

Studium reakce adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

Bc. Eva Babjaková

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. Eva BABJAKOVÁ**
Osobní číslo: **T09636**
Studijní program: **N 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

Téma práce: **Studium reakce adamantan-1-karbonyl chloridu s
benzylmagnesiumchloridem**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Na základě literární rešerše provést experimenty s cílem přispět k objasnění mechanismu titulní reakce.

II. Praktická část

1. Zejména se zaměřit na provedení modelových reakcí, izolaci a identifikaci produktů a případně na provedení reakce s izotopově značenými výchozími látkami.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] 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: Dr. EVA BABIAKOVÁ

Obor: LIHEŇE POTRAVIN A INOAKTIVNÍCH

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové 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 práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byla jsem seznámena s tím, že na moji diplomovou 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 užit své dílo – diplomovou 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 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 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 6.5.2011

Babíaková

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 nevdělečně 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 vzdělávacího 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 výdělku 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 přihlídí k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.*

ABSTRAKT

Mezi deriváty isochromanonu patří celá řada přírodních i syntetických látek s významnými biologickými účinky, avšak je popsáno pouze malé množství obecných reakcí přípravy těchto derivátů. Jednou z reakcí kde isochroman-1-on vzniká je titulní reakce adamantan-1-karbonylchloridu s příslušnými benzylmagnesium halogenidy. V návaznosti na předchozí výzkumné aktivity spojené s bakalářskou prací, byl zjišťován vliv reakčních podmínek – počáteční koncentrace výchozích látek, délka reakční doby a přítomnost dalších látek v reakční směsi – na průběh reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem. Všechny zmiňované podmínky ovlivňují ať už pozitivně nebo negativně, průběh této reakce, ale jednoznačný důkaz o mechanismu vzniku isochromanonových derivátů se nepodařilo získat. Proto byla provedena izotopová analýza pomocí značeného [^{18}O]adamantan-1-karbonylchloridu s vyhodnocením distribuce značení v produktech reakce. Pomocí ESI-MS analýzy byla navržena fragmentace značeného 3-(1-adamanty)-6-methyl-3-(3methylbenzyl)[^{18}O]isochroman-1-onu a po provedení modelových reakcí byl následně navrženo několik alternativ mechanismu vzniku isochromanonových derivátů. Mimo isochromanonových derivátů byla studována struktura dalších produktů reakce 1,3-dionů, pomocí instrumentálních metod (RTG, IR, NMR a Ramanovy spektroskopie).

Klíčová slova: Adamantan, isochromanonové deriváty, izotopová analýza, strukturní analýza

ABSTRACT

Many natural and synthetic substances with significant biological effects belong to the family of the isochromanone derivatives. Nevertheless, a small number of general reactions leading to these substances is described. As a continuation of previous work, the influence of reaction conditions – initial concentrations of starting compounds, reaction times and some additional components in reaction mixture – upon the composition of crude products of the reaction of 1-adamantane carbonyl chloride with 3-methylbenzylmagnesium chloride were studied. All these conditions affect either positively or negatively the course of examined reaction, but definite evidence of the mecha-

nism of isochroman-1-derivatives was not received. Therefore an isotope analysis was carried out by using [^{18}O]adamantane-1-carbonyl chloride with the monitoring of labelling distribution in reaction products. Incorporation of one oxygen from starting [^{18}O]adamantane-1-carbonyl chloride was observed and the position of labelled oxygen was investigated using ESI-MS tandem mass spectra analysis. Having carried out model reactions, several possible mechanistic pathways leading to the isochromanone were suggested. Using the instrumental methods (NMR, IR, MS, X-ray), the structure of 1,2,3-trisubstituted-1,3-diones – other interesting molecules arising in the studied reaction – was investigated.

Keywords: Adamantane, isochromanone derivatives, isotopic analysis, structural analysis

Poděkování:

Touto cestou bych ráda poděkovala Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D za vedení diplomové práce, jeho podporu, trpělivost a předání cenných zkušeností, které vedly k vypracování diplomové práce.

Docentu Marku Nečasovi z Ústavu chemie PřF MU děkuji za provedení RTG analýz. Dále bych poděkovala Laboratoři magnetické resonance Přírodovědecké fakulty MU v Brně za umožnění měření NMR spekter připravených látek. Ing. Michalu Rouchalovi z Ústavu chemie FT UTB za měření ESI-MS, pomoc a užitečné připomínky. Docentu Ivu Kuřítkoví z Centra polymerních materiálů FT UTB za výpočty v softwaru SPARTAN'08 a Mgr. Haně Vaškové z Ústavu elektroniky a měření FAI UTB za měření Ramanových spekter.

Rovněž patří můj dík Ing. Zuzaně Kozubkové a Ing. Jarmile Černochové za vytvoření vhodných podmínek pro práci v laboratoři. Děkuji také své rodině za podporu a klidné zázemí při studiu. Stejně tak děkuji svému příteli za jeho velkou trpělivost a především psychickou podporu během celého studia.

Motto:

„Čeho se na nás dopustili druzí, s tím už se nějak vyrovnáme. Horší je to s tím, čeho jsme se na sobě dopustili sami.“

Prohlašuji, že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	11
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1.1 STRUKTURA A VLASTNOSTI ISOCHROMANOVÝCH DERIVÁTŮ.....	13
1.2 SYNTÉZA ISOCHROMANOVÝCH DERIVÁTŮ.....	15
1.3 IZOTOPOVÁ ANALÝZA	19
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	24
2.1 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ.....	25
2.2 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH LÁTEK A STANDARDŮ.....	26
2.2.1 Příprava adamantan-1-karbonylchloridu	26
2.2.2 OBECNÁ PŘÍPRAVA GRIGNARDOVA ČINIDLA	26
2.2.1.1 Zjištění koncentrace Grignardova činidla.....	27
2.2.3 Příprava vnitřního standardu 2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-olu	27
2.2.4 Příprava 3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)-isochroman- 1-onu	28
2.3 REAKCE ADAMANTAN-1-KARBONYLCHLORIDU S GRIGNARDOVÝMI ČINIDLY.....	28
2.3.1 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 2-methylbenzylmagnesium- chloridem.....	28
2.3.2 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesium- chloridem.....	29
2.3.3 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumchloridem.....	30
2.3.4 Příprava 1,3-dionů.....	31
2.3.5 Příprava 1,3-di(1-adamantyl)-2-(2-nitrofenyl)propan-1,3-dionu a 1,3-di(1-adamantyl)-2-(4-nitrofenyl)propan-1,3-dionu	33
2.4 STUDIUM REAKČNÍCH PODMÍNEK NA PRŮBĚH REAKCE ADAMANTAN-1- KARBONYLCHLORIDU S 3-METHYLBENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM	34
3.1 IZOTOPOVÁ ANALÝZA	36
3.1.1 Příprava značené adamantan-1-karboxylové kyseliny.....	36
3.1.2 Příprava značeného adamantan-1-karbonylchloridu.....	37
3.1.3 Reakce značeného adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzyl- magnesiumchloridem	37
4.1 PŘÍPRAVA PŘEDPOKLÁDANÝCH INTERMEDIÁTŮ	38
5.1 MODELOVÁ REAKCE.....	41
III VÝSLEDKY A DISKUZE	42
6.1 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI	43
7.1 STUDIUM REAKČNÍCH PODMÍNEK NA PRŮBĚH REAKCE ADAMANTAN-1- KARBONYLCHLORIDU S 3-METHYLBENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM	44
7.1.1 Vliv složení reakční směsi na průběh reakce adamantan-1- karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem.....	47

7.1.2	Vliv reakční doby na průběh reakce ADAC s 3-methylbenzylmagnesium-chloridem	51
7.1.3	Vliv výchozí koncentrace ADAC při reakci s 3-methylbenzylmagnesium- chloridem	52
8.1	PROVEDENÍ IZOTOPOVÉ ANALÝZY PŘI REAKCI ADAMANTAN-1-KARBONYLCHLO-RIDU S 3-METHYLBENZYLMAGNESIUMCHLORIDEM	53
9.1	OBECNÁ PŘÍPRAVA PŘEDPOKLÁDANÝCH INTERMEDIÁTŮ	61
10.1	STUDIUM STRUKTURY ISOCHROMANONU	63
11.1	STRUKTURA A SPEKTRÁLNÍ CHARAKTERISTIKY 1,3-DIONŮ	66
ZÁVĚR.....		71
PUBLIKAČNÍ VÝSTUPY		72
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....		73
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK		76
SEZNAM OBRÁZKŮ		80
SEZNAM TABULEK.....		81
SEZNAM PŘÍLOH.....		82

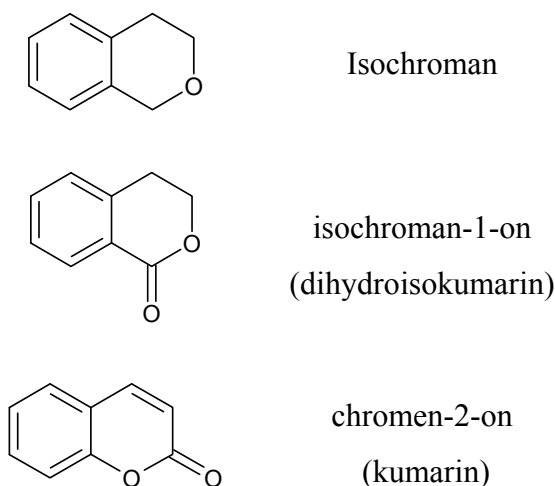
ÚVOD

V teoretické části jsou uvedeny základní struktury odvozené od benzooxanového skeletu a jejich výskyt v přírodním materiálu. Dále jsou zde popsány příklady látek s touto strukturou, jejich účinky a metody přípravy publikované v literatuře. V poslední kapitole teoretické části jsou popsány publikované reakce vedoucí k izotopově značeným kyselinám. V experimentální a diskusní části jsou uvedeny a rozebrány vlivy jednotlivých reakčních podmínek na průběh reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem, fragmentace isochromanonového derivátu, dále rozbor modelových reakcí a poznatky o mechanismu reakce. Grignardovo činidlo 3-methylbenzylmagnesiumchlorid bylo vybráno z důvodu snadnější přípravy a provádění předběžných experimentů s tímto Grignardovým činidlem u kterých byly získány nejvyšší obsahy studovaného isochromanonu. Závěr diskusní části je věnován obecné přípravě předpokládaných intermediátů a studiu struktury 1,3-diketonů, které představují další z obecných produktů studované reakce. V práci jsou použity názvy pro neselektivně značené sloučeniny (podle pravidla R-8.3.3 IUPAC) a případná distribuce značení je předmětem komentáře v textu.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Struktura a vlastnosti isochromanových derivátů

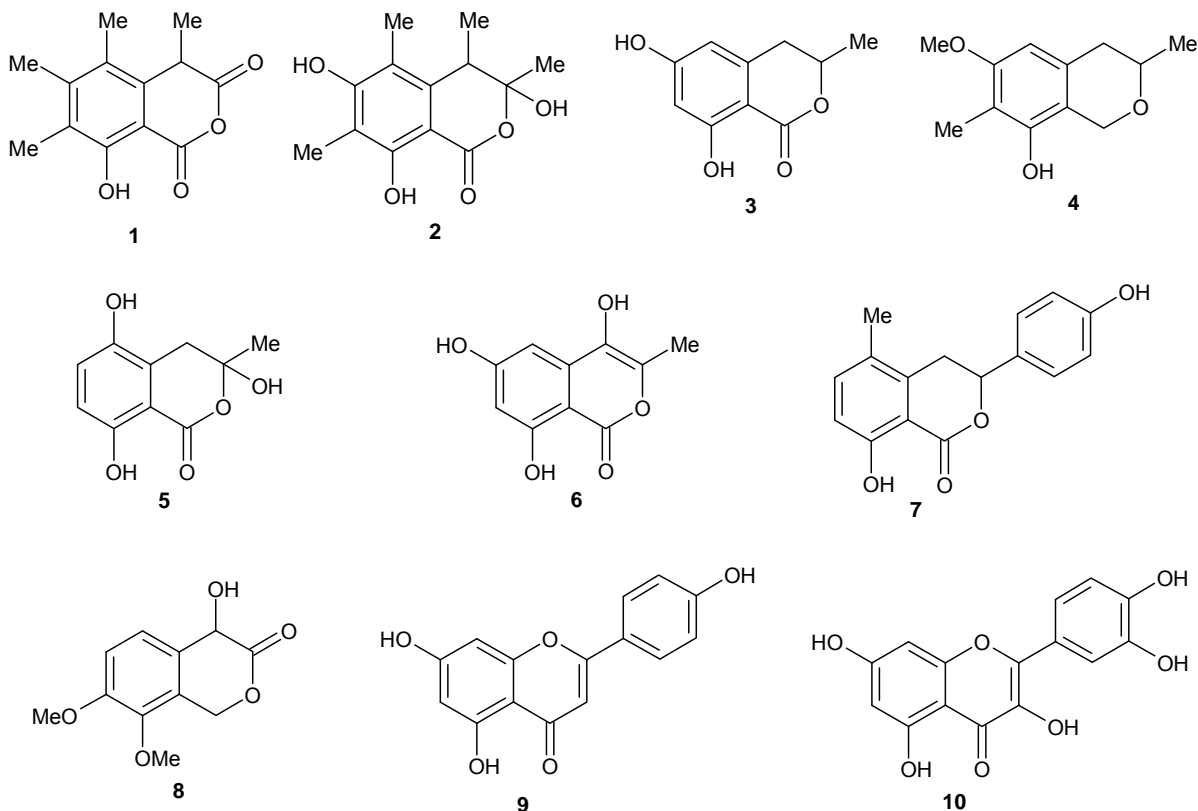
Deriváty isochroman-1-onu představují doposud málo probranou skupinu látek. Základní nejběžnější struktury odvozené od benzooxanového skeletu vyskytující se v přírodním materiálu jsou uvedeny na **Obrázku 1**.



Obrázek 1. Struktury odvozené od isochromanu vyskytující se v přírodě

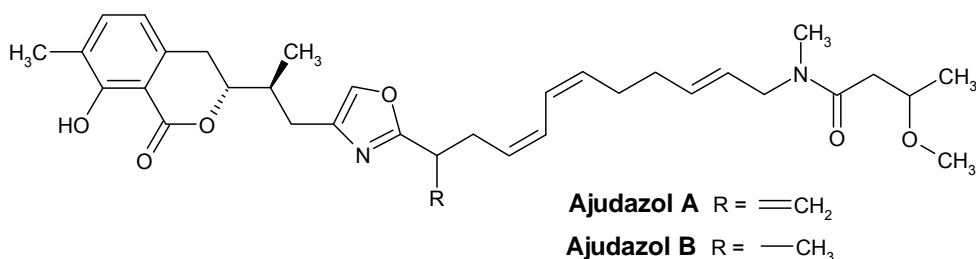
Některé z přírodních či syntetických benzopyranových derivátů (isochroman, isokumarin, flavonoidy, chromon) jsou nositeli specifických vlastností projevujících se v jejich schopnosti regulovat rostlinný růst. V těchto dějích pak mohou v závislosti na chemické struktuře a koncentraci vystupovat jako inhibitory, případně stimulatory rostlinného růstu (viz **Obrázek 2**).¹ Sclerin (**1**) a sclerotin A (**2**) podporují klíčení semen a růst rostlinek skočce, zatímco 6-hydroxymellein (**3**) je inhibitor tvorby pylu a některé jeho deriváty zhoršují klíčení. Látka (**4**) inhibuje růst zelených klíčků pšenice, přičemž její připravené deriváty a analogy odvozeného isochromanu vykazovaly stejné účinky, a některé z nich mohou působit jako inhibitory polárního transportu auxinů. Dihydroisokumarin (**5**) a fytotoxin (**6**) byly izolovány z kultury houby způsobující grafiózu jilmu a stejné látky byly izolovány z infikovaných stromů. Z květů *Hydrangea hortensia* byl izolován derivát hydrangenol (**7**) vykazující synergní účinky s gibereliny. I když níže zmíněné příklady látek vyskytujících se v přírodě jsou odvozeny od polohových izomerů isochroman-1-onu, je zajímavé popsat jejich účinky z hlediska regulace rostlinného vývoje. Látka (**8**) představuje silný inhibitor rostlinného růstu rostlin *Nicotina tabacum*. Tobler *et al.* ukázali, že některé

4-substituované isochroman-3-ony mohou působit jako protilátky a jsou schopny snížit škody na pšenici způsobené herbicidem clodinafopem, což umožňuje selektivní kontrolu plevelů v kultivacích užitkových rostlin. Flavonoidy apigenin (**9**) a kvercetin (**10**) jsou schopny přerušit transport růstových látek, a byly navrženy jako endogenní regulátory polárního transportu auxinů.



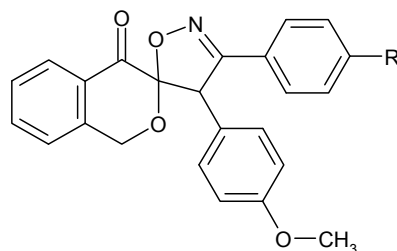
Obrázek 2. Příklady látek vyskytujících se v přírodě

Ajudazoly (viz **Obrázek 3**) jsou deriváty isochromanonu, které obsahují prodloužený boční řetězec s oxazolovým kruhem, konjugovaným *Z,Z*-dienem a amidem kyseliny 3-methoxybutanové. Tyto látky jsou potenciální inhibitory elektronového transportu v mitochondriích.^{2,3}



Obrázek 3. Struktura ajudazolů

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



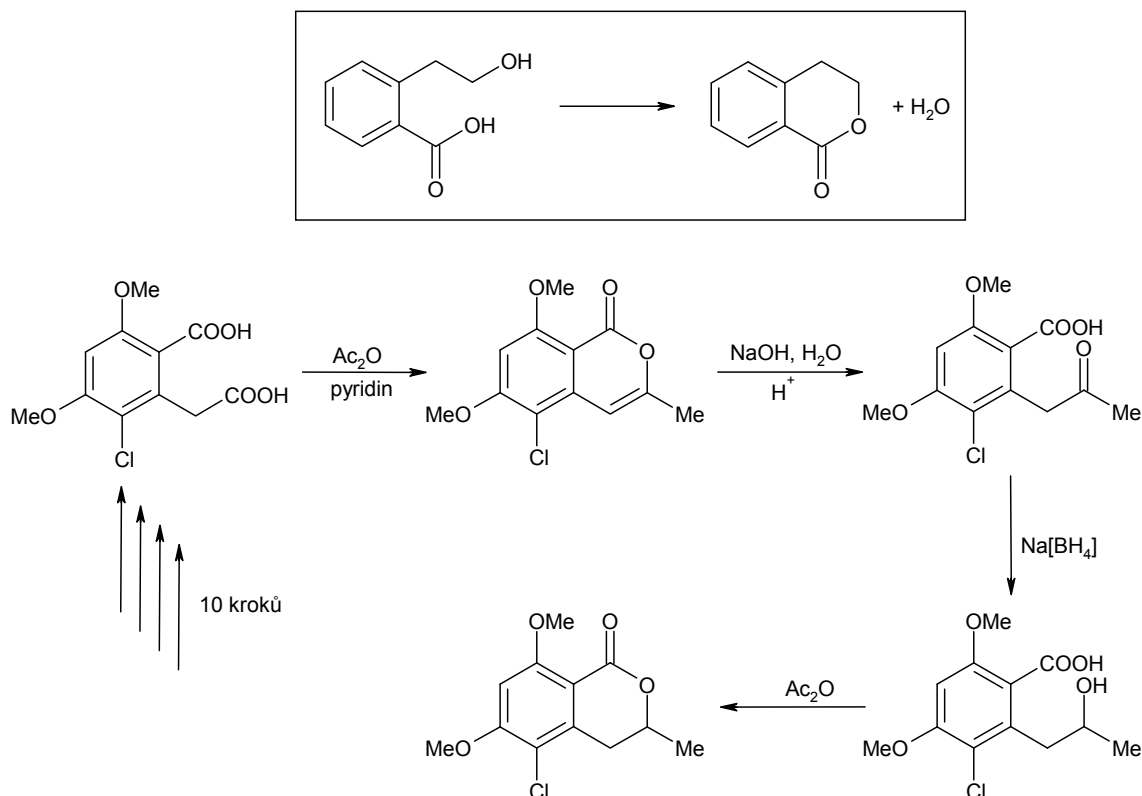
Obrázek 4. 3',4'-Disubstituovaný-spiro[isochromen-3,5'-isoxazolin]-4(1*H*)-on

1.2 Syntéza isochromanových derivátů

Mezi polohové isomery isochromanonu patří isochroman-1-on, isochroman-3-on a isochroman-4-on. Isochroman-1-on a isochroman-3-on patří do skupiny laktonů, přičemž zmínky o isochroman-1-onu a isochroman-4-onu nejsou tak časté jako o isochromanu-3-onu, který je dostatečně popsán v literatuře a to jak jeho syntéza, tak vlastnosti příslušných látek. V následujících odstavcích jsou popsány pouze metody přípravy isochroman-1-onových derivátů, jelikož právě tyto deriváty, byly ze studovaných reakcí adamantan-1-karbonylchloridu s Grignardovými činidly izolovány.

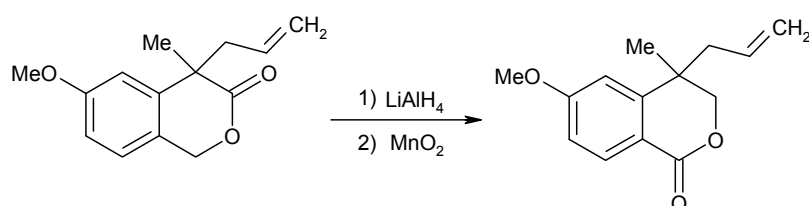
Protože isochroman-1-on je v podstatě lakton, nabízí se jako jedna z možností přípravy prostá intramolekulární esterifikace jak je znázorněno na **Schématu 1** v rámečku. Takto bylo připraveno několik různých derivátů isochroman-1-onu.⁶ Konkrétním příkladem může být totální syntéza metabolitu houby *Periconia macrospinosa*.^{6a} Tyto syntézy jsou však limitovány dostupností výchozí látky jak je ostatně zřejmé ze **Schématu 1**.

Schéma 1

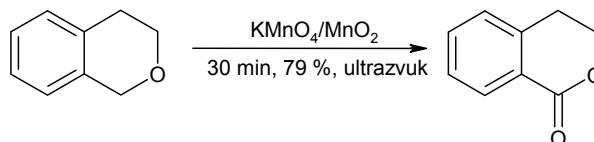


Shishido *et al.*⁷ popsali konverzi 4,4-disubstituovaného isochroman-3-onu podle níže uvedeného **Schématu 2**. Požadovaný derivát isochroman-1-onu byl získán v kvantitativním výtěžku. Při tomto postupu byl nejprve redukován laktonový karbonyl v poloze 3 na CH₂ skupinu a poté byl vzniklý isochroman selektivně oxidován MnO₂ v poloze jedna. Tato metoda však neřeší samotnou syntézu benzooxanového kruhu.

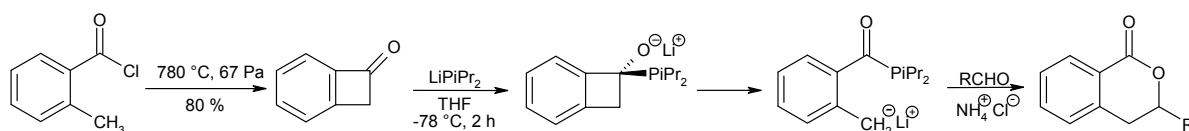
Schéma 2



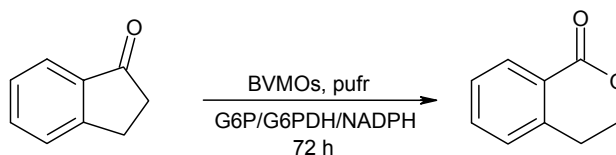
Dalším analogickým příkladem je syntéza isochroman-1-onu oxidací uhlíku v poloze 1 příslušného isochromanu (viz **Schéma 3**), kdy se jako oxidační činidlo používá oxid manganický spolu s manganistanem draselným,^{8a} nebo *N*-bromsukcinimid.^{8b}

Schéma 3

Isochroman-1-ony vznikají rovněž z benzocyclobutenonu reakcí s aldehydy za působení silné báze.⁹ Východí benzocyclobutenon je možno připravit vakuovou pyrolýzou například z 2-methylbenzoylchloridu.¹⁰ (**Schéma 4**)

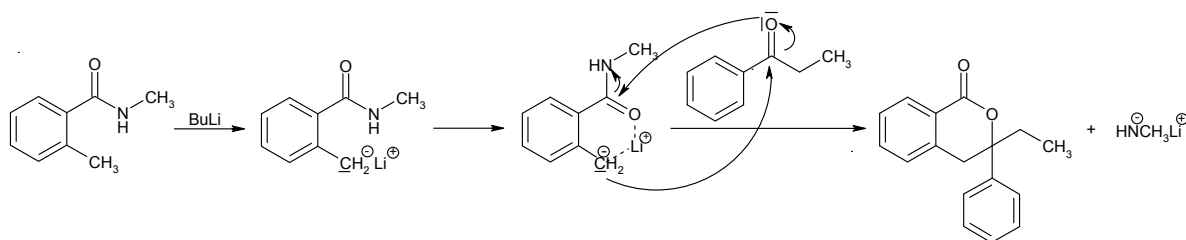
Schéma 4

Další způsob přípravy isochroman-1-onu vychází z příslušného benzocyclopentano-
nu, který je enzymem Baeyer-Villiger monoxygenasou (BVMOs) oxidován za rozšíření
kruhu (viz **Schéma 5**). Při použití jiných monoxygenas, například M-PAMO a HAPMO,
příslušný isochroman-1-on detekován nebyl.¹¹

Schéma 5

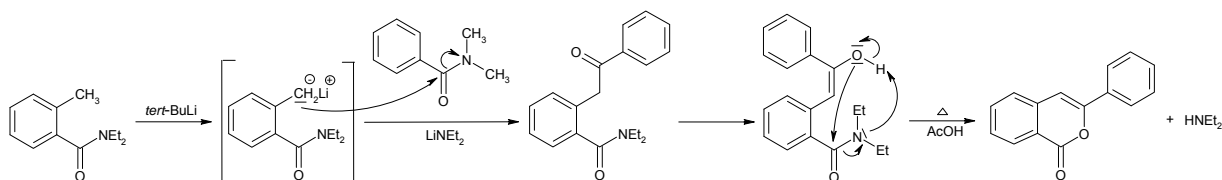
Další podobný způsob přípravy substituovaného isochromanonového kruhu je na **Schématu 6**. Nejprve dojde k deprotonaci v benzylové poloze za následného vzniku karbaniontu, který v dalším kroku reaguje s atomem uhlíku karbonylové skupiny příslušného ketonu. Výsledkem je vznik terciárního alkoholu, který byl zahřát na 105 °C po dobu 48 h v 1,2-dichlorbenzenu. Izolovaný výtěžek isochromanonového derivátů byl 42 %.¹²

Schéma 6



Alternativní metodou přípravy isochromanonových derivátů se zabývali Ohta *et al.*¹³ Zkoumali přípravu 3-substituovaných isokumarinových skeletů a jejich následnou aplikaci při totální syntéze přírodních produktů. Nejprve došlo k lithiaci *N,N*-diethyl-2-methylbenzamidem pomocí *tert*-BuLi. Poté byl do směsi přidán keton a následným zahřáním 2-fenacylbenzamidem došlo k jeho cyclizaci a vzniku isokumarinu (viz **Schéma 7**). Studium podmínek bylo zjištěno, že největší výtěžky byly v případě pouhého vaření v kyselině octové po dobu 3 h, kdy výtěžek činil 91 % nebo v xylenu po dobu 2 h a výtěžku 86 %. Snadnost cyclizace lze vysvětlit termodynamickou stabilitou isokumarinového jádra.

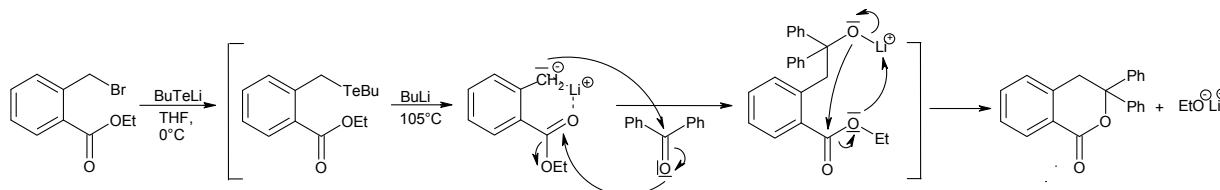
Schéma 7



Poslední zmíněná metoda se týká isokumarinových derivátů patřících do zajímavé skupiny přirozeně se vyskytujících biologicky aktivních laktonů, používaných jako sladidla ale i baktericidní přípravky.¹⁴ Příprava 3,3-difenylisochroman-1-onu vychází z α -brom-*o*-tolyl esteru, který působením butyltellur lithia poskytuje odpovídající benzylový

karbanion. Ten poté reaguje s příslušným ketonem a poskytuje žádaný produkt (viz Schéma 8).

Schéma 8



1.3 Izotopová analýza

Reakce, při kterých dochází k izotopové výměně jsou reverzibilní chemické procesy. Při těchto procesech dochází pouze k výměně izotopů požadovaného prvku v dané pozici, nikoliv k chemické změně. Izotopové výměnné reakce kyslíku byly studovány od roku 1930, kdy se stala dostupná voda, obohacená o stabilní izotopy kyslíku.¹⁵ Většina výzkumu o izotopové výměně kyslíku v organických sloučeninách zahrnuje použití ^{18}O , jelikož použití radioaktivních izotopů [^{13}O ($\tau = 8,6$ ms), ^{14}O ($\tau = 72,1$ s), ^{15}O ($\tau = 126$ s), ^{19}O ($\tau = 29,6$ s), ^{20}O ($\tau = 13,5$ s)] není kvůli krátkému poločasu rozpadu v takových studiích praktické. Použití dalšího stabilního izotopu ^{17}O je limitováno jeho velmi nízkým přirozeným zastoupením (0,037 %) a tomu odpovídající cenou obohacených anorganických prekurzorů (1 g vody, 80 % ^{17}O , cca \$1250; pro srovnání 1 g vody, 95 % ^{18}O , \$150). Na druhou stranu je ^{17}O díky svému nenulovému jadernému magnetickému spinu ($I = 5/2$) možno sledovat pomocí NMR.

Další studie ukázaly, že soli karboxylových skupin nepodstupují výměnu v neutrálních roztocích, i když při drsnějších podmínkách (170 °C po dobu 3 hod) zjistili Gragerov a Ponomarchuk¹⁶ že *o*-aminobenzoát draselný podstoupil 56 % výměnu. Nicméně, v neutrálních roztocích nedochází prakticky k žádné výměně.

V zásaditém roztoku se předpokládá, že k žádné výměně nebude docházet v důsledku elektrostatického odpuzování mezi OH^- a karboxylovou skupinou, ačkoliv nepatrná výměna byla zaznamenána u 2,4,6-trifenylnbenzoové kyseliny (10 dnů a při 100 °C).¹⁷ Greenzaid a Samuel¹⁸ uvádějí nález benzoové kyseliny, která vznikla výměnou

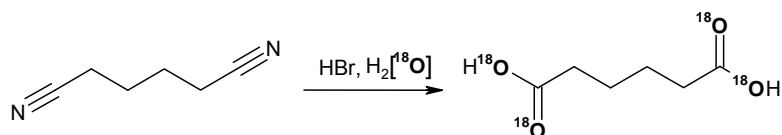
s $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$ při $100\text{ }^\circ\text{C}$, zatímco 2,4,6-trimethylbenzoová kyselina nenavázala žádný ^{18}O po zahřátí na $100\text{ }^\circ\text{C}$ v 6M hydroxidu sodném v obohacené vodě po dobu 7 dnů.

Karboxylové kyseliny jsou natolik kyselé, že pro svou výměnu nemají zapotřebí přísadku minerálních kyselin.¹⁹ Příkladem může být kyselina octová, která podstoupila výměnu 4,6 % po 16 h při r.t. v prostředí $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$ a 87 % výměnu po 3 h a $100\text{ }^\circ\text{C}$.²⁰ Brodskii *et al.*²¹ uvedli v roce 1962 první příklad výměny kyseliny octové se značenou vodou při $42\text{ }^\circ\text{C}$ s rychlostní konstantou $8,8 \cdot 10^{-6}\text{ sec}^{-1}$ a poločas rozpadu po 20 h. Mimo jiné zjistili, že karboxylová skupina kyseliny pyrohroznové podstupuje výměnu s vodou rychlostí $8,3 \cdot 10^{-5}\text{ sec}^{-1}$ při $15\text{ }^\circ\text{C}$, přičemž právě sousední karbonylová skupina zvyšuje rychlost této výměny. Je třeba konstatovat, že situace je komplikovaná významnou hydratací karbonylové skupiny v kyselině pyrohroznové. Následující dvě publikované metody²² ukázaly, že glycin podstupuje kompletní izotopovou výměnu při pH 1,9 za 24 h a $100\text{ }^\circ\text{C}$, přičemž v neutrálním roztoku nebyla nalezena žádná výměna, což potvrzuje předešlé měření při $100\text{ }^\circ\text{C}$.

V následujících odstavcích jsou uvedeny chemické reakce se značenými anorganickými prekurzory vedoucí k izotopově značeným karboxylovým kyselinám.

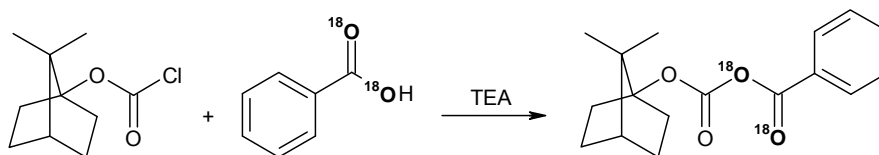
Reakci za vzniku kyseliny $[^{18}\text{O}]$ adipové popsali Chen *et al.*²³ Značená kyselina byla připravena hydrolyzou nitrilu kyseliny adipové značenou vodou nasycenou bezvodým bromovodíkem, jak je znázorněno na **Schématu 9**. Výtěžek kyseliny $[^{18}\text{O}]$ adipové činil 98 % (míra značení neuvedena).

Schéma 9



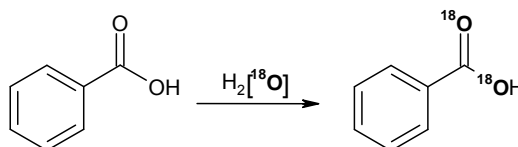
Následující příklad vzniku izotopově značené sloučeniny popsali Oae *et al.* Značený benzoyl-(1-apokamfyl)-karbonát byl syntetizován podle **Schématu 10**, autoři však neuvádí přípravu značené kyseliny benzoové ani procentuální výtěžek produktu.²⁴

Schéma 10



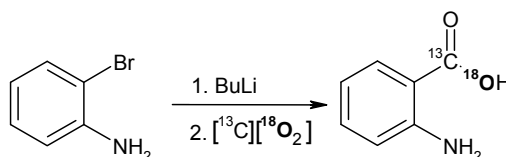
Jednou z možných příprav značené kyseliny benzoové je její příprava z neznačené kyseliny benzoové jak popsali Anderson *et al.*²⁵ na **Schématu 11**. Výsledná benzoová kyselina obsahovala z 91 % dva ¹⁸O značené kyslíky, 6 % zastoupení molekul obsahujících ¹⁸O a ¹⁶O a 3 % tvořily neznačené molekuly. Autoři bohužel neuvádí žádné výtěžky.

Schéma 11

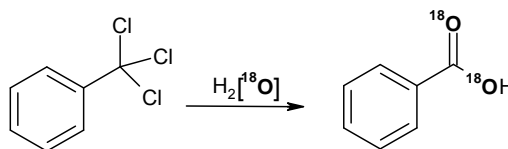


V následujícím odstavci je popsána syntéza značené kyseliny, bohužel autoři zde neuvádí bližší informace o mechanismu reakce. Jelikož BuLi působí jako silná zásada, mělo by dojít k deprotonaci NH₂ skupiny, která obsahuje dva kyselé vodíky. Nicméně podle tohoto postupu byl nejprve *o*-bromanilin v diethyletheru lithiován BuLi v hexanu, při poměru BuLi : *o*-bromanilin 111 : 1. Po 15 min míchání při pokojové teplotě byla baňka ochlazena kapalným dusíkem a připojena pomocí vakuové pumpy k druhé baňce obsahující Ba[¹³C][¹⁸O₃]. Přídavkem koncentrované H₂SO₄ došlo k uvolnění [¹³C][¹⁸O₂] (viz **Schéma 12**). Výtěžek antranilové kyseliny byl velmi nízký, vzhledem k nadměrné tvorbě značené pentanové kyseliny a izolace následnou krystalizací byla komplikovaná. Značená kyselina antranilová (22 mg, 29 %) byla nakonec získána ve dvou šaržích a po přidání neznačené antranilové kyseliny a krystalizaci byl výtěžek značeného materiálu 88 mg.²⁶

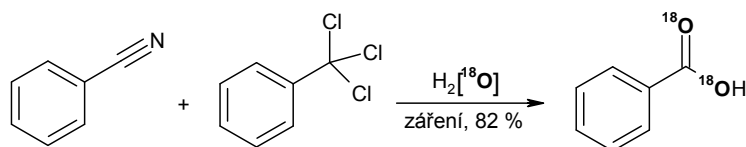
Schéma 12



vysušen. Rekrystalizací z benzenu a hexanu byl získán 78 % výtěžek značené kyseliny benzoové. Po následné analýze byl zjištěn přebytek kyslíku v obou polohách, ale bližší údaje o míře značení nejsou opět uvedeny.³⁰

Schéma 16

Příklad syntézy, při kterém dochází k reakci se značenou vodou podle níže uvedeného Schématu 17 popsala Kapeller *et al.*³¹ Reakce, která byla prováděna ve směsi benzonitrilu s trichlormethylbenzenem v mikrovlnném reaktoru poskytuje dvojnásobné značení kyseliny benzoové ve výtěžku 82 %. Autoři uvádějí míru značení podle MS analýzy 79 % ¹⁸O₂, 17% ¹⁸O₁ a 4 % tvořily neznačené molekuly.

Schéma 17

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Přístroje a vybavení

Výchozí látky AdCOOH, R—CH₂—X a H₂[¹⁸O] (97 %, ISOTEC) byly získány z komerčních zdrojů a použity bez další úpravy. TLC byla prováděna na deskách Alugram Sil G/UV Machrey-Nagel, jako mobilní fáze byla použita směs petrolether/ethyl-acetát v poměrech (v/v) : a) 8/1, b) 16/1. TLC byla také prováděna na deskách Alugram Alox N/UV Machrey-Nagel, jako mobilní fáze byla použita směs CH₃Cl/hexan v poměru (v/v) 1 : 2 (systém c). NMR spektra byla měřena na přístroji BRUKER AVANCE 300 při frekvenci 300 MHz pro ¹H a 75,5 MHz pro ¹³C, jako interní standard bylo používáno rozpouštědlo CHCl₃ (δ=7,27 ppm pro ¹H; δ=77,23 ppm pro ¹³C). Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. IČ spektra byla měřena na přístroji Mattson 3000 technikou KBr tablet. Pro kvalitativní i kvantitativní analýzu reakčních směsí byl použit plynový chromatograf s kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem Shimadzu GC-MS QP2010, kolona Supelco SLB-5ms 30 m × 0,25 mm × 0,2 μm. Teplotní program: 100 °C/5 min; 25 °C/min; 250 °C. Teplota nástřiku 250 °C. MS program: „cut time“ 3 min.; sken 40–450m/z 3,01–56,0 min; SIM 135 56,01–60,0; sken 40–450m/z 60,01–75,0 min. Nosný plyn: He. Iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Analýzy byly prováděny v režimu konstantní lineární rychlosti 40,8 cm/s. RTG analýzy byly provedeny na přístroji Kuma KM-4 CCD a řešena pomocí *CrysAlis CCD* a *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction). ESI/APCI-MS analýzy byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics, Brémy, Německo) vybaveným elektrosprejovým (ESI) nebo chemickým (APCI) ionizačním zdrojem. Jednotlivé vzorky (rozpuštěné v CH₃CN) byly do iontového zdroje přiváděny kovovou kapilárou v koncentraci 500 ng mL⁻¹. Parametry při použití elektrosprejové ionizace byly následující: průtok vzorku 4 μL min⁻¹, napětí na kapiláře (-4,2 kV); teplota sušícího plynu (300 °C); průtok sušícího plynu (8 dm³ min⁻¹); tlak rozprašovacího plynu (12 Pa). Parametry při použití chemické ionizace byly následující: průtok vzorku 15 μL min⁻¹, napětí na kapiláře (-4,0 kV); teplota sušícího plynu (250 °C); teplota vaponizace (400 °C); průtok sušícího plynu (3–6 dm³ min⁻¹); tlak rozprašovacího plynu (10–30 Pa). 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.

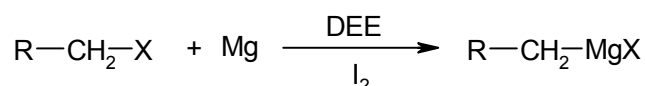
2.2 Příprava výchozích látek a standardů

2.2.1 Příprava adamantan-1-karbonylchloridu (1)

Podle publikovaného postupu³² bylo do trojhrdlé 500 cm³ baňky naváženo 138,7 mmol (25,0 g) adamantan-1-karboxylové kyseliny. Bylo přidáno 32 cm³ bezvodého toluenu a malé množství thionylchloridu (SOCl₂). Za stálého míchání byla směs zahřívána na teplotu 60–65 °C. Během 90 minut bylo postupně přidáno 164 mmol (19,6 g; 12 cm³) thionylchloridu. Po 8 hodinách míchání byla směs zahřátá na olejové lázni k varu (cca 120 °C), bylo do ní přidáno 30 cm³ bezvodého toluenu a stejné množství bylo oddestilováno. Tento postup se opakoval čtyřikrát, aby byla směs zbavena přebytečného thionylchloridu. Barva se během vaření změnila ze žluté na tmavě hnědou. Bylo oddestilováno dalších 20 cm³ toluenu navíc a směs ponechána krystalovat při –18 °C. Poté byly krystalky odfiltrovány a vysušeny v proudu inertního plynu.

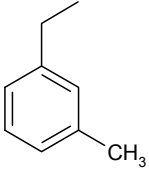
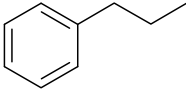
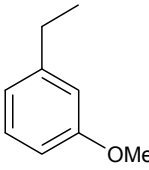
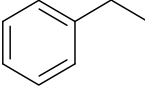
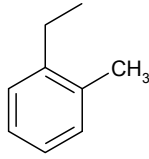
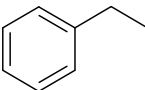
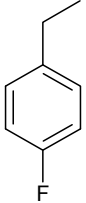
2.2.2 Obecná příprava Grignardova činidla (2a-2g)

Schéma 18



Grignardova činidla byla připravena reakcí hořčíkových hoblin, jodu a benzylohalogenidu (viz **Tabulka 1**) v DEE.³³ V třecí misce bylo rozetřeno a následně naváženo 1,5 ekvivalentu hořčíkových hoblin. K hořčíku ve varné baňce bylo přidáno malé množství (3 zrníčka) jodu a pomocí horkovzdušné pistole byla směs žíhaná při 170 °C, dokud se nepřestaly uvolňovat růžové páry. Po zchladnutí byl pomocí injekční stříkačky přidán DEE (1,3 cm³ na 1 mmol R—CH₂—X) a několik kapek výchozího halogenderivátu. Reakční směs byla během dalšího přidávání udržována ve varu. Po přidání celého množství (1,0 ekviv) R—CH₂—X byla směs zahřívána po dobu jedné hodiny na vodní lázni a míchána. Po 24 h byl roztok Grignardova činidla převeden pomocí teflonové kanyly do odměrného válce a byla stanovena koncentrace.

Tabulka 1. Výtěžky Grignardových činidel

R	X	Výtěžek [%]	R	X	Výtěžek [%]		
2a		Cl	30–96	2e		Br	72
2b		Br	13	2f		Br	46
2c		Cl	91	2g		Cl	65 – 69
2d		Cl	75				

2.2.1.1 Zjištění koncentrace Grignardova činidla

Koncentrace byla stanovena podle publikovaného postupu.³⁴ Do titrační baňky bylo odměřeno 10 cm³ HCl o koncentraci c_{HCl} , 1 cm³ připraveného Grignardova činidla a poté pár kapek roztoku fenolftaleinu. Přebytek HCl byl titrován odměrným roztokem NaOH o koncentraci c_{NaOH} . Titrace byla provedena minimálně dvakrát z důvodu zjištění procentuálních odchylek a následně byla koncentrace Grignardova činidla spočítána podle vzorce.

$$c_{Gr} = (V_{\text{HCl}} \cdot c_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \cdot c_{\text{NaOH}}) \quad [\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}]$$

2.2.3 Příprava vnitřního standardu 2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-olu (3a)

Jako standard byl použit titulní alkohol izolovaný z dříve prováděných reakcí (obdoba reakce 2.3), jehož struktura byla jednoznačně potvrzena spektrálními metodami. Do 10 cm³ odměrné baňky bylo naváženo 0,38986 mmol (135,090 mg) 2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-olu a doplněno po rysku DEE.

2.2.4 Příprava 3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)-isochroman-1-onu (4a)

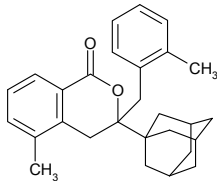
Jako standard titulního isochromanonu pro kalibraci kvantitativní GC metody byl použit isochromanon izolovaný z dříve prováděných reakcí (obdoba reakce 2.3), který byl jednoznačně identifikován pomocí spektrálních metod a RTG difrakce.

2.3 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s Grignardovými činidly

Do baňky bylo naváženo 1 ekvivalent ADAC a pomocí injekční stříkačky byl přidán DEE (1,9 cm³ na 1 mmol ADAC), směs přitom bylo třeba míchat v ledové lázni. Po přidání 1 ekvivalentu Grignardova činidla byla ledová lázeň odstraněna a směs nechána míchat 48 h při r.t. Nezreagované Grignardovo činidlo bylo za intenzivního míchání rozloženo přidáním 15 cm³ HCl (1M). Poté byla směs rozdělena v dělicí nálevce, vodná suspenze 3× promyta DEE a spojené organické podíly promyty 3 × K₂CO₃ (1,16M). Do směsi bylo přidáno sušidlo Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce, směs analyzována na GC-MS a jednotlivé komponenty surové směsi byly izolovány sloupcovou chromatografií.

2.3.1. Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 2-methylbenzylmagnesiumchloridem

Podle postupu 2.3 byla provedena reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 2-methylbenzylmagnesiumchloridem, kdy do baňky bylo naváženo 0,011 mol (2,18g) ADAC. Po odpaření rozpouštědla na RVO bylo získáno 2,95 g žlutého oleje a po přečištění na sloupcové chromatografii v mobilní fázi (PE:EA 8:1) byl pomocí NMR identifikován 3-(1-adamantyl)-5-methyl-3-(2-methylbenzyl)isochroman-1-on, jehož struktura byla potvrzena také RTG analýzou (**viz Příloha 1**).

Název	3-(1-adamantyl)-5-methyl-3-(2-methylbenzyl)isochroman-1-on (4b)	
Sumární vzorec	C ₂₈ H ₃₂ O ₂	
Mr	402,55	
Bod tání	169–174 °C	
Vzhled	bílý krystalický prášek	
R_f(systém a)	0,33	

¹H NMR: δ 1,74(m, 6H); 1,92(m, 6H); 2,11(s, 3H); 2,21(s, 3H); 2,31(s, 3H); 2,80–2,90(dd, 2H); 3,17–3,43(dd, 2H); 6,71–6,97(m, 5H); 7,11(d, 1H); 7,59(d, 1H) ppm.

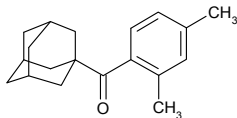
¹³C NMR: δ 19,0(CH₃); 20,4(CH₃); 26,6(CH₂); 28,8(CH); 36,5(CH₂); 37,1(CH₂); 37,7(CH₂); 41,9(C); 88,7(C); 124,7(CH); 125,6(CH); 125,9(CH); 126,8(CH); 127,0(CH); 130,(CH); 131,7(CH); 134,5(C); 135,4(CH); 137,0(C); 137,3(C); 165,1(CO) ppm.

IR: 2904(s), 2848(s), 1702(s), 1601(w), 1493(w), 1469(m), 1452(w), 1381(w), 1346(w), 1327(m), 1300(s), 1205(w), 1145(w), 1142(w), 1128(m), 1078(w), 993(w), 814(w), 750(m), 741(m), 719(w), 615(w), 478(w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): 44(6), 67(6), 79(15), 93(12), 93(12), 105(6), 105(17), 107(6), 132(5), 135(100), 136(12), 295(33) m/z(%).

2.3.2 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem

Podle postupu 2.3. byla provedena reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem. Po následném zpracování, odpaření a přečištění byly pomocí NMR identifikovány následující dva produkty 1-adamantyl-2,4-di(methylfenyl)keton a 1-(1-adamantyl)-2-(3-methylfenyl)ethan-1-on.

Název	1-adamantyl(2,4-dimethylfenyl)keton (5)	
Sumární vzorec	C ₁₉ H ₂₄ O	
Mr	268,39	
Bod tání	70–74 °C	
Vzhled	bílý krystalický prášek	
R_f(systém b)	0,46	

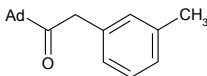
Struktura 1-adamantyl(2,4-dimethylfenyl)ketonu byla potvrzena pomocí RTG (**Příloha 2**)

^1H NMR: δ 1,67–1,77(m, 6H); 1,92–1,93(m, 6H); 2,05(s, 3H); 2,33(s,3H); 6,99(m, 3H) ppm.

^{13}C NMR: δ 20,0(CH₃); 21,4(CH₃); 28,6(CH); 36,7(CH₂); 38,9(CH₂); 47,5(C); 125,0(CH); 125,5(CH); 131,6(CH); 134,2(C); 138,1(C); 138,4(C); 214,3(CO) ppm.

IR (KBr): 3345(w), 3016(w), 2924(s), 2908(s), 2846(s), 2659(w), 1685(s), 1610(w), 1446(m), 1384(w), 1344(w), 1269(w), 1244(m), 1159(w), 1130(w), 1103(w), 1039(w), 985(m), 957(w), 912(w), 885(w), 818(m), 798(m), 766(w), 683(w), 609(m), 418(w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): 77(11), 79(23), 91(5), 93(15), 105(13), 107(9), 132(6), 133(100), 134(10), 135(80), 136(9), 268(10) m/z(%).

Název	1-(1-adamantyl)-2-(3-methylfenyl)ethan-1-on (6)	
Sumární vzorec	C ₁₉ H ₂₄ O	
Mr	268,39	
Bod tání	55–59°C	
Vzhled	bezbarvý krystalický prášek	
R_f(systém b)	0,48	

^1H NMR: δ 1,70 – 1,94(m, 12H); 2,08(m, 3H); 2,34(s, 3H); 3,74(s, 3H); 6,99 – 7,22(m, 3H) ppm.

^{13}C NMR: δ 21,6(CH₃); 28,2(CH₃); 36,8(CH₂); 38,5(CH₂); 42,9(CH₂); 47,1(C); 126,9(CH); 127,1(CH); 128,4(CH); 130,6(C); 135,0(C); 138,1(C); 212,7(CO) ppm.

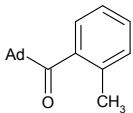
IR (KBr): 3381(w), 3028(w), 2924(s), 2908(s), 2850(s), 2679(w), 2559(w), 1699(s), 1604(w), 1589(w), 1473(w), 1450(w), 1344(w), 1331(w), 1304(w), 1120(w), 1155(w), 1020(m), 974(w), 800(w), 773(w), 758(m), 727(w), 694(m), 434(w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): 67(6), 77(7), 79(14), 93(11), 105(7), 107(7), 135(100), 136(11), 163(11)m/z(%).

2.3.3 Reakce adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumchloridem

Podle postupu 2.3 byla provedena reakce adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumchloridem, Po následném zpracování, odpaření a přečištění byl pomocí

NMR identifikován 1-adamantyl(2-methylfenyl)keton, jehož struktura byla zároveň potvrzen RTG analýzou (**Příloha 3**).

Název	1-adamantyl-(2-methylfenyl)keton (7)	
Sumární vzorec	C ₁₈ H ₂₂ O	
Mr	254,17	
Bod tání	70–73 °C	
Vzhled	bezbarvé krystaly	
R_f(systém a)	0,52	

¹H NMR: δ 1,73(m, 6H); 1,95(m, 6H); 2,06(m, 3H); 2,24(s, 3H); 7,10–7,36 (m, 4H)ppm.

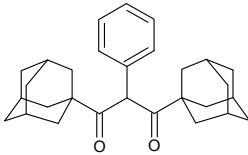
¹³C NMR: δ 20,0(CH₃); 28,2(CH); 36,6(CH₂); 38,7(CH₂); 39,0(CH₂); 47,5(CH₂); 65,8(C); 124,8(CH); 128,5(CH); 130,8(CH); 134,0(C); 140,9(CO) ppm.

IR (KBr): 3334(w), 3055(w), 3022(w), 2925(s), 2910(s), 2900(s), 2846(s), 2681(w), 2659(w), 1773(s), 1601(w), 1450(m), 1381(w), 1344(m), 1288(w), 1271(m), 1236(m), 1182(m), 1271(w), 1236(m), 1182(w), 1134(w), 1009(w), 987(w), 930(m), 813(w), 756(m), 644(m), 578(w), 459(w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): 65(5), 67(5), 79(15), 91(17), 93(15), 107(8), 119(18), 135(100), 136(11), 254(9) m/z(%).

2.3.4 Příprava 1,3-dionů

Diony **8a**, **8b**, **8c** byly připraveny reakcí acylchloridu **1** s odpovídajícími Grignardovými činidly podle postupu 2.3 a následně izolovány ze surových směsí sloupcovou chromatografií.

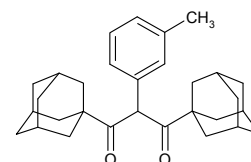
Název	1,3-di(1-adamantyl)-2-fenylpropan-1,3-dion (8a)	
Sumární vzorec	C ₂₉ H ₃₆ O ₂	
Mr	416,59	
Bod tání	173–178 °C	
Vzhled	bílý krystalický prášek	
R_f(systém a)	0,42	

$^1\text{H NMR}$: δ 1,64–1,85(m, 24H); 2,03(m, 6H); 5,74(s, 1H); 7,20(m, 2H); 7,27–7,36(m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: δ 28,2(CH); 36,6(CH₂); 39,2(CH₂); 47,7(C); 59,6(CH); 127,6(CH); 128,7(CH); 130,0(CH); 133,6 (C); 207,4 (CO) ppm.

IR (KBr): 2903(s), 2851(s), 1715(w), 1677(m), 1495(w), 1453(m), 1358(w), 1292 (m), 1279(m), 1237(w), 1144(w), 1104(w), 1010(m), 930(w), 722(m), 695(w), 599(w), 556(w), 485(w) cm⁻¹.

Název	1,3-di(1-adamantyl)-2-(3-methylfenyl)propan-1,3-dion (8b)
Sumární vzorec	C ₃₀ H ₃₈ O ₂
Mr	430,62
Bod tání	195–202 °C
Vzhled	bílý krystalický prášek
R_f(systém b)	0,25

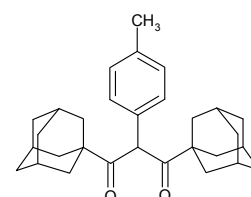


$^1\text{H NMR}$: δ 1,63–1,83(m, 24H); 2,02(m, 6H); 2,34(s, 3H); 5,69(s, 1H); 6,97(m, 2H); 7,07(d, 1H); 7,20(t, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: δ 21,7(CH₃); 28,2(CH); 36,6(CH₂); 39,2(CH₂); 47,7(C); 59,5(CH); 127,1(CH); 128,4(CH); 128,5(CH); 130,6(CH); 133,5(C); 138,3(C); 207,6(CO) ppm.

IR (KBr): 2903(s), 2851(s), 2679(w), 2656(w), 1714(s), 1672(s), 1606(w), 1486(w), 1453(m), 1364(w), 1344(m), 1275(m), 1232(w), 1156(w), 1140(w), 1096(w), 1048(w), 1014(m), 973(w), 932(w), 772(w), 742(m), 697(w), 670(w), 602(w), 562(w), 533(w) cm⁻¹.

Název	1,3-di(1-adamantyl)-2-(4-methylfenyl)propan-1,3-dion (8c)
Sumární vzorec	C ₃₀ H ₃₈ O ₂
M_r	430,62
Bod tání	182–191 °C
Vzhled	bílý krystalický prášek
R_f(systém b)	0,14



Struktura 1,3-di(1-adamantyl)-2-(4-methylfenyl)propan-1,3-dionu byla potvrzena RTG (viz Příloha 4).

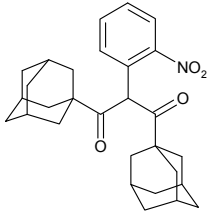
$^1\text{H NMR}$: δ 1,67–1,79(m, 24H); 2,01(m, 6H); 2,32(s, 3H); 5,69(s, 1H); 7,07–7,11 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: δ 21,3(CH₃); 28,2(CH); 36,6(CH₂); 39,2(CH₂); 47,6(C); 59,2(CH); 129,4(CH); 129,9(CH); 130,6(C); 137,3(C); 207,6(CO) ppm.

IR (KBr): 3415(w), 3338(w), 2905(s), 2851(s), 2679(w), 2658(w), 1916(w), 1717(s), 1677(s), 1578(w), 1513(m), 1452(s), 1366(w), 1345(m), 1320(w), 1274(s), 1233(s), 1192(m), 1141(m), 1105(w), 1049(w), 1013(s), 972(w), 940(w), 887(w), 827(w), 815(w), 777(w), 751(m), 667(w), 639(w), 591(w), 507(w), 451(w) cm⁻¹.

2.3.5 Příprava 1,3-di(1-adamantyl)-2-(2-nitrofenyl)propan-1,3-dionu (**8d**) a 1,3-di(1-adamantyl)-2-(4-nitrofenyl)propan-1,3-dionu (**8e**)

Směs pro přípravu acetyl-nitrátu byla připravena přidáním kapky koncentrované H₂SO₄ k 0,38 cm³ koncentrované HNO₃. Do vychlazeného anhydridu kyseliny octové (21,2 mmol, 2 cm³) byla nejprve přidána směs kyselin a následně suspenze dionu **8a** (0,39 mmol, 162 mg) v 1 cm³ acetanhydridu. Reakce byla sledována pomocí TLC (alumi-
na). Po 40 min bylo pozorováno vymizení výchozí látky a reakce byla ukončena. Do reaktoru byl následně přidán led a poté byla směs rozdělena v dělicí nálevce, vodná suspenze promyta 3 × DEE a spojené organické podíly promyty 3 × K₂CO₃ (1,16M). Směs byla vysušena nad Na₂SO₄. Po odpaření na vakuové rotační odparce bylo získáno 126,3 mg surové směsi, která byla oddělena sloupcovou chromatografií fází CHCl₃: hexan (1:2/v:v)) na alumině.

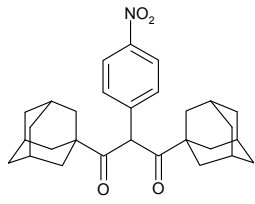
Název	1,3-di(1-adamantyl)-2-(2-nitrofenyl)propan-1,3-dion (8d)	
Sumární vzorec	C ₂₉ H ₃₅ NO ₄	
Mr	461,59	
Bod tání	nestanoveno	
Vzhled	nažloutlá krystalická látka	
R_f (systém c)	0,24	

Struktura 1,3-di(1-adamantyl)-2-(2-nitrofenyl)propan-1,3-dionu byla potvrzena RTG (viz Příloha 5).

$^1\text{H NMR}$: δ 1,63–1,83(m, 24H); 2,02(m, 6H); 6,39(s, 1H); 7,28(dd, 1H); 7,45(td, 1H); 7,59(td, 1H); 7,94(dd, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: δ 28,2(CH); 36,5(CH₂); 39,3(CH₂); 47,8(C); 55,3(CH); 125,2(CH); 127,9(C); 128,7(CH); 132,6(CH); 133,3(CH); 148,7(C); 208,2(CO) ppm.

IR: 3108(w), 3079(w), 2922(s), 2905(s), 2850(s), 2678(w), 2657(w), 1698(s), 1606(m), 1517(s), 1494(m), 1452(m), 1417(w), 1347(s), 1302(m), 1263(m), 1193(w), 1155(m), 1108(m), 1048(w), 1011(m), 973(w), 934(w), 876(w), 851(m), 818(m), 759(w), 727(m), 689(w), 624(w), 898(w), 563(w), 525(w), 483(w) cm⁻¹

Název	1,3-di(1-adamantyl)-2-(4-nitrofenyl)propan-1,3-dion (8e)	
Sumární vzorec	C ₂₉ H ₃₅ NO ₄	
Mr	461,59	
Bod tání	209–213°C	
Vzhled	bílý krystalický prášek	
R_f(systém c)	0,07	

$^1\text{H NMR}$: δ 1,63–1,88(m, 24H); 2,03(m, 6H); 5,87(s, 1H); 7,39(d, 2H); 8,18(d, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: δ 28,1(CH); 36,5(CH₂); 39,2(CH₂); 48,0(C), 59,3(CH); 123,9(CH); 130,8(CH); 140,9(C); 147,5(C); 206,1(CO) ppm.

IR: 3109(w), 3040(w), 2905(s), 2849(s), 2679(w), 2656(w), 1708(s), 1683(s), 1606(w), 1575(w), 1521(s), 1453(m), 1344(s), 1305(w), 1264(m), 1237(m) cm⁻¹

2.4 Studium reakčních podmínek na průběh reakce

adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem

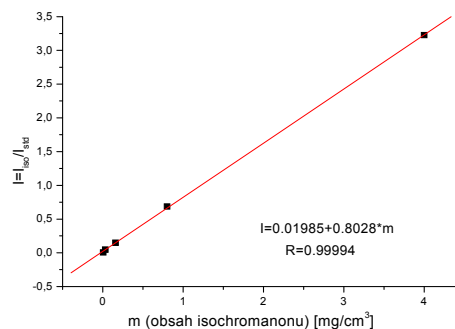
Vliv reakčních podmínek byl zkoumán na průběh reakce ADAC s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem podle postupu 2.3. Každá reakce probíhala za různých podmínek uvedených v **Tabulkách 3–5**.

Kalibrační křivka

Pro měření kalibrační křivky bylo potřeba připravení standardu a následné ředění. Do 50 cm³ odměrné baňky bylo naváženo 3,8986 · 10⁻² mmol (13,50 mg) 2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-olu a doplněno po rysku DEE. Poté bylo do 5 cm³ odměrné baňky naváženo 4,9931 · 10⁻² mmol (20 mg) 3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)-isochroman-1-onu a po rysku doplněno připraveným roztokem standardu. Postupným ředěním pak bylo připraveno pět roztoků o různé koncentraci (viz **Tabulka 2**).

Tabulka 2. Koncentrace připravených vzorků

c[mmol.ml ⁻¹]	I _{iso} /I _{std}
4	3,07722
0,8	0,68250
0,16	0,14960
3,2 · 10 ⁻²	0,03125
6,4 · 10 ⁻³	0,00557



Obrázek 5. Kalibrační křivka

Tabulka 3. Vliv složení reakční směsi na průběh reakce

č.reakce	složení reakční směsi	n _{Gr} [mmol]	n _{kat.} [mmol]	barva reakční směsi*
2.5.1	1mol Grignard : 2mol ADAC	1,2583	-	bezbarvá→žlutá
2.5.2	1mol Grignard : 1mol ADAC	2,5165	-	bezbarvá→bezbarvá
2.5.3	2mol Grignard : 1mol ADAC	5,0330	-	žlutá→bezbarvá
2.5.4	AlCl ₃	2,5165	0,1260	bezbarvá→nažloutlá
2.5.5	TEA	2,5165	0,2522	bezbarvá→béžová
2.5.6	BF ₃ .Et ₂ O	2,5165	0,2021	žlutá→žlutá
2.5.7	CO ₂ [†]	2,5165	-	světle zelená→žlutá

* zákal reakční směsi (barva zákalu); † reakce prováděna v atmosféře CO₂

Tabulka 4. Vliv reakční doby na průběh reakce

č.reakce	t [h]	barva reakční směsi
2.5.8	1	bezbarvá
2.5.9	72	žlutá
2.5.10	168	lososová

Tabulka 5. Vliv výchozí koncentrace ADAC na průběh reakce

	V _{DEE} [cm ³]	c _{ADAC} [mol.l ⁻¹]	barva reakční směsi
2.5.11	1	0,5	tmavě žlutá
2.5.12	5	0,1	žlutá
2.5.13	50	0,01	světle žlutá

Úprava vzorků pro GC

Vzorky byly kvantitativně převedeny do 50 cm³ odměrné baňky, přičemž sušidlo bylo 3× promyto malým množstvím DEE. Poté byl ke vzorkům přidán 1 cm³ roztoku vnitřního standardu **3a** a vzorky doplněny po rysku DEE. Pro analýzu na plynovém chromatografu bylo odebráno cca 1,5 cm³.

3.1 Izotopová analýza

3.1.1 Příprava značené adamantan-1-karboxylové kyseliny

Do baňky bylo naváženo 7,549 mmol (1,5 g) ADAC a pomocí injekční stříkačky přidány 2 cm³ bezvodého toluenu. Pomocí teflonové kanyly bylo přidáno 0,25 g H₂[¹⁸O] (97 %) a vialka byla vymyta 0,5 cm³ bezvodého toluenu. Po 1 h byla reakce zahřívána na 80 °C, pod inertní atmosférou. Zahřívání bylo ukončeno po 8 h a na druhý den byla reakce po dobu 4 h dále zahřívána. Toluén byl následně odpařen na vakuové rotační odparce. Zna-

čená kyselina byla získána ve výtěžcích 68–95 %, míra značení je uvedena v diskusní části.

3.1.2 Příprava značeného adamantan-1-karbonylchloridu

Do baňky bylo naváženo příslušné množství [^{18}O]adamantan-1-karboxylové kyseliny (viz **Tabulka 6**), přidáno 0,65 cm³ bezvodého toluenu a pipetou přidáno 0,25 cm³ thionylchloridu (SOCl₂). Reakční směs byla zahřívána na 63–65 °C, po 1 h bylo přidáno ještě 0,25 cm³ SOCl₂ a reakce nechána vařit 8 h. Následně byl nezreagovaný SOCl₂ a toluen odpařen na vakuové rotační odparce při teplotě vodní lázně 50 °C. Výtěžky [^{18}O]ADAC jsou uvedeny v **Tabulce 6**.

Tabulka 6. Navážky značené kyseliny s výtěžky [^{18}O]ADAC

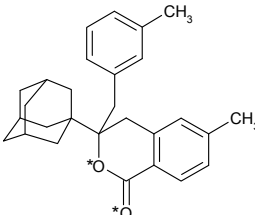
	n_{kys} [mmol]	výtěžek [^{18}O]ADAC [%]
1.	2,766	54
2.	2,363	69
3.	2,774	97

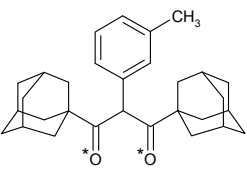
3.1.3 Reakce značeného adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem

Do baňky byl navážen značený [^{18}O]ADAC (viz **Tabulka 7**) a postup byl opakován podle reakce 2.3. Následně byly získány surové směsi s hmotností v mg (viz **Tabulka 7**), ze kterých bylo sloupcovou chromatografií získáno několik frakcí, z nichž pomocí ESI-MS a NMR byly identifikovány dva produkty.

Tabulka 7. Navážky [^{18}O]ADAC, výtěžky a vzhled surových produktů

	n_{ADAC} [mmol]	surový produkt	
		m [mg]	vzhled
1.	1,485	41,4	červený olej
2.	1,633	375,2	žlutý olej
3.	2,687	699,1	žlutý olej

Název	3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3methylbenzyl)[¹⁸ O]isochroman-1-on (4c)	
Sumární vzorec	C ₂₈ H ₃₂ ¹⁸ O ₂	
Exact mass	401,55	
Bod tání	< 25 °C	
Vzhled	olej	
R_f(systém a)	0,27	

Název	1,3-di(1-adamantyl)-2-(3-methylfenyl)[¹⁸ O]propan-1,3-dion (8f)	
Sumární vzorec	C ₃₀ H ₃₈ O ₂	
Exact mass	430,62	
Bod tání	209-215°C	
Vzhled	bílý krystalický prášek	
R_f(systém a)	0,39	

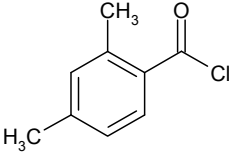
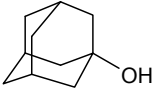
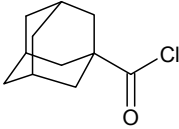
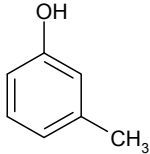
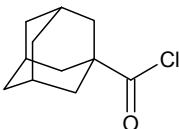
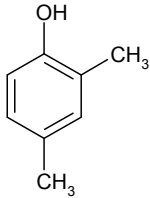
¹H NMR: δ 1,68–1,88(m, 24H); 2,07(m, 6H); 2,39(s, 3H); 5,73(s, 1H); 7,02(m, 2H); 7,13(d, 1H); 7,32(t, 1H) ppm.

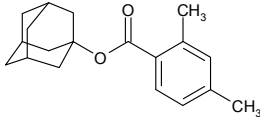
4.1 Příprava předpokládaných intermediátů

Obecný postup

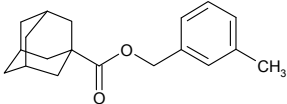
Estery byly připraveny reakcí 1 ekvivalentu příslušného chloridu (viz **Tabulka 8**) v 5 cm³ bezvodého pyridinu a 1 ekvivalent alkoholu (viz **Tabulka 8**). Jednotlivé reakce byly míchány pod chlorkalciovým uzávěrem, při pokojové teplotě po dobu 22–46 h a následně nality na led. Poté byly rozděleny v dělicí nálevce, vodná suspenze 5× promyta hexanem a spojené organické podíly promyty 3 × K₂CO₃ (1,16M). Do směsi bylo přidáno sušidlo Na₂SO₄. Po odpaření na vakuové rotační odparce a oddělení sloupcovou chromatografií byly získány následující produkty.

Tabulka 8. Výchozí látky a výtěžky jednotlivých esterů

výchozí látky		výtěžek [%]	
		9a	41
		9b	60
		9c	29

Název	(1-adamantyl)2,4-dimethylbenzoát (9a)	
Sumární vzorec	C ₁₉ H ₂₄ O ₂	
M_r	284,39	
Bod tání	45–47°C	
Vzhled	bílý prášek	
R_f(systém a)	0,61	
¹H NMR: δ 1,73(m, 6H); 1,97(m, 6H); 2,02(m, 3H); 2,55(s, 3H); 7,02(s, 2H); 7,16–7,33(m, 4H) ppm.		
¹³C NMR: δ 21,5(CH ₃); 22,1(CH ₃); 31,1(CH ₂); 36,5(CH ₂); 41,8(C); 81,1(CH); 126,5(CH); 130,4(CH); 132,5(CH); 139,7(C); 141,9(C); 167,1(CO) ppm.		
IR (KBr): 2921(s), 2848(m), 2355(w), 1940(w), 1705(s), 1612(m), 1456(m), 1356(m), 1321(m), 1311(m), 1290(s), 1271(s), 1234(m), 1167(m), 1153(m), 1136(m), 1092(m), 1053(m), 966(m), 933(w), 893(w), 847(w), 827(m), 769(m), 723(w), 692(w), 596(w), 440(w) cm ⁻¹		

MS (EI, 70 eV): 67(5), 77(8), 79(18), 91(6), 93(14), 105(22), 107(9), 135(100), 136(11),

Název	3-(methyl)benzyl-adamantan-1-karboxylát (9b)	
Sumární vzorec	C ₁₉ H ₂₄ O ₂	
Mr	284,39	
Bod tání	-	
Vzhled	olej	
R _f (systém a)	0,53	

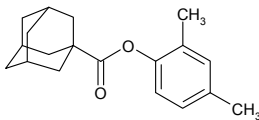
284(7) m/z(%).

¹H NMR: δ 1,75(m, 6H); 1,97(m, 6H); 2,02(m, 3H); 2,42(s, 3H); 5,14(s, 2H); 7,16–7,33 (m, 4H) ppm.

¹³C NMR: δ 21,4(CH₃); 28,0(CH); 36,6(CH₂); 38,9(CH₂); 40,8(C); 65,8(CH₂); 124,8(CH); 128,4(CH); 128,5(CH); 128,7(CH); 136,6(C); 138,0(C); 177,3(CO) ppm.

IR (KBr): 3017(w), 2907(s), 2845(m), 1747(s), 1613(w), 1502(m), 1451(m), 1376(w), 1343(w), 1322(w), 1251(m), 1219(s), 1199(s), 1183(s), 1147(m), 1119(s), 1102(m), 1053(s), 981(w), 936(w), 900(w), 882(w), 841(m), 792(m), 674(w), 552(w), 452(w) cm⁻¹

MS (EI, 70 eV): 41(7), 44(12), 6(67), 77(10), 79(19), 91(6), 93(13), 105(24), 107(8), 135(100), 136(11) m/z(%).

Název	2,4-dimethylfenyl-adamantan-1-karboxylát (9c)	
Sumární vzorec	C ₁₉ H ₂₄ O ₂	
Mr	284,39	
Bod tání	64–66 °C	
Vzhled	bílý krystalický prášek	
R _f (systém a)	0,53	

¹H NMR: δ 1,80(t, 6H); 2,12(m, 12H); 2,31(m, 3H); 6,84 (d, 1s); 7,01(m, 2H) ppm.

¹³C NMR: δ 16,3(CH₃); 21,0(CH₃); 28,2(CH); 36,7(CH₂); 39,1(CH₂); 41,3(C); 121,7(CH); 127,6(CH); 129,9(C); 131,9(CH); 135,4(C); 147,5(C); 176,1(CO) ppm.

IR (KBr): 2912(s), 2848(m), 1704(s), 1612(m), 1456(m), 1367(w), 1321(m), 1290(s), 1271(s), 1234(m), 1167(m), 1136(m), 1091(m), 1053(m), 966(w), 893(w), 847(w), 827(m), 814(w), 769(m), 723(w), 692(w), 596(w) cm⁻¹

MS (EI, 70 eV): 79(12), 91(6), 93(9), 107(7), 135(100), 136(11) m/z(%).

5.1. Modelová reakce

Bylo naváženo 0,0733 mmol (200 mg) (1-adamantyl)2,4-dimethylbenzoátu (**9a**) a rozpuštěno v 5 cm³ DEE. Po vychlazení termostatu na -20 °C byl do reaktoru nejprve přidán roztok esteru v DEE a poté po kapkách přidáváno 0,47 cm³ BuLi. Nakonec bylo pomalu přidáno 0,0733 mmol (188,7 mg) 2-(3-methylfenyl)-1-adamantylethan-1-onu (**6**) rozpuštěného v 2 cm³ DEE a směs byla ponechána po dobu 2 h míchat při pokojové teplotě. Směs byla přelita do dělicí nálevky, přičemž vodná fáze byla promyta 3 × DEE a spojené organické podíly promyty 3 × K₂CO₃ (1,16M). Po odpaření rozpouštědla na RVO bylo získáno 290 mg surové směsi v podobě žlutého vosku.

III. VÝSLEDKY A DISKUZE

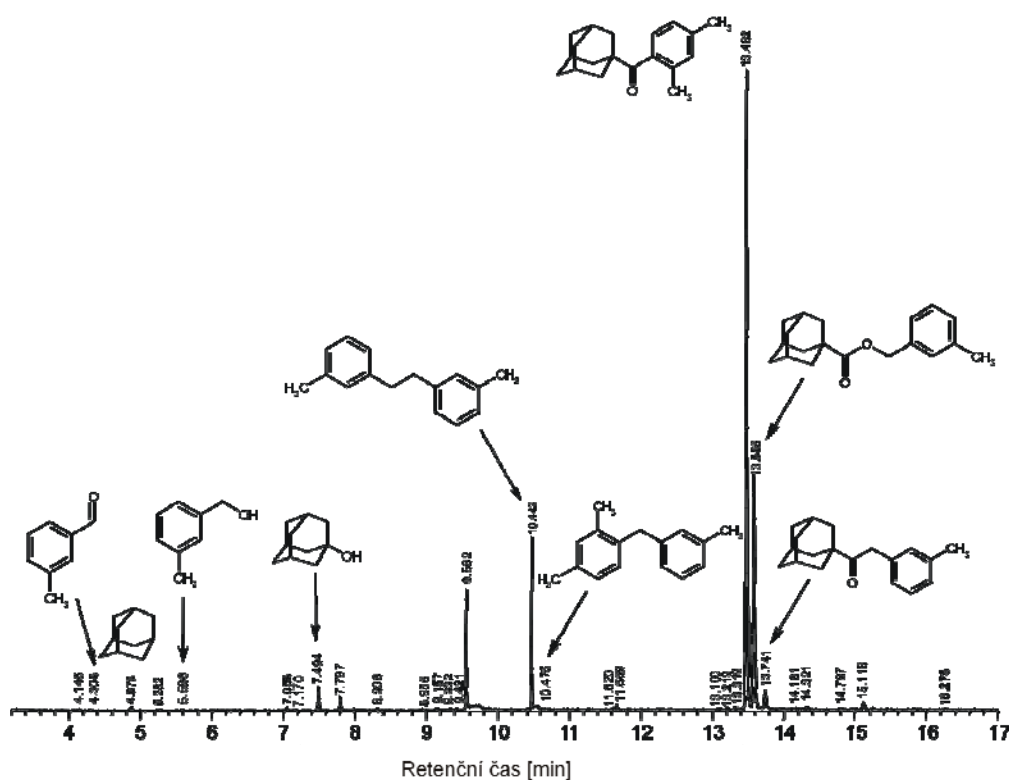
6.1 Úvod do diskuzní části

Jak již bylo zmíněno, tato práce navazuje na předchozí výzkumnou činnost spojenou s bakalářskou prací. Nejprve byla provedena reakce acylchloridu **1** s příslušnými Grignardovými činidly, následně byly izolovány ze surových směsí a pomocí instrumentálních metod (NMR, RTG, ESI-MS, IR) identifikovány jednotlivé látky jak je popsáno v experimentální části. Pro optimalizaci a zvýšení výtěžku je zde uvedena řada reakcí s vlivem na průběh již zmíněné reakce, především s ohledem na větší výtěžky požadovaných isochroman-1-onových derivátů. Jelikož tyto provedené reakce neposkytly žádný jednoznačný důkaz, že podporují vznik isochroman-1-onových derivátů a nepřinesly ani zásadní poznatky o mechanismu reakce, byla pozornost zaměřena na provedení izotopové analýzy. V následující kapitole diskuzní části je popsána příprava izotopově značeného adamantan-1-karbonylchloridu a ESI-MS analýza produktů jeho reakce s příslušným Grignardovým činidlem. Na základě rozboru tandemových ESI-MS spekter je dále navržen možný způsob fragmentace isochroman-1-onového skeletu. Předposlední kapitola je zaměřena na přípravu předpokládaných intermediátů reakce s cílem prokázat či vyvrátit jejich přítomnost v reakční směsi. Dílčí částí této práce, jež je diskutována v závěrečné kapitole, bylo studium molekulární struktury 1,3-dionů izolovaných z příslušných reakcí.

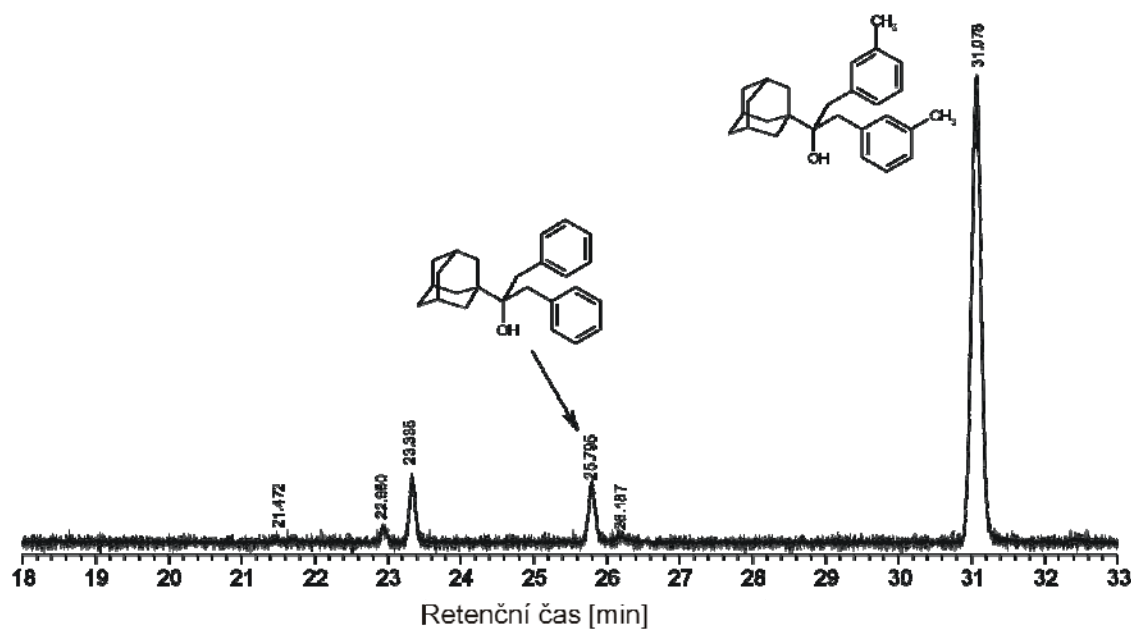
7.1 Studium reakčních podmínek na průběh reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem

Pro posouzení vlivu reakčních podmínek na výtěžek žádaného isochromanonového derivátu byla vypracována kvantitativní metoda stanovení pomocí GC-MS. Jako standard isochromanonu byl použit vzorek isochromanonu **4a** získaný a identifikovaný v rámci předchozího výzkumu. Jako interní standard byl použit alkohol **3a**. Před studiem vlivu reakčních podmínek na složení produktu reakce bylo nutno vyvinout vhodnou metodu stanovení všech komponent v reakční směsi se zvláštním ohledem na možnost kvantifikace žádaného isochromanonu. Aby bylo možné během jedné GC-MS analýzy stanovit obsah všech významných složek reakční směsi byla vypracována metoda obsahující tři bloky v různém režimu hmotového detektoru. V první bloku, byl detektor nastaven do režimu SCAN (40-450 m/z) v čase 3,01–56,00 min. Následně byl detektor v druhém bloku přepnut do režimu SIM s fokusací pro m/z hodnotu 135 v čase 56,01–59,99 min. V posledním bloku byl opět zvolen režim SCAN (40-450 m/z) v čase 60,00–74,99 min. Takto bylo možno v prostředním bloku stanovovat i velmi nízké koncentrace hledaného isochromanonu. Grafy na **Obrázcích 6-18** byly optimalizované pro grafický výstup tj. píky z různých obrázků nejsou souměřitelné. V reakčních směsích byly nalezeny a pomocí známých standardů nebo integrované knihovny MS NIST identifikovány následující látky. Ve všech reakčních směsích bylo nalezeno malé množství adamantanu a adamantan-1-olu. Výskyt těchto látek může souviset se studovaným vznikem isochromanonových derivátů, i když se zatím přímou souvislost nepodařilo experimentálně potvrdit. 3-Methylbenzylalkohol vzniká pravděpodobně oxidací Grignardova činidla a slouží zřejmě jako výchozí látka pro příslušný ester adamantankarboxylové kyseliny. Ve směsi bylo zaznamenáno i velmi malé množství 3-methylbenzaldehydu jehož původ je zatím nejasný. Zajímavý je výskyt dvou izomerů cross-couplingového produktu, přičemž jeden je s velkou pravděpodobností očekávaný 1,2-bis-(3-methylfenyl)ethan a druhý bude zřejmě produkt couplingové reakce přesmyknutého Grignardova činidla s výchozím 3-methylbenzylchloridem. Podobné přesmyky benzylmagnesium halogenidů byly již dříve popsány v literatuře.³⁶ S přesmyknutým Grignardovým činidlem pravděpodobně souvisí i nečekaný výskyt 1-adamantyl(2,4-dimethylfenyl) ketonu (**5**). Tato látka byla z reakční směsi izolována a identifikována pomocí spektrálních metod. Její struktura byla potvrzena RTG difrakční analýzou monokrystalu (viz **Tabulka 11, Příloha 2**).

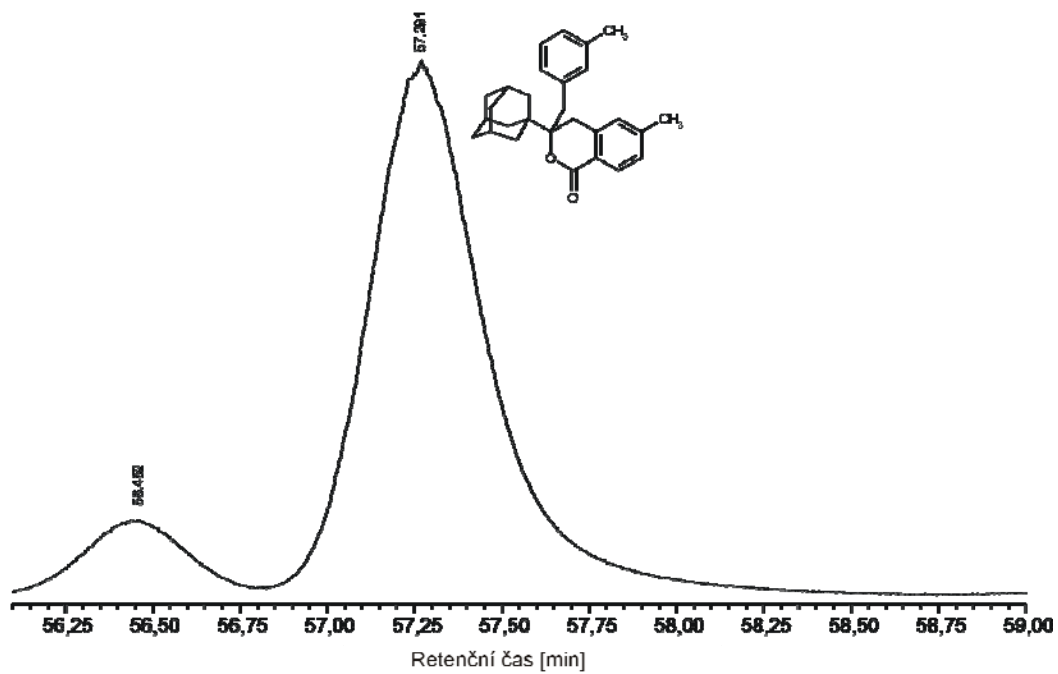
Dále byly pomocí izolovaných a identifikovaných standardů v chromatogramech směsi nalezeny příslušné terciární alkoholy, diony a isochromanony. Kromě těchto látek byla nalezena i řada dalších, u kterých fragmentace v MS naznačuje souvislost se studovanou reakcí (látky obsahují adamantyl – m/z 135 a/nebo příslušný benzylový (tropyliový) kationt), avšak jejich strukturu se dosud nepodařilo určit. Tyto látky jsou v chromatogramech označeny jako NDA1–5. Jednotlivé části chromatogramu surové směsi získané reakcí 2.5.10 jsou zobrazeny na následujících **Obrázcích 6–9**.



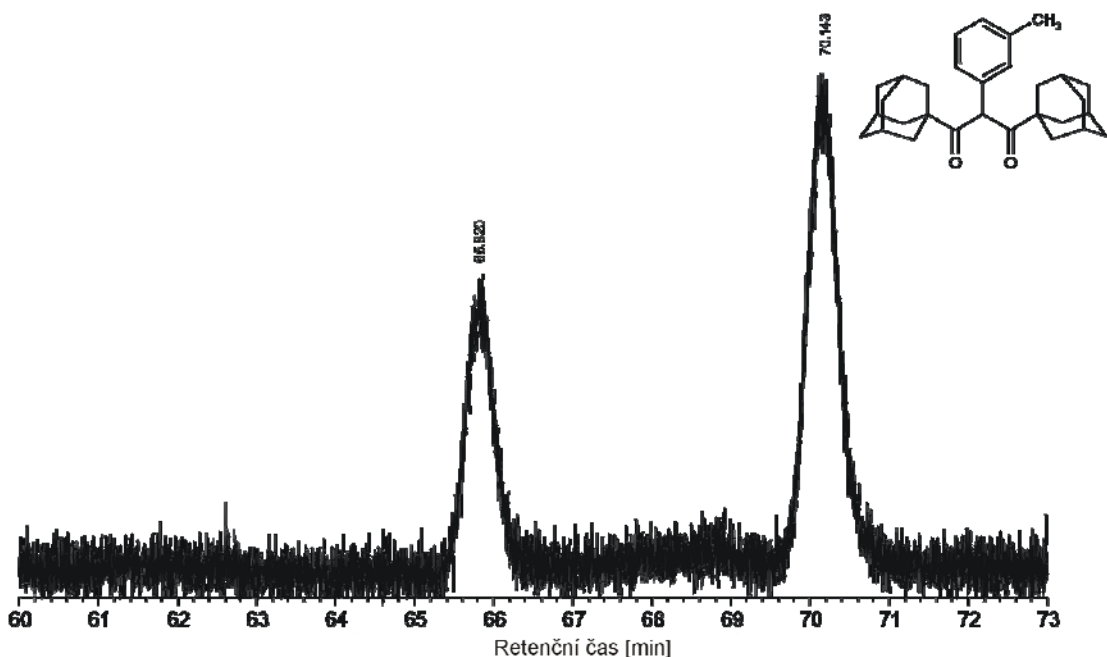
Obrázek 6. Část chromatogramu reakce 2.5.10, retenční čas 4–17 min. (FUL-SCAN 40–450 m/z)



Obrázek 7. Část chromatogramu reakce 2.5.10, retenční čas 18–33 min. (FUL-SCAN 40–450 m/z)



Obrázek 8. Část chromatogramu reakce 2.5.10, retenční čas 56–69 min. (SIM; 135m/z)

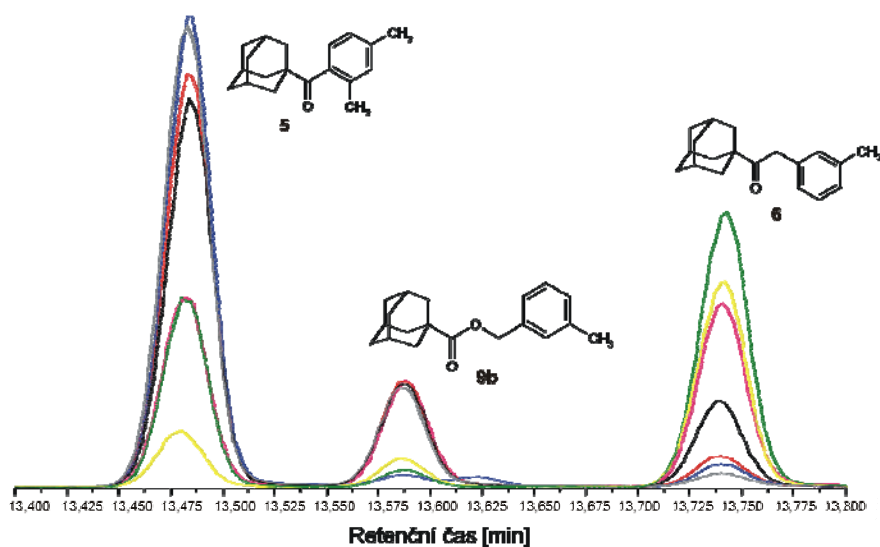


Obrázek 9. Část chromatogramu reakce 2.5.10, retenční čas 60–74 min. (FUL-SCAN 40-450 m/z)

7.1.1 Vliv složení reakční směsi na průběh reakce adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem

Pro zjištění vlivů reakčních podmínek byla vybrána reakce ADAC s **2a**, při které byl pozorován obsah jednotlivých produktů v závislosti na složení reakční směsi. Jako výchozí podmínky byly zvoleny tři různé poměry Grignardova činidla a acylchloridu **1**, neboť tento poměr může ovlivnit množství některých komponent ve směsi (například pro vznik terciárního alkoholu **3b** jsou zapotřebí 2 ekvivalenty Grignardova činidla a 1 ekvivalent acylchloridu **1**). Reakce 2.3.4-6 pak byly provedeny s ekvimolárním poměrem Grignardova činidla a acylchloridu **1**, ale v přítomnosti dodatečných látek v reakční směsi. Jako tyto dodatečné přísady byly zvoleny látky, u kterých je předpoklad ovlivnění výsledku reakce směrem k očekávanému isochromanonu. Chlorid hlinitý může podporovat elektrofilní aromatickou substituci, stejně tak jako $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, zatímco TEA může působit jako aprotická báze podporující deprotonační reakce. Poslední, sedmá, reakce byla prováděna v atmosféře CO_2 , který je možným zdrojem kyslíku v isochroman-1-onovém skeletu (viz dále).

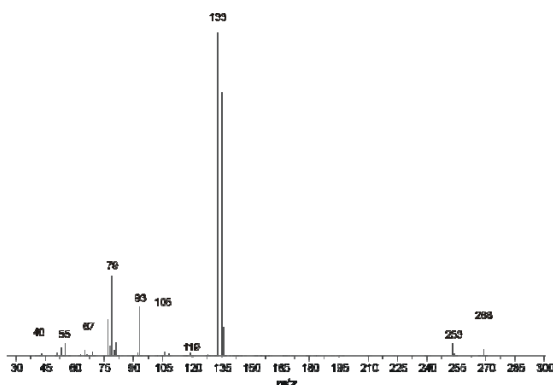
Na **Obrázku 10** můžeme vidět vliv podmínek na obsah ketonů **5**, **6** a esteru **9b**, přičemž je zřejmé, že reakce za přítomnosti TEA nebo v poměru 2:1 Grignardova činidla a ADAC je vyšší množství přesmyknutého ketonu **5**, zatímco probíhá-li reakce v atmosféře CO₂ můžeme pozorovat větší obsah ketonu **6**. Nicméně si lze všimnout, že všechny studované podmínky (s výjimkou reakce s BF₃·Et₂O) poskytují vyšší množství přesmyknutého ketonu **5**, který je jedním z možných intermediátů při vzniku isochromanonových derivátů.



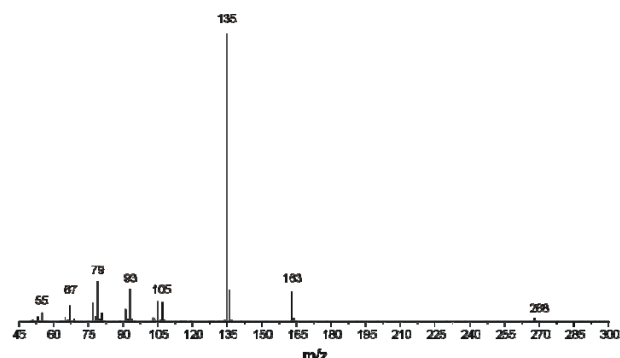
Obrázek 10. Část chromatogramu reakcí 2.5.1–7, retenční čas 13,400-13,850 min.

1mol Gr : 2mol ADAC – růžová; 1mol Gr : 1mol ADAC – červená; 2mol Gr : 1mol ADAC – modrá; AlCl₃ – černá; TEA – šedá; BF₃·Et₂O – žlutá; CO₂ - zelená

Přesmyknutý keton **5** byl izolován z reakční směsi a identifikován pomocí spektrálních metod, struktura byla potvrzena pomocí rentgenové difrakce na monokrystalu (viz **Příloha 2**). Kromě retenčních časů mají tyto dva ketony výrazně odlišná hmotová spektra jak je vidět na **Obrázcích 11** a **12**.

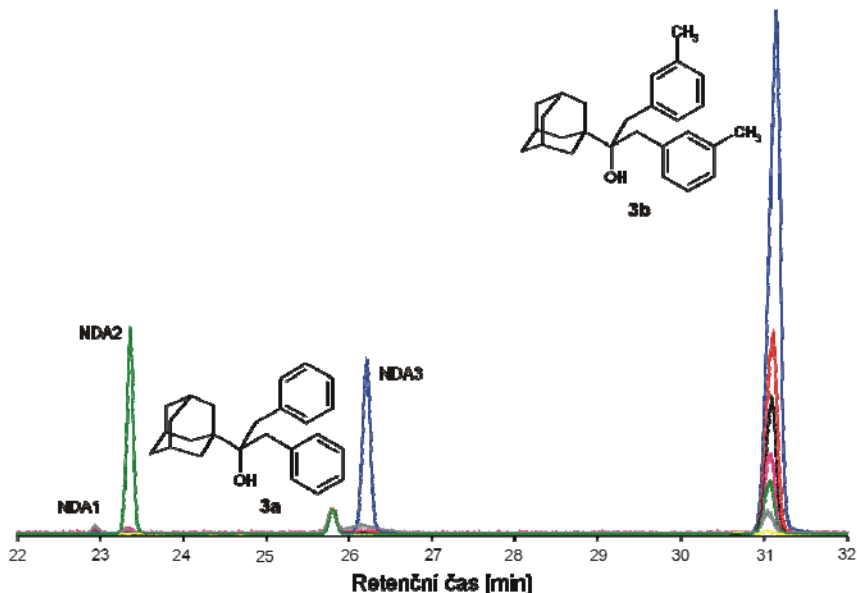


Obrázek 11. Hmotové spektrum ketonu 5



Obrázek 12. Hmotové spektrum ketonu 6

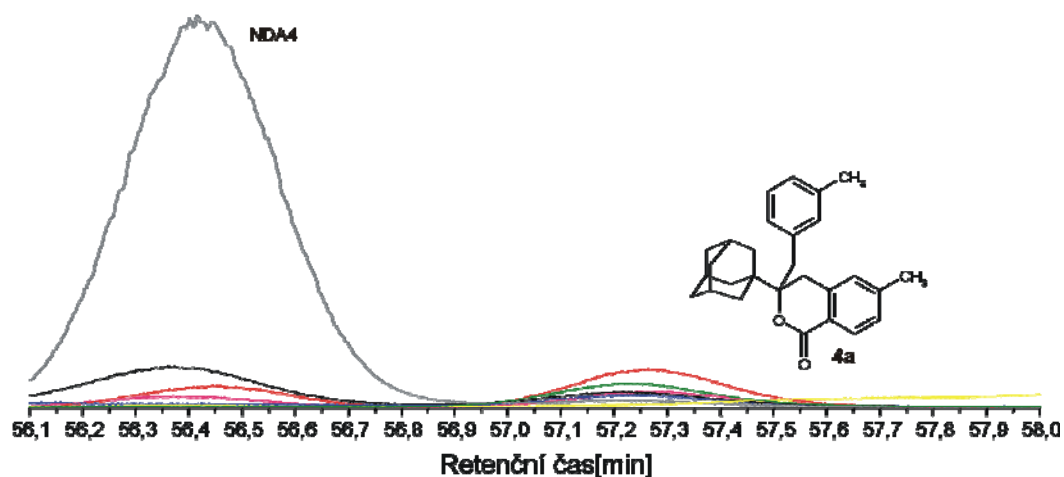
V případě provedení reakce v atmosféře CO_2 je z **Obrázku 13** patrná přítomnost relativně vysokého množství zatím neznámé látky NDA2, zatímco v případě použití přebytku Grignardova činidla je výrazně vyšší množství jiné zatím neznámé látky NDA3. Předvídatelně, nejvyšší obsah terciárního alkoholu **3b** je v případě přebytku Grignardova činidla.



Obrázek 13. Část chromatogramu reakcí 2.5.1–7, retenční čas 22–32 min.

1mol Gr : 2mol ADAC – růžová; 1mol Gr : 1mol ADAC – červená; 2mol Gr : 1mol ADAC – modrá; AlCl_3 - černá; TEA – šedá; $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ – žlutá; CO_2 - zelená

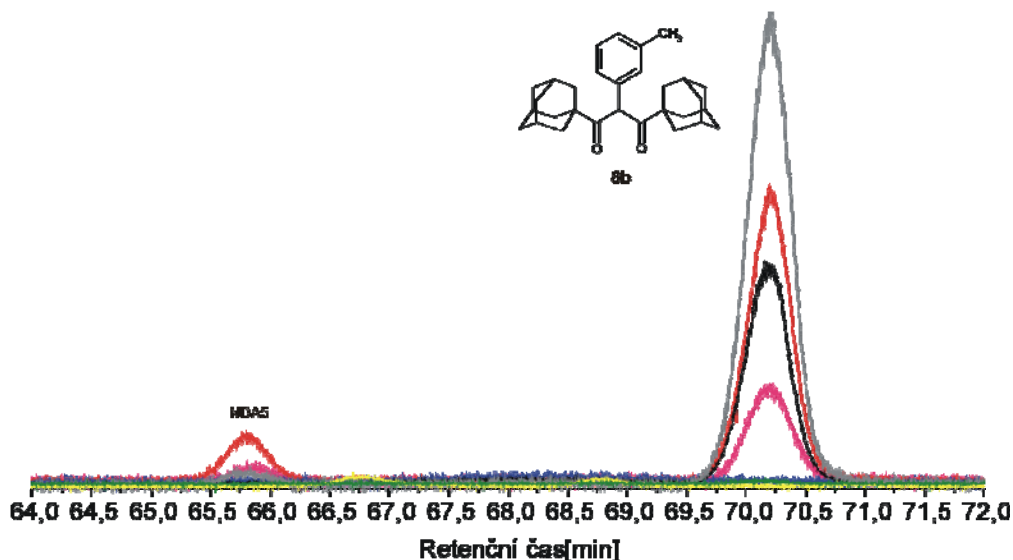
Složení reakční směsi má také vliv na vyšší zastoupení žádaného isochromanonu **4a**. Největší vliv na množství této látky měl poměr 1 mol Grignardového činidla : 1 mol ADAC. Průběh reakce v atmosféře CO₂, taktéž prokázal větší koncentraci isochromanonu **4a**. Zajímavý je však neočekávaný výskyt dalšího, zatím neidentifikovaného derivátu adamantanu NDA4, který je nejvyšší při reakci s použitím TEA jako katalyzátoru.



Obrázek 14. Část chromatogramu reakcí 2.5.1–7, retenční čas 56–58 min.

1 mol Gr : 2 mol ADAC – růžová; 1 mol Gr : 1 mol ADAC – červená; 2 mol Gr : 1 mol ADAC – modrá; AlCl₃ - černá; TEA – šedá; BF₃.Et₂O – žlutá; CO₂ - zelená

Poslední látkou jejíž obsah v reakčních směsích je studován z hlediska mechanismu je dion **8b**. Příslušnou část chromatogramu je možno vidět na **Obrázku 15**. Jeho obsah podporují především reakce probíhající za podmínek s TEA a v poměru 1 mol Grignardového činidla : 1 mol ADAC. Zanedbatelné není ani použití AlCl₃ jako katalyzátoru a přebytek ADAC. Ve zbylých případech je obsah této látky v reakční směsi zanedbatelný, z čehož může být usuzováno, že množství dionu podporuje bazické prostředí.



Obrázek 15. Část chromatogramu reakcí 2.5.1–7, retenční čas 64–72 min.

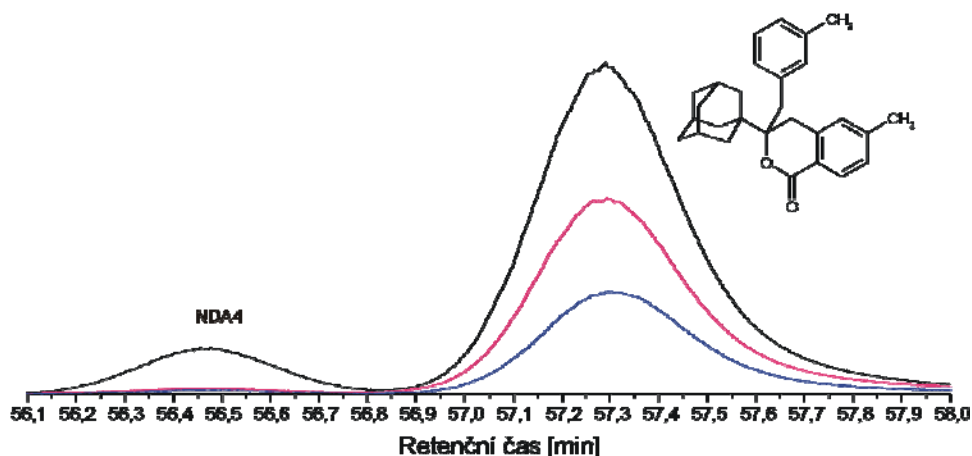
1mol Gr : 2mol ADAC – růžová; 1mol Gr : 1mol ADAC – červená; 2mol Gr : 1mol ADAC – modrá; AlCl₃ - černá; TEA – šedá; BF₃.Et₂O – žlutá; CO₂ - zelená

7.1.2 Vliv reakční doby na průběh reakce ADAC s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem

Tabulka 9. Výtěžky isochromanonu 4a

č.reakce	t[h]	m _{isochromanonu} [mg]
8	1	10,2836
9	72	20,3864
10	168	38,5392

Ukázalo se, že reakční doba má značný vliv na studovanou reakci, přičemž čím déle reakce probíhá, tím větší je množství požadovaného isochromanonu **4a**, jak je patrné z **Obrázku 16**. V **Tabulce 9** jsou uvedeny absolutní výtěžky v mg získané pomocí kalibrační křivky.

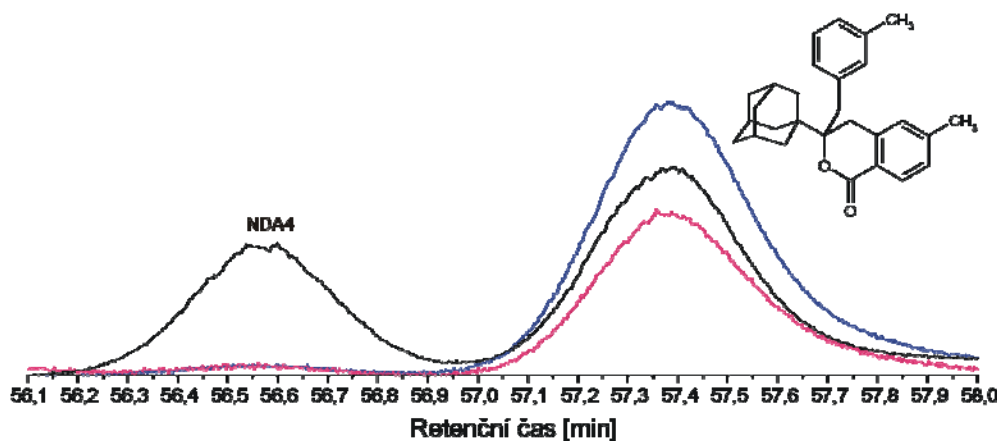


Obrázek 16. Část chromatogramu 2.5.8–10, retenční čas 56,1–58 min.

t = 1 h – modrá; t = 72 h – růžová; t = 168 h – černá;

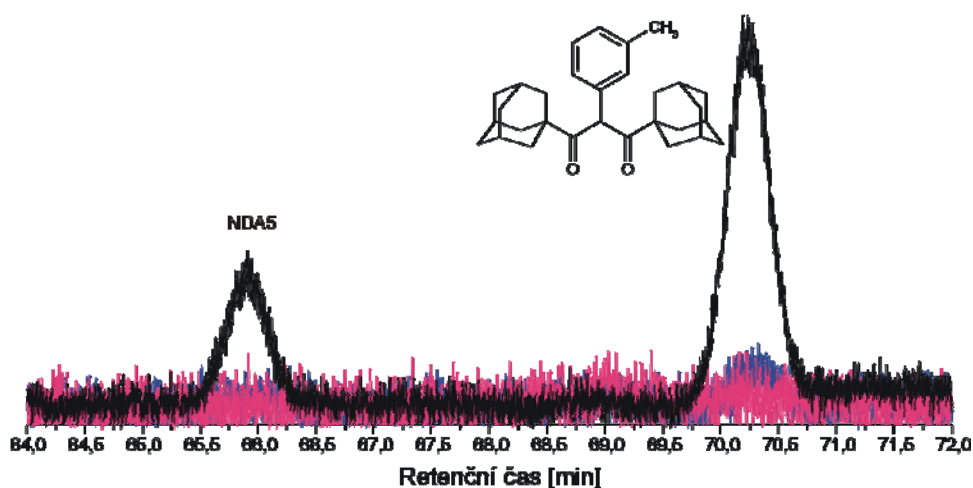
7.1.3 Vliv výchozí koncentrace ADAC při reakci s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem

Vliv počáteční koncentrace výchozích látek se nejvíce projevil právě v případě isochromanonu **4a** a dionu **8b**. Jestliže probíhá reakce acylchloridu **1** s Grignardovým činidlem **2a** v koncentrovanějším prostředí, můžeme pozorovat mnohem vyšší výtěžek právě dionu **8b** než v prostředí zředěném (viz **Obrázek 18**). Maximální obsah isochromanonu pak byl pozorován v případě výchozí koncentrace ADAC 0,1M (viz **Obrázek 17**).



Obrázek 17. Část chromatogramu reakcí č. 11-13, retenční čas 56,1–58 min.

$c_{\text{ADAC}} = 0,5 \text{ mol.l}^{-1}$ – černá; $c_{\text{ADAC}} = 0,1 \text{ mol.l}^{-1}$ – modrá; $c_{\text{ADAC}} = 0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ - růžová



Obrázek 18. Část chromatogramu reakcí č. 11-13, retenční čas 64-72 min.

$V_{\text{DEE}} = 1 \text{ cm}^3$ – černá; $V_{\text{DEE}} = 5 \text{ cm}^3$ – modrá; $V_{\text{DEE}} = 50 \text{ cm}^3$ - růžová

Vzhledem k nízké výpovědní hodnotě bude potřeba jednotlivé reakce pečlivě zopakovat, případně najít jinou vhodnou modelovou reakci nebo podmínky.

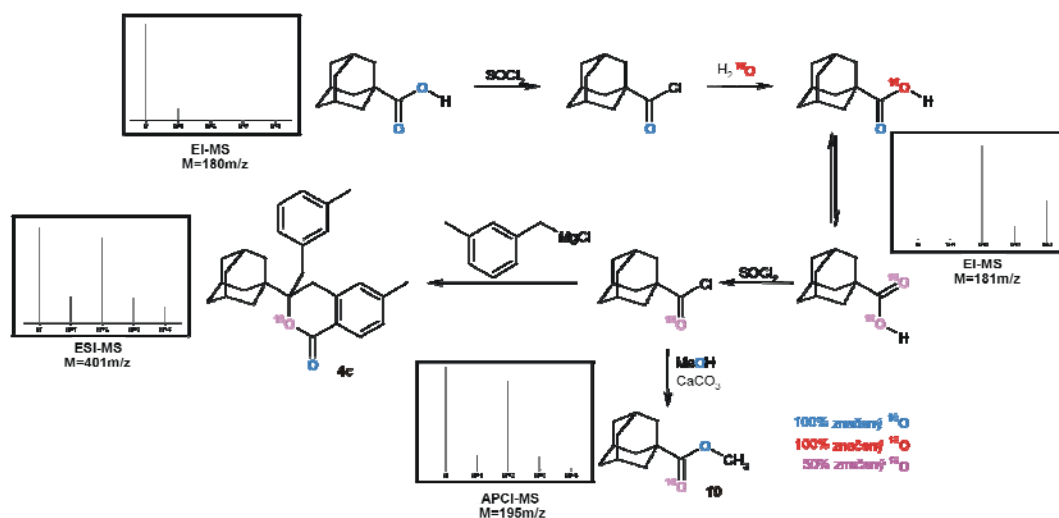
8.1 Provedení izotopové analýzy při reakci adamantan-1-karbonylchloridu s 3-methylbenzylmagnesiumchloridem

Vzhledem ke snaze o maximální srozumitelnost následujícího textu, je formulací „izotopově značený“ míněno vždy značení kyslíkem ^{18}O , přičemž míra a pozice značení je

diskutována individuálně. Jak již bylo zmíněno použitím stabilního izotopu ^{17}O namísto ^{18}O je limitováno jeho nízkým přirozeným zastoupením a tomu odpovídající cenou obohacených anorganických prekurzorů. Izotopová analýza byla prováděna s cílem určit počet kyslíků ve výsledném isochroman-1-onu pocházejících z výchozího acylchloridu **1**. Před provedením vlastní reakce s Grignardovým činidlem **2a** bylo potřeba vyrobit izotopově značený acylchlorid **1**. Při pohledu na strukturální vzorce isochroman-1-onu je zřetelný možný prekurzor – terciární alkohol, ale zůstává otevřená otázka původu karbonylového kyslíku. Pro přípravu acylchloridu **1** se jeví jako nejschůdnější cesta vycházející z již velmi dobře známé reakce příslušné karboxylové kyseliny s SOCl_2 . Otázkou tedy zůstává, jak nejjednodušeji, nejefektivněji a v neposlední řadě i nejlevněji vyrobit kyselinu [^{18}O]adamantan-1-karboxylovou. Jak vychází z rozboru dostupných literárních informací, existuje celá řada postupů vedoucích k izotopově značeným karboxylovým kyselinám. Hlavními posuzovanými parametry pro výběr vhodné metody byly dostupnost výchozí látky, výtěžky reakcí, dosažená míra značení a vzhledem k vysoké ceně i nutný přebytek izotopově značeného (anorganického) prekurzoru. Dostupnými výchozími látkami (z komerčních zdrojů) pro zamýšlenou přípravu se staly adamantan-1-karboxylová kyselina nebo adamantan-1-karbonitril. Jestliže se vychází z nitrilu karboxylové kyseliny je zapotřebí minimálně dvojnásobného stechiometrického přebytku izotopově značené vody. Nicméně reakce se zpravidla provádějí s vyšším přebytkem vody za zvýšeného tlaku a teploty. Výhodou tohoto postupu je vysoká míra možného izotopového značení na obou kyslících (ideálně 100 %, při použití 100 % značené vody). Pokud se vychází z karboxylové kyseliny je principem zavedení značení substituce OH skupin zpravidla v kyselém prostředí. Míra značení je pak velmi závislá na velikosti přebytku značené vody. Po zvážení všech uvedených argumentů byla vybrána třetí alternativa, která však nebyla dosud publikována. Jako vhodný a dostupný prekurzor byl zvolen adamantan-1-karbonylchlorid, který lze kvantitativně hydrolyzovat značenou vodou za vzniku požadované značené karboxylové kyseliny. Maximální možná dosažitelná míra značení acylchloridu **1** je v tomto případě pouze 50 % (při použití 100 % značené vody), což by mělo být ovšem dostatečné pro zamýšlenou analýzu produktů pomocí hmotové spektrometrie. Navíc tento postup umožňuje použít pouze malý nadbytek značené vody a práce s adamantan-1-karbonylchloridem je dobře známá z ostatních prováděných reakcí. Míra izotopového značení byla sledována u všech intermediátů pomocí hmotové spektrometrie.

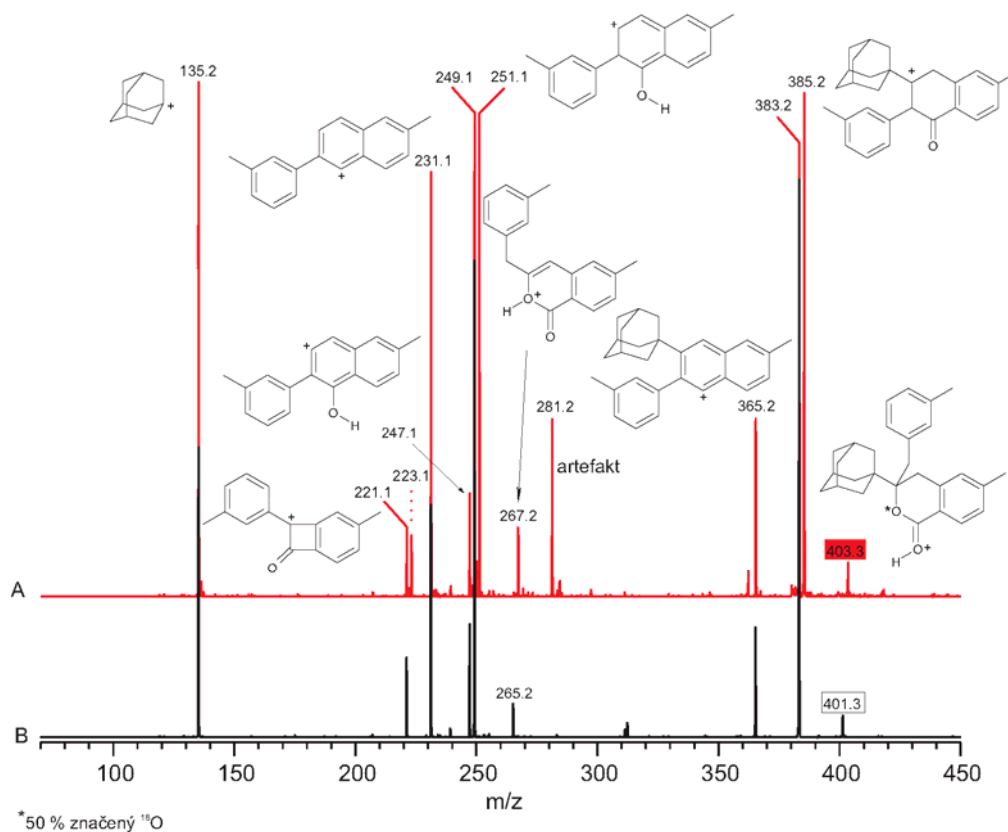
Z důvodů různých vlastností však byly hmotnostní spektra získány pro každou látku poněkud jinou metodou. Adamantan-1-karboxylová kyselina byla analyzována pomocí GC-MS s využitím EI ionizace. Adamantan-1-karbonylchlorid neposkytuje při EI ionizaci žádný kyslíkatý fragment a proto byla tato látka měřena nepřímo po převedení na příslušný methylester **10**. Při nukleofilní substituci chloridového aniontu methoxidovou skupinou nemůže dojít k záměně původního karbonylového kyslíku za kyslík z methanolu a proto je možné považovat míru značení v methylesteru **10** za totožnou jako v původním acylchloridu **1**. Methylester **10** byl připravován přidáním acylchloridu **1** do suchého methanolu za přítomnosti uhličitanu vápenatého. Před samotnou analýzou byla směs protřepána a uhličitan vápenatý odcentrifugován. Takto připravené vzorky byly rovněž použity pro sledování samotného průběhu chlorace. Methylester **10** je možno analyzovat jak za pomoci EI ionizace tak APCI se srovnatelným výsledkem. Isochromanon **4c** izolovaný z reakční směsi byl analyzován pomocí ESI.

Schéma 19



Jak je vidět na **Schématu 19** molekulový klastř značené kyseliny odpovídá přibližně 50 % míře značení v obou polohách. Po převedení kyseliny na acylchlorid **1** je zachována přibližně 50 % míra značení na jediné pozici. Po reakci s Grignardovým činidlem **2a** byl izolovaný odpovídající isochromanon **4c** jehož ESI-MS analýza naznačuje opět 50 % značení na jediné z pozic. Z uvedeného rozboru hmotových spekter je zřejmé, že ve výsledné molekule isochromanonu **4c** pochází z molekuly výchozího acylchloridu **1** pouze jediný kyslíkový atom. Přestože na **Schématu 19** je naznačeno izotopové značení v olové pozici, nevyplývá tato domněnka z žádných dosud uvedených experimentálních dat.

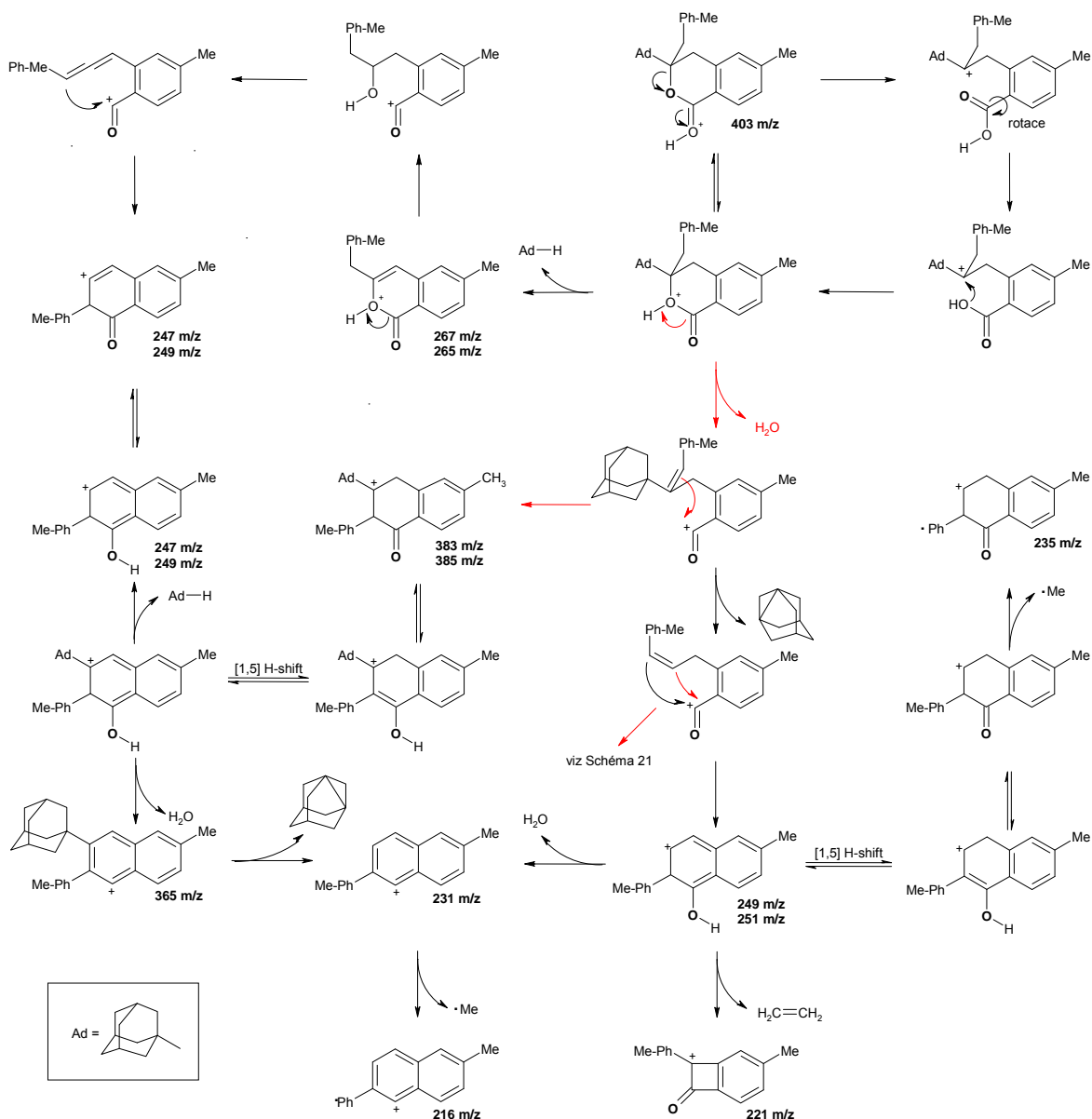
Na **Obrázku 19** je znázorněn výřez analýzy ESI-MS a následné porovnání spekter značeného isochromanonu **4c** a neznačeného **4a** s pokusem o racionalizaci fragmentů. Signály odpovídající fragmentům obsahujícím dva atomy kyslíku jsou ve spektru značeného isochromanonu o 2 m/z větší, což je v souladu s očekáváním, ale fragmenty obsahující jeden atom kyslíku se projevují ve spektru značeného isochromanonu jako dublety s rozdílem 2 m/z. Pokud by byl fragmentovaný isochromanon značený na jediné specifické pozici měly by být ve spektru pozorovány pro fragmenty obsahující jeden kyslík vždy singlety a m/z odpovídající tomu, který z kyslíku se z molekuly odtrhl. Ve spektru značeného isochromanonu však byly pozorovány dublety pro všechny fragmenty racionalizovatelné strukturami s jedním atomem kyslíku, což svědčí (při statistickém průběhu fragmentačních reakcí) o přítomnosti značeného kyslíku v obou pozicích, nicméně, v každé molekule je značena právě jedna pozice. Redistribuce značení na obě kyslíkové pozice tak pravděpodobně nastává před zahájením fragmentačních procesů a pravděpodobně probíhá intramolekulárním mechanismem, tak jak je znázorněno v horní pravé části **Schématu 20**. Pozorovaná fragmentace se týká pouze protonované molekuly isochromanonu, zatímco majoritní sodíkový adukt $[M+Na]^+$ byl v iontové pasti velmi obtížně izolovatelný a žádná fragmentace vzhledem k nízké intenzitě signálu nebyla pozorována.



Obrázek 19.: Výřez +MS2 značeného a neznačeného isochroman-1-onu

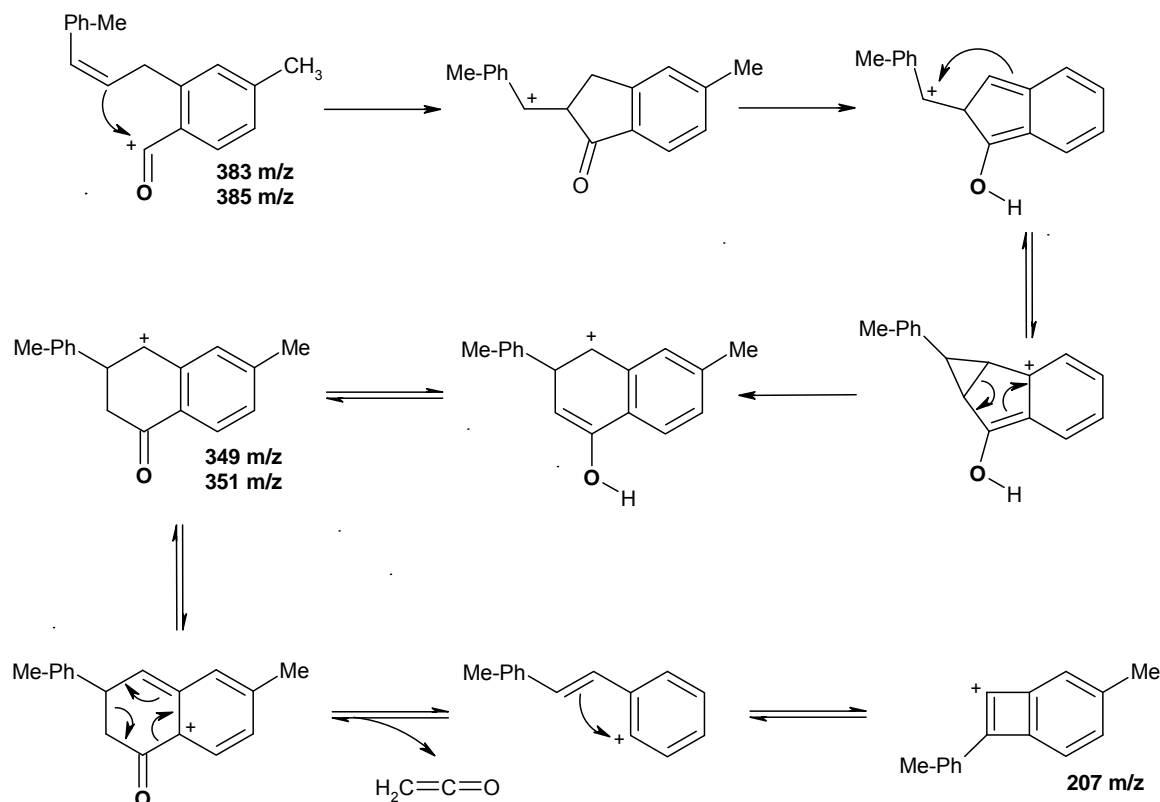
Na **Schématu 20** je znázorněn pokus o racionalizaci pozorovaných píků v hmotovém spektru s návrhem možných struktur. Návrh vychází z měření tandemových spekter MS^n ($n \leq 4$), což umožnilo navrhnout nejen samotné struktury ale i posloupnost jejich přeměn. Fragmentační procesy zahrnují eliminace jednoduchých neutrálních molekul (H_2O , ethen, keten). Za zmínku stojí pozorované odštěpení adamantanového skeletu buď jako adamantanu ($Ad-H$, 136 m/z) nebo jako dehydroadamantanu (134 m/z). Podobné chování adamantanového substituentu bylo pozorováno i u jiných látek připravených v naší výzkumné skupině. Dále fragmentační dráhy zahrnují intramolekulární přesmyky včetně [1,5] H-posunů. Nutno přiznat, že při návrhu fragmentačních drah a jednotlivých fragmentů byla vzata v úvahu hmotnostní a nábojová bilance, ale navržené struktury nebyly kriticky konfrontovány s literárními zdroji.

Schéma 20



Aby mohlo dojít ke ztrátě ketenu, který vede ke vzniku fragmentu 207 m/z musí dojít k izomeraci vedoucí k přesunu methylfenylové skupiny, což je z důvodu přehlednosti znázorněno na Schématu 21.

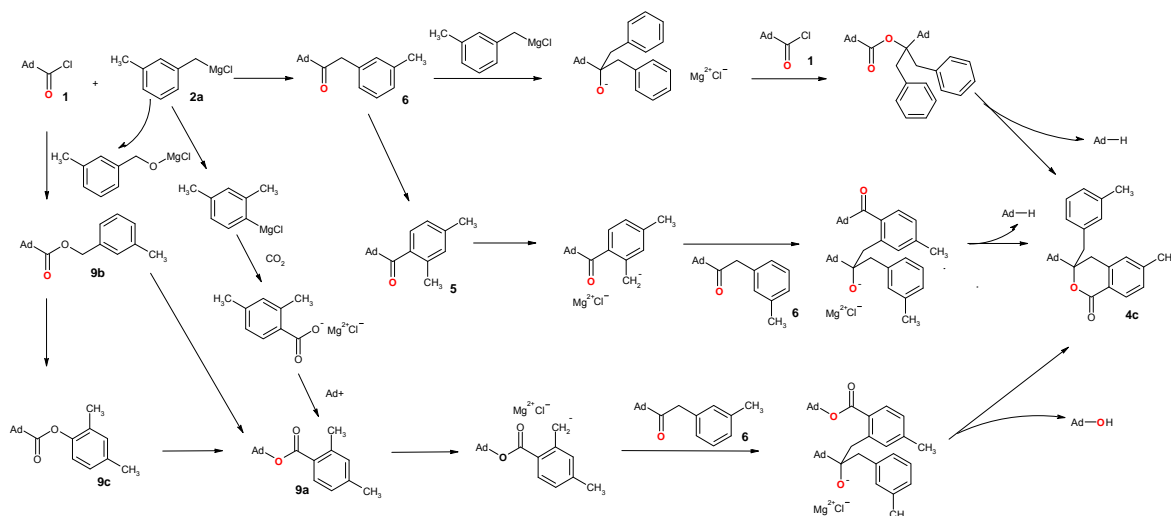
Schéma 21



Pro vznik isochromanonu ve studované reakční směsi je možno navrhnout několik alternativních mechanismů, jak je znázorněno na **Schématu 22**. První cestou, jak již bylo popsáno,³⁵ vzniká očekávaný produkt 1-adamantyl(benzyl)keton **6**, který reaguje s další molekulou benzylmagnesium halogenidu za vzniku terciárního alkoholátu, který poté reaguje s další molekulou acylchloridu **1** a může poskytnout ester, který dále za odštěpení adamantanu a cyklizace poskytuje isochromanonový derivát. Intermediát keton **6**, stejně jako vedlejší klíčový produkt adamantan byly ve zpracované reakční směsi identifikovány. Z reakční směsi bylo izolováno, identifikováno a následně RTG analýzou potvrzeno značné množství přesmyknutého ketonu **5**, který může být klíčovým intermediátem pro alternativní cestu vedoucí k isochromanonu. Podobné chování je popsáno v literatuře.³⁶ I v tomto případě je však nezbytné, aby oba kyslíky v isochromanonu pocházely z výchozího acylchloridu **1**. V jedné z možných cest může reagovat karbaniont s další molekulou neizomerovaného ketonu **6** a výsledný alkoholát by mohl stejně jako v předešlém případě cyklizovat za odštěpení adamantanu a vzniku isochromanonového derivátu. Vzhledem k tomu, že izotopovou analýzou bylo zjištěno zabudování pouze jednoho atomu kyslíku z výchozího acylchloridu **1**, který je ovšem jedinou výchozí látkou obsahující kyslík, musí

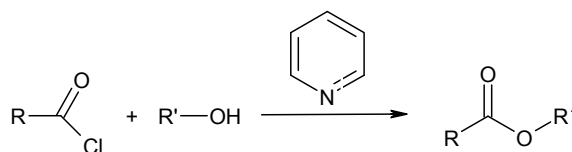
druhý atom kyslíku v molekule isochromanonu pocházejí z neúmyslné kontaminace. Racionální zdroje kontaminace kyslíkem přicházejí v úvahu dva; rozpouštědlo a vzduch (O_2 , H_2O , CO_2). Známa reakce acylchloridu **1** s DEE vede k ethyl-adamantan-1-karboxylátu **9c** avšak další cesta neznačeného kyslíku směrem k isochromanonu je těžko představitelná. Rovněž voda jako zdroj kyslíku nepřipadá v úvahu, protože reakcí s Grignardovým činidlem poskytuje uhlovodík a hydroxid-halogenid hořčnatý. Naproti tomu může kyslík oxidovat Grignardovo činidlo na příslušná alkoksid,³⁵ který poté může zreagovat s acylchloridem **1** na odpovídající ester. Tento ester byl v reakční směsi nalezen a potvrzen pomocí nezávisle připraveného a identifikovaného standardu (viz dále). Stejně tak oxid uhličitý může reagovat s Grignardovým činidlem a následnou reakcí s prekurzorem adamantanového kationtu poskytovat látky, které mohou za určitých okolností být intermediáty požadovaného isochromanonu. Ať už při reakci alkoksidu s acylchloridem **1**, kde jako intermediát vystupuje ester **9b** nebo při reakci Grignardova činidla s oxidem uhličitým, vzniká ester **9a**. Ester **9a** poté reaguje s molekulou Grignardova činidla, za vzniku karbaniontu, který s další molekulou nezizomerovaného ketonu **6** poskytuje odpovídající alkoholát a za odštěpení adamantan-1-olu dává isochromanonový derivát. Jelikož v molekule posledního alkoholátového intermediátu jsou dva ^{18}O (z acylchloridu **1** a nezizomerovaného ketonu **6**) a jeden neznačený kyslíkový atom, měl by se odštěpit adamantan-1-ol se značeným kyslíkem. Bohužel analýza směsi na GC-MS tuto skutečnost nepotvrdila. V případě zpracování reakční směsi obvyklým způsobem za intenzivního míchání s HCl (1 M) byl nalezen pouze naznačený adamantan-1-ol. V tomto případě však mohlo dojít ke ztrátě značení výměnou v kyselém vodném prostředí. Proto byla reakce opakována a vzorek pro GC analýzu byl připraven zředěním reakční směsi suchým methanolem za přítomnosti uhličitanu vápenatého. I v tomto případě byl nalezen pouze neznačený adamantan-1-ol. Jakkoliv se zdá tato možnost nepravděpodobná (vzhledem k obsahu k CO_2 ve vzduchu) zjištěné skutečnosti vedou k nutnosti se touto alternativou v budoucnosti vážně zabývat.

Schéma 22

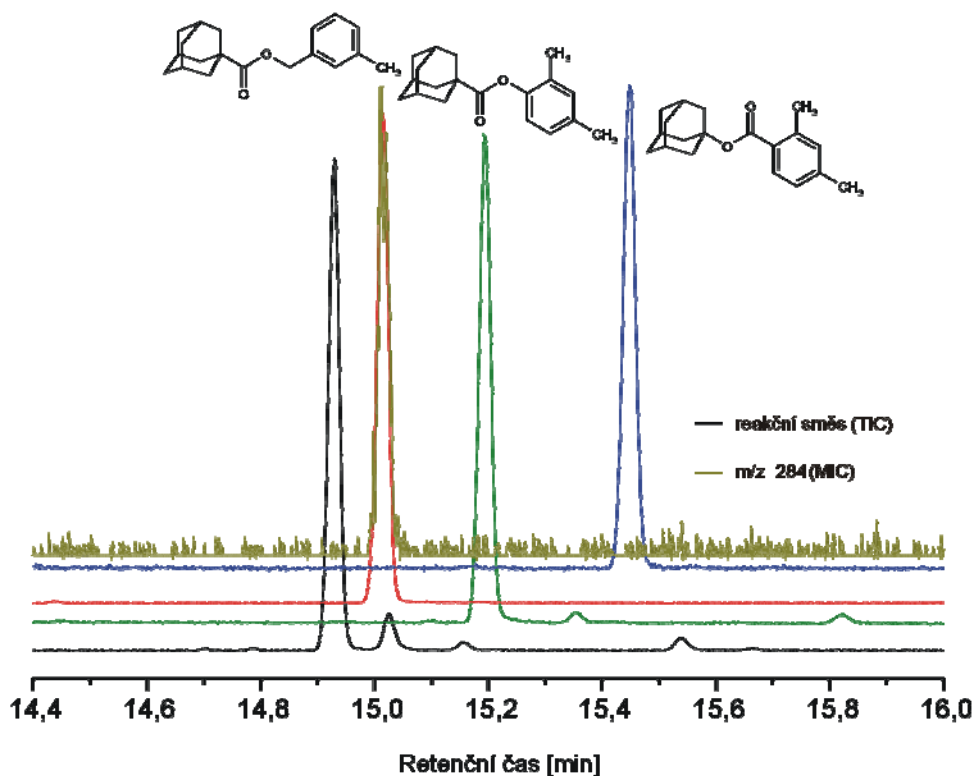


9.1 Obecná příprava předpokládaných intermediátů

Schéma 23



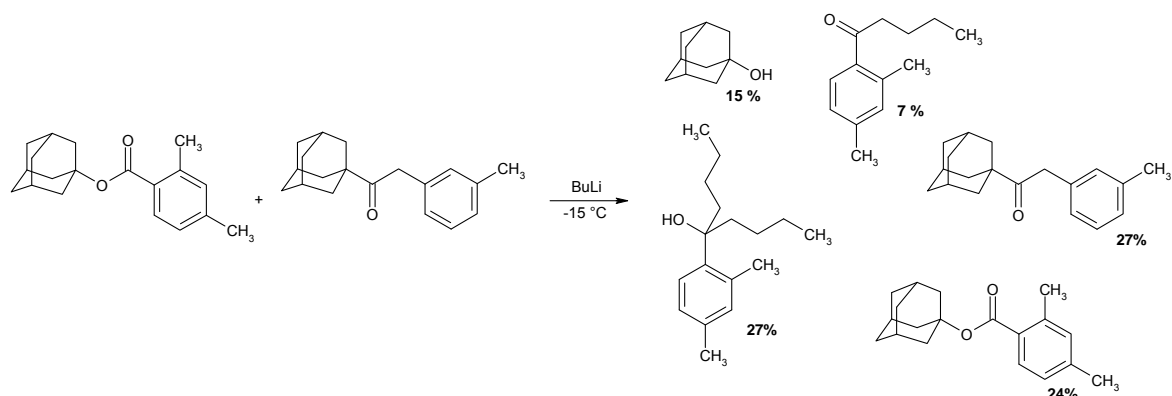
Jedním z postupů při dokazování reakčního mechanismu je postupná syntéza jednotlivých předpokládaných intermediátů, které by pak za daných podmínek reakce měly poskytovat stejný produkt, jako původní výchozí látky. Proto byly provedeny tři syntézy esterů **9a**, **9b** a **9c** za účelem zjistit jejich přítomnost v surovém produktu reakce příslušného Grignardova činidla s acylchloridem **1** a případně je použít pro modelová reakce. Tyto tři estery byly připraveny reakcí příslušného acylchloridu s alkoholem za přítomnosti pyridinu viz **Schéma 23**. Následné porovnání reakční směsi se standardy těchto intermediátů jednoznačně prokázalo přítomnost esteru **9c** jak je patrné z **Obrázku 20**. Jak je vidět, přítomnost esterů **9a** a **9b** není průkazná ani při porovnání chromatogramu standardu se selektivně zesíleným signálem m/z 284 (molekulový pík hledaných esterů), jak je vidět na **Obrázku 20**. Tento negativní výsledek však nelze považovat za vyvrácení možnosti účasti esteru **9a** a **9b** v mechanismu vzniku isochromanonu.



Obrázek 20. Identifikace esteru v reakční směsi

Za účelem průzkumu role esteru **9a** při vzniku isochromanonu byla provedena reakce analogická literárnímu postupu^{13,14} kdy na ester **9a** bylo působeno BuLi při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ za účelem vygenerování karbaniontu. Do této směsi byl poté přidán roztok ketonu **6**. Zpracovaná reakční směs však obsahovala pouze výchozí látky a produkty reakce BuLi s esterem **9a**, odpovídající keton a terciární alkohol. Struktury komponent reakční směsi identifikované pomocí MS a příslušné zastoupení vyjádřené relativními procenty podle GC-MS je na **Schématu 24**. Přes tento první negativní výsledek budou podobné modelové reakce předmětem dalšího studia.

Schéma 24



10.1 Studium struktury isochromanonu

Pro studium struktury isochromanonu se podařilo vypěstovat dva monokrystaly, vhodné pro RTG analýzu. Kromě potvrzení molekulární struktury těchto látek bylo zjištěno, že molekuly **4a** a **4b** zaujímají v krystalu výrazně odlišné konformace. Ještě zajímavější je porovnání těchto konformací s již dříve publikovanou³⁵ strukturou nesubstituovaného isochromanonu **X**. Ve všech případech lze odlišit dvě formy struktury isochromanonu, které můžeme na základě vzájemné orientace isochromanonového a benzenového kruhu označit jako ortogonální a koplanární. V krystalu látky **X** jsou přítomny obě tyto formy, přičemž každá z nich tvoří vlastní vrstvu se zastoupením obou enantiomerů. Naproti tomu v krystalu látky **4a** zaujímají všechny molekuly koplanární konformaci a v krystalu látky **4b** naopak konformaci ortogonální. Přestože v ortogonálním konformeru lze vnímat umístění objemného adamantanu jakoby v axiální poloze a v koplanárním konformeru jakoby v ekvatoriální poloze zdá se, že v tomto případě nebude analogie se substituovaným cyklohexanem zcela platná, neboť na oxanonovém kruhu je pouze jediný další uhlík v hybridním stavu sp^3 . Hlavními silami určujícími konformační chování isochromanonových derivátů v krystalu budou patrně π - π interakce mezi aromatickými kruhy. Rozbor konformačních možností v pevném stavu isochromanonových derivátů bude v budoucnosti studován pomocí výpočetních metod. Geometrické rozdíly mezi jednotlivými konformery jsou patrné z **Obrázku 21**, vybrané strukturální parametry jsou uvedeny v **Tabulce 10** a krystalografické údaje isochromanonů spolu s dalšími analyzovanými strukturami jsou uvedeny

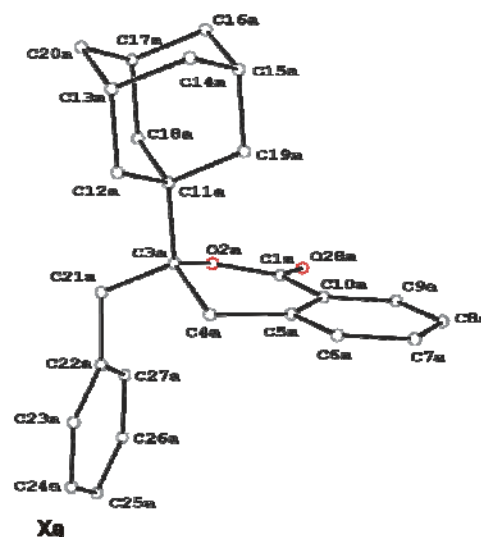
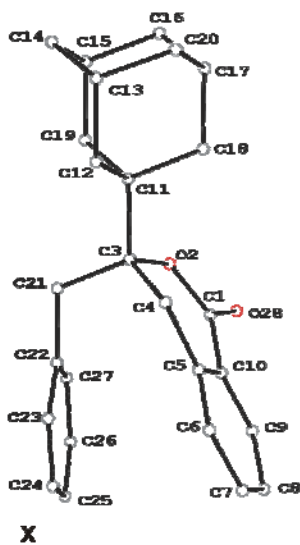
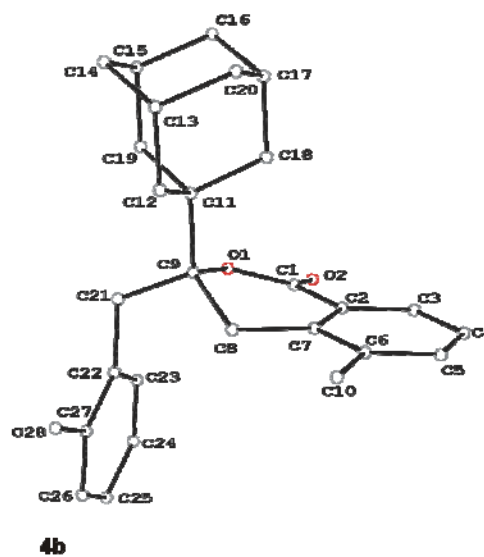
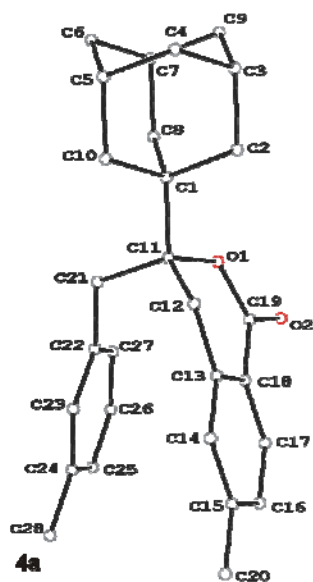
v

Tabulce 11.

Tabulka 10. Torzní úhly konformerů

	C1–C11–C12–C13*	C19–O1–C11–C1	C1–C11–C21–C22
4a	162,7(2)°	-159,1(2)°	-164,3(2)°
4b	-79,5(1)°	100,2(1)°	-178,5(2)°
X	-153,1(1)°	145,9(2)°	177,1(1)°
Xa	82,0(2)°	-95,8(2)°	-176,1(1)°

*Číslování úhlu podle struktury 4a



Obrázek 21. Konformery isochromanonu

V Tabulce 11 jsou uvedena krystalová data obou isochromanonu **4a**, **4b** s krystalovými údaji dvou publikovaných struktur **3a**, **7** a nepublikovaného ketonu **5**.

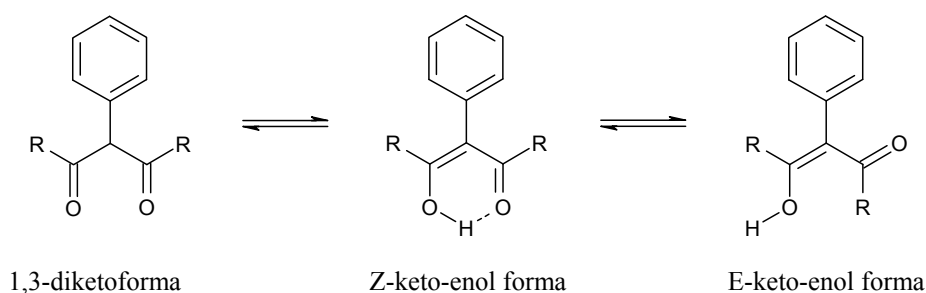
Tabulka 11. Krystalová data isochromanonů, příslušného alkoholu a ketonů

	4a	4b	3a	5	7
Vzorec	C ₂₈ H ₃₂ O ₂	C ₂₈ H ₃₂ O ₂	C ₂₅ H ₃₀ O	C ₉ H ₂₄ O	C ₁₈ H ₂₂ O
Mr	400,54	400,54	346,49	268,39	254,36
Krystalová s.	monoklinická	triklinická	monoklinická	monoklinická	monoklinická
Prostorová gr.	<i>C</i> _{2c}	<i>P</i> ₁	<i>C</i> _{2c}	<i>P</i> _{2c}	<i>P</i> _{2c}
Z	8	2	8	4	4
a [Å]	25,691(5)	9,8368(9)	24,3191(13)	6,599(3)	5,6988(4)
b [Å]	6,8474(14)	10,5246(9)	6,4067(3)	26,916(6)	12,2971(6)
c [Å]	24,468(2)	10,7034(9)	25,2505(14)	8,4234(15)	16,7670(7)
α [°]	90,00	97,957(7)	90,00	90,00	90,00
β [°]	95,62	95,786(7)	106,050(6)	90,00	92,244(4)
γ [°]	90,00	105,883(8)	90,00	90,00	90,00
V [Å³]	4283,1(15)	1044,29(16)	3780,8(3)	1496,1(7)	1380,14(12)
No.	3768	3677	3323	2618	2415
R	0,0475	0,0346	0,0332	0,1498	0,036
(Δ/ρ)_{max}	0,736	0,287	0,205	0,747	0,189
(Δ/ρ)_{min}	-0,299	-0,170	-0,203	-0,554	-0,177
F (0 0 0)	1728	432	1504	584	552
μ [mm⁻¹]	0,076	0,078	0,072	0,071	0,073
T [K]	120	120	120	120	120

11.1 Struktura a spektrální charakteristiky 1,3-dionů

1,3-Diony jsou zajímavé sloučeniny, jejichž struktura a vlastnosti byly jak z teoretického tak experimentálního hlediska velmi zkoumány.³⁷ Pro molekuly, které obsahují 1,3-dionový systém a alespoň jeden vodík na C2 uhlíku by měli být brány v úvahu tři formy 1,3-diketo, Z-keto-enol a E-keto-enol forma, které jsou znázorněny na **Schéma-**

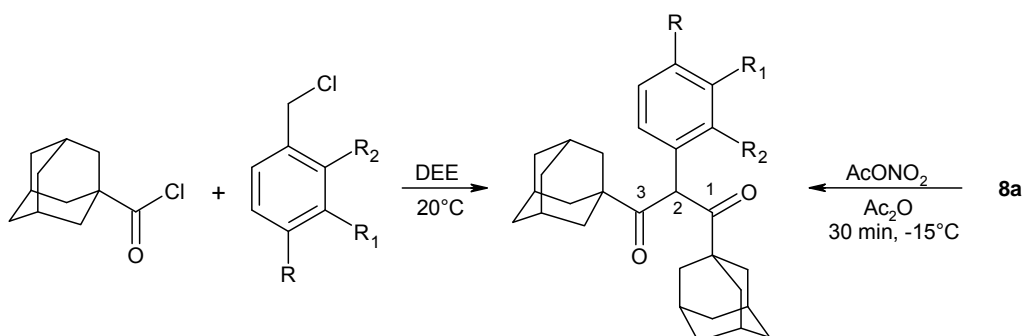
Schéma 25



tu 25.

Substituenty v polohách 1, 2 a 3 pak silně ovlivňují posun rovnováhy k té či oné formě. Obecně platí, že 1,3-diony jsou považovány za alespoň částečně enolyzované, což bylo potvrzeno pomocí neutronové difrakce pro několik takových struktur.³⁸ Naopak všechny 1,3-di(1-adamantyl)propan-1,3-diony (**8a**, **8b**, **8c**) izolované z reakcí acylchloridu 1 s příslušným Grignarovým činidlem stejně jako diony **8d**, **8e** připravené modifikací dionu **8a** jsou v pevném stavu právě v diketo formě. To může být rozumně vysvětleno stericou překážkou objemného adamantanu, který brání vzniku rovinné konfigurace keto-enol formy. Z-keto-enol forma je upřednostňována, jestliže jsou navázány malé struktury nebo vodík. Kdyby se však navázala objemná složka, nemohla by přijmout rovinnou konfiguraci této keto-enol formy.

Schéma 26



Diony **8a**, **8c** a **8c** byly izolovány z reakcí acylchloridu **1** s odpovídajícími Grignardovými činidly (viz **Schéma 26**).³⁴ Nitro deriváty **8d** a **8e** byly získány pomocí nitrace dionu **8a** a následně byla provedena separace regioizomerů pomocí sloupcové chromatografie. Molekulární struktura izolovaných dionů byla poté studována pomocí vibrační spektroskopie, RTG a řešená pomocí NMR.

V NMR spektrech všech pěti připravených dionů byla pozorována pouze jedna sada signálů, kdy absence jakéhokoliv signálu v ¹H NMR spektru nad 8 ppm umožnila předpokládat výskyt převážně diketoformy v roztoku. Chemické posuny jak v ¹H tak ¹³C jsou velmi podobné pro všechny zkoumané diony (viz **Tabulka 12**), ovšem s jednou výjimkou. Signál C2 u dionu **8d** byl pozorován při nižší hodnotě ppm, zatímco signál odpovídajícího vodíku H2 byl pozorován při hodnotě ppm vyšší než u ostatních studovaných dionů. Tato skutečnost může souviset s vnucenou orientací *ortho*-nitro skupiny do blízkosti vodíku C2, která je prokázána RTG difrakční analýzou a lze ji předpokládat i v roztoku. Nitro skupina může ovlivňovat elektronovou hustotu na C2 (případně H2) trojím způsobem. Prostým indukčním efektem, tvorbou vodíkové vazby nebo anizotropií. Tvorba vodíkové vazby stejně jako indukční efekt by měly vést ke snížení elektronové hustoty a tím k posunu NMR signálu k vyšším hodnotám ppm. Tento předpokládaný posun byl zaznamenán pouze u signálu vodíku H2, zatímco snížení hodnoty chemického posunu pro uhlík C2 indikuje spíše zvýšenou elektronovou hustotu v jeho okolí. Anizotropický vliv nelze jednoznačně posoudit bez znalosti tvaru magnetického pole v okolí skupiny (k tomuto problému se nepodařilo dohledat žádnou literaturu). Přestože vypočítané hodnoty chemických posunů (viz **Tabulka 12**) jsou v souladu s naměřenými daty (a výpočetní metoda tedy příslušné jevy zřejmě zahrnuje) není zatím k dispozici racionální vysvětlení opačné tendence v chemických posunech C2 a H2 u *ortho*-nitrovaného dionu. (vzdálenost N–H2 převzatá z RTG je 2,715(11)Å).

Tabulka 12. Experimentální a vypočítané chemické posuny ^1H a ^{13}C - δ [ppm]

		δ [ppm]									
		8a		8b		8c		8d		8e	
		Exp.	Vyp.	Exp.	Vyp.	Exp.	Vyp.	Exp.	Vyp.	Exp.	Vyp.
	C1	207,4	207,3	207,6	207,8	207,6	208,0	206,1	206,5	208,2	209,0
^{13}C	C2	59,5	58,7	59,2	58,5	59,5	59,8	59,2	59,2	55,3	52,1
	C3	-	207,2	-	207,9	-	208,4	-	206,7	-	211,3
^1H	H2	5,74	5,53	5,69	5,43	5,69	5,38	5,87	5,56	6,39	7,08

*Číslování struktury viz. Schéma 26

V případě sloučenin **8a**, **8c** a **8d** byly vypěstovány monokrystaly a následně určena struktura pomocí RTG difrakční analýzy. U všech byla v pevném stavu prokázána diketoforma. V krystalu dionu **8d** byla pozorována rotační neuspořádanost jedné adamantanové skupiny a nitro skupiny. Geometrie O1-C1-C2-C3-O2 páteře a orientace benzenových kruhů byla v podstatě neměnná. Naproti tomu se struktury liší v orientaci adamantanových skupin, které se mohou otáčet podél trojčetné osy adamantanového substituentu prakticky bezezměny stérických nároků. S výjimkou slabých H- π interakcí nebyly krystalové struktury stabilizovány žádnými specifickými interakcemi. Dá se tedy předpokládat, že diketoforma je důsledek stérické náročnosti objemných adamantylových substituentů a je možno její existenci předpokládat i v roztoku nebo v plynné fázi.

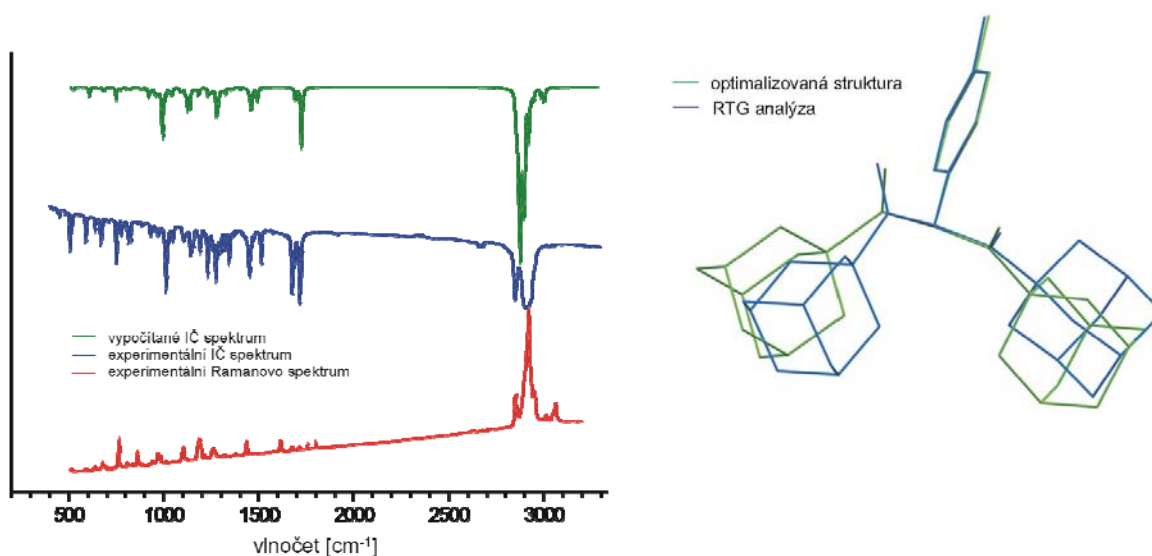
Tabulka 13. Krystalová data vybraných dionů

Krystalová data	8a	8c	8d
Sumární vzorec	C ₂₉ H ₃₆ O ₂	C ₃₀ H ₃₈ O ₂	C ₂₉ H ₃₅ NO ₄
Mr	416,58	430,60	461,59
Krystalová soustava	ortorombická	triklinická	triklinická
Prostorová grupa	<i>Pbca</i>	<i>P₁</i>	<i>P₁</i>
Z	8	2	2
a [Å]	11,394(2)	6,4393(7)	10,4669(5)
b [Å]	17,872(4)	11,3604(15)	10,9940(6)
c [Å]	21,918(4)	16,940(2)	11,9657(7)
α [°]	90	107,389(12)	85,145(5)
β [°]	90	92,803(11)	65,611(6)
γ [°]	90	100,873(11)	70,722(5)
V [Å ³]	4463,3(16)	1154,0(3)	1181,60(11)
No.	3908	4092	4143
R	0,1273	0,0528	0,0367
(Δ/ρ) _{max}	1,184	0,307	0,163
(Δ/ρ) _{min}	-0,394	-0,292	-0,149
F (0 0 0)	1808	468	496
μ	0,075	0,074	0,085
T [K]	120	120	120

Výpočet rovnovážné geometrie a energie stejně jako předpověď vibračních režimů a jejich intenzita, byl proveden na DFT úrovni pomocí modelu B3LYP se standardním bází 631G*. Všechny teoretické výpočty byly prováděny pomocí softwaru SPARTAN'08. Simulace IČ spekter byla získána jako série intenzit při hodnotách vlnočtů pro každý vibrační režim. Pro přiblížení se experimentálnímu IR spektru byla použita hodnota pološířek Lorenzovských píků o hodnotě 10 cm⁻¹. Vypočítané vibrační frekvence byly typicky větší než pozorované experimentální hodnoty, proto bylo provedeno škálování podle rovnice, jejichž obecný tvar je následující:

$$\tilde{\nu}^{\text{skal.}} = a + m\tilde{\nu}^{\text{vyp.}}$$

kde a , m jsou parametry škálovací rovnice ($a = 43,05$; $m = 0,9296$). Škálování umožňuje, aby byla vypočtená IR spektra v úzké shodě s experimentálními spektry (viz Obrázek 22). Na obrázku níže je také uvedena optimalizace vypočítané a rentgenové struktury dionu **8c**. Struktury byly proloženy pomocí metody nejmenších čtverců v programu Mercury (CCDC) se započítáním atomů C1, C2, C3, O1, O2 a C1' s RMS hodnotou 0,16. V Obrázku 22 je rovněž uvedeno Ramanovo spektrum získané při budící vlnové délce 532 nm.



Obrázek 22. Vibrační spektra, srovnání vypočítané a experimentální struktury **8c**.

Tato část práce byla prezentována formou posteru na mezinárodní konferenci (viz **Seznam publikačních výstupů**).

ZÁVĚR

Všechny provedené reakce, ať už v různém složení reakční směsi, časové nebo koncentrační závislosti prokázaly, že tyto podmínky ovlivňují ať už pozitivně nebo negativně průběh reakce. Z výsledku naměřených na plynovém chromatografu je patrné, že na množství isochromanonu ve směsi má pozitivní vliv prodloužení reakční doby a optimální koncentrace ADAC 0,1M. Vliv různých přidaných látek je zatím obtížné obecně vyhodnotit, ale je zřejmé, že za určitých podmínek je vyšší výtěžek požadovaného isochromanonu, případně jeho uvažovaných prekurzorů. Zajímavý je i výskyt poměrně vysokých obsahů nových, zatím neidentifikovaných látek.

Podarilo se provést reakci s izotopově značenou vodou, identifikovat a izolovat značený 3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)[¹⁸O]isochroman-1-on. Bylo prokázáno, že v získaném isochromanonu pochází z výchozího acylchloridu pouze jeden kyslíkový atom. Toto zjištění umožnilo zaměřit se na alternativní mechanismy vzniku isochromanonu. Byly připraveny možné intermediární estery a byla studována jejich role v mechanismu. Zároveň bylo popsáno zajímavé konformační chování isochromanonů v pevné fázi.

Bylo připraveno, izolováno a charakterizováno pět nových 2-fenylpropan-2,3-dionů nesoucí objemnou adamantanovou skupinu. Ve všech těchto sloučeninách byla potvrzena diketo forma, která byla pozorována jak v pevné fázi s použitím vibrační spektroskopie a RTG analýzy, tak v roztoku pomocí NMR spektroskopie.

Struktury 3-(1-adamantyl)-5-methyl-3-(2-methylbenzyl)isochroman-1-onu, 1,3-di(1-adamantyl)-2-(1-nitrofenyl)propan-1,3-dionu, 1,3-di(1-adamantyl)-2-(3-fenylpropan)-1,3-dionu, 1-adamantyl-2,4-dimethylfenylketonu, 1-adamantyl-2-methylfenylketonu a 2-(1-adamantyl)-1,3difenylpropan-2-olu byly potvrzeny RTG analýzou, přičemž poslední dvě zmíněné struktury byly publikovány v Acta Crystallographica E (viz **Příloha 7,8**).

PUBLIKAČNÍ VÝSTUPY

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha:

3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)isochroman-1-one

Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online, **2009**, 65, o1190.

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha:

2-(1-adamantyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol

Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online, **2010**, 66, o2175.

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha:

1-Adamantyl 2-methylphenyl ketone

Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online, **2010**, 66, o3292.

E. Babjaková, I. Kuřitka, M. Nečas, R. Vícha:

Synthesis and Molecular Structure of Several New 1,3-bis(1-Adamantyl)-2-phenylpropan-1,3-diones

3rd EuCheMS Chemistry Congress, Nurnberg, Germany **2010**, VIIa. 101.

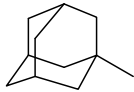
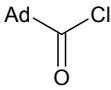
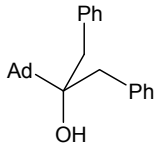
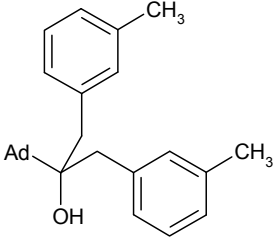
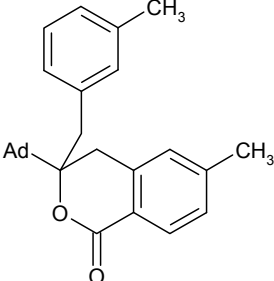
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [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. Weissman, 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] a) K. Nozawa, S. Nakajima, M. Yamada, K. Kawai: *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1622;
b) K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 2491;
c) K. Uchida, H. Watanabe, K. Mori: *Biosci. Biotech. Bioch.* **1997**, 61, 1564.
d) Q. Ling, Y. Huang, Y. Zhou, Z. Cai, B. Xiong, Y. Zhang, L. Ma, X. Wang, X. Li, J. Li, J. Shen: *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7399.
- [7] K. Shishido, E. Shitara, K. Fukumoto, T. Kametani: *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5810.
- [8] 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.
- [9] M. Schnebel, I. Weidner, R. Wartchow, H. Butenschön: *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4363.
- [10] L. Suzzarini, J. Lin, Z. Y. Wang: *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1695.
- [11] A. R. Martínez, G. de Gonzalo, D. E. T. Pazmiño, M. W. Fraaije, V. Gotor: *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2526.

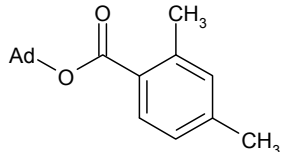
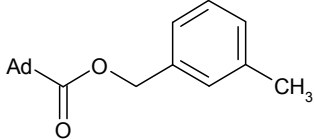
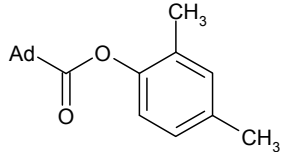
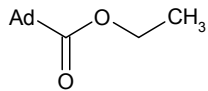
- [12] F. Lehmann, E. A. Currier, R. Olsson, U. Hacksell, K. Luthman: *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3057.
- [13] S. Ohta, Y. Kamata, T. Inagaki, Y. Masuda, S. Yamamoto, M. Yamashita, I. Kawasaki: *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1188.
- [14] L. Ollero, L. Castedo, D. Domínguez: *Synlett* **1997**, 1047.
- [15] a) G. N. Lewis, R. E. Cornish: *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2616.
b) H. C. Urney, G. B. Pegram, J. R. Huffman: *J. Chem. Phys.* **1936**, *4*, 623.
- [16] I. P. Gragerov, M. P. Ponomarchuk: *Zhur. Obshch. Khim.* **1959**, *29*, 3895.
- [17] C. A. Bunton, A. E. Comyns, J. Graham, J. R. Graham: *J. Chem. Soc.* **1955a**, 3817.
- [18] D. Samuel, B. L. Silver: *Adv. Phys. Org. Chem.* **1965**, *3*, 123.
- [19] Roberts a Urey: *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2580.
- [20] R. Bentley: *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2765.
- [21] A. I. Brodskii, M. M. Aleksankin, I. P. Gragerov: *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, *32*, 829.
- [22] a) W. H. Mears: *J. Chem. Phys.* **1938**, *6*, 295.
b) W. H. Mears, H. Sobotka: *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 880.
- [23] T.S. Chen, J. C. Stephens, L.C. Leitch: *J. Labelled Compd.* **1970**, *6*, 174.
- [24] S. Oae, K. Fujimori, Y. Uchida: *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5321.
- [25] M. A. Anderson, H. Shim, F. M. Raushel, W.W. Cleland: *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9246.
- [26] G. Höfle, B. Kunze: *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1843.
- [27] D. E. Cane, T. CH. Liang, H. Hasler: *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7274.
- [28] S. F. Wnuk, S. M. Chowdhury, P. I. Jr. Garcia, M. J. Robins: *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1816.

- [29] a) E. Spinner: *J. Chem. Phys.* **1988**, *92*, 3379 – 3386;
b) R. Camps: *Arch. Pharm.* **1902**, *240*, 336.
- [30] D. B. Denney, W. F. Goodyear, B. Goldstein: *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1727
- [31] D. C. Kapeller, F. Hammerschmidt: *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2380.
- [32] H. M. R. Hoffmann, K. Haase: *Synthesis* **1981**, *9*, 715.
- [33] C. P. Novakov , D. Feerman, A. I. Cederbaum, D. A. Stoyanovsky: *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 1239.
- [34] H. Gilman, P. D. Wilkinson, W. P. Fishel, C. H. Meyers: *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 150.
- [35] R. Vícha, M. Nečas, M. Potáček: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, *71*, 709.
- [36] a) R. A. Benkeser, D. C. Snyder : *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1243;
b) P. R. Austin, J. R. Johnson : *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54* , 647;
c) H. Gilman, J. E. Kirby: *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 345.
- [37] F. H. Herbst et al., *Acta Cryst.* **1999**, *B55*, 767.
- [38] V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli, X. Yao, C.-J. Li: *New J. Chem.* **2007**, *32*, 694.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Zkratka Číslo Symbol	Název	Struktura
Me	methyl	—
Et	ethyl	—
Bu	butyl	—
Ph	fenyl	—
Ad	1-adamantyl	
1 ADAC	adamantan-1-karbonylchlorid	
2a-g	arylmagnesium halogenid	R—Mg—X X = Br, Cl
3a	2-(1-adamantyl)-1,3-difenylpropan-2-ol	
3b	2-(1-adamantyl)-1,3-bis(3-methylfenyl)-propan-2-ol	
4a	3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)isochroman-1-on	

4b	3-(1-adamantyl)-5-methyl-3-(2-methylbenzyl)isochroman-1-on	
4c	3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)[¹⁸ O]isochroman-1-on	
5	1-adamantyl(2,4-dimethylfenyl)keton	
6	1-(1-adamantyl)-2-(3-methylfenyl)ethan-1-on	
7	1-adamantyl(2-methylfenyl)keton	
8a,b,c,d,e	1,3-di(1-adamantyl)propan-1,3-dion*	
8f	1,3-di(1-adamantyl)-2-(3-methylfenyl)[¹⁸ O]propan-1,3-dion	

9a	(1-adamantyl)-2,4-dimethylbenzoát	
9b	3-(methyl)benzyl-adamantan-1-karboxylát	
9c	2,4-dimethylfenyl-adamantan-1-karboxylát	
10	ethyl-adamantan-1-karboxylát	
APCI	chemická ionizace za atmosférického tlaku	—
DEE	diethylether	—
EA	ethyl-acetát	—
EI	elektron impact	—
ESI-MS	elektrosprej ionizace - hmotnostní spektrometrie	—
G6P	glukosa-6-fosfát	—
G6PDH	glukosa-6-fosfát dehydrogenasa	—
HAPMO	4-hydroxyacetofenon monooxygenasa	—
M-PAMO	fenylaceton monooxygenasa	—
NADPH	nikotinamidadeninukleotid fosfát	—
NDA	neidentifikovaný derivát adamantanu	—
PE	petrolether (40–60 °C)	—
RVO	rotační vakuová odparka	—
TLC	chromatografie na tenké vrstvě	—

* substituenty pro příslušné skupiny

struktura 8	R	R₁	R₂
a	H	H	H
b	H	methyl	H
c	methyl	H	H
d	H	H	nitro
e	nitro	H	H

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Struktury odvozené od isochromanu vyskytující se v přírodě.....	13
Obrázek 2. Příklady látek vyskytujících se v přírodě.....	14
Obrázek 3. Struktura ajudazolů	15
Obrázek 4.: 3',4'-Disubstituovaný-spiro[isochromen-3,5'-isoxazolin]-4(1 <i>H</i>)-on.....	15
Obrázek 5. Kalibrační křivka	35
Obrázek 6. Část chromatogramu reakce 2.5.10, retenční čas 4–17 min.	45
Obrázek 7. Část chromatogramu reakce 2.5.10, retenční čas 18–33 min.	46
Obrázek 8. Část chromatogramu reakce 2.5.10, retenční čas 56–69 min.	46
Obrázek 9. Část chromatogramu reakce 2.5.10, retenční čas 60–74 min.	47
Obrázek 10. Část chromatogramu reakcí 2.5.1–7, retenční čas 13,400-13,850 min.....	48
Obrázek 11. Hmotové spektrum ketonu 5	49
Obrázek 12. Hmotové spektrum ketonu 6	49
Obrázek 13. Část chromatogramu reakcí 2.5.1–7, retenční čas 22–32 min.	49
Obrázek 14. Část chromatogramu reakcí 2.5.1–7, retenční čas 56–58 min.	50
Obrázek 15. Část chromatogramu reakcí 2.5.1–7, retenční čas 64–72 min.	51
Obrázek 16. Část chromatogramu 2.5.8–10, retenční čas 56,1-58 min.....	52
Obrázek 17. Část chromatogramu reakcí č. 11-13, retenční čas 56,1–58 min.....	53
Obrázek 18. Část chromatogramu reakcí č. 11-13, retenční čas 64-72 min.....	53
Obrázek 19. Výřez +MS2 značeného a neznačeného isochroman-1-onu	57
Obrázek 20. Identifikace esteru v reakční směsi	62
Obrázek 21. Konformery isochromanonu	65
Obrázek 22. Vibrační spektra, srovnání vypočítané a experimentální struktury 8c	70

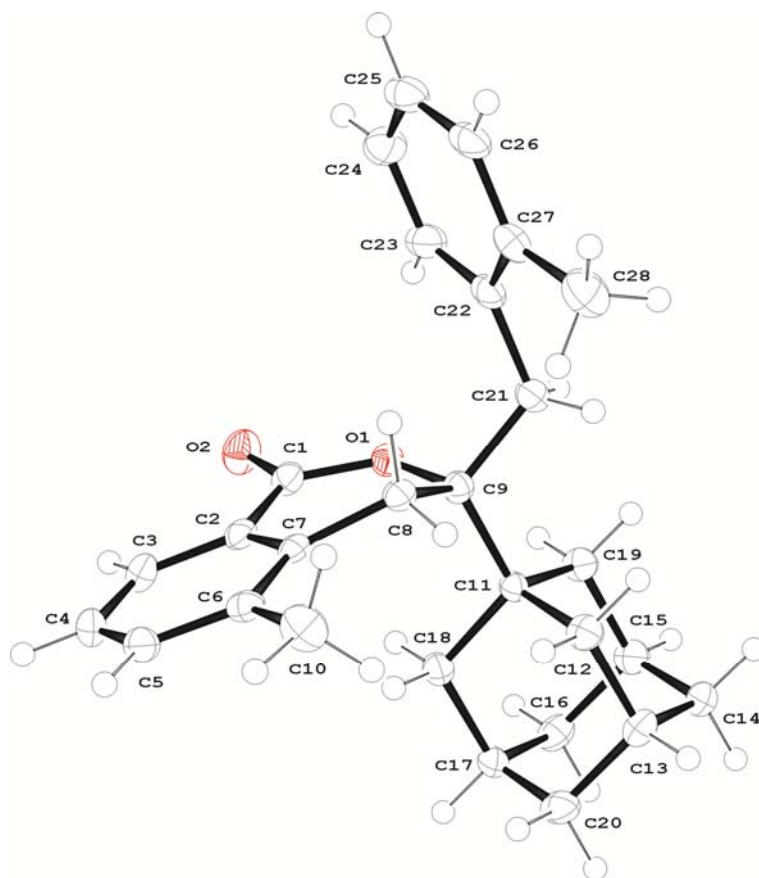
SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Výtěžky Grignardových činidel	27
Tabulka 2. Koncentrace připravených vzorků	35
Tabulka 3. Vliv složení reakční směsi na průběh reakce	35
Tabulka 4. Vliv reakční doby na průběh reakce.....	36
Tabulka 5. Vliv výchozí koncentrace ADAC na průběh reakce	36
Tabulka 6. Navážky značené kyseliny s výtěžky [¹⁸ O]ADAC.....	37
Tabulka 7. Navážky [¹⁸ O]ADAC, výtěžky a vzhled surových produktů	37
Tabulka 8. Výchozí látky a výtěžky jednotlivých esterů	39
Tabulka 9. Výtěžky isochromanonu 4a	51
Tabulka 10. Torzní úhly konformerů	64
Tabulka 11. Krystalová data isochromanonů, příslušného alkoholu a ketonů.....	65
Tabulka 12. Experimentální a vypočítané chemické posuny ¹ H a ¹³ C - δ [ppm].....	68
Tabulka 13. Krystalová data vybraných dionů.....	68

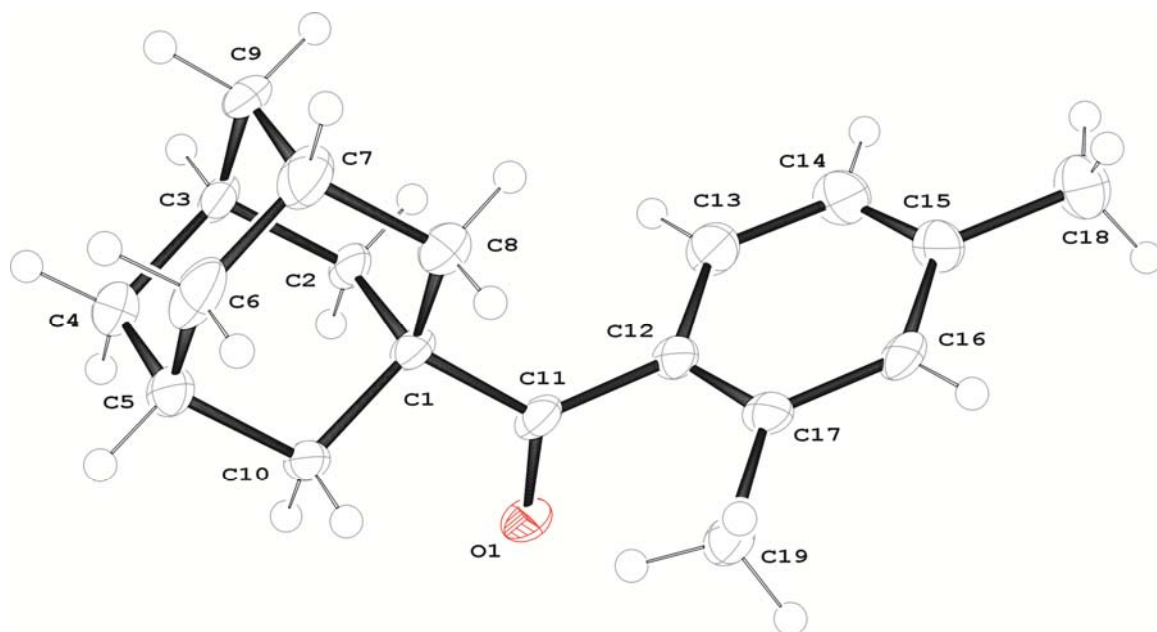
SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1. ORTEP diagram struktury 3-(1-adamantyl)-5-methyl-3-(2-methylbenzyl)isochroman-1-onu	83
Příloha 2. ORTEP diagram struktury 1-adamantyl-2,4-dimethylfenylketonu	83
Příloha 3. ORTEP diagram struktury 1-adamantyl-2-methylfenylketonu	84
Příloha 4. ORTEP diagram struktury 1,3-bis(1-adamantyl)-2-(3-fenylpropan)-1,3-dionu.....	84
Příloha 5. ORTEP diagram struktury 1,3-di(1-adamantyl)-2-(1-nitrofenyl)propan-1,3-dionu.....	85
Příloha 6. ORTEP diagram struktury 2-(1-adamantyl)-1,3difenylpropan-2-olu	85
Příloha 7. Babjaková et. al: Acta Cyst, 2010, 66, 3292	86
Příloha 8. Babjaková et. al: Acta Cyst, 2010, 66, 2175	88

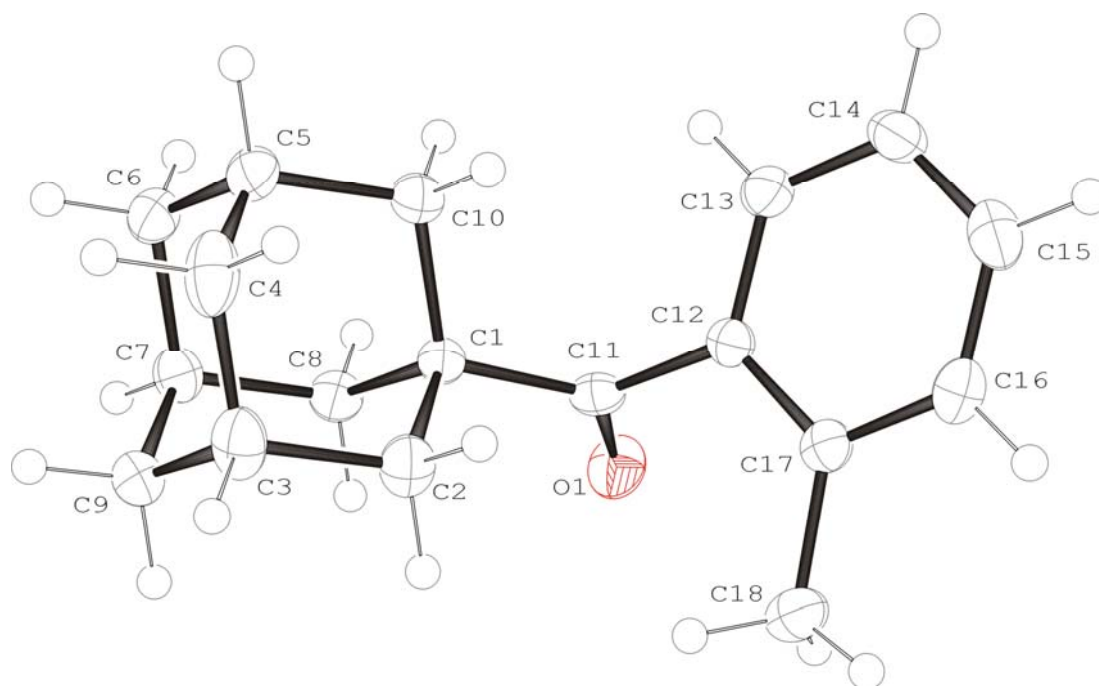
Příloha 1. ORTEP diagram struktury 3-(1-adamantyl)-5-methyl-3-(2-methylbenzyl)isochroman-1-onu



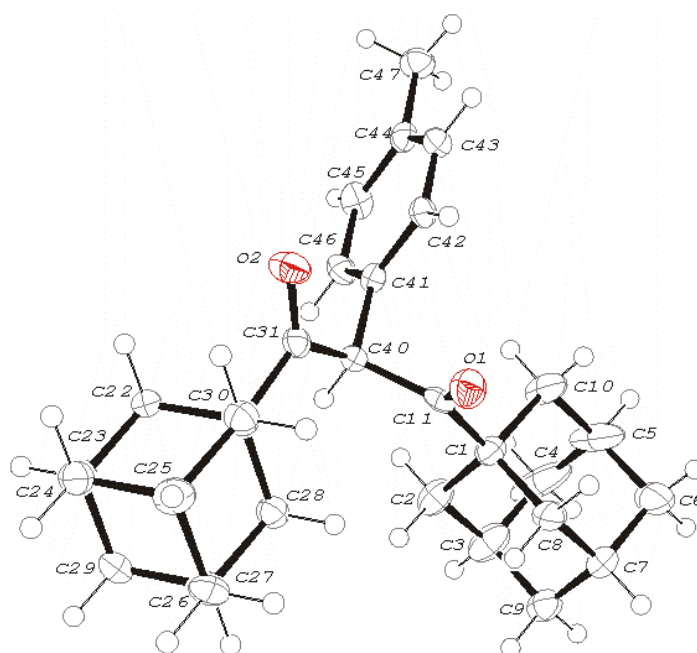
Příloha 2. ORTEP diagram struktury 1-adamantyl-2,4-dimethylfenylketonu



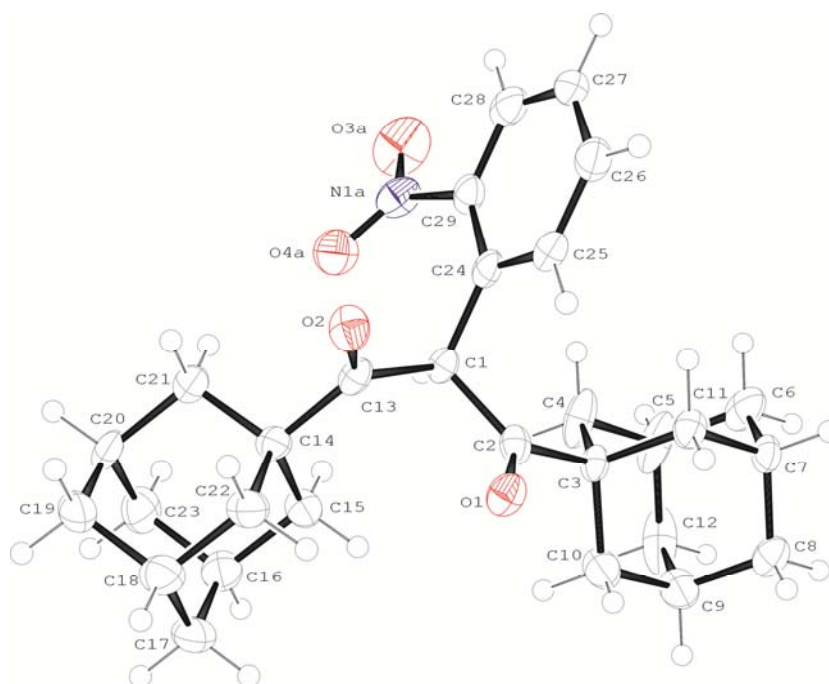
Příloha 3. ORTEP diagram struktury (1-adamantyl)2-methylfenylketonu



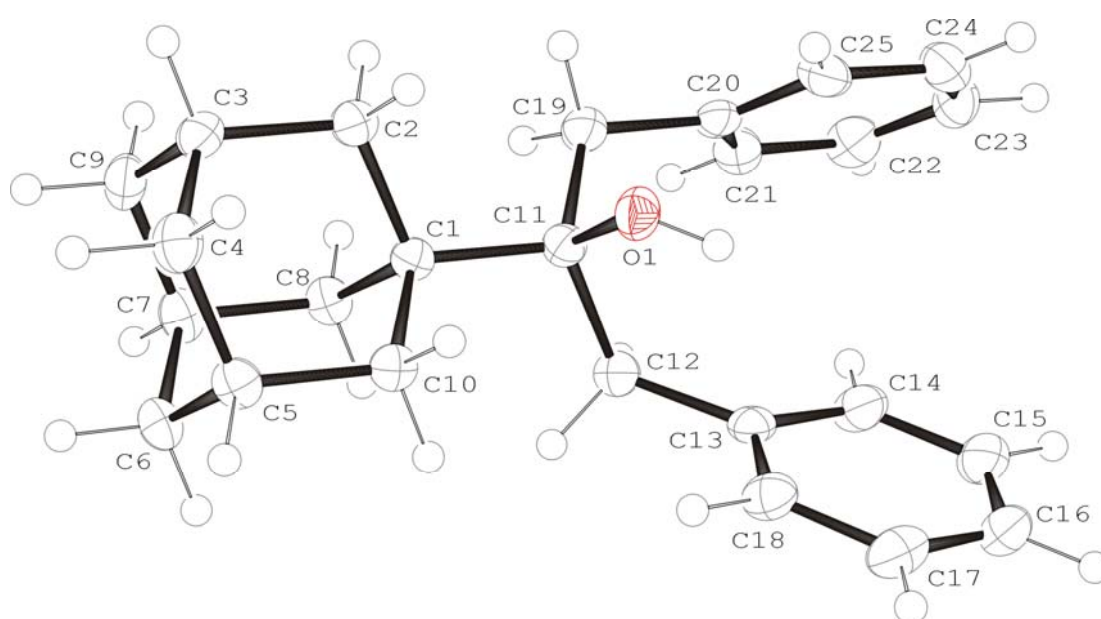
Příloha 4. ORTEP diagram struktury 1,3-di(1-adamantyl)-2-(3-fenylpropan)-1,3-dionu



Příloha 5. ORTEP diagram struktury 1, 3-di(1-adamantyl)-2-(1-nitrofenyl)propan-1,3-dionu



Příloha 6. ORTEP diagram struktury 2-(1-adamantyl)-1,3difenylpropan-2-olu



Příloha 7. Babjaková *et. al.*: *Acta Cryst*, 2010, 66, 3292

electronic reprint

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

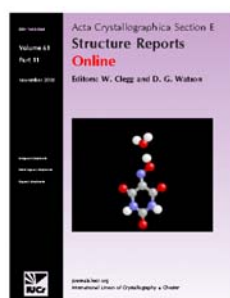
Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

(1-Adamantylo)(2-methylphenyl)methanone

Eva Babjaková, Marek Nečas and Robert Vícha

Acta Cryst. (2010). E66, o3292

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. In 2007, the journal published over 5000 structures. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

organic compounds

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

(1-Adamantyl)(2-methylphenyl)-methanone

Eva Babjaková,^a Marek Nečas^b and Robert Vícha^{a*}

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, and ^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University in Brno, Kamenice 5, Brno-Bohunice, 625 00, Czech Republic
Correspondence e-mail: rvicha@ft.utb.cz

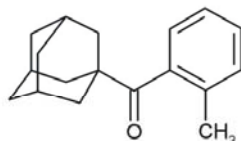
Received 2 November 2010; accepted 18 November 2010

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 120$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002$ Å; R factor = 0.037; wR factor = 0.084; data-to-parameter ratio = 14.0.

In the title compound, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$, the dihedral angle between the carbonyl and benzene planes is $69.11(6)^\circ$. In the adamantyl group, the three fused cyclohexane rings have almost ideal chair conformations, with C—C—C angles in the range $108.14(11)$ – $110.50(11)^\circ$. No specific intermolecular interactions (other than van der Waals interactions) are present in the crystal.

Related literature

For background to the synthesis, see: Vícha *et al.* (2006); Austin & Johnson (1932). For an alternative method for the preparation of the title compound, see: Lo Fiego *et al.* (2009).



Experimental

Crystal data

 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ $M_r = 254.36$ Monoclinic, $P2_1/c$ $a = 6.6988(4)$ Å $b = 12.2971(6)$ Å $c = 16.7670(7)$ Å $\beta = 92.244(4)^\circ$ $V = 1380.14(12)$ Å³ $Z = 4$ Mo $K\alpha$ radiation $\mu = 0.07$ mm⁻¹ $T = 120$ K $0.40 \times 0.40 \times 0.30$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur diffractometer with a Sapphire2 detector

Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis RED*; Oxford)

Diffraction, 2009)

 $T_{\min} = 0.974$, $T_{\max} = 1.000$

8111 measured reflections

2414 independent reflections

1673 reflections with $I > 2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.029$

Refinement

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$ $wR(F^2) = 0.084$ $S = 0.96$

2414 reflections

173 parameters

H-atom parameters constrained

 $\Delta\rho_{\max} = 0.17$ e Å⁻³ $\Delta\rho_{\min} = -0.19$ e Å⁻³

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2009); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

The financial support of this work by internal grant of TBU in Zlín No. IGA/7/FT/10/D funded from the resources of specific university research is gratefully acknowledged.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PK2284).

References

- Austin, P. R. & Johnson, J. R. (1932). *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 647–660.
Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
Lo Fiego, M. J., Lockhart, M. T. & Chopra, A. B. (2009). *J. Organomet. Chem.* **694**, 3674–3678.
Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.
Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
Vicha, R., Nečas, M. & Potáček, M. (2006). *Collect. Czech. Chem. Commun.* **71**, 709–722.

Příloha 8. Babjaková *et. al.*: *Acta Cryst*, 2010, 66, 2175

electronic reprint

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

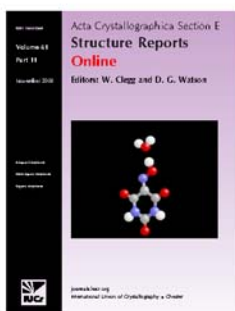
Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

2-(1-Adamantyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol

Eva Babjaková, Marek Nečas and Robert Vícha

Acta Cryst. (2010). E66, o2175

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. In 2007, the journal published over 5000 structures. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

2-(1-Adamantyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol

Eva Babjaková,^a Marek Nečas^b and Robert Vícha^{a*}^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, and ^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 5, Brno-Bohunice, 625 00, Czech Republic

Correspondence e-mail: rvicha@ft.utb.cz

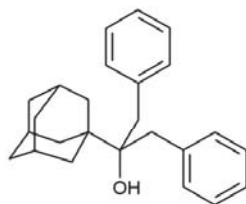
Received 19 July 2010; accepted 28 July 2010

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 120$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002$ Å; R factor = 0.033; wR factor = 0.080; data-to-parameter ratio = 14.0.

In the title compound, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}$, the adamantane cage consists of three fused cyclohexane rings in classical chair conformations, with C—C—C angles in the range 107.15 (9)–111.55 (9)°. The dihedral angle between the benzene rings is 46.91 (4)° and the conformation is stabilized by a weak intramolecular C—H \cdots π interaction.

Related literature

For the preparation and spectroscopic properties of the title compound, see: Vícha *et al.* (2006). For related structures, see: Vaissermann & Lomas (1997); Vícha & Nečas (2010).



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}$
 $M_r = 346.49$
 Monoclinic, $C2/c$
 $a = 24.2808$ (10) Å

$b = 6.3978$ (2) Å
 $c = 25.2555$ (14) Å
 $\beta = 106.183$ (5)°
 $V = 3767.8$ (3) Å³

$Z = 8$
 Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.07$ mm⁻¹

$T = 120$ K
 $0.40 \times 0.30 \times 0.20$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur diffractometer with a Sapphire2 (large Be window) detector
 Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis RED*; Oxford)

Diffraction, 2009)
 $T_{\min} = 0.965$, $T_{\max} = 1.000$
 17425 measured reflections
 3315 independent reflections
 2381 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.024$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.033$
 $wR(F^2) = 0.080$
 $S = 0.96$
 3315 reflections

236 parameters
 H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\max} = 0.20$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min} = -0.21$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg1 is the centroid of C20–C25 ring.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C14—H14 \cdots Cg1	0.95	2.70	3.3172 (13)	123

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2009); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

Financial support of this work by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlín, project No. IGA/7/FT/10/D, is gratefully acknowledged.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: ZL2292).

References

- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
 Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
 Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
 Vaissermann, J. & Lomas, J. S. (1997). *Acta Cryst.* **C53**, 1341–1343.
 Vícha, R. & Nečas, M. (2010). *Acta Cryst.* **E66**, o1626.
 Vícha, R., Nečas, M. & Potáček, M. (2006). *Collect. Czech. Chem. Commun.* **71**, 709–722.

