

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Využití šřavelanu palladnatého pro cross-coupling reakce probíhající ve vodném prostředí

Lukáš Janecký

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lukáš Janecký**
Osobní číslo: **C16023**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Název tématu: **Využití šťavelanu palladnatého pro cross-coupling reakce probíhající ve vodném prostředí**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte literární rešerši týkající se palladiem katalyzovaných cross-coupling reakcí probíhajících ve vodném prostředí.
2. Prozkoumejte chování směsi octanu palladnatého a kyseliny šťavelové a její případné využití jako katalyzátoru.
3. Nalezněte a optimalizujte reakční podmínky pro *ortho*-selektivní C-H funkcionalizaci paracetamolu za využití toho katalyzátoru.
4. Nalezněte a optimalizujte reakční podmínky pro Suzukiho cross-coupling reakci fenyloboronových kyselin s brombenzenem s účastí tohoto katalyzátoru.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Jiří Váňa, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

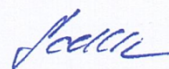
Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2019**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

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

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejm. 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. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 25. 5. 2019

Lukáš Janecký

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl především poděkovat svému školiteli, Ing. Jiřímu Váňovi, Ph.D., za laskavý a empatický přístup, spoustu cenných rad, též za pomoc při interpretaci NMR a IČ spekter a všeobecně za vedení mé práce. Dále bych chtěl poděkovat lidem, kteří mi pomáhali při rozvíjení mé tvůrčí osobnosti na poli vědy, obzvláště Ing. Janu Bartáčkovi za pomoc při řešení laboratorní techniky a prof. Ing. Aleši Růžičkovi, Ph.D. za provedení krystalografické analýzy.

V neposlední řadě též děkuji své rodině, která mi byla během studia pevnou oporou.

Anotace

Bakalářská práce se zabývá katalytickou aktivitou šřavelanu palladnatého při cross-couplingových reakcích uskutečnitelných ve vodném prostředí. Jako modelový typ reakce byl zvolen Suzuki-Miyaura a Hiyama, příp. Hiyama-Denmark cross-coupling, u kterých byla provedena série optimalizačních reakcí. Jako dále studovaný model byl z hlediska vykázané efektivity zvolen Suzuki-Miyaura cross-coupling, kde bylo sledováno C–C spojování boronových kyselin s brombenzenem za katalýzy šřavelanem palladnatým. Následně byly variovány Br-substráty v reakci s 4-tolylboronovou kyselinou. U studovaných reakcí bylo rovněž provedeno srovnání katalytické aktivity šřavelanu palladnatého s octanem palladnatým. Průběh reakce byl monitorován za pomoci GC-MS, připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí infračervené spektroskopie, ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie, dále byl změřen bod tání a u většiny látek provedena elementární analýza, příp. HRMS. Studovaný katalyzátor – šřavelan palladnatý byl charakterizován rentgenovou strukturní analýzou.

Klíčová slova

Šřavelan palladnatý, Suzuki-Miyaura cross-coupling, Hiyama cross-coupling, voda

Title

Application of palladium oxalate for cross-coupling reaction in aqueous medium

Annotation

Bachelor's work deals with activity of palladium oxalate as a catalyst in cross-coupling reactions in water. Suzuki-Miyaura and Hiyama-Denmark cross couplings were chosen as models from this kind of reaction. The reaction condition screening was performed in the first part of the work. The found optimal conditions were used for the coupling of bromobenzene with substituted phenylboronic acids as well as coupling of 4-tolylboronic acid with various bromoaromates. Finally, the catalyst activity was compared to the activity of simple palladium acetate. All processes were monitored by GC-MS, prepared compounds were characterized *via* infrared spectroscopy, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, melting points, elemental analysis or possibly HRMS. Palladium oxalate as studied catalyst was characterized by X-ray diffraction.

Keywords

Palladium oxalate, Suzuki-Miyaura cross-coupling, Hiyama cross-coupling, water

Obsah

Seznam zkratk a značek	- 10 -
1. Úvod.....	- 11 -
2. Teoretická část	- 12 -
2.1. Cross-couplingové reakce	- 12 -
2.1.1. Suzuki-Miyaura cross-coupling.....	- 16 -
2.1.2. Hiyama cross-coupling	- 20 -
2.2. Kyselina šťavelová.....	- 21 -
2.3. C–H aktivace acetanilidů	- 21 -
3. Experimentální část.....	- 23 -
3.1. Příprava šťavelanu palladnatého	- 23 -
3.2. Optimalizační reakce.....	- 24 -
3.3. Vliv Teploty	- 24 -
3.4. Kinetické experimenty	- 25 -
3.5. Suzuki-Miyaura cross-coupling substituovaných boronových kyselin	- 25 -
3.6. Suzuki-Miyaura cross-coupling Br-substrátů s 4-tolylboronovou kyselinou	- 26 -
3.7. Hiyamův cross-coupling tri(ethoxy)fenylsilanu s brombenzenem	- 27 -
3.8. Hiyamův cross-coupling tri(ethoxy)vinylsilanu s brombenzenem	- 27 -
3.9. Příprava paracetamolu.....	- 28 -
3.10. Příprava benzendiazonium tetrafluoroborátu.....	- 28 -
3.11. C-H aktivace paracetamolu s benzendiazonium tetrafluoroborátem.....	- 29 -
3.12. Přehled připravených sloučenin Suzuki-Miyaura cross-couplingovou chemií-	30 -
4. Výsledky a diskuze	- 35 -
4.1. Suzuki cross-coupling na brombenzenu	- 35 -
4.2. Suzuki cross-coupling na 4-brombensulfonových kyselinách.....	- 39 -
4.3. C-H funkcionalizační reakce.....	- 40 -
4.4. Hiyamův cross-coupling	- 41 -

5. Závěr	- 43 -
Bibliografie	- 44 -
Příloha 1: NMR spektra a HRMS (MALDI)	- 48 -
Příloha 2: XRD a NMR analýza šťavelanu palladnatého	- 60 -

Seznam zkratek a značek

Ac	acetyl
APT	Attached Proton Test (technika měření ¹³ C NMR)
ATR	Attenuated Total Reflectance, (technika měření IČ)
binap	2,2-bis(difenylfosfanyl)-1,1-binaftalen
BROSIK	4-brombenzensulfonová kyselina
CDCl ₃	deuterovaný chloroform
DABCO	1,4-diazabicyklo [2.2.2] oktan
DMSO	dimethylsulfoxid
dppf	bis(difenylfosfanyl)ferrocen
ekv	molární ekvivalent
EtOAc	ethylacetát
HRMS	high resolution mass spektrometry
IČ	infračervená (spektroskopie)
<i>m</i> -	meta
MS	hmotnostní spektrometr
NMR	nukleární magnetická resonance
<i>o</i> -	ortho
<i>p</i> -	para
PEPPSI	Pyridine Enhanced Precatalyst, Preparation, Stabilization and Initiation
Ph	fenyl
PPh ₃	trifenylfosfin
ppm	chemický posun (NMR)
<i>R_f</i>	retenční faktor (u tenkovrstvé chromatografie)
t-Bu-Amphos	di-tert-butyl(4-dimethylaminofenyl)fosfin
t-Bu-Pip-Phos	di-tert-butylfosfino- <i>N,N</i> -dimethylpiperidinium
TBAF	tetrabutylammoniumfluorid
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	tetramethylsilan
TOSIK	4-toluensulfonová kyselina
TPPMS	monosulfonovaný trifenylfosfin

1. Úvod

Mezi nejsledovanější faktory při syntéze C–C vazeb organických molekul patří strategie nejnižší ekonomické náročnosti, dostatečná rychlost chemické reakce (při pokojové teplotě), dopad této technologie na životní prostředí a využití vody jako jediného rozpouštědla. Voda je bezesporu levnou, netoxickou a dostupnou variantou reakčního prostředí, která nalézá své uplatnění nejen v moderní syntetické chemii. Nároky na využití vody jako jediného rozpouštědla budou nástupem dalších let více než žádané.

Jedním z nejčastějších nástrojů, po kterých chemik v moderní organické chemii sáhne, je znalost cross-couplingových reakcí katalyzovaných prvky přechodných kovů. O přínos v této oblasti chemie se mimo jiné podílela i trojice vědců Heck, Negiši a Suzuki, kteří byli v roce 2010 oceněni Nobelovou cenou.

Objev této relativně snadné metody tvorby C–C vazeb přispěl ke vzniku celé řady komplexních katalyzátorů založených především na iontech palladia, platiny a jiných méně dostupných kovů. K této problematice můžeme přistupovat buď snahou o nahrazení vzácného kovu kovem více dostupným se zachováním patřičné reaktivity nebo tvorbou jednodušších palladnatých komplexů se snahou o jejich opakované použití v reakci.

Tato práce se zabývá komplexem šřavelanu palladnatého jako variantou snadno generovaného katalyzátoru a jeho využitím při cross-couplingových reakcích (Suzuki-Miyaura a Hiyama cross-coupling) ve vodném prostředí. Důraz bude kladen zejména na sledování katalytické aktivity zmíněného komplexu při tvorbě komerčně dostupných sloučenin za optimálních podmínek.

2. Teoretická část

2.1. Cross-couplingové reakce

Cross-couplingové reakce představují velmi rozšířený syntetický trend v moderní chemii. Tento typ reakcí zahrnuje využití elektrofilu a organometalického reagentu za přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodných kovů (nejčastěji Pd, Ni).¹ Syntetický přístup C–C spojovacích reakcí znázorňuje schéma 1. Dle reakčního mechanismu můžeme dělit cross-couplingové reakce na dva základní typy. První typ mechanismu zahrnuje oxidativní adici, transmetalaci krok a redukční eliminaci (schéma 2).

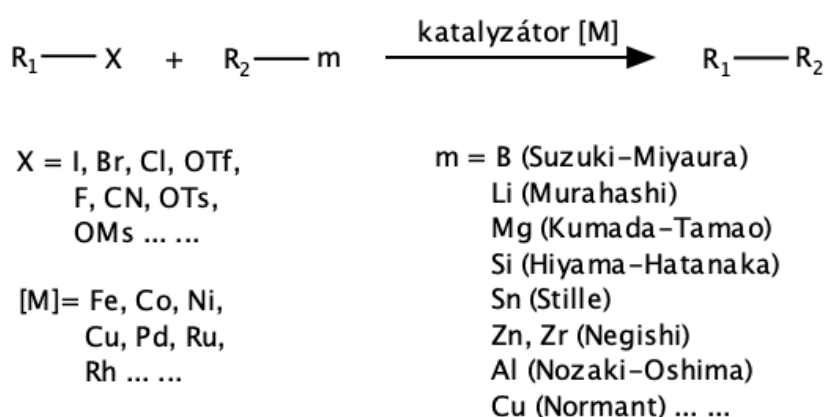


Schéma 1 Přehled organometalicky katalyzovaných cross-couplingových reakcí

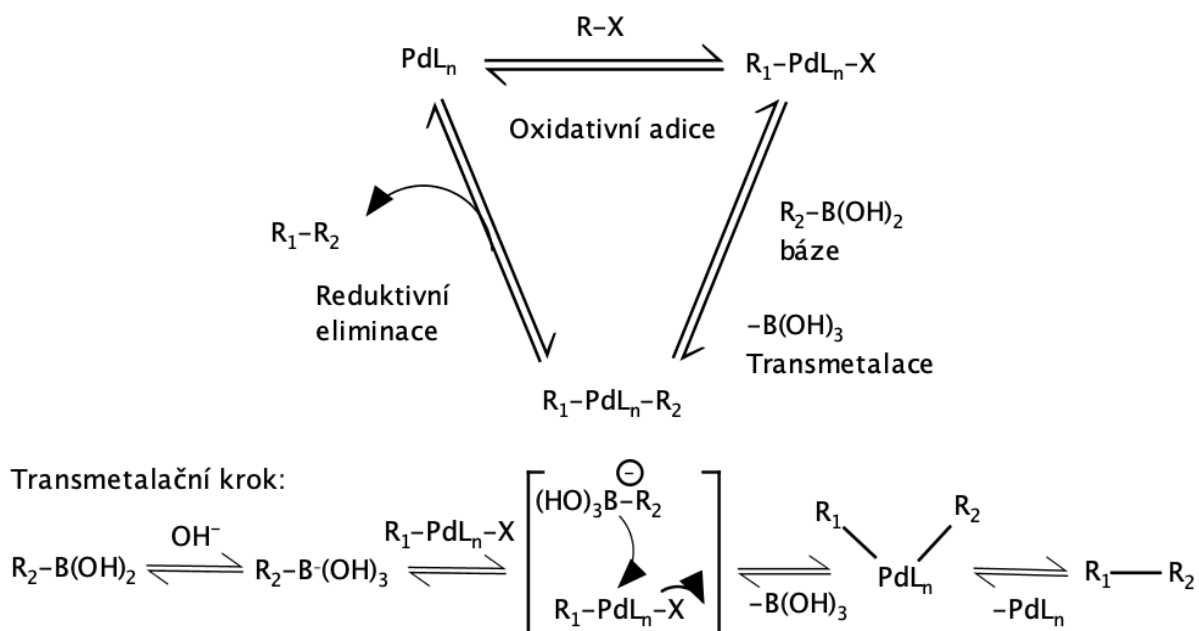


Schéma 2 Obecný mechanismus cross-couplingové reakce znázorňující oxidativní adici, transmetalaci a redukční eliminaci (Suzuki-Miyaura cross-coupling).

V případě druhého typu mechanismu, který je přisuzován Heckově cross-couplingové reakci, dochází k alkenylaci organických substrátů elektrofilů. Z mechanistického hlediska je první krok zcela identický, ovšem chybí zde transmetalací krok, který je nahrazen insercí alkenů spjatou s β -hydrid eliminací za vzniku substituovaného alkenového produktu.²

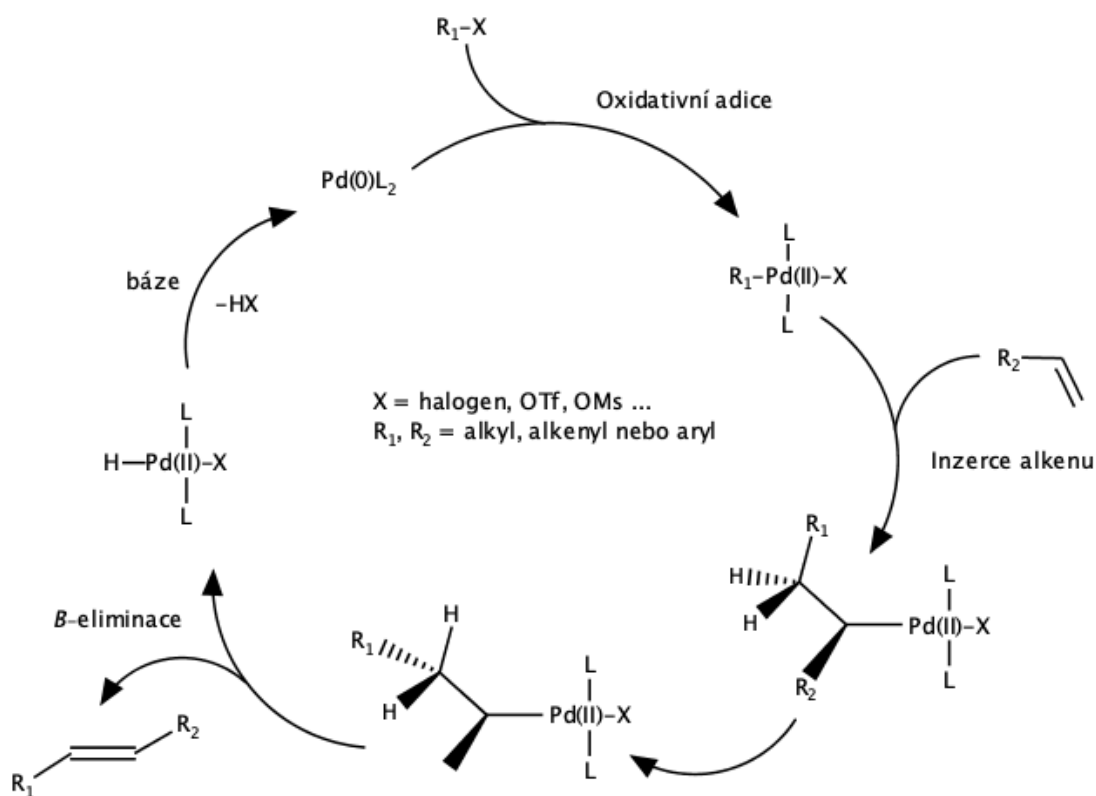
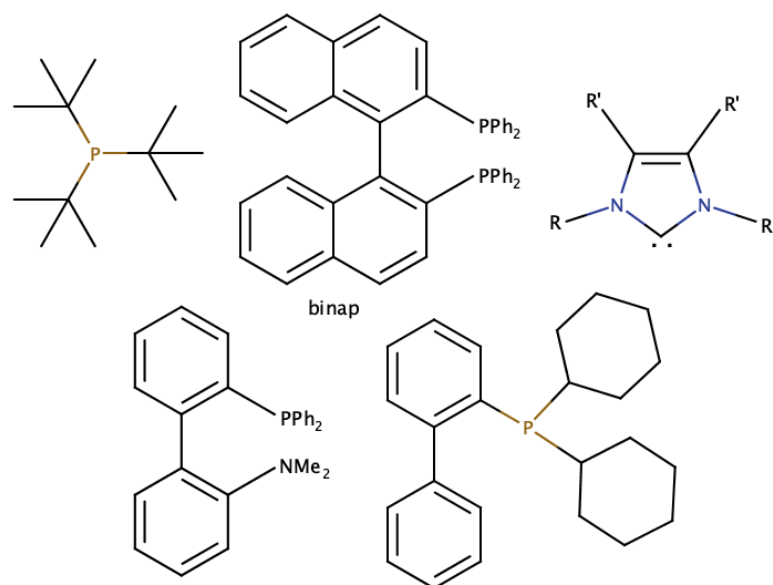


Schéma 3 Obecný mechanismus cross-couplingové reakce znázorňující oxidativní adici, inserci alkenů a β -eliminaci.

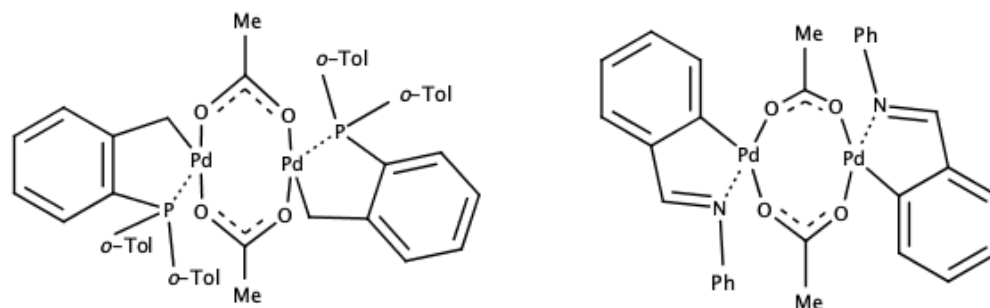
Jedním z nejčastěji využívaných katalyzátorů pro cross-couplingovou chemii je Pd v nultém mocenství. Ať již z důvodu velké stability nebo výborné katalytické aktivity, jsou využívány např. trifenylfosfinové ligandy s koordinačně vázaným palladiem. V katalytické aktivitě komplexu plní tedy důležitou roli i okolí daného kovu (volba patřičného ligandu). Typické, komerčně dostupné ligandy, jsou uvedeny na obrázku 1.²



Obrázek 1 Komerčně dostupné ligandy.

Není podmínkou, aby se Pd ve sloučenině nacházelo v nultém mocenství, proto se také využívají $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$, PdCl_2 a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, kde se palladium vyskytuje jako Pd(II) a na Pd(0) přejde redukcí *in situ*. V průběhu reakčního mechanismu může u některých substrátů dojít k utvoření palladacyklu, jež funguje jako rezervoár Pd(II) a pro vstup do katalytického cyklu vyžaduje redukcí na Pd(0).³

V detailní studii Heckovy reakce katalyzované palladacykly jako prekatalyzátory cross-couplingových reakcí (obrázek 2) Pfaltz a Blackmond došli k závěru, že klidový stav katalyzátoru v katalytickém cyklu byl Pd(II) meziprodukt vzniklý oxidativní adicí, zatímco většina Pd zůstala mimo katalytický cyklus jako dimer v rovnováze s oxidačně-adičními meziprodukty.⁴

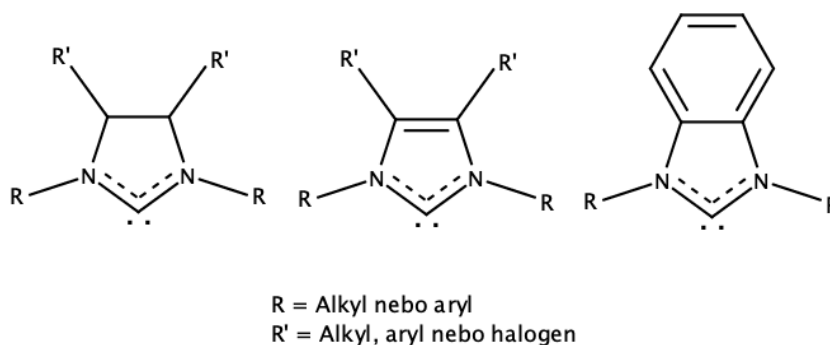


Obrázek 2 Palladacykly zkoumané Pfaltzem a Blackmond.

Palladium se v reakcích může vyskytovat i v jiných oxidačních stavech než 0 a II. V souvislosti s oxidativní adicí alkylhalidů na Pd(II) byla popsána tvorba Pd(IV) intermediátů. Nicméně

C(sp²)-X elektrofilů (arylhalogenidy), vykazují menší reaktivitu vůči fázi oxidativní adice Pd (II) komplexů,^{5,6} a tedy tvorba Pd (IV) částic z těchto elektrofilů je méně pravděpodobná.

V nedávné době bylo popsáno, že jako pomocné ligandy pro cross-couplingové reakce mohou sloužit i nukleofilní *N*-heterocyklické karbeny (obrázek 3) stabilizované sousedním heteroatomem.²



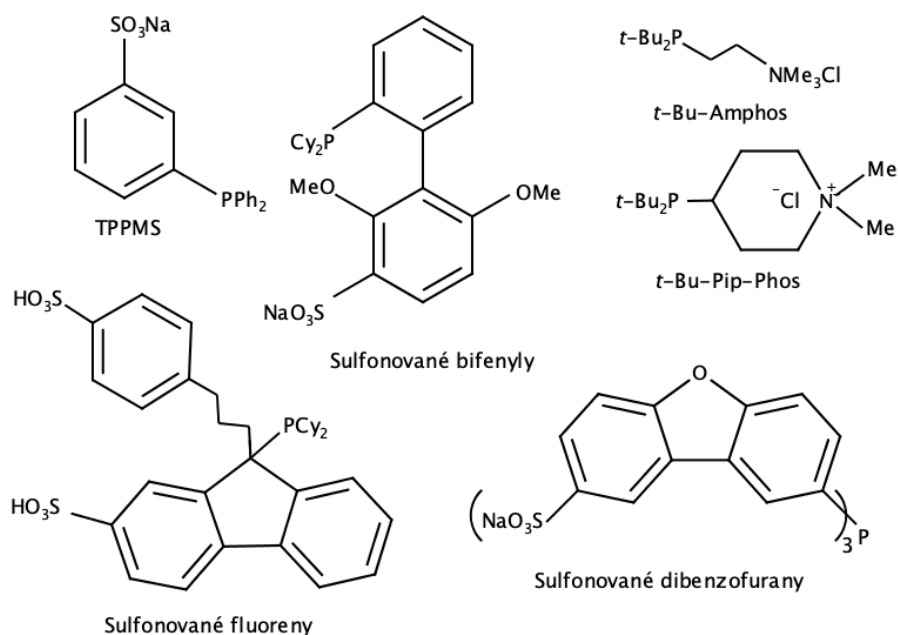
Obrázek 3 *N*-heterocyklické karbenové systémy.

Objev katalyzátorů karbenového typu odstartoval zájem po podobných formálně neutrálních katalyzátorech se silně donorovými vlastnostmi a koordinačně vázaným centrálním kovem (palladiem, platinou nebo jiným žádaným prvkem).⁷

Komplexy kovu nejsou jediným řešením návrhu katalyzátoru. Máme k dispozici celou řadu substrátů s požadovaným atomem kovu, který je ukotven v systému nanočástic. Jako výhoda takové volby se může jevit snadná separace katalyzátoru a opětovné využití v dalších reakcích. Nevýhodou katalyzátoru tohoto typu může být tendence shlukování nanočástic či snadné vymývání kovu.

Velké požadavky mohou být kladeny i na volbu reakčního prostředí, kde v některých případech musí být využito speciálně upravených rozpouštědel bez přítomnosti kyslíku, vody a jiných nežádoucích nečistot.

S rostoucími obavami z hlediska životního prostředí a trvale udržitelného rozvoje, roste poptávka po zelené chemii s volbou vody jako reakčního prostředí.⁸ Současný vývoj v této perspektivě rovněž zahrnuje aplikaci ve vodě rozpustných ligandů a jejich hydrofilních prekurzorů.^{9a,b} Jako nejčastější zástupce ligandů tohoto typu se využívají TPPMS,^{9c} sulfonované bifenyly,^{9d} substituované fluereny,^{9e} dibenzofurany^{9f}, *t*-Bu-Amphos^{9g} nebo *t*-Bu-Pip-Phos^{9h}.



Obrázek 4 Reprezentativní přehled ve vodě rozpustných monodentátních ligandů pro Pd-katalyzované Suzuki-Miyaura cross-couplingové reakce ve vodném prostředí.

2.1.1. Suzuki-Miyaura cross-coupling

Cross-couplingová reakce organoboronových reagentů s organickými halidy v přítomnosti palladnatého katalyzátoru je považován za jeden z nejvíce užívaných metod syntézy biarylů. Mechanismus Suzuki-Miyaura cross-couplingu je znázorněn na schématu 2. Symetrické a nesymetrické biaryly nacházejí uplatnění v celé řadě odvětví, jako je materiálové inženýrství (vodivostní materiály), medicína a farmacie (biologicky aktivní látky s protizánětlivými účinky, látky inhibující tvorbu rakoviny, přípravky snižující krevní tlak), v neposlední řadě se mohou využít herbicidy či fungicidy.¹⁰

Organoboronová činidla vykazují určité množství výhod oproti jiným organokovům.¹¹

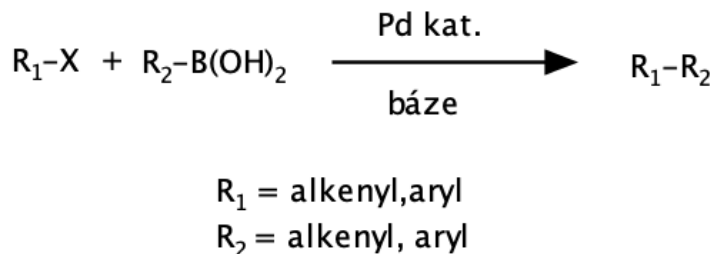


Schéma 4 Suzuki-Miyaura cross-coupling.

Podobně jako organozinečnaté reagenty jsou méně toxické než sloučeniny cínu. Sloučeniny bóru nejsou citlivé vůči vzdušné vlhkosti, takže je možná jejich snadná izolace a skladování.

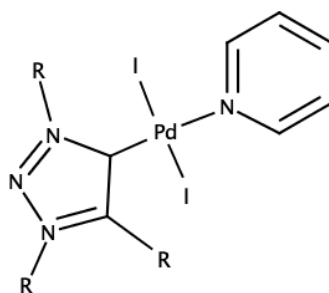
Dále tolerují mnoho funkčních skupin. Vykazují nevýznamné účinky spjaté se sterickými nároky a dají se relativně snadno separovat z reakčních směsí.

Jako nejsilnější lewisovské kyseliny se v porovnání s alkyl, alkenyl a arylborany chovají alkynylborany, u kterých se otevírá řada syntetických transformací, jako jsou enantioselektivní adice na enanony¹² a aldehydy¹³ vedoucí ke vzniku propargylových alkoholů, Diels-alderovské cykloadice¹⁴, syntézy enynů¹⁵ a enynonů.¹⁶

Protože jsou ale alkynylboranová činidla snadno přístupná k hydrolyze, je jejich uplatnění v cross-couplingové chemii velmi malé. I přes to bylo v literatuře popsáno několik reakcí s alkynylboronovými činidly, které poskytovaly cross-couplingové produkty. Tato činidla zahrnovala alkynylboráty, alkynylborináty, alkynylboronové estery a alkynyltrifluoroboráty.¹⁷

V minulých letech se některým výzkumným skupinám podařilo vypracovat efektivní metodu pro Suzuki-Miyaura cross-coupling při pokojové teplotě pomocí ve vodě rozpustných NHC–Pd katalyzátorů.¹⁸ Návrhy systémů s katalytickými vlastnostmi jsou v jejich případě založeny na konceptu „through away” (obrázek 5).

Aby toto mohlo fungovat, je vyžadován slabě koordinovaný ligand, kterému bude umožněno okamžitě opustit komplex před oxidačním stupněm. Většina takových katalyzátorů obsahuje jádro imidazolydenpalladia stabilizované buď aminem, (iso)chinolinem, DABCO, PEPSI nebo jinými *N*-donor labilními ligandy.¹⁹



Obrázek 5 Ligandový „through away“ koncept jako NHC-Pd komplex.¹⁹

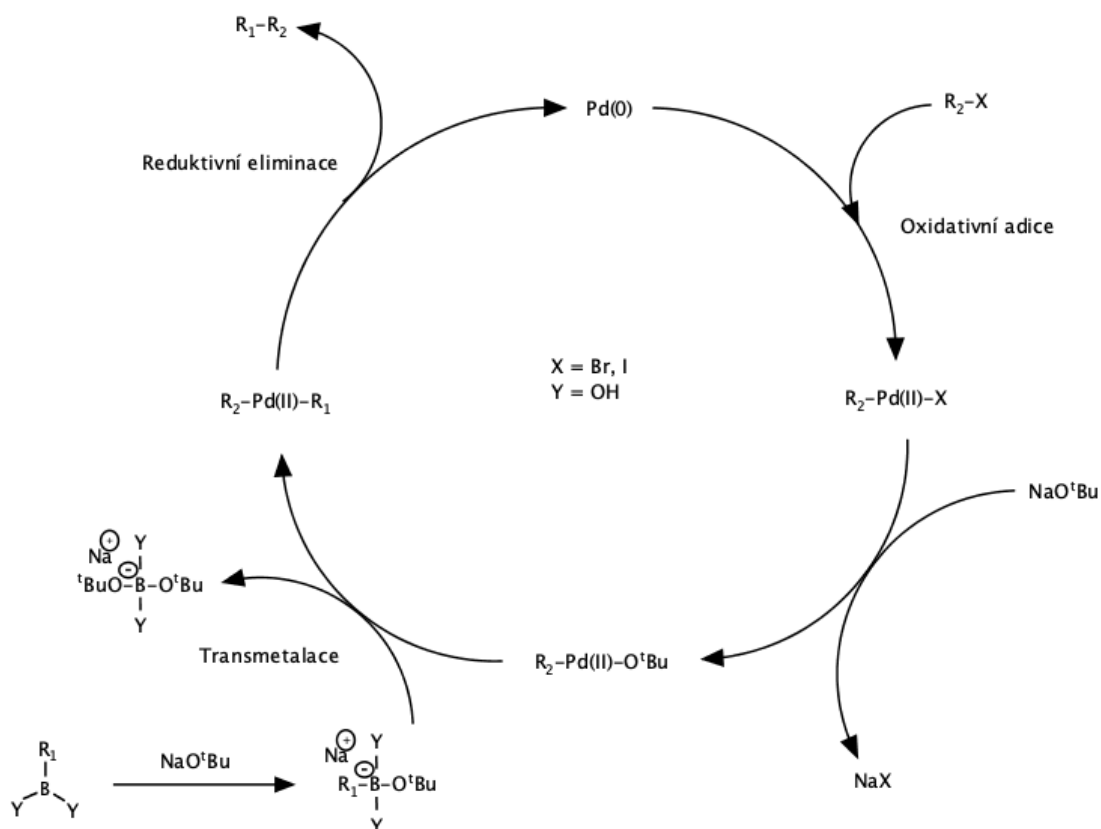


Schéma 5 Mechanismus Suzuki-Miyaura cross-couplingu

Jedna z prvních publikovaných prací provedení Suzuki-Miyaura cross-couplingu ve vodě se týkala reakce halogenovaných arenů využívajících katalytické aktivity polymeru, na jehož amino skupině je koordinačně ukotven zinek (schéma 6). Reakční doba v tomto případě byla 3 h za využití EtOH jako rozpouštědla.²⁰

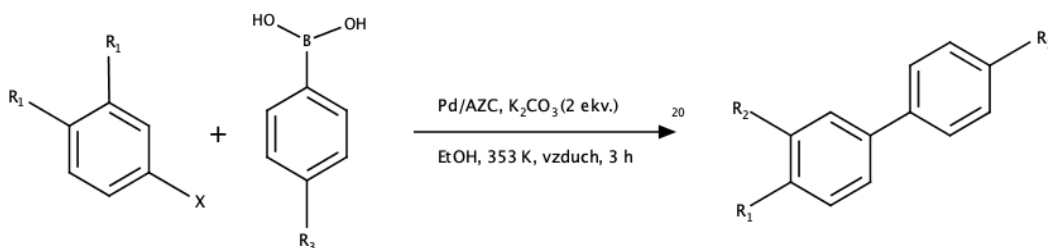


Schéma 6

Následovaly publikace, ve kterých jako katalyzátor vystupoval octan palladnatý ve vodě (schéma 7).²¹

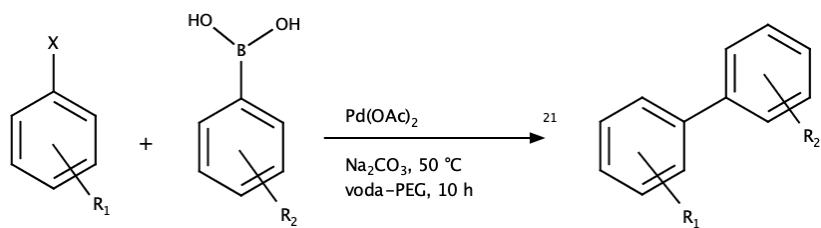


Schéma 7

Dalším zajímavým pohledem na Suzukiho reakci ve vodě bylo využití zlatých nanočástic při C–C spojování chlorovaných arenů s aromatickými boronovými kyselinami za účasti bazické aktivity hydroxidu sodného (schéma 8).²²

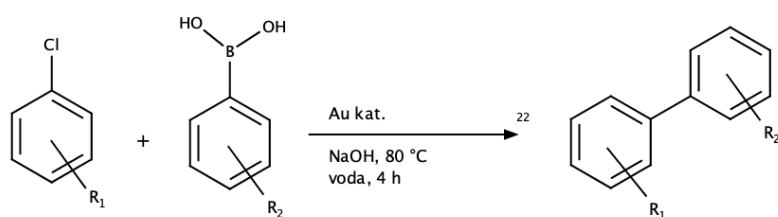


Schéma 8

O nové provedení této reakce se podíleli také K. B. Sharpless a Biao Jiang, kteří publikovali svoji „bez ligandovou“ metodu, kde jako báze vystupoval triethylamin a katalyzátor octan palladnatý, při pokojové teplotě (schéma 9).²³

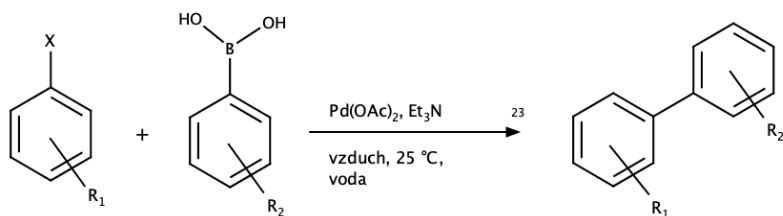


Schéma 9

V neposlední řadě je nutnost zmínit přístup výzkumných skupin zabývajících se využitím hydrotalcity podporovaných Pd-kat. v EtOH s využitím surfaktantů (schéma 10).²⁴

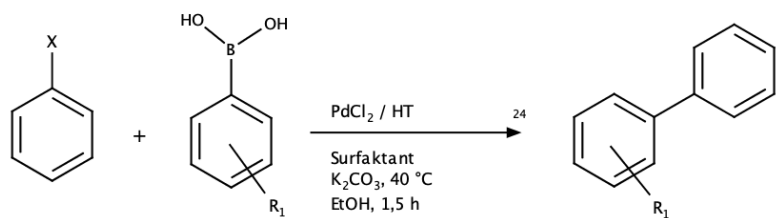


Schéma 10

2.1.2. Hiyama cross-coupling

Jedná se o obecnou reakci alkyl-, alkenyl- i arylsilanů s organickými halidy za vzniku spojení C–C vazeb (schéma 11) a netoxických silikátů jako vedlejšího produktu (schéma 12). Tento syntetický přístup sice není tak hojně vyhledáván jako Suzukiho reakce organoboranů nebo Stilleho reakce organostannanů vzhledem k jejich výborné toleranci funkčních skupin, ale organokřemičité sloučeniny se stávají nejvhodnější alternativou organokovových činidel z hlediska životního prostředí, jejich jednoduché přípravy, stability, nízké ceny a přístupnosti.^{25,26}

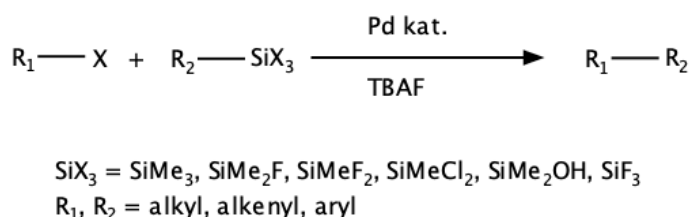
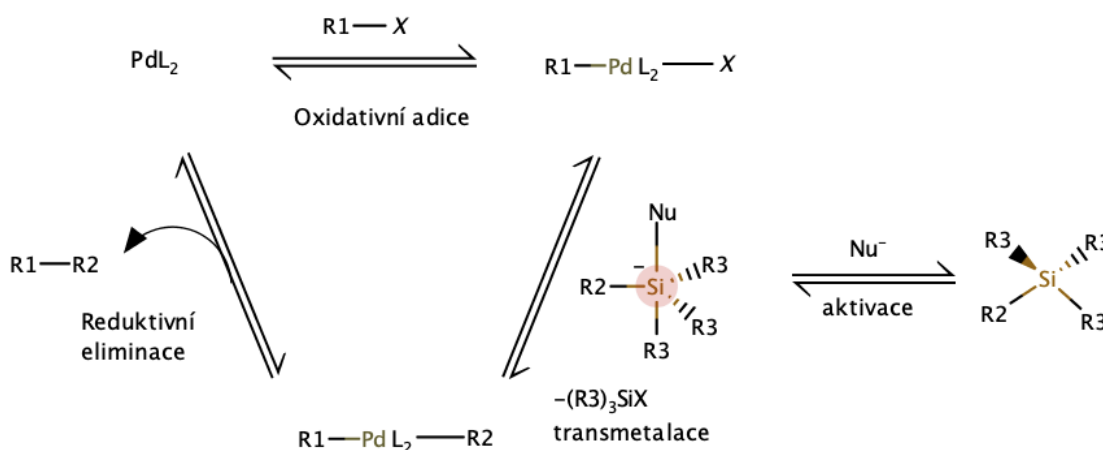


Schéma 11 Hiyama cross-coupling

Snížená reaktivita vazby Si–C vyžaduje použití aktivačních činidel za účelem zvýšení jejich reaktivity a podporující transmetalaci Si–Pd. TBAF je v tomto cross-couplingovém provedení reakce běžným aditivem.²⁷ Fluoridy přeměňují výchozí silany do pentakoordinovaných fluorosilikátů, kde dojde ke zvýšení polarizace vazby Si–C a tedy k usnadnění transmetalace systému.²⁸ Jako aktivátory lze obecně volit i jiné nukleofily (hydroxidy, metaloxidy či alkokidy kovů).²⁹



Zajímavostí je, že se v poslední době volí NaOH, příp. KOH^{30} jako nukleofily, které nabízí vhodná řešení z hlediska požadavků po zelené chemii. Využití těchto anorganických bází ve vodném rozpouštědle je environmentální vstřícnost, nehořlavost a nízká cena. Organický

produkt pak lze jednoduše separovat od vodného roztoku, což snižuje experimentální náročnost procesu.

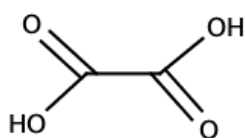
2.2. Kyselina šťavelová

Kyselina šťavelová je nejsilnější dikarboxylovou kyselinou, která vykazuje dobrou rozpustnost ve vodě, etherech a alkoholech. Ve formě svých solí (šťavelanů) je přítomná v ovoci a zelenině, např. v jahodách, špenátu nebo řepě, kde je považována za antinutriční faktor, jelikož je zodpovědná za tvorbu ledvinových kamenů³¹ (krystalků kyseliny šťavelové v ledvinách).

Za její vysokou kyselost je zodpovědný záporný indukční efekt druhé karboxylové funkční skupiny. V komplexních sloučeninách se nachází jako dvou vazný kyslíkatý ligand $C_2O_4^{2-}$.

Kyselina šťavelová nachází uplatnění v mnoha oblastech, vzhledem k jejím vlastnostem může být využita jako základní látka při standardizacích v analytické chemii, ve včelařství jako akaricid, k bělení dřeva, popř. v materiálovém inženýrství.³²

Tabulka 1 Hodnoty pK_a (I. stupeň) pro dikarboxylové kyseliny



Obrázek 6 Kyselina šťavelová

kyselina	pK_{a1}
šťavelová	1,27 ³³
malonová	2,83 ³⁴
mravenčí	3,75 ³⁵

2.3. C–H aktivace acetanilidů

Přímá C–H funkcionalizace pomocí katalyzátorů přechodných kovů se řadí mezi nejvýznamnější transformační přístupy v moderní organické syntéze. Ač se jedná o velice často užívané metody, jsou palladiem katalyzované transformace uskutečňovány za relativně drsných reakčních podmínek (vysoká teplota, inertní atmosféra, dlouhá reakční doba). Proto vývoj účinných katalytických systémů za mírných reakčních podmínek je stále žádoucí.³⁶

V nedávné době se značná pozornost zaměřuje na palladiem katalyzované oxidační transformace tvorby C–C přes funkční skupinu ortho substituce.³⁷ Současná literatura popisuje např. syntézu aromatických ketonů z fenylylpiridinů³⁸ nebo acetanilidů³⁹ pomocí Pd-katalyzovaného oxidativního spojení aldehydů⁴⁰ zahrnující C–H aktivující krok.

Nedávno zveřejněné protokoly Zhou,^{39a} Kwong,^{39b} a Yu^{39c} poskytují transformace acetanilidů v toluenu při 120 °C, 90 °C a 40 °C (Schéma 13).

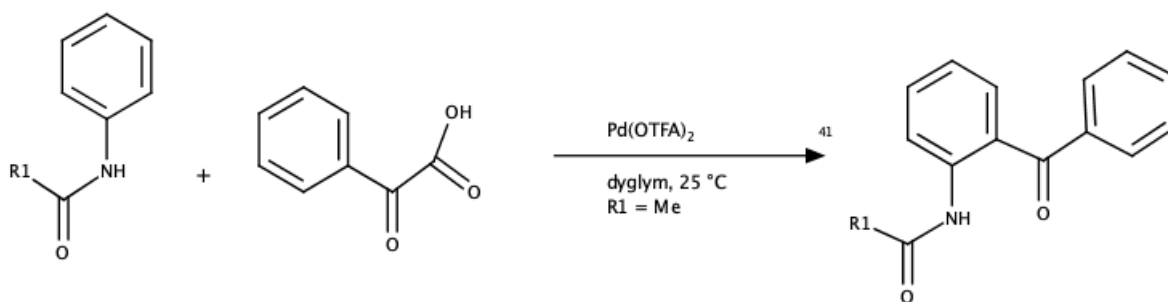


Schéma 13

Další syntetický přístup zahrnuje C–C spojení ketokarboxylových kyselin (jako náhradu aldehydů) s acetanilidem vedoucí ke stejnému benzofenonovému produktu, jak prokázal Ge a kolektiv. Tato transformace pracuje efektivně při pokojové teplotě a má vynikající výsledky tolerance funkční skupiny.⁴¹

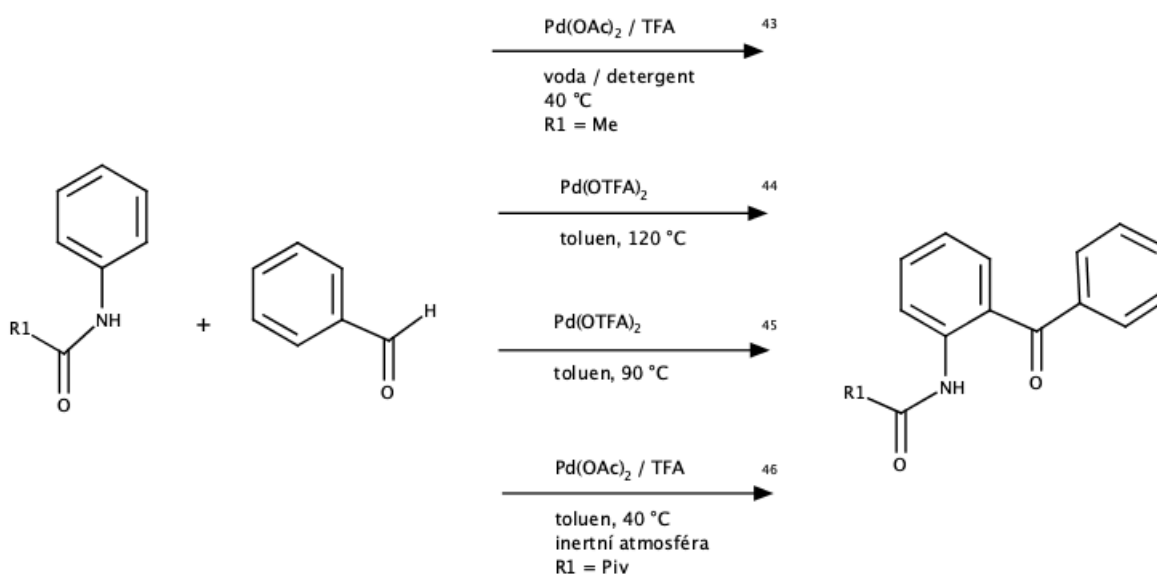


Schéma 14

Palladiem katalyzované oxidační spojování acetanilidů s aromatickými aldehydy vedoucí ke vzniku 2-acylacetanilidů a 2-aminobenzofenonových derivátů po hydrolytickém štěpení amidové vazby vede k důležitým meziproduktům syntézy mnoha biologicky aktivních heterocyklů.⁴²

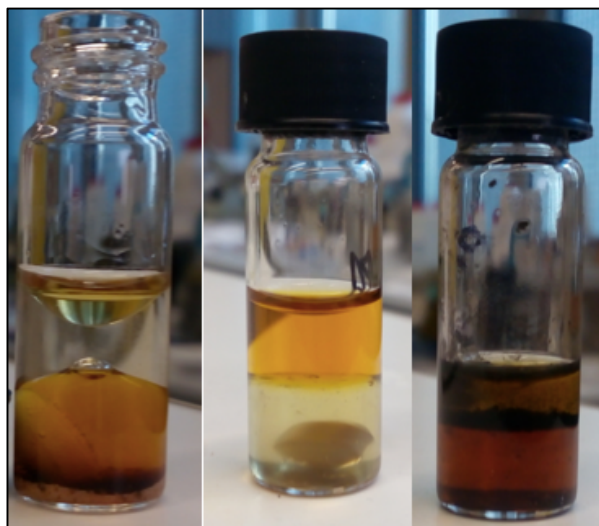
3. Experimentální část

^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Advance III 400 MHz nebo Bruker Ascend 500 MHz. Chemické posuny δ byly vztaženy vůči standardu tetramethylsilanu (TMS). IČ spektroskopie byla změřena na přístroji Nicolet iS50 s diamantovým ATR nástavcem. TLC byla provedena na deskách Supelco Analytical – Sigma Aldrich SiO_2/Al dopovaných indikátorem vykazujícím luminiscenci při 254 nm. Produkty byly izolovány a čištěny pomocí Reveleris®X2 na silikagelu.

Vybraná spektra jsou uvedena v Příloze 1.

3.1. Příprava šťavelanu palladnatého

20 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,089 mmol) a 68 mg (0,0756 mmol) dihydrátu kyseliny šťavelové bylo naváženo do 4 ml viálky. K oběma navážkám bylo přidáno 2 ml směsi $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{H}_2\text{O}$ (1:1). Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin při laboratorní teplotě. Během reakce dojde k fázovému přechodu vygenerovaného šťavelanu palladnatého, který přejde do horní vodné fáze (obrázek 7 vprostřed). Vodná vrstva obsahující šťavelan palladnatý byla odebrána a použita jako katalyzátor. V řádu několika dní dochází k rozkladu šťavelanu palladnatého, což se projeví vznikem sraženiny mezi fázemi, příp. červeno-oranžovým zbarvením spodní organické fáze (obrázek 7 vpravo).



Obrázek 7 Příprava šťavelanu palladnatého před zahájením míchání (vlevo), po 3 hodinách míchání (střed), po týdenním stání (vpravo).

3.2. Optimalizační reakce

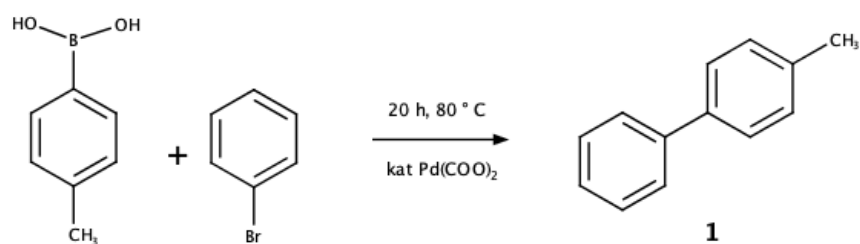


Schéma 15 Suzuki-Miyaura cross-couplingová reakce brombenzenu a 4-tolylboronové kyseliny.

Optimalizační reakce byly prováděny v navážkách 53 mg (36 μ l, 0,3375 mmol) brombenzenu a 50 mg (0,3678 mmol) 4-methylboronové kyseliny (10% nadbytek) ve víčkách o objemu 4 ml při 80 °C, s přidavkem 10 μ l standardu (dibenzylether) a 0,1 ml roztoku šřavelanu palladnatého (1,25 mol. % Pd). Reakce byla 20 h míchána. Po ochlazení bylo přidáno 0,5 ml nasyceného roztoku NaHCO₃ a 1 ml CH₂Cl₂. Spodní černá organická část byla přefiltrována (vata, silikagel, síran sodný - kalcinovaný) do kulaté odpařovací baňky. Směs byla odpařena a analyzována pomocí GC-MS. Za nejvhodnější optimalizované podmínky reakce byl zvolen systém EtOH : H₂O (1:2) se 2,4 ekvivalenty Na₂CO₃.

3.3. Vliv Teploty

Pro testování vlivu teploty na průběh reakce bylo naváženo 53 mg (36 μ l, 0,3375 mmol) brombenzenu a 50 mg (0,3678 mmol) 4-methylboronové kyseliny (10% nadbytek) ve víčkách o objemu 4 ml. Bylo přidáno 10 μ l standardu (dibenzylether), 79 mg (0,754 mmol) Na₂CO₃ a 0,1 ml roztoku šřavelanu palladnatého (1,25 mol. % Pd). Reakce byly míchány po dobu 4 hodin při 25 °C, 40 °C, 60 °C a 80 °C (schéma 16). Produkt byl izolován a purifikován za pomoci Reveleris®X2 na silikagelu v systému Hexan : EtOAc s postupným gradientem, dále monitorován ¹H NMR spektroskopií (tabulka 3).

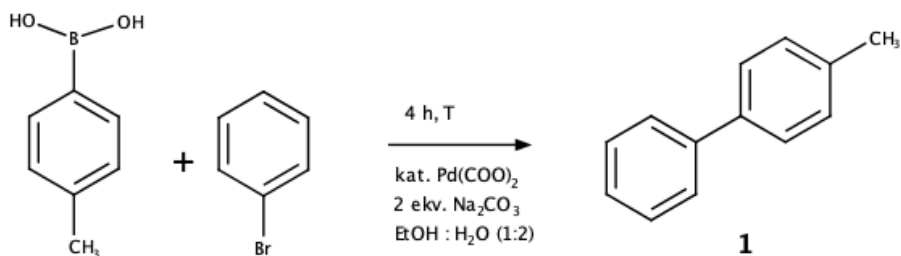


Schéma 16 Reakce 4-tolylboronové kyseliny s brombenzenem za katalýzy šřavelanem palladnatým.

3.4. Kinetické experimenty

Pro demonstraci úbytku výchozího brombenzenu v Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci v závislosti na čase, bylo naváženo 106 mg (72 μ l, 0,675 mmol) brombenzenu a 100 mg (0,7356 mmol) 4-methylboronové kyseliny (10% nadbytek) ve víálce o objemu 10 ml. Bylo přidáno 10 μ l standardu (dibenzylether), 158 mg (1,508 mmol) Na_2CO_3 a 0,2 ml roztoku šťavelanu palladnatého (1,25 mol. % Pd). Reakce byla prováděna za laboratorní teploty a postupné odběry malého množství reakční směsi po 5 min, 60 min, 120 min, 180 min, 240 min a 1440 min byly přefiltrovány přes pasteurovu pipetu opatřenou vatou, silikagelem a síranem sodným a naředěny dichlormethanem. Odebrané směsi byly sledovány za pomoci GC-MS. Monitorovaný výchozí brombenzen byl vztažen ke standardu (dibenzylether).

3.5. Suzuki-Miyaura cross-coupling substituovaných boronových kyselin

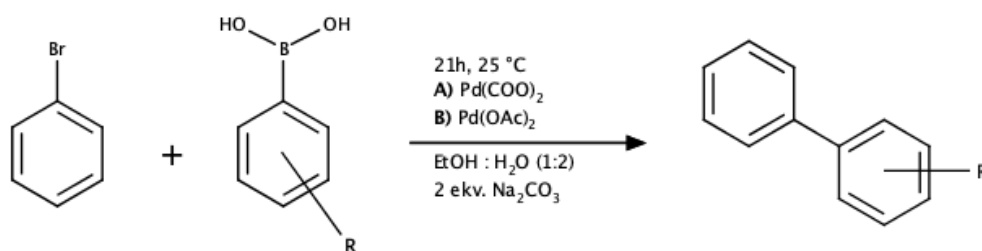


Schéma 17 Suzuki-Miyaura cross-coupling substituovaných boronových kyselin

V následujících experimentech byly provedeny Suzuki-Miyaura cross-couplingové reakce brombenzenu s různě substituovanými boronovými kyselinami. Reakce byly souběžně prováděny **A**) při 25 °C a **B**) při 80 °C za katalýzy šťavelanu palladnatého (Schéma 17). Série reakcí prováděných při 25 °C **A**) za katalýzy šťavelanem palladnatým byla v daném cross-couplingovém modelu rozšířena o porovnávací katalýzu **B**) octanem palladnatým (Schéma 17).

Ve 4 ml víálkách opatřené míchadly bylo vždy naváženo 53 mg (36 μ l, 0,3375 mmol) brombenzenu a 10% molárního nadbytku boronové kyseliny (0,372 mmol) a 72 mg Na_2CO_3 (2 ekv.). Bylo přidáno 0,1 ml vodného roztoku šťavelanu palladnatého jako katalyzátoru (1,25 mol. % Pd). K výchozím látkám bylo přidáno 2 ml směsi EtOH a H₂O (poměr 1:2). Reakce byly zahřívány při 80 °C na magnetické míchačce v pískové lóži. Po 21 h reagování byly reakce ukončeny. K reakčním směsím bylo přidáno 0,5 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a 1 ml CH_2Cl_2 . Po protřepání baňky byly spodní organické černé vrstvy zfiltrány přes Pasteurovu pipetu opatřenou vatou, silikagelem a kalcinovaným Na_2SO_4 do baněk s kulatým dnem. Směsi byly odpařeny na vakuové odparce se silikagelem a produkty byly izolovány a

purifikovány za pomoci Reveleris®X2 na silikagelu v systému Hexan : EtOAc s postupným gradientem. Po 24 h stání ve vakuové sušárně byly produkty charakterizovány za pomoci ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie. U připravených produktů byly změřeny body tání, IČ a elementární analýzy.

3.6. Suzuki-Miyaura cross-coupling Br-substrátů s 4-tolylboronovou kyselinou

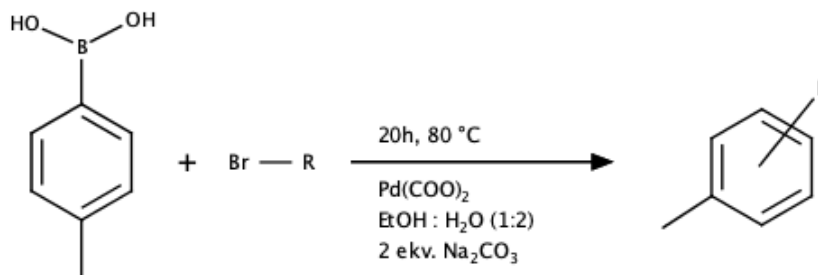


Schéma 18 Suzuki-Miyaura cross-coupling Br-substrátů s 4-tolylboronovou kyselinou.

V následujících experimentech byly provedeny Suzuki-Miyaura cross-couplingové reakce 4-tolylboronové kyseliny s různě bromovanými substráty. Reakce byly souběžně prováděny **A**) při 25 °C a **B**) při 80 °C za katalýzy šťavelanu palladnatého (Schéma 18). Série reakcí prováděných při 25 °C **A**) za katalýzy šťavelanem palladnatým byla v daném cross-couplingovém modelu rozšířena o porovnávací katalýzu **B**) octanem palladnatým (Schéma 18).

Ve 4 ml víalčkách opatřených míchadly bylo vždy naváženo 0,3639 mmol (10% nadbytek vůči Br-substrátu) 4-tolylboronové kyseliny, 0,3308 mmol daného Br-substrátu a 72 mg Na₂CO₃ (2 ekv.). Bylo přidáno 10 μl dibenzyletheru (standard) a 0,1 ml vodného roztoku šťavelanu palladnatého jako katalyzátoru (1,25 mol. % Pd). K výchozím látkám bylo přidáno 2 ml směsi EtOH a H₂O (poměr 1:2). Reakce byly zahřívány při 80 °C, příp. 25 °C v pískové lóži. Po 20 h byly reakce ukončeny. K reakčním směsím bylo přidáno 0,5 ml nasyceného roztoku NaHCO₃ a 1 ml CH₂Cl₂. Po protřepání byly spodní organické černé vrstvy převedeny přes Pasteurovu pipetu opatřenou vatou, silikagelem a kalcinovaným Na₂SO₄ do baněk s kulatým dnem. Směsi byly odpařeny na vakuové odparce se silikagelem a produkty byly izolovány a purifikovány za pomoci Reveleris®X2 na silikagelu v systému Hexan : EtOAc s postupným gradientem. Po 24 h stání ve vakuové sušárně byly produkty charakterizovány za pomoci ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie. U připravených produktů byly změřeny body tání, IČ, elementární analýzy, příp. HRMS.

3.7. Hiyamův cross-coupling tri(ethoxy)fenylsilanu s brombenzenem

Byla provedena série optimalizačních reakcí vedoucí k bifenyly pomocí Hiyama cross-couplingu tri(ethoxy)fenylsilanu a brombenzenu (schéma 19). Do 4 ml viálky bylo naváženo 0,3373 mmol tri(ethoxy)fenylsilanu a 53 mg brombenzenu (36 μ l, 0,3373 mmol). Bylo přidáno 213 mg TBAF (2 ekv.), 10 μ l benzyletheru (standard) a 0,1 ml Pd(COO)₂. K reakční směsi byla přidána různá rozpouštědla, příp. jejich různé poměry (tabulka 4). Reakce byla míchána 20 h a zahřívána při 75 °C v pískové lóži. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán 1 ml CH₂Cl₂ a organická vrstva byla zfiltrována přes Pasteurovu pipetu (vata, silikagel, síran sodný) do kulaté baňky, kde byla reakční směs odpařena a zastoupení bifenyly ve směsi vyhodnoceno pomocí GC-MS (tabulka 4).

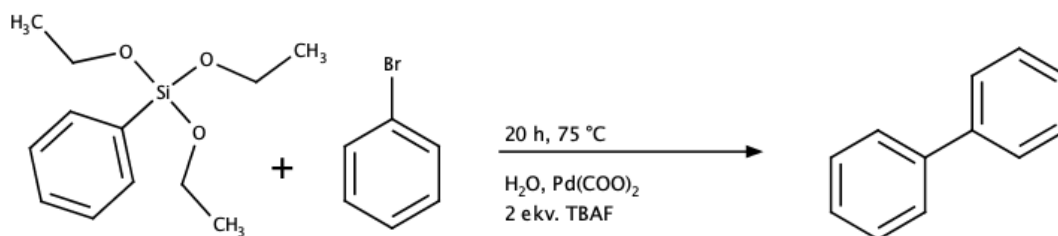


Schéma 19 Hiyama cross-coupling tri(ethoxy)fenylsilanu s brombenzenem.

3.8. Hiyamův cross-coupling tri(ethoxy)vinylsilanu s brombenzenem

Byla provedena série optimalizačních reakcí vedoucí k vinylbenzenu pomocí Hiyama cross-couplingu tri(ethoxy)vinylsilanu a brombenzenu (schéma 20). Do 4 ml viálky bylo naváženo 0,3373 mmol tri(ethoxy)fenylsilanu a 53 mg brombenzenu (36 μ l, 0,3373 mmol). Bylo přidáno 213 mg TBAF (2 ekv.), 10 μ l benzyletheru (standard) a 0,1 ml Pd(COO)₂. K reakční směsi byla přidána různá rozpouštědla, příp. jejich různé poměry (tabulka 5). Reakce byla míchána 20 h a zahřívána při 75 °C v pískové lóži. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán 1 ml CH₂Cl₂ a organická vrstva byla zfiltrována přes Pasteurovu pipetu (vata, silikagel, síran sodný) do kulaté baňky, kde byla reakční směs odpařena a vyhodnocena pomocí GC-MS. Zastoupení vinylbenzenu ve směsi bylo ve všech případech nulové (tabulka 5).

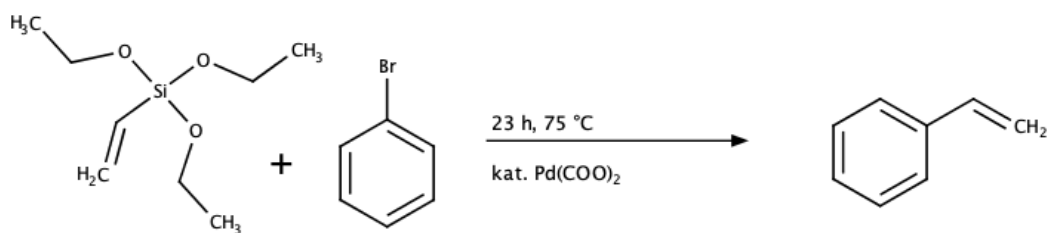


Schéma 20 Hiyama cross-coupling tri(ethoxy)vinylsilanu s brombenzenem.

3.9. Příprava paracetamolu

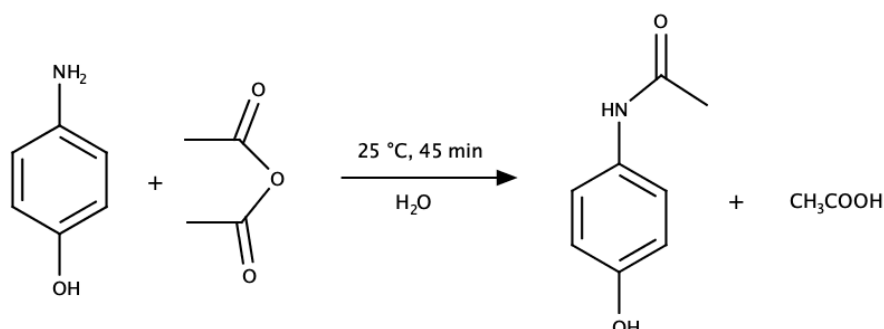


Schéma 21 Příprava paracetamolu.

K suspenzi 10,15 g (0,093 mol) 4-aminofenolu ve 100 ml H₂O v kulaté 250 ml baňce bylo přidáno 8,8 g (9,5 g, 0,093 mol) acetanhydridu. Po 45 minutách míchání byl vyloučený produkt přefiltrován přes fritu a 2x krystalizován z EtOH, vzniklý hnědý prášek (6,6 g) byl rekrystalizován ze směsi EtOH/H₂O (1:1) za vzniku světle-hnědého prášku, jenž byl rekrystalizován ze směsi EtOH/H₂O (1:2) za vzniku 1,65 g bílého prášku paracetamolu. Výtěžek po 4. krystalizaci činil 11,74 %. Produkt byl charakterizována pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie.

3.10. Příprava benzendiazonium tetrafluorborátu

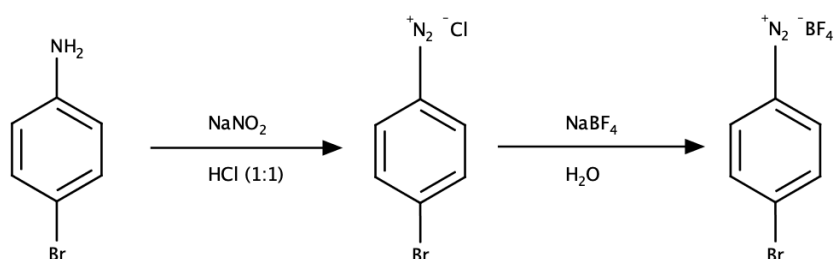


Schéma 22 Příprava benzendiazonium tetrafluorborátu.

Do kádinky bylo naváženo 6,53 g (0,03796 mol) 4-bromanilinu a přidáno 40 ml HCl (1:1). Směs byla zahřáta k varu a poté ochlazena v ledové lázni pod 5 °C. Za chlazení ledem bylo

přidáváno 20 ml vodného roztoku dusitanu sodného (2,75 g, 0,03986 mol). Poté byl k reakční směsi přidán roztok obsahující 7,6 g (0,0693 mol) tetrafluorboritanu sodného a 40 ml vody. Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty 50 ml ledového EtOH a 3 x 25 ml ledového Et₂O. Bylo získáno 7,81 g produktu (0,02885 mol, výtěžek 76 %), jehož čistota se vyhodnotila pomocí ¹H NMR spektroskopie.

3.11. C-H aktivace paracetamolu s benzendiazonium tetrafluorborátem

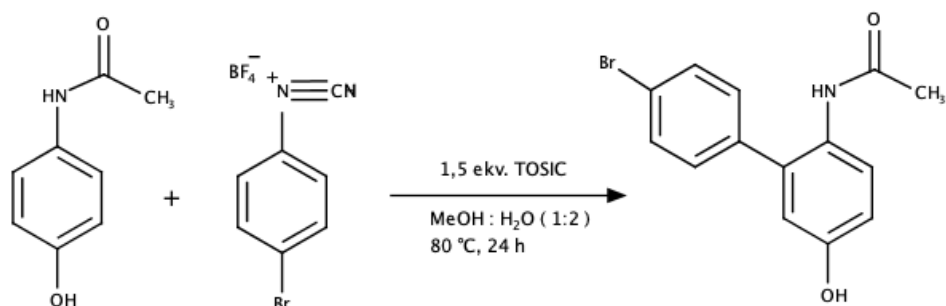
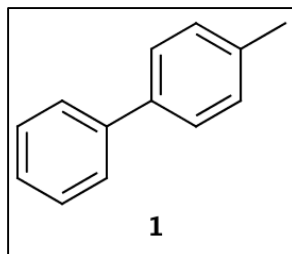


Schéma 23 C-H aktivace paracetamolu s benzendiazonium tetrafluorborátem.

Do 4 ml viálky bylo naváženo 30 mg (0,1985 mmol) paracetamolu, přidáno 53 mg (0,1985 mmol) 4-brombenzendiazonium tetrafluorborátu a 57 mg (0,2977 mmol, 1,5 ekv.) TOSIKU (4-methylbensulfonové kyseliny). K reakční směsi bylo přidáno 2 ml směsi MeOH : H₂O (1:2) a 0,1 ml šťavelanu palladnatého jako katalyzátoru. Reakční směs byla zahřívána na 80 °C v pískové lázni po dobu 24 h. Po skončení reakce byl přidán 1 ml EtOAc a organická černá fáze byla zfiltrována přes Pasteurovu pipetu (vata, silikagel, síran sodný) do kulaté baňky. Surový produkt byl odpařen na vakuu a vyhodnocen pomocí GC-MS.

3.12. Přehled připravených sloučenin Suzuki-Miyaura cross-couplingovou chemií

4-(tolyl)benzen



bezbarvé krystaly, bod tání: 90-92 °C

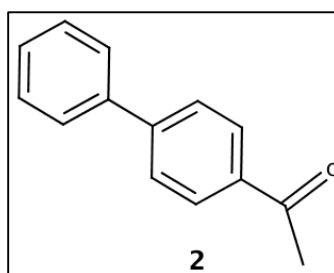
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (s, 2H, ArH); 7,42 (s, 2H, ArH); 7,40 (s, 2H, ArH); 7,31 (t, 1H, ArH); 7,24 (d, 2H, ArH); 2,39 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR - APT}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 141,38; 138,58; 137,23; 129,70; 128,93; 127,21; 127,19; 127,03; 21,31.

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3031, 2913, 2856, 1484, 822, 752, 688, 474

Elementární analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}$: Vypočteno 92,81 % C; 7,19 % H; Nalezeno 92,89 % C; 7,32 % H.

4-(acetylfenyl)benzen



bílý prášek, bod tání: 116–117 °C

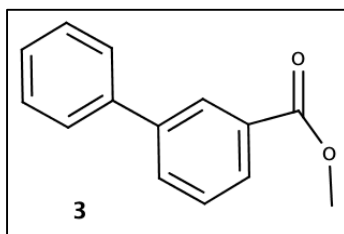
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, 2H, ArH); 7,68 (d, 2H, ArH); 7,63 (t, 2H, Ar-H); 7,47 (t, 2H, Ar-H); 7,40 (t, 1H, Ar-H); 2,64 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 197,84; 145,79; 139,87; 135,83; 128,99; 128,95; 128,27; 127,3; 127,30; 127,25; 26,74.

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3073, 2998, 2917, 1677, 1600, 1261, 763, 690, 591

Elementární analýza pro C₁₄H₁₂O: Vypočteno 85,68 % C; 6,16 % H; Nalezeno 85,85 % C; 6,24 % H.

3-(methoxykarbonylfenyl)benzen

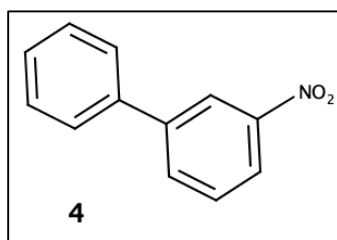


bezbarvý olej

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, 1H, ArH); 7,77 (d, 1H, ArH); 7,61 (d, 1H, ArH); 7,51-7,45 (m, 2H, ArH); 7,38-7,33 (m, 2H, ArH); 3,93 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167,10; 141,48; 140,12; 131,58; 130,69; 128,94; 128,39; 127,79; 127,20; 52,26

3-(nitrofenyl)benzen

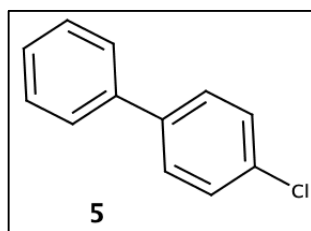


žlutý prášek, bod tání: 57 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H, ArH); 8,13 (d, 1H, ArH); 7,84 (d, 1H, ArH), 7,57-7,53 (m, 3H, ArH); 7,43 (t, 2H, ArH); 7,36 (t, 1H, ArH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148,56; 142,69; 138,49; 132,89; 129,54; 128,99; 128,37; 121,87; 121,80.

4-(chlorfenyl)benzen



bezbarvé krystaly, bod tání: 72 °C

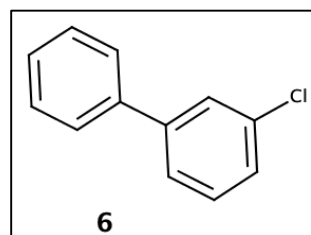
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, 2H, ArH), 7,51 (t, 2H, ArH), 7,44 (d, 2H, ArH); 7,39 (d, 2H, ArH); 7,35 (t, 1H, ArH).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 140,01; 139,68; 128,95; 128,93; 128,44; 127,64; 127,03.

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3064, 3034, 1474, 1095, 831, 755, 687, 471

Elementární analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}$: Vypočteno 76,4 % C; 4,81 % H; Nalezeno 76,67 % C; 4,71 % H.

3-(chlorfenyl)benzen

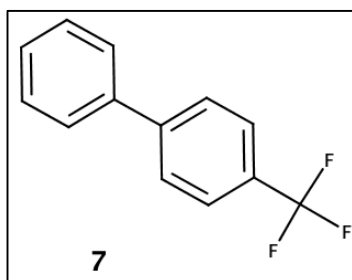


bezbarvé krystaly, bod tání: 86-88 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,54 (m, 3H, ArH); 7,46-7,42 (m, 3H, ArH); 7,38-7,30 (m, 3H, ArH).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 143,09; 139,83; 134,67; 128,94; 127,91; 127,33; 127,30; 127,16; 125,34

4-(trifluormethylfenyl)benzen



bezbarvé krystaly, bod tání: 92 °C

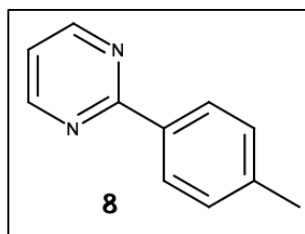
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (s, 4H, ArH); 7,49 (d, 2H, ArH); 7,37 (t, 2H, ArH), 7,30 (t, 1H, ArH).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 144,56; 139,59; 129,28; 129,07; 129,03; 128,84; 128,04; 127,47; 127,26; 127,12; 125,80; 125,77; 125,59; 125,57; 125,54; 125,51; 125,26; 123,10; 120,93

IC (ATR) $\tilde{\nu}$: 1613, 1326, 1111, 1072, 842, 766, 726, 689, 434

Elementární analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3$: Vypočteno 70,27 % C; 4,08 % H; Nalezeno 69,86 % C; 3,90 % H.

2-(p-tolyl)pyrimidin



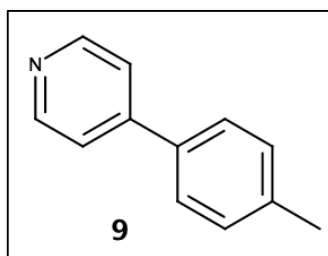
žlutý prášek, bod tání: 83–85 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, 2H, ArH); 8,35 (d, 2H, ArH), 7,32 (d, 2H, ArH); 7,18 (t, 1H, ArH); 2,44 (s, 3,5H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164,83; 157,22; 141,09; 134,86; 129,42; 128,08; 118,82; 21,51

Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$: Vypočteno 77,62 % C; 5,92 % H; 16,46 % N; Nalezeno 77,26 % C; 6,33 % H; 14,57 % N.

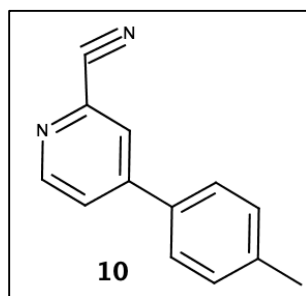
4-(p-tolyl)pyridin



světle žlutý prášek, bod tání: 92–93 °C

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3033, 2920, 1609, 1597, 1488, 1405, 1385, 1177, 801, 755, 708, 476

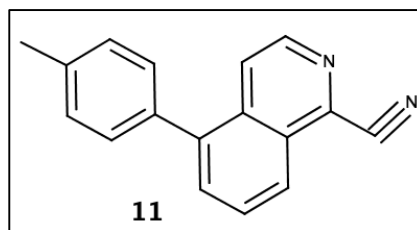
4-(4-methylfenyl)pyridin-2-karbonitril



žluto-bílý prášek, bod tání: 116–117 °C

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3400, 3284, 3144, 2959, 2922, 1692, 1555, 1357, 803, 681, 581, 501

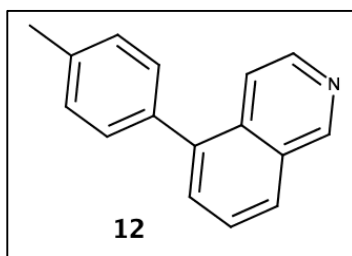
1-kyano-5-(p-tolyl)isochinolin



bílý prášek, bod tání: 111-112 °C

IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3029, 2921, 2232, 1375, 805, 753, 546, 464

5-(p-tolyl)isochinolin



světle oranžový olej

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (s, 1H, Ar-H), 8,47 (d, 1H, ArH), 7,94 (t, 1H, ArH), 7,73 (d, 1H, ArH); 7,62 (t, 2H, ArH), 7,36 (s, 2H, Ar-H), 7,31 (t, 2H, ArH), 2,46 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 152,8; 143,2; 139,2; 137,6; 136,1; 134,2; 130,9; 129,8; 129; 127; 126,9; 118,7; 21,3

4. Výsledky a diskuze

Jak bylo ukázáno v rešeršní části, palladiové katalyzátory pro cross-coupling reakce probíhající ve vodném prostředí velmi často obsahují strukturně komplikované a synteticky obtížně dosažitelné ligandy.

Zjistili jsme, že intenzivní míchání směsi octanu palladnatého a kyseliny šťavelové (6 ekv.) ve dvojfázovém systému dichlormethan-voda vede k přenosu palladnatých iontů z organické fáze do fáze vodné. Původně hnědá organická fáze obsahující rozpuštěný octan palladnatý se odbarví a naopak původně bezbarvá vodná fáze postupně zežloutne (Obrázek 7). Nahrazení vodné fáze za D_2O umožnilo $^{13}\text{C NMR}$ analýzu tohoto roztoku (příloha 2). Ve spektrech se kromě signálů karbonylových uhlíků kyselin octové (176.6 ppm) a šťavelové (161.3 ppm) objevuje i signál při (168.1 ppm), u kterého lze předpokládat, že patří komplexu kyseliny šťavelové s palladiem. Rentgenostrukturní analýza monokrystalu vypěstovaného pomalým odpařováním vodné fáze ukazuje na strukturu komplexu $\text{Pd}(\text{C}_2\text{O}_4)_2$ (příloha 2). Takto připravený katalyzátor se díky své snadné přípravě a dobré rozpustnosti ve vodě jeví jako vhodná volba pro cross-coupling reakce ve vodě. Z těchto důvodů jsem se pokusil najít testovací reakce ukazující jeho potenciální využití.

4.1. Suzuki cross-coupling na brombenzenu

První testovanou reakcí byl Suzukiho cross-coupling. Screening optimálních reakčních podmínek byl proveden pro reakci brombenzenu s 4-tolylboronovou kyselinou (Schéma 24),

kdy katalyzátor byl dávkován přímo ve formě vodného roztoku generovaném výše popsáním způsobem.

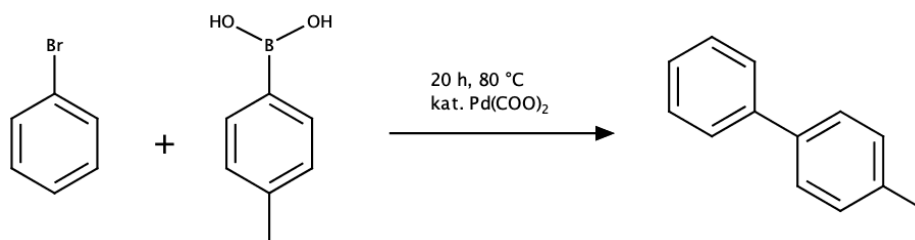


Schéma 24 Screening optimálních podmínek pro Suzuki-Miyaura cross-coupling.

Tabulka 2 sumarizuje testované reakční podmínky. Jako rozpouštědla byly vzhledem k minimálním environmetálním dopadům zvoleny voda a ethanol a jejich různé kombinace. Jako báze pak uhličitan a hydroxid sodný. Nejvyššího výtěžku bylo dosaženo v samotném ethanolu, avšak i kombinace ethanol/voda 1:2 s 2,4 ekvivalenty uhličitanu sodného poskytovala velmi dobrý výtěžek a byla proto vybrána pro další testování.

Tabulka 2 Přehled optimalizačních podmínek reakce.

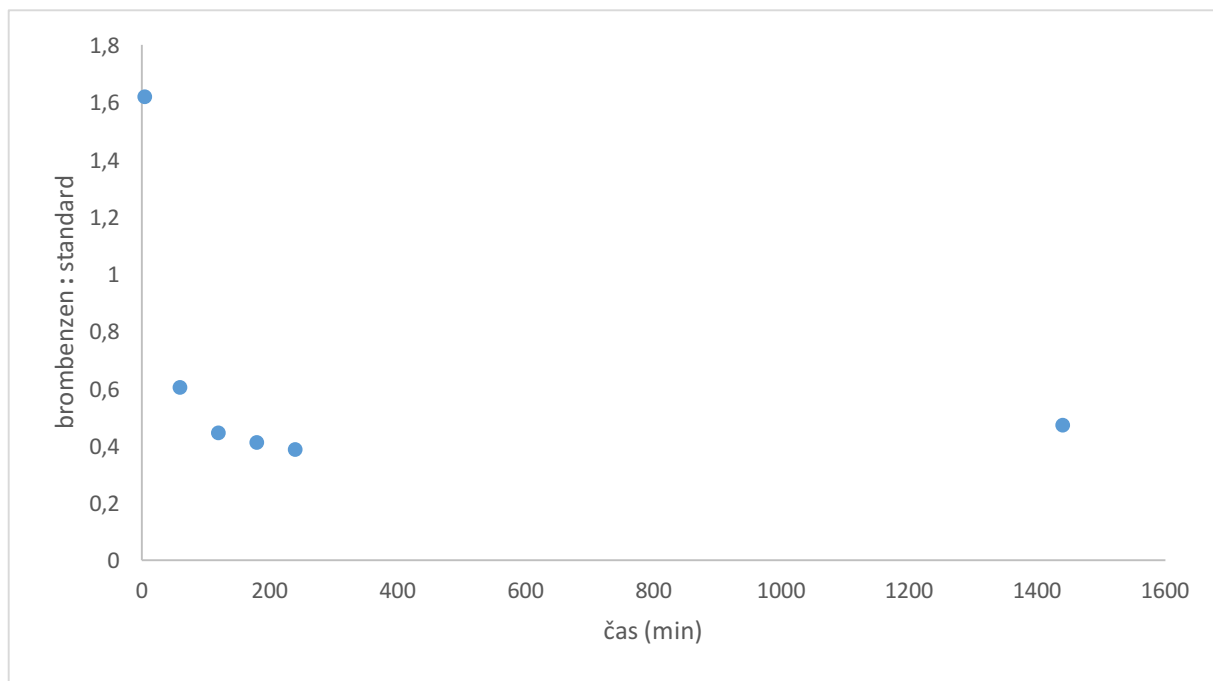
exp.	reakční prostředí	báze	GC-MS prod. (%)
A	EtOH : H ₂ O (1:2)	2,4 ekv. NaOH	81
B	EtOH : H ₂ O (1:4)	2,4 ekv. NaOH	56
C	EtOH	2,4 ekv. NaOH	95
D	H ₂ O	2,4 ekv. NaOH	52
E	EtOH : H₂O (1:2)	2,4 ekv. Na₂CO₃	91
F	EtOH : H ₂ O (1:2)	4,8 ekv. NaOH	52
G	EtOH	2,4 ekv. Na ₂ CO ₃	92
H	EtOH	1,2 ekv. Na ₂ CO ₃	82

V další fázi jsem se zaměřil na prozkoumání vlivu teploty. Tabulka 3 ukazuje, že reakce nejlépe probíhá za laboratorní teploty. Vyšší teploty vedou k poklesu výtěžků, což je způsobeno vedlejšími reakcemi, převážně homocouplingem boronové kyseliny.

Tabulka 3 Izolovaný výtěžek 4-methylbifenylu při 25 °C, 40 °C, 60 °C a 80 °C, 4h (schéma 16).

	Izolovaný výtěžek
teplota	mol. %
25 °C	98
40 °C	98
60 °C	95
80 °C	82

V posledním optimalizovaným parametrem je reakční doba. Z tohoto důvodu jsem pomocí GC-MS monitoroval průběh reakce. Z grafu na obrázku 8 je patrné, že za laboratorní teploty po čtyřech hodinách už v reakční směsi nedochází ke změnám.



Obrázek 8 Úbytek výchozího brombenzenu v reakci s 4-methylbenzenboronovou kyselinou katalyzované šťavelanem palladnatým při 25 °C (sledováno GC-MS).

V další části práce jsem se zaměřil na testování variability substrátů i boronových kyselin. Vliv substituce boronových kyselin na výtěžky reakcí ukazuje schéma 25. Výsledky ve většině případů potvrzují výše pozorovaný trend, kdy lepších výtěžků je dosaženo při nižších teplotách. Reakce poskytuje velmi dobré výtěžky jak v případě elektron donorních i elektron akceptorních substituentů. Jediným problémem je přítomnost dvojné vazby ve 4-vinyl boronové kyselině, která dané reakci nepodléhá.

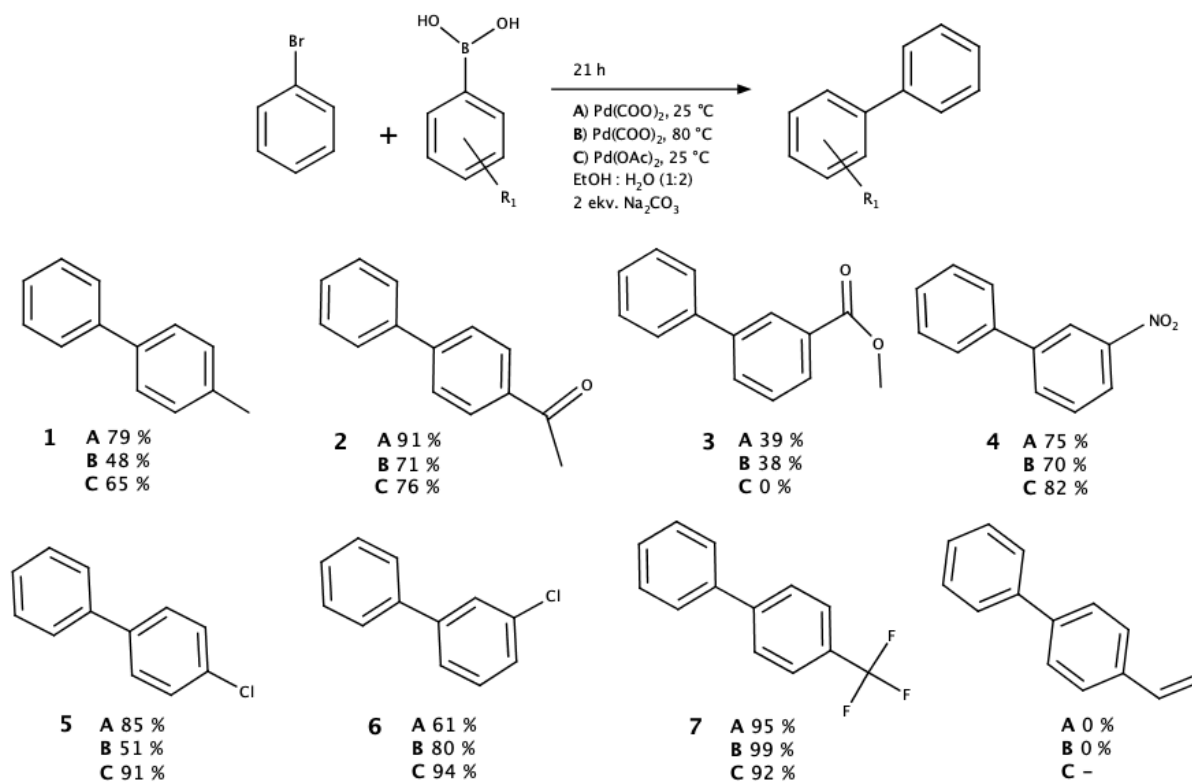


Schéma 25 Přehled izolovaných výtěžků připravených různě substituovaných bifenyly pomocí Suzuki-Miyaura reakce.

Dále jsem porovnal výtěžky studovaného katalytického systému s výtěžky reakcí katalyzovaných pouze octanem palladnatým. Srovnání ukazuje, že výtěžky jsou víceméně srovnatelné.

V další reakční sérii jsem se zabýval možnostmi substrátů podléhajícím této reakci. Výtěžky shrnuje schéma 26.

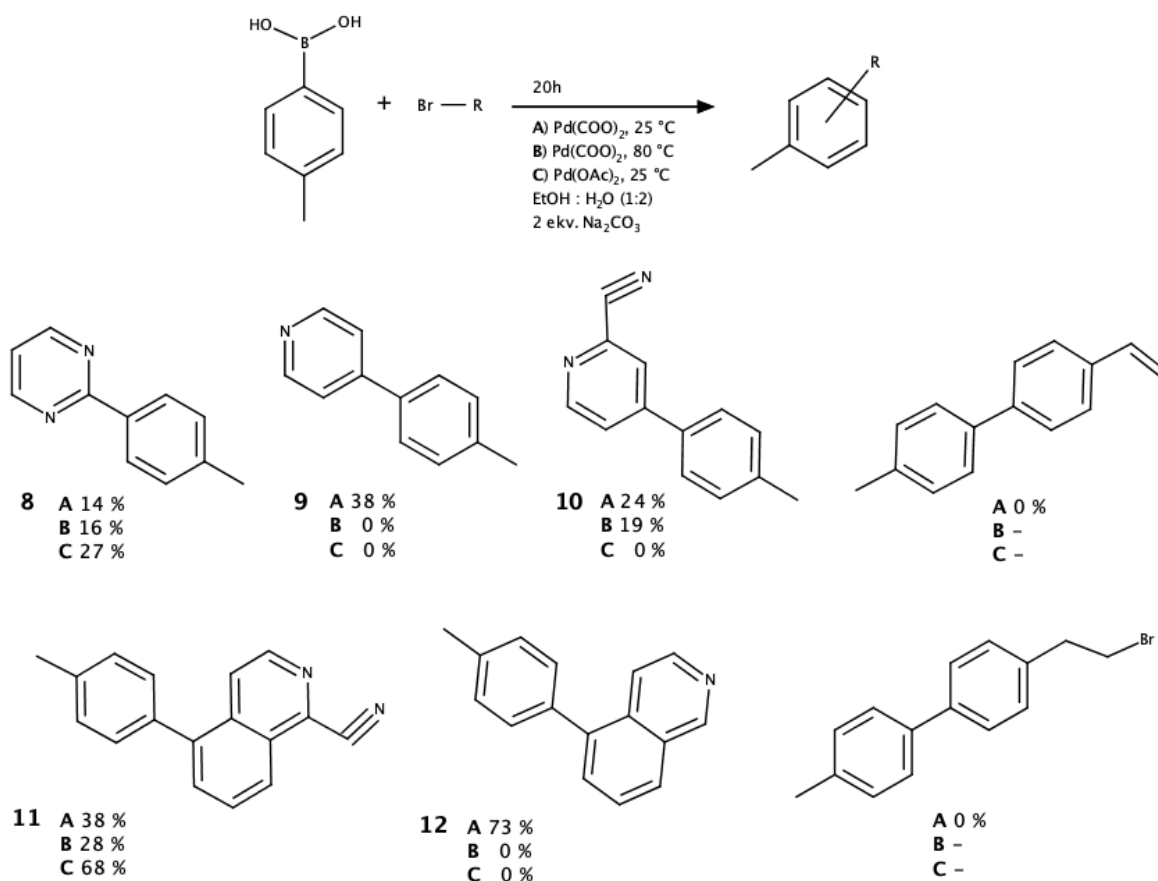


Schéma 26 Přehled izolovaných výtěžků připravených různě substituovaných bifenyly pomocí Suzuki-Miyaura reakce.

S výjimkou 5-bromisochinolinu jsou výtěžky spíše podprůměrné, v případě přípravy látek **9**, **10** a **12** se využití komerčně dostupného octanu palladnatého jeví jako neúčinné, pouze v případě přípravy látky **11** octan palladnatý vykazoval lepší katalytické schopnosti než námi studovaný šřavelan palladnatý.

4.2. Suzuki cross-coupling na 4-brombenzensulfonových kyselinách

Jak ukazují testovací experimenty (Tabulka 2), pro dané reakce je výhodná přítomnost organického rozpouštědla v reakční směsi. Lze předpokládat, že jedním z důvodů je zvýšení rozpustnosti brombenzenu. Z hlediska dopadu na životní prostředí se jeví jako velice žádoucí provádět reakce v čisté vodě. Z tohoto důvodu jsem v další části práce jako substrát využil kyselinu 4-brombenzensulfonovou, která je ve vodě dobře rozpustná. Testovací experimenty ukazují, že reakce této kyseliny s fenyloboronovými kyselinami probíhá (Schéma 27). Ovšem kvůli rozpustnosti látek se zatím nepodařilo nalézt vhodnou metodu k jejich čištění a tedy k přesnému určení výtěžků.

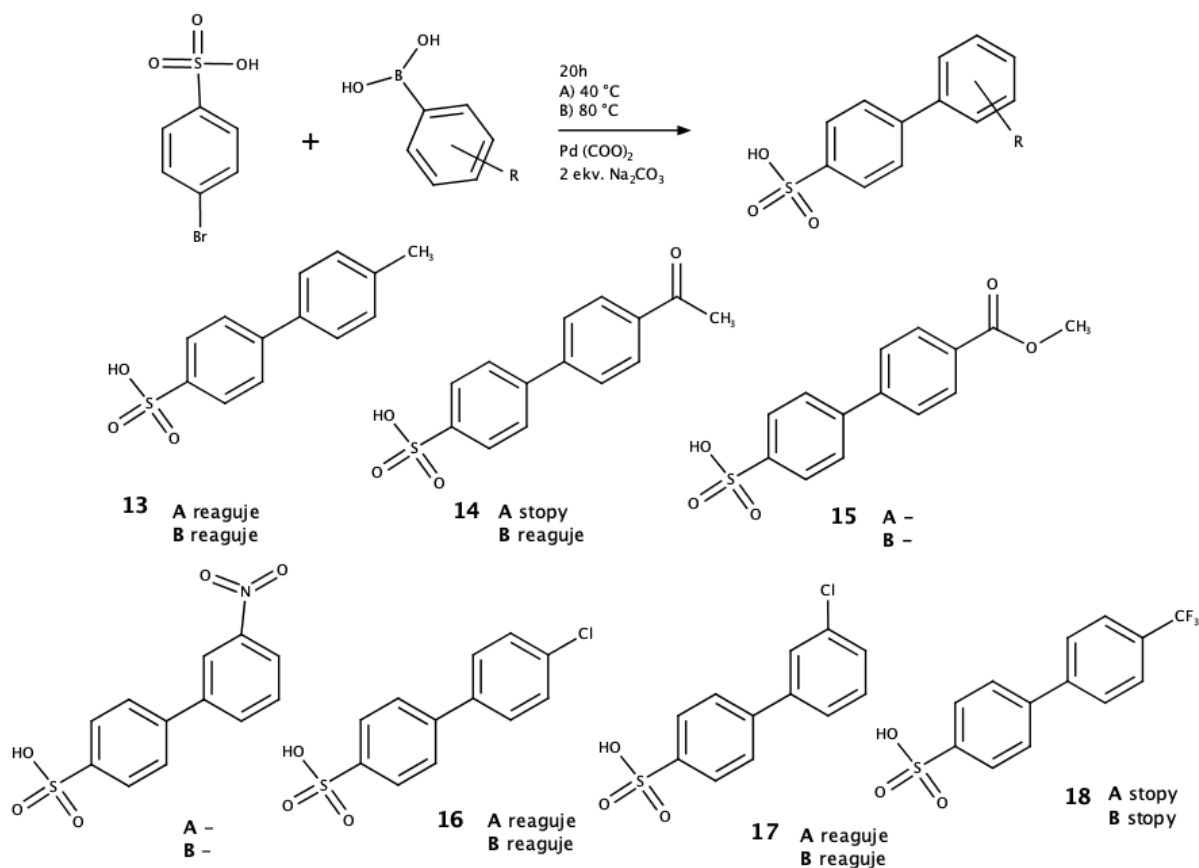


Schéma 27 Suzuki-Miyaura cross-coupling 4-brombenzensulfonové kyseliny s fenylboronovými kyselinami.

4.3. C-H funkcionalizační reakce

V další části práce jsem se zaměřil na možné využití generovaného katalyzátoru pro ortho-selektivní C–H funkcionalizace. Jako modelové substráty jsem použil nesubstituovaný acetanilid a ve vodě rozpustnější farmakologicky účinný 4-hydroxyacetanilid (paracetamol). Jako funkcionalizační činidlo pak ve vodě rozpustné fenyldiazonium tetrafluorboráty (Schéma 28). Prvotní experimenty s paracetamolem a 4-brombenzendiazoniovou solí ukazovaly na přítomnost molekul produktů v reakční směsi dle GC-MS (obrázek 9 a 10). Snaha o zopakování těchto pokusů s nově připravenými diazoniovými solemi však opakovaně selhala. Ani přidavek BF₃ etherátu do reakční směsi nevedl ke vzniku produktu.

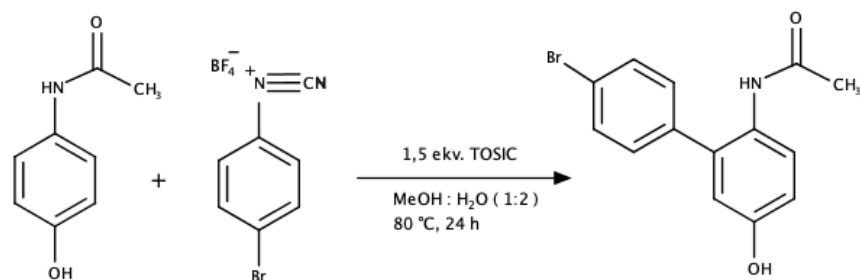
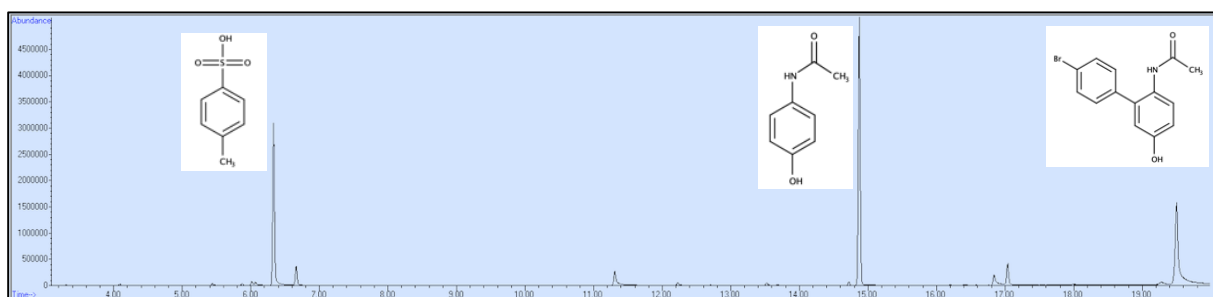
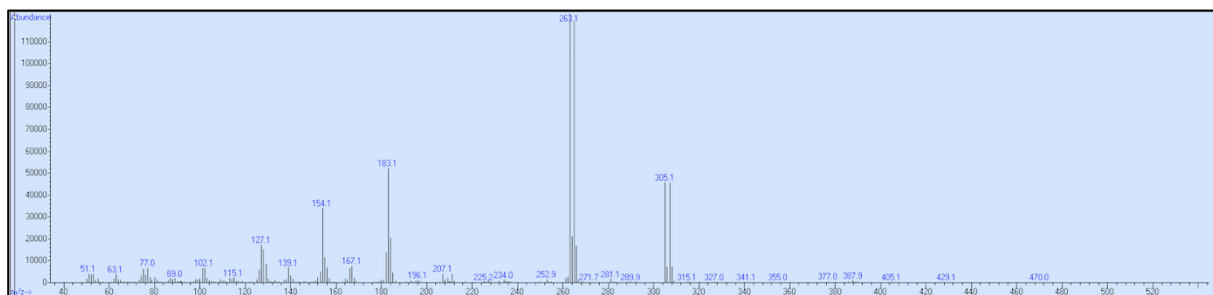


Schéma 28 C-H funkcionalizace acetanilidů.



Obrázek 9 GCMS pro 2-(4-bromfenyl)-4-hydroxyacetanilid vykazovalo pík při 19,5 min.



Obrázek 10 Štěpení studovaného píku pro 2-(4-bromfenyl)-4-hydroxyacetanilid (m/z 305) na jednotlivé fragmenty

4.4. Hiyamův cross-coupling

Jako další modelová reakce byl testován Hiyamův cross-coupling z důvodu tolerance k vodnému prostředí. Při optimalizačních reakcích (tabulka 4) bylo dosaženo poměrně nízkých výtěžků, kde nejvhodnější podmínky vykazoval systém EtOH/H₂O a 2 ekv. TBAF a poskytoval 11 % produktu (GC-MS).

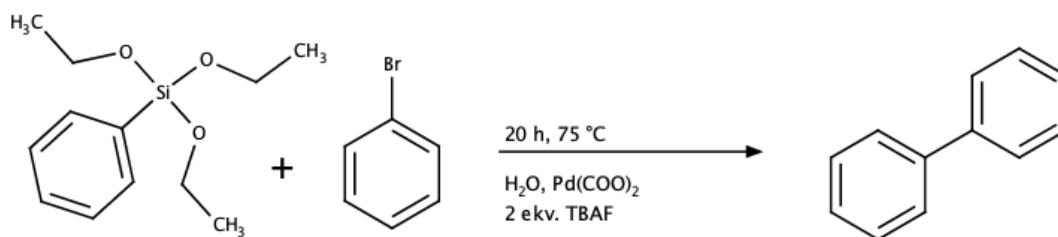


Schéma 29 Hiyama cross-coupling tri(ethoxy)fenylsilanu s brombenzenem

Tabulka 4 Přehled výtěžků z optimalizačních reakcí pro Hiyamův cross-coupling tri(ethoxy)fenylsilanu s brombenzenem

experiment	reakční prostředí	TBAF	GC-MS
			prod. (%)
A	H ₂ O	2ekv.	8
B	EtOH : H ₂ O (1:2)	2ekv.	11
C	EtOH : H ₂ O (1:2)	1ekv.	2
D	EtOH : H ₂ O (1:4)	2ekv.	6
E	EtOH	2ekv.	0
F	MeOH : H ₂ O	2ekv.	8

Pro další testování byl vybrán tri(ethoxy)vinylsilan, který dle předpokladu měl poskytovat s brombenzenem styren, ovšem ani po optimalizaci reakčních podmínek nebylo dosaženo kýženého produktu. Z důvodu nízké efektivity našeho katalyzátoru v Hiyamově reakci, nebyl v tomto typu reakce na další testování kladen důraz.

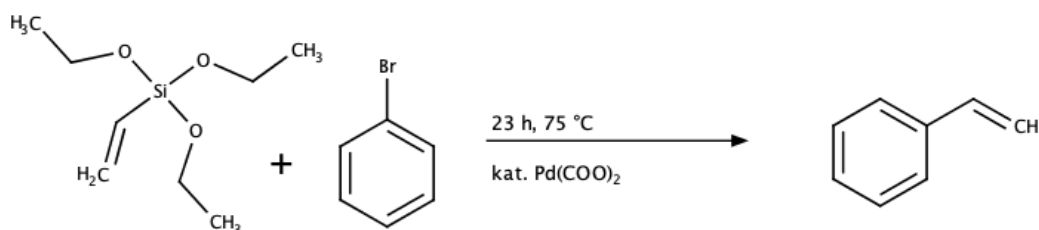


Schéma 30 Hiyama cross-coupling tri(ethoxy)vinylsilanu s brombenzenem

Tabulka 5 Přehled výtěžků z optimalizačních reakcí pro Hiyamův cross-coupling tri(ethoxy)vinylsilanu s brombenzenem

experiment	reakční prostředí	aktivátor	GC-MS
			prod. (%)
A	H ₂ O	TBAF (2ekv.)	0
B	EtOH : H ₂ O (1:2)	TBAF (2ekv.)	0
C	EtOH	TBAF (2ekv.)	0
D	H ₂ O	NaOH (4 ekv.)	0
E	EtOH : H ₂ O (1:2)	NaOH (4 ekv.)	0
F	EtOH	NaOH (4 ekv.)	0

5. Závěr

V rámci bakalářské práce bylo studováno využití nového katalytického systému šťavelanu palladnatého jako vhodného katalytického činidla ve vodném prostředí. Tento katalyzátor byl testován na dvou modelových cross-couplingových reakcích – Suzuki-Miyaura a Hiyama cross couplingu a jako katalyzátor při C–H funkcionalizačních reakcích paralenu.

Optimalizací podmínek a provedením kinetické studie vlivu teploty na účinnost katalyzátoru bylo zjištěno, že nejvhodnější volbou reakčního prostředí je systém EtOH/H₂O v poměru 1:2, a že s rostoucí teplotou reakce poskytuje katalyzátor nižší výtěžky než při laboratorní teplotě.

V případě Suzukiho reakce katalyzátor vykazoval vysoké výtěžky, a proto byl v reakcích při laboratorní teplotě a vodném prostředí porovnán s komerčně dostupným octanem palladnatým. V několika případech byl šťavelan dokonce účinnější než octan a u přípravy látek **3**, **9**, **10** a **12** se jevílo využití šťavelanu palladnatého jako jediné možné (octan palladnatý v těchto případech poskytoval nulové výtěžky).

Jako další testovací substrát pro Suzukiho reakce byla kvůli dobré rozpustnosti ve vodě zvolena 4-brombenzensulfonová kyselina, která sice v několika případech s různě substituovanými fenyloboronovými kyselinami poskytovala kýžené produkty, ovšem kvůli rozpustnosti se zatím nepodařilo nalézt vhodnou metodu k izolaci produktů.

V neposlední řadě bylo provedeno několik experimentů využití šťavelanu palladnatého jako katalyzátoru při C–H funkcionalizaci paracetamolu, kde docházelo dle GC-MS ke vzniku požadovaného produktu, ovšem snaha o zopakování těchto pokusů s nově připravenými diazoniovými solemi opakovaně selhala.

Vzhledem k jedinečným vlastnostem, nízké ekonomické náročnosti, šetrnosti pro životní prostředí a snadné generaci šťavelanu palladnatého, se může námi studovaný katalyzátor zařadit mezi úzkou paletu běžně užívaných katalyzátorů pro cross-couplingové reakce prováděné ve vodném prostředí.

Bibliografie

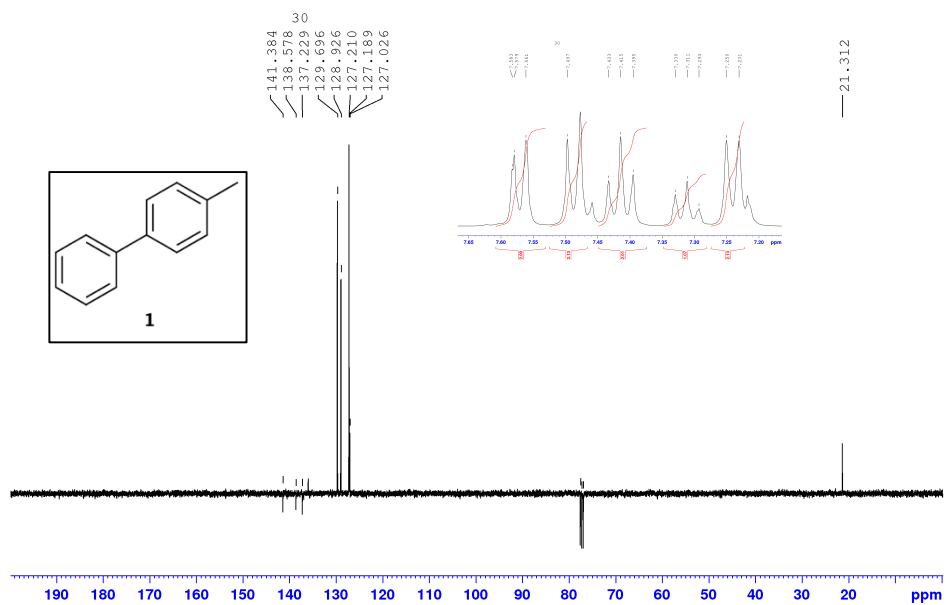
- (1) M. Hocek, *Chem. Listy* 2003, **97** (12).
- (2) (a) R. Martin, S.L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* 2008, **41** (1461).
(b) C. Zhang, J. Huang, M.L. Trudell, S.P. Nolan, *J. Org. Chem.* 1999, **64** (3804).
- (3) I. P. Beletskaya, A. N. Kashin, N. B. Karlstedt, A. V. Mitin, A. V. Cheprakov, G. M. Kazankov, *J. Organomet. Chem.* 2001, **622** (89).
- (4) (a) T. Rosner, J. Le Bars, A. Pfaltz, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123** (1848).
(b) T. Rosner, A. Pfaltz, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123** (4621).
- (5) (a) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* 1992, **25** (83).
(b) A. J. Canty, *Platinum Metals Rev.* 1993, **37** (2).
- (6) (a) M. Catellani, F. Frignani, Ar. Rangoni, *Angew. Chem.*, 1997, **36** (119).
(b) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press: London, 1988.
- (7) O. Schuster, L. Yang, H.G. Raubenheimer, M. Albrecht, *Chem. Rev.* 2009, **109** (3445).
- (8) (a) R. Franzén, Y. Xu, *Can. J. Chem.* 2005, **83** (266).
(b) P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* 2002, **35** (686).
- (9) (a) K.H. Shaughnessy, *Chem. Rev.* 2009, **109** (643).
(b) S. Gülcemal, S. Kahraman, J.C. Daran, E. Çetinkaya, B. Çetinkaya, *J. Organomet. Chem.* 2009, **694** (3580).
(c) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112** (4324).
(d) K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.*, 2005, **44** (6173).
(e) C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Green Chem.* 2007, **9** (1287).
(f) A. E. Sollewijn Gelpke, J. J. N. Veerman, M. S. Goedheijt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen a H. Hiemstra, *Tetrahedron* 1999, **55** (6657).
(g) K. H. Shaughnessy, R. S. Booth, *Org. Lett.* 2001, **3** (2757).

- h) R. B. DeVasher, L. R. Moore a K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.* 2004, **69** (7919).
- (10) Horton DA, Bourne GT, Smythe ML, *Chem Rev.* 2003, **103** (893).
- (11) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, London, 1988.
- (12) H. C. Brown, G. A. Molander, S. M. Singh, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* 1985, **50** (1577).
- (13) (a) J. C. Evans, C. T. Goralski, D. L. Hasha, *J. Org. Chem.* 1992, **57** (2941).
(b) E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116** (3151).
- (14) D. A. Singleton, S.-W. Leung, *J. Org. Chem.* 1992, **57** (4796).
- (15) (a) E. Negishi, T. Yoshida, A. Abramovitch, G. Lew, R. M. Williams, *Tetrahedron* 1991, **47** (343).
(b) G. A. Molander, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 1977, **42** (3106).
- (16) S. Hara, Y. Satoh, H. Ishiguro, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 1983, **24** (735).
- (17) J. A. Soderquist, A. M. Rane, K. Matos, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* 1995, **36** (6847).
- (18) B. Karimi, P.F. Akhavan, *Chem. Commun.* 2011, **47** (7686).
- (19) (a) D. Canseco-Gonzalez, A. Gniewek, M. Szulmanowicz, H.M. Bunz, A.M. Trzeciak, M. Albrecht, *Chem. Eur. J.* 2012, **18** (6055).
(b) A. Mohan, V. Ramkumar, S. Sankararaman, *J. Organomet. Chem.* 2015, **115** (799).
(c) E.C. Keske, O.V. Zenkina, R. Wang, C.M. Crudden, *Organometallics* 2012, **31** (6215).
- (20) (a) Choudhary H, Nishimura S, Ebitani K, *J Mater. Chem. A* 2014, **2** (18687).
(b) H. G. Li, C. L. Deng, W. J. Liu, Y. X. Xie, *Synthesis* 2005, **18** (3039).
- (21) Liu L, Zhang Y, Wang Y, *J. Org. Chem.* 2005, **70** (6122).
- (22) Han J., Liu Y., Guo R., *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131** (2060).
- (23) Liang Q, Xing P, Huang Z, Dong J, Sharpless KB, Li X, Jiang B, *Org. Lett.* 2015, **17** (1942).
- (24) Choudhary H, Nishimura S, Ebitani K, *J. Mater. Chem. A* 2014, **2** (18687).

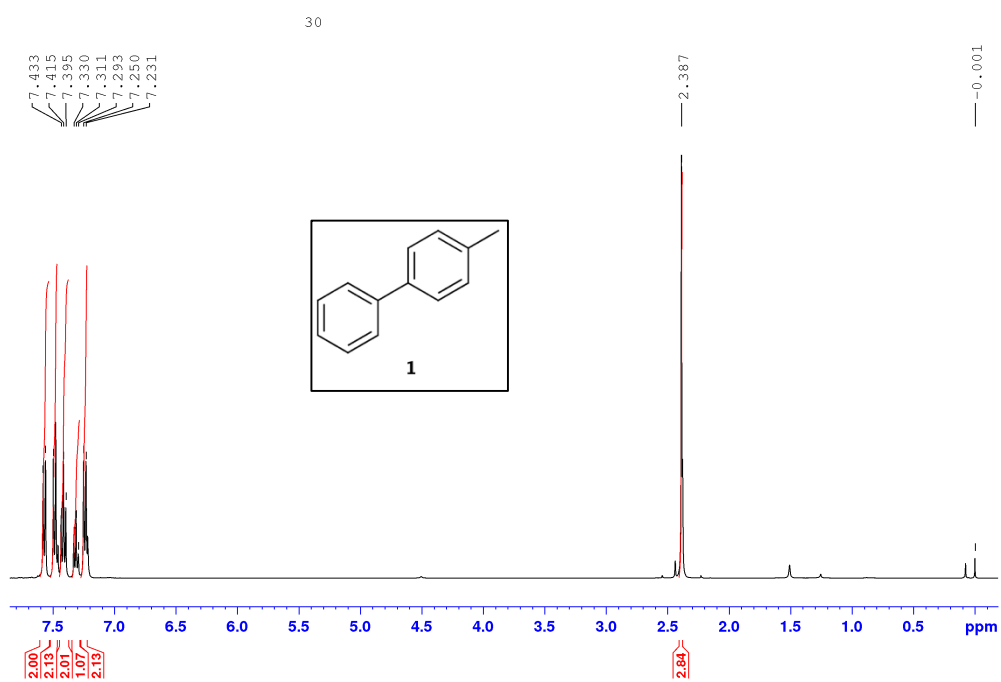
- (25) W. K. Chow, C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Org. Chem.* 2010, **75** (5109).
- (26) Hiyama T., *J. Organomet. Chem.* 2002, **58** (653).
- (27) K. Cheng, H. Sai, B. Zhao, X. M. Zhang, C. Qi, *Org. Chem.* 2013, **78** (5022).
- (28) (a) K. Hirabayashi, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Org. Lett.* 1999, **1** (299).
 (b) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123** (6439).
- (29) Z. L. Zhou, L. Zhao, S. Zhang, X. Vincent, S. Lam, D. Henze, *Org. Chem.* 2010, **8** (1780).
- (30) Karami K, Jamshidian N, Nikazma MM, Hervés P, Shahreza AR, Karami A., *Appl. Organometal. Chem.* 2018, **32** (3978).
- (31) Dictionary of Food Science and Technology (2nd Edition) - Oxygen Absorbers (pp. 308), 2009. International Food Information Service (IFIS Publishing). ISBN-13: 978-1405187404
- (32) Rouette, Hans-Karl, Encyclopedia of Textile Finishing - Oxalic Acid. (pp. 37). Woodhead Publishing 2001.
- (33) JIAO, Guangjun; LIU, Shidong; HE, Bingming; TANG, Zhijun; JI, Shanghai Techwell Biopharmaceutical Co., Ltd; Xiaoming EP2708533, 2014,
- (34) Kim, Myung Hwa; Kim, Chang Shik; Lee, Haeng Woo; Kim, Keon, *Journal of the Chemical Society* 1996, **92** (4951).
- (35) Khalil; Radalla; Abd Elnaby, *Journal of Solution Chemistry*, 2013, **42** (112).
- (36) (a) J. Wencel-Delord, T. Drçge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* 2011, **40** (4740).
 (b) C. Pan, X. Jia, *J. Cheng, Synthesis* 2012, **44** (677).
- (37) (a) T Nishikata, A. R. Abela, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem.* 2010, **122** (793).
 (b) F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132** (9982).
- (38) X. Jia, S. Zhang, W. Wang, F. Luo, J. Cheng, *Org. Lett.* 2009, **11** (3120).
- (39) C. Pan, X. Jia, J. Cheng, *Synthesis* 2012, **44** (677).

- (40) B.-X. Tang, R.-J. Song, C.-Y. Wu, Y. Liu, M.-B. Zhou, W.-T. Wei, G.-B. Deng, D.-L. Yin, J.-H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132** (8900).
- (41) P. Fang, M. Z. Li, H. B. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132** (11898).
- (42) J. J. Eisch, P. O. Fregene, *Eur. J. Org. Chem.* 2008, **26** (4482).
- (43) Szabó, F., Daru, J., Simkó, D., Nagy, T. Z., Stirling, A., & Novák, Z., *Advanced Synthesis & Catalysis* 2013, **4** (355, 685).
- (44) C. Li, L. Wang, P. Li, W. Zhou, *Chem. Eur. J.* 2011, **17** (10208).
- (45) Y. Wu, B. Li, F. Mao, X. Li, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* 2011, **13** (3258).
- (46) C. W. Chan, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Adv. Synth. Catal.* 2011, **353** (2999).

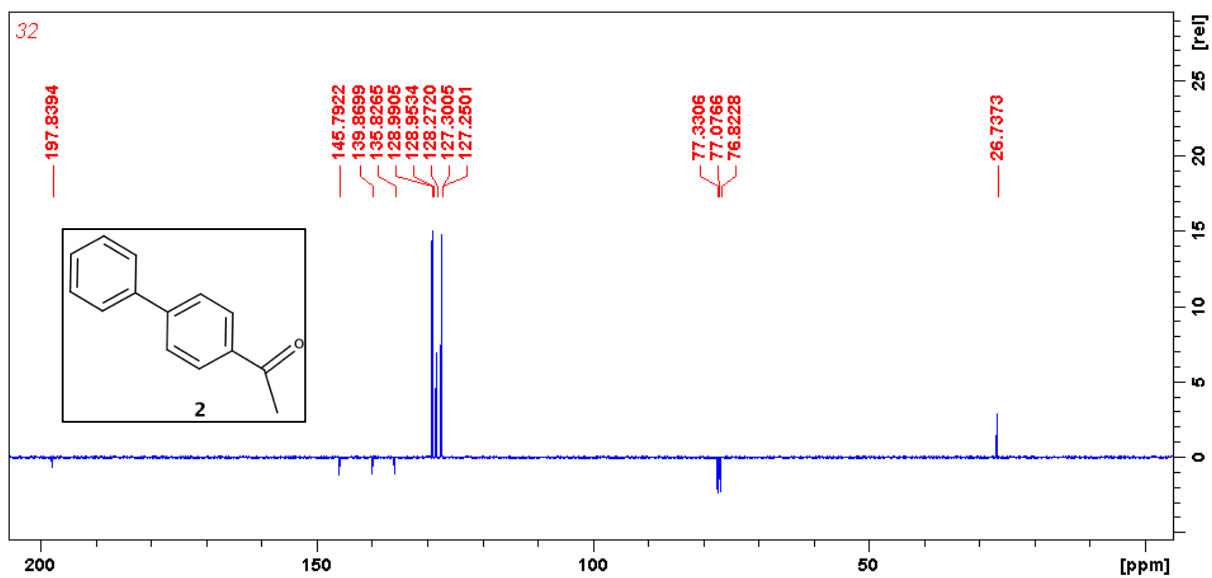
Příloha 1: NMR spektra a HRMS (MALDI)



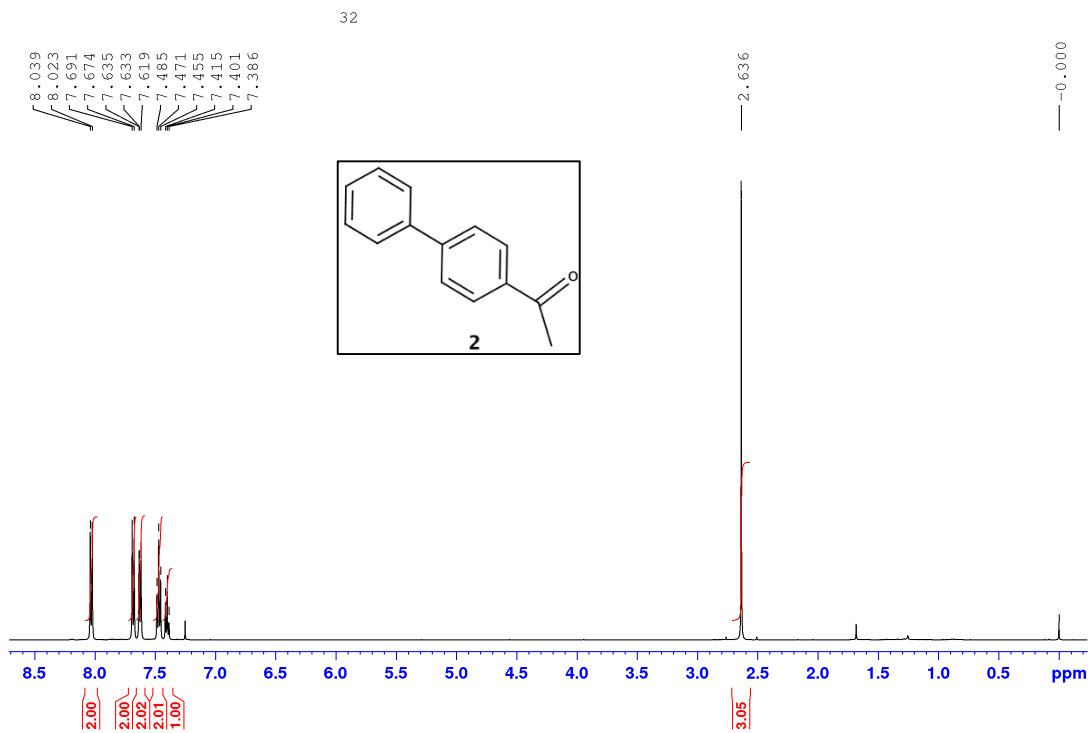
Obrázek 11 ^{13}C NMR spektrum pro připravenou látku 1



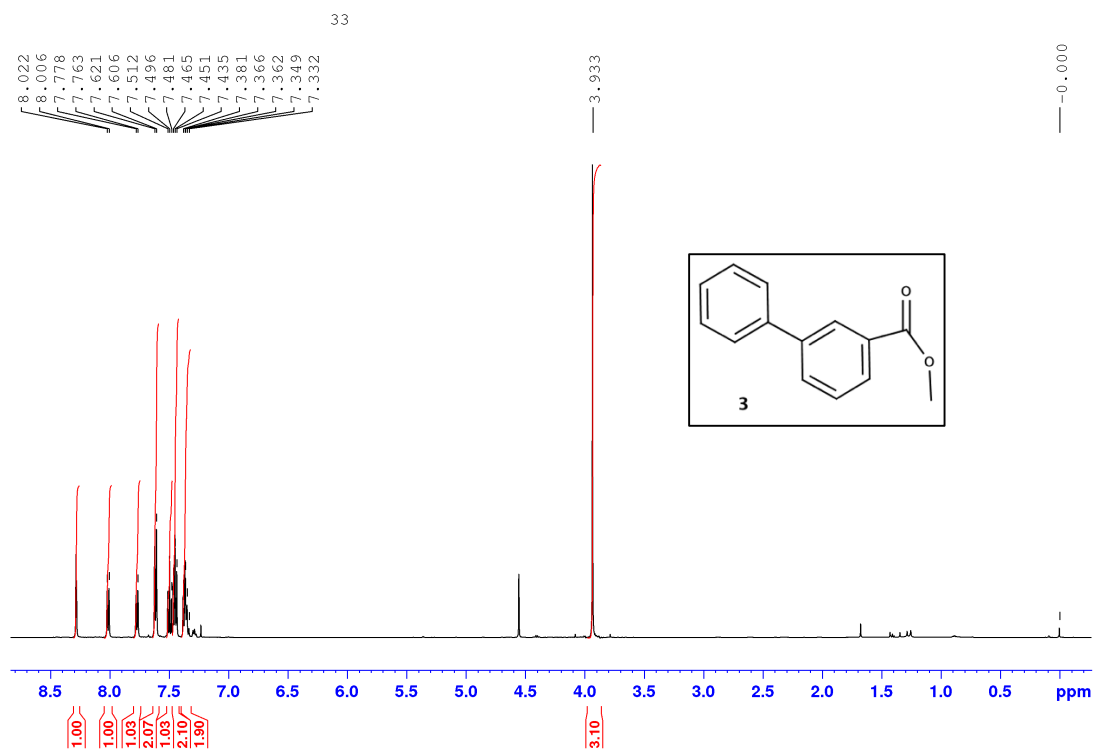
Obrázek 12 ^1H NMR spektrum pro připravenou látku 1



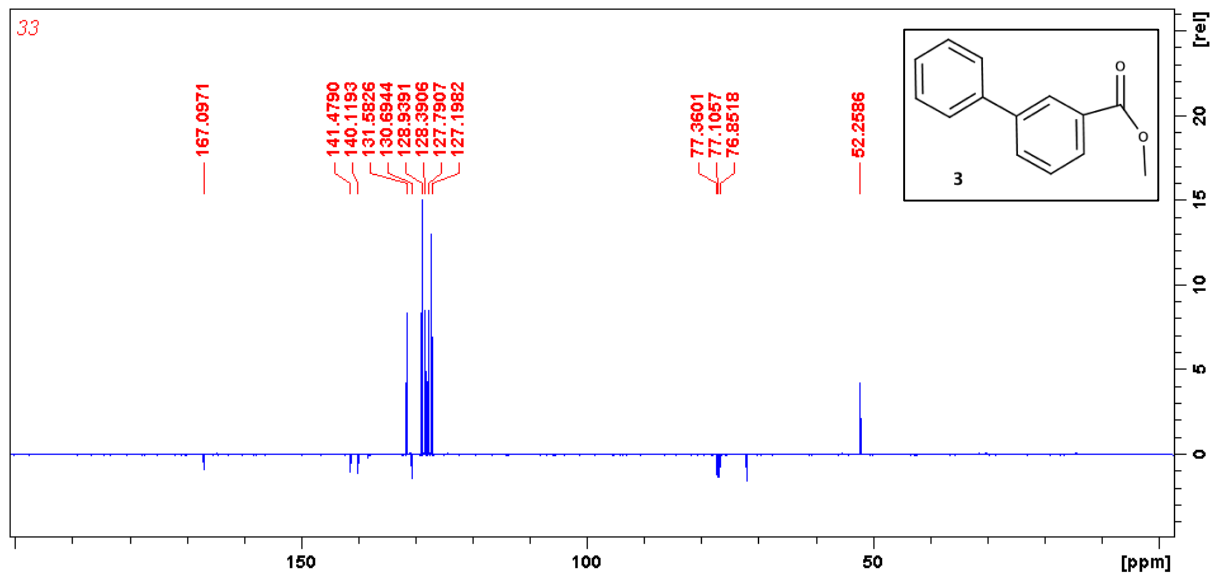
Obrázek 13 ^{13}C NMR spektrum pro připravenou látku 2



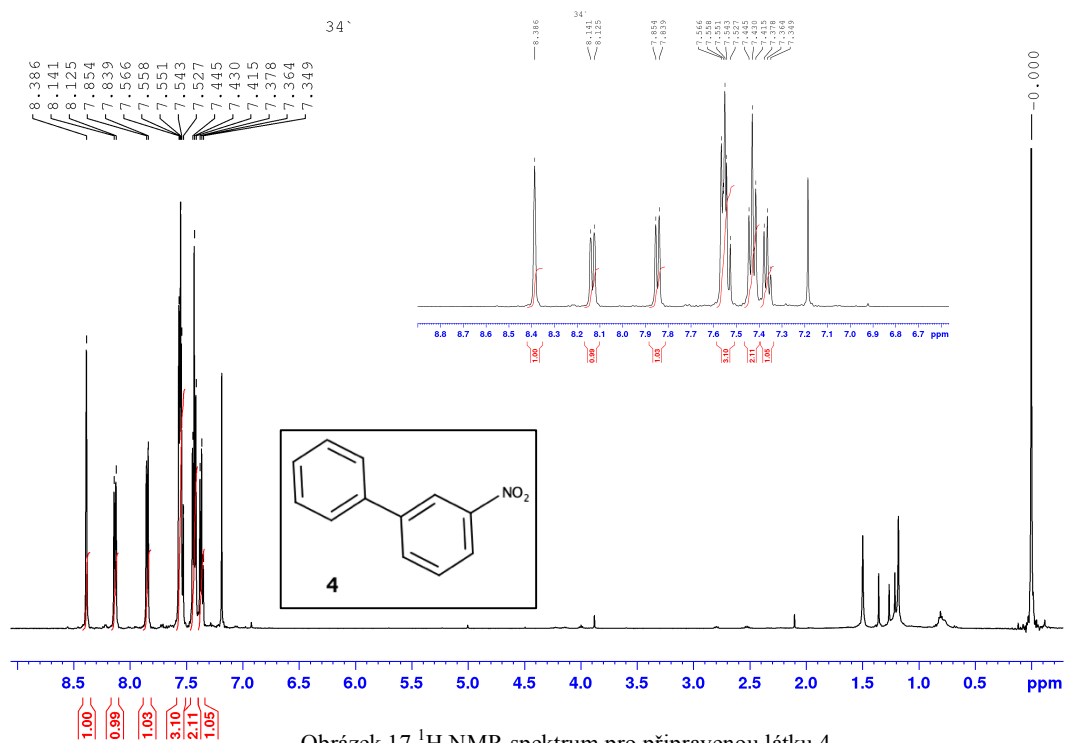
Obrázek 14 ^1H NMR spektrum pro připravenou látku 2



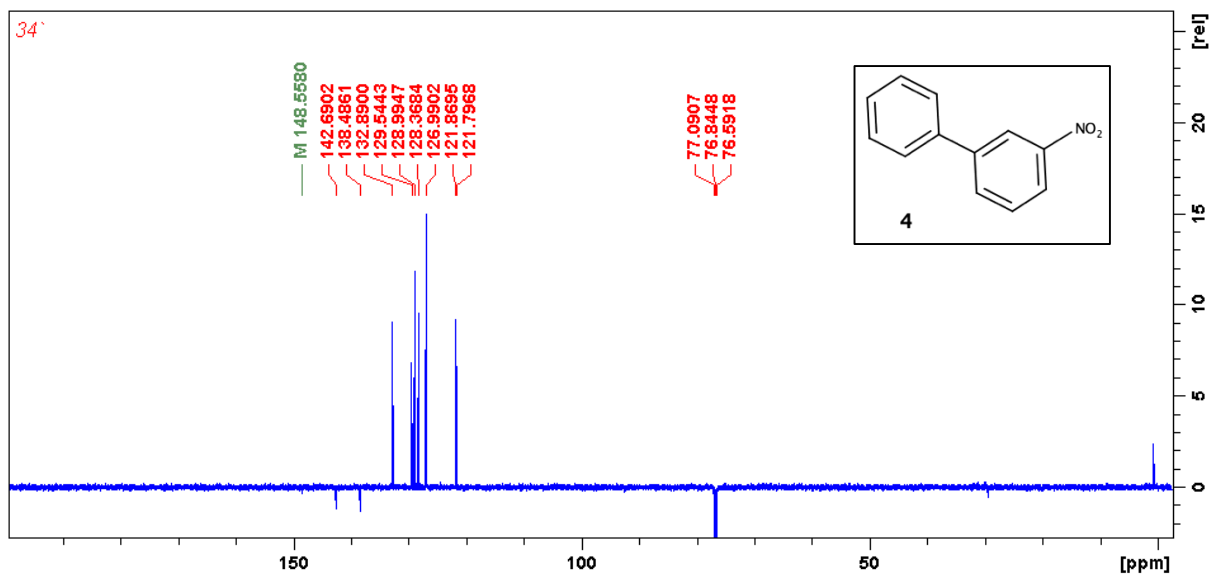
Obrázek 15 ^1H NMR spektrum pro připravenou látku 3



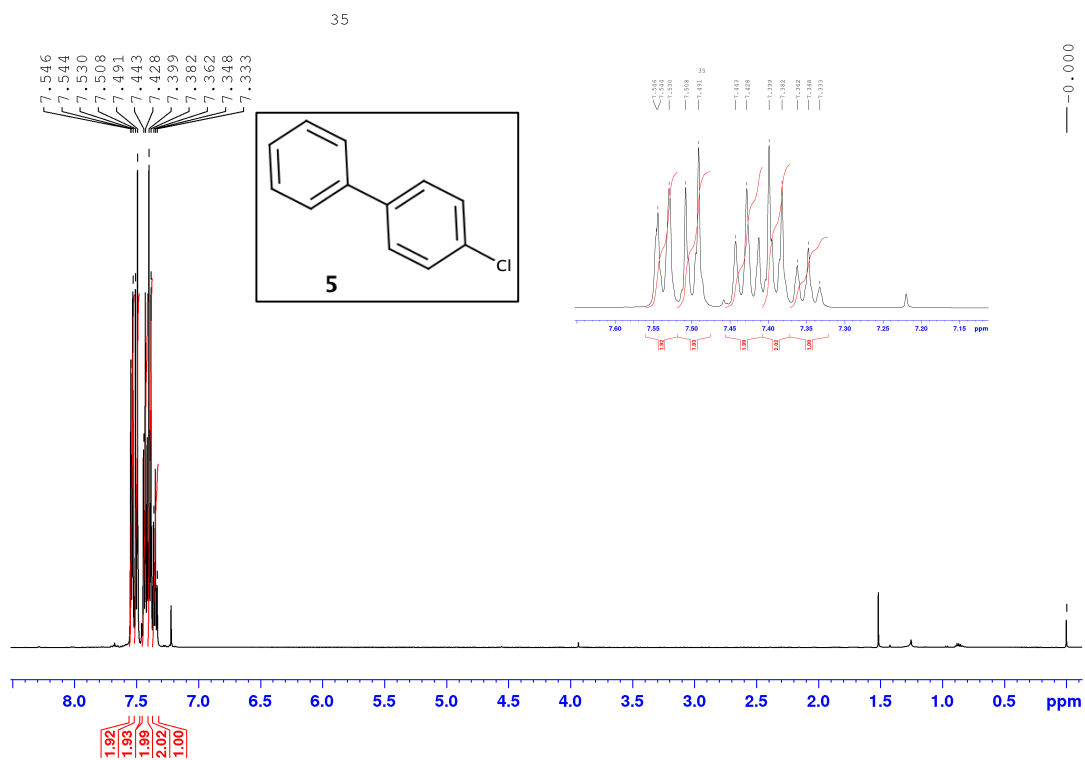
Obrázek 16 ^{13}C NMR spektrum pro připravenou látku 3



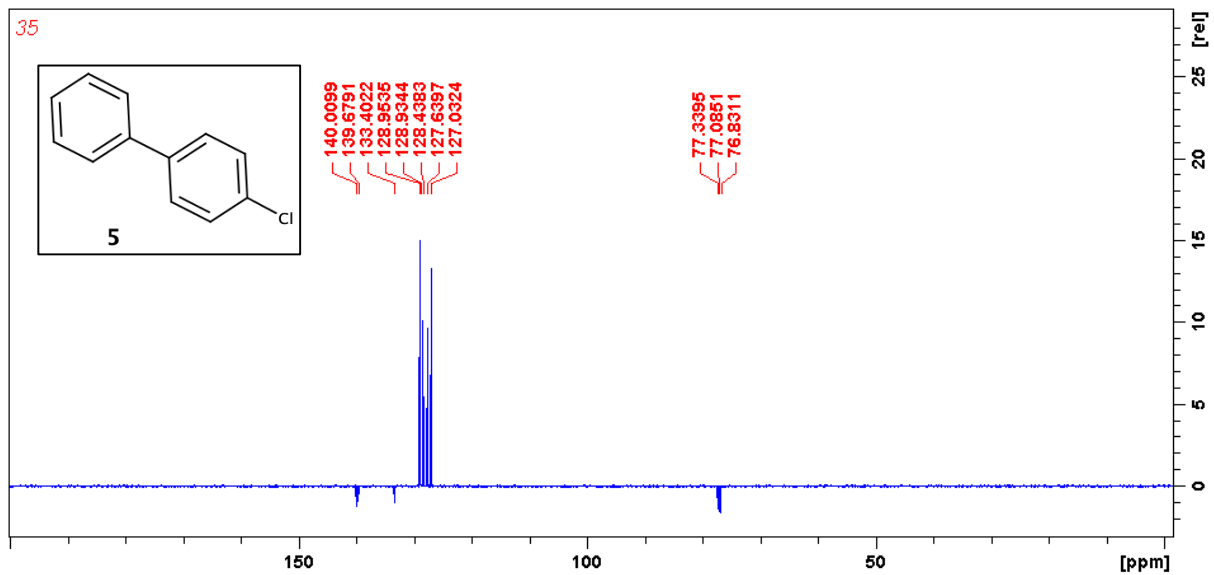
Obrázek 17 ¹H NMR spektrum pro připravenou látku 4



Obrázek 18 ¹³C NMR spektrum pro připravenou látku 4

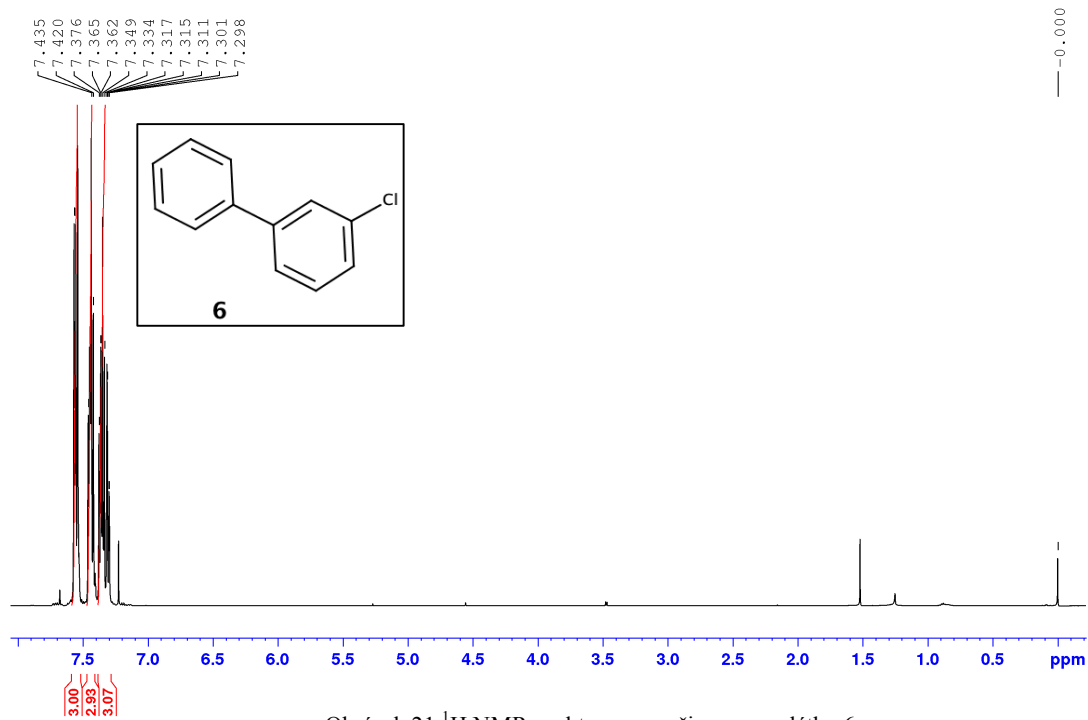
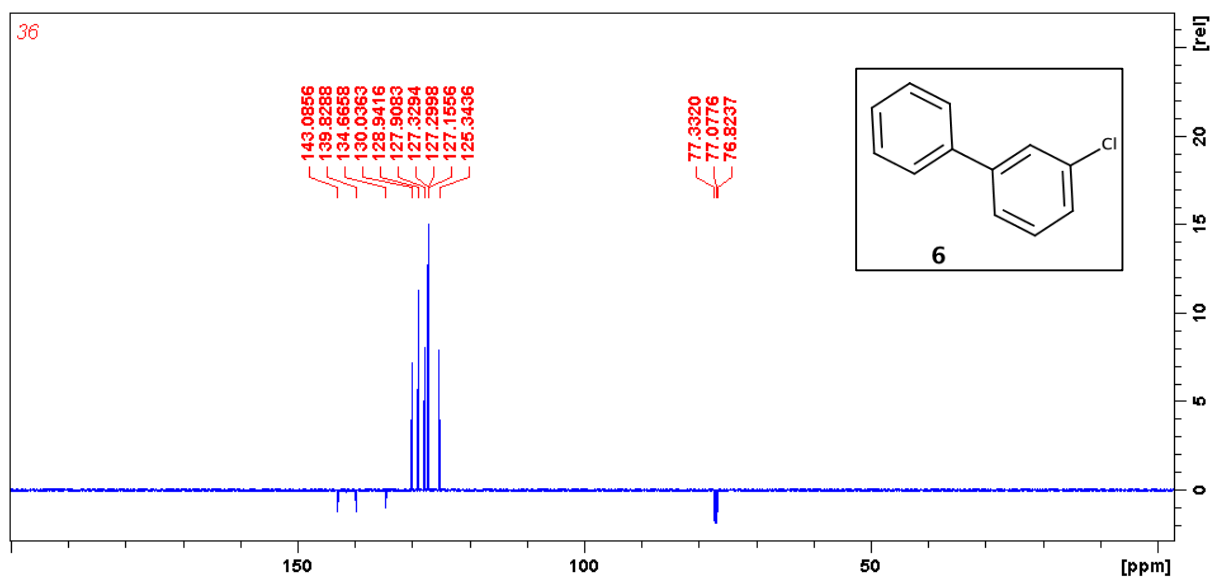


Obrázek 19 ^1H NMR spektrum pro připravenou látku 5

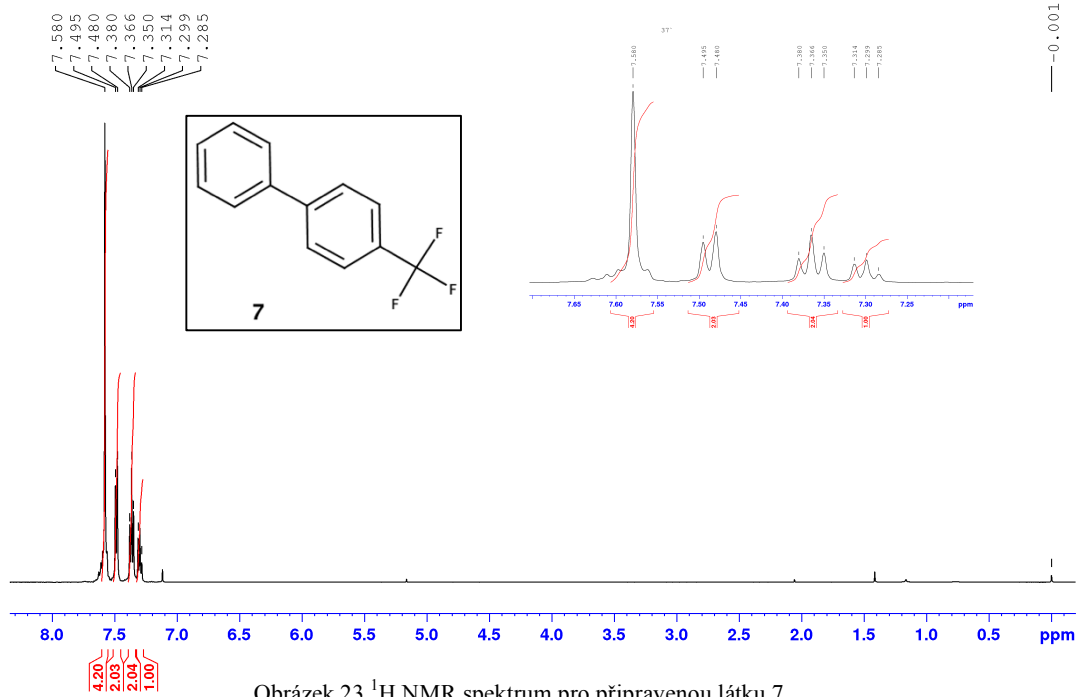


Obrázek 20 ^{13}C NMR spektrum pro připravenou látku 5

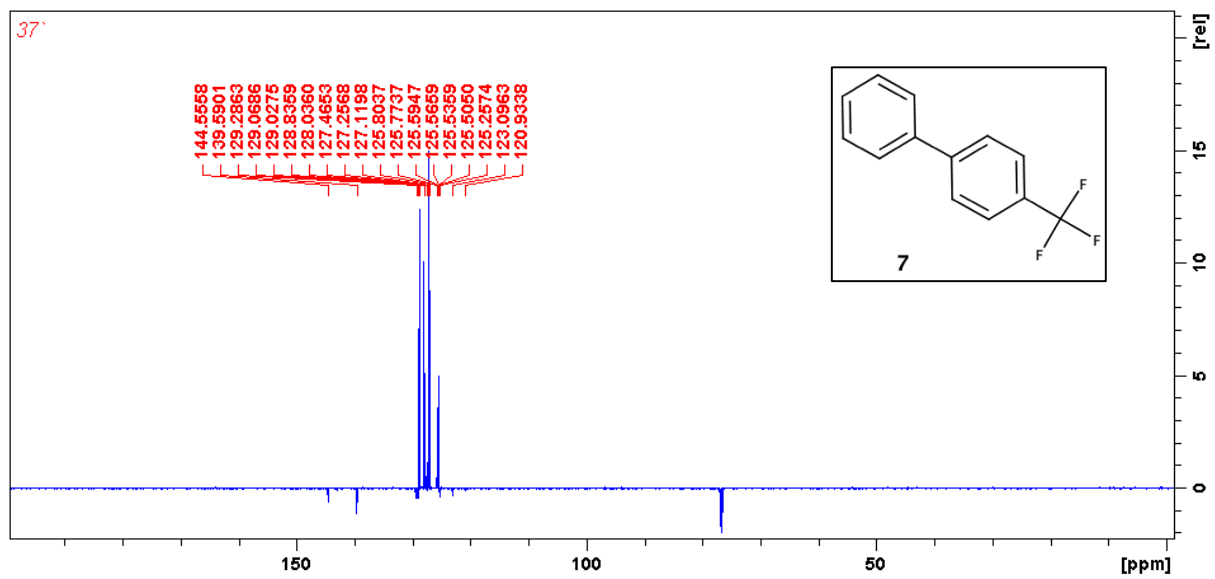
36

Obrázek 21 ^1H NMR spektrum pro připravenou látku 6Obrázek 22 ^{13}C NMR spektrum pro připravenou látku 6

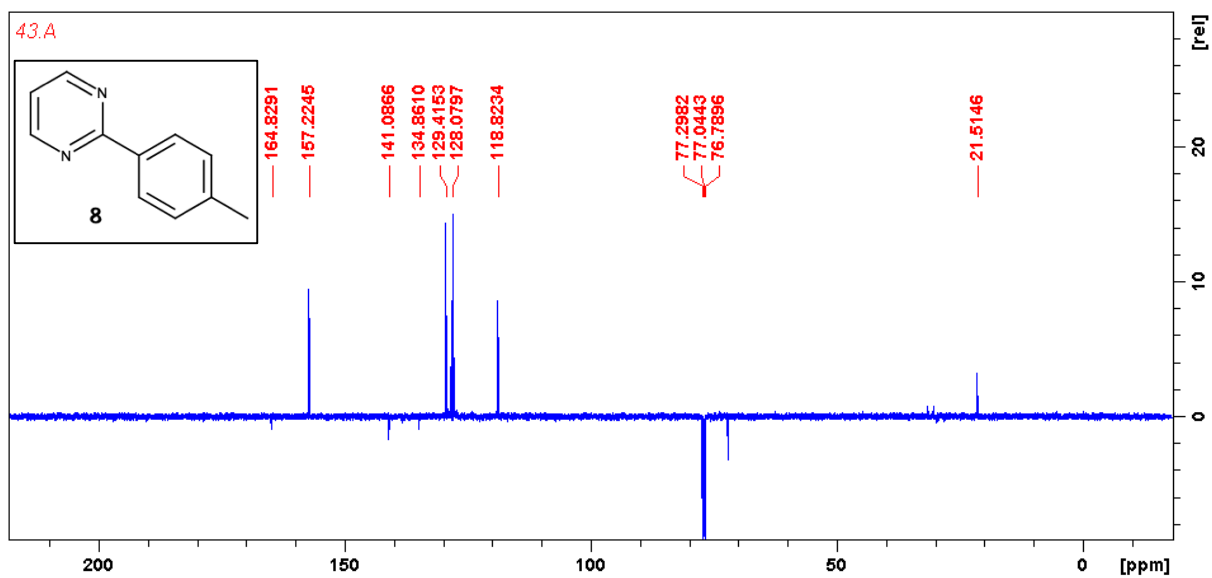
37°



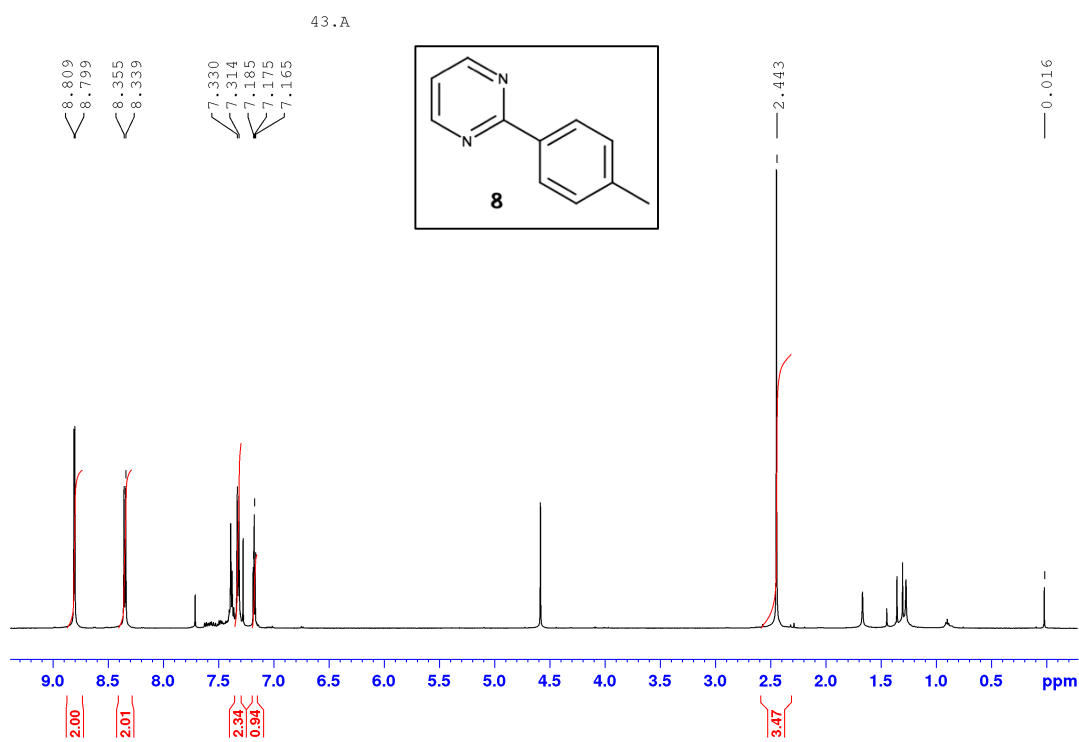
Obrázek 23 ¹H NMR spektrum pro připravenou látku 7



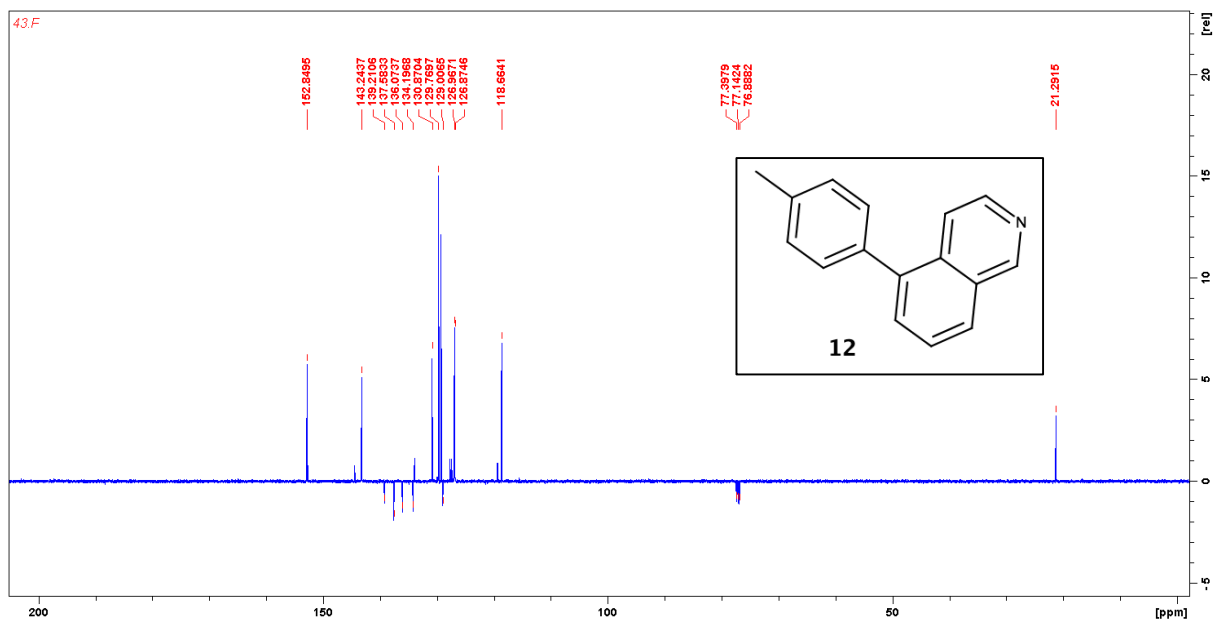
Obrázek 24 ¹³C NMR spektrum pro připravenou látku 7



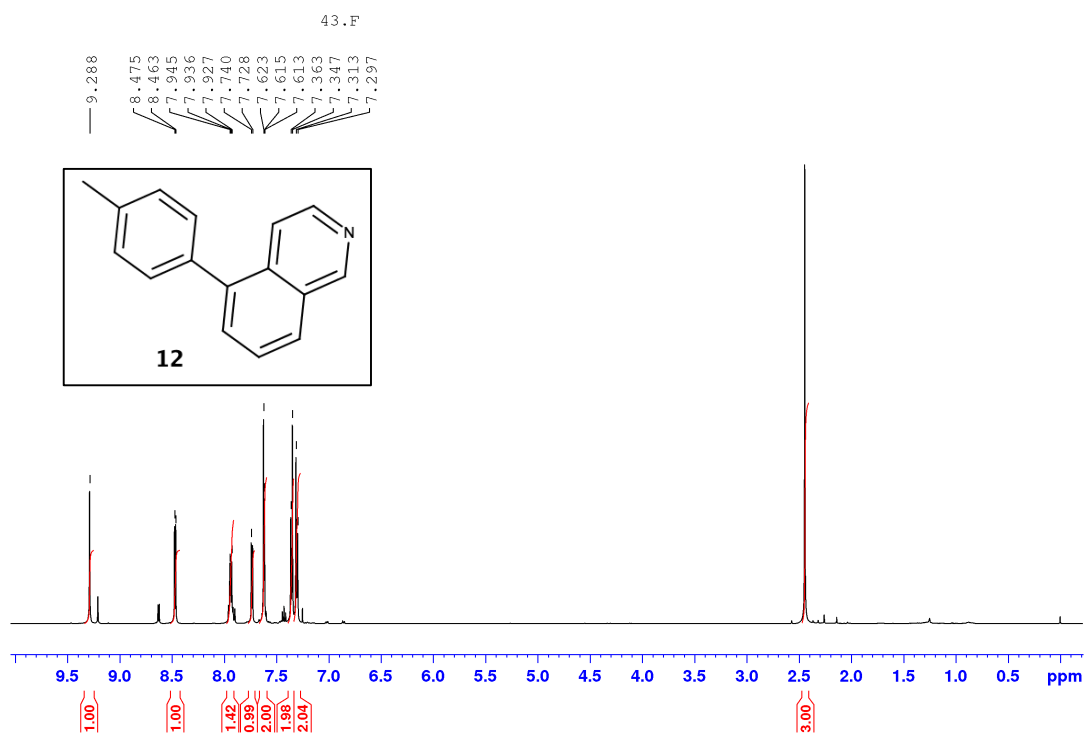
Obrázek 25 ^{13}C NMR spektrum pro připravenou látku 8



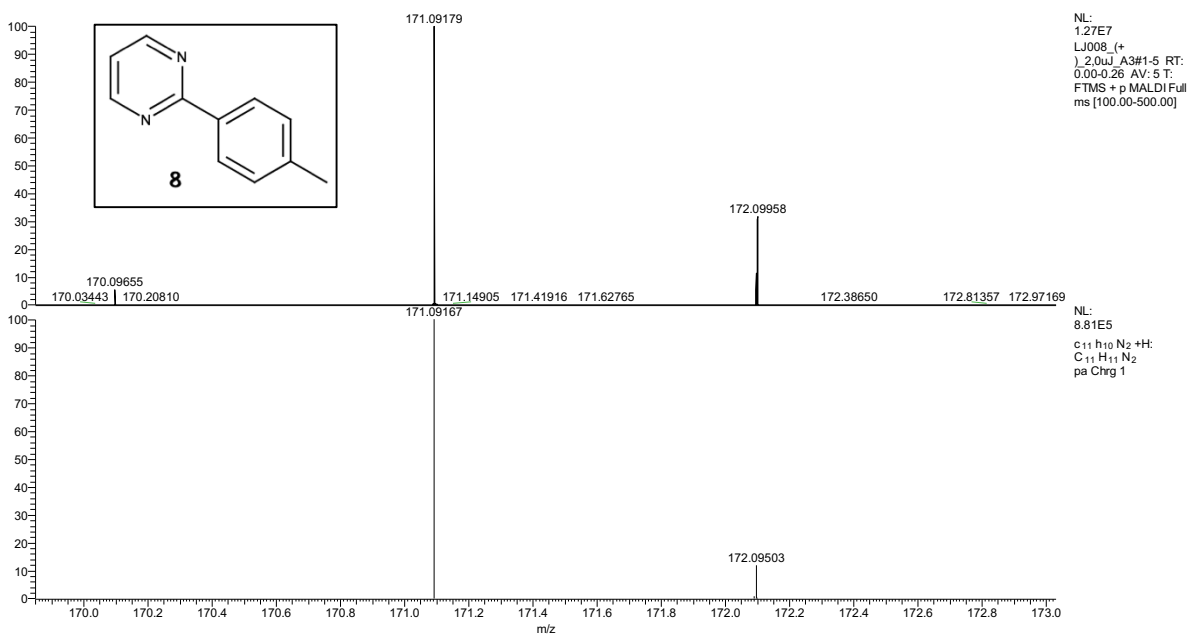
Obrázek 26 ^1H NMR spektrum pro připravenou látku 8



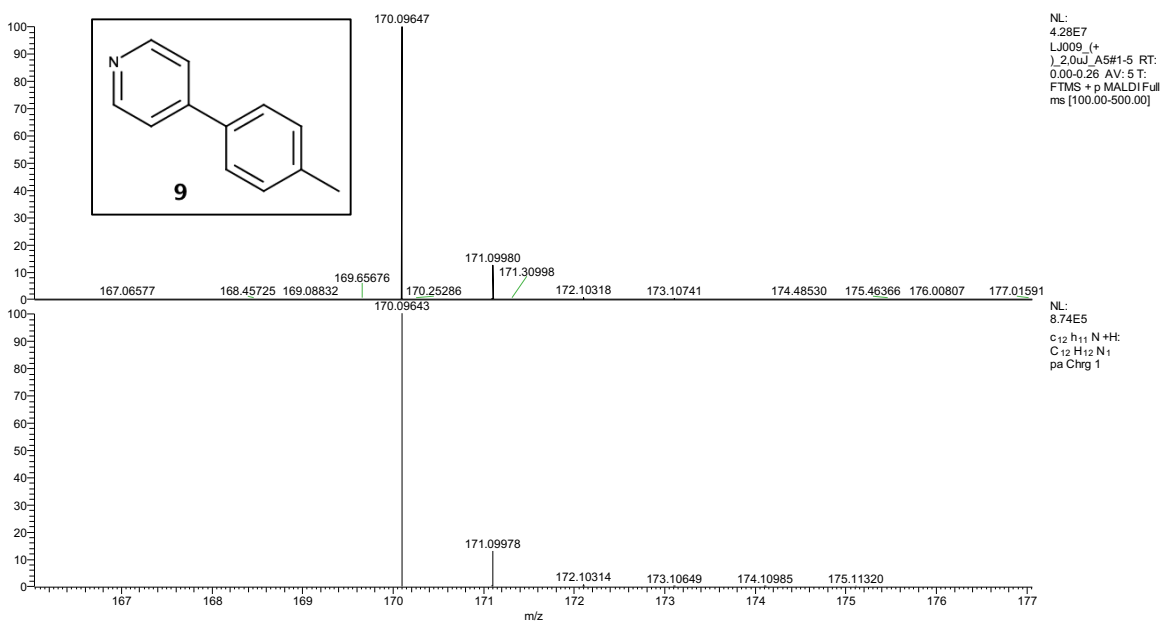
Obrázek 27 ^{13}C NMR spektrum pro připravenou látku 12



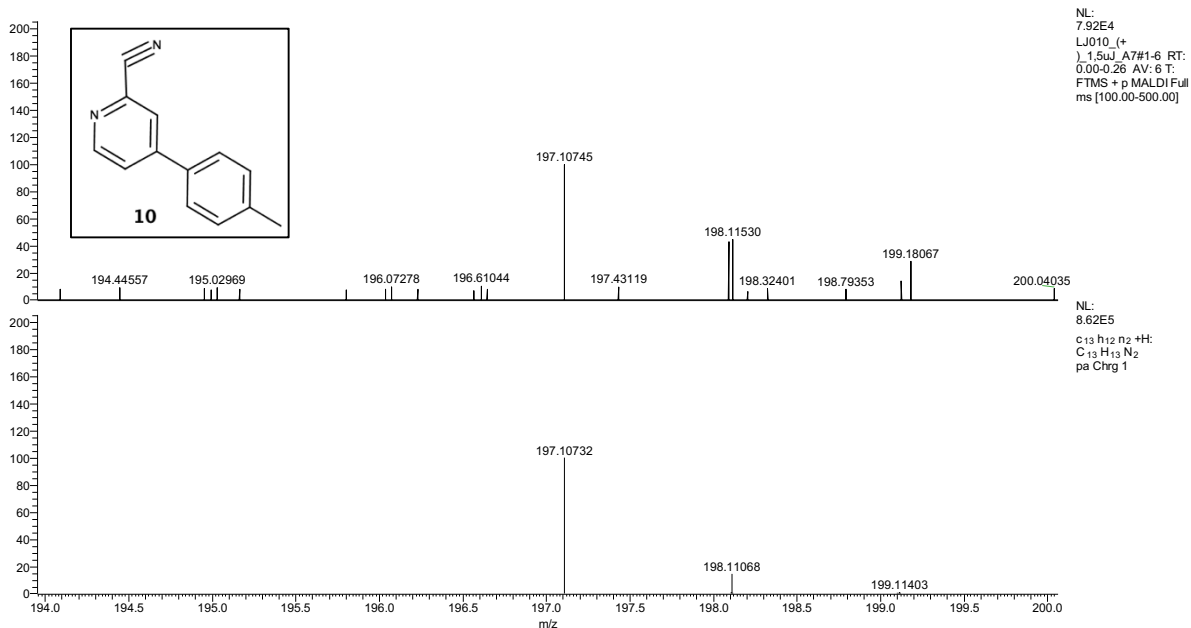
Obrázek 28 ^1H NMR spektrum pro připravenou látku 12



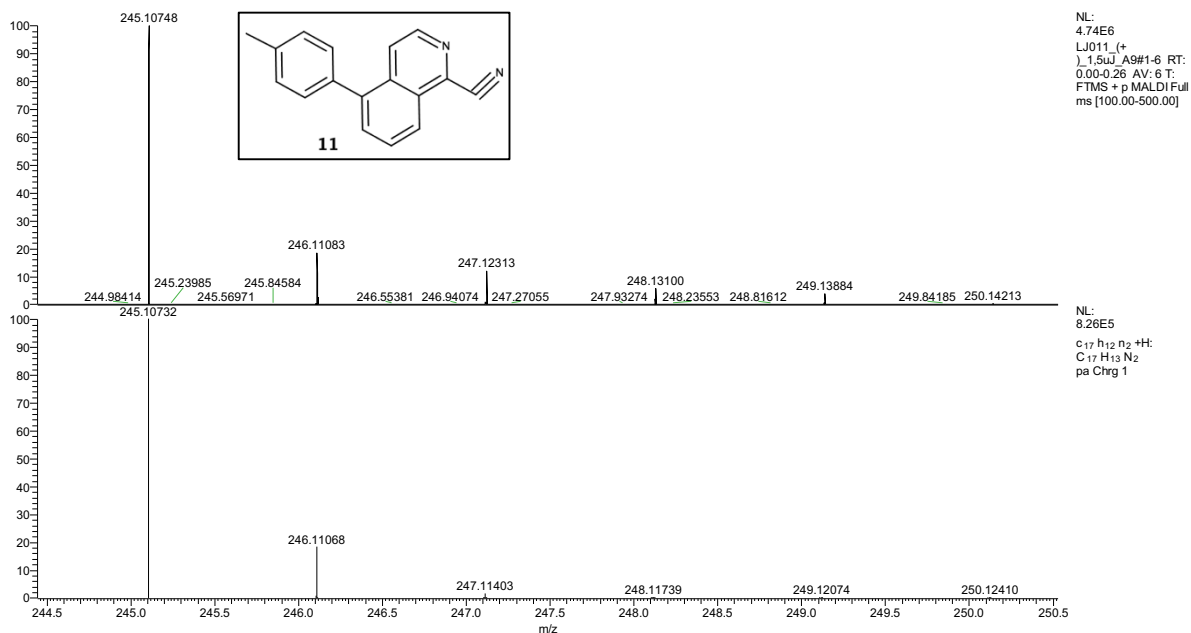
Obrázek 29 HRMS (MALDI) pro připravenou látku 8



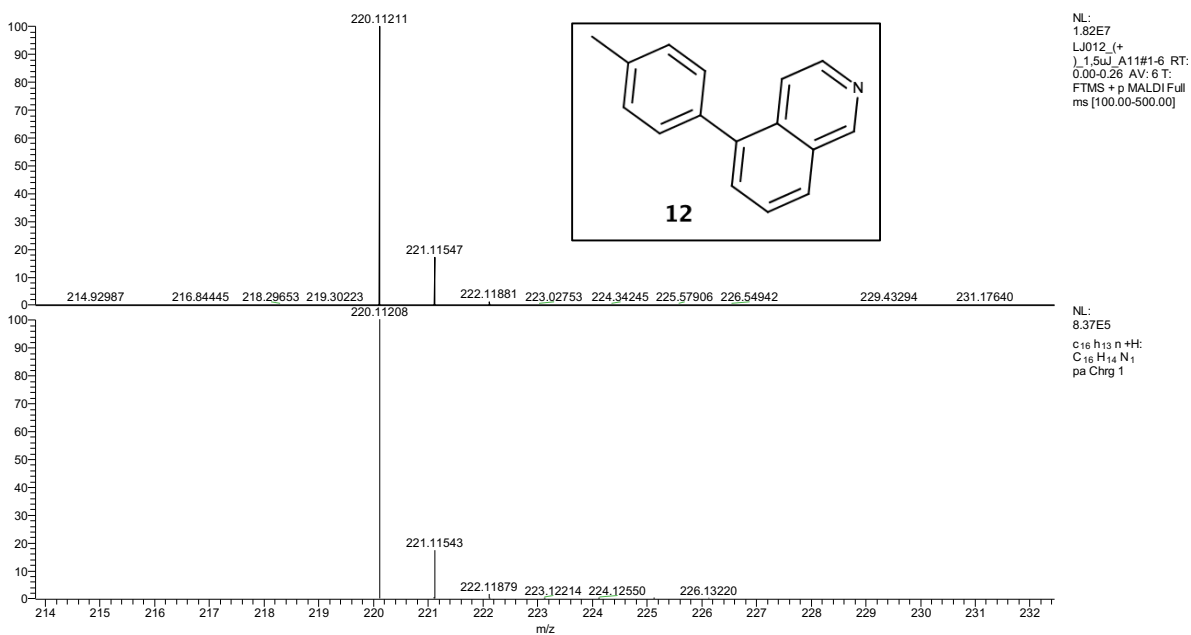
Obrázek 30 HRMS (MALDI) pro připravenou látku 9



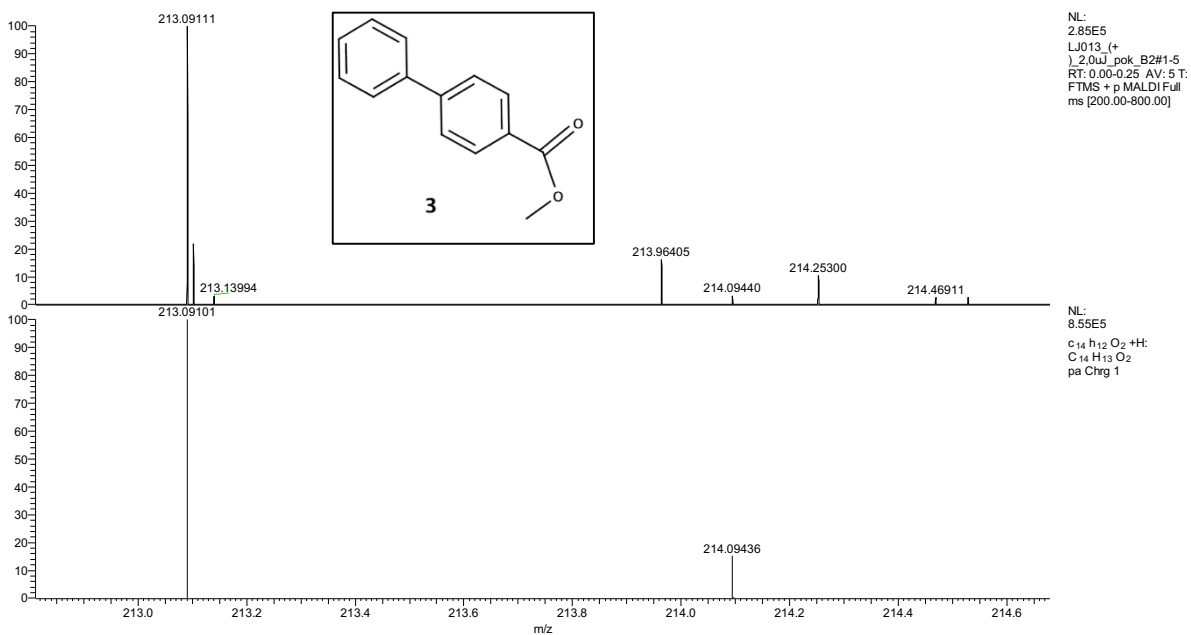
Obrázek 31 HRMS (MALDI) pro připravenou látku 10



Obrázek 32 HRMS (MALDI) pro připravenou látku 11

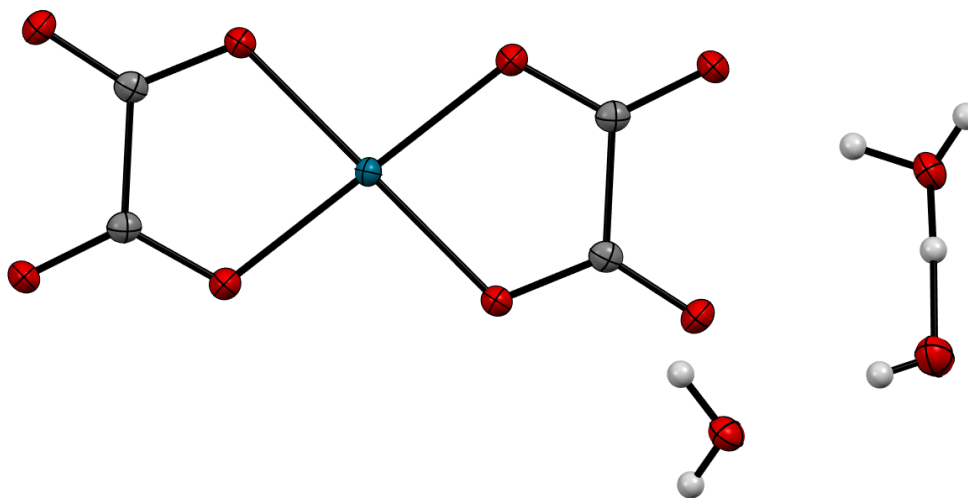


Obrázek 33 HRMS (MALDI) pro připravenou látku 12



Obrázek 34 HRMS (MALDI) pro připravenou látku 3

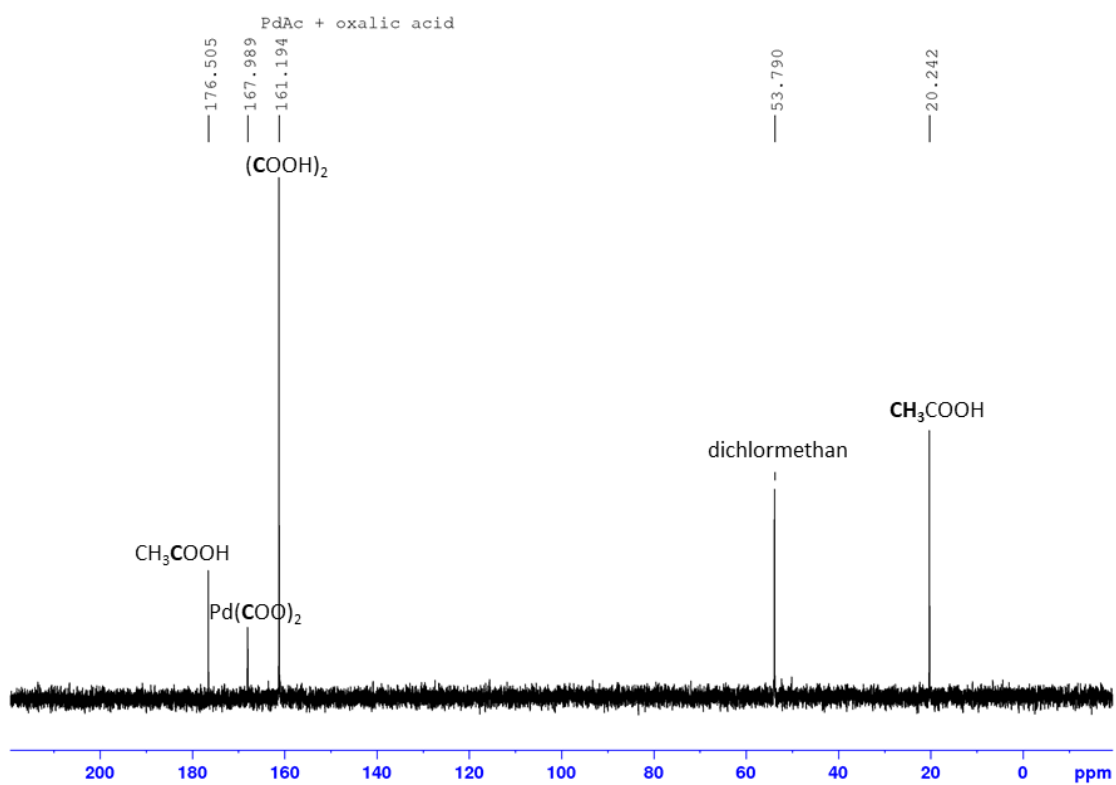
Příloha 2: XRD a NMR analýza šťavelanu palladnatého



Obrázek 35 ORTEP diagramy (50 % pravděpodobnost) šťavelanu palladnatého

Tabulka 6: Krystalografická data komplexu šťavelanu palladnatého

sumární vzorec	$C_4H_{12}O_{14}Pd$
molekulová hmotnost	390,54
krystalová mřížka	monoklinická
bodová grupa	$P 21/c$
a , Å	3.5470(2)
b	14.3222(10)
c	12.0236(9)
úhel α , °	90
úhel β	94.619(2)
úhel γ	90
mřížkový objem	608.825
Z	2
teplota měření	150
počet reflexí	15384
$\theta_{\min; \max}$	2,216; 27,539
$h\ k\ l\ \min, \max$	-4, 4, -18, 18, -15, 15
počet nez. reflexí	1407
R faktor	1,73



Obrázek 36 ^{13}C NMR spektrum směsi vodné fáze kyseliny šťavelové a kyseliny octové