

# Univerzita Karlova

## Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Medicinální chemie



Ondřej Hladík

**Syntéza derivátů azafluoranthenu pomocí C-H aktivace/anelace**

Synthesis of Azafluoranthene Derivatives via C-H Activation/Annulation Process

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: RNDr. David Nečas, Ph.D.

Praha, 2022

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného projektu Grantové agentury České republiky č. 21-29124S „*REAP a další katalytické reakce pro syntézu azapolyaromatických uhlovodíků.*“

**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, 18. 5. 2022

Podpis

# Anotace

Azafluorantheny jsou nepočetnou skupinou přírodních látek, které se vyskytují v tropických liánách zejména čeledi lunoplodovitých. V humánní medicíně zatím vykazují slibné léčivé účinky (anti-HIV, cytotoxická aktivita) a další jim byly předpovězeny.

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou azafluoranthenového skeletu pomocí řízené C-H aktivace s následnou anelací. Nejprve je zaměřena na syntézu výchozích látek pro samotnou reakci. V další části jsou hledány vhodné katalytické podmínky pro úspěšné provedení reakce, které jsou následně optimalizovány. Na závěr je ověřena využitelnost tohoto procesu při syntéze několika nových derivátů 1-azafluoranthenu.

Klíčová slova: *C-H aktivace, anelace, 1-azafluoranthen, katalýza, rhodium*

# Abstract

The azafluoranthenes are a small group of natural substances, occurring in tropical vines from *Menispermaceae* family. They display promising medicinal effects (such as anti-HIV, cytotoxic activity) and other biological activities have been predicted.

This bachelor thesis is focused on the synthesis of azafluoranthene core via directed C-H activation/annulation process. Firstly, required starting compounds have been prepared. In the next step, suitable catalytical conditions enabling the crucial transformation have been found and optimized. Finally, the applicability of the developed methodology has been confirmed by the synthesis of several new 1-azafluoranthene derivatives.

Keywords: *C-H activation, annulation, 1-azafluorathene, rhodium*

# Obsah

Anotace .....	3
Abstract.....	4
Seznam zkratk .....	6
1. Aktuální stav problematiky .....	7
1.1. Azafluorantheny.....	7
1.1.1. Syntéza azafluoranthenu .....	7
1.2. Řízená C-H aktivace/anelace .....	17
1.2.1. Řízená C-H aktivace/anelace pro přípravu heteroaromatických sloučenin .....	17
1.3. Shrnutí.....	19
2. Cíle práce .....	20
3. Výsledky a diskuse.....	21
3.1. Příprava výchozích látek pro C-H aktivaci/anelaci.....	21
3.2. Hledání podmínek pro řízenou C-H aktivaci/anelaci.....	22
3.3. Reakce se symetrickými aromatickými alkyny .....	25
4. Experimentální část.....	28
4.1. Obecné postupy a chemikálie .....	28
4.2. Syntéza výchozích látek.....	28
4.3. Syntéza derivátů azafluoranthenu .....	30
4.3.1. Obecný postup pro reakce s alifatickými alkyny .....	30
4.3.2. Obecný postup pro reakce s aromatickými alkyny .....	32
5. Závěr .....	34
6. Poděkování.....	35
7. Literatura .....	36

## Seznam zkratek

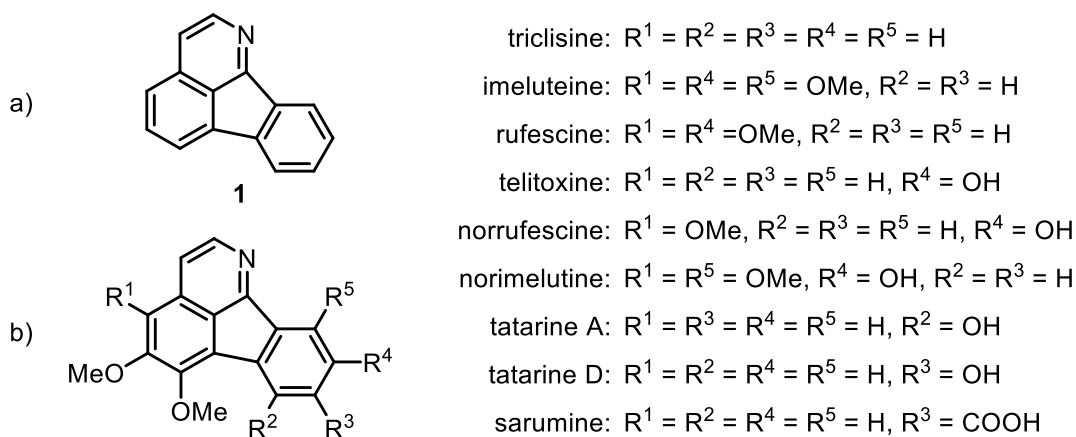
Ac	acetyl
atm.	Atmosféra
Bu	butyl
Cp*	pentamethylcyklopentadienyl
Cp <sup>t</sup>	1,3-di( <i>terc</i> -butyl)cyklopentadienyl
d	dublet
dm	dublet multipletu
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DCE	1,2-dichlorethan
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ekv.	ekvivalent
Et	ethyl
HIV	virus lidské imunodeficiency ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HBV	virus hepatitidy B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<i>J</i>	interakční konstanta
kat.	katalyzátor
LAH	tetrahydridohlinitan lithný
LDA	diisopropylamid lithný
l. t.	laboratorní teplota
Me	methyl
Ms	mesyl (methansulfonyl)
MW	mikrovlnné záření
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
Piv	pivaloyl (2,2-dimethylpropionyl)
Pr	propyl
PTLC	preparativní chromatografie na tenké vrstvě
py	pyridin
q	kvadruplet
rozp.	rozpouštědlo
RVO	rotační vakuová odparka
s	singlet
t	triplet
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
VL	výchozí látka
vzd.	vzduch

# 1. Aktuální stav problematiky

## 1.1. Azafluorantheny

Azafluorantheny jsou nepočetnou skupinou alkaloidů objevenou v roce 1972.<sup>1</sup> Jejich charakteristickým strukturním motivem je indeno[1,2,3-*i,j*]isochinolin (1-azafluoranthen, **1** Obrázek 1a). Do této skupiny zatím patří 9 přírodních látek (Obrázek 1b) izolovaných z různých tropických rostlin z čeledi lunoplodovitých (*Menispermaceae*), árónovitých (*Araceae*) a podražcovitých (*Aristolochiaceae*).<sup>1-3</sup>

Deriváty azafluoranthenu hrají roli v humánní medicíně, kde byly zatím popsány anti-HBV<sup>4</sup>, anti-HIV<sup>4</sup> a cytotoxické<sup>5,6</sup> účinky. V posledních letech jsou postupně objevovány další biologické aktivity různých derivátů azafluoranthenu, ale podstatným limitujícím faktorem je velmi malý výskyt těchto látek v přírodě a tím špatná dostupnost. Dvěma zástupcům, triclisinu a rufescinu, byla na základě kvantově mechanických modelů predikována biologická aktivita.<sup>7</sup> Zatím nejnověji popsaným využitím je kombinace derivátu azafluoranthenu methyltriklisinu s Langmuir-Blodgett filmem využitá při cíleném hojení ran.<sup>8</sup>



Obrázek 1. Struktura 1-azafluoranthenu **1** (1a) a zatím známých přírodních látek odvozených od tohoto skeletu (1b)

### 1.1.1. Syntéza azafluoranthenu

Z literatury je známo několik syntetických přístupů k celému azafluoranthenovému skeletu, jeho části či přímo k jednotlivým přírodním látkám. V tomto přehledu se budu zabývat pouze syntézami vedoucími k celému skeletu či přírodní látce.

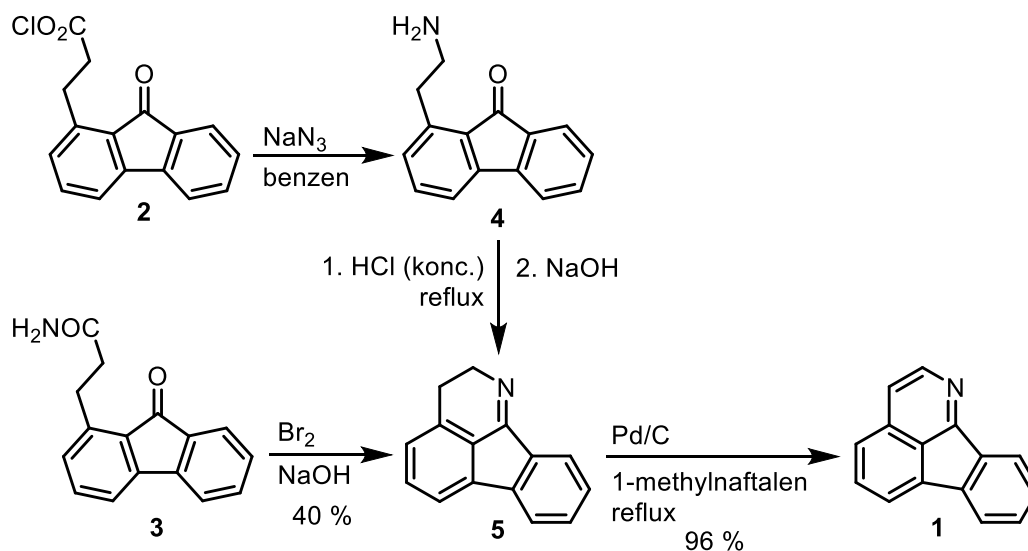
### 1.1.1.1. Syntéza azafluoranthenu Curtiusovou a Hofmannovou reakcí

Jako první byla uvedena příprava 1-azafluoranthenu z 9-oxo-fluoren-1-propanové kyseliny (resp. chloridu kyseliny **2**) nebo jejího amidu **3** (Schéma 1).

Působením azidu sodného byl chlorid kyseliny převeden na amin **4** (Curtiusova reakce), který byl následně v koncentrované kyselině chlorovodíkové převeden na hydrochlorid, který v prostředí hydroxidu sodného poskytl 2,3-dihydro-1-azafluoranthen **5**. Tento dihydroazafluoranthen byl také produktem Hofmannovy reakce příslušného amidu **3** s bromem v přítomnosti NaOH.

Výsledný 1-azafluoranthen **1** byl nakonec připraven dehydrogenací katalyzovanou palladiem na uhlí.<sup>9</sup>

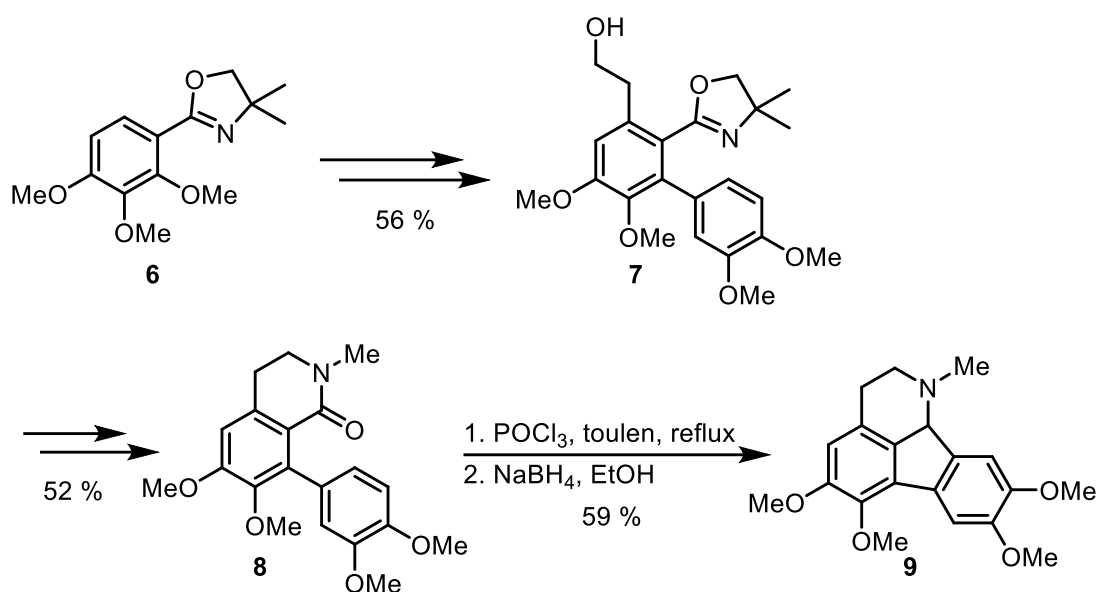
Schéma 1. Syntéza azafluoranthenu **1** Curtiusovou a Hofmannovou reakcí



### 1.1.1.2. Syntéza dihydroazafluoranthenu Bischler-Napieralskiho reakcí

Tato syntéza vychází ze substituovaného fenyldihydrooxazolu **6** (Schéma 2). Převedením na bifenyl a alkyací oxiranem v *ortho* poloze k oxazolu vznikl derivát **7**. Série dalších syntetických kroků vedla k laktamu **8**. Hlavním krokem byla intramolekulární elektrofilní aromtická substituce/cyklizace (Bischler-Napieralskiho reakce). Redukcí takto vzniklé izochinolinové soli byl připraven tetrahydroindeno[1,2,3-*ij*]isochinolin **9** s celkovým výtěžkem okolo 17 %. Ten je možné následně redukovat na 1-azafluoranthen **1** (viz kapitola 1.1.1.8.).<sup>10</sup>

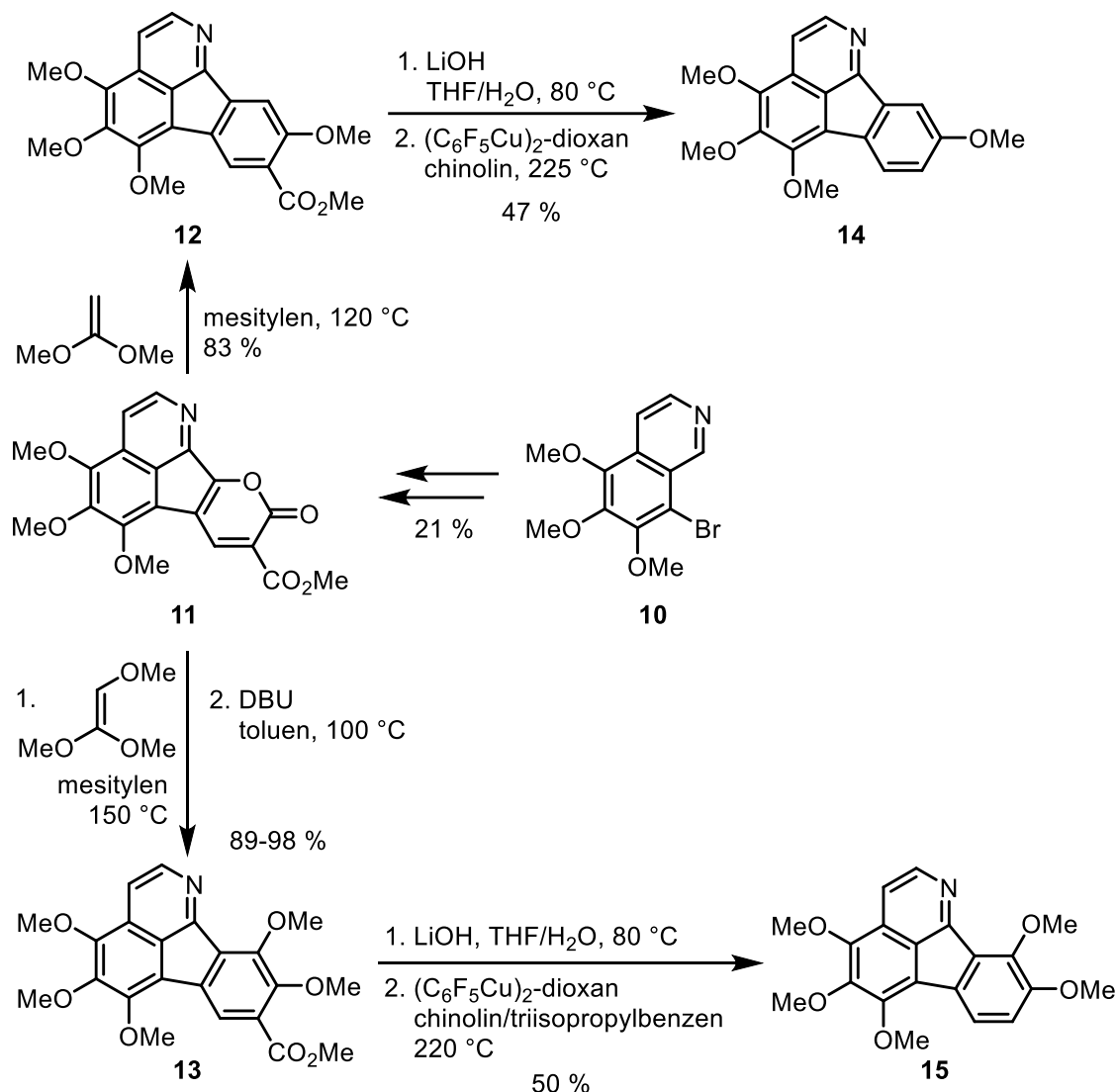
Schéma 2. Syntéza dihydroazafluoranthenu Bischler-Napieralskiho reakcí



### 1.1.1.3. Diels-Alderova cykloadice (s inverzní elektronovou hustotou)

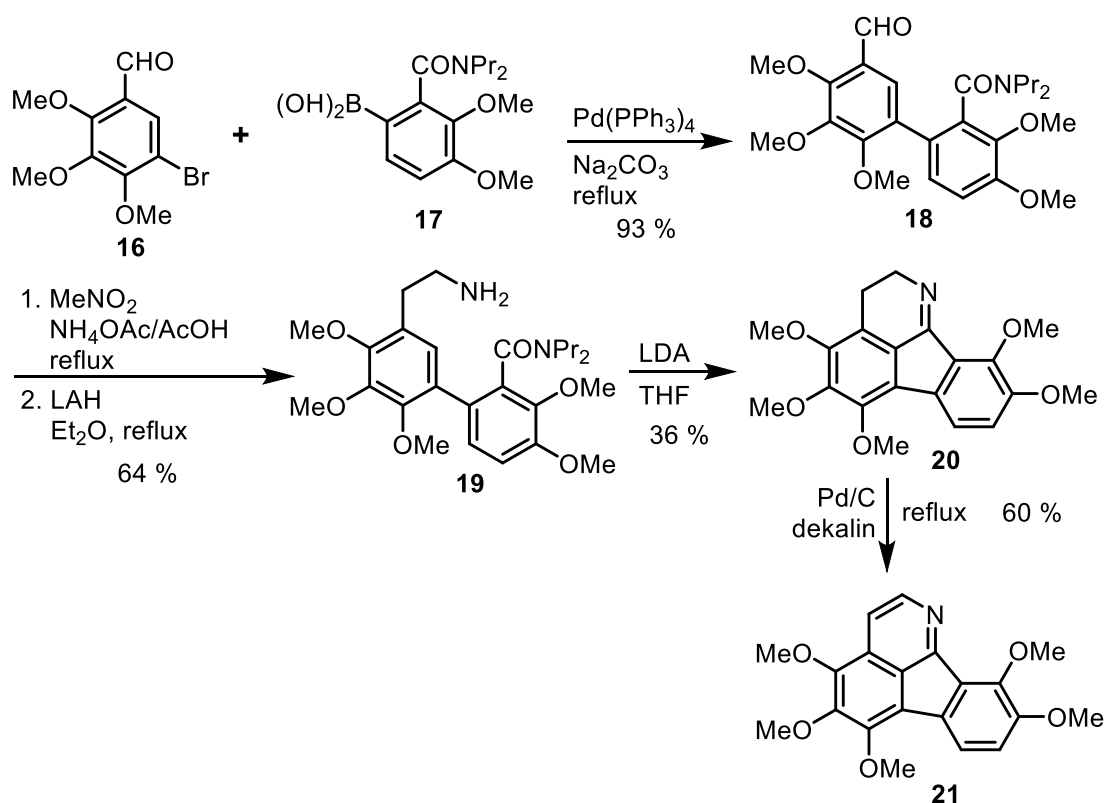
Syntéza podle Bogera a Brothertonové začíná na substituovaném isochinolinu **10** (Schéma 3) a náročnou mnohakrokovou syntézou byl připraven pyron **11**. Hlavním krokem této syntézy byla Diels-Alderova cykloadice s „inverzní elektronovou hustotou“ (elektronově chudý dien a elektronově bohatý dienofil). Zreagoval tedy pyron **11** s di nebo trimethoxyethenem za vzniku esteru azafluoranthenu **12**, resp. **13**. Ten byl následně hydrolyzován, dekarboxylován a výsledkem byl různě substituovaný azafluoranthen **14**, resp. **15**. Celkový výtěžek syntézy se pohyboval okolo 8-10 %.<sup>11</sup>

Schéma 3. Syntéza azafluoranthenu Diels-Alderovou cykloadicí



#### 1.1.1.4. Syntéza imeluteinu intramolekulární kondenzací

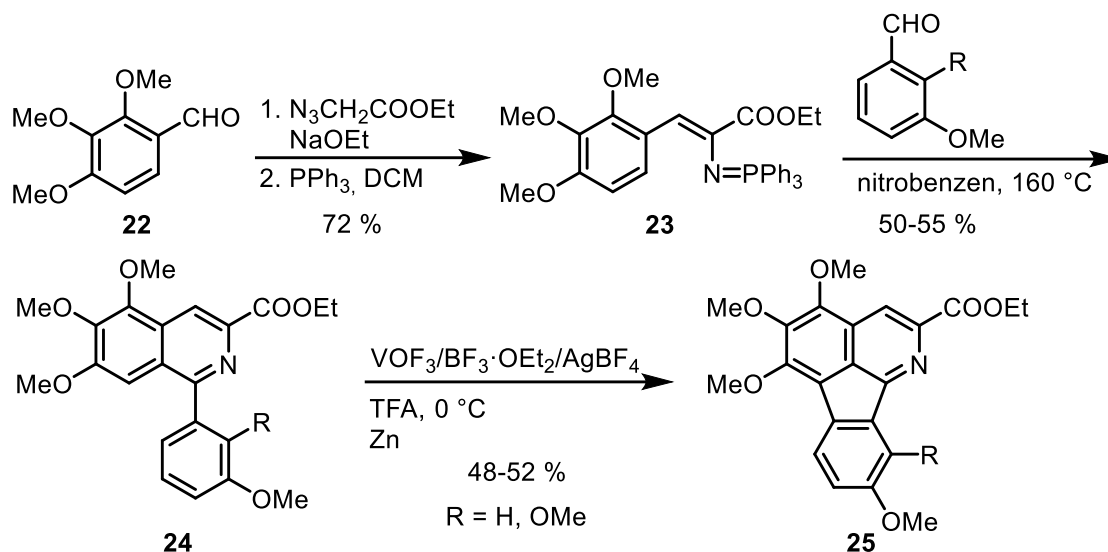
První přeměnou v této syntéze byl Suzukiho coupling brombenzaldehydu **16** s boronovou kyselinou **17** (Schéma 4). Vzniklý bifenyl **18** byl reagován s nitromethanem (kondenzace) a redukován, přičemž poskytl amin **19**. Hlavním krokem pak byla bazická (LDA) intramolekulární kondenzace, pomocí které byly vytvořeny dva zbývající aromatické kruhy. Dihydroazafluoranthen **20** byl nakonec dehydrogenován palladiem na uhlí za vzniku imeluteinu **21**. Výtěžek této čtyřkrokové syntézy činil 13 %.<sup>12</sup>

Schéma 4. Syntéza imeluteinu **21** intramolekulární kondenzací

### 1.1.1.5. Wittigova reakce/elektrocyclizace a oxidativní coupling

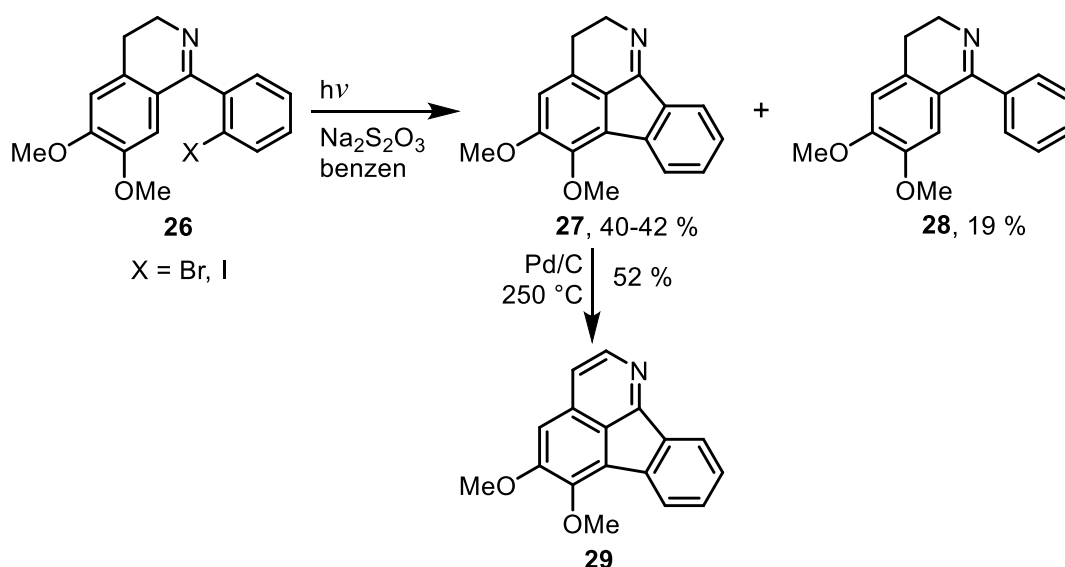
Tato syntéza azafluoranthenového skeletu vycházela z relativně jednoduchého trimethoxybenzaldehydu **22** (Schéma 5). V první řadě byl přes azid Staudingerovou reakcí připraven ylid **23** (= iminofosforan). Wittigova reakce následovaná electrocyclizací poskytla meziproduct **24**. Poslední cyclizace (vytvoření prostředního pětičlenného cyklu) byla iniciována směsí  $\text{VOF}_5/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{AgBF}_4$  v trifluoroctové kyselině a následným přebytkem aktivovaného zinku (oxidativní coupling). Takto byl připraven substituovaný azafluoranthen **25** s celkovým výtěžkem 19%.<sup>13</sup>

Schéma 5. Syntéza azafluoranthenu Wittigovou reakcí/elektrocyclizací a oxidativním couplingem



### 1.1.1.6. Fotocyclizace 1-(2-halofenyl)-3,4-dihydroisochinolinů

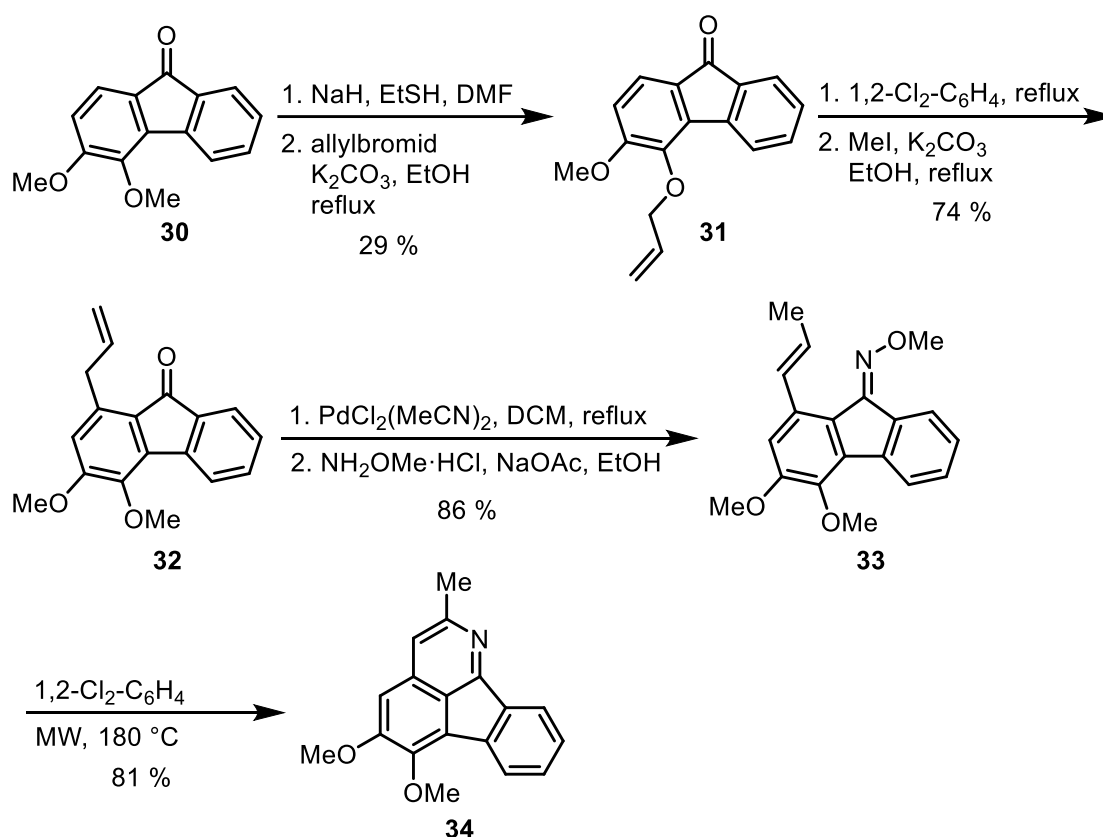
V této reakci bylo využito komerčně dostupných nenasyčených halofenylišochinolinů **26** (Schéma 6). Roztok výchozí látky v benzenu s thiosíranem sodným a vodou byl vystaven záření o vlnové délce 254 nm po dobu 7-12 hodin. Tato reakce poskytla ze 40-42 % požadovaný cyklický dihydroazafluoranthen **27** společně s redukováným vedlejším produktem **28**. Dihydroazafluoranthen **27** byl následně dehydrogenován palladiem na uhlí při vysoké teplotě. Tímto postupem byl připraven jeden z přírodních derivátů azafluoranthenu, triclisine (5,6-dimethoxyindeno[1,2,3-*ij*]isochinolin, **29**) ve výtěžku 22 %.<sup>14</sup>

Schéma 6. Syntéza triclisinu **29** fotocyklizací

### 1.1.1.7. Syntéza 2-methyltriclisinu elektrocyklizací

V roce 2009 bylo představeno využití elektrocyklizace jako posledního kroku v syntéze methyltriclisinu, syntetického analogu triclisinu (Schéma 7).

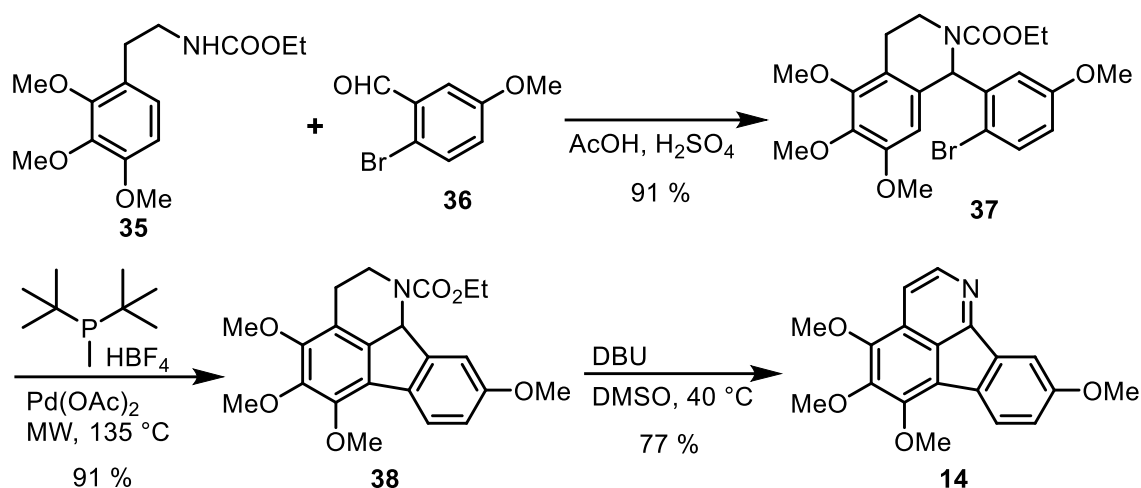
Tato metoda může vycházet z již známého a dostupného substituovaného fluorenonu **30**. Nejprve byla methoxy skupina v poloze 4 *O*-demetylována a *O*-allylována (přes fenolový intermediát) za vzniku ketonu **31**, aby následně mohlo dojít k *para*-Claisenovu přesmyku (allylace do polohy 1) a vzniku allyl derivátu **32**. V dalším kroku byl allyl izomerizován na propenyl, aby mohlo dojít k již známé oximaci *ortho*-propenylketonu na methyloxim **33** a nakonec k termální elektrocyklizaci (MW) za vzniku kýženého 2-methyltriclisinu **34** s celkovým výtěžkem 15 %.<sup>15</sup>

Schéma 7. Syntéza methyltriclisinu **34** elektrocyklizací

### 1.1.1.8. Syntéza přírodních derivátů přímou arylací

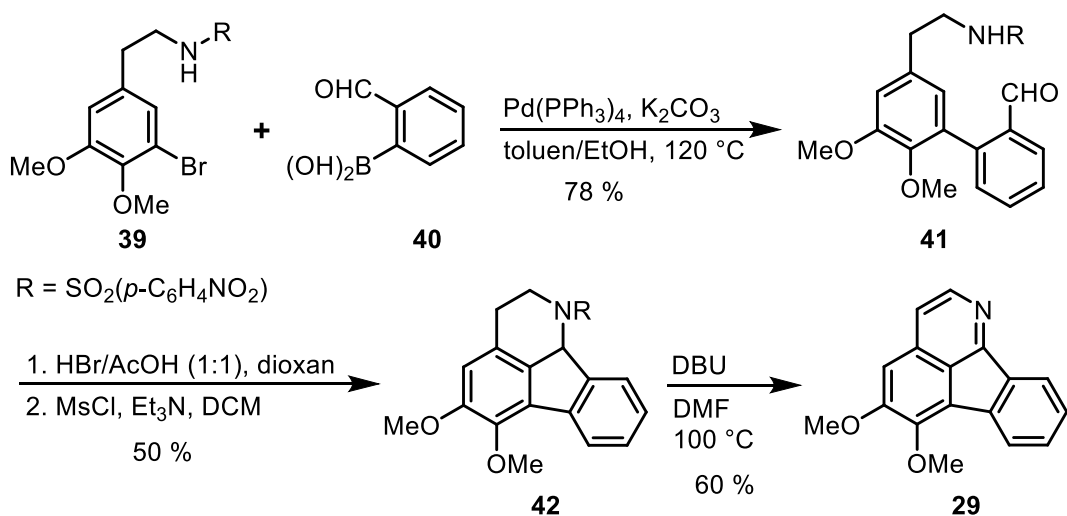
Prvním důležitým krokem této syntézy byla příprava výchozí látky **37** pomocí reakce Picteta-Spenglera (Schéma 8). Reakcí chráněného aminu **35** s *o*-brombenzaldehydem **36** tak vznikl fenyltetrahydroisochinolinový intermediát **37**, který byl za přítomnosti octanu palladnatého a fosfinového ligandu zacyklen. Nakonec byl amin odchráněn a dehydrogenován za vzniku azafluoranthenu **14** (rufescine). Tato syntéza byla studována na výchozích látkách s různými substituenty a byly takto připraveny 2 přírodní látky a 1 nepřírodní analog. Celkový výtěžek syntézy se pohyboval okolo 64 %.<sup>16</sup>

Schéma 8. Syntéza rufescinu přímou arylací



### 1.1.1.9. Syntéza triclisinu kaskádovou cyklizací

Jiný přístup k azafluoranthenové kostře je založen na kaskádové cyklizaci (Schéma 9). Nejdříve bylo nutné připravit meziprodukt – chráněný bifenylyl **41**. Toho bylo dosaženo Suzukiho cross-couplingem substituovaného brombenzenu **39** s boronovou kyselinou **40**. Takto vytvořený chráněný biarylaminoaldehyd **41** následně v kyselém prostředí (HBr/AcOH) podlehl kaskádové cyklizaci na chráněný dihydroazafluoranthen **42** a další vedlejší produkty. Po odchránění a dehydrogenaci poskytl **42** přímo triclisine **29**. Jako chránicí skupina s největší účinností byl použit *para*-nitrobenzensulfonyl, celkový výtěžek reakce byl kolem 23 %.<sup>3</sup>

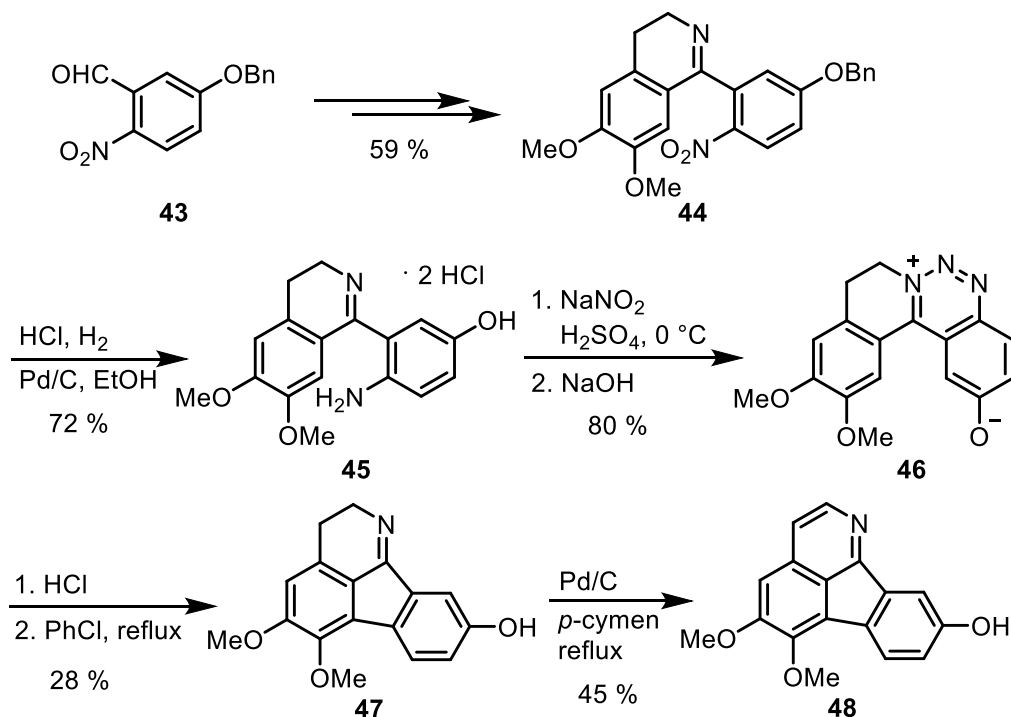
Schéma 9. Syntéza triclisinu **29** kaskádovou cyklizací

### 1.1.1.10. Syntéza azafluoranthenu přes triaziniové dipóly

Tato syntéza vychází z nitrobenzenu **43**, který byl procesy zahrnujícími oxidaci, kondenzaci a Bischler-Napieralskiho reakci přeměněn na dihydroisochinolin **44** (Schéma 10). Ten byl pak debenzylován a zároveň byla redukována jeho nitroskupina. Takto připravený iminoaminofenol **45** (izolovaný jako bishydrochlorid) byl diazotací s následnou alkalizací převeden na triaziniový dipól **46**. Ten přes triazinium chlorid poskytl dihydroazafluoranthenu **47**, který byl následnou dehydrogenací katalyzovanou palladiem na uhlí přeměněn na výsledný přírodní derivát azafluoranthenu – telitoxinu **48**.<sup>17</sup>

Tato syntéza proběhla s celkovým výtěžkem okolo 4 % a byla v podstatě identicky reprodukována ještě o několik let později.<sup>18</sup>

Schéma 10. Syntéza telitoxinu **48** přes triaziniový dipól



## 1.2. Řízená C-H aktivace/anelace

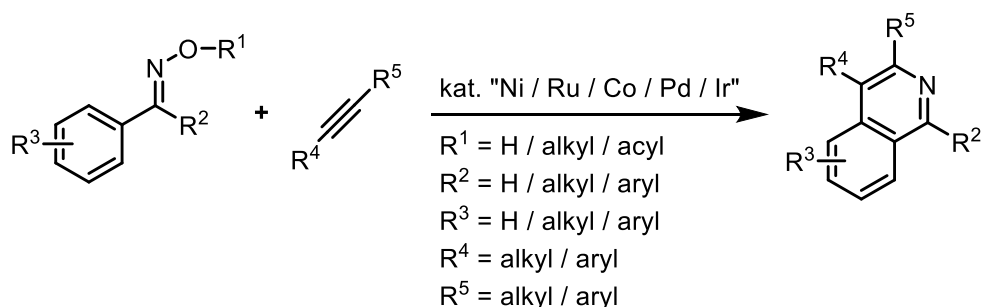
Důležitou syntetickou cestou při tvorbě nových, většinou aromatických cyklů je bezesporu řízená C-H aktivace/anelace. Jedná se o využití relativně inertní vazby C-H a její zužitkování jako funkční skupiny pro vytváření dalších typů vazeb (C-C, C-N, ...). Hlavními výhodami jsou dostupnost, nízká cena a větší ekologie výchozích látek a často jednokroková syntéza. Nejen díky těmto vlastnostem je řízená C-H aktivace/anelace v posledních letech velice hojně využívanou metodou k tvorbě již známých, či zcela nových sloučenin.<sup>19</sup>

### 1.2.1. Řízená C-H aktivace/anelace pro přípravu heteroaromatických sloučenin

Asi před patnácti lety se začalo pohlížet na řízenou C-H aktivaci jako na jednu z nejdůležitějších metod pro katalytické formování C-C vazeb.<sup>20,21</sup> Současně s tím byla pozorována důležitost katalyzované C-H aktivace vedoucí ke strukturně pestrým derivátům isochinolinu. Tento přístup byl také od začátku minulého desetiletí úspěšně studován na aromatických sloučeninách s oximem či *O*-substituovaným oximem jako řídicí skupinou.

Jako jeden z prvních byl popsán přínos komplexů niklu v reakcích alkynů s aromatickými oximy či *O*-substituovanými oximy.<sup>22,23</sup> Jako účinná se také ukázala katalýza dvojmocným rutheniem.<sup>24,25</sup> Syntéza isochinolinů ze substituovaných i nesubstituovaných oximů byla úspěšně provedena také s komplexy palladia.<sup>26,27</sup> V roce 2015 byla také objevena možnost využití trojmocného kobaltu.<sup>28–30</sup> V nedávné době byla potvrzena možnost využití komplexů iridia.<sup>31</sup>

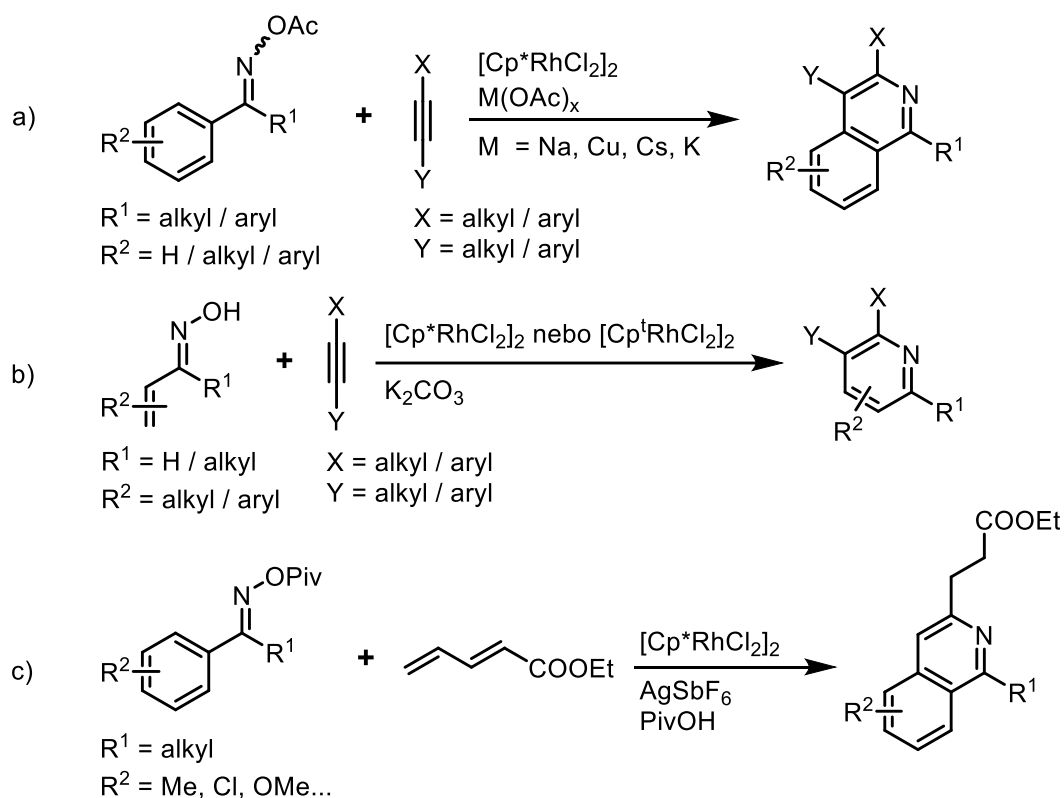
Schéma 11. Řízená C-H aktivace/anelace – literatura



Jedním z nejčastěji využívaných kovů k C-H aktivaci na aromatických oximech je rhodium v oxidačním stavu III. V roce 2010 byla úspěšně provedena syntéza isochinolinů

z odpovídajících acetylovaných oximů použitím  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  v kombinaci s  $\text{NaOAc}$ ,<sup>32</sup> přičemž stejná skupina rozvedla toto téma o rok později využitím  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ .<sup>33</sup> V následujících letech bylo s různými jinými aditivy poskytujícími acetylový ligand dosaženo podobných výsledků (Schéma 12a).<sup>34,35</sup> Zároveň bylo zjištěno, že pro úspěšnou aktivaci nemusí být C-H vazba na aromátu, ale je možné aktivovat i  $\alpha,\beta$ -nenasycené oximy (Schéma 12b)<sup>36</sup> a katalýza komplexem rhodia je úspěšná nejen při reakcích s alkyny, ale i s 1,3-dieny jako výchozími látkami (Schéma 12c).<sup>37</sup>

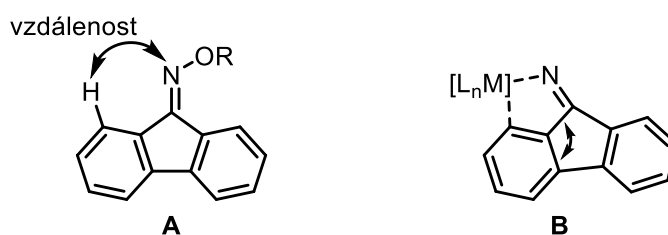
Schéma 12. Možnosti C-H aktivace katalyzované komplexy rhodia – literatura



### 1.3. Shrnutí

Ze všech poznatků uvedených v předchozích kapitolách je možné sestavit několik důležitých myšlenek týkajících se této práce:

- Přírodní azafluorantheny se vyskytují ve velmi úzké skupině rostlin, a tedy jejich dostupnost z přírodních zdrojů je značně omezená.
- Většina uvedených syntéz vedoucích k různě substituovaným azafluoranthenům či přímo přírodním látkám se potýká s problémem složitých reakcí či malé výtěžnosti přípravy.
- Řízená C-H aktivace/anelace s oximovou řídicí skupinou následována anelací s alkyne je standardně testována na jednoduchých substrátech typu acetofenon-oximu či tetralon-oximu. Pokud je nám známo, nikdy nebyl tento koncept použit u derivátů fluorenon-oximů, kde nejen kvůli značné rigiditě (skelet je složen z kondenzovaných šesti a pětičlenných cyklů), ale i exocyklické pozici atomu dusíku na pětičlenném cyklu může být toto uspořádání značně nevýhodné pro průběh reakce (Obrázek 2).



Obrázek 2. Struktura oximu fluorenonu (**A**) a struktura předpokládaného metalocyklu (**B**)

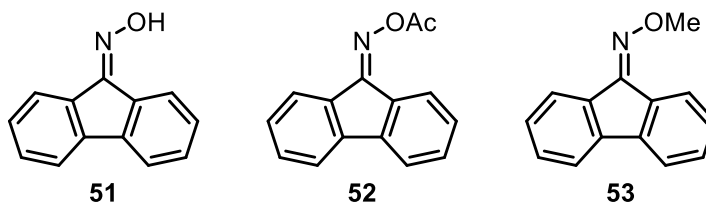
Úspěšné překonání této výzvy by však mohlo poskytnout novou a účinnou metodu přípravy azafluoranthenové kostry a v budoucnu případně i přírodních derivátů těchto látek.

## 2. Cíle práce

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo nalezení reakčních podmínek umožňujících řízenou C-H aktivaci/anelaci na oximových derivátech fluorenonu, jejich optimalizace a následné ověření jejich využitelnosti pro syntézu různě substituovaných derivátů 1-azafluoranthenu.

Jako jednotlivé cíle byly stanoveny:

- I. Příprava výchozích látek – derivátů fluoren-9-onu s vhodnou řídicí skupinou (oxim **51**, *O*-acetyloxim **52**, *O*-methyloxim **53**).



- II. Nalezení vhodných reakčních podmínek pro řízenou C-H aktivaci/anelaci na derivátech **51**, **52** nebo **53**.
- III. Optimalizace vybraných reakčních podmínek.
- IV. Ověření využitelnosti metody k přípravě různě substituovaných derivátů 1-azafluoranthenu.

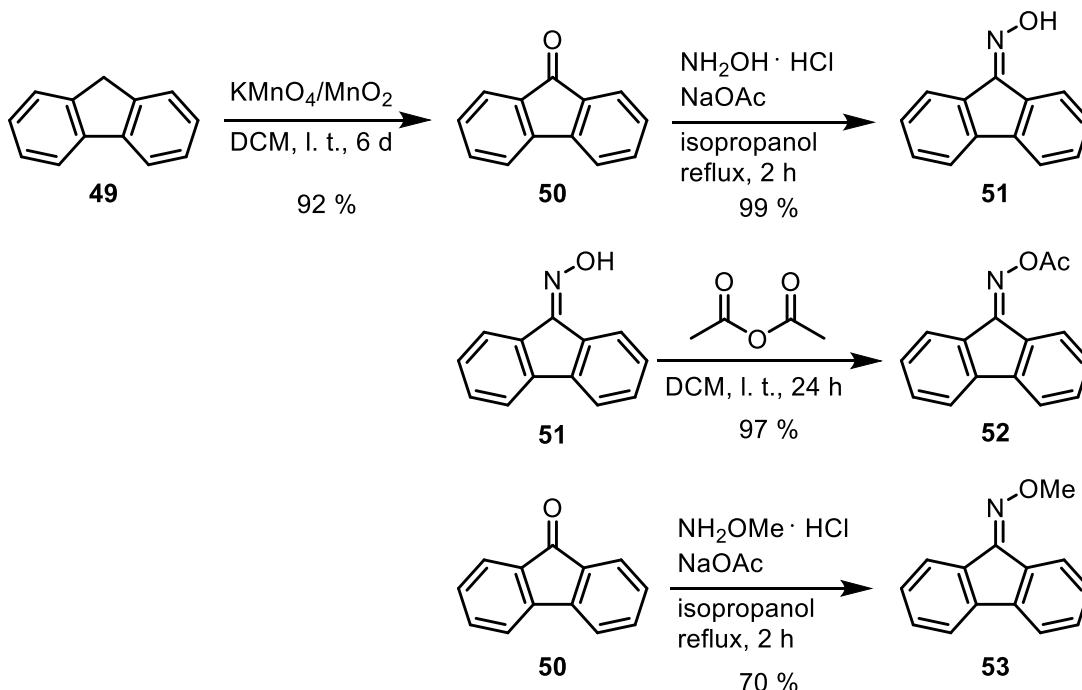
## 3. Výsledky a diskuse

### 3.1. Příprava výchozích látek pro C-H aktivaci/anelaci

Nejprve bylo nutné připravit výchozí látky (oxim **51**, *O*-acetyloxim **52** a *O*-methyloxim **53**) v dostatečném množství pro následné hledání podmínek. Tyto dvou až tříkrokové syntézy byly provedeny identickými či modifikovanými postupy již známými z literatury.<sup>38,39</sup>

Oxidace fluorenu **49** byla provedena v dichlormethanu oxidační směsí hypermanganu a burelu v poměru 1:5,5 podle literatury s výtěžkem 92 %.<sup>38</sup> Oxim **51** byl připraven známou reakcí fluorenonu **50** s  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  v přítomnosti octanu sodného v isopropanolu s 99% výtěžkem.<sup>39</sup> *O*-acetylovaný oxim **52** byl syntetizován jednoduchou reakcí oximu **51** s acetanhydridem v dichlormethanu s výtěžkem 97 %. *O*-methyloxim **53** byl připraven podobně jako oxim **51**, a to reakcí s  $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$  s výtěžkem 70 % (Schéma 13).

Schéma 13. Příprava výchozích látek **51-53** z fluorenu **49**



### 3.2. Hledání podmínek pro řízenou C-H aktivaci/anelaci

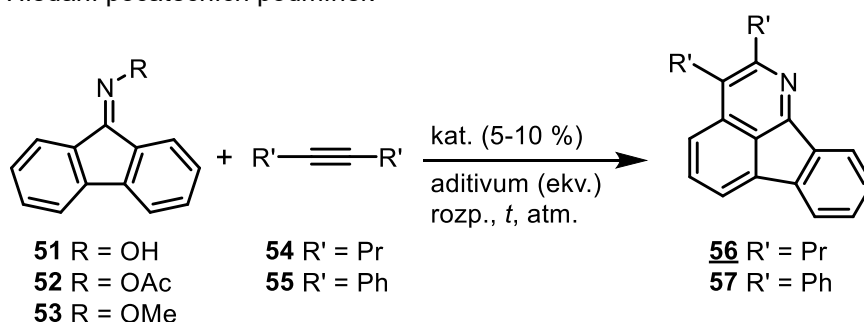
Klíčovým úkolem bylo nalezení podmínek umožňujících řízenou C-H aktivaci/anelaci na připravených derivátech **51**, **52** nebo **53**.

Obecnou snahou při hledání podmínek byla dostupnost (cena) výchozích látek a hlavně katalyzátorů (komplexy přechodných kovů). Z tohoto důvodu byly jako alkyne vhodné pro testování vybrány komerčně dostupný okt-4-yn (běžný alifatický alkin, **54**) a difenylethyn (komerčně dostupný aromatický alkin, **55**).

Nejprve byly testovány komplexy ekonomicky méně náročných přechodných kovů, které dle literatury u modelových reakcí běžně poskytují kýžené produkty.<sup>24</sup> Počáteční reakce s komplexy ruthenia neposkytovaly produkt ve větší než stopové míře ani s rozdílnými substráty (Tabulka 1, reakce 1 a 2). Jako další z dostupných přechodných kovů byl vyzkoušen komplex kobaltu, který s aditivou podle literatury<sup>28</sup> neposkytl ani stopové množství produktu (reakce 3 a 4).

Po těchto neúspěšných pokusech byl opět dle podmínek z literatury<sup>31</sup> zkoušen komplex iridia. Reakce v přítomnosti pivalové kyseliny a octanu měďnatého byla úspěšnější než předchozí reakce (Tabulka 1, reakce 5 a 6). Bylo zde dosaženo přibližně 20% výtěžku (dle <sup>1</sup>H NMR). Paralelně s iridiem byly testovány také komplexy jednomocného a trojmocného rhodia. Reakce podle upravených podmínek známých z literatury<sup>40,41</sup> opět poskytly jen stopy produktů (reakce 7-10). Z několika spojených reakčních směsí se stříbrnou solí však bylo možné izolovat a charakterizovat produkt **56**<sup>†</sup>.

Tabulka 1. Hledání počátečních podmínek



reakce	VL	alkyn	kat.	aditivum	ekv.	rozp.	t [°C]	atm.	výtěžek <sup>a</sup>
1	<b>51</b>	<b>54</b>	[(cymen)RuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NaOAc	0,5	MeOH	80	Ar	< 3 %
2	<b>52</b>	<b>54</b>	[(cymen)RuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NaOAc	0,5	MeOH	80	Ar	0 % <sup>b</sup>
3	<b>52</b>	<b>54</b>	[Cp <sup>+</sup> CoCOI <sub>2</sub> ]	NaOAc AgSbF <sub>6</sub>	0,2 0,2	DCE	120	vzd.	0 % <sup>b</sup>

<sup>†</sup> V rámci celé práce jsou nové, dosud nepopsané látky číslovány podtrženě.

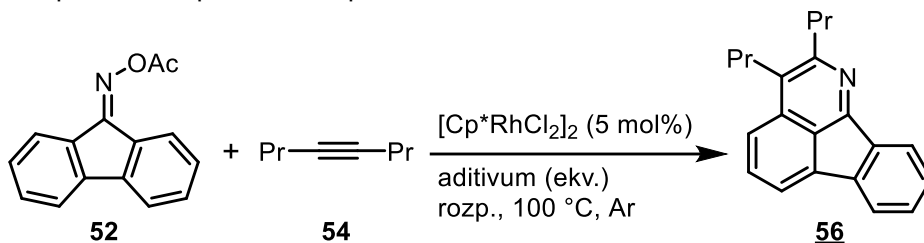
reakce	VL	alkyn	kat.	aditivum	ekv.	rozp.	$t$ [°C]	atm.	výtěžek <sup>a</sup>
4	<b>51</b>	<b>54</b>	[Cp*CoCOI <sub>2</sub> ]	NaOAc AgSbF <sub>6</sub>	0,2 0,2	DCE	120	vzd.	0 % <sup>b</sup>
5	<b>51</b>	<b>55</b>	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	PivOH	0,3	MeOH	70	Ar	< 3 %
6	<b>51</b>	<b>55</b>	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub> PivOH	0,03 1,8	MeOH	100	Ar	~ 20 %
7	<b>51</b>	<b>54</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	-	-	toluen	120	Ar	< 3 %
8	<b>52</b>	<b>54</b>	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NaOAc	0,7	MeOH	80	Ar	< 3 %
9	<b>52</b>	<b>54</b>	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	AgBF <sub>4</sub>	0,2	DCE	100	Ar	< 10 %
10	<b>52</b>	<b>54</b>	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	AgSbF <sub>6</sub>	0,2	DCE	100	Ar	< 10 %

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR výtěžek, <sup>b</sup> reakce neproběhla

Na základě zlepšujících se výtěžků reakcí s alifatickými alkyny katalyzovaných rhodiem v přítomnosti stříbrné soli bylo rozhodnuto, že budou dále rozvíjeny právě tyto podmínky. Jako modelová byla tedy zvolena reakce oximu **52** s alkynem **54** katalyzovaná komplexem [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> v přítomnosti AgBF<sub>4</sub> (Tabulka 2).

Prodloužení doby reakce nevedlo ke zdatnému zlepšení (Tabulka 2, reakce 3 a 4) a s jiným rozpouštědlem nebyl produkt pozorován vůbec (reakce 5-8). První velká změna k lepšímu přišla až při použití 1 ekvivalentu stříbrné soli (reakce 9).

Tabulka 2. Optimalizace počátečních podmínek

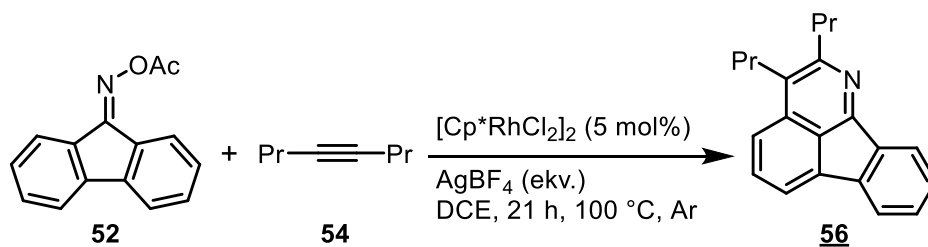


reakce	aditivum	ekv.	rozp.	reakční čas	výtěžek <sup>a</sup>
1	AgBF <sub>4</sub>	0,2	DCE	24 h	< 10 %
2	AgSbF <sub>6</sub>	0,2	DCE	24 h	< 10 %
3	AgBF <sub>4</sub>	0,2	DCE	48 h	< 10 %
4	AgSbF <sub>6</sub>	0,2	DCE	48 h	< 10 %
5	AgBF <sub>4</sub>	0,2	MeCN	48 h	0 % <sup>b</sup>
6	AgSbF <sub>6</sub>	0,2	MeCN	48 h	0 % <sup>b</sup>
7	AgBF <sub>4</sub>	0,2	HFIP	24 h	0 % <sup>b</sup>
8	AgSbF <sub>6</sub>	0,2	HFIP	24 h	0 % <sup>b</sup>
9	AgBF <sub>4</sub>	1,0	DCE	20 h	70 %
10	AgSbF <sub>6</sub>	1,0	DCE	20 h	< 10 %

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR výtěžek, <sup>b</sup> reakce neproběhla

V dalším kroku následovalo testování různých ekvivalentů stříbra jako aditiva (Tabulka 3). Nejvyšší výtěžek poskytla reakce při použití 1,5 ekvivalentu  $\text{AgBF}_4$  (reakce 4) a další zvyšování mělo negativní efekt (reakce 5).

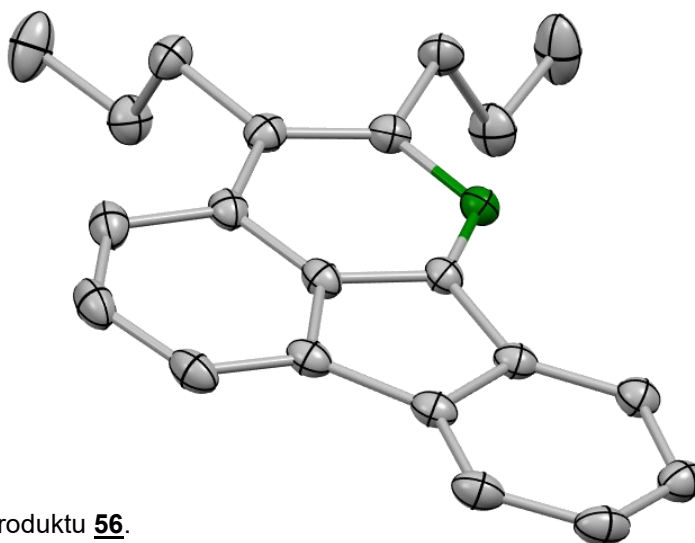
Tabulka 3. Optimalizace množství aditiva – stříbrné soli



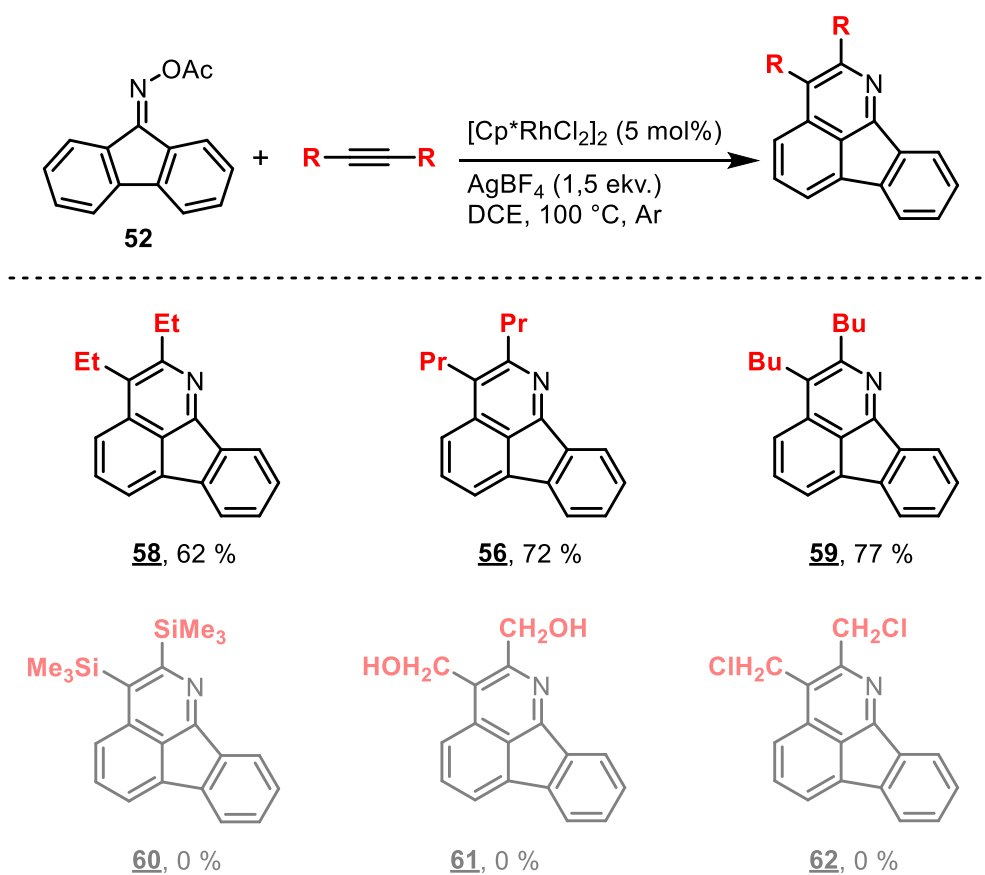
reakce	$\text{AgBF}_4$ (ekv.)	výtěžek <sup>a</sup>
1	0,8	50 %
2	1,0	65 %
3	1,2	63 %
4	1,5	72 %
5	2,0	44 %

<sup>a</sup>  $^1\text{H}$  NMR výtěžek

Nejlepší nalezené podmínky, tj. 1,5 ekvivalentu  $\text{AgBF}_4$ , 21 h, 100 °C v argonové atmosféře, byly následně použity pro další reakce s různými alkyne. Nejdříve byly vyzkoušeny symetrické alifatické alkyne. Byly připraveny deriváty s hex-3-ynem, okt-4-ynem a dec-5-ynem, a to ve výtěžcích 62 %, 72 % a 77 %. V případě dalších, symetrických substituovaných alifatických alkyňů ( $-\text{SiMe}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ) reakce bohužel neposkytla požadovaný produkt, ať už z důvodu nulové konverze, nebo byly pozorovány pouze možné stopy předpokládaného produktu, který se nepodařilo izolovat v dostatečném množství pro charakterizaci (Schéma 14). Struktura připraveného derivátu s okt-4-ynem byla potvrzena i rentgenostrukturní analýzou (Obrázek 3).



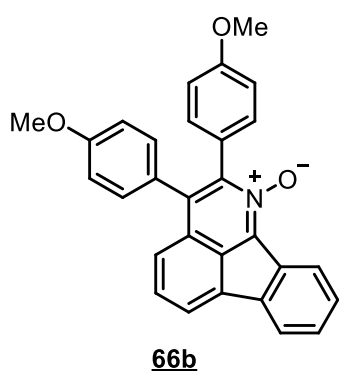
Obrázek 3. Rentgenová struktura produktu **56**.  
Zobrazeno s hranicí pravděpodobnosti 30 %.

Schéma 14. Reakce oximu **52** s alifatickými alkynty

### 3.3. Reakce se symetrickými aromatickými alkynty

Optimální podmínky pro reakce s alifatickými alkynty byly následně aplikovány na různé symetrické aromatické alkynty. Jako první byl použit komerčně dostupný 1,2-difenylethyne, se kterým byly pozorovány o poznání nižší výtěžky než u referenčního okt-4-ynu.

Ukázalo se, že podmínky fungující u alifatických alkyntů nejsou obecně aplikovatelné pro aromatické alkynty. Postupně bylo zjištěno, že v závislosti na elektronové hustotě

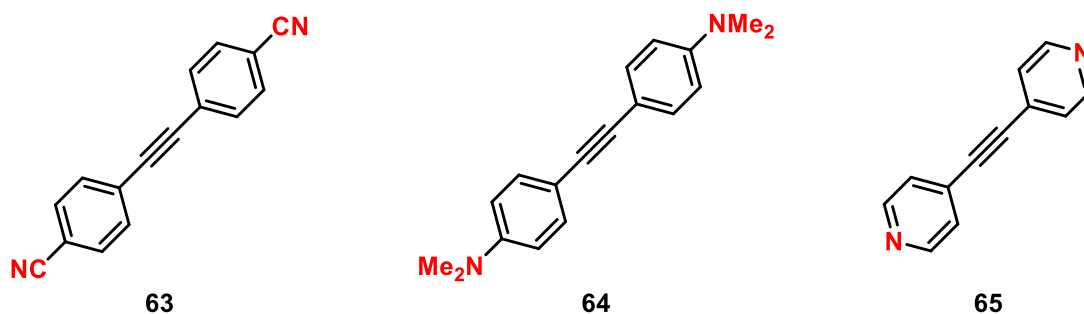
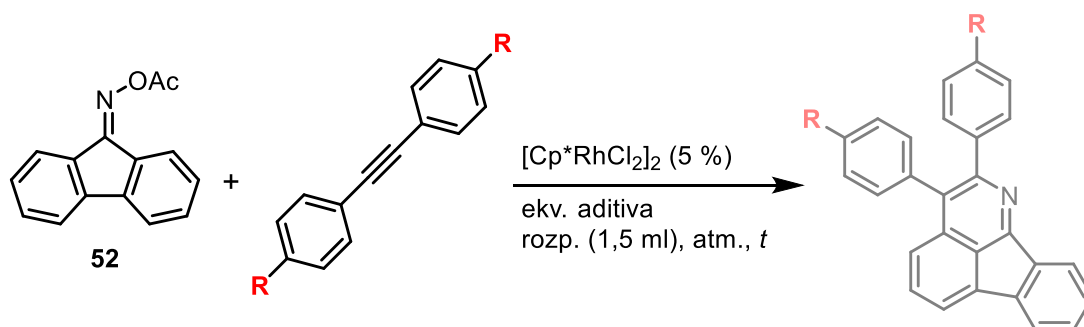


trojně vazby alkyntu je třeba použít různý poměr alkyntu vůči substrátu. Dále se ukázalo, že při reakcích v různé míře vzniká jako vedlejší produkt také *N*-oxid očekávaného produktu (**66b**, Obrázek 4), který v některých případech značně snižoval výtěžek požadovaného produktu (**66a**, Tabulka 5).

Obrázek 4. Struktura vedlejšího produktu, *N*-oxidu **66b**

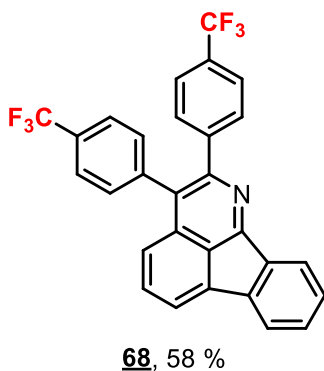
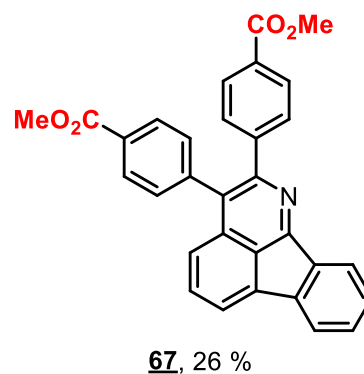
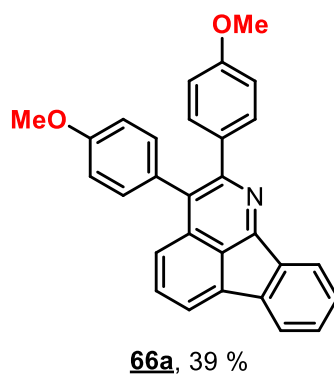
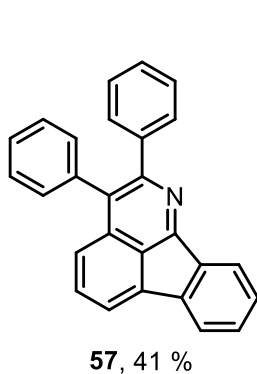
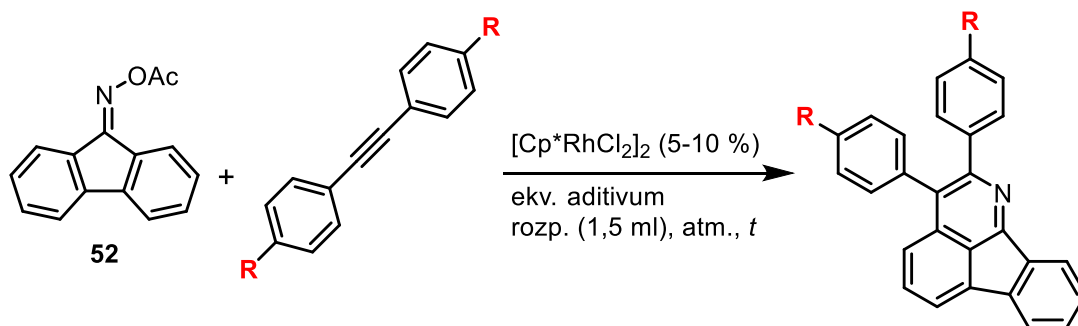
I přes tyto výše popsané problémy byly vyzkoušeny další symetrické aromatické alkyne. V případě alkyňů s *para*-substituovanými skupinami -CN a -NMe<sub>2</sub> (Tabulka 4) se zatím nepodařilo nalézt podmínky pro úspěšnou reakci. Totéž platí pro *p*-pyridyl derivát **65**. Podařilo se však nalézt jednotlivě fungující podmínky pro další 4 *para*-substituované alkyne, připravit a charakterizovat tak 3 nové a 1 známý derivát 1-azafluoranthenu ve výtěžcích 26-58 % (<sup>1</sup>H NMR výtěžky; Tabulka 5). Struktura produktu **67** byla zároveň potvrzena rentgenostrukturální analýzou (Obrázek 5).

Tabulka 4. Reakce oximu **52** s aromatickými alkyne s dusíkem

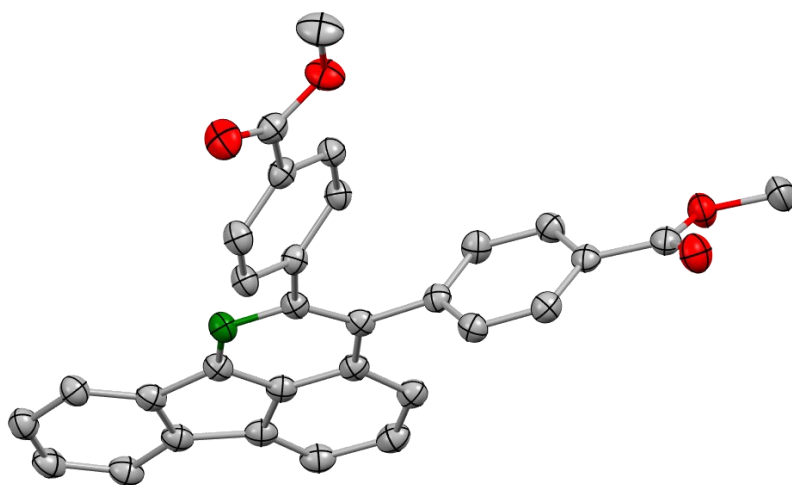


alkyn	ekv.	aditivum	ekv.	rozp.	atm.	<i>t</i> [°C]	výtěžek
<b>63</b>	3,0	AgBF <sub>4</sub>	1,0	DCE	Ar	100	0 % <sup>a</sup>
<b>64</b>	1,5	AgBF <sub>4</sub>	1,5	DCE	Ar	120	0 % <sup>a</sup>
<b>65</b>	1,5	AgBF <sub>4</sub>	1,5	DCE	Ar	120	0 % <sup>a</sup>

<sup>a</sup> reakce neproběhla

Tabulka 5. Reakce oximu **52** s aromatickými alkyne

produkt	ekv. alkyne	aditivum	ekv.	rozp.	atm.	t [°C]
<b>57</b>	1,7	NaOAc	6,1	MeOH	O <sub>2</sub>	70
<b>66a</b>	1,3	NaOAc	12,2	MeOH	O <sub>2</sub>	60
<b>67</b>	2,0	AgBF <sub>4</sub>	1,5	DCE	Ar	120
<b>68</b>	1,9	AgBF <sub>4</sub>	1,5	DCE	Ar	100

Obrázek 5. Rentgenová struktura produktu **67**. Zobrazeno s hranicí pravděpodobnosti 30 %.

## 4. Experimentální část

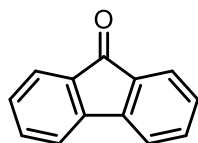
### 4.1. Obecné postupy a chemikálie

Kvůli jednoduššímu přenosu dat je v rámci experimentální části využíváno desetinných teček namísto čárek.

Všechny komerční chemikálie byly zakoupeny od firem Acros Organics, Fluorochem, Lach-Ner, Sigma-Aldrich a použity v dodané kvalitě a formě, pokud není uvedeno jinak. Další sloučeniny byly připraveny dle uvedených postupů (4.2 a 4.3). Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu SiliaFlash® P60 společnosti Silicycle s použitím (předestilovaných) rozpouštědel (hexan, DCM, ethyl-acetát, methanol). Pro chromatografii na tenké vrstvě (TLC) i preparativní chromatografii na tenké vrstvě (PTLC) byly využívány hliníkové desky společnosti Merck s vrstvou silikagelu 60 F254. Odpařování reakčních směsí a roztoků bylo prováděno za sníženého tlaku na rotační vakuové odparce (Büchi a Heidolph). NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance III HD 400 MHz (popř. Bruker Avance III HD 600 MHz) při teplotě 25 °C v CDCl<sub>3</sub> a referencována na zbytkový signál rozpouštědla (<sup>1</sup>H – 7.26 ppm, <sup>13</sup>C – 77.16 ppm). Zpracování naměřených dat bylo prováděno v programu MestReNova.

### 4.2. Syntéza výchozích látek

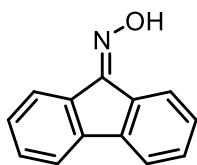
**Fluoren-9-on, 50.** Fluoren-9-on byl připraven analogicky postupu uvedenému v literatuře.<sup>38</sup> Fluoren **49** (4.16 g, 25 mmol) byl rozpuštěn v 312.5 ml



dichlormethanu a za stálého míchání byla postupně přidána rozetřená oxidační směs (1 h, 50 g, KMnO<sub>4</sub>/MnO<sub>2</sub> 1:5.5). Směs byla míchána při laboratorní teplotě 6 dní. Po filtraci a odpaření na RVO byl získán produkt **50** jako bílý prášek (4.16 g, 23 mmol, 92 %), který byl přímo použit v dalším kroku.

**50:** b. t. 84 °C (amorfní) (lit. 84-86 °C (EtOH)<sup>42</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (ddd, *J* = 7.3, 1.0, 1.0 Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 4H), 7.30 (ddd, *J* = 7.3, 7.3, 1.3 Hz, 2H). Naměřené NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.<sup>43</sup>

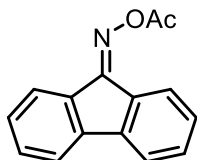
**Fluoren-9-on-oxim, 51.** Fluoren-9-on-oxim byl připraven modifikovaným postupem



známým z literatury.<sup>39</sup> Fluoren-9-on **50** (4.1 g, 22.8 mmol) byl v baňce smíchán s  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (3.16 g, 45.4 mmol, 2.0 ekv.) a octanem sodným (3.72 g, 45.4 mmol, 2.0 ekv.). Směs byla rozpuštěna v 80 ml isopropanolu a pod refluxem zahřívána 2 h. Po vypnutí zahřívání byla směs míchána při laboratorní teplotě přes noc. Získaná suspenze byla kvantitativně převedena do kádinky (ethanol), smíchána s 400 ml studené destilované vody a intenzivně promíchána. Vzniklá sraženina byla odfiltrována přes fritu, promyta destilovanou vodou (3×) a sušena proudem vzduchu (2 h). Produkt **51** byl získán jako žlutý prášek (4.45 g, 22.8 mmol, 99 %).

**51:** b. t. 207 °C (voda/isopropanol) (lit. 207-209 °C (py/EtOH)<sup>44</sup>);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.41 (ddd,  $J = 7.6, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.74 (ddd,  $J = 7.5, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J = 7.5, 0.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.63 (ddd,  $J = 7.6, 0.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J = 7.6, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.30 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.1$  Hz, 1H). Naměřené NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.<sup>45</sup>

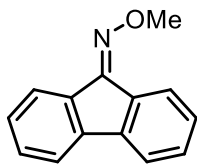
**Fluoren-9-on-O-acetyloxim, 52.** Fluoren-9-on-oxim **51** (3.95 g, 20.2 mmol) byl



rozpuštěn ve 150 ml suchého dichlormethanu a pomalu byl přidán acetanhydrid (11.1 ml, 117 mmol). Baňka byla uzavřena a směs 24 hodin míchána. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) a směs intenzivně promíchána (první vytřepání). Následně byla vytřepána 1× DCM (100 ml). Spojené organické fáze byly protřepány 2×  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) a 1× nasyceným roztokem  $\text{NaCl}$  (50 ml). Organická fáze byla sušena přes sloupec  $\text{MgSO}_4$ . Po odpaření na RVO byl izolován produkt **52** jako žlutý prášek (4.65 g, 19.6 mmol, 97 %).

**52:** b. t. 79 °C (amorfní) (lit. 77-78 °C (ether/hexan))<sup>46</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (ddd,  $J = 7.7, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.91 (ddd,  $J = 7.6, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.63 (ddd,  $J = 7.4, 0.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.58 (ddd,  $J = 7.6, 0.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 7.6, 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.1$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). Naměřené NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.<sup>46</sup>

**Fluoren-9-on-*O*-methyloxim, 53.** Fluoren-9-on **50** (1.0 g, 5.5 mmol) byl v baňce



smíchán s  $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$  (0.93 g, 11.1 mmol, 2.0 ekv.) a octanem sodným (0.91 g, 11.1 mmol, 2.0 ekv.). Směs byla rozpuštěna v 20 ml isopropanolu a ponechána míchat po dobu 4 dní. Po přidání 300 ml destilované vody byla vzniklá emulze 3× vytřepána dichlormethanem (100 ml), vysušena a odpařena na RVO. Takto byl izolován produkt **53** jako nažloutlá kapalina (výtěžek 70 %).

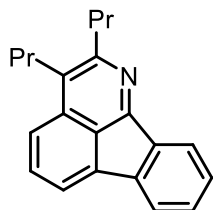
**53:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (dq,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 7.5, 0.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.65 (ddd,  $J = 7.5, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.62 (ddd,  $J = 7.5, 0.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.6, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.6, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 4.22 (s, 3H). Naměřené NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.<sup>47</sup>

### 4.3. Syntéza derivátů azafluoranthenu

#### 4.3.1. Obecný postup pro reakce s alifatickými alkyny

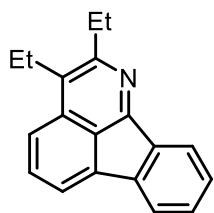
Fluoren-9-on-*O*-acetyloxim **52** (23.7 mg, 0.1 mmol) byl v MW vialce (10 ml) rozpuštěn v 1 ml DCE. Do roztoku byl přidán okt-4-yn (100  $\mu\text{l}$ , 0.68 mmol, 6.8 ekv.), tetrafluorboritan stříbrný (29.2 mg, 0.15 mmol, 1.5 ekv.) a rhodiový katalyzátor  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  (3 mg, 5  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%). Směs byla připravena pod argonovou atmosférou a při 100 °C míchána 21 h. Směs byla dělena preparativní chromatografií na tenké vrstvě (DCM).

**2,3-dipropyl-1-azafluoranthenu, 56:** b. t. 95 °C (DCM);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 – 8.05 (m, 1H), 7.84 – 7.70 (m, 3H), 7.65 (ddd,  $J = 8.0, 6.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 3.05 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 3.0$  Hz, 4H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.58, 156.46, 140.45, 139.52, 137.80, 133.01,



131.90, 129.36, 128.55, 128.21, 125.41, 123.50, 121.97, 121.93, 119.52, 37.64, 30.15, 25.44, 24.14, 14.67, 14.49; HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  288.174676, naměřeno 288.175227.

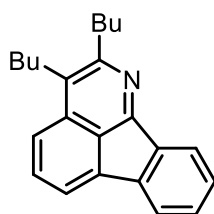
**2,3-diethyl-1-azafluoranthén, 58**: b. t. 120 °C (DCM/hexan);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,



$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 – 8.05 (m, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.71 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 3.11 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.10 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.70, 157.36, 140.43,

139.49, 137.83, 132.62, 131.95, 129.33, 129.28, 128.54, 125.50, 123.19, 121.91, 121.91, 119.51, 28.77, 21.18, 16.48, 15.30; HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  260.143376, naměřeno 260.143303.

**2,3-dibutyl-1-azafluoranthén, 59**: b. t. 80 °C (amorfní);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$



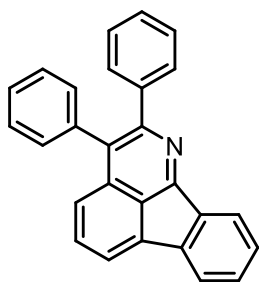
8.09 (dd,  $J = 5.5, 3.2$  Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.73 (dd,  $J = 6.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.3, 6.8$  Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 4H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.67 (tdd,  $J = 8.5, 7.6, 3.9$  Hz, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 4H), 1.01 (td,  $J = 7.3, 1.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR

(101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.54, 156.60, 140.44, 139.54, 137.81, 132.97, 131.90, 129.34, 128.55, 128.31, 125.42, 123.43, 121.93, 119.50, 35.45, 34.40, 33.16, 29.85, 27.88, 23.35, 23.17, 14.29, 14.16; HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  316.205976, naměřeno 316.205830.

### 4.3.2. Obecný postup pro reakce s aromatickými alkyeny

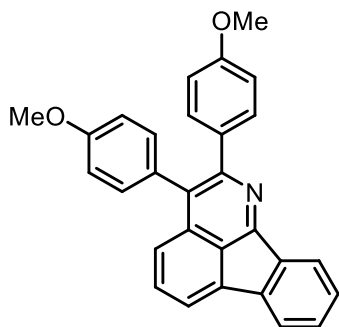
Fluoren-9-on-*O*-acetyloxim **52** (23.7 mg, 0.1 mmol) byl v MW vialce (10 ml) smíchán s alkyem a rozpuštěn v 1.5 ml rozpouštědla. Do roztoku bylo přidáno aditivum (Tabulka 4, Tabulka 5) a rhodiový katalyzátor [Cp\**RhCl*<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (3-6 mg, 5-10 μmol, 5-10 mol%). Směs byla připravena pod argonovou nebo kyslíkovou atmosférou a při 70-120 °C (Tabulka 4, Tabulka 5) míchána do druhého dne. Směs byla dělena preparativní chromatografií na tenké vrstvě (DCM).

**2,3-difenyl-1-azafluoranthén, 57**: b. t. 182-184 °C (DCM/hexan) (lit. 174-176 °C



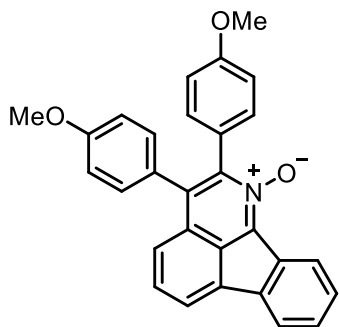
(neuvedeno)<sup>48</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 – 8.18 (m, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 5H). Naměřené NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře.<sup>48</sup>

**2,3-bis(*p*-methoxyfenyl)-1-azafluoranthén, 66a**: b. t. 206 °C (DCM/hexan); <sup>1</sup>H NMR



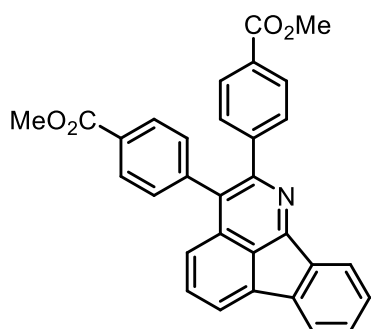
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.80 (dd, *J* = 6.6, 0.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.83, 158.92, 158.85, 153.92, 140.80, 139.32, 137.46, 134.09, 133.39, 132.63 (2C), 132.54, 132.04 (2C), 129.85, 129.56, 129.27, 128.72, 125.65, 125.44, 122.56, 122.08, 120.33, 113.83 (2C), 113.42 (2C), 55.40, 55.38; HR ESI-MS spočítáno pro C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 416.164505, naměřeno 416.164129.

**2,3-bis(*p*-methoxyfenyl)-1-azafluoranthén-*N*-oxid, 66b**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



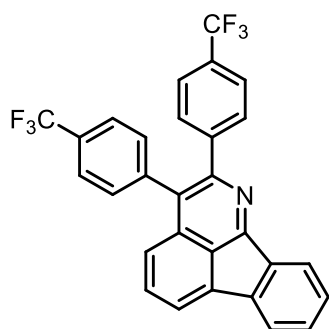
δ 8.62 – 8.58 (m, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (dm, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (dm, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (dm, *J* = 8.8 Hz, 4H), 3.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); HR ESI-MS spočítáno pro C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 432.159420, naměřeno 432.159329. Prozatím se nepodařilo izolovat dostatečné množství k plné charakterizaci.

**2,3-bis(*p*-karbomethoxyfenyl)-1-azafluoranthen, 67:** b. t. 210 °C (DCM/diethylether);



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 – 8.14 (m, 1H), 8.06 – 7.99 (m, 2H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.85 (dt,  $J = 6.7, 1.7$  Hz, 2H), 7.68 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 3H), 7.46 (ddt,  $J = 8.1, 6.8, 1.2$  Hz, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.08, 166.91, 160.93, 153.07, 145.56, 141.81, 140.82, 138.85, 137.69, 133.29, 132.56, 131.59 (2C), 130.82 (2C), 130.44, 129.62 (2C), 129.55, 129.36, 129.31 (2C), 129.08, 129.02, 125.69, 125.18, 122.84, 122.30, 121.20, 52.37, 52.24; HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  472.154335, naměřeno 472.153949.

**2,3-bis(*p*-trifluormethylfenyl)-1-azafluoranthen, 68:** b. t. 227 °C ( $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$



(600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.69 (dd,  $J = 8.4, 6.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.13, 152.63, 144.44, 140.82, 140.62, 138.76, 137.74, 133.45, 132.62, 131.84 (2C), 131.08 (2C), 130.58, 129.96 (q,  $J = 32.7$  Hz), 129.70 (q,  $J = 32.4$  Hz), 129.10, 129.01, 125.72, 125.46 (q,  $J = 3.5$  Hz) (2C) 125.07 (q,  $J = 3.5$  Hz) (2C), 125.05, 124.28 (q,  $J = 272.2$  Hz), 124.20 (q,  $J = 272.2$  Hz), 122.86, 122.36, 121.33; HR ESI-MS spočítáno pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  492.118145, naměřeno 492.117886.

---

## 5. Závěr

- I. Byly úspěšně připraveny tři výchozí deriváty fluorenonu s různými řídicími skupinami (**51**, **52**, **53**).
- II. Byl nalezen vhodný katalytický systém ( $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  a sůl Ag) pro řízenou C-H aktivaci fluoren-9-on-*O*-acetyloximu **52** s následnou anelací s alkyny.
- III. Nalezené podmínky byly optimalizovány pro anelační reakce s alifatickými alkyny.
- IV. Využitelnost vyvinuté metody byla ověřena přípravou 1 známého a 6 nových derivátů 1-azafluoranthenu.

## 6. Poděkování

Na závěr bych rád poděkoval svému školiteli RNDr. Davidu Nečasovi, Ph.D. za konstruktivní a velice trpělivé vedení mé bakalářské práce. Dále pak profesoru RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za veškeré konzultace k projektu. V neposlední řadě děkuji Mgr. Janu Ulčovi za měření 600 MHz NMR spekter a RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za rentgenostrukturní analýzu. Nakonec bych chtěl poděkovat kamarádům a rodině za podporu během celého studia.

## 7. Literatura

- (1) Cava, M. P.; Buck, K. T.; DaRocha, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (16), 5931–5931.
- (2) Vargas, D.; Larghi, E.; Kaufman, T. *Synthesis* **2019**, *51* (09), 2030–2038.
- (3) Khunnawutmanotham, N.; Sahakitpichan, P.; Chimnoi, N.; Techasakul, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (28), 6324–6332.
- (4) Yan, M.-H.; Cheng, P.; Jiang, Z.-Y.; Ma, Y.-B.; Zhang, X.-M.; Zhang, F.-X.; Yang, L.-M.; Zheng, Y.-T.; Chen, J.-J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71* (5), 760–763.
- (5) Morita, H.; Matsumoto, K.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1993**, *41* (7), 1307–1308.
- (6) Swaffar, D.; Holley, C.; Fitch, R.; Elkin, K.; Zhang, C.; Sturgill, J.; Menachery, M. *Planta Med.* **2012**, *78* (03), 230–232.
- (7) Srivastava, A. K.; Pandey, A. K.; Jain, S.; Misra, N. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *136*, 682–689.
- (8) Fernández, L.; Reviglio, A. L.; Heredia, D. A.; Morales, G. M.; Santo, M.; Otero, L.; Alustiza, F.; Liaudat, A. C.; Bosch, P.; Larghi, E. L.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Heliyon* **2021**, *7* (3), e06436.
- (9) Campbell, N.; Reid, K. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4.
- (10) Patel, H. A.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1983**, *61* (1), 7–13.
- (11) Boger, D. L.; Brotherton, C. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (21), 4050–4055.
- (12) Fu, J.-M.; Zhao, B.-P.; Sharp, M. J.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1994**, *72* (1), 227–236.
- (13) Molina, P.; Garcia-Zafra, S.; Fresneda, P. M. *Synlett* **1995**, *1995* (01), 43–45.
- (14) Ramana, M. M. V.; Sharma, R. H.; Parihar, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (25), 4385–4386.
- (15) Silveira, C. C.; Larghi, E. L.; Mendes, S. R.; Bracca, A. B. J.; Rinaldi, F.; Kaufman, T. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (27), 4637–4645.
- (16) Ponnala, S.; Harding, W. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (6), 1107–1115.
- (17) Menachery, M. D.; Muthler, C. D.; Buck, K. T. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50* (4), 726–729.
- (18) Banwell, M. G.; Hamel, E.; Ireland, N. K.; Mackay, M. F.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1993**, No. 16, 1905–1911.
- (19) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (4), 2192–2452.
- (20) Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Synthesis* **2008**, *2008* (19), 3013–3039.
- (21) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (8), 2447.
- (22) Yoshida, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2011**, *40* (10), 1140–1142.
- (23) Shih, W.-C.; Teng, C.-C.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Chem. – Asian J.* **2012**, *7* (2), 306–313.
- (24) Chinnagolla, R. K.; Pimparkar, S.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 3032–3035.
- (25) Kornhaaß, C.; Li, J.; Ackermann, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (20), 9190–9198.
- (26) Gerfaud, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (3), 572–577.
- (27) Jiao, P.; Zhong, H.; Huang, J. *N. Y.* **2013**, 7.
- (28) Sen, M.; Kalsi, D.; Sundararaju, B. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (44), 15529–15533.
- (29) Sun, B.; Yoshino, T.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (44), 12968–12972.

- 
- (30) Muralirajan, K.; Kuppusamy, R.; Prakash, S.; Cheng, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (5), 774–783.
- (31) Lin, W.; Hu, X.-X.; Zhuang, C.-W.; Wang, Y.-Z. *Tetrahedron* **2019**, *75* (22), 3015–3023.
- (32) Too, P. C.; Wang, Y.-F.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2010**, *12* (24), 5688–5691.
- (33) Too, P. C.; Chua, S. H.; Wong, S. H.; Chiba, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (15), 6159–6168.
- (34) Zhang, X.; Chen, D.; Zhao, M.; Zhao, J.; Jia, A.; Li, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (5), 719–723.
- (35) Zheng, L.; Ju, J.; Bin, Y.; Hua, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (13), 5794–5800.
- (36) Hyster, T. K.; Rovis, T. *Chem Commun* **2011**, *47* (43), 11846–11848.
- (37) Zhao, D.; Lied, F.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (7), 2869.
- (38) Shaabani, A.; Mirzaei, P.; Naderi, S.; Lee, D. G. *Tetrahedron* **2004**, *60* (50), 11415–11420.
- (39) Zhang, H.; Wei, Z.; Zhang, A. H.; Yu, S. *Org. Lett.* **2020**, *22* (18), 7315–7320.
- (40) Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (24), 9359–9364.
- (41) Stuart, D. R.; Alsabeh, P.; Kuhn, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (51), 18326–18339.
- (42) Bhat, V.; Dixit, V. M.; Ugarkar, B. G.; Trozzolo, A. M.; George, M. V. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (17), 2957–2961.
- (43) Song, J.; Wei, F.; Sun, W.; Li, K.; Tian, Y.; Liu, C.; Li, Y.; Xie, L. *Org. Lett.* **2015**, *17* (9), 2106–2109.
- (44) Meseroll, L. M. N.; McKee, J. R.; Zanger, M. *Synth. Commun.* **2011**, *41* (17), 2557–2568.
- (45) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (15), 2599–2602.
- (46) Liu, S.; Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2007**, *9* (10), 1947–1950.
- (47) Thirunavukkarasu, V. S.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (49), 9462–9465.
- (48) Gupta, S.; Han, J.; Kim, Y.; Lee, S. W.; Rhee, Y. H.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (19), 9094–9103.