

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

**Řízení regioselektivity C–H funkcionalizačních
reakcí pomocí nekovalentních interakcí**

Diplomová práce

2023

Josef Golka

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

**Regioselectivity control of C–H functionalization
reactions by non-covalent interactions**

Master thesis

2023

Josef Golka

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

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

V Pardubicích dne

.....

Josef Golka

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Josef Golka**
Osobní číslo: **C20575**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Téma práce: **Řízení regioselektivity C-H funkcionalizačních reakcí pomocí nekovalentních interakcí**
Téma práce anglicky: **Regioselectivity control of C-H functionalization reactions by non-covalent interactions**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši zaměřenou na uplatnění nekovalentních interakcí v katalytických reakcích.
2. Připravte alespoň tři deriváty obsahující (substituovanou) 2-kyanofenoxyskupinu vázanou na různě dlouhé alifatické karboxylové (sulfonové) kyseliny, dále pak kyseliny [[[2,2'-bipyridin]-5-yl]oxy]octovou a [(2'-kyano[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy]octovou. Látky charakterizujte dostupnými metodami a prostudujte jejich fotochemické vlastnosti.
3. U připravených látek prostudujte jejich schopnost tvořit iontové páry s aminy či kvarterními amoniovými solemi.
4. Prověřte možnost katalytické C-H funkcionalizace spočívající na principu tvorby iontových párů.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 50 stran**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
veškerá dostupná odborná literatura

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

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2023**
Termín odevzdání diplomové práce: **5. května 2023**

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

L.S.

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

V Pardubicích dne 28. února 2023

Poděkování:

Díky bohu že jsem naživu. Rád bych poděkoval doc. Ing. Jiřímu Váňovi za odborné rady, cenné připomínky a vstřícný přístup při vedení této diplomové práce. Také bych rád poděkoval své rodině, přítelkyni, přátelům za psychickou i materiální podporu.

Anotace

V teoretické části této práce jsou diskutovány radikálové a iontové mechanismy C–H funkcionalizačních reakcí společně s C–H funkcionalizacemi za katalýzy přechodnými kovy. V poslední části jsou popsány možnosti kyanace arylhalogenidů. Experimentální část se zabývá syntézou ligandů vhodných pro *meta*-selektivní C–H funkcionalizaci fungující na principu iontových párů. Byla připravena série homologů octových kyselin s 2-kyanfenolem, respektive 4'-hydroxy-[1,1'-bifenyl]-2-karbonitrilem. Připravené ligandy byly otestovány v katalytických C–H funkcionalizačních reakcích.

Klíčová slova

Iontové párování, C–H aktivace, C–H funkcionalizace, palladium

Title

Regioselectivity control of C–H functionalization reactions by non-covalent interactions

Annotation

In the literature research part of this work, radical and ionic mechanisms of C–H functionalization reactions are discussed together with C–H functionalizations catalyzed by transition metals. The last part describes the possibilities of cyanation of aryl halides. The experimental part deals with the synthesis of ligands suitable for metaselective C–H functionalization operating on the principle of ion pairs. A series of homologues of acetic acid with 2-cyanophenol and 4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile were prepared. The prepared ligands were tested in catalytic C–H functionalization reactions.

Key words

Ion pairing, C–H activation, C–H functionalization, palladium

Obsah

Úvod	16
1. Teoretická část	17
1.1 Iontové párování	17
1.2 C–H funkcionalizace	19
1.3 Radikálový mechanismus	19
1.4 Enantiosektivita radikálového iontového párování	23
1.5 Iontový mechanismus	29
1.6 Katalýza přechodnými kovy	37
1.7 Kyanace aryl halogenidů	41
1.8 Rosenmund-von Braun reakce.....	41
1.9 Kyanace za katalýzy přechodnými kovy	42
2. Experimentální část.....	46
2.1 Provedené experimenty	46
2.1.1 Syntéza 3-(2-kyanfenoxy)propánové kyseliny I.....	46
2.1.2 Syntéza 4-(2-kyanfenoxy)butanové kyseliny III	46
2.1.3 Syntéza 4'-hydroxy-[1,1'-bifenyl]-2-karbonitrilu IV	47
2.1.4 Syntéza 2-((2'-kyan-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy)octové kyseliny V	47
2.1.5 Syntéza 2-brom-4,5-dimethoxyfenolu VI.....	48
2.1.6 Syntéza 2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzonitrilu VII.....	48
2.1.7 Příprava hydroxidu stříbrného VIII	49
2.1.8 Příprava amonium hydroxidů odvozených od <i>N,N,N</i> -trimethylfenyl ammonium iodidu IX, <i>N,N,N</i> -trimethylbenzyl ammonium bromidu X a <i>N,N,N</i> -trimethylfenethyl ammonium bromidu XI.....	49
2.1.9 Příprava solí odvozených od 2-(2-kyanfenoxy)octové kyseliny a ammonium hydroxidů	49

2.1.10 Příprava solí odvozených od 3-(2-kyanfenoxy)propanové kyseliny a ammonium hydroxidů	50
2.1.11 Příprava solí odvozených od 4-(2-kyanfenoxy)butanové kyseliny a ammonium hydroxidů	50
2.3 Charakterizace připravených látek	51
2.3.1 3-(2-Kyanfenoxy)propanová kyselina I	51
2.3.2 4-(2-kyanfenoxy)butanová kyselina III	52
2.3.3 2-((2'-Kyan-[1,1'-bifenyl]-4-yl)oxy)octová kyselina V	53
2.3.4 2-Brom-4,5-dimethoxyfenol VI	53
2.3.5 2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzonnitril VII	54
2.3.6 <i>N,N,N</i> -trimethylfenylammonium 2-(2-kyanfenoxy)acetát XII	54
2.3.7 <i>N,N,N</i> -trimethylbenzylammonium 2-(2-kyanfenoxy)acetát XIII	55
3. Výsledky a diskuse	58
Závěr.....	67
Reference.....	68
Přílohy	72

Seznam schémat

Schéma 1 - Katalýza fázovým přenosem pomocí chirálního aniontu.	19
Schéma 2 - Funkcionalizace dikyselin pomocí fotolýzy.....	20
Schéma 3 – Srovnání reaktivity primárních a terciárních aminů.	21
Schéma 4 - Mechanismus α - funkcionalizace primárních aminů.	21
Schéma 5 - Katalytický cyklus funkcionalizace primárních aminů.	22
Schéma 6 - Popis souhrnné reakce.	23
Schéma 7 - Katalytický cyklus asymetrického α –couplingu.	24
Schéma 8 - Efekty synergické katalýzy.	25
Schéma 9 - Mechanismus radikálové α -aminace pomocí nekovalentních interakcí.....	27
Schéma 10 - Souhrnné reakce.	27
Schéma 11 - Užití neutrálního substrátu pro ověření důležitosti nekovalentních interakcí.	29
Schéma 12 - Silylace pyridinu.	29
Schéma 13 - Mechanismus CAPT katalýzy pro získání enantiomerně obohacených flavonoidních produktů.	33
Schéma 14 - Enantioselektivní cyklizace.	33
Schéma 15 - Cyklizační kaskáda.	34
Schéma 16 - Obecné schéma reakce.	34
Schéma 17 - Duální katalýza enantioselektivní Manichovy reakce.	36
Schéma 18 - Souhrnné reakční schéma.	37
Schéma 19 - Meta selektivní borylace amoniových solí.	38
Schéma 20 - Znázornění nekovalentních interakcí mezi substrátem a ligandem.....	39
Schéma 21 - Souhrnná reakce borylace sulfonovaných substrátů.	40
Schéma 22 - Obecné schéma Rosenmund-von Braunn reakce.	42
Schéma 23 - Možný mechanismus Rosenmund-von Braun reakce.	42
Schéma 24 - Obecné reakční schéma kyanace za katalýzy přechodnými kovy.....	42
Schéma 25 - Reakční schéma palladiem katalyzované kyanace.	43
Schéma 26 - Kyanace za použití $K_4[Fe(CN)_6]$	45
Schéma 27 - Koordinace ligandu.	58
Schéma 28 - Syntéza látek.	58
Schéma 29 - Příprava látky I.	59
Schéma 30 - Příprava látky II.....	59

Schéma 31 - Příprava látky IV.	60
Schéma 32 - Pokus o přípravu látky VII.	60
Schéma 33 - Pokus o přípravu 2-iod-4,5-dimethoxyfenolu.	60
Schéma 34 - Pokus o přípravu látky VII.	61
Schéma 35 - Pokus o přípravu látky VII.	61
Schéma 36 - Syntéza látky VII.	61
Schéma 37 - Předpokládaný mechanismus kyanace.	62
Schéma 38 - Pokus o přípravu 2-(2-kyanfenoxy)ethansulfonové kyseliny.	62
Schéma 39 – Syntéza látky IV.	63
Schéma 40 – Syntéza látky V.	64
Schéma 41 – Syntéza látky V.	64
Schéma 42 – Cesta přes stříbrnou sůl kyseliny.	64
Schéma 43 – Cesta přes ammonium hydroxid.	65
Schéma 44 – C–H aktivační reakce.	66

Seznam obrázků

Obrázek 1 - Různé typy nekovalentních interakcí.	17
Obrázek 2 - Znázornění nekovalentní interakce.	20
Obrázek 3 – Struktura katalyzátoru.	22
Obrázek 4 - Struktura arylaminofosfonium barfátu.	23
Obrázek 5 - Struktury donorů H-vazeb.	25
Obrázek 6 - Struktury aminačních činidel.	28
Obrázek 7 - Rozdílná reaktivita.	30
Obrázek 8 - Vznik blízkého iontového páru.	31
Obrázek 9 - Vznik nové reaktivní částice.	31
Obrázek 10 - Syntéza flavonoidů.	32
Obrázek 11 - Obecné schéma CAPT katalýzy.	32
Obrázek 12 - Design thiomocovinnového katalyzátoru.	36
Obrázek 13 – Ligandy.	38
Obrázek 14 - Zastoupení produktů při užití neutrálního substrátu.	39
Obrázek 15 - Stericky řízená borylace pomocí elektrostatických interakcí iontových párů... 40	40
Obrázek 16 - Možný produkt nezdařilé reakce.	62

Seznam tabulek

Tabulka 1 - Výsledky experimentu se substrátem.	20
Tabulka 2 - Efekty synergické katalýzy.	25
Tabulka 3 – Optimalizace reakčních podmínek aminace.	28
Tabulka 4 – Optimalizace reakčních podmínek silylace.	30
Tabulka 5 – Výsledky cyklizace.	35
Tabulka 6 - Výsledky při použití různých thiomocovinových katalyzátorů.	37
Tabulka 7 - Zastoupení produktů s ohledem na užitý ligand, rozpouštědlo a reakční podmínky.	39
Tabulka 8 – Optimalizace ligandu.	41
Tabulka 9 – Výsledky kyanace.	43
Tabulka 10 - Shrnutí metod vyvinutých od roku 2000.	44
Tabulka 11 – Optimalizace reakčních podmínek kyanace.	45
Tabulka 12 – Optimalizace reakčních podmínek.	63

Seznam zkratk

(S)-TRIP	(S)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylfenyl)-1,1'-binaftyl-2,2'-diyl hydrogenfosfát
HAT	Transfer atomu vodíku (Hydrogen atom transfer)
ppy	2-fenylpyridin
3,3'-Ph₂-BINOL	3,3'-difenyl-[1,1'-binaftyl]-2,2'-diol
2,6-lutidin	2,6-dimethylpyridin
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
bpy	2,2'-bipyridin
phen	1,10-fenantrolin
Me₂phen	4,7-dimethyl-1,10-fenantrolin
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamid
TFE	2,2,2-trifluorethanol

EtOAc	Ethyl-acetát
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	1,1-dichlormethan
MeOH	methanol
EtOH	ethanol
ACN	acetonitril
Et₃SiBPin	triethylsilylpinacol boran
KHMDS	1,1,1-trimethyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)silanamid draselný
LiHMDS	1,1,1-trimethyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)silanamid sodný
HMPA	hexamethylamid kyseliny fosforečné
KO^tBu	<i>terc</i> butoxid draselný
Et₃SiH	triethylsilan
MTBE	methyl- <i>terc</i> butyl ether
COD	1,5-cyklooktadien
B₂Pin₂	Bis(pinakolato)dibor (oktamethyl-2,2'-bi-1,3,2 dioxaborolan)
THF	tetrahydrofuran
tmphen	3,4,7,8-tetramethyl-1,10-fenantrolin
Pd(OAc)₂	octan palladnatý
Pd(PPh₃)₄	tetrakis-trifenylfosfin palladium
Pd₂(dba)₃	tris-dibenzylidenacetondipalladium
dppf	1,1'-bis(difenylfosfanyl)ferrocen
PdCl₂(PPh₃)₂	chlorid bis-trifenylfosfin palladnatý
dpppe	1,5-bis(difenylfosfin)pentan

PCy₃	tricyklohexylfosfin
Bpephos	[Oxy-bis(2,1-fenylen)]bis(difenylfosfan)
Xanthpos	(9,9-Dimethyl-9H-xanthen-4,5-diyl)bis(difenylfosfan)

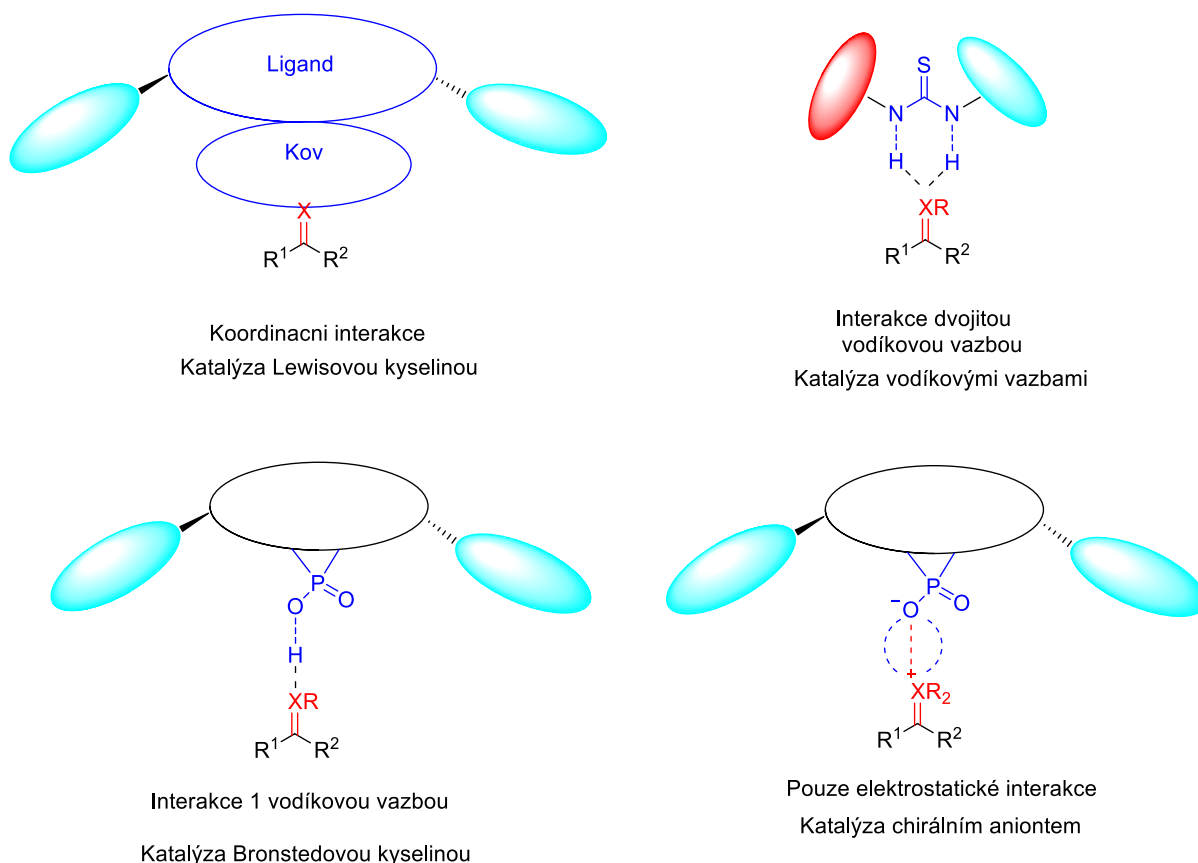
Úvod

Při vývoji nových reakčních cest je čím dál naléhavější požadavek na udržitelnost. Jedním z klíčových faktorů je pak počet reakčních kroků. Redukce počtu reakčních kroků může vést k velkým úsporám nejen finančním, díky menší spotřebě materiálů, ale také časovým, protože není potřeba syntetizovat často složité intermediáty cílových molekul. Dalším důležitým aspektem je dopad ekologický. Díky přesně definované selektivitě reakcí je možné zredukovat množství odpadních produktů na minimum. Selektivní C–H funkcionalizace jsou mocným nástrojem pro přípravu složitých molekul, jako jsou například léčiva, z levných a široce dostupných vstupních surovin. To může vést ke snížení závislosti na intermediátech dodávaných z asijských zemí. Tyto transformace představují zajímavý trend pro syntetické chemiky dnešní doby.

1. Teoretická část

1.1 Iontové párování

Jedním z nejdůležitějších faktorů určujících využitelnost reakcí je jejich regiosektivita, přičemž je klíčové, aby byla co nejvyšší. Existuje více přístupů její kontroly, přičemž jedním z nejmodernějších, a zároveň relativně málo prozkoumaným, je iontové párování. Nejstarší metoda C–H aktivačních reakcí zahrnuje instalaci kovalentně vázané řídicí skupiny, která je schopná koordinovat kov za vzniku organokovového komplexu, který následně podléhá reakci s jinou částicí.^[1] V moderních postupech, ve kterých se uplatňují nekovalentní interakce se funkcionalizuje přímo vazba C–H, což eliminuje nutnost syntetizovat často složitě dostupné funkcionalizované prekurzory. *Obrázek 1* popisuje uplatnění různých nekovalentních interakcí.^[2]



Obrázek 1 - Různé typy nekovalentních interakcí.

Iontové párování popisuje částečnou asociaci opačně nabitých iontů v roztoku elektrolytu, čímž vznikají rozlišná chemická individua, nazývaní se iontové páry.^[3] Tyto elektrostatické interakce se řídí Coulombovým zákonem, v němž je přitažlivá síla funkcí vzdálenosti mezi

náboji a dielektrickou konstantou média ϵ . V plynné fázi je $\epsilon=1$ a interakce mezi kationtem a aniontem může poskytnout vazebnou energii až stovky kcal/mol. Chemické reakce se často provádí v rozpouštědlech, které mají dielektrickou konstantu blízkou plynné fázi, např. v 1,4-dioxanu, ve kterém vzájemné interakce iontů odpovídají přitažlivé energii 140 kJ/mol. Taková hodnota energie převyšuje energii ostatních nekovalentních interakcí včetně vodíkových vazeb.^[4]

Tyto nekovalentní interakce jsou užitečným nástrojem pro vývoj metod umožňujících přiblížení vhodně orientovaných substrátů s reagenty nebo katalyzátory. Toto přiblížení způsobuje nejen zvýšení rychlosti reakce, ale především může být použito k zvýšení kontroly selektivity reakcí.^[5] Nejčastěji využívanou nekovalentní interakcí při návrhu katalyzátorů jsou vodíkové vazby. A to zejména díky jejich vysoké direkcionálnosti a předvídatelnosti – tedy skutečnosti, že návrhy „na papíru“ často odpovídají realitě, zvláště pokud jsou užity 2 vodíkové vazby v tandemu. Mnoho běžných funkčních skupin může vystupovat jako donor/akceptor vodíkových vazeb, což umožňuje návrhy těchto systémů. Nicméně, vodíkové vazby jsou obecně slabší než coulombické interakce iontových párů. Proto je podivuhodné, že využití interakcí iontových párů v organické syntéze je zkoumáno v mnohem menším rozsahu.^[6]

Jednou z prvních aplikací založená na iontových párech bylo využití chirálních kationtů pro řízení enantioselektivity alkylace enolátů v systémech využívající fázový přenos.^[7] Toto uspořádání etablovalo iontové párování jako vhodnou metodu pro kontrolu enantioselektivity reakcí. Od té doby se chirální kationty zkoumají více, zejména v kombinaci s katalýzou přechodnými kovy.^[8] Odlišný přístup, ve kterém byl otočen náboj chirálního katalyzátoru přichází s uvedením chirálních fosforečných kyselin, jakožto vhodných ligandů pro asymetrickou katalýzu. Katalýza chirálním aniontem nebo asymetrická katalýza řízená protiiontem používá párování chirálního aniontu s kationickou reakční komponentou v katalytických cyklech *Schéma 1*.^[9]

Iontové párování chirálních fosfátů s iminiovými^[10], aziridinovými^[11] ionty, stejně jako s kationickými substráty^[12] je intenzivně zkoumáno. *Schéma 1* znázorňuje katalýzu fázového přenosu za účasti chirálního aniontu, ve kterém achirální stříbrná sůl zůstává nerozpuštěna, dokud není rozpuštěna chirálním fosfátovým katalyzátorem.^[11]

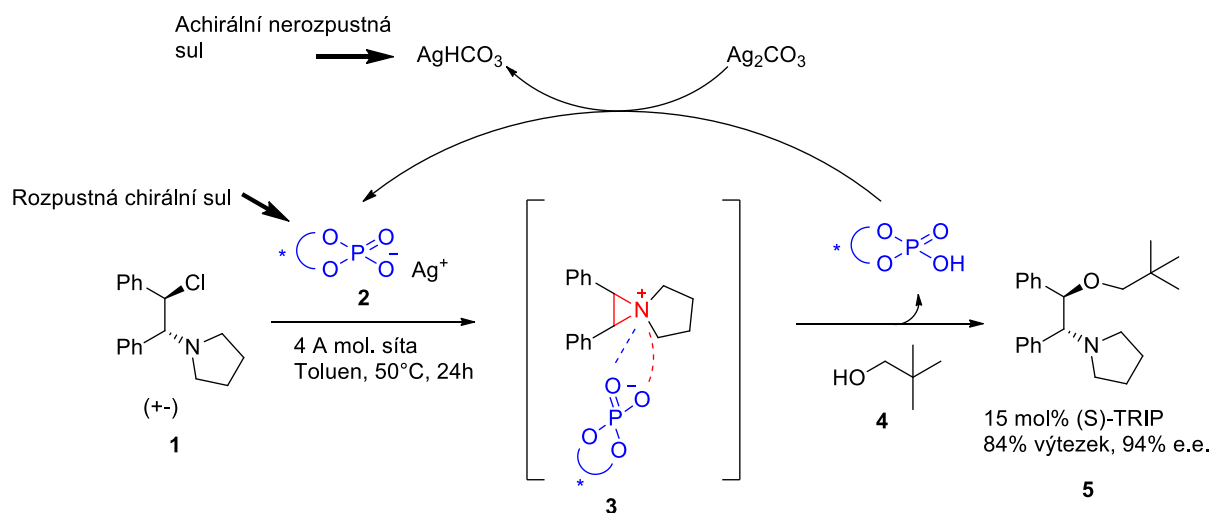


Schéma 1 - Katalýza fázovým přenosem pomocí chirálního aniontu.

1.2 C–H funkcionalizace

Právě iontové párování může mít vliv na kontrolu selektivity velmi užitečných a v dnešní době hodně zkoumaných C–H funkcionalizačních reakcí. Nahrazení vodíkového atomu jiným atomem nebo funkční skupinou je efektivní způsob tvorby komplexních molekul. Toto rozsáhlé odvětví organické syntézy je zkoumáno několik posledních dekad. Dle definice, za C–H funkcionalizaci lze považovat jakoukoliv organickou transformaci vazby C–H na C–X beze změny oxidačního stavu substrátu. Většina molekul navíc nese více vazeb C–H, což znamená, že kontrola regioselektivity funkcionalizačních reakcí je důležitý aspekt. Při C–H funkcionalizačních reakcích mohou také vznikat enantiomery, proto je návrh reakce, aby byla navíc enantioselektivní, velmi obtížný.^[13] V zásadě lze rozlišit mezi třemi druhy mechanismů reakcí, při nichž se iontové párování uplatňuje. Jsou to mechanismy radikálový, iontový a kovy katalyzovaný.

1.3 Radikálový mechanismus

Klíčový krokem zodpovědným za kontrolu regioselektivity většiny radikálových C–H funkcionalizačních reakcí je přenos atomu vodíku (HAT). Průkopnické příklady této metody má na starost *Breslow a kol.*^[14], který v reakci uvedené ve schématu demonstroval, že alifatické dikyseliny s dlouhým řetězcem mohou být funkcionalizovány rigidními dikationtními deriváty benzofenonu nesoucími trimethylamoniovou skupinu v *meta* poloze (Schéma 2).

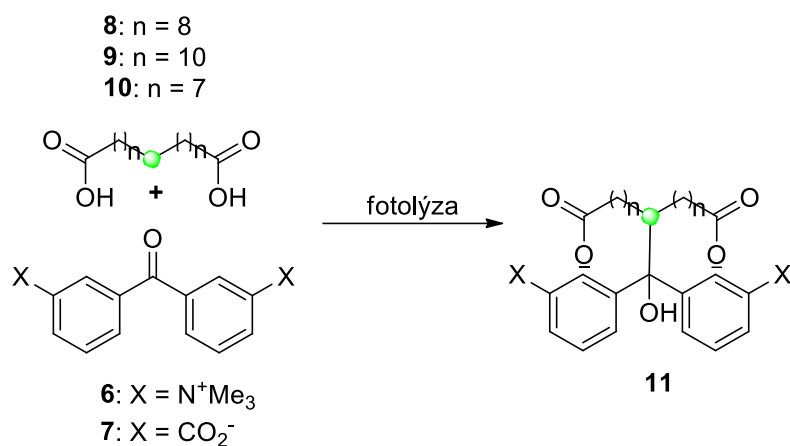
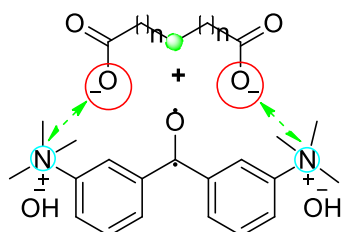


Schéma 2 - Funkcionalizace dikyselin pomocí fotolýzy.

Navržený mechanismus je uveden na *Obrázku 2*. Po smíchání dikationického benzofenonu s dikyselinou různé délky dojde k vytvoření iontového páru. Iontová interakce mezi benzofenonem a dikyselinou vede k „zafixování“ konformace reaktantů a po fotolýze může dojít k selektivní C–H abstrakci u párů, které jsou dobře spojeny. Z *Tabulky 1* je patrné, že experiment se substrátem **8** byl velmi selektivní, 93 % reakce se odehrálo na centrálním uhlíku.



Obrázek 2 - Znázornění nekovalentní interakce.

Tabulka 1 - Výsledky experimentu se substrátem.

Reagent	Substrát	Funkcionalizovaný uhlík [%]				
		C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
6	8	2,7	1,7	2,7	93	-
6	9	1	0,2	3,6	62	34
6	10	2,6	1,4	22	74	-
7	8	4,3	0,2	13,7	81	-
7	9	3,8	0,5	5,6	42	49
7	10	-	-	49	51	-

Schoenebeck a kol.^[15] se ve své práci zabývají C-funkcionalizací nechráněných primárních aminů pomocí CO₂ za podmínek fotoredoxní a HAT katalýzy. Aktivace aminů je intenzivně zkoumána, především aktivace terciárních aminů, které mohou být oxidovány na radikalkationt s následnou ztrátou protonu za vzniku α-aminoalkyl radikálu.^[16] Zatímco N-funkcionalizace primárních alifatických aminů je dobře známa, jejich selektivní alfa C-funkcionalizace zůstává výzvou, nejen kvůli mnohem vyššímu redox-potenciálu a tendenci k oxidaci na iminy/nitrily, ale také kvůli jejich nukleofilitě a bazicitě. Je známo, že primární aminy ochotně a vratně reagují s CO₂ na karbamáty.^[17]

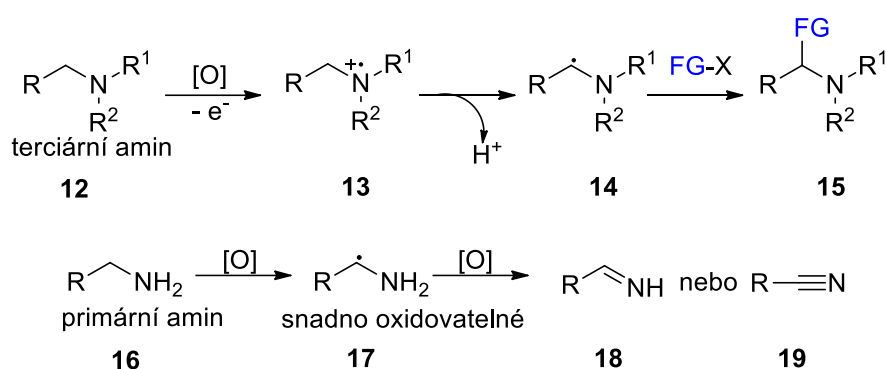


Schéma 3 – Srovnání reaktivity primárních a terciárních aminů.

Této skutečnosti lze využít k řízení reaktivity primárních alkyl aminů, protože vznik alkylamonium karbamátu drasticky snižuje nukleofilitu NH₂ skupiny, což poskytuje možnosti pro funkcionalizaci méně reaktivní sp³ C–H vazby. Výhoda této strategie je dána snadností převedení alkylamonium karbamátu zpět na NH₂ skupinu, díky čemuž jsou další syntetické postupy oproštěny od chránících a odchraňovacích kroků.^[18] Zavedení elektron-akceptorní skupiny na dusíkový atom snižuje hydridicitu α-uhlíku a tím snižuje rychlost funkcionalizace pomocí elektrofilních činidel.

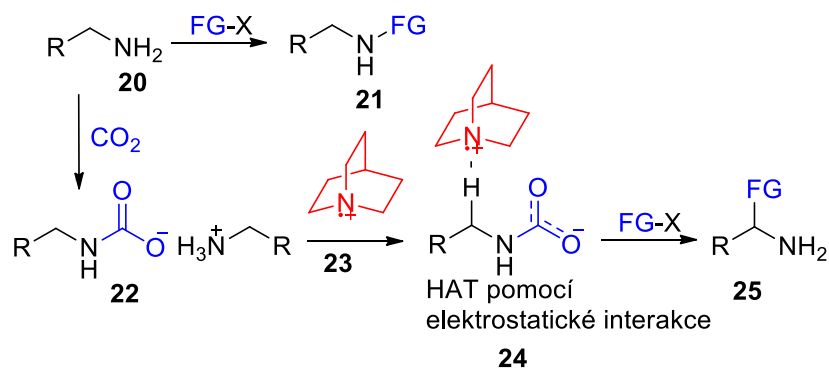


Schéma 4 - Mechanismus α-funkcionalizace primárních aminů.

Užití elektrofilního HAT katalyzátoru ve formě chinuklidinu radikál-kationtu vede ke vzniku elektrostatické interakce s kyslíkem karbamátu, což umožňuje potřebnou transformaci, kterou popisuje *Schéma 4*.

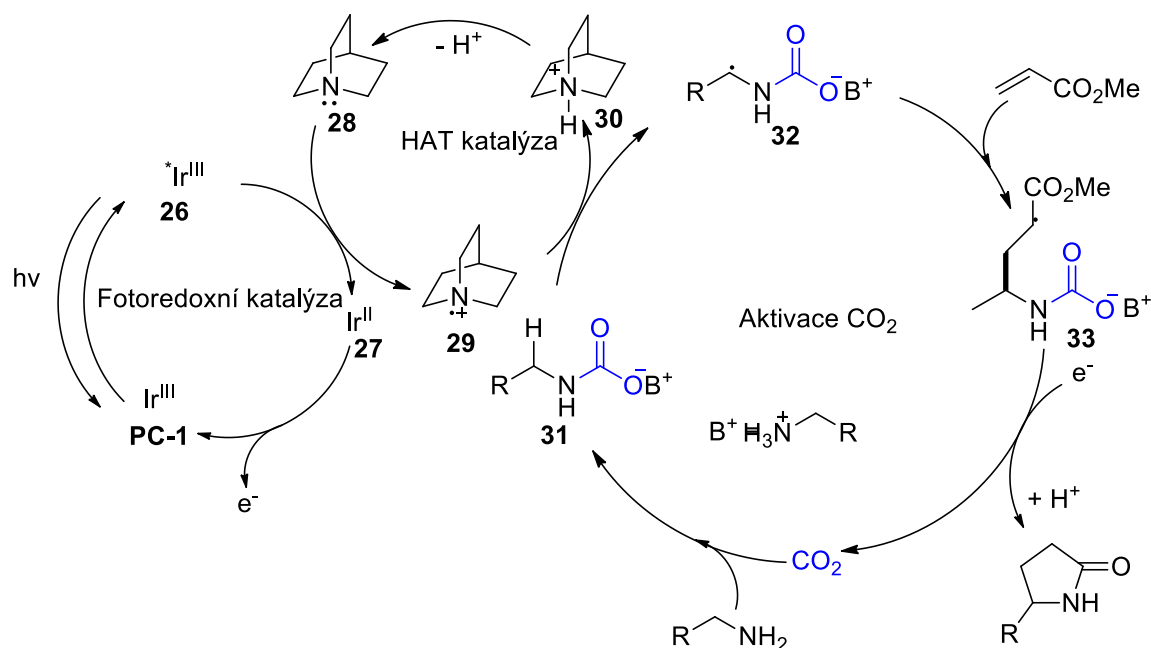
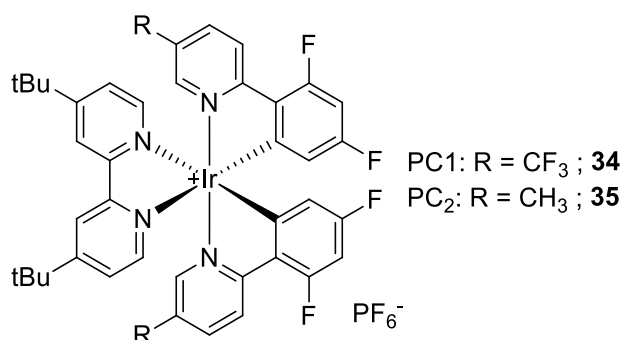


Schéma 5 - Katalytický cyklus funkcionizace primárních aminů.

Znázorněné *Schéma 5* katalytického cyklu α -alkylace/laktamizace primárních alifatických aminů pomocí CO_2 . Jednoelektronová oxidace chinuklidinu **28** excitovaným katalyzátorem **26** vytvoří radikál-kationt **29**, který podléhá selektivní HAT s *in-situ* vytvořeným alkylamonium karbamátem **31** za vzniku radikálu **32**. Adice na akrylát poskytuje adukt **33**, který je redukován fotokatalyzátorem **27** a protonován za tvorby konečného γ -laktamu po disociaci CO_2 .

Katalyzátor:



Obrázek 3 – Struktura katalyzátoru.

Souhrnnou reakci popisuje *Schéma 6*.

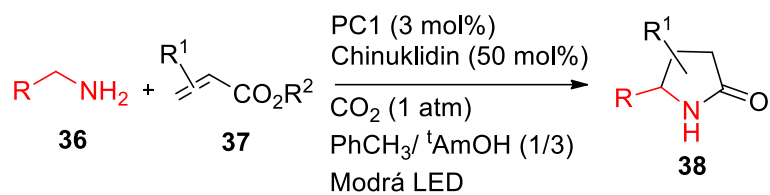
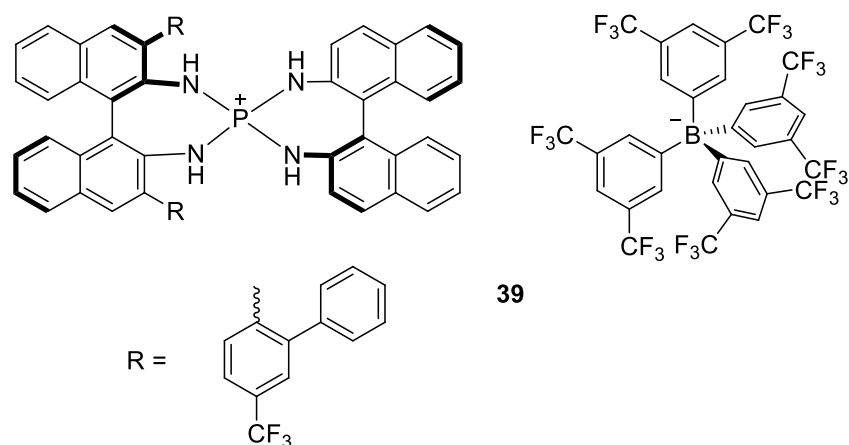


Schéma 6 - Popis souhrnné reakce.

Tato metoda poskytla širokou škálu produktů v uspokojivých výtěžcích 41-48 %.

1.4 Enantiosektivita radikálového iontového párování

Kontrola enantioselektivity radikálových reakcí dlouhou dobu představovala výzvu.^[19] Po zavedení fotoredoxních katalyzátorů však získaly enantioselektivní radikálové reakce na popularitě. Pokroky učiněné pomocí kovalentně vázaných organokatalyzátorů vedly k nápadu provést obdobné reakce pomocí nekovalentních interakcí. Příkladem může být asymetrický α -coupling *N*-arylaminomethanů s aldiminy. Redoxně neutrální, vysoce enantioselektivní coupling probíhající pomocí účinného chirálního P-spiro arylaminofosfonium barfátu a fotosensitizeru na bázi přechodného kovu za ozáření viditelným světlem. Toto uspořádání poskytuje kontrolu nad reaktivními radikálovými intermediáty. Uspořádání fotosenzitizer a „stereocontroller“ je velmi efektivní a vysoce stereoselektivní.^[20] Klíčovým prvkem je možnost řízení selektivity radikál-iontů, které vystupují ve fotoredoxních procesech organických substrátů a vykazují ambifilní charakter jako radikály i jako ionty. Katalytická interakce, kterou naznačuje *Schéma 7* pomocí iontových párů chirálního tetraamino-fosfoniového iontu s radikál-aniontem umožňuje následný vznik vazby s přesnou selektivitou.



Obrázek 4 - Struktura arylaminofosfonium barfátu.

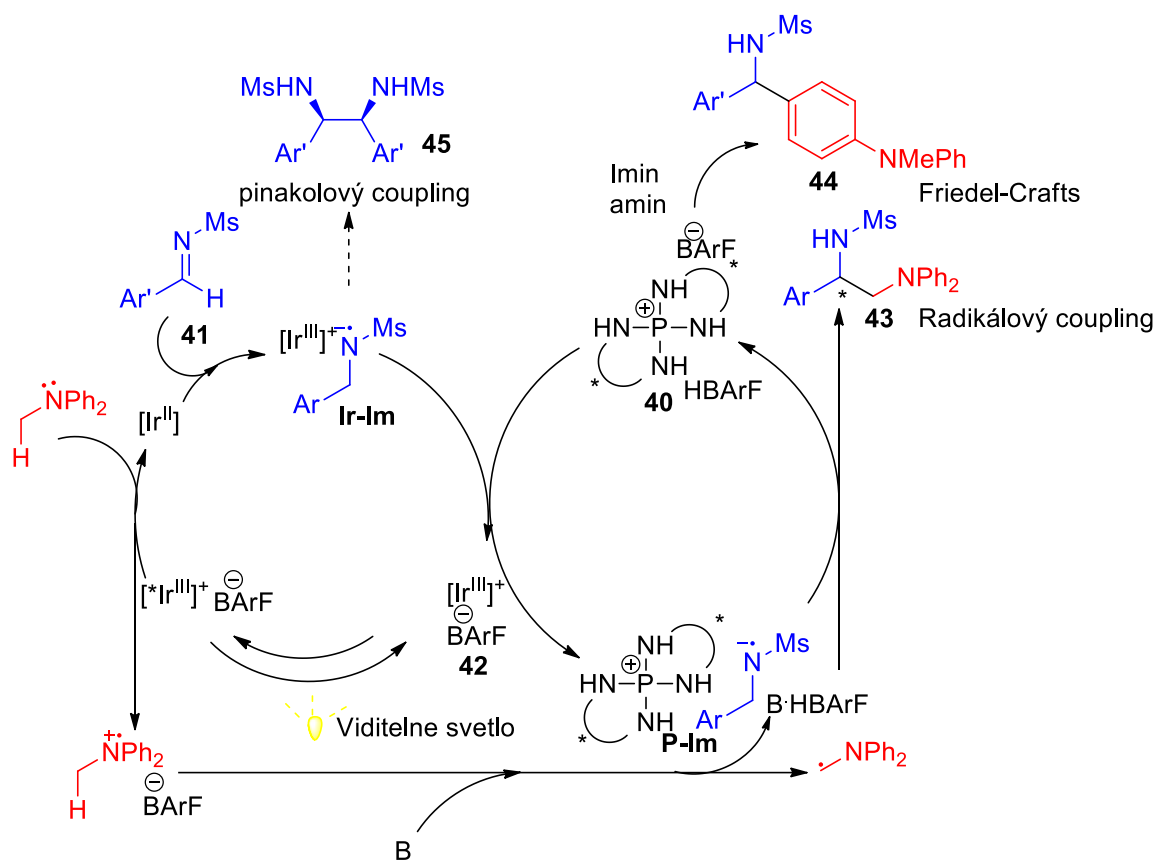


Schéma 7 - Katalytický cyklus asymetrického α -couplingu.

Znázorněné Schéma 7 popisuje katalytický cyklus, ve kterém je komplex **42** $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{BArF}$ reverzibilně převeden do excitovaného stavu $[\text{Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{BArF}$ pomocí osvětlení viditelným světlem. Následné reduktivní zhášení excitovaného $[\text{Ir}^{\text{III}}]$ pomocí Ph_2NMe vyústí v potřebný elektronově neutrální Ir^{II} komplex, radikál-kationt Ph_2NMe^+ a negativně nabitý BArF^- . Vzniklá částice Ir^{II} přemístí elektron na imin **41** za vzniku odpovídajícího radikál-aniontu, který je spontánně párován s kladně nabitým Ir^{III} komplexem (**Ir-Im**), který podstoupí iontovou výměnu s aminofosfoniovým iontem **40**, schopným donovat 2 H-vazby, za vzniku klíčového chirálního iontového páru (**P-Im**) se souběžnou regenerací původního fotosenzitizátoru. Konkurenčně s tímto procesem je vytvořen aminomethylový radikál deprotonací Ph_2NMe kation-radikálu bazickou částicí **B**, což vede na couplingovou reakci mezi iminovým radikál-aniontem a aminomethyl radikálem za vzniku 1,2-diamino sloučeniny **43**. Efekty synergické katalýzy popisuje Schéma 8 a Tabulka 2. Tato metoda poskytuje nové možnosti pro vývoj široké škály fotoindukované stereoselektivní radikálové transformace.

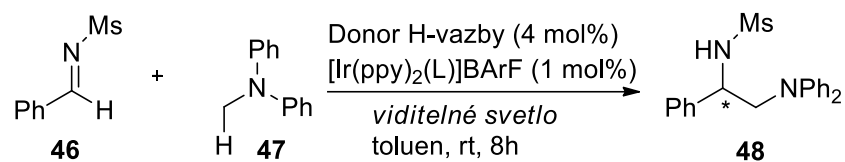
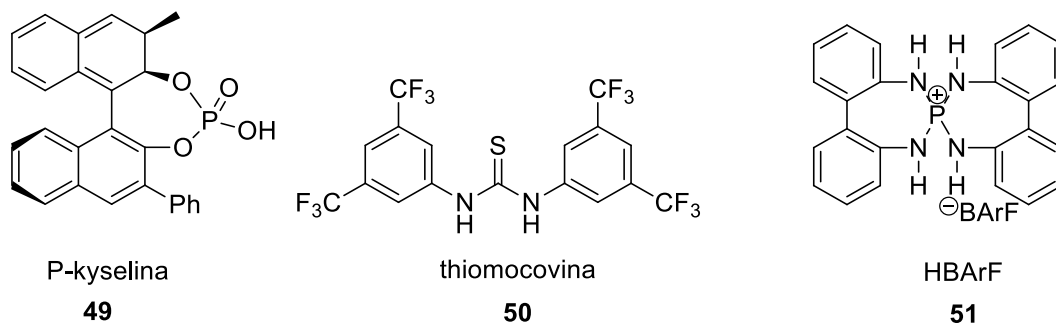


Schéma 8 - Efekty synergické katalýzy.



Obrázek 5 - Struktury donorů H-vazeb.

Tabulka 2 - Efekty synergické katalýzy.

Pokus	Donor H-vazby	L	Výtěžek (%)	ee (%)
1	4-CF ₃ HBArF	bpy	21	-
2	4-CF ₃ HBArF	-	0	-
3	4-CF ₃ HBArF	bpy	0	-
4	-	bpy	6	-
5	4-CF ₃ HBArF	phen	46	-
6	4-CF ₃ HBArF	Me ₂ phen	79	-
7	Bu ₄ N.BArF	Me ₂ phen	7	-
8	P-kyselina	Me ₂ phen	9	-
9	Benzoová kys.	Me ₂ phen	12	-
10	3,3'-Ph ₂ -BINOL	Me ₂ phen	11	-
11	Thiomočovina	Me ₂ phen	21	-
12	Et ₃ N.HBArF	Me ₂ phen	40	-
13	2,6-lutidin.HBArF	Me ₂ phen	56	-
14	HBArF	Me ₂ phen	59	-
15	1a.HBArF	Me ₂ phen	56	53
16	1b.HBArF	Me ₂ phen	79	89
17	1c.HBArF	Me ₂ phen	89	94

HAT nemusí být klíčovým krokem pro radikálovou C–H funkcionalizaci pomocí iontových párů. Přímá transformace vazby C–H na C–N je důležitou součástí organické syntézy. Aromatické aminy jsou hojně používané ve farmacii, agrochemii a vyskytují se i v přírodních látkách. Této přeměny se velmi často dosahuje radikálovým mechanismem, který v mnohých případech zahrnuje reaktivní *N*-radikály. Hlavní problém tohoto přístupu je řízení regioselektivity, kdy vzniká směs regioizomerů, která brání širšímu využití této strategie.^[21] Především *o*-fenylendiaminy jsou užitečným intermediátem pro mnoho heterocyklů, jako benzimidazolů, 1,5-benzodiazepinů, benzonitrazolů a chinoxalinů, které lze najít v mnoha léčivech.^[22] Běžně užívaný přístup zavedení amino skupiny do molekuly je elektrofilní nitrace, která bývá spojena s tvrdými reakčními podmínkami a vznikem regioizomerů.^[23] Cross-couplingové reakce za katalýzy přechodnými kovy se staly velmi užívanou moderní metodou, ale zahrnují selektivní prefunkcionalizace substrátů a užití přechodných kovů, což zvyšuje náklady na syntézu.^[24] V přímé C–H aminaci arenů za užití katalýzy přechodnými kovy bylo v současné době učiněno mnoho pokroků.^[25] Tyto metody se vyznačují elektrofilní aminací užitím radikálových intermediátů. Aminové radikál-kationty jak známo reagují s aromatickými systémy, ale nepříznivé reakční podmínky podmiňující jejich vznik brání jejich širšímu využití.^[26] Tyto překážky byly překonány a fragmenty jako imidy, sulfonamidy, amidy i volné aminy byly zavedeny na areny.^[27] Překážkou těmto přístupům zůstává selektivita – většina z nich poskytuje směs regioizomerů. Tomu lze zabránit pečlivou volbou struktury aminového radikálu.^[28] *Ortho* selektivní radikálové aminace jsou popsány jen velmi zřídka. Dusíkaté radikál-kationty jsou klíčovými reaktivními částicemi, protože na sobě nesou náboj. Této skutečnosti lze využít k interakci iontových párů mezi radikálem-kationtem a substrátem pro řízení regioselektivity při tvorbě C–N vazby. Mnoho aminových radikálů nese více N–H vazeb, které mohou vystupovat jako donor vodíkových vazeb a mohou tak interagovat s vhodným akceptorem na substrátu. Kationické N–O reagenty mohou vystupovat jako prekurzory radikálů.

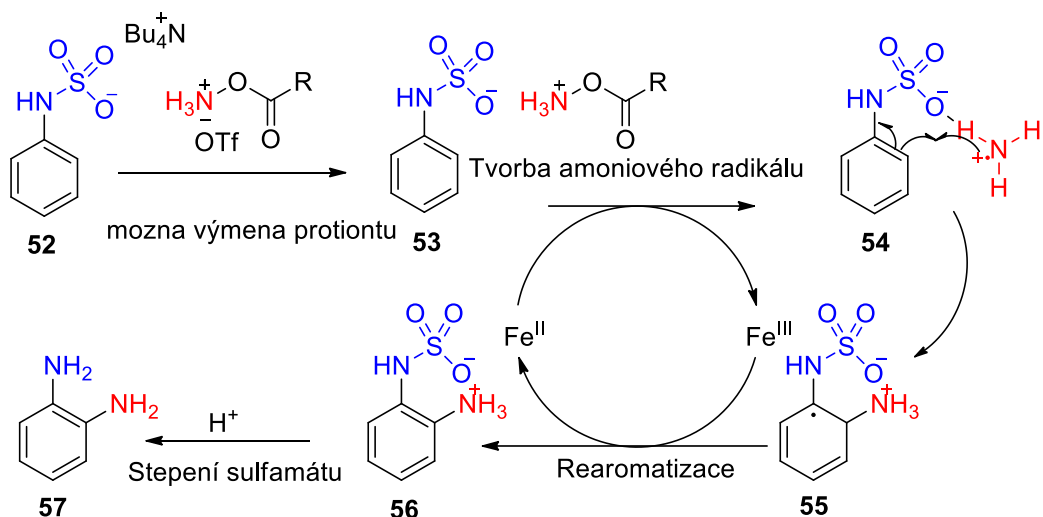


Schéma 9 - Mechanismus radikálové α -aminace pomocí nekovalentních interakcí.

Sulfamátová sůl **52** slouží jako anionická skupina schopná nekovalentně interagovat s amoniovým radikálem. Tato sůl může také podstoupit výměnu protiontu s prekurzorem radikálu **53**. Po redukci vazby N–O (**53-54**) amoniový radikál-kationt řízeně napadá proximální *ortho* polohy arenu pomocí elektrostatických interakcí a vznikajících vodíkových vazeb (**54-55**). Následná rearomatizace, oxidace (**55-56**) a působení kyseliny vede k štěpení sulfamátu za vzniku *ortho*-fenyldiaminu **57**. Většina obdobných reakcí se provádí ve velmi polárních rozpouštědlech, detailní studie^[29] ukazuje, že nejlépe reakce probíhá v hexafluoroisopropanolu (HFIP), který zvyšuje reaktivitu pomocí tvorby vodíkových vazeb s konjugovanými anionty různých intermediátů. Pokud jsou uplatňovány coulombické elektrostatické interakce společně s vodíkovými vazbami současně, mohou být tyto interakce dostatečné pro požadovanou selektivitu i v relativně polárních rozpouštědlech.

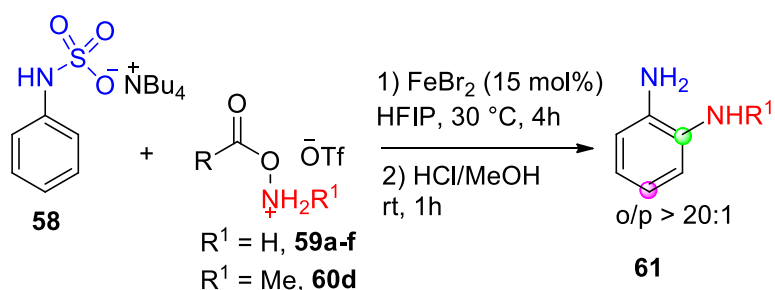
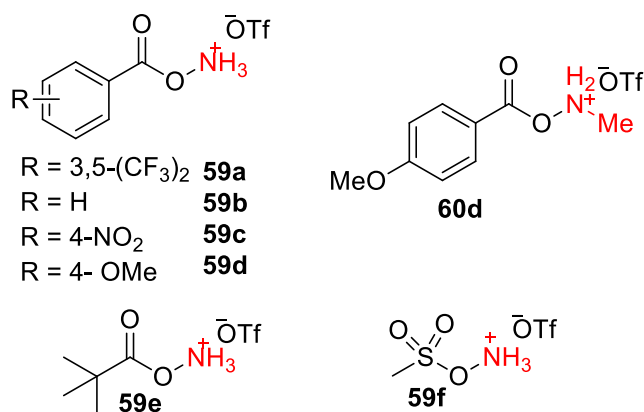


Schéma 10 - Souhrnné reakce.



Obrázek 6 - Struktury aminačních činidel.

Tabulka 3 – Optimalizace reakčních podmínek aminace.

Pokus	Rozpouštědlo	Aminační činidlo	Výtěžek [%]	Selektivita (o:p)
1	CH ₃ CN:H ₂ O, 2:1	59a	28	4:1
2	TFE.H ₂ O, 2:1	59a	35	4:1
3	CH ₃ CN	59a	38	>20:1
4	TFE	59a	45	>20:1
5	DMA	59a	16	7:1
6	EtOAc	59a	40	>20:1
7	MeOH	59a	21	9:1
8	iPrOH	59a	13	>20:1
9	HFIP	59a	47	>20:1
10	HFIP	59b	38	>20:1
11	HFIP	59c	40	>20:1
12	HFIP	59d	60	>20:1
13	HFIP	59e	38	>20:1
14	HFIP	59f	6	-
15	HFIP	59d	<5	-
16	HFIP	60d	68	17:1

Z Tabulky 3 je vidno, že užití MeCN/H₂O a TFE/H₂O vede ke vzniku produktu se selektivitou 4:1, který se blíží statistickému poměru 2:1. Odstranění polárnější složky vedlo ke vzniku pouze *o*-izomeru. DMA s podobnou dielektrickou konstantou jako MeCN vykazovalo sníženou selektivitu (pokus 5, pravděpodobně kvůli skutečnosti, že DMA vystupuje jako silný akceptor

vodíkových vazeb, což ruší požadovanou interakci). HFIP se ukázalo jako nejlepší rozpouštědlo s excelentní selektivitou a ucházejícími výtěžky i při záměně aminačního činidla.

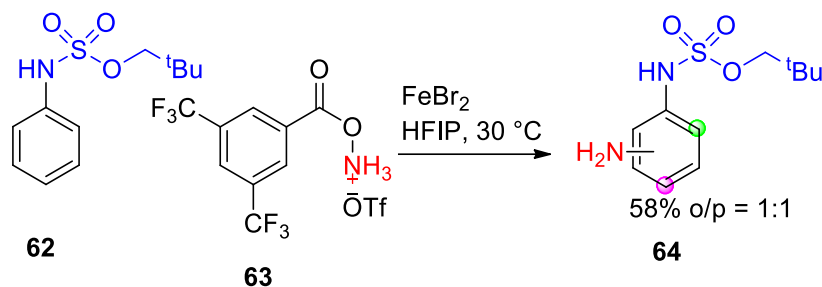


Schéma 11 - Užití neutrálního substrátu pro ověření důležitosti nekovalentních interakcí.

Kontrolní experiment s neutrálním substrátem přinesl slabou regioselektivitu (Schéma 11). Také zvyšování dielektrické konstanty reakčního rozpouštědla přidáváním vody vede ke snížení regioselektivity reakce, pravděpodobně kvůli narušení nekovalentních interakcí mezi substrátem a radikálem.

1.5 Iontový mechanismus

U tohoto mechanismu je klíčový krok samotný vznik iontového páru. *Martin* a kol. se ve své práci z roku 2019 zabývá regioselektivní přímou sp^2 C–H silylací (poly)azinů.^[30] Aziny jsou velmi rozšířené v léčivech, i jako biologicky aktivní látky. Jejich C–H funkcionalizace v současnosti zahrnuje většinou 2 krokovou syntézu z „předaktivovaného“ azinového intermediátu. Díky využitelnosti (hetero)aryl silanů jako syntonů v organické syntéze a jejich roli v medicíně a materiálním průmyslu bylo během posledních let zavedeno mnoho sp^2 C–H silylačních reakcí katalyzovaných kovy. Mezitím co couplingové reakce elektronově bohatých/neutrálních (hetero)arenů jsou rutinní záležitostí, sp^2 C–H silylace elektronově chudých azinů zůstávají zúženy na C3-selektivní reakce s užitím iridia nebo ruthenia. Autoři se proto pokusili o C2/C4 C–Si funkcionalizaci s možností kontroly regioselektivity reakce.

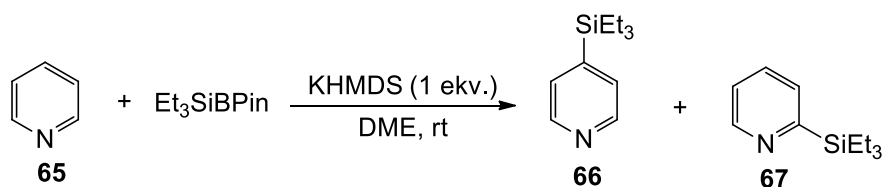


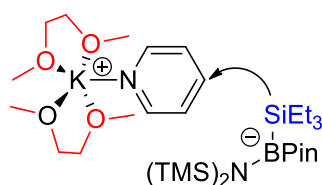
Schéma 12 - Silylace pyridinu.

Jako výchozí bod svého zkoumání zvolili přímou C4 silylaci pyridinu **65** za použití Et₃SiBPin a KHMDS v DME. Tato metoda bez použití katalýzy přechodným kovem poskytla **66** v 74% výtěžku s poměrem C2:C4 1:10 (viz *Tabulka 4*).

Tabulka 4 – Optimalizace reakčních podmínek silylace.

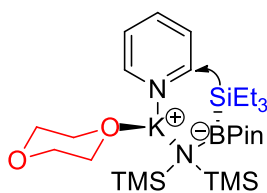
<i>Pokus</i>	<i>Odchylka od standardních podmínek</i>	<i>Výtěžek (%)</i>	<i>66:67</i>
1	Žádná	80	10:1
2	Diglym jako rozpouštědlo	49	12:1
3	65 jako solvent	52	1,2:1
4	HMPA jako rozpouštědlo	64	7:1
5	KO _t Bu místo KHMDS	76	5:1
6	Mg(HMDS) ₂ místo KHMDS	0	-
7	LiHMDS místo KHMDS	23	6:1
8	NaHMDS místo KHMDS	65	9:1
9	Et ₃ SiH místo Et ₃ SiBPin	0	-
10	Bez intertu (na vzduchu)	66	10:1
11	Z 65 N-oxidu	61	1:99

Na průběh reakce má značný vliv užití rozpouštědlo (pokus 1-4). Pro selektivní C4 silylaci je výhodné užití bidentátního rozpouštědla (1-2), kdežto užití HMPA nebo pyridinu vede k narušení výtěžku i selektivity. Také užitá báze, respektive kationt ovlivňuje výtěžek i regioselektivitu. Mimoto triethylsilan jako zdroj „silylu“ neposkytl kýžený produkt. Užití pyridin-*N*-oxidu vyústilo ve vznik pouze jednoho regioisomeru v 61% výtěžku (pokus 11). Rozdílnou reaktivitu popisuje *Obrázek 7*. Zatímco C4 selektivní silylace je pravděpodobně způsobena iontovým párem odděleným rozpouštědlem, ve kterém počáteční komplexace dusíkového atomu draselným kationtem komplexovaným dimethoxyethanem způsobuje sterickou zábranu.



Obrázek 7 - Rozdílná reaktivita.

U nefunkcionalizovaných azinů je potřeba k C2 selektivní silylaci užití rozpouštědel, které nedisponují bidentátním uspořádáním, jako třeba 1,4-dioxan. Díky těmto podmínkám dochází ke vzniku blízkého iontového páru. (Obrázek 8)



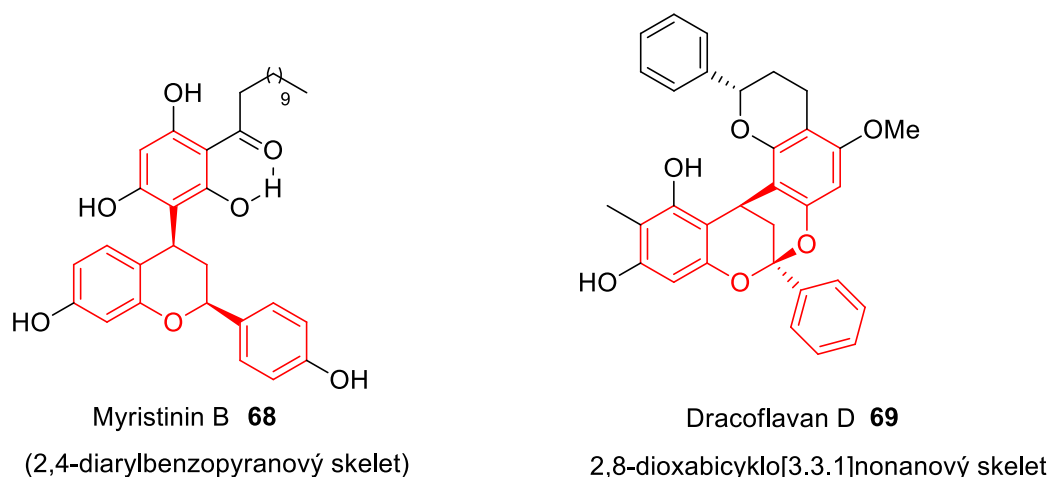
Obrázek 8 - Vznik blízkého iontového páru.

Většina reakcí probíhajících iontovým mechanismem zahrnuje enantioselektivní C–H funkcionalizaci, která je založena na interakci iontového páru chirální Brønstedovy kyseliny, nebo aniont vázající katalýzu.^[31] Katalýza anionickým vázáním (CAPT) je koncept založený na interakci vodíkových vazeb. Dříve se předpokládalo, že duální donoři vodíkových vazeb přímo aktivují elektrofilu. Později se ovšem ukázalo, že za vhodných reakčních podmínek se mohou vodíkové vazby vázat na anionickou komponentu iontového páru za vzniku nové reaktivní částice (Obrázek 9).



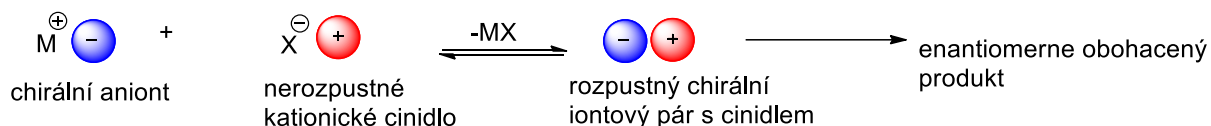
Obrázek 9 - Vznik nové reaktivní částice.

V mnoha případech je reaktivní kationický intermediát zachycen elektronově bohatým arenem, nebo heteroarenem během Friedel-Craftsových procesů, při kterých lze vznik nové vazby formálně označit za C–H funkcionalizaci. Klíčem ke kontrole enantioselektivity reakce je iontové párování kationického intermediátu s chirálním aniontem, nebo chirálním katalyzátorem vázaným k achirálnímu aniontu. Příkladem tohoto přístupu může být syntéza flavonoidů obsahujících 2,4-diarylbenzopyran nebo 2,8-dioxabicyclo[3.3.1]nonanový skelet (Obrázek 10).



Obrázek 10 - Syntéza flavonoidů.

Flavonoidy jsou velkou skupinou přírodních látek s různými účinky [32] Stereoselektivní syntéza těchto kruhů zahrnuje většinou formaci pyranového kruhu *de novo*, což neumožňuje strukturálně obměňovat skelet jako biomimetický přístup. Biomimetická enantioselektivní syntéza flavonoidů vyžaduje katalyzátor umožňující stereoselektivní adici na planární kationický elektrofil. Tyto částice obecně spadají mimo třídu typických Lewisových a Brønstedových katalyzátorů. Využití katalýzy fázového přenosu chirálního aniontu (CAPT) s kationickým elektrofilem pro konstrukci asymetrických vazeb C–F, C–N, C–Br (Obrázek 11)^[33] posloužilo k inspiraci pro tvorbu vazby C–C.



Obrázek 11 - Obecné schéma CAPT katalýzy.

CAPT katalýza s užitím benzopyryliových kationtů jako elektrofilů pro fenoly napodobuje biosyntetickou cestu flavonoidů, což umožňuje enantioselektivní syntézu této skupiny látek. (Schéma 13)

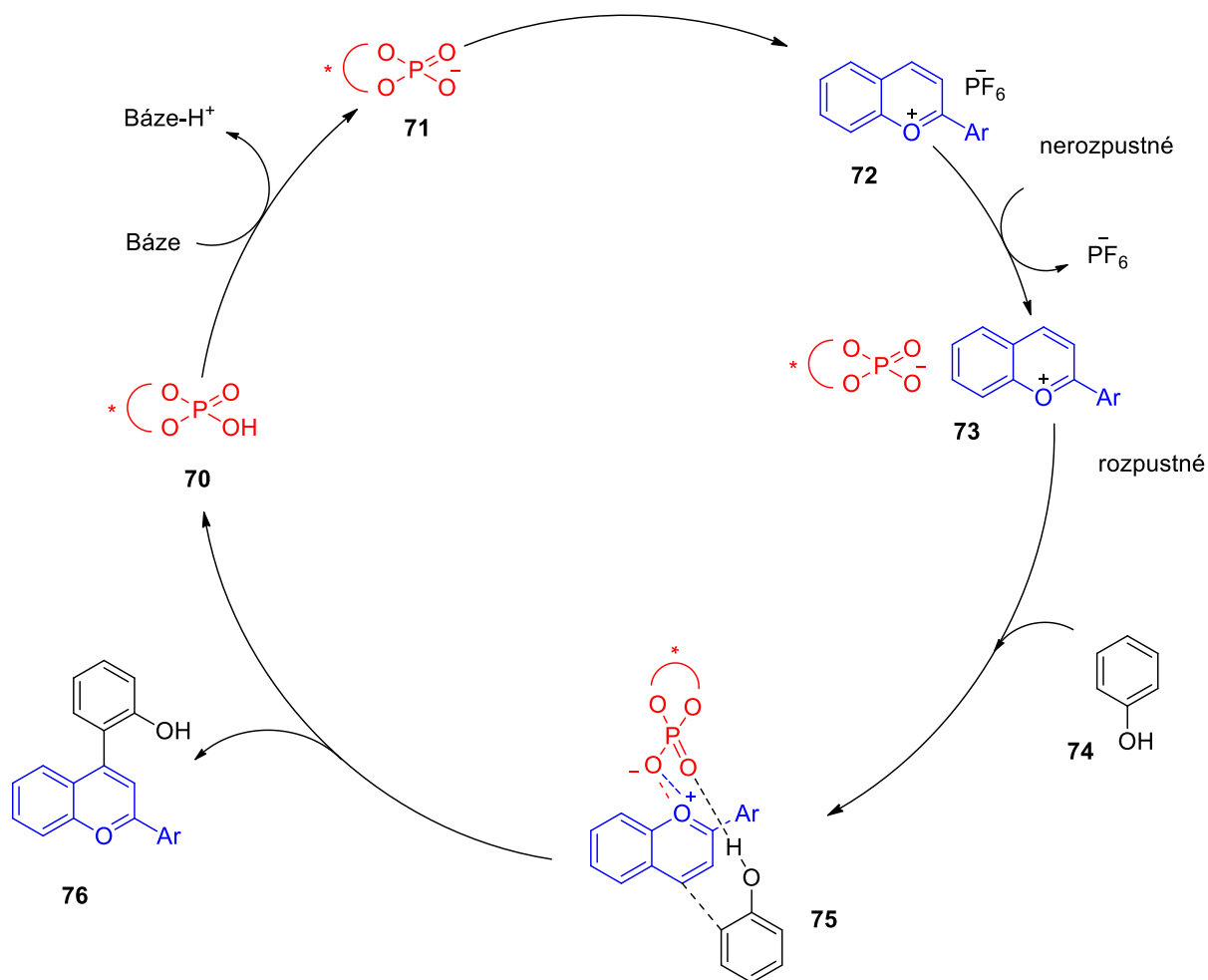


Schéma 13 - Mechanismus CAPT katalýzy pro získání enantiomerně obohacených flavonoidních produktů.

Ve Schématu 13 je chirální fosforečná kyselina **70** deprotonována na chirální fosfát **71**, který podléhá výměně kationtu s benzopyrylium hexafluorofosfátem **72** za vzniku rozpustného iontového páru **73**, který může reagovat s fenolem **74** za vzniku enantiomerně obohaceného produktu **76**.

Iontový mechanismus zahrnuje také enantioselektivní *N*-acyliminovou cyklizaci za katalýzy Brønstedovými kyselinami. Tvorba vazby přes intramolekulární atak elektrofilních *N*-acyliminových iontů π -nukleofilů je užitečná metoda pro konstrukci dusíkatých kruhů.^[34]

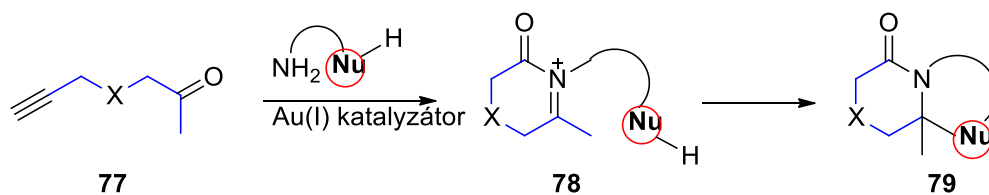


Schéma 14 - Enantioselektivní cyklizace.

Bez asymetrické komponenty celková sekvence poskytuje pouze racemáty. Pokud ovšem *N*-acyliminový iont **83** vzniká z chirální Brønstedovy kyseliny – kyselé katalyzovaná dehydrativní kondenzace enol-laktonu **80** a tryptaminu **81** probíhá enantioselektivně přes těsný iontový pár s chirálním protiontem **83**. Reakci popisuje *Schéma 15*.

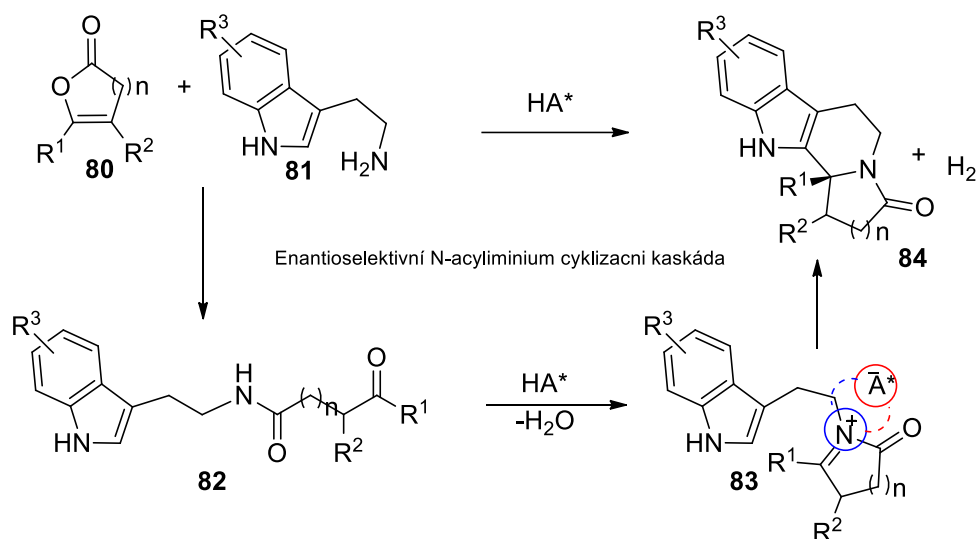


Schéma 15 - Cyklizační kaskáda.

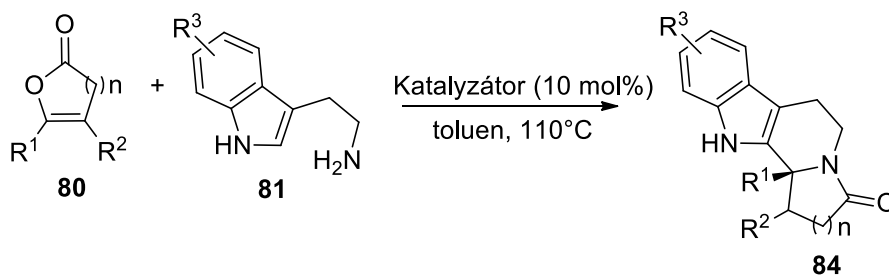


Schéma 16 - Obecné schéma reakce.

One-pot sekvence *N*-acyliminiové cyklizační kaskády užitím α -angelica laktonu (pokus 1) s tryptaminem ve vroucím toluenu za přítomnosti katalyzátoru vedla ke kvantitativnímu výtěžku cyklického produktu s ee 84 % po 2 hodinách. Při použití tryptaminu enantioselektivita reakce dosáhla 83-87 % s výtěžky 70-99 % (pokusy 1-5). Přidání substituentů na indolový skelet zvýšilo enantioselektivitu reakce ve všech případech nezávisle na povaze substituentu. (pokus 6-16) Nejvyšší enantioselektivita bylo dosaženo při užití fenyly-substituovaných laktonů. Disubstituované enol-laktony poskytly pouze jeden ze dvou možných diastereoizomerů v reakční směsi a také byla pozorována vysoká míra enantioselektivita (18-21) (*Tabulka 5*).

Tabulka 5 – Výsledky cyklizace.

Pokus	R^1	R^2	R^3	n	čas (h)	Výtěžek (%)	ee (%)
1	methyl	H	H	1	2	99	84
2	<i>n</i> -propyl	H	H	1	24	87	84
3	<i>n</i> -hexyl	H	H	1	12	70	83
4	<i>n</i> -dodecyl	H	H	1	12	74	83
5	fenyl	H	H	1	36	78	87
6	methyl	H	4-Br	1	26	81	92
7	fenyl	H	4-Br	1	36	66	94
8	methyl	H	5-Br	1	12	99	96
9	<i>n</i> -propyl	H	5-Br	1	12	70	89
10	<i>n</i> -hexyl	H	5-Br	1	24	66	88
11	fenyl	H	5-Br	1	44	65	90
12	fenyl	H	5-F	1	24	73	90
13	fenyl	H	6-F	1	24	64	89
14	methyl	H	7-Me	1	24	92	92
15	<i>n</i> -hexyl	H	7-Me	1	12	63	95
16	fenyl	H	7-Me	1	41	95	99
17	methyl	H	7-Me	2	96	82	85
18	methyl	CO ₂ Me	H	1	130	74	75
19	methyl	P(O)(OMe) ₂	H	1	82	95	85
20	<i>n</i> -pentyl	P(O)(OMe) ₂	H	1	178	90	91
21	methyl	SO ₂ Ph	7-Me	1	106	95	72

Interakci iontových párů lze uplatnit při syntéze asymetrických β -amino esterů.^[35] Tato oxidativní C–H funkcionalizace tetrahydroisochinolinových derivátů je dosažena užitím fotoredoxní katalýzy v kombinaci s asymetrickým aniont vázajícím katalyzátorem. Iradiace fotoaktivního katalyzátoru viditelným světlem může být užita ke generování synteticky užitečných vysoko energetických intermediátů, jako jsou volné radikály a radikálkationty/anionty.^[36] Ekvivalenty iminových iontů generované za mírných podmínek z terciárních aminů užitím fotokatalytické oxidace mohou být zachyceny při stereoselektivní nukleofilní adici díky chirálního katalyzátoru, který vystupuje jako donor H-vazeb.

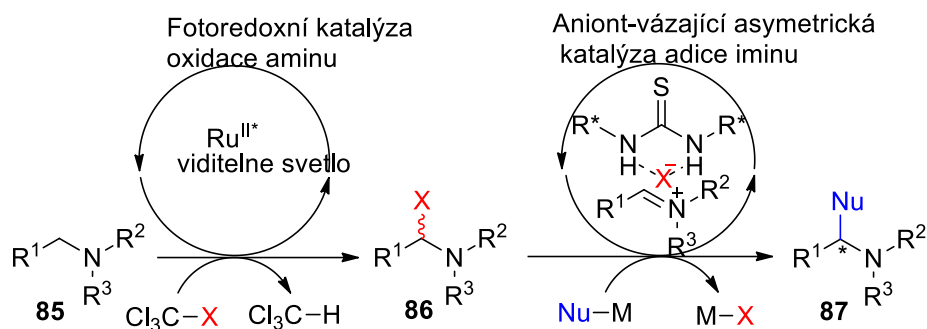
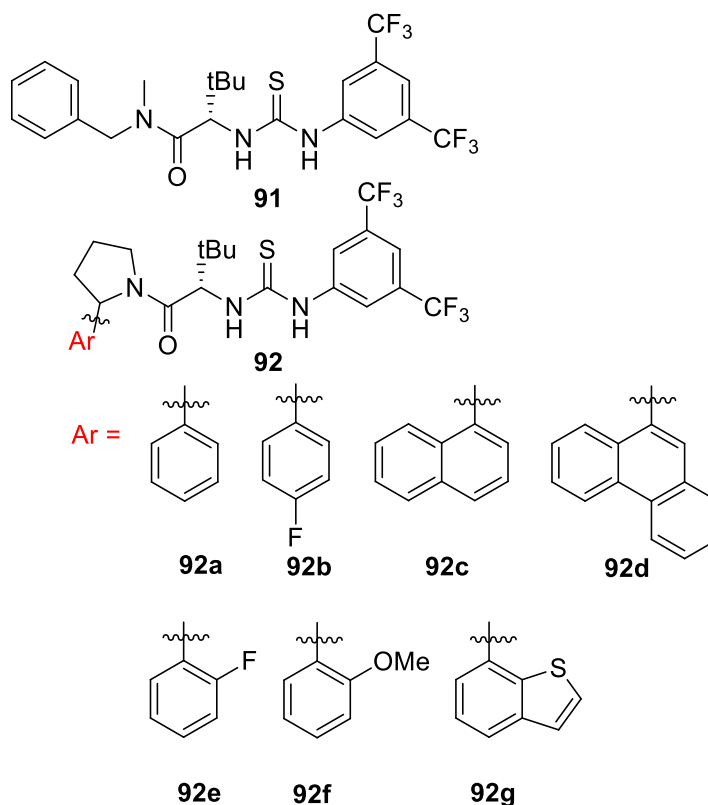


Schéma 17 - Duální katalýza enantioselektivní Manichovy reakce.

Tento duální katalytický systém byl navrhnout pro enantioselektivní oxidativní Mannichovu reakci pro získání β -amino esterů odvozených od tetrahydroisochinolinů. Fotokatalytické oxidativní generování prekursorů iminových iontů z jednoduchých *N*-aryltetrahydroisochinolinů užitím 1-brom-1,1,1-trichlormethanu jako oxidantu.



Obrázek 12 - Design thiočovinnového katalyzátoru.

Sklobením této oxidace s asymetrickým aniont-vázajícím katalyzátorem ve formě substituované thiočoviny při adici enolátových ekvivalentů jako silyl keten acetalem byly izolovány produkty dosahující až 97 % ee. Reakci znázorňuje Schéma 18 a výsledky při použití různých thiočovinnových katalyzátorů Tabulka 6.

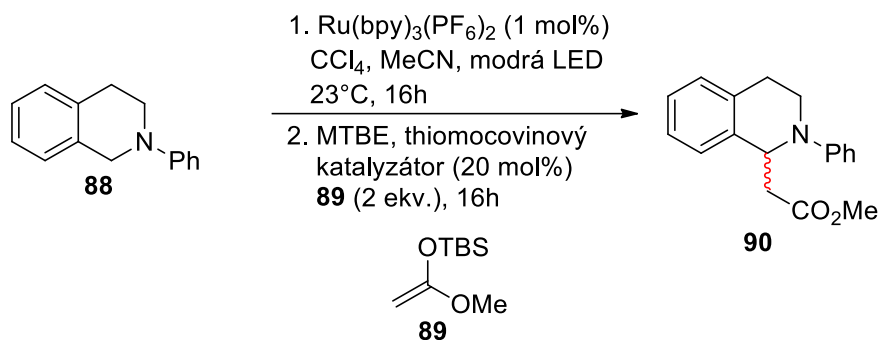


Schéma 18 - Souhrnné reakční schéma.

Tabulka 6 - Výsledky při použití různých thiomocovinových katalyzátorů.

Pokus	thiomocovina	T (°C)	[1] (M)	Výtěžek [%]	ee [%]
1	-	-78	0,1	0	-
2	91	-78	0,1	75	10
3	92a	-78	0,1	68	50
4	92b	-78	0,1	63	20
5	92c	-78	0,1	57	80
6	92d	-78	0,1	63	29
7	92c	-60	0,05	37	93
8	92c	-60	0,05	68	44
9	92e	-60	0,05	63	87
10	92f	-60	0,05	63	85
11	92g	-60	0,05	72	97

1.6 Katalýza přechodnými kovy

Katalýza přechodnými kovy nabízí širokou škálu reakčních možností. Hlavní strategií je využití iontové interakce mezi částí katalyzátoru se substrátem k řízení regiosektivity. To často zahrnuje specifický design bifunkčního ligandu, který nese nabitou funkční skupinu, která může interagovat s vhodnými substráty pomocí iontových interakcí, zatímco ovlivňuje reaktivitu přechodného kovu. Tento přístup umožňuje provádět reakce s optimalizovatelnou reaktivitou a selektivitou.^[37]

C–H borylace arenů použitím iridia byly stanoveny jako etalon C–H funkcionalizačních reakcí, pomocí které se testují nové ligandy, jenž využívají nekovalentní interakce k ovlivnění regiosektivity.^[38] Tyto transformace nabízí širokou škálu produktů. Regiosektivita je řízena

především sterickou objemností substrátu. Elektronické a vzdálenostní efekty jsou méně podstatné. To často vede ke směsi regioisomerů. Toto vedlo k úsilí upravit ligandy, které by umožňovaly funkcionalizaci pomocí iontových interakcí pouze v jedné poloze arenu.^[39]

Meta selektivní borylace aromatických kvarterních amoniových solí odvozených od anilinu a benzylaminu.^[40] Selektivitu bylo dosaženo pomocí přitažlivých interakcí iontových párů mezi kationickým substrátem a anionickým sulfonovaným bipyridinovým ligandem, schopným přiblížit přechodný kov k *meta* pozici substrátu. Na kationickém substrátu *N,N,N*-trimethyl-2-chlorbenzyl amonium tosylátu byla provedena série reakcí s bispinakolátodiboranem (B_2Pin_2) katalyzována *in situ* vytvořeným katalyzátorem na bázi iridia (Schéma 19). Jako ligandy posloužily sloučeniny znázorněny v Obrázku 13. Produktem byly *meta/para* substituované benzylamoniové soli, jejichž zastoupení s ohledem na užitý ligand, rozpouštědlo a reakční podmínky znázorňuje Tabulka 7.

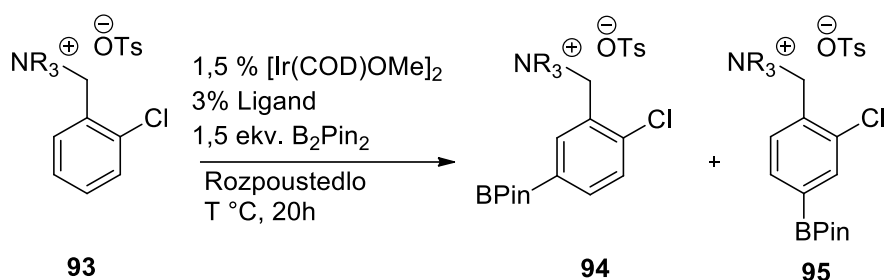
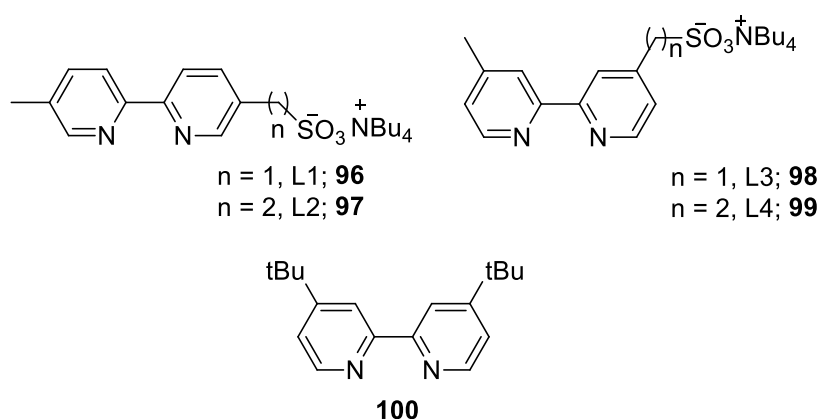


Schéma 19 - *Meta* selektivní borylace amoniových solí.



Obrázek 13 – Ligandy.

Tabulka 7 - Zastoupení produktů s ohledem na užitý ligand, rozpouštědlo a reakční podmínky.

Pokus	Rozpouštědlo	Ligand	Teplota [°C]	Konverze [%]	meta:para
1	Cyklohexan	dtbpy	50	24	1,1:1
2	THF	dtbpy	50	98	1:2,4
3	THF	L1	50	96	10:1
4	THF	L2	50	100	3,5:1
5	THF	L3	50	100	1,8:1
6	THF	L4	50	100	1,1:1
7	Cyklohexan	L1	70	<5	-

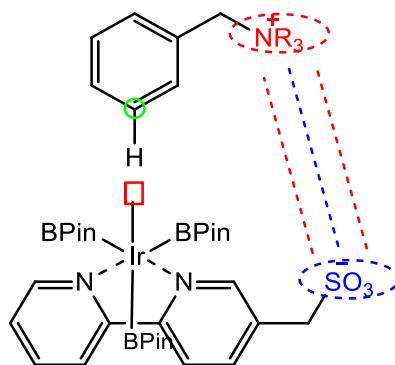
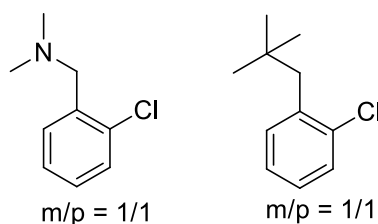


Schéma 20 - Znárodnění nekovalentních interakcí mezi substrátem a ligandem.

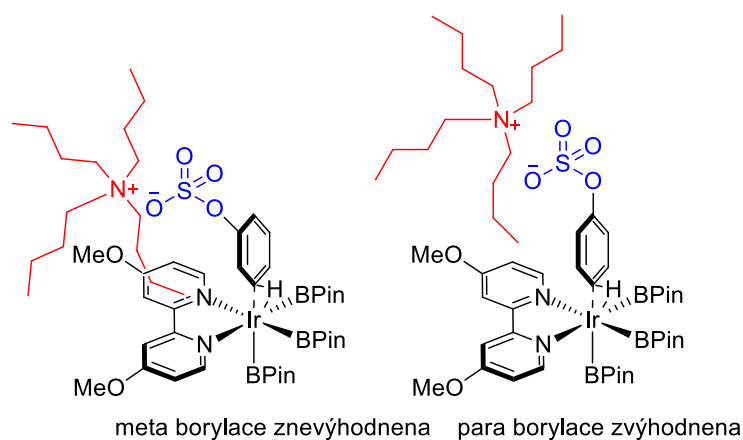
Jako kontrolní experiment byla provedena obdobná série s užitím neutrálního substrátu ve formě *N,N*-dimethyl-2-chlorbenzylaminu a 2-chlorneopentylbenzenu. Je patrné, že kladný náboj na substrátu je klíčový pro uvedenou reakci (Obrázek 14).



Obrázek 14 - Zastoupení produktů při užití neutrálního substrátu.

Dalším příkladem C–H funkcionalizačních reakcí je *p*-selektivní borylace sulfonovaných substrátů pomocí elektrostatických iontových interakcí.^[41] Pro dvě konkurenční reakce platí, že rozdíl energie 2,5 kcal.mol⁻¹ stačí, aby 99 % reaktantů reagovalo energeticky výhodnější reakční cestou. Tento rozdíl energií je menší než energetická bariéra pro přeměnu antikonformeru butanu do jeho synklinální podoby. C–H funkcionalizace nabízejí úsporu jak na straně reaktantů, tak na straně počtů kroků syntézy právě díky možnosti transformace

všudypřítomných C–H vazeb na mnoho funkčních skupin. C–H borylace jsou přeměny vazby C–H na vazbu C–B a mohou být řízeny jak katalyzátory na bázi přechodných kovů, tak bez nich. C–H borylace jsou cenné díky jednoduché substituci borové funkční skupiny za jiné a také díky toleranci C–H borylačních katalyzátorů k řadě funkčních skupin.^[42] V počátečním přístupu k C–H borylacím, především pokud bylo na substrátu přítomno více (sp^2) C–H vazeb, docházelo k tvorbě izomerů a polyborovaných produktů. S postupem času a vývojem selektivnějších katalyzátorů byly tyto limitace překonány. První selektivní borylace závisely na silně koordinující funkční skupině na substrátu.^[43] Pro srovnání, *meta* a *para* selektivní C–H borylace představují rozdílné výzvy, protože C–H vazby jsou vzdálenější od funkční skupiny. *Meta* selektivní borylace byla dosažena díky klasickému chelátovému řízení reakce.^[44] *Para*-selektivní borylace zahrnuje elektrofilní adici borinového kationtu na substráty s *ortho* a *para* dirigujícími funkčními skupinami,^[45] sterické řízení pomocí objemných substituentů^[46] a pomocí nekovalentních interakcí. Oproti klasickému uspořádání – ligand a substrát nesoucí opačné náboje, tento přístup užívá stejně nabitě ligandy a substráty. Ty preferují *para* pozici, protože elektrostatická repulze mezi substrátem a ligandem je minimalizována (Obrázek 15).



Obrázek 15 - Stericky řízená borylace pomocí elektrostatických interakcí iontových párů.

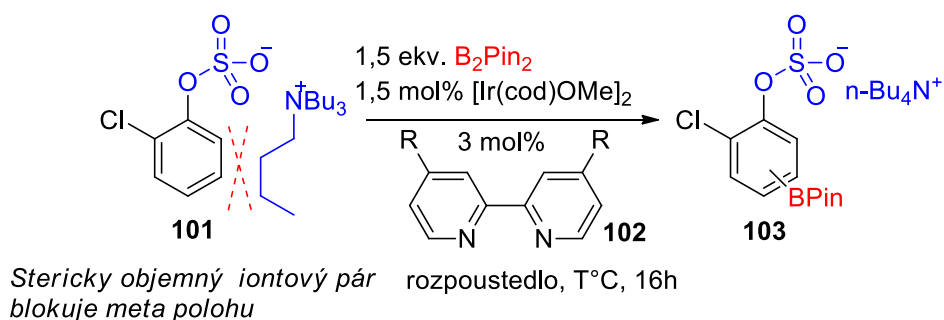


Schéma 21 - Souhrnná reakce borylace sulfonovaných substrátů.

Tabulka 8 – Optimalizace ligandu.

Pokus	Ligand (R=)	Rozpouštědlo	T [°C]	konverze [%]	103 p/m
1	<i>t</i> -Bu (102a)	THF	80	100	6:1
2	CN (102b)	THF	80	0	-
3	H (102c)	THF	80	89	7:1
4	Me (102d)	THF	80	96	10:1
5	OMe (102e)	THF	80	100	13:1
6	tmphen (102f)	THF	80	100	6:1
7	phen (102g)	THF	80	45	9:1
8	NMe ₂ (102h)	dioxan	80	100	12:1
9	OMe (102e)	dioxan	80	100	14:1
10	OMe (102e)	dioxan	60	100	16:1
11	OMe (102e)	dioxan	40	100	17:1
12	OMe (102e)	dioxan	rt	83	21:1

Z Tabulky 8 je patrné, že nejlepší selektivity dosáhl **102e** 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridin.

1.7 Kyanace aryl halogenidů

Benzonitrily jsou skupina organických molekul užívaných pro výrobu barev, herbicidů, agrochemikálií i léků. Kyano skupina také slouží jako intermediát pro možné transformace na jiné funkční skupiny. Benzonitrily mohou být připraveny mnoho způsoby.

1.8 Rosenmund-von Braun reakce

Poprvé uvedena v roce 1919 K.W. Rosenmundem. Jedná se o syntézu aryl nitrilu z aryl halogenidu užitím kyanidu měďného ve vysokovroucím rozpouštědle při teplotách od 150 do 280 °C. Jedná se o autokatalyzovanou reakci. Mezi nevýhody patří jednak extrémní reakční podmínky, ale také složité zpracování reakční směsi zahrnující var s HCl a FeCl₃. Také se užívá stechiometrické množství kyanidu měďného, což vede ke vzniku ekvivalentního množství měďných solí, které komplikují separaci a obtížně se likvidují. Uvedená schémata obecně naznačují reakční mechanismus a reakci samotnou.^[47]



Schéma 22 - Obecné schéma Rosenmund-von Braun reakce.

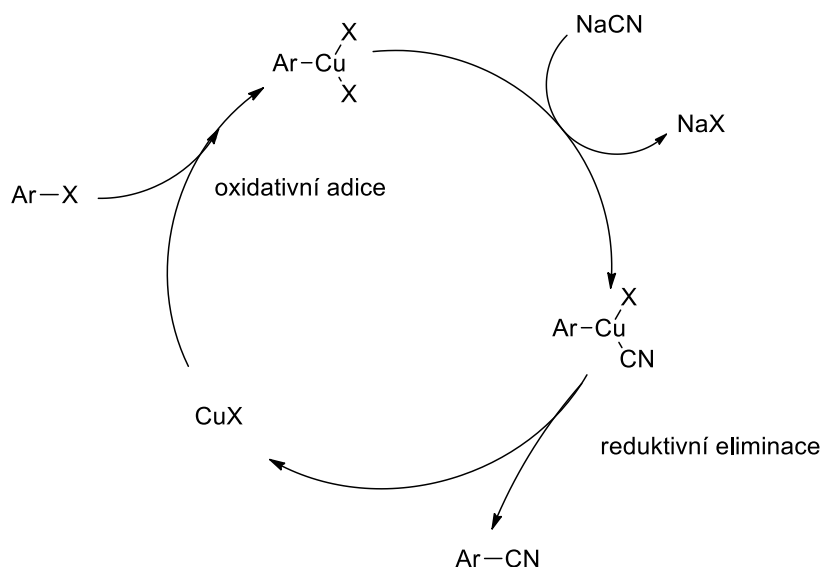


Schéma 23 - Možný mechanismus Rosenmund-von Braun reakce.

1.9 Kyanace za katalýzy přechodnými kovy

Užitečná alternativa pro přípravu více substituovaných benzonitrilů. Vychází se z X-aryl sloučenin ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$) a levných a dostupných kyanacích činidel jako NaCN, KCN. Trend reaktivity je opačný vůči disociační energii vazeb, tudíž reaktivita: $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$. Elektronakceptorní substituenty zvyšují reaktivitu substrátu, zatímco elektrondonorní ji snižují. Katalyzátory pro kyanaci arylhalogenidů/triflátů jsou komplexy přechodných kovů platinové skupiny, především palladium a také nikl. Výhoda palladia spočívá k větší toleranci vůči funkčním skupinám a také nižší citlivosti k vzdušné vlhkosti ve srovnání s niklem.

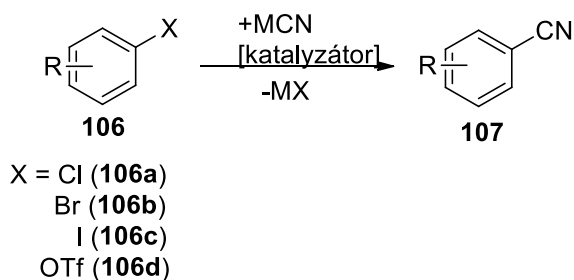


Schéma 24 - Obecné reakční schéma kyanace za katalýzy přechodnými kovy.

První kyanace arylhalogenidů za katalýzy palladiem byla publikována roku 1973.^[48] Výchozí arylhalogenid byl podroben reakci s KCN v DMF za katalýzy Pd^{II} solí.

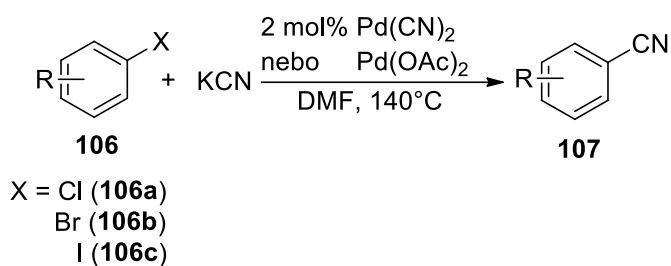


Schéma 25 - Reakční schéma palladiem katalyzované kyanace.

Tabulka 9 – Výsledky kyanace.

<i>Ar-X</i>	<i>Katalyzátor</i>	<i>Teplota</i> [°C]	<i>Čas</i> [h]	<i>Konverze</i> [%]
<i>106c</i>	Pd(CN) ₂	140	2	100
<i>106c</i>	Pd(OAc) ₂	140	3	100
<i>106b</i>	Pd(CN) ₂	150	12	72
<i>106b</i>	Pd(OAc) ₂	153	11,5	91
<i>106a</i>	Pd(CN) ₂	140	12	-
<i>106a</i>	Pd(OAc) ₂	150	13	-

Další studie^[49] vedly k myšlence, že nadbytek kyanidových iontů inhibuje katalytický cyklus. Tato deaktivace se vysvětluje reakcí kyanidu s paladnatými částicemi za vzniku neaktivních Pd(II) kyano sloučenin, které nemohou být zredukovány na katalyticky aktivní Pd⁰. Kokatalýza bázemi (KOH, NaOEt, K₂CO₃,...) usnadňuje redukci Pd^{II}. V průběhu let byly reakční podmínky i palladiové komplexy zdokonalovány.

Tabulka 10 - Shrnutí metod vyvinutých od roku 2000.

Pokus	X	Katalyzátor (mol %)	Aditivum	Zdroj kyanidu (ekv)	Rozpouštědlo	T (°C)/t (h)
1	I,Br	Pd(OAc) ₂ (2)	-	KCN (2)	DMF	140/2-12
2	I	Pd(PPh ₃) ₄ (20)	-	KCN (1,5)	THF	reflux/8
3	I,Br	Pd(OAc) ₂ (1,5)	KOH (0,05) KI (9)	KCN (2)	HMPT	60-90/2-9
4	I, Br	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	-	NaCN (5)	Toluen	80-100/2-40
5	I, Br	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	Al ₂ O ₃	NaCN (5)	Toluen	80-100/2-40
6	Cl	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	KCN (1,5)	DMF	reflux/2,5
7	Br	Pd(PPh ₃) ₄ (20)	18-C-6 (40)	KCN (1)	Benzen	100/65
8	I	Pd(PPh ₃) ₄ (2)	-	Me ₃ SiCN (1,5)	Et ₃ N	reflux/0,17- 0,5
9	Br	Pd(PPh ₃) ₄ (1,5)	18-C-6 (7,5) CuI (250)	KCN	DMF	reflux/2
10	I	Pd(PPh ₃) ₄	-	n-Bu ₃ SnCN	DMF	
11	Cl	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (2)	-	KCN (2)	DMF	reflux/2
12	I	Pd ₂ (dba) ₃ (CHCl ₃) (0,5) dppf (2)	-	KCN (2)	NMP	60-80/1-8
13	I, Br	Pd(PPh ₃) ₄ (2-6)	-	Zn(CN) ₂ (0,6)	DMF	80/0,5-7
14	Cl	Pd(PPh ₃) ₄ (7)	-	Zn(CN) ₂ (0,6)	NMP	90/20
15	I,Br, OTf	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	CuI (10)	NaCN (2)	ACN/EtCN	reflux/1-6
16	Br	Pd ₂ (dba) ₃ (0,05-1), dppf	-	Zn(CN) ₂ (0,6)	DMF (vlhký)	120/20
17	Cl	Pd ₂ (dba) ₃ (2)	Zn (12)	Zn(CN) ₂ (0,6)	DMA	120/1-2

Obečně se kyanace arylbromidů/iodidů provádí v nadbytku KCN v dipolárních aprotických rozpouštědlech. NaCN, Me₃SiCN, n-Bu₃SnCN a Zn(CN)₂ byly užity jako zdroje kyanidu. Běžné je užití velkého množství katalyzátoru (1,5-20 mol % Pd) aby bylo dosaženo dostatečné konverze a výtěžků. Metody vyvinuté od roku 2000 shrnuje *Tabulka 10*. Zvláštním případem zdroje kyanidu je hexakynoželesnatan draselný. Oproti zdrojům uvedených v tabulce, kdy alkalické kyanidy jsou velmi toxické, kyanid zinečnatý vede na stechiometrické množství odpadu zahrnující soli těžkých kovů, TMSCN je citlivý na vlhkost a může snadno uvolnit volný kyanovodík, což platí také pro acetonkyanhydrin. Užití méně toxické žluté krevní soli je proto výhodné.^[50]

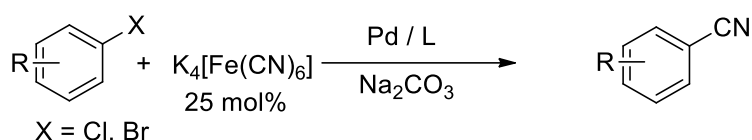


Schéma 26 - Kyanace za použití K₄[Fe(CN)₆].

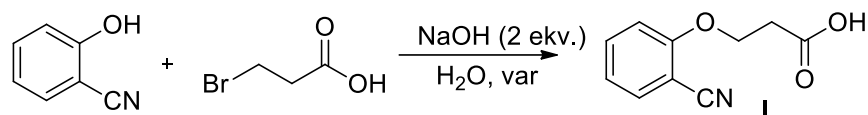
Tabulka 11 – Optimalizace reakčních podmínek kyanace.

<i>Pokus</i>	<i>Rozpouštědlo</i>	<i>Ligand (mol %)</i>	<i>T (°C)</i>	<i>Konverze (%)</i>	<i>Výtěžek (%)</i>
1	Toluen	dpppe (2)	120	12	6
2	Dioxan	dpppe (2)	120	14	9
3	DMA	dpppe (2)	120	57	49
4	NMP	dpppe (2)	120	68	56
5	NMP	PPh ₃ (4)	120	64	54
6	NMP	PCy ₃ (4)	120	84	70
7	NMP	Bpephos (2)	120	73	59
8	NMP	dppf (2)	120	100	81
9	NMP	Xantphos (2)	120	29	18
10	NMP	Iphos (2)	120	12	1
11	NMP	dppf (0,2)	120	100	99+
12	NMP	dppf (0,2)	120	96	92
13	NMP	dppf (0,02)	140	100	97
14	NMP	dppf (2)	100	59	43

2. Experimentální část

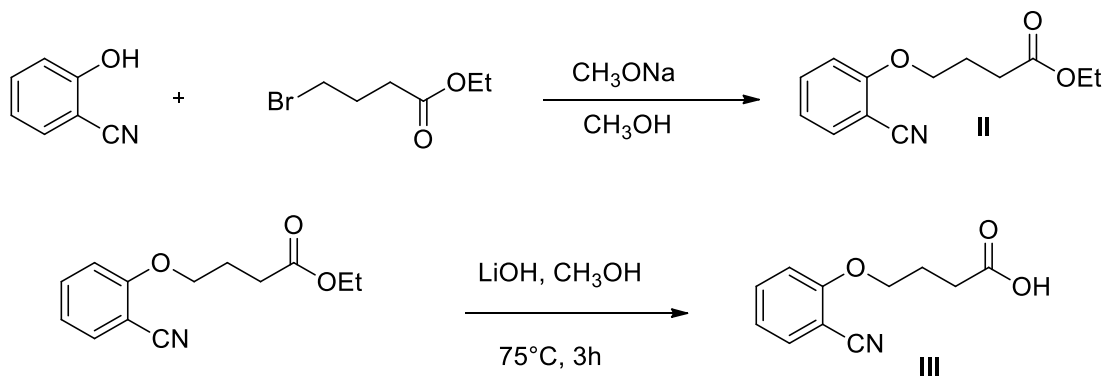
2.1 Provedené experimenty

2.1.1 Syntéza 3-(2-kyanfenoxy)propánové kyseliny I



Do baňky opatřené chladičem byl předložen 2-hydroxybenzonitril (3 g, 25,2 mmol) a roztok NaOH (2 g, 50,4 mmol) ve 30 ml H₂O. Po rozpuštění byl postupně přidáván roztok 3-brompropánové kyseliny v 10 ml H₂O. Reakční směs byla refluxována po dobu 48 h. Po provedení průběžné analýzy bylo přidáno 385 mg 3-brompropanové kyseliny (2,5 mmol) a ekvimolární množství NaOH. Po dalších 24 hodinách byla reakční směs okyselená na pH = 1 a extrahována 3x30 ml Et₂O. Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ (2x30 ml) a okyseleny konc. HCl na pH ~ 1. Vzniklý naředlý krystal byl rekrystalizován ze směsi H₂O:EtOH 3:1. Bylo získáno 0,7 g (15 %) bílé krystalické látky s I.

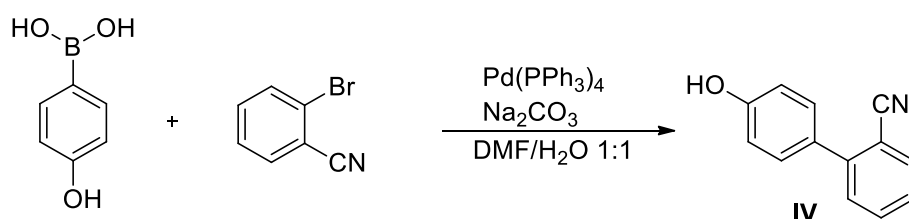
2.1.2 Syntéza 4-(2-kyanfenoxy)butanové kyseliny III



Do tříhrdlé baňky opatřené chladičem a chlorkalciovou zátkou byl předložen 2-hydroxybenzonitril (3g, 25,2 mmol), methanol (100 ml) a 25% roztok methoxidu sodného v methanolu (5,4 g, 25,2 mmol). Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 20 minut. Následně byl příkapávačkou během 20 minut dávkován ethyl-4-bromobutanoát (4,91g, 25,2 mmol) v 5 ml MeOH. Vzniklá reakční směs byla refluxována 72 h. Po ochlazení byla RS zfiltrována a odpařena na RVO. Jemně nažloutlý odparek byl rozpuštěn ve 250 ml DCM a promyt nasyceným roztokem NaHCO₃ (2x100ml), vodou (1x100 ml) a solankou (1x50 ml). Organická vrstva byla odpařena. Odparek (II) byl poté rozpuštěn v 90% vodném MeOH (100

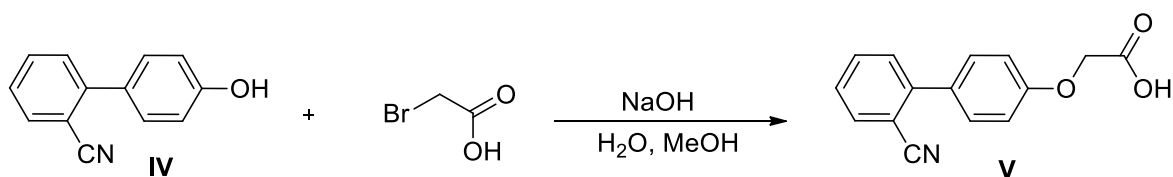
ml), k roztoku bylo přidáno 5 g LiOH. Směs byla ponechána refluxovat po dobu 5 h. Po odpaření rozpouštědla byla přidána voda (50 ml) a vodný roztok byl okyselen koncentrovanou HCl na pH ~ 2. Produkt byl krystalizován ze směsi voda/ethanol. Bylo získáno 1,3 g (22 %) sněhově bílého prášku **III**.

2.1.3 Syntéza 4'-hydroxy-[1,1'-bifeny]-2-karbonitrilu **IV**



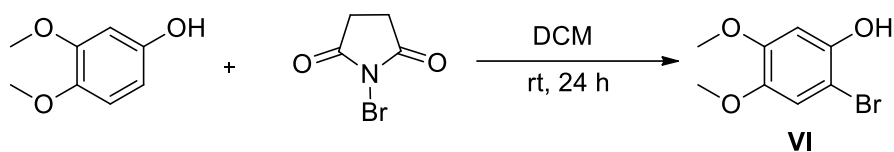
Do Schlenkovy baňky byl předložen 2-bromobenzonitril (0,5g, 2,74 mmol) spolu s kyselinou 4-hydroxyboronovou (0,57 g, 4,12 mmol), Na₂CO₃ (0,87 g, 8,2 mmol) a roztokem DMF/H₂O 1:1 (27,5 ml). Poté byl obsah degasován. Následně byl přidán Pd(PPh₃)₄ (158 mg, 0,13 mmol) za přifukování argonem. Reakční směs byla ponechána refluxovat po dobu 20 h. Barva RS se změnila ze žluté na tmavě šedou. Po skončení reakce byla heterogenní směs naředěna H₂O (30 ml) a extrahována EtOAc (3x30 ml). Spojené organické extrakty byly promyty solankou (3x15 ml), vysušeny MgSO₄ a následně zahuštěny na RVO. Bylo získáno 0,5 g (94 %) nahnědlého surového produktu **IV**, který byl použit k dalším syntézám.

2.1.4 Syntéza 2-((2'-kyan-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)octové kyseliny **V**



Do baňky opatřené chladičem byl předložen **IV** (200 mg, 1,02 mmol) společně s roztokem NaOH (82 mg, 2,04 mmol), H₂O (10 ml) a MeOH (10 ml). Po rozpuštění byla během 10 minut přidána 2-bromooctová kyselina (142 mg, 1,02 mmol) v 5 ml H₂O. Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat při 70 °C po dobu 72h. Následně byl odpařen methanol, vodný roztok byl okyselen koncentrovanou HCl na pH ~ 2 a extrahován Et₂O (3x20 ml). Spojené etherické extrakty byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ (3x20 ml). Vodná fáze byla okyselena koncentrovanou HCl na pH ~ 2. Výsledný produkt byl krystalizován z MeOH. Bylo získáno 131 mg (51 %) téměř bílého prášku.

2.1.5 Syntéza 2-brom-4,5-dimethoxyfenolu VI



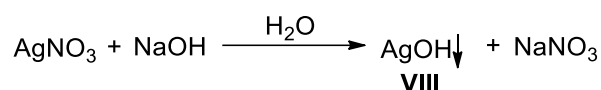
Do baňky byl předložen 3,4-dimethoxyfenol (5 g, 32,4 mmol), který byl rozsuspendován v DCM (60 ml) a vychlazen na ledové lázni na 0 °C. Během 30 minut byl postupně přidáván *N*-bromsukcinimid (5,77 g, 32,4 mmol) tak, aby teplota RS nepřesáhla 3 °C. Po přidavku byl obsah reakční baňky míchán za pokojové teploty 24 h. Následně byl přidán 20 % roztok thiosíranu sodného (15 ml), nasycený roztok chloridu amonného (15 ml) a voda (15 ml). Vodná fáze byla extrahována DCM (2x100 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí síranu sodného a odpařeny. Vzniklý rudý amorfnní krystal byl rekrystalizován z MeOH. Bylo získáno 3,1 g (41 %) produktu VI.

2.1.6 Syntéza 2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzonitrilu VII



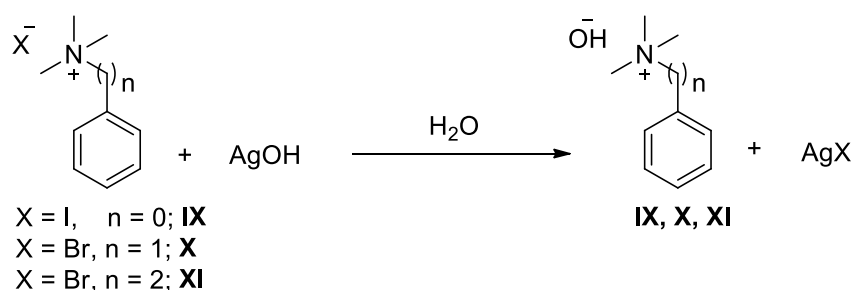
Do sekurované baňky opatřené chladičem a vývodem par do promývačky naplněné alkalickým NaClO byl předložen 3,4-dimethoxyfenol (1 g, 6,48 mmol) společně s AlCl₃ (0,864 g, 6,48 mmol) a DCE (8 ml). Po rozmíchání RS byl předložen methylthiokyanát (0,948 g, 12,97 mmol) a BF₃·OEt₂ (1,84 g, 12,97 mmol). Po přidavku BF₃·OEt₂ RS zhoustla a z transparentního hnědého roztoku se stala zelená kašovitá hmota, která postupně řídla. RS byla ponechána refluxovat 24 h. Poté bylo přidáno 60 ml 30% w. NaOH a směs byla refluxována po dobu 2 h. Po zchladnutí byla RS zfiltrována přes celit, promyta vodou, DCM a extrahována DCM (3x 50 ml). Vodná fáze byla okyselena konc. HCl a extrahována EtOAc (3x40 ml). Spojené organické fáze byly promyty H₂O (2x30 ml) a vysušeny MgSO₄. Po odpaření a vysušení ve vakuu bylo získáno 760 mg (67 %) nahnědlého prášku.

2.1.7 Příprava hydroxidu stříbrného VIII



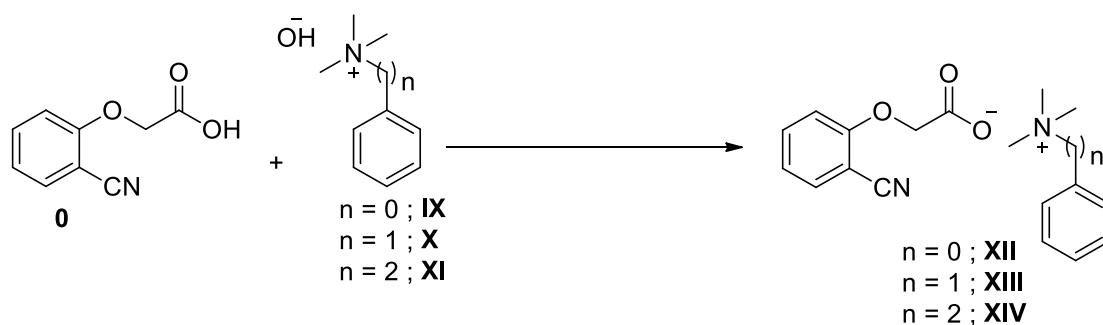
V kádince byl připraven roztok AgNO_3 (6 g, 35,3 mmol) v 15 ml H_2O . Do roztoku byl přidán roztok NaOH (1,55 g, 39 mmol) za okamžitého vzniku hnědé sraženiny. Sraženina byla odsáta a promyta destilovanou vodou.

2.1.8 Příprava amonium hydroxidů odvozených od *N,N,N*-trimethylfenyl ammonium iodidu IX, *N,N,N*-trimethylbenzyl ammonium bromidu X a *N,N,N*-trimethylfenethyl ammonium bromidu XI



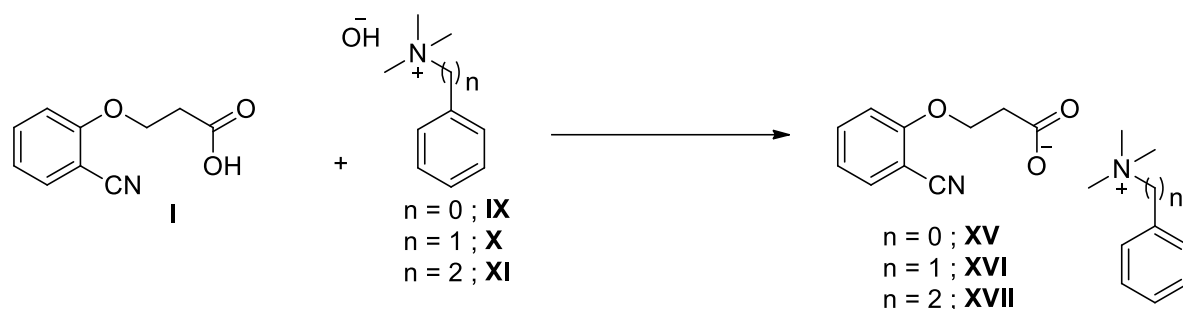
Do roztoku ammonium halogenidu (1 g) a H_2O byl předložen AgOH (1,1 ekvivalentu). Vzniklá sraženina byla zfiltrována a promyta minimálním množstvím H_2O . Filtrát byl použit k další syntéze.

2.1.9 Příprava solí odvozených od 2-(2-kyanfenoxy)octové kyseliny a ammonium hydroxidů



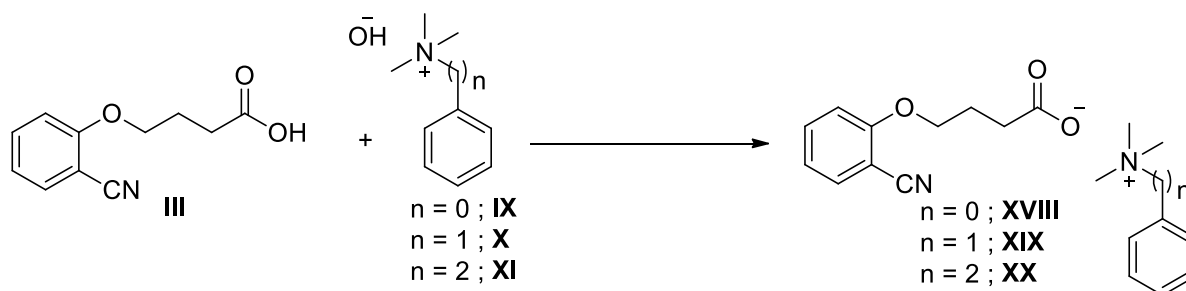
Do každé ze 3 vialek byla předložena 2-(2-kyanfenoxy)octová kyselina **0** (100 mg, 0,56 mmol) a 2 ml H_2O . Poté byly přidávány roztoky ammonium hydroxidů do té doby, než zmizela nerozpuštěná kyselina. Roztoky vzniklých solí byly odpařeny při 30 °C za maximálního vakua za vzniku nažloutlých olejů.

2.1.10 Příprava solí odvozených od 3-(2-kyanfenoxy)propanové kyseliny a ammonium hydroxidů



Do každé ze 3 vialek byla předložena 3-(2-kyanfenoxy)propánová kyselina (100 mg, 0,52 mmol) a 2 ml H₂O. Poté byly přidávány roztoky ammonium hydroxidů do té doby, než zmizela nerozpuštěná kyselina. Roztoky vzniklých solí byly odpařeny při 30 °C za maximálního vakua za vzniku nažloutlých olejů.

2.1.11 Příprava solí odvozených od 4-(2-kyanfenoxy)butanové kyseliny a ammonium hydroxidů

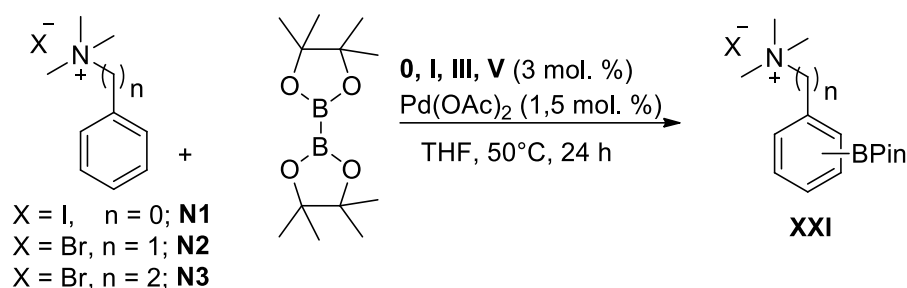


Do každé ze 3 vialek byla předložena 4-(2-kyanfenoxy)butánová kyselina (100 mg, 0,48 mmol) a 2 ml H₂O. Poté byly přidávány roztoky ammonium hydroxidů do té doby, než zmizela nerozpuštěná kyselina. Roztoky vzniklých solí byly odpařeny při 30 °C za maximálního vakua za vzniku nažloutlých olejů.

2.1.12 C–H aktivační reakce

Do 5 ml vialek opatřených magnetickým míchadlem a septovým uzávěrem byly předloženy *N,N,N*-trimethylfenylammonium jodid (**N1**) (100 mg, 0,38 mmol), *N,N,N*-trimethylbenzylammonium bromid (**N2**) (100 mg, 0,43 mmol) a *N,N,N*-trimethyl-2-fenylethanammonium bromid (**N3**) (100 mg, 0,41 mmol) společně s B₂Pin₂ (1,5 ekv.), látky **0**, **1**, **3**, **5** (3 mol. %) a PdOAc₂ (1,5 mol. %). Po vyinertizování obsahu argonem byl přidán THF (3 ml).

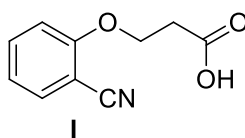
Reakční směs byla ponechána míchat při teplotě 50 °C 24h.^[52] Vzniklá reakční směs byla zfiltrována a podrobena analýze ESI-MS.



2.3 Charakterizace připravených látek

NMR spektra byla měřena na přístroji Brüker Ascend™ 500 s frekvencí měření 500 MHz ¹H a 125 MHz ¹³C. Vzorky pro měření byly rozpouštěny v deuteriochloroformu (CDCl₃), dimethylsulfoxidu-d₆ (DMSO-d₆) a acetonitrilu-d₃ (CD₃CN) alkalibrovaná na TMS či zbytkové signály rozpouštěla. Hmotnostní spektra byla měřena s použitím ionizační techniky MALDI na hmotnostním spektrometru s vysokým rozlišením LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific), vybaveným 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 4000-400 cm⁻¹ se spektrálním rozlišením 4 cm⁻¹. Body tání byly měřeny na bodotávku Büchi Melting Point B-540.

2.3.1 3-(2-Kyanfenoxy)propanová kyselina I



Téměř bílý prášek. **b.t.** 138-142 °C.

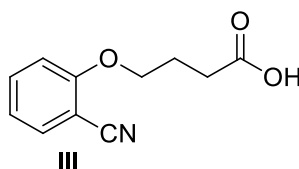
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.5 (bs, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 172.5, 160.5, 135.8, 134.3, 121.8, 116.9, 113.6, 101.1, 65.4, 34.4

HRMS: pro C₁₀H₁₀NO₃ [M+H]⁺; vypočteno: **192,0655**; změřeno: **192,0657**

FT-IR ν(cm⁻¹): 2933, 2227, 1704, 1597, 1491, 1254, 921, 750, 609, 493

2.3.2 4-(2-kyanfenoxy)butanová kyselina III



Sněhově bílý prášek.

B.t.: 128-131 °C (lit. 127-128^[51])

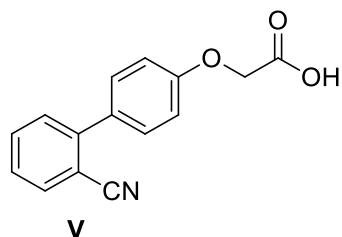
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.02 (qv, *J* = 7 Hz, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 174.5, 160.6, 135.6, 134.1, 121.6, 116.9, 113.5, 101.1, 68.2, 30.3, 24.5

HRMS: pro C₁₁H₁₂NO₃ [M+H]⁺; vypočteno: **206,0812**; změřeno: **206,0814**

FT-IR ν(cm⁻¹): 2955, 2228, 1705, 1491, 1398, 1398, 1259, 1085, 1020, 759, 607, 499

2.3.3 2-((2'-Kyan-[1,1'-bifeny]-4-yl)oxy)octová kyselina V



Bílý prášek.

B.t.: 178-190 °C.

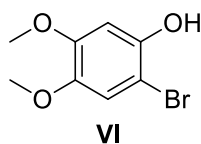
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 170.7, 158.8, 144.8, 134.4, 134.0, 130.9, 130.5, 128.3, 119.3, 115.2, 110.5, 65.2

HRMS: pro $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; vypočteno: **254,0812**; změřeno: **254,0815**.

FT-IR $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2228, 1710, 1606, 1480, 1233, 1086, 900, 762, 674, 507

2.3.4 2-Brom-4,5-dimethoxyfenol VI



Amorfní tmavě rudý krystal.

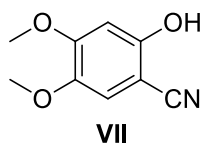
B.t.: 87-90 °C (lit. 89-91 °C ^[53])

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 149.7, 146.5, 143.5, 114.2, 100.2, 98.3, 56.5, 56.0

FT-IR $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3480, 2981, 2835, 1591, 1501, 1205, 1037, 974, 796, 590

2.3.5 2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzonitril VII



Běžový prášek.

B.t.: 132-135 °C (lit. 134-135 °C [54])

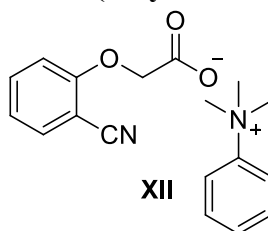
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 156.8, 154.5, 142.5, 118.1, 114.6, 100.6, 88.7, 56.7, 56.1

HRMS: pro C₉H₁₀NO₃ [M+H]⁺; vypočteno: **180,0655**; změřeno: **180,0656**

FT-IR ν(cm⁻¹): 3486, 3240, 2221, 1613, 1419, 1208, 1115, 988, 851, 672, 520

2.3.6 *N,N,N*-trimethylfenylammonium 2-(2-kyanfenoxy)acetát XII

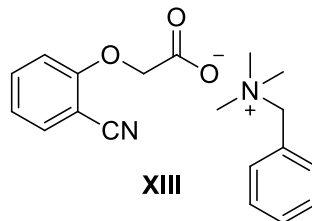


Žlutý olej.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.7-7.66 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.66 (s, 2H)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 169.2, 161.5, 147.8, 135.0, 133.8, 130.6, 121.0, 120.6, 117.6, 113.8, 100.5, 68.3, 56.8

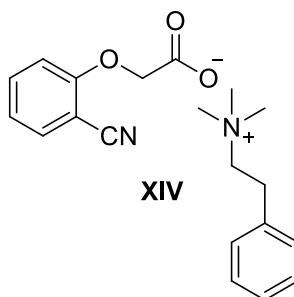
2.3.7 *N,N,N*-trimethylbenzylammonium 2-(2-kyanfenoxy)acetát XIII



Žlutý olej. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 7.54-7.45 (m, 7H), 6.96-6.92 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.00 (s, 9H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, Acetonitril – d_3) δ 172.1, 162.7, 135.8, 134.8, 134.3, 131.9, 130.4, 129.4, 121.5, 118.5, 114.5, 102.0, 70.1, 69.3, 53.5

2.3.8 N,N,N-trimethyl-2-fenylethanammonium 2-(2-kyanfenoxy)acetát XIV

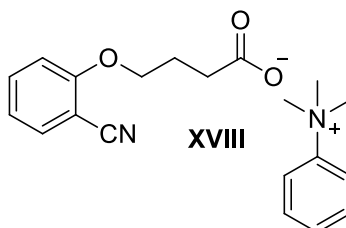


Žlutý olej.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.12 (s, 9H), 3.03 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, Acetonitril – d_3) δ 171.4, 162.0, 136.7, 135.2, 134.1, 129.8, 129.6, 127.9, 120.1, 118.0, 113.8, 101.3, 68.7, 67.4, 53.6, 29.5

2.3.9 N,N,N-trimethylfenylammonium 4-(2-kyanfenoxy)butanoát XVIII

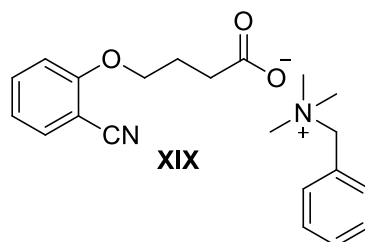


Světle hnědý olej.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.66 (s, 9H), 2.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.0 (qv, $J = 7.1$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, Acetonitril – d_3) δ 177.7, 161.6, 166.0, 147.8, 135.6, 134.3, 131.0, 121.2, 120.8, 117.4, 113.6, 101.7, 70.0, 57.6, 34.6, 26.7

2.3.10 *N,N,N*-trimethylbenzylammonium 4-(2-kyanfenoxy)butanoát XIX

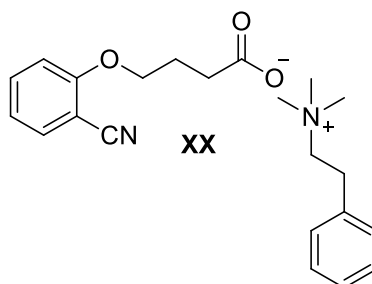


Žlutý olej.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 7.56 – 7.44 (m, 7H), 7.14-7.13 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 (s, 9H), 2.17 (t, $J = 7.23$ Hz, 2H), 1.96 (qv, $J = 7.23$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, Acetonitril – d_3) δ 177.2, 160.9, 134.9, 133.6, 133.0, 130.5, 129.0, 128.1, 120.5, 116.7, 112.9, 101.0, 69.3, 68.9, 52.2, 33.9, 26.0

2.3.11 *N,N,N*-trimethyl-2-fenylethanammonium 4-(2-kyanfenoxy)butanoát XX



Žlutý olej.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.01 (t, $J = 7.54$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.16 (s, 9H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.16 (t, $J = 7.64$ Hz, 2H), 1.97 (qv, $J = 7.0$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, Acetonitril – d_3) δ 176.9, 160.9, 135.9, 134.9, 133.6, 129.1, 128.9, 127.2, 120.5, 116.8, 112.9, 101.0, 69.3, 66.8, 52.9, 33.8, 28.8, 25.9

3. Výsledky a diskuse

Jak ukazuje rešeršní část, C–H aktivační reakce řízené nekovalentními interakcemi patří mezi velmi zajímavá, avšak dosud málo prozkoumaná témata. Cílem této práce je vyvinout katalytický systém umožňující *meta*-selektivní funkcionalizaci aromatických amoniových či aniliniových solí pomocí reakce s přechodnými kovy za účasti vhodných ligandů pracujících na principu nekovalentních interakcí. Požadavkem na ligand je v ideálním případě jeho jednoduchá a levná syntéza. Za hlavní strukturní motiv byla tedy zvolena 2-kyanofenoxyoctová kyselina a její homology či jinak substituované deriváty. Výhodou všech těchto látek je jejich relativně snadná příprava z dostupných prekurzorů. Princip klíčového C–H aktivačního kroku je uveden na *Schématu 27*.

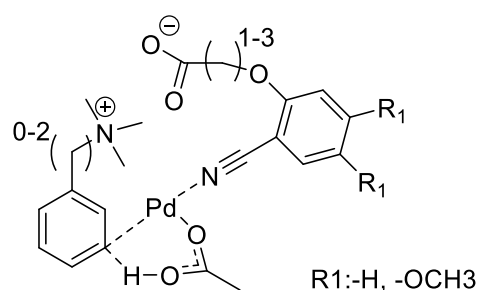


Schéma 27 - Koordinace ligandu.

Klíčovým faktorem pro úspěšné *meta*-selektivní C–H funkcionalizace je vhodná vzdálenost řídicí skupiny od dané C–H vazby. Z tohoto důvodu byla využita různá homologa výchozích octových kyselin a použitých substrátů. Inspirací z literatury vznikla i idea použití ligandů odvozených od kyanobifenylů, přičemž reakce by probíhala analogickým mechanismem.

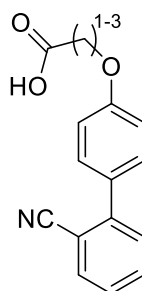


Schéma 28 - Syntéza látek.

Tato diplomová práce vychází z práce bakalářské^[59] byly využity analogické reakční podmínky a výchozí kyselina 3-brompropanová, neboť se již v minulosti osvědčila lépe díky lepší nukleofugalitě odstupující skupiny. Ve srovnání se syntézou 2-(2-kyanofenoxy)octové kyseliny

0 probíhala tato reakce podstatně složitěji. Během reakce musela být dodávána 3-brompropanová kyselina, neboť průběžné analýzy ukazovaly, že výchozí látka reagovala pomalu a částečně podléhala eliminaci. Teplota neměla na konverzi pozitivní vliv, naopak rostoucí teplota vedla k většímu zastoupení produktů eliminace. I přes více pokusů, kdy byl modifikován reakční čas i podmínky bylo dosaženo neuspokojivého výtěžku 15 % po rekrystalizaci surové 3-(2-kyanfenoxy)propanové kyseliny (Schéma 29).

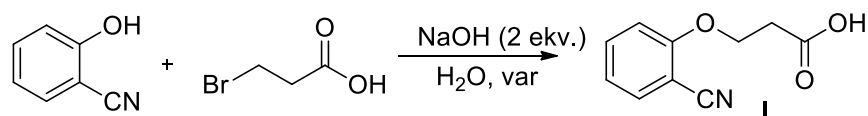


Schéma 29 - Příprava látky I.

V případě derivátu III byl syntetický postup modifikován, jelikož reakce za předchozích podmínek neprobíhala vůbec. Jako výchozí látka byl proto použit ethyl-4-brombutanoát, který v první fázi poskytl ethyl-4-(2-kyanfenoxy)butanoát, který byl dále *in situ* hydrolyzován užitím hydroxidu lithného, což je patrné ze Schématu 30. Částečná hydrolyza probíhala již během substituční reakce. Ani tato metoda neposkytla oslnivý výtěžek, který činil pouhých 22 % po 2 stupních syntézy a rekrystalizaci.

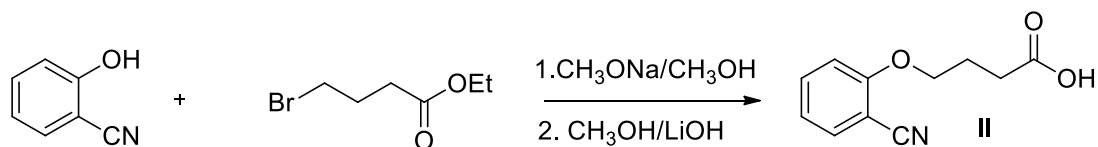


Schéma 30 - Příprava látky II.

Z důvodu modifikace elektronických efektů a koordinačních schopností nitrilové skupiny byly do základního skeletu přidány dvě elektrondonorní methoxyskupiny. Syntéza další sady látek pak vycházela z komerčního 3,4-dimethoxyfenolu, na který bylo nejprve nutno zavést kyano skupinu do sousedství hydroxy skupiny. Podle provedené rešerše je jeden ze způsobů zavedení nitrilové skupiny na jádro kyanace arylhalogenidů za katalýzy přechodnými kovy. Příprava výchozího 2-brom-4,5-dimethoxy fenolu byla provedena pomocí *N*-bromsukcinimidu v DCM.

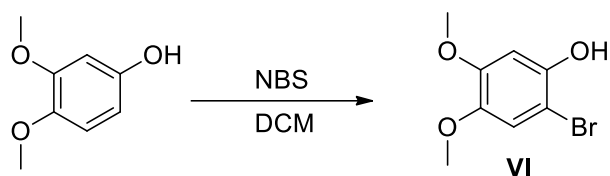


Schéma 31 - Příprava látky **IV**.

Tato reakce poskytla produkt **VI** ve výtěžku 41 %, který byl po rekrystalizaci nasazen do dalších kyanačních reakcí. Hlavní prvotní motivací při výběru kyanačního činidla byla co nejnižší toxicita zdroje kyanidu. Proto byl zvolen kombinovaný zdroj kyanidové částice pocházející z DMF a NH_4HCO_3 za katalýzy mědi ^[55]. Mechanismus vzniku CN^- není zatím známý.

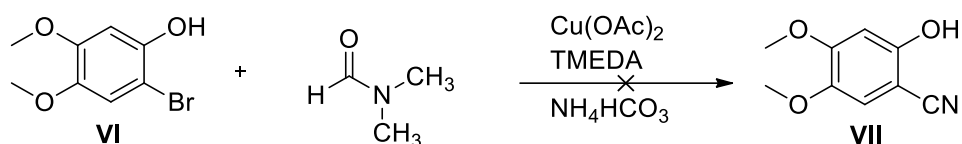


Schéma 32 - Pokus o přípravu látky **VII**.

Po uskutečnění reakce se ovšem produkt nepodařilo detekovat. Literární zdroj užitý pro provedení této reakce ovšem uvádí, že aryl iodidy reagují ochotněji než aryl bromidy. Tato skutečnost vedla k pokusu o syntézu 2-jod-4,5-dimethoxyfenolu. ‘Jodace‘ na Schématu 33 byla provedena obdobným způsobem jako bromace, ale produkt se nepodařilo detekovat. Ani prodloužení reakční doby či mírný záhřev reakční směsi neměly na výsledek vliv.

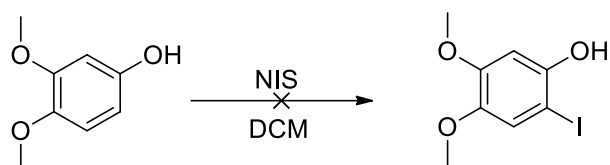


Schéma 33 - Pokus o přípravu 2-iod-4,5-dimethoxyfenolu.

Další snahy o syntézu látky **VII** probíhaly pomocí kyanace využívající $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ jako zdroje kyanidu. Reakce je katalyzovaná octanem palladnatým a dppf. Ani přes více pokusů se nepodařilo látku **VII** touto metodou připravit. Analýza ukazovala na zdvojení látky **VI** místo vzniku požadovaného produktu.

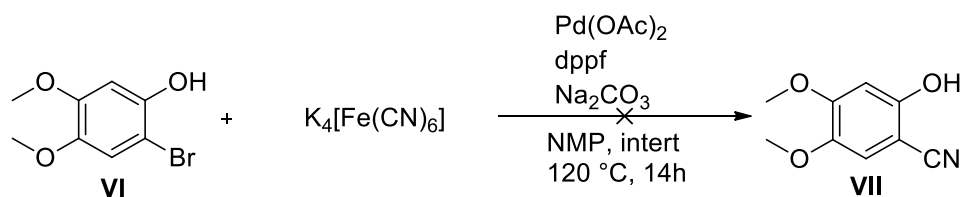


Schéma 34 - Pokus o přípravu látky VII.

Na základě neúspěchů reakcí při užití netoxických zdrojů kyanidů jsem byl nucen sáhnout po konvenčním zdroji – NaCN.^[56] Reakce užívá CuI jako katalyzátoru a *N,N'*-dimethylethylendiaminu jako ligandu. Obě látky jsou levné a komerčně dostupné. I přes několik opakování pokusu se nepodařilo látku VII detekovat.

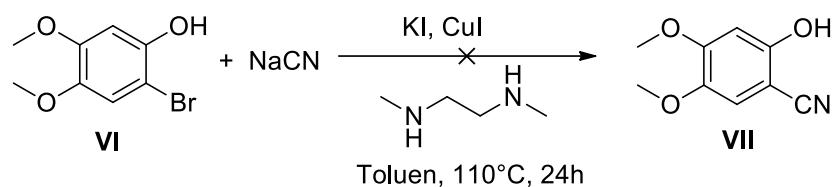


Schéma 35 - Pokus o přípravu látky VII.

Látku VII se nakonec podařilo připravit podle postupu.^[54] Předpokládaný mechanismus kyanace naznačuje Schéma 37. V prvním pokusu této syntézy došlo k nedopatření – vlivem náhody se do reakční směsi dostalo velké množství koncentrovaného hydroxidu sodného, který sloužil jako neutralizační činidlo možných reakčních plynů. Po zpracování reakce byl získán produkt VII v 33 % výtěžku. Další pokus, který přesně replikoval postup autorů, skončil neúspěchem. Po přidavku 4M hydroxidu došlo ke vzniku husté suspenze, která nešla magnetickým míchadlem míchat. Rovněž zpracování produktu bylo problematické, protože vzniklá suspenze se při extrakci špatně dělila. Po zpracování byl izolován produkt, který dle MS odpovídá pravděpodobně sloučenině na Obrázku 16. Při další syntéze byl k hydrolyze užit 30 w.% NaOH a reakční směs byla před extrakcí zfiltrována. Díky tomu bylo zpracování podstatně jednodušší. Produkt VII byl získán v 67% výtěžku.

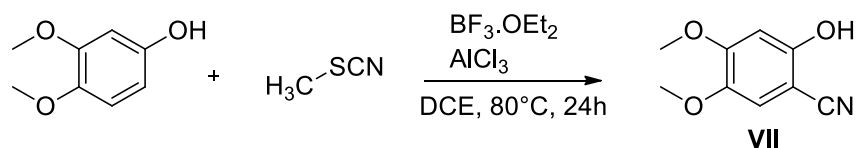


Schéma 36 - Syntéza látky VII.

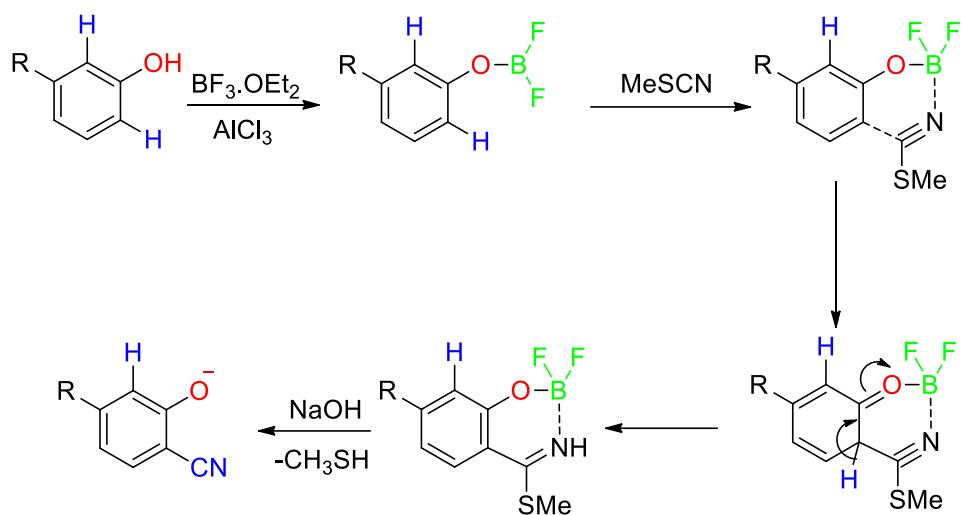
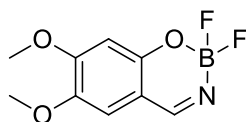


Schéma 37 - Předpokládaný mechanismus kyanace.

Následné reakce s 2-bromoctovou respektive s 3-brompropanovou kyselinou nedopadly úspěšně, protože se produkt nepodařilo vyčistit.

Stejně jako karboxylová funkční skupina je i sulfonová skupina schopna nekovalentních interakcí s kladně nabitým amoniovým substrátem. Proto jsem se pokusil o syntézu 2-(2-kyanofenoxy)ethan sulfonové kyseliny (Obrázek 16).



Obrázek 16 - Možný produkt nezdařilé reakce.

Výchozí látky byly komerčně dostupný 2-hydroxybenzonitril a sodná sůl 2-bromethansulfonové kyseliny. Reakci popisuje Schéma 38, výsledky pak Tabulka 12. Problémem se ukázala jak nízká reaktivita, tak zejména konkurenční eliminace. Z těchto důvodů se tedy látku nakonec nepodařilo izolovat.

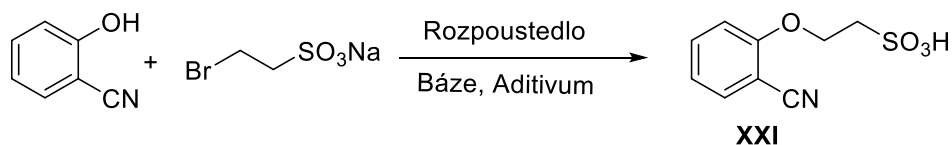


Schéma 38 - Pokus o přípravu 2-(2-kyanofenoxy)ethansulfonové kyseliny.

Tabulka 12 – Optimalizace reakčních podmínek.

Pokus	Báze	Rozpouštědlo	Aditivum/[mol %]	Čas [h]	Teplota [°C]	Fenol/XXI/eliminace
1	NaOH	H ₂ O	-	20	80	1:0:0
2	K ₂ CO ₃	H ₂ O	-	240	rt	1:0,16:0,07
3	K ₂ CO ₃	H ₂ O	NaI/15	504	rt	1:0,14:0,03
4	K ₂ CO ₃	DMF:H ₂ O 1:1	KI/10	30	100	1:0,8:0,27
5	K ₂ CO ₃	DMF	-	30	100	1:0,49:0,11
6	Cs ₂ CO ₃	DMF	-	168	rt	1:3,9:0,17
7	K ₂ CO ₃	ACN	-	24	75	1:3,6:3,5

Z Tabulky 12 je patrné, že nejlepší poměr výchozí látky, produktu a eliminace poskytl pokus č. 7. Avšak i v tomto případě je poměr produktu vůči eliminaci téměř 1:1. Další snahy se ubíraly směrem k syntéze látky V. Prekurzorem této látky je látka IV (4'-hydroxy-[1,1'-bifenyl]-2-karbonitril), jejíž syntéza^[57] proběhla bez obtíží s uspokojivým výtěžkem 94 % podle Schématu 39.

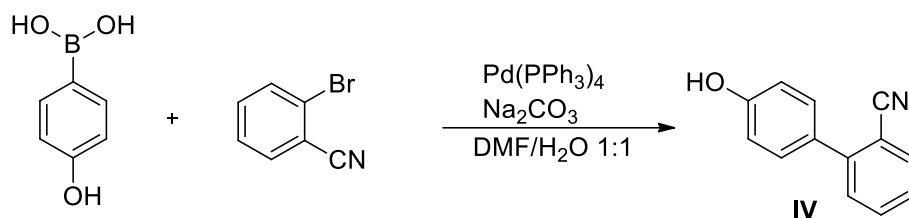


Schéma 39 – Syntéza látky IV.

Látka IV byla v první řadě podrobena reakci popsané v literatuře.^[58] Tato metoda, kterou popisuje Schéma 40, sice poskytla látku V, ale v nízkém výtěžku 8 %. S ohledem na tuto skutečnost IV byla podrobena reakci s 2-bromoctovou kyselinou v alkalickém prostředí NaOH (Schéma 41). Po acidobazickém zpracování reakční směsi byla získána látka V prostá nečistot z couplingové reakce ve výtěžku 51 %.



Schéma 40 – Syntéza látky V.

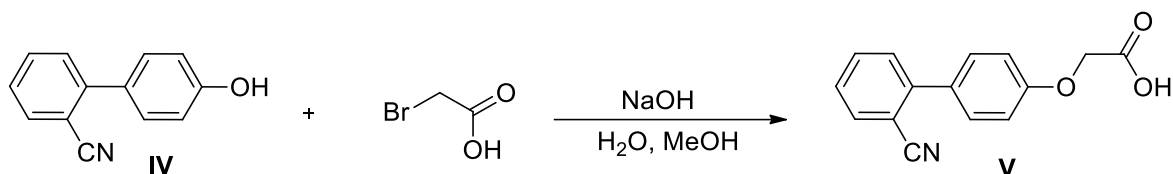


Schéma 41 – Syntéza látky V.

Dále byly připraveny iontové páry kvarterních amoniových solí odvozených od anilinu, benzylaminu a fenethyl aminu a analog karboxylových kyselin. Tyto soli jsou předpokládány intermediáty C–H funkcionalizačních reakcí. Jedním ze syntetických přístupů k těmto sloučeninám spočívá v reakci stříbrné soli kyseliny s kvarterním amonium halogenidem za vzniku sraženiny halogenidu stříbra a kvarterní amoniové soli kyseliny (*Schéma 41*). Eleganternější přístup zahrnuje reakci kvarterního amonium hydroxidu připraveného reakcí hydroxidu stříbrného s kvarterním amonium halogenidem a následnou reakcí s kyselinou za odštěpení vody (*Schéma 42*). Tato metoda byla užita v této práci, především kvůli skutečnosti, že při vzniku iontového páru nevzniká sraženina halogenidu stříbra.

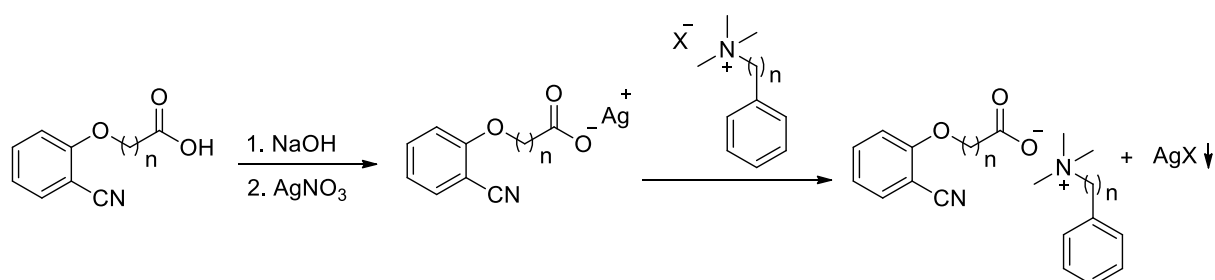


Schéma 42 – Cesta přes stříbrnou sůl kyseliny.

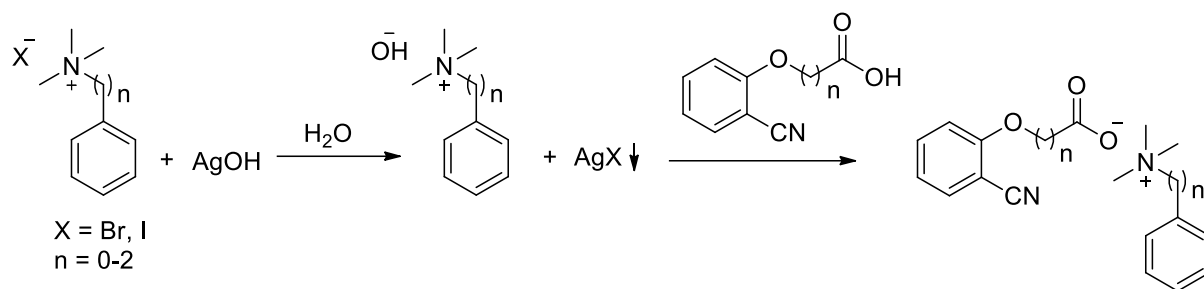


Schéma 43 – Cesta přes ammonium hydroxid.

Všechny soli kvarterních ammonium hydroxidů a karboxylových kyselin byly připraveny obdobným způsobem a sice ‚titrací‘ suspenze kyseliny do vymizení pevného podílu kyseliny a neutrálního pH. Soli odvozené od kyseliny 3-(2-kyanfenoxy)propanové nevznikly v dostatečné čistotě a nepodařilo se je vyčistit.

Katalytická C–H aktivace

Pokus o C–H aktivační reakci substrátu **N1,N2,N3** užitím B_2Pin_2 popisuje *Schéma 43*. Analýza reakční směsi pomocí ESI-MS bohužel ve většině případů nepotvrdila přítomnost borylovaného substrátu. Výsledky reakce naznačuje *Tabulka 13*.

Tabulka 13 – Výsledky C–H aktivační reakce.

Pokus	Substrát	Ligand	Katalyzátor	čas [h]	Teplota [°C]	Vznik XXI
1	N1	0	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-
2	N1	I	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-
3	N1	III	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	stopy
4	N1	V	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-
5	N2	0	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-
6	N2	I	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	stopy
7	N2	III	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	stopy
8	N2	V	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-
9	N3	0	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-
10	N3	I	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-
11	N3	III	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-
12	N3	V	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	24	50	-

V některých případech však byly nalezeny ionty s hmotou odpovídající hmotě produktu, i když ve velmi malé míře. To dává naději na fungování celé metody po důkladné optimalizaci reakčních podmínek.

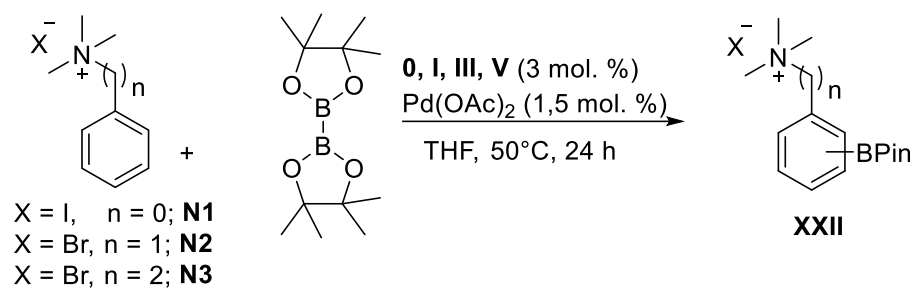


Schéma 44 – C–H aktivační reakce.

Závěr

Pomocí relativně jednoduchých syntéz z levných prekurzorů byla připravena série látek odvozených od 2-hydroxybenonitrilu, z nichž je 1 dosud nepopsaných. Obdobná série byla připravena i od 4'-hydroxy-[1,1'-bifenyl]-2-karbonitrilu, který je dosud nepospán a byla z něj připravena jedna nepopsaná látka. Z většiny těchto látek byly připraveny soli s amoniovými solemi odvozených od anilinu, benzylaminu či fenethylaminu, což jsou potenciální klíčové intermediáty reakcí. U většiny ligandů pak byla otestována i varianta katalytické borylace, přičemž se ukázalo, že v některých případech vznikají stopy požadovaných produktů. To dává naději pro úspěšné využití připravených kyselin po optimalizaci syntézy.

Reference

- [1] Gilman, H., Bebb, R. L., *J. Org. Chem* **1938**, *60*.
- [2] Phipps, R. J., Hamilton, G. L., Toste, F. D., *Nature Chemistry* **2012**, *4*, 603–614.
- [3] Marcus, Y., Hefter, G., *Chem Rev* **2006**, *106*, 4585–4621.
- [4] Zhou, H. X., Pang, X., *Chem Rev* **2018**, *118*, 1691.
- [5] Knowles, R. R., Jacobsen, E. N., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2010**, *107*, 20678–20685.
- [6] Doyle, A. G., Jacobsen, E. N., *Chem Rev* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [7] Dolling, U. H., Davis, P., Grabowski, E. J. J., *J Am Chem Soc* **1984**, *106*, 446–447.
- [8] Ohmatsu, K., Ooi, T., *Top Curr Chem (Cham)* **2019**, *377*, DOI 10.1007/S41061-019-0256-1.
- [9] Uraguchi, D., Terada, M., *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [10] Mayer, S., List, B., *Angew Chem Int Ed Engl* **2006**, *45*, 4193–4195.
- [11] Hamilton, G. L., Kanai, T., Toste, F. D., *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 14984–14986.
- [12] Rauniyar, V., Lackner, A. D., Hamilton, G. L., Toste, F. D., *Science* **2011**, *334*, 1681–1684.
- [13] Saint-Denis, T. G., Zhu, R. Y., Chen, G., Wu, Q. F., Yu, J. Q., *Science* **2018**, *359*, DOI 10.1126/SCIENCE.AAO4798.
- [14] Breslow, R., Rajagopalan, R., Schwarz, J., *J Am Chem Soc* **1981**, *103*, 2905–2907.
- [15] Ye, J., Kalvet, I., Schoenebeck, F., Rovis, T., *Nature Chemistry* **2018**, *10*, 1037–1041.
- [16] Matsui, J. K., Lang, S. B., Heitz, D. R., Molander, G. A., *ACS Catal* **2017**, *7*, 2563.
- [17] Belli Dell’Amico, D., Calderazzo, F., Labella, L., Marchetti, F., Pampaloni, G., *Chem Rev* **2003**, *103*, 3857–3897.
- [18] Xu, Y., Young, M. C., Wang, C., Magness, D. M., Dong, G., *Angew Chem Int Ed Engl* **2016**, *55*, 9084–9087.

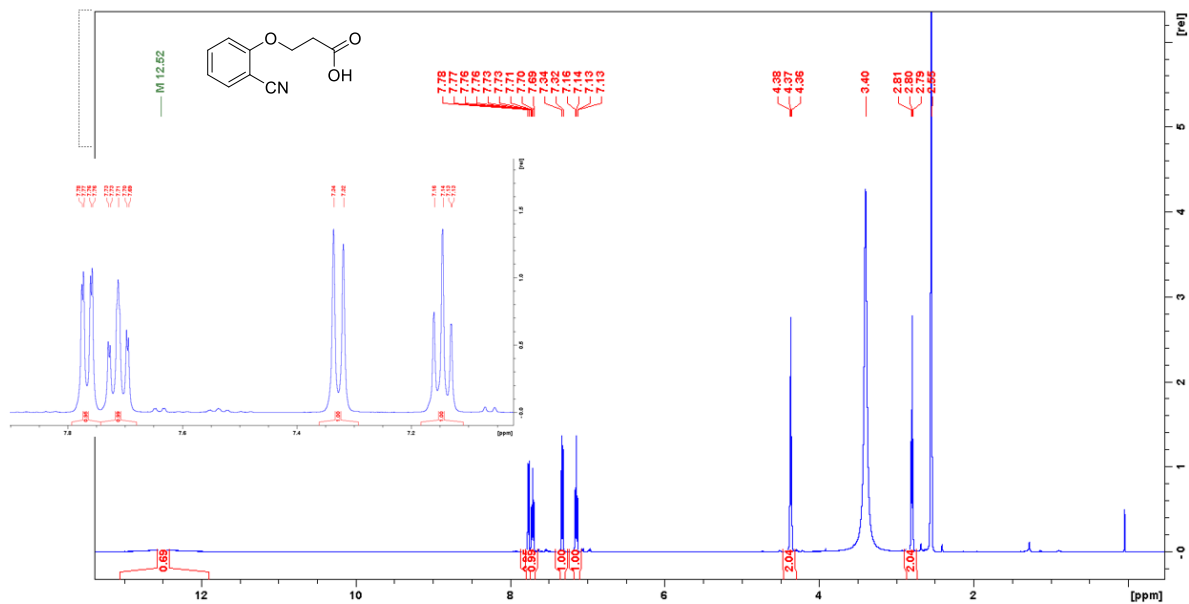
- [19] Sibi, M. P., Chen, J., *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 9472–9473.
- [20] Uraguchi, D., Kinoshita, N., Kizu, T., Ooi, T., *J Am Chem Soc* **2015**, *137*, 13768–13771.
- [21] Gillespie, J. E., Morrill, C., Phipps, R. J., **2021**, DOI 10.1021/jacs.1c05531.
- [22] Vitaku, E., Smith, D. T., Njardarson, J. T., *J Med Chem* **2014**, *57*, 10257–10274.
- [23] Olah, G. A., Narang, S. C., Olah, J. A., Lammertsma, K., *Proc Natl Acad Sci U S A* **1982**, *79*, 4487.
- [24] Hartwig, J. F., *Acc Chem Res* **2008**, *41*, 1534–1544.
- [25] Park, Y., Kim, Y., Chang, S., *Chem Rev* **2017**, *117*, 9247–9301.
- [26] Ganley, J. M., Murray, P. R. D., Knowles, R. R., *ACS Catal* **2020**, *10*, 11712–11738.
- [27] Gillespie, J. E., Morrill, C., Phipps, R. J., **2021**, DOI 10.1021/jacs.1c05531.
- [28] Boursalian, G. B., Ham, W. S., Mazzotti, A. R., Ritter, T., *Nat Chem* **2016**, *8*, 810–815.
- [29] D’Amato, E. M., Börgel, J., Ritter, T., *Chem Sci* **2019**, *10*, 2424–2428.
- [30] Gu, Y., Shen, Y., Zarate, C., Martin, R., *J Am Chem Soc* **2019**, *141*, 127–132.
- [31] Visco, M. D., Attard, J., Guan, Y., Mattson, A. E., *Tetrahedron Lett* **2017**, *58*, 2623–2628.
- [32] Yang, Z., He, Y., Toste, F. D., *J Am Chem Soc* **2016**, *138*, 9775–9778.
- [33] Rauniyar, V., Lackner, A. D., Hamilton, G. L., Toste, F. D., *Science* **2011**, *334*, 1681–1684.
- [34] Maryanoff, B. E., Zhang, H. C., Cohen, J. H., Turchi, I. J., Maryanoff, C. A., *Chem Rev* **2004**, *104*, 1431–1628.
- [35] Bergonzini, G., Schindler, C. S., Wallentin, C. J., Jacobsen, E. N., Stephenson, C. R. J., *Chem Sci* **2013**, *5*, 112–116.
- [36] Ischay, M. A., Yoon, T. P., *European J Org Chem* **2012**, *2012*, 3359–3372.
- [37] Fanourakis, A., Docherty, P. J., Chuentragool, P., Phipps, R. J., *ACS Catal* **2020**, *10*, 10672–10714.

- [38] Mkhaliid, I. A. I., Barnard, J. H., Marder, T. B., Murphy, J. M., Hartwig, J. F., *Chem Rev* **2010**, *110*, 890–931.
- [39] Hartwig, J. F., *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 1992–2002.
- [40] Davis, H. J., Mihai, M. T., Phipps, R. J., *J Am Chem Soc* **2016**, *138*, 12759–12762.
- [41] Montero Bastidas, J. R., Oleskey, T. J., Miller, S. L., Smith, M. R., Maleczka, R. E., *J Am Chem Soc* **2019**, *141*, 15483–15487.
- [42] Mkhaliid, I. A. I., Barnard, J. H., Marder, T. B., Murphy, J. M., Hartwig, J. F., *Chem Rev* **2010**, *110*, 890–931.
- [43] Kawamorita, S., Ohmiya, H., Hara, K., Fukuoka, A., Sawamura, M., *J Am Chem Soc* **2009**, *131*, 5058–5059.
- [44] Bisht, R., Chattopadhyay, B., *J Am Chem Soc* **2016**, *138*, 84–87.
- [45] Del Grosso, A., Singleton, P. J., Muryn, C. A., Ingleson, M. J., *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 2102–2106.
- [46] Saito, Y., Segawa, Y., Itami, K., *J Am Chem Soc* **2015**, *137*, 5193–5198.
- [47] Wang, Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 2425–2428.
- [48] TakagiKentarō, OkamotoTadashi, SakakibaraYasumasa, OkaShinzaburo, <http://dx.doi.org/10.1246/cl.1973.471> **2006**, *2*, 471–474.
- [49] Maligres, P. E., Waters, M. S., Fleitz, F., Askin, D., *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 8193–8195.
- [50] Schareina, T., Zapf, A., Beller, M., *Chemical Communications* **2004**, *4*, 1388–1389.
- [51] “Espacenet – search results,” Dostupné online z webu:
<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026924131/publication/US2003199427A1?q=pn%3DUS2003199427>
- [52] Davis, H. J., Mihai, M. T., Phipps, R. J., *J Am Chem Soc* **2016**, *138*, 12759–12762.
- [53] Ikawa, T., Nishiyama, T., Nosaki, T., Takagi, A., Akai, S., *Org Lett* **2011**, *13*, 1730–1733.
- [54] Zhang, W., Yang, W., Zhao, W., *Org Biomol Chem* **2020**, *18*, 4604–4609.

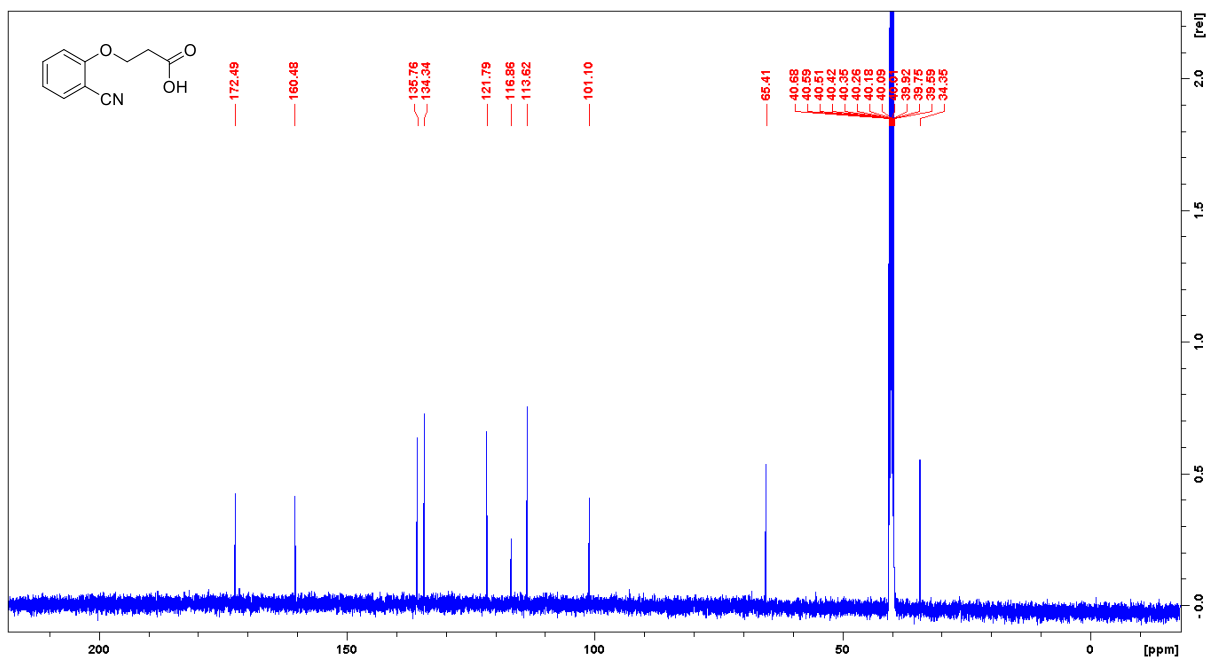
- [55] Zhang, G., Ren, X., Chen, J., Hu, M., Cheng, J., *Org Lett* **2011**, *13*, 5004–5007.
- [56] Zanon, J., Klapars, A., Buchwald, S. L., *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 2890–2891.
- [57] Jourjine, I. A. P., Zeisel, L., Krauß, J., Bracher, F., *Beilstein Journal of Organic Chemistry* *17:181* **2021**, *17*, 2668–2679.
- [58] Mimoto, T., Hattori, N., Takaku, H., Kisanuki, S., Fukazawa, T., Terashima, K., Kato, R., Nojima, S., Misawa, S., Ueno, T., Imai, J., Enomoto, H., Tanaka, S., Sakikawa, H., Shintani, M., Hayashi, H., Kiso, Y., *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **2000**, *48*, 1310–1326.
- [59] *C-H funkcionalizace aminů pomocí iontově vázaných řídicích skupin*. Pardubice, 2020. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice.

Přílohy

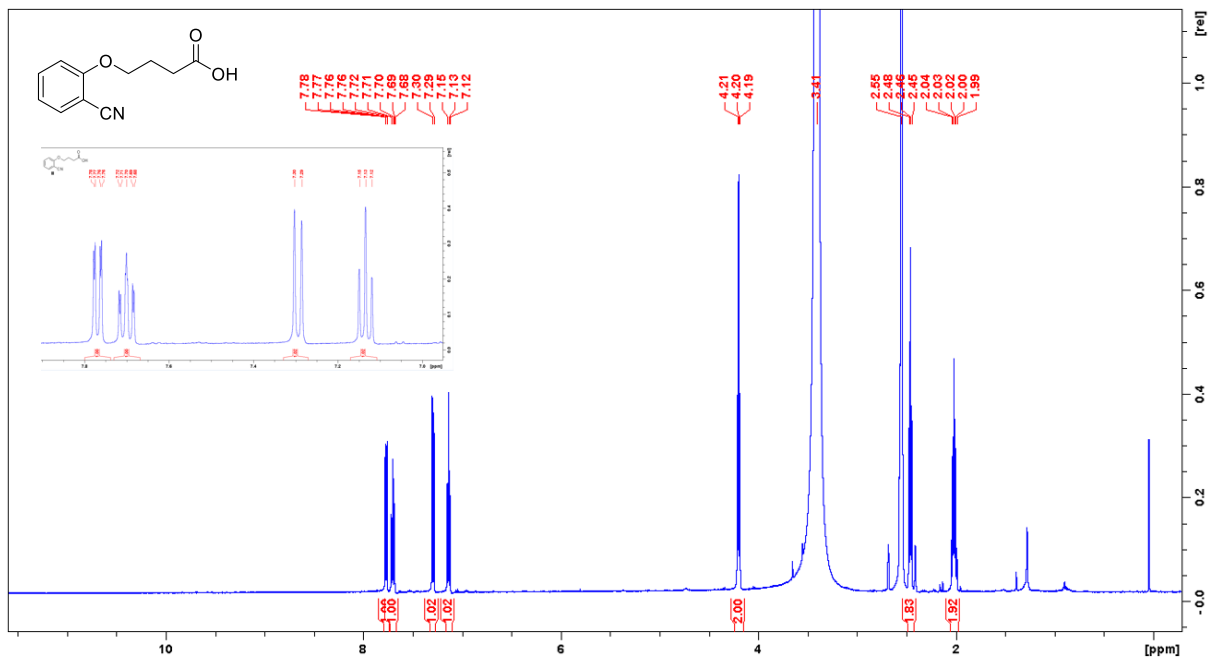
^1H NMR spektra



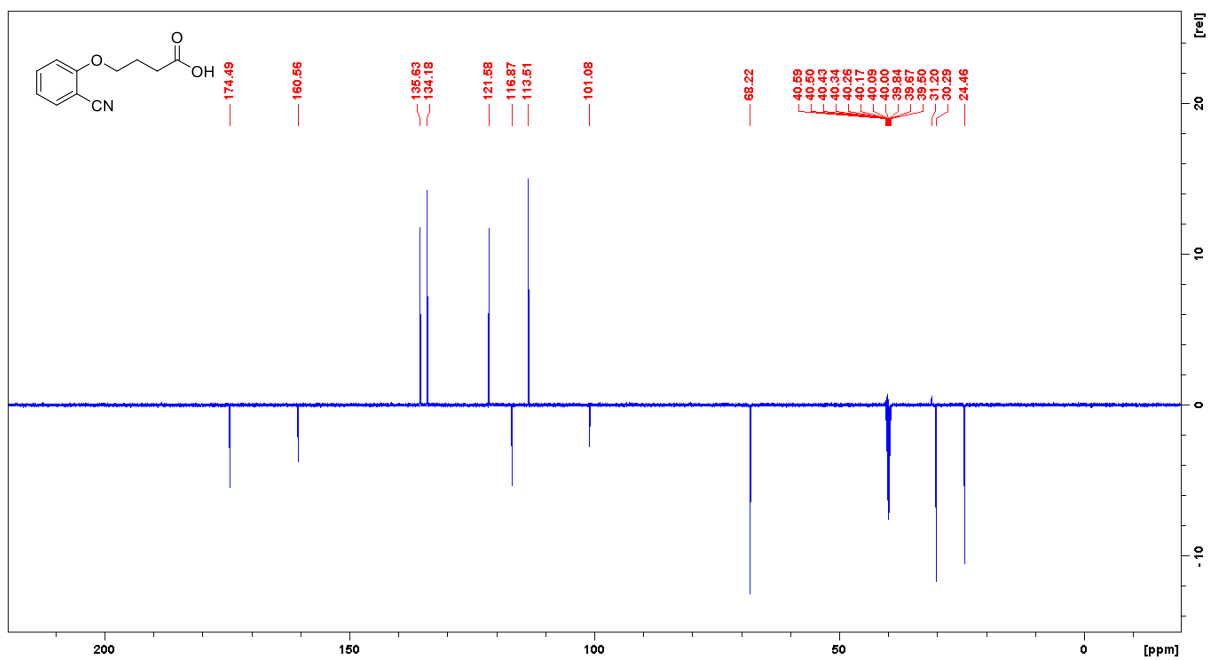
^1H NMR spektrum látky I



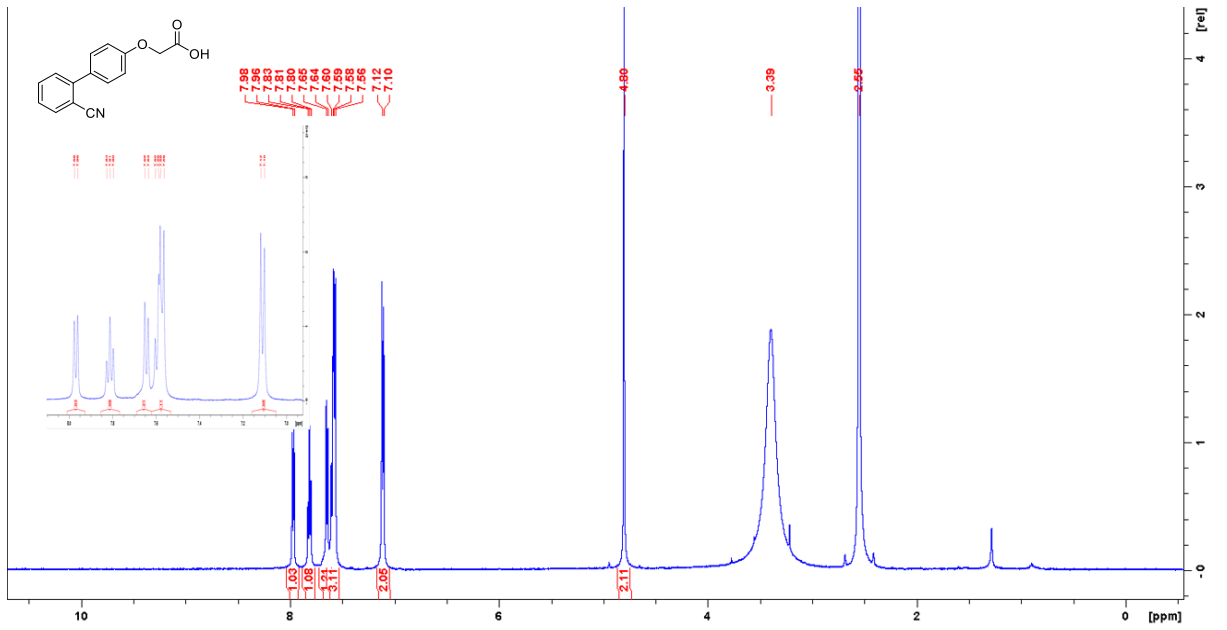
^{13}C NMR spektrum látky I



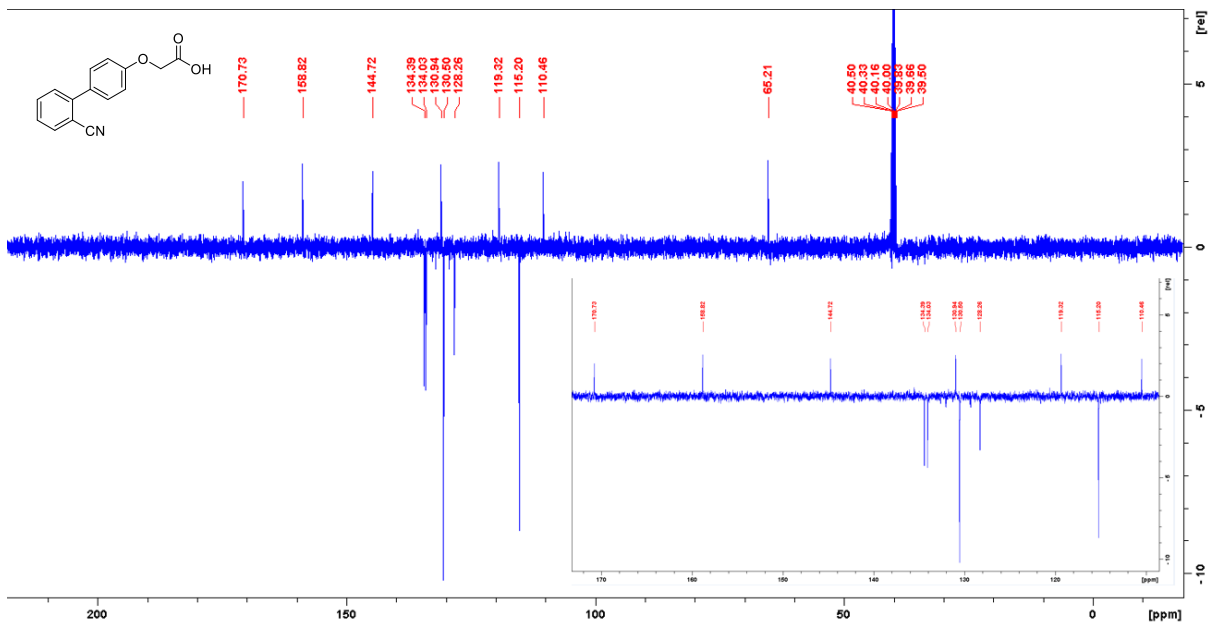
¹H NMR spektrum látky **III**



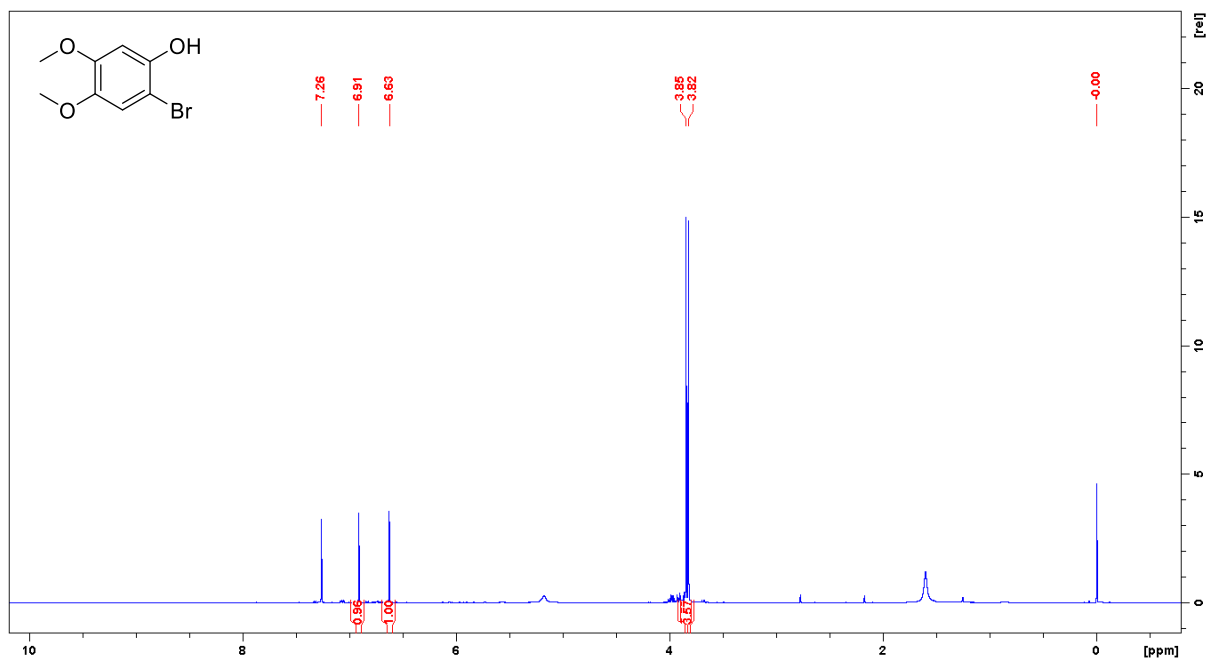
¹³C NMR spektrum látky **III**



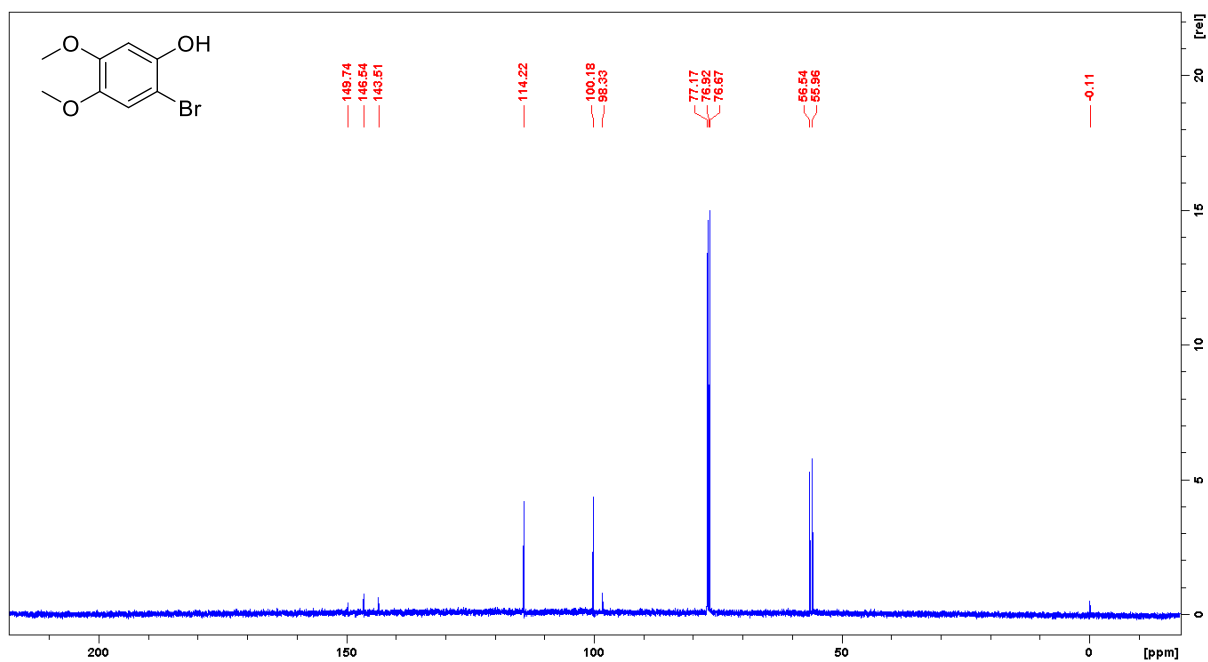
¹H NMR spektrum látky V



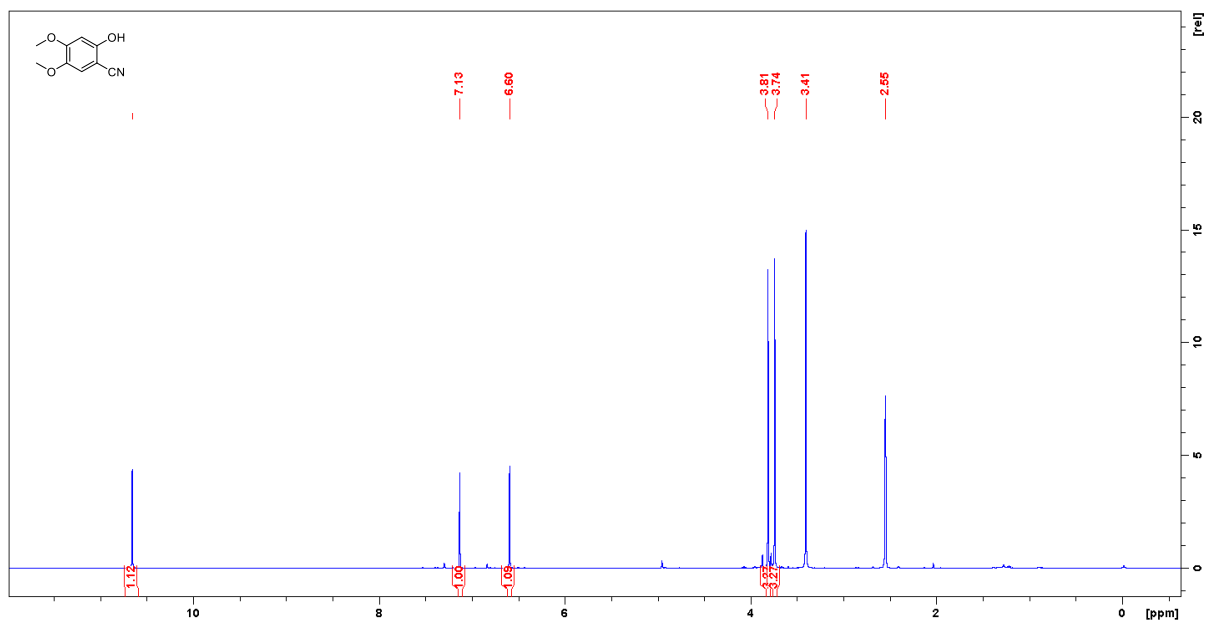
¹³C NMR spektrum látky V



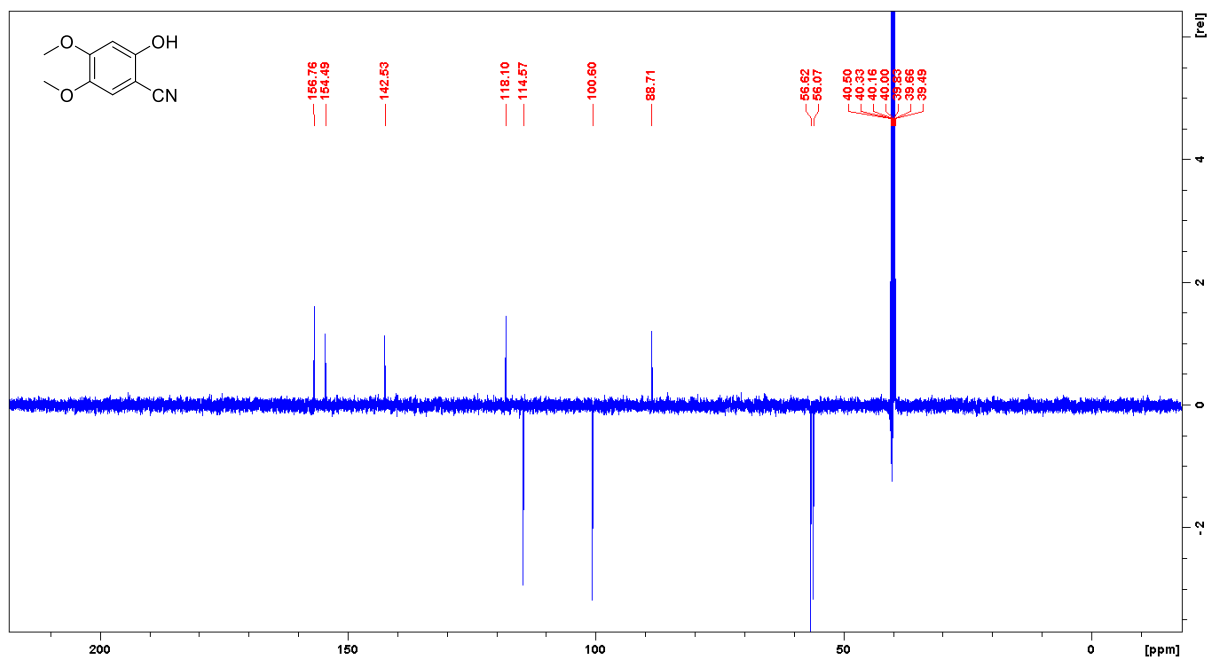
^1H NMR spektrum látky VI



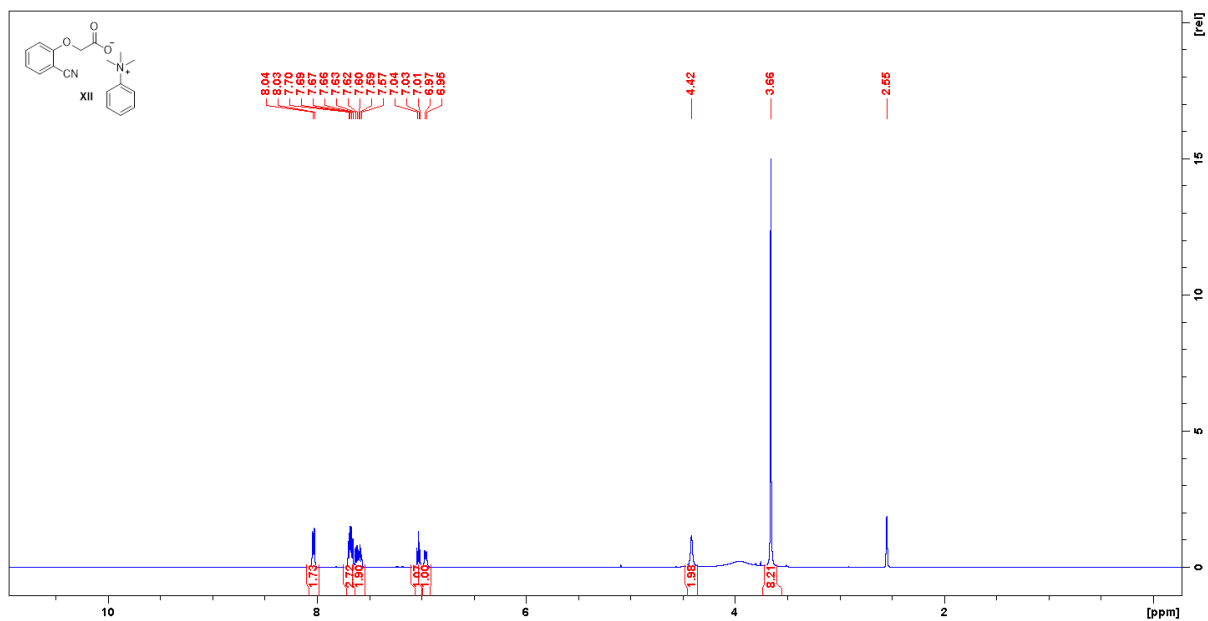
^{13}C NMR spektrum látky VI



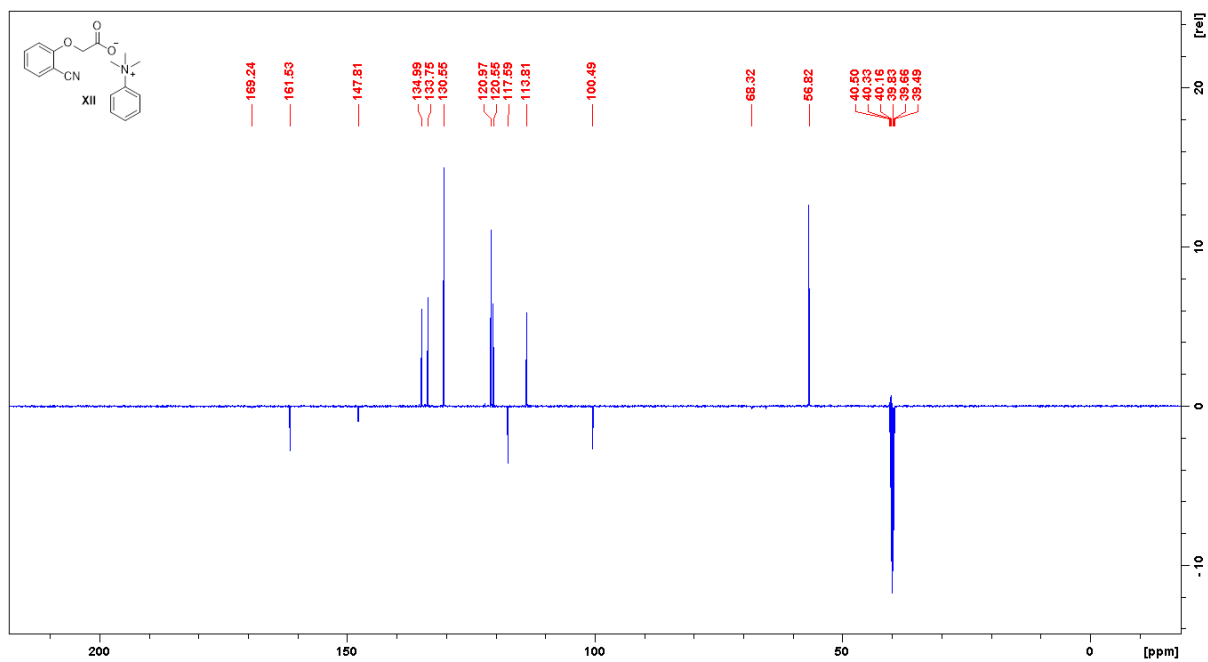
^1H NMR spektrum látky VII



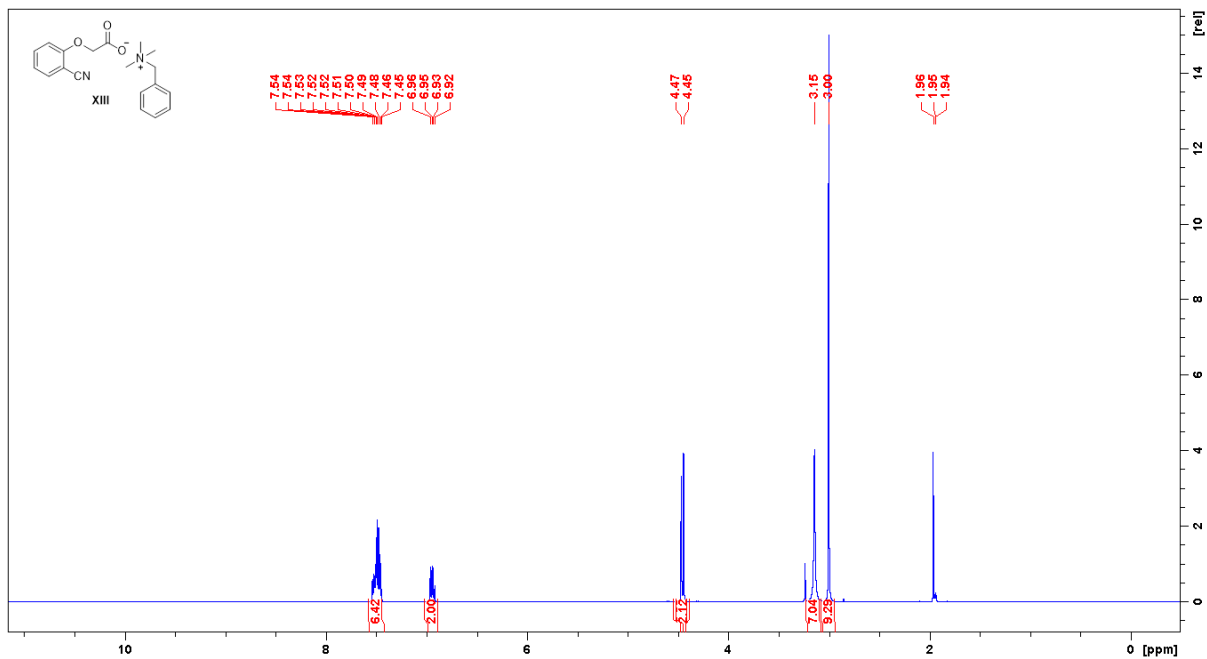
^{13}C NMR spektrum látky VII



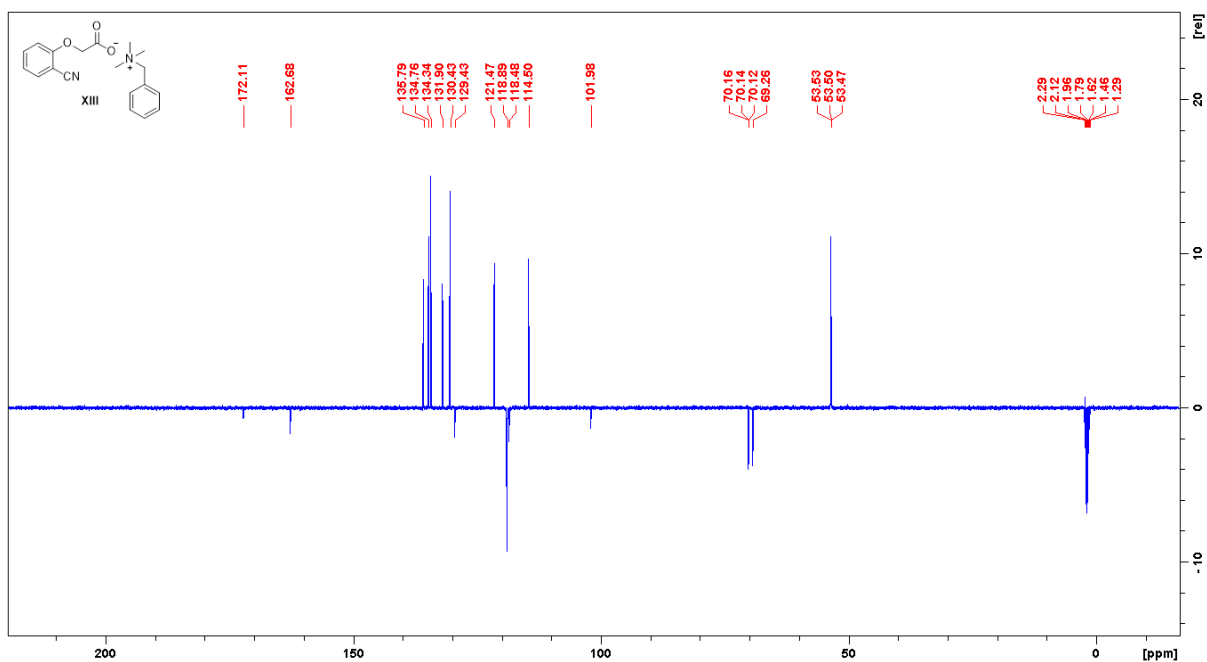
¹H NMR spektrum látky XII



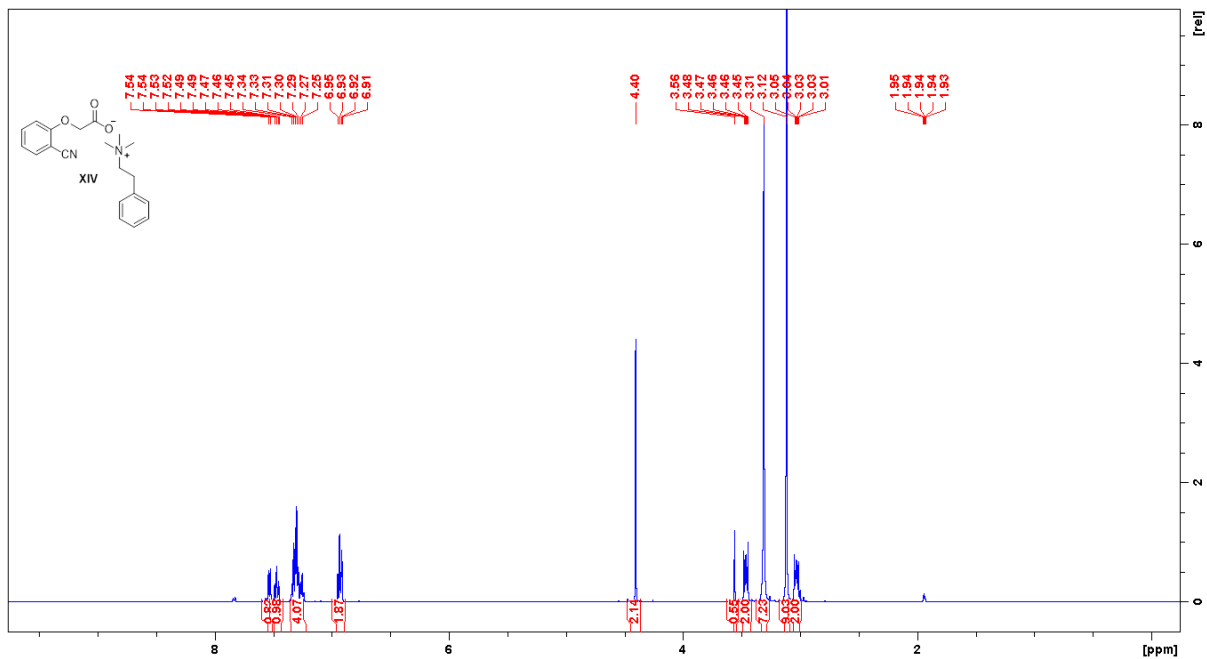
¹³C NMR spektrum látky XII



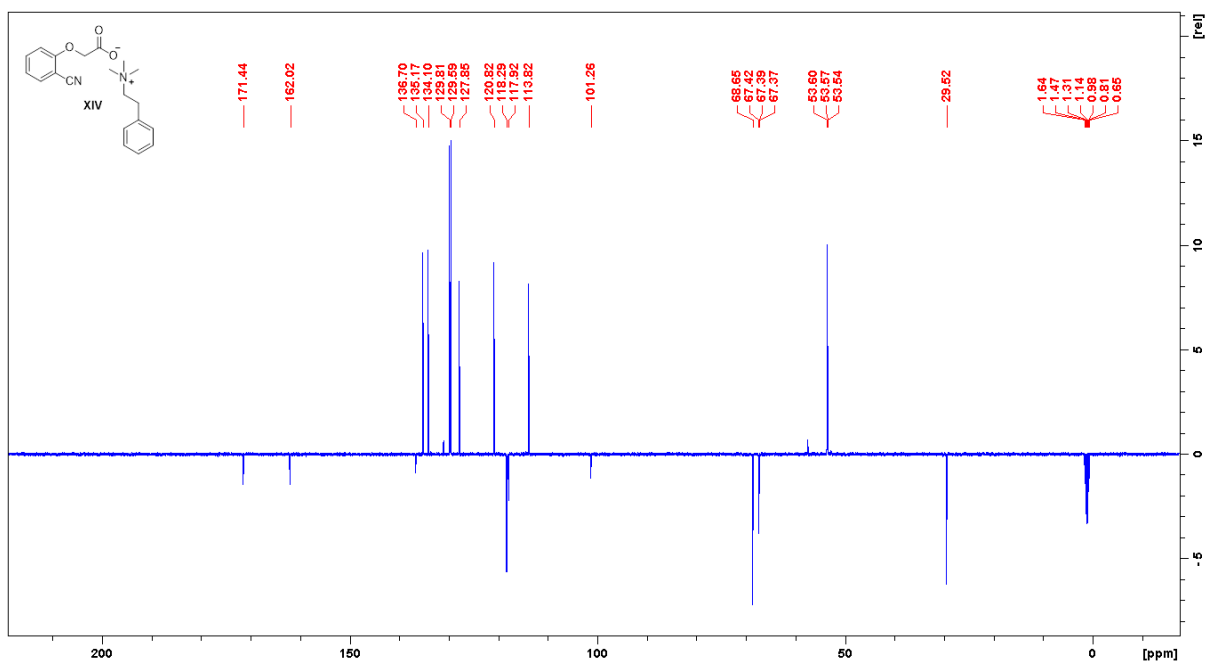
¹H NMR spektrum látky XIII



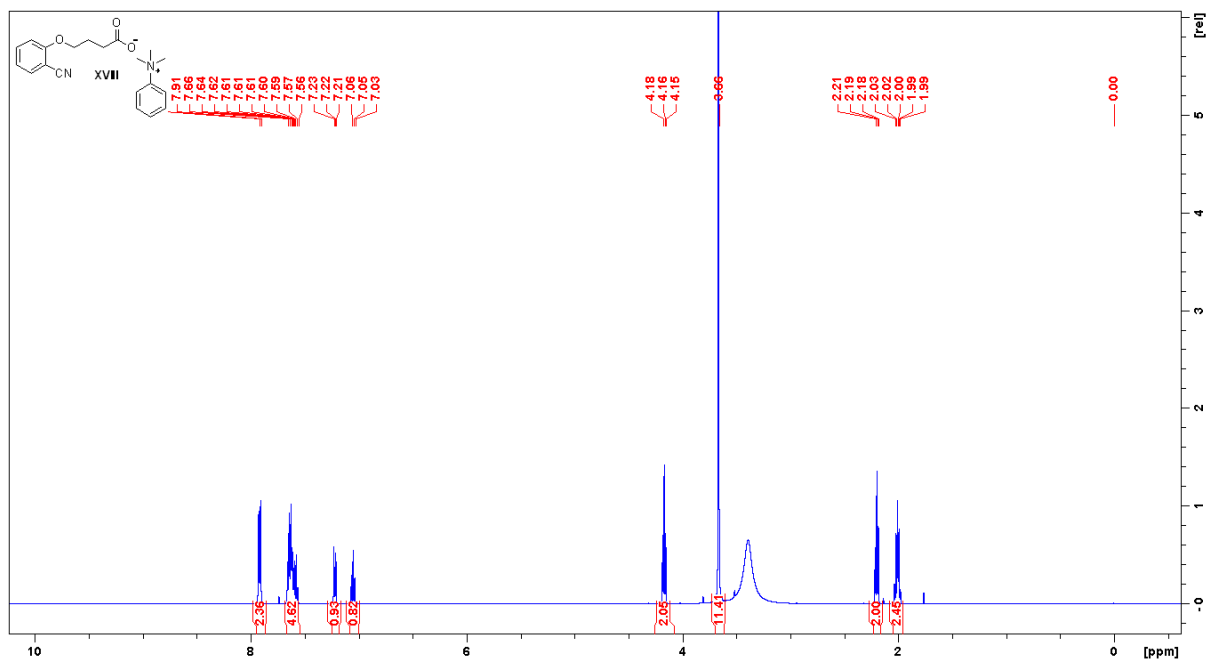
¹³C NMR spektrum látky XIII



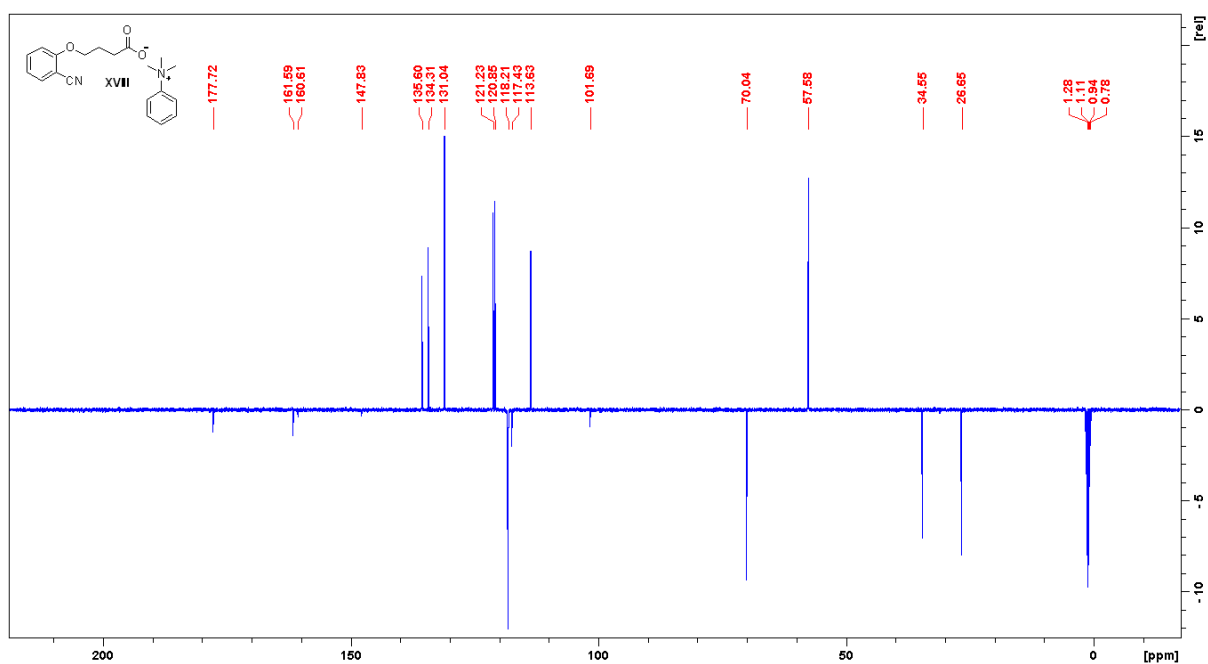
¹H NMR spektrum látky XIV



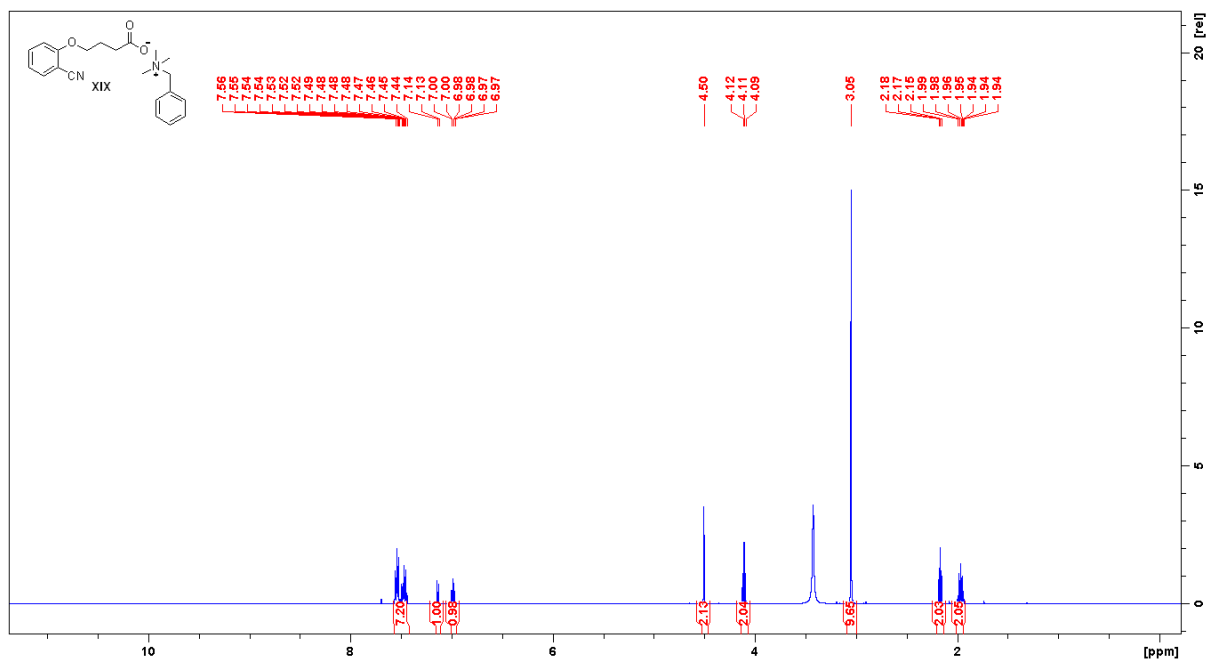
¹³C NMR spektrum látky XIV



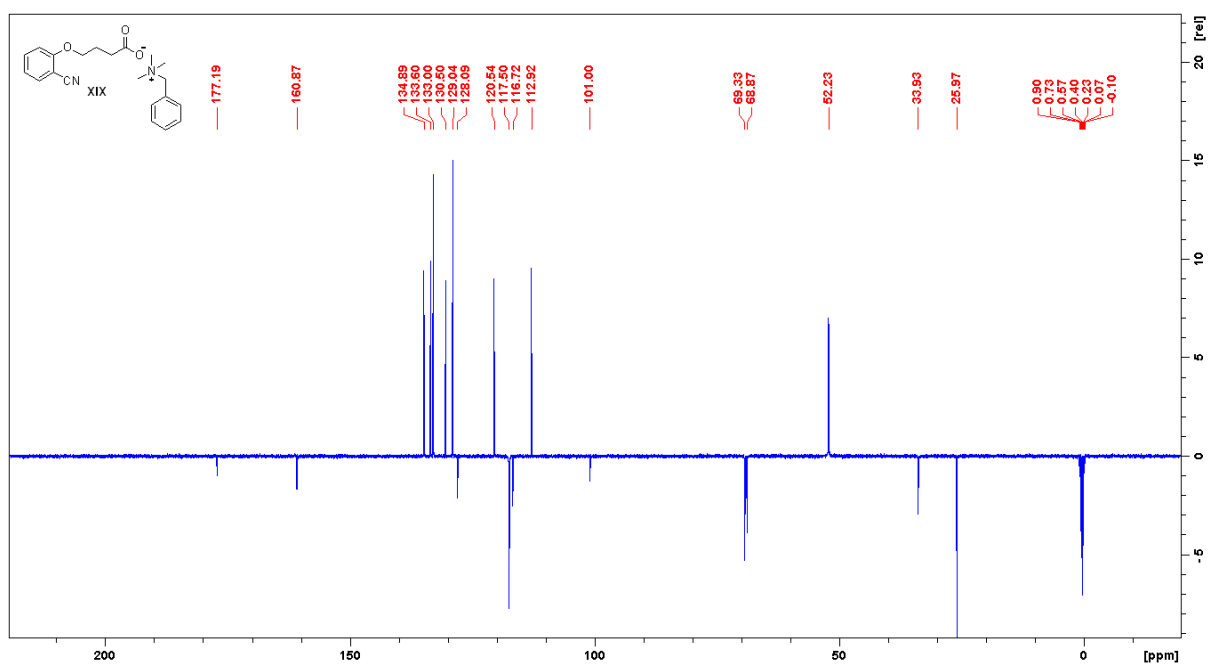
¹H NMR spektrum látky XVIII



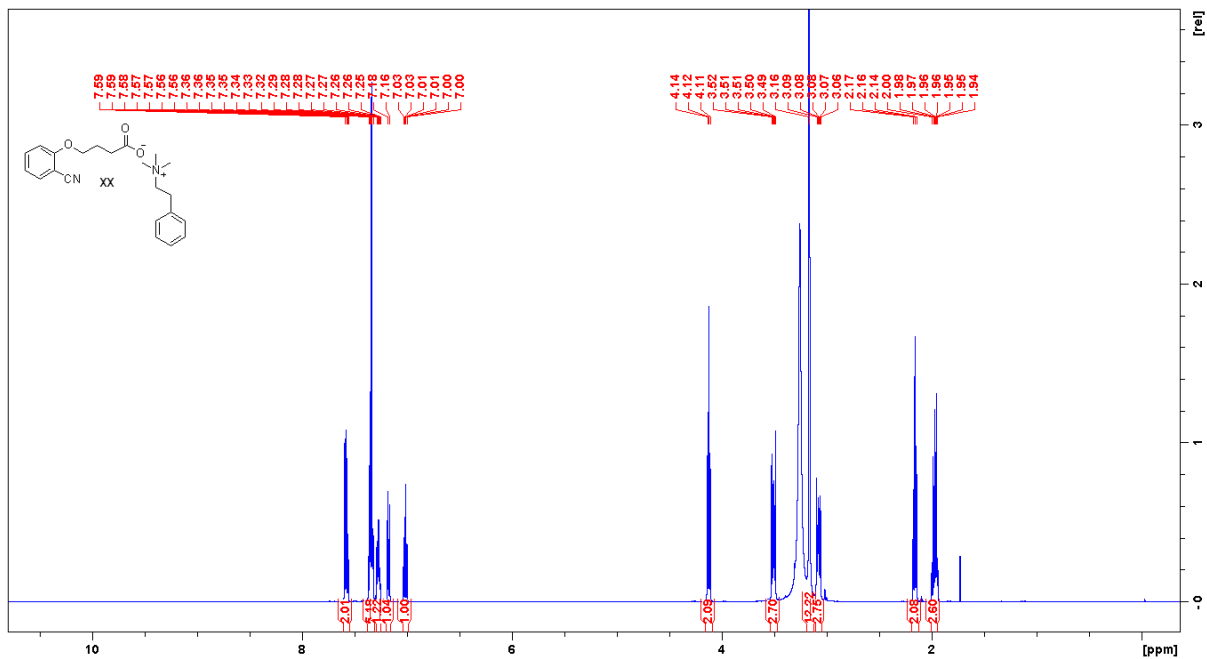
¹³C NMR spektrum látky XVIII



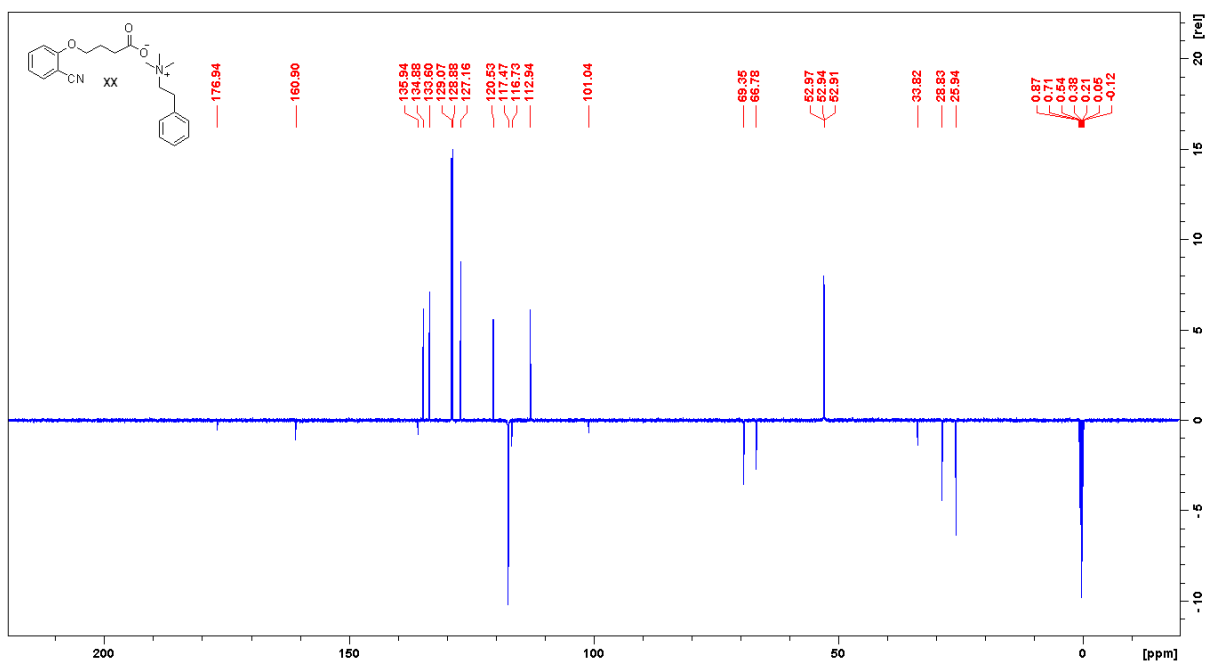
¹H NMR spektrum látky XIX



¹³C NMR spektrum látky XIX

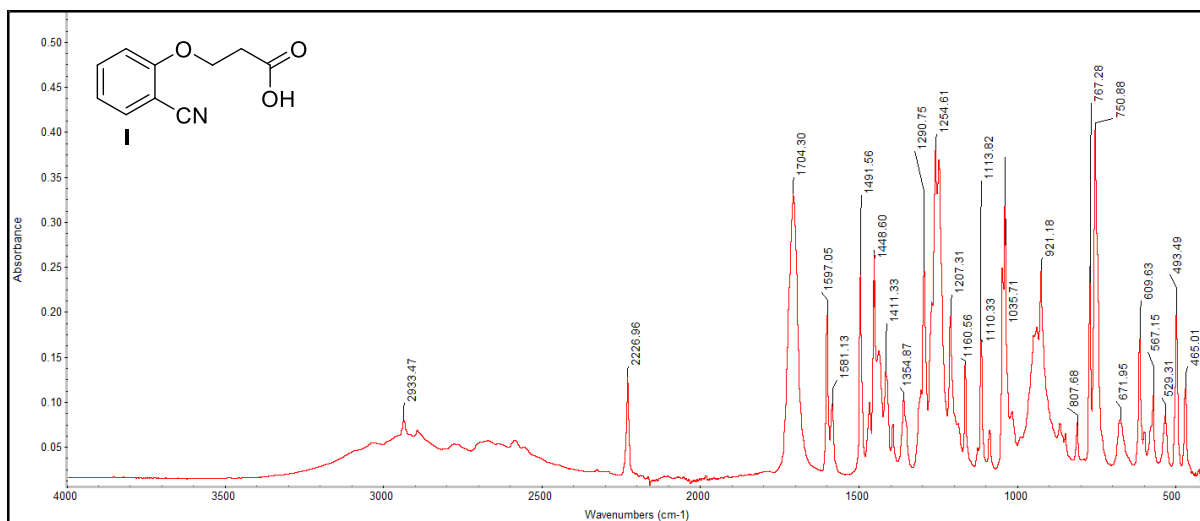


¹H NMR spektrum látky XX

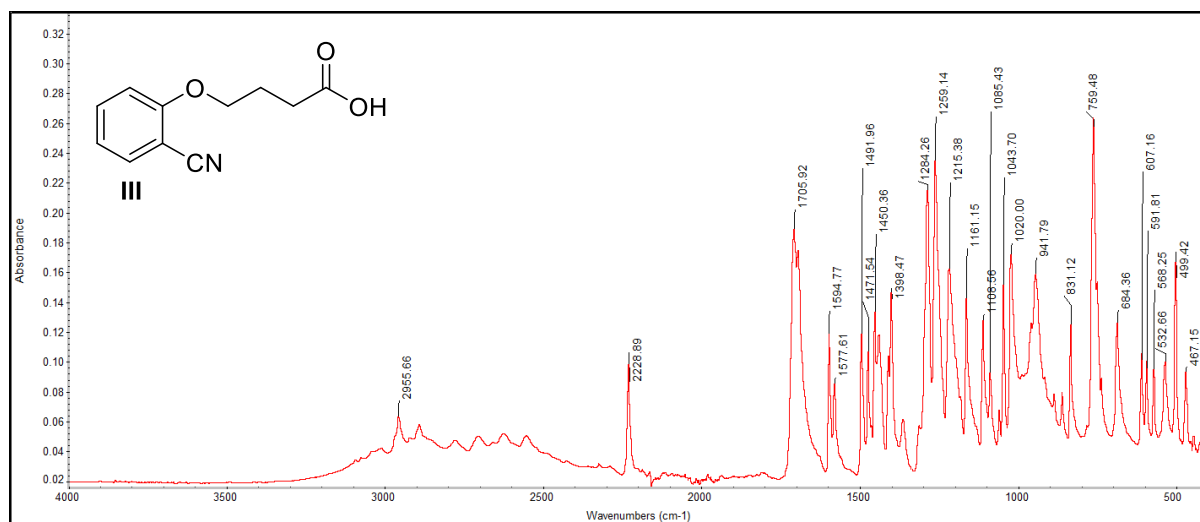


¹³C NMR spektrum látky XX

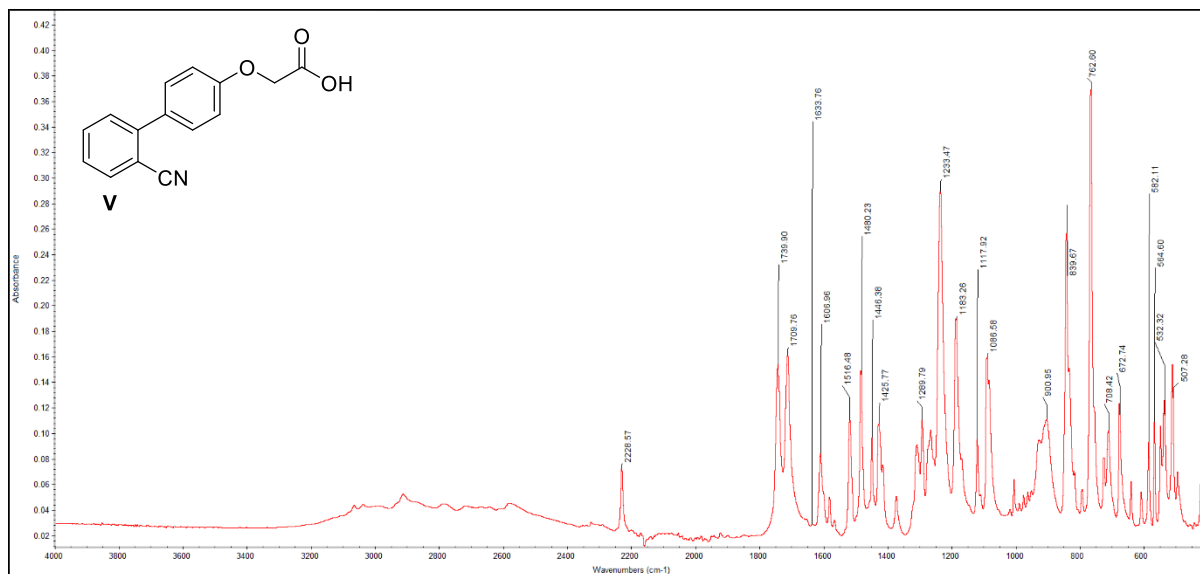
IČ SPEKTRA



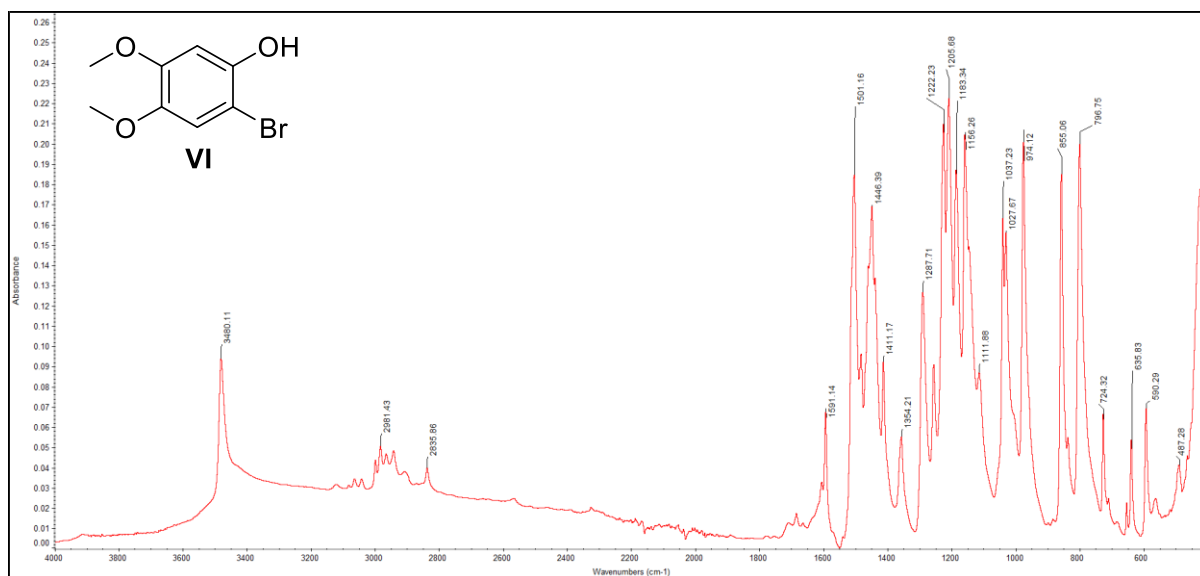
IČ spektrum látky I



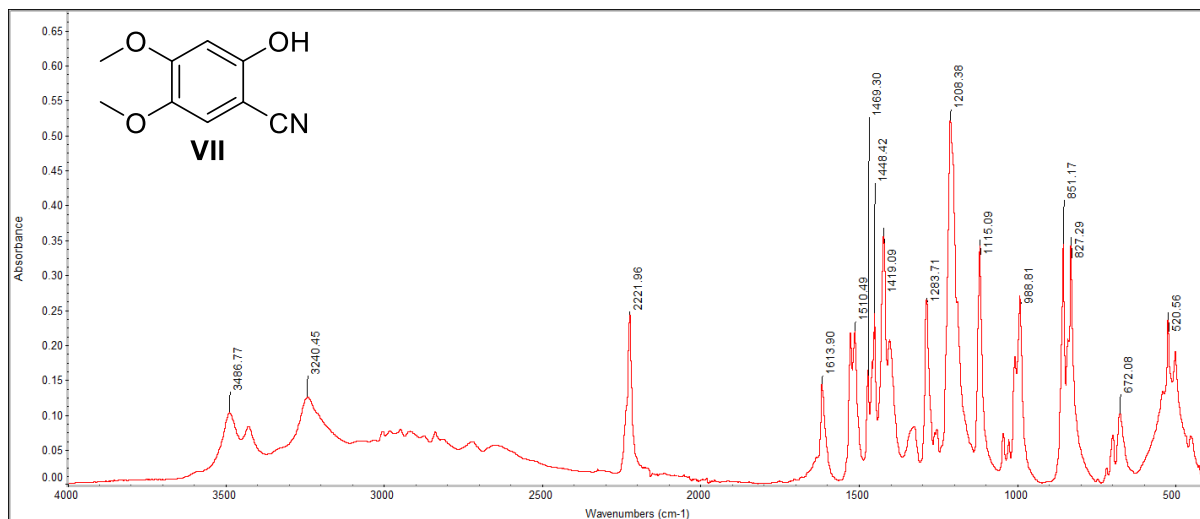
IČ spektrum látky III



IČ spektrum látky V

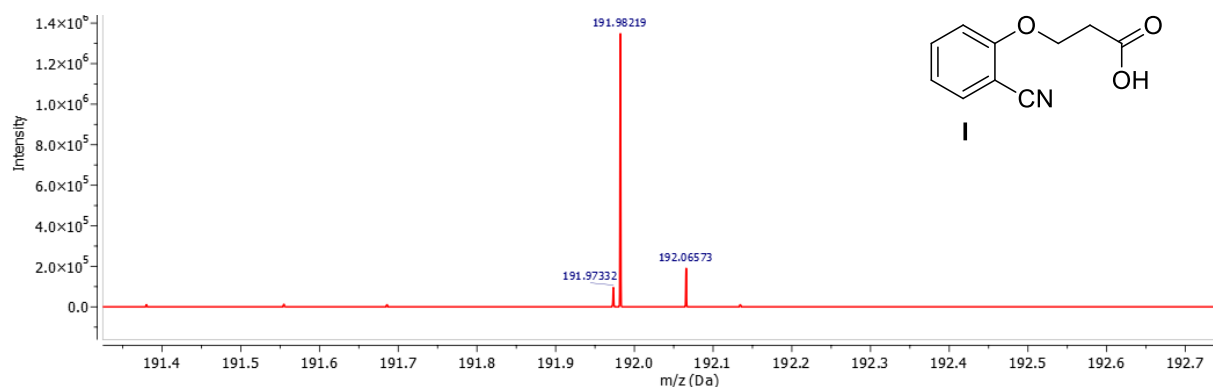


IČ spektrum látky VI

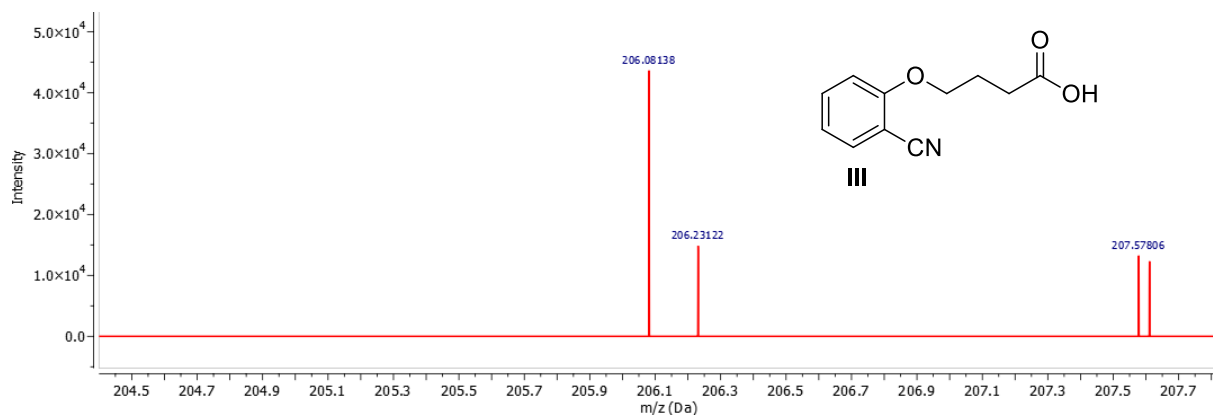


IR spektrum látky VII

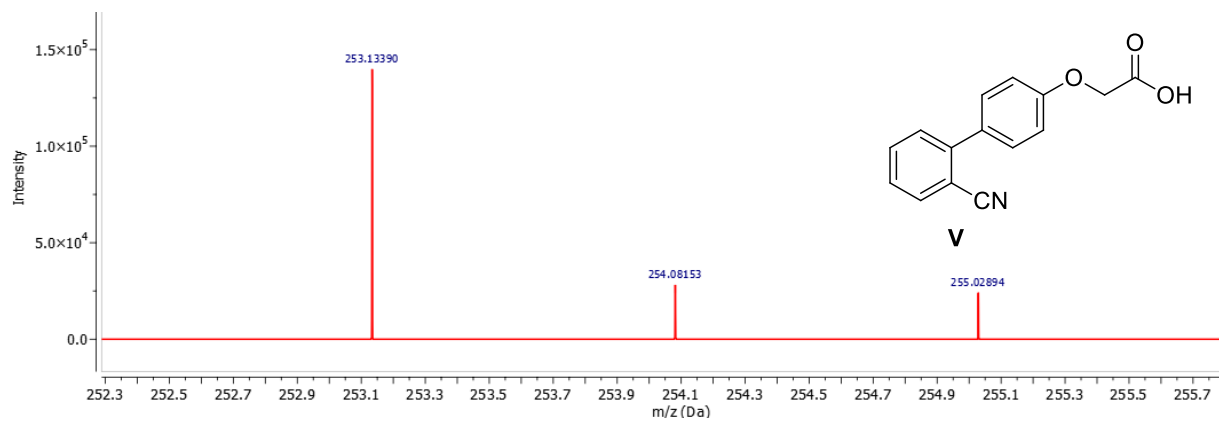
HRMS spektra



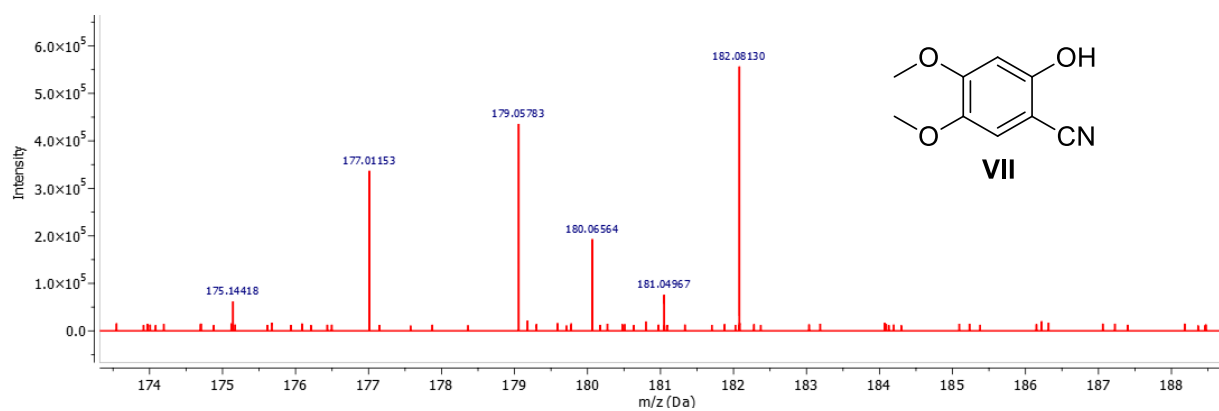
HRMS spektrum látky I



HRMS spektrum látky III



HRMS spektrum látky V



HRMS spektrum látky VII