

SOUČASNÝ STAV VÝVOJE KATALYZÁTORŮ PRO ANTI-MARKOVNIKOVSKÉ HYDRATACE TERMINÁLNÍCH ALKYNŮ

MARTIN KINDL a PETR KAČER

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
petr.kacer@vscht.cz

Došlo 15.6.16, přijato 15.8.16.

Klíčová slova: ruthenium, katalýza, hydratace alkinů

Obsah

1. Úvod
2. Anti-Markovnikovská hydratace
 - 2.1. Generace *P,P* ligandů
 - 2.2. Generace *P,N* ligandů
 - 2.3. Generace *N,N* ligandů
3. Mechanismus anti-Markovnikovské hydratace
4. Aplikace anti-Markovnikovské hydratace ve farmaceutickém průmyslu

1. Úvod

O neustále se zvětšujícím významu katalýzy pro svět nejlépe vypovídají ekonomické studie, ukazující kontinuální vzrůst poptávky po katalyzátorech a bohatství katalytického trhu. Použití katalyzátorů v nejrůznějších průmyslových oblastech umožňuje následné vedení procesů s vysokou mírou zužitkování výchozí suroviny, s minimalizací, až vyloučením, pomocných chemikálií a tvorby nežádoucích odpadů¹, celkově procesů šetrnějších k životnímu prostředí, produktivnějších a ekonomičtějších. Jednou z největších oblastí využití katalyzátorů je z hlediska přínosu i chemická syntéza. Obvykle se pro syntézu chemických specialit využívá homogenní katalýzy pomocí komplexů přechodných kovů² nebo heterogenní katalýzy pomocí částic kovů uchycených na pevných nosi-

čích. Jako základní stavební bloky vycházejí nejlépe nenasycené sloučeniny s dvojnými a trojnými vazbami, které lze různě funkcionalizovat reakcí s elektrofilními a následně nukleofilními činidly za tvorby produktů, které nelze připravit jinými postupy³. V tomto kontextu představují alkyne sloučeniny s nejširší aplikovatelností pro syntézu celé řady následných produktů, které běžně zůstávají ještě nenasycené a lze je dle potřeb dále funkcionalizovat. V současné době jsou k dispozici tisíce komerčně dostupných alkinů, které lze navíc pohodlně připravit např. cross-couplingovými reakcemi nebo homologacemi karbo-nylových sloučenin^{4–7}. Mezi další výhody funkcionalizace alkytických sloučenin patří jejich stabilita vůči oxidaci, redukci, kyselým i bazickým podmínkám, avšak stále je lze relativně snadno aktivovat pro nejrůznější typy reakcí. Jedním takovým typem transformace je i hydratace terminálních alkinů. Typickým produktem je methylketon, produkt dle „Markovnikova pravidla“, který vznikne za katalýzy kovovými komplexy adicí OH⁻ nukleofilu na π -komplex substrátu a kovu (viz Schéma 1), kde je upřednostněn C ^{β} . Tuto funkcionalizaci popsal již r. 1881 ruský chemik Kučerov, který používal kyselé roztoky Hg²⁺ iontů⁸. V pozdějších letech bylo vyvinuto celé množství dalších komplexů Pt²⁺, Ru³⁺, Au³⁺, jenž byly vhodnou náhradou za toxickou rtuť, nebo ve vodě rozpustné porfyrinové komplexy kobaltu, levnější alternativa za zlato^{9–14}. Oproti tomu hydratace proti Markovnikovu pravidlu, anti-Markovnikovská hydratace, byla dlouhou dobu realizována prostřednictvím hydroborace nebo hydrosilylace a následné oxidace^{15,16}. Tento postup se však vyznačuje nízkou atomovou hospodárností, generací velkého množství nežádoucího odpadu a tolerancí malého množství funkčních skupin. Obrovský zájem vědců podnítila až práce japonského týmu, který koncem 90. let minulého století publikoval speciální rutheniový komplex schopný jedнокrokové hydratace terminálních alkinů ve prospěch aldehydů s výhledem eliminace všech nedostatků stechiometrického postupu¹⁷. Tato transformace se vyznačuje tvorbou vinyldenového komplexu kov-substrát, kde je jako elektrofil favorizován C ^{α} (viz Schéma 1).

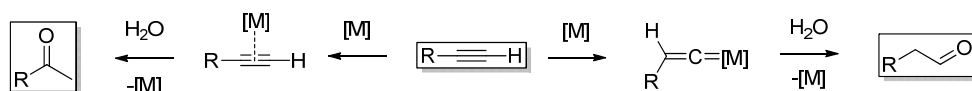


Schéma 1. Postup funkcionalizace terminálních alkinů s kovovými komplexy [M] za vzniku methylketonu (levá strana), jejímž intermediátem je π -komplex, a aldehydu (pravá strana), jejímž intermediátem je vinyldenový komplex

2. Anti-Markovnikovská hydratace

Vývoj katalyzátorů anti-Markovnikovské hydratace je v tomto článku znázorněn v průběhu let 1998–2016, od objevení až po současnost (viz Schéma 2, 3 a 4). Ačkoli se jedná o poměrně novou záležitost, za 18 let od svého objevení byla intenzivně zkoumána a následně publikována celá řada vysoce aktivních a selektivních katalyzátorů pro různě náročné substráty.

2.1. Generace *P,P* ligandů

Japonští vědci Tokunaga a Wakatsuki poprvé r. 1998 objevili¹⁷, že snížením aromatizace jednoho benzenového jádra ve struktuře trifenylofosfinu jsou schopni s komplexem **1** hydratovat terminální alkyne ve prospěch aldehydů od poměru 9:1 až k 67:1. Je-li jako ligand použit klasický trifenylofosfin, vychází regioselektivita exkluzivně ve prospěch methylketonů. Komplex japonských autorů hydratoval dobře alifatické terminální alkyne, bylo však mnohdy potřeba velkých katalytických množství (např. až 500 mg katalyzátoru pro hydrataci 1 g 1-oktynu)¹⁷. Se sterickou náročností substrátů substrátů také klesal výtěžek a hydratace *tert*-butylacetyleny a fenyloacetyleny prakticky neprobíhala, výtěžky byly nižší než 2 %. Použití vyšších teplot bylo žádoucí, při teplotách kolem 80 °C však docházelo k tepelné degradaci a deaktivaci katalyzátoru, dekoordinaci η^6 -benzenového ligandu. Zvýšení teploty, kromě urychlení hydratace, vedlo i k menšímu množství vzniku nežádoucích produktů. Častým vedlejším produktem byl o jeden uhlík nižší homolog alkynického substrátu. K jeho tvorbě docházelo dekarboxylací, tj. β -eliminací CO ze substrátu na kov za současné disociace fosfinového ligandu. Katalyzátor je tak „otráven“, karboxylová forma je příliš stabilní a nepodléhá zpětnému rozkladu. Proto se k 10 mol.% katalyzátoru v experimentech muselo přidávat až 30 mol.% příslušného fosfinového ligandu, čímž byla posunuta rovnováha ve prospěch tvorby vinylidenového komplexu a vzniku aldehydu. Provádění reakcí ve směsích alkohol:voda občas vedlo i k následné tvorbě lineárních alkoholů (např. v benzylových substrátech, benzyloxyalkyny byly hydratovány přednostně na aldehydy), čehož bylo po letech využito v reduktivní hydrataci.

Tyto skutečnosti podnítily stejnou vědeckou skupinu svůj průkopnický katalyzátor upravit¹⁸. Zjistili, že použití

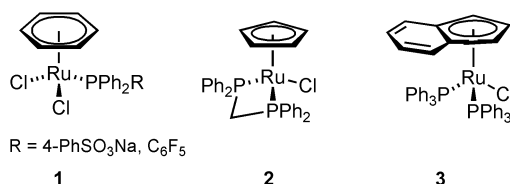


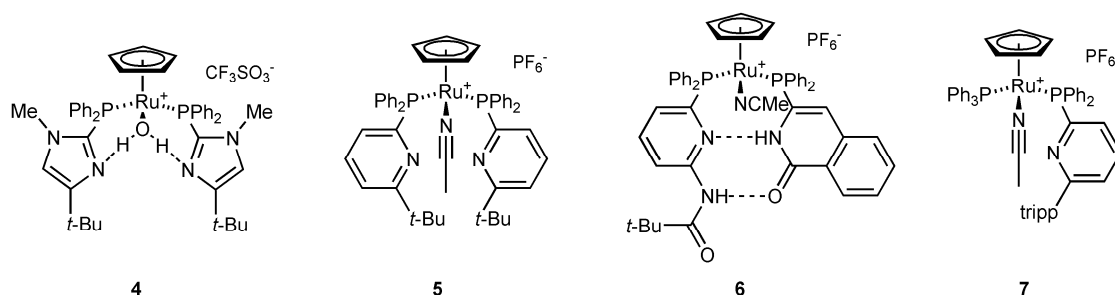
Schéma 2. Generace *P,P* ligandů, léta 1998–2001

bidentálních fosfinů je vhodnější než velké přebytky volných ligandů přidávaných do experimentů. Pokud dojde k disociaci jedné M–P vazby, ligand je stále vázán ke kovovému centru vazbou druhou. Bis(difenylofosfino) methanový ligand (dppm) v katalyzátoru **2** poskytoval vysoké výtěžky aldehydů (až 99 %) v množství již 1 mol.%. Bylo však ještě nutné provádět reakce při 100 °C. Teplotní nestabilitu katalyzátoru vyvážila záměna η^6 -benzenového ligandu za ligand η^5 -cyklopentadienylový. Obdobně fungovaly i malé fosfíny, elektronově bohaté, a tedy více donorní, např. Me₂PPh. Rozsah hydratovatelných substrátů se z halogenidů a etherů rozšířil i o estery a dialkyny, přičemž dialkyny byly hydratovány kvantitativně – nebyl přítomen monoalkyn. Stericky náročné substráty dále představovaly problém i při vyšší navázce katalyzátoru a vystavení reakčním teplotám po delší dobu. Katalyzátor byl selektivní pro hydrataci CC trojné vazby oproti CN trojné vazbě, ale bylo nutné tyto hydratace provádět při vyšších teplotách kvůli inhibiční koordinaci CN ke kovu.

Vzhledem k vodě jako reaktantu i reakčnímu mediu studovali Alvarez a spol. možnost provedení hydratace pouze ve vodě, s použitím katalyzátorů fázového přenosu¹⁹. Jako katalytický komplex jim sloužil indenylový katalyzátor **3**. Díky donorní charakteristice η^5 -indenylového ligandu se autoři domnívali, že i elektrofilní rutheniové centrum upřednostní vinylidenový tranzitní stav před π -intermediátem. Uvedený komplex byl testován pro hydrataci ve vodě rozpustných propargylových alkoholů, což vyústilo ve špatnou selektivitu: propargylové alkoholy podléhaly Meyerově-Schusterově přesmyku na příslušné enony. Vzhledem ke kationické povaze organokovových intermediátů bylo zjištěno, že hydratace probíhá lépe v anionických surfaktantech, kde jsou intermediáty stabilizovány aniontem surfaktantu.

2.2. Generace *P,N* ligandů

Ve vývoji katalyzátorů anti-Markovnikovské hydratace velmi brzo začala hrát hlavní roli skupina amerického vědce Grotjahna²⁰. Tato skupina se zabývala aplikací synergetických efektů metaloenzymatických komplexů, např. karboxypeptidasy, s vhodnými funkčními skupinami schopné tvorby vodíkových můstků nebo schopné přenosu vodíku. Do fosfinové struktury „anti-Markovnikovského“ katalyzátoru implementovali dusíkaté heterocykly záměnou za jeden fenylový substituent. Heterocyklické fosfíny jsou elektronicky i stericky podobné fenylovým a atomy dusíku jsou schopné tvorby vodíkových můstků a přenosů vodíku. Vodíkové můstky snížily energii intermediátů a tranzitních stavů a napomohly rovnováze při přesmyku π -komplexu na vinyliden^{21–24}. Další podmínkou byl ion Ru⁺ s vhodným slabě koordinujícím protiontem. Katalyzátor **4** byl skutečně mnohem aktivnější a hydratoval i problematické substráty (fenyloacetylen) s lepšími výtěžky při navázce 2 mol.%. Tvorba vodíkových můstků napomohla k aktivaci vody (viz Schéma 3), lepší koordinace trojné vazby substrátu a zamezení dekarboxylace. Teplotu bylo možné snížit na 70 °C a množství vody jen na

Schéma 3. Generace *P,N* ligandů, léta 2001–2011

5 ekvivalentů. Důležitou roli v těchto strukturách hrají substituenty imidazolu v poloze 5. Čím větší skupina, tím hůře dochází k chelataci katalyzátoru vytvořením vazby Ru–N, která je pro malé substituenty (např. –H) nevrtná i při snaze o otevření pomocí 1000 ekvivalentů vody. Z tohoto důvodu navrhoval Grotjahn pouze takové ligandy, které při chelataci vytvoří pouze čtyřatomový kruh, který snadno podléhá otevření, dojde-li k jeho formaci²⁵. Obecně jsou pětičlenné nebo šestičlenné kruhy příliš stabilní. Protože v klidovém stavu katalyzátoru je k Ru centru vázána voda, nekoordinují se tam nitrilové skupiny. Mírnější podmínky také dovolují hydratovat propargylové ethery bez vzniku příslušného alkoholu.

Obrovský skok provedl Grotjahn zaměněním imidazolových substituentů za pyridinové²⁶. Došlo tím k snížení bazicity a oslabení vodíkových vazeb. Aktivita katalyzátoru **5** je přirovnávána autory k aktivitě enzymů. Hydratace bylo možné provádět i za laboratorní teploty pro stericky náročné arylalkyny. Současně byl také poprvé použit termín bifunkčních katalyzátorů v souvislosti s anti-Markovnikovskou hydratací. Kromě strukturálních vlivů na ligandech provedla Grotjahnova skupina i vliv η -arylového fragmentu. Původní návrh Alvarezové¹⁰, že indenylový efekt napomáhá tvorbě vinylidenu, byl vyvrácen. Za daných podmínek nebylo vhodné nahradit η^5 -cyklopentadienylový ligand za η^7 -pentamethylcyklopentadienylový (Cp*) nebo hydrotris(pyrazolyl)borátový (Tp, známější jako „šcorpionát“). Vyšší elektronová hustota na kovovém centru nebo sterické pnutí podporuje oslabení vazeb fosfinových ligandů, jejich ztrátu a dekarboxylaci substrátu. Naopak nižší elektronová hustota nebo nižší sterické pnutí oslabuje rychlost isomerace π -komplexu na vinyliden. Dále Grotjahn použil směs acetonu a vody namísto běžně používaného isopropylalkoholu a vody jako vhodnějšího rozpouštědla. Pro kapalné alkyne je však možné provádět hydrataci i na fázovém rozhraní voda/alkyn, pochopitelně však pomaleji. Grotjahnovy katalyzátory tolerují navíc nitrilové skupiny v plné míře, dále terciární alkoholy, sulfonamidové skupiny a chránicí skupiny jako tetrahydropyranyl a trimethylsilyl, kde reakční směs umožňuje i *in-situ* deprotektci.

Breit a Chevalier přispěli k anti-Markovnikovské problematice svým výzkumem navzájem komplexujících

ligandů²⁷. Katalyzátor **6** se vyznačoval širokým rozsahem hydratovatelných substrátů, nově např. amidy, imidy nebo steroidový skelet s propargylovým alkoholem. Terciární aminy se ukázaly jako příliš bazické a koordinaci k rutheniu nedocházelo k jejich hydrataci.

Poslední typy katalyzátorů 2. generace publikoval Hintermannův vědecký tým²⁸. Přednostně byl studován vliv substituce v šesté poloze heterocyklu fosfinového ligandu. K zabránění chelatace postačí substituce fenylem, avšak čím mohutnější substituent, tím je katalyzátor aktivnější a robustnější vůči kyslíku a nečistotám v rozpouštědlech. Přítomnost jiných heteroatomů v ligandech vedla k jejich interferenci s kovovým centrem, a tedy značnému zhoršení katalytické aktivity, také nižší bazicity některých ligandů se projevila současným σ -akceptorním efektem a přílišným snížením elektronové hustoty na rutheniovém iontu. Jelikož jediným komerčním ligandem byl 6-methyl-2-difenylofosfinopyridin, publikoval Hintermann i detailní syntetické postupy vedoucí k přípravě ligandů, obecně označovaných typem AZARYPHOS (azaaryl-fosfinové)²⁹. Mnohé byly v pevném stavu stabilní vůči vzdušné oxidaci. Hintermann také nahradil zdroj CpRu⁺ fragmentu z drahého a nestabilního prekurzoru cyklopentadienyl(trisacetonitril)ruthenium-hexafluorofosfátu za cyklopentadienyl(η^6 -naftalen)ruthenium-hexafluorofosfát, prekurzor stabilní vůči vzduchu i vlhkosti³⁰. Pro přípravu komplexu však byla nutná zvýšená reakční teplota a delší reakční doba. Katalyzátorem **7** byla vyvrácena nutnost budování symetrických ligandů, postačí pouze jeden bifunkční ligand³¹. Sterická úleva v koordinační sféře napomáhá k urychlení aktivace trojné vazby. Kinetika hydratace byla dále zvýšena zvětšením přídatku vody na 37 a posléze 56 ekvivalentů, ultimátně řešeným rozpouštědlovou směsí aceton:voda v objemovém poměru 4:1. Poprvé bylo vysvětleno, že silně koordinující protiionty jako Cl⁻ nebo CH₃COO⁻ jsou inhibující, a je tedy nutné použití slabě koordinujících PF₆⁻ či TsO⁻. Také acetonitril by neměl být používán jako koligand, neboť vykazuje stejný inhibiční účinek. Mezi nově tolerovanými skupinami se vyskytovaly karbonyly a karboxylové kyseliny, β -ketoestery, kysele i bazicky citlivé chránicí skupiny a terciární aminy za předpokladu, že je do reakční směsi přidána *p*-toluensulfonová kyselina. Hydratace byly prove-

deny na řadě biologických struktur, které poukazují na pohodlnou aplikaci anti-Markovnikovské hydratace v bioorganické syntéze, např. léčiv.

2.3. Generace *N,N* ligandů

Herzon a spol. publikovali roku 2012 studii o hydrataci terminálních alkyňů na aldehydy a *in-situ* redukcí na lineární alkoholy³². Tato reduktivní hydratace vděčila zprvu spojení dvou různých katalyzátorů, z nichž jeden představuje Grotjahnova struktura **5**. Později používal Herzon jinou metodiku; komplexoval Hintermannův naftylový prekurzor a 2,2'-bipyridin. Takto vznikající katalyzátor pohodlně umožňoval nejen tandemovou reduktivní hydrataci, ale vedle toho i hydrataci terminálního alkyňů s následnou Wittigovou olefinací a redukcí dvojné vazby vznikajícího enonu³³. Tyto poznatky pak rozšířil v článku věnovaném výlučně anti-Markovnikovské hydrataci³⁴. Při testování široké nabídky komerčně dostupných bipyridylů se ukázal katalyzátor **8** (viz Schéma 4) jako doposud nejaktivnější. Pro celou řadu substrátů je aktivní již při laboratorní teplotě a navážkách odpovídající 2 mol.%. Výtěžky aldehydů se pohybují kolem 98 % po 8–24 h při 25 °C. Jako neaktivní se ukázaly substráty s objemnými substituenty kolem dusíkatých atomů, vlivem sterického nputí nedochází ke koordinaci substrátu. Aktivita katalyzátoru rostla v rozpouštědlech s větší dielektrickou konstantou (např. NMP, DMF aj.), zřejmě urychlující vznik vinylienu. Herzonova skupina dále pokračovala ve vývoji katalyzátorů pro reduktivní hydrataci a s katalyzátorem **9** dosáhla doposud největší aktivity³⁵. K Meyerově-Schusterově přesmyku u propargylových alkoholů prakticky nedochází a s komplexem **9** je možné kromě reduktivní hydratace provádět i reduktivní hydroaminace (za tvorby lineárních aminů) a oxidativní hydratace (za tvorby karboxylových kyselin), což dále potvrzuje nejen verzatilitu terminálních alkyňů, ale i komplexů schopných jejich funkcionalizace.

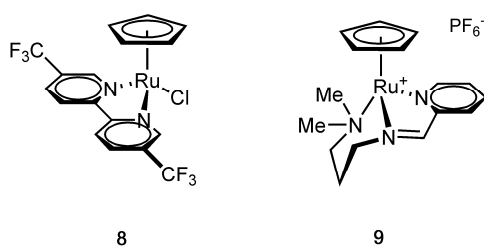


Schéma 4. Generace *N,N* ligandů, léta 2012–2016

3. Mechanismus anti-Markovnikovské hydratace

V souvislosti s prvními katalyzátory anti-Markovnikovské hydratace publikovali Tokunaga a Wakatsuki i dva možné mechanismy působení, z nichž

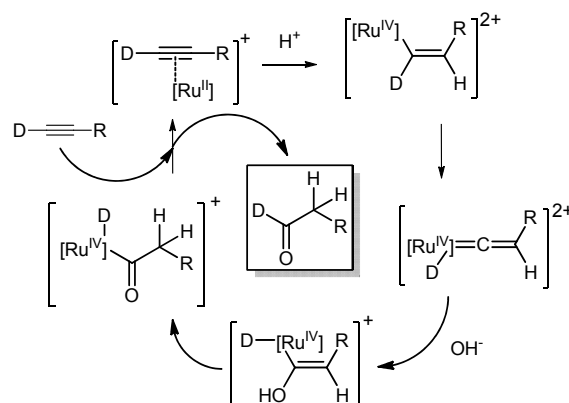


Schéma 5. Mechanismus anti-Markovnikovské hydratace s použitím katalyzátorů **1**. generace

druhý byl podpořen DFT kalkulacemi a NMR měřením s látkami značenými deuteriem a spolehlivě tak vysvětloval vznik aldehydů (viz Schéma 5)^{17,36}.

Dle Tokunagiho a Wakatsukiho kalkulací dochází nejprve k tvorbě π -komplexu katalyzátoru s alkyňickým substrátem, jenž je atakován atomem vodíku z vody za tvorby vinylového komplexu. Dochází k oxidativní adici na atom ruthenia, který mění svoje oxidační číslo z 2+ na 4+. Regioselektivním a rychlost určujícím krokem je tvorba vinylienu komplexu α -eliminací. Vinylienu velmi ochotně reaguje i se slabým nukleofilem a adice OH^- tedy probíhá velmi rychle. Z acylového komplexu je pak reduktivní eliminací odštěpen aldehydický produkt a regenerován katalyzátor.

Vinylienu meziproduct reaguje i se stopami kyslíku rozpuštěnými například v rozpouštědlech. Násobná CC vazba se štěpí za vzniku C_{n-1} substrátu a karbonylového Ru^{2+} komplexu. Z tohoto důvodu je nutné provádět hydrataci v deoxygenovaných rozpouštědlech pro všechny typy katalyzátorů, neboť tvorba aldehydu přes vinylienu intermedii je nevyhnutelná. Současně bylo zjištěno, že stechiometrická množství vody napomáhají štěpení CC trojné vazby a je účinnější hydrataci provádět ve větších přebytečných vody.

Grotjahn a spol. vysvětlili významné zvětšení aktivity katalyzátorů přítomností vodíkových můstků^{20–22,24}. Prvotní π -komplex je snadno isomerizován na vinylienu prostřednictvím bazického dusíku. Následná adice vody na vinylienu C^α uhlík probíhá ještě snadněji. Po isomerizaci enol-keon je protonolýzou (H^+ z molekuly vody) odštěpen produkt a volné koordinační místo zaujímá další substrát.

4. Aplikace anti-Markovnikovské hydratace ve farmaceutickém průmyslu

Anti-Markovnikovské hydratace může být výhodně využito ve farmaceutickém průmyslu v přípravě nejrůznějších reakčních intermedii. Jedním takovým případem je

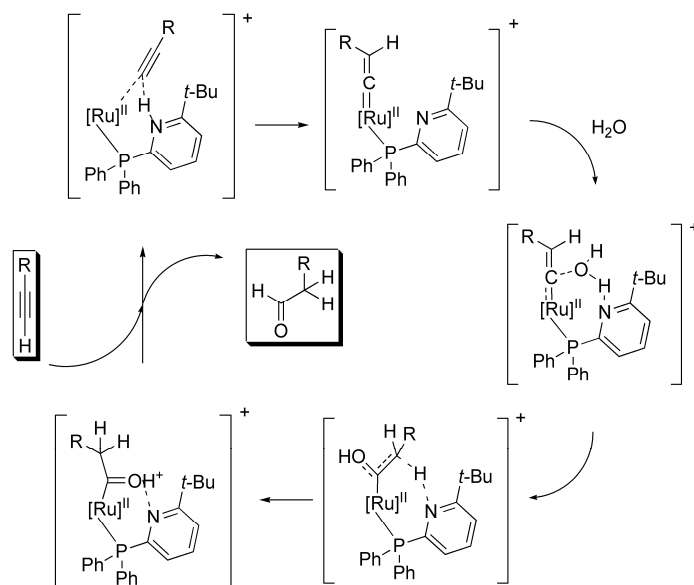


Schéma 6. Mechanismus anti-Markovnikovské hydratace s použitím katalyzátorů 2. generace

příprava různě substituovaných aryloctových kyselin oxidací příslušných aldehydů. Aryloctové potažmo arylpropionové kyseliny se běžně připravují transformací odpovídajícího arylhalogenidu na Grignardův komplex a následnou reakcí s oxidem uhličitým, nebo transformací na nitrily pomocí alkalických kyanidů s následnou hydrolyzou. Použití vysoce reaktivních Grignardových činidel není možné, obsahuje-li výchozí substrát funkční skupiny, které nejsou tolerované, tj. ketony nebo estery. Mezi nevýhody hydrolyzy nitrilů patří poměrně extrémní reakční podmínky nutné k uskutečnění takového kroku, např. var v silně kyselém prostředí^{37–39}. Další významnou aplikací aldehydů připravených anti-Markovnikovskou hydratací je syntéza různě substituovaných 2-fenylethylaminů. Běžná metoda

jejich přípravy spočívá v hydrogenaci odpovídajících benzylkyanidů nebo v redukcí nitrostyrenů, které jsou v tomto případě připravovány reakcí arylaldehydů s nitromethanem^{40–42}.

Tato práce se uskutečnila v rámci Národního programu udržitelnosti (NPU I LO1215) MŠMT – 34870/2013. Autoři by chtěli poděkovat projektu GAČR 16-25747S.

LITERATURA

1. Dercová K., Lázslová K., Dudášová H., Murinová S., Balaščíková M., Škarba J.: Chem. Listy 109, 281 (2015).

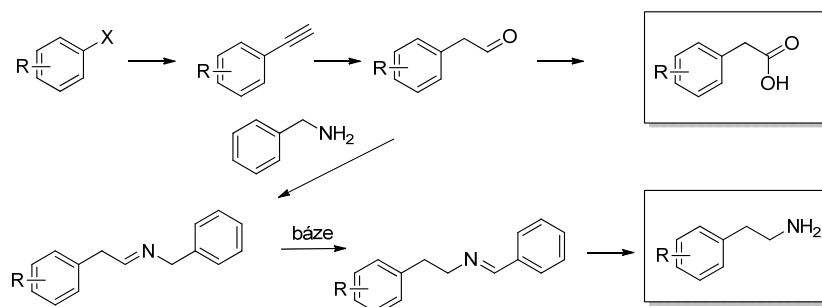


Schéma 7. Navrhované schéma využití anti-Markovnikovské hydratace ve farmaceutickém průmyslu. Pro přípravu různě substituovaných 2-fenylethylaminů je výchozí aldehyd reakcí s benzylaminem převeden na Schiffovu bázi. C=N dvojná vazba je vlivem silné báze posunuta do konjugace s benzylovým aromatickým systémem. Finální 2-fenylethylamin je pak získán hydrolyzou vzniklého produktu

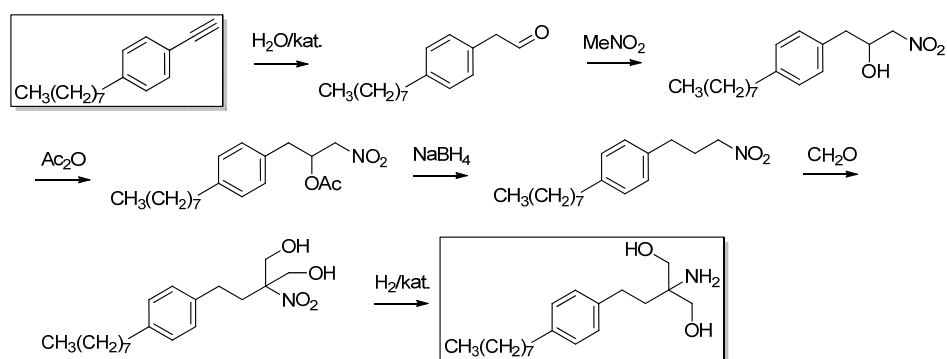


Schéma 8. Navržená syntéza fingolimodu, léčiva schváleného pro léčbu roztroušené sklerózy, s využitím anti-Markovnikovské hydratace z komerčně snadno dostupného *p*-oktylfenylacetyleny

- Januščák J., Václavík J., Šot P., Pecháček J., Vilhanová B., Kuzma M., Kačer P.: *Chem. Listy* 109, 492 (2015).
- Beller M., Seayad J., Tillack A., Jiao H.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 3368 (2004).
- Eymery F., Iorga B., Savignac P.: *Synthesis* 2000, 185.
- Habrant D., Rauhala V., Koskinen A. M. P.: *Chem. Soc. Rev.* 39, 2007 (2010).
- Viciu M. S., Nolan S. P. v knize: *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009.
- Chinchilla R., Najera C.: *Chem. Soc. Rev.* 40, 5084 (2011).
- Kutscheroff M.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 14, 1540 (1881).
- Fukuda Y., Utimoto K.: *J. Org. Chem.* 56, 3729 (1991).
- Hartman J. W., Hiscox W. C., Jennings P. W.: *J. Org. Chem.* 58, 7613 (1993).
- Hiscox W., Jennings P. W.: *Organometallics* 9, 1997 (1990).
- Khan M. M. T., Halligudi S. B., Shukla S.: *J. Mol. Catal.* 58, 299 (1990).
- Halpern J., James B. R., Kemp A. L. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4097 (1961).
- Halpern J., James B. R., Kemp A. L. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5142 (1966).
- Dhillon R. S.: *Hydroboration and Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin 2007.
- Ojima I., Li Z., Zhu J. v knize: *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Volume 2*. J. Wiley, Chichester 2003.
- Tokunaga M., Wakatsuki Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2867 (1998).
- Suzuki T., Tokunaga M., Wakatsuki Y.: *Org. Lett.* 3, 735 (2001).
- Alvarez P., Bassetti M., Gimeno J., Mancini G.: *Tetrahedron Lett.* 42, 8467 (2001).
- Grotjahn D. B., Incarvito C. D., Rheingold A. L.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 3884 (2001).
- Grotjahn D. B.: *Dalton Trans.* 2008, 6497.
- Grotjahn D. B., Miranda-Soto V., Kragulj E. J., Lev D. A., Erdogan G., Zeng X., Cooksy A. L.: *J. Am. Chem. Soc.* 130, 20 (2008).
- Grotjahn D. B.: *Pure Appl. Chem.*, 2010, 635.
- Grotjahn D. B.: *Top. Catal.* 53, 1009 (2010).
- Grotjahn D. B.: *Chem. Eur. J.* 11, 7146 (2005).
- Grotjahn D. B., Lev D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 126, 12232 (2004).
- Chevallier F., Breit B.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 1599 (2006).
- Labonne A., Kribber T., Hintermann L.: *Org. Lett.* 8, 5853 (2006).
- Hintermann L., Dang T. T., Labonne A., Kribber T., Xiao L., Naumov P.: *Chem. Eur. J.* 15, 7167 (2009).
- Hintermann L., Xiao L., Labonne A., Englert U.: *Organometallics* 28, 5739 (2009).
- Boeck F., Kribber T., Xiao L., Hintermann L.: *J. Am. Chem. Soc.* 133, 8138 (2011).
- Li L., Herzon S. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 134, 17376 (2012).
- Li L., Herzon S. B.: *Nat. Chem.* 6, 22 (2014).
- Li L., Zeng M., Herzon S. B.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 7892 (2014).
- Zeng M., Li L., Herzon S. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 136, 7058 (2014).
- Tokunaga M., Suzuki T., Koga N., Fukushima T., Horiuchi A., Wakatsuki Y.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 11917 (2001).
- Daub G. H., Castle R. N.: *J. Org. Chem.* 19, 1571 (1954).
- Adams R., Thal A. F., Kamm O., Matthews A. O.: *Org. Synth., Coll. Vol. I*, 2. vyd. New York 1941.
- Schaper K., Mobarekeh S., Abdollah M., Grever C.: *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1037.

40. Kabalka G. W., Laila G. M. H., Varma R. S.: *Tetrahedron* 46, 7443 (1990).
41. Takamizawa S., Wakasa N., Fuchikami T.: *Synlett* 2001, 1623.
42. Savoia, D. Tagliavini, E. Trombini, C. Umani-Ronchi, A.: *J. Org. Chem.* 46, 5344 (1981).

M. Kindl and P. Kačer (*Department of Organic Technology, University of Chemistry and Technology, Prague*): **The State of Art of Catalysts for the Anti-Markovnikov Hydration of Terminal Alkynes**

CC triple bonds give the possibility to synthesize a plethora of chemical products by reacting with compounds containing electrophilic and nucleophilic moieties. Thus, an alkyne represents a valuable starting point in organic synthesis since the product very often remains unsaturated and one can further benefit from this in subsequent synthetic steps. Alkyne hydration, which is a simple, yet powerful, transformative tool, belongs to this astonishing variety of reactions. Anti-Markovnikov hydration is readily realized using special ruthenium catalysts; their review is presented in this paper, accompanied by their reaction mechanism and possible applications in pharmaceutical industry.