

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie

Studium syntézy 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Martina Skrbková

VEDOUCÍ PRÁCE: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2013

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Department of Organic Chemistry and Technology

Study of the synthesis 2-(4-isobutylphenyl)propenoic acid

BACHELOR WORK

AUTHOR: Martina Skrbková

SUPERVISOR: prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.

2013

zadání

zadání

Prohlašuji:

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

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 27. 6. 2013

Martina Skrbková

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji prof. Ing. Miloši Sedlákovvi, DrSc. za vedení v průběhu bakalářské práce, za trpělivost, obětavost a odborné rady. Dále za pomoc a rady děkuji kolektivu Ústavu organické chemie a technologie, zvláště Ing. Elišce Drabinové za obětavou asistenci a cenné rady poskytované při práci.

SOUHRN

Byla provedena literární rešerše týkající se posouzení biologických aktivit obou optických izomerů ibuprofenu tj. (2*R*)- a (2*S*)-2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny. Byly diskutovány a zhodnoceny možnosti syntézy obou opticky čistých forem s využitím 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny. Byly diskutovány v literatuře popsané možné metody přípravy 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny. V experimentální části práce byla ověřena syntéza 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny a odpovídajícího methylesteru jako možných prekurzorů pro syntézu (2*R*)- a (2*S*)-2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny.

KLÍČOVÁ SLOVA

biologická aktivita, (2*R*)- a (2*S*)-2-(4-isobutylfenyl)propanová kyselina,
2-(4-isobutylfenyl)propanová kyselina, enantioselektivní syntéza

SUMMARY

This bachelor work summarizes the biological activities assessment of both optical isomers of ibuprofen i.e. (*2R*)- and (*2S*)-2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid. The possibilities of synthesis of both mentioned optically pure forms using 2-(4-isobutyl-phenyl)propanoic acid were discussed and evaluated. Several methods of preparation 2-(4-isobutylphenyl)-propanoic acid described in literature were discussed. Synthesis of 2-(4-isobutylphenyl)-propanoic acid and corresponding methyl ester as possible precursors for synthesis (*2R*)- and (*2S*)-2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid was verified in the experimental part of the work.

KEYWORDS

biological activity, (*2R*)- and (*2S*)-2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid,
2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid, enantioselective synthesis

Obsah

1	ÚVOD	10
1.1	NESTEROIDNÍ PROTIZÁNĚTLIVÉ LÁTKY	10
2	TEORETICKÁ ČÁST	10
2.1	VÝZNAM, SYNTÉZA A POUŽITÍ (4-ISOBUTYLFENYL)PROPANOVÉ KYSELINY	10
2.2	METODY SYNTÉZY 2-(4-ISOBUTYLFENYL)PROPENOVÉ KYSELINY	14
2.3	CÍL BAKALÁŘSKÉ PRÁCE	16
3	VÝSLEDKY A DISKUSE	17
3.1	STUDIUM A OPTIMALIZACE SYNTÉZY 2-(4-ISOBUTYLFENYL)PROPENOVÉ KYSELINY. 17	
3.2	VYPRACOVÁNÍ A OVĚŘENÍ METODIKY HYDROGENACE 2-(4-ISOBUTYLFENYL)PROPENOVÉ KYSELINY PROVÁDĚNÉ NA POVRCHU NANOČÁSTIC PALLADIA V PŘÍTOMNOSTI CHIRÁLNÍCH MODIFIKÁTORŮ	20
4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	24
4.1	PŘEHLED PROVEDENÝCH SYNTÉZ	24
4.2	NMR	24
4.3	ELEMENTÁRNÍ ANALÝZA	24
4.4	SPEKTROFOTOMETRICKÁ MĚŘENÍ	25
4.5	SYNTÉZA LÁTEK	25
5	PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY	29
6	PŘÍLOHY	31

Studium syntézy 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny

1 Úvod

1.1 Nesteroidní protizánětlivé látky

Mezi nejrozšířeněji užívaná léčiva současnosti patří nesteroidní protizánětlivé látky (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) označovaná též jako antiflogistika [1]. Používají se pro své protizánětlivé účinky k tlumení mírných a středně silných bolestí a k potlačení horečnatých stavů jako antipyretika. Základním principem jejich působení je inhibice enzymu cyklooxygenázy, který se účastní syntézy prostanoidů. Na vzniku bolesti se podílejí prostanoidy, které vznikají v souvislosti s poškozením tkáně zánětem. Vlivem jejich působení dochází k senzitivaci receptorů na bolestivé podněty vyvolané bradykininem, histaminem a dalšími mediátory. Analgetické působení NSAID je však způsobeno pouze inhibicí prostanoidů, nikoliv jejich přímým ovlivněním receptorů pro bolest. Všechny NSAID také snižují horečku blokadou tvorby prostanoidů v oblasti hypothalamu. Jednotlivé NSAID mají rozdílné mechanismy inhibice cyklooxygenázy, což se může projevit odlišnostmi v jejich účincích [1, 2].

2 Teoretická část

2.1 Význam, syntéza a použití (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny

Ibuprofen (Brufalgin, Dolgit, Nurofen atd.) nebo-li (4-isobutylfenyl)propanová kyselina patří mezi významné zástupce nesteroidních protizánětlivých léčiv. Používá se k léčbě zánětlivých a degenerativních kloubních chorob, jako analgetikum při bolestivé menstruaci a u bolestí hlavy a zubů. Pro dobré antipyretické účinky je ibuprofen vhodný i u horečnatých onemocnění. Ibuprofen se rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu, vrchol plazmatických koncentrací je dosažen za 1-2 hodiny, z 99 % se váže na plazmatické proteiny a močí se vylučují jeho metabolity. Obvykle se podává v dávce 200 až 400 mg 3 – 4 × denně [2]. Molekula (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny obsahuje jedno stereogenní centrum, to znamená, že existují dva stereoisomery *R* a *S*. Bylo zjištěno, že účinným

isomerem je (*S*)-isomer [3, 4]. Komerční ibuprofen se většinou syntetizuje a podává se ve formě racemátu, přičemž se předpokládá, že působením enzymu isomerázy (α -methylacyl-CoA racemáza) dochází v organismu ve značné míře k transformaci (*R*)-isomeru na účinný (*S*)-isomer a (*R*)-isomer je z tohoto důvodu považován za proléčivo [1, 3, 4]. Syntéza a použití racemického ibuprofenu bylo patentováno firmou Boots Pure Drug Company v šedesátých letech minulého století [5]. V uvedeném patentu [5] je popsáno šest variant syntéz racemické (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny. Nejpoužívanější metodou uvedenou v tomto patentu byla 6-stupňová syntéza vycházející z isobutylbenzenu, který byl acylován acetanhydridem do polohy 4. V dalším kroku následuje Darsensova reakce ketonu s ethyl-chloracetátem za katalýzy ethanolátem sodným. Vzniklý glycidylester byl hydrolyzován a dekarboxylován. Eliminací vody byl připraven aldehyd, který byl dále převeden na oxim, a ten byl dehydratován na nitril. Hydrolýzou nitrilu byla v posledním stupni syntézy připravena (4-isobutylfenyl)propanová kyselina (Schéma 1).

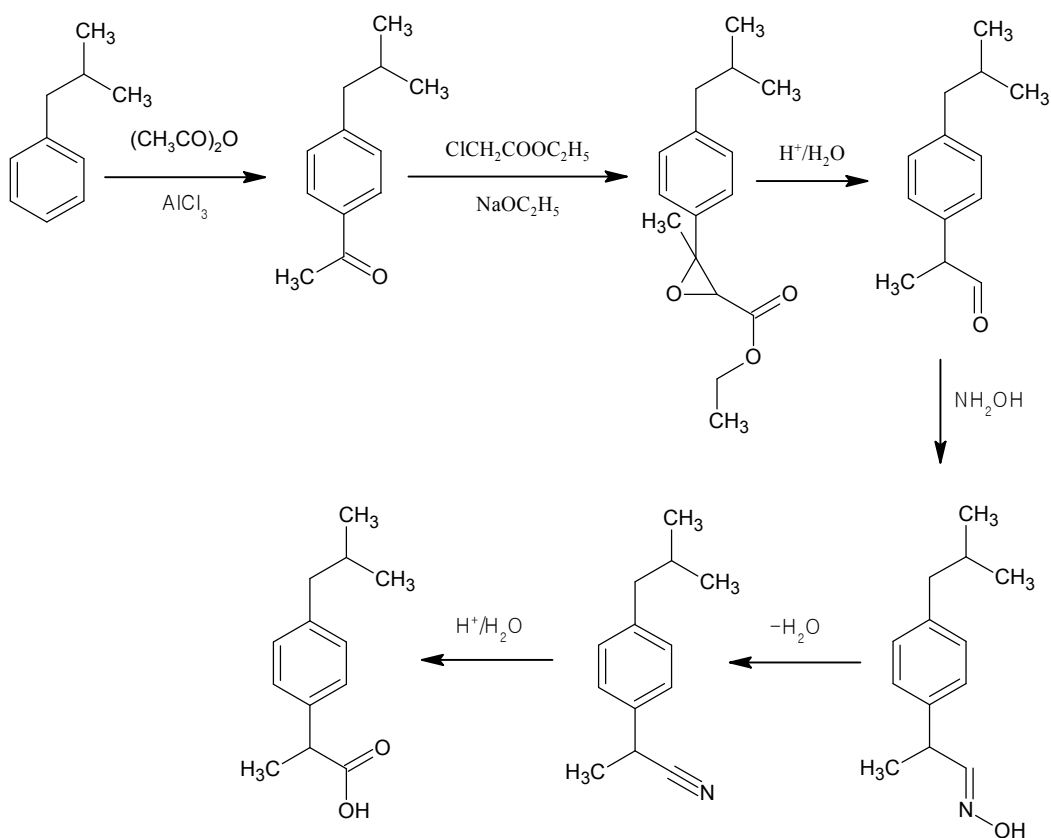


Schéma 1. - Původní 6-stupňová syntéza (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny [5]

Tato původní 6-stupňová syntéza byla zkrácena na syntézu 3-stupňovou [6], čímž se výrazně podařilo snížit ekologickou zátěž výroby ibalginu. Za tuto podstatnou inovaci

výroby ibalginu s ohledem na ekologii byla v roce 1997 udělena firmě BASF cena Americké agentury pro ochranu životního prostředí za Zelenou chemii (1997 Greener Synthetic Pathways Award) [7].

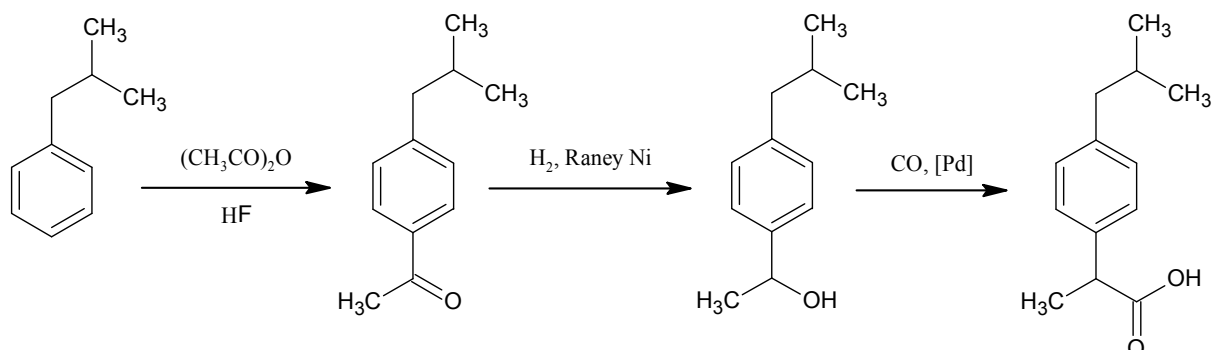


Schéma 2. - Zkrácená (3-stupňová) syntéza (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny [3]

V poslední době se však farmaceutické firmy zaměřily i na výrobu účinného isomeru tj. (*S*)-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny. Řada takovýchto příprav je však založena pouze na dělení racemické (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny přes diastereoismery. K tomuto účelu bylo například využito 1-((*R*)-fenyl{[(1'*R*)-1'-fenylethyl]amino}-methyl)-2-naftolu [8] (Schéma 3).

Jiná metoda přípravy opticky čistého (*S*)-isomeru je například založena na dělení diastereoisomerů substituovaných oxazolidin-2-onů *N*-acylovaných (4-isobutylfenyl)propanovou kyselinou [9] nebo pomocí dělení diastereoismerních esterů 1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glukofuranosy a (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny, odpovídající deriváty jsou pak v závěrečném stupni hydrolyzovány na opticky čistý produkt [10]. V literatuře nejčastěji popisovanými metodami přípravy (*S*)-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny jsou však selektivní enzymatické hydrolyzy esterů, kdy je například přednostně hydrolyzován pouze jeden z dekanolesterů [11].

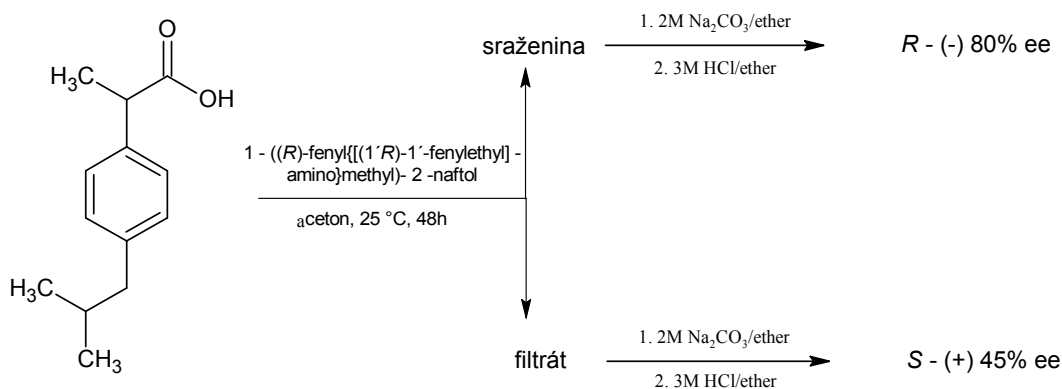
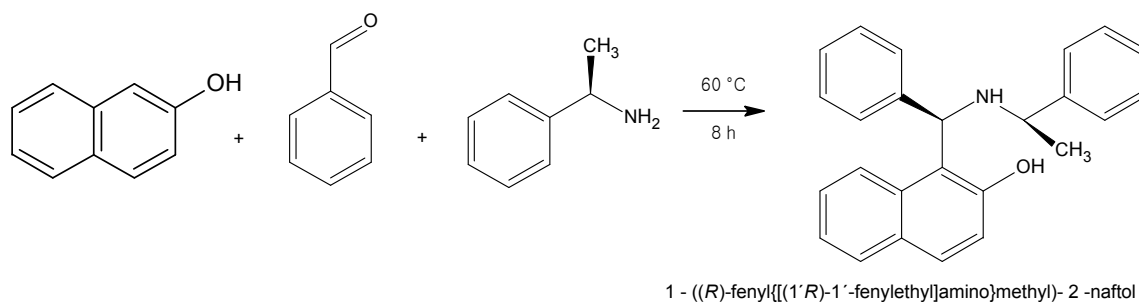


Schéma 3. - Dělení racemické (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny [8]

Z hlediska strategie soudobé organické syntézy bývá nejelegantnější způsob přípravy chirálních opticky čistých sloučenin založen na enantioselektivní syntéze, to znamená chemický proces při kterém vzniká jedno nebo více stereogenních center v molekule [12]. V případě enantioselektivní přípravy (*S*)-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny byla nedávno popsána syntéza založená na α -arylací *N*-acyloaxazolidinonu diaryliodoniovou solí katalyzovanou mědnatým komplexem odvozeným od bisoxazolinu [13] (Schéma 4).

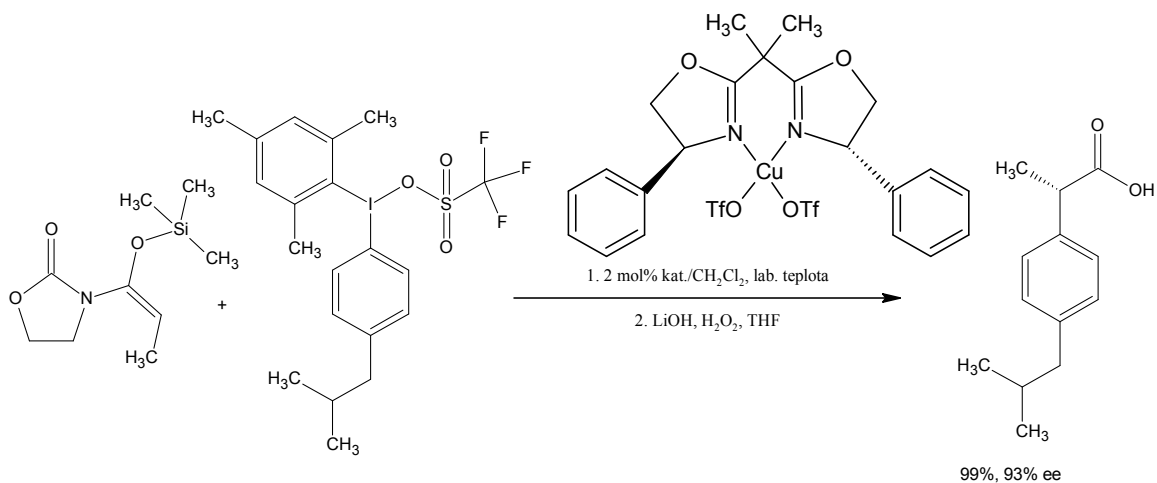


Schéma 4. - Příklad enantioselektivní syntézy (*S*)-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny [13]

Běžnější metoda syntézy (*S*)-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny je však založena na enantioselektivní hydrogenaci 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny za přítomnosti rozdílných enantioselektivních katalyzátorů [14-21] (Schéma 5).

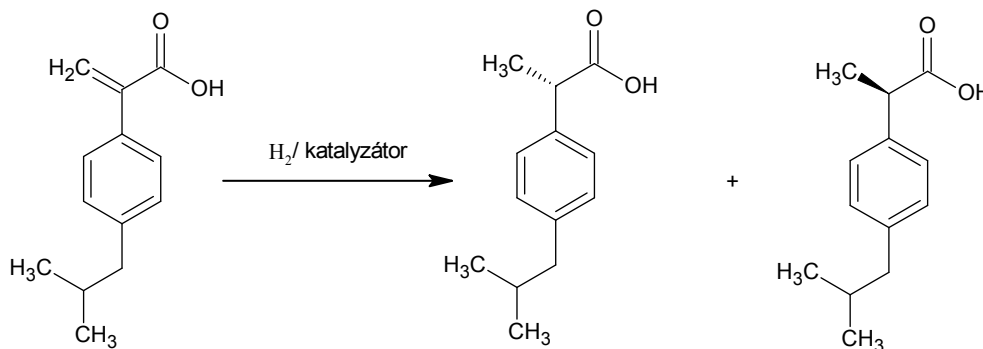


Schéma 5. - Enantioselektivní hydrogenace 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny [14-21]

K uvedené stereoselektivní hydrogenaci bylo využito komplexu ruthenium acetátu s 2,2'-bis(difenylofosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1-binaftylem, kdy bylo dosaženo pro (*S*)-ibuprofen 97 % ee [14]. Provedením této reakce v superkritickém oxidu uhličitém byla enantioselektivita zvýšena na 99 % ee [15]. V další práci [16] bylo pro tuto reakci popsáno použití analogického katalyzátoru. Z důvodu možnosti regenerace byl komplex imobilizován na polymerním nosiči založeném na substituovaném poly(ethylenglykolu), bylo však dosaženo nižší enantioselektivity (82 % ee) [16]. Jiná práce popisuje tuto reakci katalyzovanou opět rhodiovým komplexem avšak s lineárním chirálním opticky čistým polymerem připraveným polykondenzací (*R*)-3,3-difornyl-1,1-bi-naftolu s (*R*)-5,5-diamino bis(difenylofosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1-binaftylem [17]. V tomto případě však bylo při redukci dosaženo 92 % ee (*R*)-ibuprofenu [17]. V následujících pracích byly připraveny dobře separovatelné rhodiové komplexy analogického dendrimera a při redukci dosaženo také 92 % ee (*R*)-ibuprofenu [18, 19]. Tato redukce byla i popsána s ruthenium(II)-dipyridylfosfinovými komplexy s výtěžky až 97 % ee obou isomerů [20]. Prakticky kvantitativních enantioselektivních výtěžků obou isomerů bylo dosaženo použitím iridiových komplexů novými spiro fosfin-oxazolinovými ligandy [21].

2.2 Metody syntézy 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny

Z předchozího přehledu je patrný význam 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny jakožto důležitého prekurzoru pro enantioselektivní syntézu (*R*) nebo (*S*)-ibuprofenu

asymetrickou hydrogenací. Nejstarší popsaná syntéza 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny je založena na bazicky katalyzované 1,6-eliminaci bromovodíku 2-[4-(1-bromisobutyl)fenyl]-propanové kyseliny, která byla připravena radikálovou bromací ibuprofenu *N*-bromosukcinimidem [22] (Schéma 6).

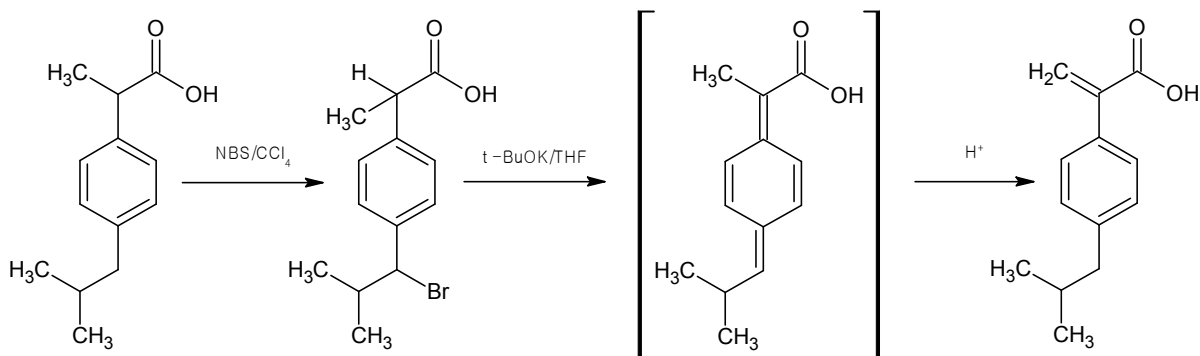


Schéma 6. - Příprava 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny bazicky katalyzovanou 1,6-eliminací [22]

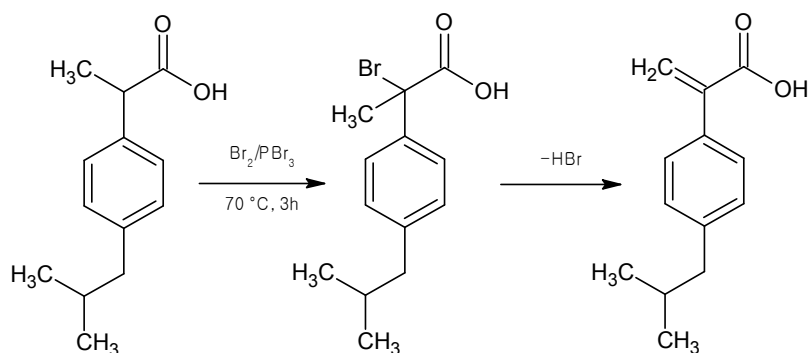


Schéma 7. - Bromace ibalginu směsí bromu a bromidu fosforitého [23]

Jiná možnost přípravy 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny by mohla být provedena rovněž bazicky katalyzovanou eliminací bromovodíku z 2-brom-(4-isobutylfenyl)-propanové kyseliny, kterou lze připravit bromací ibalginu směsí bromu a bromidu fosforitého [23] (Schéma 7).

Poslední popsaná metoda přípravy 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny je založena na dehydrataci [24] 2-(4-isobutylfenyl)-2-hydroxypropanové kyseliny, kterou je možné připravit kyanhydrinovou syntézou z 1-(4-isobutylfenyl)ethanonu [25] (Schéma 8).

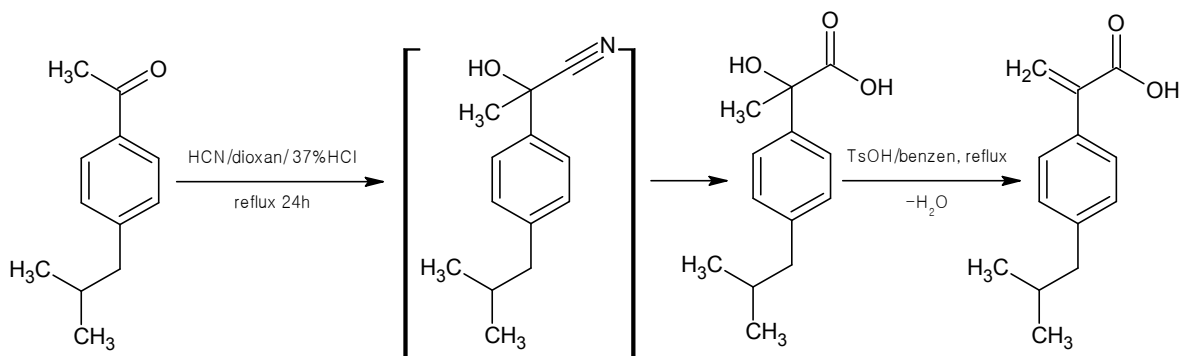


Schéma 8. - Příprava a dehydratace 2-(4-isobutylfenyl)-2-hydroxypropanové kyseliny [24, 25]

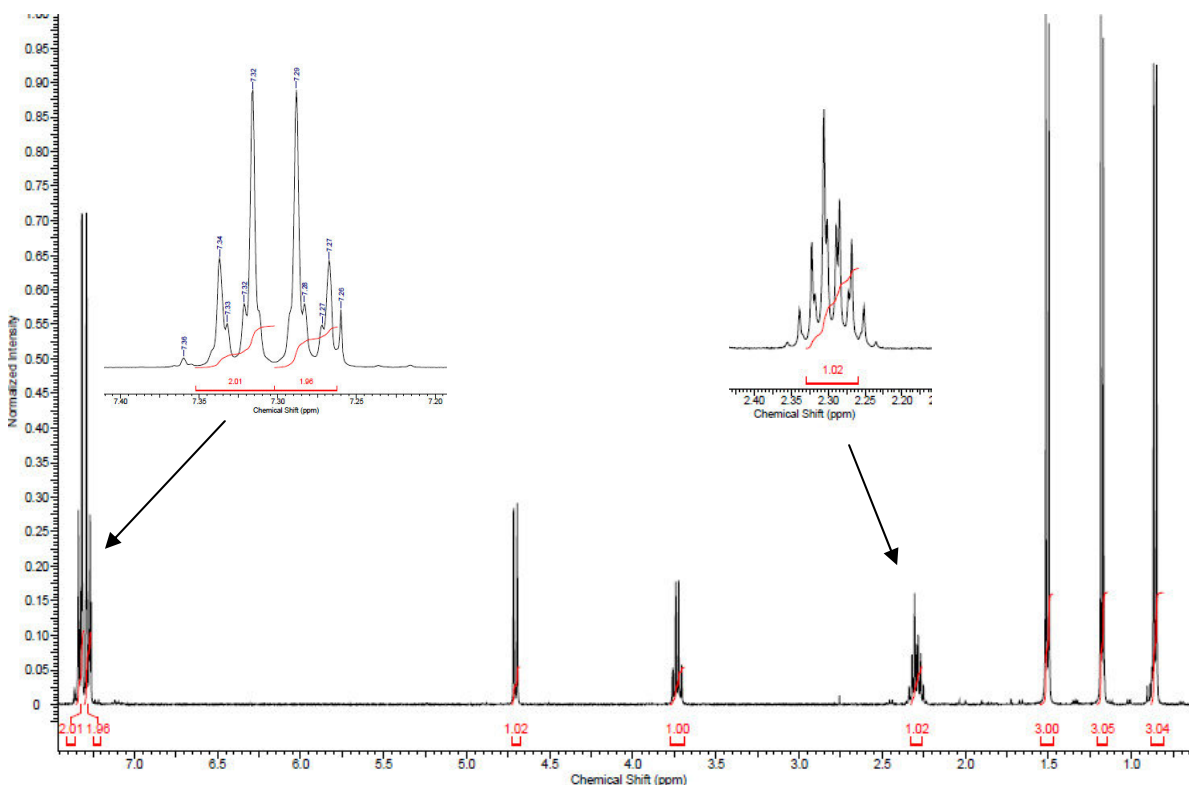
2.3 Cíl bakalářské práce

V souladu se zadáním bylo cílem bakalářské práce provést literární rešerši týkající se posouzení biologických aktivit obou optických izomerů ibuprofenu tj. (2*R*)- a (2*S*)-2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny a zhodnocení možnosti syntézy obou opticky čistých forem a diskutovat v literatuře popsané možné metody přípravy 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny. V experimentální části práce bylo dalším cílem prověřit vybranou variantu syntézy 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny jako možného prekurzoru pro přípravu (2*R*)- nebo (2*S*)-2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny.

3 Výsledky a diskuse

3.1 Studium a optimalizace syntézy 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny

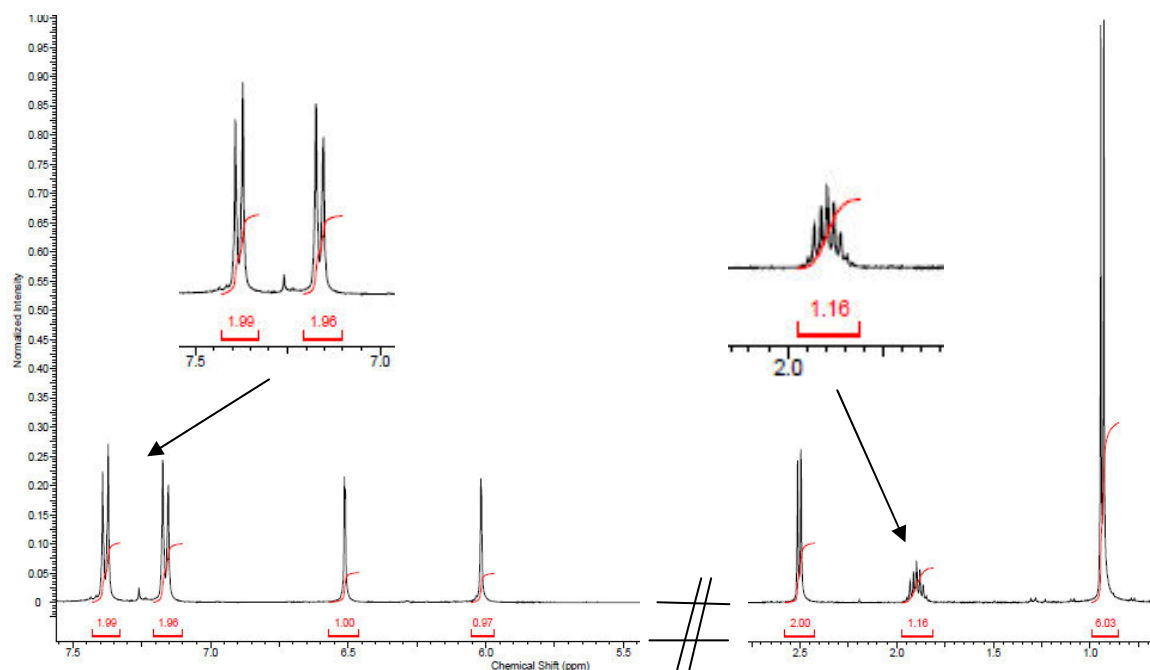
Pro syntézu 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny byla vybrána metoda radikálové bromace ibuprofenu na 2-[4-(1-bromisobutyl)fenyl]propanovou kyselinu s následnou bazicky katalyzovanou 1,6-eliminací bromovodíku [22] (Schéma 7). Radikálová bromace byla provedena refluxem výchozí (4-isobutylfenyl)propanové kyseliny s ekvivalentem *N*-bromosukcinimidu za přítomnosti katalytického množství dibenzoylperoxidu v chloridu uhličitém a v dusíkové atmosféře. Po ukončení reakce byl odfiltrován *N*-hydroxy-sukcinimid a filtrát byl zahuštěn na vakuové odparce. K zahuštěnému odparku byl přidán petrolether směs byla přes noc uložena do mrazicího boxu (−15 °C). Následující den byly izolovány vyloučené krystaly. Tato preparace byla dále několikrát opakována a výtěžky 2-[4-(1-bromisobutyl)fenyl]propanové kyseliny se pohybovaly v rozmezí 50 – 65 %. Bod tání produktu byl 114 - 117 °C v soulase s lit. [22] (112,5 - 117,1 °C). Struktura produktu byla ověřena pomocí ¹H NMR spektroskopie (Obr. 1).



Obr. 1 – ¹H NMR spektrum 2-[4-(1-bromisobutyl)fenyl]propanové kyseliny

Spektrum uvedené na (Obr.1) odpovídá 2-[4-(1-bromisobutyl)fenyl]propanové kyselině, tj. nacházejí se v něm tyto následující signály: dublet CH_3 skupiny umístěné na α -uhlíku nesoucí karboxylovou skupinou při 0,86 ppm integrálně odpovídající 3H ($J = 6,8$ Hz); dva dublety dvou diastereotopických CH_3 skupin isobutylskupiny při 1,18 ppm a 1,51 ppm integrálně odpovídající 3H; multiplet skupiny CH sousedící s methylskupinami isobutylskupiny při 2,31 ppm integrálně odpovídající 1H; kvartet skupiny CH sousedící s methylskupinou umístěnou na α -uhlíku při 3,72 ppm integrálně odpovídající 1H ($J = 7,0$ Hz); dublet CH-Br skupiny při 4,71 ppm integrálně odpovídající 1H; multiplet při 7,31 ppm odpovídající 4H aromatickým. Signál kyselého protonu COOH skupiny se objevuje jako široký singlet s chemickým posunem 10,80 ppm. Složení produktu bylo také ověřeno elementární analýzou.

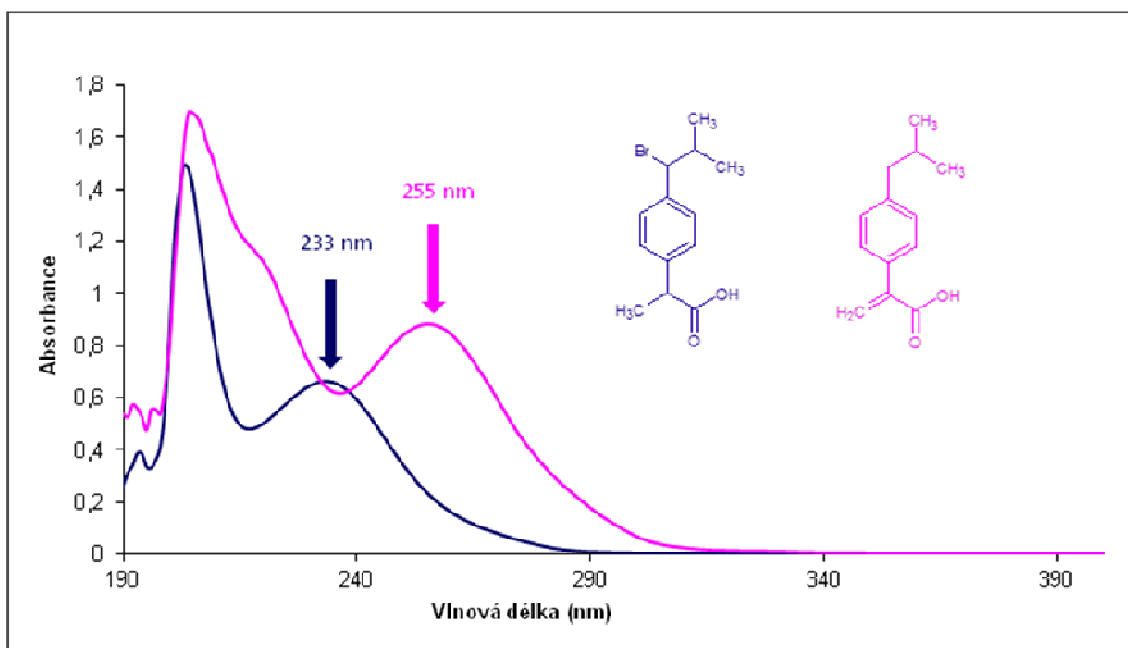
Druhý stupeň syntézy spočíval v bazicky katalyzované 1,6-eliminaci bromovodíku z 2-[4-(1-bromisobutyl)fenyl]propanové kyseliny. Reakce byla provedena v tetrahydrofuranu ekvivalentem *tert*-butylalkoholátu draselného při laboratorní teplotě během 15 minut podle lit [22]. Reprodukci tohoto postupu byla však připravena směs výchozí bromkyseliny a požadované 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny v poměru cca 1 : 1. Reakce byla dále optimalizována šestinásobným prodloužením reakční doby. Po 1,5 hodině reakce však byla opět izolována směs výchozí kyseliny a požadovaného produktu v podobném poměru. Z tohoto důvodu byl použit jiný nově zakoupený *tert*-butylalkoholát draselný. V tomto případě byl izolován čistý produkt. Tato preparace byla dále několikrát opakována a výtěžky 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny se pohybovaly v rozmezí 50 – 65 %. Bod tání produktu byl 90 – 93 °C v soulase s lit. [22] (88,5 – 92,8 °C). Struktura produktu byla ověřena pomocí ^1H NMR spektroskopie (Obr. 2).



Obr. 2 – ¹H NMR spektrum 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny

Spektrum uvedené na Obr.2 odpovídá 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyselině, tj. nacházejí se v něm tyto následující signály: dublet odpovídající dvěma CH₃ skupinám isobutylové skupiny s chemickým posunem 0,94 ppm, multiplet příslušející CH isobutylové skupiny při 1,90 ppm a dublet odpovídající CH₂ skupině s chemickým posunem 2,50 ppm. Signály vodíků dvojné vazby mají chemické posuny 6,02 a 6,51 ppm, aromatické protony pak 7,16 a 7,38 ppm. Signál kyselého protonu COOH skupiny se objevuje jako široký singlet s chemickým posunem 11,02 ppm.

Dále byla změřena UV-VIS spektra 2-[4-(1-bromisobutyl)fenyl]propanové kyseliny a 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny v methanolu (Obr. 3). Spektra obou kyselin se výrazně liší svými maximy. Absorpční maximum 2-[4-(1-bromisobutyl)-fenyl]propanové kyseliny se nalézá při 233 nm a 2-(4-isobutyl-fenyl)propenové kyseliny při 255 nm. Batochromní posun maxima 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny je způsoben přítomností násobné vazby, která je v konjugaci s benzenovým jádrem.



Obr. 3 – UV-VIS spektra 2-[4-(1-bromisobutyl)fenyl]propanové kyseliny (modrá) a 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny (fialová) v methanolu

V experimentální části práce byla také ověřena syntéza methyl 2-[4-(2-methylpropyl)-fenyl]propanoátu (**3**) převedením ibuprofenu na chlorid s následnou reakcí s methanolem. Surový methylester **3** byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií a získán ve výtěžku 81 % produktu čistého podle NMR. Následná bromace methylesteru **3** se však již nepodařila. Za podmínek bromace samotné 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny, která úspěšně proběhla v případě methylesteru **3** selhala – opakovaně vznikala pestrá směs řady produktů.

3.2 Vypracování a ověření metodiky hydrogenace 2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny prováděné na povrchu nanočástic palladia v přítomnosti chirálních modifikátorů

Připravená 2-(4-isobutylfenyl)propanová kyselina byla podrobena pokusu o enantioselektivní hydrogenaci na (*R*) nebo (*S*)-(4-isobutylfenyl)propanovou kyselinu provedenou na povrchu nanočástic palladia. Nanočástice palladia byly zvoleny z toho důvodu, protože působí jako velmi efektivní semi-heterogenní hydrogenační katalyzátory, kdy reakce probíhají relativně rychle a za mírných podmínek [26, 27]. K docílení enantioselektivity hydrogenace je však nutné modifikovat kovový povrch katalyzátoru vhodným opticky čistým ligandem – modifikátorem [28], u něhož se během reakce

předpokládá interakce s prochirálním reaktantem [29]. Například při enantioselektivní hydrogenaci C=C vazby isoforonu se předpokládá vznik enamínu s deriváty (*S*)-prolinu zakotvenými na povrchu kovového palladia [30]. Optický výtěžek hydrogenace je pak úměrný koncentraci modifikátoru koordinovaného na povrchu palladia [30]. V publikovaných příkladech asymetrických hydrogenací byly povrchy Pd/TiO₂(C, Al₂O₃) modifikovány chininem nebo cinchonidinem, čímž bylo dosaženo asymetrické indukce při redukci substituovaných skořicových a 2,3-difenylpropenových kyselin [31-34]. V těchto případech se předpokládá interakce karboxylové funkční skupiny substrátu s bazickým opticky čistým chirálním ligandem adsorbovaným na povrchu kovu [32-33]. K přípravě mikro/nanočástic palladia byla využita dříve publikovaná metoda redukce palladnatých solí v přítomnosti blokových kopolymerů poly(ethylen glykol)-*b*-poly(ethylenimin) (mPEG-PEI) [35-36]. V tomto případě bylo využito blokového kopolymeru mPEG-PEI (M = 7000 g·mol⁻¹), který byl připraven reakcí α-methoxy-ω-glycidioxypoly(ethylen-glykolu) (M = 5000 g·mol⁻¹) s poly(ethyleniminem) (M = 2000 g·mol⁻¹) [37]. Mikro/nanočástice palladia byly připraveny reakcí blokového kopolymeru mPEG-PEI (M = 7000 g·mol⁻¹) s octanem palladnatým s následnou redukcí methanolem (Schéma 9).

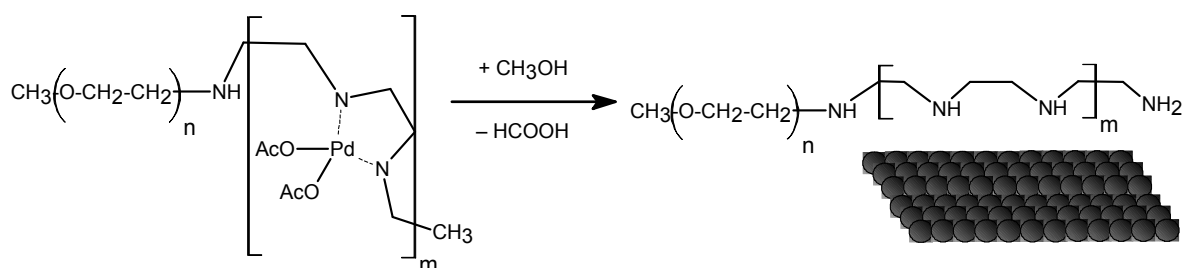
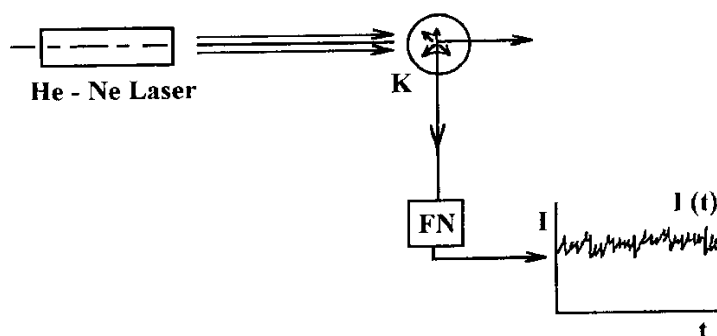


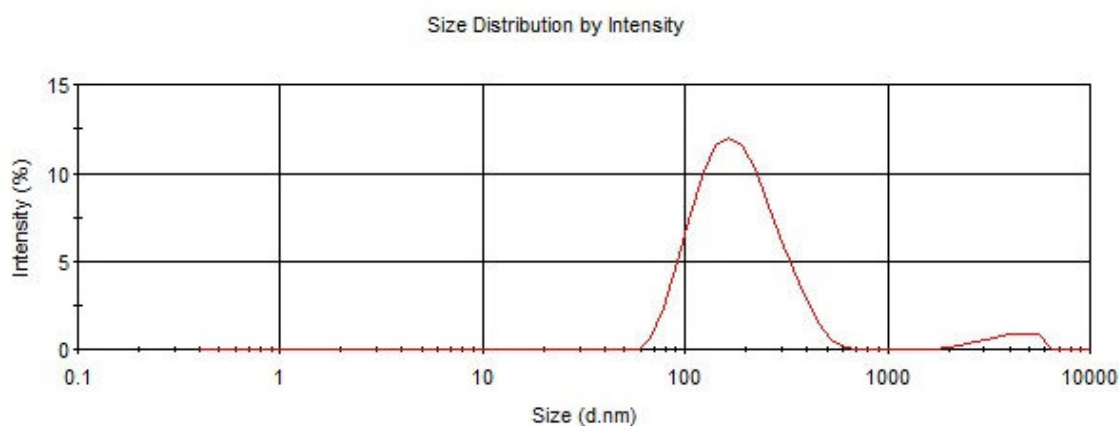
Schéma 9. – Princip přípravy mikro/nanočástic palladia v matrici blokového kopolymeru PEG-PEI

Připravené mikro/nanočástice byly charakterizovány pomocí metody dynamického rozptylu světla (dynamic light scattering) na přístroji Zetasizer NANO (Malvern Instruments Ltd) pomocí tzv. dynamického rozptylu světla (Obr. 4). Tato metoda je také označována jako fotonová korelační spektroskopie a využívá rozptylu světla na náhodně se pohybujících částicích podmikronových velikostí. Principem fotonové korelační spektroskopie je měření Brownova pohybu, tj. náhodného pohybu částic způsobeného nárazy molekul disperzního prostředí (kapaliny, plynu), které tyto částice obklopuje. Brownův pohyb je hlavně závislý na velikosti částic (čím je částice menší, tím se pohybují rychleji a opačně), a také na teplotě (při vyšší teplotě je pohyb rychlejší, což je způsobeno

vyšší kinetickou energií molekul disperzního prostředí). Základem metody dynamického rozptylu světla je měření fluktuace rozptýleného světla z laserového zdroje okolo její průměrné hodnoty. Rozptýlené světlo je pod úhlem (obvykle 90 °) snímáno fotonásobičem. Výsledným záznamem je časový průběh intenzity tohoto světla. Fluktuace jsou způsobeny vzájemným pohybem částic vyvolaným nárazy molekul disperzního prostředí a interferencí rozptýleného světla na těchto náhodně se pohybujících částicích. Vyhodnocení vychází ze skutečnosti, že takzvaný relaxační čas, což je doba návratu fluktuace k průměrné hodnotě intenzity rozptýleného světla, je v úzkém vztahu k difuznímu koeficientu rozptylujících částic. Ze zjištěného difuzního koeficientu se velikost částice kulovitého tvaru vypočte na základě Stokesovy–Einsteinovy rovnice. Předností fotonové korelační spektroskopie je to, že je velmi rychlá a pro výpočet velikosti částic stačí znát údaje o kapalině, v níž je měřená látka suspendována. Pokud ale pohyb částic není náhodný (projeví-li se např. sedimentace) nelze tuto metodu použít.



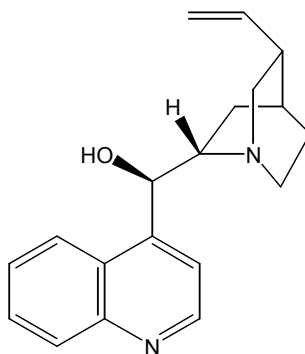
Obr. 4 – Znárodnění principu zařízení využívajícího dynamického rozptylu světla (K = kyveta, FN = fotonásobič)



Obr. 5 – Distribuční křivka rozložení velikosti částic palladia stanovená pomocí přístroje Zetasizer NANO (Malvern Instruments Ltd) odpovídá průměrné velikosti částic 194 ±21 nm

Na (Obr. 5) je znázorněna distribuční křivka rozložení velikosti připravených částic palladia v matrici polymeru a odpovídá průměrné velikosti částic 194 ± 21 nm.

Mikro/nanočástice palladia byly dále modifikovány přidavkem cinchonidinu (Obr. 6), který byl použit v molárním poměru 1:1 vůči palladiu.



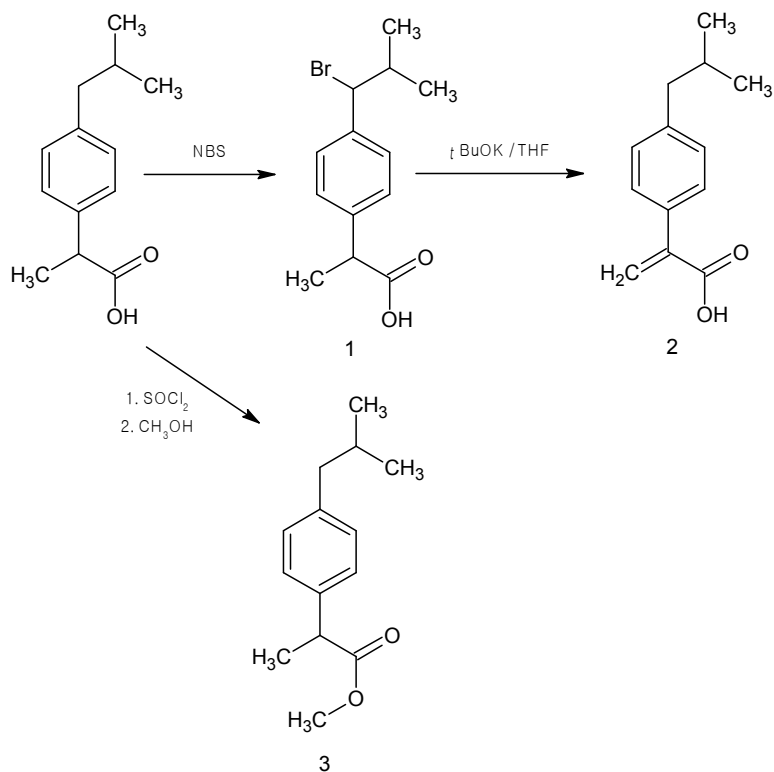
Obr. 6 – Struktura cinchonidinu

Redukce 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny byla provedena v methanolu při 25 °C za mírného přetlaku vodíku (cca 5 kPa) v hmotnostním poměru katalyzátoru k substrátu 1 : 10. Reakce byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie (silufol, ethyl-acetát : hexan (3 : 7), 2-(4-isobutylfenyl)-propenová kyselina $R_f = 0,16$; (4-isobutylfenyl)-propanová kyselina $R_f = 0,31$).

Reakce byla ukončena během 2 hodin. Produkt byl izolován po odpaření methanolu extrakcí diethyleterem. Nanočástice palladia zůstaly separovány v polymerní matrici. Izolovaná 2-(4-isobutylfenyl)propanová kyselina byla analyzována pomocí ^1H NMR spektroskopie a enantioselektivní přebytek byl v mezích chyb stanovení. Závěrem lze konstatovat, že byla ověřena a provedena syntéza 2-(4-isobutylfenyl)-propenové kyseliny, a byla vypracována a ověřena metodika redukce této kyseliny vodíkem za katalytického působení částic kovového palladia. Isolace produktu redukce tj. 2-(4-isobutylfenyl)-propanové kyseliny je založena na extrakci kyseliny do diethyletheru s tím, že mikro/nanočástice palladia zůstávají v polymerní matrici a je možno je dále použít.

4 Experimentální část

4.1 Přehled provedených syntéz



4.2 NMR

^1H NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla ($\delta = 7,26$; CDCl_3). ^1H NMR spektra polymerního konjugátu byla měřena s relaxačním časem 6 sekund a akvizičním časem 4 sekundy. ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla ($\delta = 77,0$; CDCl_3) a byla měřena standardním způsobem s širokopásmovým dekaplinkem protonů a pulzní sekvencí APT.

4.3 Elementární analýza

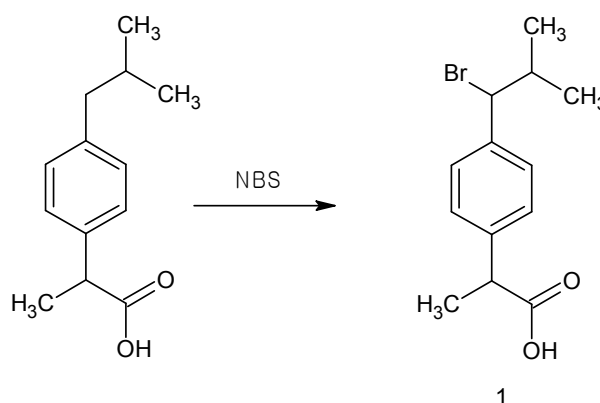
Elementární analýzy byly provedeny na přístroji Flash 2000 CHNS Analyzer (ThermoFisher Scientific).

4.4 Spektrofotometrická měření

Spektrofotometrická měření byla provedena na UV–Vis spektrofotometru Hewlett-Packard 8453 diode-array, v kyvetě tloušťky 1 cm temperované na 25 °C v roztoku methanolu.

4.5 Syntéza látek

4.5.1 2-[4-(1-Brom-2-methylpropyl)fenyl]propanová kyselina (1)



Směs ibuprofenu (10,32 g; 0,05 mol) a chloridu uhličitého (108 ml) byla refluxována 10 minut v atmosféře N₂. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl ke směsi přidán *N*-bromsukcinimid (8,2 g; 0,046 mol) a benzoyl peroxid (13 mg). Směs byla refluxována 6 hodin a poté byla ponechána stát přes noc a následně zfiltrována a odpařena. Produkt byl přečištěn krystalizací z hexanu nebo ze směsi hexan/dichlormethan/ethylacetátu (5 : 1 : 1). Výtěžek 2,2 g (15 %), b.t. = 118 - 121°C.

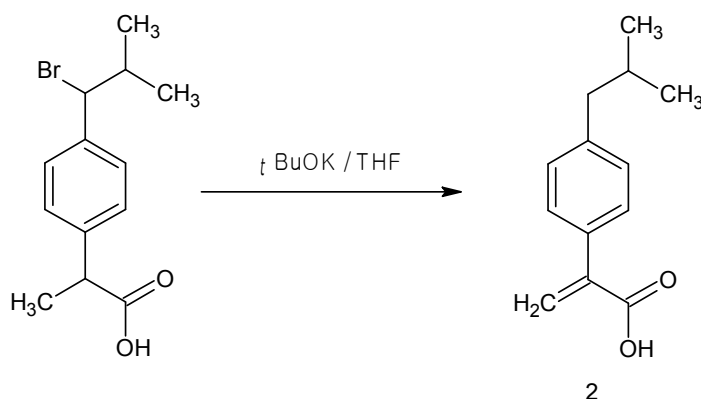
¹H NMR (500,13 MHz, CDCl₃): δ_H: 0,86 (d, 3H); 1,18 (d, 3H); 1,51 (d, 3H); 2,30 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,71 (d, 1H); 7,31 (m, 4H); 10,80 (brs, 1H).

¹³C NMR (125,76 MHz, CDCl₃): δ_C: 18,3; 20,8; 21,7; 36,7; 45,2; 64,1; 127,9; 128,3; 139,6; 141; 180,8.

Elementární analýza pro C₁₃H₁₇BrO₂: Vypočteno: C: 54,75 %; H: 6,01 %; Br: 28,02 %.

Nalezeno: C: 54,88 %; H: 6,18 %; Br: 27,96 %.

4.5.2 2-[4-(2-Methylpropyl)fenyl] propenová kyselina (2)



Suspenze 2-[4-(1-brom-2-methylpropyl)fenyl] propanové kyseliny (2 g; 0,0072 mol) a *t*-butylalkoholátu draselného (4 g/16ml THF) v THF (40 ml) byla míchána při laboratorní teplotě. Po 1,5 h byla směs nalita do chlazeného roztoku kyseliny chlorovodíkové (5%, 100 ml). Směs byla extrahována diethyletherem (2 × 30 ml). Spojený etherový extrakt byl promyt vodou (2 × 20 ml), roztokem solanky (1 × 20 ml) a vysušen (Na₂SO₄). Po odpaření za vakua byl získán produkt ve formě nažloutlých krystalů. Výtěžek 0,5 g (34 %).

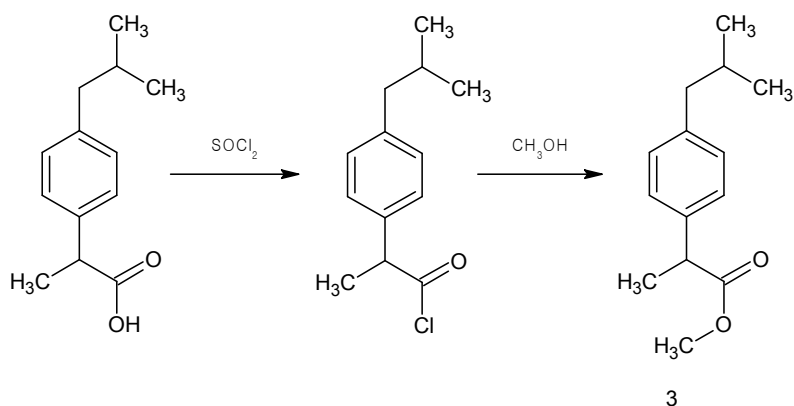
¹H NMR (500,13 MHz, CDCl₃): δ_H : 0,94 (d, 6H); 1,90 (m, 1H); 2,50 (d, 2H); 6,02 (d, 1H); 6,51 (d, 1H); 7,16 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 11,02 (brs, 1H).

¹³C NMR (125,76 MHz, CDCl₃): δ_C : 22,6; 30,4; 45,4; 128,4; 128,8; 129,1; 133,7; 140,8; 142,3; 172,6.

Elementární analýza pro C₁₃H₁₆O₂: Vypočteno: C: 76,44 %; H: 7,90 %.

Nalezeno: C: 75,89 %; H: 7,80 %.

4.5.3 Methyl 2-[4-(2-methylpropyl)fenyl]propanoát (3)



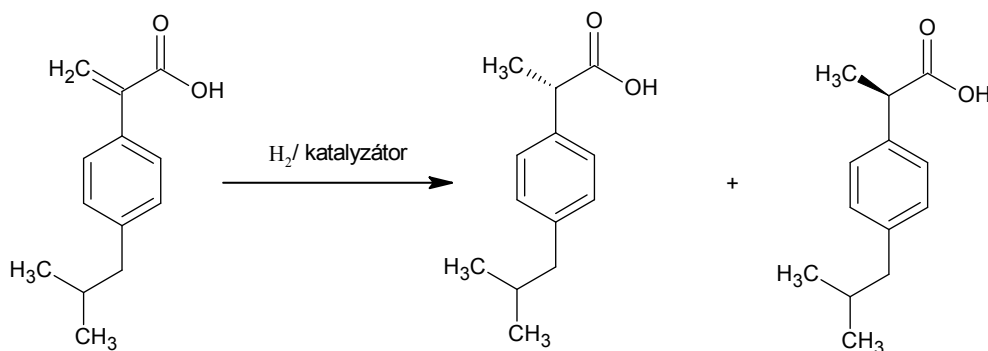
Směs ibuprofenu (4 g; 4 mmol) a thionylchloridu (10 ml; 8 mmol) s kapkou DMF byla refluxována. Po třech hodinách byl oddestilován thionylchlorid. K destilačnímu zbytku byl přidán dichlormethan a opakovaně oddestilován (3 × 20 ml). K suchému destilačnímu zbytku byl přidán methanol (60 ml) a směs byla ponechána přes noc. Po odpaření přebytku methanolu byl získán žlutý olej, který byl rozpuštěn v ethyl-acetátu (50 ml). Vzniklá organická fáze byla protřepána nasyceným roztokem NaHCO_3 (1 × 15 ml), nasyceným roztokem NaCl (1 × 15 ml) a vysušena (Na_2SO_4). Po odpaření ethyl-acetátu byl surový olejovitý produkt čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/ethyl-acetát, 4 : 1). Výtěžek 3,6 g (81 %).

$^1\text{H NMR}$ (500,13 MHz, CDCl_3): δ_{H} : 0,91 (d, 6H); 1,49 (d, 3H); 1,85 (m, 1H); 2,45 (d, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,73 (q, 1 H); 7,10 (d, 2H); 7,20 (d, 2H).

4.5.4 Příprava koloidního palladia dopovaného cinchonidinem

Roztok blokového kopolymeru poly(ethylenglykol)-*b*-poly(ethylenimin) (PEG-PEI) (350 mg; $M = 7000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) [37] a octanu palladnatého (57 mg, 0,25 mmol) v toluenu (10 ml) byl zahříván pod atmosférou dusíku na 80 °C 1h. Po ochlazení byl k roztoku během působení ultrazvuku přidán methanol (25 ml). Žlutý roztok přešel v černé koloidní palladium a po 30 minutách sonifikace byla ze směsi oddestilována rozpouštědla. K destilačnímu zbytku byl přidán roztok cinchonidinu (73 mg; 0,25 mmol) v methanolu (25 ml) a po 10 min sonifikace byl oddestilován methanol. Koloidní palladium v polymerní matici blokového kopolymeru dopované cinchonidinem bylo vysušeno v exsíkátoru. Výtěžek 460 mg, velikost částic palladia $194 \pm 21 \text{ nm}$ (Zetasizer NANO).

4.5.5 Pokus o enantioselektivní katalytickou redukci 2-[4-(2-methylpropyl)-fenyl]-propenové kyseliny



Do koloidního roztoku palladia v polymerní matrici PEG-PEI dopované cinchonidinem (10 mg) a 2-[4-(2-methylpropyl)fenyl]propenové kyseliny (100 mg, 0,5 mmol) v methanolu (10 ml) byl při 25 °C uváděn vodík za mírného přetlaku (balonek, cca 5 kPa). V půlhodinových intervalech byly odebírány vzorky, které byly analyzovány pomocí tenkovrstvé chromatografie (silufol, ethyl-acetát). Po ukončené redukci (cca 2 h) byl oddestilován methanol a vzniklá 2-(4-isobutylfenyl)propanová kyselina byla extrahována do diethyletheru. Po odpaření diethyletheru a vysušení byla struktura a čistota připravené kyseliny ověřena pomocí ¹H NMR spektroskopie (CDCl₃). Vznik enantioselektivního přebytku (2*R*) nebo (2*S*)-2-(4-isobutylfenyl)propanové kyseliny byl vyhodnocován pomocí ¹H NMR spektroskopie po přidavku ekvivalentu (*S*)-1-fenylethanaminu.

5 Přehled použité literatury

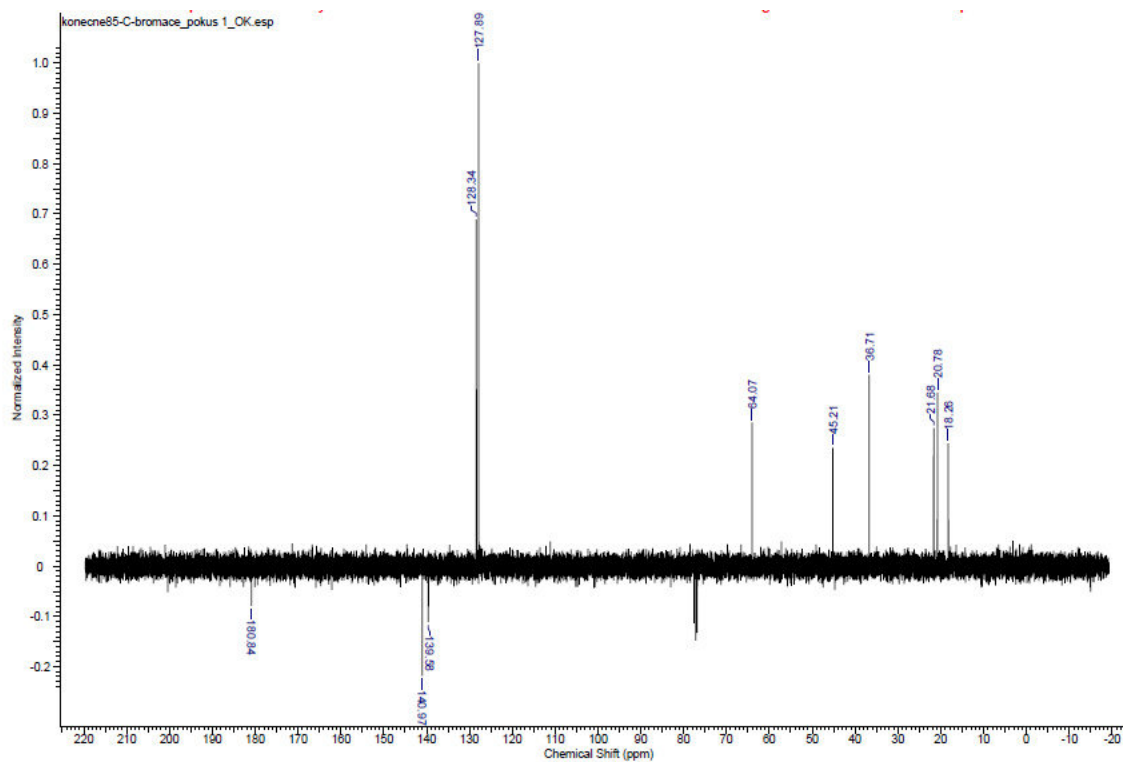
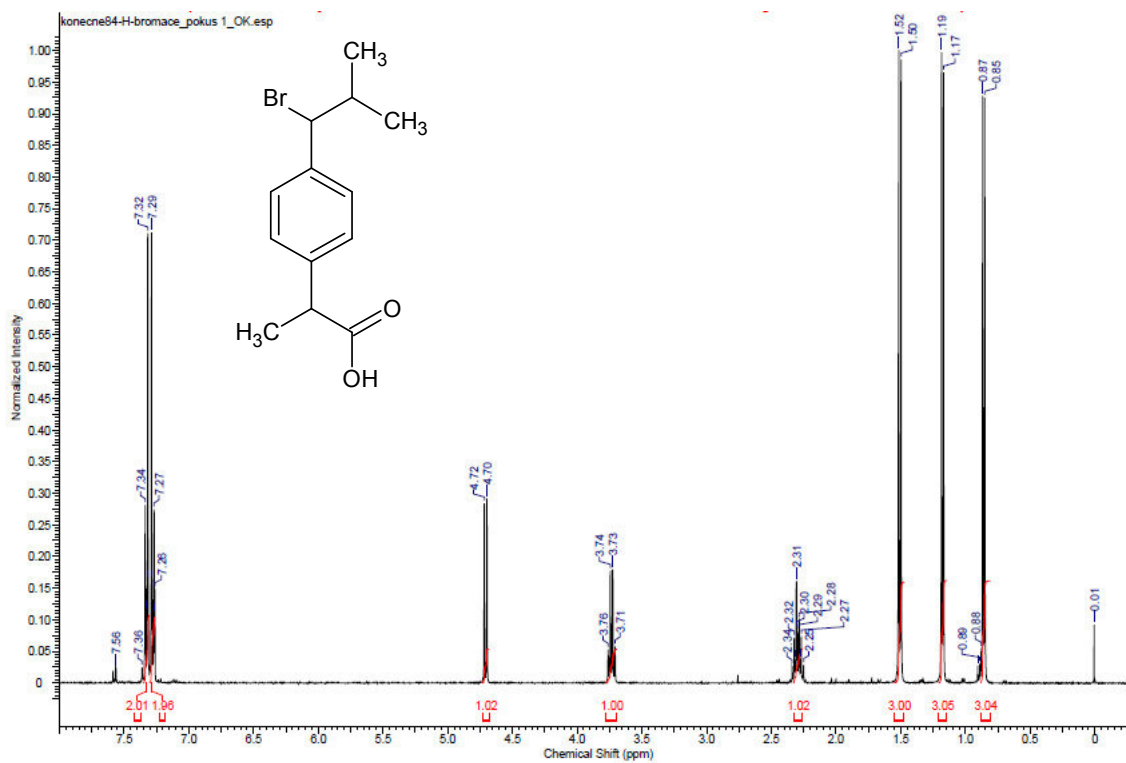
1. Hampl, F.; Rádl, S.; Paleček, J. Farmakochemie; Vydavatelství VŠCHT Praha, Praha 2007, s. 109–112.
2. Hynie, S. Speciální farmakologie díl 2.; Vydavatelství Karolinum, Univerzita Karlova Praha 1995, s.81-110.
3. Chen, C. S.; Shieh, W. R.; Lu, P. H.; Harriman, S.; Chen, C. Y.: *Biochim. Biophys Acta* **1991**, *1078*, 411–417.
4. Wechter, W. J.: *J Clin Pharmacol* **1994**, *34*, 1036-1042.
5. Nicholson, J. S.; Adams, S.S. GB Patent 971,700, 1964; U.S. Patent 3,228,83, 1966; U.S. Patent 3,385,886, 1968.
6. Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
7. Kjonnas, R. A.; Williams, P. E.; Counce, D. A.; Crawley, L. R. *J. Chem. Educ.* **2011**, *88*, 835-826.
8. Periasamy M., Anwar S., Reddy M. N. *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 1261-1273.
9. Shaye, N. A.; Chavda, S., Coulbeck, E.; Eames, J.; Yohannes, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 439-463.
10. Svoboda, J.; Čapek, K.; Paleček, J. *Coll. Czech Chem Comm.* **1987**, *52*, 766-774.
11. David C.-F., James M. S., *Biotechnology Journal* 2009, *4*, 1222-1224.
12. Wolf, C. Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds - Principles and Applications. Royal Society of Chemistry, on-line verze na http://www.knovel.com/web/portal/browse/display?_EXT_KNOVEL_DISPLAY_bookid=3037&VerticalID=0, 2008.
13. Bigot, A.; Williamson, A. E.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13778-13781.
14. Uemura, T.; Zhang X., Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Ohta, T.; Nozaki, K.; Takaya H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5510-5516.
15. Brown R. A., Ollet, P.; McKoon, E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Jessop, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1254-1255.
16. Fan, Q-H.; Deng, G-J.; Chen, X-M.; Xie, W-C.; Jiang, D-Z.; Liu, D-S.; Chan, A.S.C. *J. Mol. Catal A. Chem.* **2000**, *159*, 37-43.
17. Fan, Q-H.; Liu, G-H.; Deng, G-J. Chen, X-M, Chan A.S.C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9074-9050.

18. Deng, G-J.; Fan Q-H.; Chen, X-M, Liu, D-S, Chan, A.S. C. *Chem Commun.* **2002**, 1570-1571.
19. Deng, G-J.; Yi, B.; Huang, Y-Y, Tang, W-J.; He, Y-M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1440-1444.
20. Qiu, L.; Li, Y-M.; Kwong, F. Y.; Yu, W-Y.; Fan, Q-H.; Chan A.S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 517-520.
21. Zhou, Q.; Zhu, S.; Li, S.; Wang, L.; Song, S. WO 2009/129700, *Chem. Abstr.*
22. Kurtz, R.R.; Houser, D.J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 202-203.
23. WO 2004/018487 .
24. U.S. Patent 4713485 1987.
25. Aramini, A.; Sablone, M. D.; Bianchini, G.; Amore, A.; Fani, M.; Perrone, P.; Dolce, A.; Allegretti, M. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2015-2021.
26. Vasylyev, M. V.; Maayan, G.; Hovav, Y.; Haimov, A.; Neumann, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5445-5448.
27. Feng, b.; Hua, Li.; Hou, Z.; Yang, H.; Hu, Y.; Li, Y.; Zhao, X. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1542-1546.
28. Demers-Carpentier, V.; Goubert, G.; Masini, F.; Laufleur-Lambert, R.; Dong, Y.; Lavoie, S.; Mahieu, G.; Boukouvalas, J.; Gao, H.; Rasmussen, A. M. H.; Ferrighi, L.; Pan, Y.; Hammer, B.; McBreen, P. H. *Science*, **2011**, *334*, 776-780.
29. Kyriakou, G.; Beaumont, S. K.; Lambert, R. M. *Langmuir* **2011**, *27*, 9687-9695.
30. Watson, D. J.; Jesudason, R. J. B. J.; Beaumont, S. K.; Kyriakou, G.; Burton, J. W.; Lambert, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14584-14589.
31. Nitta, Y. *Top Catal.* **2000**, *13*, 179-185.
32. Szöllösi, G.; Hermán, B.; Felföldi, K.; Fülöp, F.; Bartók, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, *290*, 54-59.
33. Szöllösi, G.; Hermán, B.; Fülöp, F.; Bartók, M. *J. Catal.* **2010**, *276*, 259-267.
34. Makra, Z.; Szöllösi, G.; Hermán, B.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Catal. Today* **2012**, *181*, 56-61.
35. Bronstein, L.; Sedlák M.; Hartmann, J.; Cölfen H.; Antonietti, M. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, *76*, 54-55.
36. Bronstein, L.; Sidorov, S.; Berton, B.; Sedlák, M.; Cölfen, H.; Antonietti, M. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1999**, *80*, 124-125.
37. Sedlák, M., Cölfen, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, *202*, 587-597.

Přílohy

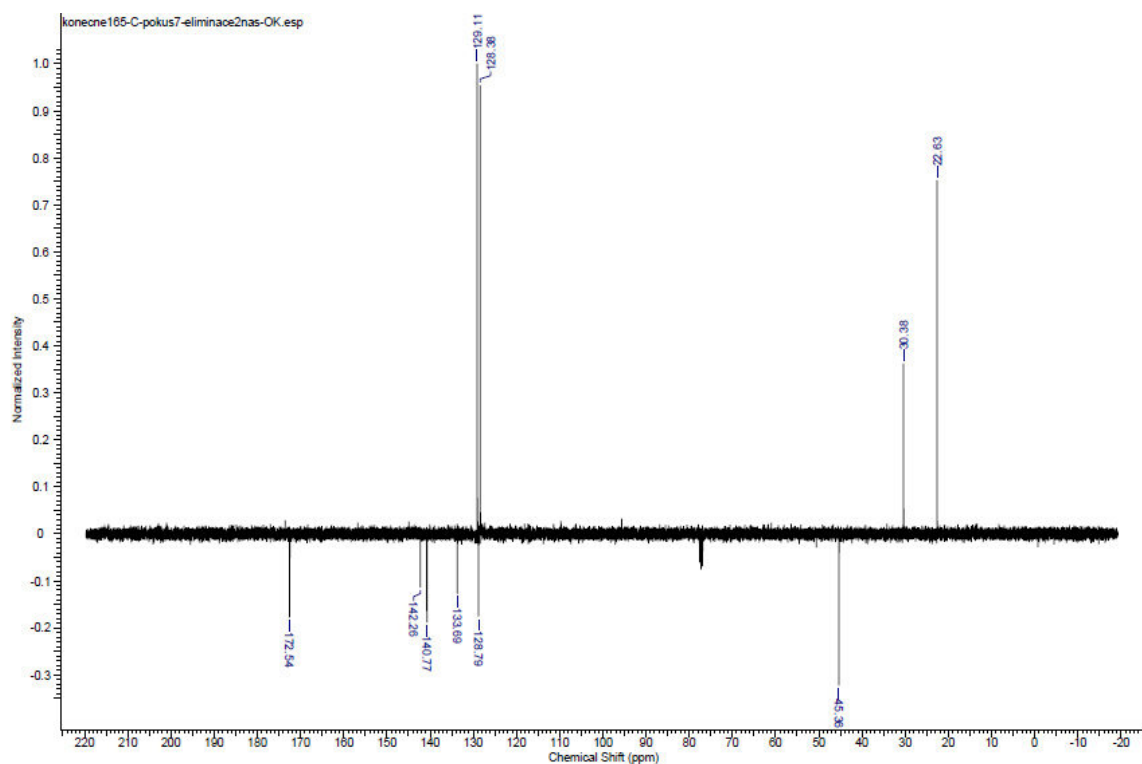
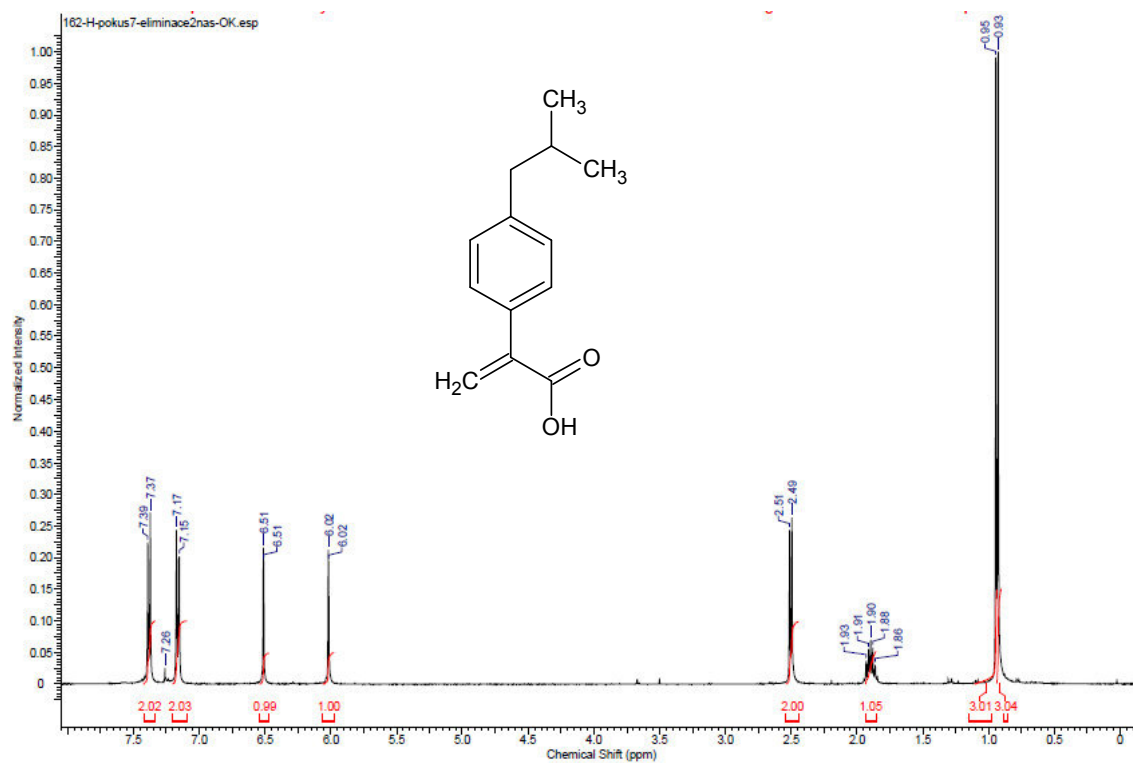
^1H a ^{13}C NMR spektra (CDCl_3):

2-[4-(1-Brom-2-methylpropyl)fenyl]propanová kyselina (1)



^1H a ^{13}C NMR spektra (CDCl_3):

2-[4-(2-Methylpropyl)fenyl]propenová kyselina (2)



^1H a ^{13}C NMR spektra (CDCl_3):

Methyl 2-[4-(2-methylpropyl)fenyl]propanoát (3)

