

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Recyklovatelné katalyzátory pro palladiem katalyzované reakce

Bc. Jan Hruběš, DiS.

Diplomová práce

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Jan Hrubeš**
Osobní číslo: **C17495**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Název tématu: **Recyklovatelné katalyzátory pro palladiem katalyzované reakce**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte literární rešerši týkající se recyklovatelných katalyzátorů pro palladiem katalyzované reakce.
2. Připravte a charakterizujte alespoň dva různé palladiové katalyzátory zakotvené na polymerním nosiči či magnetických nanočásticích.
3. Otestujte katalytické účinky těchto katalyzátorů při *ortho*-selektivních C-H funkcionalizačních nebo cross-coupling reakcích.
4. Prostudujte možnosti recyklace těchto katalyzátorů.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Jiří Váňa, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2019**

Termín odevzdání diplomové práce: **10. května 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji, že tuto diplomovou 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, zejm. 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. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 7. května 2019

Bc. Jan Hrubeš, DiS.

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat především svému školiteli, Ing. Jiřímu Váňovi, Ph.D., za laskavý a empatický přístup, spoustu cenných rad, též za pomoc při interpretaci NMR a IČ spekter a všeobecně za vedení mé práce. Nemenší poděkování patří též Ing. Janu Bartáčkovi za to, že mi byl a stále je ochoten i přes to, jaký jsem, vždy, když jsem to potřeboval, pomoci.

Poděkování si též zaslouží kolektiv Ústavu organické chemie a technologie jako celek za to, že byli k mému zdejšímu působení tolerantní a chápali těžkosti, které s sebou nese nelehká snaha kombinovat život námezdního kontrabasisty a organického chemika. Věřím, že jim za to odměnou kromě své práce nechávám i spoustu neopakovatelných a nezapomenutelných zážitků a historek, jimiž se budou bavit na společenských akcích ústavu ještě dalších pár let.

Děkuji též Ing. Tomáši Mikyskovi, Ph.D. za provedení EDX analýz, Ing. Milanu Klikarovi, Ph.D. za provedení DSC analýz a Ing. Jiřímu Palarčíkovi, Ph.D. za provedení DLS analýzy.

Děkuji Ing. Ivě Ulbrichové, CSc., Bc. Martinu Balouchovi, Bc. Adamu Tywoniakovi, Bc. Stanislavu Chvílovi, Bc. Alexandru Zaykovovi, Bc. Janu Hrabovskému a MSc. Adamu Přádovi za spolupráci na tvorbě středoškolské soutěže Chemiklání. Děkuji též Jakubu Piklovi, DiS. a Vladimíru Krejčímu, DiS. za spoluvedení Východočeského akademického orchestru, který se nám podařilo během mého posledního roku studií založit. Děkuji též děkanovi Fakulty chemicko-technologické prof. Ing. Petru Kalendovi, DrSc. a rektorovi Univerzity Pardubice prof. Ing. Jiřímu Málkovi, DrSc. za to, že rozvoj těchto projektů v mantinelech svých funkcí podporovali.

Zvláštní poděkování bych rád věnoval též mému dědovi, prof. Ing. Karlu Vytrásovi, DrSc., který nečekaně umřel 25. ledna tohoto roku. [1] Bez něj by mé dětství zdaleka nebylo tak šťastné, vždyť on mě během nesčetných výletů do krajiny české i cizí provázel přírodou a odkrýval mi krásy tohoto světa. Děkuji za všechno, co mě dokázal za svůj život naučit (a že toho nebylo málo) a na tomto místě se symbolicky klaním jeho bohaté životní cestě lemované jak vědeckými, tak životními úspěchy. Na prahu své profesní kariéry doufám, že se mi podaří prožít život alespoň z půlky tak smysluplně a dobře, jako se to podařilo mému dědovi.

Děkuji též své rodině, která mi byla během studia (a to obzvláště během jeho posledních měsíců) oporou.

Anotace

Tato diplomová práce se zabývá přípravou a možnostmi recyklace katalyzátorů při palladiem katalyzovaných reakcích.

V teoretické části jsou přiblíženy C–H aktivační a cross-coupling reakce, u nichž je zkoumána možnost recyklace. Stěžejní část rešerše se věnuje historii a vývoji heterogenní katalýzy a zejména imobilizaci palladia na různých typech nosičů.

V praktické části jsou otestovány nové způsoby kotvení palladia, a to jednak na silikou obalených magnetických nanočásticích Fe_3O_4 , jednak na funkcionalizované Merrifieldově pryskyřici. Práce popisuje nový způsob syntézy těchto nosičů, testuje jejich schopnosti koordinovat palladium a prověřuje účinnost těchto katalyzátorů při cross-coupling reakcích.

Klíčová slova

C–H aktivace, cross-coupling, recyklovatelné katalyzátory, palladium

Title

Recyclable catalysts for palladium catalysed reactions

Annotation

This work is focused on development of new recyclable catalysts for palladium catalysed reactions.

Theoretical part of the work describes C–H activation and cross-coupling reactions suitable for usage of reusable catalysts. The main part of this issue summarizes history and development of heterogeneous catalysis together with possibilities of palladium immobilisation on various carriers.

Experimental work describes synthesis of two different recyclable palladium catalysts based on silica coated magnetic nanoparticles Fe_3O_4 and functionalized Merrifield resin. These catalysts were tested in C–H activation as well as cross-coupling reactions and their activity was discussed in the perspective of palladium coordination ability.

Keywords

C–H activation, cross-coupling, reusable catalyst, palladium

Obsah

Seznam zkratk a značek	- 10 -
1. Úvod.....	- 11 -
2. Teoretická část	- 12 -
2.1. Cross-coupling reakce.....	- 12 -
2.1.1. Heckova-Mizorokiho reakce.....	- 13 -
2.1.2. Sonogashirova reakce	- 13 -
2.1.3. Negishiho reakce.....	- 13 -
2.1.4. Migitova-Stilleho-Kosugiho reakce.....	- 14 -
2.1.5. Suzukiho-Miyaurova reakce	- 14 -
2.2. C–H aktivační reakce	- 15 -
2.2.1. <i>ortho</i> -lithiace.....	- 15 -
2.2.2. C–H funkcionalizace.....	- 15 -
2.3. Heterogenní katalýza.....	- 17 -
2.3.1. Historie heterogenní katalýzy	- 17 -
2.3.2. Charakterizace účinnosti katalyzátoru	- 18 -
2.3.3. Materiály katalyzátoru	- 19 -
3. Experimentální část.....	- 27 -
3.1. Příprava imobilizačních médií	- 28 -
3.1.1. Příprava nanočástic Fe ₃ O ₄	- 28 -
3.1.2. Příprava mikročástic Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ –(CH ₂) ₃ NH ₂	- 28 -
3.1.3. Příprava mikročástic Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ –(CH ₂) ₃ NH–akonityl.....	- 29 -
3.1.4. Ukotvení palladia na mikročásticích Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ –(CH ₂) ₃ NH–akonityl	- 30 -
3.1.5. Příprava malonátu kotveného na Merrifieldově pryskyřici	- 30 -
3.1.6. Komplexace palladia na Merrifieldově pryskyřici	- 32 -
3.2. C–H aktivace na heterogenní fázi	- 32 -
3.2.1. Katalýza komplexem Pd–Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ –(CH ₂) ₃ NH–akonityl.....	- 32 -

3.2.2.	Katalýza komplexem Pd—Merrifield-malonát.....	- 33 -
3.2.3.	Vymývání palladia TFA	- 33 -
3.2.4.	Regenerace katalyzátoru	- 33 -
3.2.5.	Dimerizace fenylpyridinu	- 34 -
3.3.	Cross-coupling reakce v heterogenní fázi – magnetické částice.....	- 34 -
3.3.1.	Prvotní experimenty.....	- 34 -
3.3.2.	Typický postup	- 35 -
3.3.3.	Katalýza komplexem Pd—Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ –(CH ₂) ₃ NH ₂	- 35 -
3.4.	Cross-coupling reakce v heterogenní fázi – Merrifieldova pryskyřice.....	- 35 -
3.5.	Charakterizace sloučenin	- 36 -
4.	Výsledky a diskuse.....	- 39 -
4.1.	Syntéza katalyzátoru Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ –NH–akonitát.....	- 39 -
4.1.1.	Katalýza C–H aktivací.....	- 42 -
4.1.2.	Cross-coupling reakce.....	- 45 -
4.2.	Merrifieldova pryskyřice.....	- 48 -
4.2.1.	Katalýza C–H aktivací.....	- 51 -
4.2.2.	Katalýza Suzuki-Miyaura cross-couplingu.....	- 52 -
5.	Závěr	- 54 -
	Bibliografie	- 55 -
	Příloha č. 1: Naměřená spektra	- 63 -

Seznam zkratek a značek

APTMS	3-aminopropyltrimethoxysilan
ATR	Attenuated total reflectance – zeslabený úplný odraz
DLS	dynamický rozptyl světla
DoM	Directed <i>ortho</i> - metallation – řízená <i>ortho</i> - metalace
DSC	diferenční skenovací kalorimetrie
EA	elementární analýza
EDX	energiově-disperzní rentgenová spektroskopie
Et	ethyl
GC	plynová chromatografie (plynový chromatograf)
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervený
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická resonance
PEG	polyethylenglykol
SDS	dodecylsírán sodný
SEM	skenovací elektronová mikroskopie
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxid
TEOS	triethoxysilan
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TOF	turnover frequency
TON	turnover number

1. Úvod

Heterogenní katalýza je obor, který se těší velkému významu již od předválečných dob. Za výzkum v oblasti heterogenní katalýzy bylo uděleno několik Nobelových cen, a to mimo jiné Fritzu Haberovi roku 1918, Carlu Boschovi roku 1931, Irvingu Langmuirovi roku 1932 a Gerhardu Ertlvi v roce 2007. [2]

Velká pozornost se v dnešní době věnuje heterogenním katalyzátorům, které jsou recyklovatelné, tedy při opakovaném použití poskytují srovnatelné výtěžky. Tento způsob katalýzy výrazně zlevňuje náklady na syntézu složitých molekul a je též environmentálně přívětivý – nedochází k plýtvání těžkými kovy. Heterogenní katalyzátory se též snadněji oddělují od reakční směsi než katalyzátory homogenní. [3]

Při pokusech o recyklaci katalyzátoru se však může při každém reakčním kroku snižovat katalytická aktivita, katalyzátory mohou podléhat rozkladu nosiče, vzájemné agregaci, či například vymytí zachycených katalyticky aktivních kovů. [4]

Rešeršní část této práce se bude zabývat dosud zkoumanými možnostmi imobilizace palladia na heterogenní médium jako katalyzátor C–H aktivací a cross-coupling reakcí. V praktické části budou připraveny katalyzátory, které budou otestovány na modelových reakcích.

2. Teoretická část

Po objevu cross-coupling reakcí katalyzovaných palladiem (Suzuki, Sonogashira, atd.) se tomuto oboru dostalo poměrně významné pozornosti, o čemž svědčí i udělení Nobelovy ceny za tento objev v roce 2010. [2] Tato metoda umožnila poměrně jednoduše a s vysokými výtěžky tvořit dříve synteticky velmi obtížně dostupné substráty. [5] Vysoká cena katalyzátoru a snaha o maximální environmentální přívětivost jsou jedněmi z faktorů, které vedou vědecké týmy po celém světě ke snaze katalyzátory imobilizovat na pevné fázi. Imobilizací katalyzátoru na vhodný nosič se vyřeší problém s izolováním homogenního katalyzátoru po reakci a umožňuje se tak i jeho vícenásobné použití.

Ruku v ruce s vývojem cross-coupling reakcí šel výzkum v oblasti C–H aktivací [6], tedy reakcí, při kterých se funkcionalizuje přímo vazba C–H. Tím odpadá nutnost tvorby halogenovaných prekurzorů. C–H aktivace mohou vykazovat regioselektivitu na aromatickém jádře ve smyslu DoM (directed *ortho*-metallation) reakcí.

2.1. Cross-coupling reakce

Cross-coupling reakce jsou obecně reakce, při kterých se tvoří vazba uhlík-uhlík mezi dvěma různými substráty. Reakce tohoto typu byly poprvé popsány v sedmdesátých letech 20. století. Při těchto reakcích se většinou tvoří vazba mezi sp^2 uhlíkem a sp či sp^3 uhlíkem substrátu.

Obecný mechanismus těchto reakcí zahrnuje oxidativní adici na palladium v oxidačním stavu 0 za vzniku čtvercového komplexu s dvojmocným palladiem jako centrálním atomem, transmetalaci a reduktivní eliminaci produktu. Katalytický cyklus znázorňuje Schéma 1.

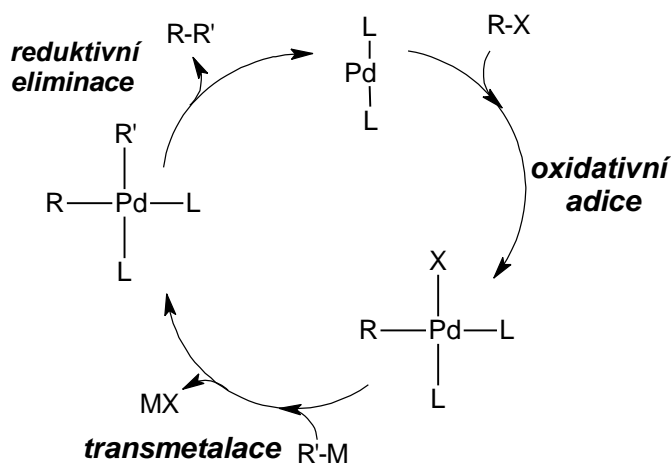


Schéma 1: Obecný katalytický cyklus cross-coupling reakce

2.1.1. Heckova-Mizorokiho reakce

Heckova reakce byla poprvé popsána nezávisle Tsutomu Mizorokim a Richardem Heckem v roce 1971, resp. 1972 [7], [8]. Autoři zde shodně uvádějí coupling mezi jodbenzenem a styrenem za vzniku 1,2-difenylethenu. Na rozdíl od ostatních, dále představených reakcí během této reakce nedochází ke transmetalaci. Reakci sumarizuje Schéma 2.

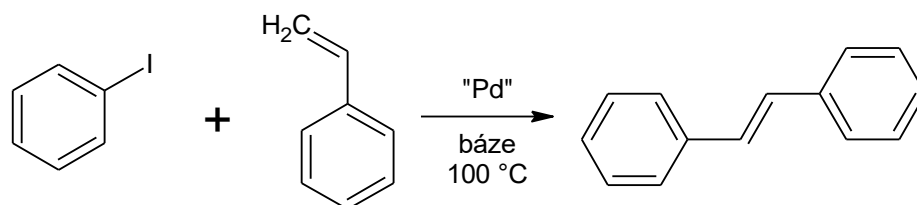


Schéma 2: Heckova reakce

Katalyzátorem byl v Mizorokiho systému chlorid palladnatý, v Heckově systému octan palladnatý; jako bázi použili autoři octan draselný, resp. tri-*n*-butylamin.

2.1.2. Sonogashirova reakce

Sonogashirova reakce je reakcí aryl- nebo vinylalkynů s arylhalogenidy. Příklad této reakce je zobrazen na schématu níže:

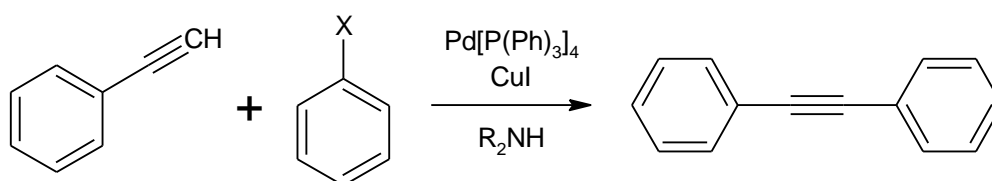


Schéma 3: Sonogashirova reakce

Sonogashirova reakce se od ostatních cross-coupling reakcí odlišuje použitím měďných sloučenin jako kokatalyzátorů. Sonogashira zde podstatným způsobem navázal na práci svých kolegů Cassara, [9] Diecka a Hecka [10], kteří ovšem bez použití měďných sloučenin jako kokatalyzátoru museli reakci provádět za poměrně vysokých teplot (100 °C). Sonogashirou navržený systém ovšem dosahoval excelentních výtěžků za mírných reakčních podmínek, tím pádem byla pozornost dalších výzkumných týmů na tomto poli směřována právě k systémům s měďnými solemi jako kokatalyzátory. [11]

2.1.3. Negishiho reakce

Negishiho reakce umožnila spojovat odlišné skupiny, než Sonogashirova či Heckova reakce. Od původních alkylalanů [12] se Negishi uchýlil ke stálejším organozinečnatým sloučeninám. [13]. Obecné schéma Negishiho reakce následuje níže:

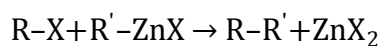


Schéma 4: Obecné schéma Negishiho couplingu

Pomocí Negishiho reakce je možné tvořit i vazby mezi sp^2 a sp^3 uhlíky; jedním z příkladů může být Negishiho coupling použitý při totální syntéze stemoamidu. [14]

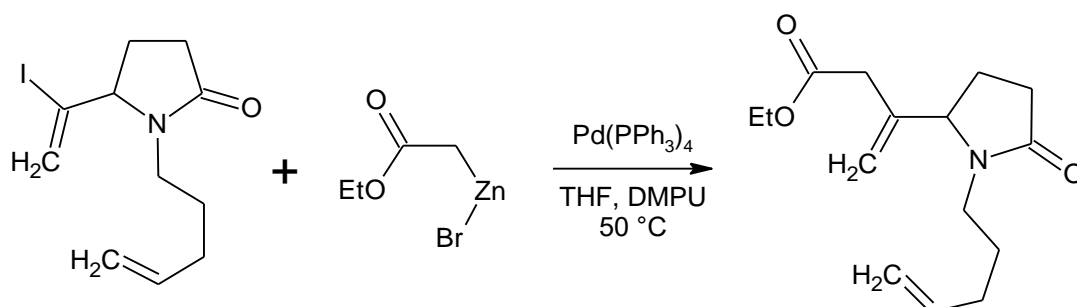


Schéma 5: Negishiho coupling při totální syntéze stemoamidu

2.1.4. Migitova-Stilleho-Kosugiho reakce

Migitova-Stilleho-Kosugiho reakce se využívá na tvorbu vazby mezi dvěma sp^2 uhlíky či mezi sp^2 a allylovým uhlíkem. Prekurzorem jsou halogenderiváty a cínité organokovové sloučeniny. Příklad této reakce můžeme vidět na následujícím schématu: [15]

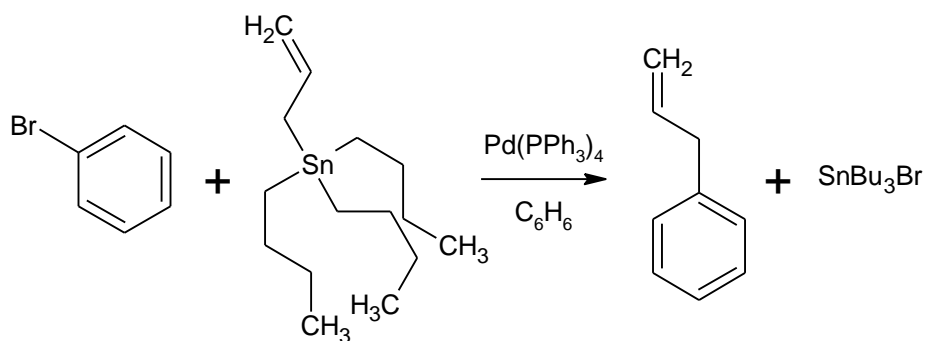


Schéma 6: Migitova-Stilleho-Kosugiho reakce

2.1.5. Suzukiho-Miyaurova reakce

Suzukiho-Miyaurova reakce byla objevena v roce 1979. Jedná se o reakci boronových kyselin s arylhalogenidy za vzniku odpovídajících bifenyľů. [5] Obecné schéma viz níže:

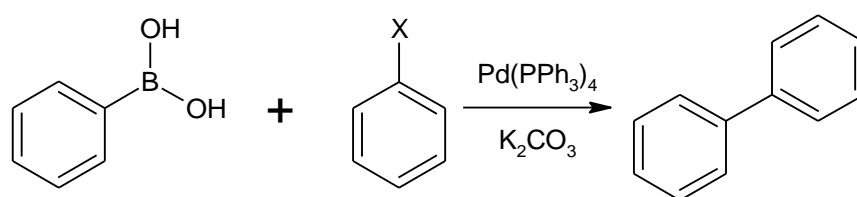


Schéma 7: Suzukiho-Miyaurova reakce

Tato reakce je výhodná i v tom, že může probíhat i ve směsi protických polárních rozpouštědel, jako je např. vodný ethanol.

2.2. C–H aktivační reakce

C–H aktivační reakce jsou takové reakce, při nichž se funkcionalizuje přímo vazba C–H bez nutnosti používat složitě funkcionalizované prekursory. Při C–H aktivaci lze využít výhod řízené metalace aromatického skeletu (DoM reakce).

2.2.1. *ortho*-lithiace

Ortho-lithiace je nejstarším příkladem řízené metalace, kterou objevili nezávisle na sobě Gilman [16] v roce 1939 a Wittig [17] v roce 1940.

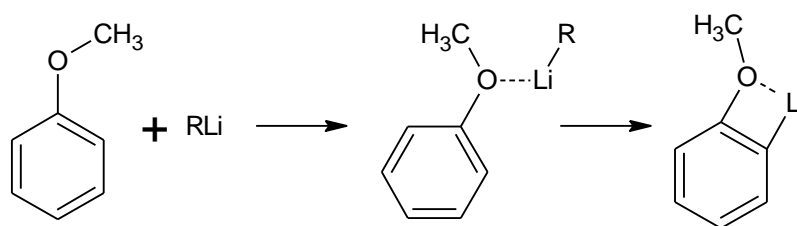


Schéma 8: *ortho*-lithiace anisolu

Jak je ze schématu patrné, řídicí skupina (v tomto případě methoxyskupina) koordinuje kov, který se potom váže selektivně v poloze *ortho*. Produkt metalace může být s výhodou dále synteticky využit například při transmetalacích reakcích. [18]

2.2.2. C–H funkcionalizace

Podobným mechanismem může být řízena i *ortho*-palladace aromatického kruhu při C–H funkcionalizačních reakcích. Jako katalyzátor se v těchto reakcích velice často využívá samotný octan palladnatý či jiný palladiový prekursor (např. PdCl₂) v kombinaci s karboxylovými kyselinami.

C–H funkcionalizační reakce probíhají v několika krocích. V prvním reaguje zdroj palladia s karboxylovými kyselinami za vzniku karboxylátů palladnatých. Tyto prekatalyzátory pak v C–H aktivačním kroku reagují s molekulou substrátu za vzniku (často dimerních) palladacyklů. Cyklopalladace probíhá přes takzvaný CMD (concerted metallation deprotonation, spřažená metalace a deprotonace) tranzitní stav, ve kterém je vodík v *ortho* poloze substituován palladiem za účasti jednoho z karboxylátových ligandů. V následném funkcionalizačním kroku dochází k substituci palladia za požadovanou funkční skupinu. [19] Tento postup charakterizuje Schéma 9.

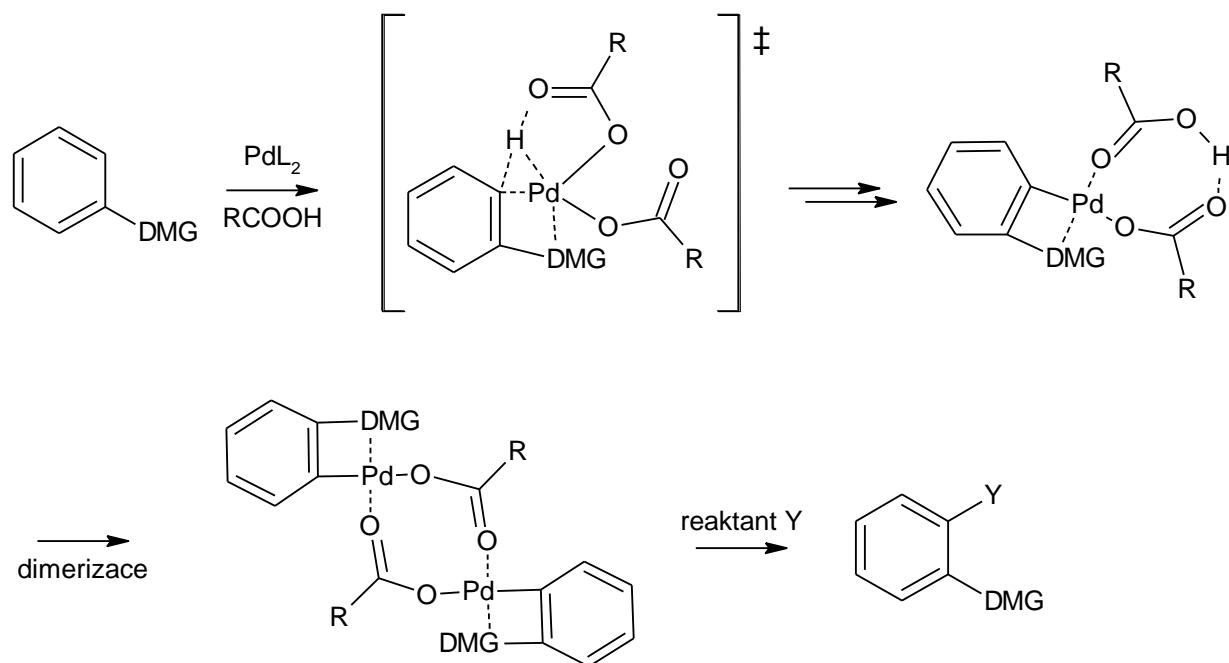


Schéma 9: Obecné schéma C-H funkcionalizace

Ukazuje se, že zásadní vliv na reakci má povaha acetátových ligandů a s tím souvisejí druh kyseliny přidané do roztoku. Ty působí na reaktivitu protichůdnými efekty. Přídavek silnější kyseliny vede ke tvorbě reaktivnějších prekatalyzátorů. Na druhou stranu deprotonace v CMD tranzitním stavu je usnadňována přítomností slabších kyselin. Vzhledem k tomu že řídicí skupiny mají více či méně bazickou povahu, přídavek příliš silné kyseliny může vést k protonaci řídicí skupiny, čímž se molekula substrátu stane nereaktivní. Pro optimální reakční podmínky tedy platí, že je vhodné přidat co možná nejsilnější kyselinu, ale její síla musí být taková, aby nedošlo k protonaci substrátu. [20] Celý proces sumarizuje Schéma 10.

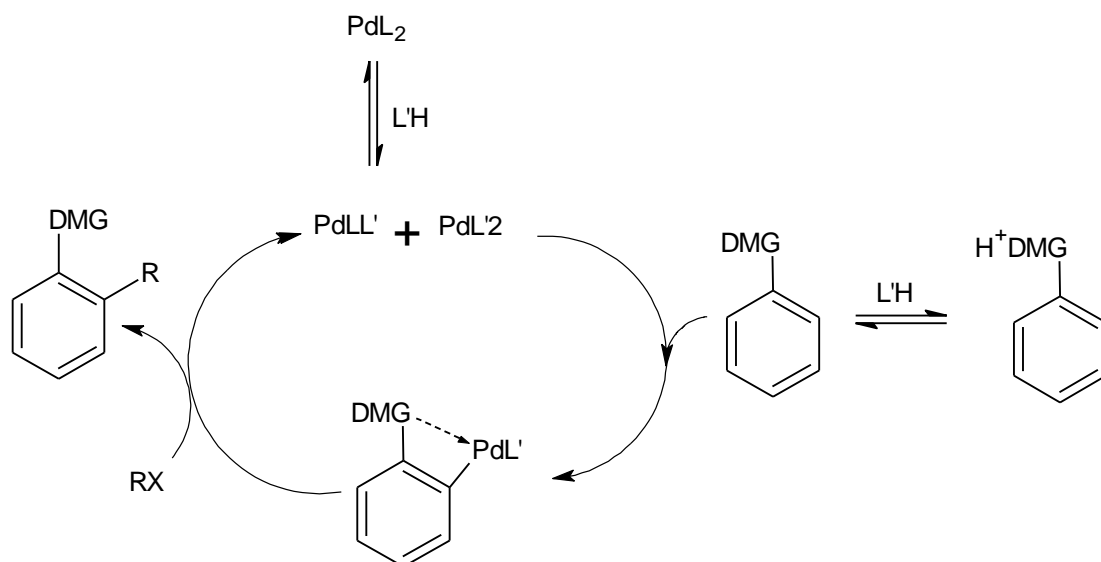


Schéma 10: Mechanismus C–H aktivace a vliv přidaných kyselin

Nejnovější vývoj v oblasti C–H aktivací směřuje k možnostem provádět reakce za mírnějších podmínek v environmentálně akceptovatelných rozpouštědlech. V práci [21] autoři nastolují podmínky pro C–H aktivaci acetanilidu ve vodném prostředí za přítomnosti detergentu (SDS) při laboratorní teplotě, a to dokonce bez nutnosti práce pod inertní atmosférou. Jako reoxidant zde byl použit TBHP. Celou reakci sumarizuje Schéma 11.

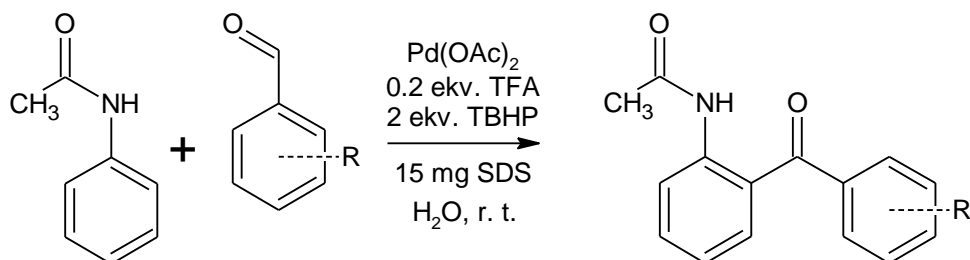


Schéma 11: C–H aktivace acetanilidu ve vodném prostředí

Jako nejlépe reagující aldehyd se z různých testovaných substrátů ukázal být 4-chlorbenzaldehyd, s nímž výše uvedená reakce probíhala s 98% výtěžkem.

2.3. Heterogenní katalýza

2.3.1. Historie heterogenní katalýzy

Katalýza byla poprvé definována Ostwaldem jako „*urychlení pomalé reakce přítomností jiné, cizí látky*“. [22] Jedním z prvních objevů v oblasti heterogenní katalýzy bylo pozorování sira Humphry Davyho v roce 1817, kdy objevil, že ve směsi vzduchu a koksárenského plynu se platinový drátek rozžhavlí a dobřela. [23]

První průmyslová aplikace heterogenní katalýzy se objevila o pět let později, kdy Döbenreiner uvedl na trh zapalovač, tzv. *Döbenreiners Feuerzeug*, který obsahoval miniaturní Kippův přístroj se zinkem a zředěnou kyselinou sírovou. Po otevření kohoutu se začal uvolňovat vodík, který na houbovitě platině vzplanul. Plamen byl posléze veden ven z přístroje. Prodalo se více než milion kusů tohoto přístroje. [23]

Na přelomu devatenáctého a dvacátého století se velké objevy nevyhnuly ani heterogenní katalýze, přičemž jako hlavního hybatele lze označit již zmiňovaného Ostwalda, který za práci na katalýze dostal v roce 1909 Nobelovu cenu. [2]

Organická heterogenní katalýza byla objevena Sabatiérem, který jako první hydrogenoval alkeny a benzen na nasycená analoga. [24] Sabatiérův objev byl senzací, před ním byla konverze nenasycených sloučenin na nasycené velmi nákladná a neposkytovala dobré výtěžky. Díky tomuto objevu se například začal vyrábět margarín ztužováním rostlinných olejů, což mělo velký význam pro ekonomiku během a bezprostředně po druhé světové válce. [23]

Jedno z prvních použití palladia jako heterogenního katalyzátoru bylo reportováno v práci [25]. Autoři se zde mylně domnívají, že palladium imobilizované na azbestovém médiu katalyzuje transmutaci vodíku na helium a že je tedy již ve středověku hojně hledaným a alchymisty doby Rudolfa II. vzývaným kamenem mudrců. Článek byl ovšem za krátkou dobu stažen [23], nicméně i tak lze konstatovat, že se jedná o poslední výspu alchymie v moderní vědě.

Heterogenní katalyzátory jsou nyní stále častěji vyhledávané a upřednostňované před katalyzátory homogenními. Zejména z důvodu, že se po reakci z reakční směsi snadno odstraní (např. filtrací). Díky tomu se otevírá možnost vícenásobného použití jednoho katalyzátoru. [3]

2.3.2. Charakterizace účinnosti katalyzátoru

Kvalitu katalyzátoru charakterizuje konstanta TOF (turnover frequency), která udává, kolik molů reakčních přeměn proběhne na jednom molu aktivních center za jednotku času. Konstanta má rozměr reciproké sekundy. Pro běžné katalyzátory leží hodnota TOF v intervalu (10^{-2} ; 10^2) s^{-1} .

Životnost katalyzátoru charakterizuje hodnota TON, která určuje, kolik molů reakčních přeměn může proběhnout na jednom molu reakčních míst, než dojde k deaktivaci těchto míst. Konstanta TON je bezrozměrná. Konstanty TOF a TON očividně lze mezi sebou přepočítat jednoduchým vztahem: [26]

$$TON = TOF \cdot t_{\text{života}}$$

Ideálním stavem je, pokud jsou obě tyto konstanty maximální. Ideální katalyzátor má pak TON nekonečné a TOF dostatečně velké.

2.3.3. Materiály katalyzátoru

Reakce katalyzovaná heterogenním katalyzátorem může pochopitelně probíhat pouze na povrchu tohoto katalyzátoru. Při syntéze různých druhů katalyzátorů je tedy kladen důraz na to, aby byl povrch katalyzátoru co největší. Obecně platí, že čím menší jsou částice heterogenního katalyzátoru, tím větší je jeho celkový povrch. Velmi často se tedy setkáváme s nanoporézními materiály či nanočásticemi jako heterogenními katalyzátory.

Konstrukčně nejjednodušším katalyzátorem jsou nanočástice samotného kovu. Tyto částice se dají připravit různými metodami, například elektrochemicky či citrátovou redukcí solí těchto kovů, o čemž v detailu pojednává literatura. [27] Nevýhodou volných částic je nutnost jejich stabilizace, jelikož při větších koncentracích mohou podléhat agregaci. Agregované částice mají menší celkový povrch, což jde ruku v ruce se snížením jejich katalytické aktivity.

Mechanismus katalýzy různých cross-coupling reakcí v heterogenním uspořádání je předmětem diskusí. Některé výzkumné týmy navrhují, že katalýza probíhá na povrchu nanočástic, jiné skupiny jsou zastáncem tzv. „*release and capture*“ mechanismu, přičemž zde předpokládají, že se z nanočástic uvolňuje katalytické množství palladia (*release*), které je následně zpětně vycytáváno na nanočástice (*capture*). Ačkoliv se většina vědců přiklání spíše k povrchové katalýze, není pro tento mechanismus stále dostatek pevných důkazů. [28]

Jedním ze způsobů, jak zamezit agregaci, je uchycení částic kovu na heterogenní fázi. Častým heterogenním katalyzátorem jsou částice palladia na aktivním uhlí, které našly své využití zejména jako katalyzátor hydrogenací. Jejich široká komerční dostupnost a jednoduchost jejich používání přiměly výzkumné týmy k jejich využití i jako katalyzátory cross-coupling reakcí.

Jako příklad uvádím nedávnou práci [29], ve které se autoři zabývají katalýzou Suzukiho cross-couplingu ve vodě pomocí palladia na aktivním uhlí. Autoři zde používají komerčně dostupnou sestavu pro hydrogenace v průtočném reaktoru, pouze k systému nepřipojí zdroj vodíku. Nevýhodou celého systému je poměrně vysoká teplota, při které reakce běží, lože s ukotveným katalyzátorem je vyhříváno na 150 °C. Jiná výzkumná skupina následně provedla pokusy na specificky kotveném palladiu. U některých substrátů bylo následně dosaženo uspokojivých výtěžků i při nižších teplotách. [30]

Kromě komerčně dostupného palladia na aktivním uhlí byly provedeny pokusy i s palladiem ukotveným na jiných nosičích, například alumina [29] či silika s fosfinovými ligandy. [31]

Autoři Zhang a kol. v práci [32] ukazují koordinační schopnost silikagelu funkcionalizovaného APTMS. Takto zavedené aminoskupiny pak přímo koordinují palladium.

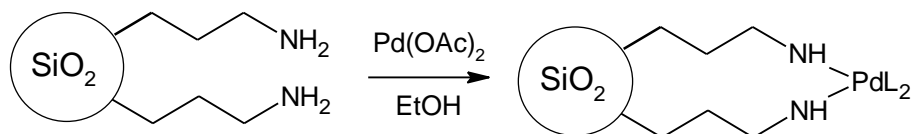


Schéma 12: Koordinace palladia na silikagel funkcionalizovaný APTMS

Tento připravený heterogenní katalyzátor byl opakovaně použit v Suzukiho cross-coupling reakcích s výbornými výtěžky, přičemž během patnácti recyklačních cyklů nedošlo k významné změně katalytické aktivity.

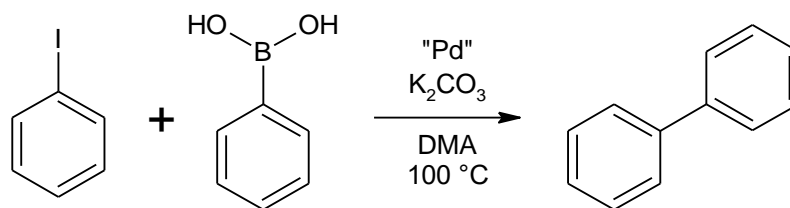


Schéma 13: Suzukiho coupling katalyzovaný palladiem na silikagelu funkcionalizovaném APTMS

Polymerní silikagel může být též syntetizován až jako poslední krok přípravy heterogenního katalyzátoru, až po zavedení komplexujících funkčních skupin, resp. po komplexaci palladia.

Tímto způsobem postupoval tým Trilla a kol. v práci [33]. Předem připravený bis(pyridin-2-yl)methylamin funkcionalizovali reakcí s 3-(triethoxysilyl)-propylisokyanátem za vzniku silylované močoviny. Tu podrobili komplexaci s bis(acetonitril)palladiumdichloridem a až následně provedli polymeraci TEOS za katalýzy fluoridem amonným. Výsledkem byl palladnatý komplex vázaný pyridinovými dusíky na pevném nosiči.

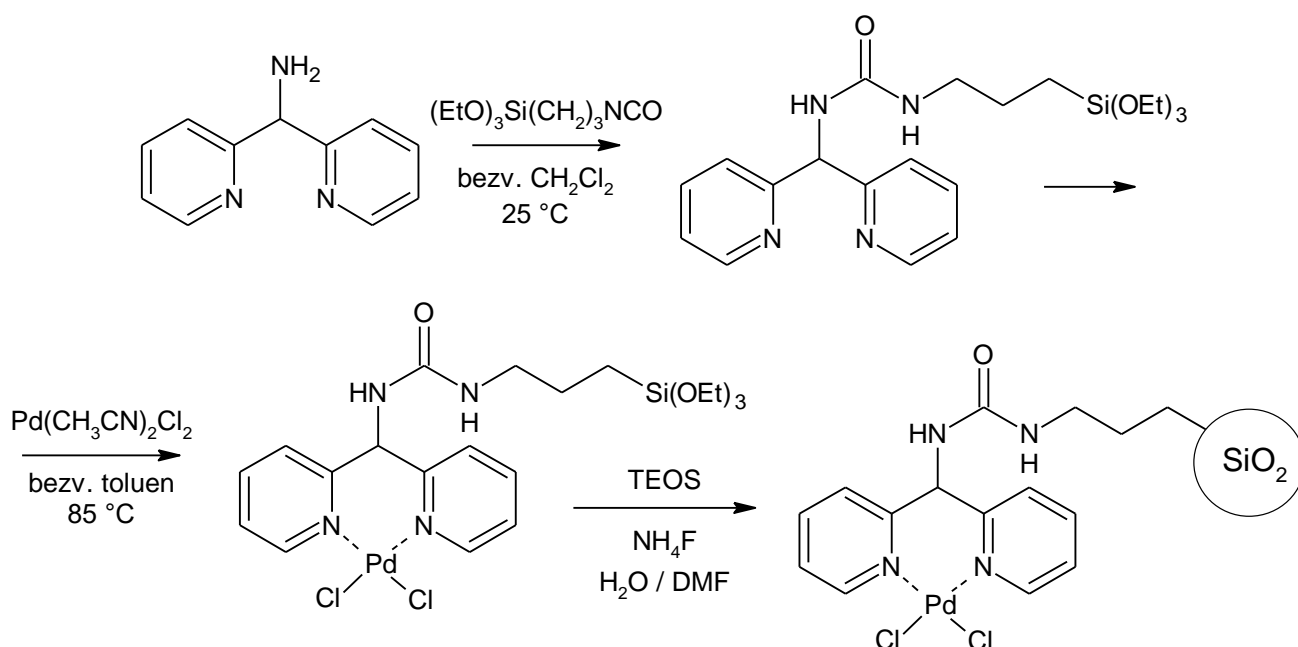


Schéma 14: Syntéza katalyzátoru sol-gel metodou

Ligandy s dusíkem obdobného designu se těší značné popularitě již řadu let, jak je ostatně vidět z předchozích příkladů. Na tomto místě si k ilustraci dovoluji zmínit ještě práci týmu Mubofu a kol. [34], kteří k imobilizaci palladia použili na siliku kotvený ligand s dvěma sp^2 dusíky. Komplex výše uvedeného s octanem palladnatým byl následně použit jako katalyzátor Suzuki-Miyaura cross-couplingu.

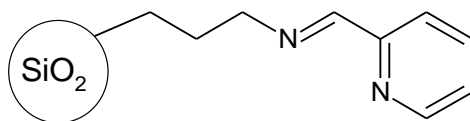


Schéma 15: Ligand použitý pro imobilizaci Pd týmem Mubofu a kol.

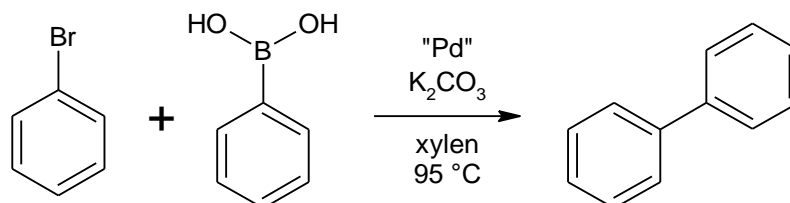


Schéma 16: Modelová reakce pro testování katalytických účinků použitá týmem Mubofu a kol.

Ochota palladia tvořit komplexy i s kyslíkem umožňuje uplatnit spoustu odlišných přístupů při designu aktivního místa, na které se bude palladium vázat. Jednoduchý způsob imobilizace ukázali autoři Liu, Zhang a Wang v práci [35], když v rámci testování PEGu jako katalyzátoru fázového přenosu palladium imobilizovali na polyethylenglykol (PEG 2000). Tento katalyzátor pak použili ve čtyřech katalytických cyklech pro katalázu jednoduchého Suzuki-Miyaura cross-

couplingu. Výtěžky těchto reakcí byly v prvních třech cyklech 99, 98 a 97 %, ve čtvrtém cyklu klesl výtěžek na 89 %.

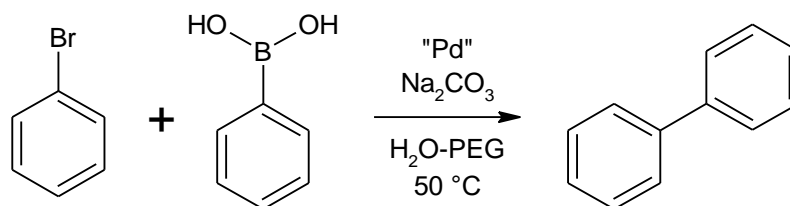


Schéma 17: Suzuki-Miyaura cross-coupling katalyzovaný palladiem imobilizovaným na polyethylenglykolu

Cross-coupling reakce se od C–H aktivací liší oxidačním stavem palladia v katalyticky aktivní sloučenině; zatímco pro cross-coupling se používá sloučenin v oxidačním stavu 0, pro C–H aktivace se většinou využívají sloučeniny v oxidačním stavu II. Jedním z nejjednodušších heterogenních katalyzátorů, který je dvojmocným analogem k palladiu na aktivním uhlí, je tzv. Pearlmanův katalyzátor [36], což je hydroxid palladnatý ukotvený na aktivním uhlí.

Tento katalyzátor se ukázal schopný katalyzovat intra- i intermolekulární arylylace aromatického skeletu (Schéma 18). Nevýhodou je ovšem nemožnost recyklace katalyzátoru; reakce podle závěrů autorů práce [37] probíhá v homogenní fázi, tím pádem přirozeně dochází k vymývání palladia.

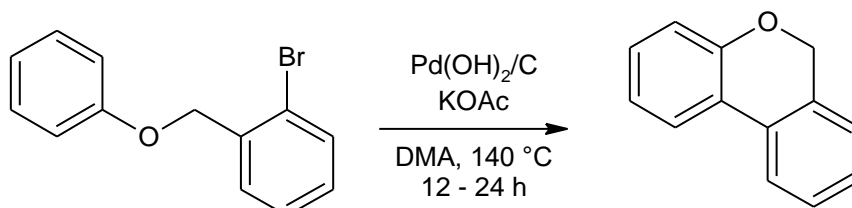


Schéma 18: C–H funkcionalizace Pearlmanovým katalyzátorem

Samotné palladium na aktivním uhlí lze vzhledem k odlišnému oxidačnímu stavu požit pouze s měďnými sloučeninami jako kokatalyzátory. V práci [38] autoři ukazují využití heterogenního systému Pd/C + CuCl jako katalyzátoru selektivních C3-funkcionalizací benzo[b]thiofenů (Schéma 19). Katalyzátor ovšem opět není možné recyklovat.

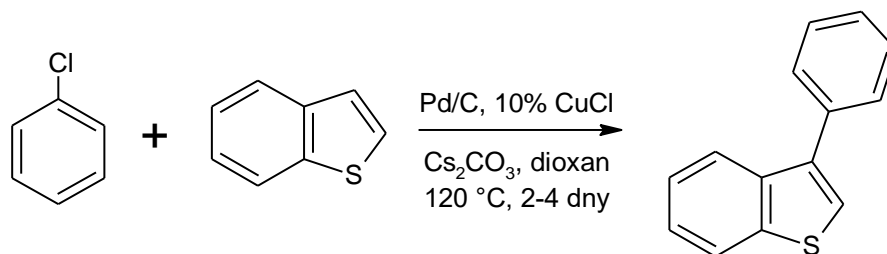


Schéma 19: C–H funkcionalizace pomocí Pd/C

Elegantním způsobem recyklace katalyzátoru je jeho magnetická separaci po reakci. Působením vnějšího magnetického pole (silný permanentní magnet) se částice zkoncentrují na jedné stěně nádoby a reakční směs se následně odlije k dalšímu zpracování.

Palladium ani jeho nanočástice ovšem nevykazují feromagnetickou aktivitu. V literatuře byly nalezeny v zásadě dva způsoby imobilizace palladia na jiném, feromagnetickém nosiči (téměř výhradně Fe_3O_4), a to tvorba bimetalických nanočástic nebo obalování nanočástic Fe_3O_4 takovými skupinami, které jsou schopné palladium koordinovat.

Zmínka o prvním způsobu: bimetalických nanočásticích jako katalyzátorech C–H aktivací se objevuje v literatuře [39], kde autoři pomocí nanočástic Pd/ Fe_3O_4 katalyzují C–H aktivaci a následné arylaci imidazo[1,2-a]pyridinu (Schéma 20). Vzniká téměř výhradně C3 arylovaný produkt.

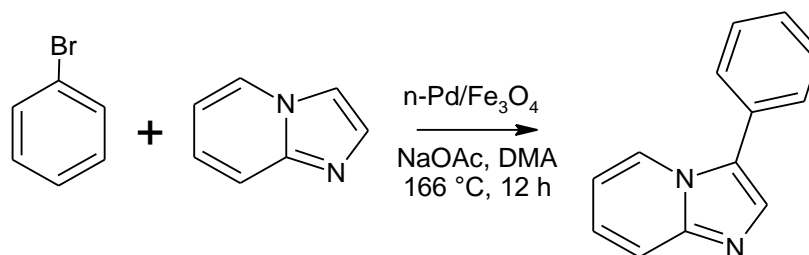


Schéma 20: C–H funkcionalizace pomocí nanočástic Pd/ Fe_3O_4

Způsob obalování částic Fe_3O_4 vrstvou SiO_2 je znám jako Stöbberova metoda již třicet let [40]. Na stabilizované nanočástice magnetitu se oxid křemičitý nabaluje bazickou hydrolyzou tetraethylorthosilikátu (TEOS). Využití tohoto obalu k imobilizaci katalyticky aktivní species se nicméně podařilo až v roce 2003 týmu Gao et al. V práci [41], kdy použili tyto částice po následné funkcionalizaci aminopropyltrimethoxysilanem (APTMS) a dalšími činidly k imobilizaci katalyticky aktivního enzymu.

Tento způsob funkcionalizace magnetických nanočástic se ukázal být velmi populárním, volná aminoskupina na částici zavedená pomocí APTMS poskytuje spoustu možností funkcionalizace.

Modifikace silikátového pláště může být provedena i jinými způsoby. Tým Zhang a kol. použili 4-(azidomethyl)fenethyltrimethoxysilan k zavedení azidové skupiny, kterou následně přeměnili na triazol [42]. Modus průměru takto připravených částic činil 140 nm.

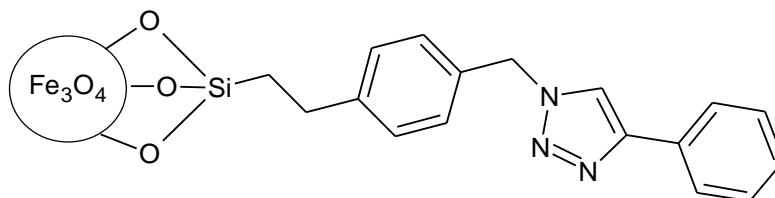


Schéma 21: Struktura aktivního místa heterogenního katalyzátoru s triazolovým kruhem

Pomocí tohoto heterocyklu pak ukotvili palladium do heterogenní fáze a takto připravený heterogenní katalyzátor využili při C2 řízené arylaci indolů.

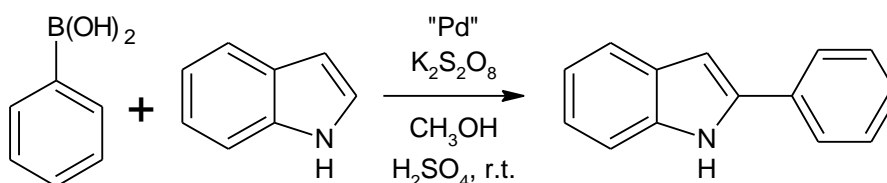


Schéma 22: Modelová katalytická reakce použitá pro testování katalyzátoru viz Schéma 21

Dalším způsobem maximalizace počtu katalyticky aktivních míst na jednotku hmotnosti katalyzátoru je použití botnavých polymerů. Typickým příkladem botnavého polymeru uvedeného typu je zesíťovaný polystyren. Jedním z komerčně nejdostupnějších a nejužívanějších druhů tohoto polymeru je Merrifieldova pryskyřice*, což je 4-chlormethylovaný polystyren zesíťovaný 1,4-divinylbenzenem. Atom chloru se pak dá ve smyslu nukleofilní substituce nahradit chelatujícími skupinami, které budou komplexovat požadované kovy. Vysoce funkcionalizované polymery tohoto typu (např. s chirálními skupinami) lze též připravit polymerací příslušných monomerů připravených nejčastěji funkcionalizací 4-vinylbenzylchloridu. Jako síťovadlo se při těchto polymeracích využívá též například 1,4-divinylbenzen.

* Merrifield původně tento polymer designoval pro použití na syntézu peptidů na pevné fázi, [43] za níž v roce 1984 dostal Nobelovu cenu. [2]

Jedním z příkladů imobilizace palladia na funkcionalizované Merrifieldově pryskyřici je popsán v práci Luo a kol. [43]. Zde autoři popisují nový způsob kotvení palladia do tzv. *N*-heterocyklických karbenových komplexů. Ty se připravují jednoduchou komplexací funkcionalizované Merrifieldovy pryskyřice (Schéma 23) s octanem palladnatým.

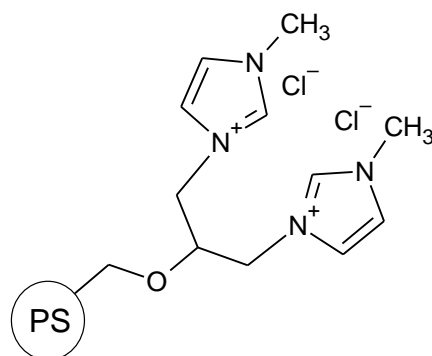


Schéma 23: Aktivní místo katalyzátoru vyvinutého týmem Luo a kol.

Takto připravený katalyzátor lze použít při Suzuki-Miyaura cross-coupling reakcích. Charakter funkční skupiny zajišťuje dobrou botnavost polymeru v polárních rozpouštědlech, jako je methanol či DMF. Výtěžky při reakcích různě substituovaných arylbromidů s boronovými kyselinami se pohybovaly v rozmezí 73 – 99%.

O tom, že výzkum v této oblasti je živý, může svědčit i množství vydaných článků popisujících různé druhy polymerů kotvících palladium. Jako jeden příklad za všechny zde uvádím letos publikovaný článek [44], ve kterém autoři imobilizovali na funkcionalizovaném polystyrenu zesíťovaném fenyletherovou vazbou komplex $[PdCl_4]^{2-}$. Takto připravený polymer má nespornou výhodu v tom, že jeho polární charakter (a to zejména charakter síťovadla) umožňuje provádět reakce dokonce i ve vodě, v níž většina polymerů nevykazuje dostatečnou botnavost.

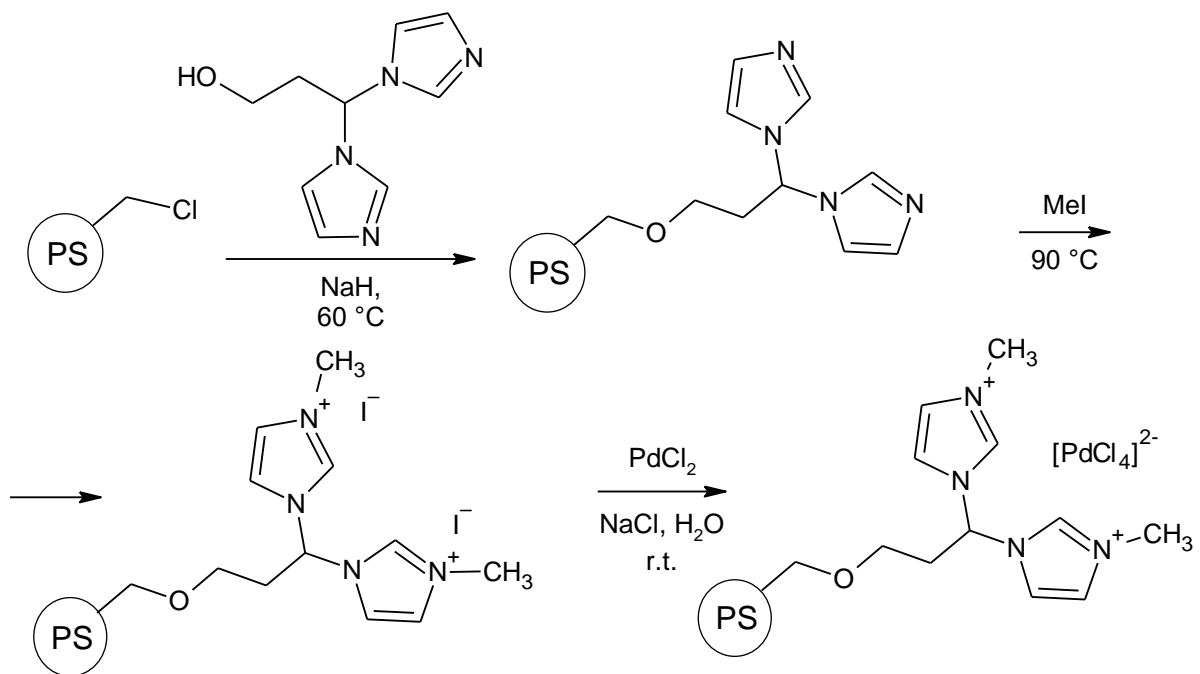


Schéma 24: Imobilizace palladia na hydrofilním polymeru

3. Experimentální část

^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance III 400 MHz nebo na přístroji Bruker Ascend 500 MHz. Chemické posuny jsou vztaženy k signálu reziduálního rozpouštědla: CDCl_3 7,28 ppm (^1H) a 77,2 ppm (^{13}C).

IČ spektra byla měřena na přístroji Nicolet iS50 s diamantovým ATR nástavcem.

Elementární analýza byla měřena na přístroji FISIONS EA 1108 CHN.

HRMS bylo měřeno na přístroji Thermo Fisher Scientific MALDI-LTQ-Orbitrap s DHB matricí.

GC/MS bylo měřeno na přístroji Agilent Technologies – 6890N Gas Chromatograph, kolona HP-5MS, délka 30m, vnitřní průměr 0,25mm (GC) a Agilent Network MS detector (Ionizační energie 70 eV, 33-550 Da) (MS)

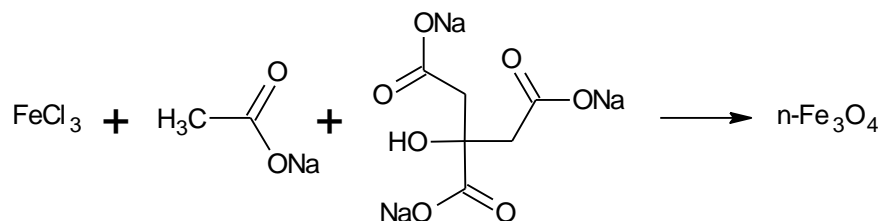
SEM-EDX analýza byla prováděna na kompaktním skenovacím elektronovém mikroskopu VEGA3 SBU (Tescan, Brno, Česká republika) spojeném s rentgenovým mikroanalýzovým systémem Quantax (Bruker Nano XFlash® Detektor 410-M, software Quantax Esprit 1.9, Bruker Nano GmbH, Berlín, Německo). Urychlovací napětí bylo 20 kV, byl použit detektor zpětně odražených elektronů (BSE) a detektor sekundárních elektronů (SE). Měření probíhalo v režimu vysokého vakua.

DSC bylo měřeno na přístroji Mettler-Toledo STARe System DSC 2/700 vybaveným FRS 6 keramickým senzorem a chladicím systémem HUBERT TC100-MT RC 23. Měření bylo prováděno v otevřených hliníkových kelímkách pod inertní atmosférou N_2 . Křivky DSC byly získány postupným zvyšováním teploty o 5 °C/min v oblasti 25 – 500 °C (funkcionalizované Merrifieldovy pryskyřice) a 0 – 600 °C (částice na jádře Fe_3O_4).

Veškeré sonikace byly prováděny v ultrazvukové lázni o výkonu 400 W.

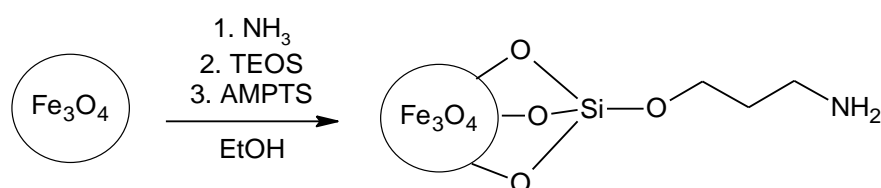
3.1. Příprava imobilizačních médií

3.1.1. Příprava nanočástic Fe₃O₄



Nanočástice Fe₃O₄ byly připraveny solvotermální metodou. Bylo odváženo 3,24 g (0,012 mol) FeCl₃·6 H₂O, 8,00 g (0,059 mol) trihydrátu octanu sodného a 3,00 g (0,010 mol) dihydrátu citronanu sodného. Všechny reakční komponenty byly pečlivě rozetřeny v třecí misce. Následně byly tyto látky rozpuštěny v 120 mL ethylenglykolu. Po 1 hodině míchání při laboratorní teplotě byl roztok převeden do teflonové vložky tlakového reaktoru, směs byla po dobu 12 hodin zahřívána na teplotu 200 °C. Po vychladnutí reaktoru byla vzniklá suspenze převedena do 250 mL Erlenmeyerovy baňky, nanočástice Fe₃O₄ byly magneticky separovány a promyty 3× 140 mL demineralizované vody, 2× 140 mL ethanolu a 1× 140 mL demineralizované vody. Následně byly částice dispergovány v 150 mL demineralizované vody a dále použity jako magnetofluidní roztok. Jeden mililitr tohoto roztoku byl odpařen do konstantní hmotnosti na rotační vakuové odparce a stanovena koncentrace částic na 3,7 mg/mL.

3.1.2. Příprava mikročástic Fe₃O₄@SiO₂-(CH₂)₃NH₂



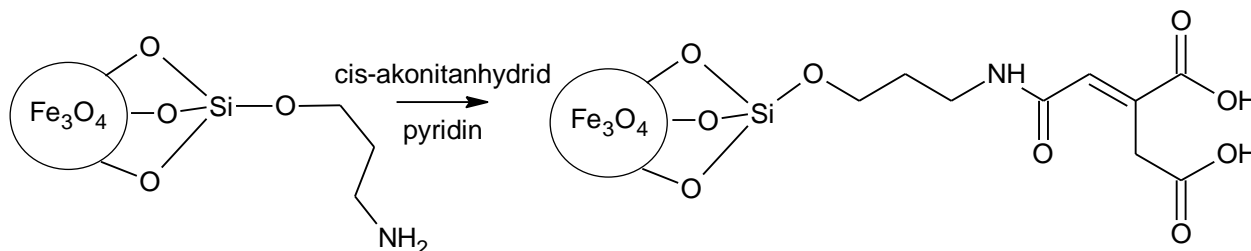
Magnetofluidní roztok získaný dle 3.1.1 byl převeden do 2000 mL Erlenmeyerovy baňky a naředěn 1125 mL ethanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno 9,25 mL koncentrovaného vodného amoniaku, načež byl tento roztok míchán 45 minut při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby bylo do směsi přidáno 9,25 mL (0,414 mol) tetraethoxysilanu (TEOS) a směs byla míchána dvě hodiny. Poté bylo do směsi přidáno 0,648 mL (0,0037 mol) 3-aminoisopropoxytrimethoxysilanu (APTMS) a směs byla další dvě hodiny míchána. Poté byly částice magneticky separovány, promyty 3× 200 mL ethanolu. Výsledný koloidní roztok o koncentraci 18 mg/mL byl degasován argonem a uchováván pod septem pro další použití.

Elementární analýza: nalezeno C: 6,01 %; H: 2,08 %; N: 2,9 %

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3178 (vb, w), 1628 (w), 1046 (vs), 786 (m), 558 (m), 435 (vs)

DLS: hydrodynamický průměr 5,0 μm

3.1.3. Příprava mikročástic $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ -akonityl



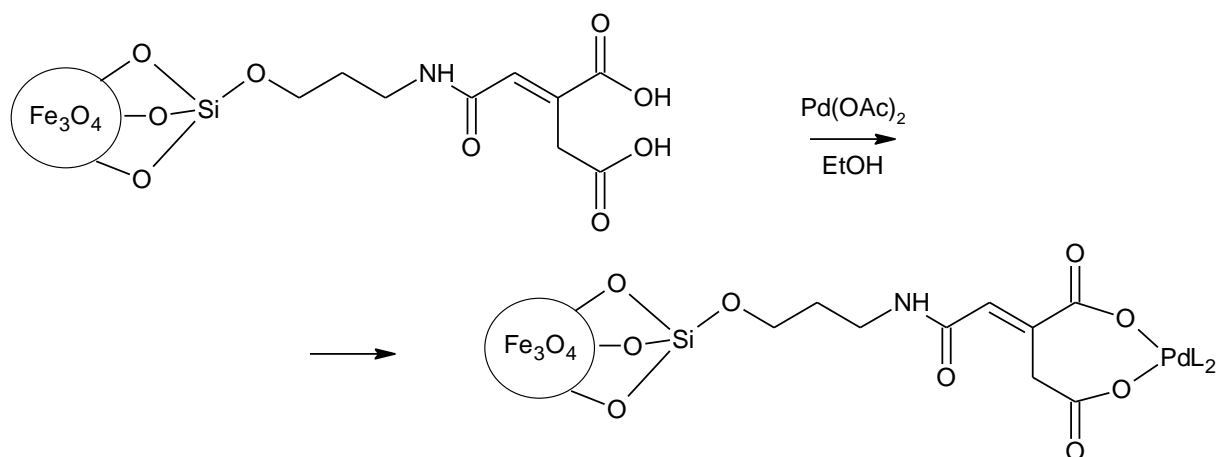
56 mL koloidního roztoku částic připravených dle postupu 3.1.2 bylo převedeno do 250 mL zábrusové Erlenmeyerovy baňky. Částice byly magneticky separovány od rozpouštědla, promyty 1×50 mL bezvodého ethanolu a 3×30 mL čerstvě predestilovaného pyridinu sušeného molekulárními sítý. Poté byly částice dispergovány v 160 mL čerstvě predestilovaného pyridinu. Poté byl přidán roztok 1,6 g (0,010 mol) anhydridu kyseliny *cis*-akonitové v 4 mL dioxanu sušeného síranem sodným. Směs byla následně degasována argonem a pod septem míchána za laboratorní teploty po dobu 6 dní. Následně byly částice promyty 2×80 mL ethanolu a refluxovány v 80 mL ethanolu po dobu 60 minut. Poté byly částice magneticky separovány, promyty 3×50 mL H_2O a 3×50 mL ethanolu. Následně byly částice dispergovány v 40 mL ethanolu.

Elementární analýza: nalezeno C: 6,8 %; H: 2,00 %; N: 2,36 %.

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3211(vb, vw), 1629 (w), 1541 (vw), 1060 (vs), 958 (m), 790 (m), 565 (m), 442 (vs)

DLS: hydrodynamický průměr: 8,0 μm

3.1.4. Ukotvení palladia na mikročasticích $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ -akonityl



20 mL roztoku připraveného dle 3.1.3 bylo převedeno do 50mL Erlenmeyerovy baňky, bylo k němu přidáno 30 mg (0,13 mmol) octanu palladnatého. Směs byla po dobu 24 hodin míchána za laboratorní teploty. Následně byla směs magneticky separována, částice byly promyty 3×20 mL ethanolu a dispergovány v 8 mL směsi ethanol:voda 1:2. U výsledných částic byl pomocí EDX stanoven obsah palladia na 2,23 % hm.

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3156 (vb, vw), 1598 (w), 1558 (w), 1420 (w), 1056 (vs), 958 (m), 790 (m), 555 (m), 444 (vs)

DLS: hydrodynamický průměr 2,9 μm

3.1.5. Příprava malonátu kotveného na Merrifieldově pryskyřici

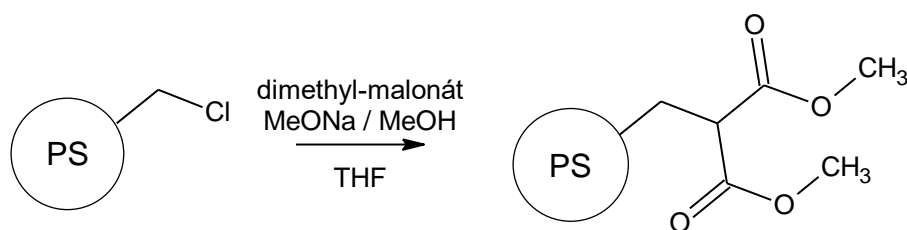


Schéma 25: Navázání malonátu na Merrifieldovu pryskyřici

200 mg Merrifieldovy pryskyřice bylo odváženo do 100mL varné baňky s kulatým dnem. Do baňky bylo převedeno též 1,0 mL (8,7 mmol) dimethyl-malonátu. Do směsi bylo přilito 20 mL tetrahydrofuranu a roztok methanolátu sodného v methanolu připravený reakcí 250 mg (10,4 mmol) hydridu sodného s 20 mL methanolu. Směs byla 45 minut refluxována, následně byly pevné částice polymeru odfiltrovány, promyty THF, ethanolem a vysušeny.

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3388 (w, vb), 2927 (w), 2855 (w), 1736 (m), 1589 (s), 1511 (w), 1493 (w), 1442 (m), 1334 (m), 1154 (m), 1066 (s), 1028 (w), 910 (m), 825 (w), 760 (m), 699 (vs), 642 (w), 555 (m, b)

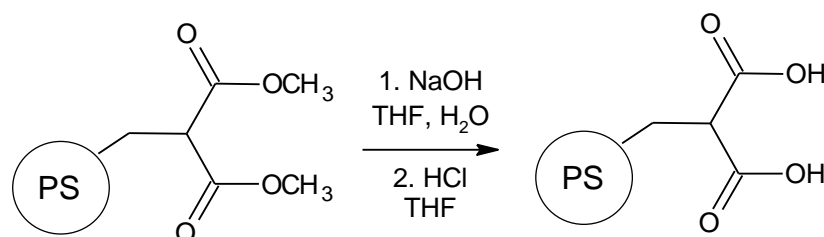


Schéma 26: Hydrolýza esteru na ukotveném malonátu

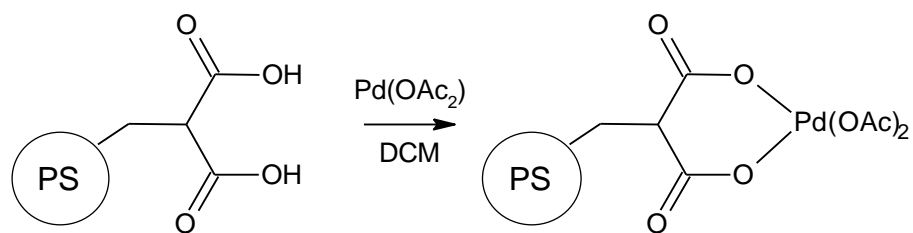
Takto připravené částice byly následně podrobeny bazické hydrolýze. Do 250mL Erlenmeyerovy baňky byly převedeny všechny částice připravené v předchozím kroku, k nim bylo přidáno 30 mL THF a 10 mL 3M roztoku NaOH. Takto získaná emulze byla po dobu 3 hodin intenzivně protřepávána na třepačce při laboratorní teplotě. Během tohoto procesu přešly částice polymeru, které byly před reakcí jako hydrofobní na fázovém rozhraní THF–vodný roztok hydroxidu, do vodné fáze. Následně byly částice polymeru separovány filtrací na fritě a promyty 3× vždy 10 mL roztoku koncentrované HCl v THF (1:4) a následně 10 mL destilované vody. Takto připravené částice byly charakterizovány pomocí IČ spektroskopie metodou ATR.

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3024 (vw), 2922 (w), 2850 (vw), 1731 (m), 1601 (w), 1511 (w), 1493 (w), 1451 (m), 1201 (m, br), 1049 (w), 945 (w), 845 (w, 757 (m), 697 (s), 542 (m, br)

Elementární analýza: nalezeno C: 80,8 %; H: 7,22 %, Cl: 1,9 %.

Botnavost připraveného polymeru byla změřena v THF a v DCM metodou popsanou v práci [45]. Do 2mL injekční stříkačky na konci opatřené fritou bylo přidáno 0,16 g (0,3 mL) funkcionalizované Merrifieldovy pryskyřice. Následně bylo přes fritu pomocí pístu do stříkačky nasáto rozpouštědlo, obsah stříkačky byl několikrát promíchán. Poté bylo pístem vytlačeno přebytečné rozpouštědlo. Byl odečten objem nabotnalých částic, z rozdílu změřených objemů byla následně určena botnavost.

3.1.6. Komplexace palladia na Merrifieldově pryskyřici

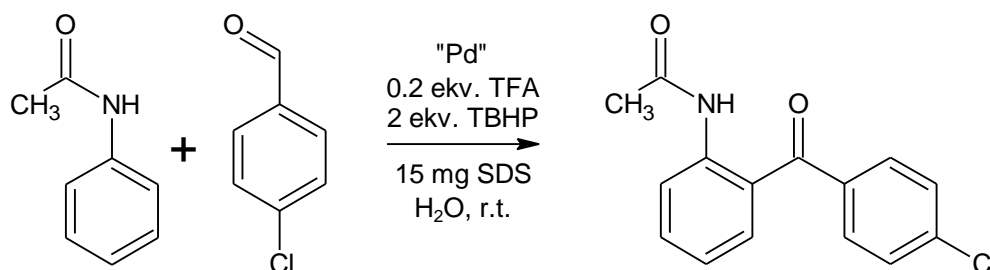


50 mg nosiče připraveného dle 3.1.5 bylo převedeno do 20mL zkumavky. K těmto částicím byl přidán roztok 50 mg Pd(OAc)₂ (0,223 mmol) v 5 mL DCM. Tato směs byla následně 3 dny třepána při laboratorní teplotě[†]. Po třech dnech byly částice zfiltróvány a promyty 4× 10 mL DCM.

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3024 (w), 2921 (w), 2850 (vw), 1734 (w), 1600 (m), 1511 (w), 1493 (w), 1420 (m), 1265 (w), 1200 (w), 1115 (w), 1028 (w), 960 (w), 905 (w), 820 (w),

3.2. C–H aktivace na heterogenní fázi

3.2.1. Katalýza komplexem Pd–Fe₃O₄@SiO₂–(CH₂)₃NH–akonityl



Veškeré částice připravené dle 3.1.4 byly dispergovány půlhodinovou sonikací v roztoku 16 mg (0,055 mmol) SDS v 3 mL H₂O. K tomuto roztoku bylo odváženo 135 mg (1 mmol) acetanilidu a 281 mg (2 ekv.) 4-chlorobenzaldehydu. Ke směsi bylo přidáno 0,3 mL (2 ekv.) TBHP (70% vodný roztok) a 26 μ L (0,2 mmol) TFA.

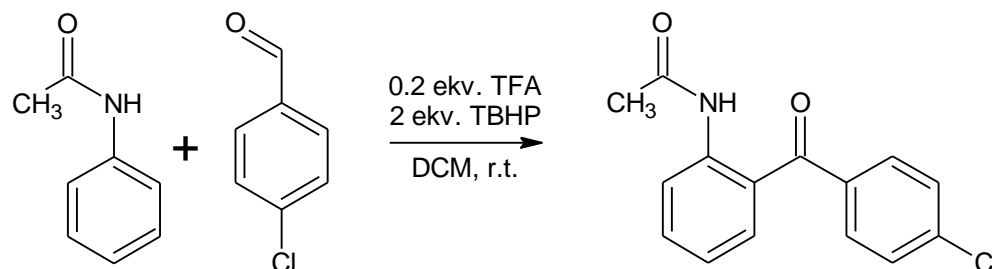
Po 24 hodinách míchání při laboratorní teplotě byly částice magneticky separovány, následně promyty 3× 20 mL H₂O. Takto izolované částice byly po vysušení použity pro další reakci. Spojené vodné podíly byly extrahovány 3× 10 mL ethyl-acetátu. Spojené organické extrakty byly následně promyty 20 mL H₂O a 20 mL solanky. Po odpaření organického podílu na rotační vakuové odparce byly získány bíložluté krystaly.

[†] Míchání pomocí pevného míchadla (magnetická míchačka) zde při vyšších otáčkách způsobuje mechanické rozbití polymeru.

Produkt byl následně rozpuštěn v DCM a byl proměřen na GC/MS a NMR (rozpouštědlo CDCl_3).

Tato reakce byla třikrát opakována.

3.2.2. Katalýza komplexem Pd—Merrifield-malonát



Veškerý nosič připravený dle 3.1.6 byl převeden do 20mL zkumavky. Bylo přidáno 135 mg (1 mmol) acetanilidu a 281 mg (2 ekv.) 4-chlorbenzaldehydu. Vše bylo rozpuštěno v 3 mL DCM. Ke směsi bylo přidáno 0,4 mL (2 ekv.) TBHP (5,5M roztok v dekanu) a 26 μL (0,342 mmol) TFA.

Zkumavka byla následně míchána po dobu 24 hodin. Poté byla tmavě červená reakční směs zfiltrována a pevné částice byly promyty 3×5 mL DCM. Spojené podíly DCM byly odpařeny.

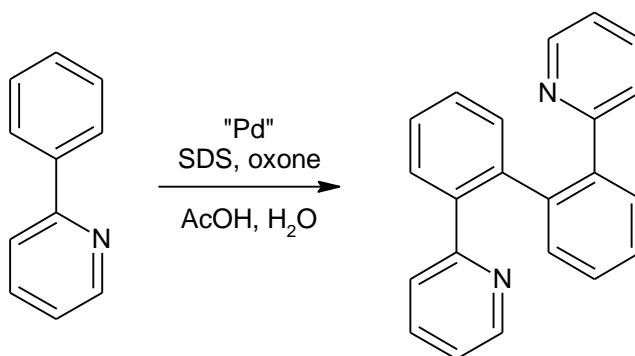
3.2.3. Vymývání palladia TFA

K čerstvě vytvořenému komplexu dle 3.1.4 bylo přidáno 16 mg SDS a komplex byl půl hodiny sonikován. Následně bylo přidáno 8 μL TFA a směs byla hodinu míchána při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byly částice magneticky separovány a promyty 3×20 mL H_2O . Byl odebrán vzorek částic (<1 mg) pro analýzu EDX a tento postup byl opakován.

3.2.4. Regenerace katalyzátoru

Do dvou 50mL Erlenmeyerových baněk byly nasazeny reaktanty a činidla dle postupu popsaném v odstavci 3.2.1, po proběhnutí reakce bylo do reakční směsi přidáno ekvimolární, res. dvojnásobné množství 0,25M roztoku NaOH ve vodě (vztaženo k množství TFA). Tato směs byla míchána dalších 60 minut za pokojové teploty. Izolace směsi proběhla podobně jako v odstavci 3.2.1. Tato reakce byla s izolovaným katalyzátorem provedena ještě jednou.

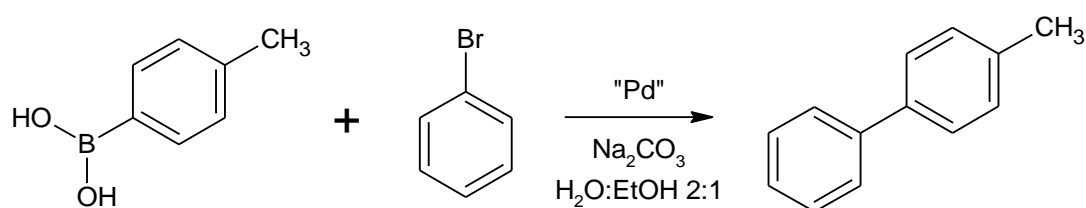
3.2.5. Dimerizace fenylpyridinu



Do 50mL Erlenmeyerovy baňky bylo předloženo 250 mg čerstvě nakomplexovaných částic připravených dle - 30 -3.1.4, bylo přidáno 16 mg (0,056 mmol) SDS a 390 mg Oxone®. Ke směsi bylo přidáno 12 μL (0,21 mmol) ledové kyseliny octové, směs byla následně půl hodiny sonikována. Poté bylo přidáno 82 μL (0,574 mmol) 2-fenylpyridinu a směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě.

Po ukončení reakce byly částice magneticky separovány, následně promyty 3×20 mL vody. Takto izolované částice byly po vysušení použity pro další reakci. Spojené vodné podíly byly extrahovány 3×10 mL ethyl-acetátu. Spojené organické extrakty byly následně promyty 20 mL vody a 20 mL solanky. Organický podíl byl odpařen na rotační vakuové odparce, rozpuštěn v minimálním množství dichlormethanu a proměřen na GC/MS, bylo též proměřeno ^1H NMR spektrum (v CDCl_3). Katalyzátor byl použit dvakrát.

3.3. Cross-coupling reakce v heterogenní fázi – magnetické částice



3.3.1. Prvotní experimenty

150 mg tohoto katalyzátoru bylo odváženo a k těmto částicím bylo naváženo 100 mg (0,74 mmol) 4-tolylboronové kyseliny, 72 μL (0,69 mmol) brombenzenu a 50 μL (0,26 mmol) dibenzyletheru (DBE). Směs byla 15 minut sonikována, 2 minuty degasována argonem a posléze 6 hodin refluxována pod inertní atmosférou. Byly provedeny 4 katalytické cykly. Po magnetické separaci byly částice promyty 2×5 mL ethanolu, 1×5 mL vody a 1×5 mL ethanolu, spojené roztoky byly extrahovány 3×10 mL hexanu, spojené hexanové fáze byly promyty $1 \times$

15 mL vody a 1× 15 mL solanky. Po vysušení nad síranem sodným bylo do organické fáze přidáno 20 µL DBE a bylo provedeno měření na GC/MS.

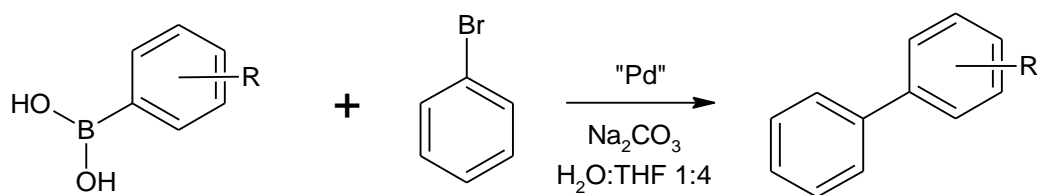
3.3.2. Typický postup

Magnetofluidní roztok částic připravených dle odstavce 3.1.4 byl převeden do pěti 22mL vialek opatřených malým magnetickým míchadlem. Přebytečné rozpouštědlo bylo po magnetické separaci odlito, částice byly následně dispergovány v 4 mL směsi ethanol:voda 1:2. K tomuto roztoku bylo přidáno 36 µL (0,3434 mmol) brombenzenu a 1,1 ekv. odpovídající boronové kyseliny. Na vialky bylo nasazeno silikonové septum a roztok byl 5 minut degasován argonem. Následně byly vialky po dobu 4 hodin zahřívány na 70 °C. Po magnetické separaci byly částice promyty 2× 5 mL ethanolu, 1× 5 mL vody a 1× 5 mL ethanolu, spojené roztoky byly extrahovány 3× 10 mL hexanu, spojené hexanové fáze byly promyty 1× 15 mL vody a 1× 15 mL solanky. Po vysušení nad síranem sodným bylo do organické fáze přidáno 20 µL DBE a bylo provedeno měření na GC/MS.

3.3.3. Katalýza komplexem Pd—Fe₃O₄@SiO₂-(CH₂)₃NH₂

Magnetofluidní roztok částic připravených dle odstavce 3.1.2 byl převeden do pěti 22mL vialek opatřených malým magnetickým míchadlem. Přebytečné rozpouštědlo bylo po magnetické separaci odlito, částice byly následně dispergovány v 4 mL směsi ethanol:voda 1:2. K tomuto roztoku bylo přidáno 36 µL (0,34 mmol) brombenzenu a 1,1 ekv. odpovídající boronové kyseliny. Na vialky bylo nasazeno silikonové septum a roztok byl 5 minut degasován argonem. Následně byly vialky po dobu 4 hodin zahřívány na 70 °C. Po magnetické separaci byly částice promyty 2× 5 mL ethanolu, 1× 5 mL vody a 1× 5 mL ethanolu, spojené roztoky byly extrahovány 3× 10 mL hexanu, spojené hexanové fáze byly promyty 1× 15 mL vody a 1× 15 mL solanky. Po vysušení nad síranem sodným bylo do organické fáze přidáno 20 µL DBE a bylo provedeno měření na GC/MS.

3.4. Cross-coupling reakce v heterogenní fázi – Merrifieldova pryskyřice

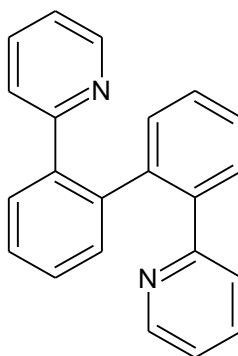


Do 22mL vialky bylo odváženo 80 mg katalyzátoru připraveného dle 3.1.6, dále bylo přidáno 36 µL (0,34 mmol) brombenzenu, 1,1 ekvivalentu příslušné boronové kyseliny a 80 mg (2 ekv.)

uhličitanu sodného. Směs byla rozpuštěna v 5 mL rozpouštědla THF:voda 4:1, opatřena magnetickým míchadlem, uzavřena pod septem, 5 minut degasována argonem a následně za mírného míchání 4 hodiny zahřívána na 70 °C. Katalyzátor byl poté odfiltrován, promyt 2× 3 mL vody a 2× 3 mL THF a následně vysušen k dalšímu použití. Spojené filtráty byly převedeny do 50mL dělicí nálevky a extrahovány 3× 5 mL hexanu. Hexanová fáze byla následně promyta vodou a solankou, vysušena síranem sodným a odpařena na rotační vakuové odparce. Zformované bílé krystalky byly rozpuštěny v DCM, bylo přidáno 20 µL DBE a z roztoku byl proměřen vzorek na GC/MS.

3.5. Charakterizace sloučenin

2,2'-di(pyridin-2-yl)-1,1'-bifenyl



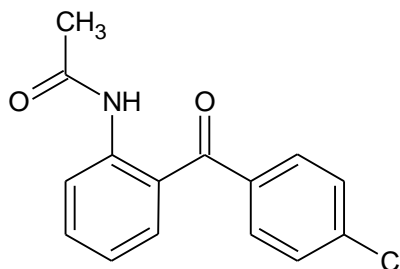
bílá pevná látka, bod tání 135,5 – 136,7 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,33 (d, 3J 4,8 Hz, 2H,); 7,55-7,51 (m, 2H); 7,46-7,38 (m, 6H); 7,33 (dt, 3J 7,8 and 1,7 Hz, 2H); 7,02 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ ppm 157,9; 148,9; 139,9; 139,8; 135,3; 131,3; 130,0; 128,6; 127,8; 124,5; 121,2

HRMS m/z: Vypočteno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,13863; Nalezeno: 309,13854

N-(2-(4-chlorobenzoyl)fenyl)acetamid



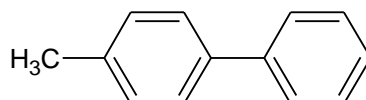
Bílá pevná látka, bod tání 125,5 – 126,5 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,71 (s, 1H); 8,61-8,63 (d, ³J 6,4 Hz, 1H), 7,65-7,67 (d, ³J 6,4 Hz, 2H), 7,57-7,60 (t, ³J 6,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,08-7,11 (t, ³J 6 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 198,4; 169,3; 140,4; 139,1; 136,9; 134,5; 133,2; 131,4; 128,7; 123,0; 122,2; 121,8, 25,3

HRMS m/z: Vypočteno [M+H]⁺ 274,06293; Nalezeno: 274,06305

4-methylbifenyl

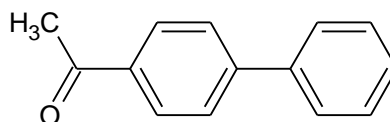


bílá pevná látka, bod tání 45,2 – 46,8 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,64-7,62 (m, 2H); 7,56-7,54 (d, J=8,0 Hz, 2H); 7,50-7,46 (t, J=8,0 Hz, 2H); 7,39-7,36 (m, 1H); 7,31-7,29 (d, J=8,0 Hz, 2H); 2,45 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 141,3; 138,5; 137,2; 129,7; 129,6; 128,9; 127,2; 127,2; 127,0; 21,3

4-acetylbifenyl

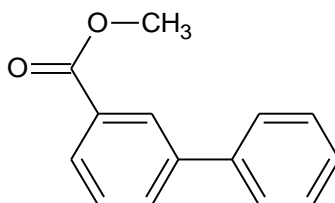


bílá pevná látka, bod tání 120,6 – 121,7 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,07-8,05 (d, J=6,8 Hz, 2H); 7,72-7,70 (d, J=6,8 Hz, 2H); 7,66-7,65 (d, J=5,6 Hz, 2H); 7,51-7,48 (t, J=5,6 Hz, 2H); 7,44-7,41 (t, J=5,6 Hz, 1H); 2,66 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 198,0; 145,9; 140,0; 135,9; 128,4; 127,4; 127,4; 26,9

3-methoxykarbonylbifenyl

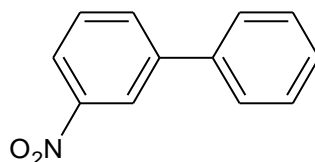


bílá pevná látka, bod tání 115,7-116,3 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,33 (s, 1H); 8,07-8,06 (d, *J*=6,0 Hz, 1H); 7,82-7,80 (d, *J*=6,0 Hz, 1H); 7,67-7,65 (d, *J*=6,0 Hz, 2H); 7,56-7,52 (t, *J*=6,0 Hz, 1H); 7,51-7,48 (t, *J*=6,0 Hz, 2H); 7,43-7,40 (t, *J*=6,0 Hz, 1H); 3,98 (s, 3H)

¹³C-APT NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 167,2; 141,6; 140,2; 131,6; 130,8; 129,0; 129,0; 128,5; 128,4; 127,9; 127,3; 52,3

3-nitrobifenylyl



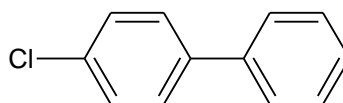
světle žlutá pevná látka, bod tání 60,8 – 61,4 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,48 (s, 1H); 8,24-8,22 (d, *J*=6,8 Hz, 1H); 7,95-7,93 (d, *J*=6,4 Hz, 1H); 7,66-7,62 (m, 3H); 7,54-7,51 (t, *J*=6,0 Hz, 2H); 7,47-7,44 (t, *J*=6,0 Hz, 1H)

¹³C

¹³C-APT NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 148,9; 143,0; 138,8; 133,2; 129,9; 129,3; 128,7; 127,3; 122,2; 122,1

4-chlorbifenylyl



bílá pevná látka, bod tání 77,9 – 79,1 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,61-7,59 (m, 2H); 7,57-7,55 (m, 2H); 7,50-7,47 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 2H); 7,42-7,39 (m, 1H)

¹³C-APT NMR (100 MHz, CDCl₃): δ ppm 140,1; 139,8; 133,5; 129,1; 129,0; 128,5; 127,7; 127,1

4. Výsledky a diskuse

V naší laboratoři se studiem recyklovatelných nosičů zabýváme již řadu let. Ve své práci jsem se pokusil přenést poznatky z předchozích výzkumů naší laboratoře na reakce katalyzované palladiem. Cílem první části práce bylo pokusit se připravit palladiová analoga měďnatých katalyzátorů připravených Dattatrym Shivajirao Bhosalem [46], které byly úspěšně použity jako katalyzátory Henryho reakce. Kov je v těchto katalyzátorech koordinován pomocí dvou karboxylátových skupin. Jak ukazuje rešeršní část, toto uspořádání se jeví jako velice vhodné pro C–H funkcionalizační reakce, které vyžadují kooperaci palladia s karboxylátovými anionty.

4.1. Syntéza katalyzátoru $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}$ -akonitát

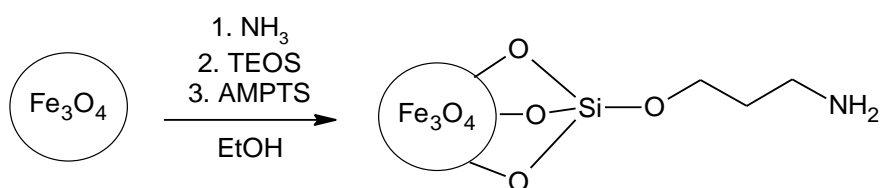


Schéma 27: Funkcionalizace nanočástic Fe_3O_4

Syntéza katalyzátoru vycházela z nanočástic Fe_3O_4 připravených reakcí chloridu železitého s octanem a citronanem sodným. Tyto částice byly v dalším kroku obaleny silikáty pomocí sol-gel metody bazickou hydrolyzou tetraethoxysilanu (TEOS). Dále byla vrstva silikátů funkcionalizovaná 3-aminopropyltrimethoxysilanem (APTMS).

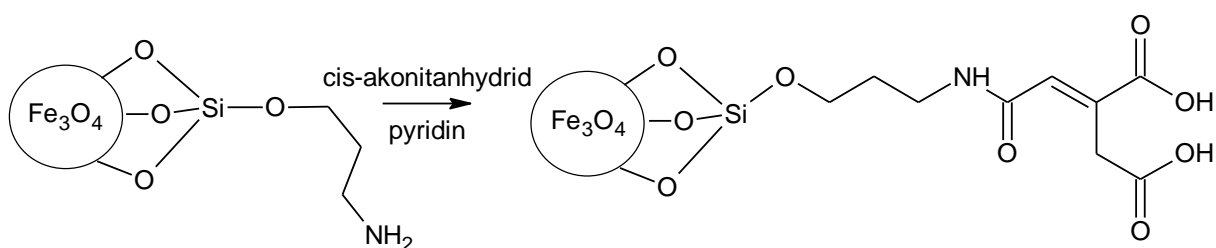


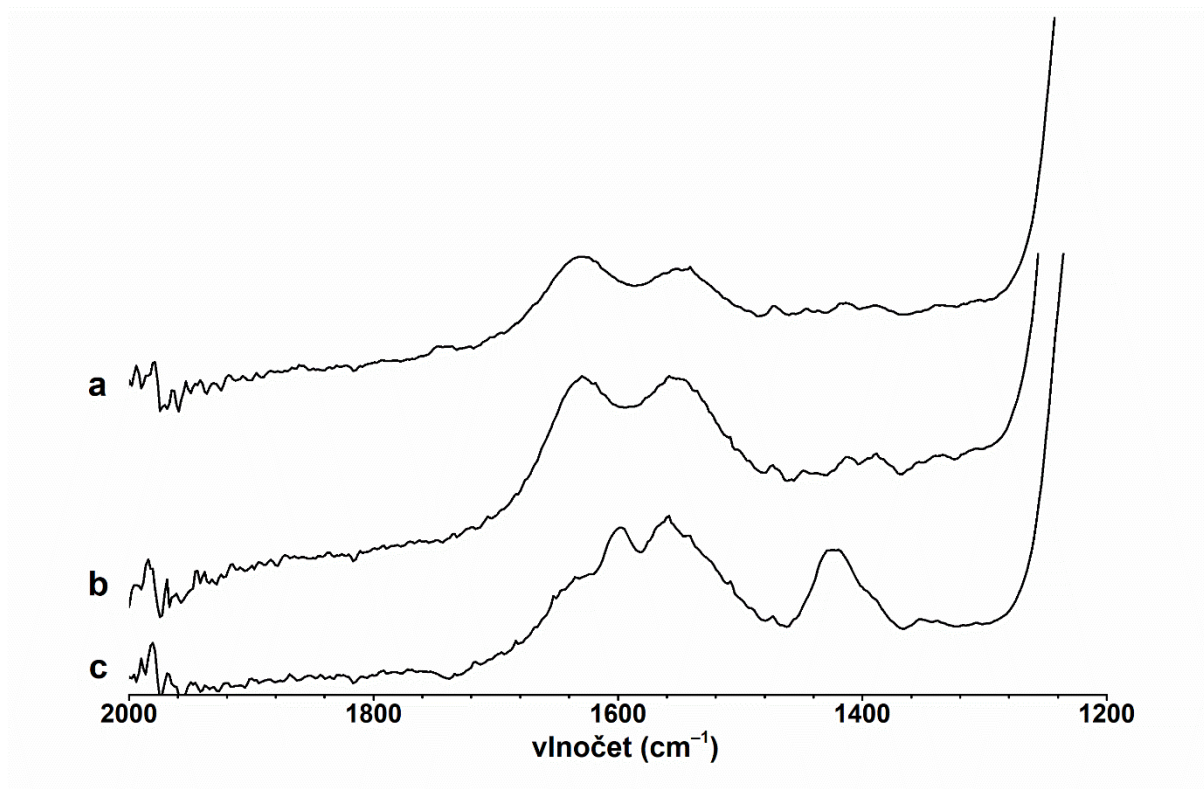
Schéma 28: Zavádění karboxylových skupin na částice $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-NH}_2$

Karboxylové skupiny byly na takto připravené aminočástce zavedeny pomocí reakce s cis-akonitanhydridem. V posledním kroku byl takto připravený difunkční ligand komplexován octanem palladnatým za vzniku finálního katalyzátoru.

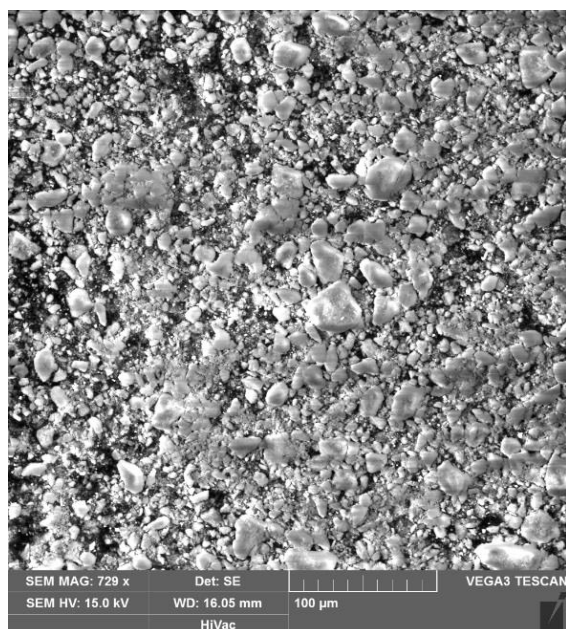
Oproti postupu, který byl v naší skupině dříve používán, jsem během těchto kroků částice stále udržoval v roztoku. Tím byla odbourávána nutnost roztírání částic v třecí misce před reakcí s akonitanhydridem a všeobecně potíže s dispergováním agregátů vzniklých po vysušení.

Roztok částic pak vizuálně vykazoval vyšší homogenitu. Roztok částic funkcionalizovaných APTMS byl dlouhodobě uchováván pod inertní atmosférou.

Imobilizace palladia podle výsledků měření EDX zjevně probíhá v uspokojivé kvantitě, na povrch mikročástic se podařilo naadsorbovat palladium až do výše 2,23 % celkové hmotnosti. Zavedení karboxylových skupin na nosič i jejich komplexace palladiem jsou dokumentovány změnami IČ spekter, které ukazuje Obrázek 1.

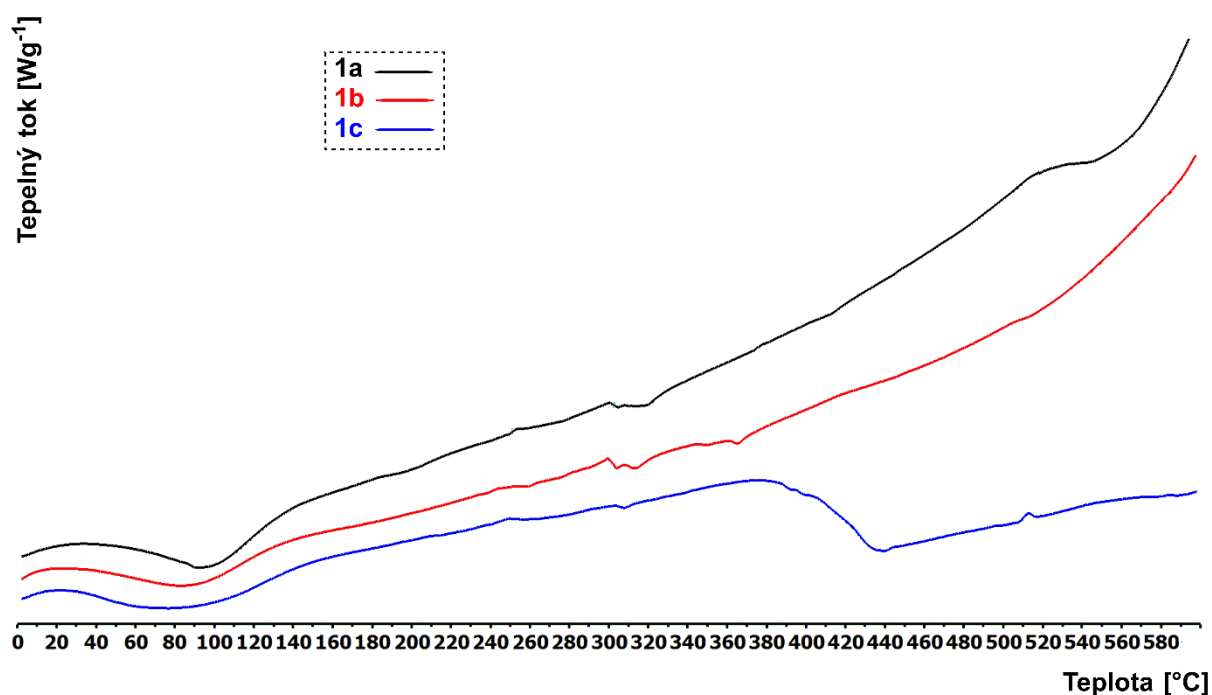


Obrázek 1: Detail IČ spekter a) částic funkcionalizovaných APTMS; b) částic s navázaným akonitátem; c) komplexem částic s palladiem



Obrázek 2: SEM komplexu Pd–magnetické částice

U takto připravených částic byly též charakterizovány jejich termální vlastnosti. Vzorek částic připravených dle 3.1.2 (1a), následně dle 3.1.3 (1b) a vzorek částic po reakci (1c) byly proměřeny metodou diferenční skenovací kalorimetrie. Na první pohled je patrný konvexní tvar všech křivek, což lze přisoudit pozvolnému rozkladu organických funkčních skupin na částicích. Kolem 80 °C je pozorovatelný skelný přechod.



Obrázek 3: DSC spektra magnetických mikročástic: 1a) $Fe_3O_4@SiO_2-NH_2$; 1b) $Fe_3O_4@SiO_2-NH$ -akonitát; 1c) komplex 1b s $Pd(OAc)_2$

4.1.1. Katalýza C–H aktivací

Jako modelovou reakcí pro testování katalytických účinků připraveného heterogenního katalyzátoru byla vybrána oxidativní acylace acetanilidu (Schéma 29). Při hledání nejvhodnějších reakcí bylo přihlíženo k tomu, že připravené mikročástice jsou poměrně hydrofilní, a že je tedy možné s přihlédnutím k environmentálním aspektům celou reakci provést ve vodě. Na základě toho byla vybrána reakce acetanilidu s *p*-chlorbenzaldehydem, která dle literatury [21] poskytovala autorům téměř kvantitativní výtěžky.

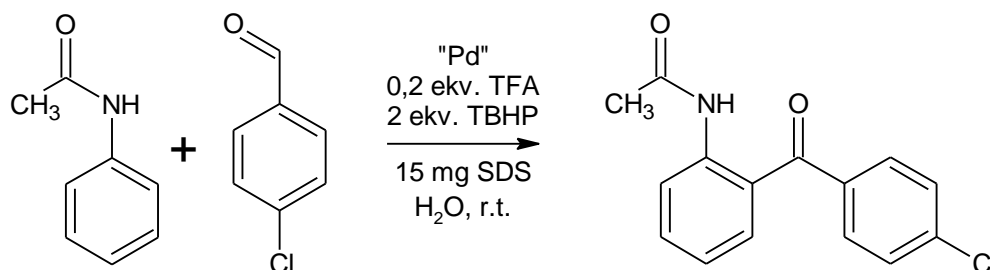


Schéma 29: Oxidativní acylace acetanilidu

Popisovaný postup reakce byl přizpůsoben tomu, že je použit heterogenní katalyzátor namísto homogenního. Namísto 10 mg octanu palladnatého bylo do reakční směsi předloženo 250 mg (molárně odpovídající množství) palladia imobilizovaném na magnetických mikročásticích. Obsah palladia na částicích byl určen pomocí EDX.

První katalytický cyklus poskytl nadějný výtěžek 78 %. Katalyzátor byl po reakci oddělen pomocí magnetu, promyt a recyklován do další reakce. V druhém cyklu však došlo k velkému poklesu výtěžku (Tabulka 1). Při třetím cyklu reakce prakticky neprobíhá.

Tabulka 1: Výtěžky 2-acetamidofenyl(4-chlorfenyl)ketonu určené pomocí NMR.

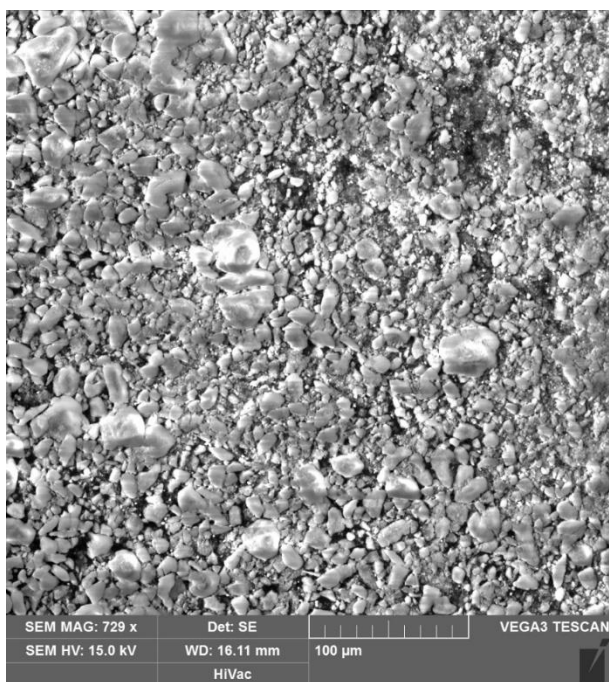
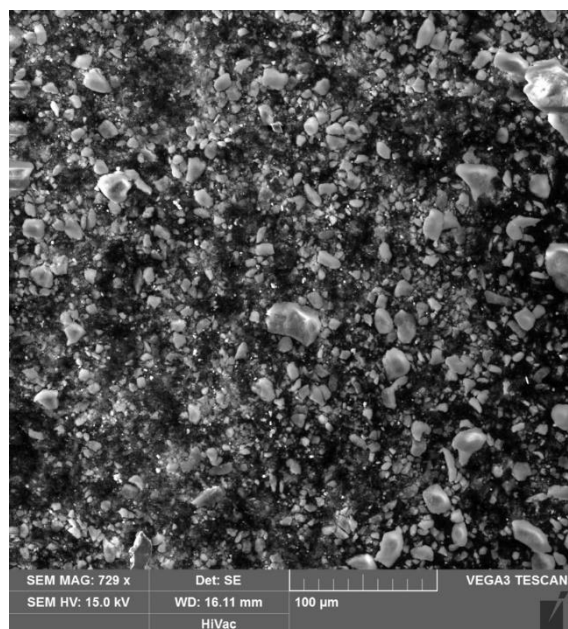
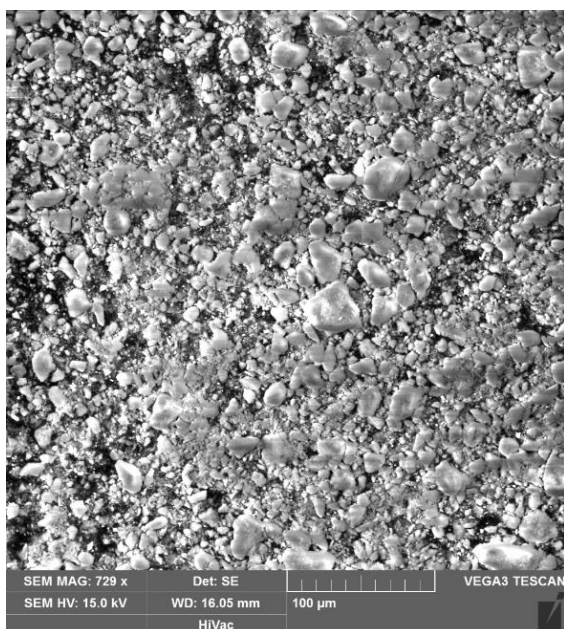
Katalytický cyklus	Výtěžek
1	78 %
2	34 %
3	5 %

Jako možné vysvětlení poklesu katalytické aktivity se nabízí možné vymývání palladia z nosiče. To může být způsobeno jak tvorbou komplexů „Pd(TFA)₂“ reakcí s kyselinou trifluoroctovou přítomnou v reakční směsi, tak i koordinací palladia k acetamidovým a karbonylovým skupinám výchozích látek a produktů.

Potvrzení zásadního vlivu TFA na vymývání palladia ukázal navržený experiment, při kterém byl katalyzátor míchán v přítomnosti TFA po 1 hodinu, separován a analyzován pomocí EDX. Zastoupení palladia ve vzorcích před promytím a po jednou a dvou promytích ukazuje Tabulka 2. Příložené fotografie ze SEM ukazují, že vizuálně nedochází ke změně tvaru částic způsobené jejich rozpadem či agregací.

Tabulka 2: Klesající obsah palladia po promývání TFA

Počet promytí TFA	Obsah Pd (% hm.)
0	2,23
1	1,45
2	0,80



Obrázek 4: SEM snímky katalyzátoru před a po promývání TFA dle pokusu 3.2.3.

Vzhledem k tomu, že data z předchozího pokusu ukazují na značný vliv přítomnosti TFA na vymývání palladia z heterogenní fáze, byl navrhnout postup, který by měl vliv TFA na toto vymývání potlačit. Po reakci byl do reakční směsi přidán 1, respektive 2 ekvivalenty NaOH (vztaženo k TFA) na neutralizaci kyseliny trifluoroctové a katalyzátor byl separován až po další hodině. Použití takto regenerovaných katalyzátorů do dalšího katalytického cyklu však nevedlo k signifikantnímu zvýšení výtěžků.

Po sérii předchozích neúspěšných pokusů jsem se rozhodl pro změnu substrátu na takový, který při reakci nevyžaduje přítomnost TFA či jiných silných kyselin. Podle literatury [20] byla jako modelová reakce zvolena dimerizace 2-fenylpyridinu (Schéma 30).

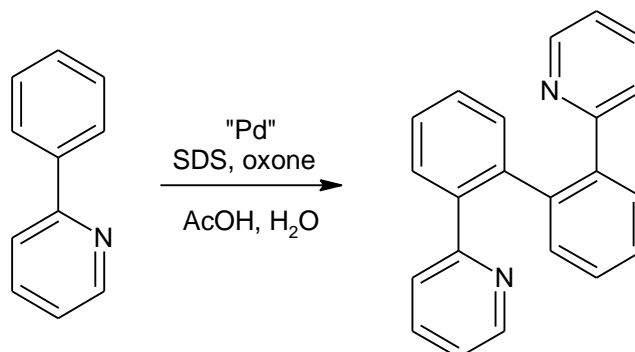


Schéma 30: Dimerizace fenylpyridinu

Bohužel i v tomto případě, analýza reakčních směsí po prvním a druhém cyklu ukazuje významný pokles výtěžků: po prvním cyklu bylo dosaženo poměrně slušného výtěžku 69 %, výtěžek druhého cyklu byl ale pouze 28 %. Zde je pravděpodobným vysvětlením zachycení palladia do molekul produktu způsobená vysokou afinitou palladia k dusíkatým ligandům [19].

4.1.2. Cross-coupling reakce

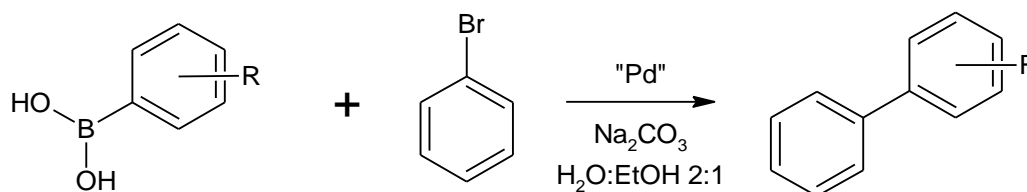


Schéma 31: Suzuki-Miyara cross-coupling jako modelová reakce pro test katalytické aktivity magnetických mikročásteček

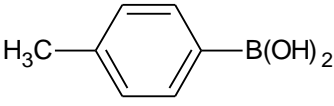
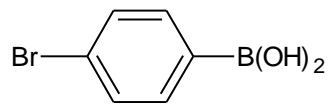
Kvůli problémům s vymýváním palladia jsem jako další testovací reakci zvolil Suzukiho-Miyaurův cross-coupling. V případě těchto reakcí není nutné do systému přidávat silnější kyselinu a vzhledem k povaze produktů nehrozí ani jejich možná komplexace s palladiem.

Pracovní postup byl inspirován prací Lukáše Janeckého, který v rámci práce v naší skupině zkoumal katalýzu Suzuki-Miyara cross-couplingů ve vodě rozpustným šťavelanem palladnatým. Protokol práce byl upraven tak, že bylo zvýšeno množství používaného rozpouštědla a adekvátně prodloužen reakční čas.

První experimenty, během nichž byl testován katalytický účinek na reakci s 4-tolylboronovou a s 4-bromfenylboronovou kyselinou, ukazovaly, že recyklace katalyzátoru by byla možná. Dle

GC/MS byl pozorován vznik obtížně dělitelných produktů cross-couplingu, homo-couplingu boronových kyselin, ale i homo-couplingu brombenzenu.

Tabulka 3: Konverze výchozí látky dle GC (v % zreagovaného brombenzenu)

Boronová kyselina	Cyklus 1	2	3	4
	97	27	97	71
	89	74	76	49

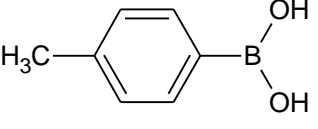
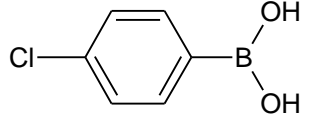
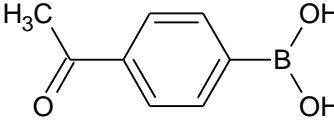
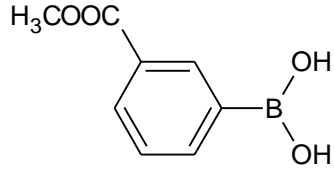
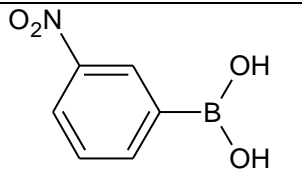
Výtěžky jednotlivých produktů vzniklých při těchto reakcích bohužel není možné i přes přidání DBE jako standardu pro GC/MS měření spolehlivě kvantitativně určit. Původně byl DBE přidáván již s ostatními reaktanty do reakční směsi. Pravděpodobně se nám však nepodařilo zajistit jeho dokonalé vymytí z této směsi (vzhledem k tomu, že se celá reakce provádí v roztoku ethanol-voda, není možné použít k promytí s vodou nemísitelná nepolární rozpouštědla), a tak se jeho množství s každým opakováním reakce zvyšovalo. I přes to jsme získali hrubé informace o efektivitě katalyzátoru porovnáváním intenzit píků výchozích látek a produktů.

Postup byl následně upraven tak, že se dibenzylether přidává až k separované směsi, nemůže tedy dojít k jeho hromadění v reakční nádobě. Při dalších pokusech se nám však nepodařilo reprodukovat předchozí výsledky; výtěžky reakcí se s každým recyklačním krokem významně snižovaly a po třech cyklech nebylo dosaženo téměř žádného výtěžku (Tabulka 4). Jako možné vysvětlení se nabízí zásadní vliv přítomnosti etherové skupiny v reakční směsi. Jak ukazuje práce autorů Mubofu a kol. [34], Suzukiho cross-coupling velmi snadno probíhá pouze v přítomnosti octanu palladnatého a PEGu, přičemž tento katalytický systém lze úspěšně recyklovat.

Na čerstvě nakomplexovaných i použitých částicích jak z prvotních, tak z opakovaných experimentů byl pomocí EDX analýzy změřen obsah palladia. U všech částic byl naměřen podobný obsah palladia (2,0 – 2,3 %). Z toho usuzují, že při cross-coupling reakcích nedochází k vymývání palladia, ale spíše k jeho deaktivaci.

Výtěžky určené podle GC (standard dibenzylether, vztaženo k brombenzenu) sumarizuje Tabulka 4, v závorce jsou uvedeny výtěžky homo-couplingu boronových kyselin.

Tabulka 4: Výtěžky cross-coupling reakcí substituovaných fenylboronových kyselin s brombenzenem katalyzovaných magnetickými mikročásticemi určené pomocí GC

Boronová kyselina	1	2	3
	91 % (4 %)	30 %	0
	53 %	27 %	0
	69 %	16 %	0
	56 %	0	0
	4 % (92 %)	0	0

Inspirován prací [32] jsem též zkusil komplexaci a následnou katalýzu samotnými částicemi funkcionalizovnými pouze NH₂ skupinami. Slibný výtěžek 4-methylbifenyly v prvním cyklu katalýzy (91 % cross-coupling, určeno dle GC) ovšem nenásledoval výtěžek v dalších cyklech. Jiné substráty reagovaly ještě méně ochotně, v důsledku čehož jsem se rozhodl tomuto systému nadále nevěnovat.

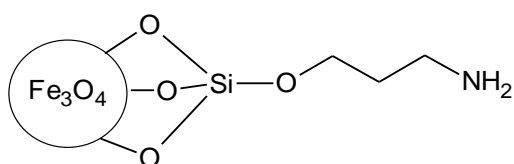


Schéma 32: Vzorec použitého kotvícího média

4.2. Merrifieldova pryskyřice

V případě druhého nosiče, Merrifieldovy pryskyřice, jsem mírně modifikoval katalytické centrum, kdy vzdálenost mezi oběma karboxylovými skupinami byla nově pouze jeden atom uhlíku. Navázané palladium by tedy zde mělo společně s karboxyláty tvořit stabilnější šestičlenný cyklus.

Jako nosič jsme zvolili komerčně dostupnou Merrifieldovu pryskyřici od firmy Sigma-Aldrich, což je chlormethylovaný polystyren zesíťovaný divinylbenzenem (1 %). Vyvinul jsem postup, jakým lze tento poměrně levný prukurzor jednoduše funkcionalizovat.

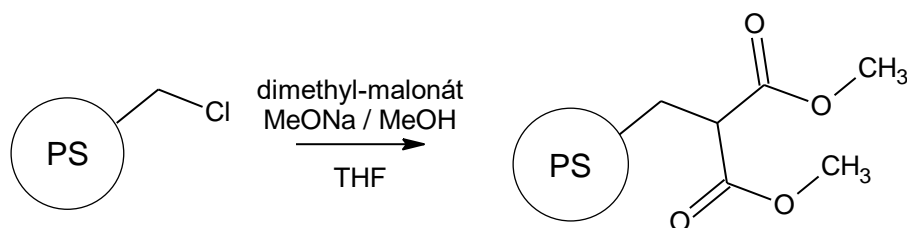


Schéma 33: Funkcionalizace Merrifieldovy pryskyřice

Nejdříve jsem zkoušel substituovat chlor reakcí s dimethyl-malonátem a methanolátem sodným připraveným *in situ* pomocí hydridu sodného v methanolu. Ukázalo se však, že v tomto rozpouštědle polymer nebotná a reakce tedy neproběhla (žádné významné změny v IČ spektru). Klíčem se ukázalo přidání THF jako rozpouštědla do reakční směsi, které zajistilo dostatečnou botnavost polymeru.

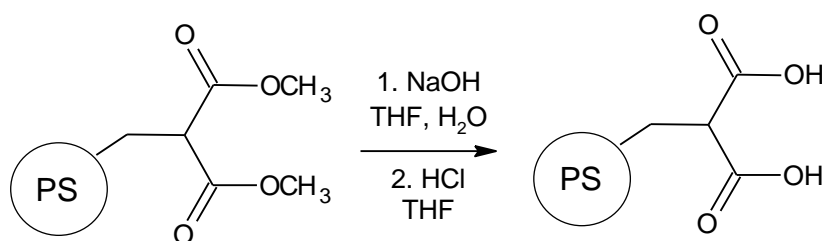
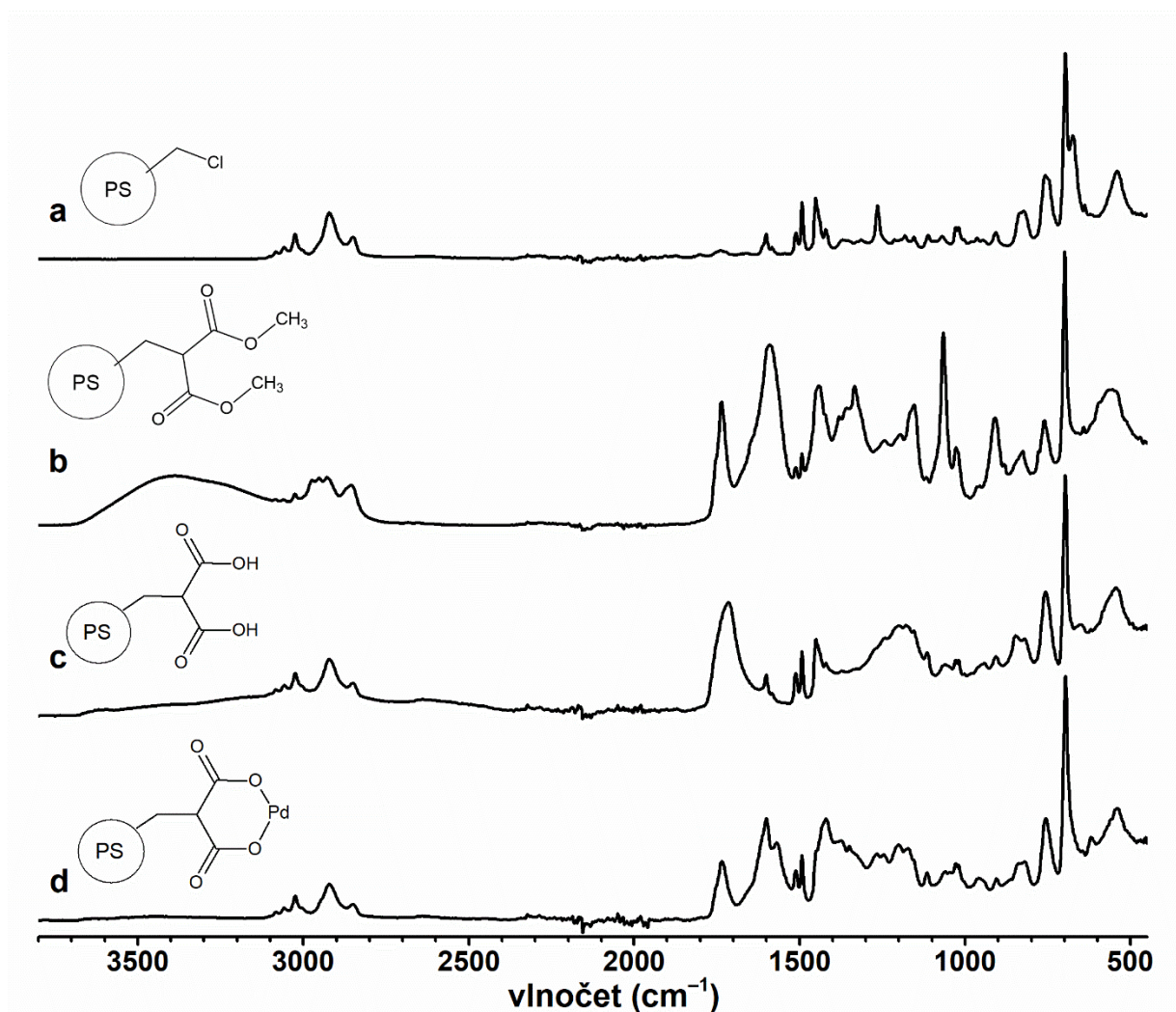


Schéma 34: Hydrolýza esterové skupiny

Následně byla provedena bazická hydrolyza esterových skupin. Tu jsem prováděl ve směsi THF – vodný roztok NaOH. Částice, které se zprvu držely jako hydrofobní na rozhraní kapalných fází, po třech hodinách intenzivního protřepávání směsi na třepačce přešly do vodné fáze. Takto připravené částice jsme následně po filtraci okyselili roztokem koncentrované HCl v THF. Elementární analýza ukazuje, že zreagovalo minimálně $\frac{3}{4}$ všech funkčních skupin, výsledky však mohou být zkreslené nedokonalým vymytím chloridových aniontů z polymeru.

U takto připravených polymerů byla změřena botnavost jednoduchou metodou popsanou výše. Z testovaných rozpouštědel polymer botná v DCM a v THF, v obou rozpouštědlech činí botnavost shodně 1,8 mL/g. Botnavost nefunkcionalizované pryskyřice činí 2,5 mL/g. V methanolu i v ethanolu byla botnavost jak funkcionalizovaného, tak nefunkcionalizovaného polymeru nulová.

Následná komplexace palladia probíhala v DCM. Po 24 hodinách komplexace byly získány oranžové částice polymeru s nakomplexovaným palladiem. Funkcionalizaci polymeru lze dobře ilustrovat pomocí IČ spektroskopie (Obrázek 5).



Obrázek 5: IČ spektra funkcionalizované Merrifieldovy pryskyřice: a) Merrifieldova pryskyřice, b) ester, c) kyselina, d) komplex s Pd

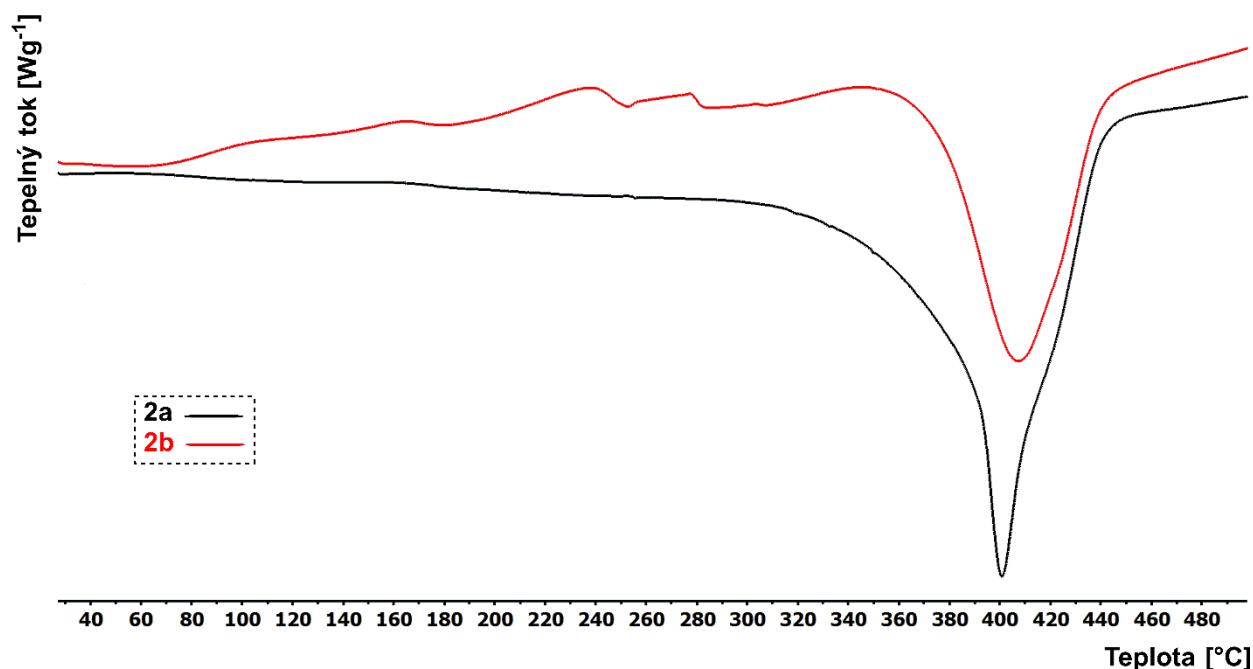
Navázání dimethyl-malonátu na Merrifieldovu pryskyřici dokumentuje zmišení pásu při 675 cm^{-1} (spektrum a) odpovídajícímu C–Cl valenční vibraci a objevení pásů vibrací odpovídajícím karbonylové skupině esteru při 1700 cm^{-1} a C–O valenční vibraci při 1050 cm^{-1} (spektrum b).

Úspěšnost hydrolyzy ukazuje pokles intenzit pásů valenčních vibrací CH_3 skupin v oblasti $2950\text{--}2850\text{ cm}^{-1}$, deštníkové deformační vibrace CH_3 skupiny při 1370 cm^{-1} i C--O valenční vibrace při 1050 cm^{-1} . Dále pak nárůst intenzity v oblasti $2300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ (spektrum c). Komplexace palladia způsobila změny polohy pásů odpovídající C=O valenční vibraci karboxylové skupiny (spektrum d).

Zjistili jsme, že funkcionalizovaná Merrifieldova pryskyřice je vhodným nosičem pro imobilizované katalyticky aktivní species. Botnavost, kterou vykazuje námi funkcionalizovaná Merrifieldova pryskyřice ($1,8\text{ mL/g}$), není tak vysoká, jaké dosahují jiné polymery připravené v naší skupině [47], [48]. To je ovšem dané vlastnostmi komerčního materiálu, který byl pro testování vybrán. Během funkcionalizace samotné pryskyřice botnavost mírně klesne, což může být zapříčiněno polárním (hydrofilním) charakterem zaváděných funkčních skupin stejně tak jako tím, že atomy těchto skupin zabírají ve struktuře polymeru místo.

U připraveného polymeru (2a) a jeho komplexu s octanem palladnatým (2b) byla změřena DSC spektra. Červená křivka znázorňující polymer s nakomplexovaným palladiem je mnohem více členitá než křivka samotného funkcionalizovaného polymeru. Z významných rozdílů mezi oběma křivkami lze usuzovat, že proběhlo navázání palladia na polymerní nosič.

Velký endotermní pík s vrcholem $400\text{ }^\circ\text{C}$, který je pozorován u obou měřených pryskyřic, odpovídá pravděpodobně tání polymeru následovanému jeho rozkladem, která je u palladiem funkcionalizovaného polymeru spojená s definitivním rozpadem komplexu. Exotermní děje pozorované u komplexu mohou být způsobeny strukturálními změnami v komplexu (například vyvázání acetátových ligandů).



4.2.1. Katalýza C–H aktivací

Katalytické účinky připraveného komplexu byly opět nejprve testovány na C–H aktivační reakci acetanilidu a 4-chlorbenzaldehydu. Reakce byla prováděna ve směsi rozpouštědel THF-voda 4:1 za přítomnosti uhličitanu sodného jako báze. Po reakci je možné částice jednoduše odfiltrovat a po promytí znovu použít.

Oranžové částice čerstvě nakomplexovaného polymeru po první reakci zčernaly, což přisuzujeme změně oxidačního stavu palladia.

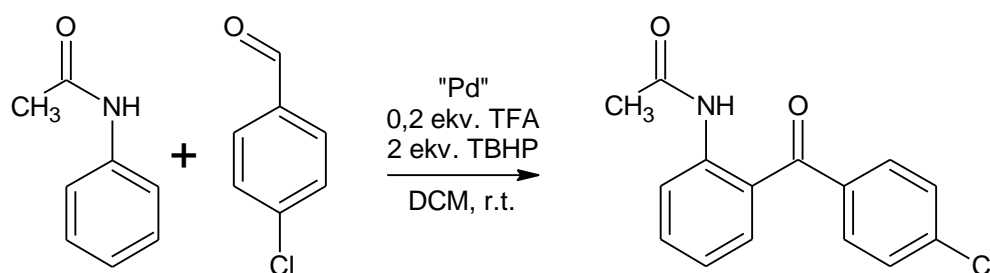


Schéma 35: C–H aktivace za použití palladia kotveného na Merrifieldově pryskyřici

V homogenní fázi za použití octanu palladnatého jako katalyzátoru bylo dosaženo výborných výtěžků (izolováno 81 %). Při použití palladia kotveného na Merrifieldově pryskyřici se však nepodařilo produkt připravit. Po čtyřech hodinách míchání za pokojové teploty získala reakční směs tmavě rudou barvu. Důvodem by mohla být nedostatečná elektrofilita palladnatých iontů vázaných na karboxylátové skupiny nosiče [20], či nemožnost tvorby binukleárních palladacyklických komplexů, které se ukazují jako zásadní pro následnou funkcionalizaci [21].

4.2.2. Katalýza Suzuki-Miyaura cross-couplingu

Po neúspěšných pokusech o použití heterogenního katalyzátoru v rámci C–H aktivace jsme prověřili katalytické schopnosti takto připraveného katalyzátoru při Suzuki-Miyaura cross-couplingu.

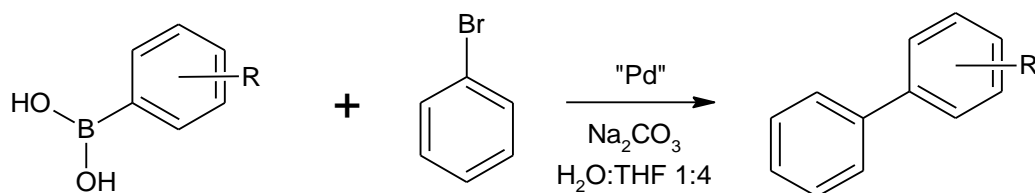


Schéma 36: Suzuki-Miyaura cross-coupling katalyzovaný palladiem kotveném na Merrifieldově pryskyřici

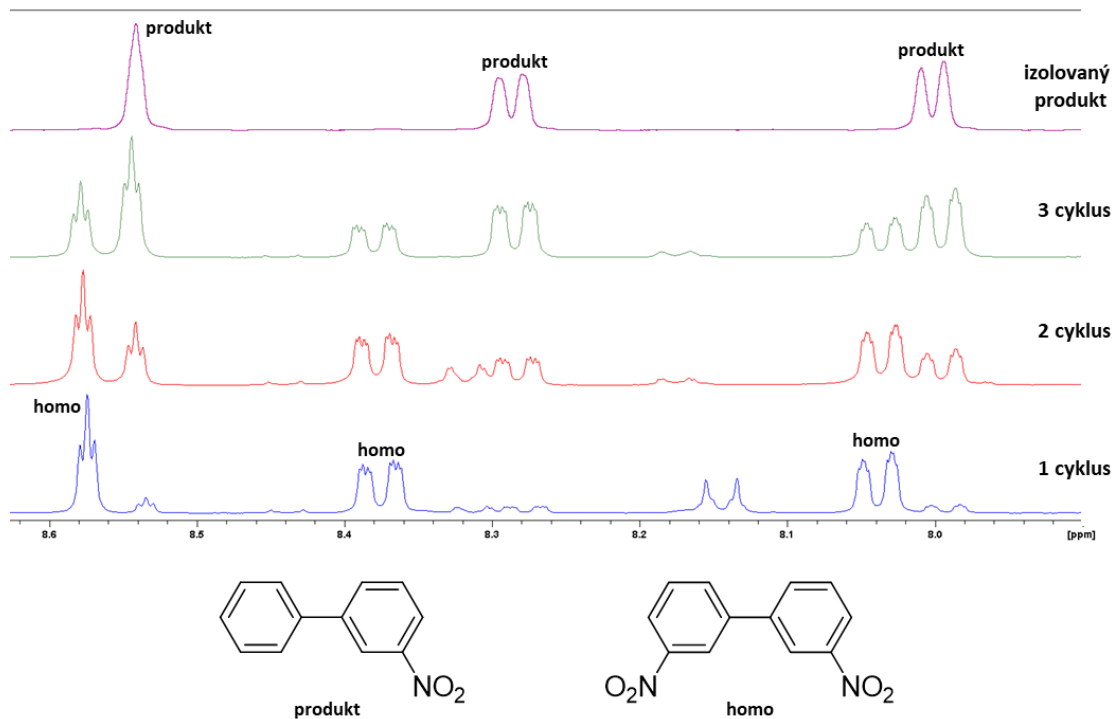
Výtěžky stanovené na GC/MS pro testované boronové kyseliny uvádí Tabulka 5. V závorce je uveden výtěžek homo-couplingu boronové kyseliny.

Tabulka 5: Výtěžky Suzuki-Miyaura cross-couplingu za katalýzy palladiem kotveným na Merrifieldově pryskyřici

Boronová kyselina	1	2	3	4
	61 % (17 %)	47 % (33 %)	73 % (15 %)	84 % (7 %)
	67 % (14 %)	70 % (10 %)	77 % (3 %)	94 % (0 %)
	1 % (8 %)	27 % (23 %)	54 % (27 %)	71 % (20 %)

Rostoucí výtěžky produktů couplingu a klesající podíl homo-couplingu ukazují na postupné vylepšování katalytické aktivity katalyzátoru v každém katalytickém cyklu. To může být demonstrováno i na NMR spektrech reakční směsi (Obrázek 6), kde můžeme vidět snižování intenzity signálů produktu homo-couplingu a zvyšování intenzity produktů cross-couplingu.

Ukázal jsem, že palladium imobilizované na funkcionalizované Merrifieldově pryskyřici je vhodným recyklovatelným katalyzátorem pro cross-coupling reakce. Syntéza tohoto katalyzátoru je jednoduchá a nejsou k ní potřeba žádná drahá činidla. Tento katalyzátor může být slibným kandidátem pro aplikace na ostatní typy cross-coupling reakcí.



Obrázek 6: ^1H NMR spektra surové směsi produktů couplingu

5. Závěr

V rámci této diplomové práce byly nově připraveny a v praxi ověřeny tři typy heterogenního katalyzátoru. Jejich katalytická aktivita a možnost recyklace byly následně ověřeny při C–H aktivačních a Suzuki-Miyaura cross-coupling reakcích.

Ani jeden z připravených katalyzátorů bohužel nelze využít při C–H aktivačních reakcích. Přídavek silné kyseliny, který je pro některé z těchto reakcí nutný [20], způsobuje vymytí palladia z heterogenní fáze. Vymývání bylo kvantitativně charakterizováno pomocí EDX analýzy. U substrátů, které nevyžadují kyselé prostředí, pravděpodobně dochází ke koordinaci palladia na produkty, čímž opět dochází k jeho vymývání z heterogenní fáze.

Magnetické mikročástice se zprvu jevily jako vhodné médium pro imobilizaci palladia. Prvotní výsledky, které ukazovaly možnost recyklace katalyzátoru, se nám ovšem nepodařilo zopakovat.

Katalyzátor připravený novou metodou funkcionalizace Merrifieldovy pryskyřice se ukázal být vhodným pro katalýzu Suzuki-Miyaura cross-couplingu. Během čtyřech katalytických cyklů došlo u všech zkoumaných substrátů k nárůstu výtěžků a snížení podílu homo-couplingu, z čehož usuzuji, že se katalyzátor se v průběhu jednotlivých cyklů stává účinnějším.

Bibliografie

- [1] ŠVANCARA, Ivan. Prof. Karel Vytřas Passed Away. *Electroanalysis* [online]. 2019, **31**(4), 583-585 [cit. 2019-04-15]. DOI: 10.1002/elan.201980431. ISSN 1040-0397. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/elan.201980431>
- [2] All Nobel Prizes in Chemistry. *NobelPrize.org* [online]. Stockholm: Nobel Media AB, 2019 [cit. 2019-02-21]. Dostupné z: <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/>
- [3] BENAGLIA, Maurizio, ed. *Recoverable and Recyclable Catalysts* [online]. 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009 [cit. 2019-05-01]. DOI: 10.1002/9780470682005. ISBN 9780470682005.
- [4] MOLNÁR, Árpád. Efficient, Selective, and Recyclable Palladium Catalysts in Carbon–Carbon Coupling Reactions. *Chemical Reviews* [online]. 2011, **111**(3), 2251-2320 [cit. 2019-02-28]. DOI: 10.1021/cr100355b. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr100355b>
- [5] MIYAURA, Norio, Kinji YAMADA a Akira SUZUKI. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters* [online]. 1979, **20**(36), 3437-3440 [cit. 2019-02-22]. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)95429-2. ISSN 00404039. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403901954292>
- [6] Carbon–hydrogen bond activation. *Wikipedia - the free encyclopedia* [online]. Wikimedia Foundation, 2019 [cit. 2019-03-02]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Carbon%E2%80%93hydrogen_bond_activation
- [7] MIZOROKI, Tsutomu, Kunito MORI a Atsumu OZAKI. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* [online]. 1971, **44**(2), 581-581 [cit. 2019-02-28]. DOI: 10.1246/bcsj.44.581. ISSN 0009-2673. Dostupné z: <http://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/bcsj.44.581>

- [8] HECK, Richard F. Mechanism of arylation and carbomethoxylation of olefins with organopalladium compounds. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1969, **91**(24), 6707-6714 [cit. 2019-02-28]. DOI: 10.1021/ja01052a029. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01052a029>
- [9] CASSAR, L. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* [online]. 1975, **93**(2), 253-257 [cit. 2019-02-28]. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)94048-8. ISSN 0022328X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022328X00940488>
- [10] DIECK, H.A. a F.R. HECK. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry* [online]. 1975, **93**(2), 259-263 [cit. 2019-02-28]. DOI: 10.1016/S0022-328X(00)94049-X. ISSN 0022328X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022328X0094049X>
- [11] CHINCHILLA, Rafael a Carmen NÁJERA. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society Reviews* [online]. 2011, **40**(10), 5084-5121 [cit. 2019-02-28]. DOI: 10.1039/c1cs15071e. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c1cs15071e>
- [12] BABA, Shigeru a Eiichi NEGISHI. A novel stereospecific alkenyl-alkenyl cross-coupling by a palladium- or nickel-catalyzed reaction of alkenylalanes with alkenyl halides. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1976, **98**(21), 6729-6731 [cit. 2019-03-01]. DOI: 10.1021/ja00437a067. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00437a067>
- [13] NEGISHI, Eiichi, Anthony O. KING a Nobuhisa OKUKADO. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 1977, **42**(10), 1821-1823 [cit. 2019-03-01]. DOI: 10.1021/jo00430a041. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00430a041>
- [14] TORSSELL, Staffan, Emil WANNINGREN a Peter SOMFAI. Total Synthesis of (-)-Stemoamide. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2007, **72**(11), 4246-4249 [cit.

- 2019-03-02]. DOI: 10.1021/jo070498o. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo070498o>
- [15] KOSUGI, Masanori, Kazuo SASAZAWA, Yutaka SHIMIZU a Toshihiko MIGITA. REACTIONS OF ALLYL TIN COMPOUNDS III. ALLYLATION OF AROMATIC HALIDES WITH ALLYLTRIBUTYL TIN IN THE PRESENCE OF TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(O). *Chemistry Letters* [online]. 1977, **6**(3), 301-302 [cit. 2019-03-02]. DOI: 10.1246/cl.1977.301. ISSN 0366-7022. Dostupné z: <http://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/cl.1977.301>
- [16] GILMAN, Henry. a Robert L. BEBB. Relative Reactivities of Organometallic Compounds. XX. * Metalation. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1939, **61**(1), 109-112 [cit. 2019-03-08]. DOI: 10.1021/ja01870a037. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01870a037>
- [17] WITTIG, Georg a Gerhard FUHRMANN. Über das Verhalten der halogenierten Anisole gegen Phenyl-lithium (V. Mitteil. über die Reaktionsweise des Phenyl-lithiums). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* [online]. 1940, **73**(11), 1197-1218 [cit. 2019-03-08]. DOI: 10.1002/cber.19400731114. ISSN 03659488. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cber.19400731114>
- [18] SNIECKUS, Victor. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chemical Reviews* [online]. 1990, **90**(6), 879-933 [cit. 2019-04-06]. DOI: 10.1021/cr00104a001. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr00104a001>
- [19] ENGLE, Keary M. a Jin-Quan YU. Developing Ligands for Palladium(II)-Catalyzed C–H Functionalization: Intimate Dialogue between Ligand and Substrate. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2013, **78**(18), 8927-8955 [cit. 2019-04-10]. DOI: 10.1021/jo400159y. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo400159y>
- [20] VÁŇA, Jiří, Jan BARTÁČEK, Jiří HANUSEK, Jana ROITHOVÁ a Miloš SEDLÁK. C–H Functionalizations by Palladium Carboxylates: The Acid Effect. *The Journal of*

- Organic Chemistry* [online]. 2019 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.1021/acs.joc.9b00462. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.9b00462>
- [21] SZABÓ, Fruzsina, János DARU, Dániel SIMKÓ, Tibor Zs. NAGY, András STIRLING a Zoltán NOVÁK. Mild Palladium-Catalyzed Oxidative Direct ortho- C-H Acylation of Anilides under Aqueous Conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis* [online]. 2013, **355**(4), 685-691 [cit. 2019-04-03]. DOI: 10.1002/adsc.201200948. ISSN 16154150. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/adsc.201200948>
- [22] Referate. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* [online]. 1894, **15**(1), 705-706 [cit. 2019-03-07]. DOI: 10.1515/zpch-1894-1548. ISSN 2196-7156. Dostupné z: <http://www.degruyter.com/view/j/zpch.1894.15.issue-1/zpch-1894-1548/zpch-1894-1548.xml>
- [23] BURWELL, Robert L. Heterogeneous Catalysis Before 1934. DAVIS, Burtron H., ed. a William P. HETTINGER, ed. *Heterogeneous Catalysis* [online]. Washington, D.C: American Chemical Society, 1983, s. 3-12 [cit. 2019-03-07]. ACS Symposium Series. DOI: 10.1021/bk-1983-0222.ch001. ISBN 0-8412-0778-X. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-1983-0222.ch001>
- [24] SABATIER, P. France, 6, 1261 (1939). *Bulletin Societé Chimique de France*. 1939, **6**, 1261.
- [25] *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* [online]. 1926, **59**(8) [cit. 2019-03-07]. ISSN 03659488.
- [26] HAGEN, Jens. *Industrial Catalysis* [online]. Third edition. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015, s. 1-16 [cit. 2019-03-02]. ISBN 9783527684625.
- [27] PACHÓN, Laura Durán a Gadi ROTHENBERG. Transition-metal nanoparticles: synthesis, stability and the leaching issue. *Applied Organometallic Chemistry* [online]. 2008, **22**(6), 288-299 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.1002/aoc.1382. ISSN 02682605. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/aoc.1382>
- [28] BEJ, Ansuman, Koena GHOSH, Amitabha SARKAR a David. W. KNIGHT. Palladium nanoparticles in the catalysis of coupling reactions. *RSC Advances* [online]. 2016, **6**(14),

11446-11453 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.1039/C5RA26304B. ISSN 2046-2069.
Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5RA26304B>

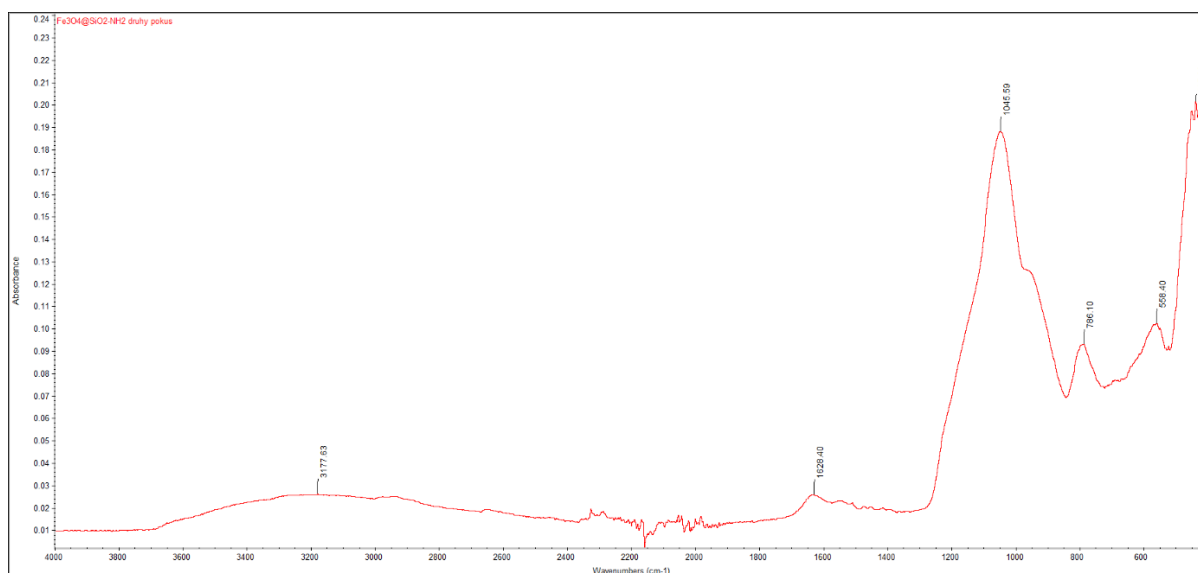
- [29] MATEOS, Carlos, Juan A. RINCÓN, Beatriz MARTÍN-HIDALGO a José VILLANUEVA. Green and scalable procedure for extremely fast ligandless Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions in aqueous IPA using solid-supported Pd in continuous flow. *Tetrahedron Letters* [online]. 2014, **55**(27), 3701-3705 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.05.010. ISSN 00404039. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403914007862>
- [30] HATTORI, Tomohiro, Aya TSUBONE, Yoshinari SAWAMA, Yasunari MONGUCHI a Hironao SAJIKI. Palladium on Carbon-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction Using an Efficient and Continuous Flow System. *Catalysts* [online]. 2015, **5**(1), 18-25 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.3390/catal5010018. ISSN 2073-4344. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2073-4344/5/1/18>
- [31] DE M. MUÑOZ, Juan, Jesús ALCÁZAR, Antonio DE LA HOZ a Angel DÍAZ-ORTIZ. Cross-Coupling in Flow using Supported Catalysts: Mild, Clean, Efficient and Sustainable Suzuki-Miyaura Coupling in a Single Pass. *Advanced Synthesis & Catalysis* [online]. 2012, **354**(18), 3456-3460 [cit. 2019-04-11]. DOI: 10.1002/adsc.201200678. ISSN 16154150. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/adsc.201200678>
- [32] ZHANG, Liyuan, Lei WANG, Hongji LI a Pinhua LI. Application of Highly Efficient, Recyclable Organic–Inorganic Hybrid Material Immobilized Palladium Catalyst in Amine- and Phosphine-Free Suzuki–Miyaura Reaction. *Synthetic Communications* [online]. 2008, **38**(10), 1498-1511 [cit. 2019-04-19]. DOI: 10.1080/00397910801928509. ISSN 0039-7911. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397910801928509>
- [33] TRILLA, Montserrat, Roser PLEIXATS, Michel Wong Chi MAN, Catherine BIED a Joël J. E. MOREAU. Hybrid Organic-Inorganic Materials from Di-(2-pyridyl)methylamine-Palladium Dichloride Complex as Recoverable Catalysts for Suzuki, Heck and Sonogashira Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* [online]. 2008, **350**(4), 577-590 [cit. 2019-04-20]. DOI: 10.1002/adsc.200700489. ISSN 16154150. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/adsc.200700489>

- [34] MUBOFU, Egid B., James H. CLARK a Duncan J. MACQUARRIE. A novel Suzuki reaction system based on a supported palladium catalyst. *Green Chemistry* [online]. 2001, **3**(1), 23-25 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.1039/b009190l. ISSN 14639262. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b009190l>
- [35] LIU, Leifang, Yuhong ZHANG a Yanguang WANG. Phosphine-Free Palladium Acetate Catalyzed Suzuki Reaction in Water. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2005, **70**(15), 6122-6125 [cit. 2019-05-03]. DOI: 10.1021/jo050724z. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo050724z>
- [36] Pearlman's Catalyst - Palladium hydroxide on carbon, loading 20wt. % dry basis, support carbon, wet. *Sigma-Aldrich* [online]. Darmstadt: Merck KGaA, 2019 [cit. 2019-04-12]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/212911>
- [37] PARISIEN, Mathieu, Damien VALETTE a Keith FAGNOU. Direct Arylation Reactions Catalyzed by Pd(OH)₂/C: Evidence for a Soluble Palladium Catalyst. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2005, **70**(19), 7578-7584 [cit. 2019-04-12]. DOI: 10.1021/jo051039v. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo051039v>
- [38] TANG, Dan-Tam D., Karl D. COLLINS a Frank GLORIUS. Completely Regioselective Direct C–H Functionalization of Benzo[*b*]thiophenes Using a Simple Heterogeneous Catalyst. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2013, **135**(20), 7450-7453 [cit. 2019-04-12]. DOI: 10.1021/ja403130g. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja403130g>
- [39] LEE, Jaewoo, Jooyoung CHUNG, Sang Moon BYUN, B. Moon KIM a Chulbom LEE. Direct catalytic C–H arylation of imidazo[1,2-*a*]pyridine with aryl bromides using magnetically recyclable Pd–Fe₃O₄ nanoparticles. *Tetrahedron* [online]. 2013, **69**(27-28), 5660-5664 [cit. 2019-04-13]. DOI: 10.1016/j.tet.2013.04.031. ISSN 00404020. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402013005693>
- [40] WIELERS, A. The reduction behavior of silica-supported and alumina-supported iron catalysts: A Mössbauer and infrared spectroscopic study. *Journal of Catalysis* [online].

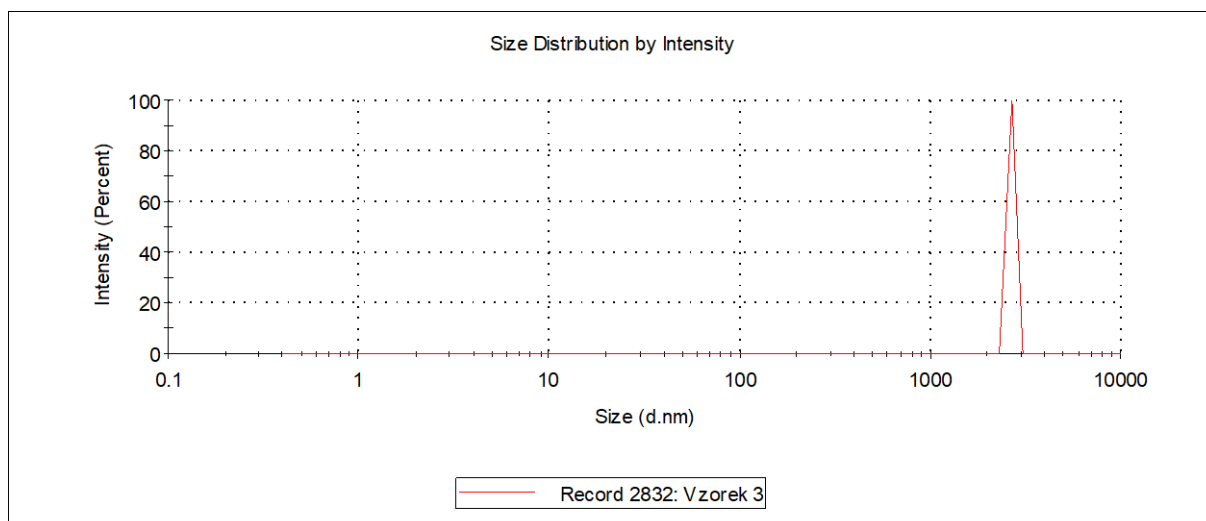
- 1989, **117**(1), 1-18 [cit. 2019-04-13]. DOI: 10.1016/0021-9517(89)90216-9. ISSN 00219517. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021951789902169>
- [41] GAO, Xin, K. M. KERRY YU, Kin Y. TAM a Shik CHI TSANG. Colloidal stable silica encapsulated nano-magnetic composite as a novel bio-catalyst carrier. *Chemical Communications* [online]. 2003, (24), 2998-2999 [cit. 2019-04-13]. DOI: 10.1039/b310435d. ISSN 1359-7345. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b310435d>
- [42] ZHANG, Lei, Pinhua LI, Can LIU, Jin YANG, Min WANG a Lei WANG. A highly efficient and recyclable Fe₃O₄ magnetic nanoparticle immobilized palladium catalyst for the direct C-2 arylation of indoles with arylboronic acids. *Catal. Sci. Technol* [online]. 2014, **4**(7), 1979-1988 [cit. 2019-05-05]. DOI: 10.1039/C4CY00040D. ISSN 2044-4753. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CY00040D>
- [43] KANG, Tairan, Qiang FENG a Meiming LUO. An Active and Recyclable Polystyrene-Supported N-Heterocyclic Carbene-Palladium Catalyst for the Suzuki Reaction of Arylbromides with Arylboronic Acids under Mild Conditions. *Synlett* [online]. 2005, (15), 2305-2308 [cit. 2019-05-05]. DOI: 10.1055/s-2005-872669. ISSN 0936-5214. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2005-872669>
- [44] MAHMOUDI, Hamed, Federica VALENTINI, Francesco FERLIN et al. A tailored polymeric cationic tag–anionic Pd(ii) complex as a catalyst for the low-leaching Heck–Mizoroki coupling in flow and in biomass-derived GVL. *Green Chemistry* [online]. 2019, **21**(2), 355-360 [cit. 2019-04-30]. DOI: 10.1039/C8GC03228A. ISSN 1463-9262. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C8GC03228A>
- [45] BOUILLON, Isabelle, Miroslav SOURAL, Marvin J. MILLER a Viktor KRCHŇÁK. Resins with Identical Specifications Are Not Identical. Identifying a Useful Solid-Phase Resin. *Journal of Combinatorial Chemistry* [online]. 2009, **11**(2), 213-215 [cit. 2019-04-26]. DOI: 10.1021/cc800143e. ISSN 1520-4766. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cc800143e>
- [46] BHOSALE, Dattatry Shivajirao, Pavel DRABINA, Miloslav KINCL, Milan VLČEK a Miloš SEDLÁK. Magnetically recoverable catalyst for the asymmetric Henry reaction based on a substituted imidazolidine-4-one copper(II) complex supported by Fe₃O₄·SiO₂ nanoparticles. *Tetrahedron: Asymmetry* [online]. 2015, **26**(21-22), 1300-1306 [cit. 2019-

- 04-04]. DOI: 10.1016/j.tetasy.2015.10.003. ISSN 09574166. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957416615003511>
- [47] BARTÁČEK, Jan, Pavel DRABINA, Jiří VÁŇA a Miloš SEDLÁK. Recoverable polystyrene-supported catalysts for Sharpless allylic alcohols epoxidations. *Reactive and Functional Polymers* [online]. 2019, **137**, 123-132 [cit. 2019-04-28]. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2019.01.009. ISSN 13815148. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1381514818309738>
- [48] ANDROVIČ, Ladislav, Pavel DRABINA, Illia PANOV, Božena FRUMAROVÁ, Andréa KALEDOVÁ a Miloš SEDLÁK. Polystyrene copolymer supported by substituted (1R,2R)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine-copper(II) complexes: a recyclable catalyst for asymmetric Henry reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* [online]. 2014, **25**(9), 775-780 [cit. 2019-04-28]. DOI: 10.1016/j.tetasy.2014.04.004. ISSN 09574166. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957416614001621>
- [49] MERRIFIELD, R. B. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1963, **85**(14), 2149-2154 [cit. 2019-03-07]. DOI: 10.1021/ja00897a025. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00897a025>

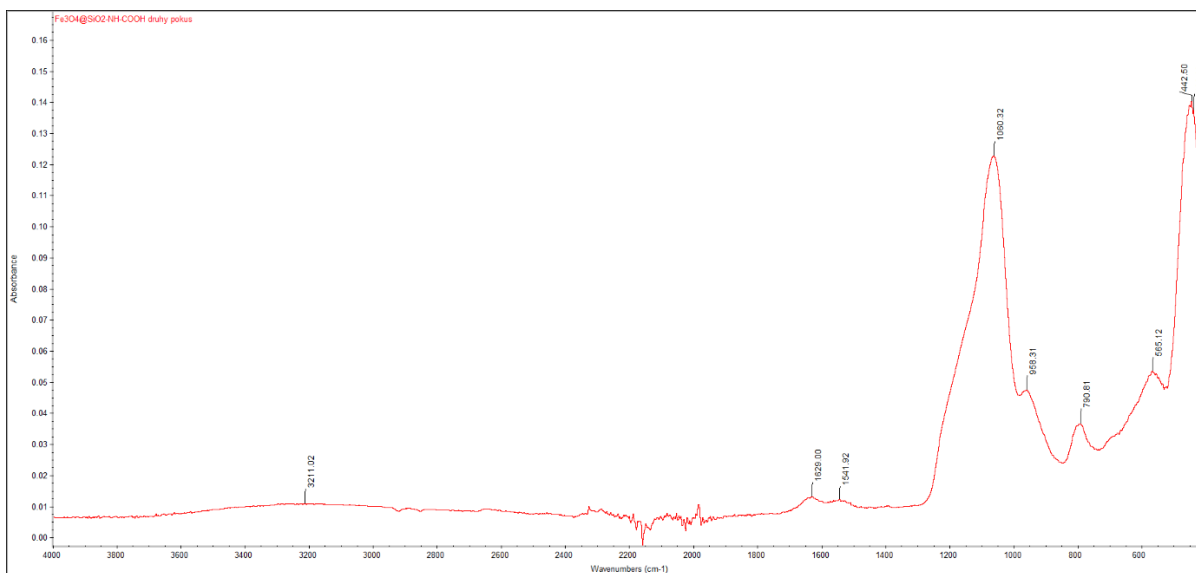
Příloha č. 1: Naměřená spektra



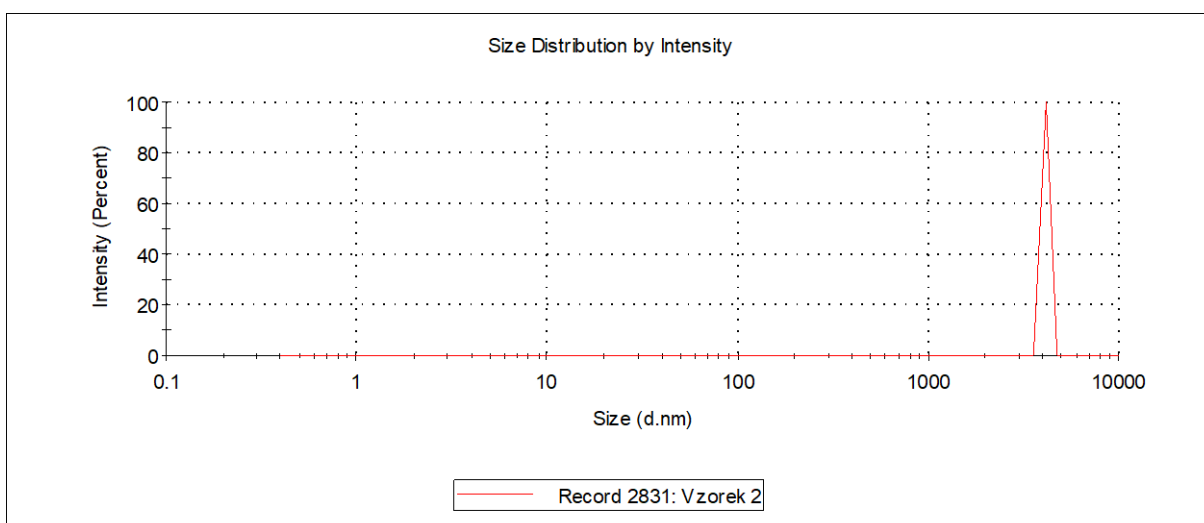
Obrázek 7: IČ spektrum částic $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ funkcionalizovaných APTMS



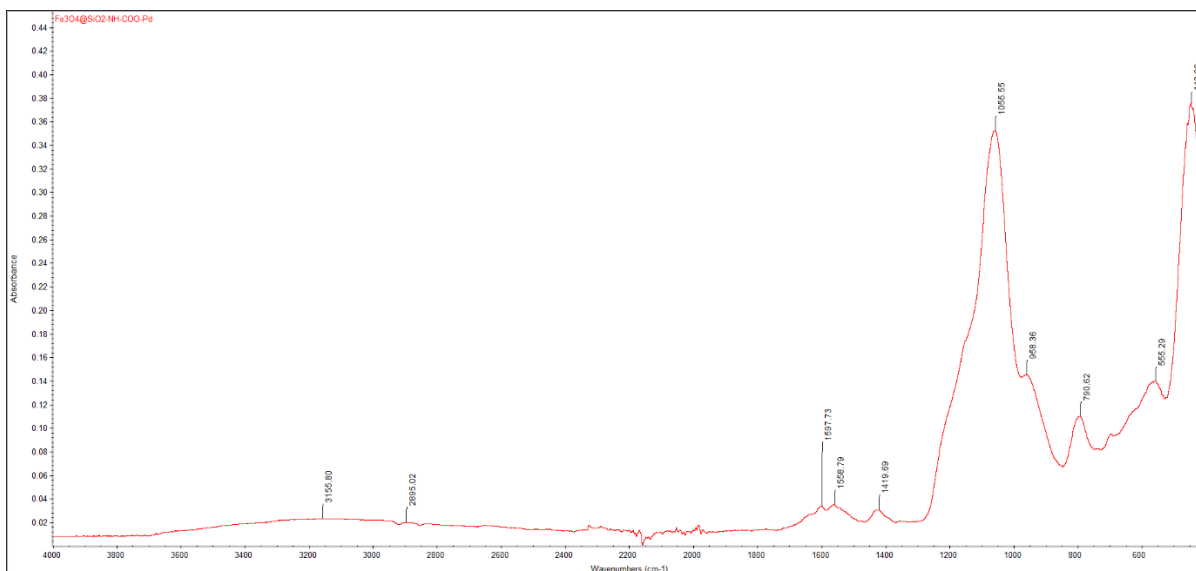
Obrázek 8: Rozdělovací funkce velikosti částic $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$ funkcionalizovaných APTMS dle měření DLS



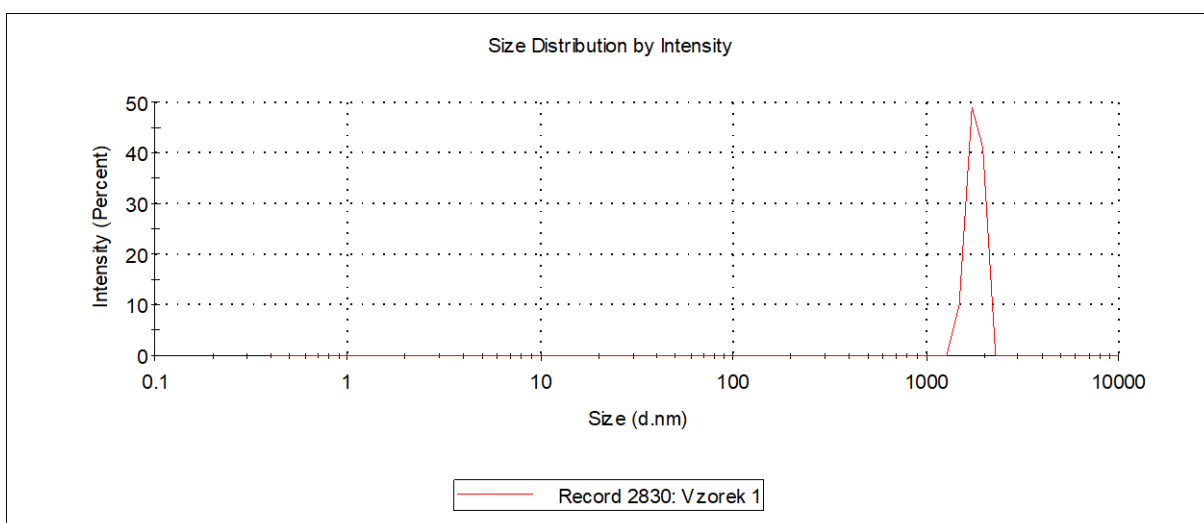
Obrázek 9: IČ spektrum částic Fe₃O₄@SiO₂ funkcionalizovaných APTMS po reakci s akonitanhydridem



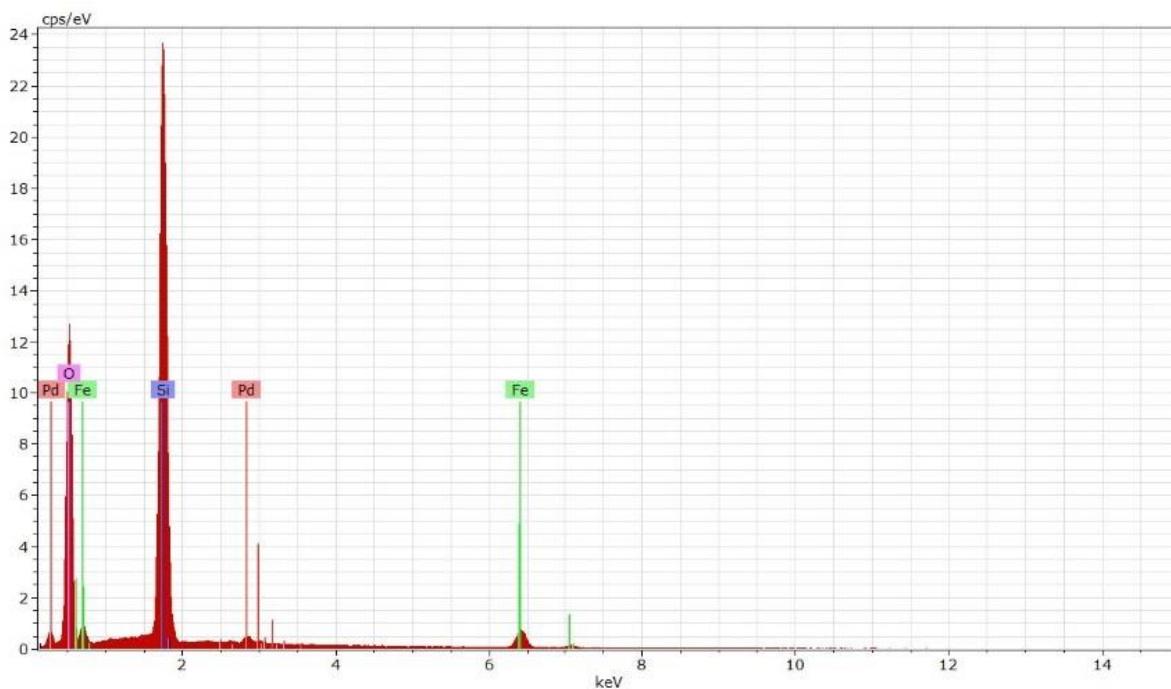
Obrázek 10 Rozdělovací funkce velikosti částic Fe₃O₄@SiO₂ funkcionalizovaných APTMS po reakci s akonitanhydridem dle měření DLS



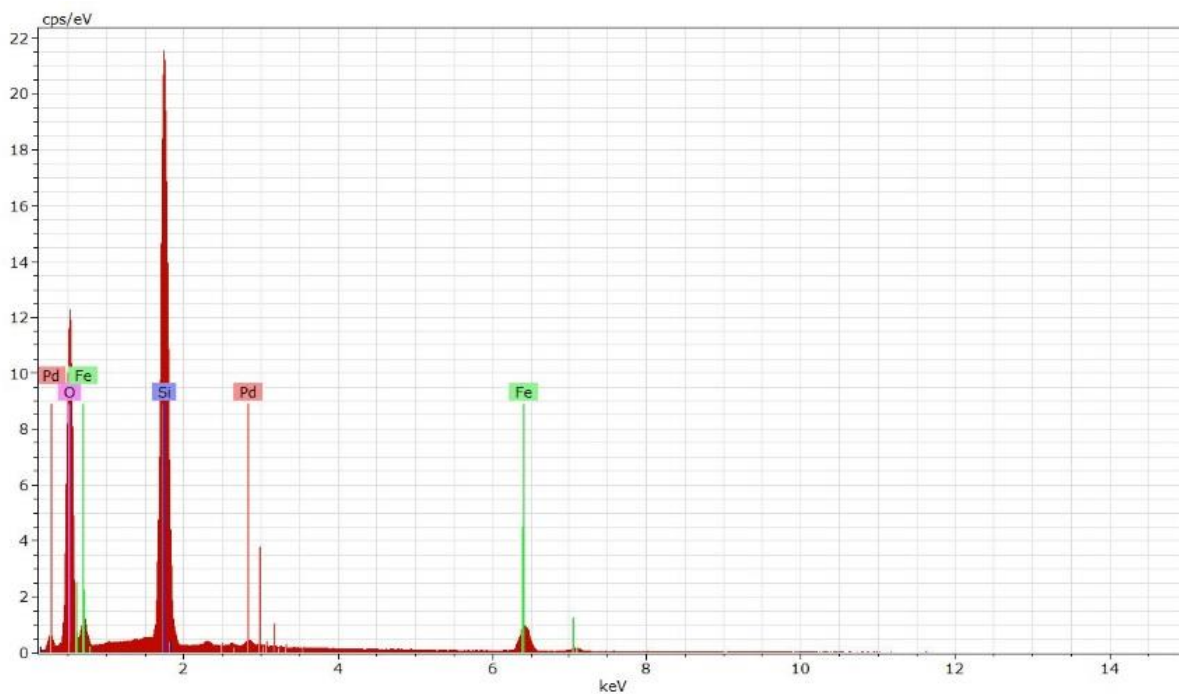
Obrázek 11: IČ spektrum komplexu magnetických mikročastic a Pd(OAc)₂



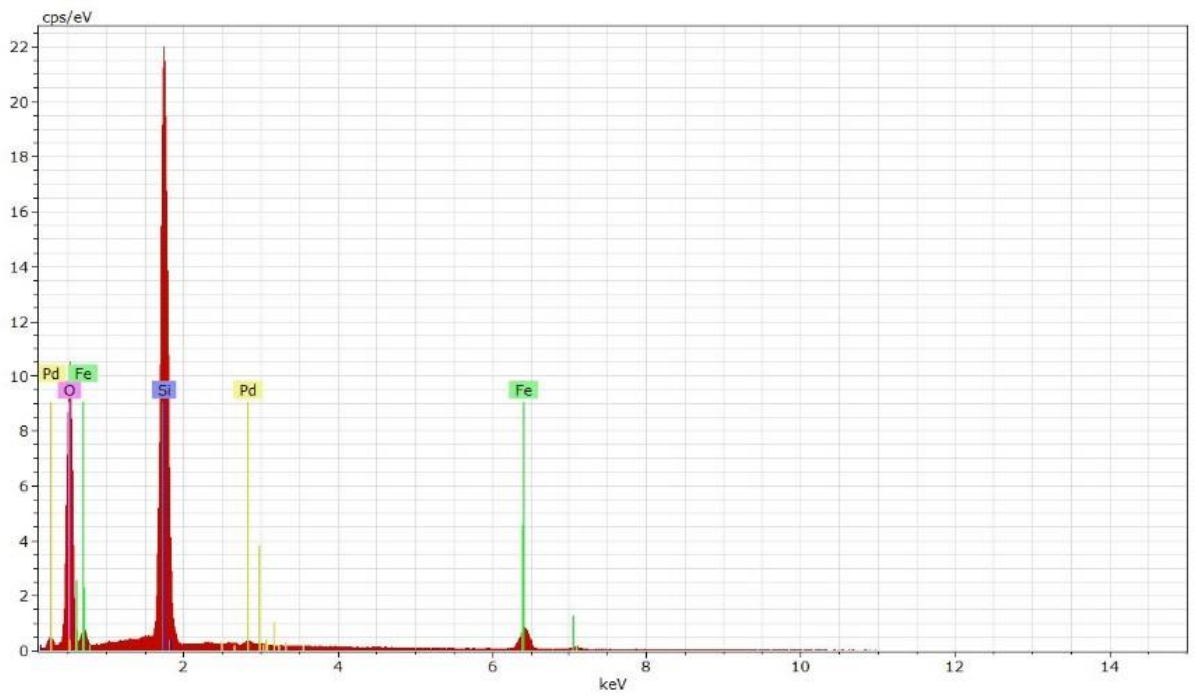
Obrázek 12: Rozdělovací funkce velikosti komplexu magnetických mikročastic s Pd(OAc)₂ dle měření DLS



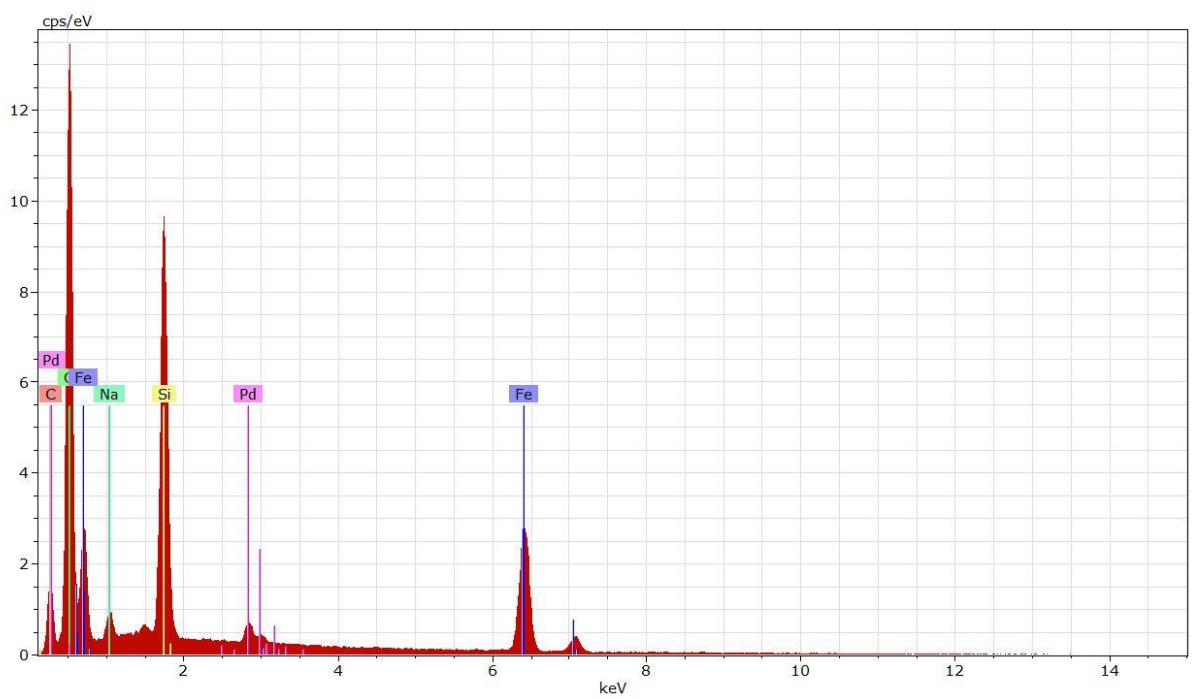
Obrázek 13: Spektrum z EDX měření čerstvě nakomplexovaných magnetických mikročastic



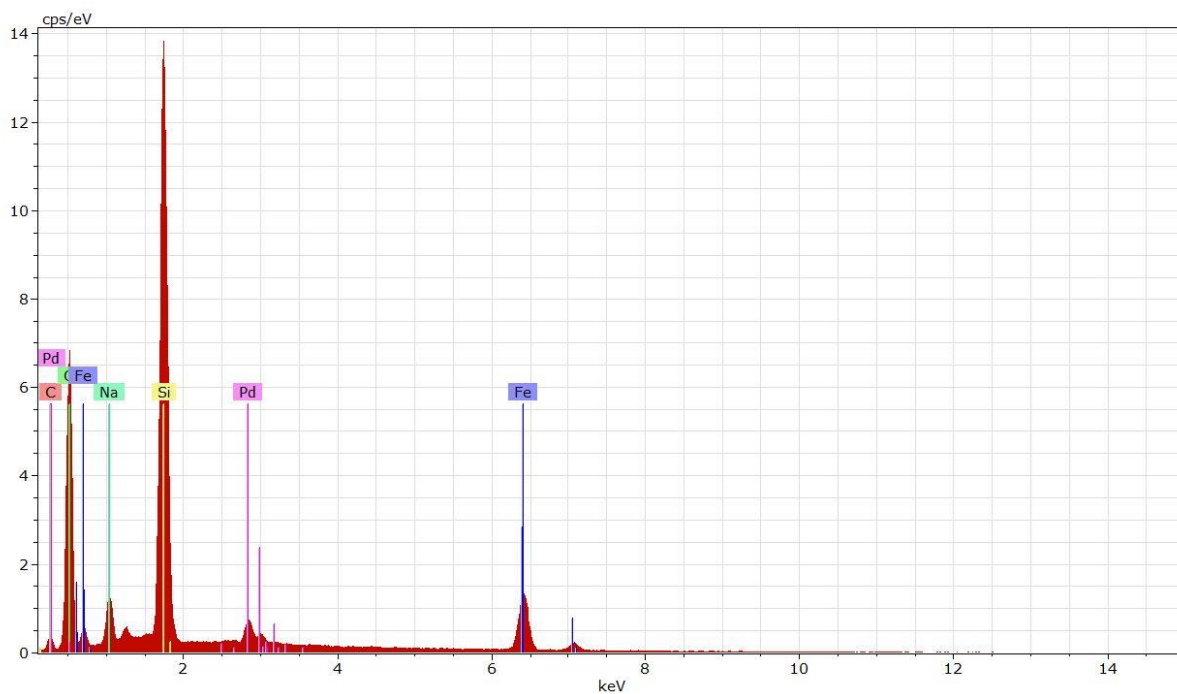
Obrázek 14: Spektrum z EDX měření magnetických mikročastic po prvním promytí TFA



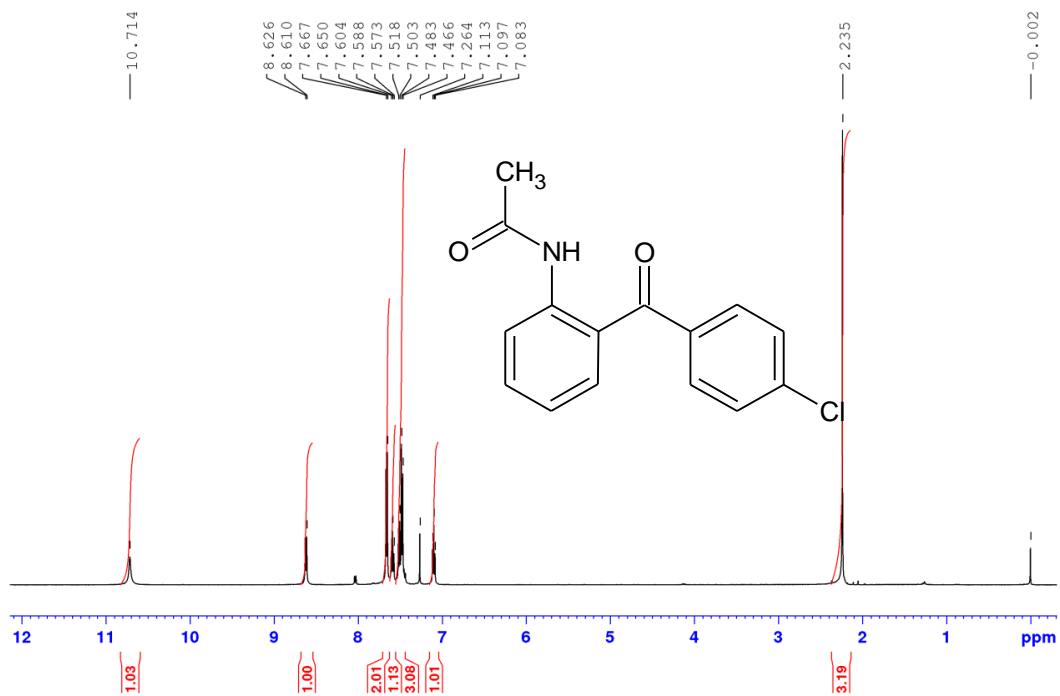
Obrázek 15: Spektrum z EDX měření magnetických mikročásteček po druhém promytí TFA



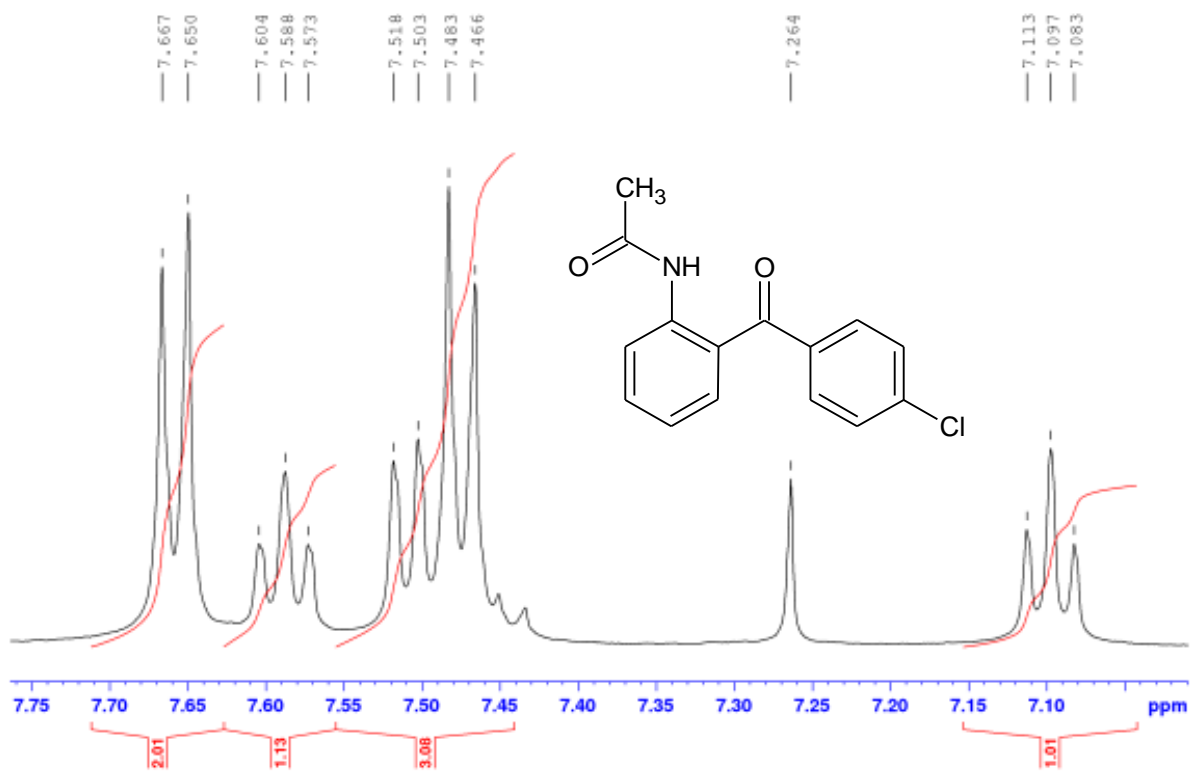
Obrázek 16: Spektrum z EDX měření magnetických mikročásteček po prvotním experimentu (4× použité)



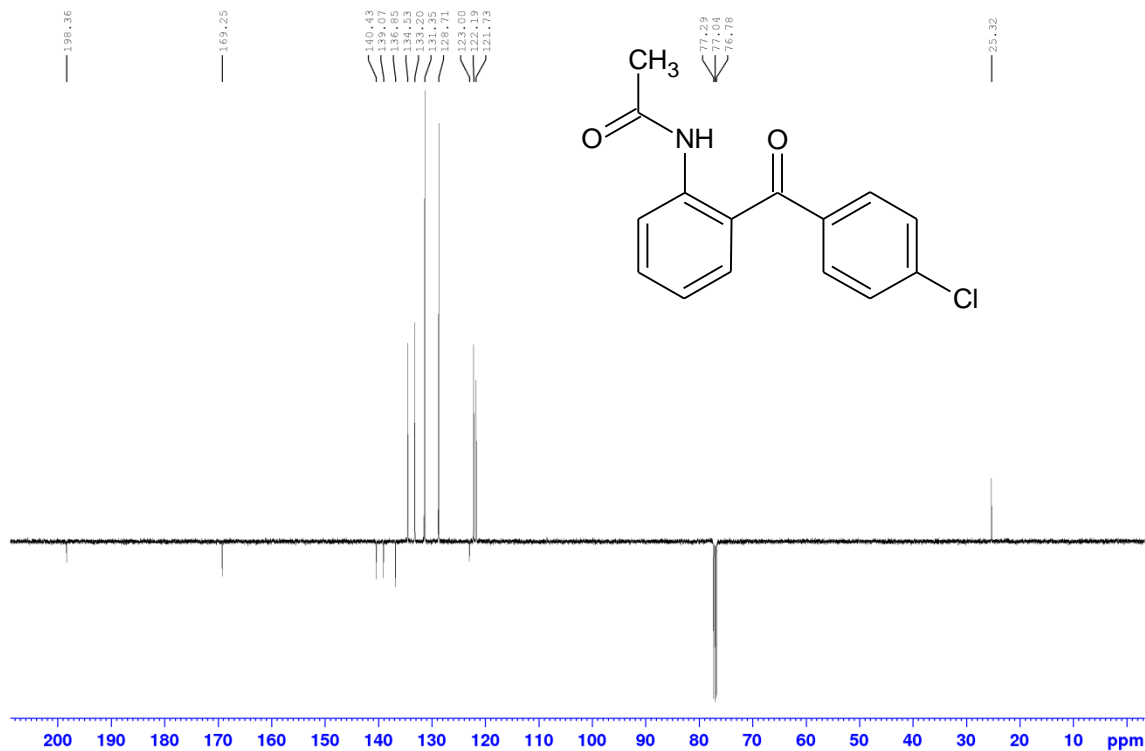
Obrázek 17: Spektrum z EDX měření magnetických mikročástic po dalších experimentech (ztráta katalytické aktivity, 4× použité)



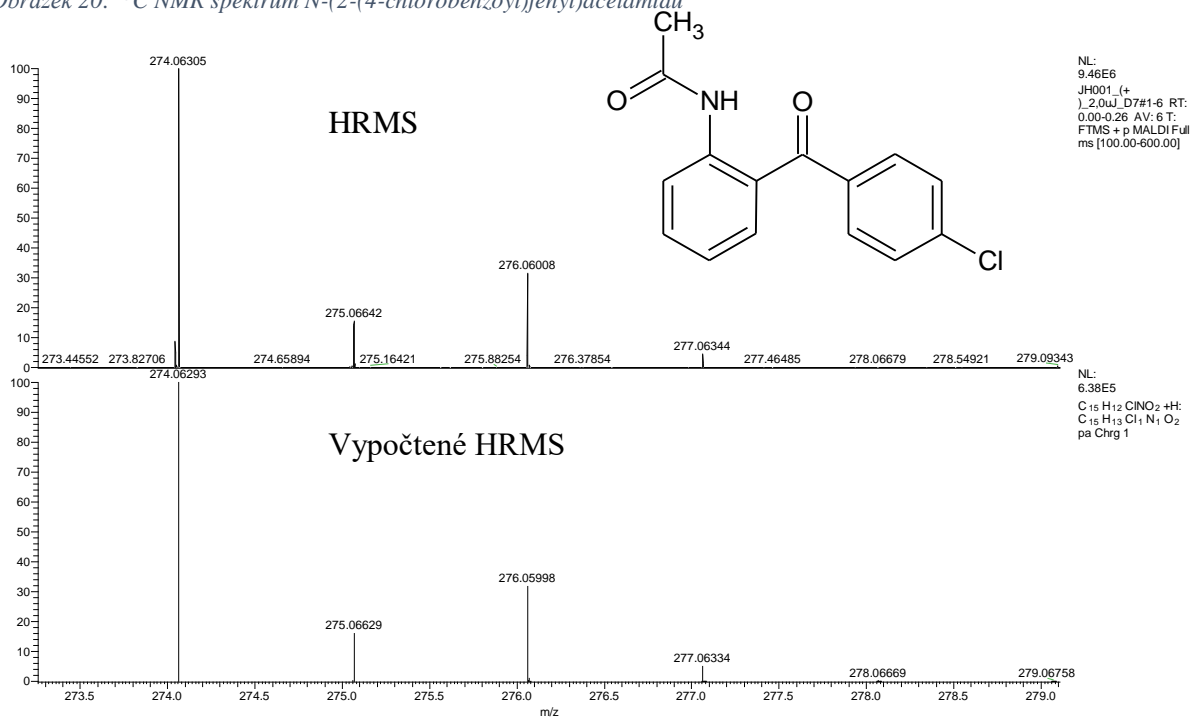
Obrázek 18: ¹H NMR spektrum N-(2-(4-chlorobenzoyl)fenyl)acetamidu



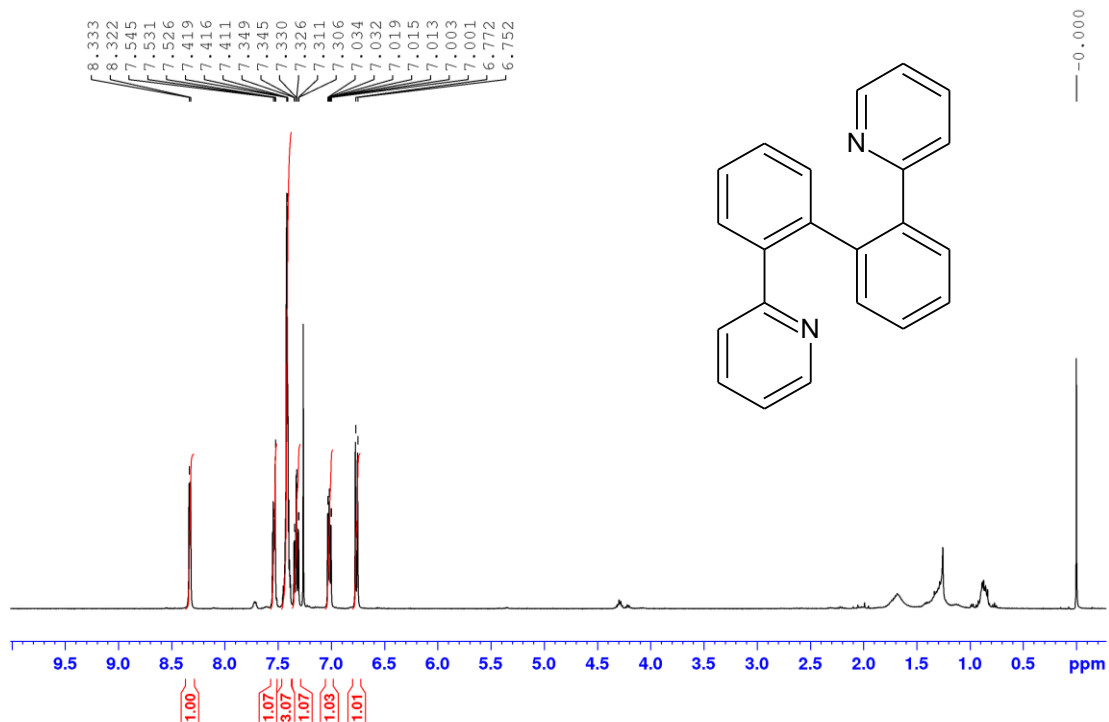
Obrázek 19: detail ^1H NMR spektra *N*-(2-(4-chlorobenzoyl)fenyl)acetamidu



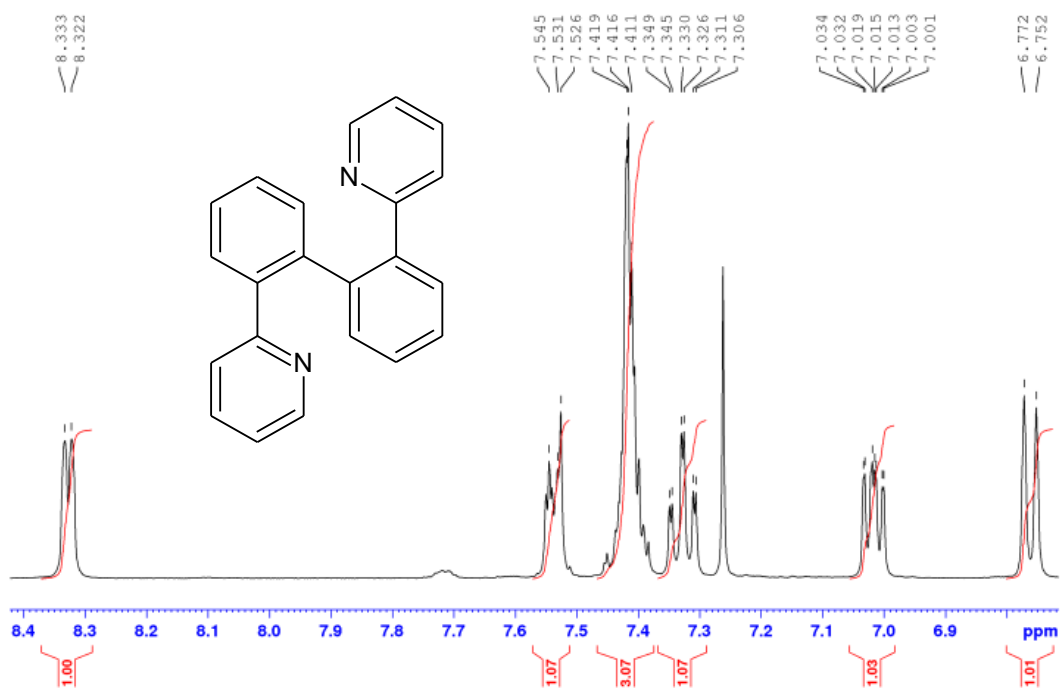
Obrázek 20: ¹³C NMR spektrum N-(2-(4-chlorobenzoyl)fenyl)acetamidu



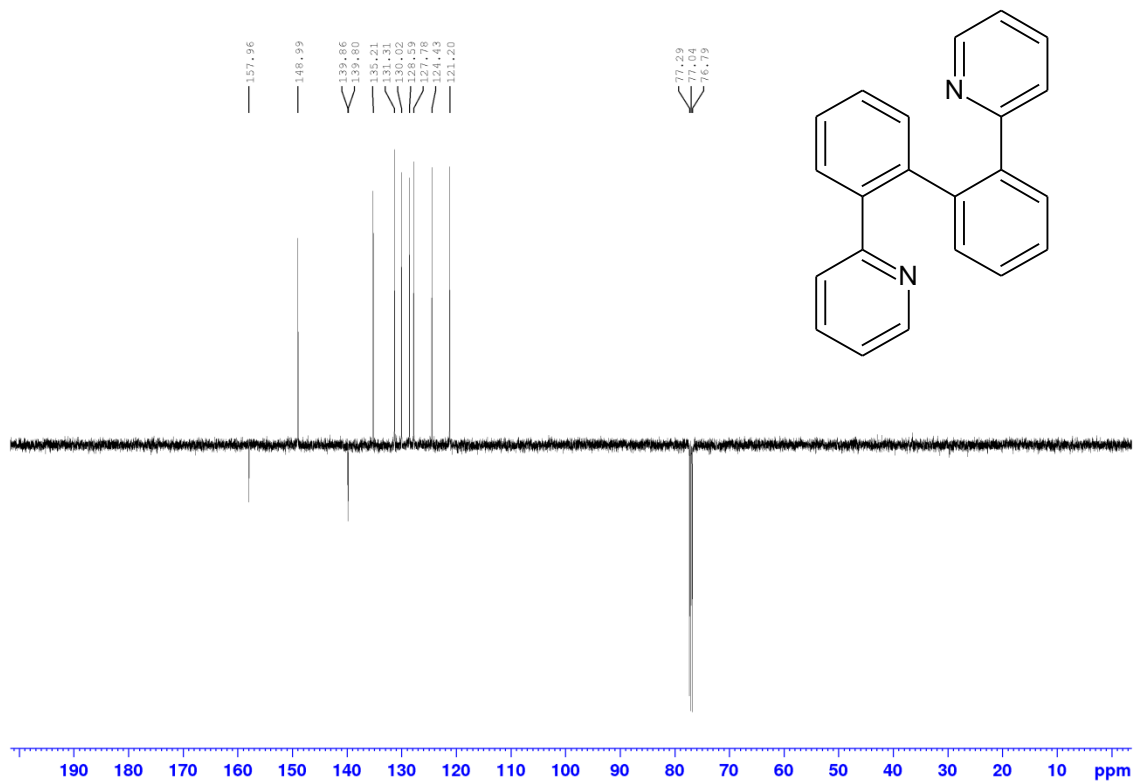
Obrázek 21: HRMS spektrum N-(2-(4-chlorobenzoyl)fenyl)acetamidu



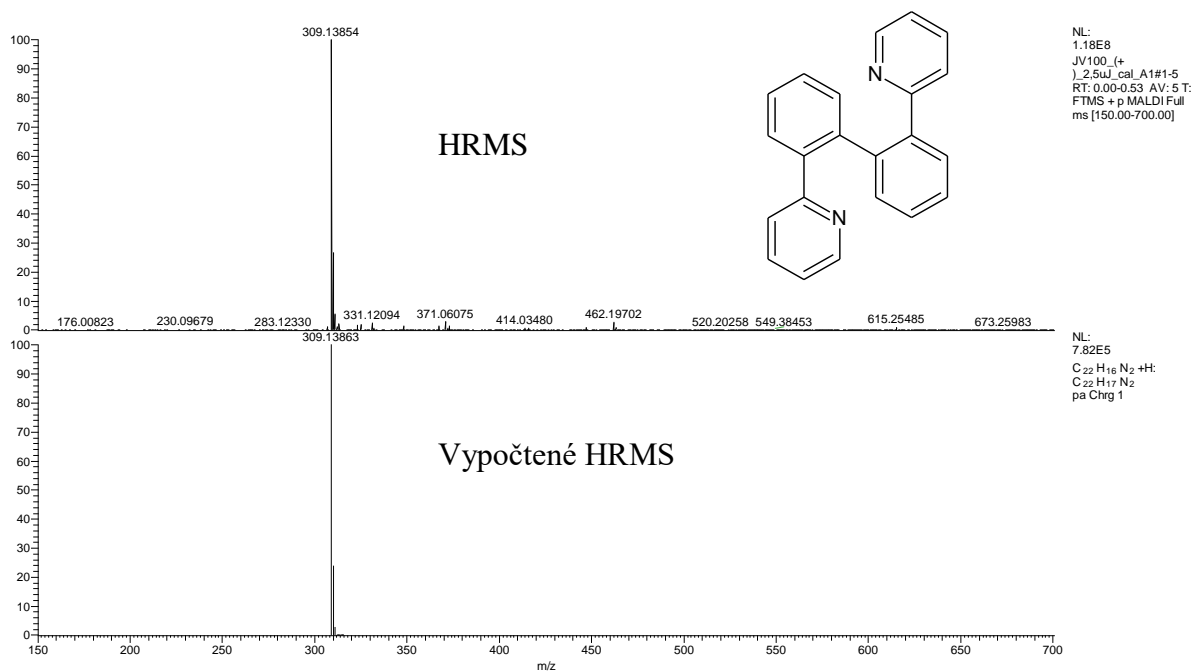
Obrázek 22: ¹H NMR spektrum 2,2'-di(pyridin-2-yl)-1,1'-bifenylu



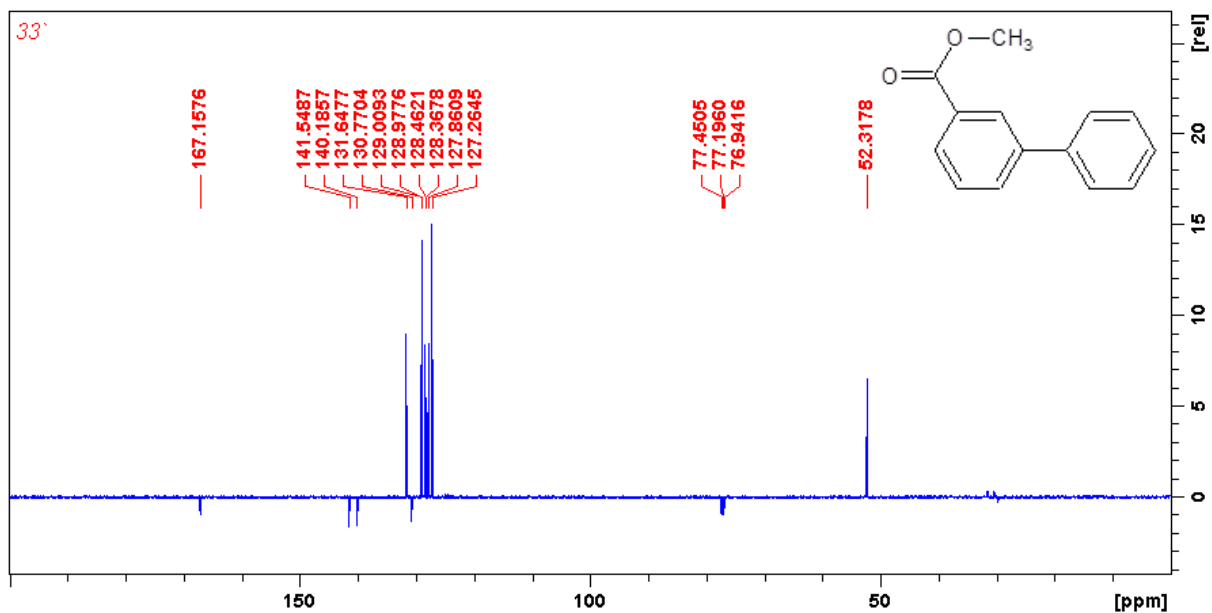
Obrázek 23: Detail ¹H NMR spektra 2,2'-di(pyridin-2-yl)-1,1'-bifenylu



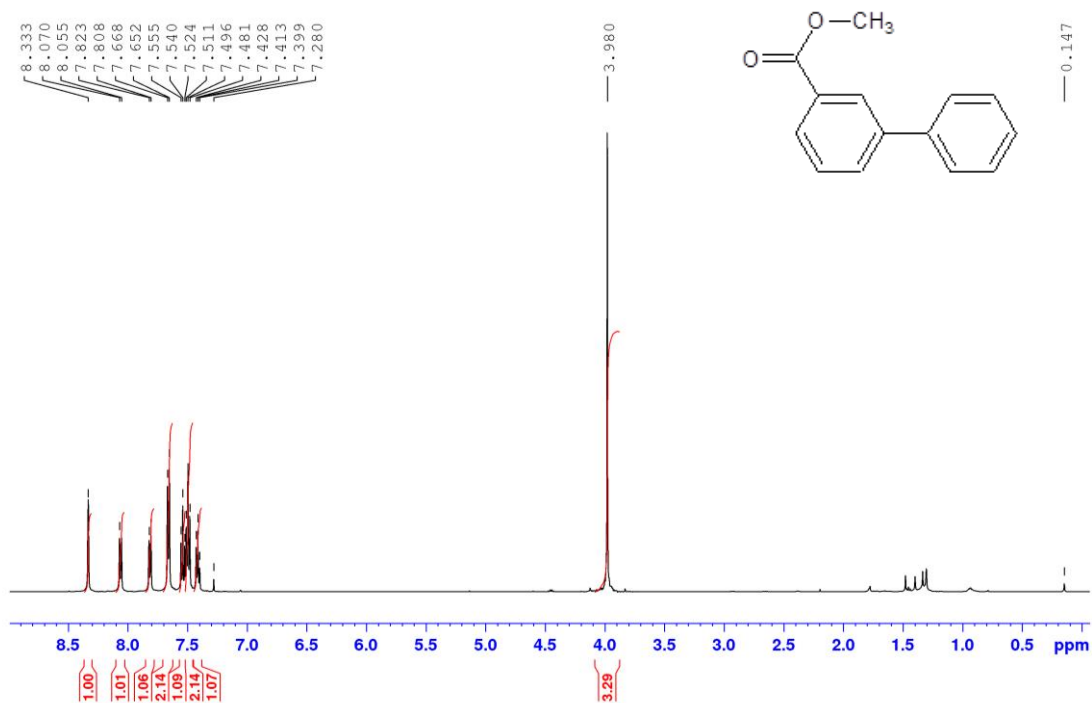
Obrázek 24: ¹³C NMR spektrum 2,2'-di(pyridin-2-yl)-1,1'-bifenylu



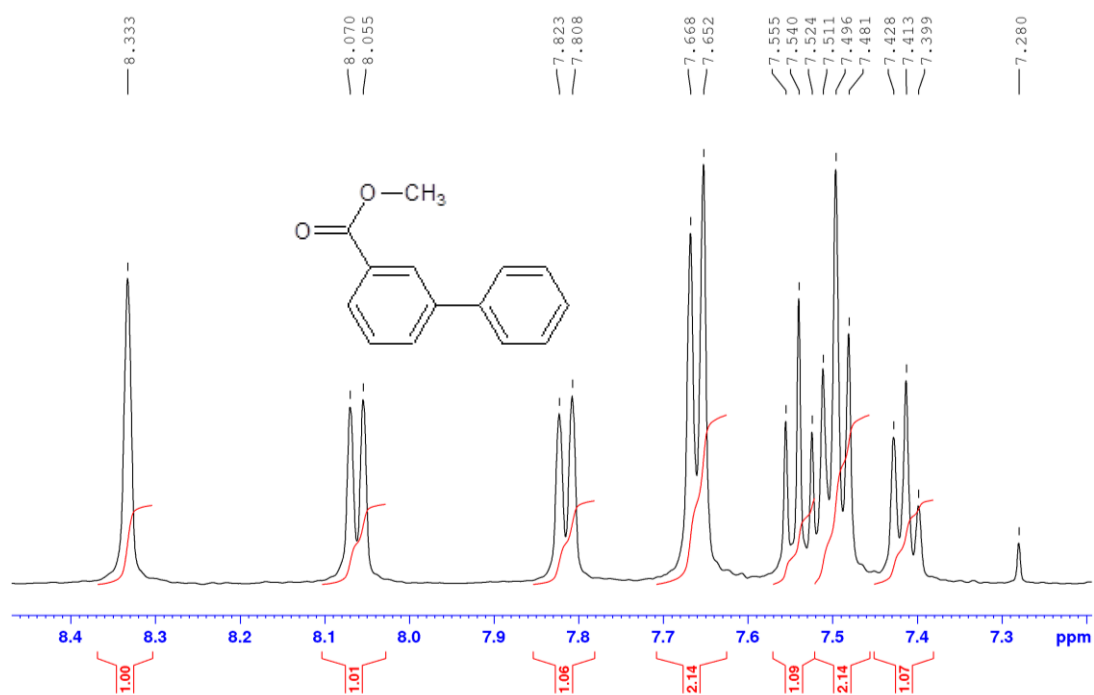
Obrázek 25: HRMS spektrum 2,2'-di(pyridin-2-yl)-1,1'-bifenylu



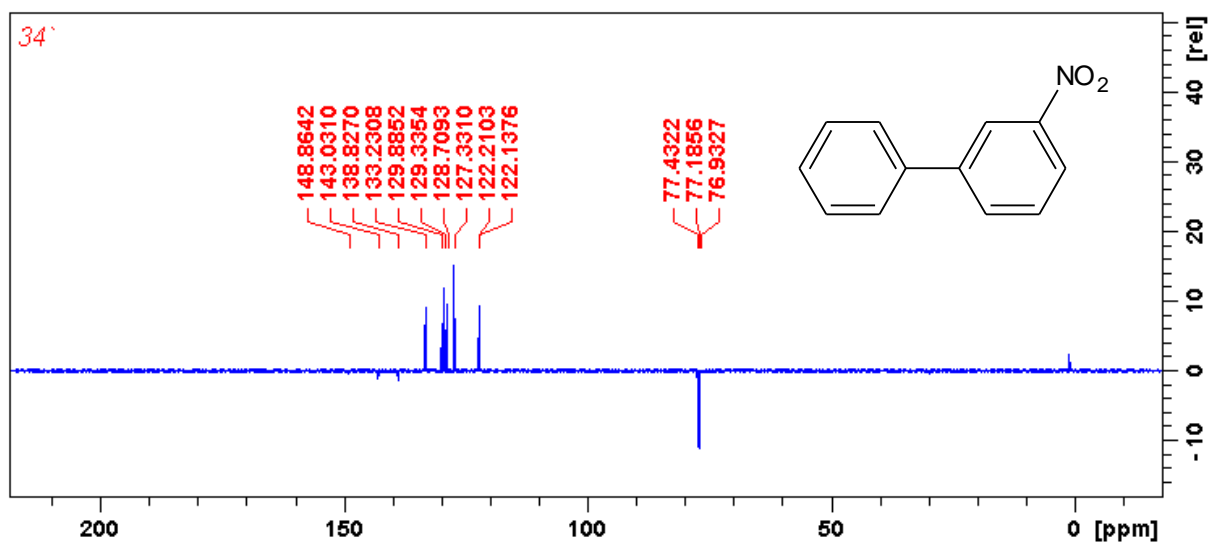
Obrázek 26: ^{13}C NMR spektrum 3-methoxykarbonylbifenyly



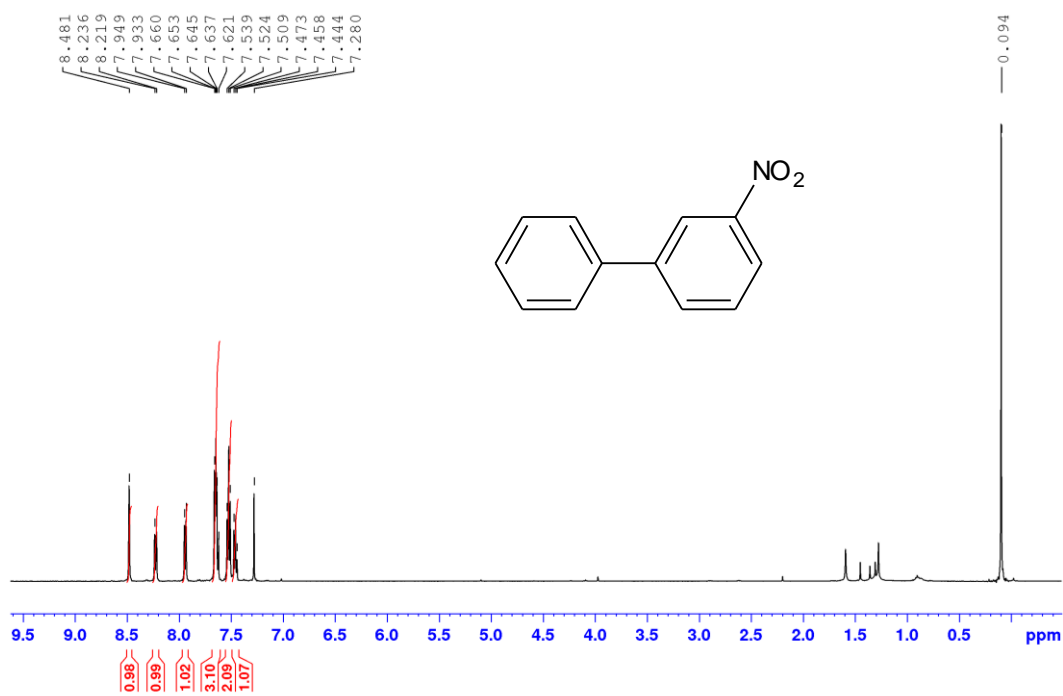
Obrázek 27: ^1H NMR spektrum 3-methoxykarbonylbifenyly



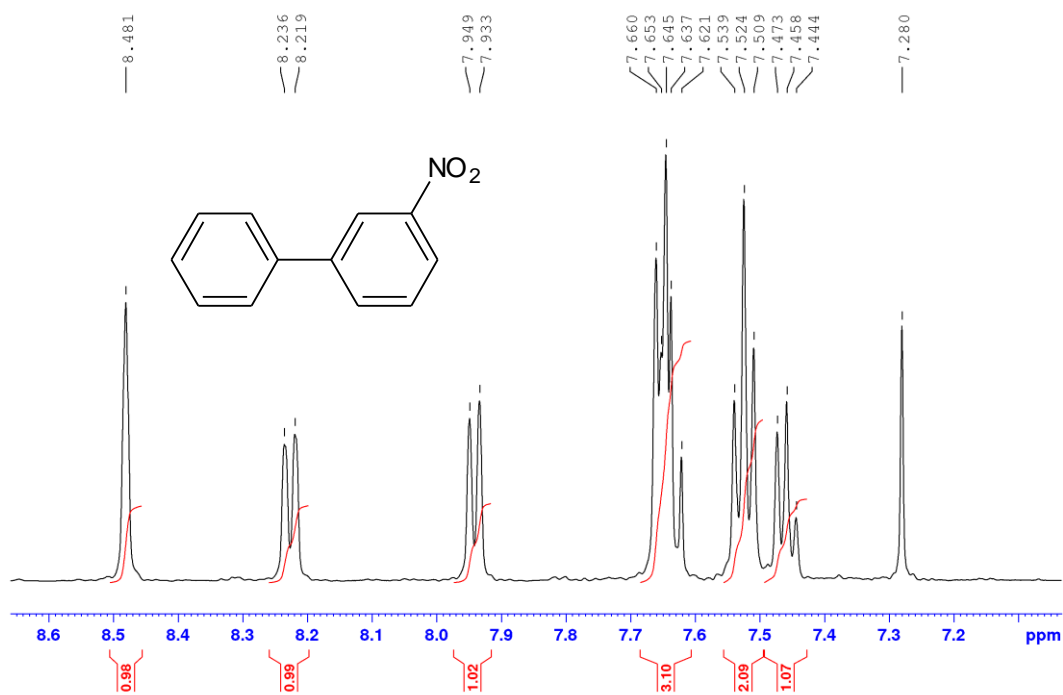
Obrázek 28: detail ^1H NMR spektra 3-methoxykarbonylbifenyly



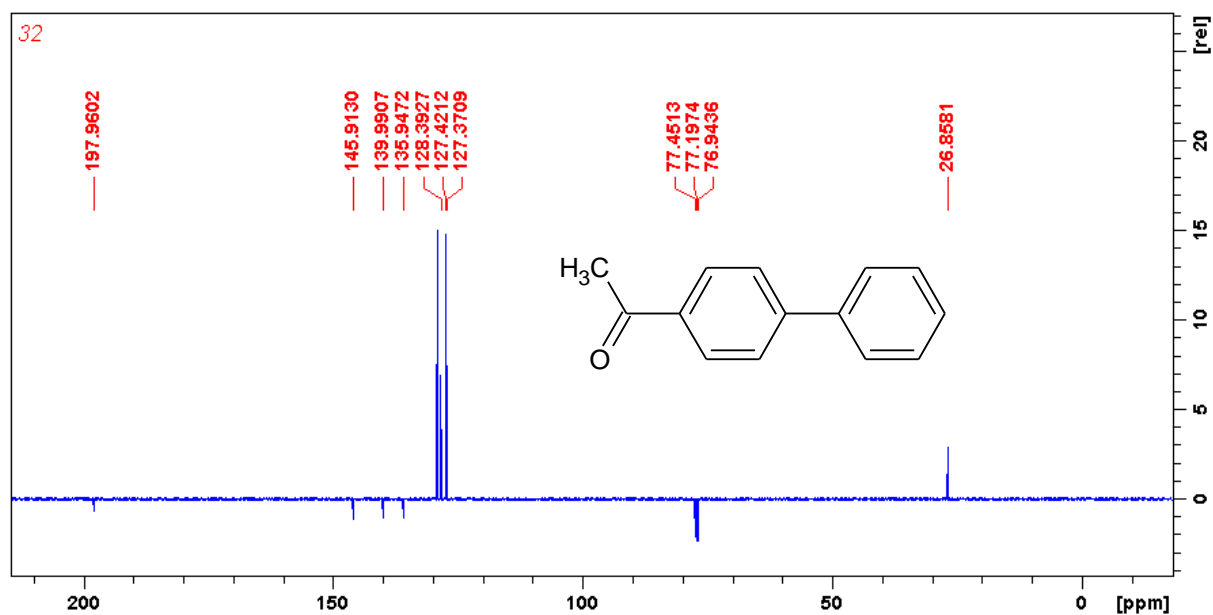
Obrázek 29: ^{13}C NMR spektrum 3-nitrobifenyly



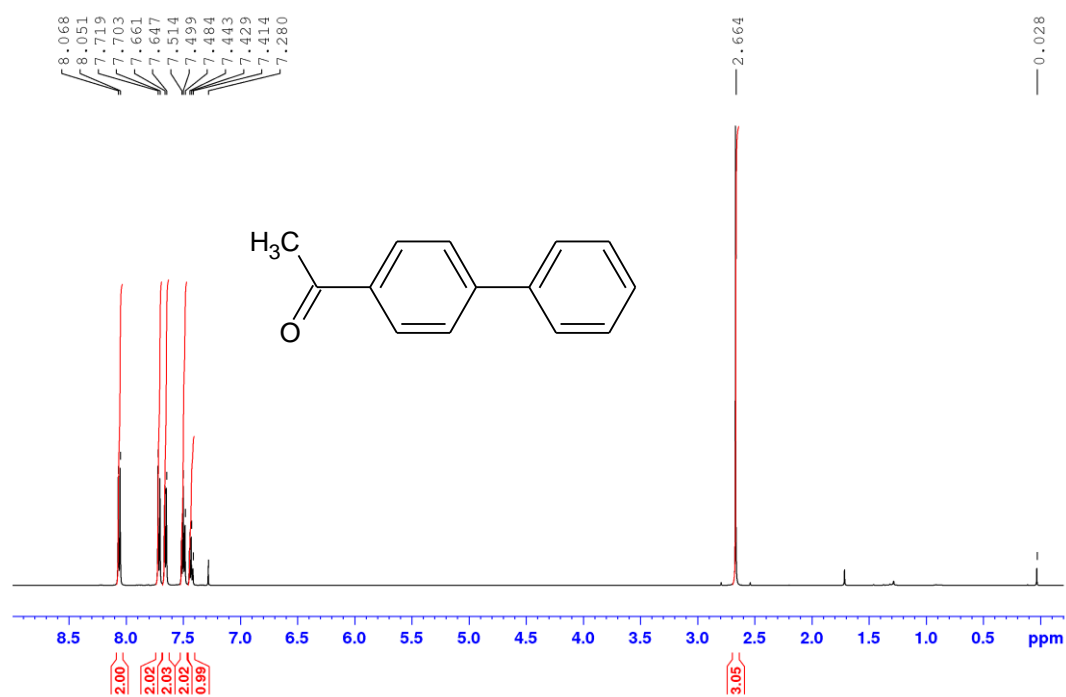
Obrázek 30: ¹H NMR spektrum 3-nitrobifenylu



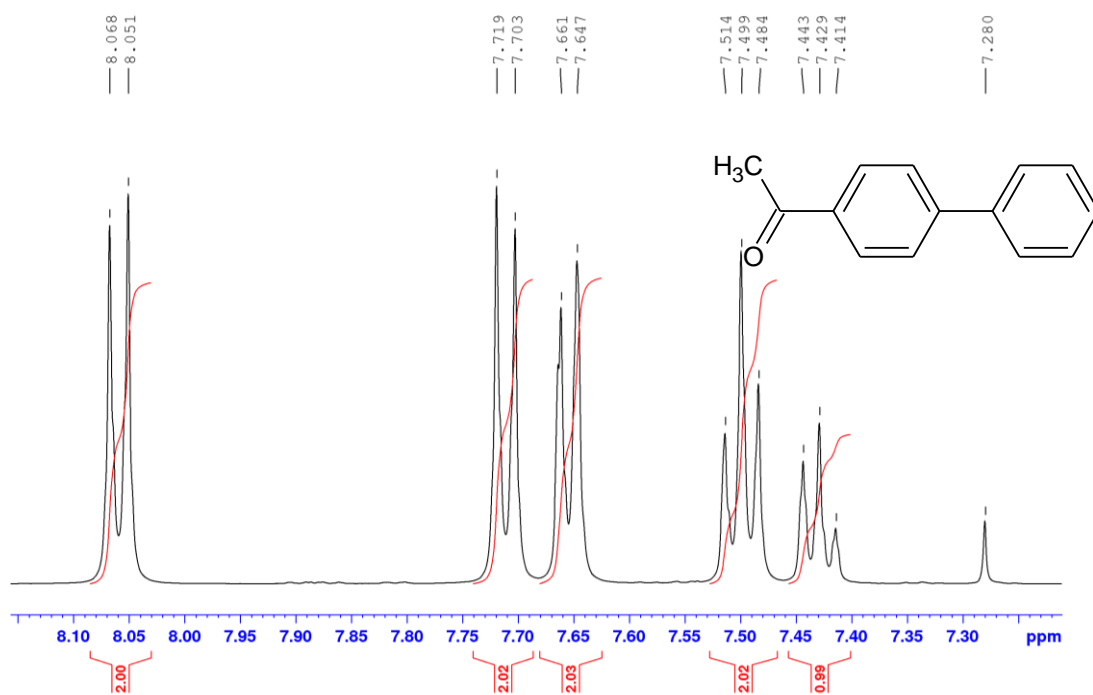
Obrázek 31: ¹³C NMR spektrum 3-nitrobifenylu



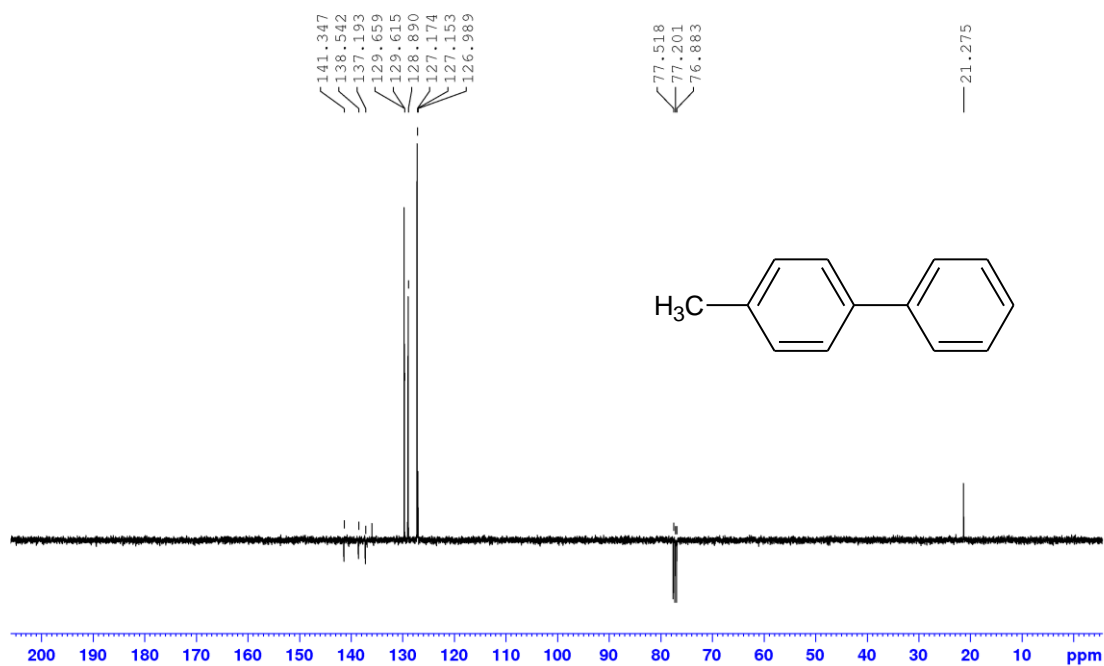
Obrázek 32: ¹³C NMR spektrum 4-acetylbifenyly



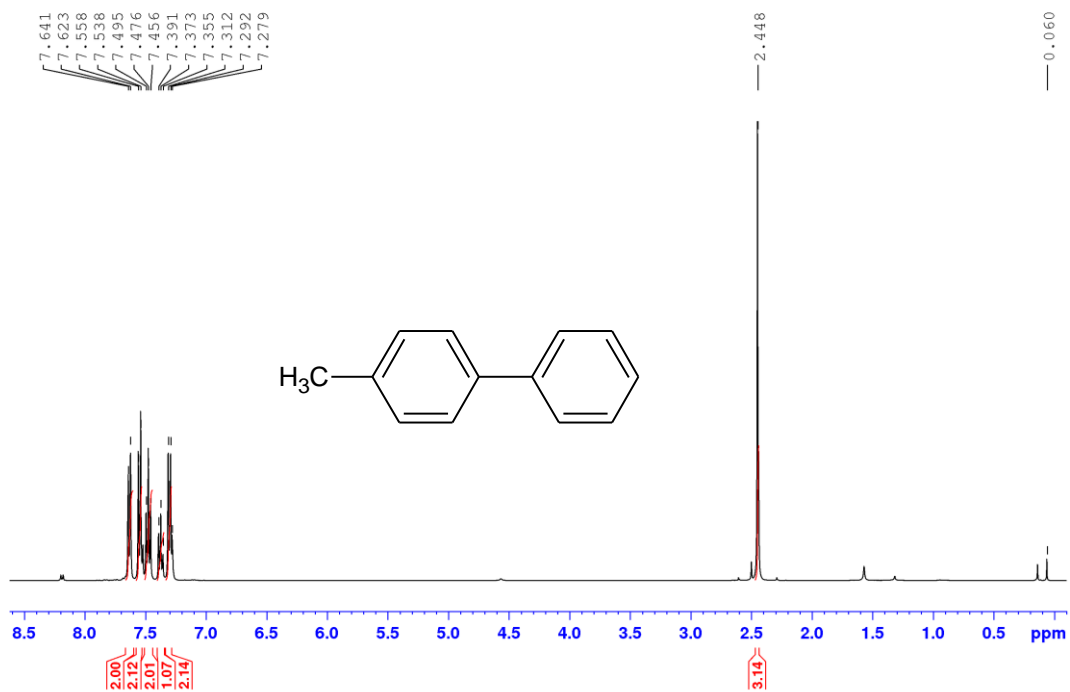
Obrázek 33: ¹H NMR spektrum 4-acetylbifenyly



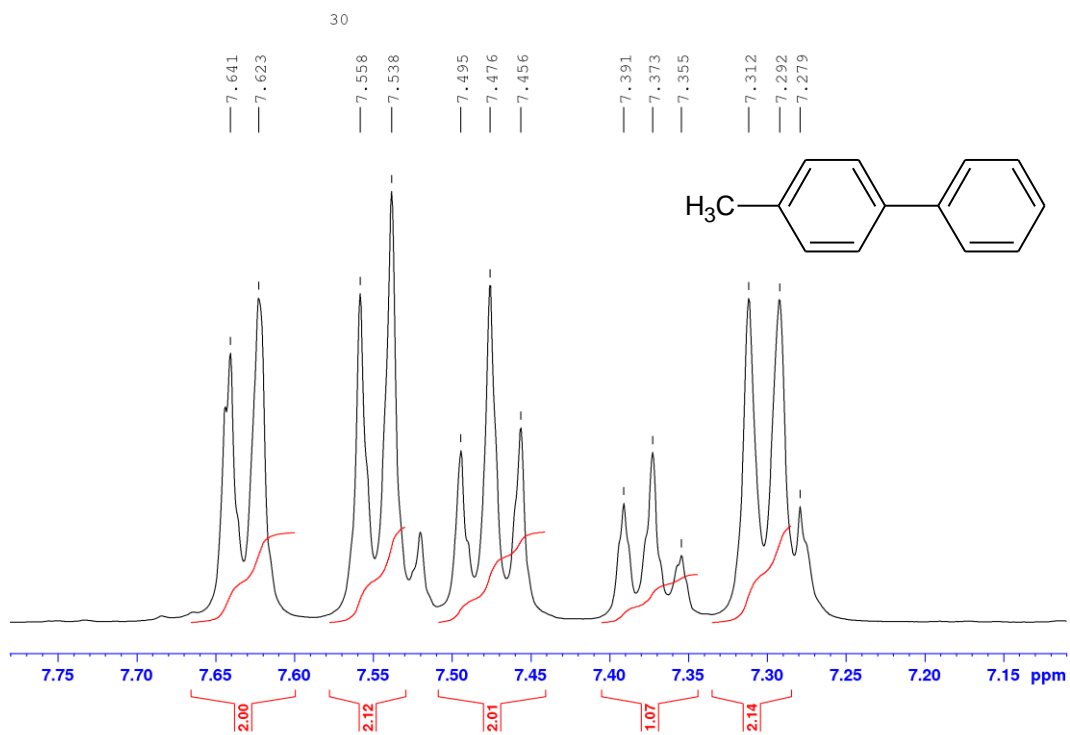
Obrázek 34: detail ^1H NMR spektra 4-acetylbifenylu



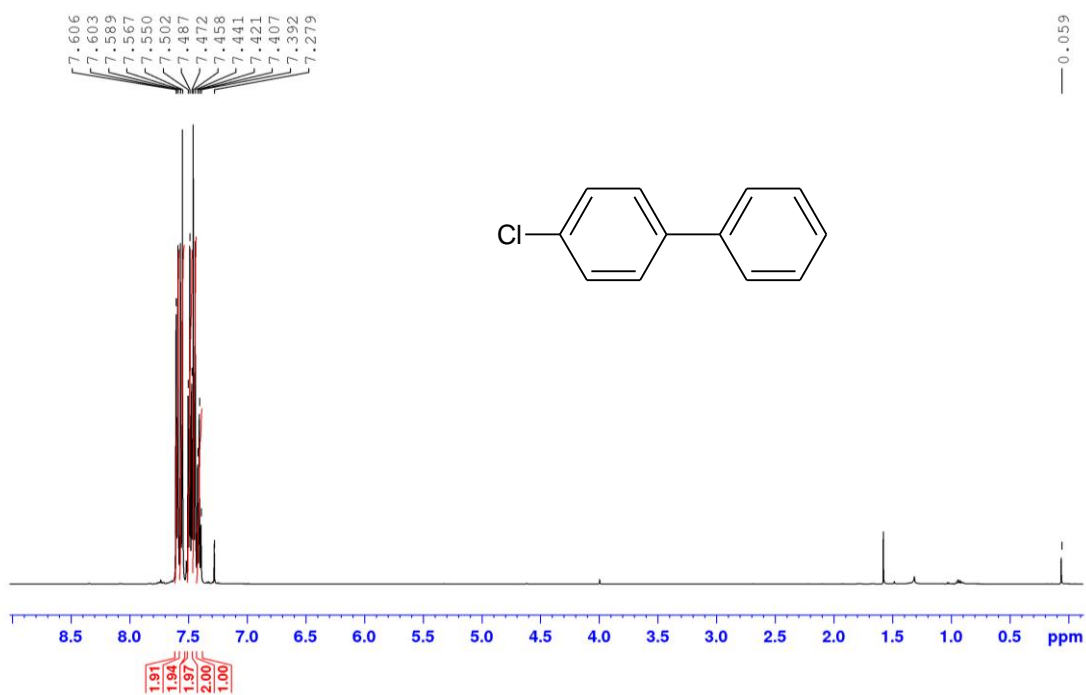
Obrázek 35: ^{13}C NMR spektrum 4-methylbifenylu



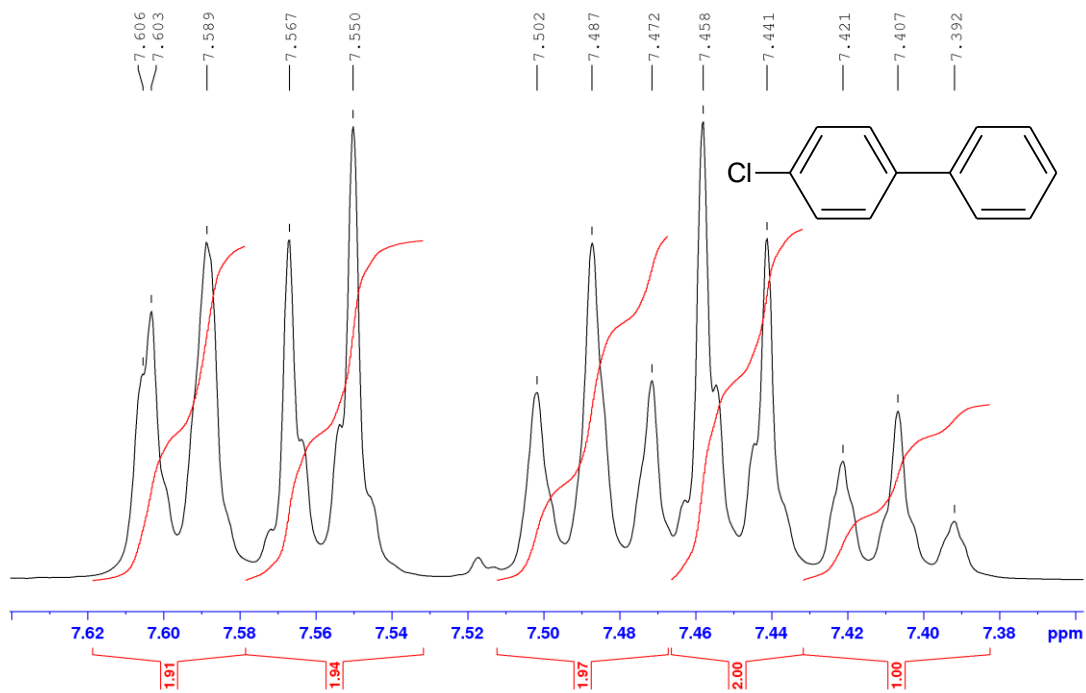
Obrázek 36: ^1H NMR spektrum 4-methylbifenyly



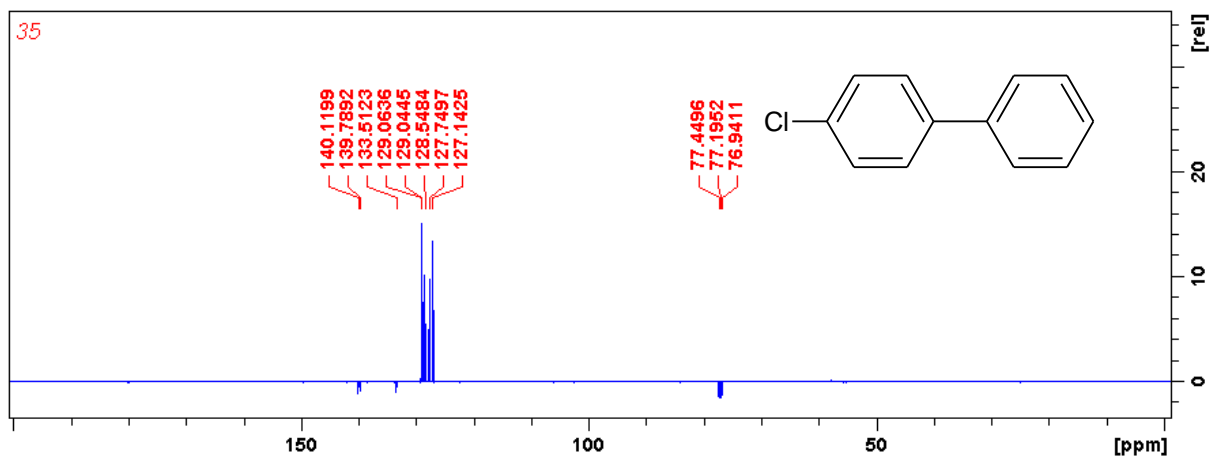
Obrázek 37: detail ^1H NMR spektra 4-methylbifenyly



Obrázek 38: ^1H NMR spektrum 4-chlorbifenylu



Obrázek 39: detail ^1H NMR spektra 4-chlorbifenylu



Obrázek 40: ^{13}C NMR spektrum 4-chlorbifenyly