

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Vojtěch Vilím

Příprava chirálních modelových aromátů pro studium biologicky významných
způsobů přenosu náboje/spinu.

The preparation of chiral model aromatics for the study of biologically important
charge/spin transfer processes.

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: RNDr. Ivo Starý, CSc

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 21. 5. 2021

Podpis

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli RNDr. Ivovi Starému, CSc. za odborné vedení mé práce. Dále bych chtěl poděkovat RNDr. Ireně G. Staré, CSc. za pomoc a odborné konzultace. Také mému konzultantovi Ing. Janu Hanusovi za rady, pomoc a přátelskou atmosféru v laboratoři. Chtěl bych poděkovat Ing. Jiřímu Rybáčkovi, Ph.D., Mgr. Jindřichu Nejedlému, Ph.D. a Ing. Michalu Šámalovi, Ph.D. Mé poděkování patří i za měření a interpretaci NMR spekter, Ing. Radku Pohlovi, Ph.D. Také bych chtěl poděkovat analytickému oddělení ÚOCHB AV ČR za měření a interpretaci IČ a ECD spekter a měření optických otáčivostí, stejně tak oddělení hmotnostní spektroskopie za měření MS spekter.

Na závěr bych rád poděkoval své rodině za podporu během mého studia.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se věnuje syntéze 1-ethynyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehydu **61**, 15-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-aza[6]helicenu **62** a 1,4-bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4-h]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diyne **63**. Šroubovicová struktura je běžnou součástí biologických struktur, u nichž byl pozorován CISS efekt. Pro jeho studium je potřeba najít vhodné modelové látky se šroubovicovou strukturou, které mají velkou variabilitu funkčních skupin a u nichž bylo již prokázáno, že se u nich CISS efekt uplatňuje. Proto jsou heliceny velmi dobrými modelovými molekulami.

Klíčová slova: helicen, chiralita, spinová filtrace

Abstract

This bachelor thesis is dedicated to synthesis of 1-ethynyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naphthaldehyde **61**, 15-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzo[5,6]phenanthro[3,4-h]isoquinoline **62** and 1,4-bis(benzo[5,6]phenanthro[3,4-h]isoquinolin-15-yl)buta-1,3-diyne **63**. The helical structure is a common feature of biological structures in which the CISS effect has been observed. To study it, it is necessary to find suitable model substances with a helical structure, which have a large variability of functional groups and for which it has already been proven that the CISS effect takes place on them. Therefore, helicenes are good model molecules.

Key words: helicene, chirality, spin filtration

Obsah

Abstrakt	4
Abstract.....	4
Obsah.....	5
Použité zkratky	6
1 Úvod.....	8
1.1 Heliceny.....	9
1.2 Azaheliceny	18
2 Cíle práce.....	22
3 Výsledky a diskuse.....	23
3.1 Příprava 1-ethynyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehydu 64	23
3.2 Příprava 15-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-aza[6]helicenu 77	25
3.3 Příprava 1,4-bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4- <i>h</i>]isochinolin-15-yl)buta-1,3- diynu 66.....	30
4 Experimentální část.....	37
4.1 Obecné experimentální postupy	37
4.2 Syntetický postup	38
5 Závěr.....	51
6 Literatura	52

Použité zkratky

Ac	acetyl
bm	široký multiplet (NMR)
bs	široký signál (NMR)
Bu	butyl
CISS	chirálně indukovaná spinová selektivita
cod	cyklookta-1,5-dien
Cp	cyklopentadien
Cp*	pentamethylcyklopenta-1,3-dien
C-T	charge transfer
Cy	cyklohexyl
CYPOR	cytochrom P450 reduktáza
d	dublet (NMR)
dba	dibenzylidenaceton
DCM	dichlormethan
dd	dublet dubletu (NMR)
DDQ	2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinon
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DCC	<i>N,N'</i> -dicyklohexylkarbodiimid
DIPA	diisopropylamin
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	dimethylaminopyridin
DMF	dimethylformamid
ESI	ionizace elektrosprejem (MS)
Et	ethyl
fum	dimethylfumarát

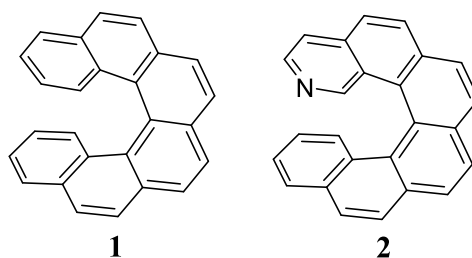
GC	plynová chromatografie
h ν	energie záření
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
<i>J</i>	interakční konstanta (NMR)
l. t.	laboratorní teplota
m	multiplet (NMR), střední intenzita (IČ)
Me	methyl
MeCN	acetonitril
MS	hmotnostní spektrometrie
NADPH	nikotinamidadeninukleotid fosfát
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
s	singlet (NMR), silná intenzita (IČ)
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylamonium fluorid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethan-1,2-diamin
TMS	trimethylsilyl
TTBP	tri- <i>tert</i> -butylfosfin
vs	velmi silná intenzita (IČ)
vw	velmi slabá intenzita (IČ)
w	slabá intenzita (IČ)

1 Úvod

Chiralita je termín označující chybějící symetrii objektu. Nejčastěji a nejjednodušeji je chiralita vysvětlována na příkladu levé a pravé ruky, ty jsou svými zrcadlovými obrazy. Chirální molekuly a jejich zrcadlové obrazy se nazývají enantiomery. Stavební kameny biologických systémů, např. nukleové kyseliny, sacharidy nebo peptidy, jsou chirální a jejich enantiomerní čistota je v přírodě udržována navzdory vyšší energetické náročnosti.¹ Otázkou je, proč se tak děje a jaké výhody to přináší organismům. Jedním ze zkoumaných jevů v této souvislosti je chirálně indukovaná spinová selektivita (CISS efekt). Tento jev se uplatňuje při transportu elektronů helikálně chirálními molekulami, kdy jsou elektrony s jednou orientací spinu preferovány oproti elektronům s opačným spinem.¹ Jev je pozorovatelný i v biologických systémech, kde dochází k přenosu elektronů i na vzdálenost několika nanometrů. Byl pozorován u DNA, v peptidech, fotosystému I i v cytoplazmatické membráně bakterií. Zatím není jasné, zda spinová preference ovlivňuje biochemické procesy. Je však známo, že při užití spinově polarizovaného proudu při elektrolýze vody nevzniká peroxid vodíku a je nižší přepětí na elektrodě.^{1,2} Je možné, že se CISS efekt uplatňuje i při chirálním rozpoznávání molekul v biologických systémech.¹ V neposlední řadě CISS efekt velmi pravděpodobně zvyšuje efektivitu přenosu elektronů.³ Pro další studium tohoto jevu je žádoucí připravit modelové molekuly se šroubovicovou strukturou. Heliceny jako inherentně chirální látky tomuto požadavku vyhovují. Navíc je u nich možná velká variabilita funkčních skupin v různých polohách helicenového skeletu a přítomnost heteroatomů. Úvodní studie popisující CISS efekt už na nich byly provedeny.⁴

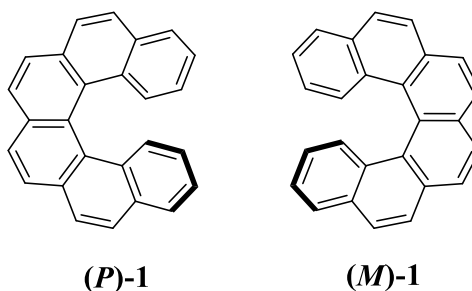
1.1 Heliceny

Jedná se o *ortho*-kondenzované polycyklické aromatické sloučeniny, ve kterých jsou aromatické, heteroaromatické, heterocyklické nebo karbocyklické kruhy spojeny tak, aby vytvořily helikální neboli šroubovicovou strukturu. Karboheliceny (např. sloučenina **1**, obr. 1) jsou tvořeny pouze atomy uhlíku. Naproti tomu heteroheliceny (např. sloučenina **2**, obr. 1) obsahují alespoň jeden heteroatom, např. dusík, síru či kyslík. Počet kruhů v helicenu se vyjadřuje předponami nebo číslem v hranatých závorkách, např. hexahelicen nebo [6]helicen pro látku **1** (obrázek 1).



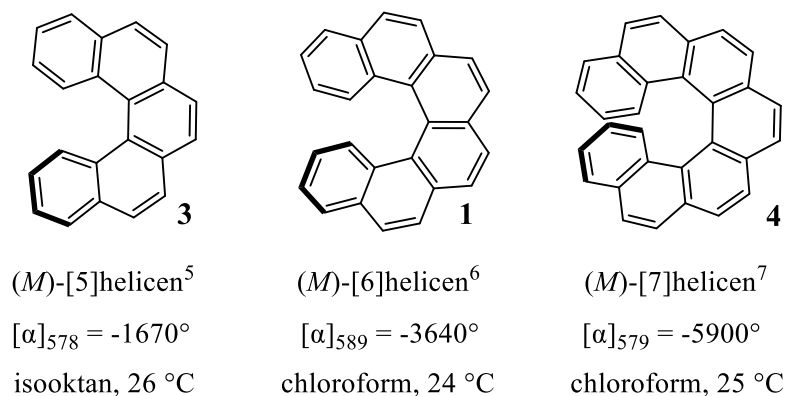
Obrázek 1: [6]helicen **1** a 2-aza[6]helicen **2**

Heliceny se vyskytují ve dvou enantiomerních formách (**obrázek 2**): jako *P* šroubovice, která se stáčí od pozorovatele po směru hodinových ručiček a *M* šroubovice stáčejí se proti směru hodinových ručiček.



Obrázek 2: Enantiomery [6]helicenu **1**

Heliceny vykazují nezvykle vysoké hodnoty optické otáčivosti (**obrázek 3**).



Obrázek 3: Optické otáčivosti [5]-, [6]- a [7] helicenu **3**, **1** a **4**

V roce 1918 byl připraven první karbohelicen **3** Pschorrovou reakcí diaminu **5** následovanou dekarboxylací (**schéma 1**), při této reakci vzniká i vedlejší lineární produkt **7**.⁹

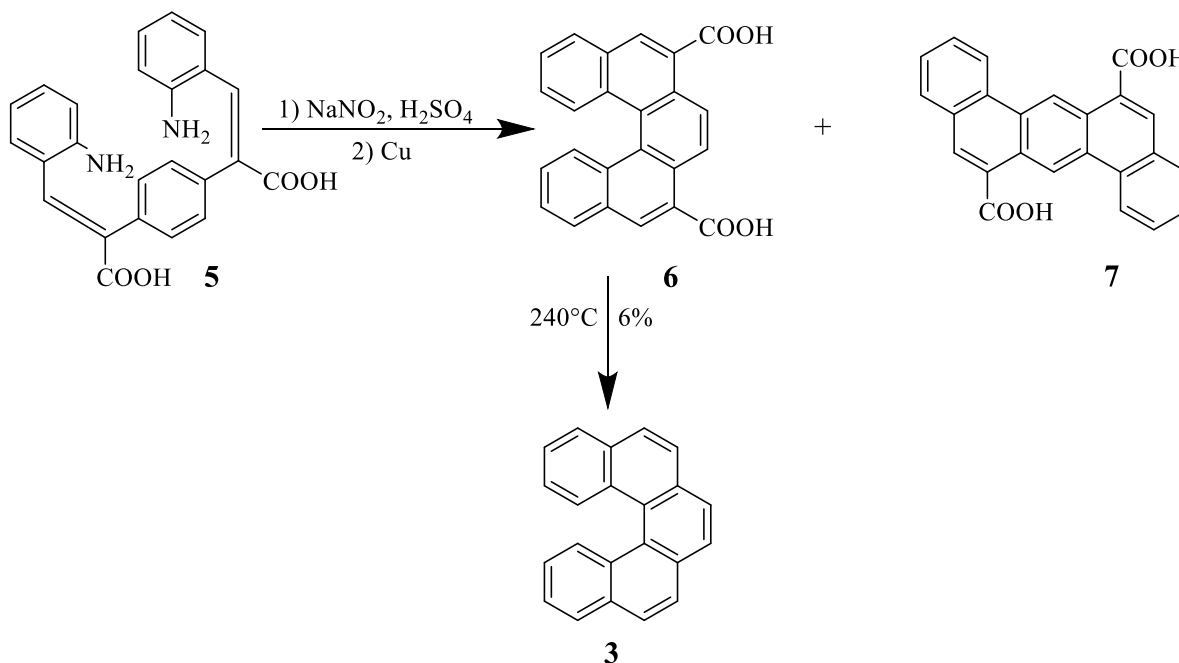


Schéma 1: První příprava [5]helicenu **3**

V roce 1955 Newman připravil první [6]helicen.¹⁰ Rozmach syntézy helicenu pak nastal po roce 1967, kdy Scholz připravil fotocyklizací první helicenu a to konfiguračně nestabilní dihydro[4]helicen **9** z 2-styrylnaftalenu **8** (**schéma 2**).¹¹

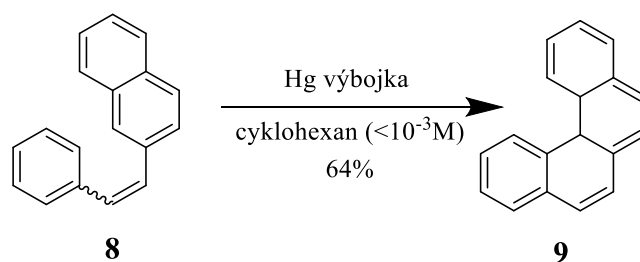


Schéma 2: První užití fotocyklizace pro přípravu [4]helicenu **9**

Ve stejném roce Martin připravil fotocyklizací stilbenového derivátu **10** [7]helicenu **4** za přítomnosti jódu (**schéma 3**).¹² Jód je přidán do reakce jako oxidační činidlo, které umožňuje aromatizaci meziprojektu **11** primárně vzniklého fotocyklizací. Vedlejším produktem této reakce je lineární produkt **12**.

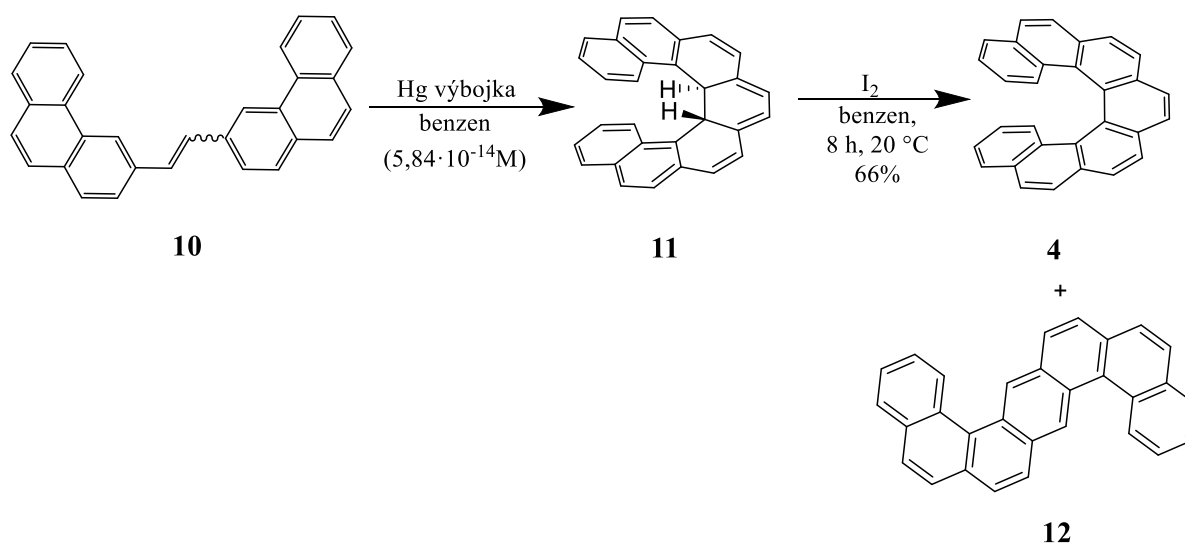


Schéma 3: Příprava [7]helicenu **4** fotocyklizací

Tato metoda byla později podstatně vylepšena Katzem,¹³ který do výchozí látky pro cyklizaci zavedl substituent, který řídí regiosektivitu reakce a potlačuje tak vznik vedlejšího lineárního produktu (**schéma 4**). Tento přístup lze uplatnit i pro přípravu [5]helicenu **3** a [6]helicenu **1**.

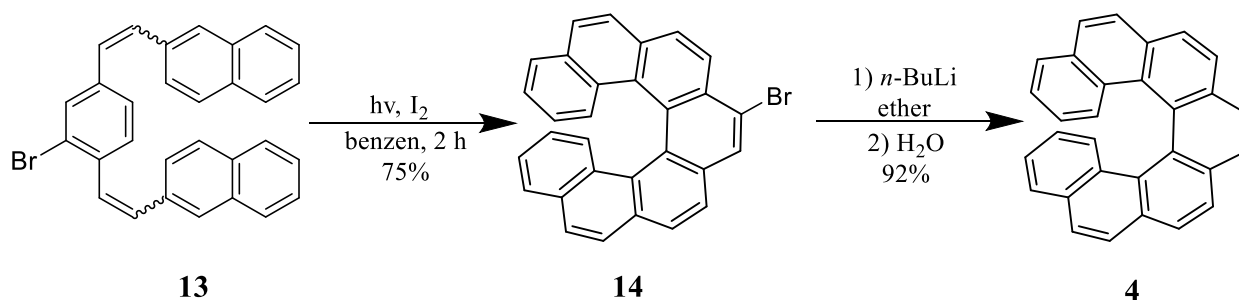


Schéma 4: Bromem řízená regioselektivní fotocyklizace vedoucí k [7]helicen 4

Katz také použil propylenoxid jako scavenger, který odstraňuje vzniklý jodvodík, a tak zabraňuje fotoredukci dvojných vazeb. Takto vylepšená fotocyklizace je stále velmi často používána pro přípravu helicenů. Při syntéze [5]helicenu **3** fotochemickou cestou vzniká vedlejší produkt **16**, Katz jeho vzniku zamezil tak, že do výchozí látky **17** zavedl kromě bromu řídicího regioselektivitu reakce ještě další dva atomy bromu. Tento derivát, který po fotocyklizaci poskytuje 2,8,13-tribrom[5]helicen **18**, reaguje dále s *n*-BuLi/H₂O za vzniku žádaného [5]helicenu **3** (schéma 5).¹⁴

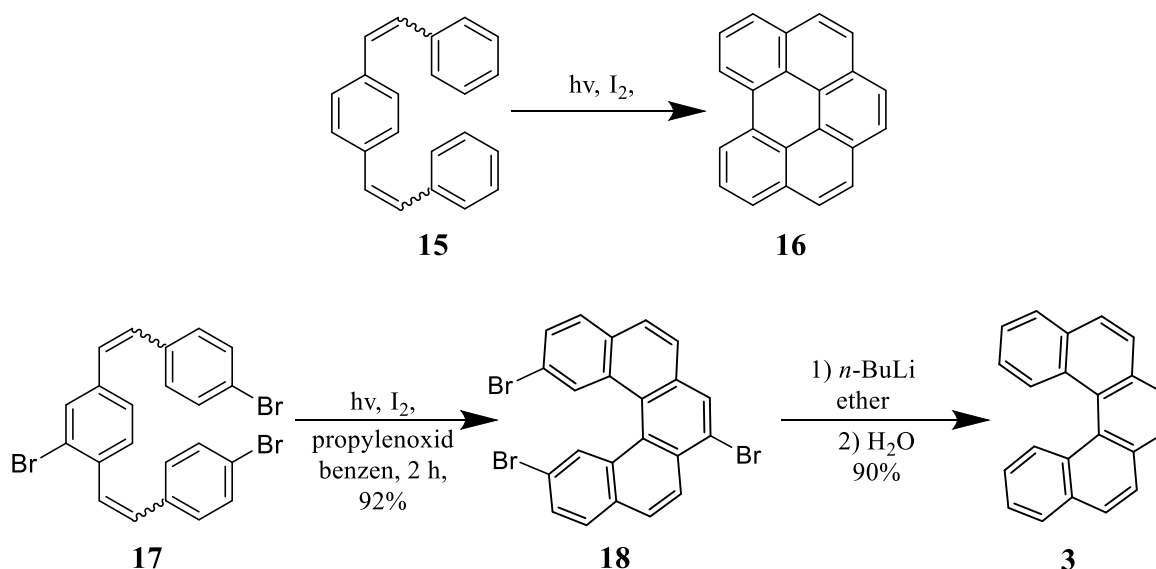


Schéma 5: Katzem vylepšená fotocyklizace poskytující [5]helicen 3

Fotochemická příprava helicenů je však limitována požadavkem nízké koncentrace (10^{-3} M a nižší) výchozí látky v reakční směsi, aby se zabránilo její dimerizaci. Toto lze řešit použitím průtokového fotoreaktoru, který se začíná v poslední době stále více uplatňovat. Výhody jeho použití jsou následující. Do reakční zóny se dostává stále nová výchozí látka a produkt je z ní odebíráán, takže se sníží na minimum jeho nežádoucí rozklad. Použití

průtokového reaktoru dále usnadňuje přípravu ve větších množstvích a obvykle zkracuje i potřebnou reakční dobu.

V 90. letech Katz využil pro přípravu helicenů Diels-Alderovu reakci *p*-bis(1-methoxyvinyl)benzenu **20** a *p*-benzoquinonu **19** (schéma 6).¹⁵ Tato metoda byla později úspěšně rozvíjena.^{16a,b}

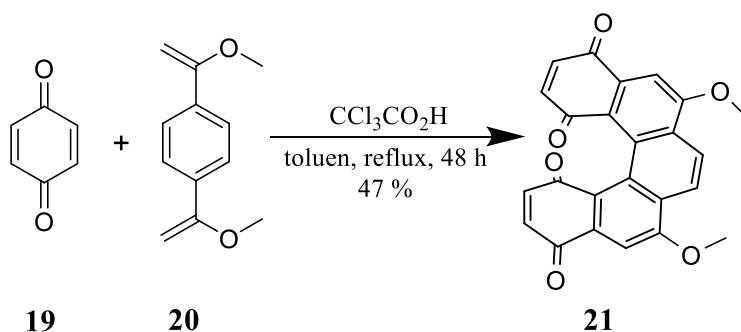


Schéma 6: Diels-Alderova reakce poskytující derivát [5]heliceu **21**

Od 90. let zájem o helicity stále roste, byly publikovány četné postupy, jak je připravit.^{8a,9a} V dalším textu jsou uvedeny jen postupy zahrnující užití přechodných kovů. První z nich je palladiem katalyzovaná arylace. Kamikawa syntetizoval sérii [5]helicenů (např. látku **23**) a [6]helicenů (např. **25**) z dibromstilbenů (schéma 7),¹⁷ touto metodou se ale nepodařilo připravit [7]heliceu **4**.

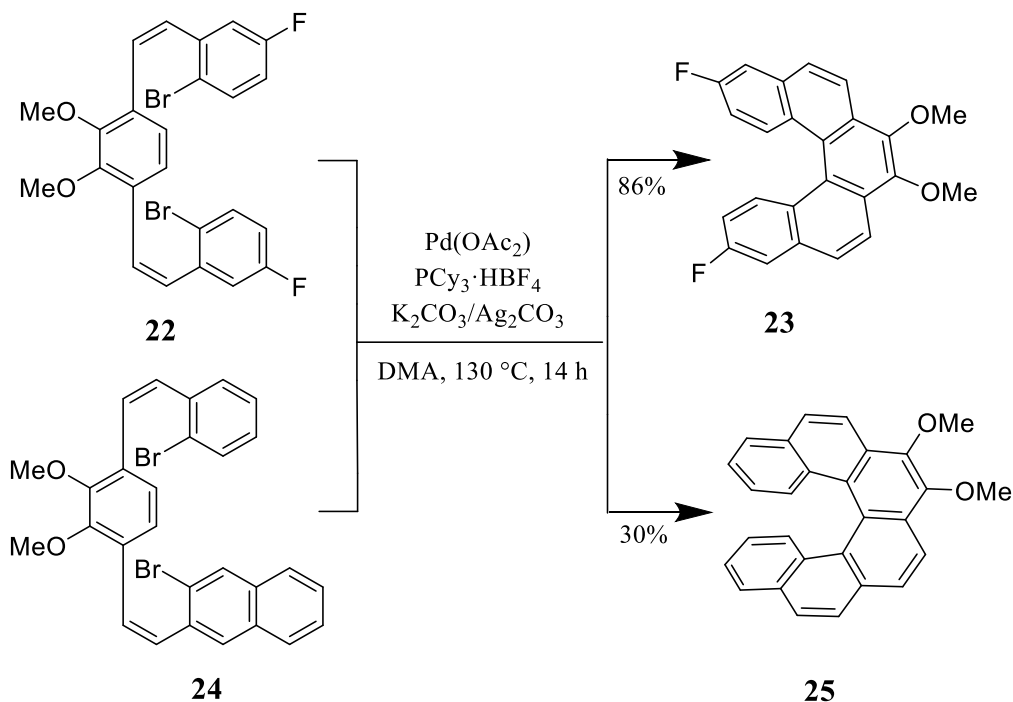


Schéma 7: Palladiem katalyzovaná arylace poskytující helicity **23** a **25**

Peña využil pro přípravu násobných helicenů palladiem katalyzovanou intermolekulární cyclotrimerizací arynů generovaných *in situ* (schéma 8).¹⁸

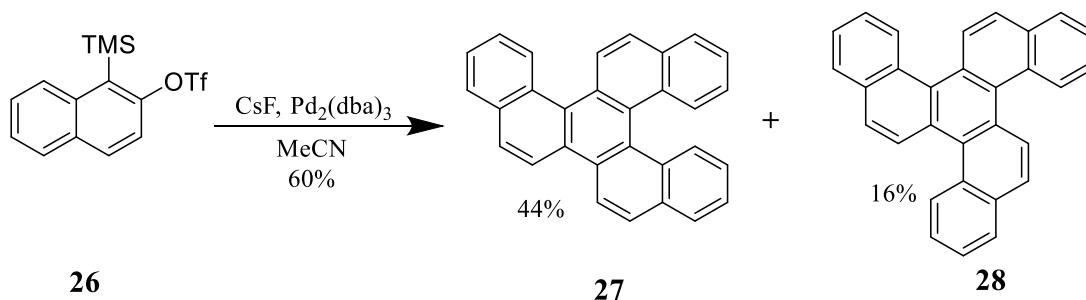


Schéma 8: Palladiem katalyzovaná intermolekulární cyklotrimerizace arynů vedoucí k trishelicenům **27** a **28**

Stará a Starý navrhli nový postup přípravy helicenů pomocí intramolekulární [2+2+2] cykloizomerizace aromatických triynů katalyzované komplexy přechodných kovů poskytující tetrahydroderiváty nebo jejich substituované analogy, které jsou poté převedeny v plně konjugované heliceny následnou aromatizací (schéma 9).^{19,20} Nejčastěji používanými katalyzátory jsou komplexy přechodných kovů jako CpCo(CO)₂ a Ni(cod)₂. Předností metody je uzavření tří kruhů v jediném reakčním kroku. Další výhodou [2+2+2] cykloizomerizace je tolerance funkčních skupin i přítomnosti heteroatomů ve skeletu vznikajícího heterohelicenu (schéma 10).^{21,22} U siriého derivátu **37** aromatizace proběhla jako spontánní eliminace alkoxylových skupin poté, co vznikl cyklotrimerizovaný produkt. Struktura výchozí látky **38** pro přípravu pyridohelicenu **39** byla navržena tak, aby umožňovala efektivnější přípravu helicenového skeletu. Dvouuhlíková spojka v molekule triynu (např. látka **29**) byla nahrazena *ortho*-fenylenovou spojkou, což vedlo k tomu, že [2+2+2] cykloizomerizací vznikl přímo plně konjugovaný helicen bez nutnosti konečné aromatizace.

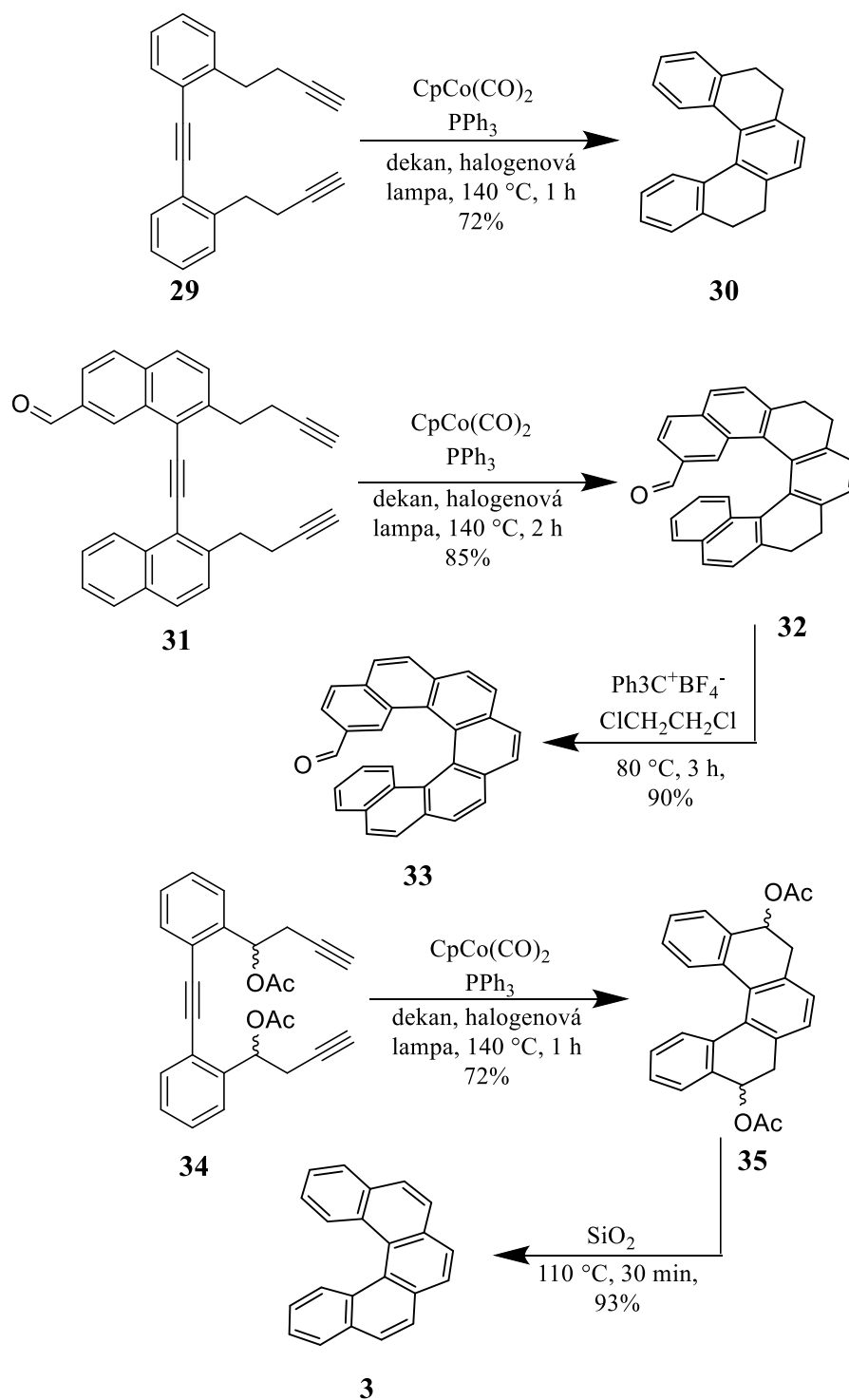


Schéma 9: Příprava helicenů **30**, **32**, resp. **33**, a **35**, resp. **3** intramolekulární [2+2+2] cykloizomerizací triynů

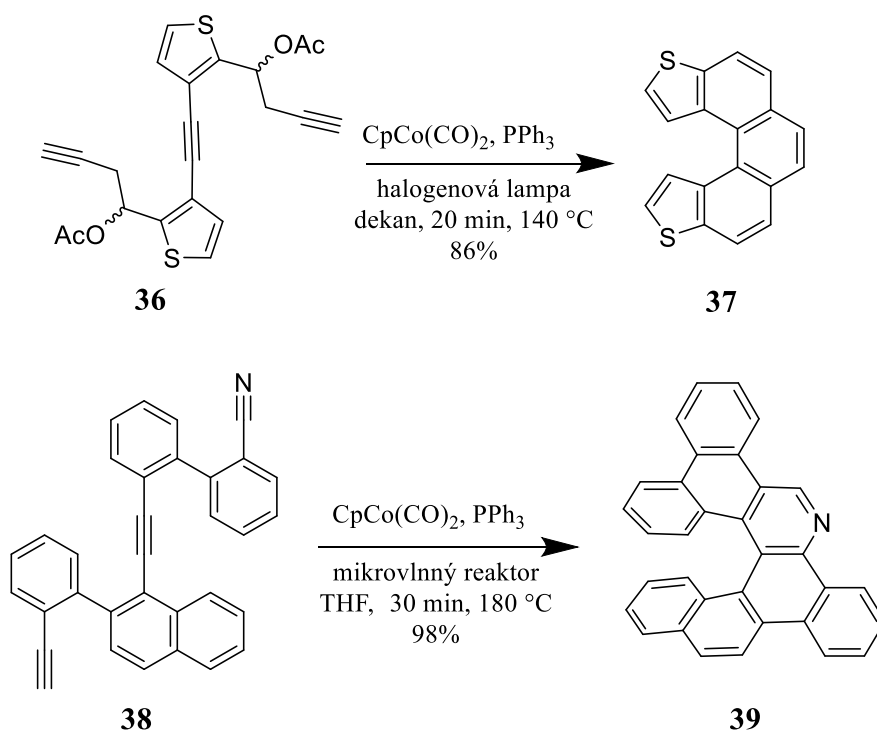
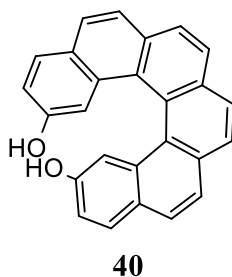


Schéma 10: Příprava heterohelicenů **37** a **39** intramolekulární [2+2+2] cykloizomerizací

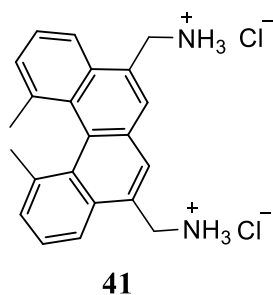
Heliceny lze využít v řadě aplikací. Reetz a Sostmann připravili dihydroxy[6]helicen **40** (obrázek 4), který se uplatnil jako chemosenzor pro chirální aminy a aminoalkoholy.²³ Přítomnost aminů a aminoalkoholů enantioselektivně zhasla fluorescenci helicenu **40**.



Obrázek 4: Helixol **40**

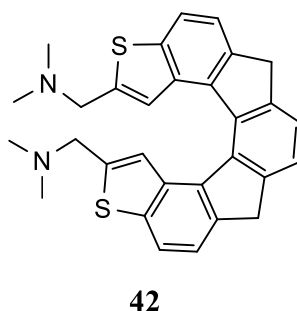
V roce 1981 Kim pomocí HPLC chromatografie zjistil, že při užití silikagelu s navázanými nukleosidy mají *M* enantiomery kratší retenční čas než enantiomery *P*, neboli že *M* enantiomery karbohelicenů interagují s přírodními nukleosidy slaběji než *P* enantiomery.²⁴ Je známo, že se polycyklické aromatické sloučeniny váží na DNA. V roce 2002 toho využil Honzawa, když prokázal, že konfiguračně stálý 1,1'-dimethyl[4]helicen **41** (obrázek 5) tvoří komplex s DNA, přičemž pravotočivý *P* enantiomer je preferován oproti

levotočivému *M* a váže se silněji než ethidium bromid (běžně používané činidlo pro detekci DNA).²⁵



Obrázek 5: [4]Helicen **41** vázající se na DNA

Dalším helicenem vázajícím se na DNA je dithiofenohelicen **42** (**obrázek 6**). Jeho *P* enantiomer je schopen změnit konformaci B-DNA na Z-DNA a tvořit s ní selektivně komplex, a to pětikrát silněji než *M*. Dále bylo zjištěno, že při tvorbě komplexu hrají klíčovou roli aminoskupiny helicenu, přičemž při jejich nahrazení hydroxyskupinami ke vzniku tohoto komplexu nedošlo.²⁶



Obrázek 6: Heterohelicen **42** vázající se na DNA

1.2 Azaheliceny

Jedná se o heteroheliceny, v jejichž struktuře se nachází nejméně jeden dusíkový atom. První azahelicen **44** byl připraven v roce 1882 Walderem (**schéma 11**).⁸

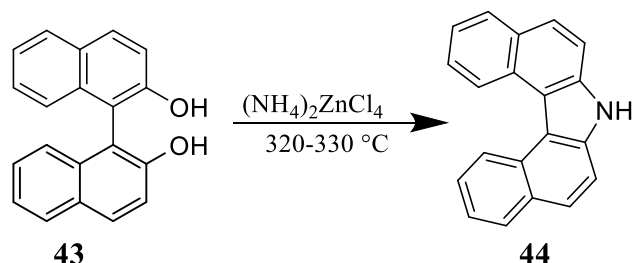


Schéma 11: Příprava prvního azahelicenu **44**

Azaheliceny jsou připravovány obdobnými metodami jako karboheliceny (fotocyklizace, Diels-Alderova reakce, cyklotrimerizace). Příkladem je syntéza azadibenzo[6]helicenu **46** intramolekulární [2+2+2] cykloizomerizací (**schéma 12**).²²

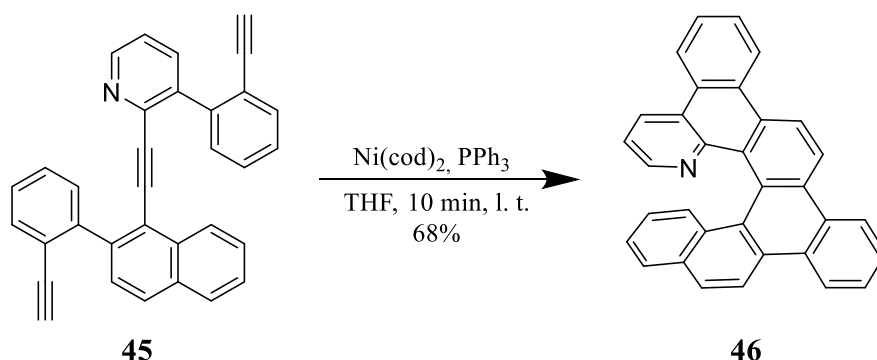


Schéma 12: Niklem katalyzovaná intramolekulární [2+2+2] cykloizomerizace **45** → **46**

N-Oxid tetraazahelicenu **48** byl připraven méně obvyklým postupem, a sice pomocí cytochromu P450 reduktázy z 6-nitrochinolinu **47** (**schéma 13**).²⁷

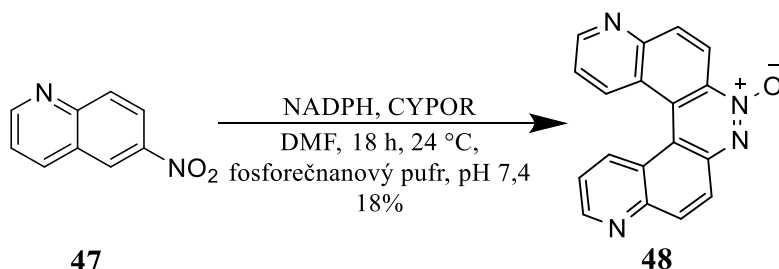


Schéma 13: Příprava N-oxidu tetraazahelicenu **48** pomocí cytochromu P450 reduktázy

Zajímavé je využití N-oxidů 1-aza[5]helicenu, 1-aza[6]helicenu a 11,12-benzo-1-aza[6]helicenu **50** v enantioselektivní desymetrizaci *meso*-epoxidů **49**, **52** a **54** (schéma 14)²⁸ vedoucí k chlosilylovaným chloralkoholům **51**, **53** a **55** až s 94% *ee*.

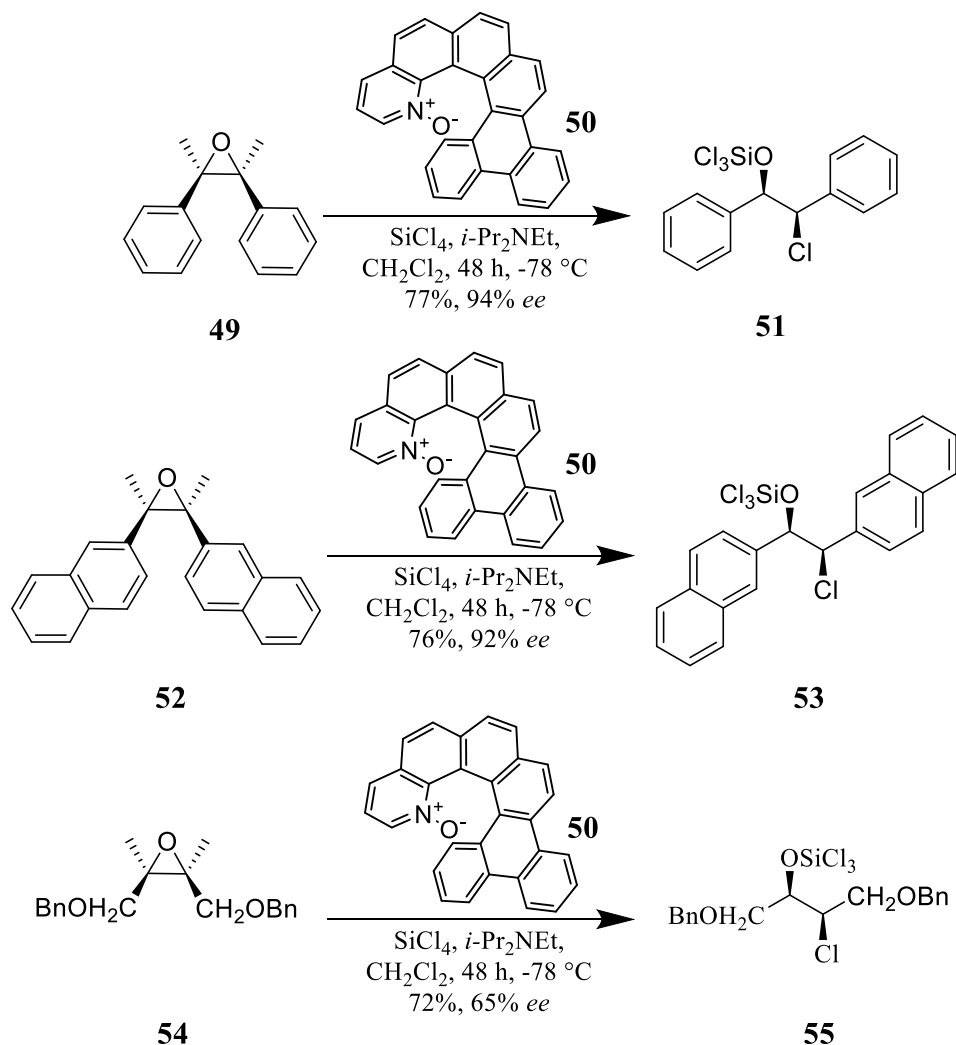
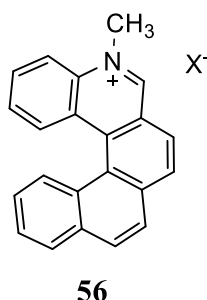


Schéma 14: Enantioselektivní desymetrizace *meso*-epoxidů katalyzovaná helicenem **50**

Stará a Starý studovali katalytickou aktivitu (*P*)-1-aza[6]helicenu a (*M*)-2-aza[6]helicenu při kinetické rezoluci racemického sekundárního alkoholu.²⁹ (*P*)-1-aza[6]helicen nevykazoval katalytickou účinnost pravděpodobně z důvodu sterického bránění dusíku. Naproti tomu (*M*)-2-aza[6]helicen katalyzoval asymetrický přenos acylové skupiny z anhydridu kyseliny isomáselné na 1-hydroxyethylbenzen.

Pro biologické aplikace byla studována interakce *N*-methyl-5-aza[5]heliceniové soli **56** (obrázek 6) s B-DNA. Pro tvorbu soli byly použity tři anionty - jodidový, dusičnanový a

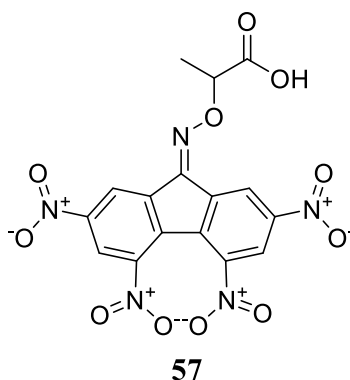
trifluoracetátový. Všechny tvořily s DNA komplexy interkalací, nejsilněji trifluoracetát. Dusičnan se pravděpodobně ještě váže z vnější strany šroubovice.³⁰



Obrázek 6: *N*-Methyl-5-aza[5]heliceniové soli **56** vázající se na B-DNA, $X^- = \text{NO}_3^-, \text{I}^-, \text{CF}_3\text{CO}_2^-$

Syntéza helicenů prošla za posledních sto let značným vývojem a dnes jsou helicity nejčastěji připravovány pomocí fotocyklizačních reakcí nebo reakcemi katalyzovanými přechodnými kovy, především intramolekulární [2+2+2] cykloisomerizací aromatických triynů. Zatím byly popisovány syntézy vedoucí k racemickým helicenům.

Poprvé byla racemická směs hexahelicenu **1** rozdělena na enantiomery v roce 1955 a to vytvořením C-T komplexu s 2-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenylideneaminoxy)propionovou kyselinou (TAPA) **57** (obrázek 7) a následnou krystalizací.¹⁰ Tato metoda byla používána i později. V posledních letech se k separaci enantiomerů používá HPLC chromatografie na chirálních stacionárních fázích.³³



Obrázek 7: TAPA **57**

Byly ale vyvinuty i postupy enantioselektivní a diastereoselektivní syntézy.^{31,32,34} Triyn **58** s konfigurací *S* na chirálním centru reagoval [2+2+2] cyklotrimerizací výlučně za vzniku diastereoisomeru dihydrobenzo[6]helicenu (-)-(*M,S*)-**59** (>99% *ee*), proces byl s vysokou účinností řízen pnutím 1,3-allylového typu (schéma 15).³⁴

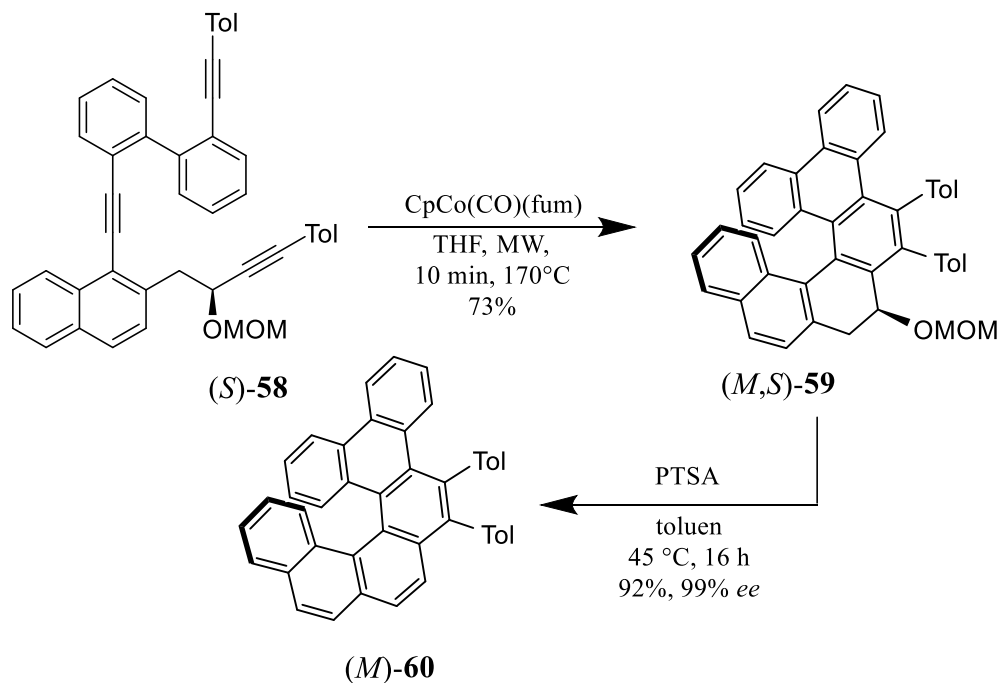
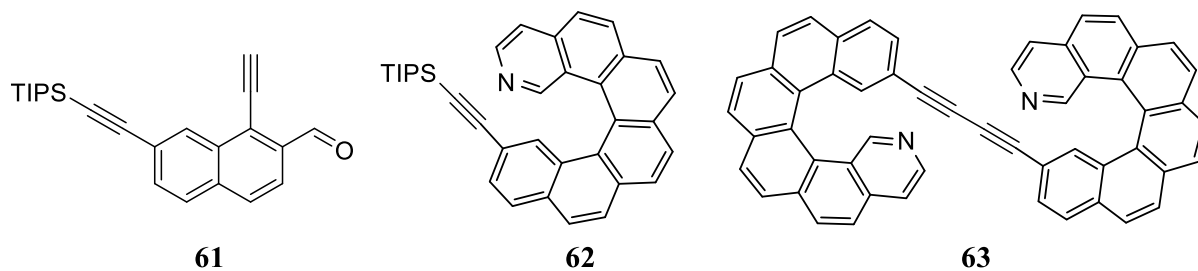


Schéma 15: Enantioselektivní intramolekulární [2+2+2] cykloizomerizace za vzniku (*M*)-**60**

2 Cíle práce

Cílem této bakalářské práce byla příprava 1-ethynyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehydu **61** jakožto výchozího stavebního bloku a dále příprava 15-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-aza[6]helicenu **62** jako prekursoru pro konečný 1,4-bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4-h]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diyne **63** (obrázek 8), což bylo hlavním cílem práce.



Obrázek 8: Cílové látky

3 Výsledky a diskuse

Hlavním cílem práce bylo připravit 1,4-bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4-h]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diyne **63**. Při retrosyntetické analýze se jako klíčové kroky ukázaly Hayův homocoupling ethynylhelicenu **64**, [2+2+2] cykloizomerizace triynu **65** a Sonogashirův coupling naftalenového stavebního bloku **61** s komerčně dostupným substituovaným pyridinem **66** (schéma 16).

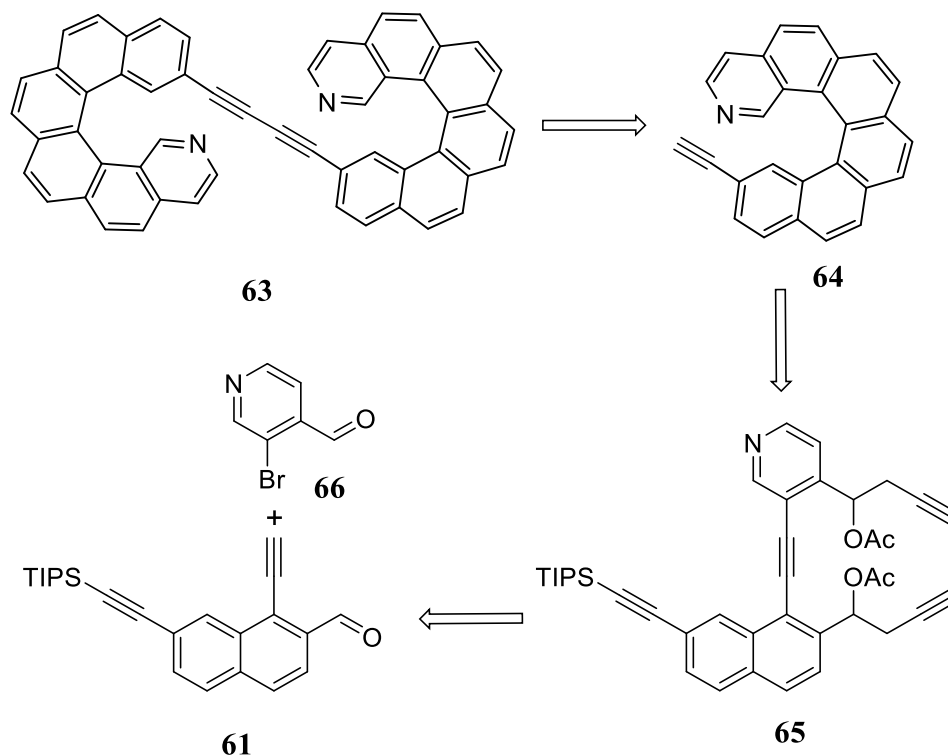


Schéma 16

3.1 Příprava 1-ethynyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehydu **64**

Jako výchozí látka pro přípravu 1-ethynyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehydu **61** byl zvolen komerčně dostupný 7-brom-1-tetralon **67**. Prvním krokem syntézy bylo zavedení trojné vazby chráněné triisopropylsilylovou (TIPS) skupinou pomocí Sonogashirova couplingu mezi tetralonem **67** a (triisopropylsilyl)acetylenem **68** katalyzovaného $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ a CuI , jako rozpouštědlo a báze byl použit diisopropylamin (DIPA). Tím byl získán derivát tetralonu **69** (schéma 17).

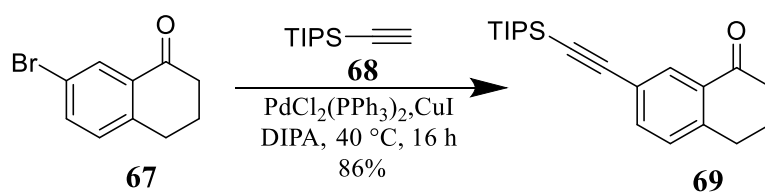


Schéma 17

Dále byl připraven derivát dihydronaftalenu **70** záměnou karbonylové skupiny za atom bromu a zavedením formylové skupiny do sousední polohy derivátu tetralonu **69** (schéma 18). Nejprve bylo generováno formylační činidlo reakcí DMF a PBr_3 při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ v DCM, následně byl přidán derivát tetralonu **69** a reakce probíhala po dobu 16 hodin za laboratorní teploty.

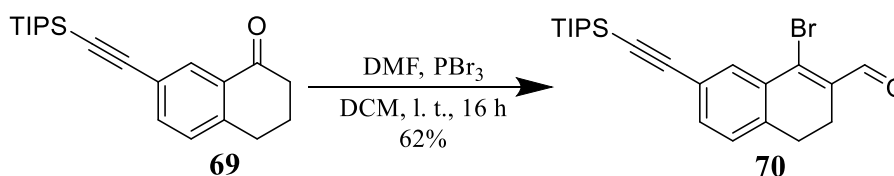


Schéma 18

Aromatizace takto získaného derivátu dihydronaftalenu **70** byla provedena při $80\text{ }^\circ\text{C}$ s DDQ v benzenu. Reakcí byl získán bromnaftalen **71** (schéma 19).

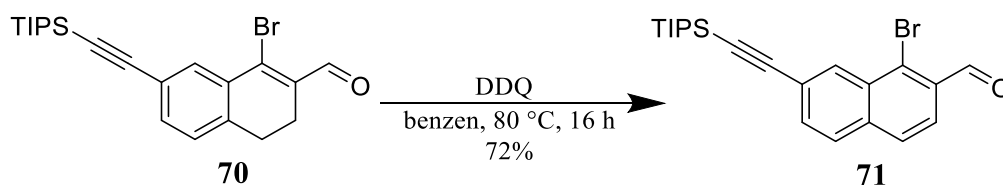


Schéma 19

Následoval Sonogashirův coupling připraveného bromnaftalenu **71** s (trimethylsilyl)acetylenem **72**, kterým byla zavedena druhá trojná vazba chráněná trimethylsilylovou (TMS) skupinou. Coupling byl katalyzován $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ a CuI v přítomnosti báze DIPA, rozpouštědlem byl toluen. Reakce probíhala po dobu 16ti hodin při teplotě $40\text{ }^\circ\text{C}$. Za těchto podmínek však produkt vznikl jen v nízkém výtěžku 30 %. Proto byl zvolen jiný katalytický systém, a to $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ a tri-*terc*-butylfosfin tetrafluoroborát ($\text{TTBP}\cdot\text{HBF}_4$), ostatní reaktanty a podmínky zůstaly nezměněné. Komplex palladia s TTBP je reaktivnější než komplex s PPh_3 , protože s TTBP tvoří čtrnáctielektronový komplex. Za těchto podmínek byl získán diyn **73** ve výrazně vyšším výtěžku 82 % (schéma 20).

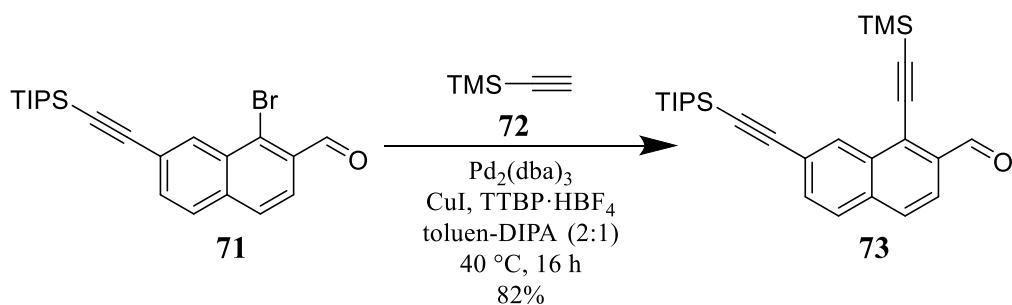
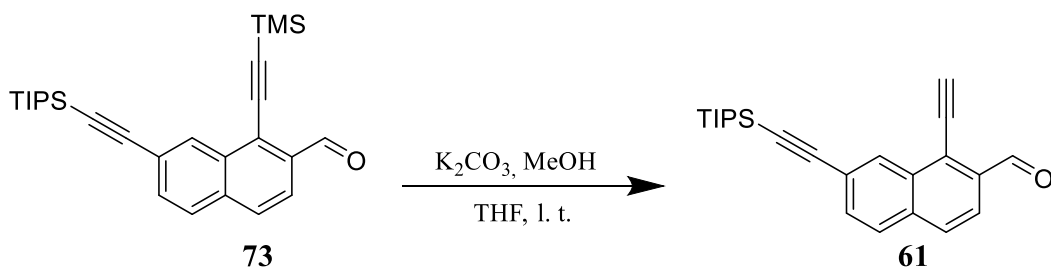


Schéma 20

Syntéza naftalenového bloku **61** byla dokončena odstraněním chránící trimethylsilylové skupiny. K tomu účelu byl použit K_2CO_3 v methanolu (**tabulka 2**). Z důvodu malé rozpustnosti diynu **73** v methanolu byl k reakční směsi přidán jako rozpouštědlo THF. Terminální alkyne **61** se ukázal být náchylný k následným rozkladným reakcím. Proto byla optimalizována reakční doba a množství K_2CO_3 (1,5 ekviv.). Reakce byla ukončena přidavkem nasyceného roztoku NH_4Cl před jejím zpracováním. Takto optimalizovaná reakce poskytla žádaný diyn **61** ve výtěžku 97%.

Tabulka 2: Odchránění TMS skupiny ze stavebního bloku **73**



K_2CO_3 (ekviv.)	Čas (min)	Přídavek NH_4Cl	Výtěžek
4	30	-	0%
1,5	30	+	82%
1,5	10	+	97%

3.2 Příprava 15-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-aza[6]helicenu **77**

S naftalenovým stavebním blokem **61** a komerčně dostupným substituovaným pyridinem **66** byl proveden Sonogashirův coupling. Katalytický systém $Pd_2(dba)_3/TTBP \cdot HBF_4$, který byl použit pro přípravu diynu **76**, v této reakci nefungoval. Bylo zvažováno použití komplexů $Pd(PPh_3)_4$ a $PdCl_2(PPh_3)_2$, nakonec byl vybrán $Pd(PPh_3)_4$,

protože oxidační stav palladia(0) v komplexu již nevyžaduje redukci, která by probíhala na úkor alkylového derivátu **61**. Komplex Pd(PPh₃)₄ produkt **74** poskytl. Bylo však potřeba pečlivě hlídat reakční dobu, neboť během reakce docházelo k jeho postupnému rozkladu (**schéma 21**). Dialdehyd **74** byl připraven ve výtěžku 73 %.

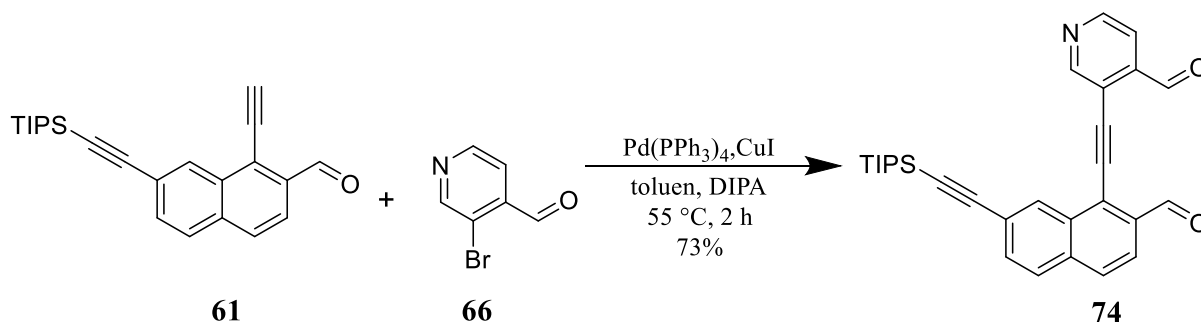
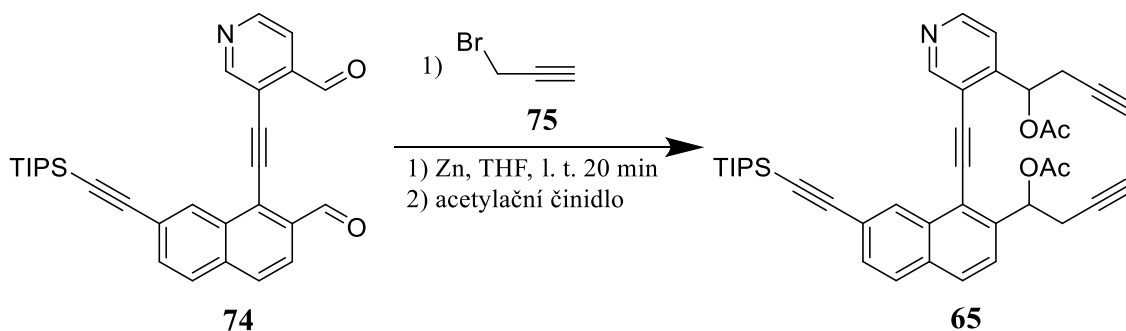


Schéma 21

Získaný dialdehyd **74** byl propargylován a acetylován. K propargylaci bylo využito Barbierovy reakce. Propargylační činidlo bylo připraveno reakcí propargylbromidu **75** s aktivovaným zinkem v THF. Následně byl přidán dialdehyd **74**. Reakce proběhla při laboratorní teplotě za 20 minut. Acetylace *in situ* probíhala jen s velkými obtížemi, protože výchozí látka ani produkt nejsou v přítomnosti kyselin a bází stabilní. Bylo provedeno několik pokusů o acetylaci (**tabulka 3**). Byla použita různá acetylační činidla, báze a jejich kombinace.

Tabulka 3: Propargylace a acetylace dialdehydu **74**



	Acetylační činidlo (ekviv.)	Báze (ekviv.)	Rozpouštědlo	Čas (h)	Výtěžek (%)
1	acetylchlorid (2,5)	DIPEA (3)	DCM	1	0
2	kys. octová (2)	DCC (0,1), DMAP (2,1)	THF	1	0
3	acetyl chlorid (1)	Et ₃ N (2,5)	THF	1	0
4	kys. octová (2,5)	DCC (0,05), DMAP (4)	THF	1	0
5	acetanhydrid (11)	DMAP (0,1)	pyridin	2	0
6	acetanhydrid (11)	DMAP (0,1)	pyridin	1	35
7	acetanhydrid (2,5)	pyridin (5)	THF	2	55
8	acetanhydrid (2,5)	pyridin (2,5)	DCM	1	63
9	acetanhydrid (2,5)	<i>tert</i> -butoxid draselný (2,5)	DCM	0 ^a	0
10	acetanhydrid (2,5)	-----	THF	1	0
11	acetanhydrid (10)	Et ₃ N (10)	THF	0,5	84 ^b

a) K rozkladu výchozí látky došlo ihned po přidání *tert*-butoxidu draselného.

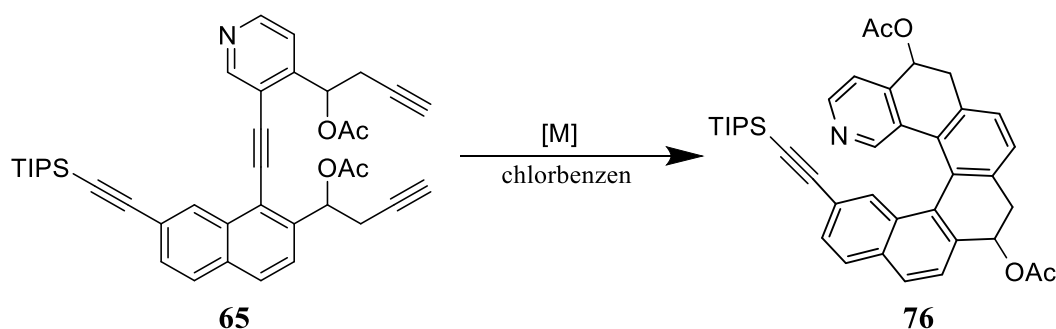
b) Celkový výtěžek.

V případě použití *tert*-butoxidu draselného byl pozorován okamžitý rozklad výchozí látky za vzniku černého zakalení reakční směsi, což bylo potvrzeno pomocí TLC (**tabulka 3**, položka 9). Jako nejlepší postup pro získání diacetylovaného trienu **65** se ukázalo přidání

acetanhydridu a Et₃N v 10 molárních ekvivalentech přímo do reakční směsi po dokončené propargylaci (**tabulka 3**, položka 11).

Naší laboratoří publikované testovací intramolekulární [2+2+2] cykloizomerizace vedoucí k helicenům využívají kobaltových komplexů v množství 20 až 100 mol%.³⁵ Při použití CpCo(CO)₂ v mikrovlnném reaktoru diacetát **76** nevznikl. Byly proto provedeny reakce s několika dalšími komplexy přechodných kovů (**tabulka 4**). Diacetát **77** byl nakonec úspěšně připraven v přítomnosti CpCo(CO)(fum) ve výtěžku 76%.

Tabulka 4: Podmínky [2+2+2] cykloizomerizace triynu **68**



	Komplex přechodného kovu (mol%)	Teplota (°C)	Čas (min)	Výtěžek (%)
1	CpCo(CO) ₂ (40 %)	180	40	0
2	RhCl(PPh ₃) ₃ (20 %)	120	20	0
3	Ni(CO) ₂ (PPh ₃) ₂ (20 %)	120	20	0
4	Cp*RuCl(cod) (50 %)	120	40	0
5	CpCo(CO) ₂ ^a (40 %)	180	40	0
6	CpCo(CO)(fum) (50 %)	170	20	76

a) Přidán PPh₃ (80 mol%) pro zvýšení stability kobaltového katalyzátoru.

Byly vyzkoušeny různé podmínky eliminace diacetátu **76** na výsledný helicen **62** (**schéma 22**). První použitou metodou byla eliminace na silikagelu při teplotě 120 °C. Tato reakce poskytovala pouze monoacetát **77**. Dále byla vyzkoušena termální eliminace v průtokovém reaktoru při 250 °C po dobu 20 minut, ale tato metoda nevedla k žádané reakci, a ani výchozí látka se nerozkládala. Poslední metodou byla eliminace na silikagelu, na který bylo naneseno katalytické množství trifluormethansulfonové kyseliny. Za těchto reakčních

podmínek docházelo k eliminaci obou acetylových skupin, ale také k současnému odchránění trojné vazby i celkovému rozkladu výchozí látky. Byla získána nedělitelná směs několika látek neznámé struktury.

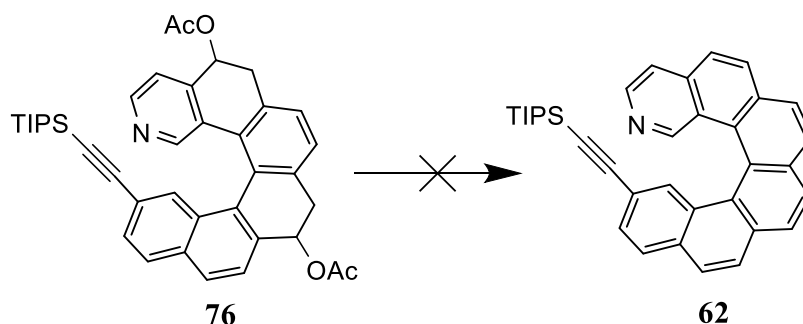


Schéma 22

Z důvodu nemožnosti eliminace obou acetylových skupin v jediném kroku tak, aby vznikl přímo helicen **62**, byla provedena alespoň částečná eliminace na monoacetát **77**. Z předchozích pokusů byl použit již ověřený postup eliminace na silikagelu při teplotě 120 °C po dobu 2 hodin (**schéma 23**).

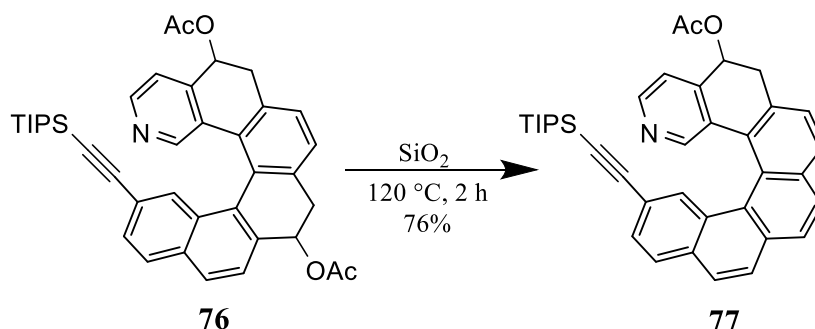


Schéma 23

Poté byl monoacetát **77** hydrolyzován na alkohol **78** hydroxidem lithným v THF (**schéma 24**). Alkohol **78** je prakticky nerozpustný v běžných organických rozpouštědlech (methanol, aceton, DCM, chloroform, ethylacetát, acetonitril, hexan, cyklohexan, toluen), to výrazně ulehčilo zpracování reakční směsi. Alkohol **78** se vysrážel z reakční směsi, a tak ho stačilo pouze odfiltrovat a filtrát promýt DCM. Tím byl získán velice čistý produkt ve výtěžku 53 %.

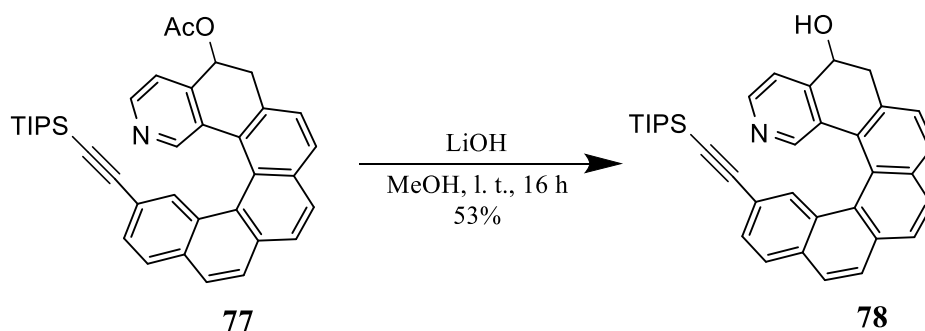
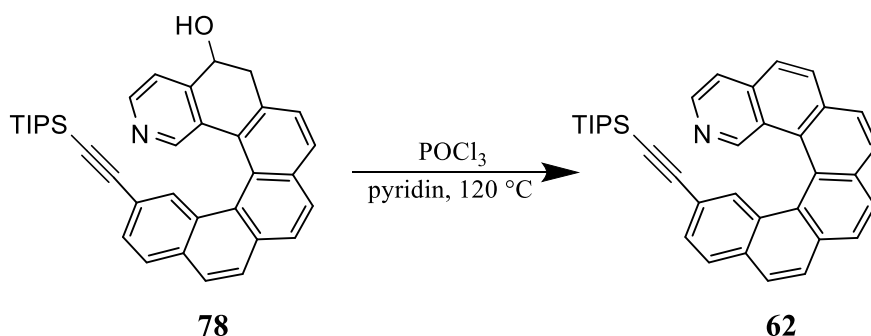


Schéma 24

Eliminace alkoholu **78** na helicen **62** byla provedena nadbytkem POCl_3 v suchém pyridinu při $120\text{ }^\circ\text{C}$. V publikovaném postupu eliminace byl uváděn reakční čas 24 hodin.³⁶ Optimalizací reakčního času a množství činidla se podařilo získat helicen **62** ve velmi vysokém výtěžku 93 % (**tabulka 5**).

Tabulka 5: Eliminace hydroxyskupiny z hydroxyhelicenu **78** pomocí POCl_3

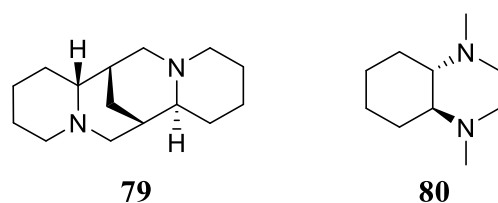


	POCl_3 (ekviv.)	Čas	Výtěžek (%)
1	1,2	16 h	75
2	1,2	2 h	87
3	4	20 s	93

3.3 Příprava 1,4-bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4-*h*]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diynu **66**

Příprava dihelicenu **63** byla provedena v jediném kroku. Nejdříve byla odstraněna ochranní TIPS skupina z helicenu **62** pomocí tetra-*n*-butylammonium fluoridu (TBAF) v THF při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Odchránění proběhlo během 20 minut. Následný Hayův coupling probíhal za přítomnosti CuBr_2 a TMEDA 96 hodin (**schéma 26**). Byly učiněny dva pokusy

o stereoselektivní syntézu. Nejdříve byl jako ligand místo TMEDA užit (-)-spartein **79** (**obrázek 9**), se kterým reakce ani neproběhla, ani nedošlo k rozkladu výchozí látky. Ve druhém pokusu byl ligandem (1*S*,2*S*)-*N,N'*-tetramethylcyklohexan-1,2-diamin **80**. Po 120 hodinách bylo dosaženo 40% konverze, ale bohužel nedošlo k chirální diskriminaci v průběhu couplingu a vznikala statistická směs *d,l*-páru a *meso* formy dihellicenu **63**.



Obrázek 9: (-)-Sparteine **79** a (1*S*,2*S*)-*N,N'*-tetramethylcyklohexan-1,2-diamin **80**

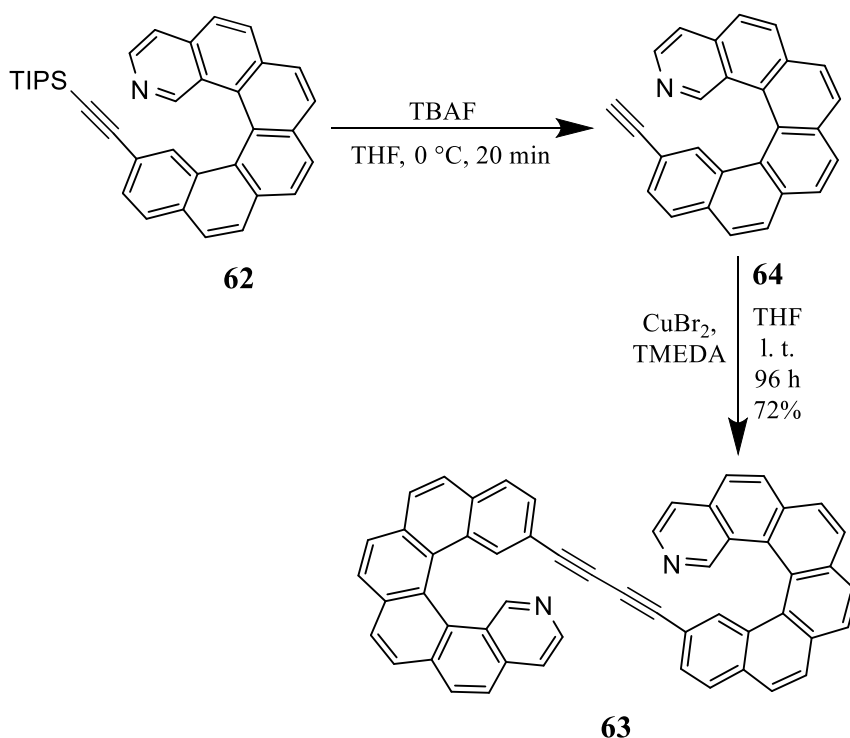
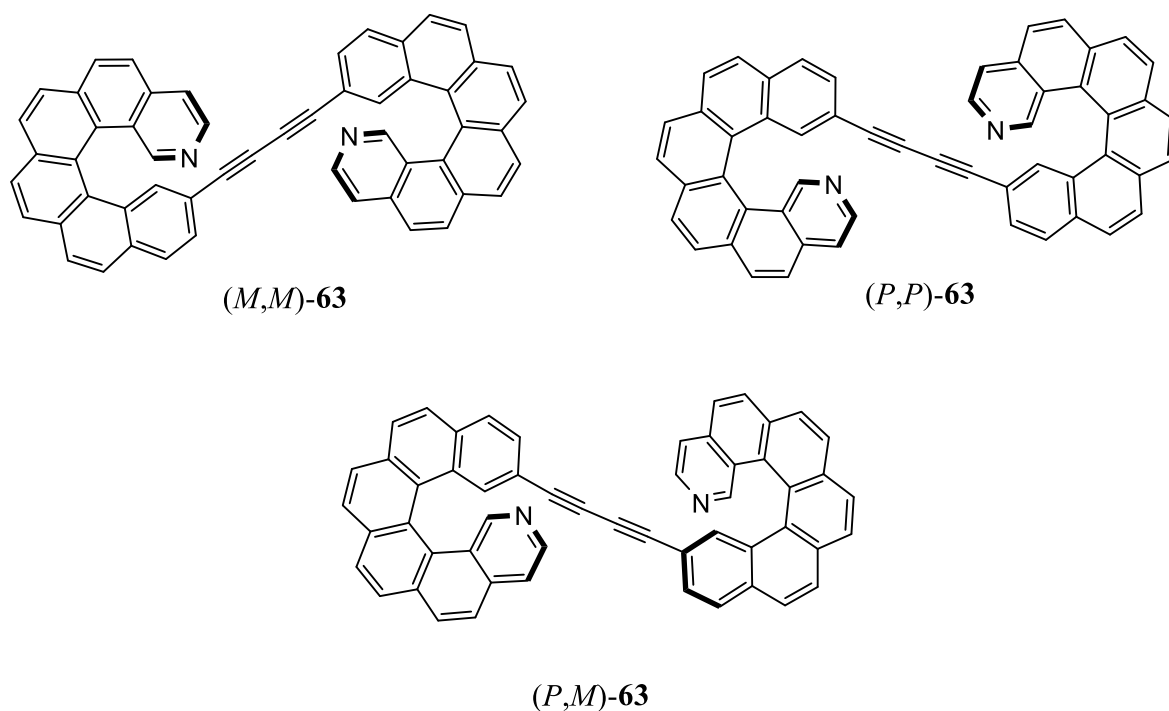


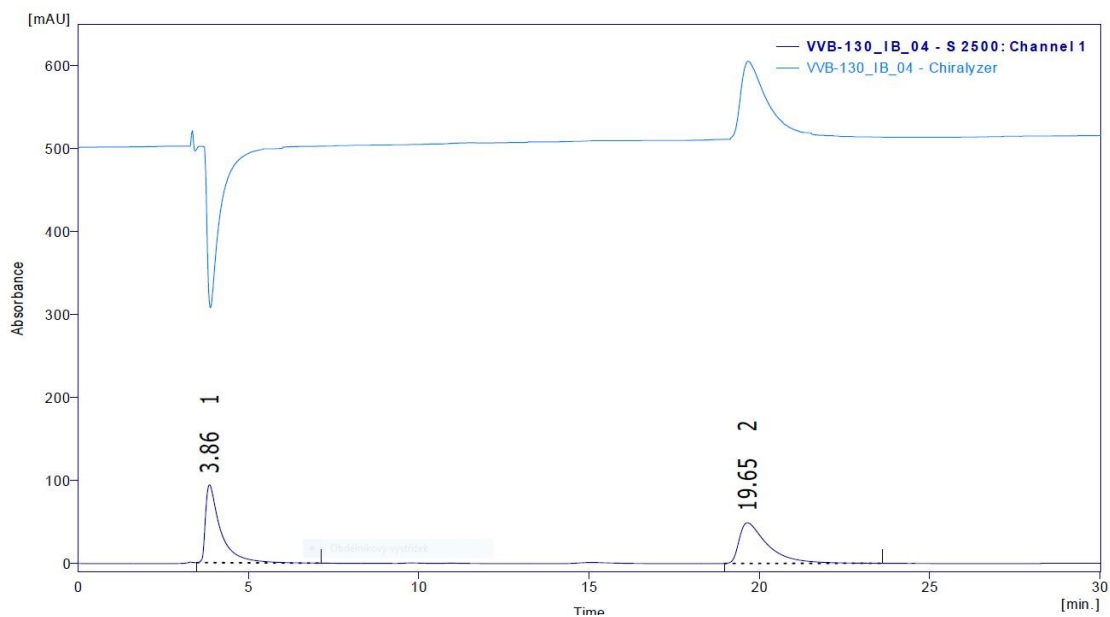
Schéma 26

Vznikla tak směs stereoisomerů se zastoupením (*M,M*)-**63**:(*P,M*)-**63**:(*P,P*)-**63** = 1:2:1 (**obrázek 10**). Ačkoliv samotná separace diastereomerů na analytické HPLC koloně probíhala dobře, bylo obtížné je rozdělit ve větším množství na preparativní koloně, protože achirální diastereomer (*P,M*)-**63** (*meso* forma) je na rozdíl od (*M,M*)-**63** a (*P,P*)-**63** špatně rozpustný.



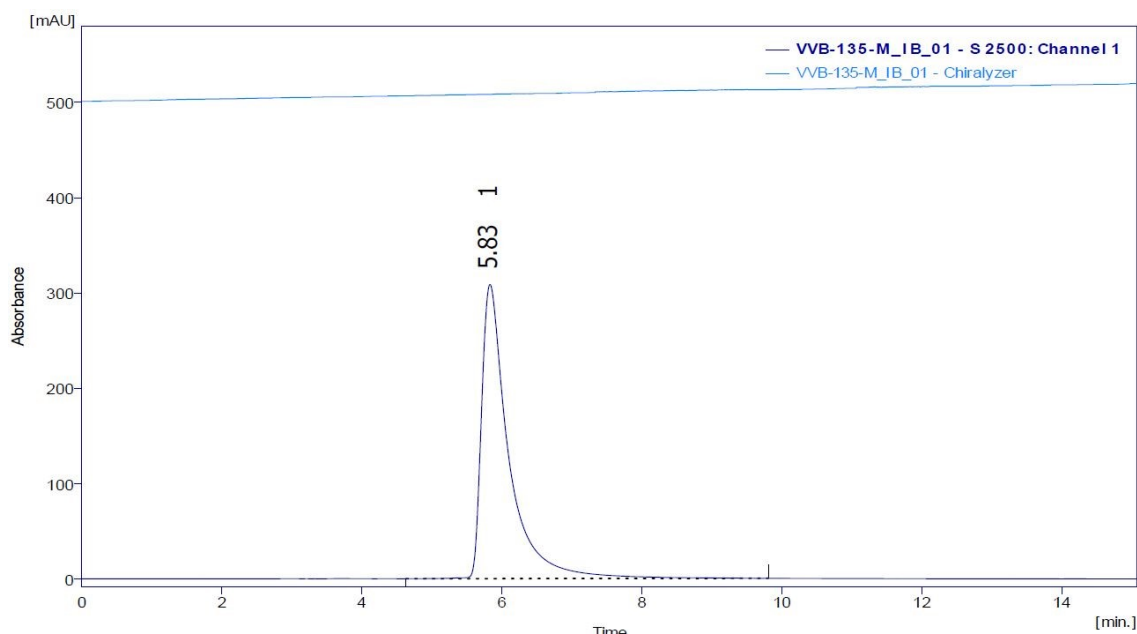
Obrázek 10: Stereoisomery dihelicenu **63**

Na základě těchto zjištění bylo rozhodnuto, že helicen **62** bude rozdělen na enantiomery (*P*)- a (*M*)-**62** a další syntéza bude provedena s opticky čistým materiálem za vzniku (*P,P*) a (*M,M*)-**63**. K separaci enantiomerů helicenu **62** byla použita kolona Chiralpak IB, mobilní fází byla směs toluen:isopropanol (9:1) s průtokem 1 ml/min. Jako první byl eluován (*M*)-**62** ($R_t = 3,86$ min, 98 % *ee*), jako druhý pak (*P*)-**62** ($R_t = 19,65$ min, 98 % *ee*) (**obrázek 11**).



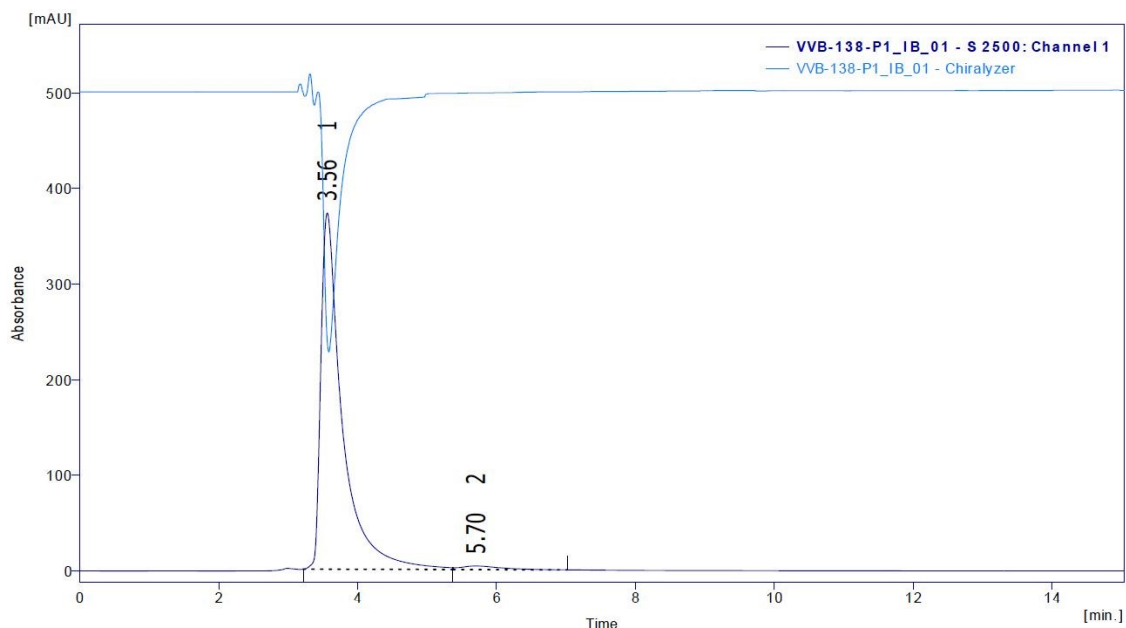
Obrázek 11: Separace (*M*)- a (*P*)-helicenu **62**, horní křivka: záznam Chiralyzeru, dolní: záznam UV detektoru.

Pro získání achirálního dihelicenu (*P,M*)-**63** bylo nutné nechat zreagovat (*P*)- a (*M*)-**62** a vzniklé diastereomery (*P,P*)/(*M,M*) a (*P,M*) separovat. Separace proběhla za stejných podmínek jako separace (*P*)- a (*M*)-**62**. Separovaný (*P,M*)-**63** byl získán v čistotě blízké se 100% (**obrázek 12**).



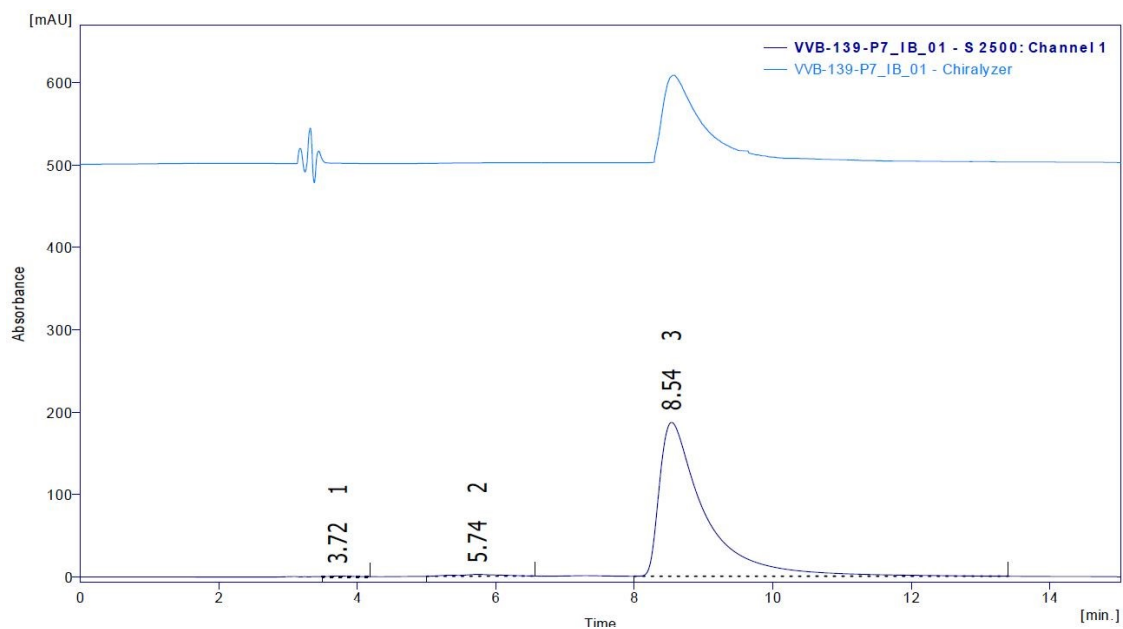
Obrázek 12: Chromatogram pro (*P,M*)-**63**, horní křivka: záznam Chiralyzeru, dolní: záznam UV detektoru)

Diastereomer (*M,M*)-**63** připravený reakcí čistého (*M*)-**62** byl získán ve výtěžku 74%, a čistotě 98 % *ee* (obrázek 13).



Obrázek 13: Chromatogram pro (*M,M*)-**63**. horní křivka: záznam Chiralyzeru, dolní: záznam UV detektoru

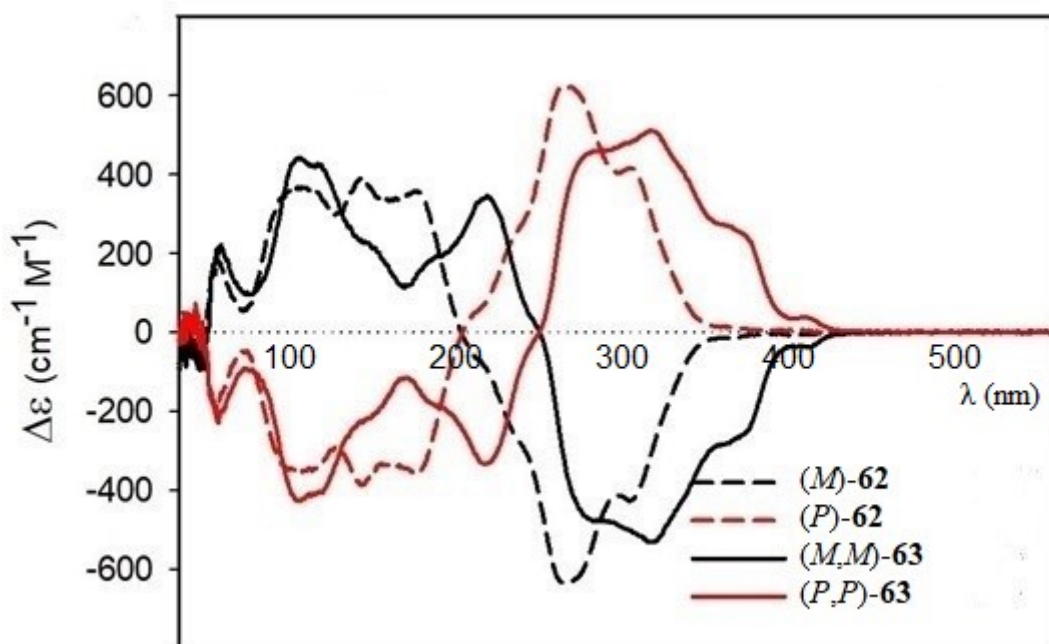
Diastereomer (*P,P*)-**63** připravený z čistého (*P*)-**62** byl získán ve výtěžku 68 % a čistotě 98 % *ee* (obrázek 14).



Obrázek 14: Chromatogram pro (*P,P*)-**63**, horní křivka: záznam Chiralyzeru, dolní: záznam UV detektoru.

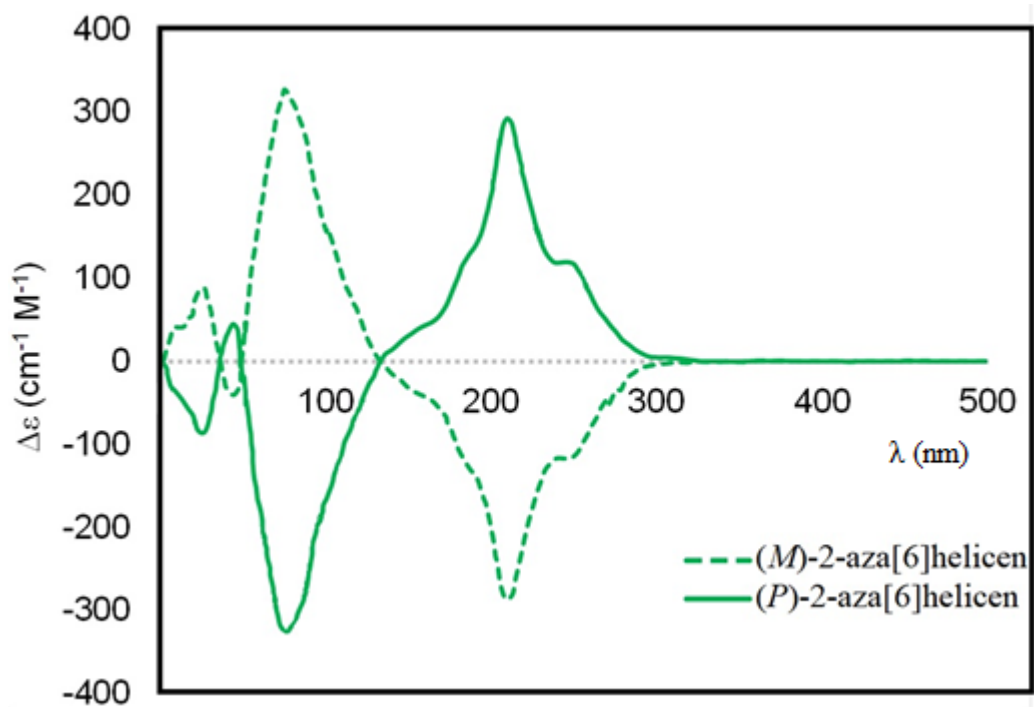
Z výše uvedených chromatogramů je patrné, že jednotlivé diastereomery jsou z HPLC kolony vymývány v pořadí (*M,M*)-**63** ($R_t = 3,56$ min.), (*P,M*)-**63** ($R_t = 5,83$ min.) a (*P,P*)-**63** ($R_t = 8,54$ min.).

Pro určení helicity získaných helicenů **62** a dihelicenů **63** byly změřeny optické otáčivosti a ECD spektra v DCM (**obrázek 15**).



Obrázek 15: ECD-spektra enantiomerů **62** a **63** (DCM, $c = 0,1$ mmol, $l = 0,1$ cm, 20 nm/min/4sec, NC = 1).

Ty byly porovnány s hodnotami optické otáčivosti a ECD spektra (*M*)- a (*P*)-2-aza[6]helicenu (**obrázek 16**).³⁸ Na základě těchto porovnání lze říci, že (*M*)-**62** i (*M,M*)-**63** stáčí rovinu polarizovaného světla doleva a (*P*)-**62** a (*P,P*)-**63** doprava. Pro helicity (*M*)- a (*P*)-**62** byly naměřeny optické otáčivosti -2996° a $+3231^\circ$. Pro enantiomery dihelicenu (*M,M*)- a (*P,P*)-**63** hodnoty -5829° a $+5615^\circ$.



Obrázek 16: ECD-spektrum 2-aza[6]helicenu³⁸

4 Experimentální část

4.1 Obecné experimentální postupy

Komerční chemikálie byly zakoupeny z běžných zdrojů (Sigma Aldrich, Fluorochem) a použity bez dalšího čištění. Rozpouštědla použitá v reakcích byla před použitím destilována vyjma methanolu, benzenu a chlorbenzenu.

Průběh reakcí byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie na deskách Silikagel 60 F₂₅₄ (Merck). Pro vizualizaci TLC desek bylo využito UV lampy o vlnových délkách 254 nm a 360 nm a detekční činidlo Ce(SO₄)₂·4H₂O (1%), H₃P(Mo₃O₁₀)₄ (2%) v kyselině sírové (10%). Dále byl pro monitorování reakce využit Agilent GC systém 7890A s hmotnostním spektrometrem Agilent MS 5975C.

NMR spektra byla naměřena pomocí FT NMR spektrometru Bruker 400 ¹H NMR při 399,9 MHz a ¹³C NMR při 100,6 MHz a Bruker Avance 600 ¹H při 600,13 a ¹³C při 150,9 MHz za laboratorní teploty. Chemické posuny byly vztaženy k posunu zbytkového signálu rozpouštědla pro ¹H NMR spektra CDCl₃ δ 7,26, CD₂Cl₂ δ 5,32 a pro ¹³C NMR spektra CDCl₃ δ 77,16, CD₂Cl₂ δ 54,00. Jednotkou interakčních konstant *J* je Hz. Spektra byla měřena v roztocích CDCl₃ a CD₂Cl₂ při teplotě 25 °C. Pro zpracování získaných dat byl použit program MestReNova.

Hmotnostní spektra byla měřena v servisních laboratořích hmotnostní spektrometrie. ÚOCHB AV ČR na přístrojích Waters Q-TOF micro a LTQ Orbitrap XL.

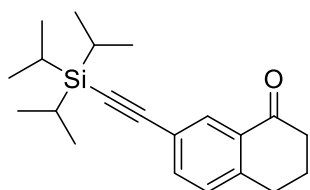
Infračervená spektra byla měřena v analytické laboratoři ÚOCHB AV ČR na přístroji Nicolet 5700 v CHCl₃ nebo KBr.

Optické rotace byly měřeny v DCM na přístroji polarimetr Autopol IV. ECD, absorpční a fluorescenční spektra byla měřena na spektropolarimetru Jasco 1500.

Flash chromatografie byla prováděna na silikagelu Silikagel 60 (40-63 μm; Fluka) nebo na kolonách Biotage[®] KP-C18-HS pomocí přístroje Biotage[®] Isolera One.

4.2 Syntetický postup

7-((Triisopropylsilyl)ethynyl)-3,4-dihydronaftalen-1(2H)-on 69



Ve Schlenkově baňce pod dusíkovou atmosférou byla rozpuštěna látka **67** (1,0 g, 4,4 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (62 mg, 0,089 mmol, 2 mol%) a CuI (34 mg, 0,18 mmol, 4 mol%) v DIPA (10 ml). Reakční směs byla odplyněna, přidán (triisopropylsilyl)acetylen **68** (2,0 ml, 8,9 mmol, 2,0 ekviv.) a míchána 16 hodin při teplotě 40 °C. Reakční směs byla odpařena do sucha, přečištění produktu bylo provedeno pomocí filtrace přes vrstvičku silikagelu, nejdříve byly lipofilní nečistoty vymyty hexanem a produkt byl následně získán promytím DCM. Produkt byl získán jako bílá krystalická látka **71**, ve výtěžku 1,25 g (86 %).

Bod tání: 78,0 – 80,0 °C (hexan-DCM).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz), 7,20 (1H, dq, *J* = 8,1, 0,8 Hz), 2,96 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 2,66 (2H, dd, *J* = 7,3, 5,8 Hz), 2,17 – 2,10 (2H, m), 1,12 (21H, s).

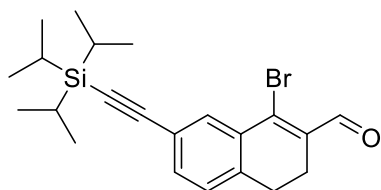
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 197,83, 144,57, 136,54, 132,59, 130,90, 128,94, 122,34, 106,06, 91,28, 39,21, 29,79, 23,21, 18,81, 11,43.

IČ (CHCl₃): 3060 vw, 2958 vs, 2945 vs, 2892 s, 2866 vs, 2158 m, 1683 vs, 1604 m, 1556 w, 1489 m, 1463 m, 1408 m, 1384 vw, 1367 vw, 1350 m, 1323 m, 1275 m, 1138 w, 1072 w, 997 m, 883 s, 824 m, 692 w, 679 s, 615 m, 556 w cm⁻¹.

LR MS (ESI): 327 ([M+H]⁺), 349 ([M+Na]⁺).

HR MS (ESI) pro C₂₁H₃₁OSi vypočtena hodnota 327,2139, nalezena hodnota 327,2138, pro C₂₁H₃₀NaOSi vypočtena hodnota 349,1958, nalezena hodnota 349,1958.

1-Brom-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-3,4-dihydronaftalen-2-karbaldehyd 70



V suché Schlenkově baňce pod atmosférou dusíku byl ochlazen DCM (2 ml) na 0 °C a poté byl přidán DMF (0,190 ml, 2,45 mmol, 4,0 ekviv.). Za stálého míchání byl pomalu přidán PBr₃ (0,209 ml, 2,20 mmol, 3,6 ekviv.) tak, aby teplota nepřesáhla 0 °C. Reakční směs byla dále míchána 1 h při 0 °C. Látka **69** (200 mg,

0,612 mmol) byla rozpuštěna v DCM (5 ml) a přidána do chlazené reakční směsi. Reakční směs byla ponechána 16 hodin za stálého míchání při laboratorní teplotě. PBr_3 byl neutralizován přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 do neutrálního pH. Vodná fáze byla extrahována DCM (3×30 ml). Spojené organické fáze byly spojeny a vysušeny bezvodým síranem sodným a přefiltrovány přes fritu. Filtrát byl odpařen do sucha a přečištění produktu bylo provedeno pomocí flash chromatografie (hexan:DCM 7:3). Produkt **70** byl získán jako žlutý olej ve výtěžku 159 mg (62%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10,25 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 7,16 – 7,12 (1H, m), 2,83 (2H, dd, $J = 9,2, 6,6$ Hz), 2,65 – 2,58 (2H, m), 1,15 – 1,13 (21H, m).

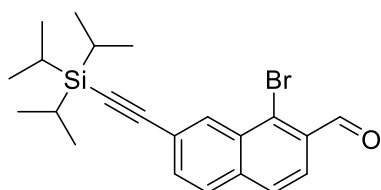
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 193,22, 139,28, 138,06, 135,15, 134,88, 133,22, 132,06, 127,79, 122,81, 106,13, 91,61, 27,28, 22,91, 18,83, 11,46.

IČ (CHCl_3): 3062 w, 2959 s, sh, 2945 vs, 2866 vs, 2758 w, 2741 w, 2726 w, 2717 w, 2154 m, 1631 w, 1577 s, 1484 m, 1463 m, 1351 m, 1260 s, 1072 m, 1036 w, 997 m, 883 m, 710 m, 679 m, 600 m, 445 w cm^{-1} .

LR MS (ESI): 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HR MS (ESI) pro $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}^{79}\text{BrSi}$ vypočtena hodnota 417,1244, nalezena hodnota 417,1248.

1-Brom-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehyd **71**



Ve vysušené Schlenkově baňce pod atmosférou dusíku byla rozpuštěna látka **70** (159 mg, 0,381 mmol) a DDQ (502 mg, 2,21 mmol, 5,8 ekvív.) v benzenu (2,5 ml). Reakční směs byla míchána 16 hodin při teplotě 80 °C. Reakční směs byla odpařena do sucha a přečištění produktu bylo provedeno pomocí sloupcové chromatografie (hexan:DCM 3:2). Produkt **71** byl získán jako bílorůžová krystalická látka ve výtěžku 114 mg (72 %).

Bod tání: 55,6 – 57,1 °C (hexan-DCM).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10,66 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,60 (1H, m), 7,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,85 – 7,78 (2H, m), 7,70 (1H, dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz), 1,19 – 1,17 (21H, m).

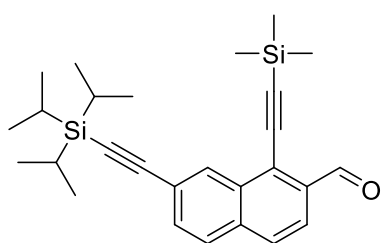
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 192,77, 136,92, 132,93, 132,42, 132,30, 131,75, 130,69, 129,01, 128,54, 125,12, 123,95, 106,65, 93,93, 18,86, 11,77.

$\text{I}\check{\text{C}}$ (CHCl_3): 3066 w, 2959 s, 2945 s, 2892 m, 2866 s, 2727 w, 2147 m, 1988 vs, 1598 m, 1539 m, 1502 w, 1463 m, 1445 m, 1384 m, 1367 m, 1310 m, 1261 m, 1072 w, 997 m, 883 m, 850 s, 679 m, 661 m, 535 m cm^{-1} .

LR MS (ESI): 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HR MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}^{79}\text{BrSi}$ vypočtena hodnota 415,1087, nalezena hodnota 415,1083.

7-((Triisopropylsilyl)ethynyl)-1-((trimethylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehyd **73**



Ve vysušené Schlenkově baňce pod atmosférou dusíku byla rozpuštěna látka **71** (971 mg, 2,34 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54 mg, 58 μmol , 5 mol%), CuI (45 mg, 0,24 mmol, 10 mol%) a TTBP HBF_4 (68 mg, 0,24 mmol, 10 mol%) ve směsi toluenu (20 ml) a DIPA (10 ml). Reakční směs byla odplyněna, byl přidán (trimethylsilyl)acetylen **72** (0,99 ml, 7,0 mmol, 3,0 ekviv.) a směs byla míchána 16 hodin při teplotě 40 $^\circ\text{C}$. Reakční směs byla odpařena do sucha a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (hexan:DCM 9:1 \rightarrow 7:3). Produkt **73** byl získán jako hnědá olejovitá látka ve výtěžku 831 mg (82%).

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 10,75 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,65 (1H, m), 7,93 – 7,82 (3H, m), 7,69 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 1,19 – 1,17 (21H, m), 0,37 (9H, s).

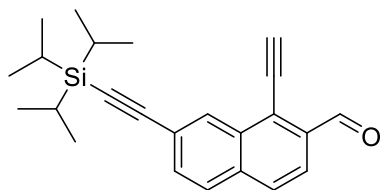
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ 192,10, 135,53, 135,39, 133,41, 132,14, 131,61, 129,19, 128,85, 127,09, 123,30, 122,83, 110,16, 107,03, 97,73, 93,32, 18,85, 11,74, -0,18.

$\text{I}\check{\text{C}}$ (CHCl_3): 3059 w, 2958 s, 2943 s, 2892 m, 2865 s, 2809 w, 2726 w, 1692 vs, 1614 w, 1593 m, 1558 m, 1500 w, 1463 m, 1444 m, 1420 w, 1384 m, 1368 w, 1312 m, 1251 m, 1146 w, 996 m, 897 m, 883 m, 847 vs, 677 m, 613 m cm^{-1} .

LR MS (ESI): 433 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HR MS (ESI) pro $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{OSi}_2$ vypočtena hodnota 433,2378, nalezena hodnota 433,2379.

1-Ethynyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehyd 61



V baňce pod dusíkovou atmosférou byla rozpuštěna látka **73** (390 mg, 0,901 mmol) ve směsi methanolu (1 ml) a THF (3 ml). Následně byl přidán uhličitan draselný (187 mg, 1,35 mmol, 1,5 ekviv.) a reakční směs byla míchána 10 minut při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného (5 ml). Do reakční směsi byl přidán DCM (15 ml) a organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována DCM (2 × 15 ml). Organické fáze byly spojeny a vysušeny bezvodým síranem sodným a přefiltrovány přes fritu. Filtrát byl odpařen do sucha a byl získán čistý produkt **61** ve formě bíložlutých krystalů ve výtěžku 317 mg (97%).

Bod tání: 87,8 – 90,1 °C (DCM).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 10,75 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 8,63 (1H, m), 7,96 – 7,85 (3H, m), 7,71 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 4,05 (1H, s), 1,20 – 1,16 (21H, m).

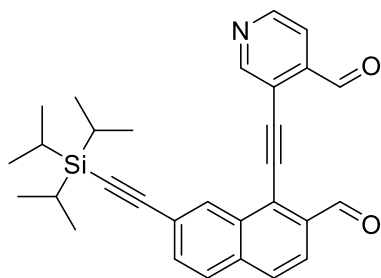
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ 191,84, 136,26, 135,37, 133,51, 132,70, 130,72, 129,67, 128,91, 123,56, 122,92, 106,87, 93,66, 91,21, 76,89, 54,03, 18,85, 11,75.

IČ (CHCl₃): 3303 s, 3062 w, 2959 s, 2945 s, 2892 m, 2866 s, 2727 w, 2150 m, 2110 vw, 1615 w, 1594 m, 1463 m, 1446 s, 1387 m, 1377w, 1312 s, 1072 w, 997, m, 988 m, 883 m, 852 s, 611 m cm⁻¹.

LR MS (ESI): 361 ([M+H]⁺).

HR MS (ESI) pro C₂₄H₂₉OSi vypočtena hodnota 361,1982, nalezena hodnota 361,1981.

3-((2-Formyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)naftalen-1yl)ethynyl)isonikotinaldehyd 74



Ve vysušené Schlenkově baňce pod atmosférou dusíku byl ke komerčnímu 3-bromoisonikotinaldehydu **66** (177 mg, 0,949 mmol, 1,1 ekviv.), Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 43 μmol, 5 mol%) a CuI (16 mg, 86 μmol, 10 mol%) přidán toluen (2 ml) a DIPA (2 ml) a reakční směs byla odplyněna. Ve druhé vysušené Schlenkově baňce pod atmosférou dusíku byl připraven roztok látky **61** v toluenu (2 ml) a i ten byl odplyněn. Následně byl tento roztok

pomalou přidán k prvnímu roztoku. Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě 55 °C. Poté byla odpařena do sucha a surový produkt byl přečištěn flash chromatografií na silikagelu (hexan:ethylacetát 9:1→7:3). Produkt **74** byl získán ve formě žluté krystalické látky ve výtěžku 295 mg (73 %).

Bod tání: 120 – 122,3 °C (hexan–ethylacetát).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 10,87 (1H, d, *J* = 0,7 Hz), 10,61 (1H, d, *J* = 0,6 Hz), 9,14 (1H, d, *J* = 0,9 Hz), 8,86 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 8,79 (1H, m), 8,05 – 7,95 (2H, m), 7,92 (1H, dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz), 7,79 (1H, dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 1,20 – 1,17 (21H, m).

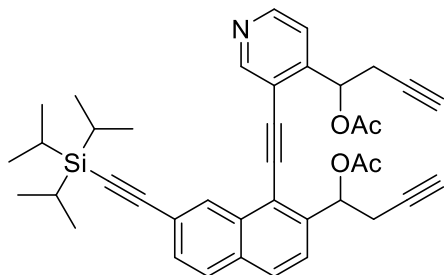
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ 191,43, 190,27, 155,26, 150,96, 141,32, 136,01, 135,45, 133,29, 132,64, 131,05, 130,34, 129,09, 125,00, 123,84, 123,55, 121,57, 119,38, 106,80, 96,09, 94,14, 91,67, 18,84, 11,74.

IČ (CHCl₃): 3088 vw, 3059 w, 2960 m, 2945 s, 2892 m, 2866 s, 2840 sh, 2737 w, 2203 w, 2149 m, 1712 s, 1689 vs, 1614 w, 1592 m, 1502 vw, 1463 m, 1446 m, 1423 vw, 1404 m, 1387 w, 1369 w, 1256 w, 1071 w, 1035 vw, 997 w, 883 m, 853 s cm⁻¹.

LR MS (ESI): 488 ([M+Na]⁺).

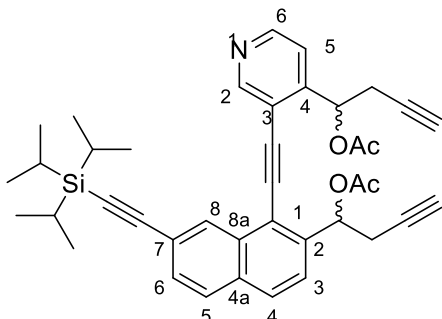
HR MS (ESI) pro C₃₀H₃₁NNa O₂Si vypočtena hodnota 488,2016, nalezena hodnota 488,2017.

1-(3-((2-(1-Acetoxybut-3-yn-1-yl)-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)naftalen-1-yl)ethynyl)-pyridin-4-yl)but-3-yn-1-yl acetát **65**



Do vysušené Schlenkovy baňky byl k aktivovanému zinku (0,49 mg, 7,6 mmol, 5,0 ekviv.) přidán THF (20 ml) a propargylbromid **75** (0,70 ml, 9,1 mmol, 6,0 ekviv.). Reakční směs byla míchána do zreagování veškerého zinku. Následně byla přidána látka **74** (0,70 g, 1,5 mmol) a reakční směs byla míchána do ukončení propargylace, která byla monitorována pomocí TLC. Poté byl přidán acetanhydrid (1,4 ml, 15 mmol, 10,0 ekviv.) a triethylamin (2,1 ml, 15 mmol, 10,0 ekviv.) a reakční směs byla dále míchána 40 minut při laboratorní teplotě. Pak byla odpařena do sucha a surový

produkt byl přečištěn flash chromatografií na reverzní fázi (C18). Mobilní fází byl methanol. Produkt **65** byl získán ve formě žlutého oleje ve výtěžku 805 mg (84 %).



Směs dvou diastereoizomerů A:B ~ 8:5

¹H NMR (500.0 MHz, CD₂Cl₂): 9,92 (2H, bs, H-2-py-*A,B*), 8,63 – 8,60 (2H, bm, H-6-py-*A,B*), 8,59 (1H, dt, $J_{8,6} = 1,6$, $J_{8,4} = J_{8,5} = 0,7$, H-8-naft-*B*), 8,57 (1H, dt, $J_{8,6} = 1,6$, $J_{8,4} = J_{8,5} = 0,7$, H-8-naft-*A*), 7,93 – 7,90 (2H, m, H-4-naft-*A,B*), 7,86 – 7,83 (2H, m, H-5-naft-*A,B*), 7,67 (1H, d, $J_{3,4} = 8,6$, H-3-naft-*A*), 7,66 (1H, d, $J_{3,4} = 8,6$, H-3-naft-*B*), 7,61 (2H, dd, $J_{6,5} = 8,4$, $J_{6,8} = 1,6$, H-6-naft-*A,B*), 7,47 (2H, bd, $J_{5,6} = 4,9$, H-5-py-*A,B*), 6,62 (1H, t, $J_{vic} = 6,5$, CH₂CHOAc-2-naft-*B*), 6,61 (1H, t, $J_{vic} = 6,5$, CH₂CHOAc-2-naft-*A*), 6,34 (1H, t, $J_{vic} = 5,9$, CH₂CHOAc-4-py-*B*), 6,31 (1H, t, $J_{vic} = 5,9$, CH₂CHOAc-4-py-*A*), 3,12 – 3,04, 3,02 – 2,99, 2,98 – 2,93 (8H, 3 × m, CH₂CHOAc-*A,B*), 2,143, 2,139, 2,134 (12H, 3 × s, CH₃CO-*A,B*), 2,067 (1H, t, $^4J = 2,6$, HC≡C-*A*), 2,064 (1H, t, $^4J = 2,6$, HC≡C-*B*), 2,045 (1H, t, $^4J = 2,6$, HC≡C-*B*), 2,041 (1H, t, $^4J = 2,6$, HC≡C-*A*), 1,22 – 1,14 (42H, m, (CH₃)₂CHSi-*A,B*).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): 170,20 (CH₃CO-*A,B*), 169,98 (CH₃CO-*B*), 169,94 (CH₃CO-*A*), 153,58 (CH-2-py-*A,B*), 149,77 (CH-6-py-*A,B*), 149,30 (b, C-4-py-*A,B*), 141,51 (C-2-naft-*A,B*), 133,08 (C-8a-naft-*A*), 133,04 (C-8a-naft-*B*), 132,69 (C-4a-naft-*A,B*), 130,48, 130,43, 130,40, 130,35 (CH-6,8-naft-*A,B*), 129,96 (CH-4-naft-*A,B*), 128,89 (CH-5-naft-*A,B*), 124,51 (CH-3-naft-*A,B*), 123,17 (C-7-naft-*A,B*), 121,32 (CH-5-py-*A,B*), 118,50 (b, C-3-py-*B*), 118,21 (C-3-py-*A*), 118,18 (C-1-naft), 107,61 (naft-C≡C-Si-*A,B*), 95,50 (b, naft-C≡C-py-*A,B*), 93,22 (naft-C≡C-Si-*A,B*), 92,76 (b, naft-C≡C-py-*A,B*), 79,64 (HC≡C-*B*), 79,58 (HC≡C-*A*), 78,80 (HC≡C-*B*), 78,65 (HC≡C-*A*), 72,54 (CH₂CHOAc-*B*-2-naft), 72,37 (CH₂CHOAc-*A*-2-naft), 72,15 (HC≡C-*A*), 72,05 (HC≡C-*B*), 71,50 (HC≡C-*A,B*), 71,35 (CH₂CHOAc-*B*-4-py), 71,26 (CH₂CHOAc-*A*-4-py), 26,27 (CH₂CHOAc-*A*-2-naft), 26,21 (CH₂CHOAc-*B*-2-naft),

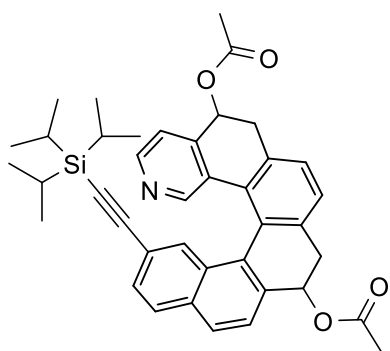
25,60 (CH₂CHOAc-*A*-4-py), 25,51 (CH₂CHOAc-*B*-4-py), 21,34, 21,32, 21,19 (CH₃CO-*A,B*), 19,02 ((CH₃)₂CHSi), 11,92 ((CH₃)₂CHSi-*A,B*).

IČ (CHCl₃): 3289 m, 3056 w, 2959 m, 2943 m, 2891 m, 2864 m, 2209 w, 2151 m, 2120 sh, 1746 s, 1616 w, 1605 w, 1560 w, 1502 w, 1489 w, 1462 w, 1422 w, 1410 m, 1373 m, 1314 w, 1229 w, 1186 m, 1078 m, 1036 m, 997 m, 883 m, 848 m, 724 w, 677 m, 660 m, 611 m, 534 w cm⁻¹.

LR MS (ESI): 630 ([M+H]⁺), 652 ([M+Na]⁺).

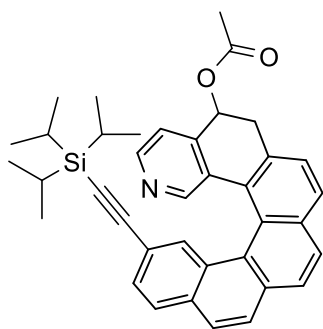
HR MS (ESI) pro C₄₀H₄₄NO₄Si vypočtena hodnota 630,3034, nalezena hodnota 630,3042, pro C₄₀H₄₃NO₄SiNa vypočtena hodnota 652,2854, nalezena hodnota 652,2861.

15-((Triisopropylsilyl)ethynyl)-5,6,9,10-tetrahydrobenzo[5,6]fenanthro[3,4-*h*]isochinolin-5,10-diyl diacetát **76**



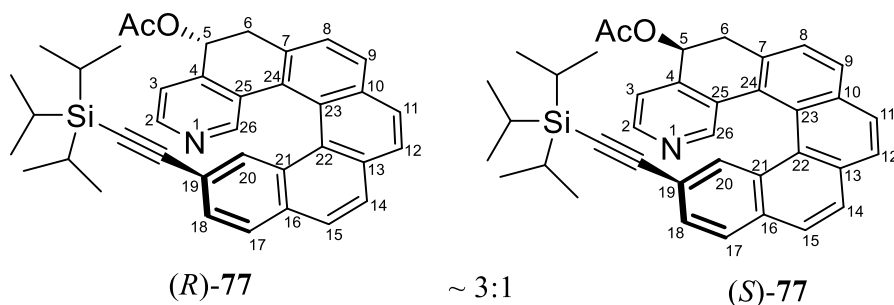
V mikrovlnné vialce byla rozpuštěna látka **65** (10 mg, 16 μmol), CpCoCO(fum) (2,4 mg, 7,9 μmol, 50 mol%) v chlorbenzenu (2 ml). Reakční směs byla v mikrovlnném reaktoru zahřívána na 170 °C po dobu 20 minut. Pak byla probublána 30 minut vzduchem, odpařena do sucha a surový produkt byl přečištěn flash chromatografií na silikagelu (cyklohexan:ethylacetát 4:1). Produkt **77** byl získán ve formě žlutého oleje ve výtěžku 7,6 mg (76 %). Ten byl bez dalšího čištění a charakterizace použit do další reakce.

15-((Triisopropylsilyl)ethynyl)-5,6-dihydrobenzo[5,6]fenanthro[3,4-*h*]isochinolin-5-yl acetát **77**



V baňce byla rozpuštěna látka **76** (400 mg, 0,635 mmol) v DCM (10 ml) a přidán silikagel (4 g, 10 hm. ekviv.). DCM byl odpařen a reakční směs byla míchána pod atmosférou dusíku při 120 °C po dobu dvou hodin. Surový produkt byl přečištěn flash chromatografií na silikagelu (cyklohexan:ethylacetát 4:1). Produkt **77** byl získán ve formě žlutého oleje ve výtěžku 274 mg

(76 %).



Charakteristické signály (R)-77:

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): 6,26 (1H, ddd, $J_{5,6} = 13,2$, $5,7$, $J_{5,3} = 1,2$, H-5), 3,68 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 15,3$, $J_{6a,5} = 5,7$, H-6a), 2,86 (1H, dd, $J_{6b,6a} = 15,3$, $J_{6b,5} = 13,2$, H-6b), 2,31 (3H, s, CH₃CO).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): 170,58 (CH₃CO), 147,98 (CH-2), 147,59 (CH-26), 143,88 (C-4), 107,62 (C≡CSi), 90,69 (C≡CSi), 70,12 (CH-5), 35,47 (CH₂-6), 21,61 (CH₃CO).

Charakteristické signály (S)-77:

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): 6,06 (1H, t, $J_{5,6} = 2,7$, H-5), 3,68 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 17,3$, $J_{6a,5} = 2,7$, H-6a) 3,13 (1H, dd, $J_{6b,6a} = 17,3$, $J_{6b,5} = 2,7$, H-6b), 2,04 (3H, s, CH₃CO).

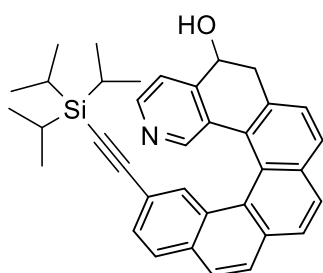
¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): 171,00 (CH₃CO), 148,04 (CH-2), 148,01 (CH-26), 139,90 (C-4), 108,64 (C≡CSi), 91,59 (C≡CSi), 69,22 (CH-5), 35,48 (CH₂-6), 21,98 (CH₃CO).

IČ (CHCl₃): 3058 w, 2959 m, 2943 m, 2893 m, 2866 m, 2152 m, 1736 s, 1617 w, 1601 w, 1553 w, 1504 w, 1464 m, 1450 m, 1435 m, 1408 m, 1374 m, 1243 vs, 1072 m, 1054 m, 1039 m, 1027 m, 998 m, 883 m, 845 m, 838 m, 969 m, 679 m, 610 m, 542 m, 521 w cm⁻¹.

LR MS (ESI) 570 ([M+H]⁺).

HR MS (ESI) pro C₃₈H₄₀NO₂Si vypočtena hodnota 570,2823, nalezena hodnota 570,2819.

15-((Triisopropylsilyl)ethynyl)-5,6-dihydrobenzo[5,6]fenanthro[3,4-*h*]isochinolin-5-ol 78



Do Schlenkovy baňky pod atmosférou dusíku byl k látce 77 (363 mg, 0,637 mmol) přidán monohydrát hydroxidu lithného (82 mg, 1,9 mmol, 3,0 ekviv.). Poté byl přidán methanol (3 ml) a

reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 16 hodin. Produkt se vysrážel. Reakční směs byla odpařena do sucha a byl přidán DCM (3 ml). Sraženina byla odfiltrována přes filtrační papír na Büchnerově nálevce a promyta DCM (5 ml). Produkt **78** byl získán ve formě bílého prášku, ve výtěžku 179 mg (53 %).

Bod tání: 252 – 253,8 °C (DCM).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD+CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,02 (1H, dt, *J* = 5,1, 0,7, 0,7 Hz), 7,97 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,84 (1H, dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,66 (1H, ddd, *J* = 5,1, 1,2, 0,8 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 7,30 (1H, dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz), 5,27 (1H, ddd, *J* = 13,5, 5,7, 1,2 Hz), 3,37 (1H, dd, *J* = 15,7, 5,7 Hz), 2,87 (1H, dd, *J* = 15,7, 13,5 Hz) 1,14 – 1,08 (21H, m).

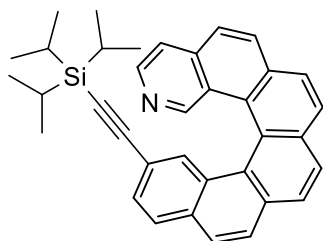
¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD+CDCl₃): δ 149,74, 146,70, 146,02, 135,24, 134,63, 132,88, 132,83, 132,24, 131,15, 129,77, 129,56, 129,09, 128,28, 128,18, 127,89, 127,77, 127,50, 127,01, 125,92, 125,32, 120,38, 119,04, 107,49, 90,57, 67,25, 39,08, 18,94, 18,93, 11,71.

IČ (KBr): 3431 br, 3141 br, 3045 m, 2143 m, 1602 m, 1582 m, 1498 m, 1485 m, 1459 m, 1385 m, 1362 m, 1188 m, 1092 m, 883 m, 840 s, 679 m, 611 m cm⁻¹.

LR MS (ESI): 528 ([M+H]⁺).

HR MS (ESI) pro C₃₆H₃₈NOSi vypočtena hodnota 528,2717, nalezena hodnota 528,2716.

15-((Triisopropylsilyl)ethynyl)benzo[5,6]fenantro[3,4-*h*]isochinolin 62



Ve vysušené tlakové reakční vialce s krimpovacím uzávěrem pod atmosférou dusíku byla rozpuštěna látka **78** (100 mg, 0,189 mmol) v bezvodém pyridinu (3 ml) a reakční směs byla probublána dusíkem 20 min. Poté byl přidán POCl₃ (119 mg, 0,758 mmol, 4,0 ekviv.) a směs byla za stálého míchání zahřáta na 120 °C.

Po 20 vteřinách se veškerá výchozí látka rozpustila. Průběh reakce byl zkontrolován pomocí TLC. K reakční směsi byla přidána voda (10 ml) a DCM (20 ml). Vodná fáze byla extrahována DCM (2 × 20 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým síranem hořečnatým a odpařeny do sucha. Surový produkt byl přečištěn flash chromatografií na silikagelu (cyklohexan:ethylacetát 7:3). Poté byl produkt rozpuštěn v DCM (3x), vysrážen pentanem a odpařen. Produkt **62** byl získán ve formě bílého prášku ve výtěžku 90 mg (93 %). Separace enantiomerů (*P*)-**62** a (*M*)-**62** byla provedena na chirální koloně Chiralpak IB, mobilní fází byla směs toluenu:isopropanolu (9:1) s průtokem 1 ml/min.

Bod tání: 152 – 153,8 °C (pentan-DCM).

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 8,85 (1H, s), 8,26 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,19 – 7,89 (7H, m), 7,87 – 7,81 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,60 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 7,31 (1H, dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz), 1,05 – 1,03 (21H, m).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ 150,42, 143,85, 135,27, 134,03, 132,78, 132,44, 132,20, 132,06, 131,05, 129,00, 128,67, 128,41, 128,40, 128,35, 128,18, 127,80, 127,77, 127,69, 127,56, 126,95, 126,61, 124,72, 123,64, 120,27, 107,21, 90,20, 30,10, 18,86, 11,65.

IČ (CHCl₃): 3057 w, 2959 s, 2944 s, 2892 m, 2865 vs, 2153 m, 1605 w, 1597 w, 1504 w, 1464 m, 1408 w, 1253 w, 1074 w, 1054 w, 883 m, 855 vs, 850 vs, 679 m, 611 m, 592 m, 543 m cm⁻¹.

LR MS (ESI): 510 ([M+H]⁺), 532 ([M+Na]⁺).

HR MS (ESI) pro C₃₆H₃₆NSi vypočtena hodnota 510,2612 nalezena hodnota 510,2607, pro C₃₆H₃₅NSiNa vypočtena hodnota 532,2431, nalezena hodnota 532,2428.

(+)-(P)- 15-((Triisopropylsilyl)ethynyl)benzo[5,6]fenantro[3,4-*h*]isochinolin 62:

Retenční čas $R_t = 19,65$ min

Optická otáčivost: $[\alpha]_{589}^{20} +3231^\circ$ ($c = 0,340$, DCM).

UV/Vis (DCM): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 221(10,14), 243(9,70)$ nm.

Fluorescence (DCM, $\lambda_{\text{exc}} = 350$ nm): $\lambda_{\max} = 446, 427$ nm.

(-)-(M)-15-((Triisopropylsilyl)ethynyl)benzo[5,6]fenantro[3,4-*h*]isochinolin 62:

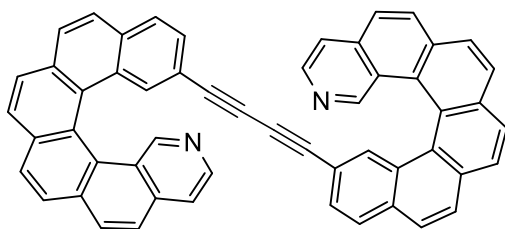
Retenční čas $R_t = 3,86$ min

Optická otáčivost: $[\alpha]_{589}^{20} -2996^\circ$ ($c = 0,367$, DCM).

UV/Vis (DCM): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 270(10,13), 243(9,69)$ nm.

Fluorescence (DCM, $\lambda_{\text{exc}} = 350$ nm): $\lambda_{\max} = 446, 427$ nm.

1,4-Bis(benzo[5,6]fenantro[3,4-*h*]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diyn 63



Ve Schlenkově baňce byla rozpuštěna látka **62** (46 mg, 90 μmol) v THF (2 ml). Reakční směs byla ochlazená na teplotu 0°C a byl do ní přikapán roztok TBAF \cdot 3H $_2$ O (34 mg, 0,11 mmol, 1,2 ekvív.) v THF (2 ml). Směs byla za chlazení na 0°C

míchána 20 minut, průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC. Do reakční směsi byl přidán CuBr $_2$ (8,1 mg, 36 μmol , 0,4 ekvív.) a TMEDA (5 μl , 36 μmol , 0,4 ekvív.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 96 hodin. Poté byla odpařena do sucha a surový produkt byl přečištěn flash chromatografií na silikagelu (cyklohexan:ethylacetát 1:1). Poté byl produkt přesrážen pentanem z DCM a zfiltrován přes fritu. Produkt **63** byl získán ve formě žlutého prášku ve výtěžku 23 mg (72 %). Separace diastereomerů byla provedena na chirální koloně Chiralpak IB, mobilní fází byla směs toluenu:isopropanolu (9:1) s průtokem 1 ml/min.

(*P,*M**)-1,4-Bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4-*h*]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diyn**

Retenční čas $R_t = 5,83$ min

Bod tání: >300 °C (pentan-DCM).

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,83 (1H, s), 8,29 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,16 – 8,00 (5H, m), 7,97 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,75 – 7,67 (2H, m.), 7,32 (1H, dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz).

^{13}C NMR (125,7 MHz, CD_2Cl_2): δ 150,44, 143,93, 135,43, 134,15, 133,30, 132,70, 132,49, 132,18, 131,34, 129,15, 128,96, 128,75, 128,39, 128,29, 128,27, 128,23, 128,03, 127,98, 127,63, 126,83, 126,57, 124,50, 123,58, 120,39, 118,32, 81,73, 73,55.

IČ (CHCl_3): 3059 w, 2212 w, 2140 w, 1618 w, 1604 w, 1597 w, 1502 w, 1409 w, 1253 m, 1154 w, 1047 w, 853 vs, 590 w, 541 m cm^{-1} .

LR MS (ESI): 705 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HR MS (ESI) pro $\text{C}_{54}\text{H}_{29}\text{N}_2$ vypočtena hodnota 705,2325, nalezena hodnota 705,2326.

UV/Vis (DCM): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 221$ (9,85), 243 (9,89) nm.

Fluorescence (DCM, $\lambda_{\text{exc}} = 395$ nm): $\lambda_{\text{max}} = 449, 425$ nm.

(+)-(*P,P*)-1,4-Bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4-*h*]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diyn 63

Byl připraven z čistého (*P*)-**62** výše uvedeným postupem s následujícími navážkami: (*P*)-**62** (30 mg, 59 μmol), TBAF \cdot 3 H_2O (22 mg, 71 μmol , 1,2 ekviv.), CuBr_2 (5,3 mg, 24 μmol , 0,4 ekviv.) a TMEDA (4 μl , 24 μmol , 0,4 ekviv.). Výtěžek 14 mg (68 %) ve formě žlutého prášku, 98 % *ee* (Chiralpak IB, toluen:isopropanol (9:1), průtok 1 ml/min, $R_t = 8,54$ min).

Bod tání: 218,4 – 220,0 °C (pentan-DCM).

Optická otáčivost: $[\alpha]_{589}^{20} +5615$ ° ($c = 0,303$, DCM).

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 8,83 (1H, bs), 8,30 (1H, bs), 8,20 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 8,6, 0,6$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,71 (1H, bs), 7,70 (1H, dd, $J = 1,6, 0,6$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ 150,55, 144,02, 135,58, 134,29, 133,41, 132,85, 132,64, 132,36, 131,50, 129,32, 129,12, 128,92, 128,54, 128,45, 128,42, 128,39, 128,18, 128,13, 127,78, 126,99, 126,73, 124,65, 123,72, 120,58, 118,48, 81,93, 73,76.

IČ (CHCl₃): 3057 w, 2212 vw, 2139 vw, 1617 w, 1605 w, 1596 w, 1502 w, 1409 w, 1253 w, 1154 w, 1047 w, 853 w, 590 w, 542 w cm⁻¹.

LR MS (ESI): 705 ([M+H]⁺).

HR MS (ESI) pro C₅₄H₂₉N₂ vypočtena hodnota 705,2325, nalezena hodnota 705,2323.

UV/Vis (DCM): λ_{max}(log ε) = 243 (10,11) nm.

Fluorescence (DCM, λ_{exc} = 395 nm): λ_{max} = 448, 423 nm.

(-)-(M,M)-1,4-Bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4-*h*]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diyn 63

Byl připraven z čistého (*M*)-**62** výše uvedeným postupem s následujícími navážkami: (*M*)-**62** (33 mg, 65 μmol), TBAF·3H₂O (25 mg, 78 μmol, 1,2 ekviv.), CuBr₂ (5,8 mg, 26 μmol, 0,4 ekviv.) a TMEDA (4 μl, 26 μmol, 0,4 ekviv.). Výtěžek 17 mg (74 %) ve formě žlutého prášku, 98 % *ee* (Chiralpak IB, toluen:isopropanol (9:1), průtok 1 ml/min, R_t = 3,56 min).

Optická otáčivost: [α]₅₈₉²⁰ -5829 ° (c = 0,303, DCM).

UV/Vis (DCM): λ_{max}(log ε) = 243 (10,09) nm.

Fluorescence (DCM, λ_{exc} = 395 nm): λ_{max} = 448, 423 nm.

5 Závěr

Tato bakalářská práce má tři části. První část je věnována přípravě 1-ethynyl-7-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-naftaldehydu **61**, ten byl výchozím stavebním blokem pro další syntézu. Byl připraven v pěti krocích z komerčně dostupného tetralonu **67**. Druhá část se zabývá přípravou 15-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2-aza[6]helicenu **62** v šesti krocích ze stavebního naftalenového bloku **61** a komerčně dostupného 3-bromoisonicotinaldehydu **66**. Ze získaného helicenu **62**, což je předmětem třetí části, byl po odchránění TIPS skupiny připraven žádaný 1,4-bis(benzo[5,6]fenanthro[3,4-*h*]isochinolin-15-yl)buta-1,3-diyne **63** Hayovým couplingem. Je plánováno další využití helicenu **62** a dihelicenu **63** pro vodivostní studie (J. Nejedlý, Ph.D.) a experimenty se spinovou filtrací (obojí překračuje rámec předkládané bakalářské práce).

6 Literatura

1. Michaeli, K., Kantor-Uriel, N., Naaman, R., Waldeck, D.H., 2016. The electron's spin and molecular chirality – how are they related and how do they affect life processes? *Chem. Soc. Rev.* 45, 6478–6487.
2. Carmeli, I., Kumar, K.S., Heifler, O., Carmeli, C., Naaman, R., 2014. Spin Selectivity in Electron Transfer in Photosystem I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 8953–8958.
3. Naaman, R., Waldeck, D.H., 2018. The Chiral Induced Spin Selectivity (CISS) Effect, in: *Materials and Energy*. World Scientific, pp. 235–270.
4. Kettner, M., Maslyuk, V.V., Nürenberg, D., Seibel, J., Gutierrez, R., Cuniberti, G., Ernst, K.-H., Zacharias, H., 2018. Chirality-Dependent Electron Spin Filtering by Molecular Monolayers of Helicenes. *J. Phys. Chem. Lett.* 9, 2025–2030.
5. Goedicke, C., Stegemeyer, H., 1970. Resolution and racemization of pentahelicene. *Tetrahedron Lett.* 11, 937–940.
6. Newman, M.S., Lednicer, D., 1956. The Synthesis and Resolution of Hexahelicene¹. *J. Am. Chem. Soc.* 78, 4765–4770.
7. Martin, R.H., Marchant, M.J., 1974. Resolution and optical properties ($[\alpha]_{\text{max}}$, $[\text{ord}]$ and $[\text{cd}]$) of hepta-, octa- and nonahelicene. *Tetrahedron* 30, 343–345.
8. a) Shen, Y., Chen, C.-F., 2012. Helicenes: Synthesis and Applications. *Chem. Rev.* 112, 1463–1535. b) Meisenheimer, J., Witte, K., 1903. Reduction von 2-Nitronaphtalin. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 36, 4153–4164.
9. a) Gingras, M., 2013. One hundred years of helicene chemistry. Part 1: non-stereoselective syntheses of carbohelicenes. *Chem. Soc. Rev.* 42, 968–1006. b) Weitzenböck, R., Klingler, A., 1918. Synthese der isomeren Kohlenwasserstoffe 1, 2?5, 6-Dibenzanthracen und 3, 4?5, 6-Dibenzphenanthren. *Monatshefte Für Chem.* 39, 315–323.
10. Newman, M.S., Lutz, W.B., Lednicer, D., 1955. A new reagent for resolution by complex formation; The resolution of phenanthro-[3,4-c]phenanthrene¹. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3420–3421.
11. Scholz, M., Mühlstädt, M., Dietz, F., 1967. Chemie angeregter zustände. I. Mitt. Die richtung der photocyclisierung naftalinsubstituierter äthylene. *Tetrahedron Lett.* 8, 665–668.
12. Flammang-Barbieux, M., Nasielski, J., Martin, R.H., 1967. Synthesis of heptahelicene (1)-benzo[c]phenanthro[4, 3-g]phenanthrene. *Tetrahedron Lett.* 8, 743–744.
13. Sudhakar, A., Katz, T.J., 1986. Directive effect of bromine on stilbene photocyclizations. an improved synthesis of [7]helicene. *Tetrahedron Lett.* 27, 2231–2234.
14. Liu, L., Katz, T.J., 1991. Bromine auxiliaries in photosyntheses of [5]helicenes. *Tetrahedron Lett.* 32, 6831–6834.
15. Willmore, N.D., Liu, L., Katz, T.J., 1992. A Diels-Alder Route to [5]- and [6]-Helicenes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 31, 1093–1095.

16. a) Fox, J.M., Goldberg, N.R., Katz, T.J., 1998. Efficient Synthesis of Functionalized [7]Helicenes. *J. Org. Chem.* 63, 7456–7462. b) Phillips, K.E.S., Katz, T.J., Jockusch, S., Lovinger, A.J., Turro, N.J., 2001. Synthesis and Properties of an Aggregating Heterocyclic Helicene. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 11899–11907.
17. Kamikawa, K., Takemoto, I., Takemoto, S., Matsuzaka, H., 2007. Synthesis of Helicenes Utilizing Palladium-Catalyzed Double C–H Arylation Reaction. *J. Org. Chem.* 72, 7406–7408.
18. Peña, D., Pérez, D., Guitián, E., Castedo, L., 1999. Synthesis of Hexabenzotriphenylene and Other Strained Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Palladium-Catalyzed Cyclotrimerization of Arynes. *Org. Lett.* 1, 1555–1557.
19. Stará, I.G., Starý, I., Kollárovič, A., Teplý, F., Vyskočil, Š., Šaman, D., 1999. Transition metal catalysed synthesis of tetrahydro derivatives of [5]-, [6]- and [7]helicene. *Tetrahedron Lett.* 40, 1993–1996.
20. Songis, O., Míšek, J., Schmid, M.B., Kollárovič, A., Stará, I.G., Šaman, D., Císařová, I., Starý, I., 2010. A Versatile Synthesis of Functionalized Pentahelicenes. *J. Org. Chem.* 75, 6889–6899.
21. Stará, I.G., Starý, I., Kollárovič, A., Teplý, F., Šaman, D., Tichý, M., 1998. A Novel Strategy for the Synthesis of Molecules with Helical Chirality. Intramolecular [2 + 2 + 2] Cycloisomerization of Triynes under Cobalt Catalysis †. *J. Org. Chem.* 63, 4046–4050.
22. Stará, I.G., Starý, I., 2020. Helically Chiral Aromatics: The Synthesis of Helicenes by [2 + 2 + 2] Cycloisomerization of π -Electron Systems. *Acc. Chem. Res.* 53, 144–158.
23. Reetz, M.T., Sostmann, S., 2001. 2,15-Dihydroxy-hexahelicene (HELIXOL): synthesis and use as an enantioselective fluorescent sensor. *Tetrahedron* 57, 2515–2520.
24. Kim, Y., Tishbee, A., Gil-Av, E., 1981. Chiral recognition by nucleosides and nucleotides: resolution of helicenes by high-performance liquid chromatography. *Science* 213, 1379–1381.
25. Honzawa, S., 2002. Chiral recognition in the binding of helicenediamine to double strand DNA: interactions between low molecular weight helical compounds and a helical polymer. *Bioorg. Med. Chem.* 10, 3213–3218.
26. Xu, Y., Zhang, Y.X., Sugiyama, H., Umamo, T., Osuga, H., Tanaka, K., 2004. (*P*)-Helicene Displays Chiral Selection in Binding to Z-DNA. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 6566–6567.
27. Rajapakse, A., Gates, K.S., 2012. Hypoxia-Selective, Enzymatic Conversion of 6-Nitroquinoline into a Fluorescent Helicene: Pyrido[3,2-*f*]quinolino[6,5-*c*]cinnoline 3-Oxide. *J. Org. Chem.* 77, 3531–3537.
28. Takenaka, N., Sarangthem, R.S., Captain, B., 2008. Helical Chiral Pyridine *N*-Oxides: A New Family of Asymmetric Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 9708–9710.
29. Šámal, M., Míšek, J., Stará, I.G., Starý, I., 2009. Organocatalysis with azahelicenes: the first use of helically chiral pyridine-based catalysts in the asymmetric acyl transfer reaction. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 74, 1151–1159.

30. Passeri, R., Aloisi, G.G., Elisei, F., Latterini, L., Caronna, T., Fontana, F., Sora, I.N., 2009. Photophysical properties of N-alkylated azahelicene derivatives as DNA intercalators: counterion effects. *Photochem. Photobiol. Sci.* 8, 1574-1582.
31. Grandbois, A., Collins, S.K., 2008. Enantioselective Synthesis of [7]Helicene: Dramatic Effects of Olefin Additives and Aromatic Solvents in Asymmetric Olefin Metathesis. *Chem. - Eur. J.* 14, 9323–9329.
32. Sako, M., Takeuchi, Y., Tsujihara, T., Kodera, J., Kawano, T., Takizawa, S., Sasai, H., 2016. Efficient Enantioselective Synthesis of Oxahelicenes Using Redox/Acid Cooperative Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* 138, 11481–11484.
33. Labrador, G. M.; Bosson, J.; Breitbach, Z. S.; Lim, Y.; Francotte, E. R.; Sabia, R.; Villani, C.; Armstrong, D. W.; Lacour, J. *Chirality* 2016, 28, 282-289.
34. Šámal, M., Chercheja, S., Rybáček, J., Vacek Chocholoušová, J., Vacek, J., Bednářová, L., Šaman, D., Stará, I.G., Starý, I., 2015. An Ultimate Stereocontrol in Asymmetric Synthesis of Optically Pure Fully Aromatic Helicenes. *J. Am. Chem. Soc.* 137, 8469–8474.
35. Andronova, A., Szydło, F., Teplý, F., Tobrmanová, M., Volot, A., Stará, I.G., Starý, I., Rulíšek, L., Šaman, D., Cvačka, J., Fiedler, P., Vojtíšek, P., 2009. The quest for alternative routes to racemic and nonracemic azahelicene derivatives. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 74, 189–215.
36. Collett, M.J., Jones, D.W., Renyard, S.J., 1986. *o*-Quinonoid compounds. Part 19. Relative migratory aptitudes for doubly and triply bonded groups in 1,3-dimethyldibenz[*e,g*]indenes. *J. Chem. Soc. Perkin 1* 1471-1477.
37. a) Ghosh, P., Chattopadhyay, A., 2012. A practical procedure of propargylation of aldehydes. *Tetrahedron Lett.* 53, 5202–5205. b) Lee, A.S.-Y., Chu, S.-F., Chang, Y.-T., Wang, S.-H., 2004. Synthesis of homopropargyl alcohols via sonochemical Barbier-type reaction. *Tetrahedron Lett.* 45, 1551–1553.
38. Míšek, J., Teplý, F., Stará, I.G., Tichý, M., Šaman, D., Císařová, I., Vojtíšek, P., Starý, I., 2008. A Straightforward Route to Helically Chiral N-Heteroaromatic Compounds: Practical Synthesis of Racemic 1,14-Diaza[5]helicene and Optically Pure 1- and 2-Aza[6]helicenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 3188–3191.