

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO TECHNOLOGICKÁ

**Elektronové ovlivnění fosfinových ligandů a jejich využití ve
farmaceutickém průmyslu**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Autor: Robert Mrkos

Vedoucí: Ing. Miroslav Novák, Ph.D.

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Robert Mrkos**
Osobní číslo: **C17324**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Elektronové ovlivnění fosfinových ligandů a jejich využití ve farmaceutickém průmyslu**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Literární rešerše zaměřená na využití fosfinových ligandů pro stabilizaci kovových komplexů a jejich následné využití jako katalyzátorů při významných farmaceutických výrobcích.
2. Syntéza vybraných elektronově ovlivněných ligandů.
3. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy: **30 str.**
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

- 1) P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen: Phosphorous Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis
- 2) A. Börner: Phosphorous Ligands in Asymmetric Catalysis
- 3) D. Lednicer: Strategies for Organic Drug Synthesis and Design

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Miroslav Novák, Ph.D.**
Ústav chemie a technologie makromolekulárních látek

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 14. 7. 2020

Robert Mrkos

Touto cestou bych rád poděkoval mému vedoucímu práce Ing. Miroslavovi Novákovi Ph.D. za zasvěcení do laboratorní praxe a za ochotu a nezištnost, se kterou mi vždy vyšel vstříc. Dále bych chtěl poděkovat prof. Ing. Romanu Jamborovi Ph.D. za uvedení do problematiky a za pomoc při měření vzorků. V neposlední řadě patří oběma výše zmíněným veliký dík za skvělou pracovní morálku a náladu v laboratořích.

ANOTACE

V rámci této bakalářské práce byla vypracována literární rešerše zaměřená na syntézu a využití fosfinových ligandů ve farmaceutickém průmyslu. Aktivita katalyzátorů nesoucích fosfinové ligandy lze ovlivnit úpravou sterických nebo elektronových vlastností. Tyto katalyzátory našly své uplatnění při syntézách významných aktivních farmaceutických substancí. Jinou možností jak ovlivnit aktivitu katalyzátoru je prostřednictvím interakce kov-kov. Tato oblast je málo probádána a proto v rámci této bakalářské práce byla připravena série ligandů obsahujících fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$ umožňující právě interakci kov-kov.

KLÍČOVÁ SLOVA

Fosfin; chrom; aktivní farmaceutické substance; katalýza; chelatující ligand

TITLE

Electronic influencing of phosphine ligands and their use in pharmaceutical industry

ANNOTATION

In this bachelor thesis, a literature review focusing on the synthesis and use of phosphine ligands in pharmaceutical industry was elaborated. Activity of catalysts bearing phosphine ligands can be influenced by adjusting steric and electronic properties. These catalysts have found a good utilization in sythesis of important active pharmaceutical ingredients. Another way of activity influlencing is through metal-metal interaction. This filed of catalysts is poorly researched and therefore a series of ligands bearing $\text{Cr}(\text{CO})_3$ fragment was prepared. These ligands are enabling the metal-metal interaction.

KEYWORDS

Phosphine; chromium; active pharmaceutical ingredient; catalysis; chelating ligand

Obsah

ÚVOD	9
1. TEORETICKÁ ČÁST	10
1.1. FOSFINOVÉ LIGANDY	10
1.1.1. Sterické efekty	10
1.1.2. Elektronové efekty	12
1.2. HISTORIE A VÝVOJ	13
1.3. FARMACEUTICKÉ SYNTÉZY	14
1.3.1. Karbonylace	15
1.3.1.1. Hydrokarmonylace	15
1.3.1.2. Hydroalkoxykarmonylace	17
1.3.2. Hydroformylace	18
1.3.2.1. Vitamin A	20
1.3.2.2. Naproxen	22
1.3.3. Hydrogenace	24
1.3.3.1. Redukce C=C	25
1.3.3.2. Redukce C=N	28
1.3.3.3. Redukce C=O	31
1.3.4. C-C Coupling	33
1.3.4.1. Suzuki-Miyaura	35
2. CÍLE A ZÁMĚRY	37
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	38
3.1. POUŽITÉ CHEMIKÁLIE	38
3.1.1. Rozpouštědla	38
3.1.2. Výchozí sloučeniny	38
3.2. PŘIPRAVENÉ SLOUČENINY	39
3.2.1. Příprava sloučeniny $L^1\cdot Cr(CO)_3$ (1)	40
3.2.2. Příprava sloučeniny $DippNH_2\cdot Cr(CO)_3$ (2)	40
3.2.3. Příprava sloučeniny $2,6-Me_2C_6H_3NH_2\cdot Cr(CO)_3$ (3)	41
3.2.4. Příprava sloučeniny $L^2\cdot Cr(CO)_3$ (4)	41
3.2.5. Příprava sloučeniny $L^3\cdot Cr(CO)_3$ (5)	42
3.2.6. Příprava sloučeniny $L^3PPh_2\cdot Cr(CO)_3$ (6)	43
3.2.7. Příprava sloučeniny $L^4\cdot Cr(CO)_3$ (7)	43
4. ZÁVĚR A DISKUZE	45
5. LITERATURA	47

Úvod

V dnešní době v průmyslu organické chemie již téměř neexistují reakce, ve kterých by nevystupoval nějaký typ katalyzátoru. Používání kovů ke katalýze reakcí je známo již velmi dlouhou dobu, ale účinnost takových reakcí nemusí být vždy dostatečně vysoká nebo vznikají problémy spojené s heterogenní katalýzou. Proto začaly v 60. letech minulého století práce na katalyzátorech, které ve své molekule obsahují přechodný kov. Jak se později ukázalo, takové katalyzátory našly velmi významné využití v couplingových reakcích a to především v Suzuki-Miaura couplingu. Rozpusťnost katalyzátorů v organických rozpouštědlech je předurčuje k hojnému využití při homogenních katalýzách v organické syntéze a především ve větších měřítcích jako je například ve farmaceutickém průmyslu.

Úpravou skeletu katalyzátorů se dají obdržet katalyzátory s různou účinností nebo katalyzátory podobající se již existujícím katalyzátorům, ale s lepší dostupností. Jejich efektivita se dá ovlivňovat mnoha způsoby. Z těchto způsobů se hodí zmínit například ovlivnění pomocí sterické náročnosti katalyzátoru nebo elektronovým ovlivněním skeletu a tím pádem i elektronové hustoty u atomu přechodného kovu.

Příprava katalyzátorů s atomem přechodného kovu se nejčastěji realizuje z ligandů, které ve své molekule obsahují atom fosforu. Tyto ligandy s atomem fosforu se mohou ovlivnit jedním z výše zmíněných způsobů. V našem případě jsme se zaměřili na elektronové ovlivnění ligandů pomocí elektronakceptorního atomu vázaného na aromatickém skeletu ligandu. Následně byla takto připravena celá skupina ligandů, z nichž některé byly vybrány k další přípravě ligandů obsahujících fosfor.

1. Teoretická část

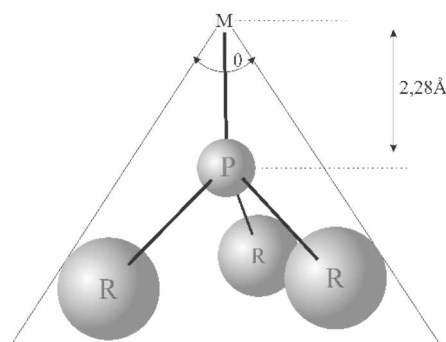
1.1. Fosfinové ligandy

Fosfinové ligandy jsou tou částí chemie, která v poslední době doznává velikého růstu. Za posledních pár let se počet připravených ligandů znásobil a proto význam tohoto oboru i nadále roste. Hlavními poli, kde fosfinové ligandy nacházejí své uplatnění je organokovová a koordinační chemie, kde se jich využívá například k syntéze katalyzátorů. Hlavním důvodem jejich velké popularity je možnost provádět katalýzu v homogenní fázi. Další výhodou je možnost ovlivnění selektivity nebo reaktivity daného katalyzátoru, a tím pádem i přesněji cílit katalyzátory ve výrobcích. Samotné ovlivňování vlastností ligandů se provádí buď stericky nebo elektronově. Typické uspořádání pro fosfinové ligandy je PR_3 . Jedná se o takovou skupinu sloučenin, u které je jako u jedné z mála možno předpovídat, jak změna R ovlivní sterické i elektronové vlastnosti ligandu.⁵ Záměnou substituentů R lze například docílit elektronového ovlivnění při zachování prostorové náročnosti původního substituentu. Zároveň lze i nahradit substituent za jiný, který elektronové rozložení na ligandu neovlivní, ale bude stericky náročnější.⁵ I přes velké množství známých ligandů, jsou fosfinové ligandy jedněmi z nejhodnotnějších. Jsou ceněny především pro svou schopnost stabilizace atomů přechodných kovů v různých oxidačních stavech, a tím opět upravovat charakter celé sloučeniny. Těmito cestami lze docílit různé aktivity, stability, regioselektivity nebo například enantioselektivity u různých fosfinových ligandů.⁵ Především poslední zmíněná vlastnost má značný význam ve farmaceutickém průmyslu, neboť mnoho aktivních látek (API) je účinných pouze jako jeden nebo druhý enantiomer.

1.1.1. Sterické efekty

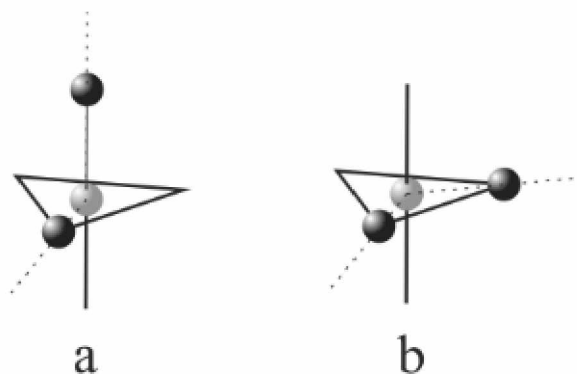
V předešlé kapitole bylo zmíněno, že vlastnosti ligandu lze upravovat sterickou náročností substituentu R. Jedná se o důležitou schopnost, díky které lze určit a především následně ovlivnit selektivitu a samotnou reaktivitu organokovových sloučenin. Aby bylo možno tuto vlastnost měřit a tím pádem i kvantifikovat, byl Chadwickem A. Tolmanem zaveden pojem tzv. Cone Angle θ , česky vrcholový úhel (**obrázek 1**). Tím bylo možno jasně definovat sterickou náročnost monodentálních ligandů typu PR_3 . Hodnoty získané měřením u různých typů substituentů mohou být následně tabelovány a mezi sebou porovnávány. Na základě takto získaných hodnot je predikce chování sloučenin mnohem přesnější. Pro demonstraci je potřeba celá molekula včetně atomu přechodného kovu (M), který je umístěn ve vrcholu imaginárního kužele. Od tohoto atomu přechodného kovu je vazba k atomu fosforu od něho další 3 vazby k substituentům R, které jsou rozmístěny tak, aby zaujímaly co největší

část prostoru.⁵ Zároveň je délka vazby M-P určena jako 2,28 Å. Rozevření kužele je definováno tak, že strany kužele se musí přesně dotýkat nejkrajnějších Van der Waalsových sfér u nejvíce distancovaných substituentů na atomu fosforu.^[2] Reálné využití může být například při hydroformylaci, kdy se zvětšujícím se rozevřením roste i regiosektivita.^[3]



Obrázek 1: Demonstrace vrcholového úhlu (Tolmanova)

U bidentátních, chelatujících ligandů, se stanovuje, takzvaný bite angle, neboli chelatační úhel, který byl definován pracovní skupinou profesora Charlese P. Caseyho. Tento úhel je definován jako úhel na rozhraní P-M-P (**obrázek 2**).⁵ Například $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPH}_2$ je chelatujícím ligandem, o kterém je z rentgenových analýz již známo, že zaujímá uspořádání P-M-P v úhlu velmi blízkém 90° . Tato hodnota poukazuje na schopnost chelatovat vrcholové a ekvatoriální strany v trigonálně pyramidálním uspořádání (**obrázek 2a**). V případě většího chelatačního úhlu dochází k chelataci výlučně v ekvatoriální rovině (**obrázek 2 b**).^[4] Tyto hodnoty byly opět tabelovány a jsou hojně využívány.



Obrázek 2: Znázornění chelatačního úhlu; světle-atom kovu, tmavé-atomy fosforu

1.1.2. Elektronové efekty

Druhou zmíněnou možností jak ovlivnit vlastnosti fosfinových ligandů a následně i celých organokovových nebo koordinačních sloučenin je elektronové ovlivnění. Substituenty navázané na atomu fosforu disponují schopností snižovat nebo zvyšovat elektronovou hustotu na atomu fosforu a následně i na atomu přechodného kovu. Podle Lewisovy teorie kyselin a zásad, která tyto dvě entity rozděluje na základě donace nebo akceptace elektronového páru, je možné zavést pojem bazicity i u fosfinových ligandů. Díky tomu lze kvantifikovat hodnotu elektronového ovlivnění pomocí hodnot pKa. Již v roce 1937 bylo změřeno pKa šesti methyl substituovaných difenylfosfinů.^[5] Tímto bylo zjištěno, že sterický efekt nebyl tolik důležitý, jako efekt induktivní. Z měření také plynulo, že bazicita klesá v pořadí: $\text{Me}_3\text{P} > \text{Me}_2\text{PH} > \text{MePH}_2 > \text{PH}_3$. Z toho vyplývá, že bazicita, tedy schopnost darovat elektrony, se od terciárních, směrem k primárním fosfinům snižuje. Pro názornost jsou uvedeny hodnoty některých zástupců.^[5]

Terciární fosfin	$(\text{CH}_3)_3\text{P}$	$\text{pK}_a = 8,65$
Sekundární fosfin	$(\text{CH}_3)_2\text{P}$	$\text{pK}_a = 3,91$
Primární fosfin	$n\text{-C}_5\text{H}_{17}\text{PH}_2$	$\text{pK}_a = 0,43$
Fosfin	PH_3	$\text{pK}_a = -14$

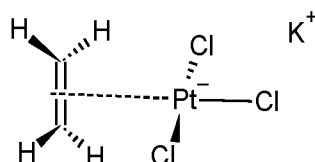
Dalším způsobem stanovení elektronové aktivity a efektů substituentů na atom fosforu a opět i na atom přechodného kovu, může být stanovení frekvencí charakteristických vibrací $\nu(\text{CO})$ karbonylové skupiny, která je součástí sloučeniny komplexu.^[6] Tato vlastnost je jasně měřitelná a čitelná a tím pádem i dostatečně přesná k charakterizaci. V počátcích byly měřeny frekvence v molekule $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$, kde L je ligand, u kterého se snažíme zjistit elektronový efekt. Z důvodu toxicity zmíněné sloučeniny, bylo měření postupem času realizováno na jiných komplexních sloučeninách, které obsahují ve své molekule karbonylovou skupinu. Jako příklad pro měření elektronového efektu u monodentátních ligandů lze uvést *trans*- $[\text{Rh}(\text{L})_2(\text{CO})\text{Cl}]$.^[2] Vztah mezi schopností darovat elektrony byl také popsán rovnicí:

$$\nu(\text{CO}) = 0,8798(V_{\min}) + 2098,8$$

Kde hodnota V_{\min} je v přímé úměře se schopností daného ligandu poskytovat elektrony a tím zvyšovat elektronovou hustotu. Korelace mezi V_{\min} a donací elektronů byla potvrzena nejprve porovnáním s hodnotami pKa daných ligandů. Lineární závislost mezi těmito dvěma hodnotami potvrdila použitelnost dané rovnice ke kvantifikaci.^[6]

1.2. Historie a vývoj

První přípravy organokovových sloučenin se dají datovat do 19. století, kdy došlo k přípravě například Zeiseho soli (trichloro-(η^2 -ethylen)platnatan(-2) draselný (**Obrázek 3**)⁵. Ta se dá považovat za jednu z prvních organokovových sloučenin, ale samotný syntetický význam, kdy se využije daná sloučenina ke snížení aktivační energie reakce, byl objeven až v polovině minulého století.^[8]



Obrázek 3: Struktura Zeiseho soli

Již v roce 1955 se podařilo Hornerovi připravit zwitterion v krystalické podobě z triethyl a trifenylfosfinu a ethylenmalononitrilu. V témže roce si zároveň všiml, že pokud nechá reagovat trifenylfosfin s akrylonitrilem ve vodném prostředí dojde k polymerizaci akrylonitrilu ve formě fosfonium hydroxidové soli. V roce 1963 se podařilo skupině Rauhuta a Curriera demonstrovat dimerizaci akrylátů za použití tributylfenylfosfinu.^[9] Tím byly jednoznačně prokázány katalytické vlastnosti organofosfinových sloučenin.

Za rok, kdy byly organokovové katalyzátory s atomem fosforu poprvé použity, se dá považovat rok 1954. V tomto roce, si nechala společnost Du Pont, patentovat postup polymerizace formaldehydu za použití koordinačních sloučenin stabilizovaných fosfinovými ligandy. V samotném patentu je pak skupina fosfinových katalyzátorů prezentována jako naprosto nová a její schopnosti v iniciaci polymerizací jsou pouze pravděpodobné.^[10] Již ale v této době byly odhadovány katalytické vlastnosti takových sloučenin. Ty byly zároveň v průběhu let nejen potvrzeny, ale staly se cílem zkoumání. Zatímco zpočátku se vědecké skupiny soustředily na syntézu nových katalyzátorů, postupem času se zájem přesunul k hledání takových reakcí, ve kterých mohou organokovové resp. fosfinové ligandy naplno využít svého potenciálu. Z tohoto průběhu se dá usuzovat na to, že tyto fáze se střídají, neboť v poslední době se opět začínají objevovat články týkající se syntéz a úprav již existujících katalyzátorů a vývoj reakcí je odsunován na druhou kolej. Dá se ale do budoucna předpokládat, že se po nějaké době priorita opět otočí ve prospěch reakcí. Proto je potřeba považovat oba směry za stejně významné.

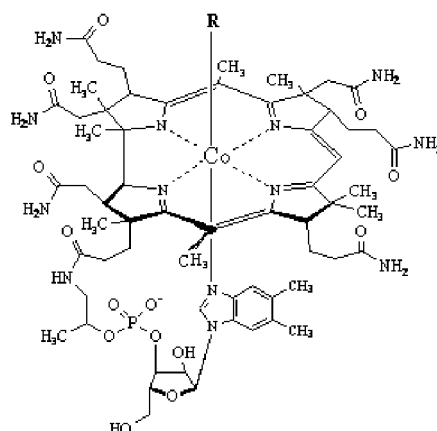
1.3. Farmaceutické syntézy

Farmaceutický průmysl je jedním z hlavních investorů do vývoje organokovových katalyzátorů. V poslední dekádě se zájem firem razantně proměnil a firmy začínají vyhledávat možnosti, jak se stát firmou s puncem tzv. zelené chemie. Aby byla firma takto vnímána, musí produkovat minimum odpadu a zároveň její výrobní procesy musí být co nejméně přírodně závadné. Toto vše je navíc podpořeno skutečností, že firmy samy chtějí vyrábět dané léčivo, resp. aktivní léčivou látku (API) s co největším výtěžkem, a tím zvýšit jeho dostupnost.^[11]

Aby bylo možno dosáhnout všech bodů zmíněných v předešlém odstavci, bylo ve velkém zavedeno používání katalyzátorů, které jsou mnohem selektivnější. Volbou byly organometalické katalyzátory, často s atomy přechodných kovů, které podmínku selektivity splňují. Jak již bylo představeno, dají se vlastnosti jednotlivých ligandů upravovat pomocí sterického nebo elektronového ovlivnění. Díky této schopnosti je možné „šít“ katalyzátory na míru daným reakcím a tím velmi selektivně zvyšovat výtěžky požadovaných reakcí, při produkci minimálního množství odpadních látek.

Zároveň je dobré si uvědomit, že mnoho farmaceutických substancí pochází z přírodních zdrojů, nebo jejich syntéza byla inspirována přírodními látkami. I v samotném lidském těle probíhá nesčetně procesů za přítomnosti organokovových sloučenin. Jako příklad může posloužit vitamin B₁₂, jinak známý také jako kobalamin (**Obrázek 4**).^[12] Proto lze usuzovat, že při syntéze jednoduchých, ale i složitějších látek v prostředí chemických laboratoří a výrob, se bez organometalických katalyzátorů neobejdeme.

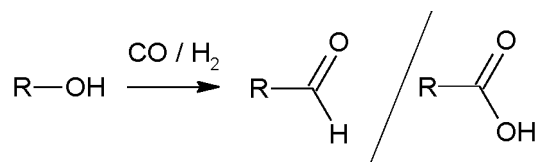
V následující kapitole bude představeno několik hlavních skupin reakcí, které se využívají ve farmaceutickém průmyslu a u každé z těchto kapitol, bude probráno i několik známých a významných syntéz, využívajících fosfinových ligandů.



Obrázek 4: Struktura kobalaminu

1.3.1. Karbonylace

Karbonylace je reakce, kdy reaguje molekula organické látky s molekulou oxidu uhelnatého (CO). Vzniká tak látka bohatší o -oxo skupinu. Takto může vznikat jeden z produktů, podle reakčních podmínek reakce (**Obrázek 5**).



Obrázek 5: Obecná rovnice karbonylace

Molekula oxidu uhelnatého nezapadá do ideologie zelené chemie, která byla popsána výše. I přesto je tato reakce nenahraditelným pomocníkem při syntéze agrochemických produktů, barviv a v neposlední řadě právě farmaceutických substancí. Díky využití fosfinových ligandů namísto jiných katalyzátorů může být dopad na životní prostředí alespoň z tohoto pohledu snížen a zároveň při jejich vysoké účinnosti sníženo samotné množství používaných katalyzátorů.^[8] Ze syntetického hlediska je reakce využitelná k budování uhlíkového skeletu, neboť karbonylací vzniká molekula o 1 uhlík delší. Velký růst zaznamenaly především reakce, kdy se nejedná čistě o karbonylaci, ale o karbonylaci v kombinaci s jinou reakcí, kdy se připraví cílená sloučenina v menším počtu kroků.^[13] Jako příklad lze uvést oxidativní karbonylaci, kdy se k oxidu dusnatému přidává i oxidovadlo a například molekula alkoholu. Díky této kombinaci vzniká přímo ester kyseliny a to v jednom syntetickém kroku. Záměnou reaktantů, které se reakce spolu s oxidem dusnatým účastní, lze upravit charakter vznikajícího produktu a lze tak připravit široké spektrum organických sloučenin.^[8] Zároveň se do této kategorie dají řadit takzvané couplingové reakce. V tomto případě C-C couplingové reakce. Toto téma bude podrobněji probráno v kapitole věnující se přímo couplingovým reakcím.

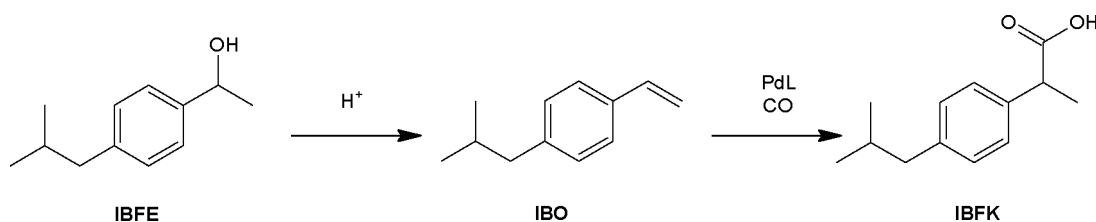
1.3.1.1. Hydrokarbonylace

1.3.1.1.1. Ibuprofen

Při syntéze ibuprofenu (2-(4-isobutylfenyl) propionová kyselina) je využíváno velké regioselektivity. Racemická směs ibuprofenu byla využívána jakožto antiflogistikum po dobu delší než 30 let. Po čase bylo zjištěno, že z obou enantiomerů je aktivní formou pouze S(+)-ibuprofen. R(-)-ibuprofen totiž přechází metabolickou cestou na aktivní S(+)-formu. Proto se započalo s hledáním syntéz pouze daného enantiomeru. V dnešní době se používání čistě

S(+)-ibuprofenu jeví jako metabolicky čistší cesta na rozdíl od používání racemického (RS)-ibuprofenu.^[14]

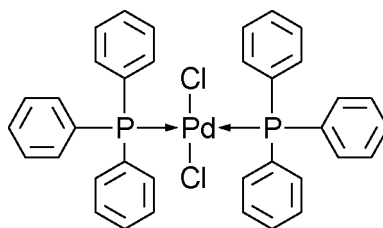
Samotná syntéza vychází z 1-(4-isobutylfenyl)-ethanolu (IBFE). U něho dochází k dehydrataci a vzniku olefinu (IBO). Následně probíhá karbonylace na dvojné vazbě za přítomnosti palladnatého katalyzátoru, kterého je součástí i fosfinový ligand PPh_3 , a vzniká námi požadovaný produkt derivátu propionové kyseliny (IBFK) (**obrázek 6**).



Obrázek 6: Reakční schéma syntézy derivátu IBFK

Díky použitému katalyzátoru bylo možno snížit tlak oxidu uhelnatého nutného k provedení reakce. Obecné zmírnění podmínek snižuje náklady a celkovou náročnost syntézy.

Reaktivní formou katalyzátoru je v tomto případě $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2\cdot\text{HCl}$. Samotnou stabilní formou je $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, bis(trifenylfosfin)palladium dichlorid (**obrázek 7**).^[15]



Obrázek 7: Struktura bis(trifenylfosfin)palladium dichloridu

Aktivní forma katalyzátoru je vytvořena in situ. Chlorid palladnatý (PdCl_2) je přidán společně s trifenylfosfinem (PPh_3) do míchané směsi výchozích látek, kde se nachází i kyselina chlorovodíková (HCl). Zároveň bylo zjištěno, že přítomnost PPh_3 je pro správný průběh reakce stěžejní. Bez přítomnosti PPh_3 docházelo primárně k dehydrataci. Další důležitou komponentou byla přítomnost HCl , která ve svém vodném roztoku poskytla nutnou dávku H_2O a zároveň se chovala jako donor protonů pro iniciaci dehydratace. Ideálním poměrem mezi PPh_3 a PdCl_2 jsou poměry mezi 2,2:1 a 4,4:1.^[15]

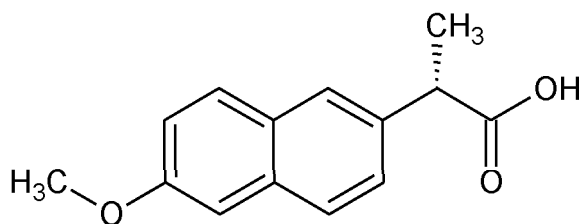
Přítomnost PPh_3 ligandu v katalytickém systému $\text{PdCl}_2\text{-PPh}_3\text{-HCl}$ má vliv na stabilizaci atomu paladia ve stavu, kdy je navázáno na další atomy, tudíž ve stavu molekuly a nikoliv ve stavu $\text{Pd}(0)$, nebo jako Pd částice. Trifenylfosfin má jakožto terciární fosfin vysokou bazicitu a proto jsou vazby elektronové bohaté a stabilní. Zároveň přítomnost chloridových aniontů

podněcuje atom paladia k existenci v bivalentní formě.^[15] Tolmanův úhel u fosfinové části PPh₃ je 145°, což pouze potvrzuje prostorovou náročnost a zároveň stabilizaci samotného katalytického komplexu natolik, že v průběhu reakce se několikrát i vyloučily krystalky katalyzátoru.^{[15], [16]}

1.3.1.2. Hydroalkoxykarbonylace

1.3.1.2.1. Naproxen

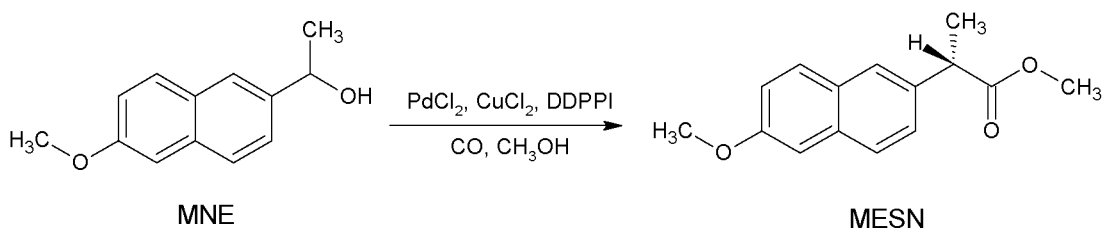
Jako další léčivo, u něhož se v syntetické cestě může využít katalyzátoru s fosfinovými ligandy je naproxen, (+)-6-methoxy-alfa-methyl-2-naftalenethanová kyselina (**obrázek 8**). Vzhledem k menší známosti struktury naproxenu je přiložena i jeho struktura. Naproxen je léčivo s antiflogistickými, antipyrotickými a analgetickými účinky. Tím se velmi podobá výše popsanému ibuprofenu.^[17] Zároveň stejně jako u ibuprofenu je i zde rozdílná účinnost enantiomerů v lidském těle. U naproxenu bylo při testech in vivo zjištěno, že (S)-(+)-naproxen je 27,5 krát účinnější než jeho (R)-isomer.^[18]



Obrázek 8: Struktura naproxenu

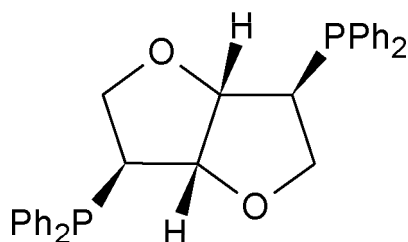
Při syntéze naproxenu byla snaha připravit enantioselektivně pouze (S)-naproxen ve formě jeho methyl esteru. Ten lze následně velmi jednoduše převést na čistou formu (S)-naproxenu přidáním kyseliny. Hlavním cílem skupiny bylo připravit molekulu (S)-naproxenu z komerčně dostupných chemikálií. Finální verze syntézy vychází z molekuly 1-(6-methoxy-2-naftyl)ethanolu. Ten splňuje požadavky na komerční dostupnost.^[19]

Při samotné reakci se nechá reagovat 1-(6-methoxy-2-naftyl)ethanol v methanolicím prostředí za přítomnosti PdCl₂, CuCl₂ a ligandu DDPPPI. Tato směs byla v autoklávu zahřívána pod tlakem oxidu uhelnatého (**obrázek 9**).^[19]



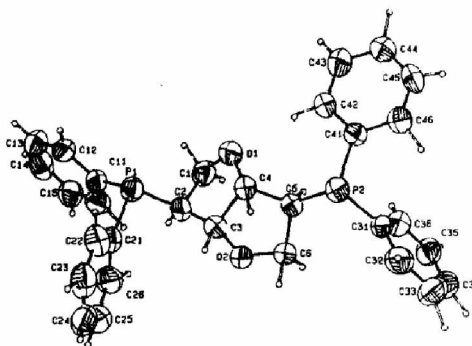
Obrázek 9: Reakční schéma syntézy MESN

Jako stereoselektivní katalyzátor byl použit (DDPPI).PdCl₂ (DDPPI = , 1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-bis(difenylfosfin)-L-itol) (**obrázek 10, 11**).^[19]



Obrázek 10: Struktura ligandu DDPPI

Tento katalyzátor je výrazně ovlivněn jak sterickými tak elektronovými vlastnostmi fosfinového ligandu. Velmi výrazným prvkem je celková rigidita molekuly DDPPI, která je nejlépe vidět na snímku z rentgenové analýzy (**obrázek 11**). Stericky náročné skupiny PPh₂ vystupují z jedné roviny molekuly a vzdálenost mezi atomy fosforu je 6,24 Å. Zároveň jsou těmito atomy fosforu obsazeny hned 2 ze 4 celkových chirálních center. Tyto vlastnosti propůjčují molekule DDPPI ideální vlastnosti pro asymetrickou syntézu. Celková aktivita katalyzátoru je obdobně jako v předešlém příkladu dána poměrem DDPPI: PdCl₂.^[19]

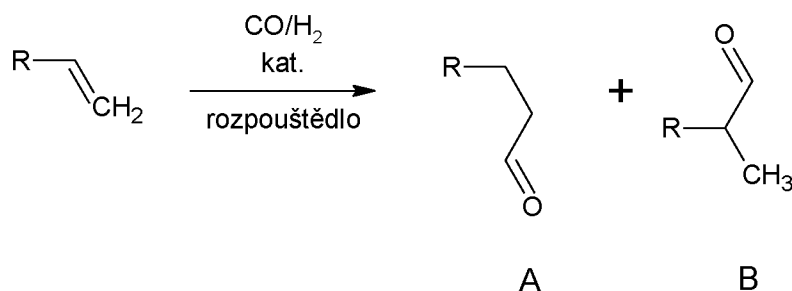


Obrázek 11: Prostorové uspořádání ligandu DdPPI

Přítomnost kokatalyzátoru chloridu měďnatého, CuCl₂, má pozitivní vliv na regio- a enantiosektivitu reakce.^[19]

1.3.2. Hydroformylace

Hydroformylací je označována reakce, při které vzniká z molekuly s dvojnou vazbou nová molekula, která má na původním místě dvojně vazby navázanou aldehydickou skupinu (**obrázek 12**).

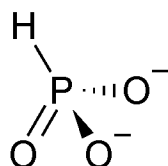


Obrázek 12: Obecná rovnice hydroformylace

Vzhledem k povaze a poloze dvojné vazby je možné, aby vznikal jak lineární (**obrázek 12 A**) tak i rozvětvený (**obrázek 12 B**) aldehyd, případně více rozvětvený. Tato reakce se stala nenahraditelným nástrojem v přípravě jak farmaceutik tak i v oblasti agrochemie a při přípravě důležitých intermediátů.^[20] I přesto, že hydroformylací se rozumí zavádění aldehydické skupiny, bývá velmi často využívána i při syntéze karboxylových kyselin nebo naopak alkoholů, kdy následným upravením reakčních podmínek obdržíme námi požadovaný produkt. V případě alkoholu redukční podmínky a v případě karboxylové kyseliny podmínky oxidační. Druhou vlastností, pro kterou je hydroformylace ceněna, je příprava produktu s řetězcem o jeden uhlík delším.

Jako katalyzátory se při hydroformylaci osvědčily především sloučeniny ruthenia. Jejich reaktivita byla o poznání vyšší než při využití jiných kovů a byly snadno převeditelné do praxe v homogenní katalýze. Dalšími kovem, který byl využíván v přípravě katalyzátorů je kobalt. Ten byl postupně nahrazován právě rutheniem. V poslední době kvůli vzrůstající ceně ruthenia a obecně jeho dostupnosti, se myšlenky opět vrací ke kovům jako je kobalt.^[21] Zároveň pokud je použití ruthenia z různých důvodů nenahraditelné, je možné takový katalyzátor nanést na nosič, který může být vyroben například z křemíku, a tím docílit lepší recyklovatelnosti.^[22]

Kromě fosfinových ligandů se ukázalo, že výtečnou aktivitou se vyznačují ligandy na bázi fosfitů (**obrázek 13**).^[23]

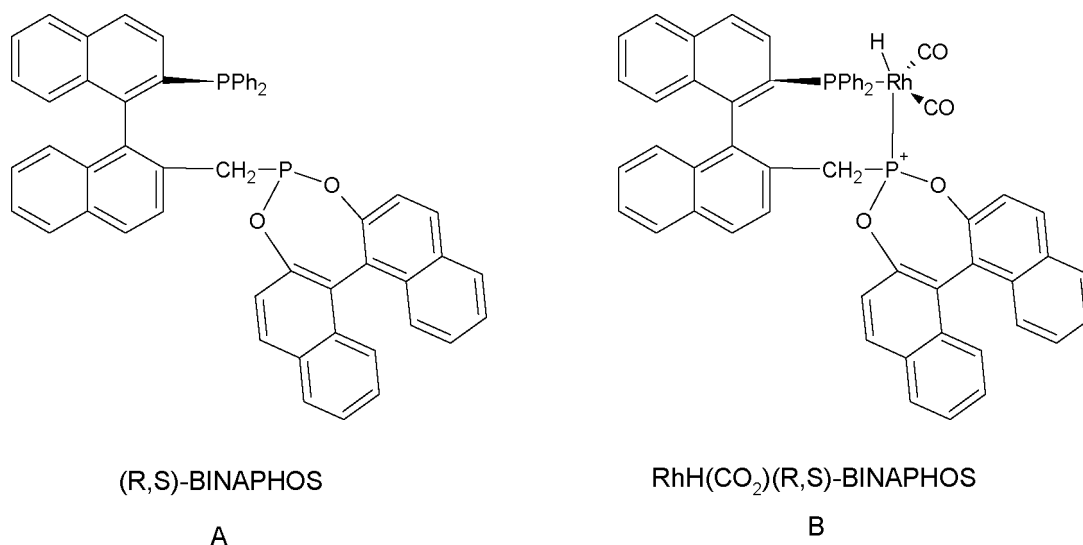


Obrázek 13: Obecný vzorec fosfitového aniontu

U několika reakcí bylo zjištěno, že fosfity mají mnohem větší katalytický potenciál a u několika reakcí dokonce fosfiny danou reakci ani katalyzovat nebyly schopny. Využití fosfitů je součástí mnoha patentů, které jsou patentovány i velkými firmami, které mají na

hydroformylačních reakcích založený průmysl.^[23] Jedním z důvodů rozdílné katalytické aktivity fosfinů a fosfitů je například jejich sterická náročnost. Zatímco u fosfinového katalyzátoru je na atom kovu navázáno 2 a více ligandů, u fosfitových analogů je díky velkému Tolmanovu úhlu možno navázat pouze jeden ligand. Pro porovnání například známý PPh_3 má hodnotu Tolmanova úhlu 145° , kdežto $\text{O=P(4-tBu-C}_6\text{H}_4)_3$ má Tolmanův úhel 170° .^{[8], [16]} Podle sterické náročnosti se dá určit, zdali daný katalyzátor bude poskytovat spíše rozvětvené nebo spíše lineární aldehydy. Obvykle se udává poměr L : B (z anglického linear:branched, čili lineární:rozvětvený produkt). Sekundárně se vznik lineárního či rozvětveného aldehydu dá ovlivnit termodynamicky pomocí teploty a tlaku CO.^[8]

Průlomovým objevem v odvětví hydroformylace byla kombinace fosfitových a fosfinových ligandů v jednom katalyzátoru. To dalo vzniknout velkému množství nových katalyzátorů, u nichž byly vlastnosti téměř ideální. Jedním z takových ligandů je ligand BINAPHOS, ((R)-2-difenylfosfino-1,1'-binaftalen-2'-yl (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diylfosfit (**obrázek 14 A**), a jeho rhodiový derivát (**obrázek 14 B**). Tyto systémy mají výborné schopnosti v asymetrických hydroformylacích, jak bylo potvrzeno reakcemi se styrenem.^[24]

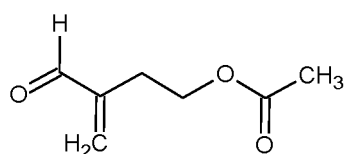


Obrázek 14: Strukturní vzorce BINAPHOS ligandů

1.3.2.1. Vitamin A

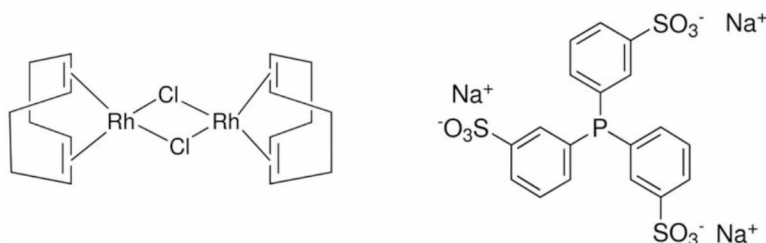
Vitamin A je spolu s ostatními vitaminy důležitou látkou nezbytnou pro správný chod organismu.^[25] Proto je jejich syntéza pro firmy ekonomicky zajímavá, a aby ekonomicky zajímavou zůstala, je potřeba tyto syntézy provádět s co nejvyššími výtěžky, nebo alespoň pod podmínkami nevyžadujícími drahé vybavení.^[26]

Při syntéze vitamínu A, je organometalického katalyzátoru využíváno k přípravě prekurzoru, ze kterého se následně syntetizuje samotný vitamin A (retinol). Chtěným intermediátem je 2-formyl-4-acetoxybutene, FAB (**obrázek 15**). Ten je součástí i syntetické cesty firmy Hoffmann-La Roche a stejná molekula, pouze obohacena o dvojnou vazbu, je využívána i ve firmě BASF. Proto se dá tento prekurzor pokládat za poměrně důležitý prvek v celkové syntéze vitamínu A.^[27]



Obrázek 15: Struktura FAB

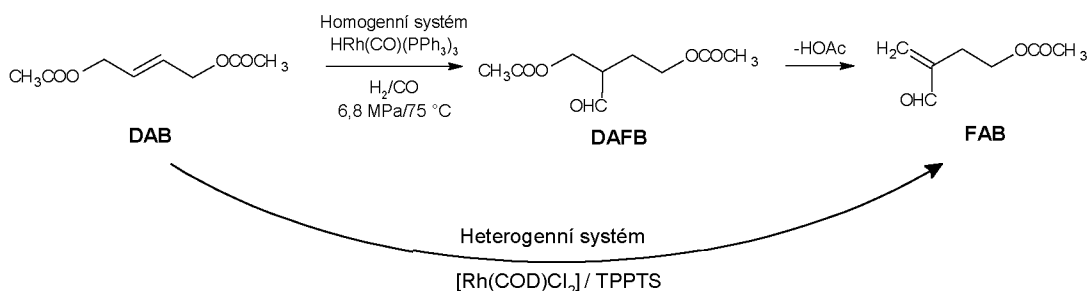
Příprava prekurzorů retinolu byla popsána a vypracována mnoha společnostmi, ale většina z nich požadovala buďto velmi vysoké tlaky potřebné k samotným hydroformylacím (desítky MPa), nebo byl použit katalyzátor v homogenní fázi, kde bylo velmi obtížné oddělit katalyzátor od produktu prekurzoru. Zároveň jsou vitamíny termicky nestabilní sloučeniny a tím pádem ani teplota nemůže být v procesu výroby příliš vysoká. Proto se skupina profesora Chaudhariho zaměřila na řešení výše zmíněných problémů. Jedním z řešení bylo použití katalyzátoru navázaného na nosiči. Využitím heterogenní katalýzy je zjednodušeno oddělování katalyzátoru od produktu a i případné čištění takového katalyzátoru je snazší. Konkrétně bylo využito struktur zeolitů, ale funkčnost katalyzátoru není omezena pouze na zeolity, ale na jakýkoli porézní nosič s kyselými vlastnostmi.^[26] Jako samotný katalyzátor byl použit komplex sestávající z TPPTS ligandu, neboli tri-(*m*-sulfofenyl)fosfinu (**obrázek 16 vpravo**), který kooordinuje atom rhodia, na kterém je navázaný skelet cyklooktadienu. Tento komplex byl připraven *in situ* z trisodné soli TPPTS společně s molekulou [Rh(COD)Cl]₂, chloro(1,5-cyklooktadien)rhodium dimeru (**obrázek 16 vlevo**).^[28]



Obrázek 16: Struktura molekuly [Rh(COD)Cl]₂ a ligandu TPPTS

Díky komplexu katalyzátoru bylo možné nahradit jinak dvoukrokovou syntézu prekurzoru, která se skládala z hydroformylace a následné deacetoxylace, pouze jedním krokem (**obrázek**

17). Zde z molekuly 1,4-diacetoxy-2-butenu (DAB) vzniká přímo molekula 2-formyl-4-acetoxybutenu (FAB), namísto syntézy s meziproduktem ve formě 1,4-diacetoxy-2-formylbutanu (DAFB).^[28]



Obrázek 17: Reakční schéma syntézy FAB

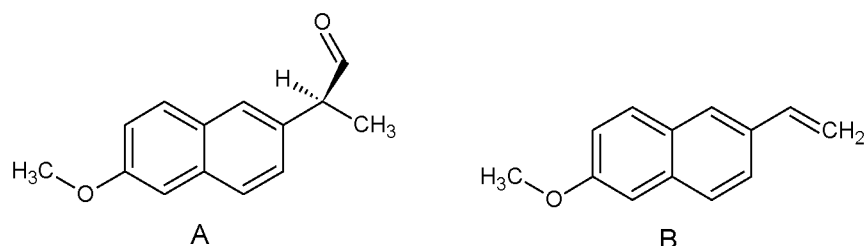
Hlavním důvodem použití tohoto katalytického komplexu byla již známá účinnost katalyzátorů obsahujících ligand TPPTS při hydroformylacích. Jeho ukotvení bylo proveditelné na skelet zeolitu a zároveň díky formě sodné soli byla zajištěna i snadná oddělitelnost do vodné fáze při absenci fyzických nosičů.^{[26], [28]} Obecně u fosfinových ligandů byla jejich aktivita u čistě trifenylofosfinových typů značně omezena. Reaktivita rostla s rostoucí prostorovou náročností a zároveň se substitucí na fenylovém skeletu. Zde je prostorová náročnost ligandů zesílena existencí sulfo- skupin v poloze para na fenylových jádrech. Sulfo- skupiny jsou silným akceptorem elektronů, který snižuje jejich koncentraci na atomu rhodia a tím se zvyšuje reaktivita takového katalyzátoru při hydroformylačních reakcích. Přitom je zachována stabilita takového komplexu, který v případě substituce fluorem namísto sulfo- skupiny, sice vykazoval vyšší aktivitu, ale jeho stabilita byla nízká.^[2]

V kinetické studii týkající se této přípravy se skupina zaměřila na ovlivnění procesu změnou tlaků a koncentrací katalyzátorů. Bylo provedeno i několik pokusů s různými fázemi, jako například provádění reakce v emulzi, které byly ale méně produktivní, než použití původních zeolitů.^[28] Tlak reakcí nepřekročil hodnotu 6,8 MPa, což je mnohonásobně nižší tlak, než při kterém provádí reakci konkurenční firmy.^{[26], [8]} Později bylo ověřeno, že takto použitý katalyzátor je možné 4x opakovaně použít a to bez poklesu aktivity katalyzátoru.^[28]

1.3.2.2. Naproxen

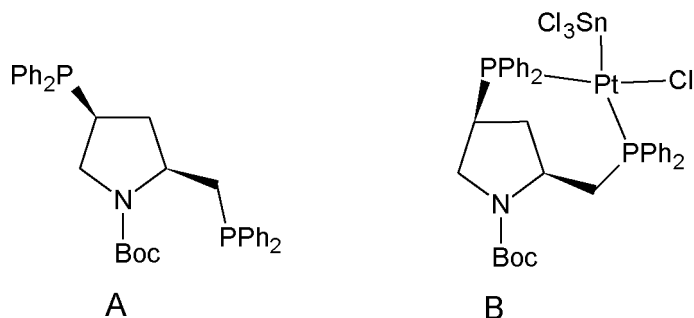
Naproxen, je další farmaceuticky významnou látkou, při jejíž syntéze může být využito hydroformylace. Jeho vlastnosti byly stručně zmíněny již v kapitole 1.3.1.2.1. Stejně jako u vitamínu A, je využito hydroformylace k přípravě prekurzoru, který je potřeba následně ještě podrobit dalším reakcím. Prekurzorem, který je k přípravě naproxenu potřeba je S(+)-2-(6-

methoxynaftalen-2-yl)propanal (**obrázek 18 A**). Výchozí látkou pro jeho syntézu je 2-ethenyl-6-methoxynaftalen (**obrázek 18 B**). Ten je následně oxidován a aldehydická skupina je převedena na karboxylovou. Tím vznikne molekula S(+)-naproxenu.^[29]



Obrázek 18: Struktura naproxenu a 2-ethenyl.6-methoxynaftalenu

U této hydroformylační reakce byl jako katalyzátor použit organokovový komplex s atomem platiny, jakožto reaktivním centrem. Ligand, kterým je atom platiny kooordinován je BPPM, (2S,4S)-N-(tert-butoxykarbonyl)-4-(difenylfosfino)-2-[(difenylfosfino)methyl]pyrrolidin (**obrázek 19 A**). Ten má ve své molekule hned dvě chirální centra a díky tomu reakci katalyzuje stereospecificky. Bylo několikrát dokázáno, že i přes možný pokles celkového výtěžku kvůli přidání BPPM ligandu k sloučenině kovu, vždy vzrostl enantiomerní přebytek a to výrazně.^{[29],[30]} Tento ligand reaguje in situ s dichloro(norbornadienem) platnatým a za přítomnosti chloridu cínnatého. Takto je připraven celý katalytický komplex (**obrázek 19 B**) in situ.^[29]

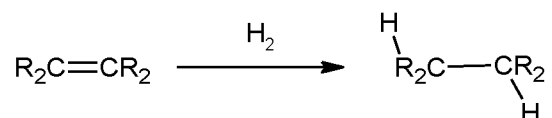


Obrázek 19: Struktury ligandu a katalytického komplexu

Na obou strukturách (**obrázek 19 A a B**) si můžeme všimnout, že vzdálenost atomu dusíku od obou atomů fosforu je stejná, a to konkrétně 2 uhlíky. Na atomu dusíku je navázána skupina tercbutyloxykarbonylu, která má elektronakceptorní vlastnosti. Uplatňuje se zde tak stejný princip, jaký byl využit i v kapitole 1.3.2.1. Zkráceně je principem aplikace elektronakceptorního substituentu na ligandu. Zároveň je důležité najít kompromis mezi schopnostmi odtahovat elektrony a výslednou stabilitou takového ligandu, potažmo komplexu, na vzduchu nebo při reakcích.^[2]

1.3.3. Hydrogenace

Hydrogenace, je reakce kdy se nechává reagovat molekula vodíku, H₂, společně se substrátem, který může atomy vodíku přijmout. Tím místem, které atomy vodíku přijme, je dvojná vazba, která může být jak mezi dvěma atomy uhlíku, tak i mezi uhlíkem a dusíkem nebo uhlíkem a kyslíkem (**obrázek 20**).



Obrázek 20: Obecné schéma hydrogenace

Hydrogenace byla a je hojně využívána právě k nasycení dvojných vazeb, kde klasickými podmínkami jsou vysoké tlaky popř. teploty.^[31] K provádění takových hydrogenací je nutné poměrně drahé vybavení, které dovoluje reakci při vysokých tlacích provést. Druhou problematikou hydrogenace je přítomnost vodíku, který je ve směsi se vzduchem výbušný. Proto je snaha o eliminování používání vodíku nebo alespoň o snížení potřebných tlaků a teplot. Tím se docílí úspor ze strany vybavení a zároveň se tím sníží i riziko při výrobních procesech způsobené vodíkem.^[32]

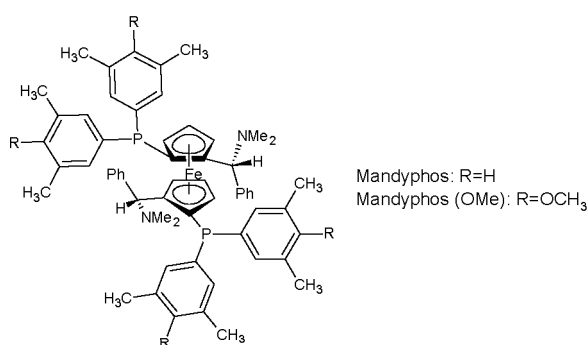
Problémem u klasické hydrogenace je také fakt, že díky vysokému tlaku vodíku je její selektivita minimální. Je-li, v molekule přítomna například i jiná funkční skupina, kterou je možno redukovat, bude při klasické hydrogenaci také redukována. Z tohoto důvodu byly zahájeny práce na selektivních katalyzátorech. Do té doby byly používány obecně vzácné kovy s velkým povrchem (porézní materiály).^[31] Speciální katalyzátory již disponovaly vyšší selektivitou a časem vznikaly i takové komplexy, které byly schopny katalyzovat reakci s až 98% enantiomerním přebytkem.^[33] Katalyzátory byly vyvíjeny se zaměřením na redukci, resp. hydrogenaci daného typu vazby (C=C, C=N, C=O), neboť každý z těchto typů má svá specifika a efektivita jednoho katalyzátoru nemusí být u všech těchto vazeb dostatečná. Jedním z důvodů může být elektronová hustota dané vazby nebo substituenty na jednom z atomů dvojně vazby.^[34] Jednotlivé postupy a preferované katalyzátory budou probrány odděleně v kapitolách týkajících se konkrétních vazeb.

Za zmínku ještě stojí pojem transferová hydrogenace. Jak bylo popsáno výše, je použití vodíku v průmyslu poměrně nechtěné, a proto se jako zdroj vodíku k redukci může použít jiná organická molekula, která vodíkem disponuje a poměrně snadno jej poskytne. Takovou molekulou může být například alkohol. Cílem poté bylo, zkonstruovat takový katalyzátor, který by měl schopnost atom vodíku například z alkoholu odebrat a následně ho předat substrátu,

který je cílem redukovat. Tato oblast organokovové katalýzy získává postupem času na své důležitosti. Její hlavní využití je při redukci vazby C=O a bude podrobněji probrána v kapitole 1.3.3.3. [8]. [32]

1.3.3.1. Redukce C=C

Redukce dvojně vazby C=C má velký syntetický význam. Jedná se o formaci jednoduché vazby mezi uhlíky, které jsou konkurenty reakce couplingové. U katalyzátorů redukujících dvojnou vazbou C=C, mají velký vliv elektronové vlastnosti ligandu. Pro příklad se mohou porovnat ferrocenové ligandy mandyphos a mandyphos(OMe) (**obrázek 21**). Oba ligandy se liší substituenty na aromatických jádrech.



Obrázek 21: Struktura ligandu Mandyphos a Mandyphos(OMe)

Vodík je u ligandu mandyphos(OMe) substituován methoxy skupinou. Díky volným elektronovým pářům je rezonancí zvýšená elektronová hustota na jádře. Přítomnost čtyř takto elektronově bohatých skupin, má schopnost ovlivnit i reaktivní centrum případného přechodného kovu. Toto ovlivnění má velký vliv na aktivitu takového komplexu. Při použití klasického mandyphos ligandu byl výtěžek po 16 hodinách reakce 15 %. Při použití mandyphos(OMe) byl výtěžek po 5,5 hodinách 97 %. [33]

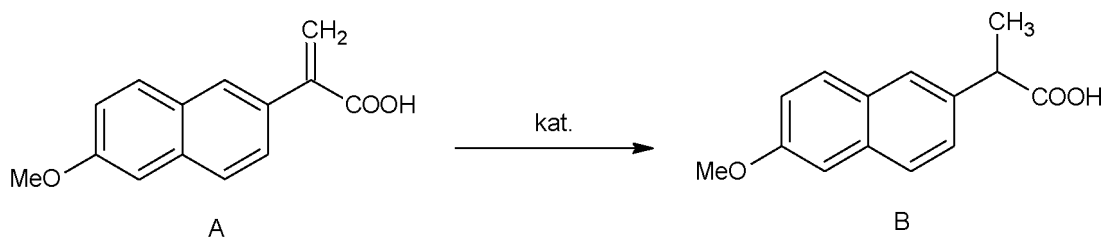
U redukcí dvojně vazby uhlík-uhlík nejde jen o složení ligandu a katalyzátorového komplexu, ale tyto reakce jsou citlivé i na strukturu redukované sloučeniny. Při chránění různých funkčních skupin, může při použití objemnější chránící skupiny dojít ke snížení enantioselektivity nebo reakce nemusí při dané koncentraci katalyzátoru probíhat vůbec. [35]

1.3.3.1.1. Naproxen

Molekulu naproxenu a její vlastnosti není již třeba blíže představovat. Naproxen se stal středem zájmu mnoha společností a nebylo tomu jinak ani při aplikaci hydrogenačních reakcí. Díky poměrně podrobně zpracované syntéze toho léčiva, je čím dál obtížnější takovou syntézu a její výtěžky stále zdokonalovat. Vzhledem k vysoké atraktivitě této API, je i zvýšení výtěžku

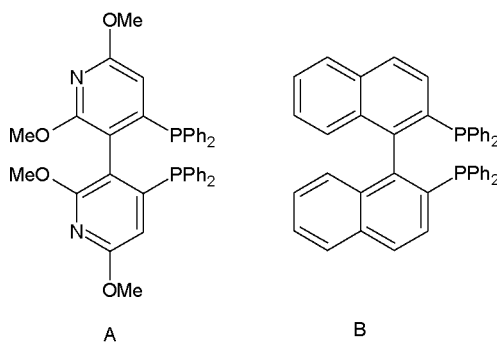
o jeden procentní bod dostatečná motivace pro firmu, aby takový katalyzátor vyvinula a začala ho používat.

V nedávné době byl vyvinut katalyzátor, kterým je možno s vysokým výtěžkem katalyzovat hydrogenaci 2-(6-methoxy-2-naftyl)propenové kyseliny (**obrázek 22 A**). Tímto jediným krokem je možné připravit přímo molekulu S(+)-naproxenu (**obrázek 22 B**) (viz kapitola 1.3.1.2.1).^[36]



Obrázek 22: Reakční schéma syntézy Naproxenu redukcí

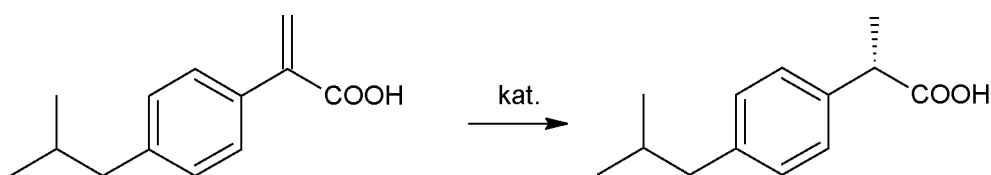
Jako katalyzátor byl použit nově připravený komplex acetylacetonátu ruthenatého stabilizovaného 2,2',6,6'-tetramethoxy-4,4'-bis(difenylfosfino)-3,3'-bipyridinem Ru(P-Phos)(acac)₂ (**obrázek 23 A**). Ligand P-Phos lze připravit ve dvou enantiomerních formách jako S-P-Phos a R-P-Phos. Tento katalyzátor byl porovnáván zároveň s katalyzátorem nesoucím ligand BINAP (**obrázek 23 B**). Ten má ve své molekule dvě naftylové struktury. Při použití tohoto katalyzátoru byl enantiomerní přebytek 94,8 %. Při použití katalyzátoru Ru(R-P-Phos)(acac)₂, byl enantiomerní přebytek 96,2%.^[36] Jedním z hlavních důvodů výtečné aktivity je chirální charakter ligandu P-Phos. Tímto charakterem disponuje i komplex Ru(BINAP), se kterým byl nový typ ligandu porovnáván. Zvýšená enantiomerní aktivita Ru(R-P-Phos) proto bude upravena především elektronovými efekty. Stejně jako v kapitole 1.3.3.1 při porovnávání ligandů mandyphos, je i zde reaktivita zvýšena přítomností elektrondonorních skupin. Na pyridinových jádrech jsou navázány celkem čtyři methoxy skupiny, které jsou schopny znatelně ovlivnit atom ruthenia a tím zvýšit reaktivitu komplexu.



Obrázek 23: Struktura ligandů P-Phos a BINAP

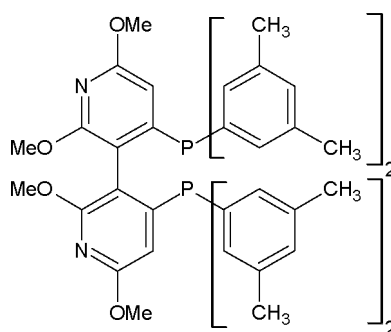
1.3.3.1.2. Ibuprofen

Ligandu P-Phos a analogického ligandu xyl-P-Phos bylo využito i při syntéze dalšího NSAID (Nonsteroidal anti-inflammatory drug; nesteroidní antiflogistikum) léčiva, kterým je S-Ibuprofen. Katalyzátorem redukce C=C je v tomto případě komplex ve formě $[\text{Ru}(\text{P-Phos})(\text{benzen})\text{Cl}]\text{Cl}$, respektive $[\text{Ru}(\text{xyl-P-Phos})(\text{benzen})\text{Cl}]\text{Cl}$. Jednokroková syntéza vychází z prekursoru 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny (**obrázek 24 A**), u které byla dvojná vazba C=C redukována s vysokým enantiomerním přebytkem. Výsledným produktem byl přímo ibuprofen ve své aktivní (S)-formě (**obrázek 24 B**).^[37]



Obrázek 24: Schéma syntézy (S)-Ibuprofenu redukcí

Xyl-P-Phos obsahuje na rozdíl od původního ligandu místo fenylových jader na atomu fosforu xylylové skupiny. Při aplikaci katalyzátorů obsahujících P-Phos a Xyl-P-Phos na redukcí (S)-2-methylbutenové kyseliny vykazoval komplex $[\text{Ru}(\text{Xyl-P-Phos})(\text{benzen})\text{Cl}]\text{Cl}$ vyšší účinnost a vyšší enantiomerní přebytek než ligand P-Phos (96 % vs. 97 %). Při provádění hydrogenace podle schématu na **obrázku 23** bylo zjištěno, že lepších výsledků je dosahováno s ligandem P-Phos. Ligand Xyl-P-Phos katalyzoval danou reakci s 89% enantiomerním přebytkem zatímco P-Phos s přebytkem 92%.^[37]



Obrázek 25: Struktura celého ligandu xyl-P-Phos

Hlavním důvodem zvýšené účinnosti $[\text{Ru}(\text{Xyl-P-Phos})(\text{benzen})\text{Cl}]\text{Cl}$ je zvýšení elektronové hustoty na atomu ruthenia přes atom fosforu. Samotný ligand P-Phos má díky methoxy skupinám zvýšenou elektronovu donaci směrem k atomu ruthenia. Tato donace probíhá přes více atomů. Nahrazení fenylů přímo na atomu fosforu tuto cestu výrazně zkrátí, neboť dochází k donaci i přímo z xylylových skupin. Xylyly mají na sobě navázané methylové

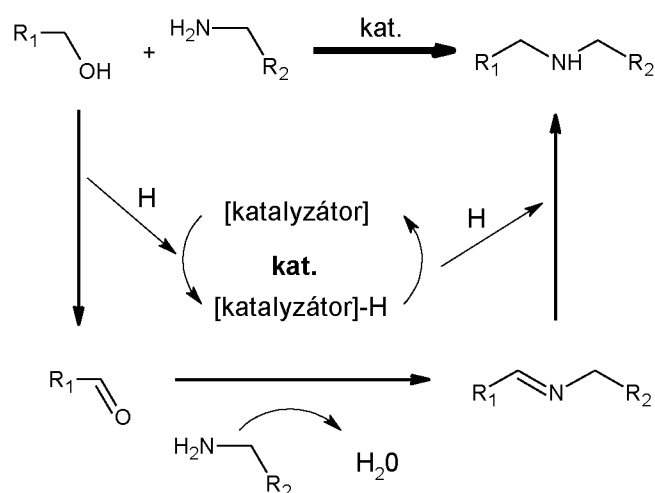
skupiny, které mají elektrondonorní efekt. Díky tomu byl Xyl-P-Phos schopen katalyzovat hydrogenaci méně náročných struktur lépe než P-Phos. Zároveň byla implementací methylových skupin zvýšena prostorová náročnost. Ta ale kvůli malé vzdálenosti xyllylu a atomu fosforu, potažmo atomu ruthenia, snižuje reaktivitu u hydrogenace složitějších struktur, jakou může být i prostorově náročnější ibuprofen. Ten se dokáže vměstnat do stísněnějšího prostoru kolem atomu ruthenia v menší míře.

I přesto, že katalyzátor $[\text{Ru}(\text{Xyl-P-Phos})(\text{benzen})\text{Cl}]\text{Cl}$ nedosahoval v samotné hydrogenaci 2-(4-isobutylfenyl)propenové kyseliny takových výsledků jako katalyzátor $[\text{Ru}(\text{P-Phos})(\text{benzen})\text{Cl}]\text{Cl}$, nelze tento katalyzátor chápat jako čistě horší. Při hydrogenaci jednodušší molekuly jakou byla 2-methylbutenová již disponoval vyšší účinností. Při výrobních procesech je praxí často syntéza začínající s jednoduššími prekurzory a právě u nich by se mohl ligand Xyl-P-Phos využívat s vysokými výtěžky. Zároveň je možné takový katalyzátor znovu použít v závěrečných krocích již složitějších molekul, bez výrazných ztrát. Přitom by nebylo nutné během výrobního procesu měnit typ katalyzátoru za jiný.^[37]

1.3.3.2. Redukce C=N

Redukce iminové vazby C=N není tak častá jako redukce dvojných vazeb C=C nebo C=O. Redukce iminové vazby představovala po dlouhou dobu výzvu pro organickou katalýzu. Jedním z důvodů je rigidita dvojně vazby, která se redukuje obtížněji v porovnání s C=O nebo C=C vazbami. O to obtížnější je asymetrická hydrogenace, kde kromě nutnosti redukovat příslušnou vazbu, je potřeba redukovat ji v určitém enantiomerním přebytku. Jak bylo již několikrát zmíněno je syntéza léčiv podmíněna přípravou konkrétních enantiomerů a metoda redukce iminových vazeb pomocí organometalických katalyzátorů nabídla řešení této problematiky.^[38] Spolu s tím přichází i nahrazování doposud používaných kovů jako je ruthenium a paladium kovy, které jsou dostupnější a vyhovují více ekologickým požadavkům na moderní výrobní procesy. Jedním z takových kovů je železo.^{[34], [41]} Dalším problémem je, že vznikající redukovaný produkt, amin, deaktivuje katalyzátor a tím snižuje výtěžky a ke konci reakce, kdy je koncentrace aminu vysoká, je aktivita katalyzátoru minimální. Řešením je aplikace elektronakceptorního substituentu na atomu dusíku, jakým je například tosylová skupina. Jejím zavedením je inhibiční vlastnost produktu na katalyzátor minimalizována.^[39] Při katalýze hydrogenace iminových vazeb byly použity i ferrocenové ligandy. Ty vykazovaly i při použití vysokých tlaků pouze průměrné výtěžky. Bylo ale zjištěno, že při substituci vodíku na dusíku elektrondonorním substituentem, je enantiomerní výtěžek až 99 %.^[40]

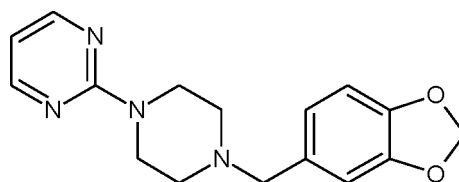
V poslední době rozšířenou metodou při hydrogenaci iminových vazeb je tzv. borrowing hydrogen strategy (BHS), česky strategie půjčeného vodíku, která je zobrazena na katalytickém schématu (**obrázek 26**). Jedná se o metodu podobnou transferové hydrogenaci, kdy se jako zdroj vodíku namísto molekuly H₂ používá alkohol. V první části si katalyzátor „vypůjčí“ atom vodíku a z alkoholu vzniká reaktivnější aldehyd. Ten reaguje s primárním aminem za vzniku iminu. V posledním kroku se vrací „vypůjčený“ vodík z katalyzátoru zpět na molekulu iminu a tím ho redukuje na amin. Důležitým prvkem této katalytické cesty je vedlejší produkt, kterým je voda. Ta nezatěžuje životní prostředí na rozdíl od jiných vedlejších produktů a tím dodržuje ideologii tzv. zelené chemie.^{[34], [41]}



Obrázek 24: Katalytické schéma "Strategie půjčeného vodíku" BHS

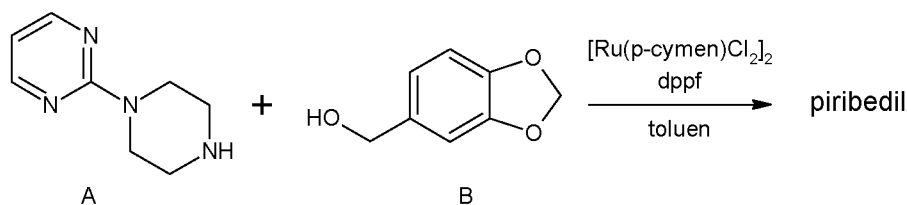
1.3.3.2.1. Piribedil

Piribedil (**obrázek 27**), je derivátem piperazinu a patří do skupiny antiparkinsonik. Je přímým agonistou dopaminu a má asi 20x vyšší afinitu k receptorům typu D2 než D3 a nulovou afinitu k receptorům D1. Vzhledem k tomu, že Parkinsonova choroba je jedním z nejčastějších neurodegenerativních onemocnění, mají léčiva pro potlačení příznaků této choroby značný odbyt. K léčbě se používá i léčiva L-Dopa (levodopa). Při několika studiích bylo dokázáno, že kombinace levodopy s piribedilem při léčbě parkinsonovy choroby vykazuje lepší výsledky než při použití léčiv samotných. Proto je piribedil významným zdrojem financí pro farmaceutické firmy.^{[41], [42]}



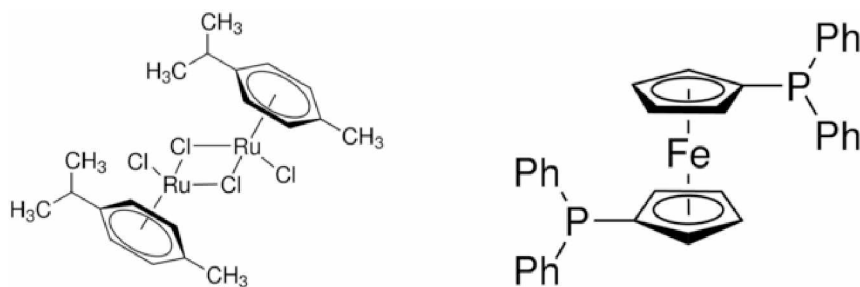
Obrázek 25: Struktura léčiva piribedilu

Syntéza, vychází z molekuly 1-(2-pirimidil)piperazinu (**obrázek 28 A**) a piperonyl alkoholu (**obrázek 28 B**). Tyto dvě molekuly se v jednom kroku spojí v molekulu piribedilu. Dochází zde ke vzniku terciárního aminu z alkoholu a sekundárního aminu. Jedná se tedy o BHS metodu, kde se použitý katalyzátor chová jako dočasný akceptor pro vodík, který následně vrací zpět molekule a redukuje imin na výsledný amin. Reakce byla prováděna s molekulovými sítí a v toluenu. Výtěžek reakce byl 84 %.^[43]



Obrázek 26: Syntéza piribedilu

Použitým katalyzátorem v této reakci je ruthenatý komplex $[\text{Ru}(\text{dppf})(\text{p-cymen})\text{Cl}_2]$ (**obrázek 29**).^[43]



Obrázek 27: Struktury $[\text{Ru}(\text{p-cymen})\text{Cl}_2]_2$ a ligandu dppf

Tento katalyzátorový komplex má vysokou prostorovou náročnost. Z jedné strany je vázána struktura p-cymenu, která je η^6 -vazbou vázána k atomu ruthenia. Z druhé strany je atom ruthenia chráněn poměrně rigidní strukturou ferrocenu, a z dalších rovin je ještě chráněn fenylovými jádry, které jsou orientovány v různých osách do prostoru kolem atomů fosforu. Díky tomu je katalyzátor stabilní. Použití dppf ligandu bylo také z důvodů již známé aktivity a stability při hydrogenacích BHS metodou primárních aminů.^[43]

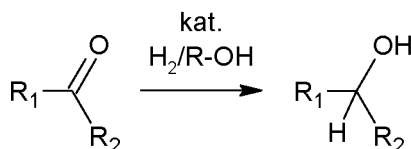
Jednou z hlavních předností použitého ligandu dppf je schopnost zaujímat různé postavení, neboť fenylová jádra jsou flexibilní na atomech fosforu. Ligand je tak chopen

zaujmout různé hodnoty chelatačního úhlu, nejčastěji však hodnotu kolem 96°. Tím je umožněna asymetrická katalýza, kdy se jádra v prostoru nasměrují podle potřeb. To zdali bude syntetizován enantiomer R nebo S se dá upravit chiralitou zbylé části komplexu. V případě piribedilu však nebyl požadován konkrétní enantiomer a nebyl tak kladen důraz na chiralitu struktury vázané na atom ruthenia. Elektronová hustota je v případě hydrogenace C=N vazby složitou proměnou a je potřeba najít ideální kombinaci jak prostorové náročnosti, tak i elektronové donace resp. akceptace ze strany ligandu. Ligand dppf disponuje silnějším donorním efektem, než by bylo v ideálním případě nutné, ale výsledky konverzí jeho komplexů přesto vykazují výborné hodnoty s dobrými enantiomerními přebytky.^[44]

U přípravy léčiva piribedil bylo vyzkoušeno i použití katalyzátorů na bázi železa. Tím je vyhověno ekologickým požadavkům a je tím redukována i cena výsledného katalyzátoru. Zároveň může být použité i rozpouštědlo, které není tolik náročné na recyklaci nebo likvidaci. Výtěžky u reakcí katalyzovaných komplexy železa byly ale nízké a to kolem 54 %.^[41]

1.3.3.3. Redukce C=O

Redukce dvojné vazby C=O je jedním z nejtýpčtějších příkladů redukce (**obrázek 30**). Redukování keto skupiny na hydroxy skupinu se využívá k přípravě velkého množství alkoholů jak v laboratorním měřítku, tak i ve výrobních procesech.



Obrázek 28: Obecné schéma redukce vazby C=O

Stejně jako u hydrogenací ostatních typů vazeb byl zaznamenán trend přechodu od používání vodíku H₂ k používání jiných zdrojů vodíkových atomů. To vedlo k rozvoji celého oboru hydrogenace, který se jmenuje transferová hydrogenace (TH), respektive asymetrická transferová hydrogenace (ATH). Existují dva typy TH podle toho, jakou cestou se vodík ze substrátu na redukovanou molekulu předává.^[8]

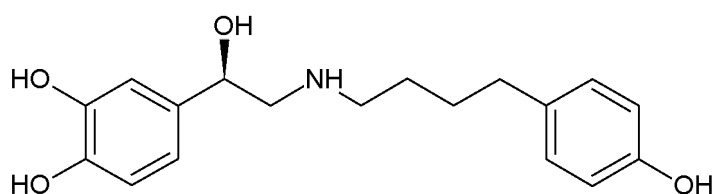
První cestou je transferová hydrogenace probíhající intramolekulárně, v tzv. vnitřním prostoru (inner-sphere TH). V tomto případě dochází k přímému navázání substrátu poskytujícího vodík na atom kovu katalyzátoru. Následně je přesunut atom vodíku ze substrátu na atom kovu katalyzátoru a poté je tento vodík předán redukované molekule. Redukovaná molekula v průběhu redukce nahradí substrát poskytující vodík na atomu kovu. Intramolekulární TH může zároveň probíhat buď mono-hydridovou nebo di-hydridovou cestou.

U monohydridové cesty je ze substrátu poskytujícího vodík přenesen pouze α -vodík na atom kovu. U di-hydridové cesty je přenesen jak α -vodík, tak i vodík z hydroxy skupiny.^[8]

Druhou možností je transferová hydrogenace probíhající extramolekulárně, v tzv. vnějším prostoru (outer-sphere TH). Při extramolekulární TH není na kov katalyzátoru navázán substrát poskytující vodík přímo. Nejprve je vytvořena pomocí báze nenasyčená molekula katalyzátoru, která přijme vodíky od substrátu. V dalším kroku se přiblíží molekula látky, která má být redukována a ta přijme vodíky od katalyzátorového komplexu. Během celého procesu prakticky nedojde k navázání substrátu ani molekuly na komplex katalyzátoru kovalentní pevnou vazbou.^[8] Později bylo zjištěno, že přidání báze do reakční směsi obecně zvyšuje výtěžky reakcí a dovoluje použití mírných reakčních podmínek při transferových hydrogenacích.^[45]

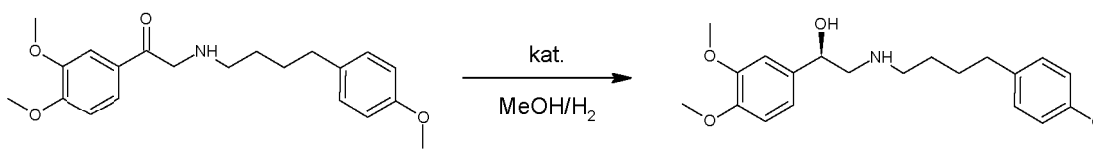
1.3.3.3.1.1. Arbutamin

Arbutamin (**obrázek 31**) je nově vyvinutý syntetický katecholamin, který byl vyvinut k diagnostickým potřebám moderní kardiologie. Arbutamin je beta-adrenoreceptorový agonista, který je schopný na krátký čas zvýšit tepovou frekvenci i krevní tlak. Jeho využití je v zátěžové echokardiografii, kdy právě schopnost měnit tepovou frekvenci ve stanovených intervalech je klíčová. Pomocí této metody je možné detekovat myokardiální ischemii. Zatím nejpoužívanější látkou v zátěžové echokardiografii je dobutamin, který má na rozdíl od arbutaminu horší vlastnosti, a postupně se od jeho použití upouští.^{[47], [48]}



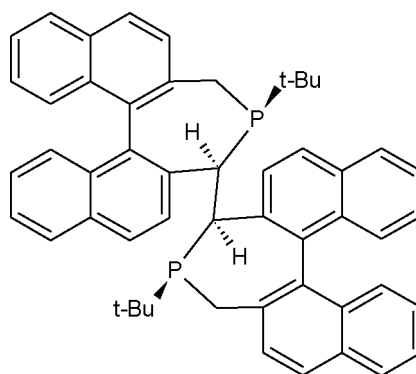
Obrázek 29: Struktura arbutaminu

Při syntéze, kdy byly aplikovány různé katalyzátory na bázi fosfinových ligandů, byl důležitý předposlední krok celkové syntézy (-)-Arbutaminu (**obrázek 32**). V předposledním kroku reaguje molekula keto-sloučeniny, v jejíž molekule je ketonická skupina redukována na hydroxy skupinu ve specifickém R-uspořádání, které je pro správnou účinnost arbutaminu klíčové. Reakce byla prováděna v methanolickém prostředí pod tlakem vodíku a za přítomnosti katalyzátoru.^[49]



Obrázek 30: Předposlední krok syntézy arbutaminu

Jako katalyzátor byly vyzkoušeny různé komplexy, jejichž reaktivním centrem byl atom rhodia. Jako ligandy byly použity struktury, které jsou po dlouhou dobu pravidelně používány při hydrogenacích keto skupin. Hlavním ligandem, který prokázal výborné vlastnosti, byl binapin (**obrázek 33**). Ten formoval celý katalytický komplex $[\text{Rh}(\text{binapin})(\text{COD})]^+\text{BF}_4^-$. Dalšími použitými ligandy byly ligandy Me-DuPhos, Et-DuPhos a DuanPhos. U komplexů, které obsahovaly jiné kovy jako iridium nebo platinu, nebyla prokázána katalytická aktivita.^[49]



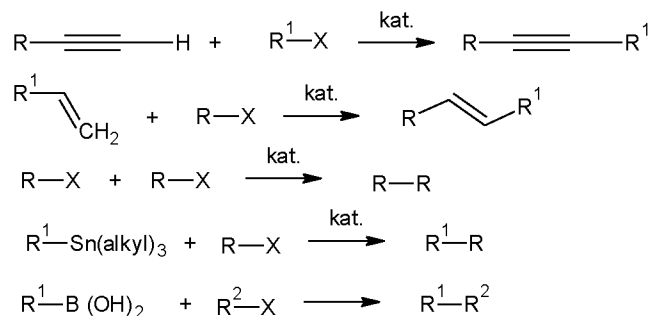
Obrázek 31: Struktura ligandu binapinu

Jedná se o strukturu vycházející z ligandu BINAP, který byl zmíněn v kapitole 1.3.3.1.1. Ten má ve své molekule dvě naftylové skupiny, které jsou v určitém enantiomerním uspořádání a umožňují asymetrickou hydrogenaci. V předchozích kapitolách týkajících se hydrogenace bylo několikrát zmíněno, že elektrondonorní ligandy jsou pro hydrogenaci stěžejní. Vzhledem ke vzdálenosti naftylových skupin od atomů fosforu a případného atomu ruthenia, nemají přílišný vliv na elektronové ovlivnění atomu kovu. V tomto případě hrají především chránící roli v prostoru a vytvářejí stericky náročný skelet zvyšující stabilitu. Elektronové ovlivnění u tohoto ligandu mají na starosti terc-butylové skupiny, které jsou navázány přímo na atomech fosforu. Z každé terc-butylové skupiny probíhá donace hned od tří methylových skupin. Tímto způsobem je elektronová hustota na atomu kovu zvýšena dostatečně na to, aby takový katalyzátor vykazoval nadprůměrnou katalytickou aktivitu při hydrogenacích reakcích.^[49]

1.3.4. C-C Coupling

U couplingových reakcí se obecně jedná o formaci vazby C-C. Prodlužování řetězce, nebo dokonce spojování složitějších struktur, je neocenitelným procesem v syntéze

organických molekul. Výchozími látkami mohou být organické sloučeniny s různými funkčními skupinami (**obrázek 34**).



Obrázek 32: Schéma s obecnými rovnicemi příkladů couplingových reakcí

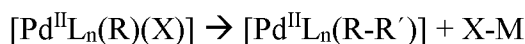
Při couplingových reakcích je velmi často reakčním centrem palladium. Jeho aktivita se osvědčila i v katalýze jiných typů reakcí a zde tomu není jinak. Pro zobecnění bude představen mechanismus právě palladnatých katalyzátorů. Obecný princip lze ale aplikovat i na katalyzátory s jinými kovy, i když se nemusí zcela shodovat. Pro představu však palladnaté katalyzátory naprosto dostačují.

Palladnaté katalyzátory katalyzují reakci ve třech základních krocích:

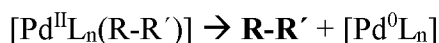
- Prvním krokem je oxidativní adice halogenidu R-X, kdy je na palladium navázán jak organický zbytek R tak i atom halogenu X a palladium přechází z oxidačního stavu 0 na oxidační stav č. II.



- Druhým krokem je tzv. transmetalace. V tomto kroku se přiblíží organokovový substrát M-R' a přenesou zbytek R' na atom palladia a zároveň vznikne nová vazba mezi halogenem X a kovem M z představeného substrátu. Podle toho o jaký kov M se jedná, se liší i názvy reakcí (např. M = B **Suzuki-Miyaura**)



- Třetím a posledním krokem je reduktivní eliminace, kdy nově vzniklý pár R-R' opouští katalytický komplex, který se zpětně redukuje (Pd II \rightarrow Pd 0)

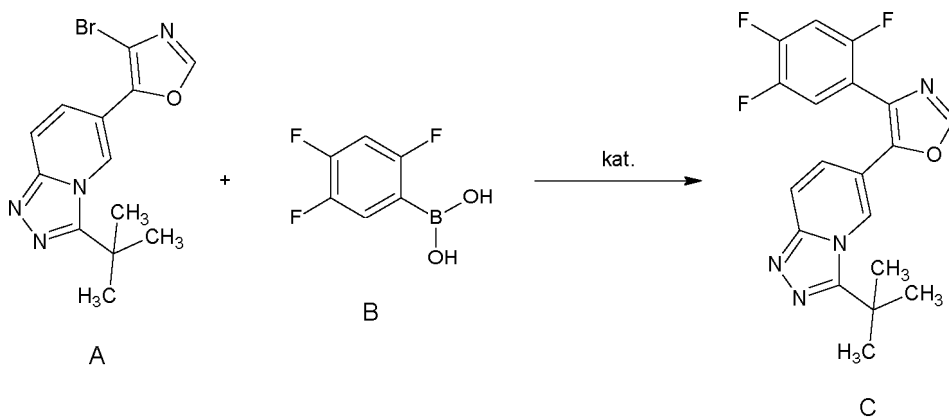


Couplingové reakce nachází v poslední době čím dál většího uplatnění v organické syntéze. Postupným vývojem lepších katalytických systémů, které jsou speciálně designovány pro couplingové reakce se tyto reakce uplatňují i ve velkých měřících farmaceutických výrobních závodech. Díky tomu mohly být nahrazeny mnoha-krokové syntézy jednoduššími. Trendem je zvyšování výtěžků a především zvyšování čistoty produktů. Nejedná se pouze o to obdržet produkt s minimem vedlejších produktů, ale i o absenci kovů v produktu. Právě na absenci zbytků katalyzátorů je kladen veliký důraz ve farmaceutické syntéze.^[8]

1.3.4.1. Suzuki-Miyaura

1.3.4.1.1. 4, 5 – disubstituovaný oxazol

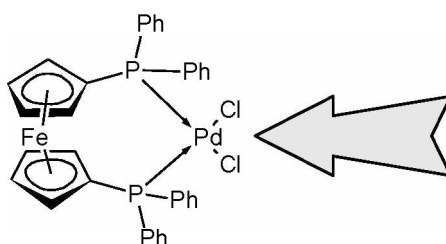
4,5-disubstituované oxazolové sloučeniny jsou již několik let zkoumány pro svou aktivitu v organismu. Jsou zkoumány pro své protizánětlivé a antiastmatické účinky. Jedním z nejdůležitějších účinků je pravděpodobná účinnost v léčbě rakoviny. Onkologická oblast je ve farmacii lákadlem pro mnoho firem a společnost Pfizer investuje do tohoto odvětví i pomocí výzkumu právě 4,5-disubstituovaných oxazolů. Konkrétní molekulou je 3-tercbutyl-6-(4-(2,4,5-trifluorofenyl)oxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin (**obrázek 35 C**). Tato sloučenina je syntetizována z derivátu 4-bromooxazolu s 2,4,5-trifluorboronovou kyselinou, která je již komerčně dostupná (**obrázek 35 B**).^[50]



Obrázek 33: Reakční schéma přípravy oxazolu

Při syntéze daného derivátu oxazolu se uplatnila v závěrečném kroku couplingová reakce. Jako katalyzátor byl použit komplex Pd(dppf)Cl₂. Jeho součástí je ligand dppf, který byl představen již v kapitole 1.3.3.2.1, kde byl využíván při syntéze léčiva piribedil. Ve zkratce se jedná o ferrocenový fosfinový ligand v jehož molekule jsou navázána čtyři fenylová jádra. Zároveň se často uplatňuje při syntéze palladnatých katalyzátorů, které jsou typické právě pro couplingové reakce.^[50]

Daný ligand má vysokou prostorovou náročnost. Z pevné ferrocenové struktury vystupují do prostoru čtyři fenylová jádra, která zaujímají postavení v různých osách. Tato vlastnost zvyšuje stabilitu. Zároveň je v takovém katalyzátoru poměrně striktně určeno reaktivní místo, které je ze strany chloridových atomů lehce přístupné (**obrázek 36**). Využívá se také vysoké stereoselektivity, která je způsobena volným pohybem fenylových jader kolem atomu fosforu.^[50]



Obrázek 34: Molekula katalyzátoru $Pd(dppf)Cl_2$ a reakční místo

Použití katalyzátoru s ligandem dppf následně ulehčilo i oddělování zbytků katalyzátoru od reakční směsi. Katalyzátorový komplex, resp. ligand, byl velmi dobře rozpustný v organickém rozpouštědle, konkrétně toluenu. Cílová struktura oxazolu byla naopak rozpustná ve vodném prostředí, u kterého bylo navíc sníženo pH přidávkem kyseliny chlorovodíkové. To i potvrzuje budoucí biologickou dostupnost, pro kterou je rozpustnost ve vodném prostředí klíčová.^[50]

Pro zajímavost musela skupina řešit i odstranění palladia z produktu, neboť u léčiv, které se podávají lidem, jsou striktní normy na obsah cizích látek. Skupina odstranila palladium z produktu pomocí chelatace palladia s bazickým aminem a následně pomocí HPLC dočištěn na čistotu 99,74 %. Obsah palladia byl pouhých 9 ppm a u železa 8,85 ppm.^[50]

2. Cíle a záměry

Z literární rešerše vyplývá, že fosfinové ligandy jsou hojně využívány pro stabilizaci kovových center v katalytických komplexech vystupujících při farmaceutických syntézách. Pro jednotlivé farmaceutické výroby však není možné naleznout univerzální typ katalyzátoru, který by vykazoval dostatečnou aktivitu. Proto může být aktivita katalyzátorů zlepšena modifikací fosfinových ligandů. Tato modifikace spočívá ve dvou typech. První je úprava sterické náročnosti ligandu a druhou je elektronové ovlivnění. Sterické ovlivnění se provádí navázáním prostorově náročnějších substituentů na skelet fosfinového ligandu a je poměrně snadno měřitelné pomocí vrcholového úhlu. Elektronové ovlivnění charakteru ligandu se provádí navázáním substituentů, u kterých nehraje prim jejich prostorová náročnost, ale přítomnost elektronakceptorů nebo elektrondonorních skupin. Tyto skupiny následně ovlivní i přítomný atom kovu ve struktuře katalyzátoru.

Z literární rešerše zároveň vyplývá široké využití ligandu dppf a jeho derivátů. Tento ligand obsahuje redoxně aktivní atom železa, který je schopen ovlivnit redoxní vlastnosti reakčního centra v katalyzátoru. U ligandu dppf se však tento jev neprokázal a tato oblast ovlivnění redoxních vlastností pomocí interakce kov-kov v rámci fosfinových ligandů je málo probádaná.

Proto byla naším cílem syntéza ligandů obsahujících redoxně aktivní fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$. Tento fragment by měl umožnit donaci elektronů na centrální kov, ale díky prázdným d-orbitalům by měl elektrony od centrálního kovu přijímat. Tím by se měly ovlivnit redoxní vlastnosti katalyzátoru a aktivita tak v příhodných reakcích zvyšovat.

Vzhledem k tomu, že se naše skupina zabývá studiem fosfinových ligandů odvozených od C,N a N,C,N-chelátů a také neutrálních ligandů na bázi iminopyridinu, bylo našim cílem připravit analogické fosfinové C,N a N,C,N-chelující ligandy obsahující právě fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$ a neutrální N,N a N,N,N-chelující ligandy.

Cílem této bakalářské práce tedy je:

- 1) Příprava intermediátů syntézy ligandů obsahujících $\text{Cr}(\text{CO})_3$ skupinu.
- 2) Příprava navržených fosfinových C,N a N,C,N ligandů a také N,N a N,N,N ligandů obsahujících fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$.

3. Experimentální část

Popsané struktury byly připraveny metodou Schlenkových baněk za použití septa a kanyl. Jako ochranná atmosféra byl použit argon a to pro přípravu všech níže popsaných struktur.

3.1. Použité chemikálie

3.1.1. Rozpouštědla

Dibutylether:	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Tetrahydrofuran:	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Methanol:	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Ethanol:	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Benzen:	p.a., Lach-Ner, s.r.o., Neratovice sušen pomocí zařízení Pure Solv–Innovative Technology
Chloroform-d ₁ (CDCl ₃)	Sigma-Aldrich, 99,8 %
Benzen-d ₆ (C ₆ D ₆)	Sigma-Aldrich, 99,8 %

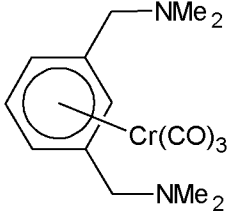
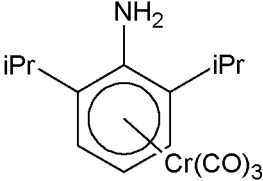
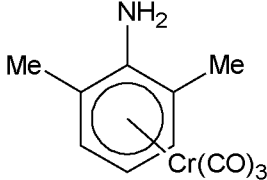
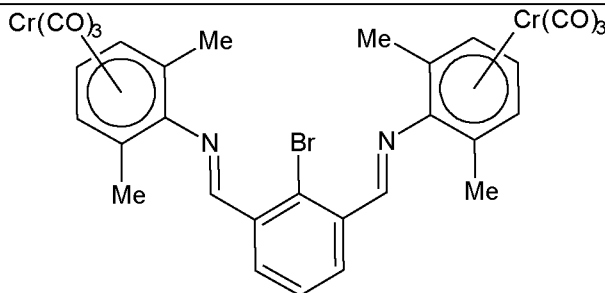
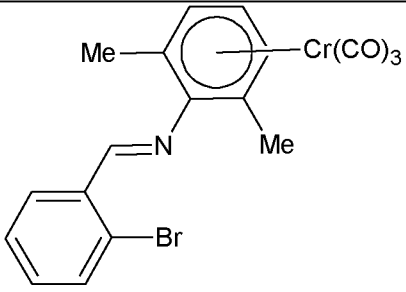
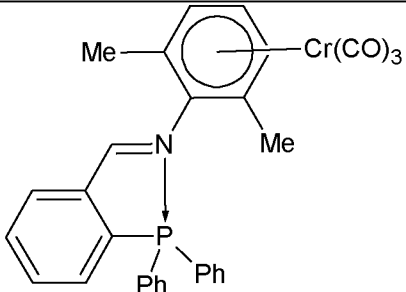
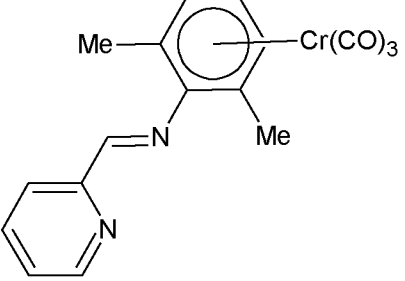
3.1.2. Výchozí sloučeniny

1,3-bis(dimethylaminomethyl)benzen	ze zásob katedry
Cr(CO) ₃ (CH ₃ CN) ₃	Sigma-Aldrich, 98 %
Cr(CO) ₆	Sigma-Aldrich, 98 %
2,6-dimethylanilin	Sigma-Aldrich, 99 %
2-brombenzaldehyd	Sigma-Aldrich, 98 %
2-formylpiridin	Sigma-Aldrich, 99 %
2-brombenzen-1,3-dikarbaldehyd	Sigma-Aldrich, 97 %
Ph ₂ PCI	Sigma-Aldrich, 96 %

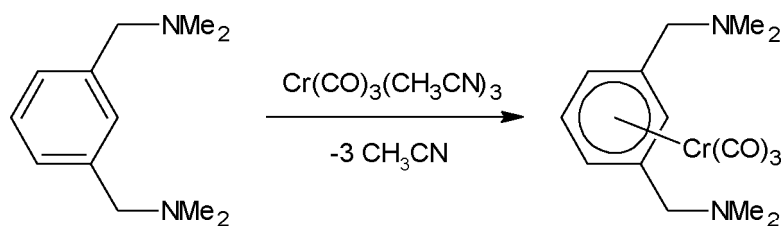
Připravené sloučeniny

V rámci této bakalářské práce byla připravena skupina následujících sloučenin.

Tabulka 1 – Připravené sloučeniny

 <p>$L^1 \cdot Cr(CO)_3$ (1)</p>	 <p>DippNH₂·Cr(CO)₃ (2)</p>
 <p>2,6-Me₂C₆H₃NH₂·Cr(CO)₃ (3)</p>	 <p>$L^2 \cdot Cr(CO)_3$ (4)</p>
 <p>$L^3 \cdot Cr(CO)_3$ (5)</p>	 <p>$L^3 PPh_2 \cdot Cr(CO)_3$ (6)</p>
 <p>$L^4 \cdot Cr(CO)_3$ (7)</p>	

3.1.3. Příprava sloučeniny $L^1 \cdot Cr(CO)_3$ (1)



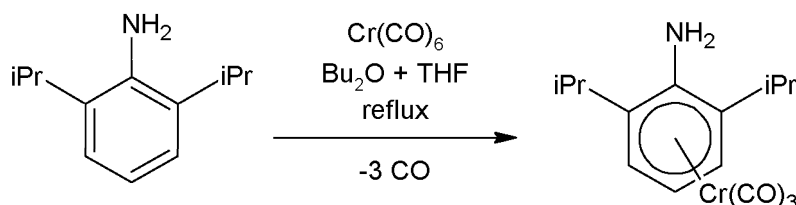
Pracovní postup:

Do Schlenkovy baňky byly naváženy $Cr(CO)_3(CH_3CN)_3$ (2,70 g, 10,4 mmol) a 1,3-bis(dimethylaminomethyl)benzen (2,00 g, 10,4 mmol), které byly rozpuštěny v 15 ml Bu_2O a 2 ml THF. Reakční směs byla 3x degazována. Následně byla reakční směs zahřívána k refluxu po dobu 24 h. Po této době byly všechny těkavé látky odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl extrahován 30ml hexanu a po odfiltrování nerozpustného materiálu byl hexanový filtrát za sníženého tlaku zakoncentrován. Krystalizací při $-20\text{ }^\circ\text{C}$ bylo získáno 2,15 g (63 %) žlutého krystalického materiálu charakterizovaného pomocí $^1\text{H NMR}$ spektroskopie jako sloučenina **1**.

Charakterizace:

Analytická data jsou v souladu s těmi publikovanými v literatuře.^[51]

3.1.4. Příprava sloučeniny $DippNH_2 \cdot Cr(CO)_3$ (2)



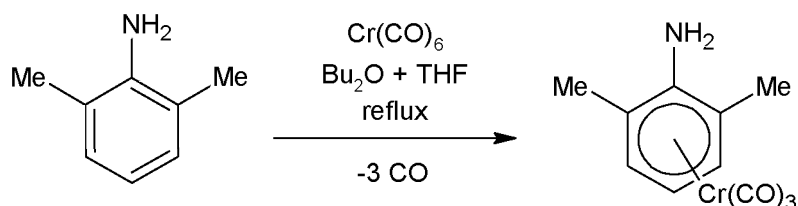
Pracovní postup:

Do Schlenkovy baňky byly naváženy $Cr(CO)_6$ (3 g, 13,6 mmol) a 2,6-diisopropylanilin (2,57 ml, 13,6 mmol), které byly rozpuštěny v 15 ml Bu_2O a 2 ml THF. Reakční směs byla 3x degazována. Následně byla reakční směs zahřívána k refluxu po dobu 24 h. Po této době byly všechny těkavé látky odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl extrahován 30ml Et_2O po odfiltrování nerozpustného materiálu byl Et_2O filtrát za sníženého tlaku odpařen a odparek promyt malým množstvím studeného hexanu. Bylo získáno 3,45 g (81 %) žlutého krystalického materiálu charakterizovaného pomocí $^1\text{H NMR}$ spektroskopie jako sloučenina **2**.

Charakterizace:

Analytická data jsou v souladu s těmi publikovanými v literatuře.^[52]

3.1.5. Příprava sloučeniny 2,6-Me₂C₆H₃NH₂·Cr(CO)₃ (**3**)



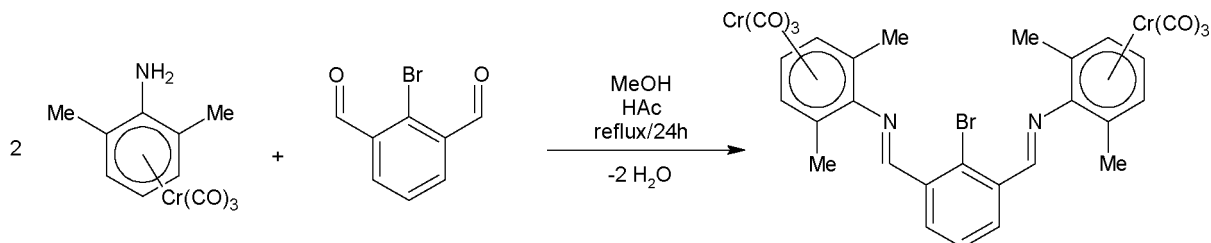
Pracovní postup:

Do Schlenkovy baňky byl navážen Cr(CO)_6 (3 g, 13,6 mmol) a 2,6-dimethylanilin (1,67 ml, 13,6 mmol). Bylo přidáno cca 15 ml Bu_2O a 2 ml THF. Tato suspenze byla 3x degazována. Následně byla reakční směs zahřívána k refluxu po dobu 24 h. Po této době byly všechny těkavé látky odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl extrahován 30ml Et_2O po odfiltrování nerozpustného materiálu byl Et_2O filtrát za sníženého tlaku odpařen a odparek promyt malým množstvím studeného hexanu. Bylo získáno 2,51 g (72 %) žlutého krystalického materiálu charakterizovaného pomocí ^1H NMR spektroskopie jako sloučenina **3**.

Charakterizace:

Analytická data jsou v souladu s těmi publikovanými v literatuře.^[52]

3.1.6. Příprava sloučeniny L²·Cr(CO)₃ (**4**)



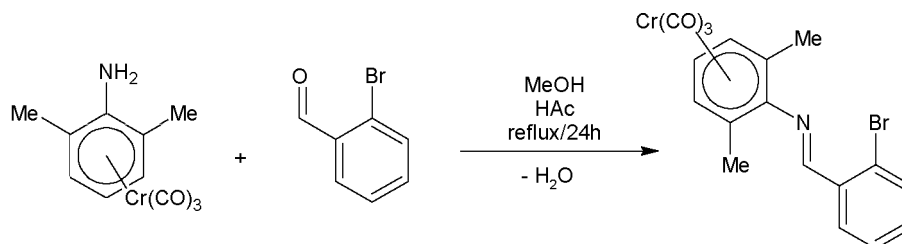
Pracovní postup:

Do Schlenkovy baňky byla navážena sloučenina **3** (1,83 g, 7,11 mmol), která byla rozpuštěna v methanolu (5 ml). Do tohoto roztoku byl přidán 2-bromobenzen-1,3-dikarbaldehyd (0,76 g, 3,56 mmol) a pár kapek kyseliny octové. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 h, kdy došlo k vysrážení oranžového práškovitého materiálu. Tento materiál byl odfiltrován promyt malým množstvím hexanu (5 ml) a následně dosušen za sníženého tlaku. Bylo získáno 2,46 g (87 %) žlutého práškovitého materiálu charakterizovaného pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie jako sloučenina **4**.

Charakterizace:

M = 691,40 g/mol. ^1H NMR (CDCl_3 , 500,13 MHz, 25 °C): δ (ppm) 2,07 (s, 12H, Me), 5,09 (bs, 4H, *m*-ArH(Cr)), 5,52 (bs, 2H, *p*-ArH(Cr)), 7,57 (bs, 1H, *p*-ArH), 8,30 (bs, 2H, *m*-ArH), 8,95 (s, 2H, CH=N). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125,72 MHz, 25 °C): δ (ppm) 17,6 (Me), 89,6, 93,8, 102,9 (Ar-C(Cr)), 128,4, 130,4, 132,8, 134,7 (Ar-C), 168,4 (CH=N), 211,5 (CO).

3.1.7. Příprava sloučeniny $\text{L}^3 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**5**)



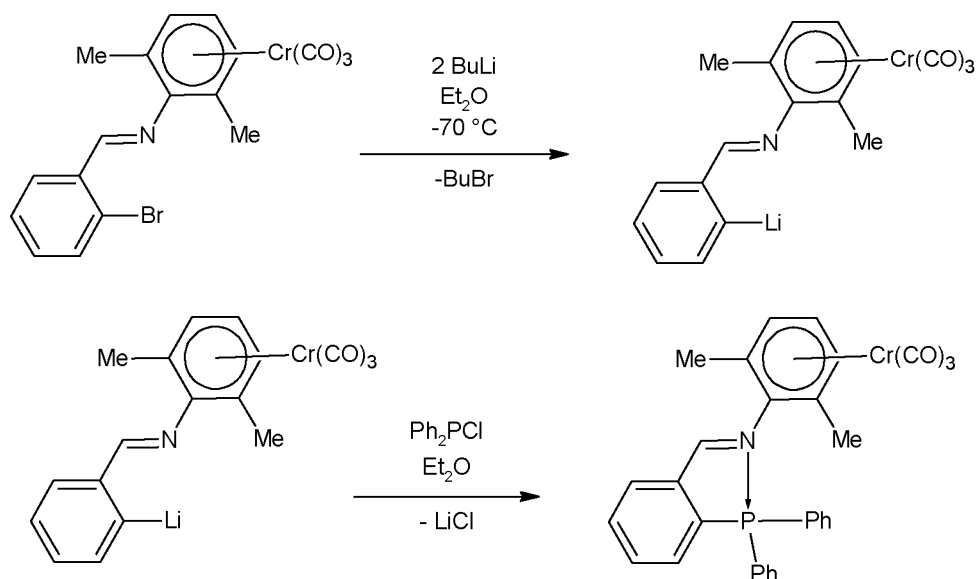
Pracovní postup:

Do Schlenkovy baňky byla navážena sloučenina **3** (300 mg, 1,17 mmol), která byla rozpuštěna v minimálním množství methanolu (3 ml). Do tohoto roztoku byl následně přidán 2-brombenzaldehyd (0,15 ml, 1,282 mmol = 10% nadbytek) a pár kapek kyseliny octové. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 h, kdy došlo k vysrážení oranžového práškovitého materiálu. Tento materiál byl odfiltrován promyt malým množstvím hexanu (5 ml) a následně dosušen za sníženého tlaku. Bylo získáno 0,30 g (61 %) oranžového práškovitého materiálu charakterizovaného pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie jako sloučenina **5**.

Charakterizace:

M = 424,20 g/mol. ^1H NMR (C_6D_6 , 500,13 MHz, 25 °C): δ (ppm) 1,63 (s, 6H, Me), 4,24 (bs, 2H, *m*-ArH(Cr)), 4,68 (bs, 1H, *p*-ArH(Cr)), 6,69 (bs, 1H, ArH), 6,83 (bs, 1H, ArH), 7,17 (bs, 1H, ArH), 8,01 (bs, 1H, ArH), 8,93 (s, 1H, CH=N). ^{13}C NMR (C_6D_6 , 125,72 MHz, 25 °C): δ (ppm) 16,9 (Me), 89,3, 93,3, 102,7 (Ar-C(Cr)), 126,7, 129,1, 130,6, 133,3 (Ar-C), 168,4 (CH=N), 234,3 (CO).

3.1.8. Příprava sloučeniny $L^3PPh_2 \cdot Cr(CO)_3$ (6)



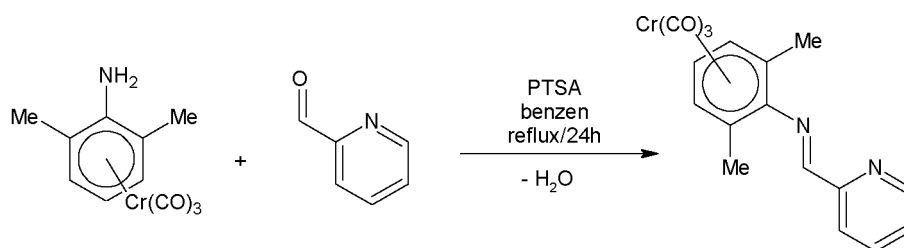
Pracovní postup:

Do Schlenkovy baňky byla navážena sloučenina **5** (174 mg, 0,41 mmol), která byla rozpuštěna v Et₂O (15 ml). Do tohoto roztoku bylo přidáno BuLi (0,5 ml, 0,82 mmol) při teplotě -70 °C. Reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu 1,5 h. Vzniklý organolithný derivát byl následně přidán do roztoku Ph₂PPh (0,075 ml, 0,41 mmol) předchladeného na teplotu -70 °C. Reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 3 h. Po této době byla rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku a odparek extrahován hexanem (20 ml). Po odfiltrování nerozpustného materiálu byl hexanový filtrát zakoncentrován za sníženého tlaku. Uchováním při teplotě -20 °C byl získán žlutý krystalický materiál (56 mg, 26 %) charakterizovaný pomocí ¹H a ³¹P NMR spektroskopie jako sloučenina **6**.

Charakterizace:

M = 529,48 g/mol. ¹H NMR (C₆D₆, 500,13 MHz, 25 °C): δ (ppm) 1,46 (s, 6H, Me), 4,16 (bs, 2H, *m*-ArH(Cr)), 4,60 (bs, 1H, *p*-ArH(Cr)), 7,01 (m, 2H, ArH), 7,30 (bs, 1H, ArH), 7,90 (bs, 1H, ArH), 9,05 (s, 1H, CH=N). ³¹P NMR (C₆D₆, 202,40 MHz, 25 °C): δ (ppm) -12,4.

3.1.9. Příprava sloučeniny $L^4 \cdot Cr(CO)_3$ (7)



Pracovní postup:

Do Schlenkovy baňky byla navážena sloučenina **3** (500 mg, 1,94 mmol), která byla rozpuštěna v benzenu (15 ml). Do tohoto roztoku byl přidán 2-formylpyridin (0,185 ml, 1,94 mmol) a katalytické množství *p*-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs byla zahřívána k refluxu po dobu 24 h. Výsledná směs byla odpařena a odparek rozpuštěn v toluenu. Extrakt byl zfiltrován a uchováním při -20 °C bylo získáno 0,05 g (7 %) žlutého krystalického materiálu charakterizovaného pomocí ¹H NMR spektroskopie jako sloučenina **7**.

Charakterizace:

M = 346,30 g/mol. ¹H NMR (C₆D₆, 500,13 MHz, 25 °C): δ (ppm) 1,72 (s, 6H, Me), 4,40 (bs, 2H, *m*-ArH(Cr)), 4,76 (bs, 1H, *p*-ArH(Cr)), 6,76 (bs, 1H, ArH), 7,15 (bs, 1H, ArH), 8,02 (bs, 1H, ArH), 8,53 (bs, 1H, ArH), 8,71 (s, 1H, CH=N).

4. Závěr a diskuze

V této práci byla vypracována rešerše popisující vývoj syntézy fosfinových ligandů a celých katalytických komplexů s atomem přechodného kovu. V rešerši bylo popsáno hned několik možných využití takových katalyzátorů v syntéze aktivních farmaceutických substancí. Zároveň byla u každého takového katalyzátoru popsána jeho struktura a odůvodněna jeho zvýšená nebo v některých případech i snížená aktivita. Z rešerše vyplývá, že elektronové ovlivnění ligandů a tím pádem také centrálního atomu kovu probíhá zejména organickými substituenty. Přítomností elektronakceptorního nebo naopak elektrondonorního substituentu lze aktivitu značně ovlivňovat. Nicméně, elektronové ovlivnění pomocí interakce kov-kov je méně probádanou oblastí. Z tohoto důvodu, byla cílem syntéza ligandů obsahujících $\text{Cr}(\text{CO})_3$ fragment, který by měl umožnit elektronové ovlivnění centrálního atomu kovu v katalyzátorech.

V rámci této práce byl dle literatury^[51] nejprve připraven N,C,N-chelatující ligand s η^6 -vázaným fragmentem $\text{Cr}(\text{CO})_3$ ($\text{L}^1 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**1**)). Pokusy o přípravu difenylfosfinového derivátu odvozeného od tohoto ligandu však selhaly. Klíčovým krokem syntézu takového difenylfosfinového derivátu by měla být příprava organolithného derivátu $\text{L}^1\text{Li} \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ a jeho následná reakce s Ph_2PCl . Nicméně bylo zjištěno, že ligand $\text{L}^1 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**1**) nepodléhá lithiaci pomocí *n*-BuLi, ani silnějšími lithiačními činidly jako je *t*-BuLi nebo diisopropylamid lithný (LDA). Možným důvodem této neochoty podléhat lithiační reakci je pravděpodobně, v souvislosti s η^6 -vázaným fragmentem $\text{Cr}(\text{CO})_3$, nízký kyselý charakter aromatického vodíku v pozici mezi dvěma aminomethylovými substituenty. Tento fakt je jednoznačně doložen chemickým posunem ($\delta = 4,65$ ppm) odpovídajícího protonu v ^1H NMR spektru sloučeniny $\text{L}^1 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**1**), který je oproti výchozímu ligandu L^1 posunut výrazně k vyšším polím.

Z tohoto důvodu se naše pozornost zaměřila na syntézu ligandů, které by obsahovaly v požadované pozici na centrálním aromatickém kruhu atom bromu. Takový systém by pak dovoľoval přípravu organolithných derivátů výměnou reakcí brom-lithium. Nejprve byly připraveny dva aniliny s η^6 -vázaným fragmentem $\text{Cr}(\text{CO})_3$ – $\text{DippNH}_2 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**2**) a $2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**3**). Tyto prekurzory byly následně použity v reakcích s 2-brombenzen-1,3-dikarbaldehydem a 2-brombenzaldehydem. Nicméně se ukázalo, že $\text{DippNH}_2 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**2**) je nereaktivní a neposkytuje odpovídající Schiffovy báze. Naproti tomu, použitím $2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**3**) byly získány N,C,N- a C,N-chelatující ligandy $\text{L}^2 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**4**) a $\text{L}^3 \cdot \text{Cr}(\text{CO})_3$ (**5**).

U připravených ligandů $L^2 \cdot Cr(CO)_3$ (**4**) a $L^3 \cdot Cr(CO)_3$ (**5**) byla následně studována jejich reaktivita s *n*-BuLi. Bylo zjištěno, že v případě N,C,N-chelatujícího ligandu $L^2 \cdot Cr(CO)_3$ (**4**) je místo určené k lithiaci již stericky silně bráněné a ke vzniku organolithného derivátu tak vůbec nedocházelo. Naopak reakcí C,N-chelatujícího ligandu $L^3 \cdot Cr(CO)_3$ (**5**) s dvěma ekvivalenty *n*-BuLi byl *in situ* získán odpovídající organolithný derivát $L^3Li \cdot Cr(CO)_3$, který reakcí s Ph_2PCl poskytl finální fosfinový ligand $L^3PPh_2 \cdot Cr(CO)_3$ (**6**).

Vedle toho byla snaha připravit neutrální iminopyridinový N,N-chelatující ligand obsahující $Cr(CO)_3$ fragment. Reakce $2,6-Me_2C_6H_3NH_2 \cdot Cr(CO)_3$ (**3**) s 2-formylpyridinem poskytla odpovídající ligand $L^4 \cdot Cr(CO)_3$ (**7**) pouze ve velmi malém výtěžku. Během reakce totiž pravděpodobně dochází přednostně ke koordinaci 2-formylpyridinu na atom chromu. Tato reakce pak konkuruje samotné Schiffově couplingu, což má za následek právě nízký výtěžek reakce. Z tohoto důvodu byl ligand $L^4 \cdot Cr(CO)_3$ (**7**) nevhodný pro další studium reaktivity.

Závěrem lze tedy konstatovat, že v rámci této bakalářské práce bylo připraveno několik nových ligandů obsahujících η^6 -vázaný fragment $Cr(CO)_3$. Zejména fosfinový ligand $L^3PPh_2 \cdot Cr(CO)_3$ (**6**) má potenciál k syntéze katalytických komplexů, které by mohly najít využití ve farmaceutickém průmyslu. Výhodou ligandu je možnost elektronového ovlivnění centrálního atomu kovu, které by mohlo vyústit ve velmi specifické katalytické vlastnosti.

5. Literatura

- [1] CRABTREE, H. Robert. Carbonyls, Phosphines and Substitution. In: The Organometallic Chemistry Of The Transition Metals [online]. New York: John Wiley & Sons Inc, 2014. s. 98.134. [cit. 29. 3. 2020]. ISBN 978-1-11813-807-6. Dostupné z: 10.1002/9781118788301
- [2] CLARKE, L. Matthew, FREW, J. R. Jamie. Ligand electronic effects in homogeneous catalysis using transition metal complexes of phosphine ligands. In: Ian J. S. Fairlamb, Jason M. Lynam. Organometallic Chemistry: Volume 35 [online]. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2009. s. 19-46. [cit. 28. 3. 2020]. ISBN 978-1-84755-103-0. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/B901541H>
- [3] PRUET, Roy L. Hydroformylation. In: F. G. A. Stone, Robert West. Advances in Organometallic chemistry: Volume 17 [online]. New York: Academic Press, 1979. s. 1-60 [cit. 31. 3. 2020]. ISBN 978-0-08058-018-0 Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/bookseries/advances-in-organometallic-chemistry/vol/17/suppl/C>
- [4] CASEY, P. Charles, WHITEKER, T. Gregory, MELVILLE, G. Margaret, PETROVICH, M. Lori, GAVNEY, A. James Jr., POWELL, R. Douglas. Diphosphines with Natural Bite Angles near 120° Increase Selectivity for n-Aldehyde Formation in Rhodium-Catalyzed Hydroformylation. *Journal of American Chemical Society*, **1992**, 114, 5535-5543.
- [5] HENDERSON, W. A. Jr., STREULI, C. A. The Basicity of Phosphines. *Journal of American Chemical Society*, **1960**, 82 (22), 5791-5794.
- [6] SURESH, C. H., KOGA, Nobuaki. Quantifying the Electronic Effect of Substituted Phosphine Ligands via Molecular Electrostatic Potential. *Inorganic Chemistry*, **2002**, 41, 1573-1578.
- [7] Zeise's salt. Chemspider.com* [online]. Cambridge (United Kingdom): Royal Society of Chemistry, ©2020. Last Updated 17. 2. 2020 [cit. 17. 3. 2020]. Dostupné z: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21241825.html>
- [8] PEREIRA, M. M., CALVETE, M. J. F. Sustainable Synthesis of Pharmaceuticals: Using Transition Metal Complexes as Catalysts [online]. Cambridge: Royal Society of Chemistry. [cit. 17. 3. 2020]. ISBN 978-1-78801-065-8. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=SEpTDwAAQBAJ&pg=PA41&lpg=PA41&dq=Suitable+synthesis+of+pharmaceuticals+using+transition+metal+complexes&source=bl&ots=IDtFZzBb2l&sig=ACfU3U0eb_wUfiUH4TW_utWrBSmcKAcxpw&hl=cs&sa=X&ved

=2ahUKEwix7Mu5s6HoAhVhMewKHYU6AKcQ6AEwEnoECAsQAQ#v=onepage&q=Suitable%20synthesis%20of%20pharmaceuticals%20using%20transition%20metal%20complexes&f=false

- [9] GUO, Hongchao, FAN, Yi Chiao, SUN, Zhanhu, WU, Yang, KWON, Ohyun. Phosphine Organocatalysis. *Chemical Reviews*. **2018**, 118, 10049-10293
- [10] DU PONT. Metalorganic compounds as initiators for the polymerization of formaldehyde. Inventors: William P. LANGSDORF a Gelu S. STAMATOFF. US 2848437 A. 16. 4. 1954
- [11] VERGHESE, Jenson, KONG, J. Caleb, RIVALTI, Daniel, YU, C. Eric, KRACK, Rudy, ALCÁZAR, Jesus, MANLEY, B. Julie, MCQUADE, D. Tyler, AHMAD, Saeed, BELECKI, Katherine, GUPTON, B. Frank. Increasing global access to the high-volume HIV drug nevirapine through process intensification. *Green Chemistry*, **2017**, 13, 2986-2991.
- [12] CRABTREE, H. Robert. Bioorganometallic Chemistry. In: The Organometallic Chemistry Of The Transition Metals [online]. New York: John Wiley & Sons Inc, 2014. s. 436-467. [cit. 1. 4. 2020]. ISBN 978-1-11813-807-6. Dostupné z: 10.1002/9781118788301
- [13] GADGE, T. Sandip, BHANAGE, M. Bhalchandra. Recent developments in palladium catalysed carbonylation reactions. *Royal Society of Chemistry*, **2014**, 4, 10367-10369
- [14] EVANS, A. M. Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen. *Clinical Rheumatology*, **2001**, 20, 9-14. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/BF03342662>
- [15] JANG, Eun Joo, LEE, Kyung Hee, LEE, Jae Sung, KIM, Young Gul. Regioselective synthesis of ibuprofen via the palladium complex catalyzed hydrocarboxylation of 1-(4-isobutylphenyl) ethanol. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **1999**, 138, 25-36
- [16] BILBREY, A. Jenna, KAZEZ, H. Arianna, LOCKLIN, Jason, ALLEN, D. Wesley. Exact Ligand Cone Angles. *Journal of Computational Chemistry*. **2013**, 34, 1189-1197
- [17] SYNTEX PHARMA INT. Controlled release naproxen and naproxen sodium tablets. Inventors: Charles H. HSIAO a John S. KENT. US 4803079 A. 7. 1. 1989
- [18] HARRISON, Ian Thomas, LEWIS, Brian, NELSON, Peter, ROOKS, Wendell, ROSZKOWSKI, Adolph, TOMOLONIS, Albert, FRIED, H. John. Nonsteroidal antiinflammatory agents. I. 6-Substituted 2-naphthylacetic acids. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1970**, 13 (2), 203-205

- [19] BAO-HAN, Xie, CHUN-GU, Xia, SHI-JIE, Lu, KE-JUN, Chen, YUAN, Kou, YUAN-QI, Yin. The First Asymmetric Carbonylation of 1-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)ethanol to the Methyl Ester of (S)-Naproxen. *Tetrahedron Letters*. **1998**, 39, 7365-7368
- [20] CAI, You, XIUXIU, Li, YUHONG, Yang, YU-SHENG, Yang, XUEFENG, Tan, SHUAILONG, Li, BIAO, Wei, HUI, Lv, LUNG-WA, Chung, XUMU, Zhang. Silicon-oriented regio- and enantioselective rhodium-catalyzed hydroformylation. *Nature communications*. **2018**, 9, 2045
- [21] POSPECH, Jola, FLEISCHER, Ivana, FRANKE, Robert, BUCHHOLZ, Stefan, BELLER, Matthias. Alternative Metals for Homogeneous Catalyzed Hydroformylation Reactions. *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2013**, 52 (10), 2852-2872
- [22] VAN LEEUWEN, W. N. M., SANDEE, J. Albertus, REEK, N. H. Joost, KAMER, C. J. Paul. Xantphos-based, silica-supported, selective, and recyclable hydroformylation catalysts: a review. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2002**, 182-183, 107-123
- [23] SHELL OIL COMPANY. Process for the hydroformylation of olefins. Inventors: Petrus W. N. M. VAN LEEUWEN a Cornelius F. ROOBEEK. US 4467116 A. 21. 8. 1984
- [24] NOZAKI, Kyoko, NANNO, Tetsuo, TAKAYA, Hidemasa. Asymmetric hydroformylation catalyzed by an Rh(I)-(R,S)-BINAPHOS complex: substituent effect in olefins on the regioselectivity. *Journal of Organometallic Chemistry*. **1997**, 527 (1-2), 103-108
- [25] VON LINTIG, Johannes, VOGT, Klaus. Vitamin A Formation on Animals: Molecular Identification and Functional Characterization of Carotene Cleaving Enzymes. *The Journal of Nutrition*. **2004**, 134 (1), 251S-256S
- [26] COUNCIL SCIENT IND. Process for preparation of esters of hydroxy tiglic aldehydes. Inventors: Raghunath V. CHAUDHARI, Ashutosh A. KELKAR, Rashmi CHANSARKAR a Kausik MUKHOPADHYAY. US 2005215814 A1. 29. 9. 2005
- [27] PARKER, L. Gemma, SMITH, K. Laura, BAXENDALE, R. Ian. Development of the industrial synthesis of vitamin A. *Tetrahedron*. **2016**, 72 (13), 1645-1652
- [28] CHANSARKAR, Rashmi, KELKAR, A. Ashutosh, CHAUDHARI, V. Raghunath. Biphasic Hydroformylation of 1,4-Diacetoxy-2-butene: A Kinetic Study. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. **2007**, 46 (25), 8629-8637
- [29] PARRINELLO, Giovanni, STILLE, J. K. Asymmetric hydroformylation catalyzed by homogeneous and polymer-supported platinum complexes containing chiral phosphine ligands. *Journal of the American Chemical Society*. **1987**, 109 (23), 7122-7127

- [30] STILLE, K. John, SU, Heng, BRECHOT, Philippe, PARRINELLO, Giovanni, HEGEDUS, S. Luis. Platinum-Catalyzed Asymmetric Hydroformylation of Olefins with (-)-BPPM/SnCl₂-Based Catalyst Systems. *Organometallics*. **1991**, 10 (4), 1183-1189
- [31] SU, Juan, CHEN, Jie-Sheng. Synthetic porous materials applied in hydrogenation reactions. *Microporous and Mesoporous Materials*. **2017**, 237 (1), 246-259
- [32] WANG, Dong, ASTRUC, Didier. The Golden Age of Transfer Hydrogenation. *Chemical Reviews*. **2015**, 115 (13), 6621-6686
- [33] HASHMI, A. Stephen K., HAUFE, Patrick, SCHMID, Christoph, NASS, Andreas Rivas, FREY, Wolfgang. Asymmetric Rhodium-Catalyzed Hydrogenation Meets Gold-Catalyzed Cyclization: Enantioselective Synthesis of 8-Hydroxytetrahydroisoquinolines. *Chemistry A European Journal*. **2006**, 12 (20), 5167-5403
- [34] ADRIO, A. Luis, HII, King Kuok (Mimi). Application of phosphine ligands in organic synthesis. In: FAIRLAMB, J. S. Ian, LYNAM, M. Jason. *Organometallic Chemistry Vol. 35* [online]. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2009. s. 62-92. [cit. 26. 4. 2020]. ISBN 978-1-8475-5103-0. Dostupné z: DOI: 10.1039/b801380m
- [35] SHOJI, Muneo, AKIYAMA, Nobuyuki, TSUBONE, Koichi, LASH, L. Leanne, SANDERS, M. James, SWANSON, T. Geoffrey, SAKAI, Ryuichi, SHIMAMOTO, Keiko, OIKAWA, Masato, SASAKI, Makoto. Total Synthesis and Biological Evaluation of Neodysiherbaine A and Analogues. *The Journal of Organic Chemistry*. **2006**, 71 (14), 5208-5220
- [36] PAI, Cheng-Chao, LIN, Ching-Wen, LIN, Chi-Ching, CHEN, Chih-Chiang, CHAN, Albert S. C.. Highly Effective Chiral Dipyriddyphosphine Ligands: Synthesis, Structural determination, and Applications in the Ru-Catalyzed asymmetric Hydrogenation Reactions. *Journal of the American Chemical Society*. **2000**, 122 (46), 11513-11514
- [37] QIU, Liqin, LI, Yue-Ming, KWONG, Fuk Yee, YU, Wing-Yu, FAN, Qing-Hua, CHAN, Albert S. C.. Highly Efficient Asymmetric Hydrogenation of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids Catalyzed by Ruthenium(II)-Dipyridylphosphine Complexes. *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2007**, 349 (4-5), 517-520
- [38] ZHU, Shou-Fei, XIE, Jian-Bo, ZHANG, Yong-Zhen, LI, Shen, ZHOU, Qi-Lin. Well-Defined Chiral Spiro Iridium/Phosphine-Oxazoline Cationic Complexes for Highly Enantioselective Hydrogenation of Imines at Ambient Pressure. *Journal of the American Chemical Society*. **2006**, 128 (39), 12886-12891

- [39] YANG, Qin, SHANG, Gao, GAO, Wenthong, DENG, Jingen, ZHANG, Xumu. A Highly Enantioselective, Pd-TangPhos-Catalyzed Hydrogenation of N-Tosylimines. *Angewandte Chemie International edition*. **2006**, 45 (23), 3832-3835
- [40] CHEEMALA, N. Murthy, KNOCHER, Paul. New P,N-Ferrocenyl Ligands for the Asymmetric Ir-Catalyzed Hydrogenation of Imines. *Organic Letters*. **2007**, 9 (16), 3089-3092
- [41] YAN, Tao, FERINGA, Ben L., BARTA, Katalin. Iron catalysed direct alkylation of amines with alcohols. *Nature Communications*. **2014**, 5, 5602
- [42] PEIHUA, Lu, JIANQIN, Wang. Clinical Effects of Piribedil in Adjuvant Treatment of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Open Medicine*. **2018**, 13, 270-277
- [43] HAMID, S. A. Haniti M., WILLIAMS, M. J. Jonathan. Ruthenium-catalysed synthesis of tertiary amines from alcohols. *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48 (47), 8263-8265
- [44] SUBONGKOJ, Suparabhorn, LANGE, Susanne, CHEN, Weiping, XIAO, Jianliang. Effect of diphosphine ligands on ruthenium catalysed asymmetric hydrogenation of ketones. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2003**, 196 (1-2), 125-129
- [45] CHOWDHURY, L. Ratan, BÄCKVALL, E. Jan, Efficient ruthenium-catalysed transfer hydrogenation of ketones by propan-2-ol. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. **1991**, 16, 1063-1064
- [46] KOZUCH, Sebastian, MARTIN, M. L. Jan. "Turning Over" Definitions in Catalytic Cycles. *ACS Catalysis*. **2012**, 2 (12), 2787-2794
- [47] COHEN, L. Jerald, CHAN, L. Kwan, JAARSMA, Wybren, BACH, S. David, MULLER, W. M. David, STARLING, R. Mark, ARMSTRONG, F. William. Arbutamine echocardiography: Efficacy and safety of a new pharmacologic stress agent to induce myocardial ischemia and detect coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. **1995**, 26 (5), 1168-1175
- [48] CHALOUPKA, Václav a ELBL, Lubomír. *Zátěžové metody v kardiologii*. Praha: Grada Publishing, 2003. 304 s. ISBN 80-247-0327-0
- [49] SHANG, Gao, LIU, Duan, ALLEN, E. Scott, YANG, Qin, ZHANG, Xumu. Asymmetric Hydrogenation of α -Primary and Secondary Amino Ketones: Efficient Asymmetric syntheses of (-)-Arbutamine and (-)-Denopamine
- [50] LI, Bryan, BUZON, A. Richard, ZHANG, Zhijun. Syntheses of 4,5-Disubstituted Oxazoles via Regioselective C-4 Bromination. *Organic Process Research & Development*. **2007**, 11 (6), 951-955

- [51] DJUKIC, Jean-Pierre, MAISSE, Aline, PFEFFER, Michel, DE CIAN, André, FICHER, Jean. Synthesis and Reactivity of New Cyclomanganated (η^6 -Arene)tricarbonylchromium Complexes. *Organometallics*. **1997**, *16*, 657-667.
- [52] MURUGESAPANDIAN, Balasubramanian; ROESKY, Peter W. Hydrogen bonding networks in [$(\eta^6$ -arene)Cr(CO)₃] complexes. *Heteroatom chemistry*. 2011, *22*, 294-300.