

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

Obor: Farmakochemie a medicínální materiály

C–H funkcionalizace aminů pomocí iontově vázaných řídicích skupin

(bakalářská práce)

Autor: Josef Golka

Vedoucí práce: Ing. Jiří Váňa, Ph. D.

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Josef Golka**
Osobní číslo: **C17062**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **C-H funkcionalizace aminů pomocí iontově vázaných řídicích skupin**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se řídicích skupin pracujících na bázi iontových párů a jejich využití pro syntézu farmakologicky zajímavých substancí.
 2. Připravte a spektrálně charakterizujte výchozí látky: 2-kyanofenoxyoctovou kyselinu, kvarterní amoniové soli odvozené od anilinu, benzylaminu a fenethylaminu.
 3. Nalezněte a optimalizujte reakční podmínky, při kterých dojde k jejich regiosektivní C-H funkcionalizaci řízenou řídicí skupinou vystupující ve formě iontového páru.
 4. Izolujte produkty a případné intermediáty reakce. Všechny látky charakterizujte.
 5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.
-

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

Seznam doporučené literatury:
Veškerá dostupná odborná literatura.

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

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2020**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 20. července

Josef Golka

Poděkování

V první řadě bych rád poděkoval Ing. Jiřímu Váňovi Ph.D. za nekonečnou trpělivost, vstřícnost, ochotu a cenné rady. Dále bych chtěl poděkovat rodině a přátelům. Velký dík patří i mé přítelkyni.

Anotace

Práce se zabývá zavedením nového ligandu vhodného pro C–H funkcionalizační reakce založené na principu iontově vázaných řídicích skupin. V práci byla popsána nová syntéza kyseliny 2-kyanofenoxyoctové a kvarterních amoniových solí odvozených od anilinu, benzylaminu a fenethylaminu. Byl proveden i pokus o C–H funkcionalizaci připravených substrátů.

Klíčová slova

C–H funkcionalizace, řídicí skupina, iontové párování, aminy

Title

C–H functionalization of amines controlled by directing groups based on ionic pairs

Annotation

This work is focused on introduction of new ligand suitable for C–H functionalization reactions working on principle of ion-pairing directing groups. The work describes new synthetic pathway to 2-cyanophenoxyacetic acid and quaternary ammonium salts derived from aniline, benzylamine and phenethylamine. Furthermore, C–H functionalization of prepared substrate was examined.

Key Words

C–H functionalization, directing group, ion pairing, amines

Obsah

Úvod.....	10
1. Teoretická část.....	11
1.1 C–H aktivační reakce.....	11
1.1.1 C–H metalace.....	11
1.1.2 Ortho-lithiace.....	12
1.1.3 C–H aktivační reakce katalyzované palladiem.....	12
1.1.4 Cross-coupling reakce.....	13
1.1.5 Suzukiho reakce.....	13
1.1.6 Hiyama reakce.....	14
1.2 Iontově vázané řídicí skupiny.....	15
1.2.1 Meta selektivní C–H borylace kvarterních amoniových solí.....	15
1.2.2 Meta selektivní C–H borylace amidů odvozených od benzylaminu, fenethylaminu, fenylpropylaminu pomocí anionického ligandu.....	17
1.2.3 Nekovalentní interakce při iridii katalyzovaných C–H funkcionalizacích: Ligand tvarovaný do L pro para selektivní borylaci aromatických esterů.....	19
1.2.4 C–H aktivace flexibilních amoniových solí pomocí iontových párů – <i>meta</i> selektivní borylace kvarternizovaných fenethylaminů a fenylpropylaminů.....	22
1.2.5 Elektrostaticky řízená Pd katalýza v kombinaci s C–H aktivací: Regioselektivní coupling vzdálených chloridů pomocí fluoroarenů a fluoroheteroarenů ^[25]	26
2. Experimentální část.....	31
2.1 Příprava 2-(2-kyanofenoxy)octové kyseliny (1).....	31
2.2 Příprava <i>N,N,N</i> -trimethylbenzenammonium iodidu (2).....	31
2.3 Příprava <i>N</i> -benzyl- <i>N,N,N</i> -trimethylammonium bromidu (3).....	32
2.4 Příprava tosylátu stříbrného (4).....	32
2.5 Příprava <i>N</i> -benzyl- <i>N,N,N</i> -trimethylammonium tosylátu (5).....	33
2.6 Příprava <i>N,N,N</i> -trimethyl-2-fenylethylammonium bromidu (6).....	33
3. Výsledky a diskuse.....	36
Závěr.....	40

Seznam zkratek a značek

PSP	periodická soustava prvků
DMG	řídící skupina metalace
Dtbpy	4,4'-di-terc-butyl-2,2'-bipyridin
Bu₄NOTs	n-tetrabutylammonium tosylát
Bpy	2,2'-bipyridin
Tmphen	3,4,7,8-tetramethyl-1,10-fenantrolin

Úvod

Zavedení přechodných kovů přineslo velký rozvoj v oblasti organické syntézy. Jedním z nejčastěji používaných principů je zavedení řídicí skupiny do molekuly substrátu. Tato skupina koordinuje kov a přináší ho do blízkosti vhodně vzdálené C–H vazby. V poslední době získávají na popularitě řídicí skupiny zavedené *in situ* v reakční směsi. Tento princip je výhodný zejména z důvodu ušetření několika reakčních kroků nutných pro zavedení a odstranění kovalentně vázaných řídicích skupin. Jedním z nových přístupů k řešení této problematiky jsou funkční skupiny pracující na principu iontových párů. Této problematice se věnuje i tato práce.

1. Teoretická část

1.1 C–H aktivační reakce

Zavedení C–H aktivačních reakcí představuje obrovský posun v organické syntéze. Při těchto reakcích se funkcionalizuje přímo vazba C–H, tudíž odpadá nutnost užívat mnohdy složitě připravované funkcionalizované prekurzory. Typickým příkladem těchto reakcí jsou metalace. Základní myšlenku vyjadřuje schéma 1.

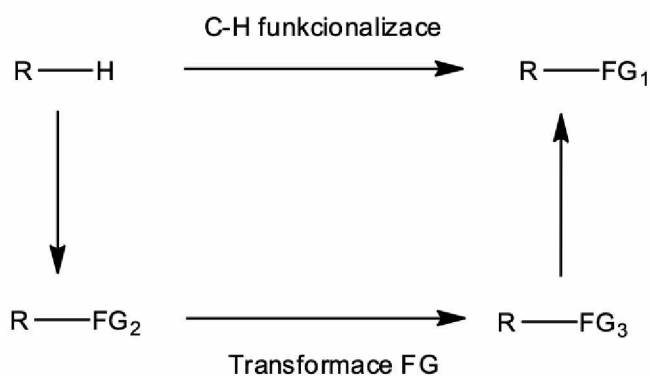


Schéma 1

Klíčovou roli při C–H aktivačních reakcích hraje řídicí skupina, která musí obsahovat atom schopný koordinovat kov.

1.1.1 C–H metalace

Intenzivní výzkum v oblasti C–H aktivačních reakcí přinesl různé způsoby vedení reakce k dosažení C–H funkcionalizací, z nichž je katalýza přechodnými kovy nejužitečnější nástroj.^[1] Užití komplexů palladia, ruthenia, rhodia, mědi umožnilo regiosektivní, chemo-sektivní a enantiosektivní C–H funkcionalizace. Podle povahy kovu může metalace probíhat zpravidla třemi cestami – (i) oxidativní adice za účasti elektronově bohatých přechodných kovů, (ii) metateze σ -vazeb za účasti přechodných kovů z levé části PSP, (iii) elektrofilní aktivace za účasti elektronově „chudých“ přechodných kovů.^[2-4] Novější studie ale naznačují existenci „kontinua“ elektrofilních, ambifilních a nukleofilních interakcí.^[5] Na základě těchto poznatků je zřejmé, že mechanismus je závislý na asistenci dvojfunkčních ligandů nesoucích atom vystupujících jako Lewisova báze.^[6] Tyto mechanismy naznačuje schéma 2.

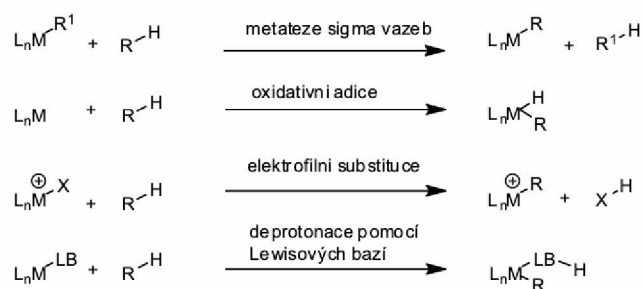


Schéma 2

1.1.2 Ortho-lithiace

Ortho lithiaci poprvé popsali *Gilman*^[7] a *Wittig*.^[8] Ve svých pracích popisují reakce derivátů benzenu s organolithnými sloučeninami a následné reakce s elektrofilem, což zobrazuje schéma 3.

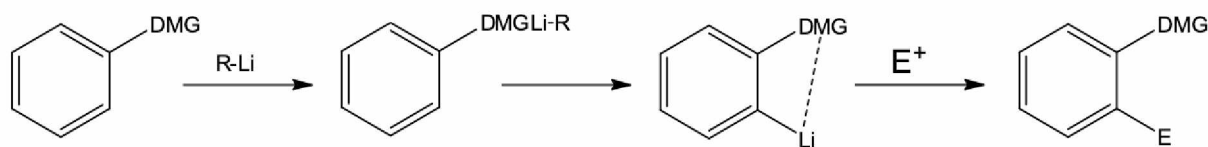


Schéma 3^[9]

Jak je vidno ze schématu, v prvním kroku dochází ke koordinaci organolithné sloučeniny na atom řídicí skupiny. Tato sloučenina je velmi bazická a deprotonuje aromatický kruh v *ortho* poloze, kde je následně navázán atom lithia. V posledním kroku dochází k elektrofilní substituci lithia.

1.1.3 C–H aktivační reakce katalyzované palladiem

C–H funkcionalizace za katalýzy přechodnými kovy je mocná metoda pro tvorbu nových C–C vazeb. Přes významný pokrok v tomto odvětví organické syntézy stále zůstává spousta výzev. Mezi hlavní problémy patří substrátová specifita, což znamená, že užívané metody nelze generalizovat, konverze deaktivovaných sp^3 C–H vazeb na C–C a také fakt, že katalyzátory užívané při těchto reakcích (Pd, Ru, Rh) jsou drahé.^[10]

Syntetické transformace katalyzované přechodnými kovy jako např. *Heckův* coupling, *Kumada*, *Hiyama* a *Suzukiho* cross-coupling vycházející z organohalogenů, hrají důležitou roli v současných postupech organické syntézy.^[11] Zásadní roli při těchto katalytických procesech hraje tvorba aryl/alkyl palladnatých intermediátů, které mohou být následně

funkcionalizovány za tvorby C–C nebo C–heteroatom vazeb. Tvorba těchto vazeb závisí na reaktivitě daných aryl/alkyl palladnatých sloučenin.^[12]

1.1.4 Cross-coupling reakce

Jsou reakce dvou různých substrátů za tvorby nové C–C vazby. Obecný mechanismus těchto reakcí zahrnuje oxidativní adici, transmetalaci a redukční eliminaci. Tento mechanismus znázorňuje schéma 4.^[13]

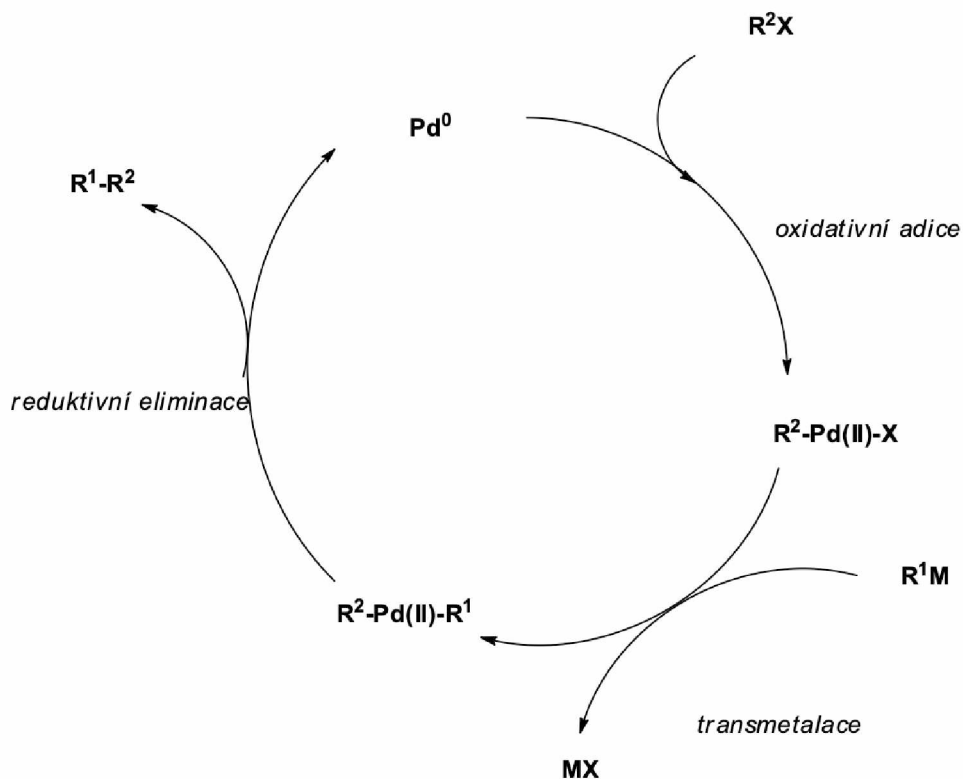
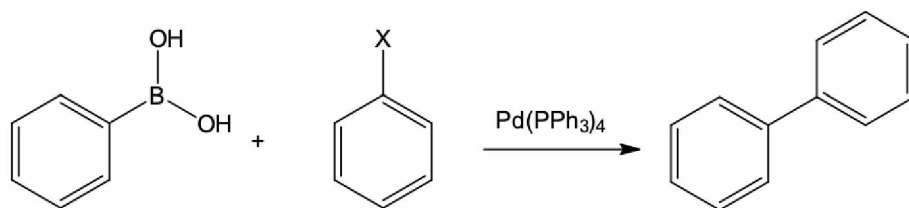
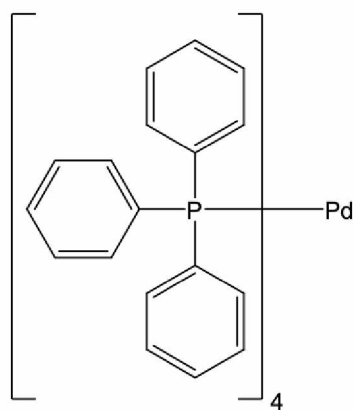


Schéma 4

1.1.5 Suzukiho reakce

Jedná se o palladiem katalyzovanou reakci organoboritých sloučenin s arylhalogenidy za vzniku příslušných bifenyľů.^[14] Jako katalyzátor se často používá tetrakis (trifenylfosfin) palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Reakci popisuje schéma 5.





tetrakis(trifenylfosfin) palladium

Schéma 5

1.1.6 Hiyama reakce

Je palladiem katalyzovaná reakce organosilanů s aryl/vinyl halogenidy a trifláty. Výhodou je, že organokřemičité sloučeniny nejsou toxické. *Hatakana* et al. zjistili, že alkenyl-chlorsilany také reagují ve smyslu Hiyama reakce s aktivovanými arylchloridy v přítomnosti dichlorbis(triethylfosfinu) paladnatého $[\text{PdCl}_2(\text{PEt}_3)_2]$ jako katalyzátoru a tetra-*n*-butylammonium fluoridu (TBAF) jako zdroje fluoru.^[15] Reakci popisuje schéma 6.

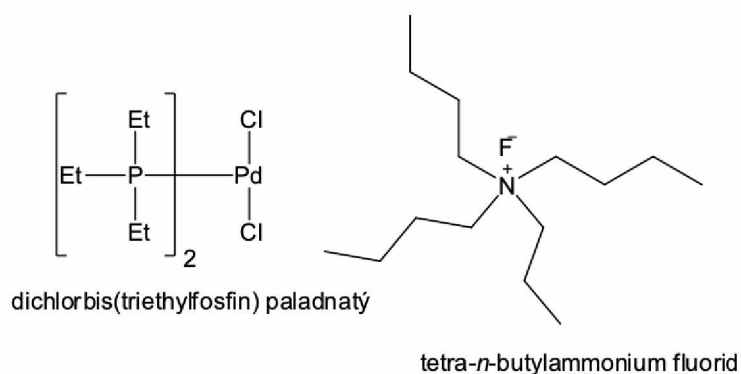
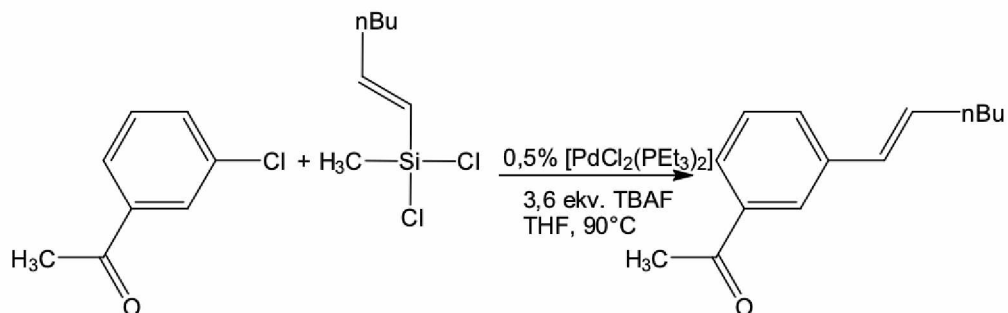


Schéma 6

1.2 Iontově vázané řídicí skupiny

Užití nekovalentních interakcí pro řízení katalýzy přechodnými kovy je potenciálně silná, ale zatím nepříliš prozkoumaná strategie v organické syntéze. Společně s vodíkovými vazbami se interakce iontových párů osvědčily jako užitečný nástroj pro kontrolu enantioselektivity reakcí. Stejně důležitý aspekt je také kontrola regioselektivity reakce. Průkopníkem tohoto přístupu je tým profesora R. Phippse.

1.2.1 Meta selektivní C–H borylace kvarterních amoniových solí

Phipps se ve své práci z roku 2016 zabývá možnostmi *meta* selektivní borylace mono nebo nesubstituovaných kvarterních amoniových solí benzylaminu, anilinu a heteroaromátů pomocí komplexu iridia s konvenčním dtbpy (4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin) a anionickým bipyridiniovým ligandem, což zobrazuje schéma 7.^[16]

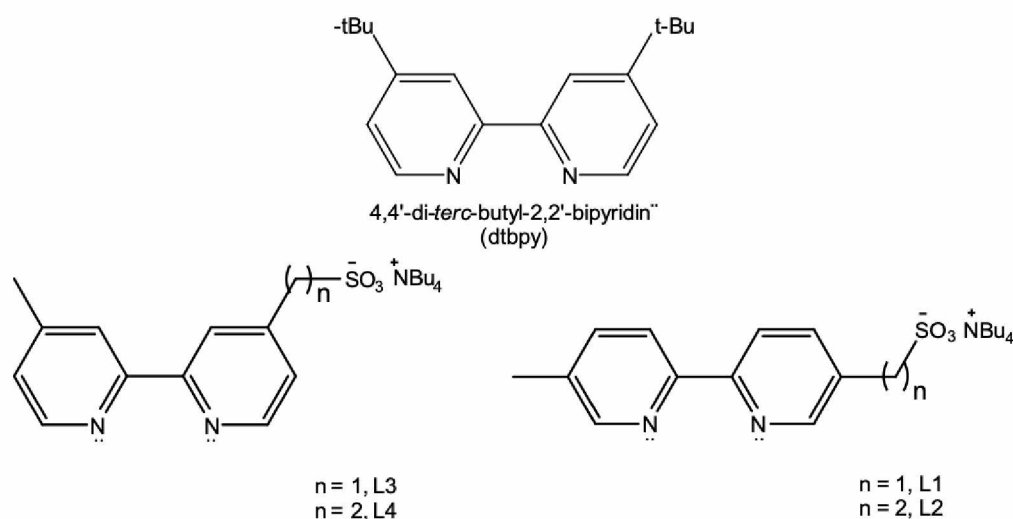
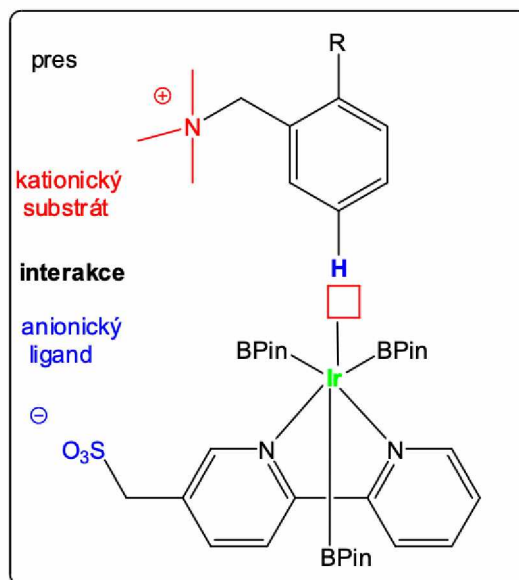
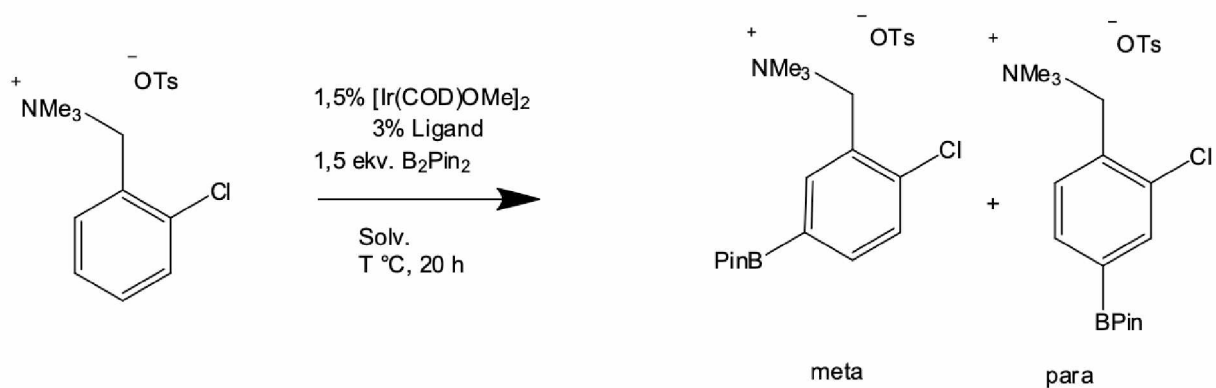


Schéma 7

Substrát odvozený od 2-chlorbenzylaminu byl podroben sérii reakcí s bispinakolátodiboranem katalyzovaných *in situ* vytvořeným iridnatým katalyzátorem s ligandy ze schématu 7. Tato reakce poskytuje dva produkty substituce – *meta* a *para* derivát.



Na základě reakčních podmínek, užitého ligandu a vlivem rozpouštědla je poměr *meta:para* derivátu různý, viz tabulka 1.

Tabulka 1

pokus	rozpouštědlo	ligand	Teplota [°C]	Konverze [%]	<i>meta:para</i>
1	Cyklohexan	dtbpy	50	24	1,1:1
2	THF	dtbpy	50	98	1,2,4
3	THF	L1	50	96	10:1
4	THF	L2	50	100	3,5:1
5	THF	L3	50	100	1,8:1
6	THF	L4	50	100	1,1:1
7	cyklohexan	L1	70	<5	-

Kontrolní experiment s neutrálními náhradami kvarternizovaného 2-chlorbenzylaminu poskytl slabé výsledky regioselektivity (Schéma 9). Toto zjištění dokazuje důležitost kladného náboje na substrátu a podporuje hypotézu o interakci iontových párů.

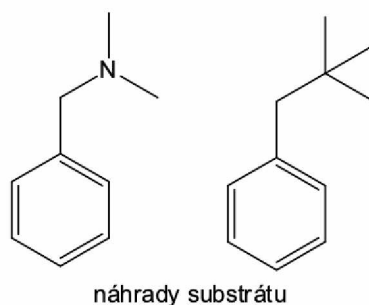


Schéma 9

Také přidavky různých množství Bu_4NOTs při borylaci substrátu 1 při užití ligandu L1 vedly ke snížení *meta* selektivity – pravděpodobně kvůli nadbytku Bu_4N^+ , který podle autora nahrazuje substrát jako proti iont ligandu, čímž zvyšuje míru neřízené borylace.

1.2.2 Meta selektivní C–H borylace amidů odvozených od benzylaminu, fenethylaminu, fenypropylaminu pomocí anionického ligandu

Úloha nekovalentních interakcí při řízení katalýzy komplexů přechodných kovů je strategie s velkým potenciálem, ale zůstává stále neprozkoumána. Při elektrofilní aromatické substituci je regioselektivita ovlivňována především elektronovými predispozicemi substrátu, zatímco blízkost k řídicí skupině je rozhodující faktor při *ortho*-metalacích a mnoha katalytickým C–H funkcionalizacím arenů. Phipps a jeho kolegové se domnívají, že nekovalentní interakce hrají klíčovou roli při funkcionalizacích arenů do vzdálenějších poloh (*meta*).^[17]

C–H borylace pomocí katalyzátoru na bázi iridia se ukázala jako užitečná metoda. Výhody spočívají ve vedení reakce za mírných podmínek a s tolerancí vůči dalším funkčním skupinám. Produkty jsou estery kyseliny borité, které lze jednoduše převést na širokou škálu funkčních skupin. Přesto je nezajímavější regioselektivita tohoto procesu, která je řízena hlavně sterickými vlivy. Tato strategie je vysoce účinná pro 1,3-disubstituované areny, zatímco mono a 1,2-disubstituované areny poskytují směs izomerů, což omezuje širší použití.

Bipyridinový ligand nesoucí okrajovou anionickou sulfátovou skupinu je také slušný akceptor vodíkových vazeb. Toto uspořádání je schopno řídit borylaci do *meta* polohy u mnoha aromatických substrátů nesoucí amidovou skupinu, jenž je donorem vodíkových vazeb. Tato metoda je efektivní zejména u derivátů benzylaminu, fenethylaminu, fenypropylaminu a poskytuje univerzální, multifunkční areny s širokým uplatněním ve farmaceutickém průmyslu a materiálové chemii.

Autoři se ve své práci zabývají možnostmi selektivní borylace pomocí bipyridinového ligandu substrátu nesoucího odstranitelnou skupinu schopnou donace vodíků.^[17] Jako akceptorovou skupinu zvolili kromě sulfonátu také sulfoxidovou, fosfonátovou a amidickou (Schéma 10).

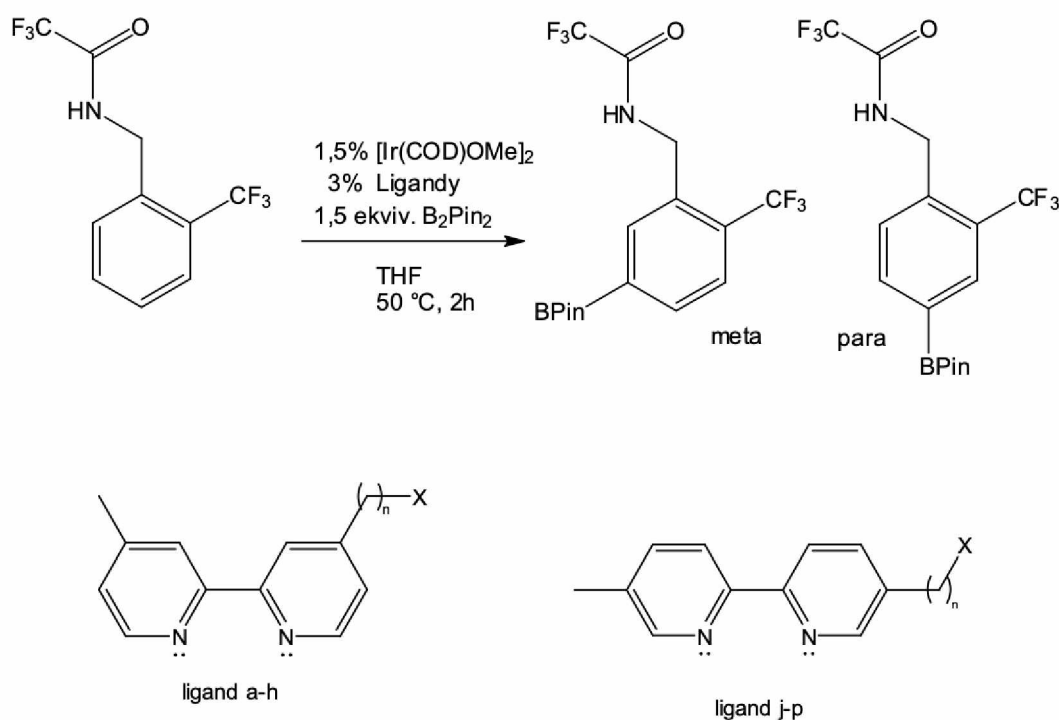


Schéma 10

Tabulka 2

pokus	n	X	m:p
1a	1	$\text{SO}_3^- \text{Bu}_4\text{N}^+$	7,8:1
1b	2	$\text{SO}_3^- \text{Bu}_4\text{N}^+$	1,4:1
1c	1	POPh_2	2,2:1
1d	2	POPh_2	1:1
1e	1	SOPh	-
1f	2	SOPh	1:2,5
1g	1	CONEt_2	1,4:1
1h	2	CONEt_2	1:1

Podle tabulek 2 a 3 je vidno, že nejvyšší regioselectivitu poskytl pokus 1a. Byly vyzkoušeny i jiné *N*-chránící skupiny (Ms, Ac, Boc, Ts, Piv). Přestože *N*-mesyl chráněný substrát poskytl stejně velkou selektivitu, pro experimenty byla využita trifluoracetyl skupina, kvůli jednoduchosti ochrany. Borylace při pokojové teplotě zvýšenou selektivitu 13:1 (*meta:para*).

Tabulka 3

pokus	n	X	m:p
1i	1	SO ₃ ⁻ Bu ₄ N ⁺	2,6:1
1j	2	SO ₃ ⁻ Bu ₄ N ⁺	1,5:1
1k	1	POPh ₂	1,6:1
1l	2	POPh ₂	1,3:1
1m	1	SOPh	-
1n	2	SOPh	-
1o	1	CONEt ₂	1,4:1
1p	2	CONEt ₂	1,2:1

Pro ověření univerzálnosti ligandu byla provedena borylace i dalších substrátů s různě dlouhým řetězcem mezi arenem a amidovou skupinou (Schéma 11).

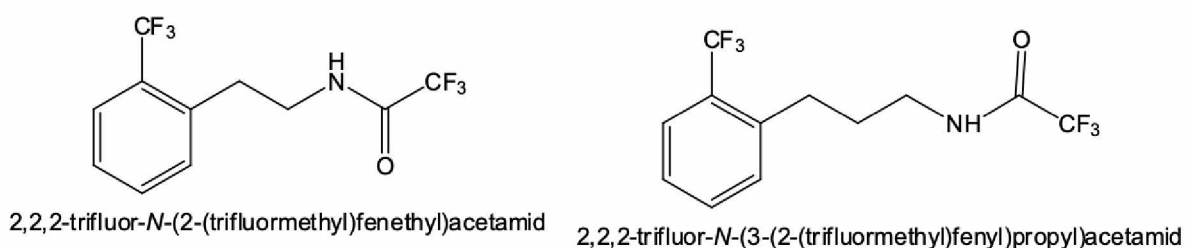


Schéma 11

Oba analogy poskytly excelentní *meta* selektivitu navzdory pružnosti uhlíkového řetězce ve srovnání s derivátem benzylaminu. V obou případech vedlo užití standardního borylačního ligandu dtbpy k slabým výsledkům regioselektivity. Elektronakceptorní substituenty jako trifluoromethyl, estery jsou tolerovány, stejně jako halogeny – bromidy, chloridy i iodidy. Alkylové elektrondonorní substituenty neovlivňují regioselektivitu. Substráty nesoucí 2-methoxy skupinu preferují neselektivní borylaci. Substráty s nechráněným hydroxy substituentem preferují *ortho*-borylaci. Nesubstituované areny poskytují *meta* diborylované produkty.

1.2.3 Nekovalentní interakce při iridii katalyzovaných C–H funkcionalizacích: Ligand tvarovaný do L pro *para* selektivní borylaci aromatických esterů

Prozatím neexistuje obecná metoda pro *para* selektivní borylaci s výjimkou Itami a Segawa *para* borylace s užitím objemného difosfinového ligandu.^[18] Chattopadhyay a jeho spolupracovníci^[19] vyvinuli novou metodu pro *para* borylaci aromatických esterů, založenou na nekovalentní interakci substrátu a ligandu tvarovaného do L. Modifikováním

bipyridiniového ligandu vznikl nový ligand, skládající se ze dvou částí. První část je bipyridinové jádro (1), druhou část tvoří chinolin (2).

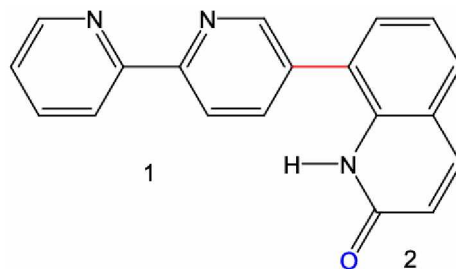


Schéma 12 – Ligand L5

Chinolinová část podléhá tautomerizaci a tvoří stabilnější formu díky rezonanční stabilizaci. V přítomnosti $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{OMe})_2]$ a B_2Pin_2 tvoří standardní tris(boryl)iridium komplex, který umožňuje C–H borylaci. Každá OH skupina, nebo *in situ* generovaná O–M (M= Na, Li, K) skupina ligandu „rozpozná“ karbonylový kyslík esterové skupiny pomocí nekovalentní interakce. Tyto podmínky musí splňovat L-tvarovaný ligand, aby byl vhodný pro *para* selektivní C–H borylaci. Popsané podmínky znázorňuje schéma 13.^[18]

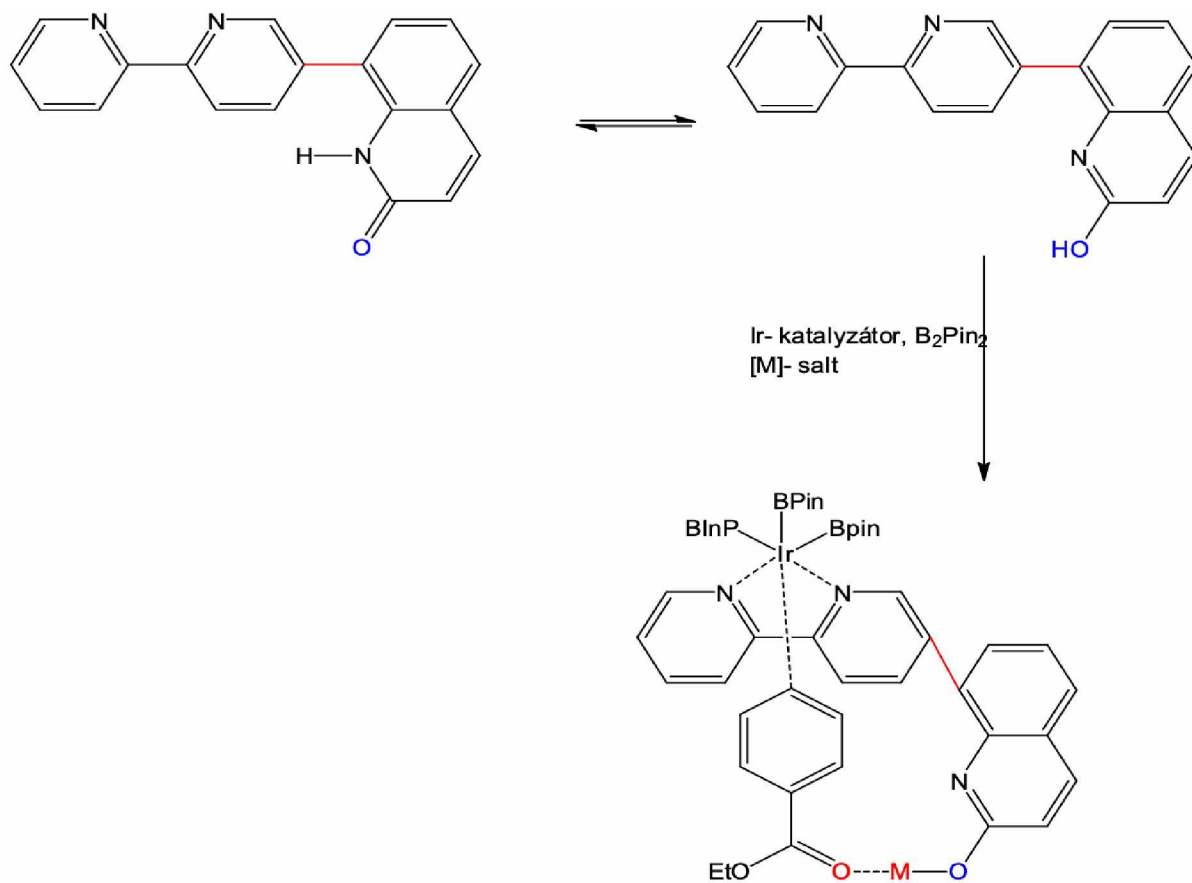


Schéma 13

Ligand L1 byl syntetizován dvoukrokovou syntézou zahrnující Miyaurovu borylaci a Suzukiho coupling. Podle konceptu od Marder a Steel^[20] π -elektron akceptor a donor skupiny upřednostňují *para*- a *meta*-borylaci užitím Ir/dtbpy systému při 25°C. Jako substrát byl použit ethyl-benzoát (Schéma 14).

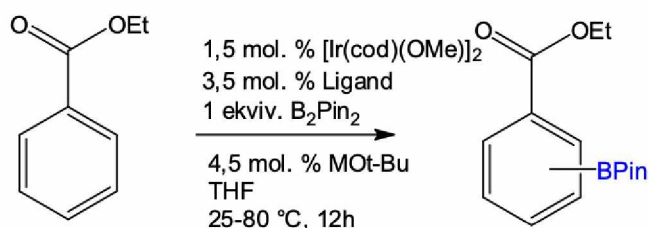


Schéma 14

Tabulka 4

pokus	ligand	T, °C	MO <i>t</i> -Bu	konverze %	m,m-di %	<i>para/meta</i>
1	dtbpy	25	-	89	40	1,2/1
2	dtbpy	80	-	93	31	1,1/1
3	L5	25	-	97	12	6,1/1
4	L5	50	-	98	13	5,7/1
5	L5	80	-	98	17	3/1
6	L5	50	LiO <i>t</i> -Bu	0	-	-
7	L5	50	NaO <i>t</i> -Bu	75	-	3,8/1
8	L5	50	KO <i>t</i> -Bu	95	-	32,3/1
9	L5	80	KO <i>t</i> -Bu	99	-	24/1
10	L5	50	KO <i>t</i> -Bu	95	20	1,4/1

Jak je vidno z tabulky 4, dtbpy poskytuje slabou regiosektivitu. Ligand L1 poskytuje bez přídavku soli alkalického kovu vysoký stupeň regiosektivity 6,1/1 (pokus 3). Zvyšováním teploty regiosektivita klesá. Přídavkem lithné soli k borylaci nedochází, protože LiO*t*-Bu působí jako katalytický jed. Přídavek sodné soli přináší průměrné výsledky regiosektivity 3,8/1 (pokus 7). Nicméně, náhradou sodné soli draselnou radikálně zlepšuje regiosektivitu v poměru 32/1 (pokus 8). K⁺ dobře interaguje s karbonylovým kyslíkem esteru, což převážně kontroluje vysoký stupeň regiosektivity. Při zvyšování teploty stejné reakce dochází k mírnému snížení regiosektivity.



Schéma 15

Tabulka 5

pokus	R	konverze	<i>para</i> /ostatní
1	F	91	26/1
2	Cl	93	20/1
3	CF ₃	81	99/1
4	CO ₂ Et	98	18/1
5	OMe	87	20/1
6	NMe ₂	51	11/1

Z tabulky 5 je vidět, že substituenty přítomné na jádru substrátu vedou k dobrým výsledkům *para* selektivity. Navíc substráty, které mají brom nebo chlor skupinu v různých polohách, nabízí možnost pro couplingovou chemii katalyzovanou palladiem. Tato metoda našla uplatnění také při *para* selektivní borylaci heterocyklických esterů.

1.2.4 C–H aktivace flexibilních amoniových solí pomocí iontových párů – *meta* selektivní borylace kvarternizovaných fenethylaminů a fenylpropylaminů

Příroda užívá nekovalentní interakce skrz kofaktory jako reakční centra společně s enzymy, které poskytují nezbytné prostředí k dosažení požadované selektivity. Chemické snažení při napodobování těchto pochodů pomocí vodíkových vazeb a iontových párů vedlo ke značnému pokroku v enantioselektivě reakcí. Ve srovnání s vodíkovými vazbami jsou iontové páry vnímány jako nedostačující při dosahování vysoké míry regioselektivity při reakcích s přechodnými kovy. Přesto je iontové párování mocný nástroj pro řízení C–H funkcionalizací – Coulombické síly jsou silné a odolné vůči reakčním podmínkám, které mohou narušit a oslabit vodíkové vazby. Princip znázorňuje schéma 16. ^[17]

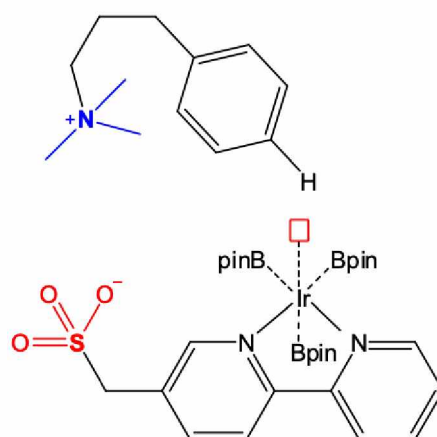


Schéma 16

Breslow et. Al.^[21] uskutečnili několik studií, ve kterých užívali iontově vázané templáty k dosažení odlehle sp^3 C–H funkcionalizace radikálovým mechanismem. Poměr alkylace na C5:C4 = 3,4:1

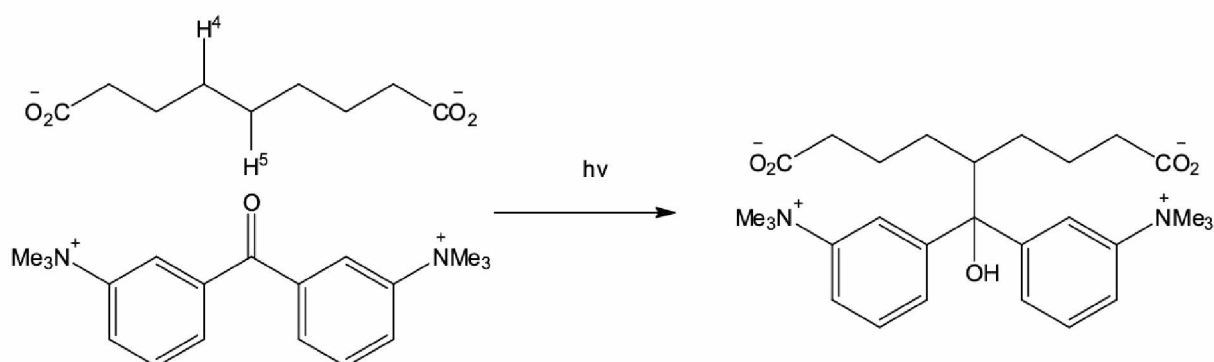


Schéma 17

V další práci se Phipps zabývá *meta* selektivní borylací substrátů, které mají vyšší konformační „svobodu“.^[22] Tyto substráty jsou odvozeny od kvarterních amoniových solí fenethylaminu a fenylpropylaminu. Deriváty fenethylaminu mají významné užití ve farmaceutickém průmyslu. Jako ligandy byly zvoleny 4 deriváty bipyridinu nesoucí anionickou sulfátovou skupinu společně s klasickými borylačními ligandy dtbpy, bpy a tmphen pro borylací kvarterní amoniové soli fenylethylaminu.

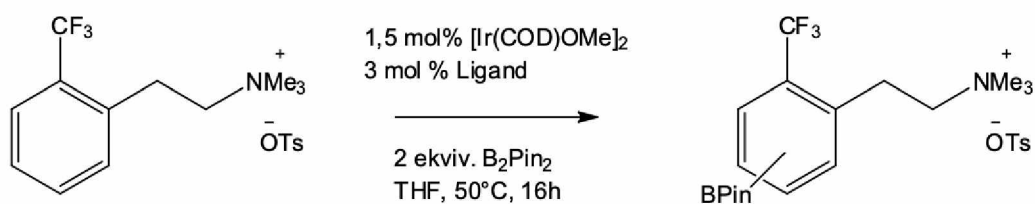
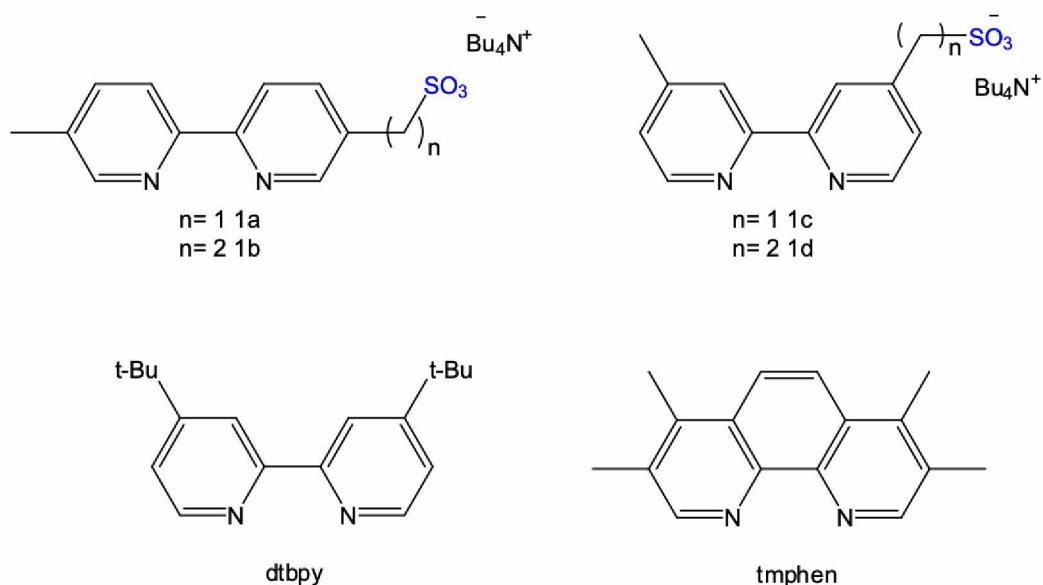


Schéma 18

Tabulka 6

Pokus	Ligand	<i>meta:para</i>	Výtěžek %
1	1a	8,1:1	89
2	1b	5:1	89
3	1c	3,6:1	86
4	1d	1,7:1	98
5	dtbpy	-	0
6	dtbpy	1:2	91
7	bpy	1:2,2	51
8	tmphen	1:2,1	96

Bylo zjištěno,^[22] že ligand 1a, kde je sulfonová skupina navázána na bipyridin v poloze 5 pomocí methylenového můstku, je optimální ligand, který poskytl poměr *meta:para* 8,8:1. Tento ligand je vhodný nejen pro iontově řízenou borylaci kvarterních amoniových solí anilinu a benzylaminu, ale také borylaci řízenou vodíkovými vazbami amidů benzylaminu, fenylethylaminu a fenylpropylaminu.

Dále autor zkoumal vliv prodloužení postranního řetězce substrátu, které má za následek zvýšení flexibility substrátu. Opět užil ligandy 1a-1d, dtbpy, tmphen na kvarterní amoniou sůl odvozenou od 1-fenylpropanaminu.^[22]

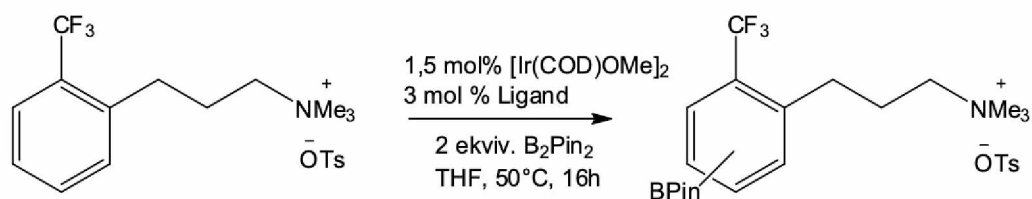


Schéma 19

Tabulka 7

Pokus	Ligand	<i>meta:para</i>	Výtěžek (%)
1	1a	5:1	80
2	1b	3,8:1	68
3	1c	2,3:1	70
4	1d	1,7:1	82
5	Dtbpy	-	0
6 ^a	Dtbpy	1:1,5	68
7 ^a	tmphen	1:1,3	68

Z výsledků plyne, že ligand **1a** byl opět optimální. V případě kvarternizovaného fenylpropylaminu se selektivita, oproti fenylethylaminu, snížila. Tuto skutečnost je možné přisoudit vyšší flexibilitě substrátu, což znamená, že entropické požadavky na stabilní transitní stav se s prodlužováním řetězce zvyšují.

Autor také zkusil podrobit substrát se 4 uhlíkatým postranním řetězcem stejné reakci, ale regioselektivita klesla pod úroveň syntetického využití.^[22]

Tyto experimenty dokazují, že jediný ligand je použitelný pro 4 různé délky postranních řetězců substrátu. Vyplývá to z toho, že sulfonová skupina ligandu **1a** s negativním nábojem delokalizovaným na několika atomech slouží jako rozptylová oblast s vysokou hustotou náboje v pevné vzdálenosti od iridiového centra. Vyplývá z toho to, že substrát schopný dosáhnout nízkoenergetické konformace umožňuje elektrostatickou interakci s katalyzátorem, což vede k *meta* selektivní borylaci.

Ortho borylace je znevýhodněna vlivem sterických efektů a *para* borylace by potřebovala „prodloužený“ ligand. Tyto myšlenky jsou shrnuty ve schématu 20.

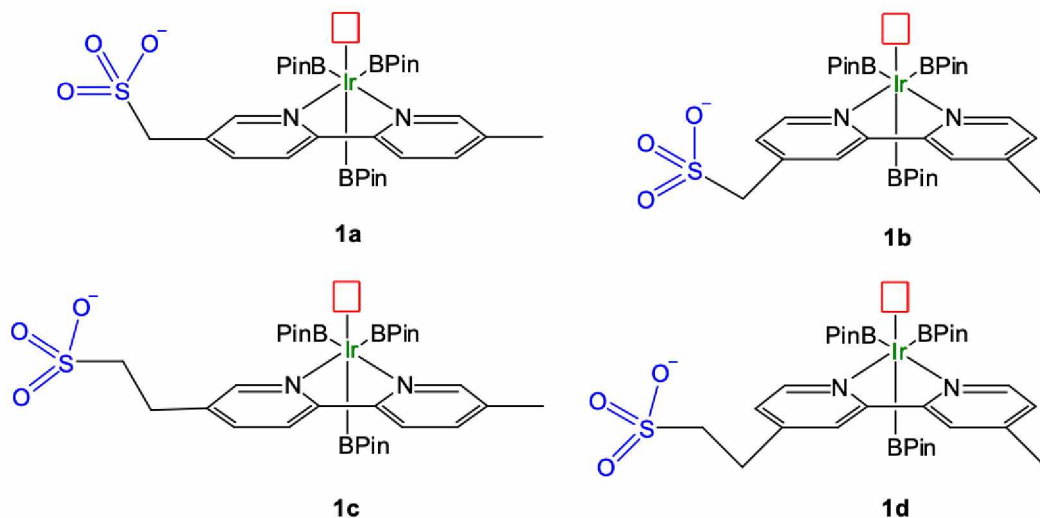


Schéma 20

Substrát **1a** má nízkou konformační svobodu a sulfonová skupina je blízko Iridiu. Substrát **1b** má naopak vyšší konformační svobodu, ale sulfonová skupina je také blízko Iridiu. Substrát **1c** má nízkou konformační svobodu, ale sulfonová skupina je vzdálená od Iridia. Substrát **1d** má vyšší konformační svobodu a sulfonová skupina je vzdálená od Iridia.^[22]

1.2.5 Elektrostaticky řízená Pd katalýza v kombinaci s C–H aktivací: Regioselektivní coupling vzdálených chloridů pomocí fluoroarenů a fluoroheteroarenů^[25]

Analogické užití nekovalentních interakcí při kontrole selektivity C–H funkcionalizačních reakcí pomocí komplexů palladia zůstávají nepříliš prozkoumané. *Crimmin a kol.*^[23] navrhnul, že disperzní interakce mohou ovlivnit regioselektivitu v C–H aluminaci toluenu katalyzované palladiem. Pokud by bylo možné širěji prokázat kompatibilitu obdobnou s iridii, mohlo by to vést ke vzniku nových inovativních strategií pro regioselektivitu při C–H funkcionalizačních reakcí katalyzovaných palladiem.

Autor se ve své práci zabývá možnostmi C–Cl oxidativní adicí následovanou C–H aktivačním krokem, probíhajícíím tzv. Concerted Metalation Deprotonation mechanismem (CMD). Tento postup vede k regioselektivnímu cross-couplingu dichloroarenů s fluoroareny a fluoroheteroareny, řízeným strukturou Pd katalyzátoru. *s*SPhos (2'-(dicyklohexylfosfino)-2,6-dimethoxy-[1,1'-bifenyl]-3-sulfonát) (Schéma 21) je komerčně dostupný, rozpustný ve vodě a je schopný řídit regioselektivní cross-coupling katalyzovaný palladiem.^[24]

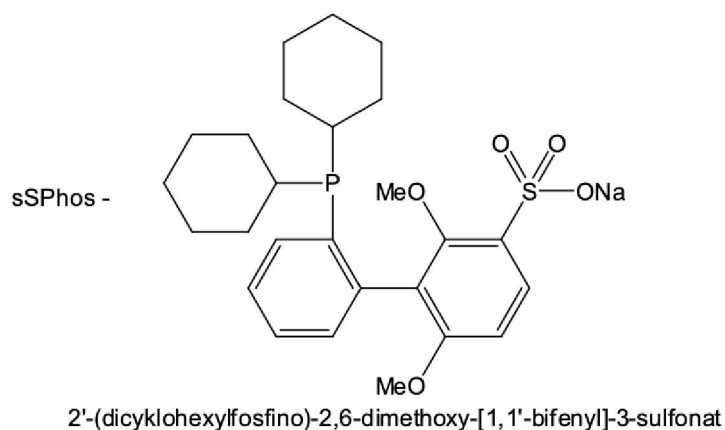


Schéma 21

Experimenty prokázaly scénář, kdy draselný kationt deprotonovaného substrátu interaguje se sulfonovou skupinou ligandu, což vede k oxidativní meta C–Cl adici. Následující transmetalace, nebo aminová koordinace/deprotonace je následována reduktivní eliminací, která zpravidla poskytuje jediný regioisomerní produkt (schéma 22).

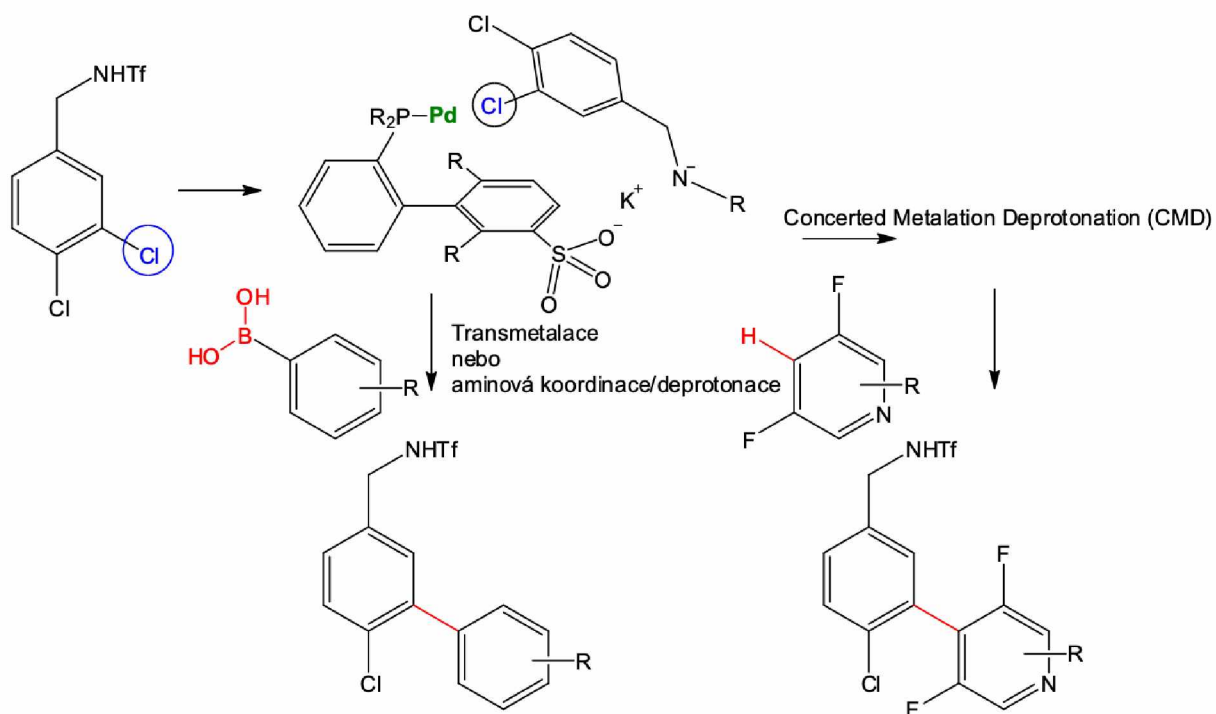


Schéma 22

Cílem práce bylo zjistit, zda-li by bylo možné nahradit transmetalaci CMD. To by vedlo nejen ke zvýšení efektivity tvorby C–C vazeb, ale i k prokázání, že CMD je kompatibilní s nekovalentním řízením pomocí palladnatých katalyzátorů, v tomto případě

regioselektivní oxidativní adice C–Cl vazeb. Jako couplingové partnery pro chráněný 3,4-dichlorbenzylamin autoři využili fluoroareny a fluoroheteroareny. Jako zdroj palladia byl užit octan paladnatý $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a bis-cinnamát palladium (II) chlorid.^[25]

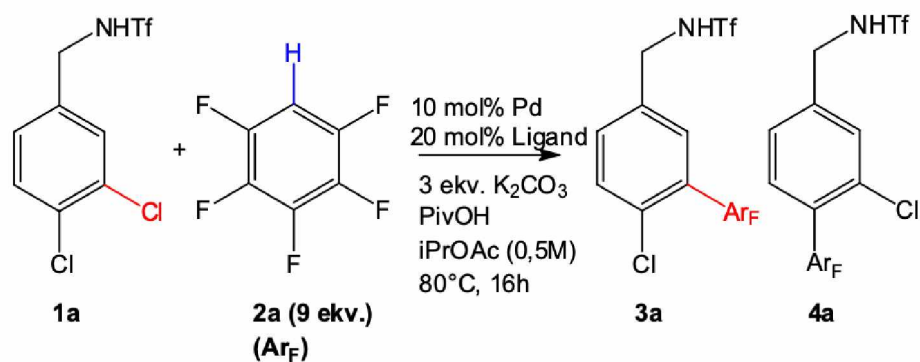


Schéma 23

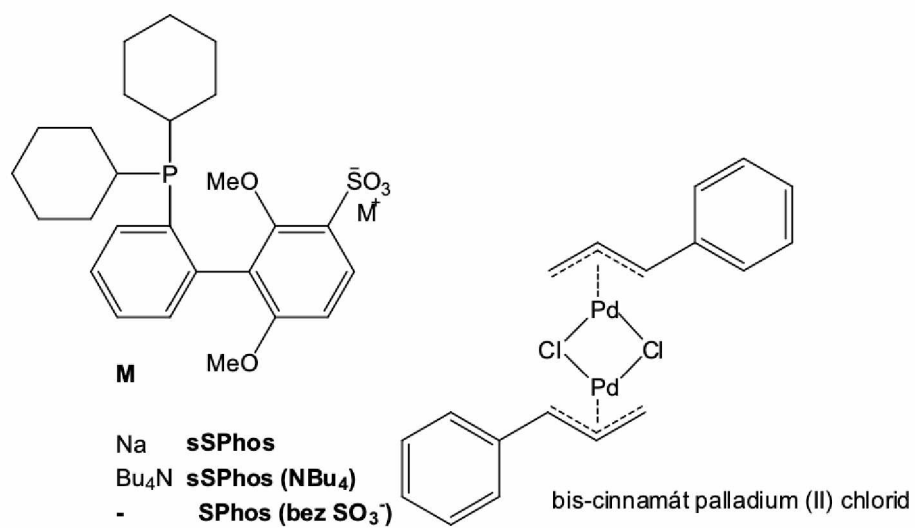


Schéma 24

Tabulka 8

Pokus	Zdroj Pd	Ligand	Ekv. PivOH	Konverze (%)	3:4
1 ^[a]	Pd(OAc) ₂	sSPhos	0	0	-
2	Pd(OAc) ₂	sSPhos	0	0	-
3	Pd(OAc) ₂	sSPhos	0,3	48	14:1
4	Pd(OAc) ₂	sSPhos	0,6	56	14:1
5	Pd(OAc) ₂	sSPhos(NBu ₄)	0,6	78	16:1
6	[(Cin)PdCl] ₂	sSPhos(NBu ₄)	0,6	100	15:1
7	[(Cin)PdCl] ₂	SPhos	0,6	100	1,2:1
8 ^[b]	[(Cin)PdCl] ₂	SPhos	0,6	100	1,2:1
9 ^[c]	[(Cin)PdCl] ₂	sSPhos(NBu ₄)	0,6	88	16:1
10 ^[d]	[(Cin)PdCl] ₂	sSPhos(NBu ₄)	0,6	82	15:1

[a] – THF jako rozpouštědlo, [b] – 2,4-dimethoxybenzensulfonát přidán jako aditivum (20 mol%), [c] – 6 ekv. **2a**, [d] – 3 ekv. **2a**

Při stejných podmínkách jako u Suzukiho couplingu nebyl pozorován vznik produktu (pokus 1). V důsledku tohoto zjištění byl místo THF použit isopropylacetát (iPrOAc), ale produkt také nevznikl (pokus 2). Přidavek substechiometrického množství (30-60 mol%) pivalové kyseliny – PivOH vyústil v konverzi 60% a selektivitě *meta:para* 14:1 (pokusy 3,4). Záměnou ligandu sSPhos na sSPhos(NBu₄), který je lépe rozpustný vedl k vyšším výtěžkům i selektivitě (pokus 5). Změna zdroje palladia vedla k dalšímu zvýšení konverze (vstup 6). Užitím standardního SPhos ligandu bez sulfonové skupiny vedlo k poklesu regioselektivity (pokus 7). Ke zjištění efektu přítomnosti sulfonátové skupiny oddělené od ligandové struktury byla uskutečněna reakce s 20 mol% SPhos a 20 mol% 2,4-dimethoxybenzensulfonátem (pokus 8). Tento krok neměl vliv na regioselektivitu. Ekvivalenty pentafluorobenzenu mohou být snižovány z 9 až na 3 bez výrazné změny výtěžku (pokusy 9,10).

K prokázání domněnky o elektrostatických interakcích, ve kterých hraje draselný kationt zásadní roli byl proveden následující experiment. Do reakce za optimalizovaných podmínek bylo přidáváno stechiometrické množství crown etherů. 18-Crown-6 je nejlépe schopen vázat draslík, což vedlo k zániku selektivity a nízkému výtěžku. Čím menší crown-ether

(15-crown-5 , 12-crown-4), tím menší má schopnost vázat draselný kationt, tudíž dochází k opětovnému vzrůstu selektivity i konverze. [25]

Při optimalizovaných reakčních podmínkách regiosektivního couplingu substrátu **1a** s pentafluorbenzenem byly podrobeny experimentu i další couplingové „partneři“, zejména izomery tetrafluorbenzenu, tetrafluorbenzen nesoucí různé skupiny – trifluormethyl, alkynyl, ester atd. [25]

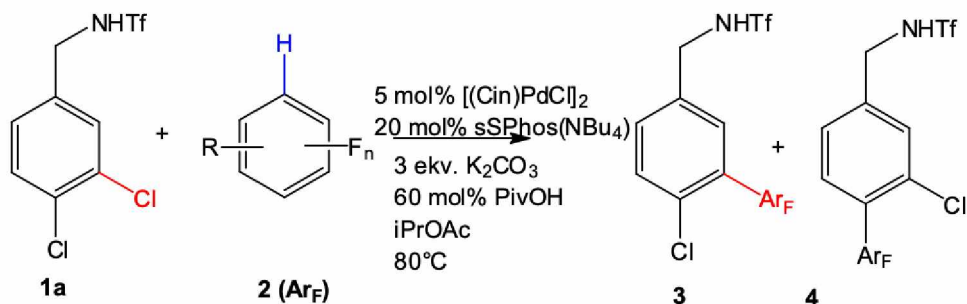


Schéma 25

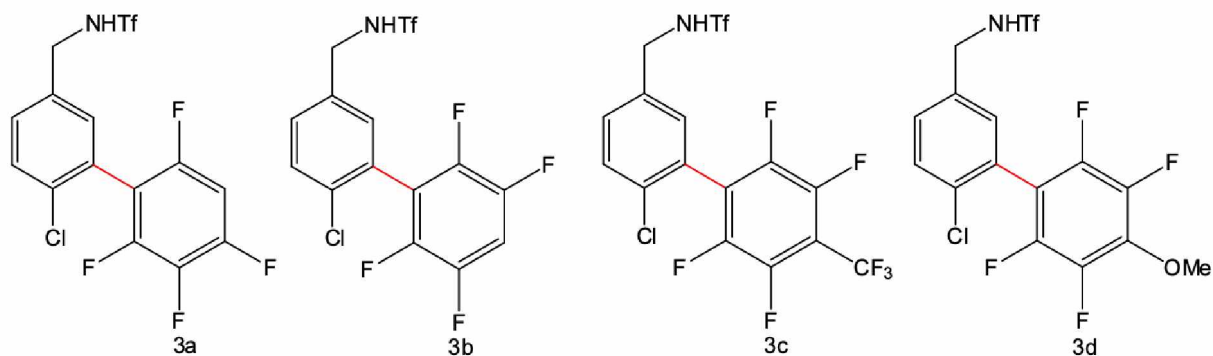


Schéma 26

Tabulka 9

Produkt	Konverze (%)	m.p
3a	75	>20:1
3b	74	14:1
3c	91	>20:1
3d	55	16:1

2. Experimentální část

2.1 Příprava 2-(2-kyanofenoxy)octové kyseliny (1)

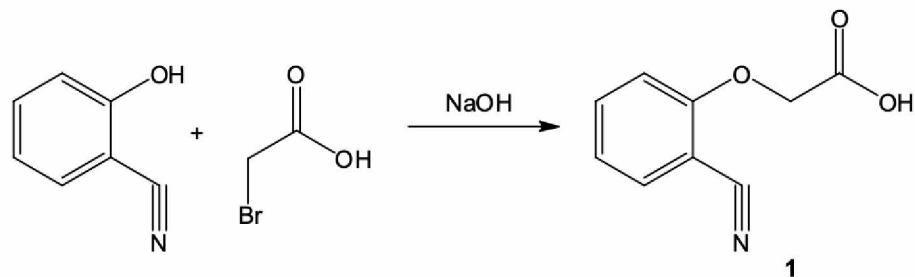


Schéma 27

Do 500ml baňky bylo předloženo 24,75 g (0,208 mol) 2-hydroxybenzonitrilu, 28,9 g (0,208 mol) bromoctové kyseliny a 80 ml vody. Směs byla zahřívána do rozpuštění výchozích látek a vzniku oranžového roztoku (30 °C). Následně bylo postupně přidáváno 16,95 g (0,424 mol) hydroxidu sodného rozpuštěného ve 45 ml vody. Barva roztoku se přidavky měnila z oranžové na žlutou, pH směsi 11. Následně byla reakční směs zahřívána na 95-100 °C pod zpětným chladičem a míchána po dobu pěti hodin. Poté byl roztok ochlazen a okyselen 3 ml konc. HCl, což vedlo k okamžitému ztuhnutí roztoku. Postupnými přidavky 300 ml H₂O a zahříváním se tuhý podíl rozpustil. Následně bylo pH zhruba 500 ml roztoku upraveno na 2,69. Po zchladnutí byly vyloučeny bílé krystaly, které byly zfiltrovány a promyty studenou H₂O. Pevný podíl byl rekrystalizován z H₂O za vzniku bílého produktu s výtěžkem 81 %.

2.2 Příprava *N,N,N*-trimethylbenzenammonium iodidu (2)

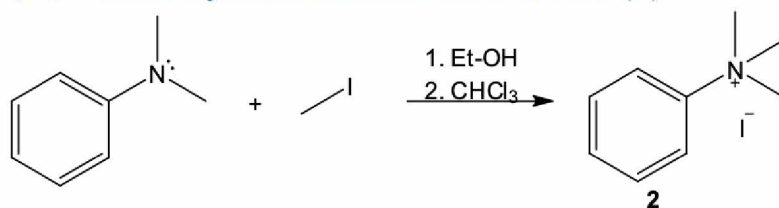


Schéma 28

0,478 g (3,94 mmol) *N,N*-dimethylanilinu bylo v 25 ml baňce rozpuštěno v 10 ml Et-OH. Roztok byl ochlazen na ledové lázni a postupně bylo přidáno 0,684 g (4,82 mmol) methylodidu. Reakční směs byla refluxována po dobu 1 h. Z ochlazené reakční směsi se vlivem přidavku chloroformu vysrážel produkt. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Výtěžek 0,85 g (82 %).

2.3 Příprava *N*-benzyl-*N,N,N*-trimethylammonium bromidu (3)

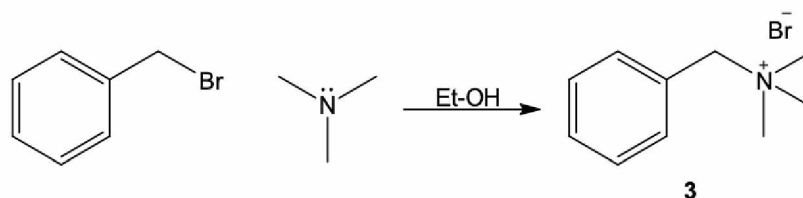


Schéma 29

Do 50 ml baňky byly předloženy 3 g (0,0175 mol) benzylbromidu, které byly smíchány s 15 ml Et-OH. Následně bylo přidáno 2,64 g (0,0175 mol) 45% trimethyl aminu. Směs byla míchána při pokojové teplotě 24 h. Bílá suspenze byla ochlazena na ledové lázni, zfiltrována a promyta studeným etherem. Výtěžek 2,8 g (69 %).

2.4 Příprava tosylátu stříbrného (4)

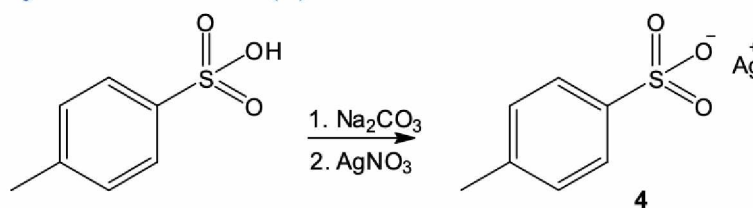


Schéma 30

Do 50 ml baňky bylo vloženo 5 g (0,0262 mol) kyseliny *p*-toluensulfonové a minimální množství vody potřebné k rozpuštění kyseliny. Do roztoku bylo následně přidáno 1,4 g (0,0131 mol) Na₂CO₃. Směs se míchala do rozpuštění všech pevných částic. Poté bylo přidáno 4,45 g (0,0262 mol) dusičnanu stříbrného. Po vyloučení stříbrné soli byla suspenze zfiltrována na fritě a promyta studenou vodou. Výtěžek reakce byl 5,2 g (71%).

2.5 Příprava *N*-benzyl-*N,N,N*-trimethylammonium tosylátu (5)

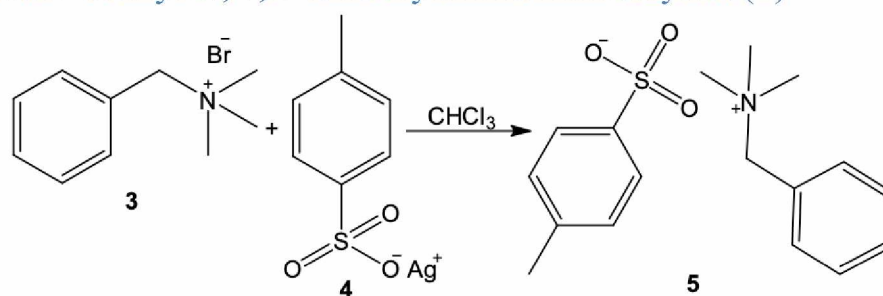


Schéma 31

1 g (4,345 mmol) *N*-Benzyl-*N,N,N*-trimethylammonium bromidu **3** byl rozpuštěn v chloroformu. Následně bylo přidáno 1,5 g (5,375 mmol) tosylátu stříbrného **4**. Reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Následně byla zfiltrována přes vrstvu oxidu křemičitého. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Výtěžek produktu 0,87 g (59,5 %)

2.6 Příprava *N,N,N*-trimethyl-2-fenylethanammonium bromidu (6)

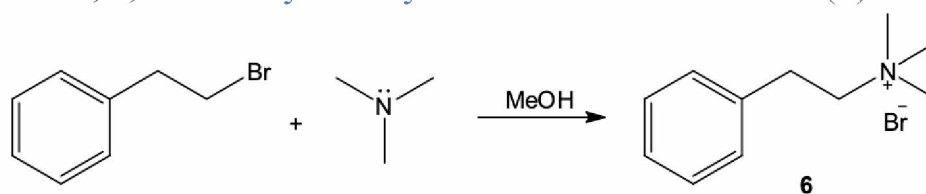
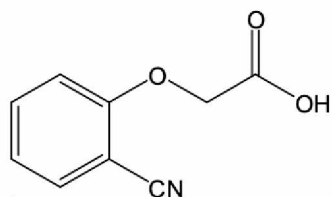


Schéma 32

Do 50 ml baňky byly předloženy 3 g (0,0162 mol) 1-brom-2-fenylethanu a 20 ml MeOH. Po rozpuštění a ochlazení roztoku na ledové lázni bylo přidáno 2,45 g 45% trimethylaminu. Reakční směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Po odpaření rozpouštědla byl obdržen produkt, který byl rekrystalizován z ethanolu. Výtěžek reakce byl 3,58 g (91 %).

NMR spektra

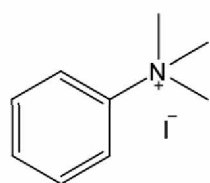
2-(2-kyanofenoxy)octová kyselina (1)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,74 (dd, $J = 7,6$ a $1,6$ Hz, 1H), 7,64 (dt, $J = 7,4$ a $1,7$ Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 4,92 (s, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 170,1; 160,1; 135,5; 134,4; 122,1; 117,0; 113,6; 101,3; 65,5

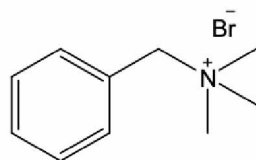
N,N,N-trimehylbenzenammonium iodid (2)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,59 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 9H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO-*d*6): δ 147,6; 130,5; 120,8; 56,8

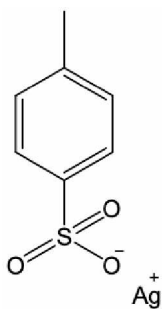
N-benzyl-*N,N,N*-trimehylammonium bromid (3)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,62 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,13 (s, 9H)

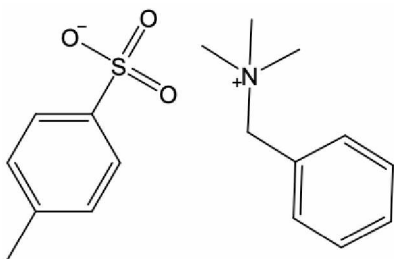
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 133,3; 130,7; 129,3; 129,0; 67,7; 52,0

Tosylát stříbrný (4)



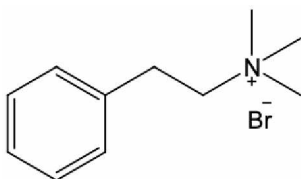
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 7,9$, 2H), 2,39 (s, 3H)
 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 145,5; 138,5; 128,7; 126,0; 21,3

N-benzyl-*N,N,N*-trimethylammonium tosylát (5)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,52 (m, 7H), 7,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,03 (s, 9H), 2,29 (s, 3H)
 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 146,1; 138,2; 133,3; 130,7; 129,4; 128,6; 128,6; 125,9; 68,1; 52,1; 21,2

N,N,N-trimethyl-2-phenylethanammonium bromid (6)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,36 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,23 (s, 9H), 3,07 (m, 2H)
 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 136,8; 129,5; 129,1; 127,3; 66,0; 52,6; 29,0

3. Výsledky a diskuse

Jak bylo ukázáno v rešeršní části, reakce fungující na principu řídicích skupin vázaných pomocí iontových interakcí představují novou, relativně neprobádanou oblast organické syntézy. Jejich hlavní výhodou je, že není nutno zavádět a následně odstraňovat řídicí skupinu. Výhodnost tohoto principu je v dnešní době ilustrována zejména v přístupu využívajícím *transient* directing groups fungujícím na kovalentních interakcích popularizovaný zejména týmem profesora Yu.^[26]

Cílem mé práce bylo připravit jednoduše připravitelnou sloučeninu, která by mohla být využita jako řídicí skupina instalována *in situ* v reakční směsi pomocí iontové interakce. Má volba padla na derivát kyseliny fenoxyoctové. Lze předpokládat, že její kyselost by mohla být dostatečná pro tvorbu iontových párů s kvarterními amoniovými solemi. Do *ortho* polohy benzenového jádra jsem zavedl nitrilovou skupinu, která by měla být schopná koordinovat přechodný kov a přinést ho do blízkosti C–H vazby.

Kyselinu 2-(2-kyanofenoxy)octovou **1** jsem se v první řadě pokusil připravit nukleofilní substituční reakcí 2-hydroxybenzonitrilu s kyselinou chlorooctovou v přítomnosti hydroxidu sodného. Literatura uvádí reakční dobu 6 hodin.^[27] Výtěžky této reakce však byly velmi nízké a docházelo ke vzniku nerozpustných vedlejších produktů. Proto jsem se rozhodl postup modifikovat a vyjít z kyseliny bromooctové, obsahující lepší odstupující skupinu. Tato záměna se ukázala jako úspěšná a celková reakce poskytla výtěžek 81 procent (Schéma 33).

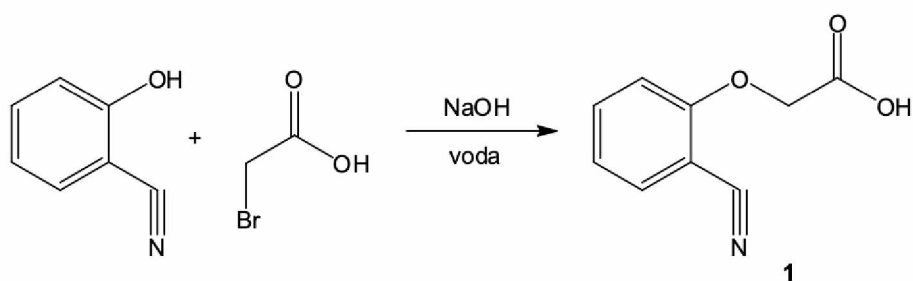


Schéma 33

V další části práce jsem se soustředil na přípravu trialkylamoniových solí, obsahujících amoniovou skupinu v různé vzdálenosti od aromatického jádra. Postupně jsem tak připravil bromidy či iodidy fenyl, benzyl a fenethyl amoniových solí.

Trimethylanilinium iodid **2** jsem připravil alkylací *N,N*-dimethylanilinu methyl iodidem, Trimethylbenzyl **3** a trimethylfenethyl **6** amonium bromidy jsem pak připravil reakcí benzylbromidu a fenethylbromidu s trimethylaminem. Dosáhl jsem uspokojivých výtěžků 61 a 91 procent (Schéma 34).

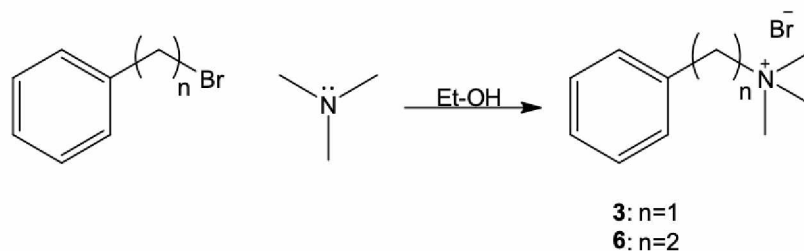


Schéma 34

Profesor Phipps ukázal, že důležitou roli hraje i vliv protiontu.^[28] Kdy jako nejvýhodnější se ukazuje tosylát. Proto jsem připravil reakcí kyseliny *p*-toluensulfonové s dusičnanem stříbrným tosylát stříbrný **4**, který v dalším kroku reagoval s benzyltrimethylamonium bromidem za vzniku benzyltrimethylamonium tosylátu (Schéma 35).

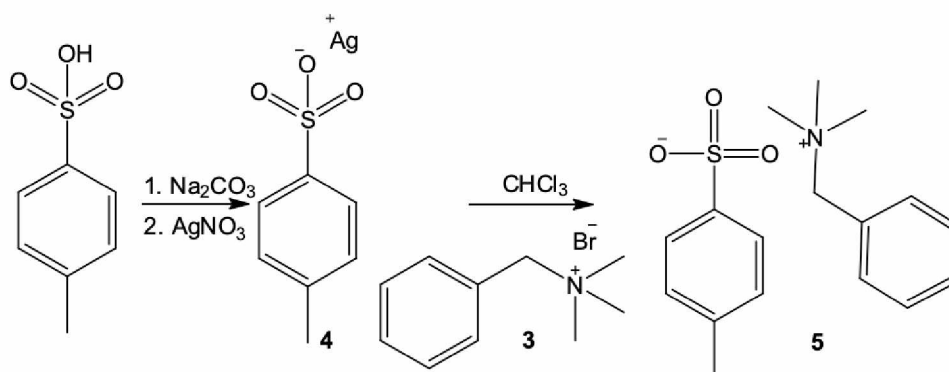


Schéma 35

Pro vznik iontového páru v reakční směsi je vhodné, aby 2-kyanofenoxyoctová **1** kyselina byla přidávána ve formě soli. Jako možný kationt jsem zvolil tetrabutylamoniový kationt. Sůl jsem se pokusil připravit reakcí kyseliny 2-kyanofenoxyoctové **1** s tetrabutylaminium acetátem, kdy jsem předpokládal posunutí rovnovážné reakce doprava oddestilováním kyseliny octové. To se však ukázalo jako neúspěšné a vše bude vyžadovat další experimenty (Schéma 36).

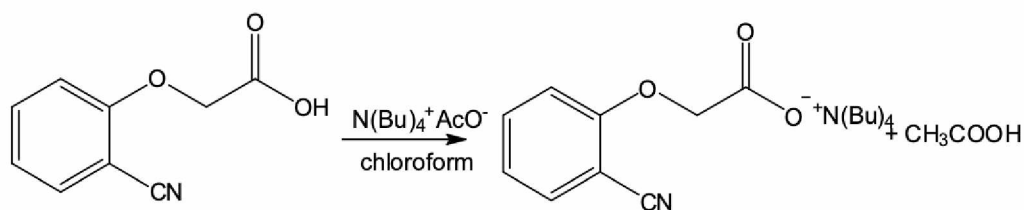
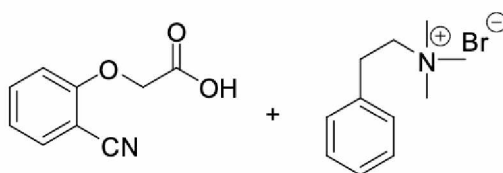
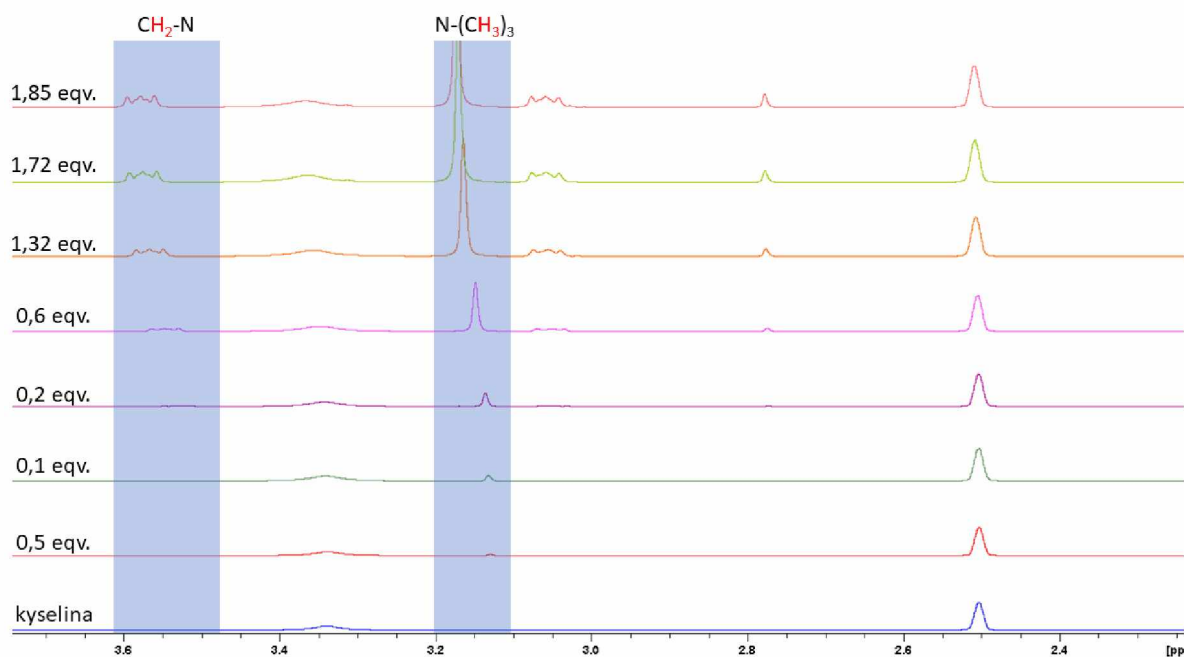


Schéma 36

Možnou interakci kyseliny 2-kyanofenoxyoctové **1** kyseliny s amoniovými substráty jsem se pokusil demonstrovat změnami ^1H NMR spekter způsobených přidavkem fenethyltrimethylamonium bromidu **6** k roztoku kyseliny 2-kyanofenoxyoctové **1** v DMSO. Vše ilustruje obrázek 1. Je dobře vidět, že podle očekávání dochází ke změnám chemických posunů methylskupin a CH_2 skupiny v sousedství atomu dusíku. Chemické posuny ostatních atomů se prakticky nemění. Toto ukazuje, že opravdu dochází k interakci mezi karboxylovou a kvarterní amoniovou skupinou.



Obrázek 1



V poslední části práce jsem se pokusil o vlastní C–H funkcionalizační reakci. Kyselina 2-kyanofenoxyoctová (**1**) (5,3 mg) byla podrobena reakci s *N,N,N*-trimethylbenzenammonium iodidem (**2**) (50,6 mg) a bispinakolátodiboranem (93 mg). Jako katalyzátor byl použit octan paladnatý (3 mg). Jako rozpouštědlo byl zvolen tetrahydrofuran (Schéma 37). Reakce probíhala při 60 °C po dobu 16 hodin. Produkty se nepodařilo detekovat.

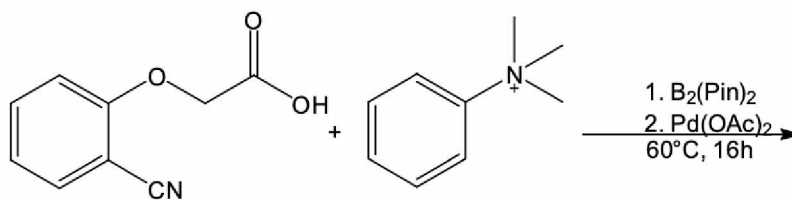


Schéma 37

Závěr

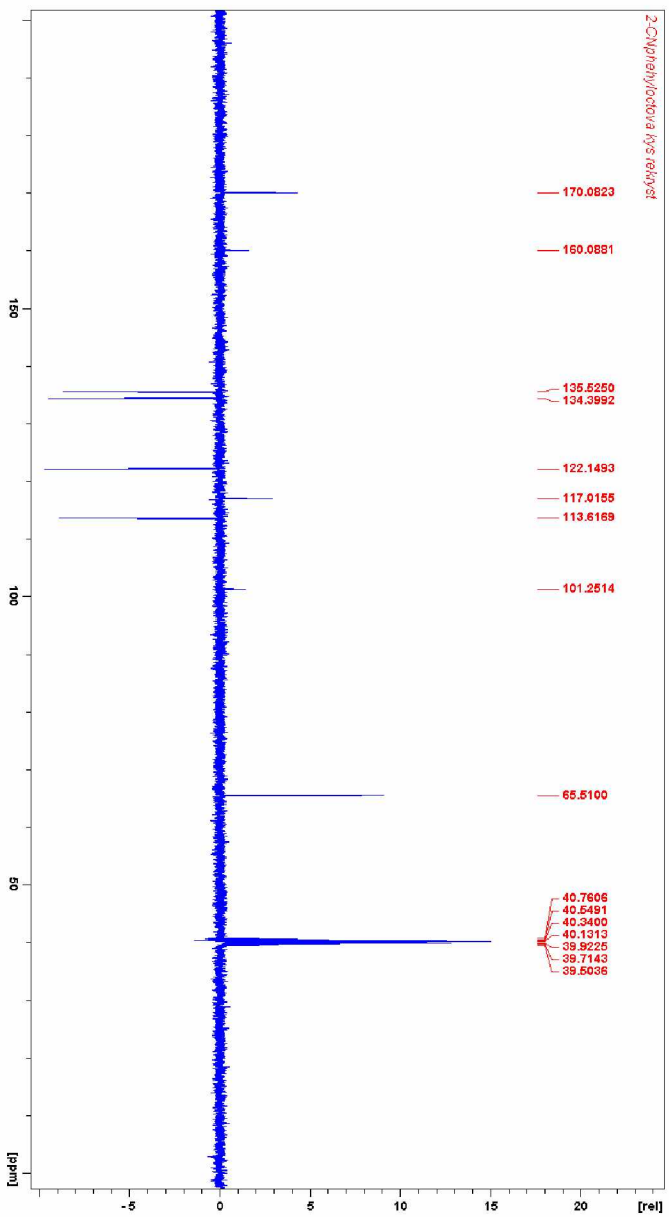
V bakalářské práci jsem provedl rešerši týkající se reakcí založených na principu řídicích skupin založených na principu iontových interakcí. V experimentální části jsem optimalizoval postup pro přípravu 2-kyanofenoxyoctové kyseliny, kdy jsem místo v literatuře popsané kyseliny chloroctové použil kyselinu bromoctovou. Dále jsem připravil sérii kvartérních trimethylamoniových solí odvozených od anilinu, benzylaminu a fenethylaminu. Pomocí HMR spektroskopie jsem se pokusil demonstrovat vznik iontových párů v roztoku. V neposlední řadě jsem provedl pokus a vlastní C–H funkcionalizaci, který však prozatím dopadl neúspěšně. Získané výsledky a připravené látky poskytují dobrý základ pro navazující práci.

Seznam zdrojů / bibliografie

1. Lyons, T.W., Sandford, M.S. Palladium-Catalyzed Ligand Directed C-H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147-1169.
2. Boutadla Y., Davies, D.L., Macgregor, S.A., Poblador-Bohamonde, I.A., Mechanism of C-H bond activation: rich synergy between computation and experiment. *Dalton Trans.* **2009**, 30, 5820-5831.
3. Balcells, D., Clot, E., Eisentein, O., C-H Bond Activation in Transition Metal Species from a Computational Perspective. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749-823.
4. Ackermann, L., Novak, P., Vicente, R., Hofmann, N. Ruthenium-Catalyzed Regioselective Direct Alkylation of Arenes with Unactivated Alkyl Halides through C-H Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (33), 6045-6048.
5. Bischof, S.M., Ess, D.H., Meier, S.K., Oxgaard, J., Nielsen, R.J., Bhalla, G., Goddard, W.A., Periana, R.A. Benzene C-H Bond Activation in Carboxylic Acids Catalyzed by O-Donor Iridium (III) Complexes: An Experimental and Density Functional Study. *Organometallics*. **2010**, 29 (4), 742-756.
6. Nemoto, T., Hamada, Y. Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions Using P-Chirogenic Diaminophosphine Oxides: DIAPHOXs. *Chem. Rec.* **2007**, 7 (3), 150-158.
7. Gilman, H., Bebb, R. Relative Reactivities of Organometallic Compounds. *J. Am. Chem. Soc. Society*. **1939**, 61 (1), 109-112.
8. Wittig, G.; Fuhrman, G. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1940**, 73 (11), 1197-1218.
9. Korábková, Tereza. Studium vlivu kyselin na regioselektivitu palladiem katalyzovaných C-H funkcionalizačních reakcí. Pardubice, 2019. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Ing. Jiří Váňa Ph.D..

10. Daugulis O., Do, Hien-Quang, Shabashov, D. Palladium and Copper-Catalyzed Arylation of Carbon-Hydrogen Bonds. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 48 (8), 1074-1086.
11. Chen, X., Engle, K.M., Wang, D., Yu, J. Palladium (II)- Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (28), 5094-5115.
12. Crabtree, R.H., The Organometallic Chemistry of Alkanes. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 245-269.
13. Miyaura, N., Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
14. Suzuki, A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168.
15. Littke, A.F., Fu, G.C., Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (22), 4176-4211.
16. Davis, H. J., Mihai, M.T., Phipps, R.J. Ion Pair-Directed Regiocontrol in Transition Metal Catalysis: A Meta-Selective C—H Borylation of Aromatic Quarternary Ammonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12759-12762.
17. Davis, H.J., Genov, G.R., Phipps, R.J. meta-Selective C—H Borylation of Benzylamine, Phenethylamine, and Phenylpropylamine-Derived Amides Enabled by a Single Anionic Ligand. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (43), 13351-13355.
18. Saito, Y., Segawa, Y., Itami, K. para C—H Borylation of Benzene Derivatives by a Bulky Iridium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (15), 5193-5198.
19. Hoque, M.E., Bisht, R., Haldar, Ch., Chattopadhyay, B. Noncovalent Interactions in Ir-Catalyzed C—H Activation: L-Shaped Ligand for Para-Selective Borylation of Aromatic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7745-7748.

20. Tajuddin, H., Harrisson, P., Bitterlich, B., Collings, J.C., Sim, N., Batsanov, A.S., Cheung, M.S., Kawamorita, S., Maxwell, A.C., Shukla, L., Morris, J., Lin, Z., Marder, T.B., Steel, P.G. Iridium-catalyzed C—H borylation of quinolines and unsymmetrical 1,2-disubstituted benzenes: insights into steric and electronic effects on selectivity. *Chem. Sci.* **2012**, 12 (3), 3505-3515.
21. Breslow, R., Rajagopalan, R., Schwarz, J., Selective Functionalization of doubly coordinated flexible chain. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2905-2907.
22. Mihai, M.T., Davis, H.J., Genov, G.R., Phipps, R.J., Ion Pair Directed C—H Activation on Flexible Ammonium Salts: meta-Selective Borylation of Quarternized Phenethylamines and Phenylpropylamines. *ACS Catal.* **2018**, 8, 3764-3769.
23. Hooper, T.N., Garcon, M., White, A.P., Crimmin, M.R., Room temperature catalytic carbon-hydrogen bond alumination of unactivated arenes: mechanism and selectivity. *Chem. Sci.* **2018**, 24 (9), 5435-5440.
24. Anderson, K.W., Buchwald, S.L., General Catalyst for the Suzuki-Miyaura and Sonogashira Coupling Reactions of Aryl Chlorides and for the Coupling of Challenging Substrate Combinations in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 38 (44), 6173-6177.
25. Golding, W.A., Phipps, R.J. Electrostatically-Directed Pd-Catalysis in Combination with C—H Activation: Site-Selective Coupling of Remote Chlorides with Fluoroarenes and Fluoroheteroarenes. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 3022-3027.
26. Zhang, F.L., Hong, K., Li, T., Park, H., Yu, J.Q. Functionalization of C(sp³)—H bonds using a transient directing group. *Science*. **2016**, 6270 (351), 252-256.
27. Hayes, N.V., Branch, G.E.K., The Acidic Dissociation Constants of Phenoxyacetic Acid and its Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1555-1564.
28. Ústní sdělení



Přílohy

^1H a ^{13}C NMR (DMSO- d_6) spektra kyseliny 2-kyanofenoxyoctové (1)

