Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Palladiem katalyzovaná *ortho*- selektivní C–H aktivace *N*-fenylthiomočovin

Jan Hrubeš

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: **2016/2017**

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení:	**Jan Hrubeš**
Osobní číslo:	**C14122**
Studijní program:	**B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor:	**Chemie a technická chemie**
Název tématu:	**Palladiem katalizovaná *ortho*- selektivní C-H aktivace *N*-fenylthiomočovin**
Zadávající katedra:	**Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování:

1. Proveďte literární rešerši týkající se kovy katalyzované *ortho*-selektivní C-H aktivace a funkcionalizace derivátů *N*-fenylthiomočovin.

2. Připravte a spektrálně charakterizujte výchozí látky: *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamid a 1,3-difenylthiomočovinu.

3. Nalezněte a optimalizujte reakční podmínky, při kterých dojde k jejich *ortho*- selektivní C-H aktivaci palladiem. 4. Izolujte produkty a případné intermediáty reakce. Všechny látky charakterizujte.

5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

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

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2017**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji, že tuto bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejm. 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. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne Jan Hrubeš

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat především svému školiteli, Ing. Jiřímu Váňovi, Ph.D., za laskavý a empatický přístup, spoustu cenných rad, též za pomoc při interpretaci NMR a IČ spekter a všeobecně za vedení mé práce. Dále bych chtěl poděkovat prof. Ing. Aleši Růžičkovi, Ph.D. za provedení krystalografické analýzy.

Děkuji též kolektivu Chemické olympiády, letního odborného soustředění Běstvina a Korespondenčního semináře inspirovaného chemickou tematikou (KSICHT)[1] za to, že ve mně probudili zájem a zapálení pro studium chemie, a to zejména Mgr. Janu Bartoňovi, doc. RNDr. Ing. Pavlu Řezankovi, Ph.D., prof. RNDr. et Bc. Petru Slavíčkovi, Ph.D., MUDr. Ing. Zdeňku Burešovi, Ing. Petře Ménové, Ph.D. a Mgr. Luďku Míkovi.

V neposlední řadě bych též poděkoval své rodině, která mi byla během studia pevnou oporou.

Anotace

Bakalářská práce se zabývá *ortho*-selektivní C–H funkcionalizací derivátů thiobenzanilidů a fenylthiomočovin. Je studována především jejich cyklizace na deriváty benzthiazolu. Práce se zabývá rozdílnou reaktivitou jednotlivých substituovaných derivátů při cyklizaci katalyzované palladiem. Práce též porovnává mechanismy této cyklizace navržené různými týmy.

V experimentální části je popsána syntéza *N*-fenylmorfolinthiokarbamidu a *N*-(4-chlorfenyl)-*N*‘-(4-methoxyfenyl)thiomočoviny včetně charakterizace produktů pomocí NMR, IR, atp. Též je popsána syntéza komplexů octanu a trifluoroctanu palladnatého s *N*-fenylmorfolinthiokarbamidem. Triflouroctanový komplex je charakterisován rentgenovou krystalografií.

Klíčová slova

C–H aktivace, *ortho*-metalace, benzthiazol, octan palladnatý, fenylthiomočovina

Title

Palladium-catalysed *ortho*- selective C–H activtion of *N*-phenylthioureas

Annotation

This bachelor thesis deals with *ortho*-selective C–H functionalization of derivates of thiobenzanilides and phenylthioureas. The cyclisation of the compounds to corresponding benzothiazole derivates is studied. The work describes differences in reactivity of different derivates undergoing cyclisation reaction catalyzed by palladium compounds. Discussion about proposed cyclisation mechanisms is held.

In the experimental section a synthesis of *N*-phenylmorpholinothiocarbamide and *N*-(4-chlorophenyl)-*N'*-(4-methoxyphenyl)thiourea is described. Synthetized products are characterized by common spectral methods (NMR, IR). Synthesis of *N*-phenylmorpholinothiocarbamide and palladium acetate and triflouroacetate complexes is described. Triflouroacetate complex is characterized by X-ray crystallography.

Keywords

C–H activation, *ortho*-metallation, benzothiazole; palladium acetate; phenylthiourea

Obsah

Seznam zkratek a značek ..... - 10 -

1. Úvod ..... - 12 -

2. Teoretická část ..... - 13 -

2.1. ortho-lithiace ..... - 13 -

2.2. ortho- C–H aktivační reakce katalyzované palladiem ..... - 14 -

2.2.1. Cyklizace fenylalkenthiolů ..... - 15 -

2.2.2. Cyklizace thiobenzanilidů ..... - 15 -

2.2.3. Cyklizace derivátů thiomočovin ..... - 17 -

2.2.4. Cyklizace pivalovaných glykosylthiomočovin ..... - 19 -

2.2.5. Cyklizace ortho- halogenovaných thiomočovin ..... - 21 -

2.2.6. C–H aktivace benzthiazolu ..... - 22 -

2.3. ortho- C–H aktivační reakce katalyzované mědí ..... - 23 -

2.4. ortho- C–H aktivační reakce katalyzované železem ..... - 23 -

2.5. ortho- C–H aktivační reakce katalyzované rutheniem ..... - 24 -

3. Experimentální část ..... - 25 -

3.1. Příprava N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu (1) ..... - 25 -

3.2. Příprava N-(4-chlorfenyl)-N‘-(4-methoxyfenyl)thiomočoviny (2) ..... - 25 -

3.3. Příprava komplexu N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a trifluoroctanu palladnatého (3) ..... - 26 -

3.4. Příprava komplexu N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a octanu palladnatého (4) ..... - 27 -

3.5. Konverze komplexu N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a octanu palladnatého na 4-(benzthiazol-2-yl)morfolin ..... - 27 -

3.6. Katalytická cyklizace N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu ..... - 28 -

4. Výsledky a diskuze ..... - 28 -

4.1. Cyklizace dle Pardasaniho ..... - 28 -

4.2. Izolace komplexu 3 ..... - 28 -

4.3. Izolace komplexu 4 ..... - 30 -
4.4. Konverze komplexů na produkty ..... - 31 -
4.5. Funkcionalizace aromatického skeletu ..... - 31 -
5. Závěr ..... - 33 -
Příloha 1: NMR a IČ spektra ..... - 34 -
Příloha 2: XRD analýza komplexu 3 ..... - 44 -
Bibliografie ..... - 46 -

Seznam zkratek a značek

Ac	acetyl
APT	Attached Proton Test (technika měření ^{13}C NMR)
ATR	Attenuated Total Reflectance, (technika měření IČ)
Bu	butyl
CID	Collision Induced Dissociation (technika MS)
COD	cyklooktadien
DCE	1,2-dichlorethan
DMF	dimethylformamid
DMG	řídící skupina metalace
DMSO	dimethylsulfoxid
E	elektrofilní částice
ESI	Electrospray Ionisation (technika MS)
Et	ethyl
i-	iso
IČ	infračervené (spektrum)
L	ligand
m-	meta
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometr
NMP	*N*-methyl-2-pyrrolidon
NMR	nukleární magnetická resonance
o-	ortho
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
p-	para
Ph	fenyl
Piv	pivaloát
ppm	chemický posun (NMR)
Pr	propyl
R_f	retenční faktor (u tenkovrstvé chromatografie)

s-	sekundární
t-	terciární
TEMPO	(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
Tf	triflát (trifluormethansulfonát)
TFAc	trifluoroacetát
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	tetramethylethylendiamin
TMS	tetramethylsilan
Ts	tosyl (methansulfonát)

1. Úvod

Reakce katalyzované přechodnými kovy jsou významnou částí organické syntézy. O tom, že výzkum v této oblasti je živý a jeho aplikace na konkrétní syntézní problémy je nesporným přínosem, svědčí i to, že za výzkum palladiem katalyzovaných cross-couplingových reakcí byla v roce 2010 udělena trojici vědců Heck, Negiši a Suzuki udělena Nobelova cena.

Jedním z nevyřešených problémů v této oblasti je funkcionalizace látek obsahující thiokarbonylovou skupinu. V této práci se budu zabývat pokusy o *ortho*-selektivní C–H aktivaci benzenového jádra derivátů *N*-fenylthiomočovin. Důraz bude kladen zejména na jejich cyklizaci na deriváty benzthiazolu, které mají významné farmakologické využití.

2. Teoretická část

2.1. *ortho*-lithiace

Většina dnes syntetizovaných látek v medicínském průmyslu obsahuje polysubstituované aromatické jádro nebo heterocyklus.[2] Syntéza těchto molekul nebývá zcela triviální. Syntézní cesty vedoucí k požadovanému produktu ne vždy poskytují dostatečný výtěžek. Nové postupy selektivní funkcionalizace aromatického skeletu jsou proto cílem mnoha výzkumných týmů. Jedním z významných způsobů zavádění funkčních skupin na aromatický skelet patří řízená *ortho*-metalace. Tímto postupem jsme schopni připravit celou řadu sloučenin. Podmínkou této reakce je, aby řídící skupina metalace (dále DMG) obsahovala atom schopný koordinovat kov, který se váže do *ortho* polohy.[3] V dalším kroku je tento kov nahrazen rozličnými skupinami atomů za vzniku požadovaných produktů.

Klasickým příkladem selektivní *ortho*-metalace je lithiace. Tato reakce probíhá v silně bazickém prostředí, přítomnost kyselé skupiny na substrátu ovšem principiálně průběhu reakce nevadí. Zvyšuje se tak ale spotřeba alkylkovu, protože se ho část spotřebuje na neutralizační reakci.[4] Průběh *ortho*-lithiace můžeme vidět na Schématu 1.

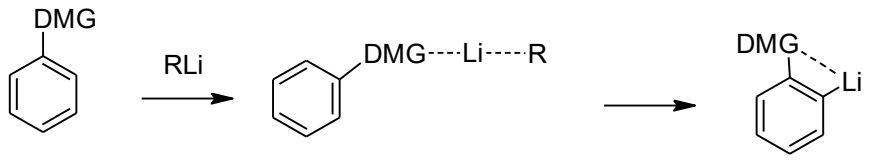


Schéma 1: Lithiace aromatického skeletu.

Poprvé se o *ortho*-selektivní metalaci nezávisle na sobě zmiňují Gilman v roce 1939[5] a Wittig v roce 1940.[6] Oba autoři popisují reaktivitu sloučenin benzenu při lithiacích a následných konverzí *ortho*-lithiovaných aromátů na jiné. Další práce v této oblasti popisují konverzi lithiovaných intermediátů na různé konečné produkty.[2] Souhrn těchto reakcí ukazuje Schéma 2.

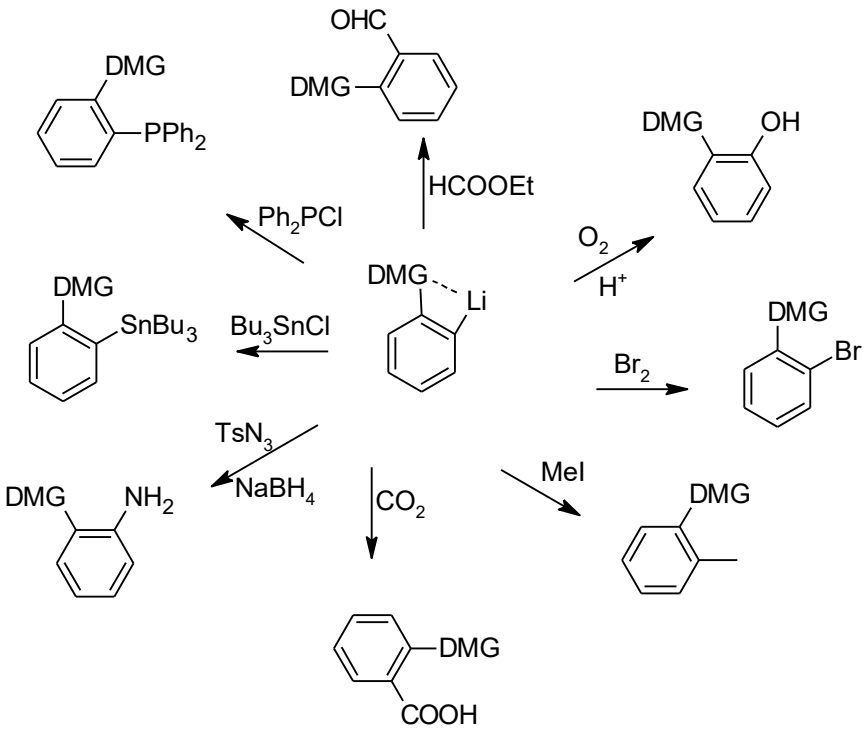


Schéma 2: Konverze ortho-metalovaných substrátů na konečné produkty.

U většiny sloučenin síry klasická *ortho*-metalace selhává, jelikož síra může na kovy působit jako inhibitor jejich aktivity. Přímá lithiace alkyllithiem je popsána pouze u benzensulfonamidů: autoři Metallinos a kol. ve své práci[7] popisují mj. metalaci *N*-kumylsulfonamidu *sek*-butyllithiem. Jako elektrofil E^+ zde vystupuje difenylhydroxylmethylový kation. Metalační reakce tohoto typu u substrátů, kde součástí DMG je síra v nižších oxidačních stavech, nebyly pozorovány.

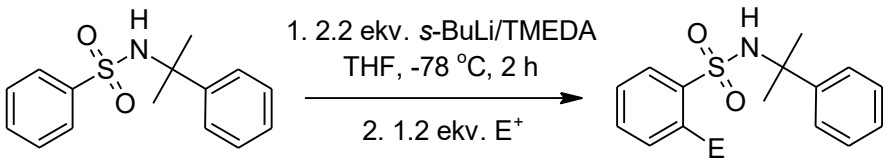


Schéma 3: Metalace a elektrofilní substituce sulfonamidů.

2.2. *ortho*- C–H aktivační reakce katalyzované palladiem

Palladium se ukazuje jako vhodný katalyzátor aktivačních reakcí, při kterých vzniká vazba C–S. Reakce katalyzované palladiem probíhají s poměrně vysokými výtěžky.[8]

2.2.1. Cyklizace fenylalkenthiolů

Důležitým milníkem v oblasti tvorby vazby uhlík-síra byla práce týmu Inamoto a kol.[9], ve které je popsána C–H aktivace trifenylalkenthiolů a jejich cyklizace na deriváty benzthiofenu (Schéma 4).

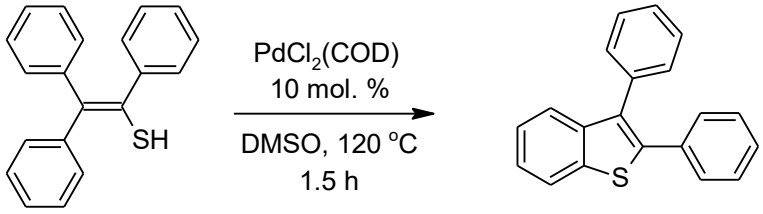


Schéma 4: Cyklizace trifenylaklenthiolů na deriváty benzthiofenu.

Jde o první metodu využívající k tvorbě C–S vazby přímo C–H aktivaci substrátu. Dříve se k tvorbě C–S vazby používaly *ortho*-halogenované aromáty, při reakci probíhala substituce halogenu za síru. Příprava těchto halogenovaných prekursorů byla synteticky obtížnější. Tento katalytický systém tento problém odbourává.[8]

2.2.2. Cyklizace thiobenzanilidů

V témže roce stejný tým vyvinul metodu cyklizace thiobenzanilidů na deriváty benzthiazolu. Jako kokatalyzátor zde byl použit jodid měďný. Popsaný katalytický systém vykazoval poměrně velkou toleranci vůči různým funkčním skupinám na benzenových jádrech. Přehled vybraných substrátů a izolovaných výtěžků udávám na Schématu 5 a Tabulce 1:[10]

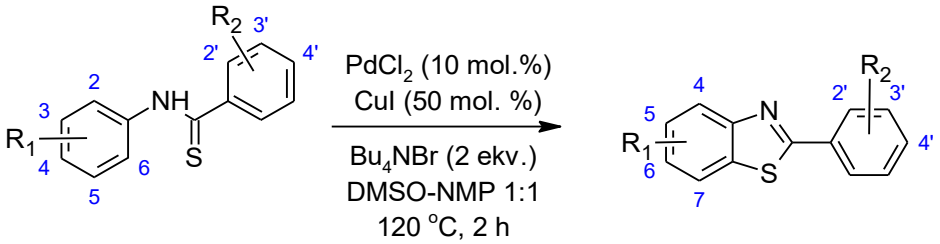


Schéma 5: Syntéza různě substituovaných benzthiazolů.

Tabulka 1: Výtěžky syntézy různě substituovaných benzthiazolů.

R_1	**R_2**	**Produkt**	**Výtěžek (%)**
3-OMe	H	5-OMe	81
4-Br	H	6-Br	>99
4-CN	H	6-CN	78
H	4‘-CN	4‘-CN	71
4-CN	4‘-OMe	6-CN-4‘-OMe	75

V práci je též popsána syntéza 2-(*N*-benzylamin)benzthiazolu cyklizační reakcí z *N*-fenyl-*N‘*-benzylthiomočoviny za použití obdobných podmínek (Schéma 6). Autoři zde izolovali 68 % cyklizátu.

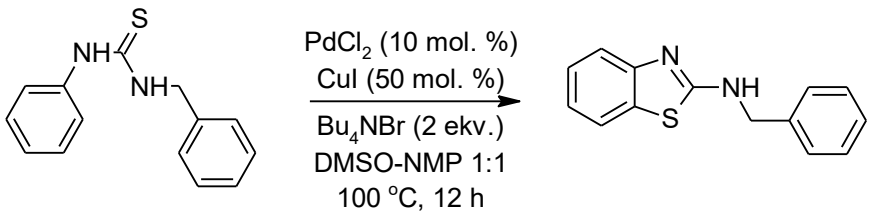


Schéma 6: Cyklizace 2-(N-benzylamin)benzthiazolu.

Po dvou letech výzkumu tento tým v práci[11] popisuje možnosti použití enviromentálně přívětivého molekulárního kyslíku jako oxidantu (Schéma 7). Bylo zde nutné optimalizovat reakční podmínky, aby nedocházelo ke konverzi výchozího thiobenzanilidu na benzanilid.[12]

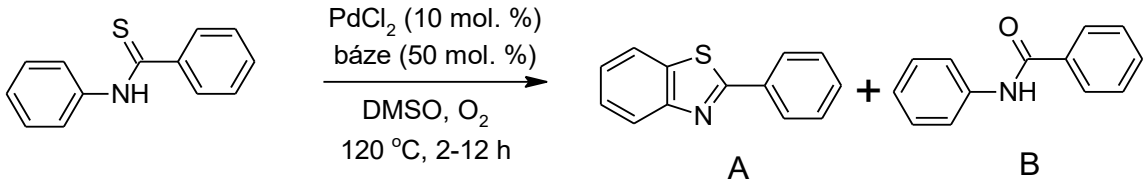


Schéma 7: Kyslík jako reoxidant $PdCl_2$ při katalytické cyklizaci.

Bylo zjištěno, že přidání báze do reakční směsi zvyšuje výtěžky látky **A**. Mezi všemi bázemi zkoušenými tímto týmem se jako nejefektivnější ukázal být fluorid cesný. Přehled výtěžků látek **A** a **B** při přídavku různých bazí sumarizuje Tabulka 2:

*Tabulka 2: Vliv různých bazí na poměr výtěžků látek **A** a **B**.*

Báze	**Výtěžek A (%)**	**Výtěžek B (%)**
(*i*-Pr)$_2$NEt	54	31
Pyridin	8	74
PhOK	56	33
NaOMe	45	25
t-BuONa	62	26
KF	53	37
CsF	72	24

Autoři zde nepozorují zvýšenou reaktivitu v závislosti na elektronovém obohacení či ochuzení aromatického skeletu. Z uvedených kinetických měření vyvozují, že reakce neběží elektrofilním mechanismem, usuzují spíše na vznik *σ*-komplexu (metatéze) či na deprotonativní metalaci, která by vysvětlovala kruciální vliv typu báze na průběh reakce. Navržené mechanismy uvádím na Schématu 8:

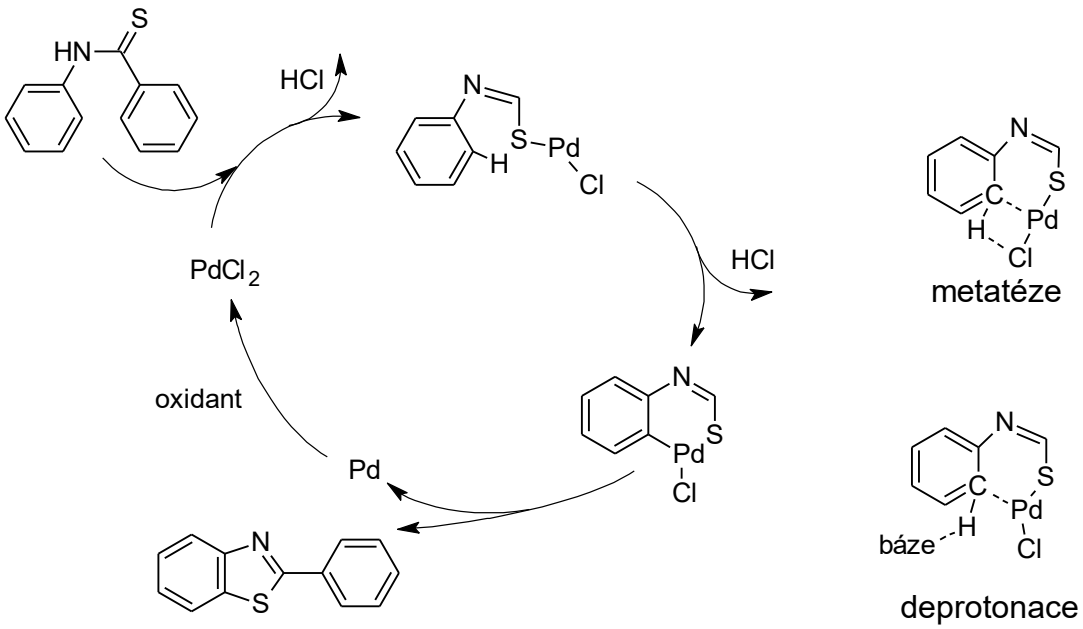


Schéma 8: Mechanismus C–H aktivace palladiem.

2.2.3. Cyklizace derivátů thiomočovin

Za podobných podmínek (20 % $PdCl_2$, rozpouštědlo NMP) byly též cyklizaci podrobeny deriváty thiomočovin. Cyklizace *N*,*N*′-difenylthiomočoviny na 2-aminobenzthiazol proběhla

s 50% výtěžkem, cyklizace *N*-fenylmorfolinthiokarbamidu na 2-morfolinobenzthiazol proběhla s 54% výtěžkem.

Nezávisle na těchto výzkumech popsal kanadský tým Joyceová a Batey katalytický systém využívající tetrakis(trifenylfosfin)palladium.[13] Tento systém sumarizuje Schéma 9:

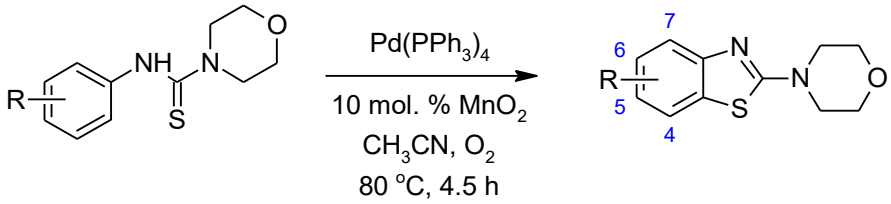


Schéma 9: Cyklizace N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu za použití tetrakis(trifenyfosfinin)palladia.

Jako kooxidant se v tomto systému nejlépe osvědčil oxid manganičitý, s nímž cyklizace probíhá za kvantitativního výtěžku. Mezi další efektivní kooxidanty lze řadit též octan měďnatý (72% výtěžek) či chlorid měďný (59% výtěžek). Reakce též běží za relativně dobrého výtěžku (40 %) v kyslíkové atmosféře.

Přidání radikálové pasti (radikálový zametač) galvinoxylu (30 mol. %) nemělo na průběh reakce vliv, z čehož lze usuzovat, že reakce neběží radikálovým mechanismem.[14]

Autoři též zjišťovali reaktivitu různě substituovaných substrátů. Vybrané reakce jsou sumarizovány v Tabulce 3.

Tabulka 3: Reaktivita různě substituovaných N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidů.

R	**Produkt**	**Výtěžek po CC (%)**
H	H	89
p-NO_2	6-NO_2	92
p-CH_3	6-CH_3	87
p-OCH_3	6-OCH_3	66 (22 v. l.)
m-CH_3	5-CH_3	93
m,m-CH_3	—	0

Substráty s elektronově ochuzeným jádrem podstupují cyklizaci rychleji než nesubstituovaný substrát. Tento efekt je nejvýraznější u *para*-substituovaných substrátů (např. *N*-(4-nitrofenyl)-1-morfolinothiokarbamid). Naopak u *para*-substituovaných elektronově bohatých substrátů probíhá reakce pomaleji.

U *meta*-substituovaných derivátů probíhá reakce chemoselektivně na 5-substituovaný produkt. Byl též pozorován výrazný pokles reaktivity u 3,5-disubstituovaných substrátů. To naznačuje sterickou citlivost reakce vůči substituci v poloze 7.

Na základě těchto skutečností autoři navrhli mechanismus katalýzy probíhající přes σ-komplex (σ-metatéze). Tento mechanismus je nastíněn na Schématu 10. Jedná se o podobný mechanismus, jaký pro cyklizaci navrhl tým Inamoto a kol.

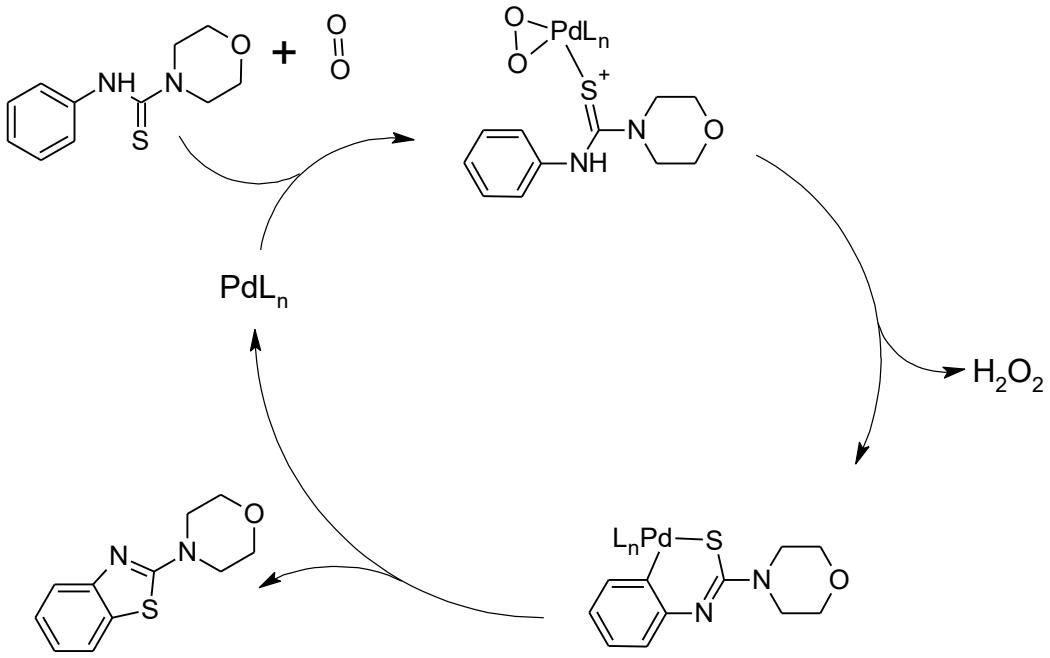


Schéma 10: Mechanismus navržený Joyceovou a kol.

Autoři této studie popisují výrazný vliv elektrondonorních a elektronakceptorních skupin v *para*- poloze na rychlost cyklizace. Tento efekt byl též zaznamenán týmem Inamoto[10] v roce 2008, který prováděl obdobné reakce jen s mírně odlišným katalytickým systémem. Je ovšem pozoruhodné, že v jejich novější práci[11] se na základě experimentu s *meta*-substituovanými substráty odklánějí od názoru, že by elektronová hustota na jádře nějak ovlivňovala průběh reakce.

2.2.4. Cyklizace pivalovaných glykosylthiomočovin

V roce 2012 publikoval tým Chao Shen a kol. cyklizační reakci pivalovaných *N*-fenyl-*N'*-glykosylthiomočovin na glykosylbenzthiazoly. Přehled reakce uvádím na Schématu 11:

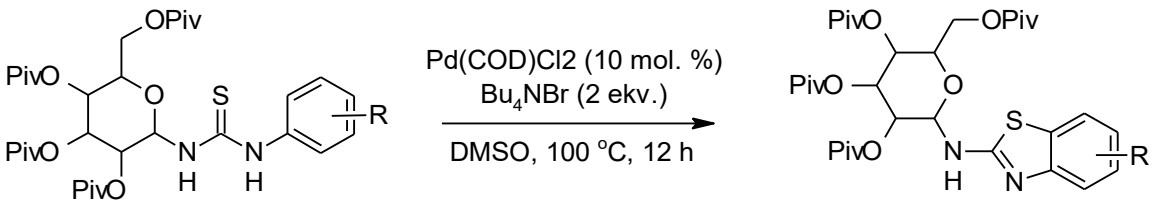


Schéma 11: Cyklizace pivalovaných glykosidů thiomočovin.

Jako katalyzátor této reakce se tým nejlépe osvědčil cyklooktadienylpalladiumdichlorid ($Pd(COD)Cl_2$). Byla věnována pozornost též katalytickému systému užívajícímu octan palladnatý, zde ovšem použití kyslíku jako oxidantu nevedlo k vysokým výtěžkům. Jako nejefektivnější oxidant se z použitých látek jevil trifluormethansulfonát (triflát) měďnatý.[15]

Byl též pozorován vliv substituentů na aromatickém jádře. Aromáty s elektrondonorem v *para*-poloze podstupovaly cyklizaci snadněji než ty s elektronakceptorem v *para*- poloze. Nejreaktivnější z hlediska výtěžku byl ovšem nesubstituovaný substrát.

Tabulka 4: Vliv substituentů na výtěžek cyklizace.

R	**Výtěžek (%)**
H	85
p-CH_3	78
p-OCH_3	80
p-F	70
p-CF_3	66
p-CN	63
p-$COCH_3$	65

Za stejných podmínek reakce se nepovedlo připravit cyklizovaný benzthiazol z různě substituovaných močovin (*N*-cyklohexanyl-*N'*-fenylthiomočovina, *N,N'*-difenylthiomočovina, aj.). Cyklizaci nepodstupovala ani nepivalovaná *N*-fenyl-*N'*-glykosylthiomočovina, což ukazuje na zásadní vliv pivalové skupiny na průběh reakce. Odlišné stereoizomery pivalované *N*-fenyl-*N'*-glykosylthiomočoviny cyklizaci podstupují.

Autoři na základě těchto pozorování doplněných kvantově-chemickými výpočty navrhují mechanismus, který uvádím na Schématu 12. Podobně jako autoři výše navrhují vznik *σ*-komplexu. Jako jeden z ligandů navázaných na atom palladia v komplexním meziproduktu

ovšem vystupuje karboxylová skupina pivalové kyseliny. To vysvětluje, proč reakci nepodstupují ostatní, jinak substituované thiomočoviny.

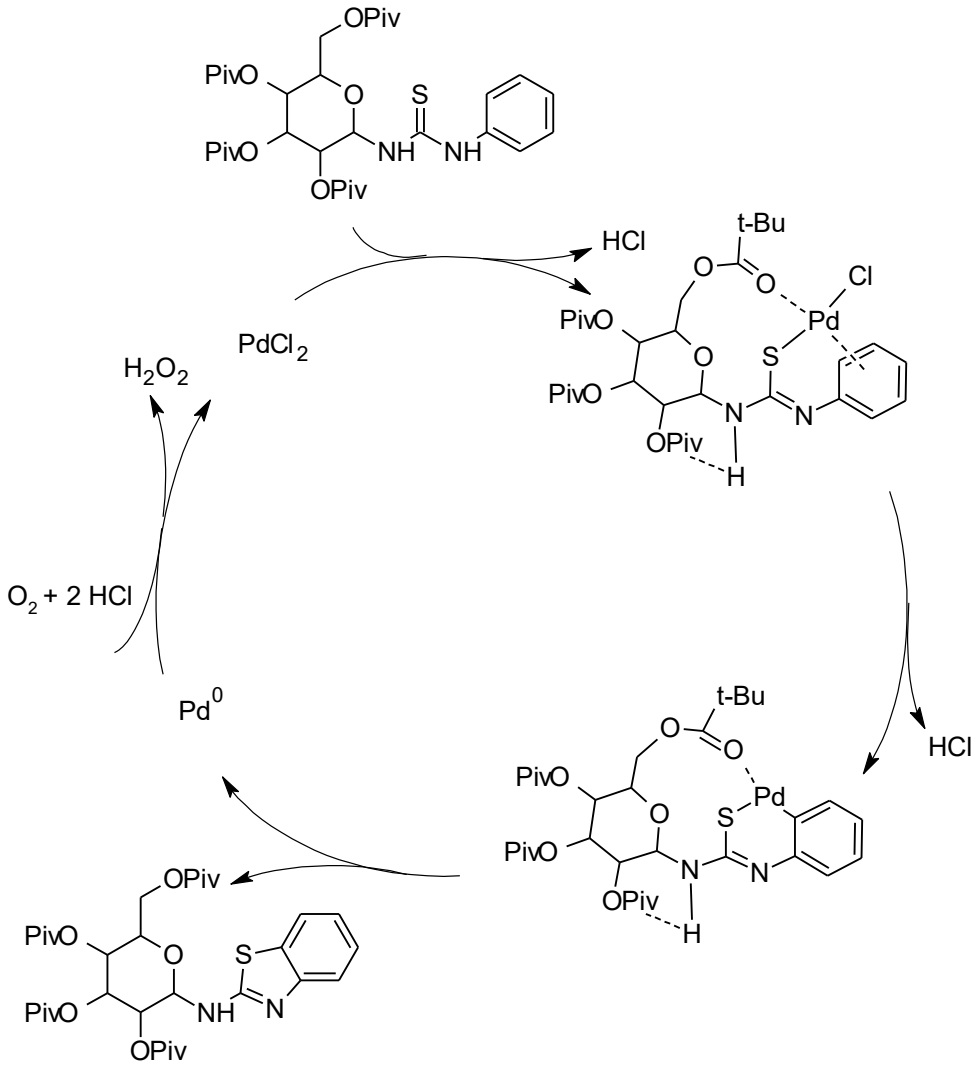


Schéma 12: Mechanismus cyklizace pivalovaných glykosylthiomočovin.

2.2.5. Cyklizace *ortho*- halogenovaných thiomočovin

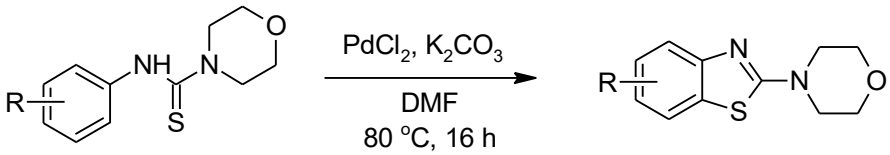


Schéma 13: Cyklizace morfolinthiokarbamidu na benzthiazol.

Indický tým Sahoo a kol. se ve své práci[16] potvrzují vyšší reaktivitu *para*-substituovaných thiomočovin při cyklizaci na benzthiazoly (katalyzátor $PdCl_2$, přídavek báze: uhličitan draselný, rozpouštědlo DMF, 80 °C, 16 h). Dále pak zkoumají C–H aktivaci *ortho*-halogenovaných thiomočovin. Autoři popsali, že u *ortho*- monoflourovaných či chlorovaných

substrátů dochází k cyklizaci za vzniku 7-halogenbenzthiazolů. Tento produkt ale nevzniká u difluorovaných substrátů či u substrátů s elektrondonorem v *para*- poloze (methyl); u těchto substrátů dochází k dehalogenativní cyklizaci. Tímto mechanismem reagují též *ortho*- brom a jod deriváty. Pro C–H aktivaci autoři navrhují stejný mechanismus, jako Inamoto a kol.,[11] který je popsán na Schématu 8

2.2.6. C–H aktivace benzthiazolu

V nedávné době vyšel článek francouzského týmu Abdellaoui a kol. popisující C–H aktivaci 2-substituovaných benzthiazolů (Schéma 14).

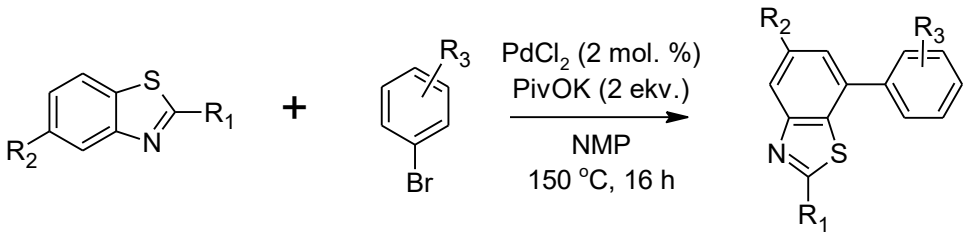


Schéma 14: C–H aktivace substituovaných benzthiazolů.

Ukázalo se, že pro průběh arylace na benzenovém jádru je nutné, aby byla poloha 2 již substituovaná. Autoři zkoumali i reaktivitu nesubstituovaných benzthiazolů, jejich výsledky ale ukazují, že pokud v poloze 2 není žádný substituent, je tato poloha přednostně arylována. *„Nesubstituovaný benzthiazol byl arylován 1 ekvivalentem fenylbromidu za vzniku 2-fenylbenzthiazolu v 43% výtěžku. V přítomnosti tří ekvivalentů fenylbromidu byl diarylovaný 2,7-difenylbenzthiazol isolován v 46% výtěžku.“* [17]

Výtěžky u jednotlivých substrátů uvádí následující tabulka.

Tabulka 5: Výtěžky arylace různě substituovaných benzthiazolů.

R_1	**R_2**	**R_3**	**Výtěžek (%)**
t-Bu	H	4-CN	54
t-Bu	H	4-COEt	63
i-Pr	H	4-COOEt	67
CH_3	CH_3	4-COEt	68
CH_3	CH_3	2-CN	57

2.3. *ortho*- C–H aktivační reakce katalyzované mědí

Reakce katalyzované mědí mají oproti reakcím katalyzovaným palladiem některé nevýhody. Soli mědi jsou hůře rozpustné než soli palladia, reakční teplota těchto reakcí bývá též vyšší než u analogických reakcí katalyzovaných palladiem. V neposlední řadě se nedaří dosahovat stejných výtěžků jako u palladnatých katalyzátorů.[8] Měď je ovšem dostupnější katalyzátor než palladium, což může ekonomicky ospravedlnit jeho volbu oproti účinnějším katalyzátorům.

Výzkumný tým Banerjee a kol. využil měďnaté katalyzátory při *one-pot* syntéze benzthiazolů z odpovídajících isothiokyanátů a sekundárních aminů.[18]

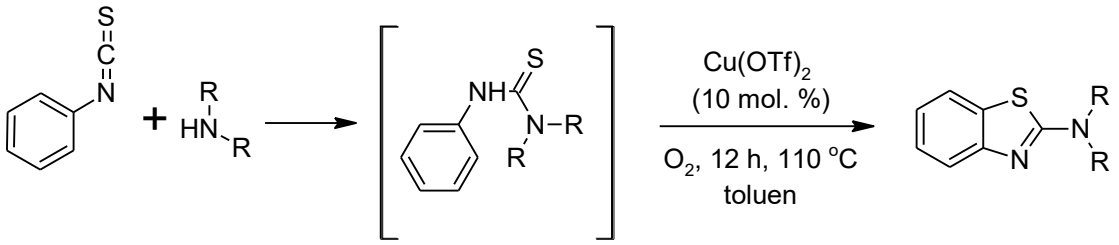


Schéma 15: Syntéza substituovaných benzthiazolů za použití Cu katalyzátoru.

U různě substituovaných thiomočovin bylo dosaženo výtěžků 70-85 %. V stejném článku je nicméně u stejných thiomočovin při použití palladia jako katalyzátoru dosaženo o 5-10 % lepších výtěžků při použití pětinásobně menšího množství katalyzátoru.

I přes tyto skutečnosti mohou měďnaté katalyzátory najít využití při syntézách průmyslového charakteru.[8]

2.4. *ortho*- C–H aktivační reakce katalyzované železem

Chlorid železitý se ukázal být dostupným, levným a účinným katalyzátorem pro C–H aktivaci a tvorbu C–S vazby při syntéze benzthiazolů z thiobenzamidů (Schéma 16), jak popisuje tým Wang a kol. ve své práci.[19] Kromě požadovaného benzthiazolu bylo ovšem získáno i menší množství desulfurovaného produktu.

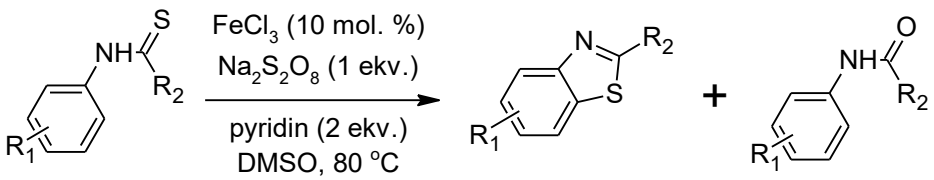


Schéma 16: Syntéza benzthiazolu za pomocí $FeCl_3$.

Výtěžky cyklizátu se u různě substituovaných substrátů příliš nelišily, v téměř všech případech bylo dosaženo výtěžků nad 70 %. Toto neplatí pro substráty, kde R_1 byla elektronakceptorní

skupina (nitroskupina, halogen). Reakce též neprobíhá, pokud není skupina R_2 stericky náročná. U thiomočovin jsou výtěžky cyklizační reakce poměrně nízké. Přehled výtěžků uvádím v následující tabulce.

Tabulka 6: Výtěžky cyklizací thiobenzamidů pomocí $FeCl_3$.

R_1	**R_2**	**Výtěžek (%)**
H	Ph	89
p-NO_2	Ph	64
H	*t*-Bu	90
p-NO_2	*t*-Bu	71
H	CH_2Ph	21
H	NHPh	50

Přidání radikálového zametače (1 ekv. TEMPO) vyústilo ve snížení výtěžku reakce z 87 % na 19 %, což nasvědčuje tomu, že by některé kroky reakce mohly běžet radikálovým mechanismem.

2.5. *ortho*- C–H aktivační reakce katalyzované rutheniem

Soli ruthenia se projevují jako poměrně výkonné katalyzátory cyklizace thiomočovin na 2-aminobenzthiazoly. Pardasani a kol. ve své práci[20] popisují katalytické účinky chloridu ruthenitého při cyklizační reakci.

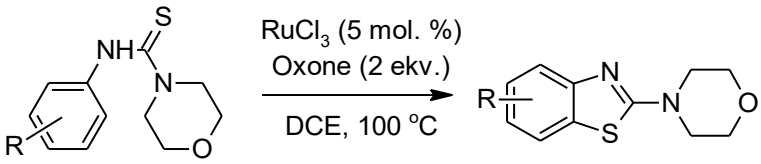


Schéma 17:Cyklizace morfolinthiokarbamidu katalyzovaná rutheniem.

Reakce probíhá na celé řadě substrátů, kde R je jak elektrondonorní, tak elektronakceptorní skupina. Zajímavý význam této reakce je v tom, že tento katalytický systém umožňuje cyklizaci *ortho*-bromovaných a jodovaných substrátů na 7-halogenované benzthiazoly. Při cyklizaci za katalýzy palladiem či mědí podléhají tyto substráty dehalogenační reakci. [16]

3. Experimentální část

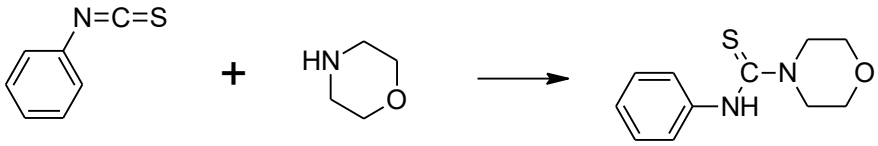
^{1}H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Advance III 400 MHz nebo na přístroji Bruker Ascend 500 MHz. Chemické posuny δ jsou vztaženy na tetramethylsilan (TMS)

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

Všechna spektra jsou uvedena v Příloze 1.

Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na deskách Supelco Analytical – Sigma Aldrich SiO_2/Al dopovaných indikátorem vykazujícím luminiscenci při 254 nm.

3.1. Příprava *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu (**1**)

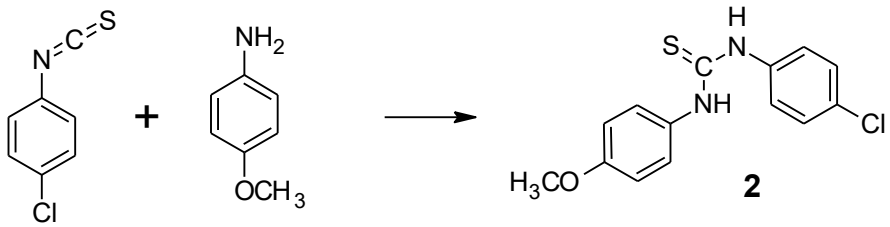


1

Ve 250mL Erlelenmeyerově baňce bylo rozpuštěno 1,7 g (0,02 mol) morfolinu a 2,7 g (0,02 mol) fenylisothiokyanátu v 80 mL vody. Reakční směs byla půl hodiny míchána. Vyloučené bílé krystalky *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu (**1**) byly zfiltrovány na fritě a rekrystalizovány z ethanolu. Bylo získáno 3,1 g bílých jehlicovitých krystalů produktu, což činí 70 % teoretického výtěžku. Bod tání produktu byl stanoven v rozmezí 128,8 – 129,4 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,65 (t, *J*=4,8 Hz, 4H, NCH_2), 3,75 (t, *J*=4,8 Hz, 4H, OCH_2), 7,14 (m, 3H, ArH), 7,33-7,38 (m, 2H, ArH), 7,60 (s, 1H, NH)
^{13}C NMR - APT (100 MHz, $CDCl_3$) δ 49,7; 66,3; 123,8; 125,6; 1289,3; 140,41; 183,4
IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3170, 3027, 2856, 1593

3.2. Příprava *N*-(4-chlorfenyl)-*N'*-(4-methoxyfenyl)thiomočoviny (**2**)



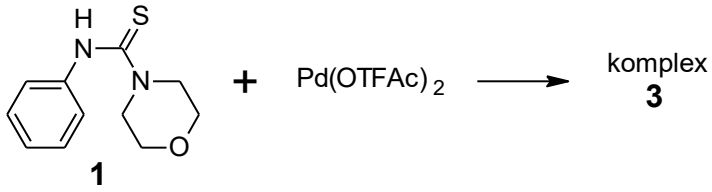
2

Ve 100mL baňce s kulatým dnem bylo rozpuštěno 1,65 g (0,01 mol) 4-chlorfenylisothiokyanátu a 1,2 g (0,01 mol) 4-methoxyanilinu v 20 mL ethanolu. Reakční směs byla 40 minut zahřívána pod zpětným chladičem. Vyloučená *N*-(4-chlorfenyl)-*N'*-(4-

methoxyfenyl)thiomočovina (**2**) byla odsáta. Produkt byl rekrystalován z ethanolu. Bylo získáno 2,0 g jemného bílého prášku, což činí 68 % teoretického výtěžku. Bod tání byl stanoven na 196 – 197 °C.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,79 (s, 3H, OCH_3), 6,94-6,97 (m, 2H, ArH), 7,35-7,37 (m, 2H, ArH); 7,40-7,42 (m, 2H, ArH); 7,54-7,56 (m, 2H, ArH), 9,76 (s, 2H, NH).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 55,7; 114,2; 125,7; 126,5; 128;5; 128,6; 132,4; 139,1; 157,1; 180,4
IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 3197, 3010, 2953, 2835, 1587

3.3. Příprava komplexu *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a trifluoroctanu palladnatého (3)



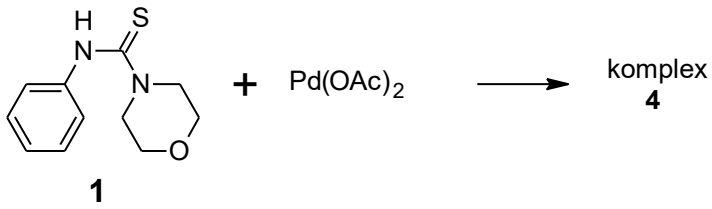
Do 4mL vialky bylo předloženo 100 mg (0,45 mmol) octanu palladnatého,* který byl rozpuštěn v 0,5 mL dichlorethanu. K tomuto roztoku bylo za stálého míchání přidáno ekvimolární množství (35 µL, 0,45 mmol) kyseliny trifluoroctové. Po minutě bylo najednou přidáno 100 mg (0,45 mmol) *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu (**1**). Po 45 minutách míchání za pokojové teploty byl odsát vyloučený oranžový komplex. Bylo získáno 186,2 mg komplexu, což činí 75 % teoretického výtěžku

Pevný komplex se při teplotě 193,0 – 194,5 °C rozkládá.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3,31 (s, 4H, NCH_2), 3,58 (s, 4H, OCH_2), 6,97 (d, J=7,5 Hz, 2H, ArH), 7,18 (t, J=7,5 Hz, 1H, ArH); 7,30 (t, J=7,5 Hz, 2H, ArH).
^{13}C NMR - APT (100 MHz, $CDCl_3$) δ 65,6; 66,9; 112,7; 115,0; 117,3; 119,7; 124,5; 125,9; 129,6; 143,1; 159,9; 160,1; 160,4; 160,7; 175,2
^{19}F NMR δ –73,4 (s, CF_3)
IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 2972, 2925, 2861, 1678, 1606, 1587

* Dodán od firmy ABCR

3.4. Příprava komplexu *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a octanu palladnatého (4)



Do vialky bylo předloženo 50 mg *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu (**1**) a 50 mg octanu palladnatého.[†] Tato směs byla rozpuštěna v 0,2 mL 1,4-dioxanu. Prakticky okamžitě se začala vylučovat žlutá sraženina komplexu. Po 40 minutách míchání byl komplex odsát a promyt ledovým dioxanem. Bylo získáno 77,2 mg produktu, což činí 77 % teoretického výtěžku.[‡]

Bylo zjištěno, že takto připravený komplex je nestálý. Stáním na vzduchu tmavne a rozpadá se na blíže neurčené látky.

Čerstvě připravený komplex byl charakterizován:

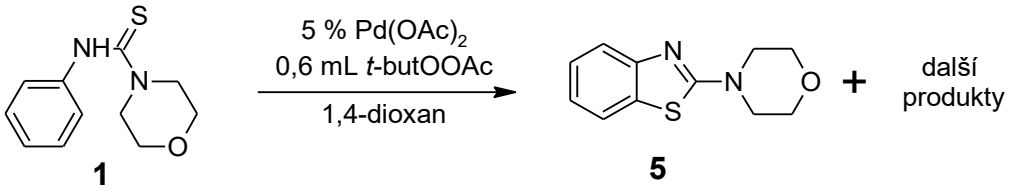
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,29 (t, J=4,5 Hz, 4H, NCH_2), 3,55 (t, J=4,5 Hz 4H, OCH_2), 6,86 (d, J=7,5 Hz, 2H, ArH), 6,98 (t, J=7,5 Hz, 1H, ArH); 7,20 (t, J=7,5 Hz, 2H, ArH).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 46,2; 66,0; 76,8; 77,1; 77,3; 122,9; 124,1; 129,1; 147,0; 176,9
IČ (ATR) $\tilde{\nu}$: 2958, 2919, 2852, 1588, 1540

3.5. Konverze komplexu *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a octanu palladnatého na 4-(benzthiazol-2-yl)morfolin

44,9 mg čerstvě připraveného komplexu *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a octanu palladnatého (**4**) bylo rozpuštěno v 0,5 mL dioxanu. Tato směs byla za stálého míchání 24 hodin zahřívána na 80 °C. Následně byly vzniklé produkty děleny kolonovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze ethyl-acetát:petrolether 1:1) První frakce (R_f= 0,43) byla pomocí NMR a MS spekter identifikována jako 4-(benzthiazol-2-yl)morfolin (**5**). Bylo isolováno 8,0 mg čisté látky, což je 36 % teoretického výtěžku. Druhá frakce (R_f= 0,17) byla identifikována jako *N*-fenyl-1-morfolinkarbamid (**6**). Bylo isolováno 10,1 mg této látky (49% výtěžek).

[†] Dodán od firmy Sigma Aldrich
[‡] Pro potřeby výpočtu výtěžku předpokládáme ekvimolární složení komplexu.

3.6. Katalytická cyklizace *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu



200 mg *N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu spolu s 10 mg octanu palladnatého (5 mol. %) bylo rozpuštěno v 1 mL 1,4-dioxanu. K roztoku bylo přidáno 0,6 mL 50% roztoku *terc*-butylperoxoacetátu . Reakční směs byla tři dny za stálého míchání zahřívána na 80°C.

Předběžný screening produktů na ESI-MS ukazuje na vznik několika sloučenin s hodnotami m/z 411, 237, 223 a 221.

4. Výsledky a diskuze

Výsledky shrnuté v teoretické části ukazují, že *ortho*-selektivní C–H aktivace aromatického jádra v sousedství thiokarbonylové skupiny je možná, ovšem vzniklý intermediát je nestabilní a velmi rychle podléhá intramolekulární cyklizaci na thiobenzamid. V mé práci jsem se snažil důkladněji porozumět celému C–H aktivačnímu procesu a případně nalézt podmínky, při kterých by snadněji probíhala *ortho*-funkcionalizace jinou skupinou.

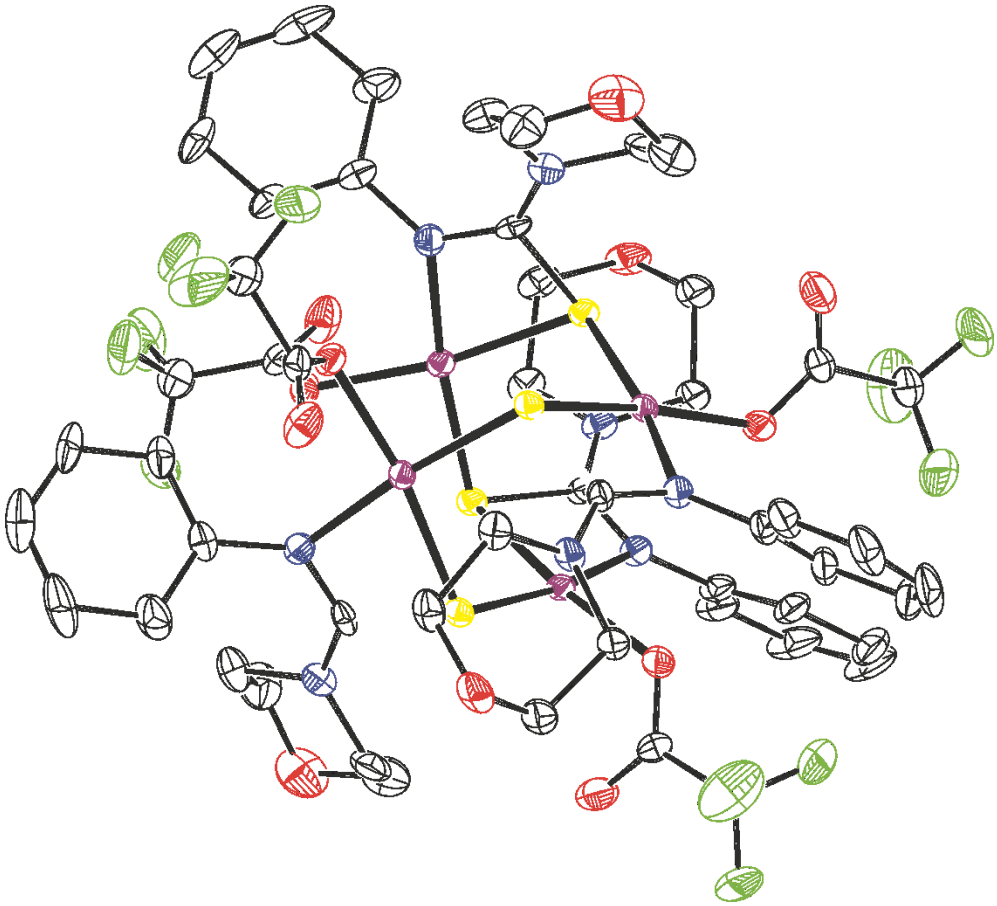
4.1. Cyklizace dle Pardasaniho

Zpočátku jsem byl inspirován prací Pardasani a kol. 20, který uvádí 92% výtěžek cyklizace morfolinthiokarbamidu **1** na 2-morfolinbenzthiazol **5** při katalýze octanem palladnatým. Tento experiment jsem chtěl zopakovat. Nepodařilo se mi však izolovat výtěžek ve výši deklarované autory. V průběhu reakce jsem však zaznamenal barevné změny reakční směsi.

4.2. Izolace komplexu 3

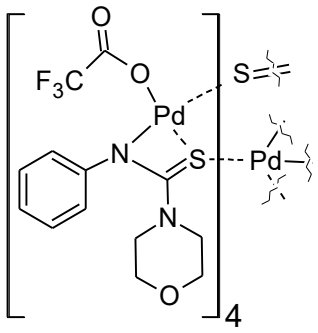
Za experimentálních podmínek popsaných ve zmiňované práci se krátce po iniciaci reakce začíná objevovat žlutá sraženina. Pokusy o její izolaci však vedly k pouze zanedbatelným výtěžkům žlutých krystalků, které na vzduchu hnědnou. Předpokládal jsem, že se jedná o nějakou formu komplexu thiomočoviny s palladiem a acetátovým aniontem. Z důvodu lepší stability komplexu jsem do reakční směsi přidal kyselinu trifluoroctovou. [21] Toto vedlo ke vzniku oranžové sraženiny **3**, která je stabilní a dobře charakterizovatelná. ^{1}H NMR spektra ukazují zachovaný počet aromatických vodíků, tedy komplex není C–H aktivovaný. V ^{19}F NMR spektru je pozorován pouze jeden signál při –73,4 ppm, který naznačuje přítomnost

jednoho typu trifluoroacetátu v molekule komplexu. Porovnání chemických posunů signálů uhlíků výchozí látky **1** a komplexu **3** v ^{13}C NMR spektrech ukazuje posun signálu thiokarbonylové skupiny o 8 ppm k vyššímu poli a signálu uhlíků v sousedství dusíku v morfolinovém kruhu o 17 ppm k nižšímu poli. Volným odpařováním roztoku komplexu v dichlorethanu došlo k vyloučení krystalů vhodných pro rentgenostrukturní analýzu. Kompletní popis XRD analýzy najdete v Příloze 2.



*Obrázek 1: ORTEP diagram komplexu **3***

Výsledky ukazují, že látka **3** má tetramerní strukturu (thiomočovina-H **1**)$_4$((Pd(OTFAc)$_2$)$_4$. Každý atom palladia je koordinován ke dvěma atomům síry, thiomočovinovému dusíku a k trifluoracetátu a zaujímá čtvercové uspořádání.



*Obrázek 2: Komplex trifluoroctanu palladnatého a látky **1***

Získaná struktura je ve shodě s výsledky z NMR a vysvětluje výše popsané změny v chemických posunech v uhlíkových spektrech. Koordinace atomu síry k palladiu způsobuje posun signálu thiokarbonylového uhlíku k vyššímu poli. Naopak přítomnost CF_3 skupiny v blízkosti morfolinového kruhu způsobuje velký posun signálů NCH_2 k nižšímu poli.

4.3. Izolace komplexu **4**

V další části práce jsem se pokusil najít podmínky, za kterých by se podařilo připravit analogický komplex bez přídavku trifluoroctové kyseliny. Řešením se ukázala změna rozpouštědla, kdy byl pro reakci použit dioxan. V tomto případě se podařilo izolovat výše zmíněný žlutý komplex **4** v dobrém výtěžku. Bohužel látka není stabilní a nikdy se mi ji nepodařilo zcela vyčistit. Stejně tak jsem byl neúspěšný při pokusu o přípravu krystalu vhodného pro rentgenostrukturní analýzu. Informace o struktuře komplexu poskytují NMR spektra a jejich srovnání se spektry výchozí látky **1** a již popsaného oranžového komplexu **3** (Tabulka 7). ^{1}H NMR spektra stejně jako v případě oranžového komplexu **3** ukazují nepřítomnost vodíku vázaného na dusík. Dále pak je zde patrný obdobný posun k vyššímu poli pro thiokarbonylový uhlík. Tato pozorování ukazují, že stejně jako v případě oranžového komplexu 2 je atom palladia koordinován mezi atomy dusíku a síry v thiomočovině. Na rozdíl od oranžového komplexu **3**, který obsahuje trifluoracetátový anion, není v ^{1}H NMR spektru přítomen žádný signál odpovídající analogickému acetátu. Toto ukazuje, že komplex je složen pouze z atomu palladia a *N*-deprotonovaného ligandu **1**. Přesnou stechiometrii a případně polynukleární charakter komplexu se však zatím nepodařilo určit.

Tabulka 7: ^{13}C posuny (ppm) u vybraných atomů uhlíku

	C=S	C^{ipso}	CH_2O	CH_2N
Výchozí látka **1** ($CDCl_3$)	183,4	140,1	66,3	49,7
Oranžový komplex **3** (DMSO)	175,2	143,1	66,9	65,6
Žlutý komplex **4** ($CDCl_3$)	176,9	147,0	66,0	46,2

Pokusy o vytvoření komplexu z difenylthiomočoviny **2** bohužel nevedly k tvorbě kýženého komplexu, reakce difenylthiomočoviny s octanem i trifluoroctanem palladnatým za stejných podmínek vedly ke vzniku hnědočerné směsi neidentifikovatelných produktů.

4.4. Konverze komplexů na produkty

V další části práce jsem se pokusil prokázat, že dané komplexy jsou možnými intermediáty reakce a ne jen neproduktivní depozity katalyzátoru. Po zahřívání čerstvě připravených komplexů v dichlorethanu na 80 °C po 3 dny jsem se pokusil izolovat produkty. V případě oranžového komplexu **3** vzniká velmi pestrá směsice látek, kterou se mi nepodařilo rozdělit. V případě žlutého komplexu **4** byl pozorován vznik dvou dobře separovatelných produktů. Prvním z nich je očekávaný produkt cyklizace morfolinothiobenzamid **5**, druhým pak produkt substituce síry thiokarbonylové skupiny thiokarbamidu kyslíkem (desulfurace) za vzniku *N*-fenyl-1-morfolinkarbamidu (látka **6**).

Pozorovaná transformace komplexu **4** na benzthiazol **5** naznačuje, že komplex **4** by mohl být intermediátem C–H aktivačního procesu. Vznik substitučního produktu **6** je shodný s poznatky popsanými v teoretické části této práce, mechanismus celého procesu ale zatím není jasný a zasluhuje podrobnější studium.

4.5. Funkcionalizace aromatického skeletu

V poslední části práce jsem se pokusil o zavedení další funkční skupiny na aromatický kruh thiokarbamidu **1**. Reakci jsem prováděl v katalytickém upořádání s 10 mol. % octanu palladnatého, jako činidlo byl použit *terc*-butylhydroperoxid. Reakční směs byla zahřívána v dioxanu po 3 dny.

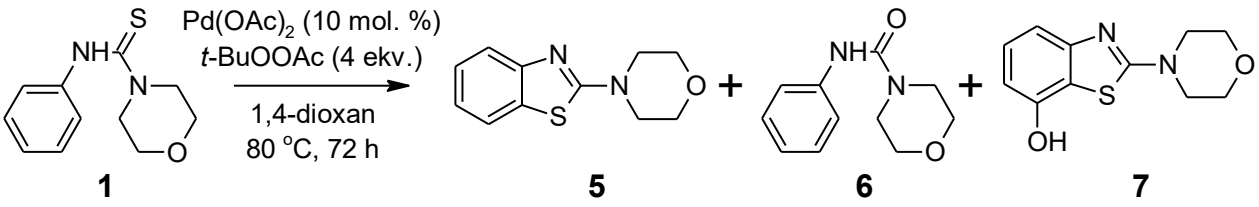
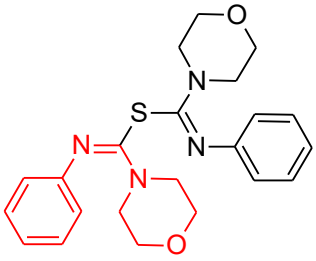


Schéma 18: Detekované produkty katalytické cyklizace

Během reakce vznikla obtížně dělitelná řada produktů. Analýza pomocí ESI-MS ukazuje přítomnost iontů s molekulovými hmotnostmi 411, 237, 223, 221 a 207. Hmota 223 odpovídá výchozí látce **1**, hmota 221 benzthiazolu **5** a hmota 207 produktu desulfurace **6**.

Signál 411 byl poměrně překvapující. Struktura odpovídající látky (látka **8**) byla navržena za pomoci CID experimentu (collision induced dissociation), tedy selektivní fragmentace těchto iontů srážkami s molekulami helia. V tomto spektru se objevuje pík s m/z 189. Na základě těchto dat jsme navrhli strukturu produktu popsanou na Obrázku 2. Červeně vyznačená část molekuly odpovídá fragmentu 189.



*Obrázek 3: Navrhovaná struktura odpovídající signálu 411: látka **8***

Zajímavá je též přítomnost signálu s m/z 237. Struktura odpovídající látky (látka **7**) byla navržena za pomoci CID experimentu (collision induced dissociation), tedy selektivní fragmentace těchto iontů srážkami s molekulami helia. Z MS experimentů bohužel nelze rozlišit, v které poloze benzenového jádra se nacházejí substituenty. V souladu s literaturou[17] lze však předpokládat, že reakce probíhá na uhlíkovém atomu v sousedství atomu síry.

Vznik struktury **7** je příkladem zavedení hydroxoskupiny na aromatické jádro. Lze předpokládat, že C–H aktivace neprobíhá na substrátu **1**, ale až jako následný krok po cyklizaci na thiobenzamid **5**. Jako DMG se zde uplatňuje síra z thiazolového kruhu.

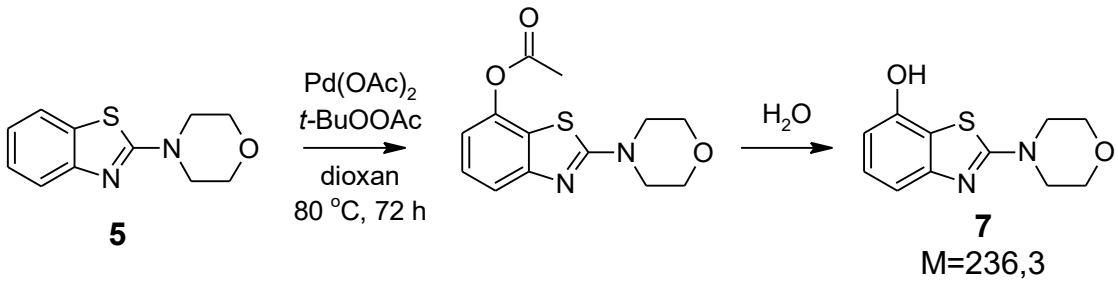


Schéma 19: C–H aktivace benzthiazolu

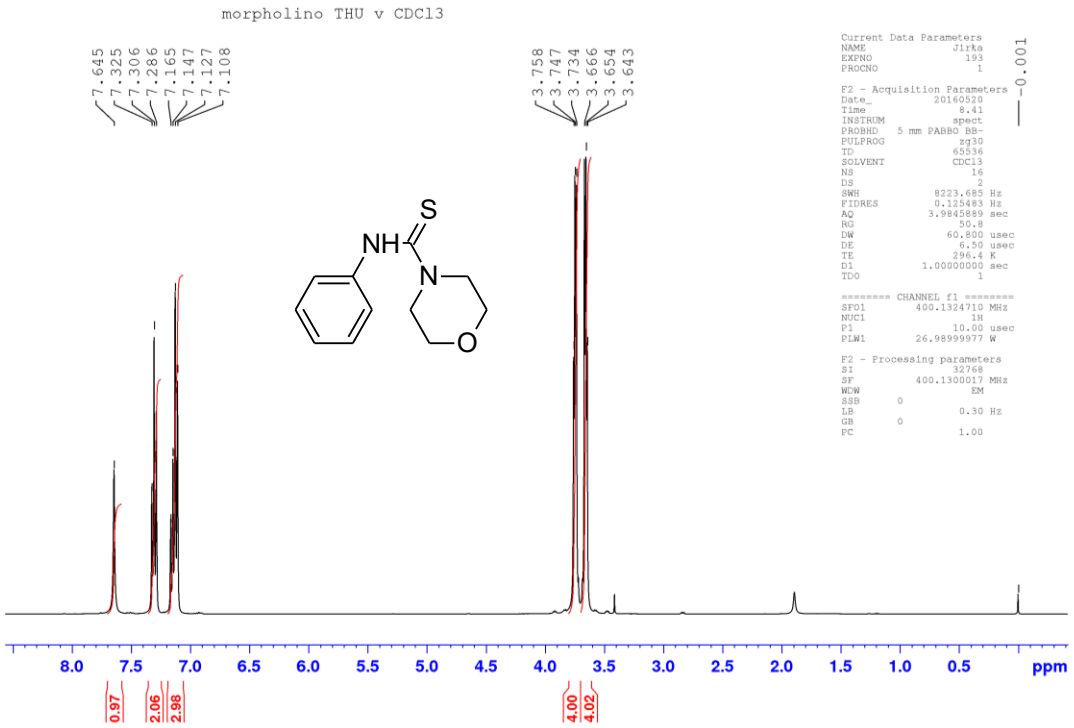
Po cyklizaci tedy dochází k další *ortho*-C–H aktivaci za vzniku 2-(morfolin-4-yl)-1,3-benzthiazol-4-yl acetátu, který může podstoupit hydrolyzační reakci za vzniku 2-(morfolin-4-yl)-1,3-benzthiazol-4-olu (látka **7**).

5. Závěr

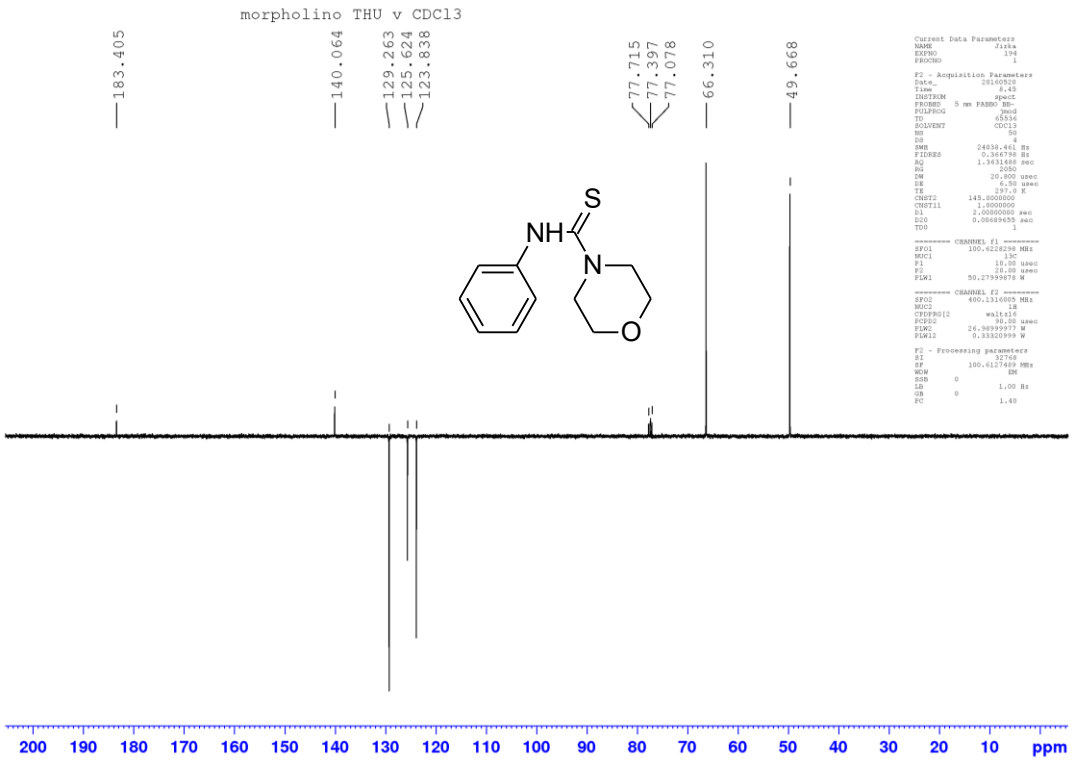
V teoretické části byly popsány nejnovější trendy v oblasti C–H aktivace a tvorby C–S vazby, přičemž byl kladen důraz především na reakce katalyzované sloučeninami palladia. Byly porovnávány jednotlivé katalytické systémy pro intramolekulární cyklizaci derivátů thiobenzamidů a fenylthiomočovin z hlediska výtěžků a tolerance funkčních skupin na substrátu. Též byla zmíněna C–H aktivace cyklizovaného benzthiazolu a následná substituce v polohách 2 a 7.

V praktické části byly syntetizovány výchozí deriváty thiomočovin, které byly podrobeny katalytické cyklizaci. V některých případech se nám podařilo isolovat produkt cyklizace, nebyl ovšem dosažen výtěžek uváděný v literatuře[20]. Byla též nastíněna možnost C–H aktivace již substituovaného benzthiazolu, v této oblasti je nicméně potřeba ještě další výzkum.

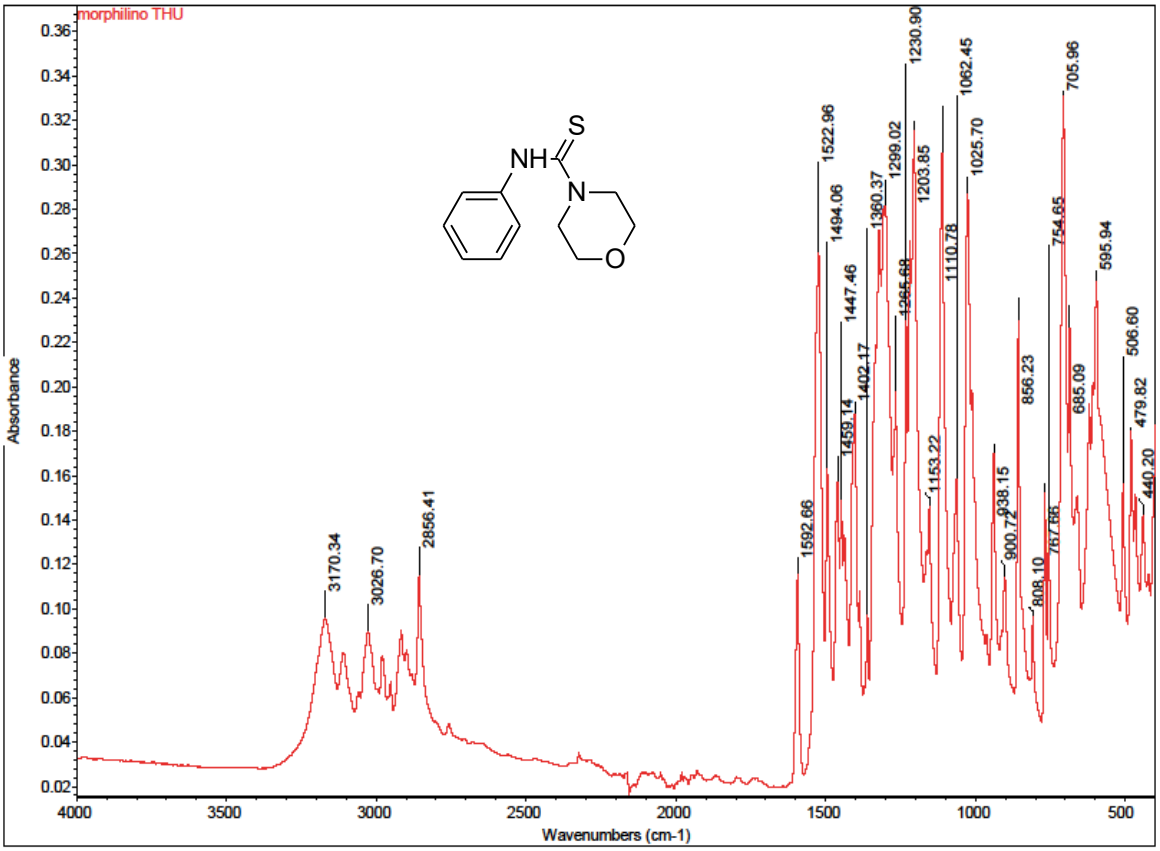
Příloha 1: NMR a IČ spektra



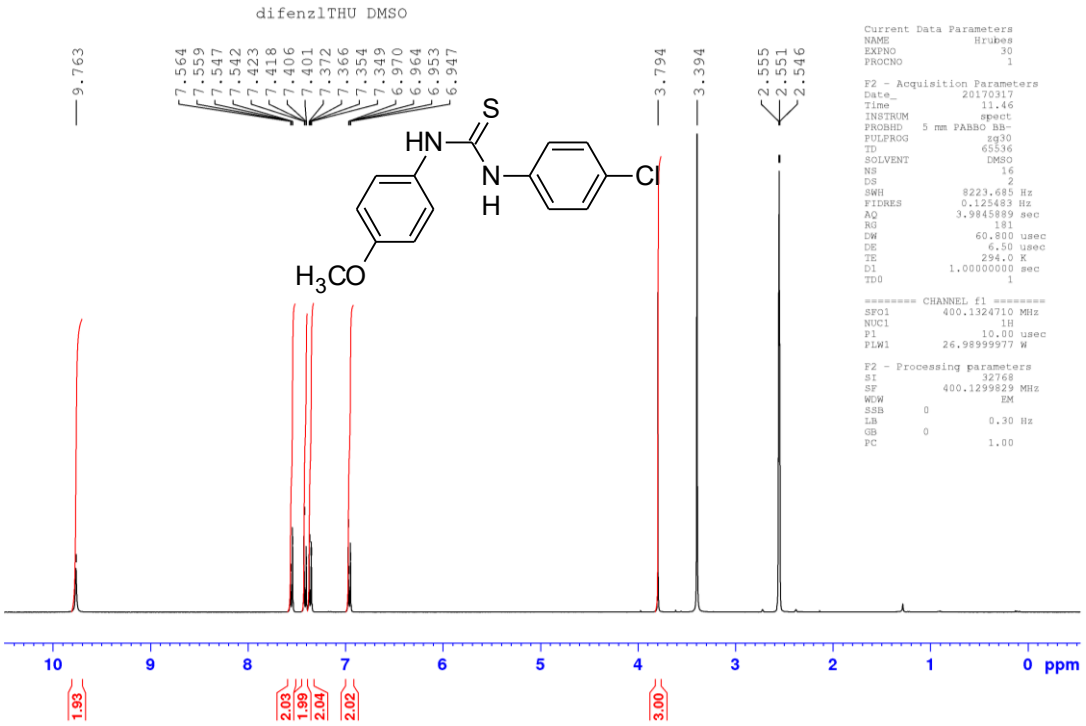
Spektrum 1: [1]H NMR spektrum N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu



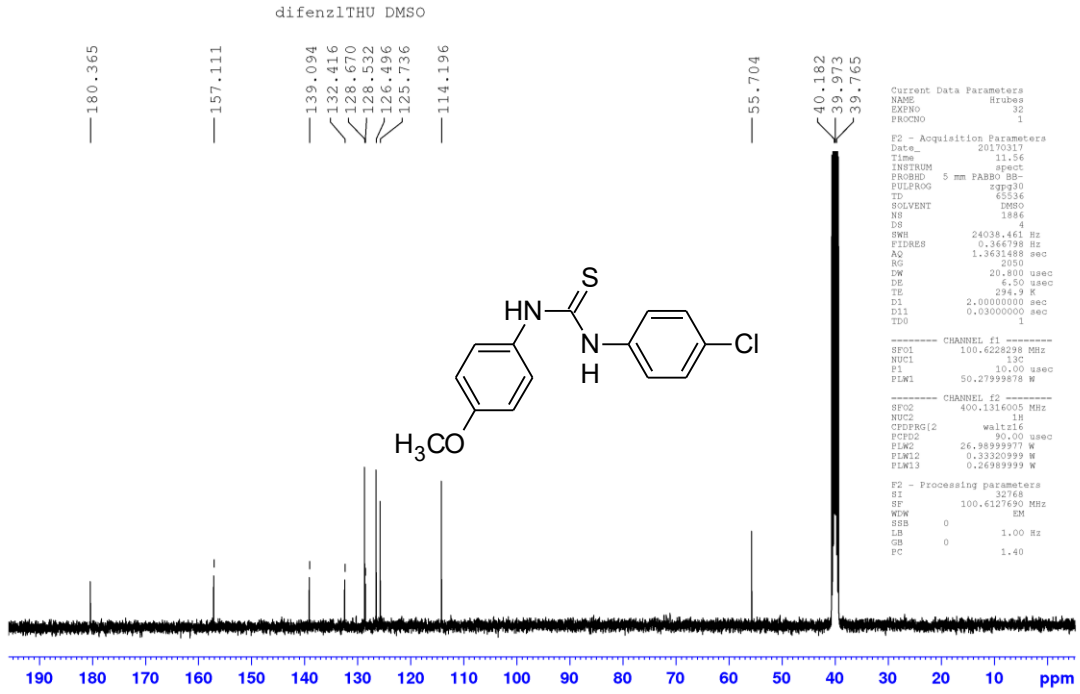
Spektrum 2: [13]C NMR spektrum N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu



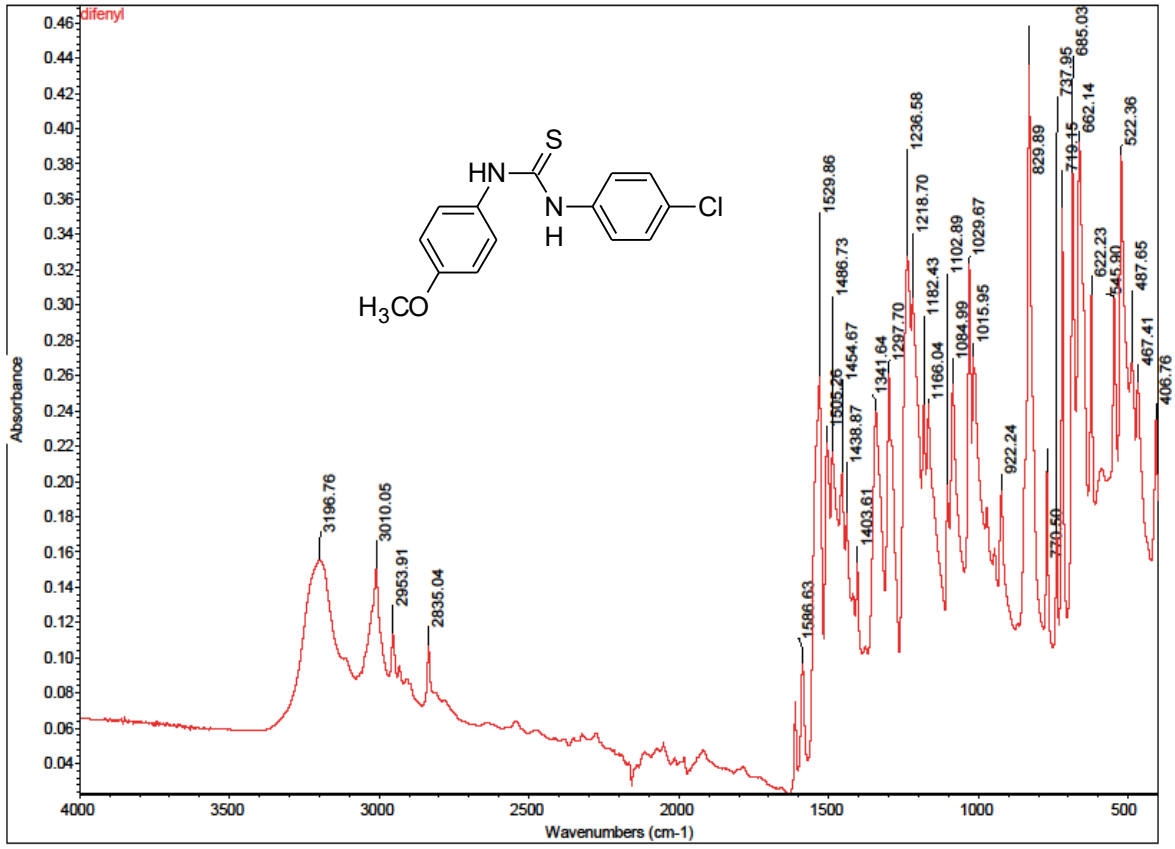
Spektrum 3: IČ spektrum N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu



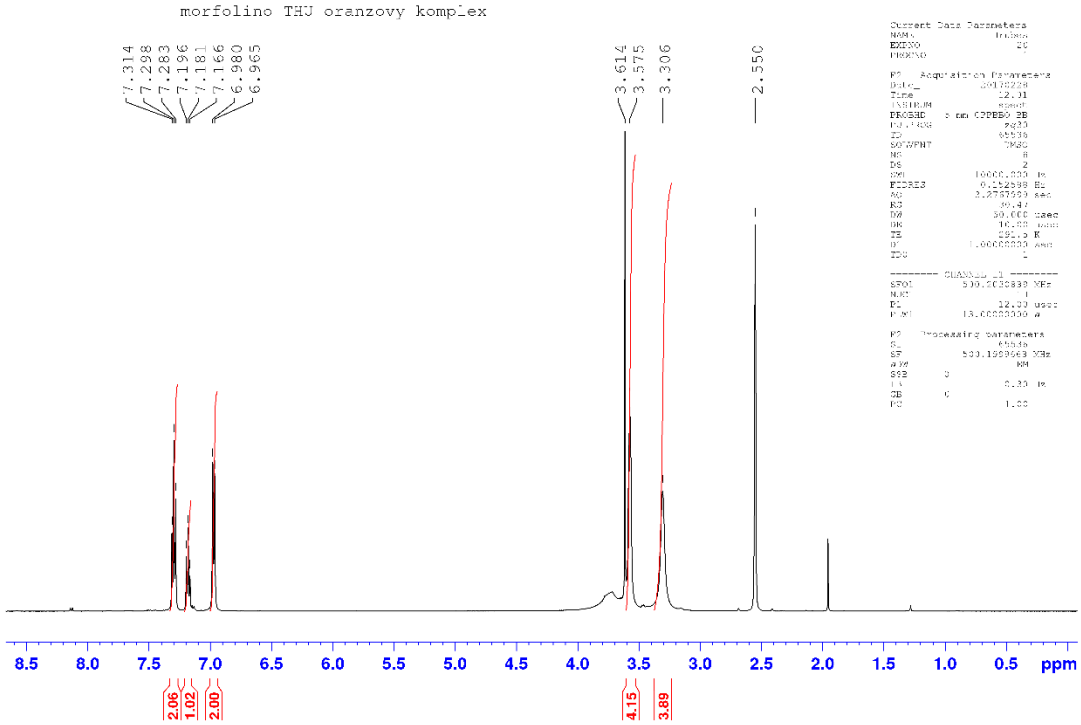
Spektrum 4: ^{1}H NMR spektrum N-(4-chlorfenyl)-N'-(4-methoxyfenyl)thiomočoviny



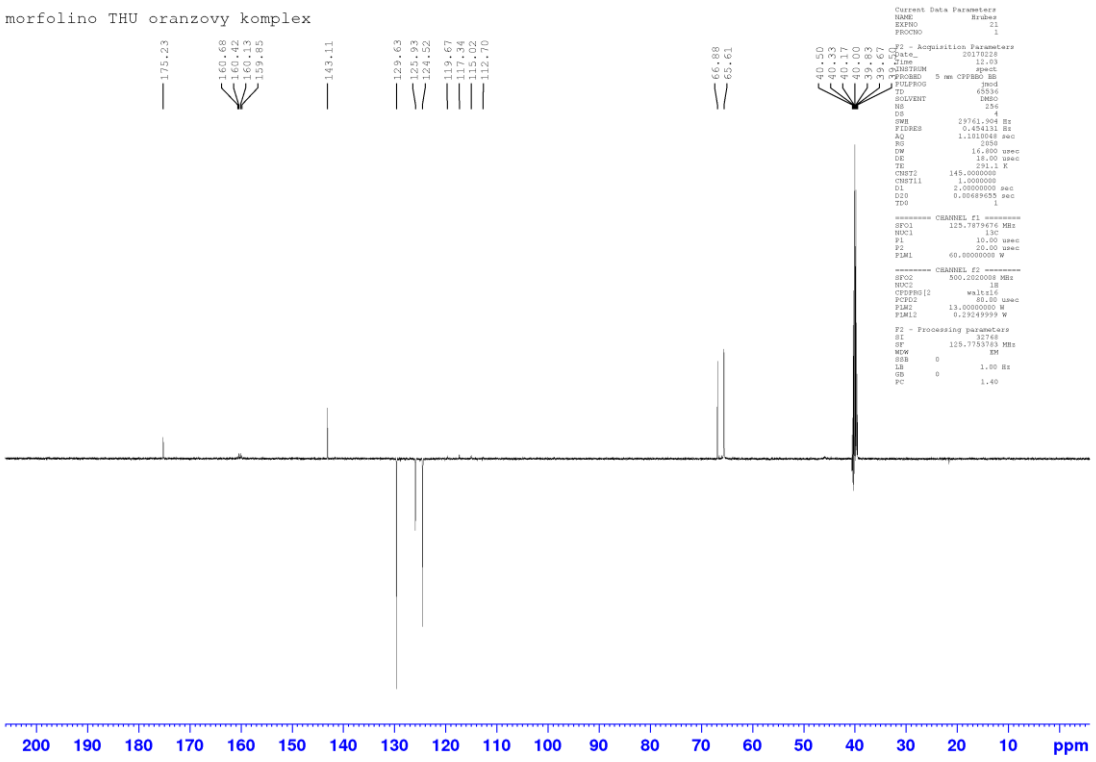
Spektrum 5: ^{13}C NMR spektrum N-(4-chlorfenyl)-N'-(4-methoxyfenyl)thiomočoviny



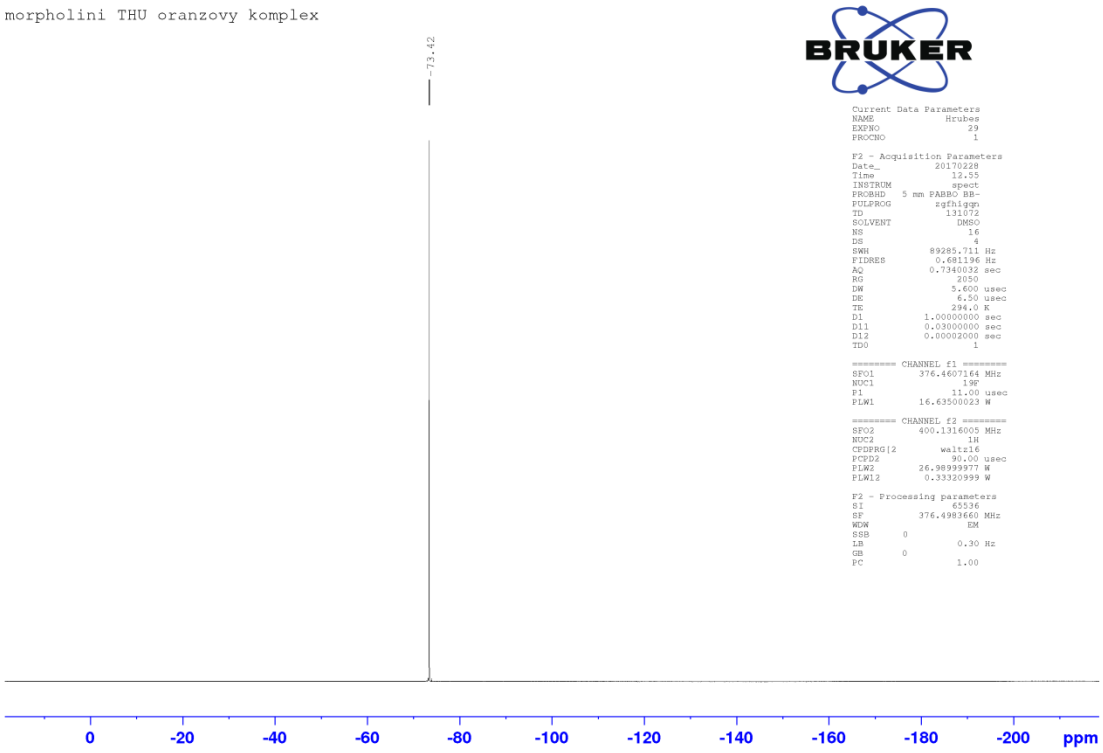
Spektrum 6: IČ spektrum N-(4-chlorfenyl)-N'-(4-methoxyfenyl)thiomočoviny



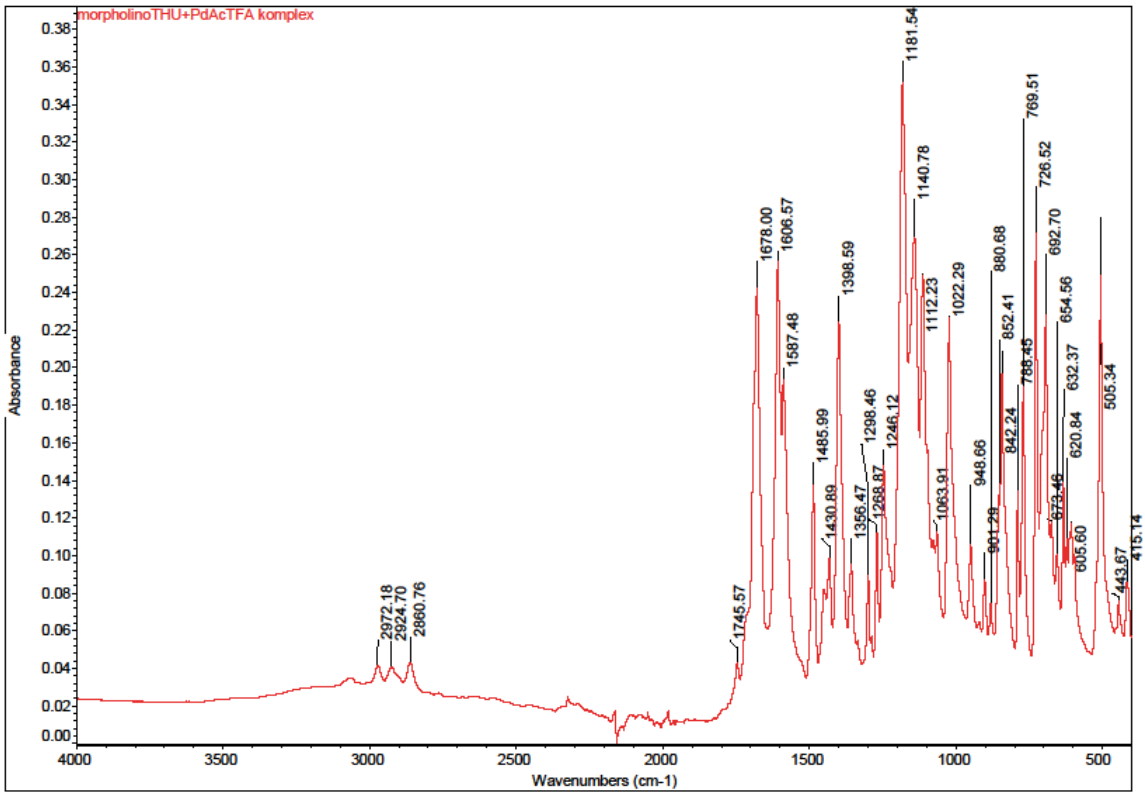
Spektrum 7: [1]H NMR spektrum komplexu N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a trifluoroctanu palladnatého*



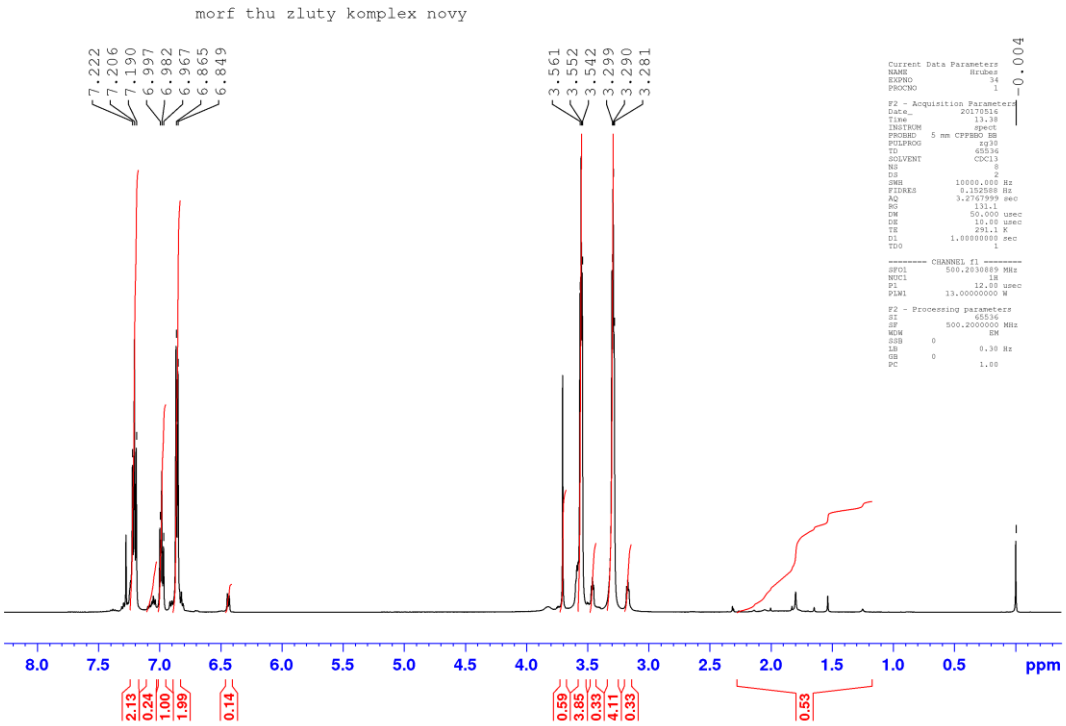
Spektrum 8: [13]C NMR spektrum komplexu N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a trifluoroctanu palladnatého*



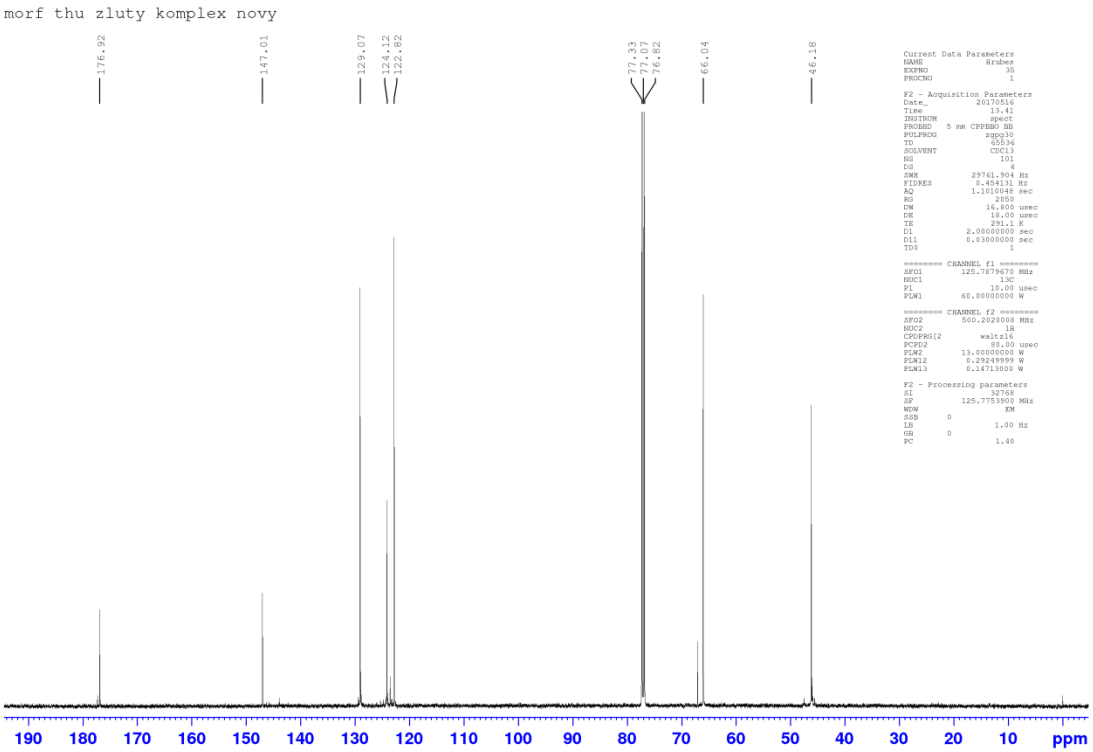
Spektrum 9: ^{19}F NMR spektrum komplexu N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a trifluoroctanu palladnatého*



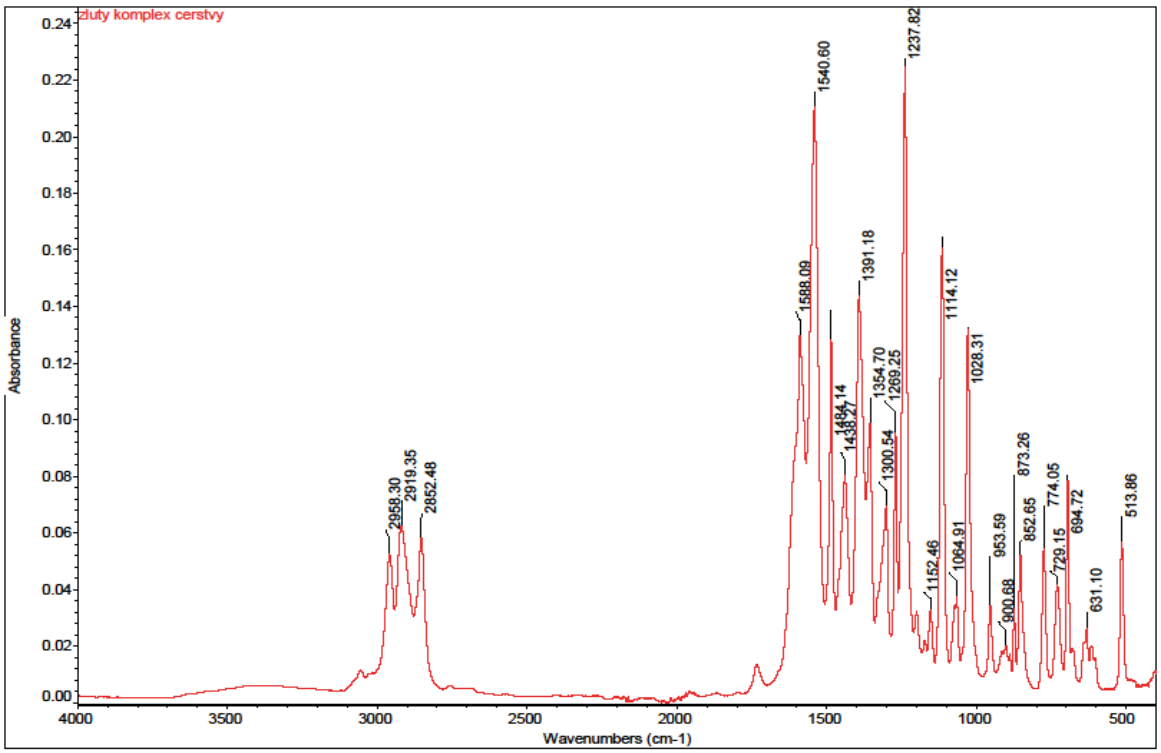
Spektrum 10: IČ spektrum komplexu N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a trifluoroctanu palladnatého*



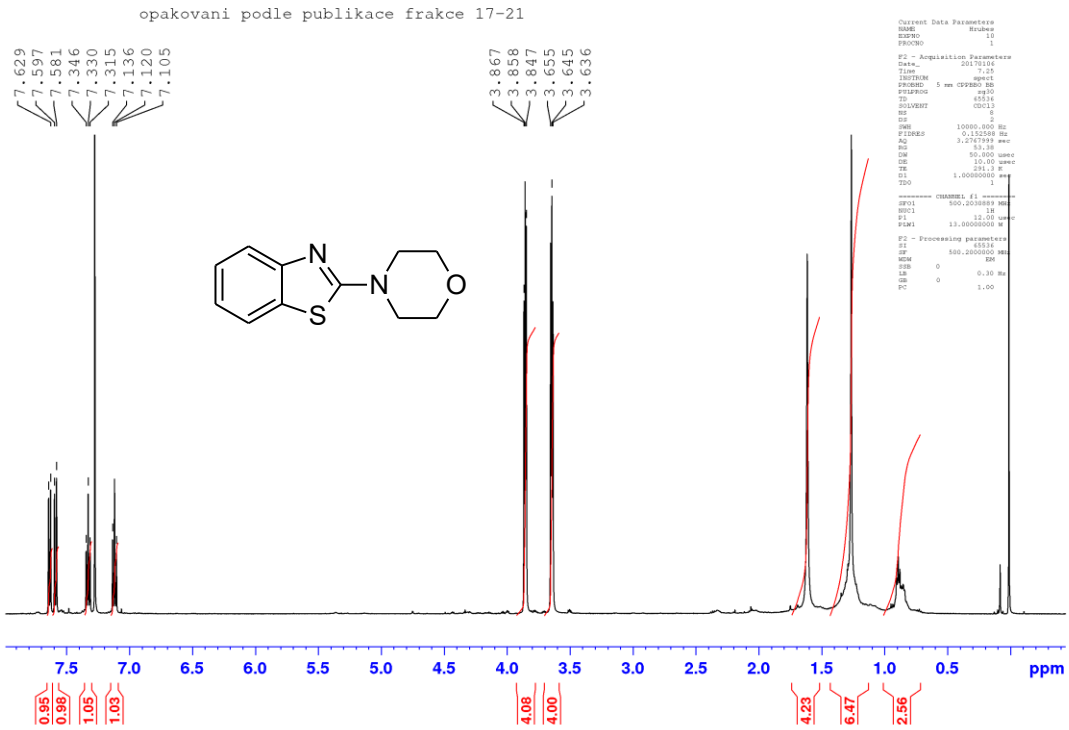
Spektrum 11: [1]H NMR spektrum komplexu N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a octanu palladnatého*



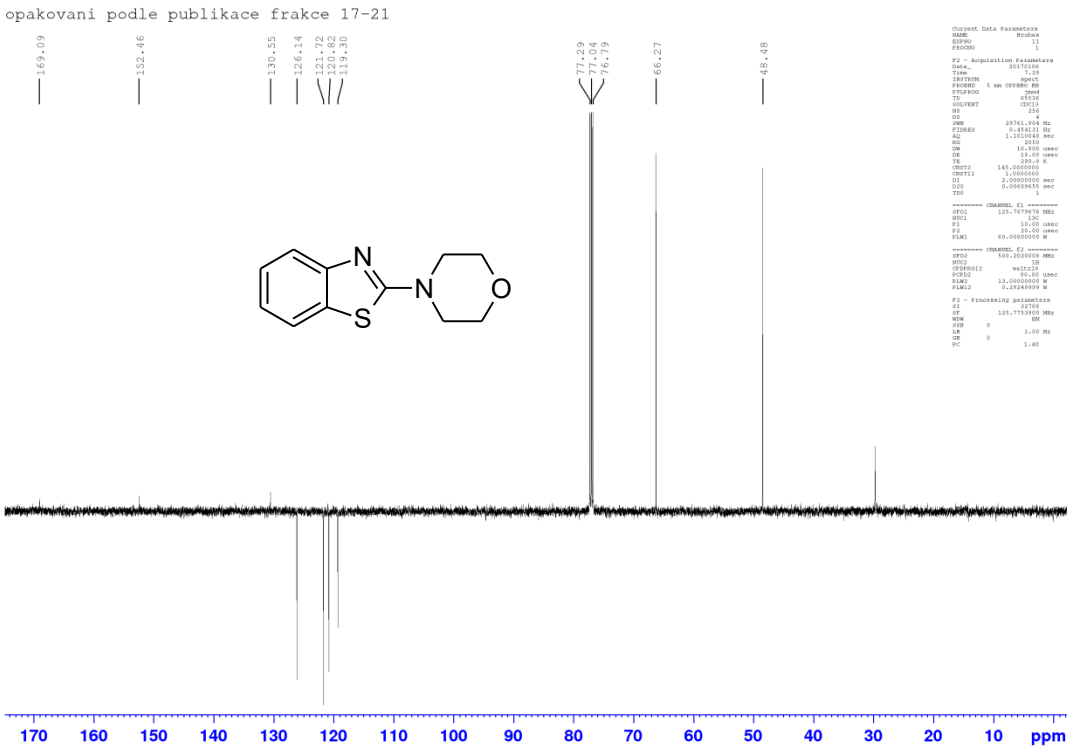
Spektrum 12: [13]C NMR spektrum komplexu N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a octanu palladnatého*



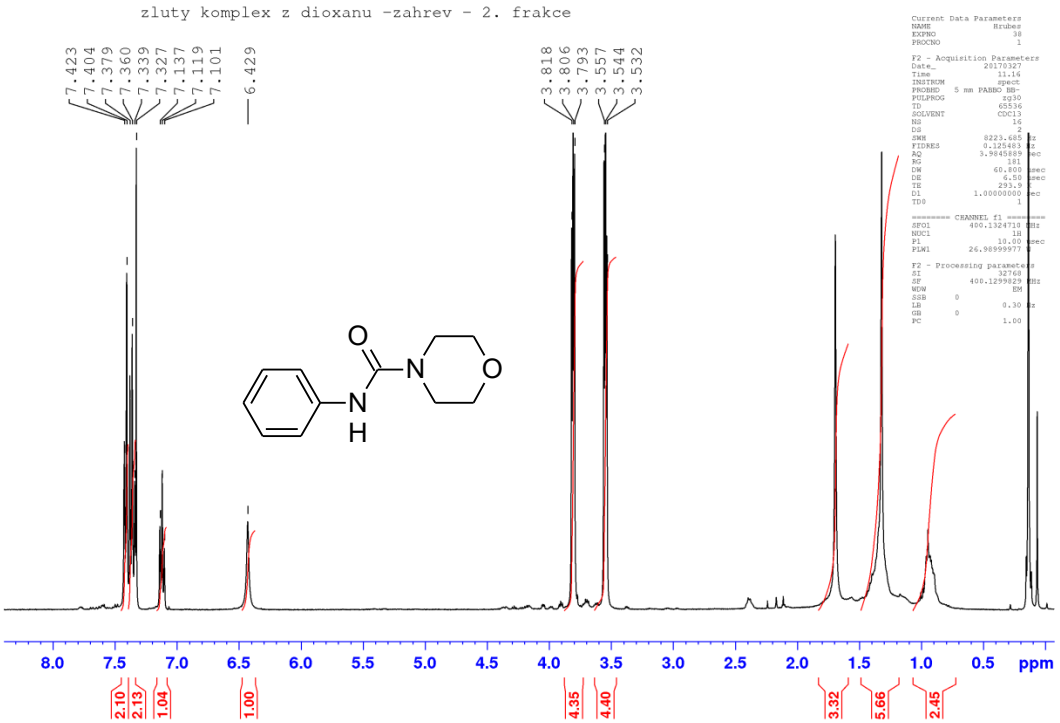
Spektrum 13: IČ spektrum komplexu N*-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu a octanu palladnatého*



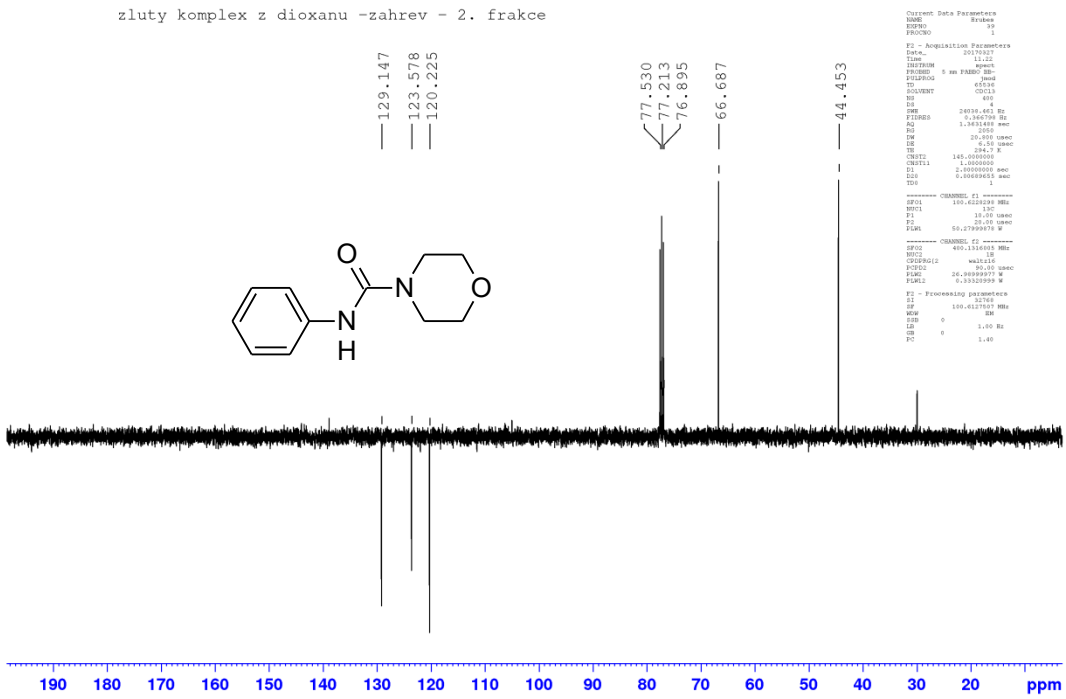
Spektrum 14: [1]H spektrum 2-morfolinobenzthiazolu



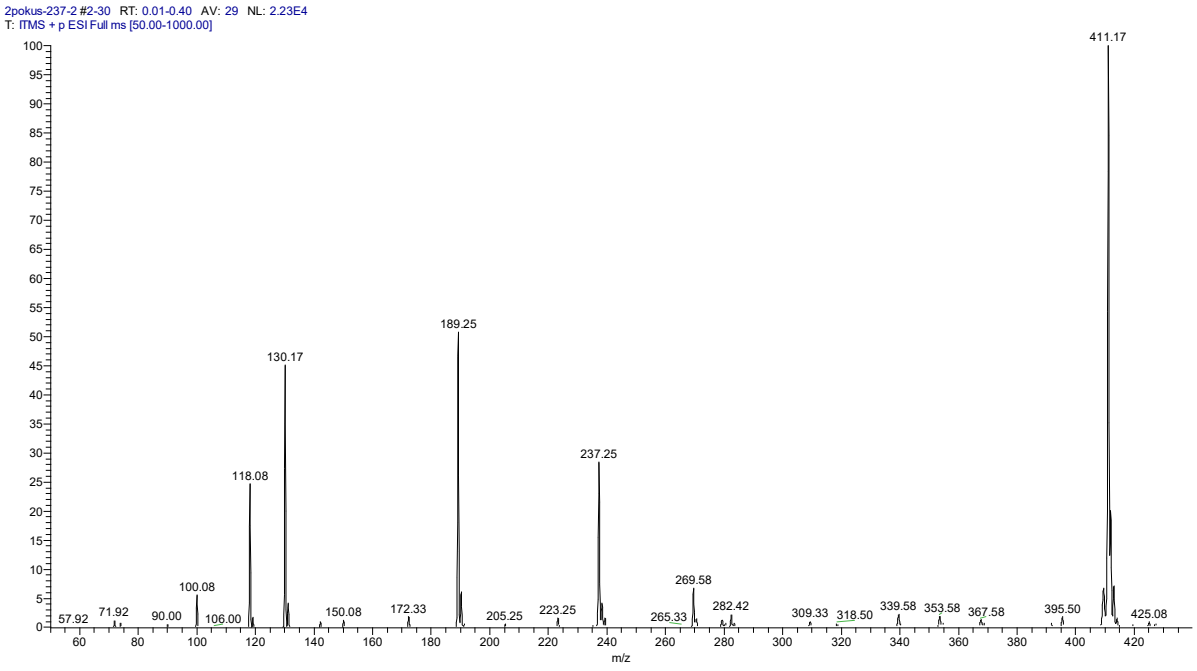
Spektrum 15: [13]C spektrum 2-morfolinobenzthiazolu



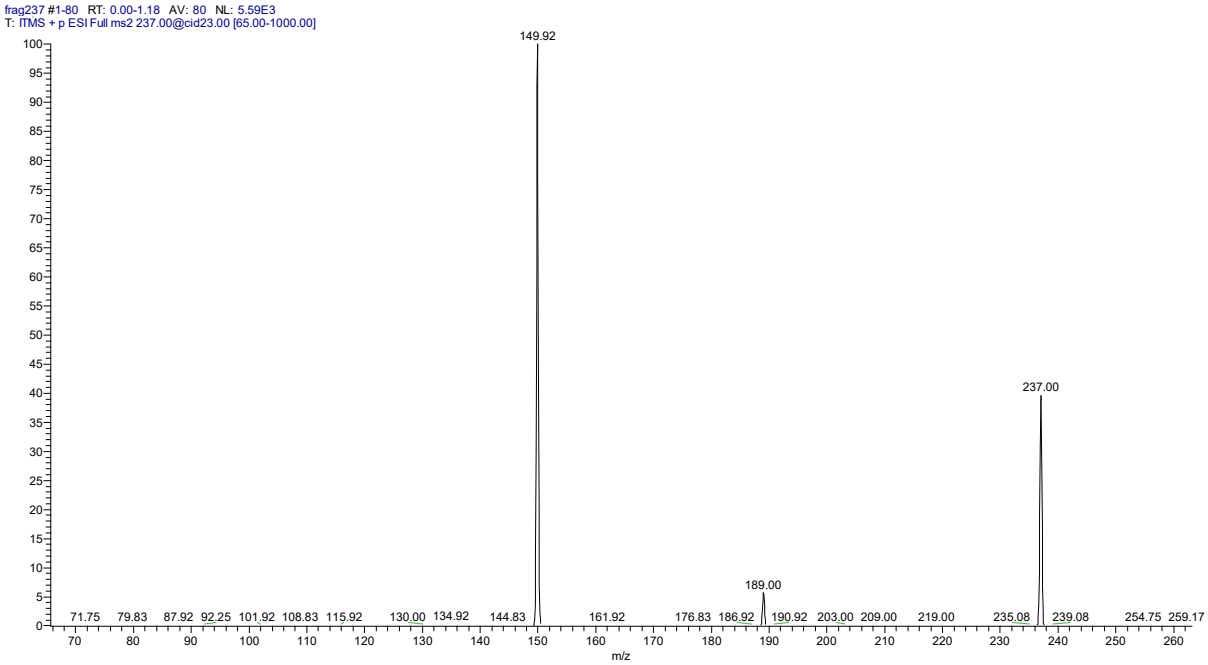
Spektrum 16: [1]H NMR spektrum N*-fenyl-1-morfolinkarbamidu (produkt desulfurace)*



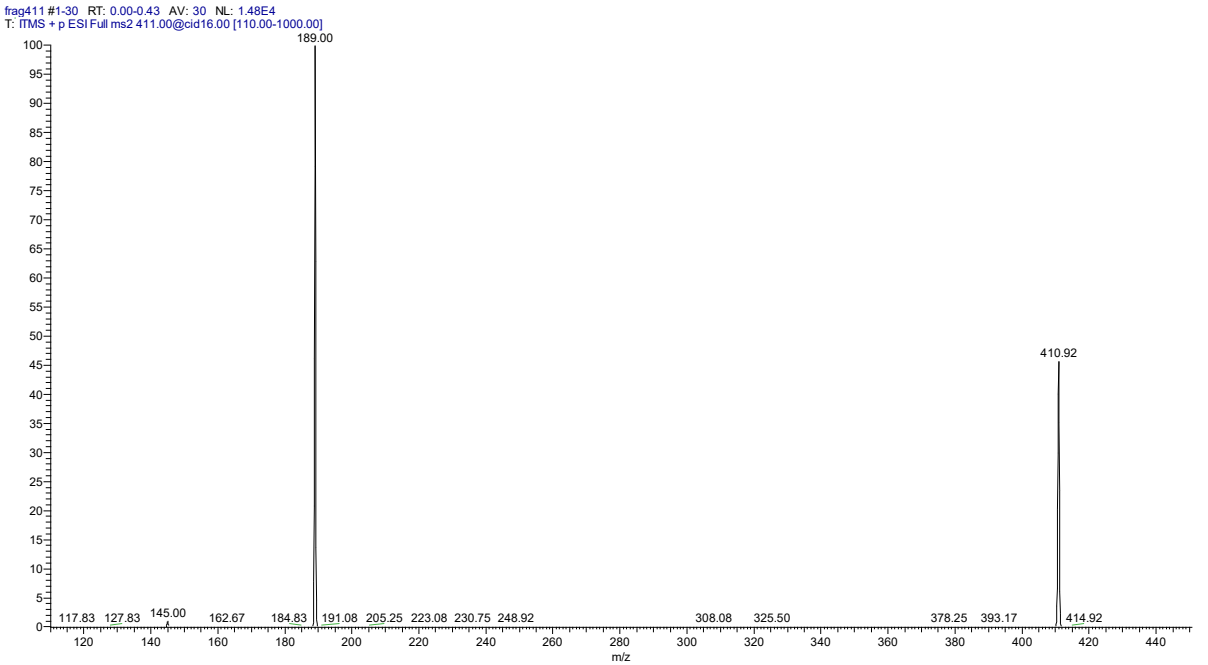
Spektrum 17: ^{13}C NMR spektrum N-fenyl-1-morfolinkarbamidu (produkt desulfurace)



Spektrum 18: MS spektrum směsi produktů katalytické cyklizace N-fenyl-1-morfolinthiokarbamidu



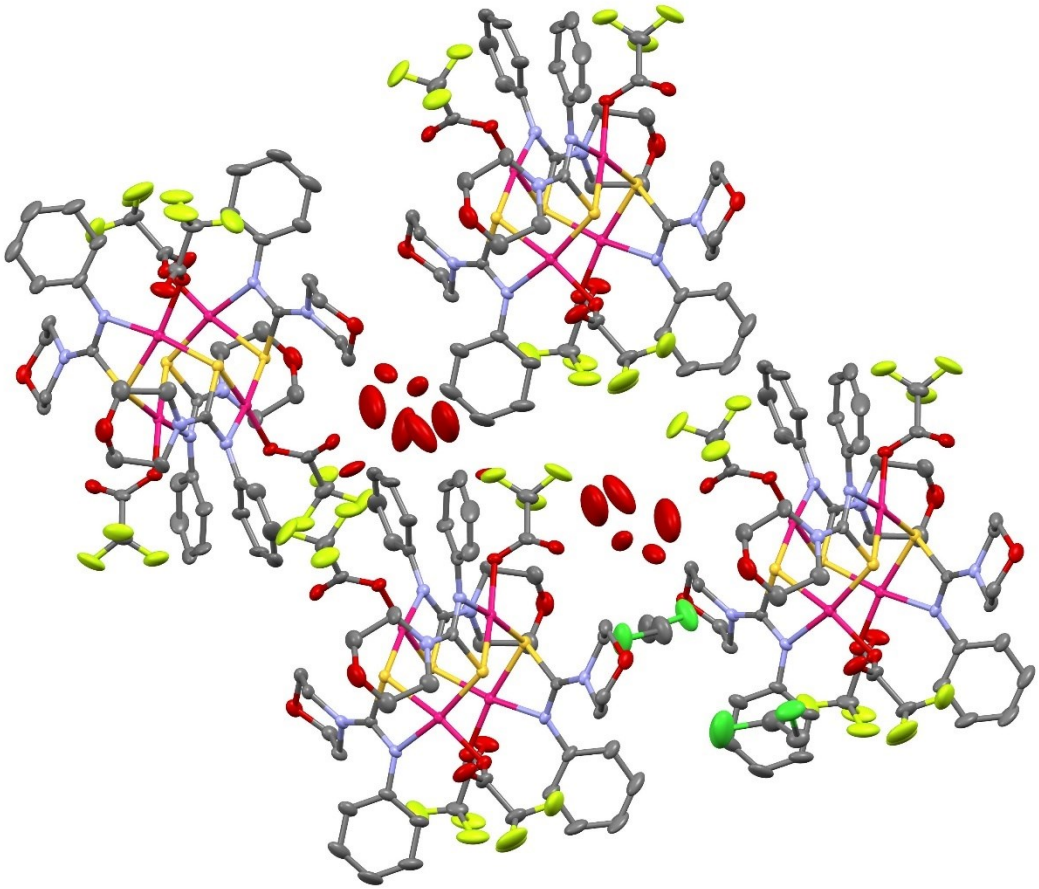
Spektrum 19: CID MS spektrum produktu s M=236



Spektrum 20: CID MS spektrum produktu s M=410

Příloha 2: XRD analýza komplexu **3**

Monokrystaly vhodné pro XRD byly volným odpařováním roztoku komplexu v dichlorethanu. Krystalografická data byla naměřena na difraktometru Nonius KappaCCD s plošným detektorem, MoK\α zdrojem a grafitovým monochromátorem, a to na skleněném vlákně v inertním oleji při vlnové délce 0,71073 Å. Struktury byly vyřešeny přímými metodami (SIR92) [22]. Při upřesňování pomocí metody SHELXL97 [23] (F^2 metodu nejmenších čtverců) byly použity všechny reflexe. Těžké atomy byly upřesněny anizotropicky. Vodíkové atomy byly většinou lokalizovány na diferenční Fourierově mapě, avšak pro přesné vyřešení krystalové struktury byly všechny vodíkové atomy přepočítány do ideálních pozic (riding model) podle přiřazených teplotních faktorů $H_{iso}(H) = 1.2\ U_{eq}$ pro arylové skupiny a $H_{iso}(H) = 1.5U_{eq}$ pro alifatické skupiny. Korekce na absorpci byly provedeny za použití Gaussovské integrace z tvaru krystalu. [24]



*Obrázek 4: Struktura komplexu **3***

*Tabulka 8: Krystalografická data komplexu **3***

sumární vzorec	$C_{29}H_{34}Cl_3F_6N_4O_{10}Pd_2S_2$
molekulová hmotnost	1095.87
krystalová mřížka	monoklinická
bodová grupa	*C*2/*c*
a, Å	15.693
b	26.838
c	20.163
úhel α, °	90
úhel β	95.55
úhel γ	90
mřížkový objem	8452.2
Z	8
teplota měření	150
počet reflexí	33845
$\theta_{min;\ max}$	1,887; 27,504
tvar krystalu	hranol
barva krystalu	oranžová
hustota, $g.cm^{-3}$	1,722
μ	1,22
Tmin; Tmax	-1,589, 2.653
h k l min,max	-20, 20, -33, 34, -26, 24
počet nez. reflexí	9539
R faktor	0,067

Bibliografie

(1) Řezanka, P.; Šimůnek, O.; Zajícová, M.; Míka, L.; Bartoň, J.; Řezanka, M. *Journal of Chemical Education* 2013, *90* (10), 1259-1262.

(2) Snieckus, V. *Chemical Reviews* 1990, *90* (6), 879-933.

(3) El-Hiti, G.; Smith, K.; Hegazy, A.; Alshammari, M.; Masmali, A. *ARKIVOC* 2015, *4*, 19-47.

(4) Snieckus, V.; Hartung, C.; Astruc, D., ed. *The Directed ortho Metalation Reaction – A Point of Departure for New Synthetic Aromatic Chemistry, in Modern Arene Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2002; pp. 330-367.

(5) Gilman, H.; Bebb, R. *Journal of American Chemical Society* 1939, *61* (1), 109-112.

(6) Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1940, *73* (11), 1197–1218.

(7) Metallinos, C.; Nerdinger, S.; Snieckus, V. *Organic Letters* 1999, *1* (8), 1183–1186.

(8) Shen, C.; Zhang, P.; Sun, Q.; Bai, S.; Hor, T.; Liu, X. *Chemical Society Reviews* 2015, *44* (1), 291-314.

(9) Inamoto, K.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Doi, T. *Chemical Communications* 2008, *43*, 5529-5531.

(10) Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Kou, H.; Doi, T. *Organic Letters* 2008, *10* (22), 5147-5150.

(11) Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Kawasaki, J.; Hiroya, K.; Doi, T. *Advanced Synthesis & Catalysis* 2010, *352* (14-15), 2643-2655.

(12) Corsaro, A.; Pistara, V. *Tetrahedron* 1998, *54* (50), 15027-15062.

(13) Joyce, L.; Batey, R. *Organic Letters* 2009, *11* (13), 2792-2795.

(14) Kalyani, D.; Deprez, N.; Desai, L.; Sanford, M. *Journal of the American Chemical Society* 2005, *127* (20), 7330-7331.

(15) Shen, C.; Xia, H.; Yan, H.; Chen, X.; Ranjit, S.; Xie, X.; Tan, D.; Lee, R.; Yang, Y.; Xing, B.; Huang, K.; Zhang, P.; Liu, X. *Chemical Science* 2012, *3* (7), 2388-2393.

(16) Sahoo, S.; Banerjee, A.; Chakraborty, S.; Patel, B. *ACS Catalysis* 2012, *2* (4), 544-551.

(17) Abdellaoui, F.; Youssef, C.; Ammar, H.; Roisnel, T.; Soulé, J.; Doucet, H. *ACS Catalysis* 2016, *6* (7), 4248–4252.

(18) Banerjee, A.; Santra, S.; Rout, S.; Patel, B. *Tetrahedron* 2013, *69* (43), 9096-9104.

(19) Wang, H.; Wang, L.; Shang, J.; Li, X.; Wang, H.; Gui, J.; Lei, A. *Chem. Commun* 2012, *48* (1), 76-78.

(20) Sharma, S.; Pathare, R.; Maurya, A.; Gopal, K.; Roy, T.; Sawant, D.; Pardasani, R. *Organic Letters* 2016, *18* (3), 356-359.

(21) Váňa, J.; Terencio, T.; Petrović, V.; Tischler, O.; Novák, Z.; Roithová, J. *Organometallics* 2017, *63* (11), 2072-2080.

(22) Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *Journal of Applied Crystallography* 1994, *27* (6), 1045-1050.

(23) Sheldrick, G. SHELXL-97, A Program for Crystal Structure Refinement, 1997.

(24) Coppens, P.; Ahmed, F., ed.; Hall, S., ed.; Huber, C., ed. *Crystallographic Computing*; Munksgaard: Copenhagen, 1970; pp. 255-270.