

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta
Katedra anorganické chemie

Charles University in Prague, Faculty of Science
Department of Inorganic Chemistry

Doktorský studijní program: Anorganická chemie
Ph.D. study program: Inorganic Chemistry

Autoreferát disertační práce/Summary of the Ph.D. Thesis



Fosfinoferrocenové konjugáty vybraných aminokyselin

Phosphinoferrocene Conjugates of Selected Amino Acids

RNDr. Jiří Tauchman

Školitel/Supervisor: Prof. RNDr. Petr Štěpnička, Ph.D.

Praha, 2012

The work presented in this dissertation Thesis was financially supported by the Grant Agency of Charles University in Prague (grant no. 58009), by the Ministry of Education, Youth and Sport of the Czech Republic (project no. MSM0021620857) and also by the bilateral Swiss-Czech Scientific Exchange Program (Sciex) NMS-CH (project no. 10.133).

Abstract

A series of chiral phosphinoferrocene amides was prepared by the condensation either of 1'--(diphenylphosphino)ferrocene-1-carboxylic acid (Hdpf) or its planar-chiral 1,2-isomers and amino acid methyl esters in the presence of peptide coupling agents. The resulting phosphino-amides were tested as ligands in Cu-catalyzed asymmetric conjugate additions of diethylzinc to chalcones and in Pd-mediated asymmetric allylic substitution reactions of 1,3-diphenylallyl acetate with the respective nucleophile (alkylation, amination and etherification). The catalytic tests were focused on an optimization of the reaction parameters (solvent, temperature, base, metal/ligand ratio) and on survey of various substrates. Compounds based on Hdpf proved to be better ligands in both catalytic reactions than their planar chiral analogues. In order to rationalize the influence of the ligand structure on the reaction course and also to interpret the catalytic results, several model complexes were prepared and structurally characterized.

Other three series of non-chiral complexes were synthesized from the corresponding (η^6 -arene)ruthenium(II) precursor and Hdpf-glycine conjugates; the neutral complexes of the type [(arene)RuCl₂(Hdpf-Gly(R)- κ P)] (arene = benzene, *p*-cymene, hexamethylbenzene; R = OMe, NH₂, OH) as well as two series of mono- and dicationic complexes resulting from the substitution of the Ru-bound chloro ligands by acetonitrile, which were isolated as [PF₆]⁻ salts. These complexes proved to be highly active pre-catalyst for oxidation of secondary alcohols to the corresponding ketones with *t*-BuOOH in water.

Finally, a new type of ferrocene-based amino acid conjugate, 2-[(methoxycarbonyl)methyl]-2-aza[3]ferrocenophane, was designed and obtained by the condensation reaction of 1,1'-bis(hydroxymethyl)ferrocene and glycine methyl ester. The aza[3]ferrocenophane was subsequently reacted with 2,4,6-trinitrophenol to afford the corresponding picrate.

All newly prepared compounds were fully characterized by multinuclear NMR, MS and IR spectroscopy, elemental analysis and the crystal structures of several representatives were determined by X-ray crystallography. In addition, electrochemical properties of the mentioned ruthenium complexes and the aza[3]ferrocenophane were studied by cyclic voltammetry.

5 Complete List of Publications

1. M. Lamač, J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička, *Organometallics* **2007**, 26, 5042.
2. J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička, *Organometallics* **2009**, 28, 3238.
3. P. Štěpnička, J. Tauchman, I. Císařová, *Acta Cryst.* **2009**, E65, m1216.
4. J. Tauchman, P. Štěpnička, *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, 13, 14.
5. M. Lamač, J. Tauchman, S. Dietrich, I. Císařová, H. Lang, P. Štěpnička, *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, 24, 326.
6. J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4276.
7. J. Tauchman, J. Trnka, I. Císařová, P. Štěpnička, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2010**, 75, 1023.
8. J. Tauchman, M. F. N. N. Carvalho, P. Štěpnička, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, 76, 1277.
9. J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 11748.
10. J. Tauchman, B. Therrien, G. Süß-Fink, P. Štěpnička, *Organometallics* **2012**, 31, 3985.

Presentations at International Conferences

oral contributions

- 6th Ferrocene Colloquy, Prague, Czech Republic, February 2008.
- 11th International Seminar for Ph.D. Students on Organometallic and Coordination Chemistry, Sayda/Chemnitz, Germany, April 2008.
- 7th Ferrocene Colloquium, Dusseldorf, Germany, February 2009.
- 13th International Seminar for Ph.D. Students on Organometallic and Coordination Chemistry, Liblice, Czech Republic, April 2011.

poster presentations

- 18th EuCheMS International Conference on Organometallic Chemistry, Gothenburg, Sweden, June 2009.
- 24th International Conference on Organometallic Chemistry, Taipei, Taiwan, July 2010.
- 19th EuCheMS International Conference on Organometallic Chemistry, Toulouse, France, July 2011.

Further 4 oral presentations and 1 poster were presented at national meetings.

4 Curriculum Vitae

Jiří TAUCHMAN

Born April 10, 1984 (Czech Republic), single, no children

E-mail: tauchman@natur.cuni.cz

Education

- 2011 awarded academic degree RNDr. (*rerum naturalium doctor*)
- 2008-present: Ph.D. student at the Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Charles University in Prague with Prof. Petr Štěpnička
- 2006-2008: Master degree (M.Sc.), Inorganic chemistry, Faculty of Science, Charles University in Prague
- 2003-2006: Bachelor of Science (B.Sc.), Chemistry, Faculty of Science, Charles University in Prague

Since 2009 investigator of a three-year grant project awarded by Grant Agency of Charles University in Prague.

Language skills

Czech (mother tongue), English (good knowledge), German (some knowledge)

Fellowships

- 2010 Institut für Chemie, Universität Kassel, Germany, with Prof. Ulrich Siemeling (3 weeks)
- 2010 Centro de Química Estrutural, Complexo I, Instituto Superior Técnico Lisboa, Portugal, with Prof. M. Fernanda N.N. Carvalho (2 weeks)
- 2011 Institut de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Neuchâtel, Switzerland, with Prof. Georg Süss-Fink (6 months)

Teaching experience

For three years I take share in teaching at the Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Charles University in Prague, predominantly in practical laboratory courses for the first year students. I have also experience teaching seminar on basic Inorganic chemistry (one semester).

Abstrakt

Série chirálních amidů byla připravena reakcí 1'-(difenylfosfino)ferrocene-1-karboxylové kyseliny nebo jejich planárně chirálních 1,2-izomerů s methylestery aminokyselin v přítomnosti činidel používaných v peptidové syntéze. Získané fosfinoamidy byly testovány jako ligandy v mědí katalyzované enantioselektivní konjugované adici diethylzinku na chalkony a v enantioselektivních allylových substitučních reakcí (alkylace, aminace a etherifikace) 1,3-difenylallyl acetátu s odpovídajícími nukleofily. Katalytické testy zahrnovaly optimalizaci reakčních parametrů jako je např. volba rozpouštědla, reakční teploty, báze a poměru ligandu a kovu. Donory odvozené od Hdpf prokázaly lepší katalytické vlastnosti v obou reakcích než jejich planárně chirální analoga. Rovněž bylo připraveno a strukturně charakterizováno několik modelových komplexů s těmito ligandy za účelem vysvětlení katalytických výsledků a objasnění vlivu struktury ligandu.

Reakcemi (η^6 -aren)ruthenatých prekurzorů a příslušného Hdpf-glycinového konjugátu byly dále připraveny tři série achirálních komplexů: neutrální komplexy typu [(aren)RuCl₂(Hdpf-Gly(R)-κP)] (aren = benzen, *p*-cymen, hexamethylbenzen; R = OMe, NH₂, OH) a také příslušné mono- a dikationtové komplexy připravené substitucí chloro ligandů acetonitrilem. Tyto nabitě částice byly izolovány jako [PF₆]⁻ soli. Získané ruthenaté komplexy se prokázaly být účinnými prekatalyzátory pro oxidace sekundárních alkoholů pomocí *t*-BuOOH na příslušné ketony prováděné ve vodě.

Kondenzací 1,1'-bis(hydroxymethyl)ferrocenu a methylesteru glycinu byl dále získán nový typ ferrocenového konjugátu s aminokyselinou, 2-[(methoxykarbonyl)methyl]-2-aza[3]ferrocenofan. Následná reakce tohoto aza[3]ferrocenofanu s 2,4,6-trinitrofenolem poskytla příslušný pikrát.

Všechny nově připravené sloučeniny byly charakterizovány vícejadernou NMR, MS a IR spektroskopií a elementární analýzou. Pomocí rentgenostrukturní analýzy byla pro několik zástupců také zjištěna molekulová struktura v pevné fázi. Elektrochemické vlastnosti ruthenatých komplexů a aza[3]ferrocenofanu byly navíc studovány cyklickou voltametrií.

Table of Contents/Obsah

1 English version

1.1 Introduction	5
1.2 Aims of the Thesis	7
1.3 Results and Discussion	8
1.4 Conclusion	16
1.5 References	18

2 Czech version

2.1 Úvod	19
2.2 Cíle práce	21
2.3 Výsledky a diskuze	22
2.4 Shrnutí	30
2.5 Literatura	32

3 Articles Included in the Thesis	33
-----------------------------------	----

4 Curriculum Vitae	34
--------------------	----

5 Complete List of Publications	35
---------------------------------	----

3 Articles Included in the Thesis

1) J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička: "Chiral Phosphanylferrocene-carboxamides with Amino Acid Pendant Groups as Ligands for Cu-Mediated Asymmetric Conjugate Additions of Diethylzinc to Chalcones – Structural Characterisation of Precursors to the Cu Catalyst." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4276.

2) J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička: "Chiral phosphinoferrrocene carboxamides with amino acid substituents as ligands for Pd-catalysed asymmetric allylic substitutions. Synthesis and structural characterisation of catalytically relevant Pd complexes." *Dalton Trans.* **2011**, 40, 11748.

3) J. Tauchman, B. Therrien, G. Süß-Fink, P. Štěpnička: "Heterodinuclear Arene Ruthenium Complexes Containing a Glycine-Derived Phosphinoferrrocene Carboxamide: Synthesis, Molecular Structure, Electrochemistry, and Catalytic Oxidation Activity in Aqueous Media." *Organometallics* **2012**, 31, 3985.

4) J. Tauchman, P. Štěpnička: "Preparation and structural characterisation of a novel ferrocene-amino acid conjugate." *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, 13, 14.

2.5 Literatura

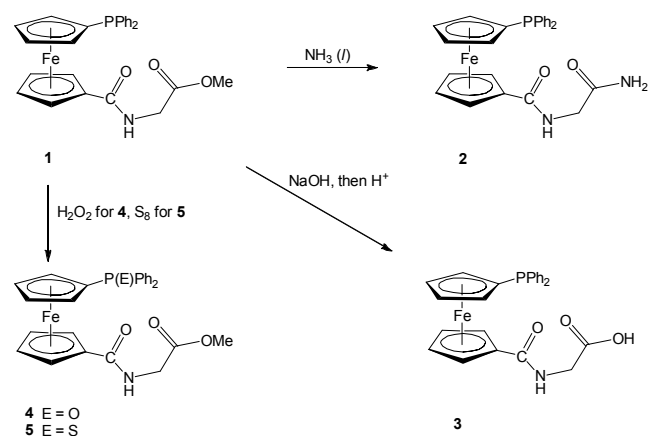
- 1 Zevrubné přehledy tematiky: (a) *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, ed. P. Štěpnička, Wiley, Chichester, 2008. (b) *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*, eds. A. Togni, T. Hayashi, VCH, Weinheim, 1995.
- 2 P. Štěpnička, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 3787.
- 3 P. Štěpnička, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4273.
- 4 R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.
- 5 J. C. Jeffrey, T. B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2658.
- 6 P. Braunstein, F. Naud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680.
- 7 J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička, *Organometallics* **2009**, *28*, 3288.
- 8 J. Podlaha, P. Štěpnička, J. Ludvík, I. Císařová, *Organometallics* **1996**, *15*, 543.
- 9 (a) P. Štěpnička, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 567. (b) B. Breit, D. Breuninger, *Synthesis* **2005**, 2782.
- 10 EDC = *N*-ethyl-*N'*-[(3-dimethylamino)propyl]karbodiimid; HOBt = 1-hydroxybenzotriazol.
- 11 T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039.
- 12 I. G. Rios, A. Rosas-Hernandez, E. Martin, *Molecules* **2011**, *16*, 970.
- 13 *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, VCH, New York, 1999.
- 14 K. Osakada, T. Sakano, M. Horie, Y. Suzaki, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1012.

1.1 Introduction

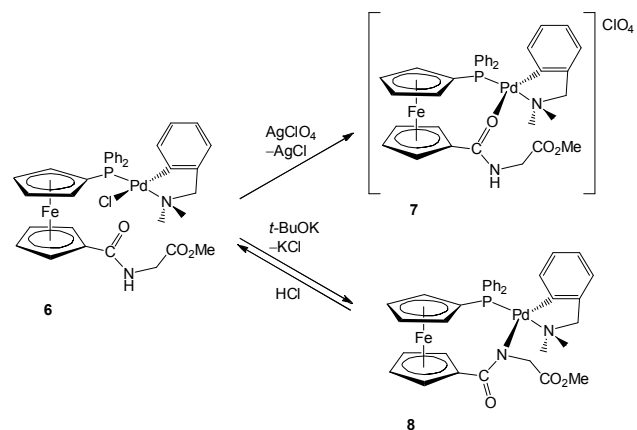
Transition metal phosphine complexes are the most successful classes of homogeneous catalysts both for laboratory-scale organic (organometallic) chemistry and for industrial manufacturing. Their massive development has been prompted by the discoveries of various bond-forming reactions and asymmetric synthetic transformations. Molecular chirality is an important characteristic in the pharmaceutical, agrochemical, flavor and fragrance sphere because it affects biological activities and functions of compounds. There are several methods to obtain enantiomerically pure materials. However, catalytic asymmetric synthesis has played a significant role because of its atom efficiency and wide applications. The efficiency (activity and selectivity) of a ligand for asymmetric catalysis depends on a subtle interplay of the electronic, geometric and steric properties of the ligand, the metal center and the substrate. On the other hand, these properties can be used to optimize any catalytic system for a particular synthetic transformation.

The ferrocene fragment has been frequently utilized as a ligand backbone owing to its great synthetic versatility, unique steric and electronic properties. Another attractive feature is the possibility of preparing chiral ferrocene donors. Chiral phosphinoferrocenes have found manifold use as ligands for asymmetric catalysis even at the industrial scale.¹ Our working group has focused on the preparation of novel phosphinoferrocene based carboxylic acids² and their derivatives, especially esters and amides.³

Phosphinoferrocene amino acid derivatives possess several different donor atoms according the Pearson's theory.⁴ These so-called hybrid ligands⁵ can form catalytically important hemilabile⁶ coordination bonds. Recently, we have synthesized first representatives of the phosphinoferrocene carboxamides bearing amino acid glycine pendant group.⁷ Ligand **1** was further modified both at the phosphine moiety: by oxidation to the corresponding phosphine oxides **4** or phosphine sulfides **5**, and in the amino acids pendant: via transformation of the terminal ester group to primary amide **2** or free acid **3** (Scheme 1).⁷ The conjugate **1** was firstly studied as a ligand in palladium complexes to demonstrate its versatile coordination. It was shown that such donor can simply coordinate via their phosphine function or can form *P,O*- and (after the removal of the amide proton) *P,N*-chelates (see complexes **6–8** in Scheme 2). Catalytic properties of the Hdpf-Gly conjugates have been demonstrated in palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction performed in aqueous solution.⁷



Scheme 1 Synthesis of Hdpf-Gly derivatives.



Scheme 2 Coordination versatility of ligand 1 in palladium complexes 6–8.

Další bimetalické Fe-Ru komplexy byly jednoduše získány reakcí (η^6 -aren)prekurzorů s příslušnými glycin-ferrocenovými konjugáty a charakterizovány multinukleární NMR, IR a MS spektroskopii. Molekulová struktura dvou zástupců byla stanovena pomocí rentgenostrukturní analýzy. Provedená koordinační studie ukázala, že se fosfinoamidy koordinují k (η^6 -aren)ruthenatému prekurzoru výhradně monodentátně prostřednictvím fosfinové skupiny. Výsledné komplexy se prokázaly být vysoce aktivními prekatalyzátory pro oxidace sekundárních alkoholů na ketony v přítomnosti *t*-BuOOH prováděných ve vodném reakčním prostředí. Oxidační reakce probíhaly velmi rychle i za nízkého obsahu katalyzátoru (0.001 mol.-%). Elektrochemická studie odhalila elektronický vztah mezi přechodnými kovy v těchto komplexech.

Na závěr byl kondenzační reakcí 1,1'-bis(hydroxymethyl)ferrocenu a methylesteru glycinu připraven nový typ konjugátu. Výsledný 2-[(methoxykarbonyl)methyl]-2-aza[3]ferrocenofan byl strukturně charakterizován a jeho elektrochemické vlastnosti byly studovány pomocí cyklické voltametrie, která ukázala jednoduchý jedno-elektronový reverzibilní oxidační proces. Definovaný krystalický pikrát byl následně získán reakcí aza[3]ferrocenofanu s 2,4,6-trinitrofenolem.

2.4 Shrnutí

Amidačními reakcemi 1'-(difenylfosfino)ferrocen-1-karboxylové kyseliny (Hdpf) nebo jejich planárně chirálních 1,2-izomerů s methylestery aminokyselin byla získána rozsáhlá série fosfinoferrocenových amidů. Tyto snadno připravitelné amidy byly charakterizovány standardními metodami (NMR, IR, MS) a pomocí rentgenové analýzy byla určena molekulová struktura jednoho zástupce.

Knihovna takto připravených strukturně příbuzných amidů využívá planární chiralitu ferrocenového fragmentu a centrální prvek chiralitu pocházející z aminokyseliny. Celá série připravených fosfinů byla použita jako ligandy pro Cu-vedené enantioselektivní adice diethylzinku na chalkony. Donory odvozené od Hdpf se prokázaly být lepšími katalyzátory než jejich 1,2-plánárně chirální analoga. Na základě dat získaných z modelové koordinační studie glycinového donoru a prekursoru mědi prováděné jak v roztoku, tak v pevné fázi lze usuzovat, že určujícím faktorem katalytické efektivity ligandu je vytváření chelátové koordinace, která přináší chiralitu z aminokyselinové části do blízkosti katalyticky aktivního kovového centra, zatímco ligand zůstává pevně vázán prostřednictvím fosfinové skupiny.

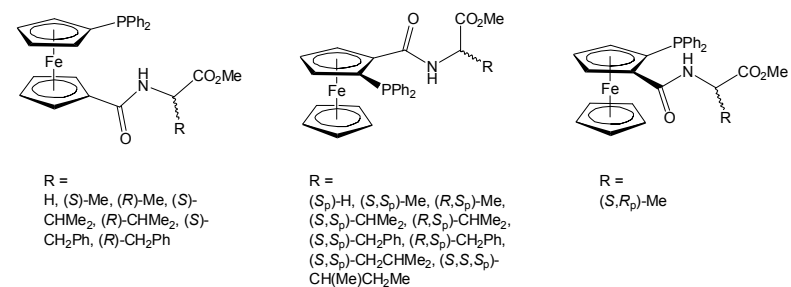
Fosfinoferrocenové ligandy byly dále úspěšně testovány v palladiem katalyzovaných allylových alkylacích 1,3-difenylallyl acetátu s dimethyl malonátem. Deriváty Hdpf opět prokázaly lepší katalytické výsledky než jejich 1,2-izomery. Na druhou stranu použití ligandů v příbuzných allylových aminacích a etherifikacích je zásadně omezeno z důvodů nevalných enantiomerních přebytků nebo proto, že reakce vůbec neprobíhají. Modelová koordinační studie očekávaně potvrdila hybridní povahu těchto ligandů. Amido-fosfíny preferují koordinaci k palladatému prekursoru prostřednictvím jejich fosforového donorového atomu. V případě poměru kov/ligand 1:1 však tvoří cheláty (*P,O*- nebo *P,N*-). V možných (η^3 -allyl)palladiových reakčních intermediech vede chelátová koordinace k elektronovému odlišení koncových allylových atomů a tím k upřednostnění konkrétního enantiomerního produktu. Při poměru kov/ligand 1:2 se pak vytváří bis(fosfinový) komplex, ve kterém je chiralita aminokyselinového substituentu daleko od kovového centra. To může vysvětlit, proč deriváty Hdpf při tomto poměru poskytují pouze racemické alkylační produkty. Situace mezi 1,2-izomery je komplikovanější. Donorové skupiny jsou sice blízko sebe, avšak na druhou stranu tím může docházet ke sterické diskvalifikaci tvořících se intermediátů.

1.2 Aims of the Thesis

With the respect to my previous work focused on the preparation, coordination chemistry and catalytic utilization of phosphinoferrocene amino acid conjugates, the non-chiral Hdpf-Gly amides (see Introduction), the aim of the presented Thesis was to extend the scope of these donors toward chiral representatives resulting from other (chiral) amino acids. The series of structurally related phosphinoferrocene-carboxamides was designed to incorporate compounds featuring either a chirality center in the amino acid chain or a chirality plane, as well as their analogues combining both chirality elements (Scheme 3).

After the preparation and characterization of such a library of new amino acid amides, the next objective was to evaluate the catalytic potential of these donors in practically useful asymmetric catalytic processes. Considering the presence of *P*-, *N*- and *O*-donor atoms, the ligands were tested as catalytic components in transition metal-mediated reactions catalyzed either by copper, palladium or ruthenium that are readily coordinated by these donors.

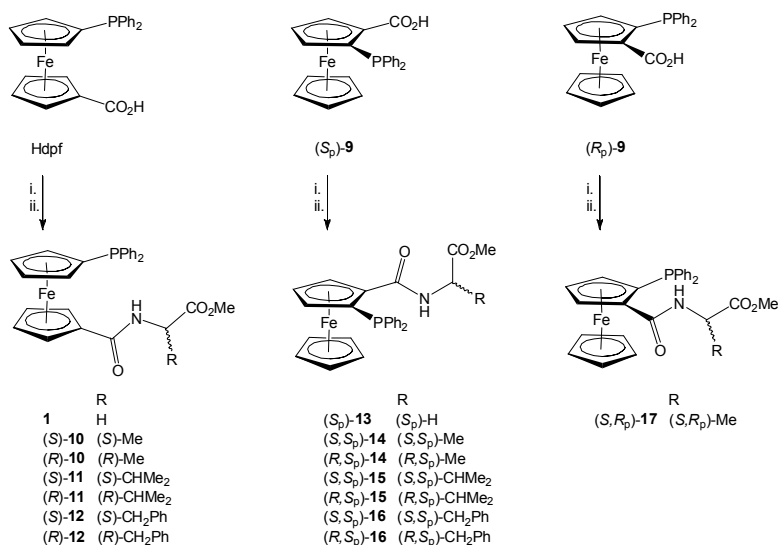
Several attempts to interpret catalytic results were made aiming at the nature of putative reaction intermediates and structural factors governing the reaction course. For this purpose, several model complexes were synthesized and structurally characterized usually featuring Hdpf-GlyOMe (**1**) as the model achiral donor.



Scheme 3 Series of (diphenylphosphino)ferrocene amino acid conjugates presented in this Thesis.

1.3 Results and Discussion

As the first part on my Ph.D. Thesis, novel amidophosphine ligands were prepared via standard amide coupling protocol either from 1'-(diphenylphosphino)ferrocene-1-carboxylic acid (Hdpf)⁸ or its 1,2-planar chiral isomers ((*S_p*)-**9** and (*R_p*)-**9**)⁹ and from the respective amino acid methyl esters in the presence of HOBt/EDC¹⁰ as the commonly used amide coupling agents (Scheme 4).



Scheme 4 Library of the prepared phosphinoferrocene carboxamides. Legend: (i) EDC/HOBt, (ii) [H₃NCH(R)CO₂Me]Cl/NEt₃.

As a next step, these newly prepared ligands were evaluated in asymmetric copper-catalyzed 1,4-conjugate addition of diethylzinc to *trans*-chalcones **18** affording chiral ketones **19** (Scheme 5).¹¹ The pre-catalysts were formed *in situ* from a copper salt and the respective ligand. Attention was firstly paid to an optimization of the reaction conditions in terms of the copper source, solvent and the Cu/L ratio.

All catalytic reactions afforded either pure products **19a-g** or their mixture with the starting chalcone in the case of incomplete conversion. In addition, the crude reaction mixtures usually contained traces of 1,3,5-triphenyl-

Poslední příspěvek je zaměřen na přípravu nového typu ferrocenového konjugátu s aminokyselinou. Metodou popsanou Oskadou¹⁴ byla získána sloučenina **37**. Kondenzační reakce diolu **36** s methylesterem glycinu katalyzovaná [RuCl₂(PPh₃)₃] při 170 °C v *N*-methylpyrrolidonu (Schéma 13) poskytla mimo **37** také malé množství 2-oxa[3]ferrocenofanu (dehydratační produkt výchozího diolu **36**). Konjugát **37** byl charakterizován obvyklými spektroskopickými technikami, elementární analýzou a jeho krystalová struktura byla zjištěna pomocí rentgenostrukturní analýzy. Elektrochemické vlastnosti byly navíc studovány cyklickou voltametrií. Následnou reakcí mezi **37** a 2,4,6-trinitrofenolem (Hpic) byl získán krystalický pikrát **38** (Schéma 13).

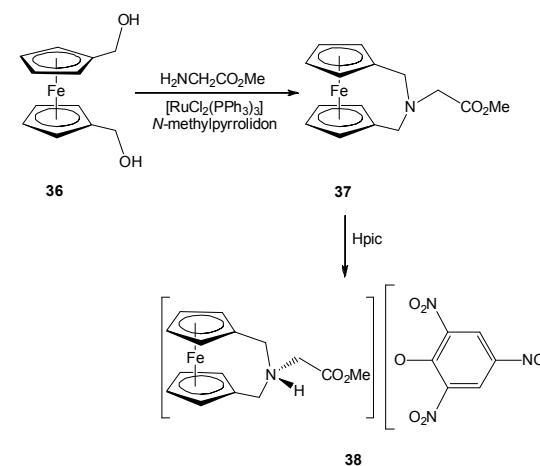


Schéma 13 Příprava aza[3]ferrocenofanu **37** a jeho pikrátu **38** (Hpic = 2,4,6-trinitrofenol).

solí. Monokationtové komplexy **32a-c** byly připraveny z konjugátu **1** reakcí s příslušným komplexem $[(\eta^6\text{-aren})\text{RuCl}(\text{MeCN})_2][\text{PF}_6]$ nahrazením jednoho koordinovaného acetonitrilu.

Připravené ruthenaté komplexy byly charakterizovány standardními spektroskopickými technikami (multinukleární NMR, MS a IR) a elementární analýzou. Navíc byla zjištěna molekulová struktura dvou zástupců (**29b** a **33b**). Elektrochemické vlastnosti všech komplexů byly také studovány pomocí cyklické voltametrie.

Aren-ruthenaté komplexy nesoucí ferrocenové donory byly dále testovány jako definované prekatalyzátory pro oxidace sekundárních alkoholů na ketony. Kovem katalyzované oxidace alkoholů na odpovídající ketony patří mezi důležité reakce jak pro laboratorní, tak pro průmyslové účely.¹³ Nejjednodušší dostupná Ru-Fe sloučenina **29b** byla nejprve použita ke stanovení optimálních reakčních podmínek pro oxidaci 1-fenylethanolu **34** jako modelového substrátu pomocí *t*-BuOOH v čisté vodě (Schéma 12). Po 5 h oxidace byla zjištěna 66% konverze výchozího alkoholu **34** v přítomnosti 0.001 mol.-% tohoto Ru-katalyzátoru. Kompletní konverze bylo dosaženo po 24 h.

Celá série $(\eta^6\text{-aren})$ ruthenatých komplexů byla dále testována v oxidacích 1-fenylethanolu **34** na acetofenon **35** při poměru substrát/katalyzátor 100 000:1. Nejjaktivnější katalyzátor **29b** prokázal excelentní katalytické vlastnosti, zatímco oxidační reakce za stejných podmínek bez přítomnosti Ru-katalyzátoru vůbec neprobíhala. Kompletní konverze pro všechny katalyzátory bylo dosaženo během 24 h, ovšem konverze stanovená po 5 h se prokázala být závislou na struktuře prekatalyzátoru (konverze 28–66%). Toto pozorování může odrážet, jak snadno je přeměněn definovaný katalyzátor na skutečnou katalyticky aktivní částici.

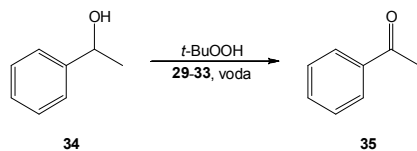
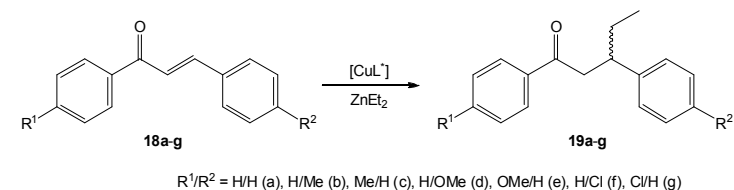


Schéma 12 Oxidace 1-fenylethanolu na acetofenon pomocí *t*-BuOOH.

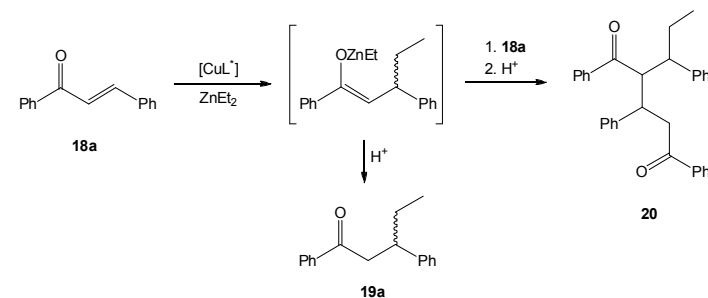
Katalytické studie také zahrnovaly oxidaci různých sekundárních alkoholů. Komplex **29b** i při velmi malé navážce (0.001 mol.-%) efektivně katalyzoval většinu substrátů s výjimkou 1-(4-methoxyfenyl)-, stéricky bráněného 1-(2-bromofenyl)ethanolu a alifatických sekundárních alkoholů.

2-(1-phenylpropyl)pentane-1,5-dione (**20**). This side-product, formed presumably from an intermediate zinc enolate (Scheme 6), preferentially crystallizes from the product mixture and was structurally characterized.



Scheme 5 Asymmetric Cu-catalyzed conjugate addition of ZnEt_2 to chalcones.

The utilization of donors derived from Hdpf generally resulted in good levels of conversion and enantioselectivity. A positive effect of the size of the amino acid substituent on the enantioselectivity was observed (the bulkier amino acid pendant, the better results). The best results were obtained with the valine derivatives (*S*)-**11** and (*R*)-**11** affording the alkylation product with complete conversion at 0 °C within 4 h and with 84% *ee*. On the other hand, the planar-chiral phosphines proved to be poor ligands with the exception of amide (*S_p*)-**13** possessing only planar chirality and bearing the least bulky amino acid substituent (within 4 h at 0 °C; 86% conversion, 72% *ee*).



Scheme 6 Plausible reaction pathway leading to the side-product **20**.

With the most efficient ligand (*S*)-**11** another series of catalytic tests was performed in order to elucidate a possible influence of the reaction temperature and to test the related substrates **18b–g**. Lowering of the reaction temperature to –40 °C slightly decreased the reaction rate and, surprisingly, had a negative effect on enantioselectivity. On the other hand, reaction performed at 20 °C afforded the alkylation product with 87% *ee*. The influence of chalcone

substituents in positions 4 and 4' can be expected to be limited to an electronic effect. Indeed, the alkylation of all substituted chalcones was complete within 4 h in the presence of Cu/(*S*)-**11** catalyst and produced the respective alkylation products with similar stereoselectivity (*ee* = 83–90%).

In order to interpret the catalytic results, interaction of the copper(I) triflate and **1** as a model donor was studied in solution and in the solid-state. Mass, ¹H, and ³¹P NMR spectra were recorded for a mixture copper(I) triflate and **1** at the molar ratio 1:0.9 showing presence of two species and at 1:2 ratio affording only one product. Addition of hexane to a solution of Cu(OTf)₂·PhMe and **1** (Cu/L = 1:1) afforded yellow crystals of solvated complex [Cu(**1**-κ²*P,O*)₂](TfO), which was structurally characterized (Figure 1). The crystal structure demonstrated that chelate coordination of **1**-type donors brings the ligand's chirality into proximity of the catalytically active metal center. Taken together, the data suggest an equilibrium mixture of cationic species of the type [CuL_{*n*}]⁺ (*n* = 0–2) formed upon the addition of phosphinoamide ligands to copper(I) triflate. The [CuL₂]⁺ cation is probably the most stable (isolable), whereas [CuL]⁺ appears to be a likely precursor to the catalytically active species.

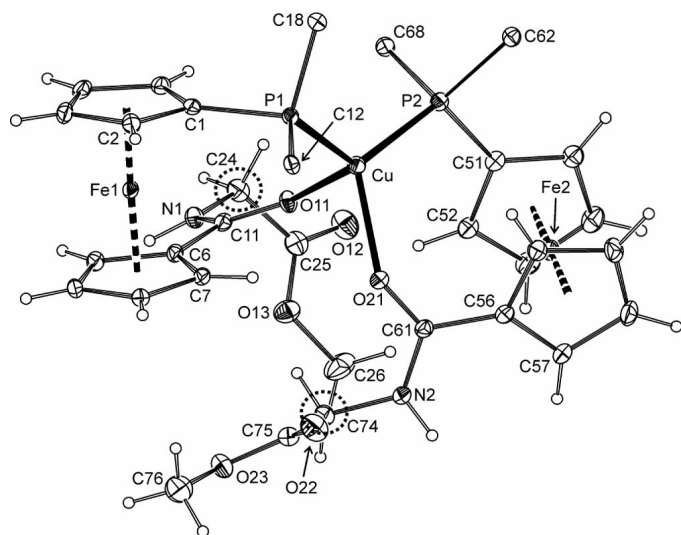


Figure 1 Cation in the structure of [Cu(**1**-κ²*P,O*)₂](TfO). For clarity, only pivotal carbon atoms in the phenyl rings are shown. Carbon atoms that are stereogenic (i.e. substituted) in *chiral* ligands are circled (C24 and C74).

vytvářejí *P,O*-cheláty. Chelátová koordinace právě hraje klíčovou roli při určování katalytické efektivity, protože přináší chiralitu těchto donorů do blízkosti katalyticky aktivního centra kovu.

Následující práce byla zaměřena na přípravu komplexů nesoucí dříve popsané Hd₂Pf-Gly konjugáty **1**–**3**⁷ (Schéma 11). Reakcí diruthenatých prekurzorů [(η⁶-aren)RuCl₂]₂ a **1** byly získány produkty štěpení můstků **29a-c**, ve kterých se ferrocenový ligand koordinuje jako *P*-monodentátní donor. Obdobný neutrální komplex **30b** byl získán stejnou metodou z bis-amidu **2**. Na druhou stranu, opakované pokusy o přípravu komplexu **31b** nesoucí ligand s volnou

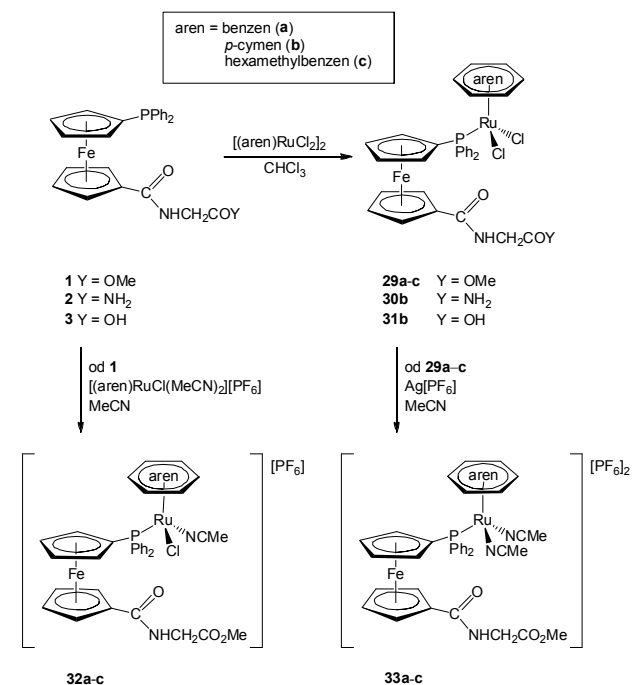


Schéma 11 Příprava (η⁶-aren)ruthenatých komplexů obsahující ferrocenové-amidofosfiny.

karboxylovou skupinou **3** selhaly z důvodu přítomnosti vedlejších produktů a nemožné izolace čisté sloučeniny **31b** z reakční směsi. Následnou reakcí **29a-c** s dvěma ekvivalenty Ag[PF₆] v acetonitrilu došlo k odtržení chloro ligandů a vzniku bis-acetonitrilového komplexu **33a-c** v podobě hexafluorofosforečnanové

báze (*N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamid) vedla pouze k racemickému produktu **25** (96% konverze po 2 dnech). Pokud k té samé reakci nebyla přidána žádná báze, bylo po stejné době dosaženo nízké 13% konverze a enantioselektivity 29%. V případě podobné etherifikační reakce s benzylalkoholem nebyl pozorován žádný produkt substituce, ať už v přítomnosti báze nebo bez ní (Schéma 9).

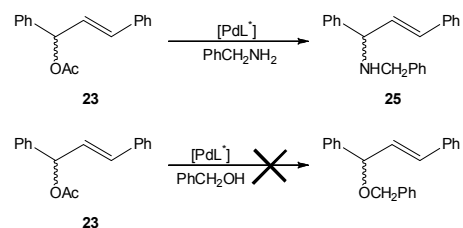


Schéma 9 Další testované Pd-katalyzované allylové substituční reakce.

Vzhledem k neúspěšným pokusům o přípravu krystalických komplexů $[(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{PdCl}(\mathbf{1})]$ a $[(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{Pd}(\mathbf{1})]\text{ClO}_4$ jsme se dále zaměřili na $(\eta^3\text{-methallyl})$ palladnaté komplexy obsahující ligand **1** (Schéma 10). Komplexy byly charakterizovány běžnými spektroskopickými metodami a navíc byla pomocí rentgenové analýzy zjištěna molekulová struktura sloučenin **26** a **27**. Modelová koordinační studie očekávaně ukázala, že se amidofosfinové ligandy koordinují k měkkému palladnatému iontu přednostně pomocí své měkké *P*-donorové skupiny. Nicméně v případě poměru ligand/Pd = 1:1 fosfinferrocenové donory

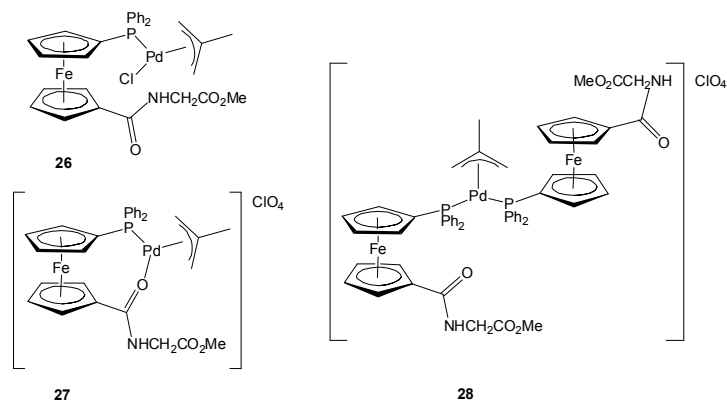


Schéma 10 Modelové $(\eta^3\text{-methallyl})$ palladnaté komplexy obsahující ligand **1**.

The second contribution focused on the catalytic utilization of the extensive series of chiral ligands (Scheme 4) and their complexes in Pd-catalyzed allylic substitution reactions.¹² In the view of our previous results, two more phosphinoferrocene amides-based HdPf were synthesized (according the same procedure as in Scheme 4) bearing sterically encumbered amino acid pendants from *L*-leucine and *L*-isoleucine methyl esters (Scheme 7).

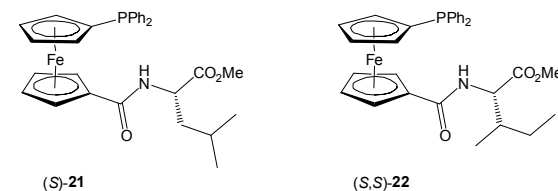


Schéma 7 Phosphinoferrocene amides (*S*)-**21** and (*S,S*)-**22**.

The catalytic potential of all chiral donors was then examined in palladium-mediated allylic alkylation of 1,3-diphenylallyl acetate **23** with a nucleophile generated *in situ* from dimethyl malonate and a base (Scheme 8). The pre-catalysts were also generated *in situ* from $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3)_2]$ and the respective ligand.

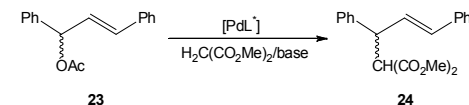
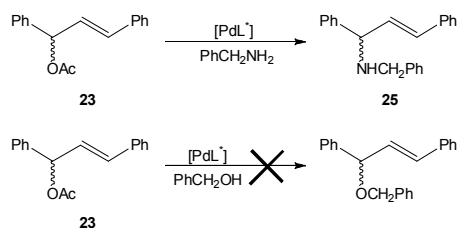


Schéma 8 Asymmetric allylic alkylation catalyzed by $[\text{Pd}/\text{L}]$.

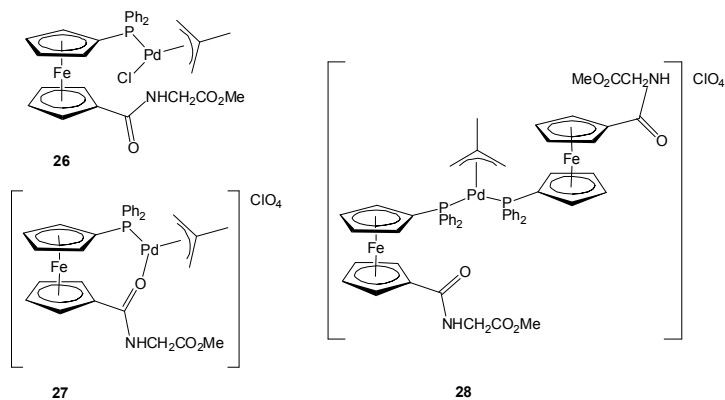
Having established the optimal reaction conditions (solvent, base, additive, Pd/L ratio), the whole series of ligands was firstly assessed in allylic alkylation. Among the donors derived from HdPf, the highest conversion (100%) and enantioselectivity (85%) was achieved with (*S*)-**10** as the ligand bearing the smallest substituent in the amino acid pendant. Ligands possessing relatively bulkier groups afforded significantly worse enantiomeric excesses. The situation among the planar-chiral amides proved more complicated mostly because the chirality elements may combine in a matched or a mismatched manner. Yet again, the best results (81% of conversion, 85% *ee*) were obtained with the ligand containing the least sterically demanding glycine pendant, (*S*₁)-**13**.

The most catalytic active ligand (*S*)-**10** was further studied in allylic substitution using *N*- and *O*-nucleophiles (Scheme 9). Allylic amination of **23** with benzylamine in the presence of BSA gave only racemic product **25** (96% conversion after 2 days). When the reaction was carried out without any base added, it gave only a poor enantioselectivity and conversion (13% *ee*, 29% conversion after 2 days). A related etherification reaction with benzyl alcohol either in the presence of base or with no added base did not proceed at all (Scheme 9).



Scheme 9 Other tested Pd-catalyzed allylic substitution reactions.

Since subsequent attempts to prepare crystalline materials either from $[(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{PdCl}(\mathbf{1})]$ or $[(\eta^3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{Pd}(\mathbf{1})]\text{ClO}_4$ were unsuccessful, we focused on $(\eta^3\text{-methylallyl})$ palladium complexes containing ligand **1** (Scheme 10). All synthesized complexes were characterized by the standard spectroscopic methods and the molecular structures of **26** and **27** were determined by single-



Scheme 10 Model $(\eta^3\text{-methylallyl})$ palladium complexes featuring ligand **1**.

Další práce byla zaměřena na katalytické použití ligandů (Schéma 4) a jejich komplexů v Pd-katalyzovaných allylových substitučních reakcích.¹² S ohledem na předešlé výsledky byly syntetizovány další dva fosfinoferrocenové amidy odvozené od Hdpf nesoucí stéricky náročné aminokyselinové pendanty L-leucinu a L-isoleucinu (Schéma 7).

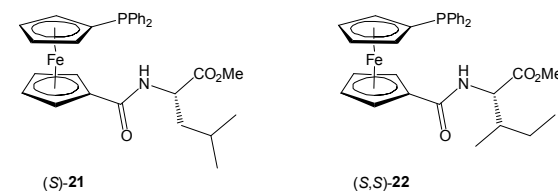


Schéma 7 Fosfinoferrocenové amidy (*S*)-**21** and (*S,S*)-**22**.

Katalytický potenciál všech fosfinoamidů byl zkoumán v palladiem vedených allylových alkylacích 1,3-difenylallyl acetátu **23** s nukleofilem generovaným *in situ* reakcí dimethyl malonátu a báze (Schéma 8). Prekatalyzátory byly taktéž připravovány *in situ* reakcí příslušného ligandu s palladnatým prekurzorem $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$.

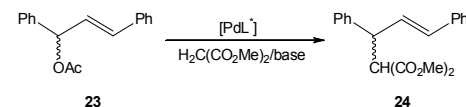


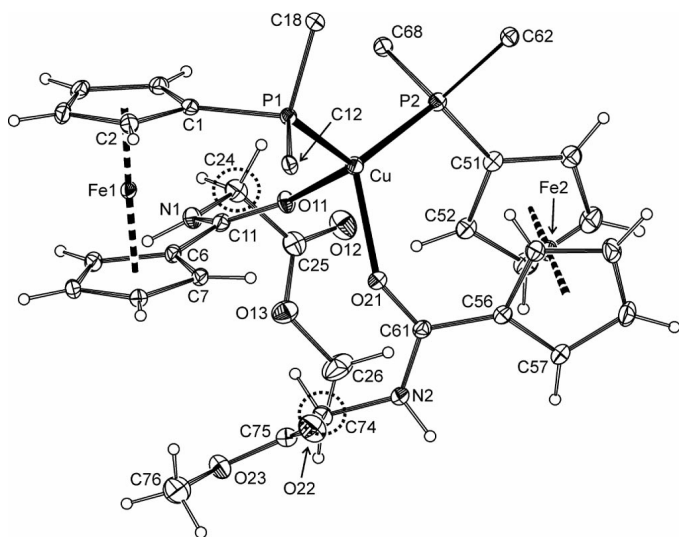
Schéma 8 Enantioselectivní allylová alkylace katalyzovaná $[\text{Pd}/\text{L}]$.

Po optimalizaci reakčních podmínek (druh rozpouštědla, báze, aditiva a poměru Pd/L) byl vyhodnocen vliv struktury ligandů na allylovou alkylaci. Nejlepších výsledků (kompletní konverze a 85% *ee*) mezi ligandy odvozených od Hdpf dosahoval donor (*S*)-**10**, jenž nese nejmenší aminokyselinový substituent. Ligandy obsahující relativně objemnější skupinu dosahovaly podstatně horších enantiomerních přebytků. Situace mezi planárně chirálními analogy je komplikovanější z důvodu možného pozitivního či negativního vzájemného ovlivnění obou prvků chiralit. I v tomto případě však bylo dosaženo nejlepšího katalytického výsledku s ligandem (*S_p*)-**13**, obsahující nejméně stéricky bráněný glycinový pendant (81% konverze, 85% *ee*).

Nejlepší ligand (*S*)-**10** byl dále použit v allylových substitucích s *N*- a *O*-nukleofily (Schéma 9). Allylová aminace **23** s benzylaminem v přítomnosti

katalyzátoru Cu/(S)-**11**. Enantioselektivita všech takových reakcí se pohybovala v rozmezí 83–90% *ee*.

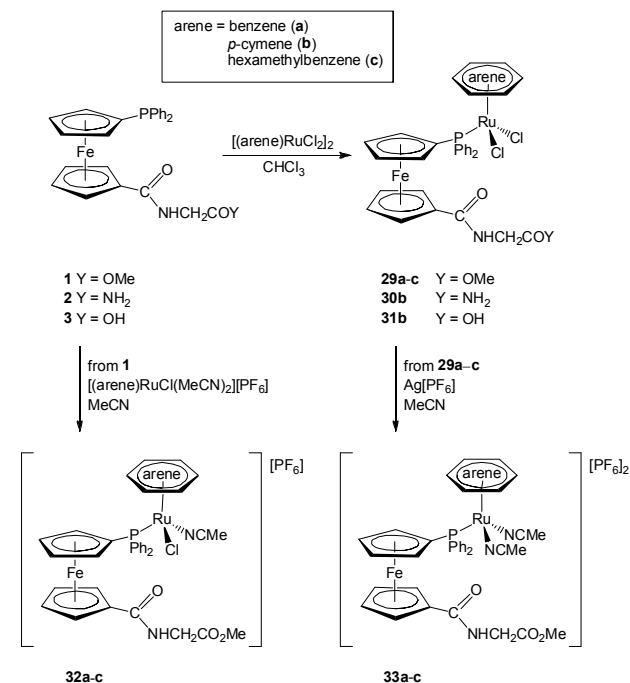
Interakce triflátu měďného s **1** jako modelovým ligandem byla studována jak v roztoku, tak v pevné fázi za účelem interpretace katalytických výsledků. Hmotnostní, ¹H a ³¹P NMR spektra směsi triflát měďný a **1** v molárním poměru 1:0.9 ukazují na přítomnost dvou částic a v poměru 1:2 pak pouze na jeden produkt. Po přidání hexanu k roztoku Cu(OTf)₂·PhMe a **1** (Cu/L = 1:1) byly získány žluté krystalky solvatovaného komplexu [Cu(**1**-κ²P,O)₂](TfO), který byl strukturně charakterizován (Obrázek 1). Krystalová struktura komplexu prokázala chelátovou koordinaci donoru **1**, která přináší chiralitu ligandů tohoto typu do blízkosti katalyticky aktivního kovového centra. Na základě zjištěných dat lze usuzovat, že během přidávání fosfinoferrocenového amidu k měďnému triflátu vzniká rovnovážná směs kationtových částic typu [CuL_n]⁺ (n = 0–2). Kation [CuL₂]⁺ je pravděpodobně stálejší (izolovatelný), zatímco [CuL]⁺ se zdá být možným prekurzorem katalyticky aktivní částice.



Obrázek 1 Kation ve struktuře komplexu [Cu(**1**-κ²P,O)₂](TfO). Pro přehlednost jsou místo fenylů uvedeny pouze jejich pivotní uhlíkové atomy. Stereogenní (substituované) uhlíkové atomy v *chirálních* ligandech jsou zakroužkovány (C24 a C74).

crystal X-ray crystallography. This model coordination study expectedly demonstrated that the amidophosphine ligands coordinate the soft palladium(II) ion preferentially via their soft *P*-donor site. However, at 1:1 ligand-to-metal ratio they form *P,O*-chelates. It is the chelate coordination that plays a key role in determining catalytic efficacy of these donors as it brings chirality of the ligand into proximity to the catalytically active metal ion.

The subsequent work was focused on the preparation of three series of (η⁶-arene)Ru(II) complexes containing the previously described Hd₂Pf-Gly conjugates **1–3**⁷ (Scheme 11). The diruthenium precursors [(η⁶-arene)RuCl₂]₂ reacted smoothly with **1** yielding the bridge cleavage products **29a–c**, in which the ferrocene ligands coordinated as *P*-monodentate donors. The related neutral complex **30b** was obtained from bis-amide **2** by a similar procedure. In contrast, attempts to synthesize complex **31b** from the free acid **3** failed due to the side reaction and problems with isolation of **31b** from the reaction mixture.

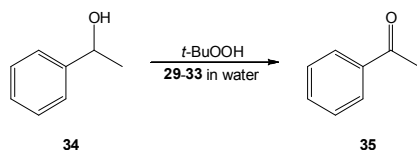


Scheme 11 Preparation of (η⁶-arene)Ru(II)-complexes with ferrocene amidophosphines.

Subsequent halide removal from **29a-c** with two equivalents of Ag[PF₆] in acetonitrile solution afforded bis-acetonitrile complexes **33a-c** as hexafluorophosphate salts. The monocationic complexes **32a-c** were obtained by reaction of ligand **1** with the respective solvento complex [(η⁶-arene)-RuCl(MeCN)₂][PF₆] via displacement of the coordinated acetonitrile.

The Ru(II) complexes were characterized by spectroscopic techniques (multinuclear NMR, MS and IR), elemental analysis and the crystal structures of two representatives (**29b** and **33b**) were determined by X-ray crystallography. In addition, the electrochemical properties of the complexes were studied by cyclic voltammetry at a Pt-disc electrode.

All arene-ruthenium complexes possessing the ferrocenyl donors were further tested as defined pre-catalysts in the oxidation of secondary alcohols to ketones, which is another important reaction both for laboratory syntheses and industry.¹³ The most easily accessible ruthenium-iron compound **29b** was firstly used to find optimal catalytic conditions for the oxidation of 1-phenylethanol **34** as a model substrate with *t*-BuOOH in pure water (Scheme 12). Oxidation proceeded even at very low catalyst loading (66% conversion after 5 h with 0.001 mol.-% of this Ru catalyst). The complete conversion of starting alcohols was reached within 24 h.



Scheme 12 Oxidation of 1-phenylethanol to acetophenone with *t*-BuOOH.

As a next step, the whole series of (η⁶-arene)ruthenium complexes was evaluated in oxidation 1-phenylethanol **34** to acetophenone **35** with substrate to catalyst ratio of 100 000:1. The most active catalyst **29b** showed an excellent catalytic turnover frequency of 13 200 h⁻¹, whereas oxidation reaction under the same conditions without the presence of Ru-catalyst did not proceed at all. The conversion was complete for all catalysts in 24 h but, on the other hand, the conversions after 5 h were found to depend on the structure of the pre-catalysts (conversion between 28%–66%). This observation could reflect easy of the conversion of the defined pre-catalysts into the true catalytically active species.

Catalytic study included tests of various secondary alcohols. Complex **29b** showed at 0.001 mol.-% loading excellent catalytic properties for most

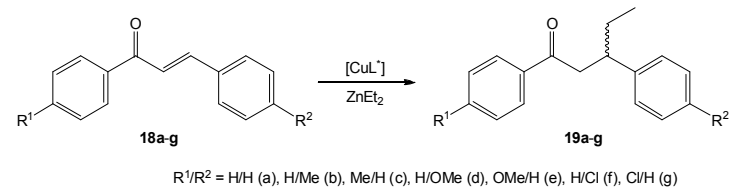


Schéma 5 Enantioselektivní Cu-katalyzovaná konjugovaná adice ZnEt₂ na chalkony.

Zkoumáním vlivu struktury ligandu na katalyzovaný děj byl v případě donorů odvozených od Hdpf zjištěn pozitivní vliv velikosti aminokyselinového pendantu (čím objemnější aminokyselinový substituent, tím lepší výsledky). Nejlepších výsledků tak dosáhl valinový derivát (*S*)-**11** a (*R*)-**11** poskytující alkylační produkt s kompletní konverzí při 0 °C po 4 h a s 84% *ee*. Na druhé straně planárně chirální fosfíny se prokázaly být pouze průměrnými ligandy s výjimkou amidu (*S_p*)-**13** obsahujícího pouze planární chiralitu a nesoucího nejmenší glycinový substituent (po 4 h při 0 °C 86% konverze a 72% *ee*).

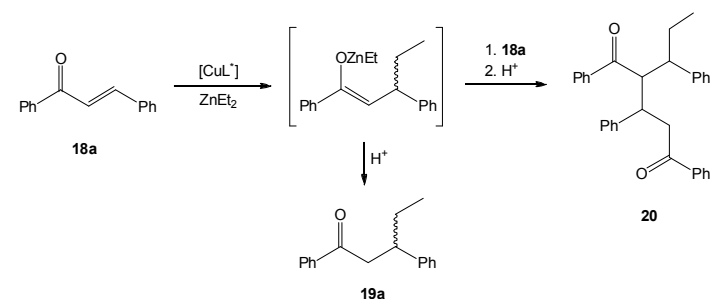


Schéma 6 Možná reakční cesta vedoucí k vedlejšímu produktu **20**.

Další série katalytických testů byly provedeny s neefektivnějším ligandem (*S*)-**11**, přičemž byl zkoumán možný vliv reakční teploty a příbuzných substrátů **18b–g**. Snížení reakční teploty na –40 °C mírně snížilo reakční rychlost a překvapivě mělo negativní vliv na enantioselektivitu. Naproti tomu reakce prováděná při 20 °C poskytla alkylační produkt s 87% *ee*. Vliv chalkonových substituentů v pozicích 4 a 4' je omezen nejspíš pouze na elektronový vliv. Kompletní alkylace bylo dosaženo u všech substrátů během 4 h v přítomnosti

2.3 Výsledky a diskuze

Nejprve byla výchozí kyselina Hdpf⁸ a její 1,2-planárně chirální izomery ((S_p)-**9** a (R_p)-**9**)⁹ převedeny na příslušné amidy reakcemi s methylestery vybraných aminokyselin v přítomnosti činidel HOBt/EDC¹⁰ (Schéma 4).

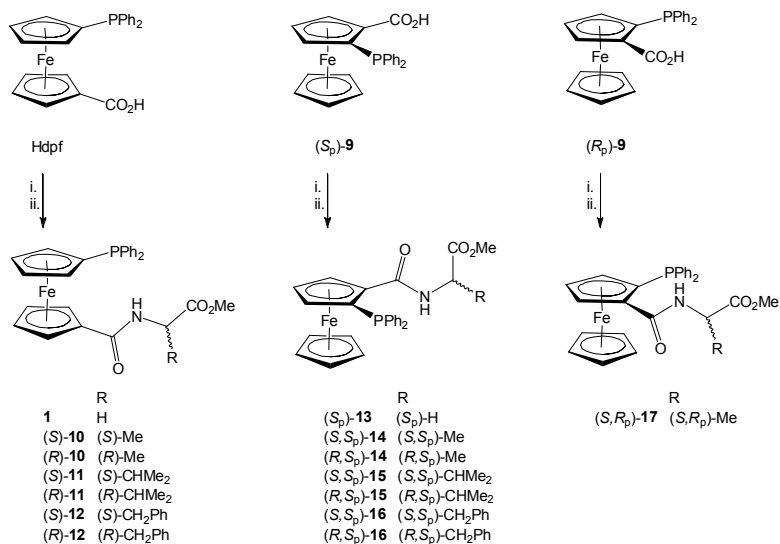


Schéma 4 Knihovna připravených fosfinoferrocenových amidů. Legenda: (i) EDC/HOBt, (ii) [H₃NCH(R)CO₂Me]Cl/NEt₃.

V dalším kroku byly tyto nové ligandy testovány v enantioselektivních 1,4-konjugovaných adicích katalyzovaných mědí. Adice diethylzinku na *trans*-chalkony **18** poskytla v přítomnosti [Cu/L] chirální ketony **19** (Schéma 5).¹¹ Prekatalyzátory byly připravovány *in situ* reakcí mědné nebo měďnaté sole a konkrétního ligandu. Pozornost byla nejprve věnována optimalizaci reakčních podmínek jako je kupř. zdroj mědi, druh rozpouštědla a poměr Cu/L.

Všechny katalyzované reakce poskytly příslušné ketony **19a-g** nebo v případě neúplné konverze jejich směsi s výchozími chalkony. Surová reakční směs navíc obvykle obsahovala stopy 1,3,5-trifenyl-2-(1-fenylpropyl)pentan-1,5-dionu (**20**). Tento vedlejší produkt, který pravděpodobně vzniká z enolátového intermediátu (Schéma 6), přednostně krystalizoval z reakční směsi produktů a byl strukturálně charakterizován.

substrates, the exception being 1-(4-methoxyphenyl)-, sterically hindered 1-(2-bromophenyl)ethanol and aliphatic secondary alcohols.

The last article included in this Thesis deals with the preparation of new ferrocene-containing amino acid. While seeking for an alternative synthetic method affording ferrocene-based amino acid conjugates, we have applied the procedure reported by Osakada.¹⁴ Compound **37** was thus obtained by condensation reaction of diol **36** with glycine methyl ester catalyzed by [RuCl₂(PPh₃)₃] at 170 °C in *N*-methylpyrrolidone (Scheme 13). Apart from **37**, a small amount of 2-oxa[3]ferrocenophane (dehydration product of the starting **36**) was also isolated. Conjugate **37** was characterized by the conventional spectroscopic methods, elemental analysis and its crystal structure was determined by X-ray analysis. Electrochemical properties were studied by cyclic voltammetry. Subsequent alkylation reaction of compound **37** with an excess of methyl iodide yielded only the starting unreacted conjugate **37**. On the other hand, treatment of **37** with 2,4,6-trinitrophenol (Hpic) afforded defined crystalline picrate **38** (Scheme 13).

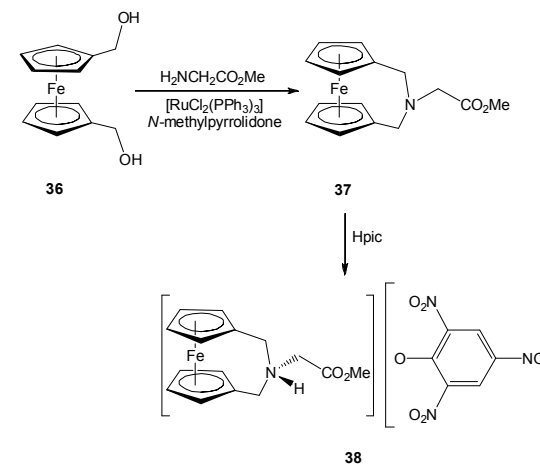


Schéma 13 Preparation of aza[3]ferrocenophane **37** and corresponding picrate **38** (Hpic = 2,4,6-trinitrophenol).

1.4 Conclusion

Amide coupling of 1'-(diphenylphosphino)ferrocene-1-carboxylic acid (Hdpf) or its planar-chiral 1,2-isomers with amino acid methyl esters as common chiral pool molecules smoothly affords novel phosphinoferrocenecarboxamides in extensive series. These easy-to-synthesize compounds were characterized by standard organometallic techniques (NMR, IR, MS) and the crystal structure of one representative was determined by X-ray crystallography.

A library of structurally related amidophosphines combining chirality at the ferrocene fragment with that of the amino acid moiety were utilized as ligands in Cu-mediated asymmetric additions of diethylzinc to chalcones. Donors derived from Hdpf were found to be better catalyst components than their 1,2-counterparts. According to the data available from the coordination study of model glycine donor and Cu precursor in solution and in the solid-state, its the chelate coordination, which determines catalytic efficiency by bringing the chirality from the amino acid side chain to the proximity of catalytically active metal center, while the ligand remains firmly bound through the phosphine group.

The phosphinoferrocene ligands were further successfully tested in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of 1,3-diphenylallyl acetate with dimethyl malonate. The Hdpf derivatives showed again better results than the respective 1,2-counterparts. On the other hand, these ligands performed only poorly in the related allylic amination or did not produce any substitution product in the etherification reaction. The model coordination study expectedly confirmed hybrid nature of these ligands. Amido-phosphines preferentially coordinate palladium(II) via their soft phosphor-donor site. However, at 1:1 metal-to-ligand ratio they form chelates (*P,O*- or *P,N*-). The coordination of two different atom leads to an electronic differentiation of allylic termini in the plausible (η^3 -allyl)palladium reaction intermediates. At 1:2 metal-to-ligand ratio, a bis(phosphine) complex is formed where the amino acid chirality is located far from the metal center. This explains why Hdpf-based ligands at this Pd/L ratio produced only racemic alkylation products. The situation with 1,2-isomers is more complicated. Donors groups are situated closer to each other, which may result in sterically crowded intermediates and a diminished preference for a single reaction intermediate.

Heterobimetallic Fe(II)-Ru(II) complexes were easily obtained from (η^6 -arene)precursors and the respective glycine-ferrocene conjugates. The resulting complexes were characterized by multinuclear NMR, IR and MS

2.2 Cíle práce

Cílem dizertační práce bylo v návaznosti na mojí předchozí výzkumnou činnost zabývající se přípravou, koordinační chemií a katalytickými vlastnostmi achirálních glycinových fosfinoferrocenových konjugátů (viz úvodní kapitola), rozšířit skupinu takových sloučenin o deriváty nesoucí jiné aminokyselinové zbytky a jiný (difenylfosfino)ferrocenový motiv. Molekuly takto navržených strukturně podobných fosfinoferrocenových amidů obsahují buď centrální prvek chiralitu (přítomný v připojené aminokyselině) nebo planární chiralitu pocházející z výchozího planárně chirálního ferrocenového prekursoru, případně kombinují oba prvky chiralitu. (Schéma 3).

Po přípravě a charakterizaci takové knihovny nových amidů následovaly katalytické experimenty, které měly prokázat (katalytický) potenciál nových ligandů v enantioselektivních, prakticky užitečných organických transformacích. Vzhledem k přítomnosti *P*-, *N*- a *O*-donorových atomů byly ligandy testovány jako součást katalyzátorů v reakcích katalyzovaných komplexy mědi, palladia nebo ruthenia.

Dále bylo cílem provést několik pokusů vedoucích k objasnění domnělých reakčních intermediátů a strukturních faktorů ovlivňující reakční mechanismus a s tím související interpretaci získaných katalytických dat. Proto bylo syntetizováno a strukturně charakterizováno několik katalyticky relevantních komplexů nesoucí ligand **1** jako modelový achirální donor.

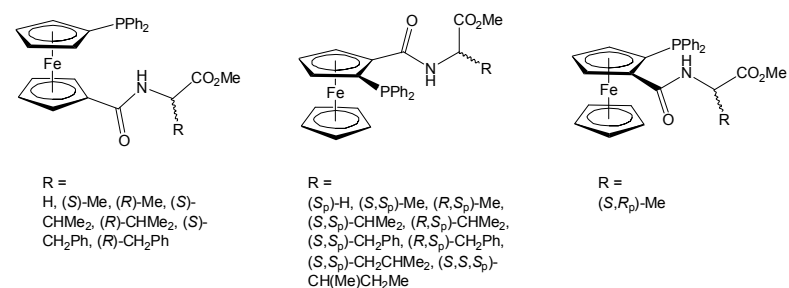


Schéma 3 Série (difenylfosfino)ferrocených konjugátů s vybranými aminokyselinami prezentovaných v této práci.

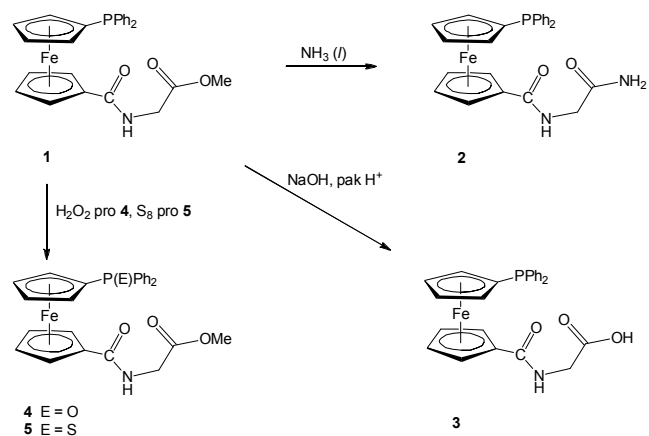


Schéma 1 Příprava Hdpf-Gly derivátů.

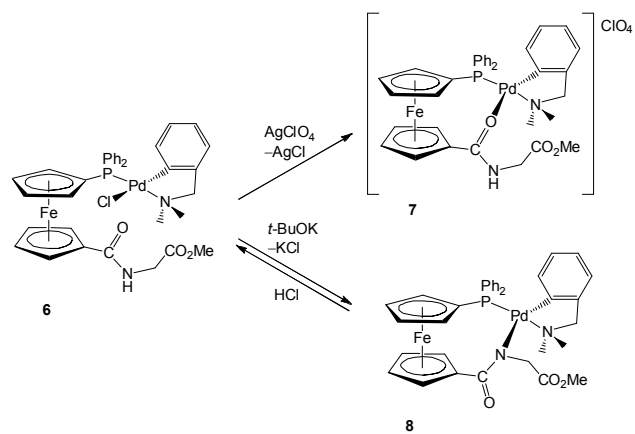


Schéma 2 Koordinační rozmanitost ligandu 1 v palladnatých komplexech 6–8.

spectroscopy and the structure of two representatives was established by single-crystal X-ray diffraction analysis. The coordination study demonstrated that phosphino-carboxamides coordinate to (η^6 -arene)ruthenium species strictly in monodentate fashion via the *P*-donor site. The resulting complexes served as highly active pre-catalysts for catalytic oxidation of secondary alcohols with *t*-BuOOH in aqueous media. The oxidation reaction proceeded cleanly and rapidly even at catalyst-to-metal ratio 1:100 000. Additional, electrochemical studies on these complexes revealed an electronic communication between the metal centers.

Finally, a new type of amino acid-ferrocene conjugate was synthesized by condensation of 1,1'-bis(hydroxymethyl)ferrocene and glycine methyl ester. The resulting 2-[(methoxycarbonyl)methyl]-2-aza[3]ferroceno-phane was structurally characterized. The cyclic voltammogram of this compound displayed single one-electron reversible oxidation.

1.5 References

- 1 For a comprehensive overview of the topic, see (a) *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, ed. P. Štěpnička, Wiley, Chichester, 2008. (b) *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*, eds. A. Togni, T. Hayashi, VCH, Weinheim, 1995.
- 2 P. Štěpnička, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 3787.
- 3 P. Štěpnička, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4273.
- 4 R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.
- 5 J. C. Jeffrey, T. B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2658.
- 6 P. Braunstein, F. Naud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680.
- 7 J. Tauchman, I. Čiřařová, P. Štěpnička, *Organometallics* **2009**, *28*, 3288.
- 8 J. Podlaha, P. Štěpnička, J. Ludvík, I. Čiřařová, *Organometallics* **1996**, *15*, 543.
- 9 (a) P. Štěpnička, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 567. (b) B. Breit, D. Breuninger, *Synthesis* **2005**, 2782.
- 10 EDC = *N*-ethyl-*N'*-[(3-dimethylamino)propyl]carbodiimide; HOBt = 1-hydroxybenzotriazole.
- 11 T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039.
- 12 I. G. Rios, A. Rosas-Hernandez, E. Martin, *Molecules* **2011**, *16*, 970.
- 13 *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, VCH, New York, 1999.
- 14 K. Osakada, T. Sakano, M. Horie, Y. Suzaki, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1012.

2.1 Úvod

Komplexy přechodných kovů s fosfinovými ligandy tvoří nejuspěšnější třídu homogenních katalyzátorů pro laboratorní praxi i chemický průmysl. Objev různých spojovacích reakcí a enantioselektivních syntetických transformací byly podmíněny jejich obrovského rozvoje. Ve farmaceutickém a agrochemickém odvětví patří molekulární chiralita mezi důležité charakteristiky, protože ovlivňuje aktivitu a funkčnost sloučenin. Existuje několik metod, jak lze získat enantioselektivně čistý materiál. Katalytická enantioselektivní syntéza ovšem hraje rozhodující roli díky své atomové efektivitě a širokému uplatnění. Efektivita (aktivita a selektivita) ligandu pro katalýzu závisí na jemné rovnováze elektronických, geometrických a sterických vlastnostech ligandu, kovového centra a substrátu. Tento fakt lze ovšem využít k optimalizaci jakéhokoliv katalytického systému za účelem konkrétní syntetické přeměny.

Ferrocenový fragment se díky svým unikátním sterickým a elektronickým vlastnostem často používá jako základní kostra ligandů. Relativně snadná možnost přípravy chirálních ferrocenových donorů je další jeho atraktivním znakem. Chirální fosfinoferroceny našly široké uplatnění jako ligandy v enantioselektivní katalýze včetně těch prováděných v průmyslu.¹ Naše pracovní skupina se dlouhodobě zabývá přípravou nových fosfinoferrocenových karboxylových kyselin² a jejich derivátů, především esterů a amidů.³

Molekuly fosfinoferrocenových derivátů odvozených od aminokyselin obsahují podle Pearsonovy teorie⁴ několik různých donorových atomů. Tyto tzv. hybridní ligandy⁵ mohou vytvářet katalyticky důležitou hemilabilní koordinační vazbu.⁶ Nedávno byli připraveni první zástupci fosfinoferrocenových amidů odvozených od aminokyseliny – glycinové konjugáty 1'-(difenylfosfino)-ferrocene-1-karboxylové kyseliny (Schéma 1).⁷ Ligand **1** lze modifikovat jak v jeho fosfinové skupině pomocí oxidace na odpovídající fosfinoxid **4**, případně fosfinsulfid **5**, nebo lze přeměnit koncovou esterovou část glycinového pendantu na primární amid **2**, případně volnou kyselinu **3** (Schéma 1).⁷ Nejprve byl konjugát **1** studován jako ligand pro palladnaté komplexy, ve kterých prokázal výjimečnou koordinační rozmanitost. Donory tohoto typu se mohou koordinovat jednoduše svojí fosfinovou skupinou nebo mohou vytvářet *P,O*- a (po odtržení amidového protonu) *P,N*-cheláty (Schéma 2, komplexy **6–8**). Katalytické vlastnosti Hdpf-Gly derivátů byly prokázány v palladiem katalyzované Suzukiho spojovací reakci prováděné ve vodných reakčních médiích.⁷