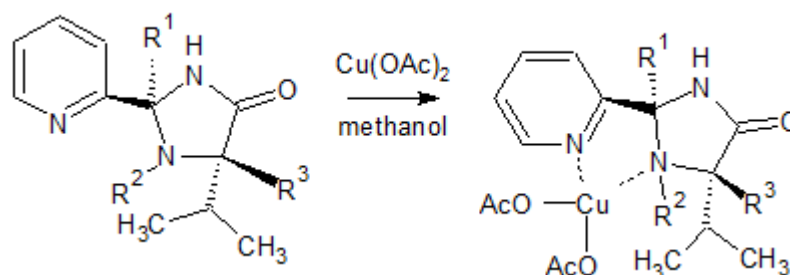


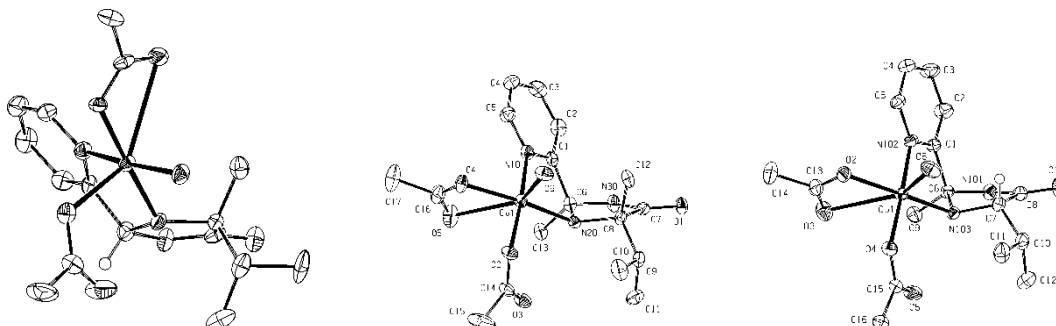
Schéma 2: Příprava 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onového skeletu

Měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů lze připravit reakcí daného ligandu s octanem měďnatým v methanolu při laboratorní teplotě (Obrázek 8).¹⁶



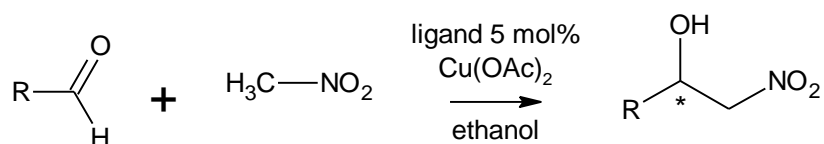
Obrázek 8: Příprava měďnatého komplexu 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu

V třech případech se podařilo izolovat komplex v monokrystalické formě a mohla tak být provedena jejich rentgenostrukturní analýza (Obrázek 9). V případě většiny měďnatých komplexů však byly měďnaté komplexy připravovány *in situ* reakčního prostředí.¹⁶⁻¹⁸



Obrázek 9

Připravené měďnaté komplexy substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů byly testovány jako enantioselektivní katalyzátory asymetrické Henryho reakce. Jako výchozí látky byly použity různě substituované alifatické i aromatické aldehydy s nitromethanem. Henryho reakce byla provedena v ethanolu za katalýzy nejčastěji 5 mol % měďnatého komplexu. (Schéma 3). V případě nitroethanu probíhala Henryho reakce pomaleji, a proto bylo nutné prodloužit reakční čas.¹⁶



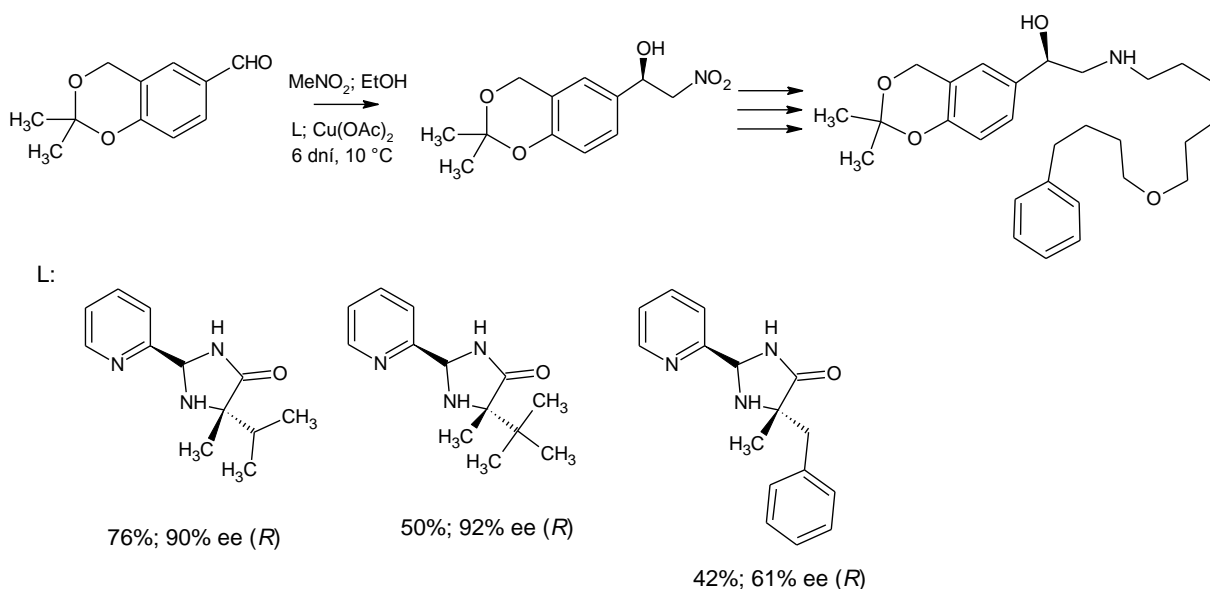
R: Ph; 2-OCH₃C₄H₆; 4-ClC₄H₆; 4-FC₄H₆; 4-PhC₄H₆; 2-NO₂C₄H₆; 4-BrC₄H₆; 4-CNC₄H₆; 4-NO₂C₄H₆; cyklohexyl; *n*-Bu; *t*-Bu

Schéma 3: Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná měďnatými komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů

Bylo zjištěno, že enantiokatalytická aktivita těchto katalyzátorů je ovlivněna především substitucí na stereogenních centrech imidazolidin-4-onového cyklu. Výrazný vliv má hlavně sterické působení alkyly v pozici 5-. Dále bylo zjištěno, že měďnaté komplexy odvozené od ligandů s *anti* uspořádáním jsou obecně účinnějšími katalyzátory v porovnání s komplexy odvozených od ligandů se *syn* uspořádáním. Zavedení methylskupiny do polohy 2- vedlo k nepatrnému snížení enantioselektivity, avšak u benzylové série byla enantioselektivita ligandů se *syn* resp. *anti* uspořádáním prakticky srovnatelná. Vysoký pokles

enantioselektivity byl pozorován u ligandu se zavedenou methylskupinou na atomu dusíku v poloze 1- imidazolidin-4-onového cyklu (z 92% na 15% ee).^{16,17}

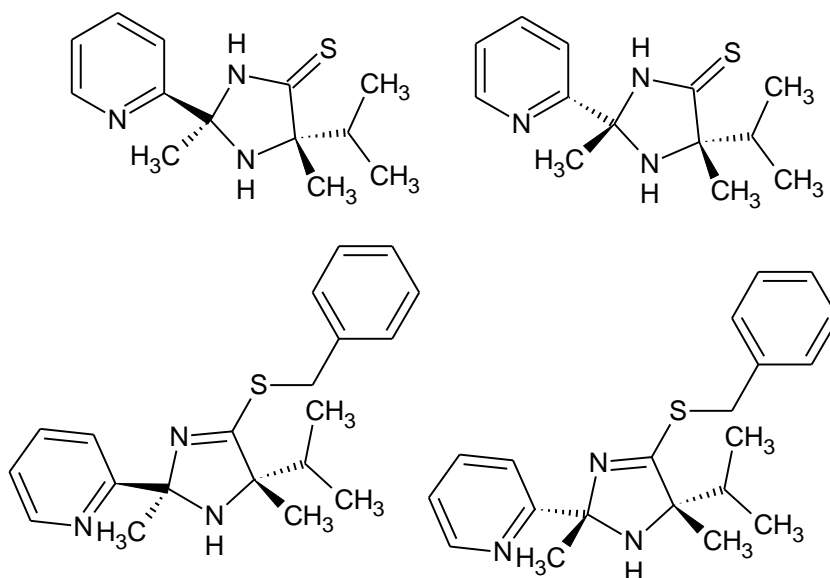
Nejúčinnější komplexy byly použity pro přípravu důležitých intermediátů léčiv například (*R*)-Salmeterolu (Obrázek 10), kde bylo dosaženo až 92% ee. Chemický výtěžek byl 50 %.¹⁷ Salmeterol je dlouhodobě působící β_2 adrenergní agonista receptoru, používaný k prevenci symptomů chronické obstrukční plicní nemoci a astmatu.¹⁹ V jiné práci byl připraven intermediát léčiva Fosamprenavir, který je používán jako inhibitor reverzní transkriptázy. Prekurzorem jeho syntézy jsou *N*-chráněné (2*S*,3*R*)- nebo (2*S*,3*S*)-2-amino-1-fenyl-3-hydroxy-4-nitrobutany. Při katalýze měďnatým komplexem (2*S*,5*R*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu byl připraven (2*S*,3*R*)-izomer s výtěžkem 89 % a diastereoizomerním přebytkem 80 % de. Při katalýze (2*S*,3*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu byl naopak připraven (2*S*,3*S*)-izomer s výtěžkem 94 % a excelentním diastereoizomerním přebytkem 98 % de.²⁰



Obrázek 10

Kromě měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů byly rovněž připraveny a studovány měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů (Obrázek 11), které vznikly isolobální záměnou kyslíku imidazolidin-4-onového cyklu za síru. Jejich příprava byla provedena opět kondenzační reakcí za kyselá katalýzy, kdy výchozí látkou byl (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid a 2-acetylpyridin. Vzniklá směs diastereoizomerů byla úspěšně separována chromatograficky. Připravené imidazolidin-4-thiony byly stabilní vůči vzdušnému kyslíku i ve vodném prostředí, ale v kyselém prostředí docházelo k jejich epimeraci. Katalytická aktivita měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů byla opět studována na asymetrické Henryho reakci. Aby mohly být vzájemně porovnány

katalytické parametry, byly použity stejné aldehydy a stejné reakční podmínky jako v případě studia měďnatých komplexů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů. Bylo zjištěno, že enantioselektivita jak kyslíkatých tak i sirných forem komplexů je téměř srovnatelná. Měďnatý komplex cis formy sirného ligandu vykazoval vysokou enantioselektivitu (50–94% ee), čímž se liší od enantioselektivity analogického měďnatého komplexu 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu.²¹



Obrázek 11: Připravené imidazolidin-4-thionové ligandy

Aplikační potenciál výše uvedených homogenních katalyzátorů je limitován nemožností jejich recyklace. Tato nevýhoda se zpravidla řeší zakotvením homogenního katalyzátoru na vhodný nosič. Vhodným nosičem mohou být jak organické polymery tak i rozdílné typy anorganických materiálů.³ Použití recyklovatelných katalyzátorů snižuje náklady na technologické procesy, a také snižuje dopady výroby na chemické prostředí.²²

V následujících studiích byly proto připraveny měďnaté komplexy (pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů, které byly imobilizovány na polymerní nosič. Jedna ze studií využívá jako nosiče blokový kopolymer α -methoxypoly(ethylenglykol)-b-poly(L-glutamové kyseliny), na jejíž měďnatou sůl byl nakoordinován ligand - 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (Schéma 4). Takto připravené katalyzátory katalyzovaly Henryho reakci substituovaných aldehydů s nitromethanem s vysokými chemickými výtěžky (70–98 %) a vysokou enantioselektivitou (61–92% ee). Na rozdíl od klasického komplexu ligandu s octanem měďnatým může být tento polymerní komplex snadno izolován z reakční směsi a může být znovu použit. Byla provedena jeho sedminásobná recyklace a znovupoužití bez ztráty vysoké enantioselektivity a jeho katalytické aktivity.²²

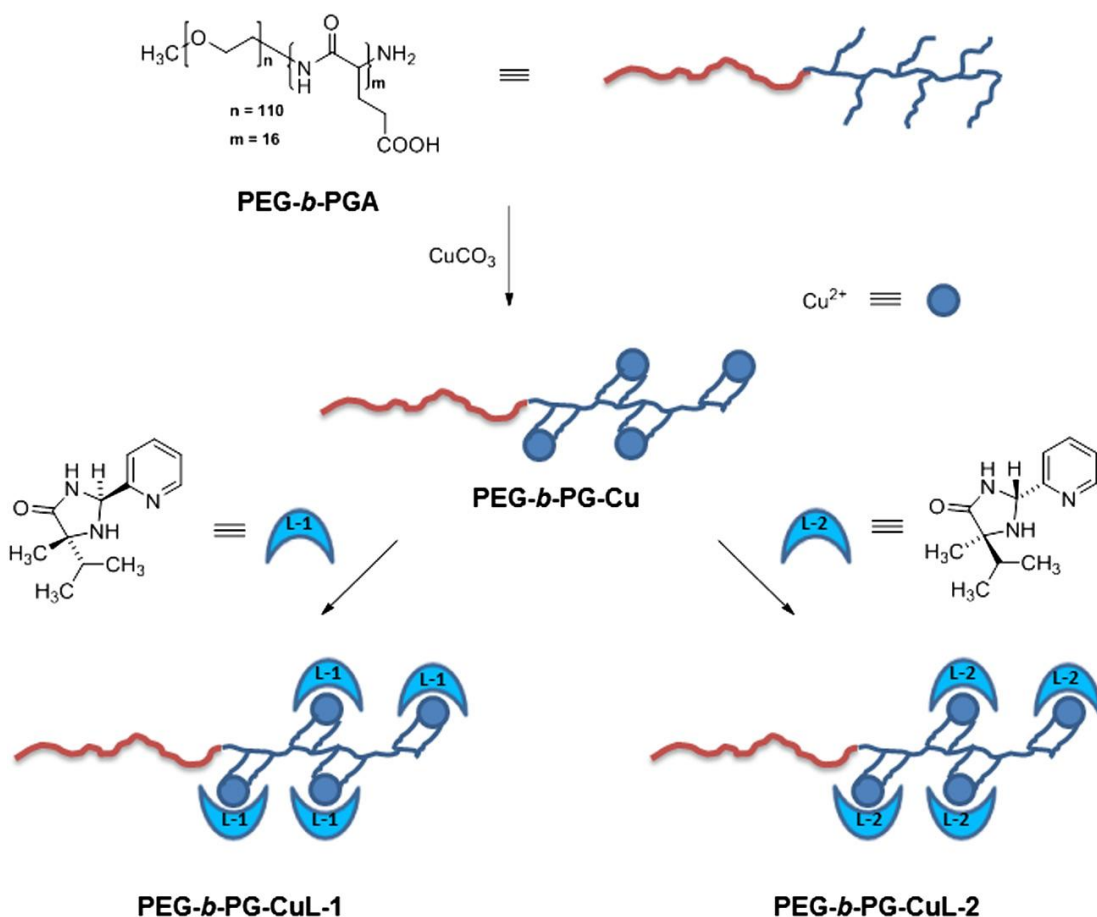
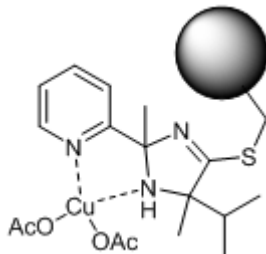


Schéma 4

Dalším typem recyklovatelných katalyzátorů jsou měďnaté komplexy (pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů resp. (pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionů immobilizovaných na polymerní nosiče na bázi kopolymeru styrenu a 4-vinylbenzylchloridu (Obrázek 12). Immobilizace byla zprostředkována vhodnou funkční skupinou, a to v prvním případě 4-vinylbenzyl skupinou v pozici 3- imidazolidin-4-onového cyklu, na níž byl pomocí thiol-enové click reakce adován sulfanymethylovaný polystyrenový nosič.⁴ V druhém případě byly immobilizovány sirmé ligandy – 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thiony – prostřednictvím alkylatione thiolaktamové skupiny ligandu chloromethylovaným polystyrenovým nosičem.²¹ Takto immobilizované katalyzátory vykazovaly vysokou enantioselektivitu (až 97% ee) a lze je více než desetkrát recyklovat bez ztráty enantioselektivity. Jejich vysoká enantioselektivita je řadí mezi nejlepší dosud známé enantioselektivní recyklovatelné katalyzátory Henryho reakce.²¹ V dalším případě byly immobilizovány ligandy – 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony na magnetické nanočástice na bázi oxidu železnato-železitého obaleného oxidem křemičitým. Způsob immobilizace spočíval v chemické modifikaci magnetických nanočástic, a to navázáním kyseliny akonitové, na jejíž měďnatou sůl byl nakoordinován ligand – 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on. Tyto katalyzátory vykazovaly vysokou enantioselektivitu (68–94%).

Nevýhodou bylo snížení rychlosti reakce kvůli tvorbě agregované formy nanočástic katalyzátoru, jejichž velikost závisela na jejich hmotnostním obsahu v reakčním prostředí. Výhodou byla velmi rychlá separace z reakčního prostředí aplikací vnějšího magnetického pole.²³



Obrázek 12

Obecně lze říci, že všechny výše popsané heterogenní katalyzátory na bázi 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů vykazují vysokou enantiosektivitu srovnatelnou s homogenní variantou katalyzátoru, a proto mají vysoký aplikační potenciál pro praktické využití asymetrické Henryho reakce.²¹

1.4. Henryho reakce na benzen-1,2-dikarbadehydu

Reakce benzen-1,2-dikarbadehydu s nitromethanem byla prvně popsána Thielem a Weitzem roku 1910.²⁴ Jako produkt byl získán 2-nitroindanon, a to sledem reakcí zahrnující nejprve intermolekulární Henryho reakci. Následná intramolekulární reakce poskytla cyklický intermediát – 2-nitroindan-1,3-diol. Ten poté podléhal dehydrataci za vzniku 1-hydroxy-2-nitroindenu, který tautomerizoval na výsledný 2-nitroindanon (Schéma 5). V práci Baera a Achmatowitze z roku 1964 byla tato reakční sekvence benzen-1,2-dikarbadehydu s nitromethanem probíhající v prostředí methanolického roztoku NaOH resp. KOH potvrzena a získané produkty byly identifikovány pomocí NMR spekter.^{24,25}

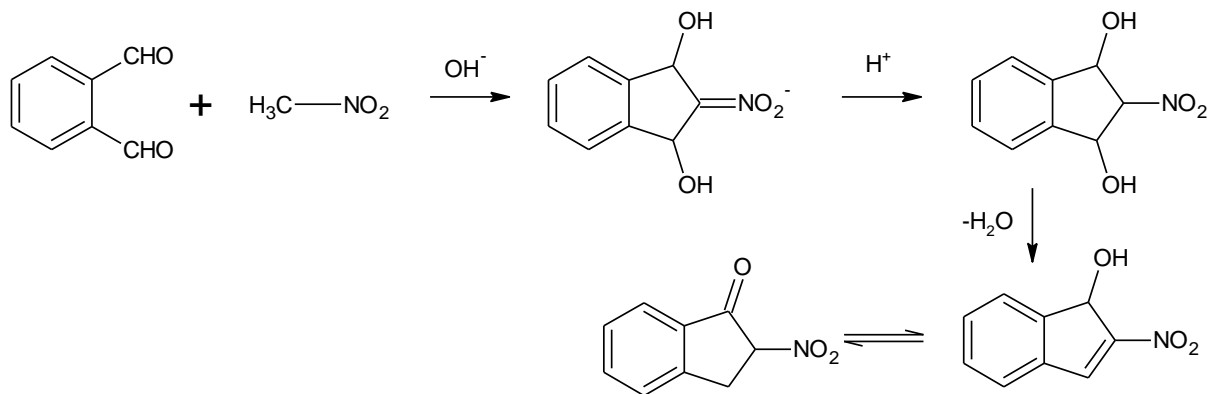


Schéma 5: Henryho reakce benzen-1,2-dikarbadehydu za vzniku 2-nitro-1-indenolu

Tito autoři rovněž zjistili,²⁴ že v aprotickém prostředí probíhá pouze intermolekulární Henryho reakce za vzniku 2-(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzaldehydu, který se transformuje intramolekulární adicí na příslušný poloacetal (Schéma 6).

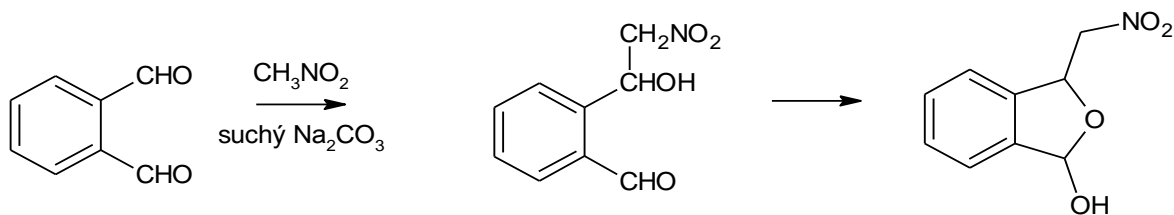


Schéma 6: Vznik poloacetalu

Tento poloacetal je stabilní a byl izolován v krystalické formě ve výtěžku asi 80 %. V prostředí methanolického roztoku alkalických hydroxidů, poskytuje poloacetal opět 2-nitroindan-1,3-diol.^{24,26,27} Poloacetal může být rovněž oxidován $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ na příslušný lakton nebo působením 2,4-dinitrofenylhydrazinu převeden na odpovídající hydrazon (Schéma 7).²⁶

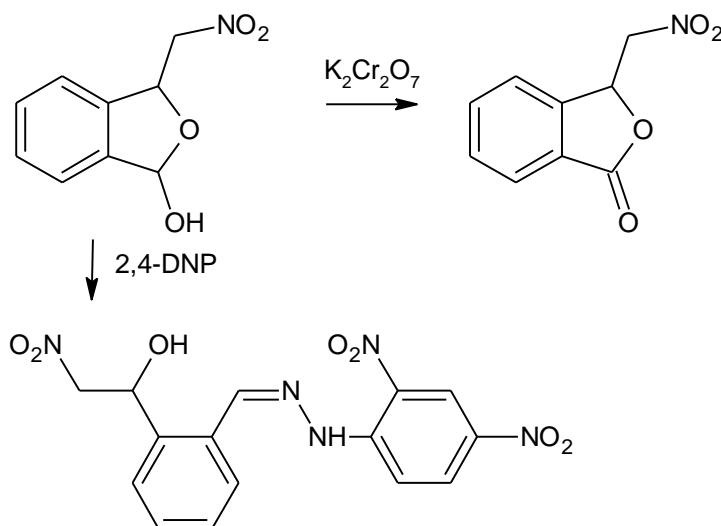


Schéma 7: oxidace poloacetalu

V následujících pracích byl reakcí benzen-1,2-dikarbaldehydu s nitromethanem izolován 2-nitroindan-1,3-diol (Schéma 8).²⁸⁻³⁰ Reakce může být katalyzována fluoridovým aniontem (jako jeho zdroj byl použit tetrabutylamonium-fluorid (TBAF)), za těchto podmínek byl produkt izolován s 66% výtěžkem. Bylo zjištěno, že 2-nitroindan-1,3-diol vznikl s vysokou diastereoselektivitou, a to 98:2 dr, přičemž jako hlavní diastereoizomer byl identifikován *meso*-produkt.²⁸ Pokud byl stejný katalyzátor použit v THF, byl výtěžek 2-nitroindan-1,3-diolu 55%.²⁸ Struktura *meso*-2-nitroindan-1,3-diolu byla rovněž studována pomocí rentgenostrukturní analýzy.³¹

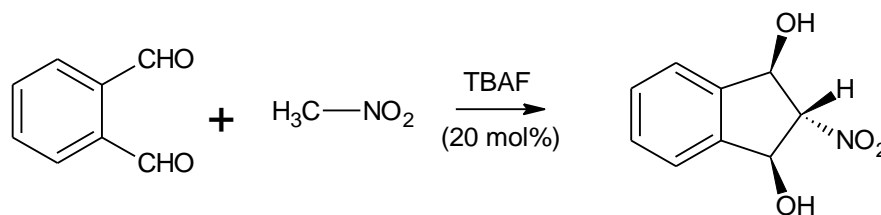


Schéma 8

Henryho reakce benzen-1,2-dikarbaldehydu s nitromethanem za vzniku 2-nitroindan-1,3-diolu může probíhat i elektrochemicky (Schéma 9). Elektrolýza probíhala za proudových podmínek 2-3 mA/cm² na niklové katodě a anodě. Jako elektrolyt byl použit tetrabutylamonium-bromid (TBAB) o koncentraci 0,05 M. Reakce proběhla s výtěžkem 62 %, autoři však neuvádějí poměr diastereoizomerů.³⁰

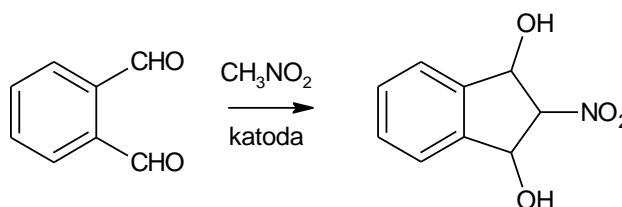


Schéma 9

1.5. Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu a benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem

Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu a benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem je v literatuře popsána pouze ve dvou pracích.^{30,32} Obě popisují vznik příslušných nitroaldolů v achirálním prostředí, to znamená, že autoři produkty získali jako racemát. V první práci byla reakce katalyzována biguanidovým derivátem, konkrétně metforminem (Schéma 10). Byly použity 2 ekvivalenty nitromethanu vůči aldehydu a katalyzátoru bylo použito 5 molárních %. Reakce byla provedena za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Vzniklé β -nitroalkoholy byly v případě obou substrátů získány se 100% výtěžkem.³²

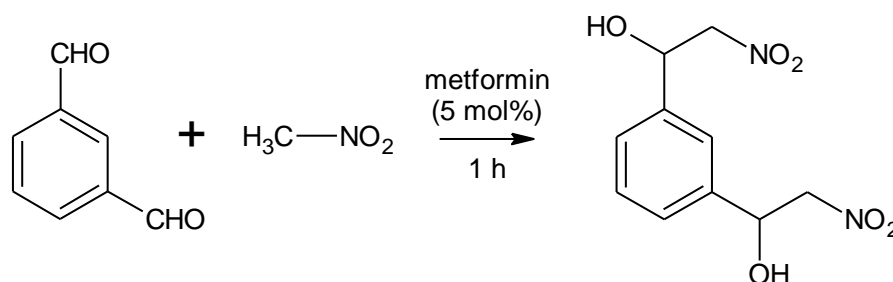


Schéma 10

Ve druhé práci byla Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu a benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem provedena elektrochemicky.³⁰ Benzen-1,3-dikarbaldehyd byl za podmínek elektrolýzy 0,5 mA/cm² na niklové katodě a anodě převeden na monosubstituovaný nitroalkohol ve výtěžku 60 %, v případě benzen-1,4-dikarbaldehydu byl výtěžek 65 %. Změnou proudových podmínek na 2-3 mA/cm² vznikl fenylen-bis(nitroalkohol) ve výtěžku 90 % (pro benzen-1,3-dikarbaldehyd) resp. 95 % (pro benzen-1,4-dikarbaldehyd). (Schéma 11). Jako elektrolyt byl použit tetrabutylamonium-bromid (TBAB) o koncentraci 0,05 M. Mono resp. diadici lze tedy snadno řídit změnou hustoty proudu tj. velikostí náboje. Vzhledem k tomu, že uvedené reakční podmínky jsou velmi mírné, nedocházelo u vzniklých produktů k následné dehydrataci. Nicméně fenylen-bis(nitroalkoholy) je možné dehydratovat téměř kvantitativně za použití zředěné kyseliny fosforečné na příslušné nitrostyrenové deriváty (Schéma 11).³⁰

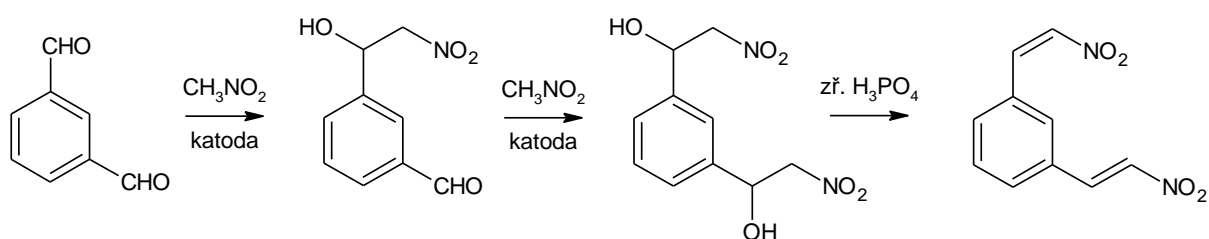


Schéma 11

2. Experimentální část

2.1. Obecné postupy

V případě magnetického míchání byla použita magnetická míchačka *Heidolph*. Rozpouštědla (propan-2-ol, nitromethan) byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4 Å). Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Pro sloupcovou chromatografii byl využit silikagel 60 (230–400 mesh). NMR spektra byla měřena na spektrometru *Bruker Avance 400*, při teplotě 25 °C. Byly použity cca 5% roztoky látek. ¹H NMR spektra byla měřena při 400,13 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu DMSO-*d*₆ (δ 2,50) nebo střed signálu CDCl₃ (δ 7,26). Spin-spinové interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), sp (septet), m (multiplet). ¹³C NMR spektra byla měřena při 100,62 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědel DMSO-*d*₆ (δ 49,0 ppm) resp. CDCl₃ (δ 77,23 ppm) a některá rozlišena metodou APT. Optická otáčivost byla měřena na polarimetru *Perkin Elmer Model 341*, koncentrace jsou uvedeny v g/100 ml. High-resolution hmotnostní spektra byla získána na přístroji *Thermo Scientific MALDI LTQ Orbitrap*. HPLC analýzy byly prováděny na přístroji *Watrex* s UV-Vis detektorem s diodovým polem (200–800 nm) SYKAM 3240 a chirální kolonou *Daicel Chiralcel OJ-H* (délka 250 mm, průměr 4,6 mm) s předkolonou příslušného typu (délka 10 mm).

2.2. Studium Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu s nitromethanem

2.2.1. Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu katalyzovaná triethylaminem – příprava racemátu

Do 10 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem a zátkou byl předložen benzen-1,3-dikarbaldehyd (3 mmol; 0,4 g). Poté byl přidán methanol (1 ml), nitromethan (2 ml) a triethylamin (0,5 mmol; 50 mg). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 5 dní. Průběh reakce byl sledován pomocí ¹H NMR spektroskopie (odebírání vzorku). Po ukončení reakce byla surová reakční směs odpařena k suchu a zbytek byl suspendován v *n*-hexanu (5 ml). Sraženina byla promyta *n*-hexanem (4× 5 ml) a podrobena flash-chromatografii (AcOEt). Konverze (dle ¹H NMR spektroskopie): 3h: 82%; 6h: 86%; 5 dní: 88%

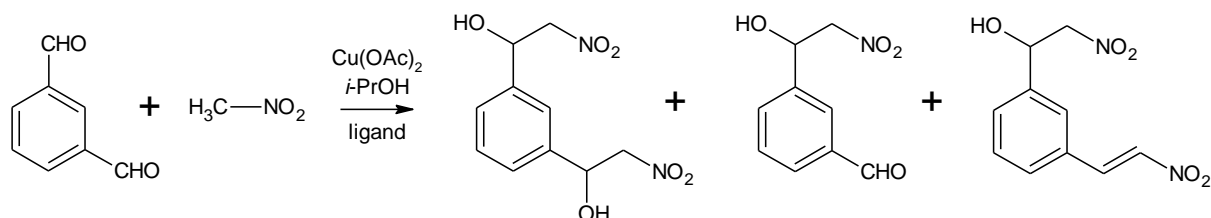
1,3-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **1a** (88 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,52 (s, 1H, Ar), 7,37 (s, 3H, Ar), 6,14 (d, $^3J = 4,4$ Hz, 2H, OH), 5,26 (m, 2H, CH), 4,86 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, CH $_2$), 4,54 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 10,0$ Hz, 2H, CH $_2$). Separace konfiguračních izomerů byla provedena pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 70:30 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 38,1$ min, *meso*-forma $t_R = 44,5$ min, *S,S*-enantiomer $t_R = 54,8$ min.

3-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **1b** (12 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,03 (s, 1H, CHO), 8,00 (s, 1H, Ar), 7,86 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (m, 1H, Ar), 6,30 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,38 (m, 1H, CH), 4,95 (m, 1H, CH $_2$), 4,65 (m, 1H, CH $_2$). Separace konfiguračních izomerů byla provedena pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 70:30 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 24,5$ min, *S*-enantiomer $t_R = 31,0$ min.

2.2.2. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu



Pokus 1:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 6,57 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,3-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 9 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze *n*-hexan/AcOEt (1/1; v/v)).

1,3-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **1a** (55 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,52 (s, 1H, Ar), 7,37 (s, 3H, Ar), 6,14 (d, $^3J = 4,4$ Hz, 2H, OH), 5,26 (m, 2H, CH), 4,86 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 10,0$ Hz, 2H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 70:30 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 39,3$ min, *meso*-forma $t_R = 47,3$ min, *S,S*-enantiomer $t_R = 59,2$ min (72 % ee).

3-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **1b** (4 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,03 (s, 1H, CHO), 8,00 (s, 1H, Ar), 7,86 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (m, 1H, Ar), 6,30 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,38 (m, 1H, CH), 4,95 (m, 1H, CH₂), 4,65 (m, 1H, CH₂).

1-[3-(2-Nitroethenyl)fenyl]-2-nitroethanol **1c** (41 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 8,26 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 8,13 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 7,95 (s, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,50 (t, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, Ar), 6,22 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,31 (m, 1H, CH), 4,90 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1H, CH₂), 4,65 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 1H, CH₂).

Pokus 2:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 6,57 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,3-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 9 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze *n*-hexan/AcOEt (1/1; v/v)).

1,3-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **1a** (69 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,52 (s, 1H, Ar), 7,37 (s, 3H, Ar), 6,14 (d, $^3J = 4,4$ Hz, 2H, OH), 5,26 (m, 2H, CH), 4,86 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 10,0$ Hz, 2H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona

Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 70:30 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 48,2$ min, *meso*-forma $t_R = 59,0$ min, *S,S*-enantiomer – *nedetekován* (91 % ee).

3-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **1b** (2 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,03 (s, 1H, CHO), 8,00 (s, 1H, Ar), 7,86 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (m, 1H, Ar), 6,30 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,38 (m, 1H, CH), 4,95 (m, 1H, CH₂), 4,65 (m, 1H, CH₂).

1-[3-(2-Nitroethenyl)fenyl]-2-nitroethanol **1c** (29 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 8,26 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 8,13 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 7,95 (s, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,50 (t, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, Ar), 6,22 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,31 (m, 1H, CH), 4,90 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1H, CH₂), 4,65 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 1H, CH₂).

Pokus 3:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,054 mmol; 9,8 mg) a ligand (0,06 mmol; 13,14 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,3-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze *n*-hexan/AcOEt (2/1; v/v)).

1,3-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **1a** (61 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,52 (s, 1H, Ar), 7,37 (s, 3H, Ar), 6,14 (d, $^3J = 4,4$ Hz, 2H, OH), 5,26 (m, 2H, CH), 4,86 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 10,0$ Hz, 2H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 70:30 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 43,9$ min, *meso*-forma $t_R = 53,5$ min, *S,S*-enantiomer – *nedetekován* (90 % ee).

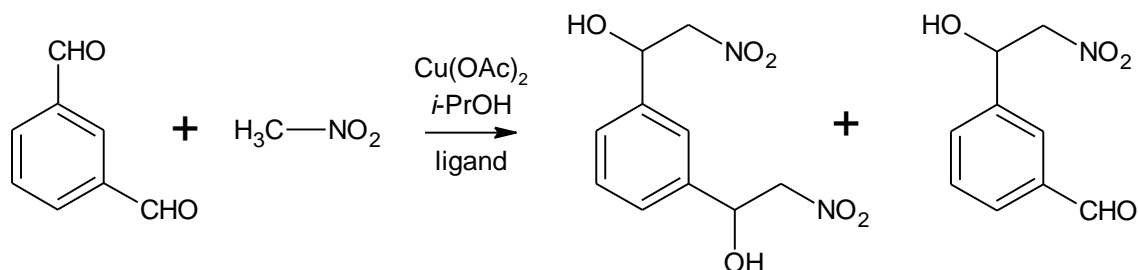
3-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **1b** (2 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,03 (s, 1H, CHO), 8,00 (s, 1H, Ar), 7,86 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (m, 1H, Ar), 6,30 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,38 (m, 1H, CH), 4,95 (m, 1H, CH $_2$), 4,65 (m, 1H, CH $_2$). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 70:30 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 26,8$ min, *S*-enantiomer $t_R = 34,5$ min (89 % ee).

1-[3-(2-Nitroethenyl)fenyl]-2-nitroethanol **1c** (37 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 8,26 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 8,13 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 7,95 (s, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,50 (t, $^3J = 8,0$ Hz, 1H, Ar), 6,22 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,31 (m, 1H, CH), 4,90 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1H, CH $_2$), 4,65 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 1H, CH $_2$).

2.2.3. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu



Pokus 1:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 7,47 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,3-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 9 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua.

1,3-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **1a** (94 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,52 (s, 1H, Ar), 7,37 (s, 3H, Ar), 6,14 (d, $^3J = 4,4$ Hz, 2H, OH), 5,26 (m, 2H, CH), 4,86 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 10,0$ Hz, 2H, CH₂). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, ppm): δ 140,6; 128,4; 125,8; 124,1; 81,9; 69,9. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₁₀H₁₂N₂O₆Na m/z 279,05876 ([M+Na]⁺), nalezeno 279,05884. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 70:30 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 40,8$ min, *meso*-forma $t_R = 51,0$ min, *S,S*-enantiomer – *nedetekován* (92 % ee).

3-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **1b** (6 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,03 (s, 1H, CHO), 8,00 (s, 1H, Ar), 7,86 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (m, 1H, Ar), 6,30 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,38 (m, 1H, CH), 4,95 (m, 1H, CH₂), 4,65 (m, 1H, CH₂).

Pokus 2:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 7,47 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,3-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 14 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua.

1,3-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **1a** (89 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,52 (s, 1H, Ar), 7,37 (s, 3H, Ar), 6,14 (d, $^3J = 4,4$ Hz, 2H, OH), 5,26 (m, 2H, CH), 4,86 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 10,0$ Hz, 2H, CH₂).

3-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **1b** (11 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,03 (s, 1H, CHO), 8,00 (s, 1H, Ar), 7,86 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,79 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,61 (m, 1H, Ar), 6,30 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,38 (m, 1H, CH), 4,95 (m, 1H, CH₂), 4,65 (m, 1H, CH₂).

2.3. Studium Henryho reakce benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem

2.3.1. Henryho reakce benzen-1,4-dikarbaldehydu katalyzovaná triethylaminem – příprava racemátu

Do 10 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem a zátkou byl předložen benzen-1,4-dikarbaldehyd (3 mmol; 0,4 g). Poté byl přidán methanol (1 ml), nitromethan (2 ml) a triethylamin (0,5 mmol; 50 mg). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 2 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs odpařena k suchu a zbytek byl suspendován v *n*-hexanu (5 ml). Sraženina byla promyta *n*-hexanem (4× 5 ml) a podrobena flash-chromatografií (AcOEt).

Konverze (dle ^1H NMR spektroskopie): 93%

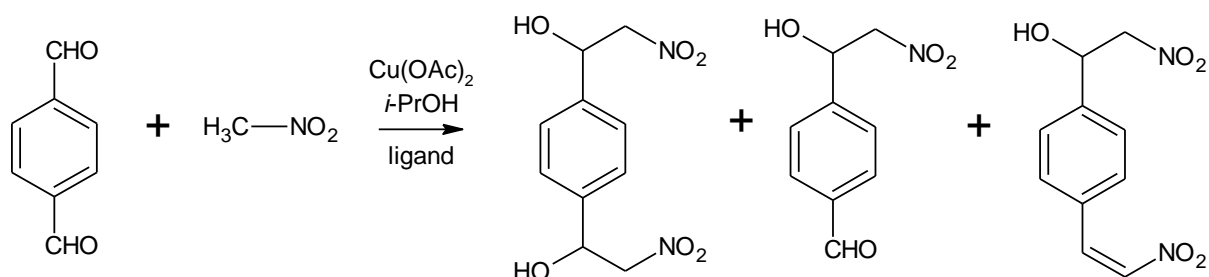
1,4-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **2a** (93 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,43 (s, 4H, Ar), 6,10 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, OH), 5,25 (m, 2H, CH), 4,83 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 2H, CH $_2$), 4,55 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 2H, CH $_2$). Separace konfiguračních izomerů byla provedena pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 75:25 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 70,2$ min, *meso*-forma $t_R = 72,6$ min, *S,S*-enantiomer $t_R = 78,3$ min.

4-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **2b** (7 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,01 (s, 1H, CHO), 7,91 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 7,68 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 6,33 (d, $^3J = 5,2$ Hz, 1H, OH), 5,34 (m, 1H, CH), 5,05 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, CH $_2$), 4,55 (m, 1H, CH $_2$).

2.3.2. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,4-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu



Pokus 1:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 6,57 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,4-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 9 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze *n*-hexan/AcOEt (1/1; v/v)).

1,4-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **2a** (44 %):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 7,43 (s, 4H, Ar), 6,10 (d, ³*J* = 4,8 Hz, 2H, OH), 5,25 (m, 2H, CH), 4,83 (dd, ²*J* = 12,8 Hz, ³*J* = 3,2 Hz, 2H, CH₂), 4,55 (dd, ²*J* = 12,8 Hz, ³*J* = 9,6 Hz, 2H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 75:25 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při λ = 220 nm); *R,R*-enantiomer *t*_R = 44,3 min, *meso*-forma *t*_R = 47,4 min, *S,S*-enantiomer *t*_R = 51,5 min (67 % ee).

4-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **2b** (4 %):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 10,01 (s, 1H, CHO), 7,91 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,68 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 6,33 (d, ³*J* = 5,2 Hz, 1H, OH), 5,34 (m, 1H, CH), 5,05 (dd, ²*J* = 13,6 Hz, ³*J* = 7,6 Hz, 1H, CH₂), 4,55 (m, 1H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 75:25 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při λ = 220 nm); *R*-enantiomer *t*_R = 21,9 min, *S*-enantiomer *t*_R = 25,9 min (67 % ee).

1-[4-(2-Nitroethenyl)fenyl]-2-nitroethanol **2c** (43 %):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 8,24 (d, ²*J* = 13,6 Hz, 1H, CH=CH), 8,13 (d, ²*J* = 13,6 Hz, 1H, CH=CH), 7,87 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,54 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 6,23 (d, ³*J* = 5,2 Hz, 1H, OH), 5,32 (m, 1H, CH), 4,90 (dd, ²*J* = 12,4 Hz, ³*J* = 3,2 Hz, 1H, CH₂), 4,59 (dd, ²*J* = 12,4 Hz, ³*J* = 9,6 Hz, 1H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 75:25 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8

ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R*-enantiomer $t_R = 56,0$ min, *S*-enantiomer $t_R = 63,3$ min (67 % ee).

1,4-Bis(2-nitroethenyl)benzen **2d** (9 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 8,33 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 2H, CH=CH), 8,16 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 2H, CH=CH), 7,97 (s, 4H, Ar).

Pokus 2:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 6,57 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,4-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 9 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze *n*-hexan/AcOEt (2/1; v/v)).

1,4-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **2a** (65 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,43 (s, 4H, Ar), 6,10 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, OH), 5,25 (m, 2H, CH), 4,83 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 2H, CH₂), 4,55 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 2H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 75:25 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 51,8$ min, *meso*-forma $t_R = 57,3$ min, *S,S*-enantiomer $t_R = 60,7$ min (92 % ee).

4-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **2b** (4 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,01 (s, 1H, CHO), 7,91 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 7,68 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 6,33 (d, $^3J = 5,2$ Hz, 1H, OH), 5,34 (m, 1H, CH), 5,05 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, CH₂), 4,55 (m, 1H, CH₂).

1-[4-(2-Nitroethenyl)fenyl]-2-nitroethanol **2c** (29 %):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 8,24 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 8,13 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 7,87 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 7,54 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 6,23 (d, 3J

= 5,2 Hz, 1H, OH), 5,32 (m, 1H, CH), 4,90 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 1H, CH₂), 4,59 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 1H, CH₂).

1,4-Bis(2-nitroethenyl)benzen **2d** (2 %):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 8,33 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 2H, CH=CH), 8,16 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 2H, CH=CH), 7,97 (s, 4H, Ar).

Pokus 3:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,054 mmol; 9,8 mg) a ligand (0,06 mmol; 13,14 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,4-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu (mobilní fáze *n*-hexan/AcOEt (2/1; v/v)).

1,4-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **2a** (55 %):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 7,43 (s, 4H, Ar), 6,10 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, OH), 5,25 (m, 2H, CH), 4,83 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 2H, CH₂), 4,55 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 2H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 75:25 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 51,8$ min, *meso*-forma $t_R = 57,3$ min, *S,S*-enantiomer $t_R = 60,5$ min (91 % ee).

4-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **2b** (3 %):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 10,01 (s, 1H, CHO), 7,91 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 7,68 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 6,33 (d, $^3J = 5,2$ Hz, 1H, OH), 5,34 (m, 1H, CH), 5,05 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, CH₂), 4,55 (m, 1H, CH₂).

1-[4-(2-Nitroethenyl)fenyl]-2-nitroethanol **2c** (38 %):

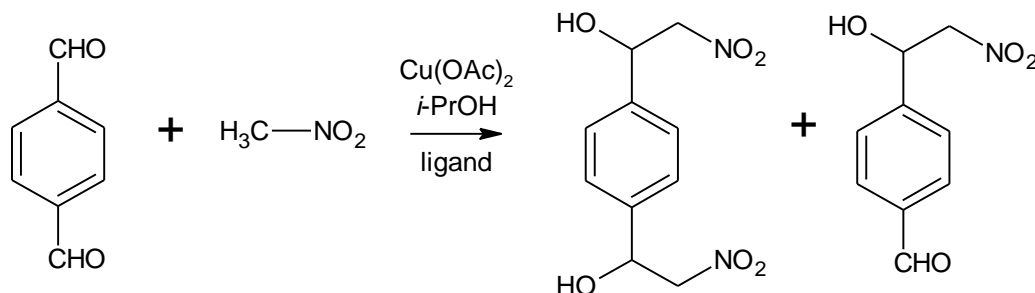
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 8,24 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 8,13 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 1H, CH=CH), 7,87 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 7,54 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 6,23 (d, 3J

= 5,2 Hz, 1H, OH), 5,32 (m, 1H, CH), 4,90 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 1H, CH₂), 4,59 (dd, $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 1H, CH₂). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H, mobilní fáze: 75:25 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 51,8$ min, *meso*-forma $t_R = 57,3$ min, *S,S*-enantiomer $t_R = 60,5$ min (91 % ee).

1,4-Bis(2-nitroethenyl)benzen **2d** (4 %):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 8,33 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 2H, CH=CH), 8,16 (d, $^2J = 13,6$ Hz, 2H, CH=CH), 7,97 (s, 4H, Ar).

2.3.3. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,4-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu



Pokus 1:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 7,47 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,4-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 9 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua.

1,4-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **2a** (93 %):

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 7,43 (s, 4H, Ar), 6,10 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, OH), 5,25 (m, 2H, CH), 4,83 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 2H, CH₂), 4,55 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): δ 140,1; 126,3; 81,8; 69,7. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₁₀H₁₂N₂O₆Na m/z 279,05876 ([M+Na]⁺), nalezeno 279,05908. Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OJ-H,

mobilní fáze: 75:25 *n*-hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 220$ nm); *R,R*-enantiomer $t_R = 49,5$ min, *meso*-forma $t_R = 55,0$ min, *S,S*-enantiomer $t_R = 60,3$ min (89 % ee).

4-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **2b** (7 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,01 (s, 1H, CHO), 7,91 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 7,68 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 6,33 (d, $^3J = 5,2$ Hz, 1H, OH), 5,34 (m, 1H, CH), 5,05 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, CH₂), 4,55 (m, 1H, CH₂).

Pokus 2:

Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 7,47 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,4-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 14 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpuštědlo bylo odpařeno za vakua.

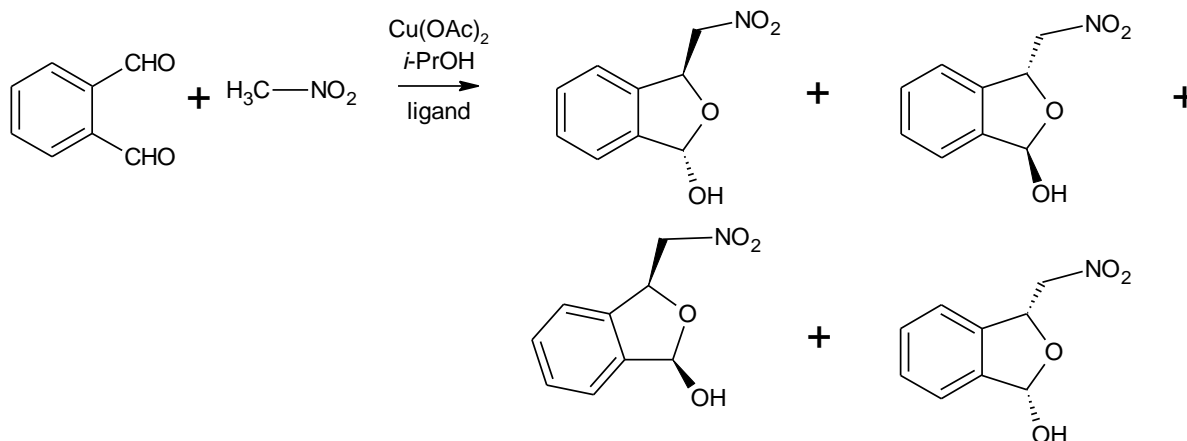
1,4-Fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) **2a** (91 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 7,43 (s, 4H, Ar), 6,10 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, OH), 5,25 (m, 2H, CH), 4,83 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, 2H, CH₂), 4,55 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz, 2H, CH₂).

4-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd **2b** (9 %):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,01 (s, 1H, CHO), 7,91 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 7,68 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 6,33 (d, $^3J = 5,2$ Hz, 1H, OH), 5,34 (m, 1H, CH), 5,05 (dd, $^2J = 13,6$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, 1H, CH₂), 4,55 (m, 1H, CH₂).

2.4. Asymetrická Henryho reakce benzen-1,2-dikarbaldehydu katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu



Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem byl předložen octan měďnatý (0,027 mmol; 4,9 mg) a ligand (0,03 mmol; 6,57 mg). Poté byl přidán propan-2-ol (1 ml) a nitromethan (0,5 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty do rozpuštění octanu měďnatého, tedy do vytvoření komplexu katalyzátoru. Nakonec byl přidán benzen-1,2-dikarbaldehyd (0,25 mmol; 33,5 mg). Zkumavka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 8 dní. Po ukončení reakce byla surová reakční směs zfiltrována přes cca 1 cm vrstvu silikagelu a promyta 50 ml AcOEt. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Produkt byl suspendován v CH₂Cl₂ a zfiltrován přes fritu. Bylo získáno 29,6 mg (64 %) sloučeniny **3** jako bílé krystalické látky.

3-(Nitromethyl)-1,3-isobenzofuran-1-ol **3:**

98–100 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400,13 MHz, ppm): δ 7,40 (m, 4H, Ar), 6,97 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 1H, OCHO), 6,30 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 1H, OH), 5,69 (dd, ³*J* = 9,6 Hz, ³*J* = 2,8 Hz, 1H, CH), 5,23 (dd, ²*J* = 13,2 Hz, ³*J* = 2,8 Hz, 1H, CH₂), 4,66 (dd, ²*J* = 13,2 Hz, ³*J* = 9,6 Hz, 1H, CH₂); ¹H NMR (CDCl₃, 400,13 MHz, ppm): (*cis* + *trans*) δ 7,25–7,50 (m, 8H, Ar), 6,58 (d, ³*J* = 4,0 Hz, 1H, OCHO), 6,50 (d, ³*J* = 5,2 Hz, 1H, OCHO), 6,06 (m, 1H, CH), 5,77 (m, 1H, CH), 4,69–4,80 (m, 3H, CH₂), 4,53 (dd, ²*J* = 12,8 Hz, ³*J* = 8,0 Hz, 1H, CH₂), 3,32 (d, ³*J* = 5,6 Hz, 1H, OH), 3,12 (d, ³*J* = 6,0 Hz, 1H, OH). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ (*cis* + *trans*) 139,6; 138,9; 137,3; 137,3; 130,3; 130,1; 129,9; 129,8; 123,9; 123,8; 121,6; 121,5; 101,8; 101,7; 80,6; 79,5; 79,3; 79,3. HR-MALDI-MS (DHB): vypočteno pro C₉H₉NO₄Na *m/z* 218,04238 ([M+Na]⁺), nalezeno 218,04263.

3. Výsledky a diskuze

3.1. Studium Henryho reakce nitromethanu s benzen-1,3-dikarbaldehydem a 1,4-dikarbaldehydem

3.1.1. Studium Henryho reakce katalyzované triethylaminem

Reakce nitromethanu s benzen-1,3-dikarbaldehydem a 1,4-dikarbaldehydem jsem nejprve studovala za podmínek bazické katalýzy. Jako bázi jsem použila triethylamin a jako rozpouštědlo methanol. Cílem provedení Henryho reakce v achirálním prostředí bylo získat jednotlivé produkty – 1,3-fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) (**1a**) resp. 1,4-fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) (**2a**) – ve formě racemátu. Racemáty **1a** resp. **2a** měly sloužit jako standardy pro nalezení vhodných chromatografických podmínek pro chirální HPLC. Dále mělo být ověřeno, zda-li by bylo možné stanovit poměr enantiomerů (*R,R*) a (*S,S*) vůči *meso*-formě (*R,S*) pomocí NMR spektroskopie.

Průběh reakce obou aldehydů s nitromethanem byl sledován pomocí TLC a ^1H NMR spektroskopie. Bylo zjištěno, že požadované produkty **2a** resp. **2b** vznikaly za daných reakčních podmínek velmi rychle, například v případě reakce benzen-1,3-dikarbaldehydu s nitromethanem byla po 3 h konverze 82%, přičemž zbývajících 18 % tvořila sloučenina odpovídající monoadiaci nitromethanu - 3-(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd (**1b**). Následným prodloužením reakční doby došlo k nepatrnému zvyšování konverze na látku **1a** resp. **2a**, avšak úplná konverze nebyla pozorována ani po 5 dnech. Reakce nitromethanu s s benzen-1,3-dikarbaldehydem resp. 1,4-dikarbaldehydem za katalýzy triethylaminem lze tedy považovat za rovnovážnou. V případě benzen-1,3-dikarbaldehydu jsem požadovaný produkt **1a** získala s 88% konverzí a v případě benzen-1,4-dikarbaldehydu produkt **2a** s 93% konverzí. Zbývajících výchozí látka byla přeměna pouze na 3-(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd (**1b**) (12 %) resp. 4-(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd (**2b**) (7 %) (Schéma 12).

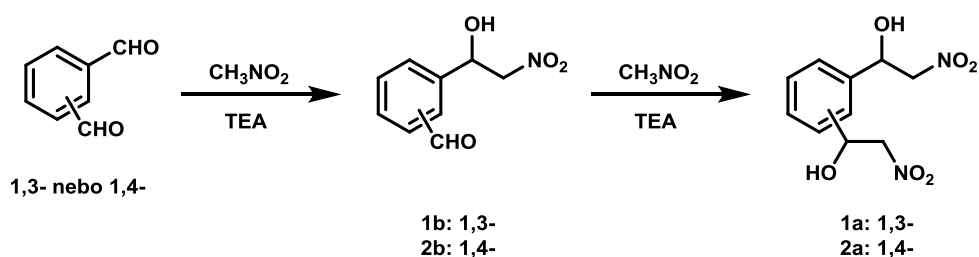
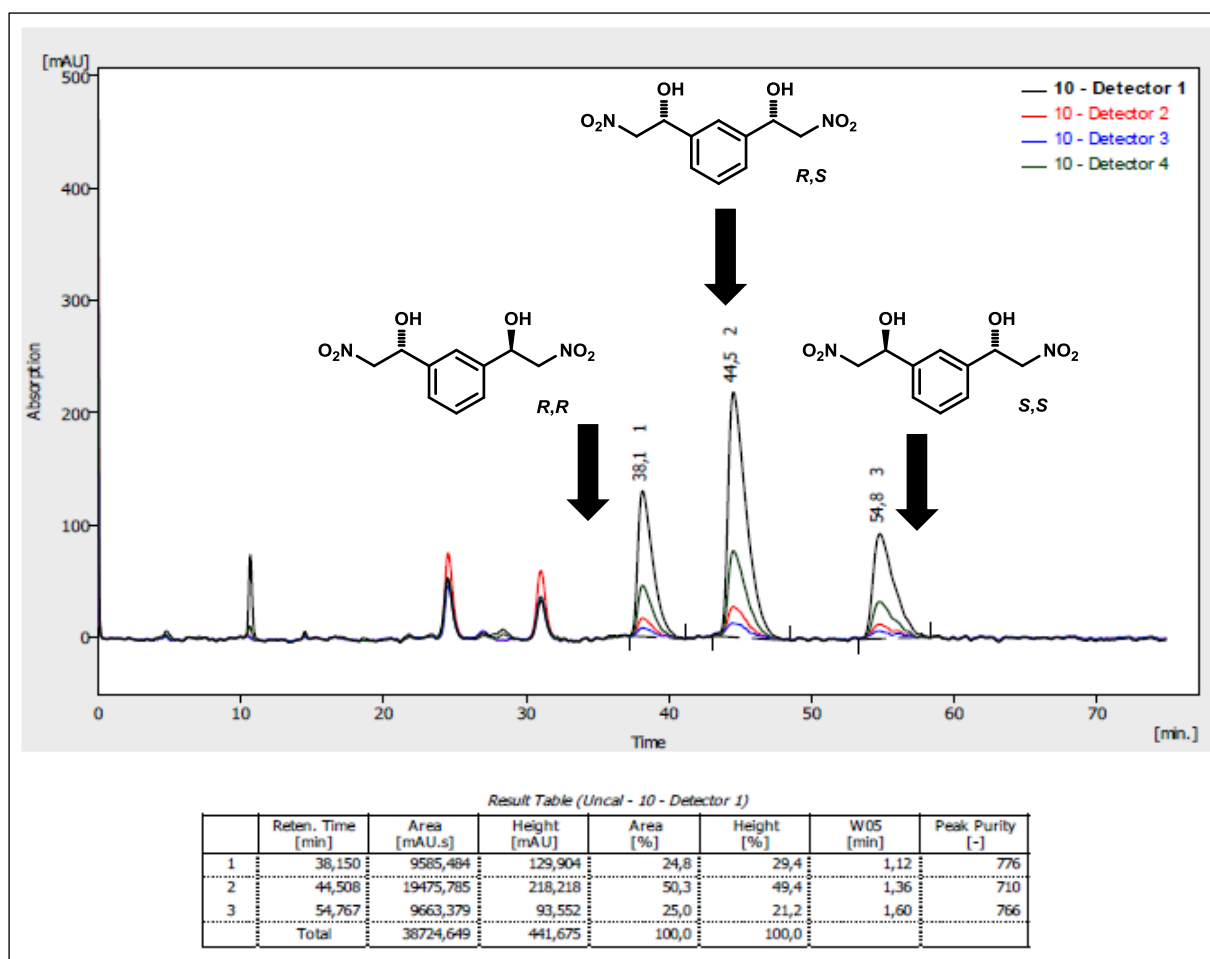
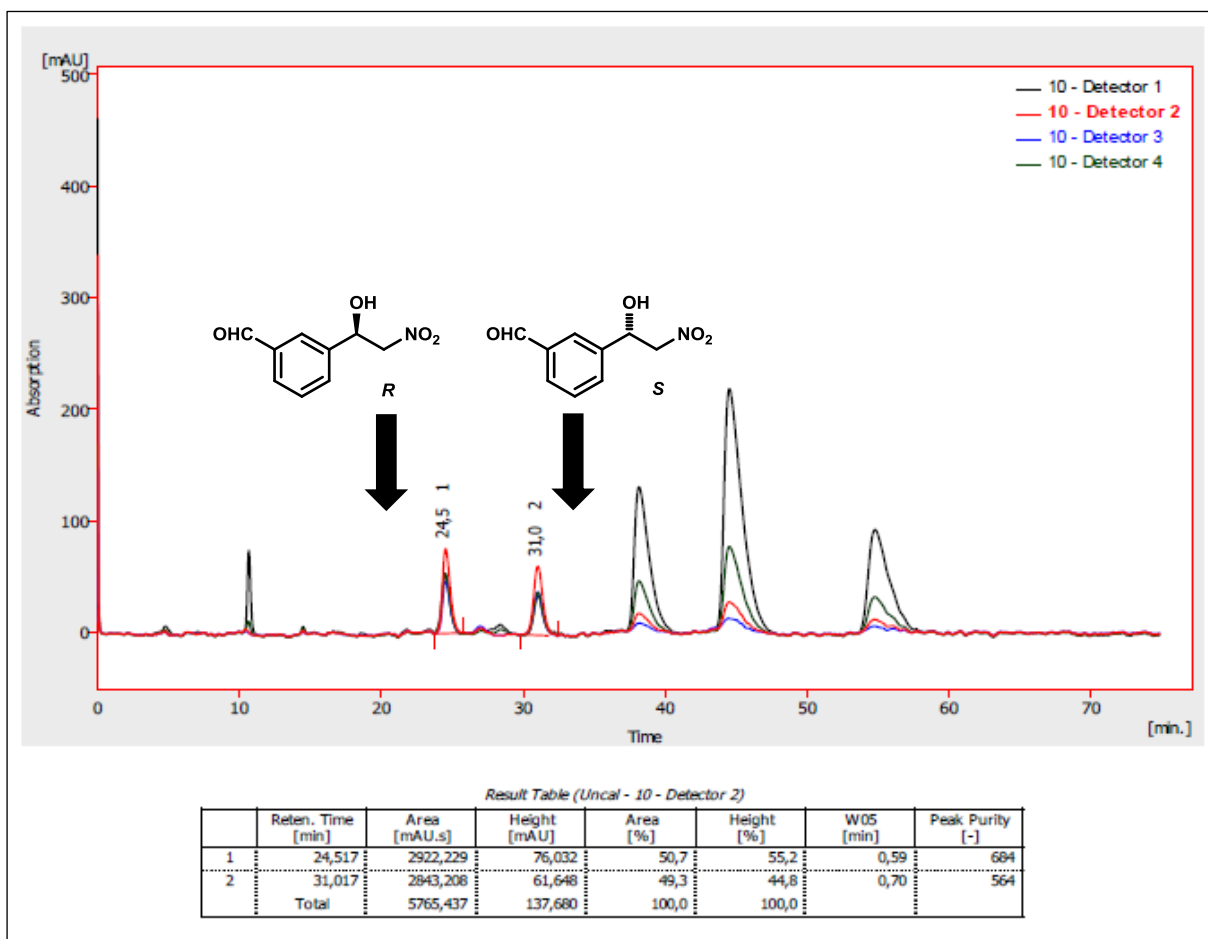


Schéma 12

Analýzou produktu **1a** resp. **2a** bylo zjištěno, že pomocí ^1H NMR spektroskopie nelze stanovit zastoupení jednotlivých diastereoizomerů. Vodíky na stereogenních centrech a sousedních skupinách podléhají spin-spinovým interakcím, které způsobují multiplicitu těchto signálů. Chemické posuny multipletů jednotlivých diastereoizomerů se liší pouze nepatrně. Optimalizací chromatografických podmínek se podařilo nalézt vhodnou mobilní fázi a chirální kolonu pro analýzu jak sloučeniny **1a** (Obrázek 13) resp. **2a**, tak i mono-derivátů **1b** (Obrázek 14) resp. **2b**. Z výsledků HPLC analýzy racemátů **1a** resp. **2a** je zřejmé, že poměr *meso*-formy (*R,S*) vůči jednotlivým enantiomerům (*R,R*) a (*S,S*) je v poměru 1 : 2 : 1 (*R,R* : *R,S* : *S,S*), což odpovídá statistickému zastoupení (Obrázek 13). Absolutní konfigurace asymetrického centra v meziproduktech **1b** resp. **2b** tedy nemá žádný vliv na preferenci absolutní konfigurace asymetrického centra vznikajícího v druhém kroku (následná Henryho reakce) (Schéma 13).



Obrázek 13: HPLC analýza racemátu sloučeniny **1a** ve směsi sloučenin **1a** (88 %) a **1b** (12 %).



Obrázek 14: HPLC analýza racemátu sloučeniny **1b** ve směsi sloučenin **1a** (88 %) a **1b** (12 %).

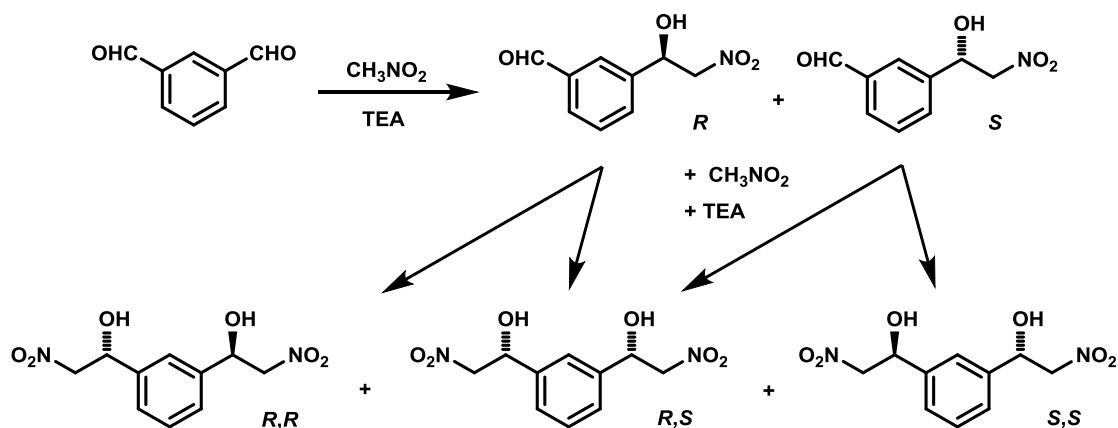


Schéma 13

3.1.2. Studium Henryho reakce katalyzované měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu

Asymetrickou variantu Henryho reakce nitromethanu s benzen-1,3-dikarbaldehydem a 1,4-dikarbaldehydem jsem studovala za katalýzy měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu. Tento katalyzátor patří v rámci enantioselektivních katalyzátorů Henryho reakce na bázi imidazolidin-4-onu mezi nejúčinnější, a to jak z pohledu enantioselektivity, tak i katalytické aktivity.¹⁶⁻¹⁸

V prvním pokusu jsem zvolila stejné reakční podmínky, které jsou uvedeny v práci zabývající se přípravou a katalytickou aktivitou těchto použitých katalyzátorů.¹⁶ Katalyzátor by přítomen v množství 5 molárních % a reakční teplota byla 10 °C. Rozdíl byl pouze v použitém rozpouštědle, kdy absolutní ethanol jsem nahradila suchým propan-2-olem. Jak bylo zjištěno dříve,¹⁷ vliv rozpouštědla na enantioselektivitu je minimální, avšak suchý propan-2-ol je snadněji dostupný. Průběh reakce jsem monitorovala pomocí TLC. Reakční doba (9 dní) odpovídala úplnému vymizení výchozích dialdehydů z reakční směsi. Po zpracování reakční směsi standardním způsobem byl surový produkt analyzován pomocí ¹H NMR spektroskopie.

V případě 1,3-disubstituovaného derivátu jsem zjistila, že produkt je složen ze tří látek: 1,3-fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanolu) (**1a**) (55 %); 3-(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehydu (**1b**) (4 %) a 1-[3-(2-nitroethenyl)fenyl]-2-nitroethanolu (**1c**) (41 %) (Schéma 14). Za uvedených podmínek tedy došlo nejen k Henryho reakci, ale rovněž k následné reakci spočívající v dehydrataci sloučeniny **1a** na nitrostyrenový derivát **1c**. Směs těchto sloučenin jsem následně dělila sloupcovou chromatografií na silikagelu v mobilní fázi *n*-hexan/AcOEt (1,1/; v/v). Vzhledem k jednotlivým hodnotám retenčních faktorů 0,43 (**1c**); 0,35 (**1b**) a 0,31 (**1a**) se mi podařilo izolovat v čisté formě pouze látku **1c**, zatímco požadovaný produkt **1a** byl ve frakcích jako směs s mono-derivátem **1b**. HPLC analýzou bylo zjištěno, že Henryho reakce za použitých podmínek probíhala s enantioselektivitou 72 % ee. Tato hodnota byla potvrzena jak porovnáním zastoupení dané dvojice enantiomerů v produktech **1b** resp. **1c**, tak i zastoupením jednotlivých konfiguračních izomerů v produktu **1a** ((*R,R*): 74 %; (*R,S*): 24 % (*meso*-forma); (*S,S*): 2 %). Zde lze demonstrovat fakt, že ačkoli reakce za daných katalytických podmínek probíhala s enantioselekcí pouze 74 % ee, výsledná hodnota ee v produktu **1a** by po odstranění *meso*-formy činila na základě níže uvedené rovnice 95 % ee:

$$ee (\%) = (R,R - S,S) / (R,R + S,S) = (74 - 2) / (74 + 2) = 95 \%$$

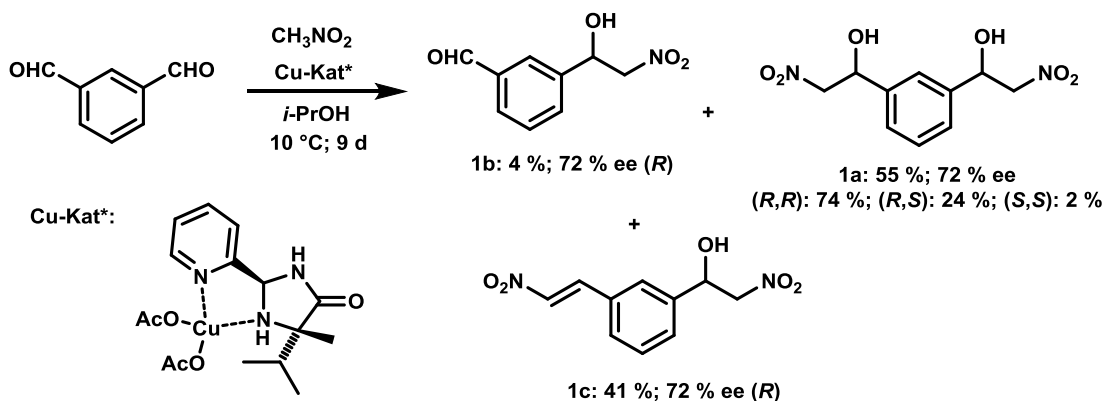


Schéma 14

Benzen-1,4-dikarbaldehyd za uvedených podmínek poskytoval dle ^1H NMR spektroskopie směs čtyř sloučenin v tomto zastoupení: 1,4-fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanol) (**2a**) (44 %); 4-(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzenkarbaldehyd (**2b**) (4 %); 1-[4-(2-nitroethenyl)fenyl]-2-nitroethanol (**2c**) (43 %) a 1,4-bis(2-nitroethenyl)benzen (**2d**) (9 %) (Schéma 15). Opět tedy došlo ve značné míře k následné dehydrataci na nitrostyrenové deriváty **2c** resp. **2d**. V případě 1,4-derivátu poskytoval použitý katalyzátor za daných reakčních podmínek 67 % enantioselektivitu. Zastoupení enantiomerů *R,R* (70 %) a *S,S* (3 %) v produktu **2a** odpovídá hodnotě 92 % ee.

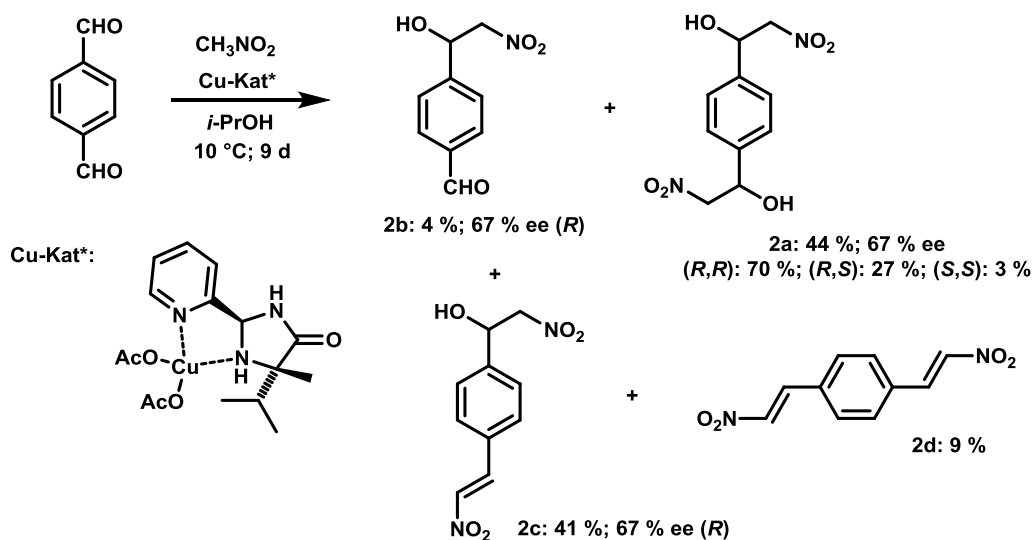


Schéma 15

Ve druhém pokusu jsem studovala Henryho reakci nitromethanu s benzen-1,3-dikarbaldehydem a 1,4-dikarbaldehydem za katalýzy měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu při teplotě 0 °C. Předpokládala jsem, že snížením reakční teploty dojde jak ke zvýšení enantioselektivity katalyzátoru, tak i

k potlačení nežádoucí dehydratace produktů **1a** resp. **2a** na styrenové deriváty **1c** resp. **2c** a **2d**. Reakční doba (9 dní) byla stejná jako v předchozím pokusu, rovněž množství katalyzátoru bylo 5 molárních %. Za těchto podmínek poskytl benzen-1,3-dikarbaldehyd požadovaný produkt **1a** se 69 % výtěžkem a enantiomerním přebytkem 91 % ee. Produktem však byl rovněž mono-derivát **1b** (2 %) a produkt dehydratace **1c** (29 %). Benzen-1,4-dikarbaldehyd poskytl směs produktu o tomto složení: **2a** (65 %), s enantiomerním přebytkem 92 % ee; **2b** (4 %); **2c** (29 %) a **2d** (2 %). Snížení teploty tedy vedlo ke zvýšení enantioselektivity katalyzátoru na očekávanou úroveň¹⁶ (~ 90 % ee), což znamenalo, že minoritní enantiomery s konfigurací *S,S*- byly v produktech **1a** resp. **2a** zastoupeny pod limitem detekce (>99 % ee) (Schéma 16). Rovněž byla potlačena dehydratace požadovaných produktů **1a** resp. **2a**, což se projevilo v jejich vyšším výtěžku. Problémem však byla separace sloučenin **1a** resp. **2a**, a to zejména od mono-derivátů **1b** resp. **2b**.

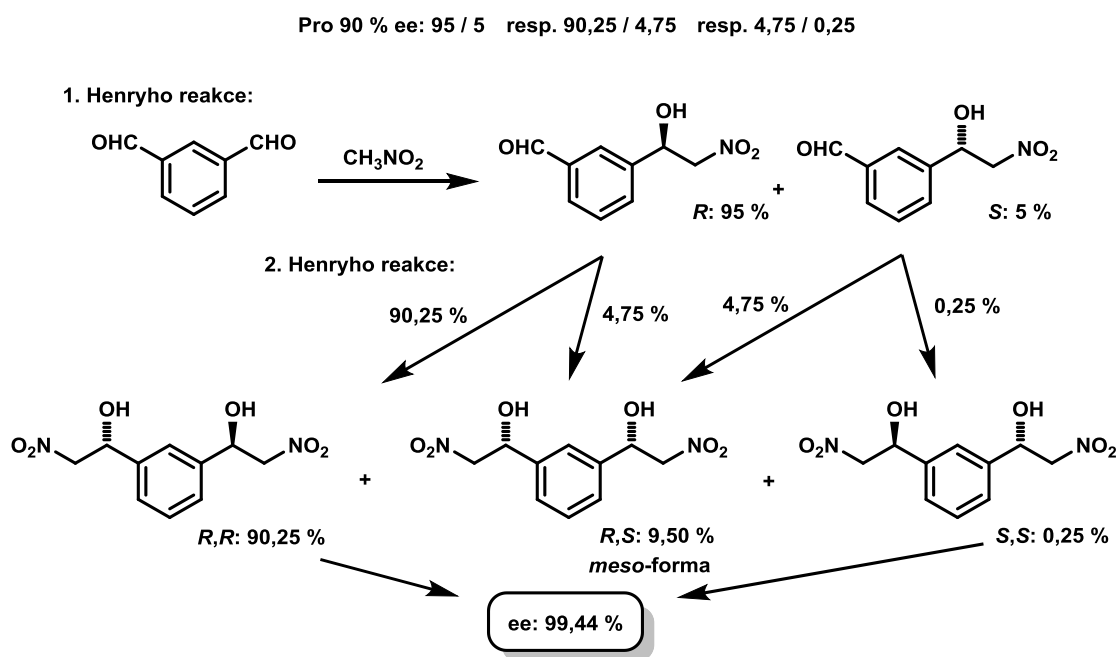
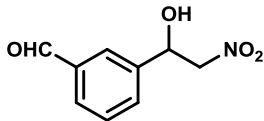
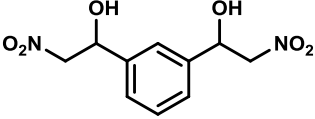
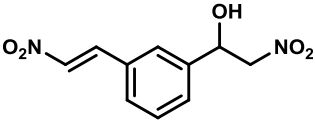
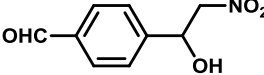
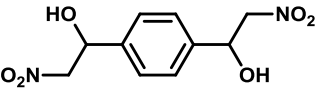
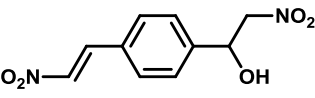
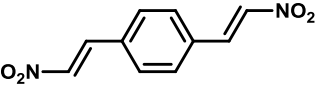


Schéma 16

Ve třetím pokusu jsem proto modifikovala reakční podmínky, spočívající v použití vyššího množství katalyzátoru (10 molárních %). Tímto pokusem jsem chtěla ověřit, jestli by vyšší množství katalyzátoru vedlo k úplné konverzi obtížně separovatelných mono-derivátů **1b** resp. **2b**. Za těchto podmínek jsem očekávala poněkud větší zastoupení styrenových produktů **1c** resp. **2c** a **2d**, avšak tyto sloučeniny lze chromatograficky snadno odstranit. Analýzou produktů jsem zjistila, že jak v případě benzen-1,3-dikarbaldehydu, tak i benzen-1,4-dikarbaldehydu vzniklo určité množství mono-derivátů **1b** (2 %) resp. **2b** (3 %). Zároveň

však došlo ke zvýšení zastoupení styrenových derivátů **1c** (37 %) resp. **2c** (38 %) a **2d** (4 %) a naopak ke snížení požadovaných produktů **1a** (61 %) resp. **2a** (55 %). Produkty vznikly se srovnatelnou enantioselektivitou, v případě benzen-1,3-dikarbaldehydu byly hodnoty enantiomerních přebytků v produktech 90 % ee, a v případě benzen-1,4-dikarbaldehydu 91 % ee. Výsledky všech tří pokusů jsou sumarizovány v Tabulce 1.

Tabulka 1

Produkt	Pokus 1	Pokus 2	Pokus 3
	10 °C; 9 dní; 5 mol %	0 °C; 9 dní; 5 mol %	0 °C; 10 dní; 10 mol %
	4 % (72 % ee)	2 % (91 % ee)	2 % (90 % ee)
	55 %	69 %	61 %
	41 %	29 %	37 %
	4 % (67 % ee)	4 % (92 % ee)	3 % (91 % ee)
	44 %	65 %	55 %
	43 %	29 %	38 %
	9 %	2 %	4 %

3.1.3. Studium Henryho reakce katalyzované měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu

V další fázi jsem studovala asymetrickou Henryho reakci nitromethanu s benzen-1,3-dikarbaldehydem a benzen-1,4-dikarbaldehydem za katalýzy měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu. Rovněž tento katalyzátor patří mezi nejúčinnější enantioselektivní katalyzátory Henryho reakce na bázi imidazolidin-4-onu.²¹ Reakční podmínky jsem zvolila stejné, jako byly v případě druhého pokusu předchozí

studie, kdy bylo dosaženo nejlepšího výtěžků produktů **1a** resp. **2a** (Tabulka 1). NMR analýzou produktů reakční směsi jsem zjistila, že jak v případě benzen-1,3-dikarbaldehydu tak i 1,4-dikarbaldehydu nedocházelo za daných reakčních podmínek k dehydratační reakci na styrenové produkty **1c** resp. **2c** a **2d**. Kromě požadovaných produktů **1a** (94 %) resp. **2a** (93 %) byl získán rovněž mono-derivát **1b** (6 %) resp. **2b** (7 %). Sirný analog katalyzátoru je z tohoto pohledu výrazně selektivnější, neboť za daných reakčních podmínek nekatalyzuje dehydrataci produktů **1a** resp. **2a** (Schéma 17).

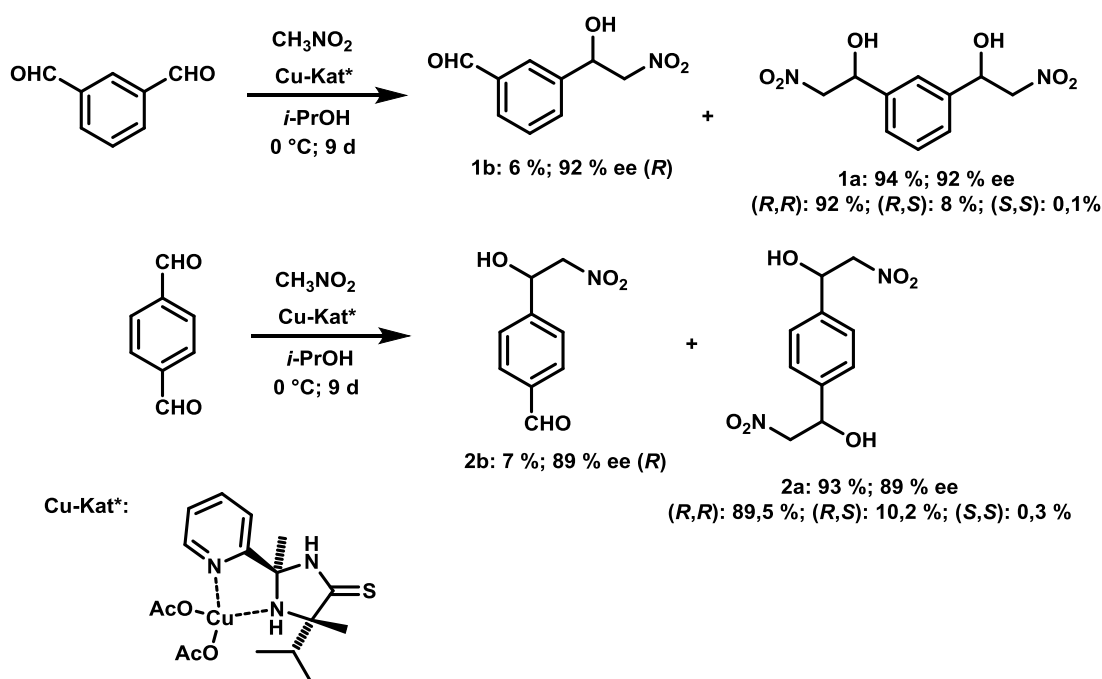


Schéma 17

Ačkoli sirný katalyzátor neposkytuje styrenové produkty, přítomnost mono-derivátů **1b** resp. **2b** je nežádoucí z důvodu jejich obtížné separace. Proto jsem v dalším pokusu prodloužila reakční dobu z 9 dní na 14 dní. Zjistila jsem však, že toto prodloužení reakční doby nevedlo ke snížení zastoupení mono-derivátů **1b** resp. **2b**. na minimum, naopak, jejich zastoupení bylo poněkud vyšší, a to **1b** (11 %) resp. **2b** (9 %). Nicméně ani v tomto případě nevznikaly styrenové produkty **1c** resp. **2c** a **2d** v detekovatelném množství.

3.2. Studium Henryho reakce nitromethanu s benzen-1,2-dikarbaldehydem

V poslední části bakalářské práce jsem studovala asymetrickou variantu Henryho reakce nitromethanu s benzen-1,2-dikarbaldehydem za katalýzy měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu. Dle výše uvedené rešerše

(kap. 1.4.) jsem očekávala dva možné produkty, a to 2-nitroindan-1,3-diol nebo poloacetal 2-(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzaldehydu neboli 3-(nitromethyl)-1,3-isobenzofuran-1-ol **3** (Schéma 18). Pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie bylo zjištěno, že produktem reakce byl příslušný poloacetal **3**, který byl získán jako směs diastereoizomerů (*cis-trans*) v poměru 4 : 5.

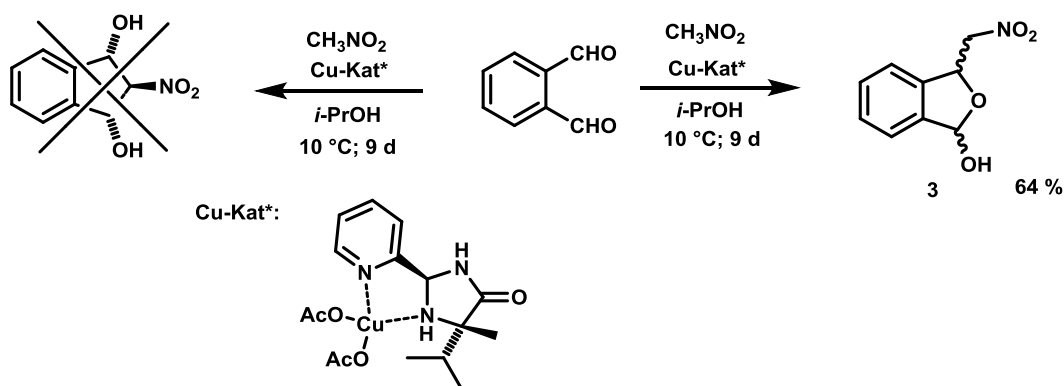


Schéma 18

Vhodné HPLC podmínky pro stanovení zastoupení jednotlivých enantiomerů přítomných ve formách *cis* a *trans* sloučeniny **3** se bohužel nepodařilo nalézt. V chromatogramech byly pozorovány pouze dva částečně separované píky odpovídající pravděpodobně jednotlivým diastereoizomerům. Lze předpokládat, že poloacetalové uskupení ve sloučenině **3** umožňuje rovnovážné otevírání a uzavírání cyklického systému, což vede ke změně poměru diastereoizomerů a enantiomerů sloučeniny **3** v závislosti na prostředí.

Závěr

V rámci bakalářské práce byla studována asymetrická Henryho reakce nitromethanu se 1,2-; 1,3- a 1,4-benzendikarbaldehydem. Byly nalezeny vhodné chromatografické podmínky pro analýzu zastoupení jednotlivých konfiguračních izomerů příslušných produktů pomocí chirální HPLC. Bylo zjištěno, že komplex octanu měďnatého s (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onem katalyzuje reakci benzen-1,3-dikarbaldehydu resp. benzen-1,4-dikarbaldehydu s nitromethanem za vzniku požadovaných bis(nitroethanolů) – 1,3-fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanolu) (**1a**) resp. 1,4-fenylen-1,1'-bis(2-nitroethanolu) (**2a**). Jako další produkt však rovněž vzniká mono(nitroethanol) **1b** resp. **2b** a zároveň dochází k dehydrataci sloučenin **1a** resp. **2a** na nitrostyreny **1c** resp. **2c** a **2d**. Vzniku těchto nežádoucích vedlejších produktů se nepodařilo optimalizací reakčních podmínek zabránit, a proto musely být odstraňovány sloupcovou chromatografií. Chromatograficky lze však odstranit pouze nitrostyrenové deriváty **1c** resp. **2c** a **2d**, zatímco mono(nitroethanoly) **1b** resp. **2b** nikoli. Použití jiného katalyzátoru – komplexu octanu měďnatého s (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionem – vedlo ke zvýšení výtěžků požadovaných bis(nitroethanolů) **1a** resp. **2a** na hodnoty >90 % a k potlačení dehydratačních reakcí vedoucích ke vzniku nitrostyrenových derivátů **1c** resp. **2c** a **2d**. Produkty Henryho reakce byly při teplotě 0 °C izolovány s enantiomerními přebytky 89–92 % ee. Dále bylo zjištěno, že Henryho reakce benzen-1,2-dikarbaldehydu s nitromethanem katalyzována komplexem octanu měďnatého s (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onem poskytuje jako jediný produkt poloacetal 2-(1-hydroxy-2-nitroethyl)benzaldehydu neboli 3-(nitromethyl)-1,3-isobenzofuran-1-ol **3**. Tato sloučenina byla získána jako směs diastereoizomerů v poměru 4 : 5, jejichž separace nebyla úspěšná.

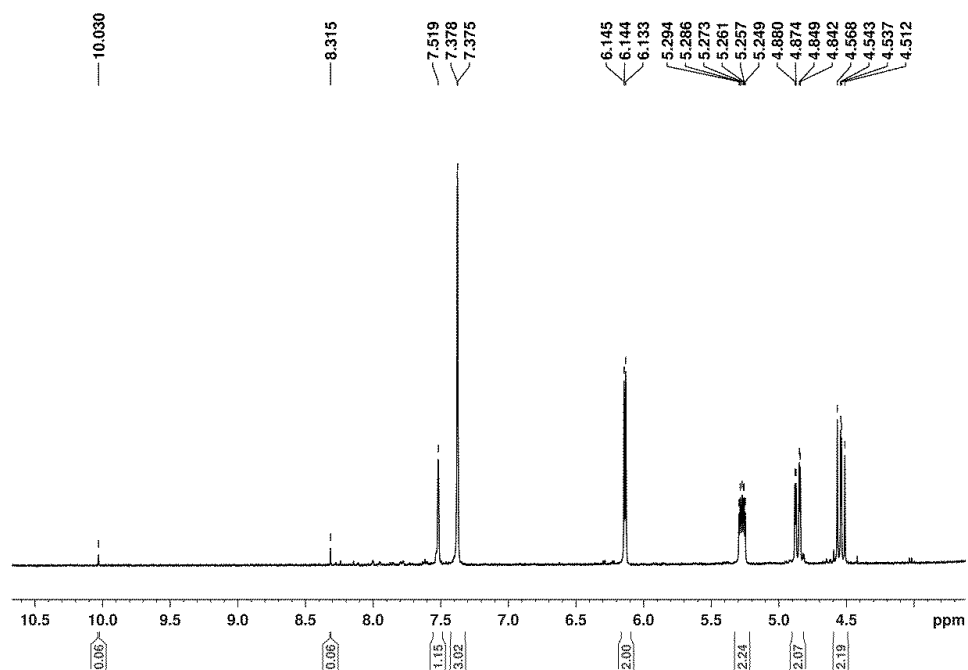
Literatura

1. McMurry, J. *Organická chemie*. 6th ed. Vysoká škola chemicko-technologická, Praha, **2007**.
2. Červinka, O. *Chem. Listy* **1999**, *93*, 294–305.
3. Drabina, P., Hanusek, J., Sedlák, M. *Chem. Listy* **2016**, *110*, 602–608.
4. Harmand, L., Drabina, P., Pejchal, V., Husáková, L., Sedlák, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6240–6243.
5. Boruwa, J., Gogoi, N., Saikia, P. P., Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315–3326.
6. Trost, B. M., Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis - Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*. Vol. 1–9. Elsevier, Amsterdam, **1991**, 321–339.
7. Mayani, V. J., Abdi, S. H. R., Kureshy, R. I., Khan, N. H., Das, A., Bajaj, H. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6191–6195.
8. Paloušová L. *Bakalářská práce*, Univerzita Pardubice, Pardubice, **2015**
9. Gröger, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4116–4123.
10. Palomo, C., Oiarbide, M., Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561–2574.
11. Sasai, H., Suzuki, T., Arai, S., Arai, T., Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420.
12. Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693.
13. Noole, A., Lippur, K., Metsala, A., Lopp, M., Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313–1316.
14. Keder, R., Drabina, P., Hanusek, J., Sedlák, M. *Chem. Pap.* **2006**, *60*, 324–326.
15. Wepplo, P. J. US 4460776, **1984**.
16. Panov, I., Drabina, P., Padělková, Z., Šimůnek, P., Sedlák, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4787–4793.
17. Drabina, P., Horáková, E., Růžičková, Z., Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 141–147.
18. Drabina, P., Karel, S., Panov, I., Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 334–339.
19. Smyth, H. D. C., El-Sherbiny, I., McConville, J. *Update on Polymers for Pulmonary Drug Delivery*. Smithers Rapra Technology, Billingham, **2013**, 3–4.
20. Panov, I., Drabina, P., Hanusek, J., Sedlák, M. *SynLett* **2013**, *24*, 1280–1282.

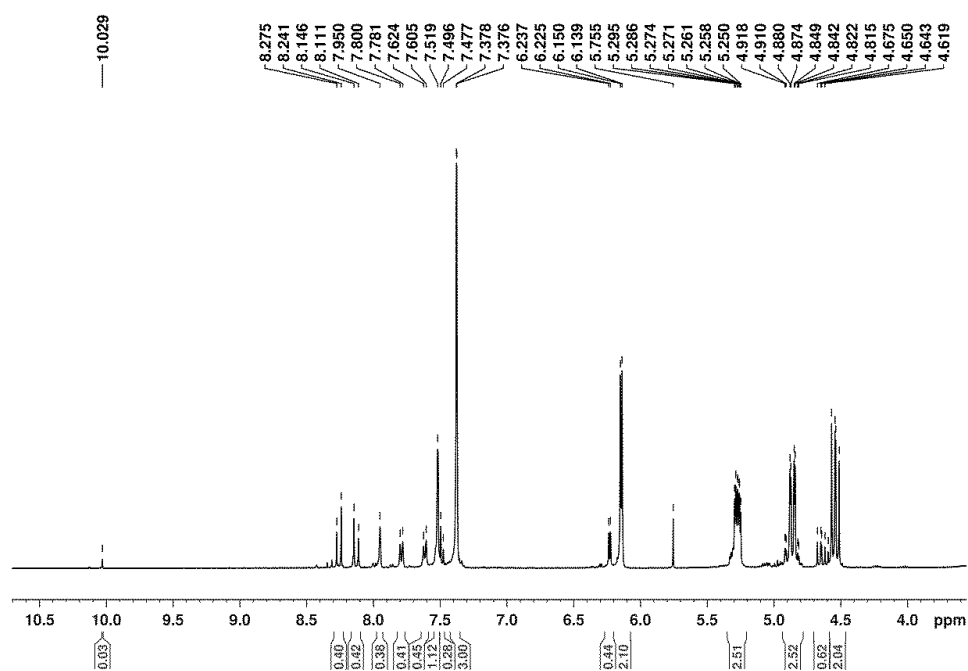
21. Nováková, G., Drabina, P., Frumarová, B., Sedlák, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2541–2552.
22. Bhosale, D. S., Drabina, P., Palarčík, J., Hanusek, J., Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 334–339.
23. Bhosale D. S., Drabina P., Kincl M., Vlček M., Sedlák M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 1300–1306
24. Achmatowicz, B. *Thesis*, University of Ottawa, Ottawa, **1963**.
25. Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem. IntEd.* **1964**, 3, 211–224.
26. Baer, H. H., Achmatowicz, B. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3180–3185.
27. Baer, H. H., Achmatowicz, B. *Angew. Chem.* **1964**, 76, 50.
28. Ruano, J. L. G., Marcos, V., Suanzes, J. A., Marzo, L., Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6576–6580.
29. Fröhlich, J., Lehmkuhl, K., Fröhlich, R., Wünsch, B. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, 348, 589–594.
30. Suba, C., Niyazymbetov, M. E., Evans, D. H. *Electrochimica Acta* **1997**, 42, 2247–2255.
31. Nordenson, S., Skramstad, J., Flotra, E. *Acta Chem. Scand.* **1984**, 38, 461–467.
32. Alizadeh, A., Khodaei, M. M., Abdi, G., Kordestani, D. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 3640–3644.

Přílohy

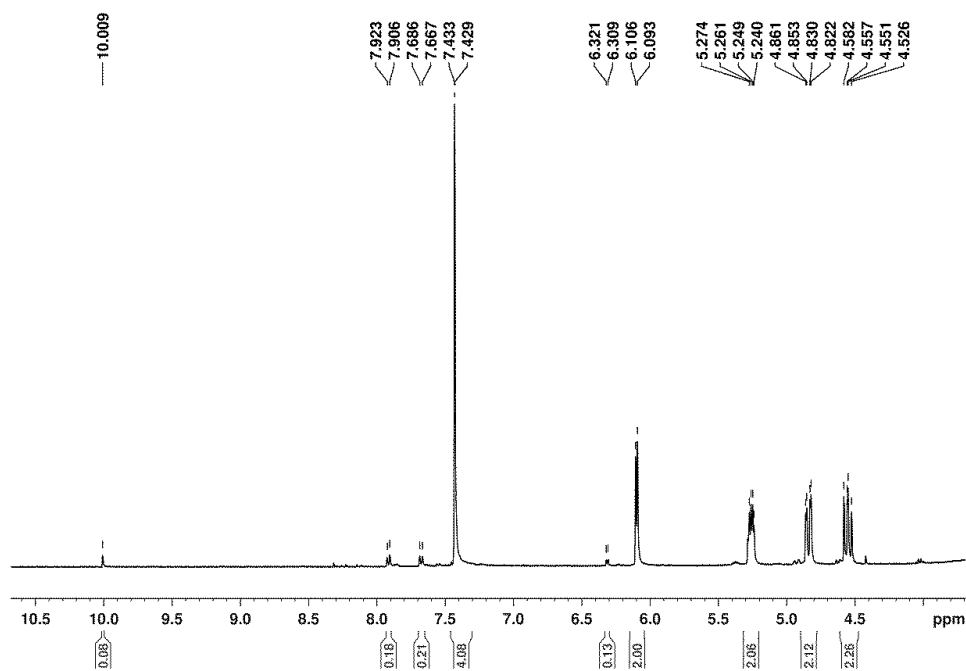
^1H NMR látky 1a katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (pokus 1)



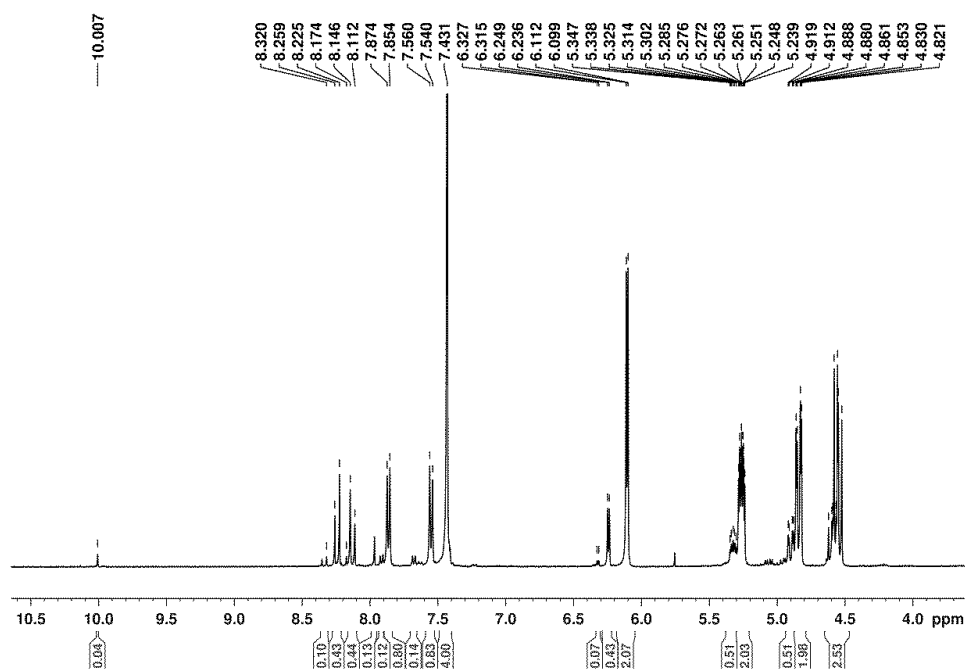
^1H NMR látky 1a katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (pokus 2)



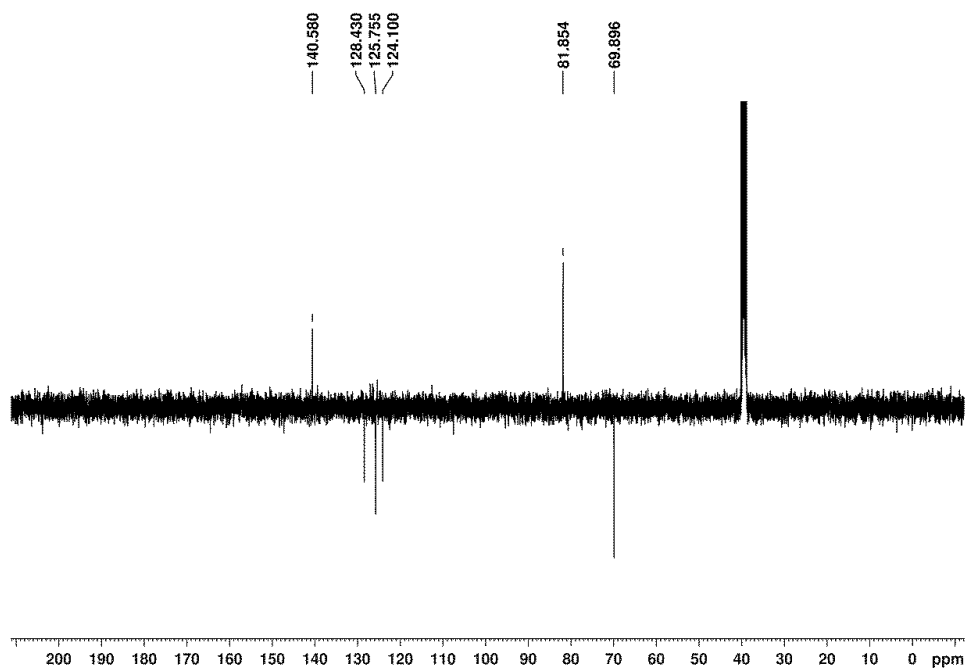
^1H NMR látky 2a katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu (pokus 1)



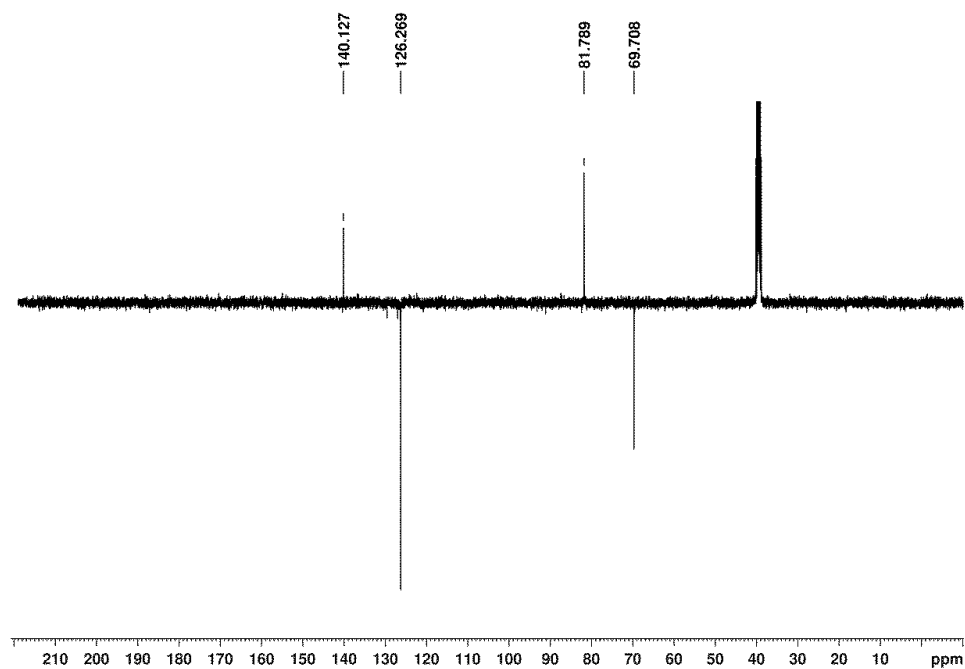
^1H NMR látky 2a katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu (pokus 2)



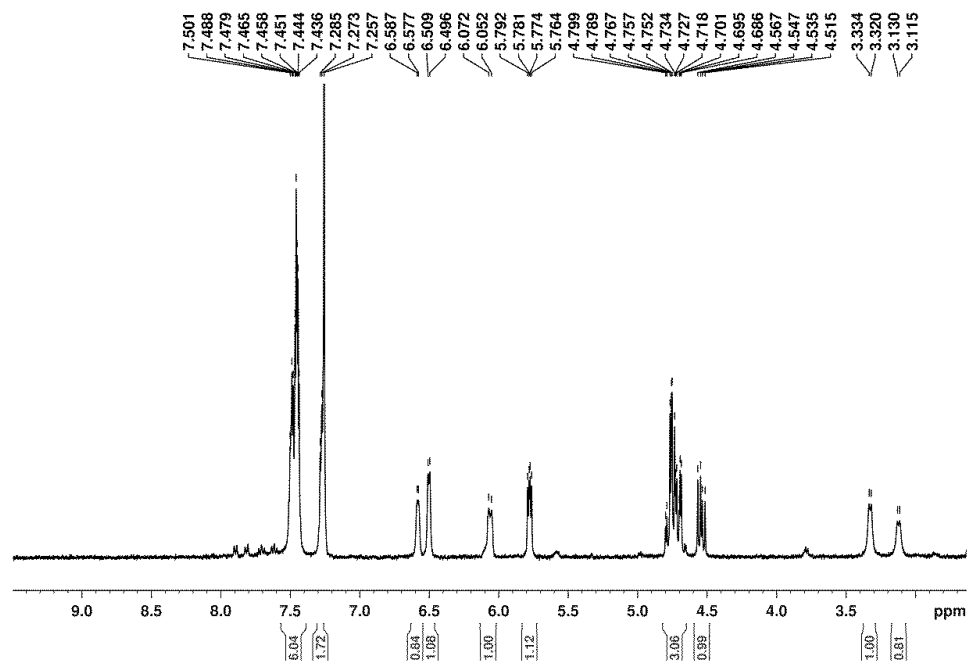
^{13}C NMR látky 1a katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu



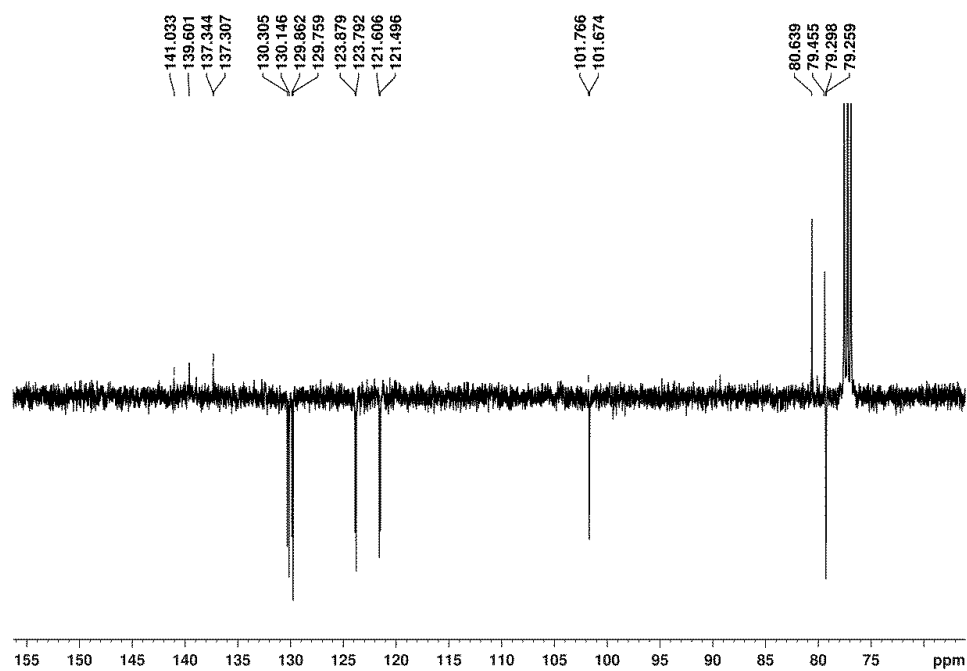
^{13}C NMR látky 2a katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-thionu



^1H NMR látky 3 katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu



^{13}C NMR látky 3 katalyzovaná měďnatým komplexem (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu



ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	Asymetrická Henryho reakce na benzendikarbaldehydech
Autor práce	Jana Kolářová
Obor	Farmakochemie a medicínální materiály
Rok obhajoby	2017
Vedoucí práce	doc. Ing. Pavel Drabina, Ph.D.
Anotace	Bakalářská práce se zabývá asymetrickou Henryho reakcí nitromethanu s benzendikarbaldehydy. Vznikající produkty byly separovány, identifikovány a charakterizovány pomocí spektroskopických metod. V rámci práce byly optimalizovány reakční podmínky uvedených Henryho reakcí za účelem maximalizace výtěžků a maximalizace optické čistoty požadovaných fenylen-bis(nitroethanolů). Výsledky jednotlivých pokusů byly porovnány a byly vyhodnoceny nejvhodnější reakční podmínky pro provedení těchto Henryho reakcí.
Klíčová slova	Bzendikarbaldehydy; Enantiomerní přebytek; Henryho reakce; Chiralita; Imidazolidin-4-onové deriváty