

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

**Moderní způsoby zavádění deuteria do
organických sloučenin**

Pavλίna Perglová

Bakalářská práce

2023

University of Pardubice
Faculty of chemical technology

**Modern approaches towards deuteration of
organic compounds**

Pavλίna Perglová

Bachelor thesis

2023

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Pavína Perglová**
Osobní číslo: **C20121**
Studijní program: **B0531A130025 Chemie**
Téma práce: **Moderní způsoby zavádění deuteria do organických sloučenin**
Téma práce anglicky: **Modern approaches towards deuteration of organic compounds**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši možností zavedení deuteria do organických sloučenin.
2. S využitím DPZ katalyzátoru se pokuste o deuteraci dvou vybraných substrátů.
3. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 35 stran**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie
Konzultant bakalářské práce: **Ing. Zuzana Burešová, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie
Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně 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.....

Pavλίna Perglová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla především poděkovat Ing. Zuzaně Burešové, Ph.D. za odborné vedení a pomoc při tvorbě této bakalářské práce. Také za odborné vedení a cenné rady patří mé dík prof. Ing. Filipu Burešovi, Ph.D. Dále pak děkuji kolegům a přátelům z Oddělení organických materiálů, Ústavu organické chemie a technologie Univerzity Pardubice za všestrannou pomoc a přátelské prostředí. Děkuji Grantové agentuře České republiky (22-14988S) za finanční podporu výzkumu uvedeného v této práci. A v neposlední řadě děkuji své rodině a přátelům za podporu během celého studia.

ANOTACE

Byla provedena literární rešerše mapující moderní způsoby zavádění deuteria do organických sloučenin. Deuterium představuje stabilní a neradioaktivní izotop vodíku vhodný ke značení organických sloučenin využitelných např. ve farmaceutickém průmyslu. V rámci této bakalářské práce byly procesy deuterace rozděleny do dvou skupin podle způsobu katalýzy – na obecné a fotochemické způsoby zavádění deuteria. Obecné způsoby umožňují zavedení deuteria pomocí plynného D₂ nebo deuteridů kovů nebo přímou výměnu izotopu vodíku katalyzovanou acidobazicky, elektrochemicky nebo přechodnými kovy. Druhým diskutovaným způsobem jsou světlem iniciované fotochemické reakce, které představují novou metodu pro izotopové značení sloučenin. Jedná se o využití energie viditelného světla a redoxních vlastností fotoredoxního katalyzátoru, které umožňují inkorporaci deuteria do chemické sloučeniny za mírných reakčních podmínek. Cílem experimentální části byla syntéza dvou až tří izotopově značených substrátů zprostředkovaná fotoredoxním katalyzátorem - dikyanpyrazinem (DPZ). Jako substráty byly vybrány tři terciární aminy, jejichž deuterace byla optimalizována, a rovněž byly provedeny slepé pokusy, z nichž byly vyvozeny základní mechanistické aspekty. Struktura všech deuterovaných produktů a jejich čistota byly charakterizovány dostupnými analytickými metodami, jako jsou TLC, index lomu, NMR a HR-MALDI-MS spektra.

KLÍČOVÁ SLOVA

Deuterace, fotoredoxní katalýza, aminy, katalyzátor, dikyanpyrazin.

ANNOTATION

A literature search focusing on modern methods suitable to introduce deuterium into organic compounds has been carried out. Deuterium represents stable and non-radioactive isotope of hydrogen well-suited for labeling of organic compounds, pharmaceutical ones in particular. Based on the catalytic process, the deuterations were organized into two groups: (i) general and (ii) photochemical methods. The general methods allow D-introduction using gaseous D₂ and metal deuterides or a direct isotope exchange with the aid of acid-base, electrochemical or transition metal catalysis. Light-initiated photochemical reactions represent novel approach towards isotope labeling of organic substances. These transformations utilize energy of the visible light and a photoredox catalyst and enable D-introduction under mild reaction conditions. The main aim of the experimental part was focused on the synthesis of two/three isotopically labeled substrates mediated by dicyanopyrazine (DPZ) photoredox catalyst. Three tertiary amines were chosen as substrates and their deuteration was optimized. Performed blank experiments allowed to elucidate fundamental mechanistic aspects. Structure of target deuterated products and their purity were determined by available analytical methods such as TLC, refractive index, NMR and HR-MALDI-MS spectra.

KEYWORDS

Deuteration, photoredox catalysis, amines, catalyst, dicyanopyrazine.

OBSAH

| | |
|---|----|
| ÚVOD | 13 |
| 1. TERORETICKÁ ČÁST | 14 |
| 1.1. Význam zavádění deuteria | 14 |
| 1.2. Obecné způsoby zavádění deuteria | 15 |
| 1.2.1. Reakce katalyzované přechodnými kovy | 15 |
| 1.2.2. Elektrochemické zavádění deuteria | 20 |
| 1.2.3. Reakce katalyzované kyselinou/bází | 21 |
| 1.3. Fotochemické způsoby zavádění deuteria..... | 22 |
| 1.3.1. Fotokatalytická deuterace X-H vazeb..... | 22 |
| 1.3.2. Fotokatalytická deuterace C=C vazeb | 25 |
| 1.3.3. Fotokatalytické redukční deuterace jiných vazeb..... | 26 |
| 1.3.4. Fotokatalytická deuterace vazeb C-halogen | 28 |
| 2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 31 |
| 2.1. Obecné metody..... | 31 |
| 2.2. Obecná metoda deuterace | 32 |
| 2.2.1. d_3 -Difenylmethylamin | 32 |
| 2.2.2. d_6 - <i>N,N</i> -Dimethylanilin..... | 32 |
| 2.2.3. d_4 - <i>N</i> -Fenylpiperidin | 33 |
| 3. VÝSLEDKY A DISKUZE..... | 34 |
| 3.1. Fotoredoxní deuterace | 34 |
| 3.2. Strukturní analýza | 38 |
| 4. ZÁVĚR | 42 |
| 5. LITERATURA | 43 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| 6. PŘÍLOHY | 47 |
| ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI | 50 |

CÍLE PRÁCE

- Vypracovat literární řešení zaměřenou na možnosti zavádění deuteria do organických sloučenin.
- S využitím DPZ katalyzátoru zavést deuterium do dvou vybraných substrátů.

SEZNAM ZKRATEK

| | |
|----------------------|---|
| AgOTf | Trifluormethansulfonát stříbrný |
| Cbz | Karbobenzyloxy |
| cP | Dynamická viskozita (centipoise) |
| DCE | 1,2-Dichlorethan |
| DCM | Dichlormethan |
| DIOX | 1,4-Dioxan |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DTBP | Di- <i>tert</i> -butylperoxid |
| Et ₂ O | Diethylether |
| EtOAc | Ethylacetát |
| HEX | Hexan |
| HIE | Výměna izotopů vodíku |
| MTBE | Methyl <i>tert</i> -butyl ether |
| NMP | <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon |
| Ph ₃ P | Trifenylfosfin |
| Ph ₂ POEt | Ethyl(difenyl)fosfin oxid |
| R-B LED | Royal Blue LED |
| TBADT | Tetrabutylamonium decawolfram |
| TIPSiSH | Triisopropylsilanthiol |
| <i>t</i> -BuOK | <i>Tert</i> -Butyl oxid draselný |
| TfOH | Trifluormethansulfonová kyselina |
| USFDA | Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (U.S. Food and Drug Administration) |
| 2-MeTHF | 2-Methyltetrahydrofuran |

ÚVOD

Deuterium bylo původně objeveno jako přírodní izotop v H_2O , která přirozeně obsahuje 0,015 % D_2O .^[1] Deuterium je izotop vodíku, jehož jádro obsahuje jeden proton a jeden neutron. Má odlišnou atomovou hmotnost než běžný atom vodíku, tedy atomová hmotnost deuteria činí 2,014 Da.^[2] Na rozdíl od třetího izotopu vodíku, radioaktivního tritia, je deuterium za normálních podmínek stabilní a lze se s ním zacházet bez speciálních povolení. Díky tomu se velmi často používá ke značení organických a biologických sloučenin a ke zkoumání mechanismů jejich účinku.^[3] Použití D_2O jako moderátoru v jaderných reaktorech bylo průmyslovým impulsem pro jeho výrobu ve velkém měřítku.^[4]

Deuterium se získává především ve formě těžké vody. Srovnání fyzikálních vlastností vody a těžké vody je ukázáno v *Tabulce 1*. Bod varu D_2O je o 1,7 °C vyšší než bodu varu vody lehké a rovněž viskozita a hustota jsou vyšší. Přestože je rozdíl v bodech varu nízký, lze opakovanými destilačními procesy obě vody od sebe oddělit.^[4]

Tabulka 1. Vybrané fyzikální vlastnosti těžké a lehké vody^[4]

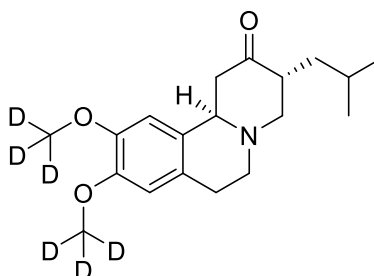
| | D_2O | H_2O |
|--|----------------------|----------------------|
| Bod tání (°C) | 3,82 | 0 |
| Bod varu (°C) | 101,72 | 100,0 |
| Hustota (20 °C, g/cm ³) | 1,1056 | 0,9982 |
| Teplota, kdy je hustota maximální (°C) | 11,6 | 4,0 |
| Viskozita (20 °C, cP) | 1,25 | 1,005 |
| Povrchové napětí (25 °C, dyn·cm) | 71,93 | 71,97 |
| Měrné skupenské teplo tání (kJ/kg) | 352 | 334 |
| Měrné skupenské teplo varu (kJ/kg) | 2 525 | 2 444 |

Izotopovým značením deuteriem se zabývá i tato bakalářská práce ve smyslu fotoredoxního způsobu zavádění deuteria do organických molekul. Fotoredoxní katalýza představuje moderní způsob provedení organických transformací s využitím viditelného světla a fotoredoxního katalyzátoru. Hlavním cílem této práce je zavést atom deuteria do dvou vybraných organických molekul s využitím známého fotoredoxního katalyzátoru - 5,6-bis(5-methoxythiofen-2-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (DPZ).

1. TERORETICKÁ ČÁST

1.1. Význam zavádění deuteria

Deuterované molekuly se hojně využívají ve farmaceutickém průmyslu k různým účelům. Oproti protiu obsahuje deuterium ve svém jádře jeden neutron navíc, což zvedá jeho hmotnost přibližně dvakrát, a lze tak očekávat různé fyzikálně-chemické vlastnosti obou izotopů. S rostoucí hmotností vzrůstá disociační energie vazby a vazba uhlík-deuterium je tak desetkrát silnější než vazba uhlík-protium.^[4] V typických studiích mechanismu účinku značených léčiv se zkoumají farmaka bez i s izotopem D v určitém místě molekuly. Pokud je kinetika obou reakcí rozdílná, lze snadno odvodit, že se dané místo účastní chemické reakce. Výzkum a vývoj těžkým-vodíkem značených léků probíhá již přibližně 50 let a stále pokračuje. Toto odvětví se stalo velmi lukrativním nejen z finančního hlediska, ale také díky vidině zlepšení toxikologických vlastností již známých léčiv. Nahrazení vodíku deuteriem v určitých částech molekuly léčiva vede k vyšší odolnosti dané látky oproti metabolické degradaci, a tím pádem k prodloužení aktivity. V roce 2017 bylo USFDA schváleno první deuterované léčivo Austedo (deutetrabenazin) - využívané k léčbě Huntingtonovi nemoci (*Obrázek 1*).^[5]



Obrázek 1. Struktura deutetrabemazinu (Austedo)

Obecně má C–D vazba vyšší schopnost odolávat oxidativním procesům, které jsou v organismu katalyzovány například cytochromem P450, přičemž deuteriem značená molekula si jinak zachovává své původní vlastnosti.^[6] Deuterace se v konečném důsledku projeví na účinnosti daného léku a jeho dávkovacím režimu.^[7] Pokud bude jeho metabolismus zpomalen a lék bude účinkovat na místě, kde je potřeba, dávky lze snížit a čas mezi nimi prodloužit. Organismus tak přijímá méně cizorodých látek a potýká se s nižší koncentrací metabolitů, které mohou být někdy i toxické, a léčivo vykazuje lepší snášenlivost a větší bezpečnost.^[8]

Deuterium má vliv i na stabilitu konfigurace chirálních sloučenin s asymetrickým uhlíkem (*R* a *S* enantiomery), který podléhá racemizaci méně ochotně. Obě enantiomerní formy léčiva mohou vykazovat odlišné biologické vlastnosti, kdy jeden enantiomer může být

zodpovědný za terapeutický účinek, přičemž druhý může být neaktivní, nebo dokonce toxický.^[9] Deuterium se využívá především u léčiv, kde je na chirálním uhlíku navázán kyselý vodík, který lze vyměnit, a léčivo tak racemizuje (poměr *R:S* 1:1). Záměnou H→D lze léčivo stabilizovat v jedné z konfigurací.^[9]

Principiálně představuje H→D substituce nejmenší možnou strukturní změnu provedenou v dané molekule a její využití je zvláště užitečné pro strukturní polohy citlivé na změnu sterického bránění nebo elektronických vlastností. Zavádění neradioaktivního izotopu vodíku již našlo uplatnění nejen ve farmaceutickém průmyslu, nýbrž i v kosmochemii nebo v jaderných reaktorech. Nejčastější/moderní způsoby zavádění deuteria do organických sloučenin budou diskutovány v rámci této práce.

1.2. Obecné způsoby zavádění deuteria

Deuterované sloučeniny lze připravovat pomocí klasických transformací ve vícestupňové syntéze, jako je reakce s plynem D₂, nebo reakce s deuteridem kovu.^[10] Tyto metody jsou však zdoluhavé a vyžadují větší počet reakčních kroků, delší reakční čas nebo zvýšený tlak nebo teplotu. V porovnání s vícestupňovou syntézou je přímá výměna izotopu vodíku (HIE) jednokroková.^[11] Doposud jsou uváděny přímé H→D výměny katalyzované přechodnými kovy, elektrochemicky nebo kyselinou/bází. Podrobněji jsou tyto způsoby shrnuty níže.

1.2.1. Reakce katalyzované přechodnými kovy

V této skupině se nachází mnoho kovových katalyzátorů na bázi drahých kovů, jako jsou iridium, rhodium či ruthenium, a relativně malé procento katalyzátorů na bázi obecných kovů, jako jsou komplexy železa, niklu a kobaltu.^[12]

Areny představují základní stavební jednotky léčiv a přírodních produktů, ale jejich deuterace je problematická z pohledu regioselektivity. Nejpoužívanější komplex pro HIE reakce na arenech je Crabtreeův katalyzátor, který je i základní inspirací pro řadu dalších katalyzátorů.^[10] Jeden z nejnovějších katalyzátorů, odvozený od Crabtreeova katalyzátoru, byl použit na deuteraci anilinů (*Schéma 1*).^[13] Katalyzátor **3** je schopen selektivní *ortho*-deuterace s tolerancí řady funkčních skupin, jak lze soudit z řady deuterovaných produktů **2a–d**. Reakce byla provedena s 1 mol% katalyzátoru **3** v atmosféře D₂ a v přítomnosti uhličitanu draselného jako báze.

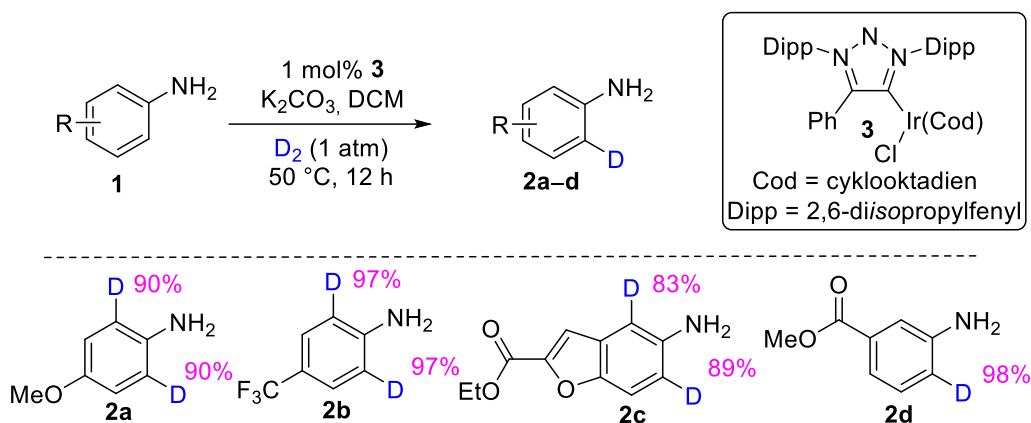


Schéma 1. Ir-katalyzovaná *ortho*-deuterace anilinů.

Komerčně dostupný Burgessův katalyzátor **6** na bázi iridia se původně využíval pro asymetrickou hydrogenaci olefinů, nicméně lze provést i deuterace aromátů s D_2 jako zdrojem deuteria (*Schéma 2*).^[14] Reakce toleruje širokou škálu substituentů, jako jsou keton (**5a**), imidazol (**5b**), aldehyd (**5c**), pyridin (**5d**), pyrazin (**5e**) nebo oxazol (**5f**), u kterých míra deuterace přesahovala 90 %. V substrátech nesoucích amin (**5g**), amid (**5h**), karboxylovou kyselinu (**5i**), sulfoxid (**5j**) nebo sulfon (**5k**) byla izotopová výměna významně nižší (50–81 %).

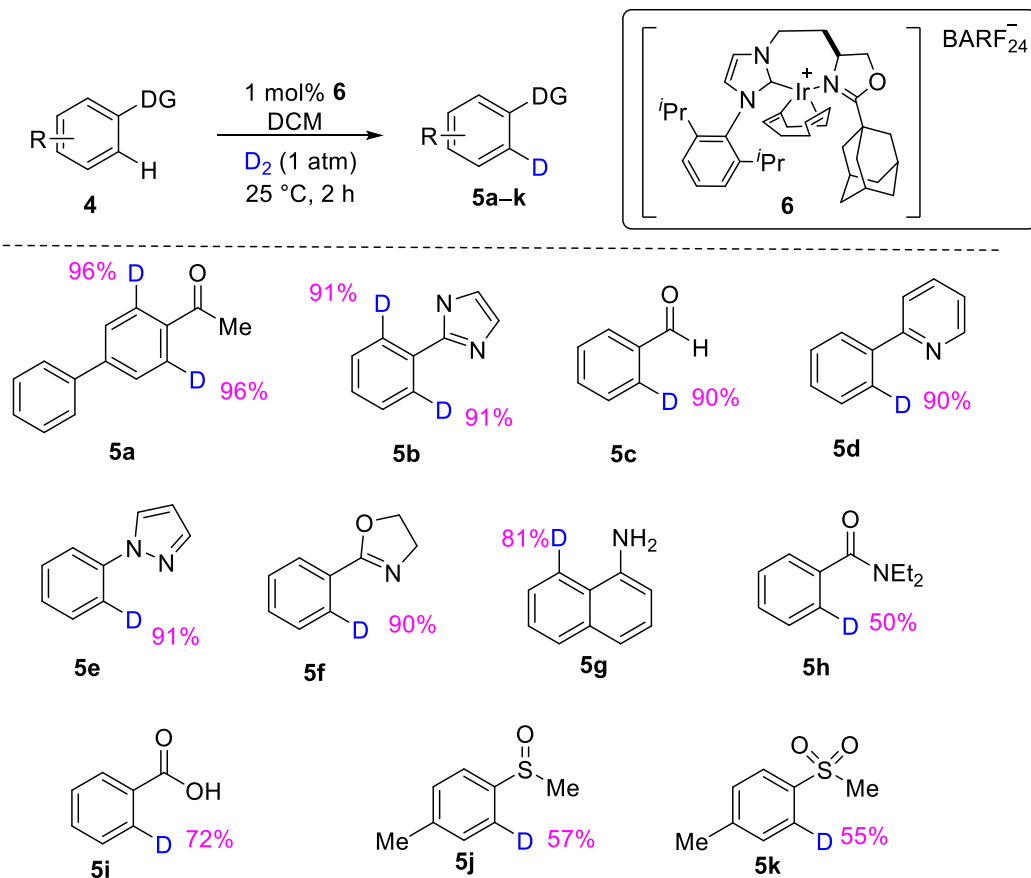


Schéma 2. *ortho*-Deuterace katalyzované Burgessovým katalyzátorem **6**.

Výše zmíněné deuterace probíhaly řízeně především do polohy dva, existují však také katalyzátory na bázi železa (**10**) umožňující neřízenou deuteraci (*Schéma 3*).^[15] Reakci lze provést na řadě (hetero)aromátů **6/7** s využitím *d*₆-benzenu jako zdroje D a mírou deuterace v rozsahu 80–100 %. Selektivita železného katalyzátoru **10** je ortogonální k současně používaným iridiovým katalyzátorům a umožňuje izotopové značení komplementárních pozic.

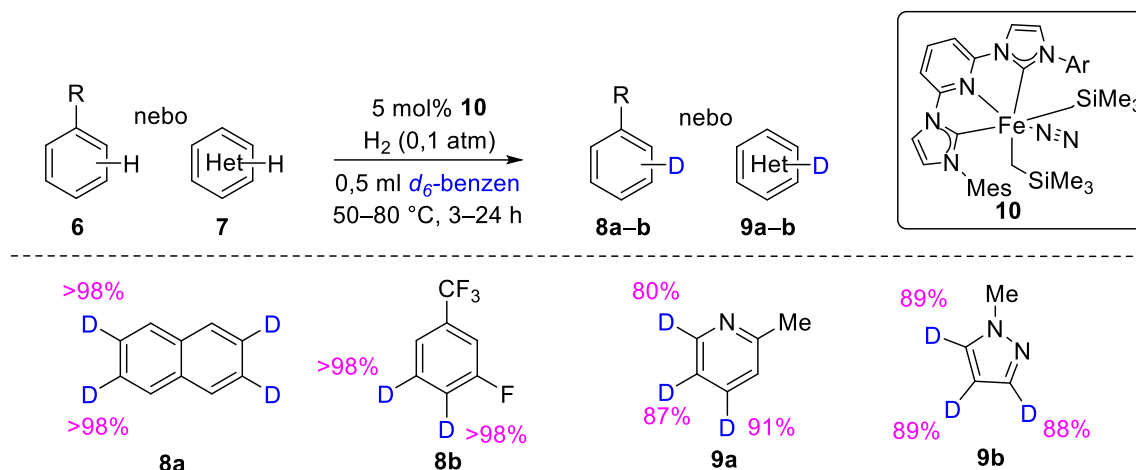


Schéma 3. Deuterace arenů a heteroareenů komplexem železa **10**.

Jednoduchá regioselektivní deuterace (cyklických) aminů katalyzovaná AgOTf a využívající D₂O jako zdroj deuteria je zobrazena na *Schématu 4*.^[16] AgOTf se ukázal jako aktivní katalyzátor pravděpodobně kvůli pomalému uvolňování TfOH v reakční směsi. (Hetero)aromáty **12a–c** byly deuterovány v rozsahu 87–99 % především v alternujících polohách. Vhodným rozpouštědlem byl deuterovaný trichlormethan, ačkoliv reakce dobře probíhala i v THF nebo 1,4-dioxanu.

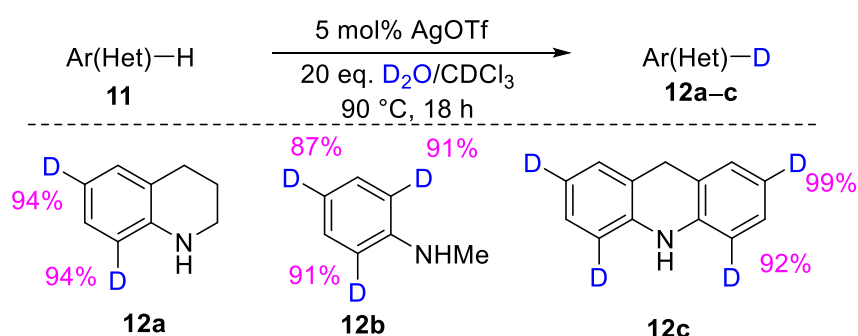


Schéma 4. AgOTf-katalyzovaná deuterace (cyklických) aminů.

Koordinační sloučeniny iridia a ruthenia lze využít jako katalyzátory nejen deuterací (hetero)arenů, nýbrž i alkenů. S využitím komerčního dimeru **15** byla provedena selektivní a trojnásobná HIE reakce akrylátů **13** za vzniku produktů **14a–c** s mírou deuterace kolem 95 % (*Schéma 5*).^[17] Vedle katalyzátoru **15** byla reakce ko-katalyzována

3-trifluormethylbenzokarboxylovou kyselinou/karboxylátem v D₂O pod inertní atmosférou argonu.

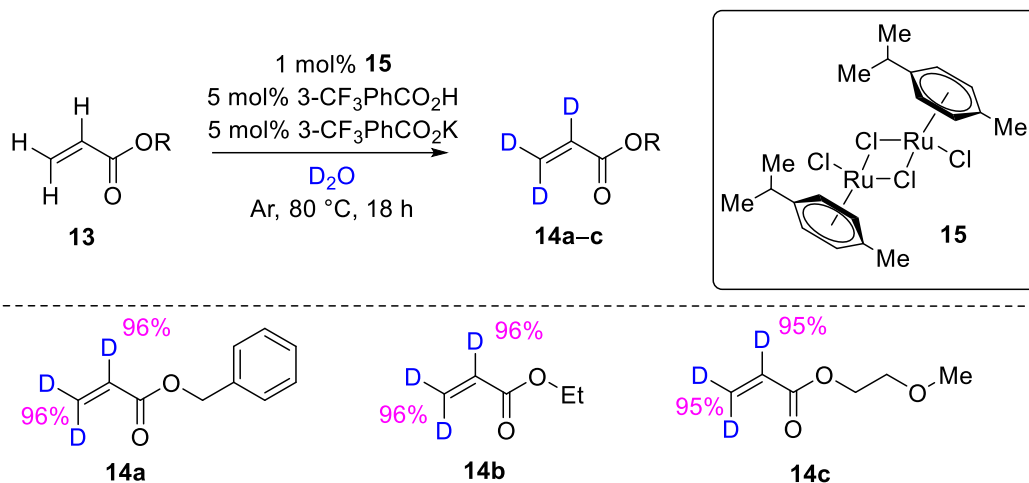


Schéma 5. Deuterace akrylových esterů katalyzovaná dimerem ruthenia **15**.

V poslední řadě se v biologicky aktivních látkách a léčivech vyskytují alkylationy. Doposud je známo pouze několik příkladů H→D výměny na aminech využívající heterogenních katalyzátorů s nízkou mírou deuterace a konkurenční deuterací přítomných aromatických jader. Homogenně katalyzovanou H→D výměnu na terciárních aminech lze provést s využitím komerčně dostupného Shvo katalyzátoru **18** a D₂O při 150 °C (*Schéma 6*).^[18] Míra deuterace alifatických aminů (**17**, **19–22**) se pohybovala v rozmezí 44–97 %. Klíčovým krokem této reakce je tvorba reaktivního iminiového kationtu nebo enaminového meziprojektu a jeho následná deuterace ve smyslu hydrogenace.

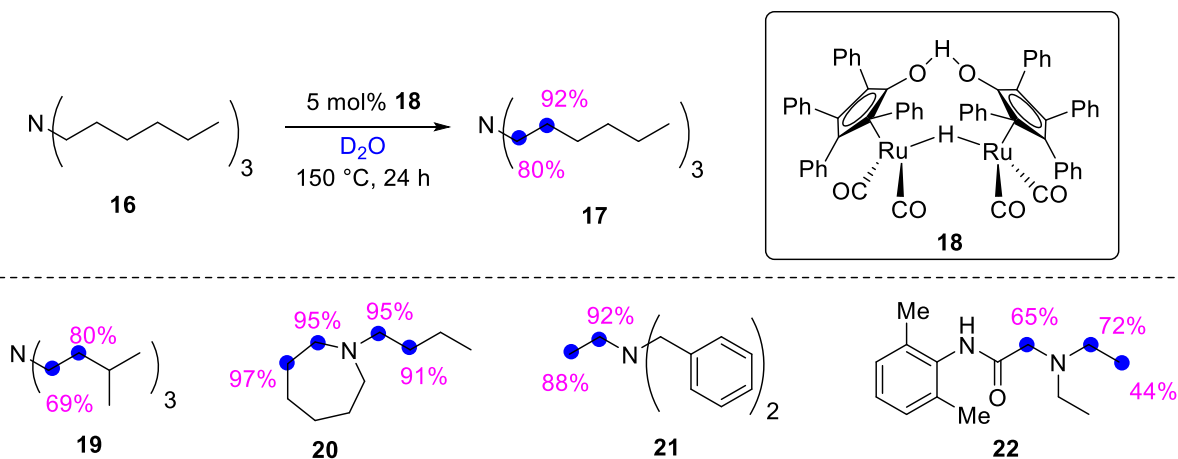


Schéma 6. Deuterace aminů katalyzovaná Shvo katalyzátorem **18**.

V roce 2016 byla publikována deuterace primárních a sekundárních aminů pomocí Ru-katalyzátoru **25** využívající D₂O jako zdroj deuteria (*Schéma 7*).^[19] β-hydridová eliminace

koordinovaného aminu vede k iminu a následná 1,3-migrace deuteridu umožňuje selektivní α -deuteraci v rozsahu 75–94 % u aminů typu **24a–c**.

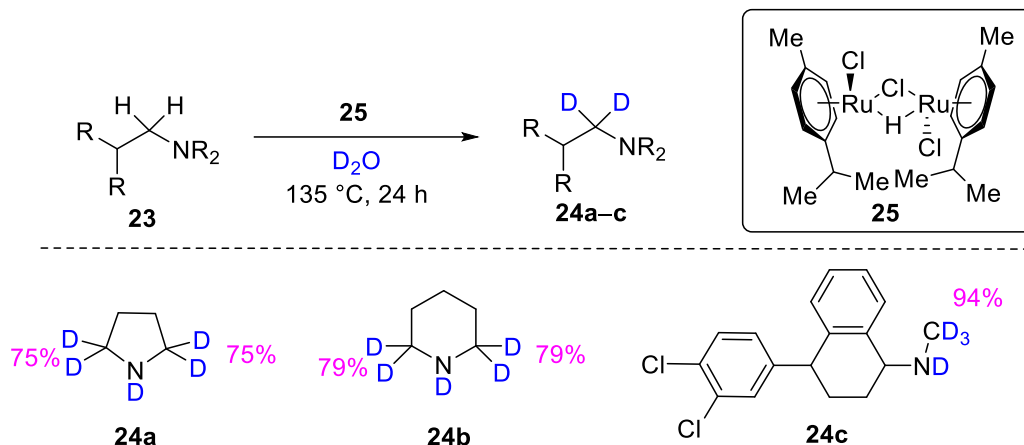


Schéma 7. α -Deuterace aminů prostřednictvím Ru-katalyzátoru **25**.

Přímá deuterace (pro)chirálních primárních aminů využívající systému rutheniový katalyzátor **28**/ D_2O /MeTHF je zobrazena na *Schématu 8*.^[20] S využitím kationického katalyzátoru **28** lze dosáhnout vysoké míry α -deuterace aminů. V případě chirálních aminů nedocházelo k jejich racemizaci, což lze přisoudit vysoké afinitě iminiového meziprojektu k Ru centru a rychlé H→D výměně vzhledem k disociaci ligandu.

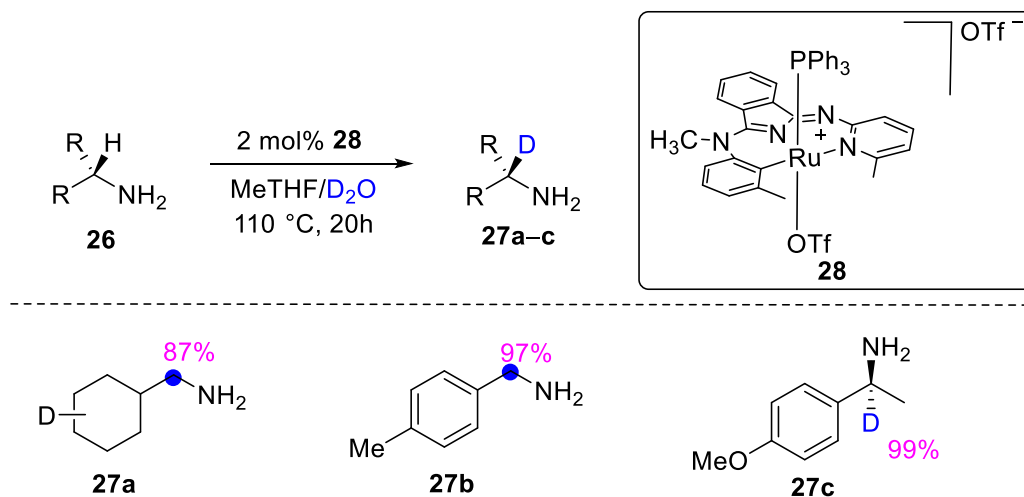
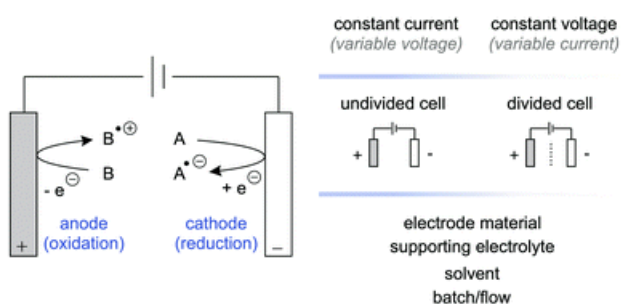


Schéma 8. Deuterace primárních aminů využívající Ru-katalyzátor **28**.

1.2.2. Elektrochemické zavadení deuteria

Elektrochemie umožňuje oxidaci anebo redukci substrátu na anodě nebo katodě elektrického článku, tedy přenos jednoho elektronu ze substrátu nebo na něj. Nejjednodušší uspořádání může být takové, kde anoda a katoda jsou umístěny do stejného prostoru (Obrázek 1). U složitějších variant je každá elektroda umístěna v jiném prostoru a jsou odděleny fritou nebo membránou umožňující průchod elektrolytu. Tím je substrát chráněn před nežádoucími oxidačními nebo redukčními procesy.^[21]



Obrázek 2. Základní procesy v elektrochemické syntéze, převzato z literatury.^[21]

Elektrolýza se používá především pro modifikaci relativně levných a snadno zpracovatelných zdrojů deuteria, jako je D₂O.^[21] Přímá elektrochemická redukce substrátu poskytuje reaktivní meziprodukty, na které lze vázat deuterium ve formě D[•] nebo D⁺.^[22] Na podobném principu se také využívá elektrochemické deuterodehalogenace, kde je deuterium začleněno reakcí s radikálem nebo aniontem.^[21]

Elektrochemicky lze selektivně deuterovat alkyne redukcí na deuterované alkyne (Schéma 9).^[23] Reakce probíhala v tandemovém elektrochemickém reaktoru s paladiovou membránou, na které byly deuterony z D₂O redukovány na atomy deuteria a následně docházelo k redukci alkyne. Jak je vidět z vybraných substrátů **30a–c**, je elektrochemická deuterace velice efektivní.

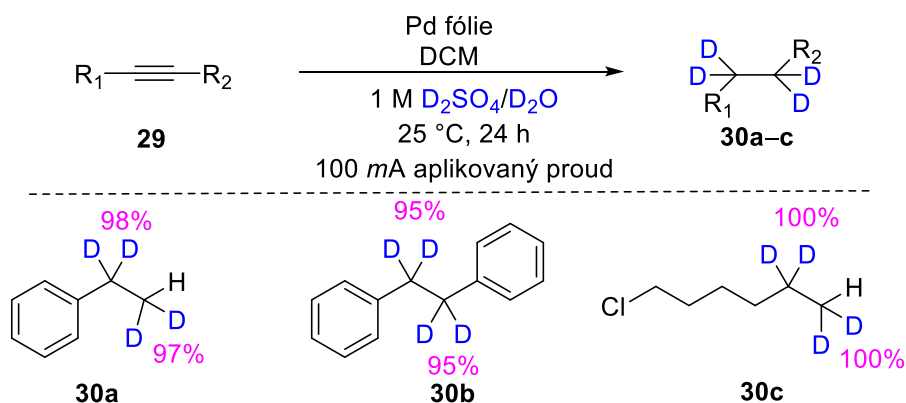


Schéma 9. Elektrolytická deuterace alkynů na deuterované alkyne.

1.2.3. Reakce katalyzované kyselinou/bází

Dalším typem deuterací jsou reakce katalyzované kyselinou nebo bází. Metodika je principiálně založena na formálním připojení deuteronu (D^+) a $H \rightarrow D$ výměně v dostatečně kyselých C–H polohách.^[24] Např. polydeuterované areny lze připravit působením areniových superkyselin v d_6 -benzenu/ CF_3SO_3D , HCl/D_2O při 180 °C nebo $t\text{-BuOK}/d_7\text{-DMF}$ při 170 °C. Nevýhodou těchto postupů jsou buď drahá činidla, nebo vysoké teploty a tlaky.^[24] Komerčně dostupným činidlem je systém perfluorbutansulfonová kyselina/ d_6 -benzen, kterým lze deuterovat aromáty. Výhodnější než d_6 -benzen je využít levnější deuterovanou vodu. Její využití spolu s *tris*(pentafluorfenyl)boranem, který je běžně využíván pro katalytickou hydrogenaci a hydrosilylaci C=O a C=C dvojných vazeb, umožňuje deuteraci aromatických a heteroaromatických sloučenin. Mechanismus $H \rightarrow D$ výměny předpokládá tvorbu D^+ z D_2O a jeho elektrofilní atak na aren a následné uvolnění H^+ .^[25]

Benzylové substráty lze hladce deuterovat v prostředí báze jako $t\text{-BuOK}$ s využitím d_6 -DMSO jako zdroje deuteria (Schéma 10).^[26] Prvním krokem předpokládaného mechanismu je vznik aniontu d_6 -DMSO deprotonací prostřednictvím $t\text{-BuOK}$, následný přenos elektronu za vzniku radikálu a abstrakce vodíku z benzylové polohy. Finálním krokem je reakce benzylového radikálu s d_6 -DMSO za vzniku deuterovaného produktu (jednou či dvojnásobně deuterovaný). Substráty **32a–c** lze touto metodou deuterovat kvantitativně.

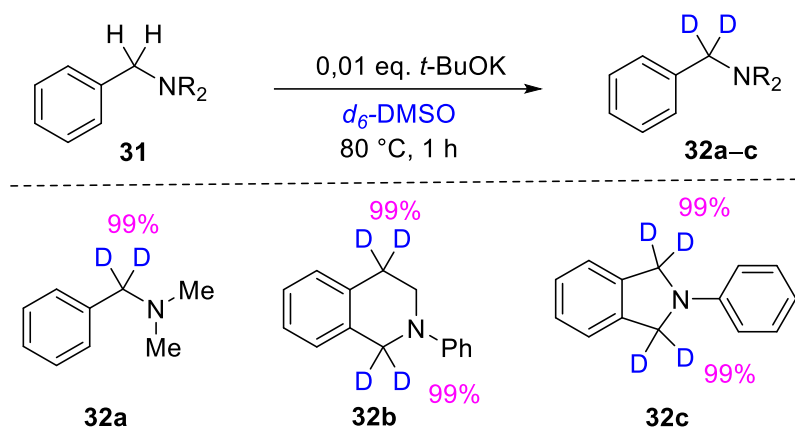


Schéma 10. Deuterace benzylaminů prostřednictvím d_6 -DMSO.

Aminy lze deuterovat i v β -poloze, jak je ukázáno pro různé farmaceuticky významné sloučeniny **34a–c** (Schéma 11).^[27] Reakce předpokládá tvorbu enamínu působením Lewisovy kyseliny $B(C_6F_5)_3$ a následnou deuteraci d_6 -acetonem katalyzovanou kyselinou za vzniku deuterované amonné soli. V závislosti na struktuře lze takto β -deuterovat v rozsahu 23–90 %.

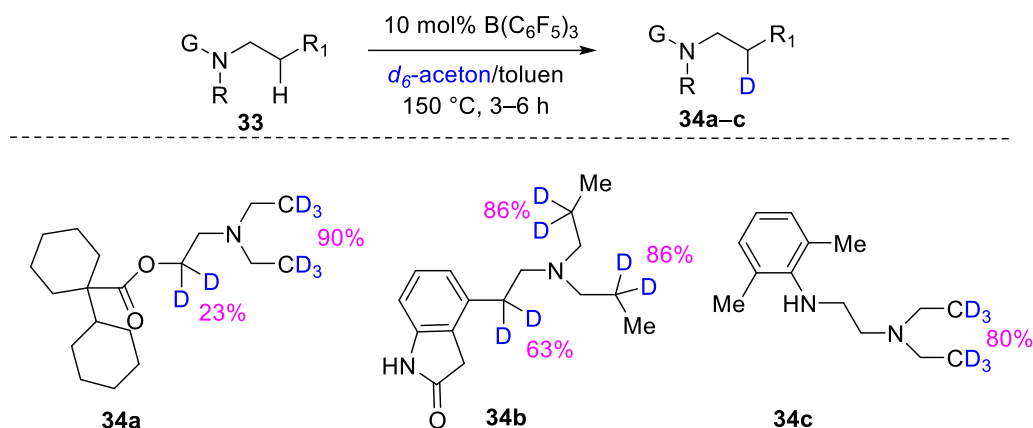


Schéma 11. β -Deuterace biologicky relevantních aminů.

1.3. Fotochemické způsoby zavádění deuteria

Využití světlem-iniciovaných reakcí pro zavádění deuteria je relativně novou disciplínou, která představuje ekonomickou a environmentálně šetrnou metodiku, kdy lze reakci provést za mírných podmínek, s dobrou selektivitou a využitím levných a snadno dostupných zdrojů deuteria. Podle typu vazby účastníci se deuteracních reakcí lze pro lepší přehlednost tyto transformace rozdělit do čtyř skupin:

- fotokatalytická deuterace X–H vazeb,
- fotokatalytická deuterace C=C vazeb,
- fotokatalytická reduktivní deuterace jiných vazeb
- a fotokatalytická deuterace vazeb C–halogen.^[11]

1.3.1. Fotokatalytická deuterace X-H vazeb

Více než 50 % nejprodávanějších komerčních léků obsahuje alespoň jednu alkylaminovou skupinu^[28], a proto je vývoj účinné HIE reakce aminů atraktivní zejména pro farmaceutický průmysl. V roce 2017 MacMillan a spol. publikovali HIE reakci zaměřenou na α -amino C(sp³)-H vazby (*Schéma 12*).^[29] Tato reakce byla iniciována viditelným zářením v kombinaci s iridiovým (**37**) nebo organickým (**38**) fotoredoxním katalyzátorem. Zásadním krokem reakce je přenos atomu vodíku (HAT), který umožňuje triisopropylsilanthiol (TIPSiSH). *Schéma 12* zobrazuje čtyři vybrané farmaceutické substance (z celkem šestnácti), které se podařilo deuterovat v rozsahu 60–90 % převážně v α - a β -poloze, a zavést tak do molekuly 5–7 atomů deuteria.

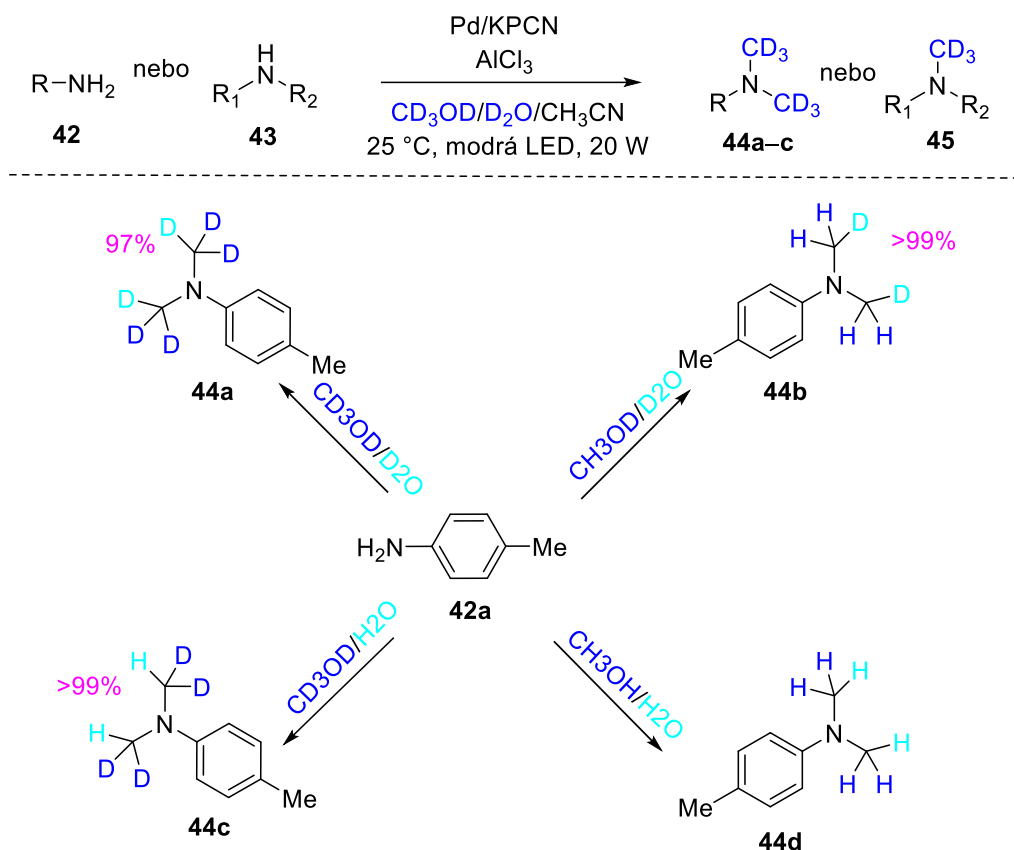


Schéma 14. Fotokatalycky řízená deuteromethylace aminů.

Aldehydy jsou reaktivní sloučeniny využívané v řadě organických syntéz, a deuterací formyl C(sp²)-H vazby se proto zabýval Wang a spol. (*Schéma 15*).^[32] Jako fotokatalyzátor byl použit tetrabutylamonium decawolfram (TBADT) a 2,4,6-triisopropylbenzenthioi sloužil pro HAT. Touto metodikou je možné deuterovat širokou škálu aromatických i alifatických aldehydů **47a–c** s až 94% začleněním deuteria.

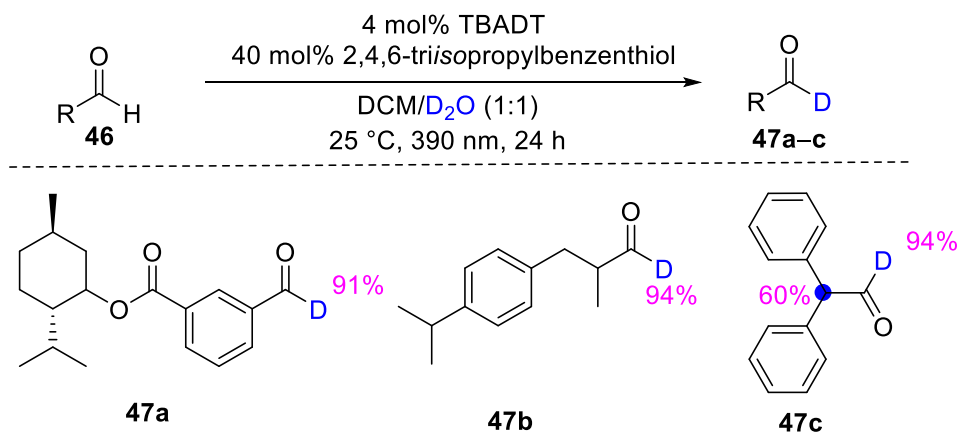


Schéma 15. TBADT-katalyzovaná deuterace aldehydů.

Další skupinou sloučenin, kde se povedla H→D výměna, jsou silany (*Schéma 16*)^[33], a to za podmínek podobných MacMillanově deuteraci. Tímto způsobem se podařilo deuterovat

širokou škálu aryl- i alkyl-substituovaných silanů **49a–d** s vysokou mírou zavedení deuteria v rozsahu 90–98 %.

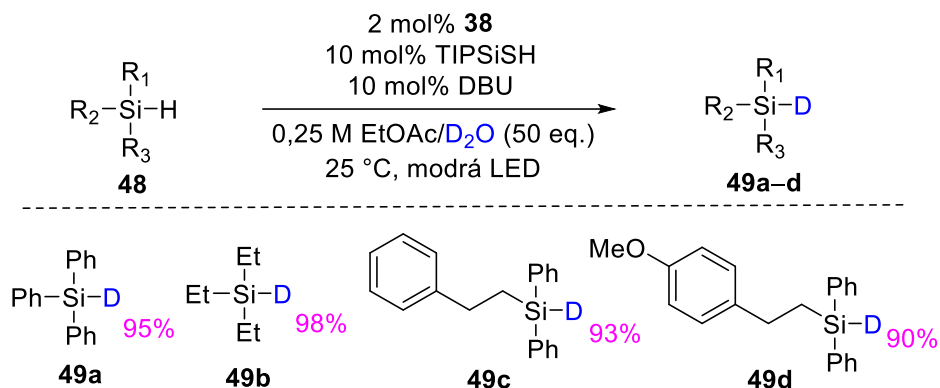


Schéma 16. Fotokatalytická deuterace vazby Si-H.

1.3.2. Fotokatalytická deuterace C=C vazeb

Tento typ deuterace lze provést na aktivovaných i neaktivovaných dvojných vazbách. Aktivovanou dvojnou vazbou je například exocyklická vazba v methylenoxazolidinonu **51**, na kterou lze enantioselektivně adovat deuterovanou karboxylovou kyselinu za současné dekarboxylace v přítomnosti fotoredoxního katalyzátoru na bázi akridiniové soli (*Schéma 17*).^{[34][34]} Do komplexních substrátů **52a** i **52b** lze takto zavést deuterium až v 97% výtěžku, a po otevření oxazolidinonového kruhu tak připravit α -deuterovanou α -aminokyselinu.

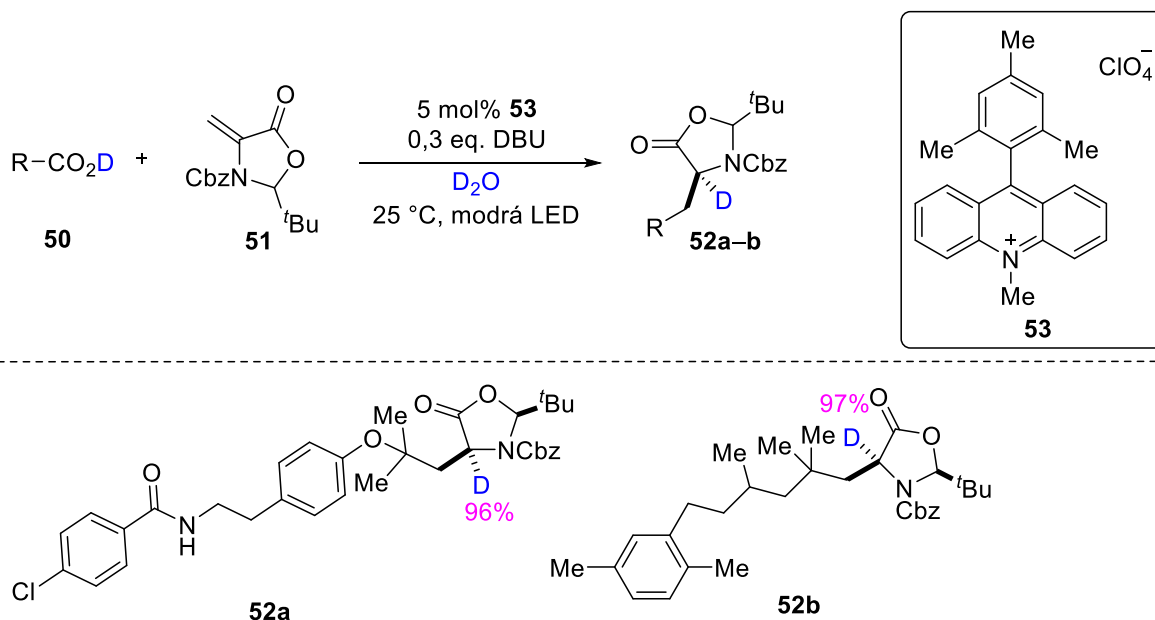


Schéma 17. Fotokatalytická adice deuterované karboxylové kyseliny na dvojnou vazbu.

Fotoindukovaná dekarboxylace silakarboxylových kyselin za vzniku silylových radikálů a jejich adice na aktivovaný akrylát v přítomnosti deuterované vody vede k deuterovaným

aldehydy nesoucí hydroxy, amino, halogen nebo ester boronové kyseliny. Míra inkorporace deuteria byla vyšší u aromatických aldehydů **62a–d**, alifatický derivát **62e** se podařilo nadeuterovat jen z 63 %.

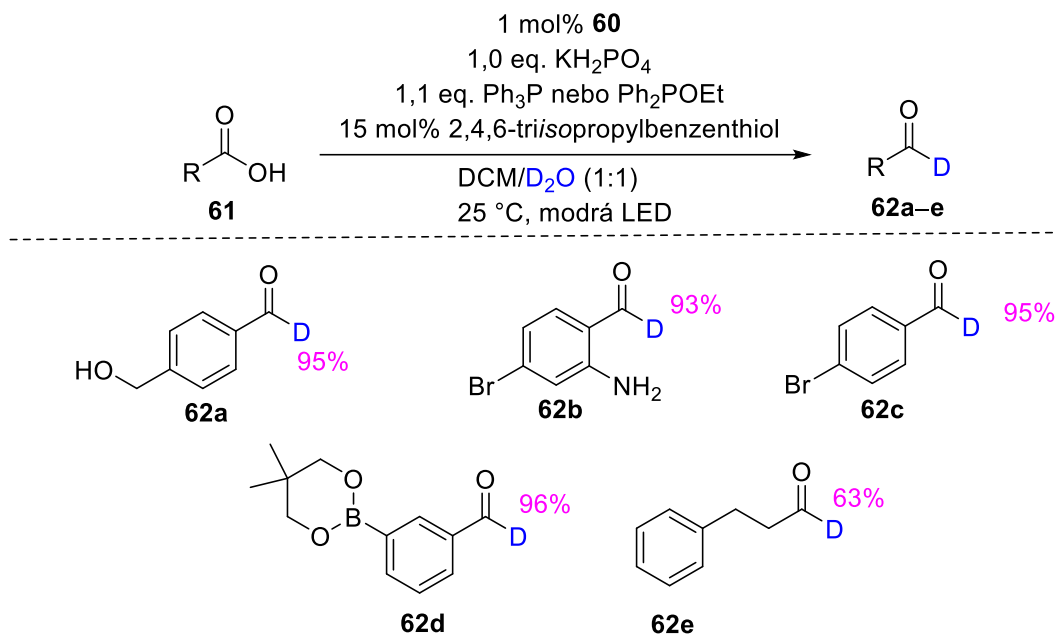


Schéma 20. Fotokatalytická deoxigenativní deuterace karboxylových kyselin.

Díky jednoduché H→D výměně jsou thioly v deuteracích často využívány jako přenašeče deuteria a některé lze využít i jako fotoredoxní katalyzátory. Modelová studie na cysteinu ukázala, že jeho ozařováním viditelným světlem v prostředí di-*tert*-butylperoxidu (DTBP) a Ph_2POEt ve smíšeném rozpouštědle DCM/ D_2O lze připravit deuterované sloučeniny desulfurizační reakcí (*Schéma 21*).^[38] Za těchto podmínek lze deuterovat řadu thiolů primárních, sekundárních i terciárních (**65a–c**) nesoucích různé funkční skupiny, jako jsou ester, karbamát, alkohol, keton nebo karboxylová kyselina. Míra deuterace je vysoká a lze takto využít i disulfidy (**65d**).

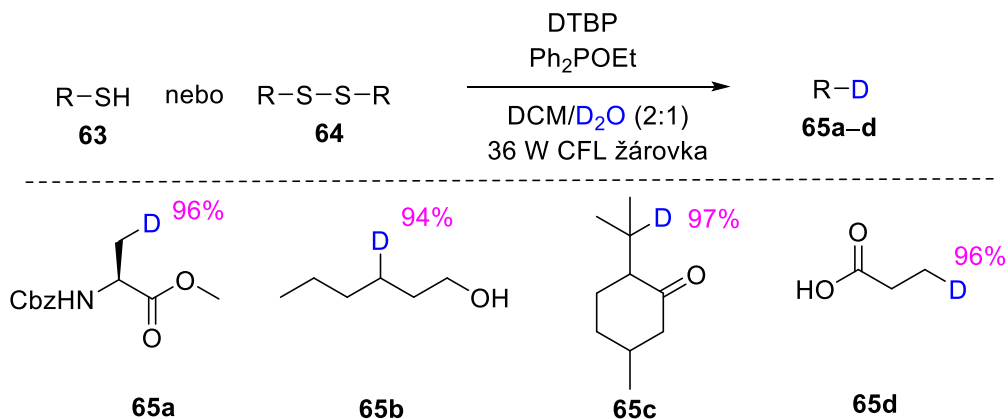


Schéma 21. Desulfurizační deuterace thiolů zprostředkovaná viditelným světlem.

Dalším způsobem, jak na aromatické jádro zavést deuterium, jsou deuterodediazotační reakce (Schéma 22).^[39] Za katalýzy eosinem B a s využitím d_7 -DMF bylo u sloučenin **67a–c** dosaženo kvantitativní inkorporace deuteria.

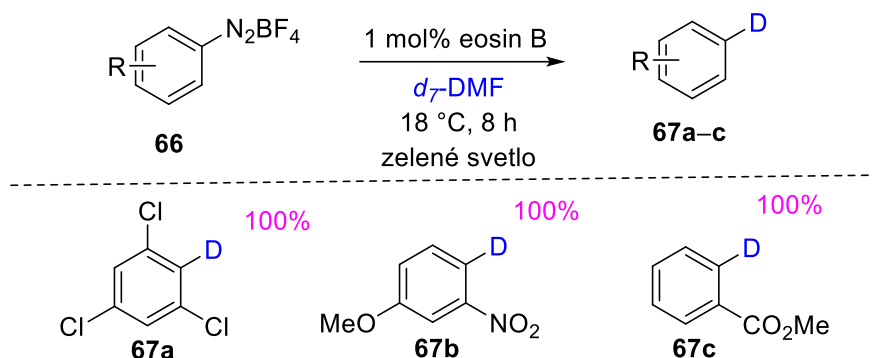


Schéma 22. Fotokatalytická deuterodediazotace arendiazoniových solí.

Nedávno byl také vynalezen přímý způsob zavádění deuteria na aromatické jádro, který není katalyzován externím fotokatalyzátorem. Jedná se o deuterodeaminaci arylazosulfonů zprostředkovanou pouze viditelným světlem o vlnové délce 456 nm (Kessilova lamp), viz Schéma 23.^[40] Jako rozpouštědlo byla použita směs d_8 -*i*PrOH/ H_2O nebo d_8 -THF/ H_2O za vzniku široké škály monodeuterovaných aromátů **69a–e** s různou substitucí a mírou deuterace v rozmezí 60–90 %.

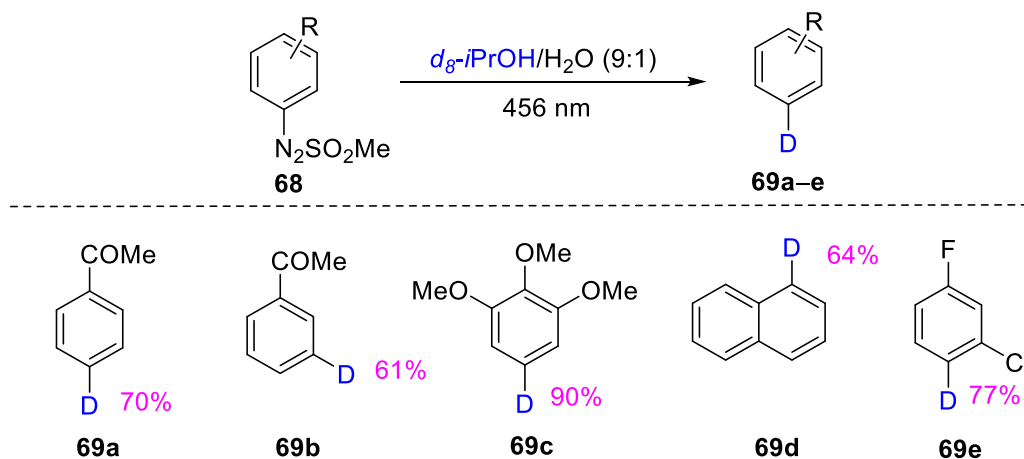


Schéma 23. Deuterodeaminace arylazosulfonů zprostředkovaná viditelným světlem.

1.3.4. Fotokatalytická deuterace vazeb C-halogen

Již od roku 2009 jsou známé fotokatalytické redukční dehalogenace zprostředkované komplexy paladia.^[41] S cílem získat katalyzátory s dostatečně negativním redukčním potenciálem byly vyvinuty nové duální katalytické systémy pro aktivaci arylbromidů a arylchloridů,^[42] které nicméně vyžadovaly nadměrné množství aminů jako zdroje vodíku.^[43] V roce 2019 Liang a spol. namísto aminů využil rozpouštědlo - deuterovaný

izopropylalkohol - ve kterém lze uskutečnit dehalogenativní deuteraci arylbromidů (Schéma 24).^[42] Tímto způsobem lze deuterovat substráty **71a–c** ve výtěžku až 100 %.

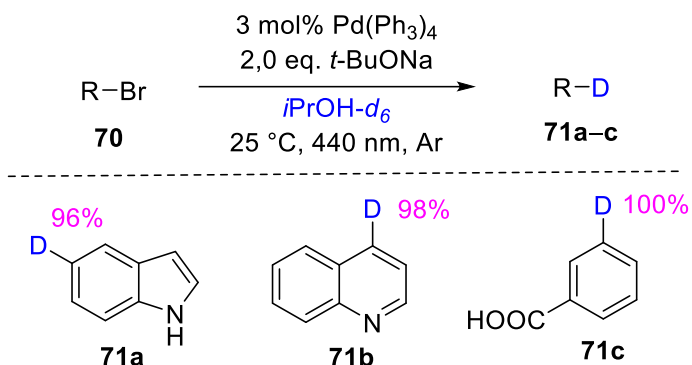


Schéma 24. Dehalogenativní deuterace arylbromidů.

Ve stejném roce byla publikována nová enantioselektivní redukční dechlorace-deuterace na α -chlor-azaarenech prostřednictvím kooperativní fotoredoxní (DPZ) a chirální katalýzy Brønstedovou kyselinou **75** (Schéma 25).^[44] Metoda využívá Hantzschův ester **74** jako koncové redukční činidlo, které umožňuje jednoelektronovou redukci α -chlor-azaarenů za vzniku chirálních α -deuterovaných azaarenů (**73a–c**) s dobrou inkorporací deuteria (ca 90 %) a enantioselektivitou (53–83 % *ee*).

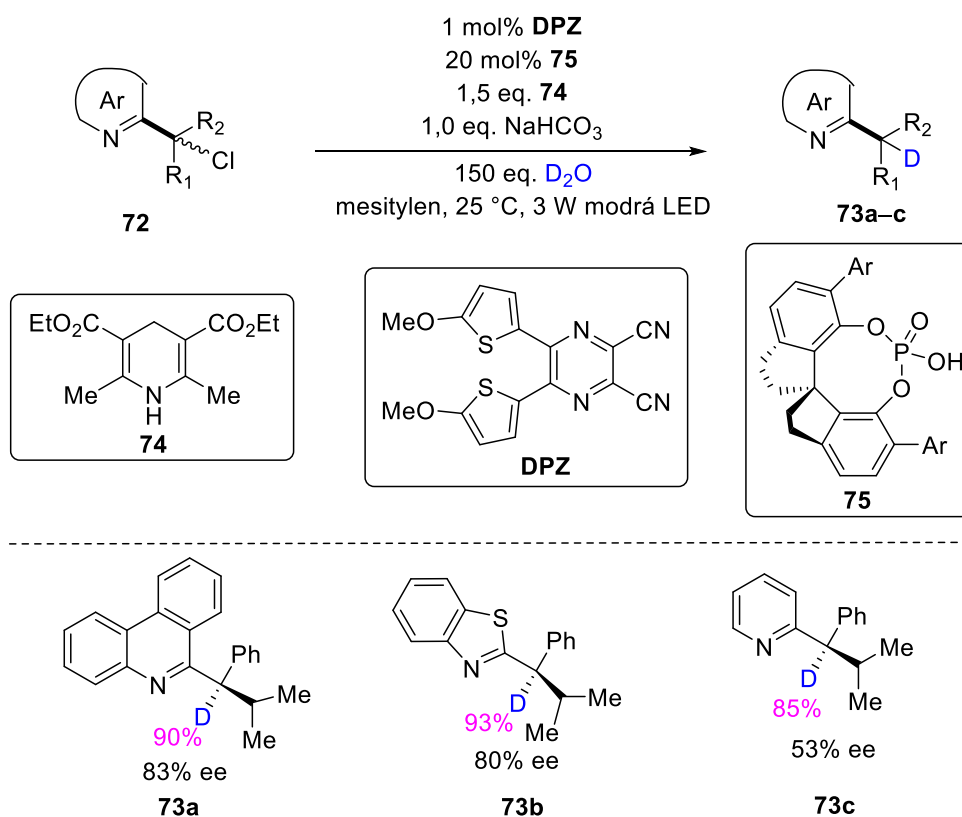


Schéma 25. Fotokatalytická enantioselektivní dechlorace-deuterace α -chlor-azaarenů.

Další způsob deuterace vazby C–halogen využívá α -aminoalkylových radikálů generovaných z terciárních aminů (Bu_3N) a jejich reakce s jod deriváty typu **76** (Schéma 26).^[45] Radikály vzniklé štěpením C–I vazby jsou pak reakcí s D_2O přeměňovány na produkty **77a–d** s mírou deuterace přesahující 90 %.

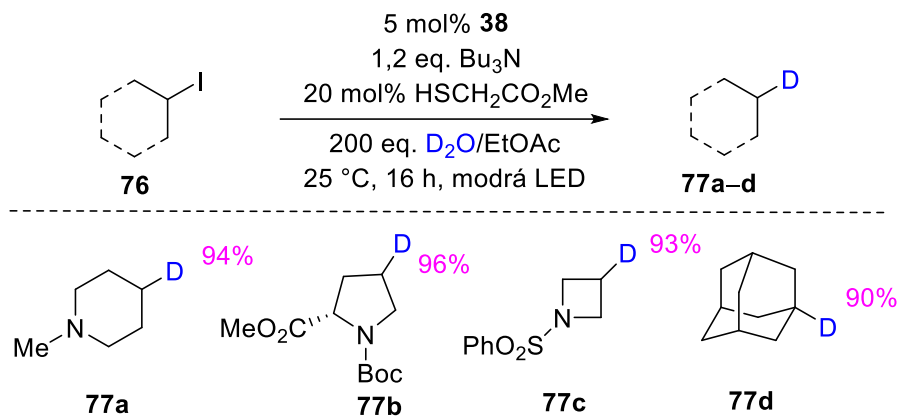


Schéma 26. Fotokatalytická dehalogenativní deuterace.

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1. Obecné metody

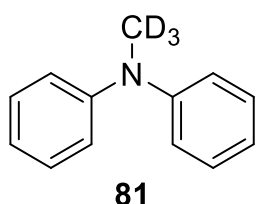
Rozpouštědla a činidla, použitá při syntéze, byla zakoupena od firem Aldrich, Acros, TCI, Lachner nebo Penta a byla použita bez dalšího čištění. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Všechny deuterální reakce byly prováděny na vakuum-inertní lince ve Schlenkových nádobách bez přístupu vzduchu. Sloupcová chromatografie a filtrace přes plug byly prováděny na silikagelu (SiO₂ 60, velikost částic 0,040–0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO₂ 60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). ¹H- a ¹³C-NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístrojích Bruker AVANCE 400/500 při frekvencích 400/500 a 100/125 MHz. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me₄Si. Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (*d*₆-aceton – 2,05 a 29,84; 206,26 ppm pro ¹H- a ¹³C-NMR). Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), dd (dublet dubletu), d (dublet), t (triplet), a m (multiplet). MALDI MS spektra ve vysokém rozlišení byla měřena na přístroji MALDI mass spectrometer LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Německo) opatřeného dusíkovým laserem (337 nm, 60 Hz), LTQ Orbitrap pastí, operující v pozitivním módu v rozsahu hmotností *m/z* 50–1500 a následujícími parametry: rozlišení 100,000 při *m/z* = 400, energie laseru 17 mJ a počet laserových zásahů 5. Vyhledávací systém pozice krystalu (survey CPS) byl nastaven na náhodný výběr s automatickou detekcí krystalu. [(2*E*)-3-(4-*terc*-butylfenyl)-2- methylprop-2-enylidene]propandinitrilu (DCTB) byly použity jako matrix. K elektrochemické charakterizaci bylo využito cyklické voltametrie (CV), a to v tříelektrodovém uspořádání. Pracovní elektrodou byl disk ze skelného uhlíku (GC) o průměru 1 mm. Jako referenční byla použita argentochloridová Ag/AgCl elektroda (SSCE) obsahující 3,4 M KCl jako plnicí elektrolyt (+0.205 V vs. SHE). Titanová tyčka pokrytá vrstvou platiny plnila roli pomocné elektrody. K voltametrickým měřením bylo využito integrovaného potenciostatického systému ER466 (eDAQ Europe), který je řízen softwarem EChem Electrochemistry. Před vlastním elektrochemickým měřením byla vždy pracovní elektroda čištěna mechanicky (leštění aluminiovou suspenzí a sonifikace v deionizované vodě) i elektrochemicky (aktivace povrchu elektrody pomocí 14 M NaOH). 0,1 M roztok Bu₄NPF₆ v *N,N*-dimethylformamidu byl využit jako pracovní elektrolyt. Koncentrace analytu v pracovním elektrolytu byla přibližně 2 mM.

Vlastní elektrochemická charakterizace připraveného roztoku analytu, který byl vždy saturován argonem, byla vedena v měrné cele o objemu 2,5 ml při skenovací rychlosti 50, 100 a 250 mVs⁻¹. Ze získaných cyklických voltamogramů byly následně odečteny příslušné pík potenciály E_p^a první oxidace, a to v maximech anodických proudů. Všechny potenciály byly odečteny z prvního cyklu při skenovací rychlosti 100 mVs⁻¹ a jsou vztaženy k SSCE. Použité potenciálové okno se pohybovalo v rozmezí -2,75 až +1,9 V vs. SSCE.

2.2. Obecná metoda deuterace

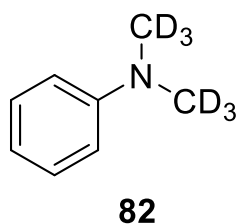
Ve Schlenkově baňce byl pod inertní atmosférou argonu rozpuštěn amin **78–80** (1 mmol) v D₂O/DCE (3 ml, 2:1). Směs byla probublána argonem po dobu 10 minut a byl přidán TIPSiSH (86 μl; 0,4 mmol) a DPZ (4 mg; 0,01 mmol). Roztok byl následně míchán a ozařován 2 diodami Royal Blue LED (R-B LED) ze vzdálenosti přibližně 5 cm po dobu 24 h při teplotě 25 °C. Reakce byla ukončena přidáním demineralizované vody (5 ml) a extrahována DCM (3 × 15 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny bezvodým síranem sodným, zfiltrvány a rozpouštědla byla odpařena na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂; HEX:EtOAc 4:1)

2.2.1. *d*₃-Difenylmethylamin



Sloučenina **81** byla připravena dle obecné metody z *N*-methyl-difenylaminu **78** (175 μl; 1 mmol). Bylo získáno 140 μl (79 %) bezbarvé kapaliny s $n = 1,5805$ a $R_f = 0,87$ (SiO₂; HEX:EtOAc 4:1). ¹H-NMR (500 MHz, 25 °C, *d*₆-aceton): $\delta = 7,27$ (t, $J = 7,7$ Hz, 4H), 7,02, (d, $J = 7,7$ Hz, 4H), 6,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,25 (s, 0,06H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, 25 °C, *d*₆-aceton): $\delta = 150,19$; 130,12; 122,16; 121,30; 40,0–39,67 (m, 1C) ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro C₁₃H₁₀D₃N ([M⁺]): 186,12308; nalezeno 186,12304.

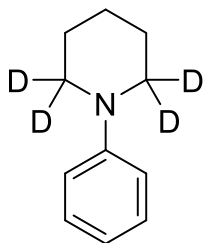
2.2.2. *d*₆-*N,N*-Dimethylanilin



Sloučenina **82** byla připravena dle obecné metody z *N,N*-dimethylanilinu **79** (127 μl: 1 mmol). Bylo získáno 65 μl (49 %) bezbarvé kapaliny s $n = 1,5139$ (lit.^[46] 1,5582) a $R_f = 0,74$ (SiO₂; HEX:EtOAc 4:1). ¹H-NMR (500 MHz, 25 °C, *d*₆-aceton): 7,17 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,88–2,83 (m, 0,55 H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz,

25 °C, d_6 -aceton): $\delta = 151,91; 129,81; 117,16; 113,38; 39,95\text{--}39,63$ (m, 2C) ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $C_8H_5D_6N$ ($[M]^+$): 127,12626; nalezeno 127,12621.

2.2.3. d_4 -*N*-Fenylpiperidin



83

Sloučenina **83** byla připravena dle obecné metody z *N*-fenylpiperidinu **80** (160 μ l; 1 mmol). Bylo získáno 55 μ l (34 %) bezbarvé kapaliny s $n = 1,5505$ a $R_f = 0,8$ (SiO₂; HEX:EtOAc 4:1). ¹H-NMR (500 MHz, 25 °C, d_6 -aceton): $\delta = 7,19$ (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,93 (t, $J = 1$ Hz, 2H), 6,75–6,72 (m, 1H), 3,18–3,05 (m, 1,8 H), 1,67–1,54 (m, 4H), 1,58–1,54 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, 25 °C, d_6 -aceton): $\delta = 153,31\text{--}153,29$ (m, 1C); 129,76; 119,57–119,46 (m, 2C); 117,13–117,01 (m, 2C); 51,14–50,47 (m, 2C); 26,64–26,36 (m, 2C); 25,09 ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $C_{11}H_{11}D_4N$ ($[M]^+$): 165,14501; nalezeno 165,14640.

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

Základním cílem mé bakalářské práce bylo studovat možnosti zavedení izotopu deuteria do organických substrátů – konkrétně terciárních aminů. Fotoredoxní způsob značení organických molekul je relativně novou, ekonomickou a environmentálně šetrnou metodou. Všechny provedené transformace byly iniciovány viditelným světlem (Royal-Blue LED, $\lambda_{\max}^E \approx 450 \text{ nm}$) v kombinaci se známým fotoredoxním katalyzátorem DPZ. Reakční podmínky byly důkladně optimalizovány s cílem dosáhnout vysokou míru deuterace. Důležitým aspektem bylo také provedení slepých pokusů objasňující mechanistický průběh reakce.

3.1. Fotoredoxní deuterace

Původní inspirace pro zaměření se na deuterací reakce byla publikace uvedená v roce 2017 MacMillanem a spol.,^[29] jež se zabývá HIE reakcí na α -amino $C(\text{sp}^3)\text{-H}$ vazbě (Schéma 12). Náhradou katalyzátoru **37** a/nebo **38** za DPZ se již zabývala Gabriela Perglová v diplomové práci *Syntetické transformace zprostředkované DPZ katalyzátorem*.^[47] V návaznosti na tuto diplomovou práci byly provedeny další optimalizační experimenty a rozšířeno portfolio deuterovaných substrátů.

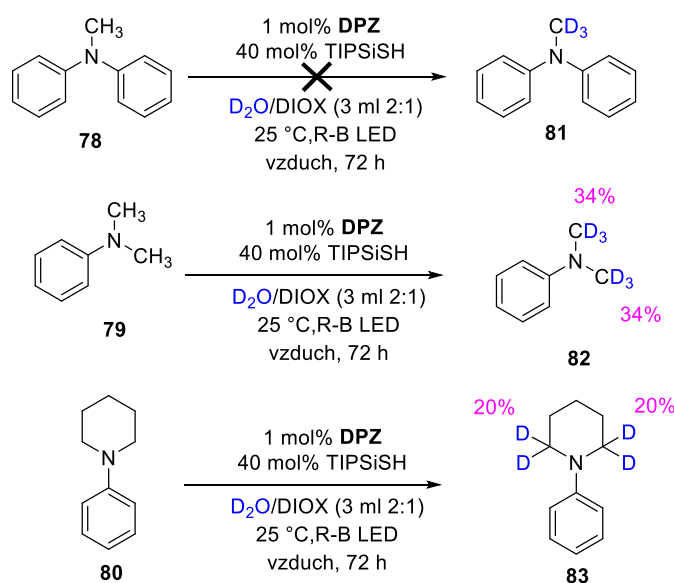
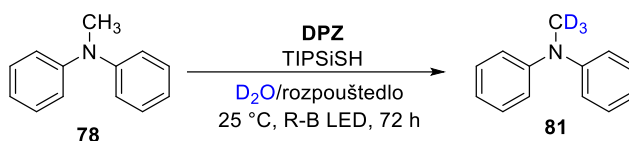


Schéma 27. Deuterace aminů **78–80** za původních podmínek.

Reakce byly nejprve provedeny analogicky podle diplomové práce Gabriely Perglové^[47] s výchozími aminy **78** a **79**, které byly rozpuštěny v $\text{D}_2\text{O}/\text{DIOX}$. Reakce probíhala na vzduchu po dobu 72 h s využitím DPZ katalyzátoru a TIPSiSH pro přenos deuteria. Za těchto podmínek se podařilo deuterovat pouze amin **79** s 34% inkorporací deuteria (Schéma 27), nicméně amin

78 analogické deuteraci nepodléhal. Reakce byla také testována na cyklickém aminu **80**, který byl deuterován ve 20% výtěžku.

Tabulka 2. Optimalizace deuterace aminu **78**.



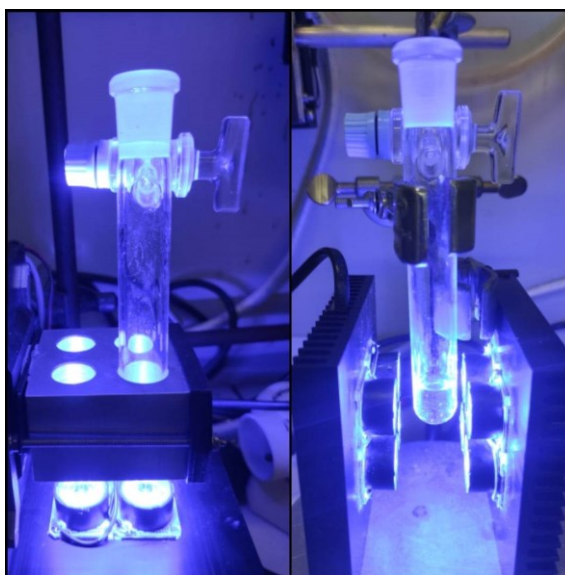
| Rozpouštědlo | Množství DPZ [mol%] | TIPSiSH [mol%] | Atmosféra | Míra deuterace [%] |
|--------------------|------------------------|-------------------|-----------|-----------------------|
| DIOX | 1 | 40 | vzduch | 0 |
| CH ₃ CN | 1 | 40 | vzduch | 0 |
| DCM | 1 | 40 | vzduch | 78 |
| DCE | 1 | 40 | vzduch | 85 |
| DCE | 1 | 40 | Ar | 90 |
| DCE | 2 | 40 | Ar | 5 |
| DCE | 3,4 | 40 | Ar | 2 |
| DCE | 1 | 20 | Ar | 80 |

S cílem zlepšit procentuální zastoupení izotopu deuteria v cílových sloučeninách byla pozornost zaměřena na optimalizaci reakčních podmínek. Jako modelový substrát byl vybrán amin **78** (Tabulka 2). V rámci optimalizačních experimentů byly obměňovány rozpouštědlo, množství katalyzátoru DPZ, D-přenašeče TIPSiSH, atmosféra a následně i způsobu ozařování reakční směsi. Reakční čas a teplota byly pro všechny experimenty stejné (25 °C, 72 h). V 1,4-dioxanu ani acetonitrilu reakce neprobíhala vůbec. V dichlormethanu již došlo ke vzniku deuterovaného produktu a to ze 78 %. Změna DCM na DCE vedla k dalšímu nárůstu D-inkorporace v produktu **81** ze 78 na 85 %. Dalším krokem bylo vyzkoušet vliv atmosféry vzduchu/argonu na deuterací proces. Ukázalo se, že při inertní atmosféře Ar dochází k nárůstu vzniku deuterovaného produktu o dalších 5 %. Optimalizace množství fotoredoxního katalyzátoru ukázala efektivní 1 mol% katalyzátoru DPZ. Zvýšení jeho množství na 2,3, resp. 3,4 mol% vedlo k výrazné inhibici deuterace. Snížení množství TIPSiSH na polovinu bylo doprovázeno poklesem deuterace o 10 % a 40 mol% lze tak považovat za optimální. Nejvyšší

míry deuterace bylo dosaženo v DCE pod inertní atmosférou argonu za katalýzy 1 mol% DPZ a s využitím 40 mol% TIPSiSH. Tyto podmínky pak byly využity jako obecná metoda pro deuteraci aminů **79** a **80** zkoumaných v rámci této práce. Další provedené experimenty zahrnují slepé pokusy (*Tabulka 3*). Z těchto pokusů je patrné, že nejdůležitějším parametrem v dané reakci je ozařování světlem, které je schopné iniciovat reakci za vzniku deuterovaného produktu **81** s 55% inkorporací D. Zapojení fotoredoxního katalyzátoru (DPZ) navyšuje míru deuterace z 55 na 90 %. Byla-li reakce provedena na vzduchu, došlo k poklesu výtěžku deuterace pouze o 5 %. Reakce neprobíhala vůbec v případě, kdy byl z reakční směsi vynechán TIPSiSH nebo světlo.

Tabulka 3. Slepé pokusy při deuterace aminu **78**.

| DPZ | TIPSiSH | Ozařování | Atmosféra | Míra deuterace [%] |
|-----|---------|-----------|-----------|--------------------|
| ne | ano | ano | Ar | 55 |
| ano | ano | ano | Ar | 90 |
| ano | ano | ano | vzduch | 85 |
| ano | ne | ano | Ar | 0 |
| ano | ano | ne | Ar | 0 |



Obrázek 3. Způsoby ozařování reakční směsi.

V rámci optimalizačních experimentů byly rovněž srovnány dva způsoby ozařování reakční směsi (*Obrázek 3*), kdy původní ozařování reakční směsi jednou LED diodou zespod bylo nahrazeno ozařováním dvěma diodami ze strany. Ve druhém případě se reakční doba zkrátila ze 72 na 24 h a inkorporace deuteria vzrostla z 90 % na 94 %.

Po zevrubné optimalizaci reakčních podmínek fotoredoxní deuterací reakce byly znovu deuterovány všechny tři aminy **78–80** (Schéma 28). Ve srovnání s původní metodikou (Schéma 27) poskytla optimalizovaná metoda d_3 -amin **81** ve vysokém 94% výtěžku. V případě aminů **79** a **80** s dvěma reaktivními α -C klesla míra deuterace zhruba na polovinu (45/50 % pro produkty **82/83**).

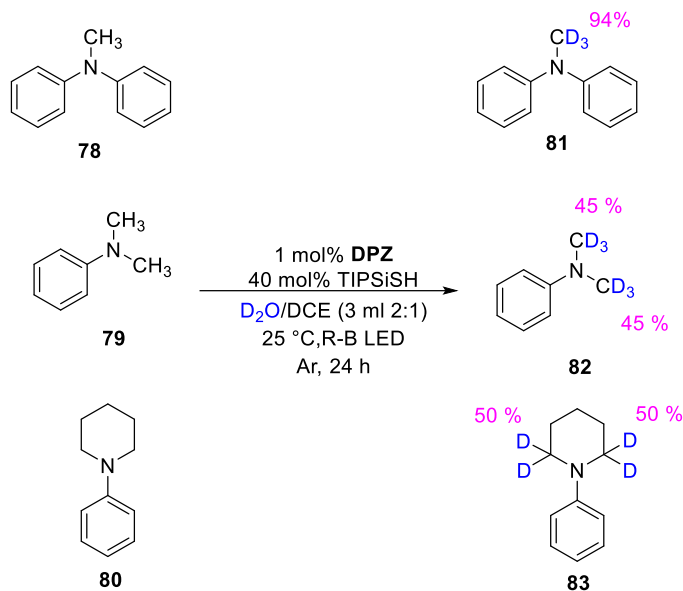


Schéma 28. Deuterace aminů **78–80** za optimalizovaných podmínek.

Navrhovaný reakční mechanismus, zobrazený na Schématu 29,^[29] zahrnuje přenos jednoho elektronu z výchozího aminu na fotoredoxní katalyzátor DPZ v excitovaném stavu. Tím dochází ke vzniku deprotonovaného aminu v α -pozici. Dalším krokem fotoredoxního katalytického cyklu je SET z radikál aniontu DPZ na thiolový radikál za současné regenerace DPZ. Přenos H^\bullet je znázorněn v rámci druhého cyklu začínajícího využitím thiolu pro přenos atomu deuteria. Deuterovaný thiol podléhá reakci s α -amino radikálem za vzniku deuterovaného aminu. Srovnáním experimentálně získaných oxidačních potenciálů výchozích aminů (Tabulka 4) s oxidačními schopnostmi excitovaného DPZ katalyzátoru ($E_{red}^* = 1,66$ V vs. SSCE v DMF) je patrné, že DPZ je principiálně schopen jejich oxidace.

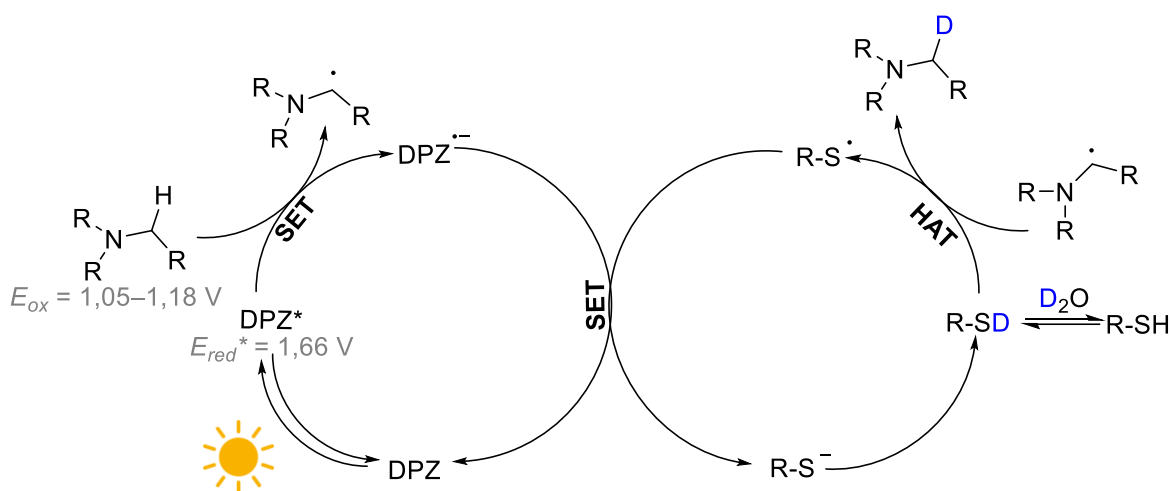


Schéma 29. Reakční mechanismus deuterace aminů **78–80**.

Tabulka 4. Elektrochemická data výchozích aminů získaná pomocí cyklické voltametrie.

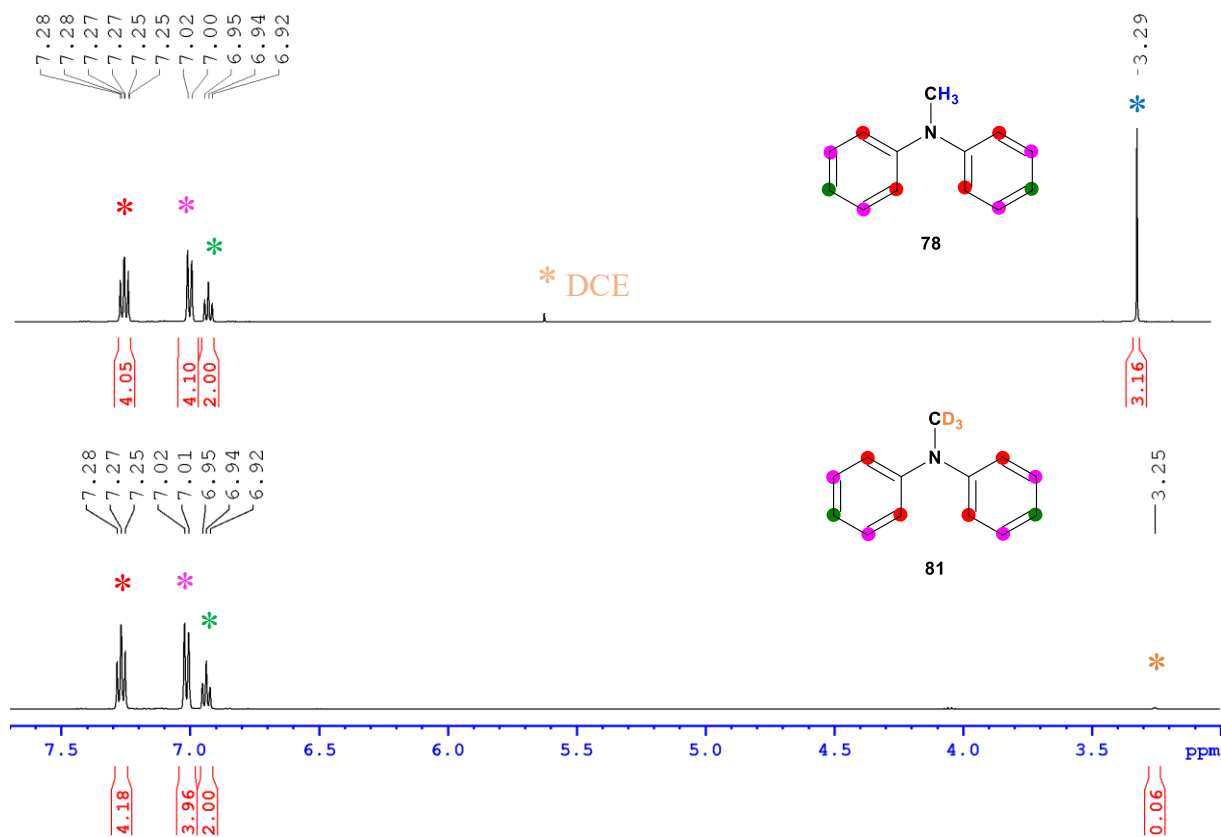
| Sloučenina | E_p^a (ox1) ^a [V] |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| <i>N,N</i> -dimethylanilin 79 | 1,05 |
| <i>N</i> -fenylpiperidin 80 | 1,10 (1,04) ^b |
| <i>N</i> -methyldifenylamin 78 | 1,18 |

^a E_p^a (ox1) je anodický pík potenciál první ireverzibilní oxidace. ^b Potenciál odečtený z ramene daného píku („shoulder potential“).

3.2. Strukturní analýza

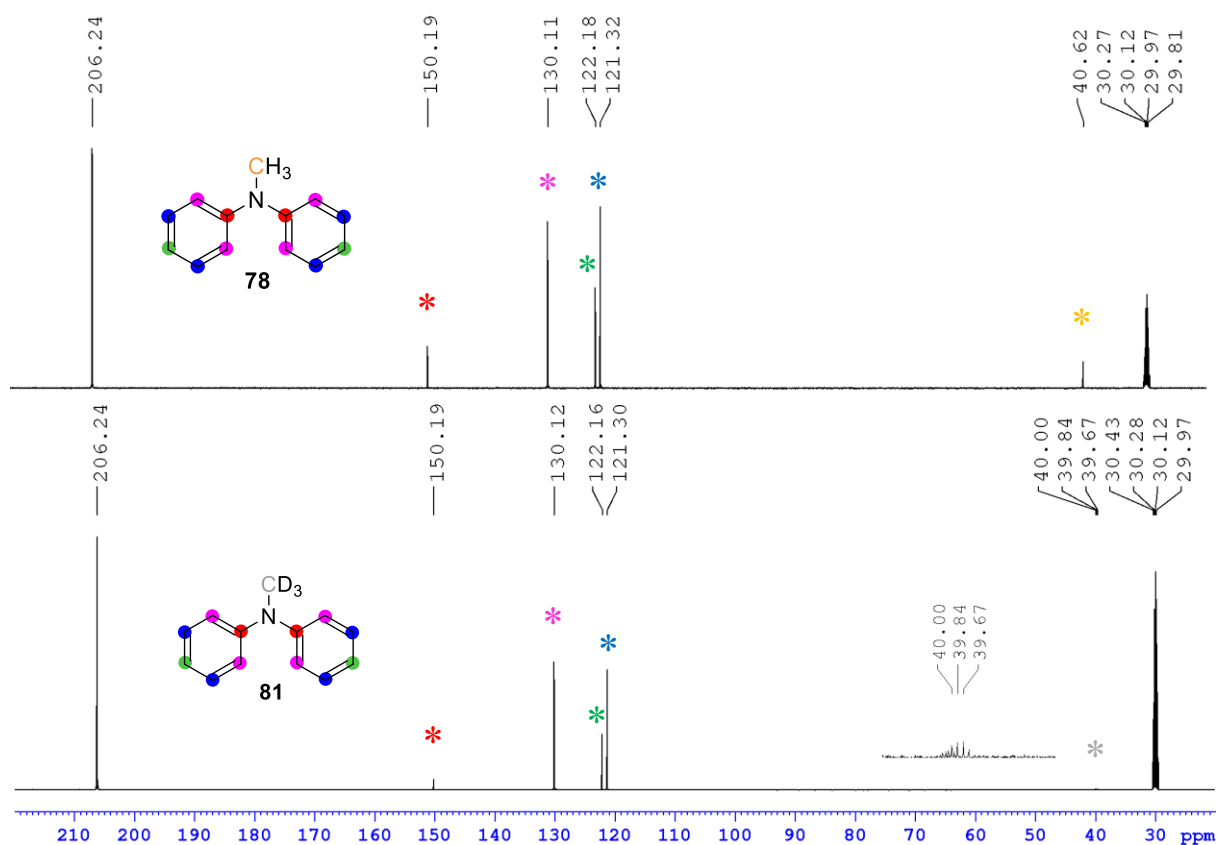
Základní strukturní analýza bude demonstrována na aminu **78** a jeho deuterovaném analogu **81**. Na *Obrázku 4* jsou zobrazena ¹H-NMR spektra obou derivátů. V případě aminu **78** lze identifikovat čtyři očekávané signály. Podstatný singlet CH₃ skupiny má chemický posun 3,29 ppm. Nahrazením jeho vodíků atomy deuteria došlo k téměř úplnému vymizení tohoto signálu, kdy v ¹H-NMR spektru produktu **81** lze nalézt pík odpovídající zbytkovému nedeuterovanému aminu **78** s integrální intenzitou 0,06. Porovnáním obou integrálních hodnot

lze usuzovat na 94% deuteraci. Spektra rovněž odhalují, že k deuteraci nedochází na připojených benzenových jádrech.



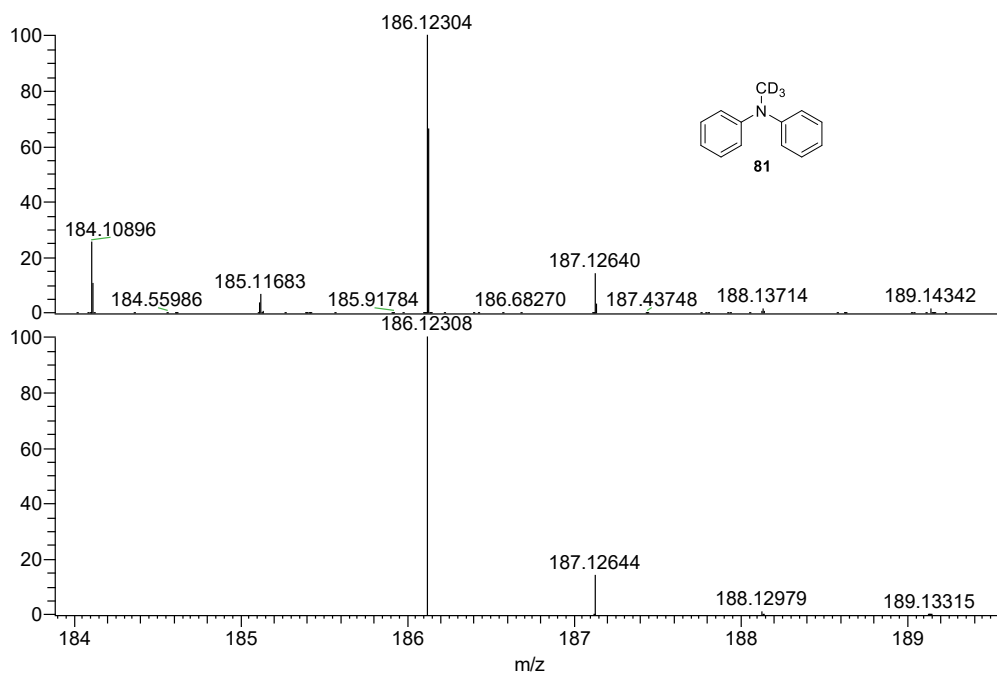
Obrázek 4. ¹H NMR spektrum výchozího aminu **78** a *d*₃-**81**.

¹³C-NMR spektrum výchozího aminu **78** ukazuje pět očekávaných signálů (*Obrázek 5*). Methylskupina je pozorovatelná jako singlet s chemickým posunem 40,62 ppm. Náhradou vodíků za atomy deuteria (**81**) vzniká multiplet, kdy jedno deuterium se spinem 1 způsobuje štěpení uhlíkových signálů ve ¹³C{¹H} spektru na triplet. To znamená, že tři atomy deuteria vedou ke vzniku multipletu s významně nižší intenzitou, která je způsobena pomalou relaxací izotopu deuteria.



Obrázek 5. ¹³C-NMR spektrum výchozího aminu **78** a *d*₃-**81**.

Potvrzení struktury bylo rovněž provedeno pomocí hmotových spekter ve vysokém rozlišení s MALDI ionizací. Využita byla neutrální DCTB matrice, aby nedocházelo k nežádoucí de/protonaci aminů. Na *Obrázku 6* se v horní části nachází experimentální spektrum aminu **81**, dole pak spektrum predikované (Xcalibur).^[48] Experimentální spektrum obsahuje pík s $m/z = 186,12304$ Da, který představuje $[M]^+$ iont, jehož m/z hodnota je ve shodě s predikovanou v rámci tolerované odchylky do 4 ppm. Na základě uvedeného lze prohlásit strukturu *d*₃-**81** za potvrzenou a rovněž potvrdit čistotu.



NL:
 9.63E6
 PE010_(+
)_DCTB_1,0uJ_cal_E7#
 1-5 RT: 0.00-0.49 AV: 5
 T: FTMS + p MALDI Full
 ms [100.00-500.00]

NL:
 8.65E5
 C₁₃ H₁₀ D₃ N:
 C₁₃ H₁₀ D₃ N₁
 pa Chrg 1

Obrázek 6. MALDI spektrum deuterovaného aminu **81**.

4. ZÁVĚR

Byla provedena literární rešerše mapující moderní způsoby zavádění deuteria do organických sloučenin. Deuterační reakce byly rozděleny do dvou skupin na základě způsobu jejich katalýzy, a to na obecné a fotokatalytické metody. U obecných metod je deuterium zaváděno nejčastěji pomocí plynného D₂ nebo deuteridů kovů. Moderní způsoby se zaměřily na přímou výměnu izotopu vodíku katalyzovanou acidobazicky, elektrochemicky nebo přechodnými kovy. Pozornost byla dále zaměřena především na deuterační reakce iniciované viditelným světlem. Při těchto reakcích se využítá energie viditelného světla a redoxní vlastnosti fotoredoxního katalyzátoru, jež umožňují za mírných podmínek zavádět deuterium do chemických sloučenin. Fotokatalytické způsoby lze rozdělit do čtyř skupin podle typu vazby účastnící se deuteračních reakcí, a to na deuterační reakce X–H vazeb, C=C vazeb, vazeb C–halogen a reduktivní deuterační reakce jiných vazeb.

V experimentální části byla pozornost zaměřena na fotokatalytickou deuterační reakci s využitím DPZ katalyzátoru. Jako substráty byly vybrány tři terciární aminy, jmenovitě *N*-fenyl-*N*-methylbenzenamin, *N,N*-dimethylbenzenamin a *N*-fenylpiperidin. Byla provedena řada optimalizačních experimentů s cílem nalézt vhodné rozpouštědlo, množství DPZ katalyzátorů a TIPSiSH přenašeče a rovněž identifikovat vliv atmosféry. Slepé experimenty jasně potvrdily, že se jedná o reakci iniciovanou viditelným zářením. Reakce se také neobejde bez přídavku TIPSiSH, který zajišťuje přenos atomu deuteria. Reakce je významně urychlována DPZ fotokatalyzátorem, v jehož přítomnosti lze dosáhnout vyšší míry deuterační reakce. Finálně byly upraveny i podmínky ozařování, kdy nový způsob výrazně zkracuje dobu reakce. Z provedených experimentů byly vyvozeny základní vztahy typu struktura-vlastnosti a byl navržen základní mechanismus. Struktura všech deuterovaných produktů a jejich čistota byla potvrzena dostupnými analytickými metodami jako jsou TLC, index lomu, ¹H-/¹³C-NMR a HR-MALDI-MS.

V rámci mé bakalářské práce byl rovněž proveden předběžný výzkum deuterační reakce dalších aminů, který prozatím nebyl úspěšný, nicméně v návaznosti na tuto práci budou prováděny další optimalizace.

5. LITERATURA

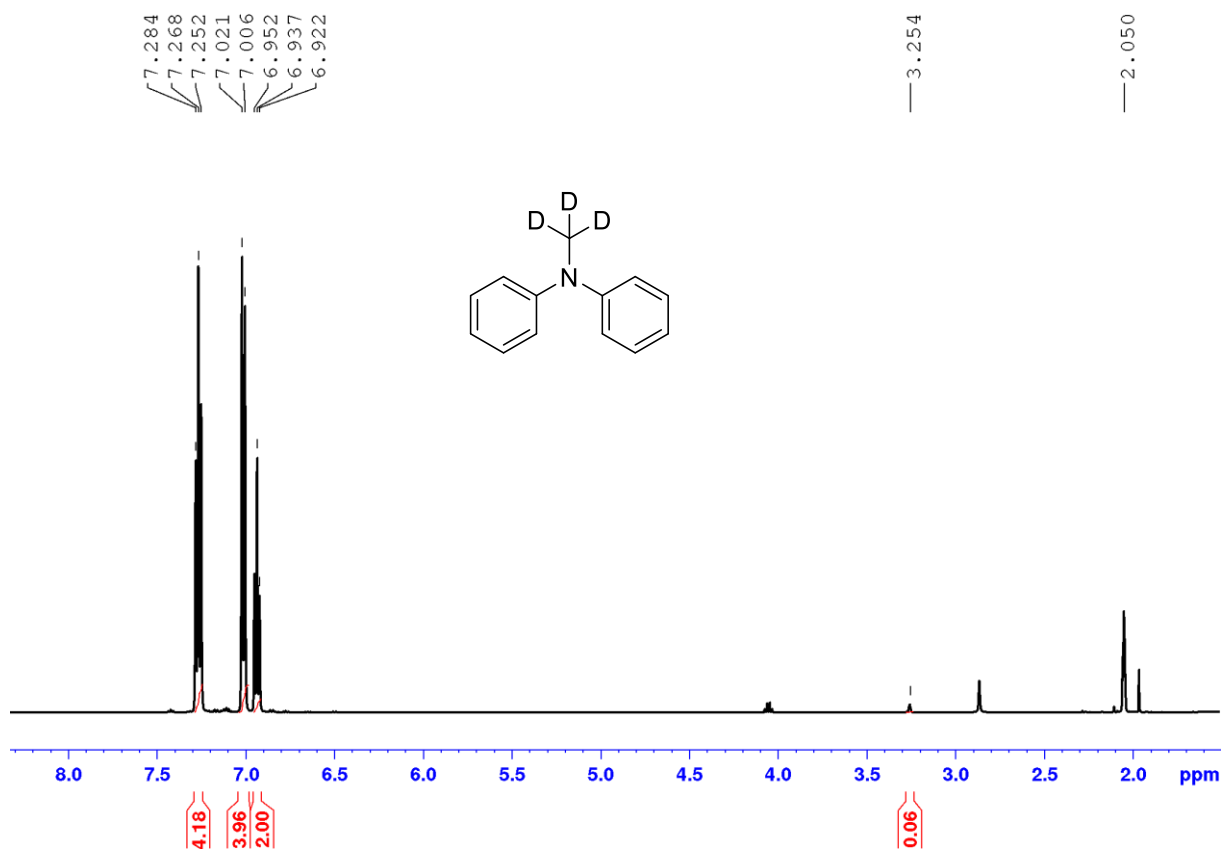
- [1] Urey, H., *Am. Phys. Soc.* **1931**, *39*, 164–165.
- [2] Rosman, K. J. R., Taylor, P. D. P., *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 217–235.
- [3] Du, H. Z., Fan, J. Z., Wang, Z. Z., Strotman, N. A., Yang, H., Guan, B. T., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *68*.
- [4] Kushner, D. J., Baker, A., Dunstall, T. G., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1999**, *77*, 79–88.
- [5] Schmidt, C., *Nat. Biotechnol.* **2017**, *35*, 493–494.
- [6] Cargnin, S., Serafini, M., Pirali, T., *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 2039–2042.
- [7] Gant, T. G., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3595–3611.
- [8] Kerekes, A. D., Esposito, S. J., Doll, R. J., Tagat, J. R., Yu, T., Xiao, Y., Zhang, Y., Prelusky, D. B., Tevar, S., Gray, K., Terracina, G. A., Lee, S., Jones, J., Liu, M., Basso, A. D., Smith, E. B., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201–210.
- [9] Dewitt, S., Czarnik, A. W., Jacques, V., *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1789–1792.
- [10] Prakash, G., Paul, N., Oliver, G. A., Werz, D. B., Maiti, D., *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 3123–3163.
- [11] Zhou, R., Ma, L., Yang, X., Cao, J., *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 426–444.
- [12] Yang, H., Hesk, D., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2020**, *63*, 296–307.
- [13] Liu, W., Cao, L., Zhang, Z., Zhang, G., Huang, S., Huang, L., Zhao, P., Yan, X., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2210–2214.
- [14] Burhop, A., Prohaska, R., Weck, R., Atzrodt, J., Derdau, V., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2017**, *60*, 343–348.
- [15] Corpas, J., Viereck, P., Chirik, P. J., *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8640–8647.
- [16] Dong, B., Cong, X., Hao, N., *RSC Adv.* **2020**, *10*, 25475–25479.

- [17] Bechtoldt, A., Ackermann, L., *ChemCatChem* **2019**, *11*, 435–438.
- [18] Neubert, L., Michalik, D., Bähn, S., Imm, S., Neumann, H., Atzrodt, J., Derdau, V., Holla, W., Beller, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12239–12244.
- [19] Chatterjee, B., Krishnakumar, V., Gunanathan, C., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5892–5895.
- [20] Hale, L. V. A., Szymczak, N. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13489–13492.
- [21] Norcott, P. L., *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 2944–2953.
- [22] Liu, X., Liu, R., Qiu, J., Cheng, X., Li, G., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 13962–13967.
- [23] Kurimoto, A., Sherbo, R. S., Cao, Y., Loo, N. W. X., Berlinguette, C. P., *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 719–726.
- [24] Liang, X., Duttwyler, S., *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1063–1071.
- [25] Li, W., Wang, M., Hu, Y., Werner, T., *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5768–5771.
- [26] Hu, Y., Liang, L., Wei, W. T., Sun, X., Zhang, X. J., Yan, M., *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1425–1430.
- [27] Chang, Y., Yesilcimen, A., Cao, M., Zhang, Y., Zhang, B., Chan, J. Z., Wasa, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14570–14575.
- [28] McGrath, N. A., Brichacek, M., Njardarson, J. T., *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349.
- [29] Loh, Y. Y., Nagao, K., Hoover, A. J., Hesk, D., Rivera, N. R., Colletti, S. L., Davies, I. W., Macmillan, D. W. C., *Science* **2017**, *358*, 1182–1187.
- [30] Legros, F., Fernandez-Rodriguez, P., Mishra, A., Weck, R., Bauer, A., Sandvoss, M., Ruf, S., Méndez, M., Mora-Radó, H., Rackelmann, N., Pöverlein, C., Derdau, V., *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 12738–12742.
- [31] Zhang, Z., Qiu, C., Xu, Y., Han, Q., Tang, J., Loh, K. P., Su, C., *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1–8.

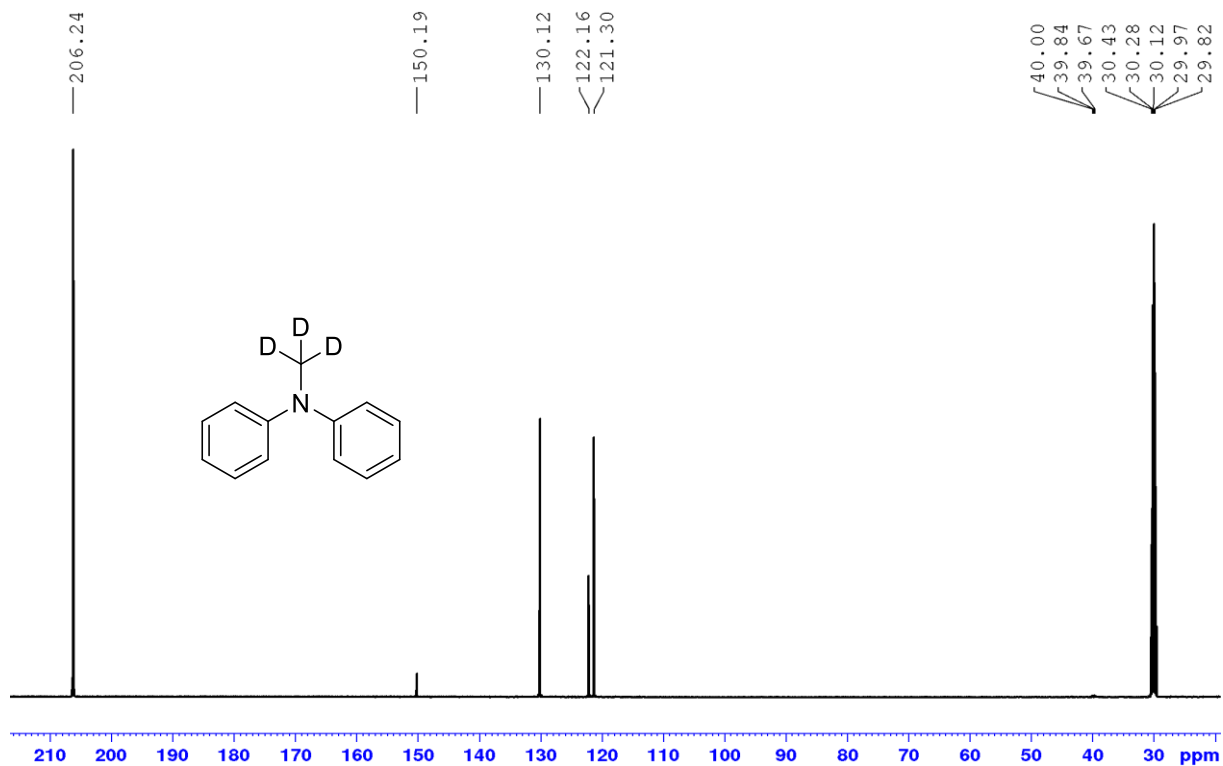
- [32] Dong, J., Wang, X., Wang, Z., Song, H., Liu, Y., Wang, Q., *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1026–1031.
- [33] Zhou, R., Li, J., Cheo, H. W., Chua, R., Zhan, G., Hou, Z., Wu, J., *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7340–7344.
- [34] Ji, P., Zhang, Y., Dong, Y., Huang, H., Wei, Y., Wang, W., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1557–1562.
- [35] Xu, N. X., Li, B. X., Wang, C., Uchiyama, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 10639–10644.
- [36] Jiang, H., Studer, A., *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 7105–7109.
- [37] Zhang, M., Yuan, X., Zhu, C., Xie, J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 312–316.
- [38] Shi, S., Li, R., Rao, L., Sun, Z., *Green Chem.* **2020**, *22*, 669–672.
- [39] Gmbh, C. W. V., Kga, C., *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 4518–4522.
- [40] Amin, H. I. M., Raviola, C., Amin, A. A., Mannucci, B., Protti, S., Fagnoni, M., *Molecules* **2019**, *24*, 2164.
- [41] Narayanam, J. M. R., Tucker, J. W., Stephenson, C. R. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- [42] Zhou, Z. Z., Zhao, J. H., Gou, X. Y., Chen, X. M., Liang, Y. M., *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1649–1654.
- [43] Fukuyama, T., Fujita, Y., Miyoshi, H., Ryu, I., Kao, S. C., Wu, Y. K., *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5582–5585.
- [44] Shao, T., Li, Y., Ma, N., Li, C., Chai, G., Zhao, X., Qiao, B., Jiang, Z., *iScience* **2019**, *16*, 410–419.
- [45] Constantin, T., Zanini, M., Regni, A., Sheikh, N. S., Juliá, F., Leonori, D., *Science* **2020**, *367*, 1021–1026.
- [46] Shatenshtein, A. I., Gvozdeva, E. A., *Theor. Exp. Chem.* **1965**, *1*, 226–232.
- [47] Perglová, G., Syntetické transformace zprostředkované DPZ katalyzátorem, **2022**. Diplomová práce, Univerzita Pardubice.

[48] Thermo Xcalibur, Thermo Fisher Scientific Inc., Version 4.0.27.10., **2015**,
<https://www.thermofisher.com>

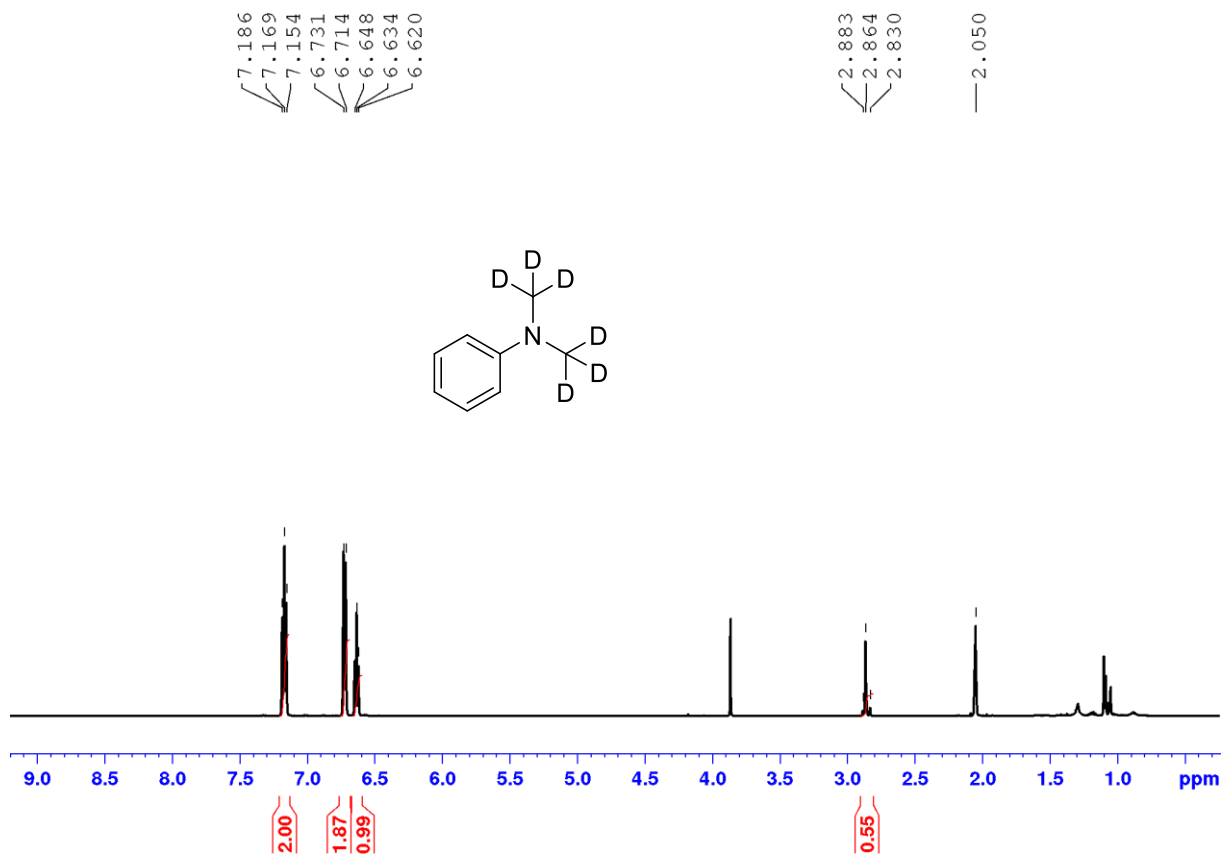
6. PŘÍLOHY



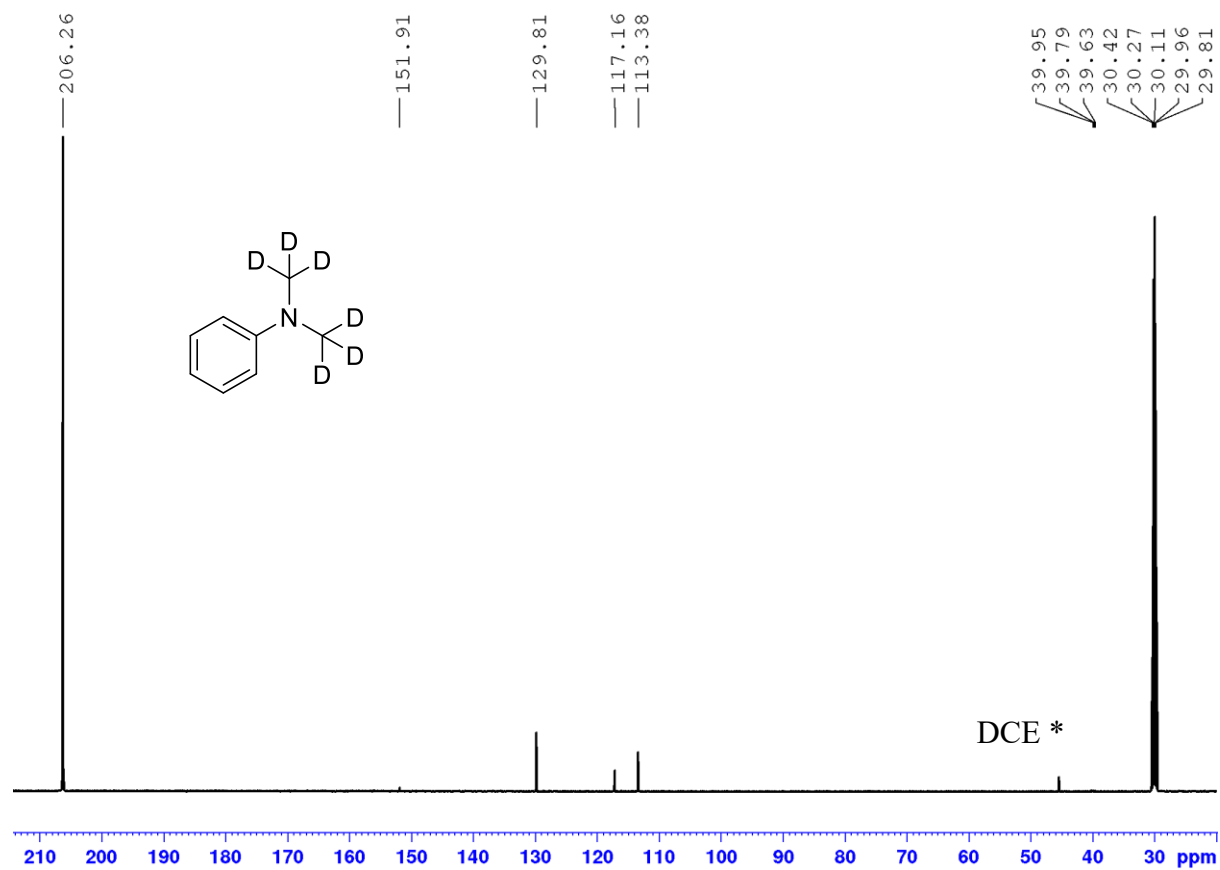
Příloha 1. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 25 °C, d_6 -acetone) d_3 -aminu **81**.



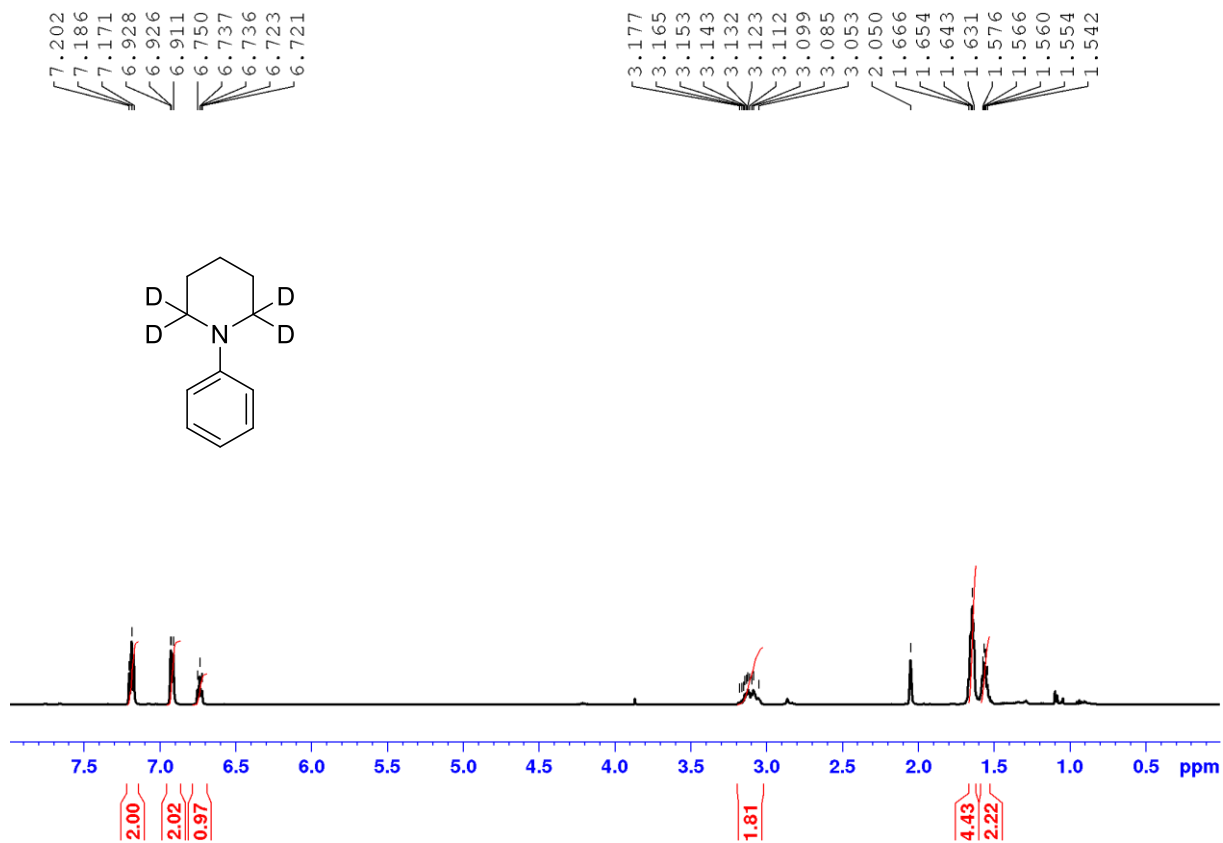
Příloha 2. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, 25 °C, d_6 -acetone) d_3 -aminu **81**.



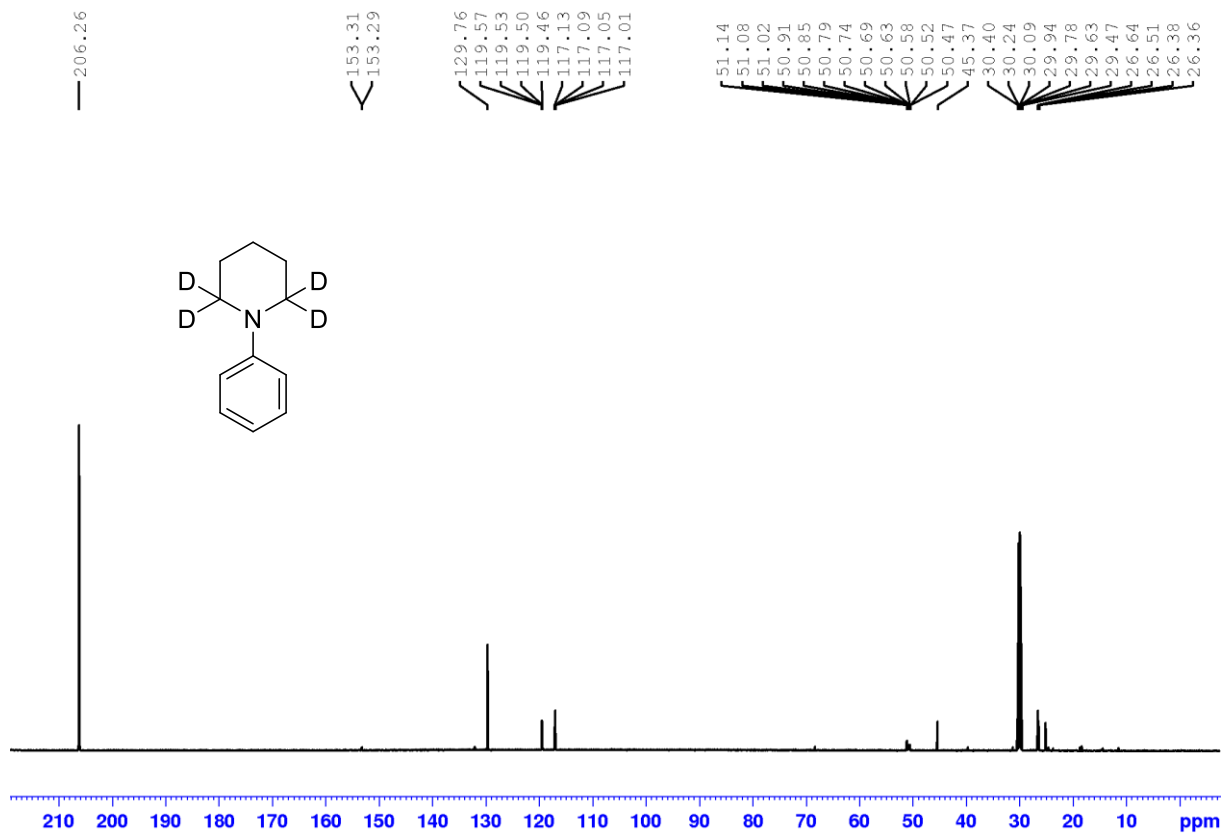
Příloha 3. ¹H NMR (500 MHz, 25 °C, *d*₆-acetone) *d*₈-aminu 82.



Příloha 4. ¹³C NMR (125 MHz, 25 °C, *d*₆-acetone) *d*₈-aminu 82.



Příloha 5. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 25 °C, d_6 -acetone) d_4 -aminu 83.



Příloha 2. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, 25 °C, d_6 -acetone) d_4 -aminu 83.

ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

| | |
|---------------|---|
| Název práce | Moderní způsoby zavádění deuteria do organických sloučenin |
| Autor práce | Pavína Perglová |
| Obor | Chemie |
| Rok obhajoby | 2023 |
| Vedoucí práce | prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D. |
| Anotace | <p>Byla provedena literární rešerše mapující moderní způsoby zavádění deuteria do organických sloučenin. Deuterium představuje stabilní a neradioaktivní izotop vodíku vhodný ke značení organických sloučenin, využitelných např. ve farmaceutickém průmyslu. V rámci této bakalářské práce byly procesy deuterace rozděleny do dvou skupin podle způsobu katalýzy, na obecné a fotochemické způsoby zavádění deuteria. Obecné způsoby umožňují zavedení deuteria pomocí plynného D₂ nebo deuteridů kovů nebo přímou výměnu izotopu vodíku katalyzovanou acidobazicky, elektrochemicky nebo přechodnými kovy. Druhým diskutovaným způsobem jsou světlem iniciované fotochemické reakce, které představují novou metodu pro izotopové značení sloučenin. Jedná se o využití energie viditelného světla a redoxních vlastností fotoredoxního katalyzátoru, které umožňují inkorporaci deuteria do chemické sloučeniny za mírných reakčních podmínek. Cílem experimentální části byla syntéza dvou až tří izotopově značených substrátů zprostředkované fotoredoxním katalyzátorem - dikyanpyrazinem (DPZ). Jako substráty byly vybrány tři terciární aminy jejichž deuterace byla optimalizována a rovněž byly provedeny slepé pokusy, z nichž byly vyvozeny základní mechanistické aspekty. Struktura všech deuterovaných produktů a jejich čistota byla charakterizována dostupnými analytickými metodami jako jsou TLC, index lomu, NMR a HR-MALDI-MS spektra.</p> |
| Klíčová slova | Deuterace, fotoredoxní katalýza, aminy, katalyzátor, dikyanpyrazin |