

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

**Nové katalytické systémy pro asymetrickou adici
arylboronových kyselin na cyklické ketiminy**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Eliška Paulusová

VEDOUCÍ PRÁCE: Ing. Jan Bartáček, Ph.D.

2022

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

**Novel catalytic systems for an asymmetric addition of
arylboronic acids to cyclic ketimines**

BACHELOR THESIS

AUTHOR: Eliška Paulusová

SUPERVISOR: Ing. Jan Bartáček, Ph.D.

2022

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Eliška Paulusová**
Osobní číslo: **C19190**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Nové katalytické systémy pro asymetrickou adici arylboronových kyselin na cyklické ketiminy**
Téma práce anglicky: **Novel Catalytic Systems For An Asymmetric Addition Of Arylboronic Acids To Cyclic Ketimines**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající využití palladnatých komplexů (S)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu v organické syntéze z nedávné literatury.
2. Připravte 3 vybrané deriváty (S)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu a otestujte jejich katalytickou aktivitu v kombinaci s trifluoroctanem palladnatým na modelové adici vybrané boronové kyseliny na cyklický ketimin.
3. Všechny látky charakterizujte.
4. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jan Bartáček, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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 a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6.2022

Eliška Paulusová v.r.

Poděkování

Ráda bych poděkovala Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D. za odborné vedení, užitečné rady, ochotu a vstřícnost a také za měření NMR. Ing. Martinu Kocúrikovi za pomoc s experimentální částí a vytvoření příjemného pracovního prostředí. Ing. Jaroslavu Pochobradskému za rady a pomoc v laboratoři. Doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za ochotné měření HPLC.

V neposlední řadě bych ráda vyjádřila obrovské díky mé milované rodině a přátelům, kteří mne po celou dobu studia podporovali.

ANOTACE

Byla provedena literární rešerše shrnující nejnovější poznatky týkající se aplikace palladnatých komplexů (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu. Experimentální část byla zaměřena na přípravu tří derivátů (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol, kde byly v poloze 3- připojeny benzyloxy, fenylyl a 4-methoxykarbonylfenylyl skupiny. Připravené ligandy byly testovány v kombinaci s trifluorooctanem palladnatým jako katalyzátory pro asymetrickou adici arylboronových kyselin na cyklické *N*-sulfonyl ketiminy. Byl diskutován minimální vliv substituce v poloze 3- na katalytické vlastnosti a poloha 3- tak byla označena jako možné místo pro zakotvení (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Palladium, arylboronová kyselina, asymetrická katalýza, cyklický ketimin, Heckova reakce.

ANOTTATION

A literature review summarizing the latest findings on the use of (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)-4,5-dihydrooxazole palladium complexes was performed. The experimental part was focused on the preparation of 3 derivatives of (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)-4,5-dihydrooxazole by attachment benzyloxy, phenyl and 4-methoxycarbonylphenyl groups in the 3-position. Prepared ligands were tested in combination with palladium trifluorooctane as catalysts for the asymmetric addition of arylboronic acids to cyclic *N*-sulfonyl ketimines. The impact of substitution at the 3-position on the catalytic properties was investigated and the 3-position was identified as a possible site for immobilization of (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridine-2-yl)-4,5-dihydrooxazole.

KEYWORDS

Palladium, arylboronic acid, asymmetric catalysis, cyclic ketimine, Heck reaction.

ZKRATKY

2,6-DMBQ – 2,6-dimethoxy-1,4-benzochinon

4 Å MS – 4 Å molekulová síta

⁵CF₃-*t*Bu-PyOx – (S)-4-(*terc*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

Boc – *terc*-butyloxykarbonyl

dba – dibenzylidenaceton

DCE – dichlorethan

DCM – dichlormethan

DIPEA – *N,N*-diisopropylethylamin

DMAc – *N,N*-dimethylacetamid

DMF – *N,N*-dimethylformamid

EA – ethyl-acetát

HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie (z angl. high-performance liquid chromatography)

*i*Pr-Pyox - (S)-4-isopropyl-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

Ms – mesyl (methansulfonyl)

Ns – nosyl (4-nitrobenzensulfonyl)

PMB – 4-methoxybenzyl

*s*Bu-Pyox – (S)-4-((*R*)-*sec*-butyl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

*t*Bu-Nicox – (S)-4-(*terc*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

TEA – triethylamin

TFA – trifluoracetát

TFE – 2,2,2-trifluorethanol

Ts – tosyl (toluen-4-sulfonyl)

OBSAH

1	ÚVOD.....	11
2	TEORETICKÁ ČÁST	13
2.1	Reakce katalyzované palladnatými komplexy $^5\text{CF}_3\text{-}t\text{Bu-PyOx}$	13
3	CÍL BAKALÁŘSKÉ PRÁCE	25
4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	26
4.1	Hmotnostní spektrometrie ve vysokém rozlišení (HRMS).....	26
4.2	Nukleární magnetická rezonance (NMR).....	26
4.3	Infračervená spektroskopie (FT-IR)	26
4.4	Chirální HPLC	26
4.5	Příprava sloučenin.....	26
4.5.1	Příprava (S) -4-(<i>terc</i> -butyl)-2-(3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu (L^1).....	27
4.5.2	Příprava (S) -2-(3-(benzyloxy)-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4-(<i>terc</i> -butyl)-4,5-dihydrooxazolu (L^2).....	28
4.5.3	Příprava 4-(<i>terc</i> -butyl)-2-(3-fenyl-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu (L^3).....	29
4.5.4	Příprava methyl- (S) -4-(2-(4-(<i>terc</i> -butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)benzoátu (L^4).....	30
4.5.5	Příprava 3-butyl-3-(<i>m</i> -tolyl)-2,3-dihydrobenzo[<i>d</i>]isothiazol-1,1-dioxidu.....	31
5	VÝSLEDKY A DISKUSE	32
5.1	Návrh a syntéza ligandů.....	32
5.2	Testování katalytické aktivity	34

6	ZÁVĚR	35
7	PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY.....	36
8	PŘÍLOHY	39

1 ÚVOD

Asymetrická katalýza využívající komplexy kovů je vhodnou metodou pro přípravu opticky čistých látek. Její výhodou je vysoká účinnost a dobrá atomová ekonomika [1]. Organické ligandy mohou ovlivnit sterické a elektronické vlastnosti kovových katalyzátorů, a proto je důležitý jejich vývoj. Nové účinné chirální ligandy umožňují nižší reakční teploty a snižují množství vedlejších produktů, čímž mohou zlepšit reaktivitu, regioselektivitu a enantioselektivitu reakcí katalyzovaných kovem [1].

V asymetrické katalýze se hojně využívají chirální ligandy pyridin-oxazolinového typu. Poprvé byl využit při asymetrické monofenylovaní 1,2-diolů katalyzované mědí v roce 1986 Brunnerovou skupinou (Schéma 1) [1,2].

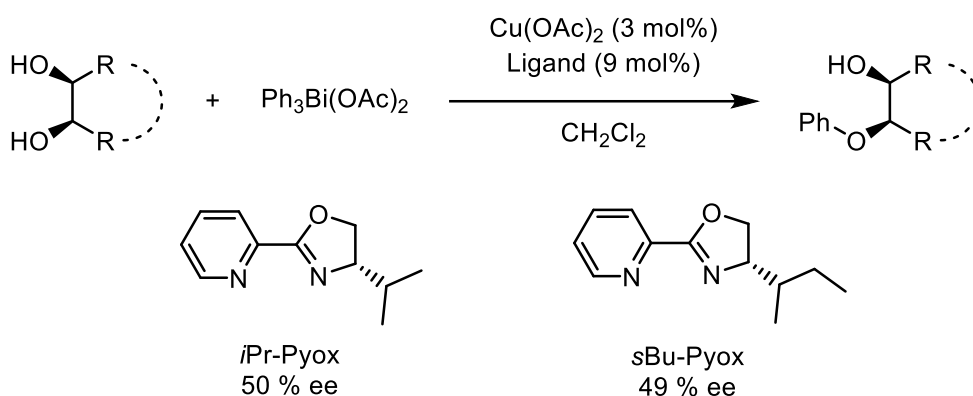


Schéma 1: První aplikace chirálního pyridin-oxazolinového ligandu [2].

Ligandy pyridin-oxazolinového typu jsou v současné době předmětem intenzivního výzkumu [5–10]. Tato práce se zabývá využitím ligandů vycházejících z (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu (**5CF₃-*t*Bu-PyOx**), který byl vyvinut a poprvé použit Sigmanem v roce 2012. Jednalo se o asymetrickou intermolekulární arylační reakci acyklických alkenylalkoholů spojenou s reakcí Heckova typu katalyzovanou palladiem (Schéma 2) [1,3].

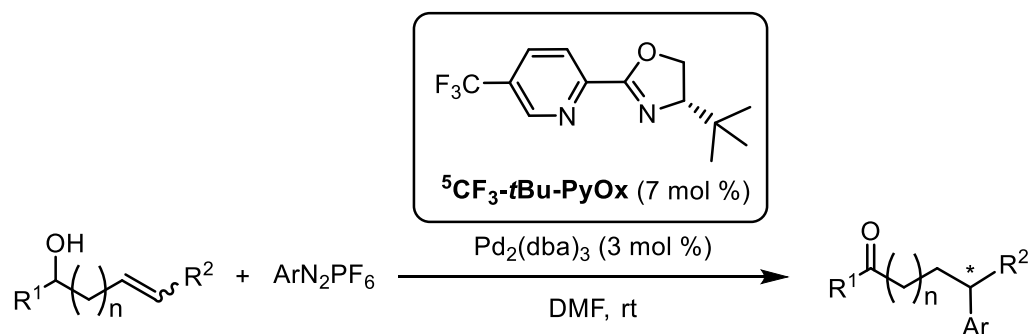


Schéma 2: První aplikace ⁵CF₃-*t*Bu-PyOx [3].

Substituce pyridinového kruhu v poloze 3- umožňuje interakci mezi pyridinovým a oxazolinovým kruhem, což může významně ovlivňovat katalytickou aktivitu a enantioselektivitu reakce [1].

Na elektrony chudá skupina CF₃ podporuje elektrofilní povahu palladnatého kationtu, což vede k tvorbě karbonylového produktu místo produktu Heckovy reakce [1].

Tento ligand může být snadno připraven kondenzační reakcí 5-trifluormethylpyridin-2-karbonitrilu s příslušným opticky čistým aminoalkoholem (*tert*-leucinol) za katalýzy Lewisovými kyselinami (např. triflát zinečnatý) (Schéma 3) [4].

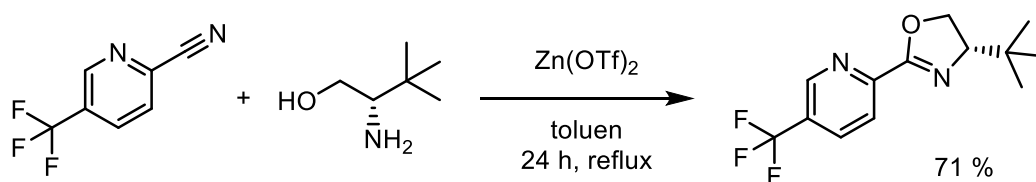


Schéma 3: Syntéza (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu [4].

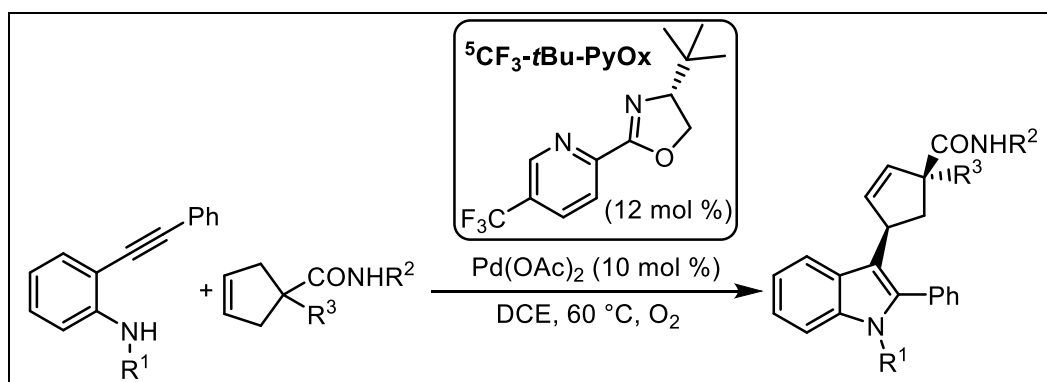
2 TEORETICKÁ ČÁST

(*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (⁵CF₃-*t*Bu-PyOx) je jako ligand využíván pro asymetrickou katalýzu s různými přechodnými kovy, např. Ni [4,11,12], Co [13] nebo Cu [14]. Nejčastěji je pak využíván v kombinaci s Pd, čemuž bude dále věnována pozornost.

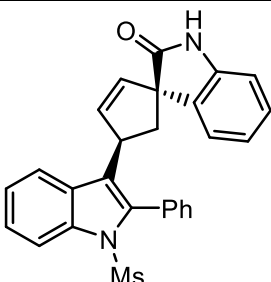
2.1 Reakce katalyzované palladnatými komplexy ⁵CF₃-*t*Bu-PyOx

Tým Zhua a kol. v roce 2021 popsal palladiem katalyzovanou asymetrickou cyklizaci spojenou s reakcí Heckova typu [15]. Reakce byla katalyzována komplexem octanu palladnatého s ⁵CF₃-*t*Bu-PyOx. Jako terminální oxidovadlo byl využit kyslík. Reakce dosahuje průměrných výtěžků s minimálním vlivem substituce. Celkově je však dosahováno vysokých enantioselektivit bez zjevného trendu (Tabulka 1) [15].

Tabulka 1: Asymetrická cyklizace spojena s reakcí Heckova typu katalyzovaná palladnatým komplexem [15].



#	R ¹	R ²	R ³	Výtěžek (%)	ee (%)
1	Ms	Bn	Ph	75	93
2			4-OMe-C ₆ H ₄	67	90
3			4-F-C ₆ H ₄	71	92
4			4-Cl-C ₆ H ₄	59	89
5			4-Br-C ₆ H ₄	52	90
6			3-Me-C ₆ H ₄	63	91
7			2-NO ₂ -C ₆ H ₄	52	90
8			naftalen-1-yl	67	88
9			Me	73	87
10			Bn	53	82
11	Ts	Bn	CH ₂ COO <i>t</i> Bu	51	93
12	Ms		H	44	84
13			<i>i</i> Bu	Ph	54

#	R ¹	R ²	R ³	Výtěžek (%)	ee (%)
14				57	91
	produkt:				

V rámci rozšíření škály použitelných substrátů byla studována série, kde se lišila substituce výchozího ynaminu (Tabulka 2) [15]. Z dosažených výsledků vyplývá, že výtěžek reakce je pouze minimálně závislý na substituci výchozích látek. Pro vysokou enantioselektivitu se však zdá být výhodné, když v poloze 2- vznikajícího indolového skeletu je aromatický substituent [15].

Tabulka 2: Vliv substituce výchozího ynaminu na výtěžek a enantioselektivitu reakce [15].

#	R ¹	R ^{2*}	R ³	Výtěžek (%)	ee (%)
1	Ms	H	4-OMe-C ₆ H ₄	71	91
2	Ts		4-COOMe-C ₆ H ₄	50	94
3			thiofen-3-yl	59	92
4			<i>n</i> C ₄ H ₉	49	86
5			(CH ₂) ₃ Cl	55	86
6			(CH ₂) ₂ OBn	57	85
7			(CH ₂) ₃ COOMe	41	81
8		Ns	4-CF ₃	Ph	60
9	4-COOMe		51		92
10	4-Me		63		94
11	H		55		94
12	5-F		65		93
13		4-Cl		51	91

*Poloha vzhledem k výchozímu ynaminu

V roce 2020 tým Zhua a kol. zkoumal enantioselektivní palladiem katalyzovanou oxidativní Heckovu reakci [16]. Reakce se účastnily prochirální 4,4-disubstituované

cyklopenteny, na které byla adována řada arylboronových kyselin nesoucích elektrondonorové a elektronakceptorní skupiny. Reakce dosahovala poměrně vysokých výtěžků s vysokou enantioselektivitou (Tabulka 3) [16].

Tabulka 3: Oxidativní desymetrizace prochirálních cyklopentenů [16].

#	R ¹	R ²	Ar	Výtěžek (%)	ee (%)
1	Bn	Ph	4-OAc-C ₆ H ₄	89	93
2			4-OMe-C ₆ H ₄	89	91
3			4-OBn-C ₆ H ₄	76	89
4			4-NHBoc-C ₆ H ₄	79	88
5			4-COOMe-C ₆ H ₄	75	96
6			3-OMe-C ₆ H ₄	61	95
7			3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	71	97
8			3-F-5-OMe-C ₆ H ₃	78	95
9			2-Me-4-OMe-C ₆ H ₃	92	89
10		4-OMe-C ₆ H ₄	3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	66	97
11		4-F-C ₆ H ₄		67	91
12		4-Cl-C ₆ H ₄		63	84
13		3-Me-C ₆ H ₄		63	89
14		naftalen-1-yl		65	92
15		2-NO ₂ -C ₆ H ₄		4-OMe-C ₆ H ₄	55
16		Bn	3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	50	95
17		Me		61	95
18		H		63	96
19		CH ₂ COO <i>t</i> Bu		65	92
20		Ph	6-OMe-naftalen-2-yl	86	88
21			3,4-(CH ₂ O ₂)-C ₆ H ₃	75	88
22	<i>i</i> Bu	Ph	4-OAc-C ₆ H ₄	66	82

Jako substráty je možné využít též substituované spirocyklopenteny (Tabulka 4) [16]. Reakce dosahovala poměrně vysokých výtěžků s mírně sníženou enantioselektivitou v porovnání s monocyklickými substráty.

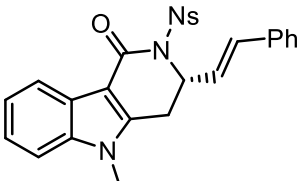
Tabulka 4: Adice arylboronových kyselin na spirocyklopenteny [16].

#	R	n	Ar	Výtěžek (%)	ee (%)
1	H	0	4-OMe-C ₆ H ₄	88	79
2	Me	0		85	79
3	Boc	0		77	75
4	Boc	1	3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	61	92

V roce 2019 tým Yanga a kol. studoval palladiem katalyzovanou tandemovou C–H funkcionalizaci / asymetrickou allylací. Modelovou reakcí je reakce *N*-sulfonylbenzamidů s 1,3-dieny [17]. V přítomnosti chirálního ⁵CF₃-*t*Bu-PyOx probíhá reakce vedoucí ke vzniku 3,4-dihydroisochinolonů. Jako oxidovadlo byl využit vzduch. Z pohledu enantioselektivity je výhodnější mít výchozí *N*-sulfonylbenzamid substituovaný elektrondonory. V případě substituce sulfonyl skupiny není patrné významné ovlivnění enantioselektivity reakce. Využívané 3-substituované 1,3-dieny dosahovaly stabilně vysokých enantioselektivit bez zjevného trendu, s výjimkou využití buta-1,3-dienu kde byla enantioselektivita výrazně snížena (21 %) (Tabulka 5) [17].

Tabulka 5: Palladiem katalyzovaná tandemová C-H funkcionalizace / asymetrická allylace [17].

#	R ¹	R ²	R ³	Výtěžek (%)	ee (%)
1	4-Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	80	84
2	4-Et			76	86
3	4- <i>t</i> Bu			81	87
4	4-OMe			62	86
5	3-Me			80	82
6	2-Me			72	80
7	2,4-(Me) ₂			74	82
8	4-F			43	62

#	R ¹	R ²	R ³	Výtěžek (%)	ee (%)		
9	4-Cl	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	46	73		
10	4-Br			33	78		
11	4-NO ₂			52	67		
12	4-COOMe			46	46		
13	4-CF ₃			85	85		
14	3-F-4-OMe			54	54		
15	H		4-Me-C ₆ H ₄	82	85		
16			4-OMe-C ₆ H ₄	69	84		
17			4-F-C ₆ H ₄	79	76		
18			4-Cl-C ₆ H ₄	73	85		
19			4-Br-C ₆ H ₄	59	83		
20			3-Br-C ₆ H ₄	66	83		
21			2-Me-C ₆ H ₄	80	92		
22			2-OMe-C ₆ H ₄	64	90		
23			2-OCF ₃ -C ₆ H ₄	78	90		
24			2-F-C ₆ H ₄	77	92		
25			2-Cl-C ₆ H ₄	78	89		
26			2-Br-C ₆ H ₄	68	96		
27			2-Br-5-OMe-C ₆ H ₃	62	96		
28			COOEt	56	75		
29			H	63	21		
30			Bn	64	90		
31			4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Ph	32	80	
32			naftalen-2-yl		55	83	
33			2-NO ₂ -C ₆ H ₄		70	81	
34			CF ₃		45	77	
35			4-CF ₃ -C ₆ H ₄		77	86	
36			Produkt:			78	65

V roce 2019 tým Sigmana a kol. studoval palladiem katalyzovanou enantioselektivní alkenylací [18]. Modelovou reakcí je reakce alkenylbenzenů s trifláty. Reakce dosahovala průměrných výtěžků s vysokou enantioselektivitou (Tabulka 6) [18].

Tabulka 6: Palladiem katalyzovaná enantioselektivní alkenylace [18].

$\text{Et-CH=CH-CH}_2\text{-Ar} + \text{R-OTf} \xrightarrow[\text{DMF, rt, 48-72 h}]{\begin{array}{l} ^5\text{CF}_3\text{-tBu-PyOx (12 mol \%)} \\ \text{Pd(dba)}_2 \text{ (10 mol \%)} \\ \text{dba (7,5 mol \%), 4 \AA MS} \\ \text{p-OMe-PhB(OH)}_2 \end{array}} \text{Et-CH(R)-CH}_2\text{-CH=CH-Ar}$					
#	R	Ar	Produkt	Výtěžek (%)	ee (%)
1		4-OMe-C ₆ H ₄		41	90
2				30	96
3				45	95
4				52	96
5				60	93
6				61	96
7				2-F-pyridin-4-yl	

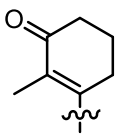
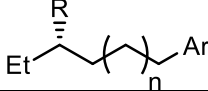
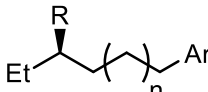
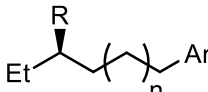
V této práci se Sigman a kol. dále zabývali vlivem substituce alkenylbenzenů [18]. Bylo dosahováno průměrných výtěžků a vysokých enantioselektivit bez výrazného vlivu substituce (Tabulka 7) [18].

Tabulka 7: Vliv substituce alkenylbenzenu [18].

#	R	Výtěžek (%)	ee (%)
1	Ph	64	93
2	4-Me-C ₆ H ₄	56	92
3	4-OMe-C ₆ H ₄	62	92
4	2-OMe-C ₆ H ₄	47	92
5	4-OH-C ₆ H ₄	42	89
6	4-NMe ₂ -C ₆ H ₄	44	86
7	4-COOEt-C ₆ H ₄	53	92
8	3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	57	92
9	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	47	90
10	4-F-C ₆ H ₄	40	92
11	3-F-C ₆ H ₄	61	92
12	3-F-4-OMe-C ₆ H ₃	51	93
13	naftalen-1-yl	57	90
14	naftalen-2-yl	44	92
15	4-COOMe-C ₆ H ₄	42	90
16	2-F-pyridin-4-yl	66	91

Byl studován také vliv délky alifatického řetězce mezi dvojnou vazbou a arylem, přičemž ve všech případech bylo dosaženo průměrných výtěžků a vysoké enantioselektivity, která se však mírně snižovala s prodlužujícím se řetězcem (Tabulka 8) [18].

Tabulka 8: Vliv délky alifatického řetězce mezi dvojnou vazbou a arylem [18].

#	R	n	Ar	Produkt	Výtěžek (%)	ee (%)
1		2	4-OMe-C ₆ H ₄		63	89
2		3			59	80
3		4			57	78

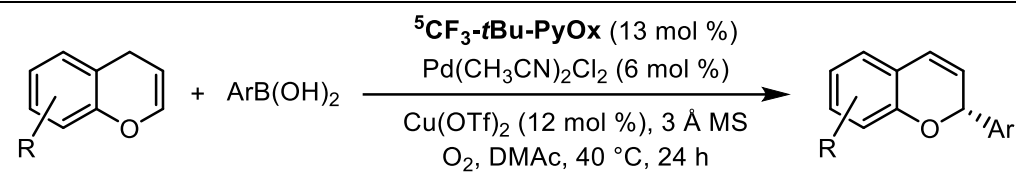
V roce 2018 tým Sigmana a kol. studoval palladiem katalyzovanou enantioselektivní arylaci enlaktamů spojenou s reakcí Heckova typu [19]. Arylem substituované arylboronové kyseliny poskytovaly produkty ve vysokých výtěžcích i enantioselektivně. Zajímavostí je substituce methylem v poloze 2-, kdy byl sice získán produkt s vysokým výtěžkem (88 %), ale se sníženou enantioselektivitou (74 %). Enantioselektivita je obecně vysoká, vyšších hodnot je dosažováno zejména při použití elektronově chudých arylboronových kyselin (Tabulka 9) [19].

Tabulka 9: Palladiem katalyzovaná enantioselektivní arylace enlaktamů spojená s reakcí Heckova typu [19].

#	R	Ar	Výtěžek (%)	ee (%)
1	Boc	4-Me-C ₆ H ₄	86	96
2		4- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄	82	93
3		3- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄	76	97
4		3,5-(Me) ₂ -C ₆ H ₃	86	96
5		2-Me-C ₆ H ₄	88	74
6		4-OMe-C ₆ H ₄	84	87
7		4-F-C ₆ H ₄	73	98
8		4-Cl-C ₆ H ₄	75	98
9		4-Br-C ₆ H ₄	89	99
10		3-Br-C ₆ H ₄	88	96
11		3,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	87	96
12		3,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂	49	92
13		3-Me-4-F-C ₆ H ₃	81	95
14		4-CF ₃ -C ₆ H ₄	85	99
15		4-COOMe-C ₆ H ₄	74	97
16		3,4-(CH ₂ O) ₂ -C ₆ H ₃	94	90
17		naftalen-2-yl	93	95
18		furan-2-yl	60	60
19	Bn	6-F-pyridin-3-yl	41	86
20		1-Boc-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl	69	47
21	PMB	1-methyl-1 <i>H</i> -indol-5-yl	73	14

V roce 2017 tým Dinga, Houa, Xua a kol. studoval palladiem katalyzovanou asymetrickou oxidativní Heckovu reakci [20]. Rozmezí výtěžků je poměrně široké (21–88 %), na rozdíl od enantioselektivity, která byla téměř vždy vysoká. Výhodněji se však jeví využití elektronově chudých arylboronových kyselin (Tabulka 10) [20].

Tabulka 10: Palladiem katalyzovaná asymetrická redoxní Heckova reakce [20].

				
#	R	Ar	Výtěžek (%)	ee (%)
1	H	Ph	81	93
2		4-Me-C ₆ H ₄	76	91
3		3-Me-C ₆ H ₄	84	94
4		2-Me-C ₆ H ₄	51	83
5		4-F-C ₆ H ₄	80	92
6		4-Br-C ₆ H ₄	53	93
7		4-COOMe-C ₆ H ₄	49	95
8		4-OMe-C ₆ H ₄	88	82
9		naftalen-1-yl	63	91
10		naftalen-2-yl	70	92
11	6-F	4-OMe-C ₆ H ₄	84	85
12	6-Br		71	85
13	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	62	92
14	6-Me	4-OMe-C ₆ H ₄	71	83
15	7-Me		62	66
16	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	21	93
17		4-CN-C ₆ H ₄	37	91
18		4-Ac-C ₆ H ₄	45	92

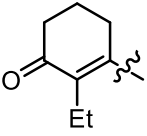
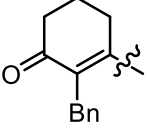
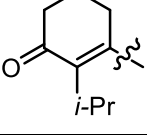
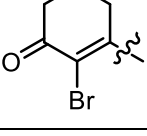
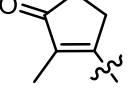
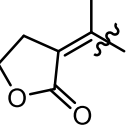
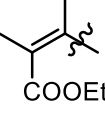
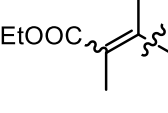
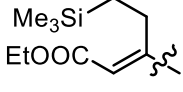
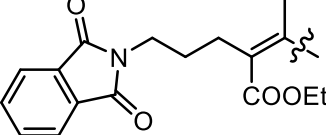
V roce 2017 tým Sigmana a kol. studoval palladiem katalyzovanou enantioselektivní alkenylaci trisubstituovaných allylových alkoholů spojenou s reakcí Heckova typu [21]. Jako rozpouštědlo byl použit ethyl-pivalát. Reakce dosahovala průměrných výtěžků. Celkově bylo dosahováno vysokých enantioselektivit téměř nezávisle na substituci (Tabulka 11) [21].

Tabulka 11: Palladiem katalyzovaná enantioselektivní alkenylace trisubstituovaných allylových alkenolů [21].

#	R ¹	R ²	R ³	Výtěžek (%)	ee (%)
1	Me	Me	H	74	90
2	Et			84	88
3	(CH ₂) ₂ -Ph			41	90
4	Me		Me	60	94
5			Et	54	96
6			C ₈ H ₁₇	51	96
7			(CH ₂) ₂ -Ph	49	96
8			Bn	46	94
9			Ph	40	92
10			<i>i</i> Pr	45	96
11			CH ₂ -Si(Me) ₃	19	94

Byla též rozšířena paleta substrátů o různé cyklické i necyklické alkenyltrifláty. Vliv struktury příslušného triflátu na výtěžky i enantioselektivitu byl minimální (Tabulka 12) [21].

Tabulka 12: Rozšíření palety substrátů o cyklické i necyklické alkenyltrifláty [21].

$\text{R-OTf} + \text{Me-CH=C(Me)-CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{Li}_2\text{CO}_3, \text{ ethyl-pivalát}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_3 (5 \text{ mol } \%), \text{ } ^5\text{CF}_3\text{-tBu-PyOx} (15 \text{ mol } \%)}$ 3 Å MS, rt, 24 h			
#	R	Výtěžek (%)	ee (%)
1		85	92
2		68	96
3		54	92
4		22	90
5		87	88
6		86	84
7		72	82
8		56	94
9		86	80
10		58	82

V roce 2016 publikoval Correia a kol. studii palladiem katalyzované intermolekulární enantioselektivní desymetrizaci cyklopentenolu spojenou s reakcí Heckova typu [22]. Reakce dosahovala vysokých výtěžků s velmi vysokými enantioselektivitami (Tabulka 13) [22].

Tabulka 13: Palladiem katalyzovaná intermolekulární enantioselektivní desymetrizace cyklopentenolu spojená s reakcí Heckova typu [22].

#	R	Výtěžek (%)	ee (%)
1	4-Cl	92	99
2	4-OMe	81	94
3	3-OMe	84	97
4	2-OMe	90	94
5	2-OH	51	86
6	H	85	97
7	3,4-Cl ₂	76	97
8	3-NO ₂	86	96
9	2-NO ₂	72	97
10	4-CF ₃	61	99
11	3-CF ₃	76	98
12	2-CF ₃	66	96

3 Cíl bakalářské práce

1. Provedení literární rešerše týkající se využití palladnatých komplexů (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu v organické syntéze.
2. Příprava 3 vybraných derivátů (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu a testování jejich katalytické účinnosti v kombinaci s trifluoroctanem palladnatým pro modelovou adici vybrané boronové kyseliny na cyklický ketimin.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Hmotnostní spektrometrie ve vysokém rozlišení (HRMS)

Hmotnostní spektra ve vysokém rozlišení byla měřena metodou ‚dried droplet‘ hmotnostním spektrometrem s MALDI ionizací LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Jako matrice byla použita kyselina 2,5-dihydroxybenzoová. Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů s rozlišením 100 000 při $m/z = 400$, přičemž výsledné spektrum bylo tvořené průměrem ze všech měření.

4.2 Nukleární magnetická rezonance (NMR)

NMR spektra připravených sloučenin byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker Ascend™ při 500,13 MHz (^1H) a 125,12 MHz (^{13}C). ^1H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl_3 kalibrována na tetramethylsilan (δ 0,00 ppm). ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla (δ 77,16 ppm v CDCl_3) a byla měřena s protonovým dekaplingem.

4.3 Infračervená spektroskopie (FT-IR)

Charakterizace sloučenin pomocí infračervené spektroskopie byla provedena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) s jednodrazovým diamantovým krystalem ve střední oblasti infračerveného spektra, v rozsahu vlnočtu 4000–400 cm^{-1} a se spektrálním rozlišením 4 cm^{-1} . V případě absence charakteristických pásů v oblasti absorpce diamantového krystalu (2400–1900 cm^{-1}) byla tato oblast ze spekter odstraněna.

4.4 Chirální HPLC

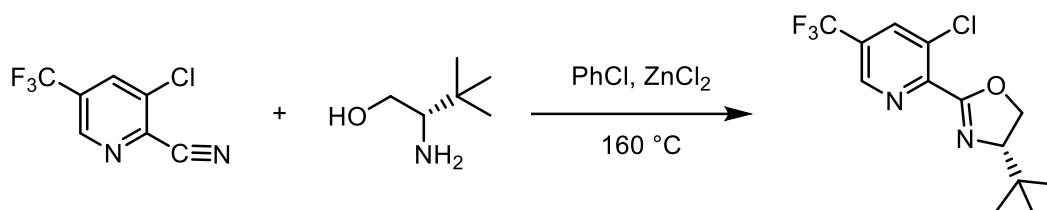
Chirální HPLC separace byly provedeny na přístroji HPLC s UV-VIS diodovým polem (200–800 nm) SYKAM 3240 a s chirální kolonou Chiralpak AD-H.

4.5 Příprava sloučenin

Chemikálie byly získané od společnosti Fluorochem, TCI, Penta a byly používány bez dalšího čištění. Sloupcová chromatografie byla provedena na silikagelu (SiO_2 60, velikost částic 0,040–0,063 mm, Merck) s použitím komerčně dostupných rozpouštědel. Preparativní flash chromatografie byla provedena na přístroji Buchi Reveleris® X2 Flash Chromatography vybavené ELSD a UV-VIS detektorem. Tenkovrstvá chromatografie byla provedena na hliníkových destičkách potažených silikagem SiO_2 s vizualizací UV lampou

(254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny na přístroji Buchi B-540 v otevřených kapilárách.

4.5.1 Příprava (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu (**L**¹)



Do Schlenkovy nádoby byl předložen ZnCl₂ (4 g; 29,35 mmol), roztaven pod vakuem a následně ochlazen pod N₂. Do srdcovky byl navážen 3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-karbonitril (2 g; 9,682 mmol), (*S*)-*tert*-leucinol (1,70 g; 14,52 mmol) a stěny byly opláchnuty pomocí Ph-Cl (20 ml). Srdcovka byla opatřena septem a degasována N₂ po dobu 10 min. Obsah srdcovky byl převeden kanylou do Schlenkovy baňky a následně byl místo septa instalován chladič. Stále se pracuje pod nátokem N₂. Reakční směs byla refluxována 72 h při 160 °C. Po odreagování výchozích látek byla reakční směs převedena do dělicí nálevky. Nerozpuštěný ZnCl₂ byl rozpuštěn 10% roztokem NaOH (100 ml). Vodná fáze byla extrahována DCM (4 × 50 ml), spojená organika byla následně promyta vodou (2 × 50 ml), vysušena Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku na vakuové odparce. Bylo získáno 2,9 g **L**¹ ve formě tmavě hnědého oleje (výtěžek 98 %).

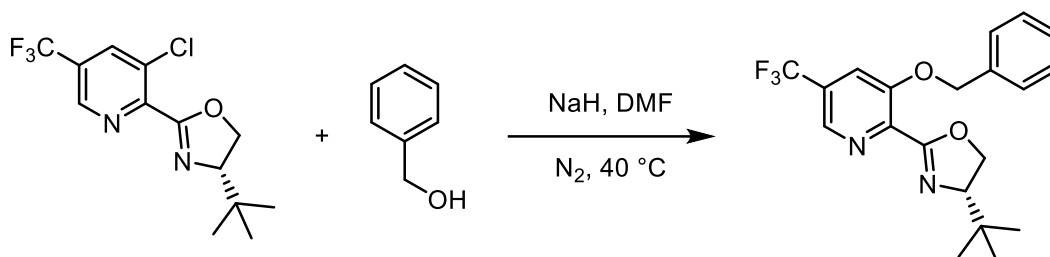
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,41 (dd, J₁=10,13 Hz, J₂=1,62 Hz, 1H) 4,27 (t, J=8,40 Hz, 1H), 4,17 (dd, J₁=10,25 Hz, J₂=1,85 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159,48, 148,83, 144,02 (q, J=3,93 Hz), 135,72 (q, J=3,60 Hz), 132,18, 128,40 (q, J=33,85 Hz), 122,08 (q, J=275,68 Hz), 77,31, 69,31, 33,98, 25,90.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 2957, 2906, 2871, 1679, 1479, 1394, 1319, 1137, 1047, 912.

HRMS: vypočteno [M+H]⁺ 307,08250; Nalezeno [M+H]⁺ 307,08279; Δ = 0,94 ppm.

4.5.2 Příprava (*S*)-2-(3-(benzyloxy)-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazolu (*L*²)



Do Schlenkovy nádoby byl předložen NaH (59 mg; 60 % disperze v minerálním oleji). Aparatura byla opakovaně evakuována a zpětně naplněna N_2 (3 \times zopakovat). Do nádoby byl přidán suchý DMF (2 ml), pomalu přikapáván BzOH (106 mg; 0,9802 mmol) při $0\text{ }^\circ\text{C}$ a následně byl nadávkován *L*¹ (300 mg; 0,9781 mmol). Reakční směs byla zahřívána 2 h na $40\text{ }^\circ\text{C}$ a následně do ní bylo přidáno 5 ml destilované vody. Poté byla reakční směs extrahována s CHCl_3 (3 \times 10 ml), spojená organika byla následně promyta vodou (3 \times 10 ml), vysušena Na_2SO_4 , zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Následně byla reakční směs přečištěna pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází H:EA (4:1 + 5 % TEA), čímž bylo získáno 330 mg *L*² ve formě nažloutlé pevné látky (výtěžek 89 %).

b.t. $95\text{-}97\text{ }^\circ\text{C}$

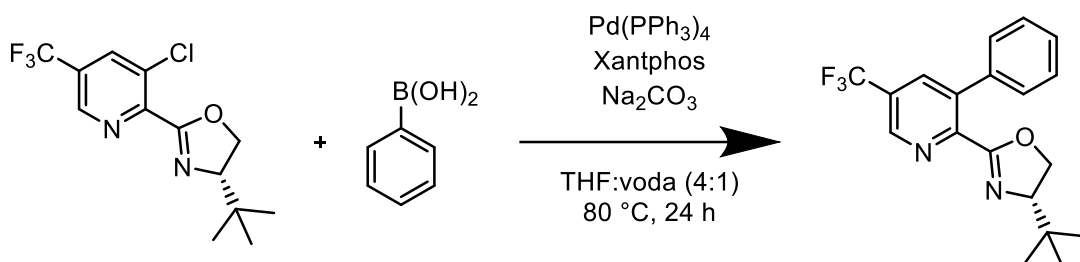
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (d, $J=7,29$ Hz), 7,40-7,29 (m, 3H), 5,21 (dd, $J_1=11,40$ Hz, $J_2=11,90$ Hz, 2H), 4,41 (dd, $J_1=9,73$ Hz, $J_2=1,65$ Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 0,94 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159,60, 154,29, 141,15, 137,6 (q, $J=4,21$ Hz), 135,04, 128,75, 128,61 (q, $J=33,11$ Hz), 128,52, 127,57, 122,96 (q, $J=272,96$ Hz), 117,59 (q, $J=3,62$ Hz), 77,44, 71,25, 68,72, 34,00, 25,98.

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3065, 2958, 2869, 1650, 1424, 1378, 1329, 1251, 1131, 1100, 1016, 930, 732, 627.

HRMS m/z : vypočteno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,16279; Nalezeno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,163868; $\Delta = 2,84$ ppm.

4.5.3 Příprava 4-(*tert*-butyl)-2-(3-fenyl-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu (**L³**)



Do 100 ml baňky byl předložen **L¹** (0,5 g; 1,63 mmol), PhB(OH)_2 (0,278 g; 2,282 mol), Na_2CO_3 (0,345 g; 3,26 mmol) a 60 ml směsi THF:voda (4:1). Směs byla degasována N_2 po dobu 20 min a následně byl přidán $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (94 mg; 0,0815 mmol), Xantphos (57 mg; 0,0978 mmol). Směs byla opět degasována N_2 po dobu 10 min. Reakční směs byla refluxována pod N_2 po dobu 24 h, po ochlazení na laboratorní teplotu byla přefiltrována přes plug silikagelu, promyta s EtOAc a odpařena na rotační vakuové odparce. Surová reakční směs byla přečištěna pomocí preparativní flash chromatografie s mobilní fází H:EA (4:1 + 5 % TEA). Bylo získáno 0,49 g (výtěžek 89 %) **L³** ve formě bílé pevné látky.

b.t. 64-65 °C

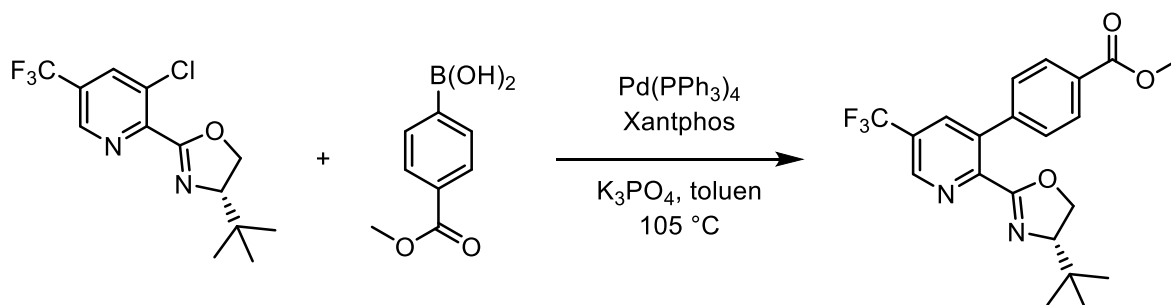
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (d, $J=7,29$ Hz), 7,40-7,29 (m, 3H), 5,21 (q, $J=11,42$ Hz, 2H), 4,41 (dd, $J_1=9,73$ Hz, $J_2=1,65$ Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 0,94 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159,60, 154,29, 141,15, 137,6 (q, $J=4,21$ Hz), 135,04, 128,75, 128,61 (q, $J=33,11$ Hz), 128,52, 127,57, 122,96 (q, $J=272,96$ Hz), 117,59 (q, $J=3,62$ Hz), 77,44, 71,25, 68,72, 34,00, 25,98.

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3065, 2958, 2869, 1650, 1424, 1378, 1329, 1251, 1131, 1100, 1016, 930, 732, 627.

HRMS m/z : vypočteno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,15222; Nalezeno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,152437; $\Delta = 0,62$ ppm.

4.5.4 Příprava methyl-(S)-4-(2-(4-(*tert*-butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)benzoátu (L⁴)



Do Schlenkovy baňky s magnetickým míchadlem byl předložen L¹ (1,5 g; 4,89 mmol; 1 eq), 4-methoxykarbonylfenylboronová kyselina (1,32 g; 7,33 mmol; 1,5 eq), K₃PO₄ (2,1 g; 9,89 mmol; 2 eq), Pd(PPh₃)₄ (0,282 g; 0,12 mmol; 5 mol %) a Xantphos (0,169 g; 0,29 mmol; 6 mol %). Aparatura byla opakovaně evakuována a zpětně naplněna N₂ (3 × zopakovat). Pod inertní atmosférou byl přidán suchý toluen a reakční směs byla zahřívána na 105 °C. Po 24 h byla reakční směs přefiltrována přes plug celitu na fritě, promyta s EtOAc a odpařena. Následně byla reakční směs přečištěna pomocí preparativní flash chromatografie s mobilní fází H:EA (4:1 + 5 % TEA). Bylo získáno 1,54 g L⁴ ve formě bílé pevné látky (výtěžek 78 %).

b.t. 123-124 °C.

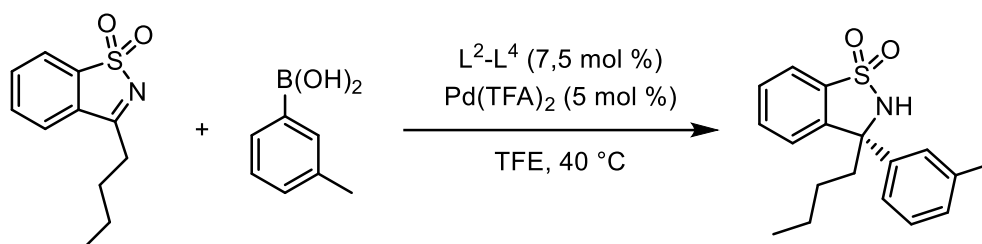
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,95 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,05 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 0,82 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,70, 161,54, 149,29, 145,51 (q, J=3,93 Hz), 141,94, 137,39, 135,40 (q, J=3,43 Hz), 130,31, 129,75, 128,87, 127,56 (q, J=33,54 Hz), 123,08 (q, J=272,29 Hz), 69,54, 52,47, 33,89, 26,07.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 2958, 2904, 2870, 1726, 1679, 1419, 1346, 1275, 1108, 1032, 951, 775, 705.

HRMS m/z: vypočteno [M+H]⁺ 407,15770; Nalezeno [M+H]⁺ 407,158034; Δ = 0,82 ppm.

4.5.5 Příprava 3-butyl-3-(*m*-tolyl)-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxidu



Do 20 ml zkumavky byl předložen příslušný ligand L^2 - L^4 (7,5 mol %), $Pd(TFA)_2$ (5,2 mg; 0,0156 mmol; 5 mol %) a TFE (1,5 ml). Směs byla komplexována při laboratorní teplotě 2 h. Následně byl ke směsi přidán 3-butylbenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxid (70 mg; 0,3135 mmol; 1 eq) a 3-tolylboronová kyselina (64 mg; 0,4707 mmol; 1,5 eq). Stěny zkumavky byly opláchnuty 1 ml TFE. Následně byla reakční směs míchána při 40 °C 12–24 h v pískové lázni. Reakční směs byla odpařena na vakuové odparce a čištěna pomocí preparativní chromatografie (PE:EA; 5:1). Bylo získáno 96,9 mg (výtěžek 98 %) s ee 93 % při použití L^4 , 97,2 mg (výtěžek 98 %) s ee 93 % při použití L^3 , 79,1 mg (výtěžek 80 %) s ee 91 % při použití L^2 .

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,78 (d, $J=7,76$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J=7,50$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J=7,50$ Hz, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, $J=7,43$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,40 (td, $J_1=13,84$ Hz, $J_2=4,28$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (td, $J_1=13,60$ Hz, $J_2=4,56$ Hz, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,88 (t, $J=7,34$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 143,77, 142,47, 138,93, 134,54, 133,55, 129,38, 129,05, 129,00, 126,84, 124,55, 123,23, 121,50, 68,98, 40,30, 26,26, 22,84, 21,81, 14,02.

Chirální HPLC: Podmínky separace byly zjištěny za použití racemické formy sloučeniny. Chiralpak AD-H, hexan: i PrOH 70:30, 0,8 ml/min; (*R*)-izomer $t_r=18,19$ min; (*S*)-izomer $t_r=13,88$ min.

5 VÝSLEDKY A DISKUSE

V rámci výzkumu prováděného v naší skupině bylo zjištěno, že pro adici boronových kyselin na cyklické *N*-sulfonyl ketiminy je možné využít mimo v literatuře popsaného ligandu ***t*Bu-Nicox** také **⁵CF₃-*t*Bu-Pyox** při zachování klíčových parametrů – konverze i enantioselektivity reakce (Schéma 4) [23,24].

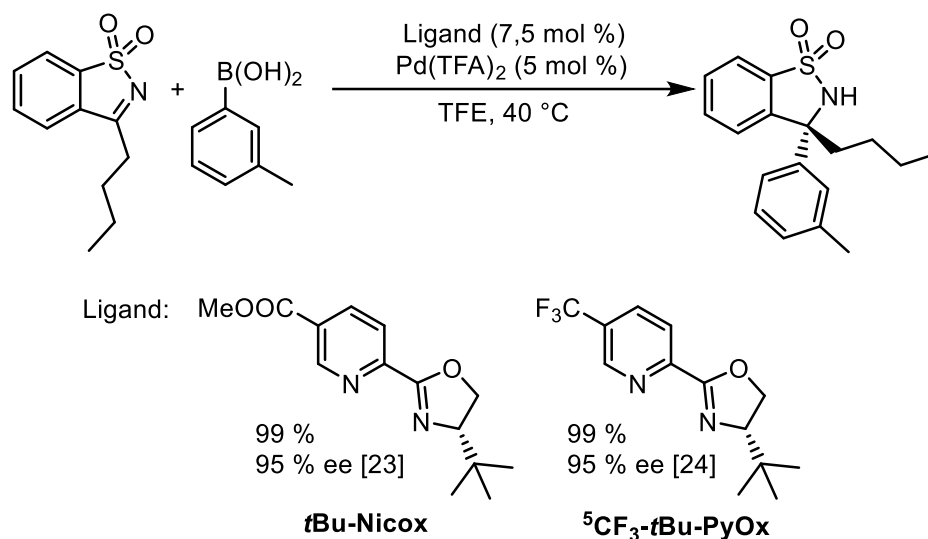


Schéma 4: Adice boronové kyseliny na cyklický *N*-sulfonyl ketimin.

Cílem této práce je prostudovat vliv strukturálních modifikací základního skeletu ligandu v poloze 3- na konverzi a enantioselektivitu modelové reakce (Schéma 5). Výsledky takovýchto katalytických experimentů jsou klíčové pro určení, zda bude poloha 3- vhodná pro připojení kotvicí skupiny pro případné zakotvení ligandu na pevný nosič.

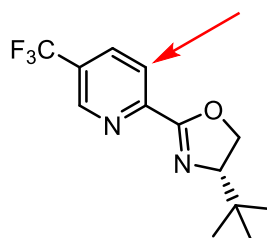


Schéma 5: Struktura (*S*)-4-(*terc*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu.

5.1 Návrh a syntéza ligandů

Základní sloučeninou pro syntézu 3-substituovaných derivátů **⁵CF₃-*t*Bu-PyOx** ligandu je 3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-karbonitril, který byl podroben kondenzační reakci s komerčně dostupným (*S*)-*terc*-leucinolem (Schéma 6). Byl získán (*S*)-4-(*terc*-butyl)-2-(3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (**L¹**) v téměř kvantitativním výtěžku. Získaný **L¹** nese reaktivní vazbu C–Cl, která může být podrobena dalším reakcím. Dostupnost zmíněné základní sloučeniny nabízí možnost zakotvení tohoto ligandu na pevný

nosič s tím, že je potřeba nejprve vyloučit nežádoucí vliv substituentů v prostorové blízkosti oxazolinového cyklu a zároveň možný vliv elektronických efektů substituentů.

První strukturální obměna byla provedena reakcí **L**¹ s benzylalkoholátem sodným (připraveným *in situ* působením NaH na benzylalkohol) ve smyslu nukleofilní aromatické substituce, která poskytla ligand **L**² ve výborném výtěžku 89 % (Schéma 6).

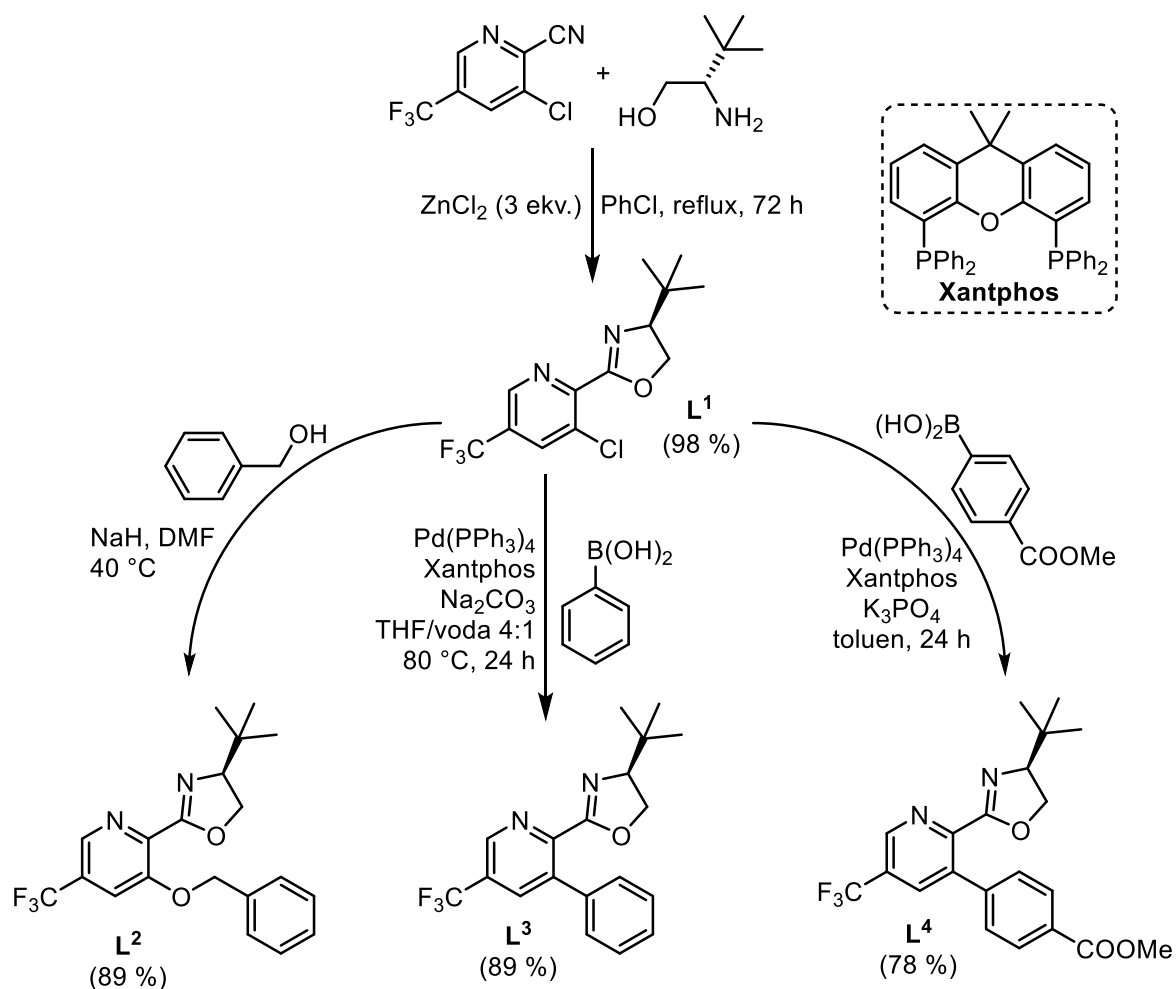


Schéma 6: Syntéza ligandů.

Druhou strukturální obměnou byla tvorba C–C vazby pomocí Suzukiho-Miyaurova cross-couplingu, kde pro vznik produktu byl klíčovým aditivem Xantphos ligand. Tímto způsobem byl do polohy 3- zaveden nejprve fenyl a příslušný ligand **L**³ byl získán ve výtěžku 89 % (Schéma 6). Druhým arylem, jehož zavedení bylo prověřeno, byla elektronakceptorní 4-methoxykarbonylfenyl skupina, jejíž zavedení (vzhledem k hydrolytické labilitě) vyžadovalo mírnou úpravu reakčních podmínek a cílový ligand **L**⁴ byl získán v o něco nižším výtěžku 78 % (Schéma 6).

5.2 Testování katalytické aktivity

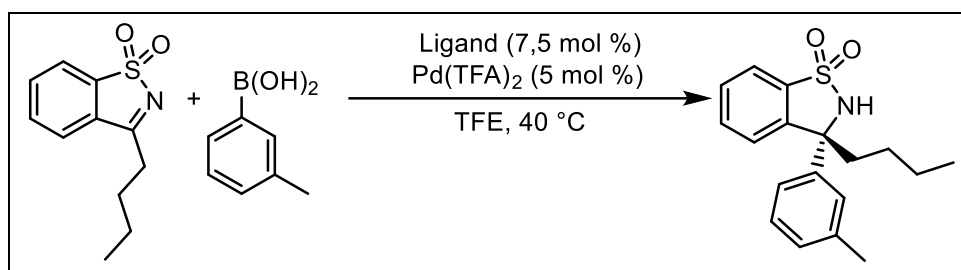
Připravené ligandy byly dále využity v katalytické reakci v kombinaci s trifluoroctanem palladnatým pro adici komerčně dostupné 3-tolylboronové kyseliny na cyklický *N*-sulfonyl ketimin dostupný v naší laboratoři. Vlastní katalytická reakce probíhala tak, že v 2,2,2-trifluoroethanolu (TFE) byl rozpuštěn ligand a trifluoroctan palladnatý. Po vytvoření komplexu (1 h) byly přidány obě výchozí látky a následně byla reakční směs míchána při 40 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs odpařena. Pomocí ¹H NMR byla stanovena konverze a produkt byl purifikován pomocí flash chromatografie. Čisté produkty byly podrobeny HPLC analýze pro určení jejich enantiomerní čistoty.

Z výsledků je patrné, že v případě využití všech tří ligandů **L²-L⁴** reakce probíhala s vysokou enantioselektivitou (Tabulka 14). Ligand **L²** nesoucí benzyloxyskupinu, která má elektrondonorní charakter se projevil ve významném snížení reaktivity a drobném poklesu enantioselektivity (Tabulka 14).

Ligandy **L³** i **L⁴** poskytly produkty ve srovnatelných parametrech v porovnání s výsledky ***t*Bu-Nicox** ligandu z lit. i v naší skupině dříve testovaného **⁵CF₃-*t*Bu-PyOx** (Tabulka 14). Bylo pozorováno pouze minimální snížení enantioselektivity (95 → 93 % ee) a tak se otevírá možnost zakotvení **⁵CF₃-*t*Bu-PyOx** na pevný nosič přes arylový můstek právě v poloze 3-.

Tabulka 14: Katalytická aktivita připravených ligandů.

Ligand	Čas (h)	Konverze (%)	ee (%)
L²	24	86	91
L³	12	>99	93
L⁴	12	>99	93
<i>t</i>Bu-Nicox [23]	12	99	95
⁵CF₃-<i>t</i>Bu-PyOx [24]	12	99	95



6 ZÁVĚR

Byla provedena literární rešerše shrnující nejnovější poznatky týkající se aplikace palladnatých komplexů (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu.

V experimentální části byly připraveny 3 deriváty (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol, kde byly v poloze 3- připojeny benzyloxy, fenyl a 4-methoxykarbonylfenyl skupiny.

Připravené ligandy byly testovány v kombinaci s trifluorocyanem palladnatým jako katalyzátory pro asymetrickou adici arylboronových kyselin na cyklické *N*-sulfonyl ketiminy. Ukázalo se, že benzyloxy skupina významně snižuje reaktivitu s poklesem enantioselektivity (95 → 91 % ee). Na druhé straně fenyl a 4-methoxykarbonylfenyl skupina rychlost reakce v porovnání s nesubstituovaným ligandem neovlivňuje a dochází pouze k minimálnímu ovlivnění enantioselektivity (95 → 93 % ee).

Byl prověřen vliv substituce v poloze 3- na katalytické vlastnosti a poloha 3- tak byla označena jako možné místo pro imobilizaci (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu, což bude předmětem dalšího výzkumu.

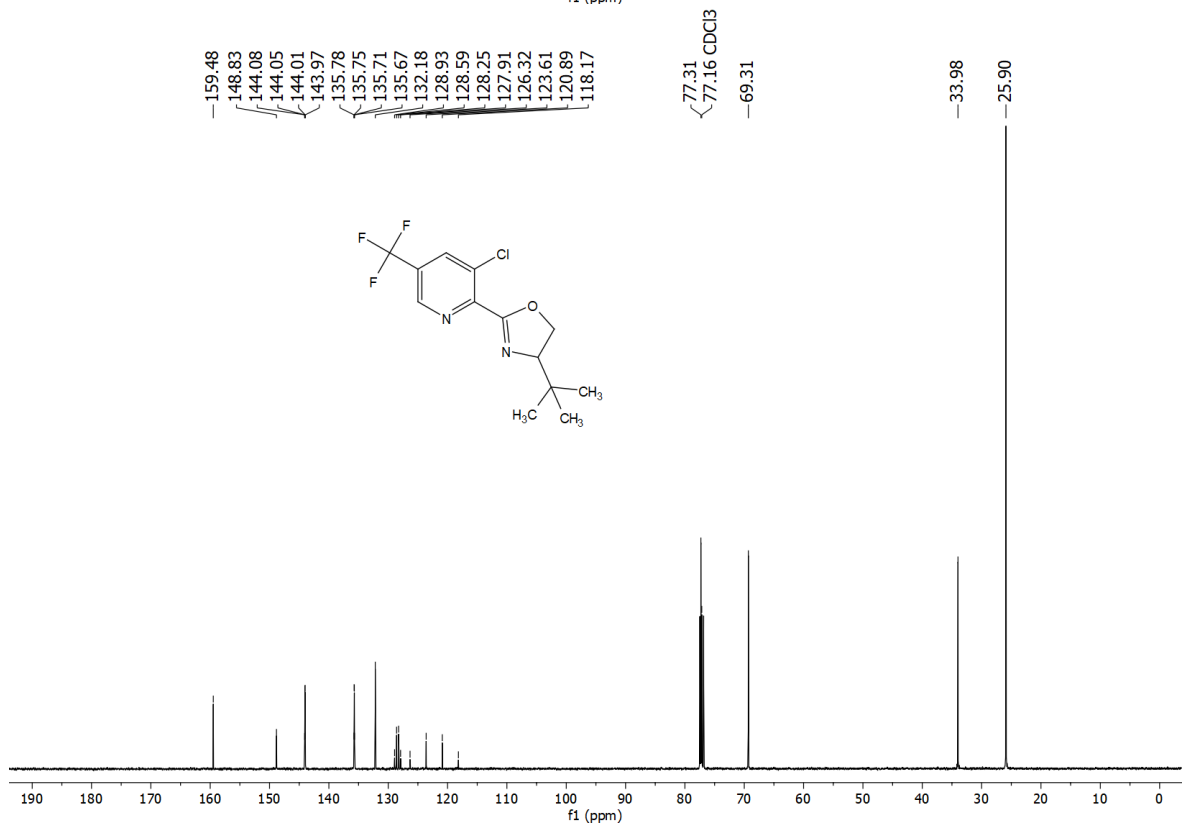
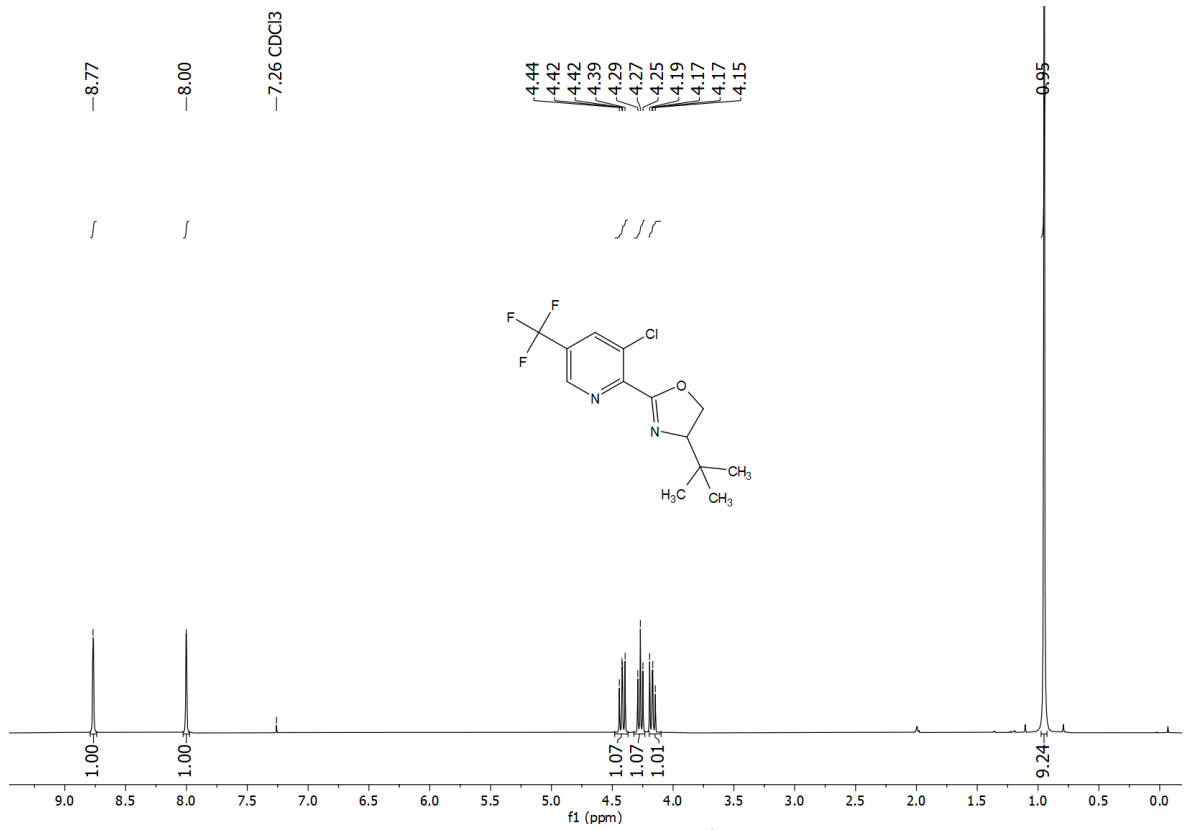
7 PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY

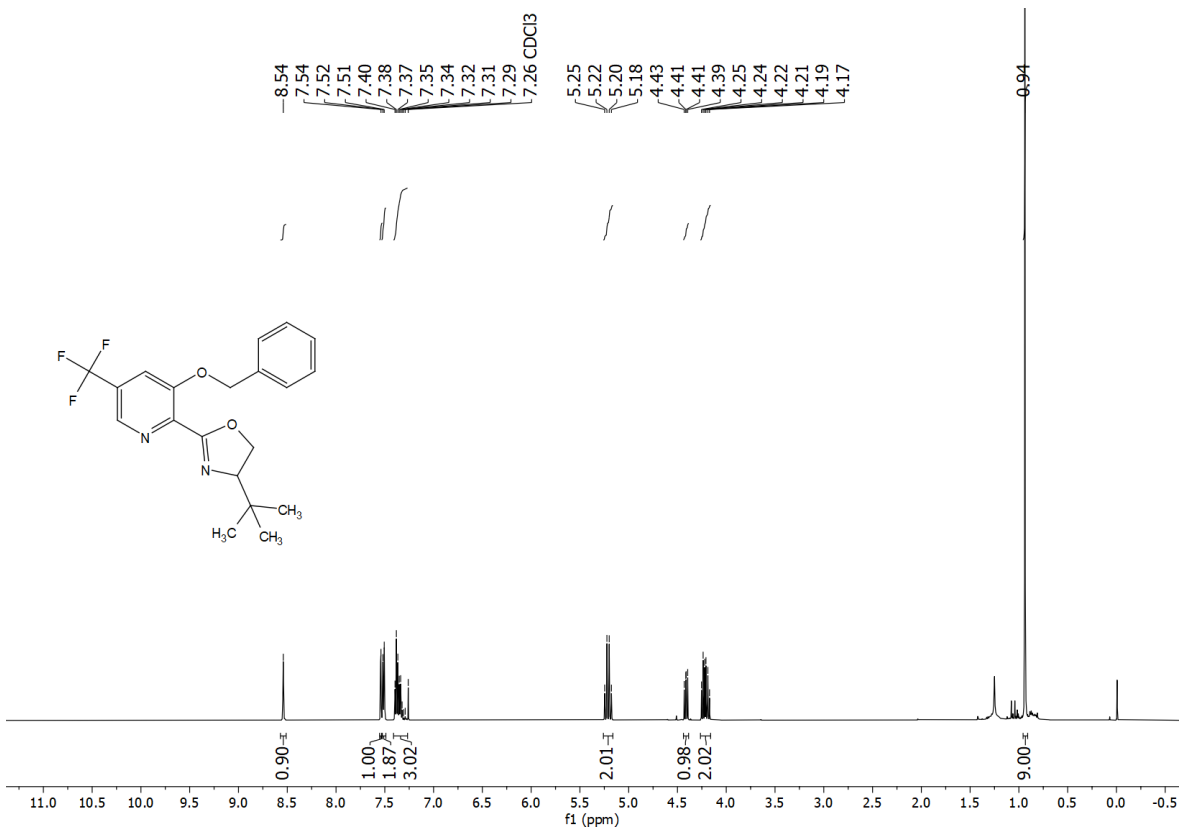
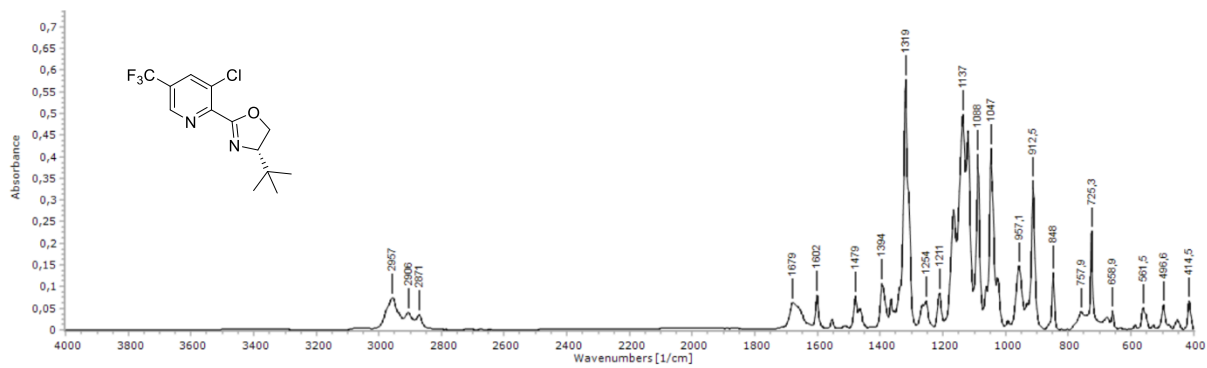
- [1] G. Yang, W. Zhang, Renaissance of pyridine-oxazolines as chiral ligands for asymmetric catalysis, *Chem. Soc. Rev.* 47 (2018) 1783–1810. <https://doi.org/10.1039/C7CS00615B>.
- [2] H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, Asymmetrische katalysen: XXXII. Enantioselektive phenylierung von cis-cyclohexan-1,2-diol und meso-butan-2,3-diol, *J. Organomet. Chem.* 316 (1986) C1–C3. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(86\)82093-9](https://doi.org/10.1016/0022-328X(86)82093-9).
- [3] E.W. Werner, T.-S. Mei, A.J. Burckle, M.S. Sigman, Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy, *Science*. 338 (2012) 1455–1458. <https://doi.org/10.1126/science.1229208>.
- [4] C. Pezzetta, D. Bonifazi, R.W.M. Davidson, Enantioselective Synthesis of N-Benzyllic Heterocycles: A Nickel and Photoredox Dual Catalysis Approach, *Org. Lett.* 21 (2019) 8957–8961. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03338>.
- [5] J.-Y. Guo, Y. Minko, C.B. Santiago, M.S. Sigman, Developing Comprehensive Computational Parameter Sets To Describe the Performance of Pyridine-Oxazoline and Related Ligands, *ACS Catal.* 7 (2017) 4144–4151. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00739>.
- [6] D.P. Hickey, C. Sandford, Z. Rhodes, T. Gensch, L.R. Fries, M.S. Sigman, S.D. Minter, Investigating the Role of Ligand Electronics on Stabilizing Electrocatalytically Relevant Low-Valent Co(I) Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* 141 (2019) 1382–1392. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12634>.
- [7] J. Bartáček, J. Váňa, P. Drabina, J. Svoboda, M. Kocúrik, M. Sedlák, Recoverable polystyrene-supported palladium catalyst for construction of all-carbon quaternary stereocenters via asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to cyclic enones, *React. Funct. Polym.* 153 (2020) 104615. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104615>.
- [8] J. Bartáček, J. Svoboda, M. Kocúrik, J. Pochobradský, A. Čegan, M. Sedlák, J. Váňa, Recent advances in palladium-catalysed asymmetric 1,4-additions of arylboronic acids to conjugated enones and chromones, *Beilstein J. Org. Chem.* 17 (2021) 1048–1085. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.84>.
- [9] J. Wahlers, M. Maloney, F. Salahi, A.R. Rosales, P. Helquist, P.-O. Norrby, O. Wiest, Stereoselectivity Predictions for the Pd-Catalyzed 1,4-Conjugate Addition Using Quantum-Guided Molecular Mechanics, *J. Org. Chem.* 86 (2021) 5660–5667. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00136>.
- [10] C.L. Wagner, G. Herrera, Q. Lin, C.T. Hu, T. Diao, Redox Activity of Pyridine-Oxazoline Ligands in the Stabilization of Low-Valent

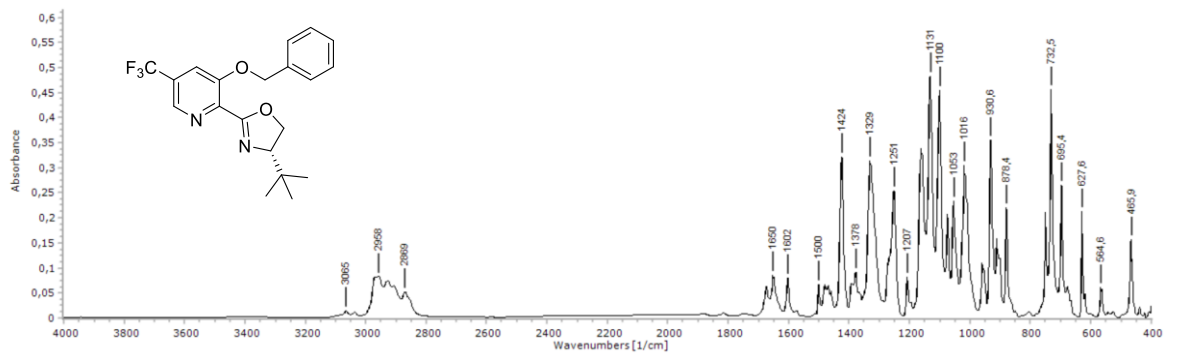
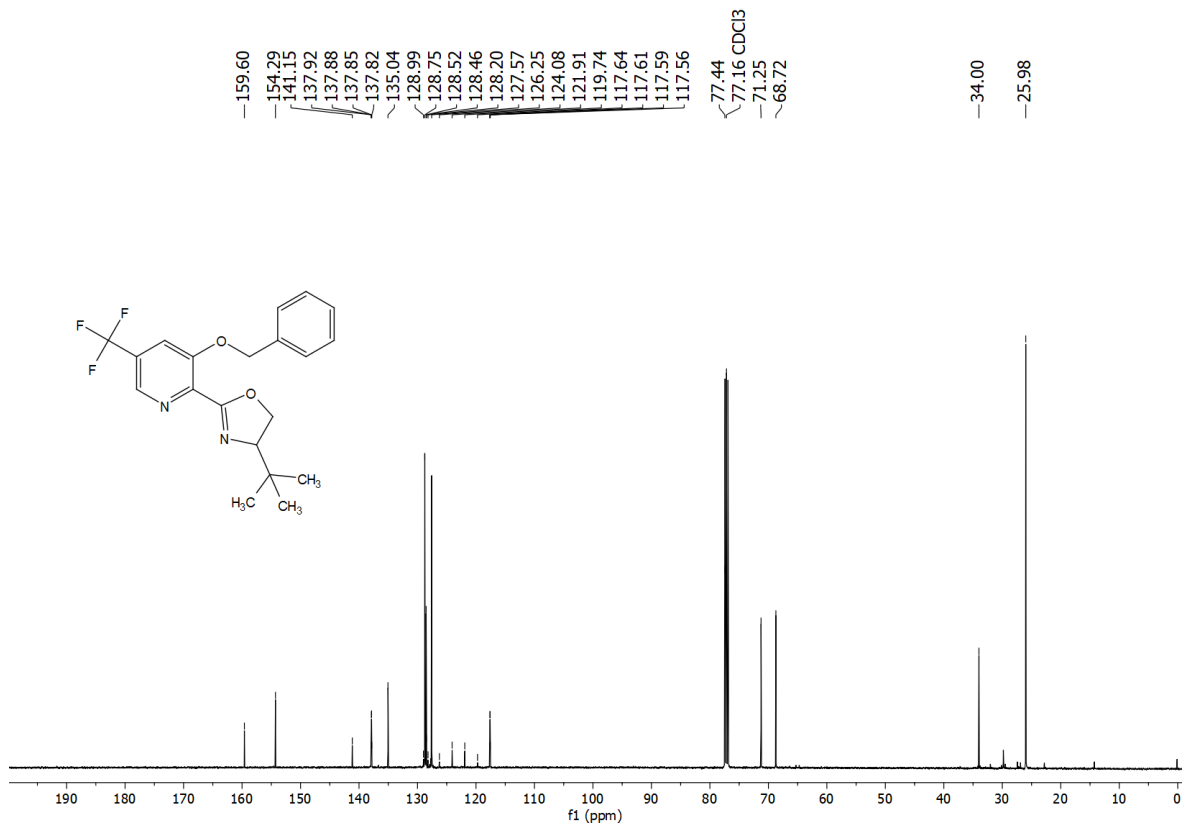
- Organonickel Radical Complexes, *J. Am. Chem. Soc.* 143 (2021) 5295–5300. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c00440>.
- [11] S.-Y. Xu, R. Zhang, S.-S. Zhang, C.-G. Feng, Enantioselective synthesis of 3-aryl-phthalides through a nickel-catalyzed stereoconvergent cross-coupling reaction, *Org. Biomol. Chem.* 19 (2021) 4492–4496. <https://doi.org/10.1039/D1OB00487E>.
- [12] Z.-X. Tian, J.-B. Qiao, G.-L. Xu, X. Pang, L. Qi, W.-Y. Ma, Z.-Z. Zhao, J. Duan, Y.-F. Du, P. Su, X.-Y. Liu, X.-Z. Shu, Highly Enantioselective Cross-Electrophile Aryl-Alkenylation of Unactivated Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.* 141 (2019) 7637–7643. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b03863>.
- [13] C. Sandford, L.R. Fries, T.E. Ball, S.D. Minter, M.S. Sigman, Mechanistic Studies into the Oxidative Addition of Co(I) Complexes: Combining Electroanalytical Techniques with Parameterization, *J. Am. Chem. Soc.* 141 (2019) 18877–18889. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b10771>.
- [14] T.-S. Mei, E.W. Werner, A.J. Burckle, M.S. Sigman, Enantioselective Redox-Relay Oxidative Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols using Boronic Acids, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 6830–6833. <https://doi.org/10.1021/ja402916z>.
- [15] Y.-P. He, J. Cao, H. Wu, Q. Wang, J. Zhu, Catalytic Enantioselective Aminopalladation–Heck Cascade, *Angew. Chem. Int. Ed.* 60 (2021) 7093–7097. <https://doi.org/10.1002/anie.202016001>.
- [16] G. Chen, J. Cao, Q. Wang, J. Zhu, Desymmetrization of Prochiral Cyclopentenes Enabled by Enantioselective Palladium-Catalyzed Oxidative Heck Reaction, *Org. Lett.* 22 (2020) 322–325. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04357>.
- [17] M. Sun, H. Wu, X. Xia, W. Chen, Z. Wang, J. Yang, Asymmetric Palladium-Catalyzed C–H Functionalization Cascade for Synthesis of Chiral 3,4-Dihydroisoquinolones, *J. Org. Chem.* 84 (2019) 12835–12847. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01372>.
- [18] Z.-M. Chen, J. Liu, J.-Y. Guo, M. Loch, R.J. DeLuca, M.S. Sigman, Palladium-catalyzed enantioselective alkenylation of alkenylbenzene derivatives, *Chem. Sci.* 10 (2019) 7246–7250. <https://doi.org/10.1039/C9SC02380A>.
- [19] Q. Yuan, M.S. Sigman, Palladium-Catalyzed Enantioselective Relay Heck Arylation of Enelactams: Accessing α,β -Unsaturated δ -Lactams, *J. Am. Chem. Soc.* 140 (2018) 6527–6530. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02752>.
- [20] Z.-Z. Jiang, A. Gao, H. Li, D. Chen, C.-H. Ding, B. Xu, X.-L. Hou, Enantioselective Synthesis of Chromenes via a Palladium-Catalyzed

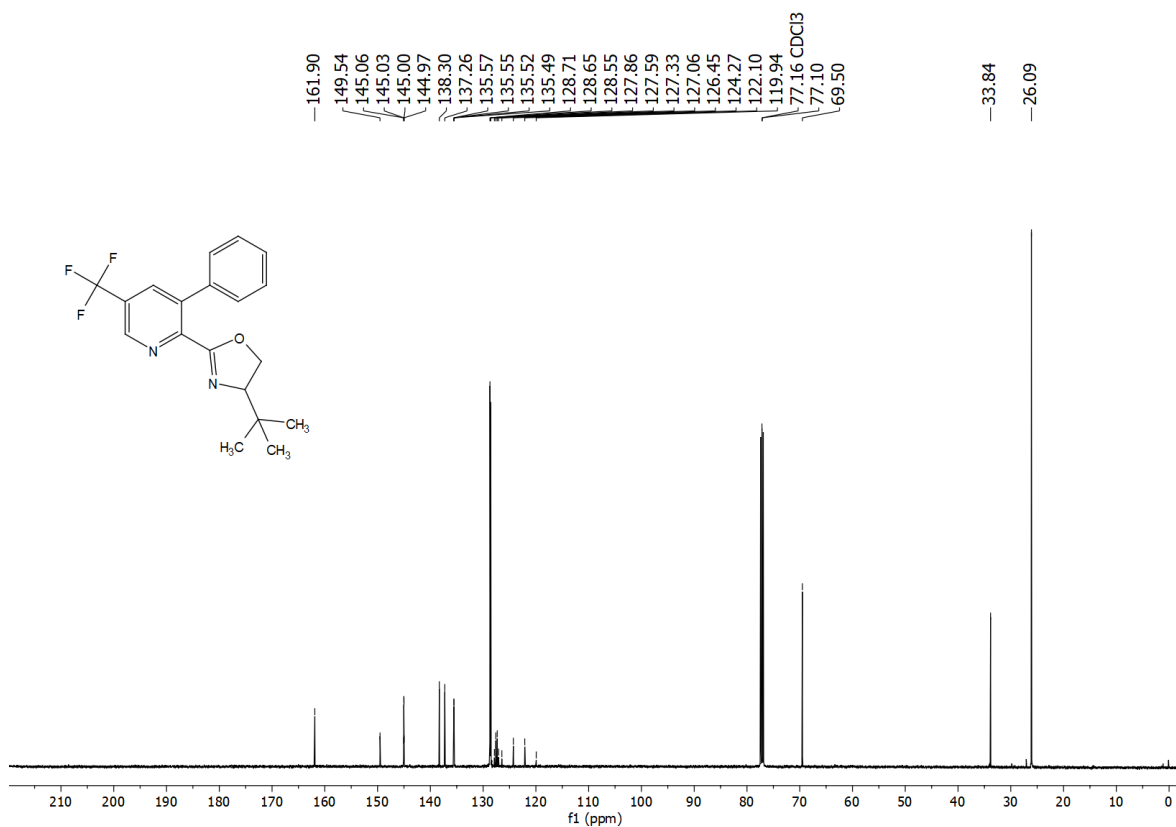
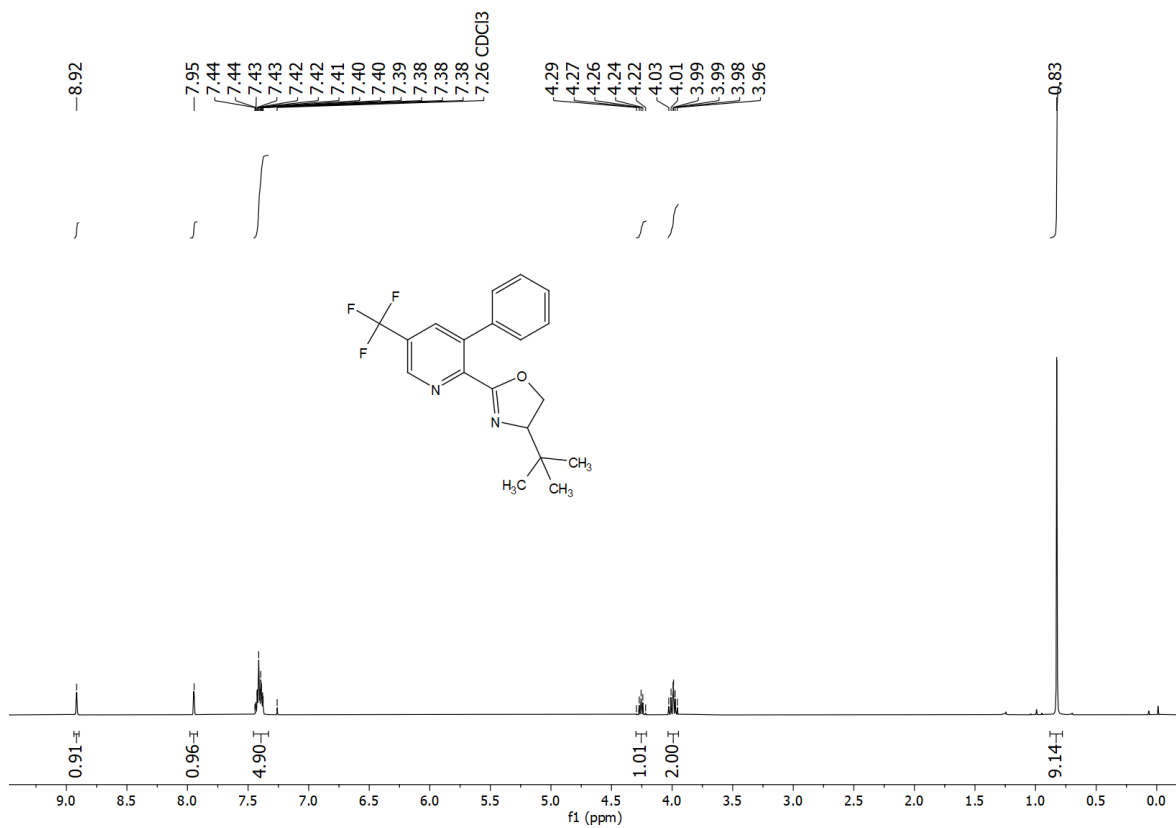
- Asymmetric Redox-Relay Heck Reaction, *Chem. Asian J.* 12 (2017) 3119–3122. <https://doi.org/10.1002/asia.201701504>.
- [21] C. Zhang, B. Tutkowski, R.J. DeLuca, L.A. Joyce, O. Wiest, M.S. Sigman, Palladium-catalyzed enantioselective Heck alkenylation of trisubstituted allylic alkenols: a redox-relay strategy to construct vicinal stereocenters, *Chem. Sci.* 8 (2017) 2277–2282. <https://doi.org/10.1039/C6SC04585E>.
- [22] J. de Oliveira Silva, R.A. Angnes, V.H. Menezes da Silva, B.M. Servilha, M. Adeel, A.A.C. Braga, A. Aponick, C.R.D. Correia, Intermolecular Noncovalent Hydroxy-Directed Enantioselective Heck Desymmetrization of Cyclopentenol: Computationally Driven Synthesis of Highly Functionalized cis-4-Arylcyclopentenol Scaffolds, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 2010–2018. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02846>.
- [23] G. Yang, W. Zhang, A Palladium-Catalyzed Enantioselective Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Ketimines, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 7540–7544. <https://doi.org/10.1002/anie.201302861>.
- [24] M. Kocúrik, J. Bartáček, M. Sedlák, Nепublikované výsledky, (2022).

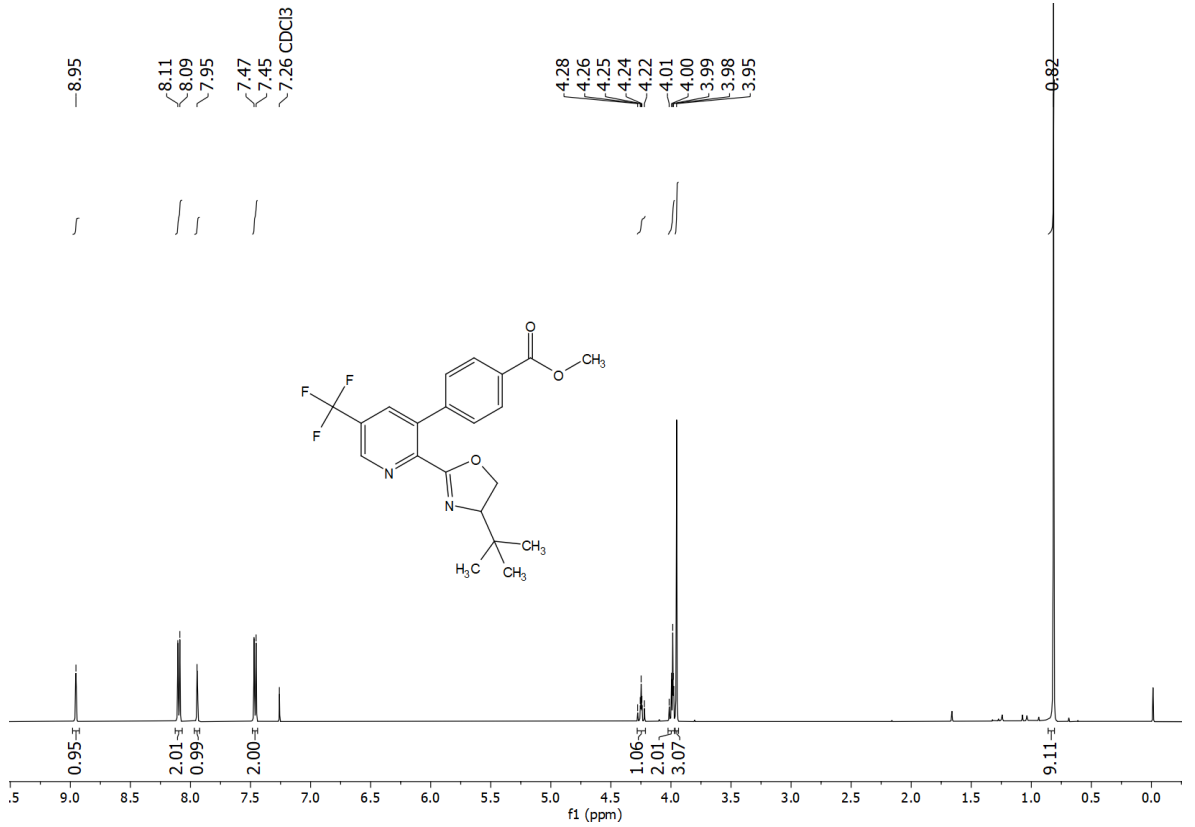
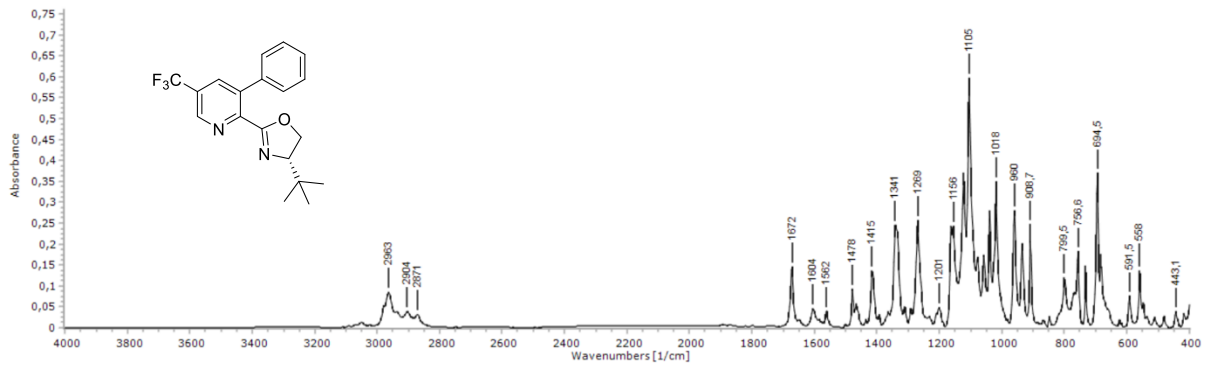
8 PŘÍLOHY

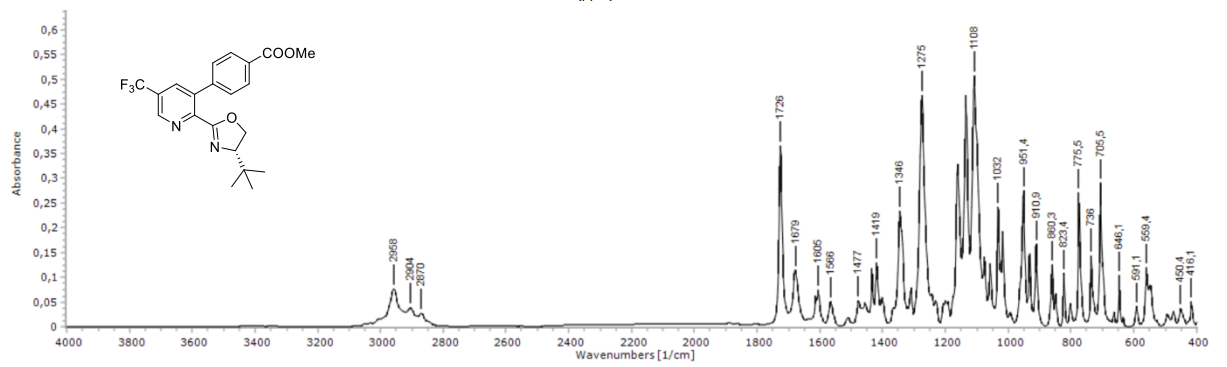
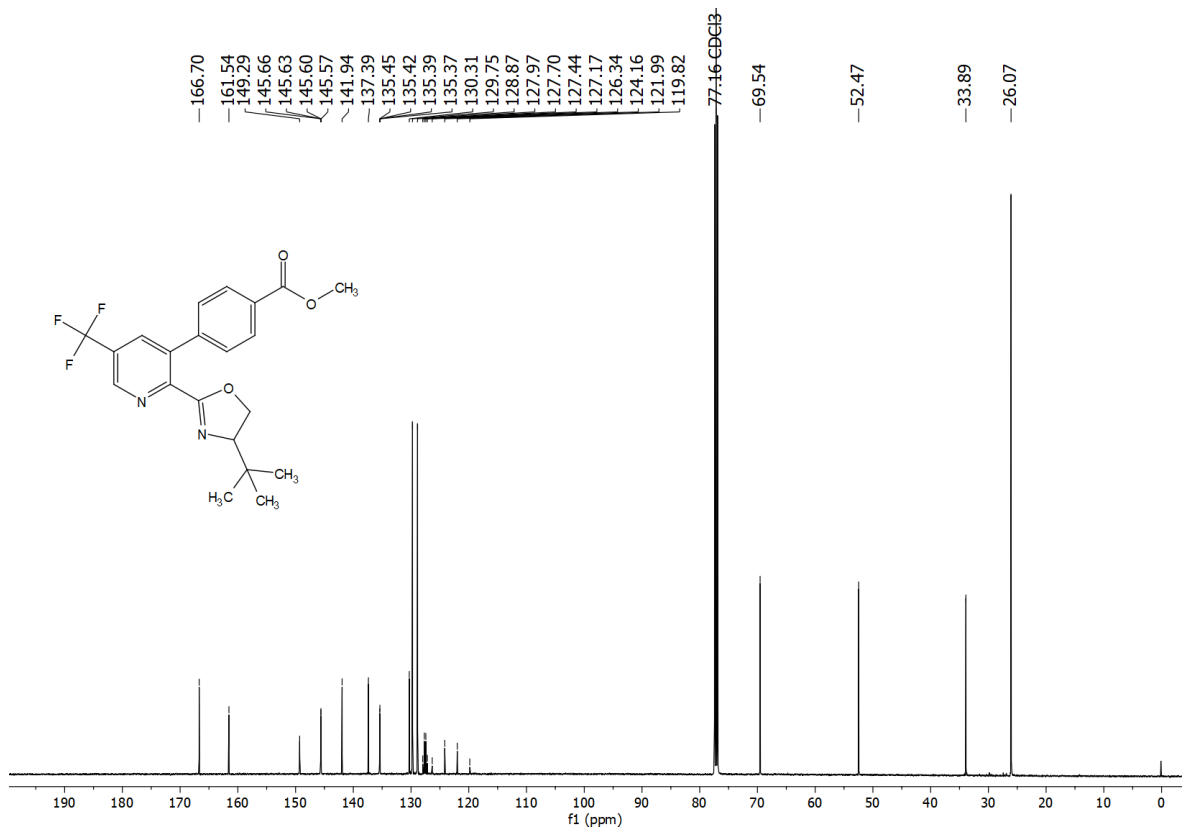


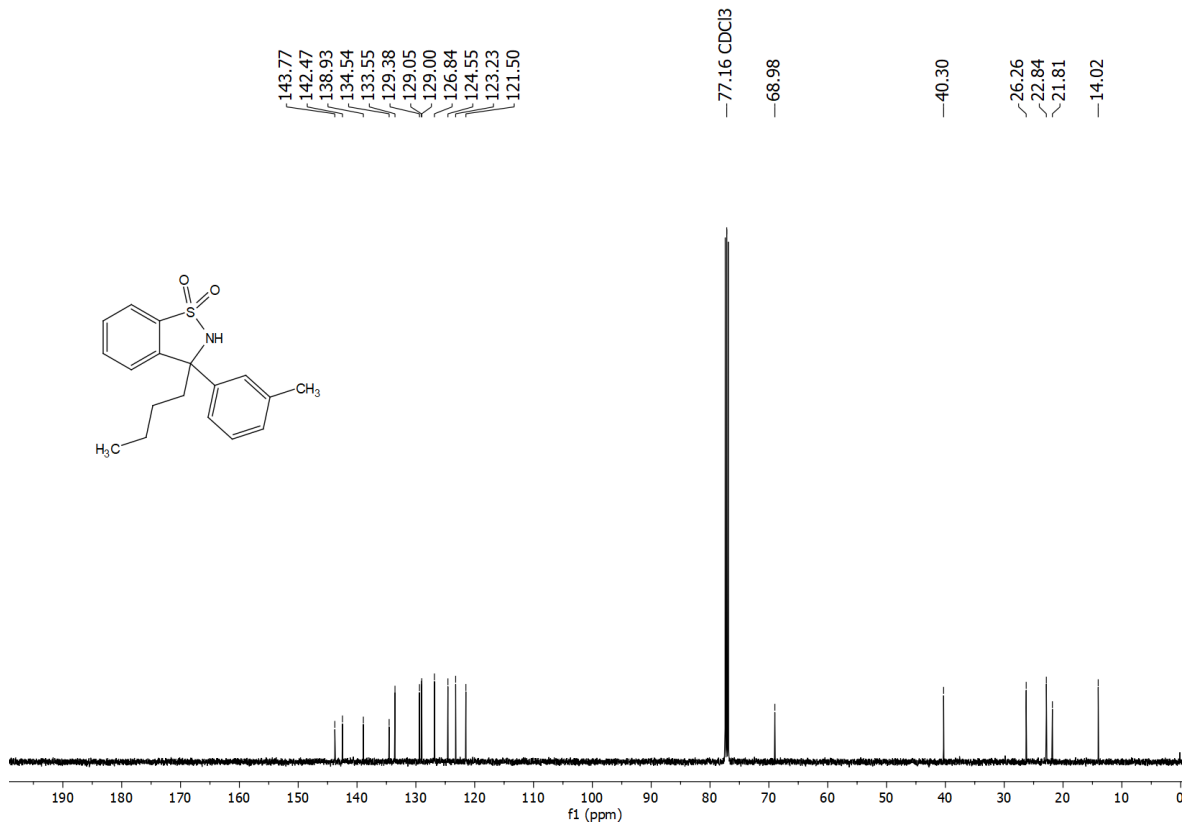
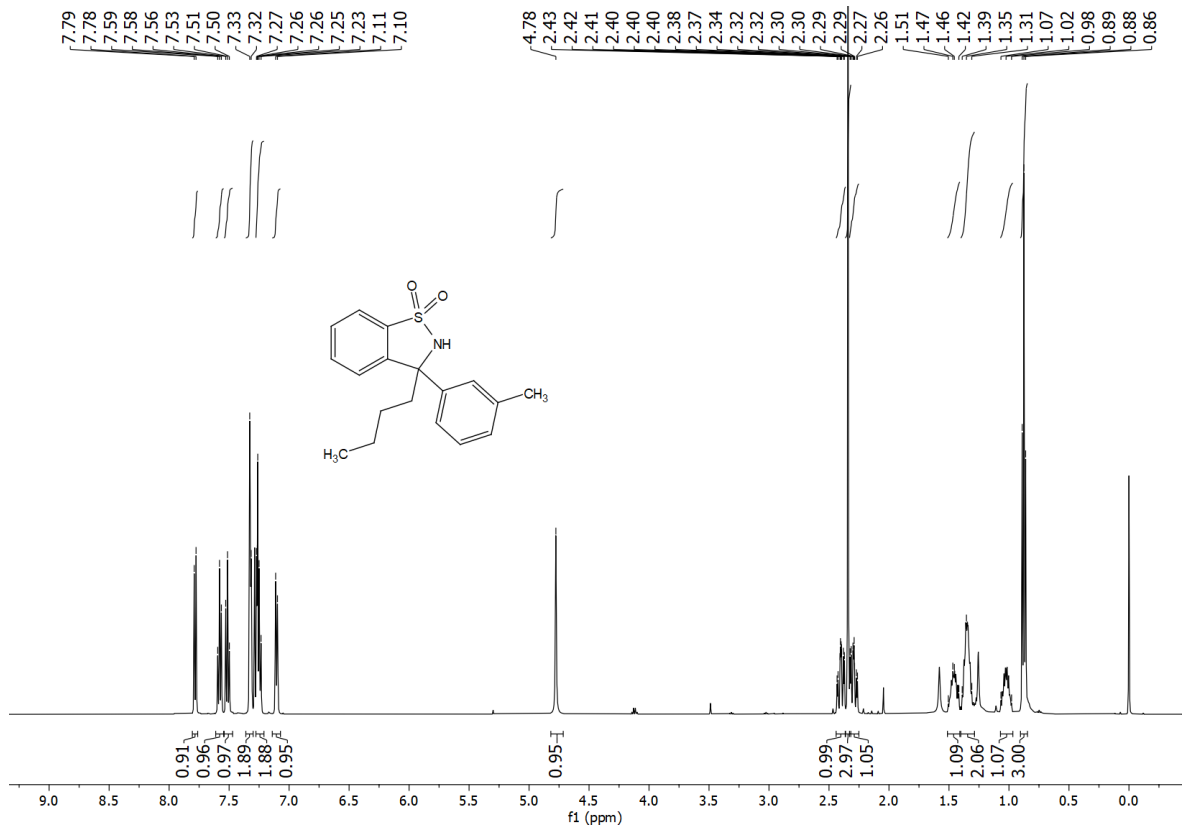


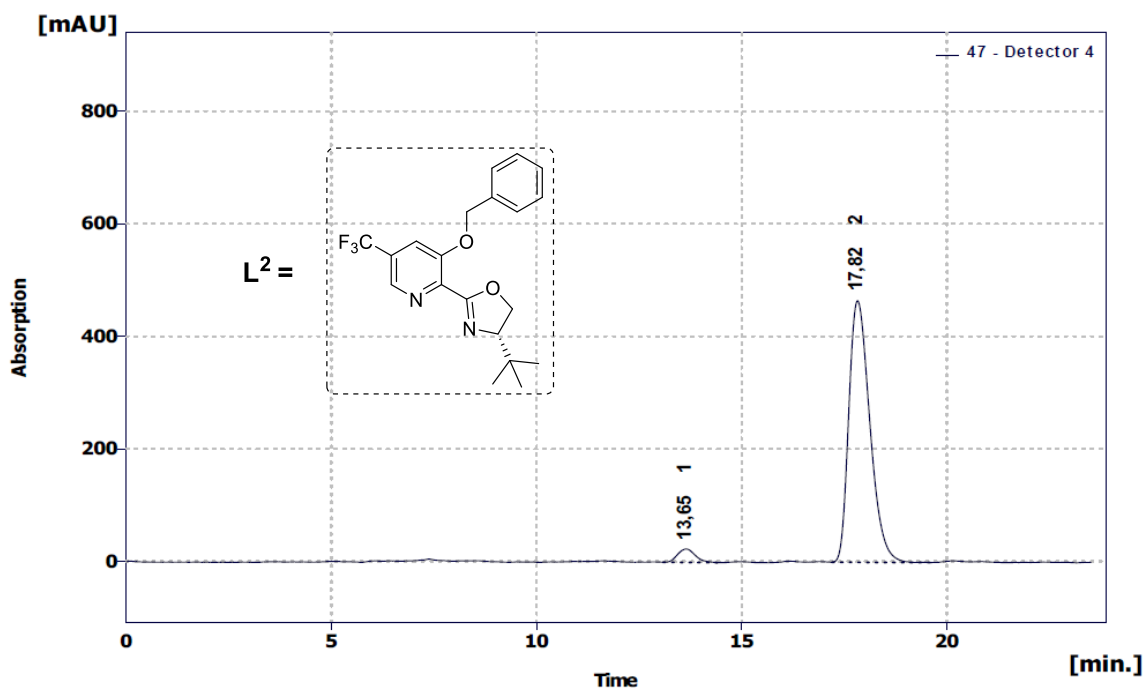






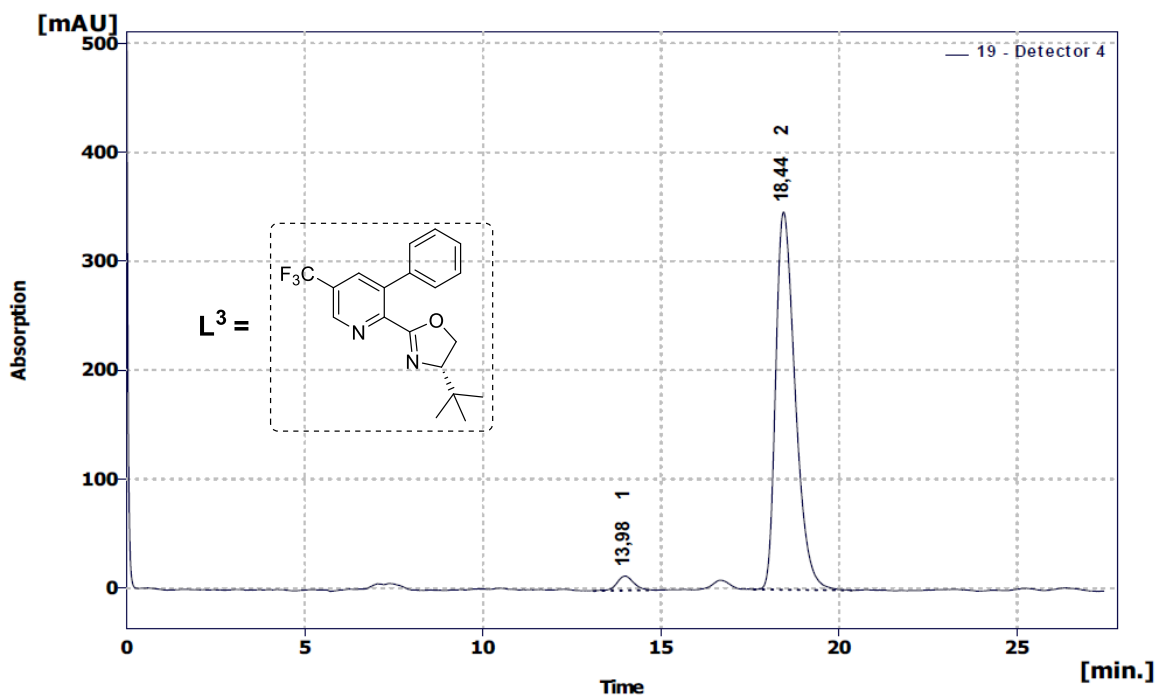






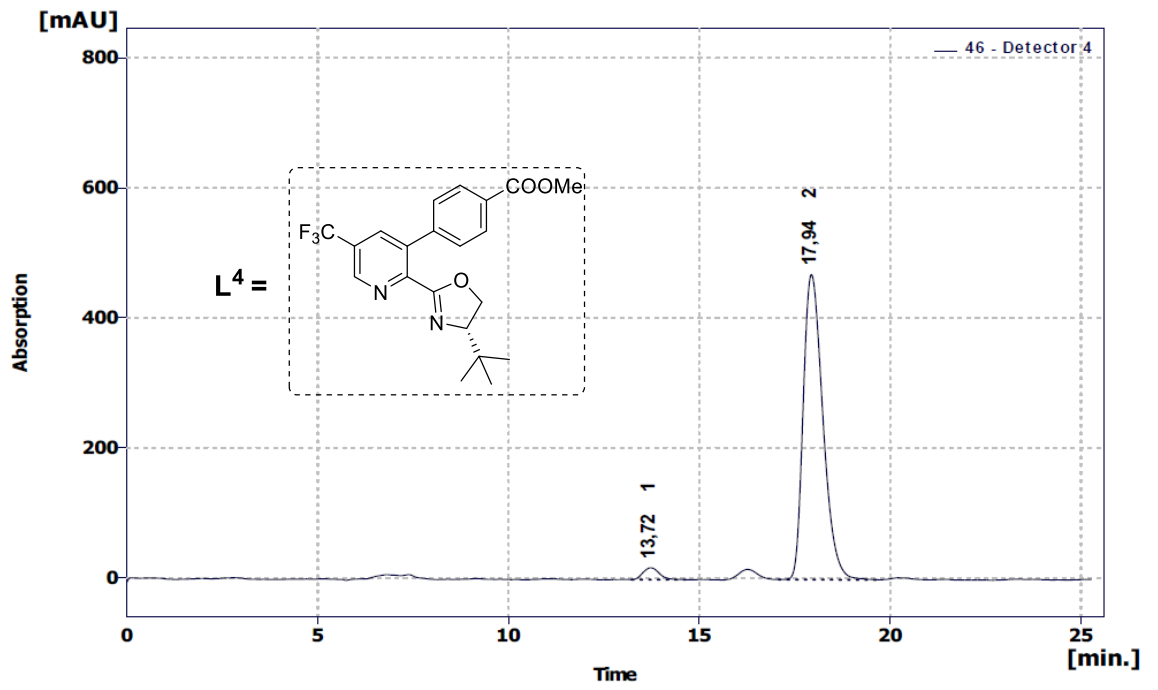
Result Table (Uncal - 47 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	13,650	723,658	23,777	4,2	4,9	0,48	818
2	17,825	16553,935	465,001	95,8	95,1	0,56	735
Total		17277,593	488,779	100,0	100,0		



Result Table (Uncal - 19 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	13,983	437,687	13,307	3,2	3,7	0,51	780
2	18,442	13218,795	346,825	96,8	96,3	0,58	731
Total		13656,481	360,131	100,0	100,0		



Result Table (Uncal - 46 - Detector 4)

	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	13,717	552,129	18,420	3,2	3,8	0,47	766
2	17,942	16823,217	469,029	96,8	96,2	0,56	725
	Total	17375,346	487,449	100,0	100,0		