

**Studium mechanismu vzniku isochromanonového skeletu při reakci
adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumhalogenidy**

Bc. Tereza Mištová

Diplomová práce 2011



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2010/2011

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Tereza MIŠTOVÁ**
Osobní číslo: **T09641**
Studijní program: **N 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

Téma práce: **Modelové reakce pro formaci
isochroman-1-onového skeletu**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Metody vzniku isochromanonových derivátů

II. Praktická část

1. Na základě literární rešerše navrhnout a provést modelové reakce s cílem objasnit mechanismus vzniku isochromanonových derivátů při reakci acylhalogenidů s benzylmagnesiumhalogenidy.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

Dle literární rešerše.

Vedoucí diplomové práce: **Mgr. Robert Vícha, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **14. února 2011**

Termín odevzdání diplomové práce: **9. května 2011**

Ve Zlíně dne 14. února 2011



doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: Mišťová Tereza

Obor: CHTP Bio

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 9. 5. 2011

Mišťová

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevýdělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdětku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídně k výši výdětku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Mnoho přírodních i syntetických látek s významnými biologickými účinky patří mezi deriváty isochromanonu, avšak pro přípravu těchto derivátů existuje jen malé množství popsaných obecných reakcí. Tato práce se zabývá studiem mechanismu reakce adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumchloridem. Při této reakci vzniká mezi jinými látkami i malé množství 3-(1-adamantyl)-3-benzylisochroman-1-onu a znalost mechanismu reakce může přispět ke zvýšení výtěžku požadovaného isochromanonu a k vývoji obecné metody syntézy. Mechanismus byl studován na modelových reakcích zahrnujících předpokládané intermediáty. Bylo ověřováno do jaké míry se jedná o obecnou reakci pomocí jiných acylchloridů.

Klíčová slova: Mechanismus, adamantan, isochromanon

ABSTRACT

Many natural and synthetic compounds displaying important biological activity are derived from isochromanone scaffold. Unfortunately, only few methods for isochromanone derivatives synthesis are described in literature. This work is aimed at study of reaction mechanism of adamantane-1-carbonyl chloride with benzyl magnesium chloride. From that reaction mixture *i. a.* small amount of 3-(1-adamantyl)-3-benzylisochroman-1-one was isolated. The understanding of reaction mechanism may be very helpful for development of general method for isochromanone synthesis in improved yields. Mechanism was studied at the model reactions involving proposed intermediates. Two other acyl chlorides were used for examination of the reaction scope.

Key words: Mechanism, adamantane, isochromanone

Poděkování

Ráda bych poděkovala Mgr. Robertu Víchovi PhD. za čas, který mi věnoval při výzkumu a při sestavování této vědecké práce a také kolegům z laboratoře 433 a mému příteli Daliborovi za častou pomoc a podporu.

Motto

Nejsilnější je ten, kdo přemůže sám sebe.

Lao-C

OBSAH

ÚVOD	11
1 TEORETICKÁ ČÁST	12
1.1 STRUKTURA A VLASTNOSTI ISOCHROMANONOVÝCH DERIVÁTŮ.....	12
1.2 SYNTÉZA ISOCHROMANOVÝCH DERIVÁTŮ	15
1.3 ORGANOKOVOVÉ SLOUČENINY	17
1.3.1 <i>Grignardova činidla</i>	18
1.3.1.1 Grignardova činidla jako báze.....	22
1.3.1.2 Grignardova činidla jako nukleofily.....	22
1.3.1.3 Uhlík-uhlík couplingové reakce	24
1.3.1.4 Oxidace	26
1.3.1.5 Redukce.....	26
1.3.1.6 Nukleofilní substituce	27
1.3.1.7 Eliminace.....	27
1.3.1.8 Degradace Grignardových činidel.....	28
1.3.1.9 Průmyslové použití.....	28
1.3.1.10 Náhrada kovu v Grignardových činidlech.....	28
1.3.1.11 Vznik Grignardova činidla náhradou vodíku kovem	29
1.3.1.12 Výměna kovu za kov - transmetalace.....	29
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	31
2.1 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ.....	31
2.2 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH LÁTEK A STANDARDŮ	31
2.2.1 <i>Příprava methylesteru kyseliny adamantankarboxylové</i>	32
2.2.2 <i>Příprava benzyl-2,2-dimethylpropanoátu</i>	32
2.2.3 <i>Příprava benzyl-2,2-dimethylpropanoátu</i>	32
2.2.4 <i>Příprava 3,3-dimethyl-1-fenyl-2-butanonu</i>	33
2.3 CYKLIZACE 2-FENYLETHYL-ADAMANTAN-1-KARBOXYLÁTU.....	33
2.4 CYKLIZACE 2-FENYLETHYL-ADAMANTAN-1-KARBOXYLÁTU ZA JINÝCH PODMÍNEK.....	34

2.5	CYKLIZACE 1-FENYL-2-METHYLPROPAN-2-YL-ADAMANTAN-1-KARBOXYLÁTU ..	34
2.6	CYKLIZACE 2-(4-METHOXYFENYL)ETHYL-ADAMANTAN-1-KARBOXYLÁTU	34
2.7	CYKLIZACE 2-(1-ADAMANTYL)-1,3-DIFENYLPROPAN-2-OLÁTU	34
2.7.1	<i>Příprava Grignardova činidla pro syntézu 2-(1-adamantyl)-1,3-difenypropan-2-olu.....</i>	34
2.7.2	<i>Příprava 2-(1-adamantyl)-1,3-difenypropan-2-olu</i>	35
2.7.3	<i>Příprava Grignardova činidla pro syntézu 2-(1-adamantyl)-1,3-difenypropan-2-olátu</i>	35
2.7.4	<i>Cyklizace 2-(1-adamantyl)-1,3-difenypropan-2-olátu</i>	36
2.8	REAKCE PIVALOYLCHLORIDU S BENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM	36
2.8.1	<i>Příprava Grignardova činidla</i>	36
2.8.2	<i>Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem.....</i>	36
2.9	REAKCE FENACYLCHLORIDU S BENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM	37
2.9.1	<i>Příprava Grignardova činidla</i>	37
2.9.2	<i>Reakce fenacylchloridu s benzylmagnesiumchloridem.....</i>	38
2.10	REAKCE PIVALOYLCHLORIDU S BENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM ZA PŘÍTOMNOSTI KYSLÍKU	38
2.10.1	<i>Příprava Grignardova činidla</i>	38
2.10.2	<i>Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem za přítomnosti kyslíku.....</i>	39
2.11	REAKCE PIVALOYLCHLORIDU S BENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM ZA PŘÍTOMNOSTI KYSLÍKU - OPAKOVANÁ REAKCE 2.10.2.....	39
2.11.1	<i>Příprava Grignardova činidla</i>	39
2.11.2	<i>Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem za přítomnosti kyslíku.....</i>	39
2.12	REAKCE PIVALOYLCHLORIDU S BENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM - OPAKOVÁNÍ REAKCE 2.8.2	40
2.13	REAKCE BENZYL-2,2-DIMETHYLPROPANOÁTU A PIVALOYLCHLORIDU S BENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM	40
2.13.1	<i>Příprava Grignardova činidla</i>	40
2.13.2	<i>Reakce benzyl-2,2-dimethylpropanoátu a pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem</i>	41

2.14	REAKCE BENZYL-2,2-DIMETHYLPROPANOÁTU S PIVALOYLCHLORIDEM V RŮZNÝCH POMĚRECH REAKČNÍCH LÁTEK	41
2.14.1	<i>Příprava Grignardova činidla</i>	<i>41</i>
2.14.2	<i>Vlastní reakce.....</i>	<i>41</i>
	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	43
2.15	IDENTIFIKACE LÁTEK POMOCÍ FRAGMENTACE	59
3	ZÁVĚR.....	68
4	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	70
5	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	73
6	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	74
7	SEZNAM TABULEK.....	74

ÚVOD

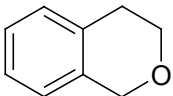
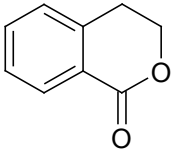
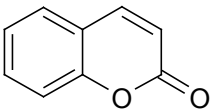
Hlavní náplní této práce je studium neobvyklého mechanismu reakce adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumchloridem vedoucí k isochroman-1-onovým derivátům. Práce obsahuje teoretickou, experimentální a diskuzní část. Teoretická část je rozdělena na dvě hlavní části. V první části jsou popsány nejběžnější strukturní motivy benzooxanonového typu vyskytující se v přírodním materiálu, příklady těchto látek vyskytující se volně v přírodě a jejich zjištěné účinky a jsou zde uvedeny také možné syntézy isochromanonových derivátů. Druhá část se věnuje organokovovým sloučeninám, konkrétně Grignardovým činidlům. Tato část je zaměřená především na reaktivitu a využití Grignardových činidel. V experimentální a diskuzní části jsou popsány prováděné modelové reakce přípravy isochromanonu, které mají tento mechanismus vysvětlit.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Struktura a vlastnosti isochromanonových derivátů

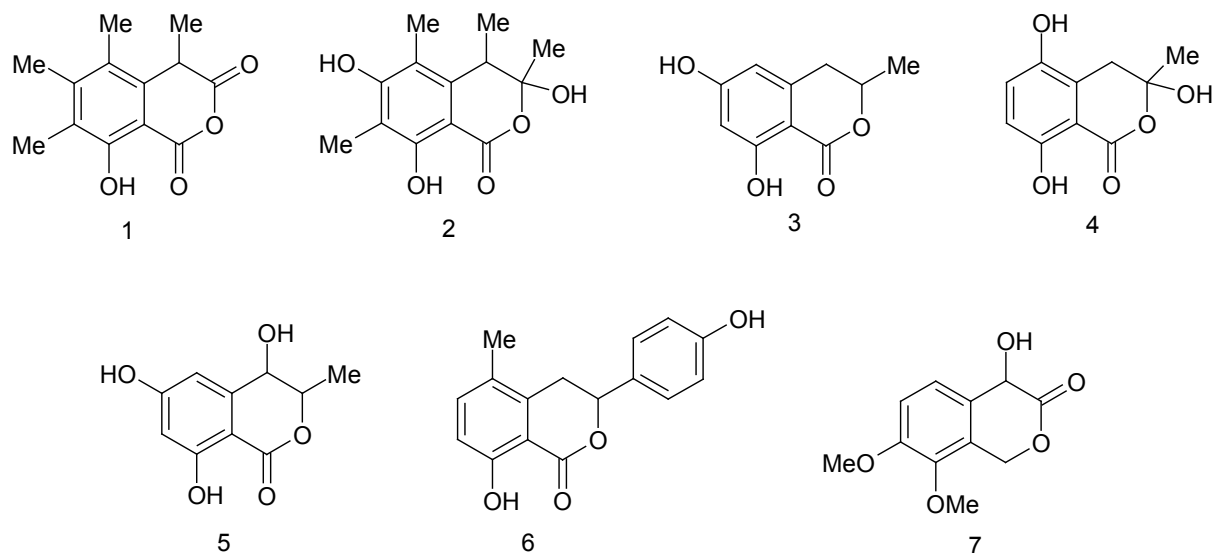
Mezi nejběžnější základní strukturní motivy benzooxanonového typu vyskytující se v přírodním materiálu patří isochroman, isochroman-1-on a chromen-2-on. (Tabulka 1)

Tabulka 1. Základní motivy benzooxanonového typu

Vzorec	Systematický název	Přírodní deriváty
	isochroman	
	isochroman-1-on	dihydroisokumarin
	chromen-2-on	kumarin angelicin psoralen

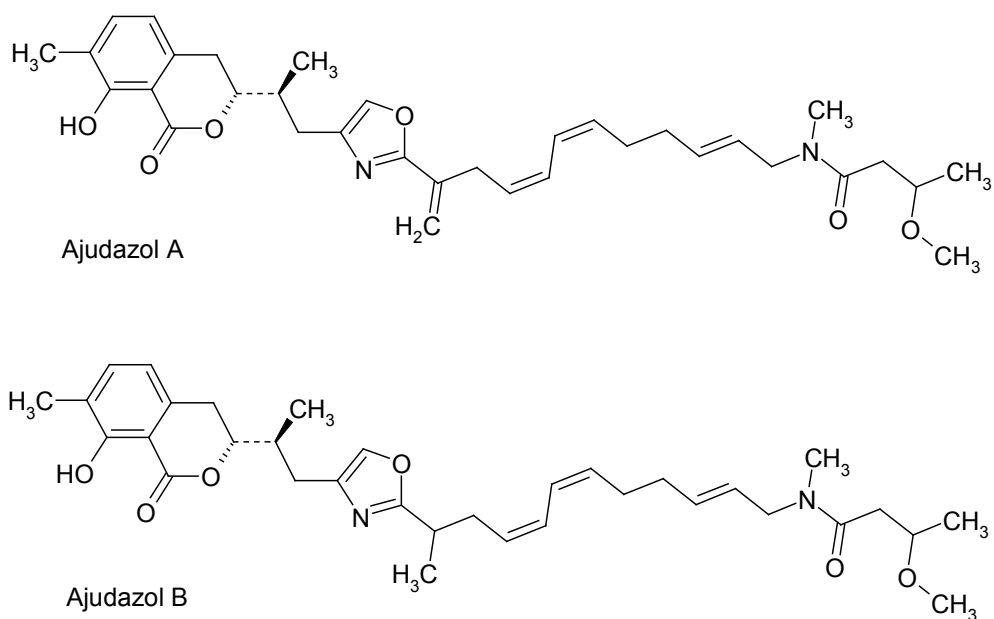
Některé přírodní či syntetické benzopyranové deriváty (isochroman, isokumarin, cliromon) jsou schopny regulovat rostlinný růst. V závislosti na chemické struktuře a koncentraci pak působí jako inhibitory, případně stimulatory rostlinného růstu.¹ Sclerin (1) a sclerotin A (2) podporují klíčení semen skočce a jeho růst, zatímco 6-hydroxymellein (3) inhibuje tvorbu pylu a některé jeho deriváty zhoršují klíčení. Dihydroisokumarin (4) a fytotoxin (5) byly izolovány z kultury houby způsobující grafiózu jilmu a stejné látky byly izolovány také z infikovaných stromů. Z květů *Hydrangea hortensia* byl izolován derivát

Hydrangenol (6) vykazující synergní účinky s gibereliny. Látka (7) představuje silný inhibitor rostlinného růstu *Nicotina tabacum*. (Obrázek 1)



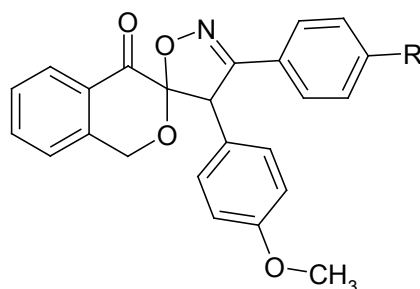
Obrázek 1.: Příklady struktur vyskytujících se v přírodě

Ajudazoly (Obrázek 2) jsou deriváty isochromanonu, které obsahují prodloužený vedlejší řetězec s oxazolovým kruhem, konjugovaným *Z,Z*-dienem a amidem kyseliny 3-methoxybutenové.² Tyto látky jsou možnými inhibitory elektronového transportu v mitochondriích.³



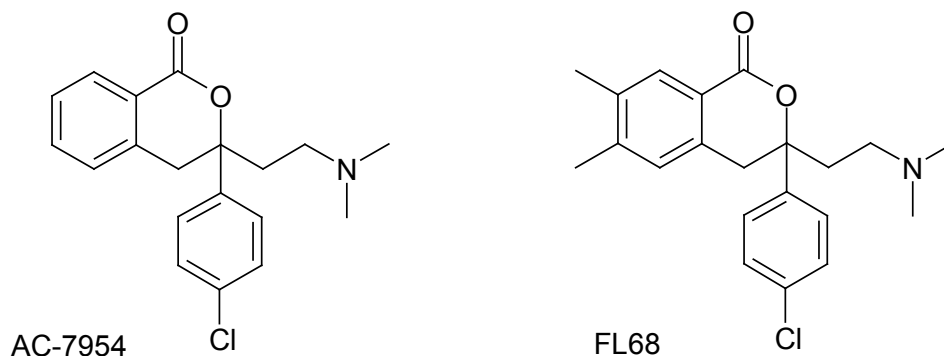
Obrázek 2.: Struktura Ajudazolů

Spiroisoxazoliny (viz Obrázek 3) patří do skupiny isochromen-4-onů. Z prováděných studií vyplývá, že by v budoucnu mohly být jejich deriváty využívány jako regulátory rostlinného růstu⁴ a jako léčiva používaná v protinádorové terapii nebo při léčbě tuberkulózních onemocnění.⁵



Obrázek 3.: 3'-4-substituovaný-spiro[isochromen-3,5-isoxazolin]-4(1H)-on

Agonisté Urotensin II receptoru jsou skupina látek založených na isochroman-1-onu. Urotensin II receptor (UT, dříve GRP14) a jeho přirozený peptidový ligand urotensin II (UII) se v posledních letech ukázaly jako potenciální léčebné látky, které budou předmětem dalšího výzkumu.⁶ Na Obrázku 4 jsou uvedeny příklady agonistů urotensin II receptoru založených na isochromanonu.



Obrázek 4.: Sloučeniny AC-7954 a FL68 jsou příklady agonistů urotensin II receptoru založených na isochromanonu

UT / UII systém byl navržen tak, aby se mohl zapojit do léčení různých chorob, například cukrovky typu 2, kardiovaskulárních onemocnění a křečí. Existují zprávy o nepeptidových UT modulátorech vykazujících činnost *in vivo*, např. SB-611812, který zeslabuje srdeční dysfunkce u potkanů. Ačkoli existují příklady obou, peptidických a nepeptidických agonistů a antagonistů je stále naléhavě potřeba najít nové silné a selektivní

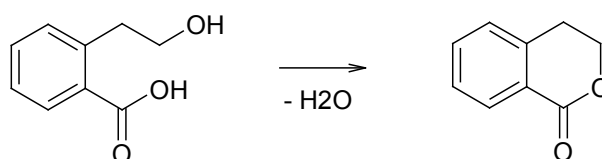
nepeptidické UT modulátory, aby bylo možno důkladně prozkoumat potenciál UT jako cíle pro léčiva.⁶

1.2 Syntéza isochromanových derivátů

Mezi deriváty isochromanonu patří isochroman-1-on, isochroman-3-on a isochroman-4-on. Isochroman-1-on a isochroman-3-on patří do skupiny laktonů. Zmínky o isochroman-1-onu a isochroman-4-onu jsou v literatuře méně časté než o isochromanu-3-onu. U isochroman-3-onu je v literatuře dostatečně popsána jak jeho syntéza, tak i vlastnosti příslušných látek. Níže jsou uvedeny metody přípravy isochroman-1-onových derivátů.

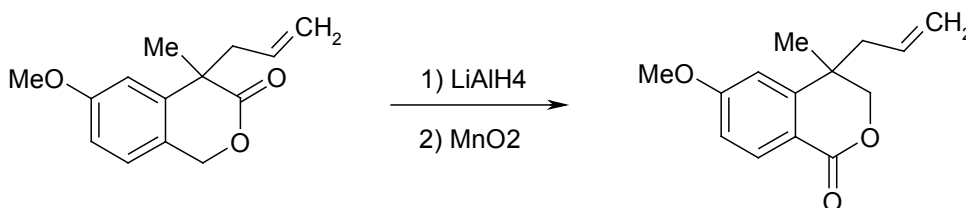
Esterifikací či obdobnou reakcí byly syntetizovány deriváty laktonového typu, jak je to načrtnuto na Schématu 1.⁷ Tyto syntézy jsou limitovány dostupností výchozích hydroxybenzoových kyselin, jelikož jejich samotná příprava může být obtížná.

Schéma 1

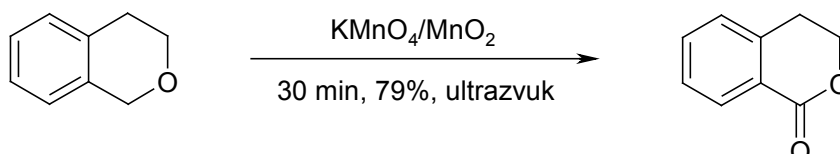


Shishido *et al.*⁸ popsali konverzi 4,4-disubstituívaného isochroman-3-onu, jak je uvedeno na Schématu 2. Derivát isochroman-1-onu byl získán v kvantitativním výtěžku 100 %. V tomto reakčním postupu byl nejdříve redukován na skupinu -CH₂ laktonový karbonyl a pak byl vzniklý isochroman v poloze jedna selektivně oxidován MnO₂. Tato metoda však nevysvětluje samotnou syntézu benzooxonového kruhu.

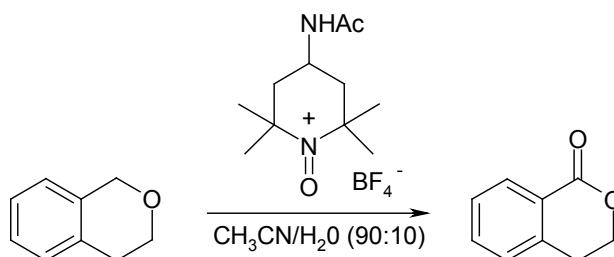
Schéma 2



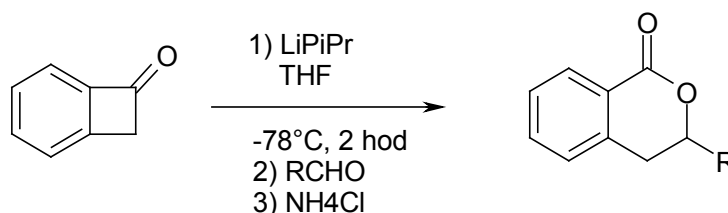
Na Schématu 3 je znázorněna syntéza isochroman-1-onu oxidací uhlíku v první poloze příslušného isochromanu, kdy se jako oxidační činidlo používá MnO_2 spolu s KMnO_4 nebo N-bromsukcinimid.⁹

Schéma 3

Další metoda popisující syntézu isochromanonu je založená opět na oxidaci isochromanu, avšak oxoamoniovou solí v prostředí CH_3CN a vody v objemovém poměru 90:10. (Schéma 4) Výtěžek isochroman-1-onu z této reakce představoval 90 %.¹⁰

Schéma 4

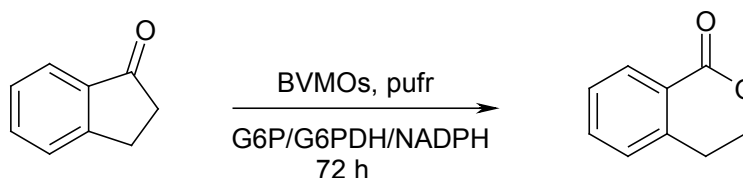
Isochroman-1-ony také vznikají z benzocyklobutanonu reakcí s aldehydy za působení silné báze (viz Schéma 5). Tato syntéza však může být limitována dostupností výchozí látky, jejíž syntéza může být náročná.¹¹

Schéma 5

Další publikovaná metoda přípravy isochroman-1-onu vychází z příslušného benzocyklopentanonu, který je oxidován enzymem Baeyer-Villiger monoxygenázou

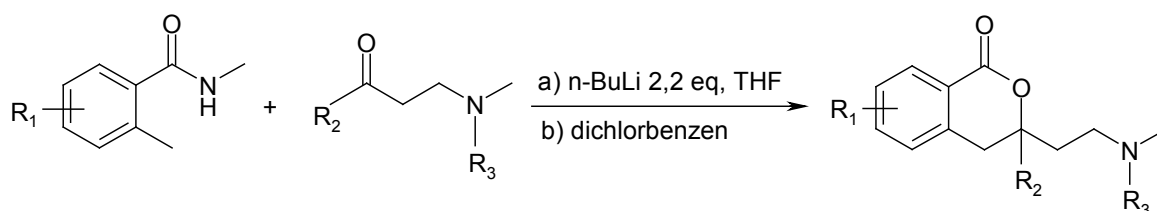
(BVMOs) za rozšíření kruhu, jak je znázorněno na Schématu 6. Při použití jiných enzymů M-PAMO a HAPMO nebyl příslušný isochroman-1-on detekován. Po přidání 5% oktan-2-olu nebo hexanu k roztoku enzymů byl však isochroman-1-on získán ve výtěžku 39-44 %.¹²

Schéma 6



Poslední publikovaná metoda ukazuje syntézu série 3,4-dihydroisochromanonových derivátů, jak je popsáno níže (Schéma 7). Na 2-methylbenzamidy bylo navázáno lithium pomocí n-BuLi a následně byly ke směsi přidány příslušné ketony. Výsledné terciální alkoholy nebyly izolovány, místo toho byly zahřáty v 1,2-dichlorbenzenu (105°C), kde podlely laktonizaci. Izolované výtěžky isochromanonových derivátů v této dvukrokové reakci se pohybovaly mezi 15 a 79 %.⁶

Schéma 7

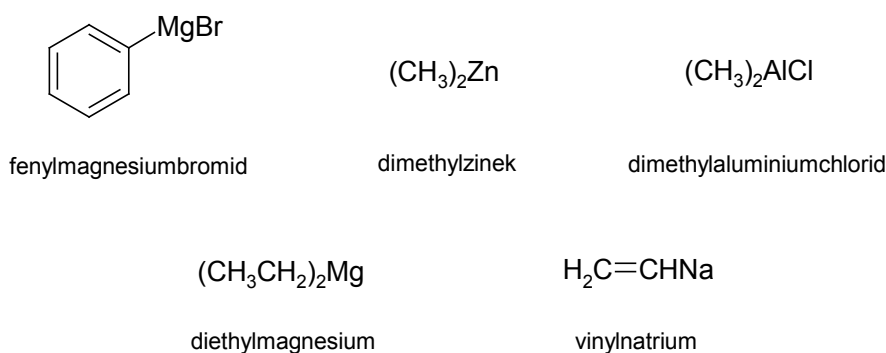


1.3 Organokovové sloučeniny

Organokovové sloučeniny jsou ty, které obsahují vazbu kov-uhlík. Většinou jsou velmi reaktivní a umožňují řadu chemických přeměn. Díky této vlastnosti jsou často využívány v moderní syntetické a průmyslové chemii. V současnosti se jedná o jednu z nejvíce se rozvíjejících oblastí chemie.

Podobně jako u halogenderivátů je reaktivita těchto látek ovlivněna především polaritou vazby. V organokovových sloučeninách je polarizace vazby opačná než u

halogenderivátů a uhlíkový atom, na kterém je vázán kov, získává částečně záporný náboj. Nejvíce polarizované vazby jsou u organokovových sloučenin alkalických kovů, kde vazba kov-uhlík má částečně iontový charakter. V organické chemii se nejčastěji využívají sloučeniny lithia, hořčíku a zinku, jelikož jsou extrémně reaktivní. Na Obrázku 5 jsou uvedeny příklady sloučenin s vysokou reaktivitou.¹³



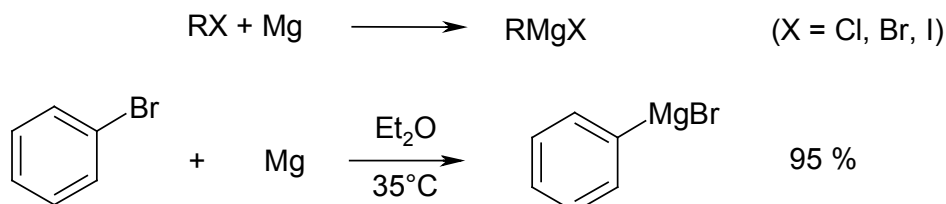
Obrázek 5.: Příklady organokovových sloučenin s vysokou reaktivitou

1.3.1 Grignardova činidla

Tato práce je zaměřena na reakci organohořečnatých sloučenin, označovaných jako Grignardova činidla. Byla objevena roku 1900 francouzským vědcem Françoisem Augustem Victorem Grignardem na Lyonské univerzitě ve Francii. Za tento objev získal roku 1912 spolu s Paulem Sabatierem Nobelovu cenu za chemii.¹⁴

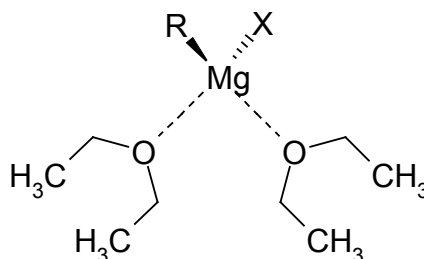
Tato činidla se připravují reakcí hořečnatých hoblin s organickými halogenidy v inertní atmosféře dusíku nebo argonu, jak je naznačeno na Schématu 8.^{15,16}

Schéma 8



Nevýhodou těchto činidel je, že snadno reagují s protickými rozpouštědly jako je voda, alkoholy nebo aminy a také s kyslíkem. Při jejich přípravě a především při reakcích je proto třeba vyloučit přítomnost vzdušné vlhkosti i kyslíku. Jako rozpouštědla se obvykle

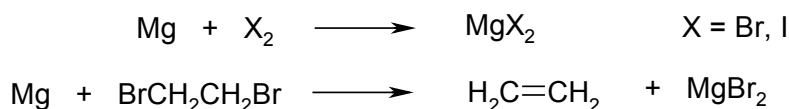
používají bezvodé ethery, především diethylether nebo tetrahydrofuran. Tato rozpouštědla totiž Grignardovo činidlo stabilizují tvorbou komplexu Lewisova kyselina-Lewisova báze, tento komplex (Obrázek 6) je rozpustný v etheru a jeho rozpouštěním se obnovuje povrch hořčíku pro další průběh reakce.¹³



Obrázek 6.: Komplex Lewisova kyselina/Lewisova báze Grignardova činidla

Hořčík se většinou aktivuje jodem nebo 1,2-dibromethanem, čímž se odstraní vrstva oxidu hořečnatého z povrchu a obnaží se tak aktivní kovový povrch.^{15,16} (Schéma 9)

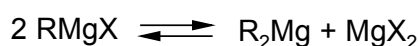
Schéma 9



Pořadí reaktivity halogenidů je $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$, pro reakce se využívá nejčastěji organický chlorid nebo bromid. Fluorid je obecně málo reaktivní a jodid tvoří více vedlejších produktů. Alkylhalogenidy jsou reaktivnější než aryl- a vinylhalogenidy, proto netvoří aryl- a vinylchloridy Grignardovo činidlo v diethyletheru. Jako rozpouštědlo se používá tetrahydrofuran, ten umožňuje reakci při vyšší teplotě a tvoří silnější komplex s Grignardovým činidlem než diethylether.¹⁷

Schlenkova rovnováha popisuje jak Grignardova činidla tvoří organohořečnaté sloučeniny s různými stechiometrickými poměry hořčíku a uhlíku.¹⁸ (Schéma 10)

Schéma 10

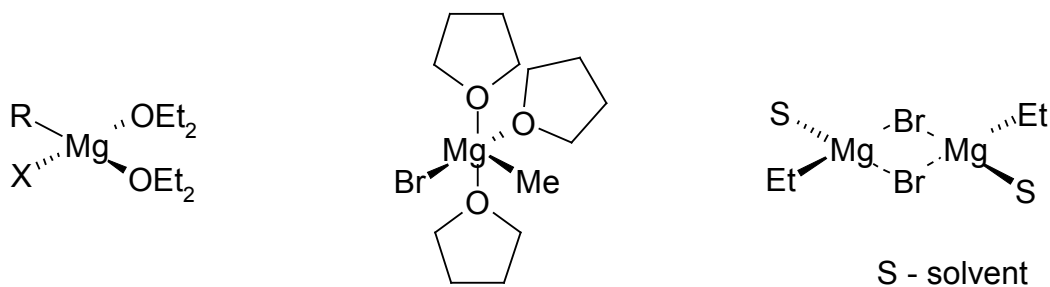


Rovnováha existuje v roztoku mezi Grignardovými činidly RMgX a diorganomagnesiem MgR_2 . Tato rovnováha může být řízena ve prospěch MgR_2 přidáním

dioxanu, což způsobí vysrážení halogenidu hořčíku a roztok, který obsahuje pouze dioorganomagnesium, je možné odfiltrovat.¹⁸

Dietheraty (např. $[\text{MgBr}(\text{Ph})(\text{OEt}_2)_2]$) existují jako izolované monomerní jednotky. Hořčík je v centru nepravidelného tetraedru. Vzdálenost mezi Mg a C je 2.1-2.2 Å. (kovalentní vazba je dlouhá 1.7 Å). $\text{MgBrMe}(\text{THF})_3$ krystalizuje jako monomerní trigonální bipyramidální komplex se 3 THF ligandy. Methylmagnesiumbromid krystalizuje z diisopropyletheru jako dimer $[\text{MgBr}(\text{Et})(\text{OiPr}_2)]_2$ s můstkovými Br ligandy. Každý hořčík je tetrakoordinovaný, $\text{O-Mg-C} = 120,7^\circ$, $\text{Br-Mg-Br} = 116,2^\circ$. (Obrázek 7)

V THF jsou RMgX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) monomerní v širokém rozsahu koncentrací. Pro $\text{X} = \text{F}$ jsou sloučeniny dimerní (tj. $[\text{RMgF}]_2$). V Et_2O jsou RMgX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{F}$) dimerní v širokém rozsahu koncentrací. Pro $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ je uspořádání sloučenin složitější. Při nízké koncentraci existují monomerní druhy (v souladu se Schlenkovou rovnováhou).¹⁷

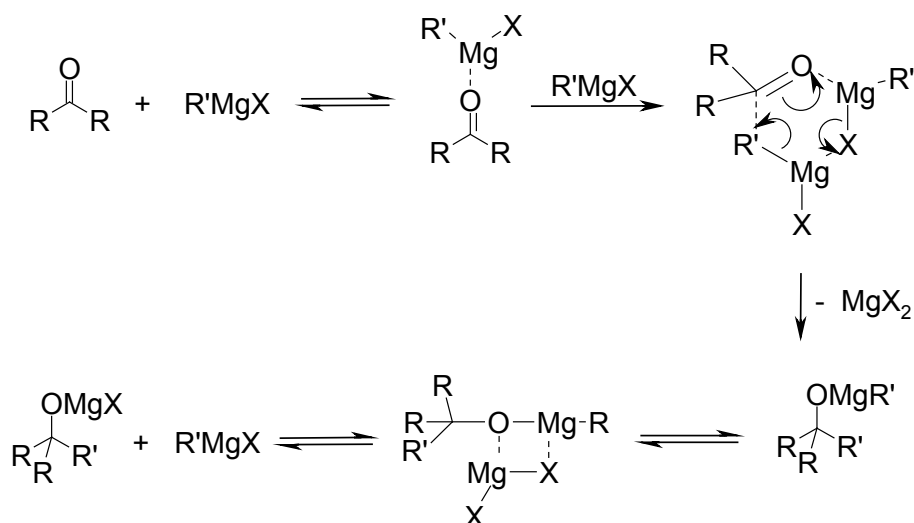


Obrázek 7.: Struktury Grignardových činidel v pevném stavu

Grignardova reakce je reakce alkyl- nebo arylmagnesiumhalogenidů s elektrofilními sloučeninami, například karbonylovými. Jejím výsledkem je tvorba nových vazeb uhlík-uhlík, ale i vazeb uhlíku s heteroatomy, např. s fosforem nebo křemíkem. Proto jsou tato činidla velmi často využívána v organické syntéze.¹⁷

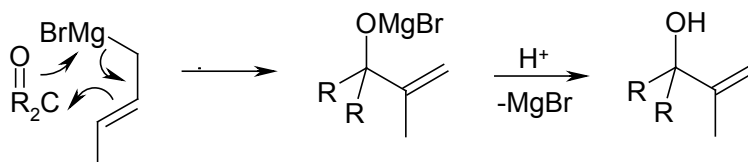
Reakce, po přidání Grignardova činidla na karbonylovou skupinu, probíhá přes šestičlenný tranzitní stav.¹⁹ (Schéma 11)

Schéma 11



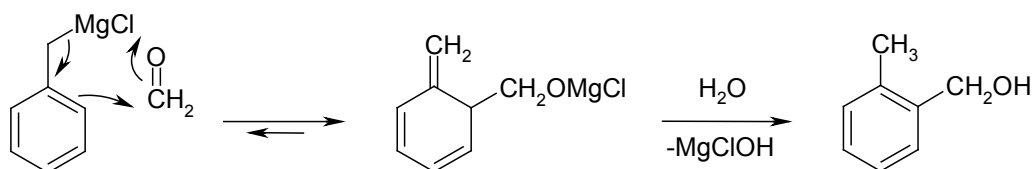
Allylová Grignardova činidla se v roztoku vyskytují jako směs regioisomerů, mezi kterými se rychle ustavuje rovnováha. Reakce takové směsi s elektrofilními činidly vede často k produktu odvozenému od termodynamicky méně výhodného isomeru. Důvodem je allylový přesmyk násobné vazby, který je ještě usnadněn vznikem šestičlenného cyklického tranzitního stavu.²⁰ (Schéma 12)

Schéma 12



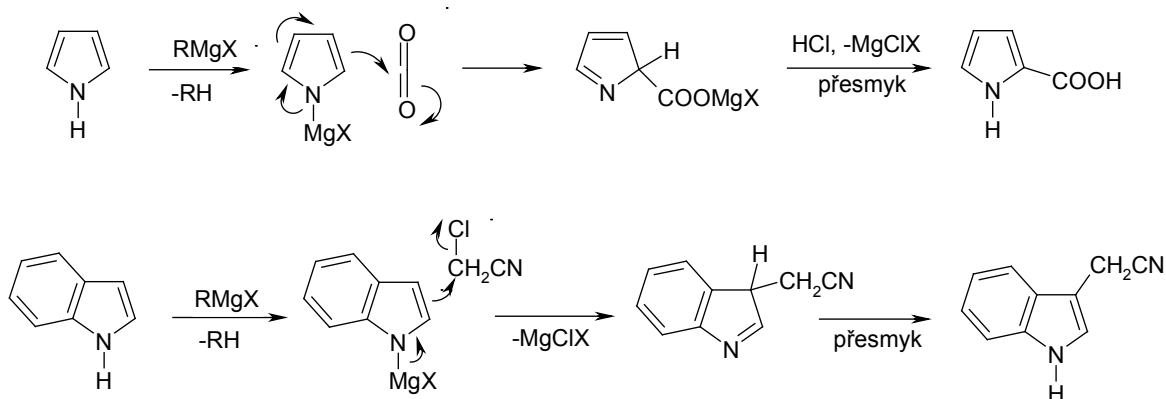
Pokud jsou substituenty R, vázané na karbonylovou skupinu objemné, bude reakce probíhat na stéricky méně bráněném atomu uhlíku Grignardova činidla. Analogickým přesmykem mohou reagovat i Grignardova činidla benzylového typu.²⁰ (Schéma 13)

Schéma 13



K této reakci může docházet i v případech, kdy není možné vytvořit cyklický tranzitní stav. Využívá se toho v syntéze derivátů pyrrolu a indolu.²⁰ (Schéma 14)

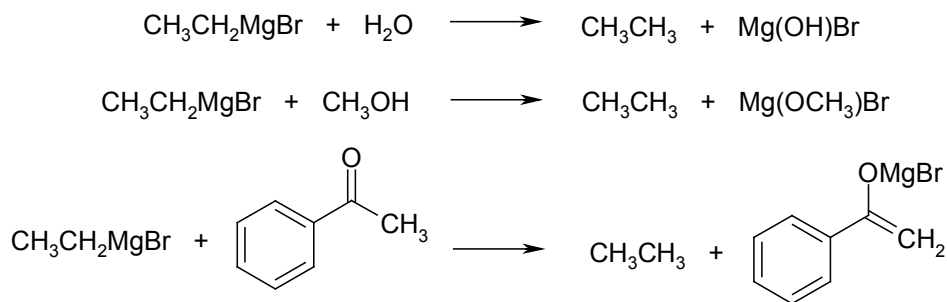
Schéma 14



1.3.1.1 Grignardova činidla jako báze

Grignardova činidla reagují díky své bazicitě se všemi sloučeninami, které jsou kyselější než konjugovaná kyselina karbaniontu. Takovými sloučeninami jsou například látky obsahující vodík vázaný na heteroatomu, jako jsou sloučeniny s funkčními skupinami -OH, -NH nebo -SH. (Schéma 15) Z činidla vzniká odpovídající uhlovodík a z kyselé komponenty sůl.^{13, 17}

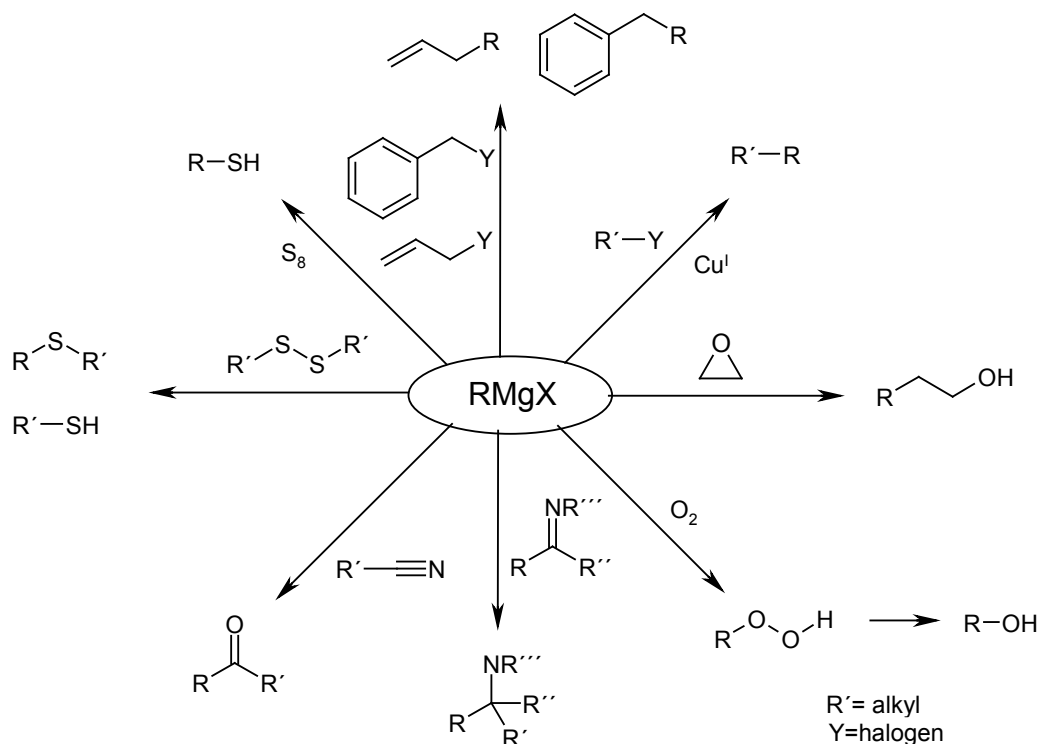
Schéma 15



1.3.1.2 Grignardova činidla jako nukleofily

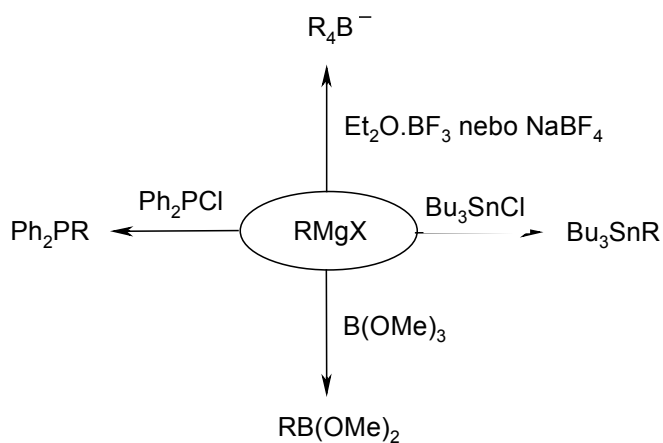
Adice na karbonylovou skupinu, které poskytují alkoholy, jsou nejpoužívanější reakce Grignardových činidel v syntetické chemii. Karbonylová skupina je silně polarizovaná a její uhlíkový atom je elektrofilní. Činidlo je tedy nukleofilní a aduje se na karbonylovou skupinu za vzniku vazby uhlík-uhlík. Touto adicí vzniká alkoxy-magnesiumhalogenid, který je v dalším kroku hydrolyzován na konečný alkohol.¹³ (Schéma 16)

Schéma 18



Grignardova činidla jsou také velmi užitečná v reakcích, při kterých vzniká vazba uhlík-heteroatom¹⁷, jak je znázorněno ve Schématu 19.

Schéma 19

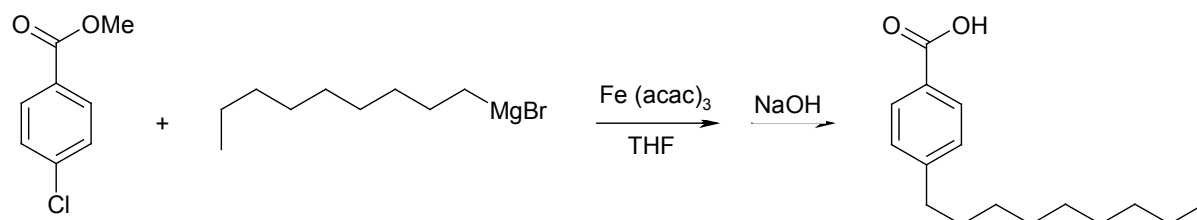


1.3.1.3 Uhlík-uhlík couplingové reakce

Grignardova činidla mohou být také zapojena do couplingových reakcí. Například nonylmagnesiumbromid reaguje s *p*-methylchlorobenzoatem a dává *p*-nonylbenzoovou

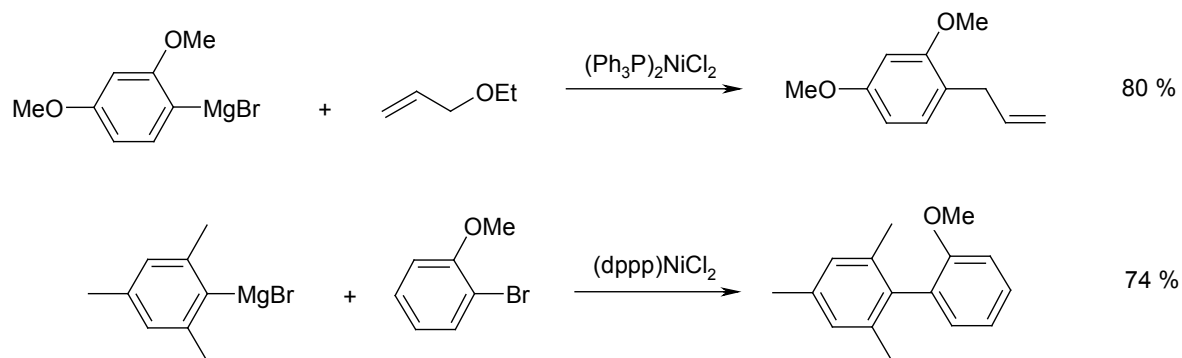
kyselinu v přítomnosti tris(acetylacetonato)železa (III). Bez $\text{Fe}(\text{acac})_3$ by Grignardova činidla atakovala esterovou skupinu.²¹ (Schéma 20)

Schéma 20



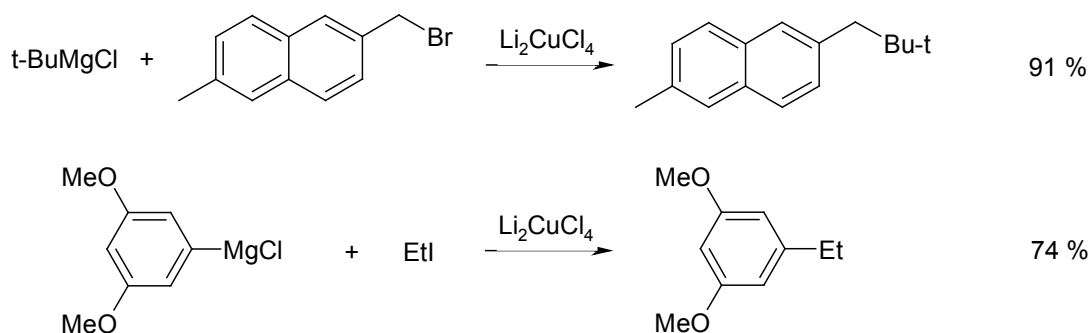
Pro coupling aryl halogenidů s arily Grignardových činidel je vhodným katalyzátorem také chlorid nikelnatý v tetrahydrofuranu (THF).¹⁷ (Schéma 21)

Schéma 21



Stejně účinný katalyzátor pro coupling alkyhalogenidů je také dilithium tetrachlorocuprate (Li_2CuCl_4), připravený smícháním chloridu lithného (LiCl) a chloridu měďnatého (CuCl_2) v THF. Kumada-Corriu coupling umožňuje přístup k substituovaným styrenům.¹⁷ (Schéma 22)

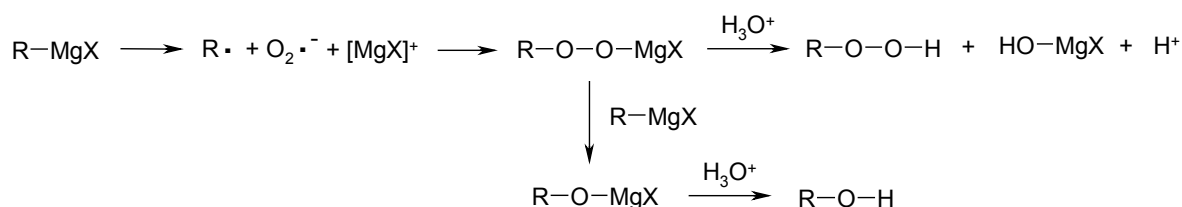
Schéma 22



1.3.1.4 Oxidace

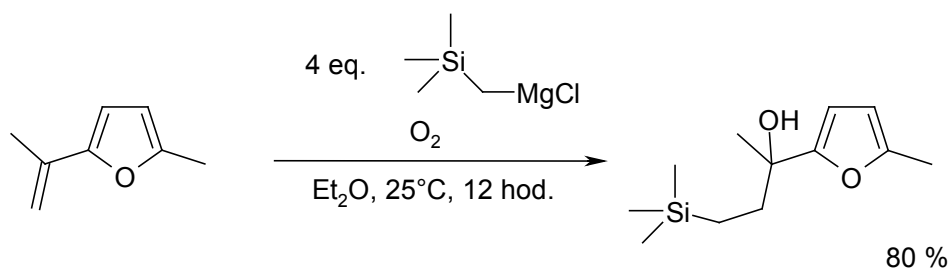
Oxidace Grignardova činidla kyslíkem probíhá prostřednictvím radikálového intermediátu hydroperoxidu hořčíku. Hydrolyzou této směsi vznikají hydroperoxydy a redukcí směsi s dalším Grignardovým činidlem vzniká alkohol.²² (Schéma 23)

Schéma 23



Syntetické užití oxidací Grignardových činidel lze zvýšit reakcí činidel s kyslíkem v přítomnosti alkenů, kdy vzniká o ethylen rozšířený alkohol. (Schéma 24) Tato úprava vyžaduje aryl nebo vinyl organokovové sloučeniny. Přidání jen Grignardova činidla a alkenů nevede k reakci, což prokazuje, že přítomnost kyslíku je pro reakci nezbytná. Jedinou nevýhodou je požadavek minimálně dvou ekvivalentů Grignardova činidla.²²

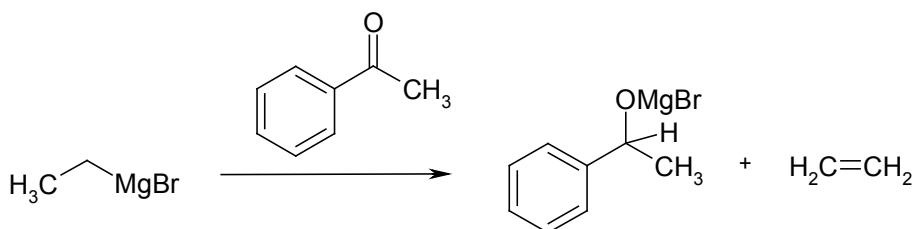
Schéma 24



1.3.1.5 Redukce

Grignardova činidla mají také redukční účinky. Podmínkou je, že na β -uhlíku musí být přítomen vodík.¹⁷ Příklad takové redukce je uveden na Schématu 25.

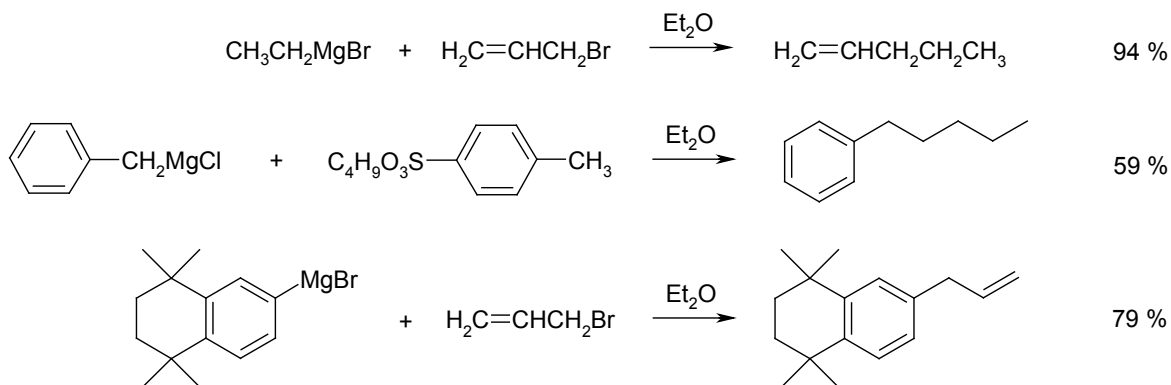
Schéma 25



1.3.1.6 Nukleofilní substituce

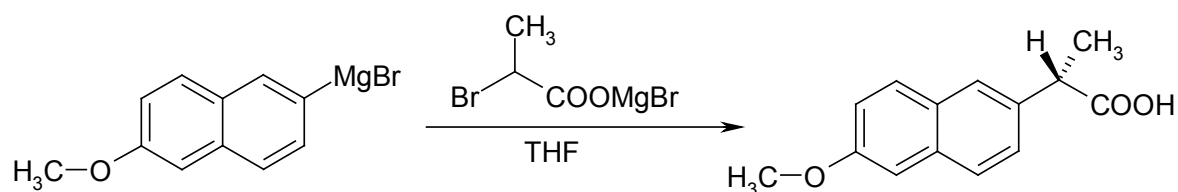
Alkylace Grignardových činidel probíhá mechanismem S_N2 . Na Schématu 26 jsou uvedeny příklady nukleofilních substitucí. Alkyací halogenderiváty jsou výtěžky nižší, lepší výsledky jsou dosaženy při alkyaci estery arensulfonových kyselin a estery kyseliny sírové. Je možné je alkylovat také terciárními alkylhalogenidy.¹³

Schéma 26



Grignardova činidla jsou nukleofily v nukleofilní alifatické substituci jako například s alkyl halogenidem v klíčovém kroku v průmyslové výrobě Naproxenu. Zkrácené schéma výroby Naproxenu je uvedeno na Schématu 27.

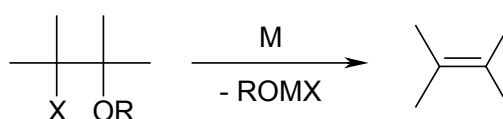
Schéma 27



1.3.1.7 Eliminace

V Boordově syntéze olefinů, přidáním hořčíku na některé β -halogenethery, dochází k eliminaci na alken.¹⁷ (Schéma 28)

Schéma 28



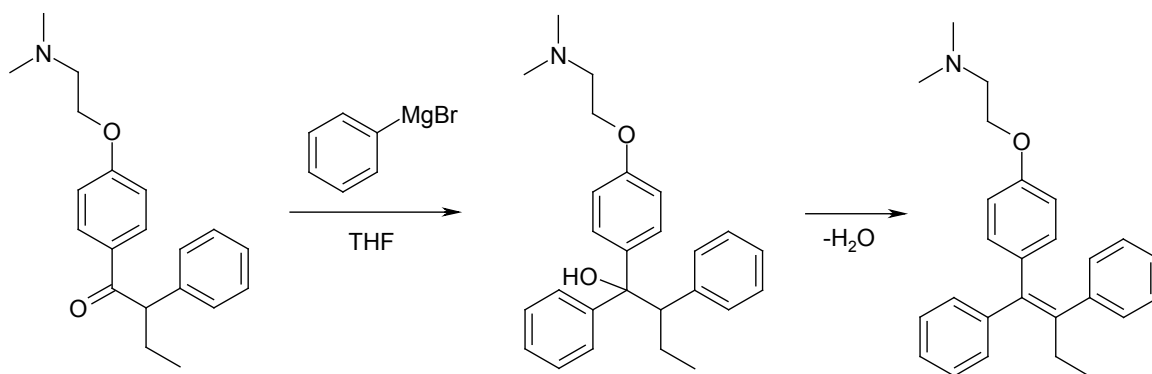
1.3.1.8 Degradace Grignardových činidel

Grignardova degradace^{24,25} byla nástrojem k určování struktury, v níž RMgBr tvořen z heteroarylbromidu HetBr reaguje s vodou na Het-H (brom nahrazen atomem vodíku) a MgBrOH . Tato hydrolyza umožňuje stanovení počtu atomů halogenu v organické sloučenině. V moderním použití rozkladu se Grignardovo činidlo používá při chemické analýze některých triacylglycerolů.²⁶

1.3.1.9 Průmyslové použití

Příklad Grignardovy reakce (Schéma 29) je klíčovým krokem v průmyslové výrobě Tamoxifenu²⁷ (v současné době používán pro léčbu rakoviny prsu u žen)²⁸:

Schéma 29



1.3.1.10 Náhrada kovu v Grignardových činidlech

Organohořečnatá činidla reagují s halogeny za vzniku odpovídajících halogenidů. (Schéma 30 a 31) Jedná se o nepřímou výměnu halogenu, která má opodstatnění v případech, kdy jiný způsob halogenace není možný.²⁰

Schéma 30

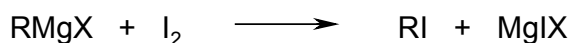
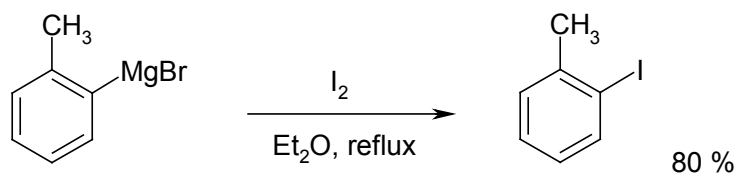


Schéma 31

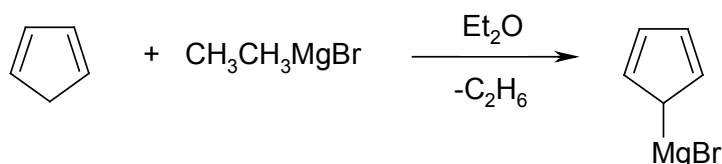


Reakce se nehodí pro tvorbu chloridů, jelikož Grignardova činidla generovaná z arylbromidů a aryljodidů reakcí s chlorem poskytují zpět výchozí halogenderiváty. Fluoridy lze získat v průměrných výtěžcích reakcí s perchlorylfluoridem.²⁰

1.3.1.11 Vznik Grignardova činidla náhradou vodíku kovem

Jen dostatečně silné C-kyseliny dávají přímou reakcí, například s reaktivnější organokovovou sloučeninou, příslušné Grignardovo činidlo. Reakce má jen omezený význam pro přípravu organoohořečnatých sloučenin z terminálních alkynů, cyklopentadienu a jeho derivátů, triarylmethanů aj.²⁰ (Schéma 32)

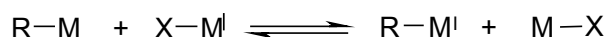
Schéma 32



1.3.1.12 Výměna kovu za kov - transmetalace

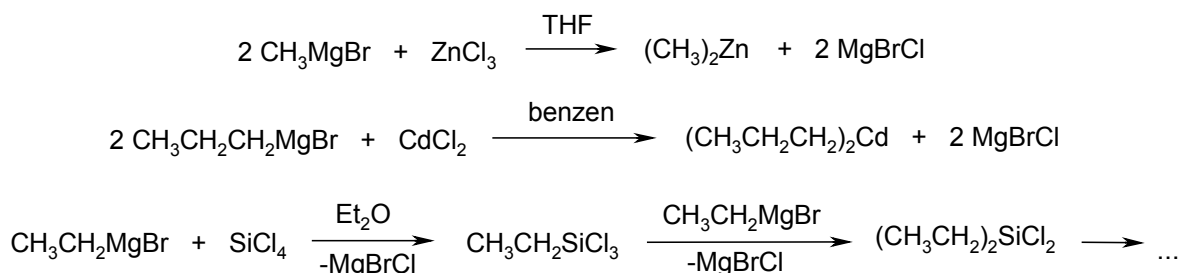
Transmetalace patří mezi univerzální a široce používané metody pro přípravu organokovových sloučenin. Jeden z možných způsobů zahrnuje přímou substituci kovu v organokovové sloučenině za kov jiný, jak je uvedeno na Schématu 33. M je v tomto případě elektronpozitivnější kov než M^I.²⁰

Schéma 33

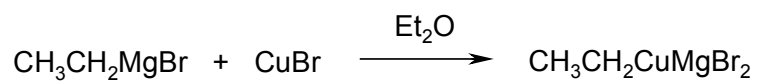


Metoda je dokumentována několika následujícími příklady (Schéma 34). U halogenidů vícemocných prvků lze regulovat počet vyměněných atomů halogenů poměrem reagujících složek.²⁰

Schéma 34



Směsná hořečnato-měďná činidla se nazývají Normantova činidla. Vznikají reakcí Grignardových činidel s měďnatými solemi. (Schéma 35) Jejich doménou je adice na trojnou vazbu alkynů.²⁰

Schéma 35

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Přístroje a vybavení

Pro předběžnou kvalitativní a kvantitativní analýzu reakčních směsí byla používána tenkovrstvá chromatografie na deskách Alugram Sil G/UV Machrey-Nagel, jako mobilní fáze byla použita směs petrolether/ethyl-acetát v různých poměrech.

Pro přesnější analýzu byl použit plynový chromatograf s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GC-MS QP2010, kolona Supelco Equity-1 30 m x 0,32 mm x 1 μm . Teplotní program: 100°C/5 min; 25°C/min; 250°C. Teplota nástřiku 250°C. MS program: cut time 3 min.; sken 40-450 m/z 3,50-29,99 min. Nosný plyn: He. Iontový zdroj: 200°C, 70eV. Kolona Supelco SLB-5ms 30 m x 0,25 mm x 0,2 μm . Teplotní program: 40°C/5 min; 25°C/min; 250°C. Teplota nástřiku 250°C. MS program: cut time 3 min.; sken 40-450 m/z 3,50-119,99 min. Nosný plyn: He. Iontový zdroj: 200°C, 70eV. Všechny analýzy byly prováděny v režimu konstantní lineární rychlosti cca 48 cm/s.

Spektra NMR byla měřena na přístroji BRUKER AVANCE 300 při frekvenci 300 MHz pro ^1H a 75,5 MHz pro ^{13}C , jako interní standard bylo používáno rozpouštědlo CHCl_3 ($\delta=7,27$ ppm pro ^1H ; 77,23 ppm pro ^{13}C).

ESI-MS analýzy byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics, Brémy, Německo) vybaveným elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Jednotlivé vzorky ($\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$, 1:1, v:v) byly do iontového zdroje přiváděny kovovou kapilárou v koncentraci 500 ng mL^{-1} . Další parametry byly následující: průtok vzorku 4 $\mu\text{L min}^{-1}$, napětí na kapiláře (-4,2 kV); teplota sušícího plynu (220 °C); průtok sušícího plynu (8 $\text{dm}^3 \text{min}^{-1}$); tlak rozprašovacího plynu (82,7 kPa). Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Všechny zkoumané vzorky byly měřeny v pozitivním skenovacím módu. Po izolaci požadovaného iontu byla, pomocí kolizí vyvolané disociace (collision-induced dissociation, CID), měřena tandemová hmotnostní spektra. Jako kolizní plyn bylo použito He.

2.2 Příprava výchozích látek a standardů

Není-li uvedeno jinak, byly všechny chemikálie potřebné pro reakce použity z komerčních zdrojů.

2.2.1 Příprava methylesteru kyseliny adamantankarboxylové

5,02 g (28 mmol) kyseliny adamantankarboxylové bylo smícháno s 25 cm³ absolutního methanolu a 1,5 cm³ (28 mmol) koncentrované kyseliny sírové. Roztok byl 2 hodiny refluxován. Poté bylo k ochlazené reakční směsi přidáno 15 cm³ vody a reakční směs byla extrahována diethyletherem. Etherické podíly byly promyty NaHCO₃ a K₂CO₃, poté byly vysušeny nad Na₂SO₄. Volným odpařením rozpouštědla byl získán čistý produkt v podobě bezbarvých, jehlicových krystalů.

2.2.2 Příprava benzyl-2,2-dimethylpropanoátu

Do baňky naplněné argonem bylo pipetou přidáno 5 cm³ suchého pyridinu. Pod argonem bylo do baňky přidáno 0,6 cm³ (5,8 mmol) benzylalkoholu a poté po malých dávkách 0,72 cm³ (5,8 mmol) pivaloylchloridu. Baňka byla uzavřena chlorkalciovým nástavcem a směs byla míchána při laboratorní teplotě 24 hodin.

Poté byla směs vlita na led, extrahována hexanem a dána vysušit nad síran sodný. Po vysušení byla směs odpařena z hexanu na vakuové odparce a dělena sloupcovou chromatografií se stacionární fází silikagel 60 (0,063-0,200) a s mobilní fází petrolether: ethylacetát 8:1.

2.2.3 Příprava benzyl-2,2-dimethylpropanoátu

Do baňky profouknuté argonem bylo pipetou přidáno 60 cm³ suchého pyridinu a pod argonem přidáno 16,8 cm³ (162,4 mmol) benzylalkoholu. Benzylalkohol byl vakuově destilován při 110°C a 2750 Pa (literatura zmiňuje 195-200°C při 101 kPa)²⁹ kvůli velkému znečištění. Poté bylo ke směsi přidáno po malých dávkách 20 cm³ (162,4 mmol) pivaloylchloridu a baňka byla uzavřena chlorkalciovým nástavcem. Takto připravená reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 1 hodinu. Po hodině byla směs vlita na led a poté extrahována hexanem. Po extrakci byla reakční směs dána sušit na síran sodný.

Vzniklý ester byl odpařen z hexanu na vakuové odparce a poté vakuově předestilován při 120°C a 2750 Pa. (literatura uvádí 76-77°C při 507 Pa)³⁰

2.2.4 Příprava 3,3-dimethyl-1-fenyl-2-butanonu

Do vysušené baňky naplněné argonem bylo dáno 360 cm³ suchého tetrahydrofuranu . Poté byly do baňky postupně přidány katalyzátory v tomto pořadí: LiCl 0,4565 g (5,4 mmol), CuCl 0,5326 g (10,8 mmol) a AlCl₃ 0,7155 g (5,4 mmol). Katalyzátory byly přidávány vždy až po rozpuštění předešlého katalyzátoru. Po rozpuštění posledního katalyzátoru bylo do reakční směsi přidáno 22,13 cm³ (179,7 mmol) pivaloylchloridu. Směs byla míchána 10 minut při laboratorní teplotě pod argonem a poté chlazena na ledové lázni. Po vychlazení bylo přidáno Grignardovo činidlo přes septum kanylou (200 cm³ o koncentraci 0,8985 mol/dm³, 179,7 mmol). Po přidání Grignardova činidla byla směs míchána 10 minut v ledové lázni a poté jednu hodinu při laboratorní teplotě.

K reakční směsi bylo poté přidáno 60 cm³ 1M HCl a směs byla míchána 15 minut. Po promíchání byly fáze rozděleny a vodná fáze byla třikrát protřepána s diethyletherem, organické podíly byly spojeny a třikrát protřepány s uhličitanem draselným a třikrát s chloridem amonným. Spojené etherové vrstvy byly dány nad Na₂SO₄ a po 24 hodinách byly odpařeny na vakuové odparce. Vzniklý keton byl poté vakuově destilován při 126°C a tlaku 2750 Pa (literatura uvádí 115°C při 133,322 Pa)³¹

EI-MS (m/z, % int.): 176 (4, M⁺), 92 (13), 91 (24, benzyl), 85 (29), 65 (8), 58 (5), 57 (100, terc. butyl), 41 (20)

2.3 Cyklizace 2-fenylethyl-adamantan-1-karboxylátu

Do čisté baňky bylo naváženo 99,8 mg (0,35 mmol) 2-fenylethyl-adamantan-1-karboxylátu a přidány 2 cm³ (20,6 mmol) suchého tetrachlormethanu. K této směsi bylo přidáno malé množství katalyzátoru dibenzoylperoxidu. Směs byla refluxována pod argonem při laboratorní teplotě a zpočátku byla reakce iniciována nasvícením lampou. Ester byl v tetrachlormethanu dobře rozpustný, roztok byl čirý před i po reakci. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS po dobu několika dní. Jelikož nebyl zaznamenán žádný posun k produktu, byla reakce ukončena.

2.4 Cyklizace 2-fenylethyl-adamantan-1-karboxylátu za jiných podmínek

100 mg (0,35 mmol) 2-fenylethyl-adamantan-1-karboxylátu bylo přidáno do čisté baňky a smícháno s 2,5 cm³ suchého tetrahydrofuranu a poté s 9,5 mg (0,07 mmol) chloridu hlinitého. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě pod argonem. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS po dobu několika dní. Jelikož nebyl zaznamenán žádný posun k produktu, byla reakce ukončena.

2.5 Cyklizace 1-fenyl-2-methylpropan-2-yl-adamantan-1-karboxylátu

Do čisté baňky bylo naváženo 101,1 mg (0,32 mmol) 1-fenyl-2-methylpropan-2-yl-adamantan-1-karboxylátu a smícháno s 2 cm³ (20,6 mmol) tetrachlormethanu a malým množstvím dibenzoylperoxidu. Takto připravená reakční směs byla vařena při 170°C pod argonem. Začátek reakce byl opět iniciován nasvícením lampou. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS po dobu několika dní. Jelikož nebyl zaznamenán žádný posun k produktu, byla reakce ukončena.

2.6 Cyklizace 2-(4-methoxyfenyl)ethyl-adamantan-1-karboxylátu

Ke 100 mg (0,32 mmol) 2-(4-methoxyfenyl)ethyl-adamantan-1-karboxylátu byly přidány 2 cm³ (20,6 mmol) suchého tetrachlormethanu a malé množství katalyzátoru dibenzoylperoxidu. Směs byla míchána pod argonem za laboratorní teploty a reakce byla ze začátku iniciována nasvícením lampou. Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS po dobu několika dní. Jelikož nebyl zaznamenán žádný posun k produktu, byla reakce ukončena.

2.7 Cyklizace 2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-olátu

2.7.1 Příprava Grignardova činidla pro syntézu 2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-olu

Grignardovo činidlo bylo připraveno reakcí hořčkových hoblin, jodu a benzylochloridu v diethyletheru. Do varné baňky bylo naváženo 1,7721 g (73 mmol) hořčkových hoblin, které byly předtím rozetřeny v třecí misce. K hořčíku bylo přidáno

malé množství jodu a pomocí horkovzdušné pistole byla směs žhána při 170°C, dokud se nepřestaly uvolňovat růžové páry. Pomocí injekční stříkačky byl přidán diethylether jako rozpouštědlo. K této směsi bylo poté po dobu jedné hodiny přikapáváno 7 cm³ (40,6 mmol) benzylchloridu. Reakční směs byla během přidávání benzylchloridu udržována ve varu, čemuž stačila mírně zvýšená laboratorní teplota. Po přidání celého množství benzylchloridu byla směs míchána za varu ve vodní lázni po dobu jedné hodiny. Poté bylo Grignardovo činidlo přečerpáno pomocí kanyly do odměrného válce přes septum a byla stanovena jeho koncentrace acidimetrickou titrací.

2.7.2 Příprava 2-(1-adamantyl)-1,3-difenypropan-2-olu

Do čisté baňky bylo naváženo 3,8559 g methylesteru kyseliny adamantankarboxylové (20 mmol) a injekční stříkačkou přidáno 66 cm³ diethyletheru. K této směsi bylo stříkačkou přidáváno 36 cm³ Grignardova činidla o koncentraci 1,1028 mol/dm³ (40 mmol). Reakční směs byla zbarvena do žluta, po chvíli se barva reakční směsi změnila v zelenomodrou a poté v bílou se zákalem. Roztok byl míchán 24 hodin při laboratorní teplotě a poté byl přiveden k varu a po dobu jedné hodiny vařen. Po hodině byla reakční směs schlazena na 0°C a promyta NH₄Cl. Vodná frakce pak byla promyta diethyletherem. Spojené etherové vrstvy pak byly sušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny na vakuové odparce. K odpařené směsi byl přidán hexan a směs byla dána krystalizovat. Vyrostlé krystaly byly dány v baňce do mrazničky. Poté byly filtrovány přes fritu a proplachovány zchlazeným hexanem.

2.7.3 Příprava Grignardova činidla pro syntézu 2-(1-adamantyl)-1,3-difenypropan-2-olátu

Do čisté baňky bylo přidáno 50 mg (1,9 mmol) hořčkových pilin rozetřených ve třecí misce a malé množství jodu, které bylo zahříváno horkovzdušnou pistolí dokud se nepřestaly uvolňovat růžové páry. Poté bylo do baňky injekční stříkačkou přidáno 10 cm³ suchého diethyletheru. K této směsi se poté po malých dávkách po dobu asi jedné hodiny přidávalo 0,1 cm³ (1,5 mmol) methyljodidu. Během této doby se směs vlivem přidávání methyljodidu vařila. Po přidání celého množství methyljodidu byla směs přivedena k varu a vařena po dobu jedné hodiny. Takto připravená směs byla poté ochlazena a přečerpána

přes septum do suchého odměrného válce. Po odečtení objemu Grignardova činidla, byla provedena jeho standardizace acidimetrickou titrací.

2.7.4 Cyklizace 2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-olu

Do čisté baňky bylo naváženo 0,3901 g (1,12 mmol) 2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-olu a injekční stříkačkou přidáno 10 cm³ suchého diethyletheru. K této směsi bylo poté přidáno 5,4 cm³ methylmagnesiumjodidu o koncentraci 0,2080 mol/dm³ (1,12 mmol) a 0,2238 g (1,13 mmol) adamantankarbonylchloridu, který byl předtím rozpuštěn v 5 cm³ diethyletheru. Po dobu přidávání látek do baňky byla směs chlazená ledovou vodou. Reakční směs byla míchána 48 hodin.

2.8 Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

2.8.1 Příprava Grignardova činidla

Do suché baňky bylo přidáno 0,3654 g (14,9 mmol) hořčičkových hoblin předem rozetřených ve třecí misce. K pilinám bylo přidáno malé množství jodu, které bylo zahříváno horkovzdušnou pistolí dokud se v baňce nepřestaly uvolňovat růžové páry. Poté bylo přidáno 15 cm³ suchého diethyletheru injekční stříkačkou a po malých dávkách během asi jedné hodiny 1,43 cm³ (12,4 mmol) benzylchloridu, tak aby roztok nepřestal vřít. Po přidání celého množství benzylchloridu byl roztok přiveden k varu a vařen po dobu jedné hodiny. Takto připravené Grignardovo činidlo bylo po 24 hodinách přečerpáno přes septum pomocí kanyly do vysušeného odměrného válce, kde byl odečten jeho objem a poté bylo provedeno stanovení jeho koncentrace acidimetrickou titrací.

2.8.2 Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

Do čisté baňky bylo injekční stříkačkou přidáno 10 cm³ suchého diethyletheru a 1 cm³ (8,1 mmol) pivaloylchloridu. Tato směs byla asi 10 minut chlazená v ledové vodní lázni a poté k ní bylo přidáno 8,5 cm³ Grignardova činidla o koncentraci 0,9545 mol/dm³ (8,1 mmol). Takto připravená reakční směs byla míchána 24 hodin. Poté bylo ke směsi přidáno 15 cm³ 1M kyseliny chlorovodíkové. Tato směs byla míchána 15 minut a poté protřepána v dělicí nádobě a rozdělena. Vodná vrstva byla protřepána s diethyletherem. Etherové podíly byly poté spojeny a protřepány s uhličitanem draselným a poté jednou

protřepány s chloridem sodným. Takto upravené etherové vrstvy byly poté dány nad síran sodný do Erlenmeyerovy baňky. Po vysušení byla směs odpařena na vakuové odparce a dělena sloupcovou chromatografií se stacionární fází silikagel 60 (0,063-0,200) a s mobilní fází petrolether:ethylacetát 32:1. Ze směsi byla vyizolovaná látka identifikovaná jako isochromanon.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (s, 9H, CH_3); 2,90 (d, 1H, CH_CCH_D , $J=13,9$ Hz), 3,03 (d, 1H, CH_ACH_B , $J=17,2$ Hz); 3,29 (d, 1H, CH_CCH_D , $J=14,2$ Hz); 3,37 (d, 1H, CH_ACH_B , $J=116,8$ Hz); 7,03 (m, 7H, Ph); 7,30 (ddd, 1H, Ar, $^1_4J=1,1$ Hz, $^1_3J=7,6$ Hz, $^2_3J=7,6$ Hz); 7,74 (d, 1H, Ar, $J=7,3$ Hz)

(t, 3H, CH_3 , $J=7,6$ Hz);

^{13}C NMR (75,5 MHz CDCl_3): δ 25,8 (CH_3); 30,7 (CH_2); 39,8 (C); 41,9 (CH_2); 88,46 (C); 125,1 (C); 126,6 (CH); 127,4 (CH); 128,1 (CH); 129,4 (CH); 130,9 (CH); 133,3 (CH); 136,7 (C); 138,4 (C); 164,9 (CO)

MS-ESI (m/z): 295,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 317,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 333,1 $[\text{M}+\text{K}]^+$

EI-MS (m/z, % int.): 237 (8), 204 (12), 203 (M-benzyl, 83), 202 (14), 160 (6), 159 (38), 148 (9), 147 (88), 131 (5), 118 (18), 117 (25), 92 (8), 91 (benzyl, 100), 90 (23), 89 (13), 65 (10), 57 (terc. butyl, 70), 43 (8), 41 (27)

$R_f=0,083$ (petrolether:ethylacetát - 32:1)

B.t. =103-113°C

2.9 Reakce fenylacetylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

2.9.1 Příprava Grinardova činidla

Do vysušené baňky bylo naváženo 0,1424 g (5,8 mmol) hořčíkových pilin předem rozetřených ve třecí misce. K hořčíku bylo přidáno malé množství jodu a pomocí horkovzdušné pistole byla směs žihána při 170°C, dokud se nepřestaly uvolňovat růžové páry. Poté bylo do baňky přidáno 12 cm³ diethyletheru injekční stříkačkou. K této směsi pak bylo po malých dávkách přidáváno 0,56 cm³ (4,8 mmol) benzylchloridu po dobu asi jedné hodiny. Po přidání benzylchloridu byla reakční směs přivedena k varu a asi jednu hodinu vařena na vodní lázni. Takto připravené Grignardovo činidlo bylo po vychlazení

přečerpáno přes septum do odměrného válce, kde byl odečten jeho objem a poté bylo provedeno stanovení jeho koncentrace acidimetrickou titrací.

2.9.2 Reakce fenylacetylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

Do čisté baňky bylo přidáno injekční stříkačkou 8 cm³ suchého diethyletheru a poté 0,39 cm³ (2,9 mmol) fenylacetylchloridu. Tato směs byla dána na deset minut do ledové vodní lázně. Po deseti minutách bylo k reakční směsi přidáno 7,4 cm³ Grignardova činidla o koncentraci 0,3959 mol/dm³ (2,9 mmol) a směs byla míchána 24 hodin při laboratorní teplotě. Takto připravená směs byla míchána 24 hodin. Poté bylo ke směsi přidáno 12 cm³ 1M kyseliny chlorovodíkové a roztok byl 15 minut míchán. Poté byla směs protřepána v dělicí nádobě a rozdělena. Vodná vrstva byla protřepána s diethyletherem. Etherové podíly byly pak spojeny a protřepány s uhličitánem draselným a poté s chloridem sodným. Takto upravené etherové vrstvy byly pak dány nad síran sodný do Erlenmeyerovy baňky. Po vysušení byly etherové podíly odpařeny na vakuové odparce a děleny sloupcovou chromatografií s mobilní fází petrolether:ethylacetát 19:1 a se stacionární fází silikagel 60 (0,063-0,200). Byl vyizolován cross couplingový produkt.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2,99 (s, 2H, CH₂), 7,23-7,25 (m, 3H, Ph), 7,32-7,36 (m, 2H, Ph)

¹³C NMR (75,5 MHz CDCl₃): δ 38,1 (CH₂), 126,1 (CH), 128,5 (CH), 128,7 (CH), 142,0 (C)

EI-MS (m/z, % int.): 182 (15, M⁺), 91 (100, benzyl), 65 (14)

R_f = 0,62 (petrolether: ethylacetát - 19:1)

2.10 Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem za přítomnosti kyslíku

2.10.1 Příprava Grignardova činidla

Do vysušené čisté baňky bylo naváženo 0,3674 g (15,1 mmol) rozetřených hořčíkových hoblin, přidáno malé množství jodu a baňka byla žihána horkovzdušnou pistolí dokud se neuvolnily růžové páry. Poté bylo do baňky přidáno 15 cm³ předsušeného diethyletheru a po malých dávkách 1,43 cm³ (12,4 mmol) benzylchloridu po dobu asi jedné

hodiny, tak aby roztok nepřestal vřít. Jakmile bylo přidáno celé množství benzylchloridu, byla baňka zahřívána k varu a roztok v ní vařen jednu hodinu. Po jedné hodině byl roztok nechán usadit a pak byl přečerpán pomocí kanyly do odměrného válce, kde byl zjištěn jeho objem. Koncentrace Grignardova činidla byla zjištěna acidimetrickou titrací.

2.10.2 Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem za přítomnosti kyslíku

Do suché baňky bylo odměřeno $1,09 \text{ cm}^3$ pivaloylchloridu (8,9 mmol) a přidáno 5 cm^3 diethyletheru. Do druhé suché baňky bylo přečerpáno 9 ml 0,9865 M Grignardova činidla (8,9 mmol) kanylou a baňka byla dána do ledové lázně. Po vychlazení byl opatrně do baňky zaveden kyslík ředěný argonem. Grignardovo činidlo vlivem přidávání kyslíku vytvořilo hustou sraženinu a nebylo možno v reakci pokračovat.

2.11 Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem za přítomnosti kyslíku - opakovaná reakce 2.10.2

2.11.1 Příprava Grignardova činidla

Do suché baňky bylo naváženo 0,5069 g (20,9 mmol) hořčkových pilin předem rozetřených ve třecí misce. K pilinám bylo přidáno malé množství jodu, který byl zahříván horkovzdušnou pistolí, dokud se v baňce nepřestaly uvolňovat růžové páry. Poté bylo k roztoku přidáno 40 cm^3 suchého diethyletheru injekční stříkačkou a po malých dávkách během asi jedné hodiny byly přidány 2 cm^3 (17,4 mmol) benzylchloridu, tak aby roztok nepřestal vřít. Po přidání celého množství benzylchloridu byl roztok přiveden k varu a vařen po dobu jedné hodiny. Takto připravené Grignardovo činidlo bylo přečerpáno přes septum pomocí kanyly do vysušeného odměrného válce, kde byl odečten jeho objem a poté bylo provedeno stanovení jeho koncentrace acidimetrickou titrací.

2.11.2 Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem za přítomnosti kyslíku

V čisté vysušené baňce bylo smícháno 5 cm^3 diethyletheru s $0,61 \text{ cm}^3$ (4,9 mmol) pivaloylchloridu. Do druhé čisté vysušené baňky bylo přidáno $11,6 \text{ cm}^3$ 0,4285 M (5 mmol) Grignardova činidla přes septum kanylou a byla dána nad ledovou lázeň chladit. Po vychlazení byl do roztoku činidla opatrně zaveden kyslík smíchaný s argonem v poměru cca 1:2. K tomuto roztoku byl poté přidán přes septum kanylou obsah první baňky, což je 5

cm³ diethyetheru a 0,61 cm³ (4,9 mmol) pivaloylchloridu. Po 15-ti minutách míchání byl roztok vložen nad suchou misku, poté asi ještě hodinu nechán pod argonem, následně pak byla baňka uzavřena a směs byla nechána míchat 24 hodin.

Poté bylo ke směsi přidáno 15 cm³ 1M HCl. Tato směs byla míchána asi 15 minut a poté protřepána v dělicí nádobě a rozdělena. Vodná vrstva byla protřepána s diethyletherem. Etherové podíly byly poté spojeny a protřepány s uhličitanem draselným a poté s chloridem sodným. Takto upravené etherové vrstvy byly poté dány vysušit nad síran sodný do Erlenmeyerovy baňky .

2.12 Reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem - opakování reakce 2.8.2

Do suché čisté baňky bylo přidáno 0,61 cm³ (4,9 mmol) pivaloylchloridu a 5 cm³ diethyletheru. K této směsi bylo přidáno 11,6 cm³ 0,4285 M (5 mmol) Grignardova činidla vyrobeného v 2.11.1. Reakční směs byla míchána pod argonem po dobu jedné hodiny, poté byla baňka uzavřena a směs byla míchána 24 hodin. Druhý den byla směs zpracována stejným způsobem jako reakce 2.8.2.

2.13 Reakce benzyl-2,2-dimethylpropanoátu a pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

2.13.1 Příprava Grignardova činidla

Do předem vysušené čisté baňky bylo naváženo 0,1145 g (4,7 mmol) hořčíkových hoblin. K těmto hoblinám bylo přidáno malé množství jodu a směs byla zahřívána horkovzdušnou pistolí, dokud se nepřestaly uvolňovat růžové páry. K takto aktivovanému hořčíku bylo přidáno 5 cm³ diethyletheru a poté po malých dávkách během jedné hodiny bylo přikapáno 0,45 cm³ (3,9 mmol) benzylchloridu. Po hodině byla reakční směs přivedena k varu a míchána za varu jednu hodinu. Poté byl roztok přečerpán přes septum do odměrného válce, byl odečten jeho objem a provedena standardizace acidometrickou titrací.

2.13.2 Reakce benzyl-2,2-dimethylpropanoátu a pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

Do suché baňky vyfouklé argonem bylo naváženo 0,3855 g (2 mmol) esteru a k němu pomalu přikapáno 0,25 cm³ (2 mmol) pivaloylchloridu. Ke směsi pak bylo pod argonem přidáno 5 cm³ diethyletheru a směs byla dána chladit. K vychlazené směsi bylo poté přikapáno přes kanylu 7 cm³ Grignardova činidla o koncentraci 0,4302 mol/dm³ (3 mmol). Směs byla po 15-ti minutách dána nad suchou miskou a nechána míchat 24 hodin. Poté bylo ke směsi přidáno 15 cm³ 1M HCl. Tato směs byla míchána asi 15 minut a poté protřepána v dělicí nádobě a rozdělena. Vodná vrstva byla 3krát protřepána s diethyletherem. Etherové podíly byly spojeny a 2krát protřepány s uhlíčanem draselným a poté jednou protřepány s chloridem sodným. Takto upravené etherové vrstvy byly poté dány vysušit nad síran sodný do Erlenmeyerovy baňky.

2.14 Reakce benzyl-2,2-dimethylpropanoátu s pivaloylchloridem v různých poměrech reakčních látek

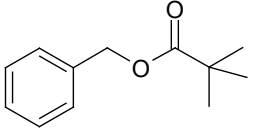
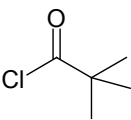
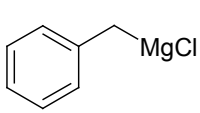
2.14.1 Příprava Grignardova činidla

Do vysušené čisté baňky bylo naváženo 1,2673 g (52 mmol) hořčíkových pilin a přidáno trochu jodu, který byl žihán, dokud se nepřestaly uvolňovat růžové páry. Poté bylo do baňky přidáno 45 cm³ suchého diethyletheru a 5 cm³ (43 mmol) benzylchloridu po kapkách po dobu asi jedné hodiny a to tak, aby roztok nepřestal vřít. Poté byl roztok uveden k varu a vařen jednu hodinu. Po hodině byl roztok nechán zchladnout a usadit se. Pak byl přečerpán do odměrného válce, kde byl odečten jeho objem a poté provedena standardizace acidometrickou titrací.

2.14.2 Vlastní reakce

Reakce byly provedeny v sedmi různých poměrech reakčních látek. Reakční poměry látek jsou pro lepší přehlednost uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2. Poměry reakčních látek - benzyl-2,2-dimethylpropanoát : pivaloylchlorid : benzylmagnesiumchlorid

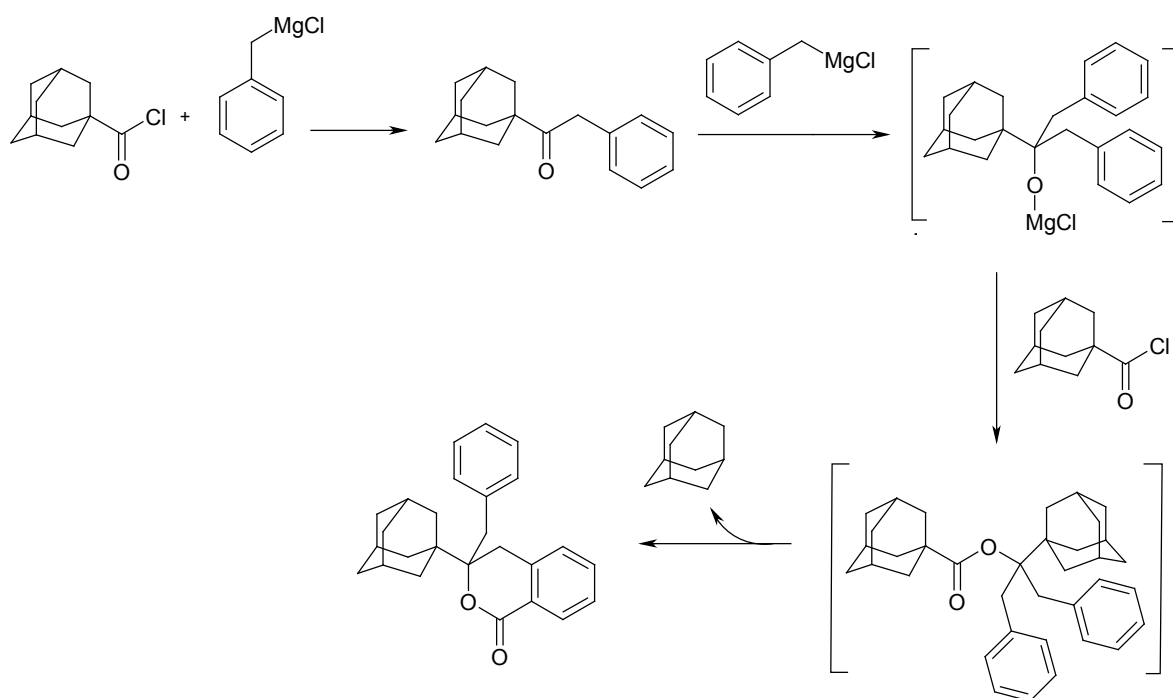
Číslo reakce			
2.14.2.1	0,3980 g (2,1 mmol)	0,26 cm ³ (2,1 mmol)	1,9 cm ³ (2,1 mmol)
2.14.2.2	0,7997 g (4,2 mmol)	0,51 cm ³ (4,2 mmol)	1,9 cm ³ (2,1 mmol)
2.14.2.3	0,3998 g (2,1 mmol)	0,51 cm ³ (4,2 mmol)	1,9 cm ³ (2,1 mmol)
2.14.2.4	0,3986 g (2,1 mmol)	0,26 cm ³ (2,1 mmol)	3,8 cm ³ (4,2 mmol)
2.14.2.5	0,7987 g (4,2 mmol)	0,26 cm ³ (2,1 mmol)	1,9 cm ³ (2,1 mmol)
2.14.2.6	0,7959 g (4,2 mmol)	0,26 cm ³ (2,1 mmol)	3,8 cm ³ (4,2 mmol)
2.14.2.7	0,3959 g (2,1 mmol)	0,51 cm ³ (4,2 mmol)	3,8 cm ³ (4,2 mmol)

Do suché baňky vyfouklé argonem byl navážen ester a k němu pomalu přikapán pivaloylchlorid. Ke směsi pak byl pod argonem přidán diethylether (5 cm³ pro 2,1 mmol pivaloylchloridu, 10 cm³ pro 4,2 mmol pivaloylchloridu) a směs byla dána chladit. K vychlazené směsi bylo poté přikapáno přes kanylu Grignardovo činidlo o koncentraci 1,0832 mol/dm³. Směs byla po 15-ti minutách dána nad suchou miskou a nechána míchat 24 hodin. Poté bylo ke směsi přidáno 15 cm³ 1M HCl. Tato směs byla míchána asi 15 minut a poté rozdělena. Vodná vrstva byla protřepána s diethyletherem. Etherové podíly byly poté spojeny a protřepány s uhličitanem draselným a poté s chloridem sodným. Takto upravené etherové vrstvy byly poté dány vysušit nad síran sodný do Erlenmeyerovy baňky .

VÝSLEDKY A DISKUZE

Předpokládané schéma syntézy isochromanonu reakcí adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumhalogenidy bylo již popsáno v literatuře.³² Možný mechanismus zahrnuje reakci adamantyl(benzyl)ketonu s další molekulou Grignardova činidla za vzniku terciálního alkoholátu, který poté reaguje s další molekulou adamantan-1-karbonylchloridu. Touto reakcí může vzniknout ester, který za odštěpení adamantanu a cyklizace molekuly poskytuje isochromanonový derivát.

Schéma 36



Pokud platí předpokládaný mechanismus, měly by modelové 2-fenylethylestery adamantankarboxylové kyseliny poskytovat produkty analogické cyklizace při navození obdobných reakčních podmínek.

Pro první modelovou reakci byl tedy vybrán jednoduchý 2-fenylethyl-adamantan-1-karboxylát. Reakce může zahrnovat radikálové kroky, proto byl 2-fenylethyl-adamantan-1-karboxylát podroben reakci s tetrachlormethanem a dibenzoylperoxidem. Tato reakční směs byla poté pod argonem refluxována několik hodin. Z provedené analýzy na GC-MS bylo zjištěno, že isochromanon nevznikl.

Přikročilo se tedy k další reakci. Byl použit stejný ester, ovšem za jiných podmínek. Místo dibenzoylperoxidu byl jako katalyzátor použit AlCl_3 (protože v původní reakční směsi vzniká relativně silná Lewisova kyselina halogenid hořečnatý, který mohl v předpokládaném mechanismu působit jako katalyzátor reakce) a jako rozpouštědlo byl použit tetrahydrofuran. Tato směs byla míchána za laboratorní teploty pod argonem několik hodin. Po provedení analýzy ovšem bylo opět zjištěno, že isochromanon nevznikl.

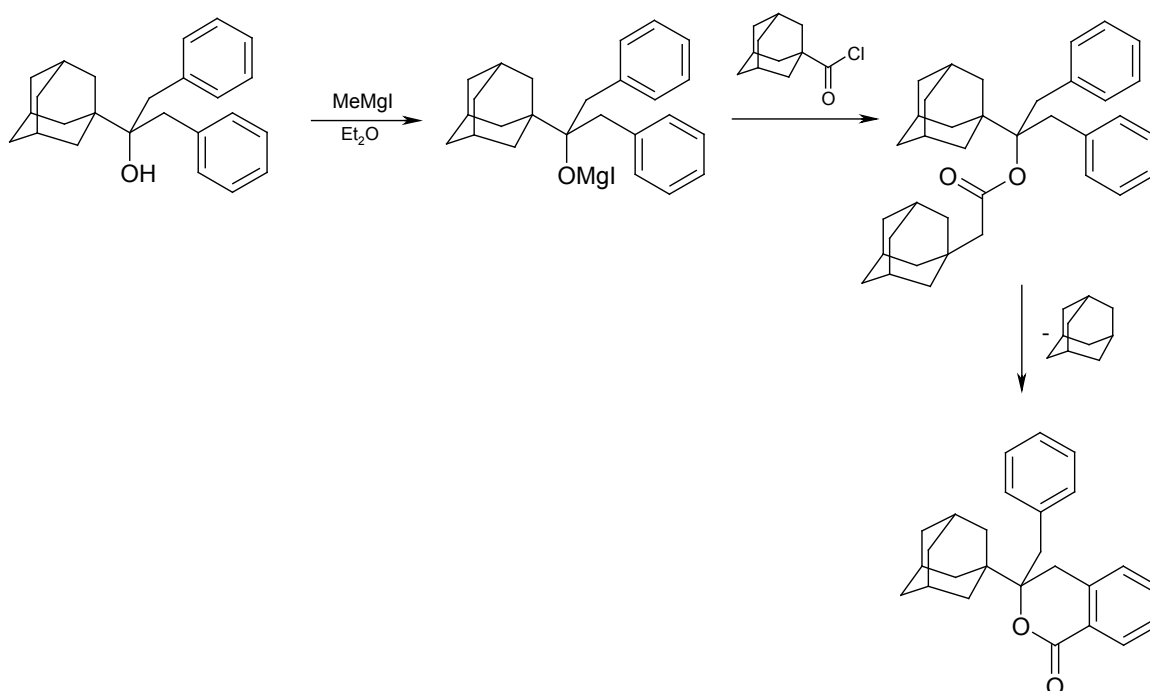
Bylo tedy rozhodnuto o použití jiného esteru, který více simuluje větvení esteru v předpokládaném schématu. Další reakce byla tedy provedena s 1-fenyl-2-methylpropan-2-yl-adamantankarboxylátem, který byl smíchán s dibenzoylperoxidem a tetrachlormethanem a refluxován pod argonem několik hodin. Po zanalyzování produktů z této reakce bylo opět zřejmé, že isochromanon nevznikl.

Pro další modelovou reakci byl vybrán 2-(4-methoxyfenyl)ethyl-adamantankarboxylát., protože methoxy-substituent zvyšuje elektronovou hustotu na aromatickém jádře, což by za předpokladu uzavírání kruhu mechanismem elektrofilní substituce, mohlo pozitivně ovlivňovat výtěžek požadovaného isochromanonu. K esteru byl opět přidán tetrachlormethan, dibenzoylperoxid a směs byla refluxována pod argonem několik hodin. Z následující analýzy bylo zřejmé, že isochromanon opět nevznikl.

Z těchto provedených reakcí, které ani v jednom případě neproběhly pozitivně, mohou být vyvozeny dva závěry. Buď byla špatně zvolená metodika či samostatný postup (například byla opomenuta některá klíčová podmínka cyklizace), nebo není předpokládaný mechanismus správný.

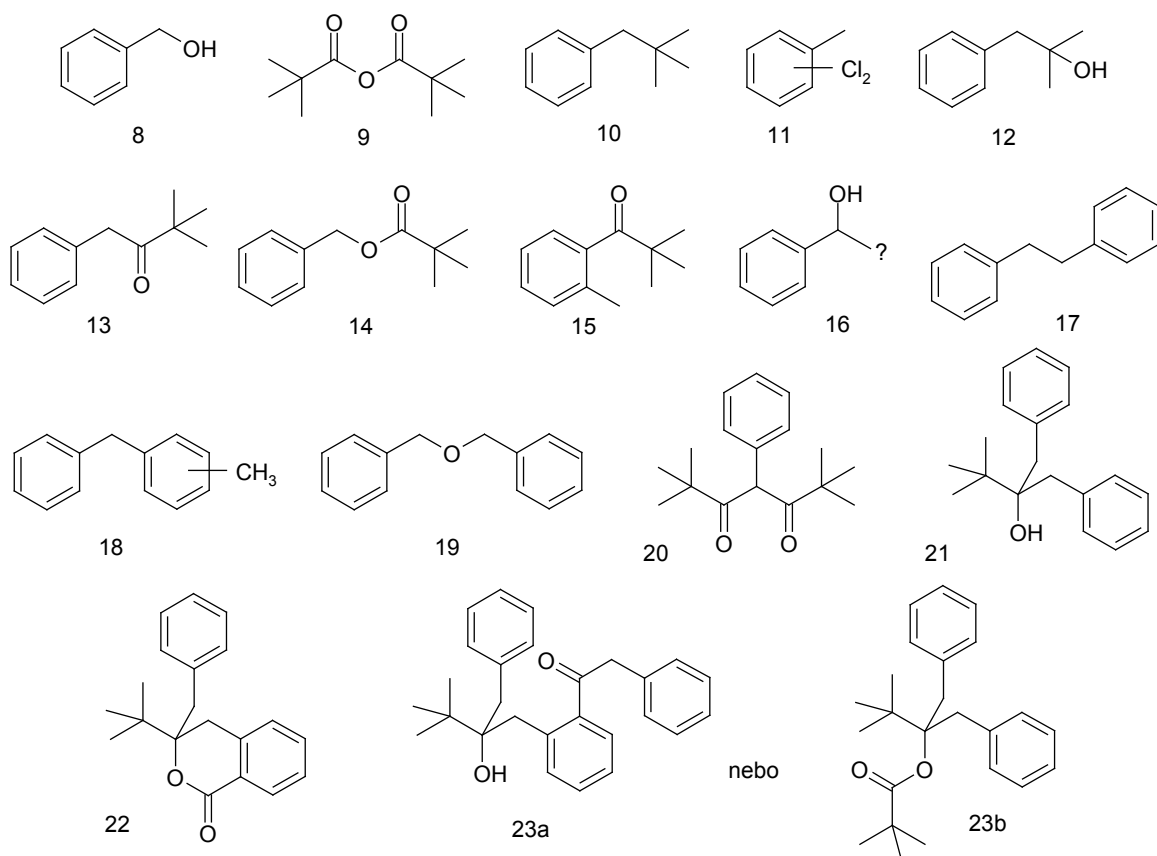
Proto nebyl pro další reakci zvolen ester, ale jemu v předpokládaném schématu předcházející meziprodukt - alkoholát. Alkoholát byl v reakční směsi generován reakcí s methylmagnesiumjodidem před přidávkem adamantankarbonylchloridu. Jako rozpouštědlo byl pro tuto reakci použit diethylether. Tato reakce byla během přidávání látek chlazená ledovou vodní lázní, poté probíhala za laboratorní teploty 48 hodin. Pak byla provedena analýza této reakční směsi, ze které bylo zjištěno, že isochromanon opět nevznikl.

Schéma 37



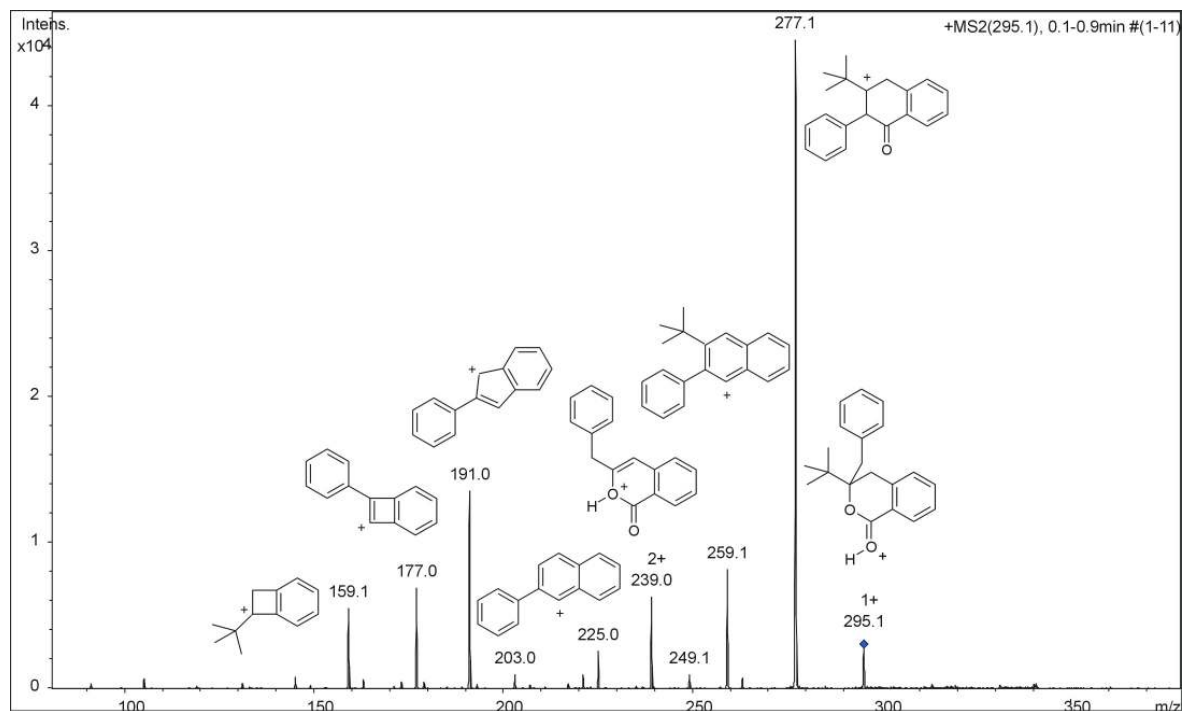
Po této neúspěšné reakci bylo tedy rozhodnuto o prozkoumání obecnosti reakce vzhledem k acylovému zbytku.

Pro první reakci byl vybrán pivaloylchlorid, který díky své terciální butylové skupině, která simuluje větvení adamantanu, byl seznán jako vhodný kandidát. Reakce pivaloylchloridu byla provedena s benzylmagnesiumchloridem v přítomnosti diethyletheru. Reakční směs byla míchána 24 hodin za laboratorní teploty. Po zanalyzování na GC-MS nebyl jednoznačně detekován případný isochromanon, ale ve směsi byla zaznamenána zajímavá látka, která obsahovala fragment 203, charakteristický pro isochromanon. Na Obrázku číslo 8 jsou uvedeny zajímavé nebo nejvíce obsažené látky v reakční směsi identifikované srovnáním spektra s integrovanou MS knihovnou NIST. U některých látek byla provedena identifikace rozbořem fragmentace v EI-MS spektru. Látka označená číslem 18 obsahuje s největší pravděpodobností methyl v ortho poloze, což se ovšem rozbořem fragmentace nedá jednoznačně určit.

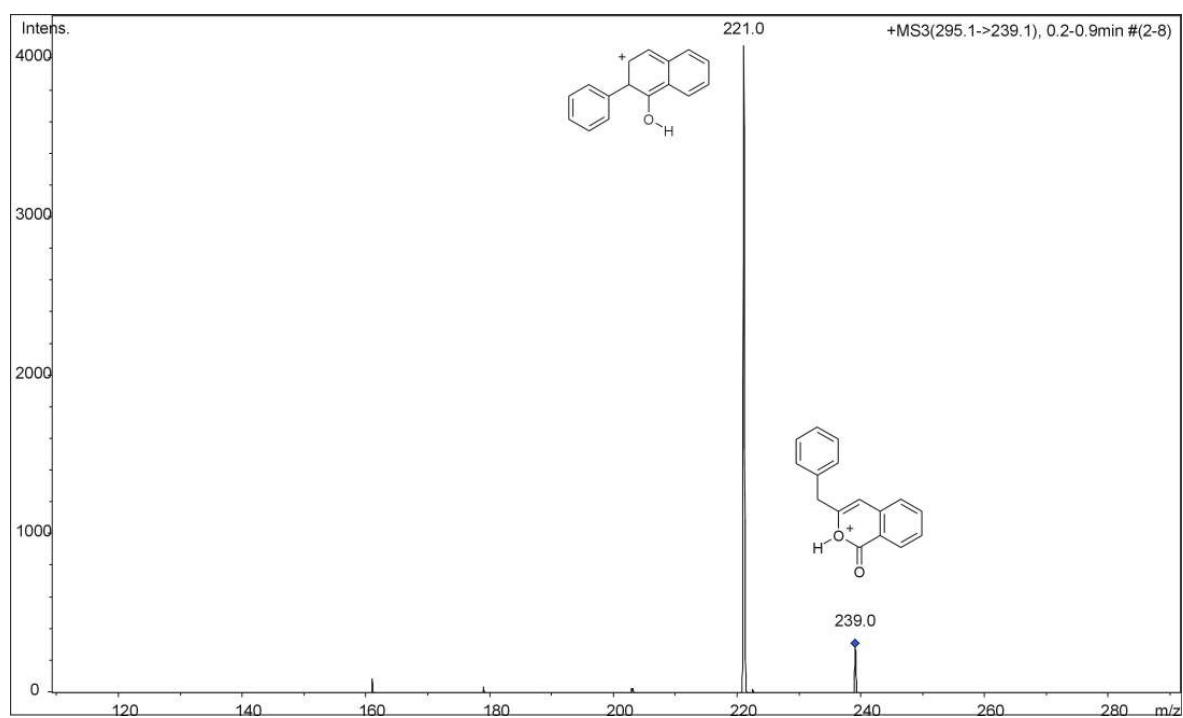


Obrázek 8.: Významné a nejvíce obsažené látky v reakční směsi cyklizace pivaloylchloridu

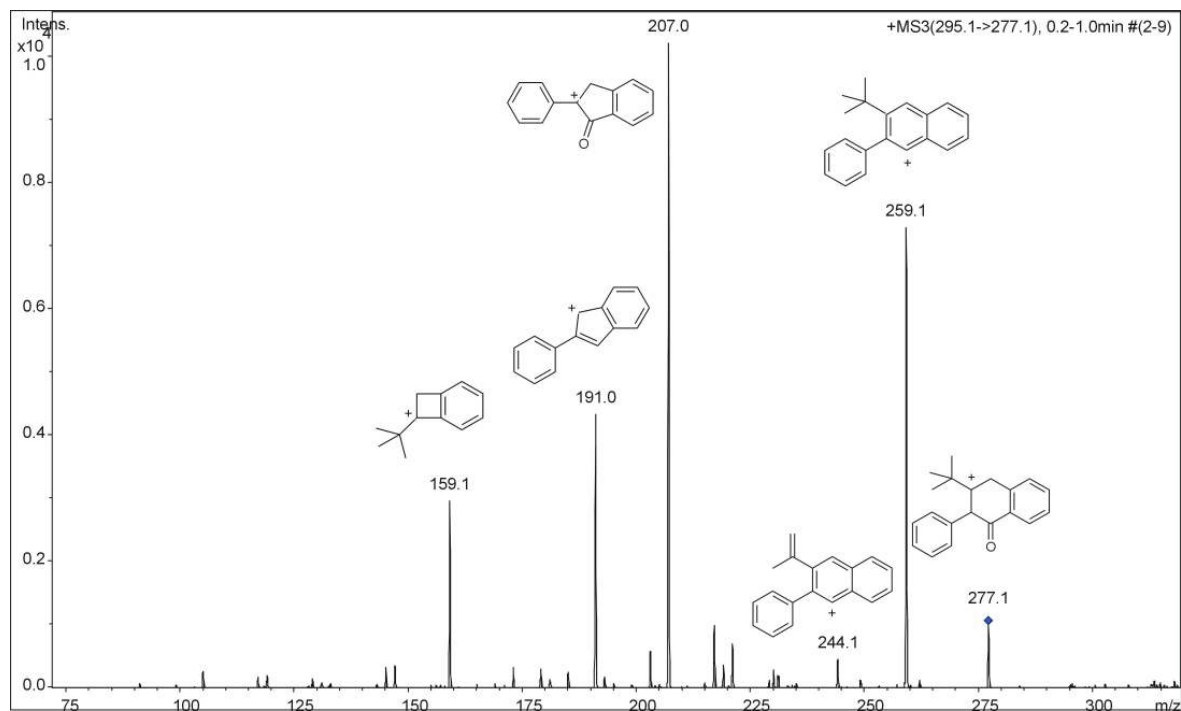
Pro potvrzení isochromanonu v reakční směsi bylo potřeba směs rozdělít sloupcovou chromatografií se stacionární fází silikagel 60 (0,063-0,200) a mobilní fází petrolether:ethylacetát 32:1. Pomocí tenkovrstvé chromatografie byla vytipována frakce s případným isochromanonem (nejnižší R_f). Z této frakce byla vykrystalizovaná bezbarvá látka, jejíž NMR spektrum odpovídá hledanému isochromanonu. Dále byla tato látka změřena pomocí ESI-MS, kde byla struktura isochromanonu potvrzena. Na Obrázku 9 až 13 je zobrazena fragmentace isochromanonu z ESI-MS.



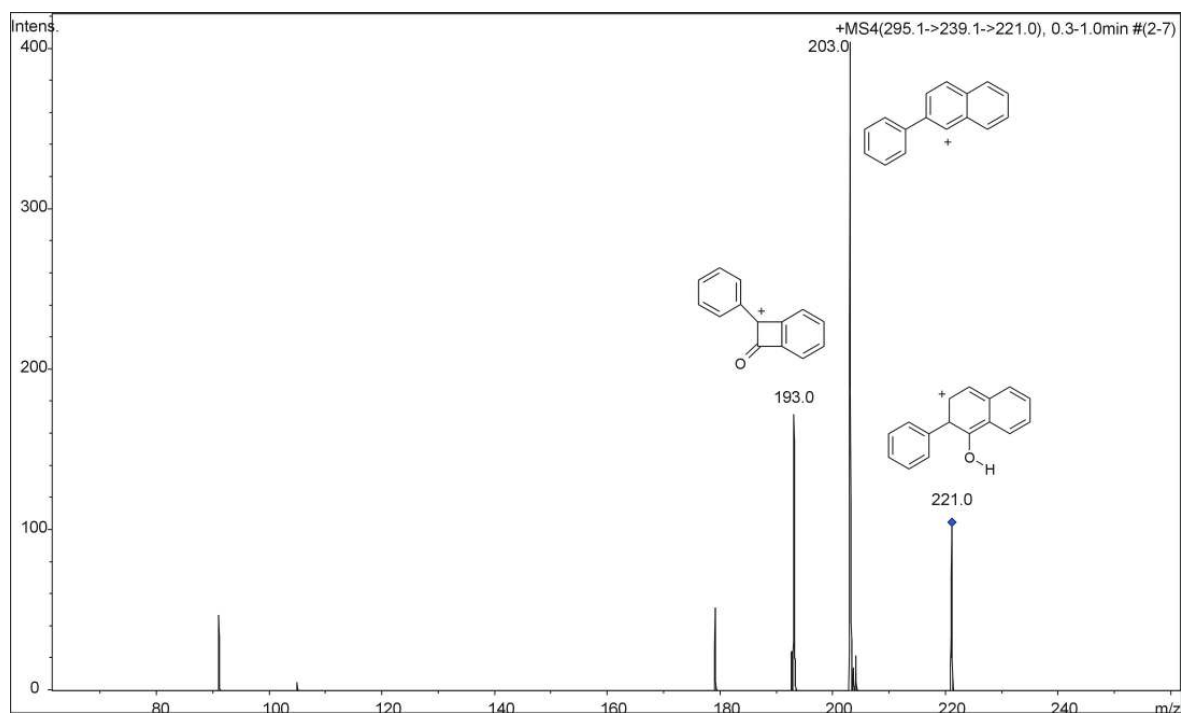
Obrázek 9.: Tandemové hmotové spektrum MS² cílové hmoty 295,1



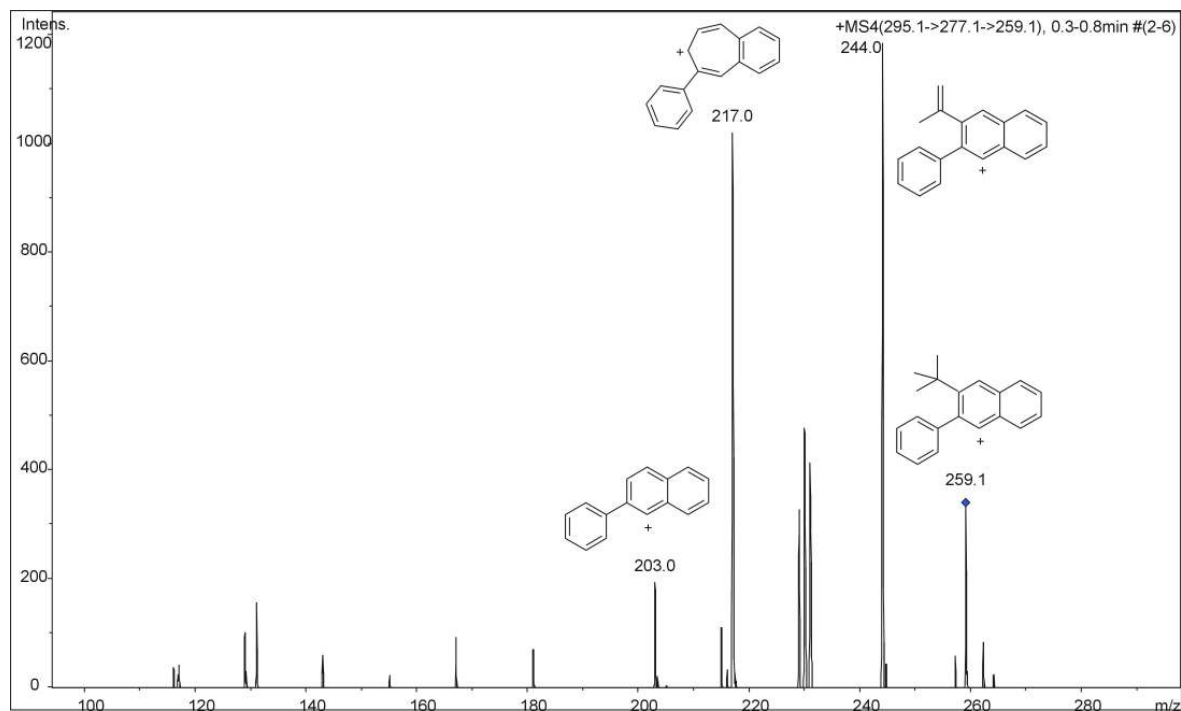
Obrázek 10.: Tandemové hmotové spektrum MS³ cílové hmoty 239,0



Obrázek 11.: Tandemové hmotové spektrum MS³ cílové hmoty 277,1



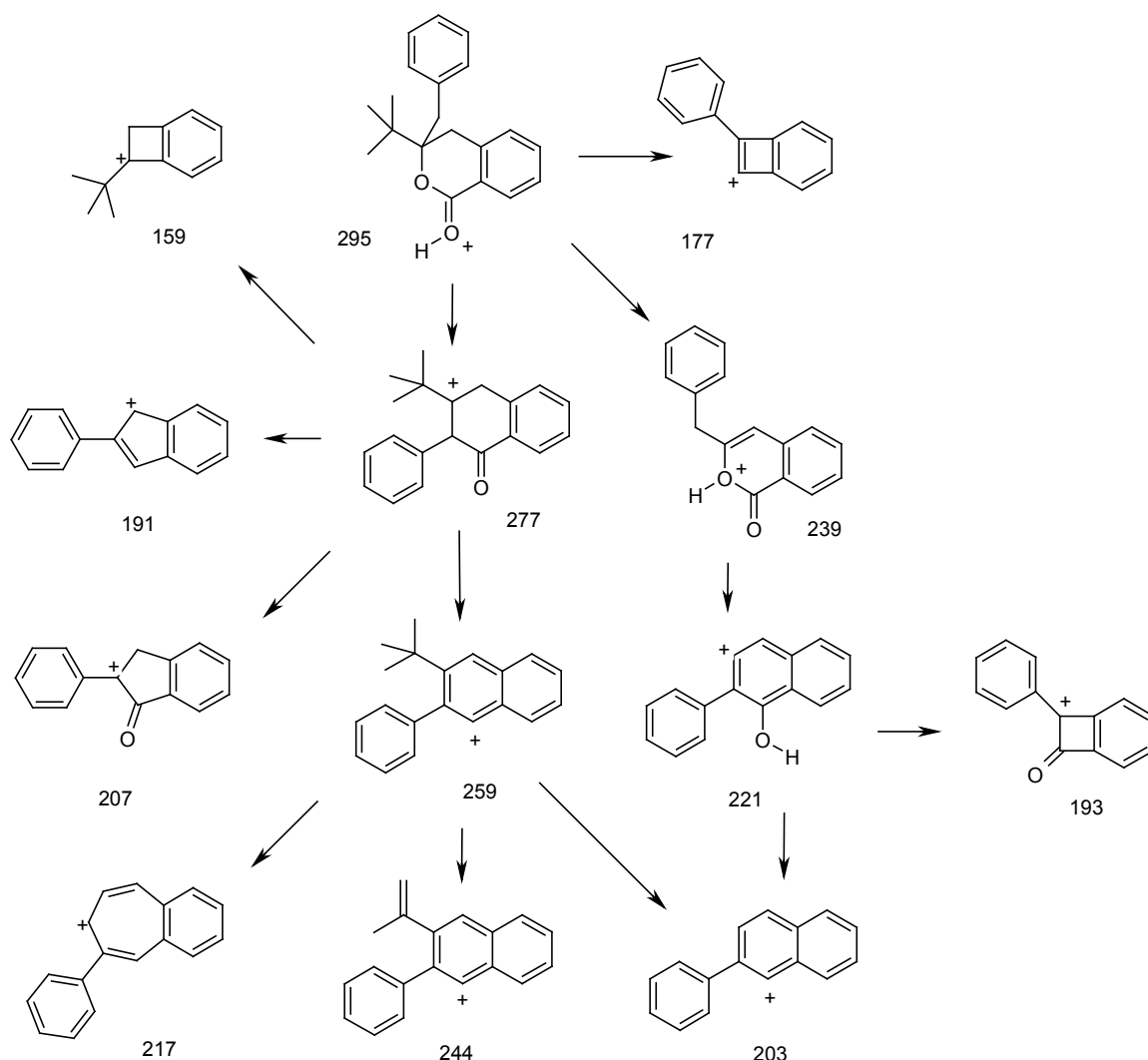
Obrázek 12.: Tandemové hmotové spektrum MS⁴ cílové hmoty 221,0



Obrázek 13.: Tandemové hmotové spektrum MS⁴ cílové hmoty 259,1

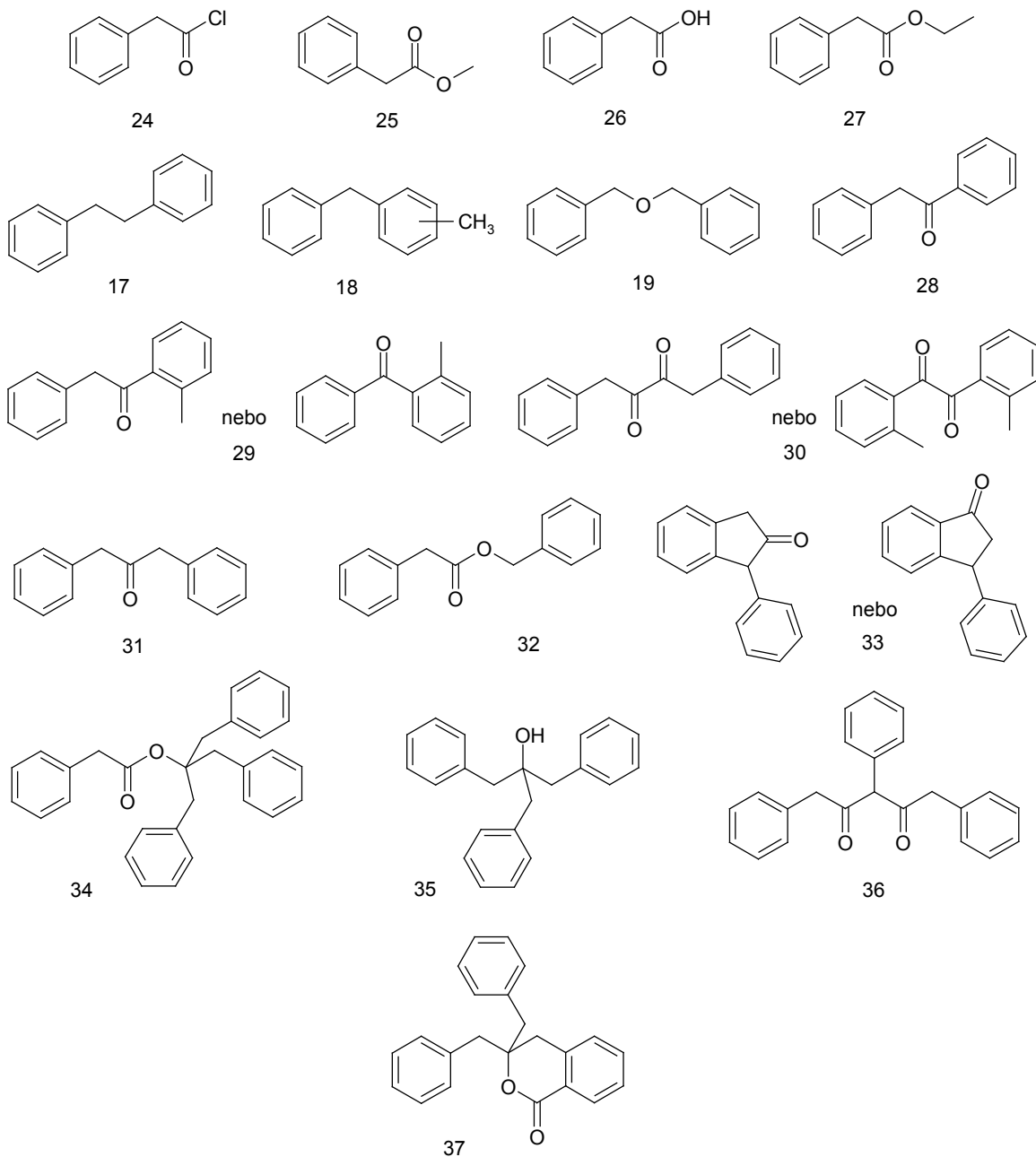
Na Schématu 38 je uvedená fragmentace isochromanonu navržená podle tandemových hmotových spekter z ESI-MS (Obrázek 9-13).

Schema 38



Další modelovou reakcí byla reakce fenylacetylchloridu s benzylmagnesiumchloridem v přítomnosti diethyletheru. Tato reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 24 hodin. Po zanalyzování této reakční směsi byly zaznamenány dvě látky, které by mohly být hledaným isochromanonem (dle rozboru fragmentů z EI-MS). Reakční směs bylo zapotřebí dělit sloupcovou chromatografií se stacionární fází silikagel 60 (0,063-0,200) a mobilní fází petrolether: ethylacetát 19:1. Nicméně se v tomto případě nepodařilo vyizolovat žádné chemické individuum kromě cross-couplingového produktu, tudíž nebylo možné jednoznačně přiřadit některý z píků chromatogramu k hledanému isochromanonu. Na Obrázku číslo 14 jsou uvedeny látky nejvíce zajímavé nebo nejvíce obsažené v reakční směsi identifikované srovnáním spektra s integrovanou MS knihovnou NIST. U vybraných látek byla provedena ještě identifikace rozbořem fragmentace v EI-MS

spektru. Výběr fenylnacetylchloridu nebyl příliš vhodný pro studium problému, jelikož obsahuje pouze benzylové substituenty a není tudíž možné poznat, odkud konkrétní diskutovaná látka benzyl čerpala.



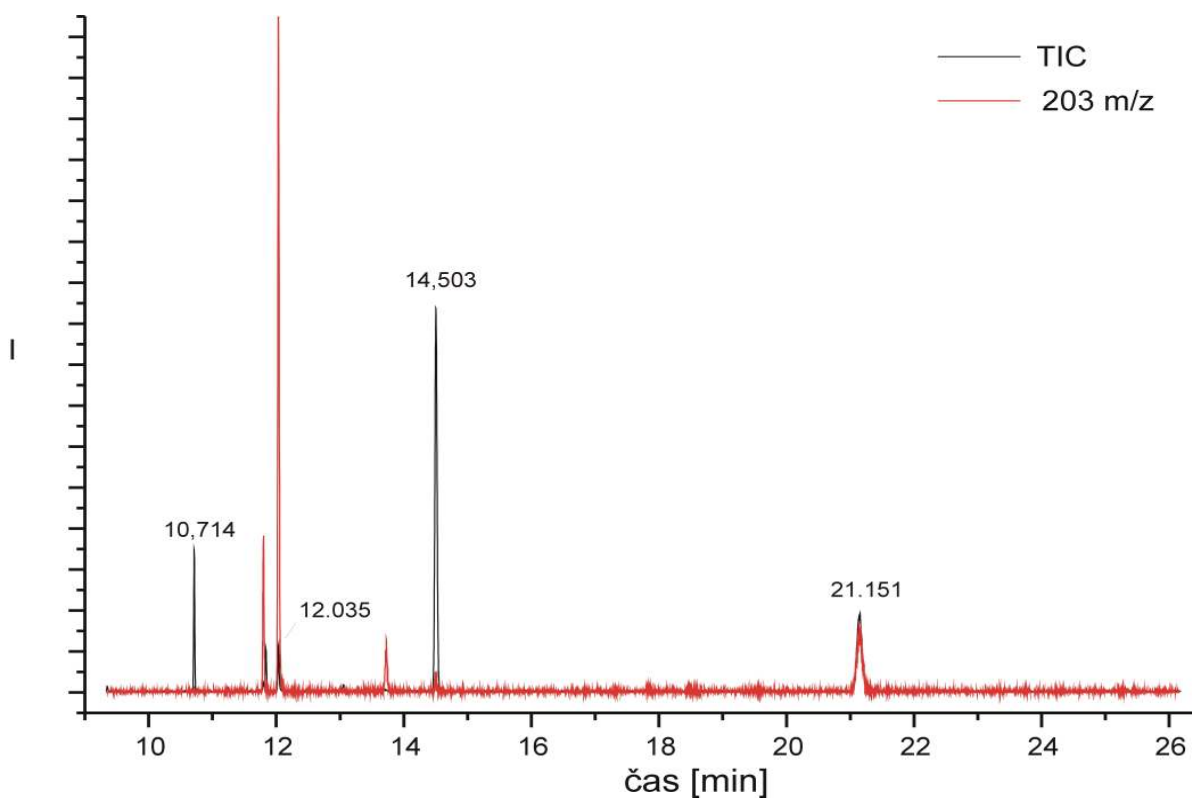
Obrázek 14.: Významné a nejvíce obsažené látky v reakční směsi cyklizace fenylnacetylchloridu

Vzhledem ke studovanému mechanismu je zajímavý výskyt látky 34, jejíž předpokládaná struktura (pokud by se jí podařilo prokázat) by odpovídala dosud v žádné ze studovaných reakcí acylchloridu a benzylmagnesiumchloridu neprokázanému možnému

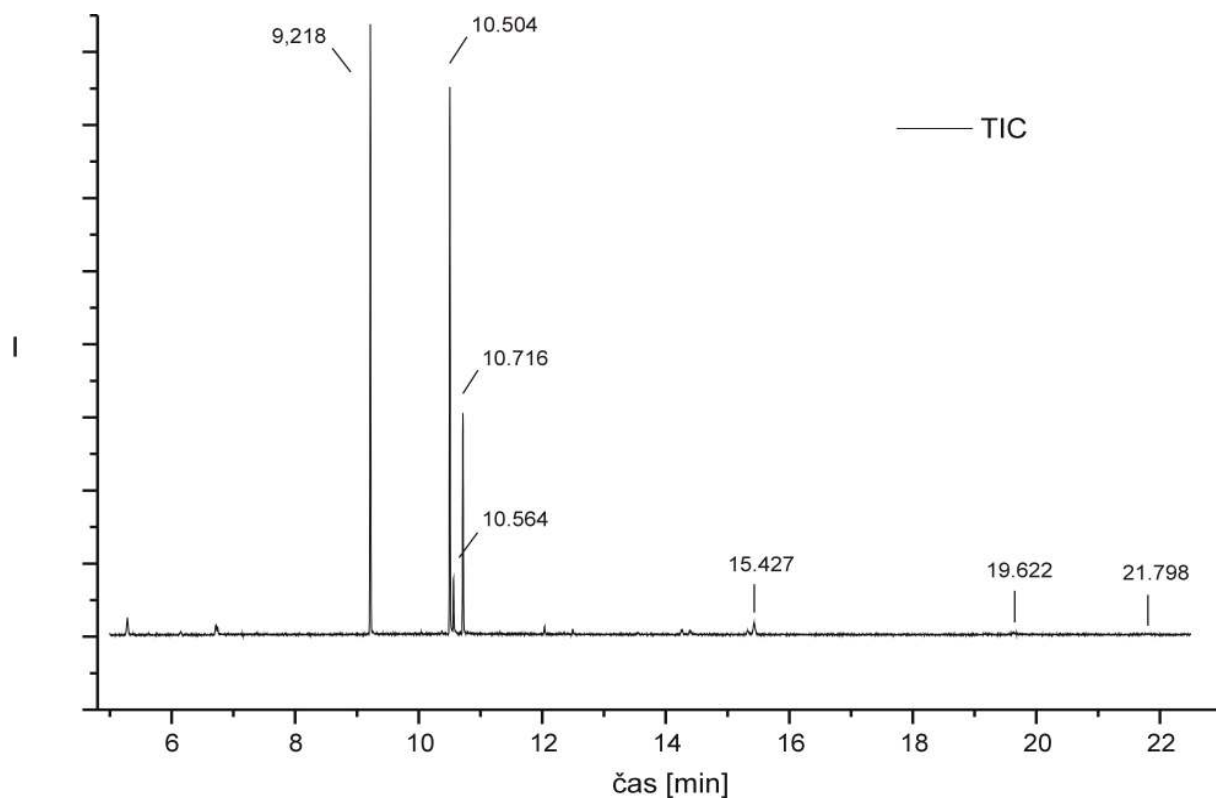
klíčovému intermediátu v reakčním mechanismu s měrem k isochromanonovým derivátům. (viz. Schéma 38)

Na Obrázku číslo 15 je zobrazen výřez z chromatogramu reakční směsi reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem. Červené píky zobrazují fragment 203 m/z, který je charakteristický pro isochromanon. Látky, jejichž spektra tento fragment obsahují, jsou pak možnými kandidáty na hledaný isochromanon. Tímto způsobem lze velmi efektivně cíleně prohledávat chromatogramy velmi komplikovaných směsí.

Na Obrázku číslo 16 je uveden pro příklad výřez z chromatogramu reakční směsi reakce fenacylchloridu s benzylmagnesiumchloridem (2.9.2).



Obrázek 15.: Výřez z chromatogramu reakční směsi reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

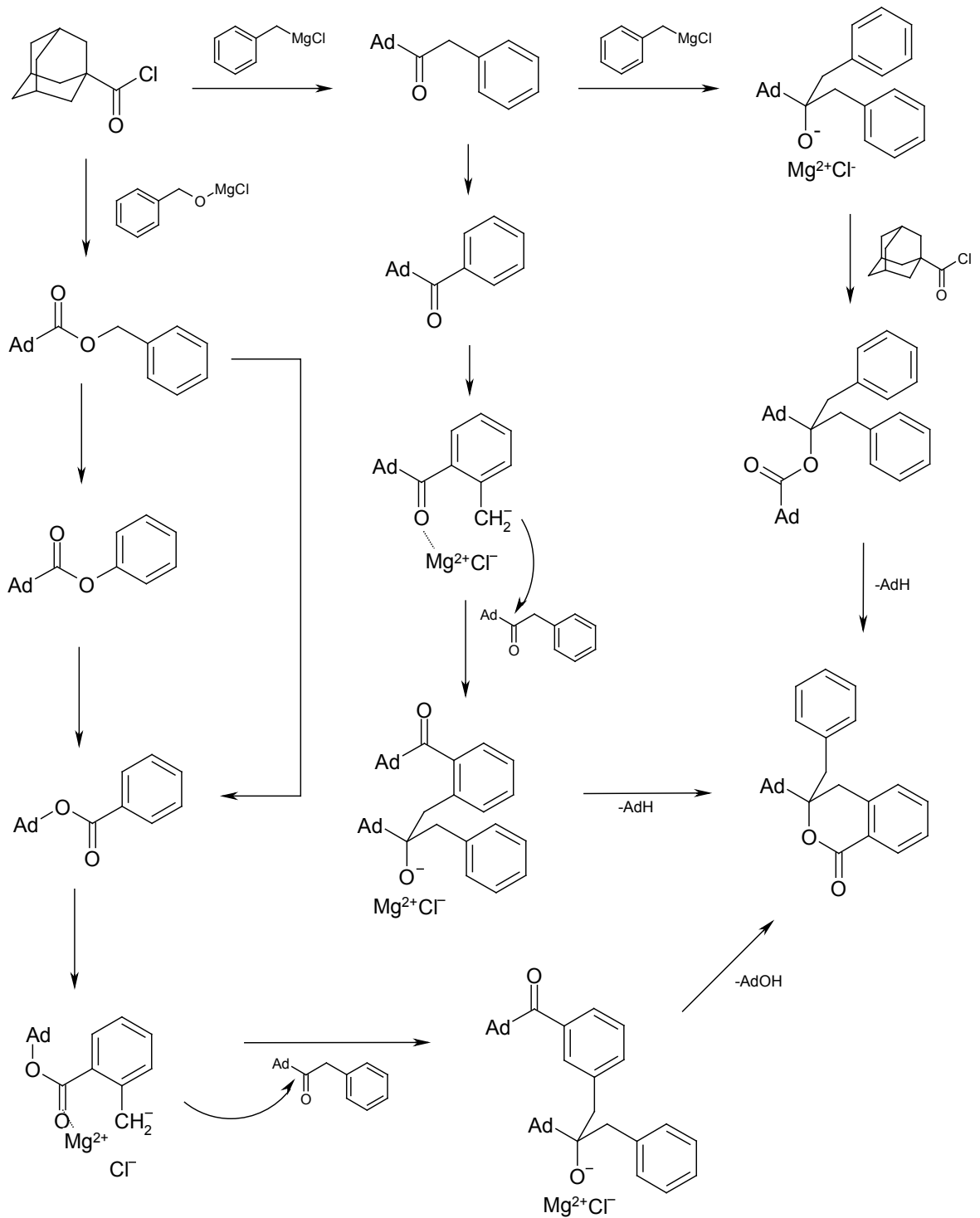


Obrázek 16.: Výřez z chromatogramu reakční směsi reakce fenylacetylchloridu s benzylmagnesiumchloridem 2.9.2

Po těchto reakcích byl vytvořen nový návrh mechanismu reakce. (Schéma 39)

Podle nově navrženého mechanismu bylo rozhodnuto i o dalším postupu při výzkumu. Další reakce byla prováděna za přístupu kyslíku.

Schéma 39



V jedné baňce byl smíchán pivaloylchlorid s diethyletherem a v druhé baňce bylo vychlazené Grignardovo činidlo, do kterého byl zaváděn kyslík ředěný argonem. Poté měly být obsahy baňek smíchány, ale roztok Grignardova činidla byl vlivem velkého množství kyslíku vysrážen, tudíž nebylo možné v reakci pokračovat.

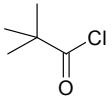

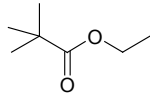
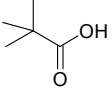
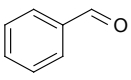
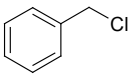
Bylo tedy rozhodnuto o opakování reakce s větším množstvím reakčních látek a s mnohem ředěnějším kyslíkem dávkovaným po kratší dobu. Reakční směs byla analyzována na GC-MS (reakce 2.11.2).

Reakce 2.9.2 byla opakována (2.12) proto, aby bylo možno tuto reakci srovnat s reakcí prováděnou za přítomnosti kyslíku 2.11.2. Byl proto použit i stejný roztok Grignardova činidla. Při měření byla tentokrát věnována zvýšená pozornost terciálnímu butanolu, který by měl podle nového předpokládaného mechanismu vznikat. Tento butanol ovšem ve směsi detekován nebyl, což ještě nemusí znamenat, že se ve směsi nevyskytoval. Je možné, že byl extrahován do vodné fáze při zpracování reakční směsi. Ve směsi vznikají pouze produkty reakce Grignardova činidla s kyslíkem (benzylalkohol a benzyl-2,2-dimethylpropanoát), což nasvědčuje tomu, že veškeré činidlo bylo převedeno nadbytkem kyslíku na odpovídající alkoxid.

Jelikož je dávkování kyslíku neměřitelné, byl pro další reakci (2.13.2) připraven benzyl-2,2-dimethylpropanoát, který vzniká za přítomnosti kyslíku.

Do suché baňky profouknuté argonem byl navážen ester, k němu byl přikapán pivaloylchlorid a diethylether. K vychlazené reakční směsi byl poté přidán benzylmagnesiumchlorid. Tato reakční směs byla poté po zpracování změřena na GC-MS.

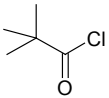

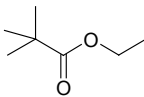
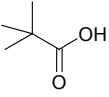
Tabulka 3. Retenční časy a plochy píků z GC-MS pro reakce 2.11.2, 2.12 a 2.13.2

2.11.2		2.12		2.13.2		vzorec
retenční čas [min]	plocha píku [%]	retenční čas [min]	plocha píku [%]	retenční čas [min]	plocha píku [%]	
2,495	4,26	2,497	0,64	2,512	1,50	
2,980	5,36	2,982	16,36	2,997	11,53	
3,160	0,59	3,164	0,14	-	0	
3,341	10,29	3,295	2,8	3,264	0,26	
4,761	0,2	4,761	0,38	4,776	0,10	
5,161	0,2	-	0	5,174	0,08	
5,299	35,89	5,298	6,72	5,313	1,14	8
5,524	0,39	5,526	2,77	5,540	1,48	10
6,963	1,13	6,965	47,38	6,976	21,62	13
7,114	36,80	7,113	9,43	7,127	40,75	14
8,303	4,45	8,303	4	8,315	2,20	17
8,919	0,44	-	0	-	0	19
-	0	10,710	7,51	10,726	9,66	21
-	0	12,517	0,10	12,534	0,03	22
-	0	13,384	1,77	13,412	9,62	23

Další reakce byly provedeny se stejnými reakčními látkami, ale v různých reakčních poměrech - ester:pivaloylchlorid:Grignardovo činidlo. Poměr esteru by měl ovlivnit obsah isochromanonu. Tyto reakční směsi byly míchány za laboratorní teploty 24 hodin. Po zpracování byly reakční směsi zanalyzovány na GS-MS a jednotlivé látky identifikovány srovnáním spekter s integrovanou MS knihovnou NIST. U vybraných látek byla provedena identifikace rozbořem fragmentace v EI-MS spektru. V následující tabulce je uveden přehled látek, které byly sledovány ve všech sedmi reakčních směsích.

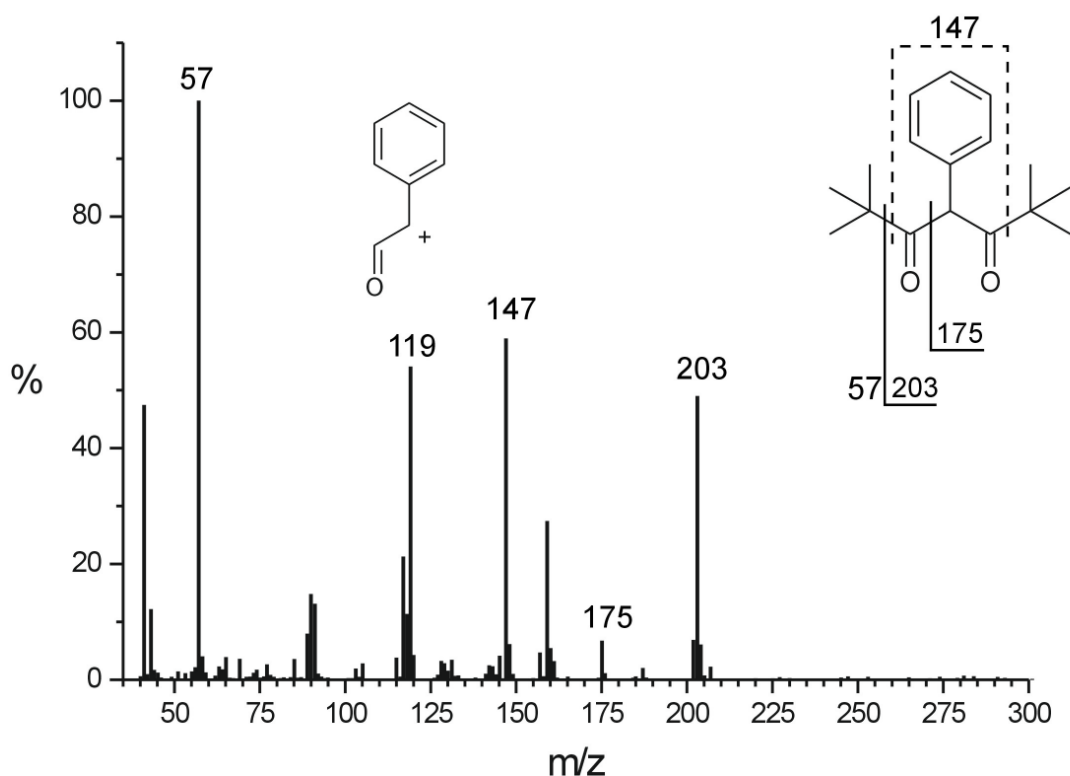
Za žádných podmínek nebyl zaznamenán dramatický nárůst látky 22. Naopak látka 23 související s hledaným isochromanonem (mohlo by se jednat o produkt adice Grignardova činidla na molekulu isochromanonu, pokud její struktura odpovídá 23a) je obsažena v reakční směsi ve větším množství tehdy, když je nadbytek Grignardova činidla. Na druhou stranu není prokazatelný vliv esteru.

Tabulka 4. Plochy píků z GC-MS pro reakce 2.14.2.1 až 2.14.2.7 v různých poměrech reakčních látek-benzyl-2,2-dimethylpropanoát:pivaloylchlorid:benzylmagnesiumchlorid

2.14.2.1 plocha píku [%] 1:1:1	2.14.2.2 plocha píku [%] 2:2:1	2.14.2.3 plocha píku [%] 1:2:1	2.14.2.4 plocha píku [%] 1:1:2	2.14.2.5 plocha píku [%] 2:1:1	2.14.2.6 plocha píku [%] 2:1:2	2.14.2.7 plocha píku [%] 1:2:2	vzorec
2,26	5,68	2,94	0	0	0	0	
6,62	2,38	4,78	5,85	3,04	4,65	4,75	
0,67	0,19	0	0	0	0	0	
0,56	2,09	0,85	0	0	0	0	
0	0	0	1,47	0	1,29	0	8
0,78	0,41	0	0	0	0	1,51	9
0,74	0,36	0,90	1,25	0,49	0,98	0,83	10
17,09	12,32	24,33	19,16	11,20	14,15	24,52	13
59,49	62,98	36,32	37,09	70,12	52,45	38,33	14
0,78	0,63	1,27	1,56	0,61	1,24	1,24	17
0,21	0,83	1,51	0	0,88	0	3,78	? (38)
0,79	1,14	1,19	0,19	0,47	0	2,01	20
0,22	0	0,08	0	0	0,12	1,29	? (39)
6,55	6,96	17,41	22,90	8,61	16,61	13,22	21
0	0,90	0,87	0	0	0	0	22
3,24	3,12	7,56	10,52	4,57	8,50	8,52	23

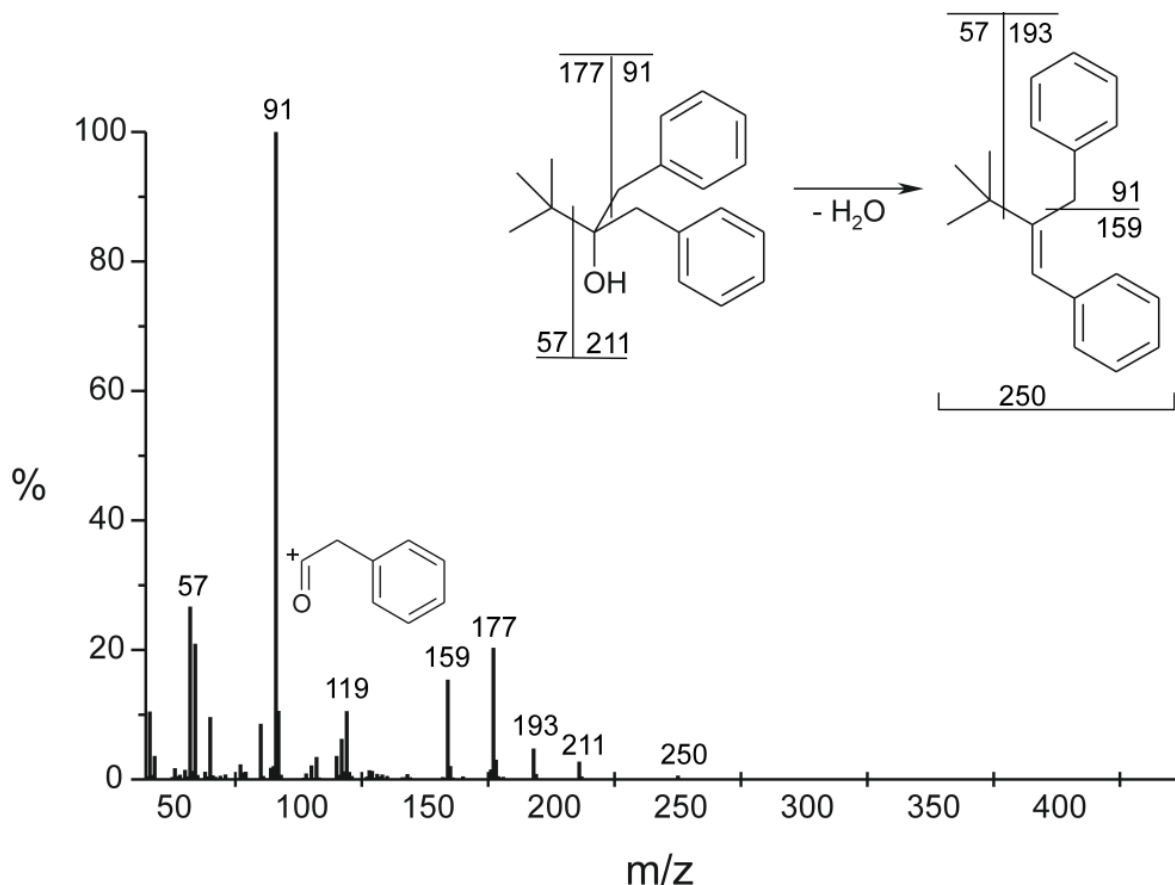
2.15 Identifikace látek pomocí fragmentace

Obrázek číslo 17 vykresluje fragmentaci sloučeniny 20. Tento diketon odštěpuje obě *t*-butylové skupiny za vzniku fragmentu 147 m/z. V případě odštěpení jen jedné *t*-butylové skupiny (57 m/z), vzniká fragment 203 m/z. Po odštěpení pivaloylradikálu zůstává fragment 175 m/z. Fragment 119 m/z vzniká z fragmentu 175 m/z odtržením terciální butylové skupiny (57 m/z).



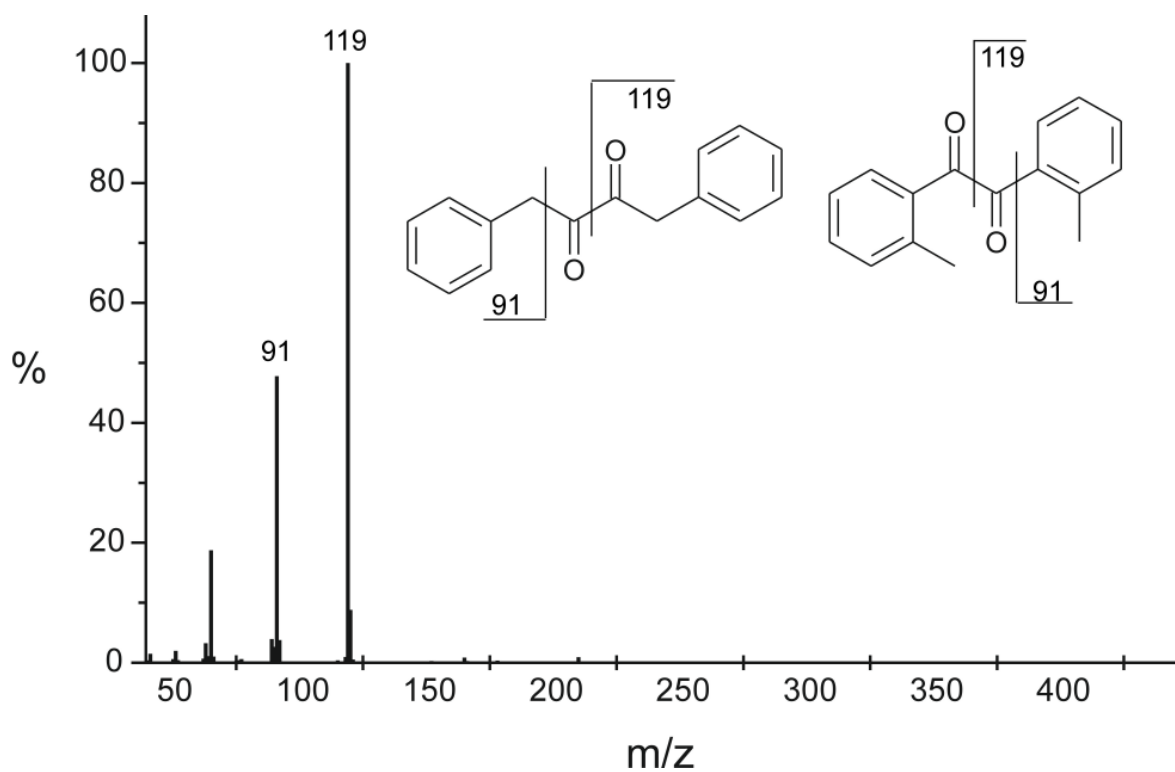
Obrázek 17.: Fragmentace sloučeniny označené číslem 20

Na obrázku 18 je znázorněna fragmentace 1-fenyl-2-benzyl-3,3-dimethylbutan-2-olu (21). U této látky dochází k odštěpení vody a vzniku dvojné vazby. Alkohol odštěpuje benzyl (fragment 91 m/z) za vzniku fragmentu 177 m/z. Vzniklý alken odštěpuje benzyl (fragment 91 m/z) za vzniku odpovídajícího fragmentu 159 m/z. Pokud odštěpí alkohol fragment 57 m/z vzniká fragment 211 m/z. Odštěpí-li tento fragment látka 250 m/z, vznikne fragment 193 m/z. Alkohol též poskytuje fragment 119 m/z.



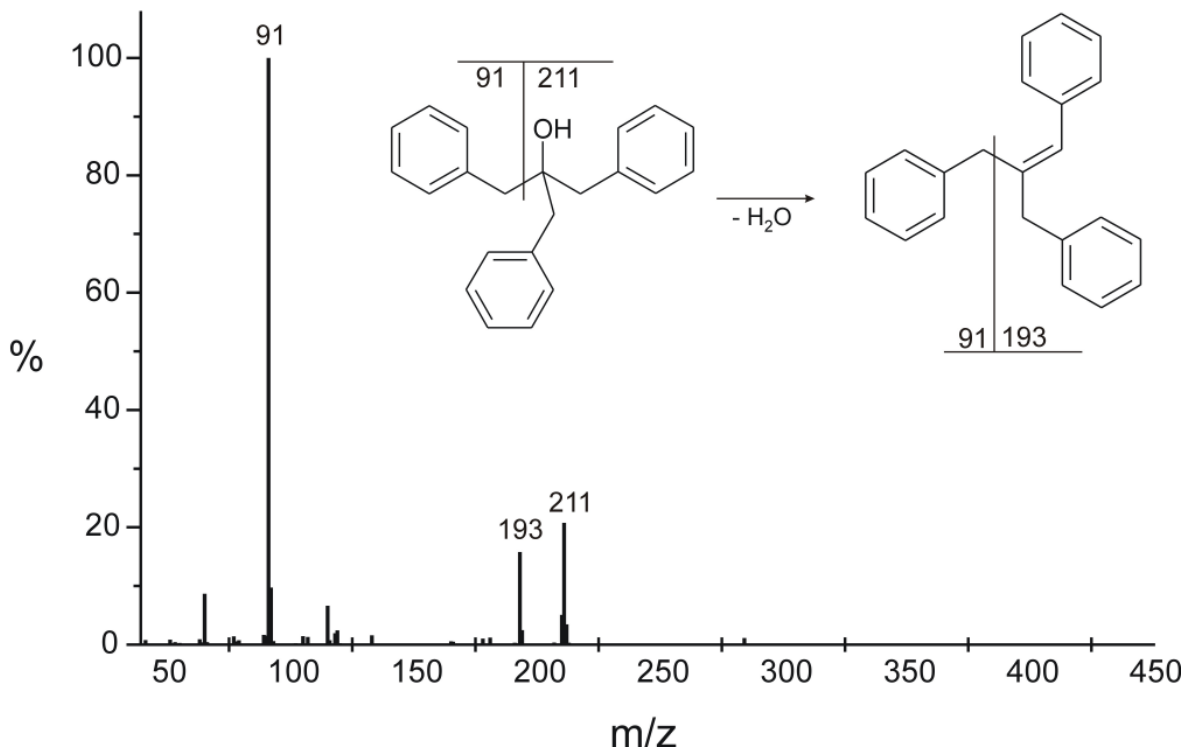
Obrázek 18.: Fragmentace látky 21

Diketon zobrazený na obrázku 19 odštěpuje benzyl s hmotností 91 a fragment s hmotností 119. Jeho isomer odštěpoval σ -tolyl (fragment 91 m/z) a fragment s hmotností 119. Přítomnost této látky ve směsi, bude-li potvrzena izolací a jinými spektrálními metodami, by mohla indikovat radikálový průběh reakce. Který z izomerů je ve směsi však není možné bez izolace a identifikace (či bez standardu) určit.

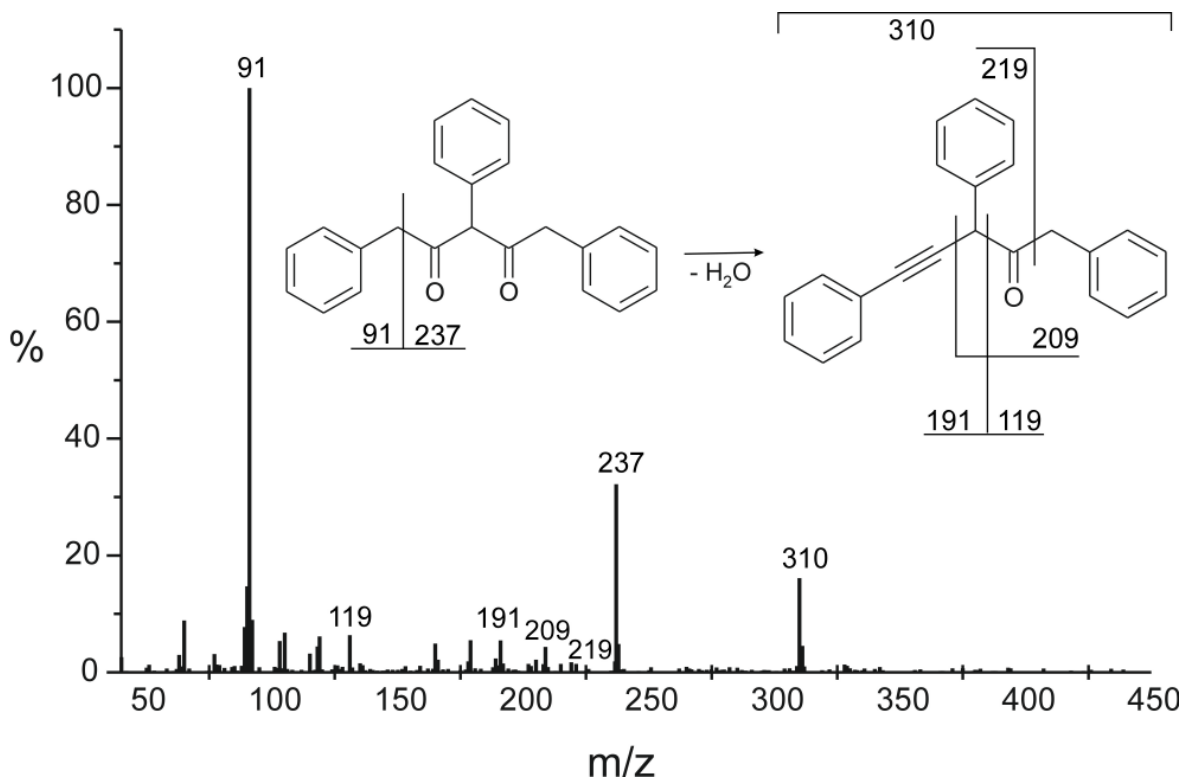


Obrázek 19.: Fragmentace sloučeniny 30

U látky na obrázku 20 dochází k odštěpení vody a vzniku dvojně vazby. Alkohol se fragmentuje na benzyl (91 m/z) a fragment 211 m/z. Vzniklý produkt po odštěpení benzylu (91 m/z) dává fragment 193 m/z.



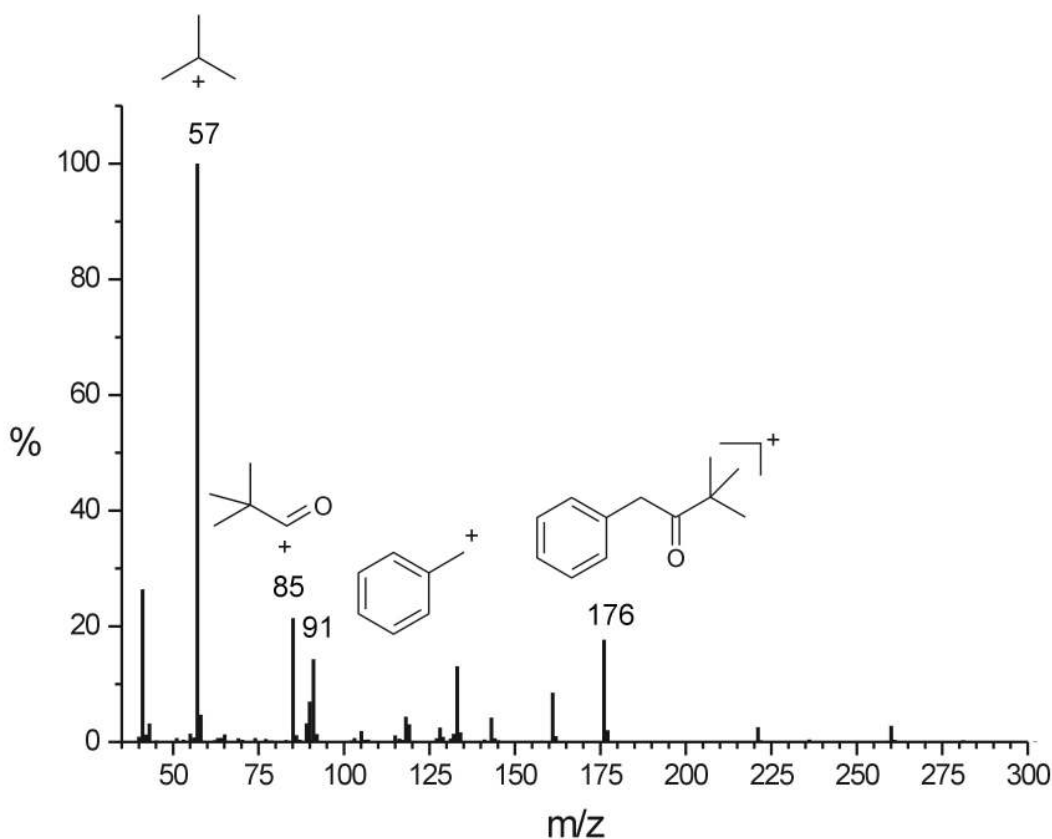
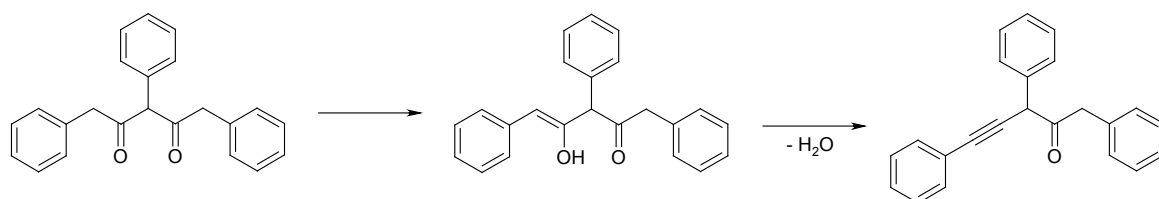
Obrázek 20.: Fragmentace látky 35



Obrázek 21.: Fragmentace sloučeniny označené jako 36

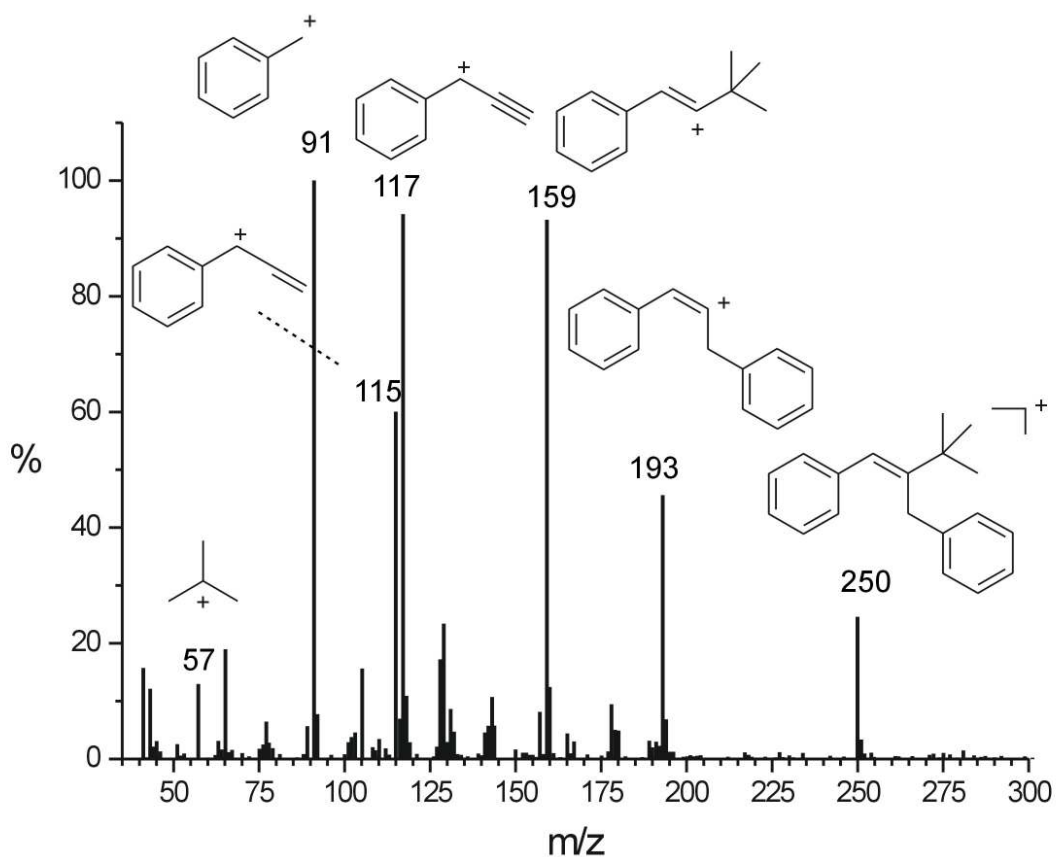
Diketon (obrázek 21) podléhá neobvyklé reakci za odštěpení vody z enol formy diketonu (Schéma 40). Po odštěpení vody z enolu vzniká trojná vazba. Tento produkt je možné dokázat fragmenty ve spektru. Odštěpované fragmenty u diketonu jsou benzyl (91 m/z) a fragment 237 m/z. Produkt se vzniklou trojnou vazbou po odštěpení benzylu (91 m/z) dává fragment 219 m/z. Dále se štěpí na fragmenty 191 m/z a 119 m/z.

Schéma 40



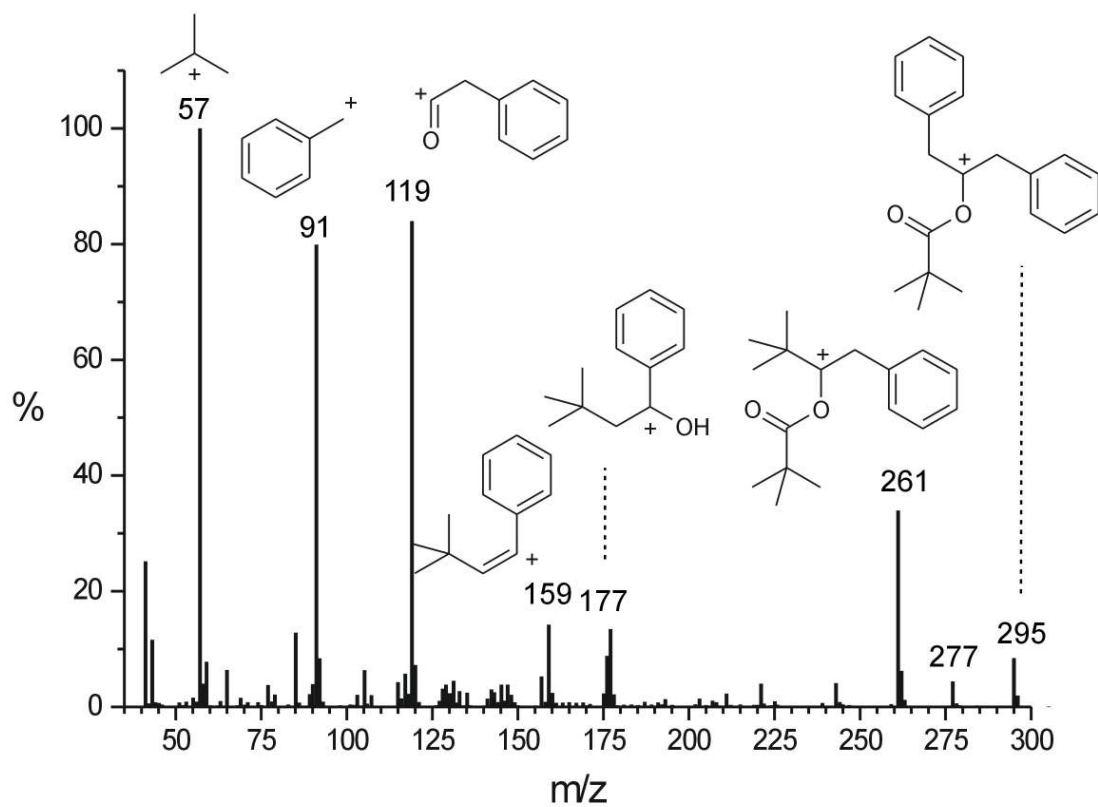
Obrázek 22.: Fragmentace látky neznámé látky označené jako látka 38

Látka označená číslem 38 není plně identifikována. Její předpokládaná fragmentace je uvedena na Obrázku č. 22. Tato látka obsahuje fragment 176 m/z, který po odštěpení benzylu (91 m/z) dává fragment 85 m/z.



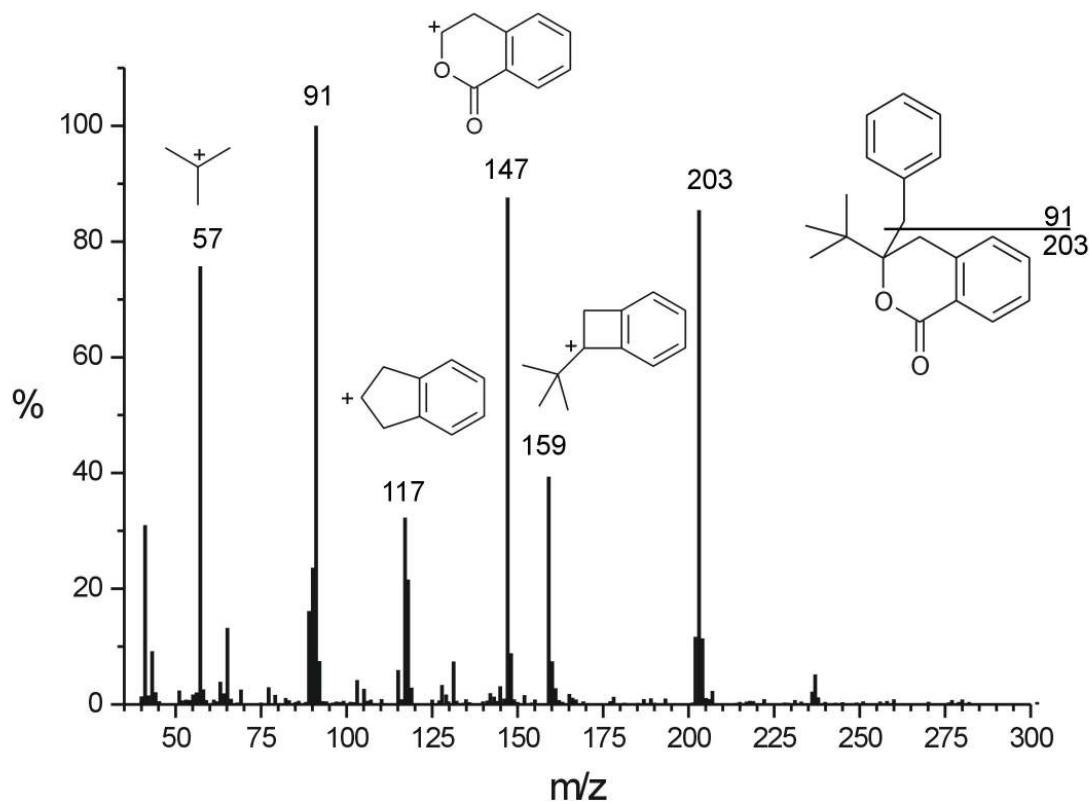
Obrázek 23.: fragmentace látky označené jako 39

Látku označenou číslem 39 se nepodařilo řádně identifikovat. Předpokladem je, že vzniká z terciálního alkoholu (látka 21) odštěpením vody. Odštěpením vody z fragmentu 250 m/z vzniká fragment 115 m/z a 117 m/z. Odstoupením benzylu (91 m/z) z fragmentu 250 m/z zůstává fragment 159 m/z. Odstoupí-li z 250 m/z fragment 57 m/z, vzniká fragment 193 m/z.



Obrázek 25.: Fragmentace látky označené jako 23b

Látka označená číslem 22 (isochromanon) poskytuje fragment 203 m/z., 159 m/z, 147 m/z, 117 m/z, 91 m/z a 57 m/z.



Obrázek 26.: Fragmentace látky 22

3 ZÁVĚR

Byl studován mechanismus reakce vzniku isochromanonu tím způsobem, že bylo provedeno několik reakcí s různými vstupními látkami, s různými činidly i za různých podmínek.

První reakce byly provedeny za radikálových podmínek s estery adamantankarboxylové kyseliny. Pokus o cyklizaci esteru za vzniku isochromanonu byl ovšem neúspěšný, jak potvrdila analýza na GC-MS. Pro další reakci již nebyl zvolen ester, ale alkoholát, který je v předpokládaném schématu (Schéma 37) předcházejícím meziproduktem. Ovšem ani v tomto případě nebyl isochromanon na GC-MS detekován. Po těchto neúspěšných reakcích bylo provedeno prozkoumání obecnosti reakce vzhledem k acylovému zbytku. Reakce byly prováděny s pivaloylchloridem a s fenylacetylchloridem. Fenylacetylchlorid ovšem nebyl vhodným kandidátem, jelikož produkt jeho reakce s Grignardovým činidlem pak obsahuje jen benzylové skupiny a není tudíž možné určit, odkud studovaná sloučenina benzylové skupiny čerpala. V reakční směsi pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem byl již isochromanon detekován. Jeho strukturu se podařilo identifikovat pomocí NMR a poté potvrdit pomocí ESI-MS. Jeho množství ovšem bylo velmi malé a tak bylo přikročeno k dalším reakcím. Podle nově navrženého schématu (Schéma 39) by mohl isochromanon vznikat za přítomnosti kyslíku. V reakční směsi, prováděné reakce za přítomnosti kyslíku, byly ovšem ve větším množství prokázány jen produkty reakce Grignardova činidla s kyslíkem (benzylalkohol a benzyl-2,2-dimethylpropanoát), což nasvědčuje tomu, že veškeré činidlo bylo převedeno nadbytkem kyslíku na odpovídající alkoxid.

Jelikož je dávkování kyslíku neměřitelné, byl pro další reakci připraven benzyl-2,2-dimethylpropanoát, který vzniká za přítomnosti kyslíku. Ovšem ani přítomnost esteru v reakční směsi nezpůsobila rapidní nárůst množství isochromanonu. Za zmínku ale stojí látka 23, která by mohla souviset s hledaným isochromanonem (mohlo by se totiž jednat o produkt adice Grignardova činidla na molekulu isochromanonu, pokud její struktura odpovídá 23a). Je totiž obsažena v reakční směsi ve větším množství, když obsahuje nadbytek Grignardova činidla.

Přínosem mé práce je tedy to, že se podařilo prokázat, že reakce je obecná ve smyslu acylchloridu. Pivaloylchlorid poskytuje tutéž reakci vedoucí k isochromanonu jako

adamantankearbonylchlorid, struktura byla potvrzena NMR a tandemovými spektry ESI-MS. Dalším postupem výzkumu by mohlo být zjištění, je-li látka 23 produktem reakce Grignardova činidla s isochromanonem.

4 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] D. A. Bianchi, N. E. Blanco, N. Carrillo, T. S. Kaufman: *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 1923.
- [2] K. Buntin, S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K. J. Weisman, R. Müller: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4595.
- [3] B. Kunze, R. Jansen, G. Höfle, H. Reichenbach: *J. Antibiot.* **2004**, 57, 151.
- [4] M. Smietana, V. Gouverneur, C. Mioskowski: *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1291.
- [5] G. A. Houari, A. Odrbal, B. Bennani, M. F. Baba, M. Daoudi, T. B. Hadda: *ARKIVOC* **2008**, 42.
- [6] F. Lehmann, E. A. Currier, R. Olsson, J. Ma, E. S. Burstein, U. Hacksell, K. Luthman: *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4844-4854
- [7] a) W. Wiegrebe, S. Prior: *Chimia* **1978**, 32, 256;
b) K. Nozawa, S. Nakajima, M. Yamada, K. Kakai: *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1622;
c) K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuja, K. Kawai, S. Nakajima: *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 2491;
d) K. Uchida, H. Watanabe, K. Mori: *Biosci. Biotech. Bioch.* **1997**, 61, 1564;
e) H. N. Rama, R. Iqbal, K. Zamani, A. Saeed, Z. M. Iqbal, M. I. Choudhary: *Indian J. Chem. Sect B-Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1998**, 37, 365;
f) Y. Shimojima, H. Hayashi, T. Ooka, M. Shibukawa, Y. Iitaka: *Tetrahedron* **1984**, 40, 2519
g) Q. Ling, Y. Huang, Y. Zhou, Z. Cai, B. Xiong, Y. Zhang, L. Ma, X. Wang, X. Li, J. Li, .
- [8] K. Shishido, E. Shitara, K. Fukumoto, T. Kametani: *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5810.
- [9] a) A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D. G. Lee: *Tetrahedron* **2004**, 60, 114;
b) R. P. Singh, J. N. Srivastava: *Indian J. Chem. Sect B-Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1982**, 21B, 104.

- [10] P. P. Pradhan, J. M. Bobbitt, W. F. Bailey: *Dep. of Chem.* **2009**, 13
- [11] M. Schnebel, I. Weidner, R. Wartchow, H. Butenschön: *J. Org. Chem.* **2003**, 4363.
- [12] A. R. Martínez, G. De Gonzalo, D. E. T. Pazmiño, M. W. Fraaie, V. Gotor: *J. Org. Chem.* **2009**, 2526.
- [13] J. Svoboda: *Organická chemie I*, 1. vyd. Praha: VSCHT v Praze, **2005**, s.184-194, ISBN 80-7080-661-7
- [14] F. Bickelhaupt: *J. of Organomet. Chem.* **1994**, 475, 1-14
- [15] B. Bogdanovic, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 261
- [16] H. Brown and U. Racherla, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 427
- [17] G. S. Silverman, P. E. Rakita: *Handbook of Grignard Reagents*, Chemical Industries, **1996**, ISBN-0824795458
- [18] D. Seyferth: *Organometallics* **2009**, 28, 1598–1605
- [19] E.C. Ashby, *Quarterly Reviews of the Chemical Society* **1967**, 21, 259
- [20] J. Svoboda: *Organická syntéza I*, 1. vyd. Praha: VSCHT v Praze, **2000**, s. 207-226, ISBN 80-7080-385-1
- [21] A. Fürstner, A. Leitner, G. Seidel: *Org. Synth.* **2004**, 81, 33-42
- [22] Y. Nobe, K. Arayama, H. Urabe: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 51
- [23] P. J. Harrington, E. Lodewijk: *Org. Process Res. Dev.*: **1997**, 1, 72–76.
- [24] W. Steinkopf, H. Jacob, H. Penz: *Justus Liebig s Annalen der Chemie* 1934, 512, 136
- [25] W. Steinkopf, V. Petersdorff, H. Jürgen: *Justus Liebig s Annalen der Chemie* 1940, 543, 119
- [26] J. J. Myher, A. Kuksis: *Can. J. Biochem.*: 1979, 57, 117–24.
- [27] H. G. Rychey: *Grignard Reagents: New Developments*, **2000**, ISBN: 0–471-99908-3
- [28] V. C. Jordan: *Br J Pharmacol* **1993**, 110, 507–517
- [29] S. Hitomi, N. Tohru: *J. of Org. Chem.* **1993**, 58, 241-244

- [30] I. Degani, S. Dughera, R. Fochi, E. Serra: *Synthesis* **1999**, 7, 1200-1208
- [31] C. Piazza, N. Millot, P. Knochel: *J. of Organomet. Ch.* **2001**, 624, 88-95
- [32] R. Vícha, M. Nečas, M. Potáček: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, 71, 709.

5 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

ESI-MS	elektrosprej ionizace- hmotnostní spektrometrie
C6P	glukosa-6-fosfát
C6PDH	glukosa-6-fosfát dehydrogenasa
HAPMO	4-hydroxyacetonfenol monooxygenasa
M-PAMO	fenylaceton monooxygenasa
NADPH	nikotinamidadenindinukleotid fosfát
BVMOs	Baeyer-Villiger monooxygenasa
Me	methyl
UT	Urotensin II receptor
UII	přirozený peptidový ligand Urotensin II receptoru
GC	plynová chromatografie
MS	hmotnostní spektrometrie
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
Het	heteroaryl

6 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1.: Příklady struktur vyskytujících se v přírodě	13
Obrázek 2.: Struktura Ajudazolů.....	13
Obrázek 3.: 3',4'-substituovaný-spiro[isochromen-3,5-isoxazolín]-4(1H)-on	14
Obrázek 4.: Sloučeniny 1 a 2 jsou příklady agonistů urotensin II receptoru založených na isochromanonu	14
Obrázek 5.: Příklady organokovových sloučenin s vysokou reaktivitou	18
Obrázek 6.: Komplex Lewisova kyselina/Lewisova báze Grignardova činidla.....	19
Obrázek 7.: Struktury v pevném stavu	20
Obrázek 8.: Významné a nejvíce obsažené látky v reakční směsi reakce pivaloylchloridu.46	
Obrázek 9.: Tandemové hmotové spektrum MS ² cílové hmoty 295,1	47
Obrázek 10.: Tandemové hmotové spektrum MS ³ cílové hmoty 239,0	47
Obrázek 11.: Tandemové hmotové spektrum MS ³ cílové hmoty 277,1	48
Obrázek 12.: Tandemové hmotové spektrum MS ⁴ cílové hmoty 221,0	48
Obrázek 13.: Tandemové hmotové spektrum MS ⁴ cílové hmoty 259,1	49
Obrázek 14.: Významné a nejvíce obsažené látky v reakční směsi fenylacetylchloridu	51
Obrázek 15.: Výřez z chromatogramu reakční směsi reakce pivaloylchloridu s benzylmagnesiumchloridem.....	53
Obrázek 16.: Výřez z chromatogramu reakční směsi reakce fenylacetylchloridu s benzylmagnesiumchloridem 2.9.2.....	54
Obrázek 17.: Fragmentace sloučeniny označené číslem 20	59
Obrázek 18.: Fragmentace látky 21	60
Obrázek 19.: Fragmentace sloučeniny 30	61
Obrázek 20.: Fragmentace látky 35.....	62
Obrázek 21.: Fragmentace sloučeniny označené jako 36.....	62
Obrázek 22.: Fragmentace látky neznámé látky označené jako látka 38	63

Obrázek 23.: fragmentace látky označené jako 39	64
Obrázek 24.: Fragmentace látky označené jako 23a	65
Obrázek 25.: Fragmentace látky označené jako 23b	66
Obrázek 26.: Fragmentace látky 22.....	67

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Základní motivy benzooxanonového typu	12
Tabulka 2. Poměry reakčních látek - benzyl-2,2-dimethylpropanoát : pivaloylchlorid : benzylmagnesiumchlorid	42
Tabulka 3. Retenční časy a plochy píků z GC-MS pro reakce 2.11.2, 2.12 a 2.13.2	56
Tabulka 4. Plochy píků z GC-MS pro reakce 2.14.2.1 až 2.14.2.7 v různých poměrech reakčních látek-benzyl-2,2-dimethylpropanoát:pivaloylchlorid:benzylmagnesiumchlorid .	58

PŘÍLOHY

Tabulka uvádějící retenční časy a plochy píků látek z Obrázku 8

Retenční čas [min]	Plocha [%]	Detekovaná látka
6.094	0.13	8
6.715	0.07	9
6.902	2.66	10
7.563	0.03	11
7.883	0.07	12
9.118	4.71	13
9.299	9,10	14
9.352	0.24	15
9.968	0.08	16
10.714	7.72	17
10.756	0.11	18
11.365	0.08	19
12.035	3.37	20
14.503	47,05	21
21,151	24,58	22

Tabulka uvádějící retenční časy a plochy píků látek z Obrázku 14

R. čas [min]	Plocha [%]	Detekovaná látka
5.284	2.17	23
5.769	0.19	24
6.718	0.98	25
6.744	0.62	26
9.218	39,80	27
9.261	0.18	28
9.327	0.08	29
9.945	0.10	30
10.042	0.12	31
10.376	0.15	33
10.504	34,27	32
10.564	3,42	34
10.716	13,63	35
12.037	0.63	36
14.259	0.71	37
15.427	1.80	38
19.622	0.55	39
21.798	0.58	40