

Syntéza a studium vlastností funkčních komponent supramolekulárních systémů na bázi adamantanu

Bc. Alena Matelová

Diplomová práce
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav chemie
akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Bc. Alena MATELOVÁ
Osobní číslo: T11155
Studijní program: N2901 Chemie a technologie potravin
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek
Forma studia: prezenční

Téma práce: Syntéza a studium vlastností funkčních komponent
supramolekulárních systémů na bázi adamantanu

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Zpracovat krátký přehled o atropoizomerii ve farmacii či obecně v chemii funkčních molekul.
2. Na základě průzkumu primární literatury navrhnout racionální syntetické postupy vedoucí ke klíčovému intermediátu 1,2-dihydrofenanthren-3(4H)-onu.

II. Praktická část

1. Dle navrženého postupu provést syntézu intermediátu 1,2-dihydrofenanthren-3(4H)-onu.
2. Následně reakcí s (2-aminofenyl)(1-adamantyl)methanonem připravit racemát 14-(1-adamantyl)-7,8-dihydro-nafto[1,2-a]akridinu.
3. Převést výše zmíněný racemát na směs diastereomerů a pokusit se o rozdělení směsi.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] Dle provedené literární rešerše nástrojem SciFinder v databázi CA+ a CASREACT a nástrojem Reaxys v databázi Beilstein.

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

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **8. února 2013**

Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2013**

Ve Zlíně dne 8. února 2013


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ 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 § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užit své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 14.5.2013

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 nevydělčně 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 výtěžku 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 přihlédne k výši výtěžku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

14-(1-Adamantyl)-7,8-dihydronafto[1,2-*a*]akridin je látka, která může díky velkým sterickým nárokům adamantanového skeletu a spirálovitému uspořádání aromatických kruhů vykazovat atropoisomerii s velmi vysokou energetickou bariérou racemizace. Tato vlastnost využitelná pro přípravu molekulárních spínačů spolu s potenciálními biologickými vlastnostmi, nás vedla k pokusu o přípravu této látky. Nejprve bylo třeba připravit dvě hlavní komponenty 1,2-dihydrofenantren-3(4*H*)-on a 1-(1-adamantyl)-1-(2-aminofenyl)methanon, které následně vzájemnou reakcí poskytnou žádaný produkt. Zatímco příprava druhé uvedené komponenty byla lehce zvládnuta, při přípravě zmíněného fenanthrenonu se vyskytly neočekávané obtíže. Po neúspěšném experimentálním prozkoumání řady postupů se zatím jako nejschůdnější jeví varianta využívající jako jednu z reakčních komponent diazomethan. V současné době pracujeme na optimalizaci tohoto reakčního stupně syntézy titulní látky. Pozornost byla rovněž věnována přípravě 1-adamantyl-bisimidazoliovým solím s 9,10-disubstituovaným antracenovým můstkem a studiu supramolekulárního chování vůči cucurbit[7]urilu v plynné fázi.

Klíčová slova: atropoizomerie, adamantan, molekulární spínače

ABSTRACT

14-(1-Adamantyl)-7,8-dihydro-*naphtho*[1,2-*a*]acridine is a substance, which can display atropisomerism with a great energetic barrier of racemization due to high steric hindrance between the adamantane cage and the helically distorted aromatic skeleton. This property, which may be useful for the preparation of molecular switches together with its potential biological activity, was the main reason for its preparation. At first, we had to prepare two key components: 1,2-dihydrophenanthrene-3(4*H*)-one and 1-(1-adamantyl)-1-(2-aminophenyl)ethanone, which were hoped to be used for the creation of the desired product. Whereas the preparation of the latter component was done without difficulties, during the synthesis of the former component an abrupt trouble appeared. After unsatisfactory experimental exploration of many various synthetic approaches, we partially succeeded in employing the hazardous diazomethane. Recently, we optimized this procedure. Last but not least, the attention was focused on the synthesis of 1-adamantylbisimidazolium salts with 9,10-disubstituted anthracene as the centerpiece. The gas-phase behavior of the prepared bisimidazolium salts and their complexes with cucurbit[7]uril were also studied by means of ESI-MS.

Keywords: atropisomerism, adamantane, molecular switches

Děkuji

- vedoucímu své diplomové práce Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za příkladné vedení mé práce, pomoc při jejím zpracování a nekončící optimismus.
- Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za měření ESI-MS.
- Ing. Petře Branné a Ing. Evě Babjakové za milý přístup, ochotu a pomoc nejen při práci v laboratoři.

Zvláštní poděkování patří Ústavu chemie PřF MU v Brně za umožnění měření spekter nukleární magnetické resonance.

Práce byla podpořena interní grantovou agenturou UTB v rámci projektu IGA FT/2012/.

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

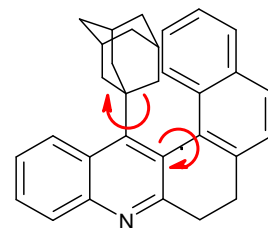
OBSAH

ÚVOD.....	11
I TEORETICKÁ ČÁST	13
1 STEREOISOMERIE	14
1.1 ATROPOIZOMERIE	15
1.2 SEPARACE ENANTIOMERŮ	17
1.3 HELICITA.....	19
2 MOLEKULÁRNÍ SPÍNAČE	21
3 NAVRŽENÍ SYNTETICKÝCH POSTUPŮ VEDOUCÍCH K PŘÍPRAVĚ 1,2-DIHYDROFENANTREN-(4H)-3-ONU	23
3.1 SYNTÉZA 1	24
3.1.1 Možnost přípravy 14-(1-adamantyl)-7,8-dihydronafto[1,2- <i>a</i>]akridinu.....	24
3.1.2 Příprava 1-(1-adamantyl)-1-(2-aminofenyl)methanonu (12).....	25
práškového železa v kyselém prostředí.	25
3.1.3 Možnosti přípravy 3,4 dihydrofenanthren-2(1 <i>H</i>)-onu (6).....	25
3.1.4 Možnosti přípravy 3,4 dihydro-1-(methylthio)fenantren-2(1 <i>H</i>)-onu (5)	26
3.1.5 Možnosti přípravy 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu (4).....	27
3.1.6 Možnosti přípravy methyl-[3-(2-naftyl)propanoátu (3)	28
3.1.7 Možnosti přípravy methyl-[3-(2-naftyl)]prop-2-enoátu (2)	29
3.2 SYNTÉZA 2	30
3.2.1 Možnosti přípravy 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu (4).....	31
3.2.2 Možnost přípravy methylsulfonylmethyl(2-naftyl-3-ethyl)ketonu (9).....	32
3.2.3 Možnosti přípravy 1-brommethyl(2-naftyl-3-ethyl)ketonu (7).....	32
3.3 SYNTÉZA 3	34
3.3.1 Možnosti přípravy 1-diazo-4-(2-naftyl)but-2-onu (11).....	34
3.3.2 Možnosti přípravy chloridu 3-(2-naftyl)propanové kyseliny (10)	35
3.3.3 Možnosti přípravy 3-(2-naftyl)propanové kyseliny (9)	36
II PRAKTICKÁ ČÁST	37
4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	38
5 PŘÍPRAVA 14-(1-ADAMANTYL)-7,8-DIHYDRONAFTO[1,2- A]AKRIDINU	39
5.1 PŘÍPRAVA ÚSTŘEDNÍHO INTERMEDIÁTU 6 PRVNÍ SYNTETICKOU CESTOU	39
5.1.1 Příprava methyl-[3-(2-naftyl)]prop-2-enoátu	39
5.1.2 Příprava Raneyova niklu	40
5.1.3 Příprava methyl-[3-(2-naftyl)]propanoátu.....	40
5.1.4 Příprava 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu	41
5.1.5 Příprava 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu pomocí jiné báze	43
5.2 PŘÍPRAVA METHYLSULFINYLDERIVÁTU 4 ALTERNATIVNÍ CESTOU	45
5.2.1 Příprava 1-brommethyl(2-naftyl-3-ethyl)ketonu	45
5.3 PŘÍPRAVA ÚSTŘEDNÍHO INTERMEDIÁTU 6 DRUHOU SYNTETICKOU CESTOU	46
5.3.1 Příprava 3-(2-naftyl)propanové kyseliny	46
5.3.2 Příprava 3-(2-naftyl)propyl chloridu	47
5.3.3 Příprava [2-(2-naftyl)ethyl]diazomethylketonu	47

5.4	PŘÍPRAVA BIS(1-ADAMANTYL)IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ.....	50
5.4.1	Příprava 9,10-bis(brommethyl)antracenu	50
5.4.2	Syntéza bisimidazoliové soli.....	52
6	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	53
6.1	PŘÍPRAVA 14-(1-ADAMANTYL)-7,8-DIHYDRONAFTO[1,2-A]AKRIDINU.....	53
6.1.1	Příprava ústředního intermediátu 6 první syntetickou cestou	54
6.1.1.1	Příprava methyl-[3-(2-naftyl)]prop-2-enoátu	54
6.1.1.2	Příprava methyl-[3-(2-naftyl)]propanoátu	54
6.1.1.3	Příprava 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu	55
6.1.1.4	Příprava 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu pomocí jiné báze	
6.1.2	Příprava methylsulfinylderivátu 4 alternativní cestou	60
6.1.3	Příprava ústředního intermediátu 6 třetí syntetickou cestou	62
6.1.3.1	Příprava 3-(2-naftyl)propanové kyseliny	62
6.1.3.2	Příprava 3-(2-naftyl)propyl chloridu	63
6.1.3.3	Příprava [2-(2-naftyl)ethyl]diazomethylketonu	63
6.2	PŘÍPRAVA BIS(1-ADAMANTYL)IMIDAZOLIOVÝCH SOLÍ.....	69
6.2.1	Příprava 9,10-bis(brommethyl)antracenu	70
6.2.2	Syntéza bisimidazoliové soli.....	72
	ZÁVĚR	78
	PUBLIKAČNÍ VÝSTUPY	79
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	80
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	84
	SEZNAM TABULEK.....	86

ÚVOD

Hlavním cílem práce je připravit 14-(1-adamantyl)-7,8-dihydronafto[1,2-*a*]akridin, který bude s velikou pravděpodobností vykazovat stereoisomerii s vysokou bariérou racemizace. Předpokládáme totiž, že tato látka bude vykazovat dostatečně silnou bariéru rotace okolo jednoduchých vazeb znázorněných na



obrázku. Pokud taková situace nastane, bylo by možné jednotlivé enantiomery od sebe separovat. Je možné, že dostatečným zvýšením teploty dojde k přeměně jednoho atropoisomeru v druhý. Po rozseparování jednotlivých atropoisomerů hodláme zkoumat tento proces.

Druhý teoreticky zajímavý rys uvažované struktury je bránění rotace adamantanu.. Takové látky s 1-adamantylovým substituentem postrádajícím při laboratorní teplotě lokální C_3 symetrii ve vztahu k metodám popisu nebyly dosud publikovány.

Díky těmto vlastnostem je oprávněné předpokládat, že titulní látka bude sloužit jako molekulární spínač. Molekulární spínače jsou sloučeniny, které mohou na základě vhodného vnějšího impulsu, pozměnit svou strukturu, a tím opět ovlivnit své okolí. Mnohé molekuly běžně přítomné v organismu vlastnost molekulového spínání vykazují, a tudíž jsou na základě znalosti principu jejich chování a struktury připravovány syntetické molekulární spínače. Molekulární spínače jsou důležité nejen ve farmacii, ale i v nanotechnologiích či biologii, kde je jejich biologická funkce založena například na alosterické regulaci. Velmi diskutované je působení některých vybraných spínačů na nádorové buňky a ovlivnění jejich růstu.

Druhá část této práce se zabývá syntézou bisimidazoliové soli a studiem její komplexace s cucurbit[7]urilem v plynné fázi. Bisimidazoliové soli mají širokou oblast využití. Používají se jako farmaceuticky vhodné soli a proléčiva. Rovněž je velmi časté jejich využití jako iontových kapalin v organické syntéze. *N*-heterocyklické karbeny odvozené od bisimidazoliových solí pak bývají často používány jako ligandy v komplexech přechodných kovů.

V teoretické části je přiblížena problematika molekulárních spínačů a stereochemie, zejména pak atropoisomerie. Jsou zde také uvedeny příklady látek, které tyto vlastnosti vykazují a mají využití v praxi. Na základě retrosyntetické analýzy a průzkumu literatury byla zpracována krátká rešerše postupů vedoucích k přípravě titulní látky.

V praktické části jsou popsány jednotlivé postupy, které byly využity pro syntézu příslušných intermediátů. Jsou zde podrobně popsány veškeré úspěšné i neúspěšné reakční kroky a je diskutována možná příčina jejich neúspěchu.

I. TEORETICKÁ ČÁST

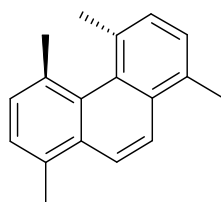
1 STEREOISOMERIE

Jako stereoisomery se označují látky, které mají stejný sumární vzorec, stejnou konstituci (tedy atomární konektivitu), ale liší se prostorovým uspořádáním atomů a skupin. Stereoisomery lze dále dělit na konformační isomery a na konfigurační isomery. Konformační isomery mohou za laboratorní teploty mezi sebou přecházet například pouhou rotací kolem jednoduché vazby, kdežto u konfiguračních isomerů k tomuto ději za laboratorní teploty nedochází. Zda molekula vykazuje konformační či konfigurační isomerii však může záviset na teplotě. Při zvýšení teploty se zvyšuje energie molekuly a může tak docházet k protáčení kolem vazeb, ke kterému dosud nedocházelo a naopak, dostatečným snížením teploty se může dojít k „zamrznutí“ rotace v konformačních isomerech. Konfigurační isomery je možné dále dělit na enantiomery a diastereomery.^{1,2,3} Prostorové uspořádání atomů je popisováno tzv. absolutní konfigurací.

Enantiomery mohou vykazovat optickou aktivitu. Jedná se o jev, kdy určité sloučeniny stáčejí rovinu kmitů polarizovaného světla. Tento jev souvisí buď s krystalovou strukturou látky, nebo přímo se stavbou jednotlivých molekul. Nesouměrné molekuly se jako každý geometricky nesouměrný útvar vyznačují tím, že jejich zrcadlový obraz představuje naprosto odlišný útvar nepřevoditelný fyzikálně a chemicky přípustnými operacemi v originál. Tato dvojice látek má stejný energetický obsah, shodné fyzikální vlastnosti, liší se pouze interakcí s jinými chirálními objekty nebo jevy, jako je například polarizované světlo. Pokud tyto látky stáčejí rovinu polarizovaného světla, pak o stejný úhel, rozdílný je pouze smysl otáčení. Chceme-li se přesvědčit zda látka určité struktury může vytvářet enantiomery, zjišťujeme, zda s ní lze přivést její zrcadlový obraz k překryvu. Tento postup se zvláště u složitějších molekul realizuje tak, že se vyhledávají všechny prvky symetrie, které lze na molekule najít. Model, který není možno přivést ke krytí žádnou z operací symetrie, se nazývá asymetrický a příslušná vlastnost asymetrie. Asymetrie je postačující podmínkou pro existenci enantiomerů, nikoliv však podmínkou nutnou. Nutnou a přitom postačující podmínkou je, aby model molekuly nebylo možno převést i identický útvar zrcadlením v rovině. Tento model má nejvýše rotační osu symetrie a nazývá se chirální. Asymetrická molekula je tedy vždy útvarem chirálním, ale chirální molekula nemusí být nutně asymetrická.^{3,4,5}

Mezi sloučeniny, kterými nelze proložit rovinu symetrie, patří i deriváty fenantrenu, substituované v poloze 4 a 5 (**Obrázek 1**). Substitucí v uvedených polohách si skupiny

atomů připojené k základnímu cyklu v uvedených polohách tak překážejí, že vzniká optická izomerie vyvolaná nuceným vybočením z roviny.⁶



Obrázek 1: 1,4, 5 – trimethyl – 8- ethylfenanthren

Podobně jako posuzujeme vztahy mezi atomy v molekule z hlediska symetrie, můžeme na základě geometrických prvků klasifikovat prvky chiralitu. Rozlišujeme pak chiralitu centrální, axiální a planární, jež jsou všechny charakterizovány příslušnými prvky chiralitu – stereogenním centrem (bodem), osou (přímkou) a rovinou.^{4,5}

Mezi axiálně chirální sloučeniny náležejí například derivátu allenu, alkylicykloalkany, spiroalkany, deriváty adamantanu substituované v polohách 2, 2, 6, 6 různými substituenty a konformační enantiomery s omezenou rotací, zvané atropoisomery.¹

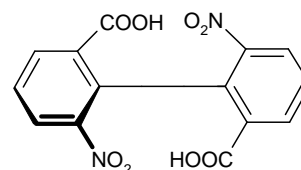
1.1 Atropoizomerie

Konformační isomerie spočívá v otáčivosti kolem σ vazeb v molekule. Rotace však zpravidla není zcela volná. Dochází při ní k určité repulzivní interakci mezi rotujícími skupinami a ke vzniku konformačních isomerů. Jednotlivé konformery však zpravidla nelze za obvyklých podmínek izolovat jako chemická individua. Bylo by možné izolovat je ve formě jednotlivých stereoisomerů, kdyby se podařilo zcela zabránit rotaci kolem σ vazeb, což může být provedeno například dostatečným snížením teploty. Stereoisomerům, které v důsledku zabráněné rotace okolo jednoduché vazby mohou existovat v „zabrzděné“ konformaci, se říká atropoisomery.^{1,3}

Tento druh isomerie je znám u derivátů bifenyly, 1,1'-binaftylu, bipyridylu, *N*-fenylpyrrolu a podobných sloučenin.^{4,5,6} Všechny známé sloučeniny tohoto druhu obsahují v α polohách k σ vazbě, kolem níž by mohlo dojít k otáčení, velké atomy nebo skupiny atomů, které si navzájem tak překážejí, že otočení obou jader do jedné roviny je nemožné. To je hlavní příčinou chiralitu molekuly. Je-li jedna ze skupin dostatečně velká, např. amoniová nebo arsoniová skupina, uplatní se již interference s vodíkovým atomem. Nejčastěji však bývají obsazeny všechny α polohy.⁴

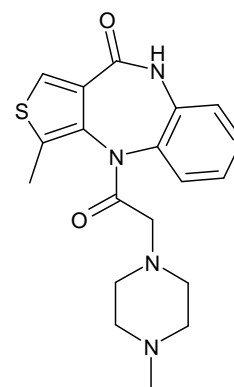
Další podmínkou vzniku atropoisomerů je přítomnost **různých** substituentů v obou α polohách každého z aromatických jader. I u molekul, kde je zabráněno protáčení jader, totiž může nastat situace, kdy molekula není chirální. Tento případ nastane tehdy, když obě bifenylová jádra nabudou ortogonálního uspořádání a zároveň jsou stejně substituována. Pokud není toto uspořádání energetickým minimem dané molekuly, je alespoň jednou možnou konformací s vyšší symetrií, která je určující pro popis struktury například pomocí spektrometrických metod.

Názorným příkladem atropoisomerie jsou některé deriváty bifenyly. Zatímco v jednoduché molekule bifenyly svírají roviny jader úhel asi 45° v důsledku sterických interakcí mezi vodíkovými atomy v α polohách k σ vazbě spojující benzenová



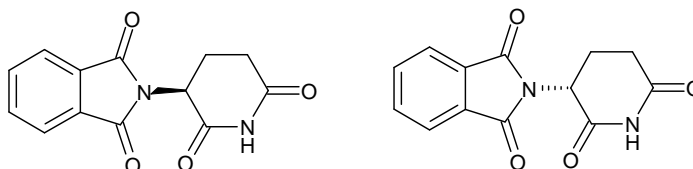
jádra. Velikost těchto sterických interakcí je relativně malá, pouze několik kJ/mol, což je taková hodnota energetické bariéry, která je za laboratorní teploty běžně překonávána. Bariéra se však dá zvýšit zavedením vhodných substituentů do α poloh. Jestliže jsou skupiny dostatečně objemné, může to znamenat úplné zabránění rotace. Např. 6,6'-dinitrodifenyl-2,2'-dikarboxylovou kyselinu je možno rozdělit na enantiomery, přičemž každý enantiomer je stabilní. Při laboratorní teplotě jsou izolovatelné jen ty izomery, u kterých je energetická bariéra vnitřní rotace alespoň 80 kJ/mol.¹

Různá biologická aktivita stereoisomerů má zásadní význam v medicíně. Obecně vzato nemusí být biologická aktivita enantiomerů či atropoisomerů příliš rozdílná, jsou ovšem známy případy, kdy jeden z dvojice isomerů má biologickou aktivitu výrazně vyšší než druhý. Příkladem může být léčivo Telenzepin (selektivní antimuskarinikum používané k léčbě žaludečních vředů⁷, jeden z dvojice atropoisomerů je až pětsetkrát účinnější než druhý) či Vankomycin (antibiotikum používané proti grampozitivním bakteriím⁸, forma přítomná v léčivu je isomer mající silnější účinek). V extrémním případě pak může být jeden z atropoisomerů/ enantiomerů velmi účinným léčivem, druhý z dvojice může mít na zdraví zcela opačný vliv. Jedním z nejznámějších případů je kauza léku s obchodním názvem Contergan, který se předepisoval těhotným ženám jako sedativum a hypnotikum proti ranním nevolnostem. Účinnou látkou je Thalidomid (**Obrázek 2**), který se vyskytuje ve dvou enantiomerních formách a k výrobě léčiv se využívala čistá (S)-forma.⁹ (R)-enantiomer nebyl nikdy před zavedením Conterganu do



Telenzepin

klinické praxe testován na biologické účinky. V důsledku kyselého pH v žaludku však docházelo po perorálním užití přípravku k racemizaci účinné látky. Nešťastnou shodou okolností vykazuje (*R*)-enantiomer silnou teratogenitu, což vedlo k narození desetitisíců postižených dětí.¹⁰



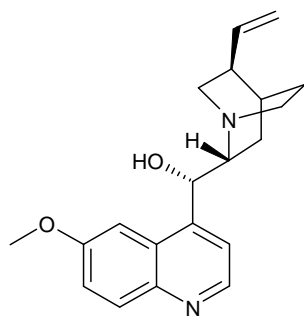
Obrázek 2: Vlevo (*R*)-enantiomer Thalidomidu, vpravo (*S*)-enantiomer

1.2 Separace enantiomerů

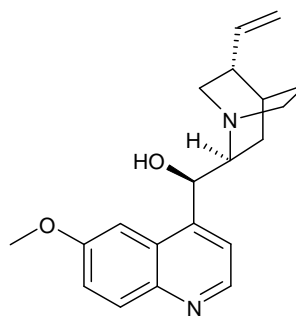
Velká část přírodních látek s chirálními molekulami se v přírodě vyskytuje v podobě čistého enantiomeru nebo alespoň výrazně převažuje jeden z enantiomerů.^{5,6} Jsou to např. cukry, α -aminokyseliny z bílkovin, terpeny, efedrin, pseudoefedrin, látky steroidního charakteru. Tyto látky mohou být izolovány z přírodních zdrojů jako čisté enantiomery, protože všechny vznikají vysoce stereospecifickými biologickými pochody. Pokud není známa vhodná stereoselektivní syntéza, připravujeme chemickou syntézou zpravidla směs enantiomerů ve formě racemátu. Čisté enantiomery se poté získávají následnými více či méně složitými operacemi. Jen ve vzácných případech je roztok racemátu v podobě racemické směsi (směs krystalků, kdy každý je tvořen jen jedním enantiomerem), takže stačí mechanické přebrání krystalů, jak to ostatně provedl Pasteur při vůbec první separaci enantiomerů v moderních dějinách (1857) s krystaly soli kyseliny vinné. Zpravidla většina látek krystaluje v podobě racemátu (v každém krystalu jsou rovnoměrně zastoupeny oba enantiomery), který nutno rozštěpit v enantiomery chemickou nebo v některých vhodných případech biologickou cestou.⁵

Principem chemické metody je zavedení nového stereogenního centra do molekuly enantiomeru jeho sloučením s „pomocným“ enantiomerem tzv. auxiliaritou. Tím jsou získány z racemátu dvě diastereomerní sloučeniny, které se od sebe mohou lišit fyzikálními vlastnostmi, například rozpustností, a proto jsou oddělitelné obvyklými separačními metodami (nejčastěji krystalizací či chromatografií). Po rozdělení diastereomerů je odstraněna auxiliarita a získána tak výchozí látka v enantiomerně čisté formě. Aby byla reakce úspěšná, je nutné najít takovou auxiliaritu, která by dala vzniknout diastereomerním sloučeninám, jenž by se od sebe výrazně lišily svými fyzikálními

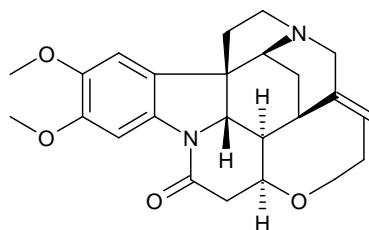
vlastnostmi. Nejčastější reakcí tohoto typu je tvorba soli z racemické zásady pomocí enantiomerní kyseliny nebo naopak z racemické kyseliny a enantiomerní báze. Jako enantiomer k štěpení bývají voleny snadno dostupné sloučeniny, např. alkaloidy (-)-chinin, brucin, strychnin apod.⁵



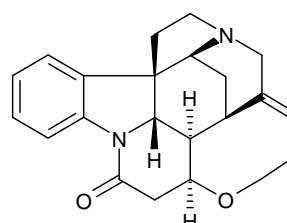
(S)-chinin



(R)-chinidin

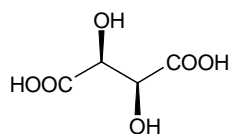


brucin

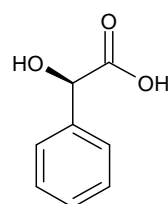


strychnin

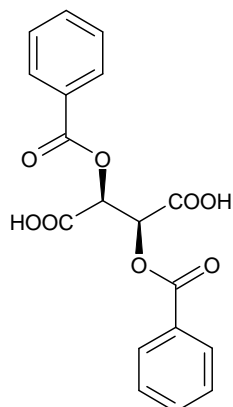
Z kyselin bývají používány kyselina vinná a její deriváty: kyselina dibenzoylvinná, popř. kyselina di-*p*-tosylvinná, kyselina mandlová a některé sulfokyseliny odvozené od kofeinu. Tyto látky musí být vždy použity v enantiomerně čisté formě.⁵



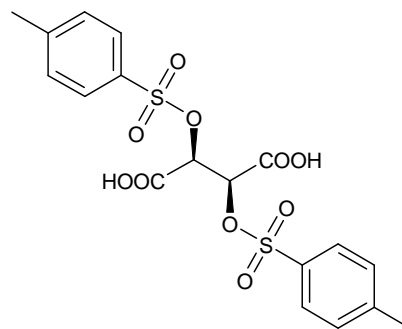
kyselina vinná



kyselina mandlová



kyselina dibenzoylvinná



kyselina di-p-tosylvinná

Obtížnější situace může nastat u sloučenin, které nemají žádné funkční skupiny. U aromatických uhlovodíků bývají využívány jejich schopnosti tvořit komplexy s nitrosloučeninami apod. Důležitý preparativně významný způsob dělení je založen na reakcích enzymatických. Některé mikroorganismy spotřebovávají ke své výživě pouze jeden enantiomer/atropoisomer a druhý se hromadí v substrátu.⁵

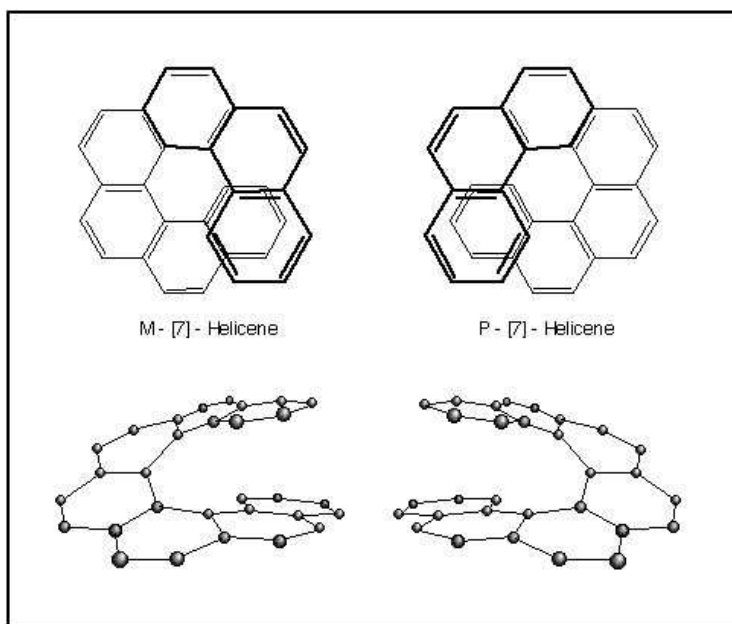
1.3 Helicita

Helicita je zvláštním příkladem chiralitity se kterým se setkáváme u sloučenin s helikální strukturou. Tyto molekuly postrádají obvyklé stereogenní centrum. Molekuly takovýchto sloučenin obsahují ve své struktuře tzv. helikální stereogenní jednotku, kterou představuje řetězec čtyř po sobě jdoucích atomů, které neleží v rovině, a které vytvářejí helix (šroubovice). Šroubovice je už sama o sobě chirální.^{1,2}

Do kategorie sloučenin, ve kterých je stereogenní jednotkou šroubovice, patří sloučeniny s osou chiralitity nazývané axiálně chirální sloučeniny a sloučeniny s rovinou chiralitity, tzv. planárně chirální sloučeniny.¹

Tyto vytvářejí helix, která je definována a) osou, b) směrem otáčení, tj. chiralitou a c) chodem závitů, tj. poměrem parametrů určujících posun ve směru osy a rotací kolem osy. Od obecné chiralitity se tedy liší znaky a) a c). Smysl závitů odpovídá smyslu chiralitity, absolutní konfiguraci. Pravotočivá helix spojuje posun podél osy ve směru od pozorovatele s otáčením souhlasným s pohybem hodinových ručiček. Tato absolutní konfigurace se vyjadřuje u sloučenin stereodeskriptorem P. Levotočivá helix se označuje u sloučenin stereodeskriptorem M a spojuje naopak posun s otáčením proti směru pohybu hodinových ručiček (**Obrázek 3**).²

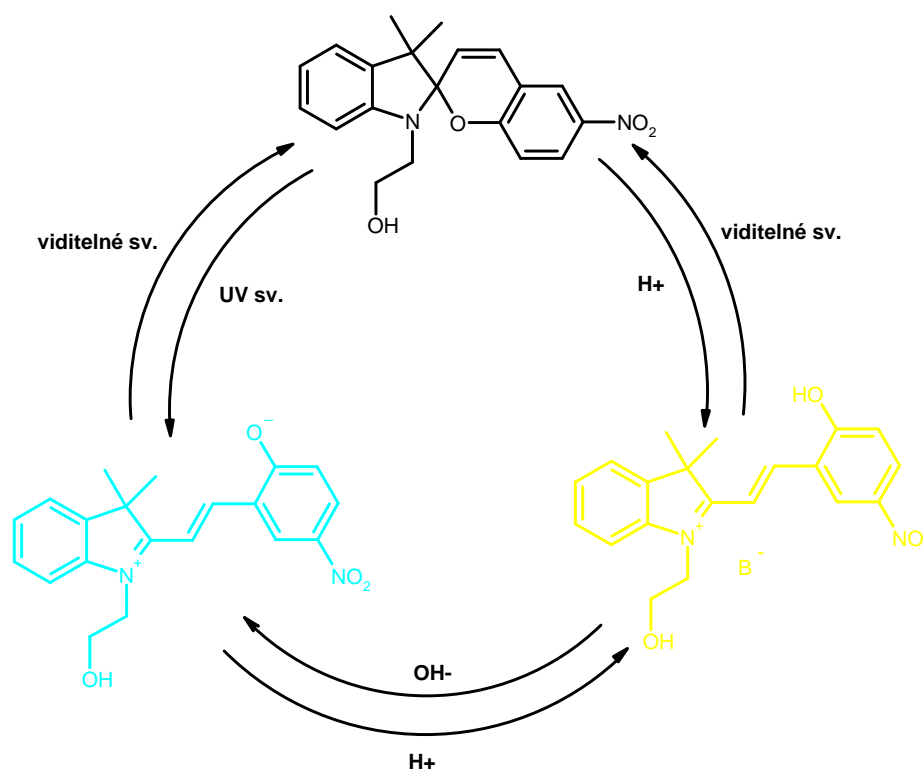
Podle uvedené substituce je možné konstatovat, že výše uvedený příklad atropoisomeru, substituovaný bifenyly, je jednoduchý příklad helicity.



Obrázek 3: Příklad M a P helixu

2 MOLEKULÁRNÍ SPÍNAČE

Molekulární spínače jsou molekuly, které mohou reverzibilně přecházet mezi dvěma stabilními stavy. Molekuly mohou přecházet mezi stavy na základě vnějšího stimulu, jako je změna pH, světlo, teplota, elektrický signál či přítomnost ligandu aj. (**Obrázek 4**). Molekulární spínače v biologii jsou systémy, které přeměňují přicházející signály, jako například navázání nějaké malé molekuly, do vnějších odpovědí, jako je například úprava enzymové aktivity. Spínače mohou být jak nízkomolekulární tak vysokomolekulární látky. Z vysokomolekulárních látek nejčastěji jako spínače slouží proteiny a nukleové kyseliny. Podrobný popis a charakteristika přirozeně se vyskytujících molekulárních spínačů je cestou k přípravě syntetických spínačů, které mohou ovlivňovat buněčnou aktivitu.^{11,12}

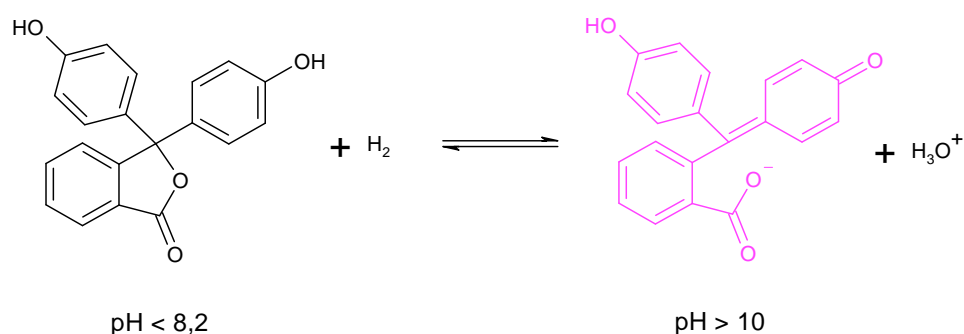


Obrázek 4: Změna molekuly spínače v závislosti na podmínkách prostředí

Jiné molekulární spínače mohou být založeny na struktuře crownetherů či rotaxanů. Dále jsou známy samozabarvovací spínače, které jsou „spínány“ pomocí laserového světla či nanočásticové spínače, které nacházejí využití zejména v nanotechnologiích.^{12,13}

Nejjednodušším a nejznámějším příkladem nízkomolekulárních molekulárních spínačů jsou pH indikátory. Na **Obrázku 5** je uveden fenolftalein, který je bezbarvý. V kyselém prostředí je rovnováha reakce výrazně posunuta vlevo a koncentrace aniontů, které vykazují růžové zbarvení, je tak nízká, že není v roztoku vůbec patrná. V alkalickém

prostředí je rovnováha posunuta vpravo a koncentrace aniontu se stává dostatečnou, aby byla v roztoku patrná.¹⁴



Obrázek 5: Fenolftalein v kyselém a alkalickém prostředí

Konkrétním příkladem vysokomolekulárního spínače může být protein clathrin, u kterého se předpokládá, že může být využíván k řízení rakovinného bujení. O několik let dříve byl také publikován článek, kde je doloženo, že clathrin slouží jako aktivátor proteinu p53, který slouží jako nádorový supresor.¹⁵

Experimentálně je prokázáno, že clathrin se běžně vyskytuje pouze v cytoplazmě v trimerní formě. V jádře buněk byl tento protein nalezen také, ale pouze v monomerní formě a u těchto forem byla prokázána pozměněná konformace molekulárního spínače. Předpokládá se, že právě tato monomerní forma může ovlivňovat růst nádorových buněk. Molekula clathrinu se však nemůže dostat do jádra ve své obvyklejší trimerní formě, proto musí být před svým vstupem do jádra molekula detrimemizována (musí dojít k „přepnutí“ molekulárního spínače). Přítomnost molekulárního spínače v molekule clathrinu byla prokázána pomocí RTG záření. „Sepnutí“ spínače je provedeno přeměnou jedné klíčové aminokyseliny, která je součástí spínače, čímž dojde k detrimemizaci clathrinu a vzniku monomerní formy, která se dostane do jádra buňky. Bohužel stále nebylo odhaleno, jaký stimul je zodpovědný za „sepnutí“ tohoto spínače.¹⁵

3.1 Syntéza 1

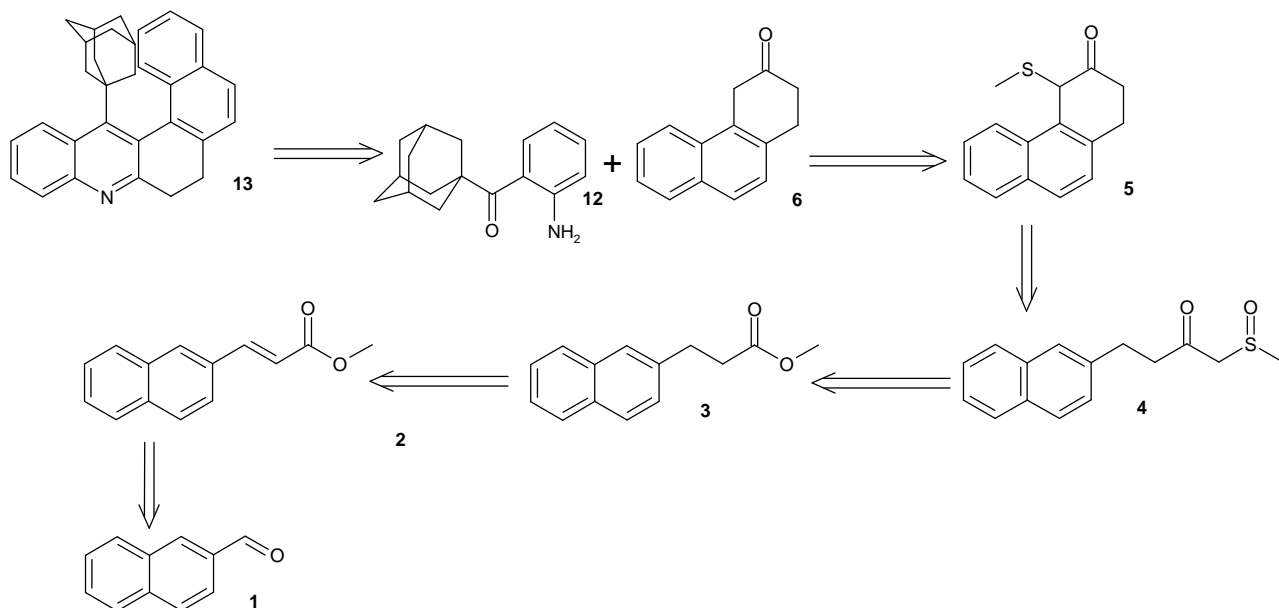


Schéma 2: První návrh syntézy látky 6

3.1.1 Možnost přípravy 14-(1-adamantyl)-7,8-dihydronafto[1,2-*a*]akridinu

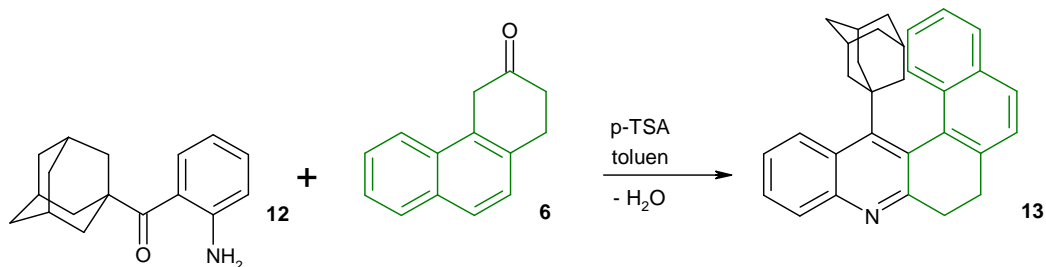


Schéma 3

Tento krok je možno uskutečnit pomocí Friedländerovy syntézy. Tato kondenzace bývá katalyzována kyselé či zásadou a je následována cyklodehydratací mezi *o*-amino-substituovaným aromatickým aldehydem, ketonem nebo jejich derivátem s vhodným substituovaným aldehydem, ketonem nebo jinou karbonylovou sloučeninou obsahující α -metylenovou skupinu. Tato reakce poskytuje různé chinoliny jednoduše zahřátím reakční směsi. Jsou ovšem známy i případy, kdy rozpouštědlo není třeba.¹⁶

Pro tuto reakci existují dva možné reakční mechanismy (Schéma 4). V prvním mechanismu komponenty **A** a **B** reagují za vzniku aldolového produktu **C**. Tento intermediát eliminuje molekulu vody za vzniku nenasycené karbonylové sloučeniny **D**, která ztrácí další molekulu vody za vzniku produktu **G**. Druhý mechanismus využívá

Schiffovu bázi, z látek **A** a **B** pak vzniká sloučenina **E**, tento krok je následován aldolovou reakcí (**F**) a eliminací za vzniku požadované látky **G**.

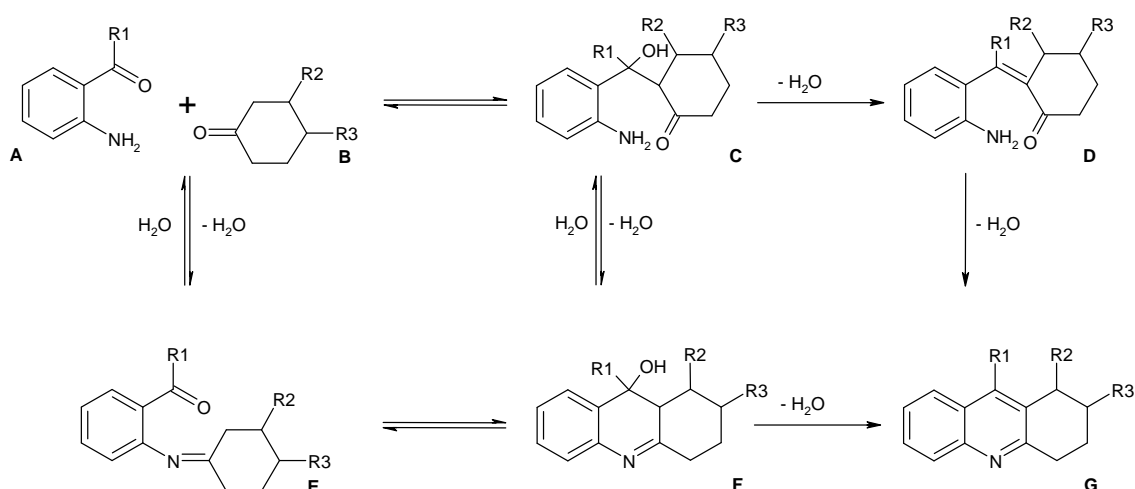


Schéma 4: Možné mechanizmy Friedländerovy syntézy

3.1.2 Příprava 1-(1-adamantyl)-1-(2-aminofenyl)methanonu (**12**)

Příprava této látky z komerčně dostupné adamantan-1-karboxylové kyseliny byla již na Ústavu chemie realizována a publikována v odborné literatuře.⁶⁰ Acylchlorid odvozený od uvedené karboxylové kyseliny se reakcí s fenylmagnesiumbromidem za katalýzy solmi Cu^{I} a Al^{III} přemění na příslušný keton, který je vhodným nitračním činidlem převeden na směs monitrovaných regioisomerů. Po izolaci *o*-nitroderivátu je tento zredukován na aminoketon **12** působením práškového železa v kyselém prostředí.

3.1.3 Možnosti přípravy 3,4 dihydrofenanthren-2(1H)-onu (**6**)

Odstranění methylsulfanylové skupiny může být provedeno několika způsoby. Jedním z nich je reakce thioetherového derivátu s 10% Pd/C v prostředí ledové kyseliny octové za stálého míchání při 380 kPa a pod vodíkovou atmosférou (**Schéma 5**).¹⁷

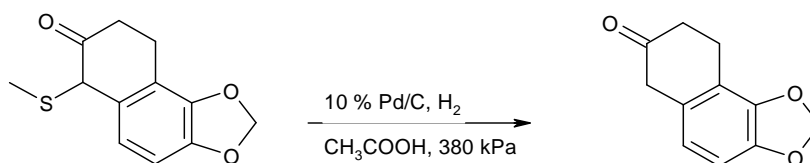


Schéma 5

Jako méně náročná se zdá metoda, kde se využívá Raneyův nikl. Pokud chceme odstranit pouze methylsulfanylovou skupinu bez desulfurace thiofenového kruhu, je nezbytné použít mírnější podmínky. Reakce probíhá velmi ochotně (**Schéma 6**).^{18,19}

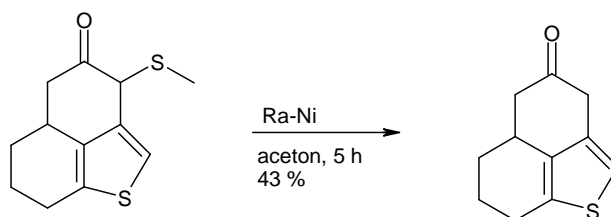


Schéma 6

Další možností jak provést reduktivní desulfuraci je použití zinku v kyselině octové (**Schéma 7**) za varu, reakce probíhá velmi rychle (1 h) ve vysokém výtěžku až 92 %.²⁰

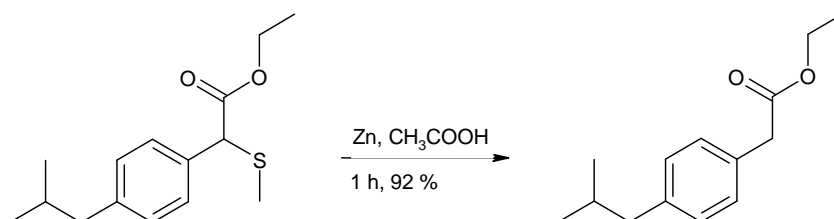


Schéma 7

3.1.4 Možnosti přípravy 3,4 dihydro-1-(methylthio)fenantren-2(1H)-onu (5)

Cyklizace 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu může být provedena pomocí intramolekulární Michaelovy adice. Jedná se o nukleofilní adici karbaniontu či jiného nukleofilu na α,β nenasyčený keton, jak je možné vidět na **Schématu 8**.²¹ Dostupná literatura však neuvádí způsob jak odstranit phenylsulfonovou skupinu. Nabízí se pouze několik možností jak tuto skupinu substituovat a případně odstranit až nový substituent.

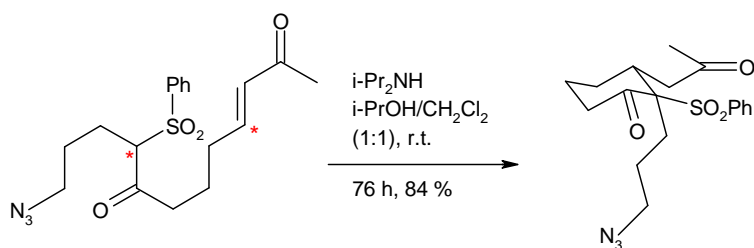


Schéma 8

Jinou možností je cyklizace v kyselém prostředí za varu. Kyselé prostředí může být vytvořeno pomocí trifluoroctové kyseliny (**Schéma 9**)¹⁷, jejího anhydridu¹⁸ nebo kyseliny *p*-toluensulfonové.¹⁹ Při této reakci dochází nejprve k Pummererovu přesmyku (**Schéma 10**) a poté k samotné cyklizaci. Molekulový přesmyk je reakce, v jejímž průběhu dochází k přesunu atomů z jednoho místa molekuly na místo jiné. V tomto případě se tedy nejedná o přesmyk dle uvedené definice, protože do reakce vstupuje další sloučenina (kyselina *p*-

toluensulfonová). Lepším označením je název Pummererova reakce, kterým se v současné době nahrazuje termín přesmyk. Někteří autoři však dosud zůstávají u tohoto nesprávného označení.

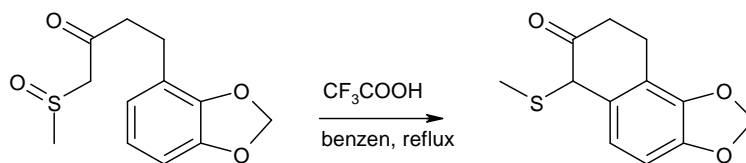


Schéma 9

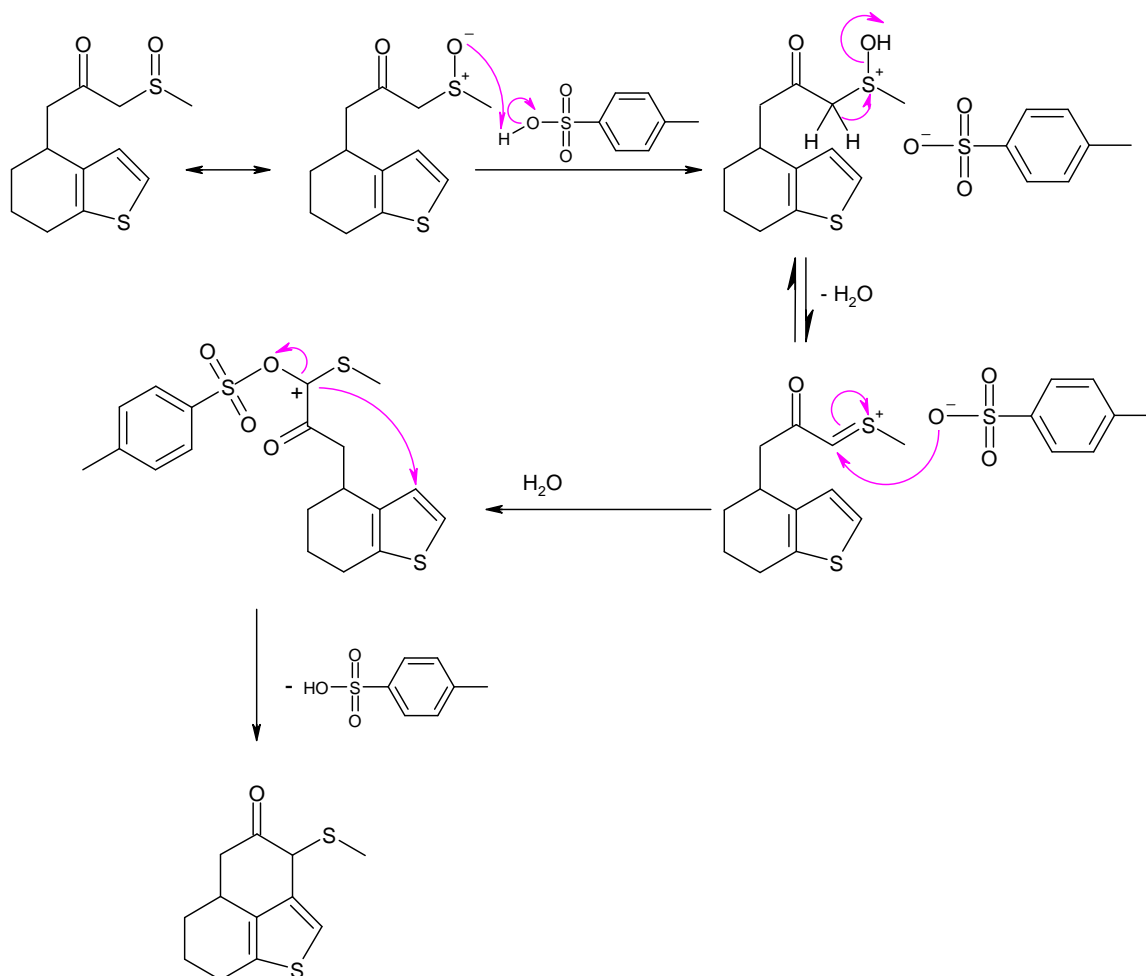


Schéma 10: Mechanismus Pummererova přesmyku

3.1.5 Možnosti přípravy 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu (4)

Příprava této sloučeniny může být uskutečněna pomocí substituce dimethylsulfoxidového iontu za methoxyskupinu (Schéma 11). Postup přípravy tohoto iontu stejně jako jeho následné reakce je hojně popsán v literatuře.^{22,23,24,25} Jako jedni z prvních jeho přípravu popsali a publikovali E. J. Corey a M.Chaykovsky²³. Dimethylsulfoxidový iont je

generován z DMSO pomocí silné báze jako je NaH^{23} , NaNH_2^{25} , BuLi^{27} aj. V literatuře není uvedena metoda pro izolaci a identifikaci dimethylsulfoxidového iontu pomocí metod strukturní analýzy, ale jsou zde popsány barevné změny, ke kterým dochází při jeho vzniku. Množství úspěšných reakcí dokazuje, že tato syntéza nebyla dílem náhody, ale jedná se o časem prověřený postup.

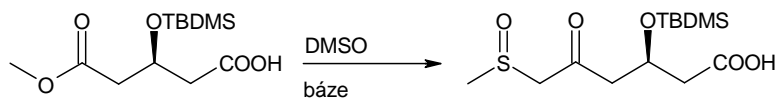


Schéma 11

3.1.6 Možnosti přípravy methyl-[3-(2-naftyl)propanoátu (3)

Redukce organických sloučenin katalytickou hydrogenací patří mezi jeden z nejvhodnějších způsobů připojení vodíku k substrátu. Nejběžnější katalyzátory jsou kovy VIII. skupiny periodického systému. Zakotvené katalyzátory mají obecně větší povrch, jsou aktivnější než nezakotvený kov, jejich aktivita však silně kolísá se způsobem přípravy a typem nosiče. Dále se jednotlivé katalyzátory od sebe liší cenou a stabilitou, jejich aktivita záleží na použitém kovu. Mezi nevýhody katalytické hydrogenace lze zařadit nízkou selektivitu v molekulách obsahujících více dvojných vazeb, migraci násobných vazeb, hydrogenolýzu funkčních skupin. Všechny katalytické sloučeniny jsou citlivé na přítomnost katalytických jedů, které mohou výrazně snížit jejich katalytickou účinnost. Mezi nejběžnější jedy patří sloučeniny dvojmocné síry, fosfiny, aminy, ionty těžkých kovů a halogenidy kovů.²⁸

V organické syntéze je velmi využíván jako katalyzátor 10% Pd/C, stejně jako je to popsáno ve **Schématu 12**.^{17,29,30,31}

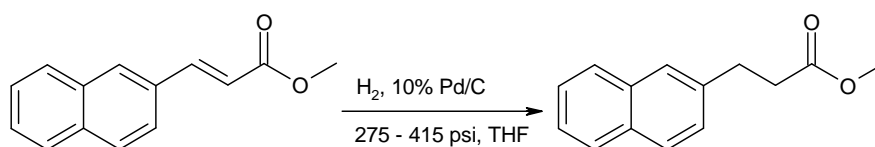


Schéma 12

Jiným katalyzátorem používaným v organické syntéze je Wilkinsonův katalyzátor (**Schéma 13**).³² V přítomnosti tohoto katalyzátoru se hydrogenují nekonjugované alkeny a alkyne a to za atmosferického tlaku a laboratorní teploty. Při reakci dochází nejprve k disociaci jednoho fosfinového ligandu, který je nahrazen molekulou rozpouštědla. Následuje oxidativní adice molekulárního vodíku za vzniku dihydridu a koordinace

molekuly alkenu, která je následována insercí alkenu do vazby Rh-H. Vzniklý komplex pak podléhá reduktivní eliminaci za vzniku produktu a katalyzátor se regeneruje.³³

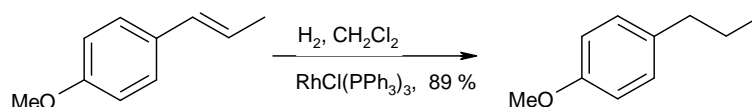


Schéma 13

Obdobně se veliké oblíbenosti těší Raneyův nikl. Toto činidlo se používá zejména pro redukce alkenů a alkinů.^{34,35} Před použitím tohoto katalyzátoru je nezbytné jej aktivovat pomocí roztoku zásady. Katalytická účinnost tohoto aktivovaného katalyzátoru velmi rychle klesá.

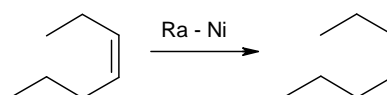


Schéma 14

3.1.7 Možnosti přípravy methyl-[3-(2-naftyl)]prop-2-enoátu (2)

Možností, jak připravit methyl-[3-(2-naftyl)]prop-2-enoát z 2-naftaldehydu, je popsána celá řada. Jednou z nich je Claisen-Schmidtova kondenzace, která zahrnuje použití sodíku v methyl-acetátu. Tato metoda poskytuje produkt v relativně vysokém výtěžku 90 % (Schéma 15).³⁶

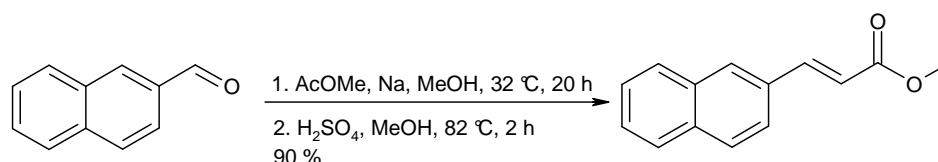


Schéma 12

Jinou možností přípravy je použití Wadsworth-Emmonsovy reakce (Schéma 16) využívající bicyklický triaminofosfin $\text{P}(i\text{-BuNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ jako velmi efektivní promotor pro stereoselektivní syntézy α,β -nenasycených esterů, fluoridů a nitrilů z širokého množství alifatických, aromatických, heterocyklických a cyklických aldehydů a ketonů, používajíc Wadsworth-Emmonsovy fosfonáty. Výtěžky těchto reakcí jsou stejně vysoké jako u předchozí možnosti, pro tuto možnost navíc hovoří i relativně krátká doba reakce, velikou nevýhodou je však vysoká pořizovací cena těchto činidel. Využití těchto reakcí má veliký význam zejména ve farmaceutickém průmyslu, kvůli jejich stereoselektivitě.

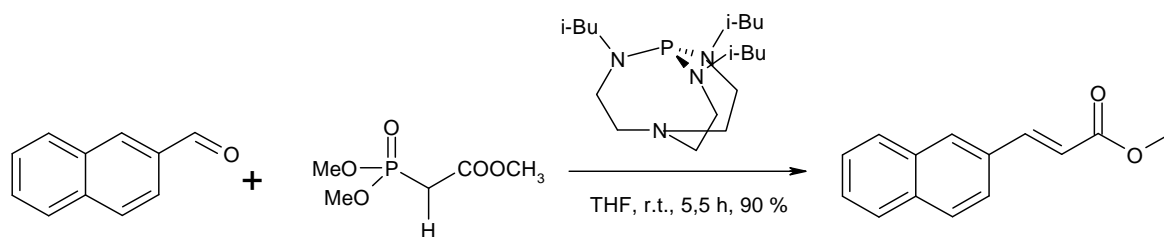


Schéma 13

Schéma 17 ukazuje další možnost jak připravit požadovaný produkt, která využívá Wittigovy reakce. Touto reakcí můžeme připravit α,β -nenасыcené estery z aldehydů pomocí methyl(trifenylfosforanyliden)acetátu.²⁹

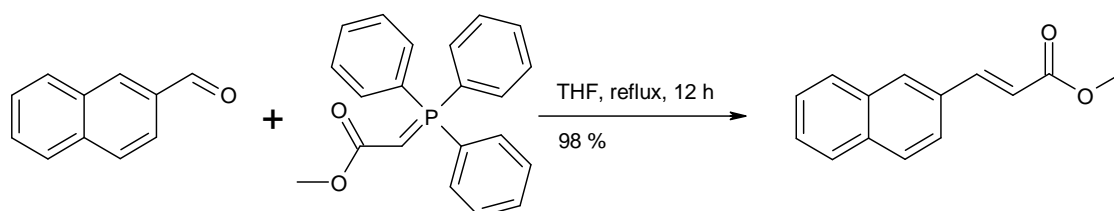


Schéma 17

3.2 Syntéza 2

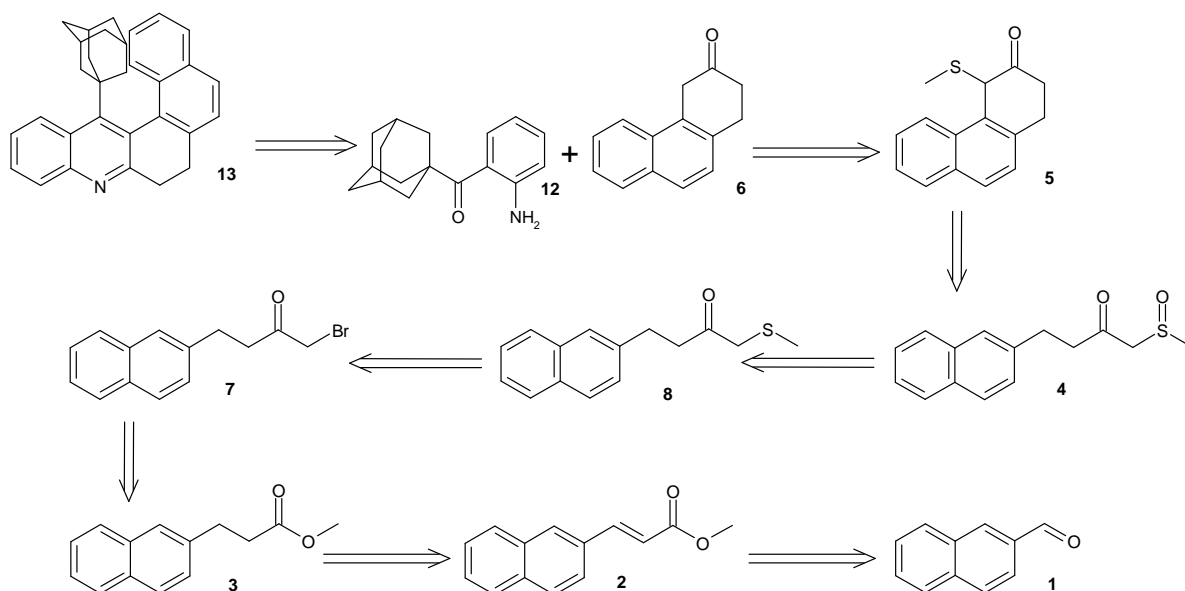


Schéma 18: Druhý návrh syntézy látky 6, využívající jiný postup přípravy látky 4

3.2.1 Možnosti přípravy 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu (4)

Jednou z možností, jak připravit látku **4** z látky **9** je použití *m*-chlorperoxybenzoové kyseliny (*m*-pCBA) v 1,5 molárním nadbytku v CH₂Cl₂ (**Schéma 19**). Tato reakce je velmi rychlá (10 min) a produkt vzniká v dobrém výtěžku 85 – 95 %.³⁹

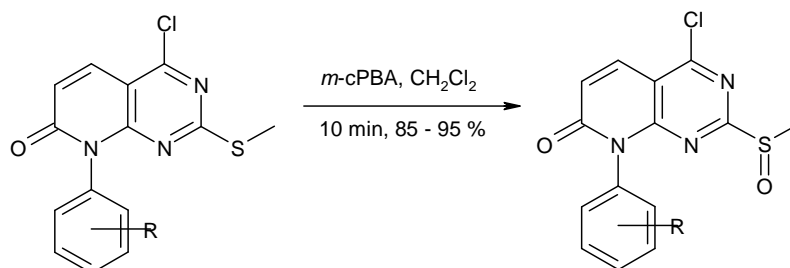


Schéma 19

Jiná popsaná reakce využívá zinečnatý katalyzátor 10% ZnBr₂ v přítomnosti H₂O₂ jako oxidačního činidla. Tato reakce probíhá 6 h při laboratorní teplotě. Výtěžky těchto reakcí se výrazně liší podle struktury použité výchozí látky 15–99 %. Další nevýhodou je vznik vedlejšího produktu (**Schéma 20**).⁴⁰

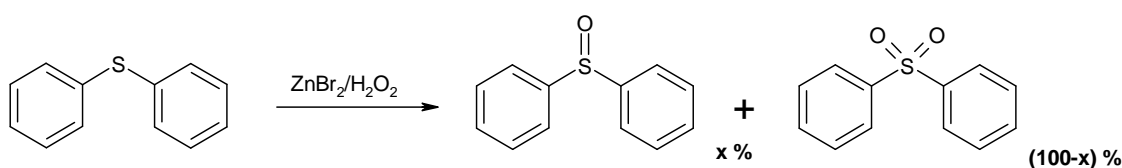


Schéma 20

Jiná běžně používaná metoda oxidace sulfidů na sulfoxidy využívá jako oxidační činidlo benzyltrimethylamoniumtribromid a vodný roztok NaOH v dichlormethanu za laboratorní teploty. Tyto reakce probíhají poměrně rychle 0,2–6 h a v dobrých výtěžcích 73–98 % (**Schéma 21**).⁴¹

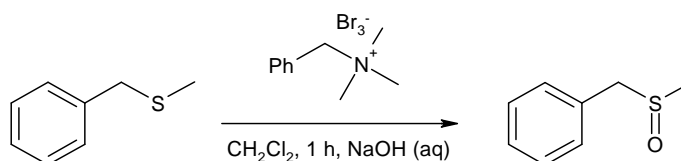


Schéma 21

Syntézu sulfoxidového derivátu je možno provést též enzymaticky pomocí 4-hydroxyacetofenon monooxygenázy (HAPMO). Tyto reakce byly prováděny v Tris-HCl pufru (pH = 9) při 20 °C po dobu 24 h (**Schéma 22**). Vzniká enantiomerně čistý produkt ve velmi dobrém výtěžku 63–99 % v závislosti na výchozí látce.⁴²

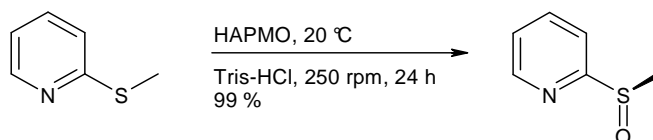


Schéma 22

3.2.2 Možnost přípravy methylsulfanylmethyl(2-naftyl-3-ethyl)ketonu (9)

Tento reakční krok může být proveden pomocí NaSCH_3 v DMF při $0\text{ }^\circ\text{C}$ ⁴³ jak je znázorněno na **Schématu 23** nebo v DMSO při laboratorní teplotě za použití stejného činidla.⁴⁴ NaSCH_3 je při těchto reakcích používáno jako činidlo první volby, protože je nenáročná, rychlá a produkt vzniká ve vysokých výtěžcích 75–85 %.

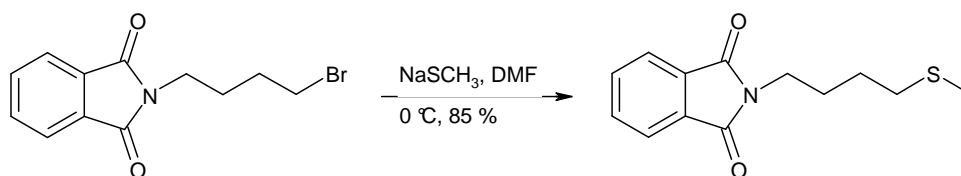


Schéma 23

Jinou možností přípravy látky **9** je využití obdobného činidla jako v předchozím případě. Výchozí látka je v tomto případě rozpuštěna v methanolu, ochlazená na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a k ní je přidán methanthiol a 6N NaOH (**Schéma 24**). Po ukončení reakce je nadbytečný methanthiol odstraněn probubláváním argonem. Reakce probíhá ve výtěžku 95 % . Nevýhodou použití tohoto činidla je však jeho nepříjemný a pronikavý zápach.⁴⁵

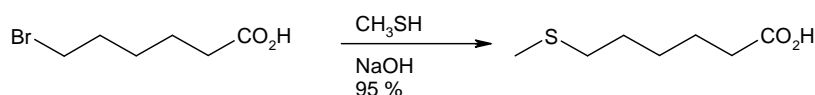


Schéma 24

3.2.3 Možnosti přípravy 1-brommethyl(2-naftyl-3-ethyl)ketonu (7)

Pro syntézu látky **8** z výchozího methyl/ethyl esteru je možno použít více metod. Jedna z nich zahrnuje použití dibrommethanu v THF, chlazení na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a pomalý přídavek silné báze, v tomto případě MeLi (**Schéma 25**). Za těchto podmínek ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) reakce probíhá 30 min, poté je reakční směs ošetřena přídavkem nasyceného NH_4Cl za účelem zisku žádané látky z meziprojektu.⁴⁶

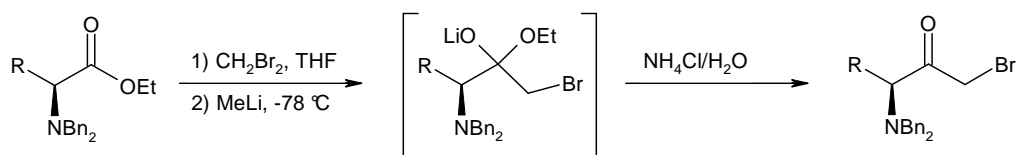


Schéma 25

Jako báze může být použito i BuLi a jako halogenační činidlo může být použit dichlormethan. V tomto případě však dochází k „přehalogenování“ výchozí látky. V případě použití bromchlormethanu jako halogenačního činidla k tvorbě požadovaného produktu nedochází (Schéma 26).⁴⁷

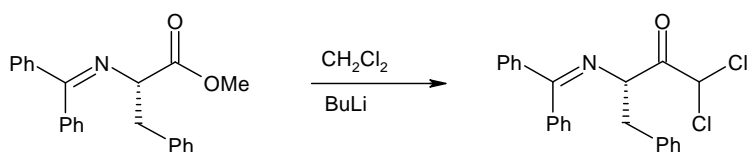


Schéma 26

Příprava brommethylketonu může být provedena i pomocí jiné báze, lithiumdiisopropylamidu (Schéma 27), který může být generován přímo *in situ*⁴⁸ nebo dodán z komerčních zdrojů.

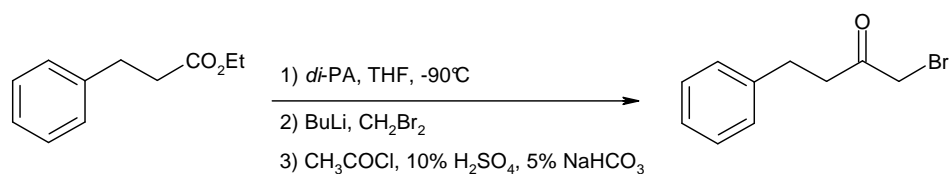


Schéma 27

3.3 Syntéza 3

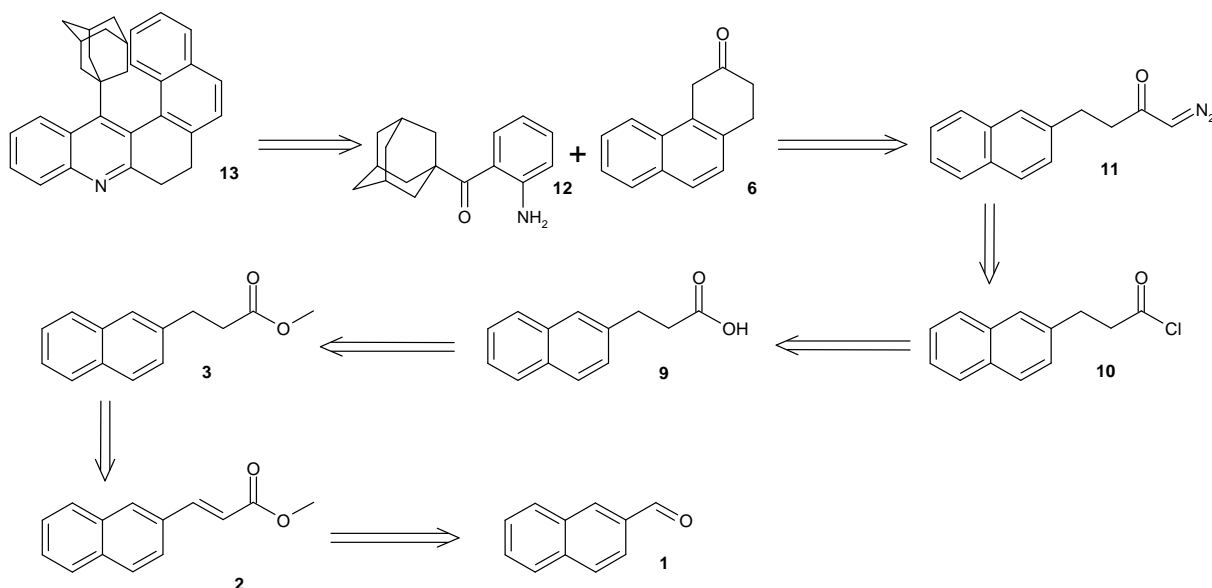


Schéma 28: Třetí možnost syntézy látky **6**, využívají jako methylační činidlo diazomethan

3.3.1 Možnosti přípravy 1-diazo-4-(2-naftyl)but-2-onu (11)

Jedinou známou možností přípravy této diazosloučeniny je cesta používající jako methylační činidlo diazomethan. Jedná se o světle žlutý plyn, který je ve vyšších koncentracích explozivní, není možné jej proto skladovat stlačený v tlakových lahvích jako je to běžné u jiných plynů. Běžně se proto generuje z vhodného prekurzoru vodným roztokem báze (NaOH, KOH) (**Schéma 30**) a vznikající diazomethan se buď přímo zavádí do reakční směsi⁴⁹ nebo se vytváří jeho etherický roztok⁵⁰. Při této reakci je nezbytné používat nezábrusové, nepoškrábané sklo, protože by se v těchto místech mohl diazomethan koncentrovat a mohlo by dojít k explozi. Diazomethan by také neměl přijít do styku s kovovými předměty. Prekurzory této látky je nutno chránit před přímým slunečním zářením a zdroji tepla.

Dříve byl jako prekurzor hojně využívána *N*-Nitroso-*N*-methylmočovina (**Schéma 29, A**), což je však prekurzor značně nestabilní a byl nahrazen *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidinem (MNNG) (**Schéma 29, B**) a *N*-methyl-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamidem (Diazald[®]) (**Schéma 29, C**).

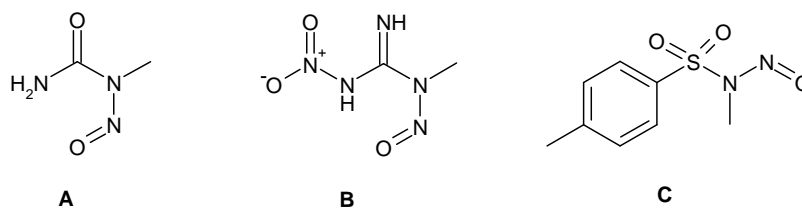


Schéma 29: Prekurzory diazomethanu

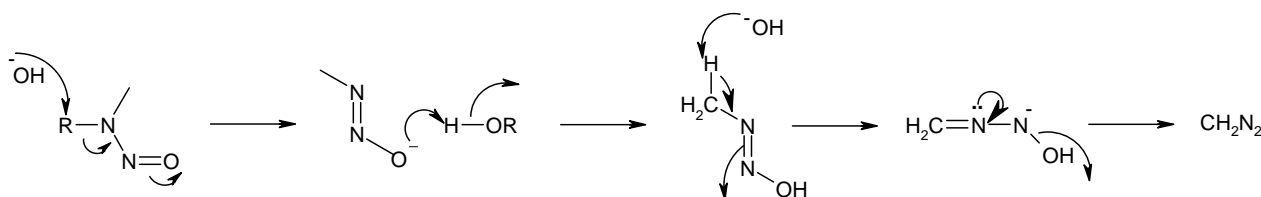


Schéma 30: Mechanismus vzniku diazomethanu z prekurzorů

3.3.2 Možnosti přípravy chloridu 3-(2-naftyl)propanové kyseliny (10)

Chloridy kyselin jsou látky, jejichž syntéza je známá, nenáročná a dobře popsaná.

Jednou z možností je použití PCl_5 nebo SOCl_2 za varu. Reakce probíhá 4 h ve výtěžku 70 %. Nadbytek rozpouštědla se odstraňuje destilací.⁵¹ Velkou výhodou použití SOCl_2 je vznik plynných vedlejších produktů, které tudíž není nutné z reakční směsi náročně odstraňovat (Schéma 31). Při použití PCl_5 vznikají jako vedlejší produkty H_3PO_4 a HCl .²⁸ H_3PO_4 je poté nutno z reakční směsi odstranit například extrakcí.

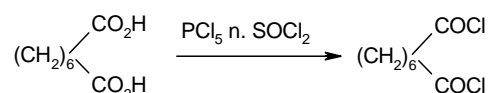


Schéma 31

Kromě výše zmíněných činidel je k chloracím karboxylových sloučenin často využíván oxalyl chlorid, který se transformuje již za laboratorní teploty a v relativně krátké době (cca 4 h) Schéma 32.⁵² Nevýhodou této reakce jsou vedlejší produkty, mimo jiné vzniká CO , který je značně jedovatý. Jeho jedovatost je způsobena silnou afinitou k hemoglobinu, s nímž vytváří karboxyhemoglobin, čímž znemožňuje přenos kyslíku v podobě oxyhemoglobinu z plic do tkání.

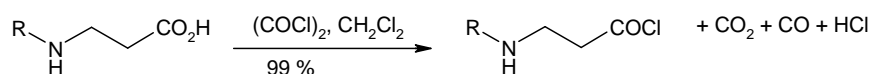


Schéma 32

3.3.3 Možnosti přípravy 3-(2-naftyl)propanové kyseliny (9)

Příprava karboxylové kyseliny z jejího methyl/ethylesteru je velmi nenáročná. Látky, které se rozpouštějí v zásaditém vodném prostředí je možno jednoduše připravit působením 1M-NaOH (aq) po dobu 2 h a následným okyselením a filtrací. Po krystalizaci je možno produkt získat v množství 72 % (Schéma 33).⁵³

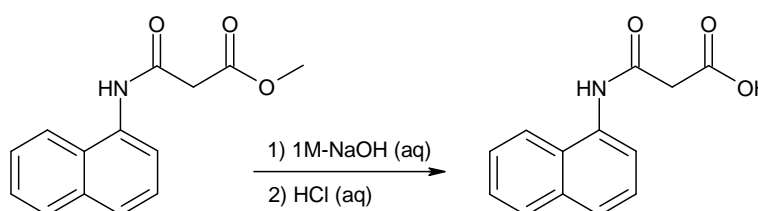


Schéma 33

Bohužel většina organických látek ve vodném prostředí rozpustná není, proto je nezbytné přidat organické rozpouštědlo, ideálně takové, které se s vodou mísí, například tetrahydrofuran (Schéma 34). Reakce pak běží stejným způsobem.⁵⁴

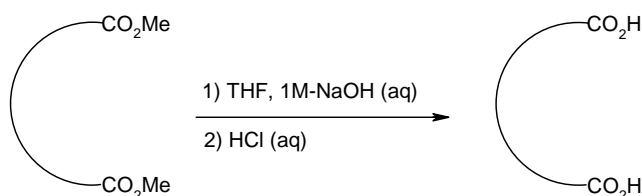


Schéma 34

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4 PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Pro kvalitativní i kvantitativní analýzu reakčních směsí byl použit plynový chromatograf s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GC-MS QP2010, kolona Supelco SLB-5ms 30m x 0,25mm x 0,2 μ m. Teplotní program: 100 °C/5 min; 25 °C/ min; 250 °C. Teplota nástřiku 250 °C. Nosný plyn: He. Iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Analýzy byly prováděny v režimu konstantní lineární rychlosti 38 cm/s.

Teploty tání byly naměřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

IČ spektra měřena na přístroji iS 10, Smart omni - Transmission technikou KBr tablet.

Spektra NMR byla měřena na přístroji BRUKER AM-300 při frekvenci 300 MHz pro ^1H a 75,5 MHz pro ^{13}C , jako inertní standart bylo používáno rozpouštědlo.

ESI-MS analýza byla provedena na Esquire LC ion-trap hmotnostním spektrometru (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) vybaveného ESI zdrojem. Roztok vzorku (8,8 μ m v rozpouštědle methanol-voda, 1:1, v : v) byl vstříknut do iontového zdroje s rychlostí 3 μ L/min skrz kovovou kapiláru a za vysokého napětí ($\pm 3,5$ kV). Další instrumentální podmínky byly následující: teplota sušícího plynu 250 °C, rychlost průtoku sušícího plynu 5 dm³/min, tlak atomizéru 41,37 kPa. Jako sušící i rozprašující plyn byl použit dusík. Napětí na skimmeru a oktopólu bylo upraveno a optimalizováno před každým experimentem.

Elementární analýzy (C, H, N) byly prováděny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elementar analyzer (Thermo Fischer Scientific).

Retenční faktory byly určeny TLC analýzou, která byla prováděna na deskách typu TLC Silica gel 60F₂₅₄ firmy Merck Kga A (dále označováno jako SF-A) nebo TLC Alugram[®] Sil G/UV₂₅₄ firmy Marchery-nagel (dále označováno jako SF-B).

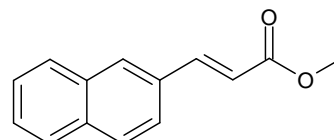
Naftalen-2-karbaldehyd, použitá rozpouštědla a činidla byly získány z komerčních zdrojů a byly používány bez další úpravy, není-li uvedeno jinak.

5 PŘÍPRAVA 14-(1-ADAMANTYL)-7,8-DIHYDRONAFTO[1,2-a]AKRIDINU

5.1 Příprava ústředního intermediátu 6 první syntetickou cestou

5.1.1 Příprava methyl-[3-(2-naftyl)]prop-2-enoátu

V baňce byl smísen methanol (1 cm³; 2,56 mmol) s methylacetátem (4,25 cm³; 28,16 mmol) a do této směsi byl po malých kouscích přidán pevný sodík (0,38 g; 16,13 mmol), z AcOMe a Na vzniká methanolát sodný. Vše bylo mícháno a zahříváno na teplotu 30–35 °C po dobu 45 minut. Výchozí látka (naftalen-2-karbaldehyd; 2 g; 12,8 mmol) byla rozpuštěna v toluenu (6,4 cm³) a přidána ke směsi MeOH/AcOMe/Na a vše bylo zahříváno na teplotu 30–35 °C po dobu 1,5 h a poté ještě 48 h mícháno při laboratorní teplotě. Po této době dle GC-MS došlo ke zreagování veškerého množství výchozí látky. K této reakční směsi byl přidán další methanol (7,35 cm³) a koncentrovaná kyselina sírová (1,3 cm³) a směs byla zahřívána na teplotu cca 80 °C po dobu 2 h. Poté byl tekutý podíl odpařen na RVO. Zbytek po odpaření byl naředěn vodou, vodná fáze byla extrahována toluenem (2 × 10 ml) a organická fáze promyta vodou (2 × 10 ml). Spojené organické fáze byly sušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny. Odparek byl překrystalován z diethyletheru a přefiltrován přes fritu. Získala jsem pevnou žlutou látku. Výtěžek separace se pohyboval v rozmezí 45–55 %. Velké množství produktu přešlo do matečného louhu, a proto byl tento znovu překrystalován a filtrován.



Teplota tání: 76–81 °C.

R_f = 0,43 [PE:EA 4:1], SF-A.

IR (KBr): 3050 (w), 3014 (w), 2958 (w), 2842 (w), 1942 (w), 1734 (s), 1714 (s), 1647 (m), 1595 (w), 1506 (w), 1435 (m), 1313 (m), 1173 (m), 983 (w), 825 (w), 742 (w).

GC-MS: 63 (12), 75 (14), 76 (49), 77 (13), 91 (6), 126 (11), 127 (14), 151 (20), 152 (74), 153 (52), 154 (12), 181 (80), 182 (12), 211 (14), 212 (100), 213 (15).

¹H NMR: δ = 3,85 (s, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,94 (s, 1H) ppm.

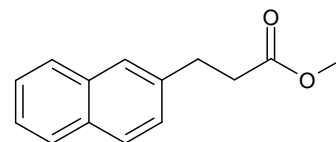
^{13}C NMR: $\delta = 51,5$ (OCH₃), 117,8 (CH), 123,3 (CH), 126,5 (CH), 127,0 (CH), 127,6 (CH), 128,4 (CH) 128,5 (CH), 129,7 (C), 131,7(C), 133,1 (C), 134,0 (C=C), 144,7 (C=C), 167,3 (C=O) ppm.

5.1.2 Příprava Raneyova niklu

V zábrusové Erlenmayerově baňce byly v 15 cm³ vody rozpuštěny 4 g NaOH a postupně přidávána Raneyova slitina (3,125 g). Tato reakce je exotermní, proto byla baňka chlazená ledem. Směs byla míchána přes noc a druhý den byl Ra-Ni postupně promýván mnoha malými dávkami vody (celkem asi 1 l), dokud roztok nevykazoval neutrální pH, a čistým ethanolem. Ra-Ni byl použit k redukci hned následující den.

5.1.3 Příprava methyl-[3-(2-naftyl)]propanoátu

Výchozí látka (0,5054 g; 2,381 mmol) byla rozpuštěna v 25 cm³ ethanolu a k ní bylo přidáno katalytické množství Ra-Ni. Směs byla míchána ve vodíkové atmosféře po dobu 4h, poté



byla reakční směs přefiltrována přes skládaný filtr a filtrát byl odpařen na RVO. Odparek byl překrystalován z hexanu. Získala jsem nažloutlé perleťové krystalky ve výtěžku 57–75 % (po krystalizaci).

Teplota tání: 55–56 °C.

R_f = 0,45 [PE:EA 4:1], SF-A.

IR (KBr): 3438 (w), 3048 (w), 3012 (w), 2956 (w), 1923 (w), 1728 (s), 1598 (w), 1508 (w), 1434 (w), 1195 (w), 1157 (w), 1147 (w), 823 (w).

GC-MS: 45 (5), 65 (7), 77 (10), 78 (9), 91 (25), 103 (6), 104 (6), 105 (9), 115 (33), 116 (11), 117 (35), 118 (5), 127 (11), 128 (25), 129 (36), 130 (36), 131 (30), 141 (6), 143 (23), 144 (31), 145 (80), 146 (10), 158 (100), 159 (19), 218 (40), 219 (7).

^1H NMR: $\delta = 2,75$ (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,36 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,82 (d, 2H) ppm.

^{13}C NMR: $\delta = 30,9$ (CH₂), 35,4 (CH₂), 51,4 (OCH₃), 125,2 (CH), 125,8 (CH), 126,2 (CH), 126,7 (CH), 127,3 (CH), 127,4 (CH), 127,9 (CH), 132,0 (C), 133,4 (C), 137,8 (C), 173,1 (C=O) ppm.

5.1.4 Příprava 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu

- 1,23 cm³ DMSO (sušeno nad molekulovým sítem) bylo smícháno s 206,3 mg NaH (60% disperze v minerálním oleji, 5,158 mmol), směs byla zahřívána na teplotu 70–75 °C po dobu 45 min pod ochrannou argonovou atmosférou. Poté byla směs ochlazená pomocí ledu a studené vody na cca 10 °C a po kapkách byl přidán roztok výchozí látky (199,8 mg; 4,667 mmol) v 1,23 cm³ DMSO. Reakční směs po ochlazení ztuhla. Po odstranění ledové lázně reakční směs opět roztála a míchala se 2 h při laboratorní teplotě.

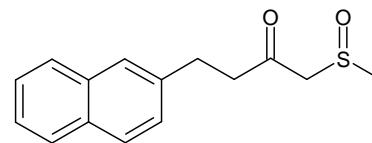
Reakční směs byla vlita na led a okyselena 1M-HCl na hodnotu pH cca 3–4. Vodná fáze byla extrahována chloroformem (4 × 10 cm³), chloroformové frakce byly spojeny a extrahovány vodou (3 × 10 cm³). Chloroformová frakce byla sušena nad Na₂SO₄ a odpařena na RVO, získala jsem bezbarvý mikrokrystalický prášek v množství 227,8 mg, který byl použit k ověření struktury produktu pomocí běžných spektrálních metod. Na základě jejich vyhodnocení je možné konstatovat, že se nepodařilo požadovaný produkt získat.

Teplota tání: 132–133 °C.

R_f = 0,035 [PE:EA 4:1], SF-A.

Elementární analýza: vypočteno: C 69,20 %, H 6,19 %, O 12,29 %, S 12,32 %.

nalezeno: C 77,26 %, H 7,68 %, O 15,00 %, S 0,50 %.



- Pro druhou reakci bylo vyžiháno 4Å síto a predestilován DMSO. Mezi baňku s destilovanou kapalinou a destilační aparaturou byla zařazena vpichová kolona a mezi destilační aparaturu předlohu byla vložena přikapávačka naplněná vyžiháním molekulovým sítem 4Å.

Postup reakce i množství reakčních komponent bylo shodné jako v reakci předchozí. Po přidání NaH do DMSO se zbarvení změnilo na hnědo-tmavě zelené. Po přidání výchozí látky v DMSO k dimethylsulfoxidovému aniontu zbarvení přešlo na zelené, po cca 3 min na hnědé. Žádná z těchto barevných změn nebyla u předchozí reakce s nepredestilovaným DMSO pozorována. Po odpaření na RVO zůstává v odparku DMSO, proto byl k němu přidán aceton a vše bylo znovu odpařeno. Odparek byl rozpuštěn ve směsi [PE:EA 1:1] a rozdělen na koloně v téže mobilní fázi. Byla vyizolována látka s největším zastoupením v surovém produktu a podrobena GC-MS analýze. Požadovaný produkt se však získat nepodařilo.

R_f = 0,085 [PE:EA 4:1] (SF-A).

- Pro tuto reakci byl nejprve čerstvě nadestilován PE a DMSO. Veškeré sklo bylo vysušeno žíháním za vakua a promyto suchým argonem (sušen průchodem přes trubici s P_2O_5) za účelem odstranění veškeré vlhkosti, zábrusy byly opatřeny teflonovými manžetami.

Do dusíkem naplněné baňky bylo naváženo 192,9 mg (0,9003 mmol) výchozí látky, poté byla banička promyta argonem a uzavřena. Přes septum bylo přidáno $1,23 \text{ cm}^3$ (17,32 mmol) DMSO.

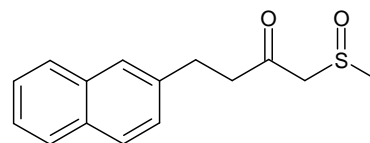
Do další baničky byl navážen NaH v cca 20% nadbytku (212,4 mg; 8,851 mmol), banička byla opět evakuována a žíhána pistolí a „naplněna“ suchým argonem, tento proces byl třikrát opakován. Přes septum bylo do baničky přidáno 10 ml suchého PE a směs byla 10 min míchána, po zastavení míchání došlo k usazení NaH a jehlou bylo odstraněno maximální množství PE. Tento postup byl třikrát opakován. Po posledním promytí byly poslední zbytky PE odstraněny proudem suchého argonu. K NaH, který jsem takto zbavila minerálního oleje, jsem přidala $1,23 \text{ cm}^3$ (17,32 mmol) DMSO a kanylou jsem tuto disperzi převedla do baničky s dalšími $1,23 \text{ cm}^3$ (17,32 mmol) DMSO, tento roztok byl zahříván na teplotu 70–75 °C po dobu 45 min. Směs získala světle žlutozelenou barvu, která se cca po 20 min míchání změnila na světle zelenou, poté šedozelelou.

K roztoku, který dle předpokladu měl obsahovat dimethylsulfoxidový iont, byl přidán roztok výchozí látky v DMSO. Po jejím přidavku se zbarvení změnilo na tmavě zelené, nakonec reakční směs zhnědla. Cca po pěti minutách od přidání výchozí látky se v reakční směsi vytvořila bílá sraženina, která se nerozpustila ani po mírné zahřátí reakční směsi na 30 °C. Třicet minut po přidavku výchozí látky reakční směs zhoustla a po další 0,5 hodině získala krémově hnědé zbarvení. Reakční směs byla míchána celkem 2 h. Poté byla nalita na led, okyselena pomocí 1M HCl na pH = 3–4, extrahována chloroformem ($3 \times 10 \text{ cm}^3$) a sušena nad Na_2SO_4 . Po odpaření chloroformu zůstává v produktu DMSO, proto byl odparek rozpuštěn v DEE a extrahován vodou nasycenou DEE ($3 \times 10 \text{ cm}^3$). Po vysušení nad Na_2SO_4 a odpaření na RVO byla získána nažloutlou krystalickou látku v množství 189,7 mg. Odparek byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel [PE:EA 1:1] a dělen na koloně v mobilní fázi [PE:EA 8:1]. Po GC-MS analýze je možné konstatovat, že ani v tomto případě reakce nebyla úspěšná.

5.1.5 Příprava 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu pomocí jiné báze

Titrace BuLi⁵⁵:

Do vyžíhané baňky bylo přidáno katalytické množství 1,10-phenantrolinu (bezvodý, t.t. = 114–117 °C) a 5 cm³ suchého DEE. Směs byla ledem chlazená na cca 3–5 °C



po dobu 10 min. Poté byl led odstraněn a k DEE byly přes septum přidány 2 cm³ BuLi (vzniká hnědooranžové zbarvení). Směs DEE a BuLi byla titrována předestilovaným isobutylalkoholem (*i*-BuOH) do světle žlutého zbarvení.

Titrace byla provedena dvakrát, spotřeby byly: $a_1 = 0,36 \text{ cm}^3 i\text{-BuOH}$

$$a_2 = 0,37 \text{ cm}^3 i\text{-BuOH}$$

Výpočet skutečné koncentrace BuLi pro spotřebu a_1 :

$$n_{\text{BuLi1}} = \frac{a_{i\text{-BuOH}} \times \rho_{i\text{-BuOH}}}{M_{i\text{-BuOH}}}$$

$$c_{\text{BuLi1}} = \frac{n_{\text{BuLi1}}}{\frac{V_{\text{BuLi1}}}{1000}}$$

$$n_{\text{BuLi1}} = \frac{0,36 \times 0,803}{74,12}$$

$$c_{\text{BuLi1}} = \frac{3,9032 \times 10^{-3}}{\frac{2}{1000}}$$

$$n_{\text{BuLi1}} = 3,9032 \times 10^{-3} \text{ M}$$

$$c_{\text{BuLi1}} = 1,9516 \text{ M}$$

$$c_{\text{celkem}} = \frac{c_1 + c_2 + \dots + c_n}{m}$$

Kde: n_{BuLi1} = látkové množství BuLi pro první stanovení

m = počet stanovení

c_{BuLi1} = koncentrace BuLi pro první stanovení

a_{BuLi1} = spotřeba *i*-BuOH na první titraci

V_{BuLi1} = objem BuLi k titraci

Průměrná koncentrace BuLi byla stanovena na 1,98 M.

- Do vysušené baňky bylo přidáno 0,13cm³ (1,601mmol) bezvodého THF a 0,13cm³ (1,867mmol) bezvodého DMSO a tato směs byla ochlazená studenou vodou a ledem. Během chlazení bylo pomalu přikapáno 0,69 cm³ BuLi v HEX (1,4 mmol),

vznikly dvě fáze. Spodní fáze (DMSO) byla okrově zbarvená. Při každém přidavku BuLi se v horní fázi (HEX + THF) na chvíli vytvořila bílá sraženina, která však rychle zmizela. Po 50 minutách míchání byla během deseti minut přikapána výchozí látka (194,7 mg; 0,9087 mmol) rozpuštěná ve 2 cm³ suchého THF. Dochází ke vzniku jedné fáze. Zbarvení směsi se během přidávání prvního mililitru výchozí látky mění z okrové na tmavě hnědou, poté šedočernou a zpět na okrovou až světle žlutou, během přidávání zbytku výchozí látky nebyly již žádné barevné změny pozorovány. Po přidání veškeré výchozí látky bylo odstraněno chlazení a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h.

Reakční směs byla vlita na led a okyselena 1M HCl na hodnotu pH cca 3–4. Vodná fáze byla extrahována chloroformem (4 × 10 cm³), chloroformové frakce byly spojeny a extrahovány vodou (3 × 10 cm³). Chloroformová frakce byla sušena nad Na₂SO₄ a odpařena na RVO. Byl získán světle žlutý olej. Protože dle GC-MS a TLC je ve výsledné směsi obsaženo velké množství látek, byl olej rozpuštěn v malém množství [PE:EA 1:1] a rozdělen na koloně s mobilní fází [PE:EA 8:1]. Dle GC-MS je v reakční směsi přítomen zejména butylester příslušné karboxylové kyseliny.

- Pro tuto reakci bylo zakoupeno čerstvé BuLi a bylo vyžiháno 4Å molekulové síto, které jsem přidala k již dříve nadestilovanému DMSO. Titračně byla stanovena koncentrace BuLi (1,9 mol) a nadestilován suchý THF. Do vysušené a argonem naplněné baničky bylo přes septum přidáno 0,198 cm³ (2,788 mmol) DMSO a 0,4539 cm³ (5,590 mmol) THF a za chlazení (led/voda) bylo přikapáno 1,05 cm³ (2,1 mmol) BuLi. Při prvních přidávcích BuLi směs prská a vzniká bílá sraženina. Po přidání veškerého BuLi byla reakční směs míchána 45 min za laboratorní teploty. Po patnácti minutách míchání se její barva změnila z čiré na slabě zelenou. Výchozí látka (296,5 mg; 1,384 mmol) byla rozpuštěna v 3 cm³ THF a pomalu přikapána ke směsi rozpouštědel a BuLi. Během přidávání výchozí látky se mění zbarvení ze slabě zelené na tmavě modré a po přidavku cca ½ výchozí látky na béžové až vzniká konečné zbarvení – světle žluté. Po 2 h míchání byla reakce ukončena, vlita na led a okyselena 1M HCl. Směs byla extrahována chloroformem (3 × 10 cm³), chloroformové frakce byly spojeny a extrahovány vodou (3 × 10 cm³). Chloroformová frakce byla sušena nad Na₂SO₄ a poté odpařena na RVO. Získala jsem světle žlutý olej, který byl rozdělen na koloně v mobilní fázi [PE:EA

8:1]. Po separaci byla látka s majoritním zastoupením podrobena NMR analýze, která však nepotvrdila přítomnost požadovaného produktu.

5.2 Příprava methylsulfinylderivátu 4 alternativní cestou

5.2.1 Příprava 1-brommethyl(2-naftyl-3-ethyl)ketonu

- Do vyžíhané baňky byla navážena výchozí látka (224,3 mg; 1,047 mmol), k ní byl přes septum přidán THF (4 cm³; 49,26 mmol). Reakční směs byla ochlazena na -78 °C pomocí pevného CO₂ v acetonu, k této ochlazené směsi byl přidán dibrommethan (0,12 cm³; 1,719 mmol) a BuLi (0,95 cm³; 1,8 mmol). Při -78 °C byla reakční směs míchána 30 min, po vytemperování na pokojovou teplotu k ní byl přidán nasycený vodný roztok NH₄Cl. Vzniklá směs byla extrahována DEE (3 × 15 cm³), spojené organické podíly byly extrahovány destilovanou vodou (1 × 15 cm³), sušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny na RVO.

Protože při této reakci nedocházelo dle GC-MS ke tvorbě produktu. Pokusila jsem se požadovanou látku získat modifikacemi publikovaného postupu.

- Při této reakci jsem postupovala shodně jako v předchozí reakci jen s tou výjimkou, že reakční směs byla ještě 1 h míchána při laboratorní teplotě. Během této doby se zbarvení reakční směsi změnilo ze žlutého na oranžové, což jsem u předchozí reakce nepozorovala. Zpracování reakční směsi stejné jako v prvním případě.

Pro tuto reakci bylo použito 200,9 mg (0,9377 mmol) výchozí látky, množství ostatních reakčních činidel bylo shodné jako v prvním případě. GC-MS však opět neprokázala přítomnost produktu.

- Při dalším pokusu o syntézu požadovaného produktu jsem použila 204,1 mg (0,9526 mmol) výchozí látky a ostatní činidla v množstvích jako dříve. Postup byl opět stejný jako v případě první syntézy jen s tím rozdílem, že reakční směs se míchala při -78 °C po dobu 5 h, poté byla zpracována jako v prvním případě. Barva reakční směsi se při reakci nezměnila (zůstává světle žlutá), během sušení nad Na₂SO₄ barva roztoku změnila na čirou. Požadovaný produkt ani nyní nevzniká.
- Do vyžíhané baničky jsem navážila 203,9 mg (0,9517 mmol) výchozí látky, přes septum jsem přidala 4 cm³ THF (49,26 mmol), 0,12 cm³ (1,719 mmol) CH₂Br₂, 0,31 cm³ (1,8 mmol) *N*-ethyl-diisopropylamidu a tuto směs jsem ochladila pomocí pevného CO₂ na teplotu -78 °C. Poté jsem opatrně přikapala 0,95 cm³ (1,8 mmol)

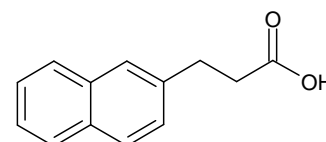
BuLi. Po přikapání BuLi se změnilo zbarvení reakční směsi ze světle žluté na tmavě žluté. Při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ reakce probíhala 1 h, další hodinu byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě. Zpracování reakce bylo opět stejné jako v předchozích případech.

- Do vyžíhané baničky bylo přes septum přidáno THF a *N*-ethyl-diisopropylamin. Po ochlazení na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ jsem opatrně přikapala BuLi a výchozí látku (212,1 mg; 0,9810 mmol) rozpuštěnou v CH_2Br_2 . Během přikapávání výchozí látky reakční směs žloutne. Reakce probíhala 1 h při chlazení, po vytemperování na laboratorní teplotu zpracováno stejným postupem jako dříve.

5.3 Příprava ústředního intermediátu 6 druhou syntetickou cestou

5.3.1 Příprava 3-(2-naftyl)propanové kyseliny

K cca 24 cm^3 1M NaOH bylo přidáno 503,4 mg (2,350 mmol) výchozí látky a směs byla míchána 5 h při laboratorní teplotě, protože nedošlo k rozpuštění výchozí látky, byla směs zahřívána na $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3 h. Protože ani poté nedošlo



k jejímu rozpuštění, bylo do studené reakční směsi postupně přidáno 6 cm^3 THF, který výchozí látku rozpustil a směs pak byla dále míchána při laboratorní teplotě 4 h. Po této době byla do reakce přidána 10% HCl v takovém množství, aby se pH reakční směsi

změnilo ze zásaditého na kyselé ($\text{pH} \cong 2$). Po okyselení byla reakční směs extrahována

chloroformem ($4 \times 10\text{ cm}^3$), spojené organické podíly byly sušeny nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno. Získaný bezbarvý prášek byl překrystalován z CHCl_3 , získala jsem bezbarvé krystalky ve výtěžku 57 %.

Tuto reakci jsem provedla ještě jednou ve větším množství (2,4599 g; 11,59 mmol výchozí látky, 30 cm^3 THF). Po předchozí zkušenosti byl THF do reakce přidán hned na začátku. Reakční směs byla míchána přes víkend (71 h). Po okyselení však na rozdíl od předchozího případu došlo k vysrážení produktu a tento byl odfiltrován a překrystalován z CHCl_3 . Výtěžek reakce byl v tomto případě 61 %.

Teplota tání: 128–133 °C.

$R_f = 0,52$ [CHCl_3 :MeOH5:1], SF-A.

IR (KBr): 3053 (w), 2954 (w), 2904 (s), 2854 (m), 2607 (w), 1708 (s), 1691 (s), 1596 (w), 1508 (w).

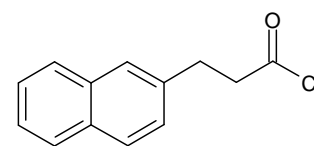
GC-MS: 51 (7), 58 (5), 62 (6), 63 (11), 70 (6), 71 (11), 89 (9), 115 (42), 139 (12), 141 (80), 142 (100).

^1H NMR: $\delta = 2,81$ (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,37 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,82 (t, 3H), 10,58 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR: $\delta = 30,7$ (CH_2), 35,4 (CH_2), 125,4 (CH), 126,0 (CH), 126,4 (CH), 126,8 (CH), 127,5 (CH), 127,6 (CH), 128,2 (CH), 132,2 (C), 133,6 (C), 137,6 (C), 179,0 (COOH) ppm.

5.3.2 Příprava 3-(2-naftyl)propyl chloridu

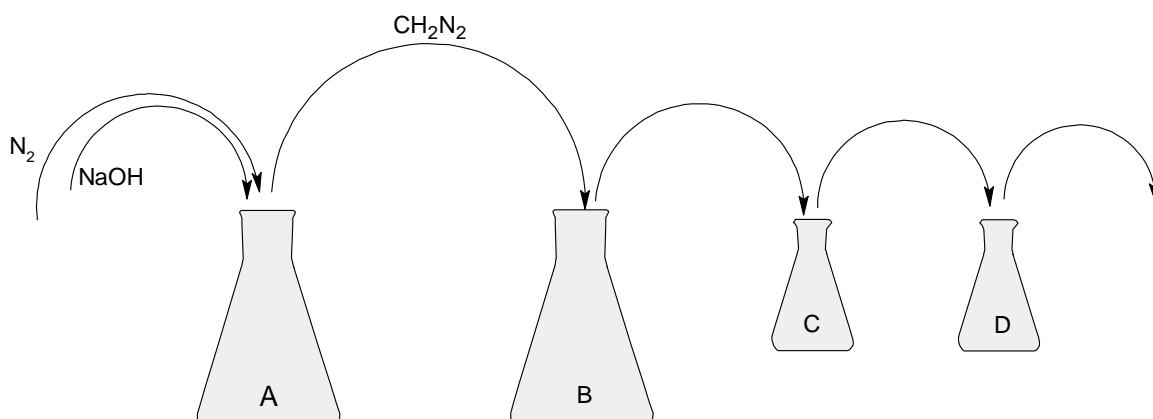
Do baničky propláchnuté argonem bylo napipetováno 6 cm³ suchého toluenu a do něj byly přidány 3 kapky SOCl_2 a výchozí látka (1,4224 g; 7,103 mol). Tato směs byla zahřívána na 70–75 °C (výchozí látka zůstává nerozpuštěna). Po dosažení této



teploty byl ke směsi po kapkách přidán SOCl_2 (0,8 cm³). Po 4,5 h zahřívání došlo úplnému zreagování výchozí látky, vznikl čirý medově zbarvený roztok. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl získán v podobě bezbarvé pevné látky v kvantitativním výtěžku a použit bez dalšího čištění. Struktura byla určena pomocí GC-MS po převedení této látky na methylester **3**.

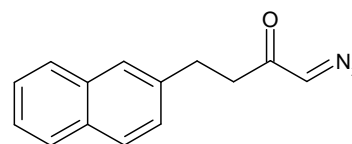
5.3.3 Příprava [2-(2-naftyl)ethyl]diazomethylketonu

Jak již bylo zmíněno, diazomethan je plyn, který je ve vyšších koncentracích explozivní. Při práci s tímto činidlem je nutno používat nezábrusové a nepoškrábané sklo a neměl by přijít do styku s kovovými předměty.



Obrázek 6: Schéma aparatury používané ke generování diazomethanu

- V Erlenmayerově baňce A bylo smíseno 4,7 cm³ ethanolu, 4,7 cm³ DEE a 1,4344 g Daizaldu[®] (6,695 mmol). Do Erlenmayerovy baňky B bylo naváženo 1,0045 g výchozí látky (4,593 mmol) a napipetováno 33 cm³ CH₂Cl₂. Baňka B byla chlazená na cca 0 °C pomocí ledu, vody a NaCl. Tyto dvě baňky A a B byly propojeny kanylou, do baňky A byla zavedena kanyla přivádějící dusík a kanyla napojená na injekční stříkačku naplněnou nasyceným vodným roztokem NaOH. K obsahu baňky A byl pomalu přikapáván roztok NaOH a vznikající diazomethan byl proudem dusíku odváděn spolu s parami rozpouštědla do baňky B. Nezreagovaný diazomethan byl z baňky B odváděn kanylou přes pojistnou zkumavku C do zkumavky D s 10% roztokem kyseliny octové.



Během přikapávání roztoku NaOH do baňky A se původně žlutý roztok Diazaldu[®] postupně odbarvuje a naopak obsah baňky B se zbarvuje do žluta. Přidávání NaOH probíhalo cca 1 h do úplného odbarvení roztoku v baňce A. Poté byla aparatura ještě dvě hodiny proplachována dusíkem, aby případný nezreagovaný diazomethan byl odstraněn a rozložen v roztoku kyseliny octové. Reakční směs byla míchána přes noc a poté byla zahuštěna pomocí vodní vývěvy a následně bylo veškeré rozpouštědlo odpařeno na RVO. Sklo a ostatní pomůcky, které přišly do styku s Diazaldem[®]/diazomethanem byly opláchnuty v roztoku 10% kyseliny octové, aby se jejich případná rezidua zlikvidovala. Surový produkt byl analyzován pomocí GC-MS a na základě rozboru těchto výsledků (viz diskuze str. 63) několikrát modifikován.

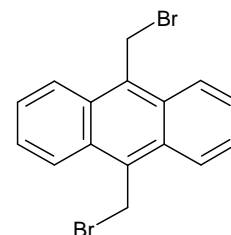
- Pro další reakci byl ethanol nahrazen di(ethylen)glykolem. Postup této reakce a ostatní komponenty byly stejné jako v předchozím případě. Bylo použito 858 mg (3,923 mmol) výchozí látky, 1,2837 g Diazaldu[®] (5,992 mmol), 11cm³ di(ethylen)glykolu, 11cm³ DEE a 28 cm³ CH₂Cl₂.
- Pro tuto reakci bylo použito 9 cm³ di(ethylen)glykolu, 20 cm³ DEE a 972,3 mg Diazaldu[®] (4,538 mmol) jako obsah baňky A. Do baňky B bylo přidáno 504,6 mg výchozí látky (2,307 mmol), 19 cm³ CH₂Cl₂ a 3,3159 g CaO (59,21mmol).
Postup byl shodný jako v předchozích případech. Ještě před odpařením rozpouštědla však byla reakční směs přefiltrována přes fritu a retentát byl promyt CH₂Cl₂.
- Pro tuto reakci byla využita jiná báze k neutralizaci vznikajícího HCl, a to MgO. Reakce byla provedena stejným způsobem jako v předchozích případech. V baňce A bylo smíseno 15 cm³ di(ethylen)glykolu, 15 cm³ DEE a 759,1 mg Diazaldu[®] (3,543 mmol). Do baňky B bylo přidáno 17 cm³ CH₂Cl₂, 498,9 mg (2,281 mmol) výchozí látky **10** a 105,9 mg (2,628 mmol) MgO. MgO byl použit bez jakékoli úpravy.
- V baňce A bylo smíseno 17 cm³ di(ethylen)glykolu, 17 cm³ DEE a 738,4 mg Diazaldu[®] (3,446mmol). Do baňky B bylo přidáno 506,2 mg výchozí látky (2,315mmol), 17 cm³ CH₂Cl₂, 145,4 mg (nového) CaO (2,593mmol).
Postup byl shodný jako v předchozích případech. Ještě před odpařením rozpouštědla byla reakční směs přefiltrována přes fritu a retentát byl promyt CH₂Cl₂.
- V baňce A bylo smíseno 17 cm³ di(ethylen)glykolu, 17 cm³ DEE a 759,4 mg Diazaldu[®] (3,545mmol). Do baňky B bylo přidáno 502,7 mg výchozí látky (2,299mmol), 17 cm³ CH₂Cl₂, 2,2287 g CaO (39,80 mmol).
Postup byl shodný jako v předchozích případech. Ještě před odpařením rozpouštědla byla reakční směs přefiltrována přes fritu a retentát byl promyt CH₂Cl₂.
- V baňce A bylo smíseno 17 cm³ di(ethylen)glykolu, 17 cm³ DEE a 787,0 mg Diazaldu[®] (3,673mmol). Do baňky B bylo přidáno 498, mg výchozí látky (2,279mmol), 17 cm³ CH₂Cl₂, 2,7248 g (nového) CaO (48,66mmol).

Postup byl shodný jako v předchozích případech. Ještě před odpařením rozpouštědla byla reakční směs přefiltrována přes fritu a retentát byl promyt CH_2Cl_2 .

5.4 Příprava bis(1-adamantyl)imidazoliových solí

5.4.1 Příprava 9,10-bis(brommethyl)antracenu

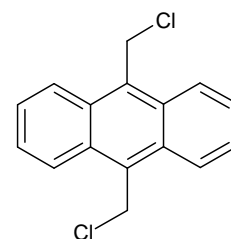
- V baňce byl smísen antracen (1,004 g; 5,633 mmol), 1,4 cm³ ledové kyseliny octové, 171,2 mg (5,6 mmol) paraformaldehydu a 22,4 mg hexadecyltrimethylammoniumbromidu, k této směsi bylo přikapáno 2,5 cm³ HBr (48% vodný roztok). Vzorek reakční



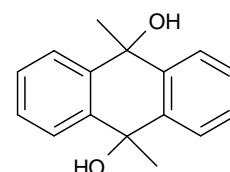
směsi byl po pěti hodinách zahřívání (80 °C) měřen na GC-MS, kde bylo stanoveno, že obsahuje jen 12 % produktu, zbývajícími složkami byla výchozí látka a další komponenty. Reakční směs byla proto zahřívána dalších 13 h, ale GC-MS neindikuje žádný nárůst koncentrace produktu. Za účelem zvýšení jeho koncentrace bylo do reakce přidáváno postupně vždy 20 % paraformaldehydu a HBr (aq). Po každém tomto přidavku byl na GC-MS indikován přírůstek koncentrace produktu. Barva reakční směsi se postupně mění z ostře žluté na tmavě žlutou. Tato reakce byla zpracována v okamžiku, kdy byl obsah produktu asi 50 %. Další přidavky výše uvedených reakčních komponent neprobíhaly, protože by se reakční směs míchala cca 2 týdny za laboratorní teploty (vánoční svátky) bez jakéhokoli zásahu a mohlo by tak dojít k nežádoucím reakcím.

Reakční směs byla vlita na led, extrahována CH_2Cl_2 ($4 \times 15 \text{ cm}^3$), sušena nad Na_2SO_4 . Po odpaření na RVO byl získán hnědožlutý krystalický prášek. Tato směs produktu a dalších látek byla čištěna na koloně (stacionární fáze-silikagel). Kvůli rozpustnosti byla čištěná látka na kolonu nanášena rozpuštěná v chloroformu a promývána PE, který měl odstranit výchozí látku (jak indikovalo TLC). V okamžiku, kdy TLC indikovala, že petroletherem není vymývána žádná látka, byla mobilní fáze změněna na $[\text{CHCl}_3:\text{MeOH } 8:1]$. Pomocí PE však nebyla vymyta veškerá výchozí látka, proto se vymývá ve směsi s produktem. Nakonec byla kolona promyta čistým CHCl_3 . Další purifikace již nebyla provedena.

- Do baňky bylo napipetováno 6,3 cm³ ledové kyseliny octové a v ní bylo rozsuspendováno 446,9 mg (4,887 mmol) paraformaldehydu. Do této směsi byl vháněn plynný HCl až do té doby, dokud se barva směsi nemění. Oproti počátečnímu stavu se suspenze vyčeřila. K tomuto roztoku bylo přidáno 997,4 mg (5,596 mmol) antracenu, vzniká bezbarvá suspenze, která byla zahřívána na teplotu 60 °C pod CaCl₂ nástavcem. Po 20 h zahřívání byla reakční směs měřena na GC-MS, kde bylo stanovena pouze výchozí látka. Proto byl do reakční směsi cca 20 min vháněn plynný HCl a opět zahříváno. Již při cca 45 °C reakční směs houstne a mění zbarvení na intenzivně žluté, které přetrvává i po dosažení teploty 60 °C. Po 4 h zahřívání již reakční směs neobsahuje žádnou výchozí látku (dle GC-MS). Reakční směs byla vlita na led a přefiltrována přes fritu.

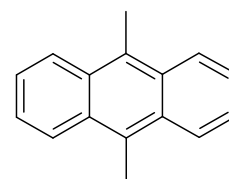


- Antrachinon byl získán jako studentský produkt z praktických cvičení Organické chemie. Tento antrachinon byl pro mou syntézu 2 × překrystalován z CHCl₃.



Do vyžíhané baňky bylo přidáno 40 cm³ bezvodého DEE a 1 g rozdrčených hořčíkových hoblin. Reakční baňka byla ochlazena pomocí ledové tříště. Ke směsi hořčíkových hoblin a DEE byly velmi pomalu přikapány 3 cm³ MeI, reakční směs mění zbarvení na šedočerné. Po přidání veškerého množství MeI byla reakční směs 0,5 h vařena, poté byla opět ochlazena pomocí ledu a byl přidán antrachinon (1,0033 g; 4,474 mmol). Barva se během hodiny mění na hnědou, hnědozelenou až tmavě zelenou. Během 20 h míchání se barva reakční směsi změnila na světle zelenou. Po této době byla reakční směs opatrně zředěna nasyceným roztokem NH₄Cl (po kapkách, za chlazení), barva se změnila na žlutou, na dně se vysrážela šedožlutá látka. Po zneutralizování byla reakční směs zředěna vodou a extrahována DEE (3 × 15 cm³), organické podíly byly spojeny a extrahovány vodou (10 × 10 cm³, vyvíjí se velké množství plynu). Organický podíl byl sušen nad Na₂SO₄ (změna barvy ze žluté na vínově červenou) a odpařen na RVO. Dle GC-MS se jedná o směs cca 17 různých látek, v původním publikovaném postupu, podle které bylo postupováno, se však tato látka používá dále bez jakékoliv úpravy a čištění.

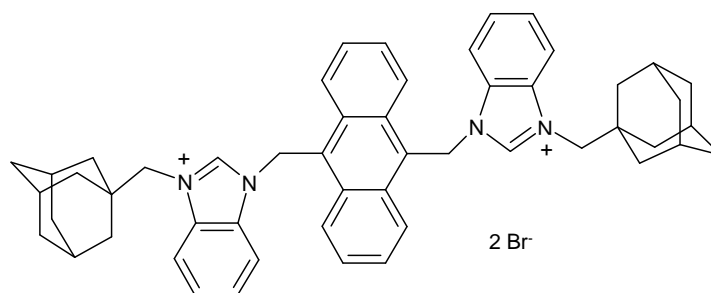
K produktu z předchozí reakce (1,2137 g) bylo přidáno 30 cm³ ledové kyseliny octové, 10 cm³ koncentrované HCl a 12,0859 g (53,57 mmol) SnCl₂ · 2H₂O. Směs byla



přivedena k varu. Během zahřívání se barva směsi mění z hnědé na okrovou až na čirý hnědý roztok s hnědozelenými kousky až na zelenou. Po 4 h varu byla reakční směs vlita do 250 cm³ vody a tato směs byla míchána 2 h, poté byla přefiltrována přes fritu. Výsledkem byl hnědozelený krystalický prášek o hmotnosti 838 mg, který byl přečištěn na koloně, mobilní fází byl toluen. Získala jsem hnědý prášek ve výtěžku 349,5 mg, který dle GC-MS obsahuje 85 % 9,10-dimethylantracenu a 15 % 9-monomethylantracenu.

5.4.2 Syntéza bisimidazoliové soli

V baňce bylo smíseno 1,8 cm³ bezvodého toluenu, 62 mg 1-adamantylmethylbenzimidazolu (0,2331 mmol) a 170,3 mg 9,10-bis(brommethyl)antracenu.



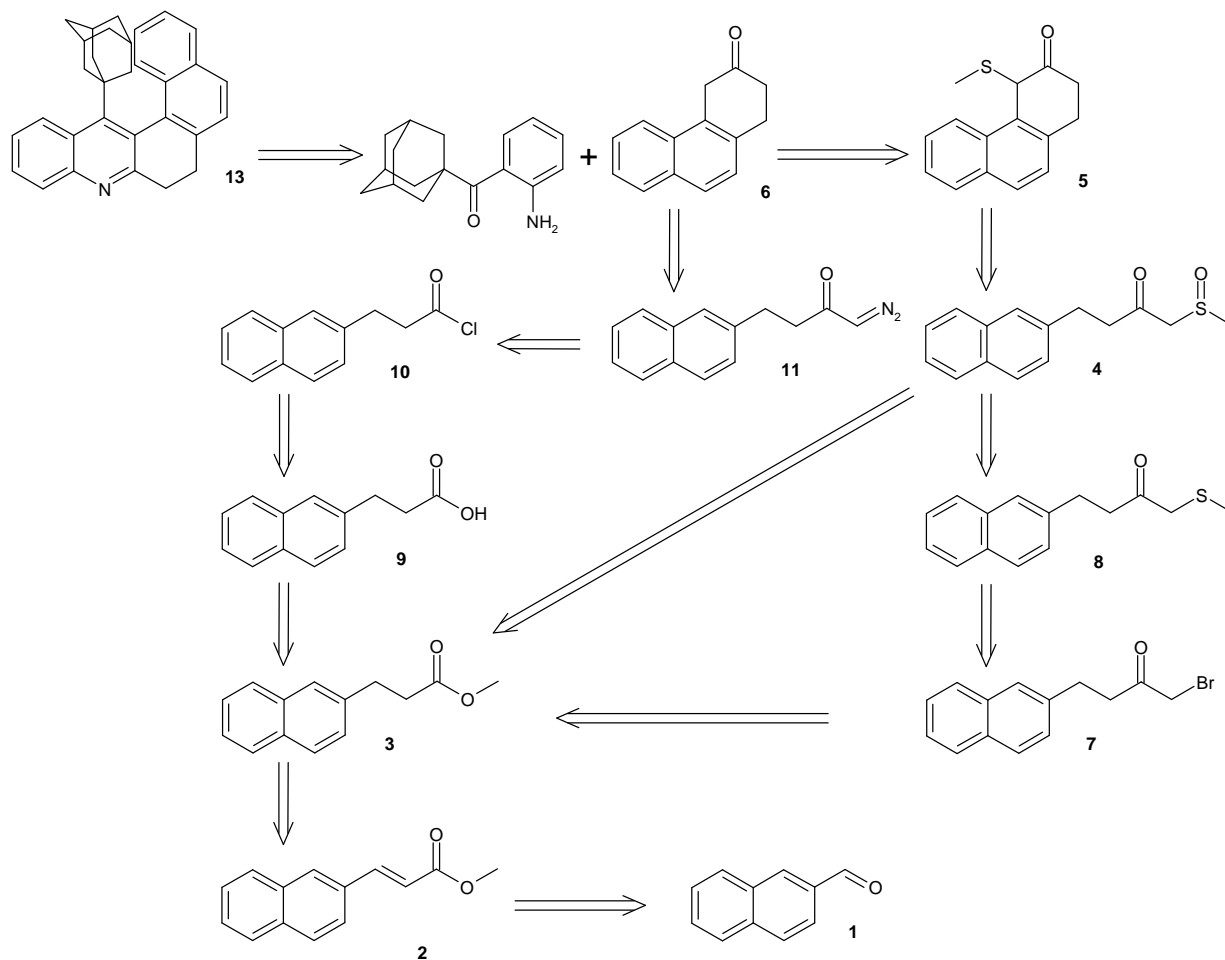
Přestože byla tato látka čištěna

pomocí sloupcové chromatografie, obsahuje značné množství nečistot, proto byla použita ve výrazném nadbytku. Reakční směs byla zahřívána 46,5 h pod CaCl₂ nástavcem. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC [CHCl₃:MeOH 8:1].

Po zmíněné době byl obsah baňky naředěný předestilovaným THF převeden do centrifugační zkumavky a centrifugován (6000 RPM, 3 min). Kapalný podíl byl poté slit, k pevnému podílu byl přidán nový THF a tento proces byl 9× opakován. Nakonec byly zbytky THF odpařeny na RVO.

Dle ESI-MS a TLC obsahuje surový produkt krom bisimidazoliové „činky“ ještě dvě nečistoty. Jedna z nich má m/z 501, druhá nečistota byla indikována pouze pomocí TLC. Surový produkt byl rozpuštěn v [CHCl₃:MeOH 8:1] a čištěn na koloně s použitím stacionární fáze alumina a mobilní fáze [PE:EA 1:1]. Touto fází byla vymyta jedna z nečistot, druhá, která byla detekována na ESI-MS se daných podmínek neoddělila.

6 VÝSLEDKY A DISKUZE



6.1 Příprava 14-(1-adamantyl)-7,8-dihydro-nafto[1,2-*a*]akridinu

Pro přípravu klíčového intermediátu 1,2-dihydrofenantren-(4*H*)-3-onu byl nejprve navržen postup, který zahrnoval krok, kde se používá jako methylační činidlo diazomethan (**1** → **2** → **3** → **9** → **10** → **11** → **6**), což je extrémně citlivý, výbušný a také toxický plyn. Práce s ním je tudíž příliš nebezpečná a také finančně náročná. Z tohoto důvodu jsem přikročila k realizaci jiného postupu (**1** → **2** → **3** → **4** → **5** → **6**). Zde jsem však narazila na značné obtíže při přípravě látky **4**. Proto byl tento postup obměněn ve smyslu obejití problematické reakce (**1** → **2** → **3** → **7** → **8** → **4** → **5** → **6**), což se ovšem také nepodařilo realizovat, a to i přesto, že jsou všechny uvažované reakce hojně popsány v literatuře. Proto jsem se nakonec, i přes všechna negativa, ubírala původně navrženou „diazomethanovou“ cestou.

6.1.1 Příprava ústředního intermediátu 6 první syntetickou cestou

6.1.1.1 Příprava methyl-[3-(2-naftyl)]prop-2-enoátu

Tato metoda je oproti ostatním navrhovaným možnostem z hlediska finanční náročnosti nejschůdnější ve srovnání například s Wadsworth-Emmonsovou reakcí využívající bicyklický triaminofosfinP (*i*-BuNCH₂CH₂)₃N³⁷ či použitím Wittigovy reakce, kde se jako hlavní reakční činidlo používá methyl(trifenylfosforanyliden)acetát²⁹. Výtěžky těchto dvou uvedených reakcí jsou přitom shodné, či jen mírně vyšší.

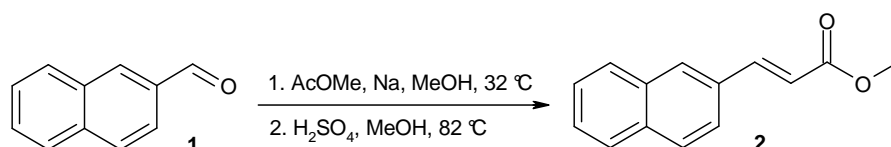


Schéma 35

Příprava látky 2 byla provedena přesně podle publikovaného návodu³⁶ (Schéma 35). Výtěžek krystalizace byl však relativně nízký, protože produkt je velmi dobře rozpustný v běžných organických rozpouštědlech. Získané filtráty byly proto vždy odpařeny a znovu krystalovány, abych získala co nejvíce produktu v dostatečné čistotě. Čistota byla ověřována na GC-MS. Pro další reakci byly použity frakce s čistotou 92 % a lepší.

6.1.1.2 Příprava methyl-[3-(2-naftyl)]propanoátu

Obdobné redukce bývají nejčastěji prováděny pomocí Pd/C^{17,29,30,31}. Takto katalyzované reakce probíhají rychle a ve velkých výtěžcích, také tento katalyzátor není nutno před reakcí nějakým způsobem upravovat či aktivovat. Jeho nevýhodou je však jeho vysoká cena. Naopak Raneyova slitina, z níž se Ra-Ni připravuje, je finančně poměrně nenáročná a tohle byl i důvod, proč jsem se rozhodla jej použít. Ra-Ni je však nutno před reakcí aktivovat a jeho aktivita poté rychle klesá. Další nevýhodou je, že aktivovaný Ra-Ni je na vzduchu pyroforický.

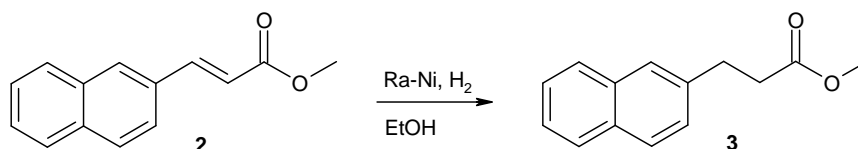


Schéma 36

Redukce látky 2 byla provedena vodíkem na Raneyově niklu za atmosferického tlaku (Schéma 36). Pokud byl použit čerstvý Ra-Ni proběhla reakce v několika málo hodinách a

s minimálním množstvím vedlejších produktů, které byly snadno odstraněny krystalizací. Tato reakce byla provedena vícekrát. Když jsem používala starší (dříve připravený) Ra-Ni (cca 1–2 týdny), reakce probíhala o poznání pomaleji, a proto byl pro zredukování veškeré výchozí látky byl v těchto případech připraven čerstvý Ra-Ni.

6.1.1.3 Příprava 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu

Na rozdíl od předchozích dvou kroků, kde jsem se nesečkala s vážnějšími problémy, tato reakce mi zabrala velké množství času a práce.

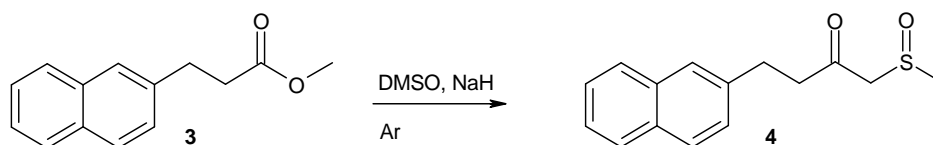


Schéma 37

Při prvním pokusu o přípravu žádaného produktu (Schéma 37) jsem získala 3-(2-naftyl)propanovou kyselinu. Tuto skutečnost jsem přičetla přítomnosti zbytkové vlhkosti v rozpouštědlech a na stěnách reakčních nádob. NaH patrně nejdříve zreagoval s vodou za vzniku NaOH a uvolnění molekuly vodíku, hydroxyskupina poté substituovala methoxyskupinu, která odstoupila ve formě methanolátu sodného za vzniku příslušné kyseliny. Mohlo také dojít k tomu, že dimethylsulfoxidový iont sice vznikl, ale poté byl vlhkostí rozložen za vzniku DMSO a NaOH (Schéma 38). Horní část Schématu 38 znázorňuje předpokládanou reakční cestu.

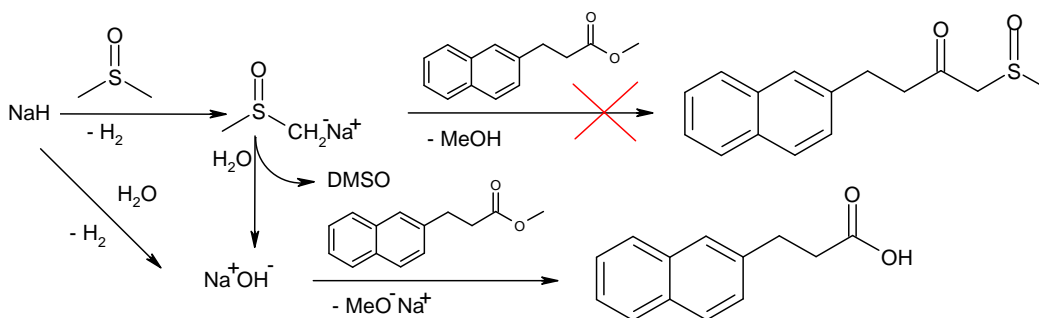


Schéma 38: Důvod vzniku 3-(2-naftyl)propanové kyseliny

Pro další reakci jsem provedla několik opatření k vyloučení vlhkosti z reakčních komponent. Tato opatření zahrnovala destilaci DMSO za vakua, první vydestilovaná frakce byla odstraněna, protože tato část obsahuje vodu a nízkovroucí látky. K syntéze byla použita druhá frakce. DMSO bylo uchováno nad čerstvě vyžíhaným molekulovým sítem.

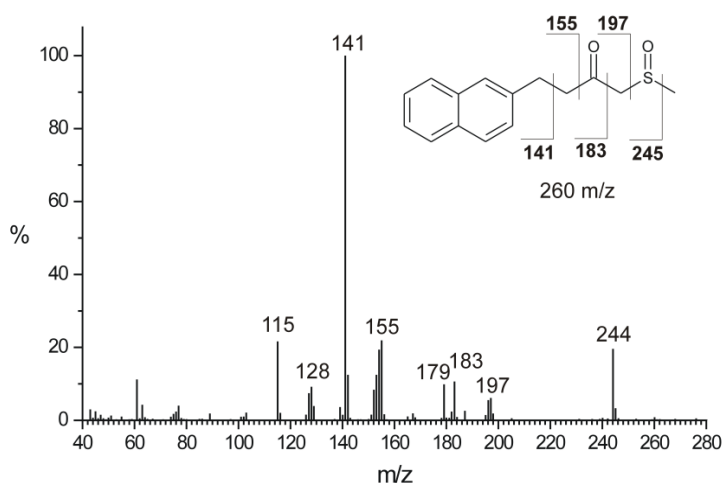
Veškeré reakční nádoby byly vyžihány. Při této reakci jsem na rozdíl od předchozí pozorovala stejné barevné změny, které jsou popsány v literatuře²³.

Surový produkt obsahoval dle TLC a GC-MS více látek, proto byl rozdělen na koloně, aby struktura jednotlivých látek mohla být snáze určena pomocí spektroskopických metod. V dostatečném množství se mi podařilo vyizolovat jednu látku, která byla podrobena NMR analýze. Bohužel v NMR spektru jsou velmi intenzivní píky rozpouštědel, protože vzorek byl patrně nedostatečně vysušen. K dispozici bylo velmi malé množství této látky, protože již navážka výchozí látky **2** pro tuto reakci byla nízká a pravděpodobně došlo i ke ztrátám produktu během zpracování a dělení pomocí sloupcové chromatografie (ulpívání na skle a na pomůckách, oddělení části produktu ve směsi s ostatními látkami při chromatografii apod.). Z tohoto důvodu nebylo možné NMR analýzu opakovat. Ostatní signály, které patrně patřily sledovaným atomům produktu, byly velice málo intenzivní a často se ztrácely v šumu. Vzhledem k těmto skutečnostem nebylo možné z NMR spektra vyčíst informace o struktuře analyzované látky. V chromatogramu z GC-MS analýzy byla pozorována jen výchozí látka (86 %) a další látka, jejíž strukturu se mi nepodařilo na základě znalosti m/z a fragmentace určit. Na základě těchto údajů (z GC-MS) však je možné tvrdit, že se nejedná o požadovaný produkt. Dle TLC předpokládám i přítomnost výše zmíněné kyseliny.

Protože ani výše popsané postupy nevedly k zabránění vzniku 3-(2-naftyl)propanové kyseliny a nevedly ke vzniku žádaného produktu, rozhodla jsem se zavést další opatření ke snížení pravděpodobnosti výskytu vlhkosti v aparatuře a v reakčních komponentách. Argon, který byl používán jako ochranná atmosféra, byl sušen průchodem přes trubici naplněnou P₂O₅. NaH byl pomocí suchého PE zbaven minerálního oleje, který by mohl znesnadňovat například izolaci produktů či jejich analýzy. Veškeré sklo bylo evakuováno, žiháno horkovzdušnou pistolí a vzduch byl vytlačen suchým dusíkem a argonem.

Surový produkt byl rozpuštěn v malém množství směsi rozpouštědel [PE:EA 1:1] a rozdělen pomocí sloupcové chromatografie ve fázi [PE:EA 8:1]. Ve fázi [PE:EA 8:1] dochází (dle TLC) k lepšímu rozdělení produktů reakce, bohužel v této mobilní fázi se vzorek nepodařilo rozpustit, rozpuštěn byl ve fázi [PE:EA 1:1]. Proto byl vzorek na kolonu nanesen rozpuštěný ve fázi v poměru 1:1, ale dělen fází s poměrem 8:1. Dle GC-MS (**Schéma 39**) zůstává část výchozí látky nezreagována, dalším produktem je 2-vinylnaftalen (m/z 154), látka s m/z 338 a látka s m/z 244. Dle TLC předpokládám i výskyt

již dříve pozorované 3-(2-naftyl)propanové kyseliny. Látka s m/z 244 vzniká bohužel v malém procentuálním zastoupení, takže vzhledem k množství výchozí látky není možné ji vyizolovat a stanovit její strukturu pomocí jiné spektrální metody (např. NMR). Fragmentace této látky (m/z 244) pozorovaná na GC-MS odpovídá fragmentaci žádaného produktu **4**, podle m/z se však o produkt jednat nemůže (m/z látky **4** = 260). Otázkou je, zda pík molekulového iontu (jedná-li se o požadovaný produkt) je tak málo intenzivní a není tudíž patrný nebo se jedná o jinou látku. Případy fragmentace látek s těmito funkčními skupinami publikované v literatuře⁶² však poskytují jiné fragmentační produkty, než jsou zde pozorované. Přesto by určení struktury této látky mohlo být přínosné pro objasnění neúspěchu této reakce.



Obrázek 7: Srovnání fragmentace požadovaného produktu **4** a látky s m/z 244.

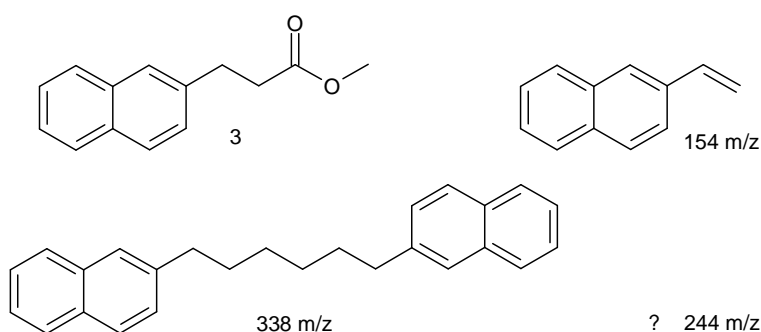


Schéma 39: Produkty reakce

Tato reakce, ač byla provedena podle postupu publikovaného v literatuře^{22,23,24}, neproběhla podle očekávání. Ačkoli jsem se pokusila touto cestou získat požadovaný produkt celkem

tříkrát, ani jednou jsem jej (patrně) v reakční směsi nedetekovala a musela jsem přistoupit k jiným metodám přípravy látky **4**.

6.1.1.4 Příprava 1-(methylsulfinyl)-4-(2-naftyl)butan-2-onu pomocí jiné báze

Po neúspěšné sérii reakcí s NaH jsem se rozhodla vygenerovat dimethylsulfoxidový iont jinou bází, a to butyllithiem²⁷ (**Schéma 40**). Reakci s touto bází jsem provedla dvakrát.

BuLi se používá jako roztok, nejčastěji v alkanech, je nestabilní a snadno dochází k jeho rozkladu. Při oxidaci vzdušným kyslíkem vzniká butanolát lithný, při reakci s vodou vzniká butan a LiOH (**Schéma 41**). Proto bylo nezbytné nejprve BuLi ztitrovat, abych zjistila jeho přesnou koncentraci a mohla tak vypočítat potřebné množství k použití k reakci.

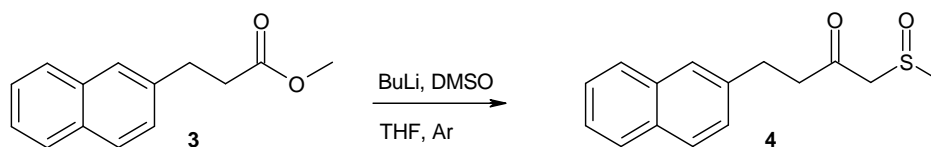
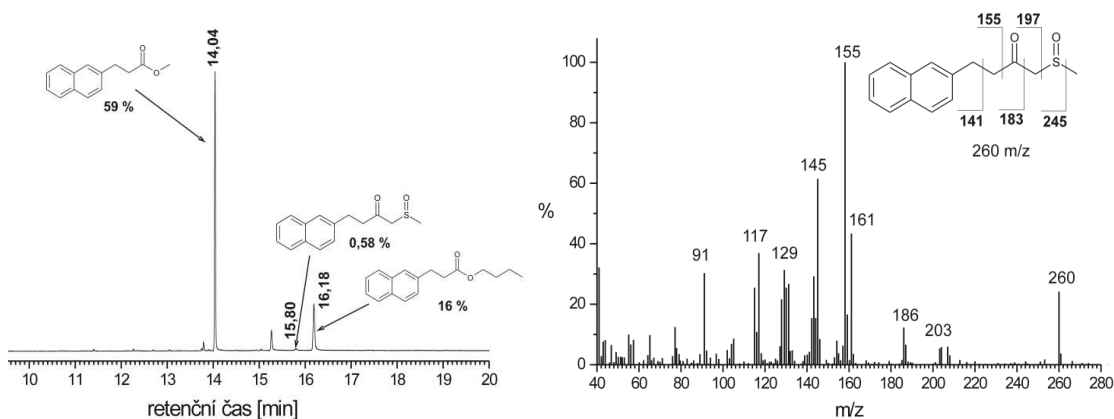


Schéma 40

V prvním případě jsem použila BuLi, které bylo zakoupeno již před delší dobou. Titrace stanovila vyšší koncentraci BuLi než bylo udáno výrobcem (titrace byla provedena dvakrát). Toto BuLi jsem tedy použila k mé reakci.

Dle TLC a GC-MS se v surovém produktu vyskytuje více látek, proto byla směs rozdělena na sloupcové chromatografii, kde byla odstraněna výchozí látka, která při reakci nezreagovala. V jedné z frakcí jsem detekovala látku s m/z 256 v množství 64 %. Což je produkt odpovídající reakci se znehodnoceným BuLi, butylester příslušné kyseliny (**Schéma 41**). Ve stejné frakci byla také detekována látka s m/z 260, což je m/z požadovaného produktu. Fragmentace látky, která poskytuje tento pík, však neodpovídá fragmentaci žádaného produktu (**Obrázek 8**). Tato látka vzniká ve velice malém množství (0,58 %), proto není možné ji vyseparovat a určit její strukturu pomocí jiných spektrálních metod.



Obrázek 8: MS chromatogram produktů reakce a GC spektrum látky s m/z 260

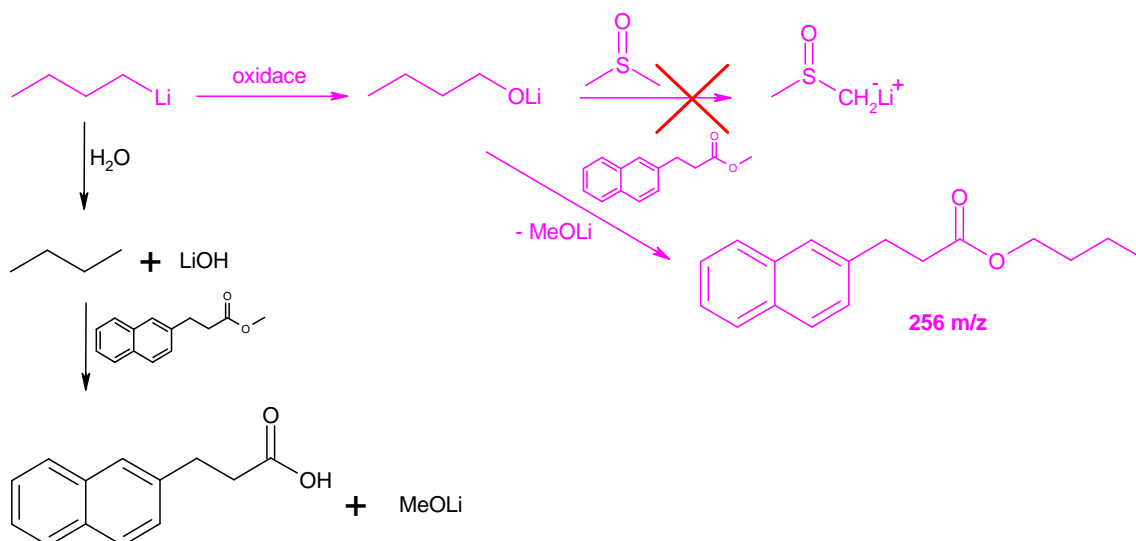
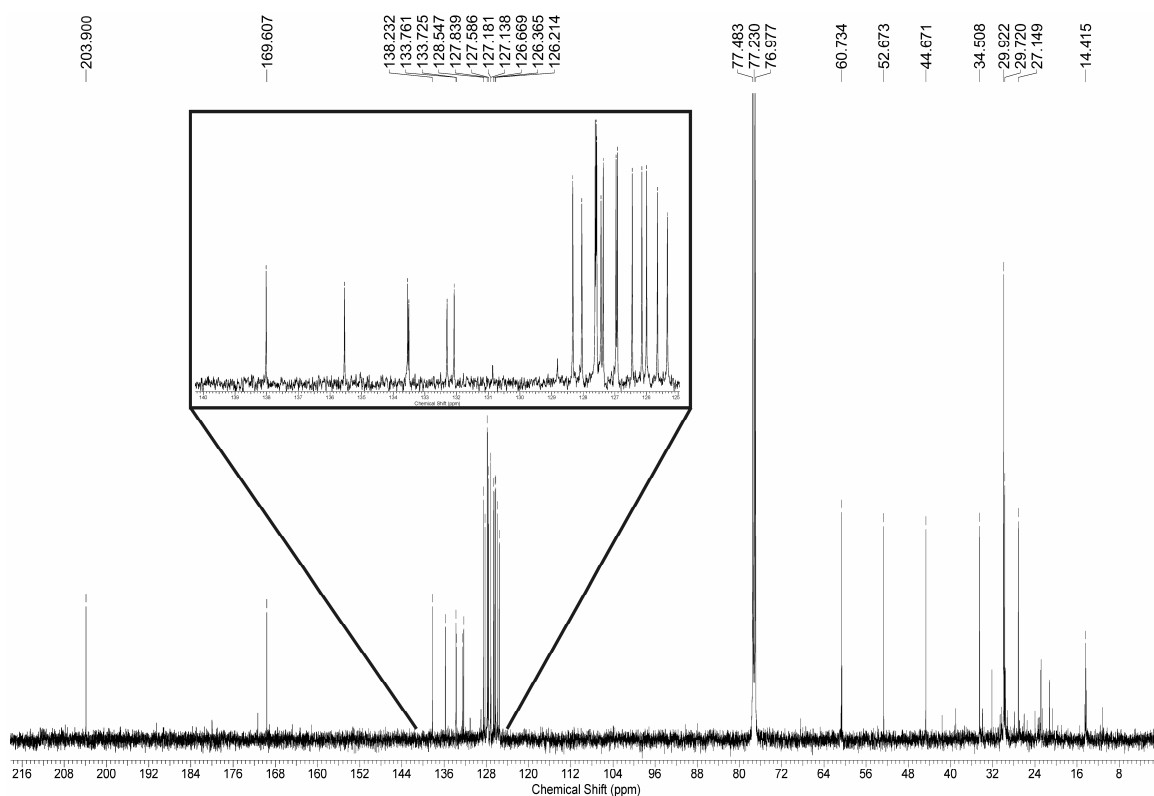


Schéma 41: Reakce se znehodnoceným BuLi (růžová), předpokládaný produkt reakce BuLi znehodnoceného vlhkostí (černě)

Z důvodu vzniku butylestru kyseliny, bylo zakoupeno nové BuLi, ztitrováno a použito do reakce. Dle GC-MS zůstalo 7 % výchozí látky nezreagováno, dále zde vznikla látka s m/z 244 v množství 74 %. Dle m/z se nemůže jednat o produkt (m/z 260), fragmentace látky poskytující tento pík by však mohla odpovídat fragmentaci žádaného produktu. Tato látka byla vyseparována pomocí sloupcové chromatografie a podrobena NMR analýze (**Obrázek 9**). V ^{13}C NMR spektru je možné v „aromatické oblasti“ (120–140 ppm) vidět dvacet signálů, což odpovídá dvojnásobnému počtu, než by poskytlo jedno naftalenové jádro. Navíc, z intenzity signálů lze odhadovat, že šest signálů přísluší kvarterním uhlíkům. Signál pozorovaný při hodnotě 203 ppm by vzhledem k očekávanému produktu mohl být signálem uhlíku $-\text{CO}-\text{C}-\text{SO}-$, signál pozorovaný při hodnotě 169 ppm by pak mohl

odpovídat karbonylovému uhlíku karboxylové kyseliny, nebo spíše jejímu funkčnímu derivátu (esteru?). Je tedy pravděpodobné, že jsou zde dvě nesterčné látky obsahující monosubstituovaný naftalen. Podle TLC a GC-MS se jedná o jednu látku, nikoliv o směs dvou podobných látek. Proto jsem uvažovala, že by se mohlo jednat o kondenzační produkt všech od naftalenu odvozených látek dosud pozorovaných v reakční směsi (výchozí látka **3**, nežádoucí produkt 3-(2-naftyl)propanová kyselina) či takových, které by mohly/měly vznikat (produkt **4**). Aldolizace může nastávat z důvodu zásaditého pH reakční směsi. Bohužel žádné z kombinací neodpovídá podoba spektra v oblasti alifatických uhlíků, i když je nutno přiznat, že tato část spektra obsahuje i signály nečistot, což znesnadňuje interpretaci.



Obrázek 9: ^{13}C NMR spektrum látky 244 m/z

6.1.2 Příprava methylsulfinylderivátu **4** alternativní cestou

Protože se příprava látky **4** nezdařila dle původně navrženého postupu a s původně navrženými činidly, rozhodla jsem se obejít tento krok sérií tří reakcí, vedoucích nakonec k látce **4**, jak je znázorněno na **Schématu 42**. První krok předpokládá přípravu brommethylketonu **7** náhradou methoxyskupiny brommethylenovou skupinou pocházející z CH_2Br_2 . Tento brom pak měl být substituován methylsulfonylovou skupinou pomocí

NaSCH₃, jejíž oxidace předpokládala využití *m*-CPBA. Postupy těchto reakcí byly přebrány z literatury^{46,48}, případně byly mírně modifikovány. Přestože v literatuře není uveden postup pro zcela totožnou výchozí látku, jsou zde popsány postupy pro látky strukturně velmi blízké. Tudíž je velmi nepravděpodobné, aby tento fakt byl příčinou nezdaru.

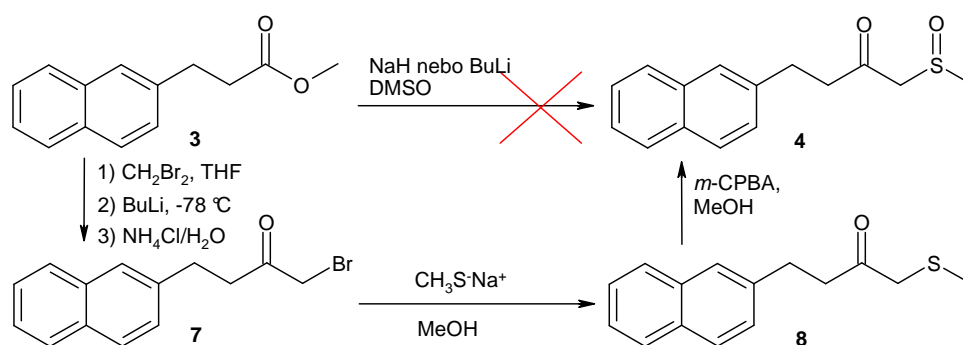


Schéma 42

Tato reakce byla provedena přesně dle publikovaného postupu⁴⁶. GC-MS však přítomnost produktu neprokázal. V surovém produktu bylo přítomno 60 % nezreagované výchozí látky, 22 % alkylbromidů o různé délce řetězce a 9 % látky, jejíž strukturu nelze pomocí této metody přesně určit.

Protože v předchozí reakci nedošlo ke vzniku produktu, rozhodla jsem se u jedné reakce prodloužit dobu míchání při laboratorní teplotě na 1 h a u druhé reakce prodloužit dobu míchání při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ na 5 h. Obě reakce poskytly stejné produkty, téměř ve stejném množství, a to cca 28 % alkylbromidů, 10 %, cca 1 % látky s *m/z* 256 (produkt reakce výchozí látky s zoxidovaným BuLi), 61 % výchozí látky zůstalo nezreagováno a dále jsou zde látky blíže neurčené struktury.

Pro další dvě reakce jsem se rozhodla použít jako bázi diisopropylamid lithný, který jsem si vygenerovala *in situ*. Ani v jednom případě však nedošlo ke vzniku produktu.

Použití diisopropylamidu lithného jako báze také nevedlo k úspěchu. Byť bylo v obou případech použito jiných reakčních podmínek, opět vznikají totožné produkty, 36 % alkylbromidů, 21 % butylesteru 3-(2-naftyl)propanové kyseliny (*m/z* 256), 30 % výchozí látky zůstalo nezreagováno a dále zde vzniká 11 % látky s blíže neurčenou strukturou.

6.1.3 Příprava ústředního intermediátu 6 třetí syntetickou cestou

Po předchozích nezdarech, jsem přistoupila k poslední syntetické cestě (**Schéma 43**), kterou jsem si na začátku své práce po průzkumu literatury navrhla. Tuto syntézu jsem odkládala z důvodu nutnosti použití diazomethanu. Komerčně dostupný a relativně stabilní prekurzor této sloučeniny (Diazald[®]) je finančně náročná látka a samotný diazomethan je pak explozivní, toxický plyn. Práce s touto látkou je náročná na opatření k zajištění bezpečnosti a vyžaduje plné soustředění.

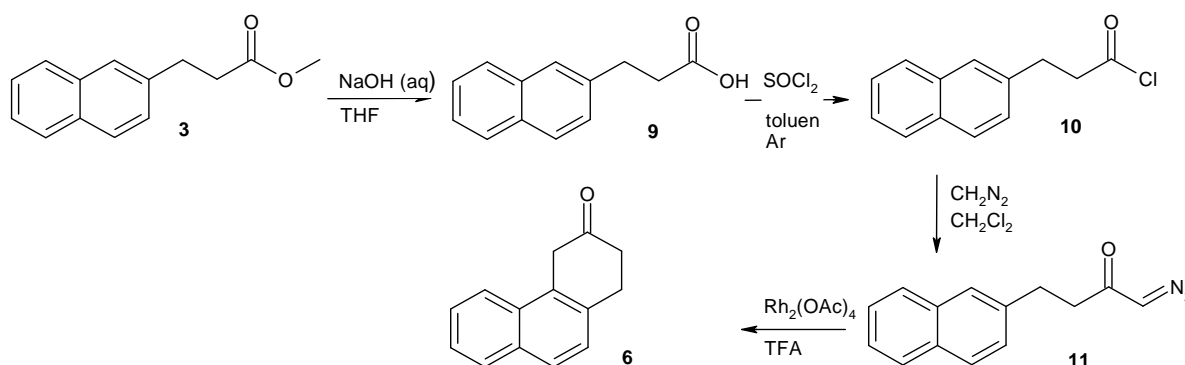


Schéma 43

6.1.3.1 Příprava 3-(2-naftyl)propanové kyseliny

Estery karboxylových kyselin jsou na příslušné kyseliny převáděny obráceným procesem esterifikace (**Schéma 44**). Tento proces je nenáročný a rychlý.

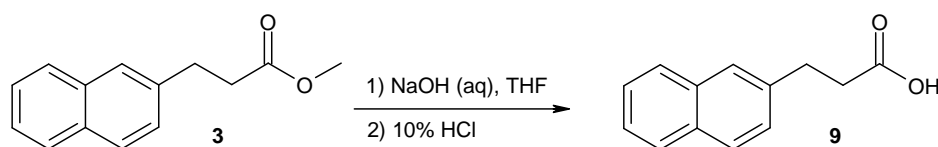


Schéma 44

Nejprve jsem se rozhodla provést přípravu karboxylové kyseliny **9** pouze pomocí 1M NaOH⁵³. Bohužel, v mém případě se výchozí látka **3** pouze ve vodném prostředí nerozpouští a dle TLC ani po dlouhé době nevzniká očekávaný produkt **9**. Proto jsem k reakční směsi postupně přidávala THF⁵⁴, až došlo k úplnému rozpuštění výchozí látky. Ve směsi H₂O/THF pak reakce proběhla za 4 h.

6.1.3.2 Příprava 3-(2-naftyl)propyl chloridu

Příprava chloridu látky **9** proběhla rychle a bez problémů (**Schéma 45**), jako chlorační činidlo byl použit thionylchlorid v bezvodém toluenu. Látka **10** vzniká v kvantitativním výtěžku.

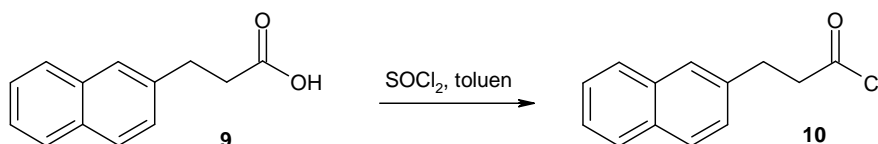


Schéma 45

Látka **10** byla analyzována pouze pomocí GC-MS, protože tato metoda věrohodně potvrdila strukturu produktu. Tato látka je dosti reaktivní a musí být skladována v chladu a pod inertní atmosférou, jinak je působením vlhkosti velmi rychle přeměňována zpět na kyselinu **9**. Čekání na provedení potřebných analýz či reakce během samotné analýzy by mohlo zapříčinit jejich nevěrohodný výsledek. Protože na našem ústavu byly zaznamenány problémy s detekcí chloridů kyselin na GC-MS, byl tento chlorid před analýzou kvantitativně převeden na příslušný methylester protřepáním vzorku reakční směsi s absolutním MeOH a následnou neutralizací vzniklého HCl pomocí CaCO₃. Vniklý methylester byl na GC-MS detekován bez problémů vedle případné nezreagované kyseliny **9**. Z výše uvedených důvodů jsem se spolehla pouze na výsledek GC-MS a další analýzy jsem neprováděla.

6.1.3.3 Příprava [2-(2-naftyl)ethyl]diazomethylketonu

Diazomethan je sice dosti nebezpečná látka, je ale výborným methylačním činidlem. V jednom reakčním kroku dojde k prodloužení řetězce o jeden uhlík a zároveň k navázání diazokupiny (**Schéma 46**). Zpracování této reakce je nenáročné, zahrnuje zpravidla jen odpaření rozpouštědla. Během všech operací je však nezbytné zamezit případné koncentraci diazomethanu v aparatuře.

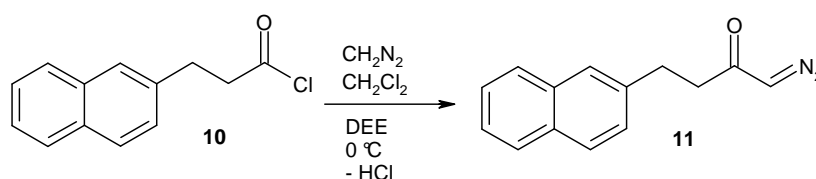
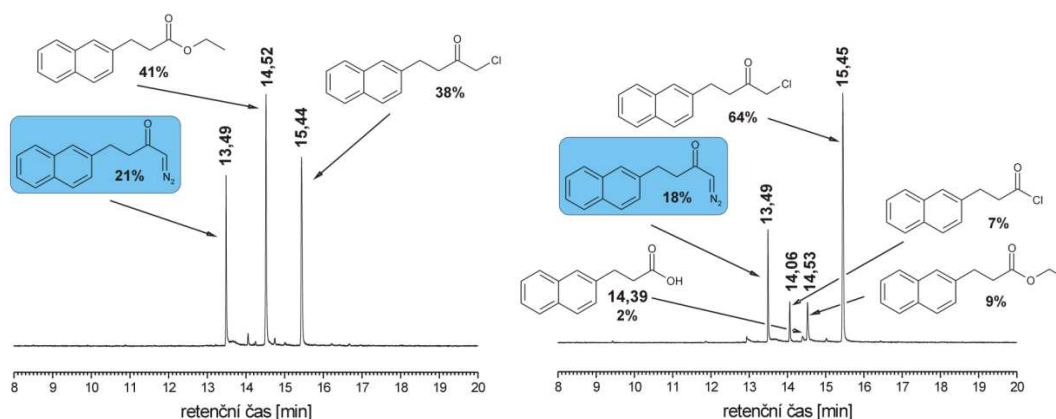


Schéma 46

Analýza produktů první reakce (**A**) za použití GC-MS ukázala, že v surovém produktu bylo přítomno 20 % žádaného produktu **11**, 40 % ethylesteru kyseliny **9** a 36 % látky s m/z 232. Produkty všech reakcí s diazomethanem a jejich reaktivní procentuální zastoupení jsou přehledně znázorněny v **Tabulce 1**. GC-MS chromatogram na **Obrázku 10 vlevo** ukazuje zastoupení jednotlivých produktů v reakční směsi spolu s jejich retenčními časy. Předpokládala jsem, že ethylester vzniká vhnáním par ethanolu k výchozí látce, proto jsem pro další reakci rozhodla pro Diazald[®] použít jiné rozpouštědlo.



Obrázek 10: Vlevo: Chromatogram produktů reakce látky **10** s CH_2N_2 , rozpouštědla pro Diazald[®]: EtOH:DEE (1:1, v:v), **Vpravo:** Chromatogram produktů reakce látky **10** s CH_2N_2 , rozpouštědla pro Diazald[®]: di(ethylen)glykol:DEE (1:1, v:v).

V publikovaném článku⁵⁰ autoři používají jako rozpouštědlo Carbitol, jedná se o 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol. Protože jsem toto rozpouštědlo neměla k dispozici, volila jsem pro další reakci (**B**) rozpouštědlo podobných vlastností – di(ethylen)glykol. Di(ethylen)glykol je vhodný pro reakci pro jeho vysoký bod varu (244–245 °C) a navíc stejně dobře jako ethanol rozpouští Diazald[®], jeho nevýhodou je však ta skutečnost, že se nemísí s DEE. Přítomnost DEE je nezbytná kvůli jeho vysoké tenzi par, které ředí vznikající diazomethan a předchází tak jeho akumulaci a snižují riziko exploze. Rozpouštědlo s tak vysokým bodem varu jsem volila proto, aby nedocházelo k vhnáním par k látce **10** a její nežádoucí esterifikaci, jak k tomu došlo v předchozím případě.

Záměnou rozpouštědla pro Diazald[®] jsem se v další reakci snažila odstranit ethylester kyseliny **9**. Podíl tohoto ethylesteru opravdu klesl na akceptovatelných 9 % (viz **Obrázek 10 vpravo**), nicméně zcela zamezit jeho tvorbě se nepodařilo. Domnívám se, že ethylester

v tomto případě vzniká pravděpodobně reakcí s diethyletherem⁵⁶(Schéma 47). Jelikož množství takto vzniklého ethylesteru není nikterak závratné a vzhledem k funkci DEE v této reakci (jak je popsáno výše) jsem se nesnažila vznik této nežádoucí látky dále nijak potlačit.

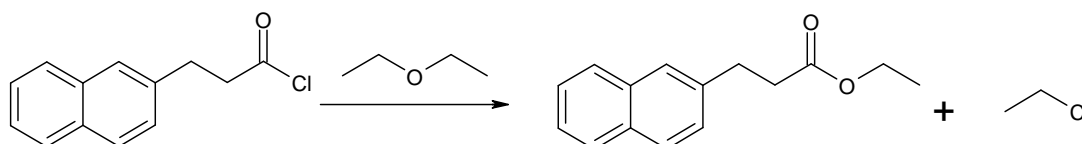


Schéma 47: Schéma vzniku ethylesteru látky **9** z diethyletheru

Nicméně, snížení obsahu ethylesteru v surové směsi neproběhlo na úkor požadované látky (pouze 18 %), ale významně vzrostl obsah jiného nežádoucího produktu. Ve výrazně vyšším množství (64 %) než v reakci předchozí byla v reakční směsi detekována sloučenina pracovně nazvané „m/z 232“.

Návrh mechanismů vzniku této sloučeniny je znázorněno na Schématu 48.

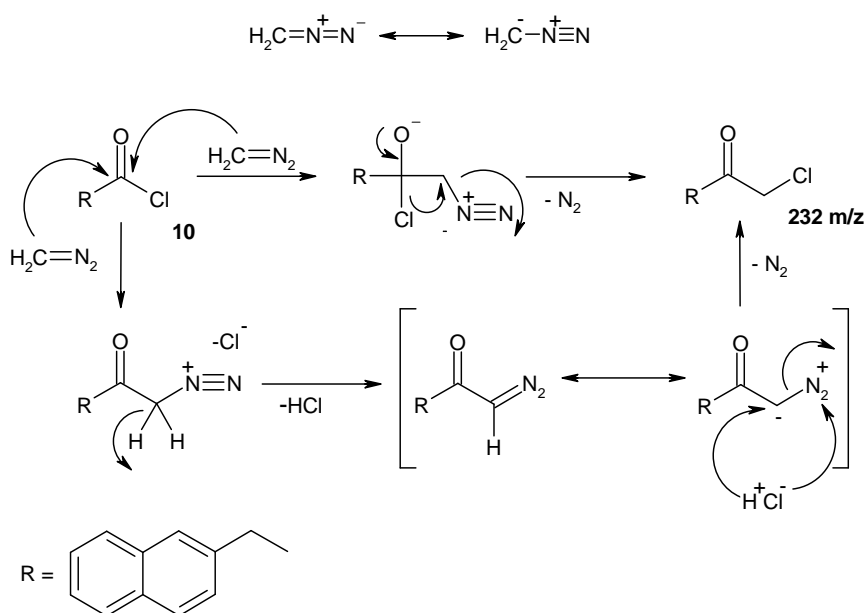
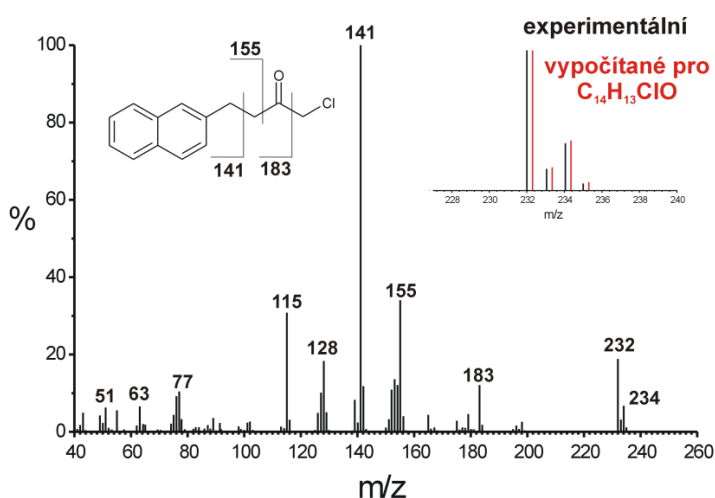


Schéma 48: Návrhy mechanismů vzniku látky „m/z 232“.

Přestože identifikace byla provedena pouze na základě MS, považujeme ji za věrohodnou, protože pozorovaná fragmentace i m/z pozorované v chromatogramu plně odpovídají předpokládaným látkám. Navíc i literatura⁵⁷ popisuje vznik obdobných sloučenin. Na **Obrázku 11** je znázorněno hmotnostní spektrum píku látky „m/z 232“ a její možná fragmentace. V hmotnostním spektru můžeme pozorovat kromě píku „m/z 232“ ještě pík s m/z 234, který má čtvrtinovou intenzitu než pík „m/z 232“. Z této podoby

izotopologického klastru můžeme usuzovat, že látka skrývající se pod těmito hodnotami m/z obsahuje jeden atom chloru, neboť chlor se přirozeně vyskytuje ve dvou stabilních izotopech v zastoupení cca 3:1 $^{35}\text{Cl}:$ ^{37}Cl . V pravém horním rohu **Obrázku 11** je srovnání experimentálně stanovených hodnot (černě) s vypočtenými pro $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}$ (červeně). Pro lepší přehlednost je vypočítaný klastr posunutý o + 0,3 m/z . Na základě výše uvedeného rozboru fragmentace (**Obrázek 11**) jsem tuto látku identifikovala jako 1-chlor-4-(2-naftyl)butan-2-on.



Obrázek 11: Hmotnostní spektrum píku látky „ m/z 232“.

Abych zachytila vznikající HCl a tím zabránila vzniku nežádoucí látky „ m/z 232“, rozhodla jsem se do reakční směsi přidat bázi, která by vznikající HCl neutralizovala. Na základě průzkumu literatury⁵⁷ se jako nejvhodnější báze jeví CaO . V citovaném postupu jej používají v molárním nadbytku 1,1 eq. Vlivem nesprávného výpočtu jsem jej však pro tuto reakci použila v molárním nadbytku výrazně vyšším (25 eq). K reakci (C) jsem použila CaO , který byl pořízen již před delší dobou, a předpokládala jsem, že jeho kvalita již není dostatečná. Proto jsem jej před použitím do reakce 2 h žíhala kahanem za vakua.

Reakce byla provedena stejným způsobem jako v předchozích případech. Množství látky „ m/z 232“ výrazně pokleslo na 14 % (**Obrázek 12**). Ethylester kyseliny se zde vyskytuje v množství 18 %. Bohužel se zde objevuje i dříve nepozorovaná látka s 214 m/z v relativně velkém množství (cca 26 %), kterou jsem pomocí standardu a MS identifikovala jako methylester příslušné karboxylové kyseliny (**3**). Předpokládám, že tato sloučenina vzniká

v reakční směsi z důvodu nekvalitního CaO, který patrně obsahuje i Ca(OH)₂. Tento Ca(OH)₂ pak zreaguje s výchozí látkou **10** za vzniku karboxylové kyseliny a odstoupení CaCl₂. Karboxylová kyselina je poté diazomethanem esterifikována (**Schéma 49**). Množství tohoto methylesteru bohužel nemůžeme určit přesně, protože ve stejném retenčním čase se objevuje i látka s m/z 181, byť obsah této látky je patrně velmi malý.

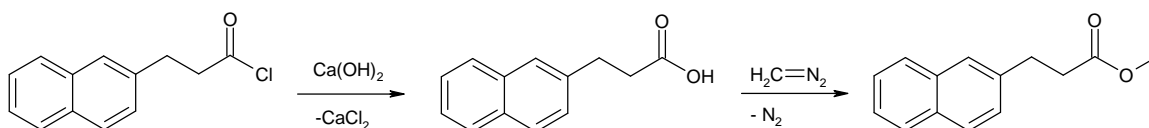
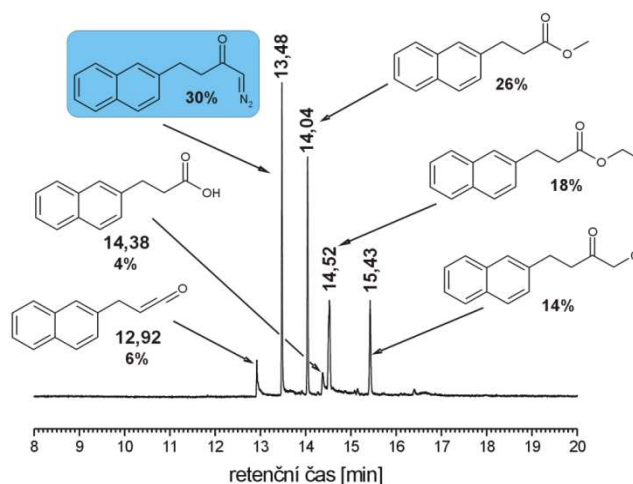


Schéma 49

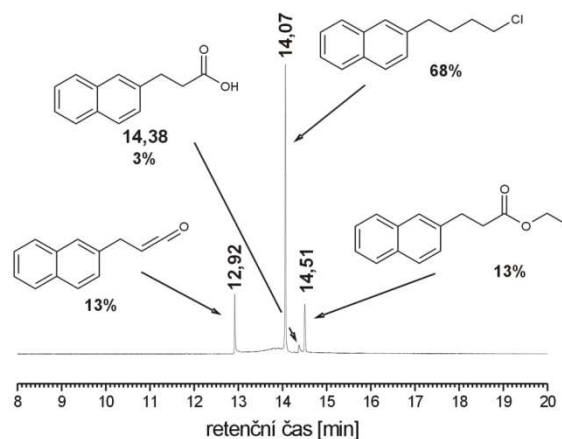
Touto reakcí jsem získala dosud největší množství produktu v této sérii reakcí a to 30 %.



Obrázek 12: Chromatogram produktů reakce látky **10** s CH₂N₂, rozpouštědla pro Diazald[®]: EtOH:DEE (1:1, v:v), báze CaO

Z hlediska snahy o snížení množství látky „m/z 232“ se využití báze jako neutralizačního činidla ukázalo jako dobrý nápad. Protože však vzniká velké množství nežádoucího produktu z důvodu (ne)kvality použité báze, rozhodla jsem se pro další reakci použít bázi jinou, a to MgO (1,1 eq), který je stabilnější než CaO. Použití tohoto činidla v tomto typu reakce však není popsáno v literatuře. Na **Obrázku 12** je znázorněn chromatogram produktů této reakce (**D**). Látka „232 m/z“ nevzniká, nevyskytuje se zde ani methylester **3** jako v předchozím případě. Bohužel do výčtu nevyskytujících se sloučenin patří i žádaný produkt **11**. Naopak zde vzniká dosud nepozorovaná látka charakteristická signálem m/z 218 (68 %). Hodnota m/z i pozorovaná fragmentace odpovídá 2-(4-chlorbutyl)naftalenu. Struktura této látky byla zatím určena pouze GC-MS, v nejbližší době bych ji ráda

separovala a určila i dalšími běžnými spektrálními metodami. Tato reakce, kdy působením diazomethanu dojde v jednom kroku k prodloužení uhlíkového řetězce o jeden uhlík a zároveň k odstranění karbonylové skupiny, není dosud v literatuře popsána.



Obrázek 13: Chromatogram produktů reakce látky **10** s CH_2N_2 , rozpouštědla pro Diazald[®]: EtOH:DEE (1:1, v:v), báze MgO

Po zakoupení nového CaO byla reakce opakována (**E**), ale s použitím 1,1 molárního nadbytku. Vznikají totožné produkty jako reakcí s MgO (**Tabulka 1**) a žádaný produkt opět nevzniká. 2-(4-chlorbutyl)naftalen vzniká v množství 62 %. Mechanismus vzniku této sloučeniny mi není zcela jasný a ráda bych se v následující době zabývala studiem jeho obsahu v produktu v závislosti na použité výchozí látce a podmínkách reakce. Tento typ reakce by mohl výrazně urychlit některé syntézy, kdy je potřeba prodloužit uhlíkový řetězec a odstranit karbonylovou skupinu.


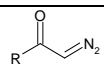







Když jsem používala „nekvalitní“ CaO ve výrazném nadbytku, došlo ke vzniku žádaného produktu v nezanedbatelném množství. V dalších dvou reakcích, kdy jsem použila bázi v molárním nadbytku 1,1 požadovaný produkt nevznikal, a to ani v případě použití stejné báze (CaO) jen v jiné, pravděpodobně vyšší, kvalitě. Rozhodla jsem se proto zopakovat reakci s nekvalitním, přežíhaným CaO ve výrazném nadbytku, abych si ověřila, zda je první reakce (s nekvalitním CaO) reprodukovatelná a nejednalo se o náhodu.

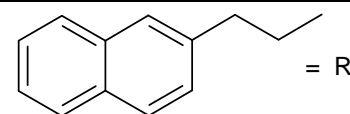
Opakování reakce (**F**) potvrdilo vznik požadovaného produktu, byť vzniká jen v malém množství (2,5 %). Majoritním produktem je zde methylester **3**, který patrně vzniká z $\text{Ca}(\text{OH})_2$, jak je popsáno výše. Bohužel ve stejném retenčním čase se objevuje i další látka (jak již bylo zmíněno dříve) s m/z 181 (možná 1-(2-naftyl)but-2-en). Bez použití

metody dekonvoluce proto není možné přesněji určit množství jednotlivých produktů (celkem 84 %). Předpokládám, že tato látka vzniká působením silně bazického prostředí, protože při reakcích bez použití báze či s bází v nízkém nadbytku, nevzniká. Jiný poměr produktů methylester/požadovaný produkt připisuji skutečnosti, že vyžíhaný CaO během manipulace velmi rychle vlhne (CaO nebyl před touto reakcí žíhán znovu, ale byl použit dříve vyžíhaný).

Když jsem si ověřila, že při výrazném nadbytku báze požadovaný produkt opravdu vzniká, jen je tato reakce zatížena přítomností Ca(OH)₂, rozhodla jsem se použít nový CaO, který by měl být v lepší kvalitě (s výrazně nižším obsahem Ca(OH)₂) v taktéž velkém nadbytku (G). Tato báze mi pomohla snížit obsah 2-(4-chlorbutyl)naftalenu (m/z 232) na 11 %, pro další reakce se pokusím množství této báze ještě zvýšit, abych vznik této látky potlačila úplně. Množství methylesteru **3** je však i zde poměrně vysoké, opět se zde objevuje látka 181 m/z ve stejném R_f (celkem 48 %).

Tabulka 1: Produkty reakcí látky **10** s diazomethanem

Reakce	Produkt [relativní % dle GC-MS]								
									
A	21	1	41	-	37	-	1	-	-
B	17	7	9	-	63	-	2	3	-
C	30	-	18	x _c	14	-	4	6	(26-x _c)
D	-	-	13	-	-	68	2,5	13	3,5
E	-	-	16	-	-	62	6	16	2
F	2,5	-	3	x _f	-	-	-	8	(83-x _f)
G	24	-	9	x _g	-	11	-	6	(48-x _g)



6.2 Příprava bis(1-adamantyl)imidazoliových solí

Tomuto tématu diplomové práce jsem se začala věnovat z důvodu četných neúspěchů a následných časových prodlev při přípravě titulní látky předchozí části. Časové prodlevy

nastávaly z důvodu čekání na objednané chemikálie, výsledky NMR analýz či průzkumu literatury za účelem nalezení jiné syntetické cesty.

U bisimidazoliových činek, v jejichž „středu“ je například benzenové jádro či methylen, bylo pozorováno, že molekula kavitandu cucurbit[7]urilu (CB7) může „přecházet“ přes tuto centrální část z jedné strany činky na druhou. Zavedením antracénového jádra by mělo dojít k zabránění tohoto provlékání z důvodu sterické náročnosti ortogonálně orientovaného antracenu.

6.2.1 Příprava 9,10-bis(brommethyl)antracenu

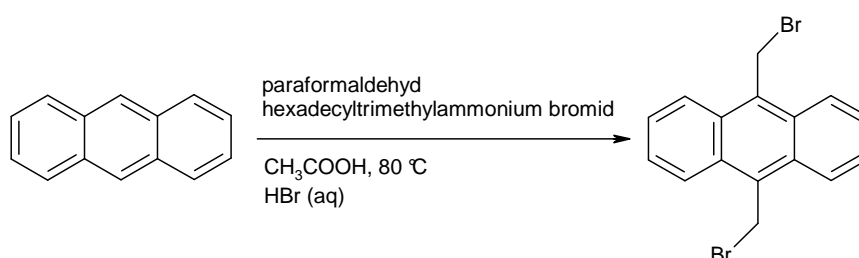


Schéma 50

Tato reakce byla provedena podle publikovaného postupu⁵⁸ (Schéma 50), bohužel v mém případě reakce probíhá pomaleji, než jak uvádějí autoři a bylo nezbytné postupné přidávání paraformaldehydu a HBr do reakční směsi. Reakci jsem z časových důvodů musela ukončit dříve než GC-MS indikoval úplné vymizení výchozí látky. Reakční směs obsahovala velké množství nečistot a nezreagovanou výchozí látku, bylo tudíž nutné přechistit ji pomocí sloupcové chromatografie. Kvůli špatné rozpustnosti jsem musela čišťenou látku rozpustit ve fázi [CHCl_3 :MeOH 8:1], nanést na kolonu silikagel + PE a dělit pomocí PE, kterým by mělo dojít k vymytí výchozí látky a většiny nečistot. Bohužel nedošlo k jejich úplnému odstranění, byť TLC indikovala, že k jejich vymývání již nedochází, takže po změně mobilní fáze z PE na [CHCl_3 :MeOH 8:1] z kolony vychází produkt spolu s výchozí látkou a nečistotami.

Z důvodu snahy o efektivní využití času jsem se rozhodla prozkoumat přípravu 9,10-bis(brommethyl)antracenu více cestami současně. Krom toho byla výše zmíněná syntéza v naší výzkumné skupině již jednou – neúspěšně provedena.

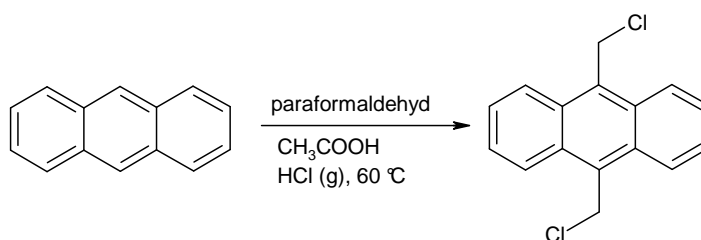


Schéma 51

Druhý z pokusů o syntézu této látky zahrnuje dva reakční kroky, nejprve přípravu 9,10-bis(chlormethyl)antracenu (**Schéma 51**) a následně substituci atomů chloru za atomy bromu. V baňce byla smíšena ledová kyselina octová s paraformaldehydem a do této směsi byl vháněn plynný HCl, dle publikace⁵⁹ mělo v okamžiku dosažení dostatečné koncentrace HCl (g) dojít k úplnému vyčeření směsi. Ani po 1 h zavádění tohoto plynu však k vyčeření nedošlo a směs se již vzhledově neměnila, proto jsem k ní přidala výchozí látku a další kyselinu octovou a zahřívala. GC-MS po této době indikoval ve směsi pouze výchozí látku, proto jsem zavedla další HCl (g) a po tomto přídávku došlo ke zreagování veškeré výchozí látky již po 4 h. Požadovaný produkt však pomocí GC-MS nebyl detekován na rozdíl 9-methylantracenu, 9-ethylantracenu, celé řady dalších neidentifikovaných produktů a látky s m/z 204, což může dle integrované knihovny spekter NIST odpovídat látkám uvedeným na **Schématu 52**.

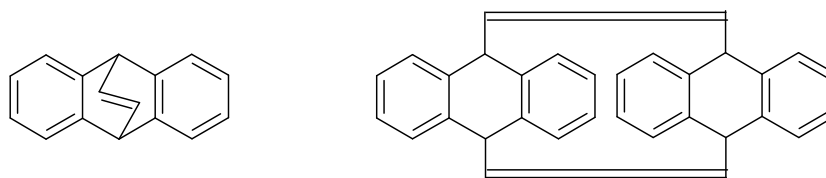


Schéma 52

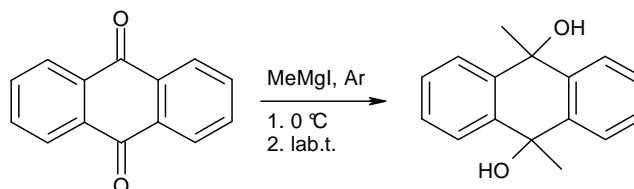


Schéma 53

I další ze série postupů vedoucí k požadovanému 9,10-bis(brommethyl)antracenu byla provedena podle publikovaného postupu⁶¹. Výchozí látkou této reakce byl antrachinon, který byl převeden pomocí Grignardova činidla na příslušný diol, který dle GC-MS

obsahoval velké množství látek (cca 17). V původní publikaci však tento diol použili k další reakci bez jakékoli úpravy, tudíž i já postupovala stejně.

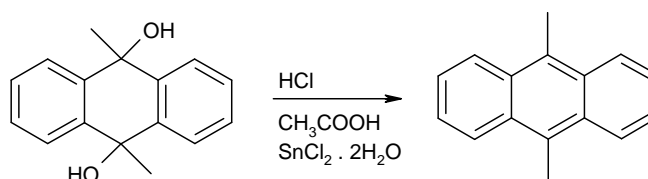
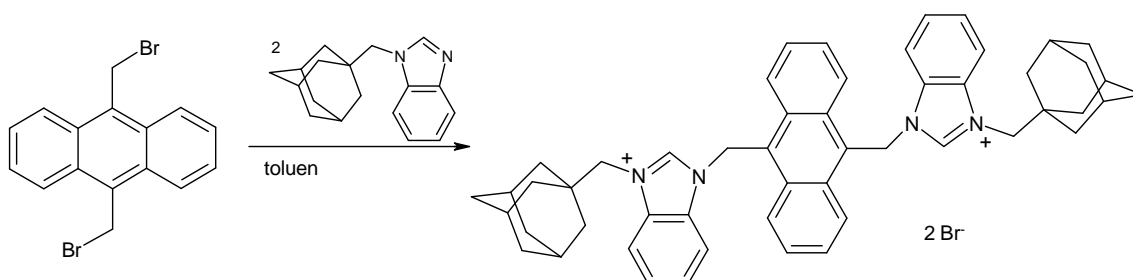


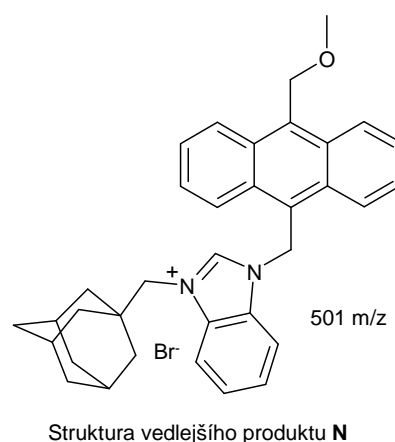
Schéma 54

Při reakci redukcí pomocí SnCl_2 (**Schéma 54**) v reakci vzniklo velké množství nežádoucích látek, část výchozí látky zůstala nezreagována. Proto byla tato směs látek rozdělena pomocí sloupcové chromatografie. Po spojení příslušných frakcí jsem získala amorfni hnědou hmotu s obsahem dichlorovaného produktu 85 %. Protože pro přípravu bisimidazolových solí byl úspěšně použit produkt nejjednodušší reakce antracenu s HBr , další kroky vedoucí k přípravě 9,10-bis(brommethyl)antracenu nebyly realizovány.

6.2.2 Syntéza bisimidazoliové soli



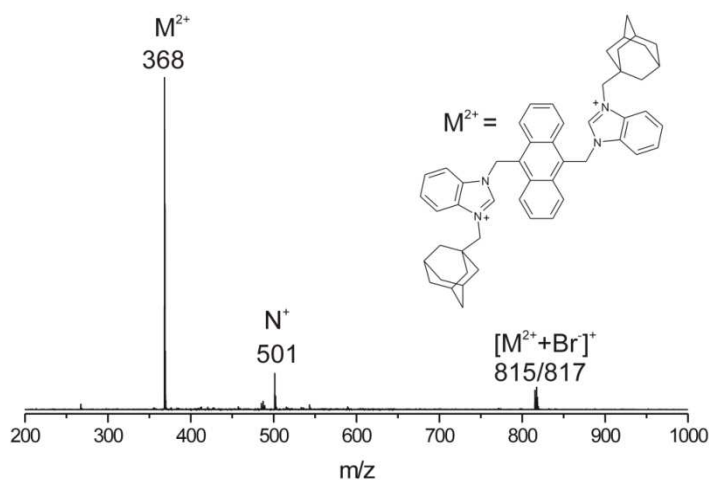
Průběh této reakce byl monitorován pomocí TLC (SF-A). Kvůli přítomnosti nečistot v 9,10-bis(brommethyl)antracenu byla tato detekce nesnadná, neboť nebylo zcela zřejmé, která skvrna přísluší výchozímu bromderivátu. Reakce byla ukončena ve chvíli, kdy podle TLC nedocházelo k zaznamenaným změnám složení směsi. Možný vznik požadovaného produktu byl indikován novou skvrnou silně polární látky blízko startovní pozice. Většina nečistot z výchozí látky a také nadbytek 1-adamantylmethylbenzimidazolu byly odstraněny při zpracování reakční směsi rozpuštěním do THF. Produkt se v THF nerozpouští. Takto přečištěný produkt obsahoval dle TLC dvě minoritní nečistoty, z nichž jedna byla



zpracování reakční směsi rozpuštěním do THF. Produkt se v THF nerozpouští. Takto přečištěný produkt obsahoval dle TLC dvě minoritní nečistoty, z nichž jedna byla

odstraněna pomocí sloupcové chromatografie. Další nežádoucí produkt N, který se takto odstranit nepodařilo, byl později pomocí ESI-MS identifikován jako methoxymethylantracenový derivát s molekulovým signálem m/z 501. Tato sloučenina vznikla pravděpodobně buď kvarternizací výchozí látky částečně methanolizované během čištění na koloně nebo methanolýzou hemi-kvarternizovaného produktu.

Struktura požadované bisimidazoliové soli byla určena pomocí ESI-MS analýzy, a dále byl studován komplex s cucurbit[7]urilem v plynné fázi. Ve spektru prvního řádu (**Obrázek 14**) samotné bisimidazoliové soli byly pozorovány tři významné signály, přičemž přiřazení struktur k jednotlivým iontům bylo provedeno na základě detailního studia jejich fragmentace pozorované v tandemových spektrech. Fragmentace (MS^2) iontu o m/z 368 (dvakrát nabitý molekulový iont $[M]^{2+}$) vedla k tvorbě několika produktových iontů o m/z 149 $[AdCH_2]^+$, 267 $[1\text{-adamantylmethylbenzimidazol}+H^+]^+$, 321, 469 (*N*-heterocyklický karben) a 587 $[M^{2+}-AdCH_2]^+$. Struktura těchto iontů a pravděpodobná cesta jejich vzniku je znázorněna na **Schématu 55**.



Obrázek 14: MS spektrum prvního řádu

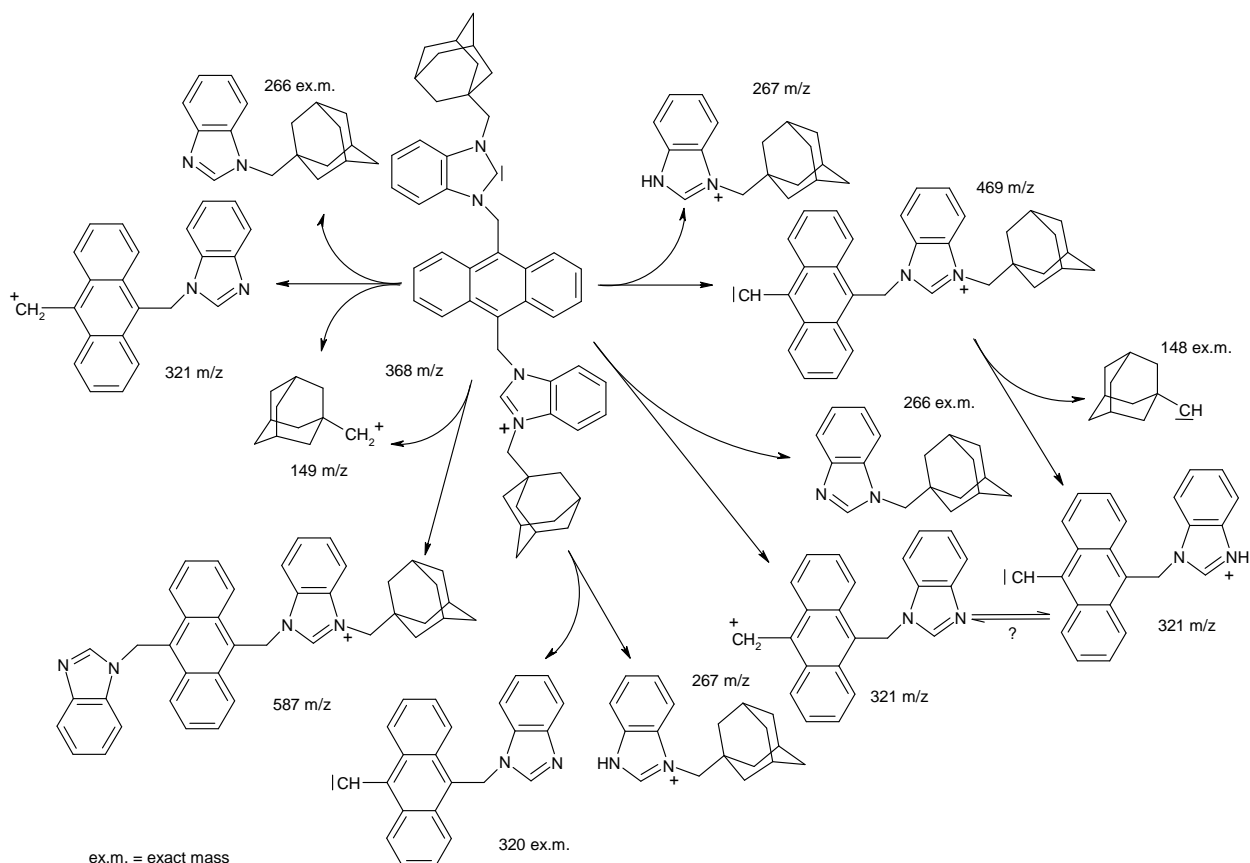
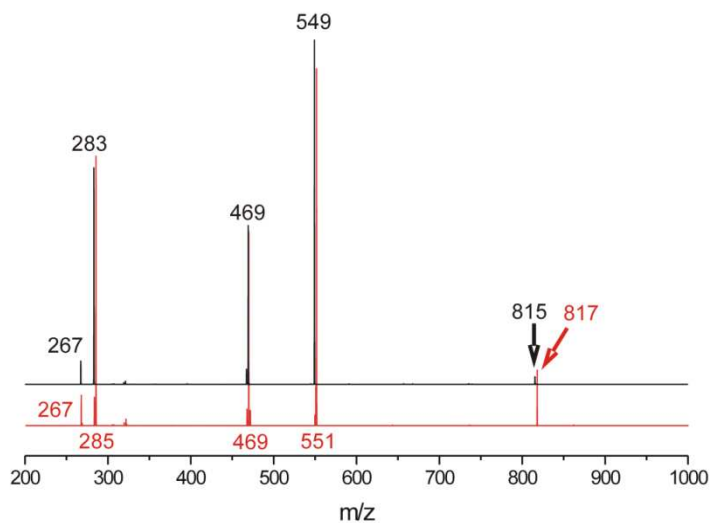


Schéma 55

Ve spektru prvního řádu byl dále pozorován supramolekulární asociát molekulového dikationtu s bromidovým aniontem (**Obrázek 15**). Tento asociát se ve spektru vyskytuje v podobě dvou signálů v přibližném poměru 1:1 lišící se o 2 m/z, což odpovídá izotopům izotopologům obsahujícím ^{79}Br a ^{81}Br . Produkty fragmentace tohoto iontu jsou znázorněny na **Schématu 56**. Supramolekulární asociát poskytuje fragment m/z 549/551 za odstoupení neutrální molekuly 1-adamantylmethylbenzimidazolu. Následná fragmentace iontu s m/z 549/551 vede k odstoupení molekuly HBr a vzniku látky s m/z 469 pozorované již při fragmentaci $[\text{M}]^{2+}$ iontu – N-heterocyklický karben. Kromě tohoto iontu látka s m/z 549/551 poskytuje ionty 283/285 a 267 m/z.



Obrázek 15: MS spektrum bromidového supramolekulárního asociátu

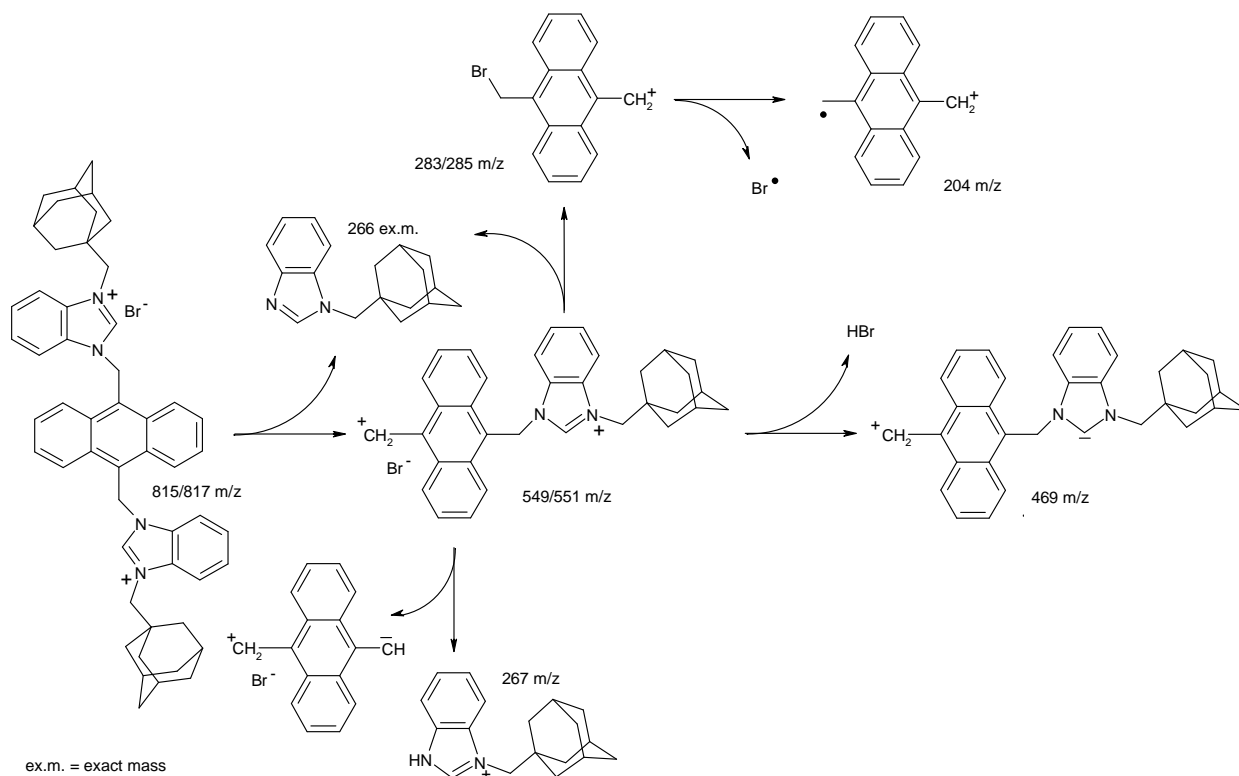
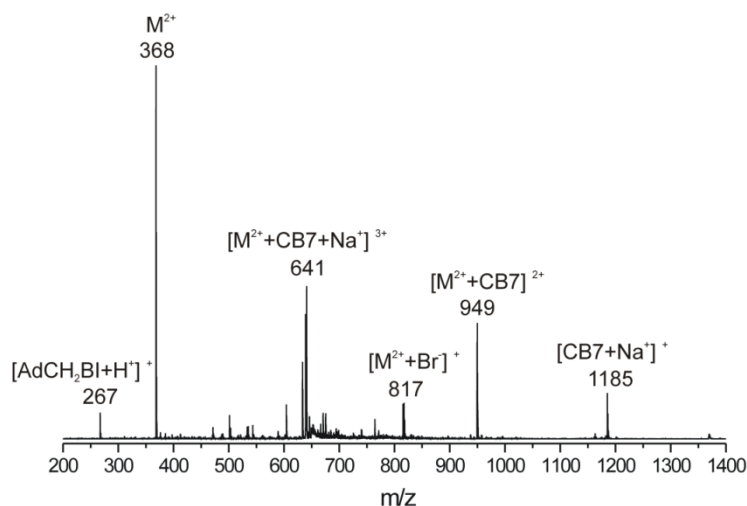


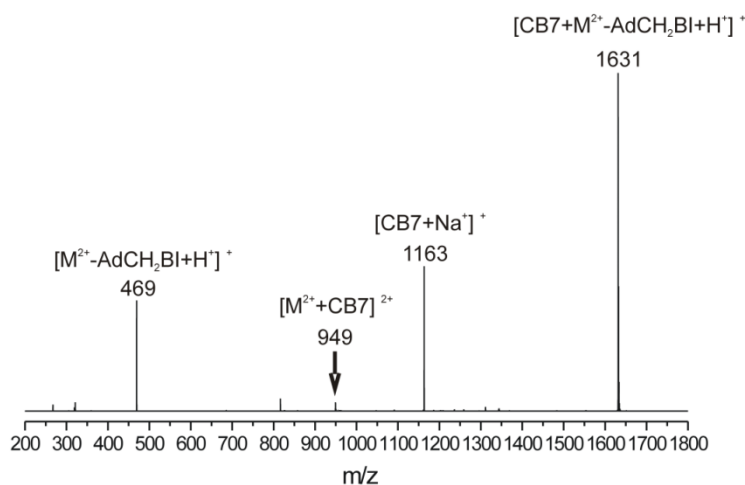
Schéma 56

Pomocí ESI-MS byla také studována schopnost bisimidazoliové „činky“ tvořit komplexy s cucurbit[7]urilem (Schéma 44). Ve spektru prvního řádu je pozorována kromě nekomplexované „činky“ $[M]^{2+}$, iontu o m/z 267 $[1\text{-adamantylmethylbenzimidazol}+H^+]^+$, 501 (viz výše) a 817 $[M^{2+}+Br^-]^+$, také iont o m/z 641 $[M^{2+}+CB7+Na^+]^{3+}$, m/z 949

$[M^{2+}+CB7]^{2+}$ a m/z 1185 $[CB7+Na^+]^+$ (Obrázek 16). Je patrné, že dochází ke tvorbě komplexu v poměru 1:1. Následná fragmentace (MS^2) iontu o m/z 949 (Obrázek 17) vedla ke vzniku iontů o m/z 1631, m/z 1163 $[CB7+H^+]^+$ a m/z 469 (Schéma 57). Fragmentace (MS^3) iontu 1631 m/z vedla ke vzniku iontů 1163 a 469 m/z . MS^2 fragmentace iontu 640 m/z dala vzniknout iontům 1185 $[CB7+Na^+]^+$ a 368 $[M]^{2+}$ m/z .



Obrázek 16: Komplexace bisimidazoliové činky s CB7, spektrum prvního řádu



Obrázek 17: Fragmentace (MS^2) iontu o m/z 949

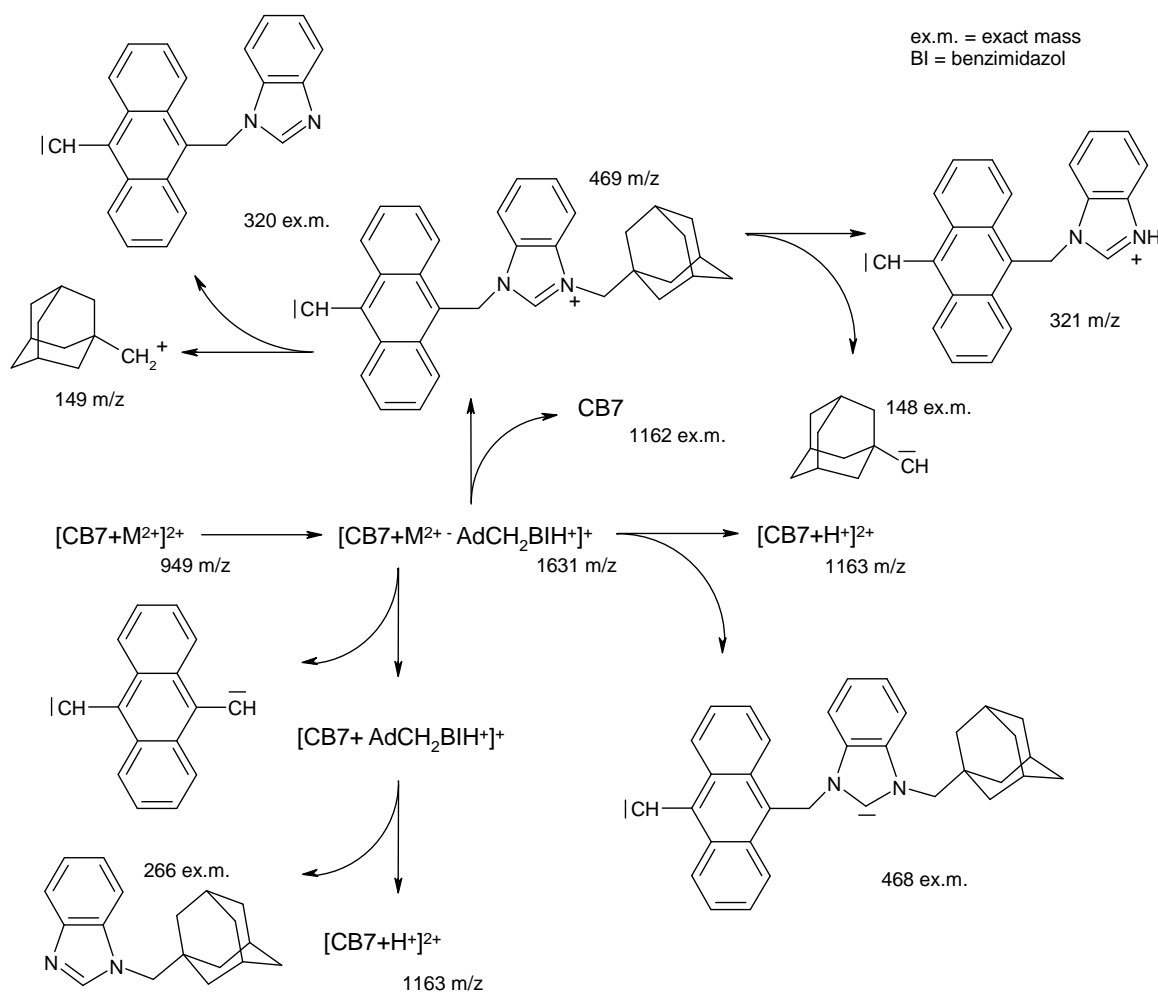


Schéma 57

ZÁVĚR

V této práci jsou popsány pokusy o přípravu atropoisomeru 14-(1-adamantyl)-7,8-dihydronafto[1,2-*a*]akridinu **13**, respektive jeho klíčového intermediátu **6**. Pro přípravu tohoto tricyklického ketonu byly vyzkoušeny tři syntetické cesty navržené na základě studia odborné literatury.

V případě prvního navrženého postupu se jako největší problém se projevila příprava látky **4** (methylsulfinylový derivát). Tuto látku jsem se nejprve pokusila připravit zdánlivě nejjednodušší cestou, substitucí methoxyskupiny na sp^2 uhlíku esteru odpovídající karboxylové kyseliny dimsylovým iontem ($CH_3SOCH_2^-$). Tento iont jsem se postupně pokusila generovat dvěma různými bázemi a tyto reakce byly několikrát opakovány s různými obměnami, které měly potlačit vznik nežádoucích produktů. Jelikož tyto reakce nebyly úspěšné, rozhodla jsem se připravit látku **4** jinou cestou. Bohužel, ani v tomto případě se mi nepodařilo úspěšně provést náhradu methoxy skupiny u příslušného methylesteru halogenmethylovým substituentem.

V důsledku neúspěchů v předchozích reakcích jsem zavrhla přípravu látky **4** a rozhodla jsem se dobrat k látce **6** zcela jinou metodou, která využívá jako jednu z reakčních komponent diazomethan. Kvůli jeho vlastnostem jsem se této syntéze snažila zpočátku vyhnout, ale nakonec se ukázala jako nejvhodnější. Při prvních dvou pokusech s tímto činidlem sice nedošlo ke vzniku žádaného produktu v dostačujícím množství, neboť docházelo ke vzniku nežádoucích látek v relativně vysokém zastoupení. Nicméně podstata vzniku těchto vedlejších produktů byla odhalena a bylo navrženo částečně úspěšné řešení jejich eliminace. V současné době pracuji na optimalizaci podmínek modifikované reakce využívající vhodnou bázi k odstraňování HCl z reakční směsi.

V druhé části této diplomové práce jsem úspěšně provedla syntézu bisimidazoliové činky. Pomocí ESI-MS byla popsána její struktura a fragmentace. Dále byla studována komplexace této činky s CB7 v plynné fázi. Rozborem fragmentace signálu komplexu bylo zjištěno, že fragmentace činky je poněkud odlišná než v nekomplexovaném stavu. CB7 se sice s největší pravděpodobností váže na terminální adamantanové vazebné místo, nicméně ke štěpení činky dochází na opačném konci, kde odstupuje (v souladu s elektrostatickou repulzí) 1-(1-adamantylmethyl)benzimidazolium. Další poznatky o komplexačním chování připravené činky s kavitandy v roztoku plánuji získat pomocí NMR a titrační kalorimetrie.

PUBLIKAČNÍ VÝSTUPY

1) Adamantane-bearing Benzylamides: Novel Building Blocks for Supramolecular Systems with Finely Tuned Binding Properties toward beta-Cyclodextrin

M. Rouchal, A. Matelová, F. Pires de Carvalho, R. Bernat, D. Grbić, I. Kuřitka, M. Babinský, R. Marek, R. Čmelík, R. Vícha

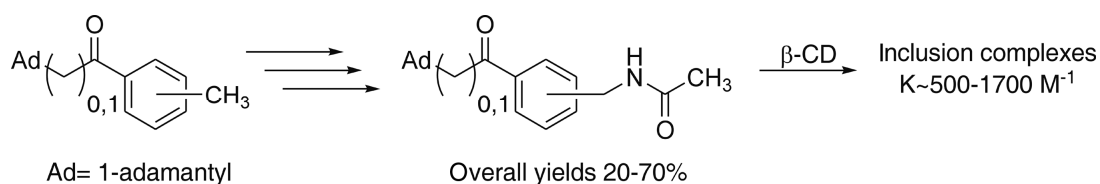
Supramolecular Chemistry, 2013

DOI: 10.1080/10610278.2013.783916

v tisku

Abstract

Novel building blocks for the synthesis of supramolecular components based on adamantane-bearing benzylamines were prepared. The binding properties of these amines and the corresponding acetamides towards β -cyclodextrin (β -CD) were studied using mass spectrometry, NMR spectrometry, isothermal titration calorimetry and semi-empirical calculations. It was found that all of the examined guests predominantly formed 1:1 inclusion complexes in an enthalpy-driven manner with association constants of the order of 10^2 – 10^3 M^{-1} . Stronger binding to the β -CD cavity was observed for guests with a longer spacer between the adamantane and benzene moieties and/or a 1,4-disubstituted benzene ring.



2) A. Matelová, M. Rouchal, R. Čmelík, R. Vícha: Preparation of Adamantylated *N*-Benzyl-acetamides and Study of Their Binding Properties Towards beta-Cyclodextrin

13. Belgian Organic Synthesis Symposium, Leuven, Belgium 2012, P295.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1 Liška, F., *Konstituce, konformace, konfigurace v názvech organických sloučenin*, 1. vydání, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2008, 237 s., ISBN 978-80-7080-640-1
- 2 Červinka, O., *Chemické listy*, **1999**, 93, 294 - 305
- 3 Stereochemistry, [online], [cit.2013-04-28]. Dostupný z: www.uscibooks.com/Anslyn/AD06rt.pdf
- 4 Červinka, O., *Chemie organických sloučenin (I)*, 1. vydání, Praha SNTL – Nakladatelství technické literatury, 1985, 759 s., ISBN 07-632-85
- 5 Červinka, O., Dědek, V., Ferles, M., *Organická chemie*, 1. vydání, Praha SNTL– Nakladatelství technické literatury, 1969, 791 s., ISBN 04-608-70
- 6 Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., *Organic chemistry*, 2. vydání, Oxford University Press, 2012, 1 264 s., ISBN 978-0-19-927029-3
- 7 Cazzola, M., Matera, M., G., Liccardi, G., Sacerdoti, G., D'Amato, G., Rossi, F., *Pulmonary Pharmacology*, **1994**, 7, 91-97
- 8 Drugs and medications – vancomycin oral, [online], [cit.2012-12-13]. Dostupný z: <http://www.webmd.com/drugs/drug-8858-vancomycin+oral.aspx?drugid=8858&drugname=vancomycin+oral>
- 9 Liška, F., *Chemické listy*, **2008**, 102, 527 – 543
- 10 [online], [cit.2013-04-01]. Dostupný z: http://www.marchofdimes.com/pregnancy/alcohol_thalidomide.html
- 11 Designer molecular switches, [online], [cit.2013-04-04]. Dostupný z: <http://pubs.acs.org/doi/ipdf/10.1021/cb300707a>
- 12 Soutter, W., What is a molecular switch?, [online], [cit.2013-04-04]. Dostupný z: <http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=3051>
- 13 Feringa, B., L., *Molecular switches*, Wiley, **2001**, 466 s., ISBNs: 3-527-29965-3
- 14 Acid-Base Indicators and Titrations, [online], [cit.2013-04-28]. Dostupný z: <http://www.ch.ic.ac.uk/vchemlib/course/indi/indicator.html>

- 15 Ybe, J., A., Fontaine, S., N., Stone, T., Nix, J., Lin, X., Mishra, S., *Nuclear localization of clathrin involves a labile helix outside the trimerization domain, FEBS Letters*, **2013**; 587 (2), 142
- 16 Heng, C.-C., Yan, S.-J., *Org. React.* **1982**, 28, 37
- 17 Makhey, D., Yu, Ch., Liu, A., Liu, L., F., LaVoie, E., J., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 8, 1171-1182
- 18 Blair, I., A., Mander, L., N., Mundill, P., H., *Australian Journal of Chemistry*, **1981**, 34(6), 1235 – 1242
- 19 Clark, P., D., Irvine, N., M., Sarkar, P., *Can. J. Chem.*, 1991, 69, 1011-1016
- 20 Tamura, Y., Shindo, H., Uenishi, J., Ishibashi, H., *Tetrahedron Letters*, **1980**, 21, 2547 - 2548
- 21 Yang, H., Carter, R., G., *Am. Chem. Soc.*, **2010**, 75, 4929-4938
- 22 Lucas, C., R., *J. of Organomet. Chem.*, **1982**, 236, 281-291
- 23 Corey, E., J., Chaykovsky, M., *Journal of Americal Chemical Society*, **1965**, 1345-1966
- 24 Gaylord Chemical Company, L.L.C, Bulletin 110, Oct 2007
- 25 Kaiser, E., M., Beard, R., D., Hauser, C., R., *J. Organomet. Chem.*, **1973**, 59, 53-64
- 26 Takayuki, S., Yutaka, H., Kunisuke, I., Williams, R., M., *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 70, 7317 - 7323
- 27 Toshiro, K., Tetsuo, O., Yoshitaka, A., *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63, 3037 - 3040
- 28 Svoboda, J., *Organická syntéza I*, 1. vydání, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2001, 302 s., ISBN 01-272-32/00
- 29 Hamilton, G., S., Wu, Y-Q., Limburg, D., C., Wilkinson, D., E., Vaal, M., J., Li, J-H., Thomas, Ch., Huang, W., Sauer, H., Ross, D., T., Soni, R., Chen, Y., Guo, H., Howorth, Ch., Valentine, H., Liang, S., Spicer, D., Fuller, M., Steiner, J., P., *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 3549-3557

- 30 Ghorai, P., Kraus, A., Keller, M., Gotte, C., Igel, P., Schneider, E., Schnell, D., Bernhardt, G., Dove, S., Zabel, M., Elz, S., Seifert, R., Buschauer, A., *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 7193-7204
- 31 Chattopadhyay, S., K., Bandyopashyay, A., Pal, K., B., *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 3655-3659
- 32 Mercadante, M., A., Kelly, Ch., B., Lee, Ch., X., Leadbeater, N., E., *Am. Chem. Soc.*, **2012**, *16*, 1064-1068
- 33 [online], [cit.2013-03-16]. Dostupný z: <http://uoch.vscht.cz/cz/download/Kovy.pdf>
- 34 [online], [cit.2013-03-16]. Dostupný z: <http://www.masterorganicchemistry.com/2011/09/30/reagent-friday-raney-nickel/>
- 35 Zou, M-F., Cao, J., Kopajtic, T., Desai, R., I., Katz, J., L., Newman, A., H., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 6391-6399
- 36 Hatsuda, M., Kuroda, T., Seki, M., *Synthetic Communications*, **2003**, *33*, 427-434
- 37 Chintareddy, V., R., Ellern, A., Verkade, J., V., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7166-7177
- 38 Matsunaga, N., Kaku, T., Itoh, F., Tanaka, T., Har, T., Miki, H., Iwasaki, M., Aono, T., Yamaoka, M., Kusaka, M., Tasaki, A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, *12*, 2251-2273
- 39 Yan, H., Boehm, J., C., Jin, Q., Kaspárec, J., Li, H., Zhu, Ch., Widdowson, K., L., Callahan, J., F., Wan, Z., *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 1205-1207
- 40 Wu, X-F., *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 4328 - 4331
- 41 Kajigaeshi, S., Katsuya, M., Shizuo, F., Takaaki, K., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1989**, *62*, 3376 - 3377
- 42 Rioz-Martinez, A., De Gonzalo, G., Vicente, G., Pazmino, D., Torres, E., Marco, F., W., *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, *33*, 6409 - 6416
- 43 Bourdeau, L., Sutherland, A., G., *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 9081-9084
- 44 David, M., P., Bibart, R., Drueckhammer, T., Dale, G., *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, *116*, 4660 - 4668
- 45 Liu, Y., Vederas, J., C., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7856-7859

- 46 Barluenga, J., Baragana, B., Concellón, J., M., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5048-5052
- 47 Onishi, T., Otake, Y., Hirose, N., Nakano, T., Torii, T., Nakazawa, M., Izawa, K., *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 6337-6340
- 48 Kowalski, C., J., Haque, M., S., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5140-5142
- 49 Lombardi, P., *Chemistry & Industry*, **1990**, 708
- 50 de Boer, Th., J., Backer, H., J., *Organic Syntheses*, **1963**, *4*, 250
- 51 Kubicová, L., Waisser, K., Kunes, J., Kralova, K., Odlerová, Z., Slosarek, M., Janota, J., Svoboda, Z., *Molecules*, **2000**, *4*, 714-726
- 52 Yuan, H., Silverman, R., B., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2006**, *14*, 1331-1338
- 53 Rufchahi, E., O., M., Gilani, A., C., *Dyes and Pigments*, **2012**, *95*, 632-638
- 54 Niwayama, S., Cho, H., Lin, Ch., *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 4434-4436
- 55 [online], [cit.2012-10-11]. Dostupný z: <http://pushingarrows.com/Lab/page12/page12.html>
- 56 Vícha, R., Syntéza léčivých látek na bázi adamantanu. Brno: Masarykova univerzita v Brně, Přírodovědecká fakulta, Katedra organické chemie, **2005**. Dizertační práce.
- 57 Pace, V., Verniest, G., Sinisterra, J. V., Alcántara, A. R., De Kimpe, N.: *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5760-5763
- 58 Aathimanikandan, S., V., Sandanaraj, B., S., Arges, Ch., G., Bardeen, Ch., J., Thayumanavan, S., *Organic Letters*, **2005**, *7*, 2809-2812
- 59 Cloninger, M., J., Whitlock, H., W., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6153-6159
- 60 Kozubková, Z., Rouchal, M., Nečas, M., Vícha, R., *Helvetica Chimica Acta*, **2012**, *95*, 1003-1017
- 61 Bailey, D., Williams, W., E., *Chem. Commun.*, **2005**, 2569-2571
- 62 Ibarra, C., A., Rodriguez, R., C., Monreal, M., F., C., Navarro, F., J., G., Tesorero, J., M., *Journal of the American Chemical Society*, **1989**, *54*, 5260 - 5623

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

DEE	diethylether
di-PA	diisopropylamin
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EA	ethyl-acetát
ESI	ionizace elektrosprejem
GC-MS	plynová chromatografie
<i>i</i> -BuOH	isobutylalkohol
IR	infračervená spektroskopie
HEX	hexan
<i>m</i> -CPBA	kyselina <i>m</i> -chlorperoxybenzoová
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
Pd/C	palladium na uhlí
PE	petrolether
Ra-Ni	Raneyův nikl
R _f	retenční faktor
RPM	otáčky za minutu
RVO	rotační vakuová odparka
TBDMS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl chlorid
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: 1,4, 5 – trimethyl – 8- ethylfenanthren	15
Obrázek 2: Vlevo (<i>R</i>)-enantiomer Thalidomidu, vpravo (<i>S</i>)-enantiomer	17
Obrázek 3: Příklad M a P helixu	20
Obrázek 4: Změna molekuly spínače v závislosti na podmínkách prostředí	21
Obrázek 5: Fenolftalein v kyselém a alkalickém prostředí	22
Obrázek 6: Schéma aparatury používané ke generování diazomethanu	48
Obrázek 7: Srovnání fragmentace požadovaného produktu 4 a látky s <i>m/z</i> 244.	57
Obrázek 8: MS chromatogram produktů reakce a GC spektrum látky s <i>m/z</i> 260	59
Obrázek 9: ¹³ C NMR spektrum látky 244 <i>m/z</i>	60
Obrázek 10: Vlevo: Chromatogram produktů reakce látky 10 s CH ₂ N ₂ , rozpouštědla pro Diazald [®] : EtOH:DEE (1:1, v:v), Vpravo: Chromatogram produktů reakce látky 10 s CH ₂ N ₂ , rozpouštědla pro Diazald [®] : di(ethylen)glykol:DEE (1:1, v:v).	64
Obrázek 11: Hmotnostní spektrum píku látky „ <i>m/z</i> 232“	66
Obrázek 12: Chromatogram produktů reakce látky 10 s CH ₂ N ₂ , rozpouštědla pro Diazald [®] : EtOH:DEE (1:1, v:v), báze CaO	67
Obrázek 13: Chromatogram produktů reakce látky 10 s CH ₂ N ₂ , rozpouštědla pro Diazald [®] : EtOH:DEE (1:1, v:v), báze MgO	68
Obrázek 14: MS spektrum prvního řádu	73
Obrázek 15: MS spektrum bromidového supramolekulárního asociátu	75
Obrázek 16: Komplexace bisimidazoliové činky s CB7, spektrum prvního řádu	76
Obrázek 17: Fragmentace (MS ²) iontu o <i>m/z</i> 949	76

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Produkty reakcí látky 10 s diazomethanem	69
---	----