

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

DANIELA RÁČKOVÁ

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Palladiem katalyzované C–H aktivace karboxylových kyselin  
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2024/2025

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Daniela Ráčková**  
Osobní číslo: **C23028**  
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Téma práce: **Palladiem katalyzované C-H aktivace karboxylových kyselin**  
Téma práce anglicky: **Palladium-Catalyzed C-H Activations of Carboxylic Acids**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

## Zásady pro vypracování

1. Provedte literární rešerši zaměřenou na palladiem katalyzované C-H aktivace řízené karboxylovými funkčními skupinami, a to s důrazem na nejaktuálnější poznatky.
2. Provedte reakci dvou vybraných karboxylových kyselin s dvěma alifatickými alkeny za využití známých katalytických systémů.
3. Připravené látky charakterizujte dostupnými metodami.
4. Zhodnoťte průběh reakcí s ohledem na dosavadní literární poznatky a možné odchylky od očekávaného mechanismu.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **dle potřeby**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:  
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jan Bartáček, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2025**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

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

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem Palladiem katalyzované C–H aktivace karboxylových kyselin jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

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

V Pardubicích dne 26. 6. 2025

Daniela Ráčková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Chtěla bych poděkovat Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D. za jeho laskavost, trpělivost, cenné rady a čas, který mi věnoval v laboratoři i mimo ni. Dále bych ráda poděkovala mým přátelům a rodině, kteří při mně vždy stáli a podporovali mě. Zároveň bych ráda poděkovala nástroji ChatGPT od společnosti OpenAI, který byl využit pro jazykové a stylistické úpravy tohoto textu.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zaměřuje na palladiem katalyzovanou C–H aktivaci karboxylových kyselin za přítomnosti alifatických alkenů. Navazuje na předchozí pozorování výzkumné skupiny, podle nichž může hex-1-en reagovat s 1-methylindol-3-karboxylovou kyselinou. Tato reaktivita byla potvrzena: za podmínek Metody A vzniká cyklický produkt se sedmičlenným oxepinovým kruhem. Byly systematicky porovnány čtyři kombinace substrátů (1-methylindol-3-karboxylová nebo benzoová kyselina s hex-1-enem nebo allylbenzenem) za použití dvou katalytických systémů (Metoda A a B). Ve všech reakcích s allylbenzenem vznikaly výhradně necyklické estery – cinnamyl-1-methylindol-3-karboxylát (dosud nepopsaný) a cinnamylbenzoát. Reakce hex-1-enu s benzoovou kyselinou byla neúčinná. Výsledky ukazují, že průběh reakce je selektivní a závislý na kombinaci substrátu a podmínek.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Palladium, C–H funkcionalizace, karboxylová kyselina, alken, kovem katalyzované reakce, řídicí skupiny

## **TITLE**

Palladium-catalyzed C–H activations of carboxylic acids

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis focuses on palladium-catalyzed C–H activation of carboxylic acids in the presence of aliphatic alkenes. It builds on previous observations made by the research group, which showed that hex-1-ene can react with 1-methylindole-3-carboxylic acid. This reactivity was confirmed: under the conditions of Method A, a cyclic product with a seven-membered oxepin ring formed. Four combinations of substrates (1-methylindol-3-carboxylic acid or benzoic acid with hex-1-ene or allylbenzene) were systematically compared using two catalytic systems (Method A and B). In all reactions with allylbenzene, only non-cyclic esters were formed – cinnamyl 1-methylindole-3-carboxylate (not described before) and cinnamylbenzoate. The reaction of hex-1-ene with benzoic acid was not effective. The results show that the reaction course is selective and depends on the combination of substrate and conditions.

## **KEYWORDS**

Palladium, C–H functionalization, carboxylic acid, alkene, metal-catalyzed reactions, directing groups

# OBSAH

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....	10
ÚVOD .....	11
1 TEORETICKÁ ČÁST .....	12
1.1 Palladiem katalyzované C–H funkcionalizace.....	12
1.1.1 Spřažená metalace-deprotonace.....	13
1.1.2 Elektrofilní aromatická substituce .....	14
1.2 C–H funkcionalizace karboxylových kyselin .....	15
1.2.1 Arylace a vinylace.....	15
1.2.2 Laktonizace.....	16
1.2.3 Anulace .....	16
1.2.4 Dekarboxylativní funkcionalizace .....	17
1.3 Nejnovější poznatky v oblasti funkcionalizace aromatických substrátů .....	18
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	25
2.1 Obecný postup reakce alkenů s karboxylovou kyselinou (Metoda A) .....	26
2.1.1 6-methyl-3-propyl-3,6-dihydro-1 <i>H</i> -oxepino[4,3- <i>b</i> ]indol-1-on.....	26
2.1.2 Cinnamyl-1-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-karboxylát.....	27
2.2 Obecný postup reakce alkenů s karboxylovou kyselinou (Metoda B).....	28
2.2.1 Cinnamyl-benzoát.....	28
2.3 Příprava <i>N</i> -acetyl-L-fenylalaninu .....	29
3 VÝSLEDKY A DISKUZE .....	30
ZÁVĚR .....	38
POUŽITÁ LITERATURA .....	39
SEZNAM PŘÍLOH.....	42

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ACN – acetonitril

AMLA – ambiphilic metal-ligand assistance

CMD – concerted metalation-deprotonation (spřažená metalace-deprotonace)

BQ – 1,4-benzochinon

DG – řídicí skupina

DMF – dimethylformamid

DMSO – dimethylsulfoxid

HFIP – 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropylalkohol

MBH – Morita-Baylis-Hillman alkohol

S<sub>E</sub>Ar – elektrofilní aromatická substituce

TDGs – traceless directing groups

TFA – trifluoroctová kyselina

TFE – 2,2,2-trifluorethanol

THF – tetrahydrofuran

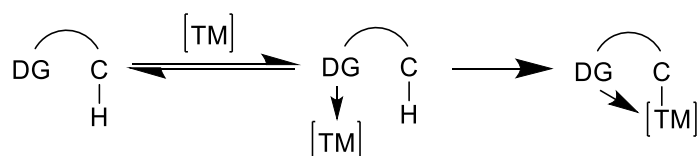
TM – přechodný kov

Ts – tosyl

## ÚVOD

Funkcionalizace vazeb uhlík–vodík (C–H) představuje v organické chemii významnou oblast výzkumu. Tato strategie nabízí efektivní a selektivní cestu pro vytváření nových vazeb uhlík–uhlík, uhlík–heteroatom přímo z jednoduchých výchozích látek [1].

Hlavním principem mnoha katalytických transformací je regioselektivní aktivace, která je umožněna přítomností funkčních skupin, které slouží jako tzv. řídicí skupiny (DG – directing group). Mechanismus spočívá v koordinaci heteroatomů řídicí skupiny s přechodnými kovy (Schéma 1). Tato koordinace usnadňuje interakci mezi substrátem a katalyzátorem, díky tomu dochází k přiblížení cílové C–H vazby k reaktivnímu kovovému centru. Tato koordinace mezi přechodnými kovy a řídicími skupinami je klíčová [1].



*Schéma 1 Koordinace přechodného kovu s řídicí skupinou [1]*

V uplynulých letech došlo k významnému pokroku jak v objevování inovativních reakcí, tak v prohloubení mechanismů reakce, což výrazně urychlilo rozvoj v oblasti C–H funkcionalizace [2].



### 1.1.1 Spřažená metalace-deprotonace

Jedná se o spřažený proces, při kterém dochází současně ke dvěma dějům: metalaci a deprotonaci. V případě palladia je aktivní částicí v C–H funkcionalizaci kationtová  $\text{Pd}^{\text{II}}$  [5].

První zmínka o CMD pochází z roku 1955, kdy jej navrhli S. Winstein a T. G. Traylor při studii acetolýzy organortuťnatých sloučenin. Jejich data ale nebyla dostatečná k jednoznačnému potvrzení či vyvrácení, a tak se jednalo pouze o hypotetický návrh. Později podobnou reakci zopakoval R. M. Roberts se svými kolegy, kteří na základě elektrofilního charakteru rtuť předpokládali, že reakce probíhá mechanismem  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ . V roce 1977 (G. A. Olah a kol.) byl příslušný intermediát podroben zkoumání pomocí NMR spektroskopie. Ukázalo se, že vzniklý komplex není  $\sigma$ -komplex, ale  $\pi^2$ -komplex a tato struktura odpovídá mechanismu CMD [5].

V tomto procesu se palladium koordinuje k substrátu, často atomem s volným elektronovým párem nebo  $\pi$ -systémem a k palladiu je současně koordinován i karboxylát (acetát). Ten je připraven odebrat proton z C–H vazby. Výsledkem je tedy komplex obsahující organokovovou C–Pd vazbu (Schéma 3) [5].

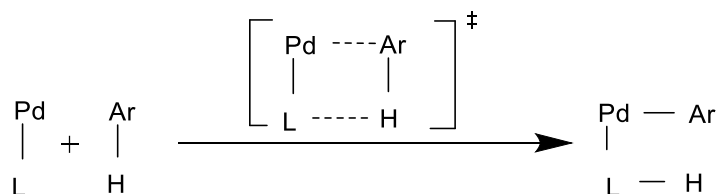


Schéma 3 Mechanismus spřažené metalace-deprotonace [6]

Obecně se tento typ mechanismu označuje jako CMD/AMLA. V případě mechanismu AMLA (*ambiphilic metal–ligand activation*) dochází k deprotonaci substrátu za účasti báze, která je koordinačně navázána na kovové centrum. Vzniká tím vnitřně nabitý intermediát, v němž aniontová báze působí jako nukleofil, zatímco vazba mezi kovem a bází má kovalentní nebo dativní charakter. Výsledný komplex vykazuje ambifilní povahu – obsahuje jak nukleofilní, tak elektrofilní část [7].

Naproti tomu mechanismus CMD (*concerted metalation–deprotonation*) probíhá za účasti externí báze, která není součástí koordinační sféry kovového centra. Interakce mezi palladiem a bází je v tomto případě slabá, často pouze prostřednictvím vodíkového můstku, nebo žádná (Schéma 4) [7].

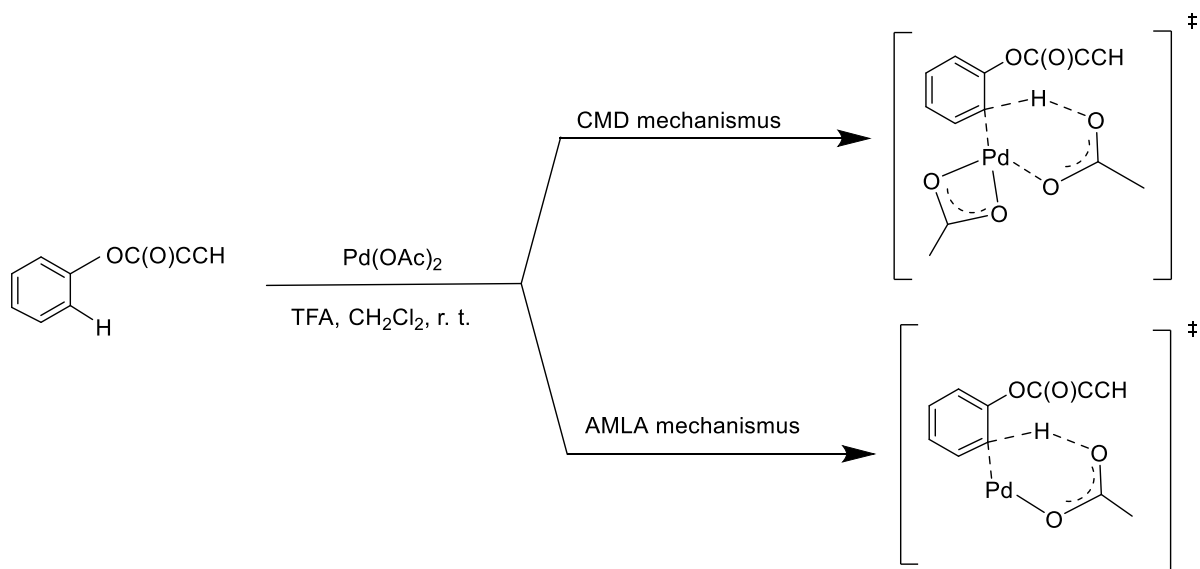


Schéma 4 Rozdíl mezi mechanismem AMLA a CMD [7]

### 1.1.2 Elektrofílní aromatická substituce

Elektrofílní aromatická substituce ( $S_{EAr}$ ) je mechanismus typický zejména pro elektronově bohaté areny, nesoucí elektron-donorní substituenty (např. -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR, -R). Dochází k přímé substituci vodíku na aromatickém jádře elektrofilem [8].

Předpoklad je, že reakce probíhá ve dvou krocích: nejprve Pd<sup>II+</sup> interaguje s  $\pi$ -elektronovým systémem arenového substrátu a vytváří tzv. Wheelandův intermediát (Schéma 5). Následně dochází k deprotonaci a obnovení aromatického systému [8].

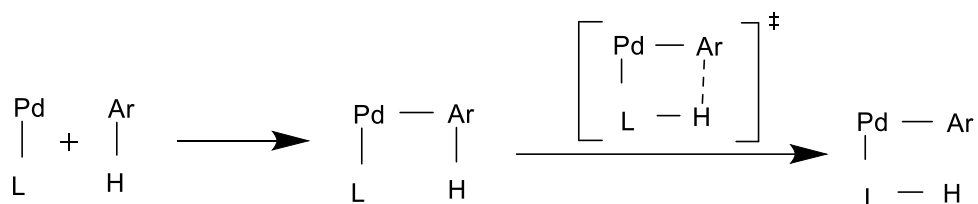


Schéma 5 Mechanismus elektrofílní aromatické substituce [6]

Existují silné důkazy, že mechanismus elektrofílní aromatické substituce ( $S_{EAr}$ ) není relevantní pro většinu Pd-katalyzovaných C–H funkcionalizací. Výpočty a experimenty skupin Echavarrena a Fagnoua ukázaly, že reakce probíhá přednostně s areny nesoucími elektron-akceptorní substituenty, zejména v poloze ortho, což je v přímém rozporu s charakterem  $S_{EAr}$ . Dominantní mechanistickou cestou se místo toho ukazuje CMD, v jejímž rámci dochází ke štěpení C–H vazby v rychlost určujícím stupni, a to za asistence báze jako např. acetátu nebo karbonátu. Přítomnost výrazného izotopového efektu ( $k_H/k_D \approx 5-7$ ) dokládá, že štěpení C–H vazby skutečně probíhá v rychlost určujícím stupni, a výpočetní studie ukazují, že tranzitní stav odpovídající CMD má nejnižší aktivační energii napříč širokou škálou substrátů [9,10].

## 1.2 C–H funkcionalizace karboxylových kyselin

Karboxylová kyselina je dostupná a synteticky univerzální funkční skupina, která může sloužit jako nativní řídicí skupiny DG, které směřují kovový katalyzátor do blízkosti konkrétní C–H vazby prostřednictvím koordinace [11].

Karboxylové kyseliny mohou s palladiem koordinovat dvěma hlavními způsoby:  $\kappa^1$  a  $\kappa^2$  koordinací, které jsou navzájem v rovnováze a hrají klíčovou roli pro C–H funkcionalizaci (Schéma 6) [12].

Při  $\kappa^1$  koordinaci se palladium váže pouze na jeden atom kyslíku karboxylátové skupiny v monodentátním režimu. Ačkoli je tento mód méně preferovaný, je výhodný pro aktivaci C–H vazby, protože umožňuje palladiu zaujmout konformaci, která je příznivá pro interakci s blízkou C–H vazbou. Při  $\kappa^2$  koordinaci se palladium koordinuje ke dvěma atomům kyslíku karboxylátové skupiny v bidentátním režimu. Tento mód je obvykle méně vhodný pro aktivaci C–H vazby, protože pevná vazba omezuje přístup kovového centra k C–H vazbě substrátu [12].

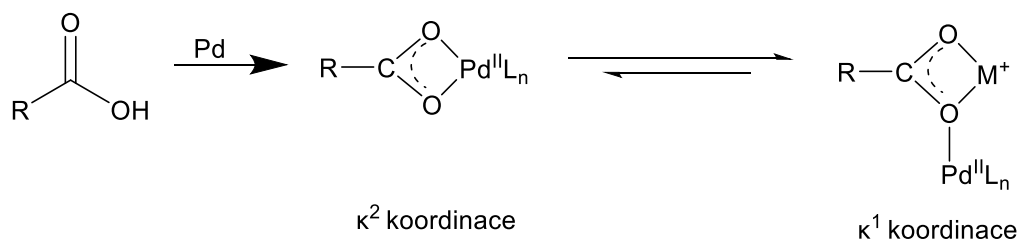


Schéma 6 Koordinační módy karboxylové kyseliny s palladiem [12]

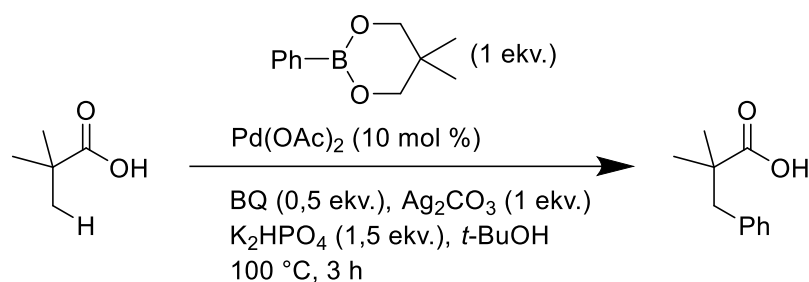
Pro úspěšnou C–H funkcionalizaci je klíčové, aby karboxylátová skupina zaujala  $\kappa^1$  koordinační mód, i přesto, že  $\kappa^2$  mód je termodynamicky výhodnější. Tohoto dosáhneme pečlivým výběrem reakčních podmínek, přítomnosti alkalických kovových kationtů (např.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), specifických rozpouštědel a vhodných ligandů, které zvyšují reaktivitu a dosahují požadované regioselektivity [12].

Za nejdůležitější typy reakcí se považují především arylace, vinylace, laktonizace, anulace a dekarboxylativní funkcionalizace.

### 1.2.1 Arylace a vinylace

Tato kategorie představuje jeden z prvních a nejvíce prozkoumaných směrů C–H funkcionalizace karboxylových kyselin. Tyto reakce vedou k tvorbě nových C–C vazeb [12].

Skupina Yu poprvé v roce 2007 popsala Pd-katalyzovou arylaci pivalové kyseliny za použití arylačního činidla fenyloboronátového esteru (Schéma 7) [12].



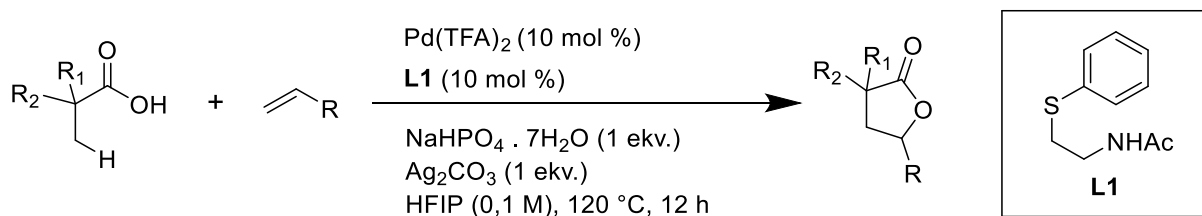
*Schéma 7 Arylace pivalové kyseliny [12]*

### 1.2.2 Laktonizace

Tvorba laktonů je jednou z nejpraktičtějších aplikací C–H funkcionalizace karboxylových kyselin, jelikož se jedná o běžné a biologicky aktivní heterocykly [13].

Karboxylové kyseliny mohou řídit cyklizaci za vzniku různých velikostí kruhů  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -laktony [11].

Skupina Yu v roce 2018 poprvé vyvinula Pd-katalyzovanou  $\beta$ -C(sp<sup>3</sup>)–H olefinaci volných karboxylových kyselin za použití nového thioetherového ligandu, která vede k tvorbě  $\gamma$ -laktonu (Schéma 8) [12].

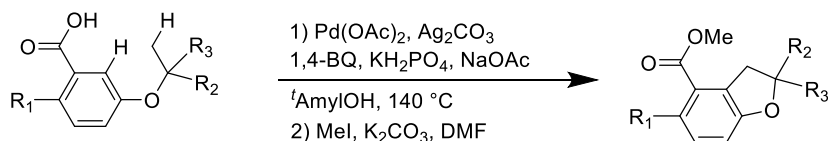


*Schéma 8 Olefinace karboxylové kyseliny za vzniku laktonu ) [12]*

### 1.2.3 Anulace

Tyto reakce zahrnují aktivaci dvou nebo více C–H vazeb v jednom kroku za tvorby cyklických systémů a významně zvyšují molekulární komplexitu [14].

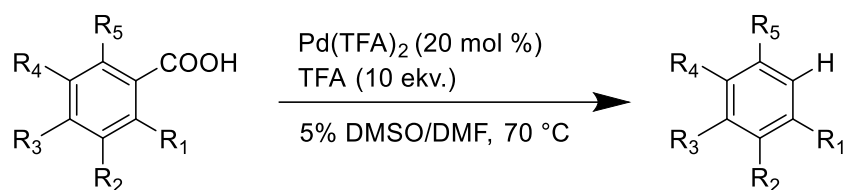
Skupina Shi v roce 2017 využili karboxylovou kyselinu k řízení iniciální aktivace C(sp<sup>2</sup>)–H vazby na aromatickém kruhu, což vedlo k tvorbě dihydrobenzofuranů (Schéma 9) [14].



*Schéma 9 Tvorba dihydrobenzofuranu [14]*

### 1.2.4 Dekarboxylativní funkcionalizace

Karboxylové kyseliny mohou sloužit jako tzv. bezstopé chránicí skupiny („traceless directing groups“ - TDGs), což znamená, že po provedení funkcionalizační reakce je COOH skupina z molekuly odstraněna dekarboxylací (Schéma 10). Tato metoda je vysoce atomově a krokově ekonomická, protože eliminuje potřebu zavedení a následného odstranění externích řídicích skupin [15].



*Schéma 10 Dekarboxylace karboxylové kyseliny [15]*

### 1.3 Nejnovější poznatky v oblasti funkcionalizace aromatických substrátů

Studie z roku 2013 poskytla základ pro experimentální část této bakalářské práce. Autoři Lee a jeho kolegové představili jednoduchou a účinnou metodu pro syntézu isokumarinů (Schéma 11) a 3-benzylidenftalidů (Schéma 12). Tato metoda využívá přímou C–H aktivaci, kterou následuje intramolekulární cyklizace. Výsledkem je tedy tvorba nové C–C vazby a vznik C–O vazby laktonového cyklu [16].

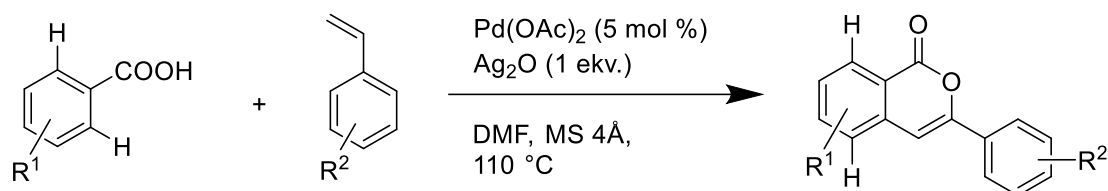


Schéma 11 Syntéza isokumarinů [16]

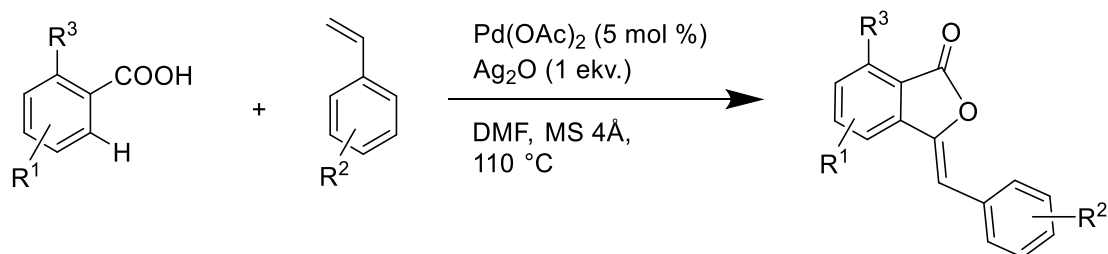


Schéma 12 Syntéza 3-benzylidenftalidů [16]

Optimalizací reakčních podmínek bylo zjištěno, že reakce probíhá nejlépe v *N,N*-dimethylformamidu (DMF) při 110 °C za přítomnosti Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %) a oxidačního činidla Ag<sub>2</sub>O (1 ekv.), bez přídavného ligandu. Vznikající voda se odstraňuje přidávkem molekulového síta (4 Å), což vede ke zvýšení výtěžků reakce. Elektron-donorní skupiny na benzoové kyselině nebo styrenu zvyšují výtěžnost, naopak elektron-akceptorní skupiny výtěžky snižují [16].

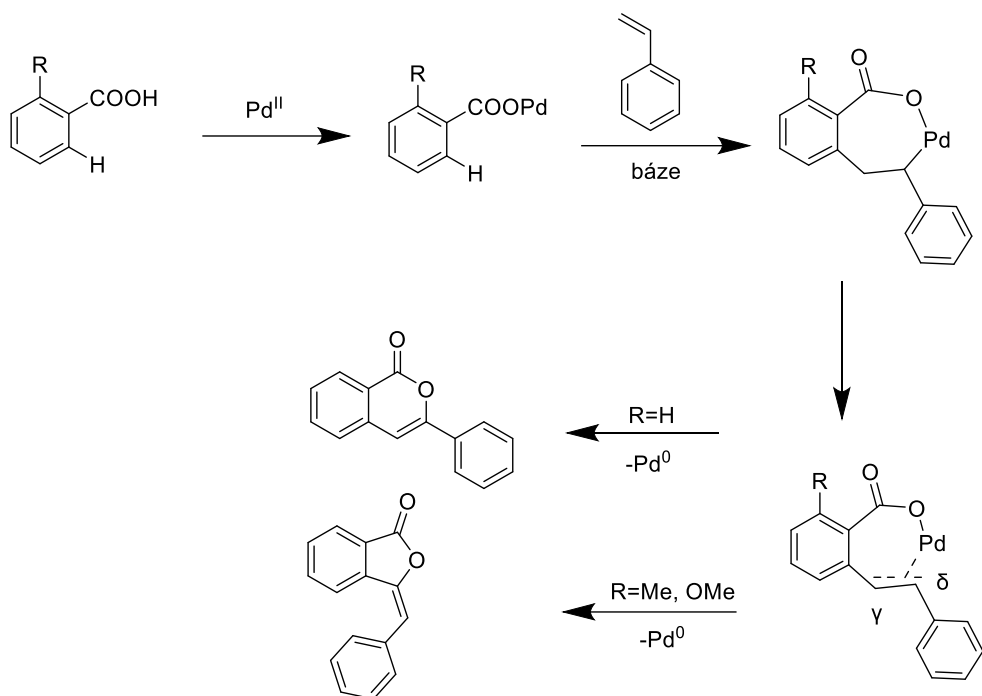


Schéma 13 Mechanismus syntézy isokumarinů/3-benzylidenfthalidů [16]

Studium mechanismu naznačuje, že reakce začíná ligandovou výměnou, při níž se palladnatý prekurzor koordinuje na karboxylovou skupinu substrátu za vzniku karboxylátu palladnatého (Schéma 13). Ten pak v přítomnosti báze a styrenu podléhá *ortho*-C–H aktivaci, která vede k arylpalladaci. Následuje  $\beta$ -hydridová eliminace, čímž vzniká produkt odpovídající Fujiwarově–Moritaniho reakci. Další krok – hydropalladace olefinu – probíhá tak, že u substrátů bez substituce v druhé *ortho* poloze dochází k nukleofilnímu ataku karboxylátového kyslíku na  $\delta$ -uhlík dvojně vazby, což vede ke vzniku šestičlenného laktonu typu isokumarinu. Naopak u *ortho*-substituovaných benzoových kyselin (např. Me, OMe) působí substituent jako sterická bariéra, která podle autorů zabraňuje ataku na  $\delta$  pozici. Výsledkem je atak na bližší  $\gamma$ -pozici a vznik pětičlenného cyklu – 3-benzylidenfthalidu. [16].

Další prací poskytující základ k experimentální části je studie z roku 2019, kde Liu a Zeng představili novou metodu syntézy pyrano[4,3-*b*]indol-1(5*H*)-onů. Výchozími látkami byly substituované indol-3-karboxylové kyseliny a různé olefiny (styreny a akryláty), přičemž reakce probíhala za mírných podmínek [17].

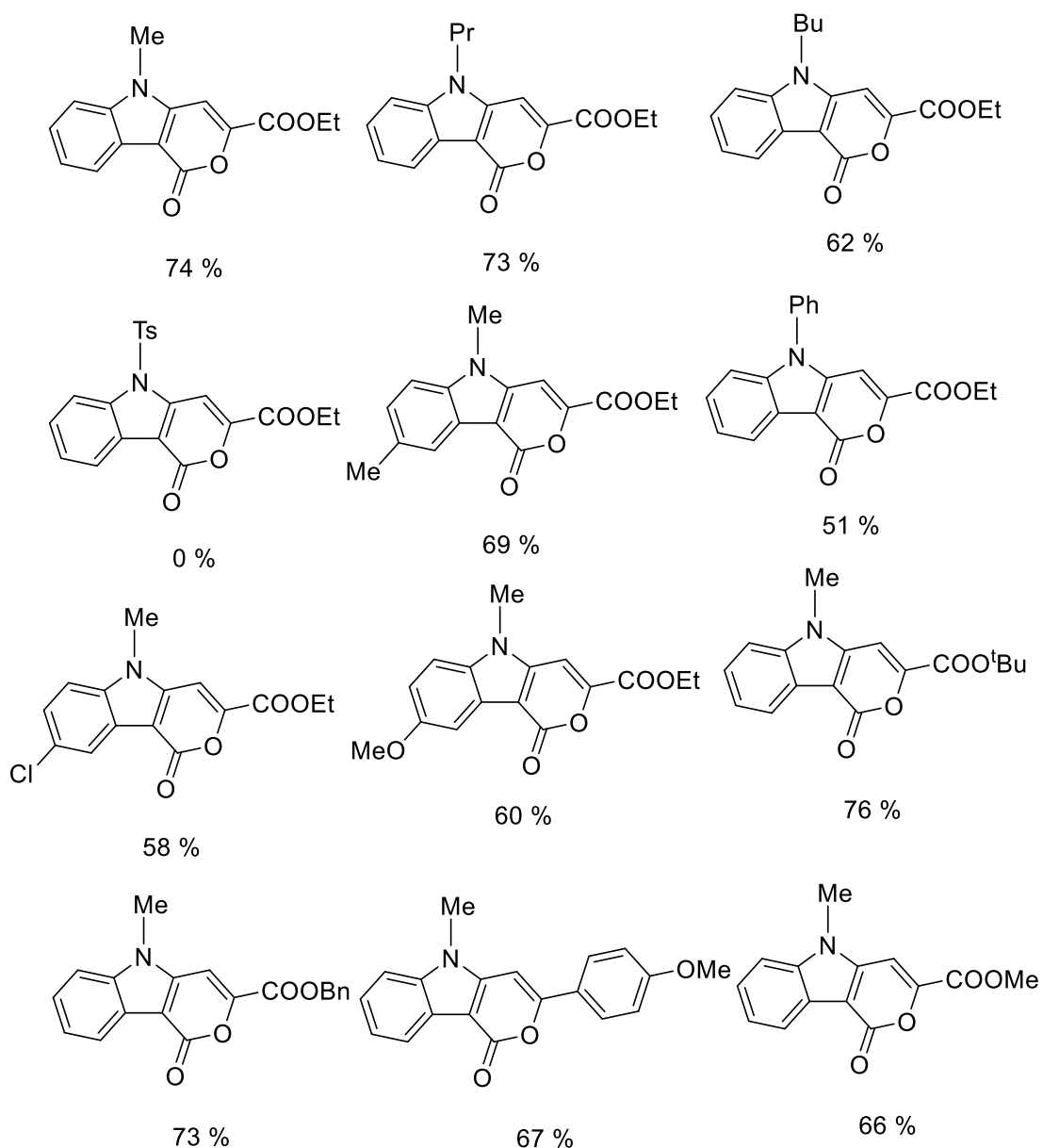
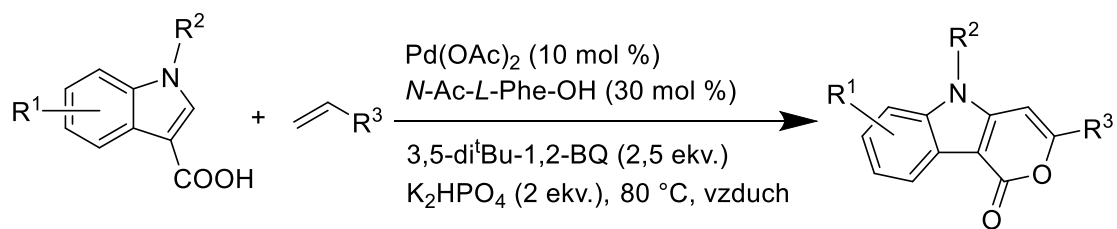


Schéma 14 Variabilita substituentů na dusíku a aromatickém jádře [17]

Reakce byla katalyzována  $\text{Pd(OAc)}_2$  (10 mol %) a ligandem  $N$ -acetyl- $L$ -fenylalanin (30 mol %). Dále bylo přidáno oxidační činidlo 3,5-di(*tert*-butyl)-1,2-benzochinon (2,5 ekv.) a zásada  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (2 ekv.). Reakce probíhala v acetonitrilu při 80 °C po dobu 24 hodin za přítomnosti vzduchu [17].

Autoři testovali velké množství olefinů, zejména různě substituovaných akrylátů a styrenů. Tyto reakce poskytly produkty s dobrými výtěžky, kdy za těchto podmínek poskytly akrylátové produkty ve vyšších výtěžcích (63-74 %) než styreny (51-67 %) [17].

Hex-1-en, jako zástupce neaktivovaných alkenů, za daných podmínek neposkytoval žádný produkt reakce. Dále byla zkoumána i variabilita na indolovém jádře, a to jednak substituce na dusíku nebo substituce na aromatickém jádře (Schéma 14). Dusík substituovaný uhlovodíkovým řetězcem (methyl, propyl, butyl, fenyl) je dobře tolerovaný, zatímco ochrana dusíku tosylovou skupinou reakci potlačila. Substituenty na aromatickém jádře prakticky neovlivnily průběh reakce [17].

Autoři A. A. Varma a P. Gopinath v roce 2025 uvedli práci, která se zabývala tzv. tandemovou reakcí, což je kombinace olefinace a následné cyklizace za použití dvojí katalýzy – palladiem a fotoredoxním katalyzátorem [18]. Fotokatalyzátor se používá k oxidaci Pd<sup>0</sup> na Pd<sup>2+</sup> pomocí vzdušného kyslíku, čímž dochází k regeneraci palladia zpět do jeho aktivní formy [18].

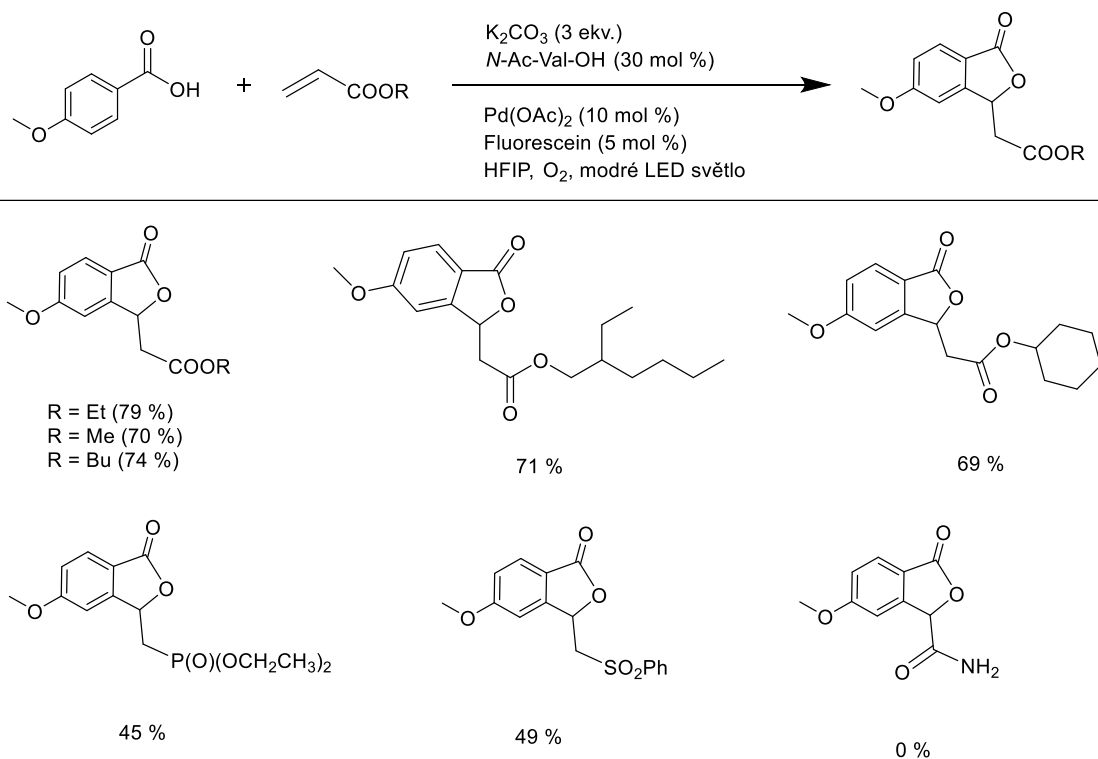


Schéma 15 Reakce 4-methoxybenzoové kyseliny s akryláty za optimalizovaných podmínek [18]

Studie byla zahájena reakcí 4-methoxybenzoové kyseliny s ethyl-akrylátem. Jako katalytický systém byl použit  $Pd(OAc)_2$  (10 mol %) a fluorescein (5 mol %) jako fotokatalyzátor. Dále byla použita báze  $K_2CO_3$  a MPAA ligand *N*-acetylglycin. Reakce probíhala v rozpouštědle 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropylalkoholu (HFIP) za ozáření modrým LED světlem (24 W) v atmosféře kyslíku. Za těchto podmínek vznikl výsledný lakton s výtěžkem 20 % [18].

Optimalizace reakčních podmínek vedla ke zvýšení výtěžku, kdy nejlepšího výsledku (69 %) bylo dosaženo při použití 3 ekv.  $K_2CO_3$ . Následné testování ligandů ukázalo, že nejúčinnější je *N*-acetylvalin (30 mol %), který zvýšil výtěžek až na 79 %, zatímco *N*-acetylglycin (20 mol %) poskytl výtěžek 69 % [18].

Za výše zmíněných podmínek byly dále testovány reakce s různými akryláty (Schéma 15), které poskytly laktony ve výtěžcích 45-79 %. Testovány byly stericky náročné substituenty, které taktéž vedly k výtěžkům 60-74 %. Výsledný produkt poskytli i diethylvinylfosfonát (45 %) a fenylvinylsulfon (49%). Bohužel reakce s akrylamidem byla neúspěšná a žádný produkt nebyl detekován [18].

Jako účinné substráty se dále ukázaly  $\alpha,\beta$ -disubstituované akryláty např. diethyl-fumarát. Tyto akryláty poskytly benzofurany s dobrými výtěžky, zatímco cyklické deriváty (maleinanhydrid, maleimid) nereagovaly (Schéma 16) [18].

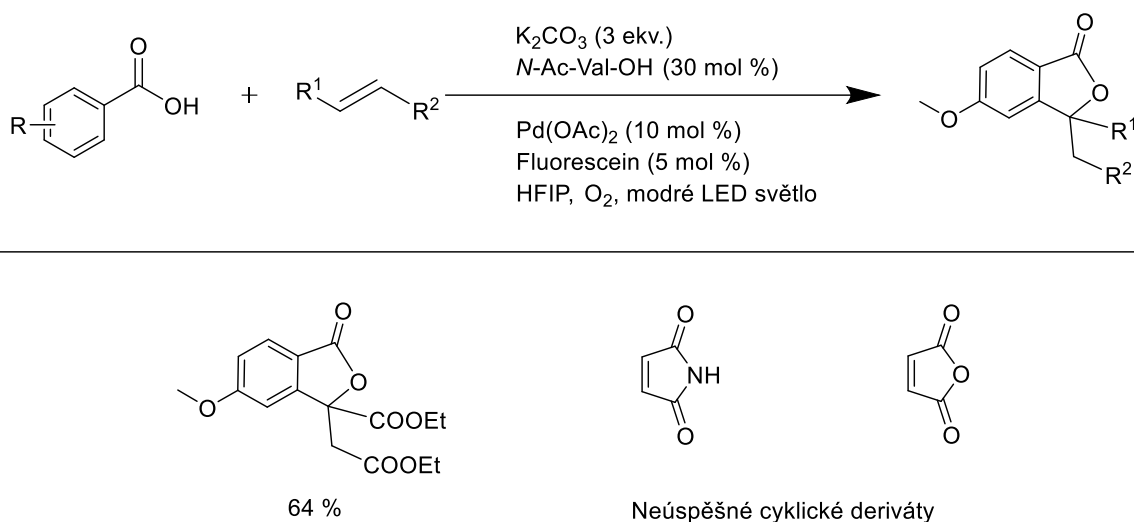


Schéma 16 Reakce substituované kyseliny benzoové s  $\alpha,\beta$ -disubstituovanými akryláty [18]

Tato metoda byla úspěšně aplikována na funkcionalizaci léčiv (adapalen, tranilast) (Schéma 17) a zároveň její škálovatelnost ověřena provedením v gramovém měřítku (Schéma 18) a poskytla výtěžek 75 %. Tento výtěžek je srovnatelný s nejlepšími výtěžky, které byly dosaženy v malém měřítku, a proto tuto metodu můžeme považovat za praktickou a spolehlivou [18].

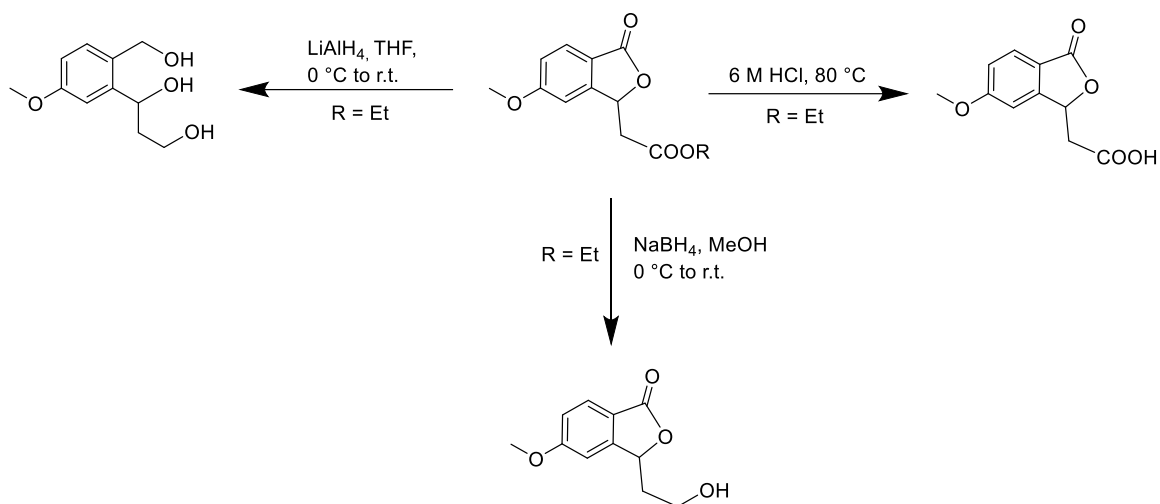


Schéma 17 Funkcionalizace léčiv [18]

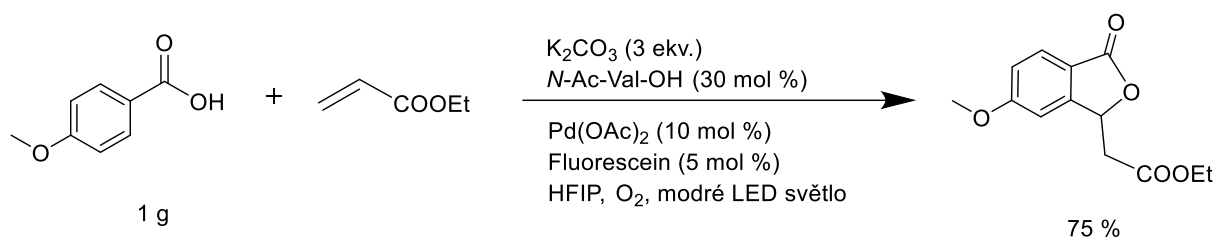


Schéma 18 Reakce provedena ve větším měřítku [18]

Další práce z roku 2025 našla možnost selektivní alkenylace (Schéma 19) nebo alkylace (Schéma 20) pomocí 2-(hydroxymethyl)akrylátů (tzv. Moritovy–Baylisovy–Hilmanovy alkoholy – přístupné MBH reakcí). Tato reakce je také katalyzována  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 mol %) za přítomnosti oxidačních činidel  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (2 ekv.) a 1,4-benzochinonu (1 ekv.). Pro alkenylaci se jako rozpouštědlo používá HFIP a pro alkylaci 2,2,2-trifluorethanol (TFE). Reakce probíhá při teplotě 110 °C po dobu 12 hodin, poté následuje esterifikace karboxylové kyseliny pomocí  $\text{MeI}$  a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  v acetonu při pokojové teplotě [19].

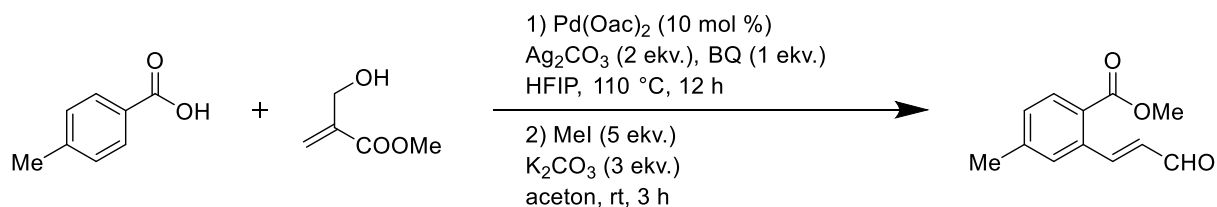
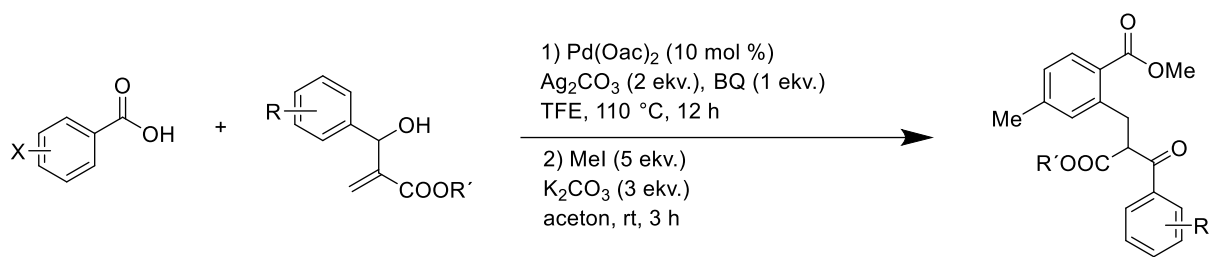


Schéma 19 Alkenylace pomocí MBH alkoholu [19]



*Schéma 20 Alkylace pomoci MBH alkoholu [19]*

## 2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Chemikálie byly pořízeny od společností Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar, Fluorochem nebo Penta a používány bez dalšího čištění. Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Biotage SELEKT na kolonách naplněných silikagelem. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO<sub>2</sub> s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540.

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při 400,13 MHz (<sup>1</sup>H) a 100,62 MHz (<sup>13</sup>C) nebo Bruker Ascend™ při 500,13 MHz (<sup>1</sup>H) a 125,12 MHz (<sup>13</sup>C). <sup>1</sup>H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl<sub>3</sub> kalibrována na tetramethylsilan (δ 0,00 ppm). <sup>13</sup>C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla (δ 77,16 ppm v CDCl<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR spektra byla měřena technikou APT nebo s protonovým dekaplingem.

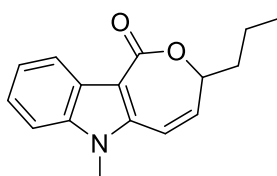
GC-MS bylo měřeno na přístroji Agilent Technologies – 6890N Gas Chromatograph, kolona HP-5MS, délka 30 m, vnitřní průměr 0,25 mm (GC) a Agilent Network MS detector (Ionizační energie 70 eV, 33-550 Da) (MS).

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů s rozlišením 100 000 při m/z = 400, výsledné spektrum tvoří průměr ze všech měření. Použitou maticí byla 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

## 2.1 Obecný postup reakce alkenu s karboxylovou kyselinou (Metoda A)

Do zkumavky byly naváženy: karboxylová kyselina (1 ekv.),  $K_2HPO_4$  (2 ekv.),  $Pd(OAc)_2$  (0,1 ekv.), *N*-acetylfenylalanin (0,3 ekv.) a 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzochinon (1,86 ekv.). Následně byl přidán alken (3 ekv.) a minimální objem acetonitrilu jako rozpouštědlo (~3 ml/mmol substrátu). Zkumavka byla hermeticky uzavřena pomocí gumové zátky a umístěna do pískové lázně předehřáté na 80 °C. Směs byla zahřívána po dobu 24 hodin. Po ukončení reakční doby byla reakční směs odpařena k suchu a purifikována pomocí flash chromatografie (SF:  $SiO_2$ ; MF hexan/acetone 5→25 %)

### 2.1.1 6-methyl-3-propyl-3,6-dihydro-1*H*-oxepino[4,3-*b*]indol-1-on



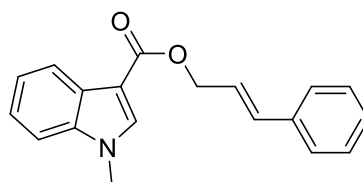
Připraveno dle obecného postupu 2.1 s použitím hex-1-enu (0,038 ml; 0,3 mmol) a *N*-methylindol-3-karboxylové kyseliny (17,5 mg; 0,1 mmol). Izolováno jako žlutý olej (2,5 mg; 10 %).

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 6.02 – 5.94 (m, 1H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 5.07 (dt,  $J = 9.2, 6.5$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.06 – 3.01 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

$^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 163.5, 146.2, 137.8, 137.5, 126.3, 125.6, 123.3, 122.7, 121.1, 109.7, 102.1, 78.4, 30.2, 27.9, 25.4, 13.2.

HRMS  $m/z$ :  $C_{16}H_{17}NO_2$  vypočteno:  $[M+H]^+$  256.13321; nalezeno  $[M+H]^+$  256.13373 ( $\Delta$ ppm = -2.05)

### 2.1.2 Cinnamyl-1-methyl-1*H*-indol-3-karboxylát



Připraveno dle obecného postupu 2.1 z allylbenzenu (0,2 ml; 1,64 mmol) a *N*-methylindol-3-karboxylové kyseliny (87,5 mg; 0,54 mmol). Izolováno jako světle žlutá krystalická látka (0,87 g; 60 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.24 – 8.18 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 6H), 6.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.44 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 164.82, 137.26, 136.53, 135.44, 133.66, 128.67, 128.00, 126.70, 124.25, 122.88, 122.02, 121.75, 109.89, 106.83, 64.37, 33.49.

**HRMS** *m/z*: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> vypočteno: [M+H<sup>+</sup>] 292.13321; nalezeno [M+H<sup>+</sup>] 292.13364 (Δppm = 1.47)

## 2.2 Obecný postup reakce alkenu s karboxylovou kyselinou (Metoda B)

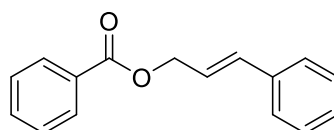
Do 50 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem byly přidány: karboxylová kyselina (1 ekv.), Ag<sub>2</sub>O (1 ekv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,06 ekv.) a aktivovaná molekulová síta 4 Å (500 mg). Směs pevných látek byla sekurována pomocí argonu a poté byl přidán alken (1,09 ekv.) a suchý DMF (~5 ml/mmol substrátu).

Reakční směs byla míchána při 110 °C po dobu 20 hodin, poté byla ochlazena na laboratorní teplotu a přefiltrována přes vrstvu křemeliny. Matečný roztok byl zředěn 20 ml destilované vody a následně byl extrahován ethyl-acetátem (3 × 15 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) a vysušena nad bezvodým NaSO<sub>4</sub>.

Po odstranění rozpouštědla zůstal zbytek, který byl podroben flash chromatografií na (SF: SiO<sub>2</sub>; MF hexan/ethyl-acetát 5→50 %)

### 2.2.1 Cinnamyl-benzoát

Připraveno dle obecného postupu 2.2 s použitím allylbenzenu (0,5 ml; 4,10 mmol) a kyseliny benzoové (448 mg; 3,67 mmol). Izolováno jako bílý prášek (0,22 g; 25 %). NMR ve shodě s literaturou [20]



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 4H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.25 (ddd, *J* = 15.9, 6.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 166.32, 136.21, 134.24, 132.99, 130.22, 129.67, 128.62, 128.38, 128.09, 126.66, 123.26, 65.51.

HRMS *m/z*: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> vypočteno: [M+Na<sup>+</sup>] 261.08915; nalezeno [M+Na<sup>+</sup>] 261.08889 (Δppm = -1)

### 2.3 Příprava *N*-acetyl-L-fenylalaninu

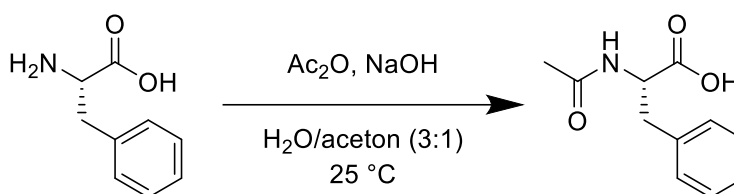


Schéma 21 Acetylace *L*-fenylalaninu

*L*-fenylalanin (5,00 g, 30,25 mmol, 1,0 ekv.) byl rozpuštěn za míchání v roztoku NaOH (2,42 g, 60,55 mmol, 2,0 ekv.) ve směsi vody a acetonu (3:1, 300 mL) při laboratorní teplotě. Po úplném rozpuštění pevné látky byl pipetou přidán Ac<sub>2</sub>O (3,15 mL, 33,30 mmol, 1,1 ekv.). Reakční směs byla míchána 1 hodinu. Poté byl aceton odpařen za sníženého tlaku. Byl přidán nasycený roztok NaHCO<sub>3</sub> do úpravy pH na 9–10 a směs byla extrahována ethyl-acetátem (3 × 250 mL).

Vodná vrstva byla následně okyselena koncentrovanou HCl na pH ~3 a opět extrahována ethyl-acetátem (3 × 250 mL). Spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny za sníženého tlaku. Výsledná bílá pevná látka byla krystalizována z ethyl-acetátu a poskytla *N*-acetyl-*L*-fenylalanin jako bílou krystalickou látku (2,44 g; 39 %) s bodem tání v rozmezí 166-169 °C. NMR ve shodě s literaturou [21].

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm: 12.68 (bs, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 5H), 4.39 (td, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 13.8, 9.7 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ ppm: 173.2, 169.3, 137.8, 129.1, 128.2, 126.5, 53.5, 36.8, 22.4.

### 3 VÝSLEDKY A DISKUZE

V rámci naší pracovní skupiny byla dlouhodobě vyvíjena metoda imobilizace palladiových katalyzátorů pro duální C–H funkcionalizaci [22], původně zaměřená na přípravu pyrano[4,3-*b*]indol-1(5*H*)-onů (viz Schéma 22). Jako referenční systém sloužila publikovaná metoda [17] využívající homogenní Pd katalytický systém s karboxylovou řídicí skupinou (viz kap. 1.3). Tato původní práce však uváděla, že alifatické alkeny, jmenovitě hex-1-en, jsou za daných podmínek nereaktivní.

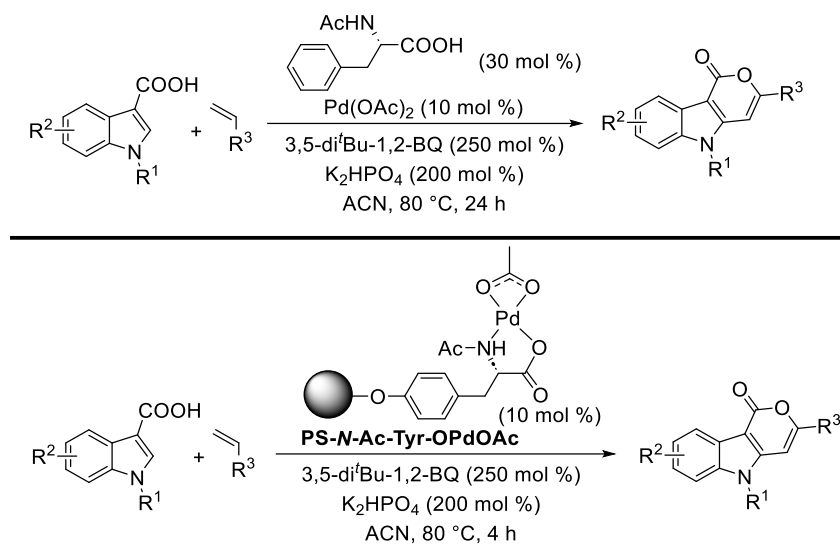


Schéma 22 Syntéza pyrano[4,3-*b*]indol-1(5*H*)-onů [17,22]

Při pokusu o reprodukci a optimalizaci tohoto homogenního protokolu v naší laboratoři se ukázalo jako klíčové výrazné snížení objemu použitého rozpouštědla (5 ml/mmol vs. 3 ml/mmol). Za těchto upravených podmínek (dále označovaných jako "Metoda A") byla znovu přezkoumána i reaktivita hex-1-enu při reakci s *N*-methylindol-3-karboxylovou kyselinou. Překvapivě, v rozporu s literaturou, hex-1-en reagoval, avšak místo očekávaného pyrano[4,3-*b*]indol-1(5*H*)-onu (šestičlenný kruh) poskytl izomerní produkt – 3,6-dihydro-1*H*-oxepino[4,3-*b*]indol-1-on (sedmičlenný kruh) (Schéma 23). Tato neobvyklá reaktivita byla následně potvrzena i při použití vyvinutého heterogenního katalyzátoru [22].

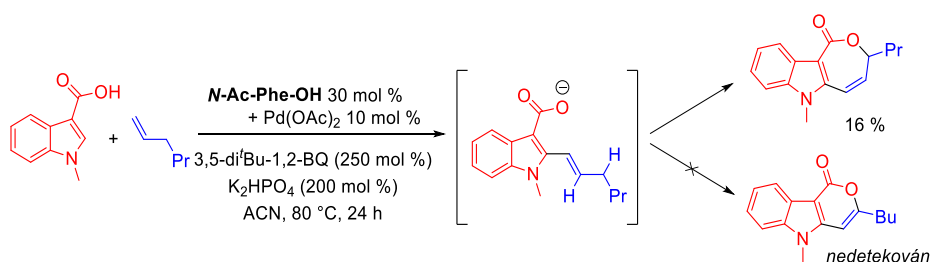
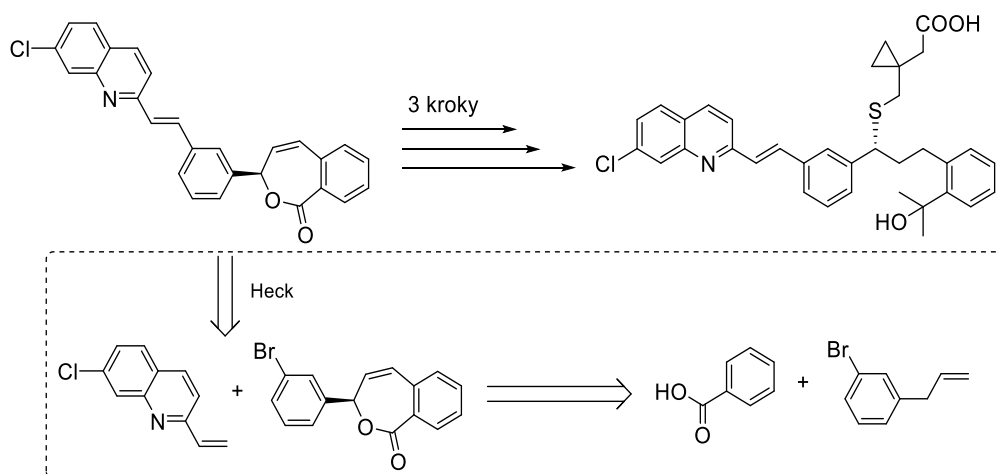


Schéma 23 Neočekávaný průběh reakce *N*-methylindol-3-karboxylové kyseliny s hex-1-enem [22]

Pozorovaný výsledek naznačuje odlišný mechanismus druhého kroku reakce, pravděpodobně zahrnující aktivaci C–H vazby v allylové poloze alkenů. Tato aktivace by umožnila cyklizaci za vzniku méně obvyklého sedmičlenného oxepinového kruhu namísto termodynamicky stabilnějšího šestičlenného pyranového kruhu. Případy palladiem katalyzované aktivace allylových C–H vazeb jsou přitom v literatuře poměrně vzácné, popisované zejména u syntéz makrocyclů [23].

Toto zjištění alternativní reakční dráhy se stalo hlavním motivem pro tuto bakalářskou práci. Jejím základním cílem bylo podrobněji prozkoumat tuto reaktivitu a zjistit, zda je specifická pouze pro hex-1-en a *N*-methylindol-3-karboxylovou kyselinu za podmínek Metody A, nebo zda se uplatní i u jiných substrátů a za jiných podmínek.

Pro experimentální ověření byly zvoleny dvě karboxylové kyseliny: *N*-methylindol-3-karboxylová kyselina (pro nezávislé potvrzení původního nálezu) a kyselina benzoová. Kyselina benzoová byla vybrána jako zástupce strukturně jednodušších aromatických kyselin a zároveň s ohledem na její potenciální syntetickou aplikaci směřující k přípravě léčiva Montelukast (Schéma 24), který funguje jako antagonist leucotrienového receptoru a využívá se jako antiastmatikum a antialergikum. Jako alkeny byly zvoleny hex-1-en (pro validaci) a allylbenzen. Výběr allylbenzenu byl motivován jeho syntetickým potenciálem: v případě úspěšné reakce kyseliny benzoové s allylbenzenem by bylo možné očekávat obdobnou reaktivitu také s 3-bromallylbenzenem. Produktem této reakce by byl derivát, který by po následné Heckově reakci poskytl známý meziprodukt využívaný při syntéze léčiva Montelukast (Schéma 24). Volba allylbenzenu jako modelového substrátu tedy představovala racionální strategii pro ověření základní reaktivity před přechodem na použití 3-bromallylbenzenu.



V rámci literární rešerše (viz kap. 1.3) byl nalezen také alternativní protokol, využívají kyselinu benzoovou a katalytický systém na bázi Pd. Tyto podmínky, dále označované jako "Metoda B", byly popsány nejen pro kyselinu benzoovou (v reakcích se styrenovými deriváty), ale také jako kompatibilní s *N*-methylindol-3-karboxylovou kyselinou.

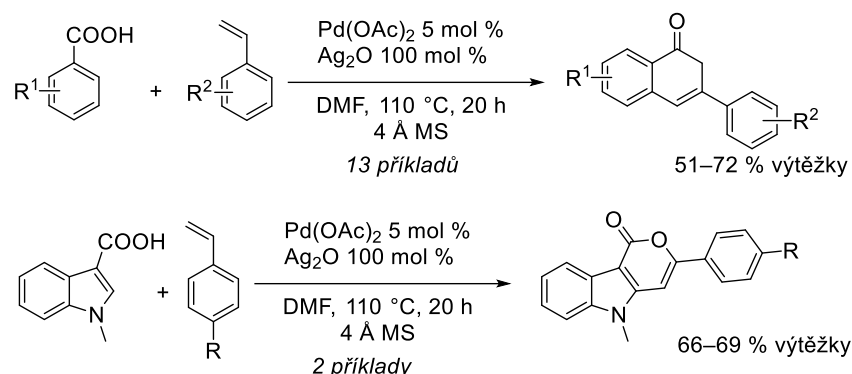


Schéma 25 Východí podmínky pro reakce experimentální části

Existence dvou sad potenciálně použitelných podmínek (Metoda A a Metoda B) vedla ke klíčové otázce: Je pozorovaná tvorba sedmičlenného oxepinového kruhu důsledkem specifických podmínek Metody A, nebo se projeví i při použití Metody B? Jaký vliv bude mít na výsledek reakce struktura výchozích látek (kyseliny a alkenů) v rámci obou metod?

Experimentální část práce tedy byla navržena tak, aby systematicky porovnávala reaktivitu dvou vybraných karboxylových kyselin a dvou alifatických alkenů za použití jak našich optimalizovaných podmínek "Metody A", tak alternativních podmínek "Metody B" [14].

Cílem této matice osmi experimentů (2 kyseliny × 2 alkeny × 2 metody) bylo objasnit vliv struktury substrátů a reakčních podmínek na regiosektivitu cyklizace (preferenci tvorby 6- vs. 7-členného kruhu) a zasadit získané výsledky do kontextu známé literatury a mechanismu reakce.

Nejprve byla tedy prověřena reakce *N*-methylindol-3-karboxylové kyseliny s hex-1-enem. Za podmínek A byla potvrzena tvorba produktu v souladu s předchozími zjištěními, i když s mírně nižším výtěžkem (10 %). Snížený výtěžek lze zdůvodnit nutností dvojnásobného chromatografického přečištění (Schéma 26).

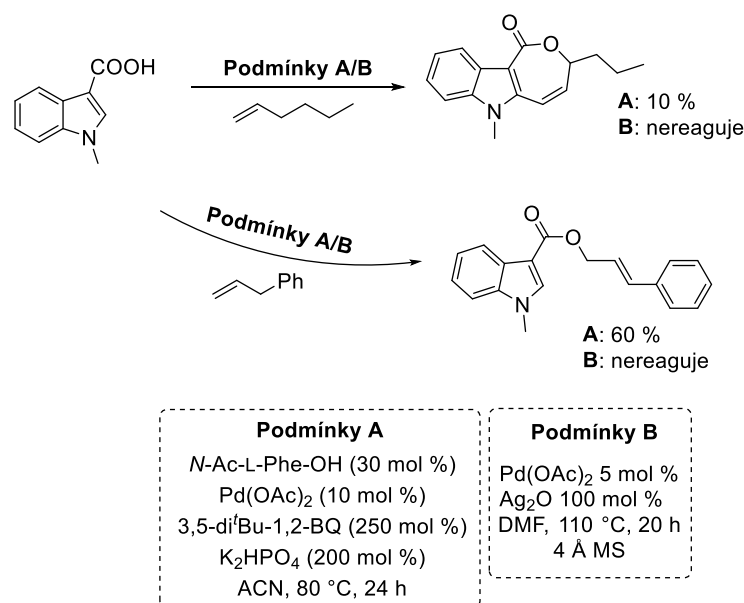
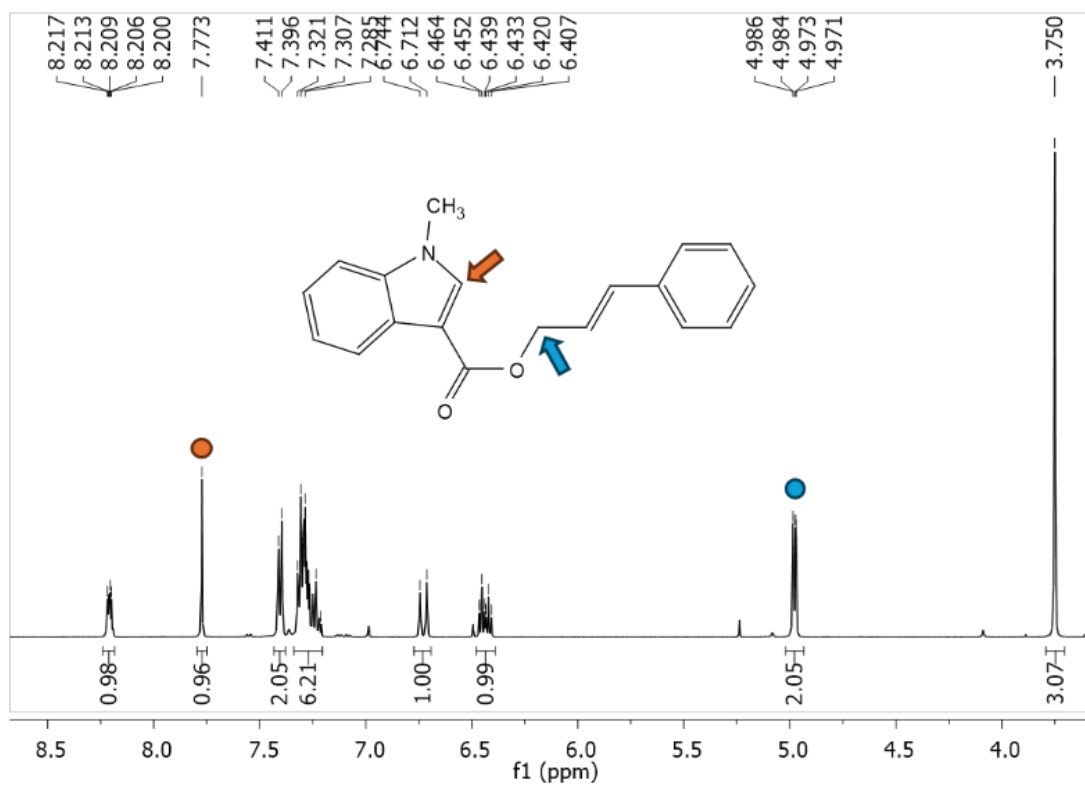


Schéma 26 Reakce alkenů s *N*-methylindol-3-karboxylovou kyselinou

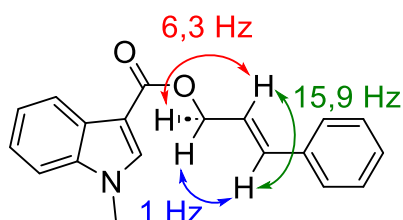
Při využití katalytického systému B, pak nebyl žádný produkt detekován (Schéma 26).

Dále byla prověřena reakce *N*-methylindol-3-karboxylové kyseliny s allylbenzenem. Tato reakce poskytla neočekávaný produkt (*E*)-cinnamyl-*N*-methylindol-3-karboxylát ve výtěžku 60 % (Schéma 26). Tato látka nebyla dosud v literatuře popsána a její struktura byla určena na základě rozboru <sup>1</sup>H NMR spektra (Obrázek 1). Významný je singlet s chemickým posunem  $\delta = 7,77$  ppm odpovídající vodíku v poloze 2- indolového skeletu – nemohlo tedy dojít k C–H aktivaci. Dále byl pozorován dublet dubletu s chemickým posunem  $\delta = 4,98$  ppm jehož relativní integrální intenzita 2 a relativně vysoký chemický posun, odpovídají literárním hodnotám pro cinnamyl-estery.



Obrázek 1 <sup>1</sup>H NMR spektrum cinnamyl-1-methyl-1H-indol-3-karboxylátu

Analýza multipletů odpovídajících vodíkům dvojné vazby ukazuje interakční konstantu mezi vodíky dvojné vazby  $^3J=15,9$  Hz, což je hodnota zcela typická pro *trans*-uspořádání (Obrázek 2).



Obrázek 2 Rozbor interakčních konstant <sup>1</sup>H NMR spektra cinnamyl-1-methyl-1H-indol-3-karboxylátu

V případě reakcí prováděných s kyselinou benzoovou se katalytický systém A ukázal jako zcela neúčinný jak pro hex-1-en, tak allylbenzen (Schéma 27).

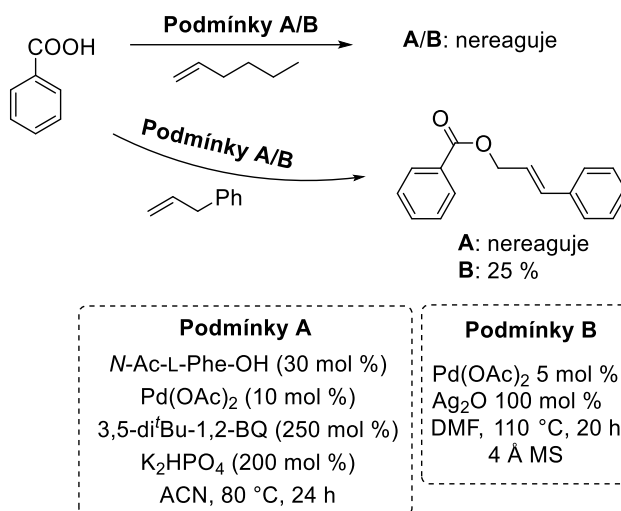


Schéma 27 Reakce alkenů s kyselinou benzoovou

Za podmínek Metody B, hex-1-en neposkytoval žádný produkt, zatímco reakce s allylbenzenem vedla opět k neočekávanému produktu - (*E*)-cinnamyl–benzoátu ve výtěžku 25 % (Schéma 27). Tato látka je již v literatuře popsána a její identita byla potvrzena srovnáním s literárními <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektry.

## Mechanistická racionalizace

Na základě literatury, lze uvažovat o reakčním mechanismu, kdy octan palladnatý podlehe transacyloxylaci s výchozí karboxylovou kyselinou za vzniku aktivního karboxylátu palladnatého.

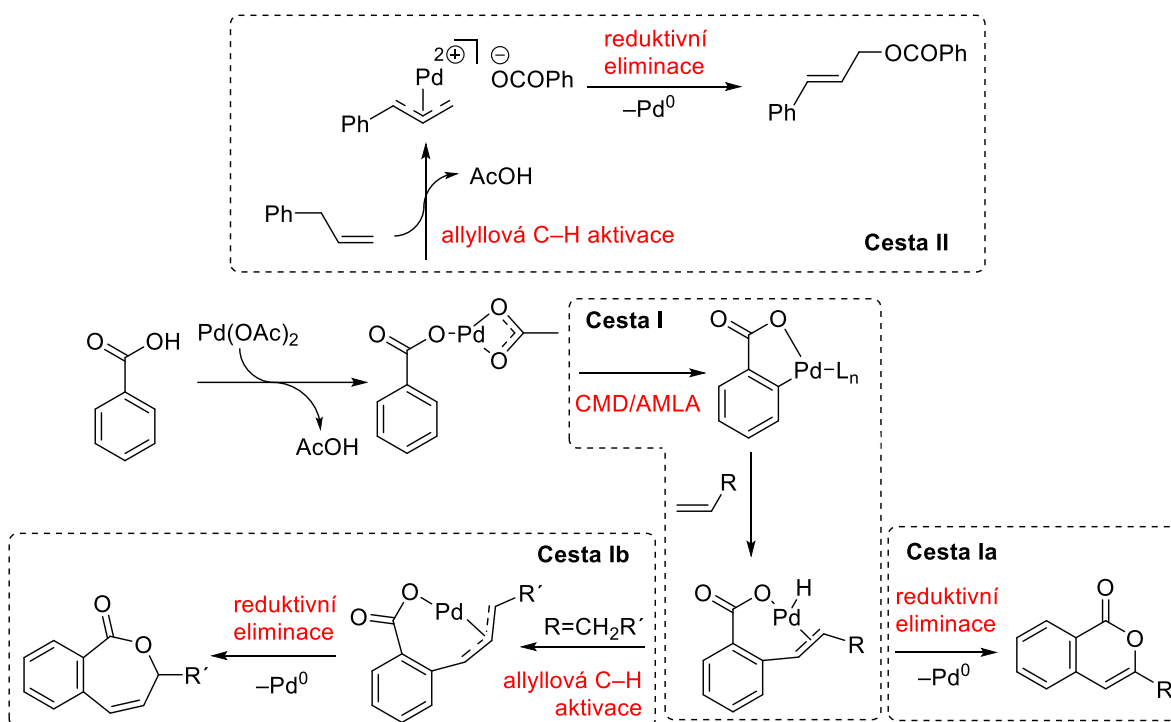


Schéma 28 Reakční mechanismy umožňující tvorbu produktu

V případě použití styrenů nebo akrylátů jako substrátů nedochází k přímé (produktivní) interakci s alkenem a proběhne metalační reakce do pozice 2- vůči COOH skupině (Schéma 27, cesta I). Vzniklý palladacyklus následně může koordinovat alken, který podlehe migrační inserci a dojde k nevratné tvorbě C–C vazby. Vzniklé Pd species následně podléhá β-hydridové eliminaci za vzniku Pd<sup>0</sup> komplexovaného produktu Fujiwarovy-Moritaniho reakce. Ten v závislosti na charakteru R zbytku podléhá další reakci:

**Ia.** V případě že se jedná o aromatický nebo alkoxykarbonylový substituent, tak následuje vratná oxypalladace, kdy po reduktivní eliminaci dojde k uvolnění produktu a Pd<sup>0</sup>.

**Ib.** V případě alifatického (propyl) zbytku následuje C–H aktivace v allylové poloze za vzniku μ<sup>3</sup>-allylpalladiového species, které po reduktivní eliminaci dojde, vede ke vzniku Pd<sup>0</sup> a uvolnění produktu.

Pd<sup>0</sup> je následně oxidačním činidlem převedeno na katalyticky relevantní Pd<sup>2+</sup>.

Situace je odlišná v případě allylbenzenu, kde dochází po vzniku karboxylátu palladnatého k allylové C–H aktivaci za vzniku  $\mu^3$ -allylpalladiového species, pravděpodobně z důvodu že vznik  $\mu^3$ -allylpalladiového species je rychlejší než metalace a produkt je zároveň velmi stabilní (např.  $\mu^3$ -allylpalladium chlorid dimer je stabilním a často využívaným zdrojem  $\text{Pd}^{2+}$ ). Po následné reduktivní eliminaci získáváme  $\text{Pd}^0$  komplexovaný produkt – ester a za asistence oxidačního činidla dochází k jeho uvolnění a zároveň k oxidaci  $\text{Pd}^0$  na  $\text{Pd}^{2+}$ .

## ZÁVĚR

Cílem této práce bylo prozkoumat palladiem katalyzované C–H aktivace karboxylových kyselin v přítomnosti alifatických alkenů. Výchozí studií byla publikována metoda z roku 2019, která uváděla nereaktivitu hex-1-enu. V rámci této práce bylo ale potvrzeno naše dřívější zjištění, že za upravených podmínek (snížení objemu rozpouštědla) dochází k reakci hex-1-enu s *N*-methylindol-3-karboxylovou kyselinou za vzniku produktu s oxepinovým kruhem.

Porovnáním reaktivity dvou karboxylových kyselin (*N*-methylindol-3-karboxylové a benzoové) a dvou alkenů (hex-1-enu a allylbenzenu) za podmínek dvou katalytických systémů (Metoda A a B) se ukázalo, že klíčovým faktorem, který ovlivňuje průběh reakce je schopnost aktivace allylové C–H vazby. Zatímco některé kombinace substrátu vedly k cyklizaci, jiné poskytly estery vzniklé přímou esterifikací bez aktivace C–H vazby karboxylové kyseliny.

Získané výsledky ukazují, že tvorba sedmičlenného oxepinového kruhu je specifická pro určité kombinace substrátů a reakčních podmínek. Přínosem této práce je tak jak rozšíření poznatků o mechanismu C–H aktivačních reakcí tak i identifikace nové látky, cinnamyl-1-methylindol-3-karboxylátu, která dosud nebyla v literatuře popsána.

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, Transition metal-catalyzed C–H bond functionalizations by the use of diverse directing groups, *Org. Chem. Front.* 2 (2015) 1107–1295. <https://doi.org/10.1039/C5QO00004A>.
- [2] Y. Tanji, N. Mitsutake, T. Fujihara, Y. Tsuji, Steric Effect of Carboxylate Ligands on Pd-Catalyzed Intramolecular C(sp<sup>2</sup>)–H and C(sp<sup>3</sup>)–H Arylation Reactions, *Angewandte Chemie International Edition* 57 (2018) 10314–10317. <https://doi.org/10.1002/anie.201804566>.
- [3] T.W. Lyons, M.S. Sanford, Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions, *Chem. Rev.* 110 (2010) 1147–1169. <https://doi.org/10.1021/cr900184e>.
- [4] X. Chen, K.M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, Palladium(II)-Catalyzed C–H Activation/C–C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality, *Angewandte Chemie International Edition* 48 (2009) 5094–5115. <https://doi.org/10.1002/anie.200806273>.
- [5] D. Lapointe, K. Fagnou, Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation–Deprotonation Pathway, *Chemistry Letters* 39 (2010) 1118–1126. <https://doi.org/10.1246/cl.2010.1118>.
- [6] S.I. Gorelsky, Origins of regioselectivity of the palladium-catalyzed (aromatic)CH bond metalation–deprotonation, *Coordination Chemistry Reviews* 257 (2013) 153–164. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.06.016>.
- [7] S. Ghosh, S. Shilpa, C. Athira, R.B. Sunoj, Role of Additives in Transition Metal Catalyzed C–H Bond Activation Reactions: A Computational Perspective, *Top Catal* 65 (2022) 141–164. <https://doi.org/10.1007/s11244-021-01527-9>.
- [8] P.R. Rablen, Typical Electron-Withdrawing Groups Are ortho, meta-Directors Rather than meta-Directors in Electrophilic Aromatic Substitution, *J. Org. Chem.* 90 (2025) 6090–6093. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00426>.

- [9] S.I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, Analysis of the Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism in Palladium-Catalyzed Direct Arylation Across a Broad Range of Aromatic Substrates, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 10848–10849. <https://doi.org/10.1021/ja802533u>.
- [10] D. García-Cuadrado, P. De Mendoza, A.A.C. Braga, F. Maseras, A.M. Echavarren, Proton-Abstraction Mechanism in the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation: Substituent Effects, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 6880–6886. <https://doi.org/10.1021/ja071034a>.
- [11] A. Das, B. Maji, The Emergence of Palladium-Catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H Functionalization of Free Carboxylic Acids, *Chemistry An Asian Journal* 16 (2021) 397–408. <https://doi.org/10.1002/asia.202001440>.
- [12] S. Dutta, T. Bhattacharya, F.J. Geffers, M. Bürger, D. Maiti, D.B. Werz, Pd-catalysed C-H functionalisation of free carboxylic acids, *Chem. Sci.* 13 (2022) 2551–2573. <https://doi.org/10.1039/D1SC05392B>.
- [13] O.F. Goethe, D. Zhou, X. Zhu, P. Sevelde, A. Szypererek, M. Tomanik, C-H Functionalization as a Powerful Method for Direct Synthesis of Lactones, *ACS Catal.* 15 (2025) 9013–9034. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5c01524>.
- [14] W.-X. Wei, M. Czajkowski, Y. Kuang, T.-A.V. Nguyen, B. Qin, M. Tomanik, Palladium-Catalyzed Annulations via Sequential C-H Activations of C(sp<sup>2</sup>)-H/C(sp<sup>3</sup>)-H or C(sp<sup>3</sup>)-H/C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds, *ACS Catal.* 14 (2024) 6535–6546. <https://doi.org/10.1021/acscatal.4c01243>.
- [15] S. Gupta, M. Sravani Galla, K. Prasad Suhas, N. Shankaraiah, Carboxylic acids as enabling directing groups in C-H activation and functionalization: A decade review, *Adv Synth Catal* (2025) e202500093. <https://doi.org/10.1002/adsc.202500093>.
- [16] D. Nandi, D. Ghosh, S.-J. Chen, B.-C. Kuo, N.M. Wang, H.M. Lee, One-Step Synthesis of Isocoumarins and 3-Benzylidenephthalides via Ligandless Pd-Catalyzed Oxidative Coupling of Benzoic Acids and Vinylarenes, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 3445–3451. <https://doi.org/10.1021/jo400174w>.

- [17] H. Wang, Z.-X. Zhou, M. Kurmoo, Y.-J. Liu, M.-H. Zeng, Carboxylate-Assisted Pd(II)-Catalyzed ortho-C–H and Remote C–H Activation: Economical Synthesis of Pyrano[4,3-b]Indol-1(5H)-ones, *Org. Lett.* 21 (2019) 2847–2850. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00851>.
- [18] A.A. Varma, P. Gopinath, Dual palladium-organophotoredox catalyzed C–H olefination–annulation of aryl carboxylic acids, *Org. Biomol. Chem.* 23 (2025) 4398–4402. <https://doi.org/10.1039/D5OB00275C>.
- [19] H. Bhattacharyya, S. Saha, K. Verma, T. Punniyamurthy, Palladium-catalyzed substrate-switchable C–H alkenylation and alkylation of benzoic acids using MBH alcohols, *Chem. Commun.* 61 (2025) 4200–4203. <https://doi.org/10.1039/D4CC06691J>.
- [20] C.V. Kozack, J.A. Sowin, J.N. Jaworski, A.V. Iosub, S.S. Stahl, Aerobic Acyloxylation of Allylic C–H Bonds Initiated by a Pd0 Precatalyst with 4,5-Diazafluoren-9-one as an Ancillary Ligand, *ChemSusChem* 12 (2019) 3003–3007. <https://doi.org/10.1002/cssc.201900727>.
- [21] G. Cardilio, A. Bongini, A. Mingardi, C. Tomasini, Asymmetric 1,4 Addition of Grignard Reagents to Chiral  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imides in the Presence of Lewis Acids, *Cheminform* 27 (2010). <https://doi.org/10.1002/chin.199640029>.
- [22] J. Pochobradský, J. Bartáček, M. Sedlák, Nepublikované výsledky, (2025).
- [23] K.J. Fraunhofer, P. Narayanasamy, L.E. Sirois, M.C. White, Macrolactonization via Hydrocarbon Oxidation, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 9032–9033. <https://doi.org/10.1021/ja063096r>.

## SEZNAM PŘÍLOH

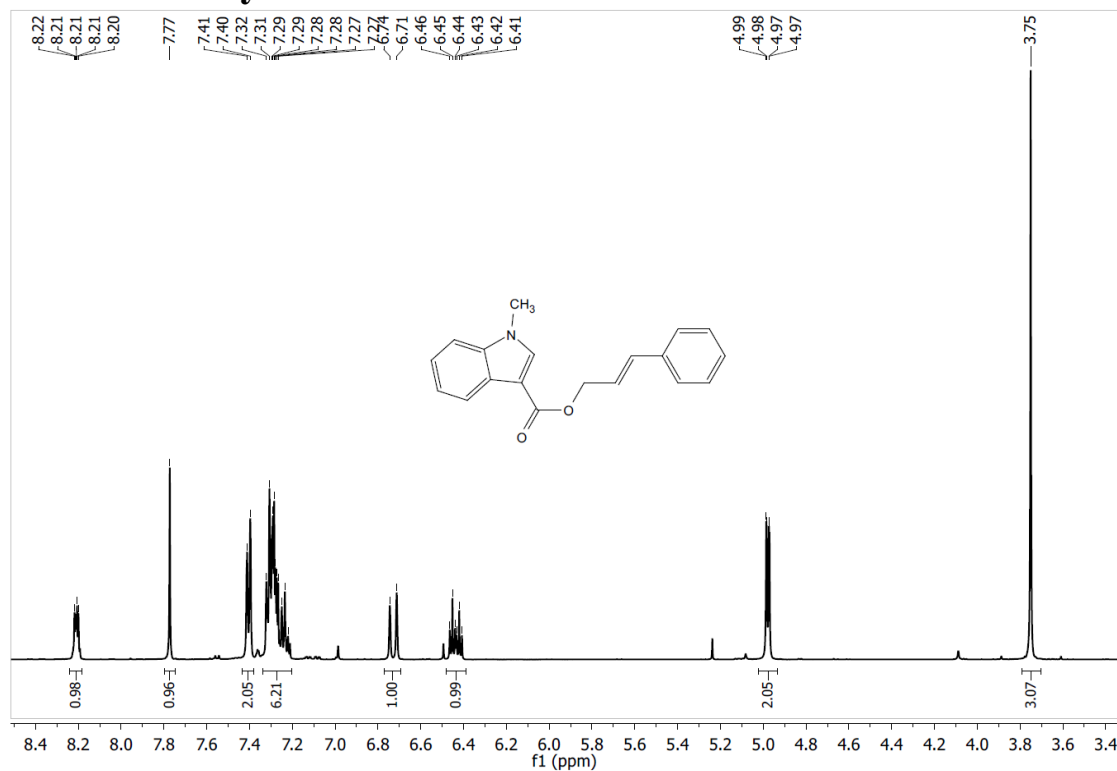
Příloha A:  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum cinnamyl-1-methyl-1*H*-indol-3-karboxylátu

Příloha B:  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum cinnamyl-benzoátu

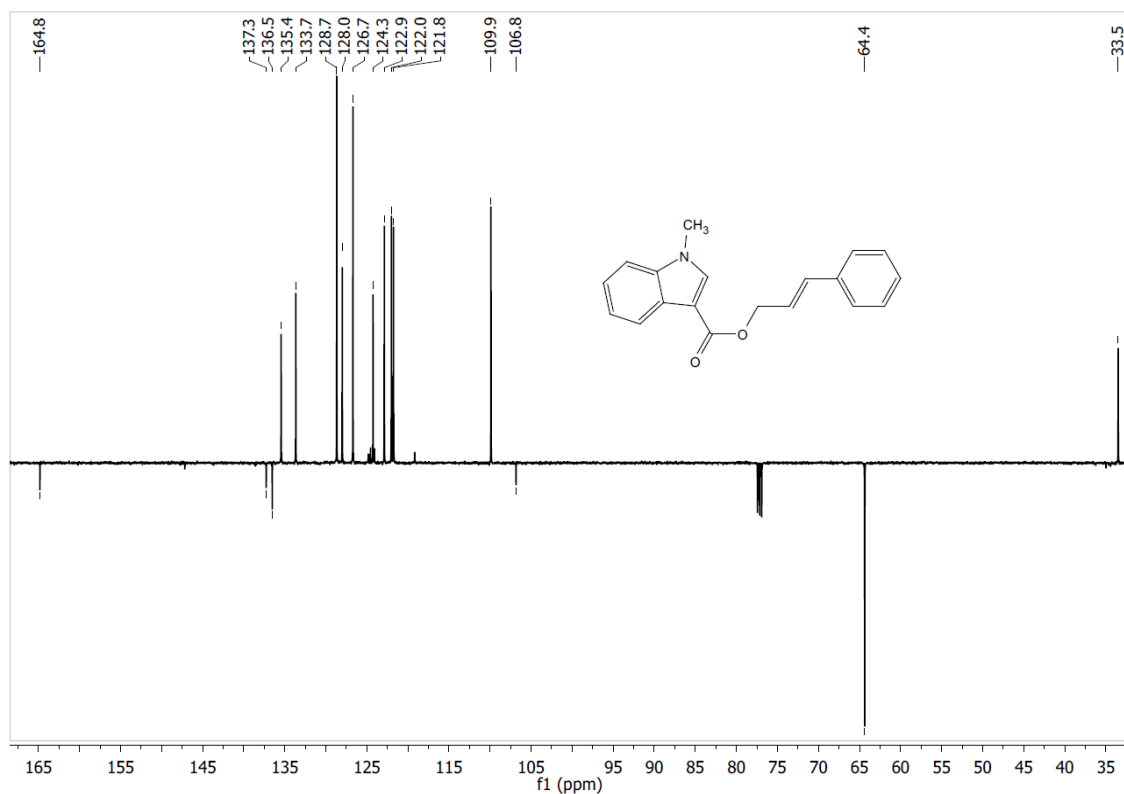
Příloha C:  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  6-methyl-3-propyl-3,6-dihydro-1*H*-oxepino[4,3-*b*]indol-1-on

Příloha D:  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum *N*-acetyl-*L*-fenylalaninu

# PŘÍLOHA A: $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spektrum cinnamyl-1-methyl-1H-indol-3-karboxylátu

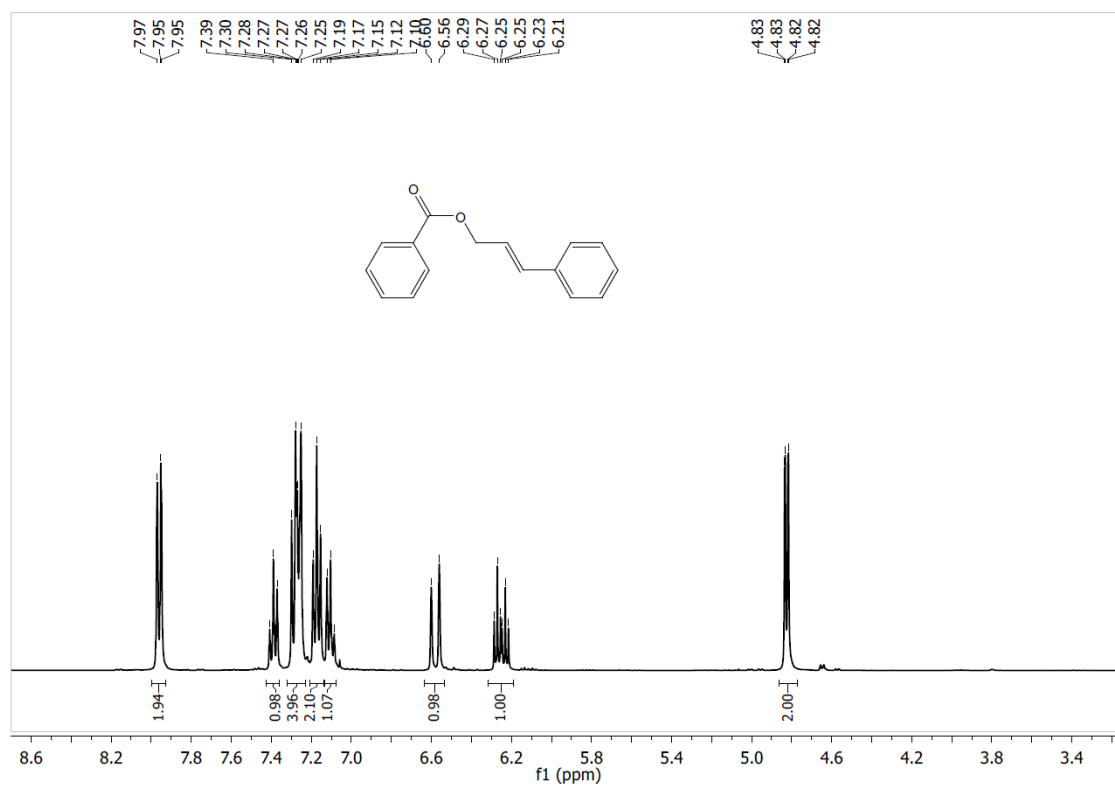


Obrázek 3  $^1\text{H}$  NMR spektrum cinnamyl-1-methyl-1H-indol-3-karboxylátu

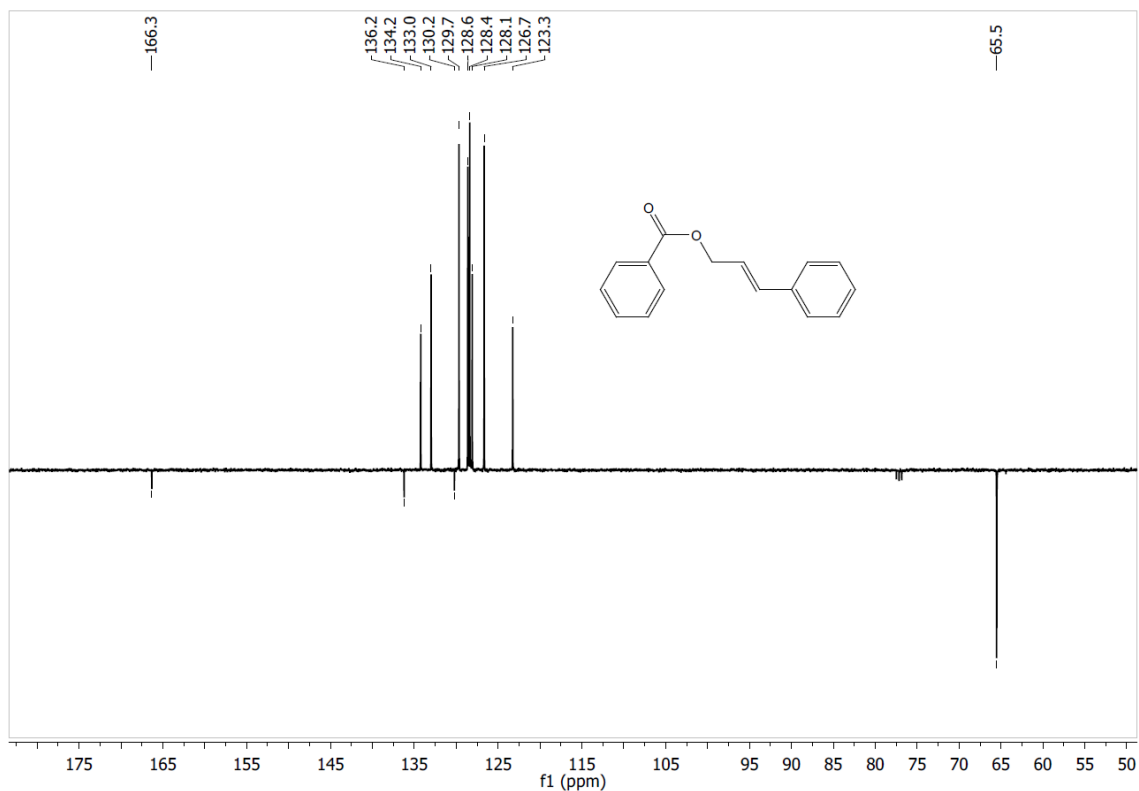


Obrázek 4  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum cinnamyl-1-methyl-1H-indol-3-karboxylátu

## PŘÍLOHA B: $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spektrum cinnamyl-benzoátu

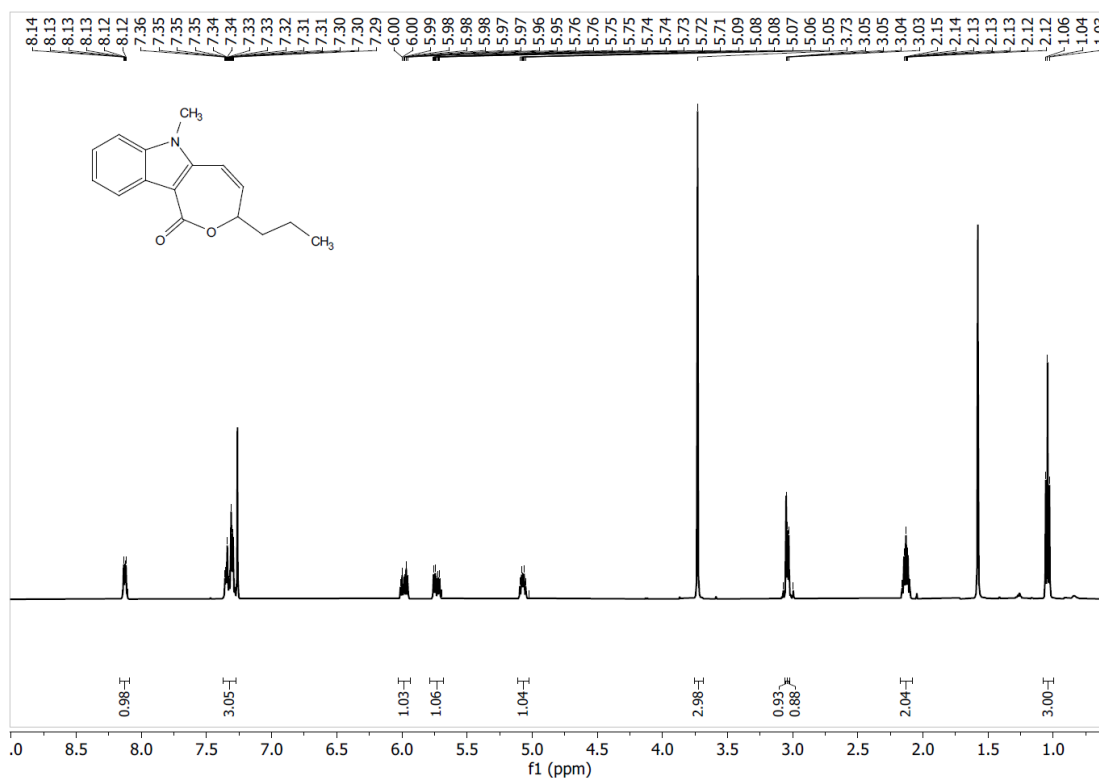


Obrázek 5  $^1\text{H}$  NMR spektrum cinnamyl-benzoátu

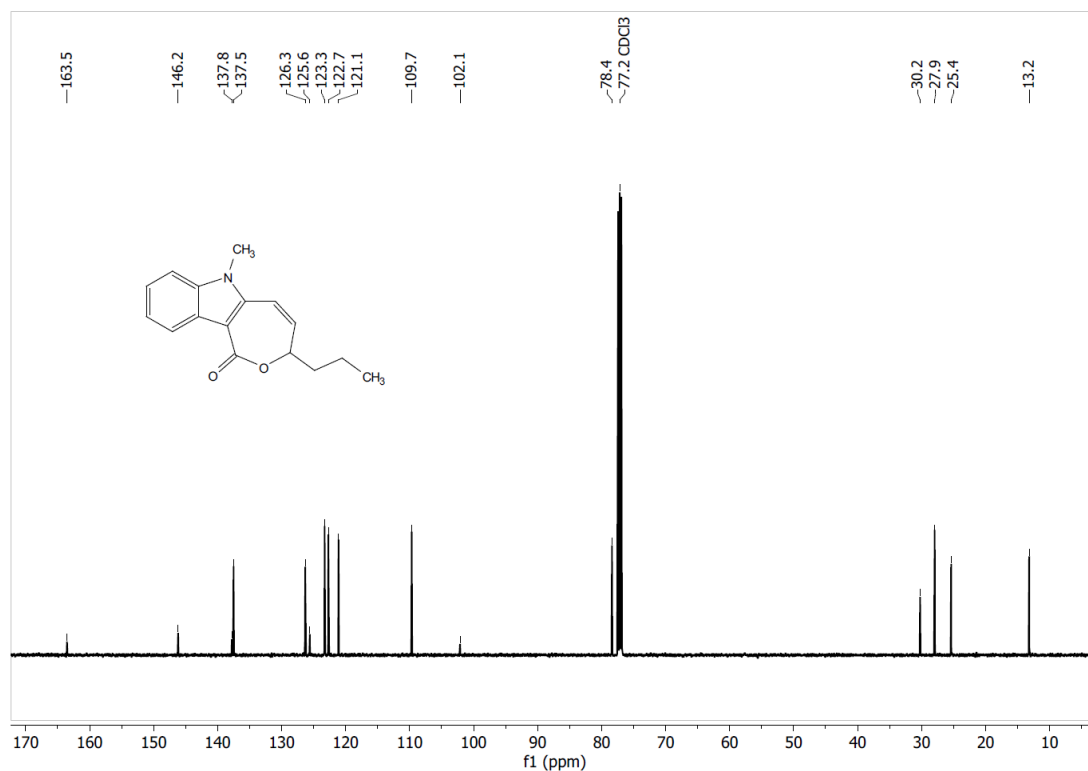


Obrázek 6  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum cinnamyl-benzoátu

**PŘÍLOHA C:  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  6-methyl-3-propyl-3,6-dihydro-1H-oxepino[4,3-b]indol-1-on**

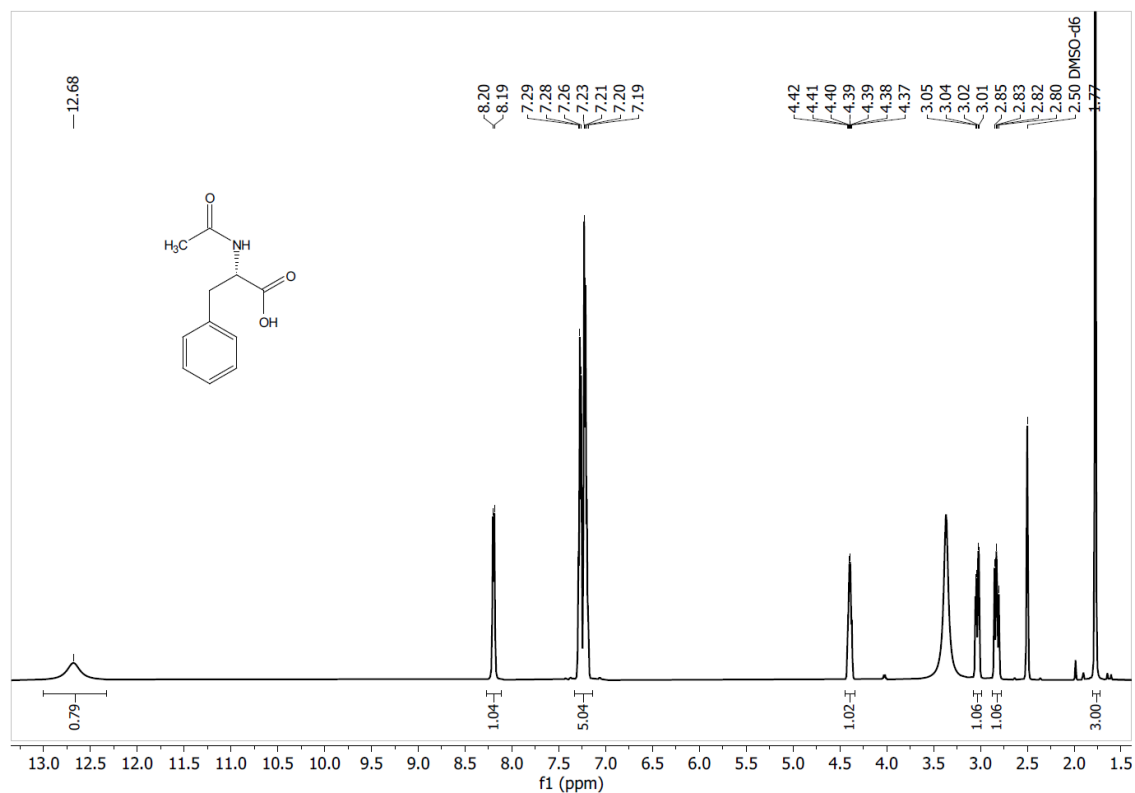


Obrázek 7  $^1\text{H}$  NMR spektrum 6-methyl-3-propyl-3,6-dihydro-1H-oxepino[4,3-b]indol-1-onu

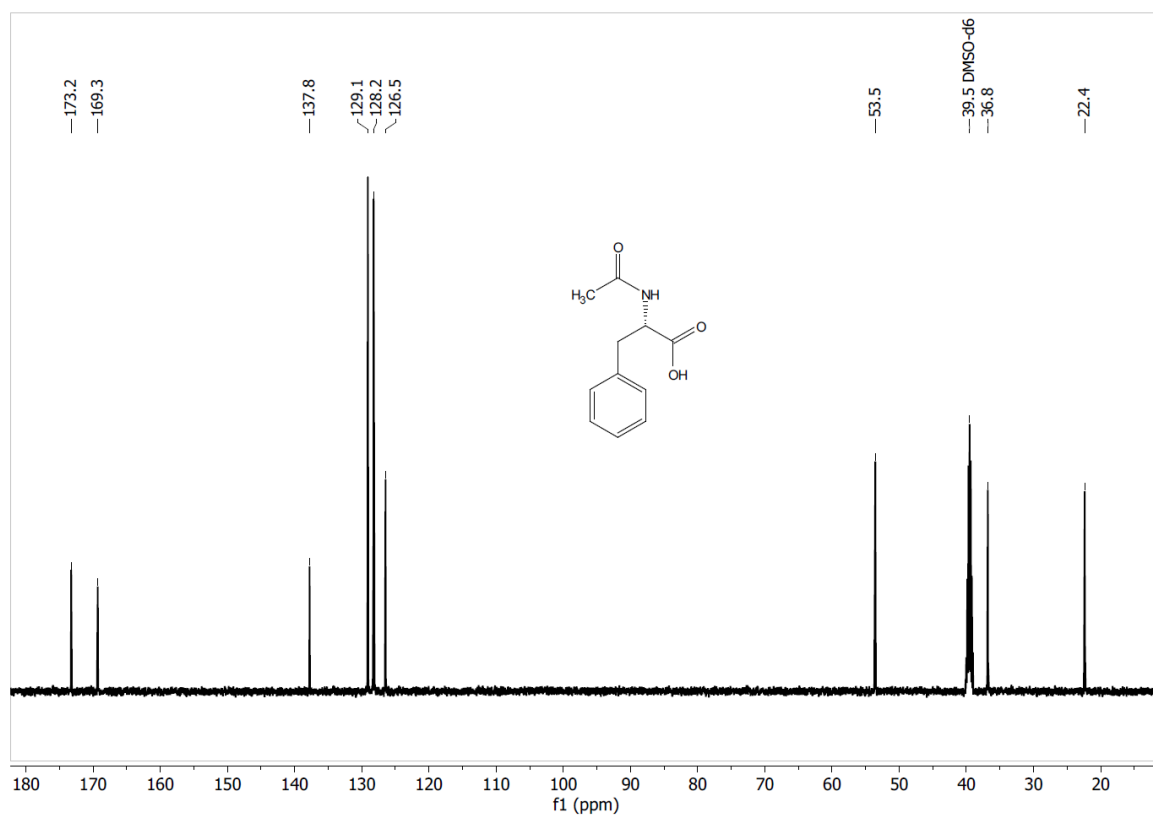


Obrázek 8  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum 6-methyl-3-propyl-3,6-dihydro-1H-oxepino[4,3-b]indol-1-onu

# PŘÍLOHA D: $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spektrum *N*-acetyl-*L*-fenylalaninu



Obrázek 9  $^1\text{H}$  NMR spektrum *N*-acetyl-*L*-fenylalaninu



Obrázek 10  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum *N*-acetyl-*L*-fenylalaninu