

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Řízení regioselektivity C–H funkcionalizačních reakcí pomocí acidity prostředí

Tereza Korábková

Diplomová práce

2021

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Acidity of the reaction medium as a factor controlling the regioselectivity of  
C–H functionalization reactions

Tereza Korábková

Diploma thesis

2021

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., 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 15. 7. 2021

Tereza Korábková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Tereza Korábková**  
Osobní číslo: **C19563**  
Studijní program: **N1407 Chemie**  
Studijní obor: **Organická chemie**  
Téma práce: **Řízení regioselektivity C-H funkcionalizačních reakcí pomocí acidity prostředí**  
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Zásady pro vypracování

1. Provedte literární rešerši týkající se řízení regioselektivity C-H funkcionalizačních reakcí katalyzovaných přechodnými kovy.
2. Připravte alespoň čtyři substráty obsahující dvě rozdílné řídicí skupiny na jednom či dvou různých aromatických jádrech spojených spojkou. Tyto látky charakterizujte dostupnými metodami.
3. Prozkoumejte vliv kyselosti prostředí na regioselektivitu C-H aktivačních reakcí těchto substrátů. Připravené metalocykly charakterizujte.
4. Pokuste se nalézt vhodné podmínky pro katalytickou regioselektivní C-H funkcionalizaci substrátů.
5. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

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

Seznam doporučené literatury:  
Veškerá dostupná odborná literatura.

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

Datum zadání diplomové práce: **26. února 2021**  
Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2021**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

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

V Pardubicích dne 26. února 2021

## Poděkování

Zde bych ráda především poděkovala svému školiteli Ing. Jiřímu Váňovi, Ph.D., který čtyři roky trpělivě dozoroval mé laboratorní snažení. Děkuji mu za jeho rady, nápady, laskavý a lidský přístup, který si udržoval i navzdory mým nezdarům.

Mé díky patří i Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D. za předané laboratorní zkušenosti a za jeho ochotu pomáhat a zpívat. Všem v laboratoři F4039 děkuji za přátelskou a příjemnou atmosféru.

Babičce Věře jsem vděčná za každý upečený štrůdl, který mi výrazně zpříjemňoval pondělní rána před odchodem do školy. Jí, babičce Marii, dědovi Láďovi a Jaroslavovi děkuji, že vychovali mé rodiče.

Mámě a tátovi děkuji za nekonečnou podporu, která mi umožnila bezstarostně vyrůstat a studovat. Za poskytnuté zázemí a domov, do kterého se vždy můžu vracet. Rodičům, sourozencům a jejich rodinám jsem vděčná za potřebné rozptýlení, které mi během víkendů poskytují.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala i své lepší polovičce, Lukáši Markovi. Jeho klidná a laskavá povaha mi je oporou nejen při studiu, ale i v každodenním životě.

## Anotace

V teoretické části této práce je diskutována selektivita C–H funkcionalizačních reakcí řízených řídicí skupinou (DG) za katalýzy Pd(OAc)<sub>2</sub>. Zaměřena je hlavně na *ortho*, *meta* a *para* selektivní postupy. Poslední část popisovaná v teorii se věnuje vlivu síly řídicích skupin v případě, kdy má zkoumaný substrát více než jednu, a ovlivnění jejich síly pomocí pH.

Experimentální část práce se zabývá syntézou substrátů mající dvě DG o různé síle. Jako řídicí skupiny zde vystupují dimethylamino, acetamido, pyridin, oxazolin a oxim. Substráty jsou podrobeny stechiometrickým reakcím s Pd(OAc)<sub>2</sub> buď v přítomnosti silné kyseliny trifluoroctové (TFA) nebo bez ní. Na vznikajících komplexech je zkoumáno, která skupina řídí aktivaci v silně kyselém a která v slabě kyselém či neutrálním prostředí. Vybrané substráty poskytující požadované komplexy jsou pak dále využity pro samotné funkcionalizace s činidly typu ethyl-akrylát, *N*-bromsukcinimid (NBS) a různě substituovanými benzaldehydy. Výsledné reakční směsi jsou dále analyzovány pomocí NMR, GC-MS, HRMS a IČ.

## Klíčová slova

C–H funkcionalizace, regioselektivita, octan palladnatý, řídicí skupiny, vliv kyselin

## Title

Acidity of the reaction medium as a factor controlling the regioselectivity of C–H functionalization reactions

## Annotation

In the literature research section the selectivity of C–H functionalization reactions directed by a directing group (DG) and catalysed by Pd(OAc)<sub>2</sub> is to be found. It is focused on *ortho*, *meta* and *para* selective synthetic protocols. Last part of literature section deals with the strength of the directing groups and mentions cases of substrates containing two potential DGs with different strengths and influence of an added acid on their strength.

Experimental section deals with synthesis of substrates containing two DGs of different strengths. As directing groups dimethylamino, acetamido, pyridine, oxazoline and oxime can be seen. Substrates then undergo stoichiometric reactions with Pd(OAc)<sub>2</sub> with or without the absence of trifluoroacetic acid (TFA). Complexes obtained by these reactions are then analysed to determine which DG is the main directing group under specific conditions. Chosen substrates which provide desirable complexes then undergo C-H functionalization with reagents such as ethyl acrylate, *N*-bromosuccinimide (NBS) and differently substituted benzaldehydes. Obtained reaction mixtures are then analysed by NMR, GC-MS, HRMS and IR spectroscopy.

## Keywords

C–H functionalization, regioselectivity, palladium acetate, directing groups, acid influence



## Seznam zkratek a značek

ACN	acetonitril
Ac	acetyl
DCE	dichlorethan
DCM	dichlormethan
DMF	dimethylformamid
DG	řídící skupina – z angl. „ <i>directing group</i> “
DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EtOAc	ethyl-acetát
EtOH	ethanol
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním detektorem (s hmotnostní detekcí)
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením – z angl. „ <i>high resolution mass spectrometry</i> “
IČ	infračervená spektroskopie
Me	methyl
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická resonance
PET	petrolether
Ph	fenyl
TEA	triethylamin
TFA	kyselina trifluoroctová
X	halogen (F, Cl, Br, I)

## Obsah

Seznam zkratk a značek .....	- 9 -
1. Úvod.....	- 13 -
2. Teoretická část .....	- 14 -
2.1. C–H funkcionalizace .....	- 14 -
2.1.1. Mechanismus C–H funkcionalizace katalyzované octanem palladnatým .....	- 14 -
2.2. Selektivní C–H funkcionalizace .....	- 16 -
2.2.1. <i>Ortho</i> selektivní reakce .....	- 16 -
2.2.2. <i>Meta</i> selektivní reakce .....	- 23 -
2.2.3. <i>Para</i> selektivní reakce .....	- 29 -
2.3. Faktory ovlivňující selektivitu C–H funkcionalizace v přítomnosti více DG.....	- 32 -
3. Experimentální část.....	- 40 -
3.1. Příprava <i>N</i> -{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu ( <b>1</b> ).....	- 41 -
3.1.1. Příprava komplexu substrátu <b>1</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> ( <b>1.1</b> ) .....	- 42 -
3.1.2. Příprava komplexu substrátu <b>1</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> a TFA ( <b>1.2</b> ) .....	- 43 -
3.1.3. Příprava komplexu substrátu <b>1</b> s 2 ekv. Pd(OAc) <sub>2</sub> a TFA ( <b>1.3</b> ) .....	- 43 -
3.1.4. Reakce substrátu <b>1</b> s benzaldehydy ( <b>1.4</b> ).....	- 44 -
3.1.5. Reakce substrátu <b>1</b> s ethyl-akrylátem ( <b>1.5</b> ).....	- 46 -
3.1.6. Reakce substrátu <b>1</b> s benzthiazolem ( <b>1.6</b> ).....	- 47 -
3.1.7. Reakce substrátu <b>1</b> s <i>N</i> -bromsukcinimidem (NBS) ( <b>1.7</b> ) .....	- 47 -
3.2. Příprava <i>N</i> -[4-(4-formylfenoxy)fenyl]acetamidu ( <b>2</b> ).....	- 48 -
3.3. Příprava <i>N</i> -{4-[4-((dimethylamino)methyl)fenoxy]fenyl}acetamidu ( <b>3</b> ).....	- 49 -
3.3.1. Příprava komplexu substrátu <b>3</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> ( <b>3.1</b> ) .....	- 50 -
3.3.2. Příprava komplexu substrátu <b>3</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> a TFA ( <b>3.2</b> ) .....	- 50 -
3.3.3. Reakce substrátu <b>3</b> s 4-fluorbenzaldehydem ( <b>3.3</b> ).....	- 51 -
3.3.4. Reakce substrátu <b>3</b> s ethyl-akrylátem ( <b>3.4</b> ).....	- 52 -
3.3.5. Reakce substrátu <b>3</b> s ethyl-akrylátem a TFA ( <b>3.5</b> ) .....	- 52 -

3.3.6.	Reakce substrátu <b>3</b> s NBS ( <b>3.6</b> ) .....	- 53 -
3.4.	Příprava <i>N</i> -{4-[4-((hydroxyimino)methyl)fenoxy]fenyl}acetamidu ( <b>4</b> ).....	- 53 -
3.4.1.	Příprava komplexu substrátu <b>4</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> ( <b>4.1</b> ) .....	- 54 -
3.4.2.	Příprava komplexu substrátu <b>4</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> a TFA ( <b>4.2</b> ) .....	- 55 -
3.5.	Příprava <i>N,N</i> -dimetyl-4-vinylbenzylaminu ( <b>5</b> ) .....	- 55 -
3.6.	Příprava <i>N</i> -{4-[4-((dimethylamino)methyl)styryl]fenyl}acetamidu ( <b>6</b> ).....	- 56 -
3.6.1.	Příprava komplexu substrátu <b>6</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> ( <b>6.1</b> ) .....	- 57 -
3.6.2.	Příprava komplexu substrátu <b>6</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> a TFA ( <b>6.2</b> ) .....	- 57 -
3.7.	Příprava <i>N</i> -[4-(4-kyanofenoxi)fenyl]acetamidu ( <b>7</b> ) .....	- 58 -
3.8.	Příprava <i>N</i> -{4-[4-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)fenoxi]fenyl}acetamidu ( <b>8</b> ).....	- 58 -
3.8.1.	Příprava komplexu substrátu <b>8</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> ( <b>8.1</b> ) .....	- 59 -
3.8.2.	Příprava komplexu substrátu <b>8</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> a TFA ( <b>8.2</b> ) .....	- 60 -
3.9.	Příprava 2-(4-bromfenyl)pyridinu ( <b>9</b> ) a 2-[4'-bromo-(1,1'-bifenyl)-4-yl] pyridinu ( <b>10</b> ) - 60 -	
3.10.	Příprava 2-(4-chlorfenyl)pyridinu ( <b>11</b> ).....	- 62 -
3.11.	Příprava <i>N</i> -(4'(pyridin-2-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl)acetamidu ( <b>12</b> ).....	- 62 -
3.11.1.	Příprava komplexu substrátu <b>12</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> ( <b>12.1</b> ).....	- 64 -
3.11.2.	Příprava komplexu substrátu <b>12</b> s Pd(OAc) <sub>2</sub> a TFA ( <b>12.2</b> ) .....	- 64 -
3.11.3.	Reakce substrátu <b>12</b> s 4-fluorbenzaldehydem ( <b>12.3</b> ) .....	- 64 -
3.11.4.	Reakce substrátu <b>12</b> s ethyl-akrylátem ( <b>12.4</b> ).....	- 65 -
3.11.5.	Reakce substrátu <b>12</b> s NBS ( <b>12.5</b> ).....	- 65 -
3.12.	Příprava <i>N</i> -(4''(pyridin-2-yl)-[1,1':4',1''-terfenyl]-4-yl)acetamidu ( <b>13</b> ) .....	- 66 -
3.13.	Příprava <i>N</i> -{4-[4-(pyridin-2-yl)fenoxi]fenyl}acetamidu ( <b>14</b> ).....	- 67 -
4.	Výsledky a diskuse .....	- 68 -
4.1.	Reakce na substrátu obsahujícím jedno aromatické jádro .....	- 68 -
4.1.1.	Vliv přidané kyseliny octové .....	- 69 -
4.1.2.	Reaktivita v přítomnosti kyseliny trifluoroctové .....	- 72 -

4.1.3.	C–H funkcionalizace substrátu <b>1</b> .....	- 76 -
4.2.	Substráty nesoucí řídicí skupiny na dvou různých aromatických jádrech .....	- 82 -
4.2.1.	Stechiometrická C–H aktivace příslušných substrátů.....	- 88 -
4.2.2.	C–H funkcionalizace vybraných substrátů .....	- 93 -
5.	Závěr .....	- 97 -
6.	Bibliografie .....	- 98 -
7.	Přílohy.....	- 102 -
7.1.	NMR spektra .....	- 102 -
7.2.	HR-MALDI-MS spektra .....	- 120 -
7.3.	IČ spektra .....	- 124 -
7.4.	Krystalografická data .....	- 132 -

## 1. Úvod

Sloučeniny přechodných kovů mají nezastupitelné místo v moderní organické syntéze. Díky jejich koordinačním schopnostem našly uplatnění v reakcích jako *Negishi*, *Heck* a *Suzuki-Miyaura* C–C coupling. I pro C–H aktivační/funkcionalizační reakce, kterými se zabývá tato práce, jsou naprosto klíčovou komponentou.

C–H funkcionizace jsou v dnešní době hojně zkoumanou oblastí organické chemie, zejména díky potenciálnímu využití ve farmacii,<sup>1</sup> agrochemii a v syntéze přírodních látek.<sup>2</sup> Problémem však i nadále zůstává selektivita těchto reakcí.

Do popředí zájmu se dostaly zvláště ty postupy, ve kterých je využito řídicí skupiny (DG) pro zvýšení selektivity prováděné reakce.<sup>3</sup> Mezi další významné faktory, které ovlivňují průběh reakce, patří použitý katalyzátor,<sup>4</sup> ligand či aditiva.<sup>5</sup>

Dosud nedostatečně prozkoumanou oblastí jsou reakce, kdy C–H aktivace/funkcionizace probíhá na molekule, která má více než jednu řídicí skupinu.<sup>6</sup>

## 2. Teoretická část

### 2.1. C–H funkcionalizace

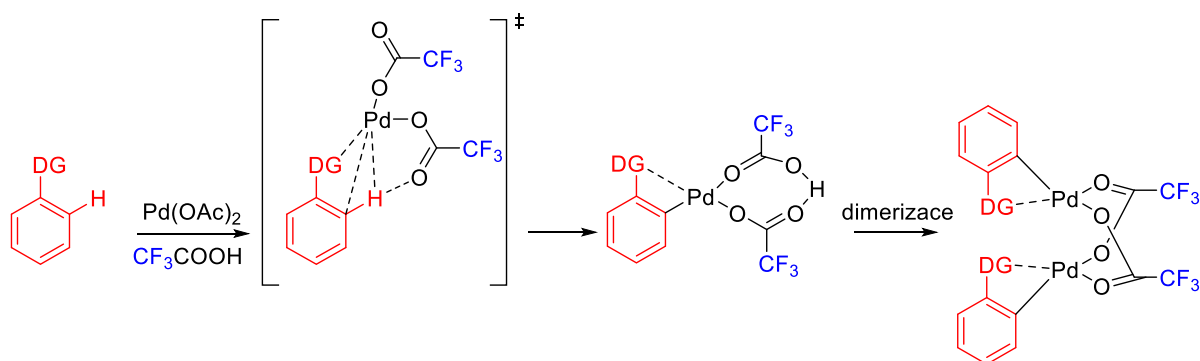
Nejčastěji využívanými katalyzátory pro C–H funkcionalizace jsou soli dvojmocného palladia, zvláště pak octan palladnatý. Důvodem jsou vysoká reakční rychlost, selektivita i výtěžek. Na rozdíl od ostatních kovů vznikají palladnaté komplexy relativně snadno, a to jak reakcí na  $sp^2$ , tak i na uhlíku s  $sp^3$  hybridizací. Z těchto komplexů pak mohou kromě vazby C–C vznikat i spojení C–N, C–O, C–S a C–X (X: F, Cl, Br, I).<sup>7</sup>

#### 2.1.1. Mechanismus C–H funkcionalizace katalyzované octanem palladnatým

C–H funkcionalizační reakce probíhají ve dvou základních stupních. V prvním stupni, nazývaném C–H aktivace, dochází k náhradě vodíku za palladium za vzniku palladacyklického komplexu. V následujícím funkcionalizačním stupni dochází k náhradě palladia za uhlík či heteroatom za vzniku finálního produktu.<sup>8</sup>

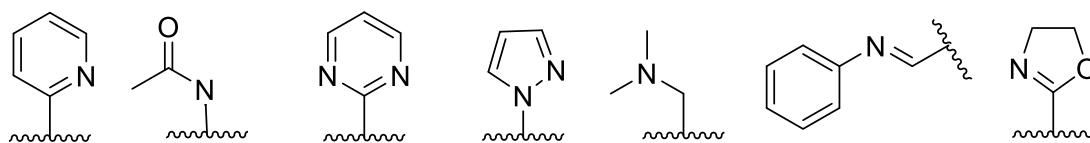
Pro C–H aktivační krok byl navržen mechanismus AMLA/CMD,<sup>9</sup> který začíná koordinací octanu palladnatého k DG, která přiblíží katalyzátor do blízkosti vazby C–H. Následně dochází k současnému štěpení vazby C–H asistované acetátovým ligandem a vzniku nové vazby C–Pd. Vznikající palladnatý komplex ve většině případů dále dimerizuje (Schéma 1). Není vyloučeno, že C–H aktivace probíhá přímo na di, tri či polynukleárních částicích.<sup>10</sup>

*Vána et al.* ve své práci popisují vliv přídavku trifluoroctové kyseliny (TFA), kdy po přídavku dojde k výměně acetátového ligandu katalyzátoru za ligand trifluoracetátový a tím dojde ke zvýšení rychlosti reakce. Důvodem je větší elektronakceptorní schopnost trifluoracetátového ligandu a tedy větší elektropozitivita koordinovaného atomu palladia. Elektronakceptorní ligandy usnadňují vznik palladacyklů a zároveň je stabilizují. Z tohoto důvodu je výměna ligandů vhodná jak z kinetického, tak termodynamického hlediska a nalézá uplatnění zejména pro aktivace řízené slabými řídicími skupinami.<sup>8</sup>



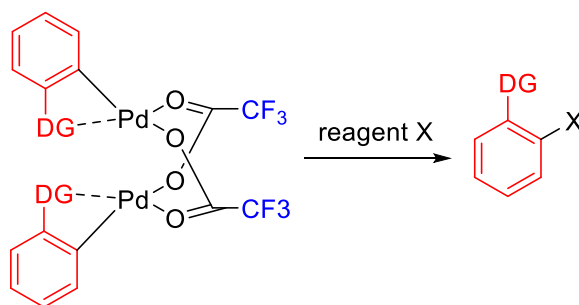
**Schéma 1:** Mechanismus C–H aktivace.

Vhodné DG jsou ty, které obsahují dusík s volným elektronovým párem a chovají se jako *Lewisovy* báze (Obrázek 1). Ovšem i v přítomnosti DG se stává, že reakce neprobíhá s požadovanou selektivitou. Problematické jsou pak zvláště syntézy, kde molekuly obsahují více než jednu potenciální řídicí skupinu.<sup>11</sup>



**Obrázek 1:** Příklady vhodných řídicích skupin.

V druhém stupni dochází k samotné funkcionalizaci, kdy po reakci s patřičným činidlem vzniká ve více krocích kýžený produkt (Schéma 2).<sup>8</sup>



**Schéma 2:** C–H Funkcionalizace.

Vyhovujícími činidly jsou například estery kyseliny akrylové,<sup>12,13,14</sup> toluen,<sup>15</sup> a substituované benzaldehydy.<sup>16</sup>

Mimo katalyzátoru se do reakční směsi přidává i oxidační činidlo. Pd<sup>II</sup> se koordinací na DG a následnou funkcionalizací substrátu redukuje na Pd<sup>0</sup>, zpět na Pd<sup>II</sup> ho reoxidují látky jako octan měďnatý, jodbenzendiacetát, *tert*-butylhydroperoxid nebo benzochinon.<sup>3</sup>

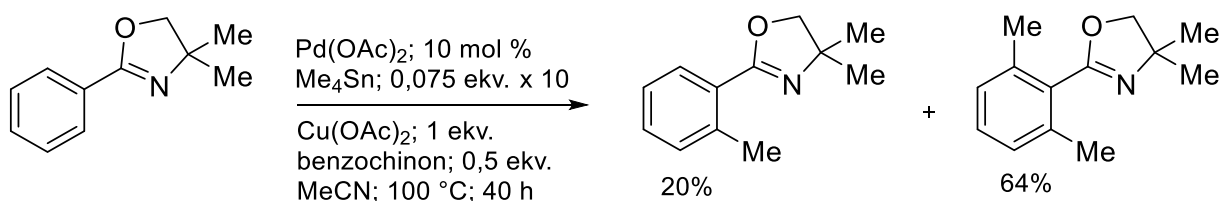
## 2.2. Selektivní C–H funkcionalizace

Diplomová práce se zabývá C–H aktivací/funkcionalizací aromatických C–H vazeb. V tomto případě rozlišujeme mezi dobře popsanými *ortho*-, *meta*- a *para*- selektivními reakcemi

### 2.2.1. *Ortho* selektivní reakce

V literatuře se nachází veliké množství reakcí tohoto typu,<sup>17</sup> proto jsou na následujících stranách vybrány pouze některé z těch, které probíhají za katalýzy Pd(OAc)<sub>2</sub> a asistují jim DG na bázi amidů, aminů a dusíkatých heterocyklů, tedy skupin, kterým se věnuje experimentální část této práce.

V práci z roku 2006 popisují *Yu et al.* reakci, kde jako DG vystupuje oxazolin, který je v poloze 2 substituován fenylem (Schéma 3). Fenyl je pak za asistence DG methylován pomocí organocínického činidla, tetrametylcínu (Me<sub>4</sub>Sn), které je přidáváno postupně v deseti dávkách. Toto probíhá za katalýzy Pd(OAc)<sub>2</sub>.



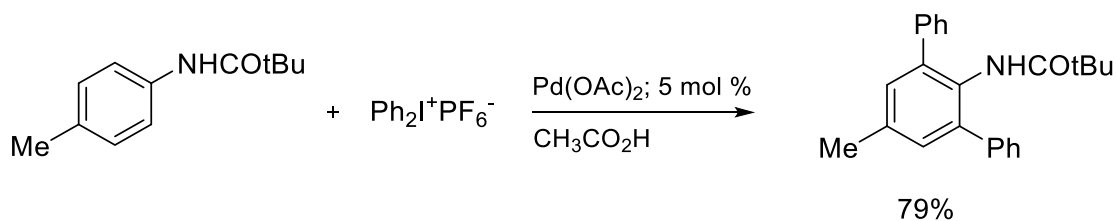
**Schéma 3:** Methylace aromatické C–H vazby.

Jako klíčový se ukazuje přídavek benzochinonu, který spolu s Cu(OAc)<sub>2</sub> reoxiduje Pd<sup>0</sup> na Pd<sup>II</sup>. Benzochinon zabraňuje tvorbě směsného acetátu [Cu<sub>2</sub>Pd(OAc)<sub>6</sub>], který spolu s testovanými substráty vykazuje nulovou reaktivitu.

Popisovaná reakce probíhá i v případě, kdy se mezi oxazolinem a aromatickým kruhem vyskytuje jeden atom uhlíku, tudíž řídicí skupina není v přímé konjugaci s fenylem. Syntézy tohoto typu, navíc s takto vysokou selektivitou a výtěžkem, byly do té doby jen velmi výjimečné.<sup>18</sup>

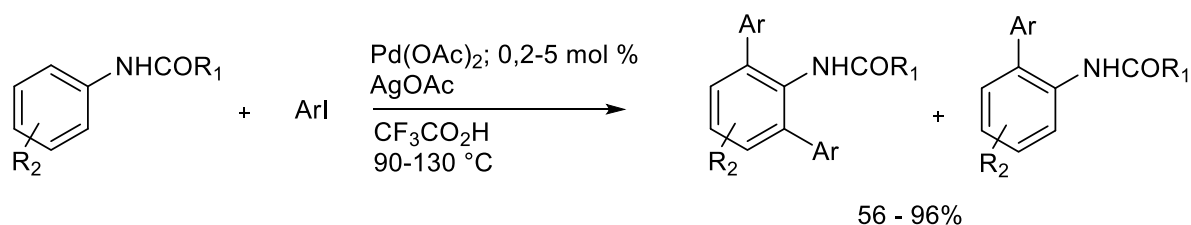
*Daiglius a Zaitsev* využívají reakce na bázi C–H funkcionalizace pro velice selektivní *ortho* arylaci amidů, zvláště těch odvozených od kyseliny pivalové. Její deriváty podstupují reakci s nadbytkem Ph<sub>2</sub>I<sup>+</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup> a 5 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub> v kyselině octové. Získávají produkt substituovaný v obou *ortho* polohách s výtěžkem kolem 80 % (Schéma 4).





**Schéma 4:** Arylace amidů.

Pro jejich další pokusy nahradí kvůli vysoké ceně a nutnosti mnohonásobného nadbytku  $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{PF}_6^-$  deriváty jodbenzenu. Jako vhodné činidlo k  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  používají  $\text{Ag}(\text{OAc})$ , jeho použití místo  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , který se využívá v řadě Pd katalyzovaných coupling reakcí, vysvětlují nutností přidavku mnoha ekvivalentů uhličitanu, kdežto u octanu stříbrného postačuje jeden ekvivalent (vztaženo na ekvivalent arylačního činidla). Za těchto podmínek vykazují krom amidů kyseliny pivalové vysoké výtěžky a selektivitu také acetanilidy (Schéma 5).<sup>19</sup>



$\text{R}_1$ : Piv; Ac

$\text{R}_2$ : H; 4-Br; 4-I; 4-Me

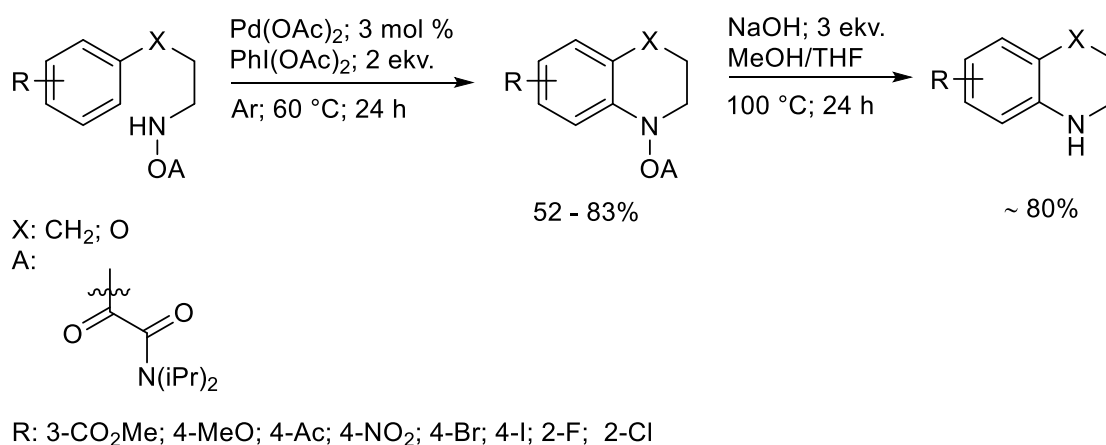
Ar:  $\text{C}_6\text{H}_5$ ; 3-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3-MeO<sub>2</sub>C- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-MeO<sub>2</sub>C- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$

**Schéma 5:** Reakce amidů s deriváty jodbenzenu.

*Zhao et al.* popisují ve své práci C–H funkcionalizace řízené bidentátní oxalyl amid skupinou, která velice selektivně řídí vznik intramolekulární C–N<sup>20</sup> a intermolekulární C–C,<sup>21</sup> C–F<sup>22</sup> vazby v *ortho* poloze molekuly.

Pro syntézu C–N vazby v derivátech tetrahydrochinolinu a benzomorfolinu nejprve testují reakce fenypropylaminů, kde je amin chráněn *tert*-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl nebo trifluorometylsulfonyl skupinou. Ty ovšem nevykazovaly v přítomnosti octanu palladnatého jakoukoliv reaktivitu, pro další syntézy proto testují bidentátní *N,O* chránící skupiny s lepší koordinační schopností k palladiu. Nejlepší výtěžky cyklizace poskytuje oxalyl amid, který se připravuje reakcí oxalyl chloridu, diisopropylaminu a příslušného aminu v hexafluoropropan-2-olu (HFIP). Samotnou

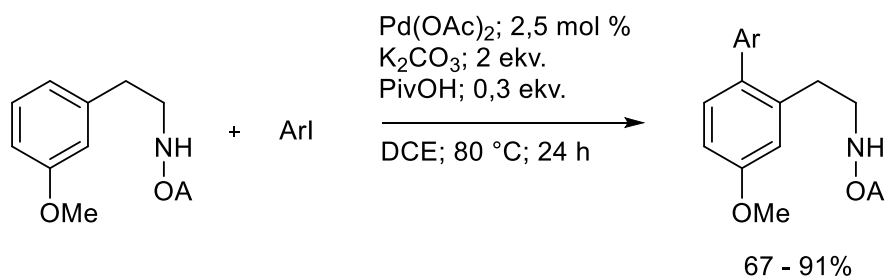
funkcionalizaci je nutno provádět pod inertní atmosférou, jelikož v přítomnosti O<sub>2</sub> dochází k nechtěné acetylaci do *ortho* polohy, tento produkt vzniká v Ar atmosféře jen v nepatrném množství. Zvýšení selektivity napomohlo i snížení teploty spolu se snížením použitého množství Pd(OAc)<sub>2</sub> z 5 mol % na 3 mol %. Reakce bez přítomnosti katalyzátoru vykazovala nulovou reaktivitu. Pro odstranění chránicí/řídící skupiny podstoupí substrát reakci s 3 ekv. NaOH ve směsi MeOH/THF při 100 °C (Schéma 6).



**Schéma 6:** Intermolekulární cyklizace.

Tyto podmínky pak dále využívají i pro syntézu derivátů indolů a pyrrolidinů.<sup>20</sup>

Oxalyl amid využívají jako DG i v jejich další práci, a to pro tvorbu nové C–C vazby, která vzniká arylací aryloethylaminů (Schéma 7). Několika pokusy potvrzují, že jako nejvhodnější DG se opět ukazuje ta vznikající reakcí oxalyl chloridu, diisopropylaminu a příslušného aminu. V případě nahrazení amidu esterem výtěžky značně klesají, stejně je tomu tak v případě náhrady diisopropylaminu za objemnější substituent. Náhradou za dimethyl či diethyl substituent dosahují podobných, ale stále nižších konverzí. Ochráněné substráty pak reagují s aryljodidem za přítomnosti octanu palladnatého, uhličitanu draselného a katalytického množství kyseliny pivalové. Důležitost kyseliny pivalové vysvětlují *Fagnau* a *Lafrence*. Ta v přítomnosti uhličitanové báze zprostředkovává transfer protonu z jimi zkoumaného benzenu na uhličitan, čím snižuje energii pro rozštěpení jinak inertní C–H vazby.



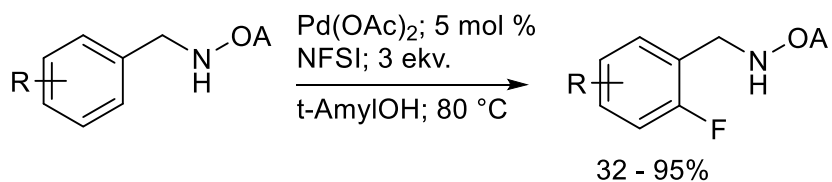
Ar: 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Ac-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-NHAc-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CHO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-I-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-CO<sub>2</sub>Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CO<sub>2</sub>Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Schéma 7:** Arylace arylethylaminu.

Odchránění amino skupiny probíhá stejně jako v předchozím případě ve vysokých výtěžcích za přítomnosti hydroxidu sodného ve směsi methanol/tetrahydrofuran.<sup>21</sup>

Do třetice i pro vznik vazby C–F vystupuje jako DG stejný oxalyl amid. Takto ochráněný benzylamin podstupuje reakci s elektrofilním fluoračním činidlem. Z testovaných se jako nejlepší ukazuje *N*-fluorobis(fenylsulfonyl)amin (NFSI), a to díky vysokým poskytovaným výtěžkům a nízké ceně.

V průběhu optimalizací reakčních podmínek bylo zjištěno, že na rozdíl od intramolekulární funkcionalizace není nutné pracovat pod inertní atmosférou, jelikož postupem vedeným v přítomnosti O<sub>2</sub> bylo získáno stejné množství produktu jako v prostředí Ar (Schéma 8). Jako nepodstatný se jeví i přidavek kyseliny pivalové, která oproti předchozímu případu zvyšuje konverzi jen o pouhé procento. Vhodným rozpouštědlem je *tert*-amylalkohol, dále také DCE a *m*-xylen, v DMF reakce neprobíhá. Důležitý je přidavek samotného katalyzátoru, bez kterého zůstávají ve směsi jen výchozí látky.



R: 2-MeO; 2-Me; 3-Me; 2,3-Me; 3-MeO; 2,4-MeO; 2-Cl; 3-Cl; 2-Br;  
3-Br; 2-F; 3-I; 2-CF<sub>3</sub>; 4-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>

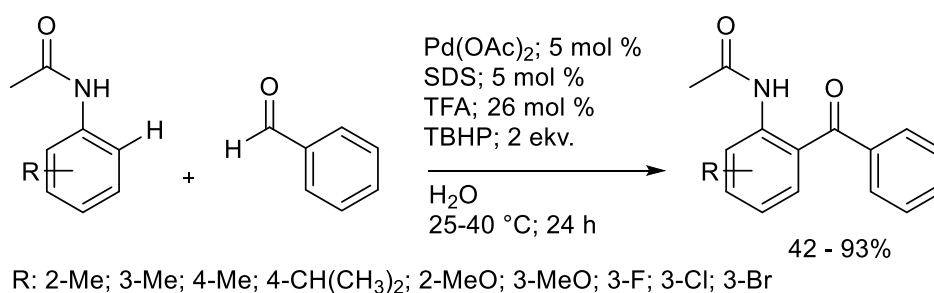
**Schéma 8:** Fluorace ochráněného benzylaminu.

Změnou fluoračního činidla na *N*-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium triflát a zdvojnásobením množství  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  probíhá fluorace v případě obou volných *ortho* pozic dvakrát a to s výtěžkem kolem 80 %.<sup>22</sup>

Další *ortho* selektivní C–H funkcionalizaci popisují *Novák et al.*, cílem jejich práce je najít podmínky acylace amidů, která bude probíhat za nižších teplot a v rozpouštědle, které není škodlivé pro životní prostředí. Pro tyto účely začínají s pokusy za laboratorní teploty vedené ve vodě.

Nejprve optimalizují reakci acetanilidu s benzaldehydem, kde krom  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  přidávají *tert*-butylhydroperoxid (TBHP) jako oxidační činidlo. Důležitý je i přídavek TFA, díky tomu se zvýší výtěžnost reakce o více než 40 %. V případě vody jako rozpouštědla je dosahováno vyšší konverze, než je tomu u toluenu nebo dichlormethanu. V rámci optimalizace průběhu přidávají ke směsi povrchově aktivní dodecylsíran sodný (SDS), který zvyšuje rozpustnost výchozích látek v  $\text{H}_2\text{O}$ , přídavkem 5 mol % SDS získávají produkt s výtěžkem 90 % (Schéma 9).

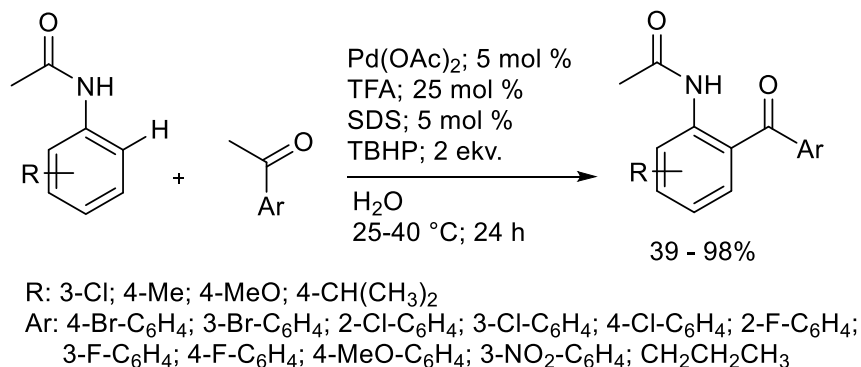
Acetanilidy mající v *ortho*, *meta* i *para* polohách různé funkční skupiny podrobují reakci za stejných podmínek. I málo reaktivní *ortho* substituované anilidy poskytují reakci s benzaldehydem produkt v relativně vysokém výtěžku.



**Schéma 9:** Acylace substituovaných acetanilidů.

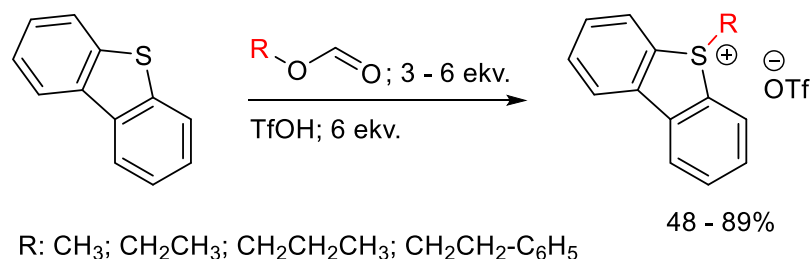
Dále pak zkoumají vliv substituce na acylačním činidle (Schéma 10). Ukazuje se, že přítomnost halogenu v jakékoliv pozici na aromatickém jádře poskytuje stejné nebo větší výtěžky, než je tomu v případě samotného benzaldehydu. I za přítomnosti dalších elektrondonorních (EDG) skupin, jako např. methyl nebo methoxy, probíhá funkcionalizace z více než 60 %. Pokud je na aldehydu elektronakceptorní (EWG) nitro skupina, je nutno

zvýšit molární množství Pd(OAc)<sub>2</sub> o 2,5 mol %. I po přidavku katalyzátoru dosahují konverze necelých 40 %.<sup>16</sup>



**Schéma 10:** Acylace různě substituovanými benzaldehydy.

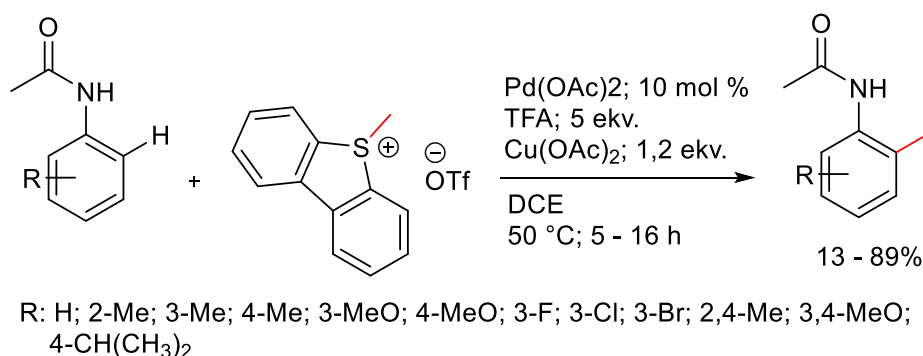
V práci z roku 2018 se *Novák et al.* věnují alkylnaci anilidů a aromatických močovín. S cílem zvýšení regioselektivity, omezení vzniku izomerních řetězců a zdvojení činidel využívají k zavedení alkyl skupiny jimi syntetizované sulfoniové soli. Pro jejich syntézu volí dva přístupy. A to reakci dibenzothiofenonu s alkyl jodidem za přítomnosti tetrafluoroboritanu stříbrného, nebo esterem kyseliny mravenčí v kyselině trifluormethansulfonové (TfOH), tuto sůl díky nižší ceně výchozích látek a větším výtěžkům dále využívají pro samotné funkcionalizace.



**Schéma 11:** Příprava sulfoniových solí.

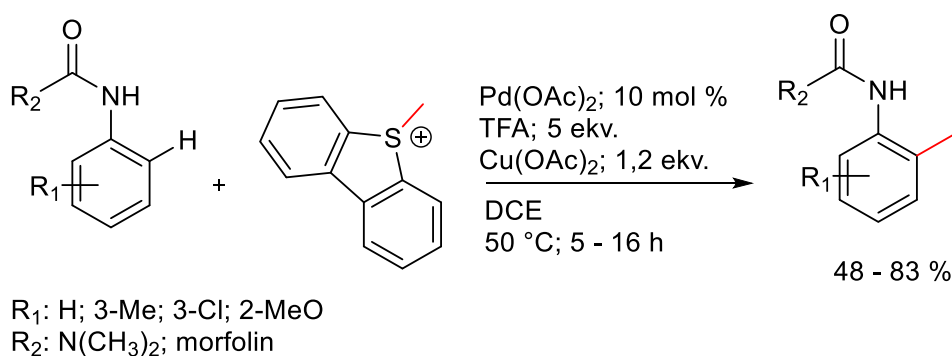
Samotná methylnace neprobíhá v silně polárních rozpouštědlech, jako například v methanolu, acetonu a acetonitrilu. Vhodné jsou naopak méně polární aprotická rozpouštědla. Nejlepší výsledky poskytuje dichlorethan, dále pak také toluen a dichlormethan.<sup>20</sup> Na rozdíl od zde zmiňovaných případů<sup>17, 18, 19</sup> bylo nutné navýšit množství přidaného katalyzátoru z 5 mol % na 10. Pro vylepšení konverze se ukazuje jako vhodný přídavek oxidačního činidla v podobě octanu měďnatého.

Takto byly připraveny methylované anilidy s EDG. Nicméně v případě F nebo Br byly získány výrazně menší množství produktu, než tomu bylo v případě substituce methyl nebo methoxy. Molekuly s EWG, nebo s polárními skupinami jako amino a hydroxy vykazovaly nulovou reaktivitu (Schéma 12).



**Schéma 12:** Methylace acetanilidů sulfoniiovými solemi.

Vhodnými DG jsou i močoviny. V tomto případě nesou na druhém atomu dusíku morfolin nebo dimethylamino skupinu. Funkcionalizace probíhá za stejných podmínek jako v předchozím případě (Schéma 13).



**Schéma 13:** Methylace aromatických močovín.

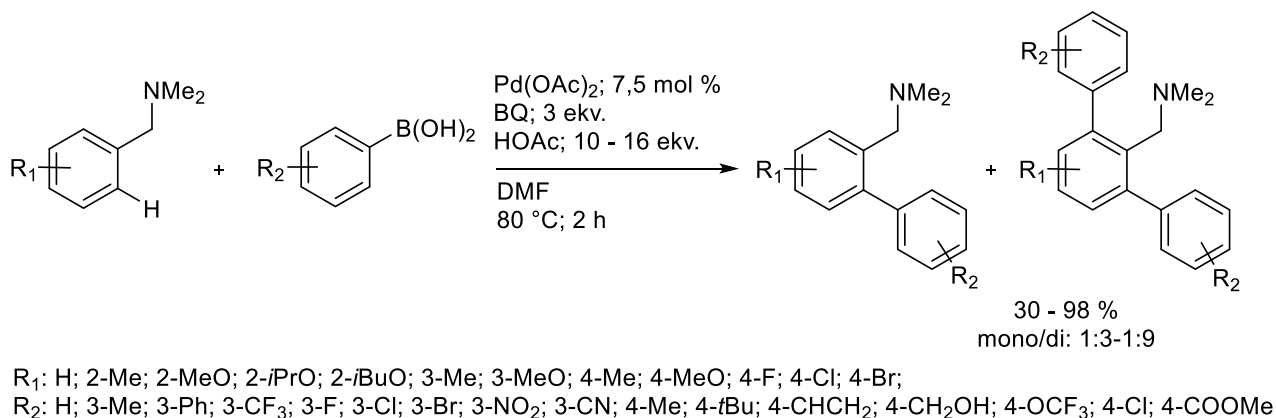
Stejně tak jako methyl lze zavést na anilid a aromatickou močovinu i řetězce delší. V uspokojivém výtěžku probíhá i reakce s ethyl, propyl, a fenethyl sulfoniiovou solí.<sup>23</sup>

Případem, kde vystupuje amin jako DG, může být uvedena práce *Shi et al.* zabývající se arylací C–H vazby pomocí boronových kyselin.<sup>24</sup> DG je volena v návaznosti na jejich výzkum z roku 2007, kde se věnují olefinaci toluenů,<sup>25</sup> jejichž methyl je maskován pomocí dimethylamino skupiny, která má skvělé koordinační vlastnosti. Jeden z problémů této metody ovšem nastává v momentě přidavku silné kyseliny. Ta protonuje terciární amin a tím ho zablokuje pro možnou koordinaci katalyzátoru. Jak je ale zřejmé z doposud zde zmíněných

syntéz, kyselina má velmi pozitivní vliv na průběh reakce. Cílem jejich snahy je tedy nalezení typu kyseliny, která nemá dostatečnou sílu na protonaci DG, ale zachovává si zbytek žádaných vlastností. Tou se ukazuje kyselina octová (AcOH). Tento poznatek aplikují i v případě arylace benzylaminů.

Podobně jako je tomu u *Suzuki-Miyaura* cross-couplingu<sup>26</sup> i zde je pro reakci boronových kyselin pozorováno zvýšení výtěžnosti při použití více polárního rozpouštědla jako je např. DMF, který zvyšuje konverzi o více než 30 % oproti dichlormethanu. Dalšímu navýšení pomáhá i snížení reakční doby z důvodu postupného rozkladu produktu za daných podmínek. Vyšší výtěžnosti dále dosahují kombinací Pd(OAc)<sub>2</sub> jako katalyzátoru a 1,4-benzochinonu (BQ) jako oxidačního činidla.

Metoda poskytuje výborné výsledky jak v případě substituovaných boronových kyselin, to i v případě elektronakceptorní skupiny v poloze *meta*, tak i substituovaných *N,N*-dimethylbenzylaminů. U aminů s dvěma volnými *ortho* polohami probíhá v malé míře i disubstituce (Schéma 14).<sup>24</sup>



**Schéma 14:** Arylace *N,N*-dimethylbenzylaminů.

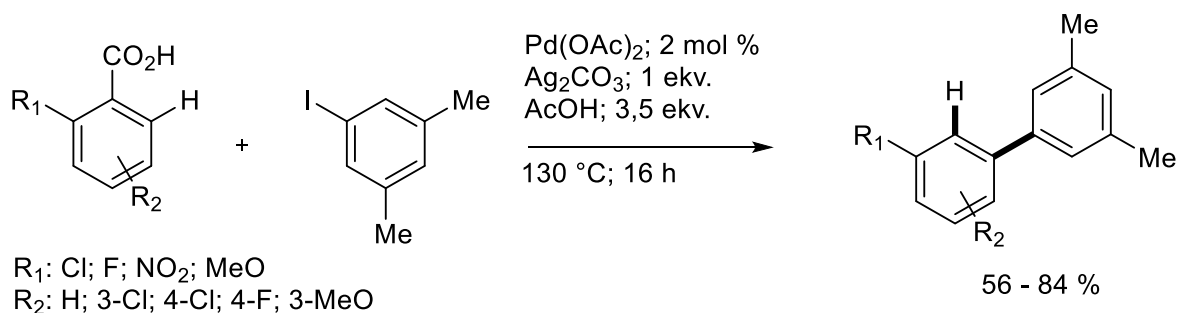
### 2.2.2. Meta selektivní reakce

Funkcionalizace vzdálenějších poloh jsou na rozdíl od předchozí zmiňované mnohem méně prozkoumané a běžné. Důvodem je hlavně nevýhodnost vzniku velikých palladacyklů, které by dále vedly k požadované regioselektivitě. Té se za katalýzy Pd(OAc)<sub>2</sub> dosahuje třemi možnými postupy.<sup>27</sup> Možností je využití odstranitelné DG,<sup>28,29</sup> přídavek norbonenu, který narušuje původní vazby v cyklu za vzniků nových odlehlejších<sup>30</sup> nebo přítomnost objemné DG bránící vstup činidla do *ortho* polohy.<sup>31</sup>

C–H funkcionalizací do *meta* polohy za asistence dočasné DG se jako jedni z prvních zabývají *Larrosa et al.* Jako DG zde vystupuje karboxylová skupina, která má v sousedství další substituent. Po *ortho* selektivní funkcionalizaci řízené kyselinou je DG podstoupena dekarboxylaci, čímž vzniká po reakci s aryljodidem *meta* substituovaný produkt.

Samotná reakce probíhá nejlépe s přidavkem 2 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub>, při vyšším množství dochází ke snížení výtěžku o více než polovinu. Záměnou AgOAc za Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a zvýšením teploty na 130 °C se v reakční směsi zvyšuje podíl produktu dekarboxylace, v některých případech je nutno po ukončení reakční doby přidat další ekvivalent Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v DMSO, tím dojde k dekarboxylaci zbytku.

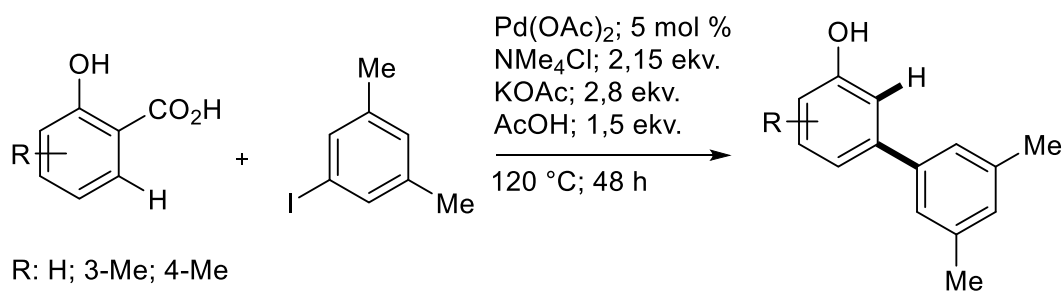
Po optimalizaci podmínek podstupují této reakci benzoové kyseliny s různými substituenty a zkoumají vliv jejich efektů na průběhu reakce. Pokud je arylace řízená do polohy *meta* vůči Cl, probíhá ve vysokých výtěžcích. Podobně je tomu i v přítomnosti F, NO<sub>2</sub> nebo CF<sub>3</sub>. Obstojné výsledky vykazuje i elektrondonorní methoxy skupina (Schéma 15).<sup>28</sup>



**Schéma 15:** Arylace benzoových kyselin s následnou dekarboxylací.

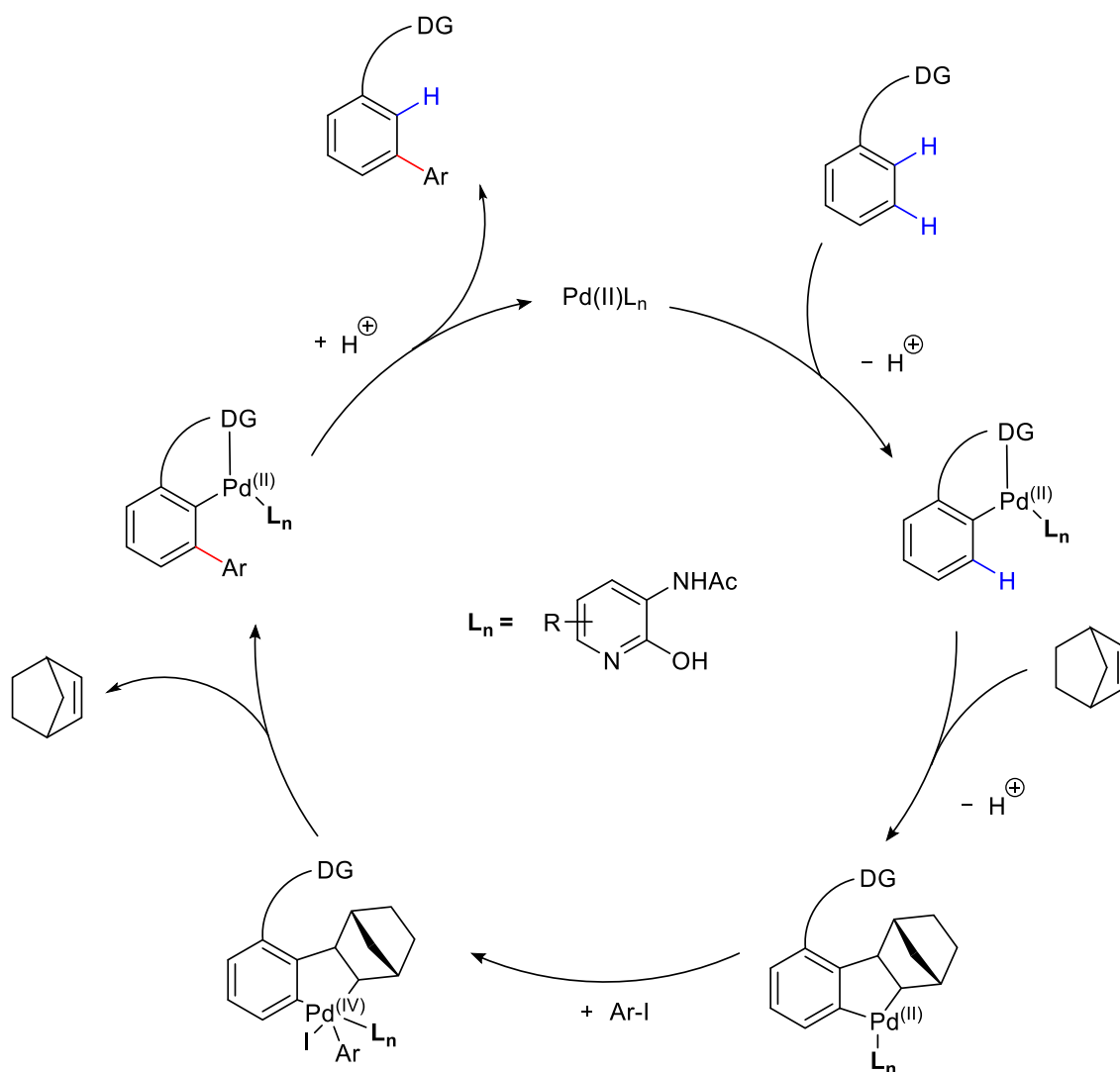
Stejný výzkumný tým se věnuje arylaci kyseliny salicylové. Snaží se zde nahradit soli stříbra levnější alternativou, která by se zároveň stala atraktivní pro využití v průmyslové výrobě. Vhodnou volbou se ukázala být kombinace tetramethylamoniumchloridu (NMe<sub>4</sub>Cl) a octanu draselného (KOAc), která poskytuje produkt dekarboxylace v dobrém výtěžku (Schéma 16).<sup>29</sup>





**Schéma 16:** Arylace a následná dekarboxylace kyseliny salicylové.

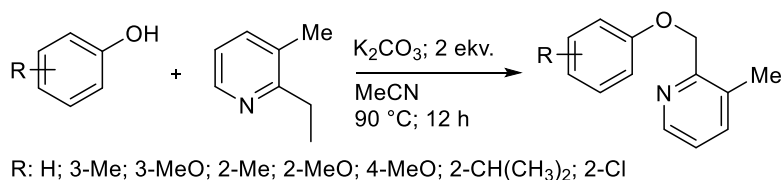
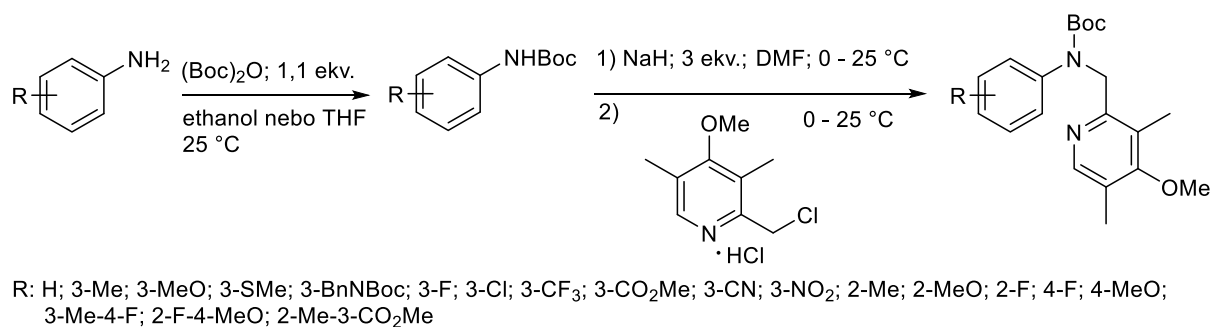
*Yu et al.* se zaměřují na *meta* funkcionalizaci anilinů a alkoholů za přítomnosti norbornenu (NBE). Norbornen se koordinuje na vazbu mezi Pd a DG ve chvíli, kdy vznikne palladacyklus. Díky tomu dojde k přerušení spojení mezi řídicí skupinou a palladiem. To vytvoří novou vazbu k sousednímu atomu uhlíku. Takovýto cyklus následně reaguje s činidlem za vzniku produktu substituovaného v poloze *meta* (Schéma 17). Aby toto bylo možné, je nutné, aby na atomu kovu byly nakoordinované ligandy, které společně s DG podporují takovou transformaci a zabraňují vzniku *ortho* substituovaných produktů. Z velkého množství ligandů se jako nejvhodnější ukazuje 3-acetylamino-2-hydroxypyridin, který za přítomnosti norbornenu podporuje arylaci anilinů, aromatických heterocyklických aminů, benzylovaných heterocyklů a alkoholů.



**Schéma 17:** Mechanismus arylace za asistence norbornenem.

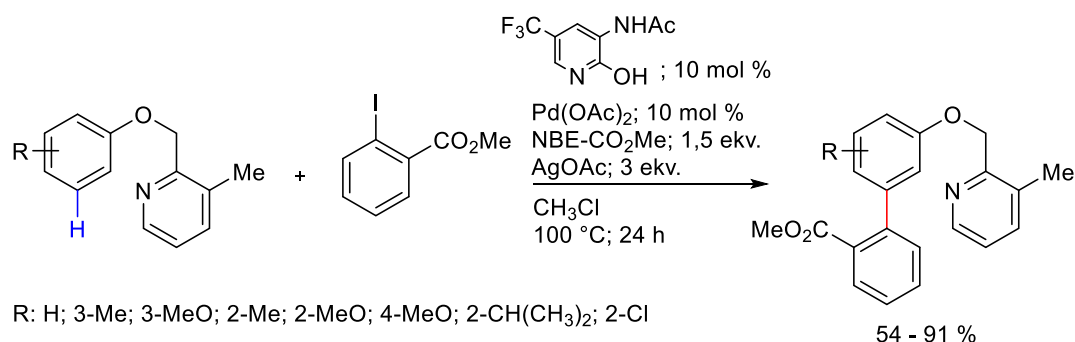
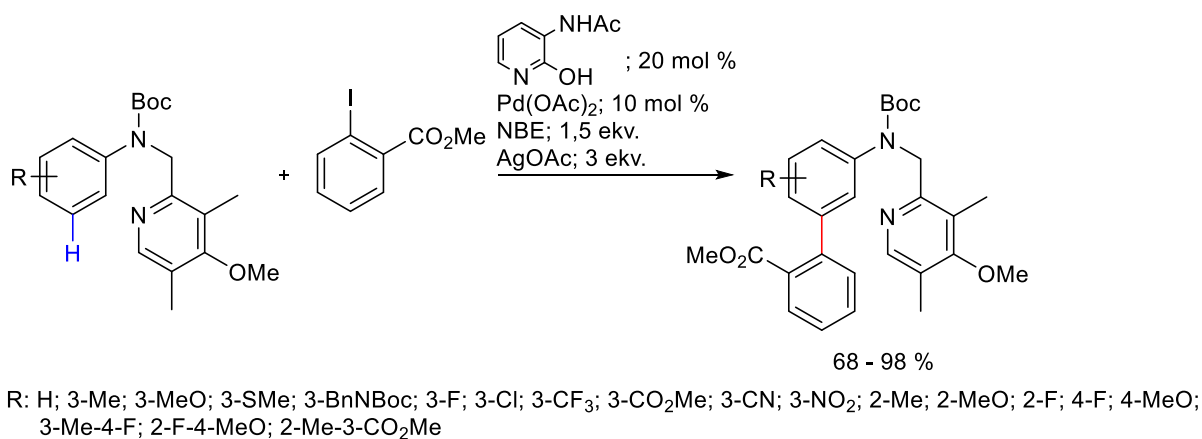
Důležitým kritériem je tedy i výběr DG. Řídící skupina musí být atraktivní pro koordinaci palladia, snadno zaveditelná i odstranitelná a její vzájemná součinnost s ligandem má pozitivní vliv na výtěžek. DG na bázi elektronově bohatých benzylopyridinů splňují veškeré požadavky.

Kombinace ligandu a DG toleruje při samotné funkcionalizaci elektrondonorní i elektronekceptorní skupiny na substrátu, ať už jsou v poloze *ortho* nebo *meta*. I jinak pro tento typ funkcionalizace nereaktivní heterocykly poskytují za těchto podmínek výborné výtěžky (Schéma 18).



**Schéma 18:** Zavedení DG na aniliny a fenoly.

Chráněné substráty podléhají arylaci v přítomnosti aryljodidu, Pd(OAc)<sub>2</sub>, ligandu, NBE a AgOAc jako oxidačního činidla při 100 °C (Schéma 19).<sup>30</sup>

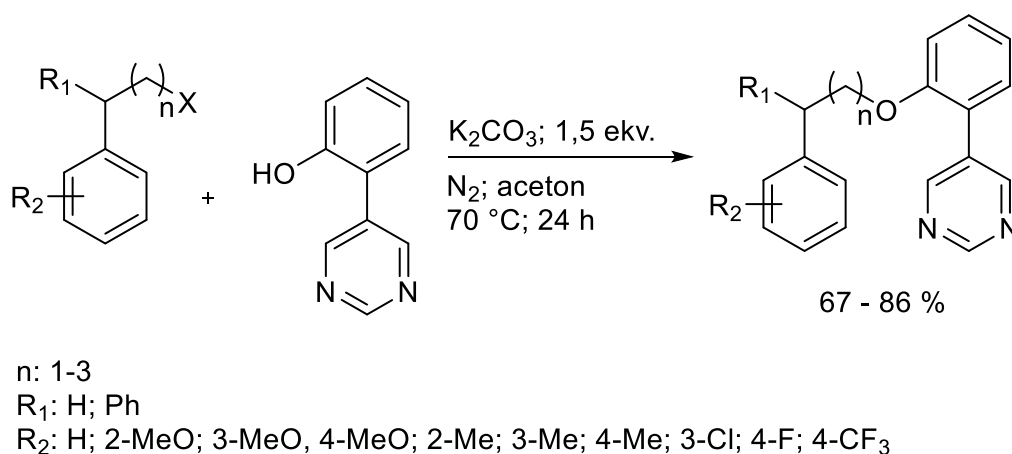


**Schéma 19:** Arylace chráněných anilinů a fenolů.

S podobně vysokou konverzí probíhá i arylace jinak substituovanými jodidy.

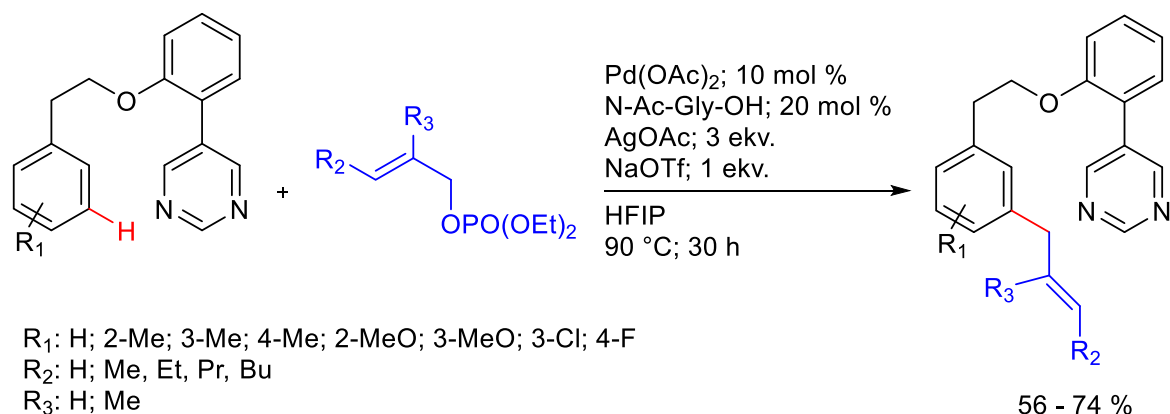
Samotné odchránění anilinu je vedeno v přítomnosti TFA v DCM za laboratorní teploty, kdy je po 24 h směs zpracována a dále 24 h míchána spolu s 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonem (DDQ) a di-*tert*-butyldikarbonátem ((Boc)<sub>2</sub>O) v DCM/H<sub>2</sub>O (3:1). Fenoly byly odchráněny redukcí v přítomnosti H<sub>2</sub> a 10% Pd-C v MeOH za laboratorní teploty po dobu 12 hodin.<sup>30</sup>

Allylací *meta* polohy arylů mající mezi jádrem a objemnou řídicí skupinou linker v podobě alkyly, se zabývá v jedné z novějších prací *Maiti et al.*<sup>31</sup> Poznatky z jejich předchozího výzkumu je přivedly k využití DG na bázi pyrimidinu,<sup>32</sup> které jsou vhodné právě pro funkcionalizace do vzdálenějších poloh (Schéma 20).



**Schéma 20:** Zavedení DG.

Další péči věnují tedy hlavně výběru allylačního činidla. Počáteční pokusy s allyl alkoholem v přítomnosti *Lewisovy* kyseliny nevedly k úspěchu a stejně tak i mnoho dalších. Pozitivní výsledek přináší až allyl fosfát. Optimalizací podmínek zjišťují, že pro zvýšení konverze má kladný vliv přídavek polárního protického rozpouštědla, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanolu (HFIP), to koordinací na katalyzátor a DG snižuje energii tranzitního stavu a tím posunuje reakční rovnováhu směrem k produktům. Z mechanistického hlediska tomuto napomáhá i přídavek ligandu, chráněné aminokyseliny – *N*-acetylglycinu (*N*-Ac-Gly-OH), který napomáhá koordinaci fosfátu na vzniklý palladacyklus (Schéma 21).



**Schéma 21:** Allylace fenethylů.

Substrát s propylovým a butylovým linkerem reaguje za stejných podmínek s obstojnými výtěžky.<sup>31</sup>

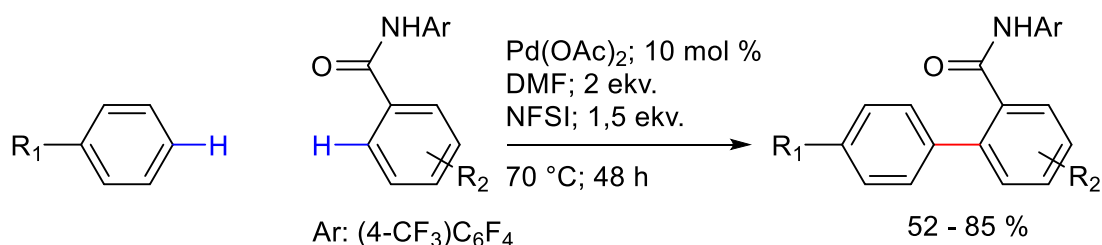
### 2.2.3. Para selektivní reakce

Podobně tak jako v případě *meta* selektivních funkcionalizací, *para* selektivita je dosahována kombinací vhodné řídicí skupiny a podmínek. Příkladem je práce *Yu et al.*, ti se zabývají arylací monosubstituovaného arenu.<sup>33</sup>

Ústřední komponentou pro jejich syntézu je fluorační činidlo, *N*-fluorobenzensulfonimid (NFSI), které se v tomto případě nechová jako zdroj  $F^+$  ale jako oxidační reagens, který se koordinuje na palladium v C–H aktivačním stupni. Při použití jinak běžných oxidantů jako např.  $Cu(OAc)_2$ ,  $AgOAc$  nebo  $PhI(OAc)$  nevzniká produkt. V případě  $K_2S_2O_8$  se ve výsledné směsi objevuje dvojice *meta* a *para* izomerů v poměru cca 1:1.

DG na rozdíl od předchozích zmiňovaných případů nenes molekula, na které je sledována selektivita, ale molekula vystupující jako činidlo samotné. To představuje aromatický amid, který má na atomu dusíku vázaný plně substituovaný fenyl, který dále napomáhá chodu reakce do *para* polohy sledované částice.

Za účasti  $Pd(OAc)_2$  v DMF podléhá toluen C–H arylaci v obstojných výtěžcích a to i v přítomnosti elektronakceptorů skupin na amidu jako např.: kyano, acetyl nebo trifluormethylu (Schéma 22). Výtěžek negativně neovlivňuje ani záměna toluenu za jinak monosubstituovaný aromát, ať už jsou to jiné alkyly, halogeny či methoxy skupina.<sup>33</sup>

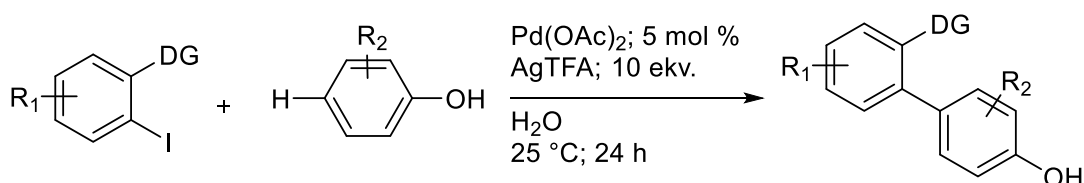


$R_1$ : Me; Et; *i*-Pr; MeO; F; Cl; Br; H  
 $R_2$ : 3-Me; 3-MeO; 3-AcO; 3-F; 3-Br; 4-Br; 2-CF<sub>3</sub>; 3-COCH<sub>3</sub>; 4-COCH<sub>3</sub>; 4-CN

**Schéma 22:** Arylace monosubstituovaných arenů.

Dalším typem funkcionalizace, kde DG není obsažena na molekule, vůči které je sledována regioselektivita, je reakce nechráněných fenolů s aryljodidy popsána Zhou *et al.* Jejich cílem je najít podmínky, které snižují produkci nežádoucího odpadu a podporují průběh v environmentálně přívětivém rozpouštědle – H<sub>2</sub>O, a to za laboratorní teploty.

V úvodním pokusu vystupuje na aryljodidu jako DG karboxylová funkce. Jodid s fenolem za katalýzy Pd(OAc)<sub>2</sub> a přidavku trifluoroctanu stříbrného (AgTFA) poskytuje *para* substituovaný fenol s uspokojivou konverzí 85 %. AgTFA je jediná z testovaných stříbrných solí, při jejímž přidavku přesahuje výtěžnost reakce 60 %. Tato syntetická metodika je využitelná i pro molekuly s jinými DG jako jsou amidy a ketony. Metoda je tolerantní i vůči substituentům na fenolu, ať už jde o methyl, fenyl, nitro, keton či halogeny jako Cl a Br, díky kterým lze molekuly dále využít pro další typy C–C coupling reakcí.<sup>34</sup>

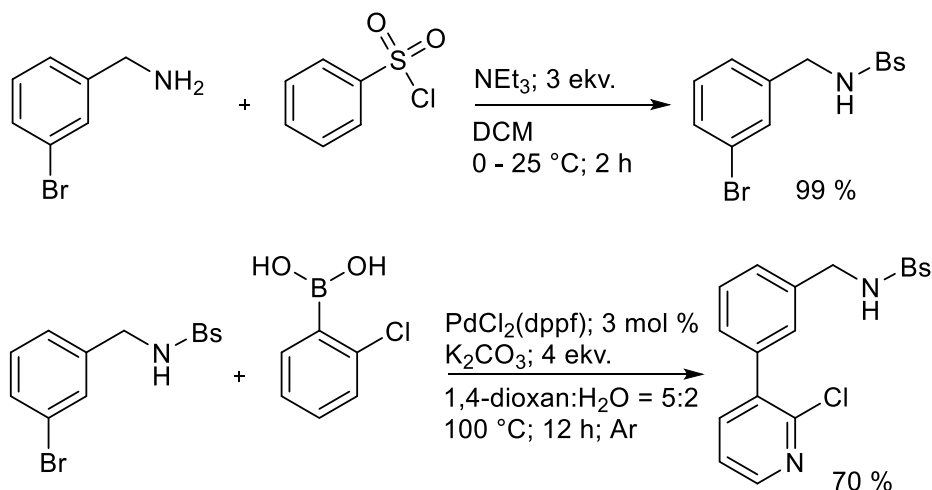


DG: COOH; CONH<sub>2</sub>; CONHMe; CONHNMe<sub>2</sub>; COCH<sub>3</sub>; COPh; NHCOCH<sub>3</sub>  
 $R_1$ : 2-F; 2-Me; 3-MeO; 3-Me; 3-Cl; 3-Br; 3-CF<sub>3</sub>  
 $R_2$ : 2-Me; 2,6-Me; 2-I; 2-Br; 5-F; 2-Ph; 2-*t*Bu; 2-Cl; 2-CHO; 2-COCH<sub>3</sub>; 2-NO<sub>2</sub>

**Schéma 23:** Arylace fenolů za mírných podmínek.

Jiný přístup pro dosažení *para* selektivity aplikují Li *et al.* Ti oproti dvou zmiňovaným<sup>33,34</sup> sledují regioselektivitu přímo na skeletu obsahující DG z části tvořenou pyridinovým kruhem. Ta se z důvodu své objemnosti nazývá řídicím templátem (DT). Ten podporuje vznik velkých palladacyklů, které umožňují vznik nové vazby ve vzdálenější pozici.<sup>35</sup> DT na bázi pyridinových kruhů jsou na rozdíl od prvních v literatuře zmíněných nitrilových templátů<sup>36</sup> snadno syntetizovány a následně i recyklovány.

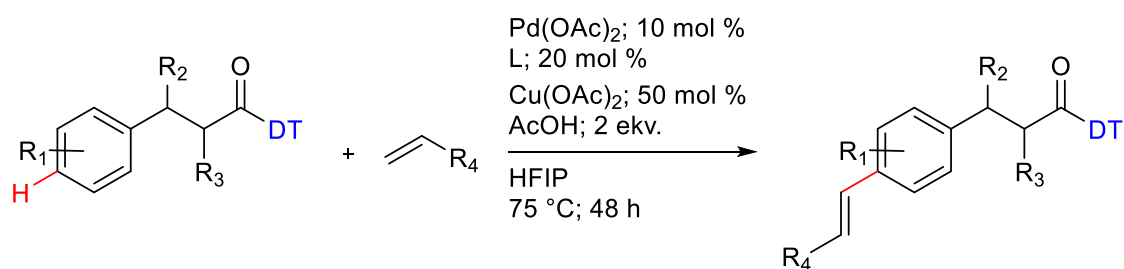
Při výběru DT pro jimi pozorovanou alkenylaci fenylypropanových kyseliny se ukázala jako nejvhodnější kombinace pyridinu a aminu. Aminoskupina má sama o sobě schopnost koordinovat palladium. Nechtěná selektivita, která by tímto mohla být způsobena, je kontrolována chránicí elektronakceptorní skupinou. Z toho nejlepší výtěžky poskytuje amin chráněný benzensulfonylem (Bs). Regioselektivita je ovlivněna i substitucí na pyridinu. H nebo elektrondonorní skupiny jako např. MeO neposkytují požadovaný produkt. Až s elektronakceptorním chlorem je dosahováno konverze kolem 70 % (Schéma 24).



**Schéma 24:** Syntéza DT.

Zavedení templátu na fenylypropanovou kyselinu probíhá za mírných podmínek, kdy je nejprve pomocí oxalylchloridu v DMF za laboratorní teploty převedena na její chlorid. Ten pak následně přidavkem do směsi hydridu sodného (NaH) a nukleofilního katalyzátoru 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) v bezvodém tetrahydrofuranu (THF) reaguje na požadovaný substrát s výtěžkem 60 – 95 % podle přítomných substituentů na propanovém řetězci či aromatickém kruhu. Zde platí, že substituenty na aromatickém jádře konverzi zvyšují, a v případě substituce alifatického řetězce patří výtěžek k těm nižším.

Funkcionalizace poskytuje nejlepší výsledky za katalýzy  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  v kombinaci s  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  v HFIP jako rozpouštědle. Oxidačního činidla se přidává pouhého půl ekvivalentu, jelikož jeho větší množství negativně ovlivňuje výtěžnost reakce. Dalšímu zlepšení přispívá i přítomnost AcOH a vhodného ligandu,<sup>35</sup> který slouží stejnému účelu jako u zmiňované *meta* selektivní funkcionalizace.<sup>30</sup> Pro konverzi zavedení alkenyl skupiny mají substituenty stejný vliv jako při zavádění DT na kyselinu. V nepatrných množstvích vznikají i *ortho* a *meta* izomery (Schéma 25).

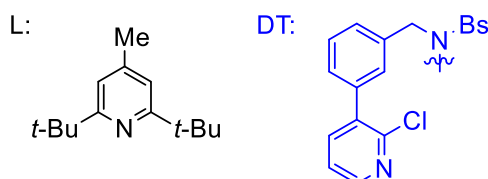


R<sub>1</sub>: H; 2-Me; 2-Cl; 2-CF<sub>3</sub>O; 2-CF<sub>3</sub>; 3-Me; 3-MeO; 3-F; 3-Cl; 3-CF<sub>3</sub>O; 2,6-Me; 2-Me-3-F; 3-F-6-Me; 3,5-F; 2-Cl-3-F; 3-F-5-Cl

R<sub>2</sub>: H; PthN

R<sub>3</sub>: H; Me; Et

R<sub>4</sub>: MeO<sub>2</sub>C; EtO<sub>2</sub>C; <sup>n</sup>BuO<sub>2</sub>C; PhO<sub>2</sub>C; CHO; Et<sub>2</sub>NCO; EtCO; PhO<sub>2</sub>S; (EtO)<sub>2</sub>OP



**Schéma 25:** Zavedení alkenyl skupiny na fenylpropanové kyseliny.

Následné odstranění DT podstupuje substrát za účasti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v EtOH při 25 °C, kdy je zpětně získáván templát a nově alkenylovaný ethyl-fenylpropanoát.<sup>35</sup>

### 2.3. Faktory ovlivňující selektivitu C–H funkcionalizace v přítomnosti více DG

I přes množství regioselektivních reakcí zůstává nadále výzvou selektivní funkcionalizace v přítomnosti dvou a více potenciálních řídicích skupin v jedné molekule substrátu.

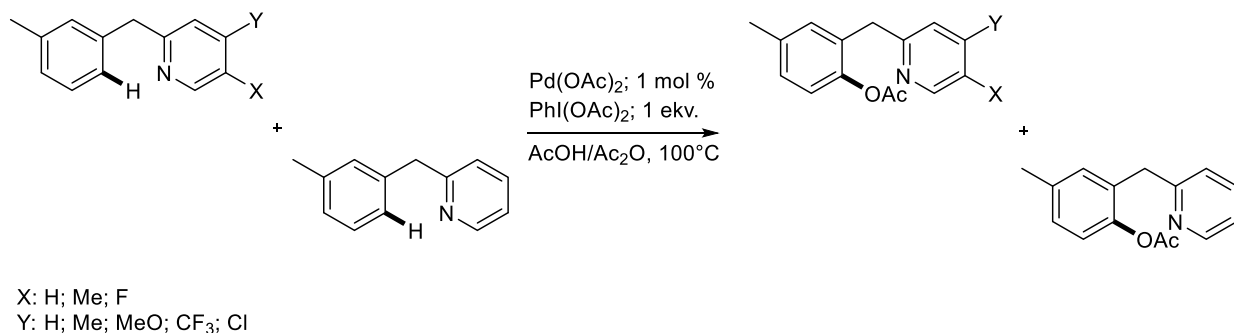
Zřetel je brán hlavně na relativní sílu DG, ty se podle této teorie dělí na silnější, které přednostně řídí průběh reakce, a slabší. Na následujících stranách jsou zmíněny práce zabývající se touto problematikou.

*Sanfordová et al.* podstupují substráty monosubstituované různými DG kompetičním reakcím.

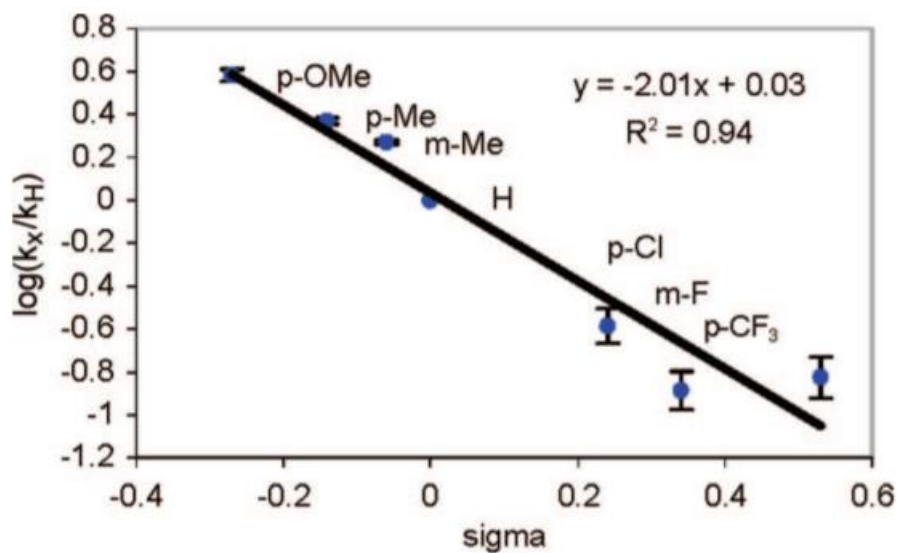
V reakci vystupují dva různě substituované benzylpyridiny ve vzájemném poměru 1:1, které podléhají acetylaci za katalýzy Pd(OAc)<sub>2</sub>. Methylenový můstek mezi DG a jádrem zamezuje případné přímé interakci DG s *ortho* C–H vazbou. Sledován je efekt substituentů DG – pyridinu, jenž v pozici *meta* a *para* umožňují substitucí řízenou modifikaci elektronové hustoty této DG. Aby bylo zamezeno dvojnásobné acetylaci, je výchozí benzyl v poloze *meta* blokován methylskupinou.



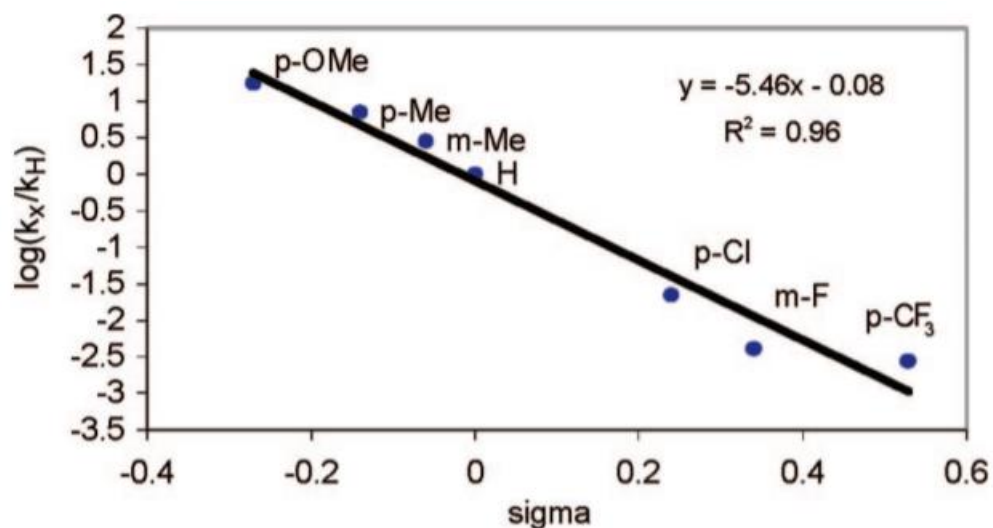
Sérií kompetičních reakcí mezi substituovaným a nesubstituovaným substrátem prováděných v benzenu nebo ve směsi AcOH/Ac<sub>2</sub>O (Schéma 26) získávají poměry rychlostních konstant  $k_X/k_H$ . Z následně sestrojené *Hammettovy* korelace je patrné, že v obou rozpouštědlech v podmínkách kompetice přednostně reagují substráty s elektronově bohatými substituenty (Graf 1 a Graf 2).



**Schéma 26:** Kompetiční reakce mezi benzylpyridiny.

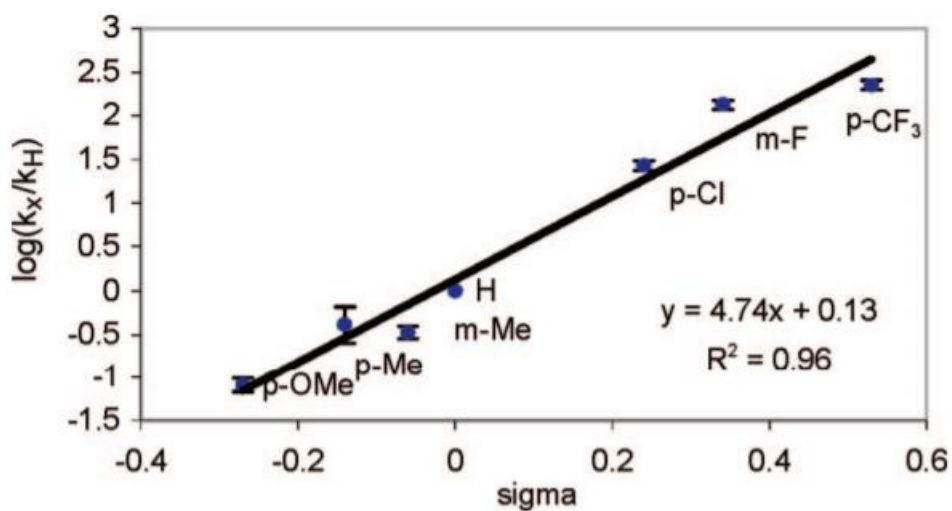


**Graf 1:** *Hammettova* korelace kompetice probíhající v AcOH/ Ac<sub>2</sub>O.<sup>37</sup>

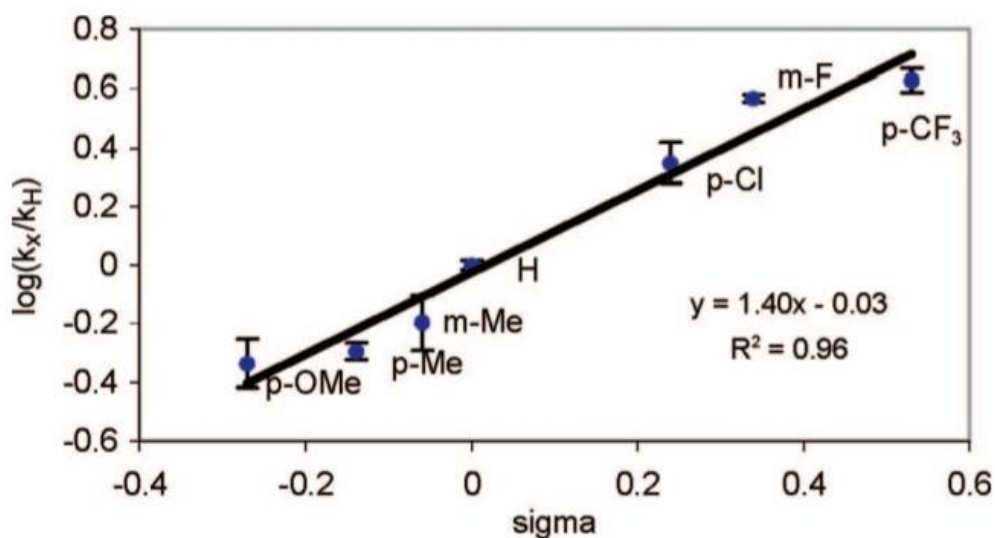


**Graf 2:** Hammettova korelace kompetice probíhající v benzenu.<sup>37</sup>

Při měření rychlostních konstant C–H funkcionalizací samotných substrátů ukazuje *Hammettova* korelace přesně opačný trend, naznačující rychlejší průběh reakce v případě substituce elektronakceptorní skupinou (Graf 3 a Graf 4).



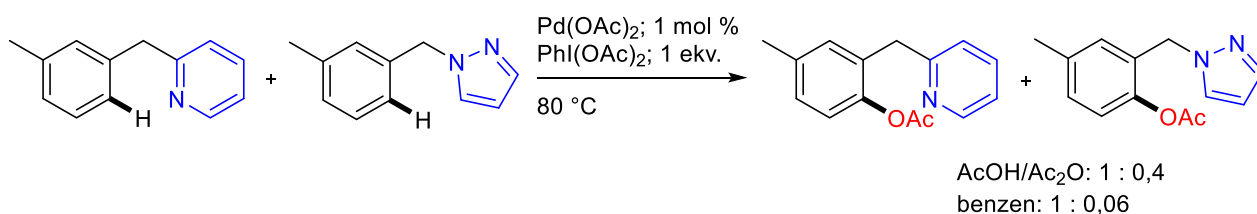
**Graf 3:** Hammettova korelace acetylace probíhající v AcOH/Ac<sub>2</sub>O.<sup>37</sup>



**Graf 4:** Hammettova korelace acetylace probíhající v benzenu.<sup>37</sup>

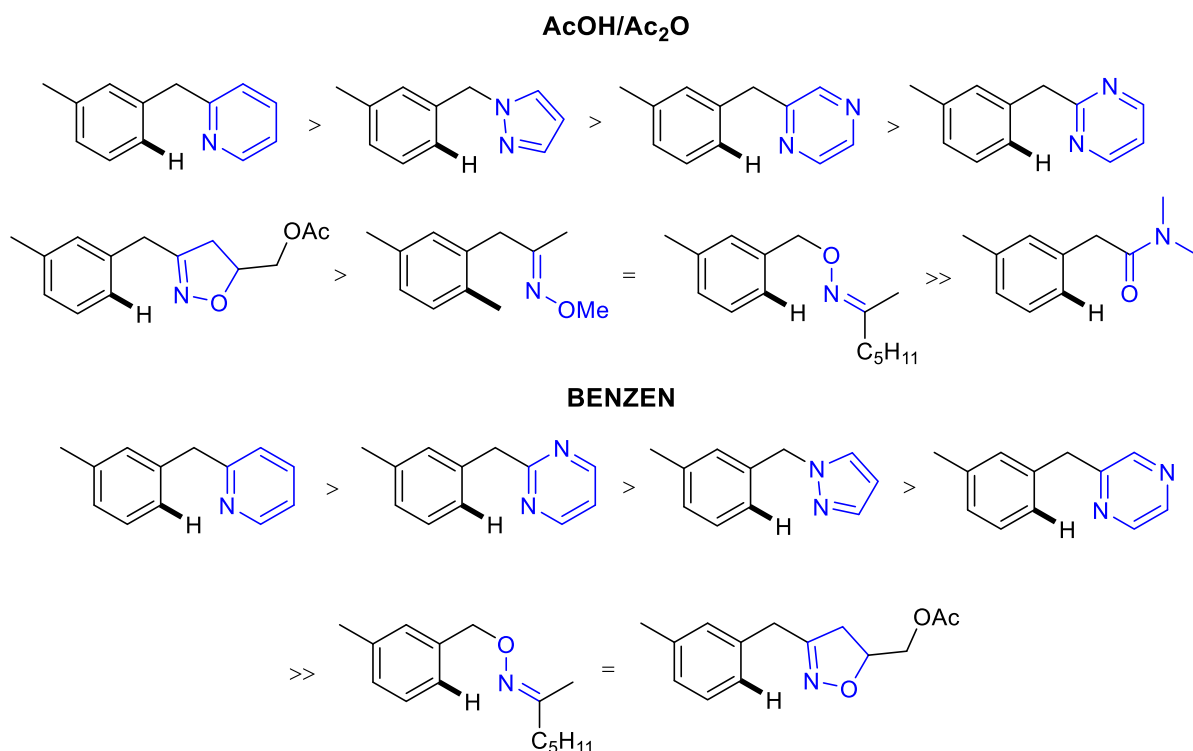
Vysvětlením průběhu kompetiční reakce je vznik pevnější vazby v palladacyklickém intermediátu v případě elektrondonorních ligandů, díky kterým je Pd více nukleofilní. Zatímco vznik nové C–O vazby reductivní eliminací je podpořen elektronakceptorními substituenty (Schéma 26).<sup>37</sup>

Stejným pokusům podstupují krom benzylpyridinů i substráty s jinými DG jako pyrimidin, pyrazol, pyrazin, isoxazol, methyl oxim ether, benzyl oxim ether a amid. Totožně jako v předchozím případě obsahují molekuly methylenový spacer a methylskupinu v poloze *meta*. Modelovým příkladem kompetice je ten mezi benzylpyridinem a benzylpyrazolem (Schéma 27). Acetylace jak v benzenu, tak ve směsi AcOH/Ac<sub>2</sub>O probíhá přednostně do *ortho* polohy benzylpyridinu.



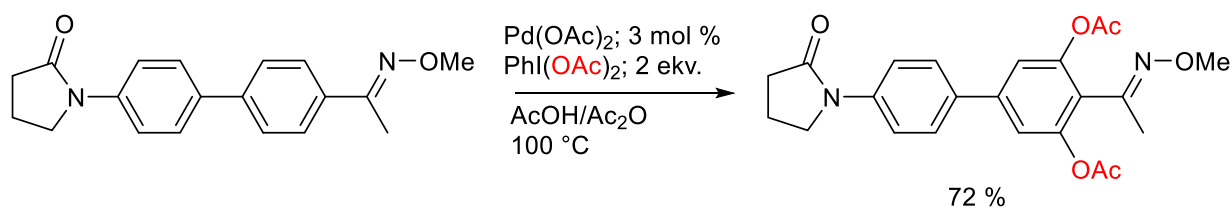
**Schéma 27:** Příklad kompetice substrátů s různými DG.

Na základě těchto reakcí srovnali relativní reaktivitu výše zmíněných DG (Obrázek 1). Ačkoliv se pořadí v benzenu mírně liší od toho v AcOH/Ac<sub>2</sub>O, dá se i tak usuzovat, že v obou rozpouštědlech převládá funkcionalizace na substrátu s více bazickou DG. To dokazují i kompetiční reakce mezi molekulami s více a méně bazickou DG, kde naprosto převládá acetylace substrátu nesoucího silnější řídicí skupinu.



**Obrázek 1:** Srovnání síly DG v AcOH/Ac<sub>2</sub>O a benzenu.

Tyto poznatky pak aplikují pro acylaci substrátu obsahující dvě DG o různé síle – oxim ether a amid. Na základě předchozích poznatků předpokládají, že acylace bude probíhat do *ortho* polohy vůči etheru (Schéma 28). Výsledek opravdu odpovídá teorii, kdy reakce substrátu poskytuje diacetylovaný produkt v očekávané pozici s výtěžkem 72 %.<sup>37</sup>



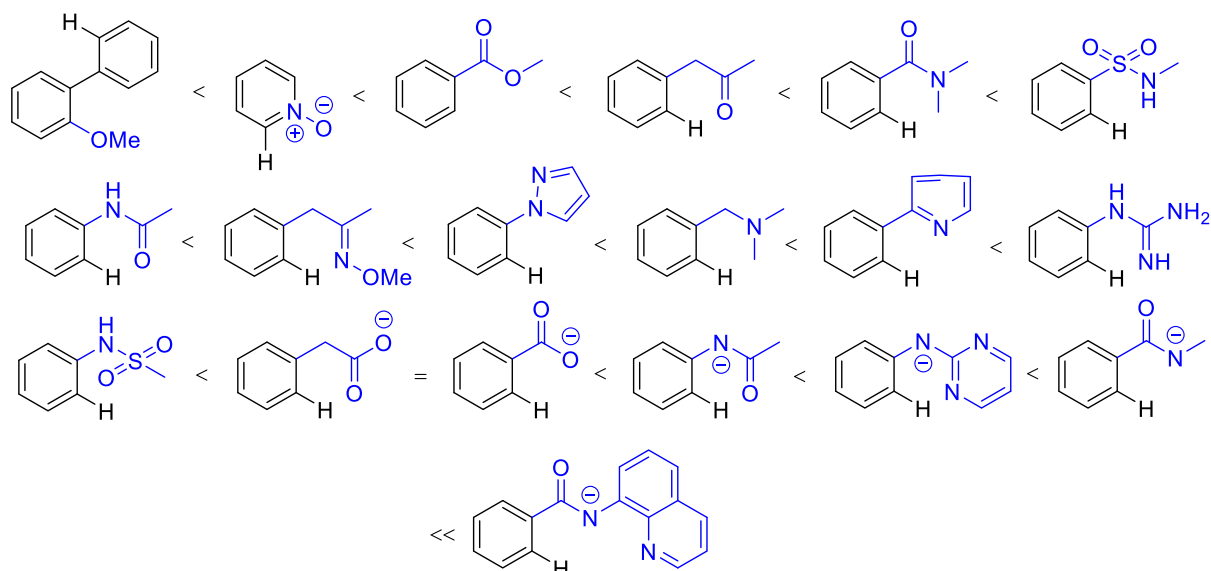
**Schéma 28:** Acylace substrátu obsahující dvě DG.

V roce 2019 se silou DG ještě komplexněji zabývá *Norrby et al.* Jejich cílem je kvantitativně a systematicky seřadit skupiny podle její síly a stability vznikajícího palladacyklu.

U substrátu mající jako DG pyridin a ethyl-karboxylát vypočítají energii vzniku palladacyklů pro oba případy řízení (Schéma 29). Podle předpokladu se ukazuje, že cesta řízená pyridinem je energeticky výhodnější. Tím je potvrzeno i předchozí zjištění, že funkcionalizaci řídí více bazická DG. Podobných výsledků bylo dosaženo v případě, že byla energie počítána pro substráty s každou DG zvlášť.



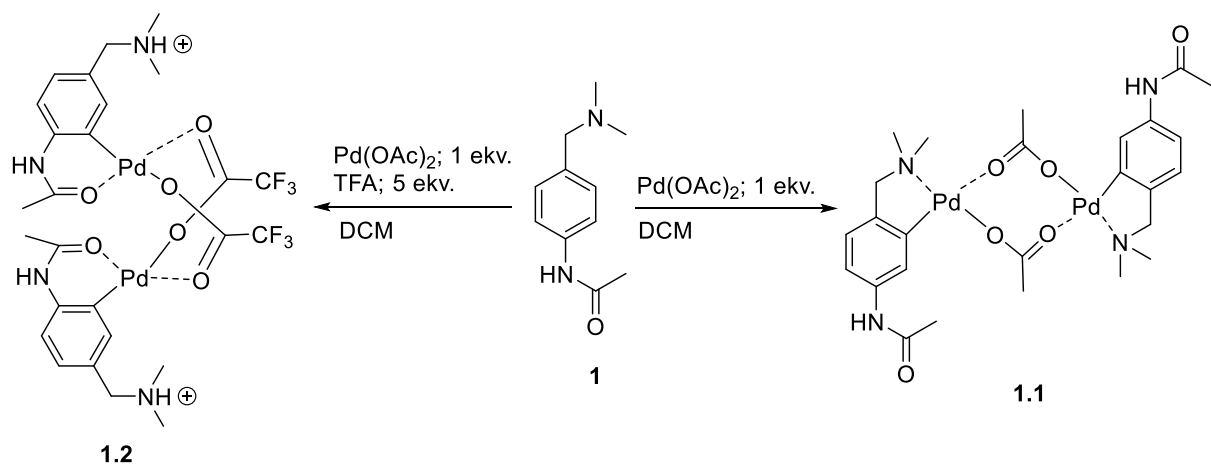
Sérií výpočtů a pokusů seřadili přes 130 DG od nejslabších po nejsilnější. Níže je uvedeno několik příkladů (Obrázek 3).<sup>6</sup>



**Obrázek 3:** Příklady DG seřazené od nejslabší po nejsilnější.

Naše výzkumná skupina se zabývá prací na stejné téma. Modelovým substrátem je *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamid, který má jednu více bazickou – dimethylamino ( $pK_a \sim 9$ ) a výrazně méně bazickou – acetamido ( $pK_a \sim 4,4$ ) skupinu. Předpokladem je, že v případě reakce s jedním ekv.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  dochází k aktivaci v sousední poloze dimethylamino skupiny. V případě přidavku silné kyseliny – TFA, dochází k její protonaci, tudíž je zablokována pro koordinaci palladia, a novou řídicí skupinou se stává acetamid. Tato teorie je potvrzena i provedenými experimenty.

V případě prvním dochází ke vzniku binukleárního komplexu (**1.1**) aktivovaného v poloze *ortho* vůči dimethylamino skupině (Schéma 31). Toto potvrzuje kromě  $^1\text{H}$  NMR i rentgenostrukturní analýza získaného krystalu. Jde-li o reakci s přidavkem TFA, je situace komplikovanější. Krom signálů komplexu (**1.2**) se v  $^1\text{H}$  NMR spektru objevují majoritní signály samotné protonované výchozí látky.<sup>38</sup>



**Schéma 31:** Aktivace substrátu **1**.

Tato diplomová práce se dále věnuje dalšímu porozumění těmto reakcím a potvrzení hypotézy o změně řídicí skupiny pomocí pH i pro další substráty.

### 3. Experimentální část

NMR spektra byla měřena na přístroji Brüker Ascend™ 500 s frekvencí měření 500 MHz  $^1\text{H}$  a 125 MHz  $^{13}\text{C}$  a na přístroji Brüker AVANCE III s frekvencí 400 MHz  $^1\text{H}$  a 100 MHz  $^{13}\text{C}$ . Vzorokly pro měření byly rozpouštěny v deuteriochloroformu ( $\text{CDCl}_3$ ), dimethylsulfoxidu- $d_6$  (DMSO- $d_6$ ), acetonu- $d_6$ , methanolu- $d_4$  (MeOD- $d_4$ ) a acetonitrilu- $d_3$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spektra byla v případě  $\text{CDCl}_3$  kalibrována na signál tetramethylsilanu ( $\delta = 0$  ppm), u ostatních na zbytkový signál rozpouštědla DMSO- $d_6$   $\delta = 2,5$  ppm, acetonu- $d_6$   $\delta = 2,05$  ppm, MeOD- $d_4$   $\delta = 3,31$  ppm a  $\text{CD}_3\text{CN}$   $\delta = 1,94$  ppm. U  $^{13}\text{C}$  NMR spekter byla prováděna kalibrace vždy na signál rozpouštědla -  $\text{CDCl}_3$   $\delta = 77$  ppm, DMSO- $d_6$   $\delta = 40$  ppm, acetonu- $d_6$   $\delta = 29,84$  ppm, MeOD- $d_4$   $\delta = 49,15$  ppm,  $\text{CD}_3\text{CN}$   $\delta = 1,3$  ppm. Uhlíková spektra byla měřena s širokopásmovým dekaplinkem protonů. Vzhled signálů je popsán následovně: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet). Zpracování a analýza spekter byla provedena v softwaru MNova a TopSpin.

Hmotnostní spektra byla měřena s použitím ionizační techniky MALDI na hmotnostním spektrometru s vysokým rozlišením LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific), vybavený dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Jako matrice byla použita 2,5-dihydroxybenzoová kyselina. Dále byla také měřena na GC-MS přístrojích Agilent Technologies – 6890N Gas Chromatograph, kolona HP-5MS, délka 30 m, vnitřní průměr 0,25 mm a Agilent Network MS detector (Ionizační energie 70 eV, 33-550 Da).

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) na jednodrazovém diamantovém krystalu, ve střední infračervené oblasti, v rozsahu vlnočtů  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  se spektrálním rozlišením  $4\text{ cm}^{-1}$ .

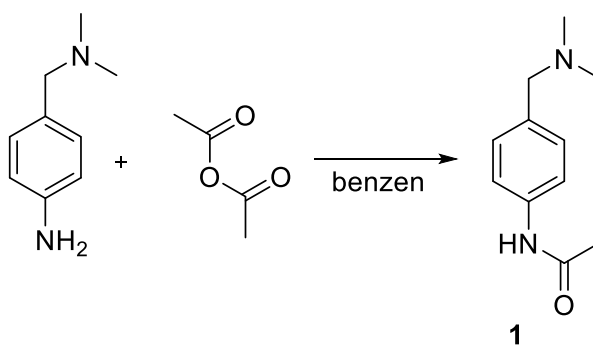
Body tání byly měřeny na bodotávku Büchi Melting Point B-540.

Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Büchi Reveleris® X2 s detektorem UV-vis/ELDS.

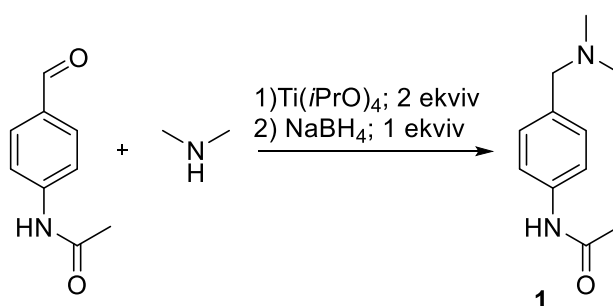
Kvantově chemické výpočty byly provedeny pomocí B3LYP funkcionálu implementovaného v programu Gaussian16<sup>39</sup> s D3 disperzní korekcí založené na Becke-Johnson funkci.<sup>40</sup> Jako báze byla využita kombinace SDD pseudopotenciálu pro atom palladia<sup>41</sup> a 6-311+G\*\* pro ostatní atomy. Vliv rozpouštědla (dichlormethan) byl zahrnut modelem SMD.<sup>42</sup>



### 3.1. Příprava *N*-{4-[(dimethylamino)methyl]fenyl}acetamidu (**1**)



4-(*N,N*-(Dimethylamino)methyl)anilin (2,5 g, 16,6 mmol) byl rozpuštěn v benzenu a směs byla následně ochlazena na 0 °C. Za této teploty byl po kapkách přidán acetanhydrid (7 ml).<sup>43</sup> Baňka s reakční směsí byla střídavě míchána při 25 °C a vkládána do ultrazvukové lázně. Po 3 h byla směs extrahována do CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 ml). Organická fáze byla vysušena bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a po přefiltrování odpařena na vakuu. Získaná látka byla rekrystalizována ze směsi PET:benzen (1:1). Bylo získáno 2,7 g (84 %) bílých krystalů.



K isopropoxidu titaničitému (25 ml, 82 mmol) byl po kapkách přidáván roztok dimethylaminu (15 ml; 5,6M v EtOH). Následně byl přidán 4-acetamidobenzaldehyd (6,5 g, 41 mmol) a směs byla míchána 24 h při 25 °C. Poté byl přidán NaBH<sub>4</sub> (1,55 g, 41 mmol). Ke směsi byla po 3 h přidána H<sub>2</sub>O (20 ml), vše bylo přefiltrováno a koláč promyt diethyletherem. Filtrát byl dále extrahován etherem (2 x 50 ml), získaná organická fáze byla vysušena bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na vakuu.<sup>44</sup> K odparku byla přidána HCl (15 ml) a vzniklý roztok byl promyt DCM (2 x 25 ml). Vodná fáze byla zalkalizována 20% vodným NaOH, po dosažení pH >10 byla provedena extrakce DCM (3 x 25 ml). Organická fáze byla vysušena bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a po filtraci odpařena na vakuu. Získaná látka byla dále čištěna pomocí flash chromatografie (SF: silikagel) ve fázi CHCl<sub>3</sub> s 1 % MeOH s 5 % TEA. Získaná nažloutlá látka byla dvakrát rekrystalizována ze směsi PET:benzen (1:1). Bylo získáno 4,3 g (54 %) bílé krystalické látky.

**b. t.** = 102–103 °C (lit.<sup>45</sup> = 103 °C)

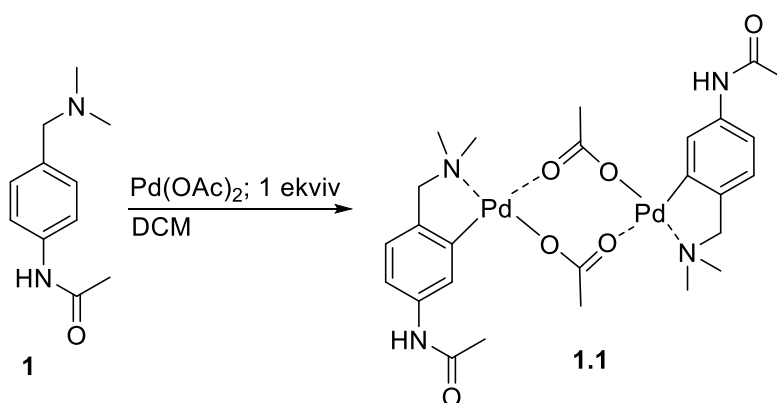
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8,00 (s; 1H); 7,45 (d; *J* = 8.3 Hz; 2H); 7,22 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H); 3,36 (s; 2H); 2,21 (s; 6H); 2,13 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 168,6; 136,9; 134,7; 129,5; 119,9; 63,7; 45,2; 24,3.

**HRMS:** Pro C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: vypočteno: 193,1335; nalezeno: 193,1337.

**FT-IR ν̄(cm<sup>-1</sup>):** 3244, 3113, 2859, 2765, 1661, 1510, 1408, 1323, 1177, 1043, 1018, 855, 517

### 3.1.1. Příprava komplexu substrátu 1 s Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.1)



Substrát **1** (20 mg; 0,1 mmol) byl společně s Pd(OAc)<sub>2</sub> (23,3 mg, 0,1 mmol) rozpuštěn v DCM (1 ml). Toto bylo mícháno 24 h. Po přidání hexanu (1 ml) vznikla sraženina, která byla odfiltrována a promyta hexanem. Bylo získáno 24,3 mg (68 %) žlutozelené krystalické látky.

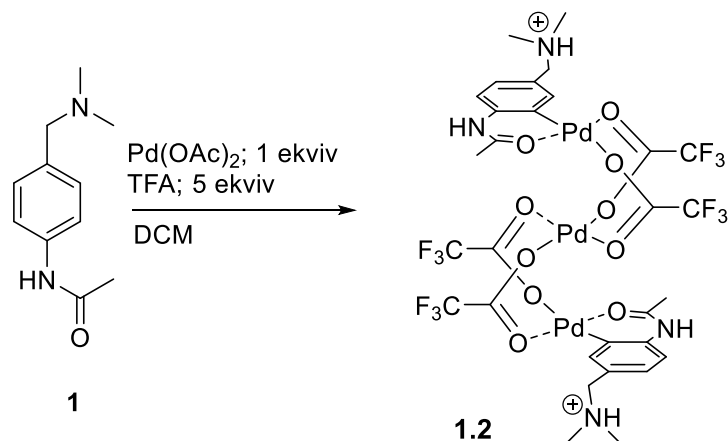
**b. t. = 196-197 °C**

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm):** 8,16 (s; 1H); 7,33 (dd; *J* = 8,0; 2,0 Hz; 1H); 6,84 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 6,81 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 3,54 (d; *J* = 13,7 Hz; 1H); 3,19 (d; *J* = 13,7 Hz; 1H); 2,71 (s; 3H); 2,03 (s; 3H); 2,00 (s; 3H); 1,98 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm):** 181,2; 169,2; 145,1; 144,0; 135,8; 123,4; 122,2; 116,6; 72,6; 52,7; 51,7; 24,7; 24,3.

**FT-IR ν̄(cm<sup>-1</sup>):** 3455, 3293, 3090, 2922, 2841, 1663, 1538, 1387, 1308, 1256, 1040, 854

### 3.1.2. Příprava komplexu substrátu 1 s Pd(OAc)<sub>2</sub> a TFA (1.2)

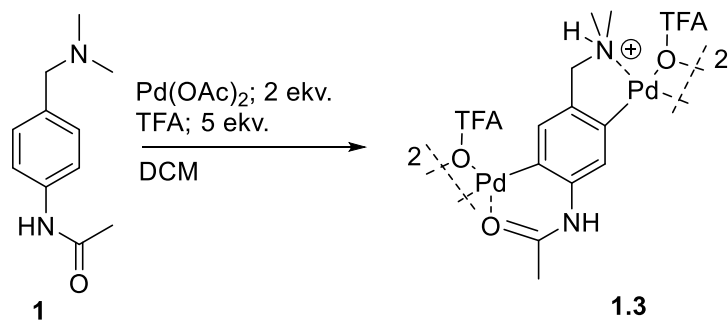


Substrát 1 (20 mg, 0,1 mmol) byl rozpuštěn v DCM (1 ml), k tomuto byla přidána TFA (40  $\mu$ l, 0,5 mmol). Roztok byl míchán po dobu 15 min při laboratorní teplotě. Poté byl přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (23,3 mg, 0,1 mmol). Po 15 min došlo k vysrážení olejovité látky. Ta byla promyta hexanem a etherem, tím bylo získáno 35,6 mg žlutohnědého prášku.

**b. t.** = 192–193 °C

**FT-IR  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>):** 3288, 3198, 3132, 3068, 2767, 1670, 1542, 1420, 1193, 983, 809

### 3.1.3. Příprava komplexu substrátu 1 s 2 ekv. Pd(OAc)<sub>2</sub> a TFA (1.3)



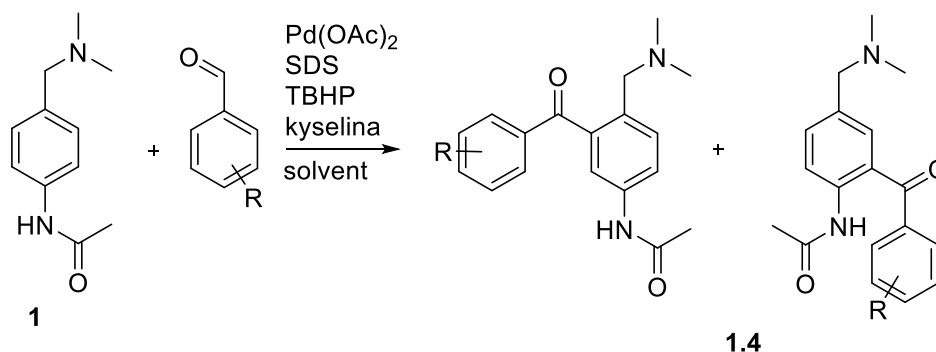
Substrát 1 (20 mg; 0,1 mmol) byl společně s Pd(OAc)<sub>2</sub> (23,3 mg, 0,1 mmol) rozpuštěn v DCM (1 ml). Toto bylo mícháno 1 h při 25 °C. Po hodině byla přidána TFA (40  $\mu$ l; 0,5 mmol) a Pd(OAc)<sub>2</sub> (23,3 mg, 0,1 mmol). Vyloučená látka byla zfiltrována a promyta DCM. Bylo získáno 44,27 mg (70 %) žluté krystalické látky.

**b. t.** = 261–262 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  (ppm):** 6,82 (s; 1H); 6,72 (s; 1H); 6,53 (s; 1H); 5,45 (s; 1H); 3,93 (s; 3H); 2,73 (s; 7H); 2,27 (s; 2H).

**FT-IR  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ :** 3291, 3164, 2893, 2845, 1677, 1516, 1445, 1225, 1187, 1142, 990, 861, 786

### 3.1.4. Reakce substrátu 1 s benzaldehydy (1.4)



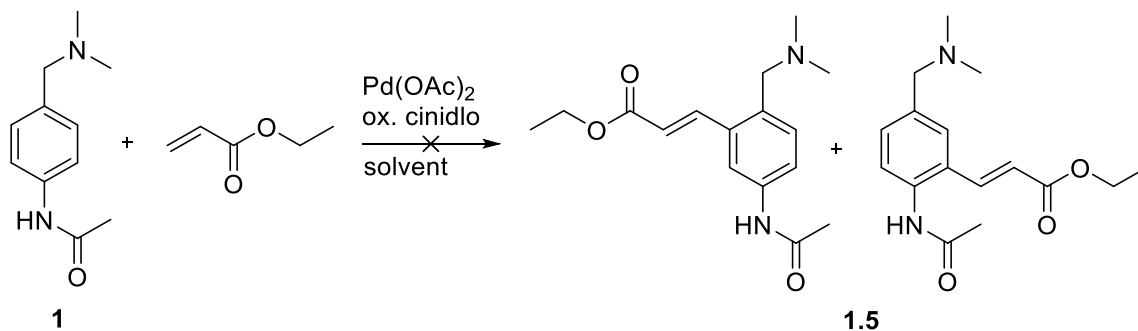
Do vialky byl předložen substrát **1** (20 mg, 0,1 mmol), ten byl rozpuštěn v **solventu** (1 ml) a byla přidána příslušná **kyselina**. Po 15 minutách byl ke směsi přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5 - 20 mol %), TBHP (2 ekv.) a v případě reakcí prováděných v H<sub>2</sub>O byl přidán SDS (2,5 - 20 mol %). Reakce byla zpracována po 48 - 96 h. Nejprve byl přidán nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a poté byla směs extrahována EtOAc (2 x 3 ml), organické fáze byly promyty H<sub>2</sub>O,<sup>16</sup> přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a celitu a po odpaření na vakuu analyzovány pomocí GC-MS. Další čištění probíhalo pomocí flash chromatografie (SF: silikagel) ve fázi CHCl<sub>3</sub> + 20 % MeOH s 5 % TEA.

R (ekv.)	KYS. [ekv.]	Pd(OAc) <sub>2</sub> [mol %]	SDS [mol %]	TBHP [ekviv]	SOLVENT	T [°C]	[%]
2-Me: (3 ekv.)	-	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
2-Me: (3 ekv.)	TFA; 20	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
2-Me: (3 ekv.)	-	10	10	2	H <sub>2</sub> O	25	0
2-Me: (3 ekv.)	AcOH; 20	10	10	2	H <sub>2</sub> O	25	0
2-Me:(3 ekv.)	TFA; 20	10	10	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (2 ekv.)	-	10	10	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (2 ekv.)	TFA; 20	10	10	2	H <sub>2</sub> O	25	~ 5
4-Cl: (2 ekv.)	-	10	10	2	H <sub>2</sub> O	60	0
4-Cl: (2 ekv.)	TFA; 20	10	10	2	H <sub>2</sub> O	60	0
4-Cl: (2 ekv.)	-	10	-	2	DCE	60	0
4-Cl: (2 ekv.)	TFA; 20	10	-	2	DCE	60	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 2,5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0

4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 20	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 20	5	5	3	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 1	5	5	3	H <sub>2</sub> O	40	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 1	5	5	3	H <sub>2</sub> O	80	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 1	5	-	3	DCE	80	0
4-Cl: (2 ekv.)	TFA; 0,2	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 0,2	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (2 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (2 ekv.)	TFA; 10	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 10	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (2 ekv.)	-	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (2 ekv.)	TFA; 5	5	-	2	DCM	25	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 5	15	15	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Cl: (3 ekv.)	TFA; 5	20	20	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-F: (2 ekv.)	TFA; 0,2	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-F: (3 ekv.)	TFA; 0,2	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-F: (2 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	~20
4-F: (3 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	~20
4-F: (2 ekv.)	TFA; 10	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	~15
4-F: (3 ekv.)	TFA; 10	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	~15
4-F: (3 ekv.)	TFA; 10	10	10	2	H <sub>2</sub> O	25	~20
4-F: (3 ekv.)	TFA; 5	10	10	2	H <sub>2</sub> O	25	~35
4-F: (2 ekv.)	-	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-F: (2 ekv.)	TFA; 5	5	-	2	DCM	25	0
4-F: (3 ekv.)	TFA; 5	15	15	2	H <sub>2</sub> O	25	~40
4-F: (3 ekv.)	TFA; 5	20	20	2	H <sub>2</sub> O	25	~50
4-F: (3 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O:MeOH	25	~10
4-F: (3 ekv.)	TFA; 5	5	-	2	MeOH	25	~5
4-F: (3 ekv.)	TFA; 2	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	~5
4-F: (3 ekv.)	TFA; 2	5	5	2	H <sub>2</sub> O:MeOH	25	~5
4-F: (3 ekv.)	TFA; 2	5	-	2	MeOH	25	~

4-F: (3 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	40	0
4-F: (3 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	60	0
4-F: (2 ekv.)	TFA; 5	2,5	2,5	2	H <sub>2</sub> O	25	~10
4-Br: (3 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0
4-Br: (2 ekv.)	TFA; 5	5	5	2	H <sub>2</sub> O	25	0

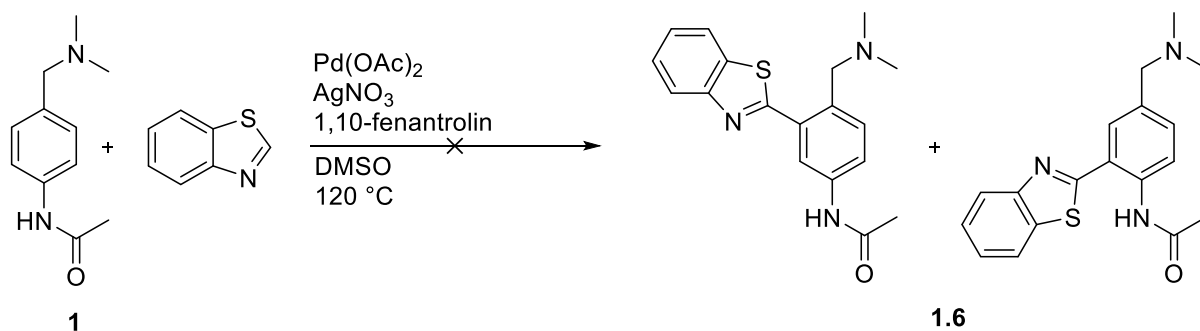
### 3.1.5. Reakce substrátu 1 s ethyl-akrylátem (1.5)



Do vialky byl předložen substrát **1** (20 mg, 0,1 mmol), rozpuštěn v **solventu** (1 ml) a byla přidána příslušná **kyselina**. Po 15 minutách byl ke směsi přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %), ethyl-akrylát (1-3 ekv.) a **oxidační činidlo**. Reakce byla zpracována po 24 h přidáním nasyceného roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a následnou extrakcí EtOAc (2 x 3 ml). Spojené organické fáze byly promyty H<sub>2</sub>O, přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a celitu a po odpaření na vakuu byly analyzovány pomocí GC-MS.

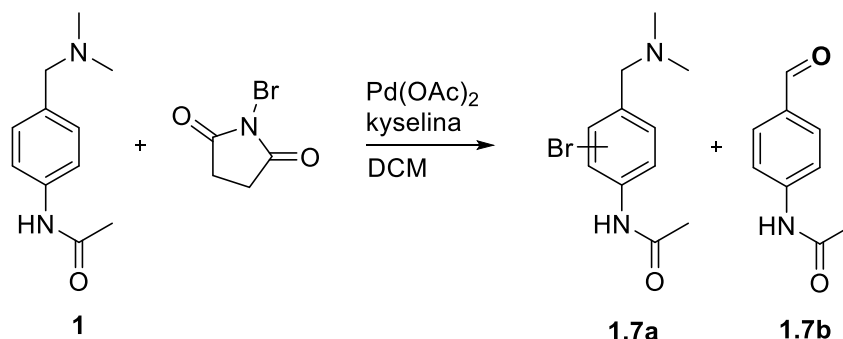
POKUS	ETHYL- AKRYLÁT [ekviv]	KYS. [ekviv]	OXIDAČNÍ ČINIDLO [ekviv]	SOLVENT	TEPLOTA [°C]	[%]
1	2	-	Cu(OAc) <sub>2</sub> ; 1 <sup>12</sup>	ACN	50	0
2	2	TFA; 10	Cu(OAc) <sub>2</sub> ; 1	ACN	50	0
3	3	-	Cu(OAc) <sub>2</sub> ; 1	ACN	50	0
4	3	TFA; 10	Cu(OAc) <sub>2</sub> ; 1	ACN	50	0
5	2	-	Cu(OAc) <sub>2</sub> ; 1	ACN	100	0
6	2	TFA; 10	Cu(OAc) <sub>2</sub> ; 1	ACN	100	0
7	2	-	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> ; 2 <sup>13</sup>	0,1 M TFA	25	0
8	1	TsOH; 1	Cu(OAc) <sub>2</sub> ; 0,05 PhCO <sub>3</sub> Bu; 1 <sup>14</sup>	AcOH	25	0

### 3.1.6. Reakce substrátu 1 s benzthiazolem (1.6)



Ve vialce byl smíchán substrát **1** (20 mg, 0,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,3 mg, 10 mol %), AgNO<sub>3</sub> (35 mg, 0,2 mmol) a 1,10-fenantrolin (5,6 mg, 30 mol %). Směs byla rozpuštěna v DMSO (2 ml) a míchána 24 h při 120 °C. Poté byla směs extrahována do DCM (2 x 2 ml) a spojené fáze byly promyty solankou (2 ml).<sup>46</sup> Dále byla fáze přefiltrována přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a celitu. Po odpaření na vakuu byla analyzována pomocí GC-MS.

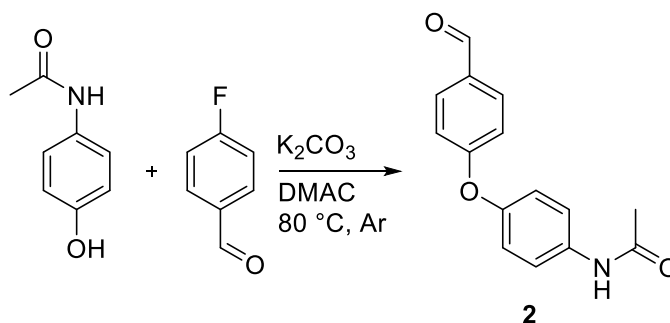
### 3.1.7. Reakce substrátu 1 s N-bromsukcinimidem (NBS) (1.7)



Do vialky byl navážen substrát **1** (20 mg, 0,1 mmol), rozpuštěn v DCM (1 ml) a byla přidána **kyselina** (5 ekv.). Po 15 min míchání byl přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,2 mg, 5 mol %) a NBS (21,5 mg, 0,1 mmol). Reakční směs byla míchána 24 h při laboratorní teplotě. Poté byl přidán nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a vše bylo extrahováno EtOAc (2 x 2 ml),<sup>8</sup> spojené organické fáze byly promyty vodou (2 ml), přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a celitu. Po odpaření byla směs analyzována pomocí GC-MS. Ta byla dále čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SF: silikagel) ve fázi EtOAc + 2,5 % NH<sub>4</sub>OH a MeOH.

POKUS	KYSELINA	Pd(OAc) <sub>2</sub> [mol%]	PRODUKT [%]
1	-	-	b: ~ 85
2	-	5	b: ~ 85
3	AcOH	5	a+b
4	TFA	5	a: ~ 90

### 3.2. Příprava *N*-[4-(4-formylfenoxy)fenyl]acetamidu (**2**)



Do *Schlenkovy* baňky byl navážen paracetamol (0,5 g, 3,3 mmol) spolu s K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,37 g, 9,9 mmol). Baňka byla sekurována. Poté byl přidán DMAC (15 ml) a 4-fluorobenzaldehyd (0,71 ml, 6,6 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 72 hodin. Ke směsi byla přilita H<sub>2</sub>O (30 ml) a provedena extrakce EtOAc (3 x 20ml). Organická fáze byla vysušena bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na vakuu.<sup>47</sup> Získaný podíl byl dále dělen pomocí flash chromatografie (SF: silikagel) ve fázi EtOAc/*n*-hexan (1:4). Získaná látka byla dále rekrystalizována ze směsi EtOH/H<sub>2</sub>O. Bylo získáno 0,62 g (73 %) bílé krystalické látky.

**b. t.** = 117-118 °C (lit.<sup>48</sup> = 114 °C)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 9,96 (s; 1H); 8,05 (s; 1H); 7,88 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,62 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H); 7,08 (d; *J* = 8,4 Hz; 4H); 2,25 (s; 3H).

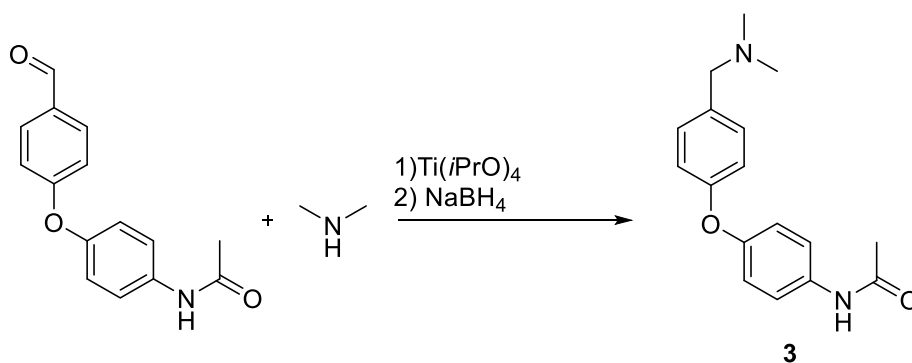
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 190,9; 168,7; 163,4; 151,0; 135,0; 131,9; 131,0; 121,8; 120,9; 117,2; 24,3.

**HRMS:** Pro C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: vypočteno: 256,0958; nalezeno: 256,0972.

**FT-IR**  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>): 3253, 3195, 3082, 2843, 2754, 1687, 1582, 1557, 1408, 1324, 1224, 1159, 1105, 877



### 3.3. Příprava *N*-{4-[4-((dimethylamino)methyl)fenoxy]fenyl}acetamidu (**3**)



K isopropoxidu titaničitému (0,6 ml, 2 mmol) byl po kapkách přidáván roztok dimethylaminu (0,7 ml, 5,6M v EtOH). Následně byl přidán substrát **2** (0,25 g, 1 mmol) a směs byla míchána 24 h při laboratorní teplotě. Poté byl přidán NaBH<sub>4</sub> (37 mg, 1 mmol) a po 3 h míchání přidána H<sub>2</sub>O (1 ml). Vyloučená látka byla zfiltrována na vakuu a vzniklý koláč promýván diethyletherem. Filtrát byl dále extrahován etherem (2 x 5 ml), získaná organická fáze byla vysušena bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena za vakua.<sup>44</sup> Získaný olej byl dělen pomocí flash chromatografie (SF: silikagel) ve fázi EtOA/*n*-hexan s přidavkem 3 % TEA. Získaná nazelenalá látka byla čištěna acidobazickou extrakcí. Po rozpuštění v konc. HCl (5 ml) byla vodná fáze promyta DCM (2 x 10 ml). pH vodné fáze bylo poté pomocí vodného NH<sub>3</sub> upraveno na hodnotu ~ 7. Následovala extrakce DCM (3 x 10 ml). Organická fáze byla vysušena bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a po přefiltrování byla odpařena na vakuu. Znovu získaná nazelenalá látka (0,2 g) byla čištěna druhou acidobazickou extrakcí, tentokrát s *p*-TsOH (0,2 g). Po opětovném vyloučení nazelenalých krystalů byla látka dělena pomocí flash chromatografie (SF: silikagel) ve fázi EtOAc + MeOH s 5% NH<sub>4</sub>OH. Získaná látka byla krystalizována ze směsi EtOH/H<sub>2</sub>O. Bylo získáno 0,18 g (64 %) bílého produktu.

**b. t.** = 107-108 °C

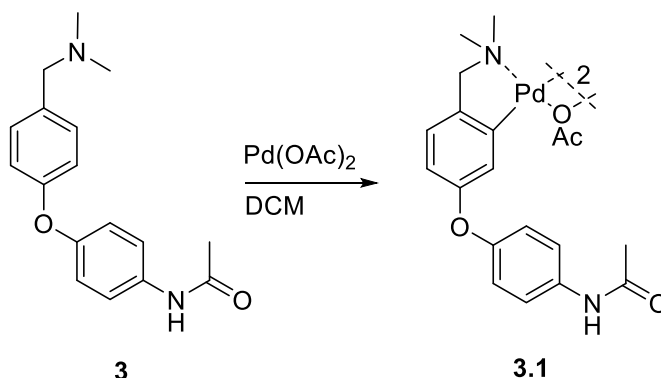
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,78 (s; 1H); 7,44 (d; *J* = 8,9 Hz; 2H); 7,24 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 6,93 (dd; *J* = 14,6; 8,7 Hz; 4H); 3,38 (s; 2H); 2,23 (s; 7H); 2,15 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 168,6; 156,5; 153,5; 133,4; 133,3; 130,4; 121,8; 119,4; 118,2; 63,6; 45,2; 24,3.

**HRMS:** Pro C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: vypočteno: 285,15975; nalezeno: 285,1601.

**FT-IR ν(cm<sup>-1</sup>):** 3296, 3070, 2973, 2947, 2826, 1665, 1499, 1329, 1219, 1101, 1011, 962

### 3.3.1. Příprava komplexu substrátu 3 s Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.1)

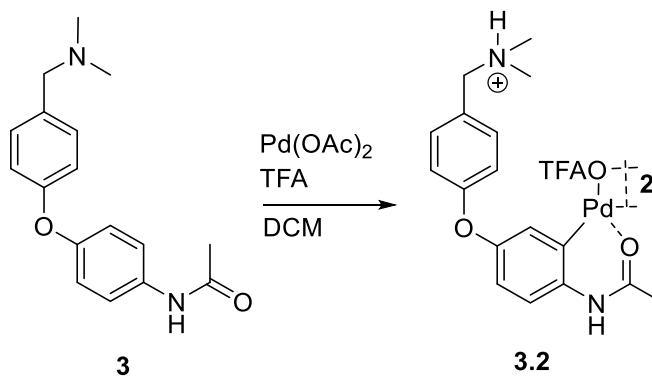


Do vialky byl předložen substrát **3** (20 mg, 0,07 mmol) spolu s Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 mg, 0,07 mmol). Směs byla rozpuštěna v DCM (1 ml) a 24 h míchána při teplotě 25 °C. Hexanem byl vysrážen žlutý olej, který byl dále promýván stejným rozpouštědlem. Bylo získáno 25,8 mg (82 %) nažloutlé olejovité látky.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,45 – 7,41 (m; 1H); 7,27 (s; 1H); 6,91 – 6,86 (m; 1H); 6,84 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 6,63 (dd; *J* = 8,0; 2,4 Hz; 1H); 6,61 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 3,69 (d; *J* = 13,6 Hz; 1H); 3,20 (d; *J* = 13,6 Hz; 1H); 2,83 (s; 2H); 2,17 (s; 2H); 2,11 (s; 2H); 1,91 (s; 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 180,9; 168,2; 154,2; 153,4; 145,8; 141,9; 132,9; 122,1; 121,9; 121,4; 119,1; 114,9; 72,0; 52,4; 51,3; 24,5; 24,4.

### 3.3.2. Příprava komplexu substrátu 3 s Pd(OAc)<sub>2</sub> a TFA (3.2)



Do vialky byl předložen substrát **3** (20 mg, 0,07 mmol), rozpuštěn v DCM (1 ml) a byla přidána TFA (27 μl, 0,35 mmol). Po 15 min míchání při 25 °C byl přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 mg, 0,07 mmol). Reakční směs byla míchána 24 h. Vyloučená látka byla po filtraci promyta DCM. Bylo získáno 28,9 mg (82 %) žlutozeleného prášku.

**b. t.** = 191-192 °C

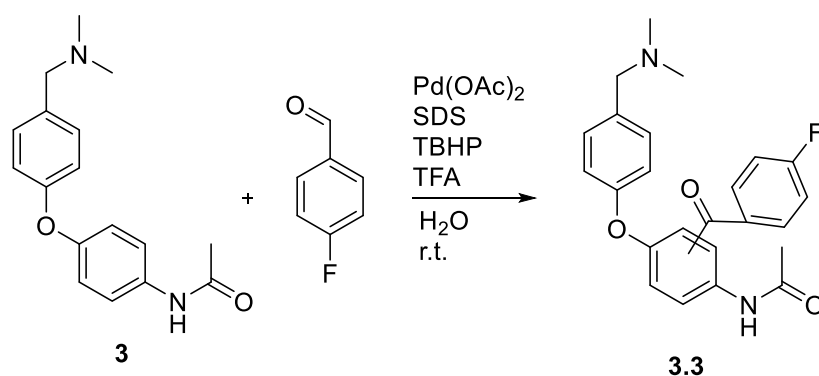
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 11,92 (s; 1H); 9,50 (s; 1H); 7,65 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,19 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,05 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 6,85 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 6,68 (s; 1H); 4,66 (s; 2H); 3,21 (s; 7H); 1,63 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 168,2; 160,1; 151,2; 133,9; 129,0; 124,9; 123,5; 119,0; 118,4; 117,8; 61,5; 43,2; 20,3.

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm):** -75,60.

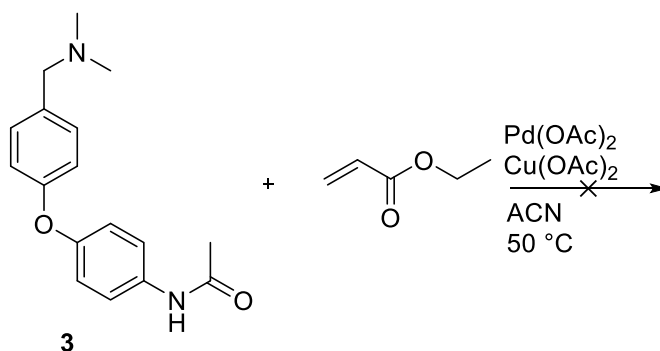
**FT-IR ν(cm<sup>-1</sup>):** 3291, 3138, 2765, 2050, 1980, 1698, 1616, 1553, 1422, 1231, 1155, 1016, 907

### 3.3.3. Reakce substrátu **3** s 4-fluorbenzaldehydem (**3.3**)



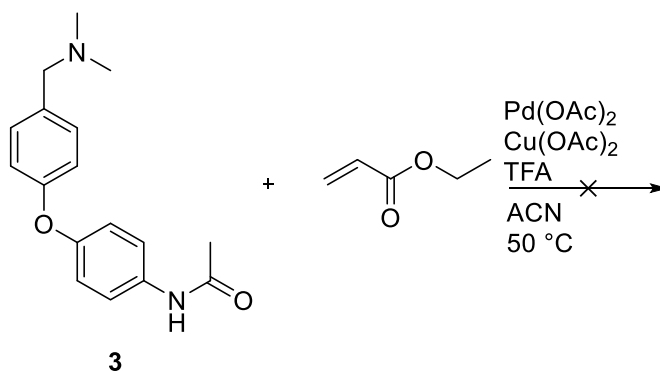
Do vialky byl navážen substrát **3** (20 mg, 0,07 mmol), rozpuštěn v H<sub>2</sub>O (1 ml) a byla přidána TFA (27 μl, 0,35 mmol). Reakční směs byla míchána 15 min při 25 °C. Dále byl přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,8 mg, 5 mol %), SDS (1 mg, 5 mol %), TBHP (19 μl, 0,14 mmol, 70% v H<sub>2</sub>O) a 4-fluorbenzaldehyd (23 μl, 0,21 mmol). Reakční směs byla dále míchána 48 h. Poté byl ke směsi přidán nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a provedena extrakce EtOAc (2 x 2 ml), spojené organické fáze byly promyty vodou (2 ml), přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>16</sup> a celitu a po odpaření na vakuu byla směs analyzována pomocí GC-MS.

### 3.3.4. Reakce substrátu 3 s ethyl-akrylátem (3.4)



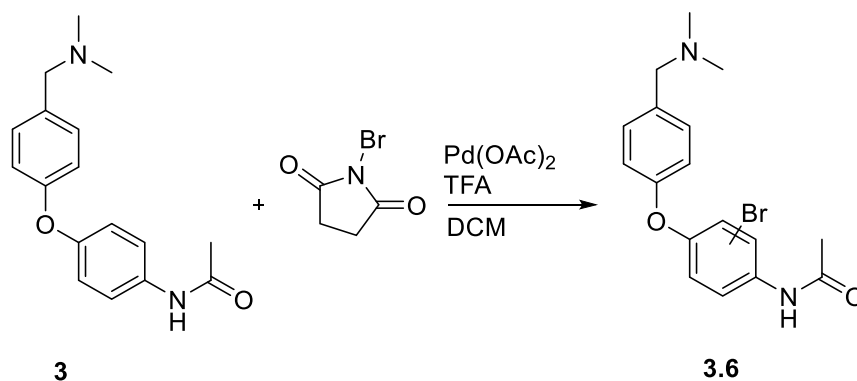
Do vialky byl předložen substrát **3** (25 mg, 0,88 mmol), rozpuštěn v ACN (1 ml) a přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,2 mg, 5 mol %), Cu(OAc)<sub>2</sub> (13,8 mg, 0,88 mmol) a ethyl-akrylát (20  $\mu$ l, 1,76 mmol). Směs byla míchána 48 h při 50 °C. Poté byl k reakci přidán nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a vše bylo extrahováno EtOAc (2 x 2 ml), spojené organické fáze byly promyty vodou (2 ml), přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>12</sup> a celitu. Po odpaření na vakuu byla směs analyzována pomocí GC-MS.

### 3.3.5. Reakce substrátu 3 s ethyl-akrylátem a TFA (3.5)



Do vialky byl předložen substrát **3** (25 mg, 0,88 mmol), rozpuštěn v ACN (1 ml) a byla přidána TFA (68  $\mu$ l, 8,8 mmol). Po 15 min míchání při 50 °C byl přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,2 mg, 5 mol %), Cu(OAc)<sub>2</sub> (13,8 mg, 0,88 mmol) a ethyl-akrylát (20  $\mu$ l, 1,76 mmol). Směs byla míchána 48 h. Poté byl k reakční směsi přilít nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a provedena extrakce EtOAc (2 x 2 ml), spojené organické fáze byly promyty vodou (2 ml), přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>12</sup> a celitu a po odpaření na vakuu byla směs analyzována pomocí GC-MS.

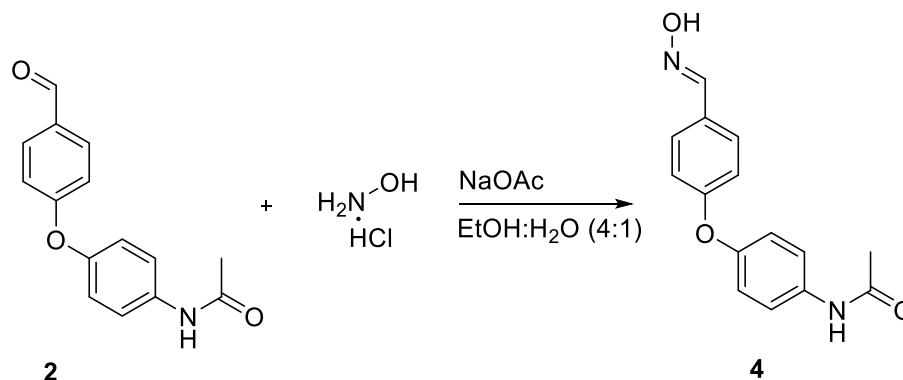
### 3.3.6. Reakce substrátu 3 s NBS (3.6)



Do vialky byl předložen substrát **3** (20 mg, 0,07 mmol) a po rozpuštění v DCM (1 ml) přidána TFA (27  $\mu$ l, 0,35 mmol). Směs byla míchána 15 min při 25 °C. Poté byl přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,8 mg, 5 mol %) a NBS (12,5 mg, 0,07 mmol). Reakce byla zpracována po 48 h přidáním nasyceného roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a provedením extrakce DCM (2 x 2ml), spojené organické fáze byly dále promyty H<sub>2</sub>O a přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>8</sup> a celitu. Po odpaření na vakuu byla směs analyzována pomocí GC-MS.

POKUS	TFA [ekv.]	Pd(OAc) <sub>2</sub> [mol %]	PRODUKT [%]
<b>1</b>	-	-	0
<b>2</b>	-	5	0
<b>3</b>	5	5	80

### 3.4. Příprava N-{4-[4-((hydroxyimino)methyl)phenoxy]fenyl}acetamidu (**4**)



Hydroxylamin hydrochlorid (0,1 g, 1,44 mmol) byl spolu s NaOAc (0,16 g, 1,95 mmol) rozpuštěn v EtOH:H<sub>2</sub>O (4:1; 10 ml) a vzniklý roztok míchán po dobu 30 min při 25 °C.

K tomuto byl přidán substrát **2** (0,26 g, 1 mmol) a směs byla refluxována 1,5 hodiny. Po ochlazení na 25 °C byl na vakuu odpařen EtOH a k residuu byla přidána H<sub>2</sub>O (10 ml). Následovala extrakce EtOAc (3 x 20 ml). Organická fáze byla vysušena bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na vakuu.<sup>49</sup> Získaný pevný poddíl byl rekrystalizován ze směsi EtOH/H<sub>2</sub>O. Bylo získáno 0,2 g (74 %) bílé látky.

**b. t.** = 181-182 °C

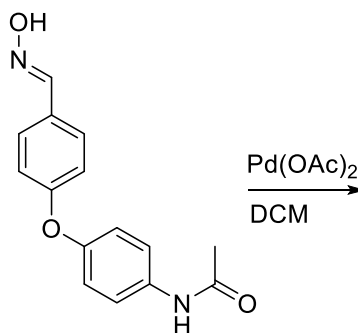
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm):** 8,87 (s; 1H); 8,35 (s; 1H); 8,06 (s; 1H); 7,55 (dd, *J* = 11,6; 5,1 Hz; 4H); 7,01 – 6,98 (m; 2H); 6,95 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H); 2,05 (s; 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm):** 169,5; 160,1; 152,7; 149,4; 136,4; 129,3; 128,5; 121,9; 121,0; 118,72; 24,2.

**HRMS:** Pro C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: vypočteno: 271,1077; nalezeno: 271,1080.

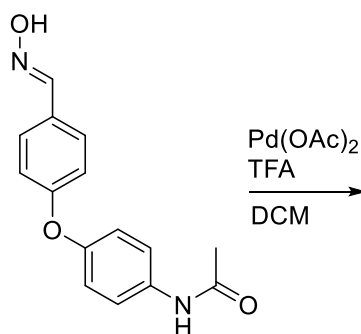
**FT-IR ν(cm<sup>-1</sup>):** 3310, 3047, 2869, 2763, 1652, 1578, 1415, 1319, 1252, 1162, 1015, 953

#### 3.4.1. Příprava komplexu substrátu **4** s Pd(OAc)<sub>2</sub> (**4.1**)



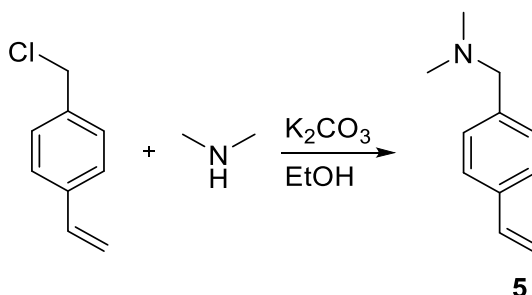
Do vialky byl předložen substrát **4** (20 mg, 0,074 mmol) a Pd(OAc)<sub>2</sub> (16,6 mg, 0,074 mmol). Směs byla rozpuštěna v DCM (1 ml) a 24 h mícháno při laboratorní teplotě. Poté byl přilít *n*-hexan (2 ml) a vysrážený olej byl od rozpouštědla oddělen dekantací. Dále byl střídavě znovu rozpouštěn v DCM a srážen *n*-hexanem. Získaný olej byl analyzován pomocí NMR.

### 3.4.2. Příprava komplexu substrátu 4 s Pd(OAc)<sub>2</sub> a TFA (4.2)



Do vialky byl předložen substrát **4** (20 mg, 0,074 mmol) a rozpuštěn v DCM. Dále byla přidána TFA (28  $\mu$ l, 0,37 mmol). Po 15 min míchání při 25 °C byl přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (16,6 mg, 0,074 mmol). Po 24 h míchání byl přilít *n*-hexan (2 ml) a vysrážený olej byl od rozpouštědla oddělen opatrnou dekantací. Dále byl střídavě znovu rozpouštěn v DCM a srážen *n*-hexanem. Získaný olej byl analyzován pomocí NMR.

### 3.5. Příprava *N,N*-dimetyl-4-vinylbenzylaminu (**5**)

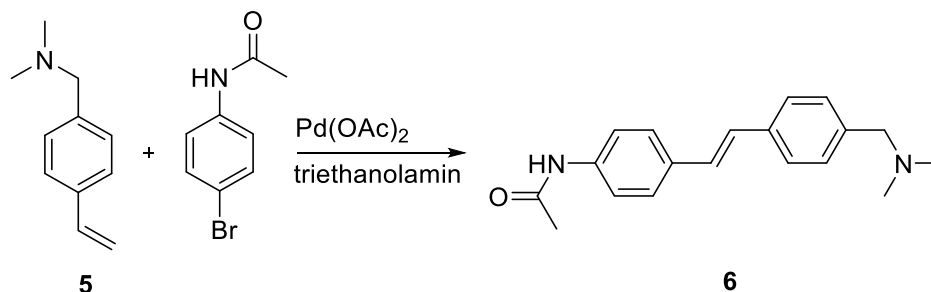


Směs 4-vinylbenzyl chloridu (3 g, 19,6 mmol), roztoku dimethylaminu (20 ml, 5,6 M v EtOH) a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 g, 40 mmol) byla degasována a zahřívána na 50 °C. Po 48 h byla zpracována odpařením přebytečného EtOH a následnou extrakcí DCM (3 x 70 ml), organická fáze byla promyta H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml).<sup>50</sup> Poté byla provedena acidobazická extrakce, kdy k byla k organické fázi přilita H<sub>2</sub>O (20 ml) a 36% HCl (30 ml). Vodná fáze byla promyta DCM (2 x 70 ml), následně bylo její pH upraveno roztokem 20 % NaOH na hodnotu ~ 7. Toto bylo dále extrahováno do DCM (3 x 70 ml). Organická fáze byla vysušena bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrována a odpařena na vakuu. Bylo získáno 2,63 g (83 %) nažloutlé kapaliny.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7,35 (d;  $J$  = 8,1 Hz; 1H); 7,25 (d;  $J$  = 8,0 Hz; 1H); 6,69 (dd;  $J$  = 17,6; 10,9 Hz; 1H); 5,72 (dd;  $J$  = 17,6; 0,7 Hz; 1H); 5,20 (dd;  $J$  = 10,9; 0,6 Hz; 1H); 3,38 (s; 1H); 2,22 (s; 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 138,5; 136,5; 136,3; 129,1; 126,0; 113,3; 64,0; 45,24.

### 3.6. Příprava *N*-{4-[4-((dimethylamino)methyl)styryl]fenyl}acetamidu (**6**)



4-Bromacetanilid (0,62 g, 2,9 mmol) a substrát **5** (0,47 g, 2,9 mmol) byly společně s  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (33 mg, 5 mol%) rozpuštěny v triethanolaminu (10 ml). Směs byla degasována a následně zahřívána na  $150\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 24 h. Po ochlazení byla přidána  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) a provedena extrakce diethyletherem (2 x 25 ml). Organická fáze byla vysušena bezv.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , přefiltrována a odpařena na vakuu.<sup>51</sup> Získaný pevný podíl byl rozpuštěn v *i*PrOH a byla přidána 36% HCl (0,5 ml), získaný roztok byl odpařen a residuum následně rozpuštěno v  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). Vodná fáze byla promyta DCM (2 x 10 ml) a následně bylo upraveno pH roztokem vodného  $\text{NH}_3$  na  $\text{pH}\sim 7$ . Následovala extrakce DCM (3 x 10 ml). Organická fáze byla vysušena bezv.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a následně přefiltrována a odpařena na vakuu. Získaná žlutá látka byla dále čištěna flash chromatografií (SF: silikagel) ve fázi EtOAc/MeOH s přidavkem 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Získaný produkt byl dále dvakrát krystalizován ze směsi EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ . Bylo získáno 0,11 g (13 %) bílé látky.

**b. t.** =  $196\text{--}197\text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,02 (s; 1H); 7,60 (d;  $J = 8,5$  Hz; 2H), 7,51 (dd;  $J = 8,4$ ; 3,3 Hz; 4H); 7,26 (d;  $J = 8,0$  Hz; 2H); 7,20 – 7,04 (m; 2H); 3,38 (s; 3H); 3,35 (s; 2H); 2,05 (s; 3H).

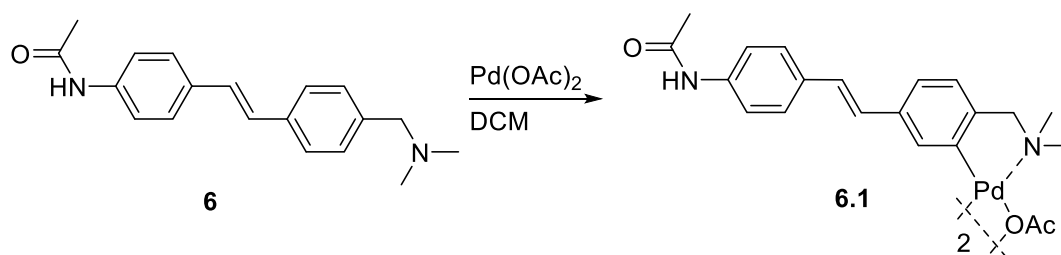
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,7; 139,3; 138,7; 136,4; 132,4; 129,6; 128,1; 127,3; 127,2; 126,6; 119,5; 63,7; 45,5; 24,54.

**HRMS:** Pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}^+$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : vypočteno: 295,1805; nalezeno: 295,1808.

**FT-IR**  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ : 3298, 3049, 3020, 2935, 2807, 2752, 2328, 1660, 1527, 1456, 1367, 1276, 1106, 969

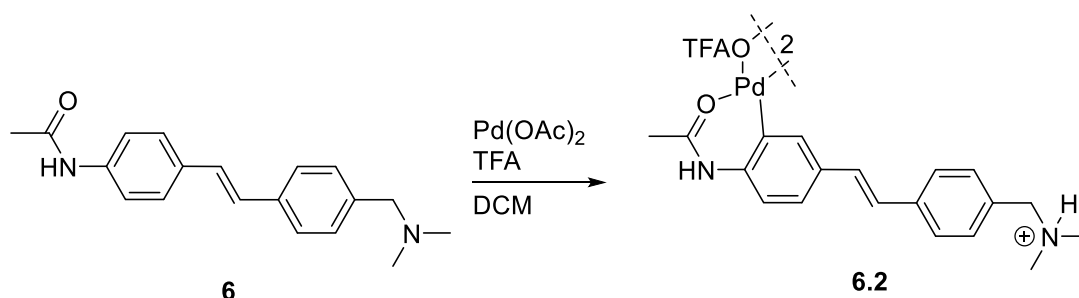


### 3.6.1. Příprava komplexu substrátu **6** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**6.1**)



Do vialky byl předložen substrát **6** (20 mg, 0,068 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15,3 mg, 0,068 mmol) a směs rozpuštěna v DCM (1 ml). Vzniklý roztok byl míchán 24 h při laboratorní teplotě. Vysrážená látka byla zfiltrována a promyta DCM. Byla získána žlutá látka, která představovala směs produktů a nenyla dále čištěna

### 3.6.2. Příprava komplexu substrátu **6** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a TFA (**6.2**)



Do vialky byl předložen substrát **6** (20 mg, 0,068 mmol) a rozpuštěn v DCM (1 ml), k roztoku byla přidána TFA (26  $\mu\text{l}$ , 0,34 mmol). Po 15 min míchání při 25 °C byl přidán  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15,3 mg, 0,068 mmol) a směs byla míchána 24 h. Vysrážená látka byla zfiltrována a promyta DCM. Bylo získáno 30,1 mg (86 %) šedé látky.

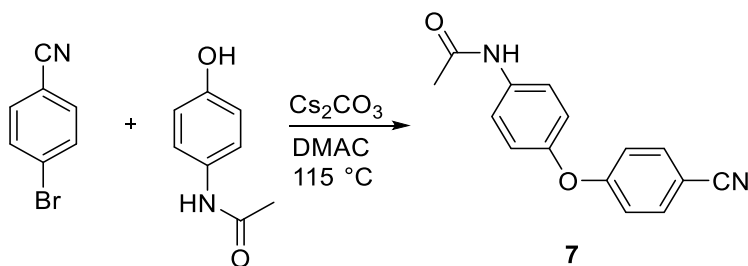
**b. t.** = 215-216 °C

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,09 (s; 1H); 10,01 (s; 1H); 7,79 (s; 1H); 7,64 (d;  $J = 7,9$  Hz; 2H); 7,49 (d;  $J = 8,0$  Hz; 2H); 7,43 (d;  $J = 7,0$  Hz; 1H); 7,17 (dd;  $J = 35,2; 16,4$  Hz; 2H); 7,03 (d;  $J = 7,4$  Hz; 1H); 4,28 (s; 2H); 2,74 (s; 6H); 2,36 (s; 3H).

**$^{19}\text{F}$  NMR** (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): -73,6.

**FT-IR**  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ : 3302, 3126, 2766, 2323, 2050, 1731, 1674, 1533, 1421, 1339, 1188, 1045, 968

### 3.7. Příprava *N*-[4-(4-kyanofenoxy)fenyl]acetamidu (7)



Paracetamol (2 g, 13 mmol) byl sekurován v *Schlenkově* baňce společně s 4-brombenzonitrilem (3,61 g, 19,5 mmol) a  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10,8 g, 32,5 mmol). Následně byl přidán DMAC (50 ml) a reakce byla zahřívána na  $115\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 72 hodin. Po ochlazení byla přidána  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) a provedena extrakce EtOAc (3 x 70 ml). Organická fáze byla vysušena bezv.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , přefiltrována a odpařena na vakuu.<sup>52</sup> Získaná látka byla krystalizována ze směsi EtOAc/*n*-hexan. Bylo získáno 2,13 g (64 %) bílé látky.

**b. t.** =  $169\text{--}170\text{ }^\circ\text{C}$

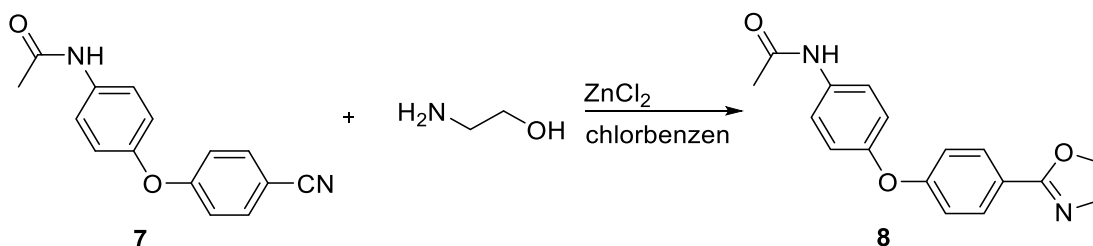
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,63 (s; 1H); 7,57 (t;  $J = 9,1\text{ Hz}$ ; 4H); 7,00 (dd;  $J = 16,0; 8,8\text{ Hz}$ ; 4H); 2,20 (s; 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 168,50; 161,8; 150,7; 135,1; 134,1; 121,78; 121,0; 118,8; 117,6; 105,6; 24,4.

**HRMS:** Pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : vypočteno: 253,0972; nalezeno: 253,0974.

**FT-IR  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ :** 3232, 3184, 3117, 3035, 2223, 1653, 1552, 1408, 1312, 1198, 1102, 976

### 3.8. Příprava *N*-{4-[4-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)fenoxy]fenyl}acetamidu (8)



$\text{ZnCl}_2$  (1,62 g, 10,8 mmol) byl za vakua roztaven ve *Schlenkově* baňce. Po vychladnutí byl přidána směs ethanolaminu (0,36 ml, 5,9 mmol), substrátu 7 (0,9 g, 3,6 mmol) a chlorbenzenu (15 ml). Směs byla refluxována při  $160\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 48 h.<sup>53</sup> Poté byla reakční směs převedena do dělicí nálevky a pevný zbytek v baňce byl rozpouštěn střídavě ve vřoucím

DCM a 20% vodném roztoku NaOH. Fáze byly odděleny, vodná fáze byla extrahována DCM (2 x 25ml) a následně spojené organické fáze promyty solankou, vysušeny bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a po přefiltrování odpařeny na vakuu. Získaná látka byla čištěna flash chromatografií (SF: silikagel) ve fázi CHCl<sub>3</sub> s 10 % MeOH a 5 % TEA. Bylo získáno 0,15 g (14 %) bílé látky.

**b. t.** = 330-331 °C

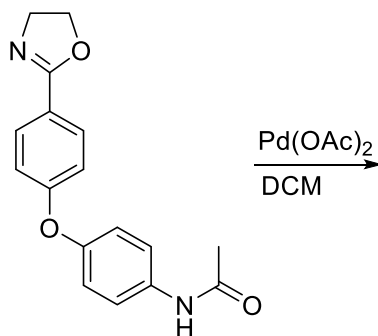
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8,01 (s; 1H); 7,89 – 7,86 (d; 2H); 7,54 – 7,50 (d; 2H); 7,01 – 6,97 (d; 2H); 6,96 – 6,92 (d; 2H); 4,43 (t; *J* = 9,5 Hz; 2H); 4,05 (t; *J* = 9,5 Hz; 2H); 2,17 (s; 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 168,6; 164,3; 160,5; 151,9; 134,4; 129,9; 122,0; 121,7; 120,4; 117,2; 67,6; 54,71; 24,3.

**HRMS:** Pro C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: vypočteno: 297,1234; nalezeno: 297,1239.

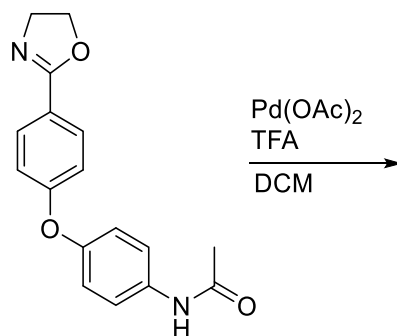
**FT-IR ν(cm<sup>-1</sup>):** 3282, 2930, 2872, 1659, 1552, 1505, 1417, 1366, 1256, 1166, 1075, 1110, 975

### 3.8.1. Příprava komplexu substrátu **8** s Pd(OAc)<sub>2</sub> (**8.1**)



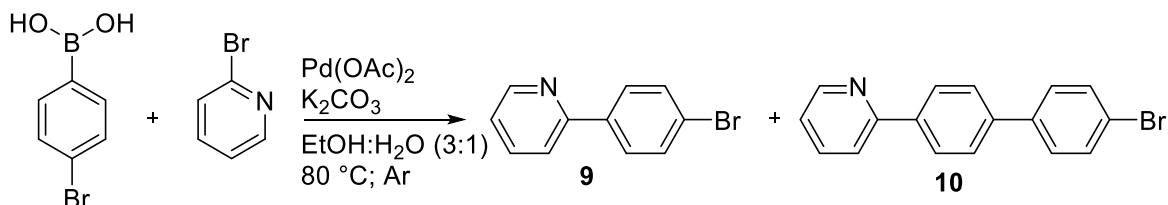
Do vialky byl předložen substrát **8** (20 mg, 0,067 mmol) spolu s Pd(OAc)<sub>2</sub> (15,2 mg, 0,067 mmol). Směs byla rozpuštěna v DCM (1 ml) a roztok míchán při po dobu 24 h při 25 °C. Poté byl přidán *n*-hexan (2 ml). Od vysráženého oleje bylo přebytečné rozpouštědlo odděleno dekantací. Olej byl opět rozpouštěn v DCM a znovu srážen *n*-hexanem. Produkt byl analyzován pomocí NMR.

### 3.8.2. Příprava komplexu substrátu **8** s Pd(OAc)<sub>2</sub> a TFA (**8.2**)

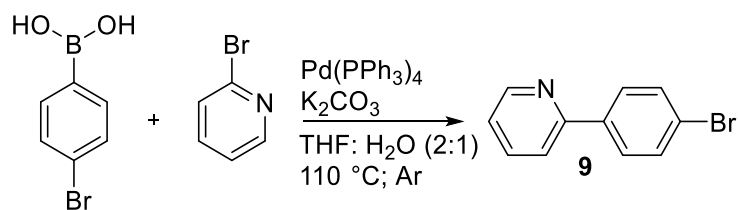


Do vialky byl předložen substrát **8** (20 mg, 0,067 mmol) a rozpuštěn v DCM (1 ml). Dále byla přidána TFA (26  $\mu$ l, 0,335 mmol). Po 15 minutách míchání při 25 °C byl přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (15,2 mg, 0,067 mmol). Reakční směs byla míchána 24 h při 25 °C. Přebytké rozpouštědlo bylo dekantováno od vzniklého oleje. Produkt byl analyzován pomocí NMR.

### 3.9. Příprava 2-(4-bromfenyl)pyridinu (**9**) a 2-[4'-bromo-(1,1'-bifenyl)-4-yl]pyridinu (**10**)



Do *Schlenkovy* baňky byla předložena 4-brombenzenboronová kyselina (3 g, 14,9 mmol) spolu s K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,75 g, 19,8 mmol) a Pd(OAc)<sub>2</sub> (37 mg, 5 mol%). Dále byla přidána směs EtOH/H<sub>2</sub>O (100 ml; 3:1) a provedeno degasování. Následně byl přidán 2-brompyridin (1 ml, 9,9 mmol). Směs byla refluxována pod inertní atmosférou při 80 °C. Po 24 h byla k reakci přilita solanka (50 ml) a provedena extrakce EtOAc (3 x 70 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na vakuu. Získaná látka byla čištěna flash chromatografií (SF: silikagel) ve fázi EtOAc/*n*-hexan (15:85).<sup>54</sup> Další dělení bylo provedeno sloupcovou chromatografií (SF: silikagel) ve fázi diethylether/*n*-hexan (1:4) s přísávkem 5 % TEA. Bylo získáno 1,12 g (49 %) bílé látky **9** a 0,25 g bílé látky **10**.



Do *Schlenkovy* baňky byla předložena 4-brombenzenboronová kyselina (2,69 g, 13,4 mmol) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,7 g, 5 mol%). Dále bylo přidáno THF (20 ml) a vodný roztok K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M, 10 ml) a směs byla degasována. Po přidavku 2-brompyridinu (1,2 ml, 12,6 mmol) byla reakční směs refluxována pod inertní atmosférou při teplotě 110 °C. Po 24 h byl obsah baňky převeden do dělicí nálevky a provedena extrakce DCM (3 x 70 ml). Spojené organické fáze byly promyty H<sub>2</sub>O, vysušeny bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na vakuu. Odparek byl následně čištěn flash chromatografií (SF. Silikagel) ve fázi EtOAc/*n*-hexan (1:4).<sup>55</sup> Bylo získáno 1,5 g (51 %) bílé látky.

### SUBSTRÁT 9

**b. t.** = 60-61 °C (lit.<sup>56</sup>: 60-65 °C)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8,69 (d; *J* = 4,6 Hz; 1H); 7,87 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,78 – 7,72 (m; 1H); 7,70 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 7,60 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,25 (dd; *J* = 6,8; 5,7 Hz; 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 156,2; 149,7; 138,2; 136,9; 131,8; 128,4; 123,4; 122,4; 120,3.

**HRMS:** Pro C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrN<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: vypočteno: 233,9913; nalezeno: 233,9915.

**FT-IR**  $\tilde{\nu}$ (cm<sup>-1</sup>): 3091, 3052, 3008, 2925, 1604, 1561, 1394, 1307, 1185, 1097, 1005, 841

### SUBSTRÁT 10

**b. t.** = 216-217 °C

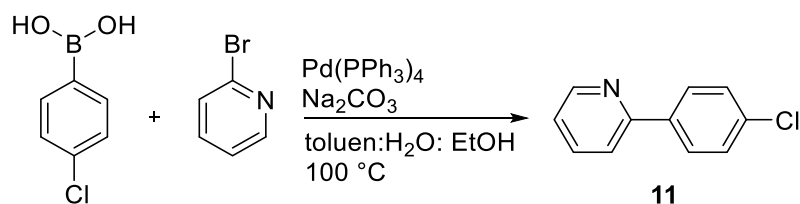
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8,72 (d; *J* = 4,7 Hz; 1H); 8,08 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H); 7,80 – 7,76 (m; 2H); 7,68 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H); 7,59 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,53 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,28 – 7,23 (m; 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 156,8; 149,8; 140,4; 139,5; 138,6; 136,8; 131,9; 128,7; 127,4; 127,2; 122,2; 121,8; 120,5.

**HRMS:** Pro  $C_{17}H_{13}BrN^+ [M+H]^+$ : vypočteno: 310,0226; nalezeno: 310,0230.

**FT-IR  $\tilde{\nu}(cm^{-1})$ :** 3057, 2925, 2855, 1585, 1485, 1464, 1389, 1078, 1000, 820

### 3.10. Příprava 2-(4-chlorfenyl)pyridinu (11)



Ve *Schlenkově* baňce byla ve směsi toluen/H<sub>2</sub>O/EtOH (18:17:4, 39 ml) rozpuštěna 4-chlorbenzenboronová kyselina (1 g, 6,4 mmol) a přidán Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 g, 5 6 ekv.). Směs byla degasována. Následně byl přidán 2-brompyridin (0,5 ml, 5,2 mmol) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,17 g, 5 mol %). Po 24 h míchání při 100 °C (reflux pod inertem) byla reakce zpracována po ochlazení přidáním nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (45 ml) a extrakcí EtOAc (3 x 70 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na vakuum. Získaný pevný podíl byl dále dělen flash chromatografií (SF: silikagel) ve fázi EtOAc/*n*-hexan (1:1).<sup>55</sup> Bylo získáno 0,84 g (85 %) bílé látky.

**b. t.** = 50-51 °C (lit.<sup>57</sup>: 46-48 °C)

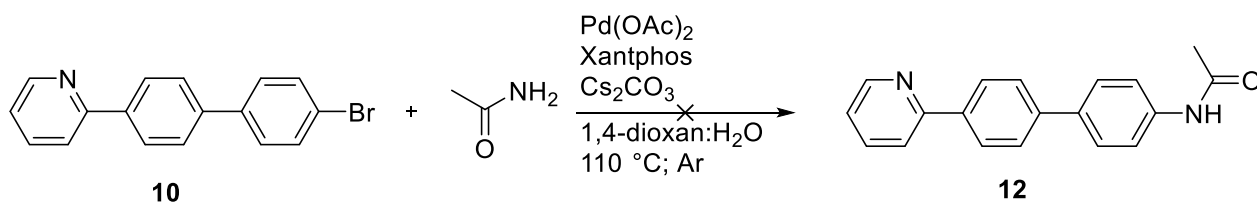
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 8,68 (ddd;  $J = 4,8; 1,7; 0,9$  Hz; 1H); 7,96 – 7,91 (m; 2H); 7,77 – 7,71 (m; 1H); 7,69 (dt;  $J = 8,0; 1,0$  Hz; 1H); 7,46 – 7,41 (m; 2H); 7,23 (ddd;  $J = 7,4; 4,8; 1,2$  Hz; 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 156,2; 149,7; 137,8; 136,8; 135,1; 128,9; 128,1; 122,3; 120,3.

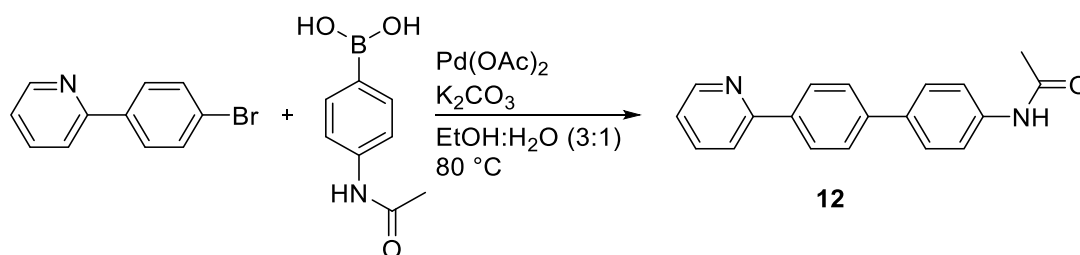
**HRMS:** Pro  $C_{11}H_9ClN^+ [M+H]^+$ : vypočteno: 190,0418; nalezeno: 190,0419.

**FT-IR  $\tilde{\nu}(cm^{-1})$ :** 3089, 3048, 3005, 1587, 1562, 1463, 1400, 1310, 1155, 1011, 989

### 3.11. Příprava *N*-(4'(pyridin-2-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl)acetamidu (12)



Do vialky byl navážen substrát **10** (50 mg, 0,16 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,6 mg, 10 mol %), Xantphos (9,3 mg, 10 mol %), acetamid (11,4 mg, 0,4 mmol.), vodný roztok Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 ml; 2M) a 1,4-dioxan (3 ml). Směs byla degasována a zahřívána na 110 °C. Po 48 h byla přidána solanka (2 ml) a směs byla extrahována EtOAc (2 x 3 ml). Spojené organické fáze byly přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařeny.<sup>58</sup> Byl odebrán vzorek pro analýzu pomocí GC-MS. Ve směsi byly nalezeny pouze výchozí látky, které byly získány zpět recyklací pomocí flash chromatografie (SF: silikagel) ve fázi EtOAc/*n*-hexan (1:1) s přidavkem 5 % TEA.



Do *Schlenkovy* baňky byl předložen substrát **9** (1,82 g, 7,77 mmol) spolu s (4-acetamidofenyl)boronovou kyselinou (2 g, 11,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,15 g; 15,54 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (26,2 mg, 5 mol %) a směsí EtOH/H<sub>2</sub>O (3:1; 50 ml). Směs byla degasována a následně refluxována pod inertní atmosférou při teplotě 80 °C. Po 24 h byla do reakční směsi přidána solanka (50 ml), směs byla převedena do dělicí nálevky a provedena extrakce EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické báze byly vysušeny bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na vakuu.<sup>54</sup> Získaný poddíl byl dále čištěn pomocí flash chromatografie (SF: silikagel) ve fázi CHCl<sub>3</sub> + 5 % MeOH. Bylo získáno 1,98 g (88 %) bílé látky.

**b. t.** = 233-234 °C (lit.<sup>59</sup>: 236-237 °C)

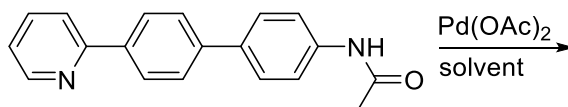
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 10,08 (s, 1H); 8,68 (d; *J* = 4,0 Hz; 1H); 8,16 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 8,01 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,89 (td; *J* = 7,8; 1,8 Hz; 1H); 7,77 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,70 (s; 4H); 7,37 – 7,32 (m; 1H); 2,07 (s; 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 168,9; 156,1; 150,1; 140,7; 139,6; 137,8; 137,7; 134,4; 127,5; 127,4; 127,0; 123,1; 120,6; 119,8; 24,6.

**HRMS:** Pro C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: vypočteno: 289,1335; nalezeno: 289,1332.

**FT-IR ν̄(cm<sup>-1</sup>):** 3331, 3287, 3178, 3103, 3008, 1658, 1599, 1516, 1434, 1397, 1328, 1260, 836

### 3.11.1. Příprava komplexu substrátu **12** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**12.1**).

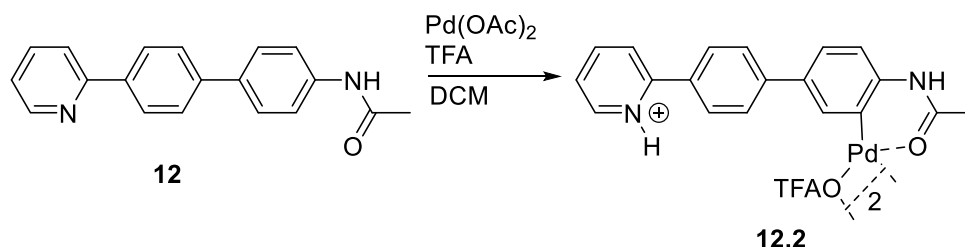


Do vialky byl předložen substrát **12** (20 mg, 0,069 mmol), dále přidán  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15,6 mg, 0,069 mmol) a solvent (1 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 h. Poté byla reakce zpracována.

V případě DCM a toluenu coby rozpouštědla byla sraženina odfiltrována na vakuu a promyta identickým solventem.

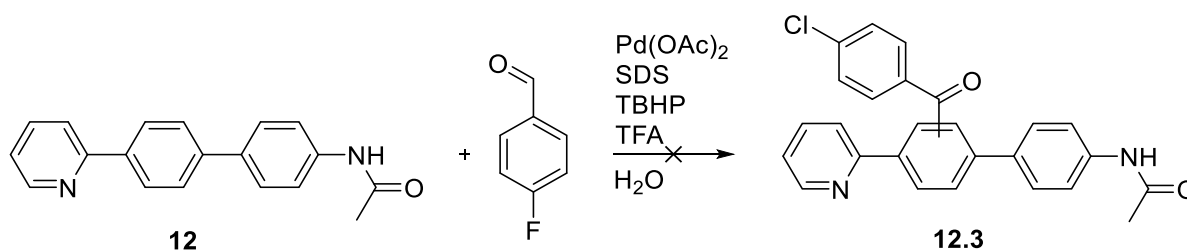
V DMSO nedošlo k vysrážení pevné látky, a to ani po přidavku *n*-hexanu a diethyletheru. Reakční směs nebyla dále analyzována.

### 3.11.2. Příprava komplexu substrátu **12** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a TFA (**12.2**)



Do vialky byl předložen substrát **12** (20 mg, 0,069 mmol), přidán DCM (1 ml) a TFA (27  $\mu\text{l}$ , 0,345 mmol). Po 15 min míchání při 25 °C byl přidán  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (15,6 mg, 0,069 mmol). Reakční směs byla míchána 24 h při laboratorní teplotě. Vysrážená látka byla odfiltrována a promyta DCM. Byl získán žlutohnědý prášek.

### 3.11.3. Reakce substrátu **12** s 4-fluorbenzaldehydem (**12.3**)

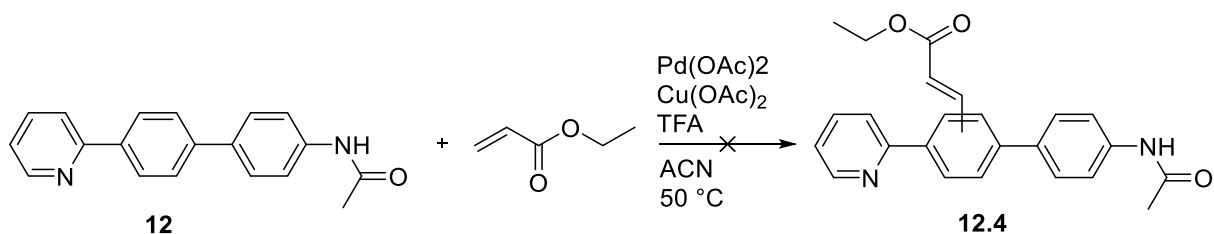


Do vialky byl předložen substrát **12** (20 mg, 0,069 mmol), přidána  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) a TFA (27  $\mu\text{l}$ , 0,345 mmol.). K reakční směsi byl po 15 min míchání při laboratorní teplotě přidán



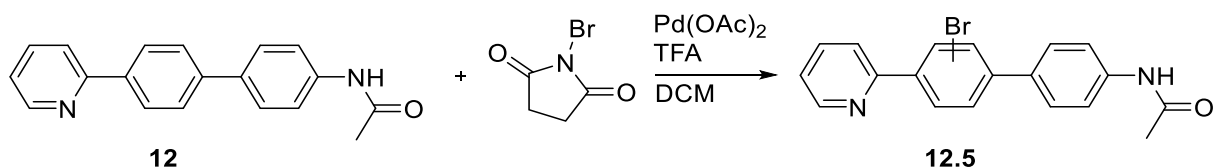
Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mg, 5 mol %), SDS (1,3 mg, 5 mol %), TBHP (19 μl, 0,138 mmol, 70% v H<sub>2</sub>O) a 4-fluorbenzaldehyd (22 μl, 0,21 mmol). Po 24 h míchání byl k reakci přilít nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a směs byla extrahována EtOAc (2 x 2 ml).<sup>16</sup> Spojené organické fáze byly promyty H<sub>2</sub>O (2 ml), přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a celitu a odpařena na vakuu. Výsledná směs byla analyzována pomocí GC-MS.

#### 3.11.4. Reakce substrátu **12** s ethyl-akrylátem (**12.4**)



Do vialky byl předložen substrát **12** (20 mg, 0,069 mmol) k němu byl přidán ACN (1 ml) a TFA (27 μl, 0,345 mmol). Ke směsi byl po 15 min míchání při 50 °C přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mg, 5 mol %) a Cu(OAc)<sub>2</sub> (12,6 mg, 0,069 mmol). Reakční směs byla míchána 24 h při teplotě 50 °C. Poté byl k reakci přilít nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a byla provedena extrakce EtOAc (2 x 2 ml),<sup>12</sup> spojené organické fáze byly promyty H<sub>2</sub>O (2 ml) a přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a celitu. Směs byla po odpaření na vakuu analyzována pomocí GC-MS.

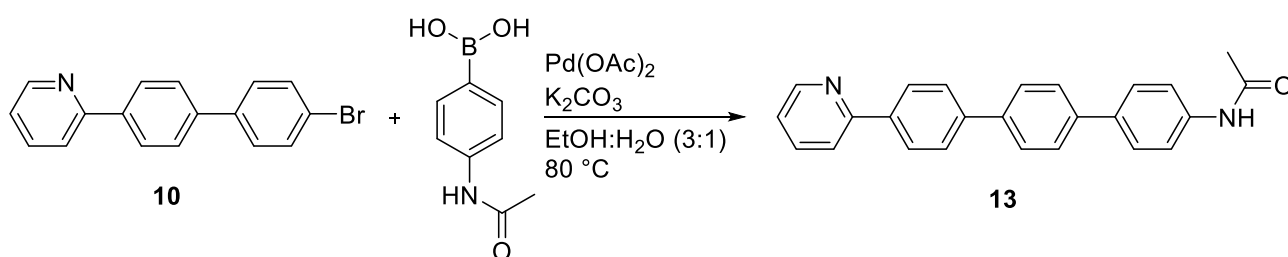
#### 3.11.5. Reakce substrátu **12** s NBS (**12.5**)



Do vialky byl předložen substrát **12** (20 mg, 0,069 mmol), k němu byl přidán DCM (1 ml) a TFA (27 μl, 0,345 mmol). K roztoku byl po 15 min míchání při laboratorní teplotě přidán Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mg, 5 mol %) a NBS (12,3 mg, 0,069 mmol). Směs byla míchána 24 h, poté byl přilít nasycený roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ml) a směs byla extrahována EtOAc (2 x 2 ml),<sup>8</sup> spojené organické fáze byly promyty H<sub>2</sub>O (2 ml) a přefiltrovány přes vrstvu bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a celitu. Výsledná směs byla po odpaření na vakuu analyzována pomocí GC-MS.

POKUS	TFA [ekv.]	Pd(OAc) <sub>2</sub> [mol %]	PRODUKT [%]
<b>1</b>	-	-	5
<b>2</b>	-	5	15
<b>3</b>	5	5	70

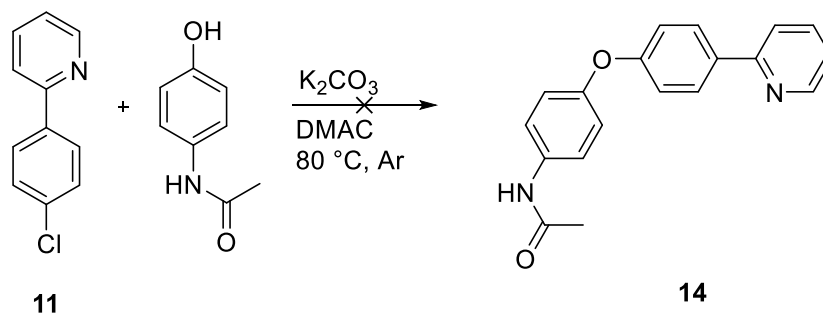
### 3.12. Příprava N-(4''(pyridin-2-yl)-[1,1':4',1''-terfenyl]-4-yl)acetamidu (**13**)



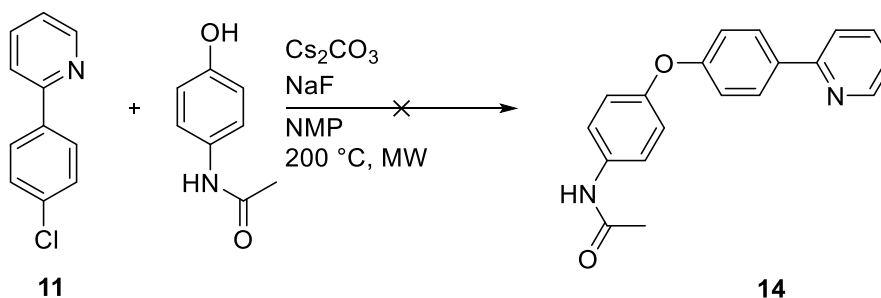
Do *Schlenkovy* baňky byl předložen substrát **10** (0,18 g, 0,6 mmol) společně s 4-(acetamido)fenylboronovou kyselinou (0,16 g, 0,9 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,16 g, 1,2 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 5 mol %) a roztokem EtOH/H<sub>2</sub>O (3:1; 20 ml). Směs byla degasována a následně refluxována pod inertní atmosférou (při teplotě 80 °C). Po 24 hodinách byla ke směsi přilita solanka (20 ml), reakční směs byla převedena do dělicí nálevky a provedena EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické fáze byly přefiltrovány, získaný pevný podíl byl uschován. Filtrát byl dále vysušen bezv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, přefiltrován a odpařen na vakuum.<sup>54</sup> Byla získána směs výchozí látky a produktu.

**HRMS:** Pro C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: vypočteno: 365,1648; nalezeno: 365,1652.

### 3.13. Příprava *N*-{4-[4-(pyridin-2-yl)fenoxy]fenyl}acetamidu (**14**)



Do *Schlenkovy* baňky byl předložen 2-(4-chlorfenyl)pyridin (0,52 g, 2,76 mmol) spolu s paracetamolem (0,21 g, 1,49 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,57 g, 4,47 mmol) a DMAC (20 ml). Směs byla degasována a následně zahřívána na 80 °C.<sup>47</sup> Po 72 h byly výchozí látky ze směsi recyklovány pomocí flash chromatografie (SF: silikagel) ve fázi  $\text{CHCl}_3$  s 5% MeOH + 5% TEA.



Do baňky byl předložen předložen paracetamol (0,16 g, 1,32 mmol), 2-(4-chlorfenyl)pyridin (0,4 g, 2,1 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,43 g, 3,96 mmol), NaF (30 mg), poly(ethylenglykol)dimethylether (30 mg) a NMP (20 ml). Toto bylo zahříváno v mikrovlnném reaktoru na teplotu 200 °C po dobu 15 min.

## 4. Výsledky a diskuse

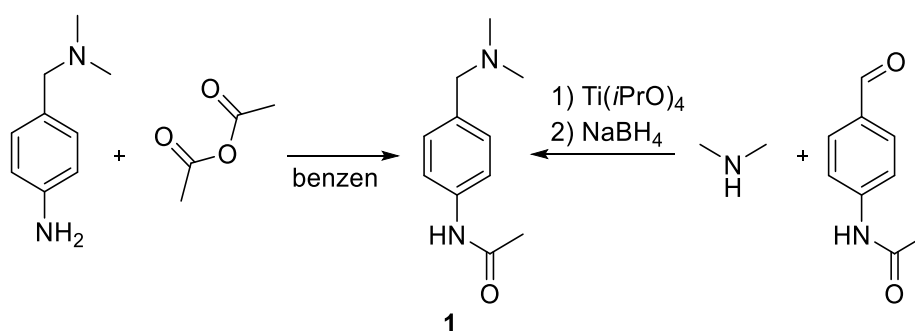
Cílem této diplomové práce je důkladně prozkoumat možnost řízení a přepínání regioselektivity C–H aktivačních/funkcionalizačních reakcí substrátů obsahujících dvě různé řídicí skupiny pomocí kyselosti prostředí. Tedy rozvést koncept, který byl diskutován již v rámci bakalářské práce.<sup>38</sup>

Základní myšlenka spočívá v poněkud zjednodušeném předpokladu, že síla řídicích skupin roste s jejich bazicitou. To znamená, že reakce probíhající v neutrálním či slabě kyselém prostředí jsou dirigovány silnější řídicí skupinou. V případě přidavku silné kyseliny je pak tato skupina protonována, přičemž ztráta bazicity dle konceptu, který je popsán výše, nutně vede ke ztrátě řídicí schopnosti. Reakce je pak řízena slabší řídicí skupinou.<sup>6</sup>

V bakalářské práci<sup>38</sup> byla funkčnost tohoto přístupu pomocí pilotních experimentů ilustrována na substrátu **1**. Cílem diplomové práce pak bylo chování tohoto substrátu detailně prozkoumat nejen při C–H aktivačním kroku, ale také při vlastní katalytické C–H funkcionalizaci. Dále pak tento princip rozšířit na substráty obsahující řídicí skupiny na dvou odlišných aromatických jádrech spojených pomocí různých linkerů.

### 4.1. Reakce na substrátu obsahujícím jedno aromatické jádro

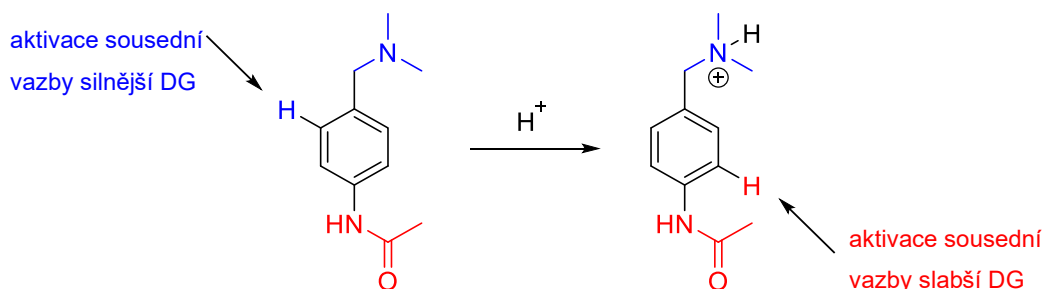
Substrát **1** byl získán dvěma cestami (Schéma 32). Acetylací příslušného anilinu vznikl produkt v příznivém výtěžku (84 %). Druhá cesta představovala reduktivní aminaci příslušného aldehydu. Čistá látka byla získána s využitím acidobazické extrakce a opakované krystalizace.



**Schéma 32:** Provedené syntézy substrátu **1**.

Pro tento substrát lze předpokládat, že C–H aktivace bude v mírně kyselém prostředí probíhat do polohy sousedící s více bazickou dimethylamino skupinou ( $pK_a \sim 9$ ).

Po přidavku silné kyseliny (TFA) dojde k její protonaci, tudíž zablokování, a C–H aktivace probíhá do sousední polohy méně bazické acetamidoskupiny ( $pK_a \sim -4,4$ ) (Schéma 33). Toto je dále potvrzeno příslušnými experimenty a zmíněno v rešeršní části této práce (Kapitola 2.3.).

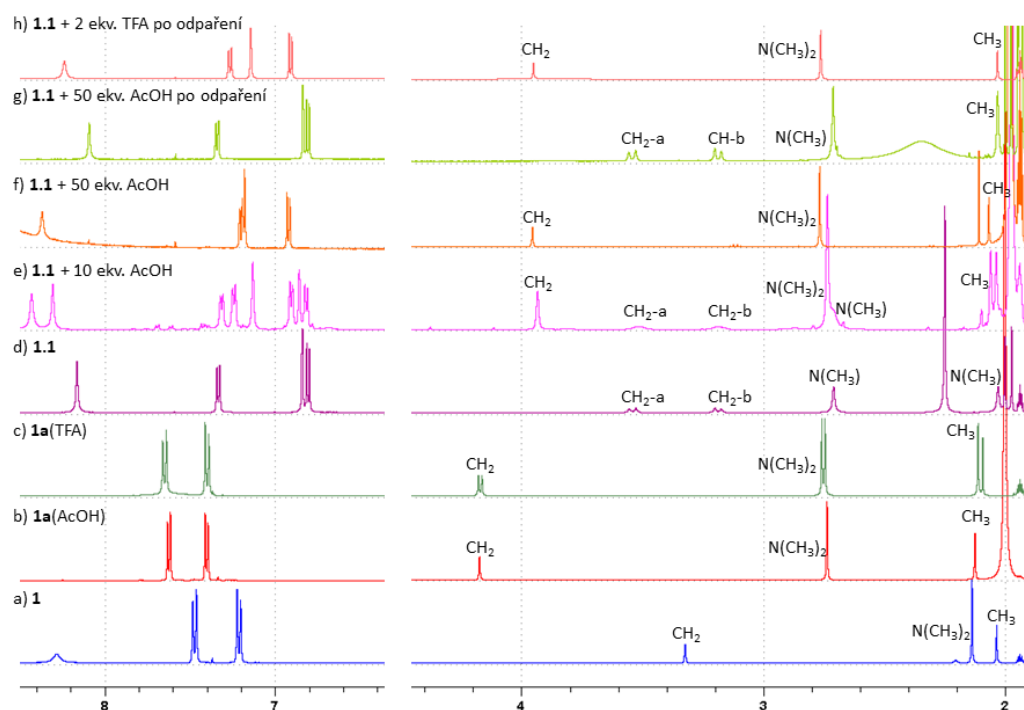


**Schéma 33:** Substrát **1** a chování jeho DG v kyselém prostředí.

Jak bylo zmíněno, reakce substrátu **1** s jedním ekvivalentem octanu palladnatého vede ke vzniku dinukleárního komplexu **1.1** aktivovaného v sousedství *N,N*-dimethylaminoskupiny (Obrázek 2, spektrum d). Vzhledem k tomu, že velká část protokolů pro C–H funkcionalizační reakce využívá přidavků kyseliny octové, či dalších karboxylových kyselin, je v této práci hlouběji prověřován jejich vliv na stechiometrickou C–H aktivaci.

#### 4.1.1. Vliv přidané kyseliny octové

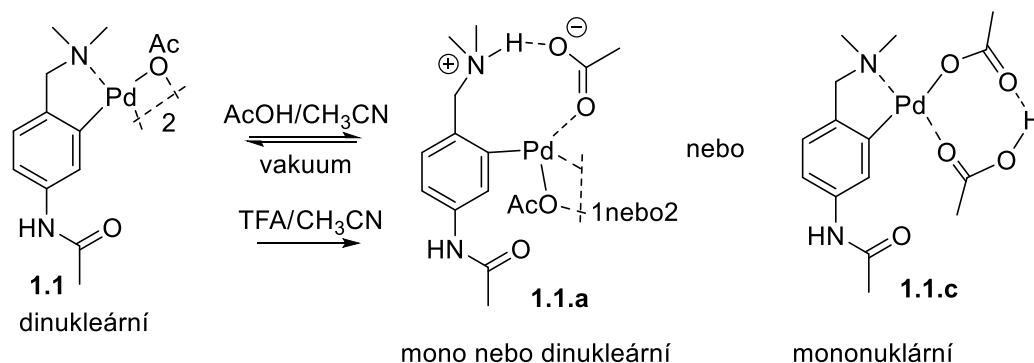
Nejprve bylo sledováno chování samotného substrátu **1** jen v přítomnosti kyselin.  $^1H$  NMR Experimenty ukazují (Obrázek 2, spektra a-c), že jeho vazba k silně kyselé TFA (**1b**) je mnohem silnější než k méně kyselé AcOH (**1a**). Toto dokumentuje rozštěpení signálů  $CH_2$  a  $NCH_3$  skupin k němuž dochází po přidavku TFA (Obrázek 2c).



**Obrázek 2:** Srovnání  $^1\text{H}$  NMR spekter substrátu **1** a komplexu **1.1** s přidavkem AcOH nebo TFA.

Následně byl vliv přidané kyseliny zkoumán na vlastní C–H aktivaci. Byla provedena řada kinetických experimentů v  $\text{CD}_3\text{CN}$ , který byl jako rozpouštědlo zvolen z důvodu předcházení vzniku sraženin. Reakce probíhající v přítomnosti kyseliny octové (10 ekv.) poskytuje vedle signálů známého produktu **1.1** i druhou sadu signálů **1.1a** (Obrázek 2, spektrum e). Jejich intenzita roste s dalším přidavkem kyseliny. Ve velkém nadbytku AcOH (50 ekv.) signály původního komplexu vymizí a zůstávají pouze signály nové **1.1a** (Obrázek 2, spektrum f), jejichž vzhled a posuny v aromatické oblasti jsou podobné komplexu **1.1**, ale v alifatické oblasti mizí signály AB kvartetu  $\text{CH}_2$  skupiny ( $\text{CH}_2\text{-a}$ ,  $\text{CH}_2\text{-b}$ , Obrázek 2, spektrum d) a místo toho je přítomen jen jeden singlet. Stejně tak dimethylaminoskupině odpovídá jeden signál s integrální hodnotou 6. Pro porozumění tomuto jevu byla k látce **1.1** přidána TFA (2 ekv.).  $^1\text{H}$  NMR spektrum ukazuje na vznik analogického komplexu **1.1b** (Obrázek 2, spektrum h) jako v případě AcOH. V tomto případě však k plné konverzi **1.1** na **1.1b** stačí pouze 2 ekvivalenty kyseliny. Toto poukazuje na to, že poměr jednotlivých forem závisí jak na množství, tak zejména na síle přidané kyseliny. Odpařením nadbytečného rozpouštědla a dalším měření  $^1\text{H}$  NMR ukazuje na přítomnost původního komplexu **1.1** (Obrázek 2, spektrum g). Dá se tedy usuzovat, že ke vzniku nového komplexu

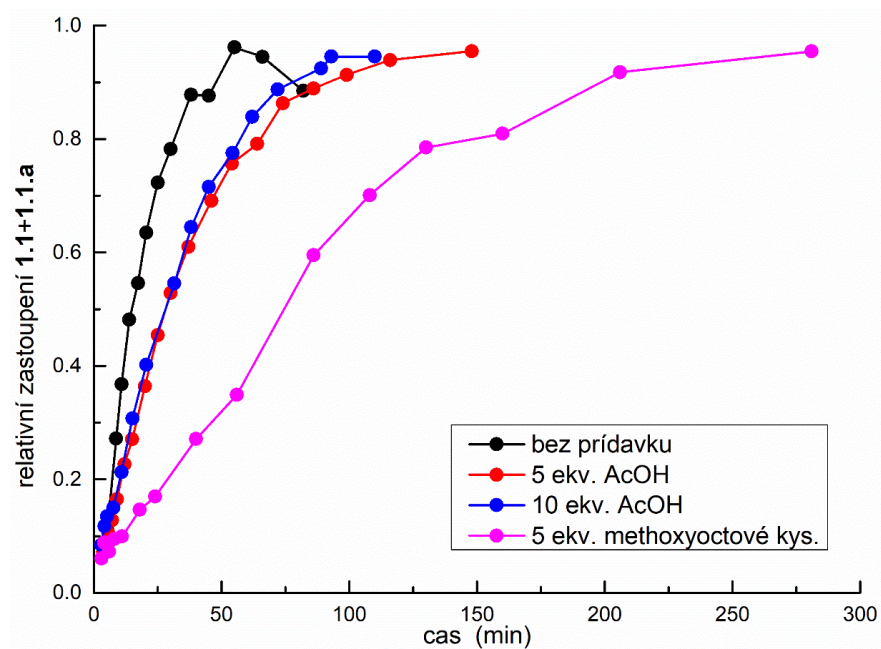
**1.1a** dochází pouze v roztoku a odpařením dojde k uvolnění AcOH a opětovnému zformování původního **1.1**.



**Schéma 34:** Možné struktury komplexu **1.1a** a **1.1c**.

Tyto poznatky naznačují, že základní strukturální jednotka neznámé látky **1.1a** obsahuje protonovanou dimethylaminoskupinu (Schéma 34). Podobné látky byly popsány například v chemii organocíníčitých sloučenin.<sup>60</sup> Ze získaných dat však nelze rozhodnout, zda se jedná o komplex mononukleární či polynukleární. Druhým, méně pravděpodobným vysvětlením je, že vlivem přidané kyseliny dochází k rozpadu dinukleárního komplexu **1.1** na mononukleární jednotky **1.1c**. U nich lze předpokládat absenci AB kvartetu a dvou signálů diastereotopických *N*-CH<sub>3</sub> skupin pozorovaných v komplexu **1.1**.

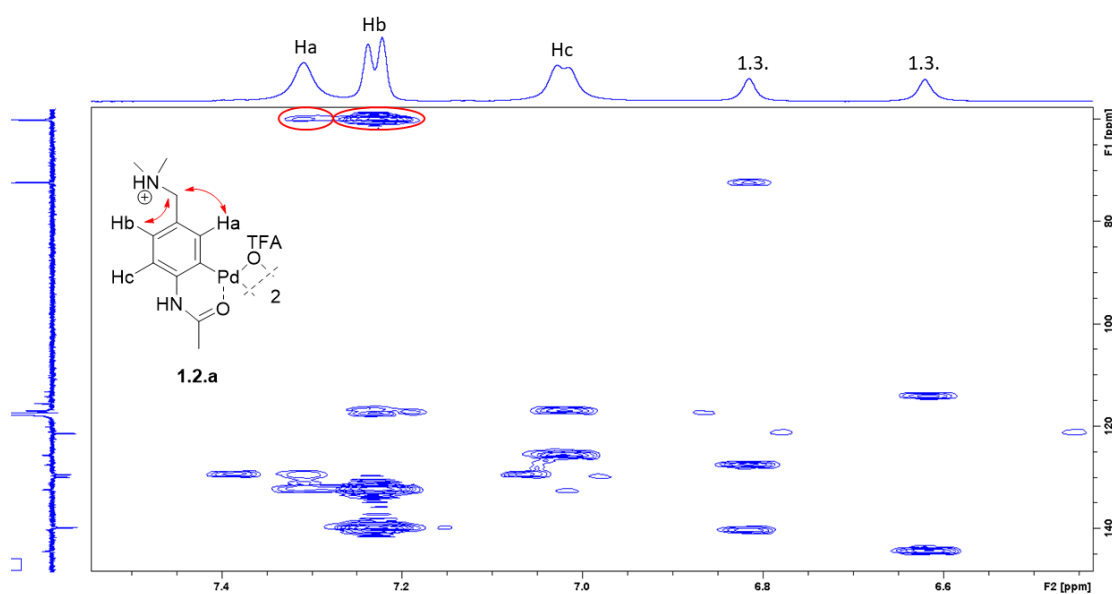
Vedle reakce s přidavkem kyseliny octové byly sledovány NMR kinetiky reakcí probíhající s přidavkem o něco silnějších kyselin methoxyoctové a dichloroctové. Porovnání kinetických křivek (Obrázek 4) ukazuje, že rychlost reakce s rostoucí silou kyseliny klesá. V případě dichloroctové kyseliny k plné konverzi dochází až po několika dnech. Toto potvrzuje, že silnější kyseliny reakci zpomalují díky protonaci dimethylamino skupiny.



**Obrázek 4:** Vliv povahy a množství přidaných karboxylových kyselin na rychlost stechiometrické C–H aktivace substrátu **1**.

#### 4.1.2. Reaktivita v přítomnosti kyseliny trifluoroctové

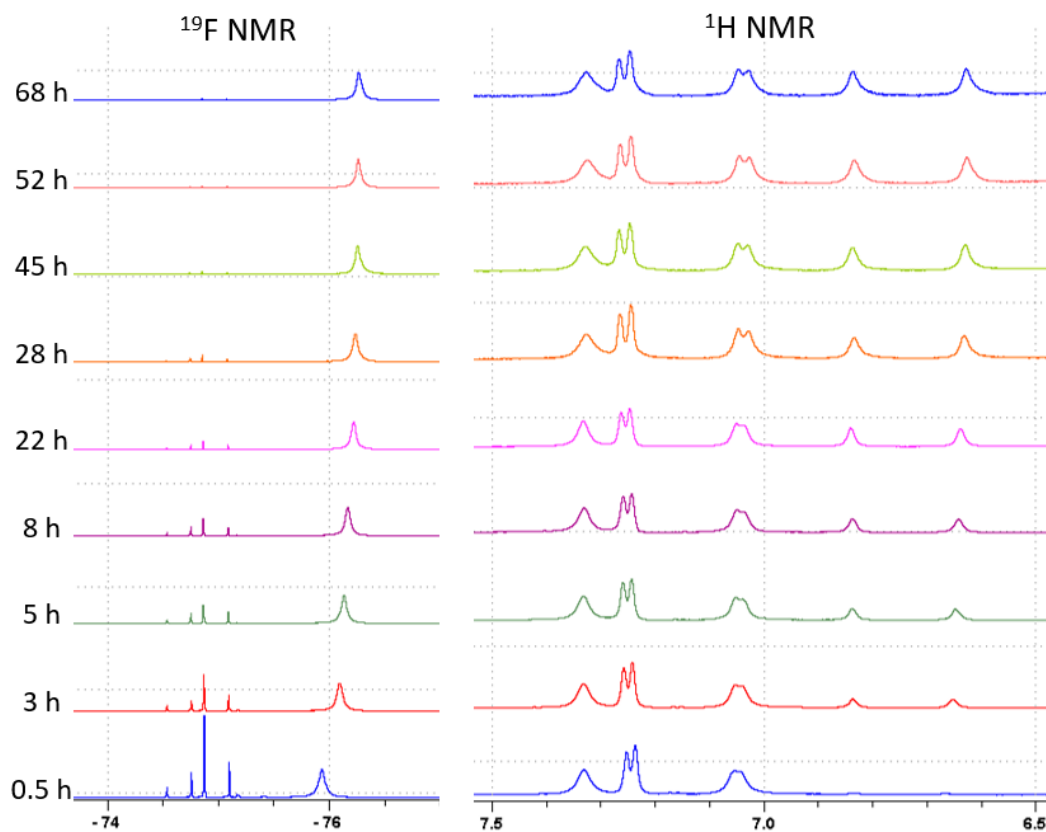
Další část práce se zabývá druhým extrémem, tedy reaktivitou v přítomnosti silné kyseliny trifluoroctové. Základní experiment studuje reakci substrátu rozpuštěného v DCM, ke kterému bylo přidáno 5 ekv. TFA a po patnácti minutách pak 1 ekv. Pd(OAc)<sub>2</sub>. Velice rychle došlo k vysrážení oleje, který se několikanásobným promýváním hexanem změnil na žlutý prášek **1.2**. Určení jeho struktury se ukazuje jako poněkud problematické.



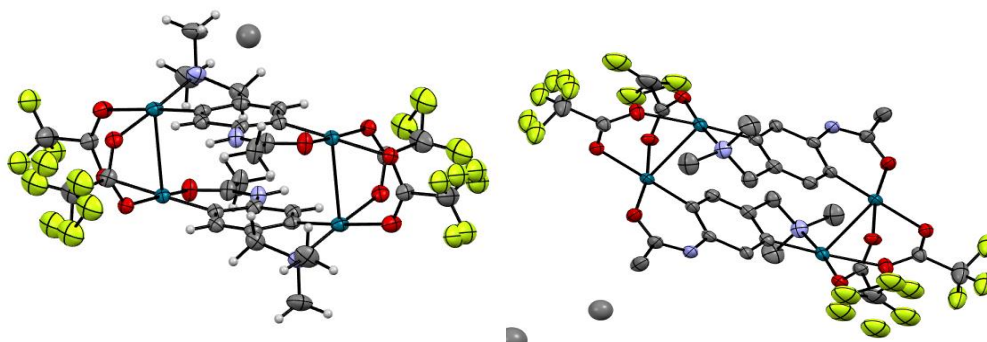
**Obrázek 5:** HMBC spektrum komplexu **1.2.a**.



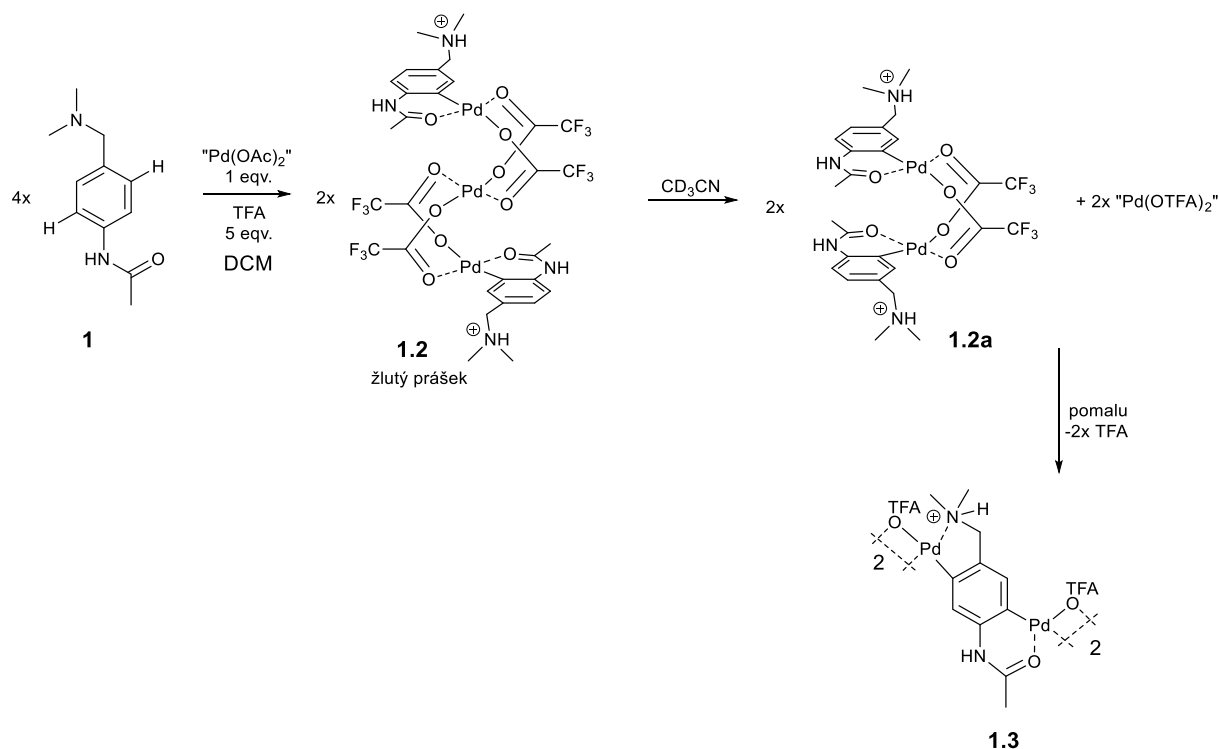
NMR spektra prášku změřena ihned po rozpuštění v CD<sub>3</sub>CN ukazují na přítomnost fragmentu C–H aktivovaného v sousedství acetamido skupiny. Toto potvrzuje zejména HMBC spektrum (Obrázek 5), ve kterém je zřetelná korelace benzylového uhlíku se dvěma aromatickými vodíky (Ha, Hb). Dále je možné srovnáním <sup>1</sup>H NMR spektra se spektrem protonovaného substrátu poukázat na změnu posunu signálu Me acetamido skupiny, který je oproti Me protonovaného posunut k nižším hodnotám ppm. Zato u benzylického methylenu a *N*-(Me)<sub>2</sub> je rozdíl v chemických posunech minimální. Po dvou hodinách se spektrum ovšem začne měnit a objevují se signály nové látky **1.3** – dva aromatické H, CH<sub>2</sub> a *N*-(Me)<sub>2</sub>. Po třech dnech se reakce zastaví v poměru 1:0,7 ve prospěch původní sady. Stejný trend je pozorován v <sup>19</sup>F NMR spektru, kde se postupně zvětšuje intenzita širokého signálu při cca -76 ppm a čtyři úzké signály v oblasti 74,5 - 75,5 ppm mizí (Obrázek 6). Vysvětlením tohoto může být, že sloučenina izolovaná z dichlormethanu je trinukleární komplex aktivovaný v sousedství acetamido skupiny **1.2**. Jeho rozpuštění v koordinujícím rozpouštědle způsobí jeho reorganizaci za vzniku dinukleárního komplexu **1.2a** (to je vlastní látka analyzovaná pomocí NMR experimentů) a uvolnění trifluoroctanu palladnatého (ten zřejmě existuje ve formě komplexu s acetonitrilem (Pd(TFA)<sub>2</sub>(ACN)<sub>2</sub>)). Tento volný trifluoroctan se poté účastní druhé C–H aktivační reakce komplexu **1.2a** tentokrát v sousedství dimethylamino skupiny (Schéma 35). Tímto je získán dvakrát aktivovaný komplex **1.3**, jehož zajímavou cyklickou strukturu se podařilo potvrdit pomocí rentgenostrukturní analýzy vypěstovaného krystalu (Obrázek 7).



**Obrázek 6:** Časové změny  $^1\text{H}$  a  $^{19}\text{F}$  NMR spekter ke kterým dochází z důvodu přeměny části komplexů **1.2a** na **1.3**.

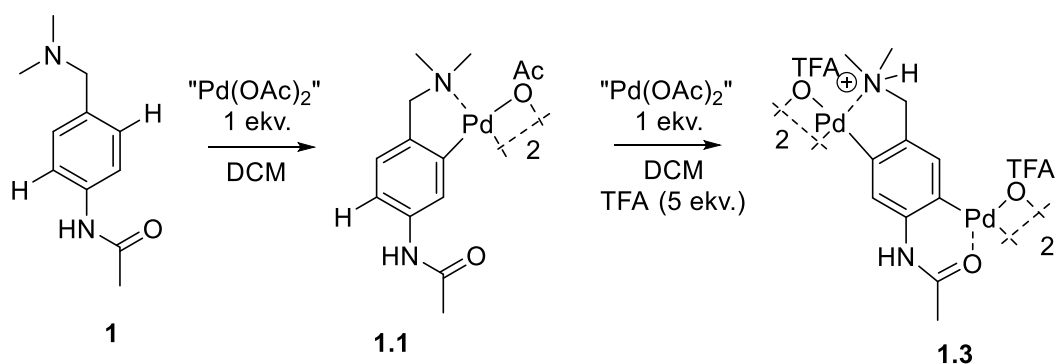


**Obrázek 7:** ORTEP (50% elipsoid) diagram komplexu **1.3**.



**Schéma 35:** Vznik komplexů **1.2a** a **1.3** z **1.2**.

Výše zmíněný dvakrát aktivovaný komplex (**1.3**) lze získat i jinou cestou - dvoukrokovou reakcí substrátu **1**. Ten nejprve reaguje s jedním ekvivalentem  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  v DCM za vzniku komplexu **1.1**. Dále pak je k reakční směsi je po hodině míchání přidán další ekvivalent  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  spolu s 5 ekv. TFA (Schéma 36).

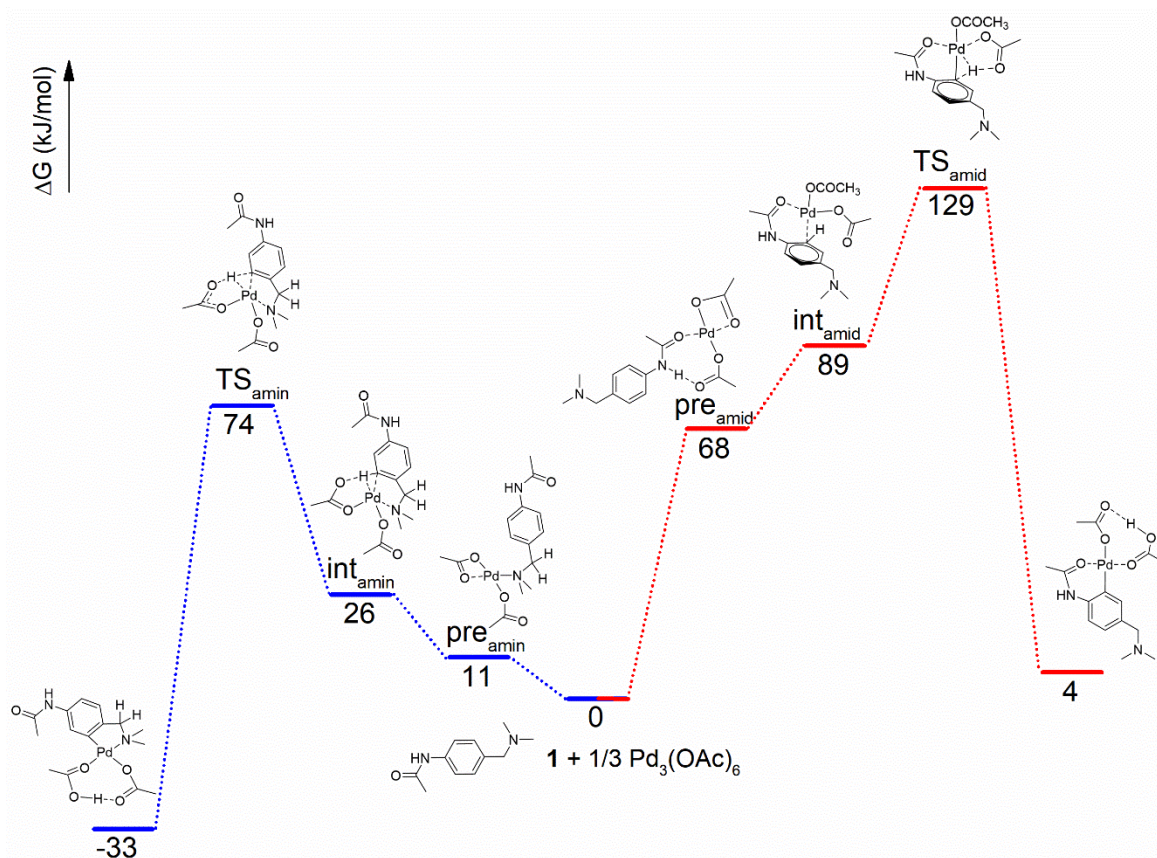


**Schéma 36:** Příprava komplexu **1.3**.

V poslední řadě byly experimenty simulovány pomocí DFT kalkulací, kde byly vypočítány energetické profily pro C–H aktivace řízené jednotlivými skupinami (Obrázek 8). Pro jednoduchost jsou profily redukovány pouze na prekomplexy (**pre**), intermediáty (**int**) a tranzitní stavy (**TS**). Dalším zjednodušením je, že reakční cesty jsou počítány pro

monopalladnaté komplexy. Lze očekávat, že efekt bude analogický i v případě polynukleárních komplexů.

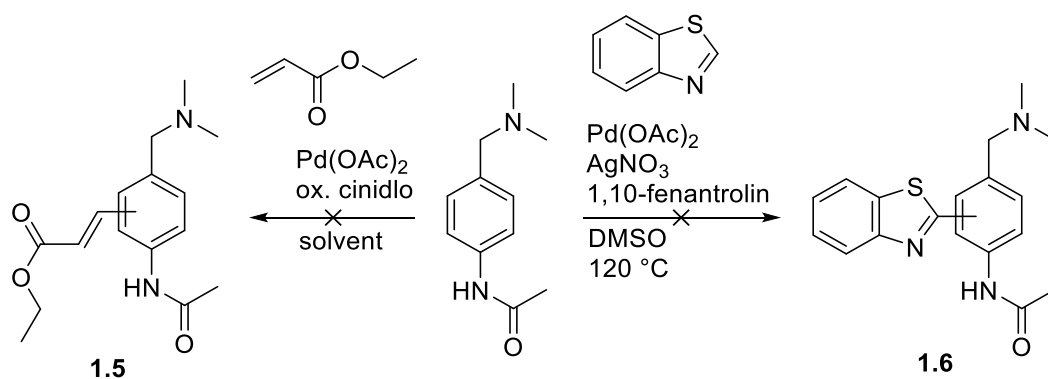
Porovnáním profilů je zřejmé, že celková bariéra aktivace je nižší pro reakci probíhající v sousedství dimethylamino skupiny. Nicméně rozdíl energií mezi tranzitním stavem (**TS**) a prekomplexem (**pre**) je u obou cest téměř identický. Hlavní rozdíl mezi oběma cestami je v rozdílu energií mezi prekomplexy (**pre**) a intermediáty (**int**). To poukazuje na fakt, že samotná C–H aktivace není zodpovědná za rozdílné řídicí schopnosti skupin, ale že rozhodujícím faktorem je přednostní koordinace palladia k *N,N*-dimethylaminoskupině.



**Obrázek 8:** Energetické profily vzniku palladacyklů. Vypočteno metodou B3LYP-D3 s bazí SSD pro Pd a 6-311+G\*\* pro ostatní atomy v dichlormethanu (SMD).

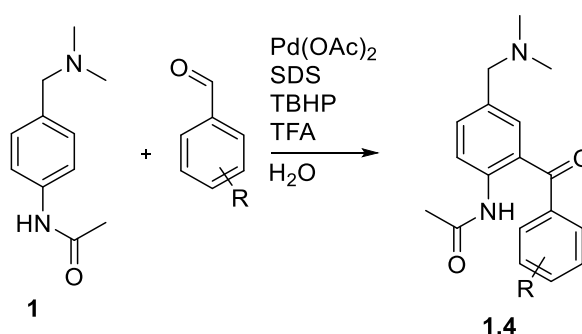
#### 4.1.3. C–H funkcionalizace substrátu **1**.

V další části práce je substrát podroben C–H funkcionalizaci. V literatuře byly vybrány reakce, které probíhají v přítomnosti Pd(OAc)<sub>2</sub> a jako DG v nich vystupují skupiny zde zmíněné. Pokusy inspirované literaturou s činidly jako ethyl-akrylát (**1.5**)<sup>12,13,14</sup> a benzthiazol (**1.6**)<sup>46</sup> neposkytují při daných podmínkách požadované produkty (Schéma 37).



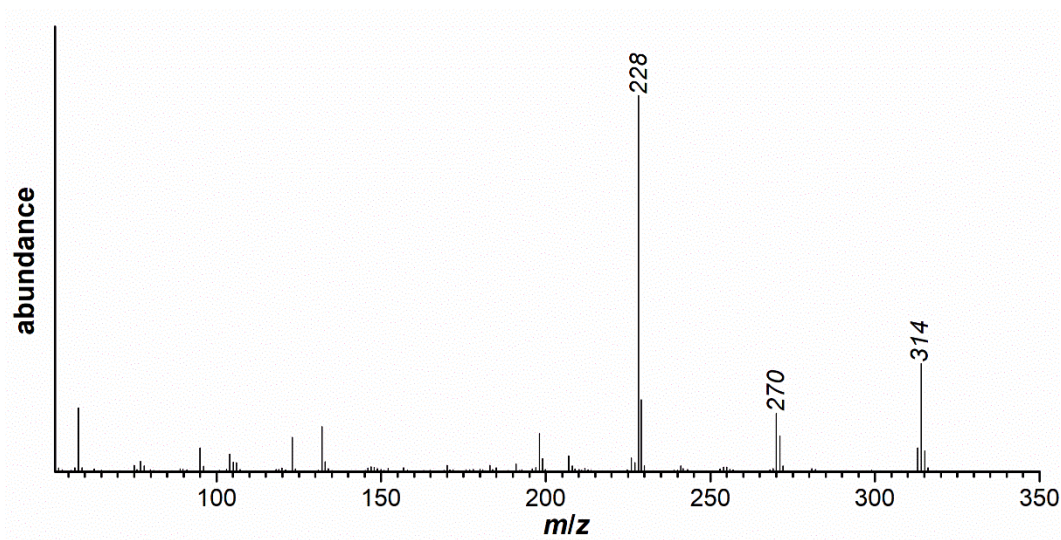
**Schéma 37:** Reakce substrátu **1** s ethyl-akrylátem (**1.5**) a benzthiazolem (**1.6**).

Dále byl substrát podroben podle vzoru *Nováka et al.* reakcím s různě substituovanými benzaldehydy (**1.4**)<sup>16</sup> (Schéma 38).



**Schéma 38:** Reakce substrátu **1** s benzaldehydy.

Tak jako v jejich případě i zde jsou reakce vedeny ve vodném prostředí a následně jsou analyzovány pomocí GC-MS. Na rozdíl od literatury substrát **1** neposkytuje požadovaný produkt s 2-methyl a ani s 4-brombenzaldehydem. V případě 4-chlorbenzaldehydu a 10 mol % katalyzátoru se ve směsi objevují stopy produktu. Až reakcí s 4-fluorbenzaldehydem (2 ekv.) a Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %) byl ve spektru pozorován příslušný pík s *m/z* 314 (Obrázek 9) s nízkou intenzitou.



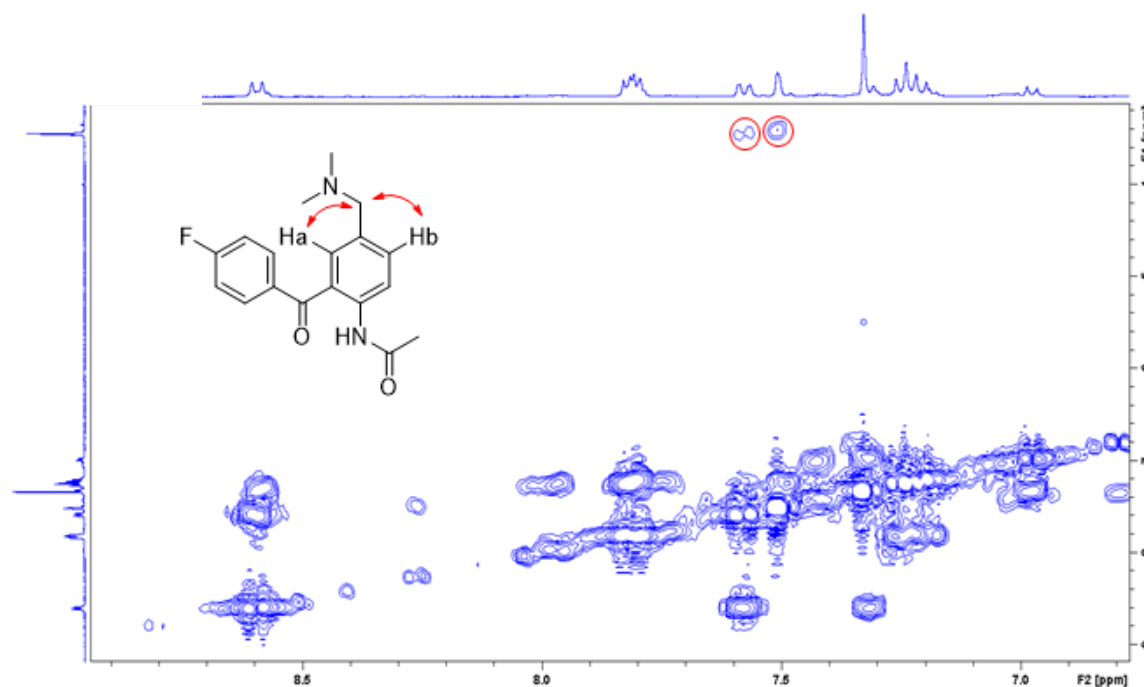
**Obrázek 9:** MS spektrum látky **1.4**.

Pro zlepšení konverze nepomohla změna přidaného množství TFA ani změna rozpouštědla a teploty, ty měly naopak opačný účinek - ve spektru byly objeveny signály náležící nežádoucím látkám. Požadovaného zlepšení konverze bylo dosaženo až zvýšením množství Pd(OAc)<sub>2</sub> (až 20 mol %) (Tabulka 1), to už však z pohledu výhodnosti funkcionalizačních reakcí postrádá význam.

R [ekviv]	TFA [ekviv]	Pd(OAc) <sub>2</sub> [mol %]	TEPLOTA [°C]	PRODUKT [%]
2-Me; 2	5	5	25	0
4-Cl; 3	5	5	25	~ 5
4-Br; 3	5	5	25	0
4-F; 3	5	2,5	25	~10
4-F; 3	5	5	25	~20
4-F; 2	5	5	25	~15
4-F; 3	5	10	25	~35
4-F; 3	5	15	25	~40
4-F; 3	5	20	25	~50
4-F; 3	10	10	25	~20

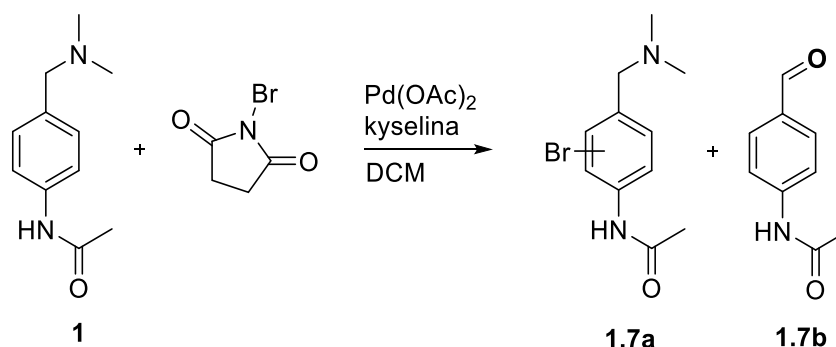
**Tabulka 1:** Shrnutí reakčních podmínek.

Při pokusu o izolaci produktu byla s využitím flash chromatografie získána směs, která podle  $^1\text{H}$  NMR obsahovala produkt (**1.4**), ovšem v nedostatečné čistotě. Toho nebylo dosaženo ani opakovaním separace. V COSY spektru surové směsi je pozorovatelná korelace dvou aromatických protonů s benzylovými (Obrázek 10). Dá se tedy předpokládat, že funkcionizace probíhá v silně kyselém prostředí podle předpokladů v sousedství acetamido skupiny.



**Obrázek 10:** COSY surové reakční směsi.

Pro další postup je inspirací práce *Váni et al.*, kde autoři popisují reakci 3-bromoacetanilidu s NBS v DCM (Schéma 39).



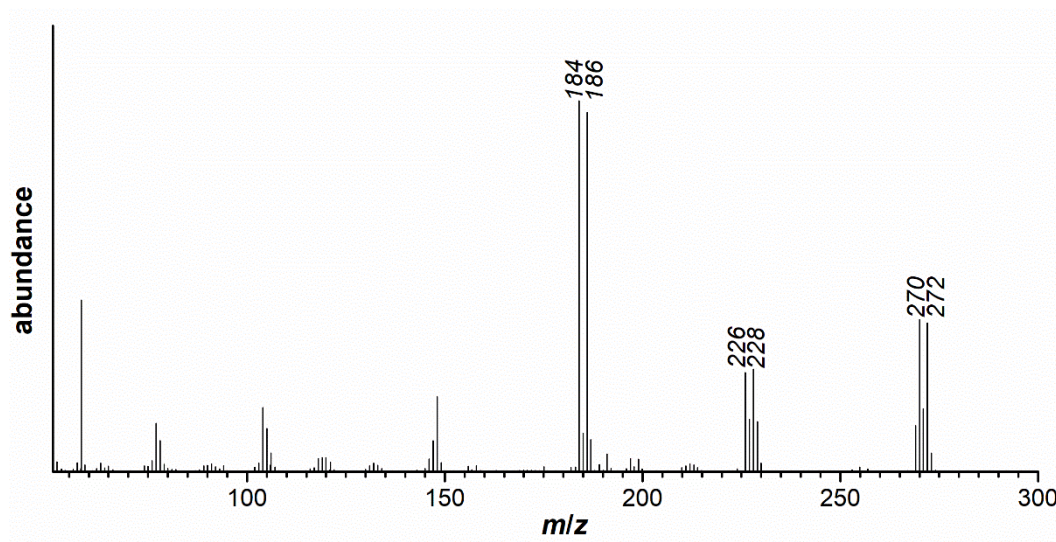
**Schéma 39:** Reakce substrátu **1** s NBS.



Substrát **1** při stejných podmínkách poskytuje požadovaný produkt **1.7a** pouze v přítomnosti AcOH a TFA, stejně tak jako je zmiňováno v literatuře.<sup>8</sup> Bez katalýzy a v přítomnosti samotného Pd(OAc)<sub>2</sub> vznikal podle GC-MS příslušný aldehyd **1.7b**. Metoda s přidavkem AcOH poskytovala produkt bromace jen v malé míře a ve většině vznikal odpovídající aldehyd **1.7b**. Až s TFA vzniká majoritně požadovaný produkt **1.7a** (~ 90 % podle GC-MS) (Tabulka 2) (Obrázek 11), ve spektru nejsou přítomny signály odpovídající stejným molárním hmotnostem, které by naznačovaly přítomnost více izomerů (Obrázek 12).

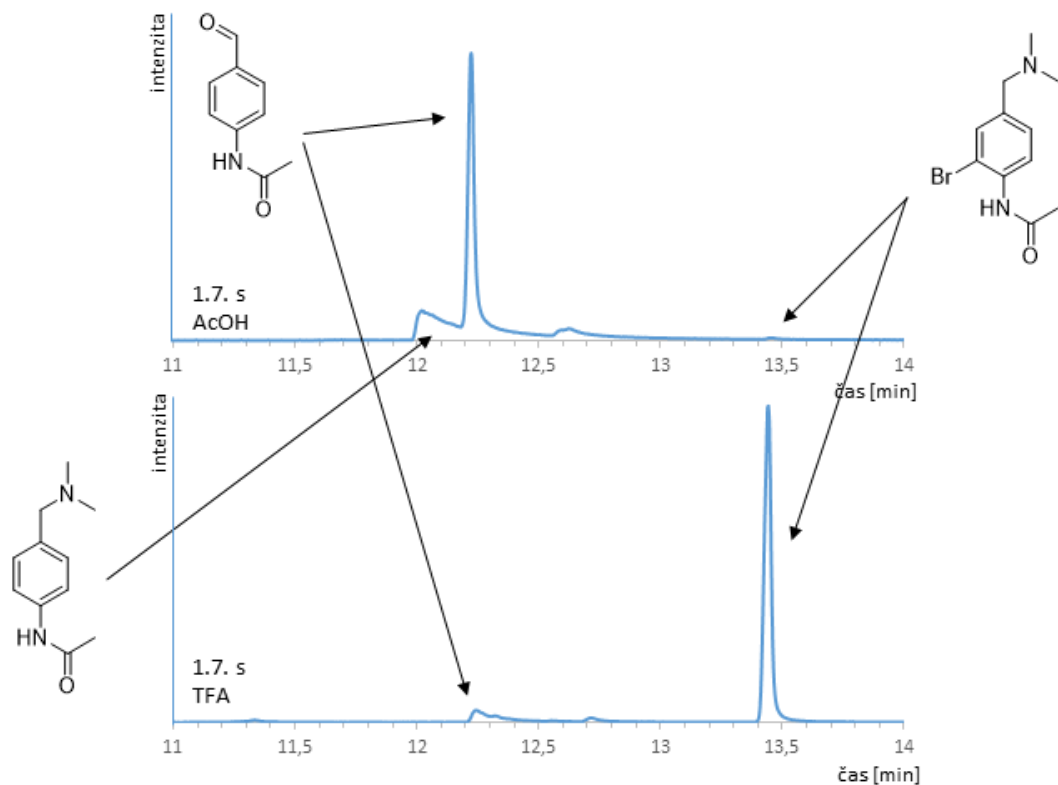
POKUS	KYSELINA	Pd(OAc) <sub>2</sub> [mol %]	PRODUKT [%]
<b>1</b>	-	-	b: ~ 85
<b>2</b>	-	5	b: ~ 85
<b>3</b>	AcOH	5	a+b
<b>4</b>	TFA	5	a: ~ 90

**Tabulka 2:** Přehled použitých kyselin a množství Pd(OAc)<sub>2</sub>.



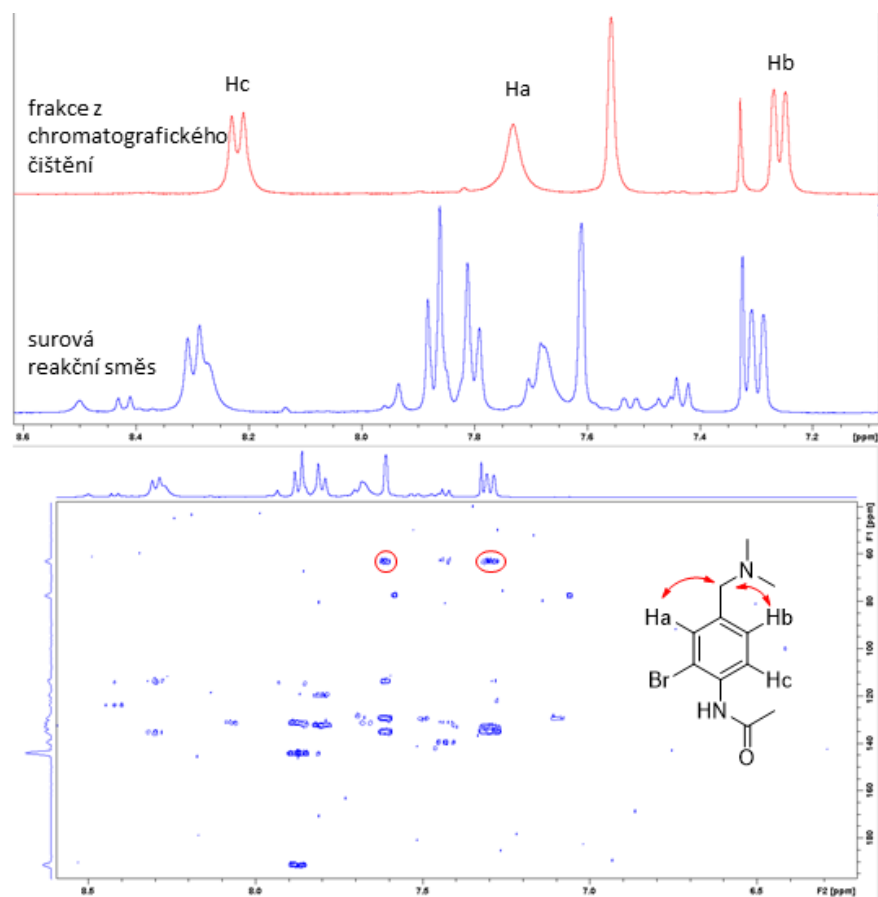
**Obrázek 11:** MS spektrum látky **1.7a**





**Obrázek 12:** GC-MS Chromatogramy pokusů s přidavkem TFA (dole) a AcOH (nahore).

Při pokusu o čištění byla získána látka poskytující čisté  $^1\text{H}$  NMR spektrum v aromatické oblasti, kde byly 3 signály odpovídající 3 H. Podle HMBC surové směsi se dá usuzovat, že funkcionizace proběhla podle předpokladů jako v předchozím případě do sousedství acetamido skupiny, jelikož  $-\text{CH}_2-$  skupina má dvě korelace v aromatické oblasti (Obrázek 13). Alifatická oblast obsahovala nečistotu, která nejspíše vznikla rozkladem při chromatografickém čištění v příslušné fázi, jelikož nebyla obsažena v  $^1\text{H}$  NMR spektru surové směsi. Nečistota při odpařování za vakua a  $70^\circ\text{C}$  sublimovala. Směs ji ovšem nebyla kompletně zbavena. Produkt se tak nepodařilo izolovat v čisté formě.

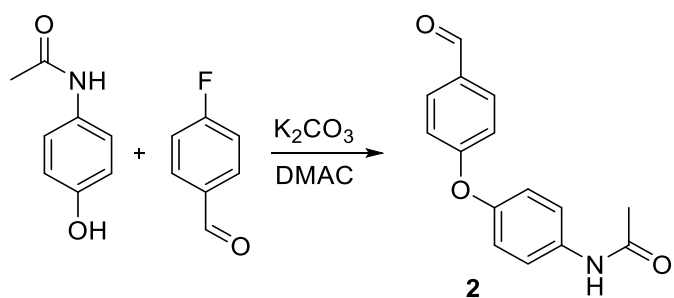


**Obrázek 13:**  $^1\text{H}$  NMR a HMBC spektrum surové směsi a  $^1\text{H}$  NMR spektrum směsi po čištění.

#### 4.2. *Substráty nesoucí řídicí skupiny na dvou různých aromatických jádrech*

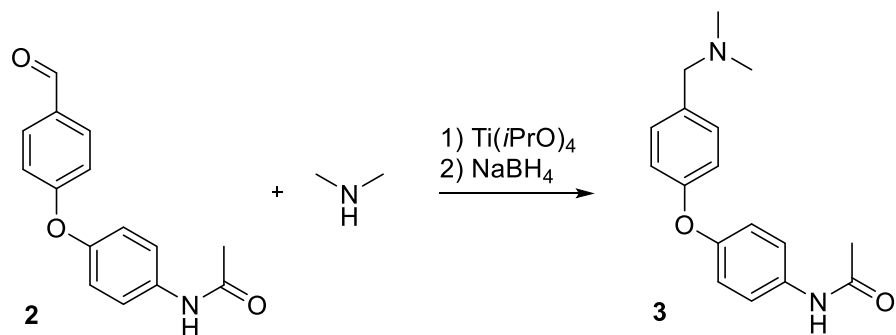
Výše zmíněné víceméně neúspěšné výsledky ukazují, že substrát **1**, obsahující obě řídicí skupiny na jednom aromatickém jádře není pro C–H funkcionalizační reakce úplně vhodný. Zejména reakce v prostředí bez přídavku silnějších kyselin neprobíhají. Je možné, že důvodem je stereoelektronický efekt acetamidogrupy, či vznik nežádoucích komplexů. Z tohoto důvodu byly připraveny substráty obsahující řídicí skupiny na dvou různých aromatických jádrech spojených různými můstky jako -O-, -CH=CH-, 1,4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Výchozí látkou pro další substráty byl aldehyd **2**, získaný nukleofilní substitucí fluoru na molekule benzaldehydu paracetamolem (Schéma 40). Popsaná metoda poskytovala dostačující výtěžek (73 %). Jako problematické se ukázalo čištění, kdy i po chromatografii látka nadále obsahovala rozpouštědlo. To nebylo zcela odstraněno ani sušením látky za vakua při 100 °C. Dočištění bylo provedeno rekrystalizací.



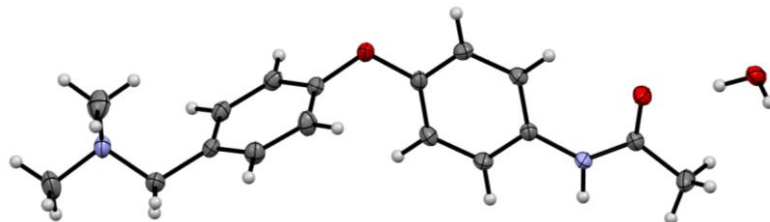
**Schéma 40:** Syntéza substrátu **2**.

Ze substrátu **2** byl reaktivní aminací dále připraven substrát **3** (Schéma 41), který má stejné řídicí skupiny jako substrát **1**. DG se v tomto případě vyskytují na vlastních jádrech oddělených kyslíkovým můstkem. Výtěžek této reakce nebyl zcela uspokojivý. Ztráty nejspíše vznikly při mnohonásobném čištění. Při opětovném provedení, kde čištění představovalo pouze chromatografii ve fázi EtOAc + 5%  $NH_4OH$  + MeOH a následnou rekrystalizaci, bylo dosaženo vyššího výtěžku (78 – 87 %).



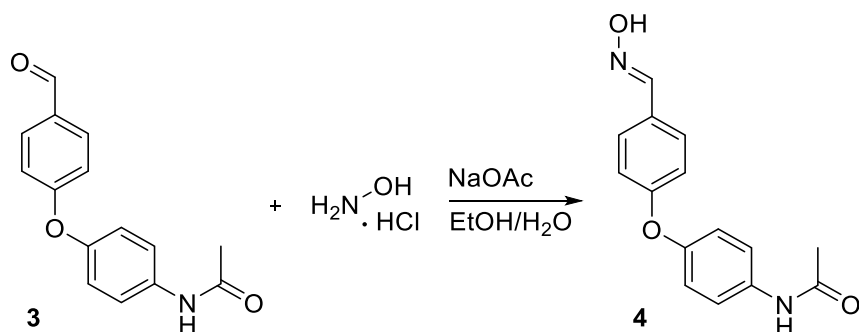
**Schéma 41:** Syntéza substrátu **3**.

Navrženou strukturu substrátu **3** potvrzuje krom NMR a HRMS i rentgenostrukturní analýza (Obrázek 14).



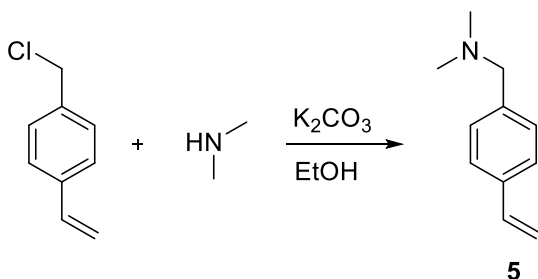
**Obrázek 14:** ORTEP (50% ellipsoids) diagram substrátu **3**.

Z látky **2** byla reakcí s hydroxylamin hydrochloridem dále syntetizována sloučenina **4** (Schéma 42), která má jako v předchozím případě dvě jádra oddělena kyslíkovým můstkem. Na každém z jader je jedna z řídicích skupin.



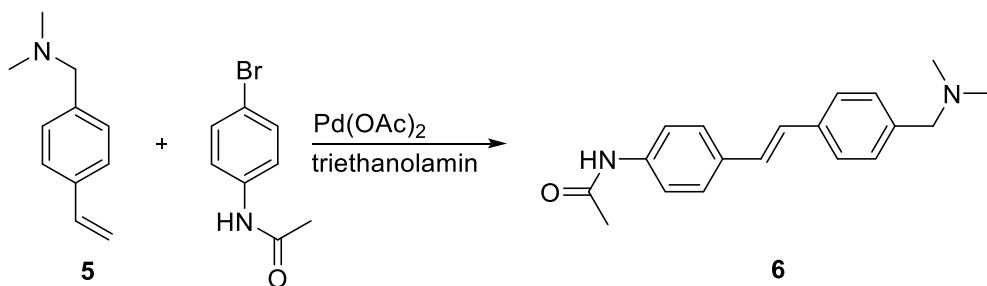
**Schéma 42:** Syntéza substrátu **4**.

Substrát **6** byl připraven *Heckovým* couplingem z 4-bromacetanilidu a látky **5** (Schéma 43). Ta byla připravena nukleofilní substitucí 4-vinylbenzyl chloridu dimethylaminem. Byla získána nažloutlá kapalina s dobrým výtěžkem (83 %).



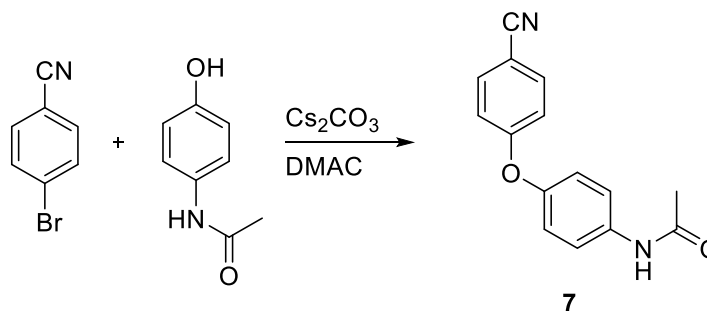
**Schéma 43:** Syntéza substrátu **5**.

Samotný coupling (Schéma 44) probíhal s nízkým výtěžkem (13 %) a to z důvodu vzniku mnoha vedlejších dále neanalyzovaných produktů.



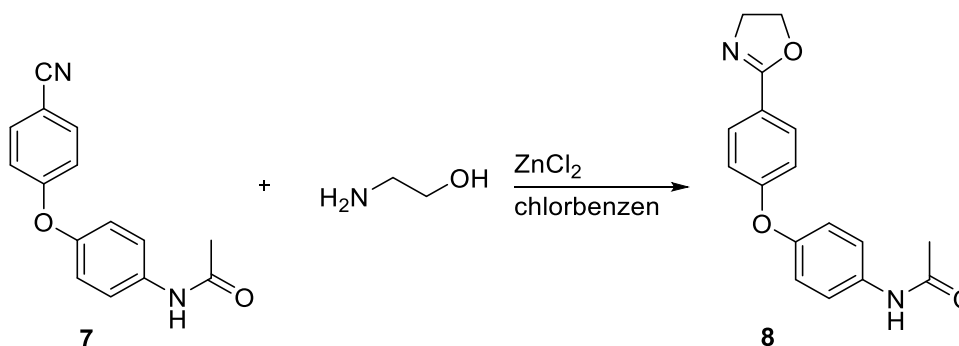
**Schéma 44:** Syntéza substrátu **6**.

Výchozí látku pro další syntézu je substrát **7** (Schéma 45). Vzniká v ucházejícím výtěžku (64 %) nukleofilní substitucí 4-brombenzonitrilu paracetamolem.



**Schéma 45:** Syntéza substrátu **7**.

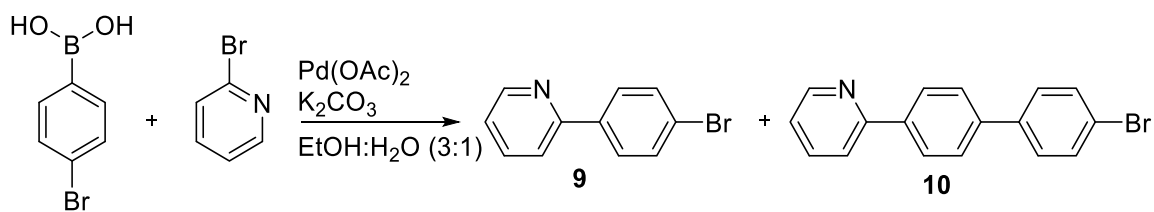
Substrát **7** je dále použit do reakce s ethanolaminem za vzniku malého množství (14 %) látky **8** (Schéma 46). Analýzou reakční směsi bylo zjištěno, že velká část výchozích látek zůstala nezreagovaná. Zbytek byl tvořen vedlejšími produkty.



**Schéma 46:** Syntéza substrátu **8**.

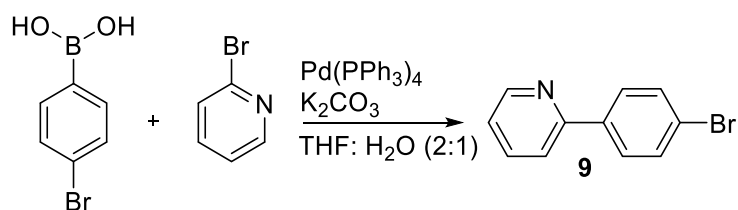
Pro přípravu látky **9** (Schéma 47) byla zvolena cesta *Suzukiho* couplingu 2-brompyridinu a 4-chlorbenzenboronové kyseliny a to buď za katalýzy  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , anebo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

V prvním případě nastal problém při dělení pomocí flash chromatografie, kdy v použité mobilní fázi  $\text{EtOAc}:\textit{n}$ -hexan (v poměru 15:85) docházelo ke krystalizaci směsi v koloně a jejímu ucpání. Pro další dělení tedy byla zvolena jiná mobilní fáze a sloupcová chromatografie. Tou bylo získáno neveliké množství (49 %) látky **9** a jako vedlejší produkt byla izolována látka **10**.



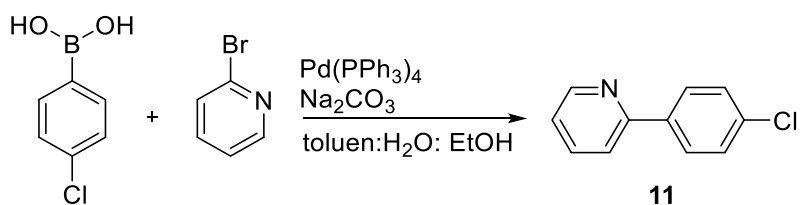
**Schéma 47:** Syntéza substrátů **9** a **10**.

Za katalýzy  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  vznikalo podobné množství produktu jako v předchozím případě (54 %) (Schéma 48) a ze směsi nebyla izolována látka **10**. Zajímavé je, že při dělení surové směsi flash chromatografií ve fázi  $\text{EtOAc}:\textit{n}$ -hexan (1:4) nedocházelo k problémům s krystalizací, které jsou popsány výše a byl získán čistý produkt.



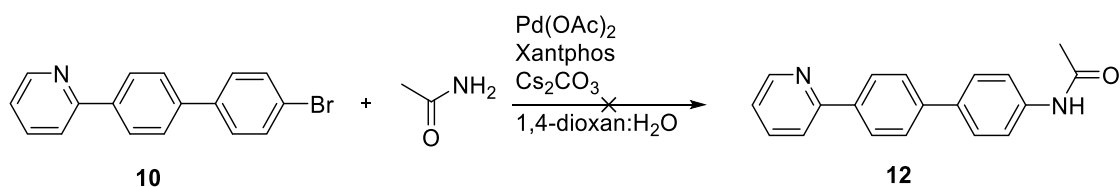
**Schéma 48:** Syntéza substrátu **9**.

Stejným *Suzukiho* couplingem byl připraven i substrát **11** (Schéma 49). Za katalýzy  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  vzniká po bezproblémovém chromatografickém dělení produkt v dobrém výtěžku (85 %).



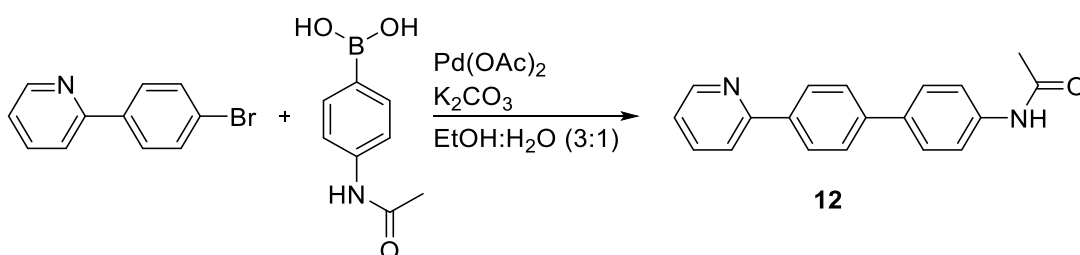
**Schéma 49:** Syntéza substrátu **11**.

Pro substrát **12** (Schéma 50) byl vyzkoušen coupling acetamidu s látkou **9** za katalýzy  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  a *Xantphosu* jako ligandu. Tato metoda ovšem neposkytla žádný produkt a výchozí látky byly chromatograficky recyklovány.



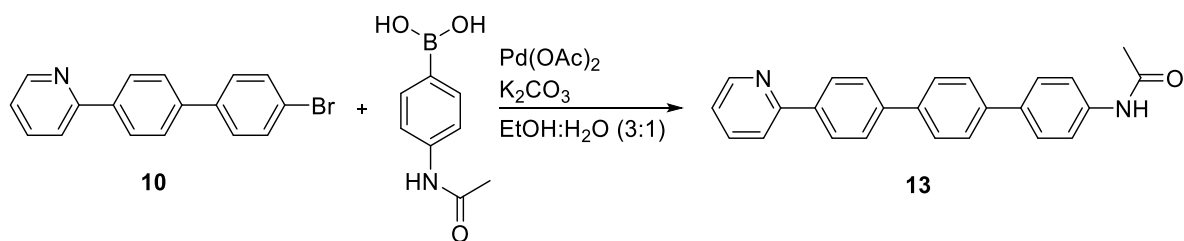
**Schéma 50:** Syntéza substrátu 12.

Druhou metodou byl zvolen *Suzukiho* coupling látky 9 a příslušné boronové kyseliny (Schéma 51). Problémem tohoto substrátu je jeho omezená rozpustnost v EtOAc, proto bylo pro extrakci nutné použít větší množství tohoto rozpouštědla. Takto bylo získáno příznivé množství produktu (88 %).



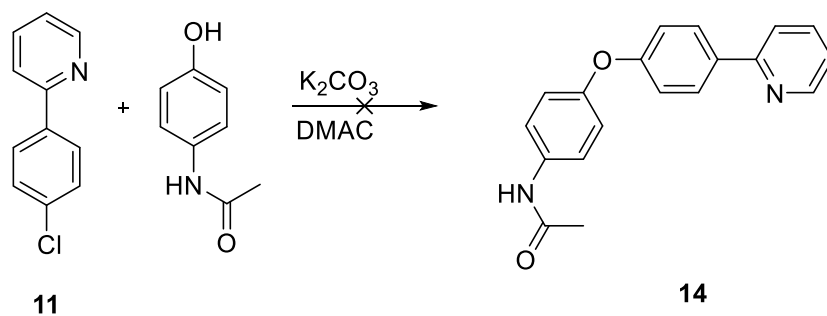
**Schéma 51:** Syntéza substrátu 12.

Přípravy dalších substrátů se již nedají považovat za úspěšné. Látka 13, která vznikla *Suzukiho* couplingem látky 10 a příslušné boronové kyseliny (Schéma 52), nebyla kvůli její obtížné rozpustnosti izolována od výchozí látky, tudíž zůstala ve směsi.



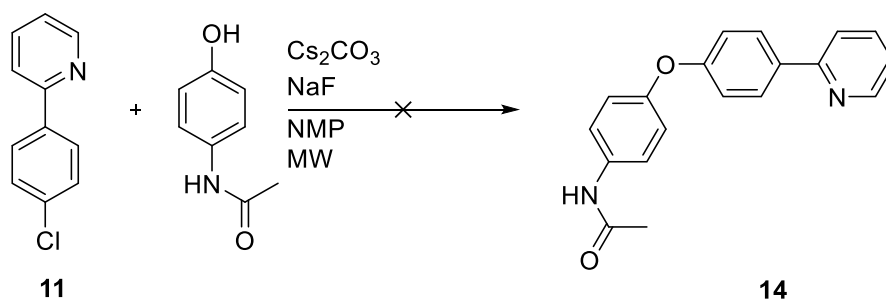
**Schéma 52:** Syntéza substrátu 13.

Substrát 14 se nepodařilo připravit ani jednou ze dvou vyzkoušených reakcí. První možnost, kdy by substrát 11 reagoval nukleofilní substitucí adičně-eliminacním mechanismem s paracetamolem (Schéma 53), se ukázala jako nevhodná a v reakční směsi se po 3 dnech nacházely pouze výchozí látky.



**Schéma 53:** Neúspěšná syntéza substrátu **14**.

Dále byla provedena reakce s přidavkem NaF, jelikož ve vznikajícím *para*-fluoroderivátu vystupuje atom F při následné  $S_N$ -Ar-AE reakci jako lepší nukleofug (Schéma 54). Ovšem ani tento postup neposkytl požadovaný produkt.

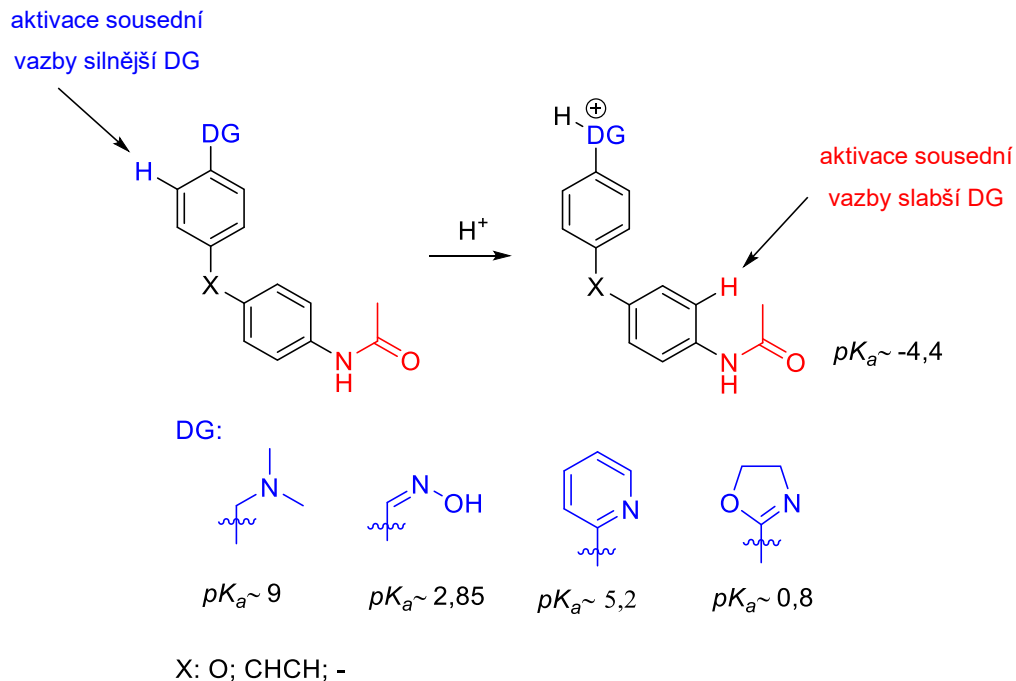


**Schéma 54:** Pokus o syntézu substrátu **14**.

#### 4.2.1. Stechiometrická C–H aktivace příslušných substrátů.

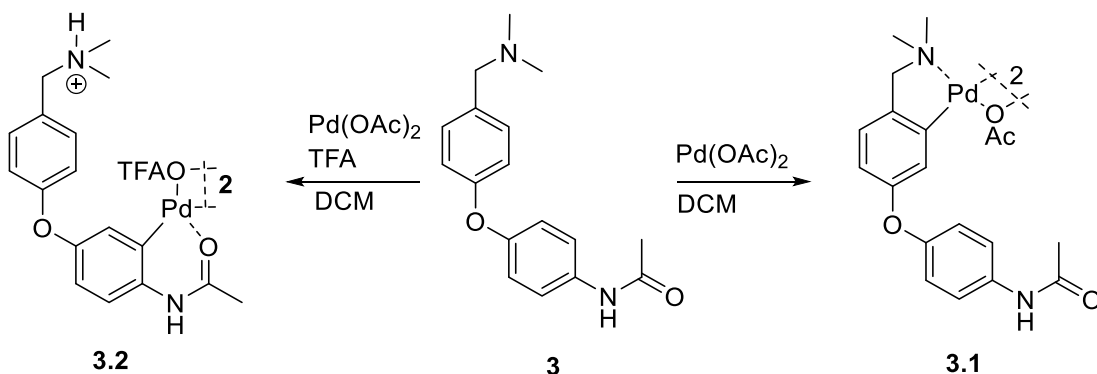
Pro aktivaci výše zmíněných substrátů platí stejné předpoklady jako u substrátu **1**. C–H aktivace probíhá v neutrálním nebo slabě kyselém prostředí do sousední polohy silnější DG, tedy té, která je více bazická. V přítomnosti silné kyseliny, v tomto případě TFA, dojde k její blokaci a aktivace probíhá do sousední polohy slabší DG, v následujícím je to vždy acetamido skupina (Schéma 55).





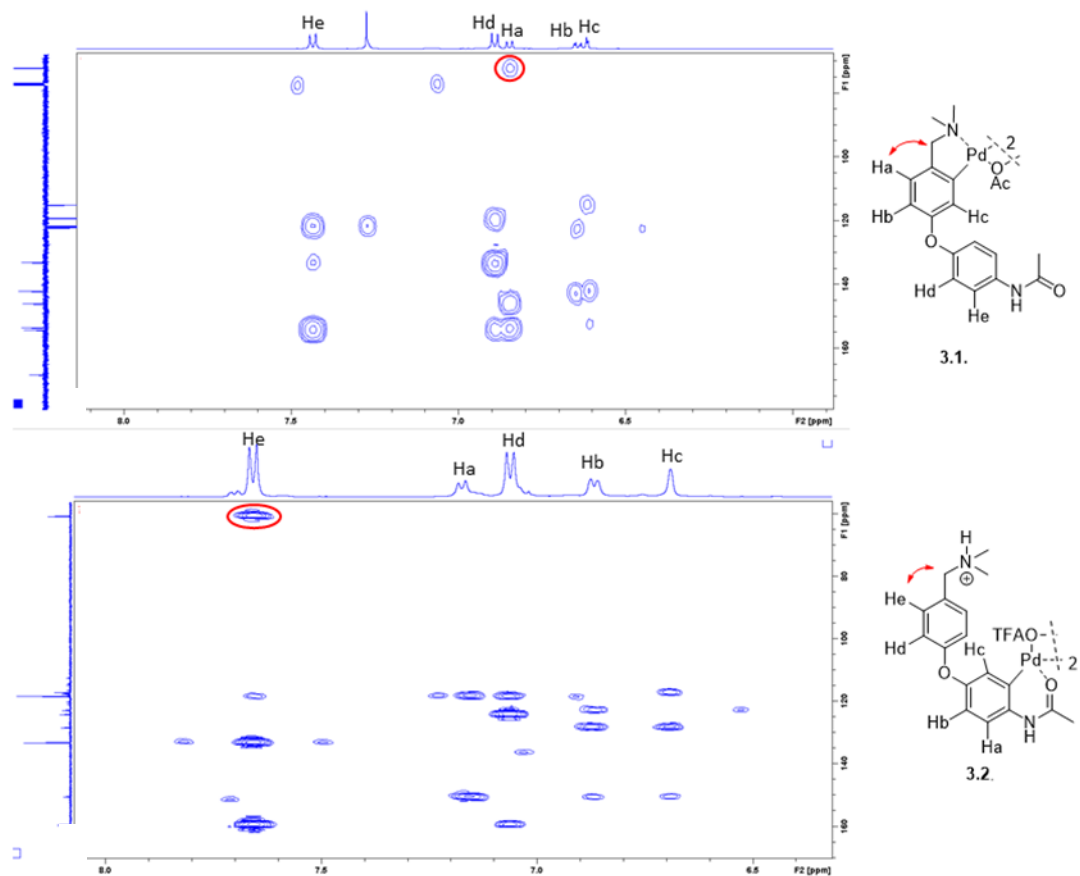
**Schéma 55:** Chování substrátů v přítomnosti silné kyseliny.

Z těchto substrátů byla C–H aktivace nejprve zkoumána na látce **3**. Její aktivací Pd(OAc)<sub>2</sub> v přítomnosti TFA i v její absenci vznikají požadované komplexy **3.1** (82 %) a **3.2** (82 %) (Schéma 56).



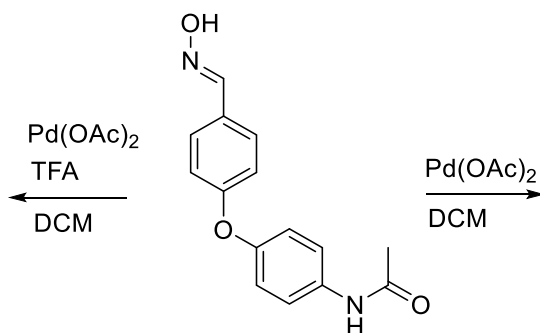
**Schéma 56:** Vznik komplexu **3.1** a **3.2**.

Z HMBC spektra substrátu **3.1** (Obrázek 15) je patrná jediná korelace benzylového uhlíku k jednomu aromatickému vodíku. Z tohoto se dá usuzovat, že druhá sousední poloha je obsazena Pd. Druhé spektrum patří substrátu **3.2**. Zde je patrná korelace mezi benzylovým C a “dubletem“ odpovídající *para* substituci, čili dvěma H. Z toho vyplývá, že k aktivaci v přítomnosti TFA došlo podle předpokladů v sousedství acetamido skupiny.



**Obrázek 15:** HMBC spektra substrátu 3.1 a 3.2.

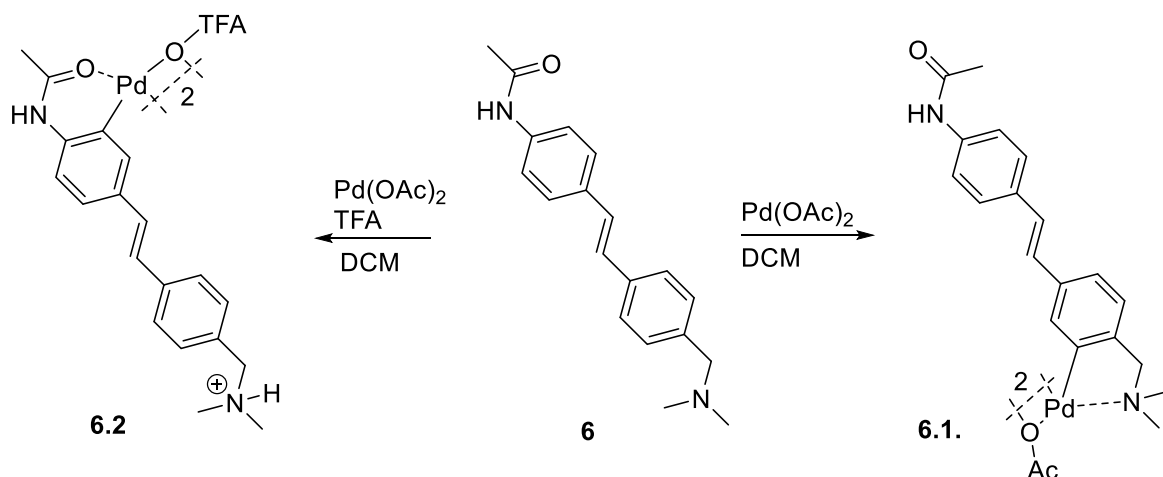
Pro vznik komplexů ze substrátu 4 je předpokládáno, stejně jako v předchozím případě, že reakcí se samotným  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  poskytuje aktivovaný komplex v sousední poloze více bazické skupiny, zde oximu. Přídavkem TFA by mělo dojít k zablokování této skupiny a aktivace by měla probíhat do polohy vedle acetamidu (Schéma 57).



**Schéma 57:** Reakce substrátu 4 s  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  bez a s TFA.

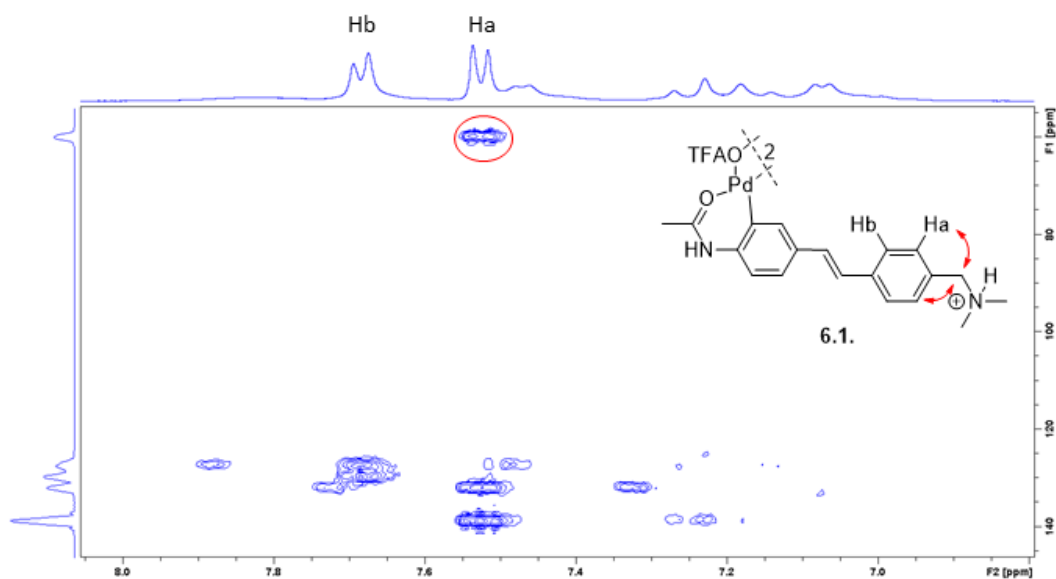
Analýzou obou  $^1\text{H}$  NMR spekter vysrážených látek se nedá cokoliv usuzovat, byla získána jen těžko analyzovatelná směs látek.

Další látka podstupující C–H aktivaci je substrát **6**. Ten má stejné DG jako **1** a **3**, je tvořen dvěma aromatickými jádry, která jsou oddělené dvojnou vazbou (Schéma 58).



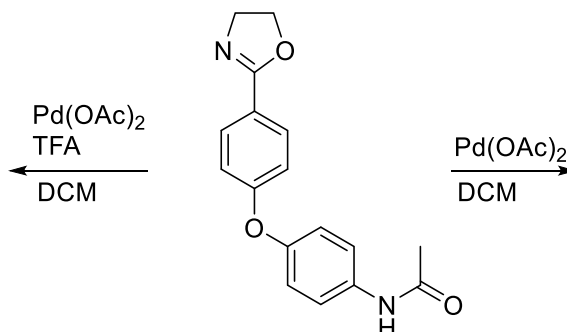
**Schéma 58:** Vznik komplexu **6.1** a **6.2**.

V případě komplexu **6.1** se nepodařilo získat čistou látku, kterou by bylo možné dále podrobně charakterizovat. Ze vzhledu  $^1\text{H}$  NMR spektra se dá pouze podle počtu aromatických protonů usuzovat, že dochází k aktivaci na jedné z vazeb. Komplex **6.2** byl získán v čisté formě a jeho HMBC spektrum (Obrázek 16) ukazuje, stejně jako u komplexu **3.2**, korelaci benzylového uhlíku s jedním ze signálů *para* disubstituovaného jádra. Na základě tohoto se dá předpokládat, že aktivace proběhla do sousední polohy acetamido skupiny.



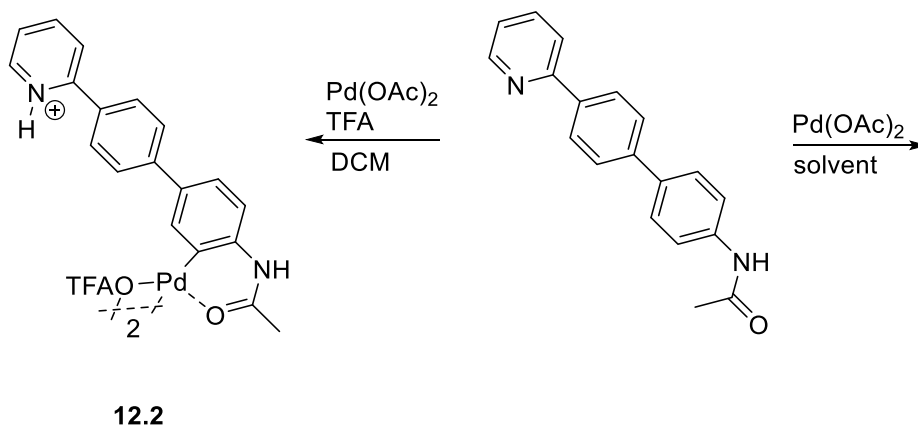
**Obrázek 16:** HMBC spektrum komplexu **6.2**.

C–H aktivaci podstoupil i substrát **8**. Jako silnější DG zde vystupuje oxazolin a slabší DG je stejně jako u ostatních acetamid skupina. Stejně jako u předchozích substrátů dochází po reakci s Pd(OAc)<sub>2</sub> ke vzniku sraženiny, a to jak v přítomnosti TFA, tak i bez ní (Schéma 59). Analýzou pomocí <sup>1</sup>H NMR bylo ovšem zjištěno, že v obou případech vzniká směs látek, které nebyly dále děleny.



**Schéma 59:** Reakce substrátu **8** s Pd(OAc)<sub>2</sub> bez a s TFA.

Posledním testovaným je substrát **12**. Jako slabší DG zde jako v předchozím vystupuje acetamido skupina, tou silnější je tentokrát pyridin. Jádra nesoucí řídicí skupiny nejsou dále oddělena. Jako problematická se ukazuje omezená rozpustnost tohoto substrátu, kdy v přítomnosti TFA (**12.2**) dojde k jeho rozpuštění a po pár minutách dojde k vysrážení směsi produktů, ovšem bez přídavku TFA (**12.1**) se všečen nerozpouští v DCM ani v toluenu. K rozpuštění dochází v DMSO, dále se pak ani přídavkem *n*-hexanu a diethyletheru nesráží žádný produkt (Schéma 60).



**Schéma 60:** Vznik komplexu a **12.2** a reakce substrátu s Pd(OAc)<sub>2</sub>.

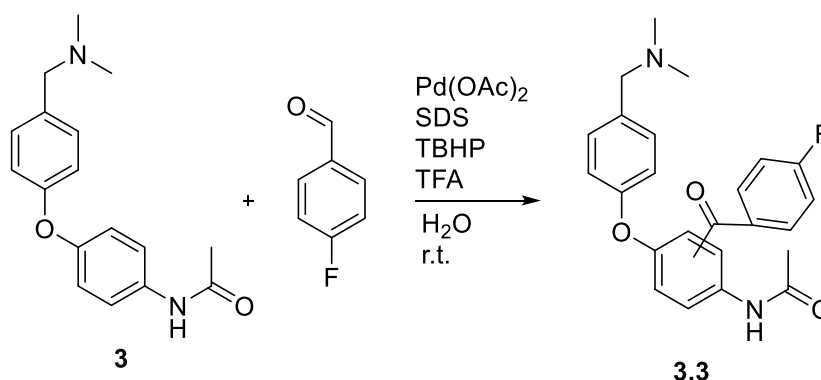
Podle <sup>1</sup>H NMR spektra směsi získané z reakce **12.2** se dá usuzovat, že dochází ke vzniku aktivovaného komplexu. Směs obsahuje několik nečistot a nebyla dále dělena. V případě

reakce látky **12** se samotným Pd(OAc)<sub>2</sub> ukazuje NMR sraženiny získané z DCM i toluenu na většinovou přítomnost výchozího substrátu.

#### 4.2.2. C–H funkcionalizace vybraných substrátů

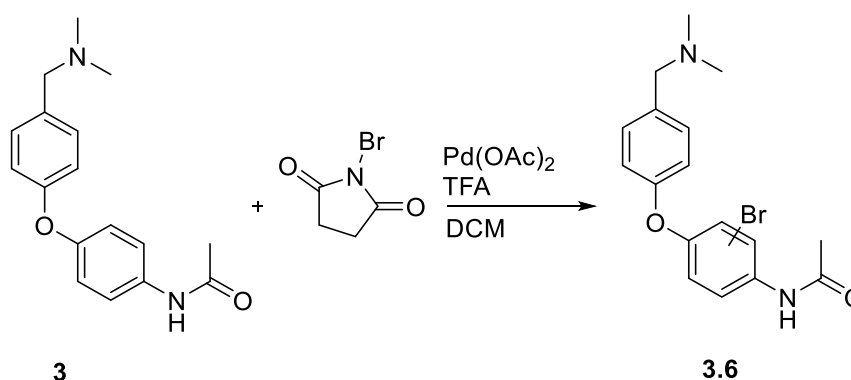
C–H funkcionalizační krok nebyl prováděn v případě substrátů **4** a **8**. Důvodem je nejasná reaktivita popsaná v předchozí kapitole (Kapitola 4.2.1.). Substrát **6** nebyl podstupován funkcionalizačním reakcím, jelikož byl připraven ve velice nízkém výtěžku.

Pro funkcionalizaci látky **3** byl zvolen postup acylace 4-fluorbenzalddehydem, která v případě substrátu **1** probíhala jako jediná. V přítomnosti 5 ekv. TFA a 5 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub> vznikal produkt jen ve stopovém množství (dle GC-MS), proto nebylo vynaloženo úsilí pro získání jeho čisté formy (**3.3**) (Schéma 61).



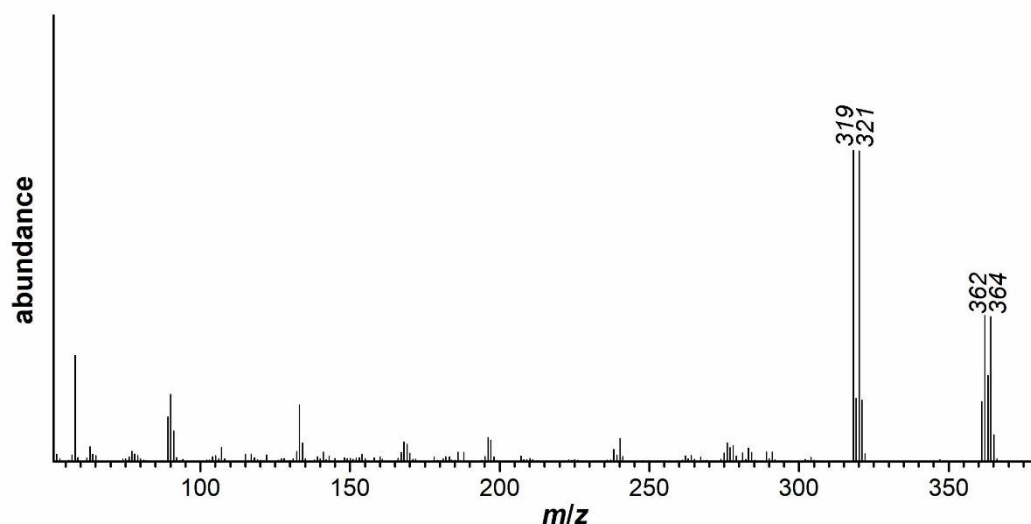
**Schéma 61:** Acylace substrátu **3**.

Dále je stejně jako předchozí substrát podrobován bromací pomocí NBS (Schéma 62).



**Schéma 62:** Bromace substrátu **3** pomocí NBS.

V GC-MS spektru se objevuje pík odpovídající produktu **3.6** pouze v případě přidavku TFA (Obrázek 17). Signál odpovídající izomeru (se stejným *m/z*) nebyl ve spektru pozorován. Produkt nebyl získán v čisté formě.



**Obrázek 17:** MS spektrum látky **3**.

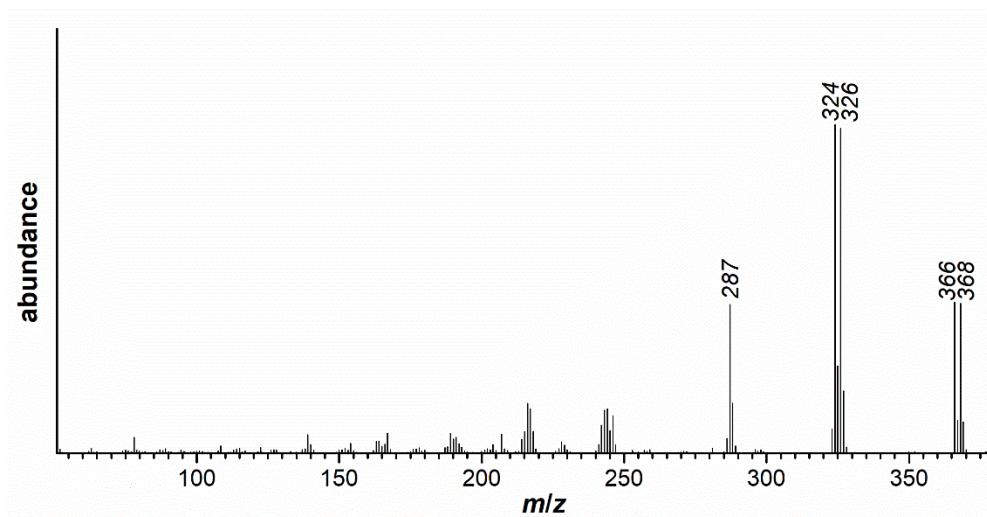
U reakcí bez přídavku Pd(OAc)<sub>2</sub> a s přídavkem Pd(OAc)<sub>2</sub> zůstává ve směsi pouze výchozí látka (Tabulka 3).

POKUS	TFA [ekv.]	Pd(OAc) <sub>2</sub> [mol %]	PRODUKT [%]
<b>1</b>	-	-	0
<b>2</b>	-	5	0
<b>3</b>	5	5	80

**Tabulka 3:** Shrnutí reakčních podmínek.

Substrát **3** byl dále podrobován zcela neúspěšným funkcionalizacím za přídavku ethyl-akrylátu, a to jak bez přídavku TFA (**3.4**), tak s jejím přídavkem (**3.5**) (Schéma 63).





**Obrázek 18:** MS spektrum látky **12.5**.

V tomto případě se pík produktu objevu ve spektrech všech směsí, ale jen v přítomnosti Pd(OAc)<sub>2</sub> a TFA reaguje z větší části (Tabulka 4). Stejně jako u substrátu **1** a **3** nebylo v GC-MS spektru pozorováno více signálů stejných *m/z*. Vzniklá směs nebyla dále dělena.

POKUS	TFA [ekv.]	Pd(OAc) <sub>2</sub> [mol %]	PRODUKT [%]
<b>1</b>	-	-	5
<b>2</b>	-	5	15
<b>3</b>	5	5	70

**Tabulka 4:** Přehled použité kyseliny TFA a Pd(OAc)<sub>2</sub>.



## 5. Závěr

V této diplomové práci je popsána syntéza čtyř v literatuře doposud nepopsaných substrátů (**3**, **4**, **6** a **8**) obsahující dvě potenciální řídicí skupiny o různé síle, a to ve výtěžcích 13–87 %. Tyto a ještě další již známé substráty (**1**, **12**) byly dále podstoupeny reakcím s ekvimolárním množstvím Pd(OAc)<sub>2</sub> v slabě a silně kyselém prostředí. Ze třinácti typů pokusů bylo šest úspěšných a poskytlo požadované komplexy, z nichž čtyři nebyly doposud v literatuře popsány. Na získaných komplexech byl potvrzen předpoklad, že C–H aktivace v slabě kyselém prostředí řídí silnější DG a nová vazba C–Pd vzniká v jejím sousedství. Naproti tomu v silně kyselém prostředí dochází k její protonaci a jako DG zde vystupuje ta slabší, v tomto případě vždy acetamido skupina, v jejímž sousedství vzniká vazba C–Pd.

Na substrátu **1** byl detailně zkoumán vliv přidaných kyselin, stejně tak i na jeho komplexech.

Poslední část experimentální práce byla věnována samotné C–H funkcionalizaci, které byly podrobeny celkem 3 substráty (**1**, **3**, **12**). Z testovaných probíhaly podle GC-MS jen acylace pomocí 4-fluorbenzaldehydu a bromace pomocí NBS za přídavku TFA. Produkty se nepodařilo získat v čisté formě.

## 6. Bibliografie

- (1) Simkó, D. C.; Elekes, P.; Pázmándi, V.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*(3), 676–679.
- (2) Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*(11), 7157–7259.
- (3) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*(2), 1147–1169.
- (4) Granell, J.; Martínez, M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*(37), 11243.
- (5) Dudkina, Y. B.; Kholin, K. V.; Gryaznova, T. V.; Islamov, D. R.; Kataeva, O. N.; Rizvanov, I. K.; Levitskaya, A.; Fominykh, O.; Balakina M.; Sinyashin, O.G.; Budnikova, Y. H. *Dalton Trans.* **2017**, *46*(1), 165–177.
- (6) Tomberg, A.; Muratore, M. É.; Johansson, M. J.; Terstiege, I.; Sköld, C.; Norrby, P.-O. *iScience* **2019**
- (7) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*(2), 1147–1169.
- (8) Váňa, J.; Bartáček, J.; Hanusek, J.; Roithová, J.; Sedlák, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*(20), 12746–12754.
- (9) Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; McMullin, C. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*(13), 8649–8709.
- (10) Váňa, J.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Dalton Trans.* **2018**, *47*(5), 1378–1382.
- (11) Zhang, M.; Zhang, Y.; Jie, X.; Zhao, H.; Li, G.; Su, W. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*(7), 843.
- (12) Wang, J.-R.; Yang, Ch-T.; Liu, L.; Guo, Q-X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*(31), 5449–5453.
- (13) Kim, B. S.; Jang, Ch.; Lee, D. J.; Youn, S. W. *Asian J. Chem.* **2010**, *5*(11), 2336–2340.
- (14) Boele, M. D. K.; Van Strijdonck, G. P. F.; De Vries, G. P. F.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*(8), 1568–1587.
- (15) Weng, J.; Yu, Z.; Liu, X.; Zhang, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*(10), 1205–1207.
- (16) Szabó, F.; Daru, J.; Simkó, D.; Nagy, T. Z.; Stirling; A.; Novák, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*(4), 685–691.

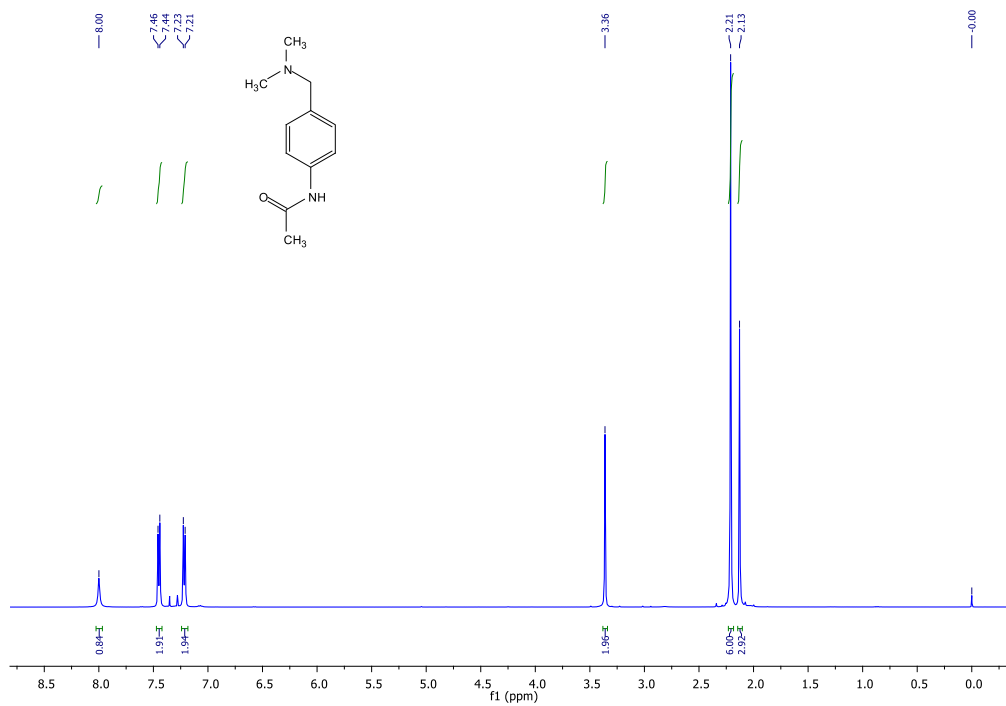
- (17) Sambigiato, C.; Schönbauer, D.; Blicck, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743.
- (18) Chen, X.; Li, J.-J.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(1), 78–79.
- (19) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*(26), 4046–4048.
- (20) Wang, C.; Chen, C.; Zhang, J.; Han, J.; Wang, Q.; Guo, K.; Liu, P.; Guan, M.; Yao, Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*(37), 9884–9888.
- (21) Han, J.; Liu, P.; Wang, C.; Wang, Q.; Zhang, J.; Zhao, Y.; Shi, D.; Huang, Z.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*(21), 5682–5685.
- (22) Chen, C.; Wang, C.; Zhang, J.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *80*(2), 942–949.
- (23) Simkó, D. C.; Elekes, P.; Pázmándi, V.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*(3), 676–679.
- (24) Zhang, J.-C.; Shi, J.-L.; Wang, B.-Q.; Hu, P.; Zhao, K.-Q.; Shi, Z.-J. *An Asian J.* **2015**, *10*(4), 840–843.
- (25) Cai, G.; Fu, Y.; Li, Y.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(24), 7666–7673.
- (26) Hu, M.-G.; An, Z.-W.; Du, W.-S.; Li, J.; Gao, A.-A. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*(8), 1183–1186.
- (27) Rej, S.; Das, A.; Chatani, N. *Coor. Chem. Rev.* **2020**, 213683.
- (28) Cornella, J.; Righi, M.; Larrosa, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*(40), 9429–9432.
- (29) Luo, J.; Preciado, S.; Larrosa, I. *Chem. Comm.* **2015**, *51*(15), 3127–3130.
- (30) Wang, P.; Farmer, M. E.; Huo, X.; Jain, P.; Shen, P.-X.; Ishoey, M.; Bradner, J.E.; Wisniewski, S. R.; Eastgate, M.D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*(29), 9269–9276.
- (31) Bag, S.; Mondal, A.; Jayarajan, R.; Dutta, U.; Porey, S.; Sunoj, R. B.; Maiti, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*(28), 12453–12466.
- (32) Dey, A.; Sinha, S. K.; Achar, T. K.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10820–10843.

- (33) Wang, X.; Leow, D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(35), 13864–13867.
- (34) Wu, Z.; Luo, F.; Chen, S.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *Chem. Comm.* **2013**, *49*(69), 7653.
- (35) Chen, X.; Fan, S.; Zhang, M.; Gao, Y.; Li, S.; Li, G. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4126–4131.
- (36) Bag, S.; Patra, T.; Modak, A.; Deb, A.; Maity, S.; Dutta, U.; Dey, A.; Kancherla, R.; Maji, A.; Hazra, A.; Bera, M.; Maiti, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11888.
- (37) Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(40), 13285–13293.
- (38) Korábková, T. *Bakalářská práce* **2019**, Univerzita Pardubice.
- (39) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision D.01; *Gaussian, Inc.*: Wallingford, CT, **2009**.
- (40) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- (41) Andrae, D.; Haussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123–141.
- (42) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, G. D. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- (43) Okazaki, M.; Uchino, N.; Nozaki, N.; Kubo, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*(3), 1024–1029.
- (44) Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* **2000**, *30*(11), 2001–2008.

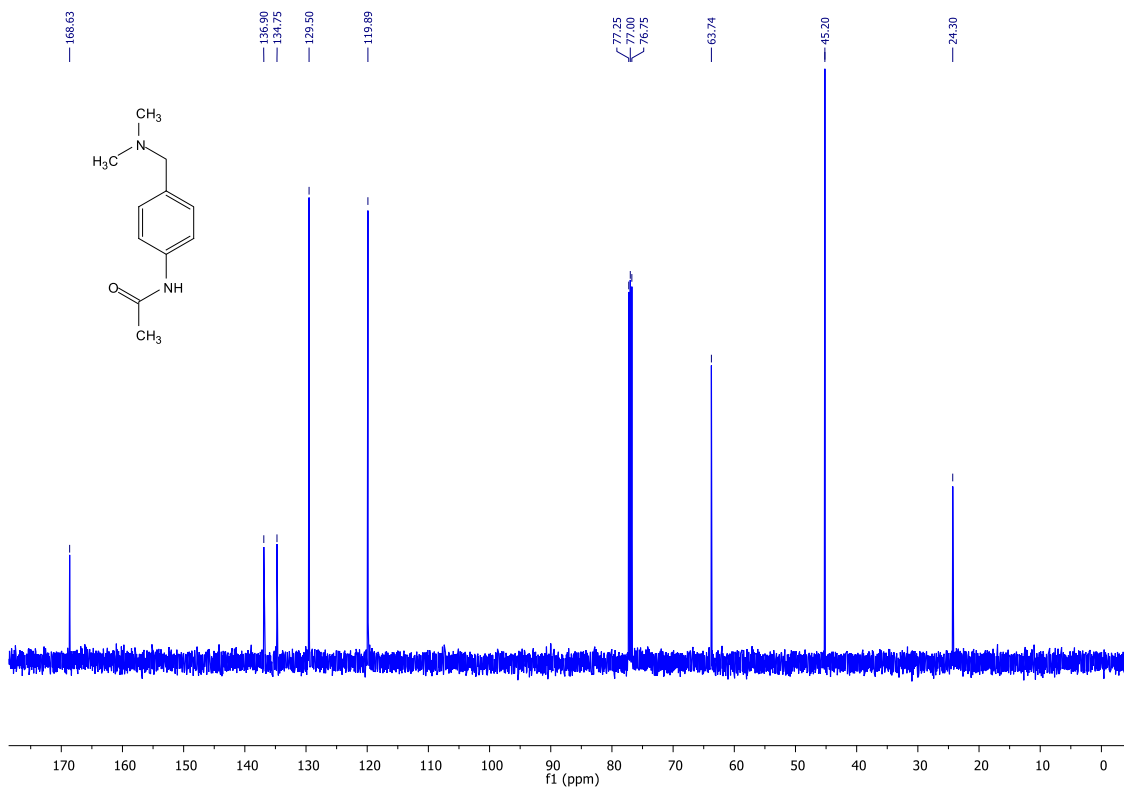
- (45) Reilly, D.; Drumm, P. *J. Chem. Soc.* **1935**, 871–873.
- (46) Kianmehr, E.; Fardpour, M.; Kharat, A. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, (20), 3017–3021.
- (47) Tu, N.; Link, J. T.; Sorensen, B. K.; Emery, M.; Grynfarb, M.; Goos-Nilsson, A.; Nguyen, B. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, 14(16), 4179–4183.
- (48) Mietzsch, F.; Schmidt, H.; Behnisch, R. *Schenley Ind.* US2657235. **1951**.
- (49) Cashman, J. R.; Kalisiak, J.; *Human Biomolecular Research Institute* US10570088B2. **2011**.
- (50) Dan, M.; Su, Y.; Xiao, X.; Li, S.; Zhang, W. *Macromolecules* **2013**, 46(8), 3137–3146.
- (51) Lim, R. K. V.; Lin, Q. *Chem. Comm.* **2010**, 46(42), 7993–7995.
- (52) Li, H.; Li, Ch.; Bai, J.; Zhang, Ch.; Sun, W. *RSC Advances* **2014**, 4(89), 48362–48367.
- (53) Qiao, K.; Yuan, X.; Wan, L.; Zheng, M-W.; Zhang, D.; Fan, B-B.; Di, Z-Ch.; Fang, Z.; Guo, K. *Green Chem.* **2017**, 19(24), 5798–5793.
- (54) Chun, L.; Xiaofeng, R. *Dalian University of Technology* CN103275131. **2016**.
- (55) Zheng, F.; Tianci, H.; Wei, H.; Shujuan, L.; Qiang, Z. *Nanjing University of Posts and Telecommunications* CN110845544. **2020**.
- (56) Sharma, R.; Patel, N.; Vishwakarma, R. A.; Bharatam, P. V.; Bharate, S. B. *Chem. Comm.* **2016**, 52(5), 1009–1012.
- (57) Bartolomeu, A. D. A.; Brocksorn, T. J.; De Oliveira, K. T.; Noël, T.; Silva, R. C. *J. Org. Chem.* **2019**, 84(16), 10459–10471.
- (58) Paonien, Ch; Chao-Cheng, Ch.; Chu-Bin, L.; Yaub-Chun, L.; Huei-Ru, Y. *Development Center for Biotechnology* US2013/274255. **2013**.
- (59) Heilbron et. al *J. Chem. Soc.* **1940**, 1279–1283.
- (60) Švec, P.; Černošková, E.; Padělková, Z.; Růžička, A.; Holeček, J. (2010). *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695(23), 2475–2485.

## 7. Přílohy

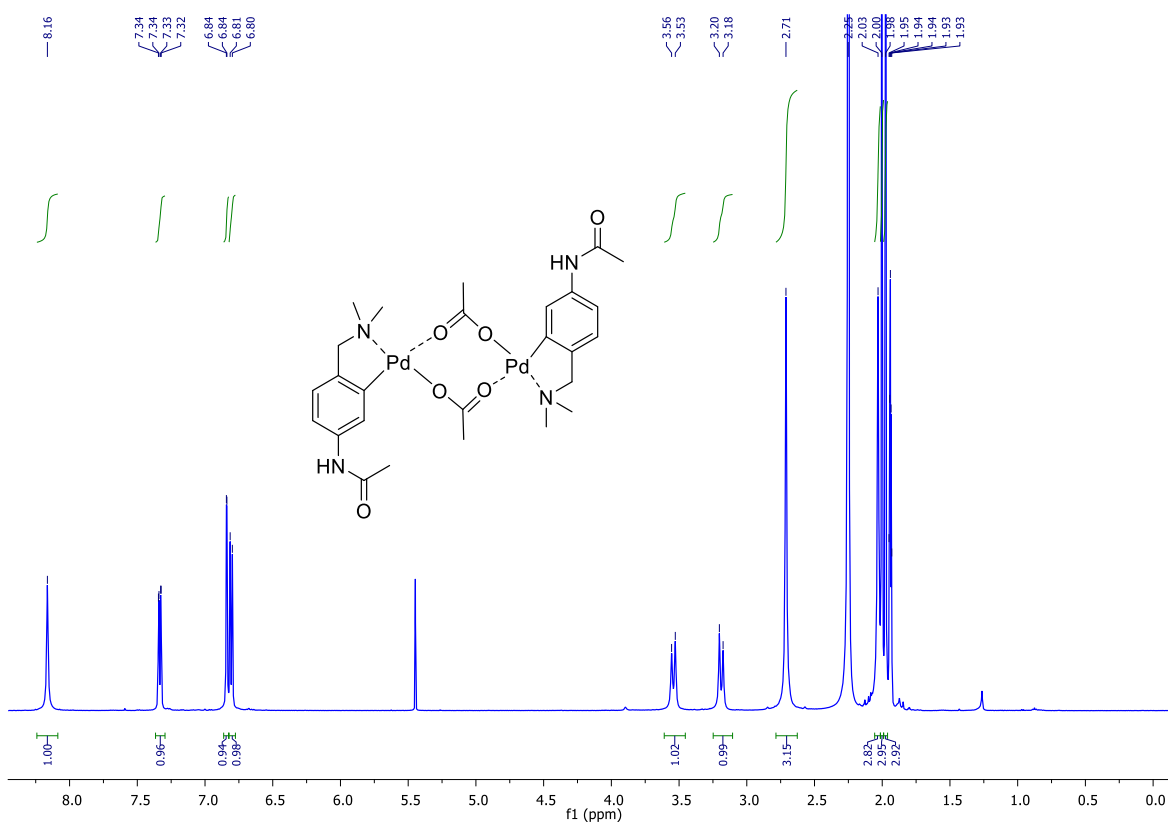
### 7.1. NMR spektra



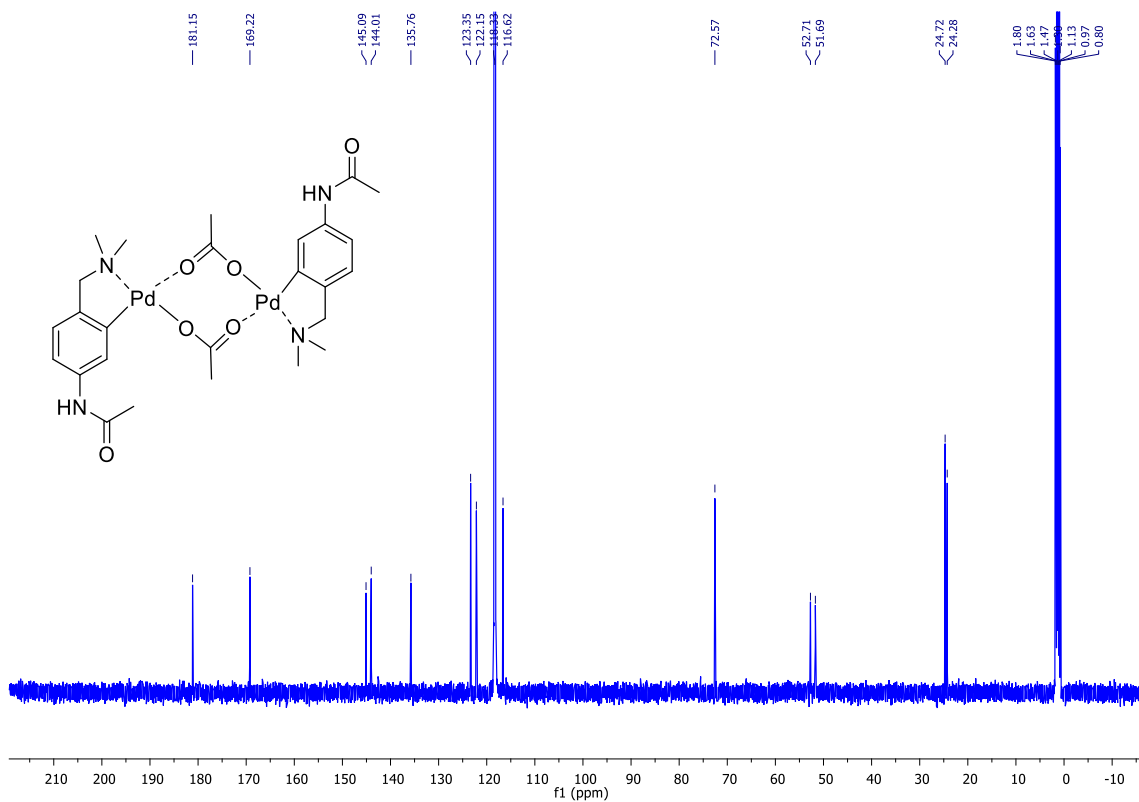
$^1\text{H}$  NMR spektrum substrátu **1**.



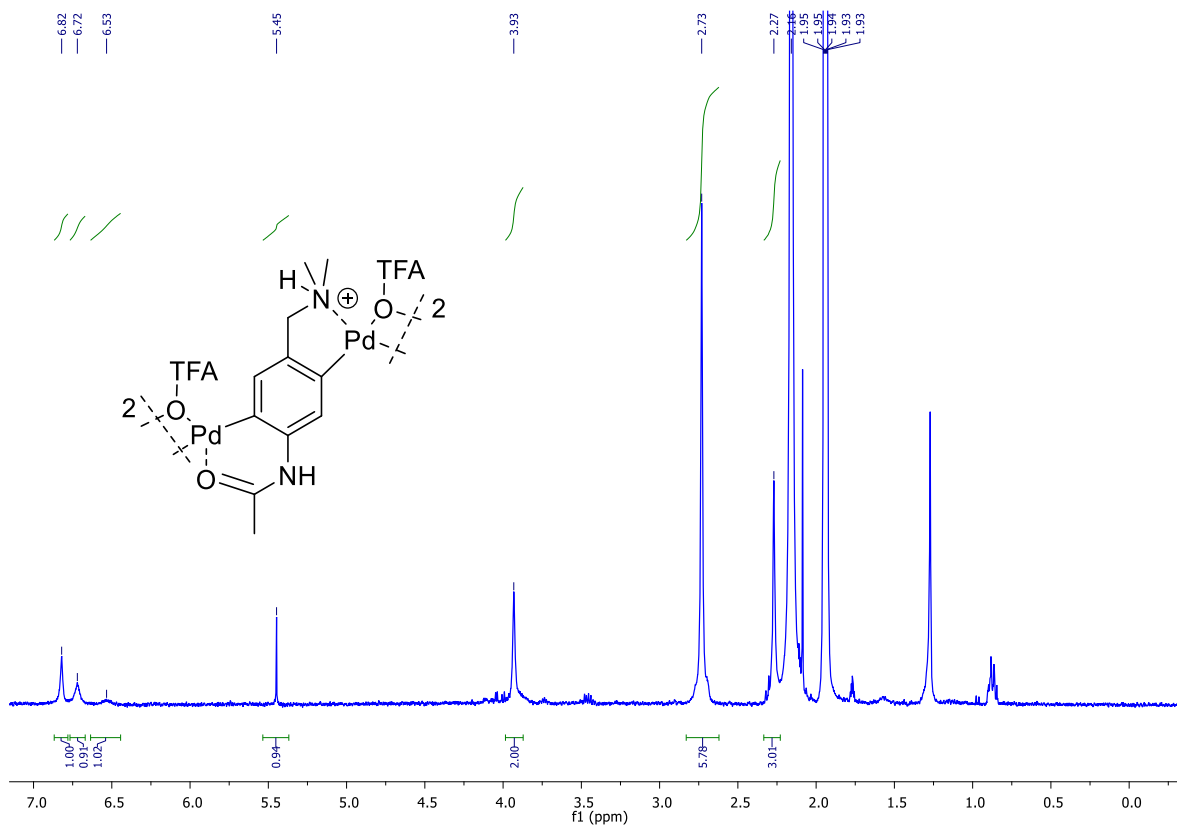
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum substrátu 1.



$^1\text{H}$  NMR spektrum substrátu 1.1.

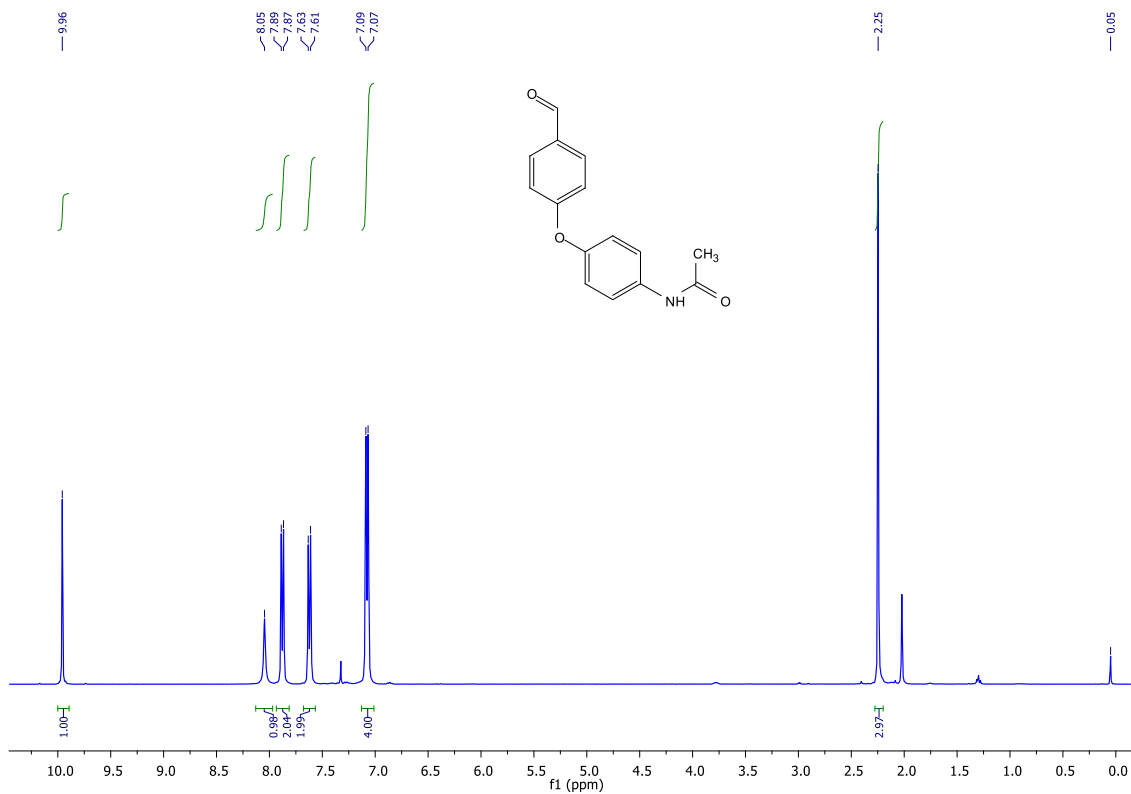


$^{13}\text{C}$  NMR spektrum substrátu 1.1.

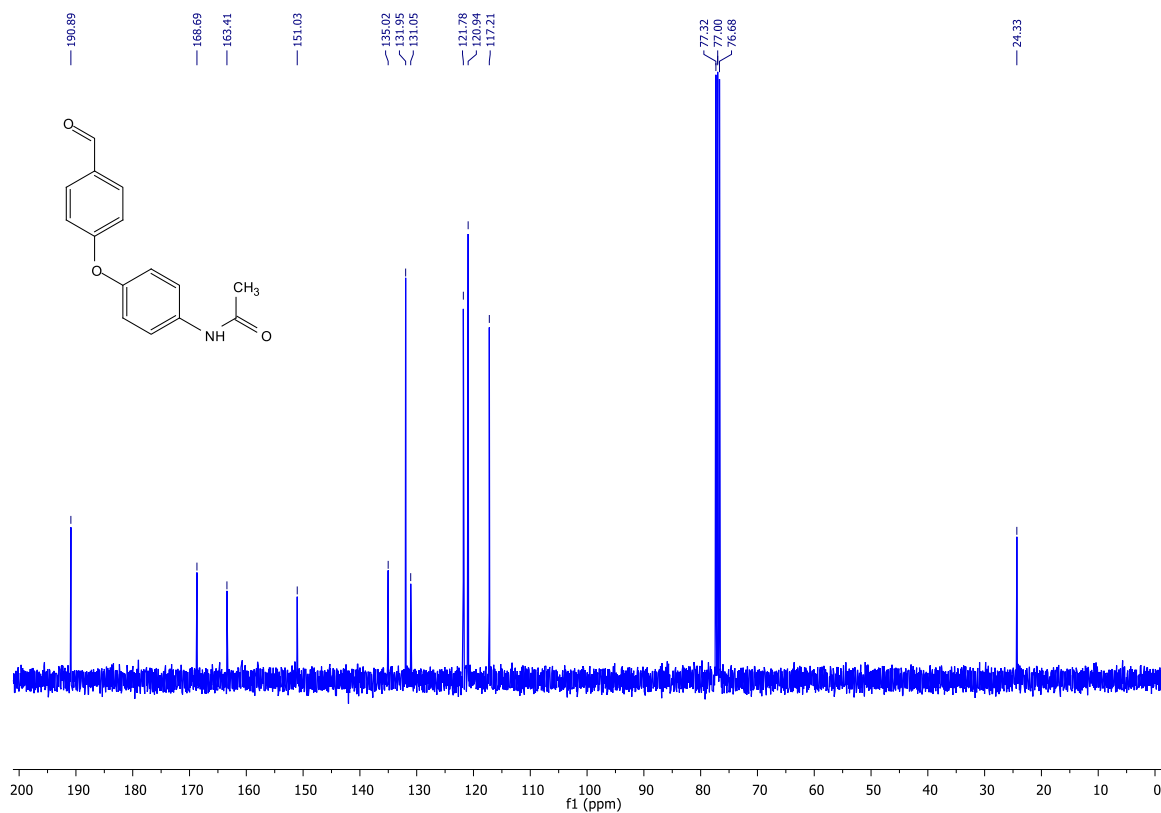


$^1\text{H}$  NMR spektrum komplexu 1.3.

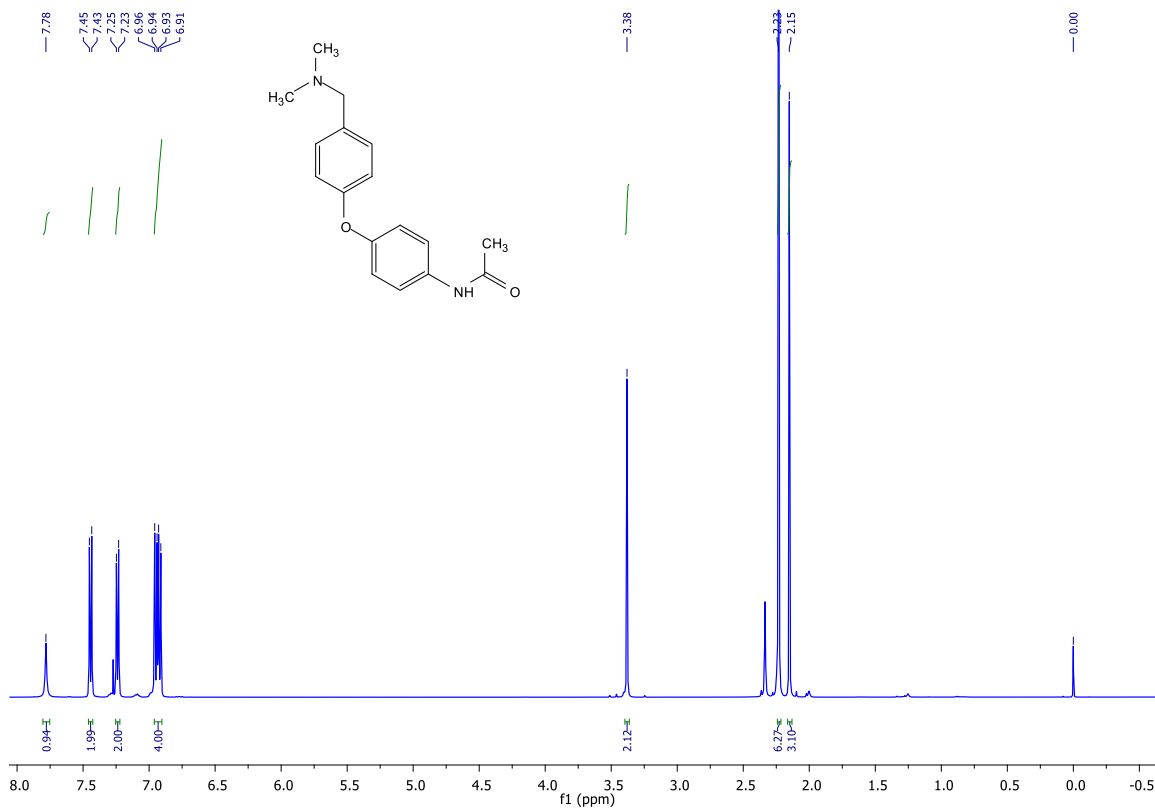




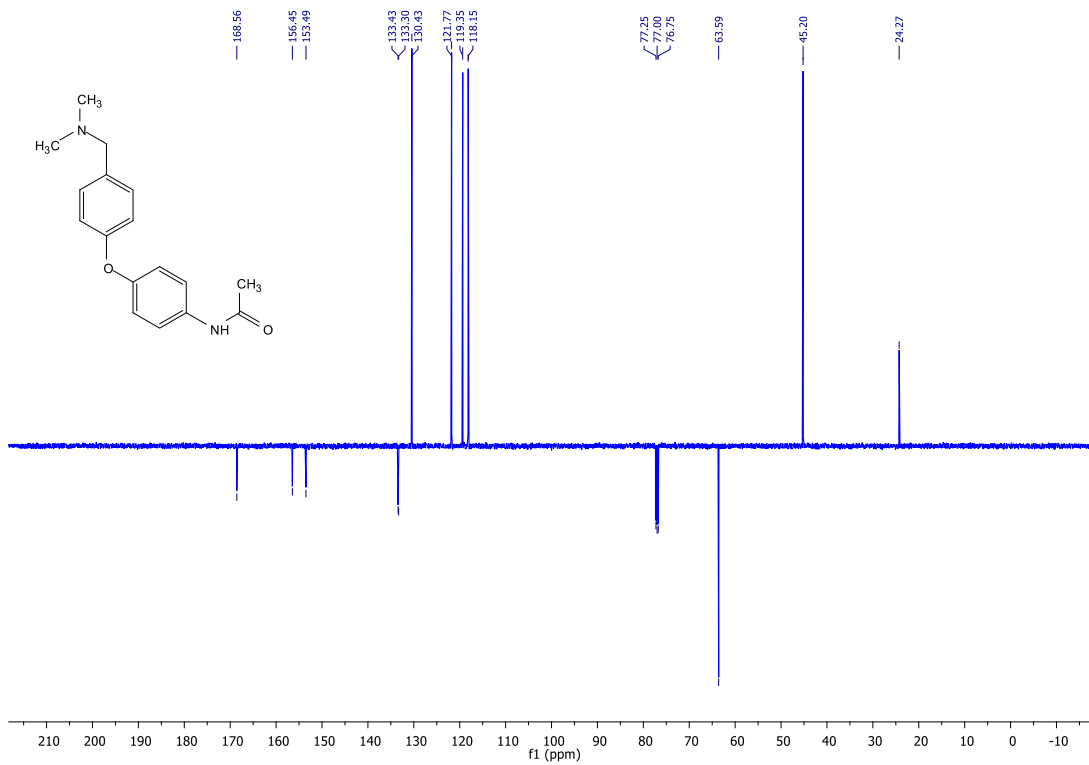
*<sup>1</sup>H NMR spektrum substrátu 2.*



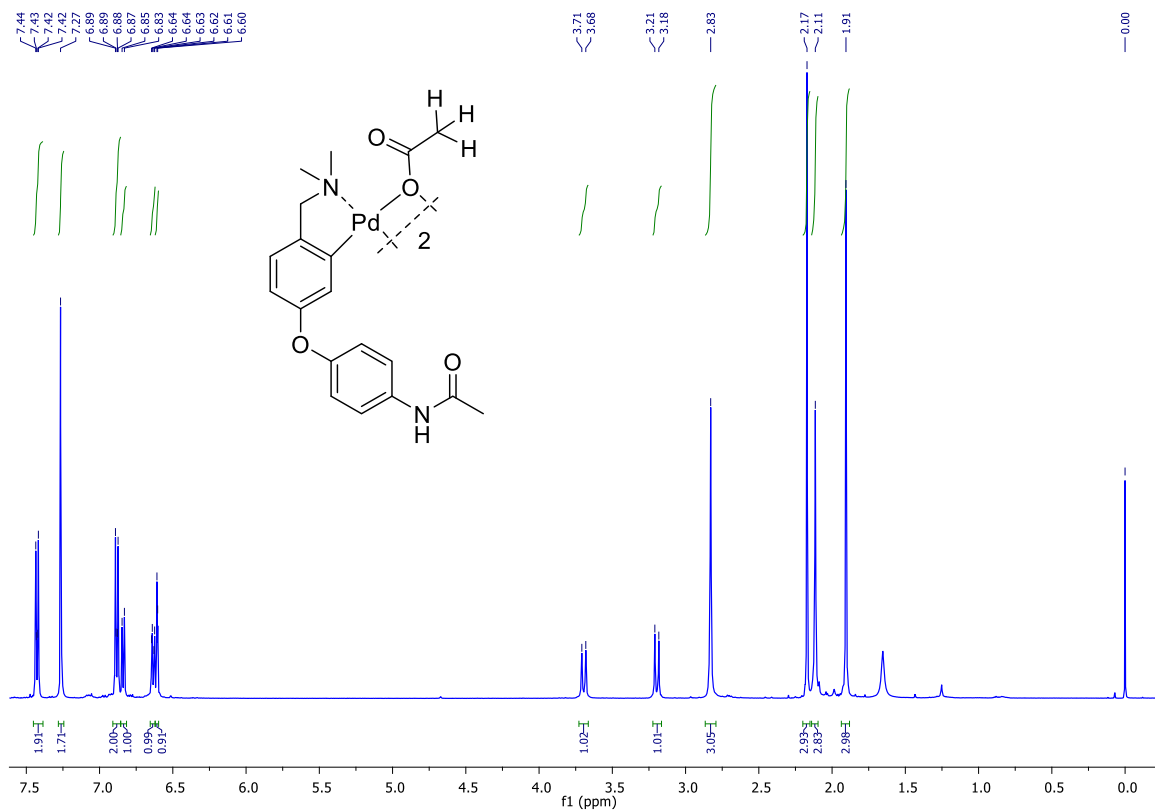
*<sup>13</sup>C NMR spektrum substrátu 2.*



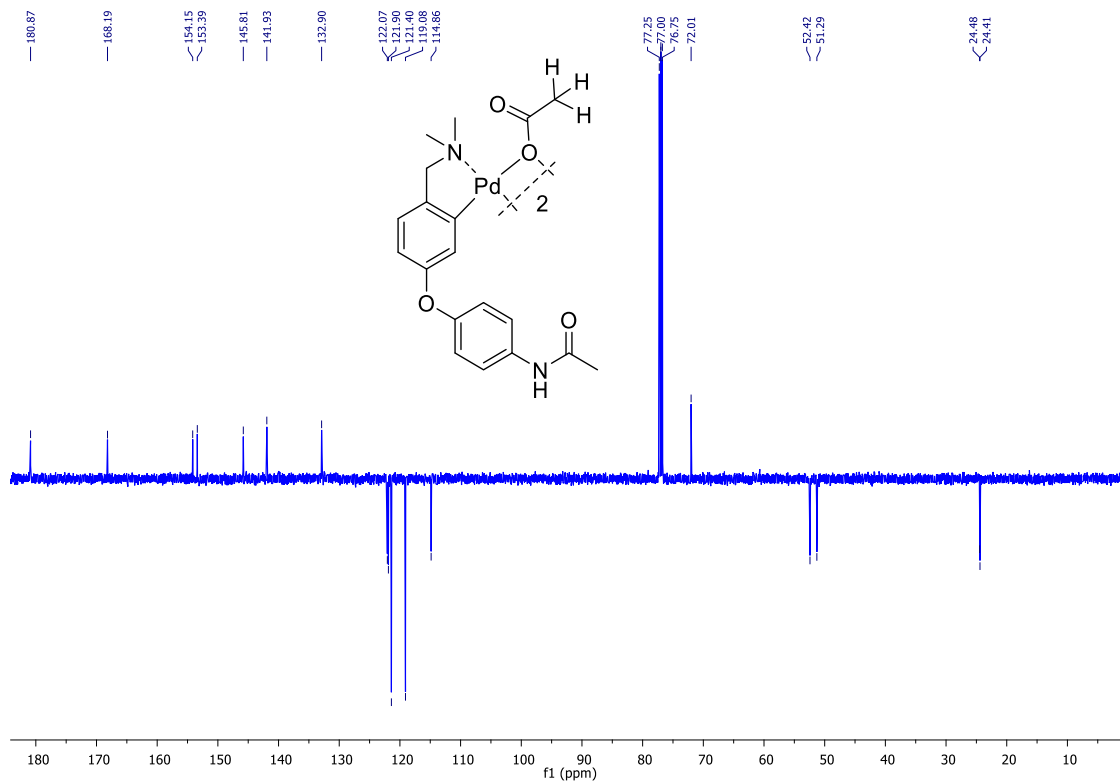
$^1\text{H}$  NMR spektrum substrátu 3.



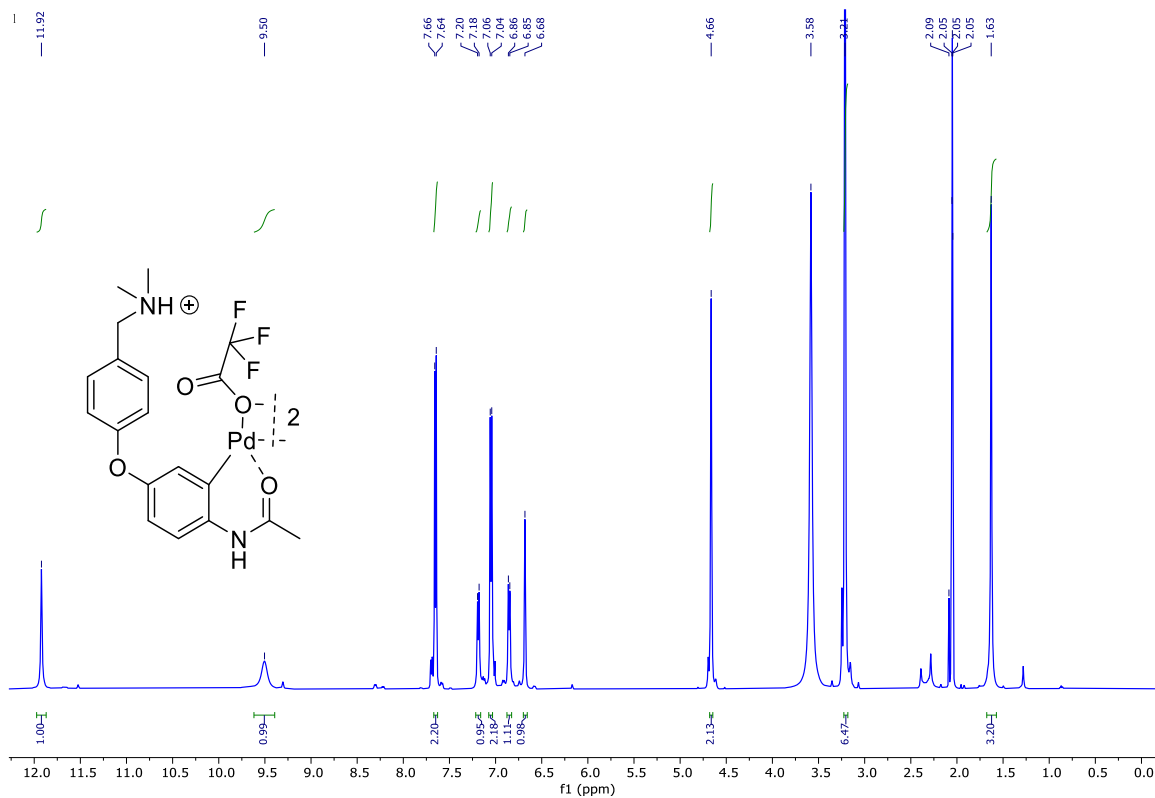
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum substrátu 3.



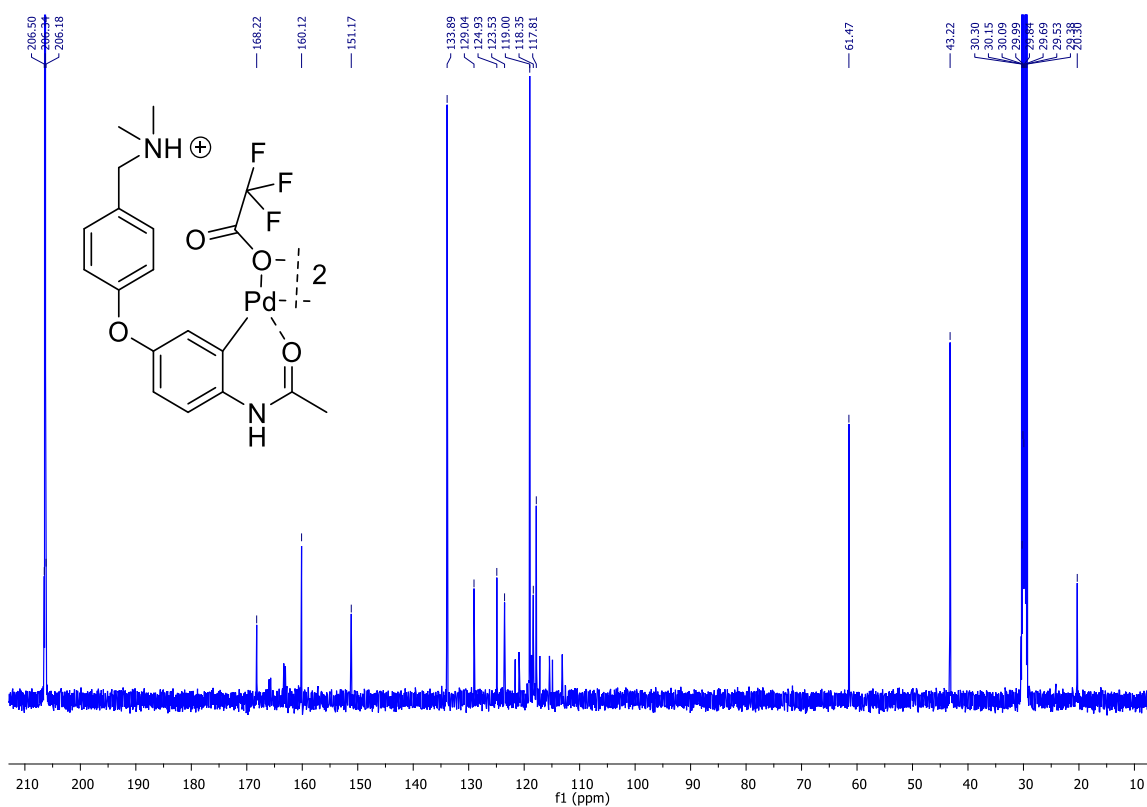
*<sup>1</sup>H NMR spektrum komplexu 3.1.*



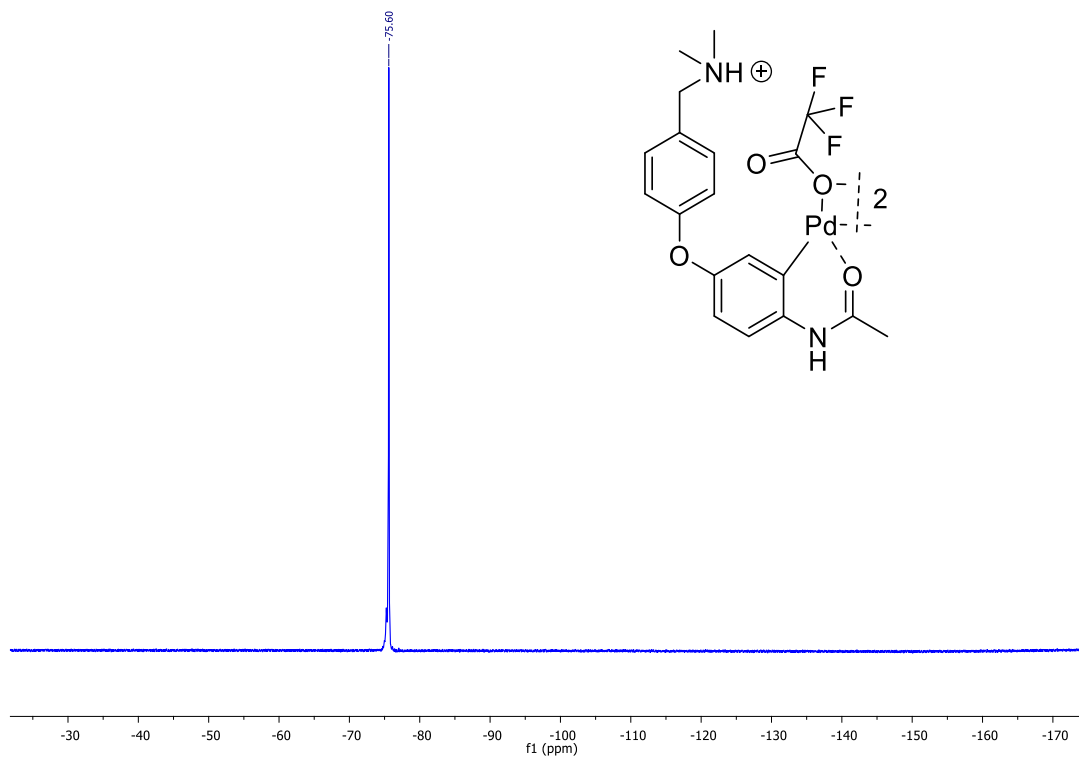
*<sup>13</sup>C NMR spektrum substrátu 3.1.*



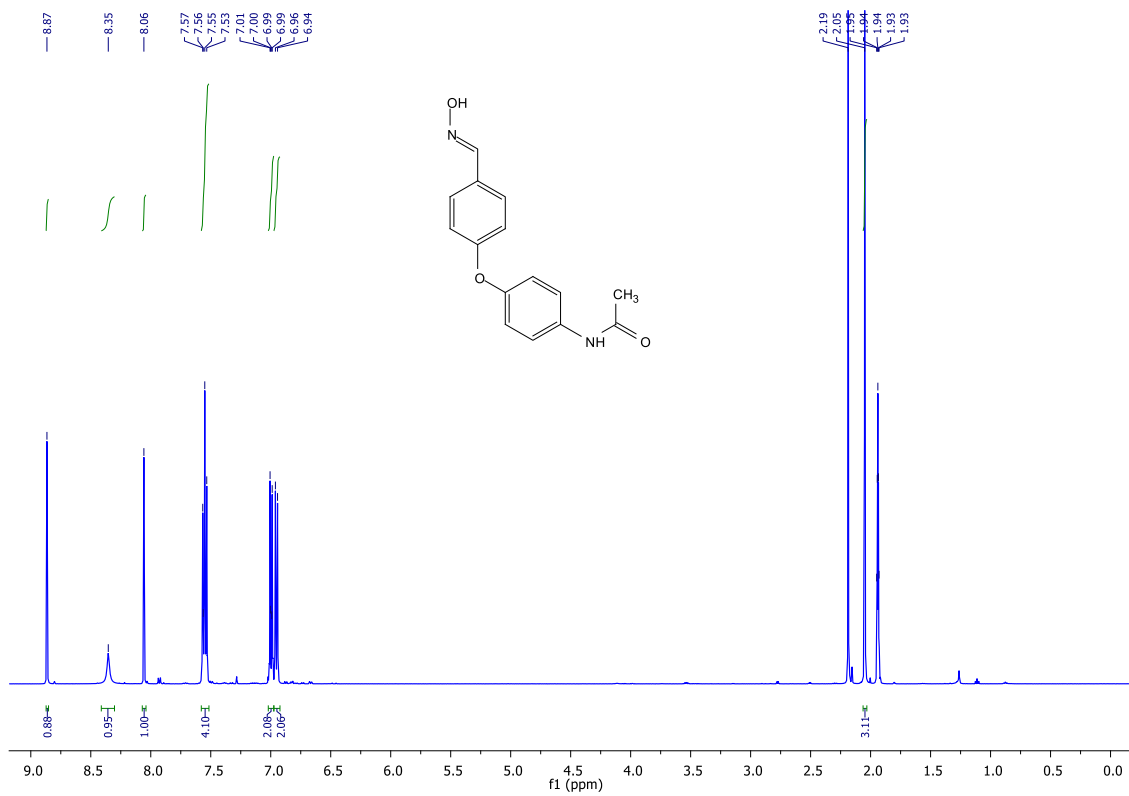
*<sup>1</sup>H NMR spektrum substrátu 3.2.*



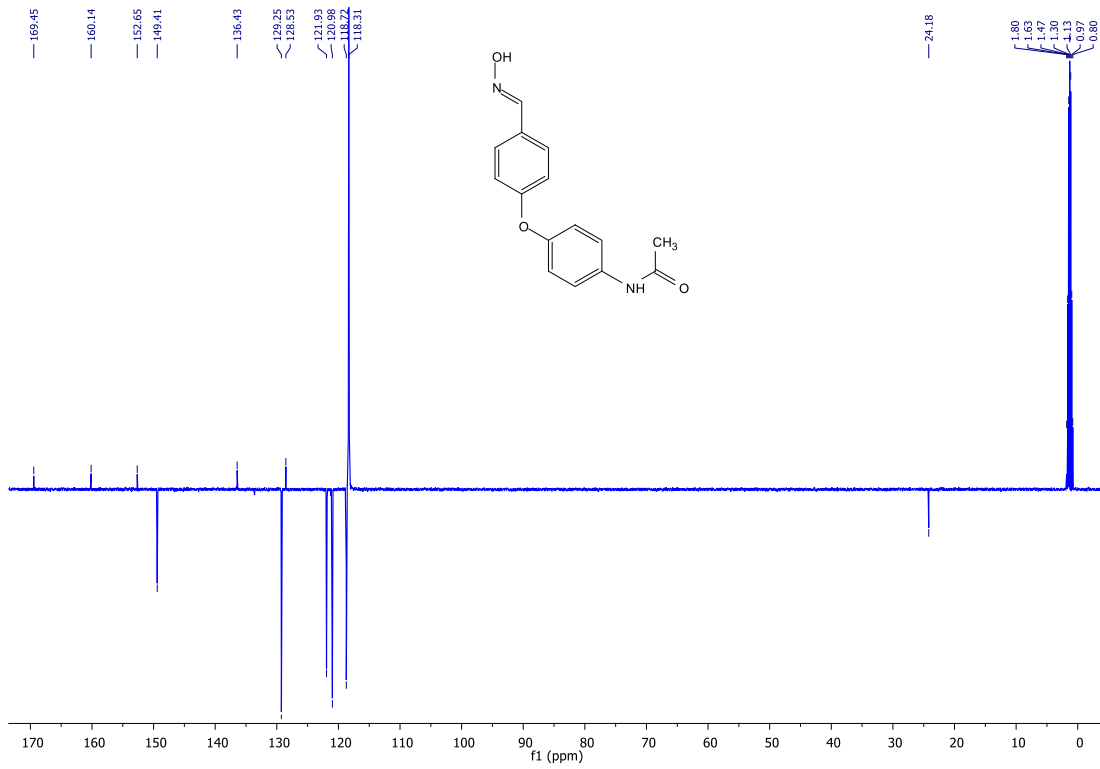
*<sup>13</sup>C NMR spektrum substrátu 3.2.*



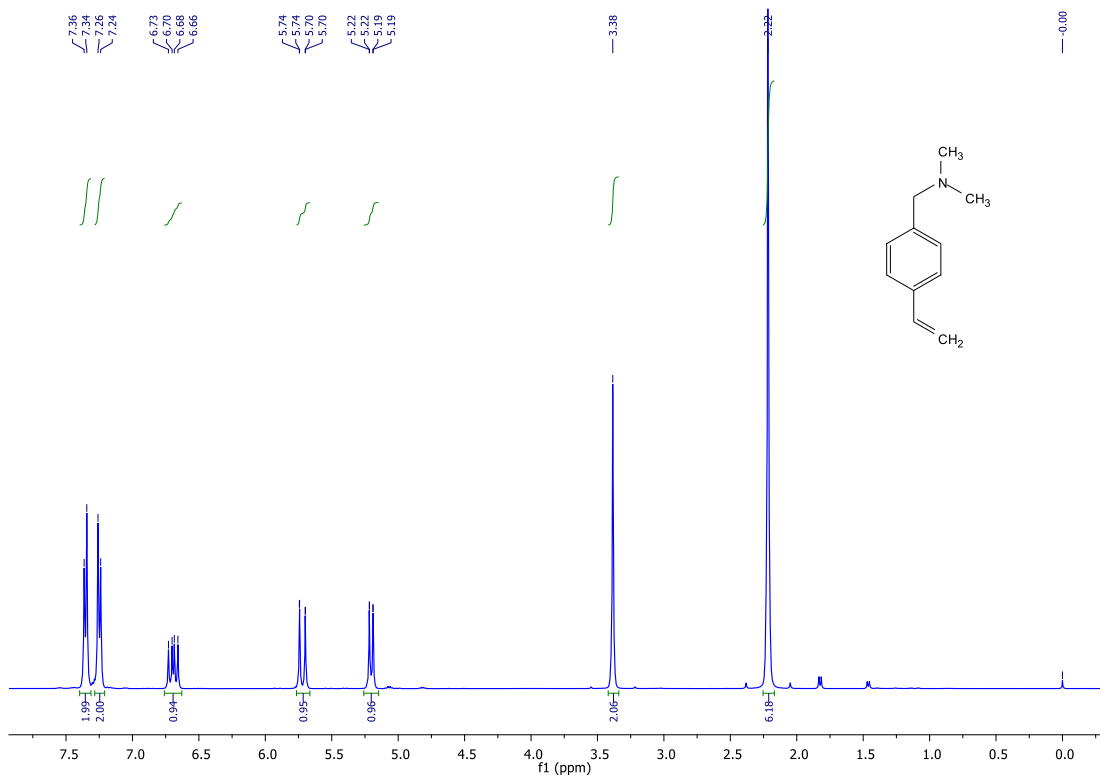
$^{19}\text{F}$  NMR spektrum substrátu 3.2.



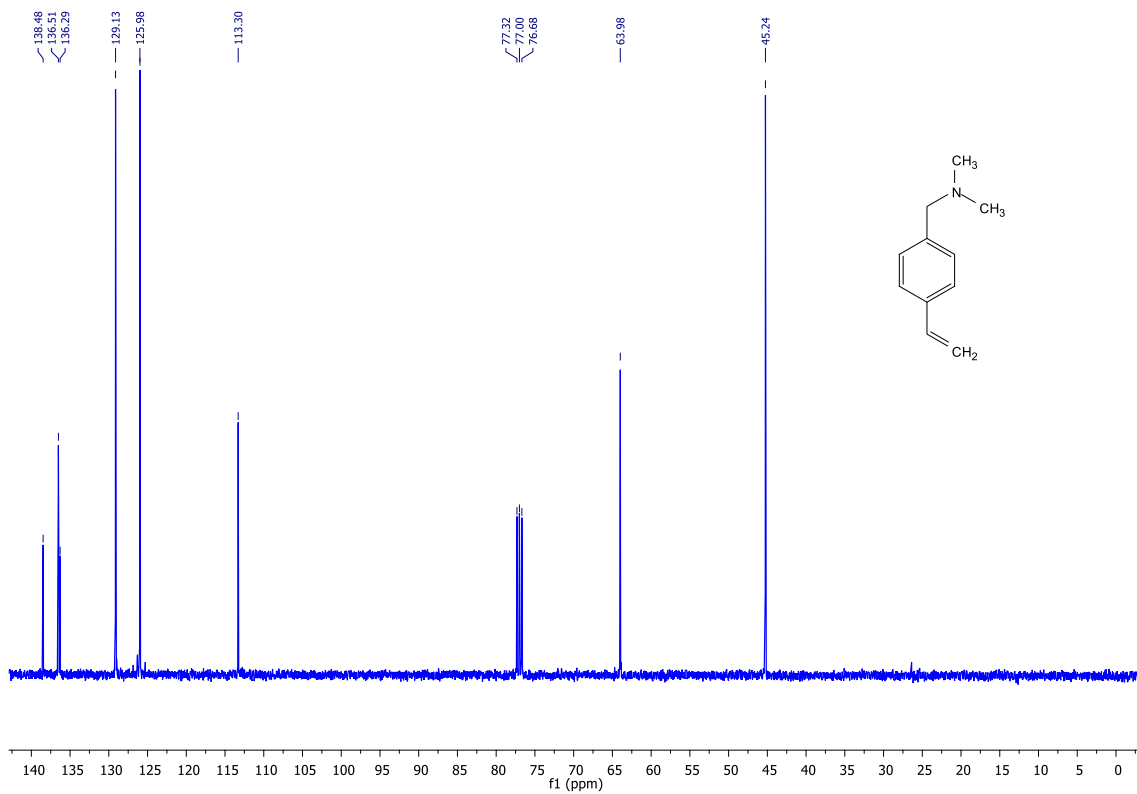
$^1\text{H}$  NMR spektrum substrátu 4.



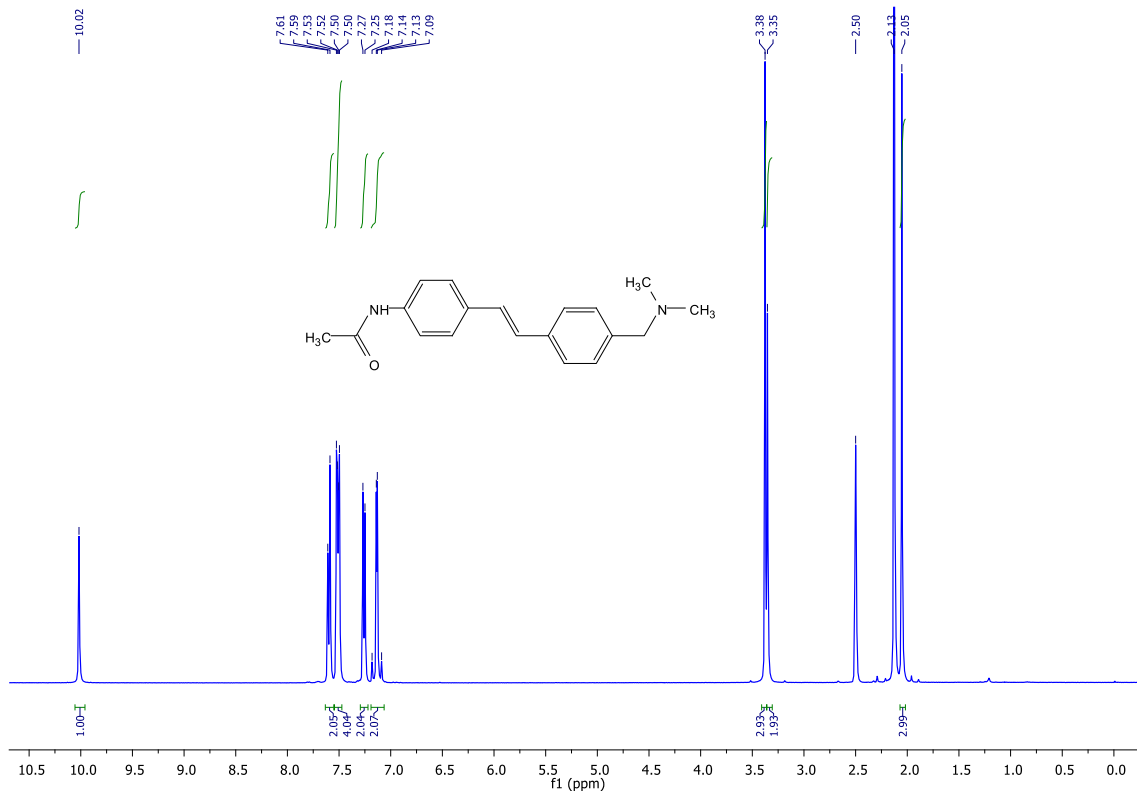
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum substrátu 4.



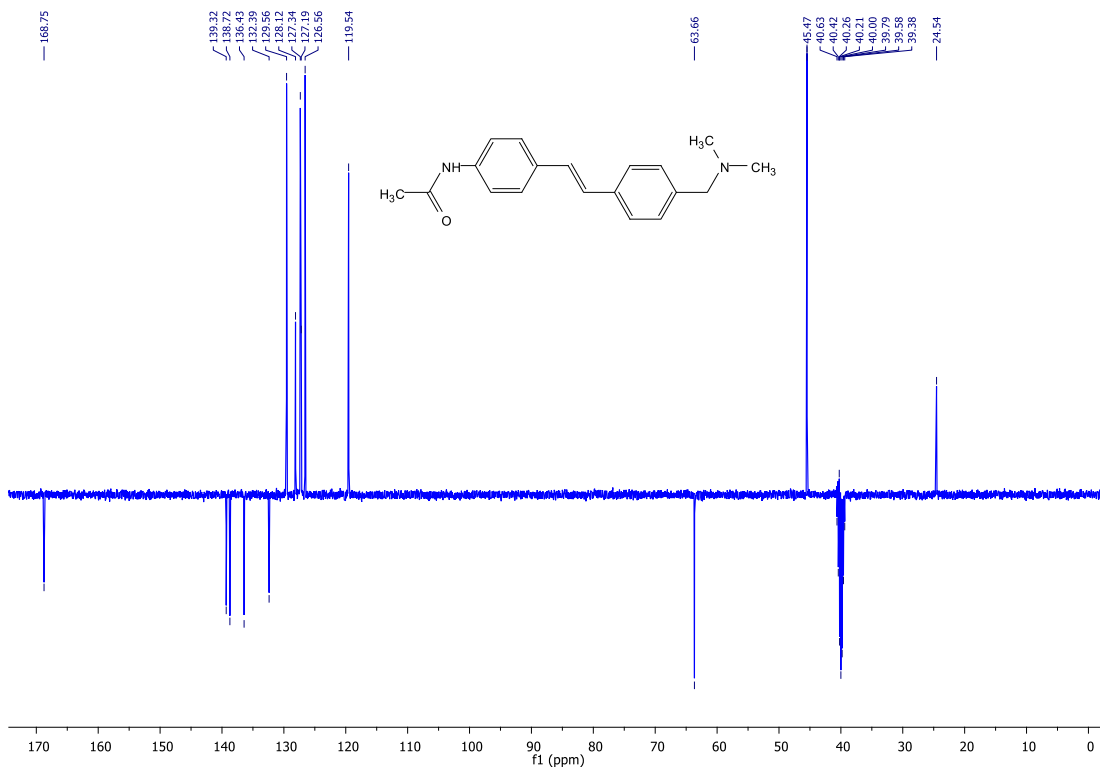
$^1\text{H}$  NMR spektrum substrátu 5.



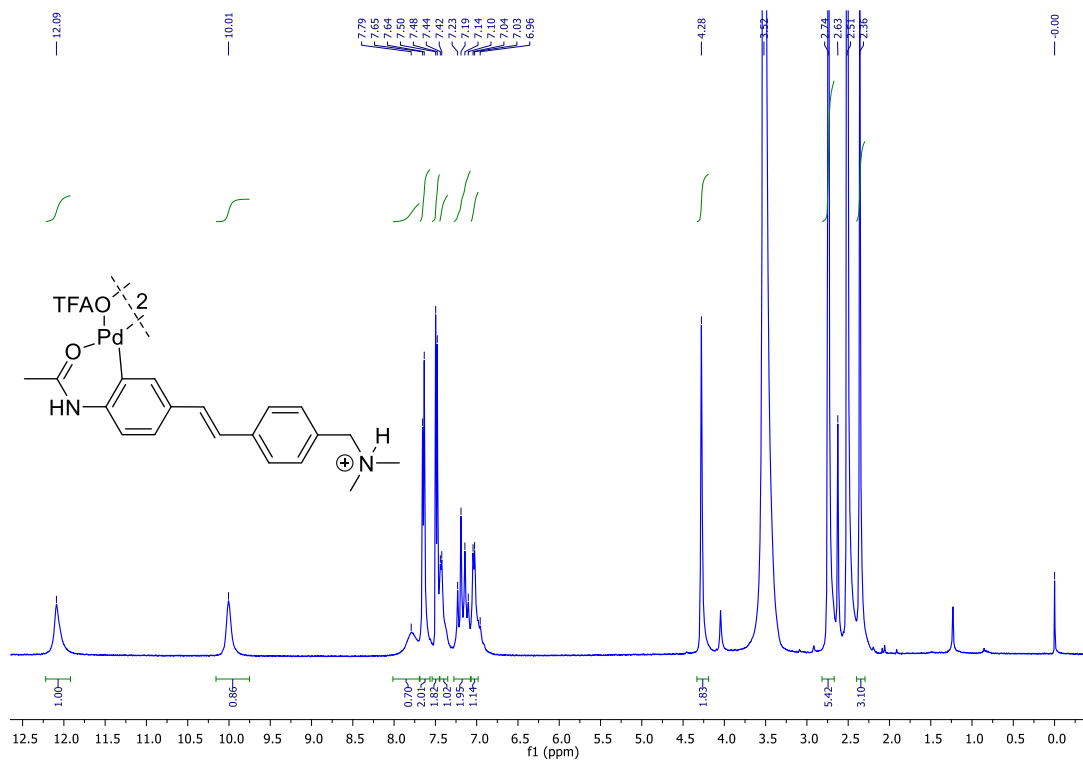
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum substrátu 5.



$^1\text{H}$  NMR spektrum substrátu 6.

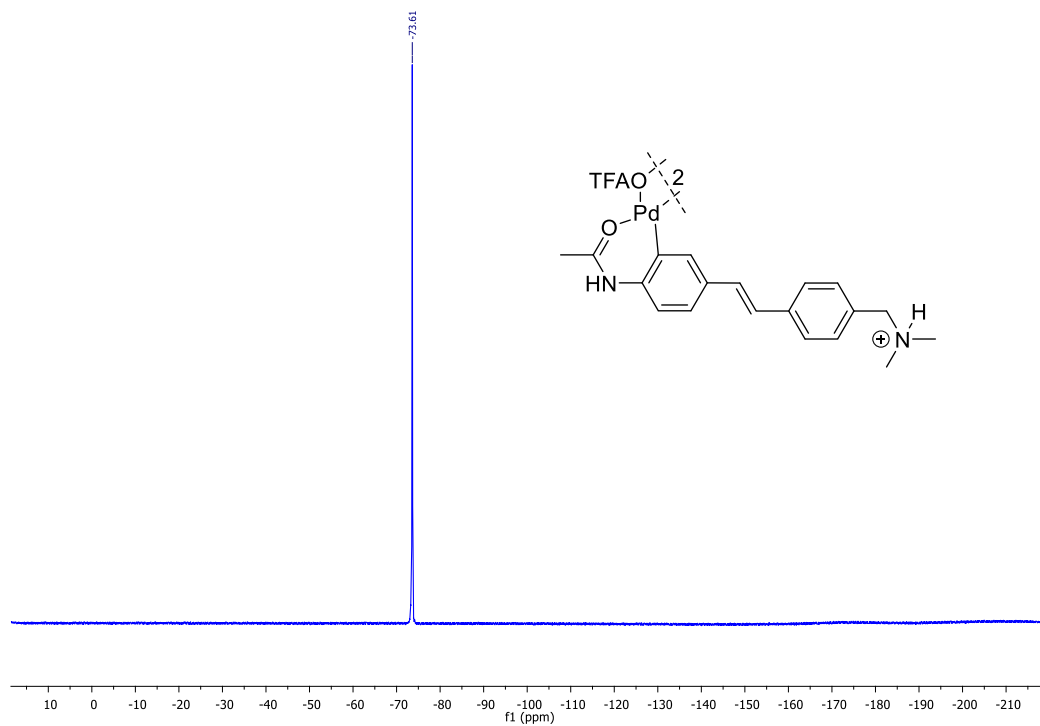


$^{13}\text{C}$  NMR spektrum substrátu 6.

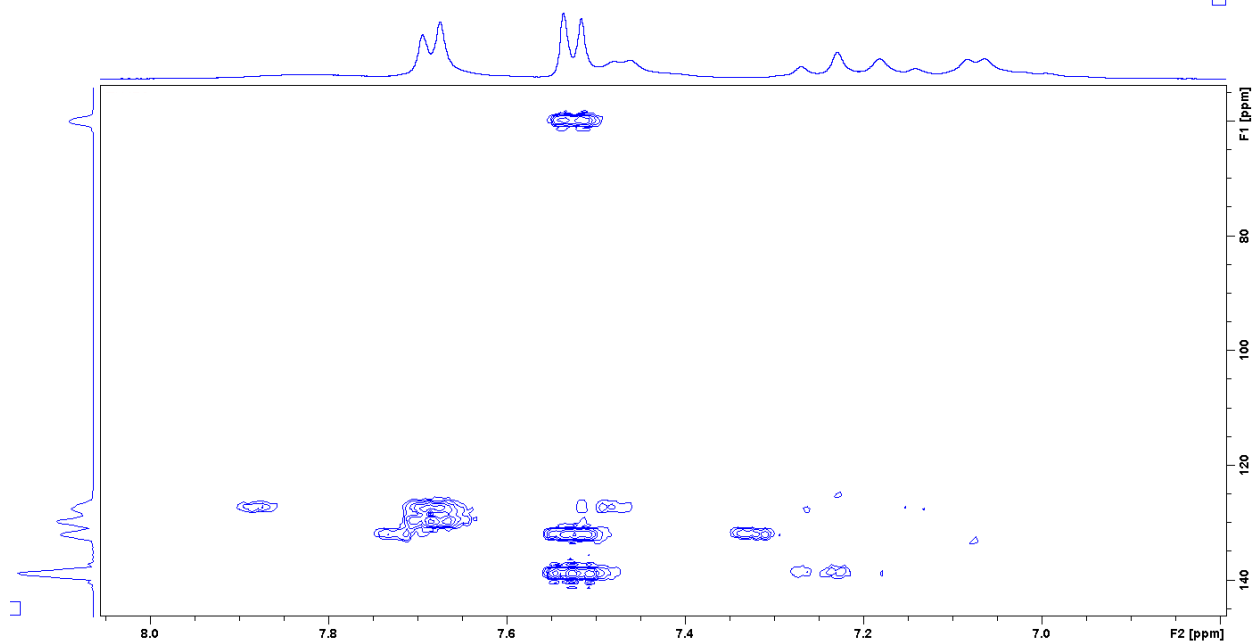


$^1\text{H}$  NMR spektrum komplexu 6.2.

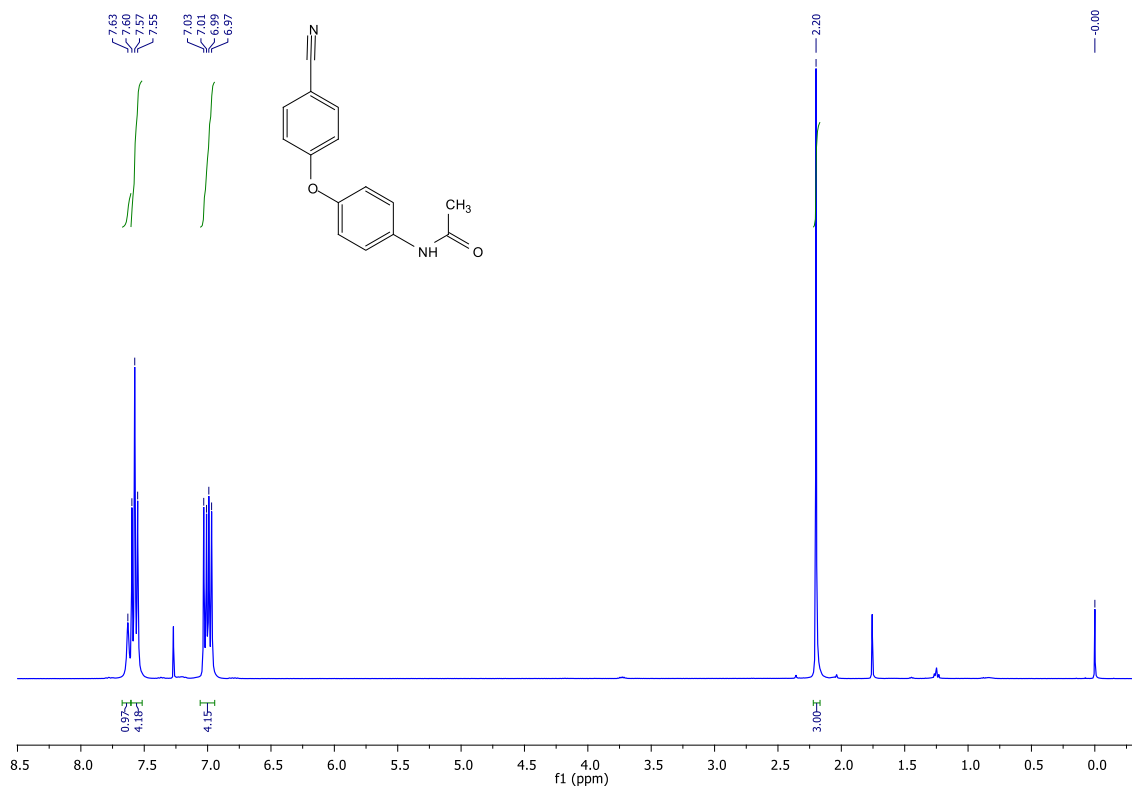




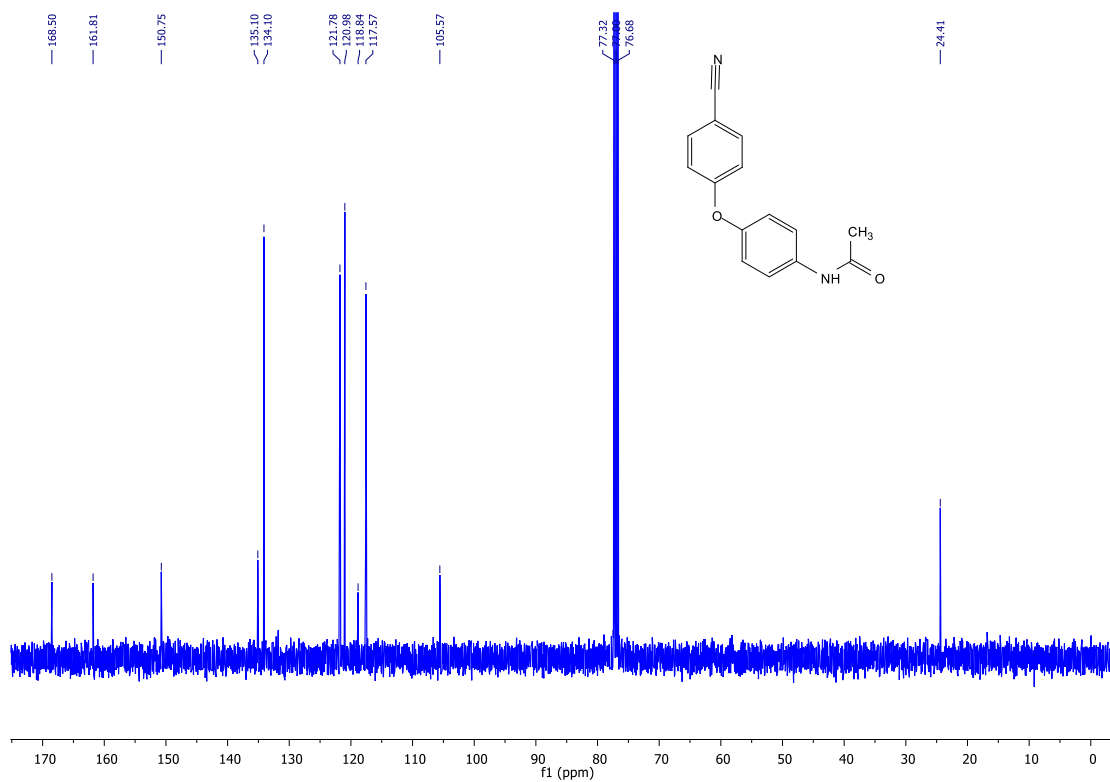
*$^{19}\text{F}$  NMR spektrum komplexu 6.2.*



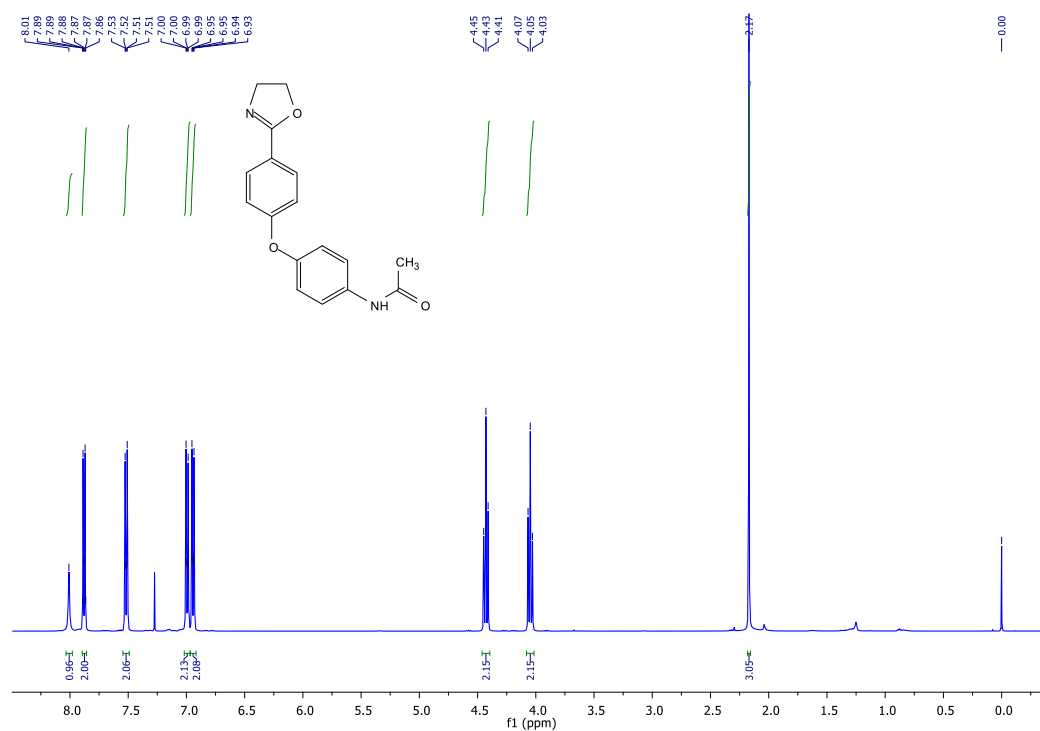
*HMBC spektrum komplexu 6.2.*



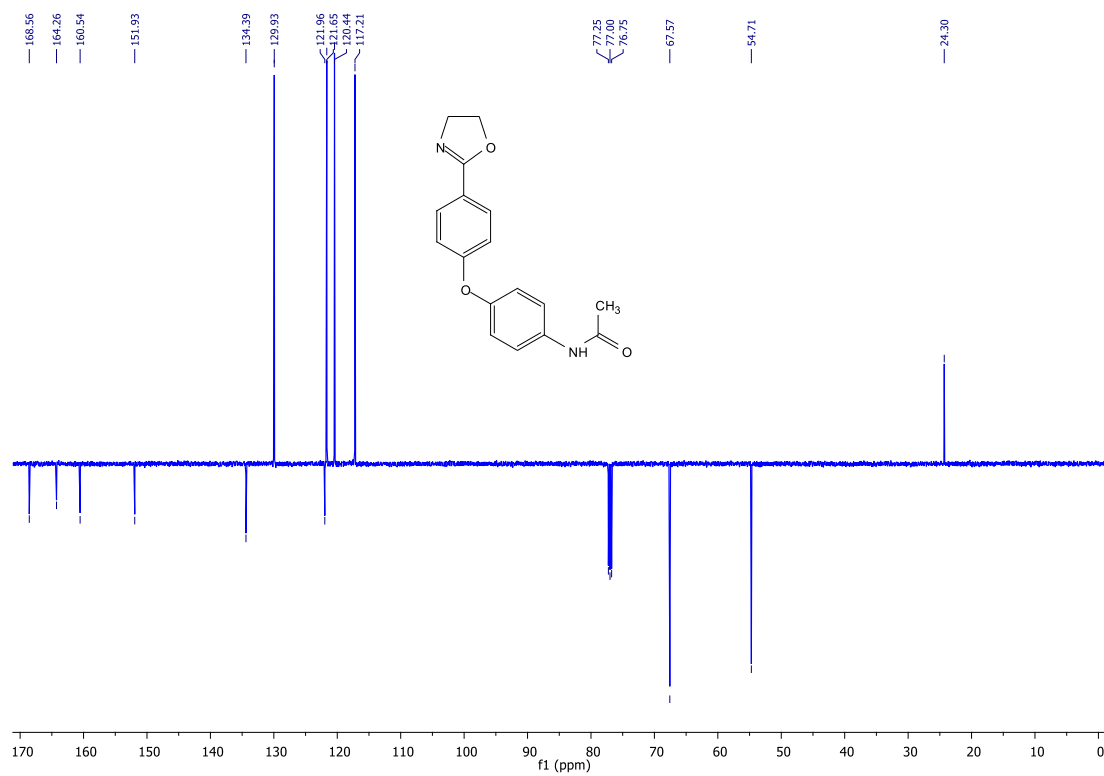
$^1\text{H NMR}$  spektrum substrátu 7.



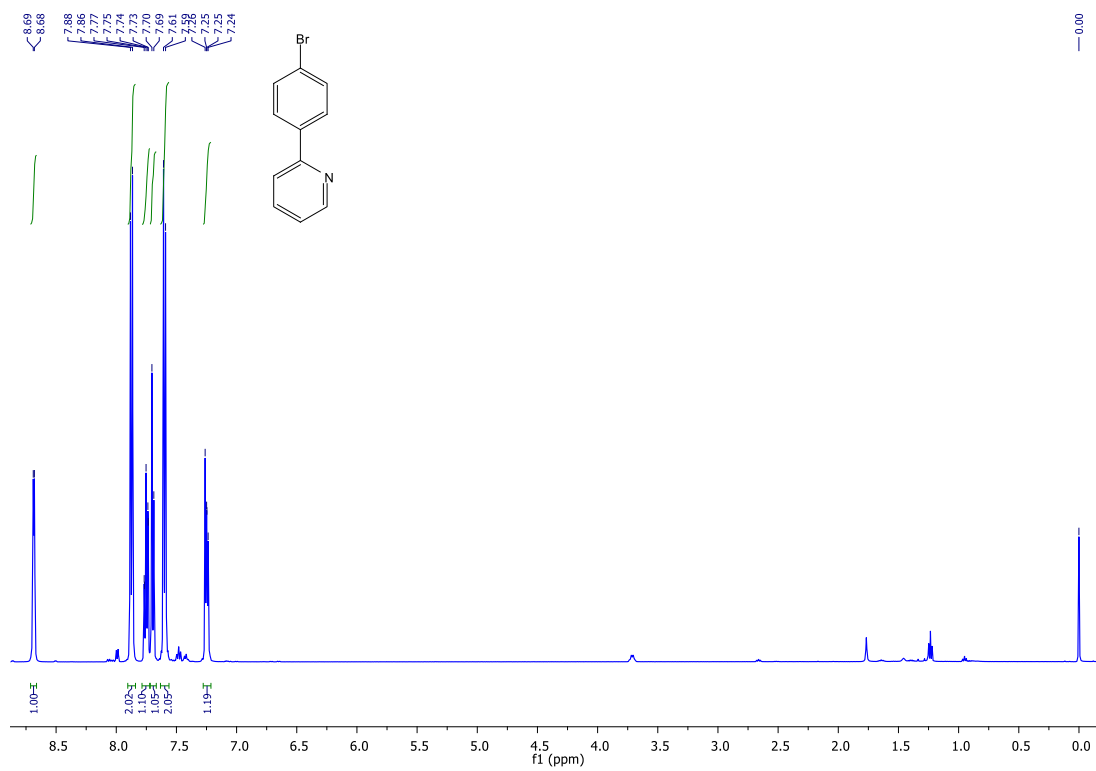
$^{13}\text{C NMR}$  spektrum substrátu 7.



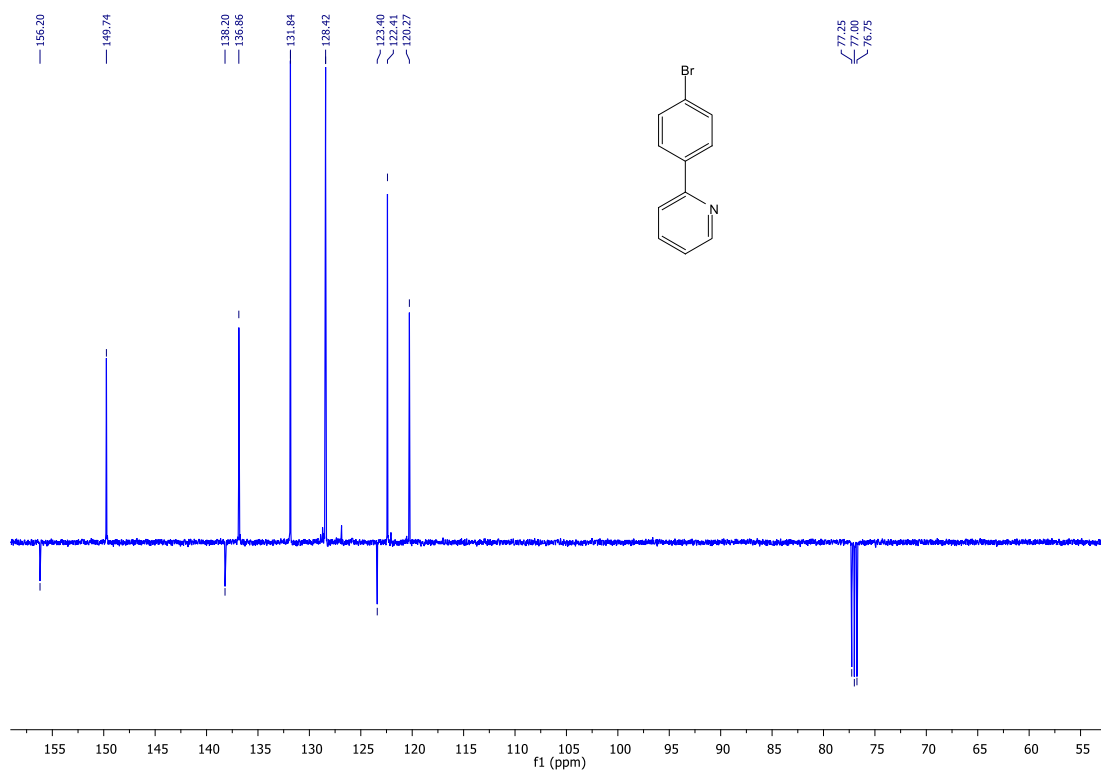
*<sup>1</sup>H NMR spektrum substrátu 8.*



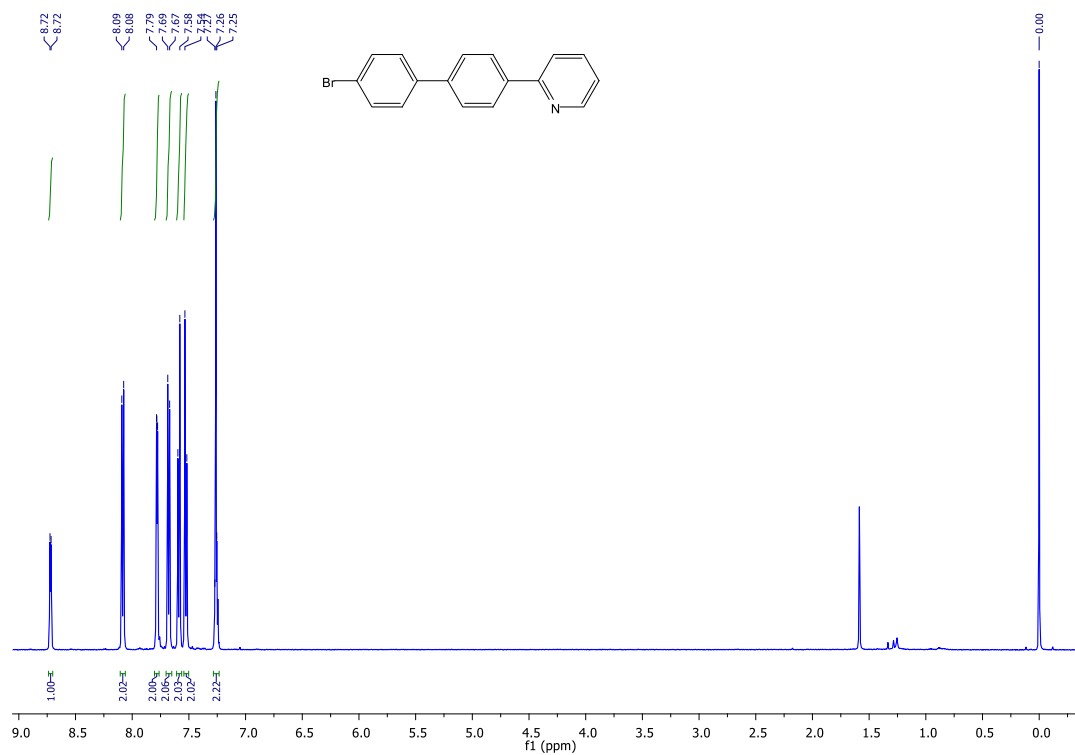
*<sup>13</sup>C NMR spektrum substrátu 8*



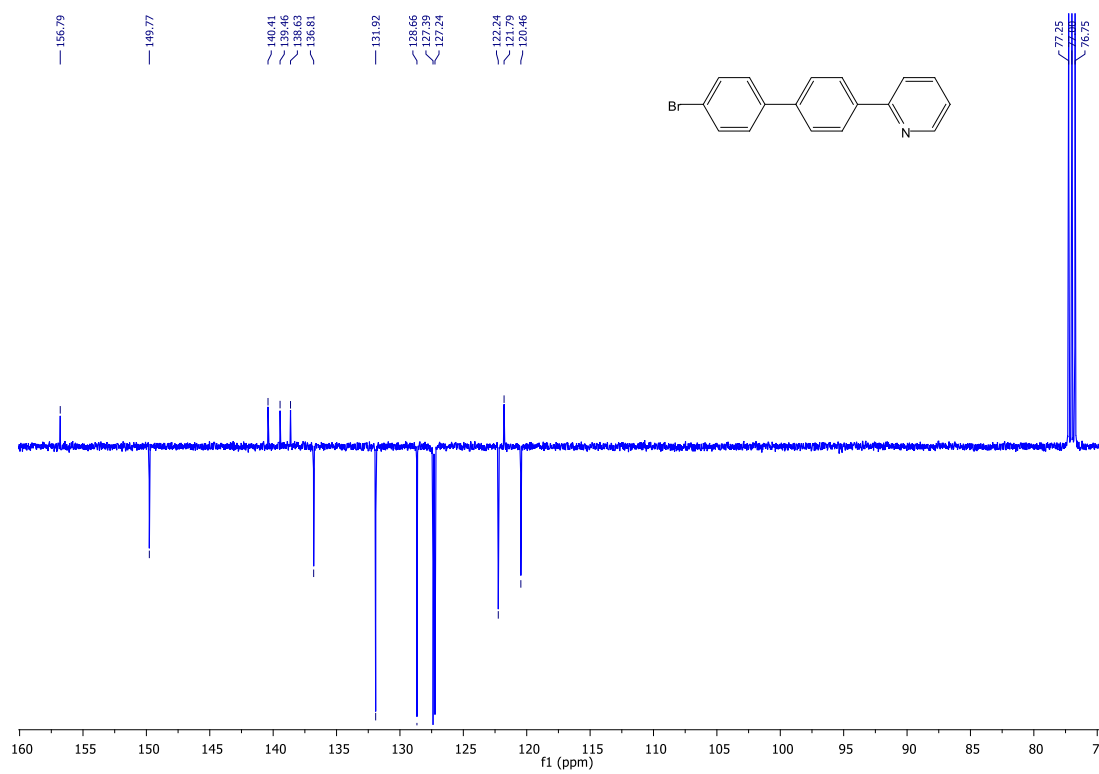
$^1\text{H NMR}$  spektrum substrátu **9**.



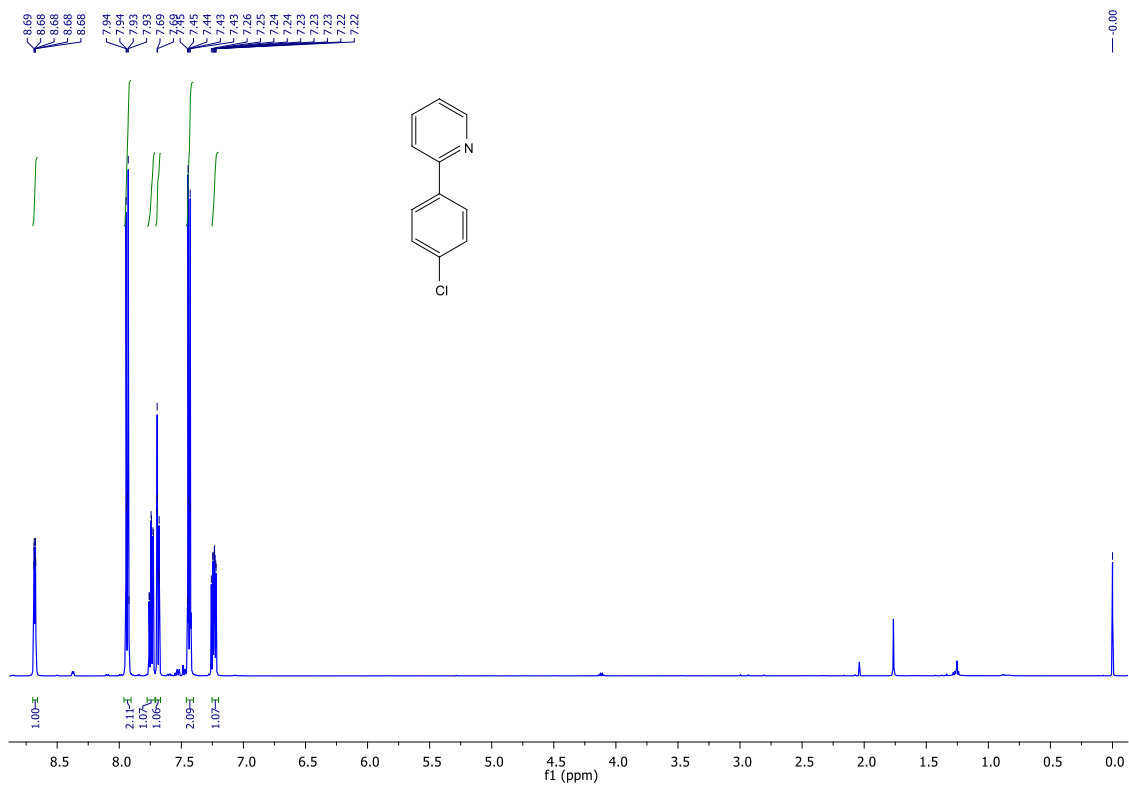
$^{13}\text{C NMR}$  spektrum substrátu **9**.



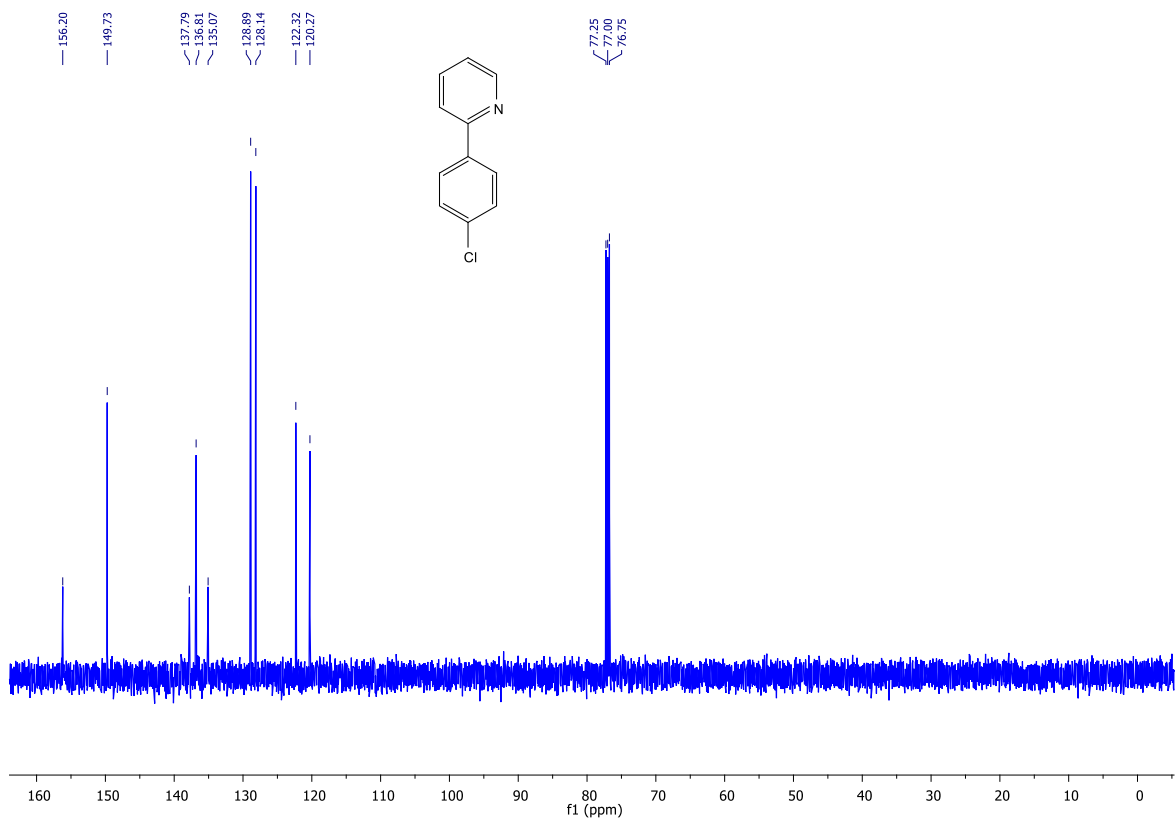
$^1\text{H}$  NMR spektrum substrátu 10.



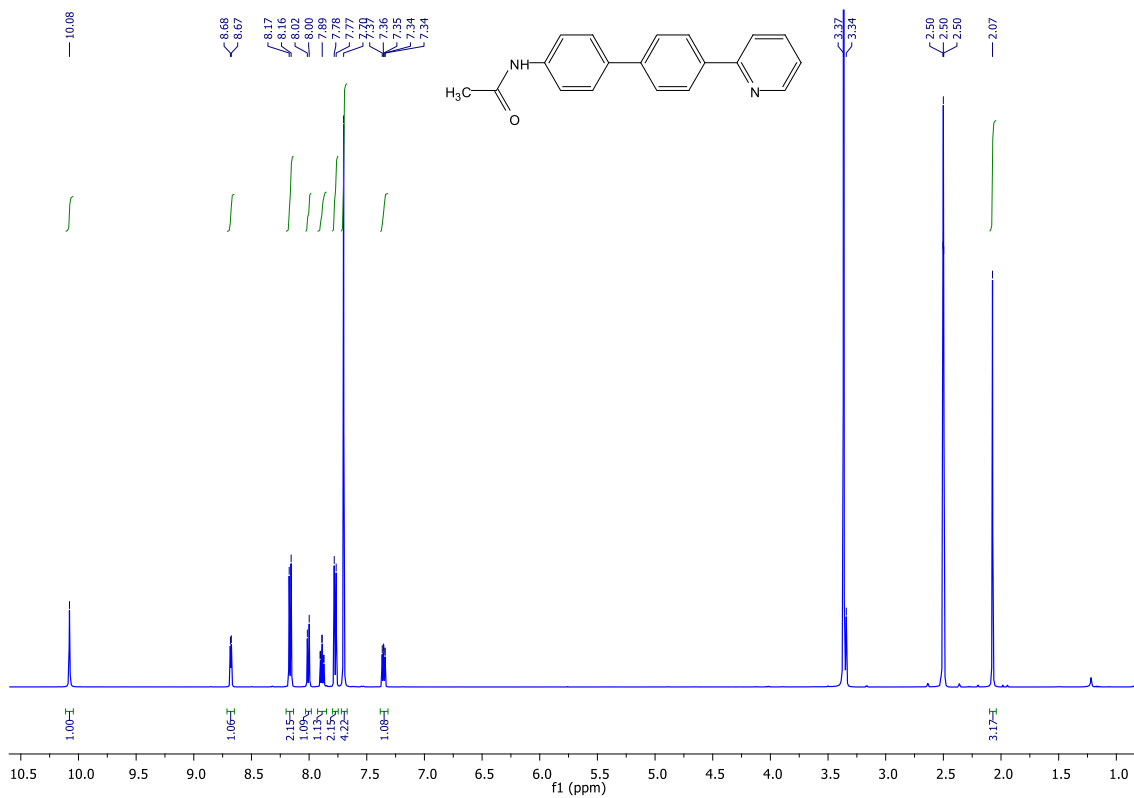
$^{13}\text{C}$  NMR spektrum substrátu 10.



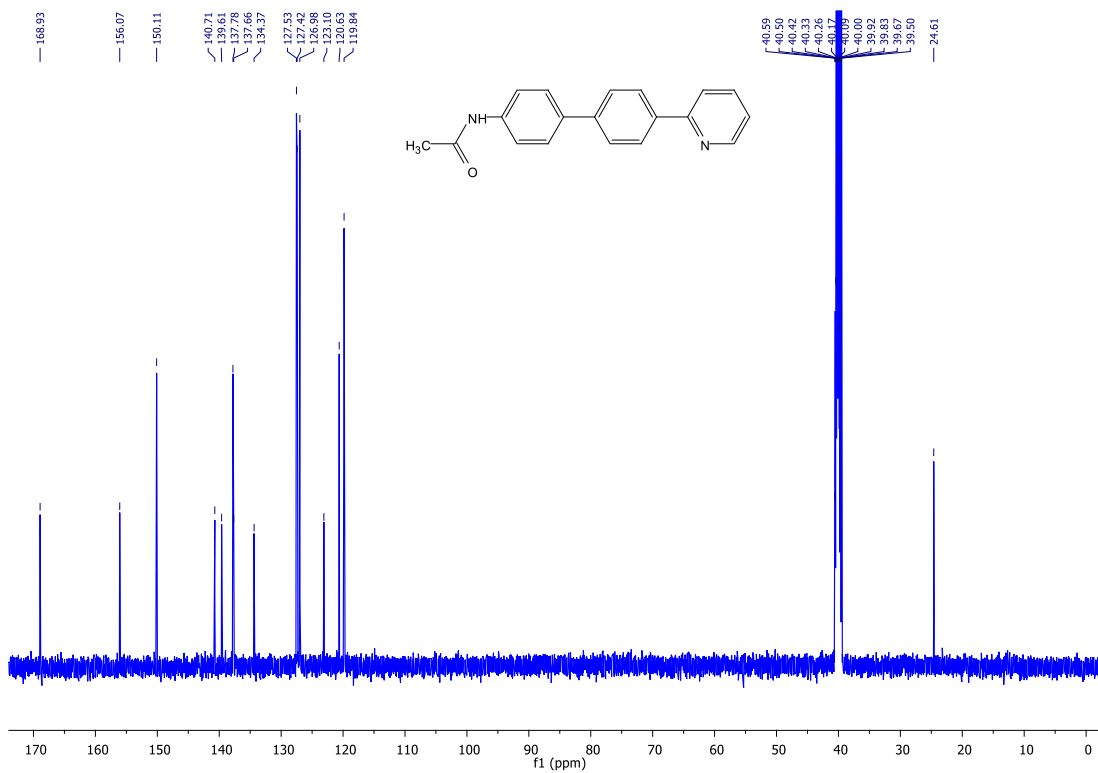
$^1\text{H NMR}$  spektrum substrátu **11**.



$^{13}\text{C NMR}$  spektrum substrátu **11**.

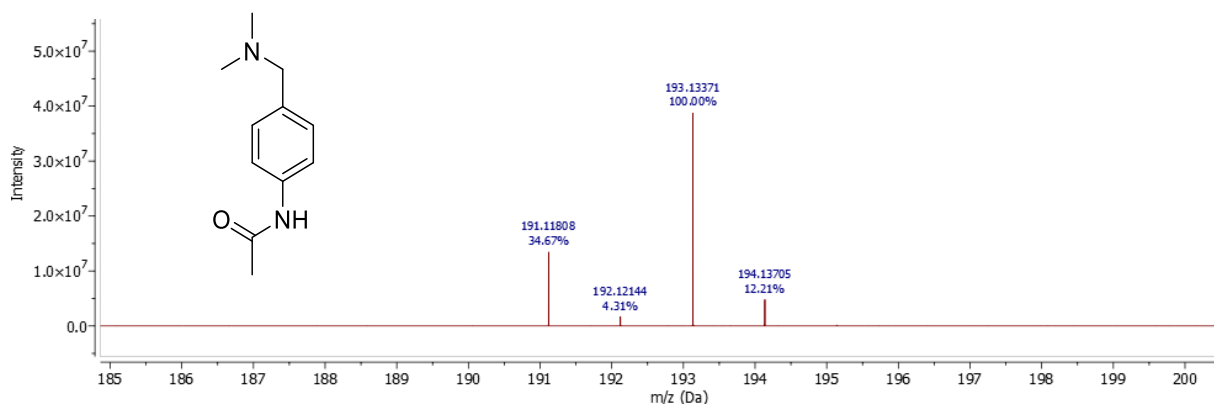


$^1\text{H}$  NMR spektrum substrátu 12.

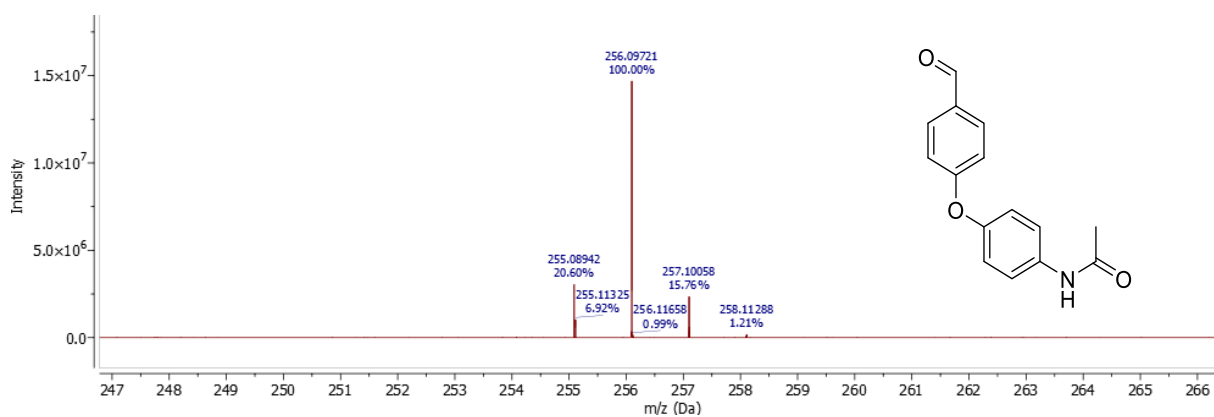


$^{13}\text{C}$  NMR spektrum substrátu 12.

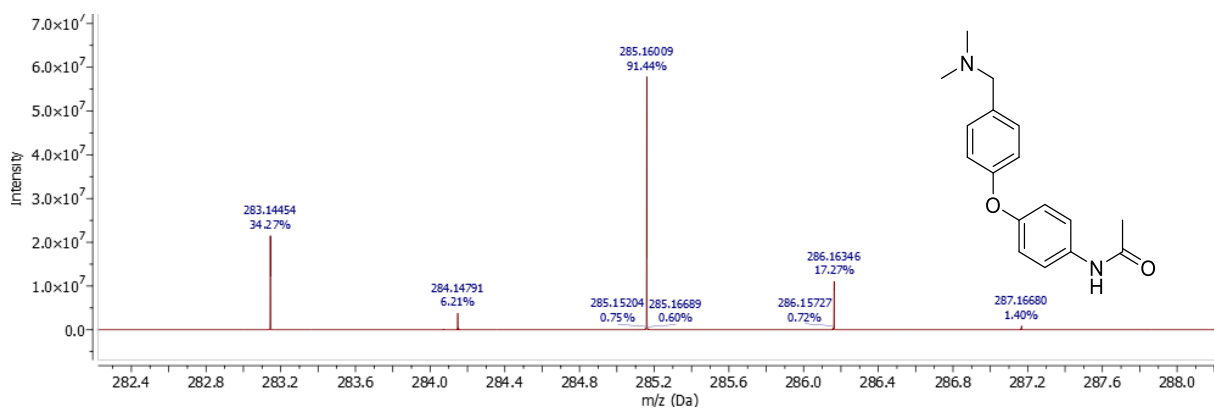
## 7.2. HR-MALDI-MS spektra



HRMS spektrum substrátu 1.

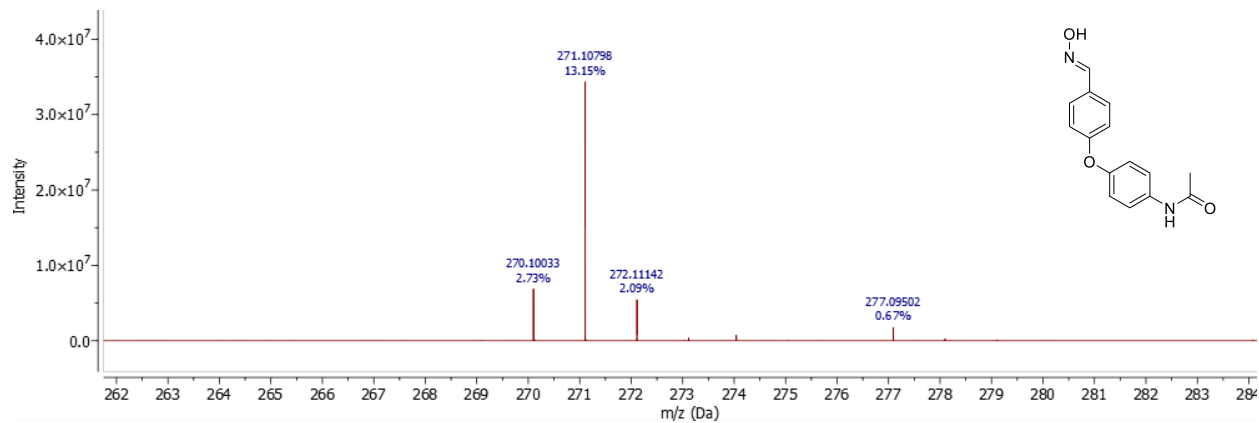


HRMS spektrum substrátu 2.

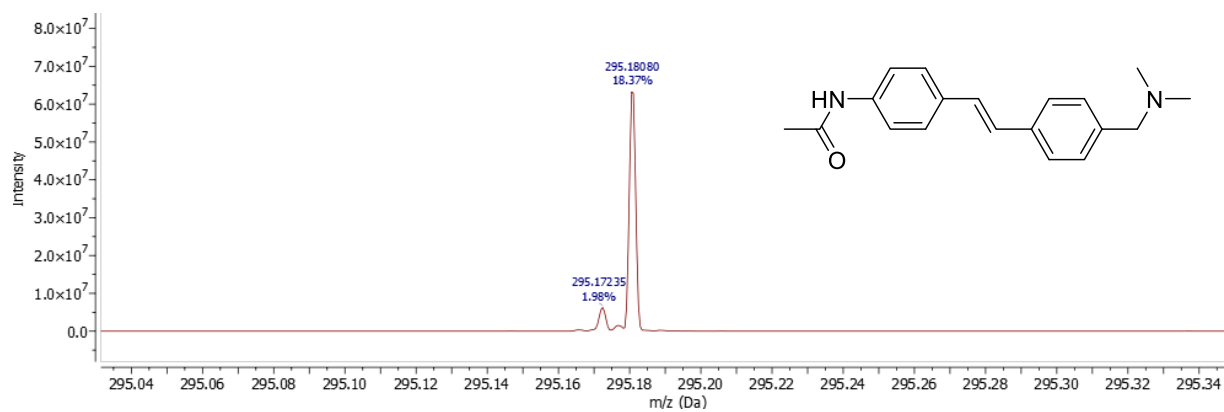


HRMS spektrum substrátu 3.

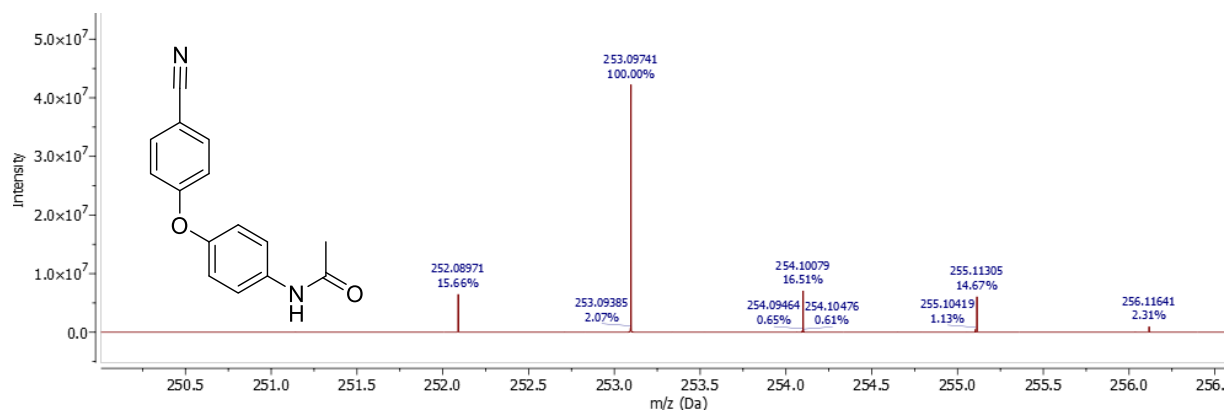




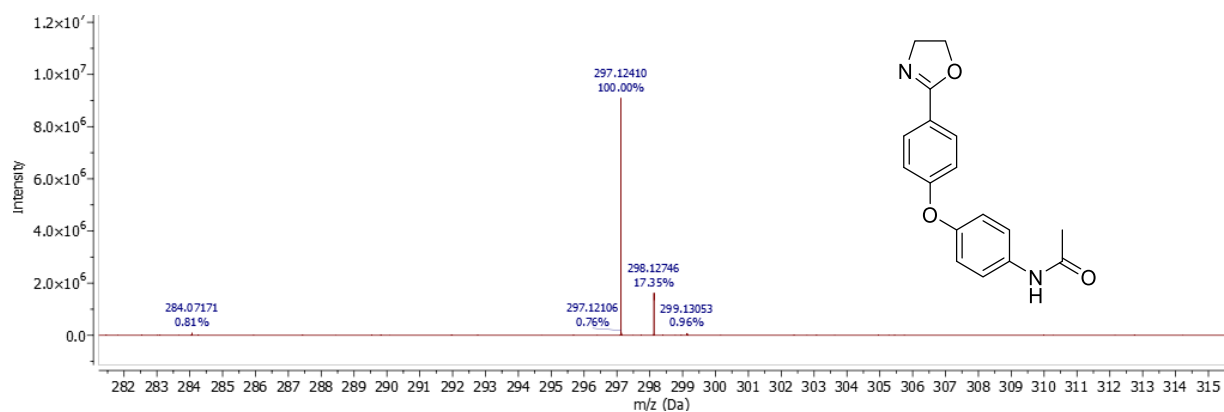
HRMS spektrum substrátu 4.



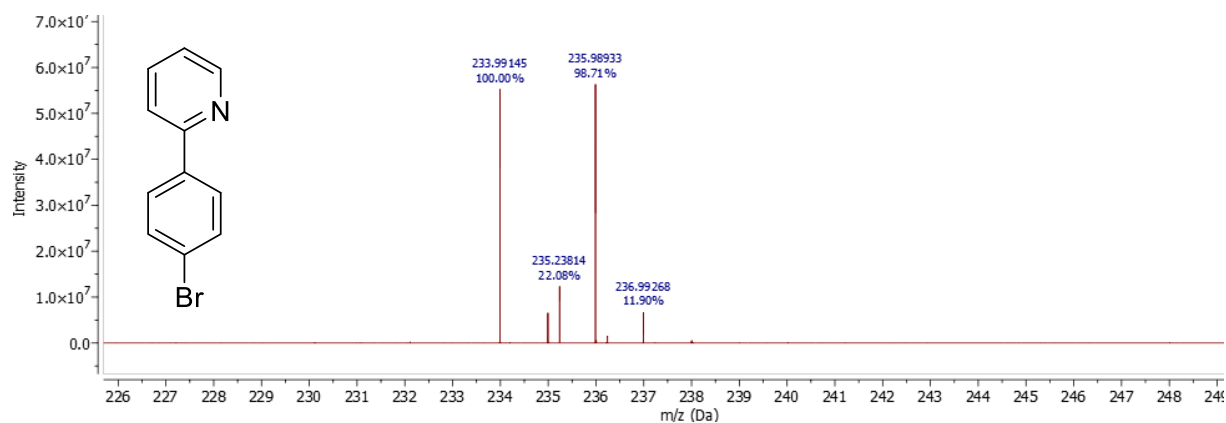
HRMS spektrum substrátu 6.



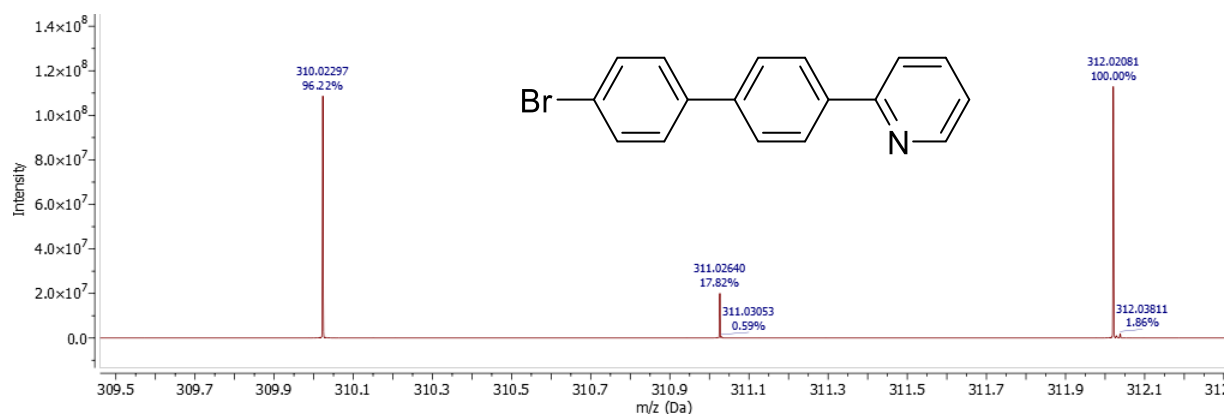
HRMS spektrum substrátu 7.



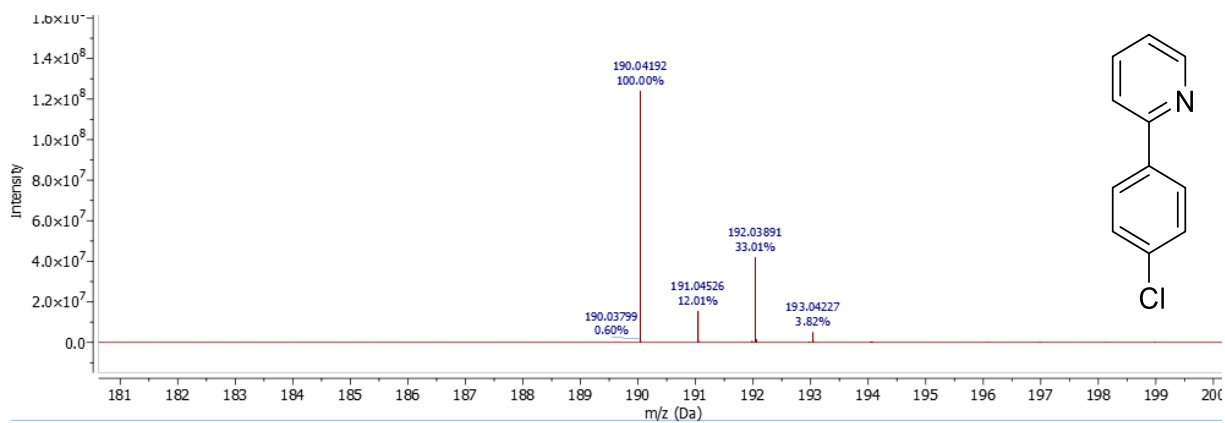
HRMS spektrum substrátu 8.



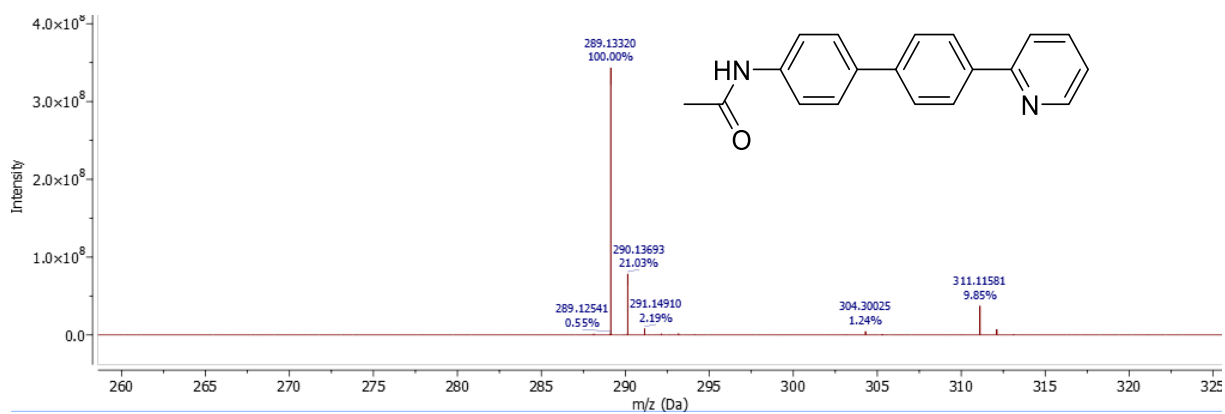
HRMS spektrum substrátu 9.



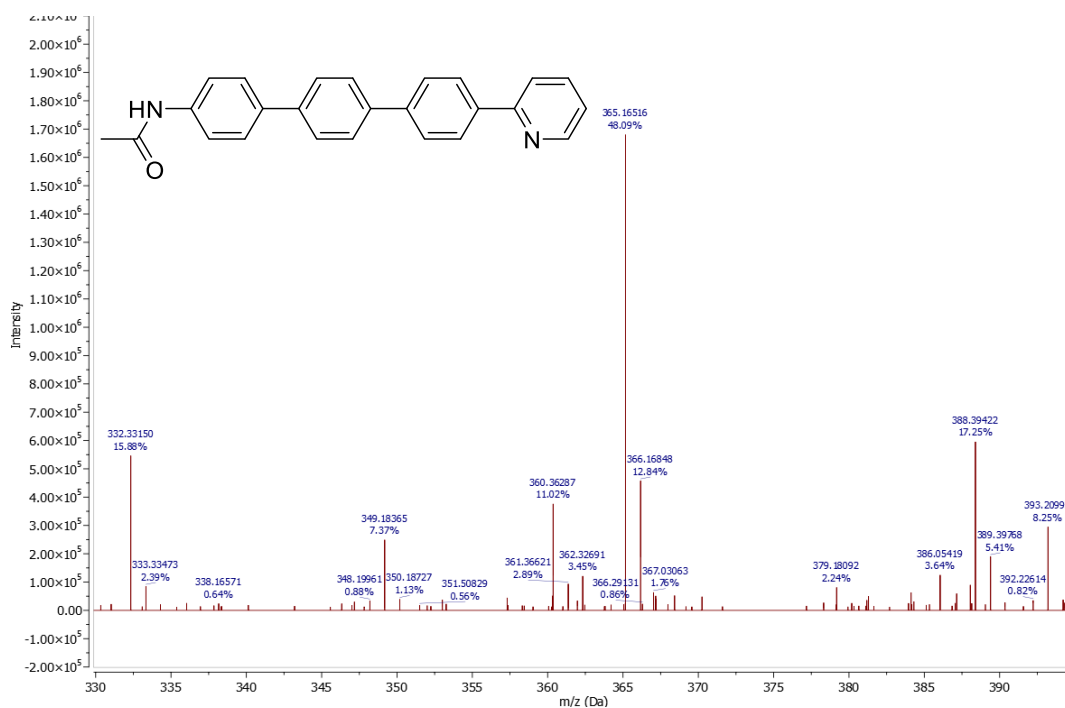
HRMS spektrum substrátu 10.



HRMS spektrum substrátu 11.

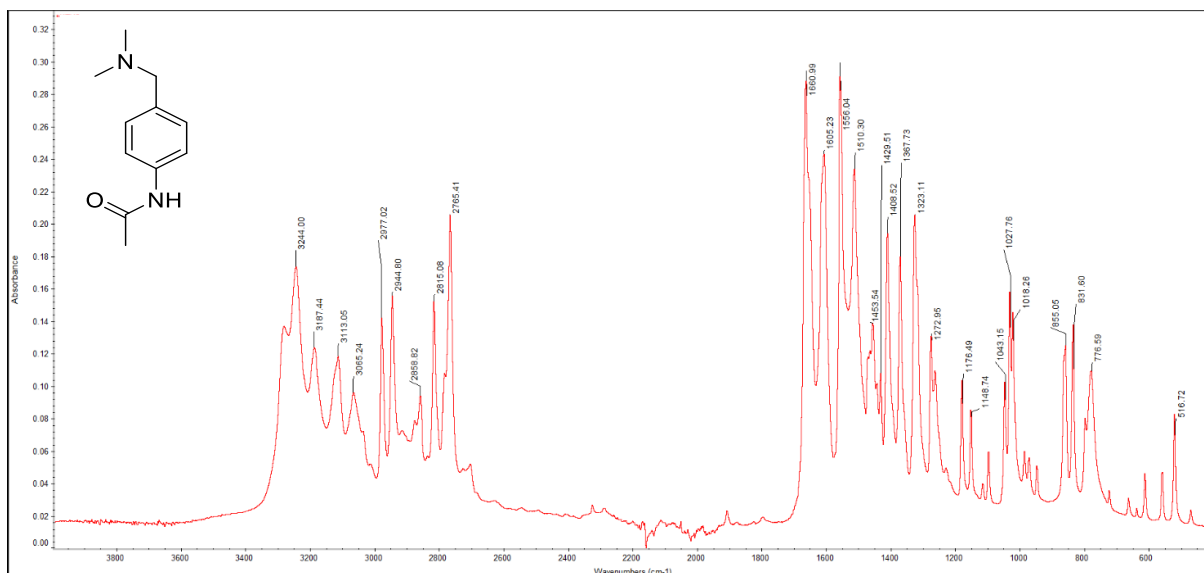


HRMS spektrum substrátu 12.

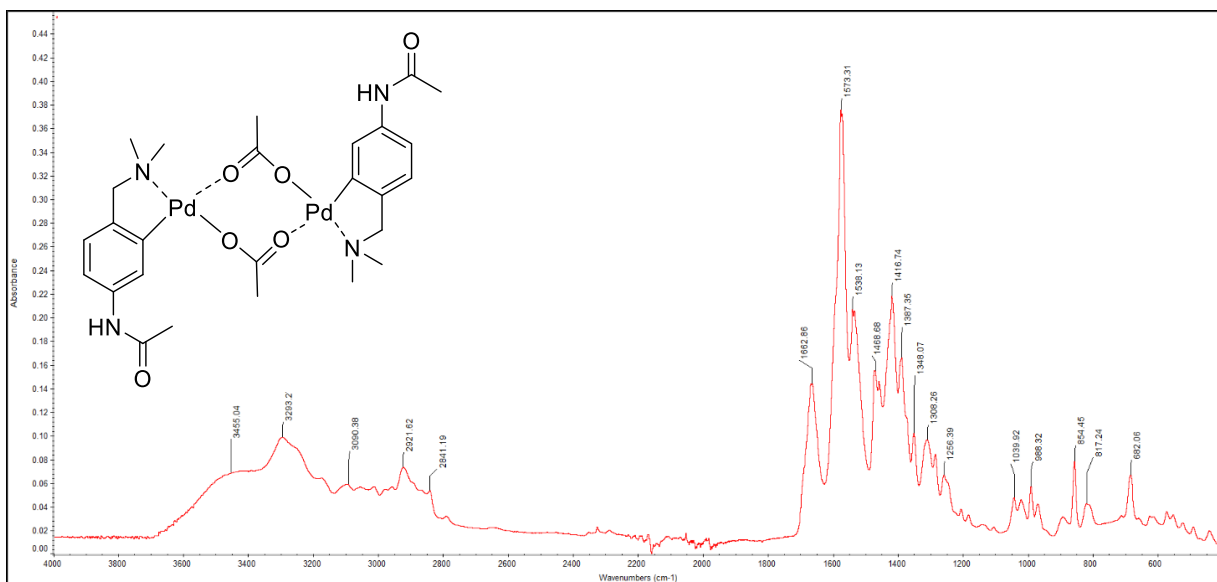


HRMS spektrum substrátu 13.

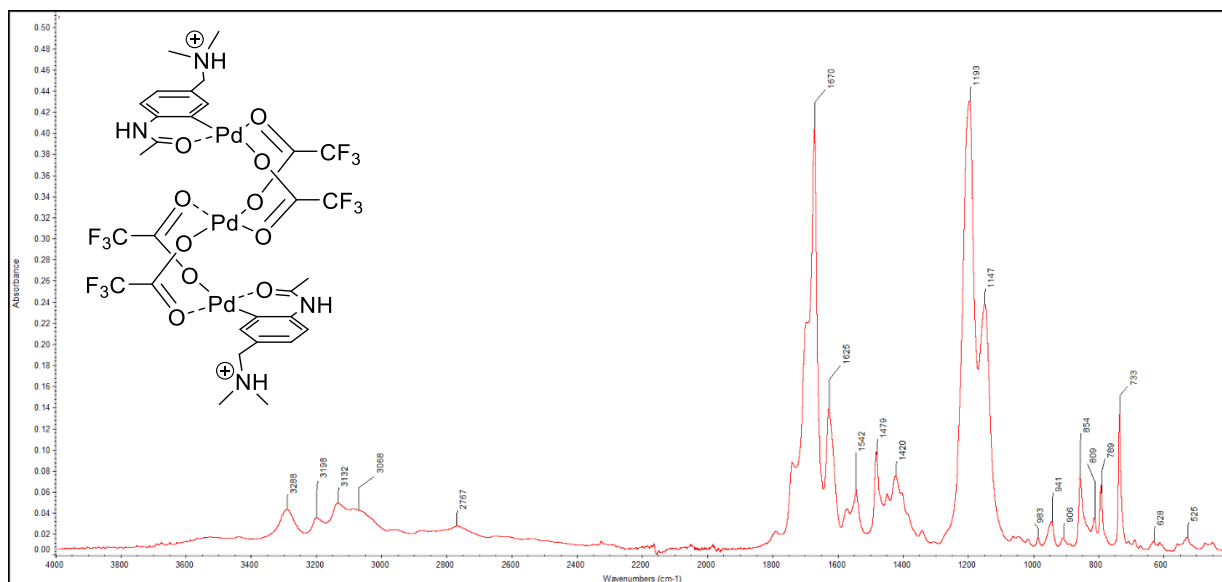
### 7.3. IČ spektra



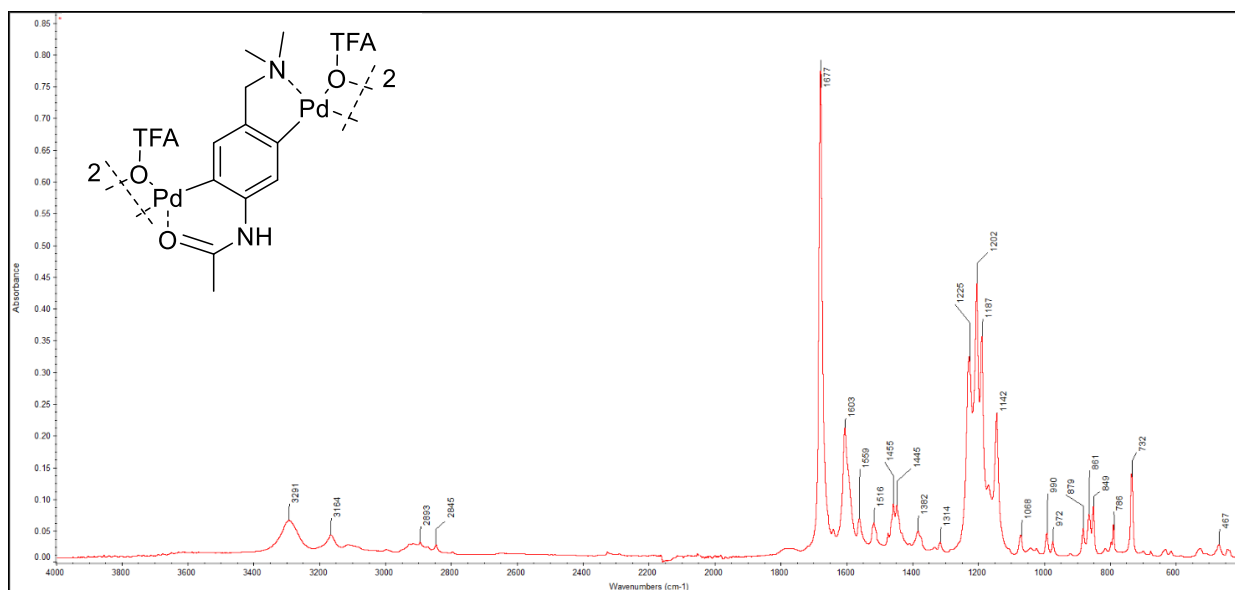
IČ spektrum substrátu 1.



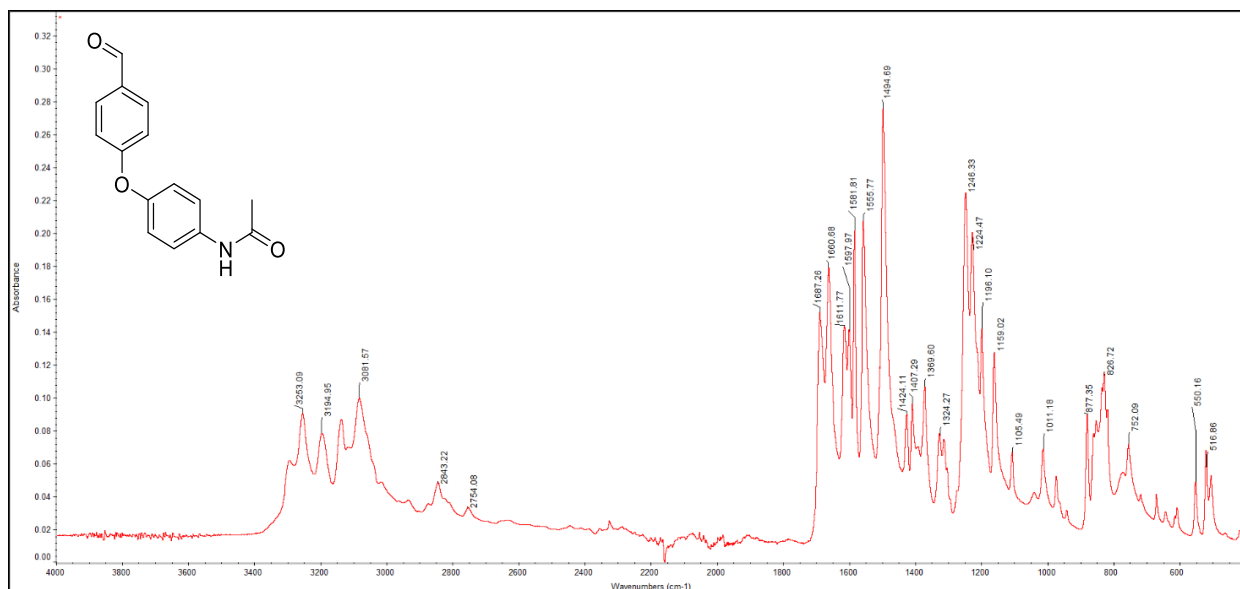
IČ spektrum komplexu 1.1.



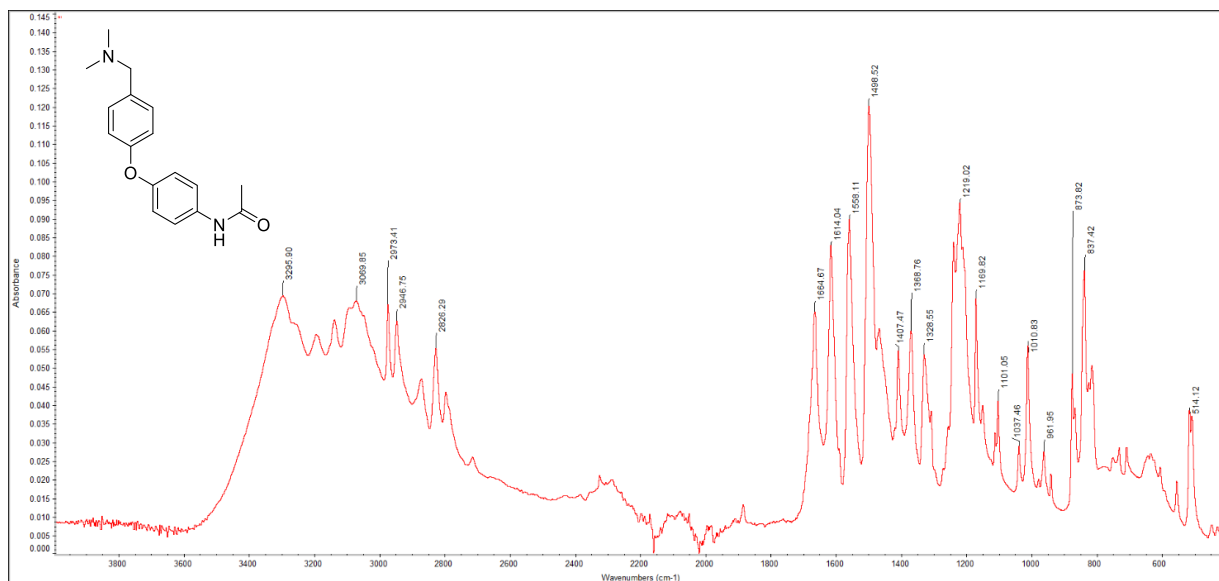
*IČ spektrum komplexu 1.2.*



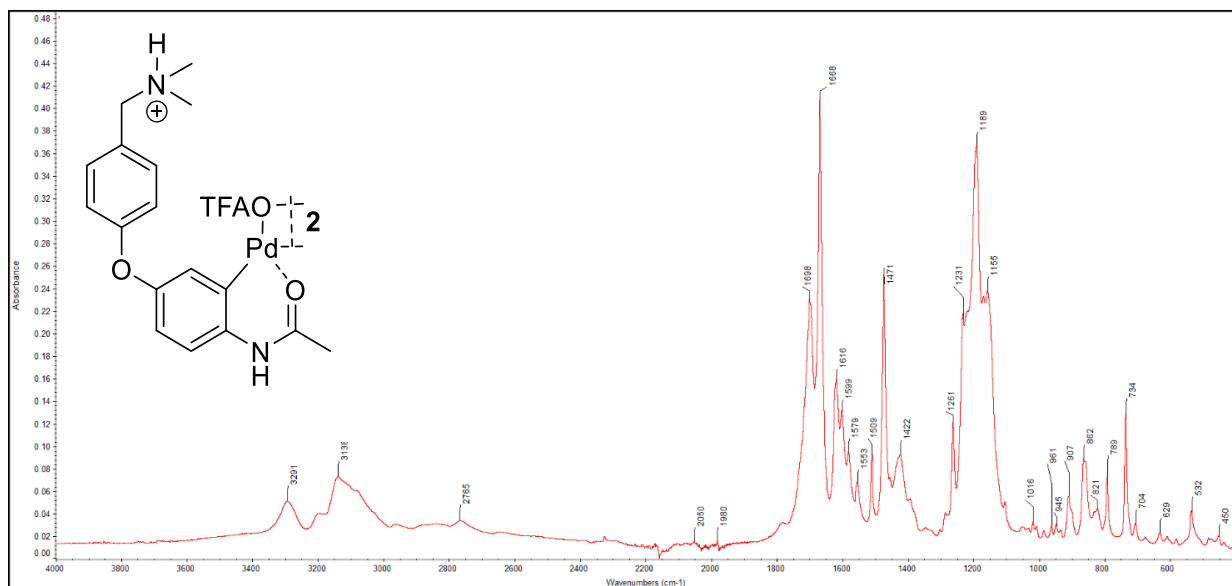
*IČ spektrum komplexu 1.3.*



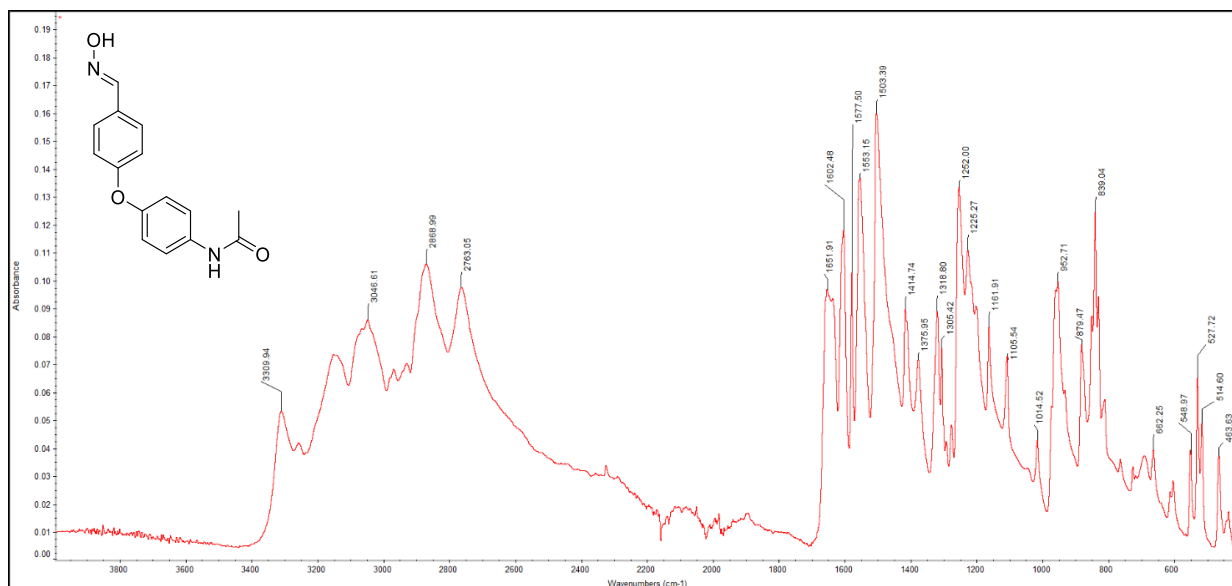
IR spektrum substrátu 2.



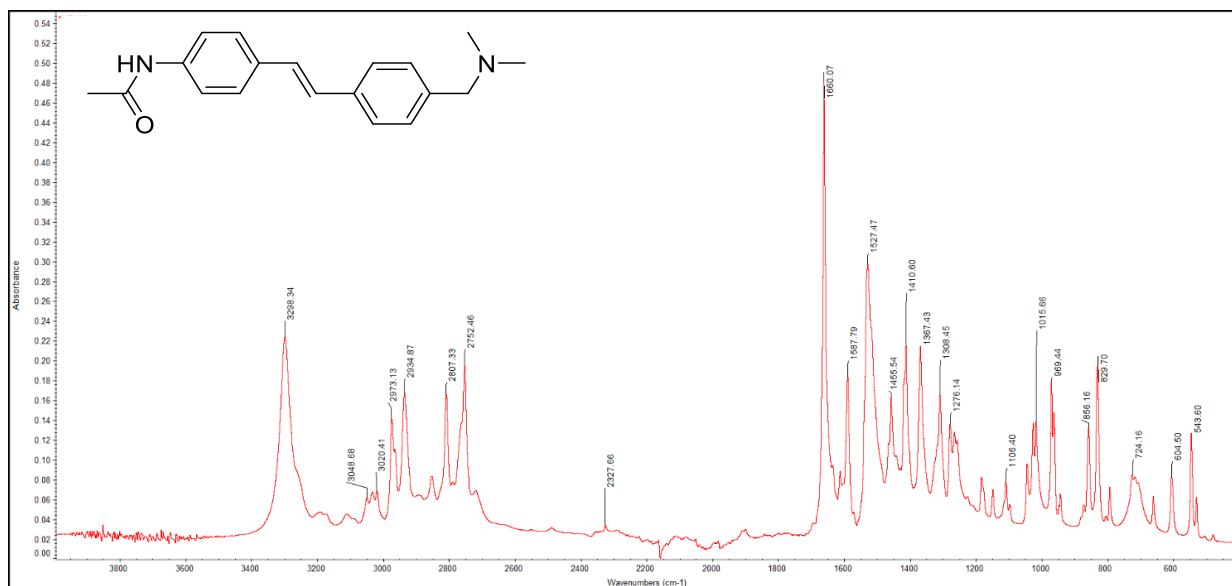
IR spektrum substrátu 3.



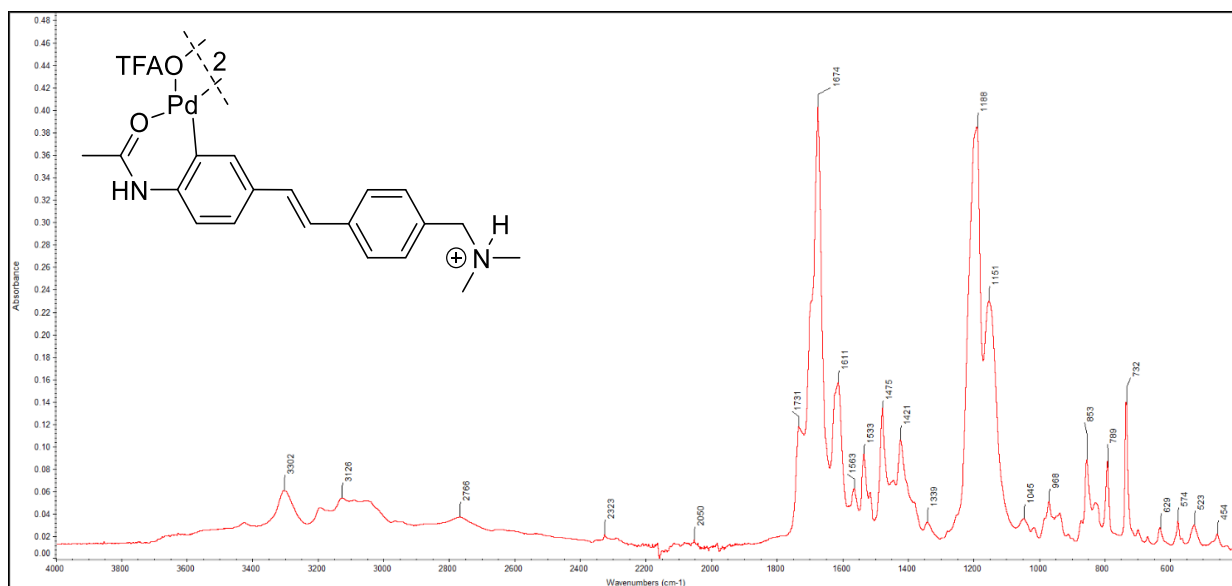
IR spektrum komplexu 3.2.



IR spektrum substrátu 4.

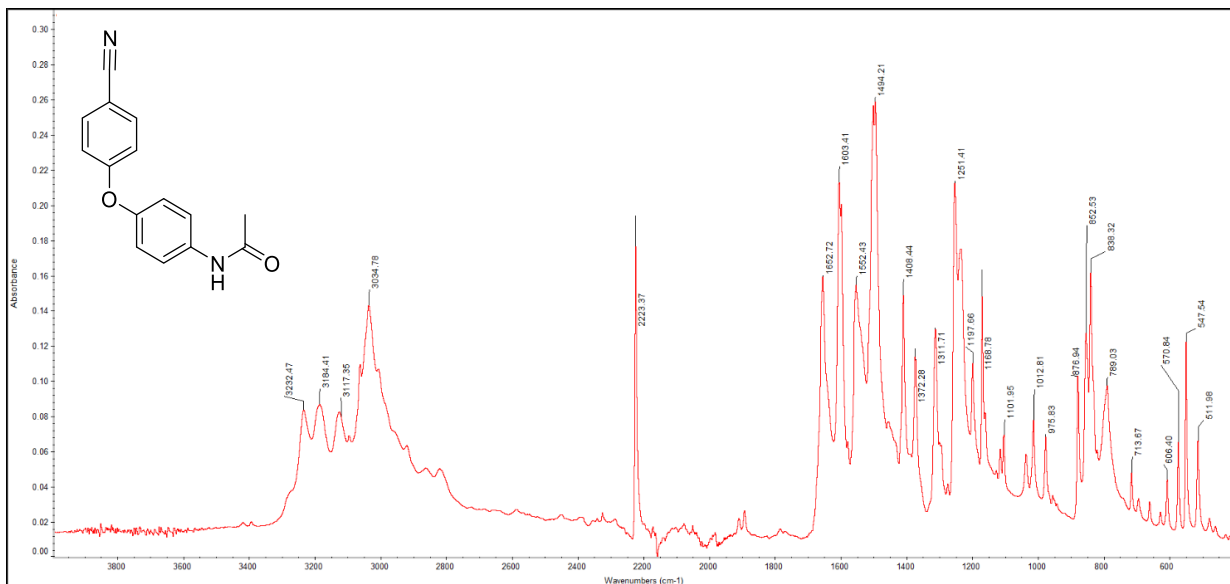


*IR spektrum substrátu 6.*

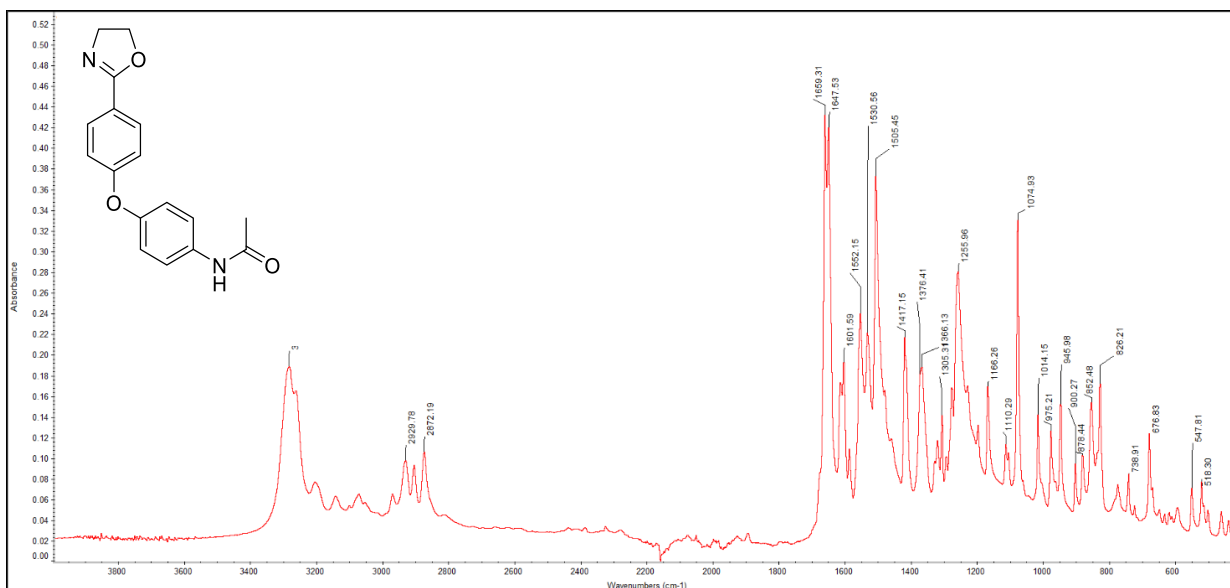


*IR spektrum komplexu 6.2.*

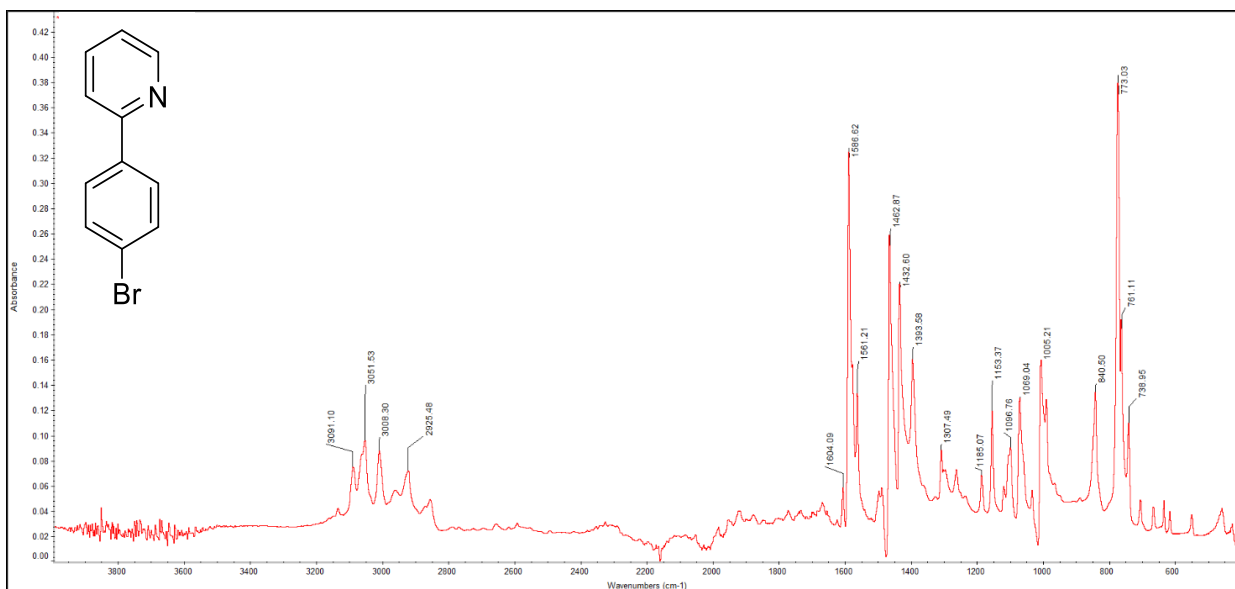




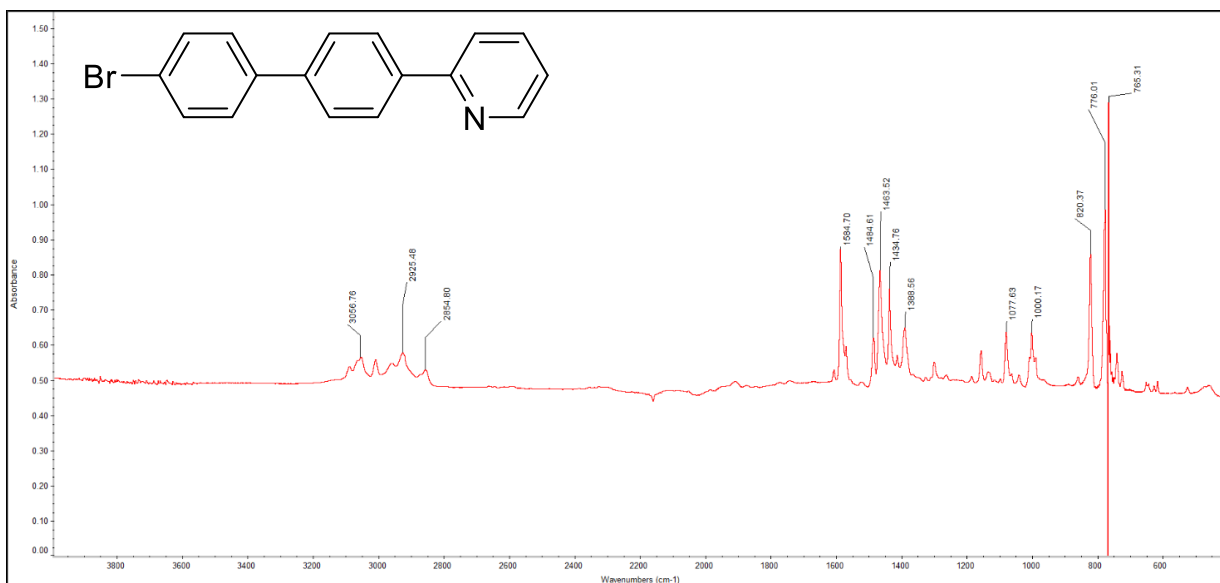
IR spektrum substrátu 7.



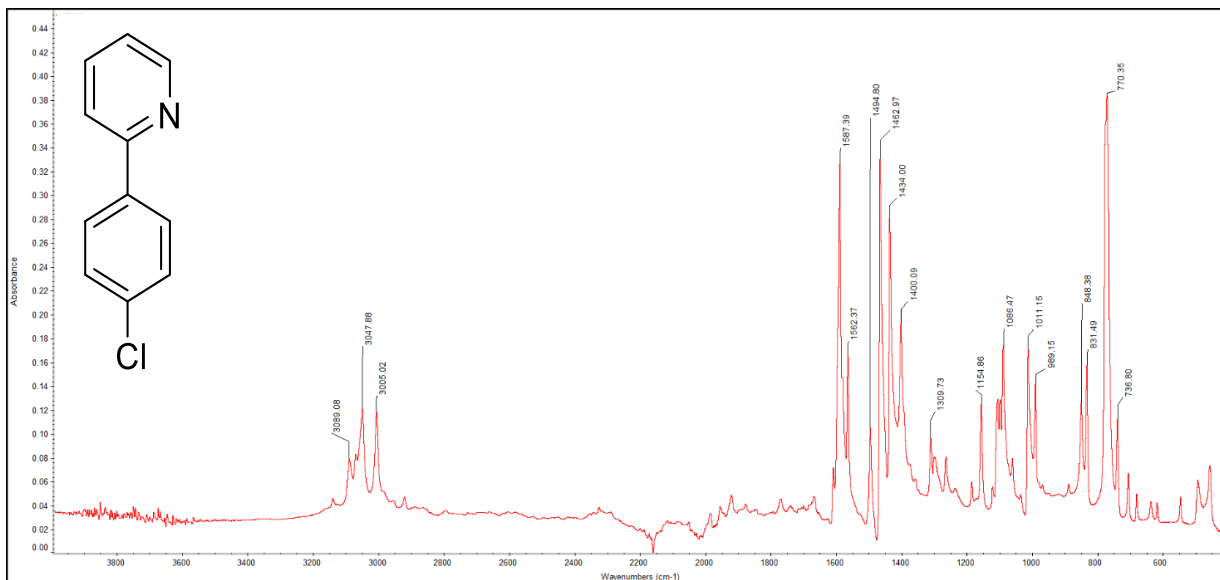
IR spektrum substrátu 8.



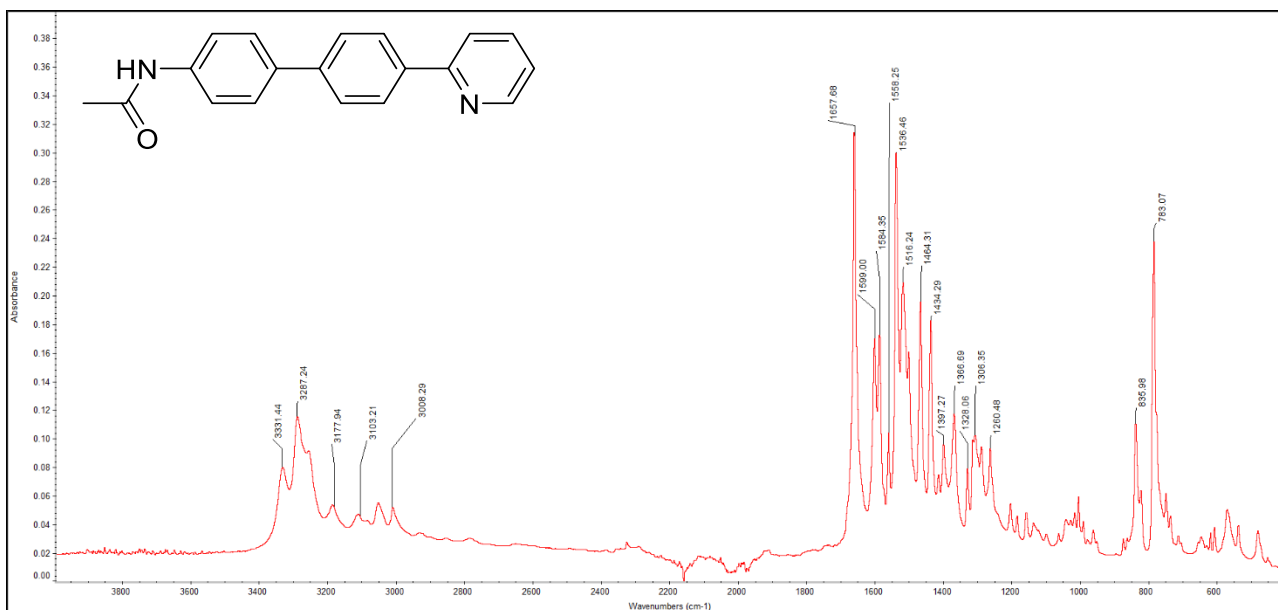
*IR spektrum substrátu 9.*



*IR spektrum substrátu 10.*



*IR spektrum substrátu 11.*



*IR spektrum substrátu 12.*

#### 7.4. Krystalografická data

##### *Krystalografická data pro látku 1.3:*

$C_{30}H_{28}F_{12}N_4O_{10}Pd_4$ ;  $M = 1258,16$ ; trigonální;  $-R\ 3$ ;  $a = 22,9077(10)$ ;  $b = 22,9077(10)$ ;  $c = 23,8452(12)$  Å;  $\alpha = 90$ ;  $\beta = 90$ ;  $\gamma = 120^\circ$ ;  $Z = 3$ ;  $V = 1083,6(11)$  Å<sup>3</sup>;  $D_c = 1,735$  g.cm<sup>-3</sup>;  $\mu = 1,563$  mm<sup>-1</sup>;  $-34 \leq h \leq 31$ ;  $-34 \leq k \leq 28$ ;  $-31 \leq l \leq 33$ ; 58065 počet reflexí ( $\theta_{\max} = 32,357^\circ$ ); 7692 nezávislých ( $R_{\text{int}} = 0,0996$ ); 4745 with  $I > 2\sigma(I)$ ; 284 parametrů;  $S = 1,022$ ;  $R1 = 0,0694$ ;  $wR2 = 0,1607$ .

##### *Krystalografická data pro látku 3:*

$C_{17}H_{22}N_2O_3$ ;  $M = 302,36$ ; trojkolonná;  $-P\ 1$ ;  $a = 6,6639(4)$ ;  $b = 11,1073(8)$ ;  $c = 12,5339(8)$  Å;  $\alpha = 65,188$ ;  $\beta = 77,443$ ;  $\gamma = 79,125^\circ$ ;  $Z = 2$ ;  $V = 816,97(9)$  Å<sup>3</sup>;  $D_c = 1,229$  g.cm<sup>-3</sup>;  $\mu = 0,085$  mm<sup>-1</sup>;  $-8 \leq h \leq 8$ ;  $-14 \leq k \leq 14$ ;  $-16 \leq l \leq 16$ ; 3761 počet reflexí ( $\theta_{\max} = 27,532^\circ$ ); 3761 nezávislých ( $R_{\text{int}} = 0,0522$ ), 3010 with  $I > 2\sigma(I)$ ; 214 parametrů;  $S = 0,999$ ;  $R1 = 0,0436$ ;  $wR2 = 0,1019$ .