

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PEDAGOGICKÁ FAKULTA

**KATEDRA CHEMIE A DIDAKTIKY CHEMIE**

# **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Využití flaviniových solí  
jako katalyzátorů oxidačních reakcí

Vypracovala:

Bc. Iveta Strnadová

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Hana Kotoučová

Studijní obor:

Chemie – Informační technologie

V Praze dne 26. 4. 2013

.....

*podpis*

Tato diplomová práce byla vypracována na Katedře chemie a didaktiky chemie Pedagogické fakulty Univerzity Karlovy v Praze ve spolupráci s Ústavem organické chemie VŠCHT v Praze v období září 2011 – duben 2013.

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně s vyznačením všech použitých pramenů a spoluautorství. Souhlasím se zveřejněním diplomové práce podle zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, ve znění pozdějších předpisů.

V Praze dne 26. 4. 2013

.....

podpis

Tímto bych chtěla poděkovat paní Ing. Haně Kotoučové za odborné vedení této práce. Děkuji také panu Doc. Ing. Radku Cibulkovi, Ph.D. za jeho cenné rady. Dále bych chtěla poděkovat celému kolektivu laboratoře Hyde Park za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

Ráda bych poděkovala svým rodičům, kteří mi umožnili studium. Můj dík patří i všem ostatním, kteří mě po dobu studia podporovali.



## Souhrn

Diplomová práce se zabývá využitím flaviniových solí jako katalyzátorů oxidačních reakcí. Byl připraven 3,7,8,10-tetramethylisoalloxazin **25**, 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorát **16** a 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorát **26**. Soli **16**, **26** a další již dříve připravená flaviniová sůl **28** byly testovány jako potencionální katalyzátory oxidací fenyloboronových kyselin na odpovídající fenoly, a to především za použití kyslíku jako oxidačního činidla. Testováním byly prověřeny nejlepší rozpouštědlové systémy a následně také možný vliv substituentu na fenylovém jádře boronové kyseliny. Tento úvodní screening bude sloužit jako podklad pro další a podrobnější testování katalytické účinnosti flaviniových solí a ke studiu mechanismu těchto oxidací.

## Summary

This diploma thesis deals with use of flavinium salts as a catalysts of oxidation reactions. 3,7,8,10-tetramethylisoalloxazin **25**, 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorate **16** and 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorate **26** had been prepared. Salts **16**, **26** and other previously prepared flavinium salt **28** were tested as potential catalysts for the oxidation of phenylboronic acids to the corresponding phenols, and especially for the use of oxygen as the oxidizing agent. The best solvent systems were found through testing and followed possible influence of the substituent on the phenyl ring of boronic acid was investigated. This initial screening can be used as a basis for further and more detailed testing of catalytic efficiency of flavinium salts and to study the oxidation mechanism.

## Obsah

1	Úvod .....	9
1.1	Látky s flavinovým skeletem .....	9
2	Teoretická část .....	12
2.1	Isoalloxazinové skelety a jejich účast na oxidačně-redukčních dějích .....	12
2.2	Enantioselektivní oxidace katalyzované flaviniovými solemi .....	17
2.3	Oxidace arylboronových kyselin .....	22
2.3.1	Nekatalyzované oxidace boronových kyselin na fenoly .....	22
2.3.2	Katalyzované oxidace boronových kyselin na fenoly .....	24
2.4	Příprava flaviniových solí – použitých katalyzátorů .....	27
2.4.1	Návrh syntézy 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorátu 16 .....	27
2.4.2	Návrh syntézy 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorátu 26 .....	28
3	Experimentální část .....	29
3.1	Přístroje a chemikálie .....	29
3.2	Příprava flaviniových katalyzátorů .....	30
3.2.1	Příprava 3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinu (3-methylumiflavinu) 25 .....	30
3.2.2	Příprava 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorátu 16 .....	30
3.2.3	Příprava 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorátu 26 .....	31
3.3	Kinetická měření .....	32
3.3.1	Obecný postup pro kinetické studie měřené pomocí NMR .....	32

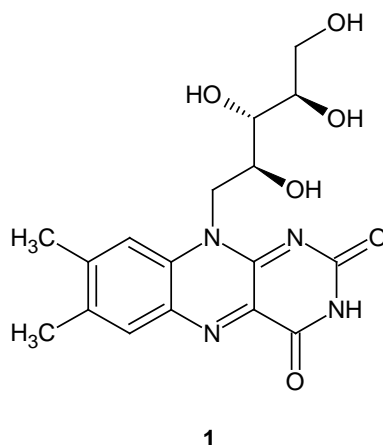
4	Výsledky a diskuse .....	33
4.1	Úvodní screening katalytických oxidací fenyloboronových kyselin .....	33
4.2	Katalyzátory, rozpouštědlové systémy, oxidační a redukční činidla, substráty .....	34
4.2.1	Reakční systém – peroxid vodíku jako oxidační činidlo .....	34
4.2.2	Kyslík jako oxidační činidlo .....	40
4.2.3	Vliv substituentu na aromatickém jádře .....	41
4.3	Závěry a další testování .....	42
5	Závěr .....	43
6	Literatura .....	44
7	Seznam symbolů a zkratk .....	46



# 1 Úvod

## 1.1 Látky s flavinovým skeletem

Roku 1879 anglický chemik Alexander Wynter Blyth (1844 - 1921) izoloval v kravském mléce jasně žlutý pigment se světle zelenou fluorescencí, který pojmenoval laktochrom.<sup>1</sup> Dnes je označován názvem riboflavin **1** (vitamin B<sub>2</sub>, 7,8-dimethyl-10-ribitylisoalloxazin) a je nejznámějším ze skupiny přírodních flavinů účastnící se mnoha biochemických reakcí. (Obr. 1) Jedná se o množství oxidačně-redukčních reakcí, které probíhají v živém organismu. Jeho funkce je důležitá v metabolismu cukrů, tuků a aminokyselin.

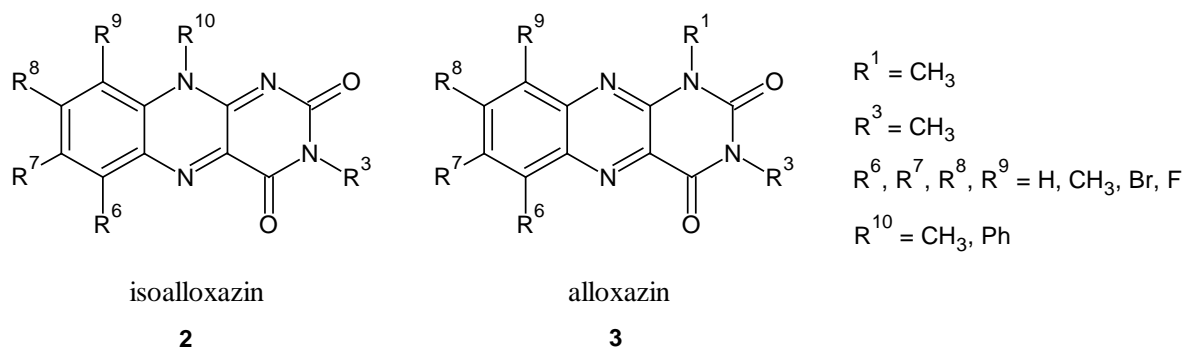


Obr. 1: Riboflavin.

Zdrojem tohoto vitamínu pro člověka je potrava. Nejvíce je obsažen v kvasnicích, játrech, ledvinách, mléce, vejcích a mase. Na rozdíl od člověka si rostliny a mikroorganismy dokážou riboflavin samy syntetizovat.

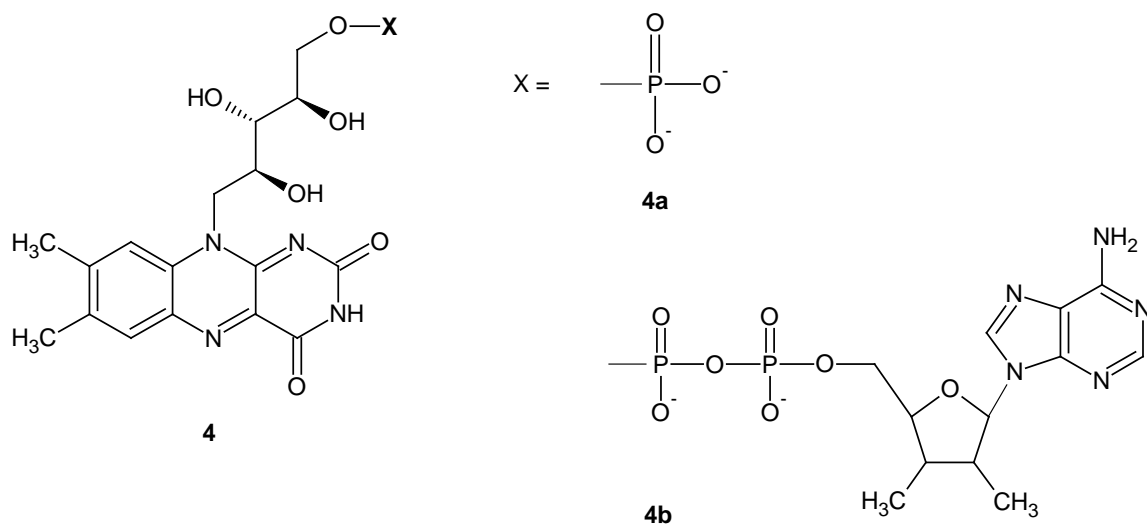
Koncem 20. a začátkem 30. let 20. století proběhl prvotní výzkum zabývající se touto chemickou látkou<sup>2</sup> a chemici Richard Kuhn z Heidelbergu a Paul Karrer z Zurichu studovali jeho chemickou strukturu, a také dokázali navrhnout jeho chemickou syntézu.<sup>3,4</sup> Struktura riboflavínu je tvořena konjugovaným cyklickým systémem s isoalloxazinovým jádrem a cukerným alkoholem ribitolem. Riboflavin tak nahradil názvy laktoflavin nebo například ovoflavin, které vznikaly odvozením podle zdrojů, ze kterých byla látka izolována.<sup>2</sup>

Pojmenování flavinů vychází z latinského slova flavus, to znamená v překladu žlutý. Na Obr. 2 jsou základní flavinové skelety – isoalloxazinový **2** a alloxazinový sketel **3** s ukázkou různých možností substituce. Právě konjugovaný isoalloxazinový skelet absorbuje světlo ve viditelné oblasti odpovídající žluté barvě (cca 450 nm).



*Obr. 2: Flavínové struktury typu isoalloxazin a alloxazin.*

Flaviny se nacházejí v enzymech, a to především ve formě riboflavinu **1**. V roce 1935 Hugo Theorell zjistil, že flaviny se častěji vyskytují ve formě kovalentně vázaného flavinmononukleotidu (FMN) **4a** a ve stejném roce Hans Adolf Krebs a Otto Warburg objevili flaviny ve formě flavinadenindinukleotidu (FAD) **4b**.<sup>2</sup> V dnešní době jsou známy řádově stovky flavoenzymů. (Obr. 3)



Obr. 3: Flavinové nukleotidy (**4a** flavin mononukleotid, **4b** flavin adenin dinukleotid).

Tento fakt vedl samozřejmě k myšlence, jak využít látky s flavinovým skeletem jako katalyzátory oxidačně-redukčních dějů *in-vitro*, a to v širokém spektru reakcí.

## 2 Teoretická část

### 2.1 Isoalloxazinové skelety a jejich účast na oxidačně-redukčních dějích

Flaviny mají vlastnosti redoxních činidel a schopnost účastnit se jedno- a dvouelektrokových oxidací a redukcí. Konkrétně může děj probíhat dvěma způsoby. V prvním případě flavin **FL** přijímající jeden elektron přechází na meziprodukt semichinon, tak je označován stabilní radikál **FL-H<sup>•</sup>**. V dalším kroku semichinon přijímá elektron a stává se z něho redukovaná forma flavinu **FL-H<sub>2</sub>**. Naopak ztrátou elektronu **FL-H** poskytuje opět flavin v oxidované formě **FL**. V druhém případě může dojít k dvouelektronovému ději, nebo se přijetím vodíkového kationtu H<sup>+</sup> flavin redukuje na dihydroderivát **FL-H<sub>2</sub>**.<sup>2</sup> Zbarvení flavinů v různých oxidačních stupních se liší. Semichinon v neutrálním prostředí má modré zbarvení a jeho anion je červený. Naproti tomu redukovaná forma flavinu **FL-H<sub>2</sub>** je téměř bezbarvá. (Schéma 1)<sup>5</sup>

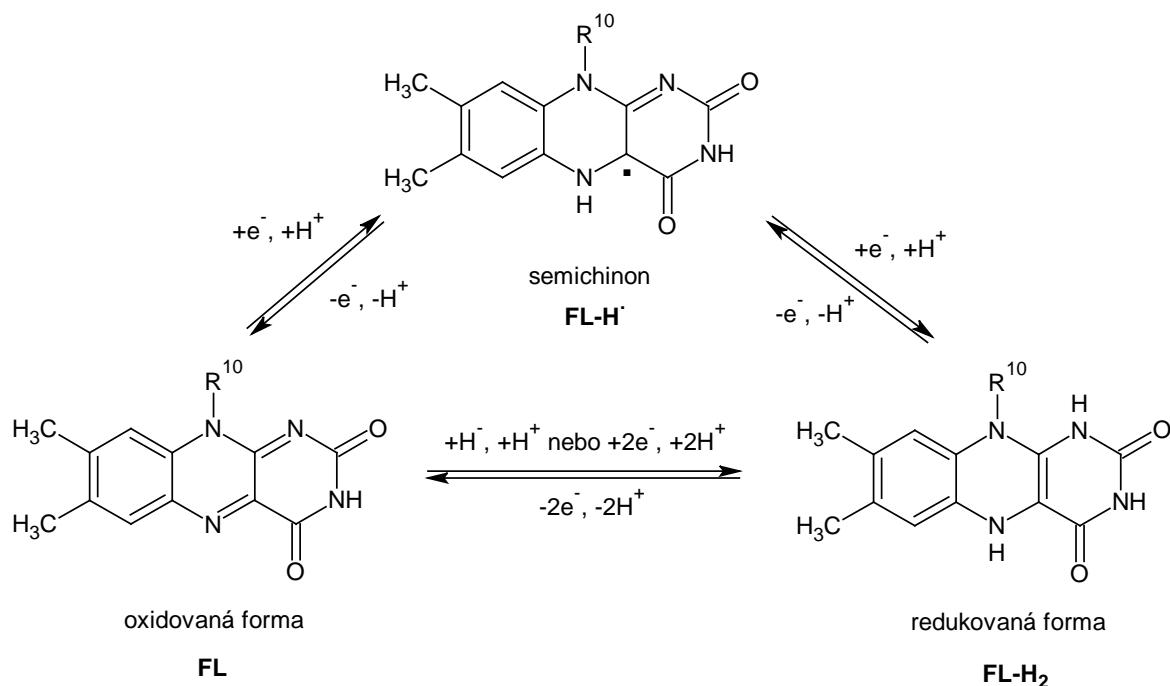
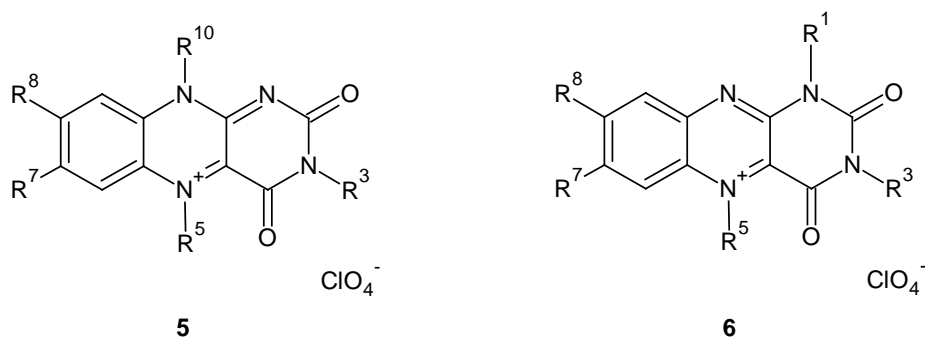


Schéma 1: Isoalloxaziny – katalytický cyklus.

Z výše uvedených důvodů se staly flavinové systémy předmětem zkoumání jako potencionální katalyzátory organických reakcí. Jednou z forem, která je vhodná pro jejich využití jako organokatalyzátorů jsou např. flaviniové soli typu **5**, resp. **6**. (Obr. 4)

Na obrázku 4 je znázorněna obecná isoalloxaziniová sůl **5** a alloxaziniová sůl **6**. Tyto typy solí se jako organokatalyzátory účastní například oxidací sulfidů na sulfoxidy, aminů na *N*-oxidy a Bayer-Villigerovy oxidace.<sup>6</sup> Jako vlastní oxidační činidlo může být použit peroxid vodíku nebo i samotný kyslík.



Obr. 4: Typy flaviniových solí (isoalloxazinium perchlorát **5**, alloxazinium perchlorát **6**).

V katalytickém cyklu, kterého se mohou účastnit jak isoalloxaziniové tak alloxaziniové soli a kde je oxidačním činidlem peroxid vodíku, dochází nejdříve k reakci flaviniové soli **5**, **6** s peroxidem vodíku za vzniku flavin-4a-hydroperoxidu **7**, **8**. Ten pak oxiduje substrát a přechází při této reakci na 4a-hydroxidový derivát **9**, **10**. Z něho se pak při reakci s vodou obnovuje oxidovaná forma flaviniové soli (Schémata 2 a 3).<sup>7</sup>

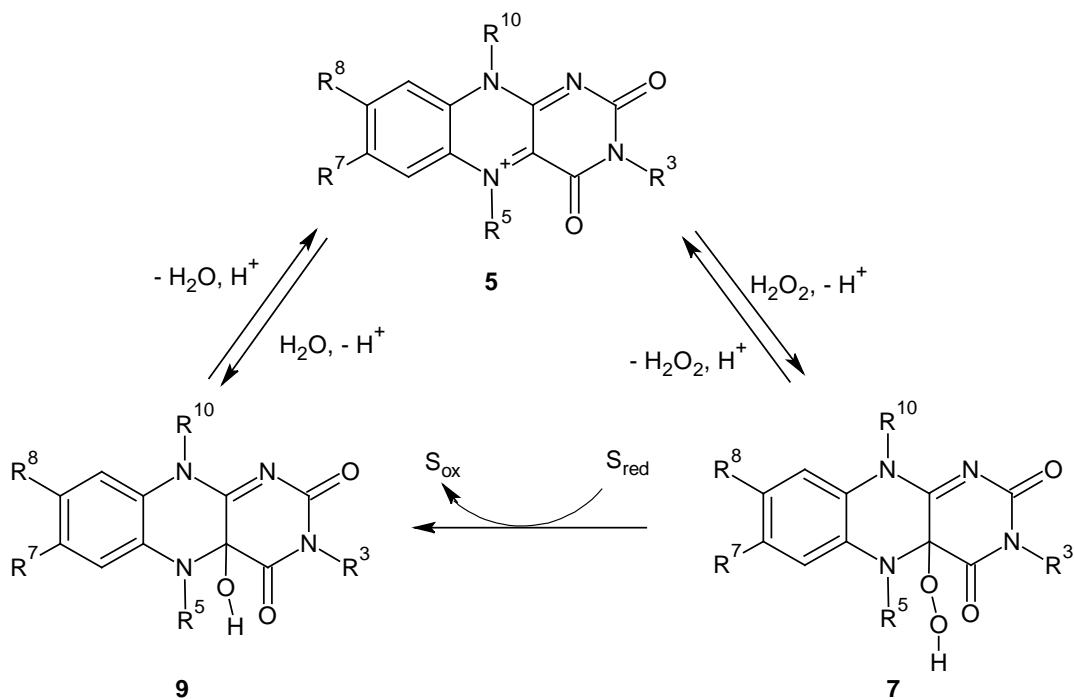


Schéma 2: Isoalloxaziniové soli – katalytické oxidace s peroxidem vodíku jako oxidačním činidlem.

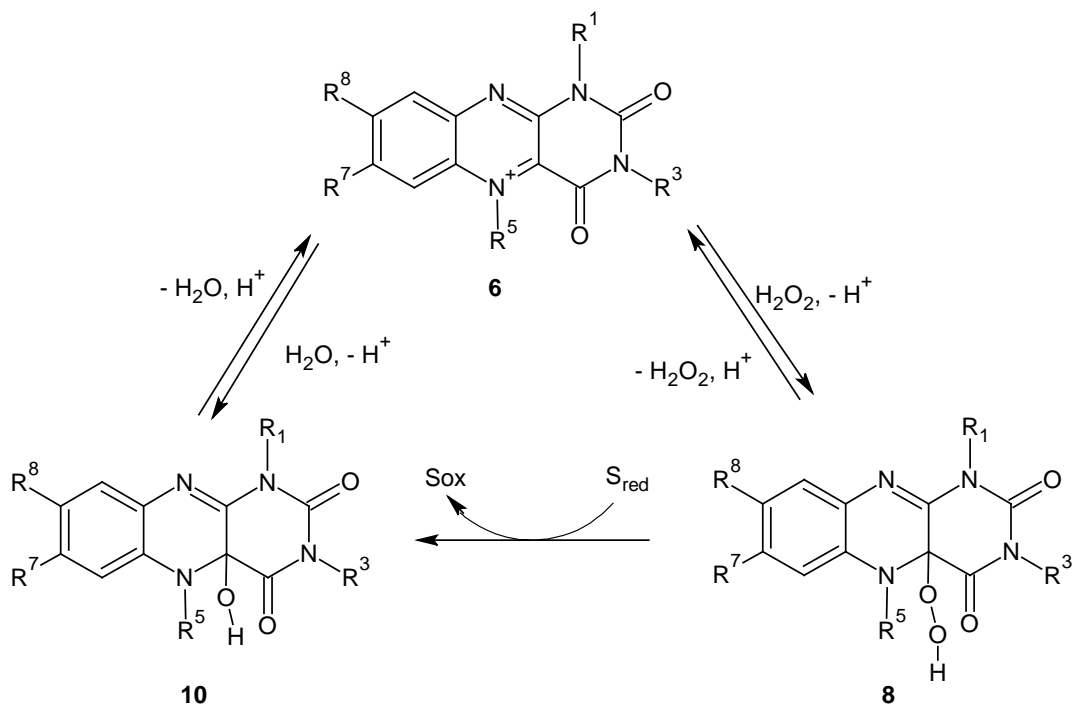


Schéma 3: Alloxaziniové soli – katalytické oxidace s peroxidem vodíku jako oxidačním činidlem.

Dalším působením flavinů jako katalyzátorů se zabýval Bäckvall, který zkoumal chování jak isoalloxazinových tak alloxazinových derivátů (Schémata 4, 5). Zmapoval mechanismus katalytických oxidací, kde je oxidačním činidlem kyslík. Působení flavinů jako katalyzátorů je zahájeno prekurzorem flaviniové soli, konkrétně 5-alkyldihydroflavinem **11**, resp. **12**. Ten reaguje s molekulárním kyslíkem za vzniku flavin-4a-hydroperoxidu **7**, resp. **8**. Ten oxiduje substrát a mění se na 4a-hydroxyflavin **13**, resp. **14**, který odštěpením molekuly vody poskytuje v prvním případě (Schéma 4) isoalloxaziniovou sůl **5** a ve druhém případě (Schéma 5) alloxaziniovou sůl **6**. Tyto soli reakcí s peroxidem vodíku poskytují flavin-4a-hydroperoxid **7**, resp. **8**, a tím je katalytický cyklus uzavřen. (Schémata 4 a 5)<sup>8</sup>

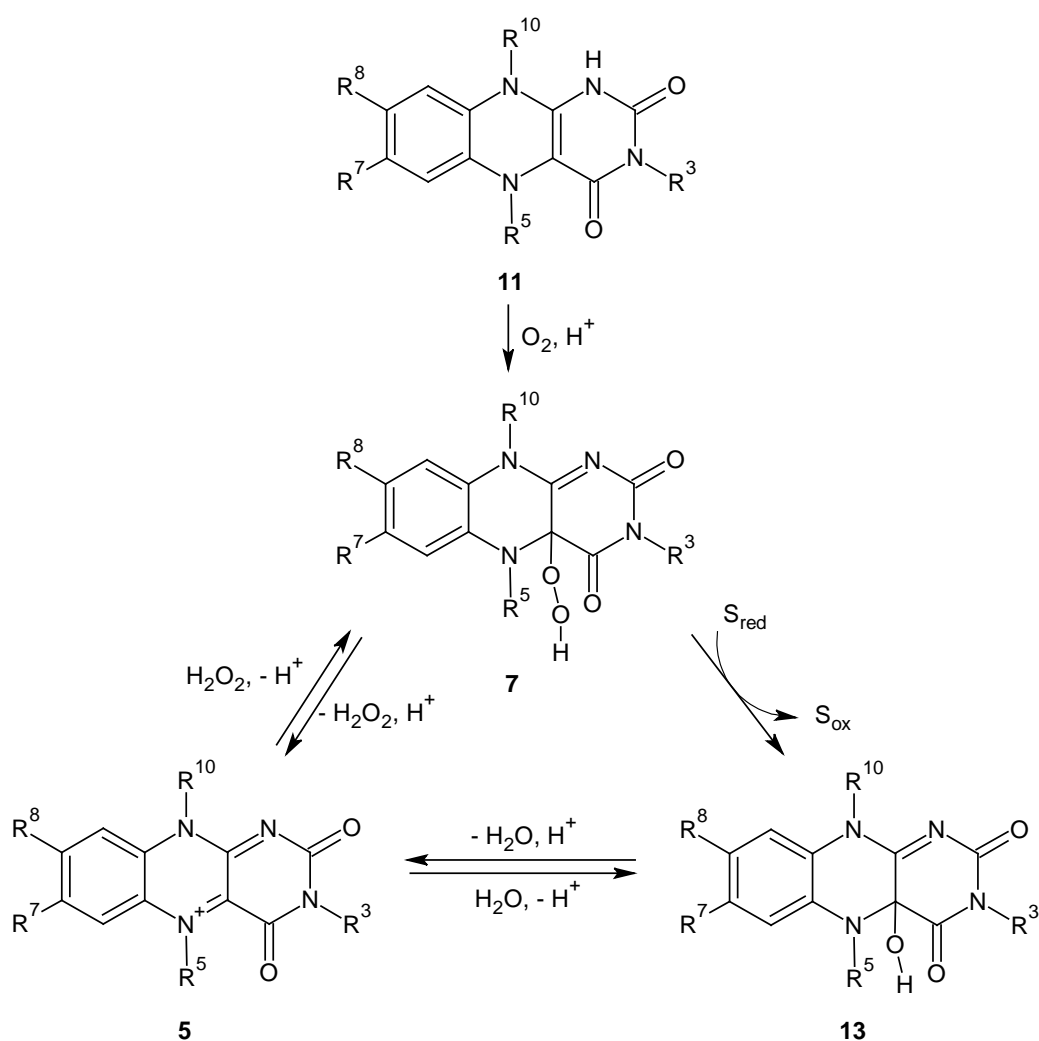


Schéma 4: Katalytické působení isoalloxaziniových solí **5** s prekurzorem 5-alkyldihydroflavinem **11**, kyslík jako oxidační činidlo.

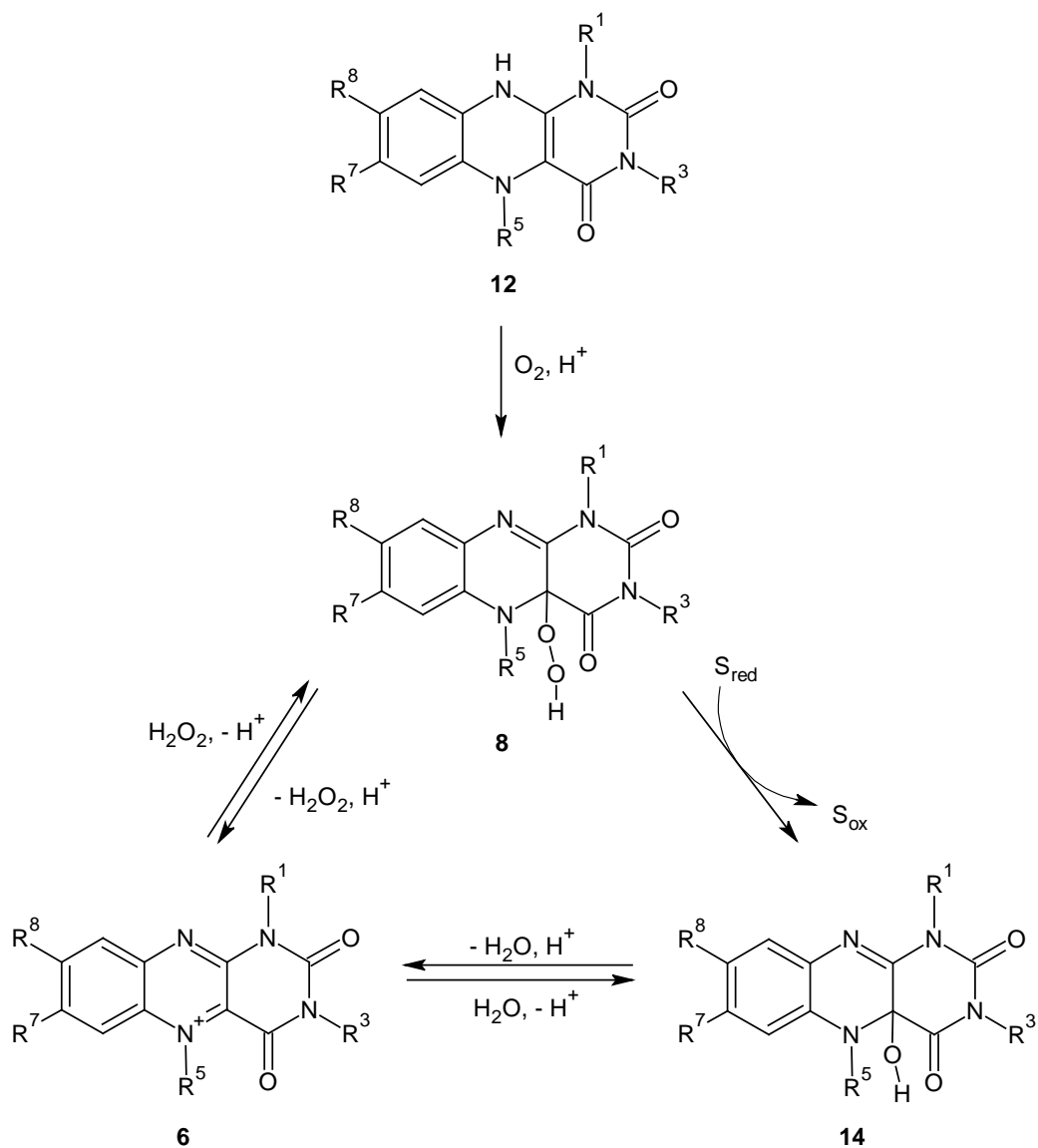


Schéma 5: Katalytické působení alloxaziniových solí **6** s prekurzorem 5-alkyldihydroflavinem **12**, kyslík jako oxidační činidlo.



## 2.2 Enantioselektivní oxidace katalyzované flaviniovými solemi

Koncem 70. let 20. století, při studiu přírodních flavinů Thomas Bruice zjistil, že stejný flavin-4a-hydroperoxid **15** lze získat reakcí jak 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxaziniové soli **16** s peroxidem vodíku tak reakcí 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylalloxazinu **17** s molekulárním kyslíkem (Schéma 6).<sup>9</sup>

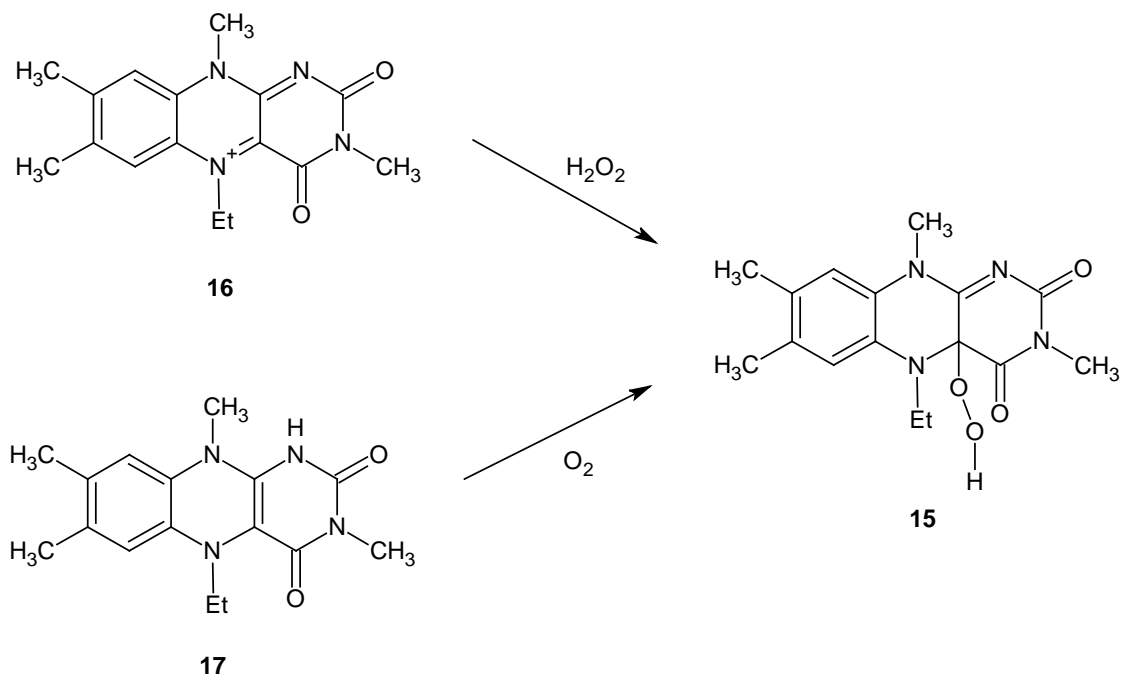


Schéma 6: Flavin-4a-hydroperoxid.

Při zkoumání chování flavin-4a-hydroperoxidu **7** bylo prokázáno, že umožňuje průběh vysoce selektivní oxidace sulfidů na sulfoxidy<sup>10</sup> a později byla i popsána katalytická aktivita flaviniových solí při těchto reakcích. (Schéma 7)<sup>11</sup> Právě hydroperoxydy typu flavinu **7** jsou skutečnými oxidačními činidly, která vznikají reakcí těchto katalyzátorů s peroxidem vodíku nebo kyslíkem.

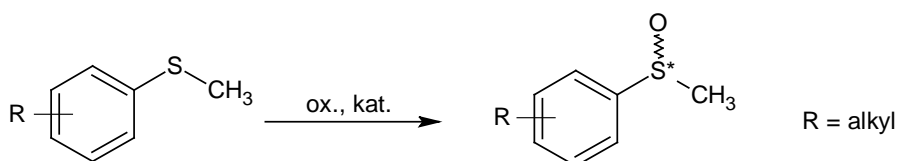


Schéma 7: Oxidace sulfidů na sulfoxidy.

Konkrétně 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorát **16** se používá jako katalyzátor v aerobních oxidačních reakcích sulfidů, hydroxylaminů, sekundárních a terciálních aminů za přítomnosti molekulárního kyslíku. Do reakce je důležité přidat redukční činidlo, které poskytuje vodík a umožňuje tak vznik flavin-4a-peroxidu **15**. Zde je redukčním činidlem hydrazin. (Schéma 8)<sup>12</sup>

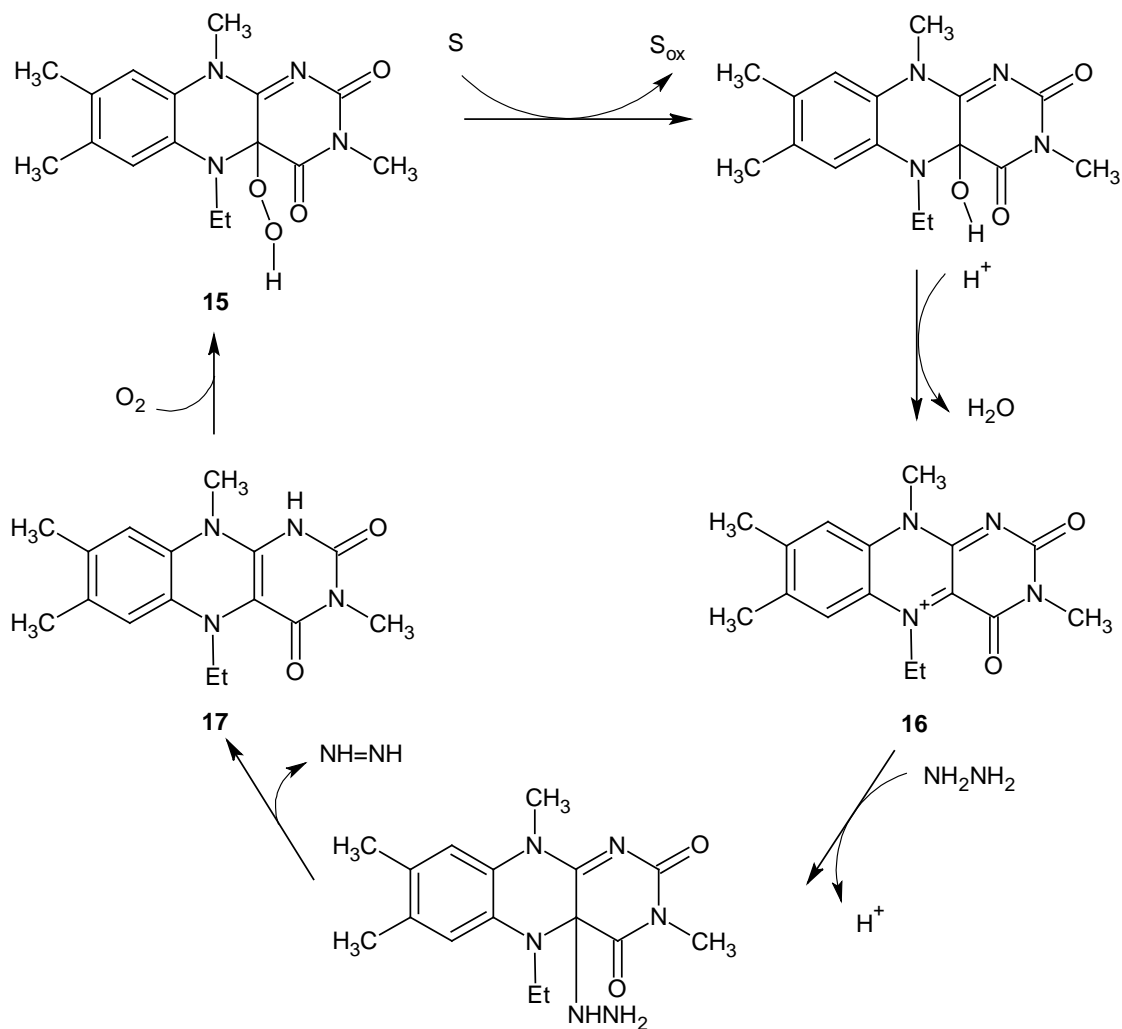


Schéma 8: Katalytická oxidace sulfidů podle Murahashiho.<sup>12</sup>

Oxidace sulfidů peroxidem vodíku za přítomnosti derivátů 3,5,10-trialkyl-1,5-dihydroalloxazinu je přibližně o dva řády rychlejší než při použití derivátu isoalloxaziniové soli. Bäckvall to vysvětluje tvorbou aromatického pyrazinového jádra v alloxaziniové soli **18** vznikajícího z 4a-hydroxyderivátu **14** eliminací vody. (Schéma 9)<sup>13</sup>

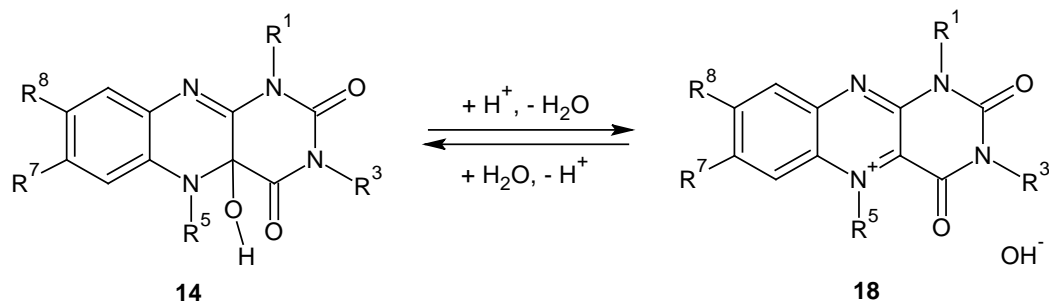


Schéma 9: Bäckvall – tvorba pyrazinového jádra v alloxaziniovém skeletu.

Organokatalytické oxidace především asymetrických sulfidů mohou probíhat enantioselektivně. Jde o způsob přípravy čistých opticky aktivních enantiomerů sulfoxidů.<sup>14, 15</sup> (Schéma 10)

K ověření katalytické aktivity flaviniových derivátů a ověření možnosti oxidace substrátů s enantioselektivním přebytkem je vhodné použít flaviny chirální. Toto se týká především přípravy asymetrických sulfoxidů. Například přemostěný chirální flavin **19** byl použit při oxidacích různých modelových aryl-methyl-sulfidů. (Schéma 10)<sup>16</sup>

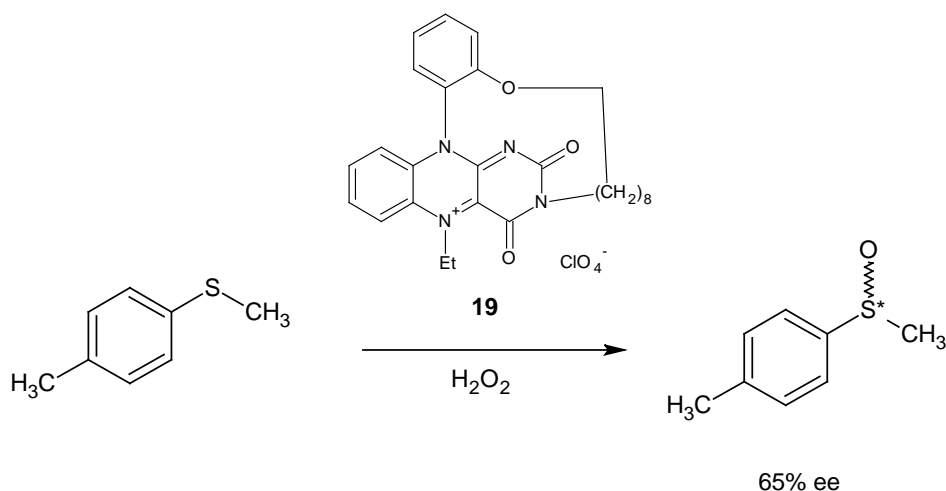
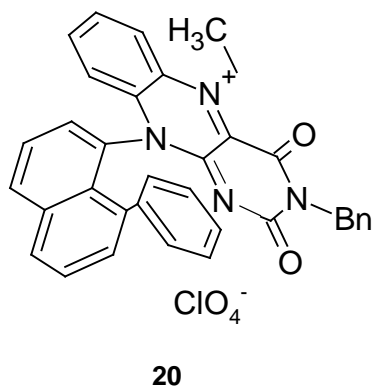


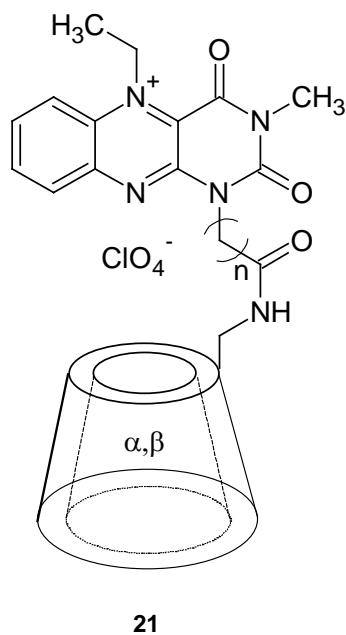
Schéma 10: Použití chirální flaviniové soli k přípravě asymetrického sulfoxidu.<sup>16</sup>

Enantioselektivními oxidacemi katalyzovanými chirálními flaviniovými solemi se také zabývali Cibulka a Jurok, kteří navrhli planárně chirální flavinovou sůl **20**. Flaviniové seskupení je z jedné strany blokováno aromatickou „pokličkou“, čímž je zajištěn přístup substrátu pouze z jeho nebráněné strany. (Obr. 5)<sup>17</sup>



*Obr. 5: Planárně chirální flavinová sůl.*

Nejúčinnější enantioselektivní organokatalyzátory používané při oxidaci sulfidů jsou zatím cyklodextriny **21**. Konjugáty cyklodextrinů jsou schopny vytvořit inkluzivní komplexy s organickými molekulami, mezi které patří i aromatické a alifatické sulfidy. (Obr. 6)<sup>18, 19</sup>



*Obr. 6: Cyklodextrinový konjugát.*

Italský tým chemiků se zabýval rovněž studií oxidace sulfidů na sulfoxidy za přítomnosti kyslíku a katalyzátoru CHMO (cyklohexanon monooxygenasa). Kromě již zmíněné oxidace sulfidů, se také uplatňuje při Baeyer-Villigerově oxidaci. (Schéma 11).<sup>20</sup>

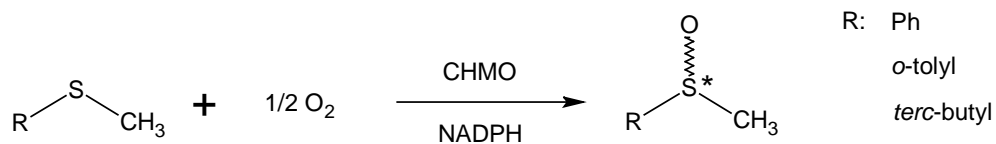


Schéma 11: Oxidace sulfidů na sulfoxidy v přítomnosti kyslíku a katalyzátoru CHMO.

## 2.3 Oxidace arylboronových kyselin

Jak bylo uvedeno, flaviniové soli lze s úspěchem použít jako katalyzátory různých oxidačně-redukčních dějů. Nabízí se tedy otázka, zda by bylo možné tyto látky také použít k oxidaci arylboronových kyselin na odpovídající fenoly.

### 2.3.1 Nekatalyzované oxidace boronových kyselin na fenoly

Boronové kyseliny a jejich estery jsou mírné organické Lewisovy kyseliny. Existuje několik metod přípravy fenolu z arylboronových kyselin oxidací, které jsou popsány v literatuře a kde není použit katalyzátor.

Již v roce 1985 Branchaud a Walsh ve své práci uvádějí<sup>21</sup>, že oxidace boronových kyselin na odpovídající fenoly by měla být snadná. Z kvantitativních i kvalitativních údajů je zřejmé, že boronové kyseliny tedy ochotně reagují v podstatě s každou látkou, která obsahuje peroxid vodíku.

Jednoduchý postup konverze arylhalogenidu na odpovídající fenol s arylmagnesium halogenidem jako meziproduktem byl popsán již roku 1957 Hawthornem. Metoda používá arylhalogenid jako výchozí látku a získaná fenyloboronová kyselina **22** se neizoluje. Zpracováním surového produktu v roztoku 10% peroxidu vodíku se snadno tvoří odpovídající fenol s výtěžkem 60 – 80 %. Tato metoda byla použita k přípravě fenolu,  $\alpha$ -naftolu a *p*-kresolu. (Schéma 12)<sup>22</sup>

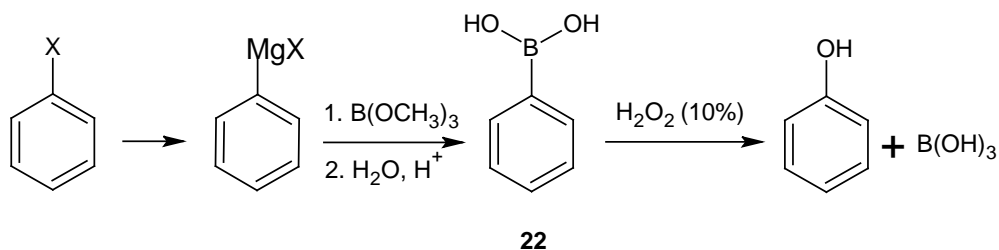
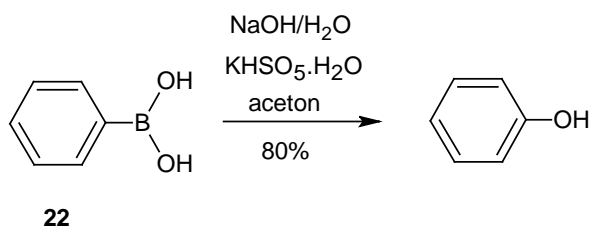


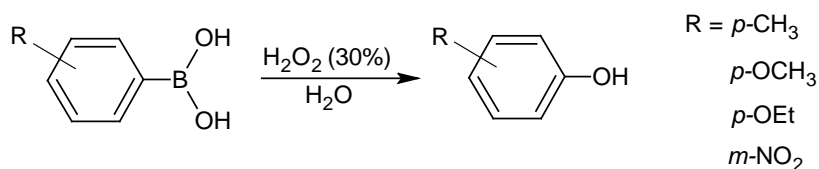
Schéma 12: Transformace arylhalogenidu na odpovídající fenol.

Fenylboronové kyseliny lze převést na fenoly účinkem různých činidel. Jedním z nich je peroxosíran draselný  $\text{KHSO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . (Schéma 13)<sup>23</sup>



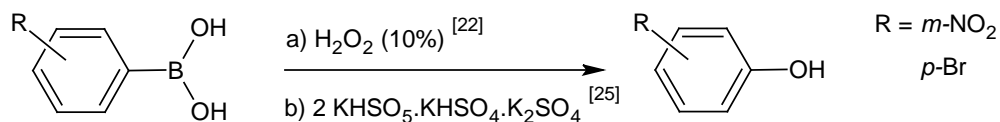
*Schéma 13: Přeměna fenylboronové kyseliny na fenol za přítomnosti peroxosíranu draselného.*

V roce 2001 Simon se svým týmem prezentovali transformaci kyseliny arylboronové na fenol pomocí přidavku 30% vodného roztoku peroxidu vodíku. Bylo dosaženo konverze od 60 do 88 %. Uspokojivých výtěžků bylo dosaženo i u silně deaktivujících substituentů na aromatickém jádře. (Schéma 14)<sup>24</sup>



*Schéma 14: Přeměna substituované arylboronové kyseliny na fenol působením peroxidu vodíku.*

Oxidaci za přítomnosti 10% peroxidu vodíku provedl již dříve M. F. Hawthorne.<sup>22</sup> Podobné oxidační činidlo použil i K. S. Webb a D. Levy<sup>25</sup>, ale opět ve formě peroxosíranu. (Schéma 15)



*Schéma 15: Oxidace substituované arylboronové kyseliny na příslušný fenol za různých podmínek.*

### 2.3.2 Katalyzované oxidace boronových kyselin na fenoly

Prosté oxidace boronových kyselin na odpovídající fenoly mohou být modifikovány použitím vhodného katalyzátoru. Jako vhodný katalyzátor pro tyto přeměny se ukázal například enzym fenylaceton monooxygenasa (PAMO). Tento biokatalyzátor je nespecifický a velmi účinný. Kromě oxidace organoboronových sloučenin je schopen také katalyzovat oxidace sulfidů i aminů.<sup>26</sup>

Yasushi Imada, Hiroki Iida, Shun-Ichi Murahashi a Takeshi Naota se zabývali organokatalytickou oxidací boronových kyselin molekulárním kyslíkem v prostředí zinku jako redukčního činidla. V této organokatalytické metodě pro aerobní oxidace organických sloučenin dochází k simulaci enzymatické funkce FAD. Dochází zde k přeměně flavinu a molekulárního kyslíku na syntetický flavin-hydroperoxid, který je vysoce reaktivní vůči organickým substrátům.<sup>27</sup>

Existuje několik postupů, které používají k těmto oxidacím jako katalyzátory přechodné kovy. Ukázalo se, že takovým elektrofilním katalyzátorem mohou být měďnaté ionty. Reakce probíhá ve vodném prostředí obsahující amfifilní povrchově aktivní látku (Brij S-100). Voda jako reakční prostředí je vhodná z hlediska nákladů, bezpečnosti, dostupnosti a šetrnosti k životnímu prostředí. Jako nejlepší katalyzátor se osvědčil chlorid měďnatý. Reakce probíhající na vzduchu místo v prostředí čistého kyslíku mají však výrazně nižší výtěžek. Pokud byla reakce prováděna v inertní atmosféře argonu, nebyla zaznamenána žádná konverze. To ukazuje, že molekulární kyslík je skutečným oxidantem. (Schémata 16)<sup>28</sup>

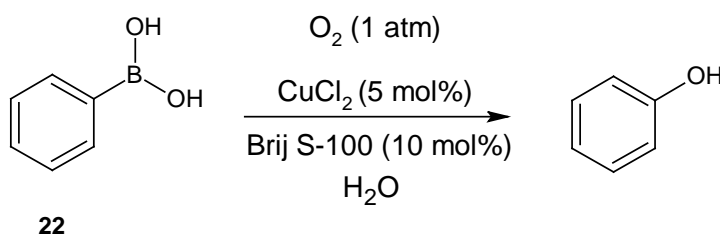


Schéma 16: Oxidace fenylboronové kyseliny na fenol s použitím  $\text{CuCl}_2$  jako katalyzátoru.

Měď, tentokrát ve formě měďných iontů, pro katalytické oxidace používal i tým vědců, který vyvinul jednoduchou a účinnou metodu pro syntézu aryl fenolů z kyseliny arylboronové. Jako katalytický systém byl použit oxid měďný v přítomnosti amoniaku,



rozpouštědlem byla voda, kyslík jako oxidační činidlo a hydroxid sodný jako zdroj hydroxylových skupin. Reakce byla prováděna při laboratorní teplotě. (Schéma 17)<sup>29</sup>

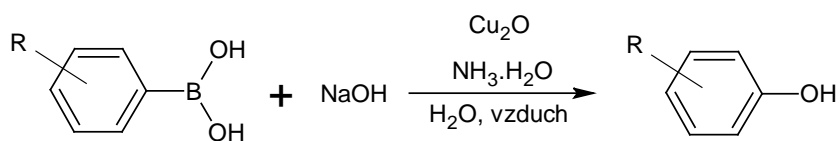


Schéma 17: Syntéza arylfenolů v katalytickém systému  $\text{Cu}_2\text{O}/\text{NH}_3$ .

Při reakci arylboronových kyselin na fenoly je možno použít jako redukční činidlo i hydroxylamin, který je zdrojem fenolového kyslíku. (Schéma 18)<sup>30</sup>

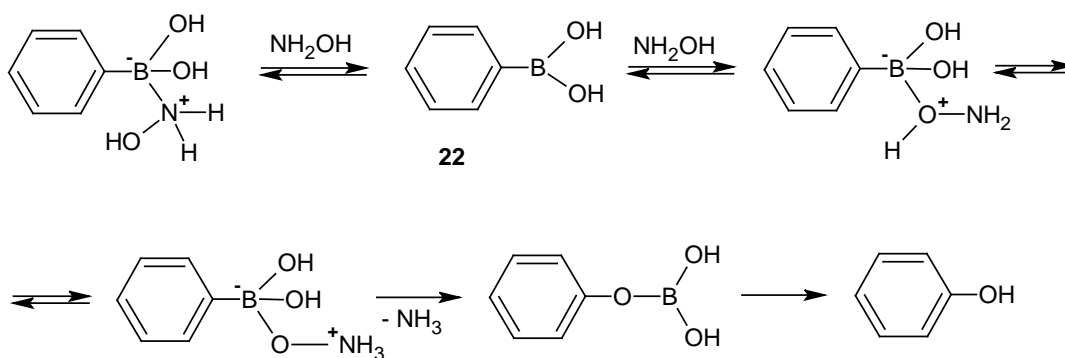


Schéma 18: Mechanismus oxidace fenyloboronové kyseliny na fenol v přítomnosti hydroxylaminu.

Další možností přípravy fenolů z boronových kyselin jsou katodické hydroxylace úspěšně provedené v kyslíkové atmosféře. Produktem byly odpovídající deriváty fenolu. Byly popsány efektivní elektrochemické syntézy bez použití činidel, jako je peroxid vodíku. Kyslík rozpuštěný v roztoku elektrolytu je redukován na superoxidový ion, který pak reaguje se substrátem, tedy boronovou kyselinou. Dehydroxylace a následná redukce vede k tvorbě cyklického meziprojektu **23**. Dále dochází k migraci arylskupiny a následnou kyselou hydrolyzou vzniká fenol. (Schéma 19)<sup>31</sup>

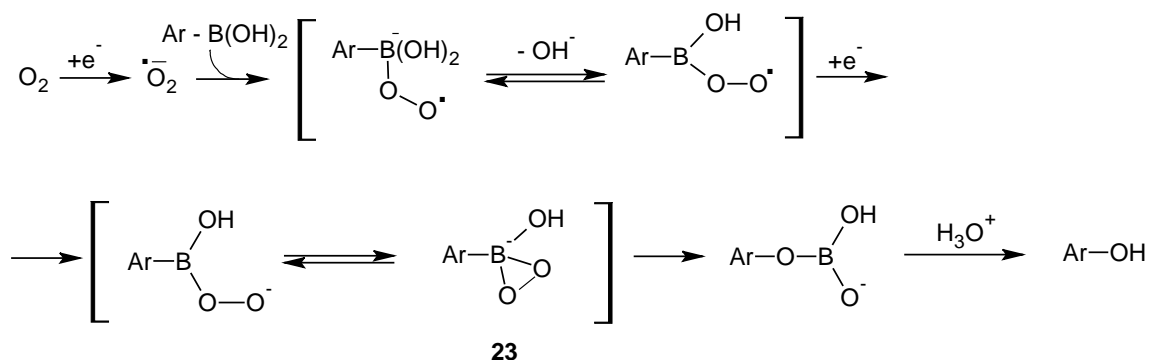


Schéma 19: Mechanismus katodické oxidace arylboronových kyselin.

Použitím superoxidového iontu, který má malou oxidační schopnost, může být potlačena nežádoucí reakce dalších možných oxidovatelných funkčních skupin. Tedy bylo zjištěno, že z hlediska reakční účinnosti a selektivity je elektrochemický proces oxidace lepší než běžné hydroxylace.<sup>31</sup>

## 2.4 Příprava flaviniových solí – použitých katalyzátorů

### 2.4.1 Návrh syntézy 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorátu 16

Příprava 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorátu **16** vychází z 7,8,10-trimethylisoalloxazinu **24**. Alkylací lumiflavinu **24** methyl jodidem do polohy 3 alloxazinového seskupení vzniká 3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinu **25**. Tento 3-methyllumiflavin **25** podléhá reakci s acetaldehydem v autoklávu v atmosféře vodíku a následně oxidací v přítomnosti dusitanu sodného v kyselině chloristé vzniká isoalloxaziniová sůl **16**. (Schéma 20)<sup>7</sup>

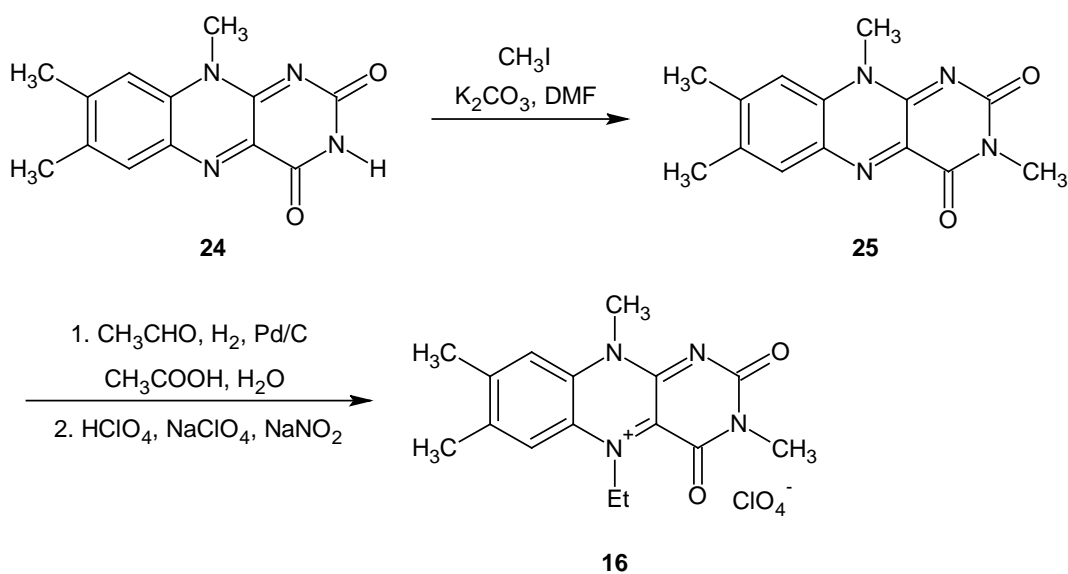


Schéma 20: Příprava isoalloxaziniové soli **16**.

#### 2.4.2 Návrh syntézy 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorátu **26**

Alloxaziniovou sůl **26** lze připravit podle postupu, který je popsán ve Schématu 21. Východí látkou k syntéze alloxaziniové soli **26** je 2-nitroanilin, který po redukci na 1,2-fenylendiamin poskytne reakcí s alloxazinem v přítomnosti kyseliny borité flavin, který je v poloze 3 alkylován methyljodidem. Vzniklý methylderivát pak reaguje s acetaldehydem v atmosféře vodíku v autoklávu a následnou oxidací v přítomnosti dusitanu sodného a kyseliny chloristé poskytuje kýžený perchlorát **26**. (Schéma 21)<sup>7</sup>

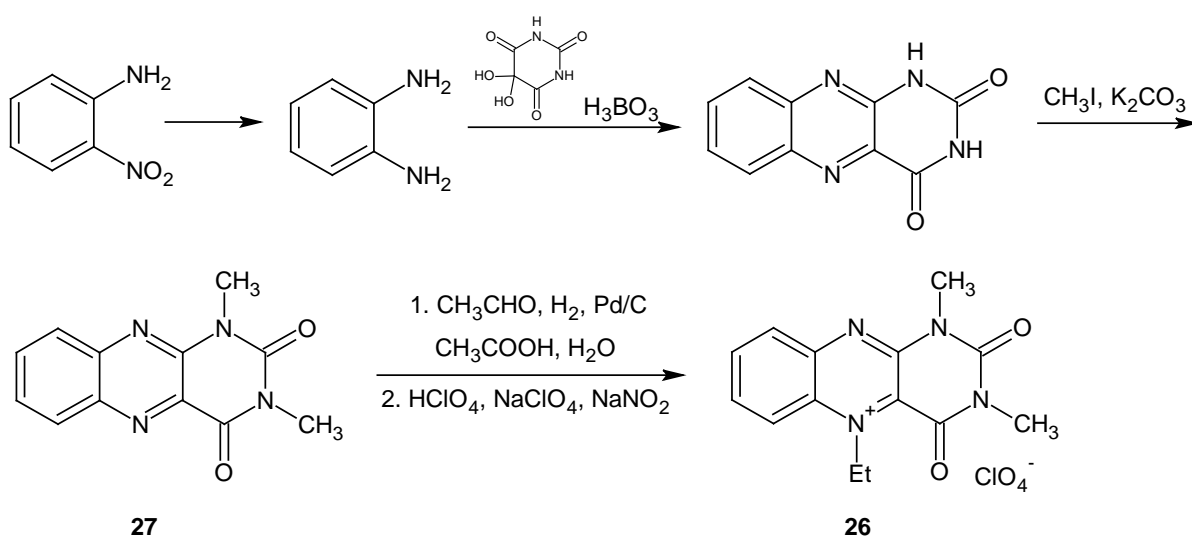


Schéma 21: Příprava alloxaziniové soli **26**.

## 3 Experimentální část

### 3.1 Přístroje a chemikálie

Teploty tání byly stanoveny na přístroji Boetius. NMR spektra byla naměřena na spektrometru Varian Mercury Plus 300 (pracovní frekvence 299,97 MHz pro  $^1\text{H}$ ). Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm a interakční konstanty  $J$  v Hz. Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Perkin-Elmer 240. TLC analýzy byly prováděny na deskách DC Alufolien Kieselgel 60 se zrnitostí 0,040 – 0,063 mm (Merck). MS spektra byla naměřena na Thermo Scientific LXQ (elektrosprej). Odpařování *N,N*-dimethylformamidu bylo prováděno za sníženého tlaku na zařízení Kugelrohr (Sigma - Aldrich).

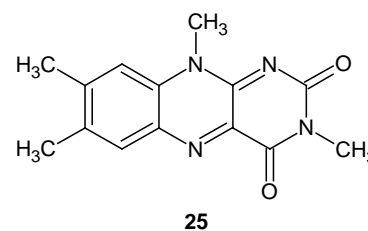
Použité chemikálie byly v kvalitě „čistý“ zakoupeny od firmy Sigma - Aldrich (10% palladium na uhlí), od firmy Fluka (acetaldehyd, methyljodid, kyselina chloristá, peroxid vodíku), Lachema Brno (chloristan sodný, dusitan sodný), Lach-Ner (uhličitan draselný), od firmy Penta (kyselina octová, *N,N*-dimethylformamid). Rozpouštědla pro kinetické experimenty byla zakoupena od firmy Fluka (triethylamin), Eurorad (deuterovaná rozpouštědla: DMSO-*d*6, methanol-*d*4, CD<sub>3</sub>OD). Rozpouštědla byla čištěna a sušena obvyklými postupy.<sup>32</sup>

7,8,10-trimethylisoalloxazin (lumiflavin) **24**, 1,3-dimethylalloxazin **27** a 5-ethyl-1,3-dimethylisoalloxazinium perchlorát **28** byly již dříve připraveny v laboratoři ústavu organické chemie VŠCHT.<sup>7</sup> Chloroform, síran hořečnatý, methanol, acetonitril, ethylacetát, trifluorethanol, peroxid vodíku, hydrazin, zinek, triethylamin byly v kvalitě „čistý“ získány ze skladu VŠCHT.

## 3.2 Příprava flaviniových katalyzátorů

### 3.2.1 Příprava 3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinu (3-methylumiflavinu) 25

7,8,10-trimethylisoalloxazin **24** (1.0 g, 3.87 mmol) a žíhaný uhličitan draselný (2.7 g, 19.55 mmol) byly suspendovány v sušeném *N,N*-dimethylformamidu (235 ml). Po přidání methyljodidu (5.5 g, 38.78 mmol) byla reakční směs míchána za laboratorní teploty 5 dnů. Uhličitan draselný byl



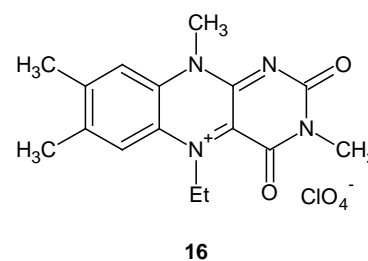
odfiltrován. *N,N*-dimethylformamid byl odpařen za sníženého tlaku (Kugelrohr). Pevný podíl byl rozpuštěn v chloroformu (580 ml) a promyt vodou (5 x 100 ml). Organický podíl byl vysušen síranem hořečnatým a získaný surový produkt byl rekrystalizován ve směsi methanol/voda (20:1). Roztok stál 24 hodin v lednici a poté byl pevný podíl odfiltrován a promyt 1 ml ledové vody. Bylo získáno 0.4 g, 38.0 % žlutooranžové krystalické látky **25**.

B.t. **25**: 285 – 289 °C (lit.<sup>33</sup> 286 °C).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 2.41 (s, 3H, 7-CH<sub>3</sub>Ar), 2.59 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>Ar), 3.37 (s, 3H, 10-NCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, 3-NCH<sub>3</sub>), 7.65 (s, 1H, 9-ArH), 7.92 (s, 1H, 6-ArH) ppm.

### 3.2.2 Příprava 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorátu 16

K 3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinu **25** (50 mg, 0.18 mmol) byla přidána voda (0.69 ml), acetaldehyd (0.39 ml, 6.98 mmol), kyselina octová (6.9 ml) a palladium na aktivním uhlí (10%, 22 mg). Reakční směs byla míchána 48 hodin v autoklávu pod atmosférou vodíku (0.6 MPa) za laboratorní teploty. Poté byla směs přefiltrována přes křemelinu.



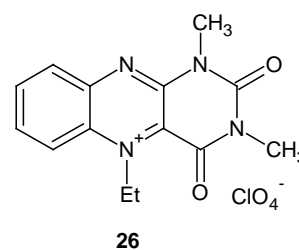
Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a pevný podíl sušen ve vakuu při 50 °C po dobu 2 hodin a poté suspendován v kyselině chloristé (2M, 1.9 ml) za chlazení na 0 °C. K suspenzi byl přidán chloristan sodný (297 mg, 2.18 mmol) a dusitan sodný (103 mg, 1.49 mmol). Pak byla směs míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Vzniklá sraženina byla odfiltrována, promyta ledovou 2M kyselinou chloristou (1.5 ml) a sušena ve vakuu. Produktem byla krystalická látka fialové barvy **16** (0.037 g, 52 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  1.81 (m, 3H,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 3H, 7- $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.65 (s, 3H, 8- $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.43 (s, 3H, 10- $\text{NCH}_3$ ), 4.20 (s, 3H, 3- $\text{NCH}_3$ ), 5.46 (brs, 2H,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.97 (s, 1H, 9- $\text{ArH}$ ), 8.26 (s, 1H, 6- $\text{ArH}$ ) ppm.

HRMS pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2 + [\text{H}^+]$ : vypočteno 300.36; nalezeno 300.31.

### 3.2.3 Příprava 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorátu **26**

Směs 1,3-dimethylalloxazinu **27** (50 mg, 0.21 mmol), acetaldehydu (0.35 ml, 6.26 mmol), palladia na aktivním uhlí (10%, 20 mg), kyseliny octové (3.5 ml) a vody (0.35 ml) byla míchána v autoklávu 48 hodin za laboratorní teploty pod atmosférou vodíku (0.6 MPa). Po ukončení reakce bylo palladium přefiltrováno přes křemelinu. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku do sucha a další 2 hodiny sušen ve vakuu při teplotě 50 °C. Po vysušení byl pevný podíl suspendován v kyselině chloristé (2M, 2.25 ml), chloristanu sodném (300 mg, 2.45 mmol) a dusitanu sodném (115 mg, 1.67 mmol) při teplotě 0 °C. Dále byla směs míchána 2 hodiny za laboratorní teploty. Sraženina žluté barvy byla odfiltrována a promyta ledovou 2M kyselinou chloristou (1.5 ml) a usušena ve vakuu. Bylo získáno 0.031 g (40 %) látky **26**.



B.t. **26**: 220 – 226 °C. (b.t.:<sup>7</sup> 230-236 °C)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  1.82 (t, 3H,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.55 (s, 3H, 3- $\text{NCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ), 5.46 (brs, 1H,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.27 - 8.36 (m, 3H, 7,8,9- $\text{ArH}$ ), 8.57 (m, 1H, 6- $\text{ArH}$ ) ppm.

HRMS pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2 + [\text{H}^+]$ : vypočteno 272.30; nalezeno 272.19.

### 3.3 Kinetická měření

#### 3.3.1 Obecný postup pro kinetické studie měřené pomocí NMR

Konverzní poměry probíhajících reakcí s přítomností katalyzátoru i bez něho byly vyhodnoceny pomocí signálů reaktantů a produktů v  $^1\text{H}$  NMR spektrech. Jako katalyzátory byly použity 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorát **16**, 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorát **26** a 5-ethyl-1,3-dimethylisoalloxazinium perchlorát **28**, vždy v množství 0.004 mmol. Jako substrát byla použita kyselina fenyloboronová **22** a její deriváty, *p*-chlorfenylboronová kyselina **29**, *p*-methylboronová kyselina **30** vždy 0.08 mmol. Rozpouštědlovými systémy byly methanol (A), fosfátový pufr (pH 7.5) (B), směs acetonitrilu, ethylacetátu a vody v poměru 8:1:1 (C), směs methanolu s triethylaminem (5%) (D), methanol s trifluorethanolem (5%) (E), methanol s trifluoroethanolem v poměru 1:2 (F) a směs methanolu s trifluorethanolem a triethylaminem (5%) (G). Pro měření NMR byl použit methanol-*d*<sub>4</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> nebo CD<sub>3</sub>OD. Jako oxidační činidlo byl použit peroxid vodíku v množství 0.16 mmol nebo kyslík. Jako redukční činidla byla použita hydrazin (0.16 mmol), zinek (0.008 mmol) nebo triethylamin (0.004 mmol). Reakce probíhaly podle použití oxidačního činidla za stálého míchání na vzduchu, v autoklávu za přítomnosti kyslíku (3 atm) nebo dusíku (3 atm). Reakční směsi byly připraveny rozpuštěním komponent v 600  $\mu\text{l}$  rozpouštědlového systému A, B, C, D, E, F nebo G.

V případě měření průběhu kinetických reakcí v pravidelných časových intervalech byla reakční směs připravena ve vorkovnici a po převedení do kyvety temperována na 25 °C a poté byl přidán peroxid vodíku. Provádělo-li se pouze jedno NMR měření po stanovené době, bylo důležité zajistit důkladné míchání reakční směsi. V případě reakce na vzduchu bylo potřeba rozpouštědlo průběžně doplňovat.



## 4 Výsledky a diskuse

### 4.1 Úvodní screening katalytických oxidací fenyloboronových kyselin

Uvádí se, že pro oxidaci kyseliny fenyloboronové na fenol, je nejčastějším oxidačním činidlem peroxid vodíku.<sup>22,24</sup> Vzhledem k tomu, že organokatalytické systémy jsou žhavým tématem současné chemie, bylo náplní předkládané práce zjistit, do jaké míry mohou reakce katalyzované flaviniovou solí probíhat jednak v přítomnosti peroxidu vodíku, ale také především v atmosféře čistého kyslíku a vyzkoušet průběh těchto reakcí na vzduchu. Jednalo by se totiž o poměrně levné katalytické systémy nezátěžující životní prostředí. Jedná se o zahajující experimenty oxidace fenyloboronových kyselin na fenoly za katalýzy flaviniovými solemi.

Vzhledem k tomu, že diplomová práce vznikala na Ústavu organické chemie VŠCHT v Praze v laboratoři, která se zabývá syntézou a využitím flavinů jako organokatalyzátorů, byly zmíněné flaviniové soli pro tyto oxidace jednoznačnou volbou. Jedná se o soli, které byly již dříve otestovány jako katalyzátory oxidačních reakcí na modelových substrátech (aminech a především asymetrických sulfidech)<sup>6,7,10,16,20</sup> a zároveň jsou jednou z nejjednodušších variant flavinů, které se na tomto pracovišti připravují.

Konverze reakcí byly stanoveny z <sup>1</sup>H NMR spekter výchozích látek a produktů.

Součástí práce byla příprava katalyzátorů 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorátu **26** (Schéma 21, viz. str. 28) a 3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinu **25**, který byl následně kvarternizován na 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorát **16** (Schéma 20, viz. str. 27). Katalyzátor 5-ethyl-1,3-dimethylisoalloxazinium perchlorát **28** byl v laboratoři připraven již dříve.<sup>7</sup>

## 4.2 Katalyzátory, rozpouštědlové systémy, oxidační a redukční činidla, substráty

### 4.2.1 Reakční systém – peroxid vodíku jako oxidační činidlo

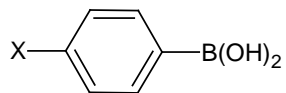
Při oxidaci fenyloboronové kyseliny na fenol byly testovány katalyzátory 5-ethyl-1,3-dimethylisoalloxazinium perchlorát **28**, 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorát **16** a 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorát **26** s oxidačními a redukčními činidly v různých rozpouštědlových systémech. (Tabulka 1)

Výběr rozpouštědlového systému byl ovlivněn již dříve provedenými experimenty v laboratoři<sup>7,34</sup>, stejně tak jako výběr katalyzátorů. Katalyzátory **28**, **16** a **26** byly použity pro testování oxidací modelových alkylsulfidů na odpovídající sulfoxidy.

Katalyzátor	Fenylboronová kyselina <sup>a</sup>	Oxidační činidlo	Redukční činidlo	Rozpouštědlový systém	Katalyzovaná reakce		Blank	
					Konverze [%]	Čas [h]	Konverze [%]	Čas [h]
26	H = X	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	---	DMSO	79	7	*	---
28	H	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	---	DMSO	29	2	*	---
16	H	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	---	CD <sub>3</sub> OD	74	8,5	64	5,5
26	H	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	---	---	70	5,5	79	5,5
16	H	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	---	---	51	5,5	79	5,5
16	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	A	10	24	12	24
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	A	30	24	12	24
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	---	25	24	15	24
26	Cl = X	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	---	26	24	17	24
26	CH <sub>3</sub> = X	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	---	22	24	11	24
26	H	O <sub>2</sub>	Zn	---	24	24	3	24
26	Cl	O <sub>2</sub>	Zn	---	13	24	11	24
26	CH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	Zn	---	13	24	29	24
26	H	O <sub>2</sub>	Zn	B	0	24	0	24
16	H	O <sub>2</sub>	Zn	B	0	24	0	24
26	H	O <sub>2</sub>	Zn	C	3	24	0	24
16	H	O <sub>2</sub>	Zn	C	2	24	0	24

Tabulka 1 (1. část): Testované experimentální podmínky a výsledky.

<sup>a</sup>



Katalyzátor	Fenylboronová kyselina <sup>a</sup>	Oxidační činidlo	Redukční činidlo	Rozpouštědlový systém	Katalyzovaná reakce		Blank	
					Konverze [%]	Čas [h]	Konverze [%]	Čas [h]
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	---	2	1	0	1
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	D	3	1	1	1
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	E	3	1	1	1
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	---	43	69	19	69
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	D	79	69	45	69
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	E	74	69	40	69
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	A + HClO <sub>4</sub> (0.004 mmol)	90	67	36	67
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	A + HClO <sub>4</sub> (0.16 mmol)	15	67	19	67
26	H	vzduch	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	A	20	67	3	72
26	H	vzduch	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	D	8	67	14	72
26	H	vzduch	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	E	21	67	15	72
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	F	99	70	24	70
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	G	99	70	15	70
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	F	99	24	9	24
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	G	77	24	50	24
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	F	59	1	5	1
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	G	89	24	14	24

Tabulka 1 (2. část): Testované experimentální podmínky a výsledky.

Katalyzátor	Fenylboronová kyselina <sup>a</sup>	Oxidační činidlo	Redukční činidlo	Rozpouštědlový systém	Katalyzovaná reakce		Blank	
					Konverze [%]	Čas [h]	Konverze [%]	Čas [h]
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	D	50	24	28	24
26	H	vzduch	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	G	28	24	5	24
26	H	vzduch	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	F	69	24	3	24
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	G	99	1	0	1
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	F+CH <sub>3</sub> COONa (5%)	99	1	0	1
26	H	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	F	69	1	0	1
---	H	O <sub>2</sub>	---	F	---	---	0	64
---	H	O <sub>2</sub>	---	A	---	---	0	64
---	H	O <sub>2</sub>	---	---	---	---	0	64
---	H	O <sub>2</sub>	---	B	---	---	0	64
---	H	O <sub>2</sub>	---	C	---	---	0	64
---	H	O <sub>2</sub>	---	EtOH	---	---	0	64

Tabulka 1 (3. část): Testované experimentální podmínky a výsledky.

**Legenda:**

- 26** 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorát  
**28** 5-ethyl-1,3-dimethylisoalloxazinium perchlorát  
**16** 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorát  
 \* neprovedeno

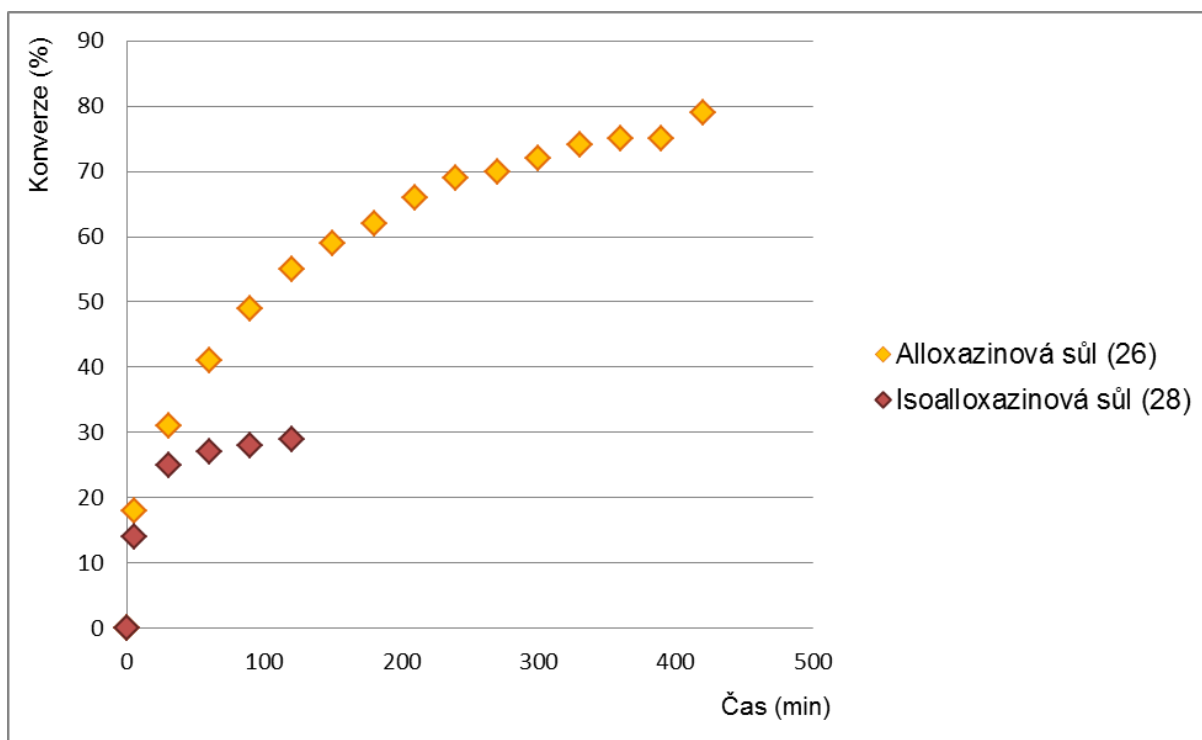
*Rozpouštědlové systémy*

A	CH <sub>3</sub> OH	E	CH <sub>3</sub> OH + trifluorethanol (5%)
B	fosfátový pufr 7.5	F	CH <sub>3</sub> OH + trifluorethanol
C	CH <sub>3</sub> CN/EtOAc/H <sub>2</sub> O 8:1:1	G	CH <sub>3</sub> OH + trifluorethanol + triethylamin (5%)
D	CH <sub>3</sub> OH + triethylamin (5%)		

Pro jednoduchost byly nejdříve prováděny oxidace nesubstituované fenyloboronové kyseliny **22** a prvotním testováním bylo zjištěno, že nejlepším katalyzátorem těchto oxidací je alloxaziniová sůl **26** za použití peroxidu vodíku jako oxidačního činidla a rozpouštědla DMSO. (Graf 1)

Průběh kinetické reakce byl sledován přibližně v 30 minutových intervalech po dobu 7 hodin, po kterých bylo dosaženo konverze 79 %. V porovnání s isoalloxaziniovou solí **28** se tento katalyzátor jeví jako mnohem účinnější, protože při použití soli **28** bylo dosaženo za stejných podmínek pouze 29 % konverze.

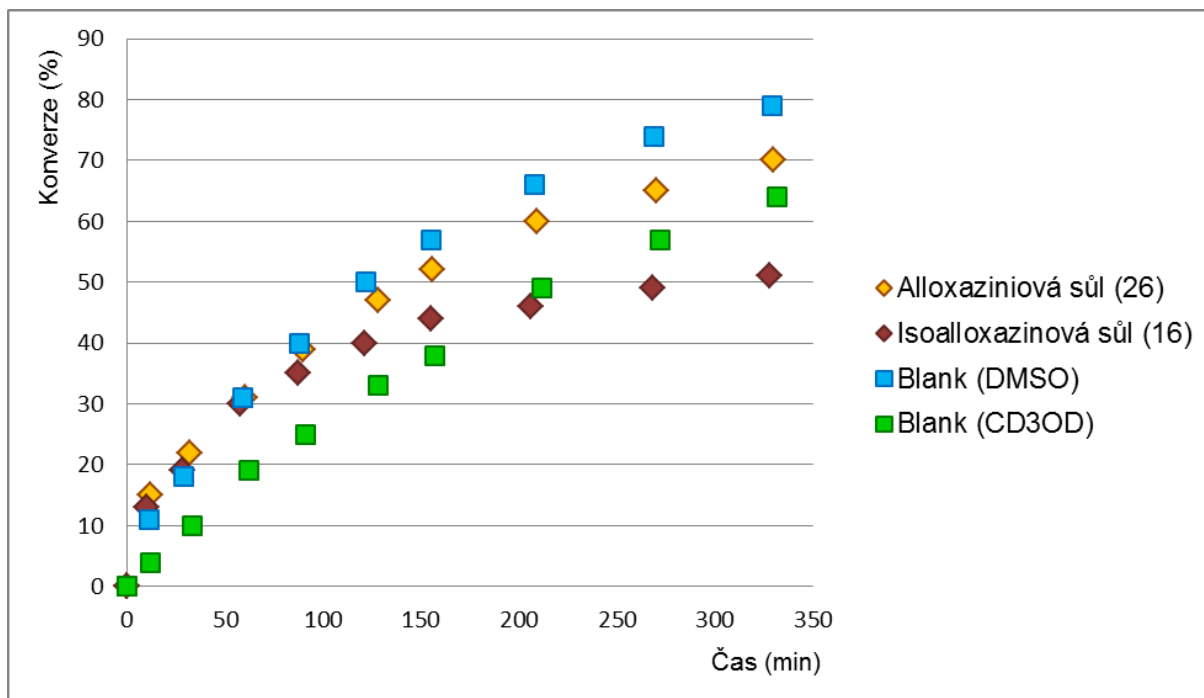
Absolutně vyloučené byly systémy obsahující zinek. Vzhledem k nehomogenitě reakční směsi nebylo možné konverzi v NMR experimentech správně stanovit.



Reaktanty: ◆ 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorát **26** (0.004 mmol)  
◆ 5-ethyl-1,3-dimethylisoalloxazinium perchlorát **28** (0.004 mmol)  
kyselina fenyloboronová **22** (9.75 mg)  
DMSO (300  $\mu$ l)  
30% peroxid vodíku (12.4  $\mu$ l)

Graf 1: Porovnání průběhu oxidace za přítomnosti alloxaziniové soli **26** a isoalloxaziniové soli **28**.

Dále byly porovnávány konverze katalytické reakce katalyzované a nekatalyzované. Nekatalyzované oxidace fenylobornové kyseliny na fenol s peroxidem vodíku jako oxidačním činidlem probíhaly poměrně rychle a bylo dosaženo vysoké konverze (od 64 % do 79 %). Tato skutečnost byla zarážející. (Graf 2)



*Reaktanty:* ◆ 5-ethyl-3,7,8,10-dimethylisoalloxazinium perchlorát **16** (0.004 mmol)  
 ◆ 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorát **26** (0.004 mmol)  
 kyselina fenylobornová **22** (9.75 mg)  
 DMSO (300  $\mu$ l) nebo CD<sub>3</sub>OD (300  $\mu$ l)  
 30% peroxid vodíku (18  $\mu$ l).

*Graf 2: Porovnání katalyzovaných reakcí a blanků.*

Tato fakta ovšem vedou k zamyšlení, jak by nekatalyzované reakce (blanky) probíhaly v inertním prostředí bez přítomnosti jakéhokoliv oxidačního činidla, například v autoklávu naplněném dusíkem. Jak je vidět z tabulky (Tabulka 2) docházelo při reakci v inertním prostředí pouze k 10% konverzi. Tato konverze je pravděpodobně způsobena přítomností malého množství rozpuštěného kyslíku, který vede k pomalé přeměně fenylobornové kyseliny **22** na fenol a nemůže být dále doplněn tak, jako v případě reakcí prováděných v aerobních podmínkách. To ovšem nepřineslo vysvětlení vysoké konverze nekatalyzovaných reakcí, která se pohybovala mezi 64 – 79 %.

K přípravě redukčních směsí byla používána mikrostříkačka Hamilton s kovovým pístem. Jako rozumné vysvětlení se nabízí, že použitá kovová mikrostříkačka sloužila jako zdroj kovu, který katalyzoval oxidační reakci. Později bylo vyzkoušeno, že pokud byla použita nová nezkorodovaná mikrostříkačka, vysokých konverzí nebylo v případě nekatalyzovaných reakcí dosaženo.

Redukční činidlo	Rozpouštědlový systém *	Konverze [%]	Čas [h]
Zn / N <sub>2</sub>	B	0	72
Zn / N <sub>2</sub>	C	0	72
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O / N <sub>2</sub>	A	10	72
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O / N <sub>2</sub>	D	10	72
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O / N <sub>2</sub>	F	0	72
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O / N <sub>2</sub>	A + HClO <sub>4</sub> (0,16 mmol)	2	72

\* legenda – Tabulka 1

*Tabulka 2: Reakce prováděné v atmosféře dusíku.*

#### 4.2.2 Kyslík jako oxidační činidlo

Dalším krokem bylo testování těchto oxidací za použití čistého a vzdušného kyslíku. Testováním bylo zjištěno, že nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorátu **26** jako katalyzátoru, reakce probíhaly vždy 60 minut v atmosféře čistého kyslíku. V tomto případě se podařilo převést fenyloboronovou kyselinu **22** na fenol s 99% konverzí, a to ve dvou rozpouštědlových systémech. V jednom případě byl použit methanol - trifluorethanol (F). Ve druhém případě methanol - trifluorethanol - triethylamin (5%) (G) s CH<sub>3</sub>COONa (5%). Jako redukční činidlo byl použit hydrazin.

Možné vysvětlení, proč vykazovala právě alloxaziniová sůl **26** vyšší účinnost, přináší Bäckvall ve své práci, kde upozorňuje na tvorbu aromatického pyrazinového jádra v alloxaziniovém skeletu vznikajícího odštěpením vody.<sup>13</sup> (Schéma 9, viz. str. 19)



### 4.2.3 *Vliv substituentu na aromatickém jádře*

Jako další krok následovalo úvodní testování vlivu substituentu na aromatickém jádře na oxidaci fenyloboronových kyselin na odpovídající fenoly. Pro jednoduchost byly zvoleny souměrné para-substituované deriváty, *p*-chlorfenylboronová kyselina **29** a *p*-methylfenylboronová kyselina **30**. Prvotní testy naznačují, že v případě použití nejúčinnějšího alloxaziniového katalyzátoru **26**, je dosaženo vyšší konverze v případě nesubstituované fenyloboronové kyseliny **22**. Je otázkou, zda elektrondonorní skupiny v poloze para indukčním efektem dotují také samotný atom boru, a tím snižují jeho kyselost – ve smyslu Lewisovy kyseliny – potažmo jeho reaktivitu. To by odpovídalo i již nastíněnému mechanismu oxidace boronových kyselin samotným kyslíkem či peroxidem vodíku, kde elektronově bohatý kyslík, resp. peroxid vodíku atakuje jako Lewisova báze centrum s vakantním orbitalem a elektronovým deficitem – atom boru.<sup>24</sup> (Schéma 14, viz. str. 23)

### 4.3 Závěry a další testování

Nejlepších výsledků oxidací fenyloboronových kyselin na odpovídající fenoly bylo dosaženo při použití alloxazinium perchlorátu **26** jako katalyzátoru. Na základě těchto experimentů bude probíhat další testování s využitím NMR, jak pro vodíková, tak pro boronová spektra. Nabízí se otázka zkoumání mechanismu těchto oxidací, které by mohly být sledovány právě pomocí boronových spekter.<sup>24</sup>

Další otázkou je také vliv substituce benzenového jádra fenyloboronové kyseliny elektronegativní skupinou (např. NO<sub>2</sub>).

## 5 Závěr

V této diplomové práci bylo provedeno testování katalytické účinnosti flaviniových solí pro oxidace fenyloboronových kyselin na odpovídající fenoly. Jako katalyzátory těchto reakcí byly testovány flaviniové soli 5-ethyl-1,3-dimethylisoalloxazinium perchlorát **28**, 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium perchlorát **16** a 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium perchlorát **26** v různých rozpouštědlových systémech a s použitím různých redukčních činidel. Stěžejní byly kromě oxidací s peroxidem vodíku jako oxidačním činidlem především oxidace s použitím čistého či vzdušného kyslíku.

Z vyzkoušených rozpouštědlových systémů byl nejvhodnější jednak systém trifluoethanol – methanol v kombinaci s kyslíkem jako oxidačním činidlem a přidavkem octanu sodného, ale také směs rozpouštědel trifluorethanol, methanol a triethylamin v atmosféře kyslíku. V obou případech byl redukčním činidlem hydrazin.

Jako substrát byla použita fenyloboronová kyselina **22** a její deriváty *p*-chlorfenylboronová kyselina **29** a *p*-methylboronová kyselina **30**.

Jako nejlepší katalyzátor byla vyhodnocena v tomto úvodním screeningu alloxaziniová sůl **26**, kdy bylo dosaženo za 1 h 99% konverze pro oxidaci fenyloboronové kyseliny na fenol.

Vzhledem k zajímavým výsledkům je tato práce vhodným podkladem pro další testování a také zkoumání mechanismu těchto oxidací.

Výsledky získané touto prací nebyly doposud publikovány.

## 6 Literatura

- [1] BLYTH, A. W. *J. Chem. Soc.* 1879, 35, s. 530.
- [2] MASSEY, V. *Biochem. Soc. Trans.* 2000, 28, s. 283-296.
- [3] LINDÉR, A. A.; KRÜGER, L.; BÄCKVALL, J.-E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, s. 5890-5896.
- [4] IMADA, S. Y; IIDA, H.; ONO, S.; MURAHASHI S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, s. 2868-2869.
- [5] CIBULKA, R. *Chem. Listy.* 2010, 104, s. 326-333.
- [6] IMADA, Y; IIDA, H.; ONO, S.; MUSUI, Y.; MURAHASHI, S.-I. *Chem. Asian J.* 2006, s. 136-147.
- [7] MÉNOVÁ, P. *Diploma Thesis.* VŠCHT Praha 2010.
- [8] BERGSTAT, K.; BÄCKVALL, J.-E. *J. Org. Chem.* 1998, 63, s. 6650-6655.
- [9] a) BALL, S.+ BRUICE, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, s. 4017-4019.  
b) BRUICE, T. C. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, s. 256-262.
- [10] BRUICE, T. C. *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, s. 256-263.
- [11] MURAHASHI, S.-I.; ODA, T.; MASUI, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, s. 5002-5003.
- [12] IMADA, S. Y; IIDA, H.; ONO, S.; MURAHASHI S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, s. 2868-2869.
- [13] LINDÉR, A. A.; KRÜGER, L.; BÄCKVALL, J.-E. *J. Org. Chem.* 2003, 68, s. 5890-5896.
- [14] WOJACYZŃSKA, E.; WOJACYZŃSKI, J. *Chem. Rev.* 2010, 110, s. 4303.
- [15] FERNÁNDEZ, I.; KHIAR, N. *Chem. Rev.* 2003, 103, s. 3651.
- [16] MURAHASHI, S.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 34, s. 2443-2465.
- [17] CIBULKA, R.; JUROK, R. *Chem. Listy.* 2012, 106, s. 896-902.

- [18] MOJR, V.; HERZIG, V.; BUDĚŠÍNSKÝ, M.; CIBULKA, R.; KRAUS, T. *Chem. Commun.* 2010, 46, s. 7599-7601.
- [19] MOJR, V.; BUDĚŠÍNSKÝ, M.; CIBULKA, R.; KRAUS, T. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, s. 7318-7326.
- [20] CARREA, G. at al. *Tetrahedron: Asymmetry.* 1992, 3, s. 1063-1068.
- [21] BRANCHAUD, B. P.; WALSH, CH. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, s. 2153-2161.
- [22] HAWTHORNE, M. F. *J. Org. Chem.* 1957, 22, s. 1001.
- [23] TRAVIS, B. R.; CIARAMITARO, B. P.; BORHAN, B. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, s. 3429-3434.
- [24] SIMON, J. at al. *J. Org. Chem.* 2001, 66, s. 633-634.
- [25] WEBB, K. S.; LEVY, D. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, s. 5117-5118.
- [26] GONZALO, G. at al. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2005, 16, s. 3077-3083.
- [27] IMADA, Y.; IIDA, H.; MURAHASHI, S.-I.; NAOTA, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, s. 1704-1706.
- [28] INAMOTO, K.; NOZAWA, K.; YONEMOTO, M.; KONDO, Y. *Chem. Commun.* 2011, 47, s. 11775-11777.
- [29] YANG, H.; LI, Y.; JIANG, M.; WANG, J.; FU, H. *Chem. E. J.* 2011, 17, s. 5652-5660.
- [30] KIANMEHR, E.; YAHYAEE, M.; TABATABAI, K. *Tetrahedron Letters.* 2007, 48, s. 2713-2715.
- [31] HOSOI, K.; KURIYAMA, Y.; INAGI, S.; FUCHIGAMI, T. *Chem. Commun.* 2010, 46, s. 1284-1286.
- [32] PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals.* 4th Ed. Elsevier Science Ltd., Oxford 1996.
- [33] KUHN, R.; REINEMUND, K.; WEYGAND, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1934, 67, s. 1125.
- [34] JUROK, R. *Disertační práce.* VŠCHT Praha 2012.

## 7 Seznam symbolů a zkratek

brs	broad singlet (v NMR spektru)
CD <sub>3</sub> OD	deuterovaný methanol
CHMO	cyklohexanon monooxygenasa
d	dublet (v MNR spektru)
[DMRFIEt] <sup>+</sup> [ClO <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	5-ethyl-3-methyl-2',4':3',5'-di- <i>O</i> -methyleneriboflavinium perchlorát
DMSO	dimethylsulfoxid
FAD	flavin adenin dinukleotid
FMN	flavin mononukleotid
<i>J</i>	spin – spinová interakční konstanta (v NMR spektru)
m	multiplet (v NMR spektru)
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
NMR	nukleární magnetická rezonance
NADPH	nikotinamid adenindinukleotid fosfát
PAMO	fenylaceton monooxygenasa
s	singlet (v NMR spektru)
t	triplet (v NMR spektru)
δ	chemický posun (v NMR spektru)