

ASYMETRICKÁ HENRYHO REAKCE KATALYZOVANÁ MĚDNATÝMI KOMPLEXY SUBSTITUOVANÝCH IMIDAZOLIDIN-4-ONŮ

PAVEL DRABINA, JIŘÍ HANUSEK a MILOŠ SEDLÁK

Ústav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
Milos.Sedlak@upce.cz

Došlo 21.1.16, přijato 29.3.16.

Klíčová slova: Henryho reakce, enantioselektivní katalýza, měďnaté komplexy, recyklovatelné katalyzátory

Obsah

1. Úvod
2. Od 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů k imidazolidin-4-onům
 - 2.1. 4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-5-ony a jejich komplexy
 - 2.2. Katalýza měďnatými komplexy imidazolidin-4-onů
3. Imobilizované měďnaté komplexy imidazolidin-4-onů
 - 3.1. Imobilizace na blokový kopolymer poly-(ethylen glykol)-*b*-poly(glutamová kyselina)
 - 3.2. Imobilizace na perlový poly[styren-*co*-4-vinylbenzylthiol-*co*-tetra(ethylen glykol)-bis(4-vinylbenzyl)ether]
 - 3.3. Imobilizace na magnetické nanočástice Fe₃O₄@SiO₂
4. Závěr

1. Úvod

V roce 1895 byla francouzským chemikem Luisem Henrym publikována práce¹ o reakci nitroalkanů s aldehydy nebo ketony, poskytující substituované 2-nitroalkoholy, popřípadě nitroalkeny. Podstata Henryho reakce spočívá v adici α -uhlíku nitroalkanu na elektronově deficitní atom uhlíku karbonylové skupiny. Ačkoliv je tato učebnicová reakce známa dlouhou dobu, její asymetrická varianta se objevila až koncem minulého století². Henryho reakce katalyzovaná chirálními opticky čistými katalyzátory se tak zařadila mezi významné stereoselektivní reakce, při nichž vzniká vazba uhlík–uhlík^{2,3}. Tato reakce nachází uplatnění při syntéze chirálních enantiomerně čistých substituovaných 2-nitroalkoholů používaných pro přípravu

řady léčiv a biologicky aktivních sloučenin, např. Aliskiren⁴, L-Acosamin⁵, (–)-Bestatin⁶, Fosamprenavir⁷, (*R*)-Isoprenalin⁸, (*R*)-Salmeterol⁹ a (*S*)-(–)-Spirobrassinin¹⁰ (obr. 1).

Pro asymetrickou variantu Henryho reakce byla vyvinuta řada velmi efektivních katalyzátorů založených zejména na koordinačních sloučeninách³. Klíčovým krokem katalýzy komplexy přechodných kovů je současná koordinace atomů kyslíku nitroalkanu a karbonylové sloučeniny k iontu přechodného kovu¹¹ (Lewisova kyselina). Při koordinaci dochází jak k přiblížení, tak i k aktivaci obou reagujících species. Přítomný vhodný chirální ligand umožňuje takovou orientaci obou reaktantů, která vede k preferenci vzniku jednoho ze stereoisomerů. Katalyzátor zpravidla obsahuje i vhodné bazické centrum, které je nutné pro odštěpení protonu z α -uhlíku nitroalkanu¹¹ (obr. 2).

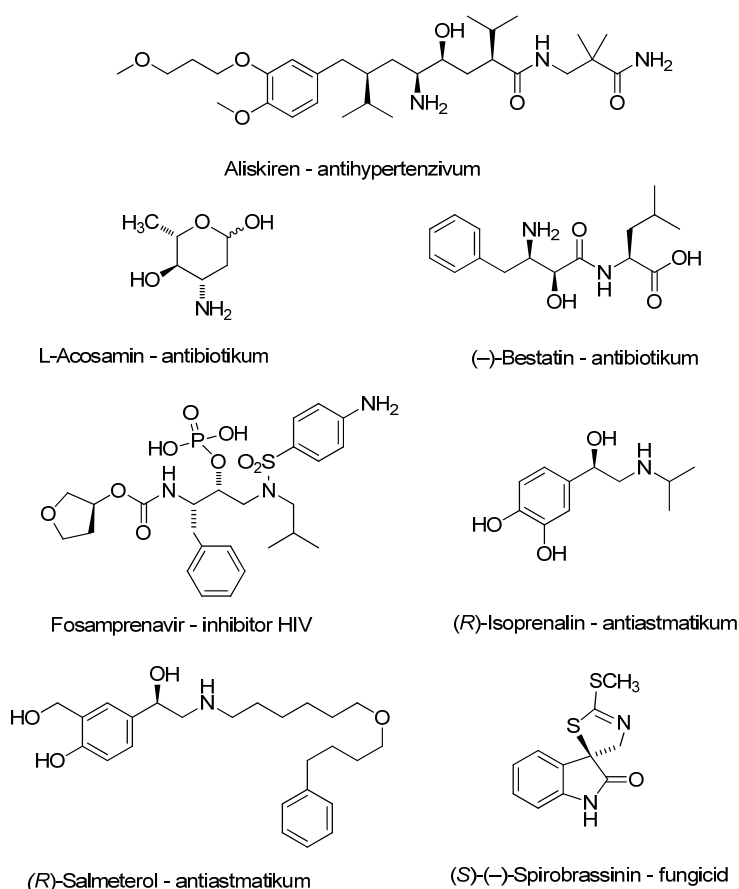
Úspěšné aplikace komplexů vysoce efektivních ligandů je možno dokumentovat řadou prací^{2–18}. Mezi nejefektivnější opticky čisté ligandy patří např. binoly², aminoalkoholy¹², Schiffovy báze¹³ a saleny¹⁴. Z heterocyklických ligandů se jedná zejména o oxazolinyl^{11,15,19}, thiazolinyl¹⁵, imidazolinyl¹⁶ a makroheterocykly¹⁷. Nejčastěji používanými ionty přechodných kovů jsou pak La³⁺ (cit.²), Cr³⁺ (cit.¹⁴), Zn²⁺ (cit.⁹) a Cu²⁺ (cit.^{2,3,8,11,15–22}) (obr. 3).

2. Od 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů k imidazolidin-4-onům

2.1. 4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-5-ony a jejich komplexy

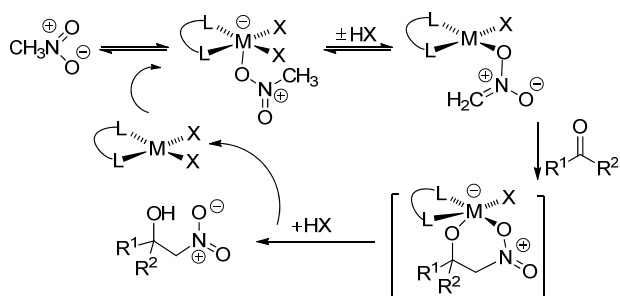
Od konce 90. let minulého století jsme se v naší laboratoři systematicky zabývali syntézou, charakterizací a studiem reaktivity substituovaných 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů^{23–39}. Původní motivací těchto studií byla skutečnost, že molekuly obsahující 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onový skelet představují vysoce selektivní a málo toxické herbicidy⁴⁰, nebo další biologicky aktivní sloučeniny, jakým je například léčivo Irbesartan³⁶. Další deriváty 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu a odpovídajících koordinačních^{27–35,39} nebo organokovových³⁷ sloučenin s přechodnými kovy Fe³⁺ (cit.^{27,31}), Fe²⁺ (cit.³⁰), Rh³⁺ (cit.²⁸), Co²⁺ (cit.³⁹), Cu²⁺ (cit.^{29,34,39}), Cu¹⁺ (cit.³⁵), Pd²⁺ (cit.³⁷) byly připraveny a charakterizovány za účelem jejich využití jako katalyzátorů v organické syntéze.

Měďnaté komplexy odvozené od 2-(pyridin-2-yl)-4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů (obr. 4) byly použity jako enantioselektivní katalyzátory Henryho reakce²⁹. V případě těchto katalyzátorů však bylo dosaženo pouze nízké enantioselektivity²⁹ (do 19 % ee). Jednou



Obr. 1. Příklady významných biologicky aktivních sloučenin a léčiv založených na Henryho reakci

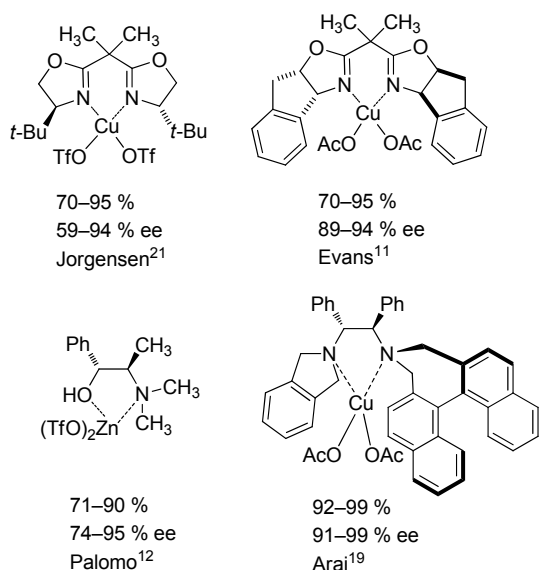
z možností, která se nabízela pro zvýšení enantioselektivity, byla modifikace původního 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onového cyklu na imidazolidin-4-on (obr. 4), který je flexibilnější a obsahuje dvě stereogenní centra⁴¹. Podobná změna ve struktuře chirálních opticky čistých imidazolidinů vedla k tomu, že měďnaté komplexy imidazolidinů následně vykazovaly výrazně vyšší enantioselektivitu při Henryho reakci než komplexy imidazolinů⁴¹.

Obr. 2. Princip asymetrické Henryho reakce katalyzované chirálními komplexy přechodných kovů¹¹

2.2. Katalýza měďnatými komplexy imidazolidin-4-onů

Byly připraveny⁴² ligandy **1–4** (obr. 5), které se navzájem lišily polohou a v některých případech i počtem methylových skupin navázaných k imidazolidin-4-onovému cyklu, což se projevilo v rozdílné geometrii odpovídajících měďnatých komplexů s rozdílným dopadem na jejich katalytickou aktivitu.

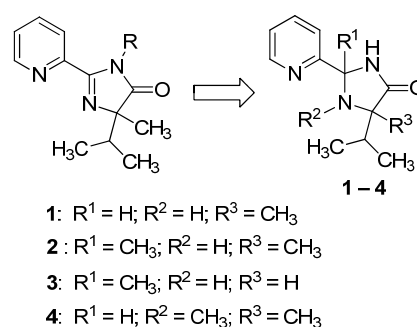
Henryho reakce byla testována pro sérii aldehydů s nitromethanem, kdy jako katalyzátorů byla použita řada *in situ* připravených komplexů octanu měďnatého s výše uvedenými opticky čistými ligandy⁴² **1a–d**; **2a,b**; **3a,b** a **4a,b**. V případě ligandů **1a** a **2c** s *anti* uspořádáním bylo podle očekávání dosaženo shodného chemického výtěžku a enantiomerního nadbytku při syntéze 1-fenyl-2-nitroethanolu (>97 % a 92 % ee, resp. >97 % a 91 % ee). Uvedené zjištění je v souladu s tím, že ligandy **1a** a **2c** představují enantiomery. V případě *syn* enantiomerů **1b** a **1d** byly pozorovány výrazně nižší enantiomerní nadbytky (25 % ee resp. 27 % ee). Nejvýznamnější pokles enantioselektivity (15 % ee) byl pozorován⁴² po zavedení methylové skupiny na atom dusíku v poloze 1. Výhoda těchto ligandů spočívá



Obr. 3. Příklady vysoce účinných enantioselektivních katalyzátorů pro asymetrickou Henryho reakci

v jejich poměrně snadné syntéze, jsou stabilní a mají vysoký katalytický potenciál^{42–45}. Katalytická aktivita měďnatých komplexů ligandů **1a** a **1c** byla dále ověřena⁴³ při syntéze *N*-chráněných (2*S*,3*R*)- a (2*S*,3*S*)-2-amino-1-fenyl-3-hydroxy-4-nitrobutanů (**5a**, **5b**) používaných⁷ jako prekurzorů HIV inhibitoru Fosamprenaviru a jeho diastereoisomeru (obr. 6)⁴³.

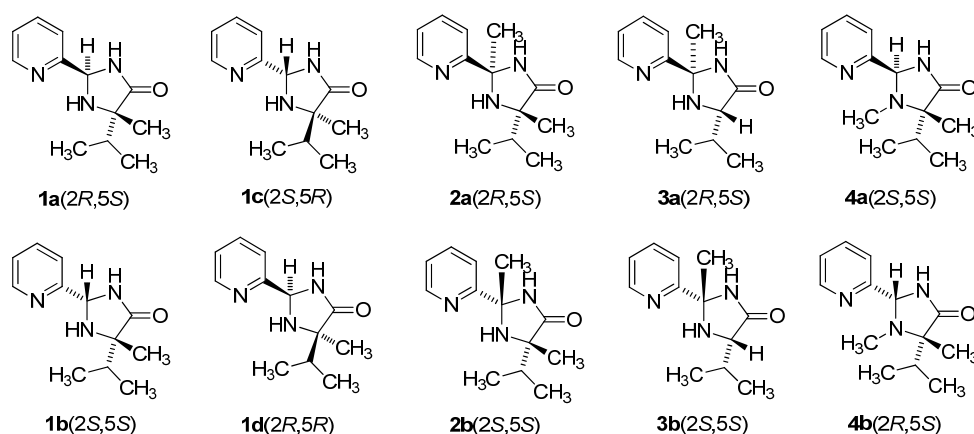
Při katalýze komplexem octanu měďnatého s ligandem **1c** byl připraven požadovaný (2*S*,3*R*)-isomer **5a** (dr: 90/10; 89 %), v druhém případě (komplex **1a**) převládá nežádoucí (2*S*,3*S*)-isomer **5b** (dr: 99/1; 94 %) (obr. 6). Katalytická aktivita a enantioselektivita měďnatého komplexu **1c** je tedy srovnatelná s nejlepšími známými

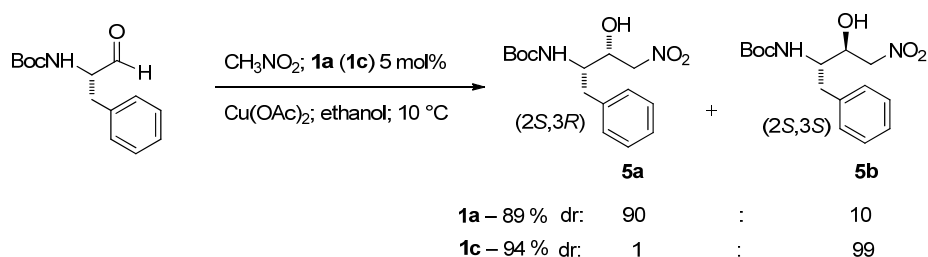
Obr. 4. Substituované 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony a imidazolidin-4-ony (1–4)

katalyzátory této konkrétní aplikace Henryho reakce⁴³. Aplikací potenciál měďnatých komplexů substituovaných imidazolidin-4-onů byl dále ověřen⁴⁵ při syntéze (*R*)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*-1,3]dioxin-6-yl)-2-nitroethanolu (**6**), klíčového meziprojektu určeného k syntéze antiastmatika (*R*)-Salmeterolu⁹ (obr. 7).

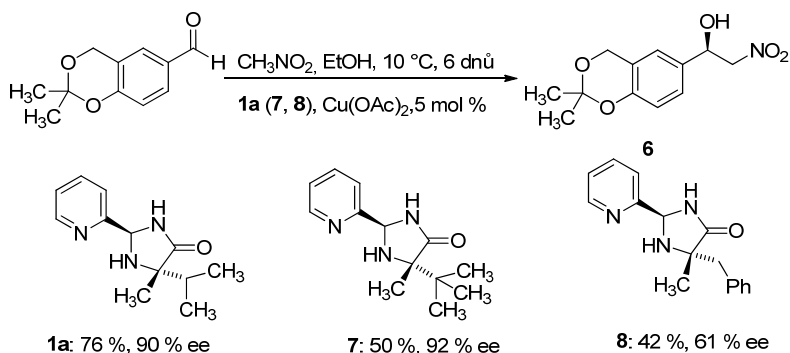
3. Imobilizované měďnaté komplexy imidazolidin-4-onů

Aplikací možnosti výše uvedených homogenních katalyzátorů jsou však limitovány nemožností jejich recyklace. Tyto nevýhody bývají obecně řešeny zakotvením původních homogenních katalyzátorů na vhodný nosič^{46–49}. Mezi vhodné nosiče homogenních katalyzátorů patří např. polymery⁴⁷ nebo rozdílné typy anorganických nosičů⁴⁸. V prvním případě to mohou být polymery rozpustné v reakčním prostředí nebo sférické vysoce bodnatvé polymery⁴⁷. Další variantu představují nosiče se značným specifickým povrchem, ať už se jedná o vysoce porézní polymery, anorganické materiály nebo nanočástice⁴⁸. Každ-

Obr. 5. Přehled připravených opticky čistých substituovaných imidazolidin-4-onů **1a–d**; **2a,b**; **3a,b** a **4a,b** s uvedením jejich absolutní konfigurace⁴²



Obr. 6. Syntéza *N*-chráněných (2*S*,3*R*)- a (2*S*,3*S*)-2-amino-1-phenyl-3-hydroxy-4-nitrobutanů (**5a**, **5b**) katalyzovaná komplexy octanu měďnatého s ligandy **1a** a **1c** (cit.⁴³)



Obr. 7. Enantioselektivita měďnatých komplexů derivátů imidazolidin-4-onů s rozdílnými alkylovými skupinami v poloze 5 (**1a**, **7**, **8**) při syntéze (*R*)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*-1,3]dioxin-6-yl)-2-nitroethanolu (**6**) (cit.⁴⁵)

dý z těchto typů nosičů má své výhody a nevýhody^{46–49}. Z důvodu značného praktického významu Henryho reakce byla připravena, charakterizována a testována řada imobilizovaných enantioselektivních katalyzátorů založených na komplexech přechodných kovů⁴⁹. V případě našich výše popsaných homogenních katalyzátorů byly ověřeny možnosti jejich zakotvení na tři rozdílné nosiče: blokový kopolymer methoxypoly(ethylenglykol)-*b*-poly(L-glutamová kyselina)⁵⁰, perlový botnavý poly[styren-*co*-4-vinylbenzylthiol-*co*-tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)ether]⁵¹ a magnetické nanočástice Fe₃O₄@SiO₂ (cit.⁵²).

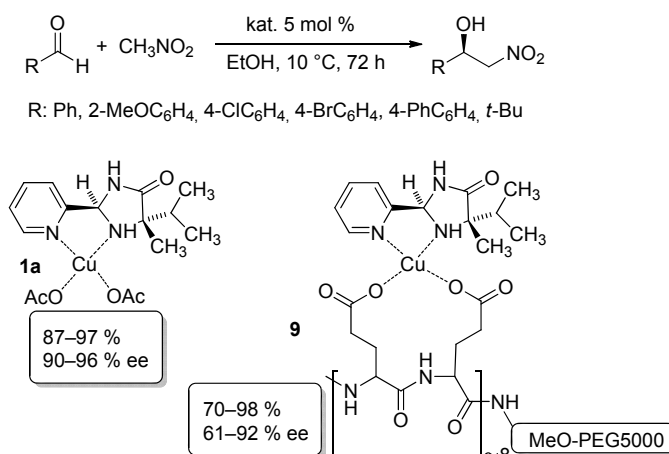
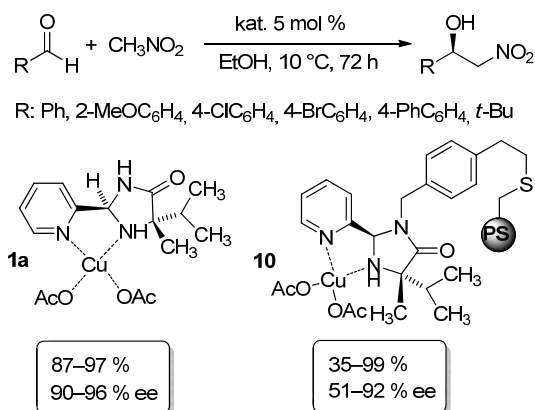
3.1. Imobilizace na blokový kopolymer poly(ethylenglykol)-*b*-poly(L-glutamová kyselina)

Nejprve byl připraven a charakterizován recyklovatelný katalyzátor **9** (obr. 8), ve kterém byl ligand, tj. (2*R*,5*S*)-5-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on, koordinačně navázán na měďnatou sůl blokového kopolymeru methoxypoly(ethylenglykol)-*b*-poly(L-glutamové kyseliny)⁵⁰. Reakce substituovaných aldehydů s nitromethanem katalyzována tímto katalyzátorem (**9**) poskytovala odpovídající substituované (*R*)-2-nitroethanol s vysokými chemickými výtěžky (70–98 %)

a dobrou enantioselektivitou (61–92 % ee), v mnoha případech srovnatelnou s původním homogenním katalyzátorem (90–96 % ee)⁴². Reakční směs představuje koloidní systém tvořený micelami katalyzátoru s průměrnou hydrodynamickou velikostí částic 189 ± 3 nm (DLS). Po reakci byl částečně oddestilován ethanol a po přidavku diethyletheru byl vyloučený katalyzátor z reakční směsi izolován odstředěním. Recyklace byla studována v případě 2-methoxybenzaldehydu jako substrátu. Po deseti cyklech byl pozorován pokles enantioselektivity o 9 % ee a výtěžku o 22 %. Z kinetických závislostí vyplynulo, že pokles konverze nebyl způsoben snížením katalytické aktivity katalyzátoru, ale byl způsoben hmotnostním úbytkem katalyzátoru během recyklace⁵⁰.

3.2. Imobilizace na perlový poly[styren-*co*-4-vinylbenzylthiol-*co*-tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)ether]

Druhou variantu imobilizace představoval recyklovatelný heterogenní katalyzátor **10** (obr. 9) obsahující imidazolidin-4-on **1a** kovalentně zakotvený na botnavý perlový poly[styren-*co*-4-vinylbenzylthiol-*co*-tetra(ethylenglykol)-bis(4-vinylbenzyl)ether]^{51,53}. Kovalentní zakotvení ligandu bylo provedeno pomocí radikálové

Obr. 8. Porovnání účinnosti homogenního katalyzátoru **1a***Cu(OAc)₂ s heterogenním katalyzátorem **9** (cit.⁵⁰)Obr. 9. Porovnání účinnosti homogenního katalyzátoru **1a***Cu(OAc)₂ s heterogenním katalyzátorem **10** (cit.⁵¹)

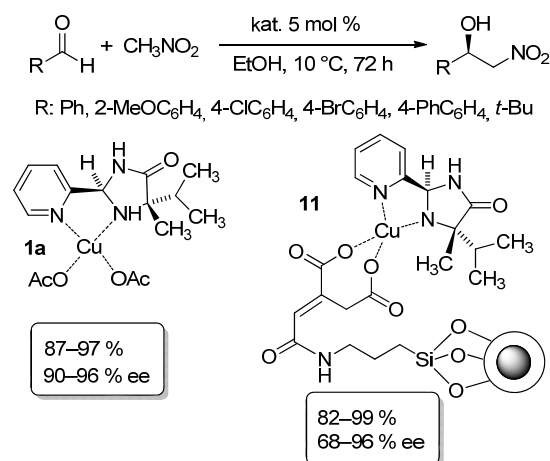
thiol-alken klik reakce, a to jak termicky (AIBN, toluen, reflux 24 h), tak i fotochemicky (2,2-dimethoxy-2-fenylacetofenon, $\lambda_{\text{max}} = 365\text{ nm}$, 40 W, dichlormethan, 25 °C, 24 h). Následnou reakcí kopolymeru s octanem měďnatým byl připraven heterogenní katalyzátor **10**, který byl charakterizován mikroanalýzou a Ramanovou spektrometrií.

Henryho reakce probíhaly v polymerní matici botnavého katalyzátoru **10** rychlostí srovnatelnou s homogenním prostředím při použití katalyzátoru **1a***Cu(OAc)₂. Odpovídající substituované (*R*)-2-nitroethanoly vznikaly ve vysokých výtěžcích (65–99 %) a s vysokou enantioselektivitou až 96 % ee (pro katalyzátor **1a***Cu(OAc)₂) a až 92 % ee (pro katalyzátor **10**). Katalytická aktivita katalyzátoru **10** při recyklaci byla studována pro reakci pivaloylaldehydu s nitromethanem. Po pětinasobné recyklaci heterogenního katalyzátoru **10** došlo ke snížení výtěžku o 25 %,

naproti tomu pokles enantioselektivity byl minimální (o 3 % ee)⁵¹. Nebyl zjištěn rozdíl v enantioselektivitě varianty katalyzátoru **10**, kdy byl ligand zakotven fotochemickou nebo tepelně provedenou klik reakcí. Z uvedeného vyplývá, že při tepelné expozici ligandu **1a** nedošlo k jeho racemizaci, což dokládá tepelnou stabilitu imidazolidin-4-onového ligandu⁵¹.

3.3. Imobilizace na magnetické nanočástice Fe₃O₄@SiO₂

Třetí variantu imobilizace představuje recyklovatelný heterogenní katalyzátor⁵² založený na měďnatém komplexu magnetických nanočástic Fe₃O₄@SiO₂ s imidazolidin-4-onem **1a**. Analogicky jako v prvním případě blokového kopolymeru⁵⁰ byla molekula ligandu na povrch částic

Obr. 10. Porovnání účinnosti homogenního katalyzátoru **1a***Cu(OAc)₂ s heterogenním katalyzátorem **11** (cit.⁵²)

navázána prostřednictvím koordinační vazby. Připravený katalyzátor **11** byl charakterizován DLS, FT-IR, SEM a mikroanalýzou. Reakce substituovaných aldehydů s nitromethanem, katalyzovaná katalyzátorem **11**, probíhala s vysokou konverzí (82–99 %) a s vysokou enantioselektivitou (73–94 % ee). Rychlost reakce byla zpomalována tvorbou agregovaných forem nanočástic katalyzátoru, jejichž velikost (115–834 nm) závisela na jejich hmotnostním obsahu v reakčním prostředí (0,12–12 mg ml⁻¹). Znamná výhoda katalyzátoru **11** spočívá v jeho velmi rychlé a jednoduché separaci z reakčního prostředí aplikací vnějšího magnetického pole. Po desetinásobné recyklaci katalyzátoru v případě reakce pivaloylaldehydu s nitromethanem byl pozorován pozvolný pokles konverze cca o 10 %, změna enantioselektivity však pozorována nebyla (94 % ee)⁵². Účinnost koloidního katalyzátoru **11** byla také ověřena při syntéze (*R*)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-benzo[*d*-1,3]dioxin-6-yl)-2-nitroethanolu (intermediátu syntézy léčiva (*R*)-Salmeterolu⁹), kdy bylo dosaženo výsledku (72 %; 91 % ee) srovnatelného s analogickou homogenní katalýzou^{45,52}.

4. Závěr

Z uvedeného přehledu je patrné, že jednoduchá obměna výchozího 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onového skeletu za skelet imidazolidin-4-onový vedla k velmi výraznému zvýšení enantioselektivity (19 % ee → 92 % ee)^{29,42}. Následně připravené vysoce efektivní homogenní katalyzátory byly dále zakotveny na tři rozdílné nosiče^{50–52}. Lze shrnout, že zakotvení vedlo jen k velmi mírnému snížení chemických výtěžků a enantioselektivity. Významnější poklesy byly pozorovány až po vícenásobné recyklaci. Výsledky ukázaly, že ligandy je možno zakotvit na nosič nejenom kovalentně⁵¹, ale i prostřednictvím koordinační vazby^{50,52}. V obou studovaných případech^{50,52} byla koordinační vazba dostatečně stabilní a vlastnosti katalyzátorů byly srovnatelné s katalyzátorem obsahujícím kovalentně zakotvený ligand⁵². Koordinační způsob zakotvení ligandu na nosič představuje velmi efektivní jednoduchou metodu, která nevyžaduje pracné zavedení další funkční skupiny do molekuly ligandu. Tato metoda může být pro řadu dostatečně stabilních komplexů obecně použitelná např. i pro ligandy komerčně dostupné. Asymetrickou Henryho reakci je možno aplikovat při syntéze mnoha vícefunkčních chirálních sloučenin s vysokou optickou čistotou a v budoucnu lze očekávat nárůst počtu prací zahrnujících využití imobilizovaných katalyzátorů při jejich syntéze.

Tato práce vznikla za finanční podpory Grantové agentury České republiky, projekt 14-00925S.

LITERATURA

- Henry L.: *Compt. Rend.* 120, 1265 (1895).
- Sasai H., Suzuki T., Arai S., Arai T., Shibasaki M.: *J. Am. Chem. Soc.* 114, 4418 (1992).
- Ananthi N., Velmathi S.: *Ind. J. Chem.* 52B, 87 (2013).
- Rossi S., Benaglia M., Porta R., Cotarca L., Maragni P., Verzini M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2531 (2015).
- Ginesta X., Pastó M., Pericàs M. A., Riera A.: *Org. Lett.* 5, 3001 (2003).
- Gogoi N., Boruwa J., Barua N. C.: *Tetrahedron Lett.* 46, 7581 (2005).
- Corey E. J., Zhang, F.-Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 38, 1931 (1999).
- Das A., Kureshy R. I., Prathap K. J., Choudhary M. K., Rao G. V. S., Khan N. H., Abdi S. H. R., Bajaj H. C.: *Appl. Catal., A* 459, 97 (2013).
- Guo Z.-L., Deng Y.-Q., Zhong S., Lu G.: *Tetrahedron: Asymmetry* 22, 1395 (2011).
- Liu L., Zhang S., Xue F., Lou G., Zhang H., Ma S., Duan W., Wang W.: *Chem. Eur. J.* 17, 7791 (2011).
- Evans D. A., Seidel D., Rueping M., Lam H. W., Shaw J. T., Downey C. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 12692 (2003).
- Palomo C., Oiarbide M., Laso A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 3881 (2005).
- Çolak M., Aral T., Hoşgören H., Demirel N.: *Tetrahedron: Asymmetry* 18, 1129 (2007).
- Kowalczyk R., Kwiatkowski P., Skarżewski J., Jurczak J.: *J. Org. Chem.* 74, 753 (2009).
- Lu S.-F., Du D.-M., Zhang S.-W., Xu J.: *Tetrahedron: Asymmetry* 15, 3433 (2004).
- Tydlitát J., Bureš F., Kulhánek J., Mlostoň G., Růžicka A.: *Tetrahedron: Asymmetry* 23, 1010 (2012).
- Gao J., Martell A. E.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 2801 (2003).
- Arai T., Watanabe M., Yanagisawa A.: *Org. Lett.* 9, 3595 (2007).
- Kureshy R. I., Dangi B., Das A., Khan N. H., Abdi S. H. R., Bajaj H. C.: *Appl. Catal., A* 439–440, 74 (2012).
- Liu F., Gou S., Li L., Yan P., Zhao C.: *J. Mol. Catal. A: Chem.* 379, 163 (2010).
- Christensen C., Juhl K., Hazell R. G., Jørgensen K. A.: *J. Org. Chem.* 67, 4875 (2002).
- Jin W., Li X., Wan B.: *J. Org. Chem.* 76, 484 (2011).
- Sedlák M., Halama A., Kaválek J., Macháček V., Mitaš P., Štěrbá V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 61, 910 (1996).
- Sedlák M., Halama A., Mitaš P., Kaválek J., Macháček V.: *J. Heterocycl. Chem.* 34, 1227 (1997).
- Sedlák M., Kaválek J., Mitaš P., Macháček V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63, 394 (1998).
- Sedlák M., Hanusek J., Bina R., Kaválek J., Macháček V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 1629 (1999).
- Sedlák M., Drabina P., Císařová I., Růžicka A., Hanusek J., Macháček V.: *Tetrahedron Lett.* 45, 7723 (2004).
- Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: *Organometallics* 25, 901 (2006).
- Sedlák M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Císařo-

- vá I., Růžička A.: *J. Organomet. Chem.* **691**, 2623 (2006).
30. Drabina P., Hanusek J., Jirásko R., Sedlák M.: *Transition Met. Chem.* **31**, 1052 (2006).
 31. Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Katora M.: *Tetrahedron Lett.* **45**, 4539 (2007).
 32. Mikysek T., Švancara I., Bartoš M., Vytřas K., Drabina P., Sedlák M., Klíma J., Urban J., Ludvík J.: *Electroanalysis* **19**, 2529 (2007).
 33. Sedlák M., Drabina P., Lánský V., Svoboda J.: *J. Heterocycl. Chem.* **45**, 859 (2008).
 34. Drabina P., Valenta P., Jansa P., Růžička A., Hanusek J., Sedlák M.: *Polyhedron* **27**, 268 (2008).
 35. Drabina P., Sedlák M., Růžička A., Malkov A., Kočovský P.: *Tetrahedron: Asymmetry* **19**, 384 (2008).
 36. Panov I., Drabina P., Padělková Z., Hanusek J., Sedlák M.: *J. Heterocycl. Chem.* **47**, 1356 (2010).
 37. Drabina P., Brož B., Padělková Z., Hanusek J., Sedlák M.: *J. Organomet. Chem.* **696**, 971 (2011).
 38. Panov I., Drabina P., Hanusek J., Sedlák M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **22**, 215 (2011).
 39. Drabina P., Funk P., Růžička A., Moncol J., Sedlák M.: *Polyhedron* **34**, 31 (2012).
 40. Harris J. E., Gagne J. A., Fischer J. E., Sharma R. R., Traul K. A., Scot J. D., Hess F. G.: v knize *The Imidazole Herbicides* (Shaner D. L., O'Connor S. L. ed.), CRC Press, Boca Raton 1991.
 41. Arai T., Suzuki K.: *Synlett* 3167 (2009).
 42. Panov I., Drabina P., Padělková Z., Šimůnek P., Sedlák M.: *J. Org. Chem.* **76**, 4787 (2011).
 43. Panov I., Drabina P., Hanusek J., Sedlák M.: *Synlett* **2013**, 1280.
 44. Drabina P., Karel S., Panov I., Sedlák M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **24**, 334 (2013).
 45. Drabina P., Horáková E., Růžičková Z., Sedlák M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **26**, 141 (2015).
 46. Benaglia M. (Ed.): *Recoverable and Recyclable Catalysts*; 1. vyd., J. Wiley, Chichester 2009.
 47. Kristensen T. E., Hansen T.: *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179.
 48. Jimeno C., Sayalero S., Pericàs M. A., v knize *Heterogenized Homogenous Catalysts for Fine Chemicals Production: Covalent Heterogenization of Asymmetric Catalysts on Polymers and Nanoparticles* (Barbaro P., Liguori F. ed.), Springer Science and Business Media, Dordrecht 2010.
 49. Drabina P., Harmand L., Sedlák M.: *Curr. Org. Synth.* **11**, 879 (2014).
 50. Bhosale D. S., Drabina P., Palarčík J., Hanusek J., Sedlák M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **25**, 334 (2014).
 51. Harmand L., Drabina P., Pejchal V., Husáková L., Sedlák M.: *Tetrahedron Lett.* **56**, 6240 (2015).
 52. Bhosale D. S., Drabina P., Kincl M., Vlček M., Sedlák M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **26**, 1300 (2015).
 53. Androvič L., Drabina P., Panov I., Frumarová B., Kalendová A., Sedlák M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **25**, 775 (2014).

P. Drabina, J. Hanusek, and M. Sedlák (*Institute of Organic Chemistry and Technology, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Pardubice*): **Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by Copper(II) Complexes of Substituted Imidazolidin-4-ones**

This review summarizes recently published results of research on the enantioselective catalysts based on copper (II) complexes of substituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one and imidazolidine-4-one derivatives and their application in asymmetric Henry reaction. The enantioselectivity of 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one derivatives was generally low, nonetheless the transformation of the original 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one into the imidazolidine-4-one ring led to a fundamental enhancement of enantioselectivity (19 % ee to 92 % ee). The most efficient homogeneous catalysts based on imidazolidine-4-one derivatives were anchored to three different supports: a block copolymer; a swelling pearl-like polymer and magnetic nanoparticles. The influence of the type of the immobilization on the chemical yields and the enantioselectivity of Henry reaction was compared and discussed. Immobilized catalysts were reused and their catalytic efficiency after several cycles of application was studied.