

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Studium vlivu kyselin na regiosektivitu palladiem katalyzovaných C–H
funkcionalizačních reakcí

Tereza Korábková

Bakalářská práce

2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tereza Korábková**
Osobní číslo: **C16325**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Název tématu: **Studium vlivu kyselin na regiosektivitu palladiem katalyzovaných C-H funkcionalizačních reakcí**
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. Provedte literární rešerši týkající se vlivu řídicích skupin na regiosektivitu palladiem katalyzovaných C-H funkcionalizačních reakcí.
2. Připravte substráty obsahující dvě rozdílné řídicí skupiny na aromatickém systému.
3. Prozkoumejte vliv přidaných kyselin na regiosektivitu C-H aktivačních reakcí těchto substrátů.
4. Pokuste se nalézt vhodné podmínky pro regiosektivní C-H funkcionalizaci těchto substrátů.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Jiří Váňa, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 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 jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, 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

Tereza Korábková

Poděkování

Zde bych především ráda poděkovala svému školiteli Ing. Jirímu Váňovi, Ph.D. za cenné rady, ochotu, laskavý a trpělivý přístup při vedení mé bakalářské práce.

Děkuji také Ing. Janu Bartáčkovi za trpělivost a předávání zkušeností při práci v laboratoři.

Dále bych chtěla poděkovat své rodině za nekonečnou podporu v průběhu studia.

Lukáši Markovi děkuji za jeho trpělivost a obětavost. Bez jeho konejšivých slov by tato práce nikdy nevznikla.

Anotace

Tato bakalářská práce se zabývá řízením regioselektivity palladiem katalyzovaných C–H funkcionalizačních reakcí substrátů obsahující dvě řídicí supiny. Především je testován vliv síly kyselin na regioselektivitu.

V rešeršní části práce je k nalezení přehled základních typů C–H funkcionalizačních reakcí vedoucích ke vzniku vazby mezi atomy C a jiného atomu (O, X, S, N, C).

V experimentální části je popsána syntéza *N*-[4-(acetamidomethyl)fenyl]acetamidu, *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu, a dále pak jejich komplexů s Pd(OAc)₂. V případě *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu byl dále sledován vliv přidané kyseliny (AcOH, TFA) na průběh a regioselektivitu reakce. V poslední části jsou popsány katalytické pokusy tohoto substrátu s ethyl-akrylátem. Experimentální část dále obsahuje charakterizace látek pomocí NMR, GC-MS a HRMS.

Klíčová slova

C–H funkcionalizace, regioselektivita, octan palladnatý, vliv kyselin

Title

Influence of added acids on regioselectivity of palladium catalyzed C–H functionalization reactions.

Annotation

This bachelor thesis deals with regioselectivity of palladium catalysed C–H functionalization reactions of substrates with two directing groups. Especially with the influence of added acids on regioselectivity.

In the literature research section overview of common types of C–H functionalization reactions that lead to formation of a new bond between C and another atom (O, X, S, N, C) is to be found.

In the experimental section synthesis of *N*-[4-(acetamidomethyl)phenyl]acetamide, *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}acetamide and their complexes with Pd(OAc)₂ is described. In the case of *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}acetamide the influence of added acids (AcOH, TFA) in the reaction was observed. Catalytic experiments of the substrate with ethyl-acrylate are also described. Experimental section also includes NMR, GC-MS and HRMS characterizations of substrates and complexes.

Keywords

C–H functionalization, regioselectivity, palladium acetate

Obsah

Seznam zkratk a značek	- 10 -
1. Úvod.....	- 11 -
2. Teoretická část.....	- 12 -
2.1. <i>Ortho-lithiace</i>	- 12 -
2.2. C-H aktivační reakce katalyzované palladiem.....	- 14 -
2.2.1. Vznik vazby mezi uhlíkem a kyslíkem.....	- 16 -
2.2.2. Vznik vazby mezi uhlíkem a sírou	- 18 -
2.2.3. Vznik vazby mezi uhlíkem a halogenem	- 18 -
2.2.4. Vznik vazby mezi uhlíkem a dusíkem	- 20 -
2.2.5. Vznik vazby mezi dvěma uhlíky	- 20 -
2.3. Možnosti ovlivnění regioselektivity při C–H funkcionalizačních reakcích.....	- 23 -
3. Experimentální část	- 26 -
3.1. Příprava N-[4-(acetamidomethyl)fenyl]acetamidu (1) ²⁹	- 26 -
3.2. Příprava palladnatého komplexu N-(acetamidobenzyl)acetamidu (2).....	- 27 -
3.3. Příprava N, N-dimethyl-1-(4-nitrofenyl)methanaminu (5)	- 27 -
3.4. Příprava hydrochloridu 4-[(dimethylamino)methyl]anilinu (6).....	- 28 -
3.5. Příprava N-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu (3).....	- 28 -
3.6. Příprava komplexu N-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s Pd(OAc) ₂ (7)-	29 -
-	
3.7. Příprava komplexu N-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s Pd(OAc) ₂ a TFA	- 29 -
-	
3.8. Příprava komplexu N-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s TFA a Pd(OAc) ₂	- 30 -
-	
3.9. Příprava komplexu N-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s ethyl-akrylátem, s přídavkem AcOH.....	- 30 -

3.10. Příprava komplexu N-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s ethylakrylátem, s přídavkem TFA	- 31 -
4. Výsledky a diskuze	- 34 -
4.1. Vliv vzdálenosti řídicí skupiny	- 34 -
4.2. Vliv protonace na regiosektivitu C–H aktivací	- 36 -
5. Závěr.....	- 35 -
Bibliografie	- 43 -
Příloha 1: NMR spektra	- 51 -

Seznam zkratek a značek

Ac	acetyl
ACN	acetonitril
DCE	dichlorethan
DCM	dichlormethan
DG	řídící skupina
DMG	řídící skupina methalace
DMSO	dimethylsulfoxid
EtOAc	ethyl-acetát
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
IČ	infračervená spektroskopie
L	ligand
M	kov
Me	methyl
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NCS	<i>N</i> -chlorsukciinmid
NMR	nukleární magnetická resonance
PET	petrolether
Ph	fenyl
rac-BINAM	racemická směs (1,1'-binaftalen)-2,2'-diaminu
Tf	triflát (trifluormethansulfonát)
TFA	trifluoroctová kyselina
X	halogen (F, Cl, Br, I)

1. Úvod

Reakce katalyzované sloučeninami palladia jsou v dnešní době stále hojněji užívány v organické syntéze. Zejména se jedná o významné reakce jako jsou *Heckův*, *Negišihovo* a *Suzukiho* coupling, kde se jako katalyzátor objevuje hned několik různých sloučenin tohoto přechodného kovu. Objev těchto reakcí byl dokonce v roce 2010 oceněn *Nobelovou* cenou. Další využití nachází palladium v oblasti C–H funkcionalizačních reakcích, jejichž princip je založen na koordinaci palladia k řídicí skupině a následném vzniku palladacyklických intermediátů.

Jedním z problémů C–H funkcionalizačních reakcí je regiosektivita v případě přítomnosti více než jedné možné řídicí skupiny v molekule substrátu. V této práci se zabývám vlivem síly přidané kyseliny právě na regiosektivitu. Vycházím z předpokladu, že přídavek silné kyseliny vede k zablokování bazičtějších (a tedy silnějších) řídicích skupin, a reakce jsou tak řízeny méně bazickými řídicími skupinami. Jako modelový substrát jsem zvolila *para* disubstituovaný, *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamid.

2. Teoretická část

2.1. *Ortho-lithiace*

Velká část léčiv a agrochemikálií obsahuje ve své struktuře polysubstituovaná aromatická jádra či heterocykly. Při jejich syntéze je jedním z hlavních problémů nízká výtěžnost reakcí, která souvisí s nízkou selektivitou klasických substitučních reakcí. Jeden ze způsobů zajištění požadované regioselektivity těchto reakcí je zavedení řídicí funkční skupiny. Typickým příkladem těchto reakcí je *ortho*-metalace, kdy řídicí skupina (DMG) musí obsahovat atom schopný koordinovat kov, který se v dalším kroku váže do *ortho* polohy a následně je kov nahrazen jinou skupinou za vzniku produktu.

O *ortho*-metalaci se jako první zmiňují *Gilman*¹ a *Wittig*², kteří ve svých pracích popisují reakce sloučenin benzenu s organolithnými sloučeninami a následné reakce s elektrofilem za vzniku polysubstituovaných látek. Tyto reakce se nazývají *ortho*-lithiace.

Průběh *ortho*-lithiace je zřejmý ze Schématu 1, kdy se v prvním kroku na funkční skupinu nakoordinuje organolithná sloučenina, která je velmi bazická a v dalším kroku deprotonuje aromatický kruh v nejbližší *ortho* poloze, kam se dále naváže atom lithia. V posledním kroku dojde k reakci s elektrofilem, který substituuje lithium v *ortho* poloze.

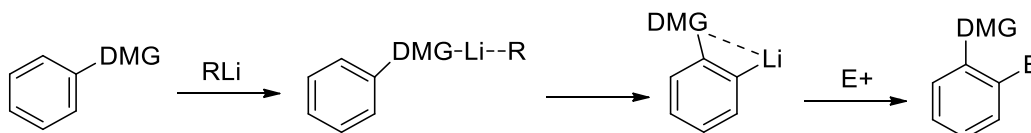
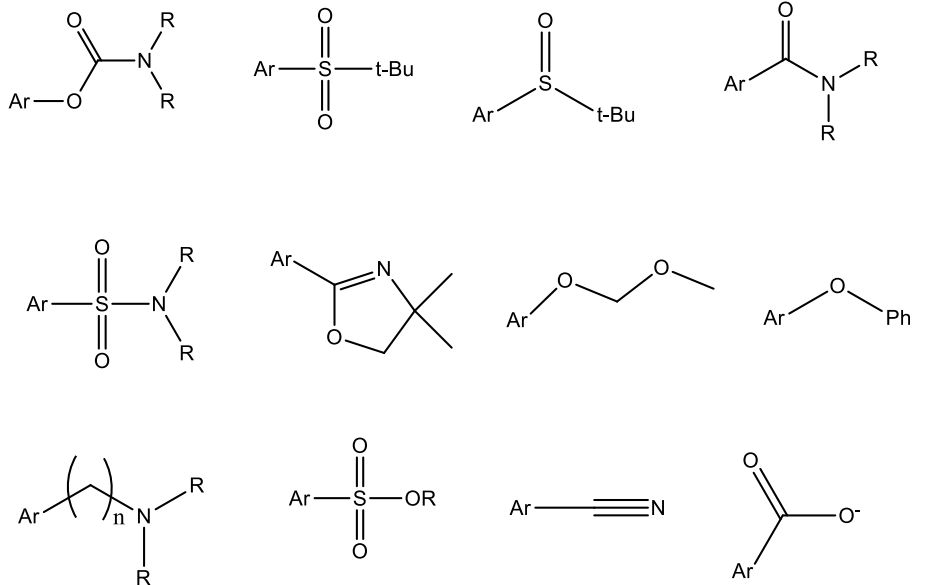
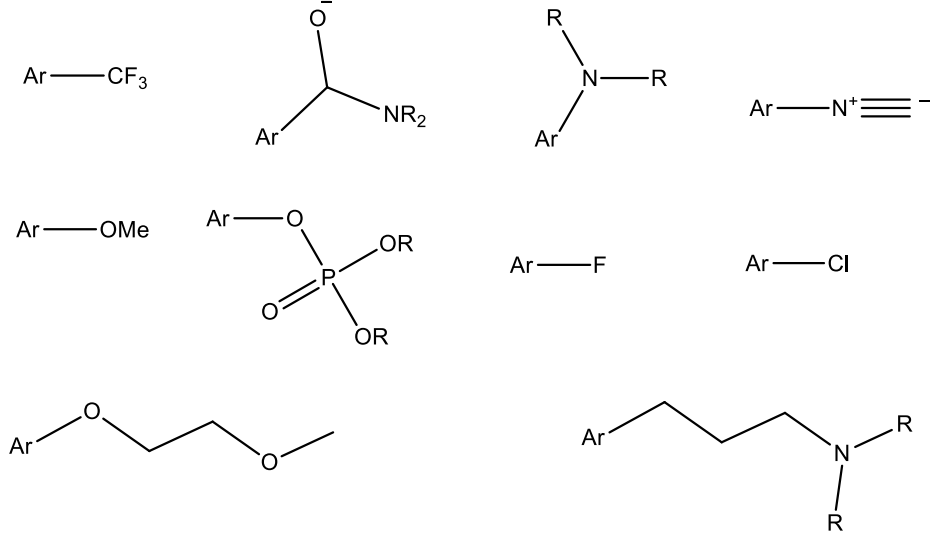
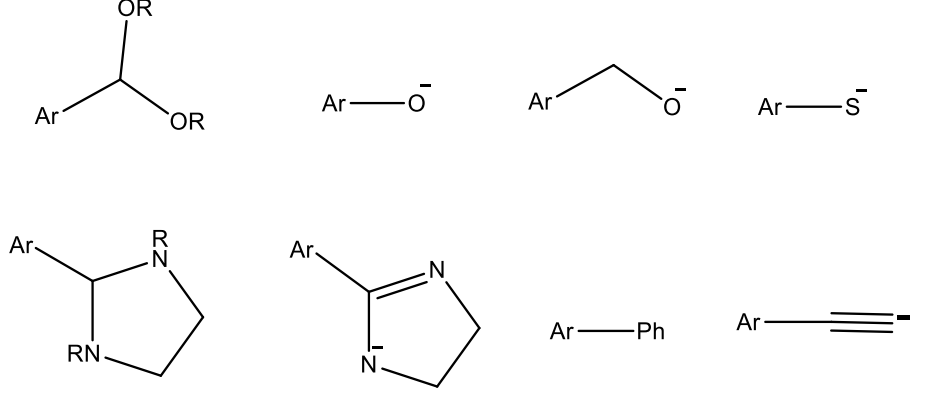


Schéma 1: Lithiace aromatického skeletu

Řídicí skupiny obsahují heteroatom, který je schopný koordinovat organolithné sloučeniny. Krom toho musí být současně slabými elektrofilem, aby nedošlo k nukleofilní reakci s organolithnou sloučeninou. Silné DMG ochotně tvoří komplexy a jejich indukční efekt může snižovat pK_a přilehlého protonu v *ortho* poloze. Přehled typických řídicích skupin a jejich rozdělení podle síly uvádí Tabulka 1.

Krom řídicích skupin mají na *ortho*-lithiaci vliv i sterické efekty a jiné funkční skupiny.³

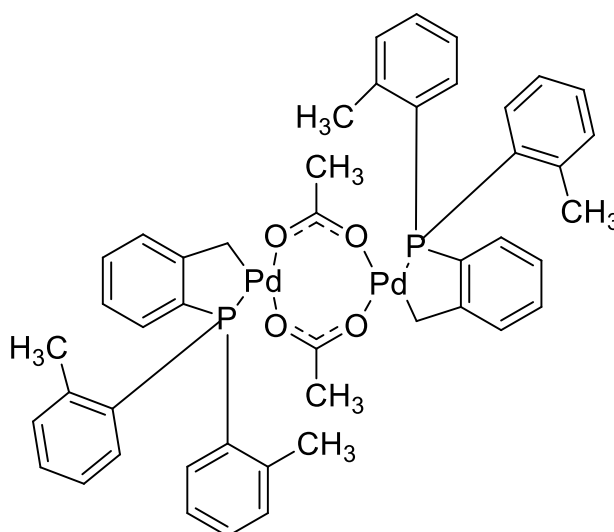
Tabulka 1: Přehled řídicích skupin rozdělených podle jejich síly.

<p>Silné DMG</p>	
<p>Středně silné DMG</p>	
<p>Slabé DMG</p>	

2.2. C–H aktivační reakce katalyzované palladiem

Přes nespočetný počet reakcí katalyzovaných sloučeninami přechodných kovů, jsou to právě syntézy jako *Heckův* coupling, *Negishiho* a *Suzukiho* cross-coupling katalyzované sloučeninami palladia, které mají velký význam mezi současnými postupy.⁴ Komplexy palladia jsou jako katalyzátory využívané hned z několika důvodů. Jedním z hlavních důvodů je schopnost vytvořit několik druhů vazeb jako např.: C–O, C–X (X: F, Cl, Br, I), C–N, C–S a C–C. Tato univerzálnost je důsledkem dvou vlastností: vzájemná kompatibilita Pd^{II} katalyzátorů s oxidačními činidly a schopnost selektivně funkcionalizovat cyklopalladnaté meziprodukty. Další výhodou je, že reakce je tolerantní pro velkou škálu funkčních skupin. Jako poslední jsou zmíněné reakční podmínky, kdy se syntéza nemusí provádět v inertní atmosféře.⁵

Sanfordová et al. věnují ve své práci pozornost reakcím, kdy pro dosažení selektivity využívají substráty obsahující řídicí skupiny (DG).⁶ Většina dnes v literatuře popsaných Pd-katalyzovaných reakcí zahrnuje jednoduché organické sloučeniny obsahující právě jen jedinou řídicí skupinu nebo ligand (L).⁷ Dále se ve své práci odkazují na článek *Hermann a Bellera*, kteří představili světu nový palladium cyklus tri-*o*-tolylfosfinu a tím se v roce 1997 rozmohly palladacykly jako katalyzátory pro cross-coupling a jiné C–H aktivační reakce.⁸



Obrázek 1 : Hermannův palladacyklus

Jedním z nejčastěji využívaných katalyzátorů C–H funkcionalizačních reakcí je octan palladnatý, či směs jiného palladnatého prekursoru s přidáními karboxylovými kyselinami, kde se karboxyláty palladnaté tvoří *in situ*. Detailní průběh těchto reakcí je zřejmý ze *Schématu 3* a *4*. V prvním kroku dojde ke koordinaci atomu kovu na řídicí skupinu substrátu, tím se přiblíží i k uhlíku, na kterém má dojít k samotné reakci, tranzitní stav pak vede ke vzniku M–C (vazba kov-uhlík) intermediátu. Tyto intermediáty často dimerizují.

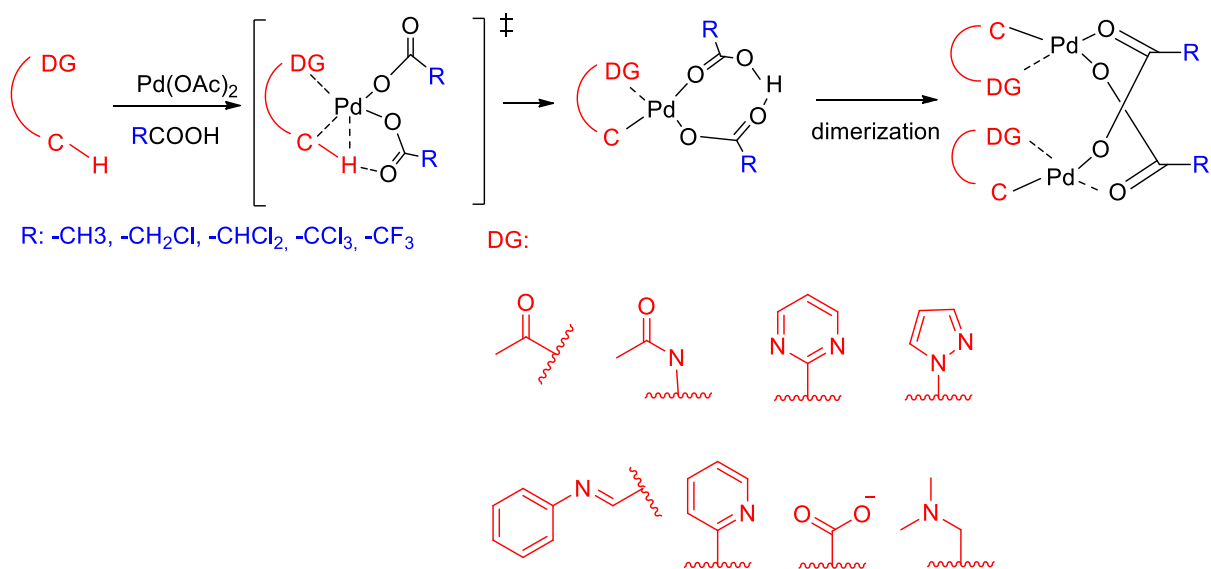


Schéma 2: Mechanismus C–H aktivace a typické řídicí skupiny.

Vzniklý dimer poté reaguje ve vhodném rozpouštědle s vhodným reakčním činidlem na požadovaný produkt.⁹

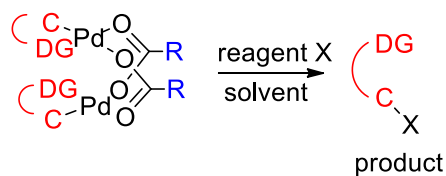


Schéma 3: C–H funkcionalizace.

2.2.1. Vznik vazby mezi uhlíkem a kyslíkem

První reakce palladiem katalyzované oxygenace na sp^2 uhlíku využívaly $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ jako oxidovadlo a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ jako katalyzátor. *Dick* a *Sanfordová* podrobili reakcím různé deriváty pyridinu, které sloužily jako výborné řídicí skupiny. Výtěžky *ortho*-acetoxylovaných produktů se pohybovaly ve rozmezí 54-58 %.^{10,11}

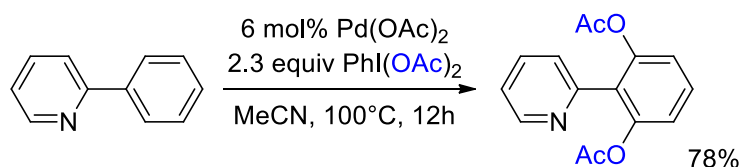


Schéma 4: Acetoxylace 2-fenylpyridinu.

Pro tuto reakci navrhli *Lyons* a *Sanfordová* ve své práci podrobnější schéma.⁵

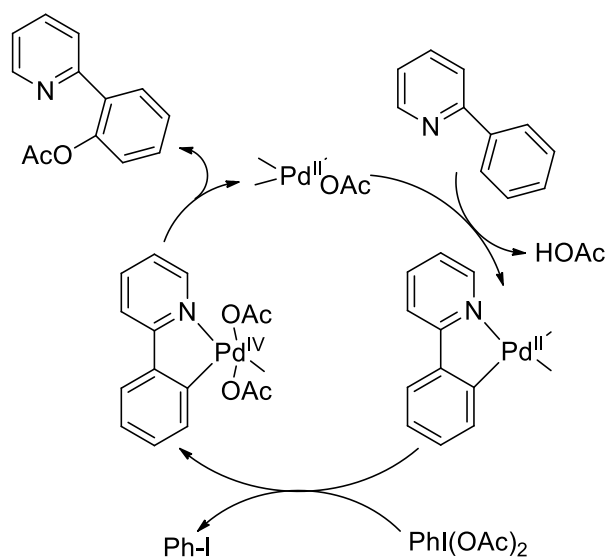


Schéma 5: Mechanismus acetoxylace 2-fenylpyridinu

Tento reakční protokol se ukázal jako vhodný i pro další dusíkaté sloučeniny jako např.: iminy, oxim ethers, deriváty azobenzenu a různé heterocyklické sloučeniny obsahující atom dusíku, které za stejných reakčních podmínek jako 2-fenylpyridin poskytovaly rovněž relativně vysoké výtěžky (Schéma 7). Tyto reakce nevyžadují žádné další čištění rozpouštědel nebo reakčních produktů, dají se rovněž provádět za laboratorní podmínek bez nutnosti práce v inertní atmosféře. Naproti tomu jednoduché karbonylové sloučeniny za těchto podmínek nepodléhají *ortho*-acetoxylovaní. Nejspíše je tomu proto, že nepředstavují dostatečně silné ligandy pro Pd^{II} .¹⁰⁻¹²

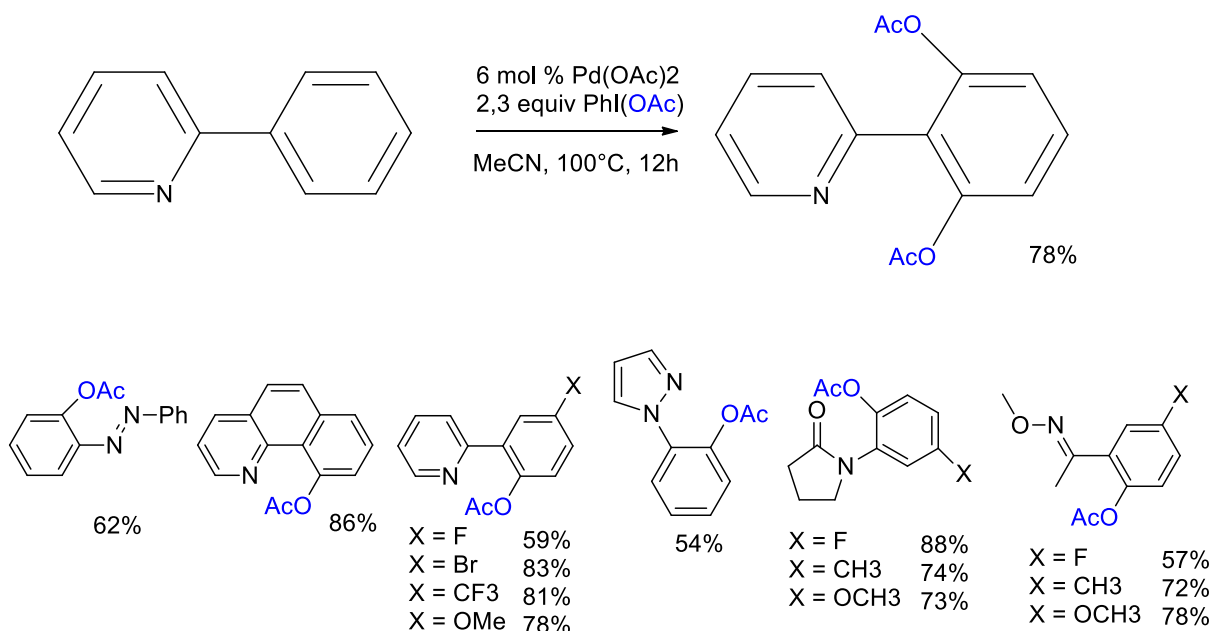


Schéma 6: Příklady produktů s jinými funkčními skupinami.

Další pokusy s *meta* substituovanými arylpyridiny poukazují na to, že acetoxylace probíhá selektivně do méně stericky stíněné *ortho* polohy, nezávisle na elektronovém charakteru nebo možnosti vzniku chelátu na substituentu v *meta* poloze.¹¹

Desay ve spolupráci se *Sanfordovou* ve své práci poté porovnávají reakce, kde jako oxidovadlo vystupuje PhI(OAc)₂ nebo peroxidové sloučeniny v kyselině octové a methanolu. V reakci vystupuje peroxidisíran nebo hydrogenperoxosíran draselný jako oxidovadlo Pd^{II} a rozpouštědlo jako zdroj oxo skupiny. Tyto reakce oxidované anorganickými sloučeninami vykazují oproti těm oxidovaným PhI(OAc)₂ o něco málo nižší výtěžky, ale mají nespornou výhodu v nižší ceně.¹²

Výzkumné týmy se v dnešní době zabývají i využitím O₂ jako oxidačního činidla, které by se díky své snadné dostupnosti mohlo stát bezkonkurenčním činidlem pro tento typ reakcí.¹³

2.2.2. Vznik vazby mezi uhlíkem a sírou

Pd katalyzované C–H aktivační reakce za vzniku vazby C–S nejsou doposud moc běžné, prozkoumání této oblasti je cílem několika výzkumných týmů, jelikož aromatické sloučeniny obsahující ve svých strukturách síru jsou významnými biologicky aktivními látkami.¹⁴ Významnou prací v této oblasti je reakce trifenylalkenthiolů a jejich cyklizace na deriváty benzothiofenu, kterou v roce 2008 publikoval *Inamoto et al.*, je to první metoda, kde se využívá C–H aktivace k tvorbě vazby C–S.¹⁵

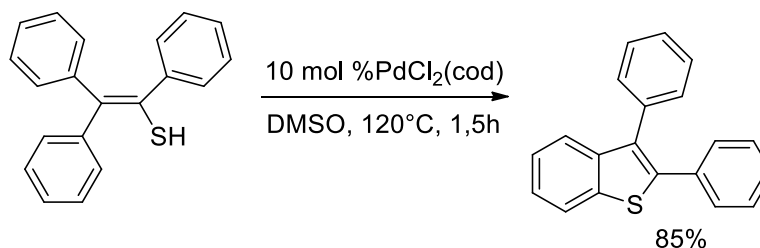


Schéma 7: Cyklizace trialkenthiolů na deriváty benzothiofenu.

2.2.3. Vznik vazby mezi uhlíkem a halogenem

Jedna z prvních zmínek o tomto typu reakcí pochází z roku 1970, kdy *Fahey* popisuje reakci azobenzenu za katalýzy chloridem palladnatým a samotným chlorem jako oxidačním činidlem.¹⁶

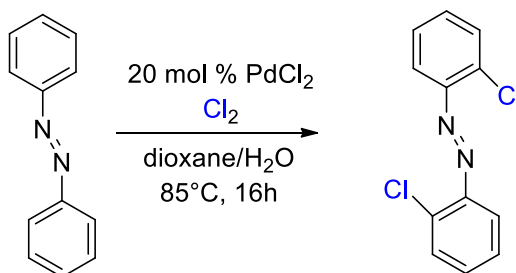


Schéma 8: Chlorace azobenzenu.

Ačkoliv se Cl₂ ukázal jako výborné oxidační činidlo, náležitosti pro jeho užívání donutily chemiky hledat jiná alternativní řešení oxidace.⁵ Jako praktičtější halogenační činidlo se ukazuje *N*-halogensukcinimid. Reakcím s NXS jako oxidačním činidlem byly vystaveny substráty s různými funkčními skupinami jako např.: pyridin, ethery oximů, isochinoliny a amidy. Substráty, které měly volné dvě *ortho* polohy, vykazovaly nižší výtěžky a většinou u nich byla pozorována dihalogenace, jejíž výtěžky byly podstatně vyšší. Tento problém se řešil zavedením skupiny, která stericky blokovala jednu z *ortho* poloh. *Kalyani et al.* se dále ve své práci zabývají rozdíly v reakcích s a bez použití Pd katalyzátoru, kde se ukazuje, že vznikají

dva odlišné produkty. Při katalýze Pd(OAc)₂ dochází k selektivní *ortho*-halogenaci, zatímco bez přítomnosti palladnatého katalyzátoru vznikají produkty elektrofilní aromatické substituce nebo halogenace benzenu.¹⁷

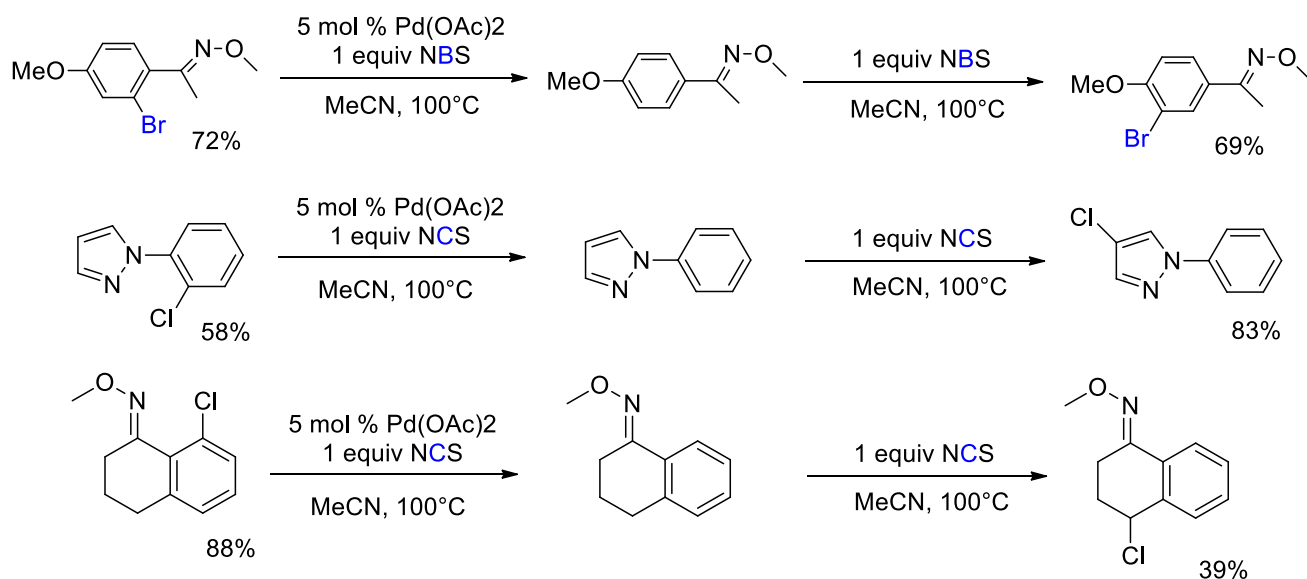


Schéma 9: Rozdíly v reakcích s a bez Pd katalyzátoru.

U sloučenin, kde dochází za přítomnosti NXC k neselektivní substituci se začala využívat jako oxidační činidla CuX₂, toto činidlo poskytovalo výtěžky kolem 30 %. Kvůli nízkým výtěžkům přidal *Wan et al.* do reakční směsi krom CuCl₂ i Cu(OAc)₂, tuto směs využil pro palladium katalyzované chlorace acetanilidů, která byla na rozdíl od reakce s NCS regioselektivní.¹⁸

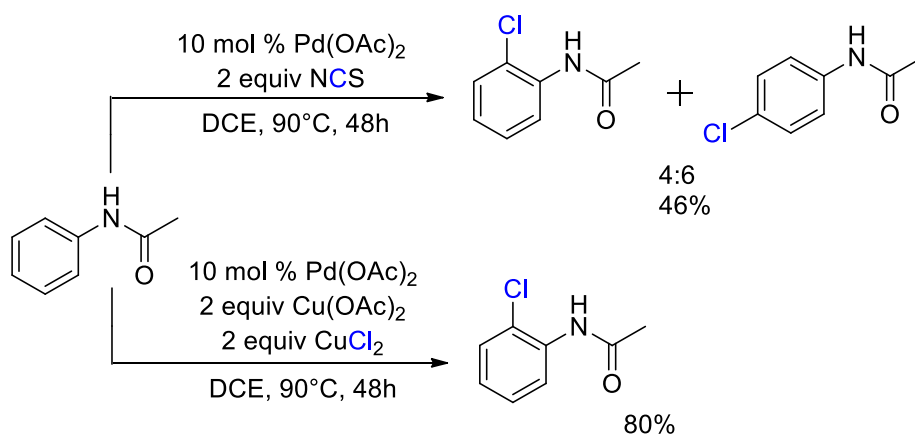


Schéma 10: Rozdíly v reakcích při využití NCS a CuCl₂.

Velmi zajímavou metodou je elektrochemická oxidace, kde se dosahuje selektivní halogenace aromatických C–H vazeb pomocí vodného roztoku halogenvodíku a jako

halogenačního činidla a dvou oddělených platinových elektrod. Různé deriváty pyridinu a pirimidinu katalýzou PdX_2 poskytovaly *ortho*-chlorované a bromované produkty v excelentních výtěžcích.¹⁹

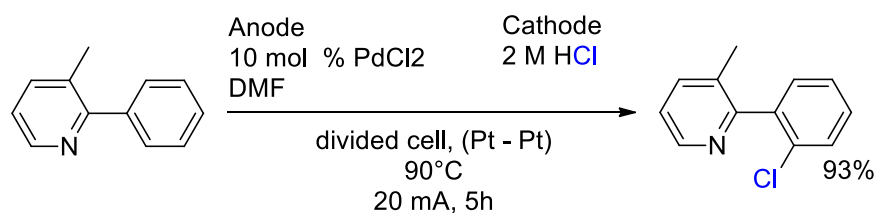


Schéma 11: Elektrochemická oxidace 2-fenyl-3-methylpyridinu.

2.2.4. Vznik vazby mezi uhlíkem a dusíkem

Sloučeniny obsahující vazbu C–N jsou mezi běžnými biologickými látkami, proto je zvládnutí syntézy těchto molekul velmi důležité.²⁰

Jako jeden příklad intramolekulárních funkcionalizací můžeme uvést syntézu karbazolů, jejíž vznik je v literatuře popsán z *N*-(2-fenyl)fenylacetamidu. Pro tuto syntézu se nejlépe osvědčila kombinace 10 mol % $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ jako oxidovadla za katalýzy 5 mol % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.²¹

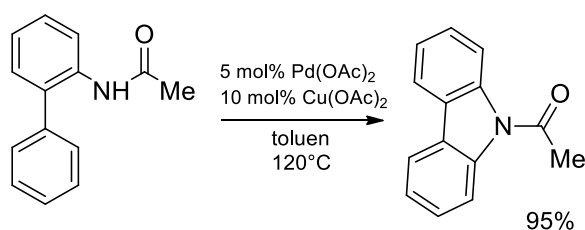


Schéma 12: Reakce za vzniku karbazolů.

Reakce poskytující intermolekulární vazby nejsou moc časté, jako příklad C–H aminace můžeme uvést funkcionalizaci vazeb pyridinů nebo ethery oximů.

2.2.5. Vznik vazby mezi dvěma uhlíky

V dnešní době asi nejběžnější a nejvíce studovaná oblast C–H funkcionalizačních reakcí katalyzovaných sloučeninami palladia, kdy nejdříve dojde k ligandem řízené aktivaci a následně k C–C couplingu.²²

2.2.5.1. C–H arylace

Shi et al. popisují ve své práci vysoce *ortho*-selektivní arylaci aromatické C–H vazby, kdy substrát obsahuje amidickou funkční skupinu jako řídicí a dochází k reakci s boronovou

kyselinou. Ve své práci naráží na problematiku výběru vhodného oxidačního činidla, kdy při použití $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ dochází ke zdvojování (homocouplingu) fenyloboronové kyseliny a vzniká bifenyly. Jako vhodný oxidant se osvědčil $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, při jeho použití se výtěžek reakce pohybuje kolem 40 %. Pro další zvýšení výtěžku se přidávají do reakce aditiva jako Ag_2O , který působí jako kooxidant a zároveň i báze. Jako nejvhodnější z použitých katalyzátorů se ukazuje $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.²³

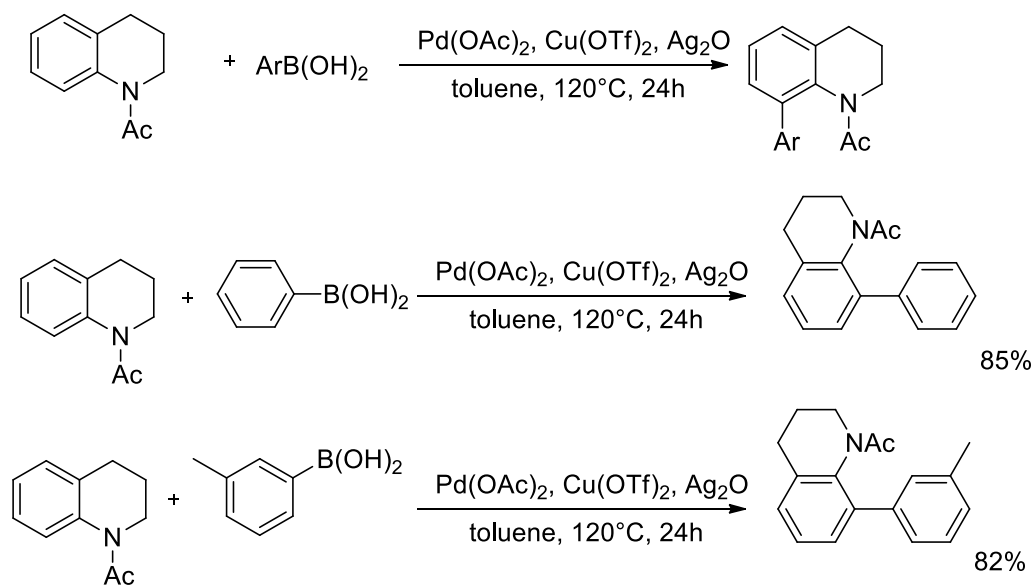


Schéma 13: C–H arylace s boronovou kyselinou.

V roce 2018 *Zhang et al.* zveřejnili článek, kde popisují možné vylepšení syntézy cross-coupling reakcí za vzniku biarylů. Jako jednu z metod uvádí palladiem katalyzovanou oxidativní arylyaci acetanilidů s organosilany. Tyto reakce vykazují výborné výtěžky bez ohledu na rozložení elektronové hustoty.²⁴

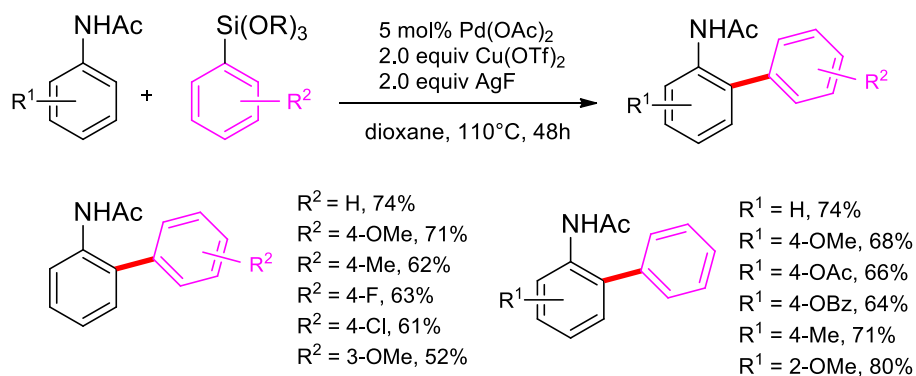


Schéma 14: Arylace acetanilidů s organosilany.

2.2.5.2. Olefinace

Deb et al. se ve své práci zabývají reakcí alifatických neaktivovaných olefinů s deriváty kyseliny benzoové. Jejich postup má poměrně široké využití hlavně díky přísadku *rac*-BINAM, který zvyšuje katalytickou aktivitu Pd^{II} a dále ovlivňuje přítomnost možných isomerů s rozvětvenými řetězci. Také poukazují na jednovazné řídicí skupiny, které se v tomto typu reakcí ukazují jako neúčinné, na rozdíl od dvou vazných, které tvoří šestičlenné palladacykly a usnadňují tak coupling neaktivovaného olefinu. Výtěžky této reakce se pohybují od $n = 1$ do $n = 6$ kolem 85 %.²⁵

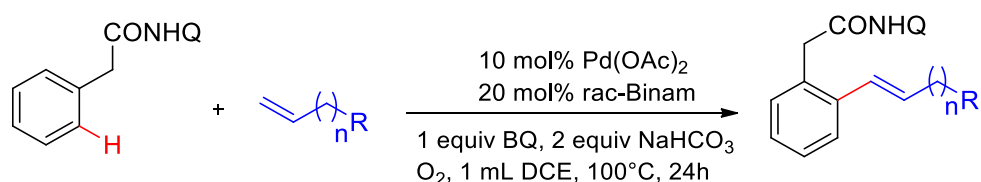


Schéma 15: Olefinace derivátů benzoové kyseliny.

2.2.5.3. C–H karboxylace

Jako první se karboxylací za katalýzy Pd(OAc)₂ zabývá *Fujiwara et al.* Ve své práci se zabývají karboxylací *p*-xylynu pomocí CO. Pro tuto syntézu se jako nejvhodnější ukazuje kombinace dvou katalyzátorů, Cu(OAc)₂ a Pd(OAc)₂. Jako vedlejší produkt této reakce vzniká krom 2,5-dimethylbenzoové kyseliny ještě dimer xylynu. Stejný výsledek poskytuje i použití samostatného Pd(OAc)₂ jako katalyzátoru, reakce však probíhá s nízkými výtěžky.²⁶

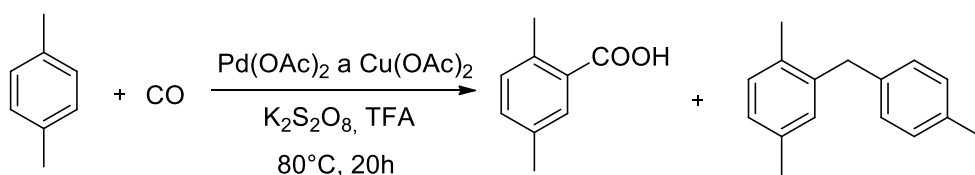


Schéma 16: Karboxylace p-xylynu.

Wu et al. se zaměřují na C–H karboxylace acetanilidů za vzniku derivátů anthranilové kyseliny. Ve své práci využívají *N,N*-dimethyloxamovou kyselinu jako zdroj karboxylové funkční skupiny. Reakce s Pd(OAc)₂ nebo Pd(TFA)₂ poskytují nejvyšší výtěžky v kombinaci K₂S₂O₈. Důležité pro tuto reakci bylo i rozpouštědlo a teplota, největší konverzi poskytoval 1,2-dichlorethan při teplotě 80 °C, snižování teploty vedlo i nižší konverzi reakce. Pro další zvýšení výtěžku byly do reakcí přidávány kyseliny jako AcOH a TFA, kdy pomocí dalších pokusů bylo ověřeno, že nemohou v reakci vystupovat jako zdroj karboxylové skupiny.²⁷

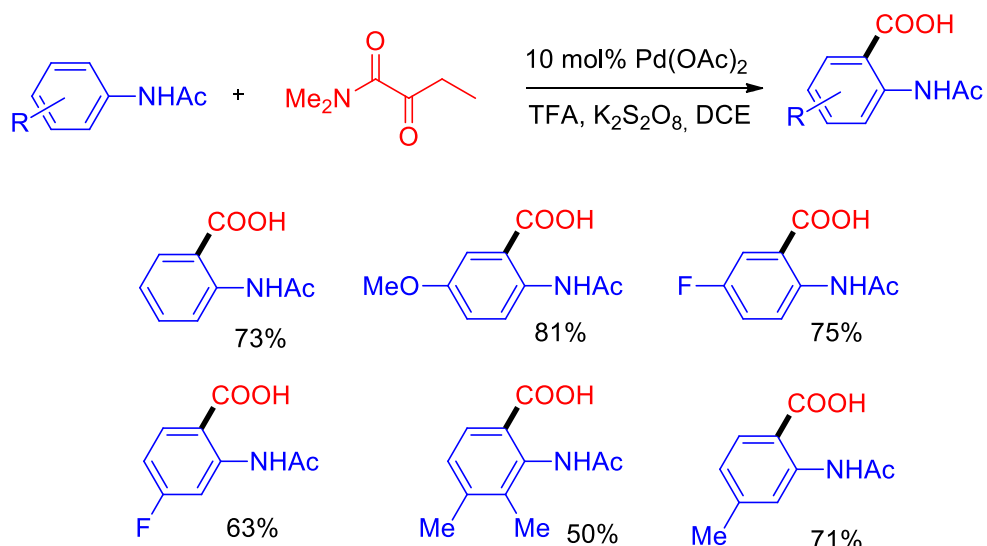


Schéma 17: Karboxylace acetanilidů.

2.3. Možnosti ovlivnění regioselektivity při C–H funkcionalizačních reakcích

Sanfordová se ve své práci z roku 2008 zaměřuje na reakce substituovaných benzyl pyridinů. Tyto substráty musí pro její pokusy splňovat hned několik kritérií. Musí obsahovat dobrou řídicí skupinu, což deriváty pyridinu splňují. Dále substituenty v poloze *meta* či *para* dovolující elektronové modifikace řídicí skupiny, další podmínkou je přítomnost methylové skupiny v poloze *meta* na aromatickém kruhu, která vylučuje di-*ortho*-substituci. Poslední podmínkou je methylový můstek spojující obě aromatická jádra, jež omezuje elektronovou komunikaci mezi pyridinem a funkcionalizovanou C–H vazbou.

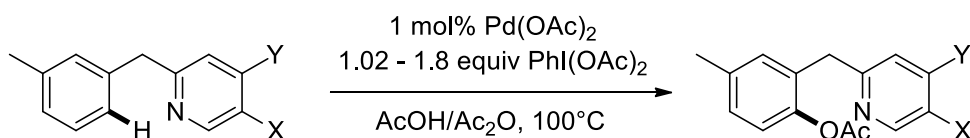


Schéma 18: Acetoxylace substituovaného benzyl pyridinu.

Tabulka 2: Přehled substrátů.

pokus	substrát	X	Y	výtěžek %
1	1a	H	CH ₃	70
2	2a	H	OCH ₃	75
3	3a	H	CF ₃	91
4	4a	H	Cl	74
5	5a	CH ₃	H	74
6	6a	H	H	75
7	7a	F	H	93

Z Tabulky 2 je zřejmé, že všechny substituované deriváty pyridinu sloužily jako dobré dirigující skupiny, při daných podmínkách vznikaly výlučně monoacetyloxylované produkty s vysokými výtěžky. Tyto reakce vykazují vysokou selektivitu pro *ortho* funkcionalizaci aromatického kruhu.

Pro další pokusy podrobujeme substráty kompetičním reakcím, kdy vybírá dvě řídicí skupiny s rozdílně rozloženou elektronovou hustotou. Například u substrátu **2a** a **6a** vznikají produkty v poměru 0,77:1. Toto odůvodňuje rozdílnou protonaci substrátů, proto další pokusy neprovádí v kyselině octové a jejím anhydridu, ale v benzenu. Ze získaných dat usuzuje, že v obou rozpouštědlech při podmínkách kompetice reagují spíše substráty, které mají elektrondonorní řídicí skupiny.

V dalších pokusech provádí kompetiční reakce mezi substráty s řídicími skupinami s různou bazicitou. Z nasbíraných dat dochází k závěru, že i když se data ve dvou rozpouštědlech mírně liší, dá se usuzovat, že reakcím dominuje C–H aktivace na substrátu obsahující více bazickou DMG. Tyto substráty poté seřadil podle relativní reaktivity jejich DMG, toto seřazení je patrné ze Schématu 20.

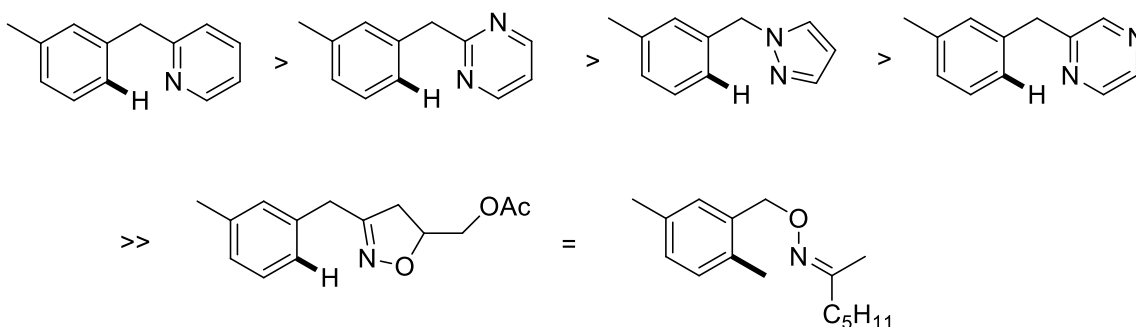


Schéma 19: Relativní reaktivita řídicích skupin v kompetičních reakcích.

Pro další potvrzení její hypotézy byla vyzkoušena reakce substrátu obsahující dvě potenciální řídicí skupiny, amidovou a oxim etherovou. Její předpoklad, že reakci řídí oxim etherová skupina se ukázal jako správný, kdy došlo k vzniku diacetyloxylovaného produktu ve výtěžku 72 % a nebyl pozorován vznik žádného vedlejšího produktu, u kterého reakce byla řízená amidickou funkcí. Tato reakce probíhala za podobných podmínek jako reakce předchozí, jen s tím rozdílem, že byly použity 3 mol % Pd(OAc)₂.²⁸

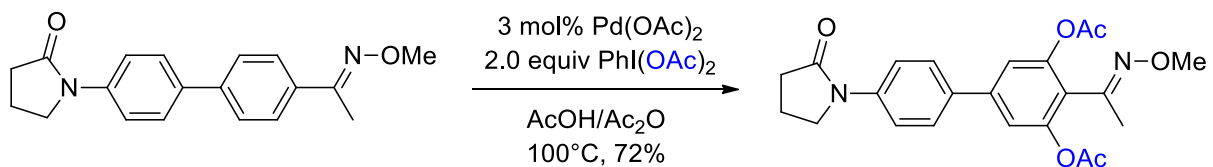


Schéma 20: Vysoce selektivní C–H acetyloxylace řízená oxim etherovou skupinou.

Molekuly, které v dnešní době přitahují pozornost chemiků, ovšem ve většině případů obsahují více funkčních skupin, které na sebe mohou vázat sloučeniny Pd a řídit tím C–H funkcionalizaci. Úkolem tedy je najít krom vhodné řídicí skupiny i vhodné podmínky reakce pro dosažení požadovaných látek s dostatečnými výtěžky.

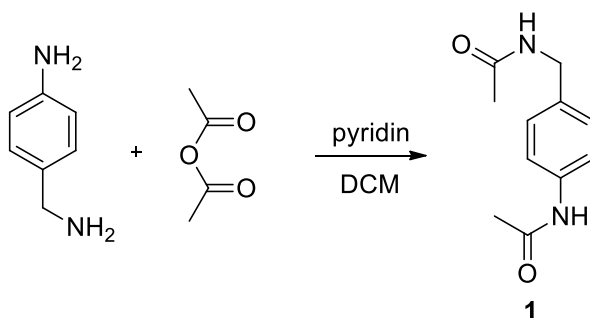
3. Experimentální část

Na přístroji *Bruker Advance III* 400 MHz nebo na přístroji *Bruker Ascend* 500 MHz byla měřena ^1H a ^{13}C NMR spektra. Chemické posuny δ jsou vztaženy na reziduální signály rozpouštědel.

HRMS bylo měřeno na přístroji *Thermo Fisher Scientific MALDI-LTQ-Orbitrap* s DHB matricí.

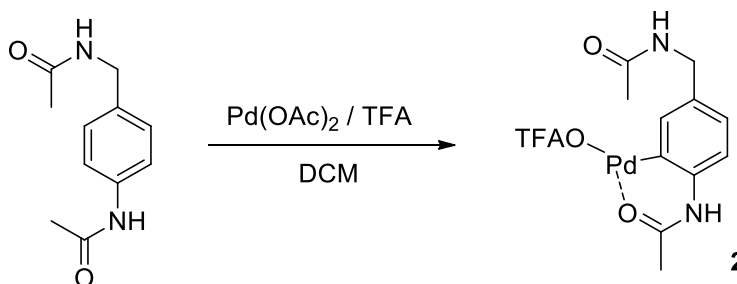
GC-MS bylo měřeno na přístroji *Agilent Technologies – 6890N Gas Chromatograph*, kolona HP-5MS, délka 30 m, vnitřní průměr 0,25 mm (GC) a *Agilent Network MS detector* (Ionizační energie 70 eV, 33-550 Da) (MS).

3.1. Příprava *N*-[4-(acetamidomethyl)fenyl]acetamidu (1)²⁹



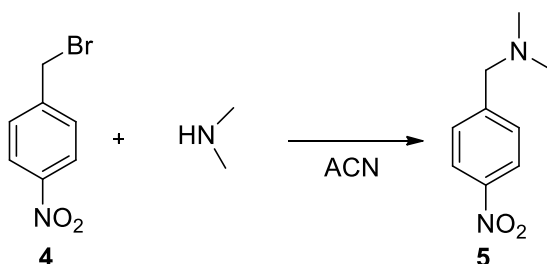
Do 500 ml baňky bylo předloženo 5 g (0,04 mol) 4-aminobenzylaminu, 150 ml dichlormethanu (DCM) a 16,5 ml pyridinu. K tomuto roztoku bylo opatrně přidáváno 8,5 ml acetanhydridu. Reakční směs byla dále míchána 24 h při laboratorní teplotě. Poté se roztok převedl do děličky, bylo přidáno 100 ml H₂O a roztok byl dvakrát extrahován 100 ml DCM. Organická fáze byla vysušena síranem sodným (Na₂SO₄), směs byla přefiltrována a rozpouštědlo odpařeno. Vzniklý pevný podíl byl promyt diethyletherem a rekrystalizován z ethanolu za vzniku bílého produktu s výtěžkem 80 %.

3.2. Příprava palladnatého komplexu *N*-(acetamidobenzyl)acetamidu (**2**)



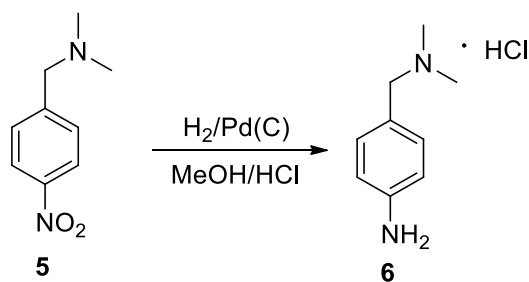
Do vialky bylo předloženo 30 mg (0,13 mmol) octanu palladnatého (“ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ “), 0,3 ml DCM a mikrostríkačkou bylo přidáno 100 μl kyseliny trifluoroctové (TFA). Po pěti minutách byl přidán roztok 35 mg (0,17mmol) substrátu **1** v 0,3 ml DCM. Reakční směs byla míchána 48 hodin při laboratorní teplotě. Vyloučená žlutá sraženina byla směs přefiltrována přes fritu a promyta DCM.

3.3. Příprava *N, N*-dimethyl-1-(4-nitrofenyl)methanaminu (**5**)



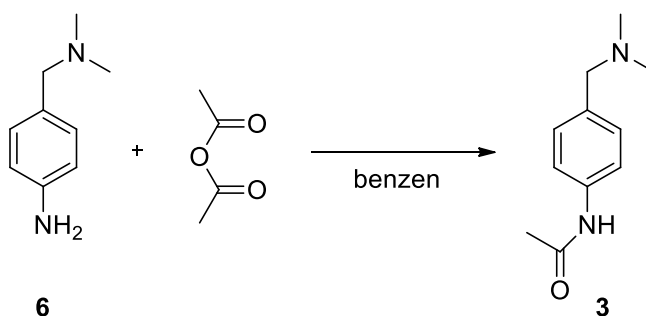
Do 250 ml baňky bylo předloženo 10,8 g (0,05 mol) 4-nitrobenzylbromidu **4** a 50 ml acetonitrilu (ACN). Ke vzniklému roztoku bylo dále přidáno 50 ml 50 % vodného roztoku dimethylaminu. Po 1 h míchání bylo k roztoku přidáno 100 ml vody a vzniklý roztok byl extrahován dvakrát 150 ml DCM. Organická fáze byla vysušena Na_2SO_4 a odpařena. Vzniklý pevný produkt (8,7 g, 96 %) byla dále používán bez dalšího přečištění.

3.4. Příprava hydrochloridu 4-[(dimethylamino)methyl]anilinu (6)



Do 250 ml baňky bylo předloženo 8,7 g (0,048 mol) *N,N*-dimethyl-1-(4-nitrofenyl)methanaminu (5), 100 ml methanolu (MeOH) a 12 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (HCl). Po rozpuštění směsi bylo přidáno 0,5 g Pd-C (5 %). Přes nástavec byl na baňku přidáván balonek s H₂ a směs byla 24 h hydrogenována. Poté byla směs přefiltrována a byl odpařen zbylý MeOH. Ke vzniklému žlutému oleji s krystaly bylo přidáno 30 ml MeOH, nerozpuštěný poddíl byl odsát na fritě a promyt ledovým MeOH. Byla získána 6,01 g (67 %) lehce nažloutlé látky.

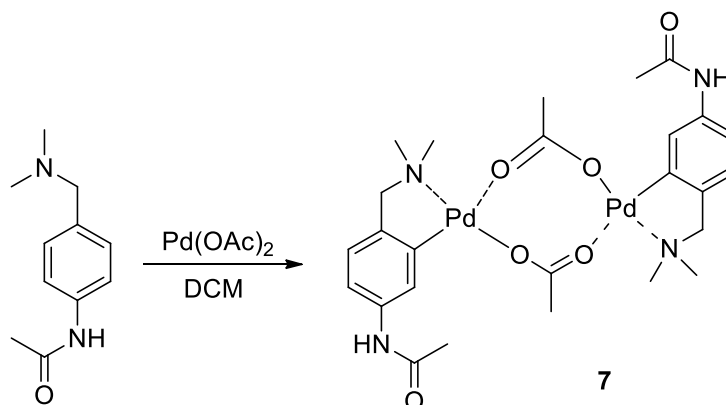
3.5. Příprava *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu (3)



K 6,01 g (0,04 mol) 4-[(dimethylamino)methyl]anilinu hydrochloridu (6) bylo přidáno 30 ml nasyceného roztoku hydroxidu sodného (NaOH) a vzniklý roztok byl dvakrát extrahován 100 ml DCM. Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄. DCM byl poté odpařen na vakuové odparce. Po odpaření DCM bylo do baňky přidáno 20 ml benzenu a 6 ml acetanhydridu. Roztok byl míchán 15 minut při laboratorní teplotě s občasným vložením do ultrazvukové lázně. Následně byla reakční směs alkalizována 10 ml roztoku nasyceného NaOH a extrahována 2 x 100 ml chloroformu. Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena. Produkt byl

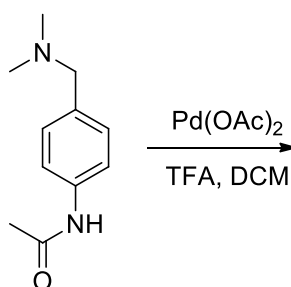
rekrytalizován ze směsi benzen:PET (petrolether) v poměru 1:1. Bylo získáno 5,3 g (69 %) bílé krystalické látky.

3.6. Příprava komplexu *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s Pd(OAc)₂ (7)



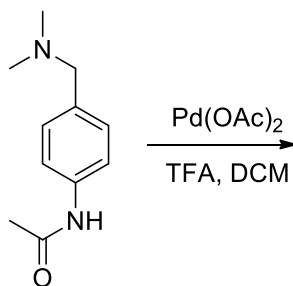
Do vialky bylo naváženo 30 mg (0,18 mmol) *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu a 35 mg (0,16 mmol) Pd(OAc)₂. K tomuto bylo přidání 0,5 ml DCM. Po 24 h byl do vialky přidán hexan, po vysrážení produktu byla směs přefiltrována a produkt promyt hexanem. Z připraveného vzorku na NMR spektroskopii, kdy byl produkt rozpuštěn v deuterovaném ACN, vyrostl krystal.

3.7. Příprava komplexu *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s Pd(OAc)₂ a TFA



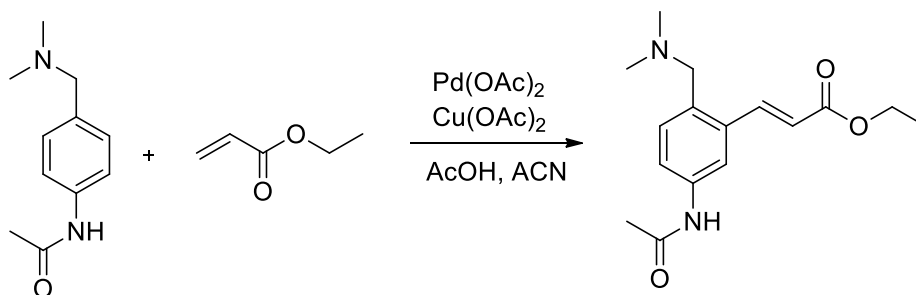
Do vialky bylo naváženo 30 mg (0,18 mmol) *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu a 35 mg (0,16 mmol) Pd(OAc)₂ a injekční stříkačkou odměřeno 0,5 ml DCM. Toto bylo 15 minut mícháno a následně přidáno pomocí mikrostříkačky 150 μ l TFA. Po 3 h míchání byl produkt přefiltrován (10 g). K 10 g komplexu bylo přidáno 5 ml směsi DMC a MeOH, 1:1, s kapkou Br₂. Následovala extrakce roztokem Na₂CO₃ a Na₂SO₄ do ethylacetátu (EtOAc). Výsledný produkt byl analyzován pomocí GC-MS.

3.8. Příprava komplexu *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s TFA a Pd(OAc)₂



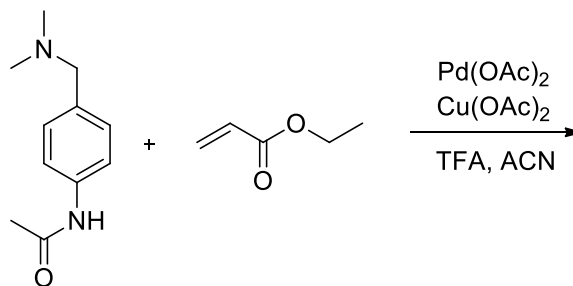
Do vialky bylo naváženo 30 mg (0,18 mmol) *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu, injekční stříkačkou odměřeno 0,5 ml DCM, mikrostříkačkou 150 μ l TFA. Po dobu 10 minut mícháno a následně přidáno 35 mg (0,16 mmol) Pd(OAc)₂.

3.9. Příprava komplexu *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu u s ethylakrylátem, s přidavkem AcOH



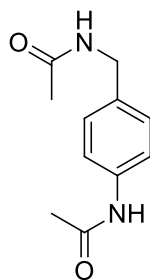
Do vialky bylo naváženo 25 mg (0,15 mmol) *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu, 2 mg ($9 \cdot 10^{-3}$ mmol) Pd(OAc)₂, 23 mg (0,13 mmol) Cu(OAc)₂. Stříkačkou bylo přidáno 0,5 ml ACN, 125 μ l kyseliny octové a 25 μ l ethylakrylátu. Směs míchána po dobu 24 h a zahřívána na 68 °C. Následovala extrakce nasyceným roztokem Na₂CO₃ a EtOAc. Organická fáze byla filtrována přes centimetrovou vrstvu cellitu a Na₂SO₄. Vzniká hnědá kapalina, která byla analyzována na GC-MS a ukazuje na požadovaný produkt.

3.10. Příprava komplexu *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu s ethylakrylátem, s přidavkem TFA



Do vialky bylo naváženo 25 mg (0,15 mmol) *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu, 2 mg ($9 \cdot 10^{-3}$ mmol) Pd(OAc)₂, 23 mg (0,13 mmol) Cu(OAc)₂. Stříkačkou bylo přidáno 0,5 ml ACN, 125 μ l TFA a 25 μ l ethylakrylátu. Směs míchána po dobu 24 h a zahřívána na 68°C. Následovala extrakce nasyceným roztokem Na₂CO₃ a EtOAc. Organická fáze byla filtrována pře centimetrovou vrstvu cellitu a Na₂SO₄. Vzniklá žlutá kapalina byla analyzována pomocí GC-MS, které ukazuje na výchozí látku.

N-[4-(acetamidomethyl)fenyl]acetamid (1)



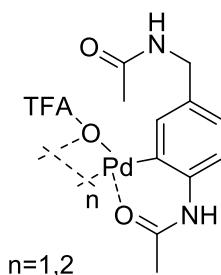
Bílá krystalická látka, bod tání: 207–208 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,95 (s, 1H); 8,33 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,23 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,90 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169,6; 168,7; 138,5; 134,6; 128,2; 119,4; 42,3; 24,5; 23,1.

HRMS m/z : Vypočteno: [M+H]⁺ 207,11280; Nalezeno: 207,11305

Palladnatý komplex *N*-(4-acetamidobenzyl)acetamidu (2)



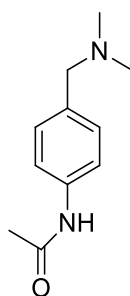
Žlutá krystalická látka.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,00 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 4,15 (s, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,85 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ (ppm): 169,9; 168,7; 159,3; 159,0; 136,6; 133,5; 131,1; 125,8; 121,5; 117,62; 115,4; 42,3; 23,1; 21,6

^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): -74.4 (s).

N-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamid (3)



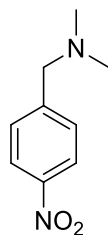
Bílá krystalická látka, bod tání: 102–103 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,00 (s, 1H); 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,21 (s, 6H); 2,13 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168,6; 136,9; 134,8; 129,5; 119,9; 63,7; 45,2; 24,3.

HRMS m/z : Vypočteno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193,13354; Nalezeno: 193,13382

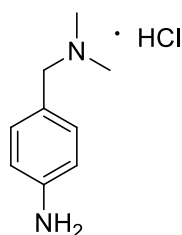
N,N-dimethyl-1-(4-nitrofenyl)methanamin (5)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 3,43 (s, 1H); 2,16 (s, 3H).

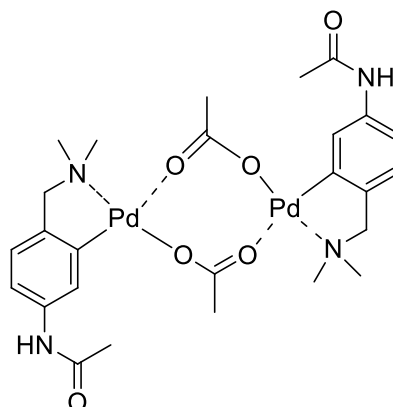
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146,8; 129,2; 123,2; 63,2; 45,2.

4-[(dimethylamino)methyl]anilin hydrochlorid (6)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ (ppm): 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 4,38 (s, 2H); 2,87 (s, 6H).

Palladnatý komplex *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu (7)



Žlutý olej.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8,06 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 6,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 3,53 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H); 3,18 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 2,70 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 1,92 (m, 6H).

4. Výsledky a diskuze

4.1. Vliv vzdálenosti řídicí skupiny

Jak bylo ukázáno v rešeršní části, síla řídicí skupiny má zcela zásadní vliv na regioselectivitu C–H funkcionalizačních reakcí. V první části práce jsem se zaměřila na studium vlivu závislosti vzdálenosti řídicí skupiny od jádra. Pro tyto účely jsem reakcí 4-aminobenzylaminu s acethanhydridem (Schéma 21) připravila substrát **1**, který obsahuje dvě acetamidové skupiny. Jedna z nich je navázána přímo na jádro, zatímco druhá přes methylenový můstek.

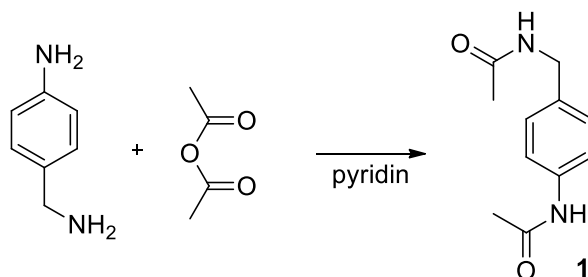
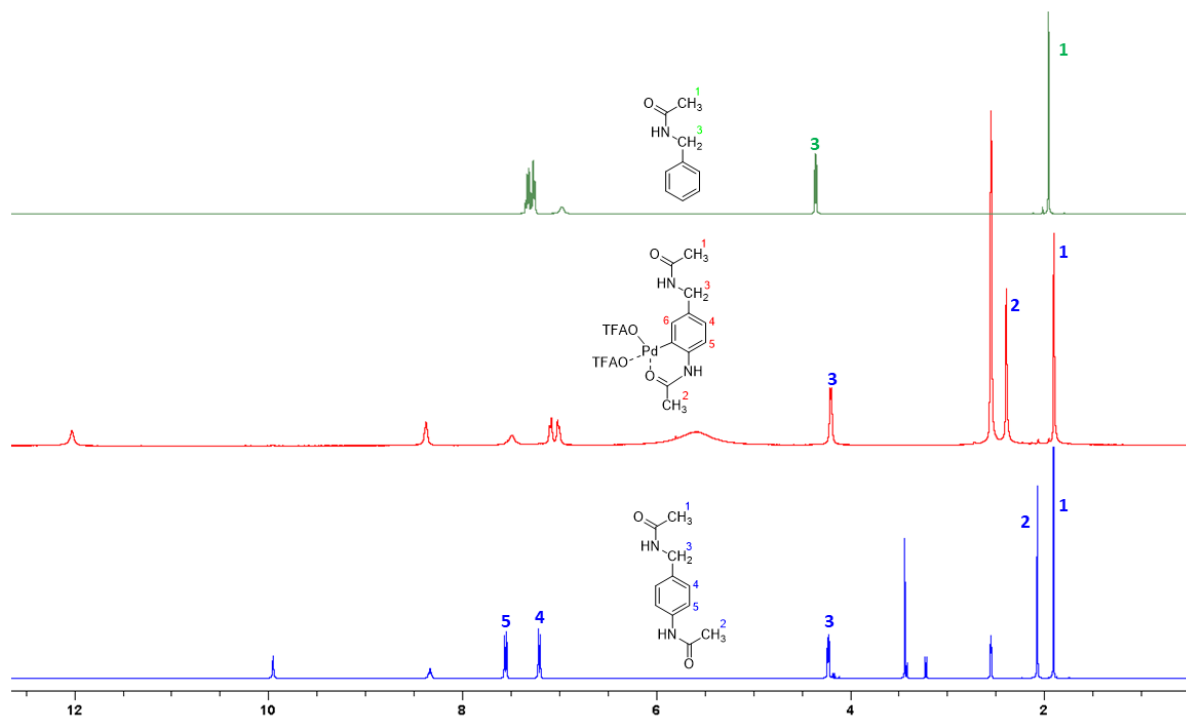


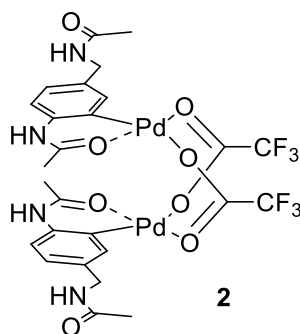
Schéma 21: Příprava substrátu 1.

Tento substrát **1** jsem podrobila C–H aktivační reakci s octanem palladnatým v přítomnosti trifluoroctové kyseliny. Po reakci se mi podařilo izolovat žlutý komplex **2**, u něhož jsem se pokusila určit místo C–H aktivace pomocí NMR. Obrázek 2 ukazuje porovnání ¹H NMR spekter výchozí látky (dole), komplexu (uprostřed) a pro porovnání také samotného *N*-benzylacetamidu.



Obrázek 2: Srovnání ^1H NMR spekter.

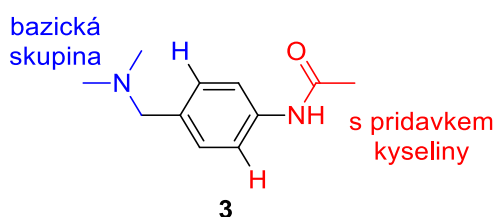
Porovnání oblastí aromatických signálů ukazuje, že zde po reakci s trifluoroctanem palladnatým dochází k zásadní změně, kdy zmizí signály typické pro *para*-disubstituci a objeví se tři nové signály s celkovou integrální intenzitou 3. To ukazuje, že opravdu došlo k C–H aktivaci a že látka **2** není jen komplex substrátu s trifluoroctanem palladnatým. O poloze C–H aktivace lze usoudit ze změn chemických posunů CH_2 a CH_3 skupin. Je zřejmé, že reakci došlo k posunu pouze jedné CH_3 skupiny (číslo 2, Obrázek 2), zatímco chemické posuny CH_3 skupiny 1 a CH_2 skupiny 2 zůstaly prakticky neměnné a odpovídají chemickým posunům samotného *N*-benzylacetamidu. Toto jasně ukazuje, že C–H aktivace byla řízena výhradně acetanilidovou skupinou za vzniku šestičlenného, s velkou pravděpodobností dimerního, palladacyklu **2** (Obrázek 3).



Obrázek 3: Dimerní palladacyklus.

4.2. Vliv protonace na regioselektivitu C–H aktivací

Jak se v naší laboratoři podařilo v nedávné době prokázat,⁹ bazicita řídicí skupiny a její možná protonace mají zásadní vliv na úspěšnost C–H aktivačních reakcí. Tohoto faktu by bylo možno využít pro snadné řízení regiosektivity C–H aktivačních a funkcionalizačních reakcí pomocí protonace bazičtější řídicí skupiny. Myšlenka spočívá v tom, že pokud molekula obsahuje dvě řídicí skupiny lišící se svou bazicitou, měl by být C–H aktivační krok v přítomnosti samotného katalyzátoru řízen bazičtější (silnější) skupinou. Pokud se ovšem do reakce přidá silnější kyselina, dojde k protonaci bazické skupiny a tady její deaktivaci a o regioselektivitě bude rozhodovat méně bazická, nenaprotonovaná, řídicí skupina. Toto je ilustrováno na Obrázku 4.



Obrázek 4: Substrát obsahující dvě možné řídicí skupiny.

Jako modelovou látku jsem si vybrala molekulu *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu (**3**) (Obrázek 4). Tato molekula obsahuje jak bazickou dimethylamino skupinu ($pK_a \approx 9$) tak i prakticky nebazickou acetamido ($pK_a \approx -4,4$) skupinu. Lze tedy očekávat, že reakce se samotným octanem palladnatým bude řízena dimethylamino skupinou, zatímco přidavek silné kyseliny (například TFA) způsobí její protonaci a řídicí skupinou se stane skupina acetamidová.

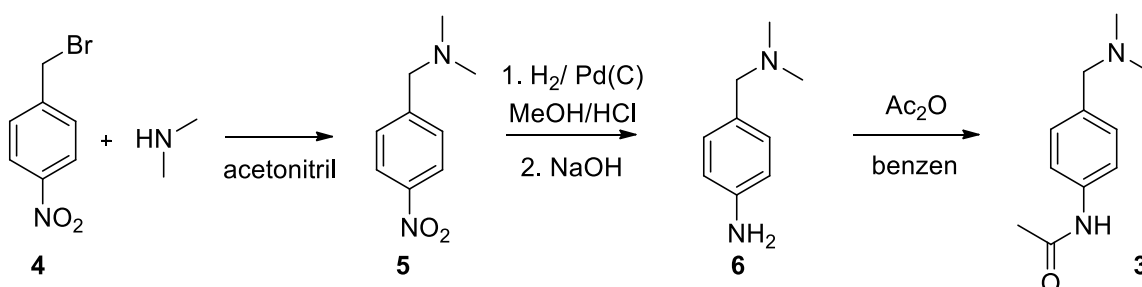


Schéma 22: Rovnice přípravy substrátu.

Při syntéze látky **3** (Schéma 22) jsem vycházela z 4-nitrobenzylbromidu (**4**), který reakcí s dimethylaminem poskytl *N,N*-dimethylamino-4-nitrobenzylamin (**5**). Nitroskupina byla dále

redukována vodíkem na palladiu na aminoskupinu za zisku látky **6**. Pro tuto reakci se ukázala jako klíčová přítomnost kyseliny chlorovodíkové v reakční směsi. Bez jejího přidavku docházelo spolu s redukcí ke ztrátě dimethylaminoskupiny za vzniku 4-methylanilinu. V posledním kroku byla volná báze připraveného anilinu **6** acetylována acetanhydridem za vzniku finálního produktu **3**.

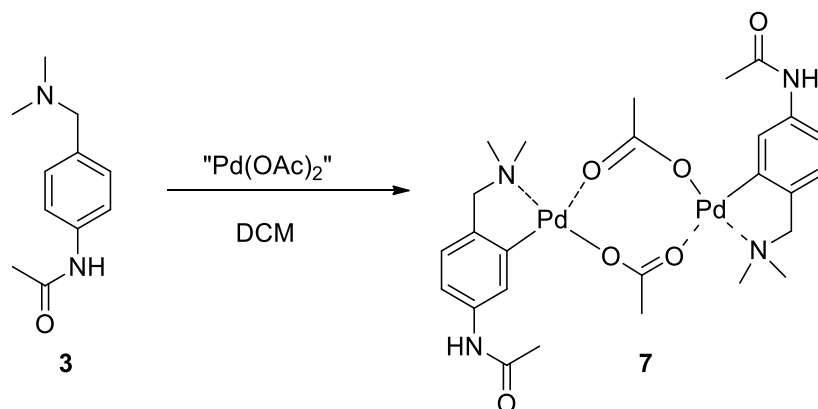
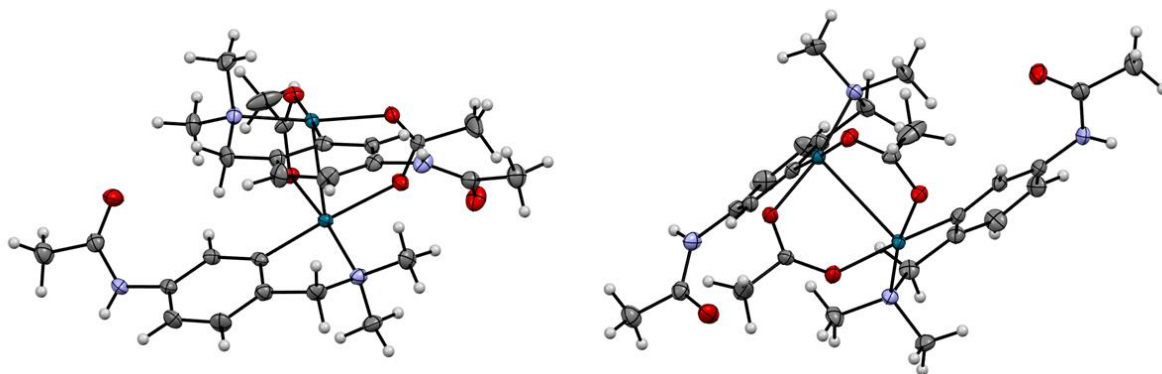


Schéma 23: Acetylace substrátu.

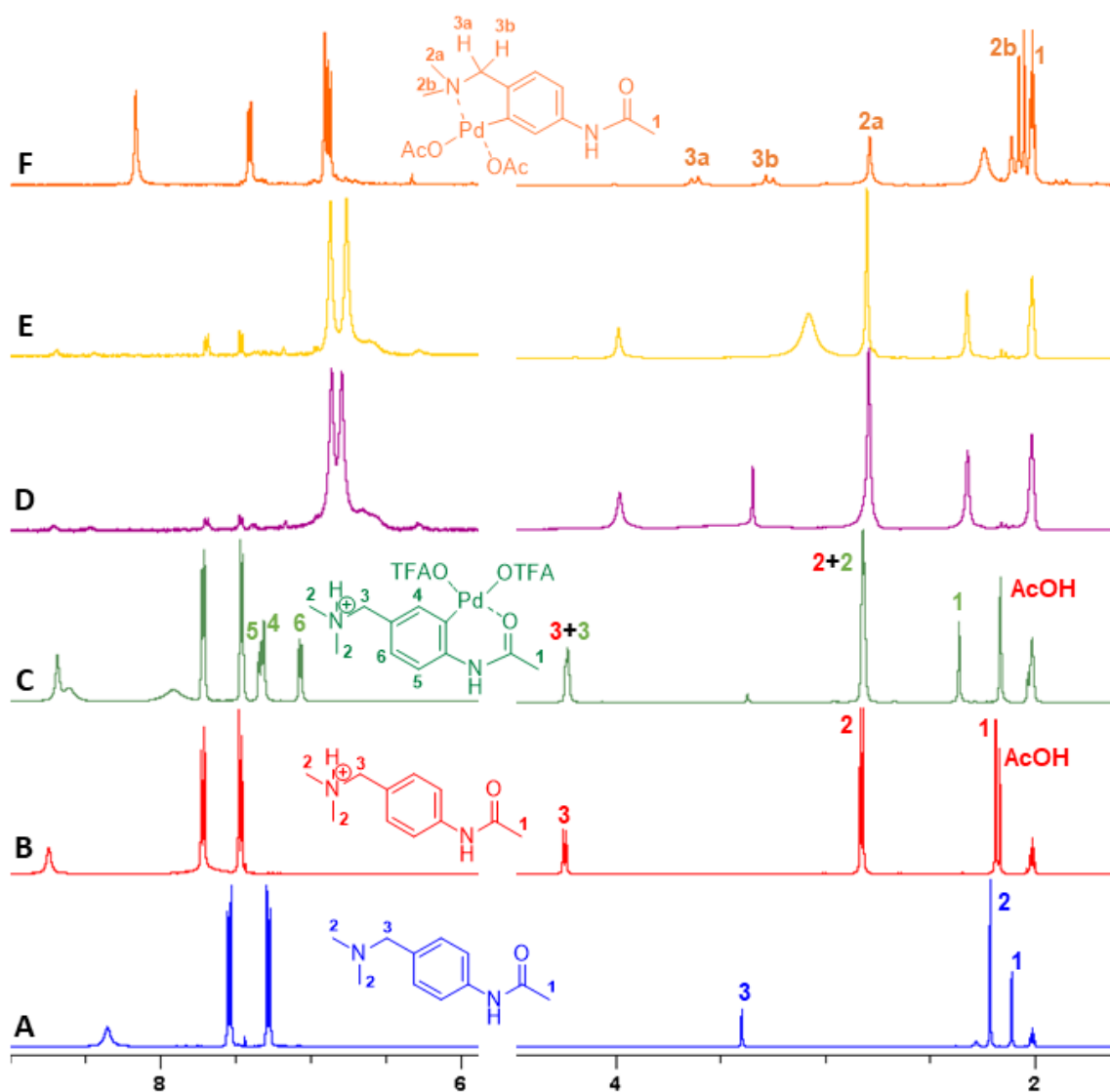
Takto připravený substrát jsem nechala reagovat se samotným octanem palladnatým v dichlormethanu a nebo s přidavkem trifluoroctové kyseliny (TFA). V případě reakce bez TFA vzniká žlutý komplex **7** (Schéma 23), jehož očekávaná struktura s palladiem navázaným v sousedství dimethylaminoskupiny byla potvrzena NMR experimenty a rentgenostrukturní analýzou. Dimerní charakter komplexu je dobře patrný nejen z výsledků rentgenostrukturní analýzy, ale i NMR data ukazují dva odlišné typy methylenových CH₂ protonů (stávají se diastereotopickými) i NCH₃ (axiální a ekvatoriální poloha v palladacyklu) skupin (Obrázek 6F).



Obrázek 5: ORTEP (50 % elipsoids) diagram komplexu 7.

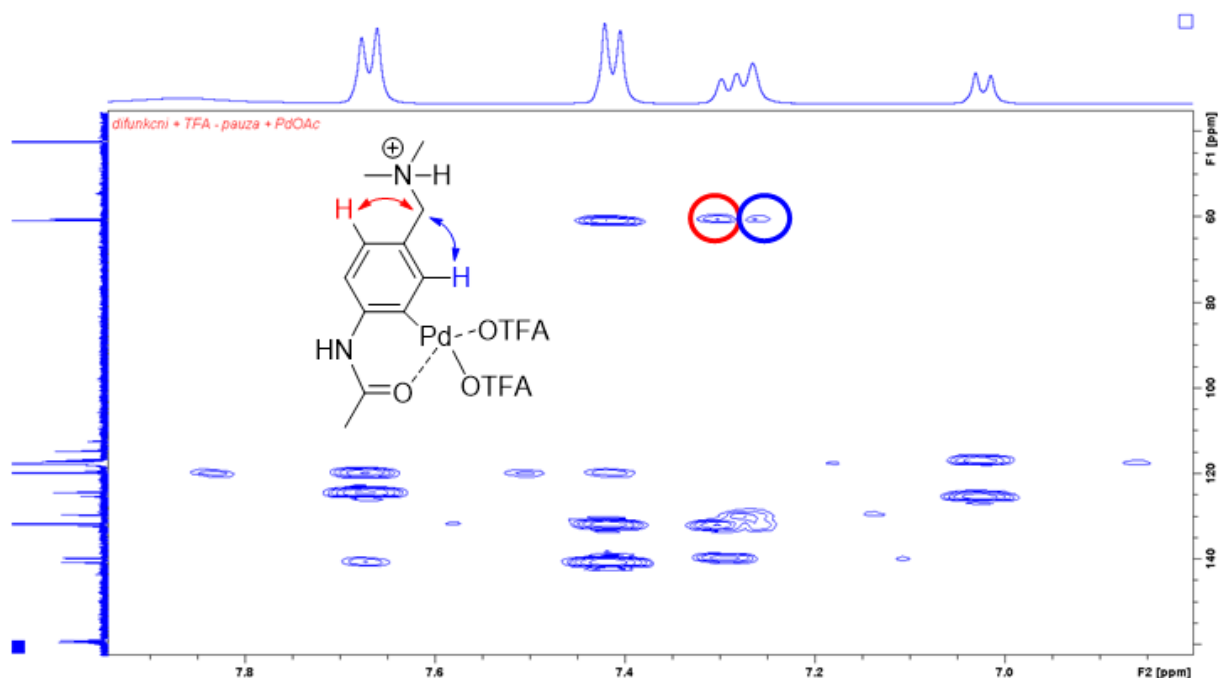
Komplikovanější situace nastala v případě experimentů s přídáním trifluoroctovou kyselinou. Zde záleží na pořadí míchání komponent. Porovnání výsledků ukazuje Obrázek 6. Spektrum A odpovídá samotné molekule substrátu **3**. Spektrum B je tentýž vzorek po přidání TFA. Je vidět že přidaná kyselina protonuje dusík dimethylaminové skupiny. Tato protonace ovlivňuje jak chemické posuny CH_2 a NCH_3 skupin, tak i tvar jejich signálů, kdy dochází k jejich rozštěpení na dublety díky interakci s protonem NH .

Spektrum C odpovídá sloučeninám izolovaným z roztoku vzniklého přidáním octanu palladnatého k roztoku protonovaného substrátu **3**. Spektrum obsahuje dvě sady signálů. Majoritní sada odpovídá protonovanému substrátu, zatímco minoritní sada novému palladacyklickému komplexu **8**.



Obrázek 6: Srovnání NMR spekter.

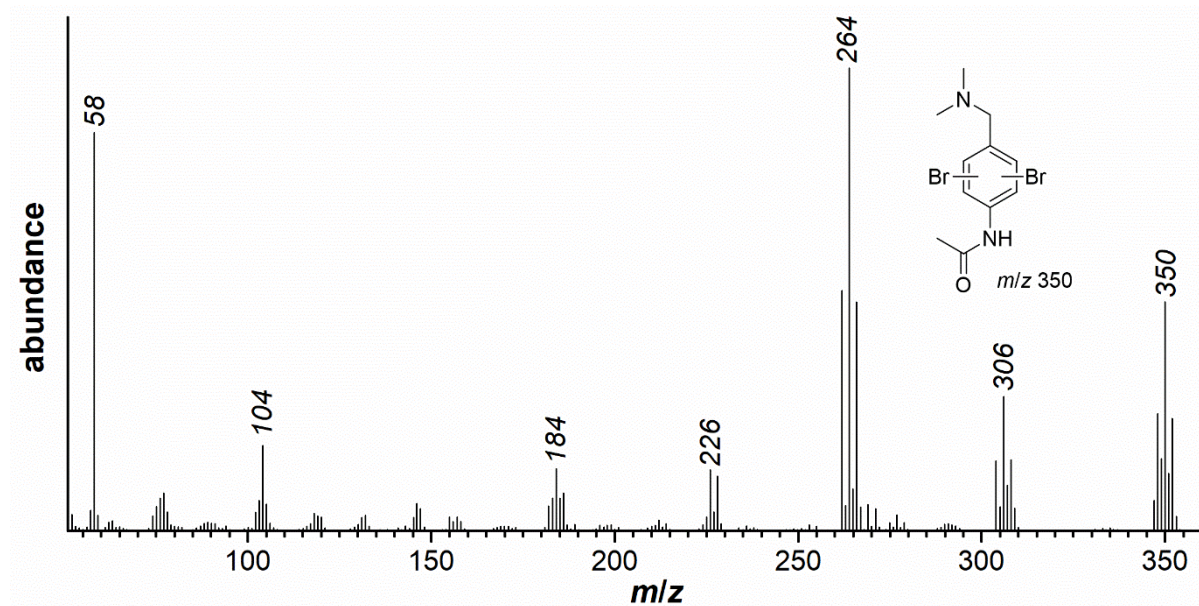
Struktura komplexu **8** byla určena pomocí NMR experimentů. To že se jedná skutečně o palladacyklus ilustrují nejlépe změny v aromatické oblasti, kde lze pozorovat tři signály aromatických vodíků (Obrázek 6, spektrum C). Jsou to dva dublety odpovídající vodíkům 5 a 6 a jeden singlet odpovídající vodíku 4. To že se jedná o izomer s palladiem v sousedství acetaminoskupiny potvrzuje nejen HMBC spektrum (Obrázek 7), ukazující korelaci vodíků 4 a 6 s methylenovým uhlíkem 3 (u opačného regioisomeru by tato korelace byla pouze s jedním aromatickým vodíkem), ale i posuny CH₃, NCH₃ a CH₂ skupin. Zatímco NCH₃ a CH₂ skupiny mají chemický posun identický jako v protonovaném substrátu, signál acetylové CH₃ skupiny se posouvá k nižšímu poli. Zda i tento komplex **8** existuje v očekávané dimerní formě nelze z NMR dat rozhodnout.



Obrázek 7: HMBC spektrum komplexu **8**.

Druhým možným postupem při míchání je navázat substrát **3** spolu s octanem palladnatým a k navážce najednou přidat rozpouštědlo a TFA. V tomto případě se mi podařilo po vysrážení hexanem izolovat žlutý olej, jehož spektrum ukazuje Obrázek 6D. V aromatické oblasti jsou v tomto případě pouze dva signály s integrální intenzitou 1:1. Toto ukazuje na možnou dvojnásobnou C–H aktivaci. Toto potvrzuje i spektrum E, na obrázku 6, které odpovídá žlutému oleji získanému po izolaci z reakční směsi připravené reakcí substrátu **3** s octanem palladnatým v DCM, ke které byla po 15 minutách přidána TFA. Na dvojnásobnou C–H

aktivaci ukazuje i přítomnost dibromovaných látek v GC-MS spektrech po reakci tohoto komplexu s bromem (Obrázek 8).



Spektrum 1: MS spektrum dibromovaného produktu

V poslední části práce jsem se pokusila získané poznatky využít při C–H funkcionalizační reakci probíhající v přítomnosti pouze katalytického množství palladia. Z tohoto důvodu jsem nechala reagovat substrát **3** s octanem palladnatým a ethyl-akrylátem v přítomnosti octanu měďnatého jako kokatalyzátoru, a to bez přídavku a s přídavkem kyseliny trifluoroctové (Schéma 24).

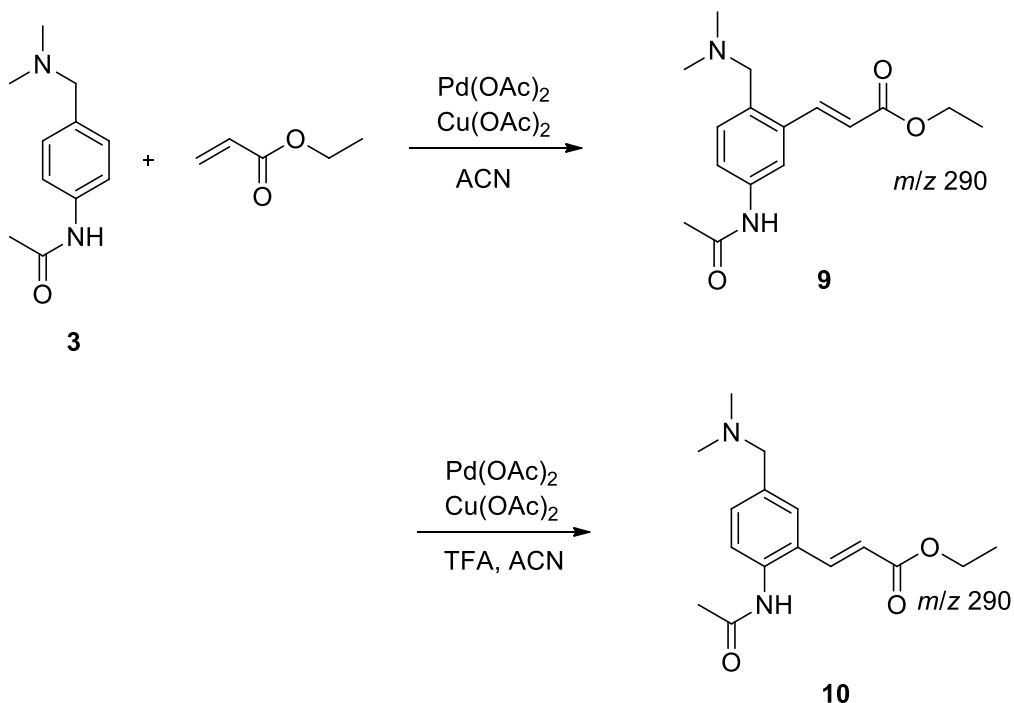
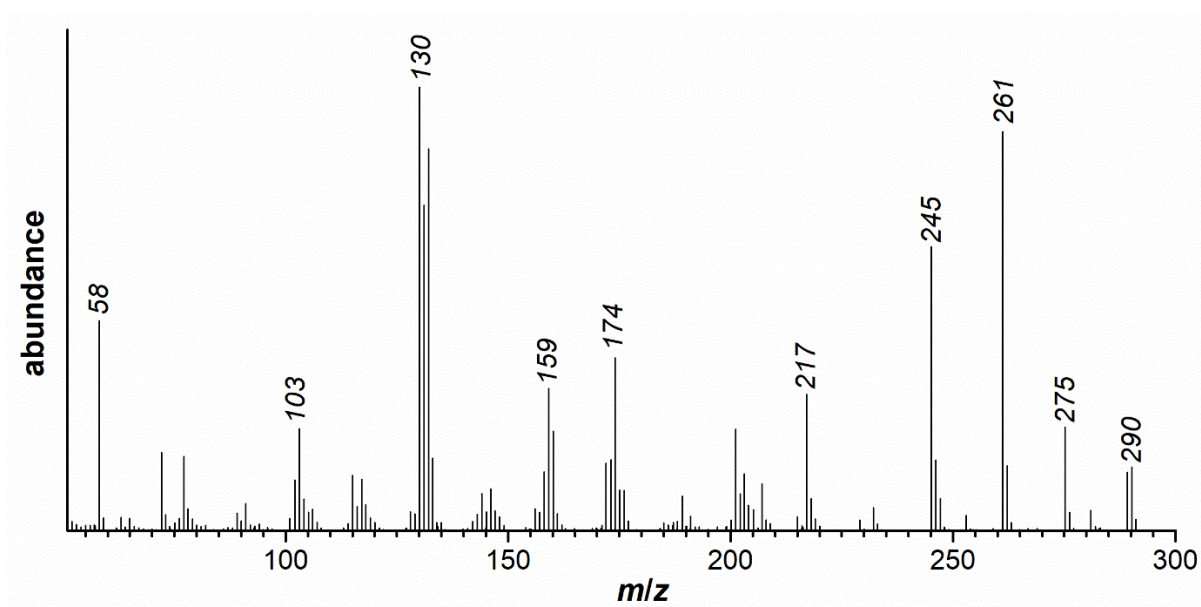


Schéma 24: Katalytické pokusy na substrátu s ethyl-akryátem.

Vznik produktu **9** řízeného dimethylaminovou skupinou ukazuje GC-MS analýza reakční směsi, ve které je zastoupen pík s m/z 290 (Obrázek 29). V případě reakce probíhající v přítomnosti TFA se mi však očekávaný produkt **10** nepodařilo nalézt.



Spektrum 2: MS spektrum produktu 9.

5. Závěr

Ve své bakalářské práci jsem syntetizovala dva substráty obsahující kombinaci dvou řídících skupin. V případě látky **1** se jednalo o stejné skupiny avšak jinak vzdálené od jádra. C–H aktivace octanem palladnatým je v tomto případě řízena výhradně acetamidovou skupinou navázanou přímo na jádro.

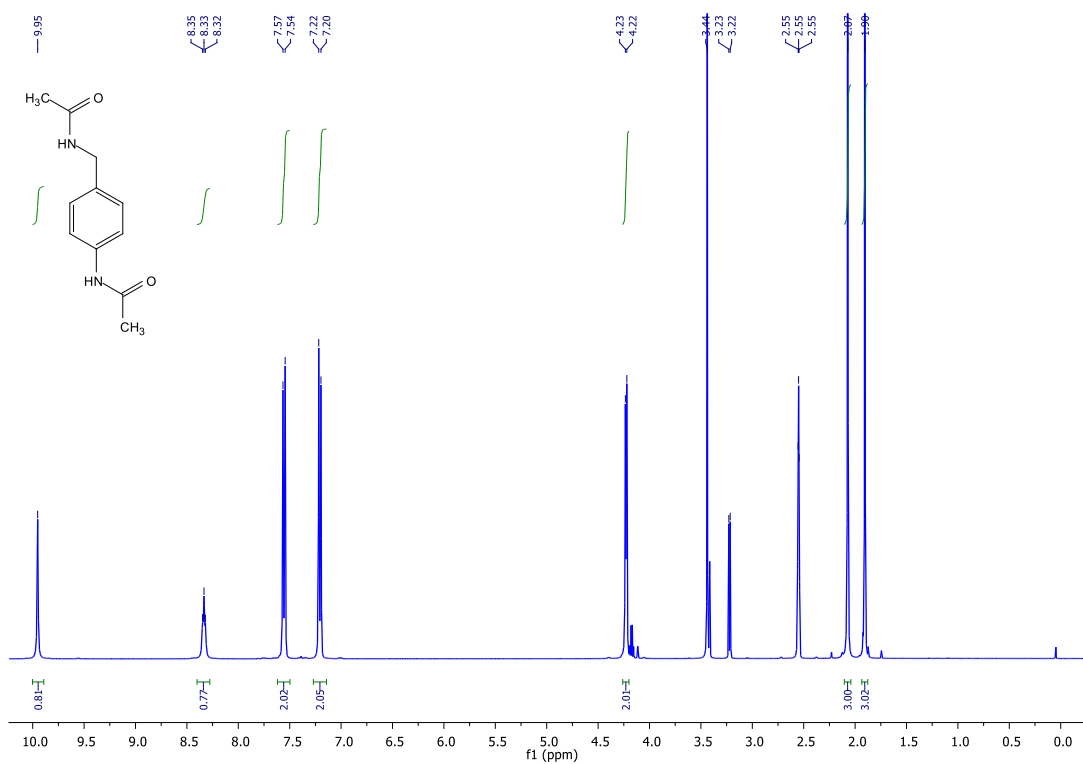
Látka **3** pak obsahovala jednu silnou *N,N*-dimethylaminoskupinu v kombinaci se slabší acetaminoskupinou. V tomto případě přítomnost octanu palladnatého vede k C–H aktivaci řízené dimethylaminovou skupinou. U reakcí s přidanou trifluoroctovou kyselinou záleží na pořadí míchání reakčních komponent, kdy jsem pozorovala vznik mono či difunkcionalizovaného produktu.

Bibliografie

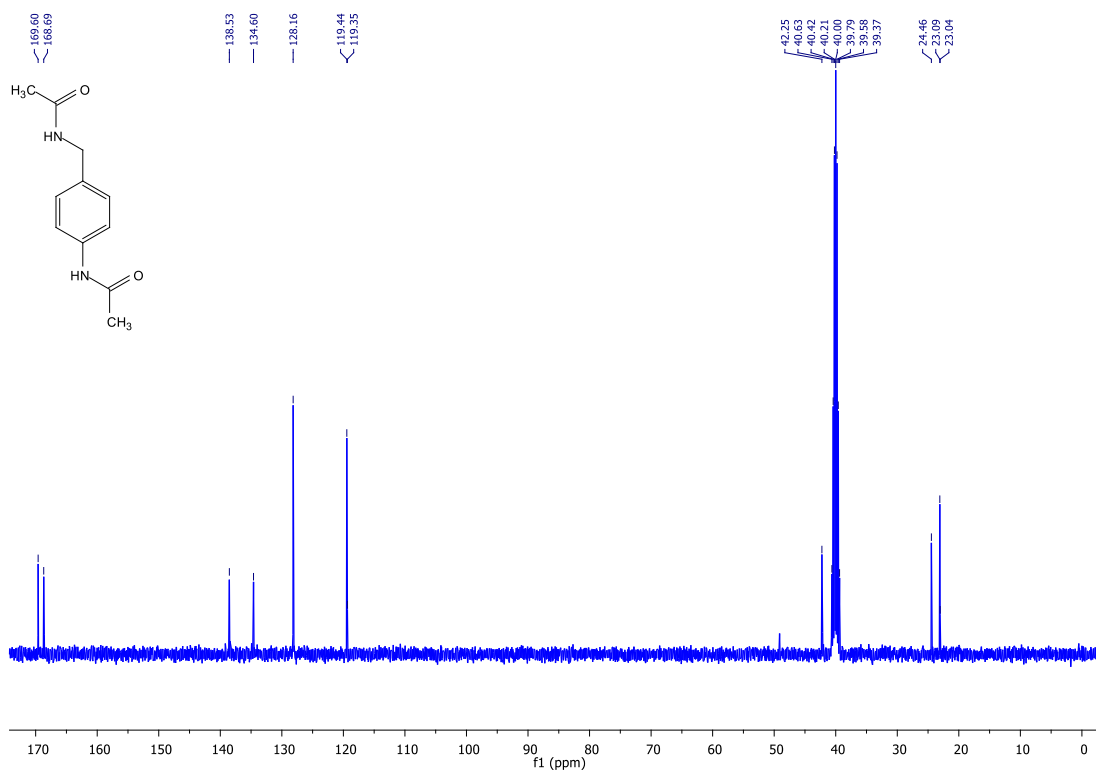
- (1) Wittig, G.; Fuhrman, G. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1940**, 73 (11), 1197–1218.
- (2) Gilman, H.; Bebb, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61 (1), 109–112.
- (3) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90 (6), 879–933.
- (4) Chen, X.; Engel, K. M.; Wang, D-H.; Yu, J-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (28), 5094–5115.
- (5) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (2), 1147–1169.
- (6) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45 (6), 936–946.
- (7) Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (39), 11904–11905.
- (8) Herrmann, W. A., Brossmer, C., Reisinger, C.-P., Riermeier, T. H., Öfele, K., & Beller, M. *A European Journal* **1997**, 3 (8), 1357–1364.
- (9) Váňa, J.; Bartáček, J.; Hanusek, J.; Roithová, J.; Sedlák, M. *J. Org. Chem.* **2019**. doi.org/10.1021/acs.joc.9b00462
- (10) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (8), 2300–2301.
- (11) Kalyani, D.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2005**, 7 (19), 4149–4152.
- (12) Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, 8 (6), 1141–1144.
- (13) Zhang, J.; Khaskin, E.; Anderson, N. P.; Zavalij, P. Y.; Vedernikov, A. N. *Chem. Commun.* **2008**, 3625–3627.
- (14) Schen, C.; Zhang, P.; Sun, O.; Bai, S.; Hor, T. S. A.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 291–314.
- (15) Inamoto, K.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Doi, T. *Chem. Commun.* **2008**, 5529–5531.
- (16) Fahey, D. R. *J. Chem Soc. D* **1970**, 417.
- (17) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62 (49), 11483–11498.
- (18) Wan, X.; Ma, Z.; Li, B.; Zhang, K.; Cao, S.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (23), 7416–7417.
- (19) Kakiuchi, F.; Kochi, T.; Mutsutani, H.; Kobayashi, N.; Urano, S.; Sato, M.; Nishiyama, S.; Tanabe, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (32), 11310–11311.
- (20) Thansandote, P.; Lautens, M. *Chem. - Eur. J.* **2009**, 15 (24), 5874–5883.
- (21) Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (42), 14560–14561.
- (22) Daugulis, O.; Do, H. Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (8), 1074–1086.
- (23) Shi, Z.; Li, B.; Wan, X.; Cheng, J.; Fang, Z.; Cao, B.; Qin, C.; Wang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (29), 5554–5558.
- (24) Zhang, Y.-F.; Shi, Z.-J. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 161–165.

- (25) Deb, A.; Bag, S.; Kancherla, R.; Maiti, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (39), 13602–13605.
- (26) Fujiwara, Y.; Takaki, K.; Taniguchi, Y. *Synlett* **1996**, 591–599.
- (27) Wu, Y.; Jiang, C.; Wu, D.; Gu, O.; Luo, Z.-Y., Luo, H.-B. *Chem. Commun.* **2012**, *52*, 1286–1289.
- (28) Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (40), 13285–13293.
- (29) Yamaguchi, T.; Heseck, D.; Lee, M.; Oliver, A. G.; Mobashery, S. *J. Org. Chem* **2010**, *75* (10), 3515–3517.

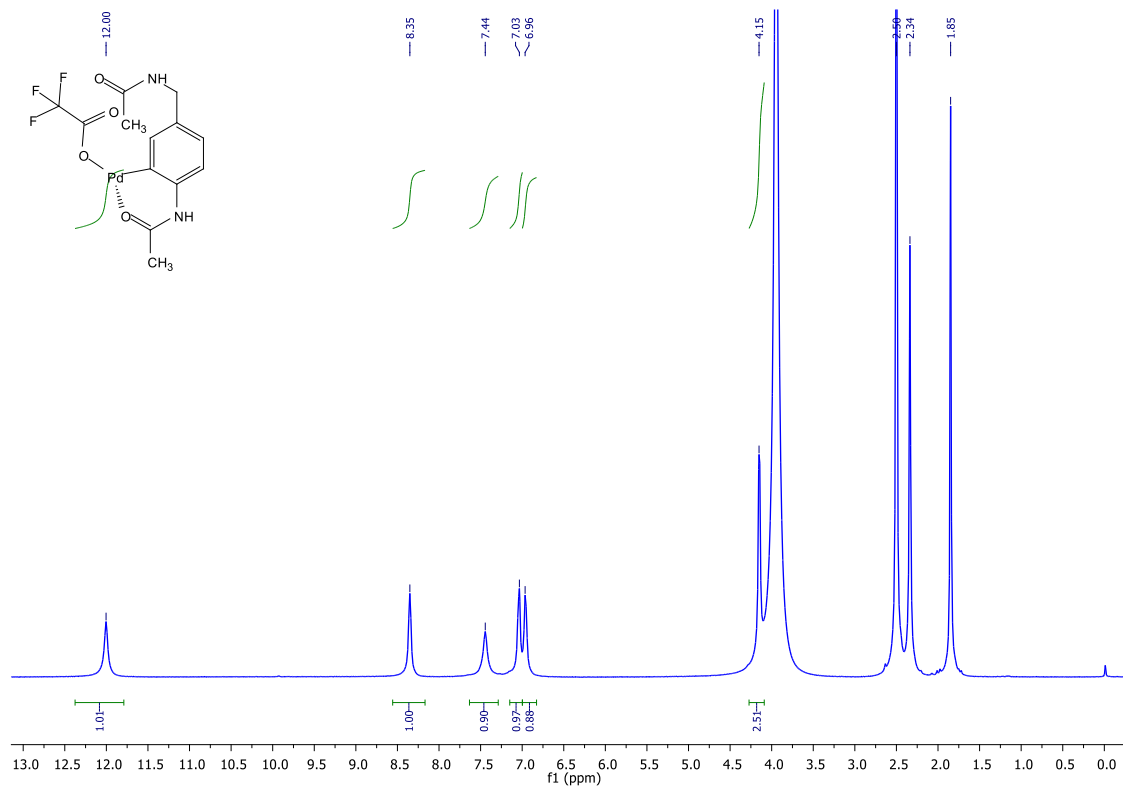
Příloha 1: NMR spektra



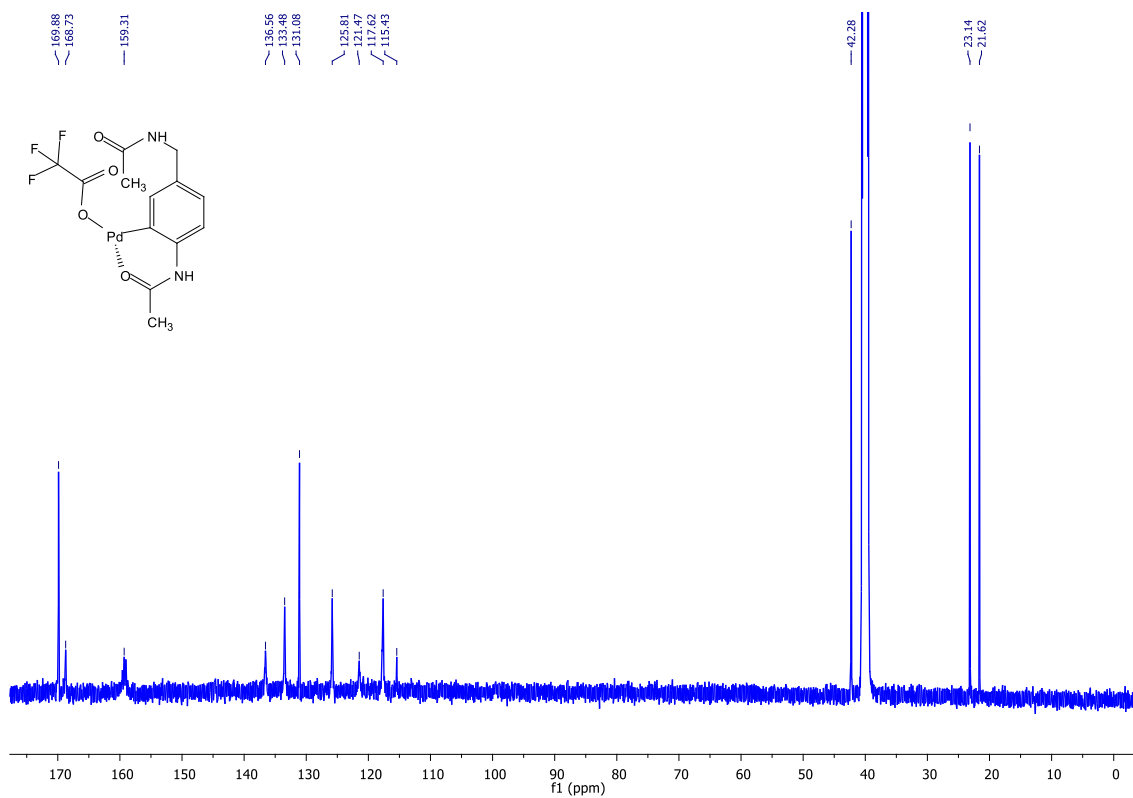
Příloha 1: ¹H NMR spektrum *N*-[4-(acetamidomethyl)fenyl]acetamidu (**1**).



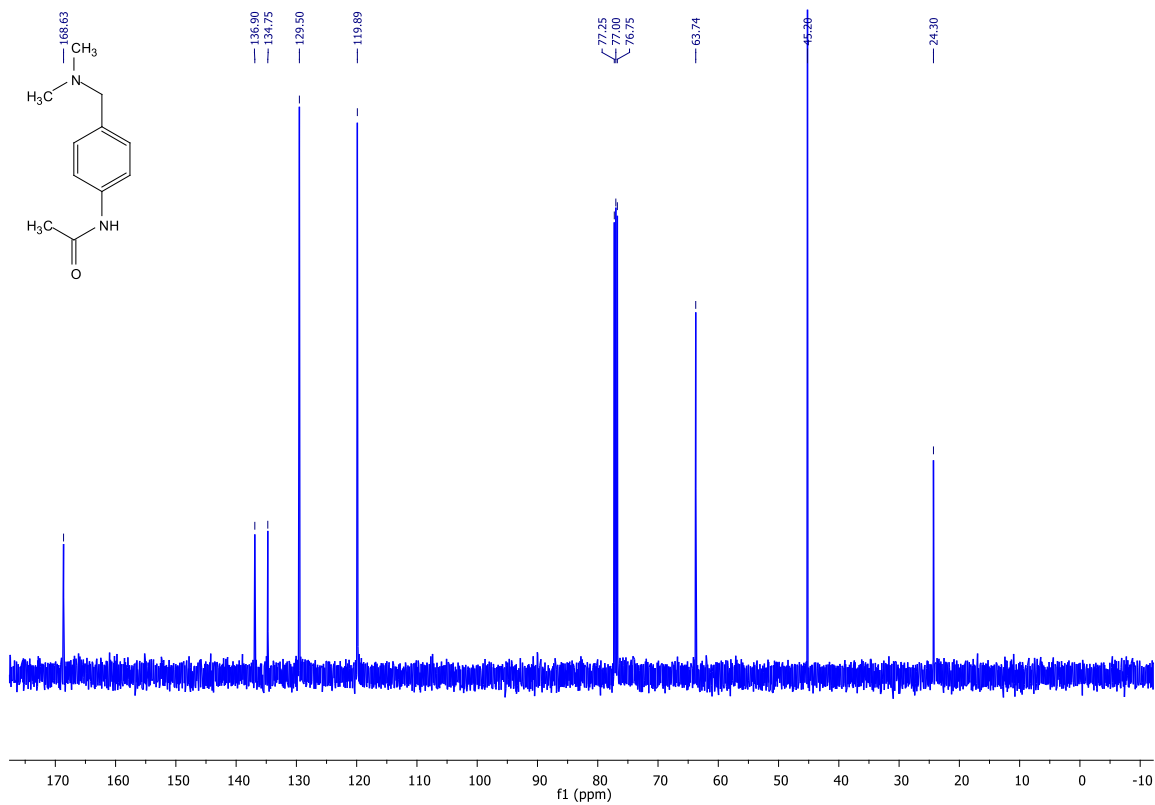
Příloha 2: ¹³C NMR spektrum *N*-[4-(acetamidomethyl)fenyl]acetamidu (**1**).



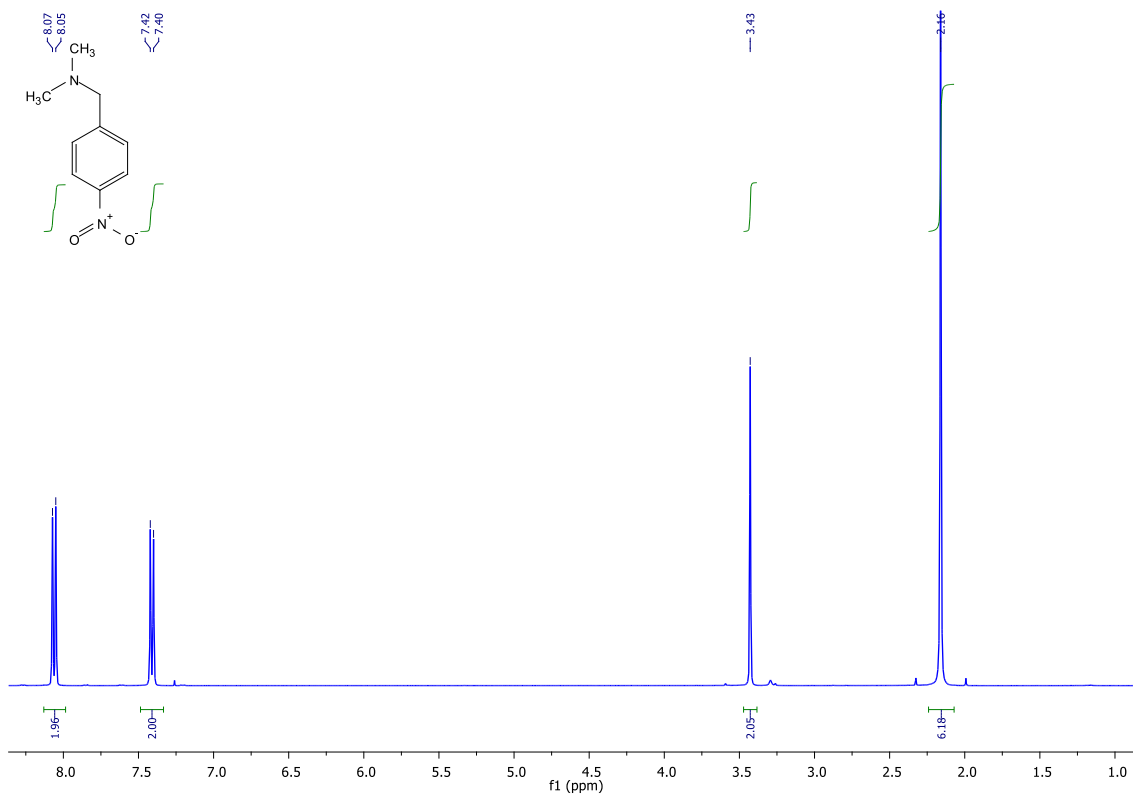
Příloha 3: ^1H NMR spektrum palladnatého komplexu *N*-(acetamidobenzyl)acetamidu (2).



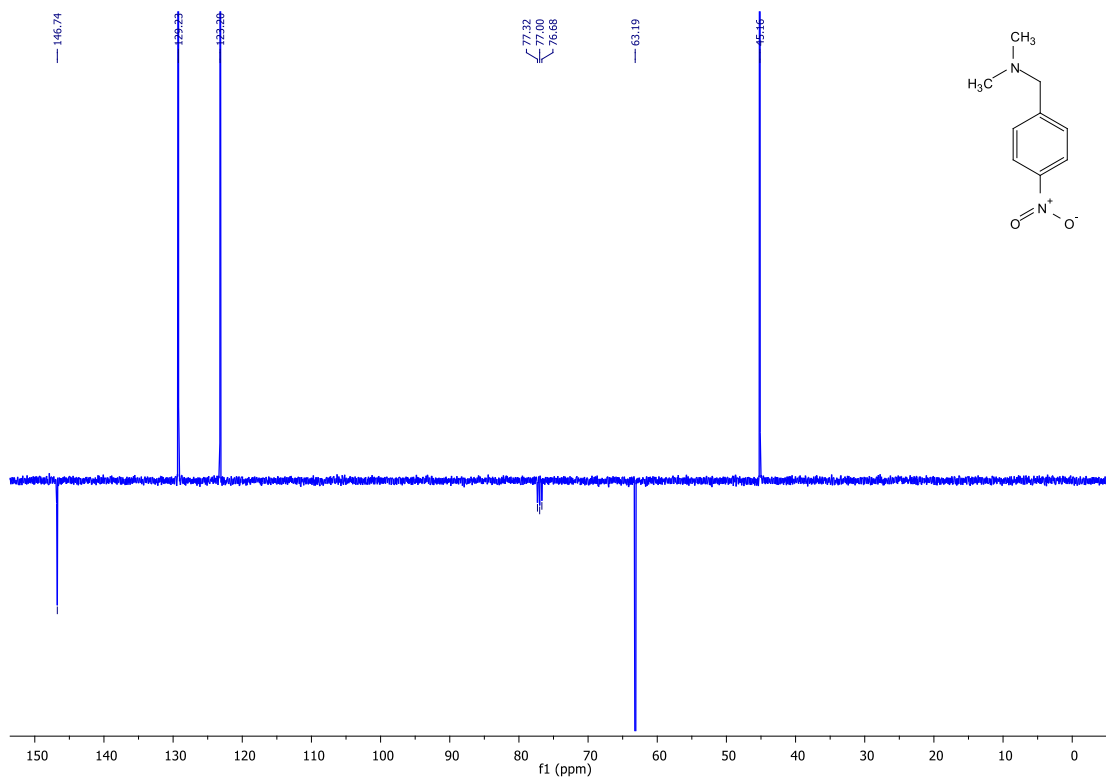
Příloha 4: ^{13}C NMR spektrum palladnatého komplexu *N*-(acetamidobenzyl)acetamidu (2).



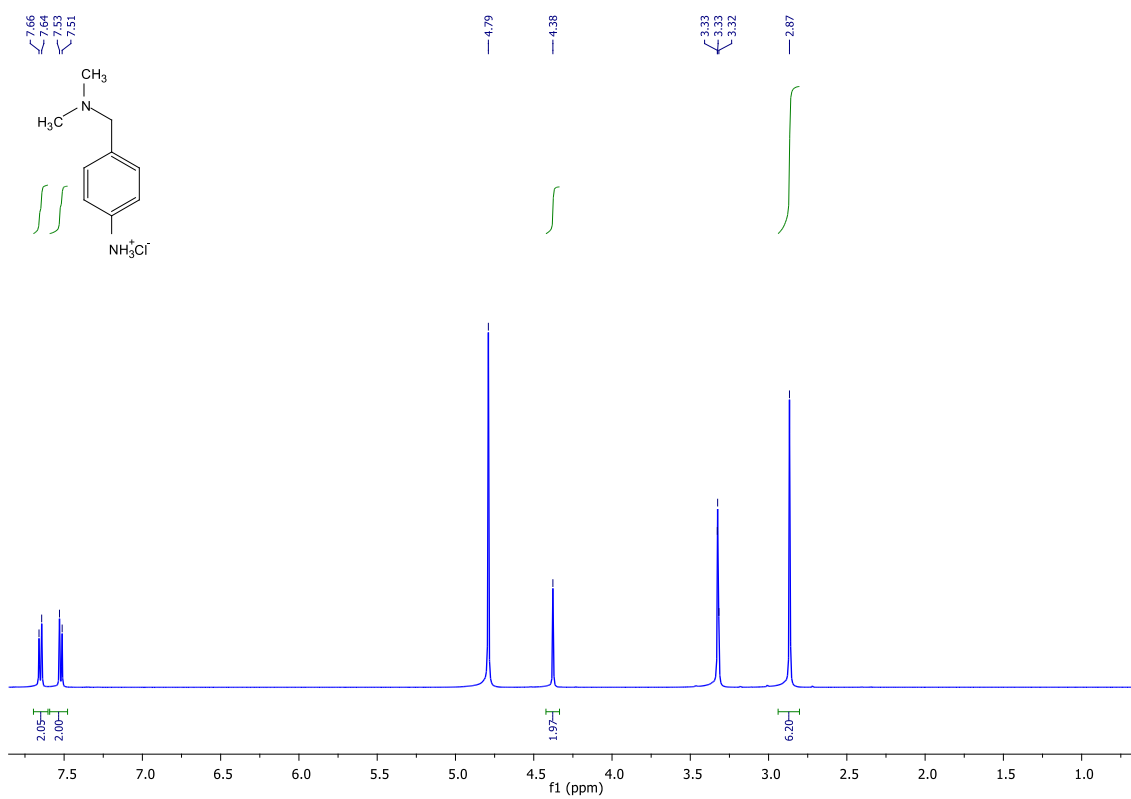
Příloha 7: ^{13}C NMR spektrum *N*-{4[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu (3).



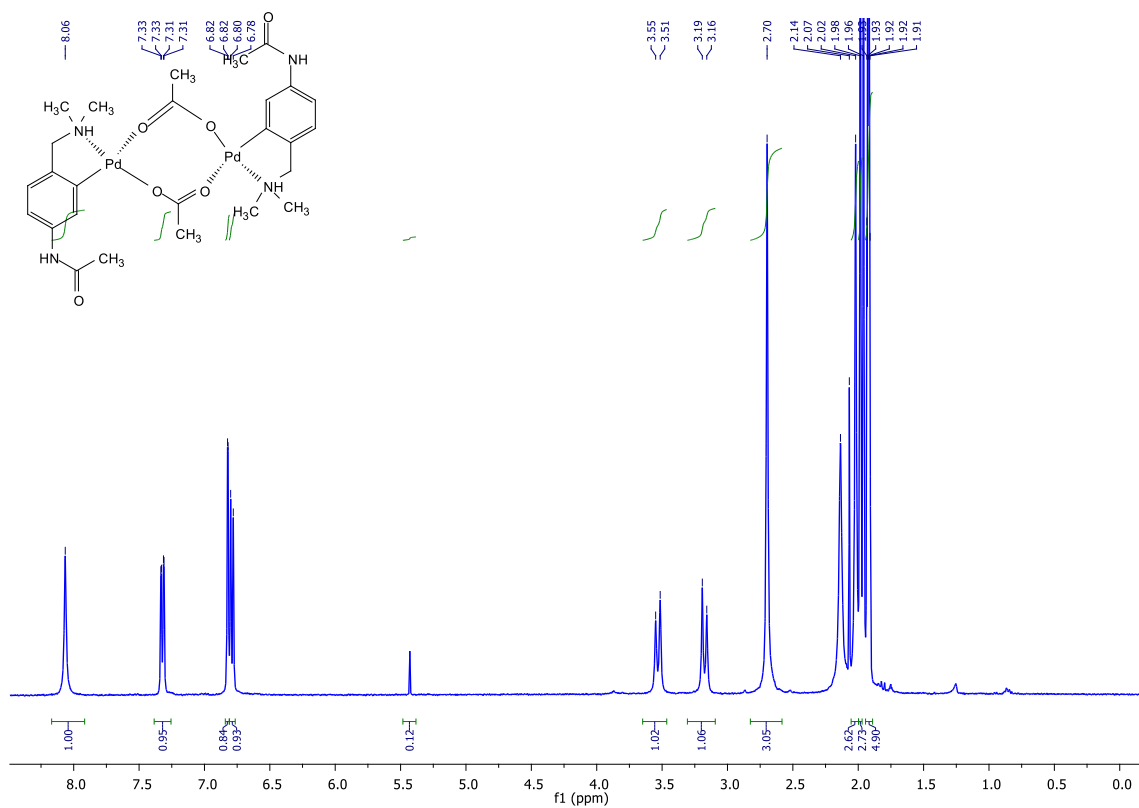
Příloha 8: ^1H NMR spektrum *N,N*-dimethyl-1-(4-nitrofenyl)ethanaminu (5).



Příloha 9: ¹³C NMR spektrum N, N-dimethyl-1-(4-nitrofenyl)methanaminu (5).



Příloha 10: ¹H NMR spektrum hydrochloridu 4-[(dimethylamino)methyl]anilinu (6).



Příloha 11: ^1H NMR spektrum palladnatého komplexu N-4[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu (7).

sumární vzorec	C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O ₆ Pd ₂
molekulová hmotnost	713,39
krystalová mřížka	monoklinická
bodová grupa	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> , Å	18,3312(13)
<i>b</i>	11,1332(7)
<i>c</i>	15,7306(12)
úhel α , °	90
úhel β	111,275(2)
úhel γ	90
mřížkový objem	2991,6(4)
<i>Z</i>	4
teplota měření	150
počet reflexí	38676
$\theta_{\min; \max}$	27,561; 25,242
<i>h k l</i> min,max	-23, 23, -14, 14, -20, 20
počet nez. reflexí	3448
R faktor	0,045

Příloha 12: Krystalografická data komplexu 7.