

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Klára Čermáková

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

***N*-Chráněné aminokyseliny jako řídicí skupiny *meta*-selektivních C–H
funkcionalizačních reakcí**

Klára Čermáková

Bakalářská práce

2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Klára Čermáková
Osobní číslo: C15358
Studijní program: B2830 Farmakochemie a medicínální materiály
Studijní obor: Farmakochemie a medicínální materiály
Název tématu: N-Chráněné aminokyseliny jako řídící skupiny meta-selektivních C-H funkcionalizačních reakcí
Zadávající 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. Provedte literární rešerši týkající se mechanismů kovy katalyzovaných regioselektivních C-H aktivací a funkcionalizací aromátů.
2. Provedte literární rešerši týkající se vlivu N-chráněných aminokyselin na reaktivitu a regioselektivitu těchto reakcí.
3. Připravte a dostupnými metodami charakterizujte benzylestery odvozené od N-chráněné kyseliny glutamové a asparagové.
4. Pokuste se nalézt podmínky jejich C-H funkcionalizace či jiných C-H funkcionalizací využívající N-chráněné aminokyseliny.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Jiří Váňa, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne

Klára Čermáková

PODĚKOVÁNÍ

Zde bych ráda poděkovala Ing. Jiří Váňovi, Ph.D. za cenné rady, předání zkušeností vstřícnou a ochotnou pomoc při vzniku této bakalářské práce. Také bych ráda poděkovala rodičům, že mě podporovali v průběhu mého studia.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá pokusy o meta-selektivní funkcionalizaci benzylesterů kyselin asparagové a glutamové. Je zde testována vhodnost aminokyselinové části molekuly jako intramolekulární řídicí skupiny přinášející atom palladia do blízkosti C–H vazby v poloze meta benzylové části molekuly. Dále je v práci popsána syntéza kyselin 2-(acetylamino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutanové a 2-(acetylamino)-5-(benzyloxy)-5-oxopentanové.

KLÍČOVÁ SLOVA

C–H aktivace, regioselektivita, mono chráněné aminokyseliny, katalýza, palladium

TITLE

N-Protected Amino Acids as Directing Groups for *meta*-Selective C–H Functionalizations

ANNOTATION

Bachelor thesis deals with experiments on meta-selective functionalization of aspartic and glutamic acid benzyl esters. The suitability of the amino acid moiety of the molecule as an intramolecular directing group bringing the palladium atom in the proximity of meta C–H bond of benzyl moiety is tested. Furthermore, the synthesis of L-2-(acetylamino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutanoic acid and L-2-(acetylamino)-5-(benzyloxy)-5-oxopentanoic acid is described.

KEYWORDS

C–H activation, regioselectivity, mono-protected amino acids, catalysis, palladium

OBSAH

Seznam zkratk a značek	10
0 Úvod.....	11
1 Teoretická část	12
1.1 Mechanismus C–H aktivace	12
1.1.1 Vliv mono <i>N</i> -chráněných aminokyselin na průběh reakce	13
1.2 <i>Meta</i> – selektivní funkcionalizace.....	17
1.2.1 <i>Meta</i> selektivní aktivace	17
1.2.2 Olefinace	17
1.2.3 Acetoxylace	25
1.2.4 Hydroxylace.....	26
1.2.5 Arylace.....	27
2 Experimentální část.....	30
2.1 Příprava β -benzylesteru kyseliny <i>N</i> -acetyl-L-asparagové (A).....	30
2.2 Příprava γ -benzylesteru kyseliny <i>N</i> -acetyl-L-glutamové (G)	30
2.3 Experimenty s esterem kyseliny asparagové.....	31
2.4 Experimenty s esterem kyseliny glutamové.....	33
3 Výsledky a diskuse	37
4 Závěr	40
5 Použitá literatura	41

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

NMR	Nukleární magnetické resonance
<i>o</i> -	<i>Ortho</i>
<i>p</i> -	<i>Para</i>
CMD	Concerted metalation/deprotonation = součinná metallace/deprotonace
MPAA	<i>N</i> -chráněné aminokyseliny
L	Ligand
Ar	Aryl
X	Halogen
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
HOAc	Kyselina octová
Me	Methyl
Ph	Fenyl
THF	Tetrahydrofuran
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluorid
DCE	1,2- dichlorethan
TFE	Tetrafluorethylen
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Ns	4-Nitrobenzensulfonylová (nosyl) skupina
TBAPF ₆	Tetrabutylammonium hexafluorofosfát
HFIP	hexafluoroisopropylalkohol
AN	acetonitril
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s využitím ionizace elektrosprejem
LC-MS	kapalinové chromatografie s hmotnostním spektrometrem

0 ÚVOD

Velkou výzvou pro chemiky je zvládnutí regioselektivní funkcionalizace aromátů v *meta* poloze. Zvládnutí těchto reakcí umožňuje značné zkrácení a zefektivnění syntéz mnoha farmakologicky, agrochemicky a industriálně zajímavých sloučenin. Jedním z řešení této problematiky je zavedení vhodně vzdálené řídicí skupiny, která je schopna koordinovat přechodný kov a přinést ho do vhodné vzdálenosti od reakčního centra. Velmi častým aditivem v reakcích založených na tomto principu jsou mono chráněné aminokyseliny. Náplní této práce je ověřit možnost využití vhodně vzdálené aminokyseliny přímo jako řídicí skupiny pro *meta*-selektivní C–H funkcionalizace.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Mechanismus C–H aktivace

V syntéze jsou velice výhodné reakce umožňující regioselektivní funkcionalizaci sloučenin.

Jedním z nejčastěji využívaných přístupů jsou C–H aktivační/funkcionalizační reakce založené na kombinaci přechodných kovů s vhodnými ligandy.¹ Katalyzátory musí být reaktivní natolik, aby aktivovaly C–H vazbu a zároveň poskytovaly vysoký stupeň selektivity vedoucí ke vzniku jednoho dominantního produktu.² Jeden z přístupů vyřešení dilematu velká reaktivita versus vysoká selektivita je založen na využití řídicí skupiny. Řídicí skupina přináší koordinovaný přechodný kov do blízkosti dané vazby C–H a umožňuje její selektivní aktivaci a následnou funkcionalizaci (*Schéma 1*).³

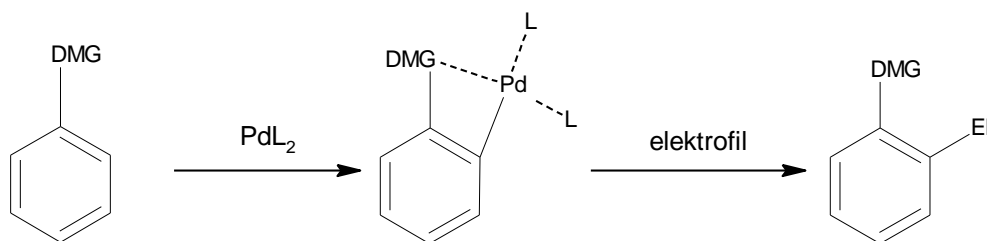


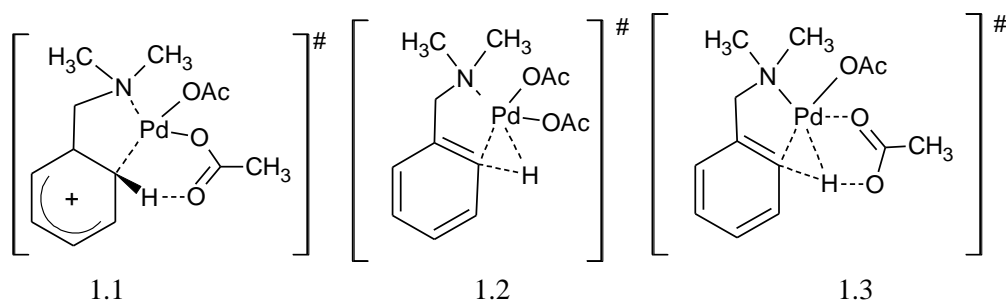
Schéma 1. Schéma průběhu C–H aktivace palladiem.

Mezi nejvíce využívané katalyzátory umožňující selektivní *ortho*- a *meta*- funkcionalizace aromatického jádra asistované řídicí skupinou patří octan palladnatý samotný, nebo v kombinaci se silnějšími kyselinami. Pro palladiem katalyzovaný C–H aktivační krok bylo navrženo několik mechanismů, které se dají rozdělit do tří kategorií, jejichž klíčové tranzitní stavy jsou znázorněny na *Obrázku 1*:

(1.1) Elektrofilní palladace

(1.2) Oxidativní adice

(1.3) CMD – (concerted metalation/deprotonation) součinná metallace/deprotonace



Obrázek 1. Možné tranzitní stavy deprotonace navržené pro C–H aktivační reakce katalyzované octanem palladnatým.

Mechanismus elektrofilní palladace (1.1) byl navržen v roce 1985 Ryabovem při studiu cyklopalladace *N,N*-dimethylbenzylaminu.⁴ Analogicky jako při klasických elektrofilních aromatických substitučních reakcích uvažuje vznik Whelandova intermediálu, který je intramolekulárně deprotonován jedním z koordinovaných acetátových ligandů.

Na základě pozorování aryl a alkyl komplexů palladia v oxidačním stavu IV byl v roce 1995 Canty a van Kotenem navržen mechanismus oxidativní adice (1.2).⁵ Tento mechanismus uvažuje přechodný vznik komplexu Pd(IV)–H, který okamžitě podléhá reduktivní eliminaci s koordinovaným acetátem za vzniku palladacyklu.

CMD mechanismus (1.3) byl navržen v roce 1979 Sokolovem.⁶ Jeho charakteristickým rysem je vznik pouze minimálního pozitivního náboje v tranzitním stavu. Teoretický model ukazuje, že nutné odštěpení protonu jedním z koordinovaných acetátů nevyžaduje překonání žádné energetické bariéry.⁷ Navíc model předpovídá agostickou interakci mezi palladiem a odštěpovaným protonem.

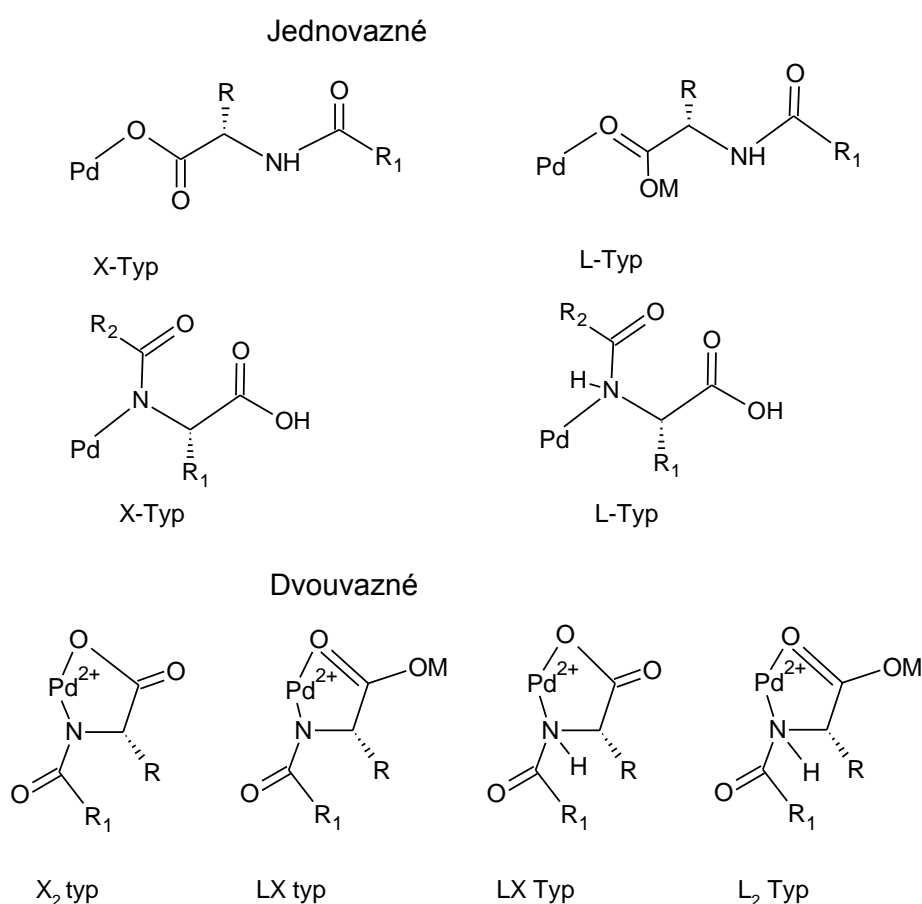
Všeobecně tedy platí, že reakce probíhající elektrofilní palladací jsou urychlovány elektron-donorními substituenty, naopak reakce běžící mechanismem CMD jsou na substituci závislé jen minimálně, anebo dokonce urychlovány elektron akceptorními substituenty.⁸

1.1.1 Vliv mono *N*-chráněných aminokyselin na průběh reakce

V průběhu času bylo zjištěno, že přidavek mono-*N*-chráněných aminokyselin (Mono Protected Amino Acids - MPAA) do reakčních směsí způsobuje zvýšení výtěžků reakcí probíhajících s účastí octanu palladnatého. Tým vedený profesorem Yu proved řadu testů, při kterých bylo vyzorováno, že MPAA mají velký vliv na C–H aktivaci.⁹ I přes řadu experimentů však není jasný konkrétní mechanismus reakce. Jediné, co z měření vyplynulo

je, že mono *N*-chráněné aminokyseliny mění reakční mechanismus a mají vliv na výtěžky reakcí. Při absenci MPAA, elektronově bohaté aryloctové kyseliny poskytly vyšší výtěžky než ty, které obsahovaly elektronakceptorní substituenty. Pokud ale substrát obsahoval MPAA, byly přednostně reaktivní substráty s nedostatkem elektronů.¹⁰

Tato pozorování naznačují, že C–H aktivace usnadněné přidávkem MPAA probíhá CMD mechanismem. Avšak otázkou zůstává, jakou roli má MPAA ligand. Přítomnost karboxylové skupiny a amidického dusíku v molekule MPAA umožňují více možností koordinace. (Obrázek 2)



Obrázek 2. Možný typ vazeb MPAA ligandů s palladiem. Molekula substrátu není pro jednoduchost znázorněna. Její řídicí skupina může být koordinována v uspořádání *cis* vůči karboxylové či amidické skupině.

Výzkumná skupina vedená profesory Beckem a Navarrem nechala předpřipravené palladacykly reagovat s MPAA a popsala vzniklé produkty (Schéma 2).¹¹⁻¹² Výsledky ukazují na bidentátní koordinaci MPAA ligandu s amino skupinou v poloze *trans* vzhledem k řídicí

skupině substrátu. Navíc, karboxylová část ligandu se koordinuje ve formě acetátu, zatímco amidická N-H skupina zůstává nezměněna (Typ LX).

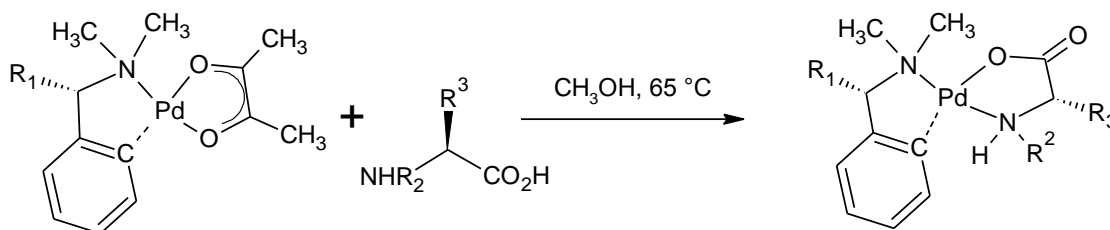
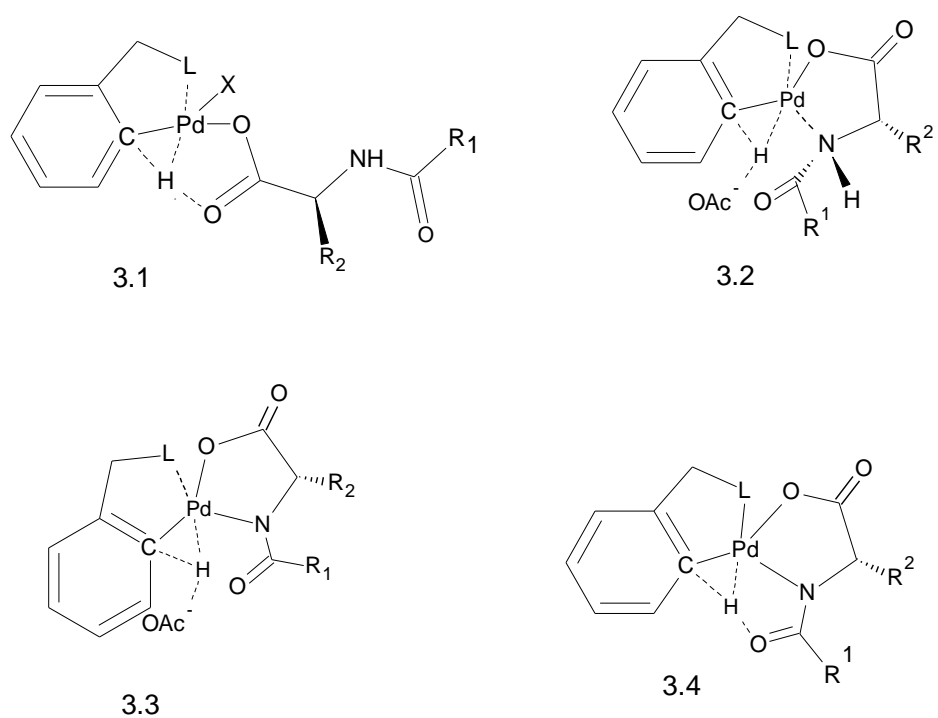


Schéma 2. Výměna ligandů mezi acetylacetonem a aminokyselinou.

Pro CMD mechanismus probíhající za účasti MPAA byla následně navrženo několik možných schémat.¹³⁻¹⁴

Všechny navržené mechanismy jsou znázorněné na *Obrázku 3*. V prvním z nich (3.1) stejně jako ve výše uvedených případech (1.3) karboxylátová skupina slouží jako vnitřní báze k deprotonaci C–H vazby. Model (3.2) předpokládá vznik koordinační vazby s mono *N*-chráněnou aminokyselinou a následnou disociací acetátu, která vede k deprotonaci vnějším acetátem (ten se nachází v blízkosti řídicí skupiny). Jelikož se ale předpokládá, že vazba N–H bude kyselejší než vazba C–H na aromatickém kruhu, je těžké vysvětlit, proč by došlo deprotonaci C–H vazby. U modelu (3.3) dochází napřed k deprotonaci, následně k protonaci, jak je znázorněno na *Obrázku 5*. V neprospěch tohoto modelu svědčí ale měření, která dokázala, že nepřítomnost acetylové skupiny na mono *N*-chráněné aminokyselině potlačuje možný průběh reakce. V posledním modelu (3.4) v prvním kroku proběhne aktivace N–H vazby a následně amidická skupina účinkuje jako intramolekulární akceptor protonu. Model (3.4) je podporován několika faktory, první z nich je zásaditost karboxylové skupiny amidu ve srovnání s acetátem. Druhý, že okolí je méně stericky bráněné. Třetím je pak vhodná orientace *N*-acetylkarboxylové skupiny a C–H vazby. Tento model (3.4) je také v souladu se silným vlivem elektronických vlastností *N*-chránících skupin na průběh reakce.

Model (3.4) se jeví podle měření jako nejvíce pravděpodobný. Možný průběh reakce C–H aktivace pak znázorňuje *Schéma 3*.¹⁵



Obrázek 3. Schémata možných tranzitních stavů v případě reakcí probíhajících s účastí mono *N*-chráněných aminokyselin.

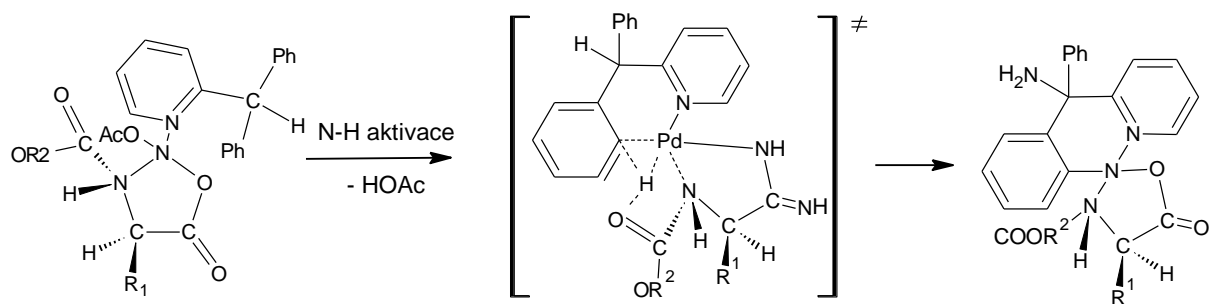


Schéma 3. Model reakce pro strukturu 3.4.

1.2 *Meta* – selektivní funkcionalizace

1.2.1 *Meta* selektivní aktivace

Velkou výzvou pro chemiky je zavedení funkčních skupin do *meta* polohy vzhledem k řídicí skupině. Její zvládnutí otvírá nové a jednoduché cesty pro syntézu nových léčiv, přírodních produktů nebo třeba agrochemikálií.¹⁶

Jako vhodná cesta pro *meta* funkcionalizaci může být katalýza indukovaná kovy. Kovy katalyzovanou *meta*-selektivní transformací se zabývají například skupiny profesorů Yu, Gaunta, Frosta, Ackermanna a Hartwinga.¹⁷⁻²⁰ Jako zásadní se v posledních letech ukázala katalýza pomocí solí palladia.

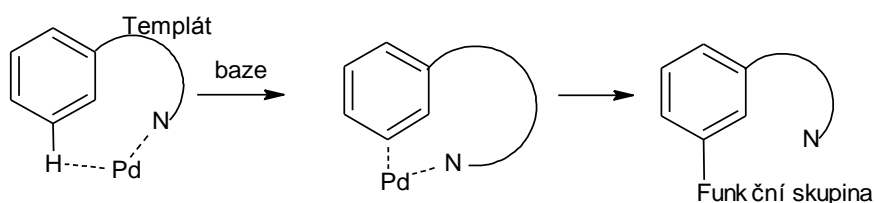


Schéma 4

Požadované regioselektivity je dosaženo pomocí zavedení řídicích skupin do vhodné vzdálenosti od reakčního (*Schéma 4*). Tato řídicí skupina se koordinuje k atomu palladia a přivede ho do blízkosti C–H vazby v poloze *meta*.

Jako typické příklady *meta*- selektivních funkcionalizací lze uvést:

- Olefinaci
- Acetoxylaci
- Arylaci
- Hydroxylaci
- Jodaci

1.2.2 Olefinace

První příklad *meta*-selektivní olefinace pochází ze skupiny profesora Yu. V roce 2012 se podařilo využít vhodně vzdálené nitrilové skupiny pro *meta* selektivní olefinace (*Schéma 5*). Kombinace substrátu s octanem palladnatým a *N*-acetylglycinu jako ligandu vede přes dvanáctičlenný tranzitní stav k *meta*-selektivně aktivovanému intermediátu, který je dále olefinován.²³ Celou reakci pak vědecká skupina ověřila na syntéze léčiva Baclofen.

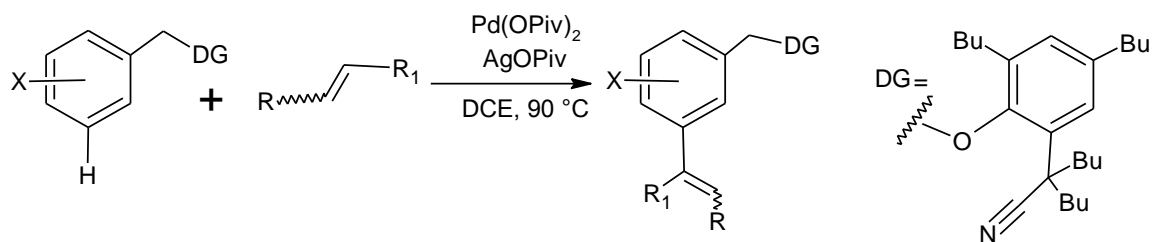


Schéma 5

Reakcím vážící elektrofilní částice do elektronově chudých míst se dlouhou dobu nevěnovala pozornost. Až v roce 2013 byla prokázána aktivace α -fenoxykarboxylové kyseliny za použití kyanoskupiny (Schéma 6). Tato syntéza by pak mohla ulehčit syntézu léčiv jako jsou ciprofibrát a fenofibrát.²⁴

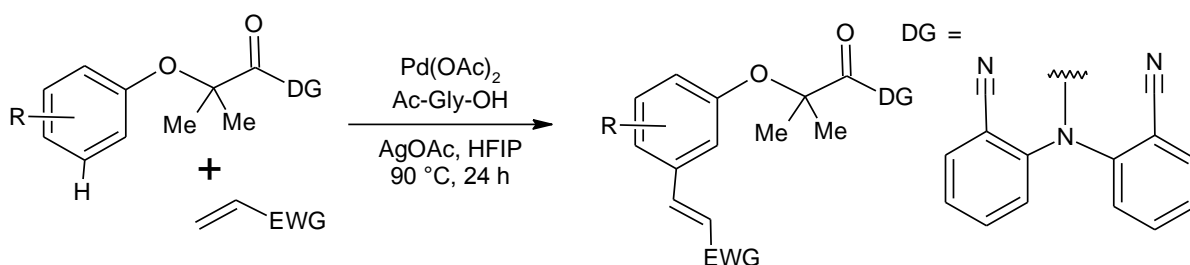


Schéma 6

Ve stejném roce (2013) provedli Tan a spolupracovníci C-H aktivaci pomocí palladiového katalyzátoru (Schéma 7). Zavedení objemnějšího atomu křemíku do řídicí skupiny vede k vhodnějšímu přiblížení palladia koordinovanému k řídicí skupině k požadované C-H vazbě. Snadné odstranění řídicí skupiny je důvodem při upřednostňování této metody C-H funkcionalizace.²⁵

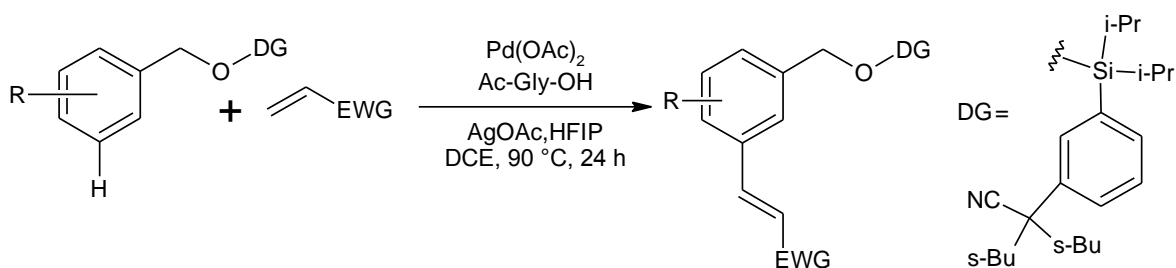


Schéma 7

V roce 2014 skupina profesora Yu uveřejnila *meta*-selektivní C-H olefinaci tetrahydrochinolinů a *N*-methylanilinů (Schéma 8). Reakce využívává recyklovatelné řídicí skupiny připojené k substrátu amidickou vazbou. Celá práce pak především zdůrazňuje nutnost zaujmutí vhodné konformace řídicí skupiny. Substituce vodíku za fluor v řídicí skupině vede k přepnutí regiosektivity reakce z polohy *ortho* do *meta*.²⁶

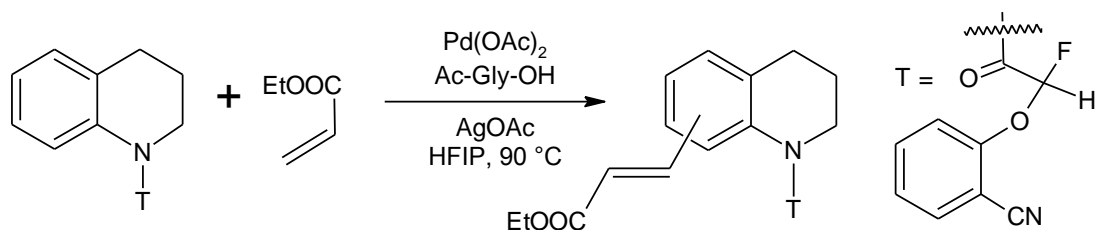


Schéma 8

Ve stejném roce pak Yu prezentoval olefinaci indolinu (*Schéma 9*). Byly provedeny pokusy s řídicími skupinami využitými v předešlých funkcionalizacích fenolů, anilinů a tetrahydrochinolinů, avšak bezúspěšně. Toto bylo vysvětleno velkou elektrondonorní schopností atomu dusíku. Tento problém byl překonán připojením řídicí skupiny přes silně elektron akceptorní sulfonylovou skupinu. Odchránění indolu bylo provedeno pomocí hořčičkových hoblin v methanolu.²⁷

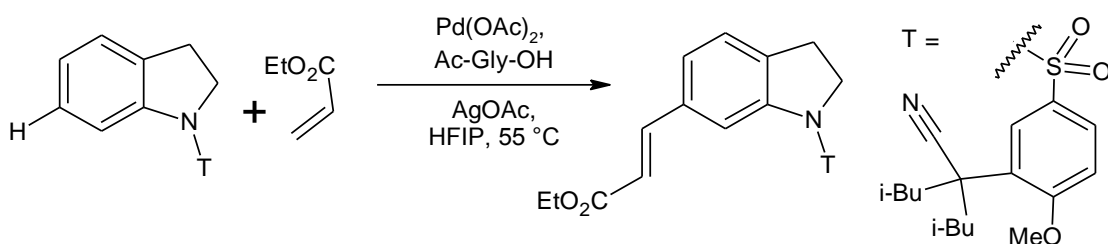


Schéma 9

Skupina profesora Maiti provedla olefinaci derivátů kyseliny fenyloctové, využitelné pro medicínální účely jako antibakteriální látky. Jako řídicí skupina byl v první fázi využit 2-hydroxybenzonitril. (*Schéma 10*)

Pro zvýšení výtěžků a potlačení nežádoucí transesterifikace byla do polohy *para* 2-hydroxybenzonitrilu, zavedena methoxyskupina a jako rozpouštědlo byl použit hexafluoroisopropylalkohol (HFIP).²⁸

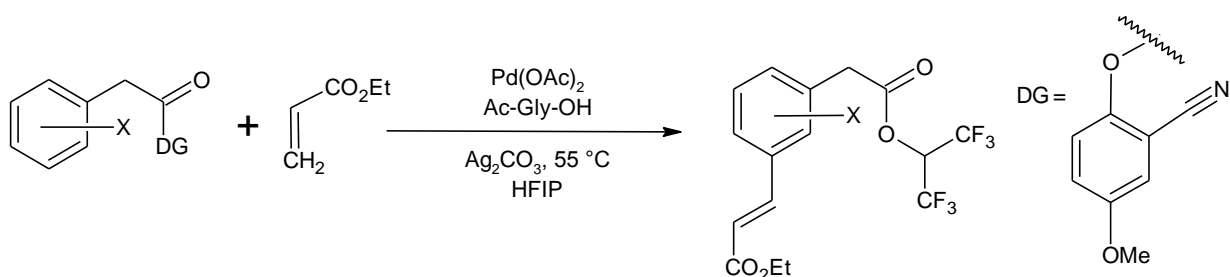


Schéma 10

Produkt byl dále hydrolyzován při pokojové teplotě pomocí LiOH. Tento reakční protokol byl rozšířen o ibuprofen, antipyretikum a analgetický lék. Pro celou reakci pak vědci navrhli schéma zahrnující aktivaci C–H vazby, vazbu olefinu, “1,2–migratory insertion“ a eliminaci β –hydridu. Posledním krokem vedoucím k produktu je transesterifikace.²⁹

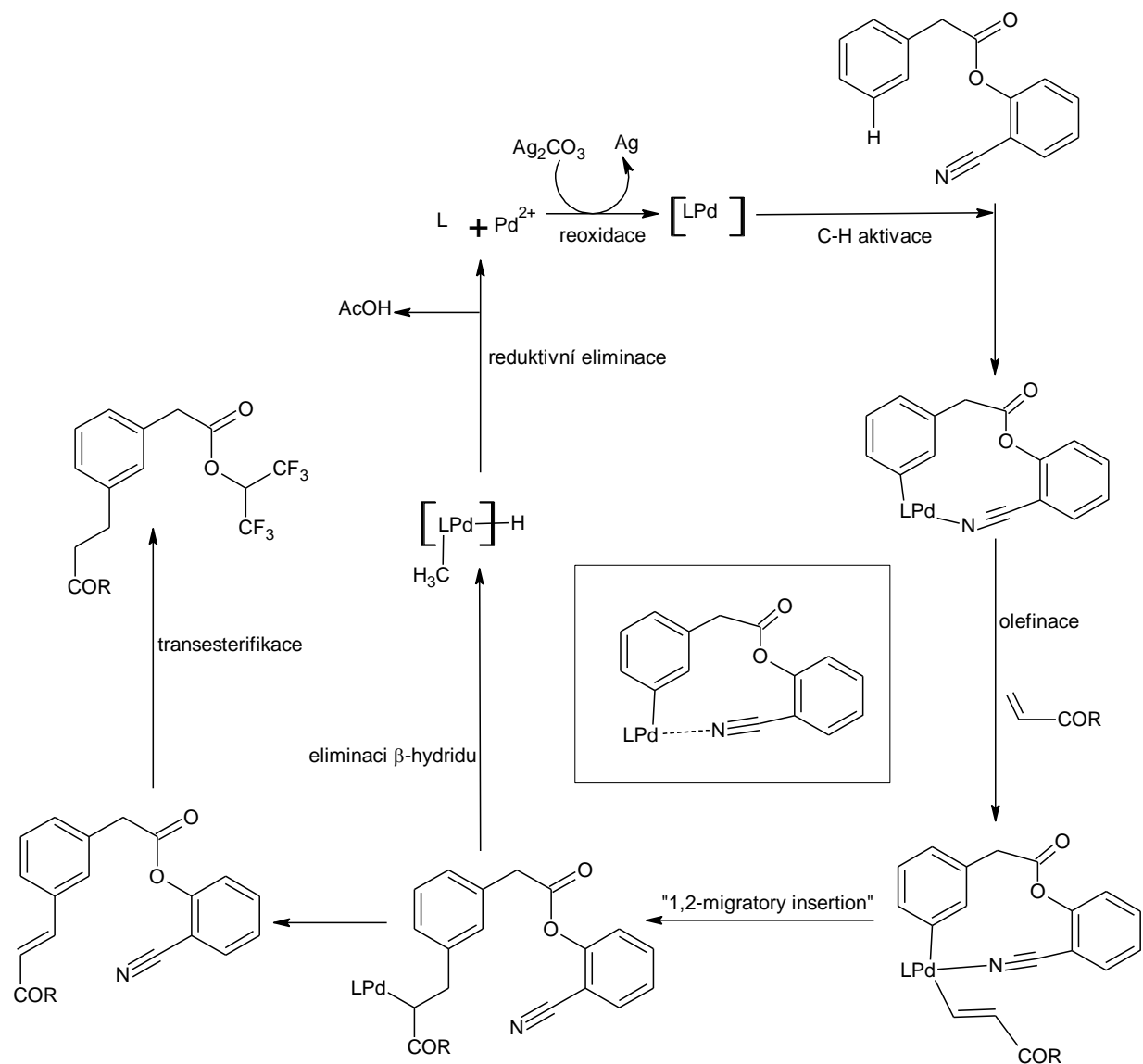


Schéma 11

Skupina profesory Yu také realizovala *meta*–olefinací derivátů kyseliny fenyloctové. Jako nejvhodnější se jim ukázalo využití kombinace *N*–formylglycinu (Formyl-Gly-OH) s KH₂PO₄, HFIP (rozpuštědlo), Pd(OAc)₂ (katalyzátor) a Ag₂CO₃ (oxidant) (Schéma 12). Přítomnost báze KH₂PO₄ umožnila snadnější bidentátní koordinaci ligandu. Odstranění templátu bylo provedeno při pokojové teplotě pomocí LiOH/H₂O₂.³⁰

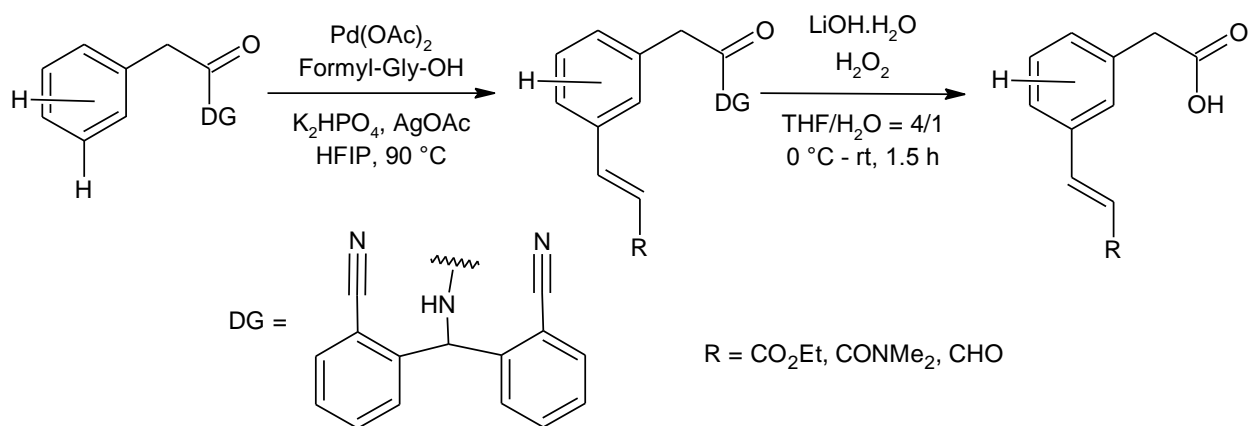


Schéma 12

Další metodu umožňující *meta*-selektivní homo-diolefinaci a následnou hetero-diolefinaci představila skupina profesora Maiti (*Schéma 13*). Heterodiolefinace byla prováděna postupným přidavkem dvou různých olefinů do reakční směsi.²¹

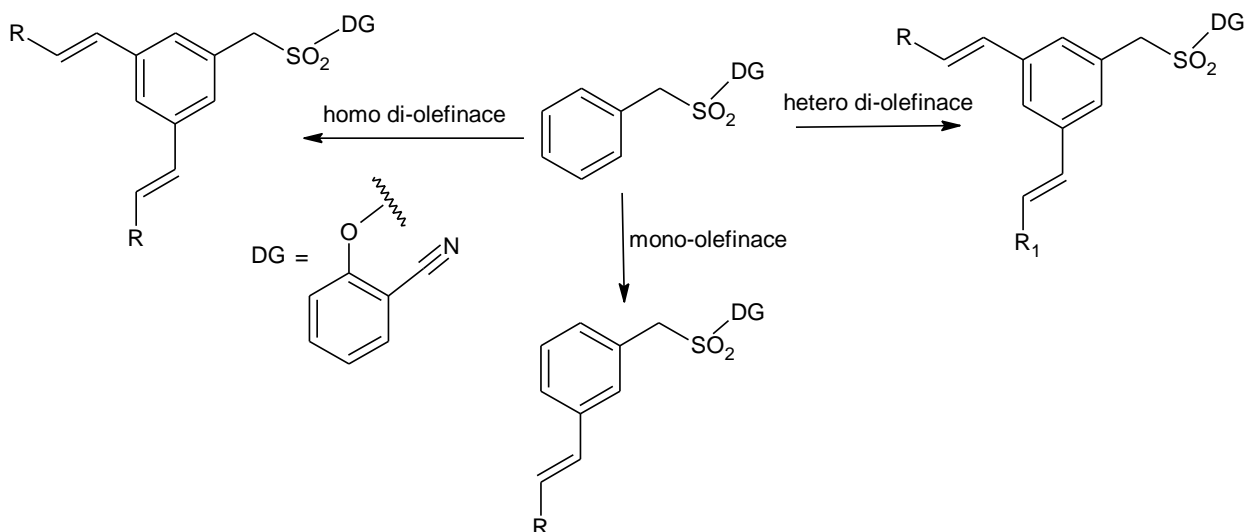


Schéma 13

Snížení přidavku katalyzátoru vedlo ke zvýšení výtěžku monoolefinace (2 mol% palladiového katalyzátoru v HFIP).

Reakce s methakrylátem a cyklickými trisubstituovanými olefiny vedla k monoallyl-benzenovým derivátům (*Schéma 14*).²¹

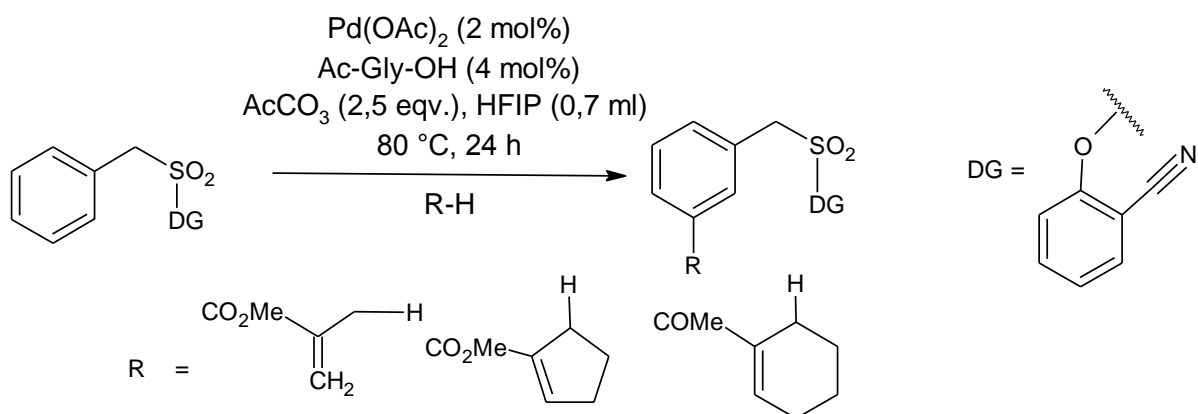


Schéma 14

Další možnou verzi olefinace představila skupina profesora Li. Fenethylaminy byly funkcionalizovány za použití řídicí skupiny využívající 2-kyanobenzoylový motiv (*Schéma 15*).³¹

Výtěžek reakce je 90% (v poměru; mono:di, 46:44). Jako jediná nevýhoda této reakce byla shledána tvorba diolefinovaného vedlejšího produktu.

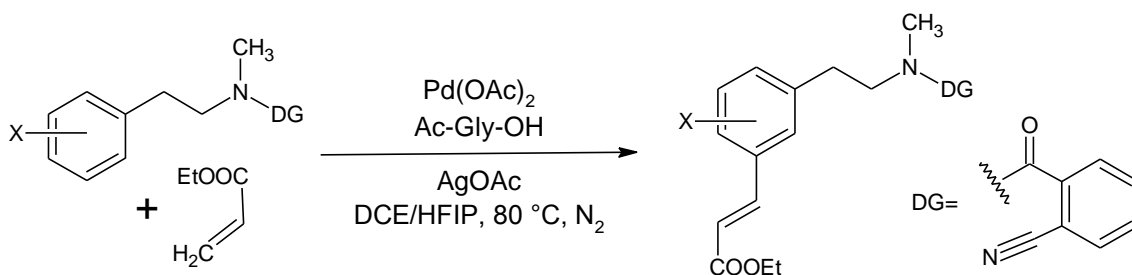


Schéma 15

Možnost využití jiné koordinující skupiny, než nitrilové byla prověřena v roce 2015 profesorem Yu. Podařilo se jim nahradit nitrilovou skupinu za 2-fluorpyridinovou. A tuto řídicí skupinu použít pro olefinace benzyl a fenethylalkoholů (*Schéma 16*).³²

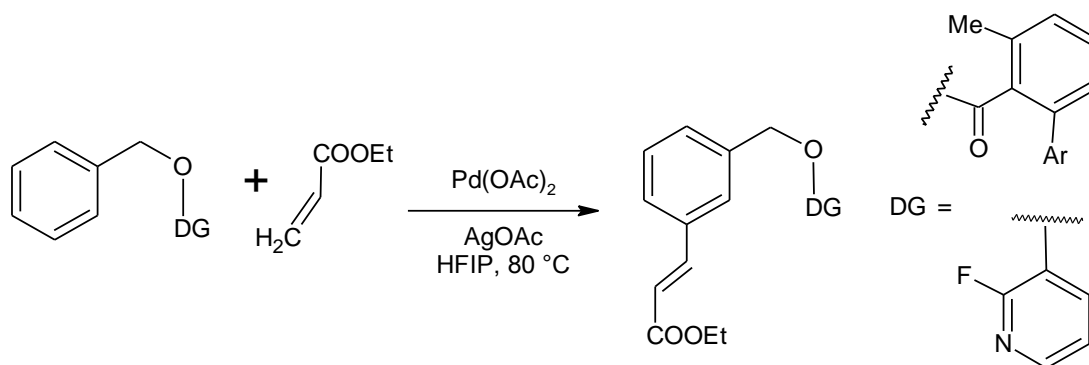


Schéma 16

Skupina Maiti provedla *meta* selektivní mono a bis olefinaci benzylsilanů pomocí nitrilu jako řídicí skupiny. Výtěžek této reakce byl 84 % u mono *meta*-selektivity (v poměru; mono: di, 7:1).

Jako řídicí skupina byl použit 2-hydroxy-5-methoxybenzonitril. Velká výhoda této metody je komerční dostupnost křemíkového spojovacího prvku, který je i snadno odstranitelný (Schéma 17).³³

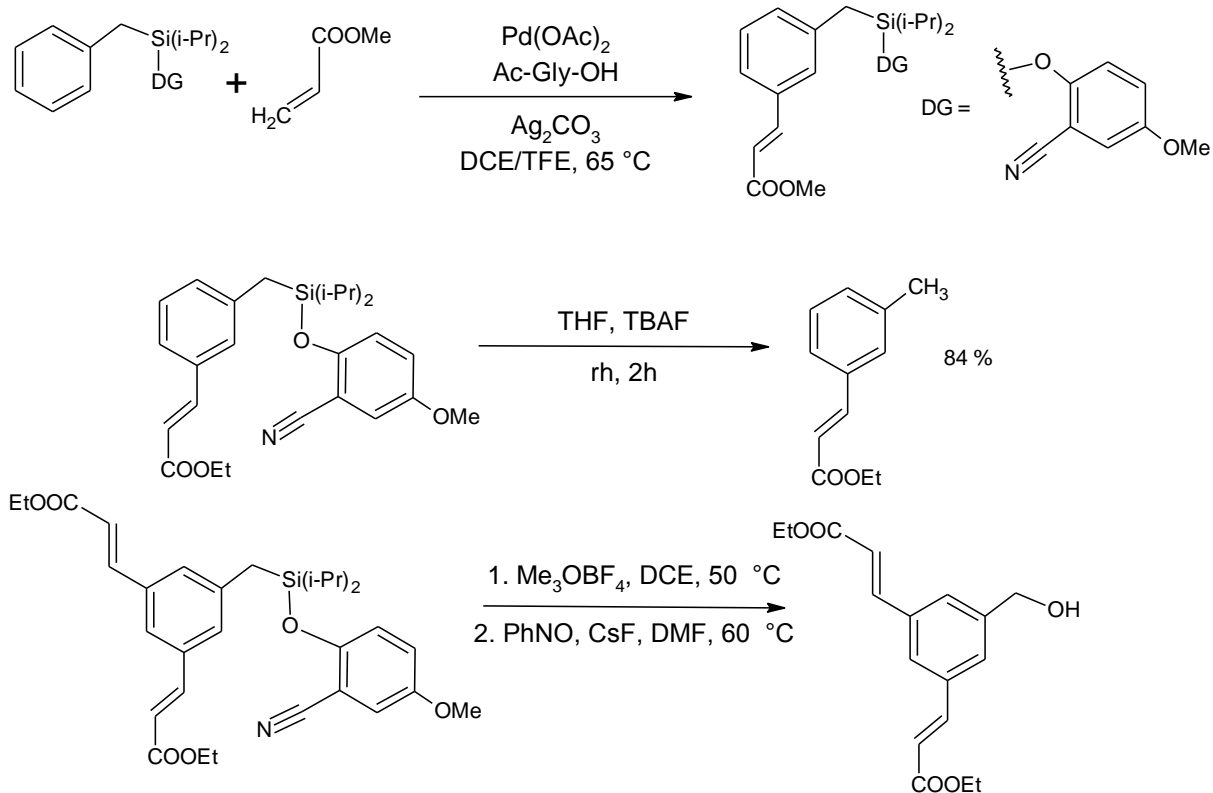


Schéma 17

Přechodnými kovy katalyzované meta– selektivní funkcionalizace derivátů kyseliny benzoové byly dlouhou dobu bezúspěšné. Ovšem to se podařilo v roce 2016 skupině profesora Li překonat díky zavedení 4-nitrobenzensulfonylové (nosyl) skupiny (*Schéma 18*).³⁴

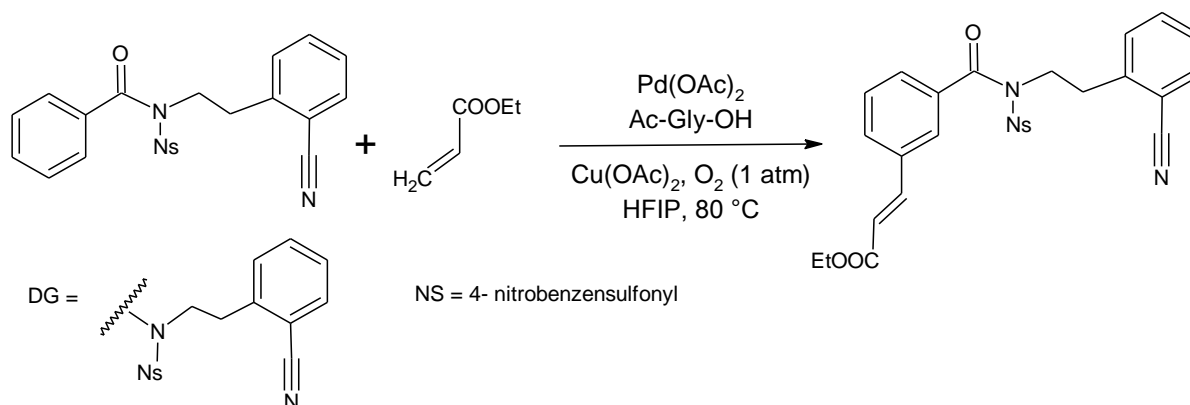


Schéma 18

Pro celou reakci využívající octan měďnatý a kyslík jako oxidant byl navržen následující katalytický cyklus (*Schéma 19*). Použitelnost této reakce byla demonstrována na syntéze derivátu aspirinu.³⁴

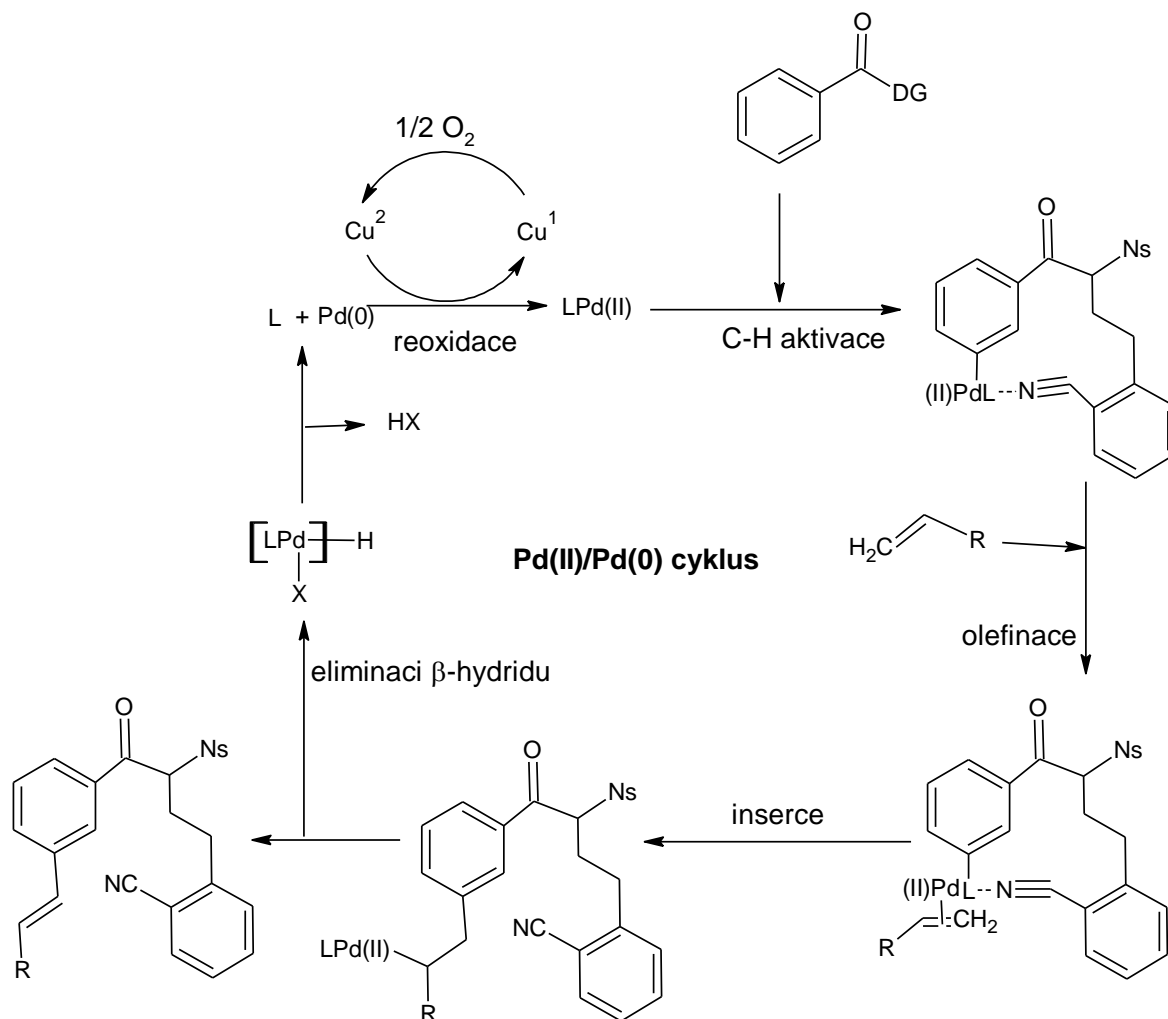


Schéma 19

1.2.3 Acetoxylace

Meta selektivní acetoxylace *N*-methylanilinů, a benzylaminů se podařila realizovat skupině profesora Yu v roce 2014. Využili katalýzu octanem palladnatým za použití Ac-Gly-OH jako ligandu a $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ jako acetoxylačního činidla ve směsi rozpouštědel HFIP/acetanhydrid (10:1) (Schéma 20).²⁶

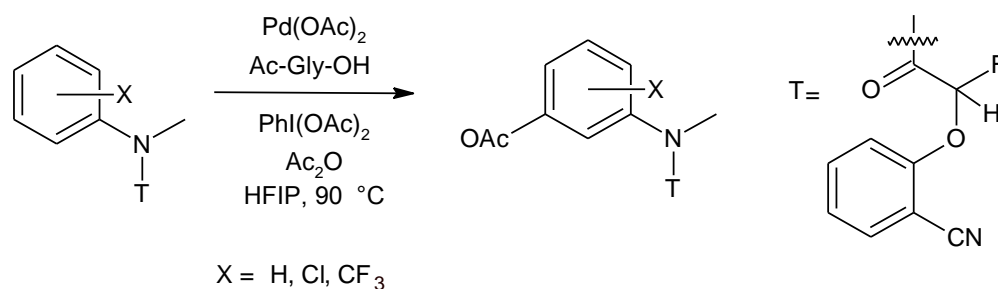


Schéma 20

V roce 2014 byl proveden pokus o *meta* selektivní acetoxylation indolinů katalyzovanou palladiem s použitím řídicí skupiny založené na sulfonylovém základu. Pro reakci byly použity 2 ekvivalenty $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Reakce je komplikována konkurenční reakcí na uhlíku C5 (Schéma 21).³⁵⁻³⁶

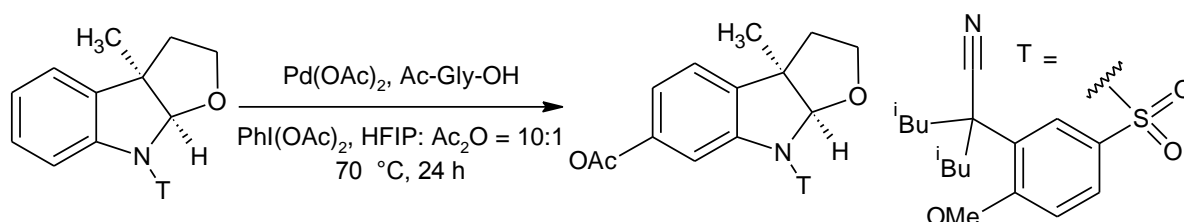


Schéma 21

Yu a spolupracovníci provedli acetoxylation velmi málo reaktivních substrátů odvozených od kyseliny benzoové pomocí nosylované řídicí skupiny (Schéma 22).³⁴

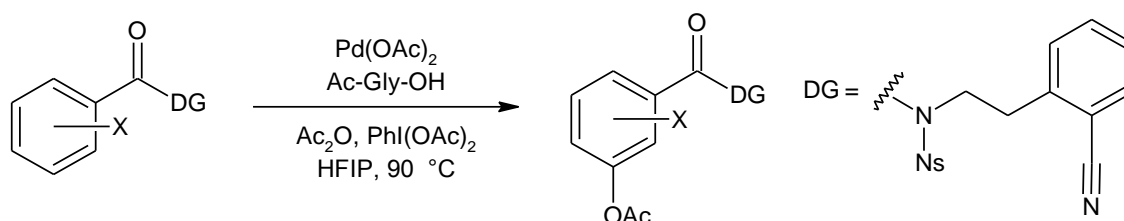


Schéma 22– X může být: Vodík, metan, fluor nebo chlór s metanem

Nedávno uvedl profesor Maiti acetoxylation pomocí $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, octanu palladnatého a Boc-Ala-OH jako ligandu (Schéma 23).³⁷

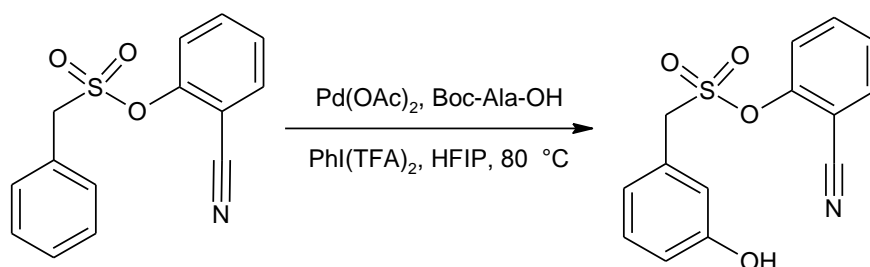


Schéma 23

1.2.4 Hydroxylace

Prvá jednostupňová *meta*-hydroxylační reakce byla provedena na počátku roku 2016 a to pomocí benzylsulfonylesteru. Jako hydroxylační činidlo sloužilo $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ společně s *N*-formylglycinem a katalyzátorem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ v HFIP (Schéma 24).³⁷

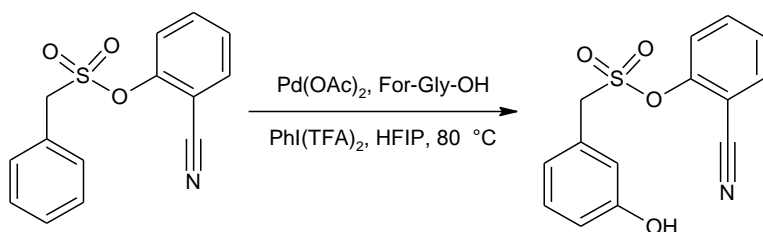


Schéma 24

1.2.5 Arylace

Profesor Yu v roce 2013 provedl palladiem katalyzovanou *meta* selektivní arylací využívající známe řídicí skupiny v kombinaci s organoboronovými reakčními partnery. Jako nejvhodnější kombinace reagentů se ukázala směs Pd(OAc)₂/Ac-Gly-OH/Ag₂CO₃/CsF/TBAPF₆ (Schéma 25 a Schéma 26).³⁸

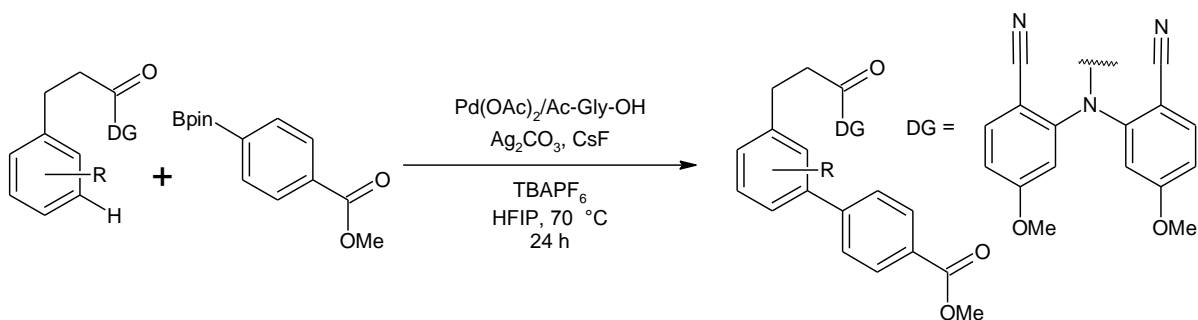


Schéma 25

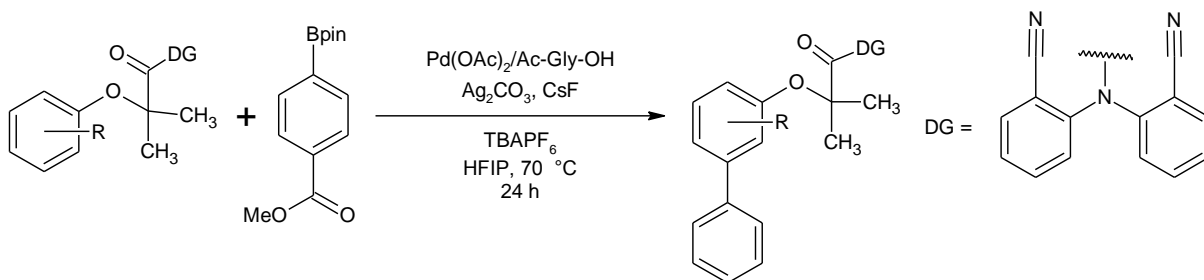


Schéma 26

V roce 2014 byla provedena přímá jednostupňová *meta* funkcionizace fenolů využívající jod areny jako reakční partnery dočasně zavedenou karboxylovou funkci jako snadno zaveditelnou s odstranitelnou řídicí skupinu (Schéma 27).³⁹

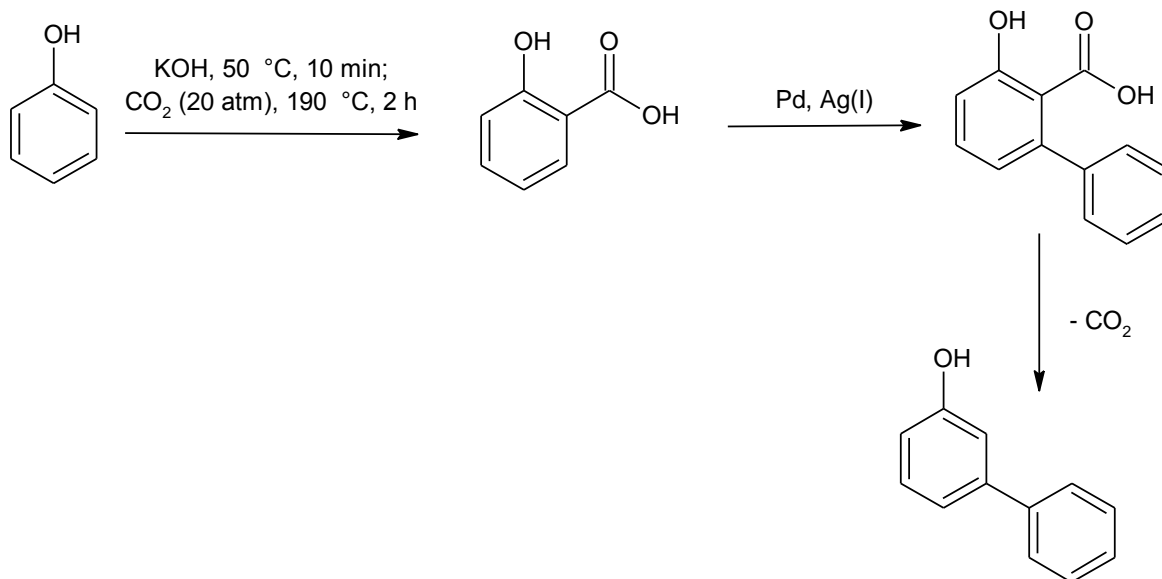


Schéma 27

Celý postup ze schématu 27 lze shrnout do jednokrokového postupu, který je zobrazen ve Schématu 28.³⁹

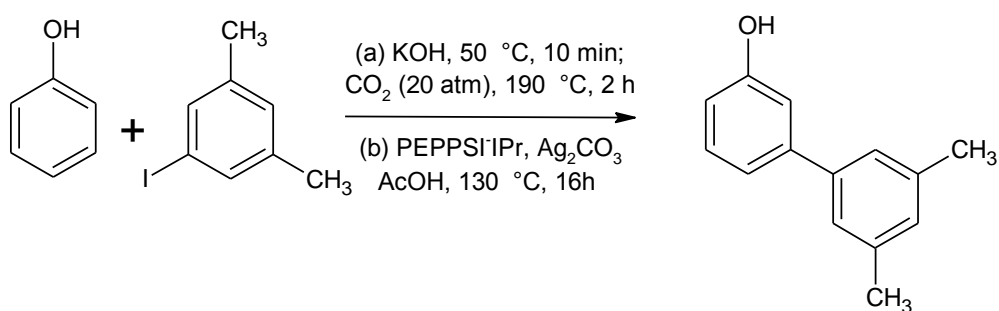


Schéma 28

Meta-arylátované indoliny jsou důležité prekurzory pro výrobu léčiv. Jejich selektivní meta-funkcionalizace bylo dosaženo pomocí pinakolátů fenyloboronových kyselin a kombinace činidel: octan palladnatý, Ac-Gly-OH (ligand), uhličitán stříbrný (oxidant), CsF a NBu₄PF₆ (aditiva) (Schéma 29).⁴⁰⁻⁴¹

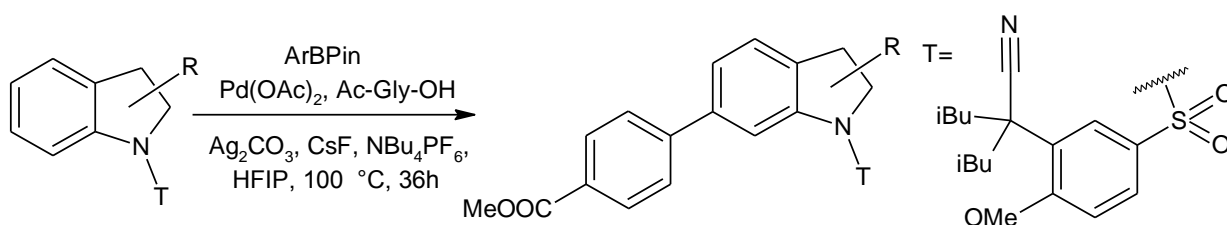


Schéma 29

Larrosa ukázal využití kyseliny salicylové jako účinného prekurzoru pro *meta*-arylace fenolů. Samotné fenoly jsou pro karboxylaci málo reaktivní, kdežto kyselina salicylová reaguje ochotněji (Schéma 30). Místo stříbrných solí Larrosa úspěšně použil tetramethylamonium chlorid, který je komerčně dostupnější.⁴²

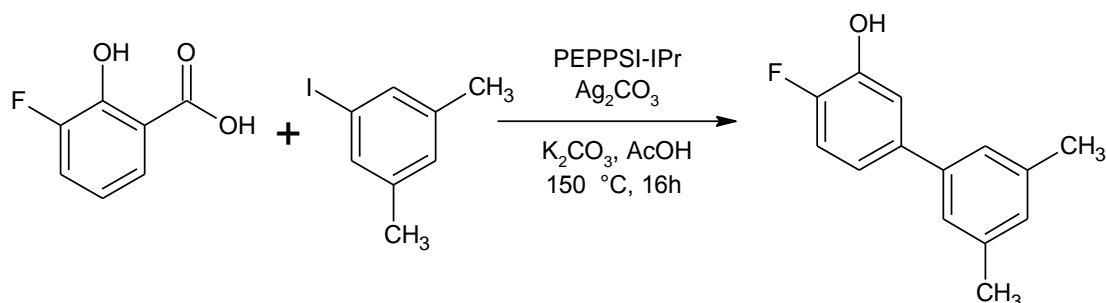


Schéma 30

V roce 2016 byla popsána *meta*-selektivní syntéza u salicaldehydů. Tato reakce umožňuje syntézu biarylů pomocí –CHO jako řídicí skupiny, která jde snadno navázat i odstranit. Stříbrná sůl usnadňuje oxidaci salicylaldehydu na kyselinu (Schéma 31).⁴³

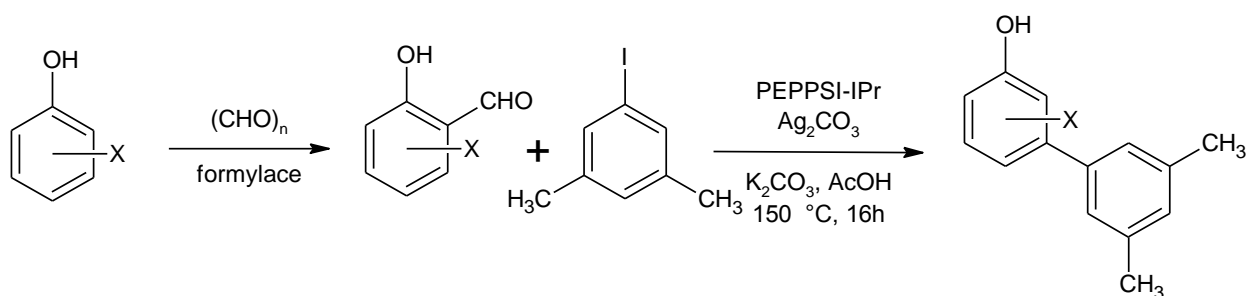


Schéma 31

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Příprava β -benzylesteru kyseliny *N*-acetyl-L-asparagové (A)

kyselina L-2-(acetylamino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutanová

Do 100 ml baňky bylo předloženo 0,65 g (3,1 mmol) L-2-amino-4-(benzyloxy)-4-oxobutanové kyseliny, smícháno s 0,7 ml (7,33 mmol) acetanhydridu a 0,7 ml (12,1 mmol) kyseliny octové. Směs byla za stálého míchání přivedena k varu a následně ochlazena přidávkem 20 ml vody. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno na odparce. Látka byla ochlazena a zkrystalizována ze směsi ethyl-acetát:petrolether v poměru 1:1. Výtěžek činí 0,14 g což je 18 %. Bod tání produktu byl stanoven na 145–150 °C.

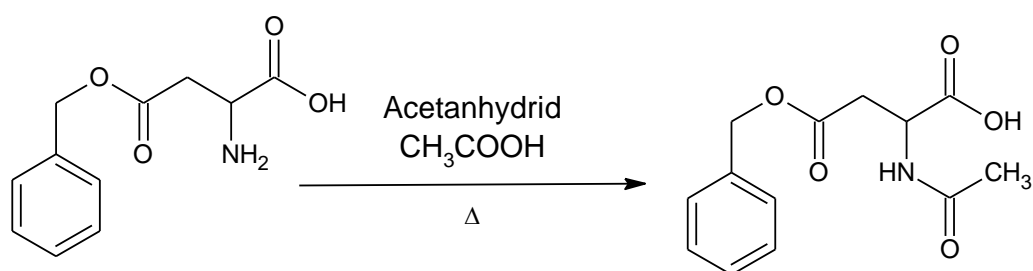


Schéma 32

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H, CH₃), 2,81 (m, 2H, CH₂), 4,67 (m, 1H, CH), 5,15 (s, 2H, OCH₂), 7,35-7,4 (m, 5H, ArH), 8,31 (d, 1H, NH), 12,8 (bs, 1H, COOH).

¹³C NMR - APT (100 MHz, CDCl₃) δ 22,96; 36, 68; 49,23; 66,36; 128,41; 128,97; 169,89; 170,68; 172,91

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3340, 1722, 1613, 1541, 1346, 1216, 1183, 1134, 952, 746, 700, 610, 577, 477

2.2 Příprava γ -benzylesteru kyseliny *N*-acetyl-L-glutamové (G)

kyselina L-2-(acetylamino)-5-(benzyloxy)-5-oxopentanová

Do 100 ml baňky bylo předloženo 0,65 g (2,9 mmol) L-2-amino-5-(benzyloxy)-5-oxopentanové kyseliny, smícháno s 0,7 ml (7,33 mmol) acetanhydridu a 0,7 ml (12,1 mmol) kyseliny octové. Směs byla za stálého míchání přivedena k varu a následně ochlazena přidávkem 20 ml vody. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno na odparce. Látka byla ochlazena zkrystalizována ze směsi ethyl-acetát:petrolether v poměru 1:1. Bylo získáno 0,12 g produktu což je 16 %. Bod tání produktu byl stanoven na 90–95 °C.

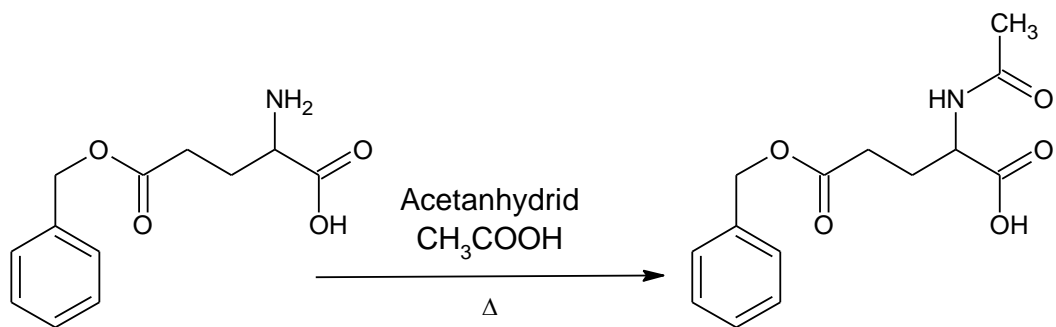


Schéma 33

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,02 (m, 4H, CH + CH_3), 2,24 (m, 1H, CH), 2,46 (m, 2H, CH_2), 4,56 (s, 1H, CH), 5,09 (d, 2H, CH_2), 6,94 (d, 1H, NH), 7,32 (m, 5H, ArH), 10,75 (bs, 1H, COOH).

$^{13}\text{C NMR - APT}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 22,82; 27,02; 30,63; 52,23; 66,85; 128,43; 128,79; 135,81; 172,1; 173,34; 174,3

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3355, 1715, 1611, 1540, 1253, 1241, 1194, 1167, 981, 696, 594

2.3 Experimenty s esterem kyseliny asparagové

Do 4 ml viálky bylo předloženo 50 mg (0,199 mmol) látky A, 110 mg (0,4 mmol) Ag_2CO_3 , 4,4 mg (0,02 mmol) octanu palladnatého, 0,7 ml HFIP a 42 μL (0,59 mmol) ethyl-akrylátu. Směs byla nechána do druhého dne za stálého míchání v topném hnízdě při 80 $^\circ\text{C}$. Následně bylo provedeno vykyselení pomocí HCl.

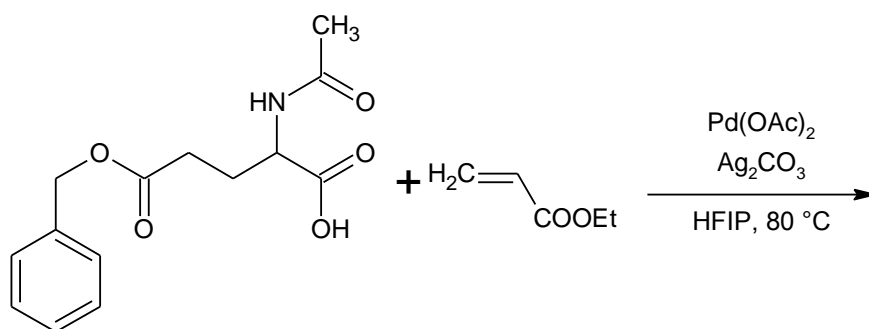


Schéma 34

Do 4 ml viálky bylo předloženo 50 mg (0,2 mmol) látky A, 4,22 mg (0,019 mmol) octanu palladnatého, 12 μ L (0,21 mmol) kyseliny octové, 38 mg (0,4 mmol) acetanhydridu, 50 mg *t*-butylperoxoacetátu, 46 mg (1,12 mmol) acetonitrilu, 1 ml (12,6 mmol) dichlorethanu. Směs byla nechána míchat do druhého dne při 80 °C.

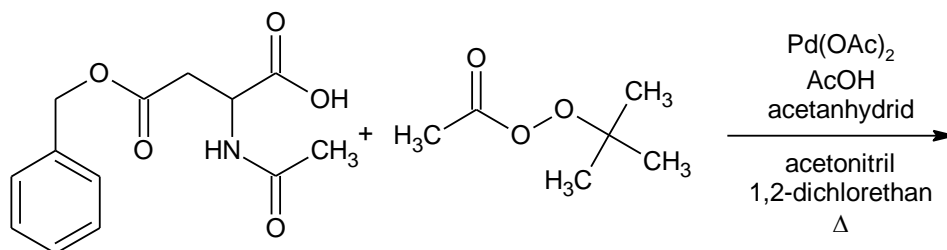


Schéma 35

Do 4 ml viálky bylo předloženo 50 mg (0,2 mmol) látky A, 4,2 mg (0,019 mmol) octanu palladnatého, 39 mg (0,38 mmol) acetanhydridu, 12 μ L (0,21 mmol) kyseliny octové, 85 μ L (1,1 mmol) dimethylformamidu, 0,5 ml (6,31 mmol) dichlorethanu a 100 μ L (0,63 mol) *t*-butylperoxoacetátu. Byla provedena flash chromatografie pomocí směsi ethyl-acetát:hexan 1:1. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno.

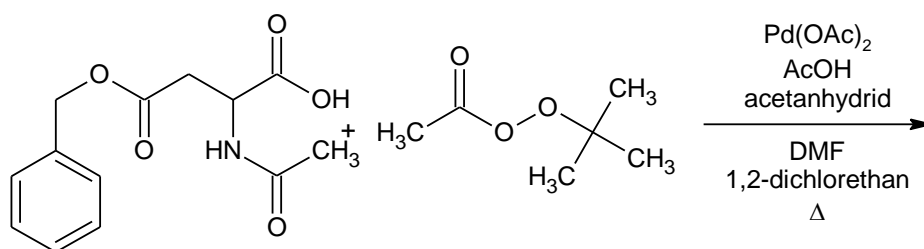


Schéma 36

Do 4 ml viálky bylo předloženo 4 mg (17,8 mmol) ocatnu palladnatého, 94 mg (0,563 mmol) octanu stříbrného, 0,5 ml (4,8 mmol) hexafluoropropanolu, 50 μ L (0,46 mmol) ethyl-akrylátu, 50 mg (0,2 mmol) látky A. Směs byla za stálého míchání přivedena k varu. Viálka byla nechána v topném hnízdě 24 hodin.

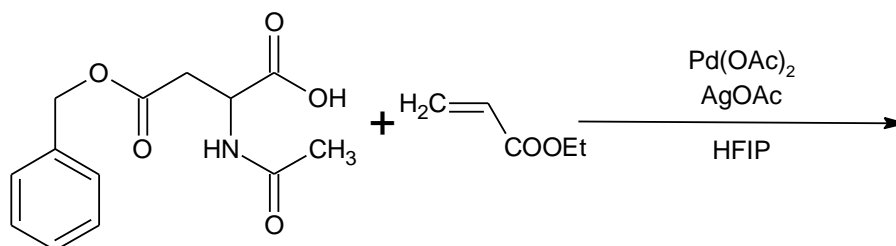


Schéma 37

Do 4 ml viálky bylo předloženo 17 mg (0,076 mmol) octanu palladnatého, 0,5 ml (4,76 mmol) hexafluoropropanolu, 20 mg (0,0796 mmol) látky A. Po třech dnech míchání za laboratorní teploty byla směs refluxována po dalších 24 hodin. Po ochlazení bylo přidáno 0,2 ml (2 mmol) ethyl-acetátu, 5 kapek HCl a byla provedena filtrace přes celit.

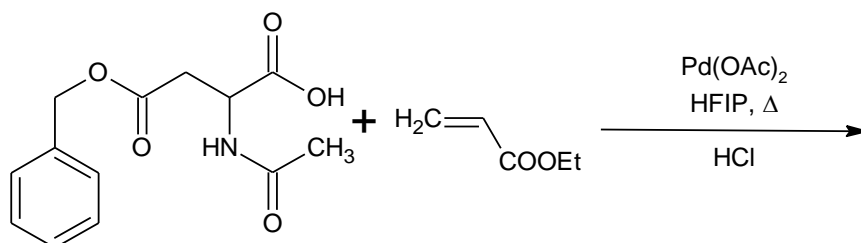


Schéma 38

Do 4 ml viálky bylo předloženo 30 mg (0,134 mmol) octanu palladnatého, 0,7 ml (66,6 mmol) hexafluoropropanolu, 30 mg (0,12 mmol) látky A. Po třech dnech míchání za laboratorní teploty byla směs refluxována po dalších 24 hodin. Po ochlazení bylo přidáno 0,2 ml (2 mmol) ethyl-acetátu, 5 kapek HCl a byla provedena filtrace přes celit.

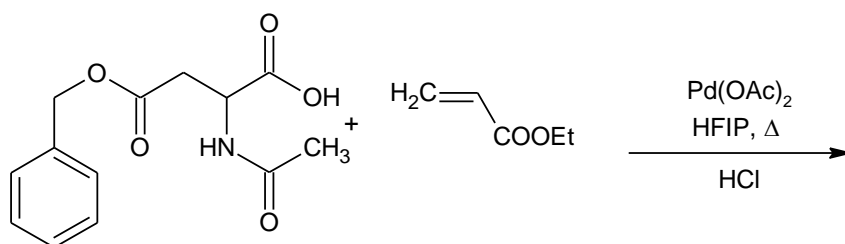


Schéma 39

2.4 Experimenty s esterem kyseliny glutamové

Do 4 ml viálky bylo předloženo 3 g (11,3 mmol) látky G, 30 ml vody. Následně zahřáto na 55 °C a mícháno v topném hnízdě 24 h. Dále bylo do směsi přidáno 3 ml (31,7 mmol) acetanhydridu, 2,5 g (30,1 mmol) octanu sodného a 6 ml vody. Celé pak bylo 3 minuty za stálého míchání chlazeno. Dále bylo přidáno 90 ml vody a směs byla extrahována ethyl-acetátem.

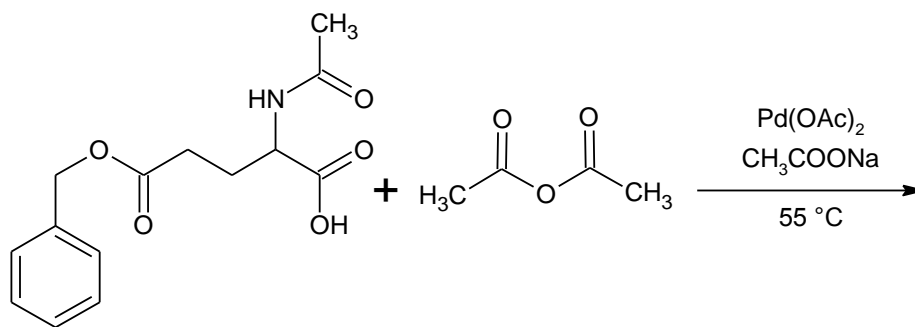


Schéma 40

Do 4 ml viálky bylo předloženo 8 mg (0,036 mmol) octanu palladnatého, 450 mg (3,3 mmol) fenylyodoniumacetátu, 1 ml (9,5 mmol) HFIP, 100 mg (0,38 mmol) látky G. Směs byla nechána 24 h v topném hnízdě při $100\text{ }^\circ\text{C}$.

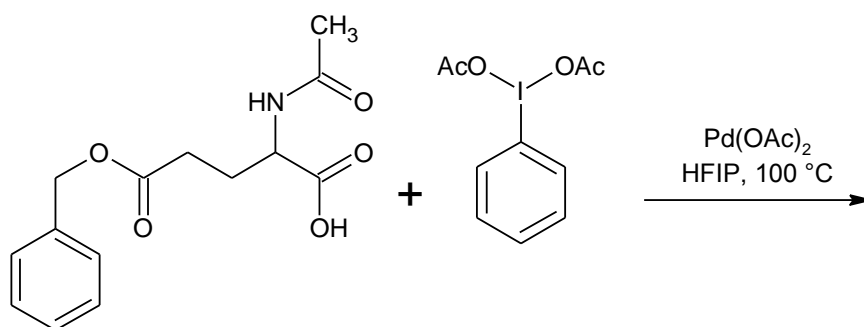


Schéma 41

Do 4 ml viálky bylo předloženo 100 mg (0,38 mmol) látky G, 8 mg (0,036 mmol) octanu palladnatého, 450 mg (3,3 mmol) fenylyodoniumacetátu a 1 ml (9,5 mmol) hexafluoropropanolu. Směs byla přivedena k varu a následně odpařena na odparce.

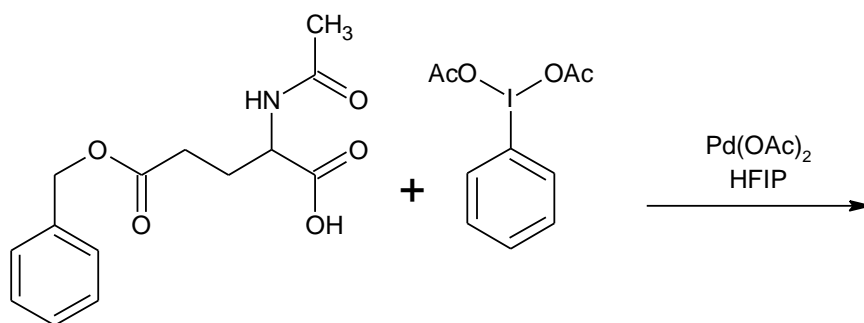


Schéma 42

Do 4 ml viálky bylo předloženo 4,2 mg (0,019 mmol) octanu palladnatého, 3,9 μL (0,041 mmol) acetanyhridu, 12 μL (0,21 mmol) kyseliny octové, 85 μL (1,098 mmol) DMF, 0,5 ml (6,32 mmol) dichlorethanu, 100 μL (0,63 mmol) *t*-butylperoxyacetátu a 45 mg (0,17 mmol) látky G. Směs byla nechána v topném hnízdě při stálé teplotě $60\text{ }^\circ\text{C}$ do dalšího týdne.

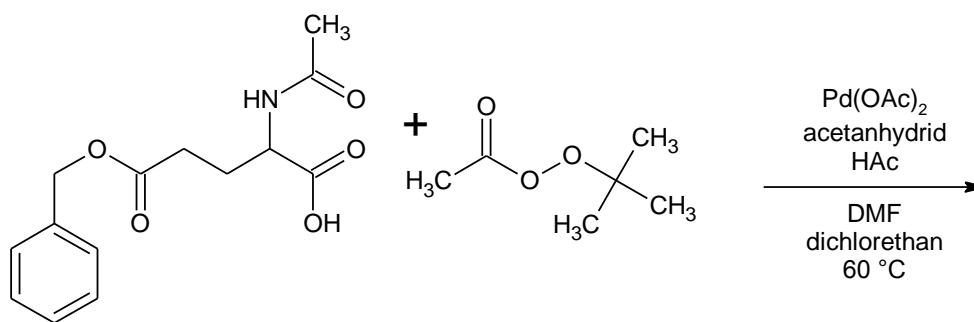


Schéma 43

Do 4 ml viálky bylo předloženo 48 mg (0,18 mmol) látky G, 4 mg (0,018 mmol) octanu palladnatého, 94 mg (0,566 mmol) octan stříbrný, 0,5 ml (4,76 mmol) hexafluoropropanolu a 50 μ L (0,455 mmol) ethyl-akrylátu. Byla provedena flash chromatografie. Následně byla směs smíchána s 1 g (9,44 mmol) Na₂CO₃ a vlita do děličky. Bylo přidáno 15 ml dichlormethanu a důkladně protřepáno. Vytřepaná vodní fázi byla odlita a organická vrácena zpátky do děličky. Třepání bylo opakováno 4 krát. Vodná fáze byla vykyselena.

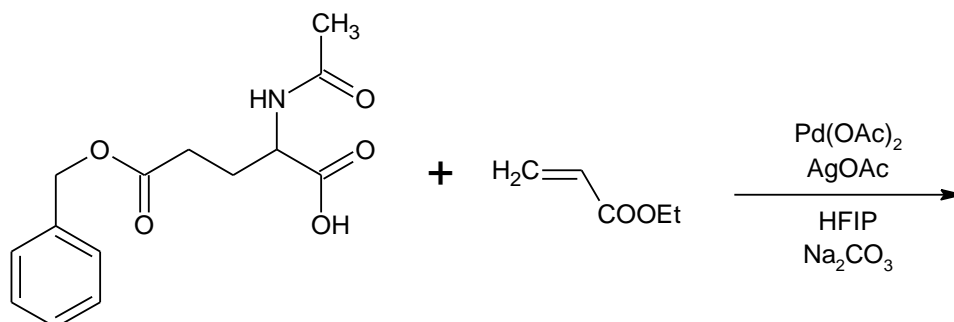


Schéma 44

Do 4 ml viálky bylo předloženo 10 mg (0,038 mmol) látky G, 10 mg (0,0445 mmol) octanu palladnatého, 0,5 ml (4,76 mmol) hexafluoropropanolu. Po třech dnech míchání za laboratorní teploty byla směs refluxována po dalších 24 hodin. Po ochlazení bylo přidáno 0,2 ml (2 mmol) ethyl-acetátu, 5 kapek HCl a byla provedena filtrace přes celit.

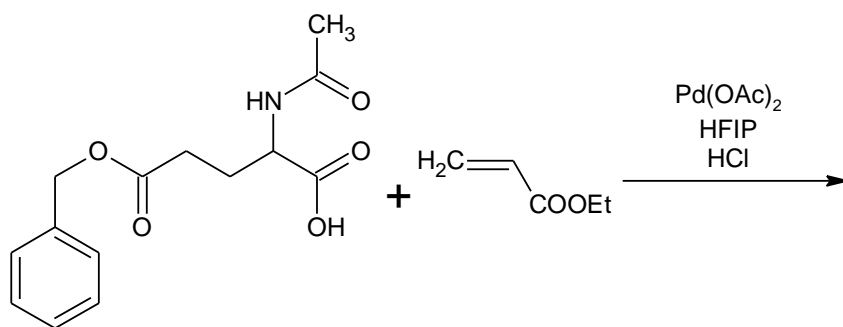


Schéma 45

Do 4 ml viálky bylo předloženo 10 mg (0,038 mmol) látky G, 10 mg (0,0445 mmol) octanu palladnatého, 0,5 ml (4,76 mmol) hexafluoropropanolu. Po třech dnech míchání za laboratorní teploty byla směs refluxována po dalších 24 hodin. Po ochlazení bylo přidáno 0,2 ml (2 mmol) ethyl-acetátu, 5 kapek HCl a byla provedena filtrace přes celit.

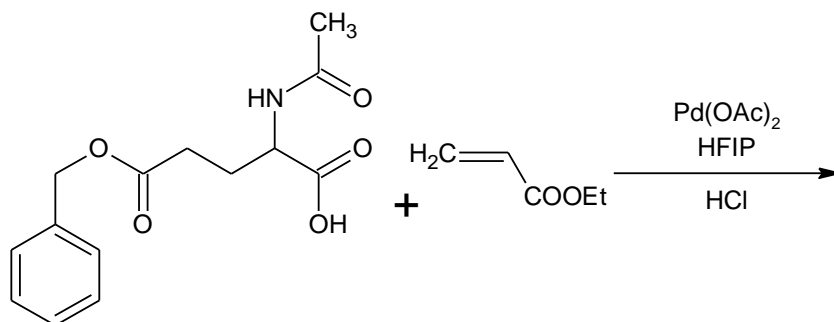
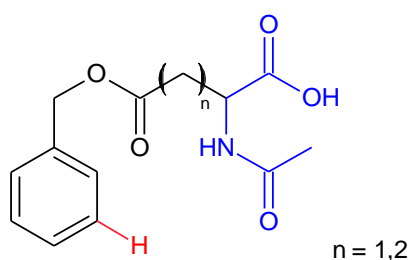


Schéma 46

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

Jak ukazuje rešeršní část práce, pro palladiem katalyzované *meta* selektivní funkcionalizace molekul jsou nutné dva předpoklady. Zaprvé, vhodná vzdálenost řídicí skupiny od aktivované C–H vazby. Zadruhé, přítomnost mono chráněných aminokyselin (MPAA) v reakční směsi. Cílem mé práce bylo připravit substráty kombinující oba přístupy, kdy by MPAA sloužila přímo jako řídicí skupina pro *meta* selektivní C–H funkcionalizaci. Jako modelové substráty jsem zvolila *N*-acetylované benzylestery kyselin asparagové a glutamové (Obrázek 4)



Obrázek 4. Cílové substráty pro *meta* selektivní C–H aktivaci. Červeně je značená C–H vazba, která by měla podléhat aktivaci, modře pak MPAA část molekuly.

Výchozí substráty jsem připravila z komerčně dostupných benzylesterů kyselin asparagové a glutamové jejich acetylací acetanhydridem. Reakce v obou případech poskytla výtěžky okolo 20 %.

V další části práce jsem se pokusila oba substráty *meta* selektivně funkcionalizovat pomocí známých reakčních činidel a podmínek. V případě benzylesteru kyseliny asparagové jsem se pokoušela od olefinaci pomocí ethyl-akrylátu v HFIP s využitím octanu či uhličitanu stříbrného jako oxidovadla. A dále pak o acetoxylation pomocí *t*-butylhydroperoxidu v kombinaci s kyselinou octovou, acetanhydridem, 1,2-dichlorethanem a *N,N*-dimethylformamidem (DMF) či acetonitrilem (AN) (Schéma 47). Reakční směsi byly analyzovány pomocí ^1H NMR, ESI-MS a LC-MS ale v žádném z experimentů nebyly prokázány stopy očekávaných produktů.

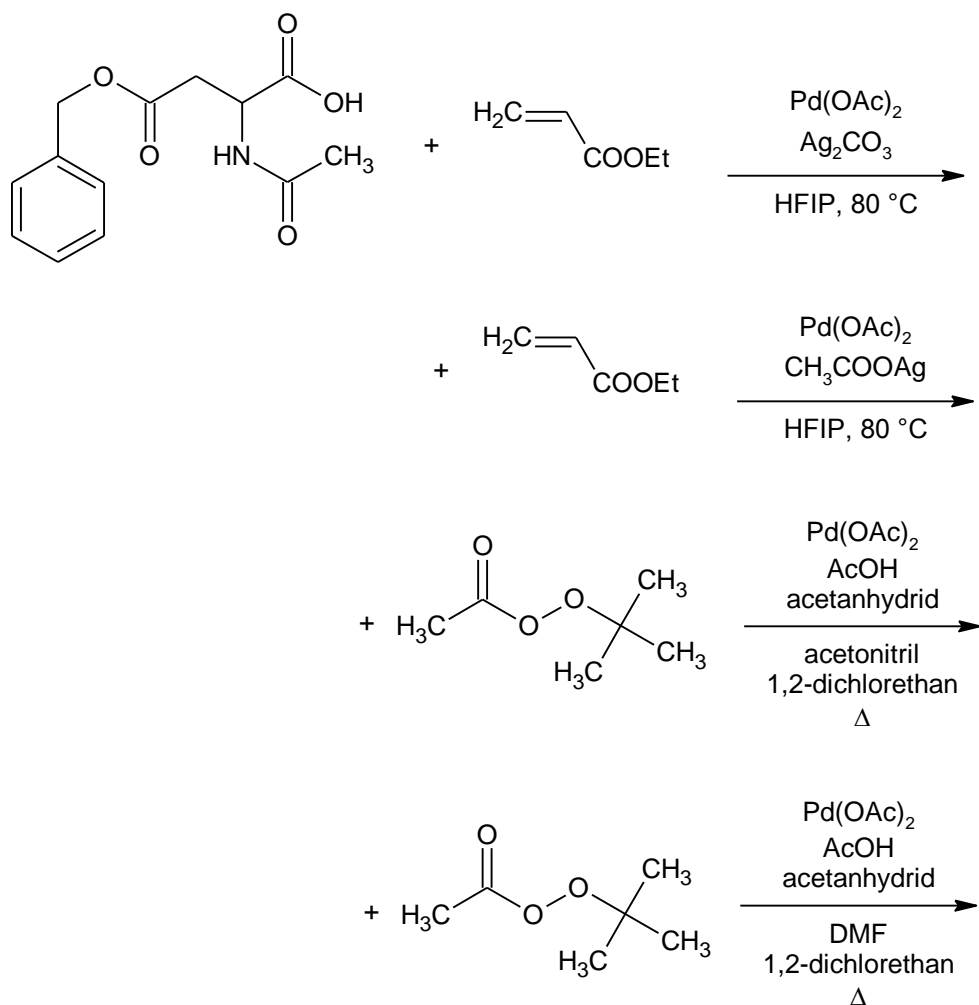


Schéma 47

V případě benzylesteru kyseliny glutamové jsem se pokoušela o olefinaci v přítomnosti octanu stříbrného, acetoxylace pomocí *t*-butylhydroperoxidu či fenyl idonium diacetátu (Schéma 48). I v těchto případech se mi nepodařilo zjistit stopy požadovaných produktů.

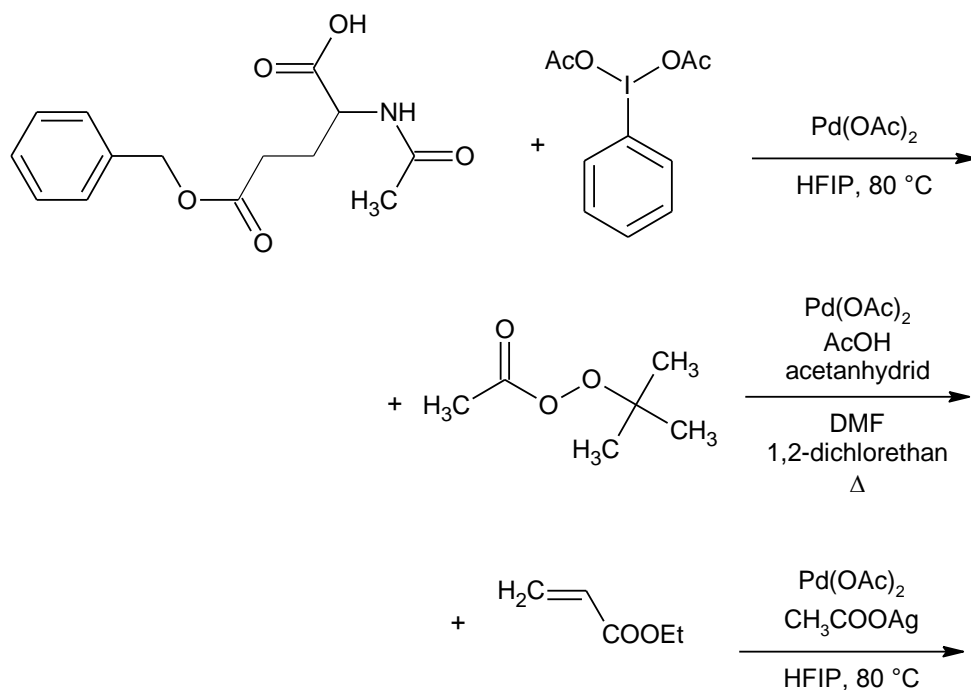
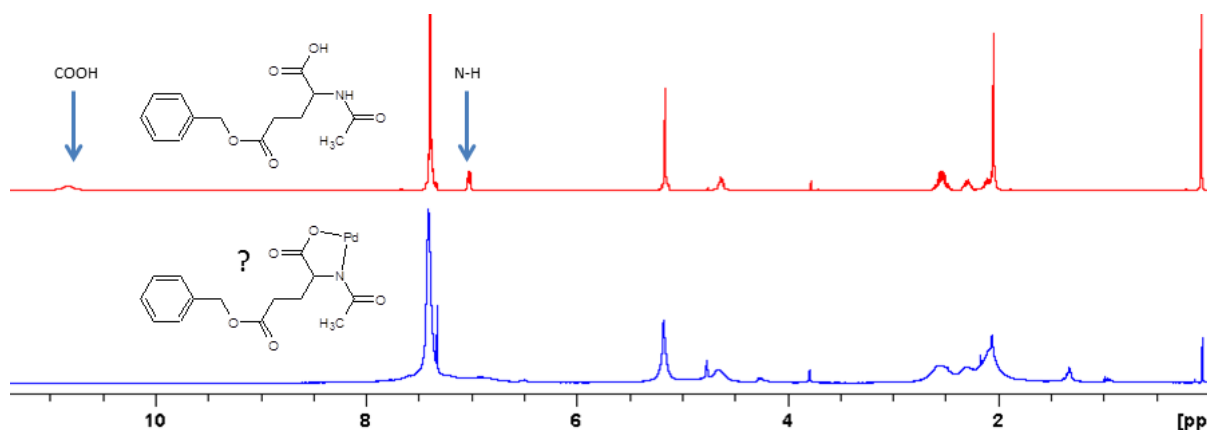


Schéma 48

Vzhledem k neúspěšným pokusům o C–H funkcionalizace jsem se pokusila prověřit, zda probíhá první krok reakce, tedy C–H aktivace. Nechala jsem tedy reagovat ekvimolární množství substrátů a octanu palladnatého v HFIP. Nejprve tři dny za laboratorní teploty, kdy nedošlo k pozorované změně. Jednodenní záhřev na 80 °C vedl k ztmavnutí roztoku. Analýza pomocí NMR (Obr.5) ukazuje značné rozšíření signálů a dále též k absenci signálů vodíků N–H a COOH, což by molo naznačovat přítomnost komplexu s atomem palladia v aminokyselinové části molekuly, ovšem vzniklé komplexy se mi nepodařilo izolovat v čisté formě.



Obrázek 5

4 ZÁVĚR

Vypracovala jsem literární rešerši týkající se mechanismu kovů katalyzujících regioselektivní C–H aktivaci a funkcionalizaci aromátů. Dále jsem provedla rešerši týkající se vlivu *N*-chráněných aminokyselin na reaktivitu a regioselektivitu těchto reakcí.

Připravila jsem *N*-acetylované benzylestery kyselin asparagové a glutamové. Tyto látky jsem otestovala při pokusech o *meta*-selektivní olefinace, arylace a acetoxylace. Bohužel však bezúspěšně. Vysvětlením jejich nereaktivity by mohla být přednostní a příliš silná koordinace palladia mezi amidický dusík a volnou karboxylovou skupinu či špatná vzdálenost koordinovaného atomu palladia od očekávaného reakčního centra.

5 POUŽITÁ LITERATURA

- (1) Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu and Y. Zhang, *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 1107–1295.
- (2) J. Váňa, T. Terencio, V. Petrović, O. Tischler, Z. Novák, J. Roithová, *Organometallics*, **2017**, 36, 2072–2080.
- (3) K. M. Engle California: *Pure Appl. Chem.*, **2016**, 88(1-2), 11-17.
- (4) A. D. Ryabov, I. K. Sakodinskaya, A. K. Yatsimirsky, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629–2638.
- (5) A. J. Canty, G. van Koten, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 406–413.
- (6) V. I. Sokolov, L. L. Troitskaya, O. A. Reutov, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 182, 537–546.
- (7) D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. J. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13754–13755.
- (8) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166–7169.
- (9) K. M. Engle, N. Dastbaravardeh, P. S. Thuy-Boun, D.-H. Wang, A. C. Sather, J.-Q. Yu, *Org. Synth.* **2015**, 92, 58–75.
- (10) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676–17677.
- (11) R. Navarro, J. Garcia, E. P. Urriolabeitia, C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 490, 35–43.
- (12) E. Ambach, *W. Beck. Chem. Ber.*, **1985**, 118, 2722–2737.
- (13) M. E. Gunay, C., *J. Richards, Organometallics*, **2009**, 28, 5833-5836.
- (14) N. Dendele, F. Bisaro, A.-C. Gaumont, S. Perrio, C. J. Richards, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1991-1993.
- (15) J. Váňa, J. Hanusek, M. Sedlák, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 1378-1382.
- (16) Y. Kuninobu, H. Ida, M. Nishi, M. Kanai, *Nat. Chem.*, **2015**, 7, 712–717.
- (17) N. Hofmann, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 5877–5884.
- (18) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science*, **2009**, 323, 1593–1597.
- (19) O. Saidi, J. Marafie, A. E. W. Ledger, P. M. Liu, M. F. Mahon, G. Kociok-Köhn, M. K. Whittlesey, C. G. Frost, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 19298–19301.
- (20) S. Bag, D. Maiti, *Synthesis*, **2016**, 48, 804–815.
- (21) A. Dey, S. Agasti, D. Maiti, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 1-14.
- (22) J. Luo, S. Preciado, O. S. Araromi, I. Larrosa, *Chem. Asian J.*, **2016**, 11, 347–350.
- (23) D. Leow, G. Li, T. S. Mei, J. Q. Yu, *Nature*, **2012**, 486, 518-522.
- (24) H. X. Dai, G. Li, X. G. Zhang, A. F. Stepan, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 7567-7571.
- (25) S. Lee, H. Lee, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 18778-18781.
- (26) R.-Y. Tang, G. Li, J.-Q. Yu, *Nature*, 2014, 507, 215–220.

- (27) G. Yang, P. Lindovska, D. Zhu, J. Kim, P. Wang, R. Y. Tang, M. Movassaghi, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 10807–10813.
- (28) M. Bera, A. Modak, T. Patra, A. Maji, D. Maiti, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 5760–5763.
- (29) Y.-F. Yang, G.-J. Cheng, P. Liu, D. Leow, T.-Y. Sun, P. Chen, X. Zhang, J.-Q. Yu, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 344–355.
- (30) Y. Deng and J. Q. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, 54, 888–891.
- (31) S. Li, H. Ji, L. Cai, G. Li, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 5595–5600.
- (32) L. Chu, M. Shang, K. Tanaka, Q. Chen, N. Pissarnitski, E. Streckfuss and J.-Q. Yu, *ACS Cent. Sci.*, **2015**, 1, 394–399.
- (33) T. Patra, R. Watile, S. Agasti, T. Naveen, D. Maiti, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 2027–2030.
- (34) S. Li, L. Cai, H. Ji, L. Yang, G. Li, *Nat. Commun.*, **2016**, 7, 10443–10443.
- (35) H. Ishikawa, G. I. Elliott, J. Velcicky, Y. Choi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 10596–10612.
- (36) A.-M. Morfaux, P. Mouton, G. Massiot, L. Le Men- Olivier, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 3345–3349.
- (37) A. Maji, B. Bhaskararao, S. Singha, R. B. Sunoj, D. Maiti, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 3147–3153.
- (38) L. Wan, N. Dastbaravardeh, G. Li, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 18056–18059.
- (39) J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 4109–4112.
- (40) R. Torrenegra, J. A. P. Pedrozo, H. Achenbach, P. Bauereiß, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 1843–1848.
- (41) B. Proksa, D. Uhrín, E. Grossmann, Z. Votick, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5413–5416.
- (42) J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 3127–3130.
- (43) J. Luo, S. Preciado, S. O. Araromi and I. Larrosa, *Chem. – Asian J.*, **2016**, 11, 347–350.

