

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO–TECHNOLOGICKÁ
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

Příprava a katalytické využití 2-(prolin-2-yl)imidazolu

DIPLOMOVÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Bc. Jan Mrkvička

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

2022

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

**Synthesis and catalytic application
of 2-(proline-2-yl)imidazole**

DIPLOMA THESIS

AUTHOR: Bc. Jan Mrkvička

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

2022

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Jan Mrkvička**
Osobní číslo: **C20580**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Téma práce: **Příprava a katalytické využití 2-(prolin-2-yl)imidazolu**
Téma práce anglicky: **Synthesis and catalytic application of 2-(proline-2-yl)imidazole**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Provedte literární rešerši týkající se využití derivátů L-prolinu v asymetrické organokatalýze.
2. Připravte a pomocí dostupných analytických metod charakterizujte 2-(L-prolin-2-yl)imidazol.
3. Ověřte katalytické vlastnosti a enantioselektivitu 2-(L-prolin-2-yl)imidazolu na vhodných asymetrických reakcích.
4. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte ve formě závěrečné práce.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Veškerá dostupná odborná literatura se zaměřením na:

1. Ojima I. (Ed.) v *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. vydání, Wiley & Sons, New Jersey, 2010.
2. Dalko P. I. (Ed.) v *Comprehensive Enantioselective Catalysis: Catalysts, Reaction and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2013.
3. Dalko P. I. (Ed.) v *Enantioselective Catalysis: Reactions and Experimental procedures*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
4. List B. (Ed.) v *Asymmetric Organocatalysis*, Springer, Heidelberg, 2009.
5. Zhou Q.-L. (Ed.) v *Privileged Chiral Ligands*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.

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

Konzultant diplomové práce: **Ing. Martin Vrbický**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2022**

Termín odevzdání diplomové práce: **6. května 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

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

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., 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 16.05.2022

Jan Mrkvička

Poděkování:

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, pomoc a hlavně trpělivost během vytváření této práce. Dále bych rád poděkoval mým kolegům, kteří se mnou trávili čas v laboratoři, zvláště pak Ing. Martinu Vrbickému, za dobré rady a výpomoc. Nakonec bych chtěl poděkovat i své rodině za podporu a důvěru.

ANOTACE

Tato diplomová práce popisuje přípravu (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**) z (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)methanolu. Příprava spočívala v reakční sekvenci, při které byl výchozí (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)methanol převeden pomocí Swernovy oxidace na (*S*)-N-Cbz-pyrrolidin-2-karbaldehyd (**1**) ve výtěžku 75 %. Následně byla u sloučeniny **1** provedena „Debus-Radziszewského syntéza imidazolu“ za vzniku (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**2**) s výtěžkem 48 %. Posledním krokem syntézy bylo hydrogenolytické štěpení Cbz- skupiny, které poskytlo požadovaný (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**). (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**) byl následně studován jako enantioselektivní organokatalyzátor pro dvě modelové asymetrické reakce, a to na aldolizaci aromatických aldehydů s ketony a Michaelové adici cyklohexanonu na β -nitrostyren. V obou reakcích docházelo působením organokatalyzátoru **3** k aktivaci na principu vzniku reaktivního enamínového intermediátu. Zatímco u asymetrické Michaelové adice byla pozorována relativně nízká enantioselektivita (~ 40 % ee), v případě aldolizace bylo po optimalizaci reakčních podmínek dosaženo vysoké enantioselektivity (až 91 % ee). Komplex sloučeniny **3** s Cu(OAc)₂ byl dále testován jako enantioselektivní katalyzátor asymetrické Henryho reakce aldehydů s nitromethanem. Ve srovnání s vysoce enantioselektivními měďnatými komplexy analogických ligandů – 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onů – vykazoval studovaný komplex nižší enantioselektivitu, která se pohybovala v závislosti na výchozím aldehydu v rozmezí 37–58 % ee. Důvodem této snížené enantioselektivity je pravděpodobně přítomnost pouze jednoho stereogenního centra ve struktuře ligandu **3**, na rozdíl od dříve studovaných imidazolidin-4-onových ligandů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Asymetrická Henryho reakce; Asymetrická aldolizace; Enantioselektivní organokatalýza; Deriváty L-prolinu; Deriváty imidazolu

ANNOTATION

This thesis describes the preparation of (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazole (**3**) from (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)methanol. The synthesis consists of reaction sequence, in which the starting (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)methanol was transformed via Swern oxidation to (*S*)-N-Cbz-pyrrolidine-2-carbaldehyde (**1**) in 75% yield. Subsequently, the “Debus-Radziszewski imidazole synthesis” was performed with the compound **1** to give (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidine-2-yl)imidazole (**2**) in yield of 48 %. The final step was cleavage of Cbz- protecting group using hydrogenolysis to afford target (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazole (**3**). Further, (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazole (**3**) was studied as an enantioselective organocatalyst in two model asymmetric reactions, i.e. aldol reaction of several aromatic aldehydes with ketones and Michael addition of cyclohexanone to β -nitrostyrene. Both reactions are based on formation of reactive enamine intermediate from a starting compound and catalyst **3**. Unfortunately, only poor enantioselectivity (~40 % ee) was observed in the asymmetric Michael addition. On the other hand, the asymmetric aldol reactions were performed with high enantioselectivity (up to 91% ee) under optimized reaction conditions. The complex of the compound **3** with copper(II) acetate was tested as enantioselective catalyst for asymmetric Henry reaction of aldehydes with nitromethane. In comparison with highly enantioselective copper(II) complexes of analogical ligands – 2-(imidazol-2-yl)imidazolidine-4-ones – the tested copper(II) complex of the ligand **3** exhibited lower enantioselectivity in range of 37–58 % ee. The enantioselectivity varied with the type of used aldehyde. The observed lower enantioselectivity can be the most likely explained by the presence of only single stereogenic centre in the structure of ligand **3**, compared with the structure of those previously studied ligands derived from imidazolidine-4-ones.

KEY WORDS

Asymmetric Henry reaction; Asymmetric aldol reaction; Enantioselective organocatalysis; L-proline derivatives; Imidazole derivatives

Seznam zkratek:

BnBr	benzylbromid
BzCl	benzoylchlorid
Cbz-Cl	benzyl-chlorformiát
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DCC	<i>N,N'</i> -dicyklohexylkarbodiimid
ee	enantiomerní přebytek
Et	ethyl
Fmoc	fluorenylmethoxykarbonyl
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMM	<i>N</i> -methylmorfolin
NFSI	<i>N</i> -fluorsukcinimid
OTES	triethoxyoktylsilan
HBTU	(2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorofosfát
HCTU	O-(1 <i>H</i> -6-chlorbenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorofosfát
HSBM	„High speed ball milling“ – vysokorychlostní míchání v kulovém mlýně
Me	methyl
MS	molekulové síto
MSNT	1-(mesitylsulfonyl)-3-nitro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol
PCC	pyridinium-chlorchromát

Ph	fenyl
PMP	<i>p</i> -methoxyfenyl
RT	laboratorní teplota
TEA	triethylamin
Tf	trifluormethansulfonát
TFA	kyselina trifluoroctová
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TMSCl	trimethylsilylchlorid

Obsah

1 Úvod a teoretická část.....	13
1.1 Cíle diplomové práce	13
1.2 L-Prolin jako enantioselektivní organokatalyzátor.....	13
1.2.1 Enaminová/Iminová aktivace	14
1.2.1.1 Enaminová aktivace.....	15
1.2.1.2 Iminiová aktivace.....	17
1.3 Deriváty L-prolinu	20
1.3.1 Vybrané deriváty L-prolinu použité jako enantioselektivní organokatalyzátory	21
1.3.1.1 (<i>R</i>)-5,6-Dimethyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol (I)	21
1.3.1.2 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-(<i>N</i> -Fenylaminomethyl)-4-hydroxypyrrolidin (II)	22
1.3.1.3 (<i>S</i>)-5,5-Dimethylthiazolidin-4-karboxylová kyselina (III).....	23
1.3.1.4 (<i>S</i>)-(+)-1-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrrolidin (IV).....	25
1.3.1.5 4,4-Dialkylované deriváty L-prolinu (Va-h).....	27
1.3.1.6 2-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-(4-Substituované pyrrolidin-2-yl)-1,3-difenyylimidazolidiny (VIa-e)	28
1.3.1.7 (<i>S</i>)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1 <i>H</i> -tetrazol (VII)	30
1.3.1.8 Deriváty (<i>S</i>)-4-(pyrrolidin-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyridinu (VIIIa-d).....	32
1.3.1.9 (<i>S</i>)-3-Butyl-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium-tetrafluorborát (IX)	33
1.3.1.10 (<i>S</i>)-Indolin-2-karboxylová kyselina (X)	34
1.3.1.11 (<i>S</i>)-Methyl-3-(naft-2-yl)-2-((<i>S</i>)-pyrrolidin-2-karboxamido)propanoát (XI)	36
1.3.1.12 Tripeptidy typu (<i>R</i>)-Pro-(<i>S</i>)-Pro-(<i>S</i>)-Glu-NH ₂ (XIIa-g).....	37
1.3.1.13 (<i>S</i>)-2-(Difenyl(trimethylsiloxy)methyl)pyrrolidin - Jørgensenův katalyzátor (XIII)	39
1.3.2 Zhodnocení katalytického využití derivátů prolinu	41
1.4 Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná měďnatými komplexy imidazolidin-4-onových derivátů	41
1.4.1 Asymetrická Henryho reakce	41

1.5 Výzkumný cíl diplomové práce – syntéza 2-(prolin-2-yl)imidazolu a jeho katalytické využití	47
2 Experimentální část.....	49
2.1 Obecné postupy	49
2.2 Příprava (S)-1-Cbz-Pyrrolidin-2-karbaldehydu (1)	50
2.3 Příprava (S)-1-Cbz-2-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)pyrrolidinu (2)	51
2.4 Příprava 2-(prolin-2-yl)imidazolu (3)	52
2.5 Studium katalytické aktivity (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (3).....	53
2.5.1 Asymetrická Henryho reakce	53
2.5.1.1 Obecný postup	53
2.5.1.2 1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitroethanol (4).....	53
2.5.1.3 1-Fenyl-2-nitroethanol (5)	54
2.5.1.4 4-Fenyl-1-nitrobutan-2-ol (6)	54
2.5.1.5 2-Nitro-1-(thiofen-2-yl)ethanol (7).....	54
2.5.1.6 1-(4-Nitrofenyl)-2-nitroethanol (8).....	54
2.5.1.7 1-(Naft-2-yl)-2-nitroethanol (9).....	55
2.5.1.8 3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-ol (10)	55
2.5.1.9 1-(4-Chlorfenyl)-2-nitroethanol (11)	55
2.5.1.10 3-Methyl-1-nitrobutan-2-ol (12).....	55
2.5.2 Asymetrická Michaelová adice cyklohexanonu na (<i>E</i>)-2-fenyl-1-nitroethen	56
2.5.2.1 Obecný postup Michaelovy adice – příprava 2-(2-nitro-1-fenylethyl)cyklohexanonu (13).....	56
2.5.3 Asymetrická aldolizační reakce	57
2.5.3.1 Obecný postup	57
2.5.3.2 2-(Hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyklohexanon (14).....	57
2.5.3.3 2-(Hydroxy-(4-kyanfenyl)methyl)cyklohexanon (15).....	58
2.5.3.4 2-(Hydroxy-(4-chlorfenyl)methyl)cyklohexanon (16)	58
2.5.3.5 2-(Hydroxy-(fenyl)methyl)cyklohexanon (17).....	59
2.5.3.6 2-(Hydroxy-(4-methylfenyl)methyl)cyklohexanon (18)	59
2.5.3.7 2-(Hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyclopentanon (19).....	60
2.5.3.8 4-(4-Nitrofenyl)-4-hydroxybutan-2-on (20)	60
3 Výsledky a diskuze.....	61

3.1	Syntéza (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (3)	61
3.2	Katalytické aplikace (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (3)	64
3.2.1	Aplikace v asymetrické Henryho reakci	64
3.2.2	Organokatalytická aplikace sloučeniny 3	67
3.2.2.1	Asymetrická aldolizace	68
3.2.2.2	Asymetrická Michaelová adice	71
4	Závěr	73
5	Literatura	74

1 Úvod a teoretická část

1.1 Cíle diplomové práce

Výzkumným cílem této diplomové práce bylo připravit a charakterizovat (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**). Tato chirální sloučenina se pak v další fázi výzkumu měla studovat jako enantioselektivní katalyzátor na vhodných asymetrických reakcích. Sloučenina **3** měla být využita jednak jako chirální ligand, který by byl součástí chirálního komplexu s Cu(OAc)₂. Tento chirální měďnatý komplex pak měl být testován jako enantioselektivní katalyzátor v asymetrické Henryho reakci. Dále měla být sloučenina **3** studována jako enantioselektivní organokatalyzátor, který aktivuje výchozí látky mechanismem enamínové aktivace. Pro posouzení organokatalytických vlastností sloučeniny **3** byla zvolena asymetrická aldolizace a asymetrická Michaelova adice.

1.2 L-Prolin jako enantioselektivní organokatalyzátor

L-Prolin patří mezi kódované aminokyseliny, které jsou univerzálně rozšířené ve všech živých systémech a představuje tak jeden ze základních monomerů nezbytných pro biosyntézu proteinů. Specifikem prolinu je přítomnost sekundární aminové skupiny, která zásadním způsobem ovlivňuje prostorovou strukturu (konformaci) proteinu. V přírodě se obvykle vyskytuje L-forma prolinu, která je tak levnou a snadno dostupnou chirální enantiomerně čistou sloučeninou. Nicméně, i D-forma prolinu je komerčně dostupná za přijatelnou cenu (100 g...50 liber – Fluorochem, 24.4.2022), stejně tak jsou komerčně dostupné jeho deriváty (např. N-chráněný prolin, estery prolinu, prolinol a další).

L-Prolin patří mezi nejznámější vysoce účinné enantioselektivní organokatalyzátory. Je to také jeden z nejdříve zkoumaných organokatalyzátorů, neboť první úspěšná chemická transformace katalyzovaná L-prolinem – intramolekulární aldolizace – byla popsána Hajosem a Parischem[1] již v roce 1973. Zásadní rozvoj asymetrických reakcí katalyzovaných L-prolinem a jeho deriváty[2] nastal však až s počátkem nového tisíciletí. V roce 2000 byla publikována práce B. Lista (Nobelova cena za chemii v roce 2021) a kol., ve které byly popsány L-prolinem katalyzované asymetrické aldolové reakce[3]. Následovala celá řada prací, které popisují prolin jako excelentní organokatalyzátor dalších asymetrických reakcí, ve kterých je substrátem enolizovatelná karbonylová sloučenina[2][4][5].

Ačkoli samotný L-prolin jako organokatalyzátor (ve formě pouhé aminokyseliny) je levný a snadno dostupný, má i některé nevýhody. Například, pro řadu reakcí je nutná aplikace vysokého množství (často až 30 mol %), což může být spojeno s dalším problémem, a to jeho následnou separací. Snížení katalytického množství, snadnější separace z reakční směsi a rovněž snaha o zvýšení katalytické aktivity a maximalizaci enantioselektivity byla dosažena modifikací struktury L-prolinu na rozličné deriváty, především prolin-amidové deriváty a (prolin-2-yl)-heteroaromáty[6].

1.2.1 Enaminová/Iminová aktivace

Aplikace L-prolinu a jeho derivátů v organokatalýze je spojena s dvěma význačnými koncepty tohoto typu katalýzy. Pyrrolidinový cyklus prolinu je jednak schopen s enolizovatelnými aldehydy nebo ketony vytvářet příslušné enaminové intermediáty, dále pak s α,β -nenasycenými aldehydy nebo ketony vytvářet příslušné iminiové intermediáty. Tyto *in situ* formované intermediáty se vyznačují ve srovnání z výchozími karbonylovými substráty zvýšenou reaktivitou[2][7][8]. Pro tento mechanismus aktivace substrátu v organokatalýze se vžily pojmy „enaminová“ respektive „iminiová aktivace“.

Vznik reaktivního enamínu, popřípadě iminiové soli, při katalýze L-prolinem a jeho deriváty je tedy omezená pouze na takové reakce, ve kterých vystupuje jako jedna z výchozích látek aldehyd nebo keton. Nicméně, příprava reaktivního nukleofilu (enamínu) nebo zvýšení reaktivity karbonylové sloučeniny – elektrofilu (v případě iminiové aktivace) a současná schopnost řídit reakci stereoselektivně, je z hlediska organické syntézy atraktivní[9]. Je třeba si uvědomit, že aldehydy či ketony se mohou účastnit široké škály rozličných reakcí, vedoucích k různým typům produktů. Souhrn reakcí, které mohou být katalyzovány mechanismem enaminové aktivace je uveden ve **Schématu 1**[9].

Vlastní struktura aminu, který tvoří příslušný enaminový intermediát, je pro aktivaci zásadní. Obecně jako nejlepší nukleofily vystupují takové enaminy, ve kterých je volný elektronový pár atomu dusíku co nejefektivněji delokalizován[9]. Mezi nejreaktivnější enaminy patří právě ty, které obsahují pyrrolidinový skelet[10]. Tyto enaminy jsou asi 1000× nukleofilnější než enaminy odvozené od šestičlenných aminů[10]. Proto asi nepřekvapí, že velká část úspěšných enaminových katalyzátorů ve své struktuře obsahuje pyrrolidinový skelet pocházející právě z prolinu.

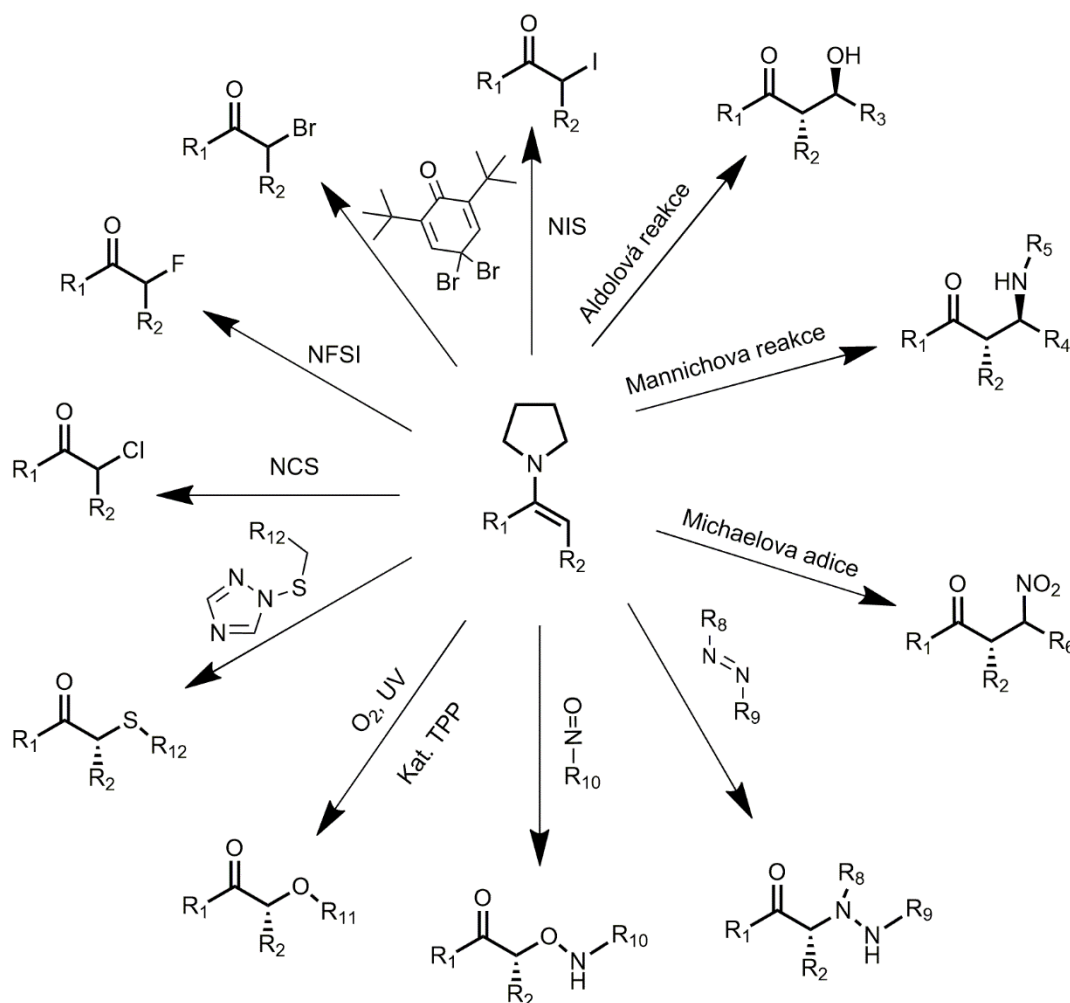


Schéma 1 Přehled nejvýznamnějších asymetrických reakcí katalyzovaných prostřednictvím enaminové aktivity

1.2.1.1 Enaminová aktivity

V již zmiňované práci, publikované v roce 2000 B. Listem, bylo poukázáno na funkci L-prolinu jakožto katalyzátoru asymetrické aldolizace[3]. Jednalo se o reakce mezi acetonem (enolizovatelná komponenta) a sérii několika aromatických aldehydů. Na základě tohoto výzkumu bylo zjištěno, že katalyzovaná reakce probíhá přes reaktivní enamin (**Schéma 2**), neboť jeho nejvyšší zaplněný molekulový orbital (HOMO) má vyšší energii než HOMO enolu. To způsobuje zvýšenou nukleofilitu enamínu v porovnání se samotným enolem[2]. Zároveň bylo zjištěno, že karboxylová skupina v prolinu napomáhá stabilizovat tranzitní stav u

aldolových reakcích (tzv. Zimmerman-Traxlerův tranzitní stav) pomocí vodíkového můstku[11]. Katalyzátor je tedy kovalentně vázaný na substrát a řídí stereoselektivně aldolovou reakci (**Schéma 1 a 2**)[12]. Analogickou funkci L-prolinu lze pozorovat v enzymech, jejichž aktivní centrum je tvořeno touto aminokyselinou. L-Prolin se tedy do jisté míry chová jako “mikro-aldolasa” (**Schéma 3**)[11].

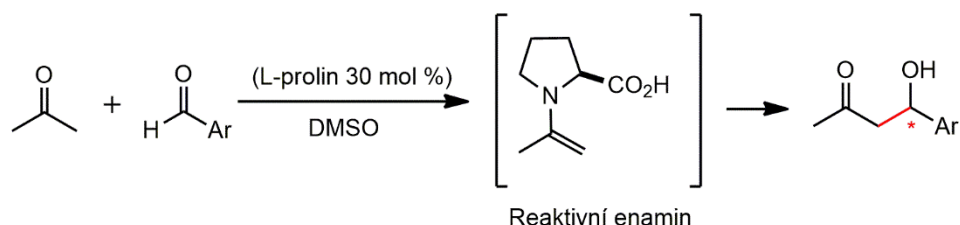


Schéma 2 Vznik reaktivního enaminu z enolizovatelného ketonu (acetonu) a L-prolinu při asymetrické aldolizační reakci

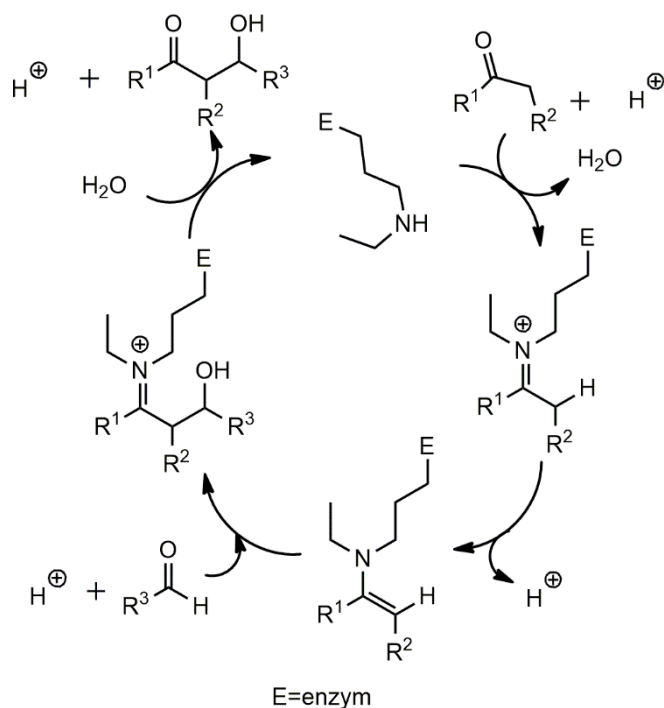


Schéma 3 Mechanismus (katalytický cyklus) popisující funkci přírodního enzymu

Vlastní mechanismus enaminové aktivace probíhá ve čtyřech krocích. Nejdříve dochází k nukleofilnímu ataku aminu na elektrofilní karbonylovou sloučeninu, za vzniku iminiové soli. Pokud je výchozí karbonylová sloučenina enolizovatelná (má na α -uhlíku alespoň jeden kyselý vodík), dochází známým mechanismem přes iminiový intermediát ke vzniku enaminu. Díky rezonanci enaminu se na α -uhlíku vytváří záporný náboj, který tak může být atakován elektrofilem. Po navázání elektrofilu se zpětně vytváří iminiová sůl. Tato iminiová sůl následně

podléhá hydrolyze a dochází k obnově karbonylové funkční skupiny a výchozího aminu (Schéma 4).

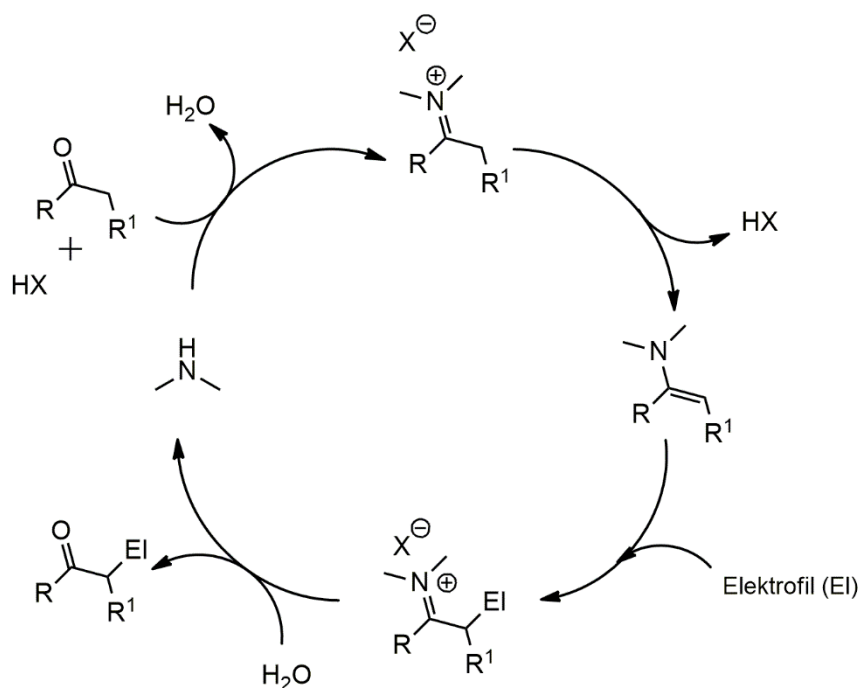


Schéma 4 Katalytický cyklus vystihující proces „enaminové aktivace“ v organokatalýze

1.2.1.2 Iminiová aktivace

Ve roce 2000 byly MacMillanem (Nobelova cena za chemii v roce 2021) a kol.[8] popsány nové chirální organokatalyzátory obsahující imidazolidin-4-onový cyklus. Tyto sloučeniny byly použity jako organokatalyzátory asymetrické Diels-Alderovy reakce α,β -nenasycených aldehydů (jakožto dienofilů) s cyklopentadienem (Schéma 5). Reakce proběhla s vysokou enantioselektivitou, přičemž *endo*- a *exo*- produkty byly získány v poměru 3,6:1.

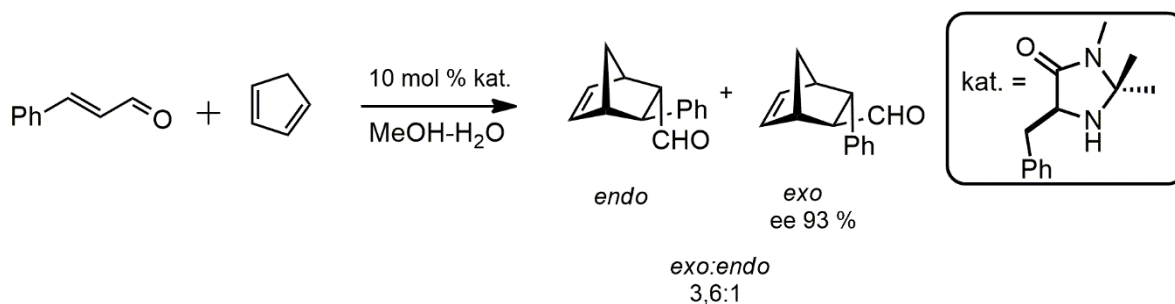


Schéma 5 Asymetrická Diels-Alderova reakce katalyzovaná chirálním imidazolidin-4-onem (MacMillanovým kat. I. generace)

Návrh imidazolidin-4-onových organokatalyzátorů vzešel z teorie založené na faktu, že sekundární aminy rovnovážně vytváří s α,β -nenasycenými aldehydy iminiový ion. Ten má nižší energii nejnižších neobsazených orbitalů (LUMO) v porovnání s LUMO samotných α,β -nenasycených aldehydů. Snížená energie LUMO vede k zvýšené reaktivitě α,β -nenasycených aldehydů, která je analogická k aktivaci těchto sloučenin pomocí Lewisových kyselin[8][12]. Z mechanismu katalytického cyklu je zřejmé (**Schéma 6**), že i v tomto případě je organokatalyzátor kovalentně navázán na substrát a díky definované konfiguraci na stereogenních centrech imidazolidin-4-onového cyklu dochází k požadované stereoselekcí[12].

Mechanismus této aktivace lze prezentovat na asymetrické epoxidaci α,β -nenasyceného aldehydu (cinnamylaldehydu) peroxidem vodíku katalyzované tzv. Jørgensenovým kat. **XIII** (**Schéma 6**)[13]. V prvním kroku dochází k ataku aminu na α,β -nenasycenou karbonylovou sloučeninu, která je spojena s dehydratací a zformování iminiové soli. V druhém kroku dochází k ataku nukleofilní species (zde H_2O_2) na β -uhlík karbonylové komponenty. Vzniklý enamínový intermediát reaguje s elektrofilní species, čímž se zpětně vytváří iminiová sůl. Ta v posledním kroku katalytického cyklu podléhá hydrolyze. Dochází tak k obnově karbonylové funkční skupiny v produktu a uvolnění aminu (katalyzátoru).

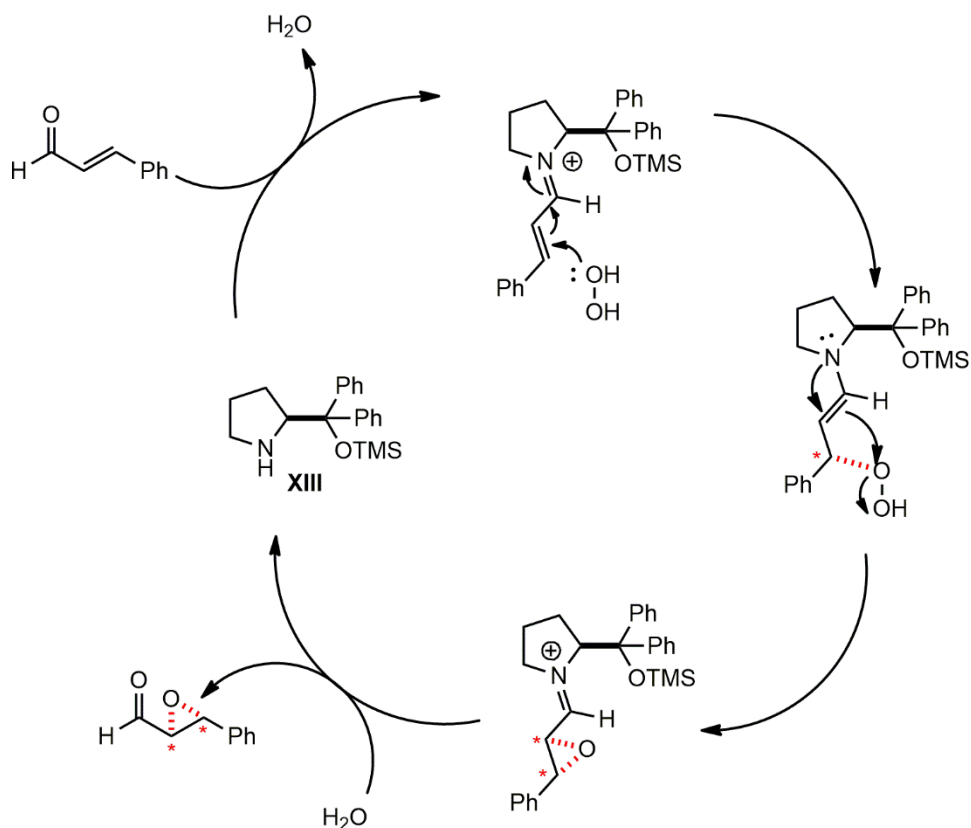
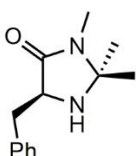


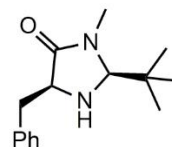
Schéma 6 Asymetrická epoxidace cinnamylaldehydu působením tzv. Jørgensenova katalyzátoru **XIII**, ve které se uplatňuje iminiová aktivace

Organokatalýza na principu iminiové aktivace se v následujících letech po publikaci práce MacMillana a kol.[8] začala značně rozvíjet. Z výsledků, dosažených v rámci rozsáhlého výzkumu v této oblasti, lze definovat dva hlavní typy organokatalyzátorů, schopných katalyzovat uvedený typ reakcí. Jsou jimi již zmíněné MacMillanovy katalyzátory I. a II. generace, tedy imidazolidin-4-onové deriváty [9] (**Obrázek 1**). Dále pak sloučeniny typu diarylprolinyl(silyl)ether, mezi něž patří výše uvedený Jørgensenův kat. **XIII** [13] (**Obrázek 1**). Tyto katalyzátory se vyznačují především vysokou enantioselektivitou a také širokou škálou použití v různých chemických transformacích. Navíc, tyto organokatalyzátory je možné syntetizovat v obou enantiomerních formách z komerčně dostupných látek.

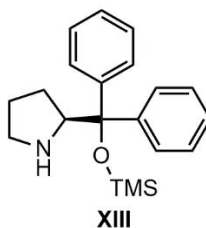
Diarylprolinyl(silyl)ethery jsou, jak již bylo zmíněno, velmi efektivní organokatalyzátory. Dosud bylo připraveno několik strukturních variant, ovšem nejnámějším a nejdříve připraveným je právě Jørgensenův katalyzátor **XIII** [13]. Využití těchto organokatalyzátorů je velmi široké a zahrnuje reakce jako jsou například cyklobutanace[14], aziridinace[15], Michaelovy adice[16], aldolové kondenzace[17], Mannichova reakce[18] a mnoho dalších. Příklady některých z těchto reakcí znázorňuje **Schéma 7**.



MacMillanový katalyzátor I. generace



MacMillanový katalyzátor II. generace



Jørgensenův katalyzátor

Obrázek 1 MacMillanovy katalyzátory a Jørgensenův katalyzátor **XIII**

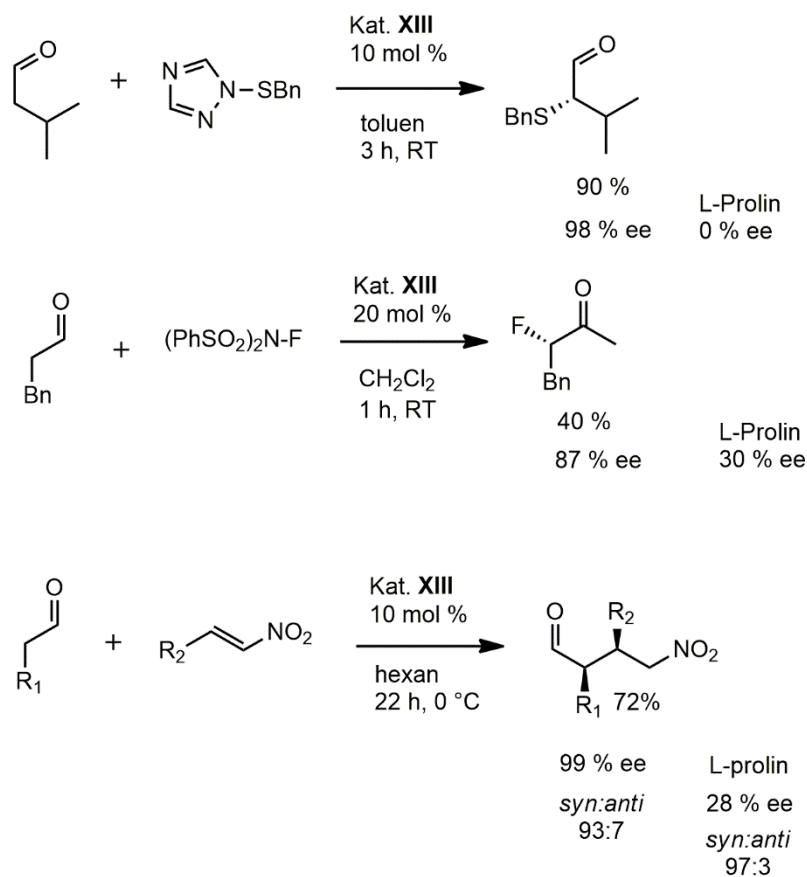


Schéma 7 Příklady reakcí, které lze úspěšně katalyzovat Jørgensenovým katalyzátorem **XIII**

1.3 Deriváty L-prolinu

V enantioselektivní organokatalýze založené na konceptu enamínové aktivace kontroluje *in situ* zformovaný chirální enamínový intermediát přístup elektrofilního činidla dvěma možnými způsoby. Jednotlivé katalyzátory tedy můžeme rozdělit do dvou skupin. V prvním případě je katalyzátor schopen vytvořit vodíkovou vazbu s elektrofilní komponentou (**Schéma 8**)[9]. Fungují tedy jako „donory“ vodíkových vazeb, pomocí nichž atakující elektrofil přistupuje k enamínu s příslušné prochirální strany[9]. V tomto případě dochází k stereoselekcí na základě „asistence vodíkové vazby“. Ve druhém případě se jedná o katalyzátory, ve kterých je karboxylová skupina prolinu modifikována na jinou, stericky objemnou skupinu, která tak brání přístupu elektrofilu z jedné z možných prochirálních stran[9][19]. Je zřejmé, že v tomto případě se jedná o přístup elektrofilu z opačné prochirální strany enamínu, než je tomu v případě katalyzátorů s „asistencí vodíkové vazby“. Do první ze zmíněných skupin patří zejména samotný L-prolin a deriváty obsahující kyselou skupinu v blízkosti stereogenního centra pyrrolidinového cyklu (např. prolinamidové deriváty, prolin-

2-yltetrazol nebo protonované formy prolin-aminových derivátů[19]). Do druhé skupiny pak patří například diarylprolinyl(silyl)ethery[9] nebo MacMillanovy katalyzátory[20].

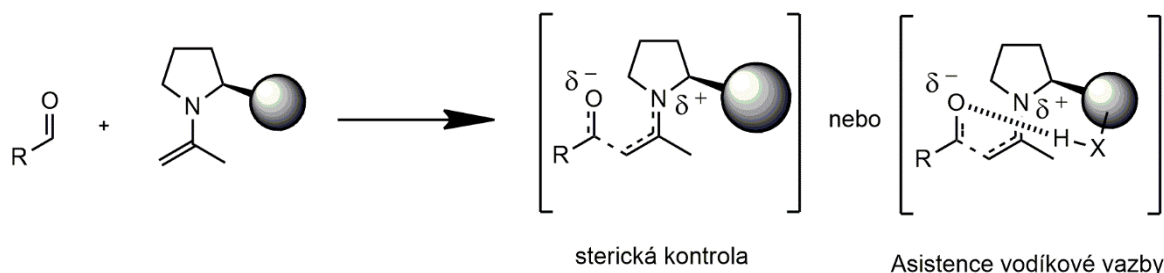
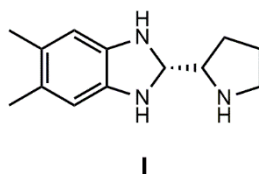


Schéma 8 Způsob přístupu elektrofilu k enaminu na základě „asistence vodíkové vazby“ resp. s uplatněním sterického bránění

1.3.1 Vybrané deriváty L-prolinu použité jako enantioselektivní organokatalyzátory

1.3.1.1 (*R*)-5,6-Dimethyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[d]imidazol (**I**)



Tato sloučenina **I** byla využita v enantioselektivní katalýze jako organokatalyzátor pro asymetrické aldolizace, které probíhaly s vysokou enantioselektivitou a vysokým chemickým výtěžkem[21][22] (**Schéma 9**). Pro úspěšný průběh aldolizace bylo nezbytné aplikovat pouze 5 mol % katalyzátoru, zatímco u samotného prolinu jsou obvykle aplikována vyšší katalytická množství[6]. Zároveň je možno reakci uskutečnit v ekvimolárním poměru aldehydu a ketonu, naproti tomu u reakce katalyzované prolinem je třeba nadbytku ketonu[2]. Tento typ katalyzátoru je snadno dostupný jednoduchou kondenzací příslušně substituovaného 1,2-diaminobenzenu s L-prolinem za kyselé katalýzy (**Schéma 10**) [22]

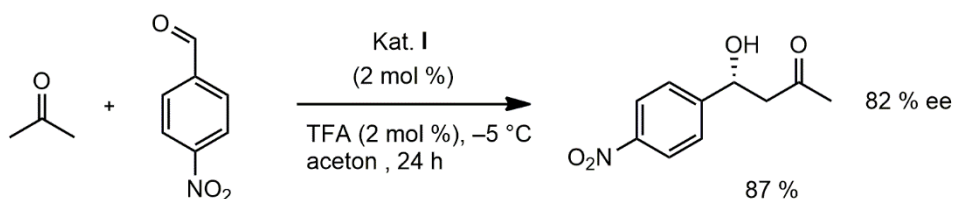


Schéma 9 Aldolizační reakce katalyzovaná látkou **I**

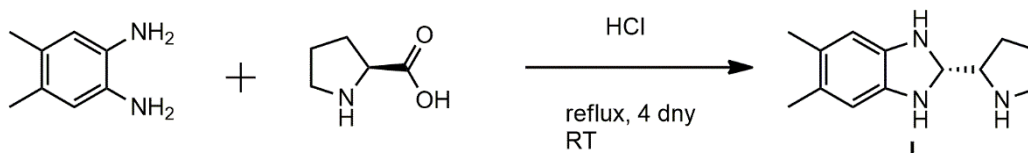
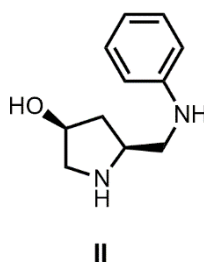
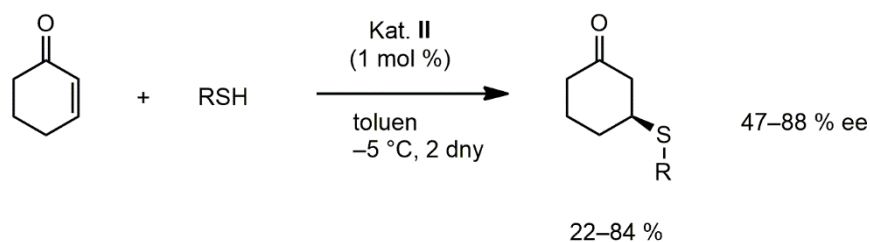


Schéma 10 Syntéza látky **I**

1.3.1.2 (2*S*,4*S*)-2-(*N*-Fenylaminomethyl)-4-hydroxypyrrolidin (**II**)



Tato sloučenina **II** byla použita jako organokatalyzátor v „iminiové aktivaci“, a to pro asymetrickou Michaelovu adici aromatických thiolů na 2-cyklohexen-1-on (**Schéma 11**). V jednotlivých reakcích bylo dosaženo vysokých výtěžků (až 90 %) a vysoké enantioselektivity (ee až 88 %)[23]. Dále bylo studováno, jaký je vliv aromatického substituentu na aminoskupině a hydroxyskupiny přítomné v poloze 4- pyrrolidinového cyklu sloučeniny **II** na výsledné katalytické parametry. Bylo zjištěno, že hydroxyskupina má výrazný vliv na enantioselektivitu katalyzátoru **II**. Změnou její polohy nebo úplným odstraněním došlo ke snížení enantioselektivity organokatalyzátoru. Nezanedbatelný vliv má rovněž aromatický substituent na atomu dusíku. Jeho náhrada za cyklohexyl také vedla k poklesu enantiomerního přebytku v produktu modelové reakce [23]. Příprava samotného katalyzátoru **II** vycházela z komerčně dostupného (2*S*,4*S*)-1-Cbz-4-hydroxyprolinu, který byl po acetylaci převeden na příslušný anilid. Poté byla odstraněna *N*-chránící skupina a byla provedena redukce aminové skupiny (**Schéma 12**).



R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, benzyl

Schéma 11 Asymetrická adice aromatických tiolů na 2-cyklohexen-1-on katalyzovaná sloučeninou **II**

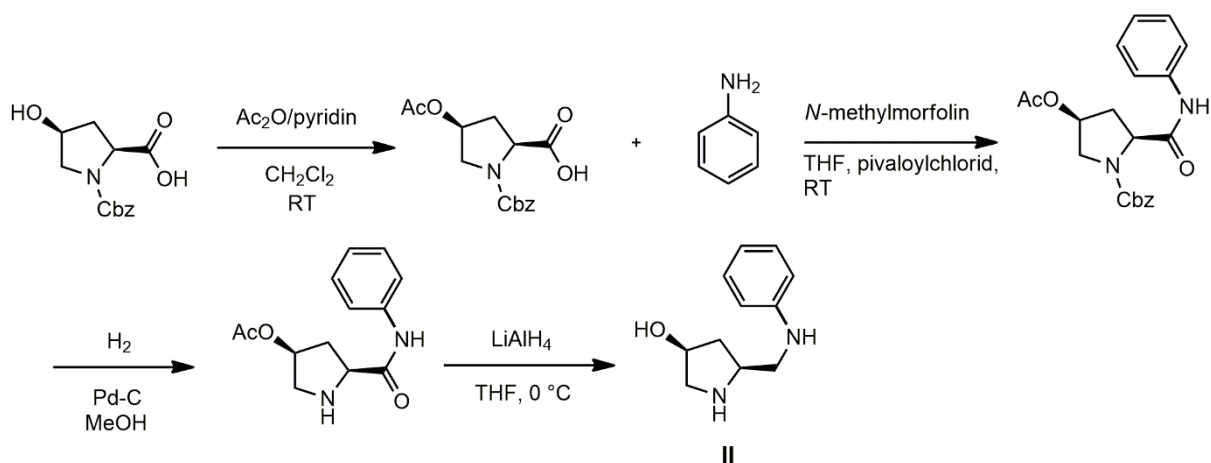
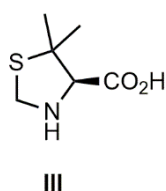


Schéma 12 Syntéza prolinového derivátu **II**

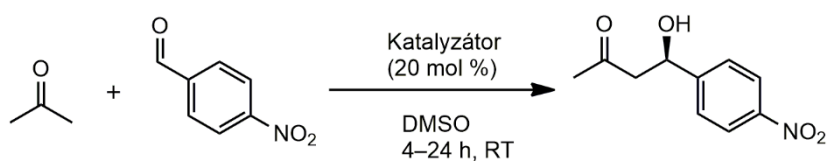
1.3.1.3 (S)-5,5-Dimethylthiazolidin-4-karboxylová kyselina (**III**)



V roce 2001 publikoval C.F. Barbas III a kol. práci[5], ve které byly porovnávány katalytické vlastnosti různých analogů L-prolinu se samotným L-prolinem. Jako modelová asymetrická reakce byla zvolena aldolizační reakce acetonu se 4-nitrobenzaldehydem. Výsledky jsou sumarizovány v **Tabulce 1**[5]. Je zřejmé, že vysokou enantioselektivitu vykazovaly pouze některé organokatalyzátory, především 5,5-dimethylthiazolidin-4-karboxylová kys., dále pak sůl (S)-(+)-1-(2-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidinu s (+)-kafr-10-sulfonátem a samotný L-prolin resp. jeho 4-substituované deriváty. Na druhou stranu, další substituce thiazolidinového cyklu v poloze 2- dvěma methylskupinami vede ke ztrátě

enantioselektivity katalyzátoru. Tento pokles byl vysvětlen značnými sterickými nároky methylskupin, což blokuje formování reaktivního enamínu[5].

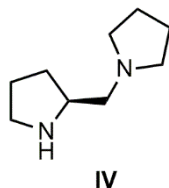
Tabulka 1 Přehled katalytické aktivity a enantioselektivity chirálních organokatalyzátorů testovaných C.F. Barbasem III a kol. v asymetrické aldolizaci[5]



Katalyzátor	výtěžek (%) ee (%)	Katalyzátor	výtěžek (%) ee (%)	Katalyzátor	výtěžek (%) ee (%)
	68 76 (S)		50 62 (R)		<10 0
	<10 0		67 86 (S)		26 61 (S)
	55 40 (S)		41 81 (S)		<10 0
	<10 0		<10 0		<10 0
	<10 0		50–85 62–78 (S)		

R = OH, *O*tBu, OAc

1.3.1.4 (S)-(+)-1-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrrolidin (IV)



Tento derivát prolinu **IV** byl poprvé představen v roce 2001 v práci, ve které bylo testováno několik různých derivátů L-prolinu[5]. Studie byla prováděna na modelové reakci acetonu s 4-nitrobenzaldehydem (**Schéma 13**). Bylo zjištěno, že enantiomerní přebytek získaný v případě katalýzy (S)-(+)-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrrolidinem (**IV**) (ve formě soli s (+)-kafr-10-sulfonátem) je vyšší (81 % ee) než u samotného L-prolinu (76 % ee). Proto byl tento derivát vyhodnocen jako značně perspektivní a byl následně podroben dalším katalytickým testům. Ještě v tomtéž roce byly provedeny studie, kde byl tento katalyzátor **IV** použit v asymetrické Mannichové reakci (**Schéma 14**), kde ovšem bylo dosaženo nižších hodnot enantiomerního přebytku (2–67 % ee)[18]. Rovněž byl aplikován jako katalyzátor pro asymetrickou Michaelovu adici cyklohexanu na β -nitrostyren (**Schéma 15**), kde bylo dosaženo vyšších hodnot enantiomerního přebytku (85% ee) než u samotného L-prolinu[24], ale nižšího výtěžku (50 %, L-prolin 94 %).

Katalyzátor **IV** našel později své uplatnění při syntéze 4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-karboxylové kyseliny, což je důležitý intermediát výroby celé řady chemoterapeutik[25][26]. Zatímco při katalýze samotným L-prolinem nedocházelo ke vzniku příslušné kyseliny, nýbrž jiného heterocyklického produktu, katalyzátor **IV** poskytl požadovanou kyselinu s výtěžkem 59 % a enantioselektivitou 86 % ee (**Schéma 16**)[18].

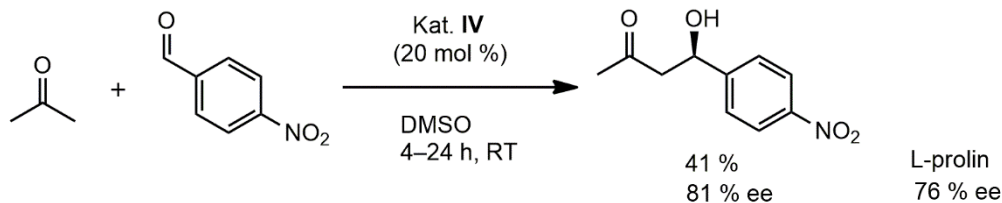


Schéma 13 Asymetrická aldolizace acetonu s 4-nitrobenzaldehydem katalyzovaná organokatalyzátorem **IV**

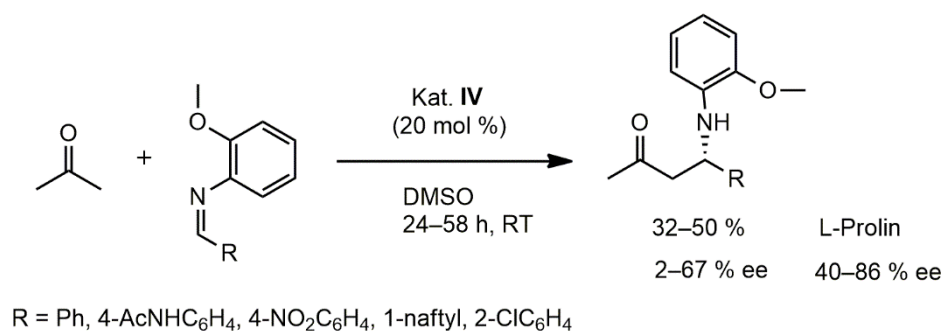


Schéma 14 Asymetrická Mannichova reakce katalyzovaná organokatalyzátorem **IV**

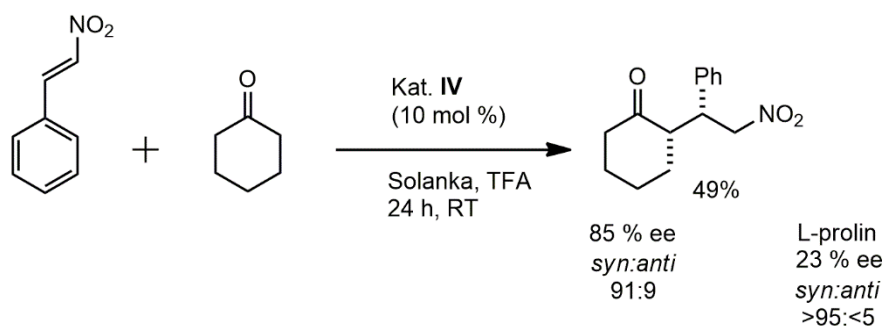


Schéma 15 Asymetrická Michaelova adice katalyzovaná organokatalyzátorem **IV**

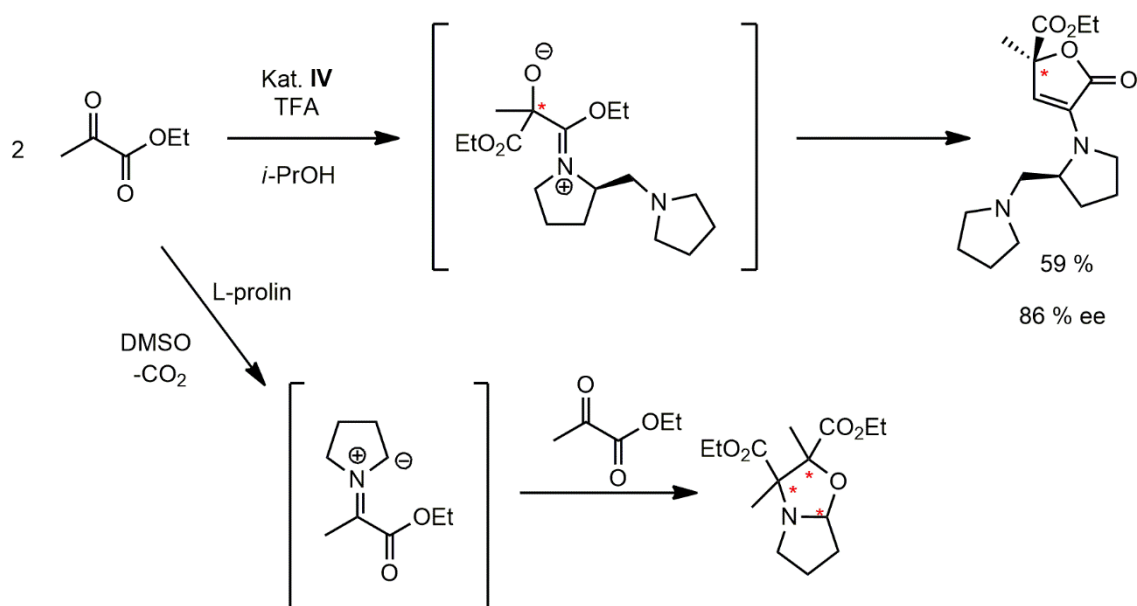
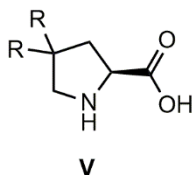


Schéma 16 Syntéza ethyl-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-karboxylátu z ethyl-pyruvátu katalyzovaná sloučeninou **IV**. Produkt reakce při katalýze L-prolinem

1.3.1.5 4,4-Dialkylované deriváty L-prolinu (Va-h)



Va: R = CH₃

Vb: R = *p*-Fluorobenzyl

Vc: R = *p*-Bromobenzyl

Vd: R = 1-Methylnaft-1-yl

Ve: R = Benzyl

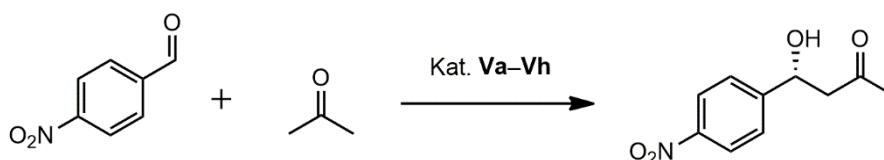
Vf: R = *p*-Chlorobenzyl

Vg: R = *p*-Methoxybenzyl

Vh: R = 2,4,6-Trimethylbenzyl

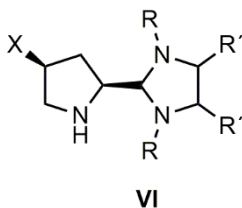
Lze konstatovat, že většina organokatalyzátorů odvozených od L-prolinu, byla získána různými modifikacemi karboxylové skupiny[28][29]. Nicméně, existuje několik derivátů prolinu, které jsou modifikovány v pyrrolidinovém cyklu[30]. Příkladem mohou být 4,4-disubstituované deriváty L-prolinu **Va–h**, které se ukázaly jako vysoce účinné katalyzátory pro asymetrické aldolové reakce. Vysokých výtěžků bylo dosaženo již při reakčním čase v řádu několika hodin (pro reakci 4-nitrobenzaldehydu s acetonem) a aldoly byly získány s vysokými eantiomerními přebytky. Nejvyšší enantioselektivitu vykazovaly deriváty **Vg** a **Vh** (Tabulka 2)[31].

Tabulka 2 Přehled katalytické aktivity 4,4-dialkylované deriváty L-prolinů při asymetrické aldolizaci acetonu se 4-nitrobenzaldehydem



Katalyzátor	Rozpouštědlo	Čas (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
Va	Aceton	6	89	75
Vb	Aceton	1	85	72
Vc	Aceton	22	90	79
Vd	Aceton	5	84	75
Ve	Aceton	1	78	71
Vf	Aceton	16	58	53
Vg	DMF/Aceton	24	93	91
Vh	DMSO/Aceton	7	53	91

1.3.1.6 2-((2*S*,4*S*)-(4-Substituované pyrrolidin-2-yl)-1,3-difenyylimidazolidiny (VIa-e)



- VIa:** X = F; R = Ph; R' = H
VIb: X = OPh; R = Ph; R' = H
VIc: X = OH; R = Ph; R' = H
VI d: X = OPh; R = CH₃; R' = Ph
VIe: X = H; R = Ph; R' = H

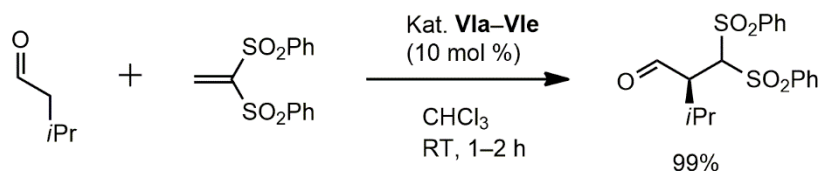
4-Substituované 2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolidiny (**VIa-e**) se ukázaly být vysoce enantioselektivními katalyzátory v enaminové aktivaci. Pro porovnání jednotlivých katalyzátorů byla vybrána jako modelová reakce Michaelová adice 1,1-bis(benzensulfonyl)ethenu na 3-methylbutanal (**Schéma 17**). Nejvyšší hodnoty enantiomerního přebytku poskytoval derivát **VIa**, a to až 96 % ee[32].

Enantioselektivita těchto katalyzátorů **VIa-e** je řízená pomocí stabilizace jednoho z konfiguračních izomerů sloučeniny **VIa-e** (*C γ -endo* nebo *C γ -exo*) (**Obrázek 2**). Zásadní vliv na stabilizaci jednoho z konfiguračních izomerů má substituent X v pyrrolidinové části molekuly[32].

Chirální α,β -funkcionalizované aldehydy jsou důležitými stavebními bloky v organické syntéze[33]. Zajímavé jsou rovněž i ty deriváty, které mají v α -poloze přítomnou alkyl skupinu[34]. Syntéza takovýchto molekul pomocí klasické enaminové katalýzy ovšem neprobíhá s výraznou diastereoselektivitou [33][34]. Nicméně, tento problém lze elegantně řešit přípravou uvedených sloučenin kombinací enaminové a iminiové aktivace (**Schéma 18**).

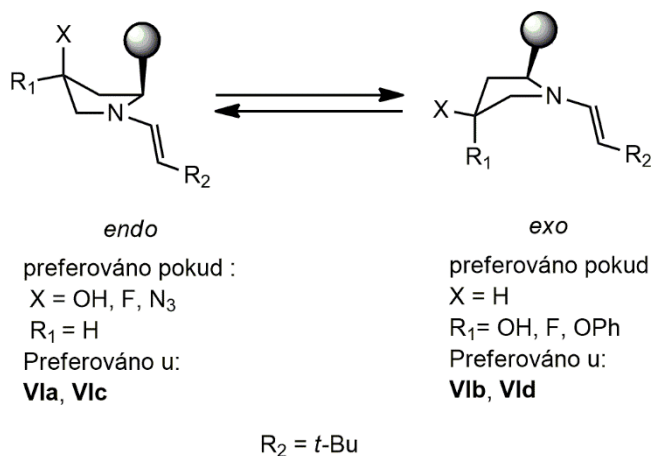
Jedná se o dvě následné reakce, kdy prvním krokem je modifikace α,β -nenasycené karbonylové sloučeniny (využití iminiové aktivace) za vzniku intermediátu, který je již enolizovatelný, tedy vhodný pro následnou enaminovou aktivaci. Pro tento typ asymetrické transformace se vžil pojem kaskádová asymetrická reakce. Vyznačuje se vysokou diastereo- i enantioselektivitou[35]. Problémem je však úzce vymezená aplikovatelnost[34]. Tuto nevýhodu lze v určitých případech řešit katalýzou chirálními kovovými komplexy v kombinaci s chirální organokatalýzou. Pro tento typ kaskádové asymetrické reakce lze jako příklad uvést chemickou transformaci popsanou ve **Schématu 19**. Prvním krokem je asymetrická izomerizace allyl alkoholů, která probíhá za katalýzy chirálním kovovým komplexem iridia.

Produktem takovéto reakce jsou chirální enolizovatelné aldehydy nebo ketony. Tyto meziproducty dále reagují ve smyslu Michaelové adice s 1,1-bis(benzensulfonyl)ethenem. Uvedená chemická transformace se vyznačuje vysokou diastereo- i enantioselektivitou. Velkou výhodou takového syntetického přístupu je „one-pot“ provedení chemické transformace[36].



VIa: 99 %, 96 % ee
VIb: 99 %, 94 % ee
VIc: 99 %, 76 % ee
VI d: 99 %, 94 % ee
VIe: 99 %, 73 % ee

Schéma 17 Asymetrická Michaelová adice 1,1-bis(benzensulfonyl)ethenu na 3-methylbutanal katalyzovaná 2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolidiny **VIa-e**



Obrázek 2 Stabilizace jednoho z konfiguračních izomerů sloučenin **VIa-c**

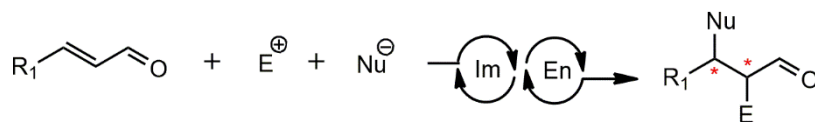


Schéma 18 Obecné schéma asymetrické kaskádové reakce kombinující iminiovou a následně enamínovou aktivaci

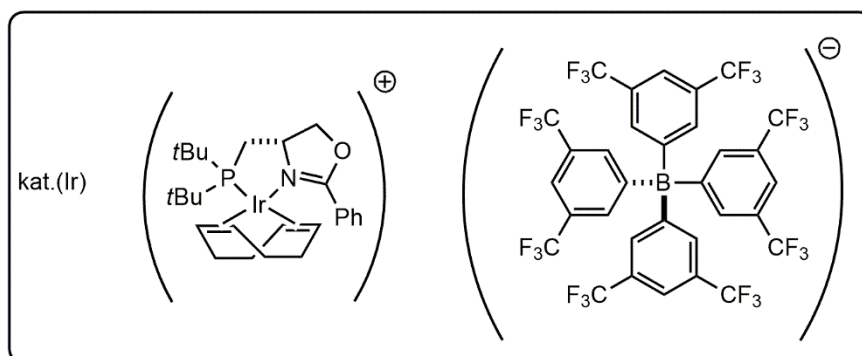
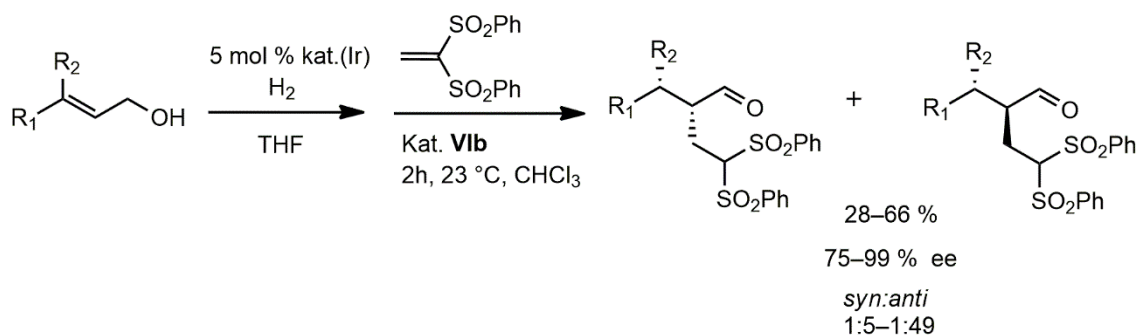
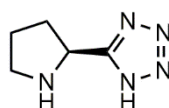


Schéma 19 Příklad kaskádové asymetrické reakce kombinující asymetrickou izomeraci allylalkoholů na karbonylové sloučeniny a následnou organokatalýzu založenou na enamínové aktivaci

1.3.1.7 (S)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1H-tetrazol (VII)



VII

(S)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1H-tetrazol (**VII**) je další derivát L-prolinu obsahující druhý heterocyklický systém. Při studiu enantioselektivity tohoto katalyzátoru v aldolových (**Schéma 20**) a Mannichových reakcích (**Schéma 21**) bylo zjištěno, že je přibližně stejná, jakou poskytuje L-prolin[37]. Tetrazolový derivát však vykazuje nižší hodnotu pK_a než samotný prolin, zejména pak v DMSO (pK_a prolinu = 12,3 vs. pK_a derivátu **VII** = 8,2)[37]. Vyšší kyselost vede k rychlejšímu průběhu reakce, avšak nemá vliv na enantioselektivitu. Další výhodou tohoto derivátu **VII** je jeho lepší rozpustnost v organických rozpouštědlech, než je rozpustnost samotného L-prolinu. Jako výhodou lze považovat i značnou toleranci ke vzdušné vlhkosti, umožňující provádět reakce bez použití extra suchých rozpouštědel[37]. Vliv vlhkosti na enantioselektivitu byl testován na aldolizační reakci cyklopentanonu s chloralem (**Schéma 22**).

Bylo zjištěno, že reakci lze s katalyzátorem **VII** provést i ve vodném prostředí, aniž by došlo ke snížení enantioselektivity. U prolinu enantioselektivita klesá již při přidavku 10 mol % vody (74 % ee (bezvodé prostředí) vs. 30 % ee)[38].

Tento organokatalyzátor **VII** byl následně úspěšně použit u řady dalších asymetrických reakcí jako je například Michaelova adice[38], Diels-Alderova cykloadice[39], asymetrická α -hydroxylace[40] ketonů a rovněž našel uplatnění i při totální syntéze některých léčiv[41].

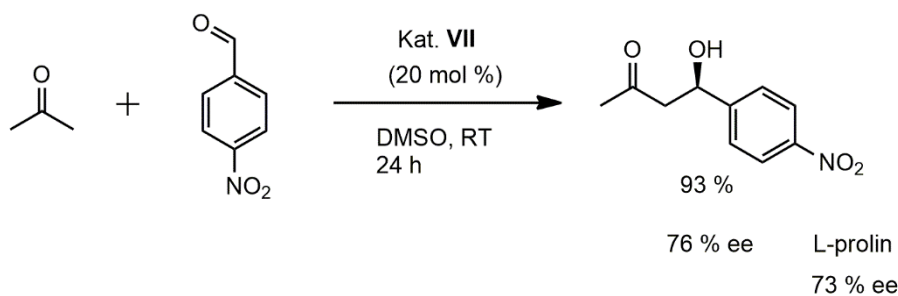


Schéma 20 Příklad asymetrické aldolizace katalyzované tetrazolovým derivátem **VII**

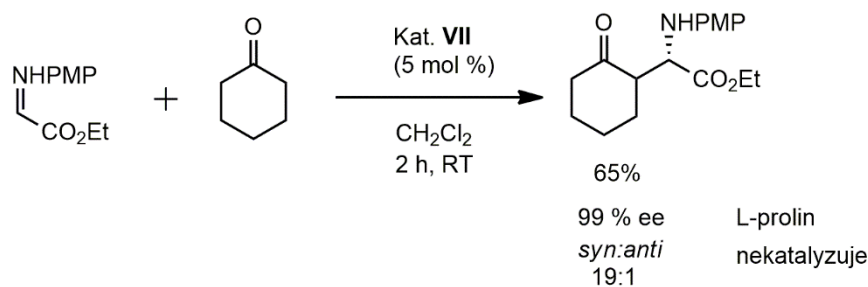


Schéma 21 Příklad asymetrické a Mannichové reakce katalyzované tetrazolovým derivátem **VII**

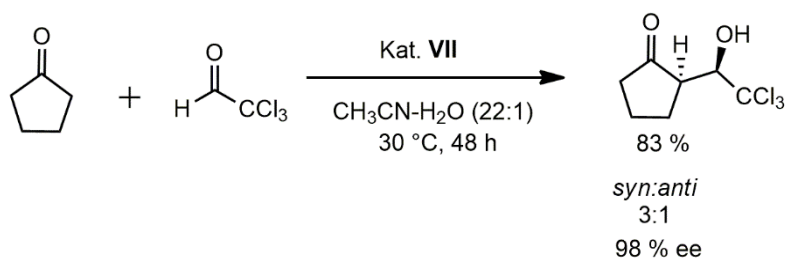
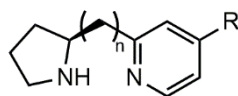
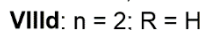
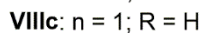
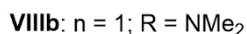
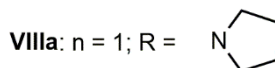


Schéma 22 Asymetrická aldolizace cyklopentanonu s chloralem katalyzovaná tetrazolovým derivátem **VII**

1.3.1.8 Deriváty (S)-4-(pyrrolidin-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyridinu (VIIIa-d)

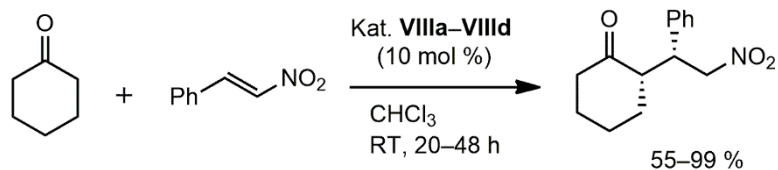


VIII



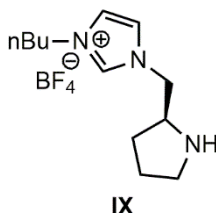
(S)-4-(Pyrrolidin-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyridin (**VIIIa**) a jeho strukturní analoga **VIIIb-d** byly studovány jako enantioselektivní organokatalyzátory pro Michaelovu adici cyklohexanonu na β -nitrostyren (**Tabulka 3**). Tuto reakci lze považovat za velmi cennou chemickou transformaci, obecně využitelnou v organické syntéze, neboť při ní vzniká vazba uhlík-uhlík[42]. Jedna z možností, jak lze tuto reakci provést v asymetrické variantě, je aplikace enamínové aktivace chirálními organokatalyzátory[43]. Ve studii bylo zjištěno, že zavedení dimethylaminové (**VIIIb**) popř. pyrrolidinové skupiny (**VIIIc**) na pozici 4- v pyridinu, se zvyšuje enantioselektivita na hodnoty vyšší než 95 % ee [44].

Tabulka 3 Porovnání katalytických vlastností jednotlivých prolinových derivátů **VIIIa-d** při reakci cyklohexanonu s β -nitrostyrenem



Katalyzátor	Čas (h)	Výtěžek (%)	ee (%)	syn:anti
VIIIa	24	95	99	98:2
VIIIb	20	98	95	98:2
VIIIc	36	95	63	95:5
VIII d	48	55	55	92:8

1.3.1.9 (S)-3-Butyl-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-imidazol-3-ium-tetrafluorborát (IX)



Dalším derivátem prolinu, který byl připravený za účelem aplikace v organokatalýze – (S)-3-butyl-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-imidazol-3-ium-tetrafluorborát (**IX**) – obsahuje 1-butylimidazoliový fragment, typický pro iontové kapaliny. Iontové kapaliny jsou soli, které mají bod tání pod 100 °C, za laboratorní teploty se tedy obvykle vyskytují v kapalném skupenství[45]. Funkcionalizované iontové kapaliny se připravují modifikací struktury klasických iontových kapalin, zpravidla zavedením různých funkčních skupin na alkylový substituent. Typ funkční skupiny závisí na účelu použití[46][47]. Mohou být aplikovány například jako rozpouštědla se specifickými vlastnostmi, elektrolyty, katalyzátory, apod.[45]. Výše uvedený derivát je příkladem takzvané chirální iontové kapaliny (CILs – chiral ionic liquids), které obecně fungují buď jako chirální rozpouštědla, chirální pomocné látky nebo organokatalyzátory[48].

(S)-3-Butyl-1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-imidazol-3-ium-tetrafluorborát (**IX**) lze klasifikovat jako organokatalyzátor ze skupiny CILs, který urychluje asymetrické reakce mechanismem enamínové aktivace. Katalyzátor **IX** byl testován na Michaelově adici cyklohexanonu na β -nitrostyreny, ve kterých bylo dosaženo vysokých hodnot enantiomerního přebytku (**Schéma 23**)[46].

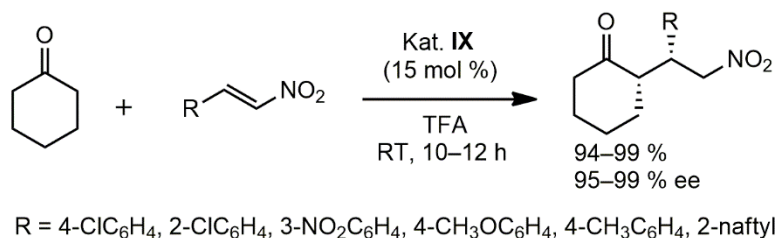
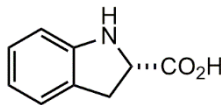


Schéma 23 Asymetrická Michaelova adice cyklohexanonu na β -nitrostyreny katalyzována chirální iontovou kapalinou **IX**

1.3.1.10 (*S*)-Indolin-2-karboxylová kyselina (**X**)



X

Katalyzátor **X** byl představen v práci publikované v roce 2001[5], kde byla tato látka testována v aldolizační reakci acetonu s 4-nitrobenzaldehydem. Ukázalo se však, že pro tuto reakci je katalyzátor **X** neúčinný, reakce proběhla s výtěžkem pouhých 10 % a produkt byl získán se zanedbatelným 10% ee. Úspěšně však byl aplikován později v práci, ve které byl použit jako organokatalyzátor pro asymetrickou variantu cyklopropanace, probíhající mechanismem iminiové aktivace. První pokusy o katalýzu této asymetrické reakce byly provedeny MacMillanovými katalyzátory, vzhledem k jejich schopnosti katalyzovat analogické cykloadiční reakce mechanismem iminiové aktivace[49]. V tomto případě však byly MacMillanovy katalyzátory neúčinné. Bylo rovněž zjištěno, že cyklopropanační reakci je možné katalyzovat samotným L-prolinem, a produkt takto získat s dobrým výtěžkem. Nicméně, hodnota enantiomerního přebytku byla relativně nízká (46 % ee). Proto byl následný výzkum zaměřen na přípravu takového organokatalyzátoru, který by nízkou enantioselektivitu L-prolinu vyřešil. Jako nejlepší organokatalyzátor se ukázal být právě (*S*)-indolin-2-karboxylová kyselina (**X**), která poskytovala cyklopropanové produkty s hodnotami ee v rozmezí 90–96 %.

Vlastní cyklopropanace zahrnuje nukleofilní adici sulfonium ylidů na α,β -nenasycené aldehydy, které v přítomnosti katalyzátorů vytváří iminiové soli. Následuje cyklizační reakce, kterou lze chápat jako intramolekulární nukleofilní substituci za odštěpení dimethylsulfidu (**Schéma 24**)[49].

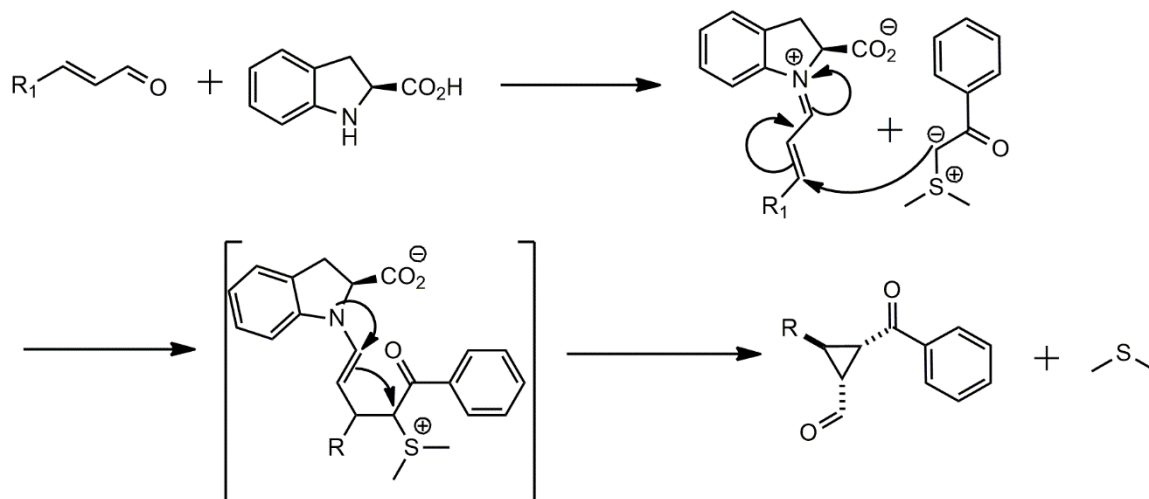
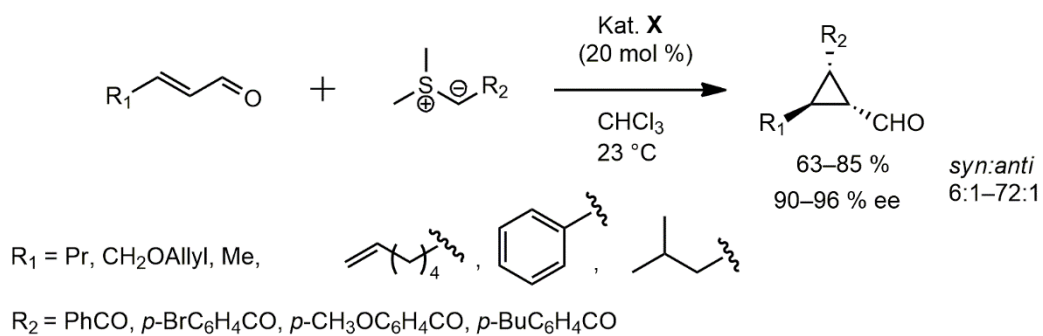
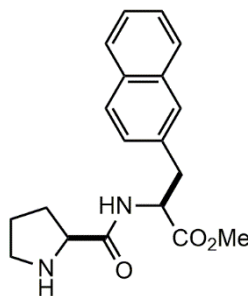


Schéma 24 Asymetrická cyklopropanace (včetně pravděpodobného mechanismu reakce) katalyzována prolinovým derivátem **X**

1.3.1.11 (*S*)-Methyl-3-(naft-2-yl)-2-((*S*)-pyrrolidin-2-karboxamido)propanoát (**XI**)



XI

Významnou skupinu derivátu L-prolinu představují oligopeptidy obsahující jednu či více jednotek L-prolinu[50]. Mnohé z těchto peptidů se ukázaly jako vynikající organokatalyzátory, efektivnější než samotný L-prolin. Dipeptidový derivát **XI** byl studován zejména v aldolizační reakci substituovaných benzaldehydů s cyklohexanonem (**Schéma 25**). Substituenty na fenylovém cyklu benzaldehydu byly voleny od silně elektronakceptorních až po silně elektrondonorní, aby bylo možné vyhodnotit jejich vliv na výslednou enantioselektivitu. Bylo zjištěno, že substráty s elektronakceptorními substituenty byly přeměněny na produkty s vyšší hodnotou enantiomerního přebytku, vyšší diastereoselektivitou a ve vyšším chemickém výtěžku. Vyšší výtěžek u benzaldehydů s elektronakceptorní skupinou byl vysvětlen uplatněním π - π interakce mezi elektronově bohatým naftalenovým systémem katalyzátoru **XI** a elektronově deficitním aromatickým kruhem substrátu. Tato interakce vede k rigidnějšímu tranzitnímu stavu, a následně vyšší stereoselektivitě aldolové reakce[50][51]. Dipeptidový organokatalyzátor **XI** je možné snadno syntetizovat z komerčně dostupného Cbz-prolinu. V prvním kroku se provede peptidový „coupling“ s methylesterem (*S*)-naft-2-ylalanin hydrochloridu, ve druhém reakčním kroku se pak hydrogenolýzou odchrání sekundární aminoskupina v pyrrolidinové části molekuly (**Schéma 26**)[51].

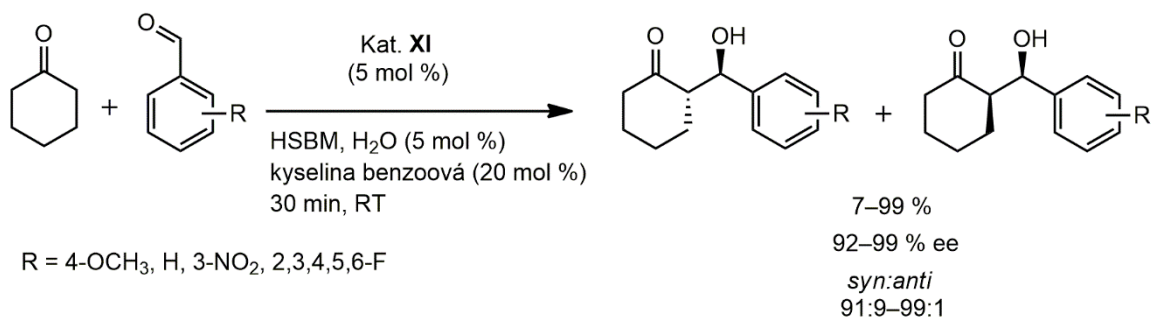


Schéma 25 Asymetrická aldolizace cyklohexanonu se substituovanými benzaldehydy katalyzovaná dipeptidem (**XI**)

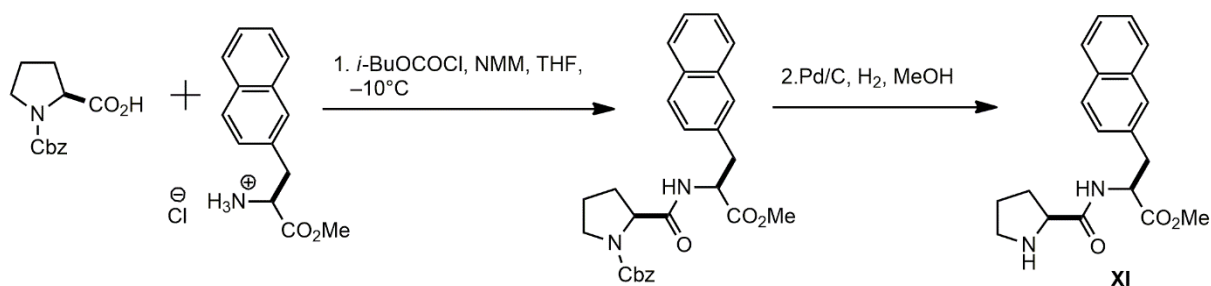
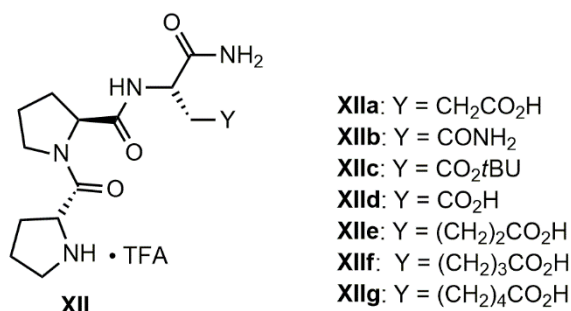


Schéma 26 Syntéza dipeptidu **XI**

1.3.1.12 Tripeptidy typu (*R*)-Pro-(*S*)-Pro-(*S*)-Glu-NH₂ (**XIIa-g**)



Dalším příkladem peptidových derivátů prolinu, připraveného pro účely organokatalýzy, jsou tripeptidy **XIIa-g** [52]. Opět se jedná o organokatalyzátory fungující mechanismem enaminové aktivace. Jako modelová asymetrická reakce, na níž byly testovány katalytické parametry, byla zvolena Michaelova adice butanalů na β-nitrostyren (**Schéma 27**). Předmětem výzkumu byla optimalizace reakčních podmínek vedoucí k nejlepší kombinaci výtěžku a enantiomerního přebytku. Bylo zjištěno, že nejlepší výsledky poskytuje tripeptid **XIIa**, který je katalyticky nejaktivnější a zároveň nejvíce stereoselektivní. Vysoká katalytická aktivita a stereoselektivita tripeptidu **XIIa** umožnila optimalizaci reakčních podmínek, především použití nižšího katalytického množství (až pouze 1 mol %), použití kratších reakčních časů a aplikaci nižších přebytků aldehydů. Dále byl studován vliv přidavku aditiv (např. TFA). Jako nejlepší z pohledu stereoselektivity byl vyhodnocen přírůstek 1 mol % TFA. Dobrých výsledků však bylo dosaženo i bez přidavku TFA[52].

Syntéza sloučenin **XIIa-g** patří mezi klasické metody přípravy peptidů, která zahrnuje chránění a deprotekcí aminoskupin jednotlivých aminokyselin skupinou Fmoc či aktivaci karboxylové skupiny moderními činidly (HBTU, HCTU) (**Schéma 28**)[52].

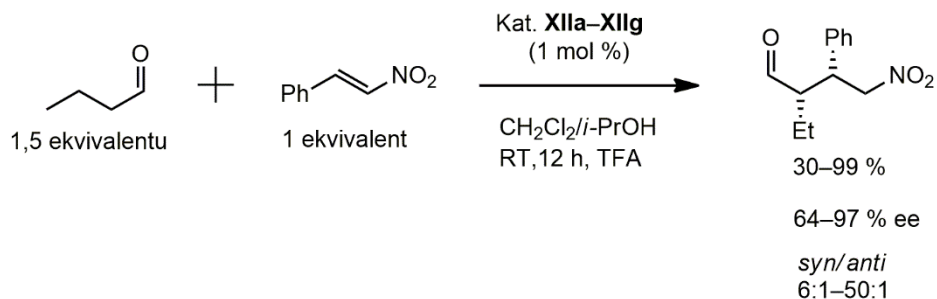


Schéma 27 Asymetrická Michaelová adice butanalů na β -nitrostyren katalyzována tripeptidovými organokatalyzátory **XIIa-g**

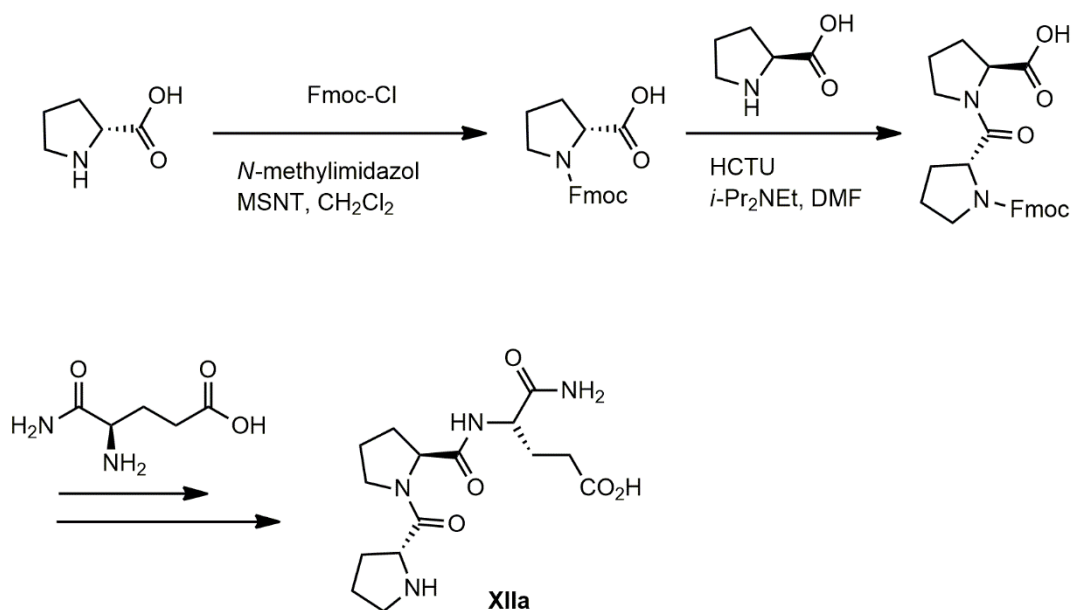
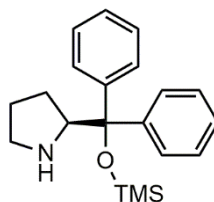


Schéma 28 Syntéza tripeptidu **XIIa**

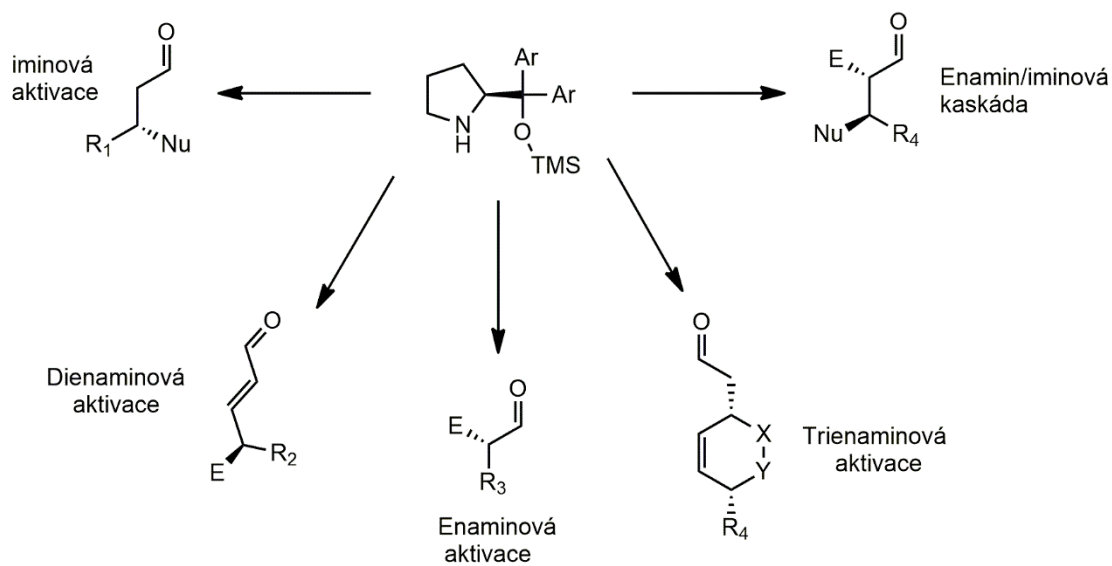
1.3.1.13 (*S*)-2-(Difenyl(trimethylsiloxy)methyl)pyrrolidin - Jørgensenův katalyzátor (XIII)



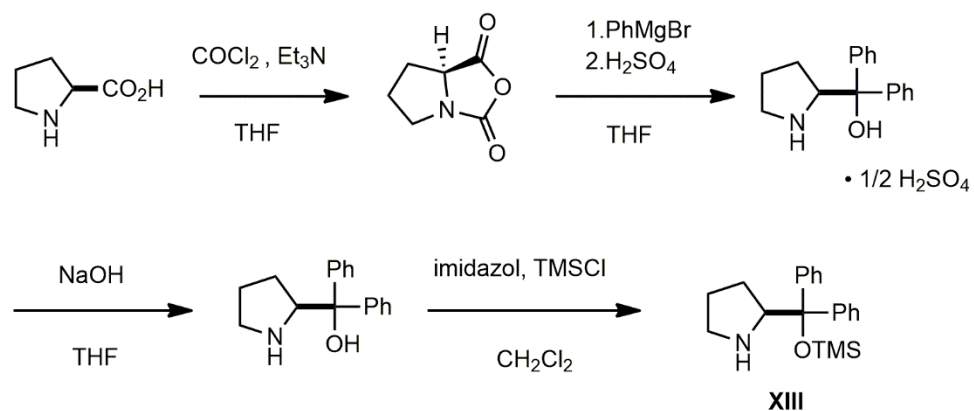
XIII

Obecně, cílem výzkumu organokatalyzátorů je vyvinout takový katalyzátor, který bude vysoce enantioselektivní, vysoce katalyticky aktivní, a bude schopen aktivovat celou řadu substrátů. Diarylprolinyl(silyl)ethery, zejména sloučenina **XIII** a (*S*)-2-{{3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl}(trimethylsiloxy)methyl}pyrrolidin patří mezi katalyzátory prolinových derivátů, které tyto předpoklady splňují[13]. Důležitá je zejména jejich schopnost asymetricky katalyzovat reakce aldehydů a ketonů jak mechanismem enamínové aktivace, tak imíniové aktivace. Vyznačují se tedy větší univerzálností a právem jsou řazeny mezi tzv. privilegované chirální katalyzátory[13]. **Schéma 29** uvádí všechny možné typy aktivací, které jsou v případě těchto katalyzátorů možné[13]. Nejčastěji se tyto katalyzátory využívají pro katalýzu asymetrické α -sulfenylace[53], α -halogenace[54], Michaelovy adice[16], Dieals-Alderovy reakce[55], k reakcím za vzniku vazby P–C[56] a Morita-Baylis-Hillman dominové reakce[13]. Vybrané asymetrické reakce, s výtěžky a dosaženými hodnotami stereoselektivity (ee resp. dr), jsou uvedeny ve **Schématu 7**.

Syntéza sloučeniny **XIII** a jejich analogů vychází z dostupného L-prolinu, který se v prvním kroku převádí působením fosgenu a triethylaminu na (*S*)-prolin-*N*-karboxanhydrid. Tento anhydrid se v další reakci převede fenylmagnesiumbromidem na (*S*)-difenylprolinol. Posledním krokem je silylace (*S*)-difenylprolinolu pomocí TMS-Cl za obvyklých reakčních podmínek (**Schéma 30**)[57].



Schéma 29 Přehled typů aktivací, které jsou možné pomocí diarylprolinyl(silyl)etherů



Schéma 30 Syntéza Jorgensenova katalyzátoru **XIII**

1.3.2 Zhodnocení katalytického využití derivátů prolinu

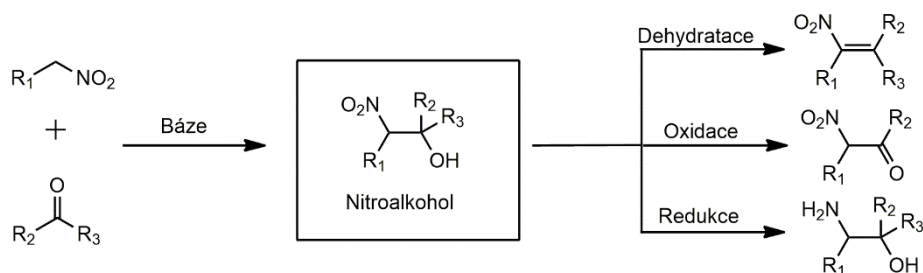
L-Prolin a jeho deriváty patří v současné době k jedné z nejvýznačnějších skupin enantioselektivních organokatalyzátorů. Tyto sloučeniny katalyzují především takové asymetrické reakce, v kterých je substrátem aldehyd či keton. Ačkoliv samotný L-prolin lze považovat za vysoce účinný organokatalyzátor, vyznačující se vysokou stereoselektivitou, existuje řada asymetrických reakcí, ve kterých použití samotného L-prolinu není vyhovující[13]. Z tohoto důvodu bylo v minulých letech připraveno mnoho rozličných derivátů prolinu, u nichž strukturní obměna vedla k odstranění nevýhod spojených s jeho katalytickou aplikací. Lze konstatovat, že na průkopnickou práci B. Lista, R. A. Lerner a C. F. Barbase publikovanou v roce 2000[3], navázalo mnoho vědeckých skupin a nastalo tak zlaté období výzkumu tohoto typu organokatalyzátoru. V současnosti je známo značné množství derivátů L-prolinu a podobných sloučenin fungujících na principu enamínové či iminiové aktivace. Výčet těch nejznámějších je uveden v Teoretické části této diplomové práce. Je však třeba poznamenat, že zde uvedený přehled není zdaleka úplný. Kromě výše uvedených derivátů existuje celá řada jiných sloučenin odvozených z prolinu, nicméně jejich prezentace v této práci by překračovala rámeček zadání. Lze se rovněž domnívat, že mnoho dalších derivátů prolinu je předmětem současně probíhajících výzkumných projektů, a to včetně výzkumu provedeného v rámci této diplomové práce.

1.4 Asymetrická Henryho reakce katalyzovaná měďnatými komplexy imidazolidin-4-onových derivátů

1.4.1 Asymetrická Henryho reakce

Henryho reakce patří mezi klasické reakce, široce využívané jako syntetický nástroj v organické syntéze[58]. Při této reakci dochází k adici nitroalkanu (nukleofilní činidlo, pokud α -uhlík obsahuje vodík) na elektronově deficitní uhlík karbonylové skupiny za vzniku β -nitroalkoholu[58]. Při reakci je tedy formována vazba „uhlík-uhlík“, což je pro konstrukci složitých organických sloučenin důležitým aspektem. Vzniklé β -nitroalkoholy jsou pak užitečné stavební bloky v organické syntéze, neboť je lze přeměnit na jiné významné sloučeniny (**Schéma 31**), které mohou sloužit jako meziprodukty celé řady léčiv [59][60]. Při Henryho reakci obvykle vzniká jedno či dvě nová stereogenní centra (pokud je substrátem prochirální karbonylová sloučenina či prochirální nitroalkan). Značný význam proto má

asymetrická varianta Henryho reakce, kterou lze provést za účasti vhodného enantioselektivního katalyzátoru.



R₁ = alkyl, aryl, CO₂R, alkenyl; R₂, R₃ = alkyl, aryl, H

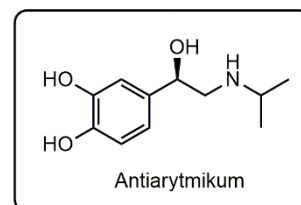
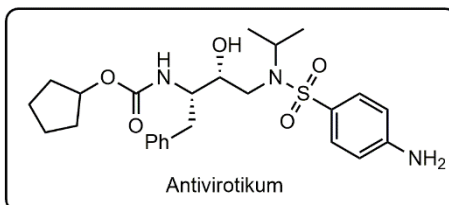
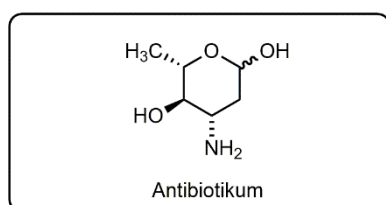
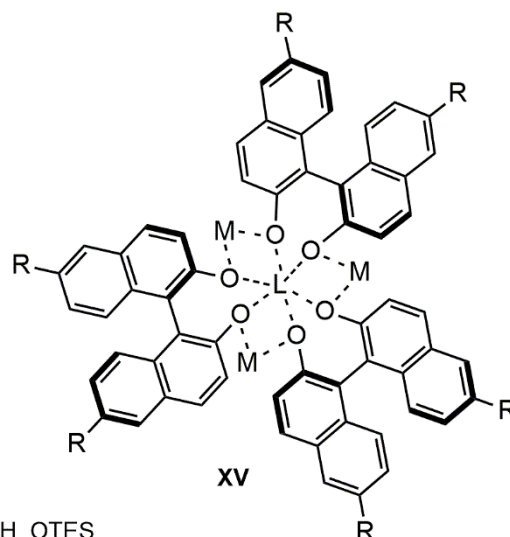


Schéma 31 Příklady syntetického využití chirálních β-nitroalkoholů a léčivých substancí, které lze z těchto sloučenin připravit[58][61][62]

V roce 1992 byla provedena první asymetrická verze Henryho reakce. Asymetrický průběh reakce zajišťoval enantioselektivní katalyzátor, jehož součástí byly chirální ligandy BINOLu s alkoxidy lanthanoidů (viz sloučenina **XIV**)[63]. Od té doby byla asymetrická verze Henryho reakce předmětem mnoha výzkumných projektů, přičemž byla vyvinuta celá řada vysoce účinných a enantioselektivních katalyzátorů[64]. Nejčastěji se jedná o měďnaté komplexy chirálních ligandů (bis-oxazolinů[65], aminoalkoholů[66], diaminů[67], Schiffových bází[68] či chirálních chelatajících heterocyklických derivátů[69]). Výhodou měďnatých komplexů je relativně nízká cena (především měďnaté soli, cena komplexu závisí na typu přítomného ligandu), nízká toxicita a relativní nízká škodlivost vůči životnímu prostředí[70].



Obrázek 3 Enantioselektivní katalyzátor **XIV** prvně použitý v asymetrické Henryho reakci

Mezi jedny z nejúčinnějších enantioselektivních katalyzátorů asymetrické Henryho reakce patří rovněž měďnaté komplexy 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů, které byly vyvinuty na Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice[58][71][72]. Příslušné ligandy jsou snadno připravitelné, a to kondenzací chirálního 2-aminoalkanamidu s pyridin-2-karbaldehydem či 2-acetylpyridinem. Vzniká tak směs epimerních 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů (*anti*- a *syn*-), které lze separovat sloupcovou chromatografií (**Schéma 32**). V první fázi výzkumu byly připraveny tři série derivátů 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu, které v pozici 5- imidazolidin-4-onvého cyklu obsahovaly isopropylovou, *tert*-butylovou

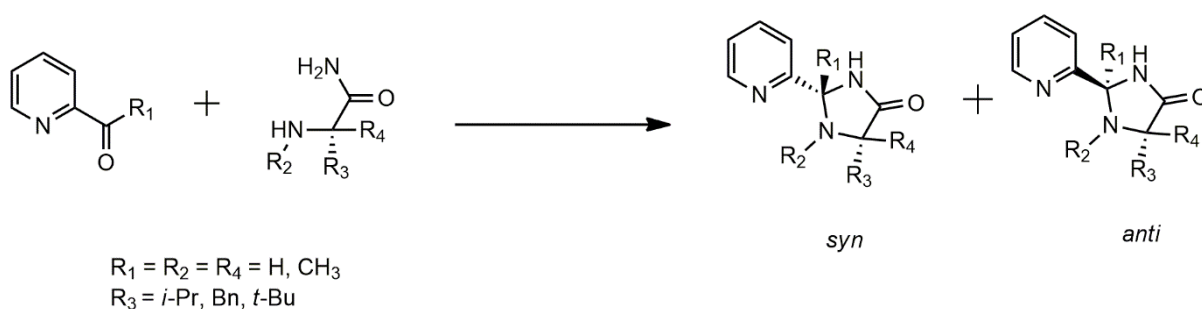


Schéma 32 Příprava 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů, jejichž měďnaté komplexy byly studovány jako katalyzátory pro asymetrickou Henryho reakci

Na základě provedených katalytických studií bylo zjištěno, že na výslednou enantioselektivitu katalyzátorů v Henryho reakci má zásadní vliv geometrie měďnatého komplexu. Deriváty s uspořádáním *anti*- v imidazolidin-4-onovém cyklu se vyznačovaly velmi vysokou enantioselektivitou, přičemž nalezené hodnoty ee se pohybovaly kolem 90 %. Deriváty se *syn*- uspořádáním vykazovaly enantioselektivitu nižší a poněkud variabilní. V následujících pracích byly neúspěšnější zástupci katalyzátorů použiti pro syntézu vybraných léčiv, popř. jejich meziproductů[60][73][74][75].

V rámci systematické modifikace struktury 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů za účelem maximalizace enantioselektivity a katalytické aktivity jejich příslušných měďnatých komplexů byly rovněž připraveny deriváty, které místo pyridinového cyklu obsahovaly cyklus imidazolový (**Schéma 33**). Měďnaté komplexy 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onů byly předmětem výzkumu provedeným v rámci bakalářské a diplomové práce Ing. Lucie Paloušové[76][77].

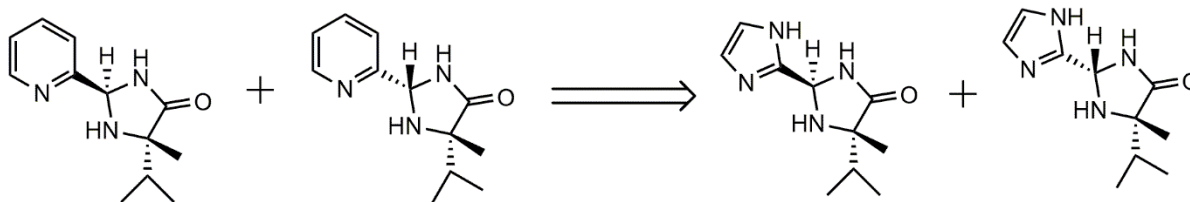
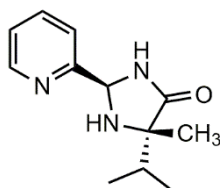
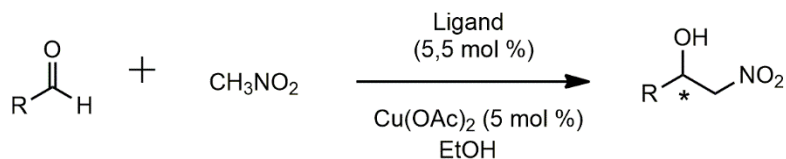


Schéma 33 Modifikace struktury 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onových ligandů na 2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-ony

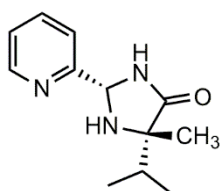
Bylo zjištěno, že tato strukturální záměna imidazolu za pyridin měla pozitivní vliv na katalytické vlastnosti, neboť bylo pozorováno zvýšení enantioselektivity měďnatého komplexu obsahujícího *syn*-formu ligandu. V případě měďnatého komplexu obsahujícího *anti*-formu ligandu pak byla zachována vysoká enantioselektivita, čili oba typy komplexů (pyridinový i imidazolový derivát) jsou vysoce enantioselektivní (**Tabulka 4; 5 a 6**)[72][76][77].

Tabulka 4; 5 a 6 Porovnání enantioselektivity a katalytické aktivity měďnatých komplexů 5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů a 5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onů[72][76][77]

Tabulka 4

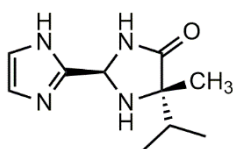


R	Výtěžek (%)	ee
Ph	68	92 (R)
4-NO ₂ C ₆ H ₄	89	90 (R)
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	68	92 (R)
naft-2-yl	77	92 (R)
<i>t</i> -Bu	87	96 (R)

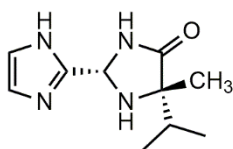


R = Ph 55 % 25 (S) % ee

Obrázek 4 Enantioselektivita a katalytická aktivita (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onu[72]

Tabulka 5

R	Výtěžek (%)	ee
Ph	63	89 (R)
4-NO ₂ C ₆ H ₄	97	84 (R)
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	98	94 (R)
naft-2-yl	63	89 (R)
<i>t</i> -Bu	62	96 (R)

Tabulka 6

R	Výtěžek (%)	ee
Ph	57	86 (S)
4-NO ₂ C ₆ H ₄	89	76 (S)
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	89	93 (S)
naft-2-yl	63	84 (S)
<i>t</i> -Bu	49	92 (S)

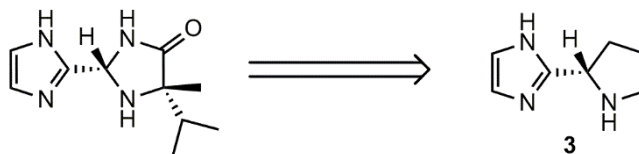
1.5 Výzkumný cíl diplomové práce – syntéza 2-(prolin-2-yl)imidazolu a jeho katalytické využití

Výzkumným cílem této diplomové práce je připravit a charakterizovat (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**). Tato chirální sloučenina měla být v další fázi výzkumu studována jako enantioselektivní katalyzátor na vhodných asymetrických reakcích. Vzhledem k výše uvedeným kapitolám Teoretické části se nabízí použití (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**) jakožto katalyzátoru dvojným způsobem.

V prvním případě lze tuto sloučeninu **3**, která je derivátem L-prolinu, aplikovat jako chirální organokatalyzátor fungující na principu enamínové aktivace (viz kap. **1.2.**). Jako vhodnou modelovou reakci lze využít aldolizaci aromatických aldehydů (elektrofilní komponenta) s enolizovatelnými ketony (nukleofilní komponenta), což je reakce velmi často využívaná pro posouzení enantioselektivity nově připravovaných enantioselektivních organokatalyzátorů (viz kap. **1.3.**). Mezi další značně zdokumentované asymetrické reakce, vhodné pro evaluaci vlastností organokatalyzátorů založených na L-prolinu, patří rovněž Michaelova adice cyklických ketonů (nukleofilní činidlo) na β -nitrostyreny (elektrofilní substrát). Obě tyto asymetrické reakce, které je možné katalyzovat organokatalyzátory schopné enamínové aktivace, jsem se rozhodl využít pro posouzení enantioselektivity a katalytické aktivity (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**).

Ve druhém případě je možné sloučeninu **3** aplikovat jako chirální ligand, který může být součástí chirálního komplexu s měďnatou solí. Takovýto měďnatý komplex se pak nabízí testovat jako enantioselektivní katalyzátor asymetrické Henryho reakce (viz kap. **1.4.**). Sloučeninu **3** lze považovat za strukturní analog výše uvedeného 5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu. V případě sloučeniny **3** však dochází ke zjednodušení struktury, neboť imidazolidin-4-onový cyklus je formálně nahrazen za cyklus pyrrolidinový (**Obrázek 5**). Uvedená strukturní změna je spojena se zánikem stereogenního centra v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu. Studium asymetrické Henryho reakce katalyzované měďnatým komplexem ligandu **3** lze tak do jisté míry posoudit vliv přítomností alkyl skupin a absolutní konfigurace v pozici 5- imidazolidin-4-onového cyklu na enantioselektivitu tohoto typu katalyzátoru. V této souvislosti je vhodné uvést, že touto strukturní modifikací (zánik jednoho ze stereogenních center v ligandu) nepředpokládám, že u nového katalyzátoru **3**/Cu(OAc)₂ dojde k nárůstu enantioselektivity. Studium katalytické aktivity měďnatého komplexu sloučeniny **3** v asymetrické Henryho reakci má spíše teoretický význam. Výsledky

katalýzy mohou poskytnout zajímavé poznatky, které mohou být přínosné pro designování chirálních ligandů na bázi imidazolidin-4-onových derivátů.



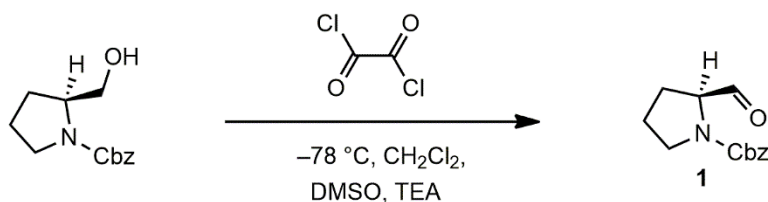
Obrázek 5 Modifikace struktury (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu na sloučeninu **3**

2 Experimentální část

2.1 Obecné postupy

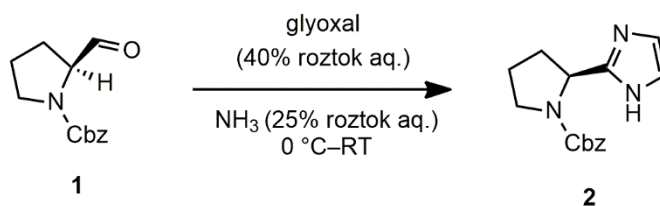
Míchání bylo provedeno pomocí magnetické míchačky *Heidolph*. Rozpouštědla (MeOH, DMF, *i*-PrOH, DMSO, CH₃CN) byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4 Å). Reakce, u kterých bylo třeba využít inertní atmosféry, byly provedeny pod argonem. Odpařování jednotlivých roztoků bylo uskutečněno pomocí rotační vakuové odparky *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60 (230–400 mesh). Tenkovrstvá chromatografie byla provedena na hliníkových deskách potažených silikagelem (Merck DC, Alufolien Kieselgel 60 F254), vizualizace skvrn byla provedena pomocí UV lampy (254 nm nebo 360 nm) nebo parami jódu. NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na spektrometru Bruker Avance III 400 (400,13 MHz pro ¹H, 100,62 MHz pro ¹³C) nebo Bruker Ascend 500 (500,13 MHz pro ¹H, 125,12 MHz pro ¹³C). Chemické posuny δ jsou kalibrovány na střed multipletu signálu použitého rozpouštědla CDCl₃ (δ 7,26 ppm). ¹³C NMR spektra jsou kalibrována na střed multipletu signálu použitého rozpouštědla CDCl₃ (δ 77,23 ppm). Spin-spinové interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), sp (septet), m (multiplet). Specifická optická otáčivost byla měřena na polarimetru *Perkin Elmer Polarimeter 341* se sodíkovou výbojkou při vlnové délce $\lambda = 589$ nm a teplotě 20 °C. Koncentrace *c* je uvedena v g/100 ml rozpouštědla. High-resolution hmotnostní spektra byla pořízena na přístroji *Thermo Fisher Scientific MALDILTQ Orbitrap*. Jako matrice byl využit 0,2 M roztok kyseliny 2,5-dihydroxybenzoové (DHB) v CH₂Cl₂. HPLC analýzy byly prováděny na přístroji *Watrex s UV-Vis* detektorem s diodovým polem (200–800 nm) SYKAM 3240 a chirálními kolonami Daicel Chiralcel OD-H (250 mm × 4,6 mm), Chiralpak AD-H (250 mm × 4,6 mm) a Chiralpak AS-H (250 mm × 4,6 mm). IČ Spektra byla změřena při laboratorní teplotě na přístroji *Thermo Scientific Nicolet iS50 FTIR Spectrometer* s použitím techniky ATR, rozlišení ve spektrech bylo 4 cm⁻¹, FT-IČ data jsou uvedena v cm⁻¹.

2.2 Příprava (S)-1-Cbz-Pyrrolidin-2-karbaldehydu (1)



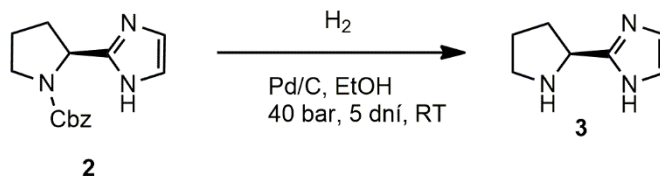
(S)-1-Cbz-Pyrrolidin-2-karbaldehyd (**1**) byl připraven podle syntetického postupu, který byl popsán v Bakalářské práci **Error! Reference source not found.** Do jednohrdlé baňky o objemu 250 ml opatřené magnetickým míchadlem a přikapávací nálevkou s chlorkalciovou zátkou byl předložen suchý DMSO (3,32 ml; 50 mmol; 3 ekv.) v suchém CH₂Cl₂ (35 ml). Roztok byl ochlazen pomocí lázně ze směsi ethanol/suchý led na teplotu cca -78 °C. Do ochlazeného roztoku byl následně po kapkách přidáván roztok v oxalylchloridu (3,3 ml; 37,5 mmol; 2,25 ekv.) ve 15 ml suchého CH₂Cl₂. Reakční směs byla následně míchána po dobu 45 min a pak byl postupně během 15 min přidán roztok (S)-(1-Cbz-pyrrolidin-2-yl)methanolu (3,05 ml; 16,7 mmol) v suchém CH₂Cl₂ (20 ml). Reakční směs byla následně míchána po dobu 20 minut a poté byl přidán postupně po kapkách triethylamin (9,4 ml; 67 mmol; 4,0 ekv.). Reakční směs byla postupně ohřata na teplotu 0 °C a dále byla míchána po dobu 2 hodin. Poté byl přidán CH₂Cl₂ (75 ml), směs byla promyta nasyceným roztokem NaHCO₃ (75 ml) a poté nasyceným roztokem NaCl (75 ml). Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Bylo získáno 2,92 g (75 %) aldehydu **1** ve formě žlutého oleje. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,54 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,38–7,31 (m, 5H), 5,29–5,13 (m, 2H), 4,30–4,19 (m, 1H), 3,60–3,51 (m, 2H), 2,17–2,00 (m, 2H), 1,94–1,85 (m, 2H).

2.3 Příprava (S)-1-Cbz-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidinu (**2**)



Do jednohrdlé 29 NZ kulaté baňky o objemu 100 ml opatřené magnetickým míchadlem a přikapávací nálevkou byl předložen roztok (*S*)-1-Cbz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**1**) (2,62 g; 12,18 mmol) v MeOH (19 ml) a 40% vodný roztok glyoxalu (4,8 ml; 42,04 mmol). Reakční směs byla ochlazená na ledové lázni a pak byl přikapáván 25% vodný roztok amoniaku (5,6 ml; 70 mmol). Směs byla vytemperována na laboratorní teplotu a následně byla míchána po dobu 24 hodin. Poté byla rozpouštědla odstraněna na vakuové odparce za sníženého tlaku a ke zbytku byl přidán AcOEt (50 ml). Vzniklý roztok byl přefiltrován přes fritu a filtrát byl promyt nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (2 × 25 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Destilační zbytek ve formě hnědého oleje byl podroben sloupcové chromatografii (*R*_f = 0,41 SiO₂; aceton). Bylo získáno 1,36 g (48 %) imidazolového derivátu **2** ve formě bílé krystalické látky s bodem tání 118,3–119,4 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58,7$ (*c* = 1,006; MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,37 (bs, 1H), 7,38–7,31 (m, 5H), 6,96 (s, 2H), 5,18 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 5,13 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 4,99 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,19–2,13 (m, 2H), 1,98 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156,9; 148,4; 148,1; 136,6; 128,8; 128,4; 128,0; 67,5; 54,7; 47,3; 28,3; 25,1. FT-IR (ATR, cm⁻¹): 1697(100%), 1456, 1408, 1348, 1099, 955, 773, 741, 731, 696; HR-MALDI-MS (DHB): *m/z* pro C₁₅H₁₅N₃O vypočteno: 254,12872 [M+H]⁺; nalezeno: 254,12871 [M+H]⁺.

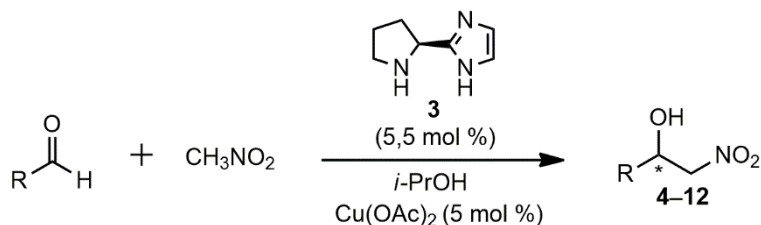
2.4 Příprava 2-(prolin-2-yl)imidazolu (3)



Do teflonové nádoby autoklávu o objemu 100 ml opatřené tyčinkovým magnetickým míchadlem byl předložen (*S*)-1-Cbz-2-(1*H*-imidazol-2-yl)pyrrolidin (**2**) (813 mg; 3,21 mmol), EtOH (20 ml) a opatrně 10% Pd/C (318 mg; 3 mmol). Autokláv byl uzavřen a pomocí tlakové láhve byla atmosféra nahrazena vodíkem při tlaku 40 bar. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 dní. Pote byla reakční směs probublána argonem (cca 5 min.) a suspenze katalyzátoru byla zfiltrována přes dvojitý skládaný filtrační papír. Katalyzátor byl promyt MeOH (cca 50 ml) a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce. Destilační zbytek byl vysušen ve vakuové sušárně. Bylo získáno 0,42 g (97 %) produktu **3** ve formě žlutého viskózního oleje. $[\alpha]_D^{20} = -41,2$ ($c = 1,00$; MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (bs, 2H), 6,94 (s, 2H), 4,30 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,03–2,96 (m, 1H), 2,94–2,91 (m, 1H), 2,21–2,14 (m, 1H), 2,11–2,04 (m, 1H), 1,88–1,83 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149,8; 122,1; 56,2; 46,5; 31,9; 25,6; FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2972, 1697, 1406, 1254, 1099, 741(100%), 696; HR-MALDI-MS (DHB): m/z pro $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3$ vypočteno: 138,10257 $[\text{M}+\text{H}]^+$; nalezeno: 138,10253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.5 Studium katalytické aktivity (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**)

2.5.1 Asymetrická Henryho reakce



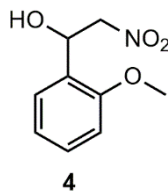
R = 2-CH₃OC₆H₄, Ph, 3-(Ph)propyl, thiofen-2-yl, 4-NO₂C₆H₄, naft-2-yl, *t*-Bu, *i*-Bu, 4-ClC₆H₄

2.5.1.1 Obecný postup

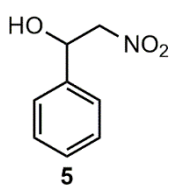
Do zábrusové zkumavky opatřené magnetickým míchadlem a zátkou byl předložen (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**) (3,8 mg; 27,5 μmol) a bezvodý Cu(OAc)₂ (4,5 mg; 25 μmol). Poté byl přidán *i*-PrOH (1 ml) a nitromethan (0,5 ml) a takto vytvořená suspence byla míchána při laboratorní teplotě po dobu cca 1 h, dokud nevznikl homogenní modře zbarvený roztok. Reakční směs byla vytemperována na příslušnou reakční teplotu (3 °C resp. –25 °C) a poté by přidán odpovídající aldehyd (0,5 mmol). Po uplynutí reakční doby byla surová reakční směs podrobena flash-chromatografii (SiO₂; AcOEt; cca 50 ml) a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Destilační zbytek byl vysušen ve vakuové sušárně a následně byla stanovena konverze pomocí ¹H NMR spektroskopie. Izolace nitroaldolu byla provedena sloupcovou chromatografií (SiO₂; *n*-hexan/AcOEt (3/1; v/v)).

2.5.1.2 1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitroethanol (**4**)

Žlutý olej. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,45 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,34 (t, 1H, *J* = 6,5 Hz), 7,02 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,91 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 5,63 (m, 1H), 4,65 (dd, 1H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 9,5 Hz), 4,58 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 3,0 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,13 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 93:7 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při λ = 270 nm); (*R*)-enantiomer *t*_R = 15,58 min, (*S*)-enantiomer *t*_R = 19,26 min.

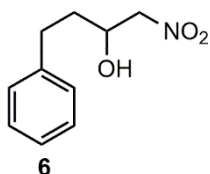


2.5.1.3 1-Fenyl-2-nitroethanol (5)



Žlutý olej. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 7,41–7,36 (m, 5H), 5,48 (dd, 1H, $J = 10,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz), 4,62 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, $J = 10$ Hz), 4,52 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,5$ Hz), 2,81 (bs, 1H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); (*R*)-enantiomer $t_R = 18,24$ min, (*S*)-enantiomer $t_R = 22,42$ min.

2.5.1.4 4-Fenyl-1-nitrobutan-2-ol (6)

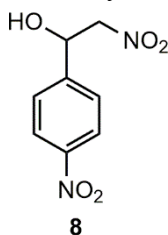


Bezbarvý olej. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 7,32–7,19 (m, 5H), 4,40 (m, 2H), 4,33–4,29 (m, 1H), 2,89–2,83 (m, 2H), 2,61 (bs, 1H), 1,93–1,82 (m, 2H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); (*R*)-enantiomer $t_R = 14,60$ min, (*S*)-enantiomer $t_R = 17,91$ min.

2.5.1.5 2-Nitro-1-(thiofen-2-yl)ethanol (7)

Žlutý olej. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 7,35 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,15 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,03 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz), 5,73 (m, 1H), 4,72 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz, $J = 9,5$ Hz), 4,62 (dd, 1H, $J = 10,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz), 2,95 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 265$ nm); (*R*)-enantiomer $t_R = 19,87$ min, (*S*)-enantiomer $t_R = 22,01$ min.

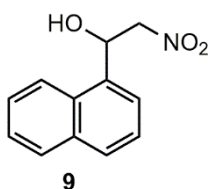
2.5.1.6 1-(4-Nitrofenyl)-2-nitroethanol (8)



Žlutá krystalická látka. Bod tání 80,1–81,0 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 8,28 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,61 (m, 1H), 4,63–4,55 (m, 2H), 2,17 (bs, 1H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 80:20 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); (*R*)-enantiomer $t_R = 14,61$ min, (*S*)-enantiomer $t_R = 18,0$ min.

2.5.1.7 1-(Naft-2-yl)-2-nitroethanol (9)

Bezbarvá krystalická sloučenina. Bod tání 74,5–75,2 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ

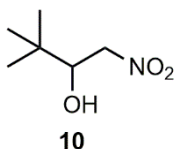


7,91–7,85 (m, 4H), 7,54–7,48 (m, 3H), 5,65 (m, 1H), 4,71 (dd, 1H, *J* = 13,5 Hz, *J* = 10,0 Hz), 4,61 (dd, 1H, *J* = 13,5 Hz, *J* = 3,0 Hz), 2,88 (bs, 1H).

Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 80:20 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při λ = 254 nm); (*R*)-enantiomer *t_R* = 26,9 min, (*S*)-enantiomer *t_R* = 38,51 min.

2.5.1.8 3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-ol (10)

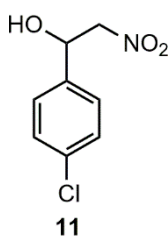
Bezbarvý olej. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 4,52 (dd, 1H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 2,5 Hz),



4,35 (dd, 1H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 10,0 Hz), 4,04 (dd, 1H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 2,5 Hz), 3,77 (bs, 1H), 1,00 (s, 9H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí

HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 97:3 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při λ = 220 nm); (*R*)-enantiomer *t_R* = 14,52 min, (*S*)-enantiomer *t_R* = 16,98 min.

2.5.1.9 1-(4-Chlorfenyl)-2-nitroethanol (11)

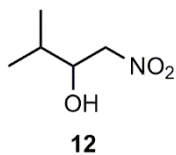


Žlutá krystalická látka. Bod tání 86,3–87,4 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,38–7,31 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 4,61–4,45 (m, 2H), 2,88 (bs, 1H).

Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při λ = 254 nm); (*R*)-enantiomer *t_R* = 14,60 min, (*S*)-enantiomer *t_R* = 18,52 min.

2.5.1.10 3-Methyl-1-nitrobutan-2-ol (12)

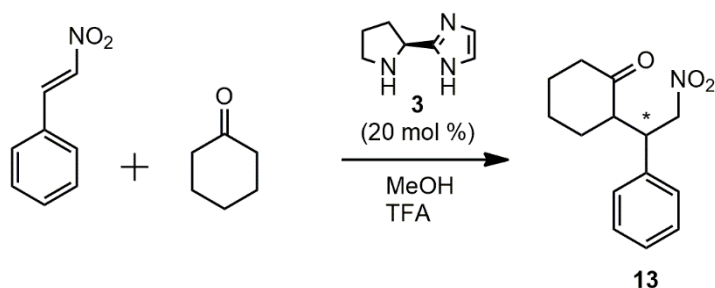
Bezbarvý olej. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 4,45 (dd, 1H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 2,5 Hz),



4,41 (dd, 1H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 9,5 Hz), 4,14–4,06 (m, 1H), 2,45 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 1,81–1,75 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Enantiomerní přebytek byl stanoven

pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 98:2 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při λ = 230 nm); (*R*)-enantiomer *t_R* = 22,5 min, (*S*)-enantiomer *t_R* = 24,9 min.

2.5.2 Asymetrická Michaelová adice cyklohexanonu na (*E*)-2-fenyl-1-nitroethen

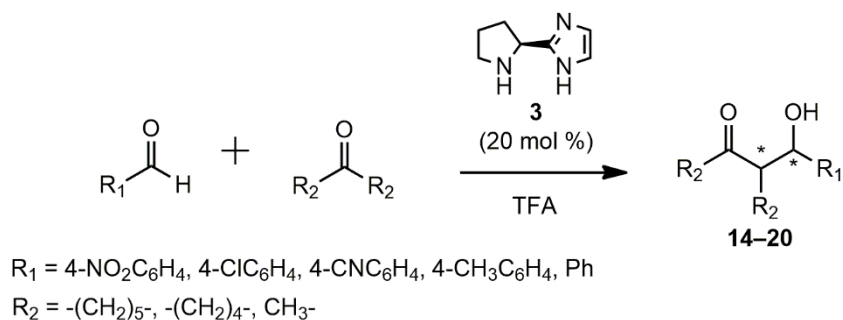


2.5.2.1 Obecný postup Michaelovy adice – příprava 2-(2-nitro-1-fenylethyl)cyklohexanonu (**13**)

Do 10 ml skleněné lahvičky s uzavíratelným závitovým víkem byl předložen katalyzátor (**13,6 mg**; 0,1 mmol) a suchý MeOH (2 ml). Do vzniklého roztoku byla Hamiltonovou stříkačkou přidána TFA (7,7 μ l; 0,1 μ mol) a následně cyklohexanon (0,52 ml; 5 mmol). Reakční směs byla vytemperována na požadovanou reakční teplotu (20 °C nebo 3 °C) a byl přidán (*E*)-2-fenyl-1-nitroethen (75 mg; 0,5 mmol). Směs byla homogenizována pomocí ultrazvukové lázně a následně temperována při dané reakční teplotě po dobu 2 resp. 8 dní. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Katalyzátor byl odstraněn flash-chromatografií (SiO₂; PE/AcOEt 2/1 (v/v)) a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku při laboratorní teplotě. Produkt byl separován pomocí sloupcové chromatografie ($R_f = 0,43$; SiO₂; PE/AcOEt 2/1 (v/v)). Poměr diastereoizomerů (dr) byl stanoven pomocí ¹H NMR spektroskopie.

Žlutá krystalická látka. Bod tání 117,3–118,6 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,33–7,24 (m, 3H), 7,16 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 4,93 (dd, 1H, $J = 12,5$ Hz, $J = 4,5$ Hz, *syn*), 4,82 (m, 1H, *anti*), 4,63 (dd, 1H, $J = 12,5$ Hz, $J = 10,0$ Hz, *syn*), 4,00 (m, 1H, *anti*), 3,76 (m, 1H, *syn*), 2,69–2,64 (m, 1H), 2,53–2,30 (m, 2H), 2,13–2,05 (m, 1H), 1,84–1,60 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,31–1,12 (m, 1H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); *syn*-diastereoizomery: (1'*R*,2*S*)-enantiomer $t_R = 20,12$ min, (1'*S*,2*R*)-enantiomer $t_R = 25,04$ min; *anti*-diastereoizomery: (1'*R*,2*R*)-enantiomer $t_R = 20,12$ min, (1'*S*,2*S*)-enantiomer $t_R = 22,75$ min.

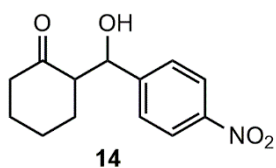
2.5.3 Asymetrická aldolizační reakce



2.5.3.1 Obecný postup

Do 10 ml skleněné lahvičky s uzavíratelným závitovým víkem byl předložen katalyzátor (13,6 mg; 0,1 mmol) a příslušné suché rozpouštědlo (2 ml). Do vzniklého roztoku byla Hamiltonovou stříkačkou přidána TFA (7,7 μl ; 0,1 μmol nebo 15,4 μl ; 0,2 μmol) a následně příslušný keton (5 mmol). Reakční směs byla vytemperována na požadovanou reakční teplotu a byl přidán příslušný aldehyd (0,5 mmol). Směs byla homogenizována pomocí ultrazvukové lázně a následně temperována při dané reakční teplotě po dobu uvedenou v **Tabulce 8** (kap. 3.2.2) Průběh reakce by monitorován pomocí TLC. Katalyzátor byl odstraněn flash-chromatografií (SiO_2 ; PE/AcOEt 1/1 (v/v)) a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku při laboratorní teplotě. Produkt byl separován pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; PE/AcOEt 1/1 (v/v)). Poměr diastereoizomerů (dr) byl stanoven pomocí ^1H NMR spektroskopie.

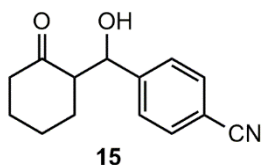
2.5.3.2 2-(Hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyklohexanon (14)



Bílá krystalická látka. Bod tání 119,8–120,9 °C. ($R_f = 0,49$; SiO_2 ; PE/AcOEt 1/1 (v/v)); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 8,21 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, *anti+syn*), 7,50 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, *anti+syn*), 5,49 (m, 1H, *syn*), 4,90 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz, *anti*), 4,07 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, *anti*), 3,16 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, *syn*), 2,61–2,56 (m, 1H, *anti+syn*), 2,49 (m, 1H, *anti+syn*), 2,45–2,32 (m, 1H, *anti+syn*), 2,12 (m, 1H, *anti+syn*), 1,83 (m, 1H, *anti+syn*), 1,69–1,56 (m, 3H, *anti+syn*), 1,38 (m, 1H, *anti+syn*). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 80:20 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 254$ nm); *syn*-diastereoizomery: $t_R = 20,73$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 21,76$ min

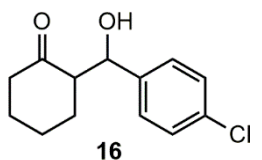
(majoritní enantiomer); *anti*-diastereoizomery: $t_R = 23,89$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 30,23$ min (majoritní enantiomer).

2.5.3.3 2-(Hydroxy-(4-kyanfenyl)methyl)cyklohexanon (15)



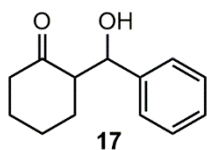
Bílá krystalická látka. Bod tání 103,7–104,9 °C. ($R_f = 0,40$ SiO₂; PE/AcOEt 1/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,64 (m, 2H, *anti+syn*), 7,43 (m, 2H, *anti+syn*), 5,43 (m, 1H, *syn*), 4,83 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz, *anti*), 4,04 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, *anti*), 3,12 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, *syn*), 2,63–2,54 (m, 1H, *anti+syn*), 2,49 (m, 1H, *anti+syn*), 2,44–2,33 (m, 1H, *anti+syn*), 2,11 (m, 1H, *anti+syn*), 1,85 (m, 1H, *anti+syn*), 1,76–1,52 (m, 3H, *anti+syn*), 1,38 (m, 1H, *anti+syn*). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 240$ nm); *syn*-diastereoizomery: $t_R = 16,63$ min (majoritní enantiomer), $t_R = 19,86$ min (minoritní enantiomer); *anti*-diastereoizomery: $t_R = 22,36$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 27,64$ min (majoritní enantiomer).

2.5.3.4 2-(Hydroxy-(4-chlorfenyl)methyl)cyklohexanon (16)



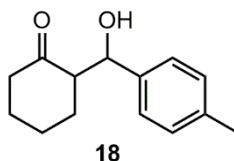
Bílá krystalická látka. Bod tání 86,3–87,9 °C. ($R_f = 0,55$ SiO₂; PE/AcOEt 1/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,32 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, *anti+syn*), 7,25 (m, 2H, *anti+syn*), 5,36 (m, 1H, *syn*), 4,75 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, *anti*), 3,98 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, *anti*), 3,04 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, *syn*), 2,59–2,53 (m, 1H, *anti+syn*), 2,49 (m, 1H, *anti+syn*), 2,43–2,30 (m, 1H, *anti+syn*), 2,08 (m, 1H, *anti+syn*), 1,94–1,79 (m, 1H, *anti+syn*), 1,77–1,43 (m, 3H, *anti+syn*), 1,33 (m, 1H, *anti+syn*). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 230$ nm); *syn*-diastereoizomery: $t_R = 17,4$ min (majoritní enantiomer), $t_R = 20,0$ min (minoritní enantiomer); *anti*-diastereoizomery: $t_R = 26,4$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 30,1$ min (majoritní enantiomer).

2.5.3.5 2-(Hydroxy-(fenyl)methyl)cyklohexanon (17)



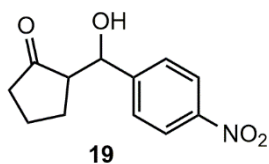
Bezbarvá kapalina. ($R_f = 0,40$ SiO₂; PE/AcOEt 1/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,36–7,27 (m, 5H, *anti+syn*), 5,39 (m, 1H, *syn*), 4,79 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, *anti*), 3,96 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, *anti*), 3,04 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, *syn*), 2,63–2,58 (m, 1H, *anti+syn*), 2,48 (m, 1H, *anti+syn*), 2,47–2,33 (m, 1H, *anti+syn*), 2,08 (m, 1H, *anti+syn*), 1,78 (m, 1H, *anti+syn*), 1,68–1,56 (m, 3H, *anti+syn*), 1,41 (m, 1H, *anti+syn*). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 256$ nm); *syn*-diastereoizomery: $t_R = 13,91$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 15,33$ min (majoritní enantiomer); *anti*-diastereoizomery: $t_R = 16,74$ min (majoritní enantiomer), $t_R = 20,93$ min (minoritní enantiomer).

2.5.3.6 2-(Hydroxy-(4-methylfenyl)methyl)cyklohexanon (18)



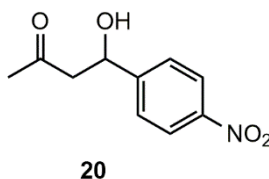
Bezbarvá kapalina. ($R_f = 0,53$ SiO₂; PE/AcOEt 1/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 7,20 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, *anti+syn*), 7,15 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, *anti+syn*), 5,35 (m, 1H, *syn*), 4,75 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, *anti*), 3,91 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, *anti*), 2,96 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, *syn*), 2,63–2,58 (m, 1H, *anti+syn*), 2,47 (m, 1H, *anti+syn*), 2,39–2,32 (m, 1H, *anti+syn*), 2,08 (m, 1H, *anti+syn*), 1,78 (m, 1H, *anti+syn*), 1,65–1,53 (m, 3H, *anti+syn*), 1,28 (m, 1H, *anti+syn*). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H, mobilní fáze: 90:10 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,5 ml/min, detekce při $\lambda = 230$ nm); *syn*-diastereoizomery: $t_R = 10,93$ min (majoritní enantiomer), $t_R = 11,60$ min (minoritní enantiomer); *anti*-diastereoizomery: $t_R = 15,07$ min (majoritní enantiomer), $t_R = 18,30$ min (minoritní enantiomer).

2.5.3.7 2-(Hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyklopentanon (19)



Žlutá kapalina. ($R_f = 0,49$ SiO₂; PE/AcOEt 1/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8,22 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, *anti+syn*), 7,53 (m, 2H, *anti+syn*), 5,43 (m, 1H, *syn*), 4,84 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, *anti*), 4,77 (brs, 1H, *anti*), 2,49 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, *syn*), 2,47–2,23 (m, 2H, *anti+syn*), 2,21–2,12 (m, 1H, *anti+syn*), 2,08–1,93 (m, 2H, *anti+syn*), 1,73 (m, 2H, *anti+syn*). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AD-H, mobilní fáze: 95:5 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 1,0 ml/min, detekce při $\lambda = 263$ nm); *syn*-diastereoizomery: $t_R = 40,3$ min (majoritní enantiomer), $t_R = 55,0$ min (minoritní enantiomer); *anti*-diastereoizomery: $t_R = 64,8$ min (minoritní enantiomer), $t_R = 67,6$ min (majoritní enantiomer).

2.5.3.8 4-(4-Nitrofenyl)-4-hydroxybutan-2-on (20)



Žlutá kapalina. ($R_f = 0,24$ SiO₂; PE/AcOEt 1/1 (v/v)); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm): δ 8,21 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,54 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 5,26 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz), 3,48 (s, 1H), 2,85 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,22 (s, 3H). Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralpak AS-H, mobilní fáze: 70:30 hexan/*i*-PrOH, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při $\lambda = 290$ nm); (*R*)-enantiomer $t_R = 16,63$ min, (*S*)-enantiomer $t_R = 21,27$ min.

3 Výsledky a diskuze

3.1 Syntéza (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**)

Výzkumná část diplomové práce, jejímž cílem byla příprava (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**), navazuje na výsledky, publikované v mé bakalářské práci [78]. V rámci své bakalářské práce jsem se zabýval syntézou *N*-chráněných (*S*)-pyrrolidin-2-karbaldehydů a jejich následnou transformací na *N*-chráněné (*S*)-(pyrrolidin-2-yl)imidazoly. Jako chránicí skupinu jsem zvolil standardně používanou Boc- a benzylovou skupinu. Zjistil jsem však, že příslušný (*S*)-*N*-benzylpyrrolidin-2-karbaldehyd je relativně nestabilní, a tedy nevhodný pro syntézu pyrrolidin-imidazolového derivátu. V případě (*S*)-*N*-Boc-pyrrolidin-2-karbaldehydu byla kondenzace na (*S*)-(N-Boc-pyrrolidin-2-yl)imidazol úspěšná, problém však nastal při ochránění (tzv. debocování). To jsem provedl klasickou metodou, tedy působením směsi TFA/CH₂Cl₂. Za těchto podmínek však docházelo k rozkladu výchozí chráněné sloučeniny na neidentifikovatelnou směs rozkladných produktů, což se projevilo zčernáním reakční směsi. Na základě těchto poznatků jsem proto zvolil jiný typ chránicí skupiny dusíku pyrrolidinového cyklu, a to skupinu Cbz-. Tuto chránicí skupinu lze jak známo, odstranit v neutrálním prostředí působením vodíku na palladiu. V tomto případě byl příslušný (*S*)-*N*-Cbz-pyrrolidin-2-karbaldehyd (**1**) relativně stabilní a bylo možné jej, na rozdíl od benzylderivátu, transformovat na (*S*)-*N*-Cbz-pyrrolidin-2-yl)imidazol (**2**). Další výzkum však již v rámci mé bakalářské práce nebyl proveden, především z důvodu omezení vyplývajících z pandemie Covidu-19.

V diplomové práci jsem proto navázal na výsledky prezentované v bakalářské práci a zaměřil jsem se nejprve na přípravu (*S*)-2-(*N*-Cbz-pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**2**) ve větším množství (~10 mmol). Je nutno poznamenat, že sloučenina **2** byla v rámci bakalářské práce charakterizována pouze bodem tání a NMR spektroskopii, a proto bylo nutné v neposlední řadě provést další charakterizaci této sloučeniny pomocí dostupných metod (IČ, HR-MALDI-MS, specifická optická otáčivost).

Na rozdíl od bakalářské práce jsem výchozí sloučeninu – (*S*)-2-(*N*-Cbz-pyrrolidin-2-yl)methanol nesyntetizoval poměrně pracnou metodou vycházející z L-prolinu (**Schéma 34**), nýbrž jsem tuto sloučeninu pořídl od komerčního dodavatele (Fluorochem: 74 liber/10 g; 6.5.2022). Tato sloučeninu jsem Swernovou oxidací (směs DMSO/(COCl)₂ a triethylaminu) převedl na (*S*)-*N*-Cbz-pyrrolidin-2-karbaldehyd (**1**), jakožto žlutě zbarvenou olejovitou látku. Ve srovnání s bakalářskou prací jsem dosáhl vyššího výtěžku (75 % vs. 60 %), a to i v případě

opakování tohoto syntetického kroku (70 % resp. 72 %). Čerstvě připravený aldehyd **1** jsem charakterizoval ^1H a ^{13}C NMR spektroskopii, která potvrdila přítomnost nepatrného množství různých nečistot (cca 5–10 %). Pokusil jsem se proto purifikovat aldehyd **1** sloupcovou chromatografií ($R_f = 0,6$; hexan/aceton (2/1)). Zjistil jsem však, že aldehyd **1** se v průběhu sloupcové chromatografie rozkládá, což vedlo ke ztrátě veškerého produktu. Částečný rozklad aldehydu **1** jsem pozoroval i při jeho skladování za nízké teploty po dobu několika dní. Z tohoto důvodu nebyly provedeny další charakterizace vyžadující vysokou čistotu vzorku. Aldehyd **1** je proto nutné neskladovat a co nejdříve po připravení podrobit dalšímu reakčnímu kroku.

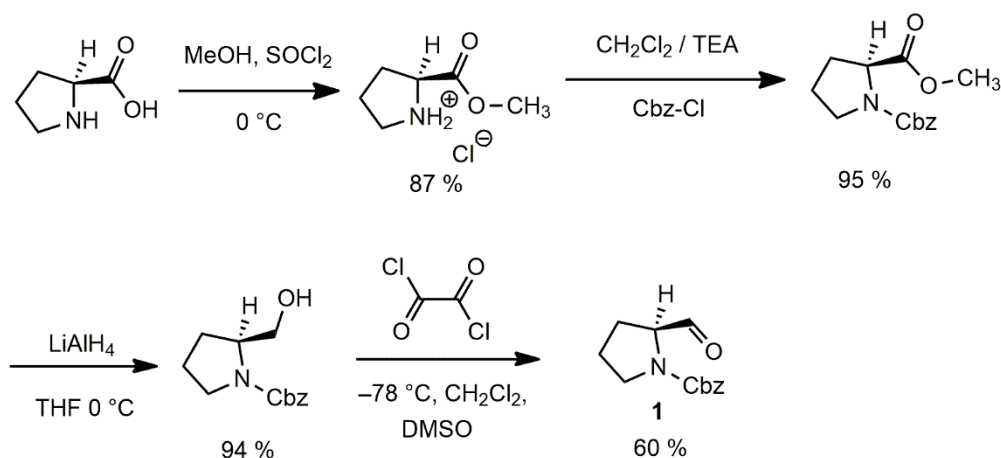


Schéma 34 Příprava (S)-N-Cbz-pyrrolidin-2-karbaldehydu (**1**)

Chemická transformace aldehydové skupiny sloučeniny **1** na imidazolový cyklus spočívala v Debus-Radziszewského syntéze (**Schéma 35**). V tomto reakčním kroku jsem získal požadovaný (S)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)imidazol (**2**) ve srovnatelném výtěžku, jaký byl prezentován v bakalářské práci (48 % vs. 44 %), ačkoli jsem zde reakci provedl v 3,3× větším množství. Purifikace imidazolového derivátu **2** jsem provedl chromatograficky, s mobilní fází acetone. V produktu **2**, izolovaném po chromatografii, bylo přítomno jisté množství produktu aldolizace acetone (4-hydroxy-4-methylpentan-2-on; b.v. 166°C), který jsem na základě zkušeností z předchozích experimentů odstranil intenzivním sušením ve vakuové sušárně po dobu několika dní. Purifikována sloučenina **2** byla charakterizována bodem tání, ^1H a ^{13}C NMR spektroskopii. Rovněž byla provedena charakterizace IČ spektroskopii, HR-MALDI-MS a byla stanovena specifická optická otáčivost.

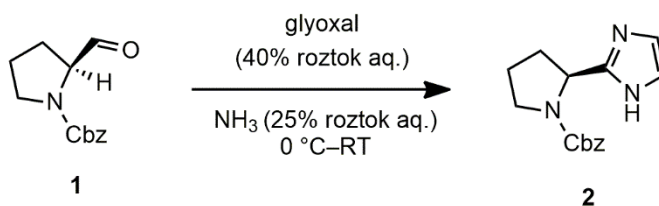


Schéma 35 Syntéza (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**2**)

Poslední reakční krok, který již nebyl popsán v rámci bakalářské práce, byla přeměna imidazolového derivátu **2** na cílovou sloučeninu **3**. Reakce spočívala v odstranění Cbz-skupiny, tedy deprotekcce atomu dusíku pyrrolidinového cyklu. V prvním pokusu jsem tento syntetický krok provedl působením vodíku o tlaku 5–10 bar (tlak v autoklávu v průběhu reakční doby klesal) v přítomnosti 1,3 mol % palladiového katalyzátoru (10% Pd na aktivním uhlí, 50% vlhkost). Reakce probíhala po dobu 3 dní při laboratorní teplotě. Překvapivě, po relativně jednoduchém zpracování reakční směsi, zahrnující filtraci katalyzátoru a odpaření použitého rozpouštědla (EtOH) jsem získanou bezbarvou sloučeninu identifikoval jako výchozí látku **2**. V dalším pokusu jsem zachoval množství katalyzátoru, avšak tlak vodíku jsem zvýšil na 30 bar (zde byl tlak již konstantní během celé reakční doby). Avšak i za těchto reakčních podmínek k hydrogenolytickému štěpení skupiny Cbz- nedošlo. Ve třetím pokusu jsem zvýšil množství palladiového katalyzátoru, a to na 5 mol %. Zároveň jsem zvýšil tlak vodíku ze 30 na 40 bar. Tyto reakční podmínky již vedly k úspěšnému štěpení Cbz- skupiny a požadovaný (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**) jsem získal v prakticky kvantitativním výtěžku (97 %) (**Schéma 36**).

Kromě výše uvedených experimentů vedoucích k optimalizaci reakčních podmínek hydrogenolýzy plynným vodíkem, jsem rovněž vyzkoušel provést odstranění skupiny Cbz- z derivátu **2** odlišným postupem (**Schéma 36**). V tomto případě jsem jako zdroj vodíku použil NaBH₄, který byl *in situ* reakční směsi rozkládán použitým MeOH. Pro tento postup hydrogenolýzy, převzatý z literatury[79], je uvedeno, že je vhodný pro deprotekcce Cbz-derivátů vykazujících nízkou reaktivitu. Nicméně, tento pokus nebyl úspěšný a izoloval jsem tak pouze výchozí sloučeninu **2**.

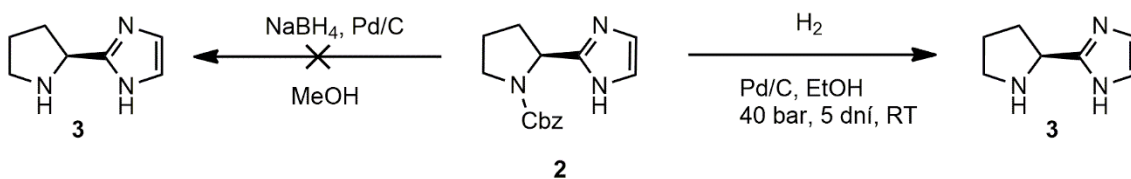


Schéma 36 Deprotekce atomu dusíku pyrrolidinového cyklu ve sloučenině **2**

Přípravu (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**) jsem provedl celkem ve dvou experimentech. V prvním experimentu, který sloužil především k nalezení vhodných reakčních podmínek hydrogenolýzy, jsem vycházel z 1 mmol sloučeniny **2**. Druhý experiment jsem provedl se sloučeninou **2** v množství 3 mmol. V součtu obou experimentů, které proběhly s prakticky kvantitativním výtěžkem, jsem získal (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**) v množství dostačujícím na provedení standardní charakterizace dostupnými metodami a na provedení následné katalytické studie (~550 mg). (*S*)-2-(Pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**) je sloučeninou známou, jejíž analytická data jsou dostupná ve dvou publikacích[80][81]. Zatímco charakterizační data ¹H a ¹³C NMR spektroskopie a IČ spektroskopie jsou shodná s dříve publikovanými daty, odlišného výsledku jsem dosáhl v případě specifické optické otáčivosti. U mnou připravené sloučeniny **3** jsem stanovil hodnotu specifické optické otáčivosti $[\alpha]_D^{20} = -41,2$ ($c = 1,00$; MeOH), což je hodnota výrazně vyšší, než je hodnota uvedena v literatuře[81]: $[\alpha]_D^{20} = -11,0$ ($c = 1,03$; MeOH). To mi bohužel neumožnilo získat důkaz o enantiomerní čistotě mnou připravené sloučeniny **3**. Zde se lze domnívat, že se autoři ve zmíněné publikaci dopustili typografické chyby a správná hodnota má být $-41,0$, nikoli $-11,0$.

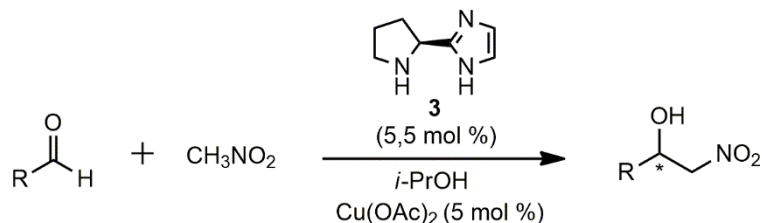
3.2 Katalytické aplikace (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**)

3.2.1 Aplikace v asymetrické Henryho reakci

Jak již bylo uvedeno v kap. 1.5. Teoretické části, (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**) jsem připravil za účelem jeho aplikace v enantioselektivní katalýze. Záměrem bylo především testovat katalytickou aktivitu a enantioselektivitu komplexu této sloučeniny **3** s Cu(OAc)₂ v asymetrické Henryho reakci nitromethanu s různými aldehydy. Získané výsledky jsem měl v úmyslu porovnat s dříve získanými výsledky, ve kterých byly jako enantioselektivní katalyzátory aplikovány analogické měďnaté komplexy (*2R,5S*)- resp. (*2S,5S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu[76][77]. Aby toto srovnání bylo možné, testoval jsem měďnatý komplex ligandu **3** v asymetrické Henryho reakci za srovnatelných reakčních podmínek, které byly použity v bakalářské práci Lucie Paloušové[76]. Jako rozpouštědlo jsem tedy použil *i*-PrOH, měďnaté komplexy ligandu **3** jsem připravoval *in situ* v množství 5 mol % a použil jsem stejný přebytek nitromethanu. Výběr jednotlivých aldehydů jsem učinil v souladu se serií, použitou v katalytické studii zmíněné bakalářské práce. Navíc jsem svoji řadu substrátů

rozšířil o další tři aldehydy – 2-methylpropanal, 4-chlorbenzaldehyd a thiofen-2-karbaldehyd. Reakční čas a reakční teplotu jsem rovněž stanovil dle předchozí studie.

Tabulka 7 Výsledky asymetrické Henryho reakce katalyzované **3**/Cu(OAc)₂



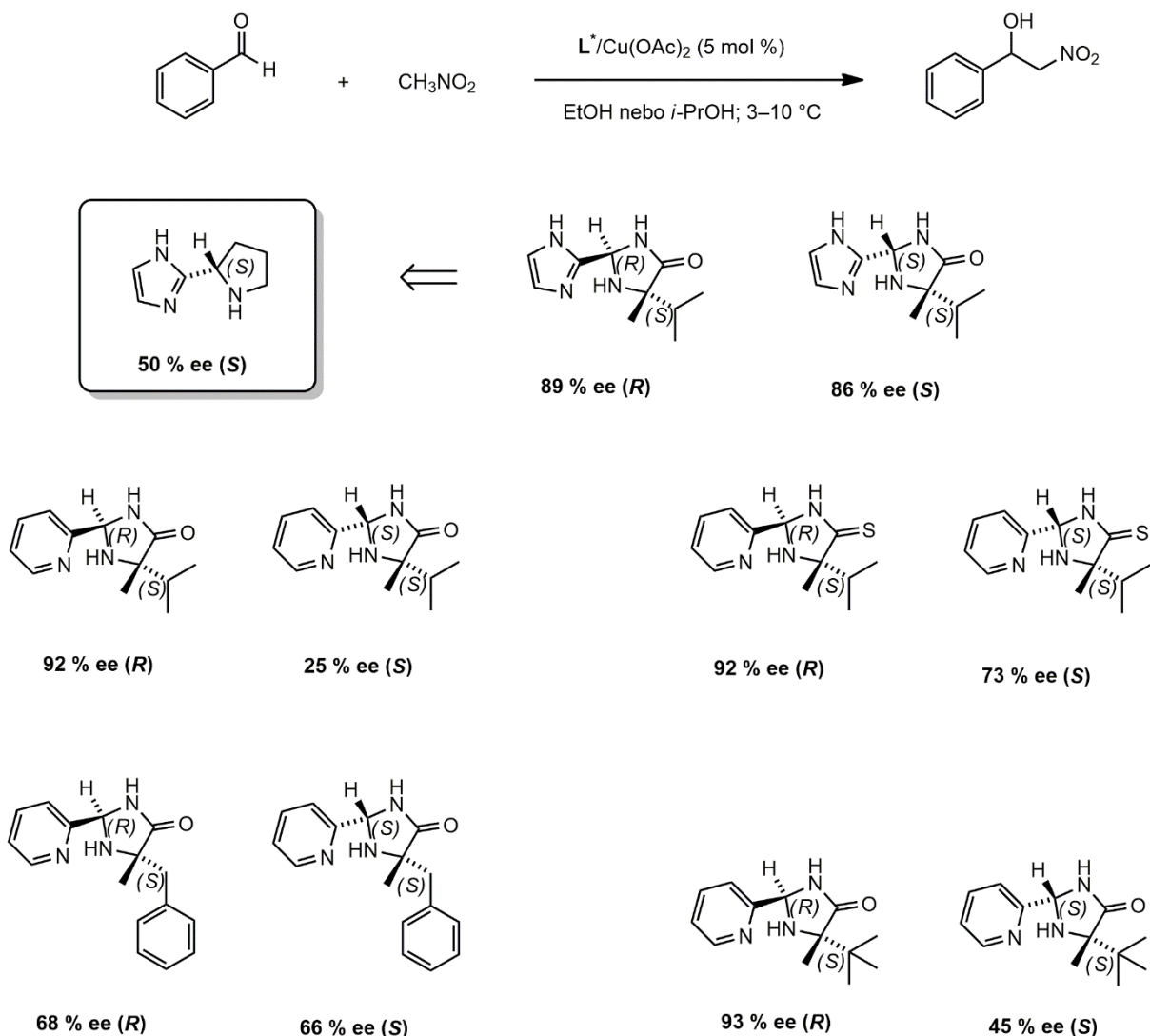
Aldehyd	Teplota [°C]	Reakční čas [h]	Konverze [%]	ee [%]
Ph	3	144	97	50 (S)
3-(Ph)propyl	3	144	92	50 (S)
thiofen-2-yl	3	144	100	36 (S)
4-NO ₂ C ₆ H ₄	3	144	100	37 (S)
naft-2-yl	3	144	98	46 (S)
<i>t</i> -Bu	3	144	40	52 (S)
4-ClC ₆ H ₄	3	144	91	50 (S)
<i>i</i> -Bu	3	144	75	49 (S)
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	3	144	100	55 (S)
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	3	48	96	55 (S)
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	3	24	80	54 (S)
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	3	6	36	56 (S)
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-25	144	20	58 (S)

Výsledky jednotlivých pokusů asymetrické Henryho reakce jsou uvedeny v **Tabulce 7**. Z hodnot konverzí, stanovených pomocí ¹H NMR spektroskopie, vyplývá, že měďnatý komplex ligandu **3** vykazuje vyšší katalytickou aktivitu než analogické měďnaté komplexy (2*R*,5*S*)- resp. (2*S*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu[76][77]. Při reakční teplotě 3 °C jsem v reakčním čase 6 dní (144 h) pozoroval prakticky kvantitativní konverze, s výjimkou alifatických aldehydů s rozvětveným řetězcem (2,2-dimethylpropanal – 40 %; 2-methylpropanal – 75 %), což lze vysvětlit sterickým efektem (stíněním) alkyly na

přístupnost nukleofilu k aldehydicke skupině. Naproti tomu, výše zmíněné komplexyna bázi 2-(imidazol-2-yl)-imidolidin-4-onu poskytly za srovnatelných reakčních podmínek nižší konverze (viz **tabulka 4; 5 a 6**, kap. **1. 4. 1.** v Teoretické části). Z tohoto pohledu lze reakční čas 6 dní považovat za nepřiměřeně dlouhý, a to především v případě aromatických aldehydů.

Zaměřil jsem tedy na testování vlivu kratší reakční doby na výslednou konverzi. Pro tuto studii jsem zvolil dostatečně reaktivní 2-methoxybenzaldehyd. Z pokusů, provedených s kratší reakční dobou 48 h (96 %), 24 h (80 %) a 6 h (36 %), jsem stanovil přibližný poločas reakce (vzhledem k přebytku nitromethanu probíhala za podmínek pseudoprvního řádu) na hodnotu cca 10 h. Vyšší katalytickou aktivitu testovaného katalyzátoru **3**/Cu(OAc)₂ jsem využil pro otestování jeho enantioselektivity při nižší reakční teplotě (3 °C vs. -25 °C). Z dosažených výsledků je však zřejmé, že snížení reakční teploty mělo dramatický vliv na konverzi (pokles 100 → 20 %), zatímco enantioselektivita se zvýšila jen zanedbatelně (55 % ee vs. 58 % ee). Z tohoto pokusu tedy vyplývá, že snižováním reakční teploty nelze docílit lepších výsledků katalytické aplikace měďnatého komplexu ligandu **3** v asymetrické Henryho reakci.

Hodnoty enantiomerních přebytků v nitroaldolech, získaných při reakční teplotě 3 °C, se pohybovaly okolo hodnoty ~50 % ee, vyjma 4-nitrobenzaldehydu (37 % ee) a thiofen-2-karbaldehydu (36 % ee). Z těchto výsledků vyplývá, že nepřítomnost obou alkyl skupin v pozici 5- pyrrolidinového cyklu chirálního ligandu **3**, a tedy zánik stereogenního centra na tomto atomu, vede k významnému poklesu stereoselektivity katalyzátoru (viz **tabulka 4; 5 a 6** kap. **1. 4. 1.** v Teoretické části). Obecně lze konstatovat, že absolutní konfigurace na stereogenním centru v pozici 2- pyrrolidinového či imidazolidin-4-onového cyklu předurčuje typ převládajícího enantiomeru v produktu (nitroaldolu). Substituce v pozici 5- pak především ovlivňuje míru enantioselektivity, která při kombinaci vhodných alkylových substituentů může být velmi vysoká (**Obrázek 6**). Mnou provedená katalytická studie asymetrické Henryho reakce tedy experimentálně potvrdila, že pro vysokou enantioselektivitu měďnatého komplexu je nezbytné zachovat vhodné substituenty v pozici 5- heterocyklu, který se nalézá v této chelatující části ligandu.



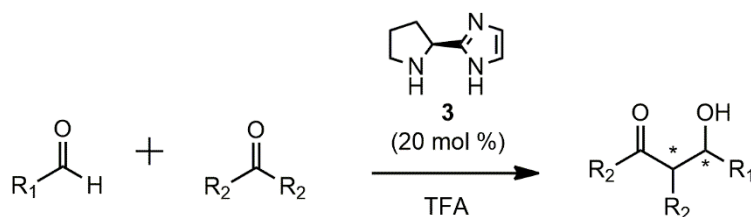
Obrázek 6 Vliv konfigurace *syn-/anti-* a substituce v pozicích 2- a 5- imidazolidin-4-onových ligandů na enantiomerní přebytek v produktu Henryho reakce benzaldehydu s nitromethanem

3.2.2 Organokatalytická aplikace sloučeniny 3

Pro posouzení organokatalytické aktivity sloučeniny **3** jsem zvolil dvě asymetrické reakce, které jsou velmi často využívány pro stanovení enantioselektivity a katalytické aktivity nově připravených chirálních organokatalyzátorů. Jednalo se o asymetrickou aldolizaci substituovaných benzaldehydů s enolizovatelnými ketony a asymetrickou Michaelovu adici cyklohexanonu na β -nitrostyren. Obě tyto reakce mohou probíhat za katalýzy takovými organokatalyzátory, které jsou schopné enaminové aktivace.

3.2.2.1 Asymetrická aldolizace

V případě asymetrické aldolizace jsem studium katalytických vlastností sloučeniny **3** zahájil na reakci cyklohexanonu (enolizovatelný keton; donor) se 4-nitrobenzaldehydem (reaktivní akceptor). Nejprve jsem provedl optimalizaci reakčních podmínek, ve kterých jsem se zaměřil především na nalezení vhodného rozpouštědla, dále pak na posouzení vlivu reakční teploty na chemický výtěžek a enantioselektivitu katalyzátoru **3**. Předpokládal jsem, že nižší reakční teplota by mohla mít pozitivní vliv na enantioselektivitu katalyzátoru, zároveň jsem však očekával, že dojde ke zpomalení reakce, a tedy k poklesu konverze. Tyto dva klíčové parametry (reaktivita vs. selektivita) jsem se tedy snažil vybalancovat tak, aby reakce probíhaly s co největší enantioselektivitou a zároveň s přijatelným chemickým výtěžkem, a to v časovém horizontu max. několika dní. Rovněž jsem testoval vliv množství aditiva (mol % TFA). Tyto tři katalytické parametry patří u organokatalyzátorů na bázi prolinu mezi nejčastěji optimalizované reakční podmínky. Zde je nutné zmínit, že pro každý konkrétní katalyzátor prolinového typu existují specifické reakční podmínky, při kterých lze s daným katalyzátorem dosáhnout maximální enantioselektivity a/nebo vysokého chemického výtěžku. Tyto podmínky se mohou pro jednotlivé prolinové deriváty navzájem lišit, např. co se týče nejvhodnějšího rozpouštědla nebo množství a typu kyselého aditiva[37].

Tabulka 8 Výsledky aldolizační reakce

Aldehyd	Keton	Teplota [°C]	Rozp.	TFA	R. čas [dny]	Izolovaný výtěžek [%]	<i>anti/syn</i>	ee (<i>anti</i>) [%]
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	20	MeOH	1 ekv.	5	88	2,25/1	73
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	3	MeOH	1 ekv.	5	82	2,7/1	78
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	3	MeOH	2 ekv.	5	89	2,6/1	82
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	3	DMF	1 ekv.	3	96	2,7/1	83
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	-25	DMF	1 ekv.	5	82	7,7/1	90
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	-25	DMF	2 ekv.	5	65	20/1	88
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	-25	DMSO	2 ekv.	5	40	2,5/1	81
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	-25	CH ₃ CN	2 ekv.	14	26	6,7/1	91
4-CNC ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	-25	DMF	2 ekv.	5	85	2,35/1	85
4-ClC ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	-25	DMF	2 ekv.	5	88	4/1	82
Ph	(CH ₂) ₅ CO	-25	DMF	2 ekv.	5	56	11/1	86
4-CH ₃ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₅ CO	-25	DMF	2 ekv.	5	30	20/1	85
4-NO ₂ C ₆ H ₄	aceton	-25	DMF	2 ekv.	5	36	–	84
4-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ CO	-25	DMF	2 ekv.	5	18	1/2,27	57

Výsledky jednotlivých pokusů asymetrické aldolizace jsou uvedeny v **Tabulce 8**. V prvním pilotním pokusu jsem reakci provedl při laboratorní teplotě, jako rozpouštědlo jsem zvolil MeOH, použil 20 mol % katalyzátoru a 20 mol % TFA (1 ekv.). Po 5 dnech již nebyla dle TLC v reakční směsi přítomná výchozí sloučenina. Po odstranění katalyzátoru flash-chromatografií jsem produkt aldolizace izoloval sloupcovou chromatografií. Ačkoli jsem se v jednotlivých pokusech snažil provést chromatografickou separaci co nejprecizněji, tento proces byl příčinou určitých ztrát produktů (cca 5–15 %), což zkresluje skutečnou konverzi

východního aldehydu na aldol. Například, v uvedeném prvním pokusu jsem získal aldol v izolovaném výtěžku 88 %, ačkoli konverze byla prakticky kvantitativní. Dle ¹H NMR spektroskopie jsem zjistil, že majoritním diastereoizomerem je *anti*-forma, u které byl pomocí chirální HPLC stanoven enantiomerní přebytek 73 %.

Ve druhém pokusu jsem snížil reakční teplotu na 3 °C (reálná teplota v lednici). V tomto případě došlo k nepatrnému snížení výtěžku, po 5 dnech byl v reakční směsi přítomný výchozí 4-nitrobenzaldehyd pouze ve stopovém množství. Došlo však ke zvýšení enantiomerní čistoty (*anti*-izomer 78 % ee). Dále jsem testoval vliv množství kyselého aditiva. Zvýšil jsem množství TFA z 1 ekv. na 2 ekvivalenty, a to s ohledem na přítomnost dvou bázičích center v katalyzátoru **3**. Rovněž tento pokus vedl ke zvýšení enantioselektivity (82 % ee) a současně i ke zvýšení výtěžku (prakticky kvantitativní konverze). Následně jsem změnil rozpouštědlo, místo MeOH jsem reakci provedl v suchém DMF. V pokusu, provedeném při teplotě 3 °C a s 1 ekv. TFA, jsem pozoroval výrazné urychlení reakce. Dle TLC nebyl již po 3 dnech v reakční směsi přítomný aldehyd, a produkt jsem izoloval s hodnotou 83 % ee (pro *anti*-izomer). Zvýšená reaktivita výchozích sloučenin v tomto prostředí mi umožnila provést reakci při teplotě -25 °C (reálná teplota v mrazícím boxu). Po 5 dnech jsem produkt izoloval ve vysokém výtěžku 82 % a došlo k významnému zvýšení jak diastereoselektivity (*anti/syn* 7,7/1), tak i enantioselektivity (*anti*-izomer 90 % ee). K dalšímu výraznému zvýšení diastereoselektivity došlo při použití 2 ekv. TFA (DMF, -25 °C), což vyplývá za nalezené hodnoty dr (20/1). Hodnota ee (88 %) se však v tomto případě nezvýšila. Nicméně, tuto míru enantioselektivity lze považovat srovnatelnou s předchozím pokusem (liší se použitím 1 ekv. TFA), a to v rámci experimentální chyby. Dále jsem testoval jiná polární rozpouštědla, a to suchý DMSO a MeCN. Bohužel, reakce v těchto rozpouštědlech k lepším výsledkům nevedly. V DMSO jsem pozoroval nižší enantioselektivitu katalyzátoru **3** (*anti*-izomer 81 % ee). V MeCN jsem sice dosáhl vysoké hodnoty 91 % ee v produktu, avšak reakce probíhala relativně pomalu a s nižší diastereoselektivitou.

Na základě provedených pokusů jsem vyhodnotil, že optimální reakční podmínky asymetrické aldolizace katalyzované sloučeninou **3** jsou tyto: reakční teplota -25 °C, reakční čas cca 5 dní, rozpouštědlo suchý DMF a pro vysokou míru diastereoselektivity použití 2 ekv. TFA jako kyselého aditiva.

V další fázi testování katalyzátoru **3** jsem provedl pokusy aldolizace cyklohexanonu s různě substituovanými benzaldehydy. Výtěžky aldolizací, provedených za stejných reakčních podmínek, se pohybovaly v souladu s hodnotami σ konstant přítomných substituentů. Hodnoty enantiomerních přebytků byly vysoké, nicméně nepatrně nižší, než v případě 4-nitro derivátu

(82–86 % ee pro *anti*-izomer). Co se týče pozorované diastereoselektivity, tak v hodnotách nalezených dr nelze spatřovat jednoznačný trend. Nejvyšší diastereoselektivita byla stanovena u 4-Me a 4-NO₂ derivátů (dr 20/1 *anti/syn*), zatímco nejnižší u aldolu s 4-CN skupinou (dr 2,35/1 *anti/syn*).

Na závěr této katalytické studie jsem testoval asymetrickou aldolizaci s jinými enolizovatelnými ketony, a to cyklopentanonem a acetonem. V případě použití acetonu jsem získal příslušný aldol s vysokým 84% enantiomerním přebytkem, avšak v nízkém izolovaném výtěžku 36 %. Problémem zde ovšem nebyla nízká katalytická aktivita sloučeniny **3**, neboť dle TLC byl výchozí 4-nitrobenzaldehyd přítomný v reakční směsi po ukončení reakce pouze ve stopovém množství. Nižší izolovaný výtěžek byl způsoben tím, že během separace produktu sloupcovou chromatografií na silikagelu došlo ve významné míře k následné dehydratační reakci, za vzniku 4-(4-nitrofenyl)but-3-en-2-onu. Nízkého výtěžku jsem rovněž dosáhl v případě aldolizace 4-nitrobenzaldehydu s cyklopentanonem (18 %). Překvapivě, reakce poskytla jako hlavní diastereoizomer *syn*-formu (dr 1/2,27 *anti/syn*). Nalezený enantiomerní přebytek v *anti*-izomeru byl relativně nízký, a to jen 57 % ee.

3.2.2.2 Asymetrická Michaelová adice

Asymetrickou Michaelovu adici cyklohexanonu na β -nitrostyren jsem testoval pouze ve dvou pokusech (**Schéma 37**). V obou případech jsem jako rozpouštědlo použil MeOH, 20 mol % katalyzátoru **3** a stejné množství (1 ekv.) TFA. V prvním pokusu jsem reakci provedl za laboratorní teploty. Po 2 dnech jsem pomocí TLC detekoval nepřítomnost výchozího β -nitrostyrenu. Katalyzátor jsem odstranil z reakční směsi flash-chromatografií a produkt jsem dále izoloval sloupcovou chromatografií. Dosáhl jsem prakticky kvantitativního výtěžku (96 %). Pomocí ¹H NMR spektroskopie jsem zjistil, že reakce proběhla s vysokou diastereoselektivitou (dr 11/1) ve prospěch *syn*-izomeru. V něm stanovený enantiomerní přebytek však byl pouze 37 % ee. Vzhledem k vysoké reaktivitě substrátu, avšak nízké enantiomerní čistotě produktu, jsem ve druhém pokusu snížil reakční teplotu na 3 °C. Při této teplotě však došlo k významnému poklesu rychlosti reakce, což vedlo k prodloužení reakční doby až na 8 dní. Produkt jsem izoloval v 80% výtěžku, bez změny diastereoselektivity (*syn/anti* 11/1). Enantiomerní přebytek v *syn*-izomeru se bohužel zvýšil jen nepatrně, a to na hodnotu 43 % ee. Další pokusy optimalizace reakčních podmínek, vedoucích ke zvýšení enantioselektivity a katalytické aktivity katalyzátoru **3**, jsem již v rámci této diplomové práce z časových důvodů neprovedl. Nicméně se domnívám, že sloučenina **3** by mohla být vhodným

enantioselektivním katalyzátorem i pro zde studovanou Michaelovu adici. Provedením dalších pokusů, ve kterých by se systematicky měnily reakční podmínky, by pravděpodobně bylo možné dospět k vysokému enantiomernímu přebytku v produktu této reakce.

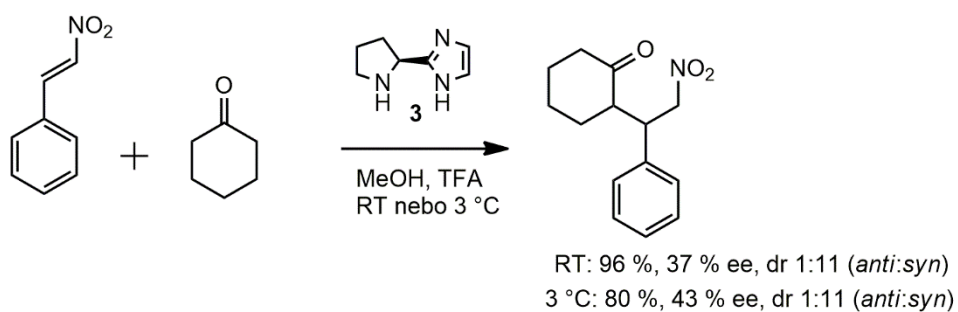


Schéma 37 Asymetrická Michaelova adice cyklohexanonu na β -nitrostyren

4 Závěr

V rámci diplomové práce jsem se zabýval přípravou a charakterizací prolinového derivátu – (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**). Jeho syntéza zahrnovala celkem tři reakční kroky. Jako výchozí sloučeninu jsem použil komerčně dostupný a relativně levný (*S*)-2-(*N*-Cbz-pyrrolidin-2-yl)methanol, který jsem převedl Swernovou oxidací hydroxymethylové skupiny na (*S*)-*N*-Cbz-pyrrolidin-2-*karbaldehyd* (**1**). Následně jsem pomocí Debus-Radziszewského syntézy imidazolu transformoval aldehyd **1** na (*S*)-(*N*-Cbz-pyrrolidin-2-yl)imidazol (**2**). V posledním kroku jsem provedl hydrogenolytické odstranění skupiny Cbz-, čímž jsem získal požadovaný prolinový derivát **3**. (*S*)-2-(Pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**) jsem charakterizoval dostupnými analytickými metodami (NMR a IČ spektroskopie, HR-MALDI-MS a specifická optická otáčivost).

V další fázi výzkumu jsem studoval využití (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (**3**) v enantioselektivní katalýze. Měďnatý komplex sloučeniny **3** (tj. **3**/Cu(OAc)₂) jsem otestoval jako enantioselektivní katalyzátor asymetrické Henryho reakce devíti aldehydů s nitromethanem vedoucí ke vzniku nitroaldolů **4–12**. Uvedený komplex vykazoval dobrou katalytickou aktivitu, avšak nižší enantioselektivitu (hodnoty ee v rozmezí 37–56 %) v porovnání s dříve studovanými měďnatými komplexy analogických ligandů – (*2R,5S*)- resp. (*2S,5S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)imidazolidin-4-onu (hodnoty ee v rozmezí 76–96 %)[76]. Mnou provedená strukturní modifikace ligandu, tj. záměna 5-isopropyl-5-methylimidazolidin-4-onového cyklu za pyrrolidinový, spojená se zánikem jednoho ze stereogenních center v heterocyklu, potvrdila, že přítomnost alkyl skupin (a z ní vyplývající přítomnost stereogenního centra) je významným aspektem výsledné enantioselektivity příslušného měďnatého komplexu v asymetrické Henryho reakci.

Sloučeninu **3** jsem dále testoval jako organokatalyzátor asymetrické aldolizace substituovaných benzaldehydů s enolizovatelnými ketony a asymetrické Michaelové adice cyklohexanonu na β-nitrostyren. V těchto asymetrických reakcích sloučenina **3**, jakožto prolinový derivát, působila jako organokatalyzátor fungující principem enaminové aktivace. V případě asymetrické aldolizace jsem provedl optimalizaci reakčních podmínek a dosáhl tak vysokých enantiomerních přebytků (až 91 % ee) a vysokých chemických výtěžků jednotlivých aldolů **14–20**. V případě asymetrické Michaelovy adice jsem provedl pouze dva pokusy, které však nedostačovaly pro nalezení optimálních reakčních podmínek této chemické reakce. Produkt Michaelovy adice **13** jsem totiž získal ve vysokém chemickém výtěžku (80 % resp. 96

%) a s vysokou diastereoselektivitou (dr: 11/1 (*syn-/anti-*)), avšak s nízkým enantiomerním přebytkem (37 % ee resp. 43 % ee (pro *syn*-izomer)). Zde by bylo vhodné v testování Michaelovy adice pokračovat a reakční podmínky optimalizovat tak, aby došlo k výraznému zvýšení enantioselektivity. Bohužel, tento výzkum jsem již v rámci této diplomové práce z časových důvodů neprovedl. Příčinou bylo značné omezení prezenční formy studia a praktické výzkumné činnosti na vysokých školách v ČR během akademického roku 2020/2021 vyplývající z pandemie Covidu-19.

Závěrem konstatuji, že v této práci studovaný (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazol (**3**) lze považovat a klasifikovat jako účinný enantioselektivní organokatalyzátor na bázi prolinového derivátu. Organokatalyzátorům tohoto typu byla v nedávně době věnována značná výzkumná pozornost, a proto příprava a testování katalytických vlastností sloučeniny **3** rozšiřuje dosavadní znalosti v této oblasti enantioselektivní katalýzy.

5 Literatura

- [1] Hajos, G. Z.; Parrish, R. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [2] Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- [3] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [4] Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26–28.
- [5] Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [6] Songju, L.; Lieberzeit, P. A.; Piuletsky, A. P. Turner, A. P. F. v: *Smart polymer catalysts and tunable catalysis*. Elsevier, Amsterdam, **2019**.
- [7] Kawara, A.; Taguhi, T.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8805–8808.
- [8] Ahrendt, K. A.; Broths, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [9] List, B (Ed.). v: *Asymmetric Organocatalysis (1st ed.)*. Springer, Berlin, **2010**.
- [10] Kempf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218.
- [11] Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912.
- [12] List, B.; MacMillan, D. W. C. *The Nobel Prize in Chemistry*. **2021**, 1–19.
- [13] Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.
- [14] Halskov, K. S.; Lauridsen, V. H.; Iversen, E. H.; Donslund, B. S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1685–1691.
- [15] Vesely, J.; Ibrahem, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Cordova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 778–781.
- [16] Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- [17] Brandau, S.; Maerten, E.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14986–14991.
- [18] Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201.
- [19] Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [20] Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.
- [21] Vincent, J. M.; Philouze, C.; Pianet, I.; Verlhac, J. B. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3595–3599.

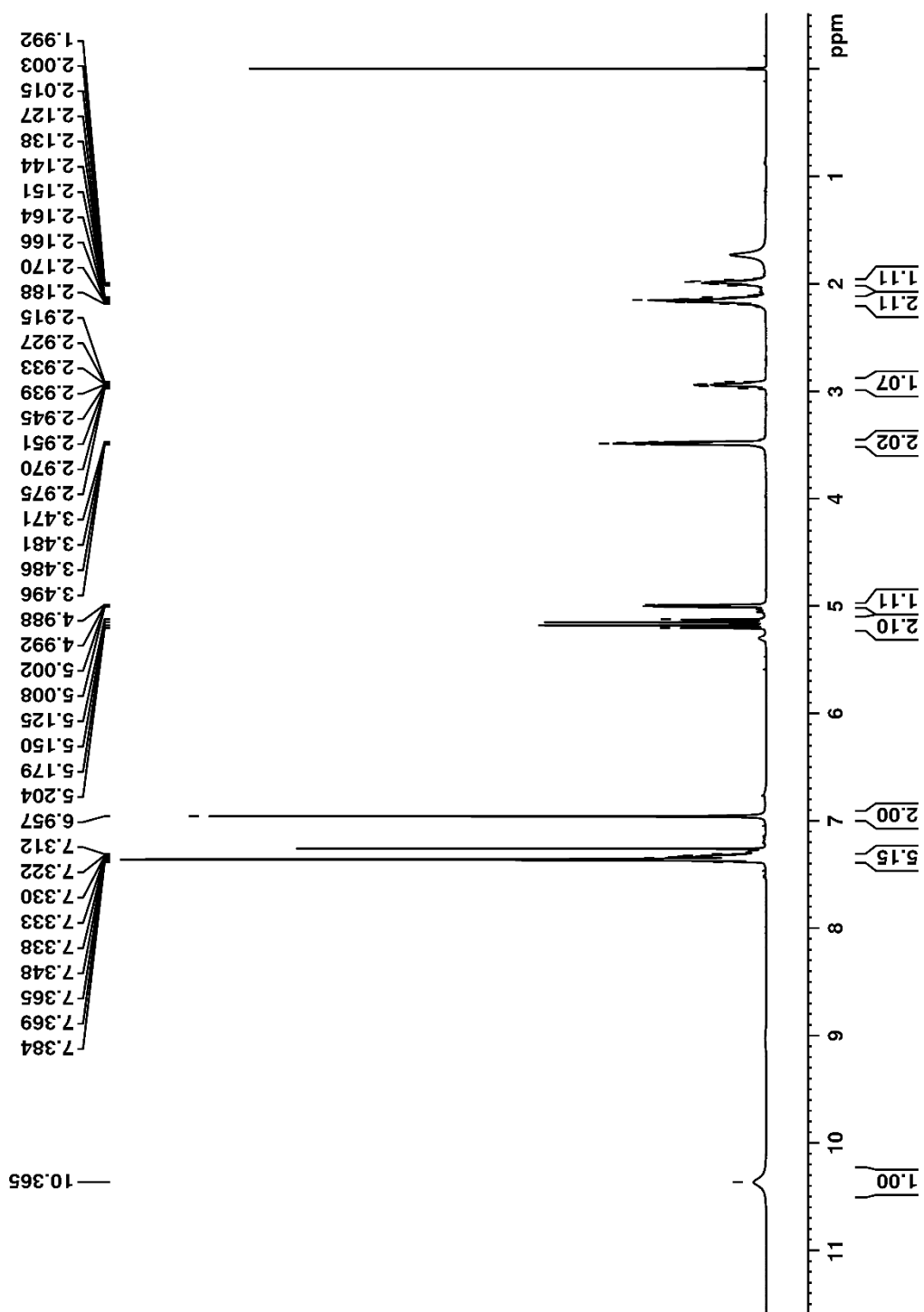
- [22] Lacoste, E.; Yannick, L.; Schenk, K.; Verlhac, J. B.; Vincent, J. M. **2004**, *45*, 8035–8038.
- [23] Suzuky, K.; Ikegawa, A.; Murkaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3277–3282.
- [24] Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966–4967.
- [25] Braña, M. F.; García, M. L.; López, B.; Pascual, B. T.; Ramos, A.; Pozuelo, J. M.; Domínguez, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1864–1871.
- [26] Suzuki, M.; Hosaka, Y.; Matsushima, H.; Goto, T.; Kitamura, T., Kawabe, K. *Cancer Lett.* **1999**, *138*, 121–130.
- [27] Dambruoso, P.; Massi, A.; Dondoni, A. *Org. Lett.* **2005**, *21*, 4657–4660.
- [28] Guillena, G.; Hita, M. del C.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 729–733.
- [29] Tang, Z.; Cun, L.-F.; Cui, X.; Mi, A.- Q.; Jiang Y.-Z.; Gong L.-Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1263–1266.
- [30] Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Ur-ushima, T.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshino, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435–1439.
- [31] Gu, L.; Yu, M.; Wu, X.; Zhang, Y.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2223–2228.
- [32] Quintard, A.; Langlois, J. B.; Emery, D.; Mareda, J.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13433–13437.
- [33] Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2188.
- [34] Quintard, A.; Alexakis, A.; Mazet, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2354–2358.
- [35] Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1570–1581.
- [36] Afewerki, S.; Cordova, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13512–13570.
- [37] Dalko, P. I. (Ed.) v: *Enantioselective organocatalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [38] Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84–96.
- [39] Yamamoto, Y.; Momiyama, N.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962–5963.
- [40] Limbah, M. *Chem. Biodivers.* **2006**, *3*, 119–133.
- [41] Chowdari, N. S.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 867–870.
- [42] Perlmutter P. v: *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon, Oxford, **1992**.
- [43] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- [44] Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558–9559.

- [45] Wasserschei, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772–3789.
- [46] Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093–3097.
- [47] Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015–1060.
- [48] Baudequin C.; Baudoux J.; Levillain J.; Cahard D.; Gaumont A. C.; Plaquevent, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3081–3093
- [49] Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240–3241.
- [50] Juaristi, E.; *Tetrahedron* **2021**, *88*, 1–33.
- [51] Machuca, E.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1144–1148.
- [52] Wiesner, M.; Neuburger, M.; Wennemers, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10103–10109.
- [53] Marigo, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.
- [54] Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703–3706.
- [55] Jia, Z.-J.; Jiang, H.; Li, J.-L.; Gschwend, B.; Li, Q.-Z.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.-C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053–5061.
- [56] Maerten, E.; Cabrera, S.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8893–8903.
- [57] Szcześniak, P.; Staszewska-Krajewska, O.; Furman, B.; Młynarski, J. *Chem. Select.* **2017**, *2*, 2672–2678.
- [58] Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Chem. Listy* **2016**, *110*, 602–608.
- [59] Kürti, L.; Czakó, B. v: *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier, San Diego, **2005**.
- [60] Drabina, P.; Feixová, V.; Sedlák M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 99–101.
- [61] Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 578–581.
- [62] Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. v: *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer, Berlin, **1999**.
- [63] Sasai, H.; Takeyuki, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420.
- [64] Luzzio, F. A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 915–945.
- [65] Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875–4881.

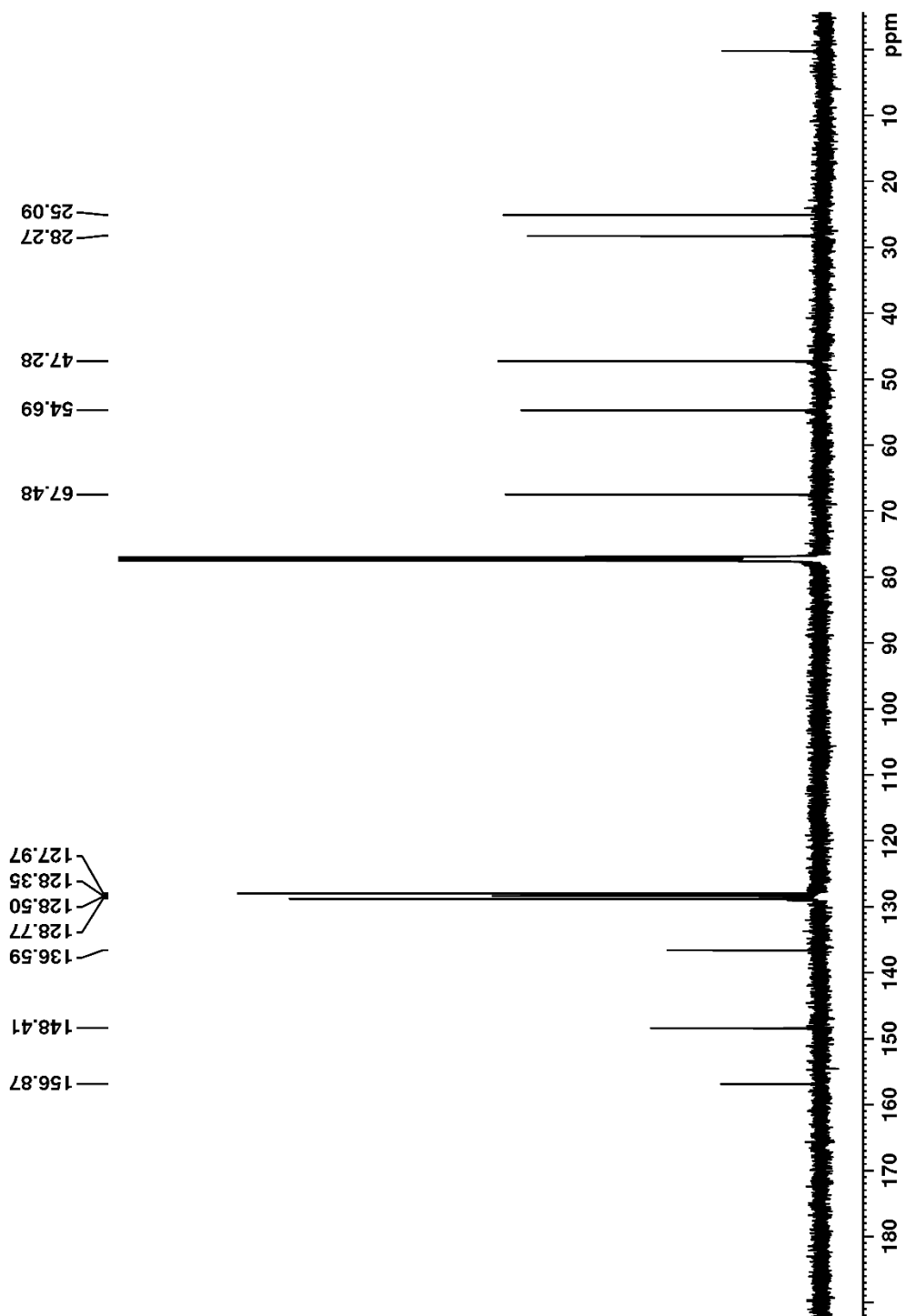
- [66] Xu, K.; Lai, G.; Zha, Z.; Pan, S.; Chen, H.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12357–12362.
- [67] Selvakumar, S.; Sivasankaran, D.; Singh V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156–3162
- [68] Jarvo, E. R.; Lawrence, B. M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6043–6046.
- [69] Bureš, F.; Szotkowski, T.; Kulhánek, J.; Pytela, O.; Ludwig, M.; Holčápek, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 900–907.
- [70] Christensen, Ch.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222–2223.
- [71] Sedlák, M.; Drabina, P.; Keder, R.; Hanusek, J.; Císařová, I.; Růžička, A. J. *Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2623–2630.
- [72] Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Šimůnek, P.; Sedlák, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4787–4793.
- [73] Panov, I.; Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Synlett.* **2013**, *24*, 1280–1282.
- [74] Bhosale, D. S.; Drabina, P.; Kincl, M.; Vlček, M.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2015**, *26*, 1300–1306.
- [75] Vrbický, M.; Macek, K.; Pochobradský J.; Svoboda, J.; Sedlák, M.; Drabina, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 438–445.
- [76] Paloušová, L.; *Příprava a katalytické vlastnosti 5-isopropyl-5-methyl-2-(imidazol-2-yl)-imidazolidin-4-onu* [Bakalářská práce]. Univerzita Pardubice **2015**.
- [77] Paloušová, L.; *Recyklovatelný katalyzátor pro asymetrickou Henryho reakci na bázi derivátu imidazolyl-imidazolidinonu* [Diplomová práce]. Univerzita Pardubice **2017**.
- [78] Mrkvička J. *Příprava heterocyklických sloučenin odvozených od L-prolinu* [Bakalářská práce]. Univerzita Pardubice **2020**.
- [79] Sultane, P. R.; Mete, T. B.; Bhat, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2067–2070.
- [80] Moore, T. O.; Paradowski, M.; Ward S. E. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3307–3313.
- [81] Zhang, B.; Jiang, Z.; Zhou, X.; Lu, S.; Li, J.; Liu, Y.; Li C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13159–13162.

Přílohy

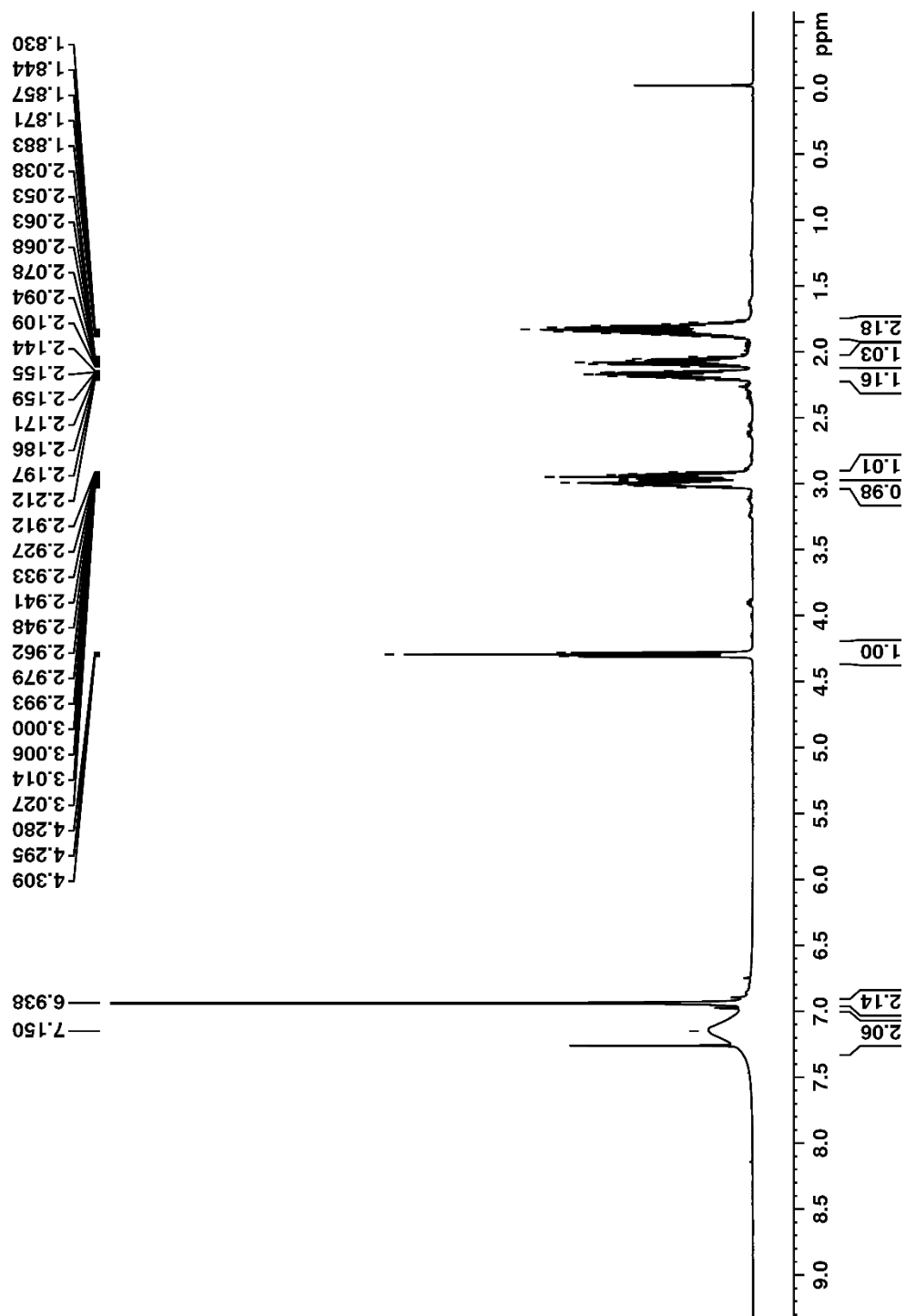
^1H NMR spektrum (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)imidazolu (2)



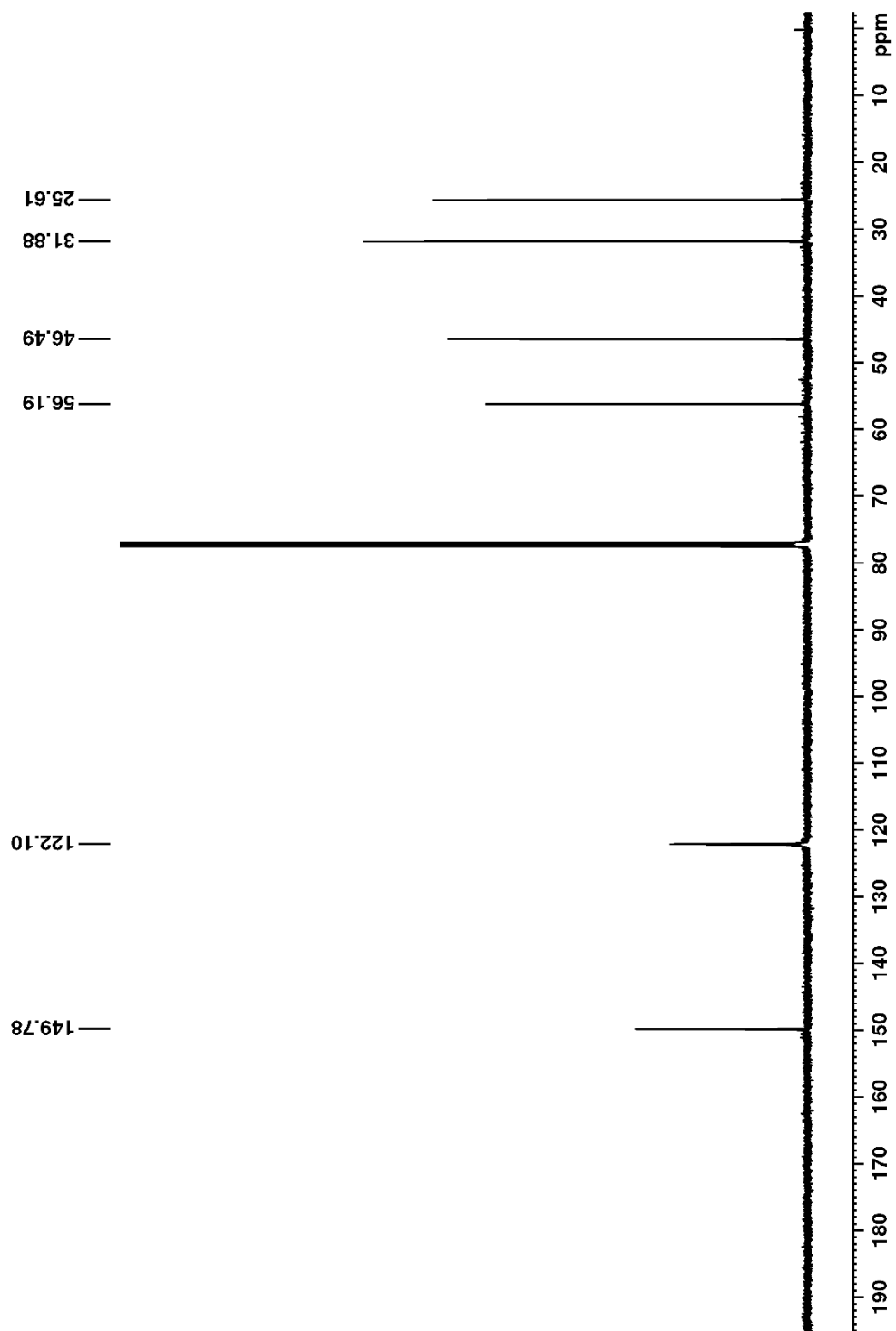
¹³C NMR spektrum (*S*)-(N-Cbz-pyrrolidin-2-yl)imidazolu (2)



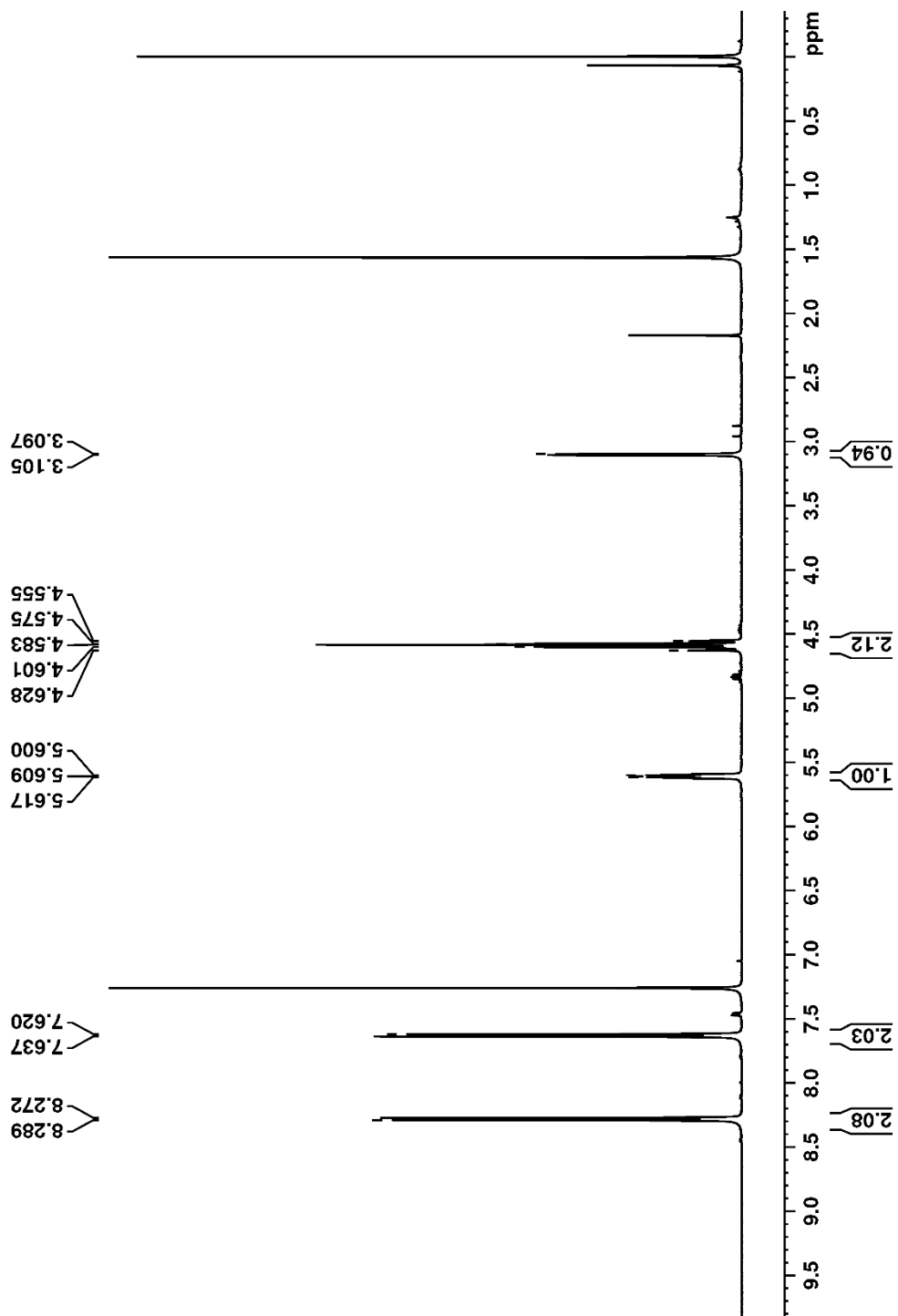
^1H NMR spektrum (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (3)



^{13}C NMR spektrum (*S*)-2-(pyrrolidin-2-yl)imidazolu (3)



^1H NMR spektrum 1-(4-nitrofenyl)-2-nitroethanolu (**8**)
(Reakční podmínky: 3 °C; 5 mol % kat; *i*-PrOH; 6 dní)



HPLC chromatogram 1-(4-nitrofenyl)-2-nitroethanolu (8)
 (Reakční podmínky: 3 °C; 5 mol % kat; *i*-PrOH; 6 dní)

3.5.2022 13:22

Chromatogram C:\Clarity\Jan Mrkvička\Data\14.PRM

Page 1 of 2



Clarity - Chromatography SW

DataApex

www.dataapex.com

Sample Info:

Sample ID : 1 pokus - 6°C, 5 mol %, 7d
 Sample : 4-nitrobenzaldehyd
 Inj. Volume [mL] : 20

Amount : 0
 ISTD Amount : 0
 Dilution : 1

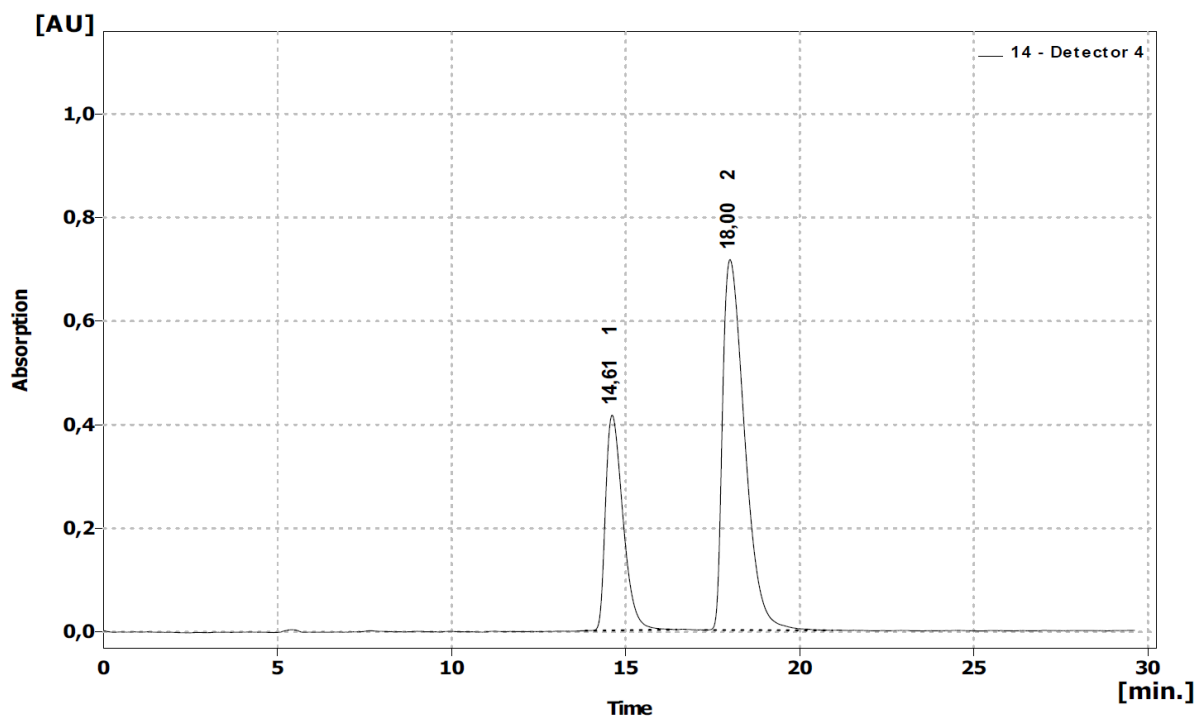
Method : 4-nitrobenzaldehyd
 Description : 4-nitrobenzaldehyd
 Created : 13.3.2014 13:19

By : Administrator

Modified : 17.3.2022 16:53

Column : OD-H
 Mobile Phase : 20:80 IPA/hexan
 Flow Rate : 0,8 ml/min
 Note :

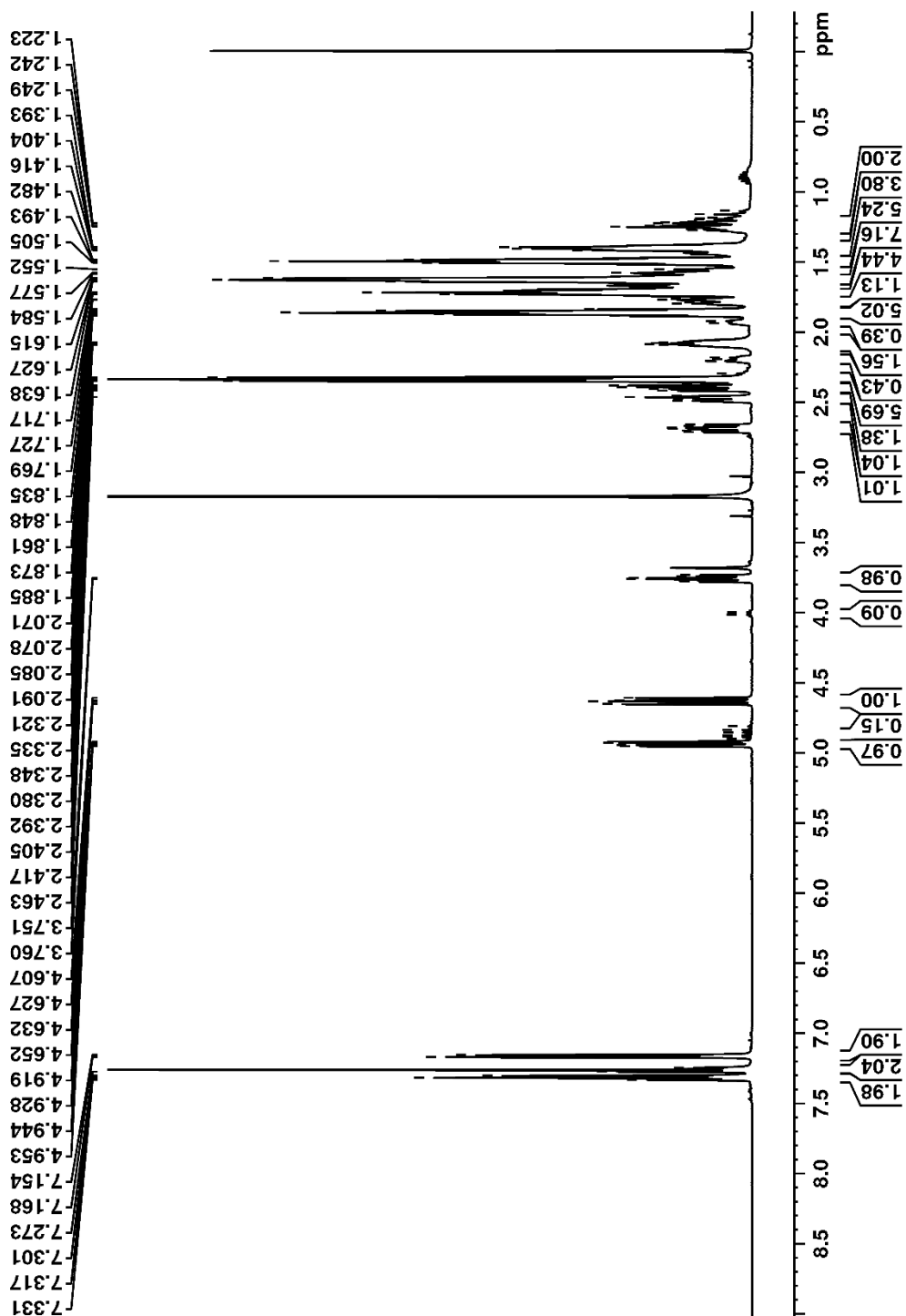
Detection :
 Temperature :
 Pressure : 37 bar



Result Table (Uncal - 14 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	14,608	14477,141	415,546	31,5	36,8	0,55	930	
2	18,000	31539,308	715,131	68,5	63,2	0,69	880	
	Total	46016,448	1130,676	100,0	100,0			

^1H NMR spektrum sloučeniny 2-(2-nitro-1-fenylethyl)cyklohexanonu (**13**)
(Reakční podmínky: 20 °C; 20 mol % kat; 1 ekv. TFA; MeOH; 2 dny)



HPLC chromatogram 2-(2-nitro-1-fenylethyl)cyklohexanonu (13)
 (Reakční podmínky: 20 °C; 20 mol % kat; 1 ekv. TFA; MeOH; 2 dny)

3.5.2022 14:56

Chromatogram C:\Clarity\Jan Mrkvička\Data\5.PRM

Page 1 of 2

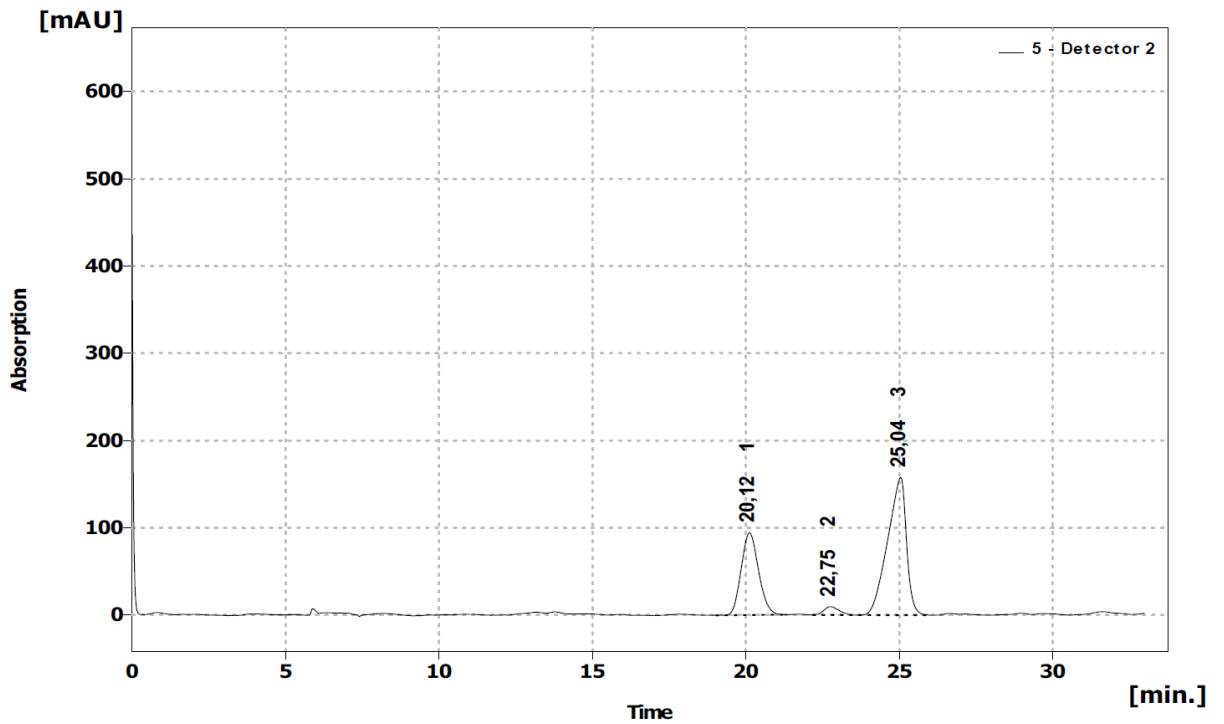


Clarity - Chromatography SW

DataApex
 www.dataapex.com

Sample Info:

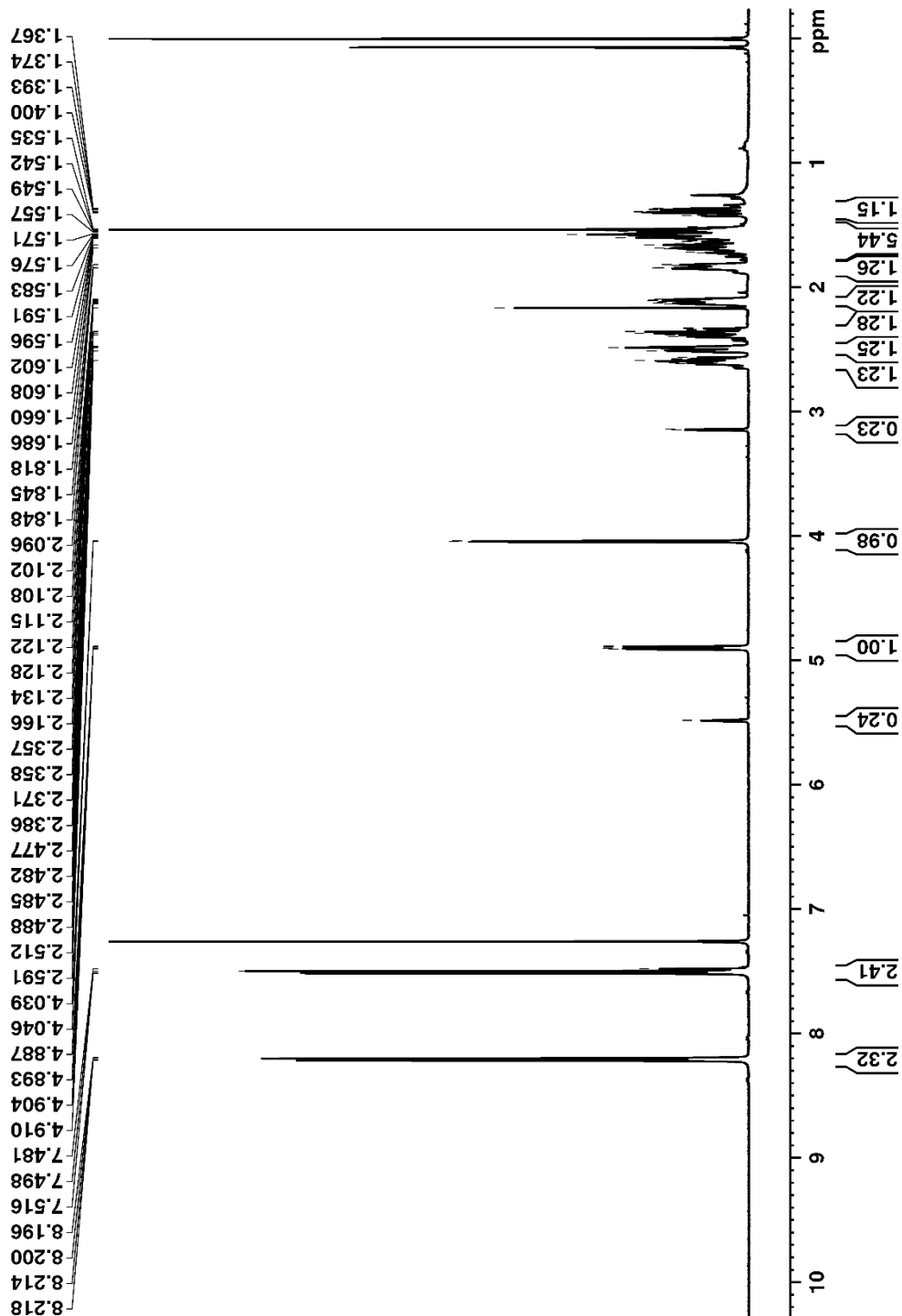
Sample ID	: 1 pokus - rt, 20 mol %; 2d; MeOH	Amount	: 0
Sample	: 1-(2-oxocyklohexyl)-2-nitro-1-fenylethan	ISTD Amount	: 0
Inj. Volume [mL]	: 20	Dilution	: 1
Method	: 1-(2-oxocyklohexyl)-2-nitro-1-fenylethan	By	: Administrator
Description	: 1-(2-oxocyklohexyl)-1-fenyl-2-nitroethan	Modified	: 9.3.2022 13:38
Created	: 12.1.2015 10:33		
Column	: AD-H	Detection	:
Mobile Phase	: 90/10 hexan/iPrOH	Temperature	:
Flow Rate	: 0,5 ml/min	Pressure	:
Note	:		



Result Table (Uncal - 5 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	20,117	3720,076	94,314	34,4	36,0	0,62	823	
2	22,750	332,288	9,628	3,1	3,7	0,55	928	
3	25,042	6748,158	157,880	62,5	60,3	0,67	902	
Total		10800,522	261,822	100,0	100,0			

^1H NMR spektrum 2-(hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyklohexanonu (**14**)
(Reakční podmínky: 20 °C; MeOH; 1 ekv. TFA; 5 dnů)



HPLC chromatogram 2-(hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyklohexanonu (14)
(Reakční podmínky: 20 °C; MeOH; 1 ekv. TFA; 5 dnů)

3.5.2022 14:19

Chromatogram C:\Clarity\Jan Mrkvička\Data\1.PRM

Page 1 of 2

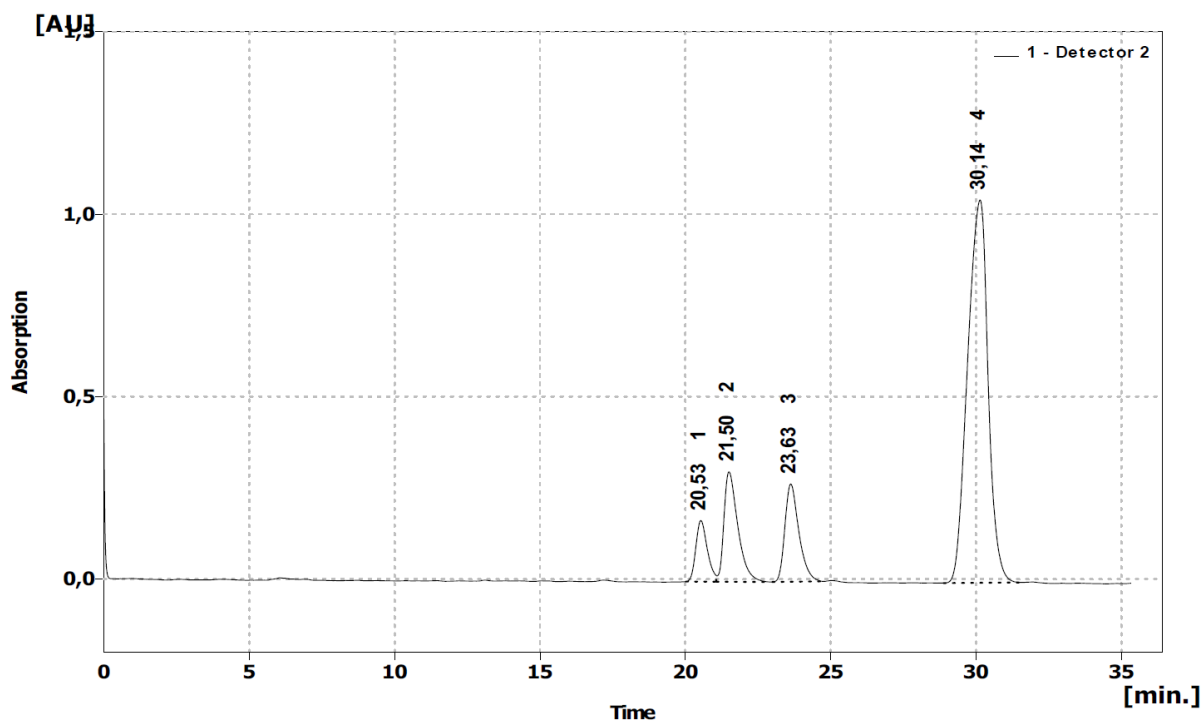


Clarity - Chromatography SW

DataApex
www.dataapex.com

Sample Info:

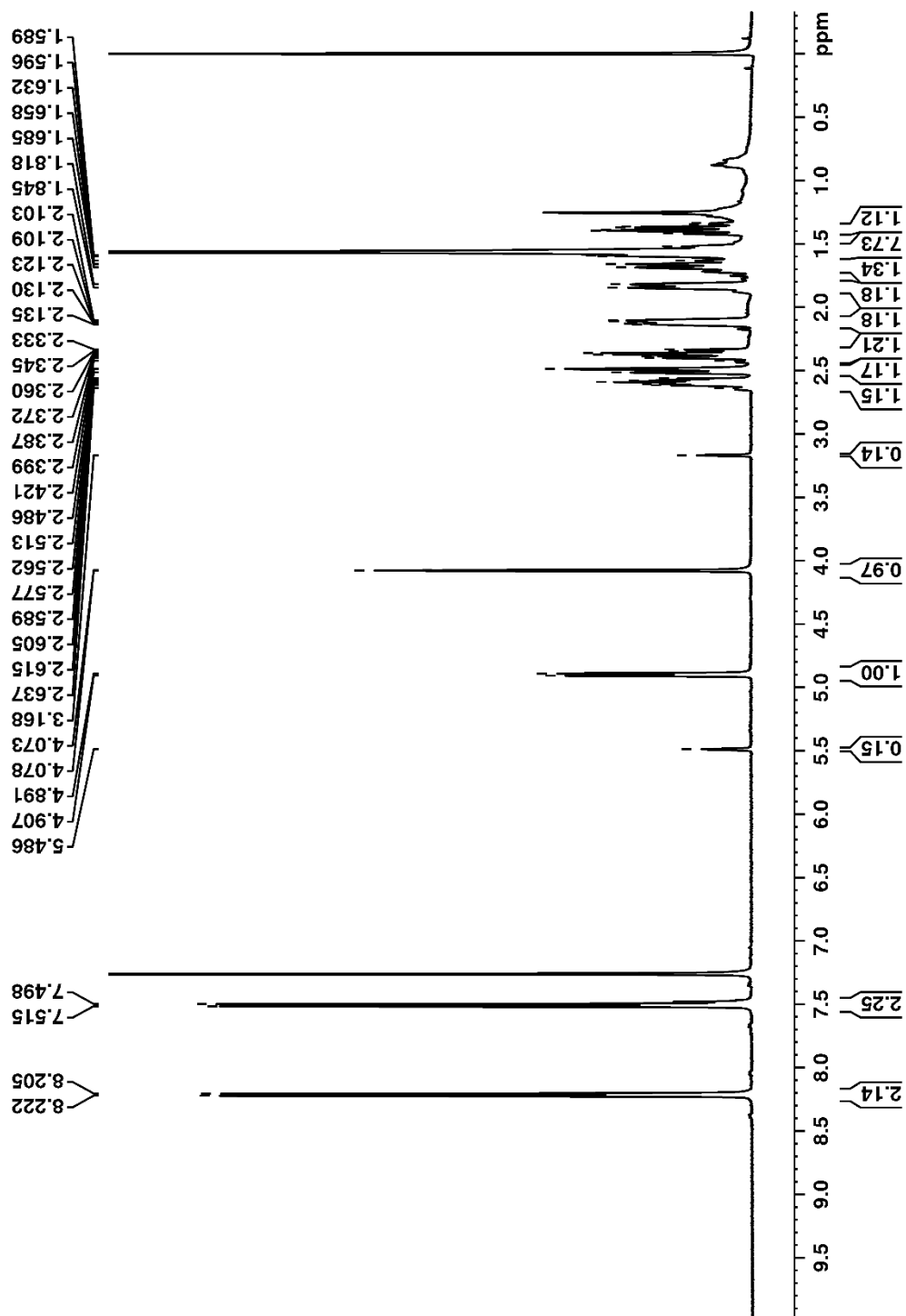
Sample ID	: 1. pokus - MeOH 20 % kat+ TFA; rt; 5d	Amount	: 0
Sample	: 2-oxocyklohexyl-4-nitrofenylmethanol	ISTD Amount	: 0
Inj. Volume [mL]	: 20	Dilution	: 1
Method	: Aldol - cyclohexanone	By	: Administrator
Description	:	Modified	: 3.5.2022 14:18
Created	: 27.11.2014 10:22		
Column	: AD-H	Detection	:
Mobile Phase	: 20:80 iPrOH/hexane	Temperature	:
Flow Rate	: 0,5 ml/min	Pressure	: 26
Note	:		



Result Table (Uncal - 1 - Detector 2)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	20,533	4596,282	167,641	6,1	9,4	0,43	880	
2	21,500	10083,146	301,375	13,4	16,9	0,51	771	
3	23,633	8981,521	267,833	12,0	15,0	0,52	747	
4	30,142	51350,439	1049,190	68,5	58,7	0,78	745	
	Total	75011,388	1786,039	100,0	100,0			

^1H NMR spektrum 2-(hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyklohexanonu (**14**)
(Reakční podmínky: $-25\text{ }^\circ\text{C}$; CH_3CN ; 2 ekv. TFA; 14 dnů)



HPLC chromatogram 2-(hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyklohexanonu (**14**)
 (Reakční podmínky: -25 °C; CH₃CN; 2 ekv. TFA; 14 dnů; zastoupení *syn*- a *anti*- izomerů)

3.5.2022 13:36

Chromatogram C:\Clarity\Jan Mrkvička\Data\43.PRM

Page 1 of 2



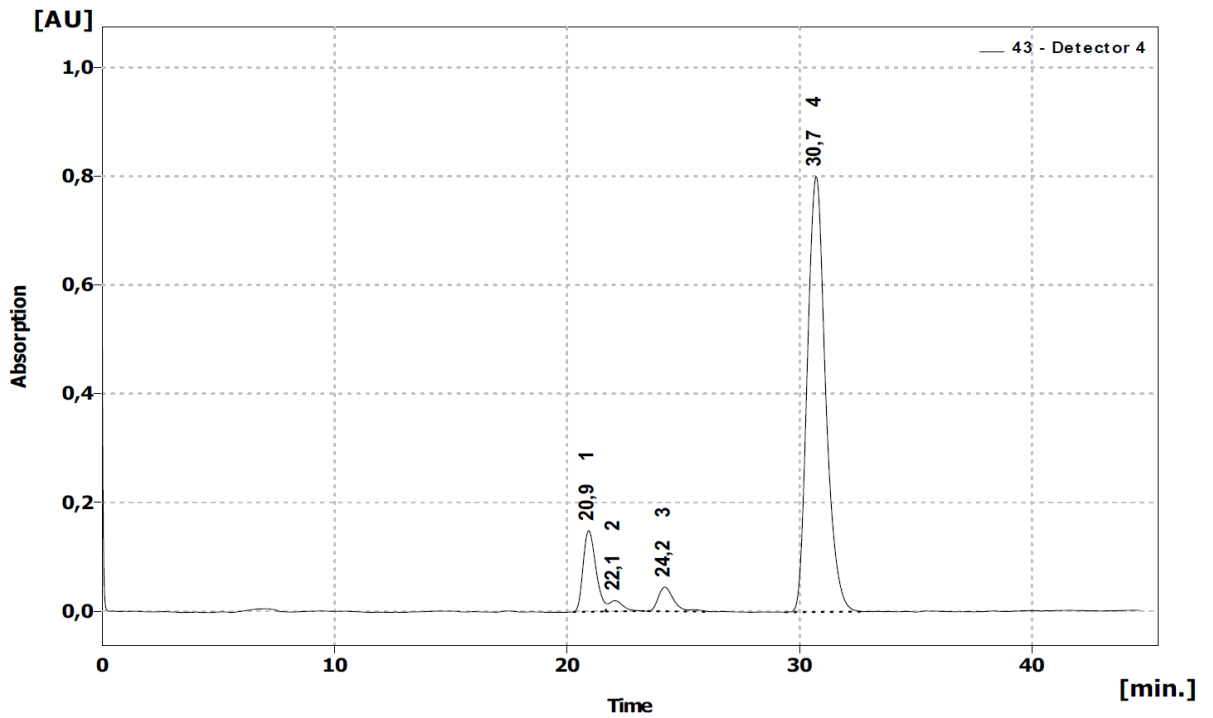
Clarity - Chromatography SW

DataApex

www.dataapex.com

Sample Info:

Sample ID	: -25 °C, 20 mol %, 2x TFA, MeCN	Amount	: 0
Sample	: 4-nitrobenzaldehyd +cyklohexanon	ISTD Amount	: 0
Inj. Volume [mL]	: 20	Dilution	: 1
Method	: Aldol - cyclohexanone 4-NO2	By	: Administrator
Description	:	Modified	: 3.5.2022 13:35
Created	: 27.11.2014 10:22		
Column	: AD-H	Detection	:
Mobile Phase	: 20:80 iPrOH/hexane	Temperature	:
Flow Rate	: 0,5 ml/min	Pressure	: 26
Note	:		



Result Table (Uncal - 43 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	20,933	5689,834	149,311	10,9	14,7	0,60	940	
2	22,050	889,761	19,957	1,7	2,0	0,76	872	
3	24,217	2118,555	44,882	4,0	4,4	0,69	783	
4	30,708	43671,076	800,493	83,4	78,9	0,84	792	
Total		52369,226	1014,642	100,0	100,0			

HPLC chromatogram 2-(hydroxy-(4-nitrofenyl)methyl)cyclohexanonu (**14**)
 (Reakční podmínky: -25 °C; CH₃CN; 2 ekv. TFA; 14 dnů; ee pro *anti*-izomer)

3.5.2022 14:20

Chromatogram C:\CLARITY\JAN MRKVIČKA\DATA\43.PRM

Page 1 of 2



Clarity - Chromatography SW

DataApex

www.dataapex.com

Sample Info:

Sample ID : -25 °C, 20 mol %, 2x TFA, MeCN
 Sample : 4-nitrobenzaldehyd +cyclohexanon
 Inj. Volume [mL] : 20

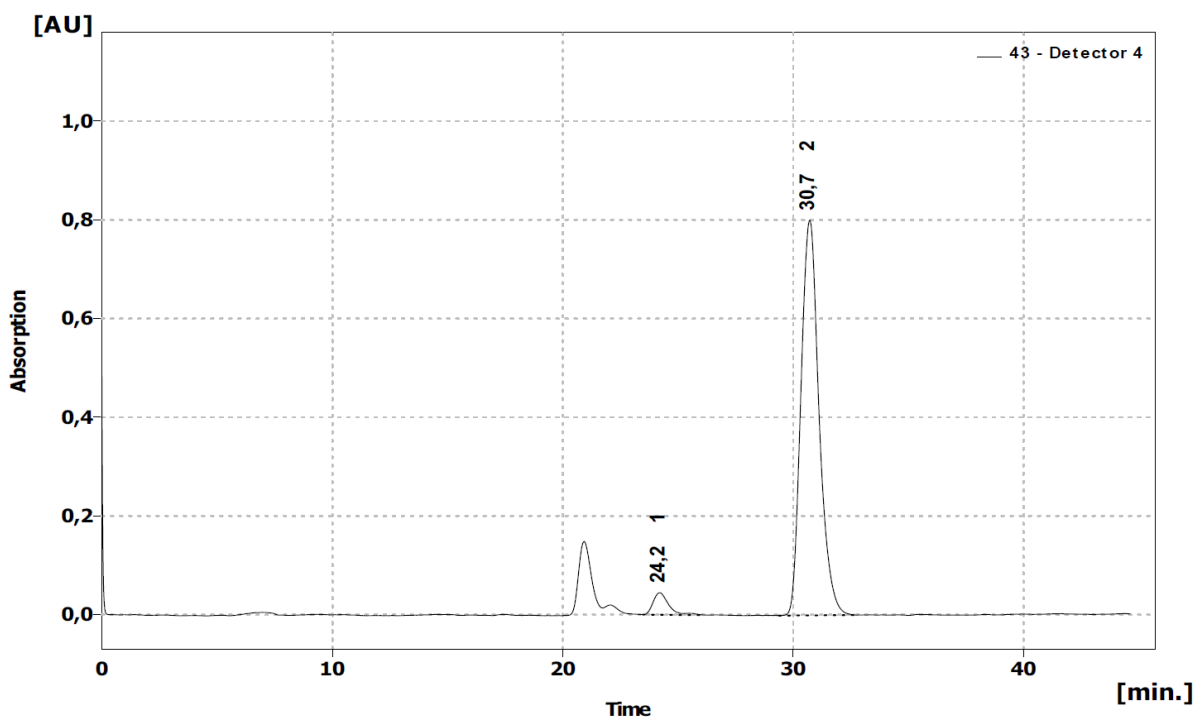
Amount : 0
 ISTD Amount : 0
 Dilution : 1

Method : Aldol - cyclohexanone 4-NO2
 Description :
 Created : 27.11.2014 10:22

By : Administrator
 Modified : 3.5.2022 14:19

Column : AD-H
 Mobile Phase : 20:80 iPrOH/hexane
 Flow Rate : 0,5 ml/min
 Note :

Detection :
 Temperature :
 Pressure : 26



Result Table (Uncal - 43 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]	Compound Name
1	24,217	2118,555	44,882	4,6	5,3	0,69	783	
2	30,708	43671,076	800,493	95,4	94,7	0,84	792	
	Total	45789,631	845,375	100,0	100,0			