

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

**Intermediáty v transformačních reakcích heterocyklických sloučenin a
reakcích s účastí přechodných kovů**

HABILITAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Ing. Jiří Váňa, Ph.D.

2020

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

**Intermediates in transformation reactions of heterocyclic compounds and
reactions involving transition metals**

Habilitation

Author: Ing. Jiří Váňa, Ph.D

2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Práce byla vypracována na Ústavu organické chemie a technologie.

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 jejím použití 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 její skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

I declare:

This work has been made independently. All used literature resources and information's are written in the reference section. This work has been elaborated at the Institute of Organic Chemistry and Technology.

I was informed about rights and responsibilities connected with the law 121/2000 Sb., authors law. Mainly with the fact that University of Pardubice is entitled to conclude a license agreement of usage of this work as a school work in accordance with § 60 paragraph 1 of authors law. If the work will be used by me or the license will be provided to another subject, the University of Pardubice is authorized to demand adequate fee for compensation of the costs invested to the work depending on circumstances to the real extent.

I agree with making my work available for the attendance lending in the University Library.

Pardubice 10. 3. 2020

Ing. Jiří Váňa, Ph.D

Obsah

Obsah	4
Abstrakt	5
Klíčová slova	5
Abstract	6
Keywords	6
Seznam zkratk	7
1 Úvod	8
2 Hlavní část	10
2.1 Intermediáty v transformačních reakcích heterocyklických sloučenin.....	10
2.1.1 Transformace isothiuroniových solí odvozených od 2-brombutyrolaktonu.....	10
2.1.2 Transformace isothiuroniových solí odvozených od 3-bromftalidu.....	20
2.1.3 Příprava selektivně ¹⁸ O izotopově značených ftalidů	30
2.1.4 Důkaz cyklického CN ₂ karbenu v plynné fázi.....	32
2.1.5 Intramolekulární nitroaldolová (Henryho) reakce	35
2.1.6 Chování 3-indolylmáselné kyseliny v kyselém prostředí	40
2.2 Intermediáty v reakcích probíhajících s účastí přechodných kovů.....	42
2.2.1 Kooperace zlatných iontů při adici methanolu na alkyny.....	42
2.2.2 Sledování kinetiky C–H aktivačních reakcí pomocí ESI-MS	47
2.2.3 Vliv přidaných kyselin na průběh C–H funkcioanlizačních reakcí	55
2.2.4 Nuklearita klíčových komplexů při C–H funkcionalizačních reakcích.....	67
3 Závěry	81
Literatura	82
Přílohy	87

Abstrakt

Tato habilitační práce shrnuje výsledky dosažené při studiu reakčních mechanismů a charakterizaci klíčových reakčních intermediátů vystupujících v reakcích katalyzovaných jak acidobazicky, tak i s pomocí přechodných kovů.

V první části jsou diskutovány mechanismy transformačních reakcí heterocyklických sloučenin. Hlavní část je zaměřena na acidobazicky katalyzované intramolekulární reakce isothiuroniových solí odvozených od 2-brombutyrolaktonu a 3-bromftalidu, při kterých je důraz kladen zejména na vliv substituce na průběh těchto reakcí. Dále pak jsou detailně studovány mechanismy intramolekulární Henryho reakce, kysele katalyzované transformace 3-indolylnáselné kyseliny a rozpad 3-halodiazirin-3-karboxylových kyselin.

Druhá část práce je zaměřena na studium mechanismů reakcí probíhajících s účastí přechodných kovů, jmenovitě zlata a palladia. Vedle studia mechanismu zlatem katalyzované adice alkoholů na trojnou vazbu je důraz je kladen zejména na nuklearitu klíčových reaktivních intermediátů v palladiem katalyzovaných C–H aktivačních reakcích, ale také na vliv přidaných kyselin na tyto reakce. V neposlední řadě byla vyvíjena metodika umožňující určování rychlostních konstant těchto reakcí pomocí ESI-MS.

Klíčová slova

Reakční mechanismus, intermediát, kinetika, katalýza, transformační reakce, heterocykly, isothiuroniová sůl, palladium, zlato, palladacyklus, nuklearita, C–H aktivace, kyselina

Abstract

Habilitation work summarizes results obtained in the study of reaction mechanisms and characterization of key reaction intermediates in acid-base as well as transition metal catalysed reactions.

The first part is focused on the mechanisms of transformation reactions of heterocyclic compounds. The main body of the chapter are acid-base catalysed intramolecular reactions of isothiuronium salts derived from 2-bromobutyrolactone and 3-bromophthalide. The influence of substitution on the reaction outcome is the most important feature. Furthermore, mechanisms of intramolecular Henry reaction, acid catalysed transformation of 3-indolylbutyric acid and breakdown of 3-halodiazirine-3-carboxylic acids are discussed.

The second part of the work deals with transition metal assisted reactions. Next to the gold catalysed addition of alcohols to alkenes, the nuclearity of palladium catalysed C–H activation reactions is studied. This work is accompanied by the study of the influence of additional acids to these reactions. Finally yet importantly, the method for ESI-MS determination of rate constants was developed.

Keywords

Reaction mechanism, intermediate, kinetics, catalysis, transformation reaction, heterocycles, isothiuronium salt, palladium, gold, palladacycle, nuclearity, C–H activation, acid

Seznam zkratk

AcOH	kyselina octová
Ac-Val-OH	<i>N</i> -acetylvalin
BDE	bond dissociation energy (disociační energie vazeb)
CID	collision induced dissociation
DCM	dichlormethan
DFT	density functional theory
DMBA	<i>N,N</i> -dimethylbenzylamin
ESI-MS	electrospray ionisation mass spectrometry
EtOH	ethanol
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropylalkohol
HSAB	hard and soft acids and bases theory
IČ	infračervená spektroskopie
IRMPD	infrared multiphoton dissociation
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
OTFA	trifluoracetát
PA	protonová afinita
Ph-Py	2-fenylpyridin
TEA	triethylamin
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TMA	trimethylamin
TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethan

1 Úvod

Říká se, že královskou disciplínou organické chemie je totální syntéza látek. Toto přirovnání bych si dovolil rozvinout tvrzením, že studium mechanismů je disciplínou královninou. Stejně tak jako v manželství jdou obě disciplíny ruku v ruce a vzájemně se doplňují (příčemž manželka je většinou tou, kdo více či méně nápadně tahá za nitky a vše řídí).

V dnešní době je velká část odborných článků v oblasti organické chemie zaměřena hlavně na syntézu nových látek pomocí známých reakcí, či naopak, na hledání nových reakčních cest vedoucích k již známým sloučeninám. Oba přístupy jsou do značné míry založeny na velkém počtu experimentů, kdy jsou testovány všechny možné faktory zahrnující povahu reagentů, katalyzátorů, rozpouštědel, přidaných aditiv, vliv teploty a podobně. Naopak, pouze mnohem menší část prací je věnována snaze o co nejhlubší porozumění těmto reakčním přeměnám. Lze tak říci, že mechanistické práce do značné míry zaostávají za pracemi syntetickými a jen obtížně se daří vysvětlit všechna pozorování. Toto platí zejména v posledních letech, kdy na popularitě nabývají reakce probíhající za účasti různých kovových katalyzátorů, či fotochemické reakce, ve kterých vystupuje velké množství komponent, které spolu mohou interagovat. Pochopení vztahů mezi jednotlivými reagenty či reakčním prostředím je však zásadní nejen pro snadnější optimalizaci reakčních podmínek, ale hlavně pro aplikaci získaných poznatků při vývoji nových reakcí.

Zcela klíčovým faktorem pro návrh a popis jakéhokoliv reakčního mechanismu je znalost struktury a reaktivity jednotlivých reakčních intermediátů.¹ Zásadním parametrem je jejich stabilita, se kterou souvisí délka života a většinou také možnost jejich izolace či alespoň charakterizace. Na jedné hranici stability se nacházejí relativně stabilní intermediáty, tedy látky, které lze z reakční směsi přímo izolovat, či je připravit jinou reakční cestou a ověřit jejich roli ve studované reakční cestě. Pokles stability vede ke skupině intermediátů, které již nelze běžnými postupy izolovat, ale je možno je charakterizovat pomocí převážně spektroskopických metod. Od jisté meze jsou intermediáty již tak nestabilní, že jejich přítomnost na reakční koordinátě lze prokázat pouze nepřímo.

Právě hledání a charakterizace reakčních intermediátů vedoucí k návrhu co nejpodrobnějších reakčních mechanismů je průvodní linkou mé dosavadní vědecké práce.

Jak se pokusím ukázat, při studiu mechanismů je nutno splnit hned několik podmínek. V první řadě jde o vlastní výběr reakce. Dále pak o nalezení vhodných analytických metod pro její studium. Následuje prostudování vlivu reakčních podmínek a komponent na danou reakci. Takto získané poznatky lze často využít pro izolaci či alespoň identifikaci reakčních

intermediátů. V kombinaci s výsledky teoretických výpočtů je pak možno v závěrečné fázi navrhnout co nejpodrobnější reakční mechanismus. Osobní příspěvek autora a jeho spolupracovníků ke všem výše popsaným bodům bude ilustrován na dvou stěžejních tématech mého dosavadního výzkumu. Tedy, transformačních reakcí heterocyklických sloučenin a studiu rolí polynukleárních komplexů v reakcích probíhajících s účastí organokovových sloučenin.

2 Hlavní část

2.1 Intermediáty v transformačních reakcích heterocyklických sloučenin

Transformační reakce heterocyklických sloučenin na jiné heterocyklické sloučeniny jsou zajímavé nejen z hlediska syntetického, kde často nabízejí elegantní cestu k přípravě substituovaných heterocyklů jen obtížně dostupných jinými cestami, ale také z hlediska mechanistického, kdy často malý zásah do struktury výchozí látky, či změna reakčních podmínek vedou ke vzniku rozdílných produktů.² Získané heterocyklické sloučeniny nalézají uplatnění například jako farmaceuticky aktivní látky, barviva či agrochemikálie.

2.1.1 Transformace isothiuroniových solí odvozených od 2-brombutyrolaktonu

Přírodní, stejně jako syntetické heterocyklické sloučeniny obsahující thiazolový skelet často vykazují zajímavé antifungální,³ antibakteriální⁴ či například protizánětlivé účinky.⁵ Existuje několik variant syntézy substituovaného thiazolového či thiazolidinového kruhu, přičemž výhodnou cestou se ukazují intramolekulární přesmyky.⁶ Bylo zjištěno,⁷ že transformací isothiuroniových solí **2** připravených reakcí 2-brombutyrolaktonu s *N*-fenylothiomočoviny **1** snadno vznikají v závislosti na substituci buď 2-fenylimino-1,3-thiazolidin-4-ony **3l-n** nebo 2-fenylamino-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ony **3h-k** (Schéma 1). Tyto látky obsahují stejný heterocyklický skelet jako antidiabetika thiazolidindionového typu (například Rosiglitazon či Pioglitazon).⁸

Vybrané látky byly charakterizovány pomocí rentgenostrukturní analýzy (Obrázek 1) a byla studována jejich možná tautomerie v roztocích.

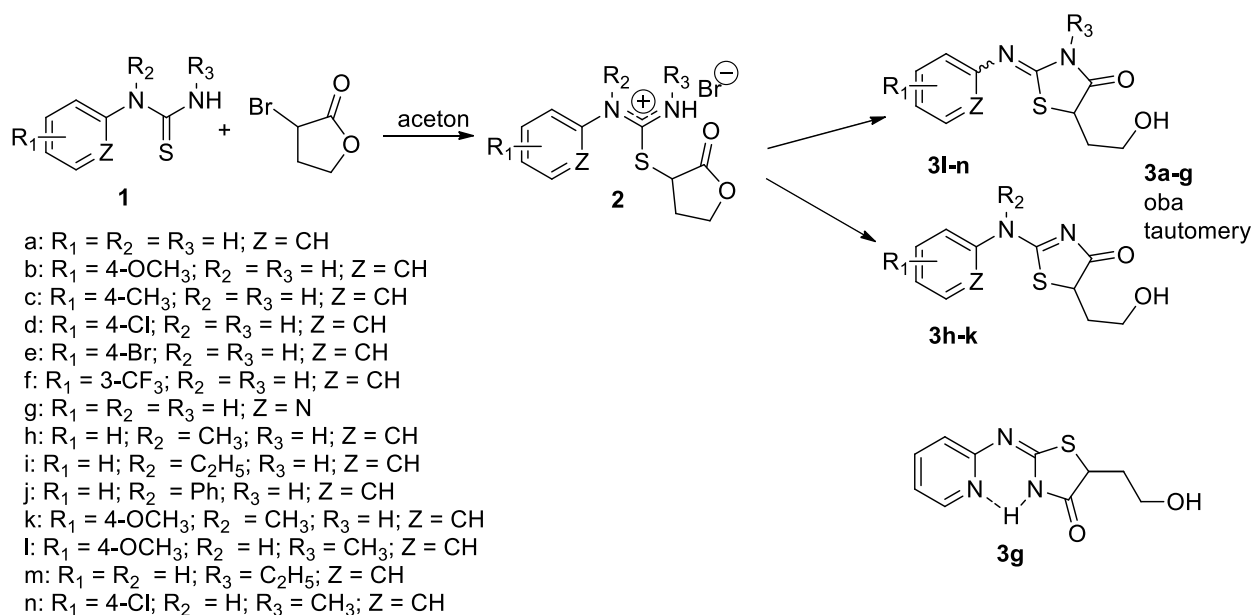
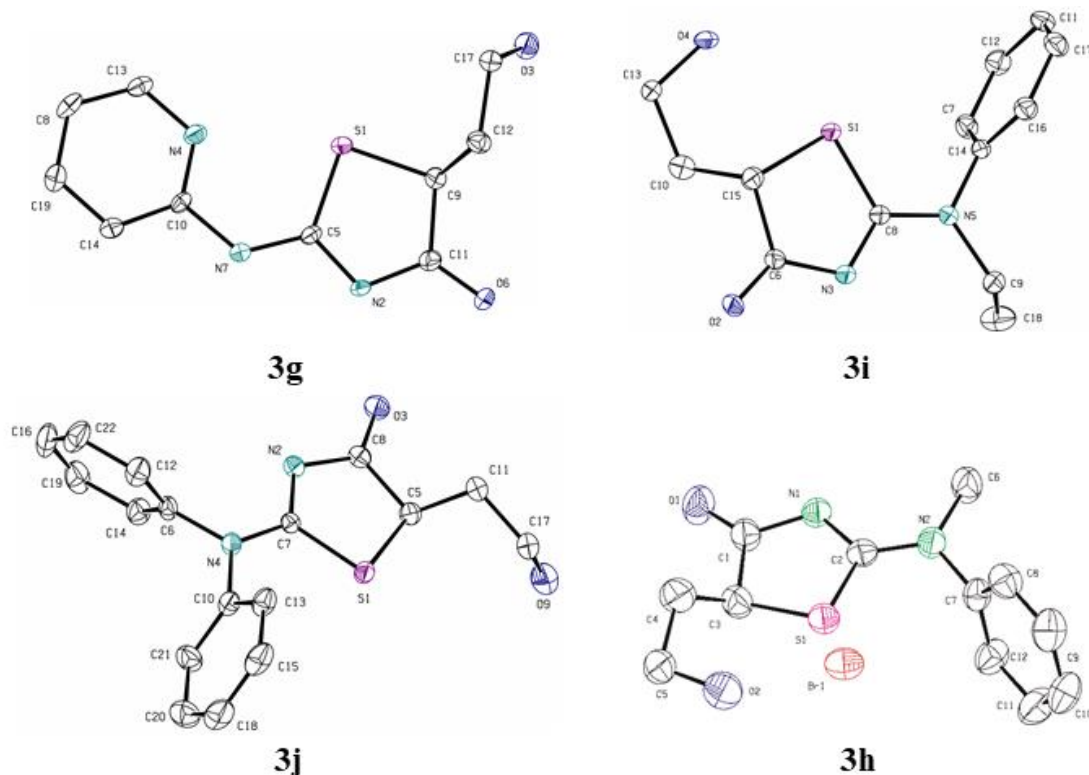


Schéma 1. Produkty transformací isothiuroniových solí odvozených od 2-brombutyrolaktonu.



Obrázek 2. ORTEP diagramy (40% pravděpodobnost) vybraných sloučenin. Atomy vodíků nejsou pro přehlednost vyobrazeny.⁷

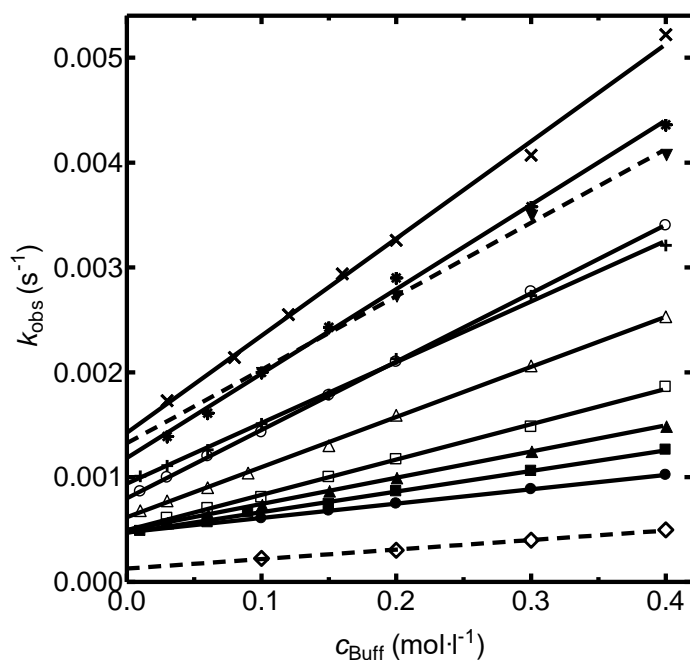
Bylo zjištěno, že deriváty **3a-f** poskytují dvě sady signálů uhlíků v ^{13}C NMR spektrech, což ukazuje na výskyt forem s exo- i endocyklickou dvojnou vazbou, mezi kterými probíhá pomalá

chemická výměna. Pouze derivát **3g** existuje díky intramolekulární vodíkové vazbě ve formě *E*-stereoisomeru s exocyklickou dvojnou vazbou (Schéma 1).

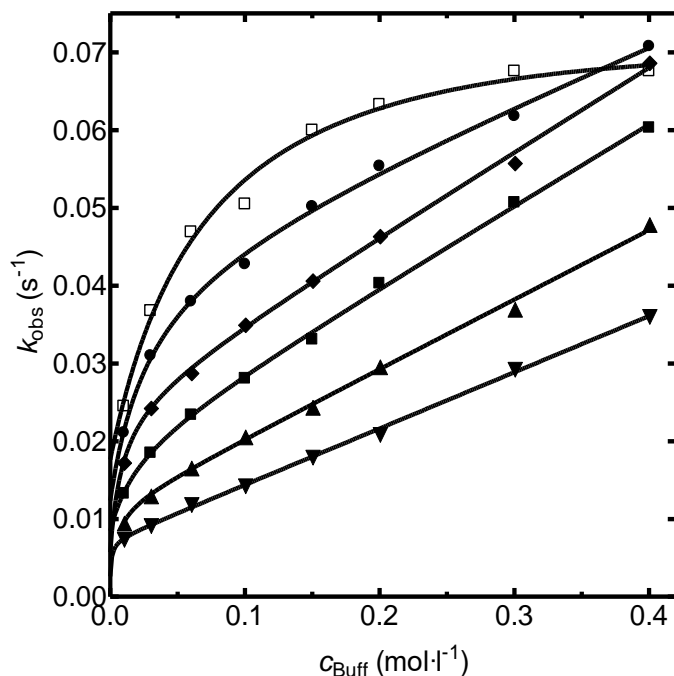
Jak ukazuje Schéma 1, intermediátem reakce jsou isothiuroniové soli **2**. Vzhledem k jejich nízké stabilitě se v čisté formě podařilo izolovat pouze sůl **2b**, stabilizovanou elektrondonorní 4-methoxyskupinou.

Vzhledem k tomu, že připravené thiazolidin-4-ony **3** jsou potenciálními farmakofory, nabízí se otázka, zda by je nešlo generovat přímo v těle („pro-drug approach“)⁹ z isothiuroniových solí **2**. Z tohoto důvodu byl studován mechanismus transformační reakce v závislosti na pH prostředí.^{10a}

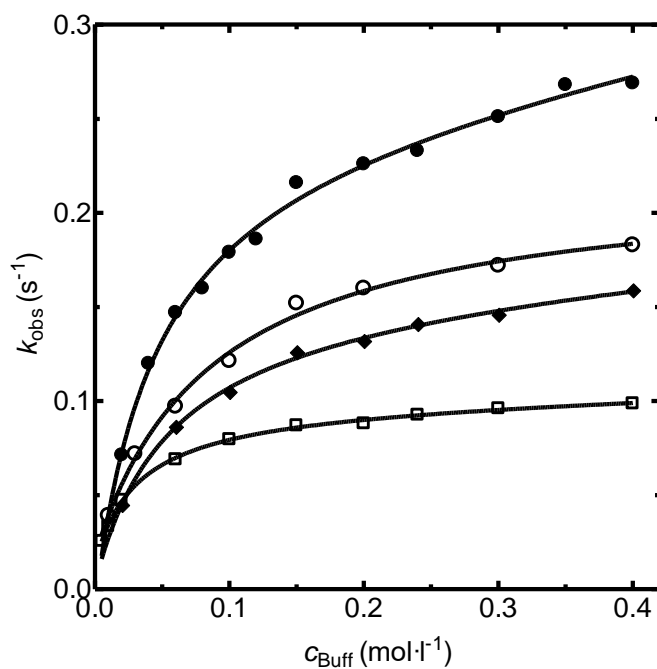
Rychlost reakce byla studována spektrofotometricky v roztocích pufrů pokrývajících pH v rozmezí 1,3 až 8,3 a dále pak v roztocích kyselin a bazí. Grafy závislostí pozorovaných rychlostních konstant k_{obs} na koncentraci pufrů ukazuje Obrázek 2. Z obrázku je dobře zřejmé, že s rostoucí bazicitou prostředí se mění tvar závislostí od lineárních po lomené. Zakřivení závislostí indikuje změnu rychlost určujícího stupně reakce, tedy přítomnost reaktivního intermediátu.



Závislost pozorovaných rychlostních konstant (k_{obs} ; s^{-1}) na celkové koncentraci pufru (c_{Buff} ; $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) měřená při 25 °C v chloracetátových [(2:1a) pH 2,36 (●); (1:1) pH 2,68 (■); (1:1) pD 3,14 (◇); (1:2b) pH 2,94 (▲)], methoxyacetátových [(2:1a) pH 3,04 (□); (1:1) pH 3,35 (△); (1:2b) pH 3,67 (○)] a acetátových pufrch [(6:1a) pH 3,76 (+); (4:1a) pH 3,93 (*); (3:1a) pH 4,04 (×); (1:1) pD 5,14 (▼)]. a-kyselý; b-bazický. Čárkovaná čára odpovídá měřením v D_2O .



Závislost pozorovaných rychlostních konstant (k_{obs} ; s^{-1}) na celkové koncentraci pufru (c_{Buff} ; $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) měřená při 25 °C v hydroxylaminových (HA) pufrch [(4:1a) pH 5,52 (\blacktriangledown); (2:1a) pH 5,85 (\blacktriangle); (1:1) pH 6,15 (\blacksquare); (1:2b) pH 6,42 (\blacklozenge); (1:4b) pH 6,75 (\bullet); (1:8b) pH 7,05 (\square)]. a - kyselý; b - bazický.

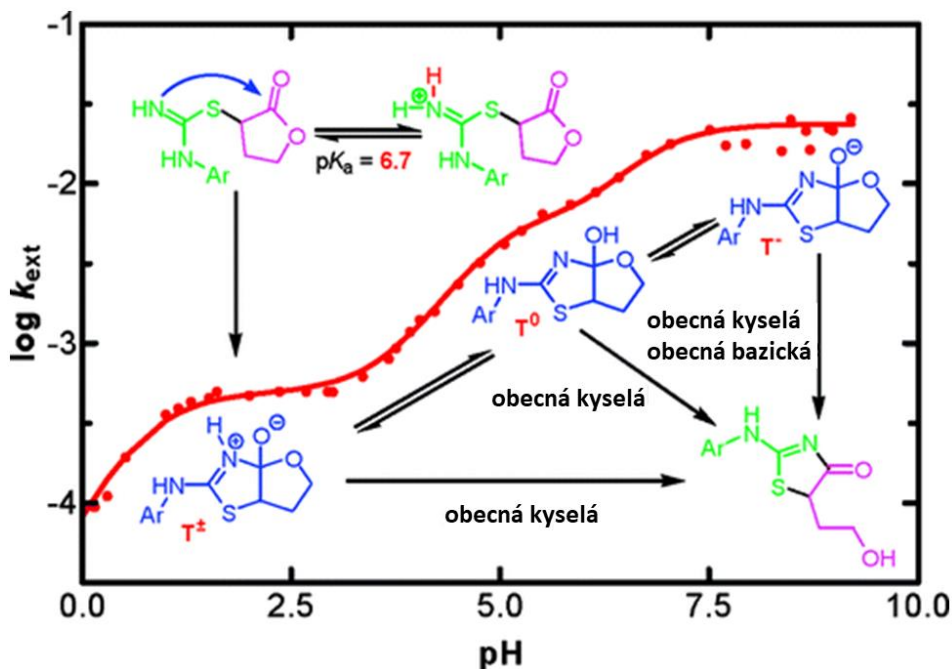


Závislost pozorovaných rychlostních konstant (k_{obs} ; s^{-1}) na celkové koncentraci pufru (c_{Buff} ; $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) měřená při 25 °C v *N*-methylmorfolinových [(1:1) pH 8,24 (\square)]; TRIS [(1:1) pH 8,36 (\blacklozenge)]; glycinamidových [(1:1) pH 8,65 (\circ)] a morfolinových pufrch [(1:1) pH 8,94 (\bullet)].

Obrázek 2. Závislosti pozorovaných rychlostních konstant (k_{obs} ; s^{-1}) na celkové koncentraci pufrů (c_{Buff} ; $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) pro transformaci látky **2b** získané při teplotě 25 °C.^{10a}

Ve všech případech je patrné, že reakce je jak obecně, tak i specificky katalyzována kyselými i bazickými složkami pufrů. Extrapolací získaných závislostí na nulovou koncentraci pufrů lze

získat hodnoty k_{ext} , které po vynesení na pH daných pufrů poskytnou pH profil reakce (Obrázek 3).



Obrázek 3. pH Profil transformace se strukturami reakčních intermediátů a typy katalýzy.^{10a}

Podrobnější analýza pH profilu (Obrázek 3) ukazuje na přítomnost pěti zlomů při hodnotách pH přibližně 1,5; 3; 5; 6 a 7. V principu lze reakci považovat za intramolekulární aminolýzu esteru, která obecně může probíhat přes tři různé intermediáty¹¹ T^\pm , T^0 , T^- , jež se v odlišné míře uplatňují v závislosti na pH prostředí a lze tedy uvažovat obecné Schéma 2. Ze schématu lze za použití Bodensteinovy aproximace odvodit rovnici (1), ve které tři členy v závorce odpovídají kyselé katalyzovaným rozpadům intermediátů T^\pm , T^0 a T^- . Proložení pH profilu touto rovnicí umožňuje získání poměrů jednotlivých rychlostních konstant.

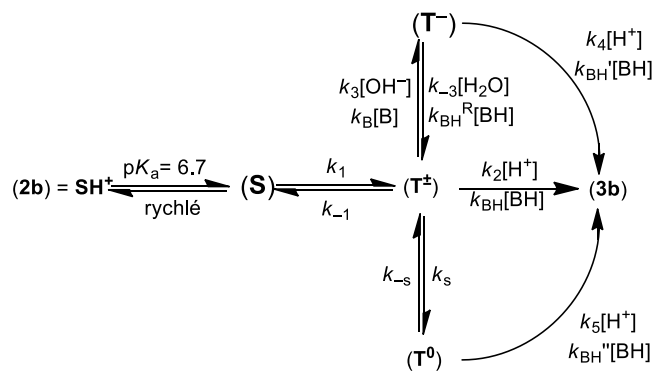


Schéma 2. Zjednodušené reakční schéma zahrnující uplatnění tři možných intermediátů T^\pm , T^0 a T^- .^{10a}

$$k_{\text{ext}} = \frac{k_1 K_a}{k_{-1} + k_2[\text{H}^+]} \left(k_2[\text{H}^+] + \frac{k_3 k_5 [\text{H}^+]}{k_{-3} + k_5 [\text{H}^+]} + \frac{k_3 k_4 K_w}{k_{-3}[\text{H}_2\text{O}] + k_4[\text{H}^+]} \right) \quad (1)$$

Celkový průběh reakce v různých oblastech pH pak ukazuje Schéma 3.

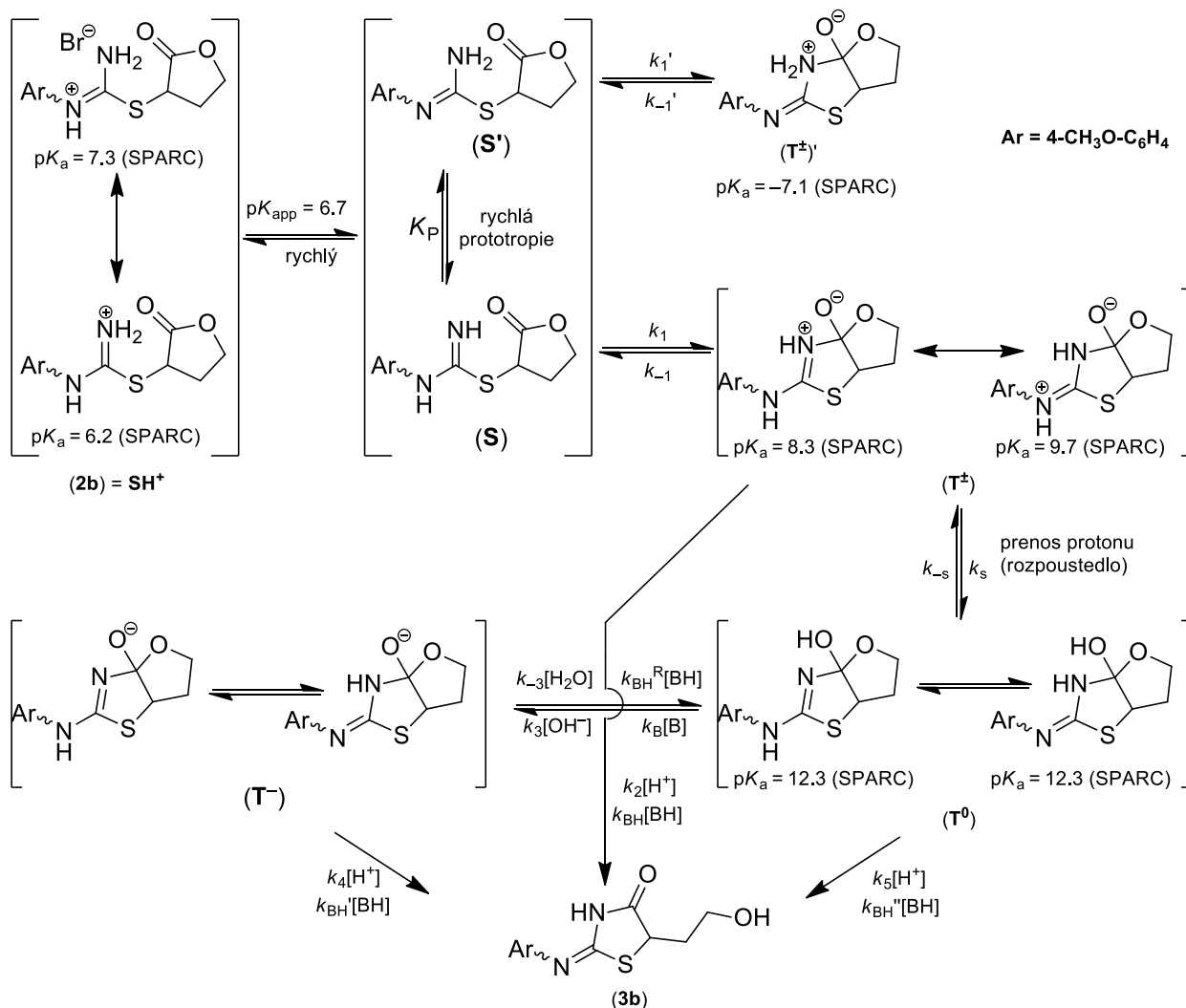


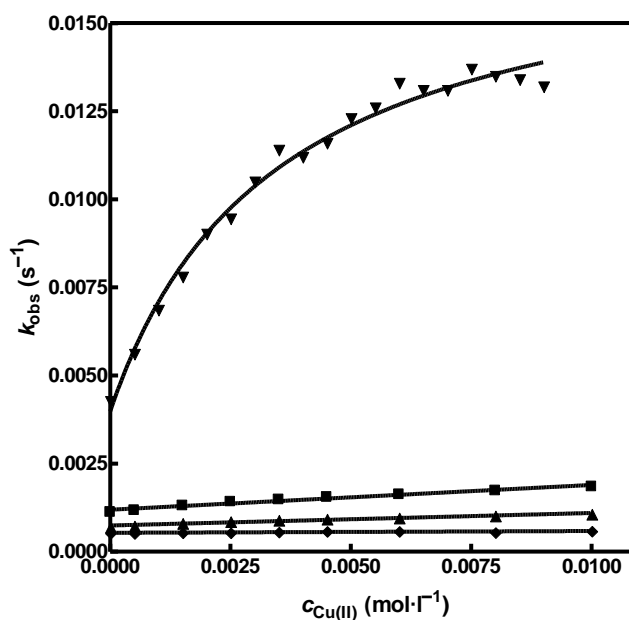
Schéma 3. Kompletní mechanismus reakce. Hodnoty pK_a jednotlivých struktur jsou predikovány programem SPARC.^{10b}

Působením báze na isothiuroniovou sůl **2b**, jejíž hodnotu pK_a byla stanovena na 6,7, vzniká volná báze, které existuje ve dvou tautomerních formách **S** a **S'**, mezi kterými probíhá rychlá výměna. Pouze cyklizace první z nich **S** vede ke vzniku rezonancí stabilizovaného intermediátu

T^\pm . Jeho přítomnost potvrzuje zlom v pH profilu při pH 1,5. Tento intermediát následně podléhá buď kyselé katalyzovanému součinnému rozpadu na produkt (pH 2-3), nebo dochází k proton transferu za vzniku intermediátu T^0 (pH 3-5). Poslední reakční cesta probíhající v roztocích s pH > 5 vede přes intermediát T^- , vzniklý deprotonací z T^\pm či T^0 . Takto prokázaná koexistence všech tří možných tetraedrálních intermediátů během aminolýzy nebyla doposud v literatuře popsána.

Je dobře známo, že velká řada organických,¹² či enzymatických¹³ reakcí probíhá za spoluúčasti atomů přechodných kovů.¹⁴ Jednou z biochemicky nejvýznamnějších reakcí je právě přenos acylové skupiny.¹⁵ Prostudovaná transformační reakce se díky detailní znalosti jejího průběhu jeví být vhodným modelem pro studium vlivu přidaných kovových iontů. Z těchto důvodů byl dále studován vliv přidavku měďnatých iontů na rychlost a mechanismus celé reakce.

Bylo zjištěno,¹⁶ že na reakci probíhající v silně kyselém prostředí (kyseliny chlorovodíková, sírová, chloristá a trichloroctová) nemají přidané měďnaté ionty vliv. Situace se však zásadně změnila při přechodu ke slabě kyselým methoxyacetátovým a hlavně acetátovým pufrům. Kdy přidavek měďnatých iontů do reakčního systému vedl k velkému urychlení reakce (Obrázek 4).



Obrázek 4. Závislost pozorovaných rychlostních konstant (k_{obs} ; s⁻¹) na koncentraci měďnatých iontů. ($c_{Cu(II)}$; mol·l⁻¹) pro látku **2b** měřenou při 25 °C v 0,1 mol·l⁻¹ acetátových, pH 4,53 (▼); 0,1 mol·l⁻¹ chloracetátových, pH 2,65 (▲); 0,1 mol·l⁻¹ methoxyacetátových, pH 3,40 (■) a 0,1 mol·l⁻¹ dichloracetátových, pH 1,50 (◆) pufrch. Body byly proloženy rovnicí (2).¹⁶

Lze očekávat, že prvním krokem vedoucím k urychlení celé reakce je tvorba komplexu mezi volnouází substrátu **2b** a měďnatým iontem. Vzhledem k hodnotě pK_a substrátu (pK_a 6,7) je

zřejmé, že v roztocích minerálních kyselin či silně kyselých pufrů díky protonaci substrátu vznik takového komplexu možný není. V této oblasti pH je rychlost určující rozpad intermediátu T^\pm . Z toho vyplývá, že přidané měďnaté ionty neovlivňují rychlost rozpadu tohoto intermediátu a tedy nezvyšují kvalitu odstupující skupiny.

Ke zcela opačné situaci dochází v roztocích slabě kyselých pufrů, kde je pravděpodobnost zastoupení volné báze substrátu $2b'$ větší a jeho karbonylová skupina může být aktivována koordinací měďnatým iontem. Rychlost určujícím krokem je v tomto případě rozpad intermediátu T^0 .

Měďnatými ionty katalyzovaná reakce vykazuje průběh typický pro saturační kinetiku. To lze vysvětlit tak, že rychlost reakce s rostoucí koncentrací Cu^{2+} lineárně roste, protože roste množství vznikajícího komplexu. Při dostatečně velkém množství přidaných měďnatých iontů je však všechnen substrát přítomen ve formě komplexu a další přídavek již reakci neurychluje a směrnice závislosti se blíží nulové hodnotě. Celou situaci vystihuje Schéma 4.

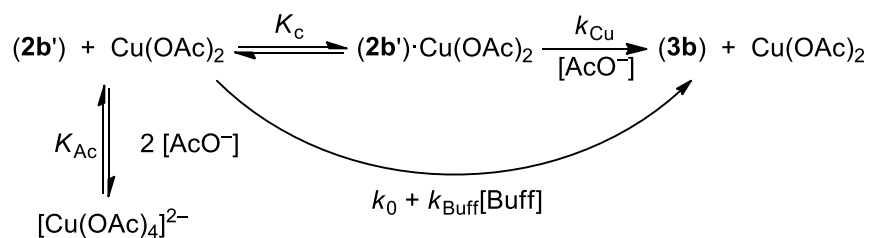
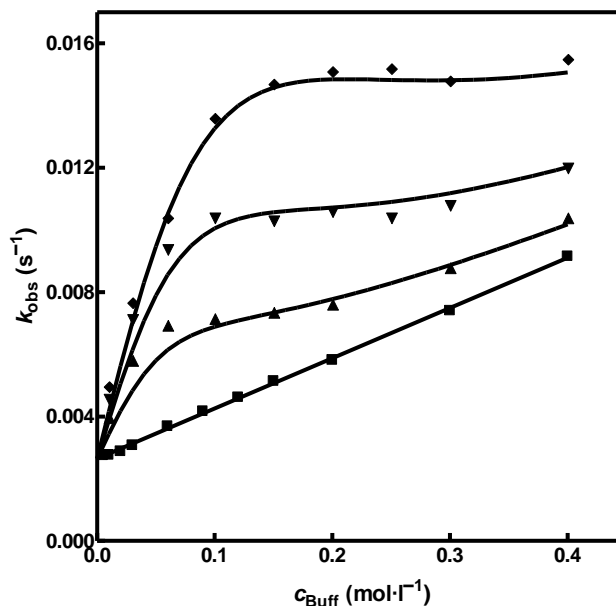


Schéma 4. Kompletní mechanismus reakce při účasti měďnatých iontů.¹⁶

Kinetické experimenty byly dále prováděny v roztocích různě koncentrovaných pufrů při konstantní koncentraci měďnatých iontů (Obrázek 5). Zatímco závislost pozorovaných rychlostních konstant na koncentraci pufrů je v roztocích bez přídavku měďnatých iontů lineární, přídavek měďnatých iontů způsobuje nelinearitu v oblasti nízké koncentrace pufrů (do $0,2 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$). Při vyšších koncentracích pak závislost roste s podobnou směrnici jako měď nekatalyzovaná reakce. Toto chování lze vysvětlit uplatněním dvou paralelních reakčních cest. První, zahrnující známou, obecně katalyzovanou transformaci, a druhou, probíhající přes reaktivní komplex substrátu s mědí. Při nízkých koncentracích pufrů dominuje druhá cesta. Zvyšující se koncentrace pufru a tedy i acetátových iontů vede k preferovanému vzniku nereaktivních komplexů typu $[Cu(OAc)_n]^{2-n}$. Jinak řečeno, dochází ke kompetici mezi acetátovými anionty a substrátem o měďnaté ionty (Schéma 4). Při vysokých koncentracích pufrů jsou veškeré měďnaté ionty vázány ve formě acetátových komplexů a reakce je tak pouze obecně kysele katalyzovaná.



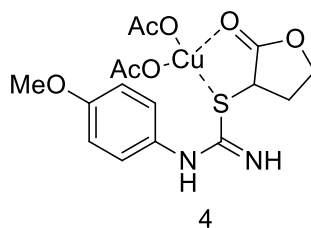
Obrázek 5. Závislost pozorovaných rychlostních konstant (k_{obs} ; s^{-1}) na koncentraci měďnatých iontů. ($c_{\text{Cu(II)}}$; $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) pro látku **2b** měřenou při $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ v $0,1\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ měřená v roztocích acetátových pufrů s koncentrací měďnatých iontů: $0,001\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ (▲); $0,003\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ (▼); $0,006\text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ (◆) a bez Cu(II) iontů (■). Proložení bylo provedeno pomocí rovnice (2).¹⁶

Z daného schématu 3 lze odvodit rovnici 2, která byla použita k simultánnímu proložení dat v obrázcích 4 a 5 a pomocí níž lze určit konstantu stability komplexu $K_c \approx 600\text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}$.

$$k_{\text{obs}} = k_0 + \frac{k_{\text{Cu}} \cdot \frac{K_c \cdot [\text{Cu(II)}]}{K_{\text{Ac}} \cdot [\text{AcO}^-]^2 + 1} \cdot [\text{AcO}^-]}{1 + \frac{K_c \cdot [\text{Cu(II)}]}{K_{\text{Ac}} \cdot [\text{AcO}^-]^2 + 1}} + k_{\text{Buff}} \cdot [\text{AcOH}] \quad (2)$$

Strukturu předpokládaného aktivního intermediátu **4** lze navrhnout na základě několika pozorování. Na měďnaté ionty lze dle HSAB teorie¹⁷ nahlížet jako na hraniční Lewisovy kyseliny. Lze tedy připustit jejich koordinaci jak k měkkému atomu síry, tak i tvrdým atomům dusíku. Koordinace k atomům dusíku by však vedla k poklesu elektronové hustoty na těchto atomech a tedy by reakci brzdila. Z toho lze usuzovat na koordinaci k atomům síry a kyslíku (Obrázek 6). Pro reaktivitu je klíčová koordinace ke kyslíku karbonylové skupiny, kdy měďnatý ion jako Lewisova kyselina snižuje elektronovou hustotu na karbonylovém uhlíku a tedy usnadňuje atak volné iminoskupiny. Výhodné uspořádání tohoto komplexu dále usnadňuje deprotonaci dusíku přes

šestičlenný tranzitní stav a tím posouvá reakci směrem k intermediátu **T⁻**, což reakci dále urychluje. Celkový mechanismus transformace pak vystihuje Schéma 5.



Obrázek 6. Struktura předpokládaného aktivního intermediátu.¹⁶

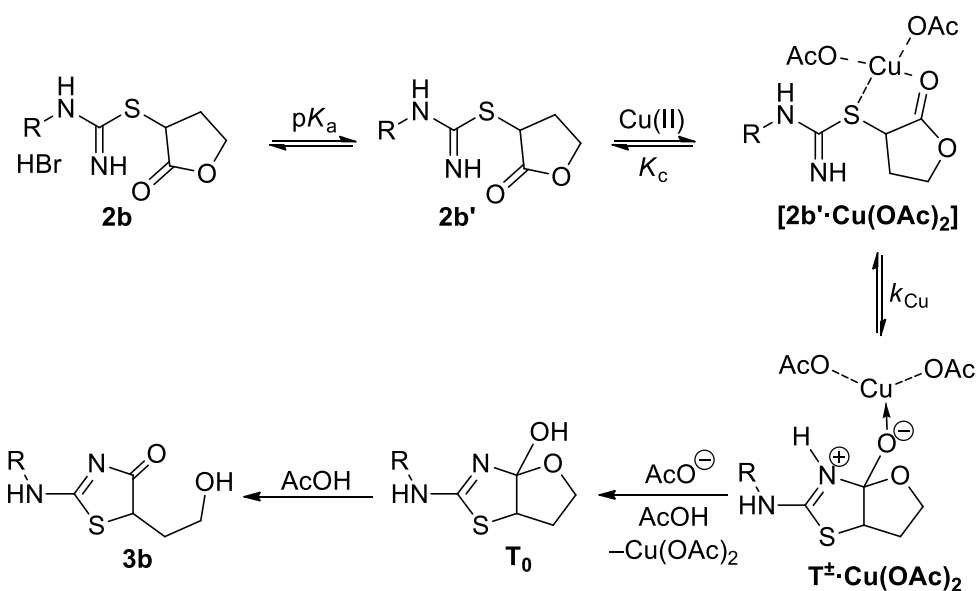


Schéma 5. Pravděpodobný reakční mechanismus měďnatými ionty katalyzované transformace látky **2b** na **3b**.¹⁶

2.1.2 Transformace isothiuroniových solí odvozených od 3-bromftalidu

Téma transformací bylo dále rozvedeno modifikací substrátu, kdy isothiuroniová skupina byla zavedena do sousedství endocyklického kyslíku laktonu. Reaktivita isothiuroniových solí odvozených od 3-bromftalidu **5** se zásadně liší v závislosti na substituci použité thiomocoviny.¹⁸ V případě nesubstituovaných či monosubstituovaných thiomocovin jsou produktem transformace isoindolony **7**, zatímco v případě *N,N'*-disubstituovaných thiomocovin dochází k zajímavé S→N migraci za vzniku disubstituovaných ftalidyl thiomocovin **8** (Schéma 6). Pro obě reakční cesty byly detailně zmapovány jejich reakční mechanismy.

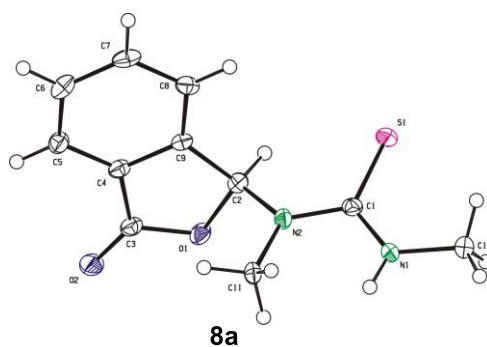
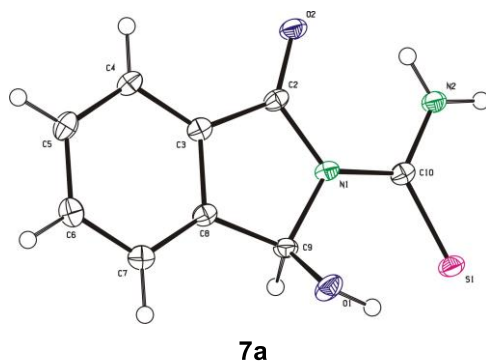
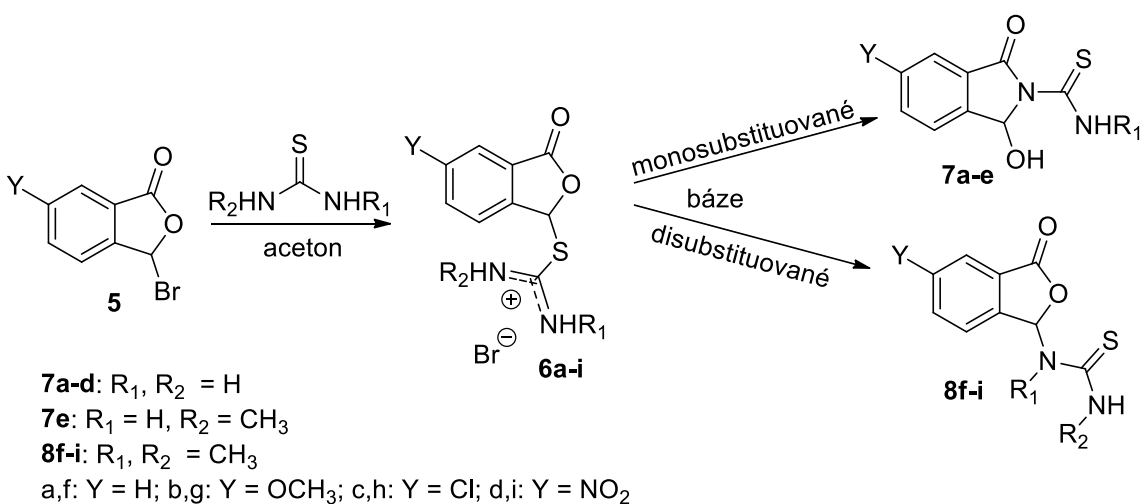


Schéma 6. Produkty transformací solí odvozených od 3-bromftalidu **5**.¹⁸

Na základě analogie s předchozími studiemi lze pro transformaci nesubstituovaných a mono substituovaných solí navrhnout mechanismus, (Schéma 7), kde působením báze vzniká volná isothiomočovina **9**, která svým iminovým dusíkem atakuje karbonylovou skupinu laktonu za

vzniku velice nestabilního sedmičlenného zwitterionického intermediátu **10**. Tento intermediát se dále rozpadá na aldehyd **11**, který podléhá intermolekulární cyklizaci za vzniku produktu **7**. Přítomnost aldehydického intermediátu v reakční směsi se podařilo dokázat jeho záchytem pomocí externího nukleofilu *N,N*-dimethylhydrazinu za vzniku hydrazonu **12**. Očekávanou reversibilitu reakce produktu **7** na aldehyd **11** potvrzuje experiment, kdy byl k produktu **7** přidán *N,N*-dimethylhydrazin. Výsledkem je opět vznik hydrazonu **12**, ovšem až za mnohem delší dobu.

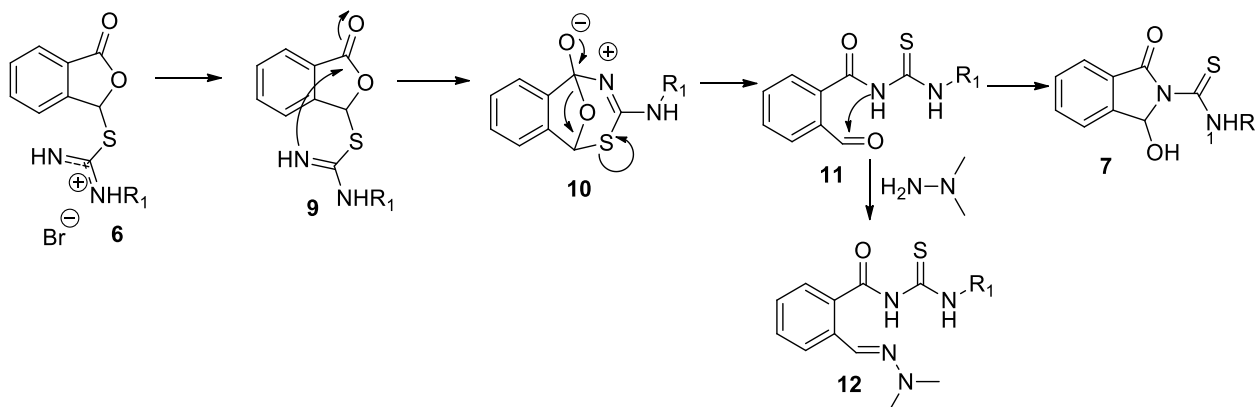
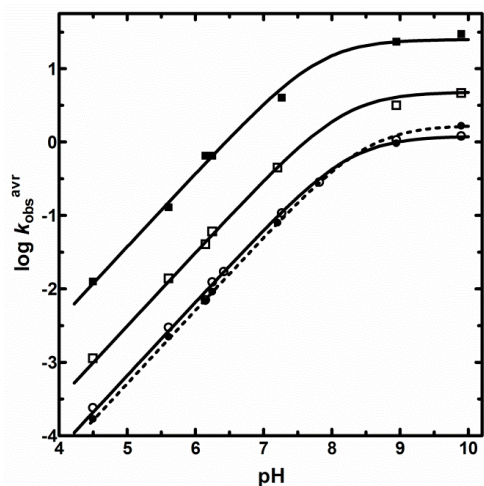


Schéma 7. Mechanismus transformace monosubstituovaných derivátů spolu se záchytem intermediátu.¹⁸

Jak ukazují výsledky UV-Vis kinetických experimentů, stabilita aldehydického intermediátu **11** je silně ovlivněna prostředím a pH. Ve vodných a methanolických roztocích až do pH 10 všechny závislosti vykazují ostrý isosbestický bod. V těchto případech lze tedy aldehyd považovat za velice reaktivní intermediát. Na druhou stranu v aprotických rozpouštědlech kinetické záznamy ukazují na probíhající následnou reakci. To samé platí i ve vodných roztocích pufrů s hodnotou pH > 10. V tomto případě lze tedy cyklizaci aldehydu **11** považovat za rychlost určující krok celé reakce.

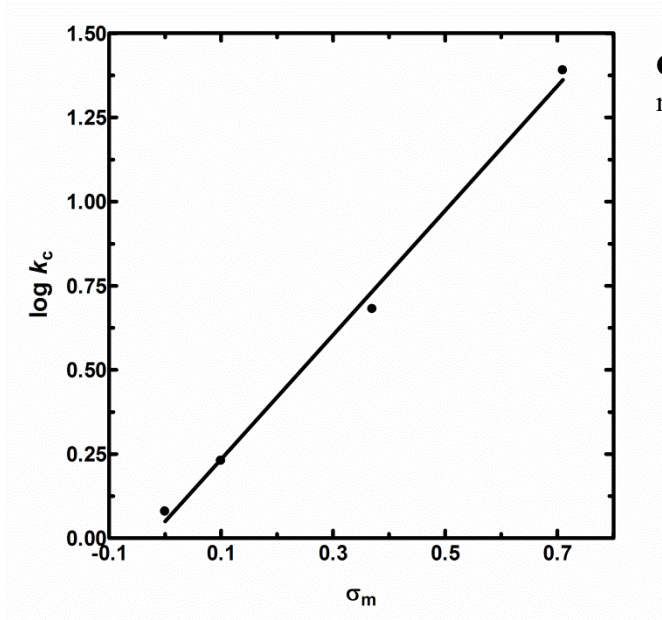


Obrázek 7 pH Profil pro přesmyk nesubstituovaných isothiuroniových solí **6a** (○), **6b** (●), **6c** (□) a **6d** (■). Křivky jsou získány proložení experimentálních bodů rovnicí 3.¹⁸

Kinetická měření v pufrch o různých koncentracích poskytla další důležité informace o mechanismu transformace. Výsledky ukazují, že reakce je pouze specificky bazicky katalyzovaná. Získané pH profily (Obrázek 7) mají tvar typický pro systémy s předřazenou acidobazickou rovnováhou, kdy závislost k_{ops} na pH roztoku lineárně roste s jednotkovou směrnici až do oblasti okolo pH 8, kde dochází ke zlomu a směrnice se mění na nulovou. Zlom odpovídá hodnotě $\text{p}K_a$ reagujících solí. Hodnoty pozorovaných rychlostních konstant za bodem zlomu pak odpovídají rychlostním konstantám vlastní cyklizace. Závislosti lze proložit rovnicí (3).

$$k_{\text{obs}}^{\text{avr}} = \frac{k_c K_a}{[\text{H}^+] + K_a} \quad (3)$$

To umožňuje pro různě 5-substituované substráty sestavit Hammettovy diagramy (Obrázek 8). Substituenty mohou ovlivnit reaktivitu solí dvěma způsoby. Ovlivňují jak reaktivitu karbonylové skupiny, která je vůči substituentům v *meta* poloze, a zároveň slaběji ovlivňují i $\text{p}K_a$ isothiuroniových solí. V tomto případě je však nutno použít σ_p konstanty. Získaná hodnota reakční konstanty $\rho = 1,85$ potvrzuje již dříve získané poznatky, že rychlost určujícím krokem je vznik zwitterionického intermediátu **10**.



Obrázek 8. Hammettův diagram pro transformaci nesubstituovaných isothiuroniových solí **6a-d**.¹⁸

Zcela odlišné chování poskytují N,N' -disubstituované isothiuroniové soli. V tomto případě druhá methylová skupina blokuje uzavření případného aldehydického intermediátu, a tedy vznik produktu analogického k látce **7** není možný. Ve skutečnosti vznikají dva produkty **8** a **13**, jejichž zastoupení se liší v závislosti na druhu a koncentraci použité báze (Schéma 8).

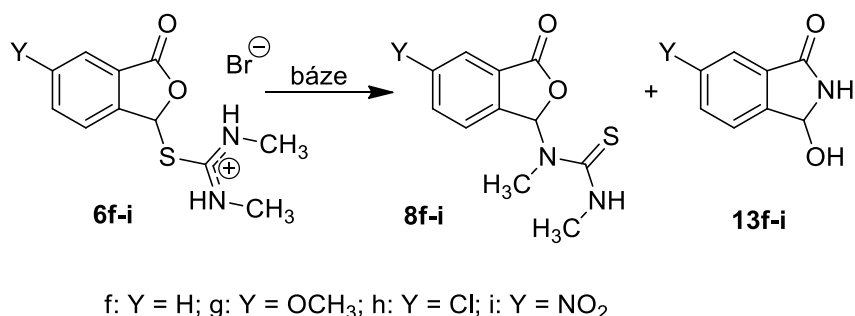


Schéma 8. Transformace N,N' -disubstituovaných isothiuroniových solí v přítomnosti amoniaku.¹⁸

V případě použití vodného amoniaku lze izolovat dvojici produktů, přičemž jako majoritní byl určen **8f-i** a minoritní v literatuře popsány **13f-i**.¹⁹ Zastoupení produktů je závislé na koncentraci přidaného amoniaku (Tabulka 1). S rostoucí koncentrací roste i zastoupení produktu **13**. Stejný vliv má i zavedení elektronakceptorního substituentu do polohy 6. Při použití nenukleofilních bází Na₂CO₃/aceton, Na₂CO₃/H₂O, TEA/DCM vzniká výhradně produkt **8**.

Tabulka 1. Vliv koncentrace amoniaku na poměr produktů **8/13** při transformaci **6** → **8** + **13**.

c_{NH_3} (mol·l ⁻¹)	8a (%)	13a (%)	8b (%)	13b (%)	8c (%)	13c (%)	8d (%)	13d (%)
3,5	84	16	76	24	61	39	44	56
5,7	57	43	–	–	21	79	0	100
8,7	22	78	–	–	3	97	–	–

Vznik produktu **13** lze vysvětlit dvěma možnými reakčními cestami (Schéma 9). Pravděpodobnější cesta zahrnuje atak externí molekuly amoniaku na karbonylovou skupinu laktonu opět za vzniku tetraedrického intermediátu, který se rozpadá na aldehyd **16** a posléze intramolekulárně cyklizuje na produkt **13**. Přítomnost aldehydického intermediátu se opět podařilo potvrdit jeho záchytem v reakční směsi pomocí N,N -dimethylhydrazinu ve formě hydrazonu **17**.

Tato reakční cesta je analogická k cestě pro monosubstituované isothiuroniové soli **16**, s tím rozdílem, že tentokrát je atakujícím nukleofilem amoniak, jelikož dusík isothiomočoviny reaguje ze sterických důvodů pomaleji.

Druhou možnou reakční cestou je přímý nukleofilní atak amoniaku na benzylový uhlík vedoucí k odstoupení isothiuroniové části molekuly. Takto vzniklý 3-aminoftalid by v následujícím kroku přesmykl na stabilnější isoindolon **13**. Vzhledem k tomu, že thiomocovina je špatná odstupující skupina, lze tento mechanismus považovat za nepravděpodobný.

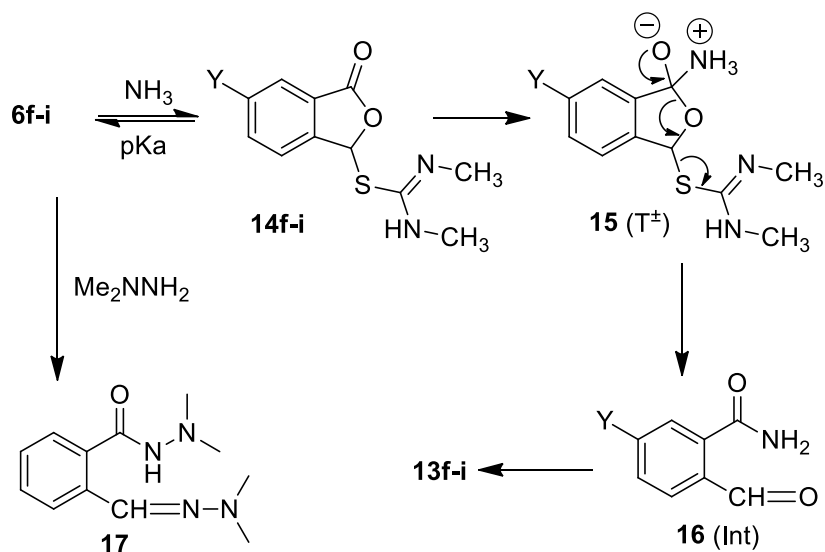


Schéma 9. Navržený mechanismus transformace *N,N'*-disubstituovaných isothiuroniových solí **6f-i** v přítomnosti amoniaku vedoucí ke vzniku produktů **13**.¹⁸

Vznik produktu **8** formální $\text{S} \rightarrow \text{N}$ migrací alkylu je na rozdíl od $\text{S} \rightarrow \text{N}$ migrací acylů velice neobvyklý. Pro vysvětlení se nabízejí tři reakční cesty (Schéma 10).²⁰ Intramolekulární $\text{S}_{\text{N}}1$ reakce, kdy dochází k přesmyku iontového páru vzniklého odstoupením thiomocoviny (b);²¹ velmi neobvyklá intramolekulární „front-side“ $\text{S}_{\text{N}}2$ reakce probíhající přes čtyřčlenný tranzitní stav (a);²² či kombinace dvou následných klasických $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcí, kdy karboxylátový aniont vystupuje v prvním reakčním kroku jako odstupující skupina a v druhém pak jako interní nukleofil („double displacement mechanism“). Tato cesta probíhá přes čtyřčlenný thiazetidinový intermediát **18** (c).

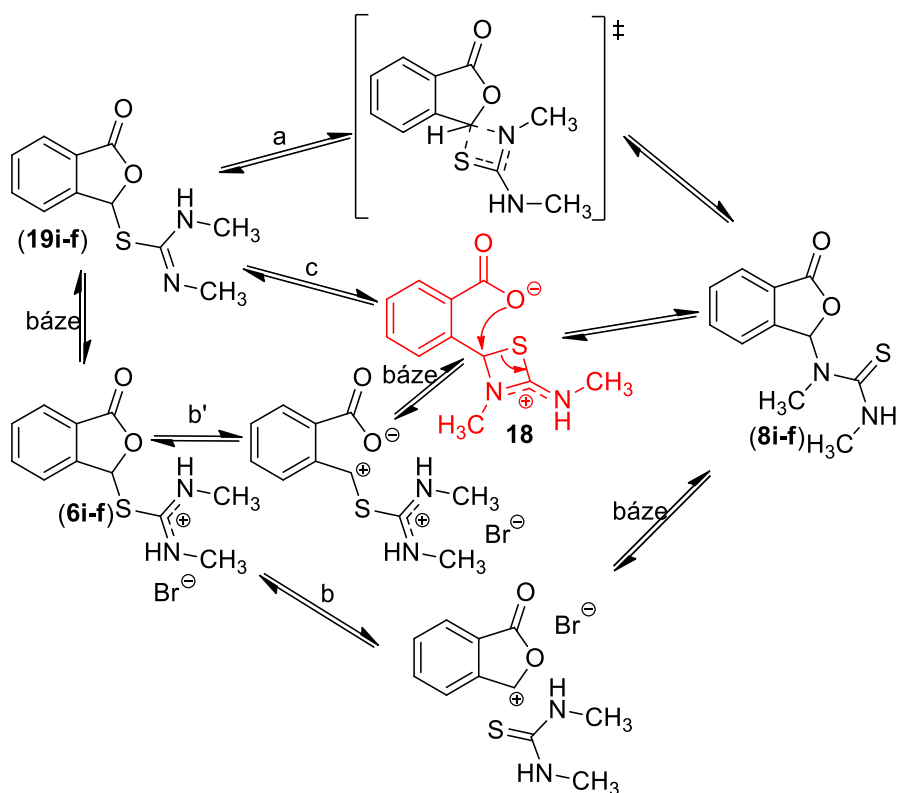


Schéma 10. Možné reakční cesty pro transformaci *N,N'*-disubstituovaných isothiuroniových solí **6f-i**.²⁰

Rozhodnutí jakým mechanismem reakce probíhá lze učinit na základně následujících experimentů. V prvním z nich byl určen α -sekundární kinetický izotopový efekt (α -SKIE). Jeho typické hodnoty pro S_N1 reakce jsou v rozmezí 1,15-1,25. Naopak hodnoty pro S_N2 reakce se pohybují okolo jedné či jsou dokonce inverzní. Zjištěná hodnota 0,95 ukazuje, že rychlost určující krok probíhá S_N2 mechanismem.

Druhý experiment vychází ze srovnání s reaktivitou substrátů, ve kterých nemůže laktonový kyslík sloužit jako odstupující skupina a tedy se nemůže uplatnit „double-displacement“ mechanismus. Z těchto důvodů byly připraveny isothiuroniové soli **20** a **22** (Schéma 11) a vystaveny stejným reakčním podmínkám jako sůl **6i-f** (Schéma 11). Ani v jednom případě k $S \rightarrow N$ migraci nedochází. V případě esteru **20** je izolovaným produktem volná báze **21**, v případě laktonu **22** pak produkt eliminace **23**.

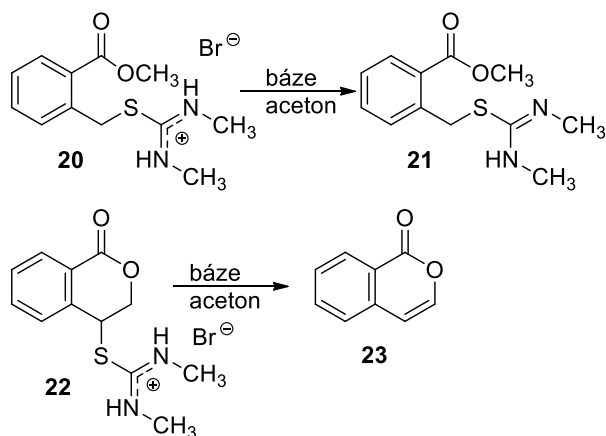
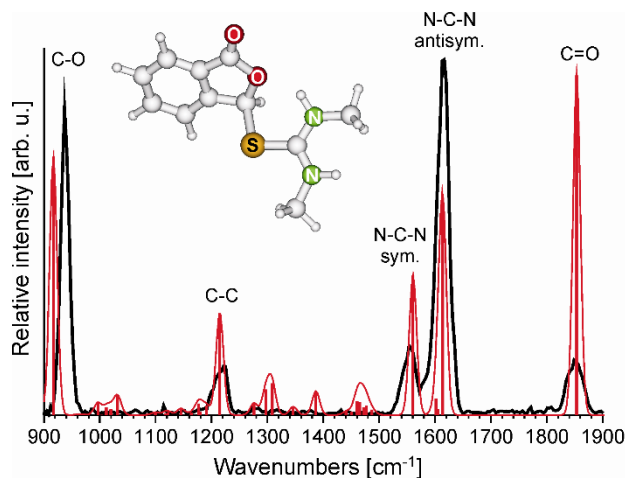


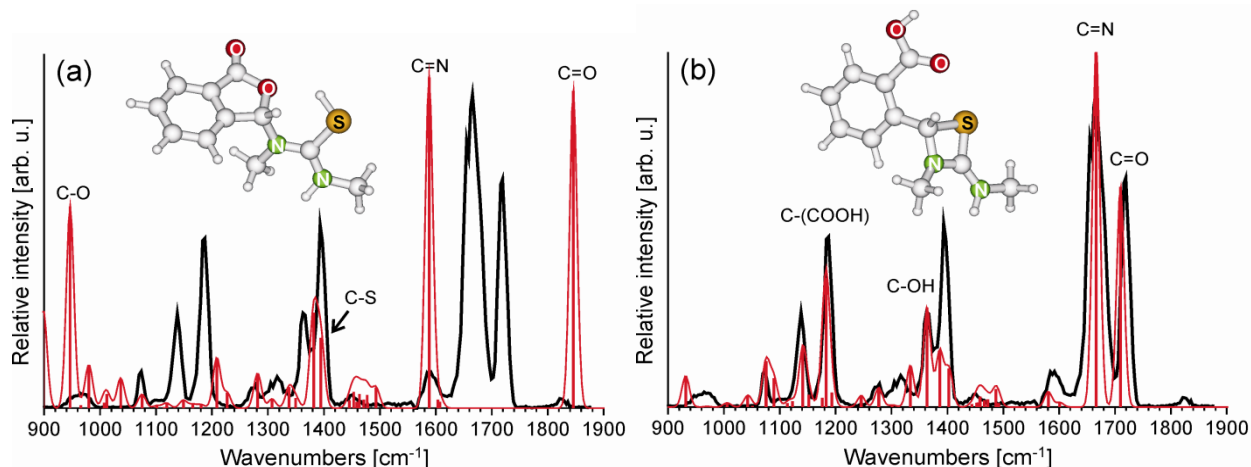
Schéma 11. Produkty reakce alternativních isothiuroniových solí s bází.²⁰

Dalším experimentem podporujícím „double-displacement“ mechanismus je záchyt thiazetidínového intermediátu **18** alkylací volné karboxylátové skupiny methyljodidem. Analýza NMR a MS spekter reakční směsi obsahující 10 ekvivalentů methyljodidu ukazuje na přítomnost methylesterové skupiny. Zvýšení množství přidaného methyljodidu vede k nárůstu množství methyl-esteru, což potvrzuje soutěž mezi zpětným intramolekulárním atakem karboxylátové skupiny na thiazetidínový uhlík a jejím intermolekulárním atakem na methyljodid.

Přítomnost thiazetidínového intermediátu **18** poskytují i InfraRed MultiPhodon Dissociation (IRMPD) spektra.²³ Zatímco IRMPD spektrum výchozí izothiuroniové soli **6i** je v dobré shodě se spektrem predikovaným (Obrázek 9). V případě IRMPD spektra produktu **8i** jsou spektra naprosto rozdílná (Obrázek 10a). Naopak, je zde velice dobrá shoda se spektrem protonovaného thiazetidínového intermediátu (Obrázek 10b). Toto ilustruje i vratnost celé reakce, kdy v plynné fázi je protonovaný čtyřčlenný intermediát **18** stabilnější než produkt **8i**.

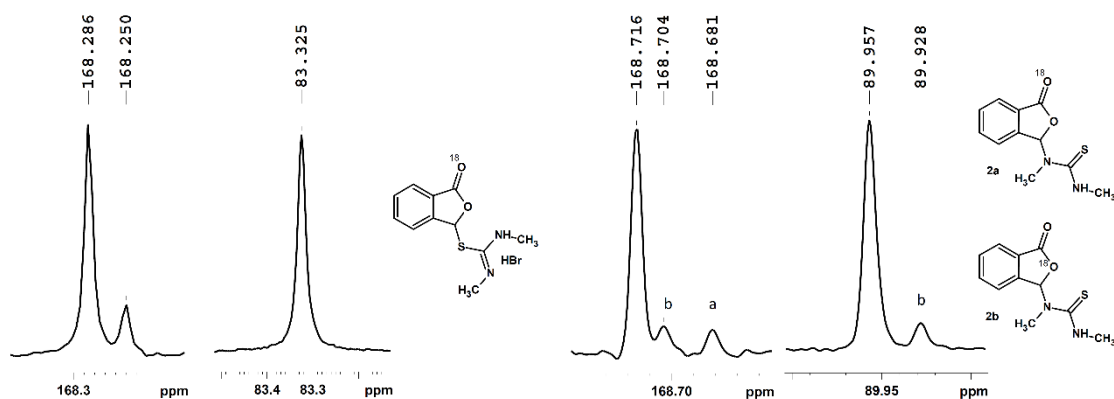


Obrázek 9. Porovnání experimentálního IRMPD spektra isothiuroniové soli **6i** (černá) se spektrem predikovaným (červená).²⁰



Obrázek 10. Porovnání experimentálního IRMPD spektra produktu **8i** sprejovaného do ESI-MS (černá) se spektry predikovanými pro produkt **8i** a intermediát **18** (červená).²⁰

Všechny tyto experimenty ukazují, že laktonová skupina v prvním kroku odsupuje po klasickém „backside“ S_N2 ataku isothiomočovinnového dusíku. V zwitterionickém intermediátu **18** obsahujícím thiazetidinový cyklus poté dojde k rotaci okolo C–C vazby, která umožní následný zpětný „backside“ atak volného karboxylátového aniontu a odstoupení síry jako lepší odstupující skupiny. Takovýto mechanismus vyžaduje volnost rotace thiazetidinového cyklu a karboxylátové skupiny. Těsnost intermediátu demonstruje pokus s izotopově obohacenou molekulou substrátu (Obrázek 11).

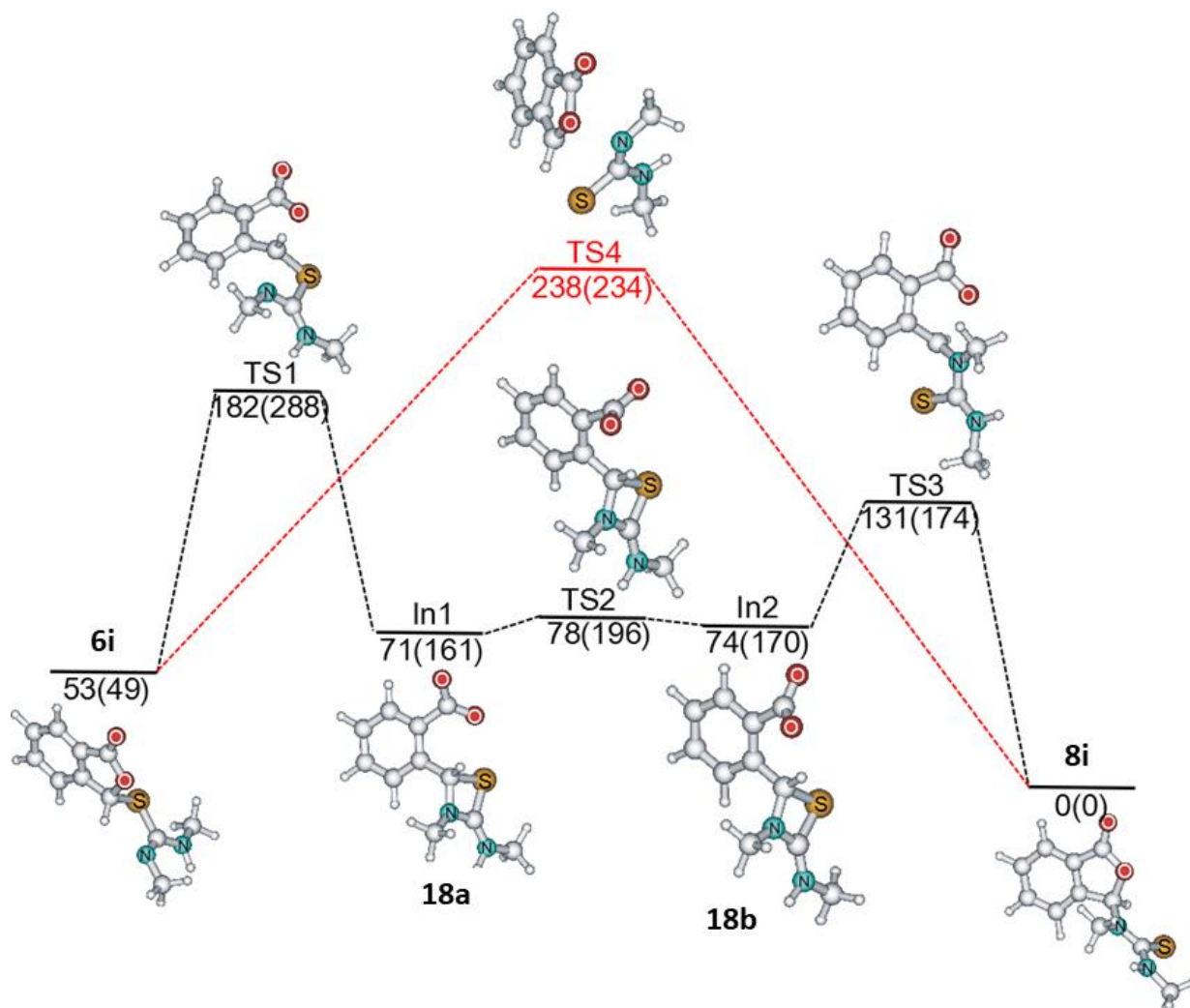


Obrázek 11. Vybrané signály v ^{13}C NMR spektrech ^{18}O izotopově obohacených sloučenin **6i** (vlevo) a **8i** (vpravo).²⁰

Pokud do reakce vstupuje isothiuroniová sůl obohacená na karbonylovém kyslíku, dochází ke vzniku směsi produktů obohacených jak na karbonylové skupině, tak i na laktonovém kyslíku

v poměru 1:1. Tento experiment ukazuje, že intermediát **18** se vyskytuje ve formě volného iontového páru, což je v souladu s předchozími experimenty, které umožnily jeho záchyt.

V neposlední řadě byl celý reakční mechanismus modelován kvantově-chemickými výpočty metodou B3LYP/6-311+G(2d,p)²⁴ a porovnán s reakční cestou probíhající přes netypický „front-side“ atak (Obrázek 12). Výsledky ukazují, že zatímco „front-side“ atak je výhodnější v plynné fázi, ve vodné fázi je jednoznačně výhodnější „double-displacement“ mechanismus.



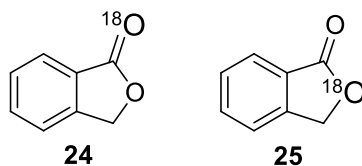
Obrázek 12. Vypočtené reakční profily (B3LYP/6-311+G(2d,p) pro transformaci látky **6i** na **8i**. a) Double displacement mechanismus (černá) b) front-side S_N2 reakce (červená). Relativní energie jsou uvedeny v kJ·mol⁻¹ při 298 K ve vodě a při 0 K v plynné fázi (čísla v závorkách).²⁰

Vzhledem k tomu, že tento mechanismus připomíná známý efekt sousední skupiny, avšak probíhající v opačném pořadí kroků, kdy laktonová skupina slouží nejprve jako sousední odstupující skupina a v druhém kroku jako interní nukleofil, byl tento mechanismus nazván jako

„inverse neighboring group participation“. Pokud je nám dobře známo, žádný takovýto mechanismus nebyl dosud popsán.

2.1.3 Příprava selektivně ^{18}O izotopově značených ftalidů

Příprava izotopově obohacených výše popsáných substrátů vyžadovala vyvinutí metod k přípravě ftalidů **24** a **25** selektivně obohacených na jednotlivých atomech kyslíku (Obrázek 13).²⁵



Obrázek 13. Izotopově označené ftalidy.

K tomu byla využita dosud málo prozkoumaná, vodou asistovaná laktonizační reakce, vycházející z alkyl-2-(bromalkyl)benzoátů **26**. Lze předpokládat, že mechanismus probíhá jako vnitřní nukleofilní atak karboxylového (Schéma 12a), či alkoxylového kyslíku (Schéma 12b) na benzylový uhlík, za vzniku cyklických karboxonium bromidů **27**, **28**. Z nich produkty **24**, **25** vznikají následným atakem uvolněného bromidového aniontu na uhlíky alkylových skupin. Reakční cesta a) (schéma 12) je pravděpodobnější a má precedens v literatuře,²⁶ ovšem ani cestu b) nelze vyloučit.²⁷

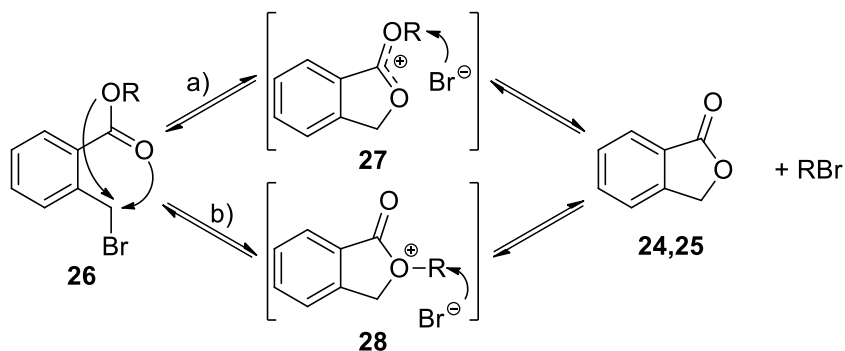


Schéma 12. Možné mechanismy laktonizace.

Z těchto důvodů byly provedeny dva experimenty. První s molekulou substrátu izotopově obohacenou na karboxylovém atomu kyslíku a druhý s neznačeným substrátem, ale probíhající v přítomnosti izotopově obohacené molekuly vody. Poloha izotopově značeného kyslíku v obou typech produktů byla určena na základě srovnání IČ, NMR a MS spekter. Z výsledků je zřejmé (Schéma 13), že v případě substrátu značeném na karboxylu se značený kyslík po reakci stává

výhradně laktonovým **25**, což okazuje na reakční cestu a) (Schéma 12). Toto potvrzuje i druhý experiment probíhající v přítomnosti izotopově obohacené vody, kdy se značený kyslík objevuje výhradně jako karbonylový **24**.

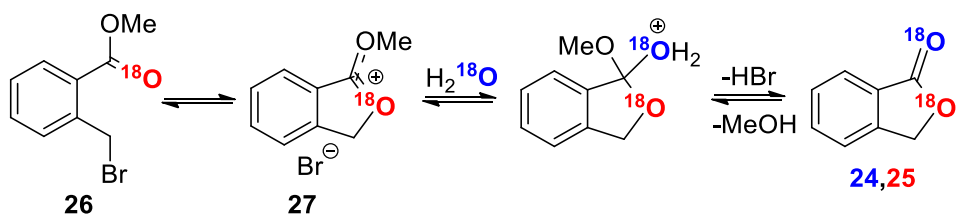
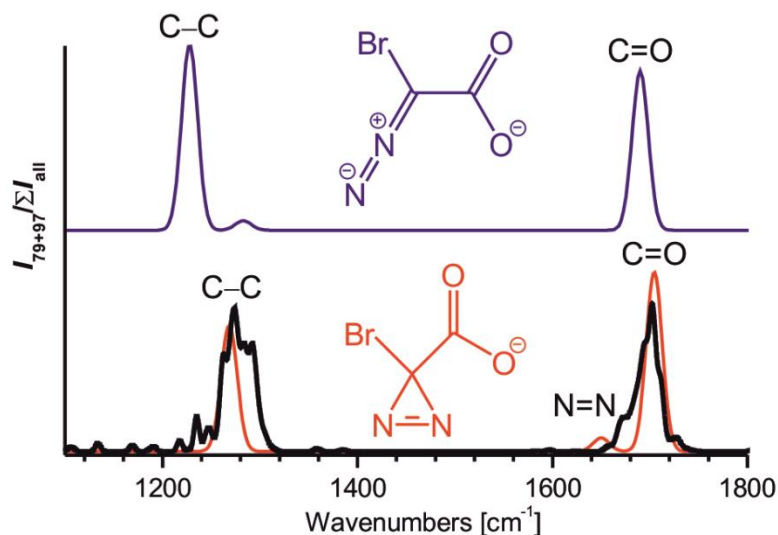
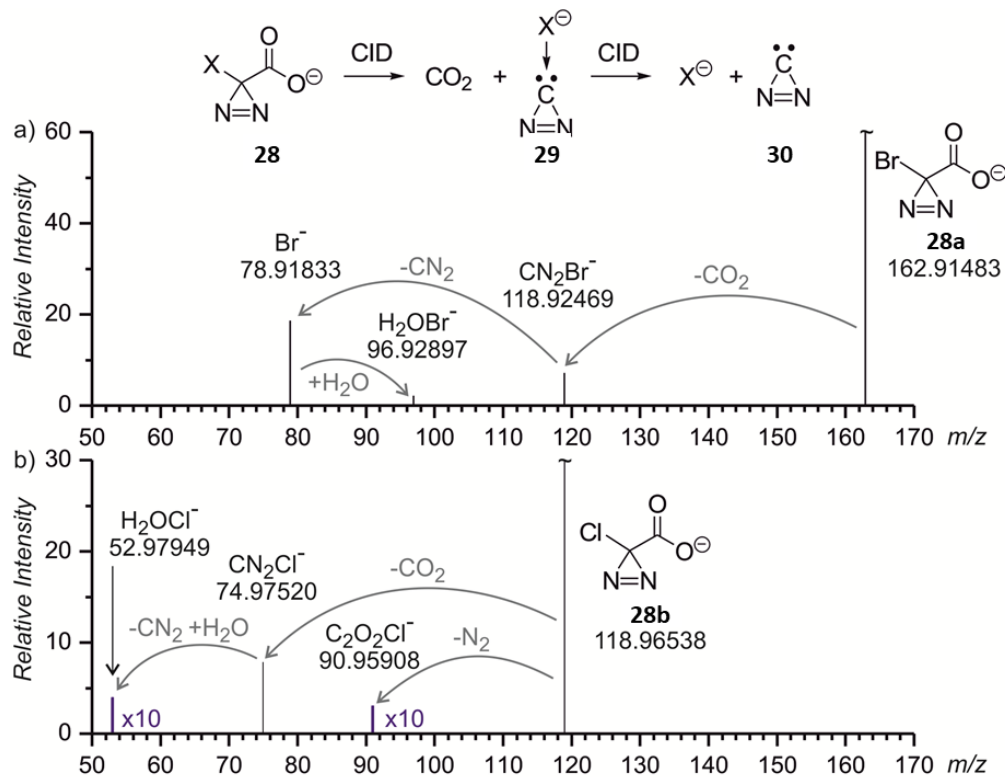


Schéma 13. Mechanismus vodou asistované laktonizace.



Obrázek 14. IRMPD spektrum aniontu **28a** generovaného elektrosprejovou ionizací z methanolického roztoku látky **28a**-Na (černá čára) a jeho porovnání se spektry teoretickými (B3LYP/6-311+G(d)) pro různé izomerní struktury.²⁸

V dalších experimentech byly ionty **28** izolovány v hmotnostním spektrometru a následně fragmentovány pomocí srážek s inertním plynem, tzv. collision induced dissociation (CID). Výsledná spektra ukazují Obrázek 15. Molekuly nejprve dekarboxylují za vzniku iontů CN_2Br^- **29**, které se dále rozpadají na $c\text{-CN}_2$ **30** a Br^- ionty.



Obrázek 15. CID spektra karboxylátových iontů (a) **28a** a (b) **28b**.²⁸

Pro oba disociační kanály byly následně stanoveny disociační energie vazeb (BDE). Pro dekarboxylaci byly využity dvě metody na dvou různých přístrojích. L-CID vytvořená Peterem Chenem fungující na triple-quadrupolovém přístroji³⁰ a Schröderova metoda³¹ využívající iontové pasti. V druhém případě bylo třeba vyvinout kalibrační řadu pro stanovení disociační energie iontů v negativním módu. Porovnání experimentálně zjištěných hodnot s hodnotami vypočtenými (Tabulka 2) ukazuje velice dobrou shodu.

Tabulka 2. Porovnání vypočtených a experimentálních BDE^a

	reakce	Vyp. ^b	experimentální (CID)	
			QOQ ^c	IT ^d
1)	28a → <i>c</i> -CN ₂ Br ⁻ + CO ₂	24,5	22,3 ± 0,4	19,1 ± 1,2
2)	28b → <i>c</i> -CN ₂ Cl ⁻ + CO ₂	27,8	27,6 ± 0,3	29,5 ± 1,2
3)	29a → CF ₂ Br ⁻ + CO ₂	22,1	20,0 ± 0,1	18,0 ± 0,9
4)	29b → CF ₂ Cl ⁻ + CO ₂	26,3	26,9 ± 0,8	27,7 ± 0,7
5)	<i>c</i> -CN ₂ Br ⁻ → <i>c</i>-CN₂ + Br ⁻	10,1	< 8,0	-
6)	<i>c</i> -CN ₂ Cl ⁻ → <i>c</i>-CN₂ + Cl ⁻	13,3	-	-
7)	CF ₂ Br ⁻ → CF ₂ + Br ⁻	7,3	-	-
8)	CF ₂ Cl ⁻ → CF ₂ + Cl ⁻	10,1	-	-

^aHodnoty jsou v kcal·mol⁻¹. ^bVypočteno pomocí MP4/aug-cc-pVTZ//MP2/6-311+g(d). ^cTrojný quadrupól. ^dIontová past.

Pro potvrzení cyklické struktury CN₂X⁻ **29** byl proveden pokus o stanovení BDE i pro druhý disociační kanál, tedy pro rozpad CN₂Br⁻ **29a** na *c*-CN₂ a Br⁻. Generovat prekurzor se však podařilo pouze na triple quadrupólovém přístroji při použití tvrdších ionizačních podmínek. Stanovené hodnota okolo 8 kcal·mol⁻¹ je v dobré shodě s výpočty. Vypočtené hodnoty pro izomerní necyklické ¹CNN a ¹NCN karbenu jsou o poznání vyšší (50 a 65 kcal·mol⁻¹). Tento postup byl použit i pro ověření vzniku příbuzných CF₂ karbenů.

2.1.5 Intramolekulární nitroaldolová (Henryho) reakce

Další mechanistická práce se zaměřila na intramolekulární nitroaldolovou (Henryho) reakci (Schéma 16).³² Tato reakce je velice často využívána pro konstrukci vazby C–C za vzniku β -nitroalkoholů. V případě, že obě reakční komponenty obsahují více jak dva atomy uhlíku a jsou nesymetrické, dochází ke vzniku diastereomerů (*cis*, *trans*). V případě použití silných Brønstedovských bází (TEA, NaOH) většinou není pozorována uspokojivá diastereoselektivita z důvodu reverzibility reakce a také možné epimerizace na nitro-substituovaném atomu uhlíku.³³ Tato reverzibilita však může být využita pro přípravu opticky obohacených, nebo dokonce čistých látek v procesu analogickému k postupu využívajícímu kinetickou rezoluci v kombinaci s lipazou-katalyzovanou transesterifikací.³⁴

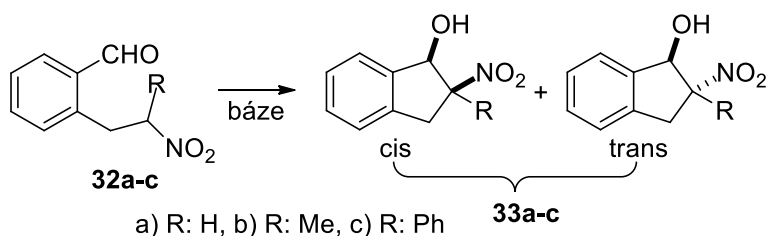
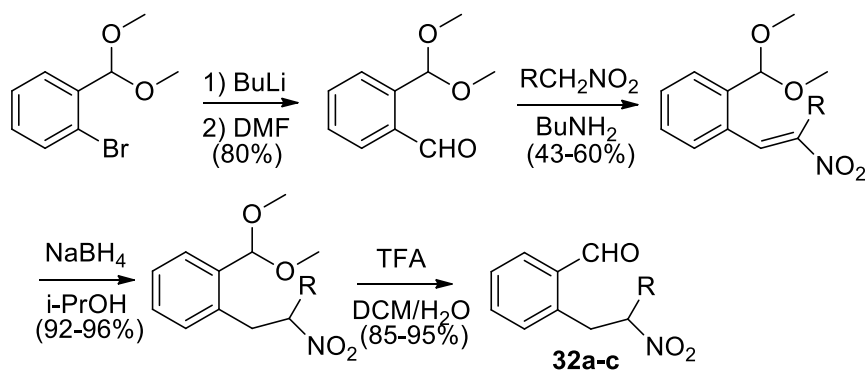


Schéma 16. Intramolekulární Henryho reakce.

Rychlost určujícím krokem může být buď pomalá deprotonace nitroalkanu,³⁵ nebo nukleofilní adice vzniklého karbaniontu na karbonylovou skupinu.³⁶ V případě intramolekulární varianty této reakce lze za zásadní faktor ovlivňující diastereoselektivitu považovat vznik pětičlenného cyklu a jeho nižší konformační flexibilitu.

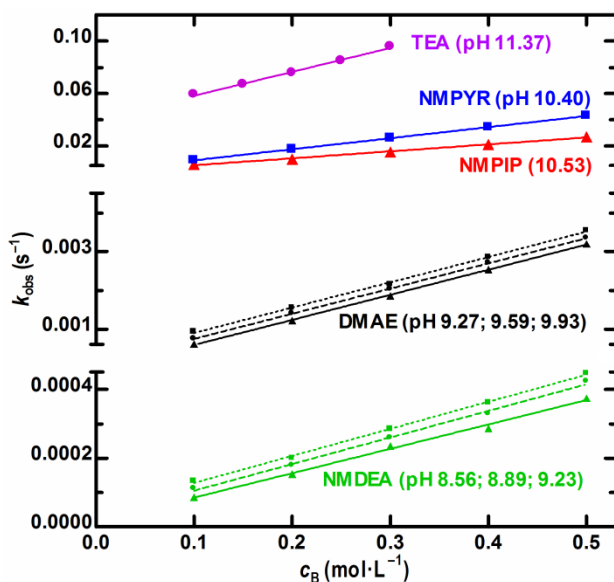
Studované 2-(2-nitroalkyl)benzaldehydy **32a-c** byly připraveny v přijatelných výtěžcích čtyřkrokovou syntézou ilustrovanou na Schématu 17. Cyklizace byla prováděna substechiometrickým množstvím triethylaminu (TEA) v isopropylalkoholu.



a) R: H, b) R: Me, c) R: Ph

Schéma 17. Syntéza 2-(2-nitroalkyl)benzaldehydů **32a-c**.

Kinetika reakcí byla v první řadě sledována spektrofotometricky v roztocích vodných pufrů. Závislosti pozorovaných rychlostních konstant k_{obs} na koncentraci bazické složky pufru jsou lineární (Obrázek 16), což ukazuje na obecnou bazickou katalýzu. Z toho lze usuzovat, že rychlost určujícím stupněm reakce je deprotonace uhlíku v sousedství nitro skupiny. Žádný jiný reakční krok asistenci báze nevyžaduje.

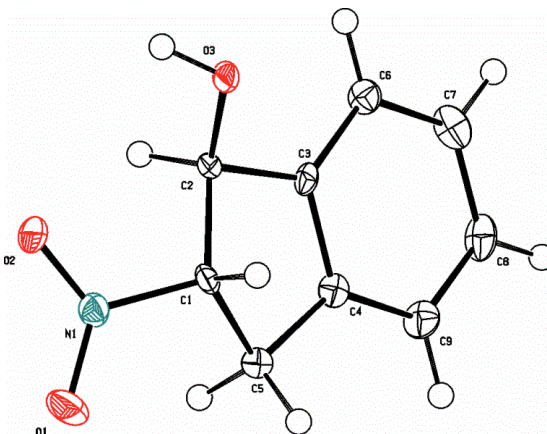


Obrázek 16. Závislost k_{obs} (s⁻¹) vs. c_B (mol·L⁻¹) pro cyklizační reakci **32** na **33** měřená v terciálních aminových pufrch.³²

Brønstedův graf sestavený ze získaných dat poskytuje směrnici $\beta_B = 1,12 \pm 0,03$. Tato hodnota je netypicky vysoká, avšak bylo ukázáno, že tuto nitroalkanovou anomalii³⁷ lze využít k popsání

geometrie tranzitního stavu podle principu neideální synchronizace a lze odhadnout, že vznikající aniont **32**⁻ se svou strukturou blíží spíše kanonické formě nitronátu ($>C=NO_2^-$) než nitroalkanidu ($>C^-NO_2$).

V další části práce byla kinetika cyklizační reakce sledována pomocí ¹H NMR spektroskopie v roztocích různých rozpouštědel s triethylaminem jako bází. NMR analýza umožňuje sledovat nejen rychlost reakce, ale navíc sledovat vzájemné zastoupení diastereoisomerů.



Obrázek 17. ORTEP diagram látky *trans*-**33a**.³²

První otázkou je přiřazení relativní konfigurace jednotlivým diastereoisomerům. Pro sloučeninu **33a** se podařilo vypěstovat monokrystal, jehož rentgenostrukturní analýza (Obrázek 17) potvrdila *trans* konfiguraci nitro a hydroxylových skupin. Toto je přesně opačný výsledek, než který byl dříve navržen v literatuře.³⁸

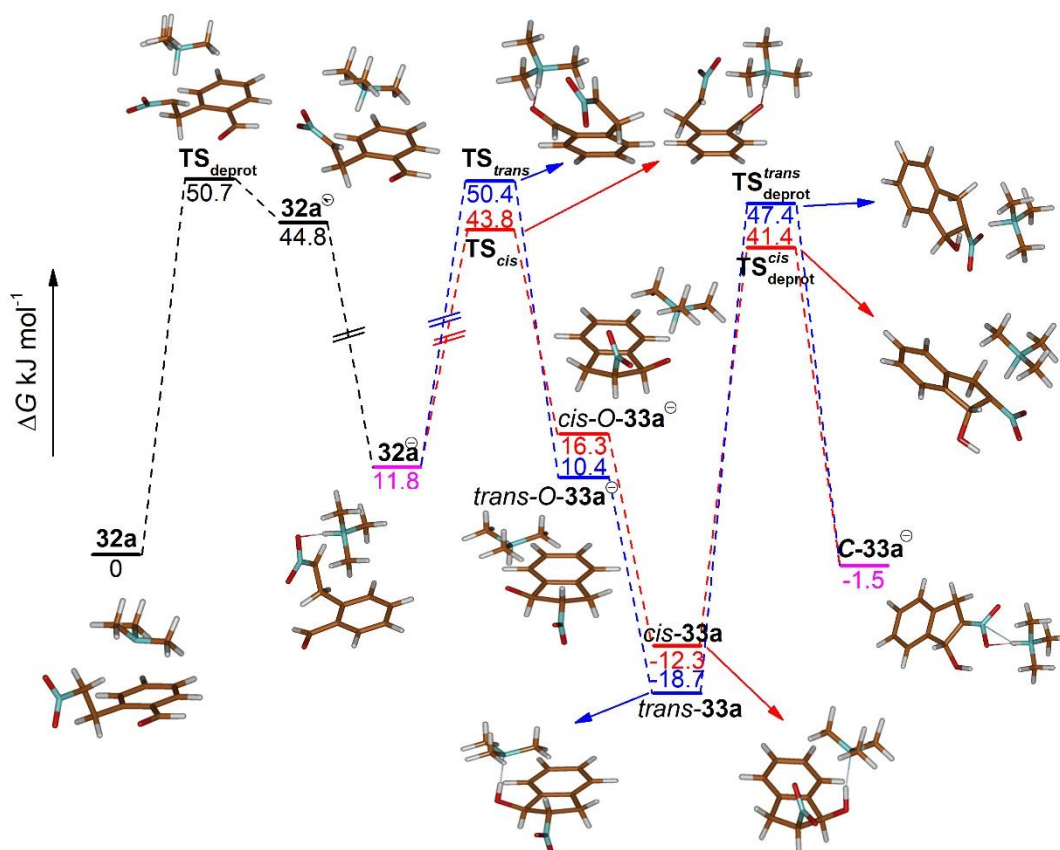
Tabulka 3. Distribuce produktů *cis* a *trans* v závislosti na druhu rozpouštědla.

Rozpouštědlo	Zastoupení <i>cis</i> -/ <i>trans</i> -		
	2a	2b	2c
CD ₃ OD	20 : 80	24 : 76	36 : 64
CDCl ₃	20 : 80	23 : 77	45 : 55
CD ₃ CN	26 : 74	31 : 69	43 : 57
DMSO- <i>d</i> ₆	26 : 74	30 : 70	43 : 57
C ₆ D ₆	17 : 83	19 : 81	45 : 55

Preferovaný vznik *trans* produktu byl pozorován ve všech rozpouštědlech, avšak v různých poměrech (Tabulka 3).

Z kinetických měření lze dále získat i rychlostní konstanty jak pro cyklizace látek **32a**, které vykazují chování popsatelné dvojitou exponenciální kinetikou, tak i pro cyklizace derivátů **32b,c**, jejichž cyklizace probíhá podle kinetiky prvního řádu.

Jako výjimečné se ukazuje chování derivátů **32a,b** v benzenu, kdy se reakce řídí kinetikou nultého řádu. To může být vysvětleno rychlým vznikem reaktivního prekomplexu substrátů s TEA, který je závislý pouze na koncentraci přidaného TEA.



Obrázek 18. Reakční profil transformace látky **32a** na **33a** za účasti molekuly trimethylaminu ve vodě.³²

Pro lepší pochopení celého mechanismu byl reakční profil kalkulován metodou B3LYP-D3/6-311+G** v acetonitrilu jako rozpouštědle za použití trimethylaminu (TMA) jako báze (Obrázek 18). Nalezená bariéra pro deprotonaci TS_{deprot} výchozího prekomplexu **32a** s TMA je 50,7 kJ·mol⁻¹. Vzniklý nitronát se stabilizuje změnou konformace. Druhý reakční krok vyžaduje koordinaci $TMAH^+$ ke karbonylovému kyslíku. To je následováno uzavřením kruhu, kdy energie tranzitního

stavu vedoucího k *cis* produktu je o 6,6 kJ·mol⁻¹ nižší než energie tranzitního stavu pro *trans* produkt. Na druhou stranu, deprotonovaný i protonovaný *cis* produkt má vyšší energii než produkt v uspořádání *trans*, přičemž rozdíl v energiích odpovídá pozorovanému poměru diastereoisomerů. Jedná se tedy o typický příklad principu kinetické vs. termodynamické kontroly reakce, přičemž produkt *cis* je kinetický a *trans* je termodynamický. Navíc, energie cyklizace jsou velice blízké energiím deprotonace, tedy oba kroky mohou být rychlost určujícími.

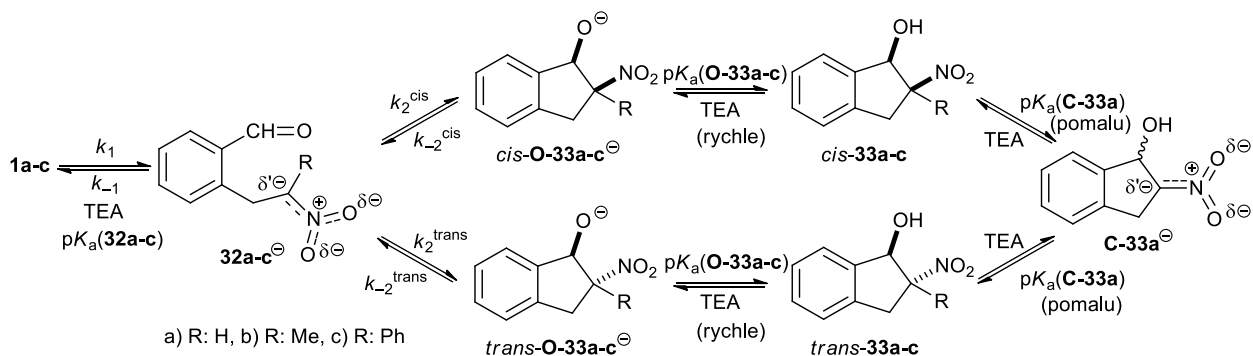


Schéma 18. Reakční mechanismus intramolekulární nitroaldolové kondenzace látek **32a-c** na **33a-c** a možné reakční cesty pro epimerizaci látek **33a-c**.³²

Ve většině kinetických experimentů byla pozorována postupná epimerizace na uhlíku C2. Zatímco při nižších konverzích bylo množství *cis* izomeru převažující či alespoň vyšší, po skončení reakce vždy dominuje *trans* diastereoisomer. Integrace signálu umožňuje stanovení rychlostní konstanty epimerizace k_{epim} . Epimerizace může obecně probíhat dvěma cestami (Schéma 18). První možností je deprotonace produktu na uhlíku C2 a její následná zpětná protonace. Druhá cesta zahrnuje opětovné otevření kruhu a jeho následné znovu-uzavření (retro-intramolekulární nitroaldolizace). Měření v deuterovaném methanolu ukazuje přítomnost signálů odpovídajících deprotonované formě C-**33a** a tedy první z cest se jeví jako pravděpodobnější. V ostatních rozpouštědlech jsou signály intermediátu prakticky nedetekovatelné, což může být způsobeno jak jejich větší reaktivitou, tak i přítomností druhé epimerizační cesty.

2.1.6 Chování 3-indolylmásečné kyseliny v kyselém prostředí

Poslední z příspěvků, týkajících se reaktivních intermediátů v oblasti heterocyklické chemie, se zabývá mechanismem elektrooxidace 3-indolylmásečné kyseliny **34**.³⁹ Tato kyselina funguje jako náhrada za přírodní fytohormony umožňující rychlejší růst rostlin.⁴⁰ Z těchto důvodů je velice důležité vyvinout metody jejího jednoduchého a přesného analytického stanovení. Jedním z takových je stanovení voltametrické na borem dopované diamantové elektrodě v kyselém prostředí. Pro stanovení je důležité popsat produkty elektrolyzy a pochopit mechanismus jejich vzniku.

Jako klíčový se jeví popis osudu výchozí látky v kyselém prostředí. Analýza ukazuje na přítomnost dvou typů produktů doplněných malým množstvím výchozí látky. Na základě kombinovaných NMR spekter se jejich struktury podařilo určit jako *cis*-oxepano[2,3-*b*]-1*H*-indol-2-on **35** a 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-karbazol-1-on **36**. Konfiguraci *cis* produktu **35** se podařilo určit na základě velikosti interakční konstanty $^3J = 9,1$ Hz. Pro vznik obou produktů lze navrhnout schéma 19.

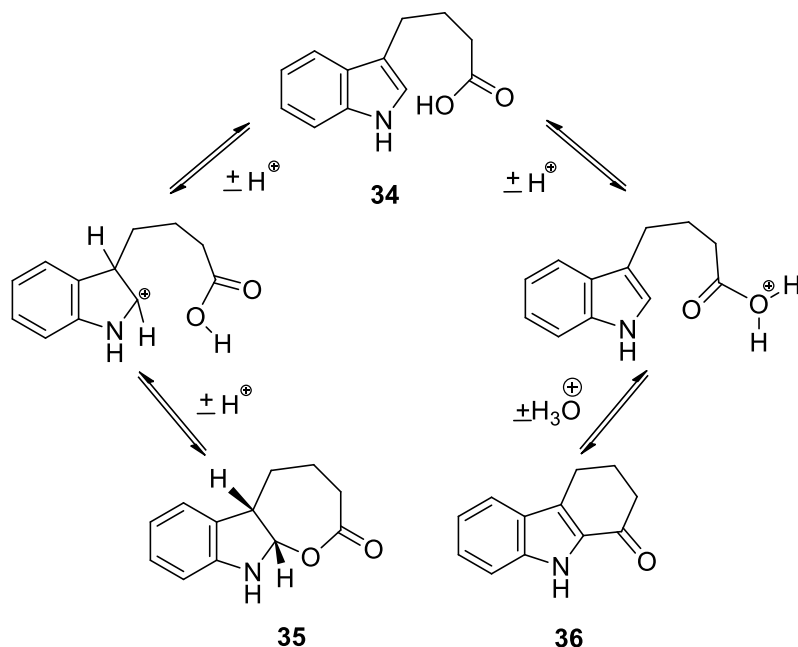


Schéma 19. Pravděpodobný mechanismus transformace indol-3-másečné kyseliny **34** na produkty **35** a **36**.³⁹

Výchozí látka může být protonována na dvou místech. Protonace v pozici 3 indolového cyklu je následována uzavřením laktonového kruhu. Druhým místem protonace je karbonylový kyslík,

jež po odstoupení vody poskytne acyliový kation, který následně atakuje polohu 3 indolového kruhu za vzniku ketonu **36**. Celé schéma 19 lze považovat za rovnovážný systém.⁴¹

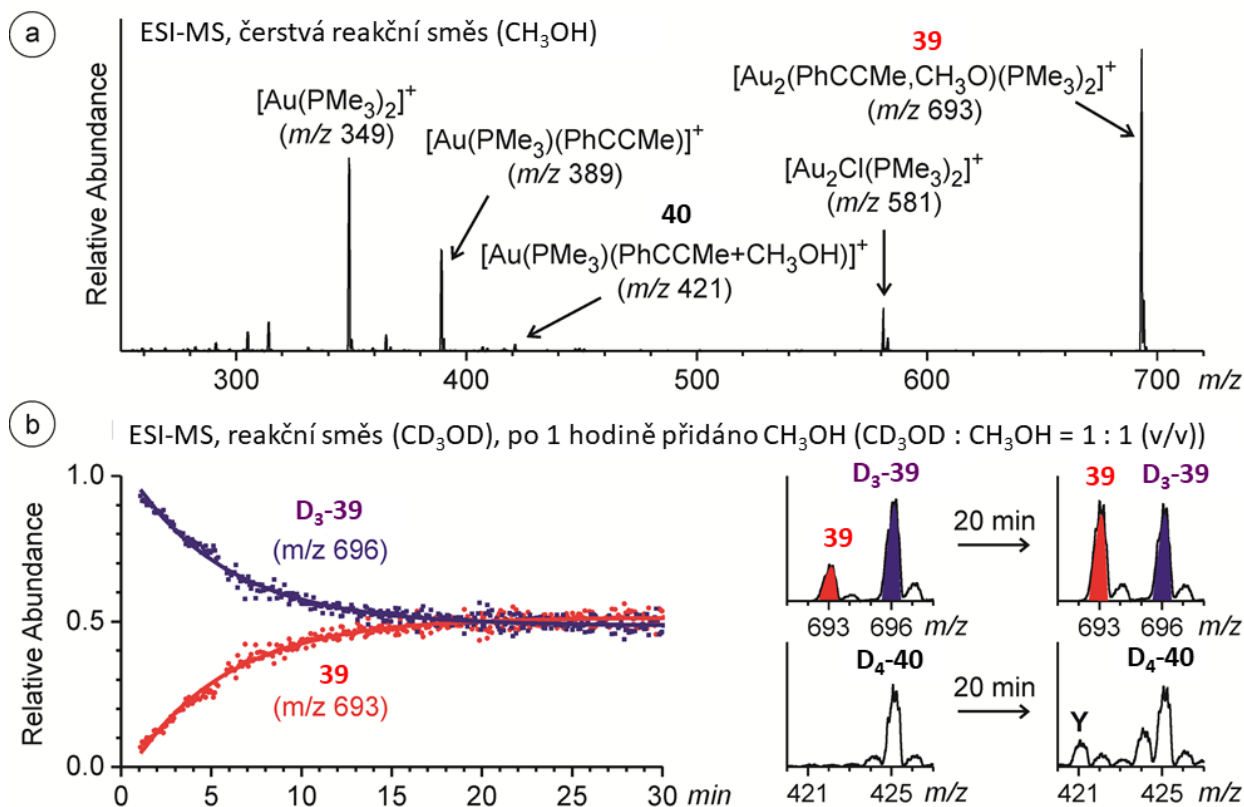
2.2 Intermediáty v reakcích probíhajících s účastí přechodných kovů

V posledních několika dekadách zažívá veliký rozmach chemie využívající katalýzu přechodnými kovy, jejíž přínos pro organickou syntézu je obrovský. To dokazuje i Nobelova cena z roku 2010 udělena trojici vědců R. F. Heck, E. Negishi, A. Suzuki. Jako ve většině případů syntetické práce předcházejí mechanistickým a velká většina známých reakcí nemá reakční mechanismy zcela objasněny. Velkou komplikací je zde dlouho známá schopnost atomů kovů tvořit polynukleární komplexy. Ve většině případů jsou proto reakční a mechanistická schémata zjednodušována a redukována pouze na jeden atom kovu. Ovšem tato zjednodušení nevystihují reálnou situaci a mohou tak zásadně ovlivnit interpretaci výsledků a další rozvoj poznání v této oblasti.

2.2.1 Kooperace zlatných iontů při adici methanolu na alkyny

Jedním z nejpobulárnějších kovů používaných pro π aktivaci násobných vazeb je zlato.⁴² Z tohoto důvodu byl studován mechanismus adice methanolu na fenypropyn **37** katalyzované zlatnými ionty.⁴³ Předpokládaný průběh ve stručnosti zahrnuje koordinaci zlatného iontu k trojně vazbě usnadňující následnou adici nukleofilu. Adice je kompletní po rozpouštědlem asistovaném přenosu protonu z nukleofilu na druhý atom uhlíku atakované vazby.

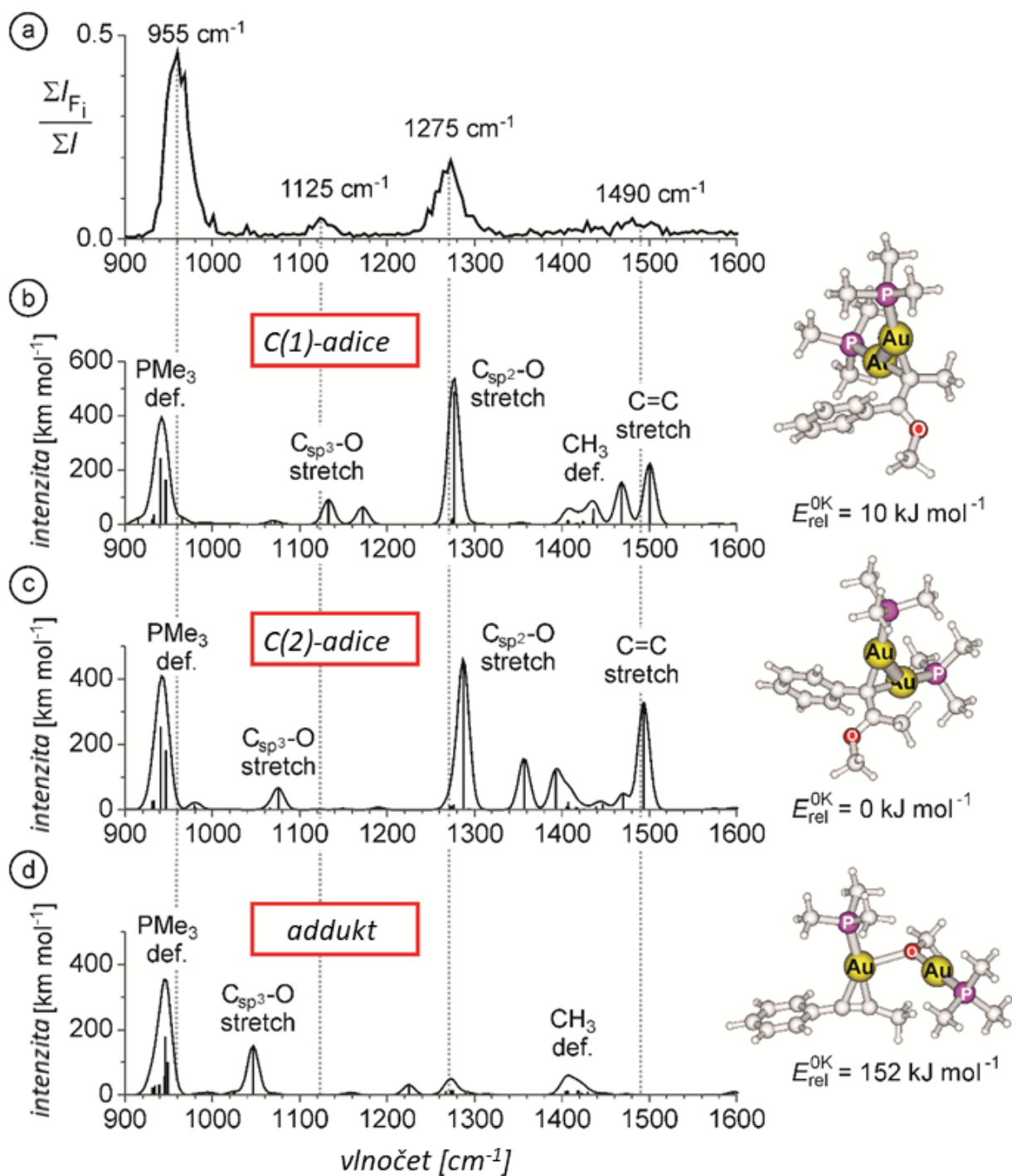
Jako katalyzátor byl využit zlatný komplex $[\text{AuCl}(\text{PMe}_3)]$ **38**. Elektrosprejová ionizace methanolického roztoku 1-fenypropynu a katalyzátoru ukazuje vedle očekávaných iontů $[\text{Au}(\text{PMe}_3)_2]^+$ a $[\text{Au}_2\text{Cl}(\text{PMe}_3)_2]^+$ také ionty **39** s m/z 693 a **40** s m/z 421 (Obrázek 19a). CID fragmentace spolu s generací analogických iontů v CD_3OD ukazují, že ion **39** se skládá z molekuly fenypropynu, dvou atomů zlata, dvou trimethylfosfinových skupin a jedné methoxyskupiny. Vzhledem k nepřítomnosti jeho chloridového analogu lze usuzovat, že by se mohlo jednat o potenciální reaktivní intermediát. Analogická analýza iontu **40** ukazuje, že se jedná o molekulu produktu s (trimethylfosfino)zlatným kationtem.



Obrázek 19. (a) zdrojové ESI-MS spektrum methanolického roztoku 1-fenylpropynu s katalyzátorem (2,5 mol% AuCl(PMe₃)/3 mol% AgSbF₆). (b) Časová závislost relativního zastoupení iontů D₃-**39** a **39** po přidání CH₃OH do 1 hodinu starého roztoku 1-fenylpropynu s katalyzátorem v CD₃OD. Výřezy MS spekter ukazují zprůměrovaná spektra změřená v časových intervalech (1 - 5 min) a (26 - 30 min).⁴³

To, že iont **39** je opravdu možným intermediátem a ne artefaktem vzniklým při ionizaci ukazuje experiment, při kterém byla reakční směs vygenerovaná v CD₃OD po jedné hodině zředěna na dvojnásobný objem pomocí CH₃OH a její chování sledováno v čase pomocí ESI-MS. Výsledky (Obrázek 19b) ukazují, že z počátku je v roztoku přítomen pouze deuterio analog iontu D₃-**39**. Postupem času se však roste koncentrace samotného iontu **39**, dokud zastoupení obou iontů nedosáhne rovnováhy dané poměrem CH₃OH a CH₃OD v reakční směsi. Rychlost ekvilibrace umožňuje stanovit poločas života iontu **39** na přibližně 3,7 minut. Stejný experiment ukazuje, že ekvilibrace iontu **40** probíhá mnohem pomaleji a tedy že komplex **40** vzniká z komplexu **39**.

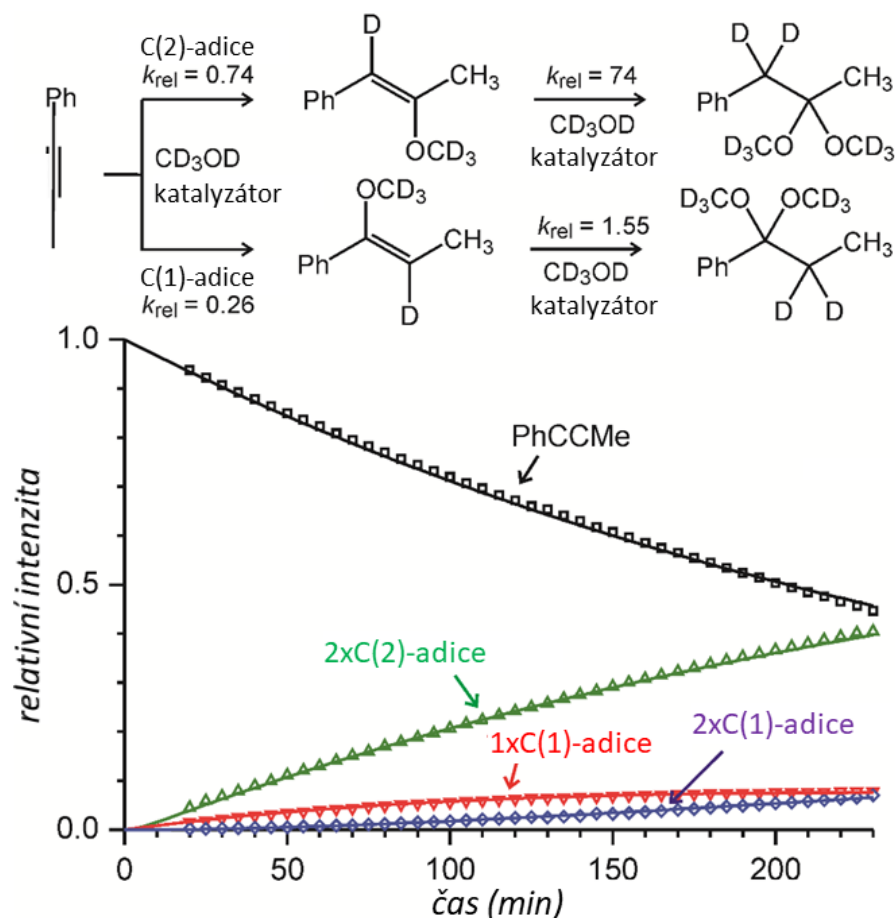
Strukturu iontu **39** se podařilo určit na základě IRMPD spekter, kdy porovnání experimentálních dat se spektry vypočtenými ukazuje na pravděpodobnou přítomnost dvou izomerních struktur (Obrázek 20), ve kterých jsou oba atomy zlata navázány buď na C(1), či C(2) uhlík a methoxy skupina na druhý z uhlíků.



Obrázek 20. (a) IRMPD spektrum iontu **39** (m/z 693) a teoretická IČ spektra možných reakčních intermediátů (b-d).⁴³

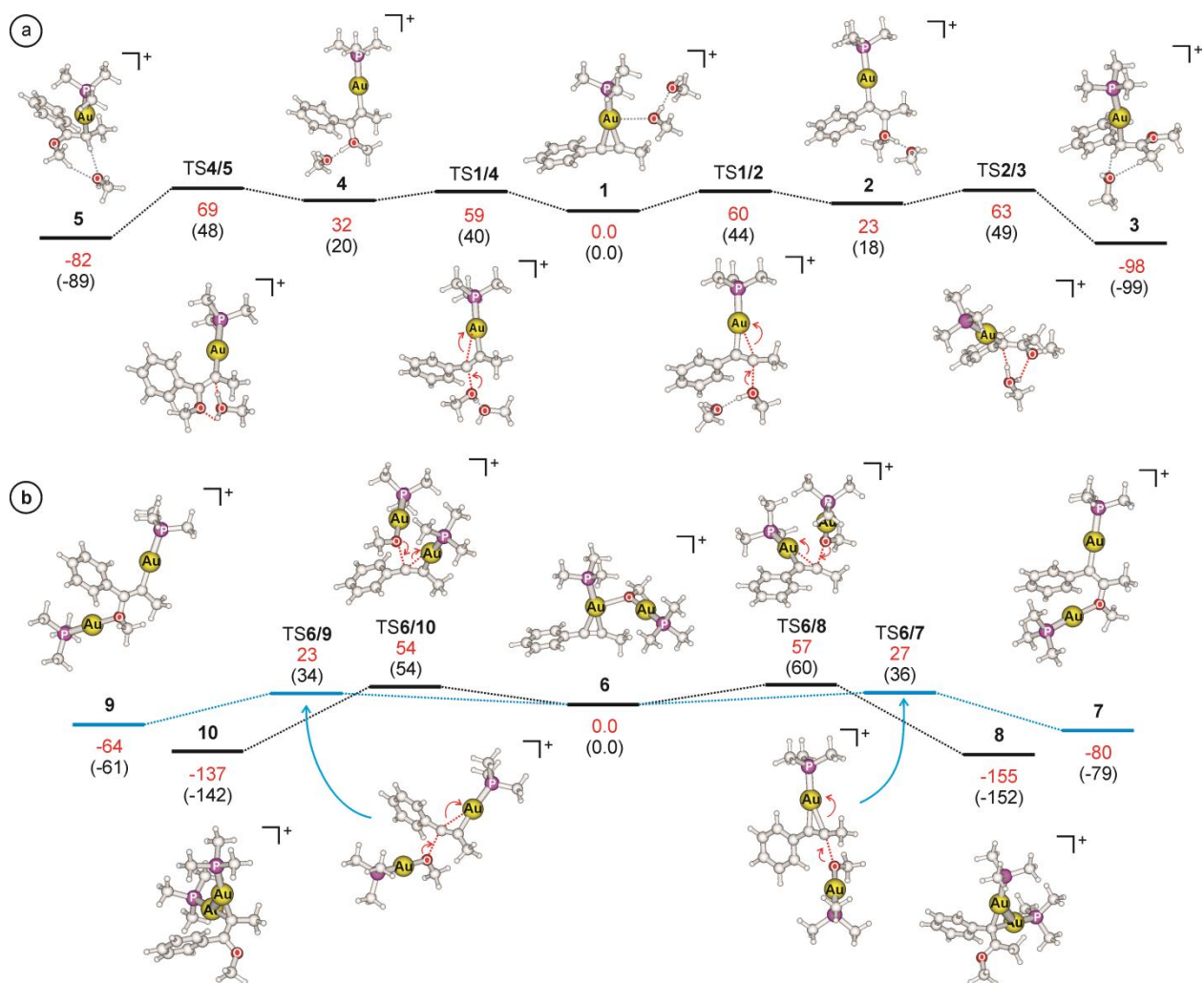
Další informace o reakčním mechanismu pocházejí z NMR experimentů. Ve spektrech lze pozorovat signály několika typů produktů. V první řadě jsou to produkty dvojnásobné adice methanolu na uhlík C(2) doprovázeny malým množstvím odpovídajícího ketonu vzniklého

hydrolyzou tohoto acetalu. Toto ukazuje, že adice druhé molekuly na uhlík C(2) je rychlejší než adice první molekuly. Druhým typem jsou produkty adice na uhlík C(1). V tomto případě lze pozorovat produkty jedno- i dvojnásobné adice. Z kinetického modelování zastoupení jednotlivých reakčních species v čase lze určit (obrázek 21), že adice druhé molekuly na uhlík C(2) je asi 100krát rychlejší než první adice. V případě adicí na uhlíku C(1) je tento poměr jen 6.

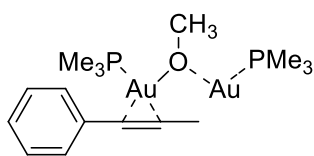


Obrázek 21. Relativní poměry 1-fenylpropynu a produktů C(1) a C(2) adice v závislosti na čase získané pomocí NMR experimentů.⁴³

Získaná experimentální data byla porovnána s vypočtenými reakčními profily pro cesty probíhající s účastí jednoho či dvou atomů zlata (Obrázek 22). Výsledky ukazují, že energeticky méně náročná je cesta zahrnující účast dvou iontů zlata. V tomto případě jeden atom zlata aktivuje trojnou vazbu fenylpropynu **37** a druhý atom zlata usnadňuje adici methanolu ve formě methanolátu zlatného (Obrázek 23). Tento duální mechanismus vede ke vzniku geminálních dizlatných C(1) či C(2) intermediátů (Obrázek 22), které jsou dále transformovány na produkty.



Obrázek 22. Reakční profily (mPW1PW91/cc-pVDZ:LANL2DZ(Au)) pro $[\text{AuPMe}_3]^+$ katalyzovanou reakci 1-fenylpropynu s (a) methanolem asistovanou další molekulou methanolu (b) s $[\text{Au}(\text{OMe})(\text{PMe}_3)]$. Relativní energie jsou uvedeny v $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ a odpovídají 298 K v methanolu (červená čísla) a 0 K v plynné fázi (černá čísla).⁴³



41

Obrázek 23. Předpokládaná struktura klíčového intermediátu ukazující kooperaci dvou atomů zlata.

2.2.2 Sledování kinetiky C–H aktivačních reakcí pomocí ESI-MS

Pro záchyt reakčních intermediátů obsahujících atomy kovů je velice vhodnou metodou ESI-MS.⁴⁴ Nevýhodou této metody je rozdílná ionizační účinnost jednotlivých reakčních komponent.⁴⁵ A tedy nemožnost stanovení přesných koncentrací látek a z toho vycházejících rychlostních konstant. Z tohoto důvodu byla vyvinuta “delayed labeling method“,⁴⁶ která umožňuje zjištění přesných hodnot rychlostních konstant pomocí ESI-MS.⁴⁷ Metoda využívá principu interního standardu, kdy dochází ke smíšení identických reakčních směsí obsahujících různě substituované substráty s různou časovou prodlevou.

Kinetický model Relativní rychlostní konstanty pro ireversibilní paralelní reakce (1) a (2), při kterých reaktanty R_1 a R_2 (shodná koncentrace) soutěží v reakci o substrát C (Schéma 20), mohou být jednoduše určeny z relativních koncentrací produktů P_1 a P_2 na konci reakce (Rovnice 4).

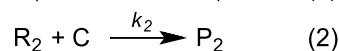
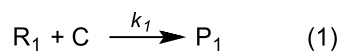


Schéma 20. Paralelní reakce.

$$\left(\frac{[P_1]}{[P_2]}\right)_{fin} = \frac{k_1}{k_2} \quad (4)$$

Pro určení absolutních rychlostních konstant je do experimentu potřeba zavést časovou změnu. Toho lze dosáhnout přidáním druhého reaktantu R_2 do reakční směsi s určitým zpožděním t_d . Tedy, reakce je zahájena pouze s prvním reaktantem R_1 a polovinou množství substrátu C po dobu t_d . Za předpokladu kinetiky pseudoprvního řádu platí, že koncentrace látek $[C]_{t_d}$ a $[P_1]_{t_d}$ lze určit na základě rovnic 5,6.

$$[C]_{t_d} = 0.5[C]_0 e^{-k_1 t_d} \quad (5)$$

$$[P_1]_{t_d} = 0.5[C]_0(1 - e^{-k_1 t_d}) \quad (6)$$

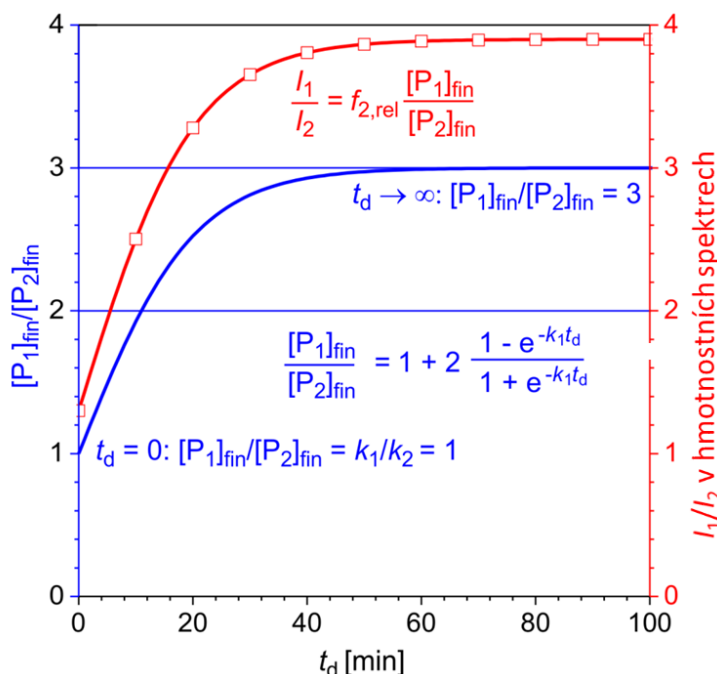
V čase t_d je přidána druhá polovina substrátu C, reaktant R_2 a reakce je nechána běžet, dokud nedojde k zreagování veškerého substrátu C, tedy ($[P_1]_{fin} + [P_2]_{fin} = [C]_0$). Koncentrace produktů $[P_1]_{fin}$ and $[P_2]_{fin}$ pak mohou být vyjádřeny jako:

$$[P_1]_{fin} = [P_1]_{t_d} + 0.5[C]_0 (1 + e^{-k_1 t_d}) \frac{k_1}{k_2 + k_1} \quad (7)$$

$$[P_2]_{fin} = 0.5[C]_0 (1 + e^{-k_1 t_d}) \frac{k_2}{k_2 + k_1} \quad (8)$$

A jejich poměr je tedy:

$$\left(\frac{[P_1]}{[P_2]}\right)_{fin} = \frac{k_1}{k_2} + \left(1 + \frac{k_1}{k_2}\right) \frac{1 - e^{-k_1 t_d}}{1 + e^{-k_1 t_d}} \quad (9)$$



Obrázek 24. Ideální experiment kdy $k_1 = k_2 = 0,1 \text{ min}^{-1}$. Modrá křivka ukazuje změny koncentrace produktů v závislosti na zpoždění t_d . Poměr produktů se mění mezi extrémy od jedné v čase $t_d = 0$ (reaktant C je transformován mezi produkty P_1 and P_2 v poměru 1:1) do tří v čase $t_d = \infty$ (první polovina reaktantu C je transformována na P_1 a druhá polovina C je transformována mezi produkty P_1 and P_2 v poměru 1:1). V hmotnostních spektrech je poměr odpovídajících signálů násoben korekčním faktorem $f_{2,rel} = f_2/f_1$. Tedy, experimentálně jsou získány body na červené křivce. Proložení těchto bodů rovnicí (11) vede ke stanovení rychlostních konstant i korekčních faktorů $f_{2,rel}$.⁴⁷

Pokud by získané intenzity signálů odpovídaly jejich skutečným koncentracím (tedy $[P_1]/[P_2] = I_{P_1}/I_{P_2}$, kde I_{P_i} odpovídá intenzitě signálu P_i v hmotnostním spektru), pak by bylo možno rovnici 9 využít k proložení experimentálních závislostí a tedy k určení rychlostních konstant k_1 a k_2 . Bohužel, nelze předpokládat identickou úspěšnost přenosu iontů z roztoku do iontové pasti během elektrosprejové ionizace, tedy $[P_1]/[P_2] \neq I_{P_1}/I_{P_2}$. Z tohoto důvodu je nutno do rovnice zavést korekční faktory f_1 a f_2 definované jako $I_{P_1} = f_1 [P_1]$ a $I_{P_2} = f_2 [P_2]$. Tedy rovnici 9 lze rozepsat do tvaru:

$$\frac{I_{P_1}}{I_{P_2}} = \frac{f_2[P_1]}{f_1[P_2]} = f_{2,rel} \frac{k_1}{k_2} + f_{2,rel} \left(1 + \frac{k_1}{k_2}\right) \frac{1-e^{-k_1 t d}}{1+e^{-k_1 t d}} \quad (10)$$

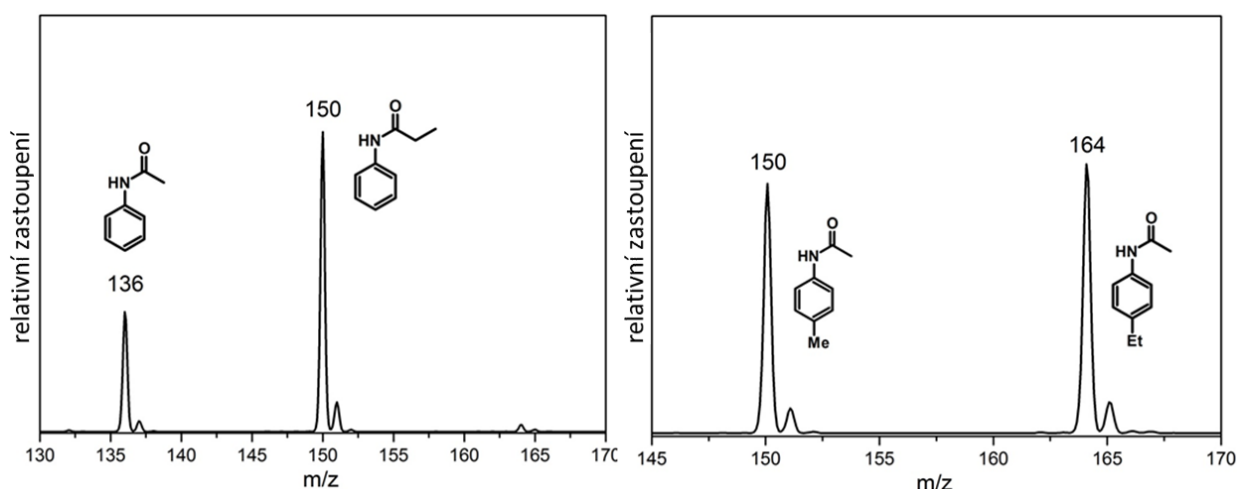
kde $f_{2,rel}$ vyjadřuje relativní snadnost ionizace produktu P_2 v porovnání s produktem P_1 . Experimentálně zjištěný poměr signálů produktů je tedy nutno proložit rovnicí:

$$\frac{I_{P_1}}{I_{P_2}} = A + B \frac{1-e^{-k_1 t d}}{1+e^{-k_1 t d}} \quad (11)$$

Výsledky poskytují přímo hodnotu rychlostní konstanty k_1 . Hodnoty konstanty k_2 a faktoru $f_{2,rel}$ jsou pak vyjádřeny jako:

$$k_2 = \frac{k_1(B-A)}{A} \text{ a } f_{2,rel} = B - A \quad (12)$$

Existuje řada důvodů pro nelineární účinnost ESI ionizace, jako například různá polarita, velikost či specifická interakce s rozpouštědlem. Z těchto důvodů lze velmi těžko predikovat, jak i malý zásah do struktury molekuly ovlivní její schopnost detekce. Jako příklad lze uvést záměnu methyl za ethyl skupinu v acetanilidu a propioanilidu (Obrázek 25 vlevo), či 4-methylacetanilidu a 4-ethylacetanilidu (Obrázek 25 vpravo). Zatímco v prvním případě je rozdíl v ionizační účinnosti zásadní, v druhém prakticky zanedbatelný.



Obrázek 25. ESI-MS spektra 1:1 směsí acetanilidu s propioanilidem (vlevo) a 4-methylacetanilidu s 4-ethylacetanilidem (vpravo).⁴⁷

Tento přístup ke stanovení rychlostních konstant byl vyvinut během studiu mechanismu C–H aktivace acetanilidů **42** pomocí octanu palladnatého a kyseliny trifluoroctové (Schéma 21).⁴⁸

Přechodnými kovy asistované C–H aktivační/funkcionalizační reakce představují jednu ze současných výzev v organické chemii. Katalyzátory založené na přechodných kovech bývají natolik reaktivní, že jsou schopny aktivovat C–H vazbu. Problémem je ovšem dosažení požadované regioselektivity. Jedním z nejčastěji používaných řešení je zavedení řídicí skupiny. Ta koordinuje kov a zajistí jeho přenos do požadovaného místa účinku. Otázkou však zůstává přesný mechanismus těchto reakcí a faktory které jej ovlivňují.⁴⁹

Jako příklad těchto reakcí byla zvolena C–H aktivační reakce substituovaných acetanilidů **42** s octanem palladnatým v přítomnosti kyseliny trifluoroctové (Schéma 21).

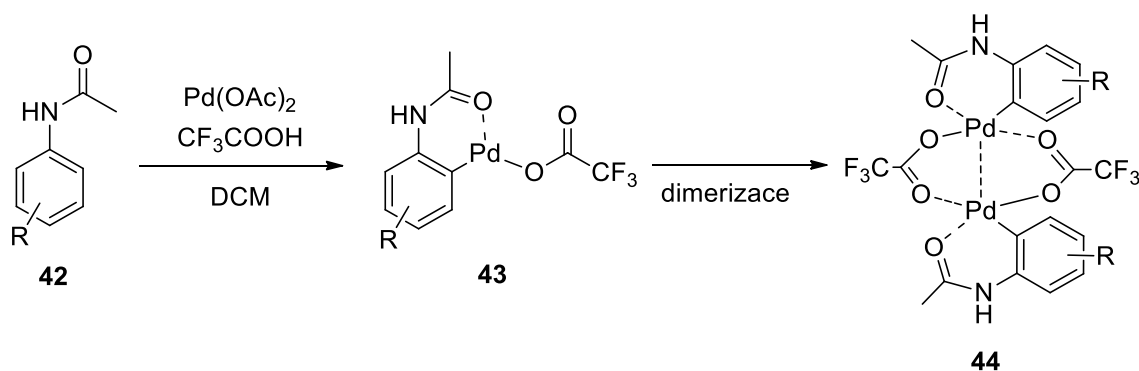
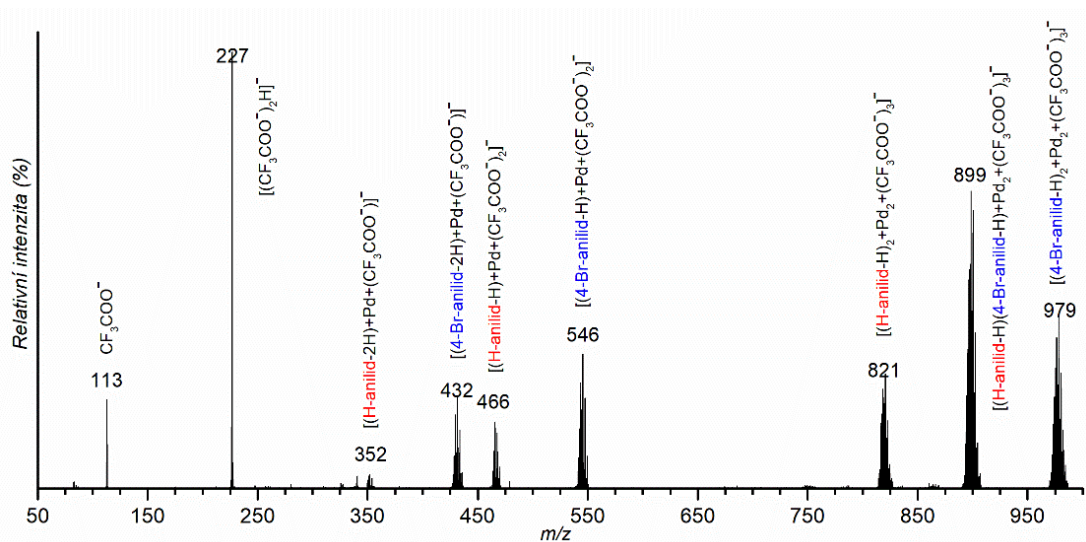


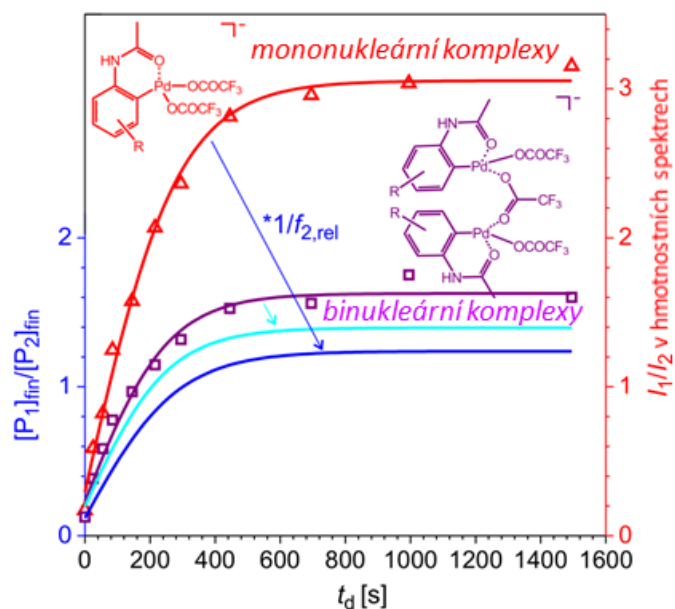
Schéma 21. Zjednodušené schéma C–H aktivace acetanilidů.

Jako referenční substrát byl zvolen 4-bromacetanilid **4-Br-42**, jelikož oproti jiným substituentům reaguje pomalu a poskytuje tak větší prostor pro variaci směšovacího času t_d . Na obrázku 26 je typické ESI-MS spektrum měřené v negativním módu po skončení competičního experimentu. V tomto případě se jedná o 4-bromacetanilid **4-Br-42** a nesubstituovaný acetanilid **42** přidáný se zpožděním 1000 s. Ve spektru lze pozorovat tři typy signálů obsahující palladium. Signály s nejvyšší intenzitou odpovídají dinukleárním komplexům [(R-H)₂Pd₂(CF₃COO⁻)₃]⁻. Následují mononukleární komplexy typu [(R-H)Pd(CF₃COO⁻)₂]⁻ a [(R-2H)Pd(CF₃COO⁻)]⁻, kde R odpovídá buď **4-Br-42** nebo **42**. Struktura klíčového komplexu [(R-H)₂Pd₂(CF₃COO⁻)₃]⁻ byla potvrzena IRMPD experimenty.



Obrázek 26. ESI-MS spektrum měřené v negativním módu pro reakční směs obsahující acetanilid **42** (červená) s 4-bromacetanilidem **4-Br-42** (modrá). Látky byly smíšeny se zpožděním 1000 s.⁴⁷

Mezi dimerními komplexy panuje rychlá výměna jednotlivých podjednotek. To bylo ilustrováno experimentem, ve kterém byly smíchány dva syntetizované homodimerické komplexy, rozpuštěny a jejich směs okamžitě podrobena ESI-MS analýze. Výsledek ukazuje na statistické zastoupení obou homodimerů a heterodimeru. Lze tedy říci, že poměr jednotlivých dimerů odráží reálné zastoupení dimerů ve směsi (po korekci na ionizační účinnost (ESI response)). Signály monomerních komplexů mohou pocházet jak z roztoku, tak také mohou vznikat fragmentací dimerů během sprejování. Pro účely zpracování byly vyhodnoceny signály obou typů částic zvlášť i dohromady. Výsledky jsou však prakticky identické. Typická data proložená rovnicí 8 jsou uvedena na obrázku 27. Získané rychlostní konstanty pak udává Tabulka 4.



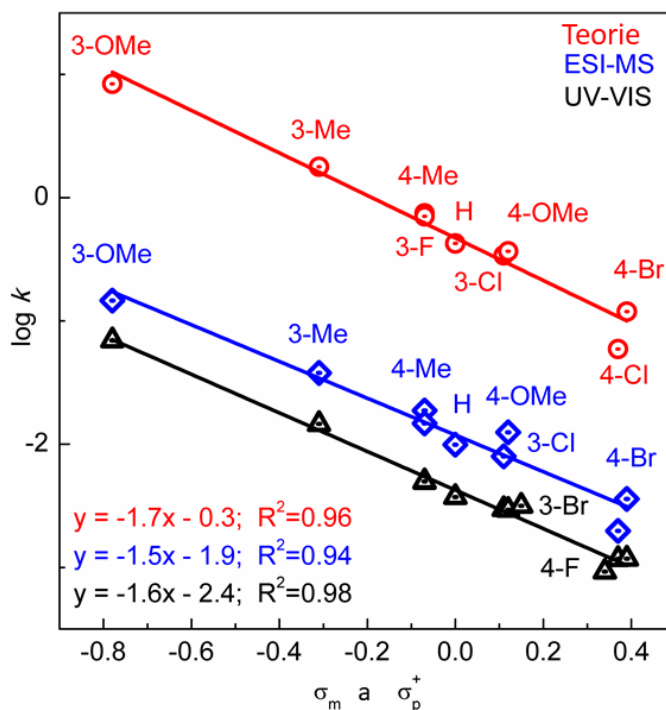
Obrázek 27. Experimentální data proložena rovnicí 11 získaná pro mononukleární (červená) a dinukleární (fialová) komplexy. Výsledky regrese korigované získaným faktorem jsou ukázány světle a tmavě modrou barvou. V ideálním případě by tyto křivky měly být identické.⁴⁷

Tabulka 4. Získané rychlostní konstanty

substituent	ESI-MS			UV-Vis	Teoretické
	k_1 (4-Br)	k_2	$f_{2,rel}$	k_{obs}	k_{theor}
	10^{-3} s^{-1}			10^{-3} s^{-1}	10^{-1} s^{-1}
H	6,4±0,7	20±3	2,3±0,2	7,5±0,3	4,3
4-OMe	7,1±0,6	25±5	3,4±0,7	5,9±0,2	3,7
3-OMe	8,8±1,5	146±16	2,1±0,6	69,6±9,1	84
4-Me	7,1±1,1	38±6	1,6±0,4	9,9±0,7	7,5
3-Me	7,1±0,9	38±7	2,6±0,2	14,6±2,1	18
4-Cl	7,5±2,2	4,0±1	0,6±0,2	2,3±0,1	0,6
3-Cl	7,1±0,4	8,0±0,1	0,7±0,1	3,0±0,1	3,4

3-F	7,9±0,3	15±1	0,6±0,2	5,0±0,7	7,1
3-Br				3,9±0,1	
4-F				1,9±0,1	
4-Br		7,4±0,7 ^b		2,4±0,1	1,2

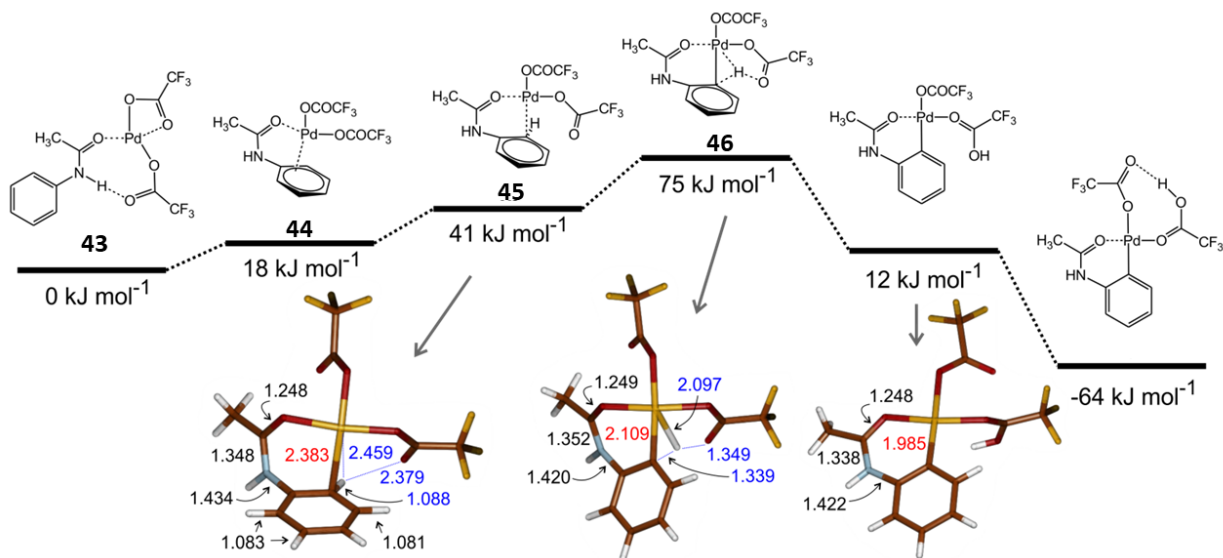
Získané rychlostní konstanty byly použity pro konstrukci Hammettova diagramu (Obrázek 28). Substituenty mohou ovlivňovat reaktivitu nejen díky distribuci elektronů na benzenovém jádře, ale také v řídicí skupině, což se může promítnout ve změně její řídicí schopnosti. Tento efekt však lze považovat za minoritní a nebyl při vyhodnocení uvažován. Pro *para* substituované deriváty byly použity σ_m konstanty a pro *meta* substituované deriváty σ_p^+ konstanty. V případě 4-substituovaných derivátů pak byl ještě uvažován statistický faktor, jelikož v molekule se nacházejí dva *ortho*-vodíky. Výsledná závislost poskytuje velmi dobrou korelaci se směrnicí $\rho = -1,5$. Tato hodnota je ve shodě s literárními hodnotami⁵⁰ a ukazuje na elektrofilní charakter atakujícího atomu palladia. Relativně nízká hodnota směrnice v porovnání s klasickými elektrofilními aromatickými substitucemi naznačuje, že reakce probíhá přes brzký tranzitní stav.



Obrázek 28. Porovnání Hammettových diagramů pro data získaná z ESI-MS (modrá) a UV-Vis (černá) experimentů spolu s daty vypočtenými pomocí DFT (červená).⁴⁷

Pro verifikaci získaných konstant byla kinetika reakce sledována také pomocí UV-Vis spektroskopie. Získaná směrnice v Hammettově grafu má hodnotu $\rho = -1,6$, což potvrzuje správnost našeho přístupu. Rozdílná hodnota absolutních rychlostí reakcí je pravděpodobně dána faktem, že barevná změna v UV-Vis spektru je dána tvorbou dimeru, která následuje až po C–H aktivačním kroku.

Pro další porovnání byl mechanismus reakce také modelován pomocí DFT kalkulací. Reakční profil ukazuje Obrázek 29. Vlastní C–H aktivační krok začíná z *O*-koordinovaného komplexu **43**. V následném kroku interaguje palladium s π elektrony aromatického kruhu za vzniku komplexu **44**. Posléze se palladium přesouvá přímo do polohy *ortho* **45**. I tento komplex však vzhledem k jeho geometrii nelze považovat za klasický Whelandův intermediát. Ve skutečnosti se v σ - π kontinuu⁵¹ se nalézá blíže ke komplexu π . V následujícím tranzitním stavu **46** dochází k odtržení protonu jedním z trifluoracetátů vázaných na palladium. Vzhledem k délce vazby Pd–H = 2,097 Å, která ukazuje na interakci těchto dvou atomů, lze charakter tranzitního stavu považovat za agostický. Tedy, že přenos protonu je asistován atomem palladia.



Obrázek 29. Reakční profil (relativní Gibbsovy energie při 298 K v $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) pro C–H aktivaci acetanilidu trifluoroctanem palladnatým.⁴⁷

Z reakčních profilů vypočtených pro různé substituenty byly následně pomocí Eyringovy rovnice získány rychlostní konstanty a ty byly přidány do Hammettova grafu. Hodnota směrnice $\rho = -1,7$ je opět ve velice dobré shodě s experimentálními hodnotami.

2.2.3 Vliv přidaných kyselin na průběh C–H funkcionizačních reakcí

Jak bylo uvedeno výše, C–H funkcionizační reakce dirigované řídicí skupinou hrají v organické syntéze důležitou roli (Schéma 22).⁵² Problémem zůstává nalezení optimálních podmínek těchto reakcí. Ve většině případů je potřeba důkladný screening katalyzátorů, ko-katalyzátorů, aditiv, rozpouštědel, oxidantů, funkcionizačních činidel a podobně. Tento přístup je časově i environmentálně náročný. Jako řešení se nabízí důkladné pochopení vlivu všech reakčních komponent na průběh reakcí.⁵³

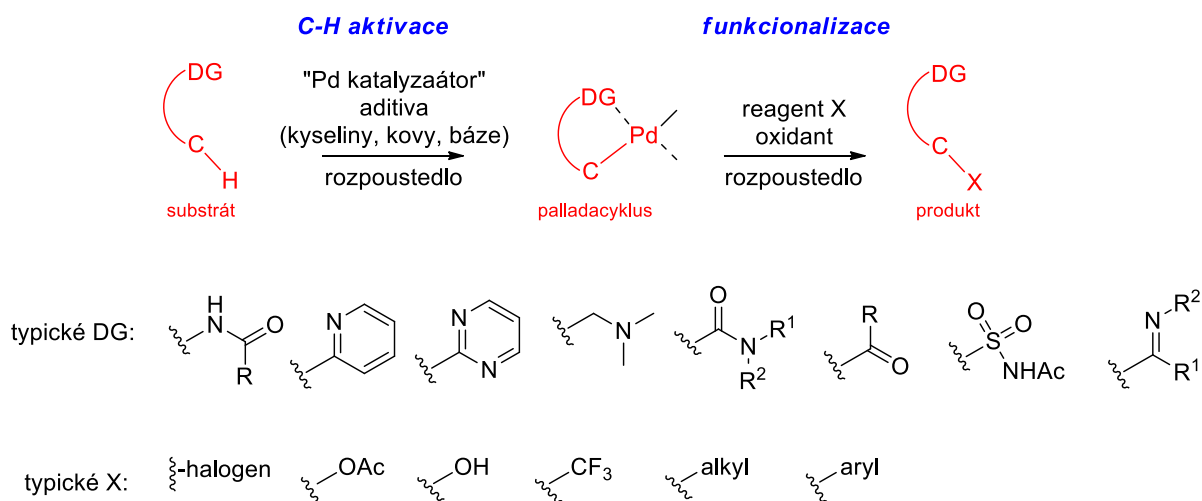


Schéma 22. Zjednodušené reakční schéma pro C–H aktivační reakce spolu s typickými řídicími a funkcionizačními skupinami.⁵³

Jako zásadní se ukazuje vliv přidaných kyselin. Ty mohou reakci ovlivňovat přinejmenším pěti cestami (Schéma 23): (a) reakcí s octanem palladnatým vytvořit prekatalyzátor (bude zmíněno později v práci); (b) ovlivnit reaktivitu palladia v C–H aktivačním kroku; (c) protonovat substrát; (d) ovlivnit oxidační potenciály palladacyklů v C–H funkcionizačním kroku; (e) vyměnit ligandy s běžně používanými reagenty jako například $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ nebo $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

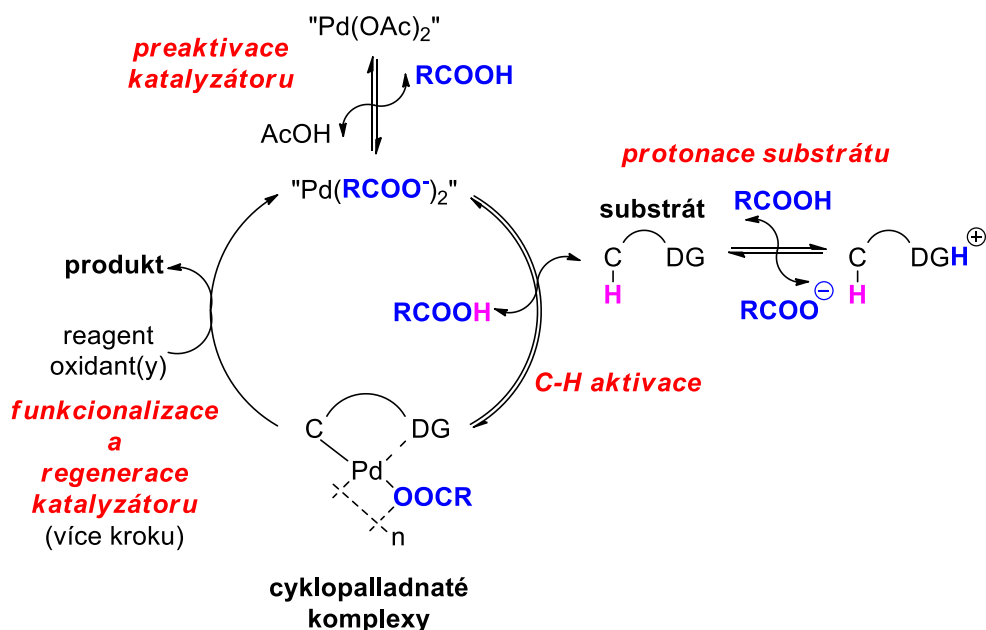
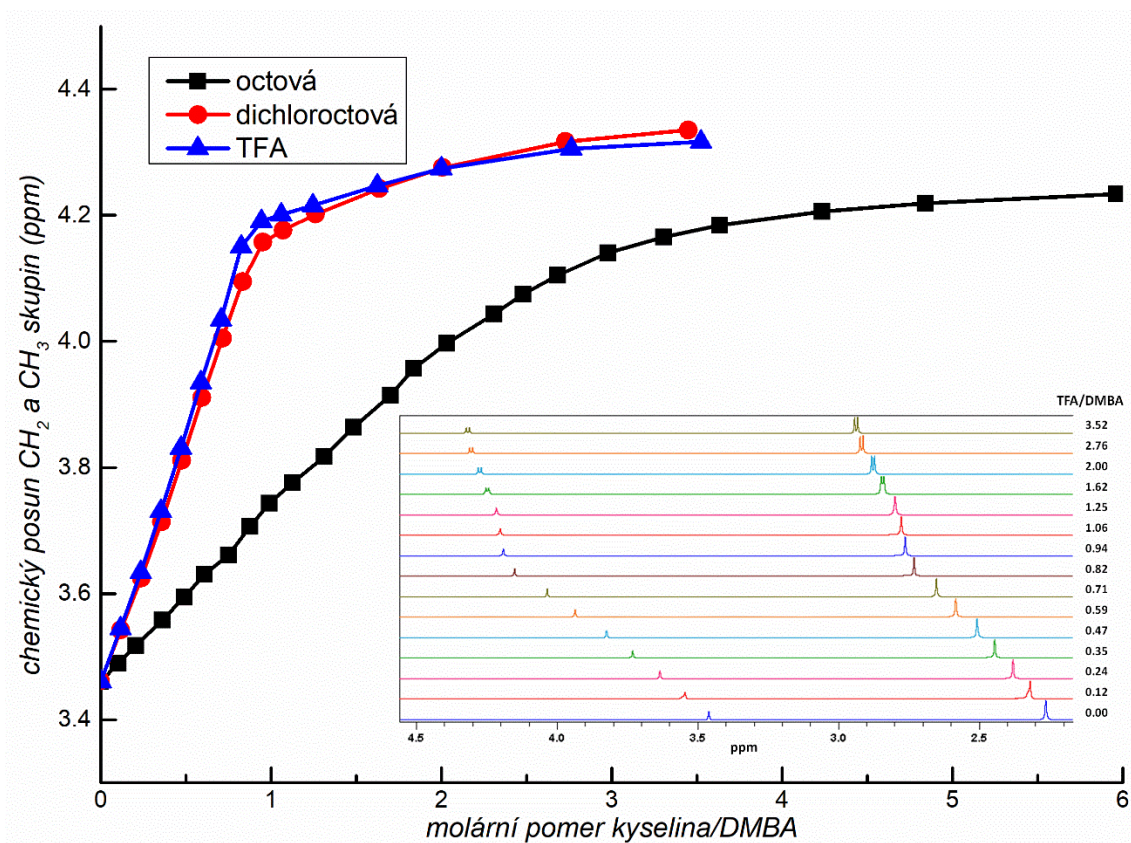


Schéma 23. Obecné schéma ukazující možná místa vlivu karboxylových kyselin na reaktivitu při C–H funkcionizačních reakcích.⁵³

Jak bylo ukázáno v práci Melanie Sanfordové,⁵⁴ síla dirigující skupiny roste s její bazicitou. Přídavek silnějších karboxylových kyselin může vést k protonaci řídicí skupiny a tedy k inhibici reakce. Toto ukázal například Shi,⁵⁵ kdy *N,N*-dimethylbenzylaminy **47** (DMBA) mohou být C–H aktivovány v přítomnosti malého množství kyseliny octové, avšak v přítomnosti silnější kyseliny trifluoroctové reakce neprobíhá. Tento efekt byl ilustrován NMR titrací různých substrátů různými karboxylovými kyselinami. Nejvýrazněji tento efekt ukazují tvary titračních křivek získané titrací *N,N*-dimethylbenzylaminu **47** ($pK_a \approx 9$) kyselinou octovou, dichloroctovou a trifluoroctovou (Obrázek 30). V případě silnějších kyselin dichloroctové a trifluoroctové se v oblasti poměru kyselina/DMBA = 1 vyskytuje zlom. To odpovídá situaci, kdy je *N,N*-dimethylbenzylamin **47** plně protonován. Protonaci dále potvrzují i tvary signálů CH₂ a CH₃ skupin, které se mění ze singletů na dublety (výřez v Obrázku 30). Na druhou stranu, titrační křivka pro kyselinu octovou je relativně plynulá, bez ostrého zlomu, čímž indikuje slabou asociaci mezi substrátem a kyselinou.

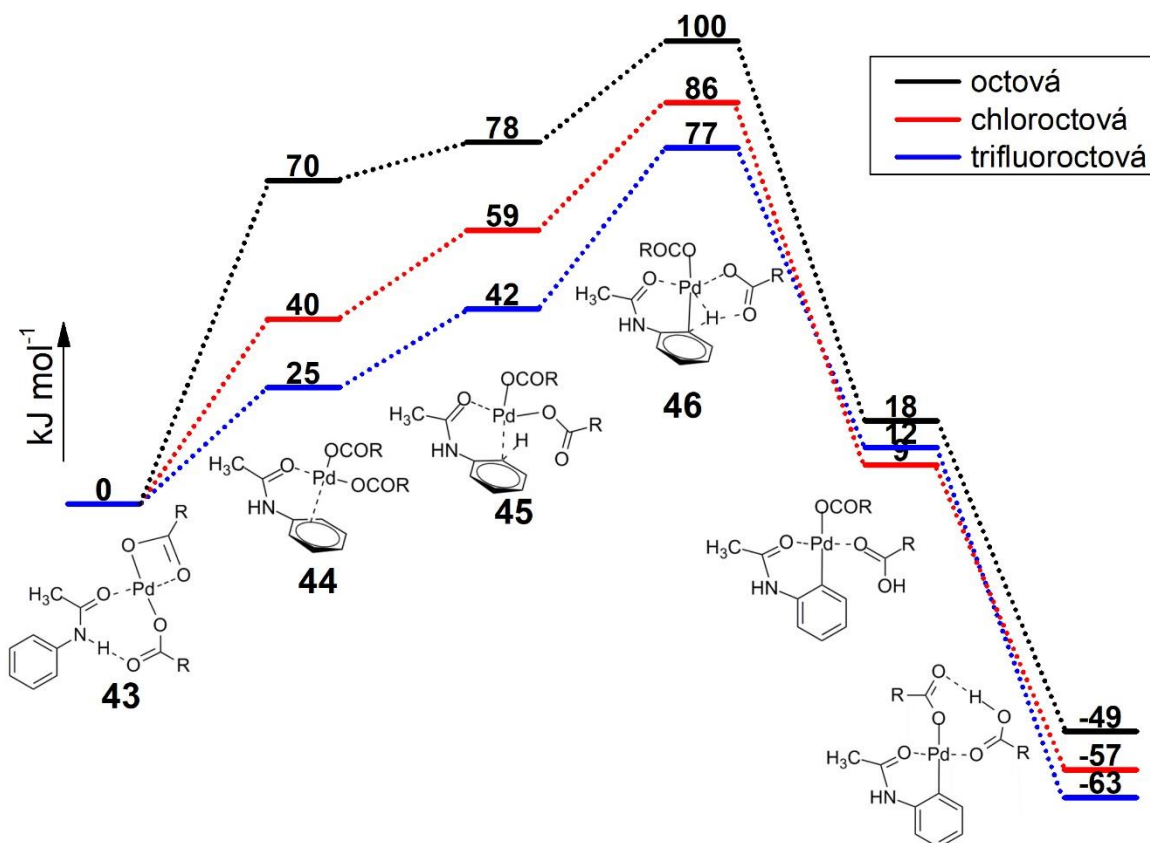
V případě 2-fenylpyridinu (Ph-Py) **48** ($pK_a \approx 4,4$), je silná asociace pozorována pouze v případě přídavku nejsilnější kyseliny trifluoroctové. Konečně, při titraci 3-bromacetanilidu **3-Br-42** (3-Br-acetanilid) ($pK_a \approx -4,4$) není silná asociace pozorována vůbec a křivky mají plynulý tvar. Všechna tato data potvrzují, že přidání příliš silné kyseliny do reakčního systému způsobí protonaci řídicí skupiny substrátu a tedy zastaví (či přinejmenším zpomalí) rychlost reakce.



Obrázek 30. Změny v ^1H NMR chemických posunech CH_2 a CH_3 skupin způsobené titrací *N,N*-dimethylbenzylaminu (DMBA) **47** kyselinami octovou (černá), dichlorooctovou (červená) a trifluoroctovou (TFA) (modrá) v CD_2Cl_2 . Výřez ukazuje změny v chemických posunech a v tvarech signálů v případě titrace s TFA.⁵³

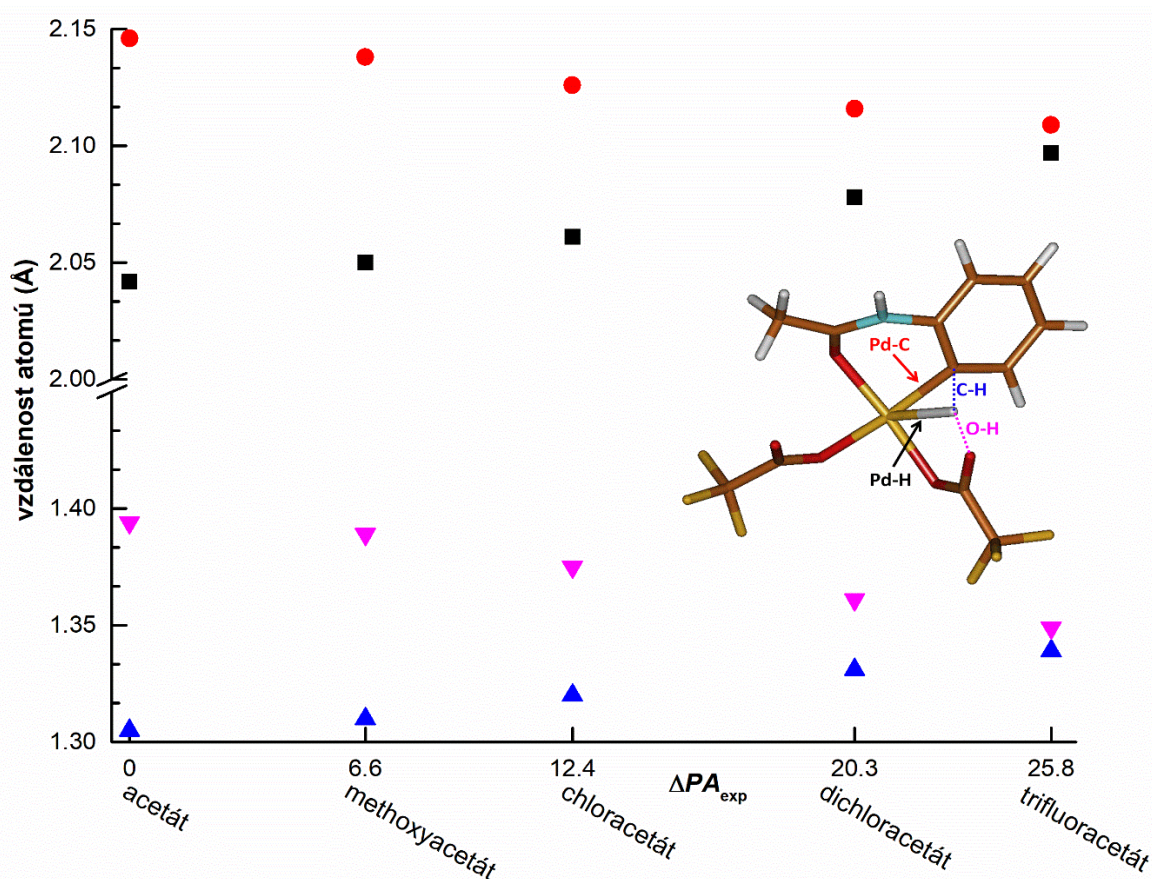
Druhým z klíčových efektů přidaných karboxylových kyselin je ovlivnění průběhu reakce. Koordinace karboxylátů silnějších kyselin vede ke zvýšení elektrofily palladnatých iontů a tedy lze předpokládat, že také k urychlení C–H aktivačního kroku reakce. Potvrzením tohoto chování jsou DFT výpočty. Pro výpočty bylo využito výše diskutovaného reakčního profilu (Schéma 29).

Na obrázku 31 je analogický reakční profil vypočtený pro jiné karboxylátové ligandy koordinované k atomu palladia.



Obrázek 31. Reakční profil (relativní Gibbsovy energie při 298 K v $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) pro C–H aktivace acetanilidu v přítomnosti různých karboxylových kyselin: octová (černá); chlorooctová (červená), trifluorooctová (modrá).⁵³

Zvýšenou elektrofilitu palladia koordinovaného ligandy odvozenými od silnějších kyselin ukazuje vypočtená velikost náboje NBO na palladiu, která roste v řadě 0,385 (acetát) 0,392 (chloracetát) 0,405 (trifluoracetát). Toto zvýšení elektrofility vede ke snížení energie π a σ komplexů **44**, **45** a tedy usnadňuje C–H aktivační krok. Navíc, elektronakceptorní ligandy více stabilizují produkty a činí C–H aktivační krok více exotermní. To znamená, že reakci usnadňují kineticky i termodynamicky. Opačným efektem je působení ligandu v tranzitním stavu **46**, kde ligand vystupuje jako báze. V tomto případě je vhodnější přidavek slabších kyselin jako aditiv. Toto je ilustrováno na Obrázku 31. Ligandy odvozené od slabších kyselin preferují brzký tranzitní stav s geometrií bližší σ komplexům **44** (Obrázek 32). Naopak, ligandy odvozené od silnějších kyselin favorizují pozdnější tranzitní stavy s více vyvinutými O–H a Pd–C vazbami.

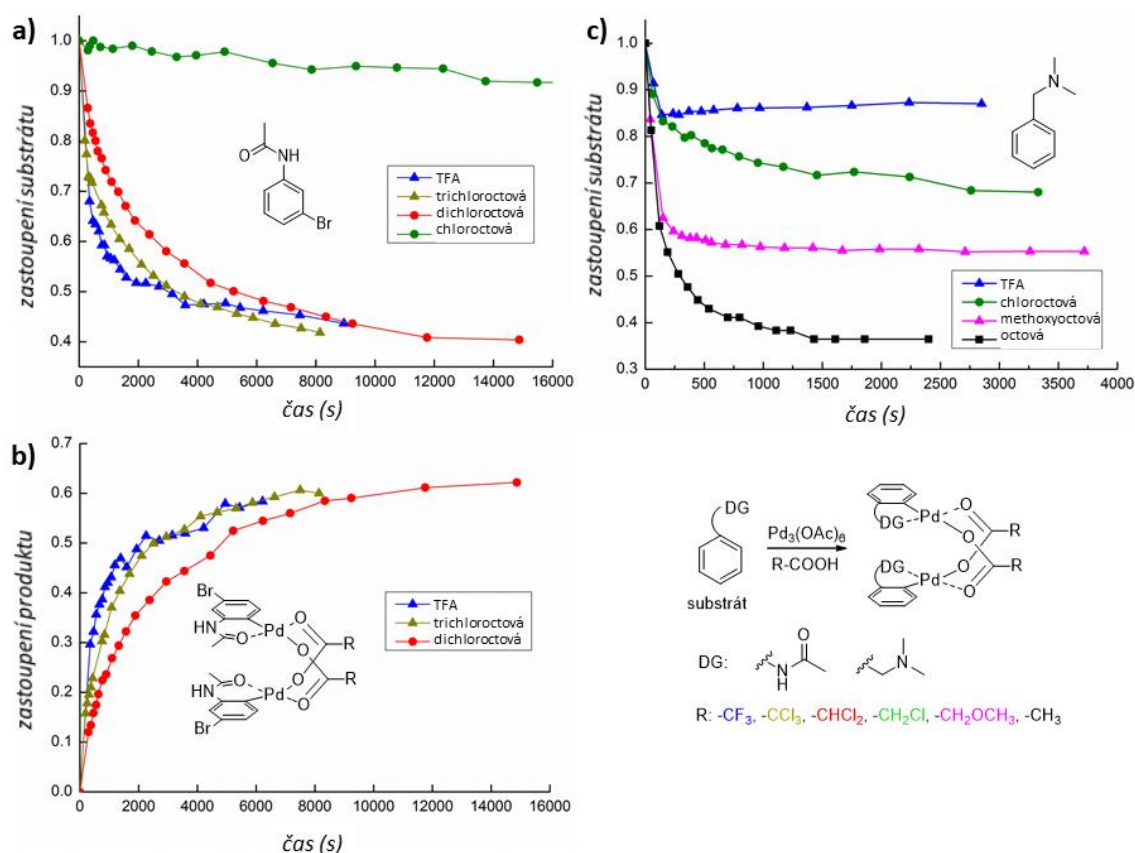


Obrázek 32. Důležité vzdálenosti mezi atomy Pd–H (černá); Pd–C (červená); C–H (modrá); O–H (fialová) v tranzitních stavech **46** vypočtené pro různé karboxylátové ligandy vynesené v závislosti na ΔPA_{exp} .⁵³

Analogické trendy lze pozorovat v reakčním profilu vypočteném pro C–H aktivační reakci *N,N*-dimethylbenzylaminu **47**. Tyto výsledky jasně ukazují druhý efekt, kdy přidavek silnější karboxylové kyseliny do reakční směsi usnadňuje reakci kineticky i termodynamicky.

Vliv dvou výše zmíněných efektů lze demonstrovat na kinetických experimentech pro samotné C–H aktivační reakce. Z těchto důvodů byla studována stechiometrická C–H aktivace 3-bromacetanilidu **3-Br-42** ($pK_a \approx -4,4$) a *N,N*-dimethylbenzylaminu **47** ($pK_a \approx 9$); dvou substrátů nalézajících se na opačné straně aciditní škály. Kinetické profily aktivace 3-bromacetanilidu **3-Br-42** změřené v přítomnosti různě silných kyselin jsou uvedeny na obrázku 33a,b. Výsledky ukazují, že rychlost C–H aktivace roste se silou přidané kyseliny. V případě slabých kyselin (octová, chloroctová) reakce při laboratorní teplotě neprobíhá. Na druhou stranu, kinetický profil reakce bazického *N,N*-dimethylbenzylaminu **44** (Obrázek 33c) ukazuje odlišné chování. S rostoucí kyselostí přidané kyseliny konverze substrátu na palladacyklický komplex klesá. To je způsobeno protonací substrátu a tedy zabráněním koordinace palladia na řídicí skupinu. Tuto protonaci opět dokumentuje štěpení signálů CH_2 a CH_3 skupin *N,N*-

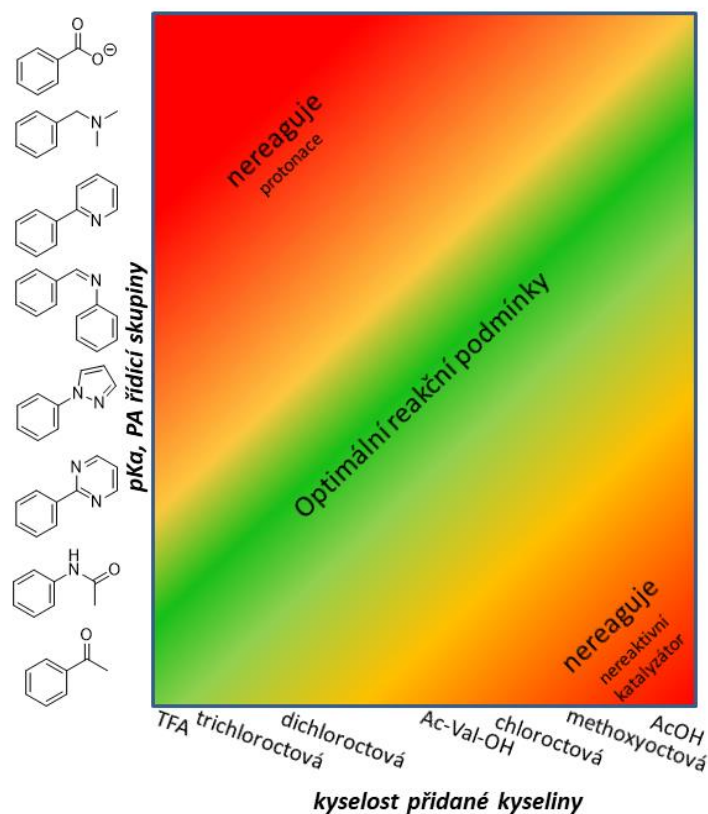
dimethylbenzylaminu **47** analogické štěpení v titračních experimentech. Navíc, množství nezreagovaného substrátu je lineárně závislé na protonové afinitě přidanych kyselin.



Obrázek 33. ^1H NMR Kinetické profily pro C–H aktivaci 3-bromacetanilidu (a,b) **3-Br-42** a *N,N*-dimethylbenzylaminu **47** (c) v přítomnosti octanu palladnatého (0,66 equiv.) a přidanych kyselin (4,4 ekv.) v DCM při 25 °C.⁵³

Tato pozorování přesně dokumentují protichůdné efekty přidanych kyselin. Na jedné straně přidavek silné kyseliny vede ke vzniku reaktivnějšího katalyzátoru a tedy k urychlení reakce. Na druhou stranu může způsobit protonaci řídicí skupiny substrátu a tedy zastavení reakce. Jinými slovy, přidaná kyselina by měla být co možná nejsilnější, ale nesmí plně protonovat substrát. Nalezení rovnováhy mezi těmito efekty může být vodítkem k jednoduššímu návrhu reakčních podmínek.

Výchozím bodem je porovnání kyselosti přidané kyseliny s kyselostí konjugované kyseliny substrátu. Tyto hodnoty by měly být co možná nejbližší. Vzhledem k povaze organických rozpouštědel lze však využít i jiné konstanty než $\text{p}K_a$ jako je například protonová afinita (PA) či ΔH_D^0 . Věříme, že pro první odhad lze využít hodnot $\text{p}K_a$ predikovaných softwaru jako například MarvinSketch.⁵⁶ Pro lepší vizualizaci lze použít diagram na Obrázku 34.



Obrázek 34. Diagram korelující kyselost některých typických substrátů a přídavných kyselin s reaktivitou při C–H funkcionalizačních reakcích.⁵³

Diagram koreluje aciditní parametry typických substrátů s aciditou karboxylových kyselin. Červená barva v levém horním rohu napovídá, že reakce neprobíhají z důvodu protonace substrátu. V pravém dolním rohu zase kvůli nedostatečně reaktivnímu katalyzátoru.

Idealizované „workflow“ pro výběr vhodné kyseliny pak vypadá následně:

- 1) volba substrátu
- 2) volba rozpouštědla;
- 3) predikce anebo měření pK_a substrátu (nebo jiného aciditního parametru);
- 4) výběr vhodné přídavné kyseliny;
- 5) závěrečná optimalizace reakčních podmínek zahrnující ostatní komponenty, teplotu a podobně.

Tento postup lze použít pouze v případě, že přidaná kyselina nereaguje se substrátem, funkcionalizačním činidlem či produktem.

Funkčnost celého konceptu byla ilustrována i na katalytických C–H funkcionalizačních reakcích. Pro experimenty byly zvoleny acetanilid **42** a 2-fenylpyridin **48**. Pro získání

konzistentních dat s předchozími výsledky byly reakce prováděny v DCM při laboratorní teplotě, i přesto, že to nejsou ideální podmínky popsané v literatuře.

Podle práce Bedforda,⁵⁷ 3-bromacetanilid je bromován pomocí NBS za vzniku směsi *ortho* a *para* produktu (Schéma 24). Zatímco *para* bromace **50** probíhá jako jiné klasické S_eAr, kde je elektrofil generován z NBS pomocí kyseliny, bromace do polohy *ortho* **49** je z velké části tvořena C–H funkcionizační cestou. Tabulka 5 ukazuje očekávaný fakt, že výtěžek *ortho* bromace klesá s klesající silou kyseliny.

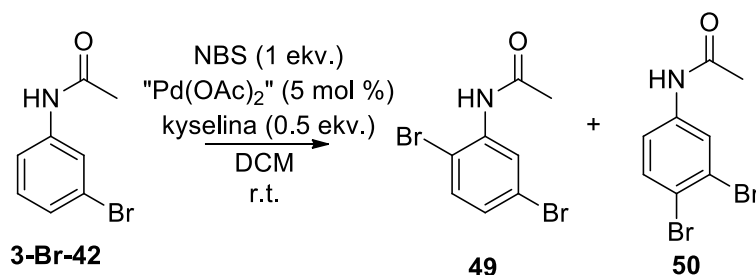


Schéma 24. Bromace 3-bromacetanilidu **3-Br-42** pomocí NBS.

Tabulka 5. Výtěžky bromace 3-bromacetanilidu **3-Br-42** po 24 hodinách.

kyselina	výtěžek ^a	výtěžek ^a
	<i>ortho</i> 49	<i>para</i> 50
TFA	33 (36)^b	28 (27) ^b
trichloroctová	30	32
dichloroctová	16	41
chloroctová	6	37
methoxyoctová	2	34
Ac-Val-OH	0	29
AcOH	0	15

^a určeno pomocí ¹H NMR ze surové reakční směsi

^b izolovaný výtěžek z nezávislého experimentu

U druhého substrátu, 2-fenylpyridinu **48** lze očekávat opačné chování. Za ukázkovou reakci byla vybrána jeho dimerace v přítomnosti oxonu (Schéma 25).⁵⁸ Hodnota pK_a protonovaného 2-fenylpyridinu **48** (4,4 ve vodě) se nachází mezi hodnotami pro kyselinu octovou (pK_a ≈ 4,7)

a methoxyoctovou ($pK_a \approx 3,4$). Při experimentech byla zvolena i různá množství přidaných kyselin, 0,35 a 1,5 ekvivalentů. Výsledky ukazují (Tabulka 6), že v případě menšího množství kyseliny je kyselina methoxyoctová nejlepším aditivem. Naopak při vyšším přídavku se jako nejvhodnější jeví kyselina octová.

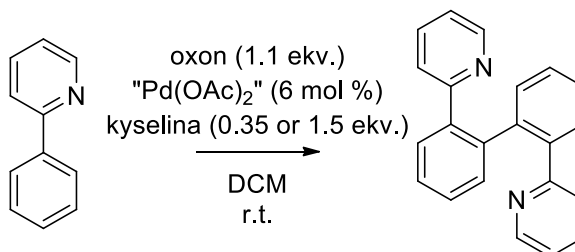


Schéma 25. Dimerizace 2-fenylpyridinu **48**.

Tabulka 6. Výtěžky dimerizace 2-fenylpyridinu **48**.

Kyselina	0,35 ekv. kyseliny ^c	1,5 ekv. kyseliny ^c
TFA	9	21
trichloroctová	17	18
dichloroctová	15	22
chloroctová	16	23
methoxyoctová	47	20
Ac-Val-OH	35	21
AcOH	21	54 (50)^b
bez kyseliny		17

^a určeno pomocí ¹H NMR ze surové reakční směsi.

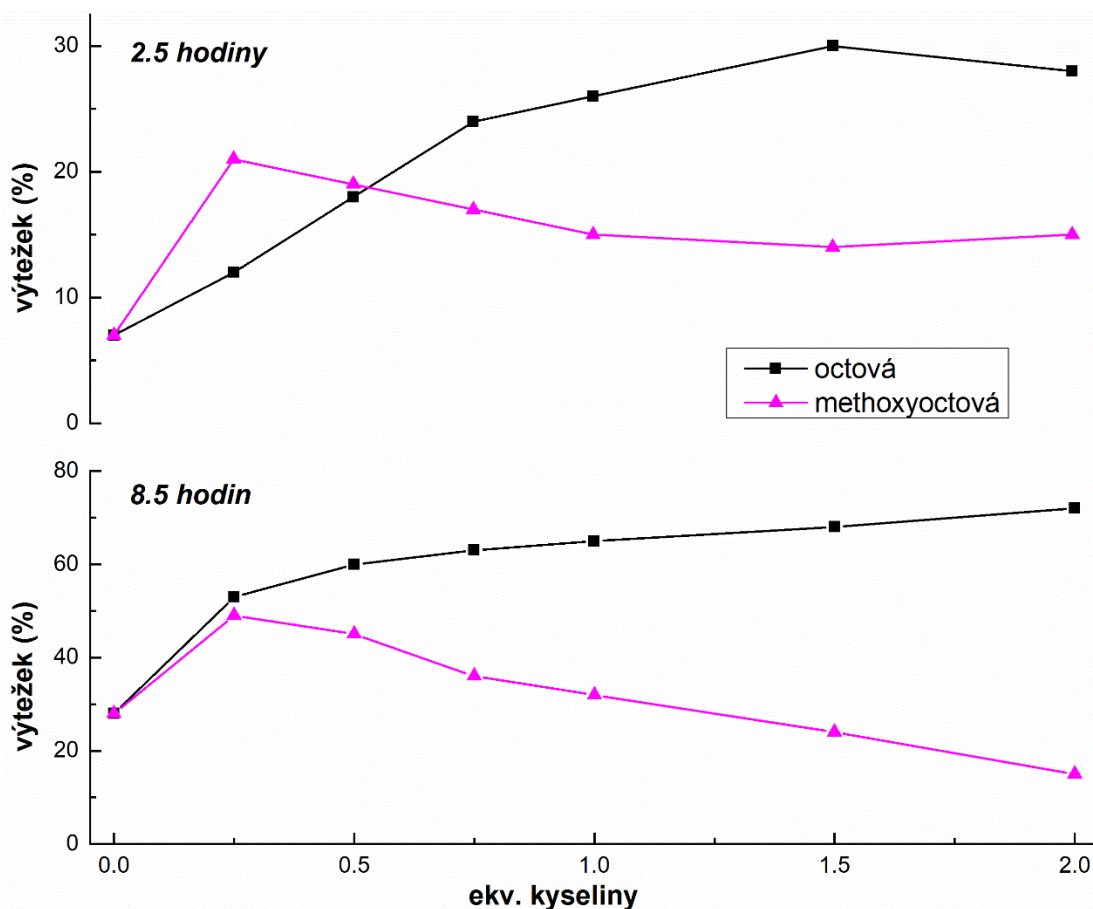
^b izolovaný výtěžek z nezávislého experimentu

^c množství kyseliny je vztaženo k 2-fenylpyridinu

Z důvodů nalezení optimálního množství přidané kyseliny byly experimenty opakovány s různým množstvím přidaných kyselin. V případě kyseliny octové s rostoucím množstvím kyseliny až do 1,5 ekvivalentu roste výtěžek reakce. Větší množství kyseliny výtěžek nezlepší. Na druhou stranu, nejvyšších výtěžků v případě přidané kyseliny methoxyoctové je dosaženo při přídavku 0,2-0,4 ekvivalentů.

Vše ukazuje Obrázek 35. Na začátku reakce (po 2,5 hodinách) je nejvyššího výtěžku dosaženo po přídavku malého množství methoxyoctové kyseliny. Při delším reakčním čase se

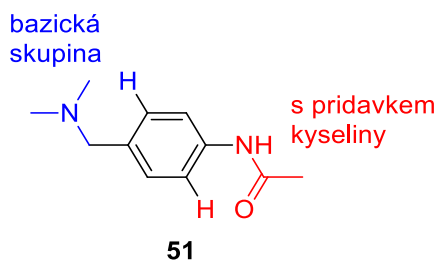
jako výhodnější aditivum jeví kyselina octová. To vše potvrzuje fakt, že s methoxyoctovou kyselinou probíhá reakce rychleji, ale s menší účinností.



Obrázek 35. Závislost výtěžků dimerizace 2-fenylpyridinu **48** zjištěné po 2,5 (nahore) a 8,5 (dole) hodinách v závislosti na množství přidaných kyselin octové (černá) a methoxyoctové (fialová).⁵³

Odpověď na otázku „Jaké je optimální množství přidané kyseliny?“ však nelze snadno nalézt. Záleží na faktorech jako je rozdíl v hodnotách pK_a kyseliny a substrátu, vzniklého produktu a ostatních reakčních komponent. Tyto částice se mohou k přidané kyselině vázat pevněji a uvolnit tak substrát pro další funkcionalizaci. Navíc, celý systém se nalézá v rovnováze. Tedy, malé množství volného substrátu se může objevit i v roztoku silných kyselin.

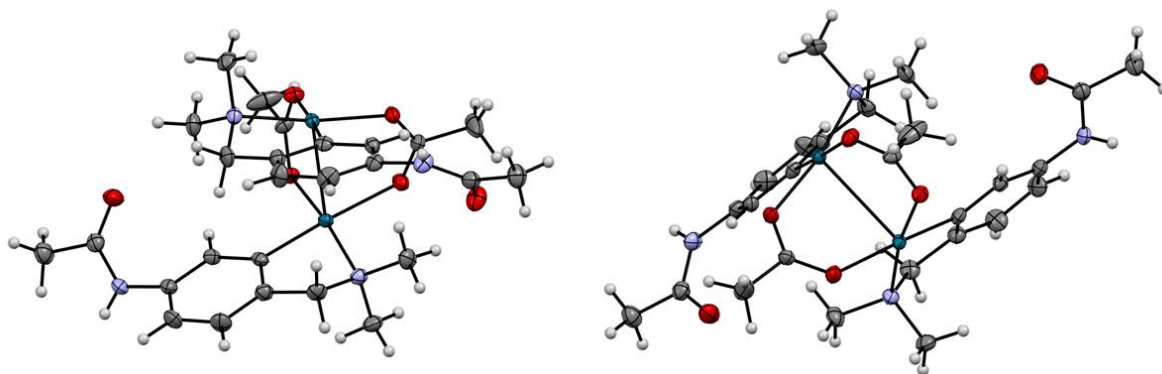
Získaných poznatků je možno využít i pro snadné řízení regioselektivity reakcí probíhajících na substrátech obsahujících více potenciálních řídicích skupin lišících se bazicitou. Celá myšlenka spočívá v tom, že bez přídavku kyselin bude regioselektivita dirigována silnější, a tedy ve většině případů bazičtější řídicí skupinou. Naopak, přidání silné kyseliny do reakční směsi způsobí protonaci této skupiny, a tedy zamezí jejím řídicím vlastnostem. Regioselektivita tak bude kontrolována druhou, méně bazickou řídicí skupinou (Obrázek 36).⁵⁹



Obrázek 36. Princip kontroly regioselectivity u substrátů obsahujících dvě řídicí skupiny.

Z těchto důvodů byla připravena sloučenina **51** (Obrázek 36) obsahující dvě řídicí skupiny. Více bazickou a tedy silnější dimethylamino skupinu ($pK_a \approx 9$) a téměř nebazickou acetamidovou skupinu ($pK_a \approx -4,4$) skupinu. Lze tedy předpokládat, že reakce se samotným octanem palladnatým bude řízena dimethylamino skupinou, zatímco přidavek silné kyseliny (TFA) povede k její protonaci a řídicí skupinou se stane skupina acetamidová.

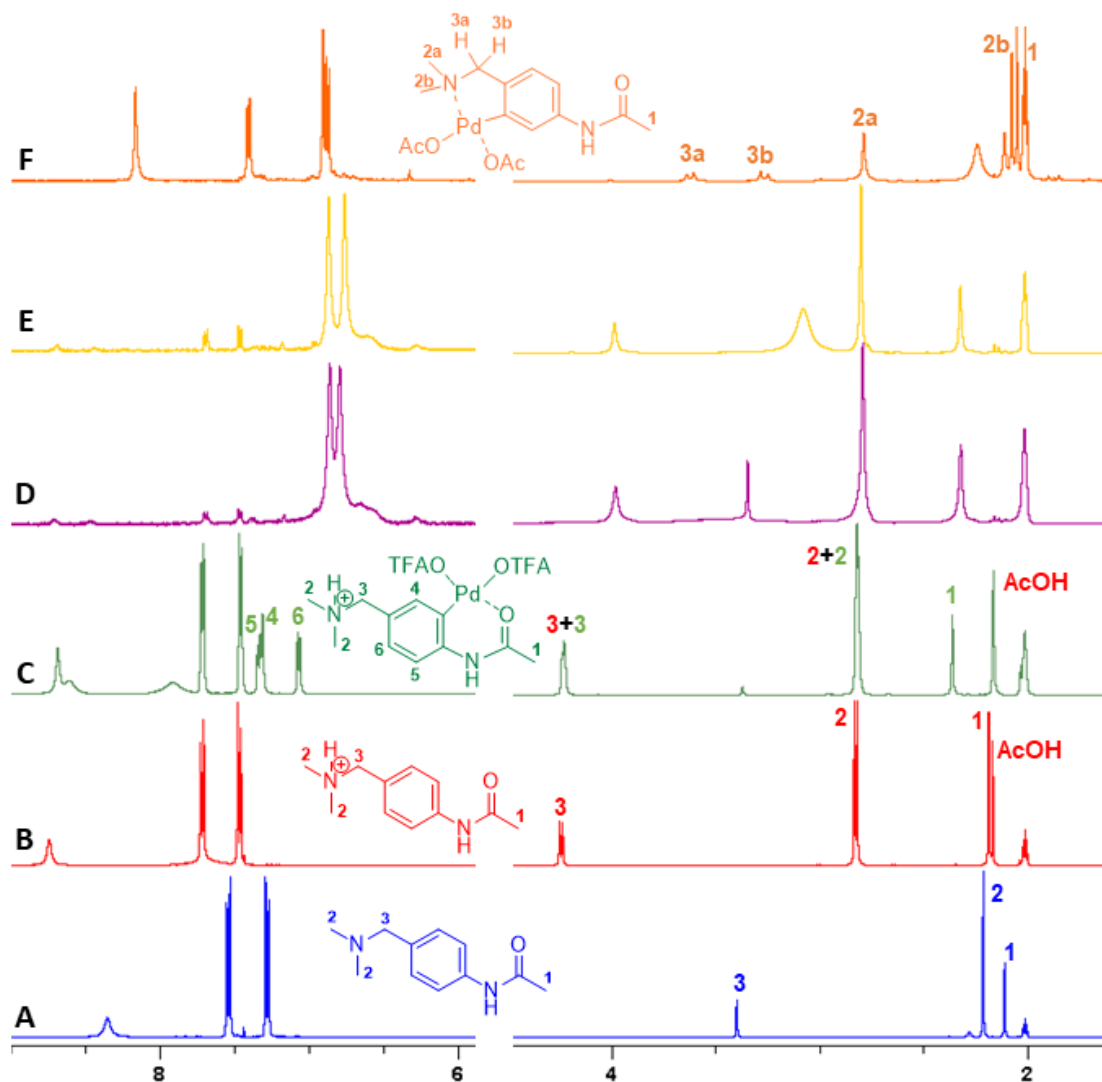
V první fázi byla prostudována možnost řízení regioselectivity v stechiometrické reakci, kdy byl substrát nechán reagovat se samotným octanem palladnatým. Reakcí vzniká žlutý komplex **52**, jehož struktura byla ověřena pomocí NMR (Obrázek 38F) i rentgenostrukturní analýzy (Obrázek 37). Výsledky ukazují, že se jedná o očekávaný dimerní komplex aktivovaný v sousedství dimethylamino skupiny.



Obrázek 37. ORTEP diagram komplexu **52**.⁵⁹

V případě přidavku silnější kyseliny do reakční směsi záleží na pořadí míchání reakčních komponent. V případě, že je kyselina přidaná k roztoku octanu palladnatého a teprve poté dodán substrát, lze izolovat směs látek (Obrázek 38C) odpovídající protonovanému substrátu a nově vzniklému komplexu **53**. Porovnání chemických posunů a 2D NMR spekter ukazuje, že v tomto případě dochází k předpokládané C–H aktivaci v sousedství acetamidové skupiny. V případě opačného postupu, tedy přidání kyseliny trifluoroctové do již reagující směsi

substrátu s octanem palladnatým pravděpodobně dochází k dvojité C–H aktivaci (Obrázek 38D,F).



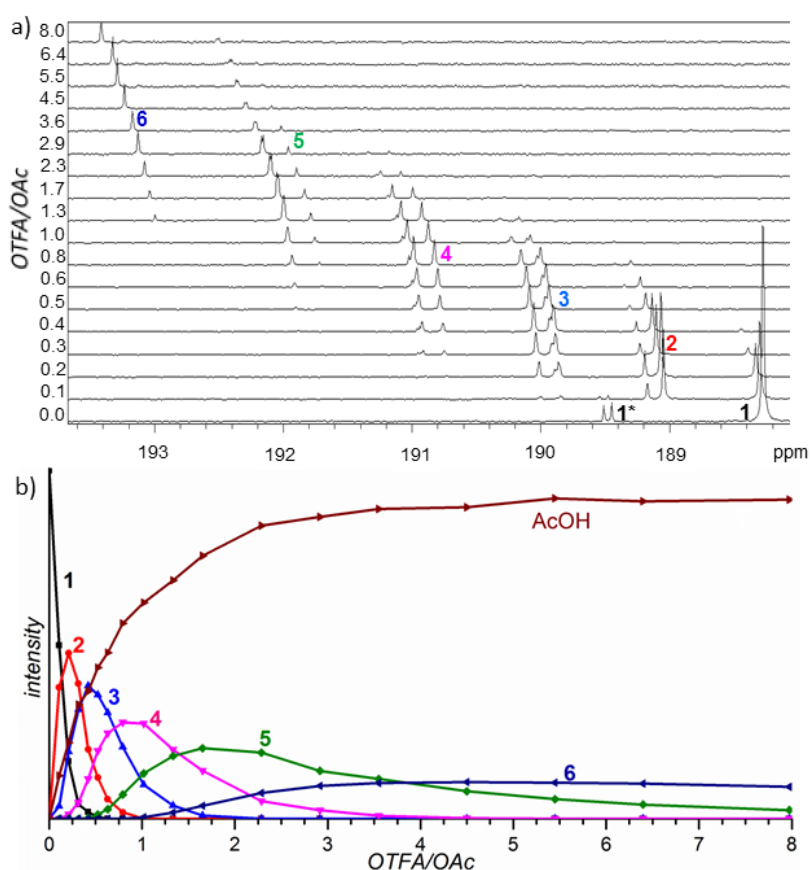
Obrázek 38. Srovnání spekter látky **51** a jejich různých komplexů s karboxyláty palladnatými.⁵³

Získané výsledky tedy potvrzují možnost řízení regioselektivity pomocí protonace silnější řídicí skupiny.

2.2.4 Nuklearita klíčových komplexů při C–H funkcionalizačních reakcích.

V průběhu výše popsaných experimentů bylo zjištěno, že preaktivační fáze, tedy reakce octanu palladnatého s kyselinou trifluoroctovou je kineticky významná. Avšak zůstala otázka, co se v této fázi děje a jaká je tedy reálná struktura prekatalyzátoru vstupujícího do samotné reakce s acetanilidem. Znalost odpovědi na tuto otázku je velice důležitá i díky tomu, že octan palladnatý samotný, či v kombinaci s trifluoroctovou kyselinou je jedním z nejčastěji používaných katalyzátorů pro palladiem katalyzované C–H funkcionalizační reakce.⁶⁰ Je známo, že čistý octan palladnatý se v roztoku nachází jako cyklický trimer.⁶¹

První část experimentů⁶² byla zaměřena na povahu prekatalyzátoru vzniklého reakcí octanu palladnatého s kyselinou trifluoroctovou. Do roztoku octanu palladnatého v CD_2Cl_2 byla postupně přidávána kyselina trifluoroctová a po každém přidavku byla změřena ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spektra. Jako nejilustrativnější se ukazují ^{13}C NMR spektra, ve kterých je pozorováno celkem 7 skupin signálů (1-7) (Obrázek 39a), jejichž zastoupení se v závislosti na množství přidané kyseliny mění.



Obrázek 39. Závislost a) změny v oblasti signálů karbonylů karboxylových skupin v ^{13}C NMR spektrech způsobené postupným přidavkem kyseliny trifluoroctové to roztoku octanu palladnatého v CD_2Cl_2 b) součtů integrálních hodnot ^1H NMR signálů methyl skupin acetátů jednotlivých skupin signálů 1-6 vynesené na poměru OTFA/OAc.⁶²

V prvním spektru měřeném bez přidané TFA je možno vidět pouze signály výchozího octanu palladnatého (doprovázené malým množstvím signálů odpovídajících $[\text{Pd}_3(\mu_2\text{-OH})(\text{OAc})_5]$ (1*)). S rostoucím množstvím přidané trifluoroctové kyseliny intenzita tohoto signálu klesá a začíná se objevovat nová sada signálů (2) posunutá k nižšímu poli. Po dosažení maxima intenzita těchto signálů opět začíná klesat a objevuje se nová sada signálů (3). Toto chování pokračuje dokud není ve spektru přítomna poslední skupina signálů (7). Dále, v průběhu experimentu roste intenzita signálu volné kyseliny octové. Důležité je, že vzor signálů v každé skupině zůstává stejný.

Hlubší pohled do struktury jednotlivých částic v každé skupině signálů přináší detailní analýza ^1H a ^{19}F NMR spekter (Schéma 26 vpravo).

Porovnání vzorů má středovou symetrii, to znamená, že vzor skupiny signálů (1) v ^1H NMR spektru je zrcadlovým obrazem skupiny (7) v ^{19}F NMR. To samé platí pro ^1H a ^{19}F NMR spektra skupin signálů (2) a (6), (3) a (5) a skupiny (4).

Pozorovaná symetrie je silným důkazem zachování trinukleární cyklické struktury komplexu během postupné výměny ligandů. Navíc, graf závislosti integrálních intenzit všech signálů příslušící jedné skupině na poměru OTFA/OAc (Obrázek 39b) ukazuje maxima výskytu částic (2), (3), (4), (5), (6), při poměrech 0,2; 0,5; 1; 2 a 5. To je plně v souladu s poměrem ligandů v komplexech $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_6]$ (1), $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_5(\text{OTFA})]$ (2), $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_4(\text{OTFA})_2]$ (3), $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_3(\text{OTFA})_3]$ (4), $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_2(\text{OTFA})_4]$ (5), $[\text{Pd}_3(\text{OAc})(\text{OTFA})_5]$ (6) a $[\text{Pd}_3(\text{OTFA})_6]$ (7). Celkové schéma výměny ligandů ukazuje následující Schéma 26.

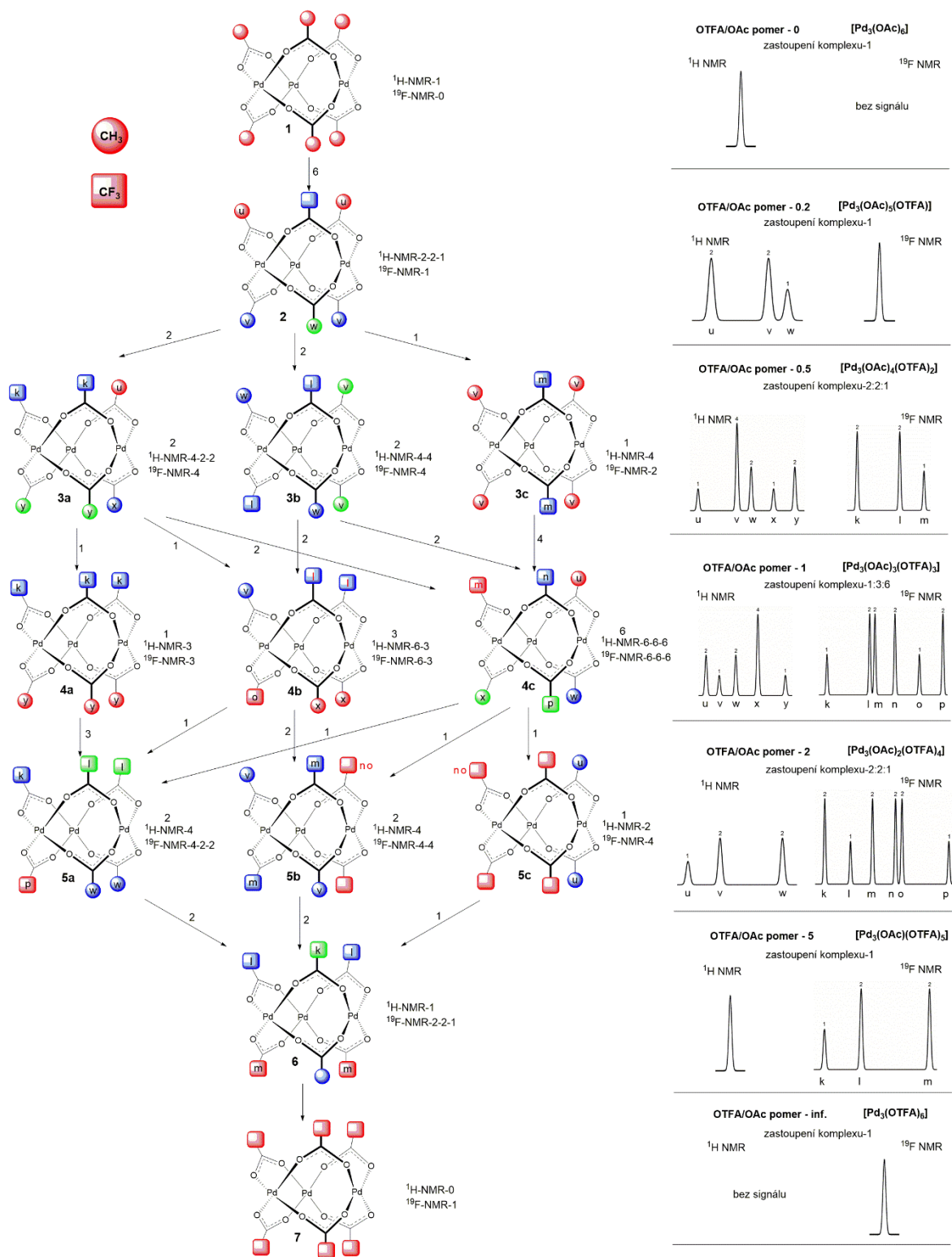


Schéma 26. Celkové schéma výměny spolu s přiřazením signálů v ^1H a ^{19}F NMR spektrech. Kolečka odpovídají skupinám CH_3 , čtverce pak skupinám CF_3 . Pravá část ilustruje separované vzory signálů pro jednotlivé skupiny (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7) získané ^1H a ^{19}F NMR experimentů. ⁶²

Na počátku experimentu je v roztoku přítomen pouze trimerní cyklický $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_6](1)$ kontaminovaný malým množstvím $[\text{Pd}_3(\mu_2\text{-OH})(\text{OAc})_5](1^*)$. Při poměru OTFA/OAc 0,2 je

jeden z acetátových ligandů nahrazen za trifluoracetátový a dominantní částicí je pak $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_5(\text{OTFA})](2)$, která poskytuje jeden signál CF_3 skupiny v ^{19}F NMR a díky odlišnému chemickému okolí tři odlišné signály CH_3 skupin v poměru 2:2:1 v ^1H NMR spektrech.

Při poměru 0,5 je dominantní poměr ligandů $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_4(\text{OTFA})_2]$. Tomuto vzorci však odpovídají tři možní izomerní struktury (3a,b,c) (Schéma 26). Komplex (3a) se dvěma trifluoracetáty vedle sebe by měl poskytovat tři signály CH_3 skupin v poměru 2:1:1 v ^1H NMR a jeden signál CF_3 skupiny v ^{19}F NMR spektrech. Komplex (3b) obsahující trifluoracetátové ligandy na protějších stranách kruhu by měl poskytnout dva signály 1:1 v ^1H NMR jeden signál v ^{19}F NMR spektrech. Konečně, komplex (3c) s oběma trifluoracetáty spojující dva stejné atomy palladia z obou stran poskytující jeden signál v ^1H NMR a jeden v ^{19}F NMR spektrech. Podle statistiky musejí být komplexy zastoupeny v poměru 2:2:1, což přesně odpovídá celkovému součtu signálů v této skupině signálů (3) 1,2,2,2,1,2. Pro ilustraci, existují dvě možnosti jak dostat (3a) z (2) (Schéma 26) (substituce červených acetátů (u) v (2)), dvě možnosti jak dostat (3b) (substituce modrých acetátů (v) v (2) a jedna cesta jak dostat (3c) (substituce zeleného acetátu (w) v (2)). Je zřejmé, že komplexy (5) poskytují inverzní uspořádání.

Při poměru OTFA/OAc 1 jsou dominantní komplexy o složení $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_3(\text{OTFA})_3]$. Tyto opět mohou existovat ve třech izomerních podobách (4a,b,c) ve statistickém poměru 1:3:6. Separované NMR signály opět reprodukuje toto očekávané zastoupení.

Stejně závěry platí pro vzory signálů tří izomerů (5) (5a,b,c) v poměru 2:2:1 a poté i pro vzory signálů komplexů (6) $[\text{Pd}_3(\text{OAc})(\text{OTFA})_5]$ a (7) $[\text{Pd}_3(\text{OTFA})_6]$.

Signály jednotlivých CH_3 skupin označené písmeny u,v,w,x,y,z a CF_3 skupin (k,l,m,n,o,p) byly přiřazeny podle následujících pravidel. Čím větší je počet CF_3 skupin na jedné straně kruhu, tím více jsou všechny skupiny na této straně posunuty k nižšímu poli (například ve struktuře (2), 2u CH_3 skupiny jsou posunuty více než 2v a 2w) (Schéma 26). Opozice CH_3 skupiny způsobí výraznější posun k nižšímu poli než opozice CF_3 skupiny (například 3v CH_3 skupina v (3b) je posunuta více než skupina 3w).

Integrální intenzity signálů ukazují, že zastoupení komplexů je řízeno pouze poměrem kyselin octové a trifluoroctové v reakční směsi a že žádný z izomerů není energeticky preferován. Všechny výše popsané experimenty vedou k závěru, že trimerní cyklický octan palladnatý podléhá v přítomnosti kyseliny trifluoroctvé postupné výměně ligandů, přičemž cyklický charakter zůstává zachován a nedochází k tvorbě mono či dipalladnatých částic, jak bylo dříve předpokládáno.⁶³

V další části práce bylo studováno studium dynamického chování těchto částic. Reverzibilitu výměny ligandů lze dokumentovat experimentem, kdy byla ke směsi se známým poměrem OAc/OTFA přidána kyselina octová. Tento přírůstek způsobil posun signálového vzoru ke vzoru odpovídajícímu menšímu poměru OAc/OTFA. Tedy, výměna je reverzibilní.

Rychlost výměny byla sledována pomocí NMR experimentů. Experimentální sekvence, kdy byla kyselina trifluoroctová přidána k roztoku octanu palladnatého v dichlormethanu v NMR kyvetě dovolila změření prvního spektra po 50 sekundách. I po této době byl dobře zřejmý pokles intenzit signálů odpovídající komplexům se třemi a čtyřmi trifluoroacetátovými ligandy a postupný nárůst signálů komplexů s pěti a šesti trifluoroacetátovými ligandy. V dalších experimentech byly jako ligandy zvoleny jiné karboxylové kyseliny a byly proměřeny kinetiku výměny. Výsledky ukazuje Tabulka 7. Z výsledků je zřejmé, že rychlost roste s rostoucí silou přidané kyseliny. Tedy, jako částice atakující trinukleární částici vystupuje protonovaná karboxylová kyselina a ne karboxylát.

Tabulka 7. Poločasy výměny acetátových ligandů v Pd₃(OAc)₆ změřené pro různé karboxylové kyseliny.

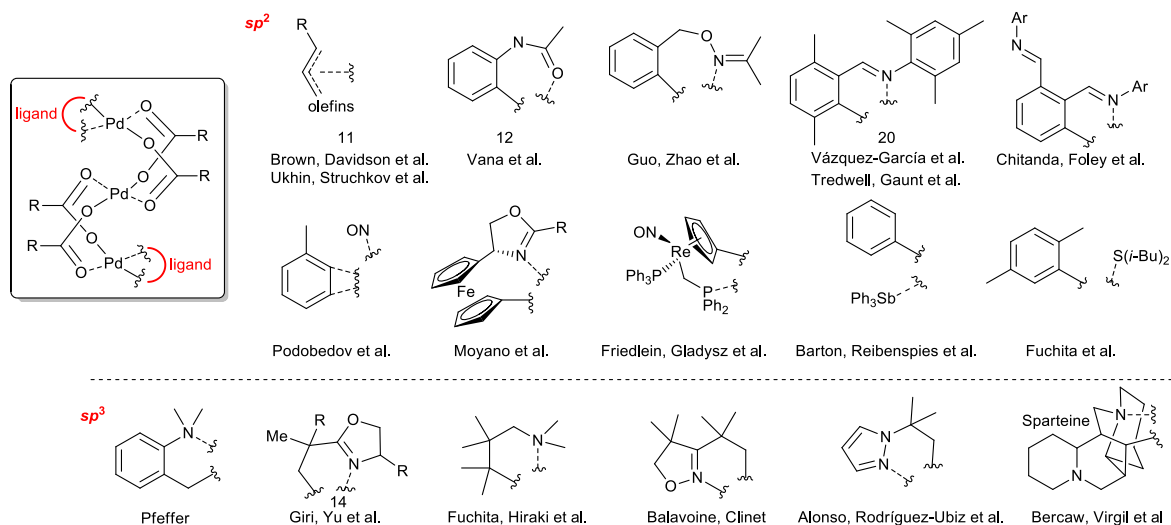
kyselina	pK _a ^a	t _{1/2} (s) ^b
TFA	-0,26	16
trichloroctová	0,77	15
dichloroctová	1,29	30
chloroctová	2,86	91
methoxyoctová	3,53	
Ac-Val-OH	≈ 3,7	
AcOH	4,76	
CD ₃ COOD		304

^a hodnoty převzaty z ref.⁵³

^bHodnoty jsou získány z poklesu intenzity celkové sumy signálů acetátů koordinovaných k palladiu v ¹H NMR spektrech.

Znalost struktury prekatalyzátoru nastoluje otázku, jaká je reálná struktura částic, na kterých probíhá C–H aktivační krok. Obecně je mechanismus C–H aktivačních reakcí prezentován na monopalladnatých částicích, avšak v literatuře lze nalézt zmínky i o možnosti zapojení di či trinukleárních komplexů.⁶⁴ Pro dinukleární komplexy hraje fakt, že produkty reakcí, palladacykly, ve většině případech existují jako dimery. Ovšem jsou popsány i komplexy

obsahující tři atomy palladia (Obrázek 40).⁶⁴ O reálném mechanismu a případné kooperaci palladnatých center však je známo jen minimum informací.



Obrázek 40. Přehled v literatuře popsaných trinukleárních komplexů (citace viz. Ref⁶⁴).

Pro studium mechanismu byla zvolena reakce generovaného trifluoroctanu palladnatého s 3-bromacetanilidem **3-Br-42** ve stechiometrickém uspořádání, o které je známo, že vede na dimerní palladacyklický produkt (Schéma 27).

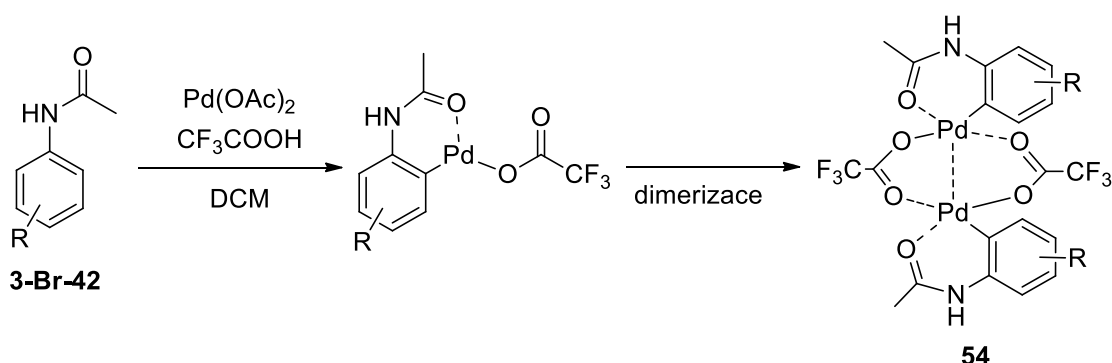


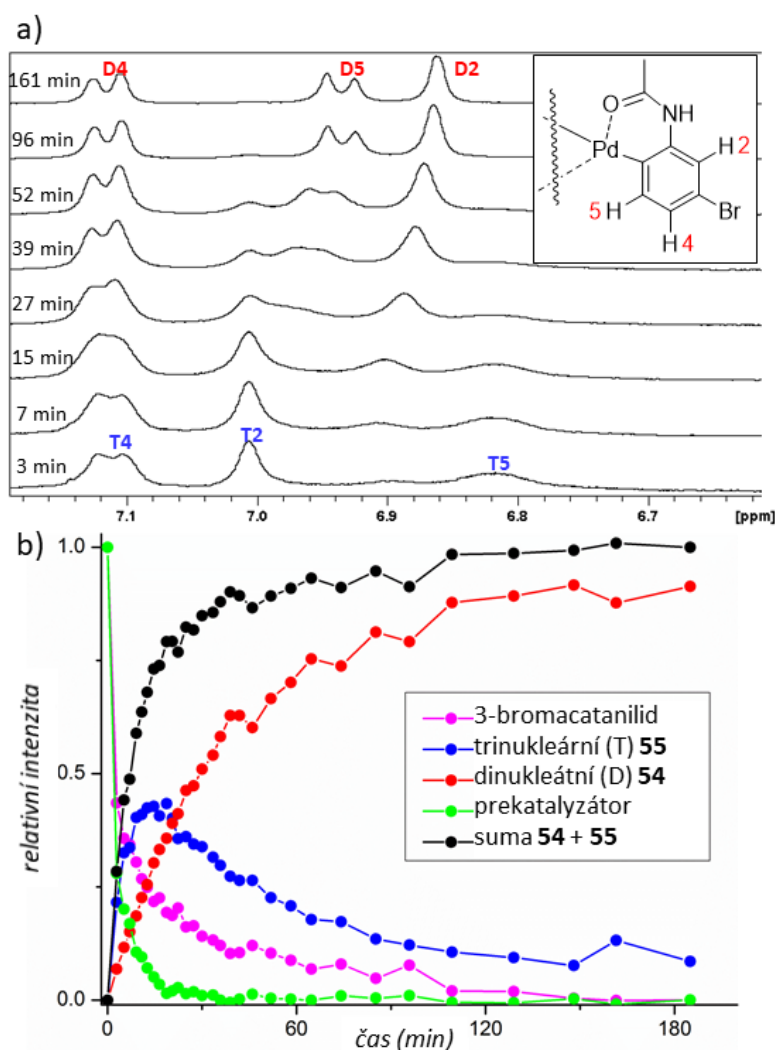
Schéma 27. C–H aktivace acetanilidu pomocí octanu palladnatého v přítomnosti TFA.

Při NMR experimentech byl prekatalyzátor generován přidávkem TFA k roztoku octanu palladnatého v CD_2Cl_2 . Po deseti minutách byl přidán 3-bromacetanilid **3-Br-42** a reakce byla monitorována pomocí ^1H a ^{19}F NMR spektroskopie.

Soubor signálů odpovídající prekatalyzátoru zůstával po celou dobu reakce konstantní, ovšem jeho intenzita klesala. Vzhledem k předpokládané vyšší reaktivitě atomů palladia spojených trifluoracetátovými můstky lze očekávat, že přednostně reagují prekatalyzátory obsahující nejvyšší množství trifluoracetátových ligandů. Avšak tyto jsou doplňovány rychlou ekvilibrací s okolím.

Během reakce byla pozorována pouze přítomnost signálů acetátů a trifluoracetátů patřících výchozímu prekatalyzátoru a produktům (diskutováno dále v textu). To naznačuje, že trinukleární motiv prekatalyzátoru zůstává i v přítomnosti substrátu zachován a nedochází k jeho fragmentaci na mono či dipalladnaté jednotky.

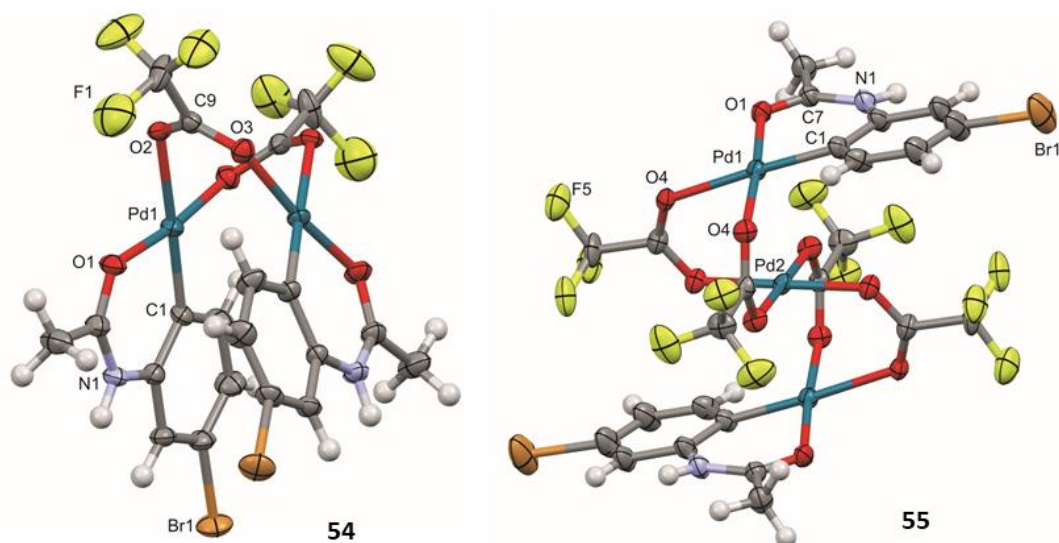
Vznik C–H aktivovaných produktů je nejlépe vidět na signálech 3-bromacetanilidu **3-Br-42** (Obrázek 41a). Pokles intensity výchozí látky je doprovázen nárůstem signálů dvou typů produktů, jejichž relativní zastoupení se mění s časem a je závislé na stechiometrii reakce. Nejprve vzniká produkt **55** (T), později v průběhu reakce se objevují signály produktu **54** (D), který se následně stává dominantním (Obrázek 41a). Na konci reakce jsou přítomny pouze signály produktu **54** (D). Toto jasně ukazuje, že v systému probíhá následná reakce podle zjednodušeného schématu: 3-bromacetanilid **3-Br-42** + $[\text{Pd}_3(\text{OAc})_{6-x}(\text{OTFA})_x]$ → komplex **55** (T) → komplex **54** (D) (Obrázek 41b).



Obrázek 41. Časové změny v ^1H NMR spektrech v oblasti aromatických vodíků trinukleárních **55** a dinukleárních **54** komplexů b) Kinetické křivky získané z výše uvedených dat.⁶²

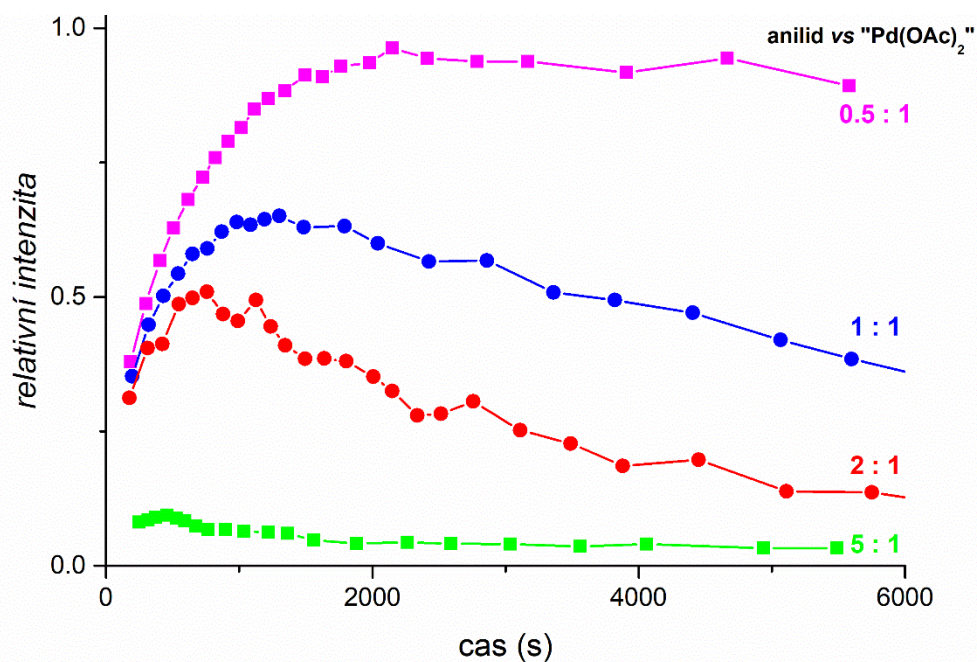
Oba komplexy **55** a **54** se podařilo charakterizovat pomocí rentgenostrukturní analýzy (Obrázek 42). Komplex **54** je žlutý a odpovídá známému dimernímu palladacyklickému komplexu, ve kterém jsou dva atomy palladia spojeny dvěma trifluoracetátovými můstky a na každém z palladií se nachází jedna molekula C–H aktivovaného substrátu.

Krystaly komplexu **55** se podařilo vypěstovat v případě použití substechiometrického množství substrátu vůči palladiu. Komplex **55** má lineární trinukleární strukturu s dvěma molekulami C–H aktivovaného substrátu na koncových atomech palladia.



Obrázek 42. ORTEP diagramy dinukleárního **54** a trinukleárního **55** komplexu.⁶²

V reálných C–H funkcionalizačních reakcích je octan palladnatý využívám pouze v katalytickém množství. Z tohoto důvodu byla sledována kinetika při různých poměrech octanu palladnatého a acetanilidu (Obrázek 43). Zvyšování podílu acetanilidu v reakční směsi vede ke snížení pozorovaného množství trinukleárního intermediátu **55**. Toto lze interpretovat tak, že nestabilní trinukleární komplex podléhá ataku volné molekuly substrátu. Tedy, že trinukleární komplex zastává roli reaktivního intermediátu (Schéma 28). Navíc, tato nestabilita intermediátu **55** slouží jako nepřímý důkaz toho, že reakce probíhá přes polynukleární komplexy. Alternativní cesta zahrnující fragmentaci prekatalyzátoru na monopalladnaté částice, na kterých probíhá vlastní C–H aktivace a následné spojení vzniklých palladacyklů do trimerního komplexu **55** se zdá velice nepravděpodobné.



Obrázek 43. Relativní zastoupení trinukleárního komplexu **55** v závislosti na poměru **3Br-42** a “Pd(OAc)₂”.

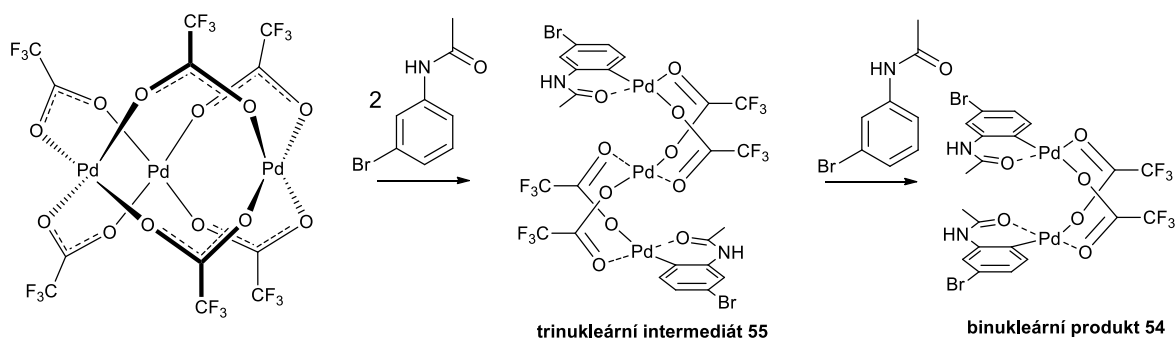


Schéma 28. Reakční schéma uvažující C–H aktivaci probíhající přes trinukleární komplexy.

Další poznatky o nuklearitě komplexů vystupujících v C–H funkcionalizačních reakcích byly získány studiem kinetiky C–H aktivace *N,N*-dimethyl-3-fluorbenzylaminů **3F-56**. Jak ukázal Fairlamb,⁶⁵ jejich stechiometrická C–H aktivace vede ke vzniku směsi obou možných komplexů aktivovaných v sousedství řídicí skupiny **3F-57-para** a **3F-57-ortho** (Schéma 29). Změny v zastoupení jednotlivých izomerů se nabízejí jako vhodná sonda pro studium vlivu podmínek a nuklearity jednotlivých reaktivních částic.

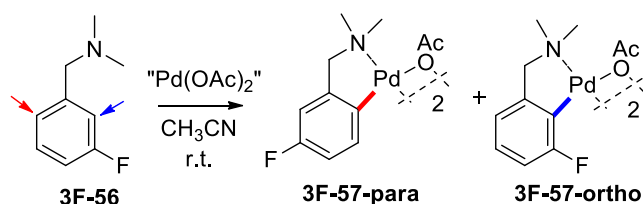


Schéma 29. Cyklopalladace **3F-53** poskytuje směs regiomérů **3F-54-para** a **3F-54-ortho**.

V první sadě experimentů byl studován vliv rozpouštědla na zastoupení produktů. Výsledky ukazuje Tabulka 8. Je zřejmé, že s rostoucí polaritou rozpouštědla roste zastoupení *ortho* substituovaného produktu **3F-57-ortho**.

Tabulka 8. Závislost vlivu rozpouštědla na poměr produktů **3F-57-para** a **3F-57-ortho**

rozpouštědlo ^a	¹⁹ F NMR integrální intenzita		
	3F-57-para	3F-57-ortho	nezreagovaný 3F-56
Dimethylsulfoxid ($\epsilon = 46,45$)	1	1,17	0,43
Acetonitril ($\epsilon = 35,94$)	1	0,95	0,25
Nitromethan ($\epsilon = 35,87$)	1	0,87	0,21
CH ₃ OH ($\epsilon = 32,66$)	1	0,79	0,14
EtOH ($\epsilon = 24,55$)	1	0,85	0,71
Aceton ($\epsilon = 20,56$)	1	0,88	0,16
HFIP ($\epsilon = 16,7$)	1	0,83	0,19
DCM ($\epsilon = 8,93$)	1	0,86	0,19
THF ($\epsilon = 7,58$)	1	0,73	0,20
AcOH ($\epsilon = 6,17$)	1	0,67	3,58
Chlorbenzen ($\epsilon = 5,62$)	1	0,73	0,09
CDCl ₃ /Ag folie ($\epsilon = 4,89$)	1	0,73	0,13
CHCl ₃ /1% EtOH ($\epsilon = 4,89$)	1	0,74	0,13
Benzen ($\epsilon = 2,27$)	1	0,55	0,16
1,4-dioxan ($\epsilon = 2,21$)	1	0,50	0,16

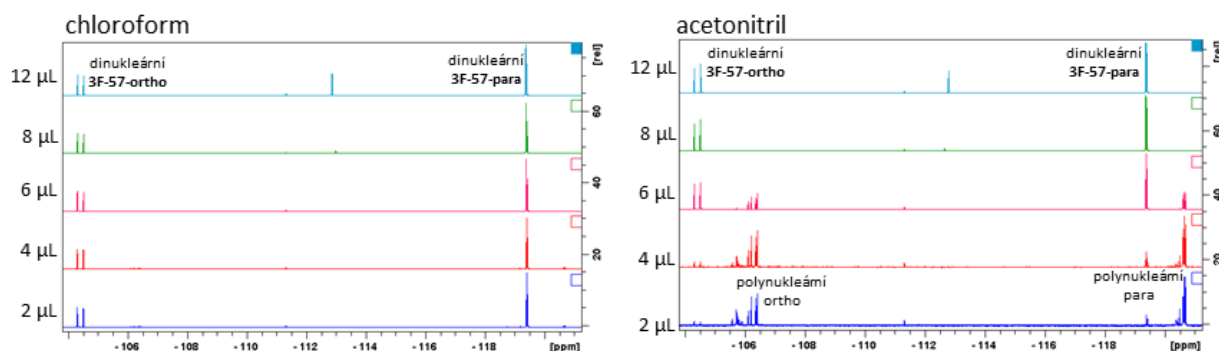
^ahodnoty ϵ převzaty z ref.⁶⁶

Zajímavější výsledky poskytlo studium vlivu stechiometrie reakce na poměr produktů. Výsledky získané ve třech různých rozpouštědlech vypočtené z integrálních intenzit ¹⁹F NMR signálů jednotlivých komplexů ukazuje Tabulka 9. Z výsledků je zřejmé, že zatímco v chloroformu je poměr produktů na stechiometrii prakticky nezávislý, v případě dichlormethanu a acetonitrilu s rostoucím zastoupením octanu palladnatého v reakční směsi klesá zastoupení *ortho* substituovaného produktu **3F-57-ortho**.

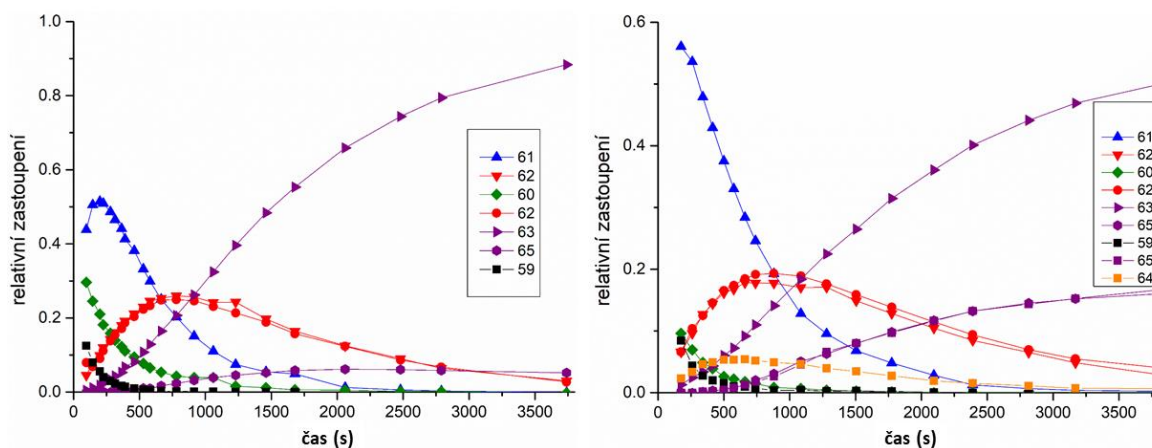
Tabulka 9. Vliv reakční stechiometrie na poměr produktů **3F-54-para** a **3F-54-ortho**.

rozpuštědlo	¹⁹ F NMR integrální intenzity					
	CHCl ₃ /1% EtOH		DCM		Acetonitril	
	3F-57- para	3F-57- ortho	3F- 57-para	3F-57- ortho	3F-57- para	3F-57- ortho
1.71:1 (12 μL)	1	0,76	1	0,88	1	0,95
1.14:1 (8 μL)	1	0,74	1	0,86	1	0,94
0.86:1 (6 μL)	1	0,73	1	0,83	1	0,90
0.57:1 (4 μL)	1	0,73	1	0,81	1	0,87
0.29:1 (2 μL)	1	0,73	1	0,78	1	0,82

Změna ve stechiometrii se projeví nejen v poměru obou produktů, ale i v charakteru spekter (Obrázek 44). Zatímco v chloroformu jsou při všech poměrech patrné pouze signály dinukleárních komplexů, v acetonitrilu a dichlormethanu vede přidavek většího množství palladia do reakce ke vzniku nových sad signálů odpovídajících pravděpodobně polynukleárním komplexům.

**Obrázek 44.** Porovnání ¹⁹F NMR spekter produktů v závislosti na reakční stechiometrii a použitém rozpouštědle.

Pro lepší pochopení povahy signálů těchto nových polynukleárních částic byla reakce sledována pomocí NMR kinetických experimentů. Pro zjednodušení celé situace byl jako výchozí substrát použit 4-fluorsubstituovaný *N,N*-dimethylbenzylamin **58**. Získané kinetické závislosti ukazují na řadu reaktivních intermediátů, jejichž relativní zastoupení získané z ¹⁹F NMR spekter ukazuje Obrázek 45.



Obrázek 45. Relativní zastoupení jednotlivých částic při C–H aktivaci látky **58** získané v roztocích se stechiometrickým poměrem “Pd“/**58** (vlevo) a v přítomnosti nadbytku octanu palladnatého (vpravo).

Prvním z důležitých poznatků je, že všem reakčním species odpovídá pouze jeden signál, jehož chemický posun se nalézá buď v oblasti neaktivovaných jader, či v oblasti aktivovaných jader. Výjimkou jsou červené křivky, které odpovídají intermediátu **62**, který obsahuje jedno jádro C–H aktivované a jedno zatím neaktivované. Druhou důležitou informací je objevení signálů zvýrazněných oranžově **64** a fialově **65** v případě reakce probíhající v přebytku octanu palladnatého. Tyto signály svými chemickými posuny odpovídají výše zmiňovaným polynukleárním komplexům. Doplnění těchto experimentů o kinetické ^1H NMR experimenty umožnilo určit strukturu většiny z reakčních species a navrhnout mechanismus reakce (Schéma 30).

Reakce začíná z cyklického trimerního octanu palladnatého, jenž je atakován molekulami substrátu za vzniku prekomplexů **59** a **60**, jejichž přesnou strukturu se zatím nepodařilo určit. Prekomplex může dále reagovat dvěma cestami. Dinukleární cestou za vzniku komplexu **61**, jenž má již sendvičový charakter, avšak ani jedno jádro není C–H aktivované. První z jader podléhá C–H aktivaci za vzniku napůl aktivovaného dinukleárního komplexu **62**. Tento podléhá druhé C–H aktivaci za vzniku dimerního produktu **63**. Druhé reakční cesta probíhající v nadbytku octanu palladnatého pak zahrnuje vznik prekomplexu **64**, který obsahuje 3 atomy palladia a dvě dosud neaktivované molekuly substrátu. Tento komplex dále opět podléhá postupné C–H aktivaci za vzniku finálního trimerního produktu **65**. Existenci trinukleárního produktu potvrzuje i rentgenostrukturní analýza krystalů izolovaných po reakci probíhající v nadbytku octanu palladnatého, kdy byla prokázána existence ko-krystalu dinukleárního a trinukleárního komplexu (Obrázek 46).

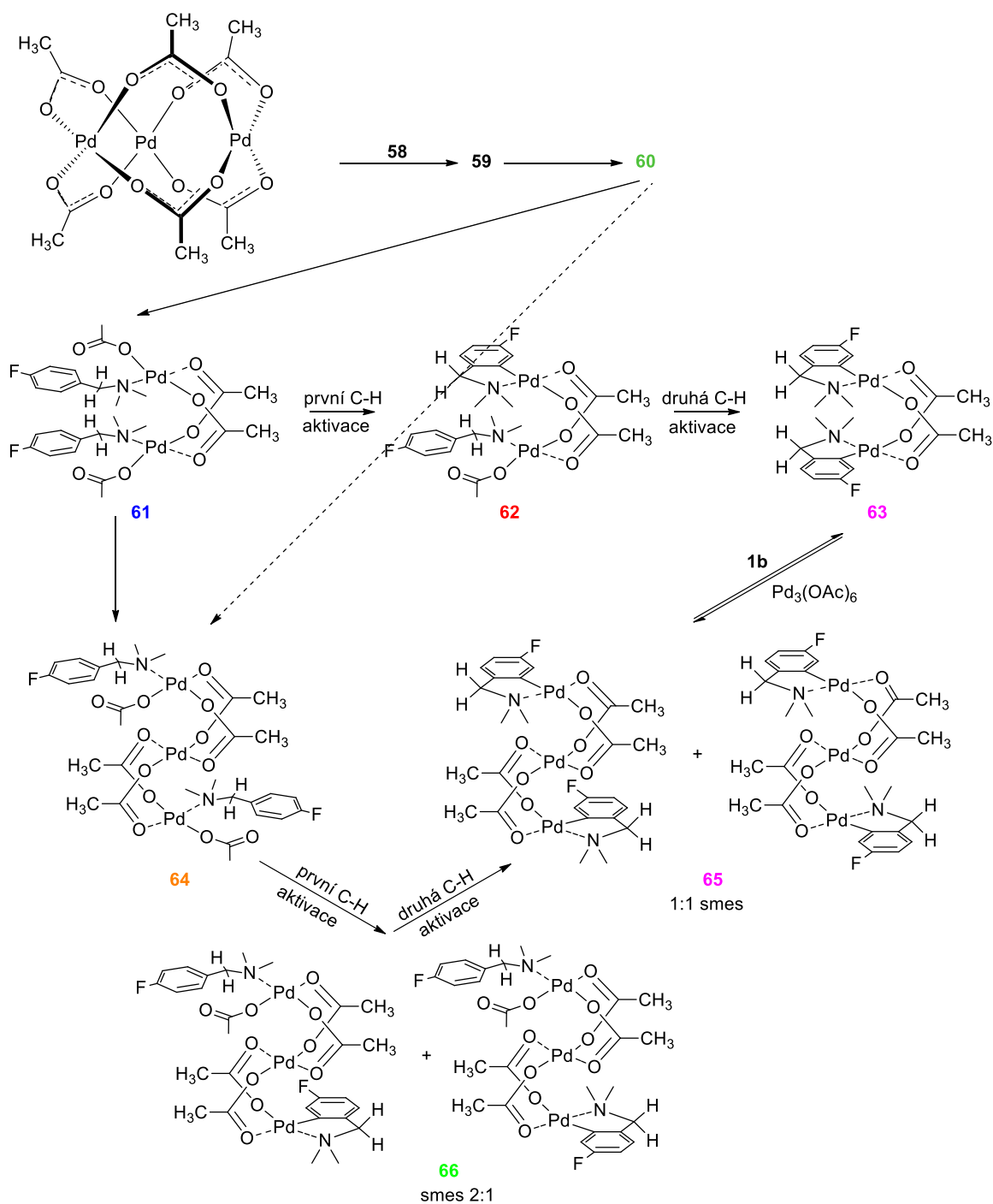
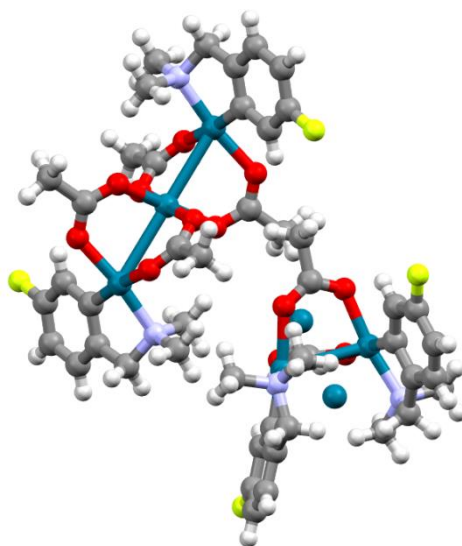


Schéma 30. Celkové schéma C–H aktivace *N,N*-dimethylbenzylaminů.

Zjištěné poznatky lze dobře přenést i na 3-fluor substituované substráty a vysvětlit tak výše zmíněné (Tabulka 9) změny v zastoupení poměru produktů **3F-54-para** a **3F-54-ortho** v závislosti na stechiometrii reakce. Lze říci, že C–H aktivace probíhá dvěma nezávislými cestami (di a trinukleární) v závislosti na stechiometrii reakce, přičemž každá z těchto reakčních cest má jinou preferenci pro vznik produktů **3F-54-para** a **3F-54-ortho**. Trinukleární

cesta více preferuje vznik produktu **3F-54-para**. Důkazem těchto nezávislých reakčních cest je i prokázání přítomnosti napůl aktivovaných komplexů **62** a **66**.



Obrázek 46. ORTEP diagram ko-kryystalu látek **63** a **65**.

3 Závěry

Habilitační práce shrnuje nejdůležitější příspěvky autora a jeho spolupracovníků do oblasti studia reakčních mechanismů a popisu reakčních intermediátů dvou typů reakcí.

V první části práce zaměřené na transformace heterocyklických sloučenin se mezi nejzajímavější objevy řadí popsání koexistence tří rozličných intermediátů při transformaci isothiuroniových solí odvozených od 2-brombutyrolaktonu a následné urychlení těchto reakcí přidavkem měďnatých iontů. Dále pak je to popsání odlišného průběhu transformací isothiuroniových solí odvozených od 3-bromftalidu v závislosti na substituci, kdy se v případě *N,N'* disubstituovaných derivátů podařilo popsat zcela nový mechanismus nazvaný „inverzní účast sousední skupiny“. V neposlední řadě se podařilo dokázat existenci nejmenšího *N*-heterocyklického karbenu *c*-CN₂.

V druhé části práce zaměřené na studium mechanismů reakcí probíhajících v přítomnosti přechodných kovů se podařilo prokázat kooperaci dvou atomů zlata při adici alkoholů na trojnou vazbu fenypropynů. V další části se podařilo vyvinout metodu pro stanovení hodnot rychlostních konstant pomocí ESI-MS experimentů a tuto metodu ověřit na palladiem katalyzované C–H aktivační reakci acetanilidů. Výsledky získané v této oblasti byly inspirací pro další výzkum, který prokázal postupnou výměnu karboxylátových ligandů způsobenou přidavkem karboxylových kyselin k octanu palladnatému, přičemž dochází k zachování trinukleární cyklické struktury komplexu. Následné experimenty ukázaly, že trinukleární povaha komplexu hraje důležitou roli při vlastních C–H aktivacích nejen acetanilidů, ale i *N,N*-dimethylbenzylaminů. V rámci výzkumu se podařilo prokázat, že C–H aktivace mohou probíhat na di či trinukleárních komplexech v závislosti na reakční stechiometrii.

Téma C–H aktivačních reakcí bylo dále rozvinuto studiem vlivu přidaných kyselin na průběh těchto reakcí. Bylo dokázáno, že kyseliny působí několika efekty, přičemž jako klíčové se jeví nalezení rovnováhy mezi kyselostí přidané kyseliny a bazicitou substrátu. Kdy se jako optimální nabízí použít co možná nejsilnější kyselinu, která ovšem ještě nezpůsobí protonaci řídicí skupiny substrátu. Tohoto principu se podařilo využít i při snadném řízení regioselektivity C–H aktivací substrátů obsahujících dvě řídicí skupiny lišící se svou bazicitou.

Literatura

1. (a) Reactive intermediate chemistry, edited by R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones, Jr. John **2004** Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey; (b) M. S. Singh, Reactive Intermediates in Organic Chemistry - Structure, Mechanism, and Reactions, **2014** Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany.
2. G. Hajós, Z. Riedl, G. Kollenz *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *18*, 3405-3414.
3. P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, F. Zani, J. Dearden, M. Hewitt *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3714-3724.
4. (a) V. J. Sattigeri, A. Soni, S. Singhal, S. Khan, M. Pandya, P. Bhateja, T. Mathur, A. Rattan, J. M. Khanna, A. Mehta *Arkivoc* **2005**, 46-59; (b) S. Bondock, W. Khalifa, A. A. Fadda *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 948-954; (c) P. Karegoudar, M. S. Karthikeyan, D. J. Prasad, M. Mahalinga, B. S. Holla, N. S. Kumari *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 261-267.
5. A. R. Johnson, M. A. Marletta, R. D. Dyer *Biochemistry* **2001**, *40*, 7736-7745.
6. (a) J. V. Metzger (Ed.) In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 34, Parts 1-3 *Thiazole and its Derivatives*; Weissberger A., Taylor E. C. (Series Eds.); J. Wiley&Sons: New York, **1979**; (b) S. Kabashima, T. Okawara, T. Yamasaki, M. Furukawa *Heterocycles* **1990**, *31*, 1129-1139; (c) W. S. Hamama, M. A. Ismail, S. Shaaban, H. Zoorob *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 939-956.
7. (a) J. Váňa, J. Hanusek, A. Růžička, M. Sedlák *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 635-639; (b) J. Váňa, J. Hanusek, A. Růžička, M. Sedlák *Acta Cryst.*, **2014**, C70, 833.
8. (a) B. C. C. Cantello, M. A. Cawthorne, G. P. Cottam, P. T. Duff, D. Haigh, R. M. Kindley, C. A. Lister, S. A. Smith, P. L. Thurlby *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3977-3985; (b) J. M. Lehmann, L. B. Moore, T. A. Smitholiver, W. O. Wilkinson, T. M. Willson, S. A. Kliewer *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 12953-12956; (c) E. Gale *Lancet* **2001**, *357*, 1870-1875.
9. M. Skwarczynski, Y. Kiso *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 2813-2823.
10. (a) J. Váňa, M. Sedlák, J. Hanusek *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3729-3736; (b) <http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/>.
11. M. Caswell, R. K. Chaturvedi, S. M. Lane, B. Zvilichovsky, G. L. Schmir *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1585-1593.
12. (a) I. Nakamura, Y. Yamamoto *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198; (b) E. B. Mubofu, J. B. F. N. Engberts *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 180-186; (c) D. J. Michaelis, M. A. Ischay, T. P. Yoon *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6610-6615.
13. (a) T. A. Steitz, J. A. Steitz *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6498-6502; (b) C. Andreini, I. Bertini, G. Cavallaro, G. L. Holliday, J. M. Thornton *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, *13*, 1205-1218.

14. (a) K. D. Karlin *Science* **1993**, *261*, 701-708. (b) W. Kaim, J. Rall *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 43-60.
15. (a) I. Lee, D. D. Sung *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 557-567; (b) M. L. Bender, B. W. Turnquest *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1889-1893; (c) M. D. Alexander, D. H. Busch *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1130-1138; (d) M. L. Bender *Adv. Chem. Series*, No. 37. ACS, Washington D. C., 1963, 19-36; (e) K. C. Fortner, M. D. Shair *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1032-1033; (f) J. M. White, R. A. Manning, N. C. Li *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2367-2370; (g) I. Photaki, S. Fallab, H. Ehrlenmayer *Helvetica Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1484-1487. (h) H. Kroll *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2036-2039. (i) X. Creary, S. D. Fields *J. Org. Chem.* **1997**, *42*, 1470-1472.
16. J. Váňa, M. Sedlák, J. Hanusek *Int. J. Chem. Kinet.* **2013**, *45*, 248-255.
17. R. G. Pearson *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.
18. J. Váňa, M. Sedlák, Z. Padělková, J. Hanusek *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9808-9817.
19. A. Orzeszko, J. K. Maurin, A. Niedzwiecka-Kornas, Z. Kazimierczuk, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7517-7524.
20. J. Váňa, M. Sedlák, R. Kammel, J. Roithová, A. Škríba, J. Jašík, J. Hanusek *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4456-4462.
21. (a) J. L. Kice, G. C. Hanson *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1410-1415; (b) A. Monegal, A. Planas *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16030-16031; (c) L. L. Lairson, B. Henrissat, G. J. Davies, S. G. Withers *Annu. Rev. Biochem.* 2008, *77*, 521-555; (d) Y. Kubota, M. Kunikata, H. Kazuhiro, H. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3402-3405.
22. (a) P. R. Schreiner, P. v. R. Schleyer, R. K. Hill *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2822-2829; (b) P. R. Schreiner, P. v. R. Schleyer, R. K. Hill *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1849-1854; (c) H. J. Koch, H. W. Lee, I. Lee *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 125-129; (d) H. K. Oh, J. H. Yang, H. W. Lee, I. Lee *New J. Chem.* **2000**, *24*, 213-219; (e) K. Persson, H. D. Ly, M. Dieckelmann, W. W. Wakarchuk, S. G. Withers, N. C. J. Strynadka *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 166-175; (f) M. C. Negishi, J. Dong, T. A. Darden, L. G. Pedersen, L. C. Pedersen, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *303*, 393-398; (g) S. S. Lee, S. Y. Hong, J. C. Errey, A. Izumi, G. J. Davies, B. G. Davis *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 631-638; (h) D. L. Jakeman *Chem. Biochem.* **2011**, *12*, 2540-2542.
23. J. Roithová *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 547-559.
24. (a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211; (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789; (c) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206; (d) A. D. Becke *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
25. J. Váňa, I. Panov, M. Erben, M. Sedlák, J. Hanusek *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3533-3537.
26. H. Meerwein, K. Bodenbenner, P. Borner, F. Kunert, K. Wunderlich *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *632*, 38.

27. (a) H. E. Zaugg, R. J. Michaels *Tetrahedron* **1962**, **18**, 893-901; (b) B. Capon, S. P. McManus, In *Neighboring Group Participation*; Plenum Press: New York, **1976**; Vol. 1, pp 125-161; (c) O. Brea, M. Loroño, E. Marquez, J. R. Mora, T. Cordova, G. Chuchani *Int. J. Quantum Chem.* **2012**, **112**, 2504-2514.
28. E. Hanzlová, J. Váňa, C. J. Schaffer, J. Roithová, T. Martinů *Org. Lett.* **2014**, **16**, 5482-5485.
29. Eva Hanzlová, R. Navrátil, J. Čejka, S. Böhm, T. Martinů *Org. Lett.* **2014**, **16**, 852–855.
30. S. Narancic, A. Bach, P. Chen *J. Phys. Chem. A* **2007**, **11**, 7006-7013.
31. E. L. Zins, C. Pepe, D. Schröder *J. Mass Spectrom.* **2010**, **45**, 1253-1260.
32. E. Horáková, J. Valtr, K. Dostálová, P. Drabina, J. Váňa, A. Růžička, J. Hanusek *Chemistry Select.* **2019**, **4**, 3973–3979.
33. D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas *Helv. Chim. Acta* **1982**, **65**, 1101-1133.
34. (a) O. Ramström, R. Larsson, P. Vongvilai *Adv. Synth. Catal.* **2008**, **350**, 448-452; (b) A. M. Foley, D. P. Gavin, R. E. Deasy, S. E. Milner, T. S. Moody, K. S. Eccles, S. E. Lawrence, A. R. Maguire *Tetrahedron* **2018**, **74**, 1435-1443.
35. (a) F. G. Bordwell, W. J. Boyle Jr., K. C. Yee *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, **92**, 5926-5932; (b) J. R. Keeffe, J. Morey, C. A. Palmer, J. C. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, **101**, 1295-1297; (c) I. Erden, J. R. Keeffe, F.-P. Fu, J.-B. Zheng *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, **115**, 9834-9835; (d) K. Ando, Y. Shimazu, N. Seki, H. Yamataka, *J. Org. Chem.* **2011**, **76**, 3937-3945.
36. V. M. Belikov, Y. N. Belokon, N. S. Martinkova, N. G. Faleev *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1969**, **18**, 1987-1991.
37. C. F. Bernasconi in *Advances in Physical Organic Chemistry*, Vol. 27, (Ed.: D. Bethell), Academic Press, London **1992**, pp. 119–238.
38. (a) W. E. Rosen, L. Dorfman, M. P. Linfield *J. Org. Chem.* **1964**, **29**, 1723–1729; (b) C. F. Huebner, E. M. Donoghue, C. J. Novak, L. Dorfman, E. Wenkert *J. Org. Chem.* **1970**, **35**, 1149–1154; (c) A. Mitrochkine, G. Gil, M. Réglie *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, **6**, 1535–1538.
39. J. Chýlková, L. Janíková, M. Sedlák, J. Váňa, R. Šelešovská *Monatsh. Chem.* **2019**, **150**, 443-449.
40. (a) E. Epstein, S. Lavee *Plant Cell Physiol.* **1984**, **25**, 697-703; (b) J. Kutina, **1977**, *Regulátory růstu a jejich využití v zemědělství a zahradnictví. Státní zemědělské nakladatelství, Praha*; (c) J. Ludwig-Müller *J. Plant. Growth Reg.* **2000**, **32**, 219-230; (d) A. W. Woodward, B. Bartel *Ann. Bot.* **2005**, **95**, 707-735; (e) S. Simon, J. Petrášek *Plant Sci.* **2011**, **180**, 454-460.
41. F. Maertens, A. Van den Bogaert, F. Compernelle, G. J. Hoornaert *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, **22**, 4648-4656.
42. A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, **107**, 3180-3211.

43. J. Roithová, Š. Janková, L. Jašíková, J. Váňa, S. Hybelbauerová *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8378–8382.
44. W. Zhu, Y. Yuan, P. Zhou, L. Zeng, H. Wang, L. Tang, B. Guo, B. Chen *Molecules* **2012**, *17*, 11507–11537.
45. (a) E. Janusson, A. Hesketh, K. Bamford, K. Hatlelid, R. Higgins, J. S. McIndoe *Int. J. Mass Spectrom.* **2015**, *388*, 1–8; (b) E. Stokvis, H. Rosing, J. H. Beijnen, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2005**, *19*, 401–407.
46. (a) L. Jašíková, M. Anania, S. Hybelbauerová, J. Roithová *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13647–13657; (b) J. Schulz, J. Jašík, A. Grey, J. Roithová *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9827–9834.
47. J. Váňa, T. Terencio, V. Petrović, O. Tischler, Z. Novák, J. Roithová *Organometallics* **2017**, *36*, 2072–2080.
48. F. Szabó, J. Daru, D. Simkó, T. Z. Nagy, A. Stirling, Z. Novák *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 685–691.
49. D. L. Davies, S. A. Macgregor, C. L. McMullin *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8649–8709.m
50. A. D. Ryabov, I. K. Sakodinskaya, A. K. Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629–2638.
51. C. A. Reed, K. Kim, E. S. Stoyanov, D. Stasko, F. S. Tham, L. J. Mueller, P. D. W. Boyd, P. D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1796–1804.
52. C. Sambigiagio, D. Schönbauer, R. Blicck, T. Dao-Huy, D. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnürch *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743.
53. J. Váňa, J. Bartáček, J. Hanusek, J. Roithová, M. Sedlák, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12746–12754.
54. L.V. Desai, K. J. Stowers, M. S. Sanford *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13285–13293.
55. G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7666–7673.
56. <https://chemaxon.com/products/marvin>
57. R. B. Bedford, M. F. Haddow, C. J. Mitchell, R. L. Webster *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5524–5527.
58. K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047–14049.
59. T. Korábková, Studium vlivu kyselin na regiosektivitu palladiem katalyzovaných C–H funkcionalizačních reakcí, Bakalářská práce, Univerzita Pardubice, **2019**.
60. (a) Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295; (b) C. Sambigiagio, D. Schönbauer, R. Blicck, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. A. Schnürch *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743.

61. (a) W. A. Carole, T. J. Colacot *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7686-7695; (b) W. A. Carole, J. Bradley, M. Sarwar, T. J. Colacot *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5472-5475; (c) R. B. Bedford, J. G. Bowen, R. B. Davidson, M. F. Haddow, E. A. Seymour-Julen, H. A. Sparkes, R. L. Webster *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6591-6594.
62. J. Váňa, J. Lang, M. Šoltéssová, J. Hanusek, A. Růžička, M. Sedlák, J. Roithová *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 16269–16275.
63. (a) O. Swang, R. Blom, O. B. Ryan, K. Fægri *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 17334-17336; (b) J. A. Tunge, L. N. Foresee *Organometallics* **2005**, *24*, 6440-6444; (c) R. Li, L. Jiang, W. Lu *Organometallics* **2006**, *25*, 5973-5975.
64. J. Váňa, J. Hanusek, M. Sedlák *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 1378-1382.
65. J. Milani, N. E. Pridmore, A. C. Whitwood, I. J. S. Fairlamb, R. N. Perutz
Organometallics **2015**, *34*, 4376-4386.
66. https://www.organicdivision.org/wp-content/uploads/2016/12/organic_solvents.html

Přílohy

1. Přehled prací autora publikovaných v mezinárodních časopisech s uvedeným počtem citací (bez autocitací).
2. Separáty prací publikovaných v mezinárodních časopisech související s tématem habilitační práce.

1. *Efficient Synthesis of 5-(2-Hydroxyethyl)-2-phenylimino-1,3-thiazolidin-4-ones and 5-(2-Hydroxyethyl)-2-phenylamino-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ones*

Jiří Váňa, Jiří Hanusek, Aleš Růžička, Miloš Sedlák *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, 46, 635-639. (IF 0,899, počet citací: 8)

2. *Kinetic Evidence for the Coexistence of Zwitterionic (T^+), Neutral (T^0) and Anionic (T^-) Intermediates during Rearrangement of *S*-(2-Oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)isothiuronium Bromide to 5-(2-Hydroxyethyl)-2-(4-methoxyphenylimino)-1,3-thiazolidin-4-one*

Jiří Váňa, Miloš Sedlák, Jiří Hanusek *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3729-3736. (IF 4,219, počet citací: 5)

3. *Gold–Gold Cooperation in the Addition of Methanol to Alkynes*

Jana Roithová, Štěpánka Janková, Lucie Jašíková, **Jiří Váňa**, Simona Hybelbauerová *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8378–8382. (IF 13,455, počet citací: 44)

4. *Unexpected course of rearrangement of substituted *S*-(1(3*H*)-isobenzofuranone-3-yl)isothiuronium bromides*

Jiří Váňa, Miloš Sedlák, Zdeňka Padělková, Jiří Hanusek *Tetrahedron* **2012**, 68, 47, 9808-9817. (IF 3,025, počet citací: 4)

5. *Influence of Cu(II) Ions on the Mechanism of the Ring Transformation of *S*-(2-Oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)isothiuronium Bromide*

Jiří Váňa, Miloš Sedlák, Jiří Hanusek *Int. J. Chem. Kinet.* **2013**, 45, 4, 248-255. (IF 1,187, počet citací: 0)

6. *Protonation sites and fragmentations of para-aminophenol*

Anton Škríba, Štěpánka Janková, **Jiří Váňa**, Petr Barták, Petr Bednář, Petr Fryčák, Lukáš Kučera, Ondřej Kurka, Karel Lemr, Pavla Macíková, Eva Marková, Petra Nováková, Barbora Papoušková, Jana Skopalová, Hana Švecová, Jana Roithová *Int. J. Mass Spectrom.* **2013**, 337, 18-23. (IF 2,142, počet citací: 13)

7. *Synthesis of selectively ^{18}O -labeled phthalides using water-assisted cyclization*

Jiří Váňa, Illia Panov, Milan Erben, Miloš Sedlák, Jiří Hanusek *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 3533-3537. (IF 2,397, počet citací: 2)

8. *Inverse Neighboring Group Participation: Explanation of an Unusual $S \rightarrow N$ Alkyl Migration of Isothiuronium Salts Containing a Lactone Group*

Jiří Váňa, Miloš Sedlák, Richard Kammel, Jana Roithová, Anton Škríba, Juraj Jašík, Jiří Hanusek *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (9) 4456-4462. (IF 4,564, počet citací: 1)

9. *Response to Heterocyclic tautomerism: reassignment of two crystal structures of 2-amino-1,3-thiazolidin-4-one derivatives by Gzella et al.*

Jiří Váňa, Jiří Hanusek, Aleš Růžička, Miloš Sedlák *Acta Cryst C.* **2014**, C70, 833. (IF 0,535, počet citací: 0)

10. *Evidence for the Cyclic CN_2 Carbene in the Gas Phase*

Hanzlová Eva, **Jiří Váňa**, Christopher J. Schaffer, Jana Roithová, Tomáš Martinů *Org. Lett.* **2014**, 16, 5482-5485. (IF 6,324, počet citací: 3)

11. *Proton Affinities of Organocatalysts Derived from Pyridine N-oxide*
Jiří Váňa, Jana Roithová, Martin Kotora, Pavel Beran, Lubomír Rulišek, Pavel Kočovský
Croat. Chem. Acta **2014**, 87 (4) 349-356. (IF 0,556, počet citací: 1)
12. *Palladium-Catalyzed C–H Activation: Mass Spectrometric Approach to Reaction Kinetics in Solution*
Jiří Váňa, Thibault Terencio, Vladimir Petrović, Orsolya Tischler, Zoltán Novák, Jana Roithová
Organometallics **2017**, 36, 2072-2080. (IF 3,862, počet citací: 7)
13. *The role of trinuclear species in a palladium acetate/trifluoroacetic acid catalytic system*
Jiří Váňa,* Jan Lang, Mária Šoltéssová, Jiří Hanusek, Aleš Růžička, Miloš Sedlák, Jana Roithová
Dalton Trans. **2017**, 46, 16269–16275. (IF 4,029, počet citací: 5)
14. *Di and Trinuclear Complexes in Palladium Carboxylates-Assisted C–H Activation Reactions*
Jiří Váňa,* Jiří Hanusek, Miloš Sedlák
Dalton Trans. **2018**, 47, 1378-1382. (IF 4,099, počet citací: 7)
15. *[3 + 2]-Cycloaddition reaction of sydnone with alkynes*
Veronika Hladíková, **Jiří Váňa**, Jiří Hanusek
Beilstein J. Org. Chem. **2018**, 14, 1317–1348. (IF 2,330, počet citací: 8)
16. *Structure-fluorescence relationships in 2-aryl-5-(2'-aminophenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoles*
Richard Kammel, Denisa Tarabová, **Jiří Váňa**, Oldřich Machalický, Miloš Nepraš, Jiří Hanusek
J. Mol. Struct. **2019**, 1175, 804-810. (IF 2,120, počet citací: 2)
17. *Synthesis, spectral and electrochemical properties of selected boron ketiminates with aminocoumarin fragment*
Hana Doušová, Numan Almonasy, Tomáš Mikysek, **Jiří Váňa**, Miloš Nepraš, Božena Frumarová, Miroslav Dvořák, Zdeňka Růžičková, Petr Šimůnek
Monatsh. Chem. **2018**, 149, 10, 1795-1811. (IF 1,285, počet citací: 1)
18. *Voltammetric determination of plant hormone indole-3-butyric acid in acidic media employing boron-doped diamond electrode*
Jaromíra Chýlková, Lenka Janíková, Miloš Sedlák, **Jiří Váňa**, Renáta Šelešovská
Monatsh. Chem. **2019**, 150, 443-449. (IF 1,501, počet citací: 0)
19. *Recoverable polystyrene-supported catalysts for Sharpless allylic alcohols epoxidations*
Jan Bartáček, Pavel Drabina, **Jiří Váňa**, Miloš Sedlák
React. Funct. Polym. **2019**, 137, 123-132. (IF 3,074, počet citací: 1)
20. *C–H Functionalizations by Palladium Carboxylates: The Acid Effect*
Jiří Váňa,* Jan Bartáček, Jiří Hanusek, Jana Roithová, Miloš Sedlák
J. Org. Chem. **2019**, 84, 12746–12754. (IF 4,745, počet citací: 4)
21. *A Kinetic Study of the Intramolecular Nitroaldol (Henry) Reaction Giving 2-Nitroindan-1-ols*
Eva Horáková, Jakub Valtr, Kamila Dostálová, Pavel Drabina, **Jiří Váňa**, Aleš Růžička, Jiří Hanusek
ChemistrySelect. **2019**, 4, 3973–3979. (IF 1,716, počet citací: 1)

22. *Electrochemical behavior of plant growth stimulator 1-naphthaleneacetic acid and its voltammetric determination using boron doped diamond electrode*

Lenka Janíková, Jaromíra Chýlková, Renáta Šelešovská, Miloš Sedlák, **Jiří Váňa**, Libor Dušek, Jan Bartáček, *J. Electroanal. Chem.* **2020**, 859, 113855. (IF 3,218, počet citací: 0)

23. *Structural Modifications of Nile Red Carbon Monoxide Fluorescent Probe: Sensing Mechanism and Applications*

Dominik Madea, Marek Martínek, Lucie Muchová, **Jiří Váňa**, Libor Víttek, Petr Klán, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 3473-3489. (IF 4.745, počet citací: 0)

24. *Photophysical and Electrochemiluminescence of novel coumarinbased oxazaborines*

Tomáš Mikysek, Pavlos Nikolaou, Mirjeta Kafexholli, Petr Šimůnek, **Jiří Váňa**, Aneta Marková, Martin Vala, Giovanni Valenti, *ChemElectroChem* **2020**, DOI: 10.1002/celec.201902102R1 (IF 3,975, počet citací: 0)

25. *Electro-oxidative Decolorization and Treatment of Model Wastewater Containing Acid Blue 80 on Boron Doped Diamond and Platinum Anodes*

Gabriela Kuchtová, Jaromíra Chýlková, **Jiří Váňa**, Marian Vojs, Libor Dušek, *J. Electroanal. Chem.* **2020**, DOI: 10.1016/j.jelechem.2020.114036. (IF 3,218, počet citací: 0)