

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Vliv stericity a elektronegativity ligandů na průběh
C–H aktivačních reakcí

Diplomová práce

2022

Lukáš Preissler

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Influence of stereoelectronic effects of ligands on
the mechanism of C–H activation reactions

Diploma thesis

2022

Lukáš Preissler

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

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Lukáš Preissler**
Osobní číslo: **C20583**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Téma práce: **Vliv stericity a elektronegativity ligandů na průběh C-H aktivačních reakcí**
Téma práce anglicky: **Influence of stereoelectronic effects of ligands on the mechanism of C-H activation reactions**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se vlivu stereoelektronických efektů, zejména karboxylátových ligandů, na rychlost C-H funkcionalizačních reakcí probíhajících za účasti solí přechodných kovů.
2. Připravte karboxyláty palladnaté odvozené od stericky objemných a elektronově chudých kyselin (tricyklohexylmethyloctové, 2,2-dimetyl-3-(adamantan-1-yl)propanové, trifenyloctové, pivalové) a tyto nechte reagovat s 3-fluor-*N,N*-dimethylbenzylaminem či jinými substráty obsahujícími více dostupných C-H vazeb.
3. Pokuste se nalézt vhodné podmínky pro katalytickou C-H funkcionalizaci těchto substrátů.
4. Všechny látky charakterizujte.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce.

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

Seznam doporučené literatury:
Veškerá dostupná odborná literatura.

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

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2022**
Termín odevzdání diplomové práce: **6. května 2022**

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

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

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.

V Pardubicích dne 6. 5. 2022

Lukáš Preissler

Poděkování:

V této části bych především poděkoval svému školiteli doc. Ing. Jiřímu Váňovi, Ph.D., u kterého jsem měl tu čest po 4 roky pracovat v laboratoři pod jeho vedením. Děkuji mu za jeho odborné vedení při práci v laboratoři, předání praktických i teoretických rad a zkušeností. Nicméně největší díky panu docentu patří za jeho empatické a přátelské jednání, psychickou podporu a vytváření přátelské a uvolněné atmosféry v laboratoři i mimo ji.

Mé poděkování dále patří Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D., za předané zkušenosti, trpělivost a zpestření, někdy až nekonečných dnů, strávených v laboratoři. Stejně díky patří i všem v laboratoři F4039. Děkuji Vám všem za příjemnou a přátelskou atmosféru. Poděkování také patří celému kolektivu ÚOCHT, který mi pomohl s charakterizací mých sloučenin a celkově vytvářel příjemné pracovní prostředí.

V neposlední řadě bych rád touto cestou poděkoval své rodině za podporu během celého mého studia a přátelům, kteří pro mě vždy byli, jsou a vždy budou mojí oporou.

Anotace

Tato diplomová práce se zabývá vlivem stericity a elektronegativity ligandů na průběh C–H aktivačních reakcí.

V teoretické části práce jsou diskutovány C–H aktivační a funkcionalizační reakce, řízené řídicí skupinou (DG) probíhající za katalýzy palladnatých solí. Zaměřena je hlavně na funkci ko-katalyzujících kyselin používaných při C–H aktivačních reakcích. V další části se práce zaměřuje na regiosektivitu C–H aktivačních reakcí *N,N*-dimethylbenzylaminu a jeho fluorovaných derivátů. Poslední část se zaměřuje na stericky náročné karboxylové kyseliny, které mohou ovlivnit průběh C–H aktivačních reakcí.

V experimentální části je nejprve popsána syntéza dvou stericky náročných kyselin: kyseliny tricyklohexylmethyloctové a 2,2-dimetyl-3-(adamantan-1-yl)propanové. Připravené kyseliny jsou poté podrobeny, společně s kyselinou pivalovou, methoxyoctovou, propionovou a trifenyloctovou reakcím s Pd(OAc)₂ a *N,N*-dimethylbenzylaminem či 3-fluor-*N,N*-dimethylbenzylaminem. Získané komplexy jsou analyzovány pomocí NMR, kdy fluorovaný derivát je před analýzou podroben reakci s pyridinem za účelem zjištění regiosektivity C–H aktivační reakce. Základní substrát je poté použit pro nalezení vhodné C–H funkcionalizační reakce za účelem studia kinetiky reakce.

Klíčová slova

C–H aktivace, C–H funkcionalizace, octan palladnatý, nuklearita, vliv kyselin, sterické karboxylové kyseliny, regiosektivita

Title

Influence of stereoelectronic effects of ligands on the mechanism of C–H activation reactions

Annotation

The theoretical part of the thesis focuses on the C–H activation and functionalization reactions controlled by the directing groups (DGs) catalyzed by palladium salts. It mainly focuses on the co-catalyzing acids used in the C–H activation step. In the next part, the work summarizes the regioselectivity of C–H activation reactions of *N,N*-dimethylbenzylamines and its fluorinated derivatives. The last part focuses on sterically demanding carboxylic acids, which can influence the course of C–H activation reactions.

In the experimental part, the synthesis of two sterically demanding acids is first described: tricyclohexylmethyl acetic acid and 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanoic acid. The prepared acids then undergo, together with pivalic, methoxyacetic, propionic and triphenylacetic acid, reactions with Pd(OAc)₂ and *N,N*-dimethylbenzylamine or 3-fluoro-*N,N*-dimethyl-benzylamine. The obtained complexes are then analyzed and evaluated by NMR, where the fluorinated derivatives undergo reaction with pyridine prior to analysis to determine the regioselectivity of the C–H activation reaction. The basic substrate is then used to find a suitable C–H functionalization reaction in order to study the kinetics of the reaction.

Keywords

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

Obsah

1.	Úvod	11
2.	Teoretická část	12
2.1.	Cross-Coupling reakce	12
2.2.	C–H aktivace a funkcionalizace	13
2.3.	C–H aktivace kontrolované řídicími skupinami	13
2.4.	C–H aktivace katalyzovaná přechodnými kovy	15
2.5.	Struktura palladakomplexů	15
2.6.	Binukleární komplexy	17
2.7.	Efekt kyselin	19
2.8.	Efekt stericky náročných kyselin	22
2.9.	Regioselektivita C–H aktivačních reakcí	27
3.	Experimentální část	32
3.1.	Syntéza tricyklohexylmethylethanové kyseliny	32
3.1.1.	Syntéza cyklohexylmethyljodidu (1)	32
3.1.2.	Syntéza dimylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové (2)	33
3.1.3.	Syntéza dicyklohexylmethylethanové kyseliny (3)	34
3.1.4.	Chlorace dicyklohexylmethylethanové kyseliny a následná substituce na ester (4)	34
3.1.5.	Syntéza <i>terc</i> -butylesteru tricyklohexylmethyloctové kyseliny a jeho následná kyselá hydrolyza (5)	35
3.2.	Syntéza 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové	36
3.2.1.	Syntéza 1-adamantanmethanolu (6)	36
3.2.2.	Syntéza 1-(brommethyl)adamantanu (7)	37
3.2.3.	Syntéza 1-(kyanomethyl)adamantanu (8)	38
3.2.4.	Syntéza 1-adamantyloctové kyseliny (9)	38
3.2.5.	Syntéza 2-(adamantan-1-yl)ethanolu (10)	39
3.2.6.	1-jod-2-(adamantan-1-yl)ethan (11)	40
3.2.7.	Syntéza 3-(adamantan-1-yl)propannitrilu (12)	40
3.2.8.	Syntéza 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny (13)	41
3.3.	Příprava 3-fluor- <i>N,N</i> -dimethyl-benzylaminu (14)	42
3.4.	Obecný postup syntézy komplexů <i>N,N</i> -dimethylbenzylaminů s octanem palladnatým za použití různě substituovaných octových kyselin	43
3.4.1.	Syntéza di(μ -acetato)bis-{2-[(<i>N,N</i> -dimethylamino)methyl]fenyl- <i>C,N</i> }dipalladia(II) (15)	43
3.4.2.	Syntéza di(μ - <i>terc</i> -butylacetato)bis-{2-[(<i>N,N</i> -dimethylamino)methyl]fenyl- <i>C,N</i> }dipalladia(II) (16)	44

3.5.	Obecný postup přípravy různě substituovaných octanů palladnatých	44
3.5.1.	Syntéza pivalátu palladnatého (17).....	45
3.5.2.	Syntéza propionátu palladnatého (18)	45
4.	Výsledky a diskuze	46
4.1.	Syntéza tricyklohexylmethyloctové kyseliny	46
4.2.	Syntéza 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny.....	47
4.3.	Příprava komplexů, výměna ligandů	50
4.4.	C–H aktivační reakce	53
4.5.	Stechiometrické C–H aktivace 3-fluor-N,N-dimethylbenzylaminu	57
4.6.	C–H funkcionalizace vybraných substrátů	60
5.	Závěr	63
6.	Bibliografie.....	64

Seznam zkratek a značek

A	acetát
Ac	acetyl
ACN	acetonitril
AdMeBr	1-(brommethyl)adamantan
Ar	aryl
CMD	concerted metallation-deprotonation (součinná metalace-deprotonace)
DCE	1,1-dichlorethan
DCM	dichlormethan
DG	řídící skupina
DMA	dimethylacetamid
DMAP	dimethylaminopyridin
DMBA	<i>N,N</i> -dimethylbenzylamin
DMSO	dimethylsulfoxid
EtOAc	ethyl-acetát
Et ₂ O	diethylether
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
HRMS	vysokoučinná hmotnostní spektrometrie
IČ	infračervená spektroskopie
LDA	diisopropylamid lithný
M	kov
Me	methyl
MPAA	monochráněné aminokyseliny

NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická resonance
PivOH	kyselina pivalová
Ph	fenyl
Prop	propyl
PTSA	kyselina <i>p</i> -toluensulfonová
R	derivát
S _E Ar	substituce elektrofilní aromatická
OTf	triflát (trifluormethansulfonát)
TBAI	tetrabutylamonium jodid
TFA	trifluoroctová kyselina
TFE	trifluorethanol
THF	tetrahydrofuran
Tos	tosylát (<i>p</i> -toluensulfonát)
TOsCl	tosylchlorid (<i>p</i> -toluensulfonylchlorid)
UV-Vis	Ultrafialovo-viditelná spektroskopie
X	halogen (F, Cl, Br, I)
3F-DMBA	3-fluor- <i>N,N</i> -dimethylbenzylamin
9-BBN	9-borabicyklo(3.3.1)nonan

1. Úvod

V posledním desetiletí se palladiem katalyzované reakce objevily jako nové slibné transformace vazeb C–H, vývoj v této oblasti je však stále relativně v raném stádiu, ve srovnání se současným stavem poznání v oblasti cross coupling reakcí s použitím aryl či alkylhalogenidů.^[1]

Aktivace inertní C–H vazby je výhodná z mnoha důvodů: (i) C–H vazby jsou všudypřítomné v organických molekulách, (ii) funkcionalizace C–H vazby obvykle snižuje množství kroků ve vícestupňových syntézách, které se mohou sestávat z dlouhých a pracovně náročných sekvencí, (iii) umožňuje ideální transformace s minimalizací odpadu ve srovnání s klasickými cross-coupling reakcemi.^[2]

V posledních několika desetiletích byl učiněn velký pokrok v oblasti vývoje aktivace C–H vazeb, což vedlo k tomu, že jsou nyní hojně používané jak na akademické půdě, tak i v průmyslu.^[3,4]

2. Teoretická část

2.1. Cross-Coupling reakce

Již více než 100 let se v organické chemii používá katalýza přechodnými kovy, která chemikům umožnila syntetizovat molekuly, které by jinak bylo nemožné nebo velmi časově náročné připravit pomocí metod klasické chemie.^[5] Tradiční cross-couplingové reakce přechodnými kovy zahrnují reakce mezi organokovem (R-M) a typicky organohalidem (R-X) za vzniku produktu (R-R) podle schématu 1.^[6,7]



$R_1, R_2 =$ aryl, alkenyl nebo alkyl
 $X = F, Cl, Br, I, OTos, OTf, \dots$

Schéma 1: Tradiční kovem katalyzované cross-coupling reakce.

Mezi nejznámější příklady cross-coupling reakcí katalyzovanými přechodnými kovy patří reakce: Hiyama, Kumada, Negishi, Stille a Suzuki (Schéma 2).

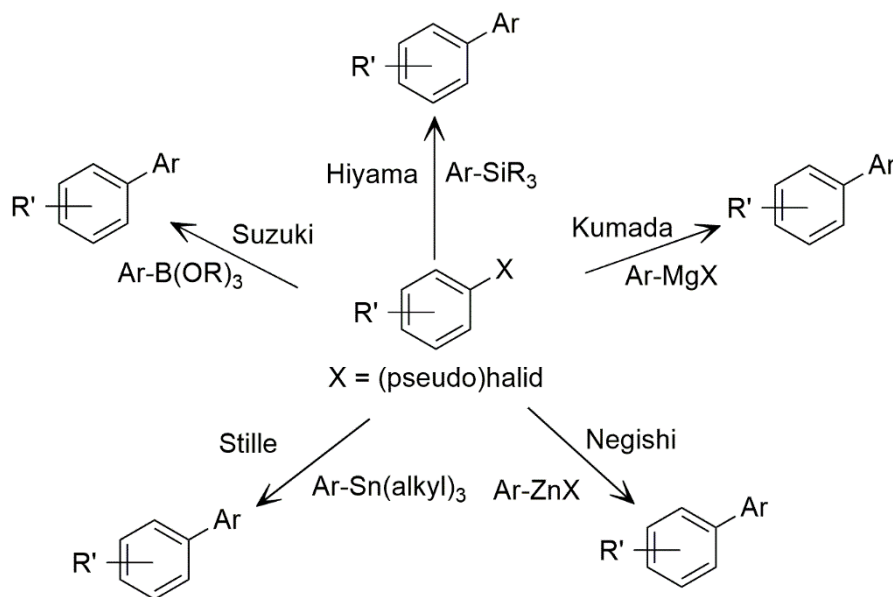


Schéma 2: Nejznámější cross-coupling reakce.

Nevýhodou všech těchto cross-coupling reakcí, nejčastěji katalyzovaných palladiem, je potřeba již existující aktivace obou výchozích substrátů. To vede k dalším problémům, jako je likvidace vznikajících vedlejších produktů, stejně jako časová náročnost a komplikovanost syntézy výchozích látek, protože mnohé z nich nejsou komerčně dostupné.

Dalším velkým problémem je toxicita a stabilita. I přes uvedené nevýhody jsou tyto reakce dnes stále široce používány kvůli jejich spolehlivosti a důležitosti produktů.^[7–11]

2.2. C–H aktivace a funkcionalizace

K překonání problému a nevýhod plynoucích z cross-coupling reakcí, byla jako jedna z možných alternativ zavedena C–H aktivace/C–H funkcionalizace. Kde jako C–H funkcionalizaci označujeme sled kroků vedoucí k výměně vodíku za funkční skupinu, kdežto C–H aktivací je myšlena pouze první část zmíněného reakčního sledu, tedy náhrada vodíku za převážně přechodný kov. Hlavním cílem těchto reakcí je, stejně jako v případě cross-coupling reakcí, konstrukce vazby C–C, avšak vodík je možno nahradit i za jiné atomy (C–O, C–X, C–N, C–S, ...)^[12–20] Princip C–H aktivace probíhající s účastí řídicí skupiny je zobrazen na schématu 3.

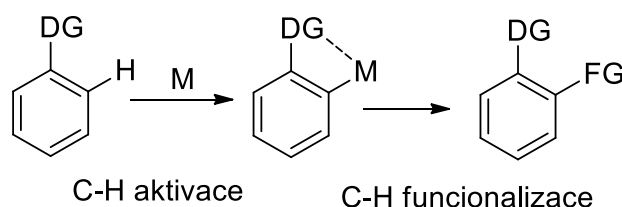
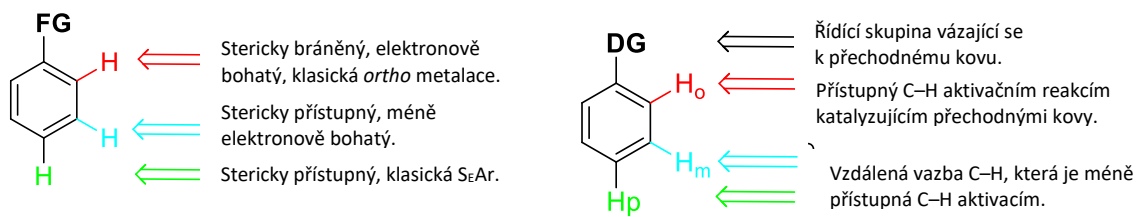


Schéma 3: Obecné schéma C–H aktivace a C–H funkcionalizace.

2.3. C–H aktivace kontrolované řídicími skupinami

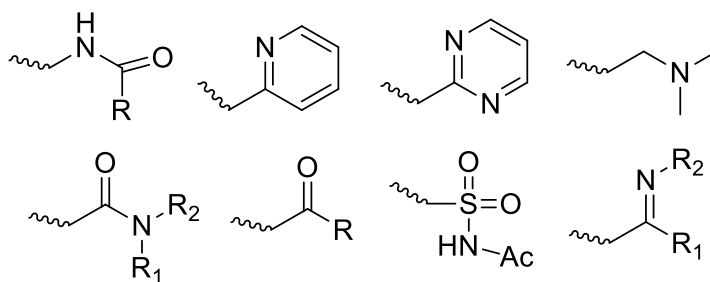
Klíčový krok při funkcionalizačních reakcích je C–H aktivace. Zcela zásadní je při C–H aktivaci volba katalyzátoru. Dnešní katalyzátory, které jsou běžně používány pro C–H aktivaci, fungují převážně na bázi přechodných kovů. Důležité je, aby katalyzátor dokázal aktivovat C–H vazbu natolik, aby reakce dosahovala vysokého stupně selektivity a zároveň aby převažoval vznik pouze jednoho produktu.^[21]

Pokud nese molekula několik nesubstituovaných center, tak řízení regioselektivity v této molekule je velmi obtížné. V případě C–H funkcionalizační reakce se pro řešení tohoto problému používají 2 cesty. První cesta je přes speciální ligand nesoucí kov.^[23] Druhou možností je zakotvit na substrátu řídicí skupinu (DG), která je schopná na sebe koordinovat přechodný kov a poté provést reakci ve specifické pozici^[24] podle obrázku 1.^[22]



Obrázek 1: Regioselektivita C–H aktivačních reakcí.^[22]

Typické řídicí skupiny pro C–H aktivační reakce jsou zobrazeny v obrázku 2.^[21]



Obrázek 2: Typické řídicí skupiny pro C–H aktivaci.

Obecně se C–H funkcionalizace skládá z několika kroků:^[21] Prvním krokem je vytvoření prekatalyzátoru, kde Pd katalyzátor reaguje s aditivou (nejčastěji kyselinami nebo soli kovů) za vzniku katalyticky aktivních látek.

V druhém kroku následuje vlastní C–H aktivace, kdy řídicí skupina koordinuje palladium k blízkosti vazby C–H, kde je následně atom vodíku substituován za palladium, což vede ke vzniku palladacyklů, které nejčastěji existují ve formě dimerů.

Ve třetím (vícenásobném) kroku reaguje palladacyklus s činidlem za vzniku produktu. V posledním kroku palladiový prekatalyzátor regenerován a vstupuje do nového katalytického cyklu.^[21]

Celé pojetí C–H aktivace a následné funkcionalizace je šetrnější k životnímu prostředí, protože eliminuje potřebu mít přechodný kov přímo navázaný na reagentu. Tímto se také vyhneme komplikovaným syntézám výchozích látek a celý proces můžeme provést efektivněji.^[25]

2.4. C–H aktivace katalyzovaná přechodnými kovy

Za posledních deset let se, oblast použití C–H funkcionalizačních reakcí katalyzovaných přechodnými kovy rychle rozvinula a poskytla nové syntetické metody a studie.^[26] Dnešní katalyzátory, které jsou běžně používány pro C–H aktivaci, fungují převážně na bázi přechodných kovů.

Mezi nejčastěji používané přechodné kovy pro C–H aktivační reakce patří ruthenium,^[27] rhodium,^[28] měď,^[29] železo,^[30,31] zlato^[32] a palladium,^[33–36] u kterého se v posledních letech našlo největší uplatnění.

Díky palladiu a jeho toleranci vůči funkčním skupinám bylo popsáno mnoho postupů pro účinné zavedení vazeb C–O, C–X, C–N, C–S, C–C.^[12–20] V dnešní době převládá použití octanu palladnatého.^[19,20]

2.5. Struktura palladakomplexů

Jak bylo zmíněno, v poslední době je většina katalyzátorů pro C–H aktivační reakce založena na sloučeninách palladia. Nicméně jeho forma a to, jak i běžné nečistoty mohou ovlivnit jeho reaktivitu, bylo popsáno teprve nedávno.^[37–39] V roce 1970 bylo zjištěno,^[40] že se octan palladnatý v pevném stavu vyskytuje ve formě cyklických trimerů, konkrétně $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$ (Schéma 4).

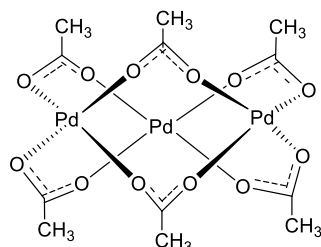
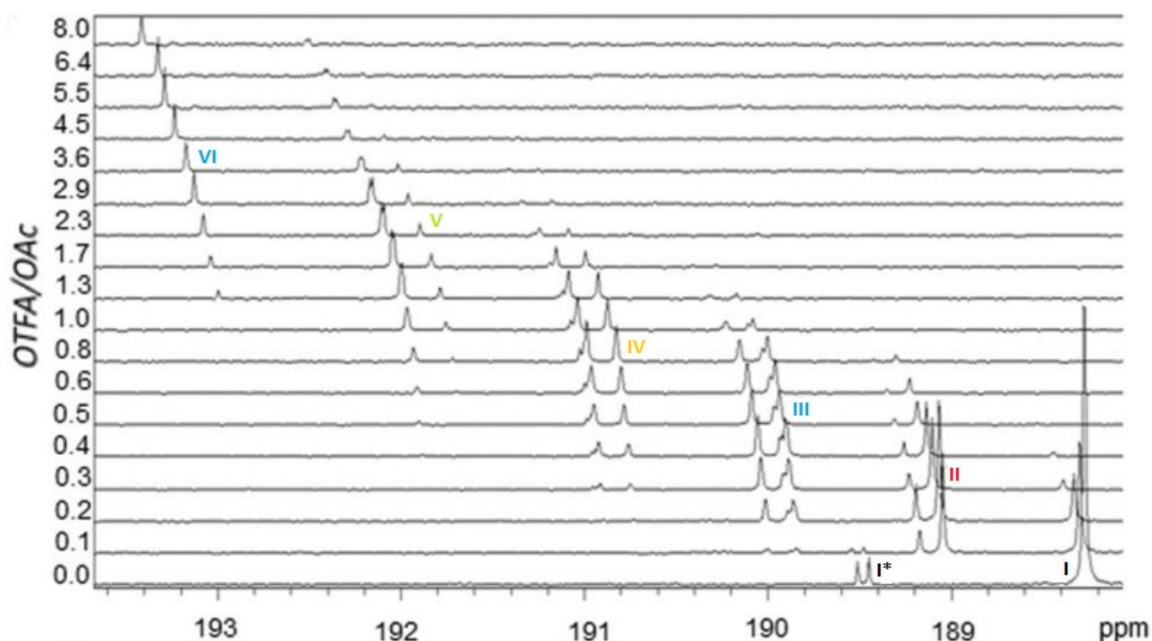


Schéma 4: Struktura $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$.^[40]

Strukturě octanu palladnatého v roztoku se věnuje jen málo studií. Většina ale předpokládá, že se tricyklická struktura $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$ se v roztoku rozpadá a vytváří menší jednotky.^[41]

Tým Váňa a kol.^[41] studoval strukturu prekatalyzátoru a jeho role v následných reakcích. Postupovali podle práce Fujiwary a kol.,^[42–44] kdy využívali kombinaci palladia a trifluoroctové kyseliny, pro C–H aktivační reakce acetanilidů. V první fázi studovali povahu prekatalyzátoru tvořeného kombinací octanu palladnatého s TFA, kdy do roztoku $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

v CD₂Cl₂ byla pomalu přidávána TFA. Celá sekvence byla sledována pomocí ¹H, ¹³C a ¹⁹F NMR spektroskopie.



Obrázek 3: Změny chemických posunů karbonylových uhlíků ¹³C NMR spekter způsobených postupným přidáváním TFA k Pd(OAc)₂ (Signál sloučeniny (VII) se v této oblasti nevyskytoval).^[41]

V prvním spektru (bez přídavku TFA) se ve spektru objevuje pouze jeden dominantní signál (I), který koresponduje s cyklickou trimerní strukturou [Pd₃(OAc)₆] a je doprovázený signálem odpovídající [Pd₃(μ₂-OH)(OAc)₅] (I*).^[39,45,46] S přibývajícím množstvím přidaného TFA se intenzita signálu [Pd₃(OAc)₆] (I) snižuje a objevuje se nová skupina signálů posunutá směrem k nižšímu poli (II). Po dosažení maxima své intenzity opět začne klesat, načež se objeví další skupina signálů opět posunutá směrem doleva (III). Toto chování se opakuje, dokud nezůstane pouze skupina signálů (VII) vlevo v posledním spektru série. Kromě toho, tak celkové intenzity každé skupiny signálů vůči poměru OTFA/OAc ukazují, že maximální koncentrace komplexů (II), (III), (IV), (V) a (VI) se vykytují při poměru OTFA/OAc: **0,2;0,5;1;2 a 5** v tomto pořadí. Tyto poměry ligandů jsou v přesné shodě s poměry ligandů v komplexech [Pd₃(OAc)₆] (I), [Pd₃(OAc)₅(OTFA)] (II), [Pd₃(OAc)₄(OTFA)₂] (III), [Pd₃(OAc)₃(OTFA)₃] (IV), [Pd₃(OAc)₂(OTFA)₄] (V), [Pd₃(OAc)(OTFA)₅] (VI) a [Pd₃(OTFA)₆] (VII).

K pochopení celkového průběhu reakce však nestačí znát pouze strukturu katalyzátoru, ale i výchozích látek a meziproduktů.^[48] Přítomnost komplexů vznikajících při reakci substrátu s Pd(OAc)₂, se ukázala jako obtížně stanovitelná. To je důvodem, proč většina navrhovaných

reakčních schémat nebere tyto polynukleární meziproducty v úvahu^[47] a většina těchto schémat se zjednodušuje na schémata uvažující pouze mononukleární intermediáty.

Takto zjednodušený pohled je však užitečný pouze pro základní pochopení procesů, které při reakci probíhají.

Obecně lze tvrdit, že v případě C–H aktivačních reakcí, které zahrnují karboxyláty palladia (Schéma 5), se nejdříve substrát koordinuje ke karboxylátu palladia, kde v následujícím kroku je reakční centrum napadeno atomem palladia a současně jeden z koordinujících karboxylátů začne vytvářet novou vazbu s uvolňujícím se protonem. To vede ke vzniku monopalladacyklu, který ve většině případů dimerizuje za vzniku stabilního C–H aktivovaného binukleárního komplexu.^[49]

Z tohoto pohledu lze očekávat, že nuklearita vznikajících meziproductů je ovlivněna nuklearitou výchozích látek.^[48]

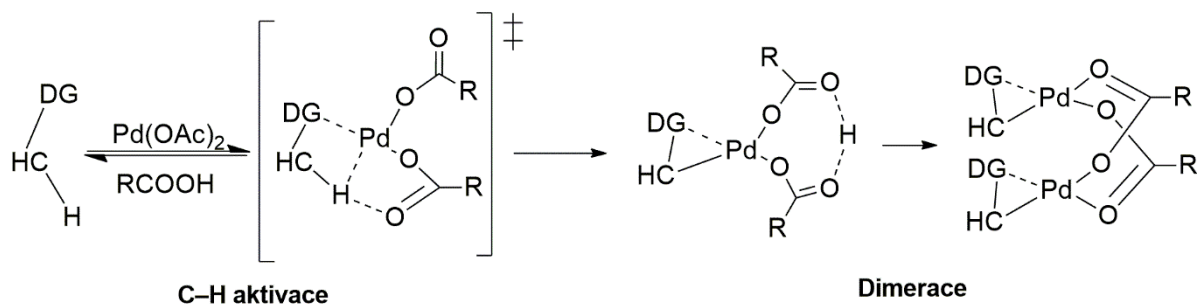


Schéma 5: C–H aktivace.

2.6. Binukleární komplexy

Existence palladacyklů v dimerních formách podnítila výzkum C–H aktivačních reakcí probíhajících přes binukleární komplexy. Musaev a kol.^[50] důkladně prozkoumali struktury dimerních katalyzátorů na bázi octanu palladnatého a také jejich reaktivitu v C–H aktivačních reakcích zahrnujících různé substráty.

Zjistili, že C–H aktivační cesta, která zahrnuje binukleární komplexy, je ve srovnání s mononukleární cestou o trochu znevýhodněna. Dále popsali, že důvod tvorby dimerních palladacyklů souvisí s interakcemi ligandů a přemosťováním acetátů.

V další studii^[51] autoři studovali C–H aktivační reakce primárních benzylaminů v pevném stavu a roztoku (Schéma 6).

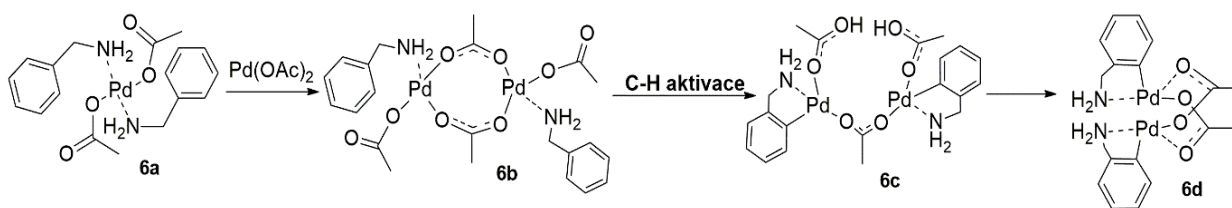


Schéma 6: Reakce benzylaminů s octanem palladnatým.^[51]

Ukázali, že reakce benzylaminu (BnNH_2) s octanem palladnatým vede ke vzniku monometalického neaktivovaného prekomplexu $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{BnNH}_2)$ (**6a**), který následně reakcí s další molekulou octanu palladnatého dimerizuje za vzniku prekomplexu $[\text{Pd}(\text{OAc})(\mu\text{-OAc})(\text{BnNH}_2)]_2$ (**6b**). Následujícím krokem je C–H aktivace, která probíhá pouze na těchto dimerech, kdy se na počátku produkt zformuje v podobě „otevřené knihy“ (**6c**) a poté se transformuje na stabilní komplex (**6d**).

V návaznosti na předchozí výzkum tým Musaeu a kol.^[52] zkoumal účinky mono-*N*-chráněných aminokyselin (MPAA) v C–H aktivačních reakcích dimethylbenzylaminů (Schéma 7).

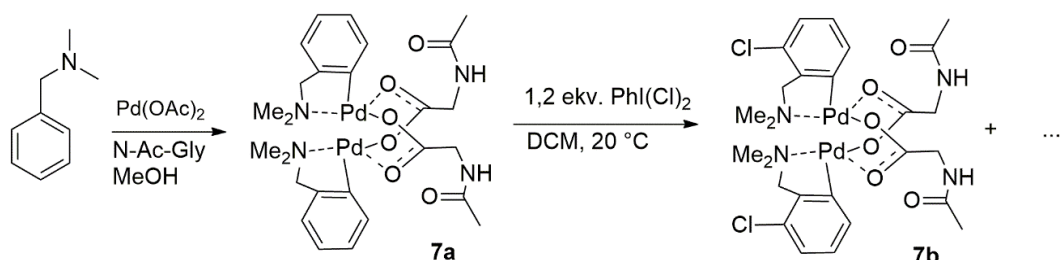


Schéma 7: C–H aktivace a funkcionalizace DMBA v přítomnosti MPAA.^[52]

Binukleární komplex (**7a**) je analogický k předchozímu komplexu (**6d**), kde acetátové můstky byly substituovány za *N*-acetylglycin. Navíc prokázali, že tyto dimerní komplexy v přítomnosti jodbenzodichloridu podstupují následnou C–H funkcionalizaci za vzniku dalších chlorovaných dimerních palladacyklů (**7b**). Skutečnost, že bipalladiový reaktant reaguje za vzniku bipalladiového produktu, vedla autory k výpočtům a následnému porovnání potenciálů mononukleární a binukleární reakční cesty.

Provedené DFT výpočty provedené na modelu 2- CF_3 -DMBA ukazují, že cyklopalladace na dimeru je jak kineticky, tak i termodynamicky upřednostňována před monomerní cestou. Podobně jako v předchozí práci^[51] je první cyklopalladace rychlost určujícím krokem a usnadňuje druhý cyklopalladační krok.

2.7. Efekt kyselin

Výzkum^[21] zabývající se efektem přidaných karboxylových kyselin, odhalil několik faktorů, které kyseliny ovlivňují (Schéma 8). Kyseliny mohou: vytvářet prekatalyzátor z octanu palladnatého, který může výrazně ovlivnit reaktivitu samotného palladia; kyselina může protonovat substrát, čímž může ovlivnit pozitivně i negativně jeho reaktivitu; může ovlivnit oxidační potenciál palladacyklů a v neposlední řadě ovlivňuje anionty dalších reagentů použitých v reakci.

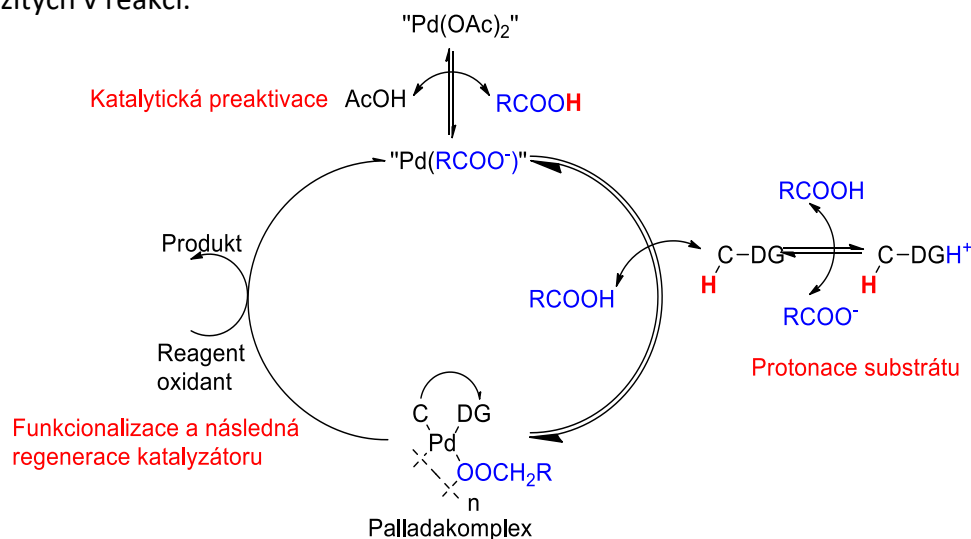


Schéma 8: Vliv karboxylové kyseliny na C–H aktivační reakce.^[21]

Průkopnickou prací v oblasti vlivu kyselin na C–H aktivační reakce provedl tým profesorky Sanfordové,^[14] který prokázal, že Pd(OAc)₂ je schopen selektivně katalyzovat 2-arylpyridiny v poloze *ortho* (Schéma 9) pomocí *N*-halogensukcinimidů (NXS), které zde slouží jako oxidant a zároveň jako zdroj halogenu.

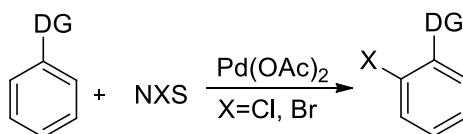


Schéma 9: *Ortho* halogenace pomocí NXs a Pd(OAc)₂.^[14]

Navrhovaný mechanismus reakce je zobrazen na schématu 10. Při reakci nejdříve vzniká chelátový komplex **B**, u kterého následuje C–H aktivace za vzniku komplexu **C**. Tento komplex je následně oxidován pomocí NXs za vzniku Pd^{IV} (komplex **D**). Tento komplex je

vysoce náchylný k redukci vazby C–X, která se eliminuje za vzniku halogenovaného produktu v poloze *ortho* E.

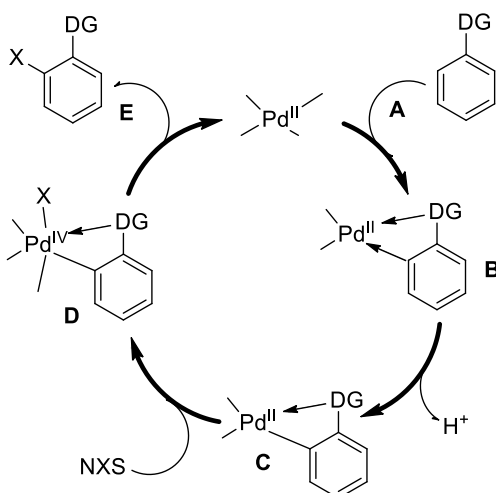


Schéma 10: Navržený mechanismus *ortho* halogenace pomocí Pd(OAc)₂.^[14]

Nevýhodou těchto halogenačních reakcí je nutnost použití vysokých teplot (často až 100 °C).^[53] K překonání nutnosti použití vysokých teplot, byla vyvinuta nová metodika, a to použití Brønstedových kyselin jako ko-katalyzátorů pro urychlení halogenace zvýšením elektrofility katalyzátoru Pd^{II}.^[21,54–56] Tým Rao a kol.^[57] v této souvislosti sledoval chloraci/bromaci *ortho* polohy fenyلكarbamátů pomocí NXS (X = Cl, Br) katalyzovanou pomocí Pd(OAc)₂ a HOTf. V této souvislosti bylo zjištěno, že povaha použití Brønstedových kyselin závisí na proveditelnosti reakce (Schéma 11), kdy místo HOTf byly použity slabší Brønstedovy kyseliny (HOTs a HTFA).^[55,56]

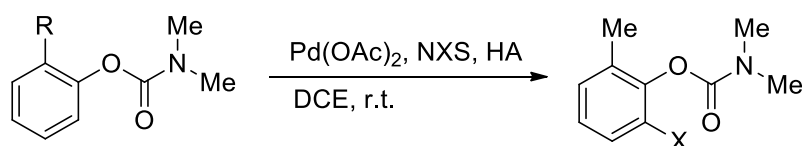


Schéma 11: Halogenace ko-katalyzovaná Brønstedovými kyselinami.^[57]

Tabulka 1: Výtěžky halogenace ko-katalyzovaná Brønstedovými kyselinami.^[57]

HA	HOTf	HOTs	HTFA	HOAc
Výtěžek (%)	85	0	0	0

Nicméně nezávisle na sobě John a Nicholas prokázali, že HOTs je také schopen bromovat fenyلكarbamáty (Schéma 12). K reakci je ale potřeba teplota 60–70 °C.^[58]

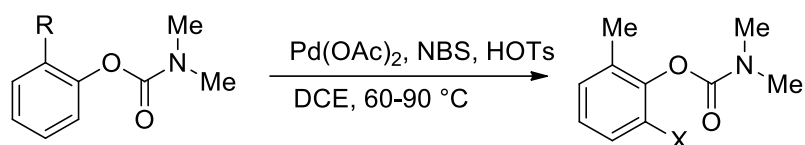


Schéma 12: Bromace fenylkarbamátů za katalýzy HOTSs.^[58]

Z toho vyplývá, že účinnost katalýzy závisí na kyselosti Brønstedovy kyseliny, kdy se účinnost zvyšuje s kyselostí použité kyseliny. Na rozdíl od halogenace fenylkarbamátů, pro které je vyžadována velmi silná kyselina HOTf, tak pro aromatické azosloučeniny pro provedení reakce stačí i slabší HOTS a pokojová teplota podle schématu 13.

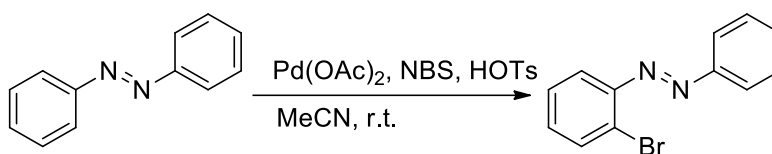


Schéma 13: Bromace azobenzenu za katalýzy HOTSs.^[58]

V návaznosti na toto zjištění, Ma a Tian^[59] ukázali, že halogenační reakce v nepřítomnosti HOTS je neproveditelná. Z toho se dá usuzovat, že aromatické azosloučeniny by měly být více reaktivní než fenylkarbamáty, což má za následek provedení reakce za mírnějších podmínek a bez použití silné HOTf. Z tohoto srovnání plyne, že proveditelnost takových reakcí nezávisí pouze na kyselosti použité Brønstedovy kyseliny, ale také na povaze substrátu. Předpokládá se, že Brønstedovy kyseliny HA podléhají výměně ligandu s Pd(OAc)₂ za vzniku Pd(A)₂, kde A je např. OTFA, OTos, OTf.^[60]

Výsledný komplex Pd(A)₂ se považuje za více elektron-deficitní a tedy reaktivnější než Pd(OAc)₂ ve sledovaném C–H aktivačním kroku, což umožňuje provedení reakce za mírnějších podmínek.^[61] Toto zjištění je však v rozporu se skutečností, že zásaditost aniontů se zvyšuje v řadě OTf < Tos < TFA < OAc, kdy se hodnoty pK_a měřené ve vodě mění následovně: HOTf (–14,7) < HTos (–2,8) < HTFA (0,52) < HOAc (4,74).^[53]

2.8. Efekt stericky náročných kyselin

Mezi nejběžnější ligandy v komplexech přechodných kovů jsou karboxyláty.^[26] Výzkum ukázal, že karboxylátové ligandy hrají klíčovou roli v C–H aktivačním kroku.^[62,63]

Mezi průkopnické studie vlivu sterických ligandů na C–H arylační reakce byla studie týmu Fagnou a kol.. Ta prokázala, že v případě palladiem katalyzované C–H arylační reakce, je pivalátový ligand zvláště účinný ve srovnání s acetátovým ligandem.^[64,65]

Urychlení reakce je způsobeno bazicitou karboxylátového ligandu, kde pivalát je silnější báze než acetát,^[62,63] což usnadňuje intramolekulární deprotonační krok. Přídavek kyseliny pivalové zároveň umožňuje použití mírnějších reakčních podmínek v různých intramolekulárních C–H arylačních reakcích.^[64,65]

Výzkum prokázal, že přídavek karboxylové kyseliny vhodného sterického objemu může výrazně ovlivnit katalytickou aktivitu při mírnějších podmínkách. V dnešní době se jako nejúčinnější zdroje sterických ligandů používá již zmíněná kyselina pivalová a dále kyselina 1-adamantankarboxylová.^[62–68]

Intramolekulární C–H arylační reakce studoval tým Tanji a kol.^[26] Tyto reakce jsou obvykle prováděny při vysokých teplotách,^[64,65] přes 100 °C, avšak jak je uvedeno na schématu 14 a v tabulce 2, intramolekulární reakce při nižší teplotě a při kratším reakčním čase výrazně zvýšila efektivitu reakce.

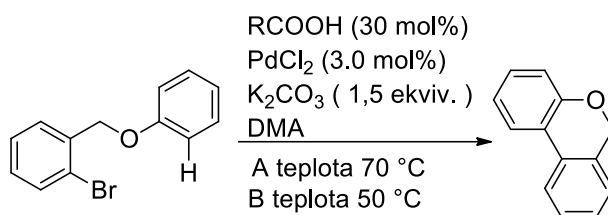
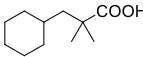
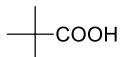
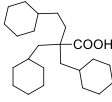
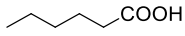
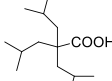
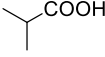
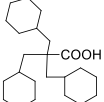

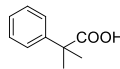
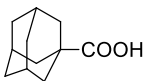


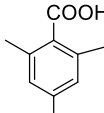
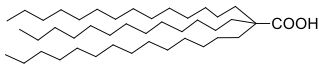



Schéma 14: C–H arylační reakce přidavkem sterické karboxylové kyseliny.^[26]

Tabulka 2: Výtěžky reakcí ve schématu 14 za použití sterických kyselin.^[26]

Kyselina	Výtěžek (%)		Kyselina	Výtěžek (%)	
	A	B		A	B
a <chem>CH3COOH</chem>	8	2	i 	29	77
b 	14	20	j 	13	49
c 	11	3	k 	64	25
d 	12	6	l 	93	97
e 	10	8	m 	20	1
f 	8	9	n 	3	0
g 	21	20	o 	11	2
h 	13	30	p 	5	1

Samotná reakce bez použití karboxylové kyseliny poskytla stopové množství produktu. Avšak již přidavek stericky náročnější kyseliny pivalové (**b**) výrazně zvýšil výtěžek reakce. Reakce byla testována i 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 %. Ve stejné reakci bez použití karboxylové kyseliny při teplotě 70-125 °C vzniklo pouze stopové množství produktu.

α -Mono-(**a**, **c**), α -di- (**d-e**), α -tri- substituované karboxylové kyseliny a 1-adamantan karboxylové kyseliny (**f**) se ukázaly jako neefektivní. Při použití kyselin (**g-k**) se výtěžek blížil k výtěžku pro referenční kyselinu pivalovou. Aromatické karboxylové kyseliny (**m-p**) se také ukázaly jako neefektivní. Avšak při použití tri-substituované kyseliny tricyklohexylmethylethanové (**l**), reakce poskytla výtěžek 93 %, což je nejvíce z uvedených karboxylových kyselin. Stejná reakce poskytla výtěžek 97 % při 25 °C s DMI jako rozpouštědlem a Rb_2CO_3 jako bází.

Další reakce s (**l**) při použití $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ poskytla výtěžky 87 % a 96 %. Tyto výsledky prokázaly, že použití (**l**) jako ligandu, bylo nejvíce efektivní.^[26]

Struktura pivalátových a acetátových komplexů má podobnou dimerickou strukturu, tudíž jejich struktura a nuklearita není ovlivněna povahou karboxylátového ligandu. Na druhou stranu tricyklohexylmethylacetátový anion, díky své sterické náročnosti, tvoří pouze monomerní strukturu, která díky své zvýšené aktivitě může urychlovat následný C—H funkcionalizační krok.^[26]

Ve stejný rok opět tým Tanji a kol.^[69] studoval efekty sterických karboxylových kyselin, nyní ale na intermolekulární reakce. Studie sledovala vliv karboxylátových ligandů při reakci zobrazené na schématu 15 a výtěžky reakce jsou uvedeny v tabulce 3.

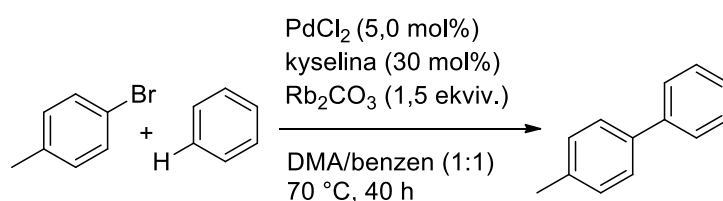


Schéma 15: C—H intermolekulární arylační reakce benzenu a 4-bromtoluenu.^[69]

Tabulka 3: Výtěžky C—H intermolekulární reakce.^[69]

Kyselina	Výtěžek (%)	Kyselina	Výtěžek
a <chem>CH3COOH</chem>	0	i	50
b	11	l	6
d	0	q	28
e	0	r	43
f	0	s	44
g	33	t	72

Na rozdíl od reakce ve schématu 14, použití tricyklohexylmethylacetátové kyseliny (**l**) je v případě intermolekulárních reakcí značně nevýhodné. V této studii se jako nejvíce efektivní kyselina ukázala kyselina 3-adamantyl-2,2,-dimethylpropanová kyselina (**t**).

Reakce byla provedena i s různými koncentracemi kyseliny (**t**). V případě použití 10 mol % kyseliny reakce poskytla výtěžek 73 %, při 7,5 mol % 53 % a při 5 mol % byl výtěžek 47 %.

Všechny použité kyseliny ve schématu 15, které poskytly výtěžek, mají hodnotu pK_a v relativně úzkém rozmezí (5,03-5,50).^[70] Z těchto hodnot lze usuzovat, že sterický efekt hraje významnější roli než bazicita aniontu.

Již dříve bylo navrženo,^[26] že v případě intramolekulárních reakcí, sterický efekt objemných karboxylových kyselin použitých jako zdroj ligandů generuje s největší pravděpodobností mononukleární palladakomplexy, které urychlují C–H aktivační krok.

Vliv sterických karboxylových kyselin (**b,i,l,t**) byl testován v C–H intramolekulární a intermolekulární reakci uvedených na schématu 16 a v tabulce 4 jsou uvedeny výtěžky.

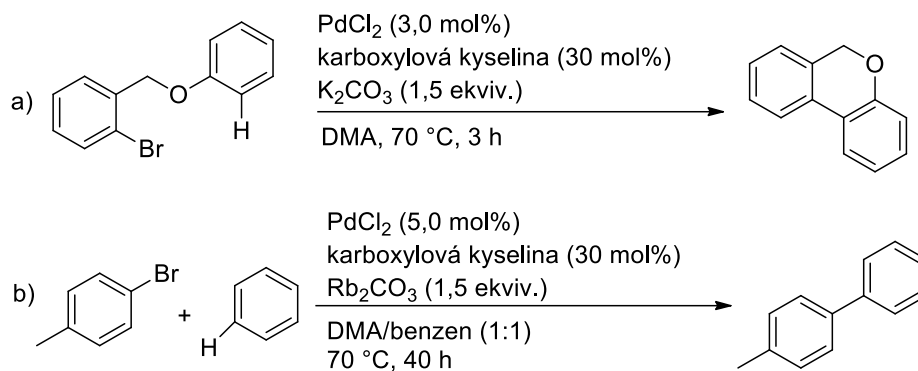
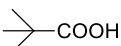
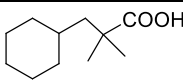
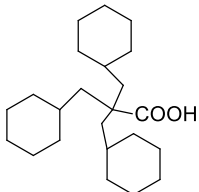
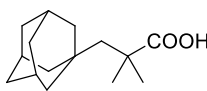


Schéma 16: Porovnání C–H intramolekulární a intermolekulární reakce.^[69]

Tabulka 4: Výtěžky C–H intramolekulární a intermolekulární reakce.^[69]

Kyselina	Výtěžek pro reakci a) (%)	Výtěžek pro reakci b) (%)
b 	14	11
i 	29	50
l 	93	6
t 	41	72

V případě intramolekulární reakce^[26] se jako nejefektivnější sterická karboxylová kyselina ukázala tricyklohexylmethyloctová kyselina (**I**), kdy daná reakce proběhla s největším výtěžkem. Na druhou stranu v případě intermolekulární reakce^[69] se kyselina (**I**) ukázala jako nejméně vhodná. Jako nejoptimálnější karboxylát se ukázala kyselina 2,2-dimethyl-3-adamantyl-propanová (**t**). Výzkum predikuje, že kyselina (**I**) v důsledku své objemnosti, brání přístupu substrátu arenu k centru palladia v intermolekulární reakci.^[69]

Tato studie prokázala, že použití sterických karboxylových kyselin nesoucí 1-adamantyl skupinu a 2 methyl substituenty v α -pozici, je vhodné pro C–H intermolekulární arylační reakce, kdežto použití 3 cyklohexylmethyl skupin na α -pozici, je vhodné pro C–H intramolekulární arylační reakce. Obě reakce snadno probíhaly i při nízkých reakčních podmínkách.

2.9. Regioselektivita C–H aktivačních reakcí

Jednou z největších výzev C–H funkcionalizačních reakcí je kontrola jejich regioselektivity.^[71–73] Vysokou regioselektivitu C–H funkcionalizačních reakcí poskytují řídicí skupiny, které jsou široce používány. Mají ale svá omezení, např. může probíhat zejména do polohy *ortho*.^[74,75] Funkční skupiny, např. fluor, na aromatickém kruhu může být také použit k řízení C–H funkcionalizačního kroku nebo samotná C–F vazba může být aktivována v závislosti na použitém přechodném kovu.^[76–78]

Mechanismy přímé arylace katalyzované přechodnými kovy^[79] byly předmětem velké diskuze.^[62,80] Mezi nepropracovanější mechanismy patří elektrofilní aromatická substituce (S_{EAr})^[81] a součinná metalace-deprotonace (CMD).^[60,82]

Fagnou a kol.^[60,83] studovali efekty fluorovaných substituentů na aromatickém kruhu v intermolekulární C–H funkcionalizační reakci přes CMD (Schéma 17).

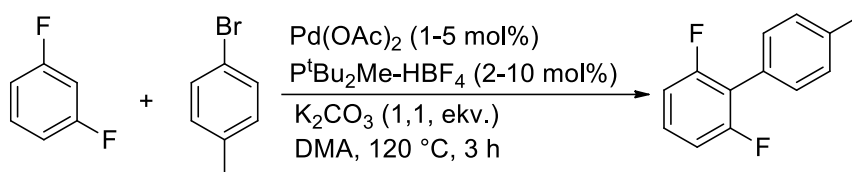


Schéma 17: Intramolekulární C–H funkcionalizační reakce fluorovaného aromátu.^[60]

Výzkum prokázal,^[60] že elektron deficitní areny podstupují C–H funkcionalizační reakce mnohem rychleji a také regioselektivně do polohy *ortho* vůči fluorovým substituentům. Přítomnost fluoru zvyšuje kyselost arenu,^[84] čímž podporuje C–H aktivační krok čili tvorbu vazby C–Pd.

Jones a kol.^[85] studovali kinetiku, mechanismus a regioselektivitu C–H funkcionalizačních reakcí fenyliminů s iridiem a rhodiem, kdy bylo zjištěno, že regioselektivita je citlivá na sterické efekty a také na rozpouštědlo.

Palladacykly slouží jako důležité prekatalyzátory v mnoha důležitých reakcích, např. karbonylační reakce, Heck,^[86] Sonogashira,^[86] Suzuki^[87] a Stilleho^[84] cross-coupling reakce. Cyklopalladační reakce nefluorovaných terciálních benzylaminů a jejich derivátů byly několikrát studovány.^[88–90]

Existují 2 varianty mechanismu reakce terciálních benzylaminů s palladiem. V případě použití $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ probíhá reakce mechanismem CMD^[81] (Schéma 18).

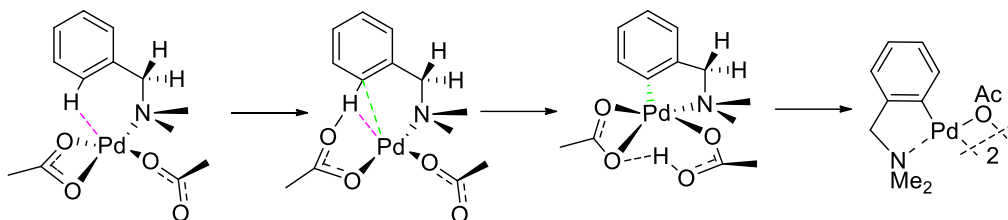


Schéma 18: Cyklometalace $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.^[72]

Druhým mechanismem je substituce elektrofilní aromatická ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$), kdy reakcí terciálního benzylaminu s Li_2PdCl_4 (Schéma 19) aromatický kruh ztrácí svoji aromaticitu za vzniku Wheelandova intermediátu,^[91] který se dále rozpadá za vzniku palladacyklu.^[92]

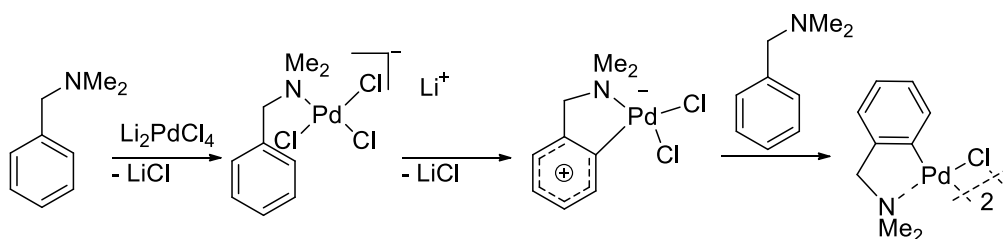


Schéma 19: Cyklometalace Li_2PdCl_4 .^[93]

Milani a kol.^[93] studovali regioselektivitu cyklopalladace v různých pozicích fluorovaných benzylaminů přes komplexy Pd^{II} . V případě *mono*- a *di*-fluorovaných terciálních benzylaminů prokázali, že reakcí s octanem palladatým vzniká směs regioisomerů. Na druhou stranu reakce s Li_2PdCl_4 vede výhradně k produktům aktivovaným v poloze *para* vůči atomu fluoru.

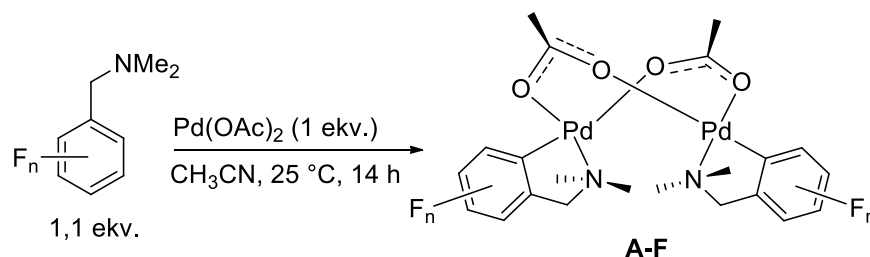
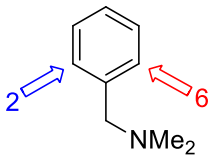
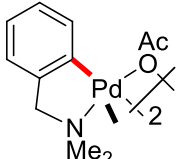
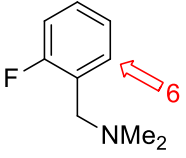
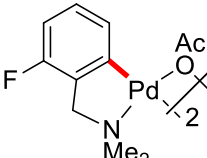
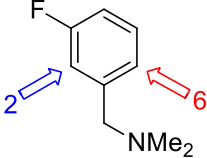
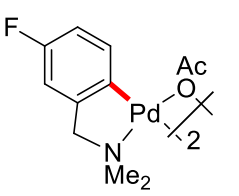
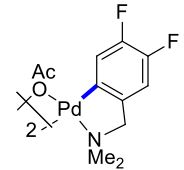
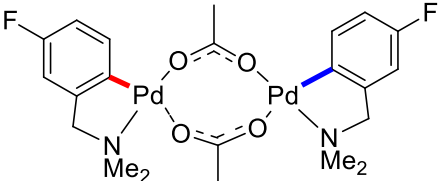
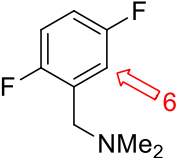
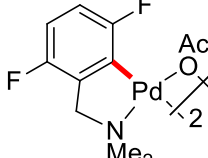
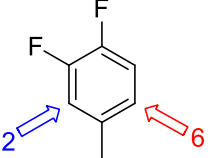
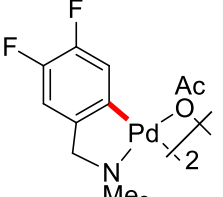
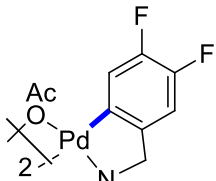
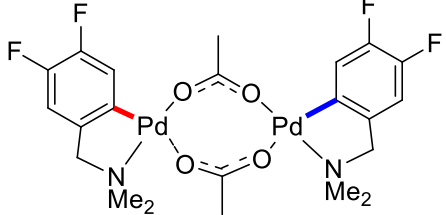
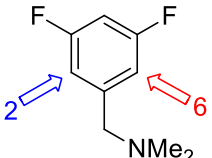
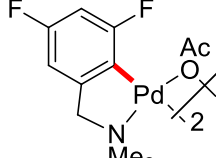


Schéma 20: Cyklopalladace fluorovaných terciálních benzylaminů.^[93]

Reakcí šesti různě substituovaných *N,N*-dimethylbenzylaminů s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ v ACN při laboratorní teplotě (Schéma 20) bylo připraveno 6 produktů (A-F) ve výborném výtěžku (75-90 %). Výsledky jsou zobrazeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Struktura palladacyklů A-F s výtěžky reakce.^[93]

Substrát	Komplex	Výtěžek (%)
	A 	90
	B 	85
	C₆ 	76
	C₂ 	
	C_{2,6} 	
	D 	78
	E₆ 	75
	E₂ 	
	E_{2,6} 	
	F 	82

Bylo zvoleno 5 různých substrátů (**A-F**), v případě substrátu (**B**) a (**D**), mají substráty pouze jednu možnost (C_6) pro C–H funkcionalizační reakci, na rozdíl od (**C**) a (**E**), které mají 2 místa ataku (C_2 a C_6). Po substrát (**F**) jsou místa C_2 a C_6 ekvivalentní.

NMR spektra produktu (**B**) ukazují přítomnost diastereotopické CH_2 skupiny, což dokazuje vznik dimeru. Diastereotopická CH_2 skupina zde vystupuje jako AB kvartet ($J_{H-H} = 14,2$ Hz) při δ 3,47. V případě silného magnetického pole se AB kvartet ještě štěpí na dublet ($J_{H-F} = 1,4$ Hz). Signály *N*-methylů (1H a ^{13}C) jsou rozděleny na 2 píky, kdy jeden odpovídá axiální a druhý ekvatoriální pozici pětičlenného kruhu.

Protony rezonují při δ 2,07 and 2,83, na rozdíl od nesubstituovaného DMBA, kde signál *N*-methylové skupiny odpovídá posunu δ 2,28. V ^{13}C spektrech jsou *N*-methyls posunuty směrem k nižším chemickým posunům. Pro nesubstituovaný DMBA je δ 45,3 a pro substituovaný jsou přítomny 2 signály: 51,6 and 52,9. V případě ^{19}F pozorujeme dublet dubletu při δ –115,01 ($J = 9,7; 5,5$ Hz).

V případě produktu (**C**) jsou v celkovém výtěžku obsaženy všechny 3 možné izomerní palladacykly (C_2 , C_6 , $C_{2,6}$), kdy dostáváme neuspořádanou krystalovou strukturu v důsledku různých poloh atom fluoru. ^{19}F NMR spektrum směsi izomerů poskytuje 4 různé signály. Každý signál patříci jednomu izomeru, 2 dublety dubletů při δ –104,25 ($J = 8,8; 5,2$ Hz) a δ –104,47 ($J = 8,8; 5,1$ Hz) pro fluor v poloze *ortho* vůči palladiu pro C_2 a $C_{2,6}$ a multiplet při δ –119,45; což odpovídá 2 překrývajícím se signálům pro fluor v poloze *ortho* vůči palladiu pro C_6 a $C_{2,6}$.

Aby bylo možné vypočítat poměr mezi třemi izomery, autoři do směsi palladacyklů přidávají pyridin- d_5 , který se koordinuje k palladiu, čímž dojde k rozbití dinukleárních komplexů za vzniku dvou monomerů (Schéma 21).

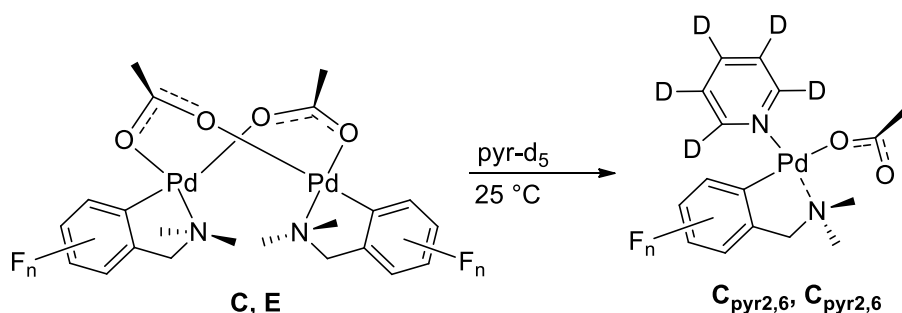


Schéma 21: Monomerizace dimerů (**C**) a (**E**).^[93]

Výsledkem reakce jsou 2 produkty s pouze dvěma signály v ^{19}F spektru: dublet dubletu při $\delta -100,98$ ($J = 8,7; 5,4$ Hz) pro monomer $\text{C}_{\text{pyr}2}$ s fluorem v poloze *ortho* vůči palladiu a dublet dubletu při $\delta -119,88$ ($J = 15,9$ a $9,6$ Hz) pro monomer $\text{C}_{\text{pyr}6}$ s fluorem v poloze *para* vůči palladiu. Integrací těchto signálů dostáváme poměr 1:0,9, což naznačuje že C–H funkcionalizační reakce nebyla selektivní. Stejným postupem byl zpracován produkt (E).

3. Experimentální část

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).

NMR spektra byla měřena na přístroji *Bruker Ascend 500 MHz*. Vzorky pro měření byly rozpuštěny v deuteriochloroformu (CDCl_3) a acetonitrilu- d_3 (CD_3CN). ^1H NMR spektra byla v případě CDCl_3 kalibrována na signál CH_4Si ($\delta = 0$ ppm), v případě CD_3CN $\delta = 1,94$ ppm. U ^{13}C NMR spekter byla prováděna kalibrace vždy na signál rozpouštědla: CDCl_3 $\delta = 77$ ppm a CD_3CN $\delta = 1,3$ ppm. ^{13}C spektra byla měřena s širokopásmovým dekaplinkem protonů. Pro zpracování a analýzy spekter byl použit program TopSpin.

Infračervená spektra byla měřena na přístroji FT-IR *Nicolet iS50* s diamantovým ATR nástavcem, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) ve střední IČ oblasti, v rozsahu vlnočtů $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$.

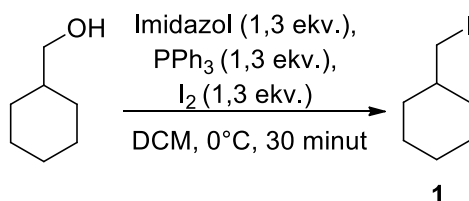
Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Büchi Reveleris® X2 s detektorem UV-VIS/ELDS.

Body tání byli měřeny na přístroji Büchi B-540.

3.1. Syntéza tricyklohexylmethylethanové kyseliny

Tricyklohexylmethylethanová kyselina byla připravena podle popsané syntézy.^[26]

3.1.1. Syntéza cyklohexylmethyljodidu (1)



Tato sloučenina byla připravena podle již popsaného postupu.^[94] V 250 ml kulaté baňce bylo rozpuštěno 10 g (87,6 mmol) cyklohexylmethanolu ve 100 ml CH_2Cl_2 při 0°C . Následně bylo přidáno 7,2 g (105,6 mmol) imidazolu, 27,8 g (105,6 mmol) PPh_3 a 26,8 g (105,6 mmol) I_2 . Směs byla míchána po dobu 30 minut při 0°C . Organická vrstva byla následně extrahována 1x vodou, 1x nasyceným vodným roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 1x solankou. Organická vrstva byla sušena Na_2SO_4 a roztok byl poté odpařen na poloviční objem, který byl následně zfiltrován

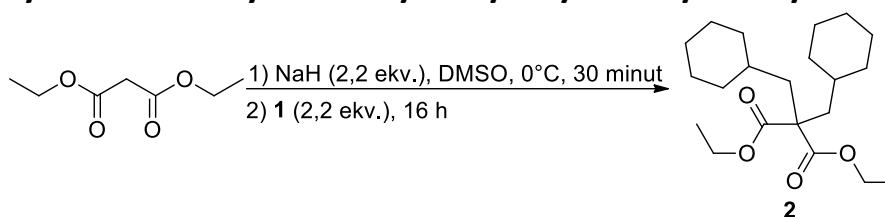
přes celit. Zbytkové rozpouštědlo bylo odpařeno. Výsledný produkt byl čištěn kolonovou chromatografi (EtOAc/hexan = 2/1).

Výsledkem bylo 12,3 g (54,9 mmol) nažloutlého oleje cyklohexylmethyljodidu s výtěžkem 63 %.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3,09 (dd; $J = 12,9$ Hz a 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; $J = 12,9$ Hz; 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 40,0; 33,5; 26,2; 26,0; 16,2.

3.1.2. Syntéza dimethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové (2)



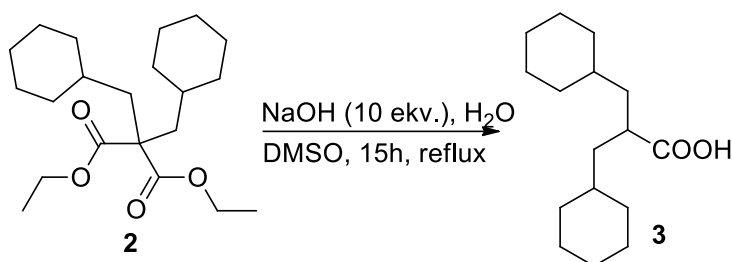
Do roztoku 2,7 g (16,8 mmol) diethyl-malonátu ve 100 ml DMSO ochlazeného v ledové lázni bylo přidáno 0,89 g (37 mmol) NaH. Roztok byl míchán po dobu 30 minut. Poté bylo přidáno 8,3 g (37 mmol) cyklohexylmethyljodidu a roztok byl při laboratorní teplotě míchán 16 hodin. Směs byla opatrně naředěna 50 ml vody a extrahovaná 3x20 ml $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ (50:50), organická vrstva promyta solankou a vysušena Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno. Výsledný produkt byl čištěn kolonovou chromatografií (hexan/acetone = 50/1-10/1).

Výsledkem bylo 3,41 g (9,7 mmol) bezbarvého oleje diethylesteru kyseliny dicyklohexylmalonové (2) o výtěžku 58 %.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 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).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 172,8; 61,1; 56,0; 40,2; 34,3; 33,7; 26,5; 26,4; 14,2.

3.1.3. Syntéza dicyklohexylmethylethanové kyseliny (3)



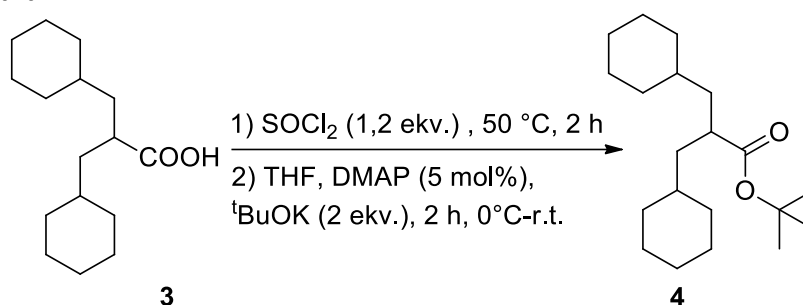
Do roztoku 3,88 g (97 mmol) NaOH v 10 ml vody a 60 ml DMSO bylo přidáno 3,4 g (9,7 mmol) diethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové (**2**). Reakční směs byla refluxována při 200 °C po dobu 15 hodin. Reakce byla ukončena přidavkem 50 ml 2M roztoku HCl v ledové lázni. Směs byla extrahovaná 3x 20 ml Et₂O/EtOAc (50:50), organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl čištěn kolonovou chromatografií (hexan/aceton = 4/1).

Produktem bylo 1,25 g (4,96 mmol) bílý prášek dicyklohexylmethyloctové kyseliny (**3**) s výtěžkem 51 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 1,07 (d, *J* = 6 Hz, 4H); 0,91 (d; *J* = 11 Hz; 8H); 0,86 (d, *J* = 12 Hz, 2H); 0,52-0,35 (m; 8H); 0,23–0,17 (m; 4H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*6): δ 176,0; 55,0; 42,1; 34,1; 33,9; 26,0; 25,9.

3.1.4. Chlorace dicyklohexylmethylethanové kyseliny a následná substituce na ester (4)



K 1,25 g (4,96 mmol) dicyklohexylmethyloctové kyseliny (**3**) bylo opatrně přidáno 0,44 ml (6 mmol) SOCl₂. Reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin při 50 °C. Po dokončení reakce byl nadbytečný SOCl₂ vakuově odpařen.

K odparku bylo přidáno 50 ml THF, 29 mg (237 μmol) 4-dimethylaminopyridinu a 1,08 g (9,92 mmol) *tert*-butanoátu draselného při 0 °C. Po odstranění vodní lázně byl roztok míchán při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. K roztoku bylo přidáno 50 ml vody, roztok byl

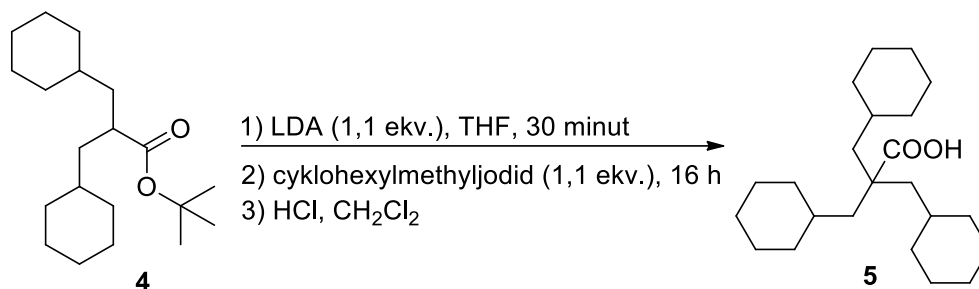
extrahován 3x 20 ml Et₂O/EtOAc (50:50), organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl čištěn kolonovou chromatografií (hexan/aceton=9/1).

Produktem bylo 0,35 g (1,14 mmol) žlutého oleje *tert*-butylesteru dicyklohexylmethyloctové kyseliny (**4**) s výtěžkem 23 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2,45 (sept; *J* = 15 Hz; 1H); 1,82 (d, *J* = 12,5 Hz; 2H); 1,66 (m; 8H); 1,50-1,47 (m; 2H); 1,18-1,16 (m; 10H); 0,88-0,83 (m; 4H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 176,5; 79,7; 41,0; 35,8; 33,8; 32,8; 28,2; 26,6; 26,4; 26,3.

3.1.5. Syntéza *tert*-butylesteru tricyklohexylmethyloctové kyseliny a jeho následná kyselá hydrolýza (**5**)



Do roztoku 0,25 g (1,25 mmol) LDA ve 20 ml THF byl přidáno 0,35 g (1,14 mmol) *tert*-butylesteru dicyklohexylmethyloctové kyseliny (**4**) v ledové lázni a roztok byl míchán 30 minut. Poté bylo přidáno 0,28 g (1,25 mmol) cyklohexylmethyljodidu (**1**), a roztok byl dále míchán po dobu 16 hodin při pokojové teplotě. Reakce byla pomalu ukončena přidávkem 10 ml roztoku 1M HCl. Roztok byl 3x extrahován 20 ml Et₂O/EtOAc (50:50), organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo odpařeno.

K této směsi bylo přidáno 5 ml TFA a 20 ml CH₂Cl₂. Ponecháno míchání po dobu 2 hodin při pokojové teplotě. Směs byla odpařena a poté naředěna 20 ml CH₂Cl₂ a 20 ml vody. Dále pak byla extrahována 3x 20 ml CH₂Cl₂ a 1x 20 ml Et₂O, promyta solankou a vysušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt čištěn kolonovou chromatografií (hexan/aceton = 10/1) a rekrystalizován (CH₂Cl₂/ACN).

Výsledkem bylo 62 mg (0,2 mmol) bílých jehlovitých krystalů tricyklohexylmethyloctové kyseliny (**5**) s výtěžkem 18 % a bodem tání 208-210 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,65-1,58 (m, 5H); 1,55 (d, $J = 6$ Hz, 2H); 1,31-1,29 (m, 1H); 1,25-1,09 (m, 3H); 0,99-0,91 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 185,1; 47,2; 43,1; 34,6; 33,9; 26,7; 26,4.

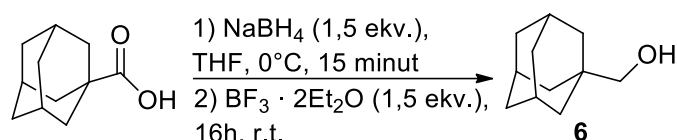
FT-IR (ATR) cm^{-1} : 2916, 2848, 2659, 1674, 1448, 1408, 1321, 1306, 1255, 1219, 1203, 1178, 1155, 1095, 1012, 962, 953, 928, 889, 845, 820, 787, 764, 652, 592, 573, 540, 515, 438, 405.

HRMS (MALDI; m/z): pro $\text{C}_{22}\text{H}_{38}$ vypočteno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,3052; nalezeno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,3048 ($\Delta = 0,4$ ppm).

3.2. Syntéza 2,2-dimetyl-3-(adamantan-1-yl)propanové

Sloučenina byla připravena podle popsaného postupu.^[69]

3.2.1. Syntéza 1-adamantanmethanolu (6)



Tato sloučenina byla připravena modifikací popsaného postupu.^[69] Do roztoku 1-adamantankarboxylové kyseliny (10 g; 55,6 mmol) v THF (150 ml) byl přidán NaBH₄ (3,15 g; 83,3 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána po dobu 15 min. Poté byl přidán BF₃ · OEt₂ (10,3 ml; 83,3 mmol) a výsledná směs byla dále míchána po dobu 16 hodin při laboratorní teplotě.

Směs byla následně opatrně naředěna 1M vodným roztokem NaOH (75 ml) a následně přefiltrována přes celit. Filtrát byl extrahován 3x20 ml Et₂O, organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno.

Výsledkem byl bílý prášek 1-adamantanmethanolu (6; 8,6 g; 51,8 mmol) s 93 % výtěžkem a bodem tání 109,5-111,6 °C.

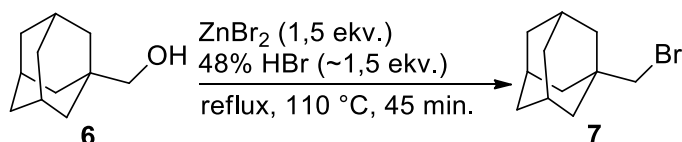
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): δ 3,20 (s; 2H); 1,96 (s; 3H); 1,75-1,64 (dd; $J = 12$ a 41,5 Hz; 6H); 1,51 (s; 6H); 1,39 (s; 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz; CDCl_3): δ 73,9; 39,0; 37,18; 34,5; 28,2.

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 3213, 2895, 2843, 1448, 1375, 1363, 1342, 1304, 1261, 1211, 1171, 1151, 1103, 1051, 1041, 999, 989, 974, 951, 939, 910, 893, 814, 804, 692, 646, 600, 474, 440, 403.

HRMS (MALDI; m/z): pro $\text{C}_{11}\text{H}_{17}^+$ vypočteno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 149,1325; nalezeno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 149,1327 ($\Delta = 0,2$ ppm).

3.2.2. Syntéza 1-(brommethyl)adamantanu (7)



Tato sloučenina byla připravena podle popsaného postupu.^[95] Do roztoku alkoholu **6** (9,5 g; 57,2 mmol) v 15 ml 48 % kyselině bromovodíkové byl přidán ZnBr₂ (19,3 g; 85,8 mmol) a směs byla refluxována po dobu 45 minut při 110 °C. Ochlazením produkt začal krystalizovat. Vodná fáze byla dekantována, produkt byl promyt vodou a extrahován Et₂O (3x20 ml), organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl sublimován při 70 °C.

Výsledkem byl bílý prášek 1-(brommethyl)adamantanu (**7**; 10,5 g; 46 mmol) s výtěžkem 81 % a bodem tání 41,2-42,5 °C.

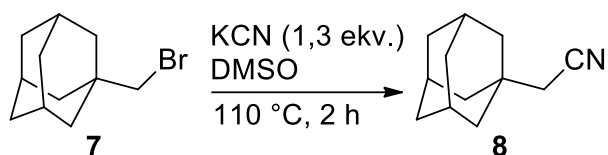
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 3,16 (s; 2H); 2,0 (s; 3H); 1,65 (dd; $J = 37,5$ a 12 Hz; 6H); 1,56 (s; 6H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 48,5; 40,7; 36,7; 33,6; 28,4.

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 2904, 2893, 2844, 1734, 1471, 1450, 1427, 1361, 1342, 1317, 1288, 1180, 1140, 1099, 1092, 1038, 987, 972, 947, 914, 856, 812, 717, 648, 63, 617, 563, 444, 436.

HRMS (MALDI; m/z): pro $\text{C}_{11}\text{H}_{17}^+$ vypočteno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 149,1325; nalezeno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 149,1326 ($\Delta = 0,1$ ppm).

3.2.3. Syntéza 1-(kyanomethyl)adamantanu (8)



Tato sloučenina byla připravena modifikací popsaného postupu.^[96] K roztoku 10,5 g (7; 46 mmol) ve 100 ml DMSO byl při 80 °C během 45 minut přidán roztok 3 g (46 mmol) KCN ve 20 ml DMSO. Po smíchání obou roztoků se směs zahřála na 110 °C a byla míchána po dobu 2 hodin. Horký roztok byl poté nalit na led. Produkt byl následně odsát a sublimován při 90 °C.

Výsledkem bylo 8 g (45,7 mmol) bílého prášku 1-(kyanomethyl)adamantanu (8) o výtěžku 99 % a bodem tání 77,6-78,6 °C.

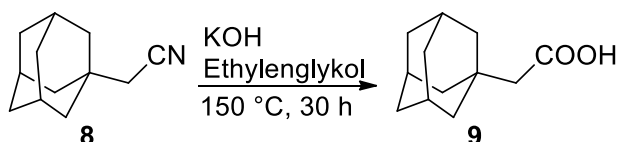
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 2,10 (s; 2H); 2,04 (m; 3H); 1,74-1,63 (m; 12H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 117,7; 41,8; 36,3; 32,3; 32,1; 28,3.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 2913, 2845, 2237, 1444, 1420, 1348, 1319, 1017, 1095, 980, 947, 613, 419.

HRMS (MALDI; *m/z*): pro C₁₂H₁₇N vypočteno [M+Na]⁺ 198,1259; nalezeno [M+Na]⁺ 198,1255 (Δ = 0,4 ppm).

3.2.4. Syntéza 1-adamantyloctové kyseliny (9)



Tato sloučenina byla připravena podle popsaného postupu.^[96] Do roztoku 12 g (0,3 mol) NaOH a 50 ml ethylenglykolu bylo přidáno 8 g (45,7 mmol) nitrilu (8). Reakční směs byla refluxována při 150 °C po dobu 30 hodin. Směs byla poté nalita do horké vody. Do směsi byl přidán 1 g karborafinu a směs byla následně zfiltrována. Acidifikací roztoku se vyloučil produkt, který byl následně krystalizován z methanolu.

Produktem bylo 4,7 g (24,2 mmol) bílého prášku 1-adamantyloctové kyseliny (9) s výtěžkem 53 % a bodem tání 139,9-141,0 °C.

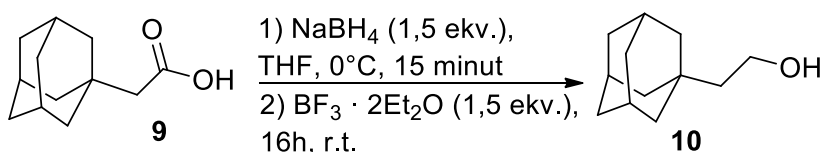
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 2,11 (m; 2H); 1,99 (m; 3H); 1,70-1,66 (m; 12H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 177,3; 48,6; 42,3; 36,7; 32,7; 28,6.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 2905, 2846, 1704, 1644, 1449, 1437, 1402, 1346, 1309, 1285, 1279, 1248, 1203, 1145, 1130, 1094, 803, 880, 803, 703, 649, 629, 463, 445.

HRMS (MALDI; m/z): pro C₁₂H₁₇O₂⁻ vypočteno [M-H]⁻ 193,1229; nalezeno [M-H] 193,1234 (Δ = 0,5 ppm).

3.2.5. Syntéza 2-(adamantan-1-yl)ethanolu (10)



Do roztoku 2 g (10,3 mmol) 1-adamantyloctové kyseliny (**9**) v THF (80 ml) byl přidán NaBH₄ (0,6 g; 15,45 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána po dobu 15 min. Poté byl přidán BF₃ · OEt₂ (3 ml; 15,45 mmol) a výsledná směs byla dále míchána po dobu 16 h při laboratorní teplotě. Směs byla následně opatrně naředěna 1 M vodným roztokem NaOH (15 ml) a následně přefiltrována přes celit. Filtrát byl poté extrahován 3x 20 ml Et₂O, organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno.

Výsledkem byl bílý prášek 2-(adamantan-1-yl)ethanolu (**10**; 1,52 g; 8,4 mmol) s 82 % výtěžkem a bodem tání 65,7-68,5 °C.

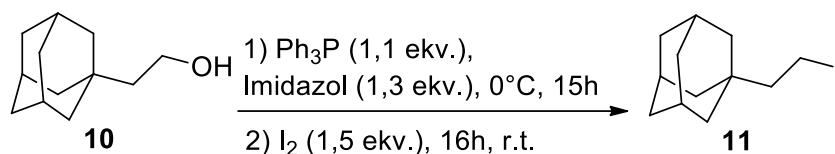
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 3,71 (t; *J* = 7,5 Hz; 2H); 1,94 (s; 3H); 1,70 (dd; *J* = 12,5 a 35,5 Hz; 6H); 1,52 (m; 6H); 1,43 (s; 1H); 1,38 (t; *J* = 7,5 Hz; 2H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 58,9; 47,3; 42,9; 37,2; 32,0; 28,8.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 3292, 2895, 2843, 1448, 1402, 1344, 1317, 1244, 1097, 1043, 1018, 985, 970, 812, 787, 660, 642, 611, 588, 557, 461, 426, 415, 405.

HRMS (MALDI; m/z): pro C₁₂H₁₉⁺ vypočteno [M+H]⁺ 163,1487; nalezeno [M+H]⁺ 163,1483 (Δ = 0,4 ppm).

3.2.6. 1-jod-2-(adamantan-1-yl)ethan (**11**)



Do roztoku **10** (1,52 g; 11,7 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml) byl přidán PPh₃ (3,38g; 12,9 mmol) a imidazol (1,03 g; 15,2 mmol). Reakce byla míchána při 0 °C po dobu 15 hodin. Následně byl přidán I₂ (4,47 g; 17,6 mmol) a reakce byla míchána po dobu 16 hodin při pokojové teplotě. Následně byl přidán NaHSO₃ (1,22 g; 11,7 mmol), směs byla poté extrahována Et₂O (3x20 ml), organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (hexan/aceton=50/1).

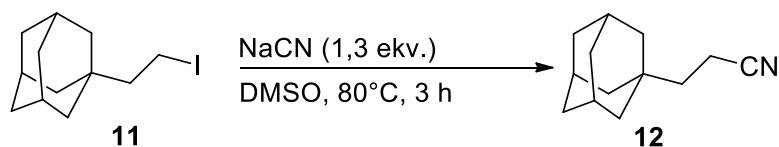
Výsledkem byl nažloutlý prášek 1-jod-2-(adamantan-1-yl)ethan (**11**; 1,3 g; 4,5 mmol) s výtěžkem 38 % a bodem tání 100,9-103,7 °C.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 3,20-3,16 (m; 2H); 1,96 (s; 3H); 1,81-1,77 (m; 2H); 1,71-1,60 (dd; *J* = 12 a 41,5 Hz; 6H); 1,50 (m; 6H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 49,7; 41,8; 37,0; 35,4; 28,5.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 2895, 2841, 1446, 1360, 1344, 1325, 1311, 1250, 1192, 1163, 1122, 1113, 1097, 972, 810, 731, 714, 631, 536, 434.

3.2.7. Syntéza 3-(adamantan-1-yl)propannitrilu (**12**)



Do roztoku **11** (1,3 g; 4,5 mmol) v DMSO (80 ml) byl přidán NaCN (0,29 g, 5,85 mmol). Reakce byla míchána při 80 °C po dobu 3 hodin. Reakce byla ukončena přidáním 1 M vodného roztoku NaOH (30 ml), směs byla poté extrahována Et₂O (3x20 ml), organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno.

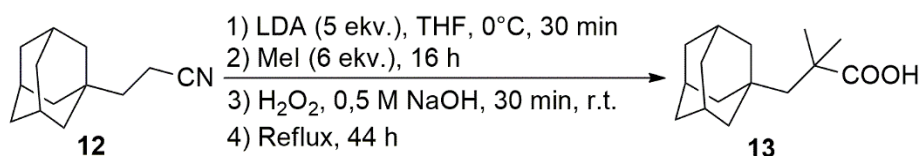
Výsledkem byl žlutý prášek 3-(adamantan-1-yl)propannitrilu (**12**; 0,4 g; 2,1 mmol) s výtěžkem 47 % a bodem tání 38,6-40,4 °C.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 2,28 (t, *J* = 8 Hz; 2H); 1,99 (s; 3H); 1,67 (dd; *J* = 1,2 a 50 Hz; 6H); 1,73 (m, 8H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 121,0; 41,6; 41,0; 39,5; 36,8; 32,1; 28,4; 11,0.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 2897, 2846, 2243, 1448, 1415, 1361, 1344, 1317, 1099, 1047, 1024, 974, 943, 928, 812, 742, 613, 498, 405.

3.2.8. Syntéza 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny (**13**)



Do roztoku **13** (0,4 g; 2,1 mmol) v THF (50 ml) bylo pod argonem přidáno LDA (1,5 ml; 10,5 mmol) v ledové lázni. Směs byla míchána po dobu 60 minut a následně byl přidán CH₃I (0,78 ml; 12,6 mmol). Směs byla poté míchána po dobu 16 hodin při pokojové teplotě. Reakce byla ukončena přidavkem 1 M roztoku HCl (10 ml) a následně extrahována Et₂O (3x20 ml). Organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno.

Do 50 ml kulaté baňky v ledové lázni byl přidán NaOH (0,4 g; 10 mmol) ve 20 ml H₂O a následně byl pomalu přimíchán 30 % roztok H₂O₂ (10 ml). Vodní lázeň byla odstraněna a do směsi byl přidán připravený substituovaný nitril (0,152 g; 0,7 mmol). Směs byla míchána po dobu 30 minut a následně byla refluxována po dobu 44 h. Směs byla poté ochlazena na pokojovou teplotu a následně extrahována CHCl₃ (1x20 ml) z důvodu odstranění nečistot. Směs byla poté okyselena na pH = 0 pomocí HCl a následně extrahována CHCl₃ (3x20 ml), organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Výsledný produkt byl čištěn kolonovou chromatografií (hexan/acetone = 3/1).

Výsledkem byl bílý prášek 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny (**13**; 0,018 g; 76 μmol) s výtěžkem 4 % a bodem tání 147,3-149,4 °C.

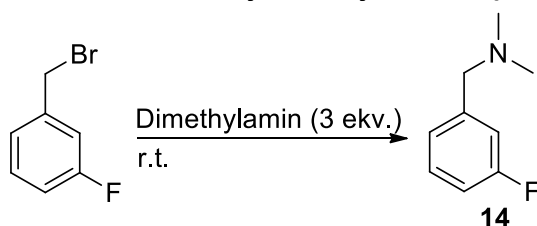
¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,90 (s; 3H); 1,67-1,58 (m; 6H); 1,51 (s, 2H); 1,25 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 183,9; 54,6; 43,1; 41,5; 36,9; 33,9; 28,8; 28,2.

FT-IR (ATR) cm^{-1} : 2970, 2900, 2848, 1691, 1475, 1448, 1410, 1392, 1365, 1346, 1331, 1315, 1292, 1281, 1257, 1228, 1192, 1128, 1099, 1057, 1016, 995, 939, 847, 818, 802, 783, 768, 744, 702, 634, 594, 550, 469, 444, 418.

HRMS (MALDI; m/z): pro $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2^-$ vypočteno $[\text{M}-\text{H}]^-$ 235,1698; nalezeno $[\text{M}-\text{H}]^-$ 235,1695 ($\Delta = 0,3$ ppm).

3.3. Příprava 3-fluor-*N,N*-dimethyl-benzylaminu (**14**)



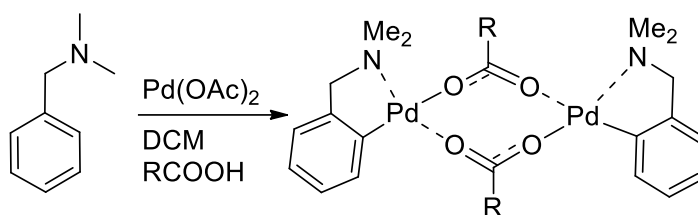
Do 50 ml kulaté baňky bylo předloženo 1,05 g (5,56 mmol) 3-fluorbenzylbromidu a 8,5 (16,7 mmol) ml dimethylaminu. Roztok byl míchán po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Do směsi bylo poté přidáno 20 ml H_2O a následně byla směs neutralizována pomocí 1M NaOH až do $\text{pH} = 12$. Směs byla poté extrahována Et_2O (3x20 ml). Organická vrstva byla promyta solankou a sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno.

Výsledkem byl žlutý olej 3-fluor-*N,N*-dimethylbenzylaminu (**14**; 0,28 g; 1,83 mmol) s výtěžkem 33 %.

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ 7,29-7,24 (m, 1H); 7,07 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,04 (dd, $J = 9,5$ a 2 Hz, 1H); 6,94 (dt, $J = 8,5$ a 2,5 Hz, 1H); 3,41 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

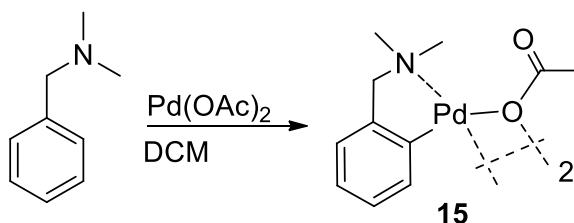
^{13}C NMR (125 MHz; CDCl_3): δ 163,0 (d, $J = 241$ Hz); 141,7 (d, $J = 6,0$ Hz); 129,6 (d, $J = 8,1$ Hz); 124,5 (d, $J = 2,8$ Hz); 115,7 (d, $J = 21,2$ Hz); 113,9 (d, $J = 21,2$ Hz); 63,9; 45,4.

3.4. Obecný postup syntézy komplexů *N,N*-dimethylbenzylaminů s octanem palladnatým za použití různě substituovaných octových kyselin



K roztoku Pd(OAc)₂ (1 ekv.) v dichlormethanu (1 ml) byla přidána příslušná různě substituovaná octová kyselina (2/10 ekv.). Směs byla míchána po dobu 30 minut a následně odpařena. K odparku byl poté přidán příslušný *N,N*-dimethylbenzylamin (1,2 ekv.) a reakční směs byla míchána po dobu 5 hodin. Výsledné různě barevné roztoky byl přefiltrovány přes vatku a odpařeny. Zbytek byl přelit hexanem a výsledný produkt byl následně filtrován přes fritu.

3.4.1. Syntéza di(μ-acetato)bis-{2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]fenyl-*C,N*}dipalladia(II) (**15**)



Komplex **15** byl připraven podle obecného postupu (**3.4.**). Na reakci byl použit Pd(OAc)₂ (10 mg; 44,5 μmol) a DMBA (6,5 μl; 53,4 μmol).

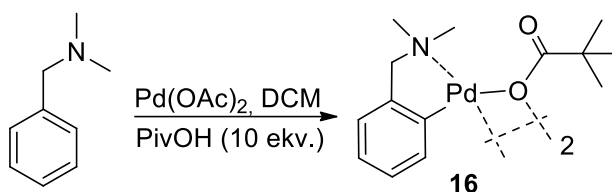
Výsledkem bylo 24 mg (40 μmol) žlutého prášku komplexu **15** s výtěžkem 90 % a bodem tání 201,1-202,3 °C.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 7,02 (d; *J* = 7,5 Hz; 2H); 6,97 (t; *J* = 7 Hz; 2H); 6,89 (t; *J* = 7,5 Hz; 2H); 6,85 (d; *J* = 7,5 Hz; 2H); 3,57 (d; *J* = 13,5 Hz; 2H); 3,09 (d; *J* = 14 Hz; 2H); 2,80 (s; 6H); 2,07 (s; 3H); 2,05 (s; 3H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 180,8; 147,1; 144,0; 132,2; 124,6; 124,2; 121,1; 52,6; 51,1; 24,6.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 1711, 1587, 1568, 1450, 1411, 1344, 1245, 1046, 1020, 987, 967, 868, 848, 737, 700, 680, 662, 620, 520, 501, 500.

3.4.2. Syntéza di(μ -terc-butylacetato)bis-{2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]fenyl-*C,N*}dipalladia(II) (**16**)



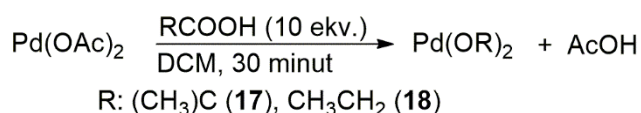
Komplex **16** byl připraven podle obecného postupu (**3.4.**). Na reakci byl použit Pd(OAc)₂ (10 mg; 44,5 μ mol) a DMBA (6,5 μ l; 53,4 μ mol) a kyselina pivalová (45,5 mg; 0,445 mol).

Výsledkem bylo 23 mg (33,7 μ mol) citrónového prášku komplexu **16** s výtěžkem 76 % a bodem tání 156,7-157,5 °C.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 7,00 (d; $J = 7,5$ Hz; 2H); 6,95 (t, $J = 7,3$ Hz; 2H); 6,88 (t; $J = 7,6$ Hz; 2H); 6,85 (d; $J = 7,4$ Hz; 2H); 3,72 (d; $J = 13,7$ Hz; 2H); 3,12 (d; $J = 13,7$ Hz; 2H); 2,80 (s; 6H); 2,04 (s; 6H); 1,16 (s; 18H).

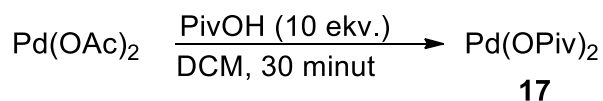
FT-IR (ATR) cm⁻¹: 2958, 1704, 1615, 1576, 1480, 1480, 1450, 1411, 1361, 1259, 1224, 1174, 1029, 975, 961, 935, 864, 825, 689, 642, 596, 580, 557, 523, 464, 444, 418.

3.5. Obecný postup přípravy různě substituovaných octanů palladnatých



K roztoku Pd(OAc)₂ (1 ekv.) v dichlormethanu (1 ml) byla přidána příslušná různě substituovaná octová kyselina (10 ekv.). Směs byla míchána po dobu 30 minut a následně odpařena.

3.5.1. Syntéza pivalátu palladnatého (17)



Substrát **16** byl připraven podle obecného postupu (3.5.). Na reakci byl použit Pd(OAc)₂ (10 mg; 44,5 μmol) a kyselina pivalová (45,5 mg; 445 μmol).

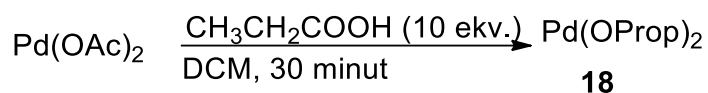
Produktem byl oranžový prášek pivalátu palladnatého (**17**, 8,6 mg, 39 μmol) ve výtěžku 88 % a bodem tání 230,7-231,3 °C.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 0,94 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 195,9; 40,8; 27,6.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 2961; 1597; 1569; 1482; 1457; 1415; 1377; 1364; 1225; 777; 663; 466.

3.5.2. Syntéza propionátu palladnatého (18)



Substrát **18** byl připraven podle obecného postupu (3.5.). Na reakci byl použit Pd(OAc)₂ (10 mg; 44,5 μmol) a kyselina propionová (33 mg; 445 μmol).

Produktem byl hnědý prášek propionátu palladnatého (**18**, 7,88 mg, 40,9 μmol) ve výtěžku 92 % a bodem tání 137,3-140,6 °C.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 2,24-2,22 (m; 2H); 0,938 (m; 3H).

¹³C NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 191,7; 30,1; 10,4.

FT-IR (ATR) cm⁻¹: 1715, 1594, 1562, 1525, 1460, 1413, 1371, 1302, 1255, 1158, 1077, 1014, 819, 806, 693, 635.

4. Výsledky a diskuze

Jak ukazuje rešeršní část práce, otázka nuklearity reakčních intermediátů při C–H aktivačních/funkcionalizačních reakcích kontrolovaných řídicími skupinami probíhajících za účasti karboxylátů palladnatých je stále nevyřešena. Dosud nepublikované výsledky naší skupiny ukazují, že v případě substituovaných *N,N*-dimethylbenzylaminů probíhá C–H aktivační krok přes dinukleární či trinukleární intermediáty, v závislosti na stechiometrii reakčních komponent.

Cílem práce bylo ověřit efekt stericky náročných karboxylátových iontů na průběh reakce. Hlavní myšlenka spočívá v tom, že objemné karboxylátové ligandy budou preferovat rozpad polynukleárních komplexů na mononukleární a tedy umožní sledovat i mechanismus naší skupinou neprozkoumané „mononukleární reakční cesty“.

4.1. Syntéza tricyklohexylmethyloctové kyseliny

Inspirací pro výběr vhodných karboxylátů byly práce týmu Tanji a kol.^[26] Autoři zde prokázali, že v přítomnosti různě rozvětvených karboxylových kyselin je pravděpodobný průběh reakce přes mononukleární komplexy. Z tohoto důvodu jsem se v první fázi pokusil připravit tricyklohexylmethyloctovou kyselinu (Schéma 22).

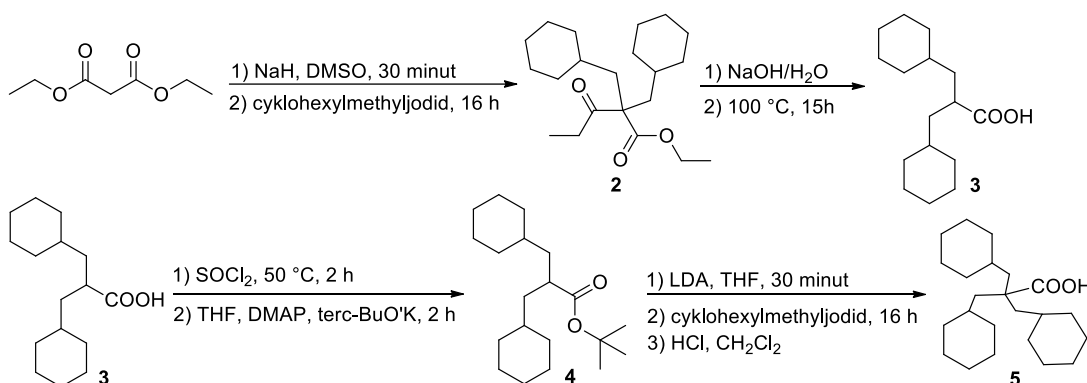


Schéma 22: Syntéza tricyklohexylmethyloctové kyseliny.

Jako výchozí látka pro syntézu požadované kyseliny slouží cyklohexylmethyljodid (1), který byl připraven reakcí (3.3.1.) cyklohexylmethanolu s jodem katalyzovanou imidazolem a trifenyfosfinem s výtěžkem 63 %.

Malonátová syntéza s 2 ekvivalenty takto připraveného cyklohexylmethyljodidu poskytla dicyklohexylmethylmalonát (2) ve výtěžku 58 %.

Jako problematická se ukázala hydrolýze esteru, kdy podle popsané syntézy^[26] k hydrolýze postačuje teplota 100 °C a 15 hodin s výtěžkem 99 %. Při stejných podmínkách však reakce podle analýzy (dle LC-MS) neproběhla ani z 50 %. Proto byla teplota zvýšena na 150 °C. Po 15 hodinách (dle LC-MS) vznikla ve stejném poměru směs produktu, výchozí látky a hydrolyzovaného malonátu. Teplota proto poté byla zvýšena na 200 °C, kdy již reakce plně proběhla s izolovaným výtěžkem 51 %.

Získaná dicyklohexylmethyloctová kyselina (**3**) byla převedena na chlorid kyseliny pomocí SOCl₂ a ten byl bez čištění převeden na *tert*-butylester kyseliny dicyklohexylmethyloctové (**4**) ve výtěžku 23 %.

Ester byl poté deprotonován pomocí LDA a do molekuly byla reakcí s cyklohexylmethyljodidem zavedena třetí cyklohexylmethylskupina. Závěrečná hydrolýza *tert*-butyl esteru pomocí TFA a následná krystalizace poskytla požadovanou tricyklohexylmethyloctovou kyselinu (**5**) s výtěžkem 18 %.

4.2. Syntéza 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny

V navazující práci^[69] opět tým Tanji a kol. studoval vliv karboxylových kyselin na průběh C–H aktivačních/funkcionalizačních reakcích, kde se jako vhodná kyselina ukázala 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanová kyselina. Tuto kyselinu jsem se následně pokusil připravit (Schéma 23).

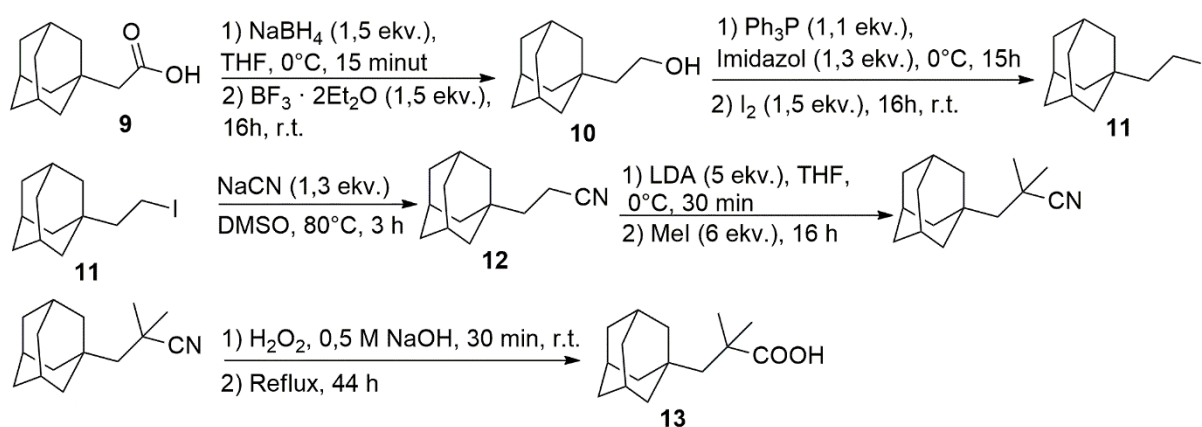


Schéma 23: Syntéza 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny.

Výchozí látkou pro syntézu této kyseliny byla 1-adamantyloctová kyselina (**9**), která byla nejdříve redukována pomocí NaBH₄ za vzniku 2-(adamantan-1-yl)methanolu (**10**) ve výtěžku 82 %.

Hydroxy skupina byla poté substituována na jodid pomocí imidazolu, trifenylfosfinu a jódu za vzniku 1-jod-2-(adamantan-1-yl)ethanu (**11**) ve výtěžku 32 %. Tento jodid byl posléze substituován pomocí NaCN na nitril (**12**) ve výtěžku 47 %.

Nitril by poté podle předepsaného postupu^[69] měl být postupně 4x deprotonován pomocí 1,1 ekv. LDA a následně reakcí s 1,1, ekv. CH₃I by měl poskytnout produkt. Z důvodu časových možností bylo vše provedeno v jednom kroku se 6 ekv. LDA a 6 ekv. CH₃I. Následná kyselá hydrolýza v prostředí 75% kyseliny sírové při 100 °C přes noc s následným přidavkem 1,3 ekv. NaNO₂ se neosvědčila, jelikož nitril zhydrolyzoval pouze z 50 %. Z tohoto důvodu byla vyzkoušena hydrolýza bazická v prostředí H₂O₂ a NaOH. Tato hydrolýza proběhla ze 100 % na požadovanou 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanovou kyselinu (**14**) ve výtěžku 4 % na nesubstituovaný nitril (**13**).

Z důvodu nedostatku výchozí látky jsem se rozhodl produkt připravit alternativní cestou.

Syntéza vycházela z 1-adamantylkarboxylové kyseliny, která byla stejnou reakcí jako předchozí 1-adamantylacetová kyselina (**3.2.1.**) redukována na alkohol (**6**) (Schéma 24).

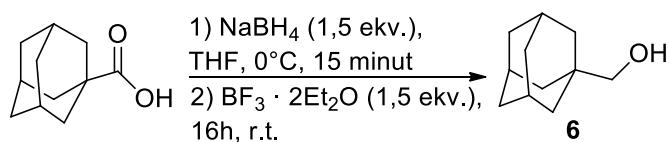


Schéma 24: Syntéza 1-adamantanmethanolu.

Z důvodu vysokého znečištění produktu trifenylfosfin oxidem a nízkého výtěžku v reakci (**3.2.7.**) jsem se pokusil z alkoholu připravit alternativní odstupující skupinu pro syntézu nitrilu.

Prvním pokusem byla syntéza tosylátu z alkoholu pomocí tosylchloridu a pyridinu podle schématu 25 a podle popsaného postupu.^[97]

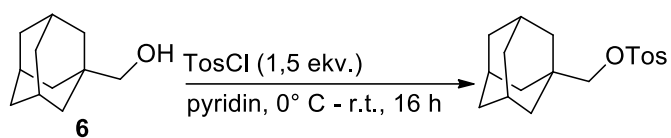


Schéma 25: Syntéza 1-adamantylmethyltosylátu.

Výsledný 1-adamantylmethyltosylát byl připraven s výtěžkem 51 %. Produkt byl bohužel znečištěn velkým množstvím nezreagovaného tosylchloridu. Následným čištěním vedlo k čistému produktu, bohužel s celkovým výtěžkem necelá 3 %. Z toho důvodu byla zvolena jiná syntetická cesta.

Jako výhodná se ukázala substituce alkoholu za bromid podle schématu 26 a podle popsaného postupu.^[95]

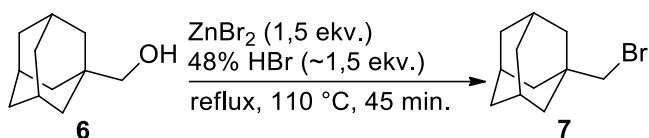


Schéma 26: Syntéza 1-(brommethyl)adamantanu.

Výsledný produkt 1-(brommethyl)adamantan (7) byl připraven ve výtěžku 81 %. Jeho čištění však již nezahrnovalo použití kolonové chromatografie, ale pouze sublimaci při 70 °C a atmosférickém tlaku. Provedení reakce přes noc zvýšilo výtěžek na 88 %.

Následně jsem se pokusil obejít prodloužení skeletu o 2 uhlíky, pomocí sekvence kyselina – alkohol – halogenderivát – nitril – kyselina, reakcí již připraveného 1-(brommethyl)adamantanu s diethyl-malonátem, kdy podle mé navrhované syntézy (Schéma 27) vycházející ze syntézy tricyklohexylmethylactové kyseliny (Schéma 22) měl vzniknout diethyl-3-(1-adamantylmethyl)malonát, který již potřebné 3 uhlíky obsahuje.

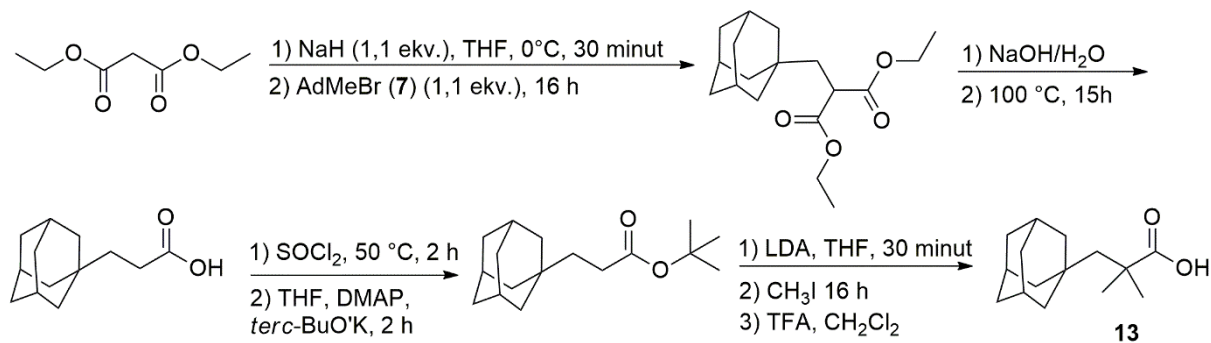


Schéma 27: Druhá syntéza 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny.

Syntetický plán bohužel ztroskotal hned na počátku, kdy deprotonace malonátu a jeho následná substituce na α -uhlíku za adamantylmethyl skupinu pomocí hydridu sodného neposkytla požadovaný produkt. Reakce byla opakována ještě jednou, se stejným výsledkem.

V dalším experimentu byla použita silnější báze pro deprotonaci - LDA. Výsledek byl opět stejný a reakce neproběhla. Rozhodl jsem se tedy pokračovat v původním plánu a postupně prodlužovat skelet až na požadovanou výslednou kyselinu (**13**).

Substituce výchozího 1-(brommethyl)adamantanu na nitril (**8**) byla provedena podle modifikovaného postupu.^[95] Reakce proběhla téměř kvantitativně (Schéma 28).

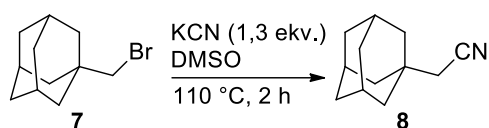


Schéma 28: Syntéza 1-(kyanomethyl)adamantanu.

Jeho hydrolyza v ethylenglykolu a KOH poskytla 1-adamantylactovou kyselinu (**9**) ve výtěžku 53 % (Schéma 29).

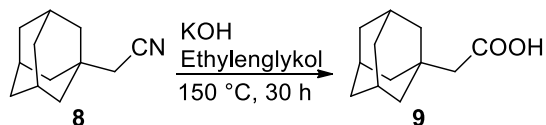


Schéma 29: Syntéza 1-adamantylactové kyseliny.

4.3. Příprava komplexů, výměna ligandů

Velká část reakčních protokolů využívá kombinace octanu palladnatého s přidáními karboxylovými kyselinami. Přičemž je předpokládáno,^[53] že k výměně jednoho či více ligandů dochází *in situ*.

Pro pochopení vlivu jednotlivých ligandů a zjištění jejich nuklearity je však výhodné připravit přímo karboxyláty palladnaté. Výměnu ligandů by měla usnadňovat těkavost kyseliny octové, která se při výměně uvolňuje.

Vlastní syntéza spočívala ve smíšení octanu palladnatého s nadbytkem (10 ekviv.) substituovaných karboxylových kyselin v dichlormethanu a následném důkladném vysušení.

Tento postup byl v případě těkavých kyselin (pivalová, propanová, methoxyoctová) několikrát opakován. Touto cestou se podařilo připravit pivaloát (**17**) a propanoát palladnatý (**18**) (Schéma 30).

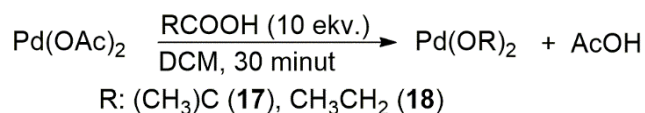
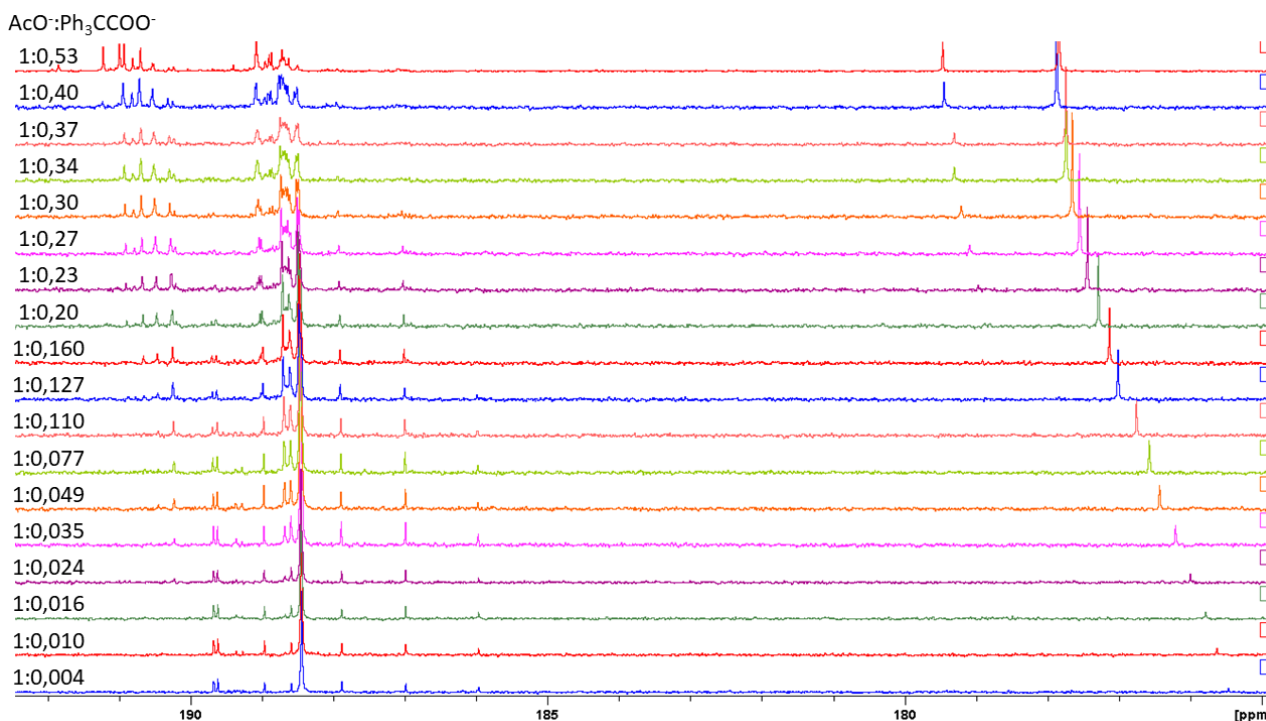


Schéma 30: Příprava různě substituovaných octanů palladnatých.

Jako alternativa ke stericky syntetizovaným kyselinám byla použita kyselina trifenyloctová, která je komerčně dostupná. Zde se však jako problematická ukázala příprava samotného trifenylacetátu palladnatého. Důvodem je relativně nízká rozpustnost kyseliny trifenyloctové v používaných rozpouštědlech (DCM, ACN).

To, že dochází k výměně trifenylacetátů za acetáty bylo dokumentováno pomocí NMR titrace prováděné analogicky jako v práci týmu Váňa a kol.^[41] uvedené v rešeršní části. Změny v ¹³C NMR spektrech způsobené postupným přidáváním kyseliny trifenyloctové ukazuje obrázek 4.

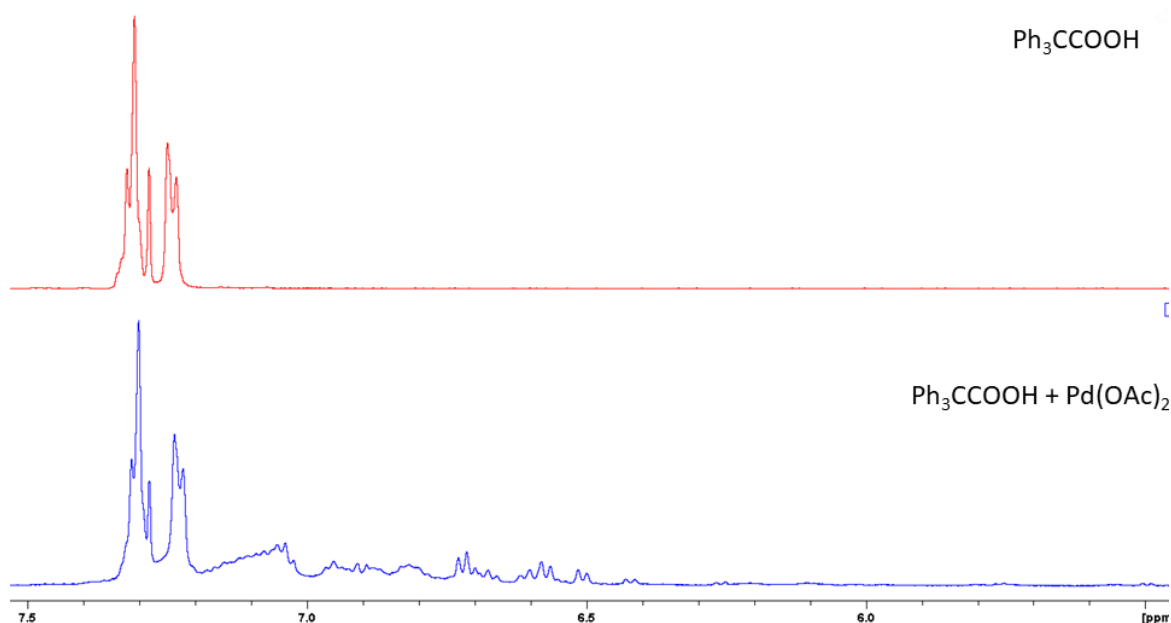


Obrázek 4: Změny chemických posunů karbonylových uhlíků ¹³C NMR spekter způsobených postupným přidáváním trifenyloctové kyseliny k Pd(OAc)₂.

Z obrázku lze říci, že stejně jako v případě přidavku kyseliny trifluoroctové dochází k postupnému objevování a zanikání sad signálů, a tedy k postupné náhradě acetátů za trifenylacetáty.

Bohužel se však díky špatné rozpustnosti nepodařilo přidat více jak přibližně půl ekvivalentu kyseliny. Z toho důvodu nelze říci, zda při výměně dochází k zachování cyklické trinukleární struktury, či zda objemné ligandy způsobí její rozpad na mono či dinukleární částice.

Pokus o přípravu trifenyloctanu palladnatého byl proveden i v acetonitrilu. Smíšení roztoku octanu palladnatého se suspenzí dvou ekvivalentů kyseliny trifenyloctové vede ke vzniku homogenního roztoku, ze kterého se po několika minutách stání, začíná srážet bílá sraženina. Její NMR analýza (Obrázek 5) ukazuje, že dochází k výměně části ligandů, avšak přesnou strukturu vzniklých látek se určit nepodařilo.



Obrázek 5: Porovnání aromatických oblastí ¹H NMR spekter kyseliny trifenyloctové a sraženiny připravené reakcí kyseliny trifenyloctové s octanem palladnatým v acetonitrilu.

4.4. C–H aktivační reakce

Vlastní C–H aktivační reakce byla sledována na dvou různých substrátech- *N,N*-dimethylbenzylaminu (DMBA) a následně pak jeho *meta*-fluorderivátu (3F-DMBA).

Samotný DMBA je vhodným substrátem ke zjištění nuklearity palladacyklických sloučenin. Je známo, že jeho reakcí s octanem palladatým vzniká dinukleární palladacyklický komplex.

Pro potvrzení, zda vzniká při použití objemnějších či elektronegovnějších kyselin komplex mononukleární či dinukleární, jsem si připravil komplexy DMBA s octanem palladatým a různě substituovanými karboxylovými kyselinami (Schéma 31).

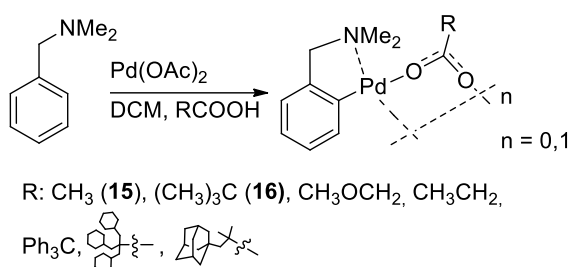
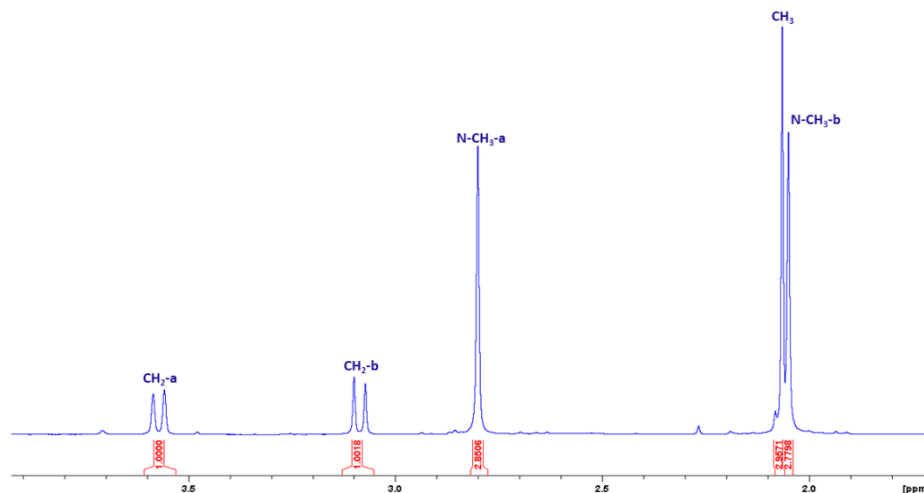


Schéma 31: Příprava komplexů DMBA s octanem palladantým a různě substituovanými karboxylovými kyselinami.

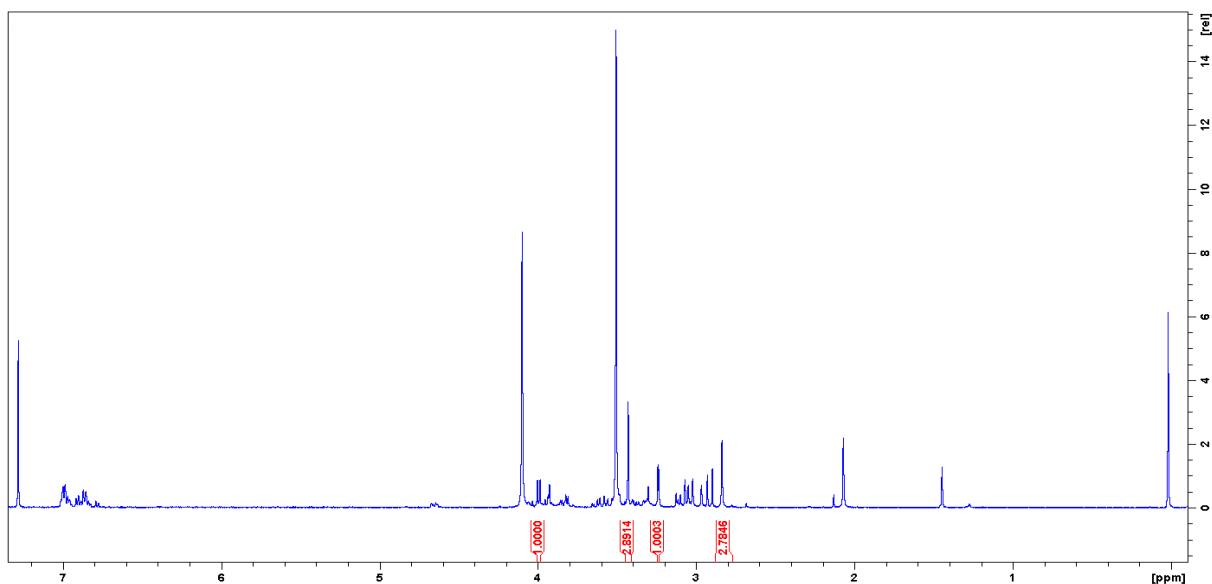
Nuklearitu vznikajícího komplexu lze snadno určit z ¹H NMR spektra, jelikož každý z benzylových vodíků má jiné chemické okolí (diastereotopická skupina) a tedy jejich signály tvoří AB kvartet (Obrázek 6). Vedle toho poskytují samostatné signály i *N*-CH₃ skupiny (Obrázek 6), kdy jedna se nachází v ekvatoriální a druhá v axiální pozici pětičlenného cyklu. Lze očekávat, že v případě mononukleárních komplexů by takového chování pozorovatelné nebylo.



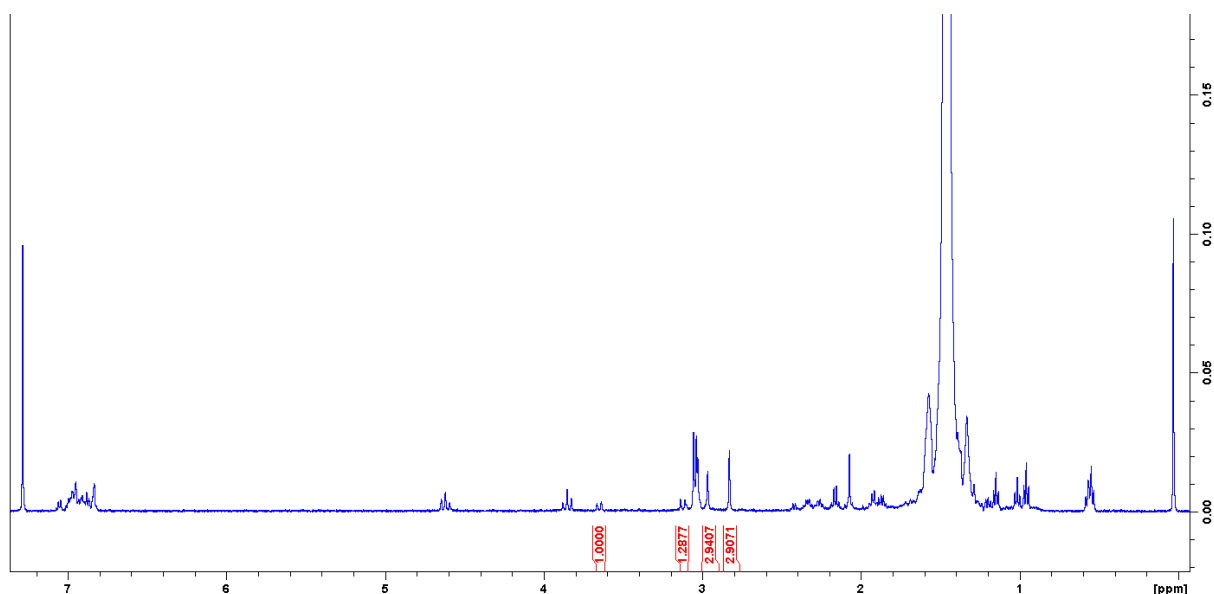
Obrázek 6: Ukázkové ^1H NMR spektrum dinukleárního komplexu DMBA s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**15**).

Podle schématu 31 jsem se pokusil připravit všech 7 komplexů DMBA s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, kdy v čisté formě byl připraven komplex (**15**) a komplex s kyselinou pivalovou (**16**). Tento komplex byl dle ^1H NMR dinukleární.

V případě použití kyseliny methoxyoctové (Obrázek 7) a propionové (Obrázek 8) se u obou nepodařilo získat zcela čisté produkty, nicméně ^1H NMR spektrum ukazuje znovu na přítomnost dinukleárního komplexu.

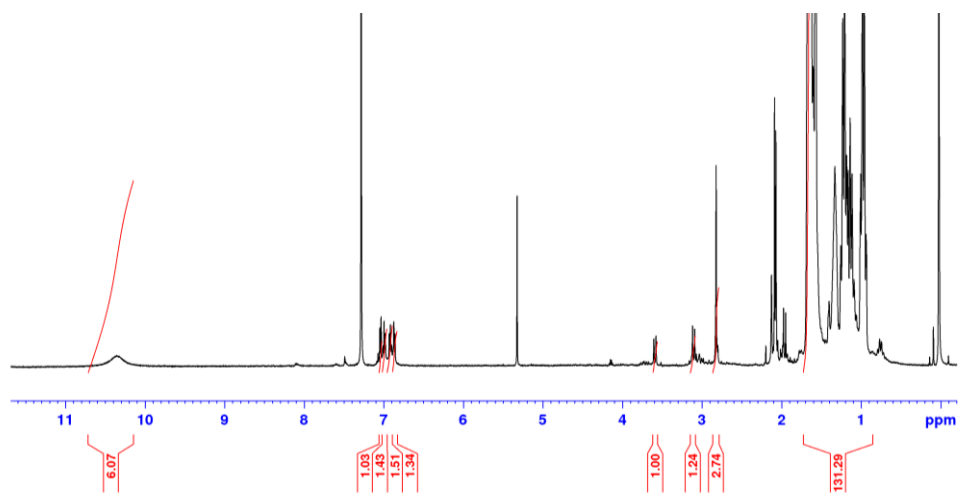


Obrázek 7: ^1H NMR dinukleárního komplexu DMBA s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a methoxyoctovou kyselinou.



Obrázek 8: Dinukleárního komplexu DMBA s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a propionovou kyselinou.

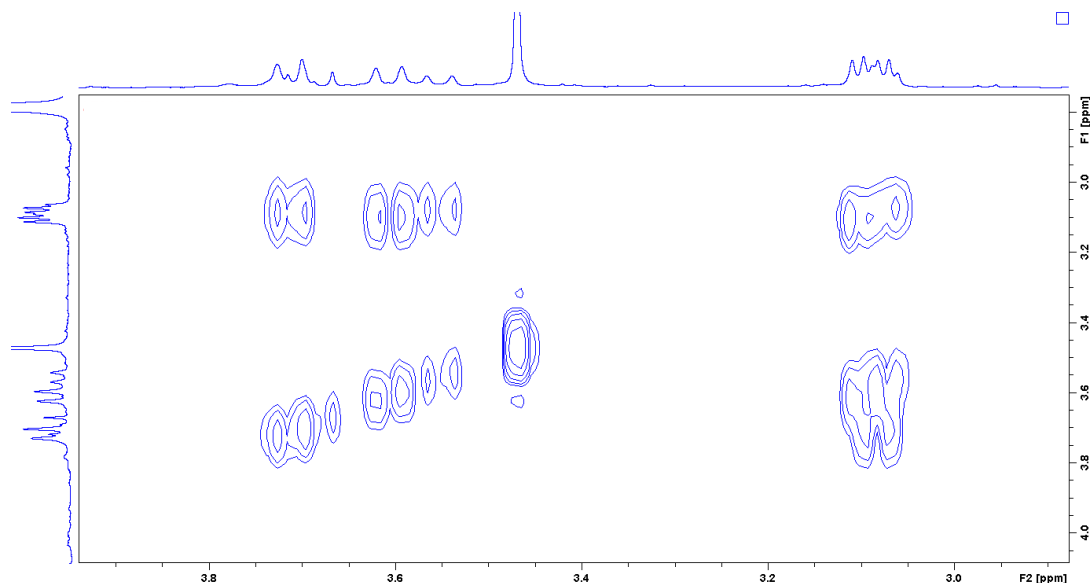
Klíčová kyselina tricyklohexylmethylactová kyselina (**5**), u které se předpokládá díky své sterické náročnosti vznik monomerního komplexu,^[26] poskytla opět dinukleární komplex (Obrázek 9).



Obrázek 9: ^1H NMR dinukleárního komplexu DMBA s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a tricyklohexylmethylactovou kyselinou (**5**).

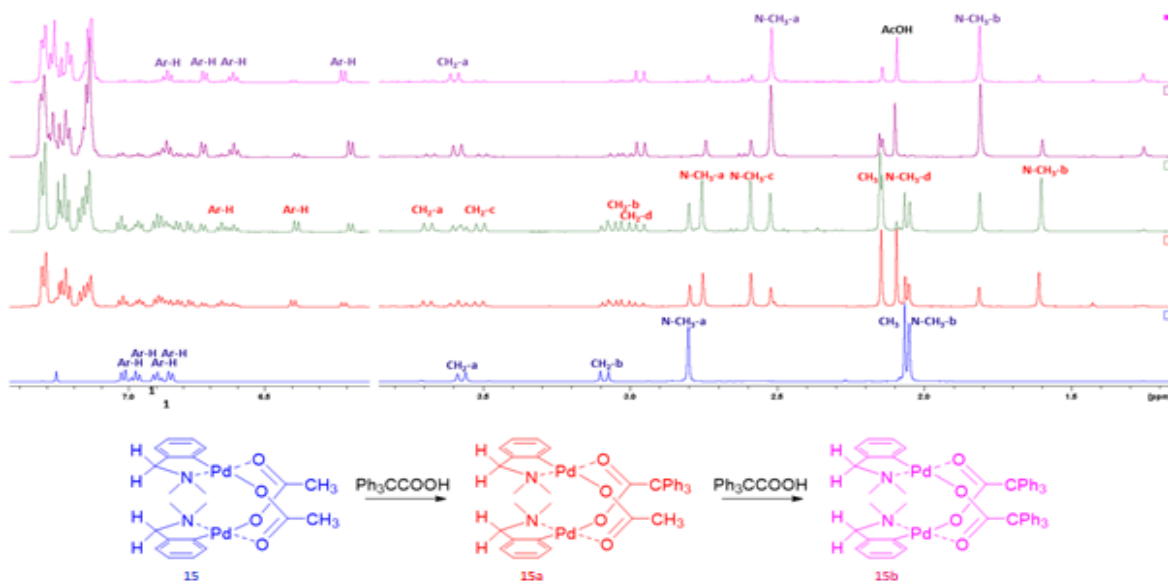
Jako nejproblematičtější se ukázalo stanovení nuklearity komplexů s kyselinou 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanovou. ^1H NMR spektrum v tomto případě obsahuje více signálů benzylových vodíků. Jak ukazuje H,H-COSY spektrum (Obrázek 10), i v tomto případě jsou všechny součástí minimálně tří AB kvartetů, tedy všechny vznikající komplexy jsou

dinukleární. Avšak přítomnost dalších mononukleárních komplexů v tomto případě vyloučit nelze.



Obrázek 10: Výřez H,H-COSY NMR spektra reakční směsi DMBA s Pd(OAc)₂ a 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanovou (**13**).

V případě komplexu s trifenylacetátem byla díky nejasné struktuře trifenyloctanu palladnatého využita jiná cesta – výměna ligandů. K již připravenému palladacyklickému komplexu DMBA s octanem palladnatým (**15**), byla přímo v NMR kyvetě posupně přidávána kyselina trifenyloctová. Změny ve spektrech jsou uvedeny na obrázku 11.



Obrázek 11: Změny v ¹H NMR spektrech způsobené přidávkem kyseliny trifenyloctové k roztoku komplexu DMBA s octanem palladnatým v CDCl₃. Dole spektrum výchozího komplexu (**15**). Směrem nahoru rostoucí množství přidané kyseliny trifenyloctové.

Obrázek 11 ukazuje, že s rostoucím množstvím přidané kyseliny trifenylacetové dochází k poklesu intenzity signálů výchozí látky (**15**). Dále pak lze pozorovat signály s nejprve narůstající a následně klesající intenzitou (**15a**) a nakonec fialově značené s rostoucí intenzitou (**15b**).

Toto chování lze vysvětlit postupnou náhradou acetátových ligandů za trifenylacetátové. Přiřazení všech signálů a analýza jejich tvaru ukazují, že během výměny zůstává zachován dinukleární charakter komplexů.

V případě komplexu (**15a**) jsou díky jeho porušené symetrii všechny 4 benzylové vodíky a *N*-CH₃ skupiny neekvivalentní a tedy každá poskytuje vlastní signál. V případě látky (**15b**) je vidět, že přítomnost trifenylacetátových ligandů způsobuje značný posun zejména signálů *N*-CH₃ skupin k vyššímu poli.

4.5. Stechiometrické C–H aktivace 3-fluor-*N,N*-dimethylbenzylaminu

Jak ukázala práce týmu Milani a kol,^[93] 3-fluor-*N,N*-dimethylbenzylamin (3F-DMBA) může sloužit jako užitečný indikátor změn průběhů reakcí (Rešeršní část **2.9.**).

V případě dosud nepublikovaných výsledků naší skupiny se ukázalo, že zastoupení izomerních produktů závisí na stechiometrii substrátu a octanu palladnatého. To spolu s kinetickými experimenty vedlo k myšlence, že trinukleární a dinukleární reakční cesty mají odlišnou preferenci pro vznik jednotlivých izomerů.

Mým úkolem bylo prověřit, zda použití různě objemných karboxylátových ligandů taktéž ovlivňuje zastoupení izomerů.

Pro syntézu 3F-DMBA (**16**) byla využita nukleofilní substituční reakce 3-fluorbenzylbromidu s dimethylaminem, přičemž produkt byl izolován ve výtěžku 31 % (Schéma 32).

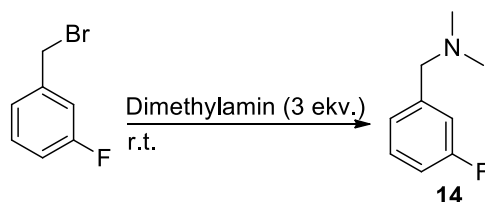


Schéma 32: Syntéza 3-fluoro-*N,N*-dimethylbenzylaminu.

Takto připravený substrát byl dále nechán reagovat s ekvimolárním množstvím předem připravených karboxylátů palladnatých v dichlormethanu do úplné konverze (Schéma 33). Po odpaření rozpouštědla byla směs analyzována pomocí ^1H NMR spektroskopie.

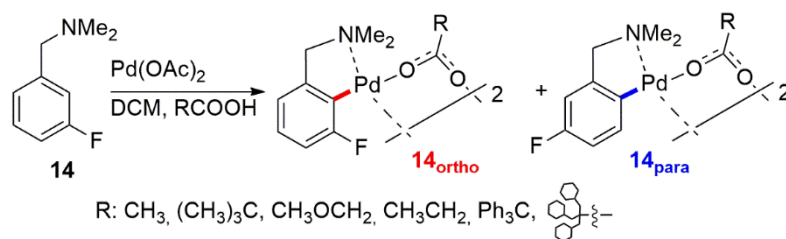


Schéma 33: Příprava komplexů 3F-DMBA s octanem palladantým a různě substituovanými karboxylovými kyselinami

Pro určení přesného zastoupení jednotlivých izomerů byl do květ přidán pyridin, který způsobí rozpad všech polynukleárních komplexů na mononukleární (Schéma 34) a tedy dojde k zjednodušení NMR spekter.

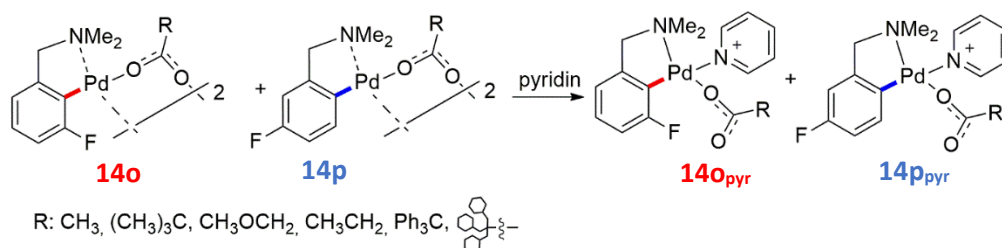
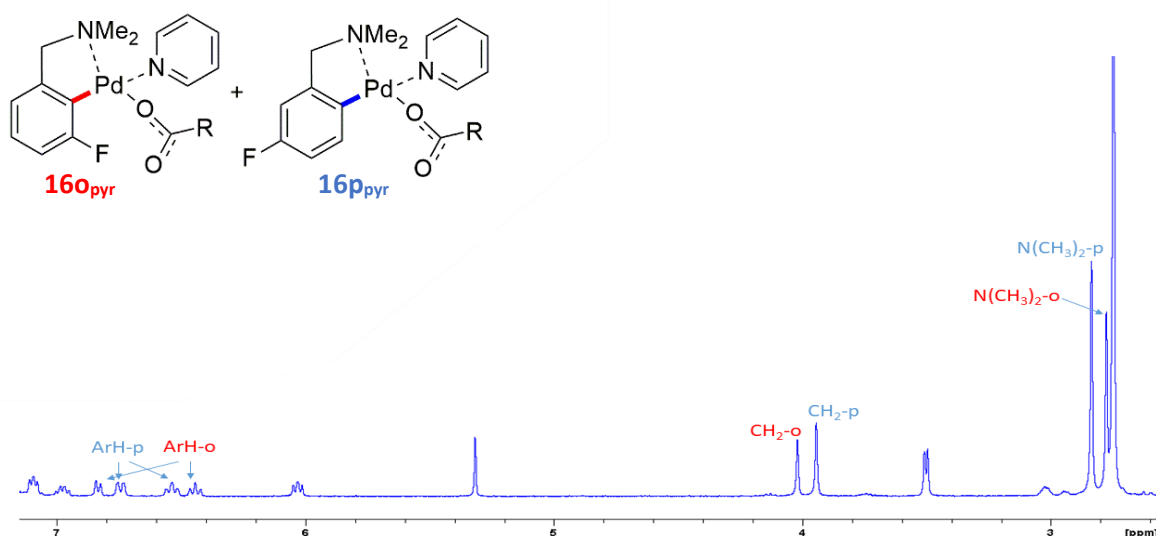


Schéma 34: Rozpad polynukleárních komplexů na mononukleární komplexy.

Zastoupení jednotlivých izomerních produktů pak lze jednoduše určit integrací signálů vodíků methylenové či $N\text{-CH}_3$ skupin (Obrázek 12).



Obrázek 12: Ukázkové ^1H NMR spektrum s označením signálů vhodných pro určení zastoupení izomerních komplexů.

Získané výsledky zobrazuje tabulka 6. Pro 2,2,-dimethyl-3-adamantyl-3-oxo-3-phenylpropanoovou kyselinu (**13**) nebylo možné tuto reakci provést z důvodu jejího nedostatku.

Tabulka 6: Acidita použitých kyselin a poměr integrálních intenzit vznikajících produktů.

Použitá kyselina	pK _a	Poměr izomerů 16p:16o
octová	4,76 ^[26]	1:0,74
pivalová	5,03 ^[26]	1:0,74
methoxyoctová	3,50 ^[98]	1:0,63
propionová	4,88 ^[99]	1:0,74
trifenyloctová	5,67 ^[100]	1:0,35
2,2,-dimethyl-3-adamantylpropanová (13)	5,40 ^[69]	-
tricyklohexylmethyloctová (5)	5,37 ^[26]	1:0,67

Z výsledků je zřejmé, že zatímco reakce 3-FDMBA s octanem palladnatým vede k velmi blízkému zastoupení obou produktů, reakce s objemnějšími karboxyláty palladnatými vede k nárůstu preference derivátu metalovaného v *para* poloze vůči atomu fluoru (**16p**).

Vzhledem k závěrům učiněným v předchozí části, kdy bylo ukázáno, že i v případě objemných kyselin vznikají dinukleární komplexy lze usuzovat, že posun v zastoupení izomerů není způsoben otevřením nové reakční cesty vedoucí přes mononukleární částice, ale spíše zvýšením reakční bariéry vedoucí k „*ortho*“ substituovanému produktu.

4.6. C–H funkcionalizace vybraných substrátů

Pro studium C–H funkcionalizačních reakcí jsem se pokoušel nalézt vhodnou reakci, při které by se dala studovat kinetika dané reakce a tedy vliv sterické náročnosti ligandů na její průběh.

Jako substrát byl zvolen nesubstituovaný DMBA a jako katalyzátor Pd(OAc)₂ (**15**), reakční podmínky byly převzaty z protokolů popsanych v literatuře (Schéma 35). Všechny reakce byly pro zjištění vzniku produktu analyzovány pomocí GC-MS.

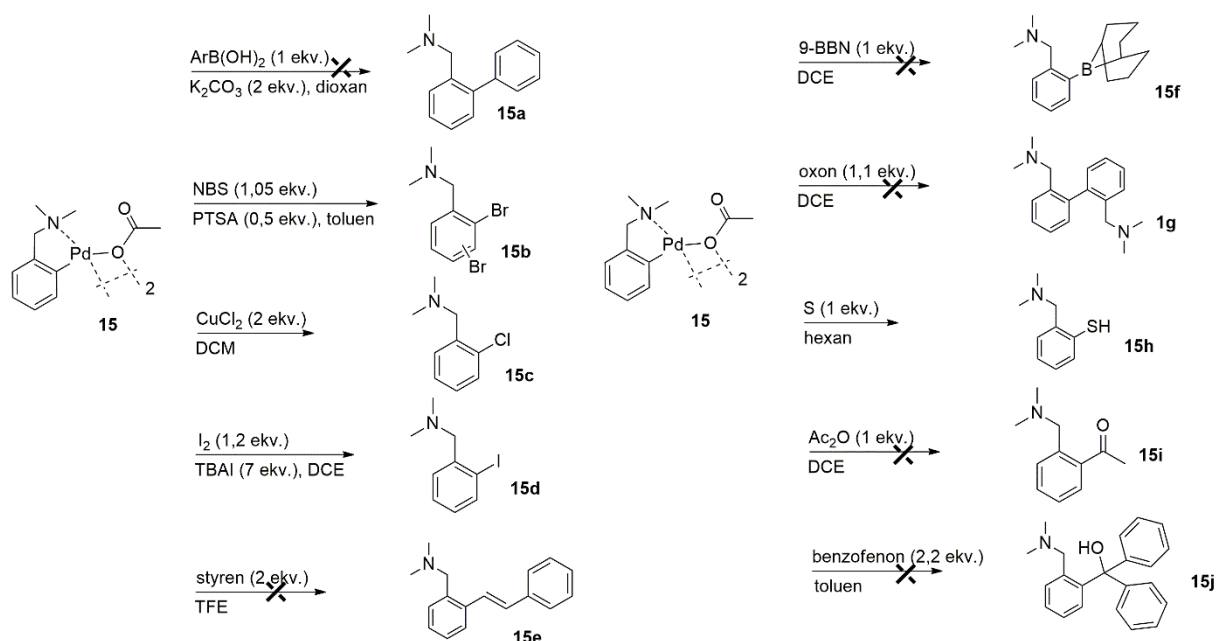
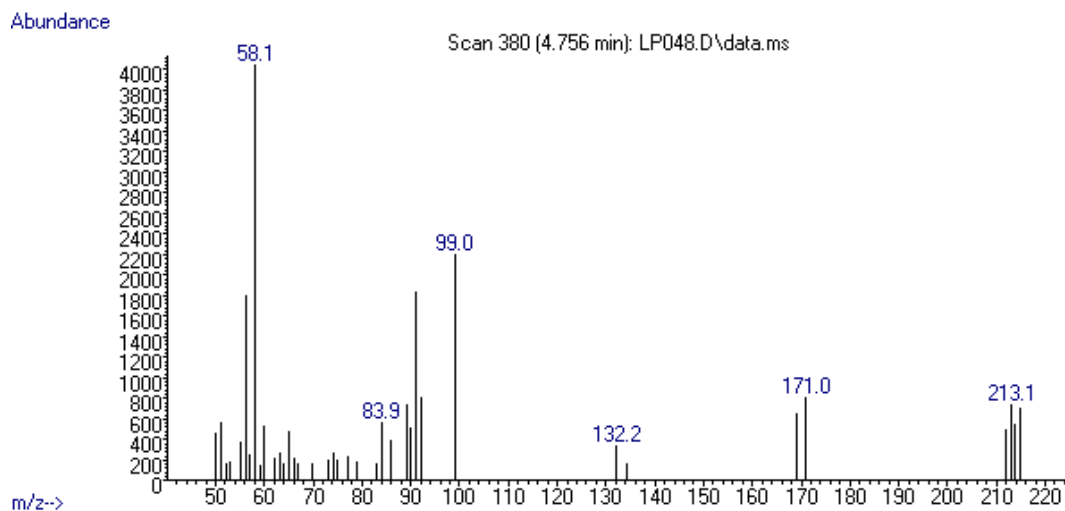


Schéma 35: Vybrané C–H funkcionalizační reakce.

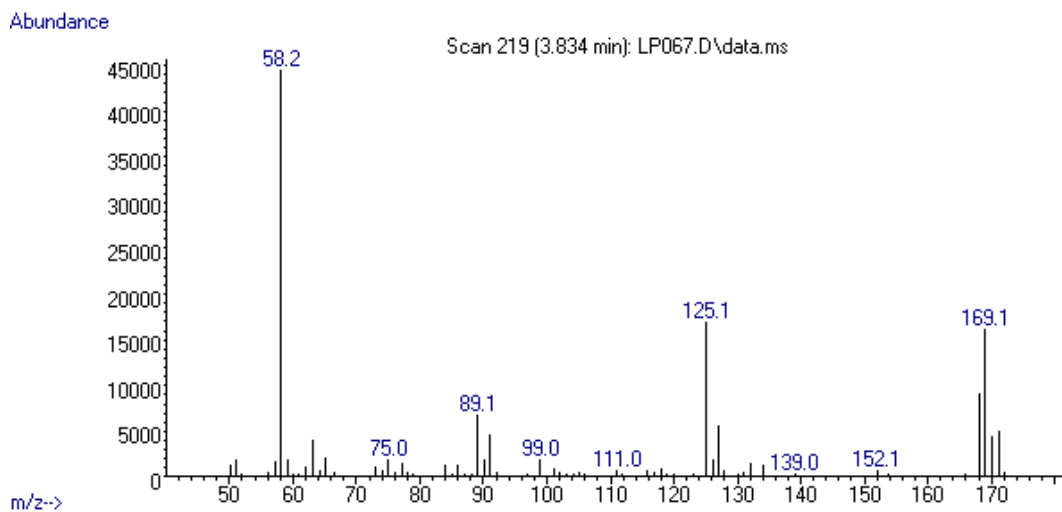
Analýzou reakcí (**15a**, **15e-15g**, **15i-15j**) nebyla dle GC-MS zjištěna přítomnost žádného produktu.

V případě reakce (**15b**), tedy bromace pomocí NBS v toluenu a PTSA byly dle GC-MS nalezeny píky dvou produktů. První, méně zastoupený, odpovídá monobromaci (Obrázek 13), zatímco druhý, více zastoupený, pak dibromaci. Vzniklá směs nebyla dále dělena.



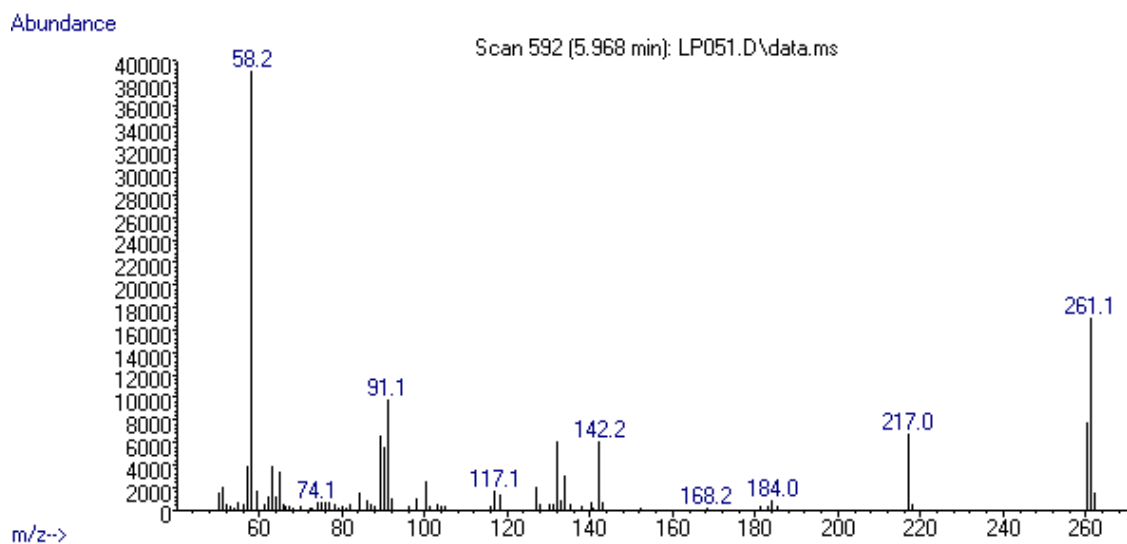
Obrázek 13: Bromace komplexu (**15**) pomocí NBS.

Při reakci (**15c**) za použití 2 ekvivalentů CuCl_2 reakce poskytla požadovaný produkt (Obrázek 14). Tato reakce má podle mého názoru pro studium kinetiky pomocí UV-Vis spektroskopie největší potenciál, neboť v průběhu reakce dochází k barevným změnám, kdy z výchozího žlutého komplexu vzniká zelený produkt a zároveň se odbarvuje modrý dihydrát chloridu měďnatého.



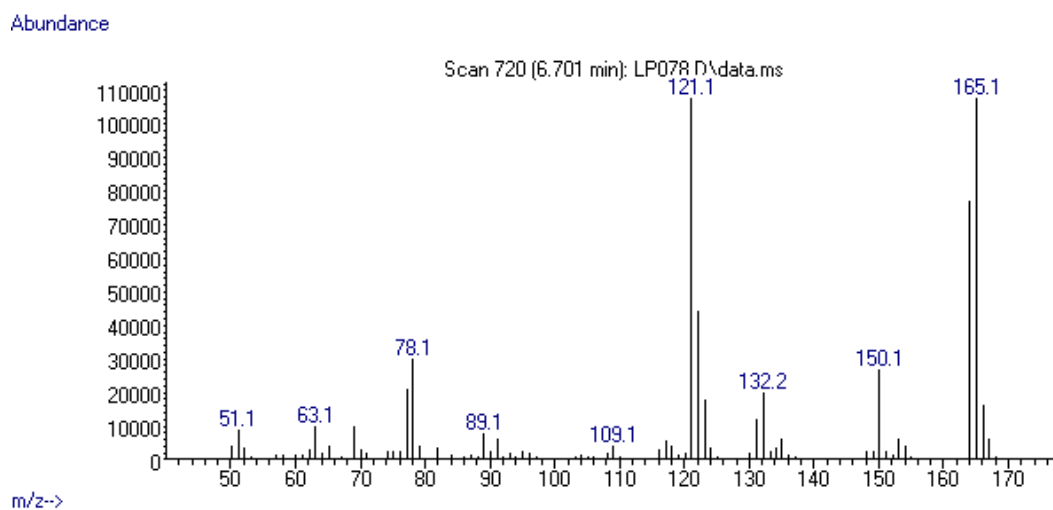
Obrázek 14: Chlorace komplexu (**15**) pomocí CuCl_2 .

Reakce (**15d**) poskytla produkt ve velmi malém výtěžku (Obrázek 15), kdy reakční směs nebyla dále dělena.



Obrázek 15: Jodace komplexu (15) pomocí I₂ a PTSA.

V případě reakce (15h) opět poskytla požadovaný produkt (Obrázek 16), bohužel produkt je velmi znečištěn nezreagovanou sírou a směs proto nebyla dále dělena.



Obrázek 16: Reakce komplexu (15) se sírou.

5. Závěr

Ve své diplomové práci jsem se zabýval vlivem stericity a elektronegativity ligandů na průběh C–H aktivačních reakcí.

Na základě literární rešerše byly připraveny 2 kyseliny: kyselina tricyklohexylmethyloctová (**5**) a kyselina 2,2,-dimethyl-3-adamantylpropanová (**13**). U obou kyselin se předpokládá, že díky své sterické náročnosti ovlivňují průběh C–H aktivačních a funkcionalizačních reakcí, kde se předpokládá vliv jak na nuklearitu komplexu s palladiem, tak na rychlost reakcí. Kyselina (**5**) byla připravena pěti krokovou syntézou (**2-4**) a kyselina (**13**) byla připravena opět pěti krokovou syntézou (**10-12**), která z důvodu nedostatku výchozí látky byla poté prodloužena o další čtyři kroky (**6-9**). Látky se však podařilo připravit pouze v malém množství a tak jejich využití v dalších experimentech zůstalo omezeno.

Obě kyseliny (**5,13**) společně s kyselinou pivalovou, methoxyoctovou, propionovu a trifenyloctovou byly podrobeny reakci s DMBA a Pd(OAc)₂ za účelem zjištění nuklearity vznikajících komplexů. Výběr doplňkových kyselin byl proveden na základě podobné struktury a kyselosti syntetizovaných kyselin (**5,13**). ¹H NMR analýza vzniklých komplexů ukázala, že ve všech případech vznikají prakticky výlučně dinukleární komplexy, přičemž v případě komplexů (**15,16**) se podařilo získat látky v čisté formě.

V rámci studia vlivu stericity na regioselektivitu C–H aktivačního kroku byly výše zmíněné kyseliny, vyjma kyseliny (**13**), podrobeny reakci s 3F-DMBA a Pd(OAc)₂. Kdy pro jednodušší analýzu vzniklé směsi regioisomerů byly dinukleární komplexy převedeny na mononukleární přídatkem pyridinu. Z výsledku je patrné, že objemnější karboxylové kyseliny preferují produkt aktivovaný v poloze *para* vůči fluorovému substituentu, tedy do méně stíněné polohy.

Poslední část experimentální práce se věnuje C–H funkcionalizačním reakcím, kterým byl podroben základní substrát DMBA s Pd(OAc)₂ (**15**). Z testovaných reakcí probíhaly podle GC-MS: bromace pomocí NBS (**15b**), bromace pomocí CuCl₂ (**15c**), jodace pomocí I₂ a TBAI (**15d**) a zavedení SH skupiny pomocí síry (**15h**). Produkty se nepodařilo získat v čisté formě.

6. Bibliografie

- [1] X. Chen, K.M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew., Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 5094–5115.
- [2] Y. Chen, W. Li, R.-Z. Gao, X.-H. Wang, A.-N. Tang, D.-M. Kong, *J. Mater. Chem. C.*, **2022**, *10*, 1236–1245.
- [3] K. Godula, D. Sames, *Science*, **2006**, *312*, 67–72.
- [4] E. J. E. Caro-Diaz, M. Urbano, D.J. Buzard, R.M. Jones, *Med. Chem. Lett.*, **2016**, *26*, 5378–5383.
- [5] B. M. Stoltz, N. B. Bennett, D. C. Duquette, A. F.G. Goldberg, Y. Liu, M.B. Loewinger, C.M. Reeves, *Comprehensive Organic Synthesis II*, **2014**; *3.01*, 1–55.
- [6] T. Iwasaki, N. Kambe, *Comprehensive Organic Synthesis II*, **2014**; *3.07*, 337–391.
- [7] G. Manolikakes, *Comprehensive Organic Synthesis II*; **2014**; Chapter 3.08, 392–464.
- [8] D. Gelman, I. Shaposhnikov, *Comprehensive Organic Synthesis II*, **2014**; Chapter 3.09, 465–527.
- [9] S. M. Manolikakes, M. Ellwart, C. I. Stathakis, P. Knochel, *Chem. – Eur. J.*, **2014**, *20*, 12289–12297.
- [10] S. Rej, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, 1788–1887.
- [11] C. Sambigiato, D. Schönbauer, R. Blicek, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, *Chemical Society Reviews*, **2018**, 6603–6743.
- [12] R. Giri, J. Liang, J.G. Lei, J. J. Li, D.H. Wang, X. Chen, I. C. Naggar, C. Guo, B. M. Foxman, J. Q. Yu, *Angew. Chem. - Int. Ed.* *44*, **2005**, 7420–7424.
- [13] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3391–3394.
- [14] A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2300–2301.
- [15] R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew., Chem. Int.*, **2005**, *44*, 2112–2115.
- [16] H.-Y. Thu, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9048–9049.
- [17] J. A. Jordan-Hore, C. C. C. Johansson, M. Gulias, E. M. Beck, M.J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16184–16186.
- [18] X. Zhao, E. Dimitrijević, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3466–3467.
- [19] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174–238.
- [20] B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett.*, **2008**, 949–957.
- [21] J. Váňa, J. Bartáček, J. Hanusek, J. Roithová, M. Sedlák, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 12746–12754.

- [22] A. Tomberg, M. É. Muratore, M. J. Johansson, I. Terstiege, C. Sköld, P.-O. Norrby, *IScience*, **2019**, *20*, 373–391.
- [23] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1147–1169.
- [24] C. Sambiago, D. Schönbauer, R. Blicck, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. Farooq Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B.U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 6603–6743.
- [25] B. Trost, *Science*, **1991**, *254* (5037), 1471–1477.
- [26] Y. Tanji, N. Mitsutake, T. Fujihara, Y. & Tsuji, *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, *57*(32), 10314–10317.
- [27] M. Moselage, J. Li, L. Ackermann, *ChemInform*, **2016**, *47*.
- [28] J. Bouffard, K. Itami, *Top. Curr. Chem.*, **2010**, *292*, 231–280.
- [29] O. Daugulis, *Springer*, **2010**, 57–84.
- [30] A. A. Kulkarni, O. Daugulis, *Synthesis*, **2009**, 4087–4109.
- [31] C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1293–1314.
- [32] T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1910–1925.
- [33] E. M. Beccalli, G. Broggin, A. Fasana, M. Rigamonti, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 277–295.
- [34] K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Accounts of Chemical Research*, **2011**, *45*(6), 788–802.
- [35] M. Wasa, K.M. Engle, J.-Q. Yu, *Israel Journal of Chemistry*, **2010**, *50*(5-6), 605–616.
- [36] L. McMurray, F. O'Hara, M.J. Gaunt, *Chemical Society Reviews*, **2011**, *40*(4), 1885.
- [37] W. A. Carole, T.J. Colacot, *Chemistry - A European Journal*, **2016**, *22*(23), 7686–7695.
- [38] W. A. Carole, J. Bradley, M. Sarwar, T.J. Colacot, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5472–5475.
- [39] V. M. Nosova, Y. A. Ustynyuk, L. G. Bruk, O. N. Temkin, A. V. Kisin, P. A. Storozhenko, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 9300–9310.
- [40] A. C. Skapski, M. L. Smart, *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, **1970**, *11*, 658b.
- [41] J. Váňa, J. Lang, M. Šoltésová, J. Hanusek, A. Růžička, M. Sedlák, J. Roithová, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 16269–16275.
- [42] C. Jia, *Science*, **2000**, *287*(5460), 1992–1995.
- [43] X. Zhao, C. S. Yeung, V. M. Dong, *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, *132*(16), 5837–5844.

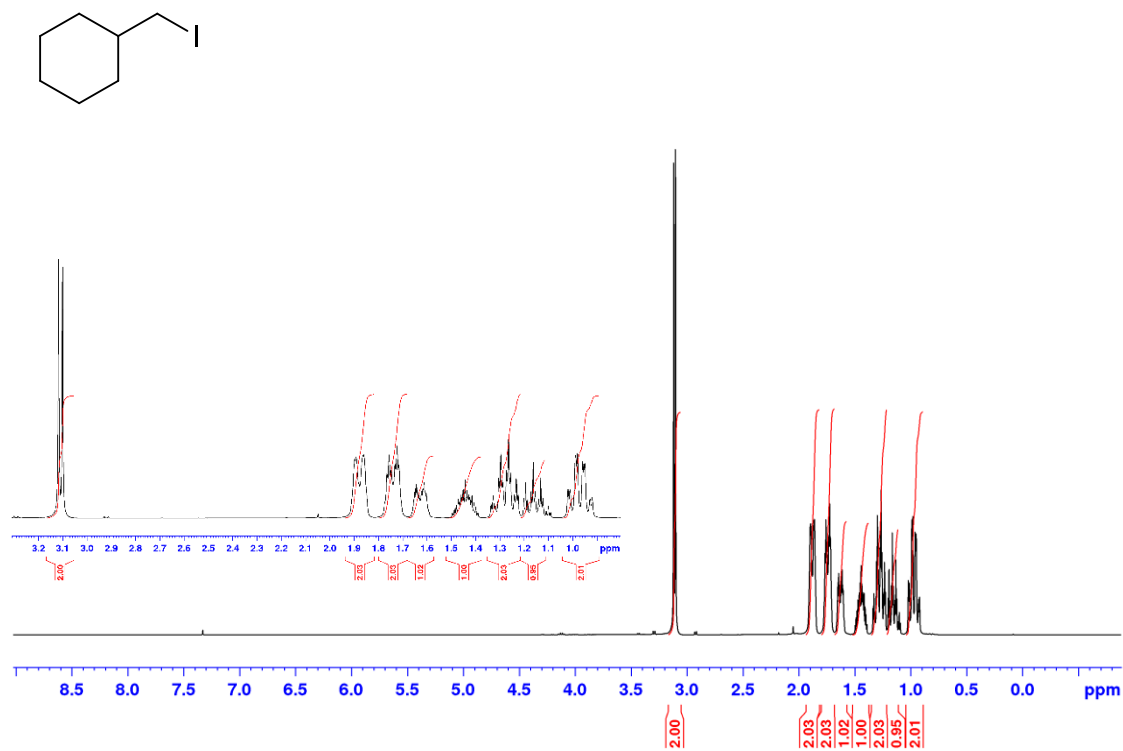
- [44] F. Yang, F. Song, W. Li, J. Lan, J. You, *RSC Advances*, **2013**, 3(25), 9649.
- [45] R. B. Bedford, J. G. Bowen, R. B. Davidson, M. F. Haddow, A. E. Seymour-Julen, H. A. Sparkes, R. L. Webster, *Angewandte Chemie*, **2015**, 127(22), 6691–6694.
- [46] V. V. Tatarchuk, A. P. Sergievskaya, N. V. Kuratieva, I. V. Korol'kov, L. A. Sheludyakova, S. A. Gromilov, *J. Struct. Chem.*, **2014**, 55, 142–146.
- [47] G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7666–7673.
- [48] J. Váňa, J. Hanusek, M. Sedlák, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 1378–1382.
- [49] T.A. Stromnova, *Russ. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 53, 2019–2047.
- [50] B. E. Haines, J. F. Berry, J.-Q. Yu, D. G. Musaev, *ACS Catal.*, **2016**, 6, 829–839.
- [51] H. Font, M. Font-Bardia, K. Gómez, G. González, J. Granell, I. Macho, M. Martínez, *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 13525–13536.
- [52] J. J. Gair, B. E. Haines, A. S. Filatov, D. G. Musaev, J. C. Lewis, *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 5746–5756.
- [53] K. Farshadfar, S. K. Tizhoush, A. Ariafarad, *ACS Catal.*, **2022**, 12, 2681–2693.
- [54] S. P. Zucker, F. Wossidlo, M. Weber, D. Lentz, C. C. Tzschucke, *The Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 82(11), 5616–5635.
- [55] F.-C. Qiu, W. -C. Yang, Y.- Z. Chang, B. -T. Guan, *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 6(10), 1361–1364.
- [56] Z. Liu, H. Xu, G. -W. Wang, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 14, 430–435.
- [57] X. Sun, Y. Sun, C. Zhang, Y. Rao, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 1262–1264.
- [58] A. John, A., K. M. Nicholas, *The Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 77(13), 5600–5605.
- [59] X.-T. Ma, S.-K. Tian, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 337–340.
- [60] S. I. Gorelsky, *Coord., Chem. Rev.*, **2013**, 257, 153–164.
- [61] J. Wencel-Delord, J., T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chemical Society Reviews*, **2011**, 40(9), 4740.
- [62] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16496–16497.
- [63] S. Rousseaux, S.I. Gorelsky, B.K.W. Chung, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10692–10705.
- [64] Y. Minami, Y. Noguchi, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 14013–14016.
- [65] S. Rousseaux, M. Davi, J. Sofack-Kreutzer, C. Pierre, C.E. Kefalidis, E. Clot, K. Fagnou, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10706–10716.
- [66] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 10848–10849.

- [67] L.-C. Campeau, D. R. Stuart, J.-P. Leclerc, J.-P., M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H. -Y. Sun, K. Fagnou, *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, *131*(9), 3291–3306.
- [68] P. Lu, L. Men, K. Sooley, Q. Chen, *Applied Physics Letters*, **2009**, *94*(13), 131110.
- [69] Y. Tanji, R. Hamaguchi, Y. Tsuji, T. Fujihara, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 3843–3846.
- [70] S. Liu, L.G. Pedersen, *J. Phys. Chem. A.*, **2009**, *113*, 3648–3655.
- [71] S. I. Källäne, T. Braun, *Angew. Chem. Int.*, **2014**, *53*, 9311–9315.
- [72] K. J. T. Carr, D. L. Davies, S. A. Macgregor, K. Singh, B. Villa-Marcos, *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 2340–2346.
- [73] C.-L. Ciana, R. J. Phipps, J. R. Brandt, F.-M. Meyer, M. J. Gaunt, *Angewandte Chemie*, **2010**, *123*(2), 478–482.
- [74] RY. Tang, G. Li, JQ Yu, *Nature* , **2014**, *507*, 215–220..
- [75] N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angewandte Chemie International Edition*, **2012**, *51*(41), 10236–10254.
- [76] E. Clot, C. Mégret, O. Eisenstein, R.N. Perutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7817–7827.
- [77] S. Burling, P.I. P. Elliott, N. A. Jasim, R. J. Lindup, J. McKenna, R. N. Perutz, S. J. Archibald, A. C. Whitwood, *Dalton Trans*, **2005**, 3686–3695.
- [78] E. Clot, M. Besora, F. Maseras, C. Mégret, O. Eisenstein, B. Oelckers, R. N. Perutz, *Chem. Commun*, **2003**, 490–491.
- [79] L.-C. Campeau, M. Parisien, M. Leblanc, K. Fagnou, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*(30), 9186–9187.
- [80] D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6880–6886.
- [81] D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*(40), 13754–13755.
- [82] J. Guihaumé, E. Clot, O. Eisenstein, R. N. Perutz, *Dalton Transactions*, **2010**, *39*(43), 10510.
- [83] L. Li, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *Organometallics*, **2009**, *28*(12), 3492–3500.
- [84] I. J. S. Fairlamb, S. Grant, P. McCormack, J. Whittall, *Dalton Transactions*, **2007**, *8*, 859.
- [85] I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, A. F. Lee, G. Sánchez, G. López, J. L. Serrano, E. Pérez, *Dalton Trans.*, **2004**, *23*, 3970–3981.
- [86] J. L. Serrano, L. García, J. Pérez, E. Pérez, J. García, G. Sánchez, P. Sehnal, S. De Ornellas, T. J. Williams, I. J. S. Fairlamb, *Organometallics*, **2011**, *30*, 5095–5109.

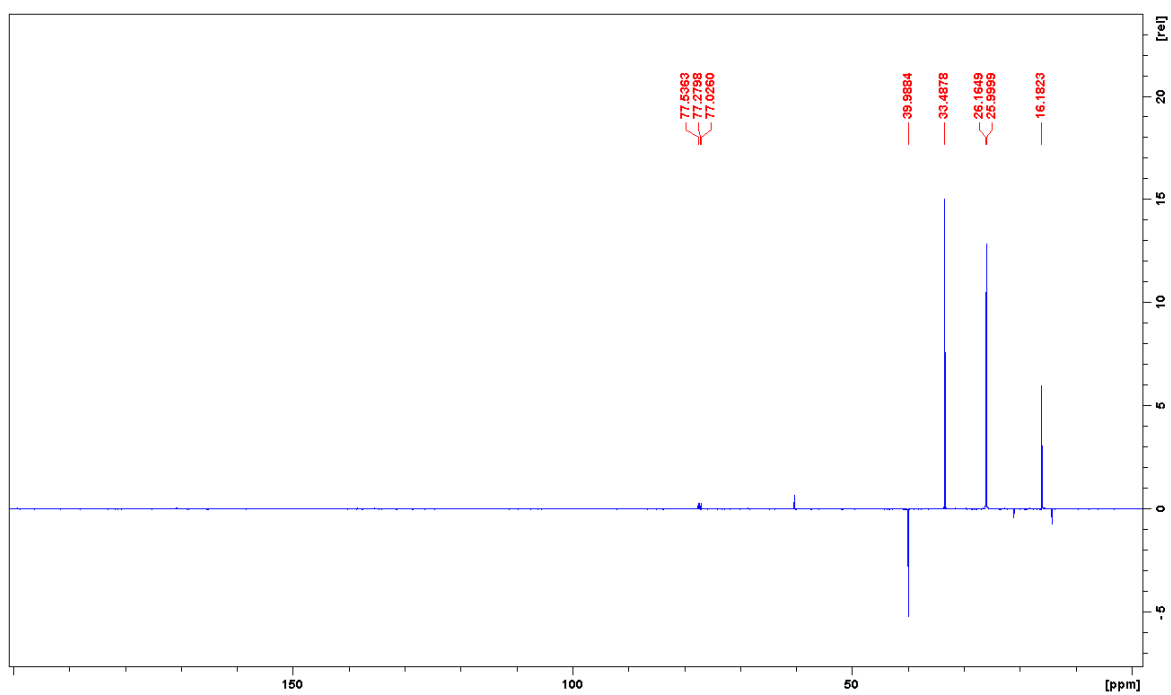
- [87] A. R. Kapdi, G. Dhangar, J. Luis Serrano, J. Pérez, L. García, I.J. S. Fairlamb, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 9859–9861.
- [88] J.vM. Thompson, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2667–2674.
- [89] P. Nareddy, F. Jordan, S. E. Brenner-Moyer, M. Szostak, *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 4755–4759.
- [90] R. Feng, J. Yao, Z. Liang, Z. Liu, Y. Zhang, *The Journal of Organic Chemistry*, **2013**, *78(8)*, 3688–3696.
- [91] D. Lenoir, *Angewandte Chemie International Edition*, **2003**, *42(8)*, 854–857.
- [92] A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 909–913.
- [93] J. Milani, N.E. Pridmore, A.C. Whitwood, I.J.S. Fairlamb, R.N. Perutz, *Organometallics*, **2015**, *34*, 4376–4386.
- [94] H. Koda, R. Uchida, T. Nagamitsu, M. Otawa, T. Katagiri, JP2017119691 (A), **2017**.
- [95] M. Bochmann, G. Wilkinson, G.B. Young, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1980**, 1879–1887.
- [96] J. K. Chakrabarti, M. J. Foulis, T. M. Hotten, S. S. Szinai, A. Todd, *J. Med. Chem.*, **1974**, *17*, 602–609.
- [97] K. Cao, S. J. Bonacorsi Jr, B. Balasubramanian, R. L. Hanson, P. Manchand, J. D. Godfrey Jr, R. Fox, L. J. Christopher, H. Su, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2007**, *50*, 1224–1229.
- [98] A. D. Headley, S. D. Starnes, L. Y. Wilson, G. R. Famini, *The Journal of Organic Chemistry*, **1994**, *59(26)*, 3-25.
- [99] J. S. Lomas, *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2011**, *25(8)*, 620–627.
- [100] A. J. Hoefnagel, B. M. Wepster, *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas*, **2010**, *109(9)*, 455–462.

7. Přílohy:

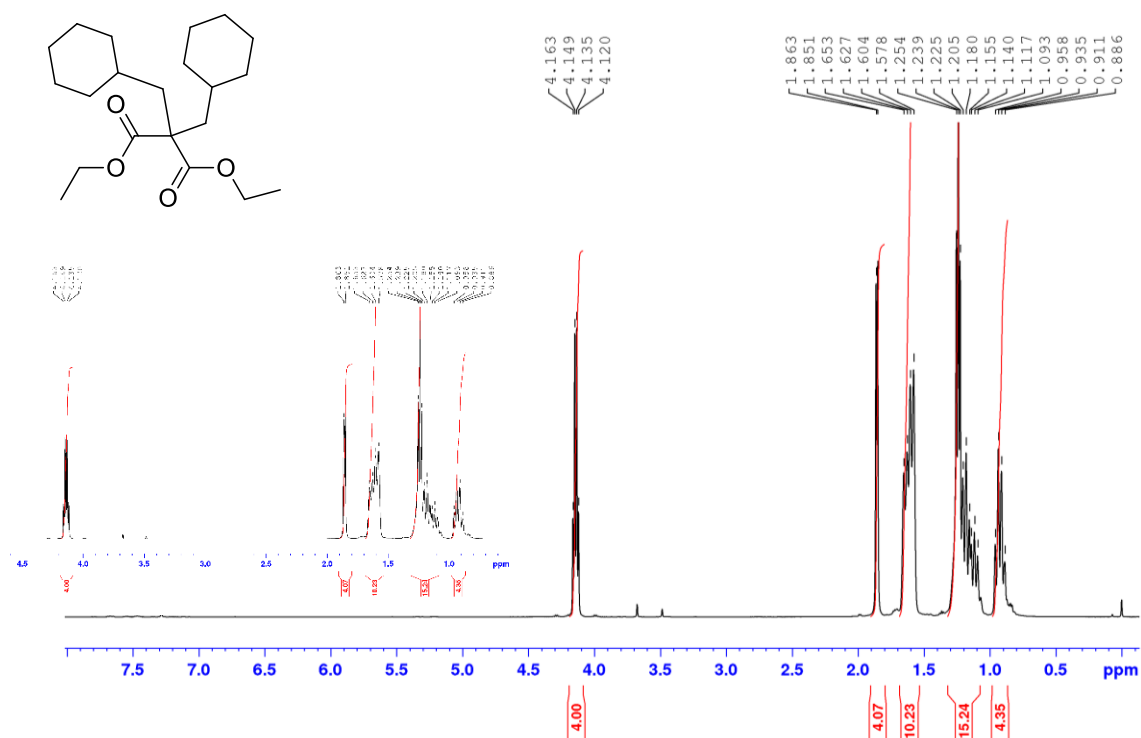
7.1. NMR spektra



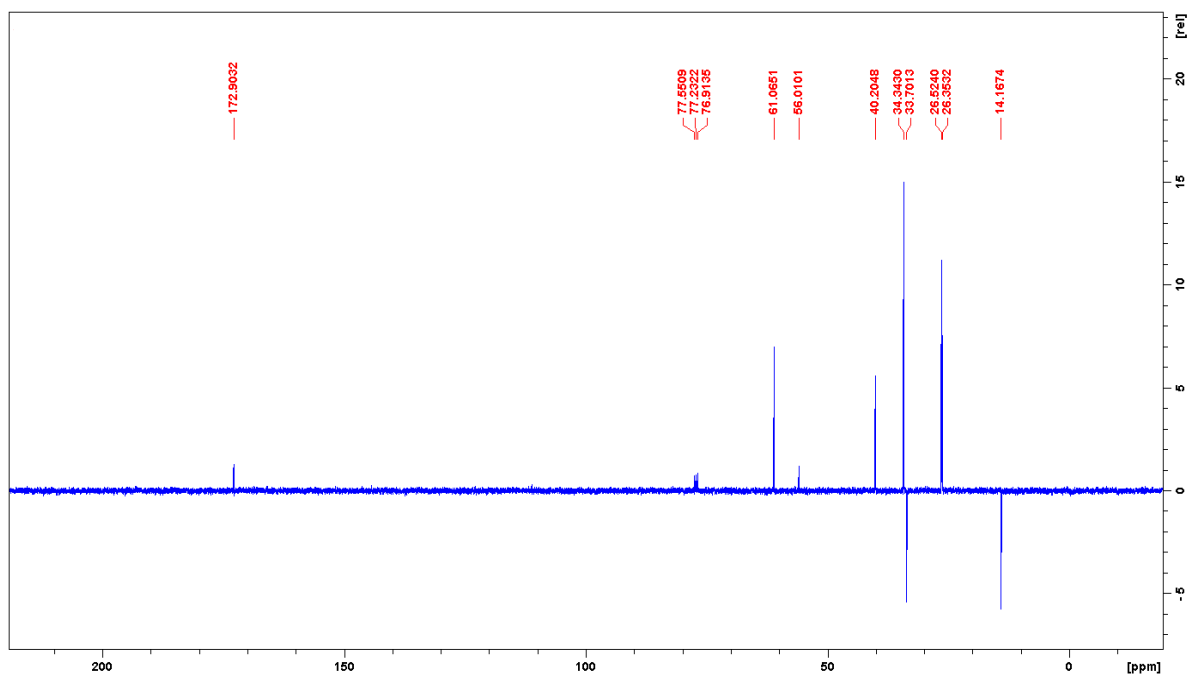
Obrázek 17: Detail ^1H NMR spektra cyklohexylmethyljodidu.



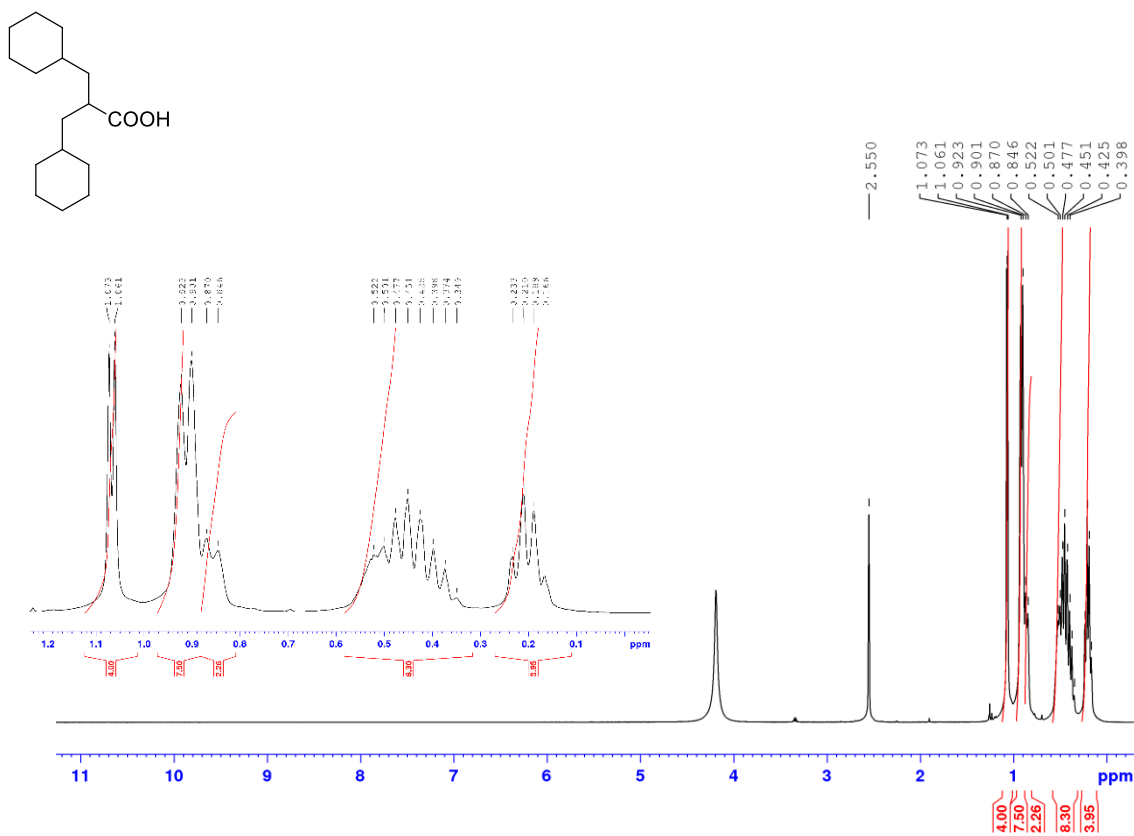
Obrázek 18: Detail ^{13}C NMR spektra cyklohexylmethyljodidu.



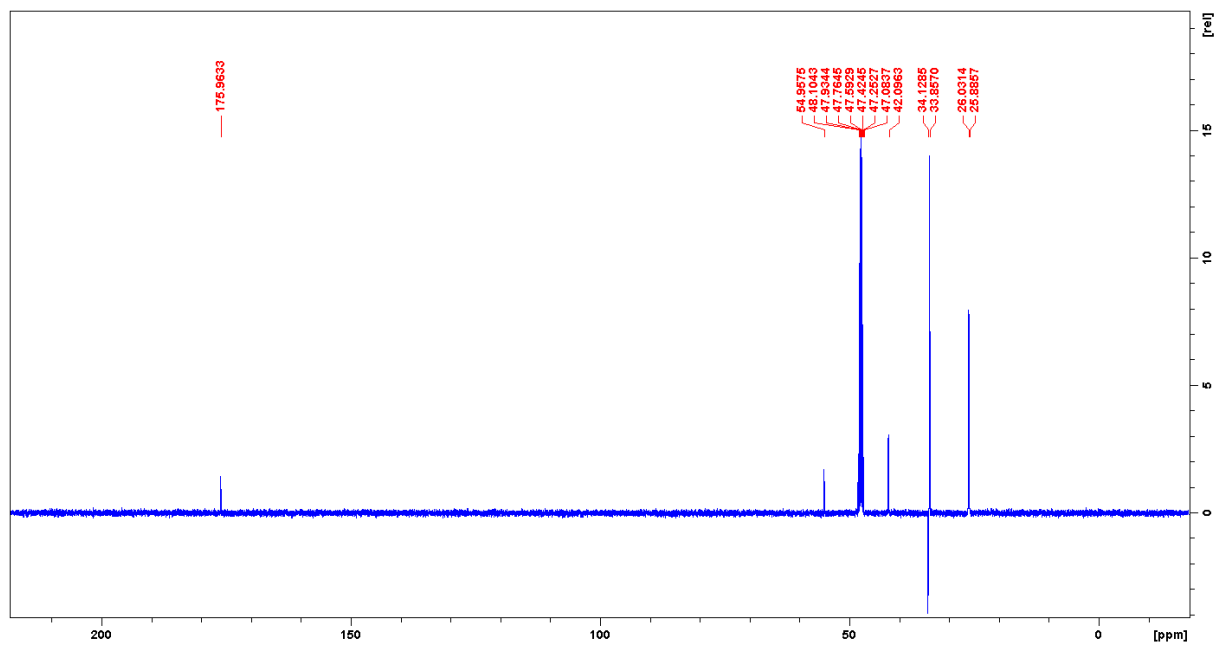
Obrázek 19: Detail ¹H NMR spektra dimethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové.



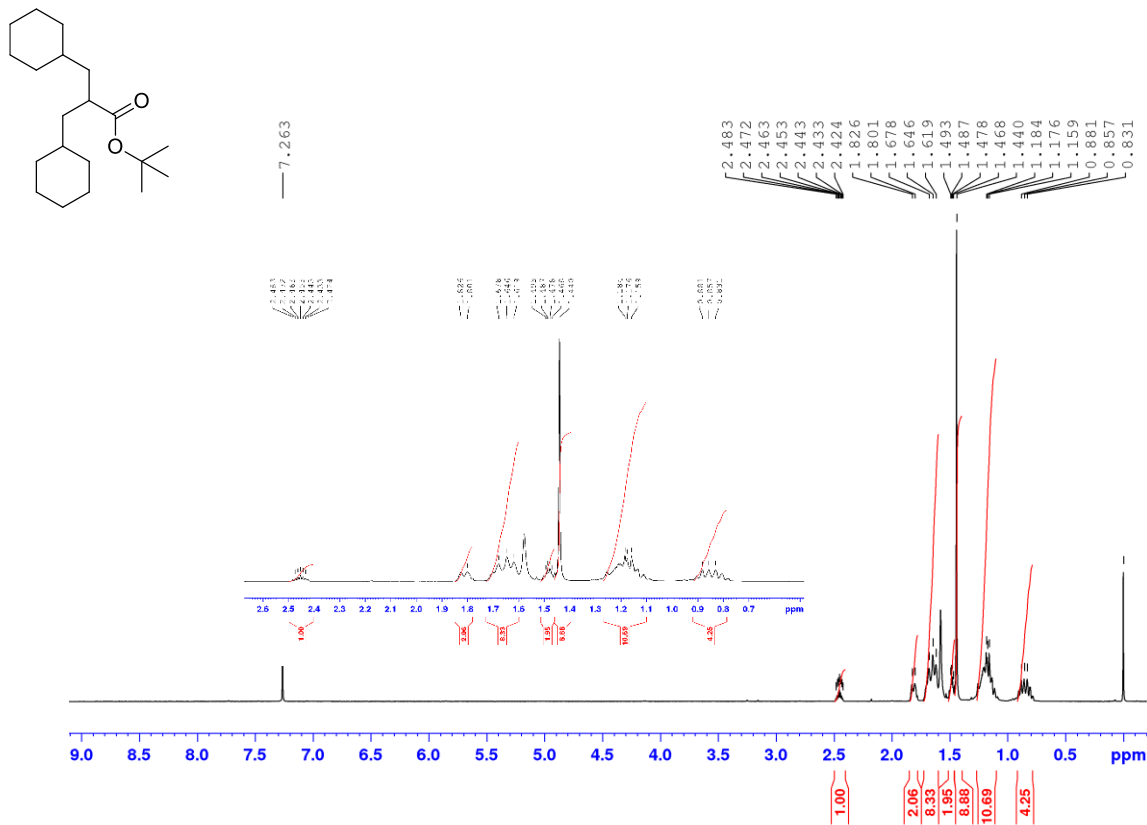
Obrázek 20: Detail ¹³C NMR spektra dimethylesteru kyseliny dicyklohexylmethylmalonové.



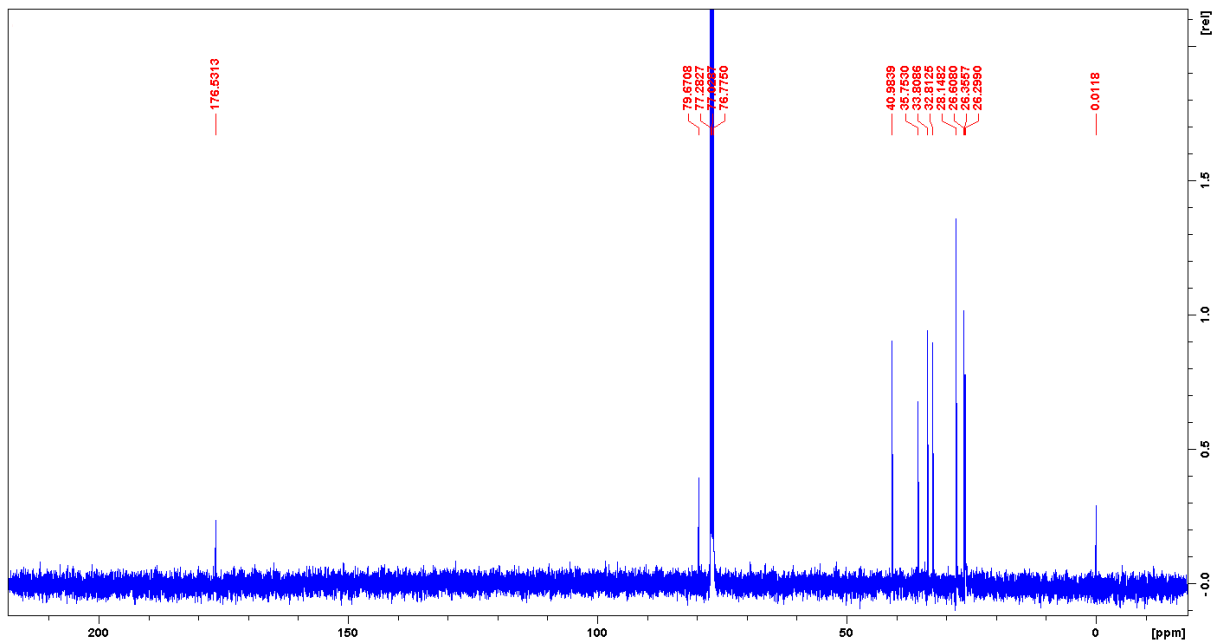
Obrázek 21: Detail ¹H NMR spektra dicyklohexylmethyloctové kyseliny.



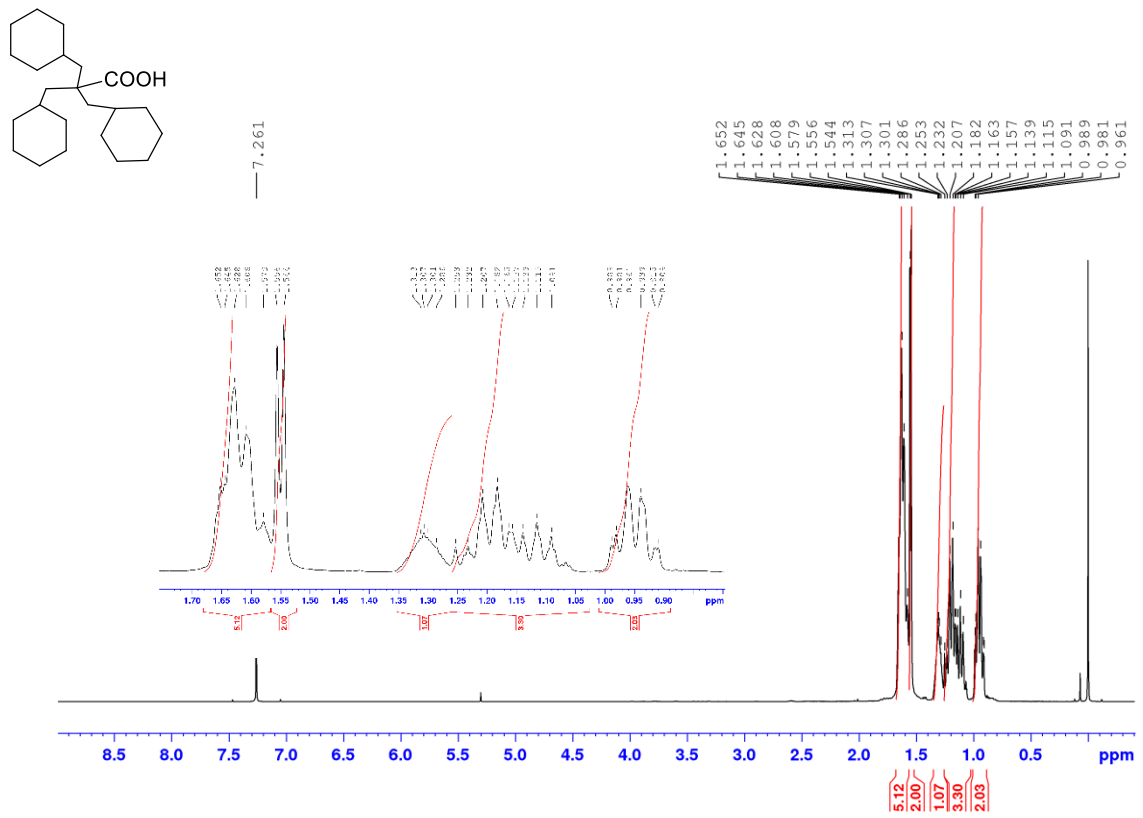
Obrázek 22: Detail ¹³C NMR spektra dicyklohexylmethylethanoové kyseliny.



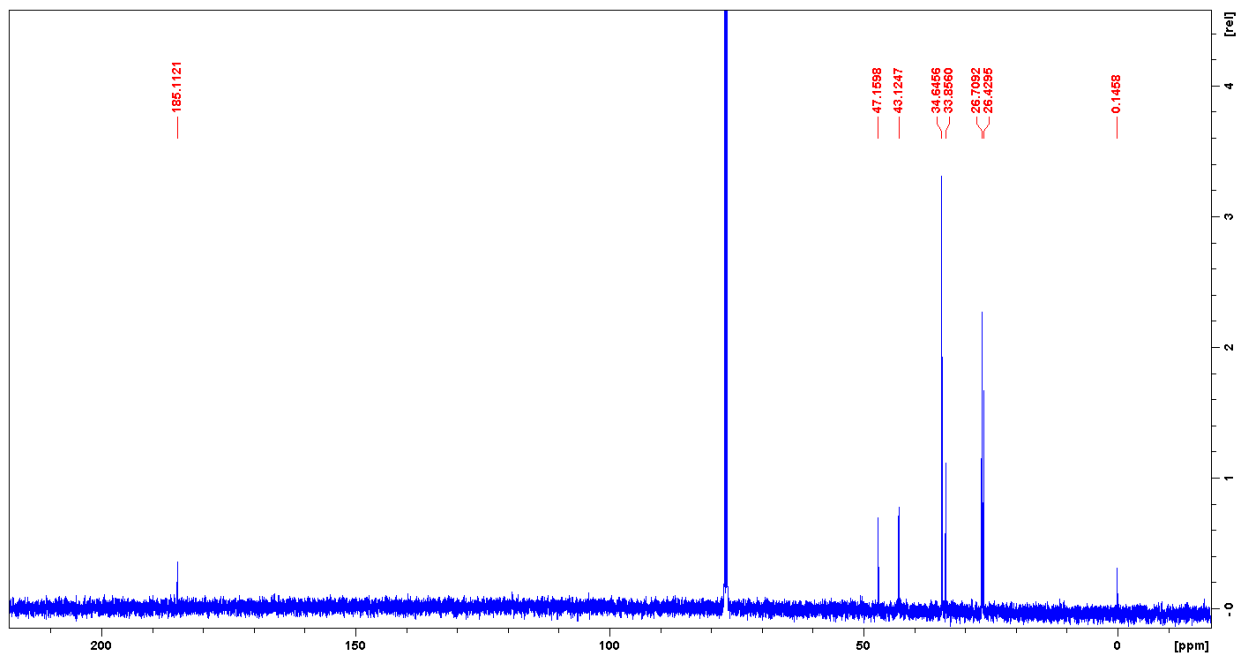
Obrázek 23: Detail ¹H NMR spektra *tert*-butylesteru dicyklohexylmethylsuccinové kyseliny.



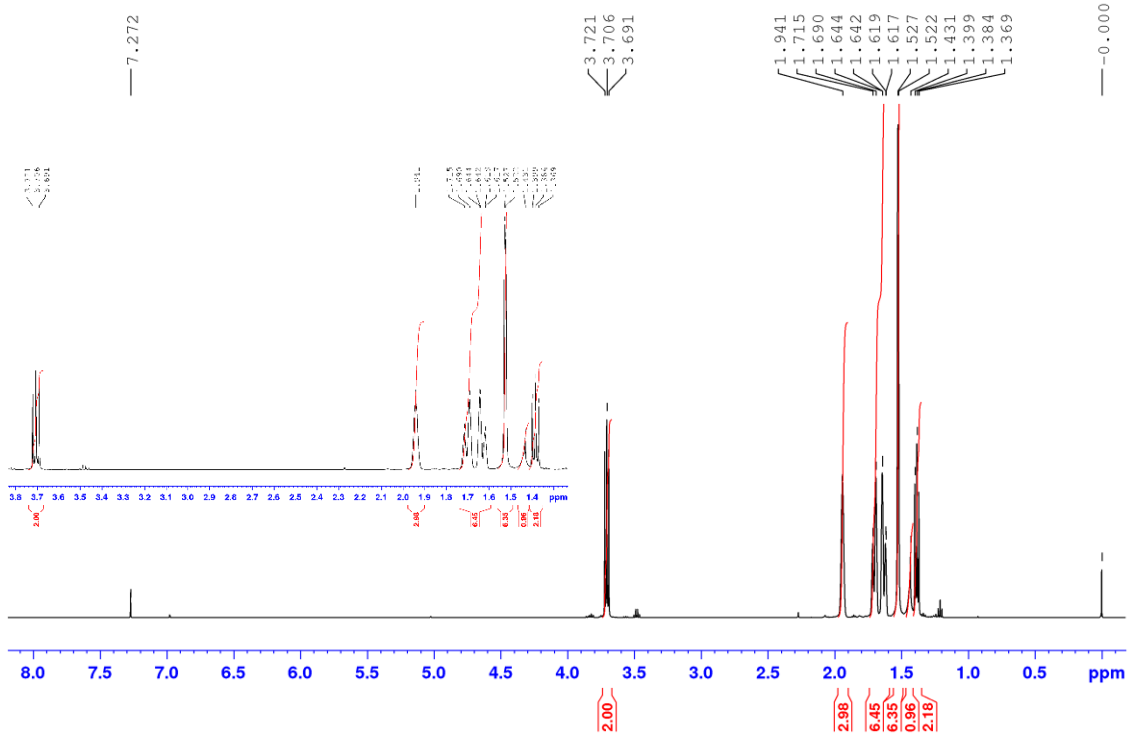
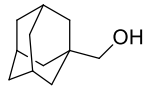
Obrázek 24: Detail ¹³C NMR spektra *tert*-butylesteru dicyklohexylmethylsuccinové kyseliny.



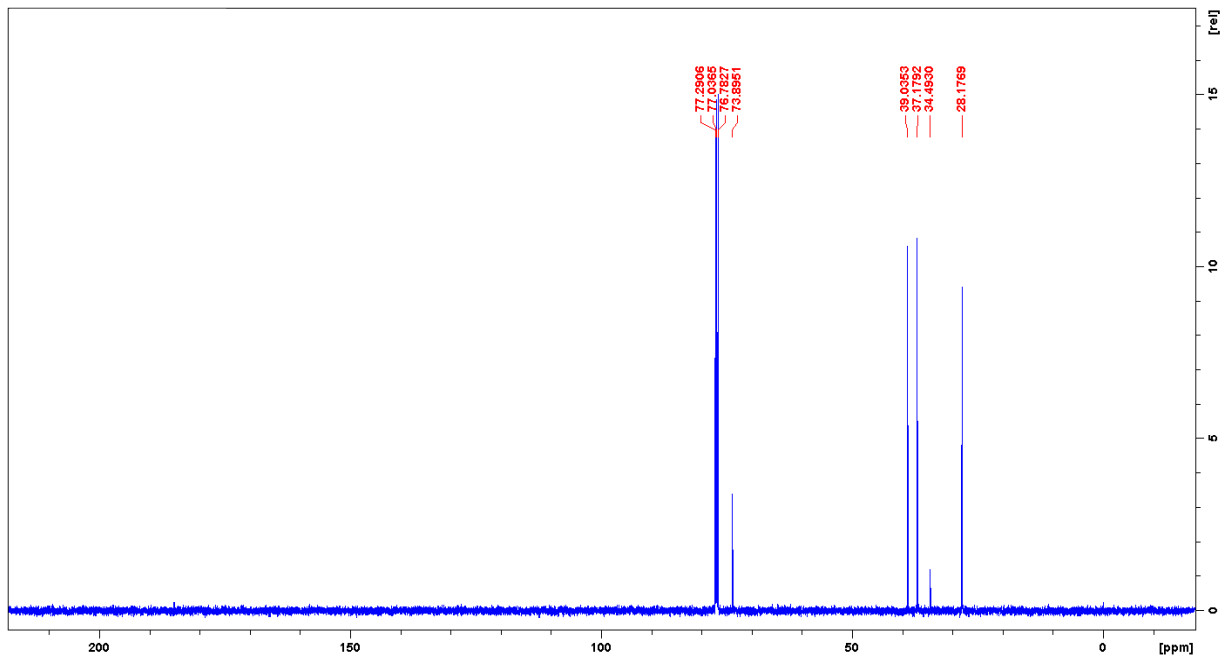
Obrázek 25: Detail ^1H NMR spektra tricyklohexylmethylpropanové kyseliny.



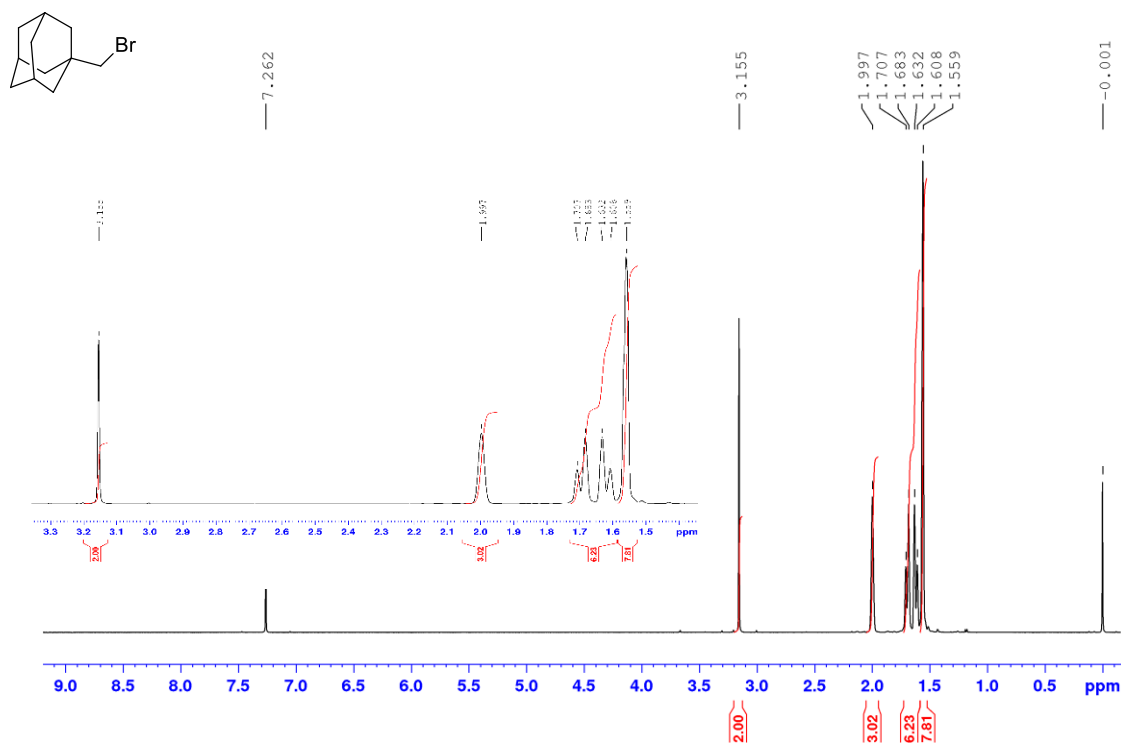
Obrázek 26: Detail ^{13}C NMR spektra tricyklohexylmethylpropanové kyseliny.



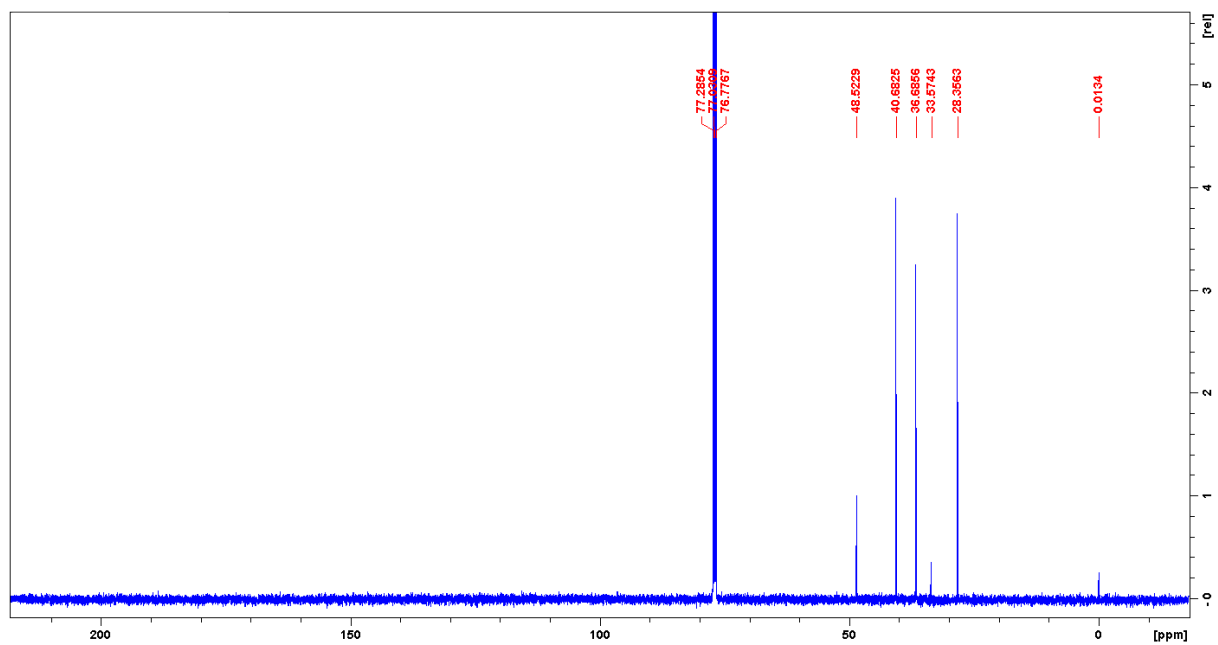
Obrázek 27: Detail ¹H NMR spektra 2-(adamantan-1-yl)methanolu.



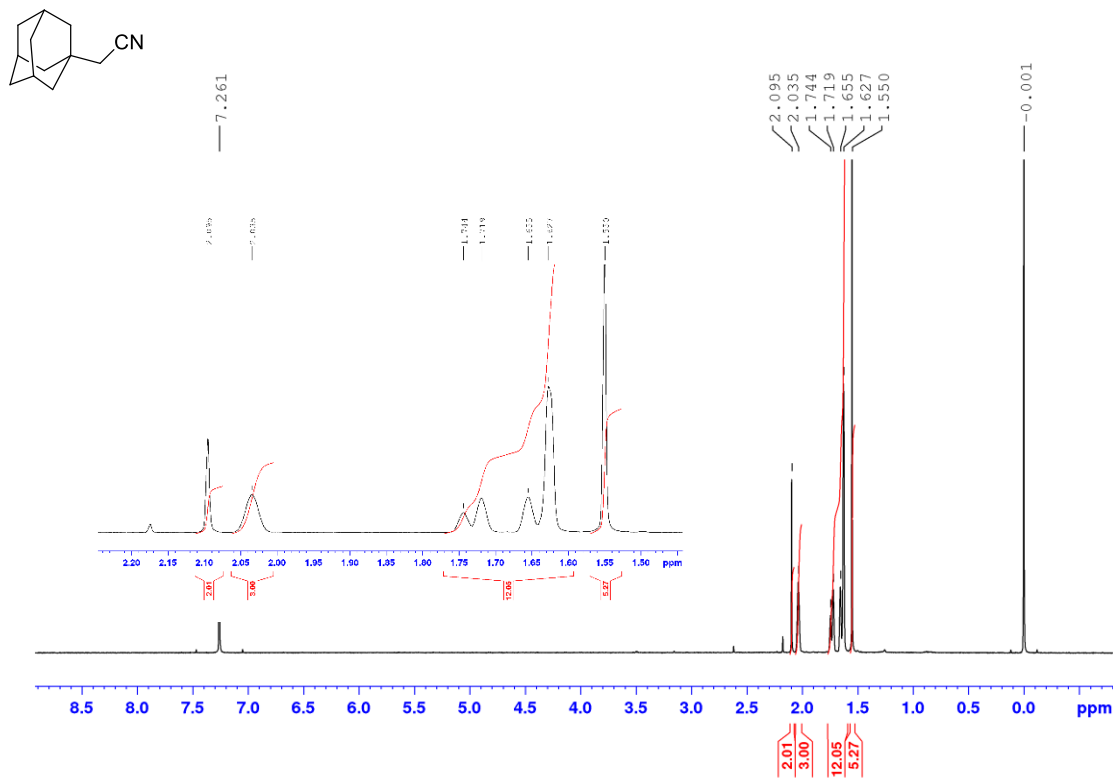
Obrázek 28: Detail ¹³C NMR spektra 2-(adamantan-1-yl)methanolu.



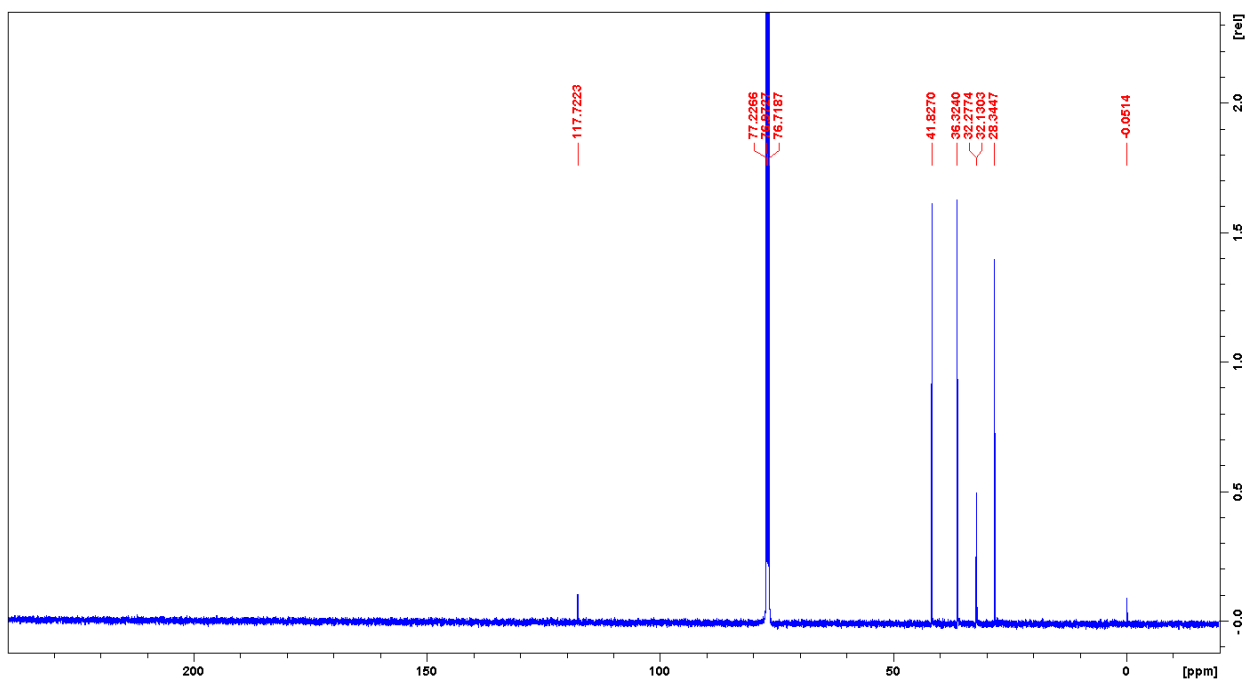
Obrázek 29: Detail ¹H NMR spektra 1-(brommethyl)adamantanu.



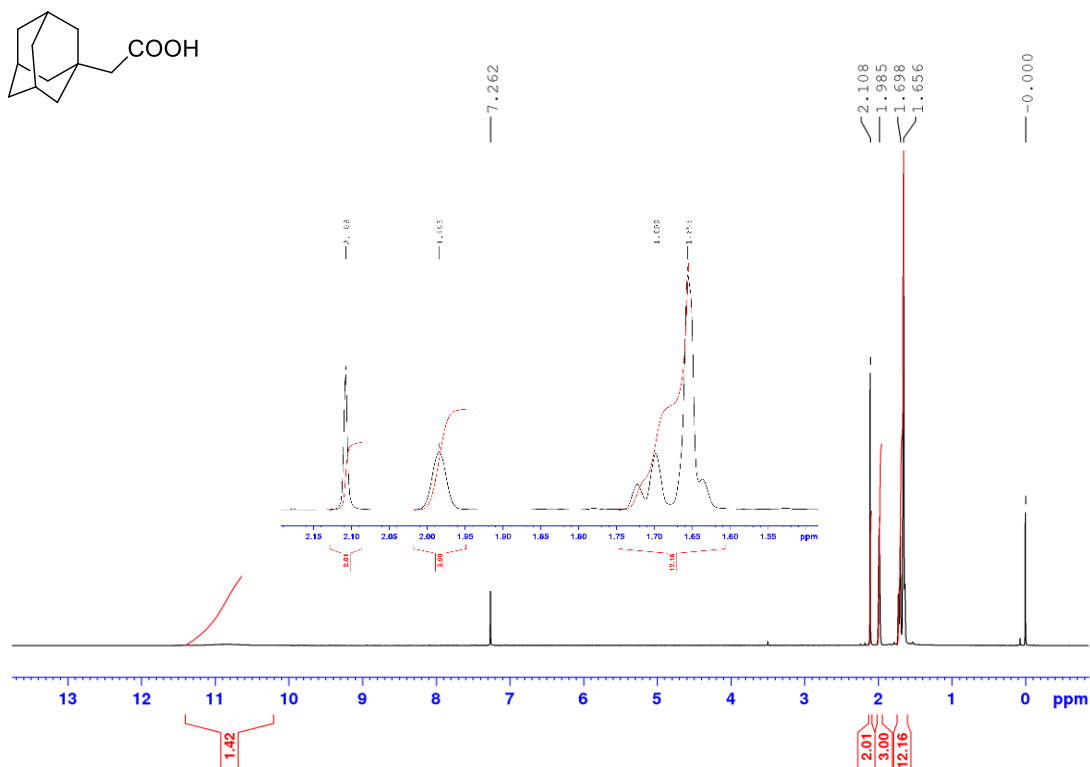
Obrázek 30: Detail ¹³C NMR spektra 1-(brommethyl)adamantanu.



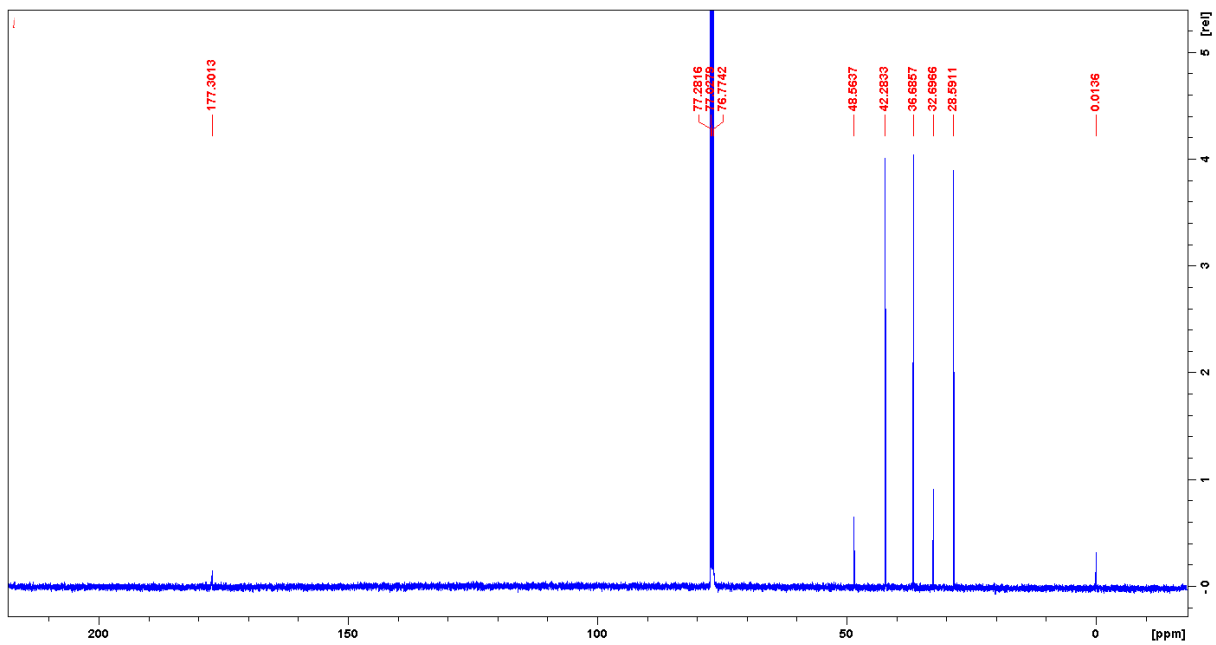
Obrázek 31: Detail ^1H NMR spektra 1-(kyanomethyl)adamantanu.



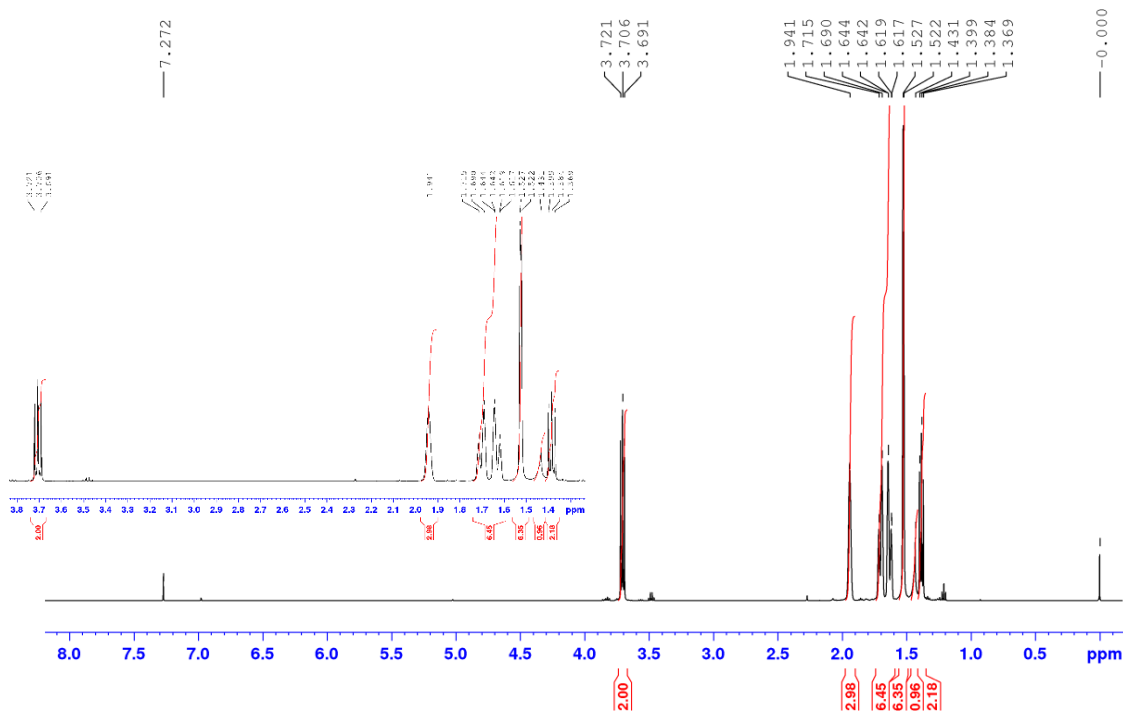
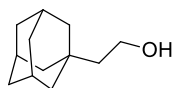
Obrázek 32: Detail ^{13}C NMR spektra 1-(kyanomethyl)adamantanu.



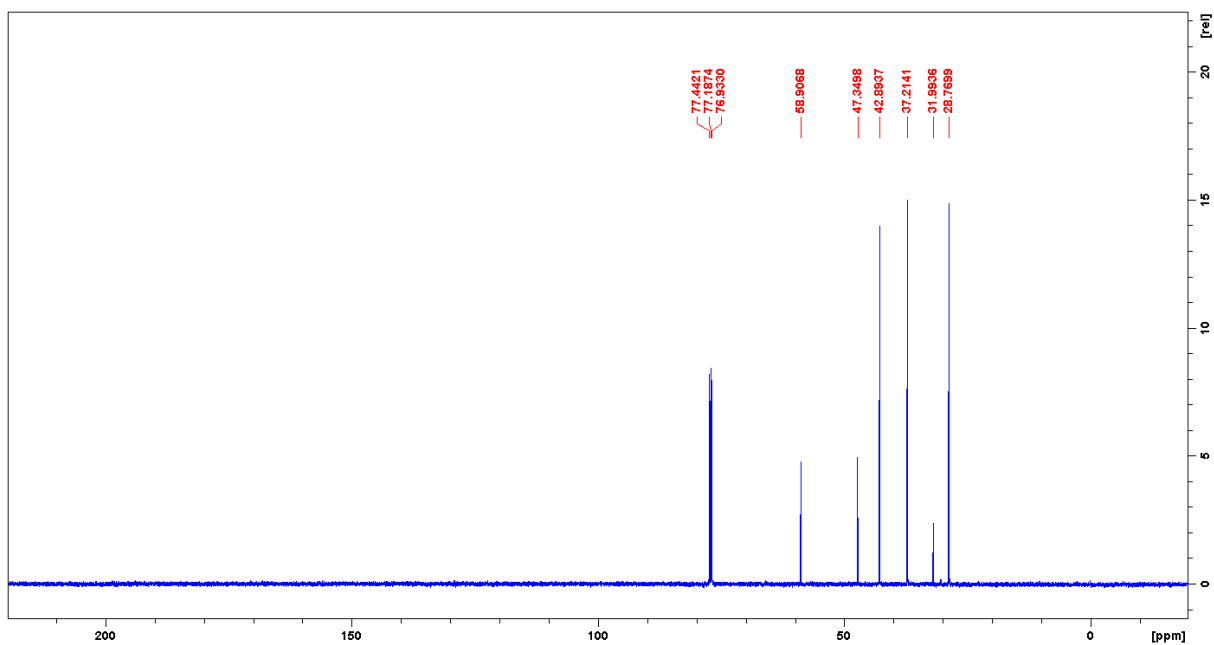
Obrázek 33: Detail ¹H NMR spektra 1-adamantylacetic kyseliny.



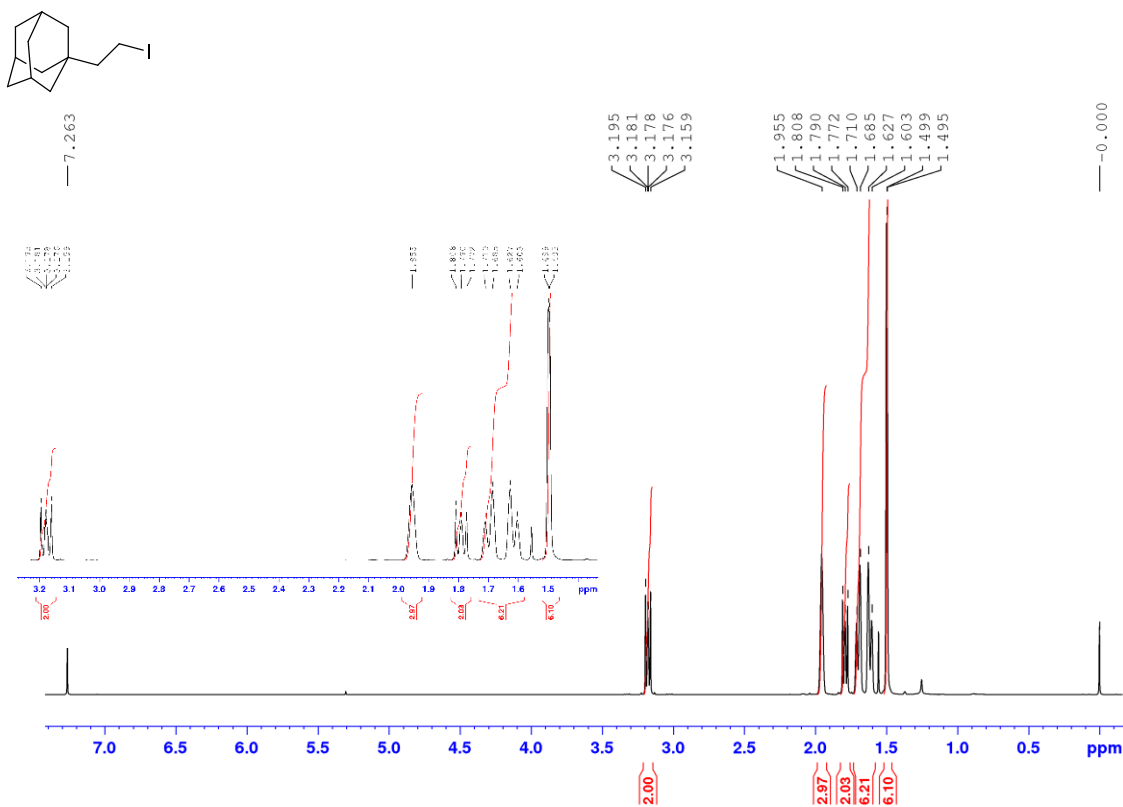
Obrázek 34: Detail ¹³C NMR spektra 1-adamantylacetic kyseliny.



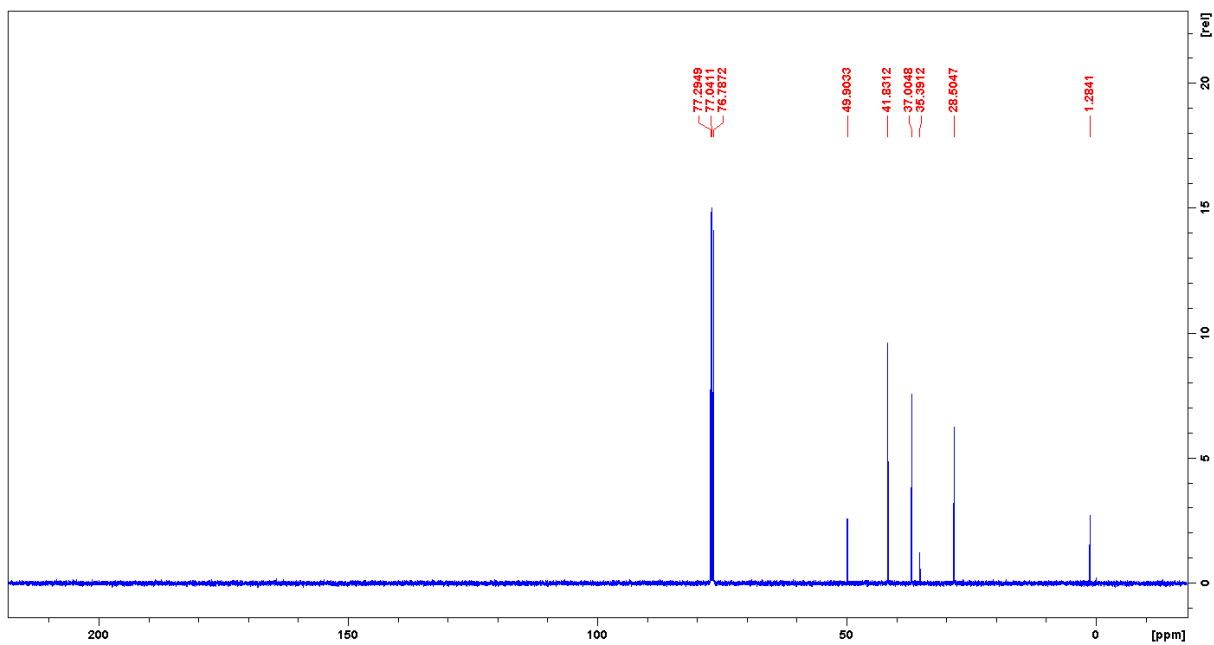
Obrázek 35: Detail ^1H NMR spektra 2-(adamantan-1-yl)ethanolu.



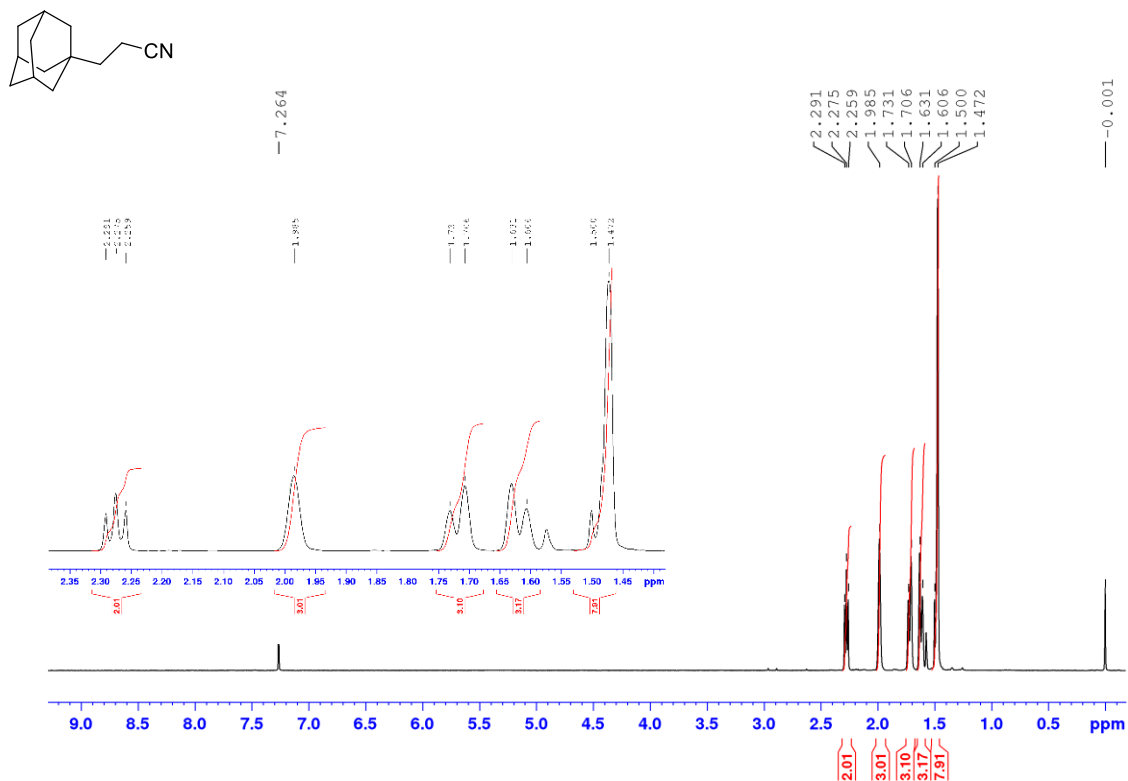
Obrázek 36: Detail ^{13}C NMR spektra 2-(adamantan-1-yl)ethanolu.



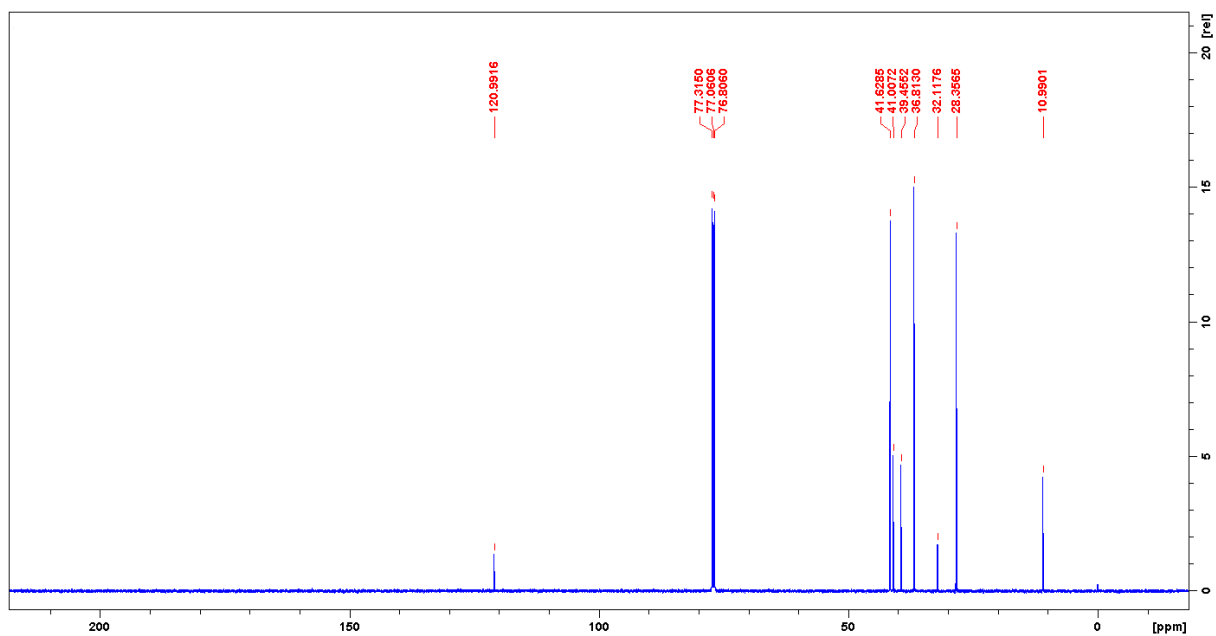
Obrázek 37: Detail ^1H NMR spektra 1-jodo-2-(adamantan-1-yl)ethanu.



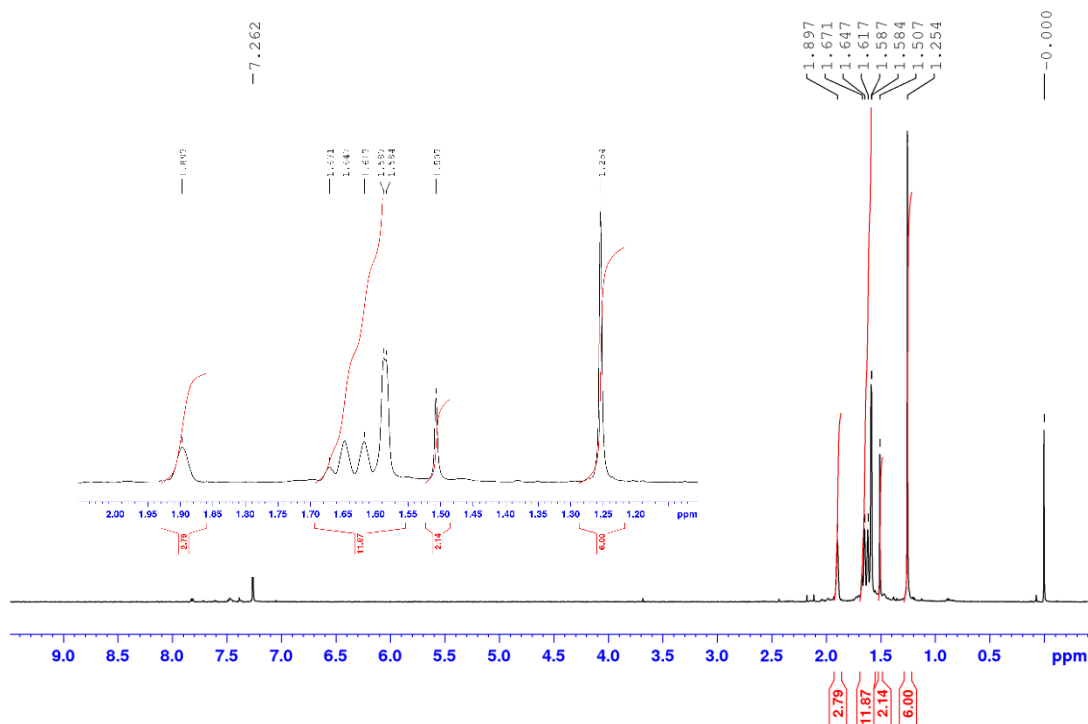
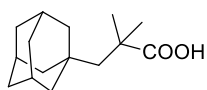
Obrázek 38: Detail ^{13}C NMR spektra 1-jodo-2-(adamantan-1-yl)ethanu.



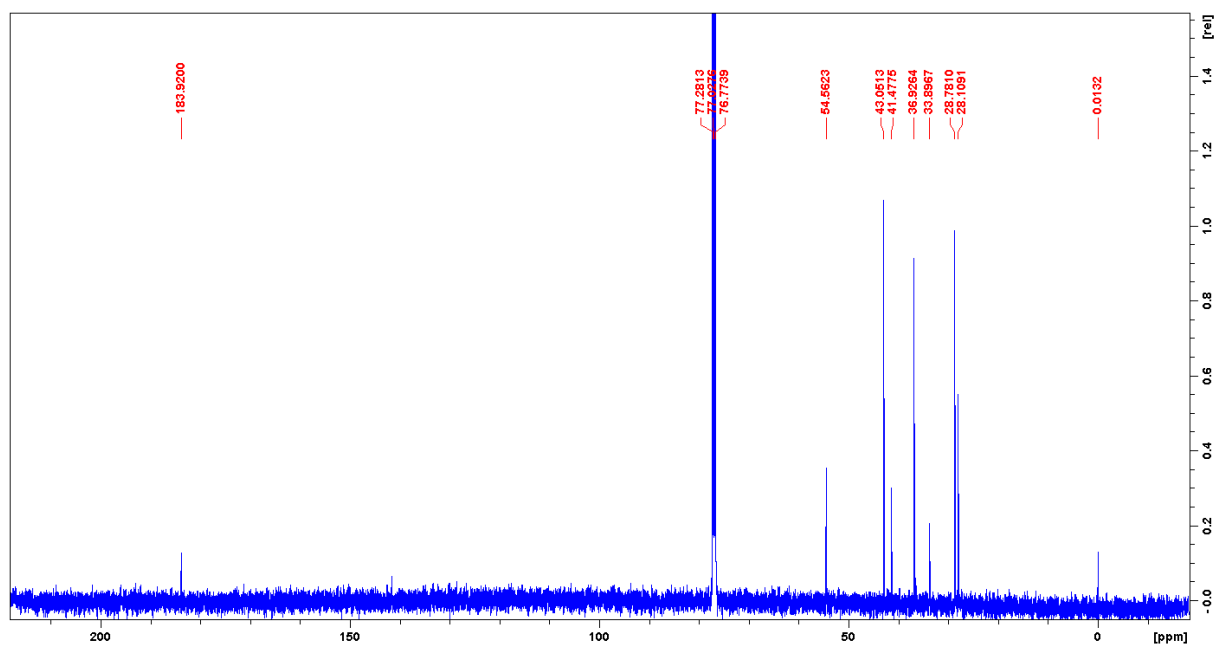
Obrázek 39: Detail ¹H NMR spektra 3-(adamantan-1-yl)propanitrilu.



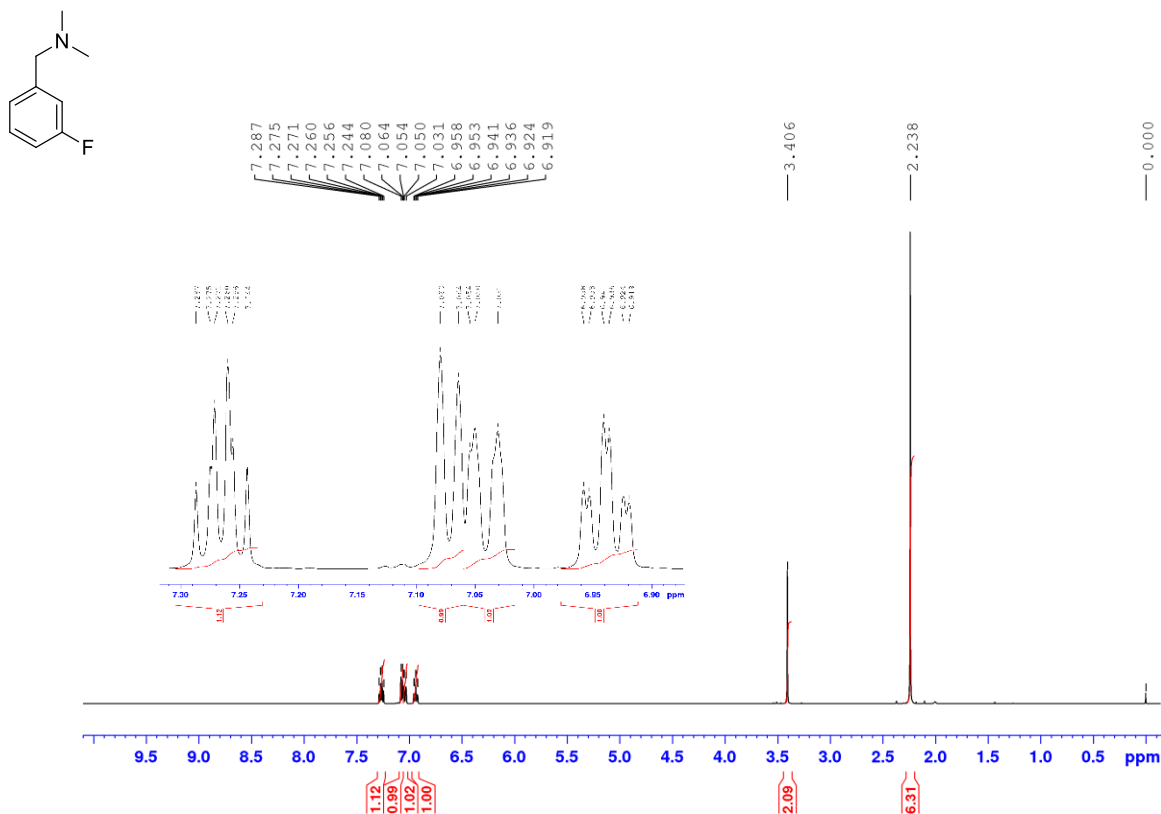
Obrázek 40: Detail ¹³C NMR spektra 3-(adamantan-1-yl)propanitrilu.



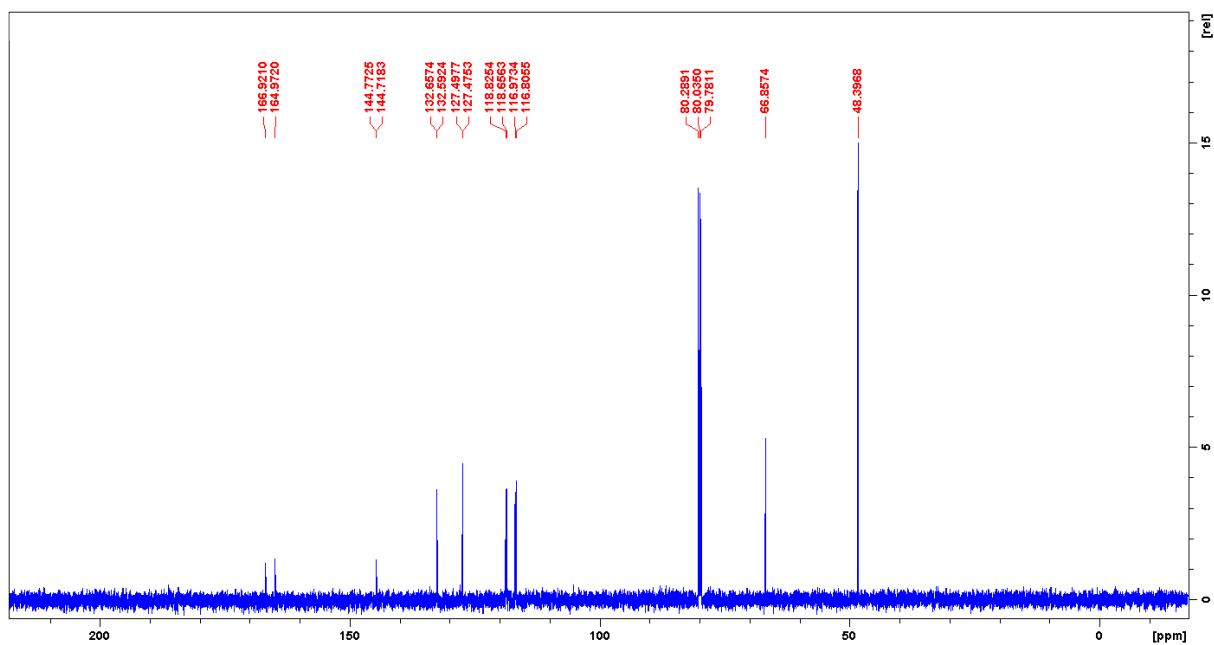
Obrázek 41: Detail ^1H NMR spektra 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny.



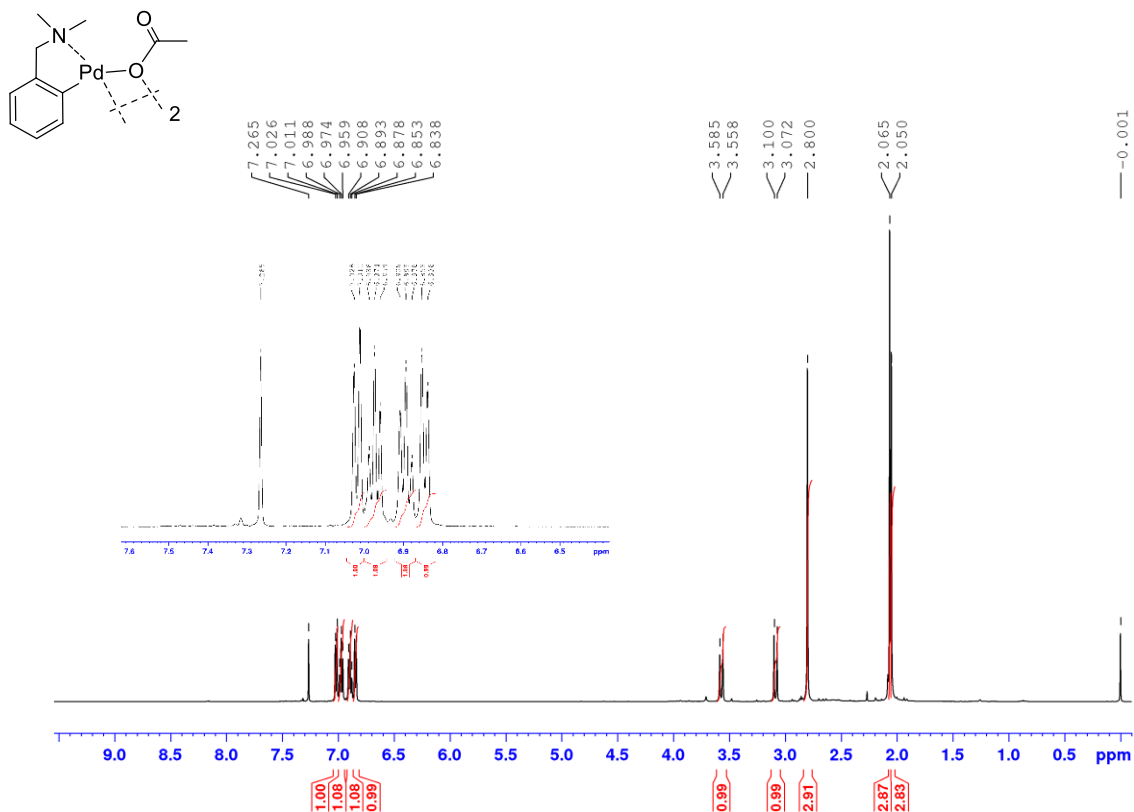
Obrázek 42: Detail ^{13}C NMR spektra 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny.



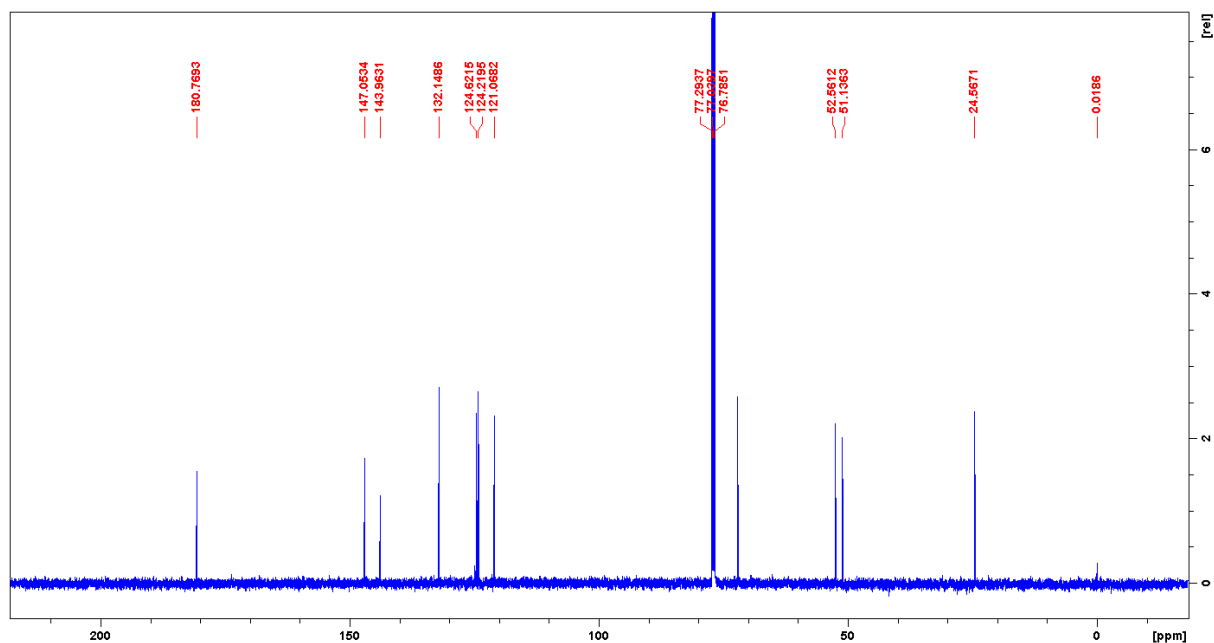
Obrázek 43: Detail ^1H NMR spektra 3-fluor-*N,N*-dimethylbenzylaminu.



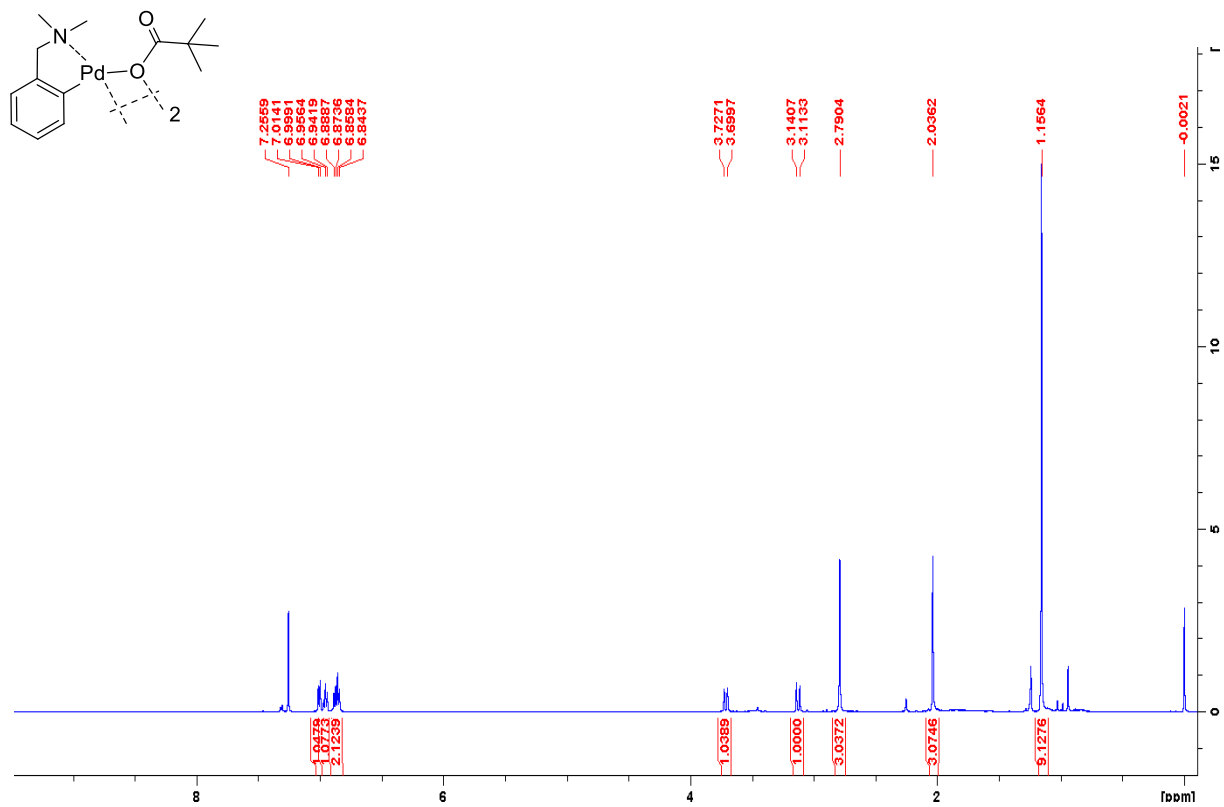
Obrázek 44: Detail ^{13}C NMR spektra 3-fluor-*N,N*-dimethylbenzylaminu.



Obrázek 45: Detail ¹H NMR spektra di(μ-acetato)bis-2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]fenyl-*C,N*}dipalladia(II)

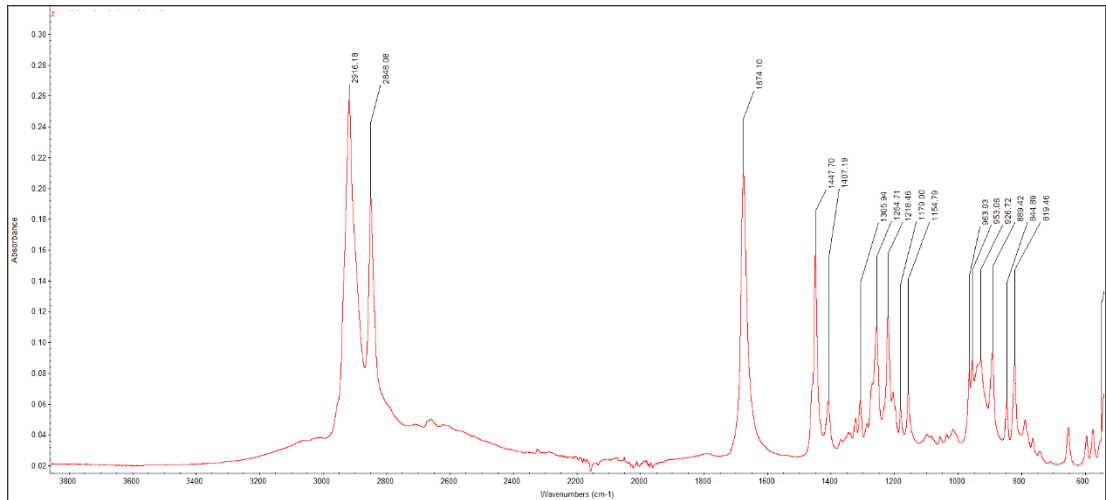


Obrázek 46: Detail ¹³C NMR spektra di(μ-acetato)bis-2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]fenyl-*C,N*}dipalladia(II)

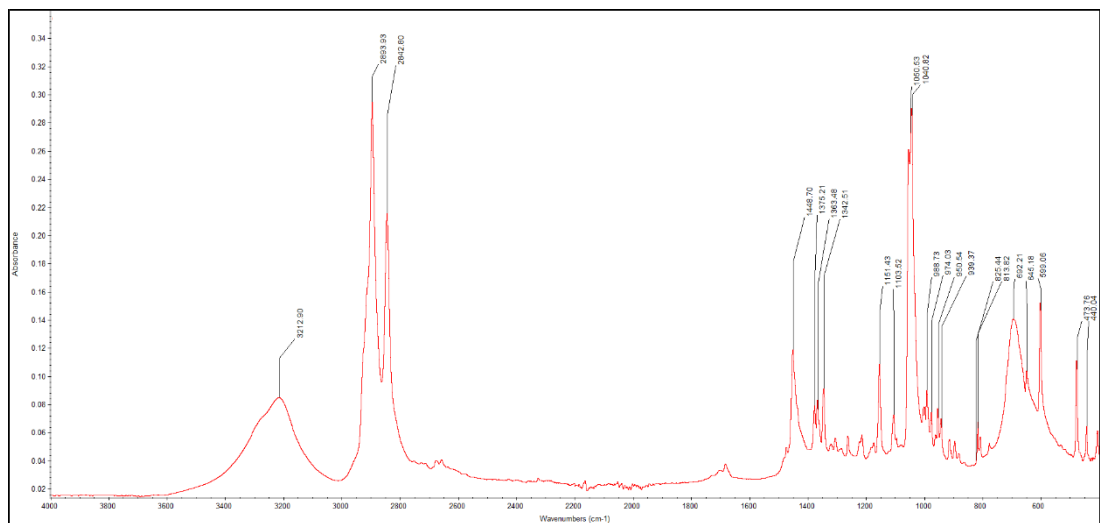


Obrázek 47: Detail ¹H NMR spektra di(μ-*tert*-butylacetato)bis-{2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]fenyl-*C,N*}dipalladia(II)

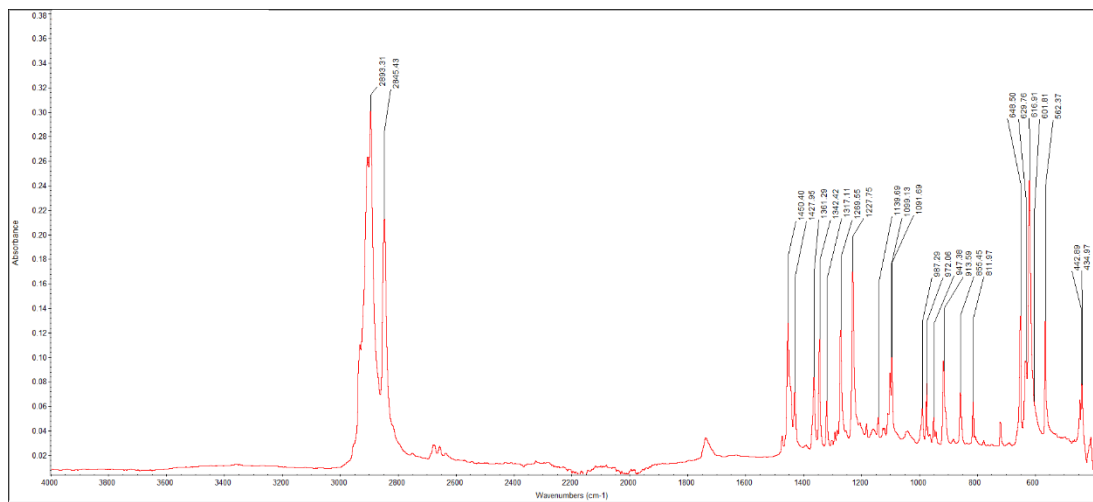
7.2. IČ spektra



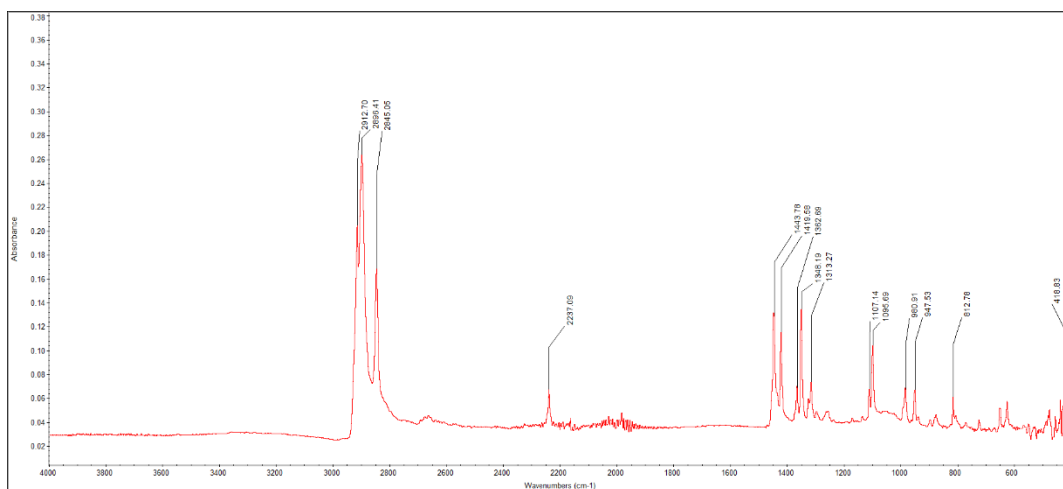
Obrázek 48: IČ spektrum tricyklohexylmethyl octové kyseliny.



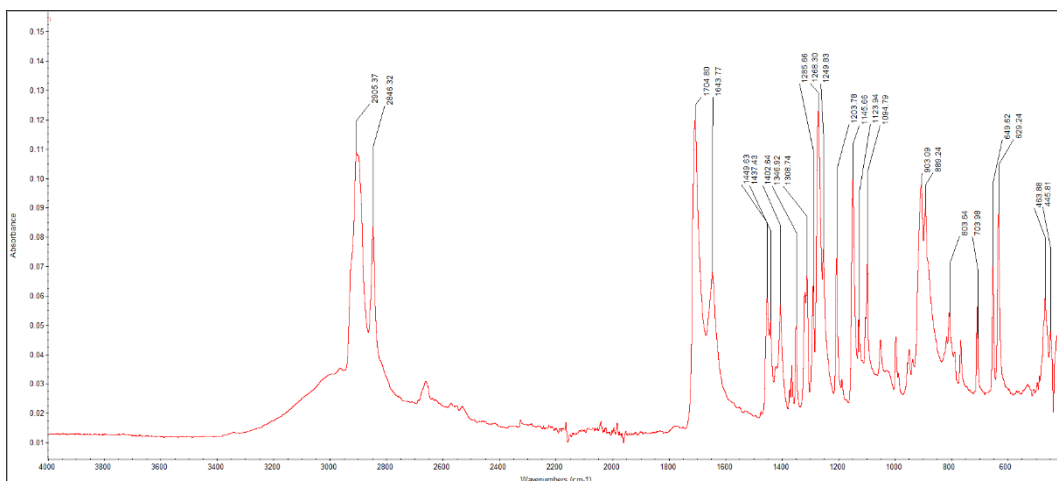
Obrázek 49: IČ spektrum 2-(adamantan-1-yl)methanolu.



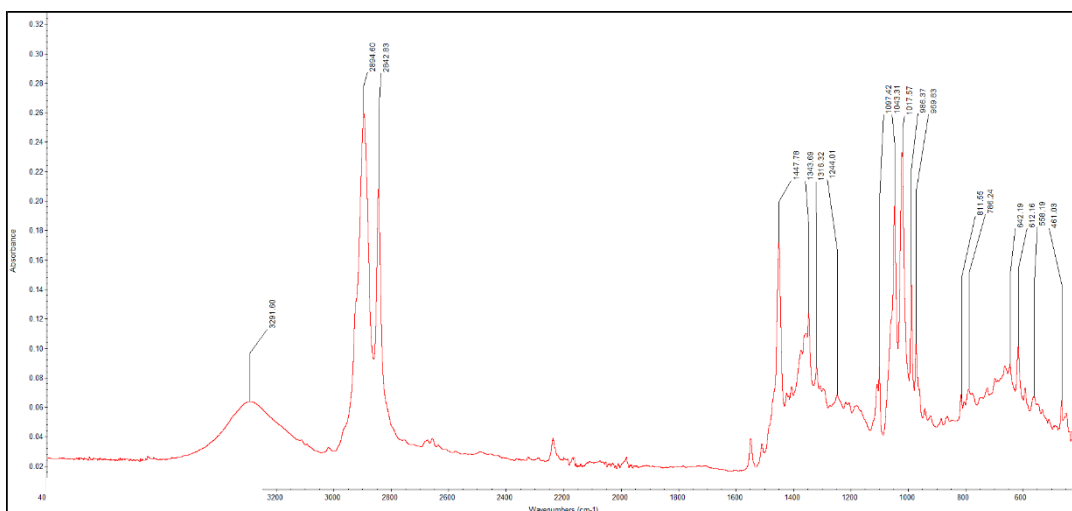
Obrázek 50: IČ spektrum 1-(brommethyl)adamantanu.



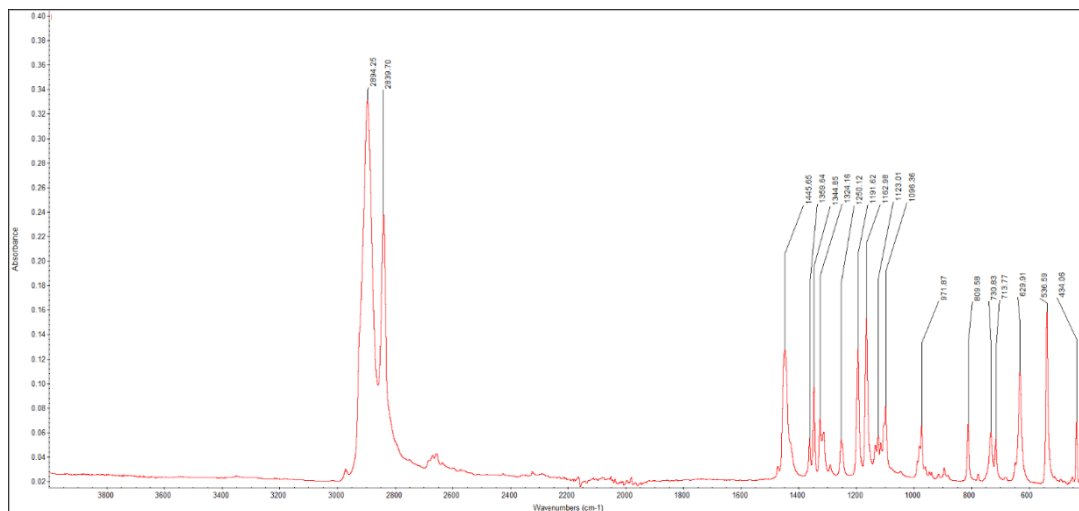
Obrázek 51: IČ spektrum 1-(kyanomethyl)adamantanu.



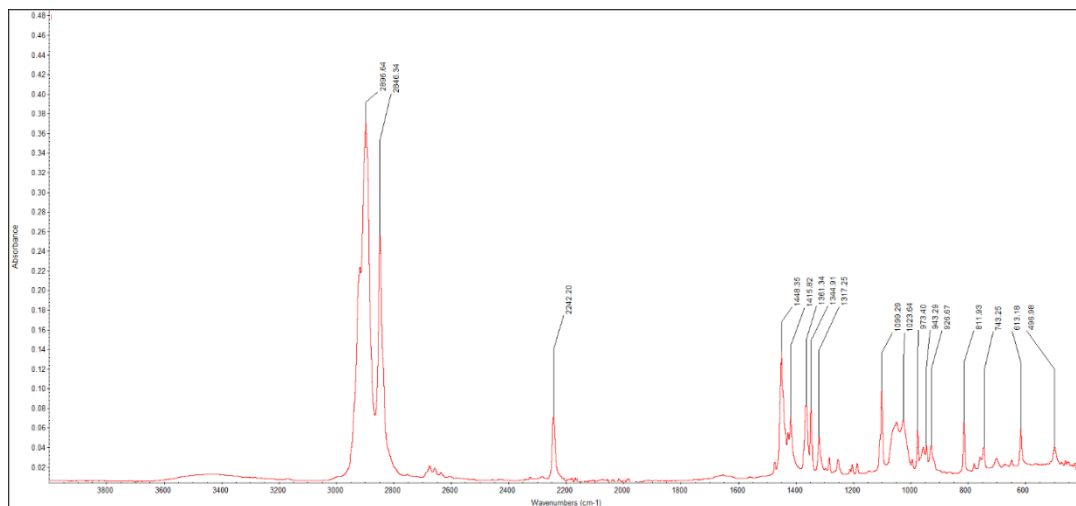
Obrázek 52: IČ spektrum 1-adamantylacetic kyseliny.



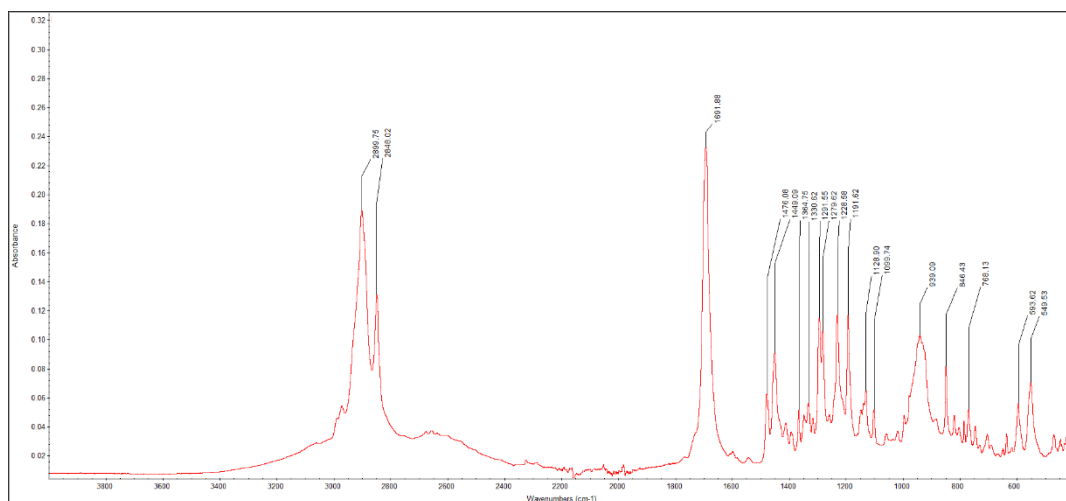
Obrázek 53: IČ spektrum 2-(adamant-1-yl)ethanolu.



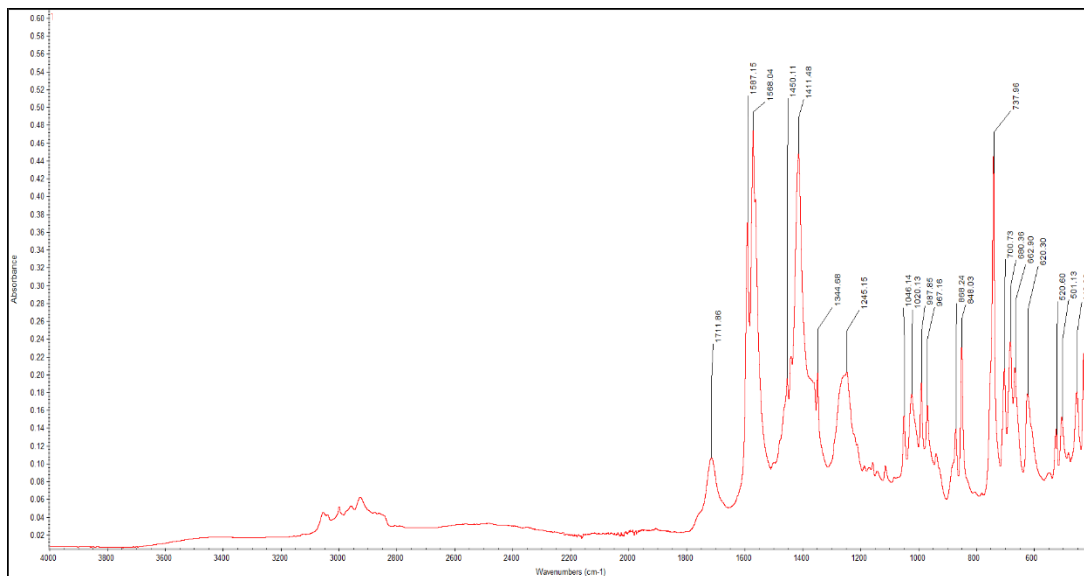
Obrázek 54: IČ spektrum 1-jodo-2-(adamantan-1-yl)ethanu.



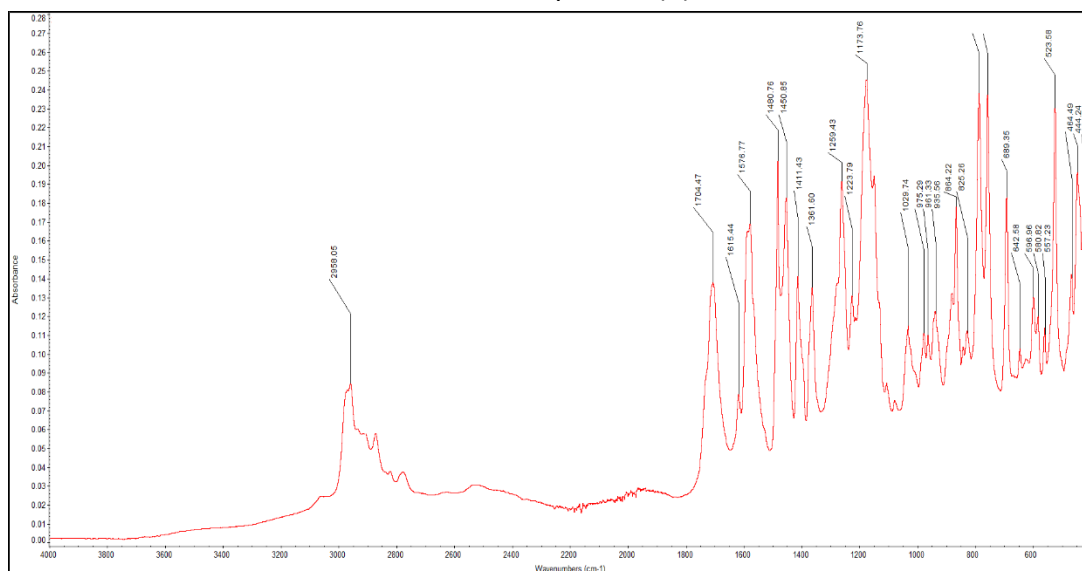
Obrázek 55: IČ spektrum 3-(adamantan-1-yl)propanitrilu.



Obrázek 56: IČ spektrum 2,2-dimethyl-3-(adamantan-1-yl)propanové kyseliny.



Obrázek 57: IČ spektrum di(μ -acetato)bis-2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]fenyl-C,N}dipalladia(II)



Obrázek 58: IČ spektrum di(μ -terc-butylacetato)bis-2-[(*N,N*-dimethylamino)methyl]fenyl-C,N}dipalladia(II)