

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Vliv povahy karboxylátového aniontu na rychlost

C–H funkcionalizačních reakcí

Bakalářská práce

2020

Lukáš Preissler

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

The influence of carboxylate anion on the rate of  
C–H functionalization reaction

Bachelor thesis

2020

Lukáš Preissler

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Lukáš Preissler**  
Osobní číslo: **C17295**  
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**  
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**  
Téma práce: **Vliv povahy karboxylátového aniontu na rychlost C-H funkcionali-  
začních reakcí**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se vlivu karboxylátových ligandů na rychlost C-H funkcionalizačních reakcí probíhajících za účasti palladnatých solí.
2. Připravte a spektrálně charakterizujte výchozí látky: tri(cyklohexylmethyl)octovou kyselinu a palladacykly připravené reakcí 2-fenylpyridinu s octanem palladnatým v přítomnosti různě substituovaných octových kyselin.
3. Nalezněte vhodnou testovací reakci pro sledování kinetiky C-H funkcionalizačního kroku. Jako substráty využijte připravené palladacykly.
4. Všechny látky charakterizujte.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy:  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Veškerá dostupná odborná literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jiří Váňa, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2020**



---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

L.S.



---

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.**  
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Tuto 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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

## **Poděkování:**

V této části bych nejvíce poděkoval svému školiteli, Ing. Jiřímu Váňovi, Ph.D. za cenné rady, empatický a laskavý přístup a celkově za pomoc při vedené této bakalářské práce. Mé poděkování dále patří Ing. Janu Bartáčkovi za pomoc a trpělivost při práci v laboratoři. Stejně velké díky patří Bc. Jaroslavu Pochobradskému a Bc. Martinu Kocúrikovi za nápomocnost při zpracování vzorků pro měření.

Dále bych rád poděkoval své rodině za jejich neskonalou podporu při studiu.

## Anotace

Tato bakalářská práce se zabývá vlivem karboxylátových aniontů na rychlost C–H funkcionalizačních reakcí. Především je testován vliv síly a stericity kyselin na reaktivitu.

V rešeršní části práce je popsán vliv karboxylátových ligandů na rychlost C–H funkcionalizačních reakcí probíhajících za účasti palladnatých solí.

V experimentální části je popsána syntéza tricyklohexylmethyloctové kyseliny a palladacyklů připravených reakcí 2-fenylpyridinu s octanem palladnatým v přítomnosti různě substituovaných octových kyselin. V poslední části je popsána kinetika reakce palladacyklů obsahující 2-fenylpyridinový skelet s benzaldehydem a *tert*-butylhydroperoxidem v 1,2-dichlorethanu.

## Klíčová slova

C–H aktivace, C–H funkcionalizace, octan palladnatý, vliv kyselin, rozvětvené karboxylové kyseliny

## **Title**

The influence of carboxylate anion on the rate of C–H functionalization reaction

## **Annotation**

This bachelor thesis is focused on the influence of carboxylate ligands on rate and nuclearity of C–H functionalization reactions. The main goal is to test the strenght and stericity of ligands on the reactivity.

Theoretical part of the work describes the influence of carboxylate ligands on the rate of C–H functionalization with the participation of palladium salts.

Experimental work describes synthesis of tricyclohexylmethylacetic acid and palladacycles derived from 2-phenylpyridine. In the last part is described the kinetics of reaction of complex of palladium and 2-phenylpyridine with benzaldehyde and *tert*-butyl hydroperoxide in 1,2-dichlorethane.

## **Keywords**

C–H activation, C–H functionalization, palladium acetate, influence of acids, steric acids



## Obsah

1.	Úvod .....	11
2.	Teoretická část .....	12
2.1.	C–H aktivace .....	12
2.2.	C–H Funkcionalizace .....	12
2.3.	C–H aktivace kontrolované řídicími skupinami za využití přechodných kovů .....	13
2.4.	C–H aktivační reakce katalyzované paladiem .....	13
2.5.	Struktura karboxylátů palladia .....	13
2.6.	Nuklearita komplexů .....	15
2.7.	Vliv přidaných karboxylových kyselin .....	16
2.8.	Efekt kyseliny na reaktivitu výchozích látek .....	17
2.9.	Sterický efekt karboxylové kyseliny .....	19
3.	Experimentální část .....	27
3.1.	Příprava komplexu 2-fenylpyridinu s octanem palladnatým za použití různých karboxylových kyselin .....	27
3.1.1.	Bis( $\mu$ -acetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)} .....	27
3.1.2.	Bis( $\mu$ -methoxyacetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)} .....	28
3.1.3.	Bis( $\mu$ -chloracetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)} .....	29
3.1.4.	Bis( $\mu$ -dichloracetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)} .....	29
3.2.	Příprava 2-[(2-benzoyl)fenyl]pyridinu .....	30
3.3.	Syntéza tricyklohexylmethylethanové kyseliny .....	30
3.3.1.	Příprava cyklohexylmethyltosylátu .....	30
3.3.2.	Příprava cyklohexylmethyljodidu 1 .....	31
3.3.3.	Příprava diethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové 2 .....	31
3.3.4.	Alkalická hydrolýza a diethylesteru kyseliny dicyklohexylmalonové 2 na dicyklohexylmethylethanovou kyselinu 3 .....	32
3.3.5.	Chlorace dicyklohexylmethylethanové kyseliny a následná substituce na ester 4 ...	33
3.3.6.	Syntéza terc-butylester tricyklohexylmethylcotové kyseliny a jeho následná kyselá hydrolýza 5 .....	33
4.	Výsledky a diskuze .....	35
4.1.	Vliv karboxylátových ligandů na C–H funkcionalizační krok .....	35
4.2.	Vliv stericity karboxylátového ligandu na průběh reakce .....	39
5.	Závěr .....	41
6.	Bibliografie .....	42

## Seznam zkratek a značek

Ac	acetyl
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
DG	řídící skupina
DMAP	dimethylaminopyridin
DMSO	dimethylsulfoxid
EtOAc	ethylacetát
Et <sub>2</sub> O	diethylether
FG	funkční skupina
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
IČ	infračervená spektroskopie
L	ligand
DMI	1,3-dimethyl-imidazolidin-2-on
DMA	dimethylacetamid
M	kov
Me	methyl
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická resonance
MCA	kyselina chloroctová
DCA	kyselina dichloroctová
Ph	fenyl
R	derivát
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
X	halogen (F, Cl, Br, I)

## 1. Úvod

V současné době přitahují velkou pozornost přímé C–H aktivační reakce katalyzované přechodnými kovy. Cílem je poskytnout alternativní, environmentálně šetrné, a efektivní způsoby konstrukce vazeb C–C a vazeb C–Heteroatom. Vysoký potenciál vykazují zejména regioselektivní C–H aktivace probíhající za účasti různých řídicích skupin, kdy bylo dosaženo mnoho významných úspěchů jak ve vývoji nových reakcí, tak i při studiu mechanismů těchto reakcí.<sup>1</sup>

V organické syntéze je dnes hojně používaná transformace C–H vazeb do různých funkčních skupin. V posledních 10 letech došlo k obrovskému vývoji C–H funkcionalizačních reakcí katalyzovaných přechodnými kovy, a to hlavně v oblastech syntézy léčiv, přírodních produktů, agrochemikálií, polymerů a dalších různých chemikálií.<sup>2</sup>

Problematika C–H funkcionalizace se dnes neustále vyvíjí, poskytují se a vyvíjí se nové syntetické metody a vznikají podrobnější mechanické studie.<sup>2</sup>

## 2. Teoretická část

### 2.1. C–H aktivace

Přímé štěpení C–H vazby je velmi obtížné díky její termodynamické stabilitě (420 kcal/mol). Historicky se například vazby C–C konstruovaly v alkanech pomocí radikálových reakcí.<sup>3</sup>

Cílem C–H aktivačních reakcí však většinou není přímo příprava organokovového komplexu substrátu s přechodným kovem, ale následná funkcionalizace, která spočívá ve výměně přechodného kovu za jinou skupinu (halogenderivát, alkohol, aryl, alkyl, ...) pomocí různých reagentů.<sup>4</sup> Princip C–H aktivace probíhající s účastí řídicí skupiny je zobrazen na schématu 1.

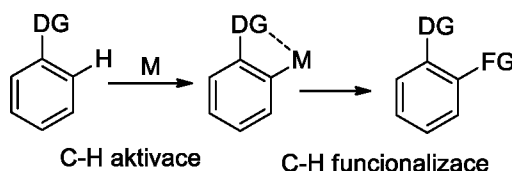


Schéma 1: C–H aktivace a C–H funkcionalizace.

### 2.2. C–H Funkcionalizace

Vlastní C–H funkcionalizační reakce se skládá z několika kroků.<sup>4</sup> V první fázi je zpravidla nutné vytvořit prekatalyzátor, kde zdroj přechodného kovu reaguje s dalšími aditivy. To jsou nejčastěji kyseliny nebo soli kovů či jiné heteroatom obsahující ligandy. Následuje C–H aktivační krok, kde je atom vodíku v C–H vazbě nahrazen přechodným kovem za vzniku organokovové sloučeniny. Tyto sloučeniny se mohou vyskytovat jak v mononukleární, tak i dinukleární či polynukleární formě. V další fázi dochází k reakci organokovové částice s reagentem za vzniku finálního produktu. V konečné fázi dochází k regeneraci prekatalyzátoru a jeho vstupu do dalšího reakčního cyklu. Na schématu 2 je zobrazena C–H funkcionalizační reakce, kde je jako přechodný kov použito palladium.<sup>4</sup>

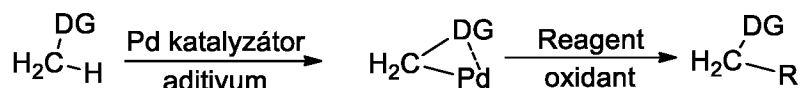
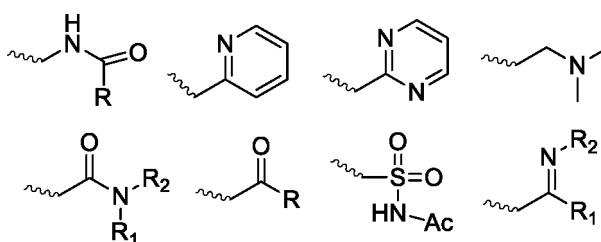


Schéma 2: C–H aktivace a C–H funkcionalizace palladiem.

## 2.3. C–H aktivace kontrolované řídicími skupinami za využití přechodných kovů

Klíčový krok při funkcionalizačních reakcích je C–H aktivace. Zcela zásadní krok je při C–H aktivační reakci volba katalyzátoru. Dnešní katalyzátory, které jsou běžně používané pro C–H aktivaci, fungují převážně na bázi přechodných kovů. Důležité je, aby katalyzátor dokázal aktivovat C–H vazbu natolik, aby reakce dosahovala vysokého stupně selektivity a zároveň aby převažoval vznik pouze jednoho produktu. Výsledná reaktivita a selektivita katalyzátoru však nezávisí pouze na katalyzátoru, ale i na volbě řídicí skupiny, která zavádí přechodný kov a jeho příslušný ligand do blízkosti dané C–H vazby. Typické řídicí skupiny pro C–H aktivační reakce jsou zobrazeny v obrázku 1.<sup>4</sup>

Obrázek 1: Typické řídicí skupiny pro C–H aktivaci.

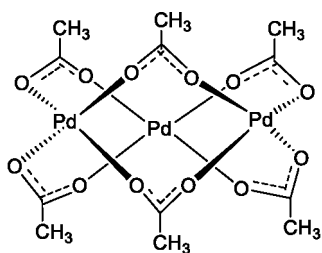


## 2.4. C–H aktivační reakce katalyzované paladiem

V poslední době je velká část katalyzátorů pro C–H aktivační reakce založena na sloučeninách palladia. Bylo popsáno mnoho protokolů pro účinné zavedení vazeb C–O, C–X, C–N, C–S, C–C.<sup>6-10</sup> Je mnoho variant použití palladia jako katalyzátoru, v dnešní době však převládá použití octanu palladnatého. Problém je však v jeho schopnosti tvořit polynukleární komplexy.<sup>11</sup>

## 2.5. Struktura karboxylátů palladia

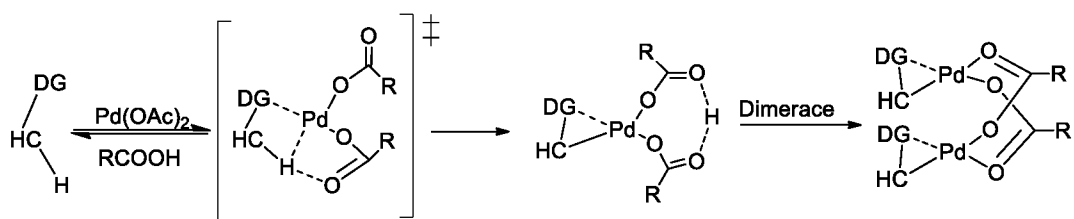
Samostatný octan palladnatý nebo jeho kombinace s karboxylovými kyselinami hraje důležitou roli v katalyzátorech na bázi přechodných kovů kovu a katalytických systémech.<sup>12</sup> V roce 1970 Skapski<sup>13</sup> určil, že jeho struktura v pevném stavu je ve formě cyklických trimerů, konkrétně Pd<sub>3</sub>(OAc)<sub>6</sub> (schéma 3).



**Schéma 3:** Struktura  $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$ .

Jiný výzkum prokázal,<sup>14</sup> že trimerní struktura zůstává zachována i v roztoku, avšak v závislosti na formě rozpouštědla je možné připravit také monomerní či dimerní formu. Batsanov<sup>15</sup> poukázal na trimerní formu v pevné fázi, Wilkinson<sup>16</sup> poukázal na monomerní formu v EtOAc. Použití koordinačních rozpouštědel jako je např. DMSO nebo aceton, může způsobit otevření kruhu trimeru, kdy může dojít k fragmentaci na lineární sloučeniny nebo na monomerní či dimerní sloučeniny.<sup>15,16</sup> Tyto informace naznačují, že volba rozpouštědla a čistota výchozích látek má vliv na nuklearitu a složení prekatalyzátoru.

Přítomnost trinukleárních či dinukleárních komplexů vznikajících při reakci substrátu s octanem palladnatým, se ukázala jako obtížně stanovitelná, proto většina navrhovaných reakčních schémat nebere tyto polynukleární meziproducty v úvahu<sup>20</sup> a většina C–H aktivačních schémat se zjednodušuje na schémata uvažující pouze mononukleární intermediáty. Princip je znázorněn na schématu 6.<sup>12</sup>



**Schéma 4:** Zjednodušený reakční mechanismus C–H aktivační reakce probíhající s účastí řídicí skupiny.

## 2.6. Nuklearita komplexů

Tým Granell, Martínez a kol.<sup>17</sup> studoval vliv mechanismu C–H aktivačních reakcí primárních benzylaminů (BnNH<sub>2</sub>) s octanem palladnatým. Tato reakce poskytla monometalický neaktivovaný prekomplex Pd(OAc)<sub>2</sub>(BnNH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, který dále dimerizuje. V dalším kroku následuje C–H aktivace, která probíhá pouze na dimerech za postupného vzniku stabilního dinukleárního palladacyklického produktu. Celá reakce je zobrazena na schématu 5.

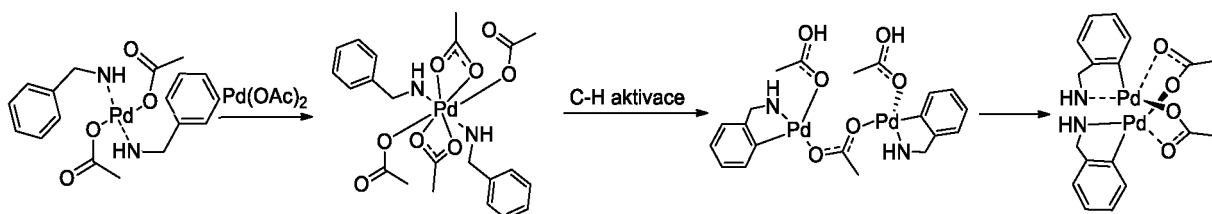


Schéma 5: Reakce benzylaminů s octanem palladnatým.

Tým Musaev a kol.<sup>18</sup> při zkoumání efektu přidavku mono-*N*-chráněných aminokyselin (MPAA) na C–H aktivaci dimethylbenzylaminů (Schéma 5) v přítomnosti octanu palladnatého a *N*-acetylglucinu zjistil, že C–H aktivační reakční cesta zahrnující dinukleární komplex je nevýhodná při porovnání s mononukleární cestou. Následná reakce s tímto dimerem ukázala, že v přítomnosti PHCl<sub>2</sub>, podléhá dimer další C–H funkcionalizační reakci, za vzniku chlorovaných dimerních palladacyklů (Schéma 6). V prvním reakčním kroku dochází ke koordinaci palladia na substrát, následně je reakční centrum napadeno atomem palladia, atak probíhá současně s odštěpením protonu pomocí jednoho z koordinovaných karboxylátů.<sup>12</sup>

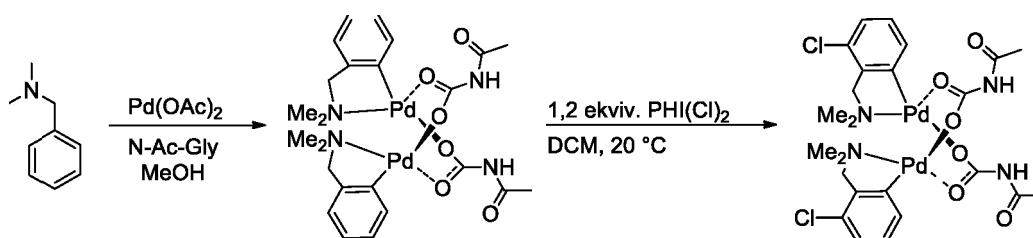
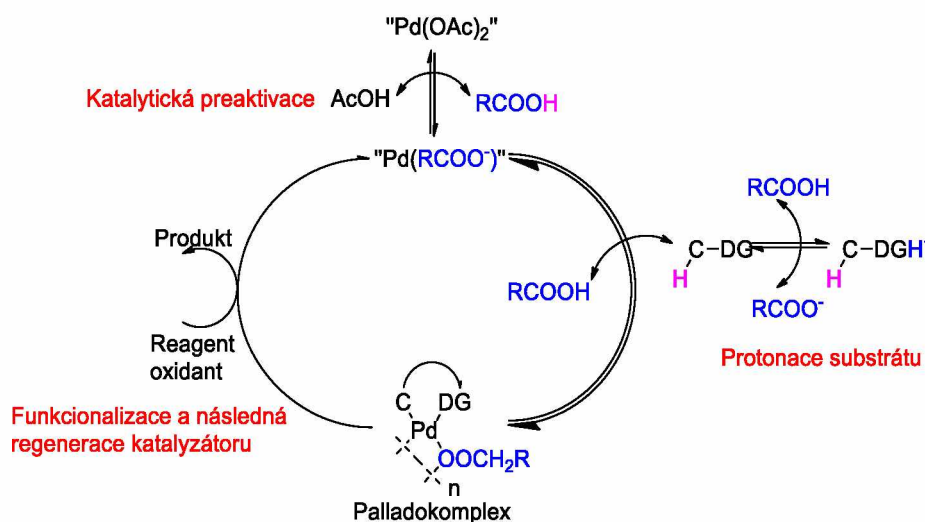


Schéma 6: Reakce benzylaminů s octanem palladnatým.

## 2.7. Vliv přidaných karboxylových kyselin

Bylo prokázáno,<sup>19</sup> že použití karboxylové kyseliny pro C–H aktivační reakce může výrazně ovlivnit několik faktorů v C–H aktivační reakci : použitá kyselina může výrazně ovlivnit reaktivitu samotného palladia v C–H aktivaci, může vytvořit prekatalyzátor z octanu palladnatého, kyselina dokáže naprotonovat substrát, čímž ovlivní jeho reaktivitu, nebo může ovlivnit oxidační potenciál palladacyklů a tím i jejich reaktivitu v C–H funkcionalizačním kroku, a v neposlední řadě ovlivňuje anionty dalších reagentů použitých v reakci (Schéma 7).<sup>4</sup>



**Schéma 7:** C–H funkcionalizace katalyzovaná karboxylovou kyselinou.

V téže práci byla studována rychlost výměny acetátového ligandu za jiné karboxylátové ligandy, což může být jedním z důležitých faktorů ovlivňujících rychlost reakce. Ukázalo se, že rychlost výměny roste se rostoucí kyselostí přidané karboxylové kyseliny. V tabulce 1 je zobrazen poločas výměny acetátových ligandů v  $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$  pro různé karboxylátové ligandy.

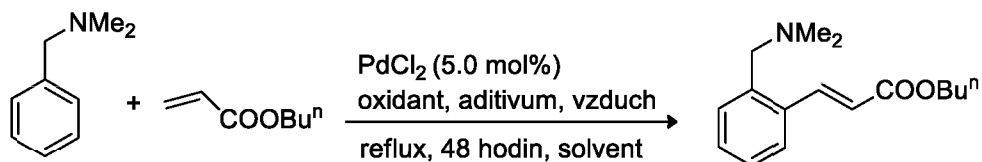
**Tabulka 1:** Vliv síly kyseliny na rychlost výměny karboxylátových ligandů v  $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$ .

Karboxylová kyselina	$pK_a$	$T_{1/2}$ (s)
TFA	-0,26	16
Trichloroctová kyselina	0,77	15
Dichloroctová kyselina	1,29	30
Chloroctová	3,86	91



## 2.8. Efekt kyseliny na reaktivitu výchozích látek

Karboxylové kyseliny mohou výrazně ovlivnit reaktivitu substrátu jeho protonací. Tým Shi a kol.<sup>20</sup> poukázal na to, že vhodné množství kyseliny octové či trifluoroctové může výrazně ovlivnit C–H aktivační reakci *N,N*-dimethylbenzylaminu. Tato reakce je vyobrazena na schématu 8.



**Schéma 8:** C–H aktivace *N,N*-dimethylbenzylaminu.

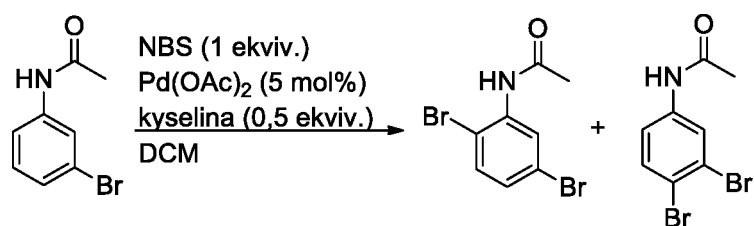
V tabulce 2 jsou zobrazena množství použité octové kyseliny, použitý oxidant a rozpouštědlo.

**Tabulka 2:** Vliv kyseliny octové na C–H funkcionalizaci.

	Oxidant (ekviv.)	Aditivum (ekviv)	Rozpouštědlo	Výtěžek (%)
1	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1.0)	AcOH (16)	2,2,2-trifluoroethanol	86
2	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1.0)	AcOH (8)	2,2,2-trifluoroethanol	38
3	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1.0)	AcOH (86)	bez rozpouštědla	64

Použití silnější TFA jako aditiva pro tuto reakci se ukázalo jako neefektivní, protože reakce neproběhla, jelikož byl substrát protonován. Tento výzkum<sup>20</sup> nejenže prokázal, že pro reakci je důležitá nejen volba použité karboxylové kyseliny, ale i také její množství. Toto množství však dále závisí na rozdílu *pK<sub>a</sub>* substrátu, požadovaného produktu a dalších reakčních komponent. Celý systém se nachází v rovnováze, to znamená, že volný substrát může být v reakci v malém množství i v případě přítomnosti silné kyseliny.

Bedford<sup>21</sup> studoval bromaci 3-bromacetanilidu pomocí NBS po dobu 24 hodin, kdy reakce poskytla dva produkty směs *ortho*-bromovaných a *para*-bromovaných produktů. Vliv kyselin při této reakci byl studován týmem Váňa a kol.<sup>4</sup> V tabulce 3 je zobrazeny výtěžky podle dirigující polohy.



**Schéma 9:** Bromace 3-bromacetanilidu.

**Tabulka 3:** Výtěžky bromace 3-bromacetilidu.

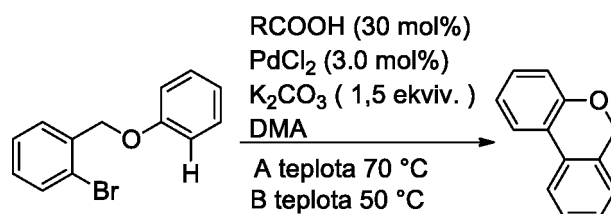
Kyselina	Výtěžek (%) <i>ortho</i>	Výtěžek (%) <i>para</i>
TFA	33	28
Trichloroctová	30	32
Dichloroctová	16	41
Chloroctová	6	37
Methoxyoctová	2	34
Ac-Val-OH	0	29
AcOH	0	15

*Para*-bromace probíhá mechanismem klasické elektrofilní aromatické substituce, kde reakcí kyseliny s NBS je generován elektrofil. Z hodnot v tabulce 4 je uvedeno, že největší výtěžek reakce poskytovala reakce v přítomnosti chloroctové a dichloroctové kyseliny. *Ortho*-bromace probíhá výhradně řízenou C–H funkcionalizační reakcí katalyzovanou palladiem. Výtěžek *ortho*-bromace se snižuje se silou kyseliny.

## 2.9. Sterický efekt karboxylové kyseliny

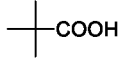
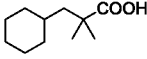
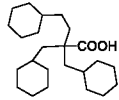
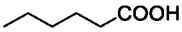
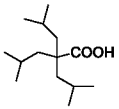
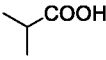
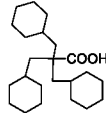

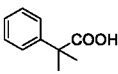
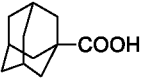
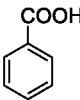
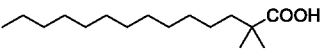
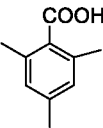
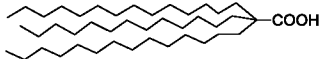
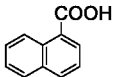
Průkopnická studie týmu Fagnou a kol.<sup>22</sup> prokázala, že přidavek kyseliny pivalové má pozitivní efekt na výtěžek reakce. Její přidavek umožňuje C–H arylačním reakcím probíhat za mírnějších podmínek. Přítomnost pivalátu velmi usnadňuje intramolekulární deprotonační krok, což je způsobeno tím, že pivalát je silnější báze než acetát.<sup>23</sup> Výzkum prokázal, že přidavek karboxylové kyseliny vhodného sterického objemu může výrazně ovlivnit katalytickou aktivitu při mírnějších podmínkách.

Intramolekulární C–H arylační reakce jsou obvykle prováděné při vysokých teplotách, přes 100 °C,<sup>24</sup> nicméně, jak je uvedeno na schématu 10 a v tabulce 4, reakce provedená při 70 °C po dobu 3 hodin výrazně zlepšila výrazně výtěžek reakce.



**Schéma 10:** C–H arylační reakce přidavkem sterické karboxylové kyseliny.

**Tabulka 4:** Výtěžek reakce u schématu 10 za použití sterických kyselin.

Kyselina	Výtěžek (%)	Kyselina	Výtěžek (%)
<b>1</b> 	A 14 B 20	<b>9</b> 	A 29 B 77
<b>2</b> CH <sub>3</sub> COOH	A 8 B 2	<b>10</b> 	A 13 B 49
<b>3</b> 	A 11 B 3	<b>11</b> 	A 64 B 25
<b>4</b> 	A 12 B 6	<b>12</b> 	A 93 B 97
<b>5</b> 	A 10 B 8	<b>13</b> 	A 20 B 1
<b>6</b> 	A 8 B 9	<b>14</b> 	A 3 B 0
<b>7</b> 	A 21 B 20	<b>15</b> 	A 11 B 2
<b>8</b> 	A 13 B 30	<b>16</b> 	A 5 B 1

Při reakci bylo použito 30 mol% karboxylové kyseliny, katalytické množství 3,0 mol% PdCl<sub>2</sub> a 1,5 ekvív. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v DMA. Jako zdroj palladia byl použit PdCl<sub>2</sub>, aby se předešlo zkreslení výtěžku použitým acetátem. Vliv kyseliny pivalové (**1**) byl poté testován při vyšší teplotě, při kterém došlo ke zvýšení výtěžku produktu. Za teploty 110 °C byl výtěžek zvýšen na 78 % a za teploty 125 °C na 85 %. V reakci bez karboxylové kyseliny při teplotě 70-125 °C vzniklo pouze stopové množství produktu.

$\alpha$ -Mono- a  $\alpha$ -di- substituované karboxylové kyseliny (**2-5**), se stejně jako  $\alpha$ -tri- substituované karboxylové kyseliny a 1-adamantan karboxylové kyseliny (**6**) ukázaly jako neefektivní. Nicméně při použití kyselin (**7-11**) se výtěžek blížil k výtěžku pro (**1**). Aromatické karboxylové kyseliny (**13-16**) se také ukázaly jako neefektivní.

V případě použití tricyklohexylmethylethanové kyseliny (**12**), která je substituovaná na  $\alpha$ -uhlíku, reakce poskytla výtěžek 93 %, což je nejvíce z tabulky uvedených karboxylových kyselin. Tato kyselina byla dokonce podrobena stejné reakci při 25 °C při použití DMI jako rozpouštědla a  $\text{Rb}_2\text{CO}_3$  jako báze, kdy výtěžek reakce byl 97 %.

Další reakce<sup>24</sup> s (**12**) při použití  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  a  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  poskytla výtěžky 87 % a 96 %. Tyto výsledky prokázaly, že použití (**12**) jako ligandu, bylo nejvíce efektivní. Tricyklohexylmethylethanová kyselina byla ještě použita i pro reakci uvedenou na schématu 11 a výtěžky v tabulkách 5 a 6.

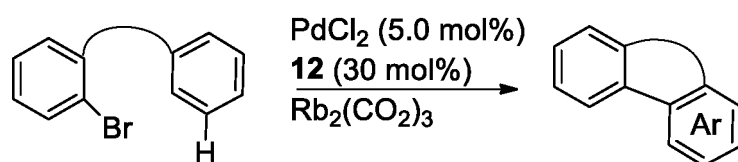
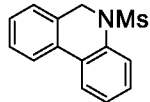
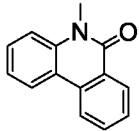
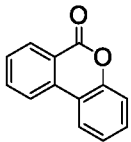
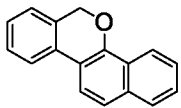
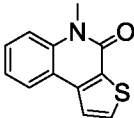
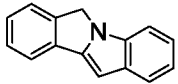
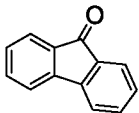
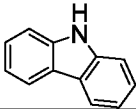
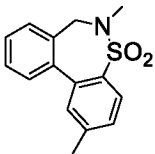


Schéma 11: C–H intramolekulární arylační reakce různých substrátů.

Tabulka 5: Výtěžky substituovaného 6H-benzo[c]benzopyran.

	R	Výtěžek (%)	Jiné podmínky
	<b>17</b> OMe	91	40 hodin
	<b>18</b> Cl	99	-
	<b>19</b> CHO	99	-
	<b>20</b> COOMe	99	40 hodin
	<b>21</b> COMe	99	40 hodin
	<b>22</b> CN	91	-
	<b>23</b> CF <sub>3</sub>	91	-
	<b>24</b> NO <sub>2</sub>	85	-

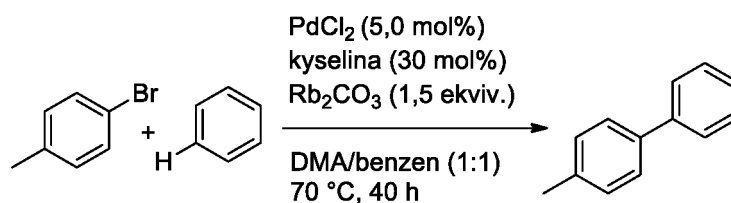
**Tabulka 6:** Výtěžky substituovaného 6*H*-benzo[*c*]benzopyranu.

Produkt	Výtěžek (%)	Jiné podmínky
25 	91	-
26 	89	Místo Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> použít K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 50 °C
27 	83	Místo Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> použít K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
28 	94	-
29 	92	-
30 	83	-
31 	91	Místo Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> použít K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 50 °C
32 	74	60 °C
33 	78	Místo Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> použít K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 70 °C Místo DMI použito DMA

V případě přípravy produktů **(17-27)** z tabulky 4 a 5, byly uvedené deriváty připraveny při 25 °C ve vysokém výtěžku. U substrátů **(25-26, 28-30)** byl poskytnut dobrý výtěžek při 25 °C. V případě substrátu **(27)**, který obsahuje esterovou vazbu, poskytla reakce výtěžek 83 % až při 50 °C. U substrátů **(31-32)** musela být použita zvýšená teplota 50 °C či 60 °C. Produkt **(33)** dobře vznikal při 70 °C. Z těchto reakcí je patrné, že intramolekulární C–H arylace vyžadují vyšší reakční teploty (cca 150 °C).

Krystalická struktura acetátových a pivalových komplexů má podobnou dimerickou strukturu, tedy jejich struktura a nuklearita není ovlivněna povahou karboxylátového ligandu. Naopak tricyklohexylmethylkarboxylový anion díky své sterické náročnosti pomáhá generovat pouze monomolekulární palladacyklé částice, které díky své zvýšené aktivitě mohou urychlovat následný C–H funkcionalizační krok.<sup>24</sup>

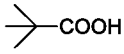
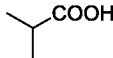
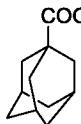
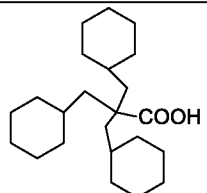
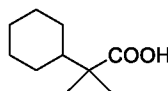
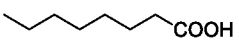
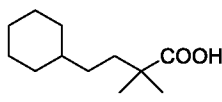
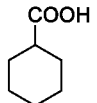
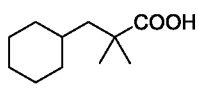
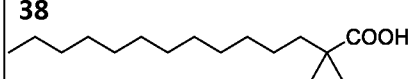
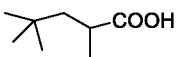
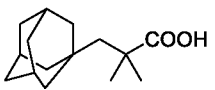
Nejnovější studie<sup>25</sup> však prokázala, že na rozdíl od výše uvedené intramolekulární reakce je použití extrémně rozvětvených karboxylových kyselin, jako je například tricyklohexylethylethanová kyselina **(12)**, značně nevýhodné při intermolekulárních reakcích. Studie sledovala vliv karboxylátových ligandů při reakci zobrazené na schématu 12.



**Schéma 12:** C–H intermolekulární arylační reakce benzenu a 4-bromtoluenu.

V tabulce 7 je zobrazeno použití karboxylových kyselin společně s výtěžky C–H intermolekulárních arylačních reakcí.

**Tabulka 7:** Výtěžky C–H intermolekulární arylační reakce.

Kyselina	Výtěžek (%)	Kyselina	Výtěžek
<b>1</b> 	11	<b>40</b> 	0
<b>2</b> CH <sub>3</sub> COOH	0	<b>41</b> 	0
<b>12</b> 	6	<b>13</b> 	28
<b>37</b> 	0	<b>42</b> 	43
<b>5</b> 	0	<b>9</b> 	50
<b>38</b> 	33	<b>43</b> 	44
<b>39</b> 	72		

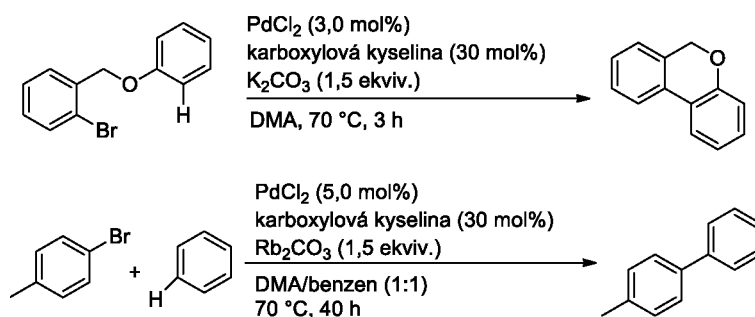
Efekt karboxylové kyseliny byl sledován použitím 30 mol% různých kyselin (Tabulka 7) v přítomnosti katalytického množství PdCl<sub>2</sub> (3 mol%) a Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 ekviv.) v DMA. V tomto případě intermolekulární reakce s použitím kyseliny (**12**), která se v předchozí studii ukázala jako nejvíce účinná pro intramolekulární reakci, ukázalo velmi nevýhodné.

Použití  $\alpha$ -mono- a  $\alpha$ -di- substituovaných karboxylových kyselin (**1,2,5,37**), se ukázalo jako nevýhodné. Použití adamantyl substituované kyseliny (**41**) se ukázalo jako neúčinné oproti (**1**). V případě výměny cyklohexylmethyl skupiny za 1-adamantyl, poskytla reakce výtěžek 72%. Z těchto výsledků se dá uvažovat, že použití kyseliny (**39**) je velmi efektivní pro intermolekulární reakce.



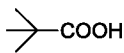
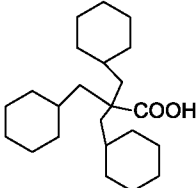
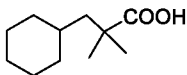
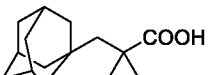
Stejná reakce při použití stejné kyseliny (**39**), ale různé koncentrace kyseliny poskytla dobrý výtěžek. V případě použití 10 mol % kyseliny (**39**), poskytla reakce výtěžek 73 %, při použití 7,5 mol % kyseliny (**39**) byl výtěžek 53 % a při 5 mol % kyseliny (**39**) byl výtěžek 47 %. Klíčovými faktory tedy zřejmě budou bazicita a sterický objem kyselin.

V případě použití karboxylových kyselin, které ve schématu 7 poskytly výtěžek, se jejich  $pK_a$  se pohybuje v relativně úzkém rozmezí (5,03-5,50). Z toho lze usuzovat, že sterický efekt hraje významnější roli. Na schématu 12 je zobrazeno porovnání intramolekulární a intermolekulární reakce<sup>25</sup> při použití vybraných karboxylových kyselin a jejich výtěžek pro danou reakci je uveden v tabulce 8.



**Schéma 12:** Porovnání C–H intramolekulární a intermolekulárních reakcí.

**Tabulka 8:** Výtěžky C–H intramolekulární a intermolekulární reakce.

Kyselina	Výtěžek pro reakci a) (%)	Výtěžek pro reakci b) (%)
<b>1</b> 	14	11
<b>12</b> 	93	6
<b>9</b> 	29	50
<b>39</b> 	41	72

Tato studie prokázala, že použití objemových karboxylových kyselin nesoucí 1-adamantyl skupinu a 2-methyl substituenty v  $\alpha$ -pozici, je vhodné pro C–H intermolekulární arylační reakce. Reakce probíhaly snadno i při nízkých reakčních podmínkách.

### 3. Experimentální část

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

Na přístrojích *Bruker Avance III 400 MHz* či na přístroji *Bruker Ascend 500 MHz* byly měřeny  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektra. Chemické posuny jsou vztaženy k signálu reziduálního rozpouštědla:  $\text{CDCl}_3$  7,28 ppm ( $^1\text{H}$ ) a 77,2 ppm ( $^{13}\text{C}$ ).

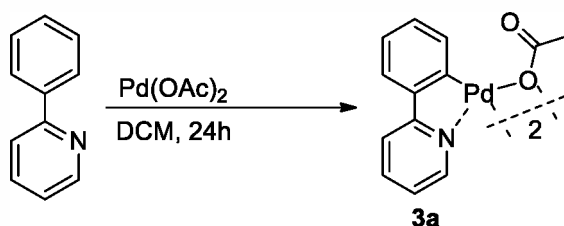
Na přístroji *HP UV/VIS 8453 Diode Array* v kyvetě objemu 0,5 ml byla měřena kinetika reakce.

Na přístroji *Nicolet iS50* s diamantovým ATR nástavcem byla měřena IČ spektra.

Na přístroji *Buchi B-540* byly měřeny body tání.

#### 3.1. Příprava komplexu 2-fenylpyridinu s octanem palladnatým za použití různých karboxylových kyselin

##### 3.1.1. Bis( $\mu$ -acetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}



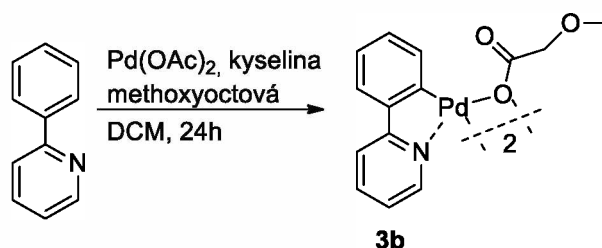
Do vialky bylo předloženo 30 mg (0,133 mmol)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 3 ml DCM a 30  $\mu\text{l}$  2-fenylpyridinu (0,211 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla nalita do hexanu a vyloučené krystalky odsáty. Reakcí bylo připraveno 29,5 mg produktu (**3a**) s výtěžkem 98 % na 2-fenylpyridin s bodem tání 265-268 °C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,88 (s,  $J = 5,2$  Hz; 1H); 7,39 (t;  $J = 7,7$ ; 1H); 7,10 (s;  $J = 8,3$  Hz; 1H); 6,93 (d;  $J = 8,3$  Hz; 1H); 6,93 (d;  $J = 7,1$  Hz; 1H); 6,89-6,83 (m; 3H); 6,46 (t;  $J = 6,8$  Hz; 1H); 2,29 (s; 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 164,1; 151,9; 150,0; 144,4; 137,4; 131,8; 128,4; 123,9; 122,3; 121,0; 117,0; 24,9.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3047, 2927, 2923, 1606, 1584, 1567, 1564, 1484, 1457, 1416, 1344, 1333, 1277, 1234, 1158, 1106, 1063, 1024, 892, 791, 750, 734, 711, 686, 628, 657, 457, 448.

### 3.1.2. Bis( $\mu$ -methoxyacetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}



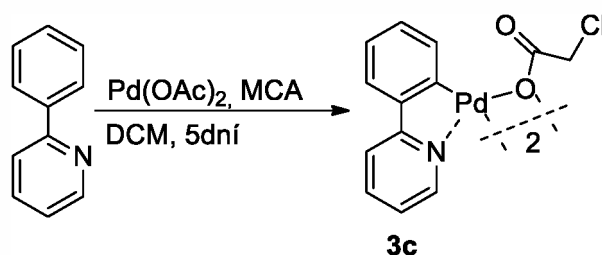
Do vialky bylo předloženo 30 mg (0,133 mmol)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 3 ml DCM, 101  $\mu\text{l}$  methoxyoctové kyseliny (1,323 mmol) a 30  $\mu\text{l}$  2-fenylpyridinu (0,211 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Reakcí bylo připraveno 14,79 mg produktu (**3b**) s výtěžkem 49 % na 2-fenylpyridin s bodem tání 229-232  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,87 (d;  $J = 5,7$  Hz; 1H); 7,40 (t;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,10 (d;  $J = 8,2$  Hz; 1H); 6,86 (m; 4H); 6,45 (t;  $J = 6,3$  Hz; 1H); 4,19 (dd;  $J = 23,7$  Hz;  $J = 15,6$  Hz, 2H); 3,52 (s; 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 179,9; 164,0; 151,2; 150,2; 144,3; 137,5; 131,6; 128,5; 124,0; 122,4; 121,0; 117,1; 72,9; 59,0.

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3066, 2987, 2917, 2829, 1593, 1575, 1557, 1484, 1439, 1427, 1407, 1333, 1328, 1302, 1276, 1235, 1194, 1156, 1126, 1053, 1026, 942, 914, 754, 738, 630, 600.

### 3.1.3. Bis( $\mu$ -chloracetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}

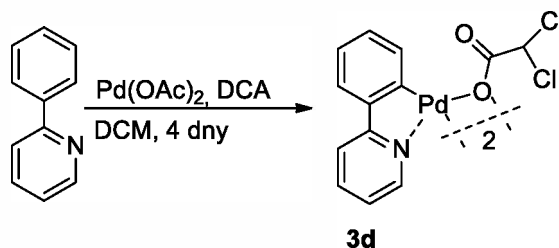


Do vialky bylo předloženo 30 mg (0,133 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 3 ml DCM, 125 mg chloroctové kyseliny (1,323 mmol) a 30  $\mu$ l 2-fenylpyridinu (0,211 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 5 dní při laboratorní teplotě. Reakční směs byla nalita do hexanu a vyloučené krystalky odsáty. Reakcí bylo připraveno 14,6 mg produktu (**3c**) s výtěžkem 49 % na 2-fenylpyridin s bodem tání 341-343 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 7,85 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1H), 7,41 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (m, Hz, 2H), 6,82 (m, Hz, 2H), 6,53 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 4,23 (d,  $J$  = 4,70 Hz, 2H).

FT-IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3016, 2965, 1664, 1577, 1485, 1457, 1438, 1398, 1317, 1303, 1277, 1252, 1157, 1122, 1105, 1064, 1025, 766, 752, 739, 728, 713.

### 3.1.4. Bis( $\mu$ -dichloracetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}

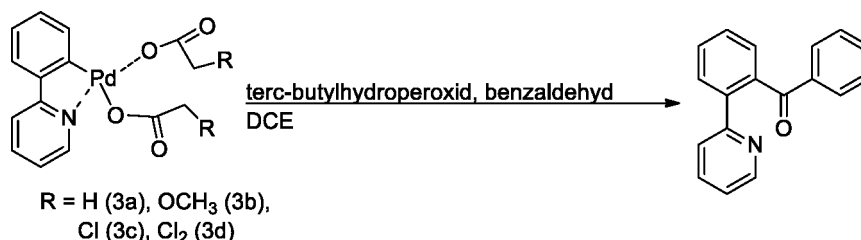


Do vialky bylo předloženo 30 mg (0,133 mmol) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 3 ml DCM, 102  $\mu$ l dichloroctové kyseliny (1,339 mmol) a 30  $\mu$ l 2-fenylpyridinu (0,211 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 7 dní při laboratorní teplotě. Reakční směs byla nalita do hexanu a vyloučené krystalky odsáty. Reakcí bylo připraveno 9,3 mg produktu (**3d**) s výtěžkem 31 % na 2-fenylpyridin s bodem tání 334-336 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 7,85 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H); 7,43 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,11 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 6,88 (m, Hz, 2H); 6,81 (m, Hz, 2H); 6,56 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H); 6,12 (s, 1H).

FT-IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3048, 1630, 1607, 1605, 1577, 1465, 1458, 1439, 1422, 1365, 1317, 1278, 1221, 1157, 1064, 1023, 820, 781, 725, 673.

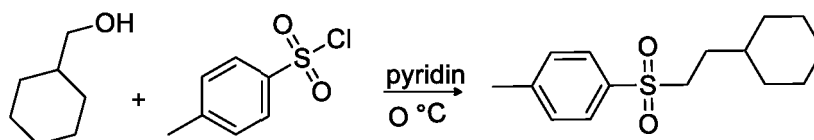
### 3.2. Příprava 2-[(2-benzoyl)fenyl]pyridinu



Do vialky bylo předloženo 5 mg komplexů **(3a-d)**, 3 ml DCE, 150  $\mu\text{l}$  *tert*-butylhydroperoxidu (2M v dekanu) (300  $\mu\text{mol}$ ), 100  $\mu\text{l}$  benzaldehydu (0,981  $\mu\text{mol}$ ) a směs byla míchána po dobu 1 hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla analyzována pomocí <sup>1</sup>H NMR a GC-MS.

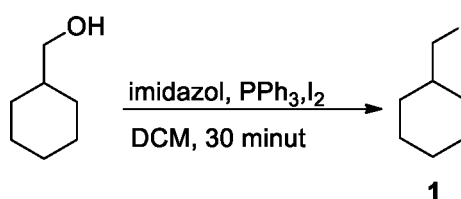
### 3.3. Syntéza tricyklohexylmethylethanové kyseliny

#### 3.3.1. Příprava cyklohexylmethyltosylátu



Do 100ml kulovité baňky byly předloženy 2 g cyklohexylmethanolu (18  $\mu\text{mol}$ ) v 30 ml pyridinu při 0 °C. Následně bylo opatrně přimícháváno 10 g tosylchloridu (53  $\mu\text{mol}$ ). Směs byla míchána po dobu 30 minut. Směs byla naředěna 30 ml vody, extrahovaná 80 ml EtOAc, následně 2x 20 ml HCl (1M), 20 ml H<sub>2</sub>O a znovu 80 ml EtOAc. Organická vrstva byla sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Do směsi byl přidán hexan a směs rozpouštědel byla odpařena. Výsledkem bylo 2 ml žlutého oleje s výtěžkem 99 %.

### 3.3.2. Příprava cyklohexylmethyljodidu 1

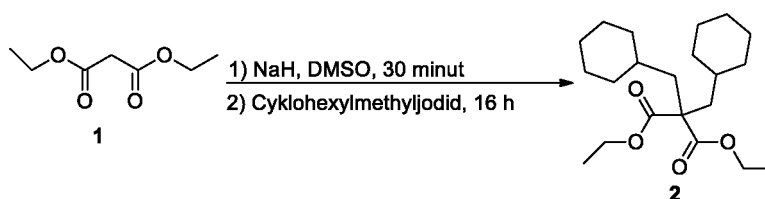


Do 250 ml kulovité baňky bylo pod inertní atmosférou předloženo 5 ml cyklohexylmethanolu (40,7 mmol) ve 100 ml DCM při 0 °C. Následně bylo opatrně přidáváno 3,6 g imidazolu (53 mmol), 14,9 g PPh<sub>3</sub> (53 mmol) a 13,4 g I<sub>2</sub> (53 mmol). Směs byla míchána po dobu 30 minut. Poté bylo do reakční směsi přidáno 50 ml DCM. Organická vrstva byla extrahována nejdříve vodou, poté vodným roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Dále byla organická vrstva vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a roztok byl zakoncentrován na poloviční objem. Celá směs byla následně zfiltrovaná přes celit. Zbytek rozpouštědla byl odpařen. Výsledný produkt byl přečištěn na kolonovou chromatografií (EtOAc/hexan = 2/1). Výsledkem bylo 3,75 g bezbarvého oleje cyklohexylmethyljodidu s výtěžkem 75 % na cyklohexylmethanol.<sup>26</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,09 (d, *J* = 12,9 Hz, 1,4 Hz, 2H); 1,86 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H); 1,73 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H); 1,61 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 1,43 (m, 1H); 1,26 (q, *J* = 12,9 Hz, 2H); 1,5 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H); 0,96 (q, *J* = 12,9, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 77,5; 77,3; 77,0; 40,0; 33,5; 26,2; 26,0; 16,2.

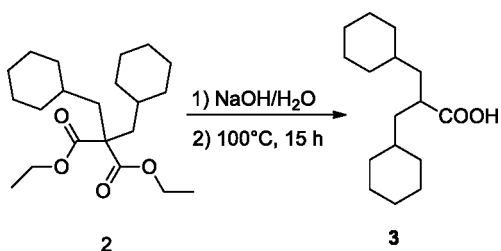
### 3.3.3. Příprava diethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové 2



Do roztoku 5 g diethylmalonátu (31 mmol) ve 60 ml DMSO bylo v ledové lázni přidáno 2,75 g NaH (114,6 mmol). Roztok byl míchán po dobu 30 minut. Poté bylo přidáno 15,4 g cyklohexylmethyljodiu (69,6 mmol) a roztok byl při laboratorní teplotě míchán po dobu 16 hodin. Směs byla poté opatrně naředěna 50 ml vody a 3x extrahovaná Et<sub>2</sub>O/EtOAc (50 ml/50 ml), organická vrstva promyta solankou a vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Rozpouštědlo bylo odpařeno. Výsledný produkt byl čištěn kolonovou chromatografií (hexan/acetone = 50/1 – 10/1). Výsledkem byly 4 g bezbarvého oleje diethylesteru kyseliny dicyklohexylmalonové o výtěžku 98 %.

### 3.3.4. Alkalická hydrolyza a diethylesteru kyseliny dicyklohexylmalonové 2 na dicyklohexylmethylethanovou kyselinu 3



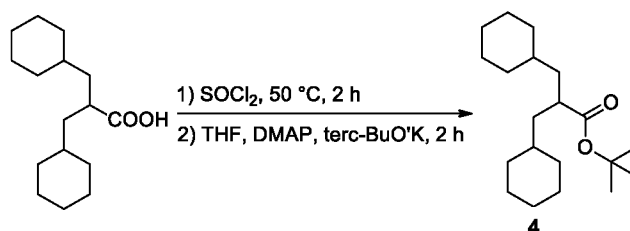
Do roztoku 12,5 g NaOH (312,5 mmol) ve 30 ml vody a 60 ml DMSO bylo přidáno 4,75 g diethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové (13,5 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 15 hodin a teplotě 100 °C. Reakce byla ukončena přidávkem 100 ml 2M roztoku HCl v ledové lázni. Směs byla 3x extrahovaná Et<sub>2</sub>O/EtOAc (50 ml/50 ml), organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl čištěn kolonovou chromatografií (hexan/acetone = 4/1). 0,73 g dicyklohexylmethyloctové kyseliny bylo připraveno jako bezbarvý olej s výtěžkem 15 %.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,14 (q, *J* = 7,1, 4H); 1,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H); 1,65–1,58 (m, 10H); 1,25–1,09 (m, 14H); 0,96–0,87 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,9; 61,0; 56,0; 40,2; 34,3; 33,7; 26,5; 26,4; 14,2.



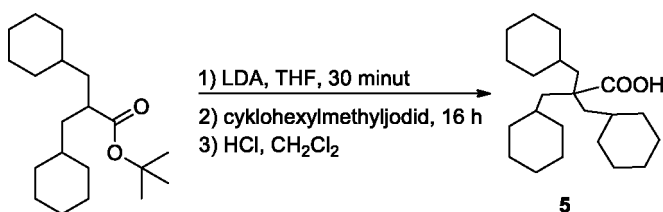
### 3.3.5. Chlorace dicyklohexylmethylethanové kyseliny a následná substituce na ester 4



K 0,73 g dicyklohexylmethyloctové kyseliny (3 mmol) bylo opatrně přidáno 0,26 ml  $\text{SOCl}_2$  (3,6 mmol). Reakční směs byla míchána při  $50\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin. Po dokončení reakce byl nadbytečný  $\text{SOCl}_2$  odpařen při vakuu.

K odparku bylo přidáno 20 ml THF, 18 mg 4-dimethylaminopyridinu (147  $\mu\text{mol}$ ) a 0,65 g *tert*-butanoátu draselného (6 mmol) při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Po odstranění vodní lázně byl roztok míchán při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. K roztoku bylo přidáno 50 ml vody, roztok byl 3x extrahován  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$  (50 ml/50 ml), organická vrstva byla promyta solankou a sušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl čištěn kolonovou chromatografií (hexan/acetone = 9/1). Produktem bylo 0,49 g bílého prášku *tert*-butylester dicyklohexylmethyloctové kyseliny.

### 3.3.6. Syntéza *tert*-butylester tricyklohexylmethylocotové kyseliny a jeho následná kyselá hydrolýza 5



Do roztoku 0,2 g LDA (1,9 mmol) v 10 ml THF byl přidáno 0,49 g *tert*-butylesteru dicyklohexylmethylocotové kyseliny (1,7 mmol) v ledové lázni a roztok byl míchán 30 minut. Poté bylo přidáno 2,58 ml cyklohexylmethyljodidu (11,5 mmol) a roztok byl dále míchán po dobu 16 hodin při pokojové teplotě. Reakce byla pomalu ukončena přidávkem 20 ml roztoku 1M HCl. Roztok byl 3x extrahován  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$  (20 ml/20 ml), organická vrstva byla promyta solankou a sušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpouštědlo odpařeno.

K této směsi bylo přidáno 2 ml TFA a 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ponecháno míchání po dobu 2 hodin při pokojové teplotě. Směs byla odpařena a poté naředěna 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 20 ml vody, extrahovaná 3x 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 1x 20 ml Et<sub>2</sub>O, organická vrstva promyta solankou, vysušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo odpařeno a produkt čištěn kolonovou chromatografií (hexan/acetone = 10/1) a rekrystalizován (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetonitril). Výsledkem bylo 0,3 g tricyklohexylmethyloctové kyseliny (857 μmol) s v podobě bezbarvých jehlovitých krystalů.

### 3.4. Kinetické experimenty

Do 4 100 ml Erlenmayerových baněk bylo naváženo množství (**3a-3d**) podle tabulky 9 a do každé bylo přidáno 30 ml DCM. Do kyvety bylo pipetováno 0,5 ml roztoku komplexů (**3a-3d**), 20 μl *tert*-butylhydroperoxidu (2M v dekanu) a 10 μl benzaldehydu. Kinetika byla měřena po dobu 1 hodiny. K pozorování výsledných kinetik byla použita data o vlnové délce 550 nm.

**Tabulka 9:** Navážka komplexů pro přípravu roztoků pro analýzu.

Komplex	Hmotnost (mg)
<b>3a</b>	25
<b>3b</b>	27,4
<b>3c</b>	27,6
<b>3d</b>	30,4

## 4. Výsledky a diskuze

Jak bylo ukázáno v rešeršní části práce, přidané karboxylové kyseliny (karboxylátové ligandy) mají zásadní vliv na průběh palladiem katalyzovaných reakcí. V mé práci jsem se zaměřil na dva vlivy. Prvním vlivem je vlastní C–H funkcionalizační krok, druhým pak vliv na nuklearitu katalyticky aktivních částic, tedy na vliv nuklearity na rychlost a průběh reakce.

### 4.1. Vliv karboxylátových ligandů na C–H funkcionalizační krok

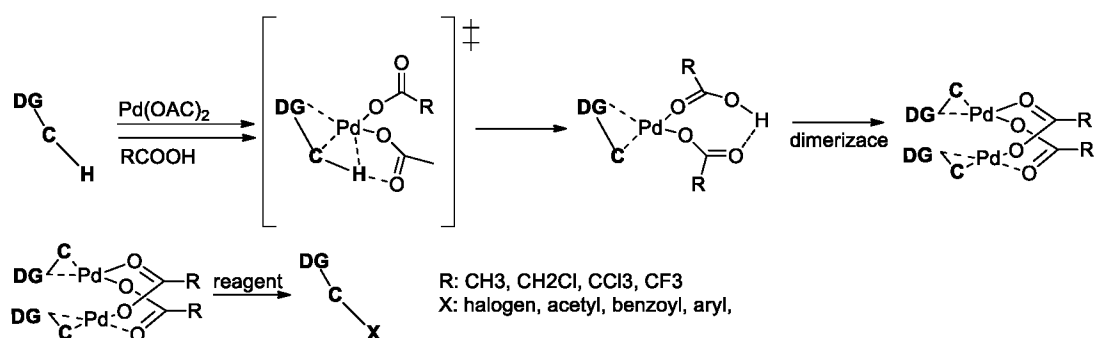


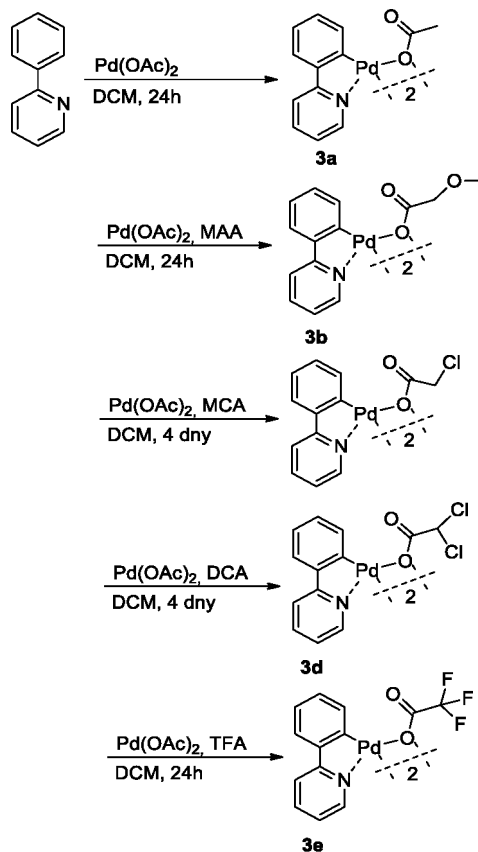
Schéma 13: C–H aktivační a C–H funkcionalizační krok.

C–H funkcionalizační reakce se skládá ze dvou hlavních kroků (Schéma 13). V prvním, C–H aktivačním, dochází k náhradě atomu vodíku za palladium za vzniku palladacyklického komplexu, který ve většině případů dimerizuje. Dimerní palladacyklus následně podléhá vlastní funkcionalizační reakci s různými činidly.

Studium vlivu kyselin na C–H aktivační krok ukazuje, že pro nejefektivnější průběh reakce je třeba využít přídavku co možná nejsilnější kyseliny. Tato kyselina však nesmí být natolik silná, aby protonovala řídicí skupinu. Lze očekávat, že různě silné karboxylátové ligandy a tedy karboxylátové můstky v palladacyklických komplexech budou mít vliv na rychlost funkcionalizační reakce. Proto jsem se zaměřil na přípravu různých dimerních palladacyklických komplexů odvozených od 2-fenylpyridinu obsahující karboxylátové můstky založené na různě silných kyselinách.

Pro tyto komplexy jsem se pokusil nalézt vhodnou funkcionalizační reakci a optimalizovat podmínky jejího sledování. Komplexy byly připraveny reakcí 2-fenylpyridinu s ekvimolárním množstvím octanu palladnatého v dichlormethanu a přídavku 2 ekviv. různých karboxylových kyselin (octová, chloroctová, dichloroctová, trifluoroctová) (Schéma 14).

Reakční doba závisela na typu substrátu a přidané kyseliny (od 1 dne do 9 dnů). Touto reakcí se mi podařili připravit produkty (**3a-3d**), reakce 2-fenylpyridinu s trifluoroctovou a octanem palladnatým v DCM po 24 neproběhla, reakcí se pouze vyredukovalo palladium.

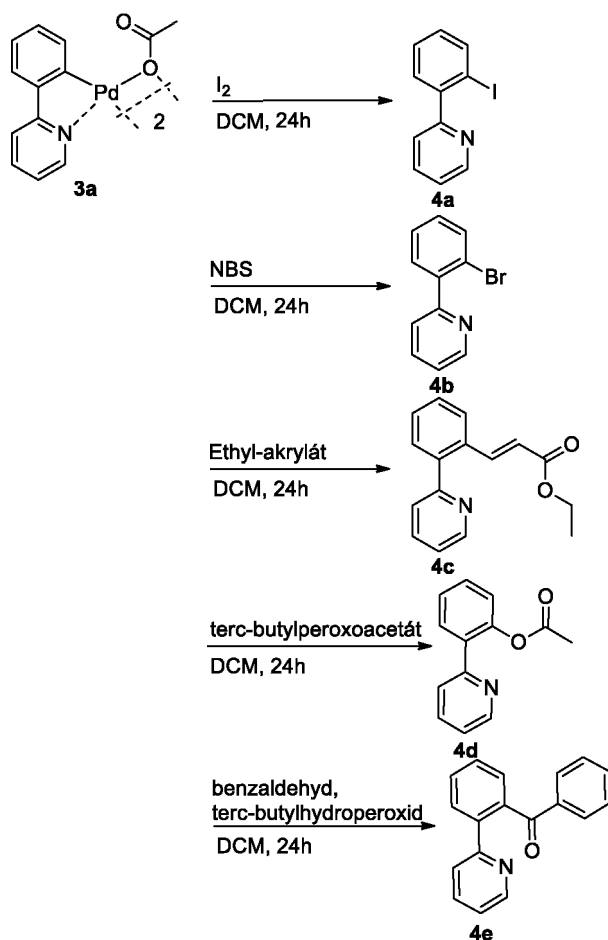


**Schéma 14:** C–H aktivace 2-fenylpyridinu s přidavkem různě substituovaných karboxylových kyselin.

**Tabulka 10:** Výtěžky a čas reakce 2-fenylpyridinu s přidavkem různě substituovaných karboxylových kyselin.

Produkt	Čas	Výtěžek (%)
<b>3a</b>	24 hodin	98
<b>3b</b>	24 hodin	49
<b>3c</b>	4 dny	49
<b>3d</b>	4 dny	31
<b>3e</b>	24 hodin	0

Při snaze nalézt vhodnou funkcionalizační reakci a metodiku jejího sledování jsem nechal dané komplexy reagovat s jódem, *N*-bromsukcinimidem, ethyl-akrylát, *tert*-butylperoxyacetátem a benzaldehydem s *tert*-butylhydroperoxidem (Schéma 15).

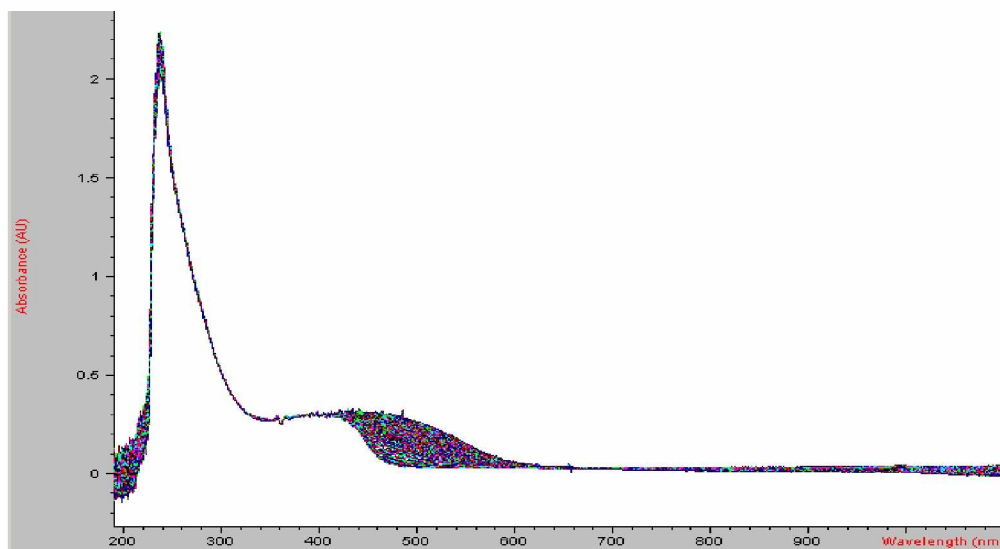


**Schéma 15:** C–H funkcionalizační reakce palladokomplexu (**3a**) s 2-fenylpyridinem.

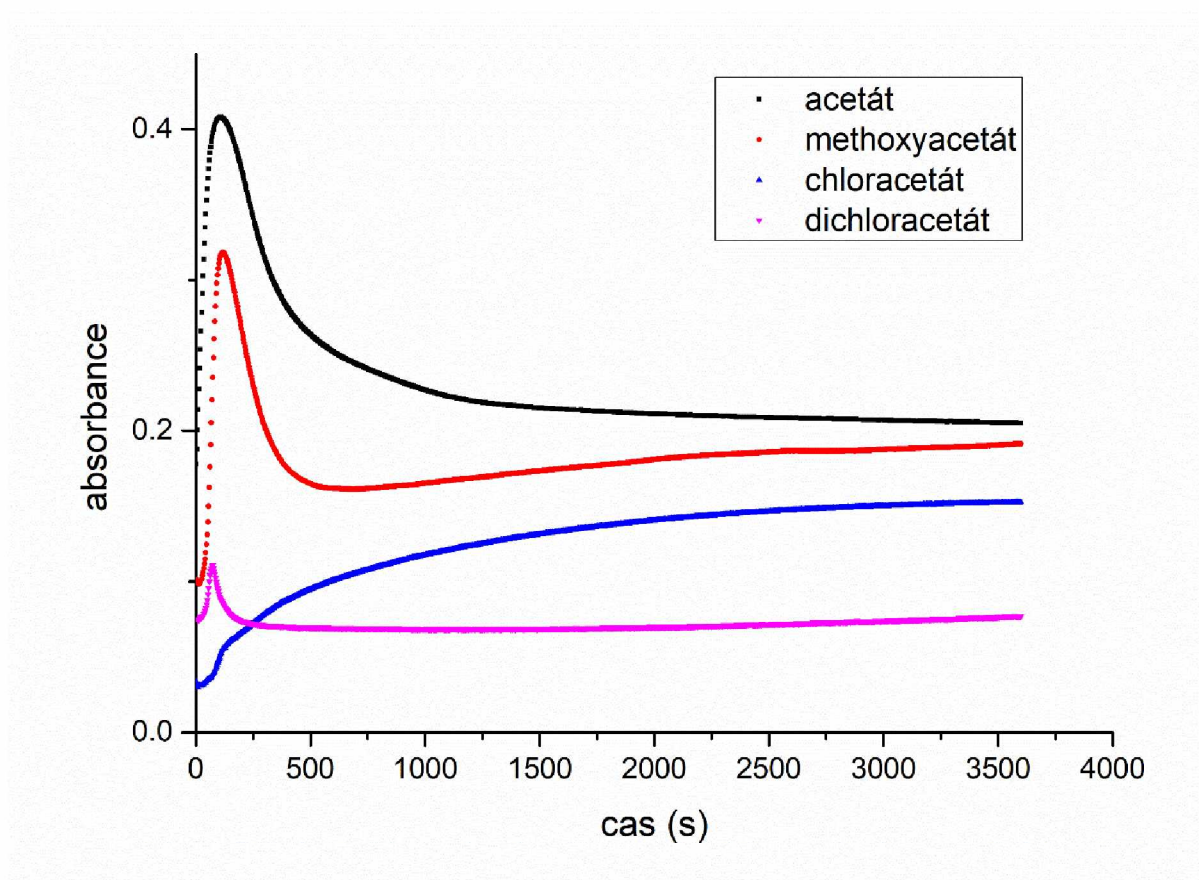
Reakce jsem sledoval spektrofotometricky. Reakcí komplexu s jódem reakce (**4a**) proběhla, ale kinetika reakce ukazuje na systém složitých a vedlejších reakcí, proto jsem od této reakce upustil. V případě použití NBS (**4b**), ethyl-akrylátu (**4c**) a *tert*-butylperoxyacetátu (**4d**), reakce při laboratorní teplotě neproběhly.

Jako nejsnadnější se ukázala reakce palladacyklů s benzaldehydem a *tert*-butylhydroperoxidem (**4e**). Získané kinetické profily (Graf 2) ukazují na systém následných reakcí. Jejich porovnání ukazuje, že v případě komplexů odvozených od 2-fenylpyridinu rychlost prvních reakcí roste s rostoucí kyselostí ligandů. Celková rychlost reakce se však povahou karboxylátových ligandů ovlivněna není.

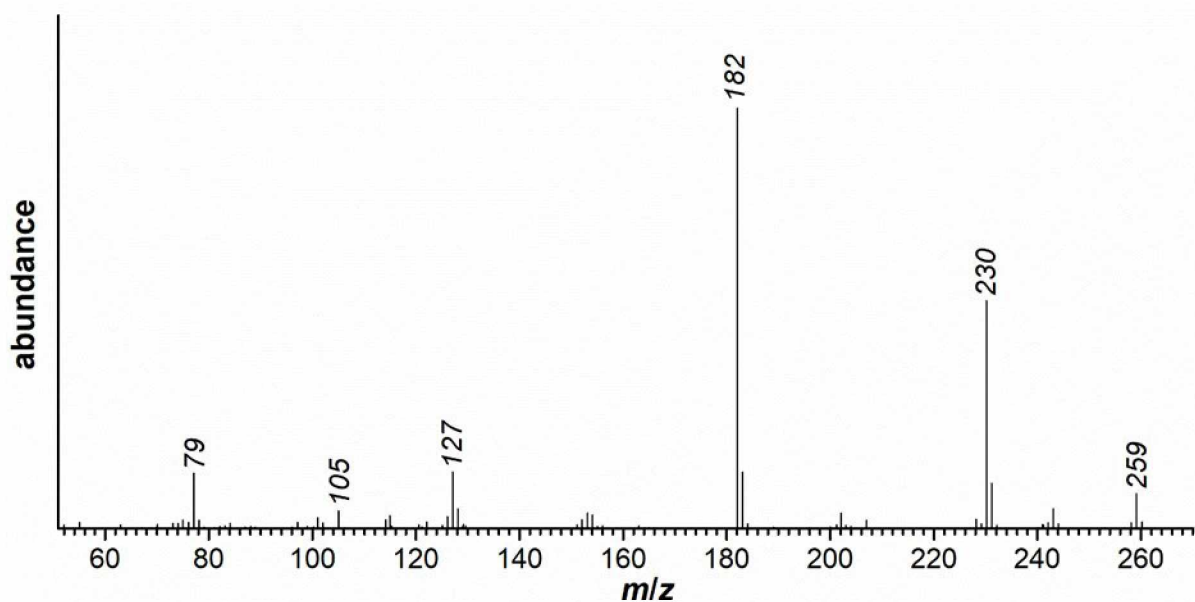
**Obrázek 2:** Časové změny UV-Vis spekter při reakci palladacyklu (**3a**) s benzaldehydem *tert*-butylhydroperoxidem v DCE.



**Graf 1:** Závislost absorbancí na čase při 550 nm reakcí komplexů (**3a-3d**) s benzaldehydem a *tert*-butylhydroperoxidem v DCE.



Obrázek 3: EI-MS spektrum 2-[(2-benzoyl)fenyl]pyridinu.



#### 4.2. Vliv stericity karboxylátového ligandu na průběh reakce

Druhá část práce byla zaměřena na vliv stericity karboxylátového ligandu na nuklearitu aktivních species a tedy i na průběh reakcí. Autoři ukázali, že v přítomnosti rozvětvených kyselin je pravděpodobný průběh reakce přes mononukleární komplexy. Z tohoto důvodu jsem se v první fázi pokusil připravit tricyklohexylmethyloctovou kyselinu a tu dále použít jako aditivum při C–H aktivačních i následných funkcionalizačních reakcích.

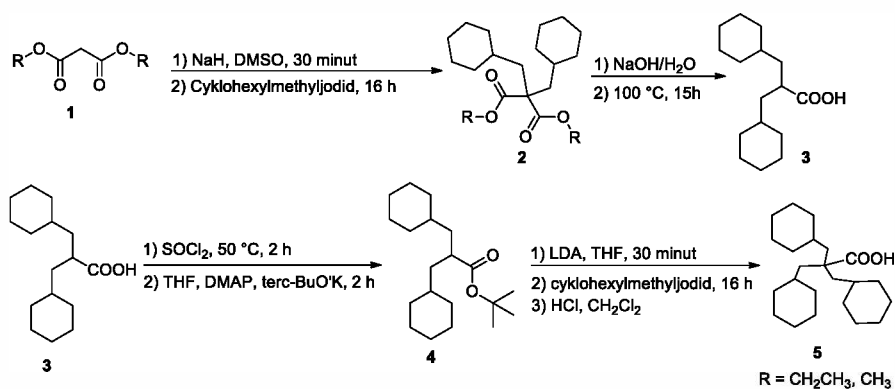


Schéma 16: Příprava tricyklohexylmethyloctové kyseliny.

Popsaná syntéza (Schéma 16) zahrnuje několik reakčních kroků. Jako výchozí látka slouží cyklohexylmethyljodid. Kvůli jeho předpokládané velké spotřebě a vysoké ceně jsem se jej nejprve pokusil nahradit za snadněji připravitelný tosylát (3.3.1.) Bohužel se ukázalo, že tosylát není pro následující reakční sekvenci vhodný. Proto jsem optimalizoval syntézu cyklohexylmethyljodidu reakcí cyklohexylmethanolu s jodem katalyzovanou imidazolem a trifenyfosfinem (3.3.1.). Reakce poskytovala požadovaný jodid ve výtěžku 75 %.

Dva ekvivalenty tohoto jodidu následně reagovaly s dimethylmalonátem za vzniku dicyklohexylmethylmalonátu s výtěžkem 98 %. Ten byl následně bazicky hydrolyzován a monodekarboxylován pomocí kombinace NaOH/DMSO ve výtěžku 15 %. Získaná dicyklohexylmethyloctová kyselina byla převedena na chlorid reakcí s  $\text{SOCl}_2$  a ten bez izolace převeden na *tert*-butylester reakcí s *tert*-BuOK a DMAP.

Ester byl dále deprotonován pomocí LDA a do molekuly byla reakcí s jodidem zavedena třetí cyklohexylmethylskupina. Závěrečná hydrolýza pomocí TFA bohužel neposkytla požadovanou tricyklohexylmethyloctovou kyselinu.

Rozhodl jsem se proto reakci provést znovu s dvojnásobným množstvím výchozích látek a diethylesterem kyseliny malonové. Reakcemi jsem se dostal až na diethylester kyseliny dicyklohexylmalonové. Zde nastal problém v hydrolýze esteru na kyselinu. Samotný NaOH poskytl produkt s výtěžkem menším než 10 %, proto jsem použil pro hydrolýzu silnější LiOH, kde výtěžek reakce vzrostl jen minimálně. Dalším problémem byla dekarboxylace dicyklohexylmethylmalonové kyseliny, kdy dekarboxylace v 10 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  při 80 °C neposkytla dekarboxylovanou kyselinu.



## 5. Závěr

Ve své bakalářské práci jsem syntetizoval komplexy 2-fenylpyridinu s octanem palladnatým v přítomnosti různých karboxylových kyselin, kdy se mi povedlo připravit komplexy **(3a-3d)**.

Následně jsem se pokusil najít vhodnou reakci pro studium vlivu karboxylátových aniontů na rychlost C–H funkcionalizačních reakcí. Jako vhodná reakce se ukázala reakce komplexů **(3a-3d)** s benzaldehydem a *tert*-butylhydroperoxidem, kdy se mi podařilo připravit produkt **(4e)** a sledovat kinetiku těchto reakcí (Graf 1).

V druhé části jsem se pokoušel připravit tricyklohexylmethyloctovou kyselinu, která díky své objemnosti a stericitě ovlivňuje průběh C–H funkcionalizační reakce, kdy má vliv jak na nuklearitu komplexu s palladiem, tak na rychlost funkcionalizační reakce. Bohužel se mi nepodařilo připravit podle literatury<sup>26</sup> výslednou tricyklohexylmethyloctovou kyselinu, tudíž se mi nepodařilo prokázat vliv této kyseliny na rychlost reakce, kdy v této oblasti je potřeba další výzkum. Získané výsledky otevírají další cestu pro pokračování v experimentech v rámci navazující práce.

## 6. Bibliografie

1. Chen, Z., Wang, B., Zhang, J., Yu, W., Liu, Z., & Zhang, Y. (2015). Transition metal-catalyzed C–H bond functionalizations by the use of diverse directing groups. *Organic Chemistry Frontiers*, 2(9), 1107–1295. doi:10.1039/c5qo00004a.
2. Tanji, Y., Mitsutake, N., Fujihara, T., & Tsuji, Y. (2018). Steric Effect of Carboxylate Ligands on Pd-Catalyzed Intramolecular C(sp<sup>2</sup>)-H and C(sp<sup>3</sup>)-H Arylation Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(32), 10314–10317. doi:10.1002/anie.201804566.
3. Engle, K. M., Mei, T.-S., Wasa, M., & Yu, J.-Q. (2011). Weak Coordination as a Powerful Means for Developing Broadly Useful C–H Functionalization Reactions. *Accounts of Chemical Research*, 45(6), 788–802. doi:10.1021/ar200185g.
4. Vana, J., Bartacek, J., Hanusek, J., Roithová, J., & Sedlak, M. (2019). C–H Functionalizations by Palladium Carboxylates: The Acid Effect. *The Journal of Organic Chemistry*. doi:10.1021/acs.joc.9b00462.
5. Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. Weak Coordination as a Powerful Means for Developing Broadly Useful C–H Functionalization Reactions. *Acc. Chem. Res.* 2012, 45, 788–802.
6. (a) Desai, L. V., Hull, K. L., & Sanford, M. S. (2004). Palladium-Catalyzed Oxygenation of Unactivated sp<sup>3</sup>C–H Bonds. *Journal of the American Chemical Society*, 126(31), 9542–9543. doi:10.1021/ja046831c; (b) Giri, R., Liang, J., Lei, J.-G., Li, J.-J., Wang, D.-H., Chen, X., ... Yu, J.-Q. (2005). Pd-Catalyzed Stereoselective Oxidation of Methyl Groups by Inexpensive Oxidants under Mild Conditions: A Dual Role for Carboxylic Anhydrides in Catalytic C–H Bond Oxidation. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(45), 7420–7424. doi:10.1002/anie.200502767; (c) Reddy, B. V. S., Reddy, L. R., & Corey, E. J. (2006). Novel Acetoxylation and C–C Coupling Reactions at Unactivated Positions in  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives. *Organic Letters*, 8(15), 3391–3394. doi:10.1021/ol061389j.
7. (a) Dick, A. R., Hull, K. L., & Sanford, M. S. (2004). A Highly Selective Catalytic Method for the Oxidative Functionalization of C–H Bonds. *Journal of the American Chemical Society*, 126(8), 2300–2301. doi:10.1021/ja031543m; (b) Giri, R., Chen, X., & Yu, J.-Q. (2005). Palladium-Catalyzed Asymmetric Iodination of Unactivated C–H Bonds under

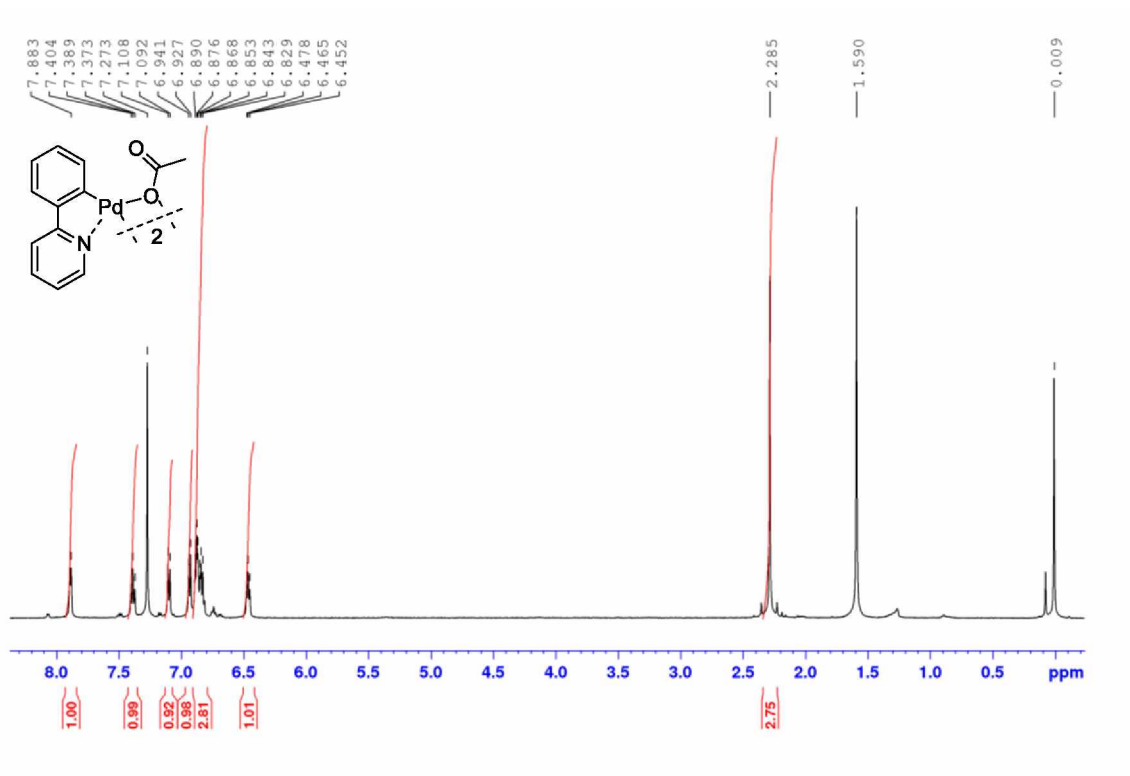
- Mild Conditions. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(14), 2112–2115. doi:10.1002/anie.200462884; (c) Hull, K. L., Anani, W. Q., & Sanford, M. S. (2006). Palladium-Catalyzed Fluorination of Carbon–Hydrogen Bonds. *Journal of the American Chemical Society*, 128(22), 7134–7135. doi:10.1021/ja061943k.
8. (a) Thu, H.-Y., Yu, W.-Y., & Che, C.-M. (2006). Intermolecular Amidation of Unactivated  $sp^2$  and  $sp^3$  C–H Bonds via Palladium-Catalyzed Cascade C–H Activation/Nitrene Insertion. *Journal of the American Chemical Society*, 128(28), 9048–9049. doi:10.1021/ja062856v; (b) Jordan-Hore, J. A., Johansson, C. C. C., Gulias, M., Beck, E. M., & Gaunt, M. J. (2008). Oxidative Pd(II)-Catalyzed C–H Bond Amination to Carbazole at Ambient Temperature. *Journal of the American Chemical Society*, 130(48), 16184–16186. doi:10.1021/ja806543s; (c) Mei, T.-S., Wang, X., & Yu, J.-Q. (2009). Pd(II)-Catalyzed Amination of C–H Bonds Using Single-Electron or Two-electron Oxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 131(31), 10806–10807. doi:10.1021/ja904709b.
  9. Zhao, X., Dimitrijević, E., & Dong, V. M. (2009). Palladium-Catalyzed C–H Bond Functionalization with Arylsulfonyl Chlorides. *Journal of the American Chemical Society*, 131(10), 3466–3467. doi:10.1021/ja900200g.
  10. (a) Alberico, D., Scott, M. E., & Lautens, M. (2007). Aryl–Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chemical Reviews*, 107(1), 174–238. doi:10.1021/cr0509760; (b) Shi, Z.-J., Li, B.-J., & Yang, S.-D. (2008). Recent Advances in Direct Arylation via Palladium-Catalyzed Aromatic C–H Activation. *Synlett*, 2008(07), 949–957. doi:10.1055/s-2008-1042907; (c) Chen, X., Engle, K. M., Wang, D.-H., & Yu, J.-Q. (2009). Palladium(II)-Catalyzed C–H Activation/C–C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(28), 5094–5115. doi:10.1002/anie.200806273.
  11. Jain, V. K., & Jain, L. (2010). The chemistry of tri- and high-nuclearity palladium(II) and platinum(II) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 254(23–24), 2848–2903. doi:10.1016/j.ccr.2010.05.010.
  12. Váňa, J., Hanusek, J., & Sedlák, M. (2018). Bi and trinuclear complexes in palladium carboxylate-assisted C–H activation reactions. *Dalton Transactions*, 47(5), 1378–1382. doi:10.1039/c7dt04269h.

13. Skapski, A. C., & Smart, M. L. (1970). The crystal structure of trimeric palladium(II) acetate. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, (11), 658b. doi:10.1039/c2970000658b.
14. Stoyanov, E. S. (2000). Ir study of the structure of palladium(II) acetate in chloroform, acetic acid, and their mixtures in solution and in liquid-solid subsurface layers. *Journal of Structural Chemistry*, 41(3), 440–445. doi:10.1007/bf02742003.
15. A. S. Batsanov, G. A. Timko, Y. T. Struchkov, N. V. Gerbeleu, K. M. Indrichan and G. A. Popovich, *Koord. Khim.*, 1989, 15, 688. E. S. Stoyanov, *J. Struct. Chem.*, 2000, 41, 440
16. Stephenson, T. A., Morehouse, S. M., Powell, A. R., Heffer, J. P., & Wilkinson, G. (1965). 667. Carboxylates of palladium, platinum, and rhodium, and their adducts. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3632. doi:10.1039/jr9650003632.
17. Granell, J.; Martínez, M. Kinetic-mechanistic studies of cyclometalating C–H bond activation reactions on Pd(II) and Rh(II) centres: The importance of non-innocent acidic solvents in the process. *Dalton Trans.* 2012, 41, 11243–11258.
18. Haines, B. E., Berry, J. F., Yu, J.-Q., & Musaev, D. G. (2016). Factors Controlling Stability and Reactivity of Dimeric Pd(II) Complexes in C–H Functionalization Catalysis. *ACS Catalysis*, 6(2), 829–839. doi:10.1021/acscatal.5b02447.
19. Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. Weak Coordination as a Powerful Means for Developing Broadly Useful C–H Functionalization Reactions. *Acc. Chem. Res.* 2012, 45, 788–802.
20. Cai, G.; Fu, Y.; Li, Y.; Wan, X.; Shi, Z. Indirect ortho Functionalization of Substituted Toluenes through ortho Olefination of N,N-Dimethylbenzylamines Tuned by the Acidity of Reaction Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 7666–7673.
21. Bedford, R. B.; Haddow, M. F.; Mitchell, C. J.; Webster, R. L. Mild C–H halogenation of anilides and the isolation of an unusual palladium(I)-palladium(II) species. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 5524–5527.
22. [a] Minami, Y., Noguchi, Y., & Hiyama, T. (2017). Synthesis of Benzosiloles by Intramolecular anti-Hydroarylation via ortho-C–H Activation of Aryloxyethynyl Silanes. *Journal of the American Chemical Society*, 139(40), 14013–14016. doi:10.1021/jacs.7b08055; b) Rousseaux, S., Davi, M., Sofack-Kreutzer, J., Pierre, C., Kefalidis, C. E., Clot, E., ... Baudoin, O. (2010). Intramolecular Palladium-Catalyzed Alkane C–H Arylation from Aryl Chlorides. *Journal of the American Chemical Society*,

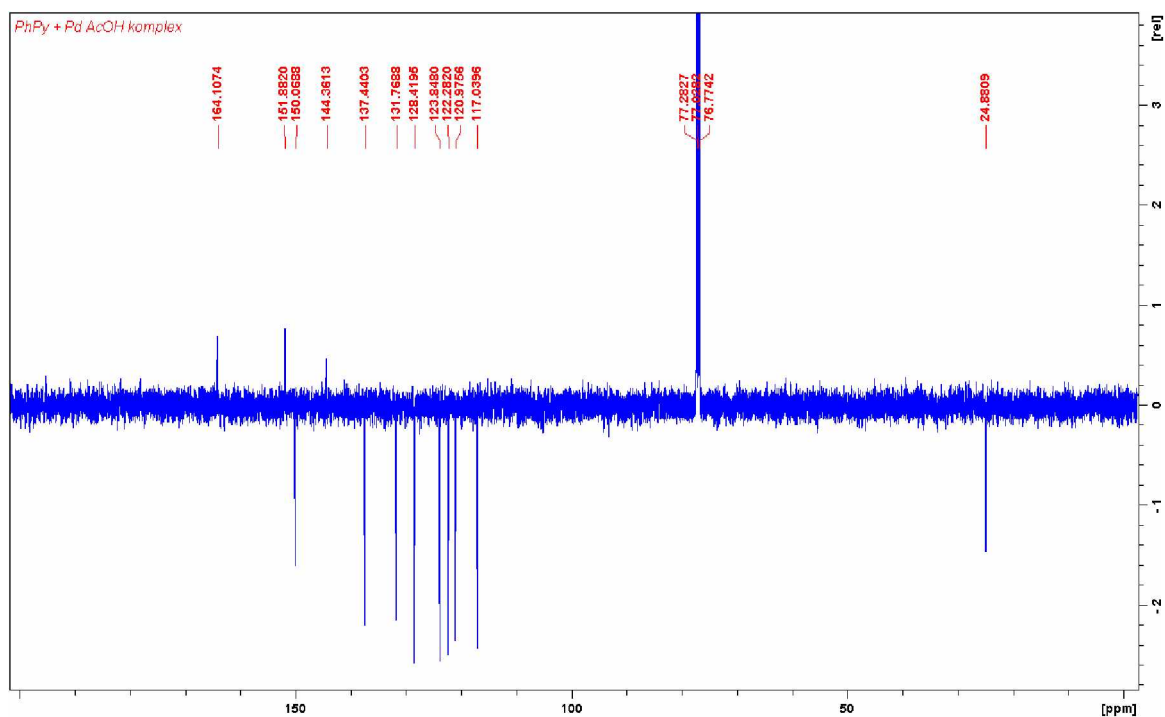
- 132(31), 10706–10716. doi:10.1021/ja1048847; c) García-Cuadrado, D., de Mendoza, P., Braga, A. A. C., Maseras, F., & Echavarren, A. M. (2007). Proton-Abstraction Mechanism in the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation: Substituent Effects. *Journal of the American Chemical Society*, 129(21), 6880–6886. doi:10.1021/ja071034a; d) S. Pascual, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, *Tetrahedron* 2008, 64, 6021; e) M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron* 2008, 64, 6015.
23. Lafrance, M., & Fagnou, K. (2006). Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design. *Journal of the American Chemical Society*, 128(51), 16496–16497. doi:10.1021/ja067144j.
24. Tanji, Y., Mitsutake, N., Fujihara, T., & Tsuji, Y. (2018). Steric Effect of Carboxylate Ligands on Pd-Catalyzed Intramolecular C(sp<sup>2</sup>)-H and C(sp<sup>3</sup>)-H Arylation Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(32), 10314–10317. doi:10.1002/anie.201804566.
25. Tanji, Y., Hamaguchi, R., Tsuji, Y., & Fujihara, T. (2020). Pd-catalyzed intermolecular C–H bond arylation reactions: effect of bulkiness of carboxylate ligands. *Chemical Communications*. doi:10.1039/d0cc01129k DOI: 10.1002/anie.201804566.
26. The Kitasato Institute; Saitama Medical University; Tomoda, Hiroshi; Uchida, Ryuji; Nagamitsu, Tohru; Ohtawa, Masaki; Katagiri, Takenobu - JP2017/119691, 2017, A.

## Přílohy

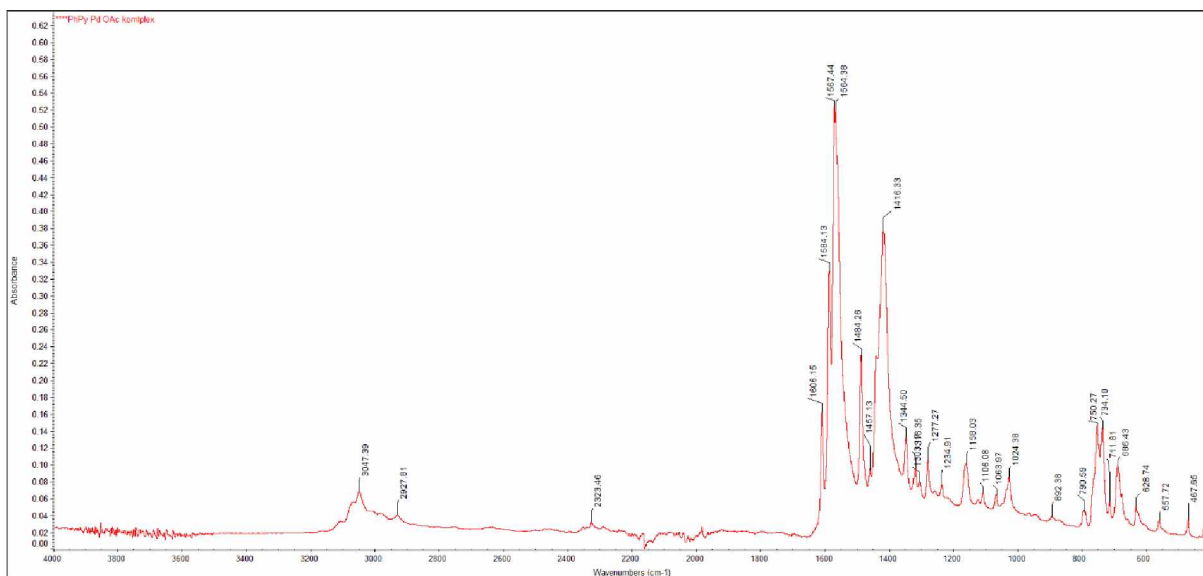
Obrázek 4: Detail  $^1\text{H}$  NMR spektra komplexu Bis( $\mu$ -acetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}.



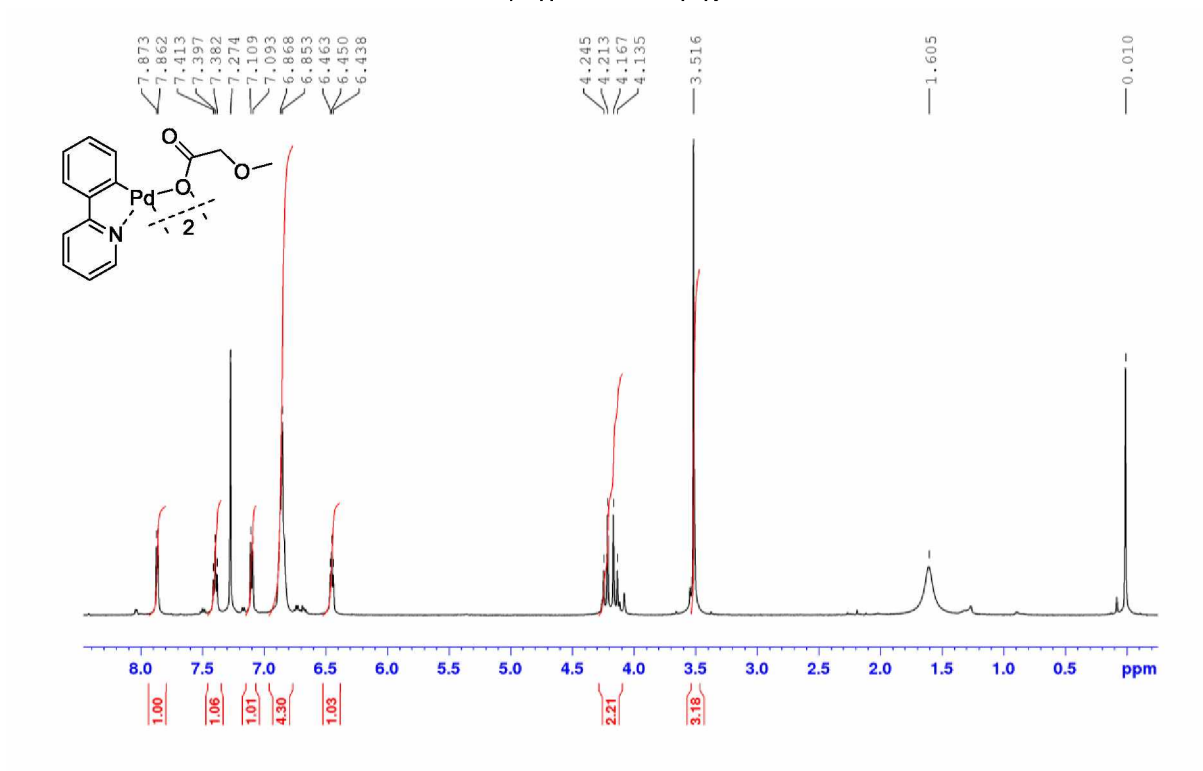
Obrázek 5: Detail  $^{13}\text{C}$  NMR spektra komplexu Bis( $\mu$ -acetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}.



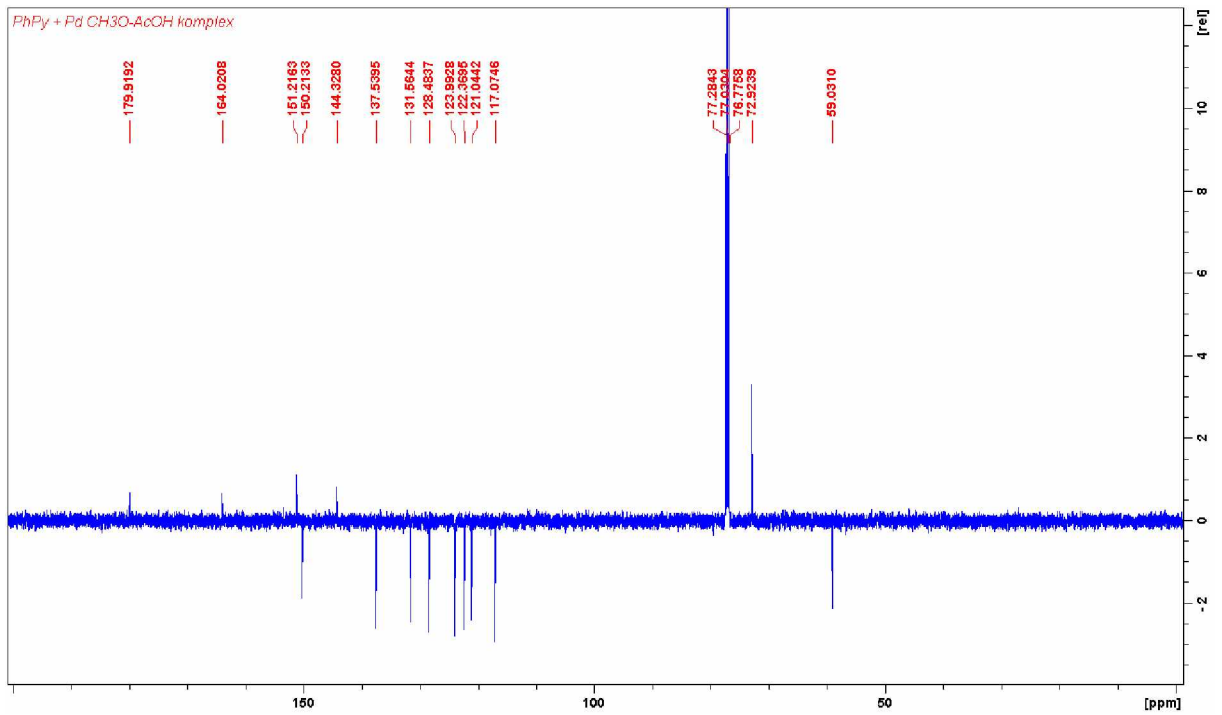
**Obrázek 6:** IČ spektrum komplexu Bis( $\mu$ -acetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}.



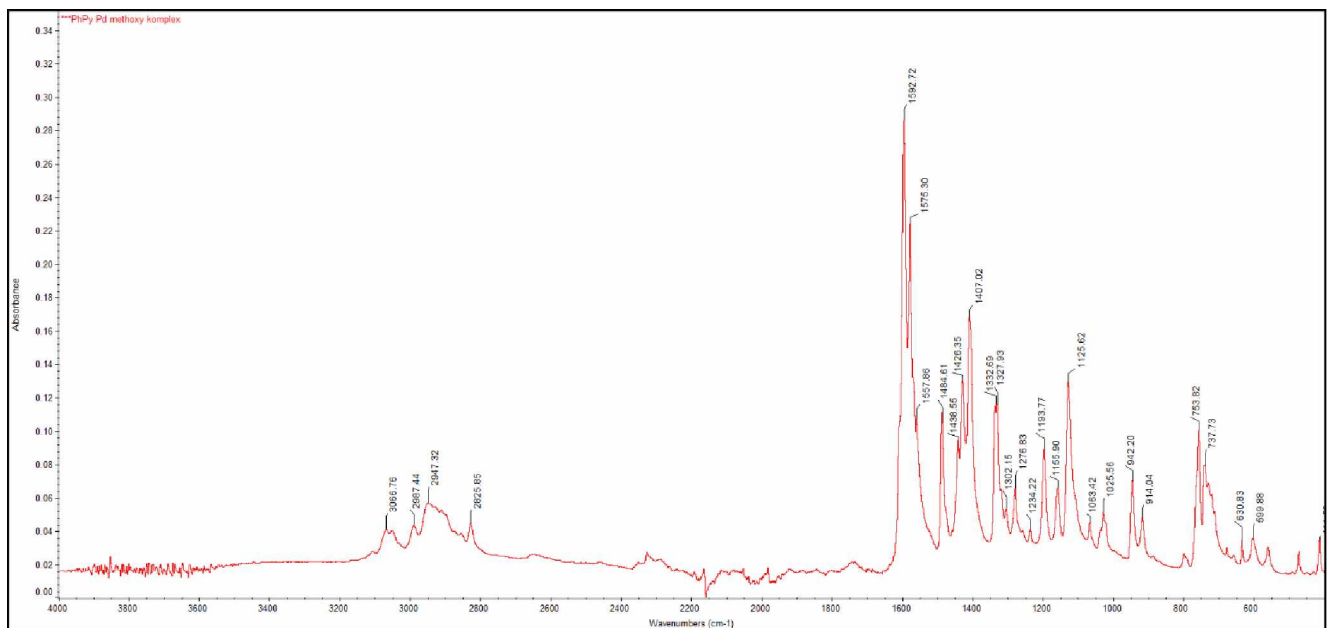
**Obrázek 7:** Detail <sup>1</sup>H NMR spektra komplexu Bis( $\mu$ -methoxyacetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}.



**Obrázek 8:** Detail  $^{13}\text{C}$  NMR spektra komplexu Bis( $\mu$ -methoxyacetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}.

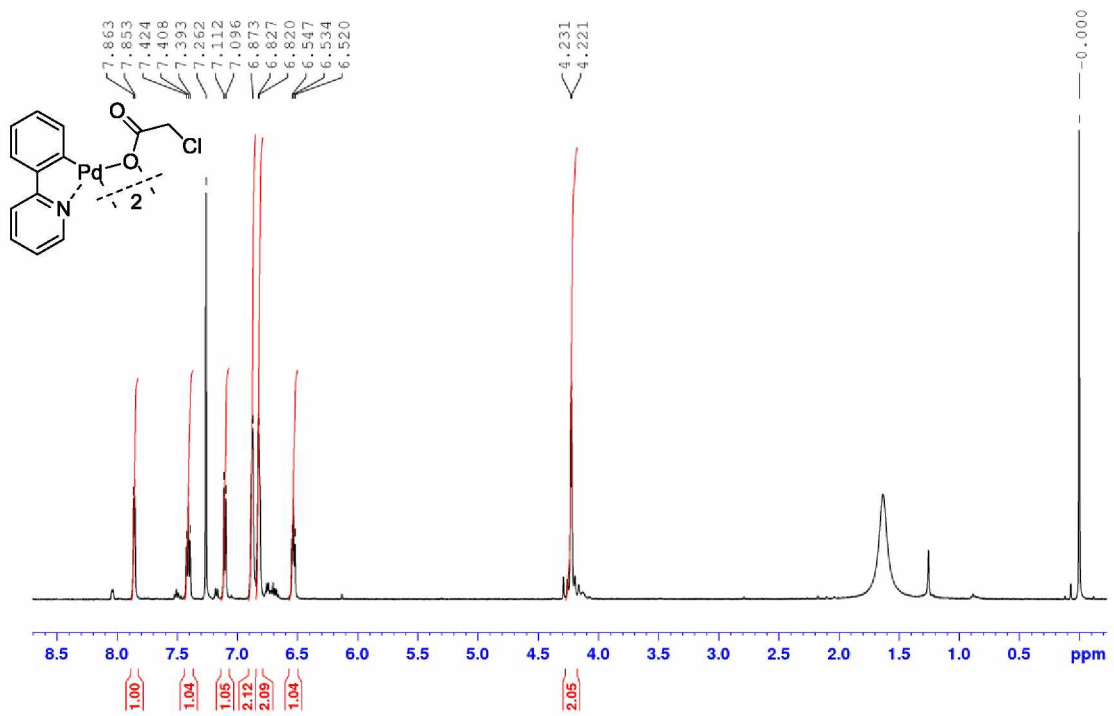


**Obrázek 9:** IČ spektrum komplexu Bis( $\mu$ -methoxyacetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}.

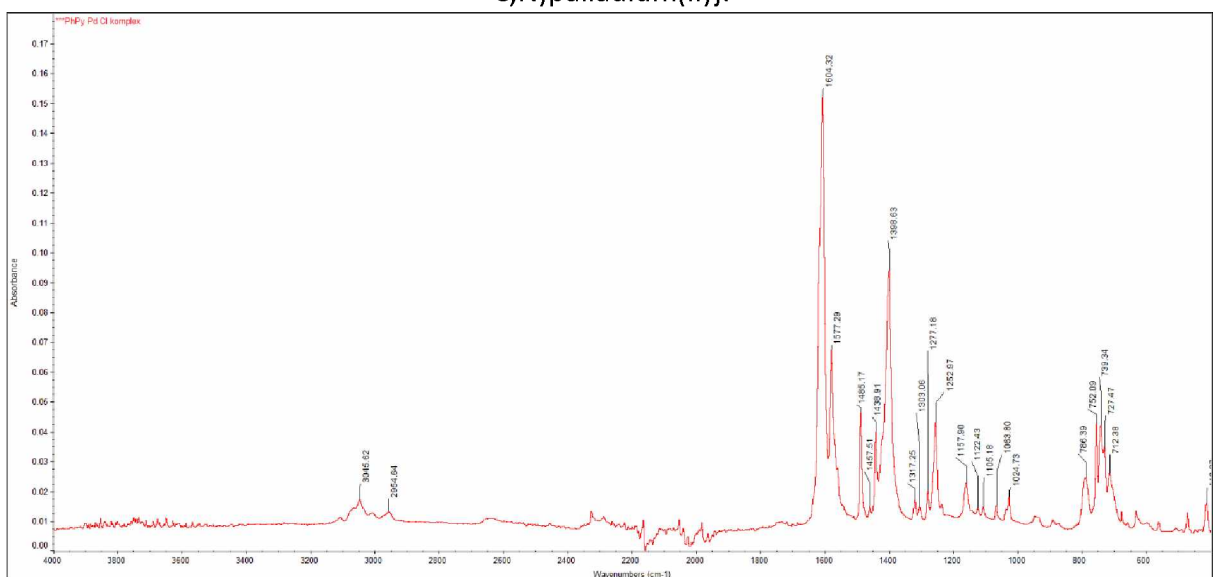




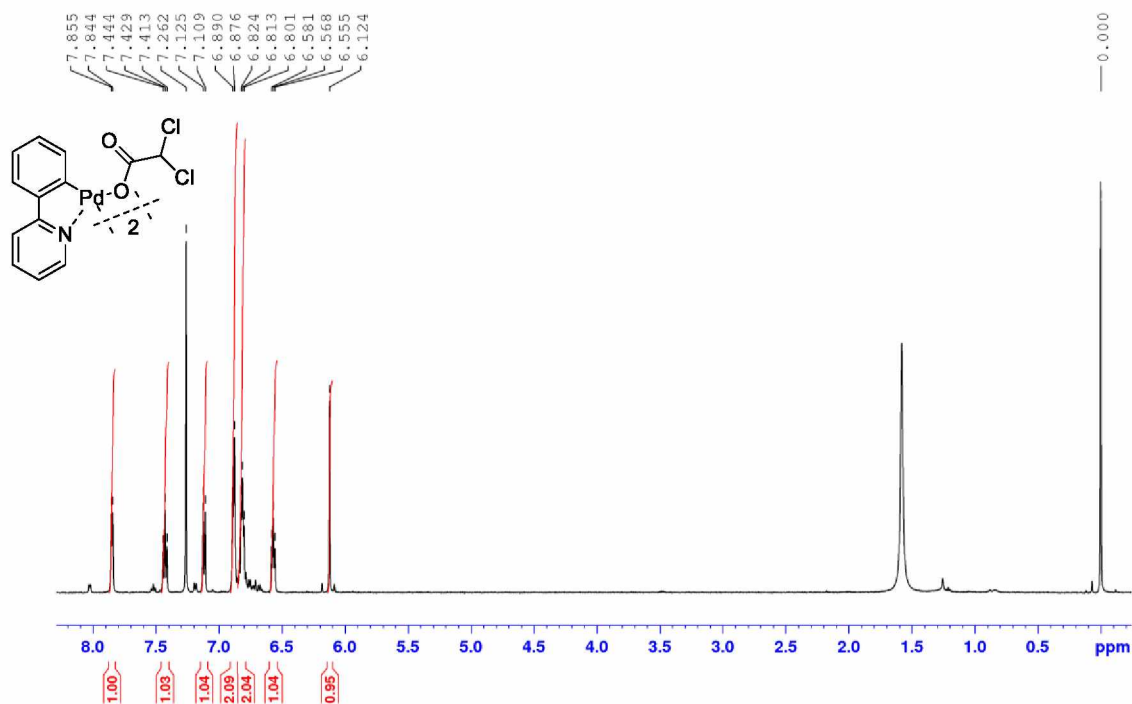
**Obrázek 10:** Detail  $^1\text{H}$  NMR spektra komplexu Bis( $\mu$ -chloracetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}.



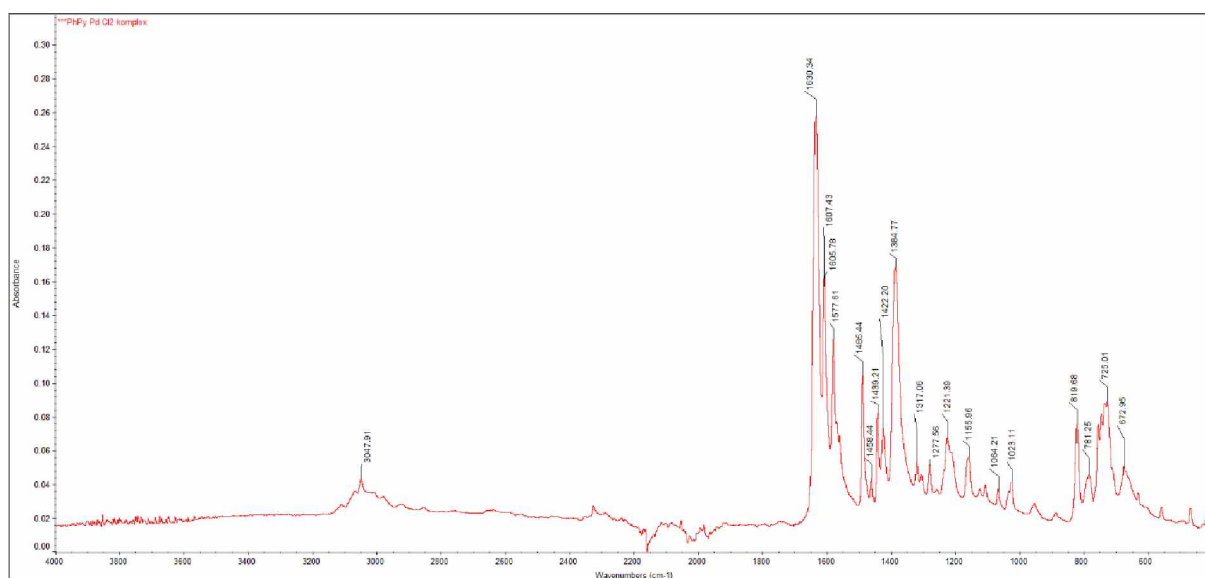
**Obrázek 11:** IČ spektrum komplexu Bis( $\mu$ -chloracetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl-C,N)palladium(II)}.



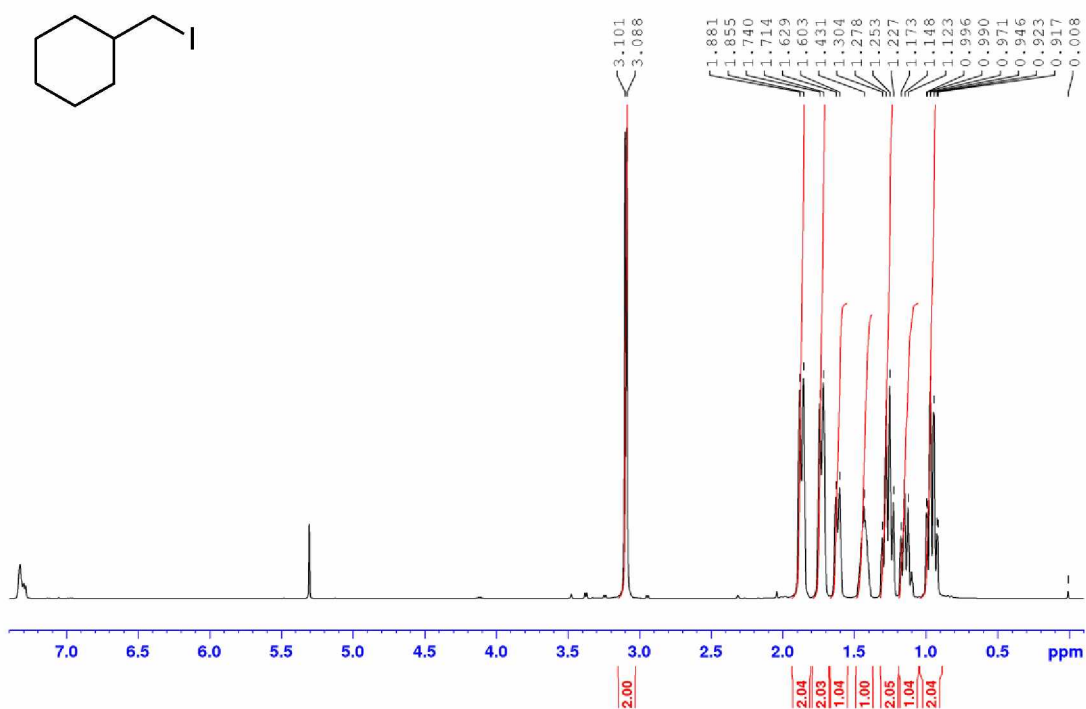
**Obrázek 12:** Detail  $^1\text{H}$  NMR spektra komplexu Bis( $\mu$ -dichloracetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl)-C,N)palladium(II)}.



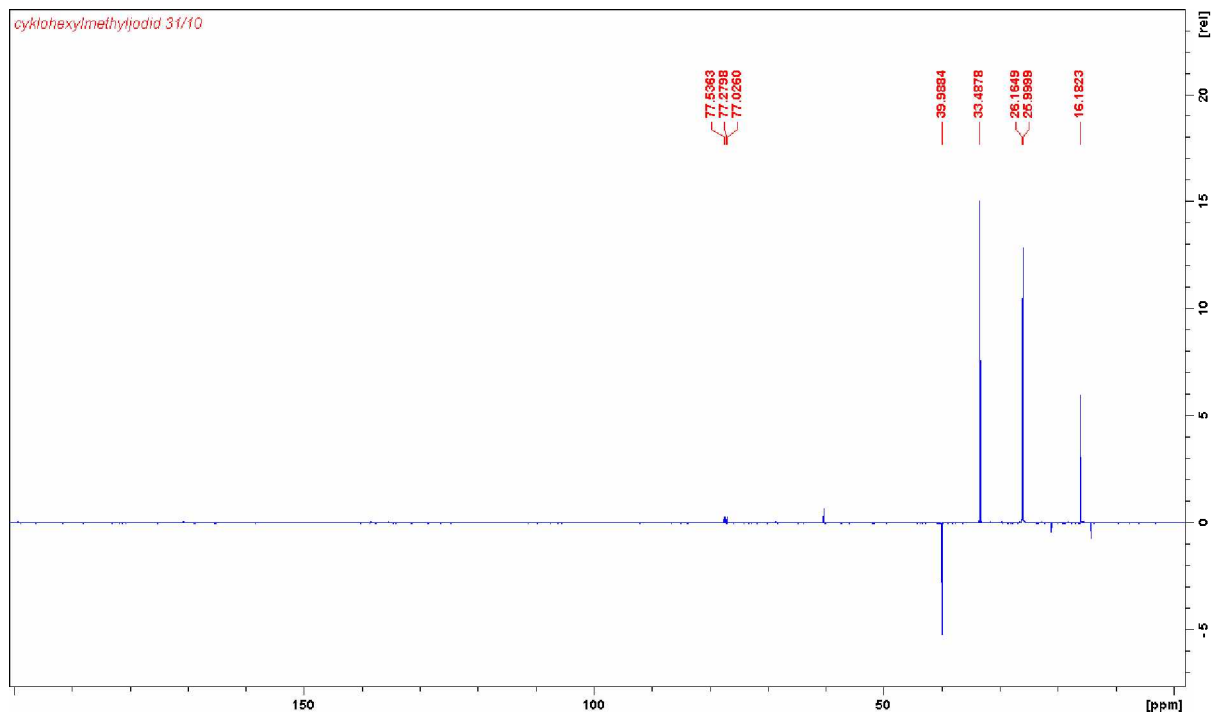
**Obrázek 13:** IČ spektrum komplexu Bis( $\mu$ -dichloracetato)bis{(2-(2-pyridyl)fenyl)-C,N)palladium(II)}.



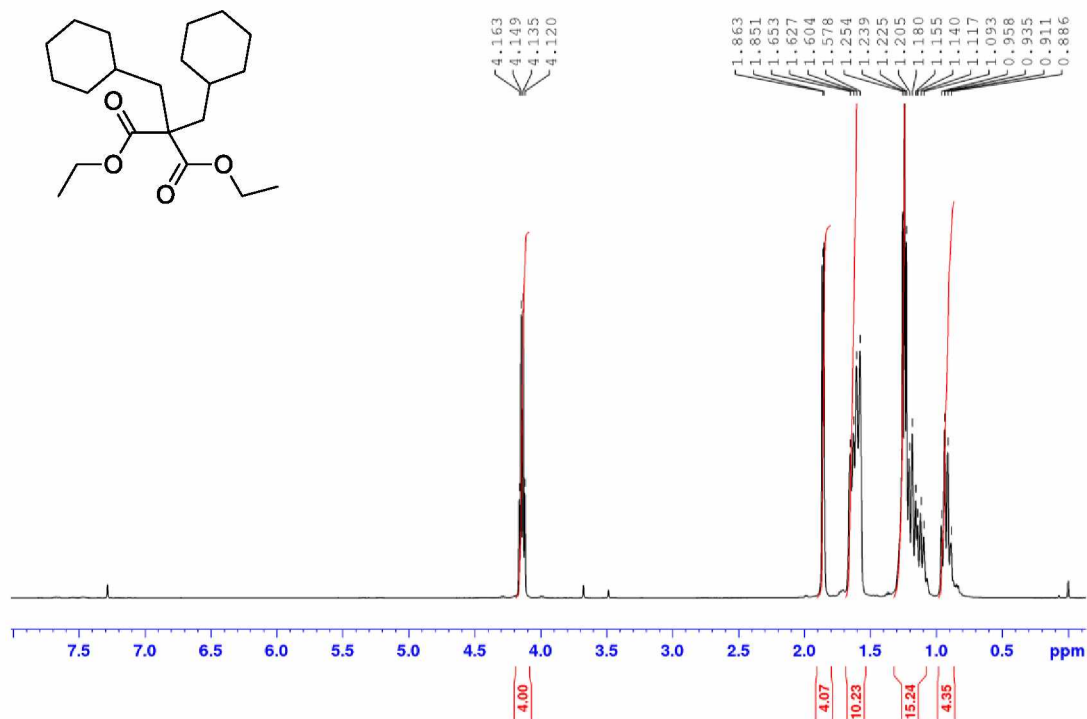
Obrázek 14: Detail  $^1\text{H}$  NMR spektra cyklohexyljodidu.



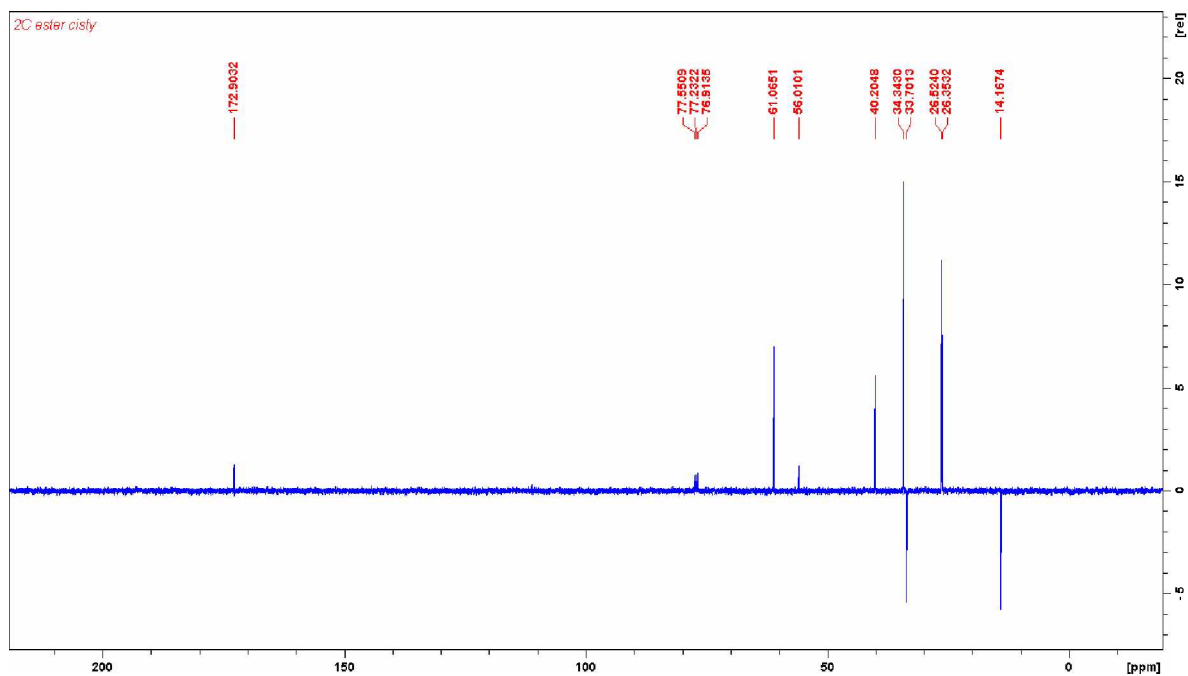
Obrázek 15: Detail  $^{13}\text{C}$  NMR spektra cyklohexylmethyljodidu.



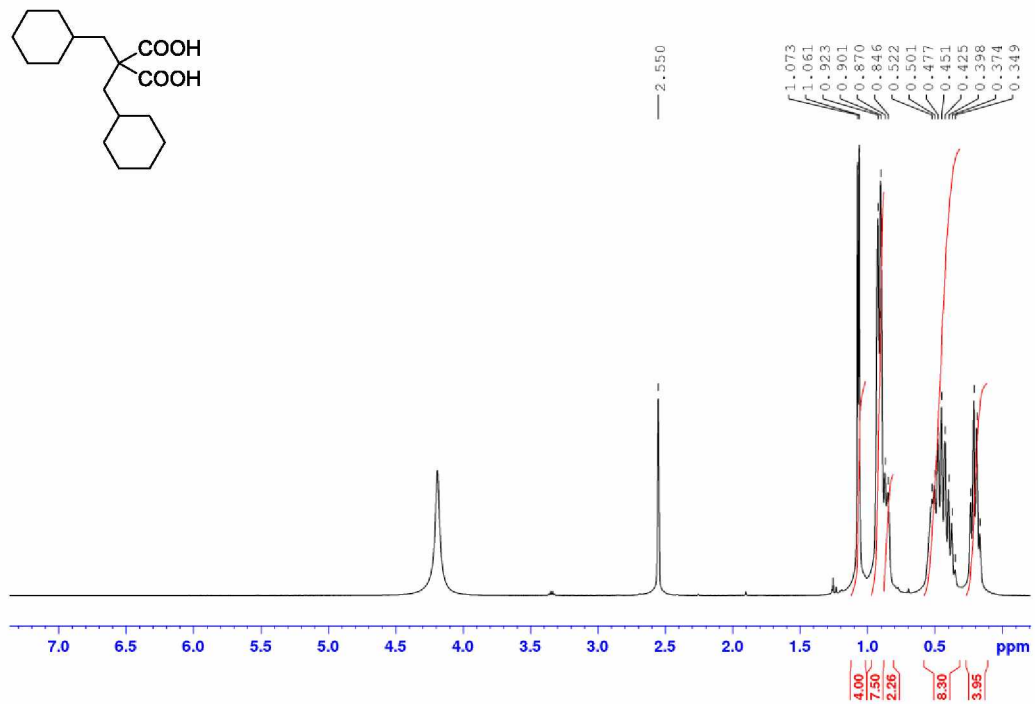
Obrázek 16: Detail  $^1\text{H}$  NMR spektra diethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové.



Obrázek 17: Detail  $^{13}\text{C}$  NMR spektra diethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové.



Obrázek 18: Detail  $^1\text{H}$  NMR spektra kyseliny dicyklohexylmethylmalonové kyseliny.



Obrázek 19: Detail  $^{13}\text{C}$  NMR spektra dicyklohexylmethylmalonové kyseliny.

