

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Katedra obecné a anorganické chemie

**Příprava a charakterizace stericky náročných
anilinů**

Bakalářská práce

2022

Vlastimil Němec

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Department of General and Inorganic Chemistry

**Synthesis and characterization of sterically crowded
anilines**

Bachelor thesis

2022

Vlastimil Němec

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Vlastimil Němec**
Osobní číslo: **C19081**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Téma práce: **Příprava a charakterizace stericky náročných anilinů**
Téma práce anglicky: **Synthesis and characterization of sterically crowded anilines**
Zadávající katedra: **Katedra obecné a anorganické chemie**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat literární rešerši na zadané téma.
2. Připravit předmětné aniliny obsahující objemné substituenty v ortho- pozicích.
3. Strukturně charakterizovat připravené sloučeniny.

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

Seznam doporučené literatury:

dle aktuální rešerše v databázích WoS, SciFinder a Reaxys

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jan Vrána, Ph.D.**
Katedra obecné a anorganické chemie

Konzultant bakalářské práce: **prof. Ing. Aleš Růžička, Ph.D.**
Katedra obecné a anorganické chemie

Datum zadání bakalářské práce: **22. února 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

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

L.S.

prof. Ing. Zdeněk Černošek, CSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 22. února 2022

PROHLÁŠENÍ

Práci s názvem Syntéza a charakterizace stericky náročných anilinů jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

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

V Pardubicích dne 30. 04. 2022

Vlastimil Němec

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěl velice poděkovat Ing. Janu Vránovi, Ph.D. za všechny předané vědomosti a zkušenosti, za jeho trpělivost, čas, NMR měření a jeho vyhodnocení a za poskytnutí cenných rad při psaní této práce.

Velice děkuji prof. Ing. Aleši Růžičkovi, Ph.D. za umožnění pracovat v jeho vědecké skupině, za odborné vedení a za XRD měření. Dále bych chtěl poděkovat Maksimu A. Samsonovovi, Ph.D. za kvantově-chemické výpočty.

Dále bych chtěl poděkovat své rodině a přátelům za podporu nejen během studia na univerzitě.

ANOTACE

V teoretické části jsou popsány obecné vlastnosti a přípravy stericky náročných anilinů a jejich možné využití v oblastech koordinační chemie. V experimentální části je popsána příprava nových 2,6-bis(1,1-diarylethyl)anilinů a 2,6-bis(trityl)anilinů, charakterizace pomocí NMR spektroskopie a rentgenové difrakční analýzy. V diskuzi byly pak porovnány strukturní parametry připravených sloučenin s literaturou. Nově připravené aniliny výrazně překročily běžné hodnoty tzv. mrtvých objemů dosud publikovaných stericky náročných anilinů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Anilin, stericky náročné ligandy, nekatalyzovaný C-C coupling, mrtvý objem

TITLE

Synthesis and characterization of sterically crowded anilines

ANNOTATION

The theoretical part describes the general properties and preparations of sterically demanding anilines and their possible use in the field of the coordination chemistry. The experimental part describes the preparation of new 2,6-bis(1,1-diarylethyl)anilines and 2,6-bis(trityl)anilines, characterization by the NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis. In the discussion, the structural parameters of the prepared compounds were compared with the literature. The newly prepared anilines significantly exceeded the normal values of the so-called buried volumes of sterically demanding anilines published so far.

KEYWORDS

Aniline, sterically demanding ligands, non-catalyzed C-C coupling, buried volume

OBSAH

ÚVOD	15
1. TEORETICKÁ ČÁST	17
1.1. Stericky náročné ligandy	17
1.2. Využití stericky náročných ligandů	18
1.3. Příprava stericky náročných anilinů	23
1.3.1. Příprava aromaticky substituovaných anilinů	23
1.3.1.1. Příprava <i>m</i> -terfenylů	23
1.3.2. Příprava alifaticky substituovaných anilinů	24
1.3.2.1. Příprava 2,6-dialkylanilinů	24
1.3.2.2. Příprava 2,4,6-trialkylanilinů	25
1.3.2.3. Příprava 2,6-bis(benzhydryl)anilinů	25
1.3.2.4. Příprava trimethylsilyl substituovaných anilinů	28
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	29
2.1. Metodika	29
2.2. NMR spektroskopie	29
2.3. Rentgenostrukturní analýza	29
2.4. Příprava stericky náročných anilinů	32
2.4.1. Příprava 2,6-bis(difenylhydroxymethyl)anilinu (1a)	32
2.4.2. Příprava 2,6-bis[(3,5-dimethylfenyl)hydroxymethyl]anilinu (1b)	32
2.4.3. Příprava 2,6-bis[(4- <i>t</i> -butylfenyl)hydroxymethyl]anilinu (1c)	33
2.4.4. Příprava 2,6-bis(difenylmethoxymethyl)anilinu (2a)	34
2.4.5. Příprava 2,6-bis[(3,5-dimethylfenyl)methoxymethyl]anilinu (2b)	34
2.4.6. Příprava 2,6-bis[(4- <i>t</i> -butylfenyl)methoxymethyl]anilinu (2c)	35
2.4.7. Příprava 2,6-bis(1,1-difenylethyl)anilinu (3a)	36
2.4.8. Příprava 2,6-bis[1,1-bis(3,5-dimethylfenyl)ethyl]anilinu (3b)	36
2.4.9. Příprava 2,6-bis[1,1-bis(4- <i>t</i> -butylfenyl)ethyl]anilinu (3c)	37

2.4.10.	Příprava 2,6-bis(trifenylmethyl)anilinu (4a)	38
2.4.11.	Příprava 2,6-bis[tris(3,5-trimethylfenyl)methyl]anilinu (4b).....	38
2.4.12.	Příprava 2,6-bis[tris(4- <i>t</i> -butylfenyl)methyl]anilinu (4c)	39
3.	VÝSLEDKY A DISKUZE	40
	ZÁVĚR	55

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Příklady sloučenin se stericky náročnými ligandy (Mes = 2,4,6-trimethylfenyl, Dipp = 2,6-diisopropylfenyl) ^{[2]-[7]}	15
Obrázek 2. Struktury iminochlorofosfinu a 1,3-dichloro-cyklo-difosfadiazenu ^{[10][11]}	16
Obrázek 3. Příklady ligandů využívaných v koordinační chemii (R = alkyl, Ar = aryl) ^{[12]-[15]}	16
Obrázek 4. Ukázka rotací stericky náročných molekul ^{[16][21]-[23]}	18
Obrázek 5. Porovnání stínění různých karbenů ^[35]	21
Obrázek 6. Výřez z ¹ H NMR spektra sloučenin 1-4a ; hvězdičkou je označen signál charakteristický pro posun aminové skupiny.....	42
Obrázek 7. Molekulová struktura 1a ·0,25H ₂ O·0,5C ₆ H ₆ a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): O1–N1 2,830(5), O2–N1 2,891(5), C7–C20 5,106(5), C1–N1 1,407(4), C1–C2–C7–O1 57,7(4), C1–C6–C20–O2 53,8(4).....	43
Obrázek 8. Molekulová struktura 1b a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): O1'–N1 2,696(1), O2'–N1 2,764(1), C7–C24 5,123(2), C1–N1 1,422(2), C1–C2–C7–O1' 47,6(1), C1–C6–C24–O2' 41,9(1).....	43
Obrázek 9. Molekulová struktura 2a a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): O1–N1 2,907(4), O2–N1 2,866(4), C7–C21 5,097(4), C1–N1 1,373(4), C1–C2–C21–O1 60,4(4), C1–C6–C7–O2 59,1(4).	44
Obrázek 10. Molekulová struktura 2b ·CH ₂ Cl ₂ a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): O1–N1 2,917(2), C5–C5i 5,110(3), C1–N1 1,370(3), C1–C2–C5–O1 61,3(2).....	44
Obrázek 11. Molekulová struktura 3a a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): C8A N1A 3.082(6), C22A N1A 3.018(6), C7A C21A 5.159(5), C1A N1A 1.412(5), C1A C6A C7A C8A 65.7(7), C1A C2A C21A C22A 62.0(5).....	44
Obrázek 12. Molekulová struktura 3b a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): C8–N1 3,003(2), C26–N1 3,018(2), C7–C25 5,155(2), C1–N1 1,405(1), C1–C6–C7–C8 57,2(1), C1–C2–C25–C26 58,8(1).	45
Obrázek 13. Molekulová struktura 4a a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å): C1–N1 1,392(3), C5–C5i 5,148(4).....	45
Obrázek 14. Molekulová struktura 4b a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å): C5–N1 2,929(3), C5–C5i 5,193(5), C1–N1 1,377(5).	46
Obrázek 15. Molekulová struktura 4c a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å): C5–N1 2,905(1), C5–C5i 5,174(2), C1–N1 1,384(2).	46

Obrázek 16. Mrtvé objemy publikovaných a připravených anilinů	47
Obrázek 17. Sterická mapa sloučeniny 1a ; $V_{\text{bur}} = 60,7 \%$	48
Obrázek 18. Sterická mapa sloučeniny 1b ; $V_{\text{bur}} = 57,2 \%$	48
Obrázek 19. Sterická mapa sloučeniny 2a ; $V_{\text{bur}} = 67,2 \%$	49
Obrázek 20. Sterická mapa sloučeniny 2b ; $V_{\text{bur}} = 66,1 \%$	49
Obrázek 21. Sterická mapa sloučeniny 3a ; $V_{\text{bur}} = 64,4 \%$	50
Obrázek 22. Sterická mapa sloučeniny 3b ; $V_{\text{bur}} = 62,6 \%$	50
Obrázek 23. Sterická mapa sloučeniny 4a ; $V_{\text{bur}} = 73,6 \%$	51
Obrázek 24. Sterická mapa sloučeniny 4b ; $V_{\text{bur}} = 73 \%$	51
Obrázek 25. Sterická mapa sloučeniny 4c ; $V_{\text{bur}} = 76,9 \%$	52
Obrázek 26. Sterická mapa sloučeniny 1-NH₂-2,6-[C(H)Ph₂]₂-4-Me-C₆H₂ ; $V_{\text{bur}} = 51,7 \%$	52
Obrázek 27. Sterická mapa sloučeniny 1-NH₂-2,6-[C(H)(4-<i>t</i>-Bu-C₆H₄)₂-4-Me-C₆H₂ ; V_{bur} = 50,1 %	53
Obrázek 28. Sterická mapa sloučeniny 1-NH₂-2,6-[C(H)(2,4,6-Me₃-C₆H₄)₂-C₆H₃ ; $V_{\text{bur}} =$ 52,8 %	53
Obrázek 29. Sterická mapa sloučeniny 1-NH₂-2,4,6-<i>t</i>-Bu-C₆H₃ ; $V_{\text{bur}} = 54,9 \%$	54

SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1. Příprava formálně jednomocných sloučenin Mg^{I+} , Al^{I+} a jejich reaktivita ^{[2][26][31]}	19
Schéma 2. Příklady Grubbsových katalyzátorů druhé (A) a třetí (B) generace a příklad cyklizační reakce pomocí metatize ^[33]	20
Schéma 3. Příprava (fosfino)fosfinidenu a jeho následné adice na násobné vazby ^[34]	20
Schéma 4. Příklady aktivací malých molekul pomocí $cAACu$ ^[36]	21
Schéma 5. Příprava stabilního digermynu a následná aktivace malých molekul ($Ar^* = 2,6$ -bis(benzhydryl)fenyl) ^{[37][29]}	22
Schéma 6. Příprava biradikaloidu $[P(\mu-NTer)]_2$, příklady aktivací malých molekul (sírouhlíku a acetonitrilu) ^[43]	23
Schéma 7. Mechanismus přípravy <i>m</i> -terfenylů ^[44]	24
Schéma 8. Příprava 2,6-bis(mesityl)anilinu ^[45]	24
Schéma 9. Obecná příprava 2,6-dialkylanilinů ($R = H$ nebo CH_3) ^[46]	25
Schéma 10. Obecná příprava 2,4,6-trialkylanilinu [$R = CH_3$ nebo <i>t</i> -Bu] ^[48]	25
Schéma 11. Příprava 2,4,6-trimethylanilinu pomocí boronové kyseliny ^[50]	25
Schéma 12. Obecná příprava 2,6-bis(benzhydryl)anilinů a příprava substituovaných benzhydrylů ($R_1 = CH_3, OCH_3, t-Bu$) ^{[52][53]}	26
Schéma 13. Příprava 2,6-bis(benzhydryl)anilinů pomocí LPNM a porovnání reakčních časů ^[54]	27
Schéma 14. Obecná příprava 2,6-bis(benzhydryl)anilinů pomocí jiné Lewisovy kyseliny ($R_1, R_2, R_3 = -H, alkyl, aryl$) ^[55]	27
Schéma 15. Příprava 2,6-bis[bis(trimethylsilyl)methyl]anilinu (Bbt-NH ₂) a 2,4,6-tris[bis(trimethylsilyl)methyl]anilinu (Tbt-NH ₂) ^{[56][57]}	28
Schéma 16. Příprava objemných anilinů 1a-c a 2a-c	40
Schéma 17. Příprava objemných anilinů 3a-c a 4a-c	41
Schéma 18. Mechanismus nekatalyzovaného C-C couplingu	41

SEZNAM TABULEK

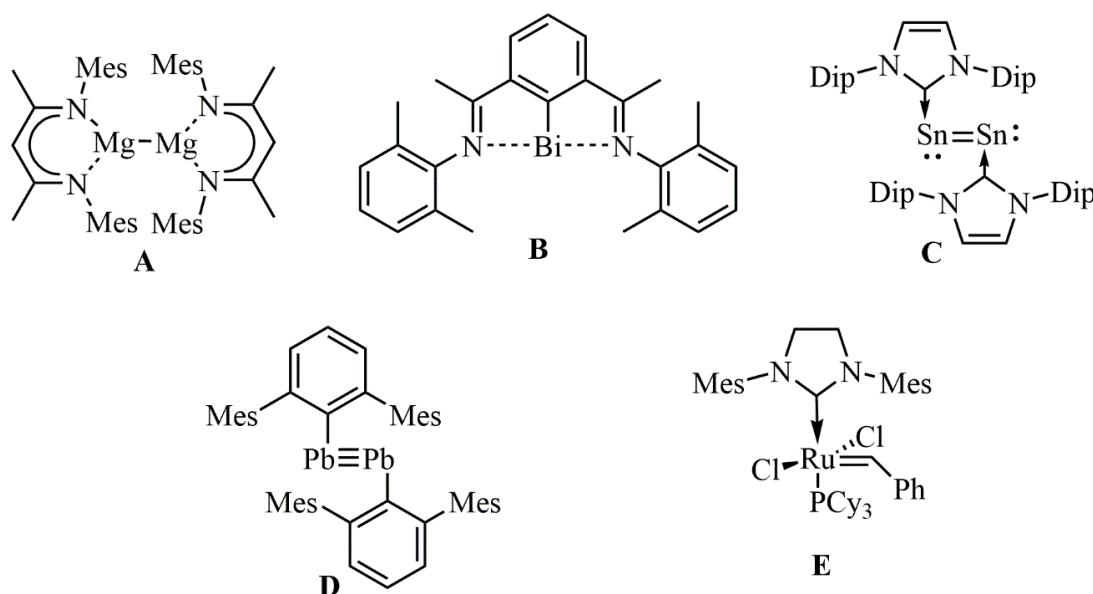
Tabulka 1. Krystalografická data pro sloučeniny 1a-3a	30
Tabulka 2. Krystalografická data pro sloučeniny 3b-4c	31

SEZNAM ZKRATEK

Dipp-NH ₂	2,6-diisopropylanilin
Mes-NH ₂ ; Mesityl- NH ₂	2,4,6-trimethylanilin
Tbt-NH ₂	2,6-tris[bis(trimethylsilyl)methyl]anilin
Bbt-NH ₂	2,6-bis[bis(trimethylsilyl)methyl]anilin
Ter-NH ₂	2,6-bis(2,4,6-trimethylfenyl)anilin
NHC	N-heterocyklické karbeny
cAAC	Cyklické alkyl-amino karbeny
Cy-	Cyklohexyl
<i>t</i> -	<i>Terc</i> -
TMS	Trimethylsilyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroprop-2-ol
LPNM	Označení pro směs chloristanu lithného a nitromethanu
THF	Tetrahydrofuran
DCM	Dichlormethan
MeOH	Methanol
Ph	Fenyl
Me	Methyl
NMR	Nukleární magnetická rezonance
XRD	Rentgenová difrakční analýza

ÚVOD

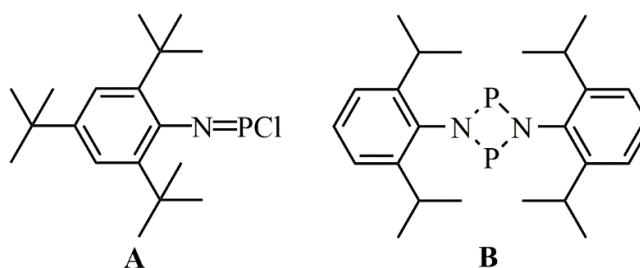
Stericky náročné ligandy se objevují v anorganické chemii od druhé poloviny 20. století a to i v mnoha oborech syntetické chemie. Již v roce 1958 prof. Basolo a prof. Pearson popsali vliv a důležitost sterické zábrany na reakčním mechanismu.^[1] Důvodem jejich značného rozvoje je jejich schopnost poskytovat vysokou kinetickou inertnost centrálních atomů komplexů, ať už při výměně ligandů nebo změně oxidačního stavu. Díky tomu bylo možné připravit konvenčními metodami nedostupné sloučeniny se zcela novými chemickými vlastnostmi, například komplexy nepřechodných kovů v neobvyklých oxidačních stavech (Mg^I , Bi^I **Obr. 1A, B**).^{[2][3]} Díky těmto anilinům lze porušit tzv. Double bond rule, které říká, že násobnou vazbu nelze vytvořit mezi prvky třetí a vyšší periody, což už dnes díky stericky náročným ligandům neplatí pro většinu prvků periodické tabulky (**Obr. 1C, D**).^{[4][5]} V chemii přechodných prvků je ladění velikosti ligandů běžné, například v katalytických procesech tvoří základní stavební kámen homogenní katalýzy. Důkazem je Nobelova cena udělená v roce 2005 za objev Grubbových katalyzátorů obsahujících tzv. N-heterocyklické karbeny a jejich využití v metatezi alkenů (**Obr. 1E**).^{[6][7]}



Obrázek 1. Příklady sloučenin se stericky náročnými ligandy (Mes = 2,4,6-trimethylfenylyl, Dipp = 2,6-diisopropylfenylyl) ^{[2]-[7]}

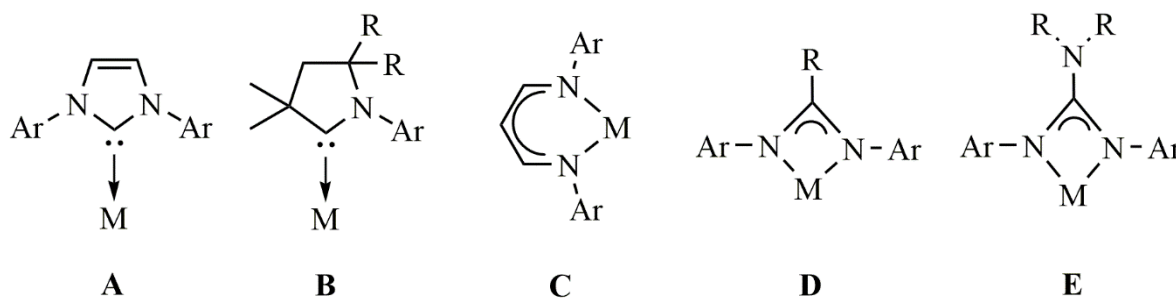
Základem velké části objemných ligandů jsou aminy, které zpravidla určují sterické vlastnosti celého ligandu. Obvykle se jedná spíše o aniliny, jelikož jsou snáze modifikovatelné a nabízejí pestřejší škálu strukturních motivů ve srovnání s alifatickými aminy. Nejčastěji dochází k derivatizaci substituentů v poloze *ortho*-. Jednou z možností jsou aromatické

substituenty, tedy *m*-terfenyly^{1, [8]} které poskytují značnou sterickou ochranu právě díky ideální orientaci vůči centrálnímu atomu dusíku. Další skupinou jsou 2,6-(benzhydryl)aniliny, které jsou velice snadno připravitelné i ve velkém množství.^[9] Jejich nevýhodou může být aktivace kyselých vodíků v benzhydrolové skupině, *CHPh*₂. Postup vedoucí k substituci vodíku za jinou organickou skupinu nebyl doposud popsán. Tato skutečnost dělá z 2,4,6-tri-*t*-butylanilinu jediný derivát obsahující v pozici *ortho*- terciální organickou skupinu. Zajímavostí je, že je to jediný anilin, který tvoří monomer iminoklorofosfinu, 2,4,6-*t*-Bu₃-C₆H₂-N=P-Cl (**Obr. 2A**) a to stabilní v pevné fázi i roztoku,^[10] zatímco menší substituenty jako je 2,6-bis-(2,4,6-trimethylfenyl) nebo 2,6-diisopropylfenyl tvoří dimer 1,3-dichloro-cyklo-difosfadiazen, [ClP(*μ*-NAr)]₂ (**Obr. 2B**).^[11]



Obrázek 2. Struktury iminoklorofosfinu a 1,3-dichloro-cyklo-difosfadiazenu^{[10][11]}

Z tohoto faktu je patrná efektivita terciálních organických substituentů pro stínění centrálního atomu dusíku a je zarážející, že nebyly doposud publikovány další obdobné aniliny, přitom jak bylo již zmíněno, tvoří aniliny základní kostru těch nejvyužívanějších ligandů koordinační chemie, např. *N*-heterocyklické karbeny^[12] (dále NHC, **Obr. 3A**), cyklické alkyl-amino karbeny^[13] (dále cAAC), **Obr. 3B**), β -diketiimináty^[14] (**Obr. 3C**), amidináty (**Obr. 3D**), guanidináty^[15] (**Obr. 3E**) a další.



Obrázek 3. Příklady ligandů využívaných v koordinační chemii (*R* = alkyl, *Ar* = aryl)^{[12]-[15]}

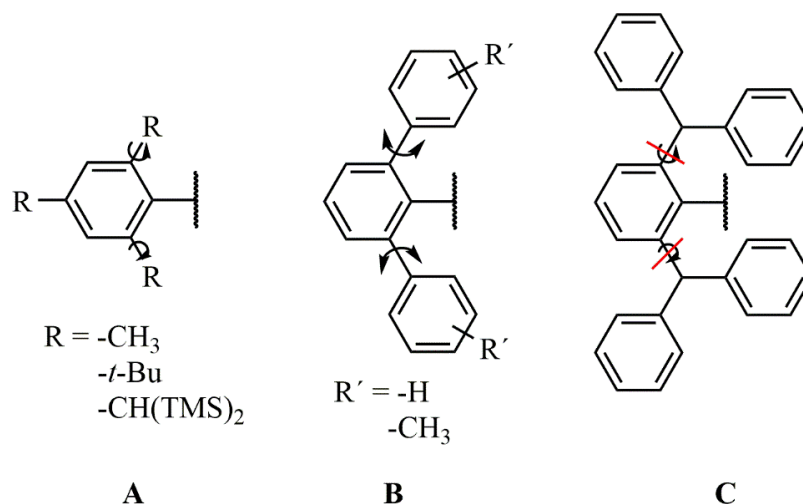
¹ Substituované aryle jsou vůči sobě v poloze *meta*- (viz kapitola 1.3.1.1)

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. Stericky náročné ligandy

Kinetická inertnost centrálního atomu je projevem stínění pomocí ligandů. Tímto způsobem dochází k zabránění interakcí centrálního atomu s okolními molekulami, a tedy s tím související i snížení tendence rozkladu a reaktivity komplexů.^[16] Pojem sterická náročnost vznikl z nutnosti popsat reaktivitu z hlediska struktur molekul. Původ této definice je z poloviny 19. století. Spojení mezi sterickou náročností a reaktivitou řešilo mnoho vědců, například Hofmann^[17] a Kehrman^[18], kteří řešili problémy s alkylací triarylamínů nebo změny reaktivity na substituovaných chinonech. Poprvé byl pojem sterická náročnost zmíněn při vysvětlení spojené s esterifikací Wegschiederem.^[19] I když se vědělo, že stericky náročné molekuly ovlivňují reaktivitu, tak se tento jev začal brát v potaz až ve 30.–40. letech 20. století, kdy byly lépe pochopeny reakční mechanismy. Také se touto problematikou začalo zabývat více vědeckých skupin, což tehdy vedlo k lepšímu pochopení chemických reakcí, mechanismů a vlastně i reaktivity sloučenin, které jsou ovlivněny sterickou náročností. Výzkum v oblasti anorganické chemie, zejména komplexů, byl řešen až později, tedy v 50. letech 20. století.^{[1][20]} Ovlivnění sterické náročnosti je v dnešní době velmi oblíbený nástroj pro přípravu nových, neprostudovaných sloučenin.

Sterická zábrana souvisí rovněž se základní geometrií molekul. V případě 2,4,6-trialkylfenylů (například trimethyl-, tri-*t*-butyl- nebo tris[bis(trimethylsilyl)methyl]-) dochází k volné rotaci vazby mezi uhlíkem fenylu a uhlíkem alkylové skupiny (**obr. 4A**).^[21] U 2,6-diarylfenylů již k rotaci vazby mezi uhlíkem fenylu a uhlíkem arylové skupiny v závislosti na sterické náročnosti arylu nemusí dojít (**Obr. 4B**).^{[22][23]} U 2,6-bis(benzhydryl)fenylů je rotace zpravidla zcela zablokována (**Obr. 4C**).^[16] Tyto rotace přirozeně rovněž závisí na charakteru centrálního atomu a dalších koordinovaných ligandech.



Obrázek 4. Ukázka rotací stericky náročných molekul^{[16][21]-[23]}

Sterické vlastnosti koordinačních sloučenin nezáleží tedy pouze na velikosti ligandů centrálního atomu, nýbrž i na jejich geometrii a možnosti rotace organických skupin v okolí stíněného centra. Prostoru vyplněnému ligandy v okolí koordinovaného atomu se říká mrtvý objem (v literatuře označován jako buried volume) a vyjadřuje procentuální zastoupení ligandu ve sférickém okolí centrálního atomu, nejčastěji vztažené k sférickému průměru 3,5 Å. Tento objem se počítá na základě geometrických výpočtů pomocí speciálních softwarů, jako například VEGA-ZZ. Z těchto výpočtů získáme sterickou mapu, která graficky reflektuje zábranu/přístup v okolí centrálního atomu (viz str. 48).^[24] Dále lze provést aproximaci na základě struktury z rentgenové difrakce nebo pomocí jiných softwarů (Avogadro).

1.2. Využití stericky náročných ligandů

Stericky náročné ligandy jsou hojně využívány v koordinační i organokovové chemii a také v organických syntézách. Jejich stínění otevírá nové možnosti v přípravě sloučenin v neobvyklých oxidačních stavech,^[25] netradičních monomerních/oligomerních formách^{[10][26]} či v oblasti reaktivity.^{[27][28][29]} V dnešní době existuje obrovské množství ligandů s objemnými substituenty, proto jsou zde uvedeny jen reprezentativní příklady demonstrující důležitost tohoto typu sloučenin pro chemickou syntézu. Významnou skupinou v této oblasti jsou stericky objemné N,N' - bidentátní nebo N, N', O - tridentátní anionické ligandy, např. β -diketiimináty, guanidináty, amidináty, diiminofosfináty, enaminy a další.^[25] Jejich stabilizační efekt v kombinaci se sterickou zábranou umožnil například přípravu formálního oxidačního stavu +I u sloučenin hořčíku a hliníku.^[30] Tento typ sloučenin byl poprvé připraven v roce 2007, a to redukcí připravených hořečnatých či hlinitých komplexů pomocí nadbytku alkalického kovu (sodík nebo draslík) nebo interkalátem draslíku z grafitu (KC_8) za vzniku dimeru v případě

hořčíku nebo monomeru v případě hliníku. Od té doby byly sloučeniny formálně jednomocného hořčíku využity k celé řadě syntéz jako redukční činidla (**Schéma 1B**). Také tyto sloučeniny snadno reagují s různými nenasycenými systémy za vzniku sloučenin nedostupných standardními procedurami (**Schéma 1A, C**).^{[2][26][31]}

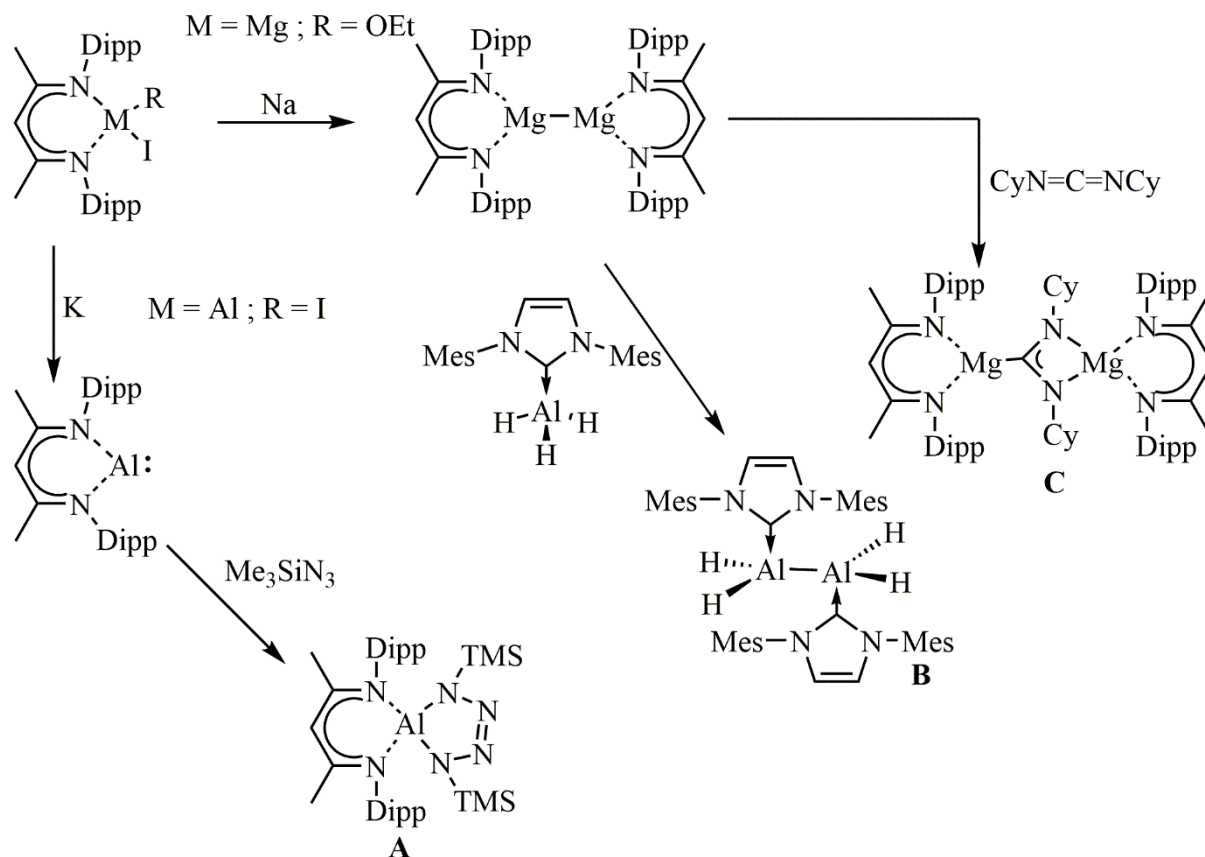


Schéma 1. Příprava formálně jednomocných sloučenin Mg^I, Al^I a jejich reaktivita ^{[2][26][31]}

Dalším typem ligandů jsou *N*-heterocyklické karbeny (dále NHC). Tyto karbeny jsou tzv. Fisherova typu, které kromě sterické zábrany nabízí silné σ -donorové vlastnosti. Vlivem π -interakce centrálního atomu uhlíku s atomem dusíku jsou slabšími π -akceptory.^[24] Tento ligand má využití v průmyslové homogenní katalýze, a to v podobě Grubbových katalyzátorů druhé a třetí generace, které se využívají k metatezi olefinů, k uzavření kruhů nebo otevření kruhu a polymeracích.^{[6][7]} U Grubbových katalyzátorů druhé generace došlo k náhradě tris(cyklohexyl)fosfinového ligandu právě za NHC (**Schéma 2A**), který zvýšil katalytickou aktivitu. V případě třetí generace došlo k náhradě druhého tris(cyklohexyl)fosfinu za pyridin, který opět zvýšil rychlost reakce (**Schéma 2B**).^[32]

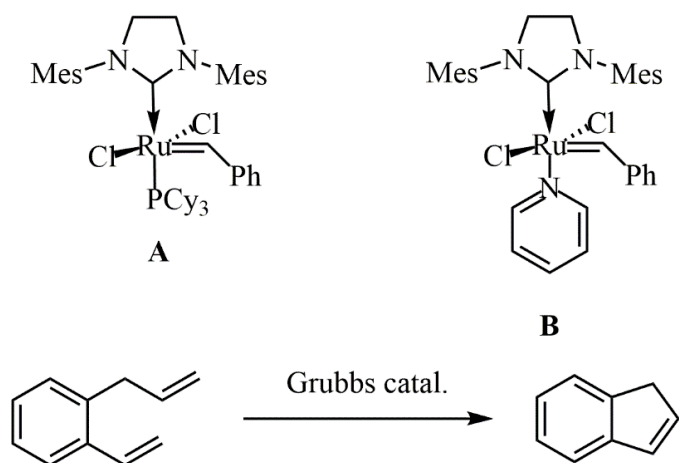


Schéma 2. Příklady Grubbsových katalyzátorů druhé (A) a třetí (B) generace a příklad cyklizační reakce pomocí metateze ^[33]

Záměnou centrálního atomu uhlíku ve výše zmíněných NHC za různé heteroatomy dostáváme celou škálu obdobných silně donorových ligandů. ^[34] Díky sterické zábraně substituovaných 2,6-benzhydrylanilinů bylo tak možné připravit první fosfino-fosfiniden, který byl do té doby izolován vždy v podobě dimeru. Tyto (fosfino)fosfinideny byly připraveny fotochemickou eliminací oxidu uhelnatého z (fosfino)fosfaketenů. Reaktivitu těchto sloučenin lze využít např. k aktivaci malých molekul, (elektronově chudší alkeny - **Schéma 3A** nebo isonitryly - **Schéma 3B**). ^[34a]

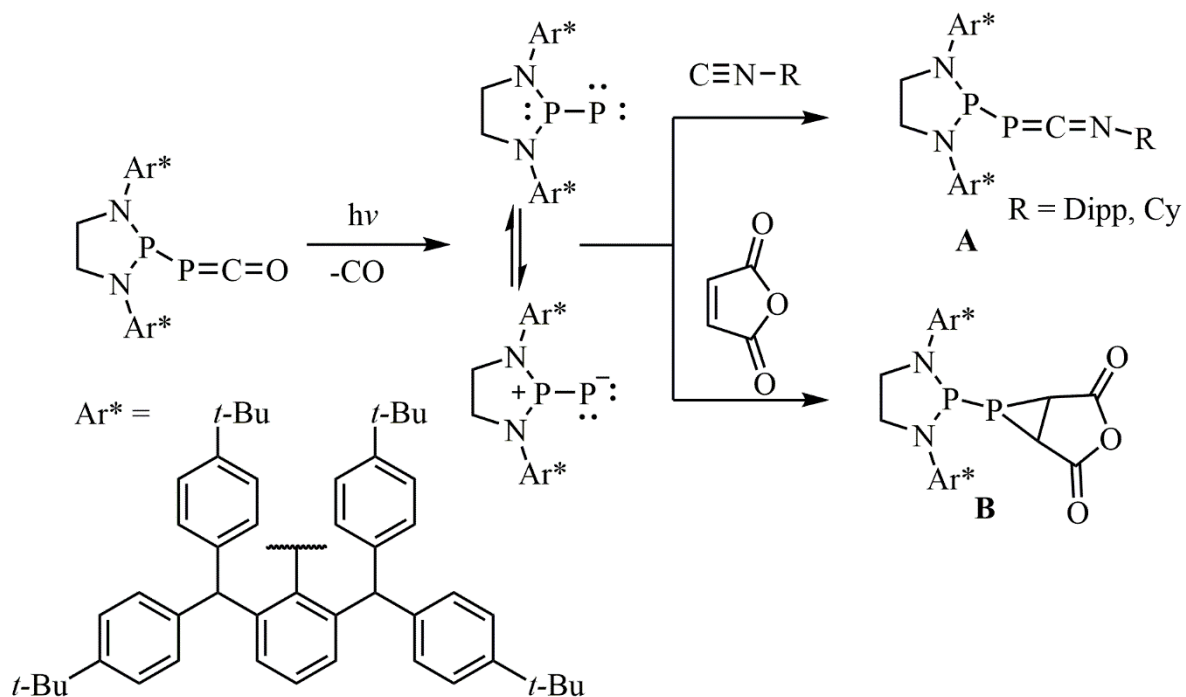
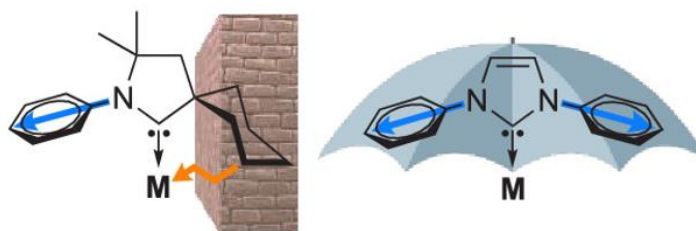


Schéma 3. Příprava (fosfino)fosfinidenu a jeho následné adice na násobné vazby ^[34]

V roce 2005 skupina prof. Bertranda popsala obdobné karbeny, a sice cyklické alkyl(amino)karbeny (tzv. cAAC; **Obr. 5**).^{[13][35]} Oproti NHC má tato skupina lepší σ -donorové i π -akceptorové vlastnosti, a to zásluhou sp^3 -hybridizovaného atomu uhlíku, jenž ve struktuře nahradil jeden z atomů dusíku. Další rozdíl je ve sterickém bránění jednotlivých ligandů, které vychází z geometrie atomů přímo sousedících s centrálním atomem uhlíku. V případě sp^3 hybridizovaných ligandů (například cyklohexyl) na cAACu jde o pomyslnou ochrannou stěnu, naopak u NHC dohází k tvorbě pomyslného deštníku (**Obr. 5**).^[35]



Obrázek 5. Porovnání stínění různých karbenů ^[35]

Kombinace sterické zábrany a silných donorových i akceptorových vlastností dává této skupině ligandů značné stabilizační schopnosti, ale také například schopnost aktivovat malé molekuly, jako vodík, oxid uhelnatý nebo amoniak, což u předchozích NHC není možné (**Schéma 4**).^[36]

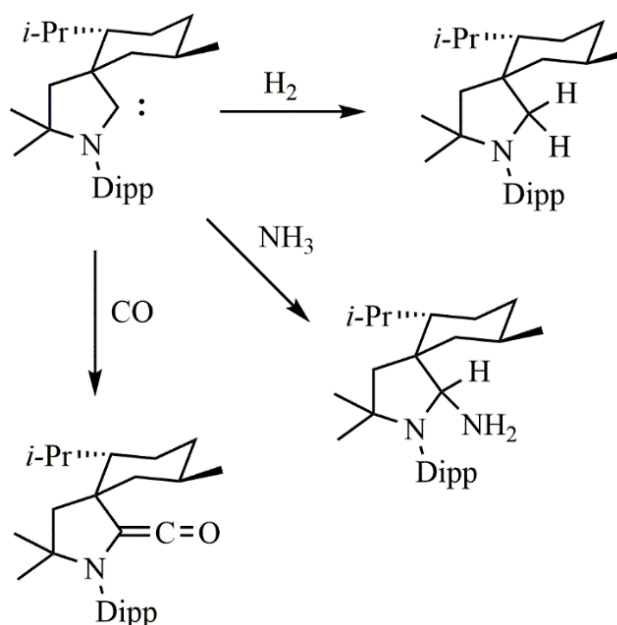


Schéma 4. Příklady aktivací malých molekul pomocí cAAC ^[36]

Běžnou součástí objemných ligandů jsou aminy, které jsou zpravidla zodpovědné za sterickou náročnost ligandů samotných. Nejčastěji jsou využívány aniliny v porovnání s jejich

alifatickými analogy z důvodu značné variability jejich vlastností, a to jak elektronových (induktivní a mezomerní efekt substituentů na centrálním aromatickém kruhu), tak i sterických (především *ortho*-substituenty). Aniliny jsou rovněž používány jako stericky náročné ligandy samostatně. Příkladem mohou být amidické chloro komplexy germania. Po redukcí formálně jednomocným hořčíkem tvoří tzv. digermyny, které se mohou využívat k aktivaci malých molekul, například vodíku nebo jódu (**Schéma 5**).^{[37][29]}

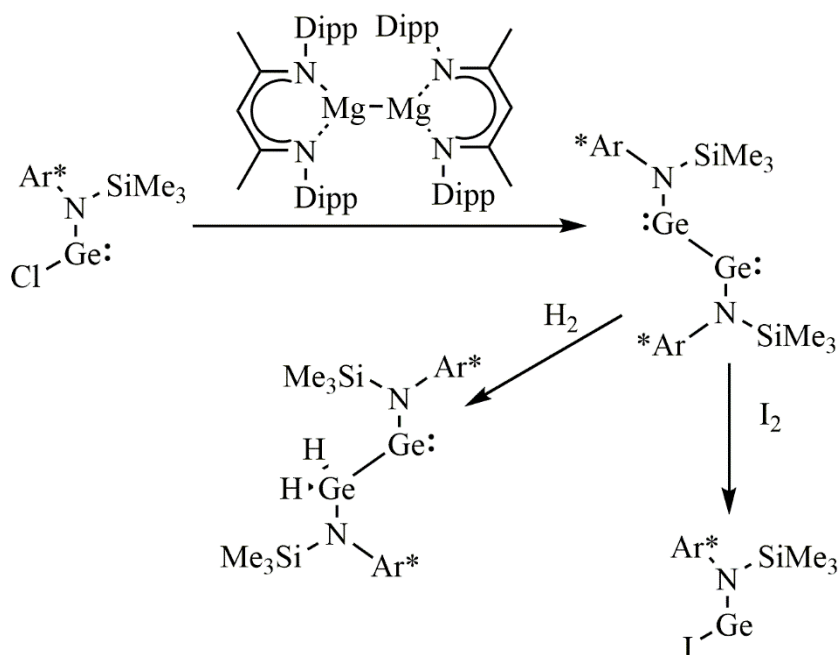


Schéma 5. Příprava stabilního digermynu a následná aktivace malých molekul ($Ar^* = 2,6$ -bis(benzhydryl)fenyl)^{[37][29]}

Biradikaloidy, tedy sloučeniny obsahující dva radikálové atomy, které se navzájem ovlivňují, vznikají během reakcí (například Copeho přesmyk), ale nebylo je dlouhou dobu možné zachytit pro jejich značnou reaktivitu. Díky stericky náročným anilinům lze připravit biradikaloidy stabilní jak v roztoku, tak i v pevné fázi, a provést jejich výzkum z pohledu následné reaktivity. Příkladem jsou čtyřčlenné kruhy odvozené od cyklobutandiylu. První biradikaloid byl připraven v roce 1995 skupinou prof. Nieckeho.^[38] Za poslední dvě dekády bylo připraveno mnoho biradikaloidů, hlavně těžší analogy obsahující stericky náročný anilin nebo fosfin.^{[39][40][41][42]} Biradikaloid $[P(\mu-NAr)]_2$, ($Ar = Ter, Dipp, Dmp, Mes$) byl připraven reakcí primárního aminu s chloridem fosforitým za přítomnosti báze a následnou redukcí $[ClP(\mu-NAr)]_2$ hořčíkem. Tyto molekuly mohou sloužit k aktivaci malých molekul, například aktivace dvojné vazby sirouhlíku (**Schéma 6A**) nebo trojné vazby v acetonitrilu (**Schéma 6B**).^[43]

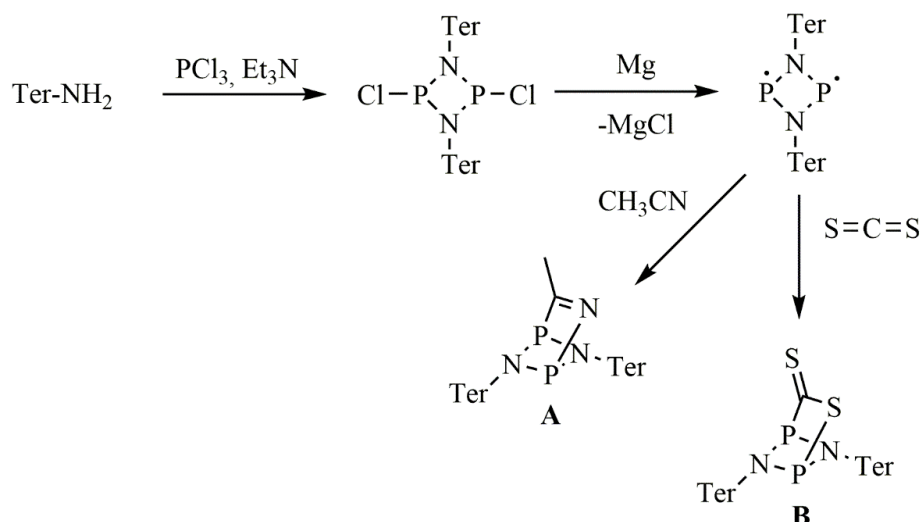


Schéma 6. Příprava biradikaloidu $[P(\mu\text{-NTer})]_2$, příklady aktivací malých molekul (sirouhlíku a acetonitrilu)^[43]

1.3. Příprava stericky náročných anilinů

Stericky náročné aniliny se připravují mnoha způsoby, proto byly v rámci rešerše uvedeny ty nejpoužívanější. Přestože je celá řada anilinů komerčně dostupná, často se vyplatí z ekonomických důvodů tyto sloučeniny připravit v laboratoři. Podle druhu substituentů v poloze *ortho*- byly aniliny rozděleny do dvou základních skupin – na aromaticky a alifaticky substituované.

1.3.1. Příprava aromaticky substituovaných anilinů

1.3.1.1. Příprava *m*-terfenylů

Označení *m*-terfenyl je obecné označení pro 2,6-bis(aryl)fenyl. Do té doby bylo popsáno mnoho příprav sloučenin obsahujících *m*-terfenyl, z nichž většina byla celkem komplexní a vyžadovala celou řadu kroků, a to až do roku 1986, kdy skupina prof. Harta připravila ucelenou řadu *m*-terfenyljodidů z 2,6-dibromo-1-jodbenzenu reakcí s arylmagnesium bromidem. V první fázi dochází k metalaci v poloze 1 (**Schéma 7A**) a poté eliminací bromidu hořčnatého (**Schéma 7B**) vzniká nestabilní intermediát, benzyn (**Schéma 7X**), který ihned reaguje s další molekulou Grignardova činidla jeho adicí na trojnou vazbu (**Schéma 7C**). Tyto dva poslední kroky se opakují (**Schéma 7D a 7E**) a nakonec dojde k vytvoření nového Grignardova činidla (**Schéma 7Y**), které obsahuje v poloze *meta*- arylové substituenty. Grignardovo činidlo následně reaguje s jódem za vzniku jód derivátu (**Schéma 7F**).^[44]

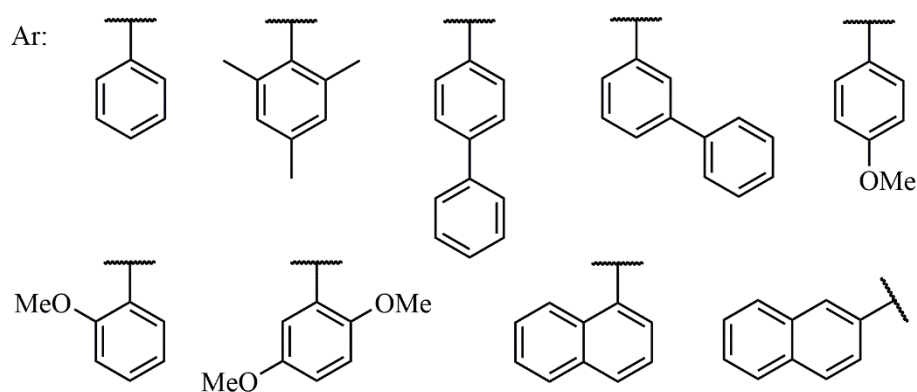
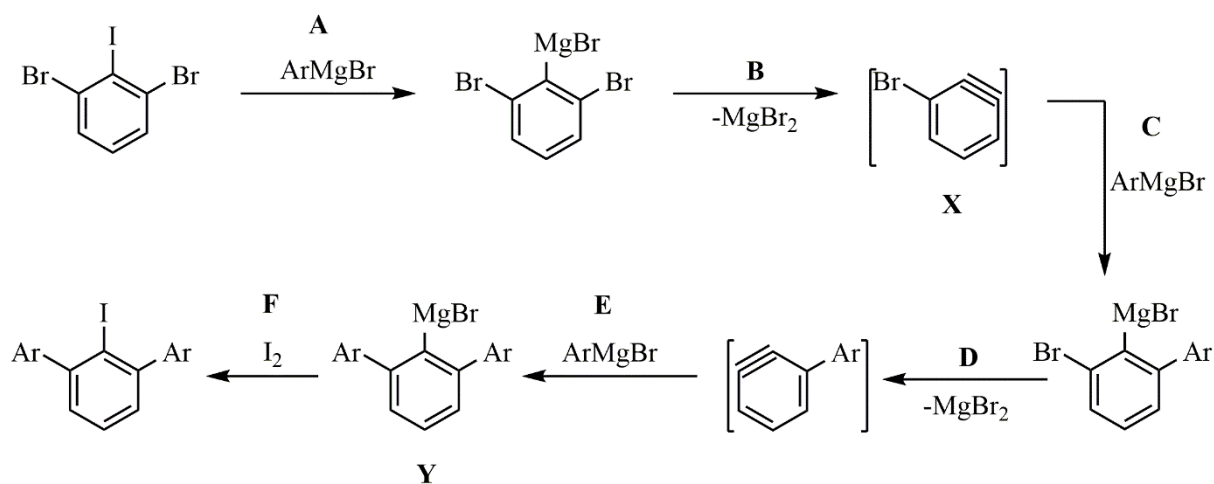


Schéma 7. Mechanismus přípravy *m*-terfenylů ^[44]

Další možností popsanou prof. Powerem je použití 2,6-dichlorofenyllithia a jeho následná reakce s arylmagnesium bromidem. Takto vzniklý *m*-terfenylmagnesium bromid může být snadno převeden na odpovídající anilin reakcí s tosyl azidem a následnou redukcí tetrahydridohlinitanem ve vysokém výtěžku (75-90 %). (Schéma 8)^[45]

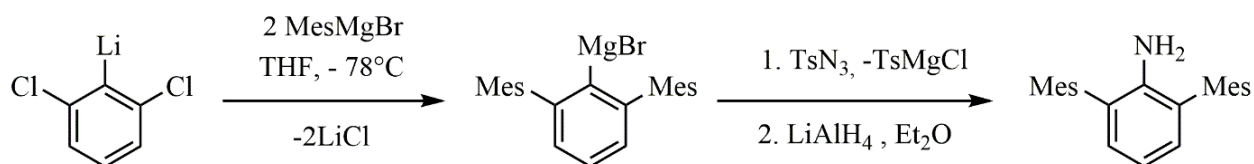


Schéma 8. Příprava 2,6-bis(mesityl)anilinu ^[45]

1.3.2. Příprava alifaticky substituovaných anilinů

1.3.2.1. Příprava 2,6-dialkylanilinů

Tato skupina sloučenin se zpravidla v laboratoři nepřipravuje vzhledem ke své komerční dostupnosti. První příprava 2,6-diisopropylanilinu (Dipp-NH₂) a 2,6-diethylanilinu pochází už z roku 1957. Jedná se o průmyslovou Friedel-Craftsovu alkylation anilinu s propenem

(ethylenem) za přítomnosti chloridu hlinitého a hliníku při teplotě 290 °C a vysokého tlaku (kolem 25 MPa). (**Schéma 9**)^[46]

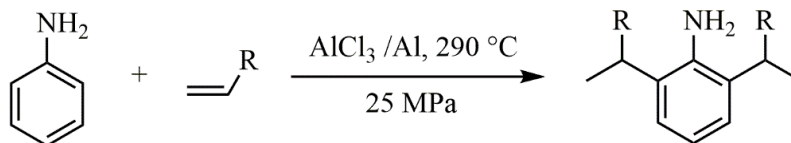


Schéma 9. Obecná příprava 2,6-dialkylanilinů ($R = H$ nebo CH_3)^[46]

Tento anilin lze připravit i laboratorně, a to pomocí redukce nitro-derivátů nebo azid-derivátů 2,6-diisopropylbenzenu.^[47]

1.3.2.2. Příprava 2,4,6-trialkylanilinů

Průmyslová výroba spočívá v nitraci 1,3,5-trialkylbenzenu (buď komerčně dostupný či se dá připravit z benzenu Friedel-Craftsovou alkylací) a následnou redukcí vodíkem katalyzovanou niklem či palladiem (**Schéma 10**).^[48]

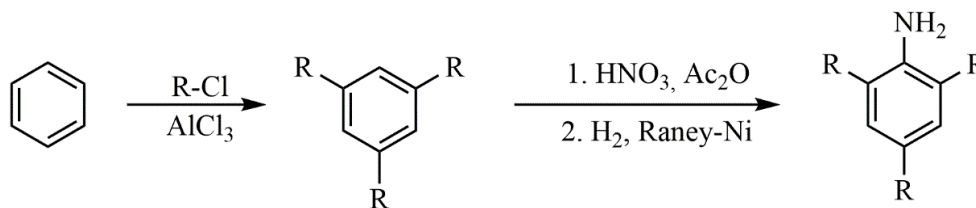


Schéma 10. Obecná příprava 2,4,6-trialkylanilinu [$R = CH_3$ nebo $t\text{-Bu}$]^[48]

Přípravu těchto anilinů lze provést také přes boronovou kyselinu. Nejprve se připraví 2,4,6-trimethylfenylmagnesium bromid z odpovídajícího 1-brom-2,4,6-trimethylbenzenu pomocí reakce s hořčíkem v tetrahydrofuranu. Reakcí s ethylesterem kyseliny borité při -78 °C a následnou hydrolyzou vzniká právě odpovídající arylboritá kyselina.^[49] Ta reaguje s vodným roztokem amoniaku v přítomnosti katalytického množství oxidu měďného ve vysokém výtěžku (okolo 90 % ; **Schéma 11**).^[50]

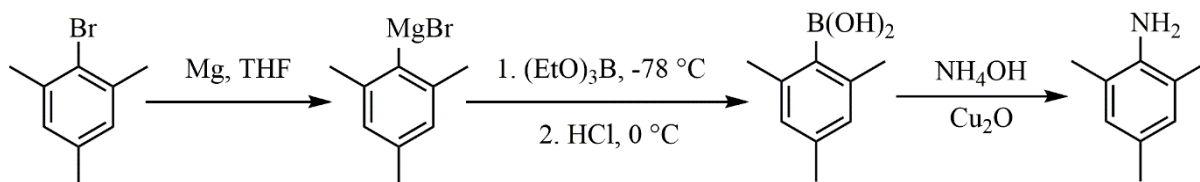


Schéma 11. Příprava 2,4,6-trimethylanilinu pomocí boronové kyseliny^[50]

1.3.2.3. Příprava 2,6-bis(benzhydryl)anilinů

2,6-bis(benzhydryl)aniliny jsou zvláštní skupinou alifaticky substituovaných anilinů, a to díky své odlišné a přitom velmi jednoduché přípravě. Ta spočívá ve Friedel-Craftsově alkylaci

4-alkylanilinů se dvěma ekvivalenty difenylmethanolu (benzhydrolu) v přítomnosti katalyzátoru, zpravidla směsi chloridu zinečnatého s kyselinou chlorovodíkovou v poměru 1:2. Tuto reakci je možné provést ve vysokém výtěžku (85-90 %) i ve velkém množství (desítky gramů) a použitím různě substituovaných anilinů a benzhydrolů je možné připravit celou řadu cílových sloučenin.^{[9][51]} Funkční skupina v poloze 4 má v reakci samotné především význam stínění této pozice, ale může rovněž ovlivnit svým indukčním či mezomerním efektem i chemické vlastnosti anilinu samotného (-CH₃, -CF₃, -OCH₃).^[52] Naproti tomu substituované benzhydroly, které se připravují lithiací substituovaného brombenzenu pomocí *n*-BuLi a následnou reakcí s ethyl-formiátem, mohou dále zvýšit sterickou zábranu poskytovanou daným anilinem (**Schéma 12**).^[53]

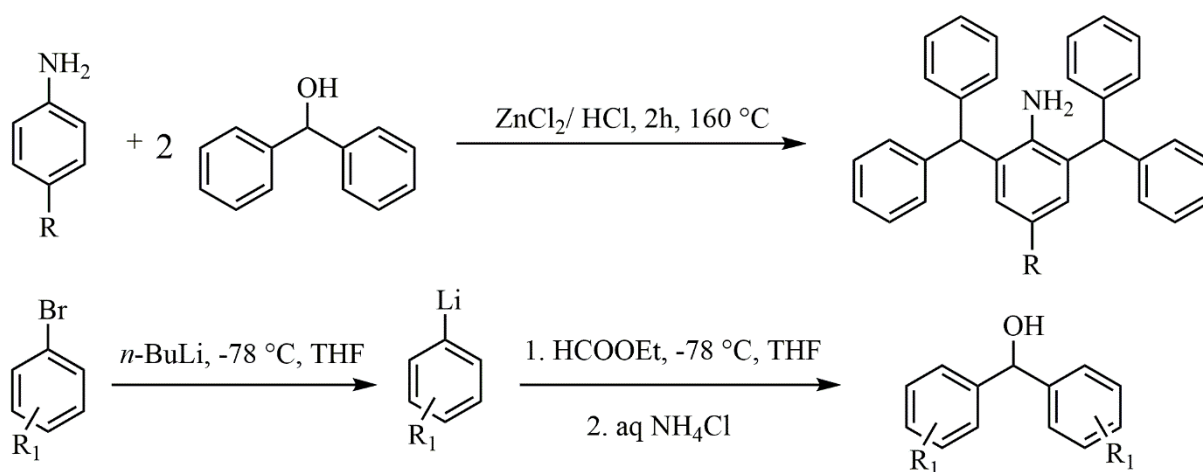


Schéma 12. Obecná příprava 2,6-bis(benzhydryl)anilinů a příprava substituovaných benzhydrolů ($R_1 = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, t\text{-Bu}$)^{[52][53]}

Kromě chloridu zinečnatého byly zkoumány další katalyzátory, např. směs chloristanu lithného a nitromethanu (zkratka LPMN). Reakce je závislá na koncentraci činidla a reakčním čase. Například reakcí 4-chloroanilinu se dvěma ekvivalenty benzhydrolu v přítomnosti 4M LPMN, teploty 75 °C a reakčním čase 30 minut dojde k alkylnaci na jádře a zároveň k *N*-alkylaci (**Schéma 13A**). Po 8 hodinách dojde ke kvantitativní reizomerizaci na produkt dvojnásobné C-alkylace (**Schéma 13B**).^[54]

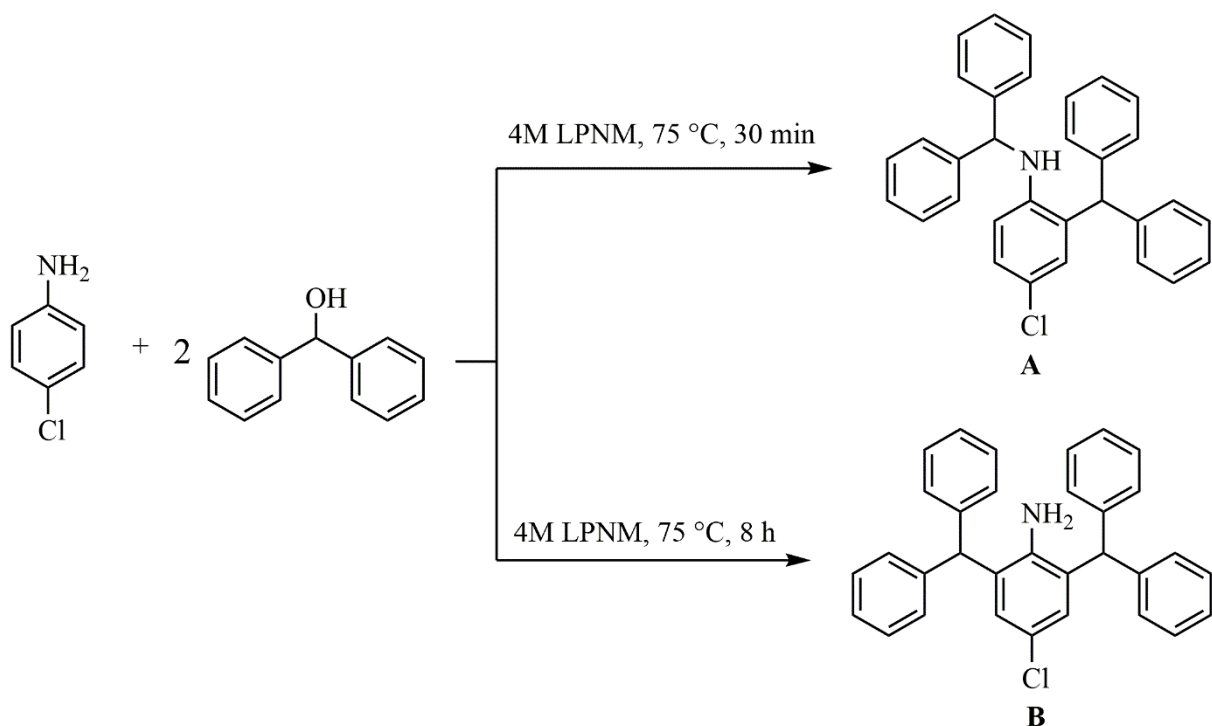


Schéma 13. Příprava 2,6-bis(benzhydryl)anilinů pomocí LPNM a porovnání reakčních časů ^[54]

Dále byla zkoumána možnost využití jiné Lewisovy kyseliny, například tris(pentafluorofenyl)boranu. S tímto katalyzátorem lze připravit jak produkt C-alkylace, tak i N-alkylace. Záleží na rozpouštědle, ve kterém reakce byla provedena. Produkt N-alkylace vzniká v přítomnosti aprotického nitromethanu (**Schéma 14A**) a produkt C-alkylace při použití perfluorovaného alkoholu (1,1,1,3,3,3-hexafluoroprop-2-ol, HFIP, **Schéma 14B**).^[55]

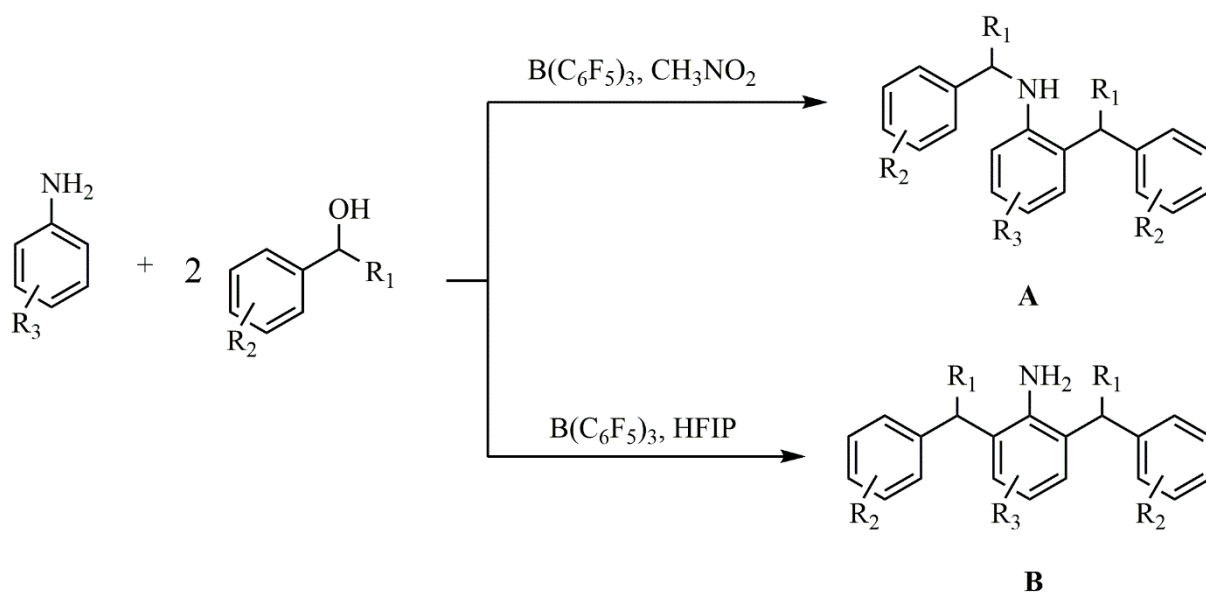


Schéma 14. Obecná příprava 2,6-bis(benzhydryl)anilinů pomocí jiné Lewisovy kyseliny ($R_1, R_2, R_3 = -H, \text{alkyl, aryl}$)^[55]

1.3.2.4. Příprava trimethylsilyl substituovaných anilinů

2,6-bis[bis(trimethylsilyl)methyl]anilin (Bbt-NH₂) a 2,4,6-tris(bis(trimethylsilyl)methyl)anilin (Tbt-NH₂) lze připravit reakcí odpovídajících halogenderivátů s elementárním hořčíkem a trimethylsilylchloridem za vzniku Bbt-Br či Tbt-H. Finální aniliny se pak připravují z bromoderivátů reakcí s *t*-BuLi a následně s azidem (tosyl pro Bbt, trimethylsilylmethyl pro Tbt). Vzniklý azid byl převeden na požadovaný anilin buď tetrahydridohlinitanem lithným (Bbt) či okyselením (Tbt). (Schéma 15)^{[56][57]}

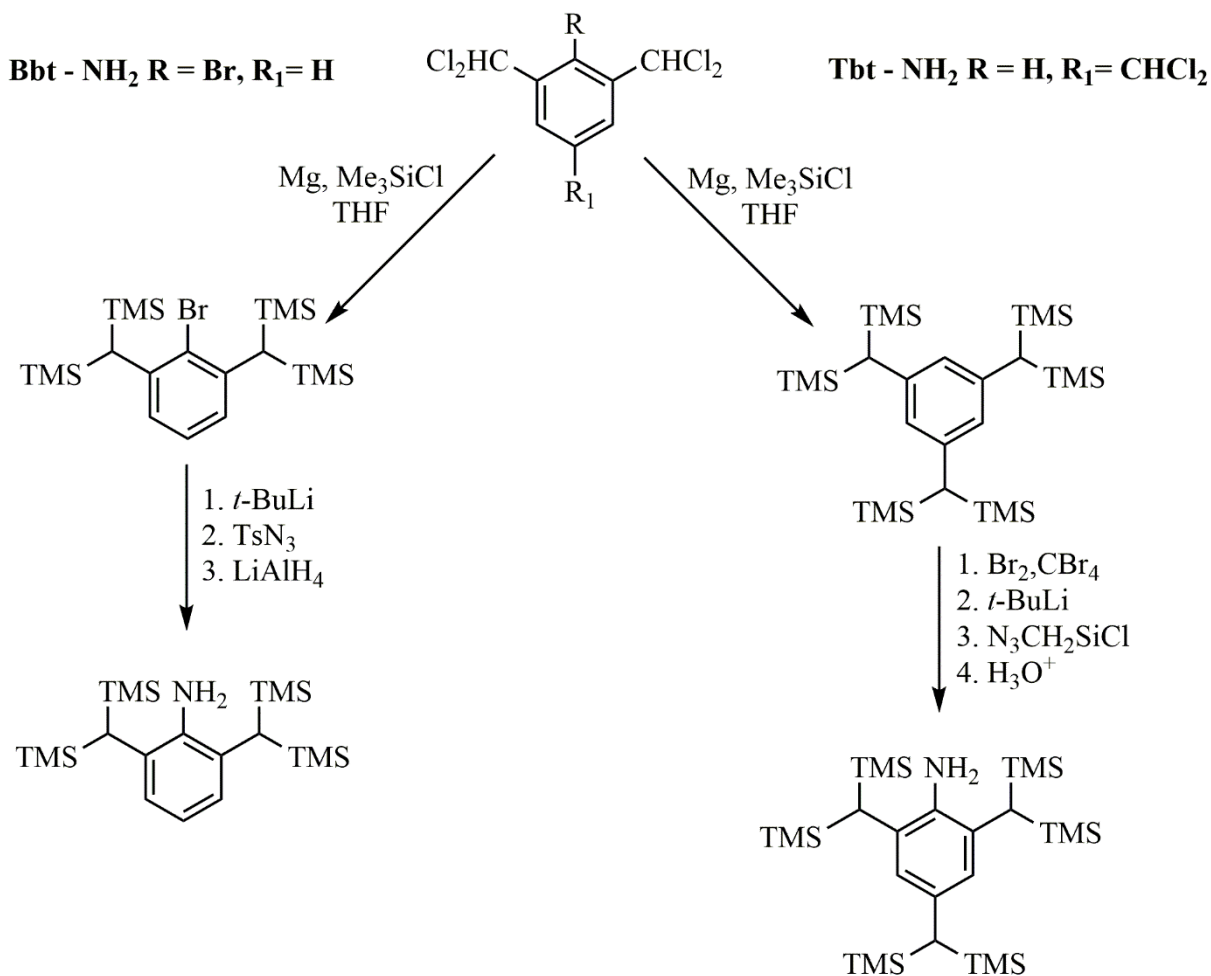


Schéma 15. Příprava 2,6-bis[bis(trimethylsilyl)methyl]anilinu (Bbt-NH₂) a 2,4,6-tris[bis(trimethylsilyl)methyl]anilinu (Tbt-NH₂)^{[56][57]}

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1. Metodika

Všechny chemikálie a rozpouštědla citlivé na vzduchu a vlhkost byly uchovávány pod inertní atmosférou tvořenou argonem o čistotě 99,999 %. Práce probíhala na lince vakuum-inert za použití Schlenkových baněk s využitím sept a kanyl. Rozpouštědla byla sušena pomocí zařízení PureSolv MD 7 a před použitím byla uchovávána v Youngových zásobnících s alkalickým zrcátkem (sodík nebo draslík). Všechny chemikálie a rozpouštědla byly získány od komerčních dodavatelů nebo ze zásob katedry.

Seznam použitých chemikálií

Sloučenina	Specifikace
Dimethyl-2-aminosoftalát	95%, Fluorochem
Fenylmagnesium bromid	1M roztok v THF, SigmaAldrich
Methylmagnesium bromid	3,2M roztok v 2-MeTHF, AcroSeal
Hořčík	Hoblíny, pro přípravu Grignardova činidla, Merck
1-brom-3,5-dimethylbenzen	98%, Alfa Aesar
4- <i>t</i> -butylbenzen	97%, Apollo Science
Chlorid amonný	99%, p.a., Lach:ner
Síran hořečnatý bezvodý	99%, p.a., Lach:ner
Triethyl-orthoformiát	98%, p.a., SigmaAldrich
Kyselina sírová	96%, p.a., Lach:ner
Methanol	>99,5%, p.a., Lach:ner
Dichlormethan	>99,5%, p.a., Lach:ner
Tetrahydrofuran	≥99,9%, p.a., Honeywell

2.2. NMR spektroskopie

NMR spektra (^1H , ^{13}C) studovaných sloučenin byla měřena na přístrojích Bruker (Ultrashield 400, Ascend 500) v deuterovaných rozpouštědlech. Chemické posuny byly kalibrovány na zbytkový signál rozpouštědla C_6D_6 ($\delta(^1\text{H}) = 7,16$ ppm, $\delta(^{13}\text{C}) = 128,39$ ppm). Roztoky byly měřeny v 5 mm kyvetách při teplotě 21 °C. Při popisu NMR spekter byly použity zkratky s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kvartet, dt - dublet tripletu a m - multiplet.

2.3. Rentgenostrukturní analýza

Krystalografická data byla měřena na čtyřkruhovém difraktometru D8 Venture s plošným detektorem, $\text{MoK}\alpha$ zdrojem a grafitovým monochromátorem při vlnové délce 0,71073 Å. Monokrystaly byly měřeny na skleněném vlákně v inertním oleji.

Tabulka 1. Krystalografická data pro sloučeniny 1a-3a

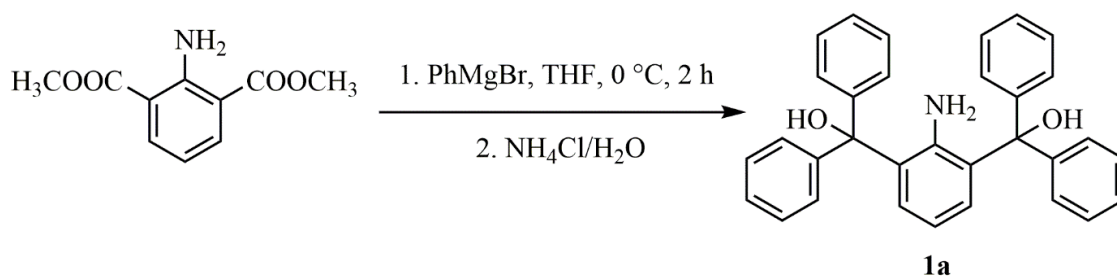
Sloučenina	1a	1b	2a	2b	3a
Sumární vzorec	C ₃₅ H _{30,5} NO _{2,25}	C ₄₀ H ₄₃ NO ₂	C ₃₄ H ₄₁ NO ₂	C ₄₃ H ₄₉ Cl ₂ NO ₂	C ₃₄ H ₃₁ N
M _r [g/mol]	505,10	569,75	485,60	682,73	453,6
Krystalografická soustava	Monoklinická	Trojklonná	Trojklonná	Monoklinická	Trojklonná
Prostorová skupina	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>m</i>	<i>P</i> -1
Teplota [K]	150	150	150	150	150
Typ záření	Mo <i>K</i> α	Mo <i>K</i> α	Mo <i>K</i> α	Mo <i>K</i> α	Mo <i>K</i> α
<i>a</i> [Å]	16,515 (4)	10,3051 (4)	8,7448 (8)	8,0461 (4)	10,694 (1)
<i>b</i> [Å]	6,8442 (13)	12,5154 (6)	12,2039 (12)	25,3743 (11)	14,5078 (15)
<i>c</i> [Å]	24,238 (4)	13,8322 (6)	13,7109 (12)	9,3223 (5)	16,6117 (17)
<i>α</i> [°]		73,950 (2)	71,125 (4)		96,571 (5)
<i>β</i> [°]	105,844 (6)	68,779 (2)	73,114 (4)	98,980 (2)	104,496 (5)
<i>γ</i> [°]		80,981 (2)	76,737 (4)		90,146 (5)
Jednotkový objem buňky [Å ³]	2635,6 (9)	1594,98 (6)	1309,9 (2)	1881,48 (16)	2477,5 (4)
Počet vz. jednotek v el. buňce, <i>Z</i>	4	2	2	2	4
Počet změřených reflexí	31014	65626	43758	45673	44031
Počet nezávislých reflexí	5468	11316	5102	4789	9480
Počet pozorovaných reflexí	3313	8469	3978	3812	6874
<i>R</i> _{int}	0,179	0,043	0,108	0,075	0,107
(<i>sin θ</i> /λ) _{max} (Å ⁻¹)	0,625	0,787	0,617	0,668	0,617
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)]	0,079	0,059	0,076	0,065	0,099
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0,201	0,160	0,247	0,168	0,284
<i>S</i> (míra shody s <i>F</i> ²)	1,03	1,03	1,08	1,07	1,03

Tabulka 2. Krystalografická data pro sloučeniny **3b-4c**

Sloučenina	3b	4a	4b	4c
Sumární vzorec	C ₄₂ H ₄₇ N	C ₄₅ H ₃₇ Cl ₂ N	C ₅₆ H ₅₉ N	C ₆₈ H ₈₃ N
M _r [g/mol]	565,8	662,65	746,04	914,35
Krystalografická soustava	Trojklonná	Monoklinická	Kosočtverečná	Monoklinická
Prostorová skupina	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>m</i>	<i>Aba</i> 2	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
Teplota [K]	150	150	150	150
Typ záření	Mo <i>K</i> α	Mo <i>K</i> α	Mo <i>K</i> α	Mo <i>K</i> α
<i>a</i> [Å]	6,3152 (2)	8,7550 (4)	15,828 (6)	19,1224 (7)
<i>b</i> [Å]	10,7638 (3)	20,6545 (11)	16,995 (6)	13,9671 (5)
<i>c</i> [Å]	24,7246 (8)	9,7582 (5)	16,819 (10)	20,7356 (7)
α [°]	85,9667 (13)			
β [°]	87,0612 (15)	106,074 (2)		93,252 (1)
γ [°]	88,1823 (14)			
Jednotkový objem buňky [Å ³]	1673,63 (9)	1695,59 (15)	4524 (4)	5529,2 (3)
Počet vz. jednotek v el. buňce, <i>Z</i>	2	2	4	4
Počet změřených reflexí	53939	23655	19658	65521
Počet nezávislých reflexí	8344	3424	5150	6349
Počet pozorovaných reflexí	7123	2765	4089	5359
<i>R</i> _{int}	0,046	0,078	0,070	0,054
(<i>sin</i> θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0,669	0,617	0,650	0,650
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)]	0,052	0,056	0,054	0,050
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0,138	0,143	0,122	0,130
<i>S</i> (míra shody s <i>F</i> ²)	1,02	1,05	1,04	1,03

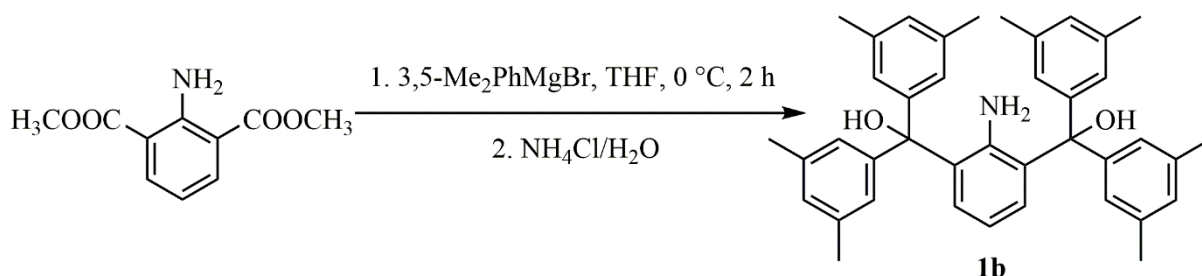
2.4. Příprava stericky náročných anilinů

2.4.1. Příprava 2,6-bis(difenyhydroxymethyl)anilinu (**1a**)



Roztok fenylmagnesium bromidu (593,8 ml, 593,8 mmol, 1M roztok v THF) byl za stálého míchání přidán k roztoku dimethyl-2-aminoisofthalátu (15,53 g, 74,2 mmol) v THF (500 ml) při 0 °C. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 2 hodiny. K roztoku byl opatrně přidán nasycený roztok NH₄Cl při 0 °C. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **1a** ve formě lehce nažloutlého prášku. Výtěžek 30,97 g, 90%. B.t. 199 °C. ¹H NMR (25 °C, C₆D₆, 500 MHz): δ = 3,95 (s široký, 2H, NH₂), 5,35 (s široký, 2H, OH), 6,39 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,8 Hz, 1H, *p*-C₆H₃), 6,66 (d, ³J(¹H,¹H) = 7,8 Hz, 2H, *m*-C₆H₃), 7,01 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,3 Hz, 4H, *p*-C₆H₅), 7,07 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,9 Hz, 8H, *m*-C₆H₅), 7,29 (d, ³J(¹H,¹H) = 7,5 Hz, 8H, *o*-C₆H₅) ppm. ¹³C{¹H} NMR (25 °C, C₆D₆, 125,76 Hz): δ = 83,3 (s, COH), 119,0 (s, *p*-C₆H₃), 127,8 (s, *p*-C₆H₅), 128,6 (s, *m*-C₆H₅, *o*-C₆H₅), 130,7 (s, *m*-C₆H₃), 136,6 (s, *o*-C₆H₃), 144,7 (s, *ipso*-C₆H₃), 147,0 (s, *ipso*-C₆H₅) ppm.

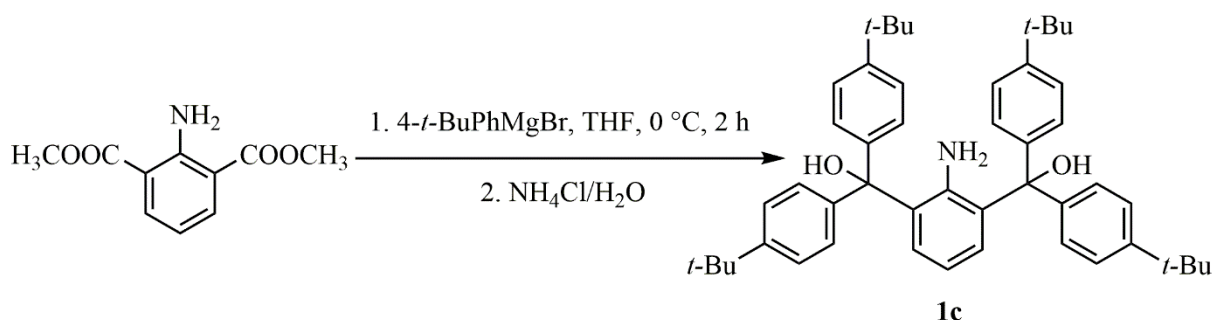
2.4.2. Příprava 2,6-bis[(3,5-dimethylfenyl)hydroxymethyl]anilinu (**1b**)



Roztok 1-brom-3,5-dimethylbenzenu (76,75 ml, 564,9 mmol) v THF (80 ml) byl za stálého míchání přidán k suspenzi hořčíku (15,1 g, 621,3 mmol) v THF (700 ml) při 0 °C. Suspenze byla ohřáta na 40 °C a míchána přes noc. Vzniklý roztok byl za stálého míchání přidán k roztoku dimethyl-2-aminoisofthalátu (14,77 g, 70,6 mmol) v THF (300 ml) při 0 °C. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 2 hodiny. K roztoku byl opatrně

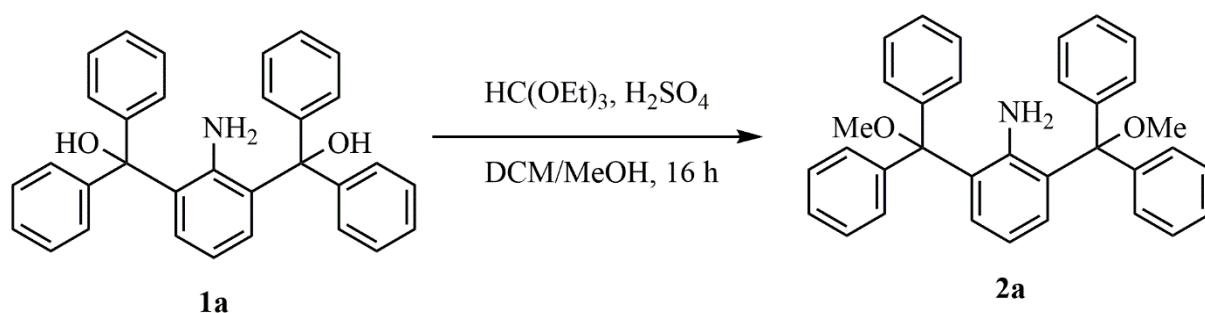
přidán nasycený roztok NH_4Cl při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO_4 . Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **1b** ve formě lehce nažloutlého prášku. Výtěžek 36,61 g, 91%. B.t. $155\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ ($25\text{ }^\circ\text{C}$, C_6D_6 , 500 MHz): $\delta = 2,08$ (s, 24H, CH_3), 4,74 (s široký, 4H, $\text{NH}_2 + \text{OH}$), 6,50 (t, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,8\text{ Hz}$, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 6,72 (s, 4H, $p\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 6,89 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,8\text{ Hz}$, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_3$), 7,19 (s, 8H, $o\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($25\text{ }^\circ\text{C}$, C_6D_6 , 125,76 Hz): $\delta = 21,6$ (s, CH_3), 83,0 (s, COH), 118,6 (s, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 126,1 (s, $o\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 129,3 (s, $p\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 130,4 (s, $m\text{-C}_6\text{H}_3$), 136,7 (s, $o\text{-C}_6\text{H}_3$), 137,6 (s, $m\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 144,5 (s, $ipso\text{-C}_6\text{H}_3$), 147,1 (s, $ipso\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$) ppm.

2.4.3. Příprava 2,6-bis[(4-*t*-butylfenyl)hydroxymethyl]anilinu (**1c**)



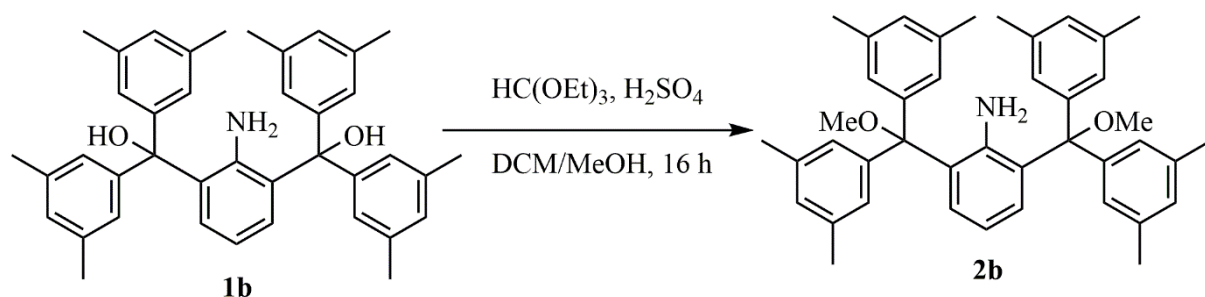
Roztok 1-brom-4-*t*-butylbenzenu (90,27 ml, 520,6 mmol) v THF (90 ml) byl za stálého míchání přidán k suspenzi hořčíku (13,92 g, 572,6 mmol) v THF (700 ml) při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Suspenze byla ohřáta na $40\text{ }^\circ\text{C}$ a míchána přes noc. Vzniklý roztok byl za stálého míchání přidán k roztoku dimethyl-2-aminoisofthalátu (13,61 g, 65,1 mmol) v THF (300 ml) při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 2 hodiny. K roztoku byl opatrně přidán nasycený roztok NH_4Cl při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO_4 . Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **1c** ve formě lehce nažloutlého prášku. Výtěžek 39,04 g, 88%. B.t. $283\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ ($25\text{ }^\circ\text{C}$, C_6D_6 , 500 MHz): $\delta = 1,22$ (s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4,03 (s široký, 2H, NH_2), 5,13 (s široký, 2H, OH), 6,40 (t, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,8\text{ Hz}$, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 6,82 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,8\text{ Hz}$, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_3$), 7,21 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,3\text{ Hz}$, 8H, $m\text{-C}_6\text{H}_4$), 7,36 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,3\text{ Hz}$, 8H, $o\text{-C}_6\text{H}_4$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($25\text{ }^\circ\text{C}$, C_6D_6 , 125,76 Hz): $\delta = 31,8$ (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34,8 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83,1 (s, COH), 118,9 (s, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 125,5 (s, $m\text{-C}_6\text{H}_4$), 128,5 (s, $o\text{-C}_6\text{H}_4$), 130,7 (s, $m\text{-C}_6\text{H}_3$), 136,7 (s, $o\text{-C}_6\text{H}_3$), 144,5 (s, $ipso\text{-C}_6\text{H}_4$), 145,0 (s, $ipso\text{-C}_6\text{H}_3$), 150,2 (s, $p\text{-C}_6\text{H}_4$) ppm.

2.4.4. Příprava 2,6-bis(difenylmethoxymethyl)anilinu (2a)



K roztoku **1a** (20,53 g, 44,9 mmol) a triethyl-orthoformiátu (74,6 ml, 448,7 mmol) ve směsi dichlormethan a methanol (150:150 ml) byla opatrně přidána kyselina sírová (3,74 ml, 67,3 mmol, 96%) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla míchána do druhého dne. Červený roztok byl zalkalizován pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ na hodnotu pH≈8. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **2a** ve formě bezbarvého prášku. Výtěžek 18,52 g, 85%. B.t. 226 °C. ¹H NMR (25 °C, C₆D₆, 500 MHz): δ = 3,15 (s, 6H, OCH₃), 4,88 (s, 2H, NH₂), 6,51 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,8 Hz, 1H, *p*-C₆H₃), 6,98 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,4 Hz, 4H, *p*-C₆H₅), 7,10 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,5 Hz, 8H, *m*-C₆H₅), 7,40 (d, ³J(¹H,¹H) = 7,8 Hz, 2H, *m*-C₆H₃), 7,48 (d, ³J(¹H,¹H) = 7,3 Hz, 8H, *o*-C₆H₅) ppm. ¹³C{¹H} NMR (25 °C, C₆D₆, 125,76 Hz): δ = 53,1 (s, OCH₃), 89,0 (s, COCH₃), 114,2 (s, *p*-C₆H₃), 123,9 (s, *o*-C₆H₃), 127,2 (s, *p*-C₆H₅), 128,1 (s, *o*-C₆H₅), 128,5 (s, *m*-C₆H₅), 133,1 (s, *m*-C₆H₃), 145,3 (s, *ipso*-C₆H₅), 147,7 (s, *ipso*-C₆H₃) ppm.

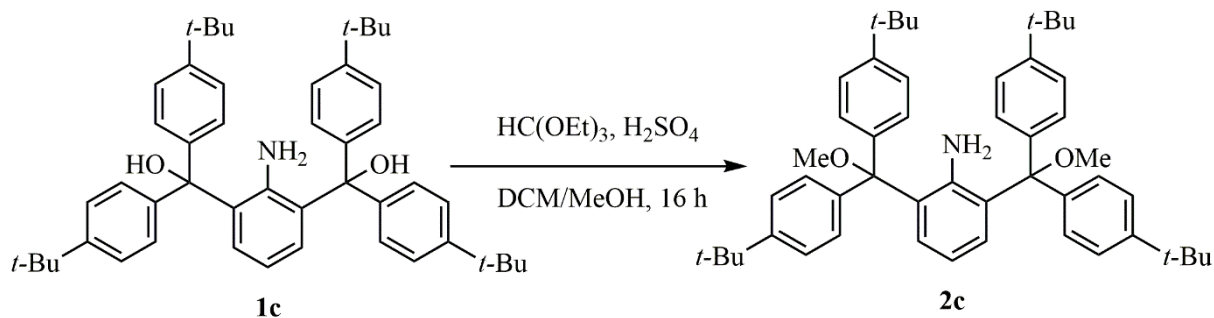
2.4.5. Příprava 2,6-bis[(3,5-dimethylfenyl)methoxymethyl]anilinu (2b)



K roztoku **1b** (16,91 g, 29,7 mmol) a triethyl-orthoformiátu (49,4 ml, 296,8 mmol) ve směsi dichlormethan a methanol (150:150 ml) byla opatrně přidána kyselina sírová (2,47 ml, 44,5 mmol, 96%) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla míchána do druhého dne. Červený roztok byl zalkalizován pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ na hodnotu pH≈8. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **2b** ve formě bezbarvého prášku.

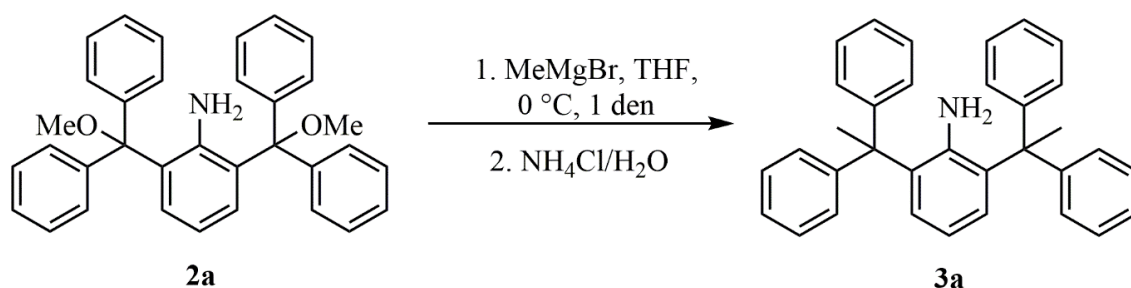
Výtěžek 14,73 g, 83%. B.t. 185 °C. $^1\text{H NMR}$ (25 °C, C_6D_6 , 500 MHz): $\delta = 2,09$ (s, 24H, Ar- CH_3), 3,37 (s, 6H, OCH_3), 4,93 (s, 2H, NH_2), 6,65 (t, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,8$ Hz, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 6,67 (s, 4H, $p\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 7,36 (s, 8H, $o\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 7,65 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,8$ Hz, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_3$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (25 °C, C_6D_6 , 125,76 Hz): $\delta = 22,0$ (s, Ar- CH_3), 53,1 (s, OCH_3), 89,1 (s, COCH_3), 114,4 (s, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 124,4 (s, $o\text{-C}_6\text{H}_3$), 126,0 (s, $o\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 129,0 (s, $p\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 133,3 (s, $m\text{-C}_6\text{H}_3$), 137,7, (s, $m\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 145,8 (s, $ipso\text{-C}_6\text{H}_3^{\text{Me}}$), 147,9 (s, $ipso\text{-C}_6\text{H}_3$) ppm.

2.4.6. Příprava 2,6-bis[(4-*t*-butylfenyl)methoxymethyl]anilinu (**2c**)



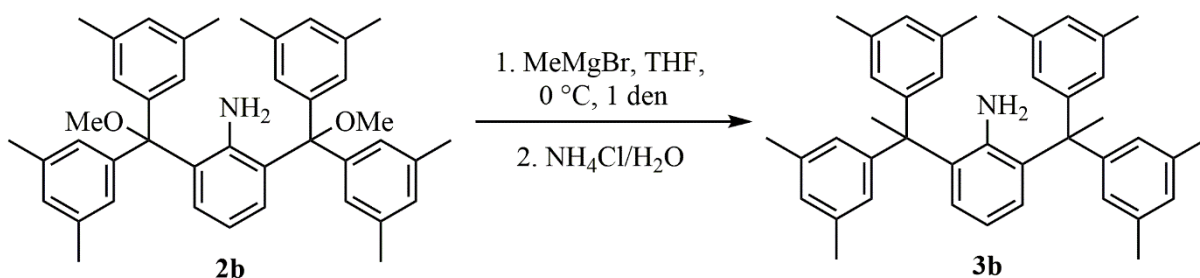
K roztoku **1c** (14,43 g, 21,2 mmol) a triethyl-orthoformiátu (45,2 ml, 211,6 mmol) ve směsi dichlormethan a methanol (150:150 ml) byla opatrně přidána kyselina sírová (1,76 ml, 31,7 mmol, 96%) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla míchána do druhého dne. Červený roztok byl zalkalizován pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 na hodnotu $\text{pH} \approx 8$. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO_4 . Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **2c** ve formě bezbarvého prášku. Výtěžek 12,17 g, 81%. B.t. 232 °C. $^1\text{H NMR}$ (25 °C, C_6D_6 , 500 MHz): $\delta = 1,18$ (s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,28 (s, 6H, OCH_3), 5,05 (s, 2H, NH_2), 6,53 (t, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,8$ Hz, 1H, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 7,25 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,6$ Hz, 8H, $m\text{-C}_6\text{H}_4$), 7,53 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7,8$ Hz, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_3$), 7,57 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,3$ Hz, 8H, $o\text{-C}_6\text{H}_4$) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (25 °C, C_6D_6 , 125,76 Hz): $\delta = 31,8$ (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34,7 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53,2 (s, OCH_3), 89,1 (s, COCH_3), 114,0 (s, $p\text{-C}_6\text{H}_3$), 124,2 (s, $o\text{-C}_6\text{H}_3$), 125,4 (s, $m\text{-C}_6\text{H}_4$), 128,1 (s, $o\text{-C}_6\text{H}_4$), 133,2 (s, $m\text{-C}_6\text{H}_3$), 142,7 (s, $ipso\text{-C}_6\text{H}_4$), 148,0 (s, $ipso\text{-C}_6\text{H}_3$), 149,6 (s, $p\text{-C}_6\text{H}_4$) ppm.

2.4.7. Příprava 2,6-bis(1,1-difenylethyl)anilinu (3a)



Roztok methylmagnesium bromidu (30,4 ml, 103,2 mmol, 3,4M roztok v 2-methyltetrahydrofuranu) byl za stálého míchání přidán k roztoku **2a** (12,53 g, 25,8 mmol) v THF (400 ml) při 0 °C. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána jeden den. K roztoku byl opatrně přidán nasycený roztok NH₄Cl při 0 °C. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **3a** ve formě bezbarvého prášku. Výtěžek 8,78 g, 75 %. B.t. 197 °C. ¹H NMR (25 °C, C₆D₆, 500 MHz): δ = 2,15 (s, 6H, CH₃), 3,13 (s, 2H, NH₂), 6,58 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,8 Hz, 1H, *p*-C₆H₃), 6,94 (d, ³J(¹H,¹H) = 7,9 Hz, 2H, *m*-C₆H₃), 7,01 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,2 Hz, 4H, *p*-C₆H₅), 7,08 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,9 Hz, 8H, *m*-C₆H₅), 7,21 (d, ³J(¹H,¹H) = 7,5 Hz, 8H, *o*-C₆H₅) ppm. ¹³C{¹H} NMR (25 °C, C₆D₆, 125,76 Hz): δ = 28,3 (s, CH₃), 52,8 (s, CCH₃), 117,7 (s, *p*-C₆H₃), 126,8 (s, *p*-C₆H₅), 128,8 (s, *m*-C₆H₅), 129,3 (s, *o*-C₆H₅), 129,5 (s, *m*-C₆H₃), 134,5 (s, *o*-C₆H₃), 144,2 (s, *ipso*-C₆H₃), 147,8 (s, *ipso*-C₆H₅) ppm.

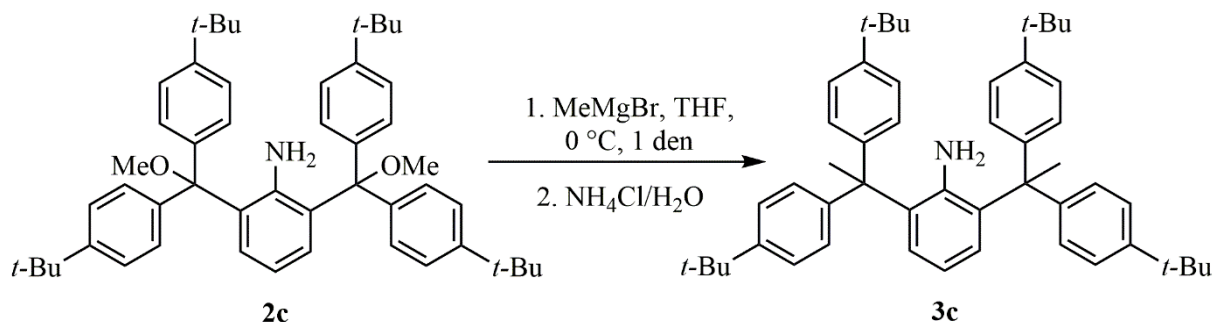
2.4.8. Příprava 2,6-bis[1,1-bis(3,5-dimethylfenyl)ethyl]anilinu (3b)



Roztok methylmagnesium bromidu (26,4 ml, 89,9 mmol, 3,4M roztok v 2-methyltetrahydrofuranu) byl za stálého míchání přidán k roztoku **2b** (13,43 g, 22,5 mmol) v THF (400 ml) při 0 °C. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána jeden den. K roztoku byl opatrně přidán nasycený roztok NH₄Cl při 0 °C. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **3b** ve formě bezbarvého prášku. Výtěžek 10,04 g, 79 %. B.t. 226 °C. ¹H NMR (25 °C, C₆D₆, 500 MHz): δ = 2,09 (s, 24H, Ar-CH₃), 2,38

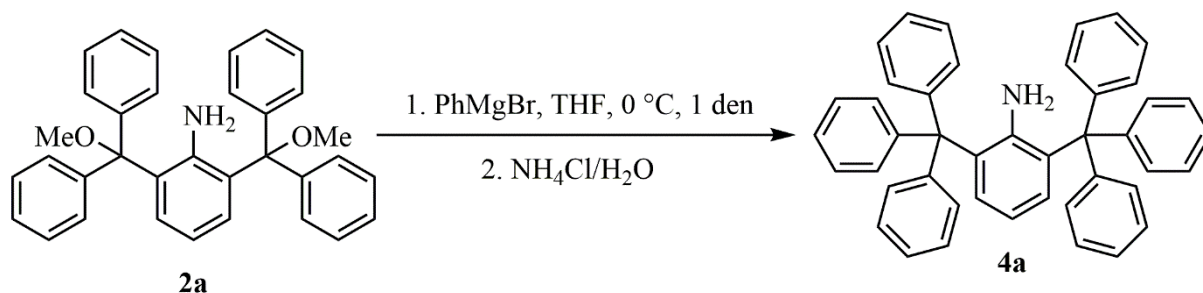
(s, 6H, CCH₃), 3,51 (s, 2H, NH₂), 6,61 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,9 Hz, 1H, *p*-C₆H₃), 6,70 (s, 4H, *p*-C₆H₃^{Me}), 7,06 (d, ³J(¹H,¹H) = 7,8 Hz, 2H, *m*-C₆H₃), 7,10 (s, 8H, *o*-C₆H₃^{Me}) ppm. ¹³C{¹H} NMR (25 °C, C₆D₆, 125,76 Hz): δ = 22,0 (s, Ar-CH₃), 28,1 (s, CCH₃), 52,9 (s, CCH₃), 117,6 (s, *p*-C₆H₃), 127,4 (s, *o*-C₆H₃^{Me}), 128,6 (s, *p*-C₆H₃^{Me}), 129,8 (s, *m*-C₆H₃), 135,1 (s, *o*-C₆H₃), 137,9 (s, *m*-C₆H₃^{Me}), 144,6 (s, *ipso*-C₆H₃), 148,4 (s, *ipso*-C₆H₃^{Me}) ppm.

2.4.9. Příprava 2,6-bis[1,1-bis(4-*t*-butylfenyl)ethyl]anilinu (3c)



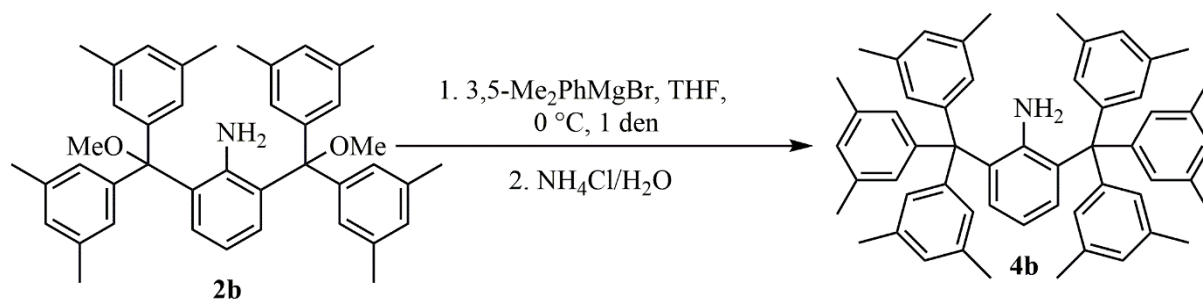
Roztok methylmagnesium bromidu (23,5 ml, 79,9 mmol, 3,4M roztok v 2-methyltetrahydrofuranu) byl za stálého míchání přidán k roztoku **2c** (14,19 g, 20 mmol) v THF (400 ml) při 0 °C. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána jeden den. K roztoku byl opatrně přidán nasycený roztok NH₄Cl při 0 °C. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Organická část byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **3c** ve formě bezbarvého prášku. Výtěžek 10,84 g, 80 %. B.t. 224 °C. ¹H NMR (25 °C, C₆D₆, 500 MHz): δ = 1,23 (s, 36H, C(CH₃)₃), 2,27 (s, 6H, CCH₃), 3,27 (s, 2H, NH₂), 6,58 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,9 Hz, 1H, *p*-C₆H₃), 7,06 (d, ³J(¹H,¹H) = 7,9 Hz, 2H, *m*-C₆H₃), 7,21 (d, ³J(¹H,¹H) = 8,6 Hz, 8H, *m*-C₆H₄), 7,28 (d, ³J(¹H,¹H) = 8,3 Hz, 8H, *o*-C₆H₄) ppm. ¹³C{¹H} NMR (25 °C, C₆D₆, 125,76 Hz): δ = 28,0 (s, CCH₃), 31,8 (s, C(CH₃)₃), 34,7 (s, C(CH₃)₃), 52,2 (s, CCH₃), 117,5 (s, *p*-C₆H₃), 125,6 (s, *m*-C₆H₄), 129,2 (s, *o*-C₆H₄), 129,6 (s, *m*-C₆H₃), 134,7 (s, *o*-C₆H₃), 144,4 (s, *ipso*-C₆H₃), 145,2 (s, *ipso*-C₆H₄), 149,1 (s, *p*-C₆H₄) ppm

2.4.10. Příprava 2,6-bis(trifenylmethyl)anilinu (4a)



Roztok fenylmagnesium bromidu (22,8 ml, 22,8 mmol, 1M roztok v THF) byl za stálého míchání přidán k roztoku **2a** (2,77 g, 5,7 mmol) v THF (200 ml) při 0 °C. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána jeden den. K roztoku byl opatrně přidán nasycený roztok NH₄Cl při 0 °C. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Dále byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **4a** ve formě bezbarvého prášku. Výtěžek 2,97 g, 90 %. B.t. >320 °C. ¹H NMR (25 °C, CDCl₃, 500 MHz): δ = 6,55 (t, ³J(¹H,¹H) = 7,9 Hz, 1H, *p*-C₆H₃), 6,94 (d, ³J(¹H,¹H) = 8,0 Hz, 2H, *m*-C₆H₃), 7,07 (m, 12H, *o*-C₆H₅), 7,13 (m, 12H, *m*-C₆H₅), 7,16 (m, 6H, *p*-C₆H₅) ppm. ¹³C{¹H} NMR (25 °C, CDCl₃, 125,76 Hz): δ = 63,9 (s, CPh₃), 115,5 (s, *p*-C₆H₃), 126,3 (s, *m*-C₆H₅), 127,5 (s, *p*-C₆H₅), 130,4 (s, *m*-C₆H₃), 131,5 (s, *o*-C₆H₅), 132,9 (s, *o*-C₆H₃), 144,1 (s, *ipso*-C₆H₃), 144,8 (s, *ipso*-C₆H₅) ppm.

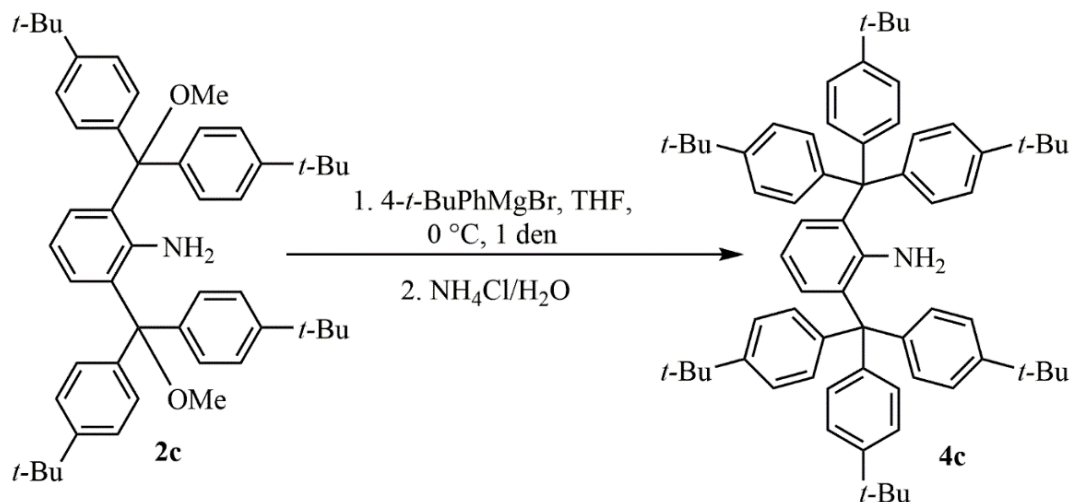
2.4.11. Příprava 2,6-bis[tris(3,5-trimethylfenyl)methyl]anilinu (4b)



Roztok 1-brom-3,5-dibrombenzenu (2,71 ml, 19,9 mmol) byl za stálého míchání přidán k suspenzi hořčíku (0,53 g, 21,9 mmol) v THF (75 ml) při 0 °C. Suspenze byla ohřáta na 40 °C a míchána přes noc. Vzniklý roztok byl za stálého míchání přidán k roztoku **2b** (2,98 g, 5 mmol) v THF (50 ml) při 0 °C. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána jeden den. K roztoku byl opatrně přidán nasycený roztok NH₄Cl při 0 °C. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Dále byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **4b** ve formě bezbarvého prášku. Výtěžek 3,16 g, 85%. B.t. >320 °C. ¹H NMR (25 °C, C₆D₆, 500 MHz): δ = 2,03 (s, 36H, CH₃), 3,93 (s, 2H, NH₂), 6,67 (s, 6H, *p*-C₆H₃^{Me}), 6,83 (t, ³J(¹H,¹H) = 8,0 Hz, 1H, *p*-C₆H₃), 7,17 (s, 12H, *o*-C₆H₃^{Me}), 7,74 (d,

$^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, *m*-C₆H₃) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (25 °C, C₆D₆, 125,76 Hz): $\delta = 22,0$ (s, CH₃), 64,8 (s, CAr₃), 116,3 (s, *p*-C₆H₃), 128,5 (s, *p*-C₆H₃^{Me}), 130,3 (s, *o*-C₆H₃^{Me}), 131,4 (s, *m*-C₆H₃), 133,6 (s, *o*-C₆H₃), 137,0 (s, *m*-C₆H₃^{Me}), 145,2 (s, *ipso*-C₆H₃), 145,9 (s, *ipso*-C₆H₃^{Me}) ppm.

2.4.12. Příprava 2,6-bis[tris(4-*t*-butylfenyl)methyl]anilinu (**4c**)



Roztok 1-brom-4-*t*-butylbenzenu (2,56 ml, 14,8 mmol) byl za stálého míchání přidán k suspenzi hořčíku (0,39 g, 16,2 mmol) v THF (75 ml) při 0 °C. Suspenze byla ohřáta na 40 °C a míchána přes noc. Vzniklý roztok byl za stálého míchání přidán k roztoku **2c** (2,62 g, 3,7 mmol) v THF (50 ml) při 0 °C. Tmavě zelená reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána jeden den. K roztoku byl opatrně přidán nasycený roztok NH₄Cl při 0 °C. Organická část byla oddělena od vodné a vysušena bezvodým MgSO₄. Dále byla odpařena a promyta acetonem, čímž byla obdržena sloučenina **4c** ve formě bezbarvého prášku. Výtěžek 2,77 g, 82%. B.t. >320 °C. ^1H NMR (25 °C, C₆D₆, 500 MHz): $\delta = 1,30$ (s, 54H, C(CH₃)₃), 3,27 (s, 2H, NH₂), 6,64 (t, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,0 \text{ Hz}$, 1H, *p*-C₆H₃), 7,18 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,5 \text{ Hz}$, 12H, *m*-C₆H₄), 7,34 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,5 \text{ Hz}$, 12H, *o*-C₆H₄), 7,49 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, *m*-C₆H₃) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (25 °C, C₆D₆, 125,76 Hz): $\delta = 31,9$ (s, C(CH₃)₃), 34,7 (s, C(CH₃)₃), 63,6 (s, CAr₃), 116,0 (s, *p*-C₆H₃), 124,9 (s, *m*-C₆H₄), 131,2 (s, *m*-C₆H₃), 132,1 (s, *o*-C₆H₄), 133,6 (s, *o*-C₆H₃), 143,4 (s, *ipso*-C₆H₄), 144,8 (s, *ipso*-C₆H₃), 149,0 (s, *p*-C₆H₄) ppm.

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

Jak již bylo zmíněno, hlavním cílem této bakalářské práce byla příprava stericky náročných anilinů substituovaných v *ortho*- pozicích terciálními skupinami. Derivatizovat 2,6-benzhydrylaniliny by bylo příliš složité vzhledem k nízké reaktivitě právě benzhydryl-skupin v porovnání s centrální amino-skupinou. Jednoduchý způsob, kterým lze připravit různé terciální skupiny je redukce esterů či nitrilů Grignardovými činidly. Sloučeniny **1a-c** byly připraveny reakcí dimethylesteru kyseliny 2-amino-isoftalové nadbytkem arylmagnesium bromidu (**Schéma 16**) a následnou hydrolyzou produktu pomocí nasyceného roztoku chloridu amonného. Obdobná redukce byla popsána pro alifatická Grignardova činidla prof. Nolanem.^[58] Tyto reakce lze provádět v desítkách gramů výchozích látek ve vysokém výtěžku (okolo 90 %). Hydroxy-deriváty **1a-c** nejsou vhodné pro C-C coupling, proto byla provedena etherifikace pomocí methanolu v přítomnosti kyseliny sírové a triethylorthoformiátu na methoxy-deriváty **2a-c** (**Schéma 16**). Triethyl-orthoformiát v této reakci působí jako dehydratační činidlo, které zkracuje dobu reakce na šestnáct hodin, namísto dvou týdnů. Přesto, že za obdobných podmínek slouží tato sloučenina k ethylacím, nebyla v reakčních směsích nikdy pozorována tvorba ethyl-derivátů.

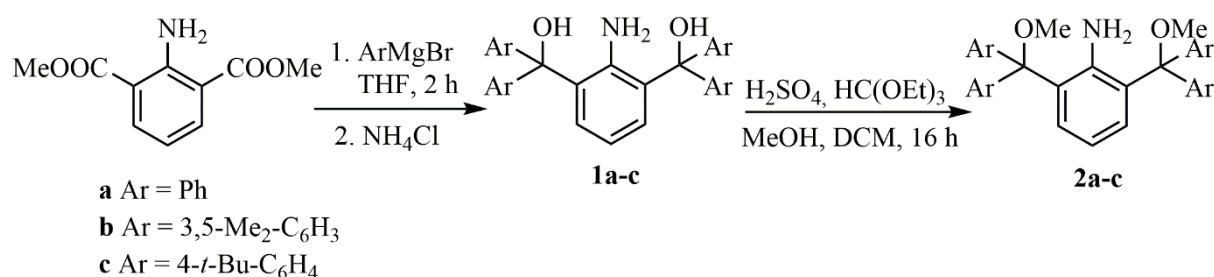


Schéma 16. Příprava objemných anilinů **1a-c** a **2a-c**

Pomocí methyl/arylmagnesium bromidu byly sloučeniny **2a-c** podrobeny reakci spojení atomů uhlíku (tzv. C-C coupling) na aniliny obsahující v poloze *ortho*- 1,1-diarylethyl skupiny (**3a-c**) nebo trityl skupiny (**4a-c**). (**Schéma 17**). Oproti konvenčním spojení C-C vazeb využívaných v organické chemii (Kumada-Corriu) nebylo třeba využití žádného katalyzátoru (Ni/Pd), reakce navíc probíhají za mírných podmínek (25 °C, jeden den) a ve vysokých výtěžcích (75-90%). Zároveň je to první C-C coupling, při němž dochází k tvorbě analogů trifenyl/tetrafenylmethanu z methoxy-derivátů.

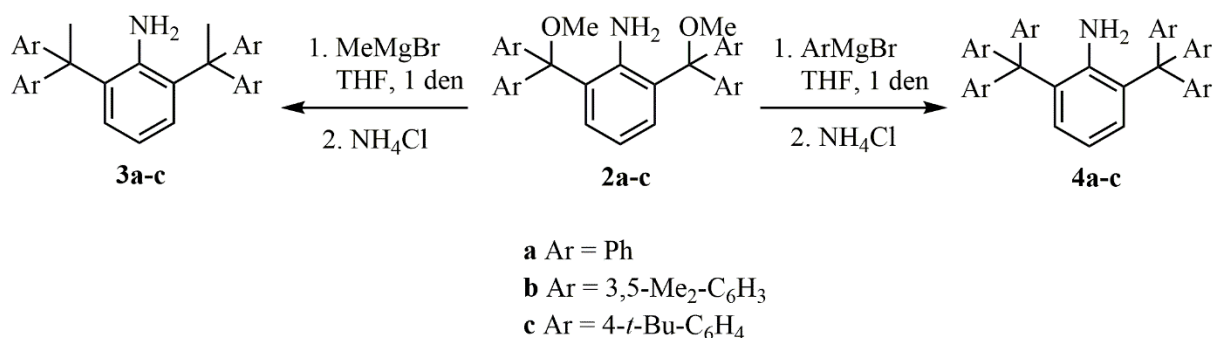


Schéma 17. Příprava objemných anilinů 3a-c a 4a-c

Mechanismus nekatalyzovaného C-C couplingu pomocí Grignardova činidla byl poprvé popsán již roku 1954 Mannem a Stuartem, a v roce 2007 byl potvrzen Görlem a Altem.^{[59][60]} Přes větší komplexnost sloučenin **2a-c** v porovnání s předchozími modely byl navržen analogický mechanismus. V prvním kroku k odtržení jednoho vodíku aminové skupiny (**Schéma 18A**) Grignardovým činidlem. Atom hořčíku se vzápětí koordinuje k methoxy-skupině, dojde k oslabení vazby C–O a následné eliminaci methoxymagnesium bromidu (**Schéma 18B**). Vzniklý dearomatizovaný imin je nestálý a přesmykuje na stabilnější tautomerní produkt, který reaguje s druhým ekvivalentem Grignardova činidla (**Schéma 18C**) za tvorby vazby uhlík-uhlík. Krok **B** a **C** se poté ještě jednou opakuje. Hydrolyzou konečných hořečnatých amidů produktu byly získány sloučeniny **3a-c** a **4a-c**. Všechny sloučeniny jsou bezbarvé pevné látky, dobře rozpustné v THF, aromatických a chlorovaných rozpouštědlech s výjimkou **4a**, který je rozpustný pouze v chlorovaných rozpouštědlech.

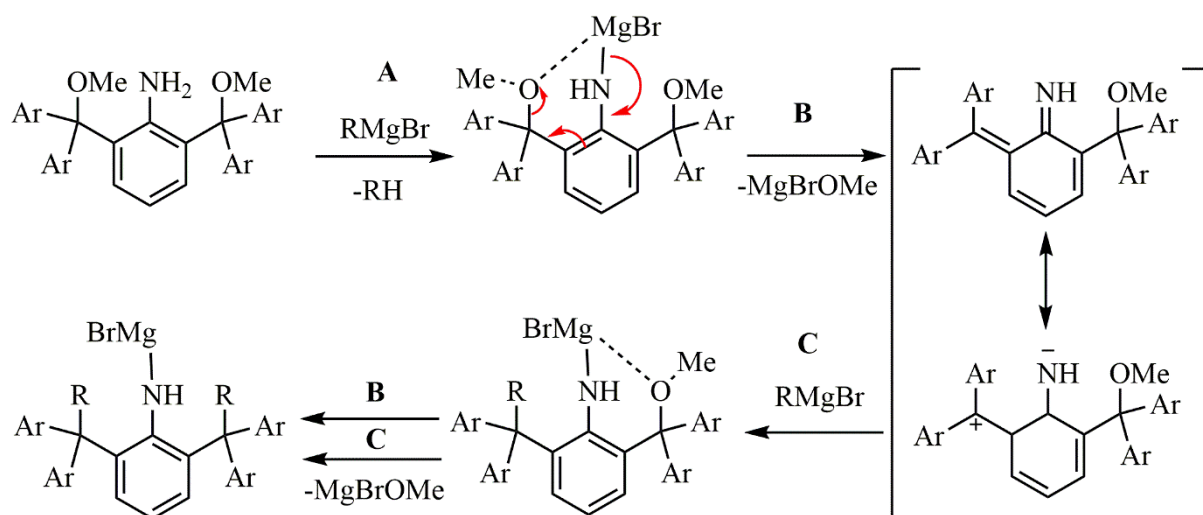
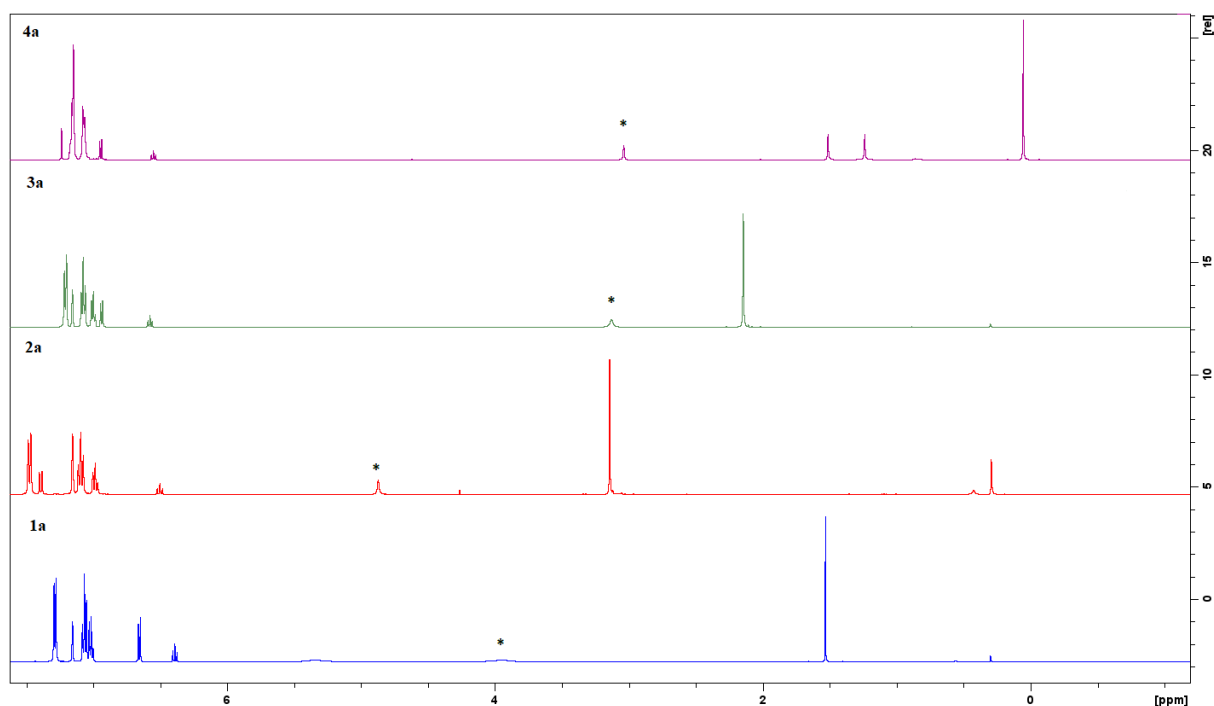


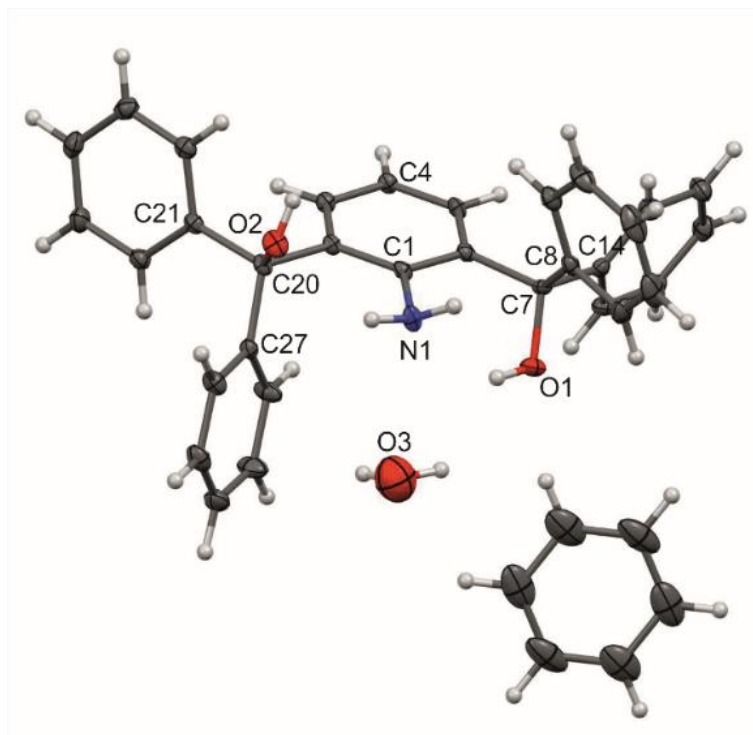
Schéma 18. Mechanismus nekatalyzovaného C-C couplingu

Všechny připravené sloučeniny byly charakterizovány v roztoku pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie (viz Experimentální část). Ve všech spektrech byla pozorována jedna očekávaná sada signálů s malými odchylkami. Lišily se pouze chemické posuny signálu aminové skupiny ve spektru **1a-c** (~4 ppm) a **2a-c** (~4,9 ppm), v porovnání s **3a-c** a **4a-c** (~3,5 ppm), a to vlivem přítomnosti vodíkových vazeb mezi atomy vodíku v aminové skupině a kyslíku v hydroxy-, respektive methoxy- skupině (**Obr. 6**).

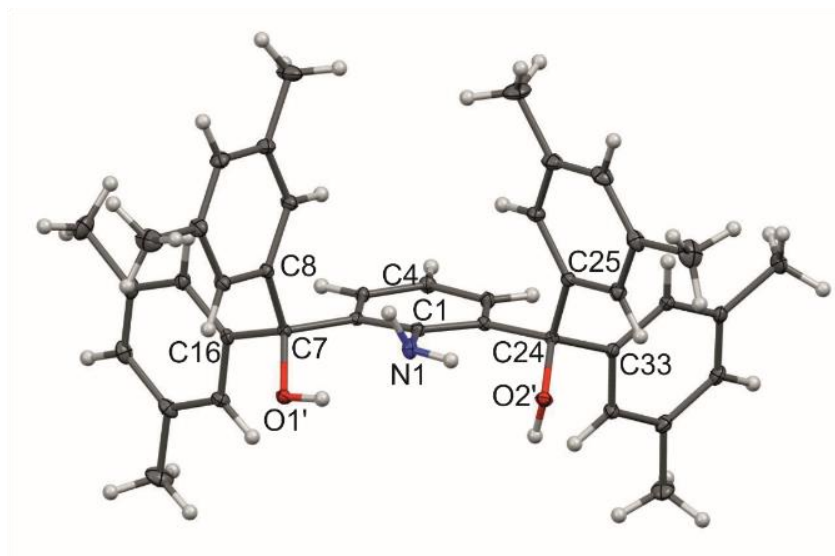


Obrázek 6. Výřez z ^1H NMR spektra sloučenin **1-4a**; hvězdičkou je označen signál charakteristický pro posun aminové skupiny

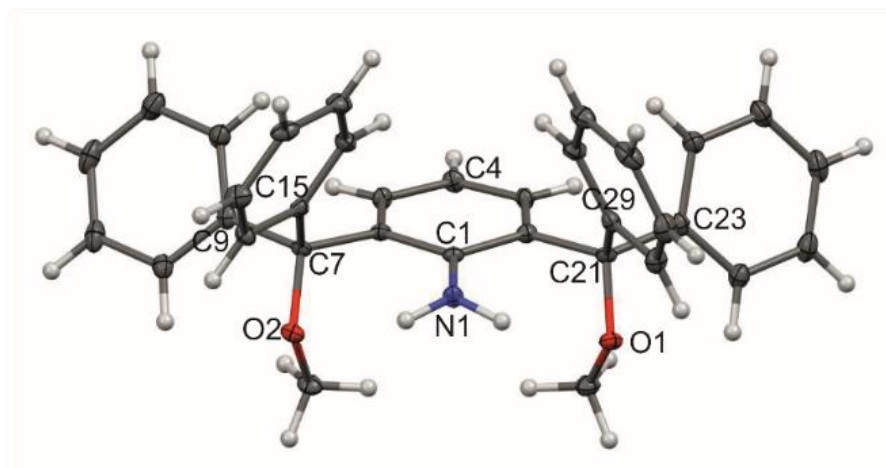
Navzdory rozdílnosti benzhydrylových substituentů jsou molekulové struktury **1-4a**, **1-4b** a **4c** analogické. Sloučeniny **3** a **4** jsou tak stericky náročné, že neumožní intermolekulární interakce v krystalové struktuře, naproti tomu přítomnost intramolekulární vodíkové vazby ve strukturách anilinů **1** a **2** překvapivá není. Ve struktuře sloučenin **2** a **4** dochází ke zkrácení vazby C–N (1,370(3)-1,373(4)Å a 1,377(5)-1,392(3)Å) v porovnání se sloučeninami **1** (1,407(4)-1,422(2)Å) a **3** (1,405(1)-1,412(5)Å). Je překvapivé, že sloučenina **1a** má nesouhlasně orientované hydroxylové skupiny.



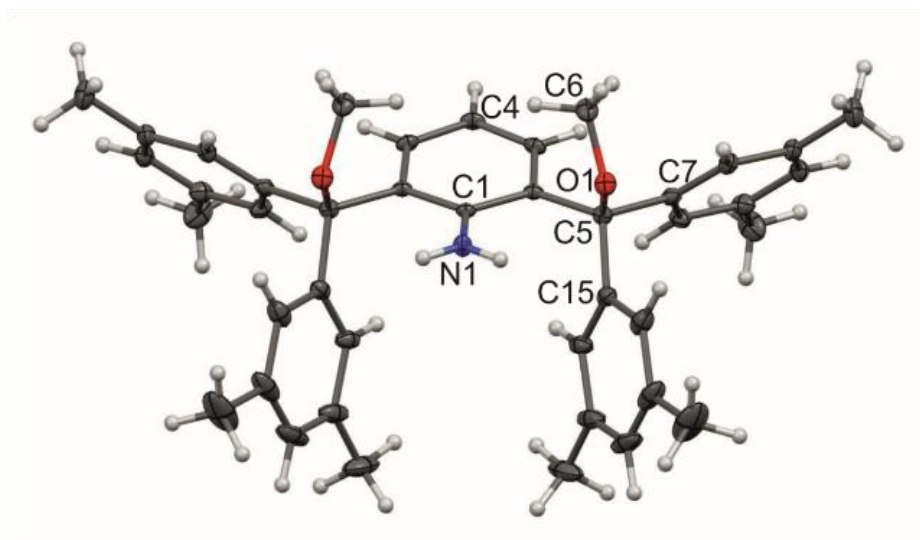
Obrázek 7. Molekulová struktura **1a**·0,25H₂O·0,5C₆H₆ a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): O1–N1 2,830(5), O2–N1 2,891(5), C7–C20 5,106(5), C1–N1 1,407(4), C1–C2–C7–O1 57,7(4), C1–C6–C20–O2 53,8(4).



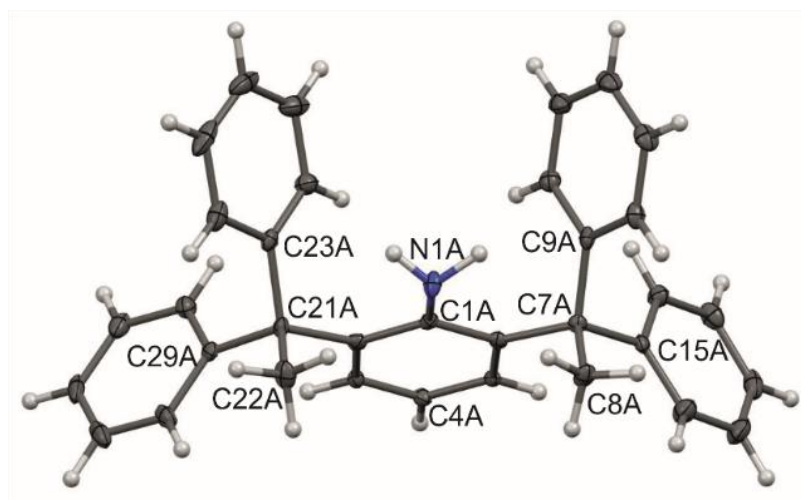
Obrázek 8. Molekulová struktura **1b** a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): O1'–N1 2,696(1), O2'–N1 2,764(1), C7–C24 5,123(2), C1–N1 1,422(2), C1–C2–C7–O1' 47,6(1), C1–C6–C24–O2' 41,9(1).



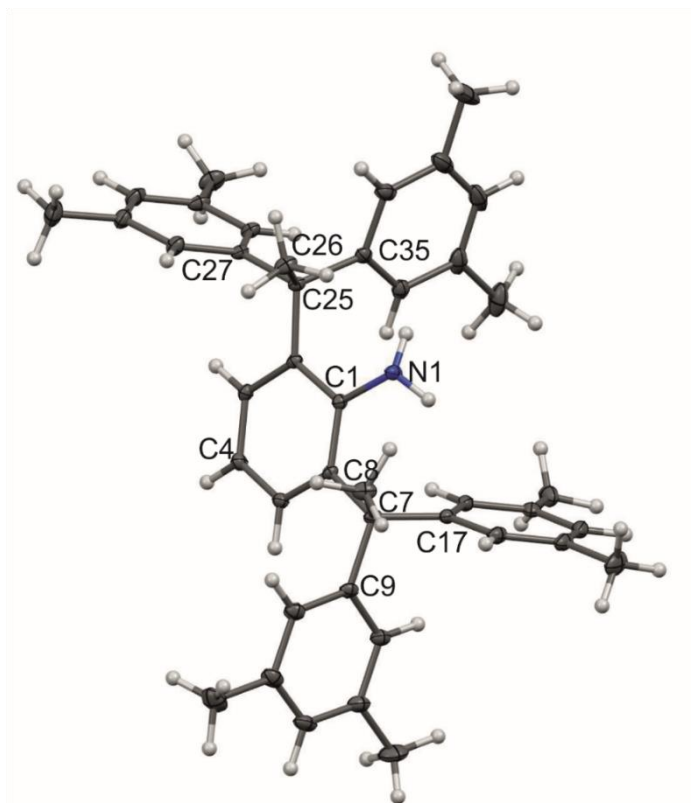
Obrázek 9. Molekulová struktura **2a** a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): O1–N1 2,907(4), O2–N1 2,866(4), C7–C21 5,097(4), C1–N1 1,373(4), C1–C2–C21–O1 60,4(4), C1–C6–C7–O2 59,1(4).



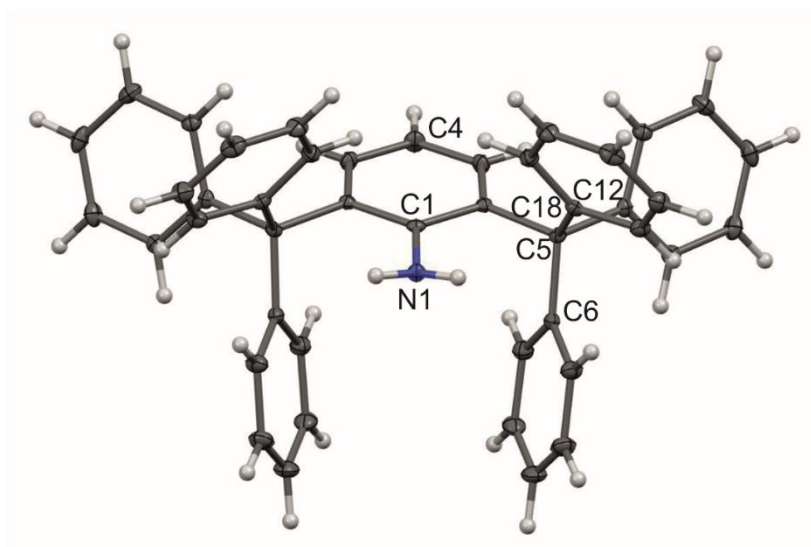
Obrázek 10. Molekulová struktura **2b·CH₂Cl₂** a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): O1–N1 2,917(2), C5–C5i 5,110(3), C1–N1 1,370(3), C1–C2–C5–O1 61,3(2).



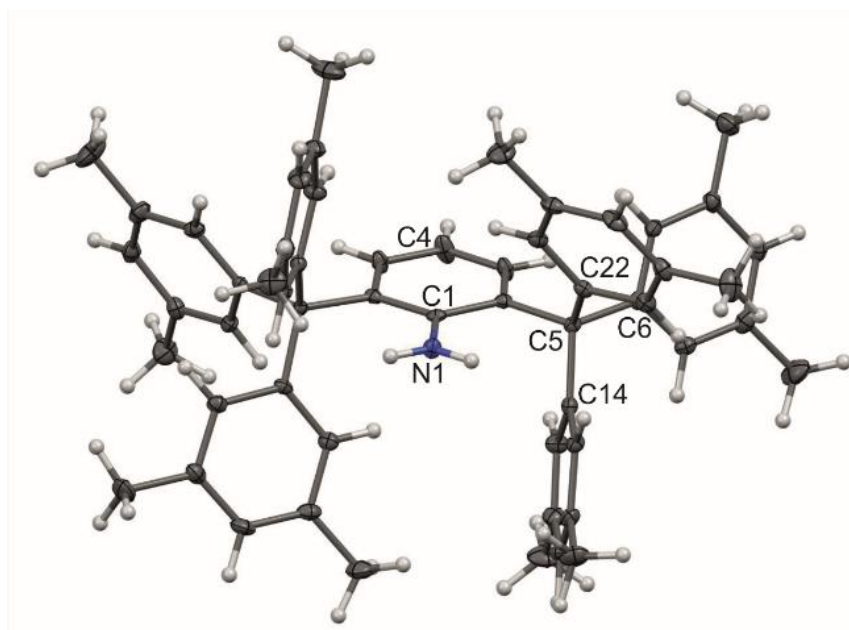
Obrázek 11. Molekulová struktura **3a** a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): C8A N1A 3,082(6), C22A N1A 3,018(6), C7A C21A 5,159(5), C1A N1A 1,412(5), C1A C6A C7A C8A 65,7(7), C1A C2A C21A C22A 62,0(5).



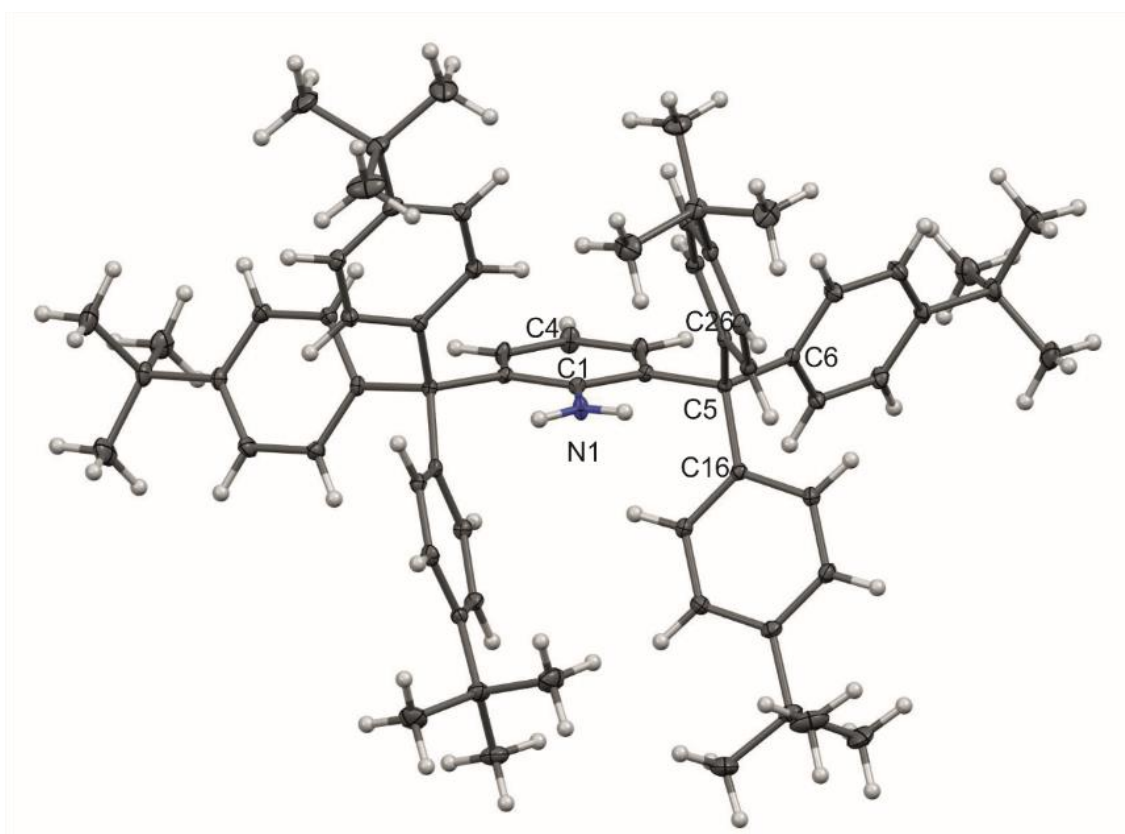
Obrázek 12. Molekulová struktura **3b** a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å) a úhly (°): C8–N1 3,003(2), C26–N1 3,018(2), C7–C25 5,155(2), C1–N1 1,405(1), C1–C6–C7–C8 57,2(1), C1–C2–C25–C26 58,8(1).



Obrázek 13. Molekulová struktura **4a** a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å): C1–N1 1,392(3), C5–C5i 5,148(4).

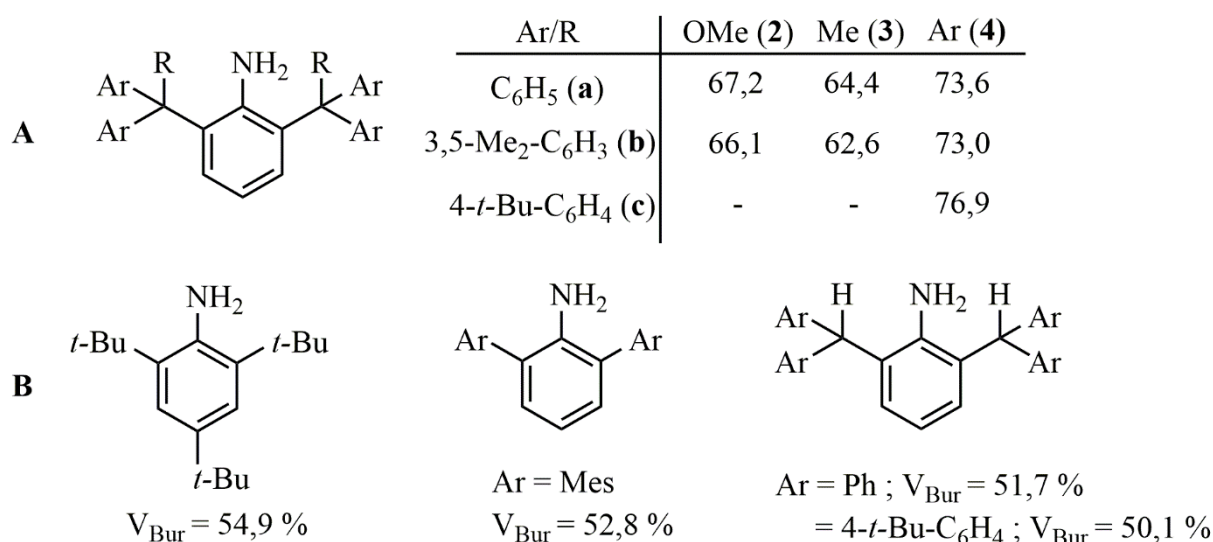


Obrázek 14. Molekulová struktura **4b** a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å): C5–N1 2,929(3), C5–C5i 5,193(5), C1–N1 1.377(5).



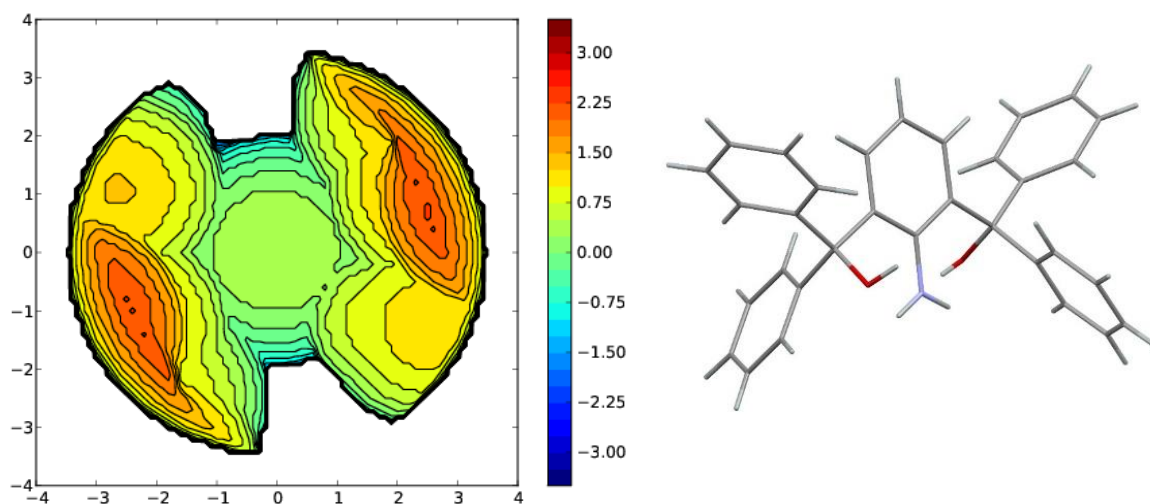
Obrázek 15. Molekulová struktura **4c** a vybrané meziatomové vzdálenosti (Å): C5–N1 2,905(1), C5–C5i 5,174(2), C1–N1 1,384(2).

Pro kvantifikaci sterického stínění byl vypočítán mrtvý objem u připravených anilinů (**obr. 16A**), což je procentuální vyjádření prostoru, který zaujímá molekula ligandu v okolí centrálního atomu do jisté vzdálenosti, v tomto případě standardních 3,5 Å. Pro porovnání byly také vypočteny mrtvé objemy ostatních, dosud publikovaných objemných anilinů, na základě jejich krystalografických dat (**obr. 6B**). Aniliny **4a-c** vykazovaly nejvyšší stínění kolem atomu dusíku díky vhodné orientaci tritylových skupin. Tato procenta klesala v řadě **4a-c** > **2a/2b** > **3a/3b** > **1a/1b**, ale i přesto hodnoty mrtvých objemů připravených anilinů převyšovaly hodnoty již publikovaných anilinů. Tento fakt potvrzují i sterické mapy, které znázorňují elektronovou hustotu v okolí atomu dusíku. Zajímavé je, že aniliny **1a-4a** mají vyšší elektronovou hustotu okolo dusíků, tedy vyšší mrtvý objem než aniliny **1b-4b**, i když ve struktuře mají 3,5-dimethylfenylové skupiny oproti fenylovým skupinám. Podobného trendu si lze povšimnout i u již připravených 2,6-benzhydrylanilinů, kde u fenylových zbytků je mrtvý objem, $V_{\text{bur}} = 51,7 \%$ a u 4-*t*-butylfenylů je mrtvý objem menší, $V_{\text{bur}} = 50,1 \%$. (**Obr. 16**)

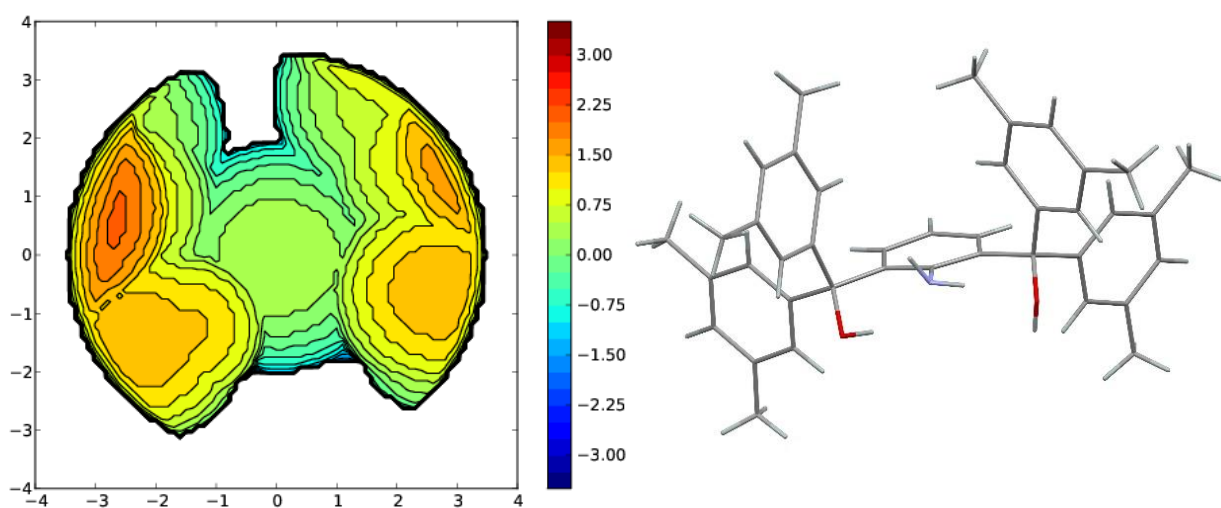


Obrázek 16. Mrtvé objemy publikovaných a připravených anilinů

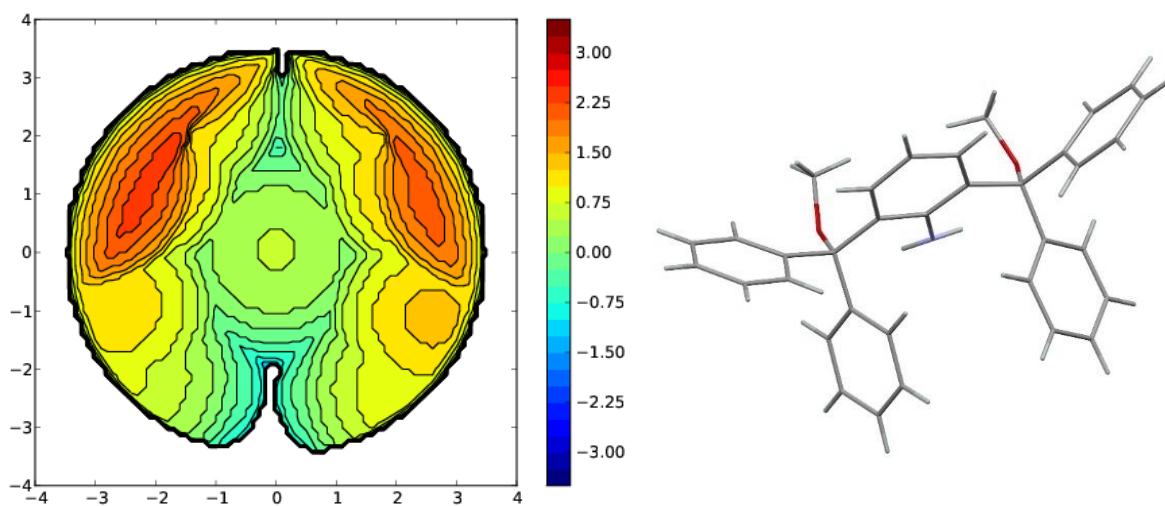
Na následujících stránkách byly porovnány sterické mapy připravených anilinů (**Obr. 17-25**) a sterické mapy doposud připravených anilinů (**Obr. 25-29**), které byly vypočteny na základě krystalografických dat.



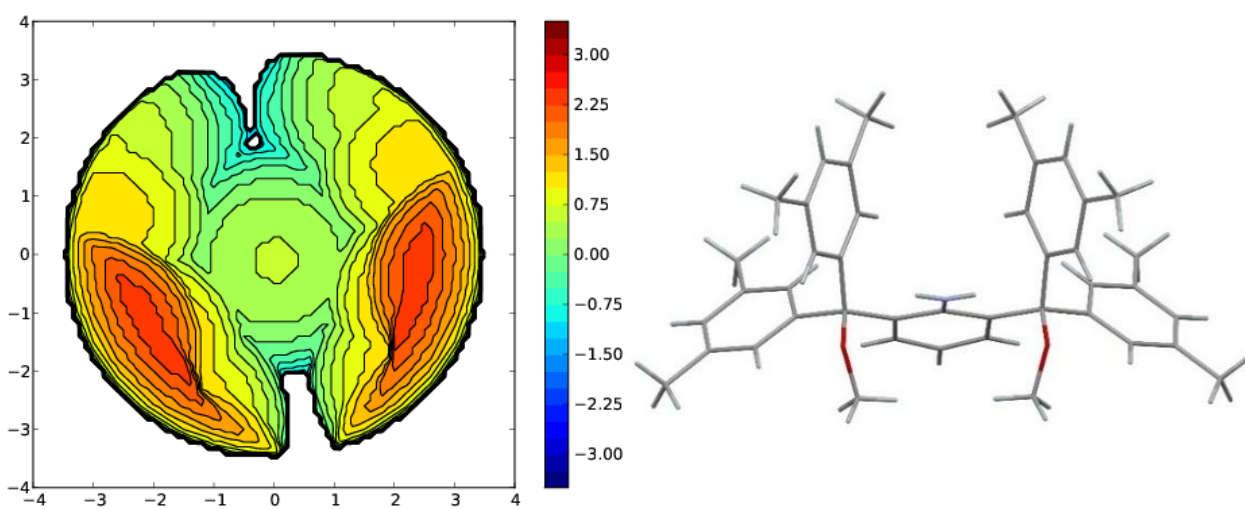
Obrázek 17. Sterická mapa sloučeniny **1a**; $V_{bur} = 60,7\%$



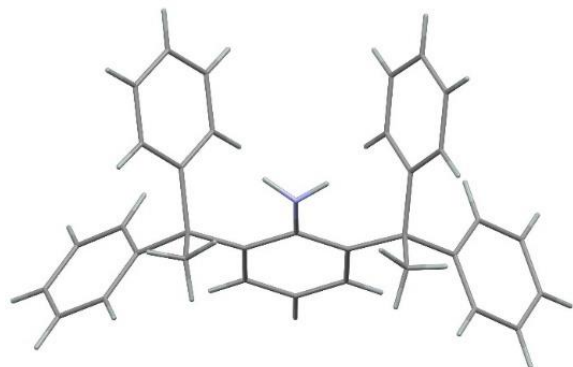
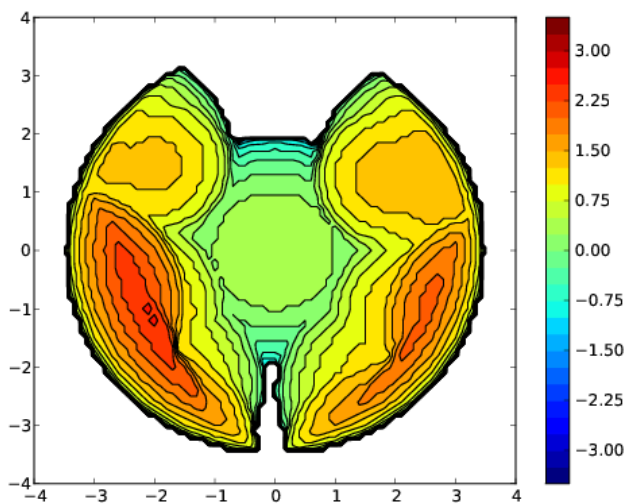
Obrázek 18. Sterická mapa sloučeniny **1b**; $V_{bur} = 57,2\%$



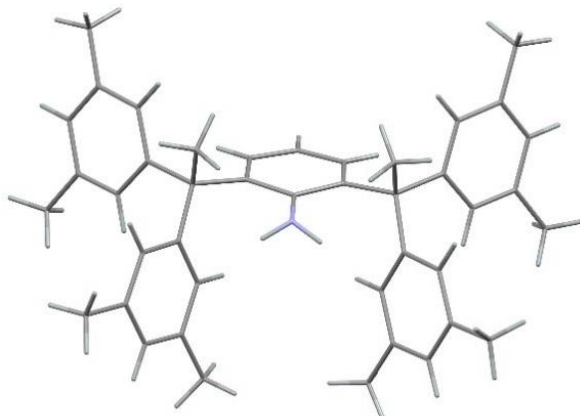
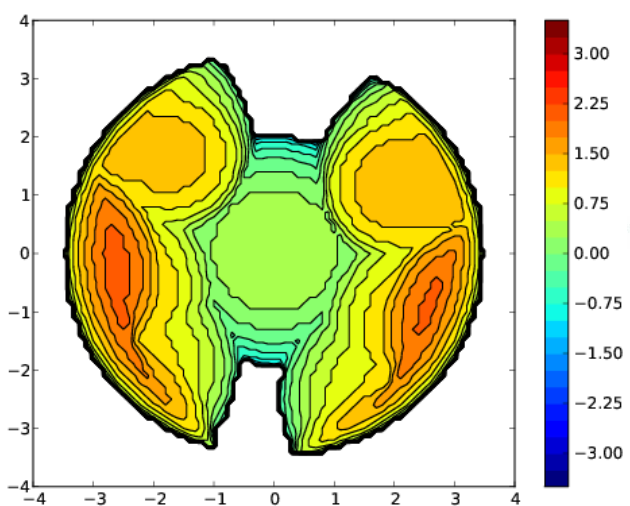
Obrázek 19. Sterická mapa sloučeniny 2a; $V_{bur} = 67,2\%$



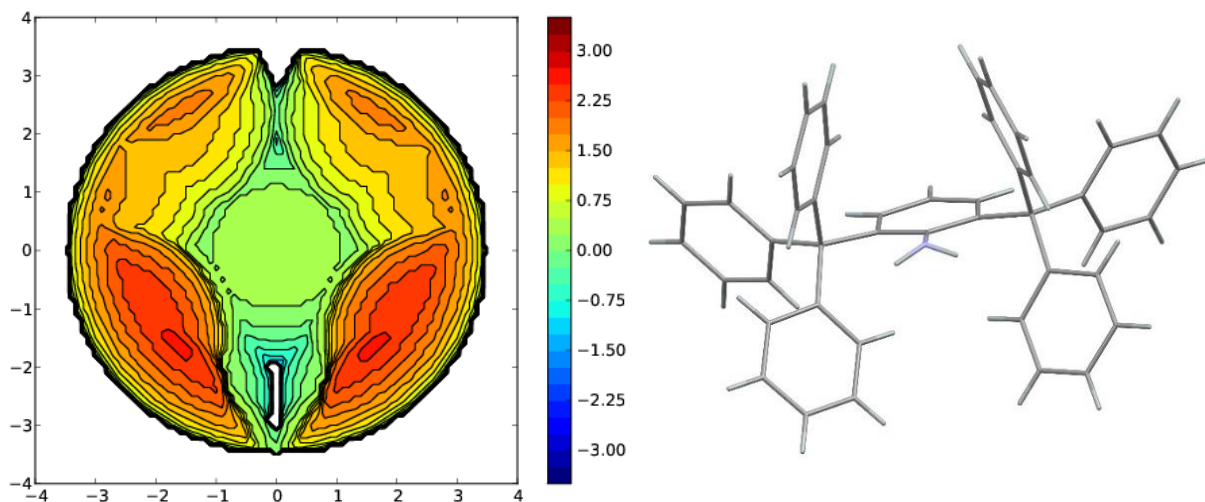
Obrázek 20. Sterická mapa sloučeniny 2b; $V_{bur} = 66,1\%$



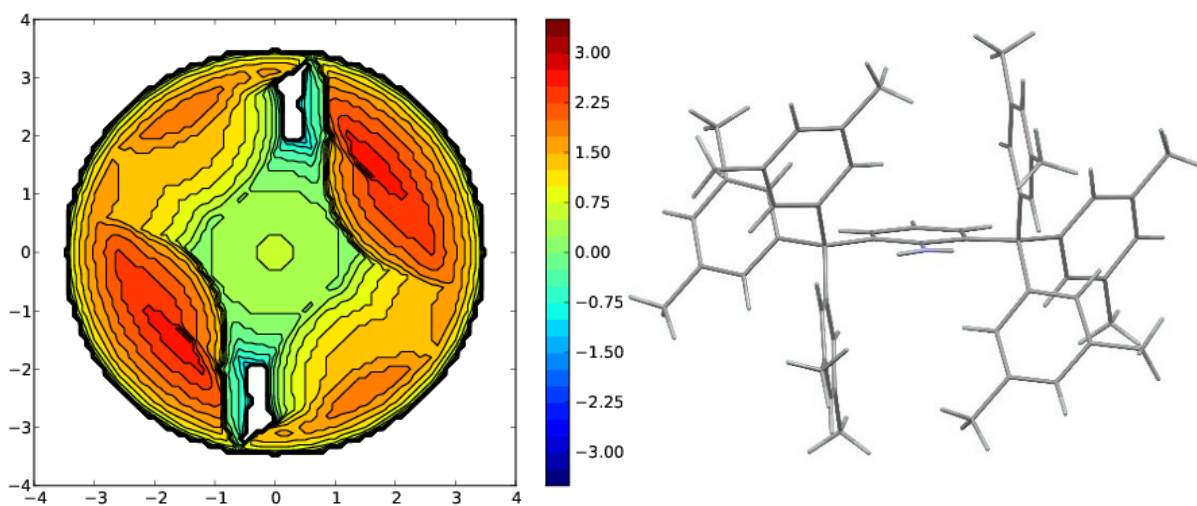
Obrázek 21. Sterická mapa sloučeniny **3a**; $V_{bur} = 64,4 \%$



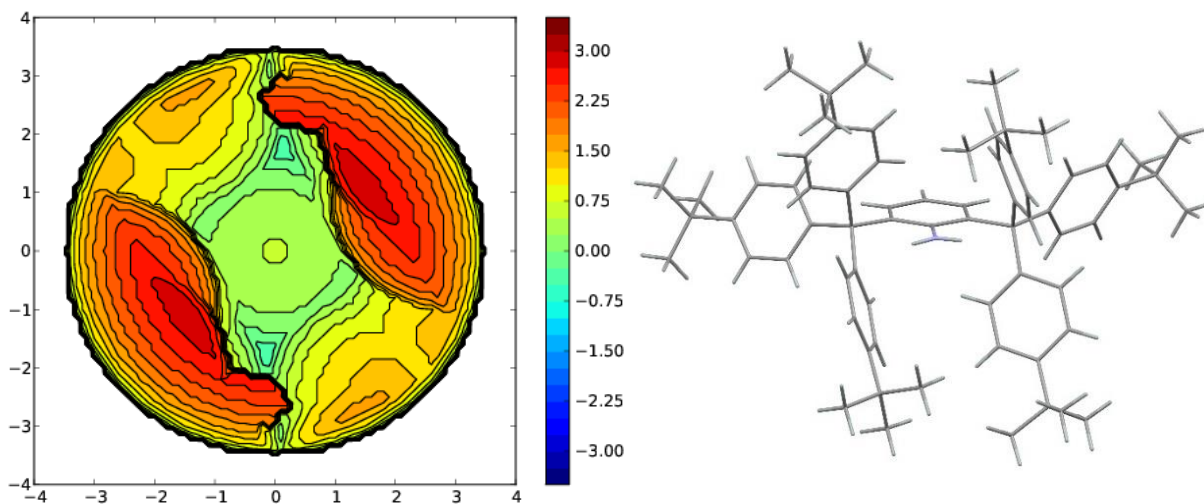
Obrázek 22. Sterická mapa sloučeniny **3b**; $V_{bur} = 62,6 \%$



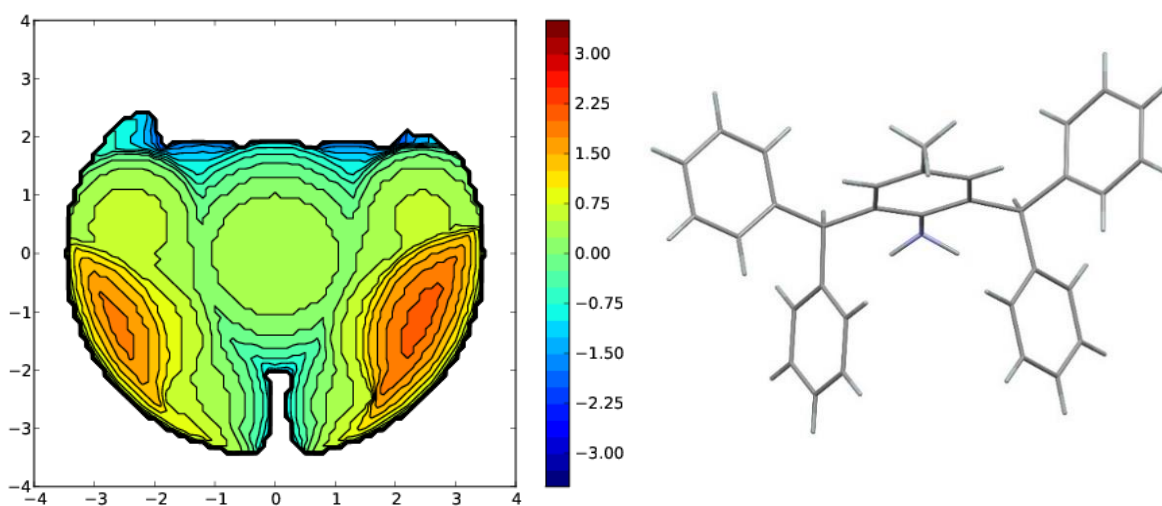
Obrázek 23. Sterická mapa sloučeniny **4a**; $V_{bur} = 73,6\%$



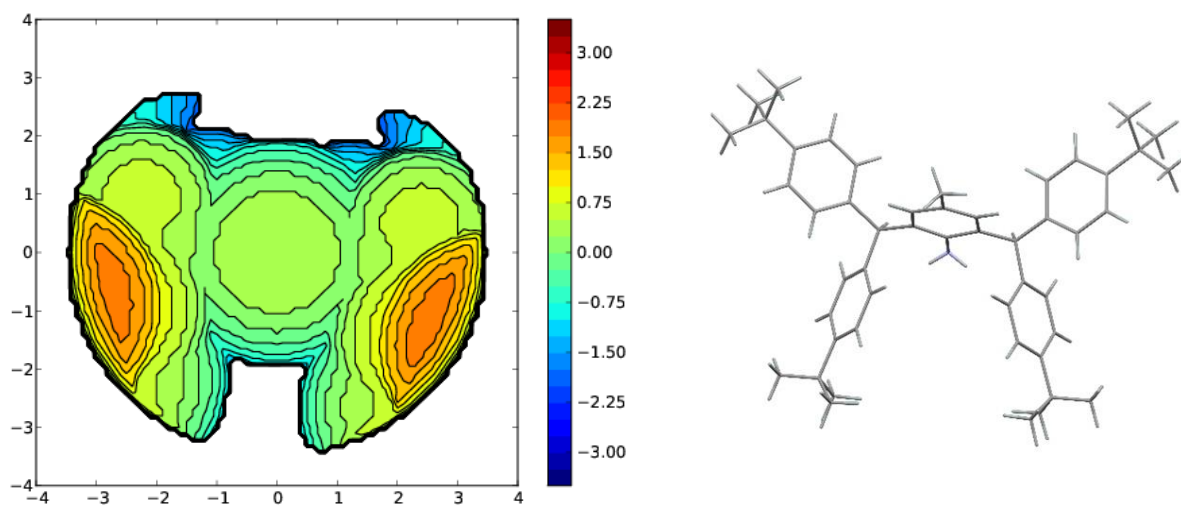
Obrázek 24. Sterická mapa sloučeniny **4b**; $V_{bur} = 73\%$



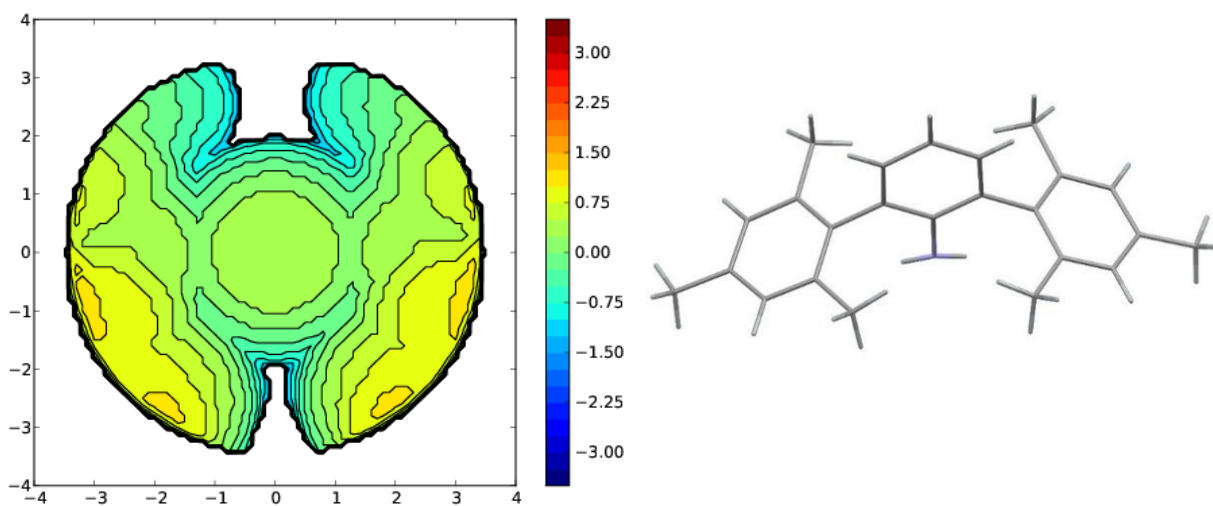
Obrázek 25. Sterická mapa sloučeniny **4c**; $V_{bur} = 76,9\%$



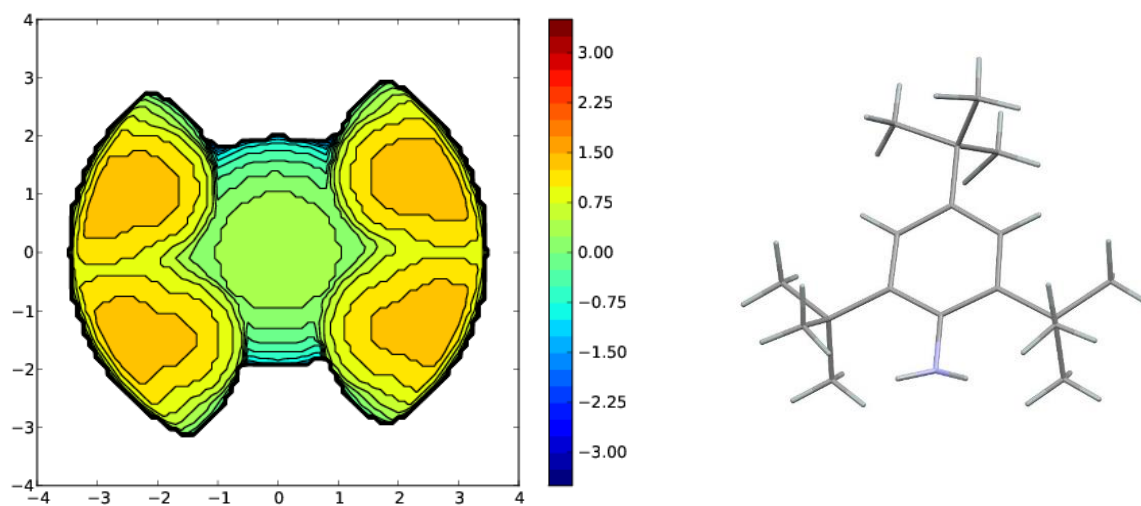
Obrázek 26. Sterická mapa sloučeniny **1-NH₂-2,6-[C(H)Ph₂]₂-4-Me-C₆H₂**; $V_{bur} = 51,7\%$



Obrázek 28. Sterická mapa sloučeniny $1\text{-NH}_2\text{-}2,6\text{-[C(H)(}2,4,6\text{-Me}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{)]}_2\text{-C}_6\text{H}_3$; $V_{bur} = 52,8 \%$



Obrázek 27. Sterická mapa sloučeniny $1\text{-NH}_2\text{-}2,6\text{-[C(H)(}4\text{-}t\text{-Bu-C}_6\text{H}_4\text{)]}_2\text{-}4\text{-Me-C}_6\text{H}_2$; $V_{bur} = 50,1 \%$



Obrázek 29. Sterická mapa sloučeniny 1-NH₂-2,4,6-t-Bu-C₆H₃; $V_{bur} = 54,9\%$

ZÁVĚR

V rámci této bakalářské práce bylo připraveno 12 stericky náročných anilinů obsahujících v poloze *ortho*- terciální organické skupiny. Všechny sloučeniny byly charakterizovány v roztoku pomocí NMR spektroskopie a sloučeniny **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **3a**, **3b** a **4a-c** i v pevné fázi pomocí rentgenové strukturní analýzy. Dále byl u výše zmíněných anilinů vypočten mrtvý objem a byla vytvořena sterická mapa znázorňující elektronovou hustotu kolem atomu dusíku do vzdálenosti 3,5 Å. Mrtvé objemy nově připravených anilinů (>62 %) převýšily hodnoty dosud využívaných anilinů (<55 %) v koordinační chemii, což je předurčuje k využití nejen v této oblasti. Tyto sloučeniny budou v budoucnu dále intenzivně zkoumány.

REFERENCE

- [1] P. P. Power, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 24, 3904–3919.
- [2] A. Stasch a C. Jones, *Dalt. Trans.*, **2011**, 40, 5659–5672.
- [3] P. Šimon, F. de Proft, R. Jambor, A. Růžička, a L. Dostál, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2010**, 49, 5468–5471.
- [4] A. Kostenko a M. Driess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 16962–16966,
- [5] E. Rivard a P. P. Power, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 10047–10064.
- [6] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, a R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 12, 2247–2250.
- [7] J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, a R. H. Grubbs, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2002**, 41, 4035–4037.
- [8] D. L. Kays, **2016**, 45, 1004–1018.
- [9] G. Berthon-Gelloz, M. A. Siegler, A. L. Spek, B. Tinant, J. N. H. Reek, a I. E. Markó, *Dalt. Trans.*, **2010**, 39, 1444–1446.
- [10] E. Niecke, M. Nieger, a F. Reichert, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1988**, 27, 1715–1716.
- [11] N. Burford *et al.*, *Can. J. Chem.*, **2002**, 80, 1404–1409.
- [12] L. Liu *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2020**, 61, 151702.
- [13] J. Chu, D. Munz, R. Jazzar, M. Melaimi, a G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 7884–7887.
- [14] S. Harder, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 3852–3876.
- [15] C. Jones, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 1273–1289.
- [16] T. Matsuo *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2011**, 84, 1178–1191.
- [17] A. W. Hofmann, **1872**, 5, 704–719.
- [18] F. Kehrmann, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, **1888**, 21, 3315–3321.
- [19] R. Wegscheider, *Monatshefte für Chemie*, **1895**, 16, 75–152.

- [20] H. S. Mosher a T. T. Tidwell, *J. Chem. Educ.*, **1990**, 67, 9.
- [21] N. Tokitoh, K. Wakita, R. Okazaki, S. Nagase, P. von Ragué Schleyer, a H. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6951–6952.
- [22] P. P. Power, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*, **1998**, 18, 2939–2951.
- [23] G. H. Robinson, *Chem. Commun.*, **2000**, 22, 2175–2181, 2000.
- [24] L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, a H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5407–5413.
- [25] A. J. Boutland, D. Dange, A. Stasch, L. Maron, a C. Jones, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2016**, 55, 9239–9243.
- [26] K. Hobson, C. J. Carmalt, a C. Bakewell, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 6942–6956.
- [27] D. Dange, A. Davey, J. A. B. Abdalla, S. Aldridge, a C. Jones, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 7128–7131.
- [28] J. Li, M. Hermann, G. Frenking, a C. Jones, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2012**, 51, 8611–8614.
- [29] J. Li, C. Schenk, C. Goedecke, G. Frenking, a C. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 18622–18625.
- [30] C. Jones, *Commun. Chem.*, **2020**, 3, 159.
- [31] G. S. P., J. Cameron, a S. Andreas, **2007**, 318, 1754–1757.
- [32] D. J. Walsh, S. H. Lau, M. G. Hyatt, a D. Guironnet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, roč. 139, 13644–13647.
- [33] M. Gallhof, L. Kell, a M. Brasholz, *Chem. – A Eur. J.*, **2020**, 26, 1772–1775.
- [34] (a) L. Liu, D. A. Ruiz, D. Munz, a G. Bertrand, *Chem*, **2016**, 1, 147–153. (b) F. Dielmann, O. Back, M. Henry-Ellinger, P. Jerabek, G. Frenking a G. Bertrand, *Science*, **2012**, 337(6101), 1526–1528
- [35] M. Melaimi, R. Jazzar, M. Soleilhavoup, a G. Bertrand, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2017**, 56, 10046–10068.
- [36] D. Martin, M. Soleilhavoup, a G. Bertrand, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 389–399.

- [37] T. J. Hadlington, J. Li, a C. Jones, *Can. J. Chem.*, **2013**, 92, 427–433.
- [38] E. Niecke, A. Fuchs, F. Baumeister, M. Nieger, a W. W. Schoeller, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1995**, 34, 555–557.
- [39] H. Cox, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, a L. J.-M. Pierssens, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2004**, 43, 4500–4504.
- [40] P. Henke, T. Pankewitz, W. Klopper, F. Breher, a H. Schnöckel, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2009**, 48, 8141–8145.
- [41] K. Takeuchi, M. Ichinohe, a A. Sekiguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 12478–12481.
- [42] S.-H. Zhang, H.-W. Xi, K. H. Lim, Q. Meng, M.-B. Huang, a C.-W. So, *Chem. – A Eur. J.*, **2012**, 18, 4258–4263.
- [43] A. Hinz, R. Kuzora, U. Rosenthal, A. Schulz, a A. Villinger, *Chem. – A Eur. J.*, **2014**, . 20, 14659–14673.
- [44] C. J. F. Du, H. Hart, a K. K. D. Ng, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3162–3165.
- [45] B. Twamley, C.-S. Hwang, N. J. Hardman, a P. P. Power, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 609, 152–160.
- [46] R. Stroh, J. Ebersberger, H. Haberland, W. Hahn, *Angew. Chemie* **1957**.
- [47] J. Feng, S. Handa, F. Gallou, a B. H. Lipshutz, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2016**, 55, 8979–8983.
- [48] J. Bresien, A. Hinz, A. Schulz, T. Suhrbier, M. Thomas, a A. Villinger, *Chem. – A Eur. J.*, **2017**, 23, 14738–14742.
- [49] T. Leermann, F. R. Leroux, a F. Colobert, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4479–4481.
- [50] H. Rao, H. Fu, Y. Jiang, a Y. Zhao, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2009**, 48, 1114–1116.
- [51] A. Chartoire *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, 20, 551–557.
- [52] S. Meiries, K. Speck, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, a S. P. Nolan, *Organometallics*, **2013**, 32, s. 330–339.
- [53] L. Guo *et al.*, , *J. Organomet. Chem.*, **2018**, 859, 58–67.

- [54] J. Zhou, H.-F. Mao, L. Wang, J.-P. Zou, a W. Zhang, *Mol. Divers.*, **2011**, 15, 849–855.
- [55] S.-S. Meng, X. Tang, X. Luo, R. Wu, J.-L. Zhao, a A. S. C. Chan, *ACS Catal.*, **2019**, 9, 8397–8403.
- [56] J. Bresien, A. Schulz, L. S. Szych, A. Villinger, a R. Wustrack, *Dalt. Trans.*, **2019**, 48, 11103–11111.
- [57] R. Okazaki, M. Unno, a N. Inamoto, *The Chemical Society of Japan*, **1987**, 16, 2293–2294.
- [58] S. Meiries *et al.*, *Chem. – A Eur. J.*, **2013**, 19, 17358–17368.
- [59] F. G. Mann a F. H. C. Stewart, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2826–2832.
- [60] C. Görl a H. G. Alt, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2007**, 273, 118–132.