UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra Organické chemie

Syntéza nových typů biologicky aktivních látek s využitím organokovových sloučenin

Mgr. Aleš Korotvička

Disertační práce

Praha 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracoval samostatně pod vedením školitele Prof. RNDr. Martina Kotory, CSc. a řádně jsem ocitoval všechny použité zdroje. Dále prohlašuji, že jsem tuto práci, ani její podstatnou část nepředložil k získání stejného nebo jiného akademického titulu.

V Praze dne 6.11. 2015 …….…....

Aleš Korotvička

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval především svému školiteli Prof. RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za náležité vedení mé disertační práce a spoustu podnětných rad, jež pomohly k jejímu vypracování. Díky patří také kolegům z laboratoří č. 142 a 19 za přátelské pracovní prostředí. Dále pak RNDr. Ivaně Císařové za měření a vyhodnocování rentgenových struktur a Mgr. Martinu Poprovi za měření IČ spekter, Prof. RNDr. Petru Štěpničkovi, PhD. za provedení elektrochemických experimentů (cyklická voltametrie) na karboranech a Prof. Mgr. Janě Roithové, PhD za kvantově-chemické výpočty. Dále pak bych chtěl poděkovat své rodině za podporu během studia. V neposlední řadě též grantovým agenturám: a) MŠMT (Centrum pro nová antivirotika a antineoplastika, 1M0508) za poskytnuté finanční prostředky b) GAČR (Vývoj a využití katalyzátorů s bipyridinovým skeletem, 207/11/0587).

Obsah

1. Úvod 6

2. Cíle práce 7

3. Reakce bifenylenu s alkyny a nitrily 8

3.1 Úvod 8

3.2 Cíl 10

3.3 Přehled současného stavu problematiky 11

3.3.1 Reakce bifenylenu s alkyny 11

3.4 Výsledky a diskuze 17

3.4.1 Reakce bifenylenu s alkyny 17

3.4.2 Syntéza angulárního [3]fenylenu 22

3.4.3 Reakce angulárního [3]fenylenu s alkyny 23

3.4.4 Reakce bifenylenu s nitrily 26

3.4.5 Příprava komplexů a ligandů 31

3.5 Závěr 35

3.6 Experimentální část 36

3.6.1 Reakce bifenylenu s alkyny 36

3.6.2 Reakce alkynů s angulárním [3]fenylenem 39

3.6.3 Reakce bifenylenu s nitrily 41

3.6.4 Příprava komplexů rhodia 46

3.6.5 Příprava *N*-oxidu 46

3.7 Literatura 48

4. Příprava ferrocenylovaných karboranů 50

4.1 Úvod 50

4.2 Přehled současného stavu problematiky 51

4.3 Cíl práce 54

4.4 Výsledky a diskuze 55

4.4.1 Reakce ferrocenylalkynů s dimethylsulfidovým komplexem dekaboranu 55

4.4.2 Přesmyk trimethylsilylové skupiny 59

4.5 Závěr 61

4.6 Experimentální část 62

4.7 Literatura 69

5. Organokatalyzátory 71
5.1 Úvod 71
5.2 Přehled současného stavu problematiky 72
5.2.1 [2+2+2] Cyklotrimerizace alkynů s nitrily 72
5.2.2 Stilleho coupling 73
5.2.3 *ortho*-Lithiace 75
5.2.4 Allylace aldehydů allyltrichlorsilanem 78
5.2.5 Katalyzátory na bázi chirálních bipyridin *N*,*N*´-dioxidů 79
5.2.6 Nová příprava chirálních katalyzátorů na bázi bipyridin *N*,*N*´-dioxidů 82
5.3 Cíl práce 84
5.4 Výsledky a diskuze 85
5.4.1 Syntéza založená na Stilleho couplingu 85
5.4.2 Syntéza založená na *ortho*-lithiaci pyridinového kruhu 90
5.5 Závěr 93
5.6 Experimentální část 94
5.7 Literatura 98

6. Příprava (*S*)-dapoxetinu 99
6.1 Úvod do problematiky 99
6.2 Známé postupy syntézy (*S*)-dapoxetinu 100
6.2.1 Enzymatické dělení 3-amino-3-fenylpropan-1-olu 100
6.2.2 Syntéza založená na asymetrické dihydroxylaci methyl-*trans*-cinnamátu 101
6.2.3 Syntéza založená na asymetrické cyklizaci sulfamátu 102
6.2.4 Syntéza založená na asymetrické redukci ketonu 102
6.3 Cíl práce 104
6.4 Výsledky a diskuze 105
6.5 Závěr 109
4.6 Experimentální část 110
6.7 Literatura 113

7. Závěr 115

8. Seznam zkratek 116

9. Přehled autorových publikací 118

10. Krátké shrnutí práce 119

11. Short abstract 120

1 Úvod

Tato práce je členěna do čtyř samostatných kapitol, neboť v průběhu jejího řešení byly vypracovány čtyři různé projekty. Ačkoli každá z kapitol popisuje odlišný projekt, jejich společným jmenovatelem je využití chemie organokovových sloučenin. První kapitola se zabývá katalytickým štěpením pnutých C-C vazeb v bifenylenu a následnými chemickými transformacemi, zejména inzercím trojných vazeb. Tím lze připravit celou řadu různě substituovaných polyaromatických sloučenin. Druhá kapitola se věnuje syntéze ferrocenylovaných karboranů, což je široká skupina poměrně stabilních látek, které nejsou zastoupeny v přírodě a na rozdíl od boranů vykazují nízkou toxicitu. Třetí kapitola se zabývá syntézou axiálně chirálních organických katalyzátorů. Ty mohou posloužit k přípravě opticky čistých substancí. Ačkoli zmíněné katalyzátory jsou čistě organické sloučeniny, pro jejich přípravu byla využita chemie přechodných kovů. Čtvrtá kapitola popisuje syntézu farmakologicky využívaného (*S*)-dapoxetinu (látka využívaná proti předčasné ejakulaci), opět s využitím organokovové chemie. Mimo sloučenin přechodných kovů syntéza využívá axiálně chirální organické katalyzátory.

2 Cíle práce

Obecným cílem této práce bylo aplikovat metody organokovové chemie na syntézu užitečných typů látek s různými strukturními motivy. Práce je dělena do čtyř tematicky samostatných kapitol, jejiž cíly jsou:

1. Prozkoumat metodiku reakcí bifenylenu s alkyny, katalyzovanou komplexy přechodných kovů, nalézt optimální reakční podmínky a zjistit použitelnost této metody v případě použití objemných funkčních skupin.

2. Aplikovat metodu reakce bifenylenu s alkyny na složitější homology bifenylenu, čímž by vznikly vyšší polyaromatické sloučeniny.

3. Nalézt podmínky pro reakce bifenylenu s nitrily, které by měly vést ke vzniku fenanthridinů.

4. Prozkoumat reaktivitu ferrocenylovaných alkynů při cykloadičních reakcích s komplexem dekaboranu. Jedná se hlavní způsob přípravy *ortho*-karboranů. Nutno zdůraznit, že alkyny nesoucí ferrocenovou skupinu přímo na *sp* atomu uhlíku jsou poměrně málo reaktivní.

5. Nalézt nový způsob přípravy axiálně chirálních katalyzátorů se strukturním motivem bipyridin *N,N′*-dioxidu. Tyto katalyzátory se běžně připravují v naší skupině. Protože první krok současné syntézy – oxidativní dimerace diynu je spojen s nízkým izolovaným výtěžkem, je nová metodika bez tohoto kroku žádoucí.

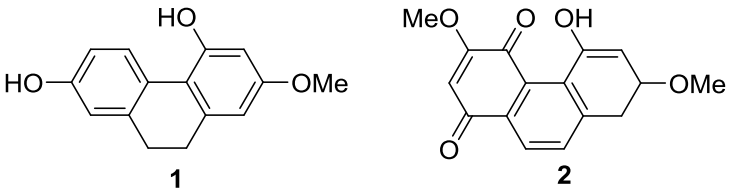
6. Využít asymetrickou allylaci benzaldehydu pomocí organických katalyzátorů k syntéze farmakologicky zajímavé látky – opticky čistého (*S*)-dapoxetinu.

3. Reakce bifenylenu s alkyny a nitrily

3.1 Úvod

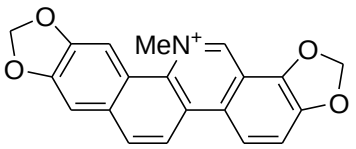
Polyaromatické sloučeniny se strukturním motivem fenanthrenu a fenanthridinu tvoří poměrně početnou skupinu organických látek, jenž má své zastoupení i v přírodě. Deriváty fenanthrenu byly izolovány z celé řady vyšších rostlin, zejména rostlin rodů *Dendrobium, Bulbophyllum, Eria, Maxillaria, Bletilla, Coelogyna, Cymbidium, Ephemerantha* a *Epidendrum* z čeledi vstavačovitých. Mnohé z těchto rostlin jsou historicky používány v lidovém léčitelství, a také jsou zkoumány jejich biologické účinky.[1] Příkladem mohou být účinné látky lusianthridin **1** a denbinobin **2** (obrázek 1.1) které vykazují cytostatickou aktivitu proti lidskému karcinomu plic, vaječníku a promyelocytární leukemii. Nové syntetické přístupy k těmto látkám mohou být nejen zajímavou výzvou v organické syntéze, ale mohou najít uplatnění například pro farmaceutický výzkum a vývoj nových bioaktivních látek.

Obrázek 1.1. Lusianthridin **1** a denbinobin **2**.

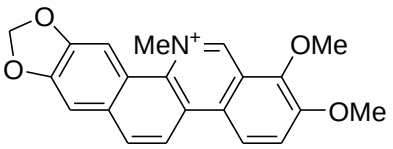


Fenanthridinový strukturní motiv je obsažen ve skupině benzo[c]fenanthridinových alkaloidů, jež vykazují zajímavé účinky na živé organismy.[2] Mezi nejznámější zástupce těchto alkaloidů patří sanguinarin **3** a chelerythrin **4**. Sanquinarin selektivně vyvolává apoptózu (plánovaná buněčná smrt) humánních rakovinných buněk [3] a je proto zkoumán jako potenciální antitumoretikum. Chelerythrin je alkaloid z vlašťovičníku většího *(Chelidonium majus)* jenž působí jako selektivní inhibitor proteinkinázy C, což je signální protein, jež řídí rozmnožování a diferenciaci buněk u savců. Jeho blokací může docházet k apoptóze, a proto je tato látka zkoumána jako potenciální antitumoretikum[4].

Obrázek 1.2. Anguinarin **3** a chelerythrin **4**.



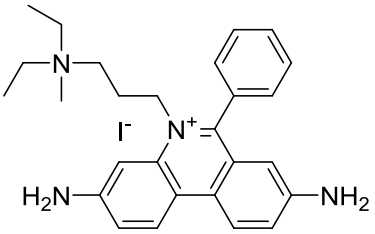
3



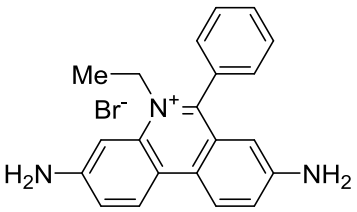
4

Dále je možné se setkat s látkami nesoucími fenanthridinový motiv ve fluorescenčních detekčních činidlech pro nukleové kyseliny. Typickými zástupci jsou například ethidium bromid, propidium jodid (obrázek 1.3), jenž se interkalují mezi báze DNA a RNA.[5] Proto mohou být nové syntetické přístupy ke sloučeninám s fenanthridinovým motivem využity při hledání nových farmakologicky užitečných látek, případně různých činidel pro práci s nukleovými kyselinami.

Obrázek 1.3. Fluorescenční detekční činidla pro nukleové kyseliny.



Propidium iodide



Ethidium bromid

3.2 Cíl práce

Cílem tohoto projektu bylo nalézt nový způsob přípravy fenanthrenů a fenanthridinů pomocí katalytických reakcí bifenylenu s alkyny, resp. nitrily. Jelikož některé reakce bifenylenu s alkyny jsou již známé, jednalo se v tomto případě hlavně o optimalizaci této metodiky a nalezení nejvhodnějšího katalytického systému. Jinak je tomu ale v případě reakcí bifenylenu s nitrily, které dosud nebyly popsány a jejichž úspěšné provedení by znamenalo zcela nový způsob přípravy fenanthridinů. Tyto základní studie měly sloužit jako podklad pro aplikaci vyvinuté metodiky pro přípravu strukturně složitějších sloučenin s potenciální biologickou aktivitou.

3.3 Přehled současného stavu problematiky

3.3.1 Reakce bifenylenu s alkyny

Kovalentní vazby uhlík-uhlík bývají velice pevné, a proto jsou možnosti jejich štěpení poměrně omezené. Úspěšně lze však štěpit vazby v pnutých cyklických sloučeninách obsahujících tříčlenný, nebo čtyřčlenný kruh. Typickým reaktantem pro tyto C-C aktivační reakce může být bifenylen **5**, neboť je to látka obsahující ve svém strukturním motivu cyklobutadienový kruh. Ten je náchylný ke štěpení nejen z důvodu vysokého Bayerova pnutí, ale i kvůli jeho antiaromatickému charakteru. Nedávno byl však podíl obou výše zmíněných efektů na stabilitu cyklobutadienu podroben revizi.[6] Nutno však zdůraznit, že v případě bifenylenu se jedná o komerčně dostupnou sloučeninu, která je stabilní při běžné manipulaci a skladování. Také je nutné zmínit, že jeho stabilita souvisí s přítomnosti benzenových kruhů, které díky svému aromatickému charakteru stabilizují i kruhové pnutí cyklobutadienového kruhu.

Friedman publikoval v roce 1967 termickou dimerizaci bifenylenu **5** na tetrafenylen **8**,[7] která probíhá přes 2,2´-bifenylový biradikál **7** (schéma 1.1). Rovněž provedl cykloadiční reakci bifenylenu s difenylacetylenem (schéma 1.2), čímž vznikl 9,10-difenylfenanthren **10b** s výtěžkem stanoveným dle GC okolo 50%. Reakce však vyžadovala velmi drastické reakční podmínky. Ty zahrnovaly pětinásobný přebytek alkynu a velmi vysokou reakční teplotu nad 350 °C.

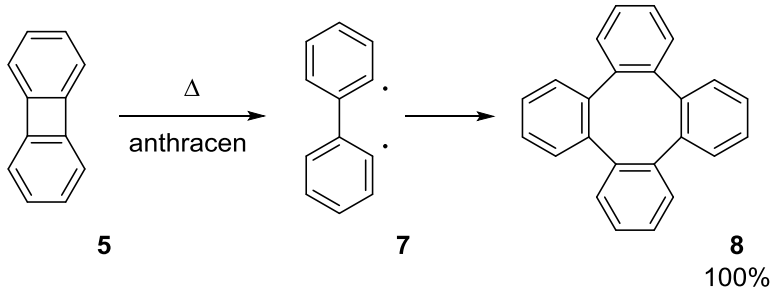


Schéma 1.1. Termická dimerizace bifenylenu.

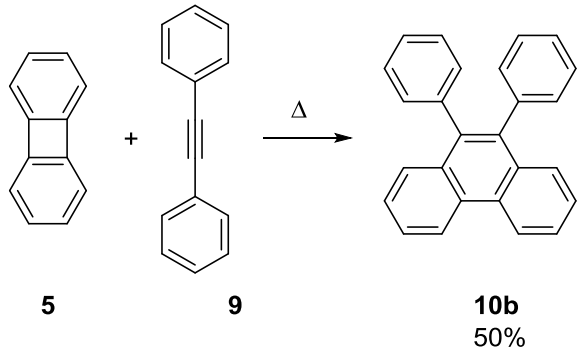


Schéma 1.2. Termická reakce bifenylenu s difenylacetylenem.

Protože zmíněná cykloadiční reakce s alkynem probíhá bez katalyzátoru pouze za extrémně vysoké reakční teploty a vyžaduje velký nadbytek alkynu, nejsou tyto podmínky vhodné pro syntetické aplikace. S rozvojem organokovové chemie bylo objeveno, že bifenylen díky kruhovému pnutí, poměrně ochotně reaguje s určitými komplexy přechodných kovů (Ir, Pt, Pd, Co, Ni, Rh) za vzniku produktů oxidativní adice - příslušné metallacyklopentadieny **6** (schéma 1.3).[8] Ty mohou posloužit jako meziprodukty dalších chemických transformací.

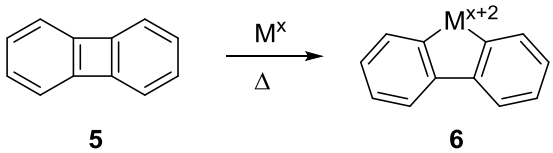


Schéma 1.3. Vznik bifenylenových komplexů přechodných kovů.

Jako typický příklad může sloužit oxidativní adice s komplexy nulamocného niklu za tvorby dibenzonikelacyklopentadienu. Tyto komplexy byly úspěšně isolovány a charakterizovány skupinou Eische, který v roce 1985 popsal nejen samotné organokovové sloučeniny, ale rovněž poukázal na jejich možné využití v organické syntéze.[9] Reakce těchto nikelacyklopentadienů byly prováděny s různými elektrofily, čímž vznikla řada látek se zcela odlišnými strukturními motivy (schéma 1.4). Reakcí s CO vznikl fluorenon **11**, oxidací kyslíkem vznikla směs dibenzofuranu **12** a 1,1´-bifenyl-2-olu **13**. Reakcí s DCl vznikl 2,2´-deuterovaný bifenyl **14**. Rovněž byla provedena adiční reakce s difenylacetylenem, která poskytla 9,10-difenylfenanthren **10b** za poměrně mírných reakčních podmínek (70 °C). Nutno podotknout, že se jednalo o reakce isolovaných nikelnatých komplexů bifenylenu s různými činidly, nikoli o katalytické reakce bifenylenu s elektrofily.

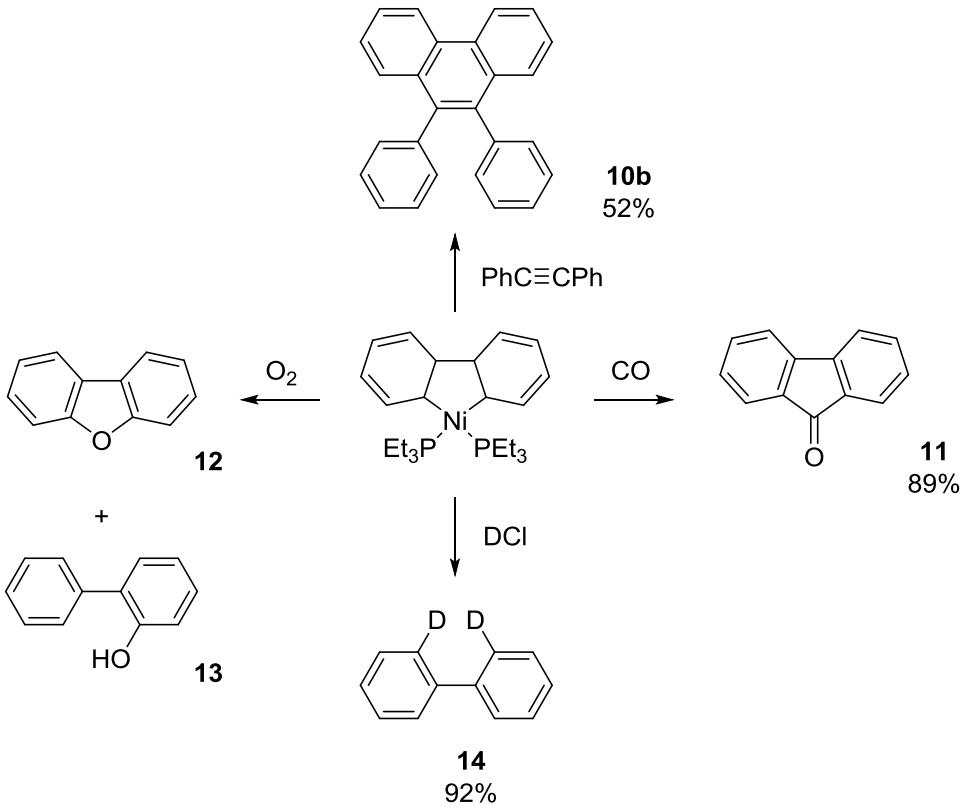
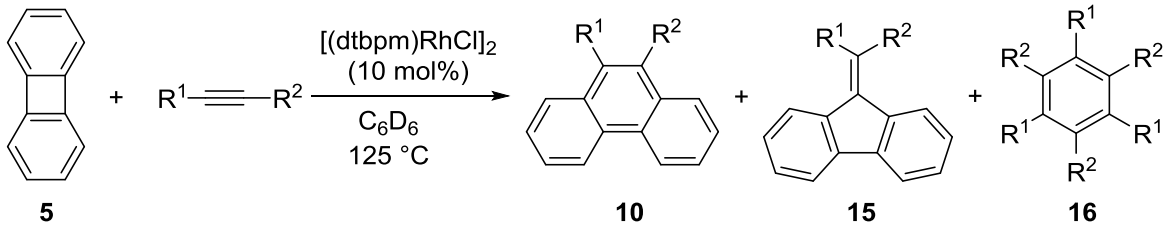


Schéma 1.4. Transformace nikelnatých komplexů bifenylenu s elektrofily.

V roce 2001 publikoval Jones reakce bifenylenu s alkyny katalyzované $[(dtbpm)RhCl]_2$ (dtbpm = bis(di-*t*-butylphosphino)methan).[10] Ty probíhaly při teplotě 85 °C po dobu 16-50 hodin. Reakce byly prováděny v deuterovaném benzenu a výtěžky byly stanoveny dle ^{1}H NMR, aby mohl být jejich průběh sledován kontinuálně. Touto metodikou však nevznikaly pouze fenanthreny, ale docházelo rovněž ke dvěma konkurenčním reakcím: a) homocyklotrimerizaci alkynů a také b) ke vzniku fluorenů (tabulka 1.1). Nejlepších výsledků bylo dosaženo zejména u reakcí s aromatickými alkyny a but-2-ynem. Naproti tomu reakce s bis(trimethylsilylethynem) poskytla výhradně derivát fluorenu a reakce s dimethyl-but-2-ynoátem poskytla přednostně produkt homocyklotrimerizace alkynu.

Tabulka 1.1. Produkty katalytických reakcí bifenylenu s alkyny.



R^1	R^1	**10**, výtěžek (%)[a]	**15**, výtěžek (%)[a]	**16**, výtěžek (%)[a]
CH_3	CH_3	96		4
Ph	Ph	78		22
H	H	82		15
COOMe	COOMe	23		77
$SiMe_3$	$SiMe_3$		95	
$SiMe_3$	Ph	50	33	
$SiMe_3$	H	20	70	
$SiMe_3$	CH_3	31	39	29

[a] Výtěžky dle ^{1}H NMR.

Všeobecně přijímaný katalytický cyklus reakcí bifenylenu s alkyny začíná oxidativní adicí nízkovalentního komplexu přechodného kovu s pnutou vazbou bifenylenu **5** (schéma 1.5), čímž vznikne příslušný dibenzometalacyklopentadien **17**. Dále dochází k inzerci alkynu za vzniku metalacykloheptatrienu **18**, jenž podstupuje reduktivní eliminaci, čímž dojde k regeneraci katalyzátoru a rovněž ke vzniku příslušného fenanthrenu **10**.

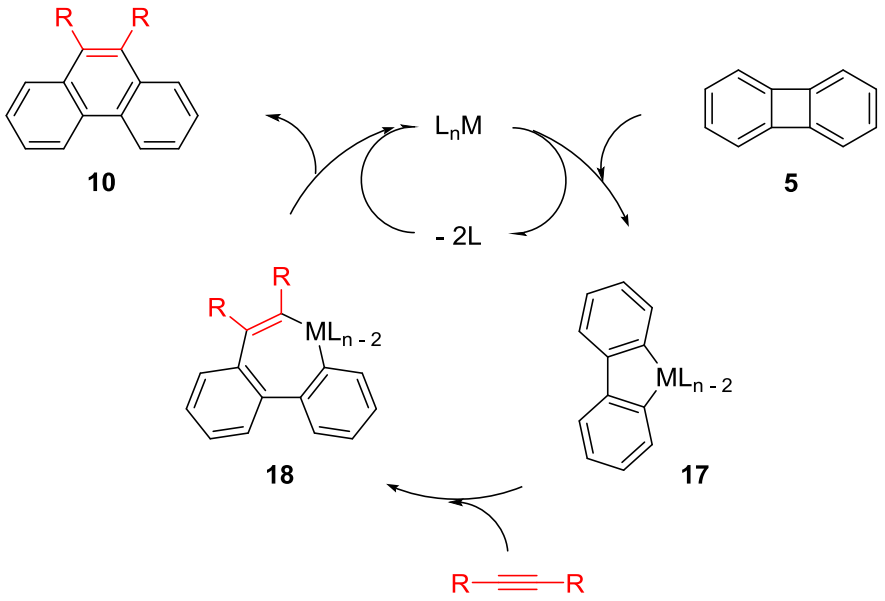
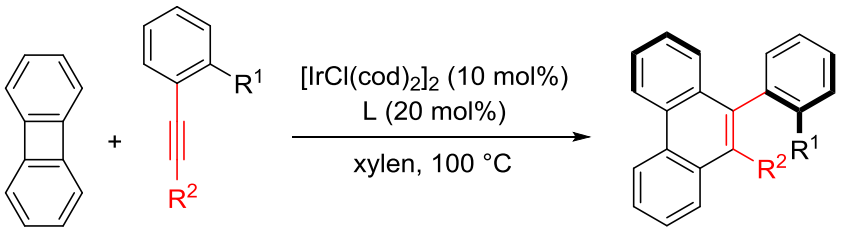
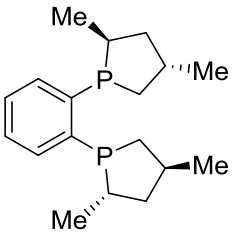


Schéma 1.5. Katalytická reakce bifenylenu s alkyny.

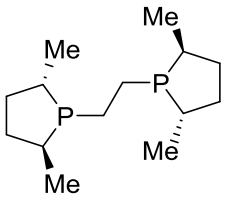
Reakce tohoto typu byly popsány dokonce i pro stericky bráněné disubstituované alkyny s jednou *ortho*-substituovanou arylovou skupinou. Vznikají při nich příslušné 2,2´-substituované biaryly. Ty mají již dostatečně vysokou bariéru rotace k tomu, aby mohly tvořit atropoisomery. Za vhodných podmínek lze reakce s těmito alkyny provádět i enantioselektivně. První asymetrické reakce bifenylenu s *ortho*-substituovanými aromatickými alkyny publikoval Shibata v roce 2008.[11] Klíčové bylo použití komplexů iridia v kombinaci s chirálními fosfinovými ligandy: (*S*,*S*)-DUPHOS a (*S*,*S*)-Me-BPE (tabulka 1.2). S jejich pomocí byla připravena řada atropoisomerních fenanthrenů s asymetrickou indukcí až 95% ee. Katalyticky aktivní byly i komplexy rhodia s těmito ligandy, poskytovaly však horší výsledky než jejich iridiové analogy. Jako u většiny asymetrických reakcí i zde byla asymetrická indukce hodně závislá na substituentech daného aromatického alkynu.

Tabulka 1.2. Produkty katalytických reakcí bifenylenu s alkyny.





(*S,S*)-Me-BPE



***(S,S)*-DUPHOS**

R^1	R^1	Výtěžek (%)[a]	ee (%)
CH_3	CH_3	77	76
OCH_3	CH_2OCH_3	54	9
CF_3	CH_2OCH_3	71	92
CF_3	CH_2OTBS	78	85
CF_3	CH_3	74	95
CF_3	2-$CH_3OC_6H_4$	55	89
CF_3	4-$EtOOCC_6H_4$	23	62

[a] Izolované výtěžky.

3.4 Výsledky a diskuze

3.4.1 Reakce bifenylenu s alkyny

Ačkoli většina syntetických postupů je založena pouze na tvorbě nových vazeb mezi atomy uhlíku, lze využít pro jejich tvorbu i postupy založené na jejich štěpení. S ohledem na vysokou stabilitu vazeb C-C jsou však možnosti její aktivace poměrně omezené. Úspěšně však lze štěpit vazby v látkách nesoucích například pnuté cyklopropanové, nebo cyklobutanové kruhy.[12] Vhodným výchozím substrátem je například bifenylen. Ten nejenže nese pnutý cyklobutadienový kruh, který lze štěpit komplexy přechodných kovů, ale rovněž se jedná o molekulu mající rovinu symetrie, takže nehrozí vznik regioisomerů.

Pnutý cyklobutanový kruh v bifenylenu může v přítomnosti některých komplexů přechodných kovů podstoupit oxidativní adici a vytvořit dibenzometalacyklopentadien,[8] jenž může sloužit jako intermediát dalších chemických transformací. Zaměřil jsem se na katalytické reakce bifenylenu s alkyny (schéma 1.6), jimiž lze připravit fenanthreny a dále pak na analogické reakce s nitrily, jimž bude věnována další část.

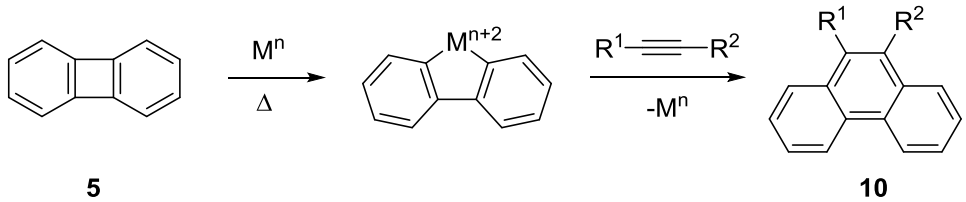


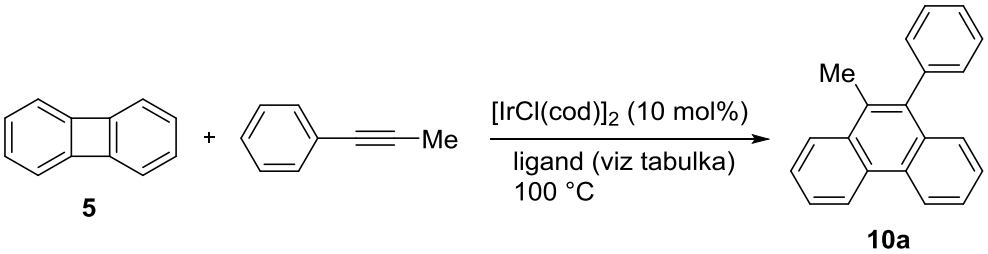
Schéma 1.6. Reakce bifenylenu s alkyny.

Typické podmínky těchto reakcí zahrnují použití silně bazických fosfinových ligandů (jako například bis(di-*t*-butylphosphino)methan) a vysokou reakční teplotu. Bohužel tyto silně bazické ligandy jsou ze své podstaty velmi citlivé na vzdušný kyslík, dochází k jejich snadné oxidaci, což může činit problém při manipulaci s nimi a rovněž se tím komplikuje možnost jejich skladování. Mezi jejich další nevýhodu patří i poměrně vysoká cena. Proto jsem se snažil najít takové ligandy, které jsou dobře dostupné a dostatečně stabilní pro běžnou manipulaci.

Jelikož byly popsány v literatuře reakce bifenylenu s alkyny[11] za použití komplexů Ir a Rh, jevilo se mi jako nejvhodnější použít $[IrCl(cod)]_2$, nebo $[RhCl(cod)]_2$. Pro použití katalyzátoru na bázi iridia hovoří jeho nižší cena oproti jeho rhodiového analogu. Rozhodl

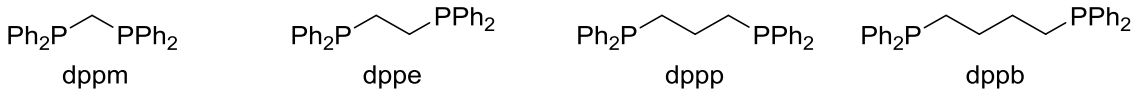
jsem se pro kombinaci $[IrCl(cod)]_2$ s vhodným fosfinovým ligandem. Kromě vhodného ligandu bylo též potřeba nalézt optimální reakční podmínky. Testování jsem provedl na modelové reakci bifenylenu s prop-1-yn-1-ylbenzenem v přítomnosti $[IrCl(cod)]_2$ a různých ligandů. Reakce jsem prováděl v toluenu při teplotě 100 °C a zvolil jsem reakční dobu 3 hodiny. Vyzkoušel jsem trifenylfosfin a řadu bidentátnách fosfinových ligandů (s difenylfosfinovými skupinami), jež se lišily délkou alifatického řetězce mezi donorními atomy fosforu. Byla to řada: 1,2-bis(difenylfosfino)methan (dppm), 1,2-bis(difenylfosfino)ethan (dppe), 1,2-bis(difenylfosfino)propan (dppp) 1,2-bis(difenylfosfino)butan (dppb) (obrázek 1.5).

Tabulka 1.3. Hledání vhodného ligandu.



R^1	Komplex Ir/ligand	Výtěžek (%)[a]
PPh_3	½	<5
PPh_3	1/1	37
dppm	1/1	<5
dppe	1/1	75
dppp	1/1	<5
dppb	1/1	0

[a] Izolované výtěžky.



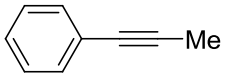
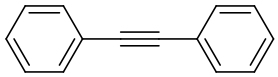
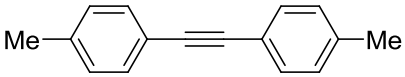
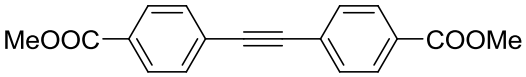
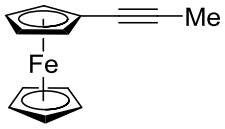
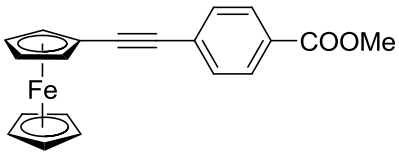
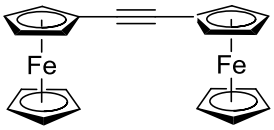
Obrázek 1.5. Ligandy difenylfosfinové řady.

V přítomnosti trifenylfosfinu proběhla výše uvedená reakce ve výtěžku 39%, ale pouze při stechiometrii kov/ligand 1/1, což je v případě monodentátního ligandu pouze polovina oproti očekávanému množství. Použití dvou ekvivalentů trifenylfosfinu vůči iridiu,

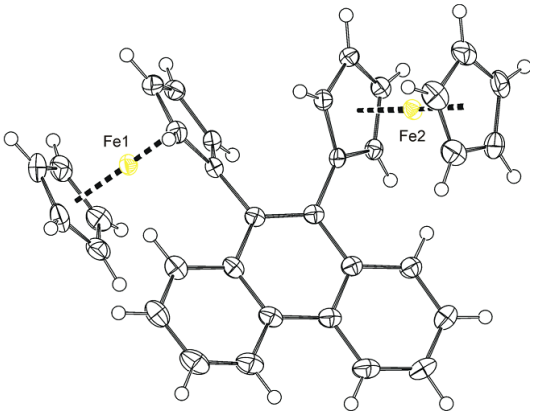
vedlo ke vzniku pouze nepatrného množství produktu (do 5% dle ^{1}H NMR). Rovněž ligandy dppm, dppp a dppb dostatečně nezvýšily katalytickou aktivitu použitého komplexu a daly vzniknout pouze stopovému množství fenanthrenu s téměř zanedbatelnou konverzí výchozího bifenylenu. Jako nejvhodnější ligand se jednoznačně ukázal dppe - 1,2-bis(difenylfosfino)ethan, při jehož použití proběhla reakce s výtěžkem 75%. Za stejných podmínek byla vyzkoušena reakce bifenylenu s okt-4-ynem a očekávaný produkt byl získán ve výtěžku 45% (určeno dle ^{1}H NMR). Stejnou reakci jsem vyzkoušel i s obdobným katalytický systémem $[RhCl(cod)]_2$/dppe, ale očekávaný produkt zde vznikl za daných podmínek s výtěžkem pouze 37%. Proto jsem se rozhodl dále používat katalytický systém $[IrCl(cod)]_2$/dppe.

Z výše uvedených důvodů jsem katalytický systém $[IrCl(cod)]_2$/dppe použil pro přípravu různých 9,10-disubstituovaných fenanthrenů reakcemi bifenylenu s disubstituovanými alkyny. Velmi dobře proběhla reakce s 1-fenylprop-1-ynem (tabulka 1.4, vstup 1), kdy byl izolován produkt **10a** ve výtěžku 83%. Tato reakce proběhla nejlépe při použití stechiometrického množství alkynu. Zvyšováním množství alkynu došlo k významnému poklesu výtěžku, který činil pouze 28% při použití čtyřnásobného nadbytku. S výtěžkem 47% byl získán produkt **10b** reakcí s difenylethynem (vstup 2). Produkt reakce s di-*p*-tolylethynem **10c** byl izolován s výtěžkem 57% (vstup 3). Reakcí s dibenzoátem (vstup 4) byl získán příslušný produkt **10d** v poměrně nízkém izolovaném výtěžku 11%. Hlavní příčinnou takto nízkého výtěžku byla zejména obtížná separace produktu od výchozího dibenzoátu. Reakce s 4-oktynem (vstup 5) probíhala prakticky kvantitativně na produkt **10e**, ale pouze při použití čtyřnásobného nadbytku tohoto alkynu. Při použití 1.5, 2, 3 ekvivalentů vznikl produkt s výtěžky 27, 31, 96%. Poměrně dobrých výsledků bylo dosaženo i při použití stericky bráněných ferrocenylalkynů (vstupy 6, 7, 8), kdy byly izolovány ferrocenylované fenanthreny **10f, 10g, 10h**. Optimální se zde ukázala stechiometrie bifenylen alkyn 1:1. Přítomnost pouze stechiometrického množství reaktantu v reakční směsi zjednodušilo mnohdy náročnou separaci produktu od výchozího ferrocenylalkynu. Nejzajímavějším výsledkem je reakce s diferrocenylacetylenem (vstup 8, obrázek 1.6), která poskytla příslušný diferrocenylovaný produkt **10h** s izolovaným výtěžkem 42%. To je poměrně překvapivý výsledek, neboť diferrocenylacetylen je ze sterických důvodů málo reaktivní a neúčastní se mnohých cykloadičních reakcí, například neposkytuje produkt intermolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace.

Tabulka 1.4. Reakce bifenylenu s alkyny.

Vstup	Alkyn	Produkt	Výtěžek (%)[a]	Výtěžek (%)[b]
1		**10a**	92	83
2		**10b**	-[c]	47
3		**10c**	75	57
4		**10d**	40	11
5		**10e**	99	80
6		**10f**	-[c]	53
7		**10g**	58	51
8		**10h**	52	42

[a] Dle ^{1}H NMR. [b] Izolovaný výtěžek. [c] Nebylo stanoveno.



Obrázek 1.6. ORTEP obrázek **10h**.

Reakce s některými alifatickými alkyny, jako například dimethyl-but-2-yndioát či methyl-but-2-ynoát, neposkytly ani stopové množství produktu. Úspěšné nebyly ani reakce s terminálními alkyny (ethynylbenzen, hex-1-yn). Pravděpodobným vysvětlením je přílišná acidita protonu na sp-hybridizovaném atomu uhlíku, což zřejmě vede k oxidativní adici na atom Ir za vzniku alkynylových komplexů. Tyto komplexy se pak dále zřejmě mohou adovat na další molekuly alkynů za vzniku tří izomerních enynů (Schéma 1.7). Rovněž mohou tímto způsoben vznikat kumuleny. Obecně tyto reakce nebývají regioselektivní a často vzniká směs všech čtyř izomerů. Reakce tohoto typu jsou popsány v literatuře.[13]

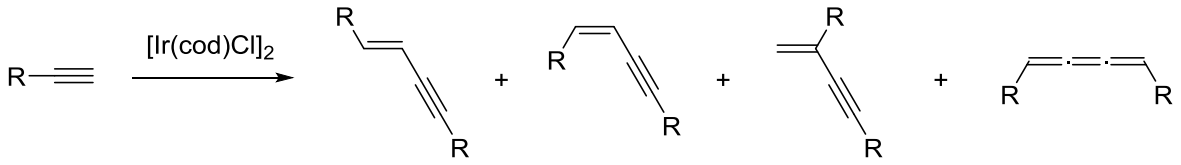
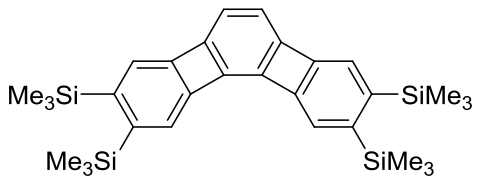


Schéma 1.7. Dimerace terminálních alkynů.

3.4.2 Syntéza angulárního [3]fenylenu

Na základě předchozích výsledků reakcí bifenylenu s alkyny jsem se rozhodl aplikovat metodiku inserce alkynů i na složitější substrát – derivát angulárního [3]fenylenu (obrázek 1.7). Tato látka, ani žádný její derivát nejsou komerčně dostupné, a proto bylo nutné tento pentacyklický skelet připravit podle postupu popsaného v literatuře.[14] Z technických důvodů byl tento postup proveden s drobnými obměnami.



Obrázek. 1.7. Tetrasilylovaný angulární [3]fenylen.

Jeho příprava vychází z komerčně dostupného hexabrombenzenu (schéma 1.7), který byl selektivně dehalogenován na 1,2,3,4-tetrabrombenzen pomocí hydrátu hydrazinu v ethanolu. Dle publikovaného postupu[15] měla být tato reakce provedena při teplotě varu reakční směsi s reakční dobou 24 hodin a izolovaný výtěžek byl uveden 55%. Já jsem se rozhodl pro urychlení této reakce v mikrovlnném reaktoru, kterým disponuje naše pracoviště. Tím jsem významně zkrátil reakční čas na pouhých 30 minut a požadovaný 1,2,3,4-tetrabrombenzen jsem získal ve výtěžku 87%. Separace produktu od výchozí látky nečinila problém, neboť výchozí hexabrombenzen vyniká velmi nízkou rozpustností ve většině organických rozpouštědel, zatímco 1,2,3,4-tetrabrombenzen se rozpouští poměrně dobře. Dalším krokem syntézy byl Sonogashirův coupling s ethynyltrimethylsilanem do čtvrtého stupně. Jelikož originální postup vyžadoval zahřívání za zvýšeného tlaku, což by bez použití autoklávu bylo jen těžko bezpečně realizovatelné, rozhodl jsem se rovněž pro využití mikrovlnného reaktoru, ve kterém lze snadno provádět i reakce za zvýšeného tlaku. Tím jsem připravil chráněný tetraethynylovaný benzen **19** ve výtěžku 35%. Následně jsem provedl odchránění trimethylsilylových skupin fluoridem draselným na tetraethynylbenzen **20**. Ten je podle údajů v literatuře nestabilní, a proto jsem jeho roztok z reakční směsi bez izolace a bez přečištění použil do dalšího kroku. Tím byla intermolekulární [2+2+2] cyklotrimerizaci s bis(trimethylsilylacetylenem). Tato reakce byla katalyzována $CpCo(CO)_2$ a pro vyšší účinnost byla zahřívána dvěma halogenovými lampami o příkonu 250W. Kýžený produkt **21** byl získán s výtěžkem 51%, což prakticky odpovídá již publikovanému výtěžku v literatuře

(56%). Takto získaná pentacyklická látka **21** posloužila jako intermediát k syntéze kondenzovaných aromatických látek.

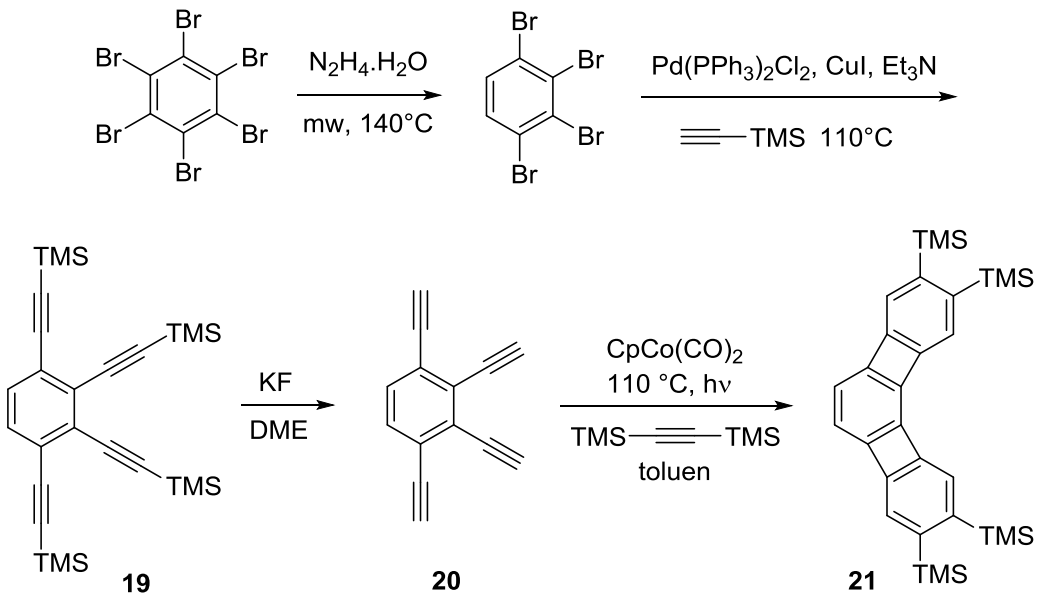
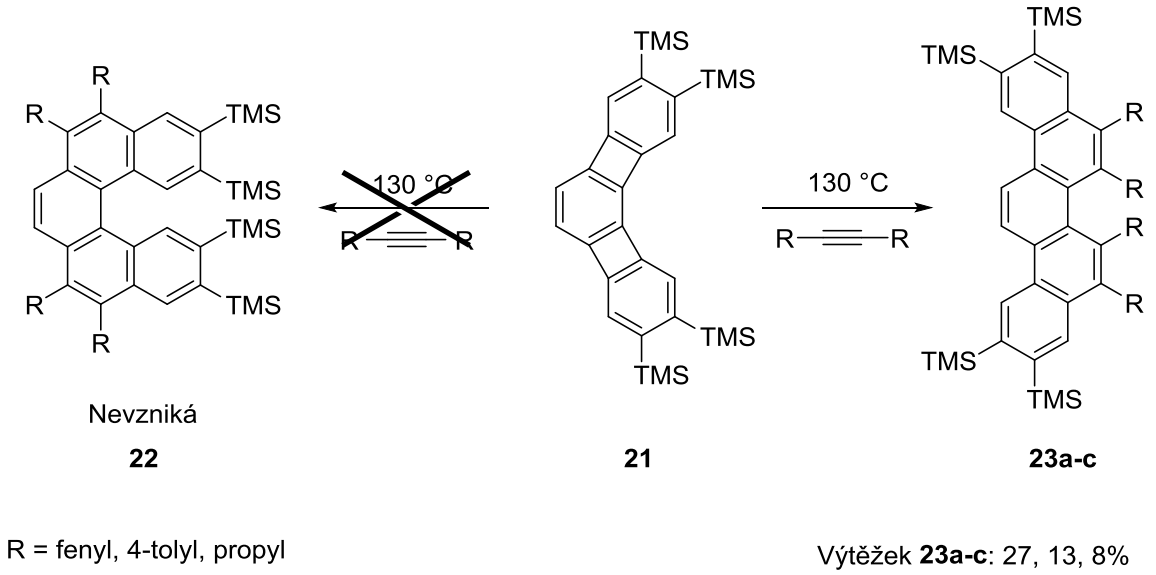


Schéma 1.7. Příprava tetrasilylovaného derivátu angulárního [3]fenylenu.

3.4.3 Reakce angulárního [3]fenylenu s alkyny

Připravený angulární [3]fenylen **21** jsem podrobil několika reakcím se symetricky substituovanými alkyny, neboť v případě nesymetricky substituovaných alkynů by pravděpodobně docházelo ke vzniku směsi několika regioisomerních produktů. V neposlední řadě mě zajímala regioselektivita této adice. Očekával jsem reakci s oběma cyklobutanovými kruhy a přístup katalyzátoru ze stericky méně bráněné strany. Tím by po následné inserci alkynů a reduktivní eliminaci katalyticky aktivního komplexu vznikly příslušné deriváty pentahelicenu **22** (schéma 1.8). Jako vhodné alkyny jsem zvolil difenylethyn, di-*p*-tolylethyn a 4-oktyn. Ve všech případech jsem oproti očekávání získal produkty adice ze stericky více bráněné strany - deriváty picenu **23**, jenž byly izolovány s výtěžky 27, 13 a 8%. U dvou látek byla jejich struktura potvrzena na základě rentgenostrukturní analýzy monokrystalu. Pravděpodobným důvodem pozorované regioselektivity je vyšší termodynamická stabilita těchto picenů oproti helicenům, jež byla potvrzena na základě kvantově chemických výpočtů.[16] Důvodem takto nízkých výtěžků je jednak nízká konverze výchozího fenylenu **21** a

dále pak vznik řady vedlejších produktů, jež nebyly od sebe separovány ani identifikovány. Nutno však dodat, že část výchozího fenylenu **21** byla regenerována z reakční směsi (25-30%).



R = fenyl, 4-tolyl, propyl

Výtěžek **23a-c**: 27, 13, 8%

Schéma 1.8. Reakce otevírání angulárního [3]fenylového skeletu aklyny.

Určitou výzvou bylo odzkoušení analogické reakce **21** s diferrocenylacetylenem (schéma 1.9). Zde se pravděpodobně již projevila sterická náročnost ferrocenylových skupin, neboť jsem získal produkt cykloadice pouze do prvního stupně. Navíc tento monoadukt vznikal velmi neochotně i při zvýšení reakční teploty z obvyklých 130 °C na 160 °C. Obtíže činilo i získání analyticky čisté látky opakovanou kolonovou chromatografií a krystalizací a mimo jiné je důvodem relativně nízkého izolovaného výtěžku (17%). V reakční směsi jsem také detekoval malé množství produktu adice s jedním cyklopropanovým kruhem, doprovázeného štěpením druhého cyklobutanového kruhu (látka **24**). Dle ^{1}H NMR vzniklo této tetracyklické látky **25** zhruba desetkrát menší množství oproti hlavnímu produktu **24**.

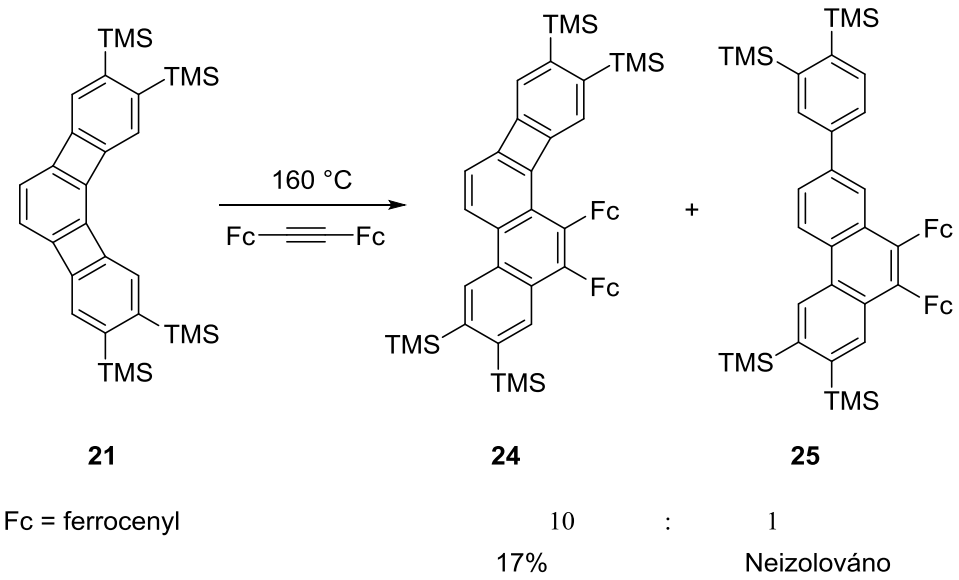


Schéma 1.9. Reakce látky **21** s diferrocenylacetylenem.

3.4.4 Reakce bifenylenu s nitrily

Analogicky k reakcím bifenylenu s alkyny byly vyzkoušeny do té doby nepublikované reakce bifenylenu s nitrily. Jedná se o jakousi analogii cykloadičních reakcí bifenylenu s alkyny. Těmito reakcemi byly skutečně připraveny příslušné 6-substituované fenanthridiny, jak bylo zamýšleno. Pro vyzkoušení a optimalizaci metodiky se mi jevilo jako nejvhodnější použít nějaký jednoduchý, dostupný a elektronově chudý nitril. Všechny tyto požadavky splňuje benzonitril, který jsem proto zvolil jako první. Protože se jedná o kapalinu, kterou lze poměrně dobře destilovat za sníženého tlaku, použil jsem ho zároveň jako rozpouštědlo, neboť nadbytek lze jednoduše oddestilovat z reakční směsi. Protože jsou v literatuře popsány [2+2+2] cyklotrimerizační reakce alkynů s nitrily, jež jsou katalyzovány komplexy rhodia,[17] rozhodl jsem se nejprve pro vyzkoušení katalytického systému $[RhCl(cod)]_2$/dppe). Ten skutečně zprostředkoval danou cykloadiční reakci. Vyzkoušel jsem i katalytický systém $[IrCl(cod)]_2$/dppe, jenž účinně zprostředkovával reakce bifenylenu s alkyny, ale v přítomnosti nitrilů se však ukázal jako neaktivní.

Nitrily jsou obecně méně reaktivní pro cyklotrimerizační reakce oproti alkynům. Proto jsem očekával, že bude nutné provádět reakce při vyšší reakční teplotě oproti reakcím bifenylenu s alkyny. Nejprve jsem vyzkoušel zahřívat reakční směs bifenylenu s 10 mol% $[RhCl(cod)]_2$ a 10 mol% dppe v benzonitrilu v mikrovlnném reaktoru na teplotu 200 °C po dobu 30 minut. Takto došlo jen k částečné konverzi výchozí látky a další zahřívání už nevedlo ke zvýšení podílu produktu v reakční směsi. Pouze docházelo k postupné tepelné degradaci výchozího bifenylenu. Očekávaný fenanthridin byl z reakční směsi izolován ve výtěžku pouze 16% a ani další experimenty s prodlouženou reakční dobou nepřinesly lepší výsledek. Pravděpodobnou příčinnou mohla být degradace katalyzátoru, ačkoli nebyla doprovázena typickým vysrážením kovu z reakční směsi, jenž bývá někdy pozorováno při degradaci některých katalyzátorů na bázi přechodných kovů. Rozhodl jsem se proto ještě zvýšit množství katalyzátoru (20 mol%). Došlo však pouze k malému zvýšení výtěžku. Proto jsem se rozhodl provést reakci pouze za termických podmínek (zahřívání na olejové lázni). Ačkoli mnoho reakcí může být urychleno právě mikrovlnným ohřevem a je při nich dosahováno lepších výtěžků, v tomto případě jsem pozoroval opačný trend. Došlo ke zvýšení konverze a nejlepšího výsledku jsem dosáhl při zahřívání reakční směsi na olejové lázni při teplotě 190 °C po dobu 4 hodin. Výtěžek reakce činil podle ^{1}H NMR 50% a izolovaný výtěžek byl 39%. Značná část bifenylenu však stále zůstávala nezreagována. Dalším prodlužováním

reakční doby sice došlo k úplnému vymizení bifenylenu z reakční směsi, ale rovněž i k postupnému rozkladu produktu. I tak jsem se rozhodl použít tento katalytický systém k reakcím bifenylenu s dalšími nitrily (tabulka 1.5, vstupy 2 až 6, metoda A). Reakce s acetonitrilem (vstup 2) byla provedena v mikrovlnném reaktoru při teplotě 200 °C s použitím acetonitrilu jako rozpouštědla. V mikrovlnném reaktoru byly provedeny i reakce s dalšími třemi nitrily (vstupy 3, 4, 6). To jsou pevné látky, které byly rozpuštěny v bezvodém tetrahydrofuranu a použity v desetinásobném přebytku. Mikrovlnný ohřev jsem v těchto případech zvolil zejména z technických důvodů, neboť jsem neměl k dispozici autokláv a v mikrovlnném reaktoru lze bezpečně zahřívat reakční směsi vysoko nad jejich bod varu v hermeticky uzavřených vialkách. Reakce s pyridin-2-karbonitrilem (vstup 5), což je nízkotající pevná látka, která může posloužit jako rozpouštědlo, byla provedena za termických podmínek. V tomto případě bylo dosaženo nejlepšího izolovaného výtěžku (80%) při použití výše zmíněného katalytického systému. Protože předchozí reakce probíhaly s relativně nízkými výtěžky a všechny vyžadují použití velkého množství katalyzátoru, bylo žádoucí nalézt efektivnější katalytický systém. V literatuře jsou známy cyklotrimerizační reakce alkynů s nitrily, jenž jsou katalyzovány komerčně dostupným kationtovým komplexem $[Rh(cod)_2BF_4]$ v kombinaci s fosfinovými ligandy.[18] Analogicky k těmto cyklotrimerizacím jsem vyzkoušel katalyzovat reakce bifenylenu s benzonitrilem právě tímto kationtovým komplexem v kombinaci s dppe. Jelikož reakce proběhla úspěšně a příslušný 6-fenylfenanthridin **26a** byl izolován ve výtěžku 92% (vstup 1, metoda B), rozhodl jsem se nadále používat tento nový katalytický systém. Většina reakcí, jež byly prováděny s oběma katalyzátory, poskytla produkty s lepšími výtěžky (tabulka 1.3), ačkoli bylo použito menší množství katalyzátoru (10 mol%). Výjimkou byly reakce s 4-chlorbenzonitrilem (vstup 4) a 2-pyridinkarbonitrilem (vstup 5), které poskytly produkty s vyššími výtěžky při použití $[RhCl(cod)]_2$/dppe. Reakce s 4-methoxybenzonitrilem (vstup 6) proběhla, v rámci statistické chyby, stejně s oběma katalyzátory. Následujících 5 reakcí (vstupy 7 až 11) jsem prováděl pouze s $[Rh(cod)_2BF_4]$/dppe a s výjimkou reakce s fenylacetonitrilem (vstup 11) byly provedeny v mikrovlnném reaktoru. Za zmínku stojí reakce bifenylenu s chirálním (*R*)-tetrahydrofuran karbonitrilem (vstup 10), čímž sice došlo ke vzniku příslušného fenanthridinu, bohužel ale zřejmě došlo k racemizaci a vzniklý produkt **26j** nevykazoval žádnou optickou rotaci polarizovaného světla.

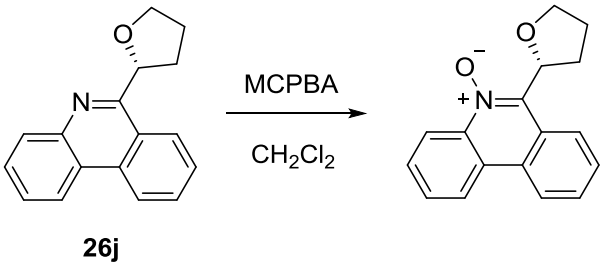


Schéma 1. 10. Oxidace látky **26j** na *N*-oxid.

Přesto jsem vzniklý produkt oxidoval na příslušný *N*-oxid pomocí MCPBA (schéma 1. 10). Ačkoli izolovaný výtěžek oxidace byl poměrně nízký (28%), očekávaný produkt byl získán a mohla být vyzkoušena jeho katalytická aktivita pro reakci benzaldehydu s allyltrichlorsilanem v přítomnosti *N*,*N*-diisopropylethylaminu. V případě opticky čistého *N*-oxidu by se mohlo jednat o zajímavý organický katalyzátor. Bohužel ani mnou získaný racemický katalyzátor nebyl aktivní a danou reakci vůbec nezprostředkoval.

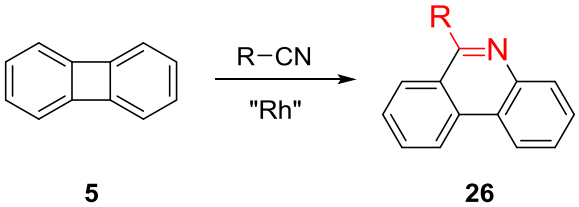
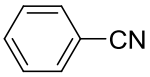
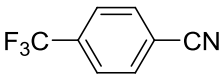
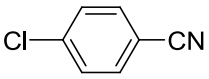
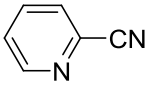
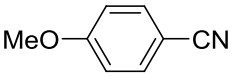
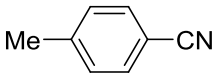
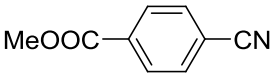
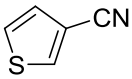
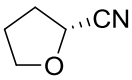
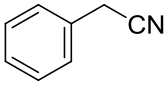


Schéma 1.11. Reakce bifenylenu s nitrily.

Tabulka 1.5. Reakce bifenylenu s nitrily

Vstup	Nitril	Produkt	Metoda A[a] Výtěžek (%)[b]	Metoda B[a] Výtěžek (%)[b]
1		**26a**	39[c]	92[c]
2	Me−CN	**26b**	26	40
3		**26c**	39	78
4		**26d**	57	40
5		**26e**	80[c]	25[c]
6		**26f**	28	27
7		**26g**		34
8		**26h**		70
9		**26i**		49
10		**26j**		26
11		**26k**		28[c]

[a] A: $[Rh(cod)Cl]_2$ (20 mol-%), dppe (40 mol-%), 190-200 °C, MW 0.5-6 h.
B: $[Rh(cod)_2BF_4]$ (10 mol-%), dppe (10 mol-%), 190°C, MW, 1 h, nebo Δ, 18h.
[b] Izolovaný výtěžek.
[c] Reakce byla provedena za termických podmínek, 4-18 h, 180 °C.

Tato nová metodika se ukázala vhodná především pro syntézu 6-arylovaných fenanthridinů, ačkoli i reakce s některými alifatickými nitrily byly úspěšné. Naproti tomu zcela neúspěšné byly reakce s cyklohexankarbonitrilem, 2-chlorbenzonitrilem a 4-

brombenzonitrilem. V těchto případech nebylo detekováno ani stopové množství produktu.

3.4.5 Příprava komplexů a ligandů

Dusíkaté heteroatomy mohou i v aromatických sloučeninách sloužit jako Lewisovy báze a tvořit komplexy s kationty přechodných kovů. Například 2,2´-bipyridin je poměrně běžný ligand pro celou řadu přechodných kovů. Analogicky k 2,2´-bipyridinu jsem se rozhodl připravit obdobný komplex látky **26e** s jednomocným rhodiem reakcí s $[Rh(cod)Cl]_2$. Izolace čisté látky nebyla zpočátku úspěšná, ale po několika neúspěšných pokusech o krystalizaci se mi nakonec přeci jen podařilo vypěstovat monokrystaly komplexu, jenž byly použitelné pro rentgenostrukturní analýzu. Stanovená struktura (změřila RNDr. Ivana Císařová, CSc.) byla ale neočekávaná, neboť pravděpodobně během krystalizace došlo k oxidaci centrálního kovu vzdušným kyslíkem a namísto komplexu Rh^{+} jsem izoloval oktaedrický komplex Rh^{III}. Během reakce došlo k zániku obou dvojných vazeb na cyklooktadienu. Místo těchto dvojných vazeb došlo k vytvoření dvou nových vazeb Rh-C a díky tomu došlo k přemostění atomů uhlíku v pozicích 1 a 4 a atomy uhlíku v pozicích 2 a 5 byly propojeny etherovým můstkem (schéma 1.12 a obrázek 1.8).

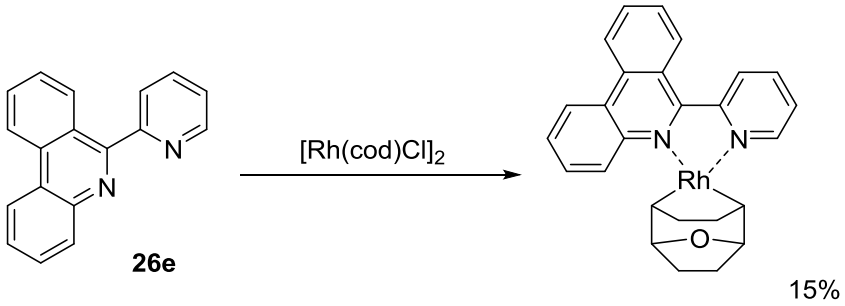
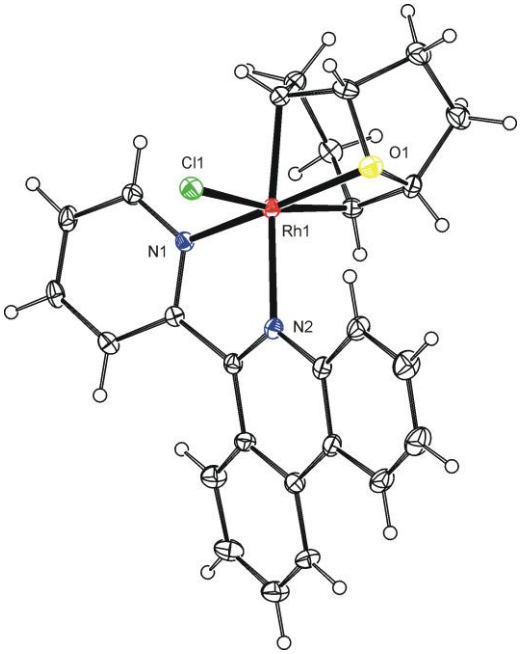


Schéma 1.12. Příprava komplexu rhodia s ligandem **26e**.

Atom kyslíku tohoto etherického můstku tvoří koordinačně kovalentní vazbu s atomem rhodia. V literatuře byla popsána obdobná tvorba komplexu rhodia s použitím peroxidu vodíku,[19] ale použití pouze vzdušného kyslíku k oxidaci rhodia nikde popsané není.



Obrázek 1.8. Struktura komplexu získaného reakcí $[Rh(cod)Cl]_2$ s látkou **26e** a vzdušným kyslíkem.

Metodiku reakce bifenylenu s nitrilovou skupinou jsem využil k přípravě tridentátního ligandu **28** z pyridin-2,4-dikarbonitrilu. Zde jsem zvolil stechiometrický poměr dinitrilu vůči bifenylenu 1:2 a zahřívání reakční směsi v mikrovlnném reaktoru. Bohužel, tato reakce probíhala poměrně neochotně do druhého stupně. Produkt reakce s oběma nitrilovými skupinami jsem izoloval s výtěžkem pouze 5% a monoadukt s jednou nitrilovou skupinou **27** jsem získal ve výtěžku 36%. Většinu nezreagovaného bifenylenu (51% navážky) se ovšem povedlo regenerovat z reakční směsi. Kvůli velmi malému výtěžku diaduktu jsem cílový ligand připravoval dvoustupňově. Nejprve jsem provedl mono-inserci a až po izolaci produktu **27** jsem provedl jeho následnou reakci do druhého stupně. Pro zvýšení konverze nitrilu jsem použil 50% nadbytek bifenylenu. Ačkoli i za těchto podmínek byl izolovaný výtěžek poměrně nízký – pouze 18%, separace produktu od výchozích látek proběhla téměř kvantitativně, takže oba reaktanty bylo možné znovu použít.

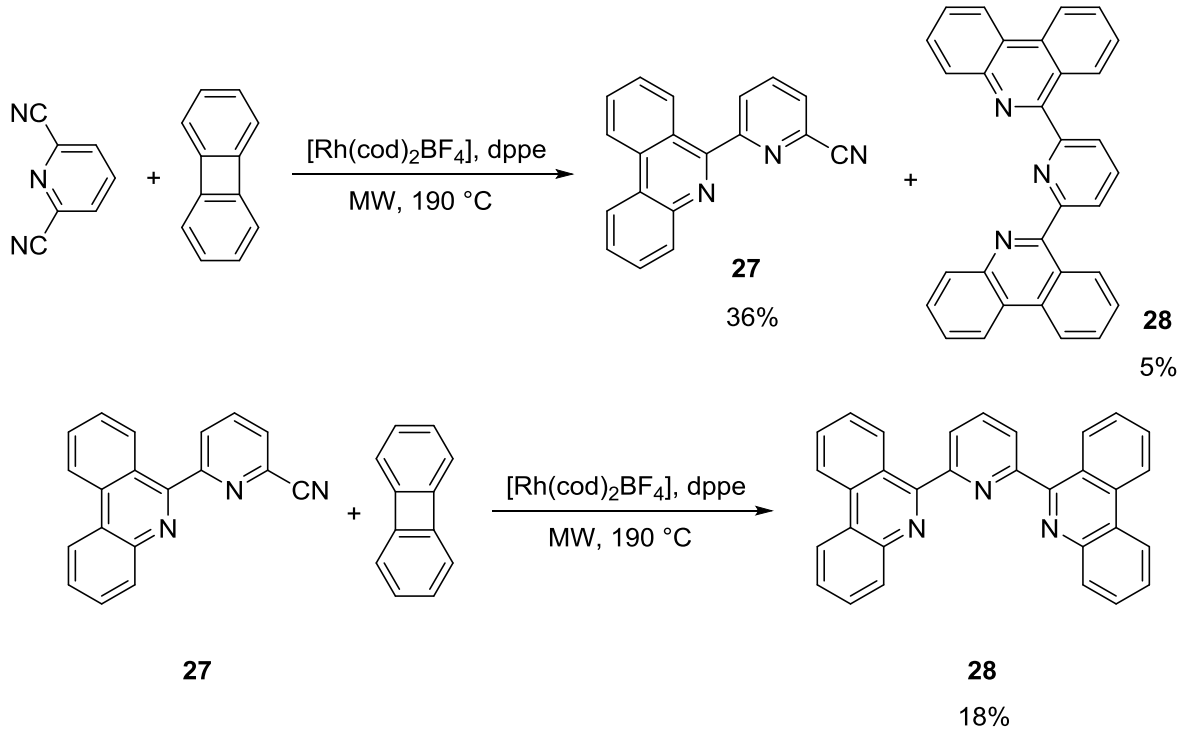


Schéma 1.12. Příprava tridentátního ligandu **22**.

Takto připravený tridentátní ligand **28** jsem podrobil reakci s $[Rh(cod)Cl]_2$ a očekával vznik komplexu, ve kterém všechny 3 donorní dusíkové heteroatomy vytvoří koordinačně kovalentní vazby s kationem rhodia. Komplex s očekávanou strukturou však nevznikl a na základě rentgenostrukturní analýzy monokrystalu (kterou měřila RNDr. Ivana Císařová, CSc.) jsem zjistil, že došlo ke koordinaci rhodia pouze s jedním atomem dusíku (schéma 1.13 a obrázek 1.8).

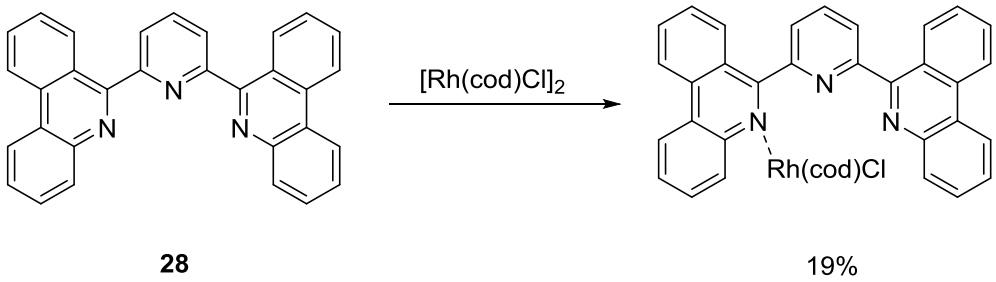
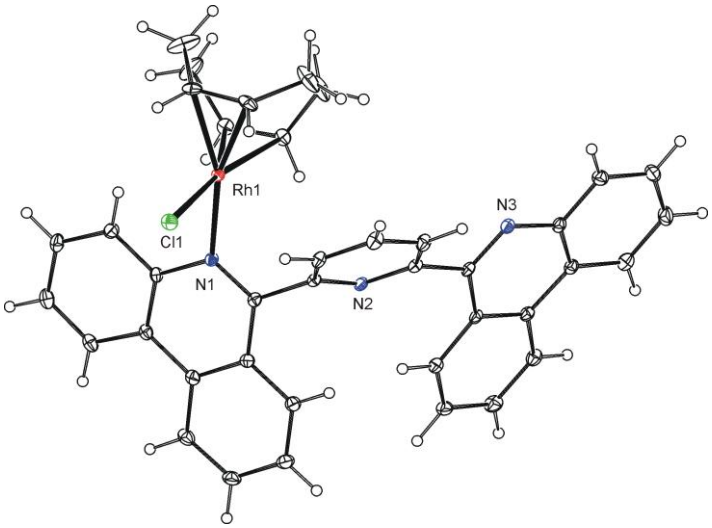


Schéma 1.13. Příprava komplexu rhodia s ligandem **26e**.

Separace i analýza tohoto komplexu byly velice obtížné, mimo jiné z důvodu jeho nízké rozpustnosti v běžných organických rozpouštědlech. Charakterizace tohoto komplexu pomocí ^{1}H NMR nebyla úspěšná. Nejprve jsem naměřil složité spektrum, kdy jsem nemohl

určit, jestli se jedná o směs látek, nebo o dynamické chování komplexu v roztoku. Rozhodl jsem se zkusit komplex přečistit opakovanou krystalizací z benzenu. Získaná látka již vykazovala v aromatické oblasti odpovídající odezvu, ale pravděpodobně došlo k částečné disociaci cyklooktadienového ligandu.



Obrázek 1.9. Struktura komplexu získaného reakcí látky **28** s $[Rh(cod)Cl]_2$.

3.5 Závěr

Byly optimalizovány reakční podmínky pro reakce bifenylenu s alkyny kde se používají dobře dostupné a stabilní ligandy. Za těchto podmínek byl připraven adukt reakce bifenylenu s diferrocenylacetylenem ve výtěžku 42%. To je poměrně zajímavý výsledek, neboť se jedná o velice nereaktivní alkyn, který se ze sterických důvodů obvykle neúčastní cyklizačních reakcí. Dále byly nalezeny reakční podmínky pro zcela nové reakce bifenylenu s nitrily. Touto novou metodikou byla připravena řada 6-substituovaných fenanthridinů a dva nové ligandy ze kterých byly připraveny komplexy rhodia. V jednom případě byla pozorována oxidace cyklooktadienu vzdušným kyslíkem v koordinační sféře rhodia.

3.6 Experimentální část

3.6.1 Reakce bifenylenu s alkyny

Obecný postup pro reakce bifenylenu s alkyny. Do vialky se septem pod argonovou atmosférou byl přidán $[IrCl(cod)_2]_2$ (13.4 mg, 0.02 mmol), dppe (15.9 mg, 0.04 mmol). Poté byl přidán toluen (1 ml) a reakční směs byla míchána do rozpuštění katalyzátoru (5 min). Poté byl přidán bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2 mmol), příslušný alkyn (1–4 ekviv.) a reakční směs byla zahřívána na olejové lázni na teplotu 130 °C po dobu 4 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu poskytla příslušný product **10**.

9-Methyl-10-fenylfenanthren (10a). Podmínky: bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2 mmol), 1-fenylprop-1-yn (23.2 mg, 24.5 μL, 0.2 mmol), 130 °C, 4h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan) poskytla 45 mg (83%) produktu jako bezbarvé pevné látky.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.49 (s, 3H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.38-7.64 (m, 6H), 7.66-7.76 (m, 2H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.74-8.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17.32, 122.32, 122.84, 125.07, 125.60, 126.19, 126.33, 126.80, 127.02 (2C), 127.42, 128.39, 129.33, 129.82, 129.93, 130.34 (2C), 131.88, 132.30, 137.05, 140.71. R_f (hexan) = 0.27. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty. [20]

9,10-Difenylfenanthren (10b). Podmínky: bifenylen **5** (32 mg, 0.21 mmol), difenylacetylen (36 mg, 0.2 mmol), 130 °C, 3.5h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (20/1 hexan/EtOAc) poskytla 31 mg (47%) produktu jako bezbarvé pevné látky.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15-7.28 (m, 10H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 122.46, 126.37, 126.44, 126.59, 127.56 (2C), 127.82, 129.97, 131.02 (2C), 131.85, 137.18, 139.54. R_f (20/1 hexan/EtOAc) = 0.35. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty.[20]

9,10-Di(p-tolyl)fenanthren (10c). Podmínky: bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2 mmol), di(*p*-tolyl) acetylene (82 mg, 0.4 mmol), 130 °C, 4h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/ CH_2Cl_2) poskytla 41 mg (57%) produktu jako bezbarvé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.33 (s, 6H), 7.06 (s, 8H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz, 2H), 7.65 (apt, *J* = 6.9, 6.9, 1.5 Hz, 2H), 8.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.24, 122.40, 126.20, 126.47, 127.85, 128.31 (2C), 129.91, 130.84 (2C), 132.16, 135.75, 136.06, 137.16. R_f (10/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.33. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty.[21]

Dimethyl 4,4´-(fenanthren-9,10-diyl)dibenzoát (10d). Podmínky: bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2 mmol), dimethyl-4,4´-(ethyn-1,2-diyl)dibenzoát (59 mg, 0.2 mmol), 130 °C, 4h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla 10 mg (11%) produktu jako nažloutlá pevné látky.
T.t. = 303 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 6H), 7.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H), 7.44-7.54 (m, 4H), 7.70 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 8.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 52.10, 122.65, 126.88, 126.92, 127.49, 128.63, 129.1 (2C), 130.12, 131.05 (2C), 136.19, 144.26 (2C), 166.90; IR (KBr) ν 728, 767, 1104, 1115, 1275, 1289, 1730 cm^{-1}; MS (ES+) m/z (%) 469, (100, M^{+}+ Na), 415 (15), 239 (4); HRMS vypočteno pro $C_{30}H_{22}O_4Na$ 469.1410, nalezeno 469.1408. R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.30.

9,10-Dipropylfenanthren (10e). Podmínky: bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2 mmol), okt-4-yn (88 mg, 118 µL, 0.8 mmol), 130 °C, 4h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (toluene) poskytla 42 mg (80%) produktu jako bezbarvé pevné látky.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.71-1.86 (m, 4H), 3.12-3.22 (m, 4H), 7.58-7.68 (m, 4H), 8.10-8.17 (m, 2H), 8.70-8.78 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.82, 23.99, 31.50, 122.90, 124.71, 125.35, 126.50, 129.81, 131.33, 133.84. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty. [22]

9-Ferrocenyl-10-methylfenanthren (10f). Podmínky: bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2 mmol), propynylferrocene (45 mg, 0.2 mmol), 130 °C, 4h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/CH_2Cl_2) poskytla 40 mg (53%) produktu jako pevné oranžové látky.
T.t. = 161 °C; 1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 2.69 (s, 3H), 4.01 (s, 5H), 4.18 (apt, 2H), 4.35 (apt, 2H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.54-8.62 (m, 2H), 9.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 19.23, 67.31 (2C), 69.71 (5C), 72.96 (2C), 86.02, 122.37, 122.65, 124.95, 125.05, 125.39, 125.95, 126.74, 127.92, 129.46, 129.69, 131.04, 131.80, 131.93, 132.45; IR (KBr) ν 503, 720, 746, 826, 999, 1105, 1442, 1491 cm^{-1}; MS (ES+) m/z

(%) 376 (100, M+), 171 (3); HRMS vypočteno pro $C_{25}H_{20}Fe$ 376.0909, nalezeno 376.0908. R_f (5/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.48.

Methyl 4-(9-ferrocenylfenanthren-10-yl)benzoát (10g). Podmínky: bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2 mmol), methyl 4-(2-ferrocenylethynyl)benzoát (69 mg, 0.2 mmol), 130 °C, 4h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 51 mg (51%) produktu jako pevné oranžové látky.
T.t. = 113 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 3.51 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.99 (s, 5H), 4.02 (s, 2H), 7.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.24 (apt, 1H), 7.41 (apt, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 8.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 52.47, 68.69 (2C), 70.95 (5C), 73.97 (2C), 86.40, 123.79, 123.97, 126.36, 127.43, 127.72, 127.86, 128.50, 129.96, 130.22, 130.42 (2C), 131.36, 132.03, 132.20, 132.75, 132.98, 133.06 (2C), 139.51, 147.94, 167.63; IR (KBr) ν 3092, 1718, 1276, 1104, 823, 759, 728, 489 cm^{-1}; MS (ES+) m/z (%) 519 (85, M^++ Na), 496 (100), 346 (17). HRMS vypočteno pro $C_{32}H_{24}O_2FeNa$ 519.1018, nalezeno 519.1022. R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0.28.

9,10-Diferrocenylfenanthren (10h). Podmínky: bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2 mmol), *m*-xylen (1.5 ml), diferrocenylacetylen (79 mg, 0.2 mmol), 160 °C, 6.5 h. Krystalizace (hexan/CH_2Cl_2) poskytla 46 mg (42%) produktu jako pevné oranžové látky.
T.t. = 275 °C; ^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 3.89 (s, 10H), 4.05 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 7.52 (apt, 2H), 7.57 (apt, 2H), 8.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 9.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 68.00 (2C), 70.31 (5C), 74.51 (2C), 88.31, 123.31, 125.66, 126.52, 128.95, 130.95, 132.57, 135.05; IR (KBr) ν 1407, 1104, 1044, 1000, 824, 754, 724, 515, 493, 481 cm^{-1}; MS (EI) m/z (%) 546 (100, M+), 481 (70), 425 (28), 360 (67), 303 (37), 302 (48), 300 (25), 276 (16), 121 (78), 56 (14); HRMS vypočteno pro $C_{34}H_{26}Fe_2$ 546.0733, nalezeno 546.0741. R_f (4/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.40.

3.6.2 Reakce alkynů s angulárním [3]fenylenem 21

Obecný postup pro přípravu picenů. Do uzavřené vialky pod septem byl přidán $[IrCl(cod)_2]_2$ (13.4 mg, 0.02 mmol) a dppe (15.9 mg, 0.04 mmol). Poté byl přidán toluen (1 ml) a reakční směs byla míchána do rozpuštění katalyzátoru (5 min). Poté byl přidán

angulární [3]fenylen **21** (51.4 mg, 0.1 mmol), příslušný alkyn (2–8 ekviv.) a reakční směs byla zahřívána na olejové lázni na teplotu 130 °C po dobu 5 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie odparku, následovaná preparativní TLC poskytla příslušný produkt.

2,3,10,11-Tetrakis(trimethylsilyl)-5,6,7,8-tetrafenylpicen (23a). Podmínky: **21** (44 mg, 0.086 mmol), 1,2-difenylacetylen (30.1 mg, 0.17 mmol), 4 h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (20/1, poté 10/1 hexan/CH_2Cl_2) poskytla 20 mg (27%) produktu jako nažloutlé pevné látky.

T.t. = 313 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.21 (s, 18H), 0.57 (s, 18H), 6.00-6.19 (m, 6H), 6.55-6.70 (m. 4H), 6.89 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 6.96 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.20 (dddd, *J* = 7.2, 7.2, 1.5, 1.5 Hz, 2H), 7.32-7.45 (m, 4H), 7.78 (s, 2H), 8.97 (s, 2H), 9.19 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63, 2.06, 121.13, 125.45, 125.64 (2C), 126.19, 126.80, 127.75, 128.22, 129.52, 129.83, 130.42, 130.56, 131.25, 132.27, 133.40 (2C), 135.32, 136.86, 138.18, 139.88, 140.35, 142.71, 142.93. IR (KBr) ν 2953, 1440, 1250, 1122, 853, 839, 757, 699 cm^{-1}; MS (ES+) m/z (%) 894 (80, M^++ Na), 893 (100), 822 (14), 821 (19), 783 (10), 390 (4); HRMS vypočteno pro $C_{58}H_{62}Si_4Na$ 871.3977, nalezeno 871.3986. R_f (10/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.32.

2,3,10,11-Tetrakis(trimethylsilyl)-5,6,7,8-tetra(*p*-tolyl)picen (23b). Podmínky: **21** (51.4 mg, 0.1 mmol), 1,2-di(*p*-tolyl)acetylene (62 mg, 0.3 mmol), 5h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/CH_2Cl_2) poskytla 6 mg produktu a 13 mg směsné frakce ze které bylo získáno krystalizací (2/1 hexan/EtOH) dalších 6 mg produktu. Celkem bylo získáno 12 mg (13%) produktu jako žluté pevné látky.

T.t. = 194 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.22 (s, 18 H), 0.55 (s, 18H), 2.19 (s, 6H), 2.35 (s, 6H), 5.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 6.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 6.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.73 (s, 2H), 8.92 (s, 2H), 9.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 1.64, 2.06, 21.01, 21.24, 120.74, 126.28 (2C), 127.43, 127.63, 128.94, 129.28, 129.72, 130.20, 130.96, 131.60, 132.06, 133.40 (2C), 134.68, 135.35, 135.55, 136.42, 136.80, 137.58, 138.14, 142.24, 142.56; IR (KBr): ν 755, 817, 842, 1249, 2952 cm^{-1}; MS (ES+) m/z (%) 949 (100, M^++ Na), 879 (17), 878 (22), 840 (13), 689 (14), 615 (16), 541 (13), 467 (11), 355 (6); HRMS vypočteno pro $C_{62}H_{71}Si_4$ 927.4627, nalezeno 927.4624. R_f (10/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.20.

2,3,10,11-Tetrakis(trimethylsilyl)-5,6,7,8-tetrapropylpicen (23c). Podmínky: **21** (51.4 mg, 0.1 mmol), okt-4-yne (88 mg, 117 μL, 0.8 mmol), 5 h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (30/1 hexan/CH_2Cl_2), následovaná dělením na preparativní TLC (30/1 hexan/CH_2Cl_2) poskytla 6 mg (8%) produktu jako nažloutlé pevné látky.
T.t. = 155 °C; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 0.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.39-0.42 (m, 2H), 0.49 (s, 18H), 0.52 (s, 18H), 0.85-1.00 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.92-2.02 (m, 4H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 4H), 3.42-3.48 (2H), 8.47 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 9.05 (s, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 2.05, 2.10, 14.08, 14.82, 24.91 (2C), 31.40, 35.56, 119.84, 127.84, 128.45, 128.97, 130.60 (2C), 131.95, 133.01, 137.38, 141.30, 142.46; IR (KBr): ν 2955, 2924, 1461, 1247, 854, 838, 756; MS (ES+) m/z (%) 758 (67, M^++ Na), 757 (100), 735 (17), 647 (10), 310 (18), 239 (5), 185 (7); HRMS vypočteno pro $C_{46}H_{71}Si_4$ 735.4627, nalezeno 735.4618. R_f (30/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.3.

5,6-Diferrocenyl-2,3,9,10-tetrakis(trimethylsilyl)benzo[3,4]cyclobuta[1,2,b]fenanthren (24). Podmínky: **21** (154 mg, 0.3 mmol), *m*-xylen, 1,2-diferrocenylacetylen (236 mg, 0.6 mmol), 160 °C, 8 h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/CH_2Cl_2), následovaná krystalizací (3/1 hexan/CH_2Cl_2) poskytla 46 mg (17%) produktu jako pevné oranžové látky.
T.t. = 317 °C; ^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 0.35 (s, 9H), 0.37 (s, 9H), 0.51 (s, 9H), 0.71 (s, 9H), 3.60-4.50 (bs, 8H), 3.92 (s, 5H), 4.03 (s, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.85 (s, 1H) ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 2.61 (3C), 2.66 (6C), 2.94 (3C), 70.28 (5C), 70.46 (5C), 74.44 (4C), 74.83 (4C), 88.05, 89.14, 112.03, 117.50, 124.65, 125.52, 130.06, 131.14, 131.59, 132.03, 134.29, 135.75, 136.07, 136.56, 141.18, 142.44, 148.71, 149.30, 149.43, 149.94, 151.19, 151.54; IR (KBr): ν 755, 838, 854, 1026, 1251 cm^{-1}; MS (ES+) m/z (%) 908 (100, M^+), 270 (6); HRMS vypočteno pro $C_{52}H_{60}Fe_2Si_4$ 908.2465, nalezeno 908.2466. R_f (5/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.58.

3.6.3 Reakce bifenylenu s nitrily

Obecný postup pro reakce bifenylenu s nitrily. Do vialky se septem pod argonovou atmosférou byl přidán $[RhCl(cod)_2]_2$ (19.8 mg, 0.04 mmol), dppe (31.8 mg, 0.08 mmol), resp. $[Rh(cod)_2BF_4]$ (8.1 mg, 0.02 mmol), dppe (8.1 mg, 0.02 mmol) a bifenylen **5** (30.4 mg, 0.2

mmol). Poté byl přidán příslušný nitril (1.5 ml). Pevné nitrily byly rozpuštěny v THF a použity v desetinásobném nadbytku (2.0 mmol) vůči bifenylenu. Reakční směs byla zahřívána na olejové lázni, nebo v mikrovlnném reaktoru na teplotu 180-200°C. Přebytečný nitril byl z reakční směsi oddestilován za sníženého tlaku (olejová pumpa, 100 °C). Sloupcová chromatografie destilačního zbytku na silikagelu poskytla příslušné fenanthreny.

6-Fenylfenanthridin (26a). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, benzonitril (1.5 ml) olejová lázeň, 190 °C, 18 h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (toluen, poté 5/1 hexan/EtOAc) poskytla 47 mg (92%) produktu jako bezbarvé pevné látky.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 7.50-7.82 (m, 8H), 7.83-7.92 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 121.92, 122.18, 123.72, 125.18, 126.96, 127.13, 128.41, 128.75, 128.86, 128.94, 129.74 (2C), 130.21, 130.62 (2C), 133.46, 139.57, 143.58, 161.21. R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.3. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty.[23]

6-Methylfenanthridin (26b). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, acetonitril (1.5 ml), mikrovlnný reaktor, 200 °C, 2 h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla 15.4 mg (40%) produktu jako nažloutlé pevné látky.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 3.12, (s, 3H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.86-7.94 (m, 1H), 8.21 (bd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 23.28, 121.94, 122.32, 123.77, 125.87, 126.38, 126.58, 127.35, 128.67, 129.21, 130.59, 132.59, 143.77, 158.89. R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.25. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty.[23]

6-(4-(Trifluormethyl)fenyl)fenanthridin (26c). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, 4-trifluoromethylbenzonitril (342 mg, 2.0 mmol), THF (1 ml), mikrovlnný reaktor, 190 °C, 60 min. Sloupcová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 50.4 mg (78%) produktu jako bezbarvé pevné látky.
T.t. = 171 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 7.64, (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.92 (m, 7H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 122.00, 122.38, 123.83, 124.83, 125.35, 125.40, 125.45, 125.50; 127.36 (2C), 128.28, 129.04, 130.14 (2C), 130.40, 130.82, 133.48, 143.33, 143.65, 159.68; IR (KBr) ν 727, 756, 1068, 1112, 1167, 1325 cm^{-1}; MS (ES+) m/z (%) 324

(100, M^++ H); HRMS vypočteno pro $C_{11}H_{13}NF_3$ 324.0995, nalezeno 324.0994. R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0.35.

6-(4-Chlorfenyl)fenanthridin (26d). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, 4-chlorbenzonitril (274 mg, 2.0 mmol), THF (1 ml), mikrovlnný reaktor, 190 °C, 50 min. Sloupcová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 33 mg (57%) produktu jako oranžové pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 7.52-7.59 (m, 2H), 7.59-7.82 (m, 5H), 7.88 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 121.97, 122.32, 123.75, 124.98, 127.15, 127.26, 128.49, 128.67 (2C), 128.96, 130.29, 130.71, 131.14 (2C), 133.50, 134.90, 138.14 143.66, 159.94. R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0.2. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty.[24]

6-(Pyridin-2-yl)fenanthridin (26e). Podmínky: $[RhCl(cod)_2]_2$, dppe, bifenylen, 2-kyanopyridin (1.5 ml), olejová lázeň, 190 °C, 4 h. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla 41 mg (80%) produktu jako bezbarvé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 7.43 (ddd, *J* = 7.5, 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.62-7.96 (m, 5H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1Hz), 8.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 121.97, 122.01, 123.34, 124.18, 124.72, 125.15, 127.30 (2C), 128.70, 128.86, 130.41, 130.55, 133.59, 137.02, 143.52, 148.68, 158.32 (2C). R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.2. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty.[25]

6-(4-Methoxyfenyl)fenanthridin (26f). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, 4-methoxybenzonitril (266 mg, 2.0 mmol), THF (1.0 ml), mikrovlnný reaktor, 190 °C, 60 min. Sloupcová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla 15.5 mg (27%) produktu jako bezbarvé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 3.92 (s, 3H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.78 (m, 5H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 55.50, 113.90, 121.90, 122.21, 123.61, 125.29, 126.80, 127.10, 128.85, 129.02, 130.07, 130.59, 131.23, 132.32, 133.47, 143.91, 160.13, 160.89. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty.[26]

6-(*p*-Tolyl)fenanthridin (26g). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, *p*-toluonitril (234 mg, 2.0 mmol), THF (1.0 ml), mikrovlnný reaktor, 190 °C, 60 min. Sloupcová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 16.5 mg (34%) produktu jako bezbarvé pevné látky.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 2.49 (s, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58-7.79 (m, 5H), 7.82-7.89 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.37, 121.88, 122.14, 123.65, 125.31, 126.76, 127.01, 128.75, 128.95, 129.06, 129.66, 130.31, 130.42, 133,42, 136.91, 138.55, 143.85, 161.28. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty.[26]

Methyl 4-(phenanthridin-6-yl)benzoate (26h). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, methyl 4-kyanobenzoát (322 mg, 2.0 mmol), THF (1.0 ml), mikrovlnný reaktor, 190 °C, 60 min. Sloupcová chromatografie na silikagelu (chloroform, poté 5/1 hexan/EtOAc) poskytla 44.3 mg (70%) produktu jako bezbarvé pevné látky.

T.t. = 162-163 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 8.70 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 3.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 52.26, 121.99, 122.33, 123.82, 124.90, 127.31, 127.29, 128.43, 128.99, 129.71, 129.86, 130.30, 130.37, 130.77, 133.46, 143.64, 144.17, 160.11, 166.83; IR (KBr): ν 3066, 2950, 1721, 1607, 1458, 1428, 1278, 1108 cm^{-1}. HRMS vypočeteno pro $C_{21}H_{15}NO_2$:313.1103, nalezeno 313.1104.

6-(Thiofen-3-yl)fenanthridin (26i). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, thiofen-3-karbonitril (218 mg, 2.0 mmol), THF (1.0 ml), mikrovlnný reaktor, 190 °C, 60 min. Sloupcová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/toluene, poté 5/1 hexan/EtOAc) poskytla 25.3 mg (49%) produktu jako bezbarvé pevné látky.

T.t. = 104 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 7.50-7.55 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.65-7.81 (m, 4H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 121.87, 122.14, 125.34, 125.70, 126.38, 126.86, 127.22, 128.37, 128.78, 129.23, 130.13, 130.54, 133.35, 140.68, 143.68, 156.39; IR (KBr): ν 1311, 1407, 1482, 1562, 1580, 3069 cm^{-1}; R_f

(10/1 hexan/EtOAc) = 0.25; HRMS vypočteno pro $C_{17}H_{12}NS$ 262.06850, nalezeno 262.06852;

6-Tetrahydrofuranylfenanthridin (26j). Do mikrovlnné vialky s argonovou atmosférou byl přidán $[Rh(cod)_2BF_4]$ (60 mg, 0.15 mmol), dppe (60 mg, 0.15 mmol), bifenylen (228 mg, 1.5 mmol), tetrahydrofuran-2-karbonitril (1450 mg, 15.0 mmol), THF (10 ml). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190°C po dobu 1 hodiny. Poté byl z reakční směsi odpařen THF za sníženého tlaku a oddestilován přebytečný nitril (1 mBar, 110 °C). Sloupcová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/CH_2Cl_2) poskytla 97 mg (26%) produktu jako nažloutlé pevné látky.
T.t. = 117 °C; ^{1}H NMR 2.09-2.24 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.59-7.83 (m, 4H), 8.21 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.41-8.47 (m, 1H), 8.49-8.54 (m, 1H), 8.60 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 25.58, 29.83, 68.86, 79.45, 121.71, 122.18, 123.93, 124.63, 126.34, 126.72, 127.03, 128.32, 130.11, 130.30, 133.08, 143.09, 159.12; IR (KBr) ν 2983, 2878, 1583, 1449, 1302, 1066, 952, 761, 728 cm^{-1} ;HRMS vypočteno pro $C_{17}H_{16}NO$ 250.12264, nalezeno 250.12266; R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0.20

6-Benzylfenanthridin (26k). Podmínky: $[Rh(cod)_2BF_4]$, dppe, bifenylen, 2-fenylacetonitril (1 ml), olejová lázeň, 180 °C, 8 hodin. Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan/EtOAc 10/1) poskytla 15 mg (28%) produktu jako bezbarvé látky.
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si) δ 4.77 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.59 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 43.06, 121.95, 122.41, 123.93, 125.37, 126.30, 126.67, 127.07, 127.32, 128.53, 128.67, 129.85, 130.35, 133.28, 139.10, 143.71, 160.11; R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0.25. Naměřené hodnoty byly v souladu s publikovanými daty. [27]

6-(Fenanthridin-6-yl)pikolinonitril (27). Do mikrovlnné vialky s argonovou atmosférou byl přidán $[Rh(cod)_2BF_4]$ (16.2 mg, 0.04 mmol), dppe (16.0 mg, 0.04 mmol), bifenylen (1.22 mg, 0.8 mmol), pyridin-2,6-dikarbonitril (52 mg, 0.4 mmol), THF (5 ml). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190°C po dobu 1 hodiny. Poté byl z reakční směsi odpařen THF za sníženého tlaku a sloupcovou chromatografií na silikagelu (10/1-

dichlormethan/EtOAc) bylo získáno 84 mg (38% počítáno bifenylen, 75% počítáno na nitril) produktu **27** jako bezbarvé pevné látky.

T.t. = 192 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.83 (m, 3H), 7.86 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.10 (app t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.60-8.67 (m, 2H), 8.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 117.19, 122.10, 122.16, 124.26, 124.42, 127.69, 127.95, 128.07, 128.46, 128.78, 128.95, 130.42, 130.94, 132.37, 133.68, 138.12, 143.23, 155.64, 159.98; IR (KBr) ν 3060, 2241, 1586, 1446, 1377, 988, 818, 761, 722 cm^{-1}; HRMS vypočteno pro $C_{19}H_{12}N_3$ 282.10257, nalezeno 282.10263; R_f (10/1 CH_2Cl_2/EtOAc) = 0.35. Dále bylo z reakční směsi izolováno 10 mg (3% počítáno bifenylen, 6% počítáno na nitril) produktu reakce do druhého stupně **28**.

2,6-Di(fenanthridin-6-yl)pyridin (28). Do mikrovlnné vialky s argonovou atmosférou byl přidán [Rh(cod)$_2$BF$_4$] (8.1 mg, 0.02 mmol), dppe (8.0 mg, 0.02 mmol), bifenylen (45.6 mg, 0.3 mmol), nitril **21** (56 mg, 0.2 mmol), THF (2 ml). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190°C po dobu 1 hodiny. Poté byl z reakční směsi odpařen THF za sníženého tlaku a sloupcovou chromatografií na silikagelu (CH_2Cl_2/EtOAc – 10/1) bylo získáno 16 mg (18%) produktu **28** jako bezbarvé pevné látky a regenerováno 45 mg výchozí látky **27**.

T.t > 250 °C; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.60 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.77-7.86 (m, 4H), 8.23 (s, 3H) 8.35 (bd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 8.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 121.96 (4C), 122.10 (4C), 124.46 (2C), 124.97 (2C), 125.12 (2C), 127.47 (4C), 128.90 (2C), 129.50 (2C), 130.30 (2C), 130.77, 133.71 (2C), 138.34 (2C), 158.22 (2C); IR (KBr) ν 3072, 1565, 1446, 1374, 824, 755, 716 cm^{-1}; HRMS vypočteno pro $C_{31}H_{20}N_3$ 434.16517, nalezeno 434.16513; R_f (10/1 CH_2Cl_2/EtOAc) = 0.75.

3.6.4 Příprava komplexů rhodia

Monodentátní komplex Rh^{+} s látkou 28. K roztoku [RhCl(cod)]$_2$ (5.7 mg, 0.012 mmol) v CH_2Cl_2 (3 ml) byl přidán ligand **28** (10 mg, 0.023 mmol) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu 5 hodin. Poté byla reakční směs odpařena na odparce. Krystalizace vzniklého odparku z benzenu, poskytla 3 mg (19%) produktu jako žluté krystalické látky.

HRMS vypočteno pro $C_{39}H_{31}N_3Rh$ 644.15675, nalezeno 644.15700; IR (KBr): ν 1230, 1369, 1464, 1723, 2851, 2914 cm^{-1}.

Komplex Rh^{3+} s látkou 26e. K roztoku $[RhCl(cod)]_2$ (24.6 mg, 0.1 mmol) v CH_2Cl_2 (3 ml) byl přidán ligand **26e** (25.6 mg, 0.05 mmol) a reakční směs byla ponechána přes noc. Poté byl product neúspěšně krystalizován z reakční směsi a rovněž neúspěšně ze směsi benzen/CH_2Cl_2 – 2:1. Sloupcová chromatografie odparku na silikagelu (10/1 CH_2Cl_2/ethanol), následovaná krystalizací z CH_2Cl_2 poskytla 8 mg (15%) produktu jako oranžové pevné látky.
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12-1.18 (m, 1H), 1.28-1.35 (m, 1H), 1.41-1.47 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.80-1.79 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 5.54-5.28 (m, 1H), 6.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7,27-7.30 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 24.58 (d, *J* = 19.9 Hz), 26.50, 26.64 (d, *J* = 19.4 Hz), 26.82, 27.90, 29.39, 103.02, 104.62, 121.83, 123.43, 123.87, 124.63, 124.94, 126.71, 127.94, 128.03, 129.38, 130.04, 130.57, 131.12, 133.81, 134.34, 143.66, 154.36, 154.95, 157.76; IR (KBr): ν 722, 749, 764, 1156, 1374, 1384, 1455, 1607, 2827, 2878, 2908, 3081 cm^{-1}; HRMS vypočteno pro $C_{26}H_{24}ON_2Rh$ 483.09382, nalezeno 483.09394.

3.6.5 Příprava *N*-oxidu

6-Tetrahydrofuranylfenanthridin-*N*-oxid. K roztoku **26j** (99 mg, 0.40 mmol) v bezvodém dichlotmethanu (2 mL) byla přidána MCPBA (98 mg, 77% čistota, 0.44 mmol) při teplotě 0°C a reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu. Po 20 minutách byl do reakční směsi přidán bezvodý $MgSO_4$ (0.3 g) k odstranění vody. Sloupcovou chromatografií (6/1 hexan/CH_2Cl_2) bylo získáno 30 mg (28%) produktu jako bezbarvé krystalické látky.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.08-2.34 (m, 3H), 2.75-2.84 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.79 (m, 4H), 8.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26.19, 30.28, 68.56, 77.23, 120.44, 122.05, 122.13, 125.26, 127.73, 127.89, 128.64, 129.21, 129.39, 132.31, 138.47, 146.60, 167.11.

3.7 Odkazy

[1] Kovács, A.; Vasas, A.; Hohmann, J. *Phytochemistry* **2008**, 69, 1084–1110.

[2] Šedo, A.; Malík, R.; Vičar, J.; Šimánek, V.; Ulrichová, J. *Physiol. Res.* **2003**, *52*, 367–372.

[3] (a) Aburai, N.; Yoshida, M.; Ohnishi, M.; Kimura, K. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2010**, *74*, 548–552. (b) Weerasinghe, P.; Hallock, S.; Brown, R. E.; Loose, D. S.; Buja, L. M. *Exp. Mol. Pathol.* **2012**, *94*, 289–300. (c) Adhami, V. M.; Aziz, M. H.; Mukhtar, H.; Ahmad, N. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 3176–3182. (d) Sun, M.; Lou, W.; Chun, J. Y.; Cho, D. S.; Nadiminty, N.; Evans, C. P.; Chen, J.; Yue, J.; Zhou, Q.; Gao, A. *Genes Cancer* **2010**, 1, 283–292. (e) Holy, J.; Lamont, G.; Perkins, E. *BMC Cell Biology* **2006**, *7*, article No. 13. (f) Malikova, J.; Zdarilova, A.; Hlobilkova, A. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* **2006**, *150*, 5–12. (g) Pica, F.; Balestrieri, E.; Serafino, A.; Sorrentino, R.; Gaziano, R.; Moroni, G.; Moroni, N.; Palmieri, G.; Mattei, M.; Garaci, E.; Sinibaldi-Vallebona, P. *Anti-Cancer Drugs* **2012**, *23*, 32–42.

[4] Chmura, S. J.; Dolan, M. E.; Cha, A.; Mauceri, H. J.; Kufe, D. W.; Weichselbaum, R. R.; *Clin. Cancer. Res.* **2000**, *6*, 737–742.

[5] Tumir, L-M.; Stojkovic, M. R.; Piantanida, I. Beilstein *J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2930–2954.

[6] Wu, J. I.; Mo, Y.; Evangelista. F. A.; von Ragué Schleyer, P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8437–8439.

[7] Friedman, L.; Rabiedeau, P. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 451–453.

[8] Pro různé přechodné kovy: (a) Perthuisot, C.; Edelbach, B. L.; Zubris, D. L.; Simhai, N.; Iverson, C. N.; Müller, C. Satoh, T.; Jones, W. D.; *J. Mol. Catal. A* **2002**, *189*, 157–168; pro nikl: (b) Eisch, J.; Piotrowski, A. M.; Han, K. I.; Krüger, C. Tsay, Y. H. *Organometallics* **1985**, *4*, 224–231; (c) Schwager, H.; Spyroudis, S.; Vollhardt, K. P. C. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 191–200; (d) Schaub, T.; Radius, U. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5024–5030; (e) Schaub, T.; Backes, M.; Radius, U. *Organometallics* **2006**, *25*, 4196–4206; pro iridium: (f) Lu, Z.; Jun, C.-H.; Gala, S. R.; Sigalas, M. P.; Eisenstein, O.; Crabtree, R. H.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1877–1880; (g) Lu, Z.; Jun, C.-H.; Gala, S. R.; Sigalas, M. P.; Eisenstein, O.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **1995**, *14*, 1168–1175; pro platinu: (h) Edelbach, B. L.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2843–2853; for Fe, see: (i) Yeh, W.-

Y.; Hsu, S. C. N.; Peng, S.-M.; Lee, G.-H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2477–2483; Lee, G.-H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2477–2483; pro palladium: (j) Yu, K.; Li, H.; Watson, E. J.; Virkaitis, K. L.; Carpenter, G. B.; Sweigart, D. A. *Organometallics* **2001**, *20*, 3550–3559; pro kobalt: (k) Perthuisot, C.; Edelbach, B. L.; Zubris, D. L.; Jones, W. D. *Organometallics* **1997**, *16*, 2016–2023.

9 Eisch, J. J.; Piotrowski, A. M.; Han, K. I.; Krüger, C.; Tsay, Y. H. *Organometallics* **1985**, *4*, 224–231.

10 Iverson, C. N.; Jones, W. D. *Organometallic*s **2001**, *20*, 5745–5750.

11 Shibata, T.; Nishizawa, G., Endo, K. *Syntett* **2008**, *5*, 765–768.

12 Murakami, M.; Amii, H.; Shigeto, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.***1996**, 118, 8285–8290,

13 (a) Ohmura, T.; Yorozuya, S.-I.; Yamamoto, Y.; Miyamura, N. *Organometallics*, **2000**, *19*, 365–367; (b) Hirabayashi, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 872–876; (c) Ogata, K.; Toyota, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4139–4146; (d) Ogata, K.; Oka, O.; Toyota, A.; Suzuki, N.; Fukuzawa, S. *Synlett* **2008**, 2663–2666; (e) Forsyth, C. D.; Kerr, W. J.; Paterson, L. C. *Synlett* **2013**, 587–590.

14 Mohler, D, L.; Kumaraswamy, S.; Stanger, A.; Vollhardt, K. P. C. *Synlett* **2006**, *18*, 2981–2984.

15 Collins, I.; Suschitski, H. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2337–2341.

16 Korotvička, A.; Císařová, I.; Roithová, J.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4200–4207.

17 Stripada, L.; Teske, J. A.; Deiters, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 263–265

18 Komine, Y.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1312–1315.

19 Bruin, B.; Boerakker, M. J.; Donners, J. J. J. M.; Christiaans, B. E. C.; Schlebos, P. P. J.; Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Spek, A. L.; Gal, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2064–2067.

20 Kanno, K.; Liu, Y.; Iesato, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5453–5456.

21 He, B.; Tian, H.; Geng, Y.; Wang, F.; Müllen, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 773–776.

22 Chen, C.; Xi, C.; Liu, Y.; Hong, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5373–5376.

23 Cubillo, F. P.; Lymer, J.; Scanlan, E. M.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11908–11916.

24 Bowman, W. R.; Lyon, J. E.; Pritchard, G. J. *Synlett* **2008**, 2169–2171.

25 Pawlas, J.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2687–2690.

[26] Zhang, L.; Ang, G. Y.; Chiba, S.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3682–3685.

[27] Liang, Z.; Ju, L.; Xie, Y.; Huang, L.; Zhang, Y. *Chem. Eur.J*, **2012**, *18*, 15816–15821.

4. Příprava ferrocenylovaných karboranů

4.1 Úvod

Organické sloučeniny bóru se sice v přírodě nevyskytují, ale představují poměrně hodně prozkoumanou třídu látek, která je složena z různých skupin sloučenin boru s celou řadou ostatních prvků. V 50. letech 20. století byla věnována značná pozornost hydridům bóru a jejich derivátům, neboť měly být využity jako vysokoenergetická paliva pro raketové motory.[28] Z tohoto důvodu byly připraveny velké zásoby diboranu (B_2H_6), pentaboranu-9 (B_5H_9) a dekaboranu ($B_{10}H_{14}$). Nakonec se borany k zamýšlenému využití příliš neosvědčily, neboť při jejich spalování vzniká pevný B_2O_3, který působí nepříznivě na raketové motory. Dalším problémem byla i jejich toxicita. Po opuštění tohoto projektu byly hledány jiné způsoby využití již existujících zásob boranů, například pro výrobu tepelně stabilních polymerů. V této souvislosti byly připraveny pokusnými reakcemi alkynů s borany první karborany a díky došlo k celkovému rozvoji chemie sloučenin boru s uhlíkem a jinými prvky.

Karborany jsou, na rozdíl od boranů, poměrně stabilní a netoxické sloučeniny. Zajímavé je jejich využití v experimentální medicíně, kde slouží jako zdroj bóru ^{10}B v záchytné neutronové terapii (BNCT).[29] Z hlediska experimentální medicíny může být zajímavá i skupina karboranů nesoucích ferrocenovou skupinu, neboť se mohou specificky vázat na bílkovinnou část hemoglobinu.[30] Na druhou stranu však tyto ferrocenylované karborany přímo na karboranové kleci tvoří skupinu poměrně málo studovaných látek. V odborné literatuře je popsáno jen několik málo syntéz, založených na reakci dekaboranu s alkynylferroceny[31, 32] nebo na substitučních reakcích lithiovaného karboranu.[33]

4.2 Přehled současného stavu problematiky

První karboran byl připraven roku 1957 v americké firmě Reaction Motors, Inc. Jednalo se o neočekávaně stabilní látku o sumárním vzorci $C_2B_{10}H_{12}$, která vznikala reakcí derivátů $B_{10}H_{14}$ s ethynem.[34] Později tato látka, *ortho*-1,2-dikarbadodekaboran, dostala triviální název *ortho*-karboran. Ačkoli se jednalo o zcela nové výsledky, byly publikovány se značným časovým odstupem až v roce 1963 v sériích několika článků.[35,36] Nyní je základním způsobem přípravy *ortho*-karboranů reakce alkynů s aduktem dekaboran-Lewisova báze (L = acetonitril, dimethylsulfid, atd.).[37,38;39] Tuto reakce lze provádět buď přímo s aduktem dekaboranu s Lewisovo bází nebo z dekaboranu a připravit tento adukt *in situ*.

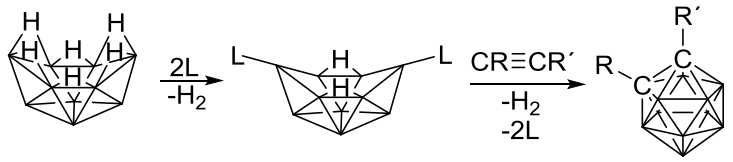


Schéma 2.1. Příprava *ortho*-karboranů reakcí alkynů s dekaboranem.

Ačkoli chemie *ortho*-karboranů je poměrně rozmanitá, není tomu tak v případě ferrocenylkarboranů. Jsou známy pouze dvě publikace věnující se reakcím ferrocenylalkynů s dekaboranem. V roce 1970 publikoval Zakharkin[31] reakci dekaboranu s ferrocenylethynem v přítomnosti acetonitrilu (schéma 2.2). Ta poskytla ferrocenylkarboran v isolovaném výtěžku 19 %.

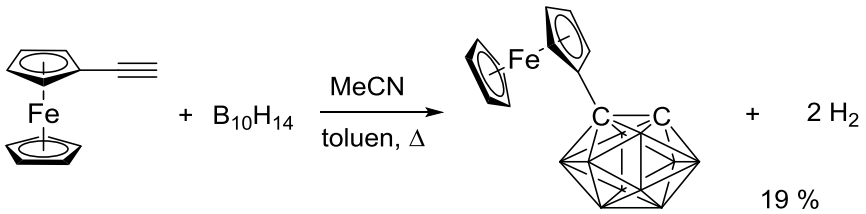


Schéma 2.2. Reakce ethynylferrocenu s dekaboranem v přítomnosti acetonitrilu.

O 28 let později v roce 1998 publikoval Beckering[31b] reakce dekaboranu s alkynylferroceny v přítomnosti *N,N*-dimethylanilinu, který zde posloužil jako Lewisova báze. V uvedeném článku ale chybí výtěžek reakce i experimentální data pro reakci s ethynylferrocenem. Naproti tomu reakce s bis(1-propynyl)ferrocenem je náležitě popsána a její výtěžek činil 50 %.

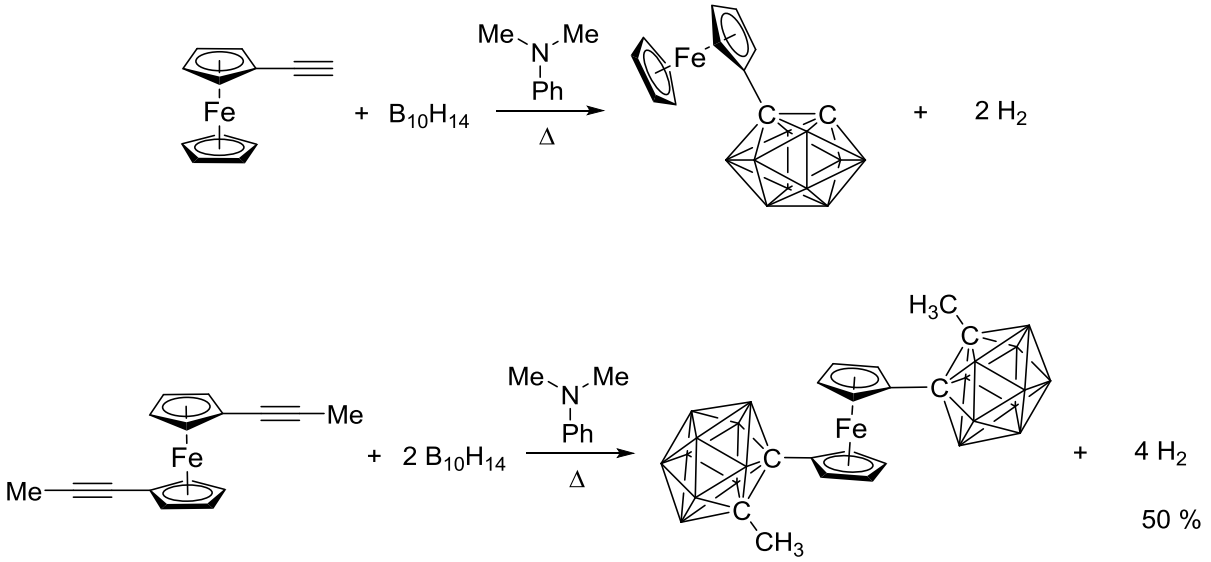


Schéma 2.3. Reakce dekaboranu s ferrocenylalkyny.

Dále je známý způsob přípravy ferrocenylkarboranů založený na derivatizaci *ortho*-karboranu. Tento zcela odlišný postup syntézy ferrocenylkarboranů publikoval Z. Xie v roce 2012.[33] Jím popsaná metoda je založena na dimetallaci *ortho*-karboranu *n*-butyllithiem. Vzniklá dilithná sloučenina byla pomocí jednoho ekvivalentu I_2 převedena na jodlithnou sloučeninu, která po zahřátí eliminovala jodid lithný, čímž došlo ke vzniku *o*-karborynu. Reakcí *o*-karborynu s ferrocenem vznikl ferrocenylkarboran.

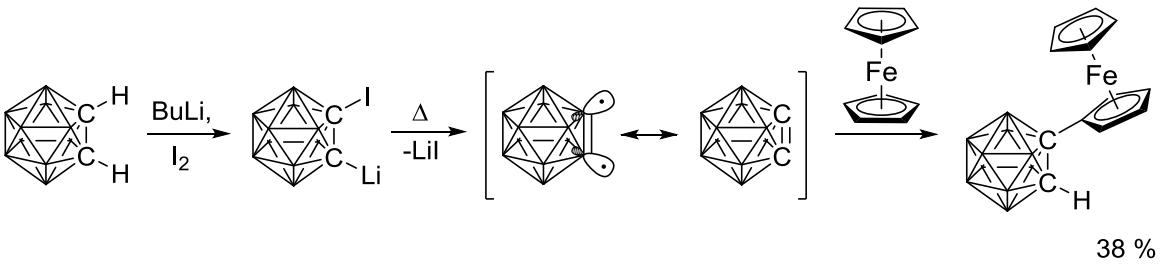


Schéma 2.4. Derivatizace *o*-karboranu přes *o*-karboryn.

Obdobně, za použití *n*-butyllithia a jódu lze derivatizovat i *C*-monosubstituované karborany, ačkoli ty nemohou eliminovat na *o*-karboryny. Proto musí k této substituci docházet odlišným mechanismem. Bohužel, ten však není v dané práci náležitě popsán ani navržen. Pouze je zmíněno, že pro tuto reakci je klíčový vznik ferrocenia, jenž je generován z ferrocenu oxidací jódem. Jeho vznik je předpokládán na základě modré barvy reakční směsi po přidání jódu. Dalším zdůvodněním tohoto jevu byla skutečnost, že příslušný ferrocenylkarboran nevznikl, pokud byl do reakční směsi přidán ferrocen až po zreagování

veškerého jódu. Reakce tedy byla úspěšná pouze v případě, že bylo ke směsi methylkarboranu a ferrocenu přidáno *n*-buthyllithium a následně jód.

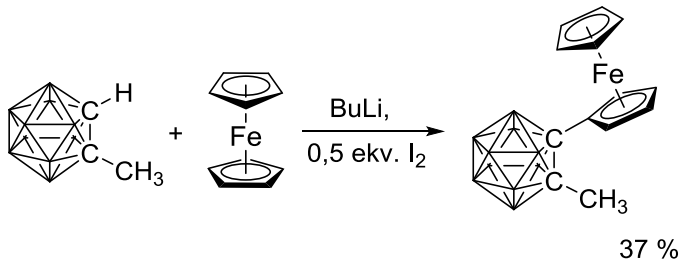


Schéma 2.5. Derivatizace substituovaného *o*-karboranu.

4.3 Cíl práce

Cílem práce bylo vyzkoušet reakce dekaboranu nebo jeho derivátu se stericky náročnými ferrocenylalkyny. Tím by měly vzniknout ferrocenylkarborany a mělo by se jednat o rychlý a efektivní způsob jejich přípravy. Dále by se tímto způsobem rozšířila obecně známá metodika reakce dekaboranu s alkyny i na reakce ferrocenylovaných alkynů.

V tomto případě měla tato základní studie opět sloužit jako podklad pro aplikaci vyvinuté metodiky pro přípravu strukturně složitějších sloučenin obsahujících karboranovou a ferrocenovou funkční skupinu s potenciální biologickou aktivitou.

4.4 Výsledky a diskuze

Ve své práci jsem se zaměřil na přípravu 1,2-dikarbadodekaboranů (*ortho*-karboranů) s objemnými ferrocenovými substituenty. Hlavním způsobem jejich přípravy jsou cykloadiční reakce alkynů s dekaboranem ($B_{10}H_{14}$) v přítomnosti Lewisovy báze, nebo s dimethylsulfidovým komplexem dekaboranu.[40] Dimethylsulfidový komplex vykazuje oproti samotnému dekaboranu nejen vyšší reaktivitu, ale i významně nižší toxicitu. Z těchto důvodů jsem ho využil pro přípravu ferrocenylovaných *ortho*-karboranů. Reakce jsem prováděl za termických podmínek v toluenu, neboť jsou v něm (zejména za horka) dobře rozpustné jak výchozí látky, tak i vznikající karborany. Reakce byly typicky prováděny ve vroucím toluenu (110 °C) po dobu 16 hodin, během které většinou došlo k úplné konverzi výchozího alkynu.

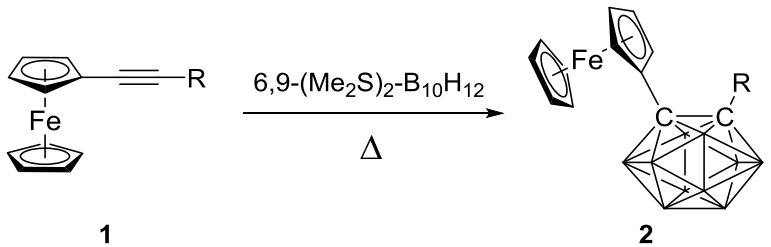


Schéma 2.6. Reakce ferrocenylalkynů s dimethylsulfidovým komplexu dekaboranu.

4.4.1 Reakce ferrocenylalkynů s dimethylsulfidovým komplexem dekaboranu

Výše popsaný postup se ukázal být vhodný pro všechny použité ferrocenylalkyny. Byly získány odpovídající 1-ferrocenyl-1,2-dikarbadodekaboranů v celkem dobrých isolovaných výtěžcích (tabulka 2.1). Protože všechny připravené karborany jsou tuhé krystalické látky, nečinilo problém vypěstovat pomalou krystalizací monokrystaly, jež posloužily k potvrzení jejich struktur pomocí rentgenostrukturní analýzy. Reakce s ethynylferrocenem a propynylferrocenem (vstupy 1 a 2) poskytly příslušné karborany s poněkud se sníženými výtěžky – 26 a 21%. Možným vysvětlením tohoto jevu může být tvorba ferrocenia (kationtu ferrocenu s trojmocným železem). Jeho vznik lze předpokládat na základě zeleného zbarvení reakčních směsí, které jsem pozoroval u těchto dvou reakcí. Reakce s 3-ferrocenylpropynoátem (vstup 3) proběhla s dobrým izolovaným výtěžkem 55% a

vedla ke vzniku očekávaného karboranu, nesoucího esterovou skupinu na karboranové kleci. Esterová skupina byla následně redukována pomocí dvou ekvivalentů diisobutylaluminium hydridu na alkohol **3** (schéma 2.7). Tato redukce proběhla téměř kvantitativně s výtěžkem 96%. Jedná se tak o poměrně efektivní způsob zavedení hydroxymethylové skupiny na karborany. Struktura jak mateřského esteru **2c**, tak alkoholu **3** byla potvrzena rentgeno-strukturní analýzou (obrázky 2.1 a 2.2).

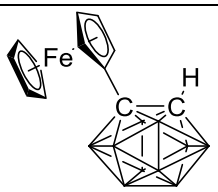
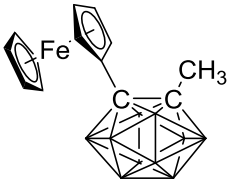
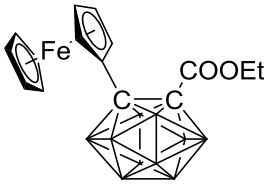
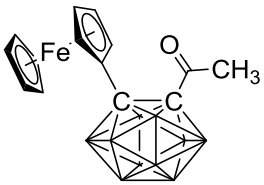
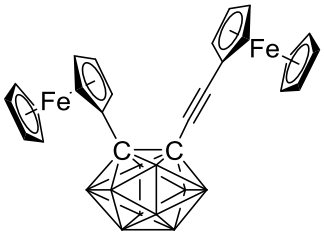
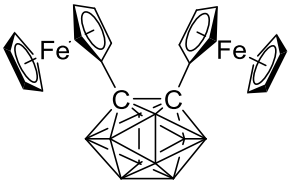
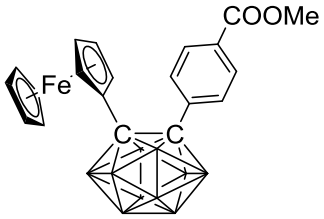
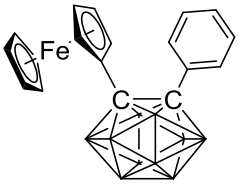
Obdobný způsobem proběhla i reakce s 4-ferrocenylbut-3-yn-2-onem (vstup 4). Byl získán odpovídající produkt v poněkud nižším isolovaném výtěžku 29%. Na druhou stranu, produkty možné redukce karbonylové skupiny ať již výchozího ketonu či karboranového produktu v reakční směsi nalezeny nebyly. Stejně jako v předešlých případech rekrystalizace poskytla monokrystaly vhodné pro rengenostrukturní analýzu, která potvrdila navrhovanou strukturu.

Rovněž byla uskutečněna reakce $B_{10}H_{12}$•$2Me_2S$ s 1,4-diferrocenyl-1,3-diynem (vstup 5). Tento diyn bylo nejprve nutné připravit oxidativní dimerizací komerčně dostupného ethynylferrocenu (Glasserův coupling) a kýžený produkt byl izolován s výtěžkem 95%. Reakce tohoto diynu $B_{10}H_{12}$ •$2Me_2S$ s proběhla selektivně pouze s jednou trojnou vazbou a poskytla příslušný karboran s izolovaným výtěžkem 52%. Domnívám se, že příčinou této selektivity je sterická náročnost jak karboranového, tak i ferrocenového skeletu. Struktura získaného karboranu byla potvrzena rentgeno-strukturní analýzou (obrázek 2.4).

Poslední reakce (vstupy 6-8) prováděl kolega PharmDr. Ivan Šnajdr, PhD, takže se nejedná o moje výsledky. Nicméně bych zde chtěl vyzdvihnout, že provedl úspěšně reakci se stericky bráněným a obvykle s velmi málo reaktivním diferrocenylacetylenem s výtěžkem 58% (vstup 6). S obdobným výtěžkem proběhla i reakce s {[4-(Methoxykarbonyl)fenyl]ethynyl}ferrocenem (vstup 7) a reakce s (2-fenylethynyl)ferrocenem (vstup 8).

Ferrocenylové skupiny na karboranech vykazují redoxní aktivitu (oxidace ferrocenu na ferrocenium). Přesné hodnoty těchto redxních potenciálů závisí na celkové struktuře příslušných karboranů. Jejich stanovení provedl Prof. Petr Štěpnička metodou cyklické voltametrie.

Tabulka 2.1. Reakce ferrocenylalkynů s dimethylsulfidovým komplexem dekaboranu.

Vstup	R v FcC≡CR (**1**)	Karboran (**2**)		Výtěžek [%][a]
1	H (**1a**)		**2a**	26
2	CH_3 (**1b**)		**2b**	21
3	COOEt (**1c**)		**2c**	55
4	$COCH_3$ (**1d**)		**2d**	29
5	C≡CFc (**Ie**)		**2e**	52
6	C≡CFc (**1f**)[b]		**2f**	58
7	C_6H_4COOMe (**1g**)[b]		**2g**	61
8	Ph (**1h**)[b]		**2h**	60

[a] Izolované výtěžky.

[b]Tyto reakce provedl kolega PharmDr. Ivan Šnajdr PhD.

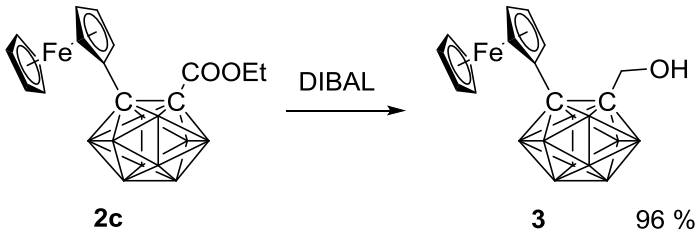
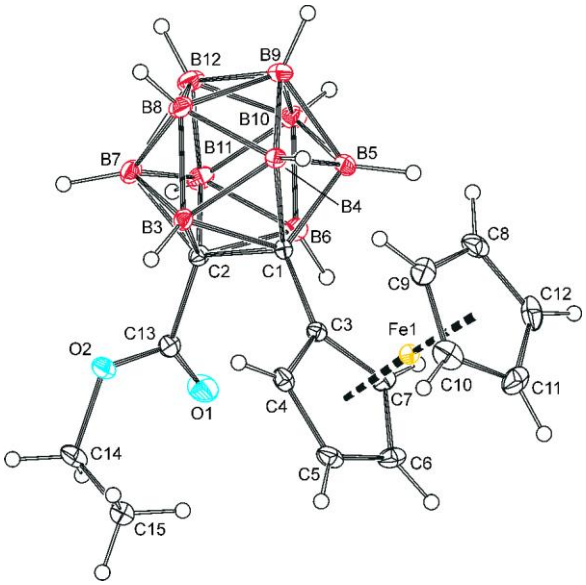
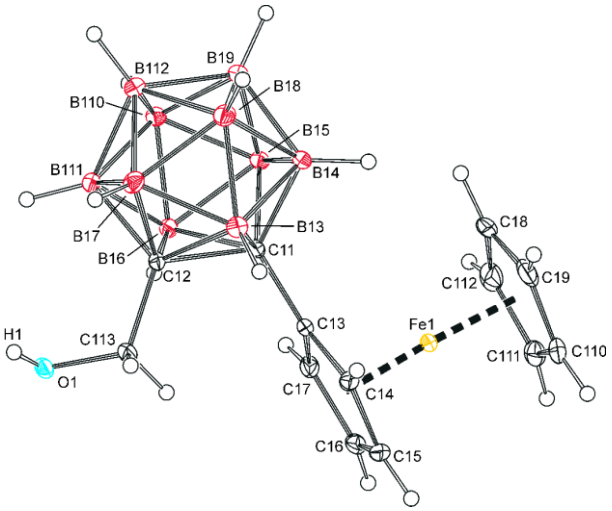


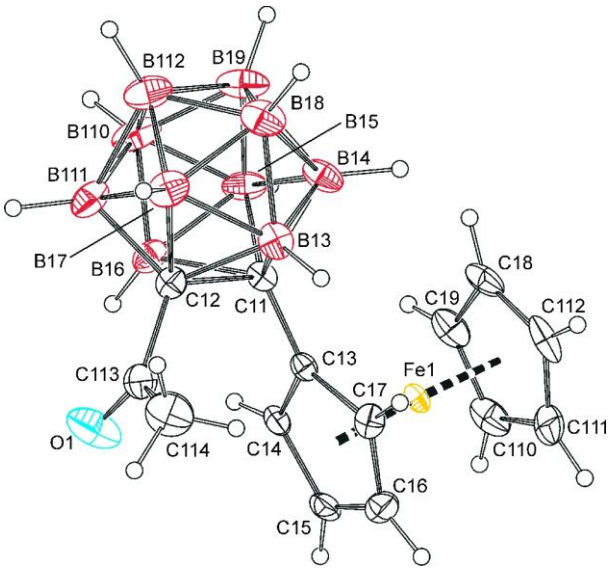
Schéma 2.7. Redukce esterové skupiny na karboranovém skeletu.



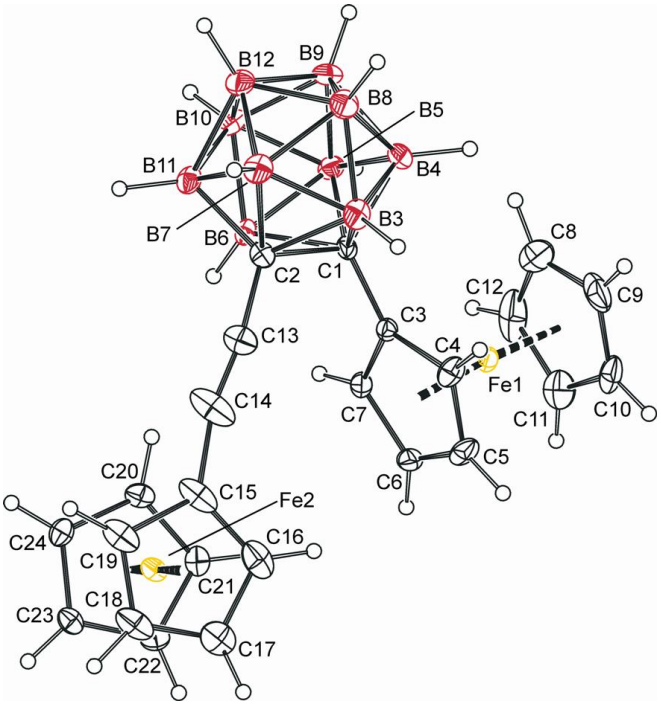
Obrázek 2.1. ORTEP obrázek esteru **2c**.



Obrázek 2.2. ORTEP obrázek alkoholu **3**.



Obrázek 2.3. ORTEP obrázek ketonu **2d**.



Obrázek 2.4. ORTEP obrázek látky **2e**.

4.4.2 Přesmyk trimethylsilylové skupiny

Trochu neočekávaný výsledek měla reakce $B_{10}H_{12}$•$2Me_2S$ s 1-trimethylsilyl-2-ferrocenylethynem **2i** (schéma 2.8), neboť neposkytla očekávaný karboran, jak bylo původně předpokládáno. V tomto případě došlo k adici boranu na alkyn pouze do prvního stupně a následnému přesmyku trimethylsilylové skupiny na atom uhlík nesoucí ferrocenový fragment (schéma 2.8). Tím vznikl alken nesoucí *nido*-dekaboranový skelet. Jak jsem později zjistil, obdobný přesmyk byl již popsán v literatuře [41] u reakcí dimethylsulfidového komplexu dekaboranu s trimethylsilylpropynem a bis(trimethylsilyl)ethynem. Přesný reakční mechanismus zmíněného přesmyku však v literatuře popsán není. Naštěstí, získaná látka poměrně dobře krystalizovala a proto mohla být její struktura jednoznačně určena pomocí rentgenostrukturní analýzy vypěstovaného monokrystalu. Jinak bylo získání analyticky čisté látky poměrně obtížné, neboť reakční směs obsahovala značné množství různých rozkladných produktů, jenž se nedaly účinně oddělit kolonovou chromatografií. Díky lepší rozpustnosti získaného produktu ve většině organických rozpouštědel, než nečistot, bylo možné ho na základě této vlastnosti separovat a po následné krystalizaci získat analyticky čistý vzorek. Právě kvůli takto obtížné separaci činí izolovaný výtěžek pouze 5%.

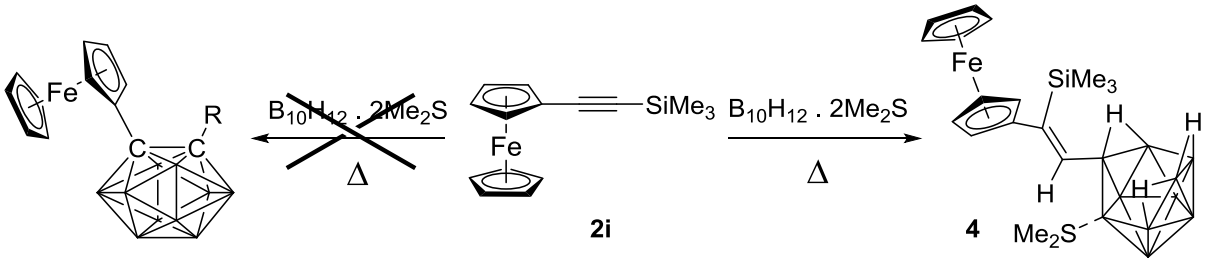
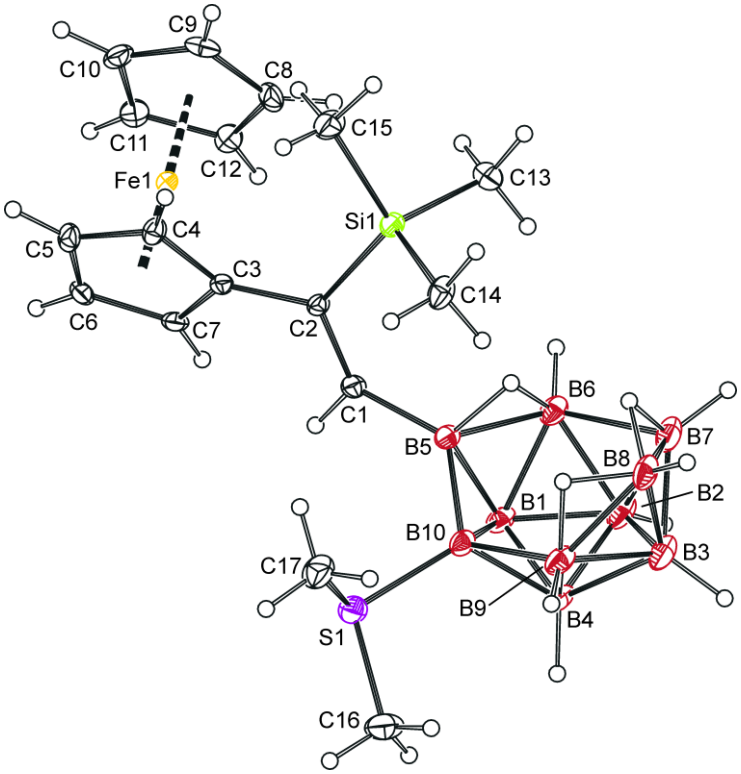


Schéma 2.8. Reakce 1-trimethylsilyl-2ferrocenylethynu s dimethylsulfidovým komplexu dekaboranu.



Obrázek 2.5. ORTEP obrázek látky **4**.

4.5 Závěr

Byla připravena řada ferrocenylovaných *ortho*-karboranů reakcemi alkynů s dimethylsulfidovým komplexem dekaboranu a struktury všech látek byly potvrzeny na základě rentgenostrukturní analýzy. S dobrým izolovaným výtěžkem 58% proběhla i reakce s obvykle nereaktivním diferrocenylacetylenem. V případě reakce s trimethylsilylovaným alkynem byl pozorován poměrně neobvyklý přesmyk trimethylsilylové skupiny.

4.6 Experimentální část

Ethynylferrocen **1a** byl zakoupen od firmy Acros Organics. Látky **1c**, **1d**, **1g** a **1h** byly dodány skupinou profesora Štěpničky, kde byly rovněž připraveny jím publikovaným postupem.[42]

Prop-1-yn-1-ylferrocen (1b). K roztoku ethynylferrocenu (1050 mg, 5.0 mmol) v bezvodém THF (25 ml) bylo při teplotě -78 °C přidáno *n*-butyllithium (3.45 ml, 5.5 mmol, 1.6 M roztok v hexanu). Poté byla reakční směs ohřáta na -20 °C, udržována při této teplotě po dobu 15 minut a pak znovu ochlazena na -78 °C. Dále byl do reakční směsi přidán methyljodid (2.13 g, 15.0 mmol, 0.94 ml) a reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu. Po 1,5 hodině byla reakce ukončena přídavkem vody (20 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována hexanem (1 × 20 ml). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým $MgSO_4$. Odstraněním rozpouštědel na vakuové odparce bylo získáno 1.115g (99%) produktu, jako oranžové krystalické látky, který byl použit bez dalšího čištění. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[43]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.94 (s, 3H), 4.13 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 5H), 4.35 (t, J = 1.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 4.4, 66. 5, 68.1, 69.7, 71.0, 77.27, 81.72.

1,4-Bis(ferrocenyl)buta-1,3-diyn (1e). Do roztoku ethynylferrocenu (420 mg, 2.0 mmol), CuCl (20 mg, 0.2 mmol), TMEDA (23 mg, 29.5 µl, 0.2 mmol) v acetonu (2 ml byla zavedena jehla , kterou byl pod přetlakem do reakční směsi vháněn vzduch. Po 40 minutách došlo k vysrážení produktu a částečnému odbarvení reakční směsi. Vzniklá sraženina byla zfiltrována na fritě a promyta acetonem. Poté byl takto získaný surový produkt rozpuštěn v chloroformu a filtrací přes krátký sloupec silikagelu (promyto chloroformem) bylo získáno 400 mg (95 %) produktu jako pevné oranžové látky. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty[44].
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 3.85 (t, J = 1.8 Hz 4H), 4.01 (s, 10H), 4.36 (t, J = 1.8 Hz 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 64.3, 69.5, 70.4, 72.3, 72.5, 79.8;

1,2-Bis(ferrocenyl)ethyn (1f). Do baňky se zpětným chladičem byl přidán propynylferrocen (1.115 g, 4.98 mmol), bezvodý toluen (25 ml), $Mo(CO)_6$ (79 mg, 0.3 mmol) a 2-fluorfenol (670 mg, 5.98 mmol). Vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu (110 °C) po dobu 14 hodin

a poté byla zahuštěna na vakuové odparce. Sloupcovou chromatografií na silikagelu (hexan/$CHCl_3$ 5/1 až hexan/$CHCl_3$ 2/1) bylo získáno 486 mg (49%) produktu jako oranžové krystalické látky.

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 3.86 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 5H), 4.41 (t, J = 1.8 Hz, 2H).

Obecný postup pro přípravu karboranů 2. 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (147 mg, 0.6 mmol) a příslušný alkyn (0.4 mmol) byly nasypány do kulaté baňky vybavené zpětným chladičem. Do baňky byl přidán bezvodý toluen (4 ml) a reakční směs byla zahřívána na olejové lázni na 120 °C po dobu 16 h. Po vychladnutí reakční směsi na laboratorní teplotu byl přidán methanol (2 ml) a reakční směs byla zahuštěna na rotační vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan/CH_2Cl_2, nebo hexan/chloroform). Experimentální data a jednotlivé detaily jsou uvedeny níže.

1-Ferrocenyl-1,2-dikarba-*closo*-dodekaboran (2a). Ethynylferrocen (105 mg, 0.50 mmol), 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (183 mg, 0.75 mmol). Sloupcovou chromatografií na silikagelu (6/1 hexan/CH_2Cl_2) bylo získáno 43 mg (26%) produktu **2a** jako oranžové krystalické látky. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[33]

T.t. = 121-123 °C ($CHCl_3$); ^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6) δ 2.86 (s, 1H, CH), 3.70 (app t, J = 2.0 Hz, 2H, Fc), 3.87 (s, 5H, Fc), 3.92 (app t, J = 2.0 Hz, 2H, Fc); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 65.3 (C-karboran), 69.0 (Fc), 70.5 (Fc), 70.6 (Fc), 76.5 (Fc), 86.4 (C-karboran).

1-Ferrocenyl-2-methyl-1,2-dikarba-*closo*-dodekaboran (2b). Propyn-1-ylferrocen, (90 mg, 0.40 mmol), 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (146 mg, 0.60 mmol). Sloupcovou chromatografií na silikagelu (10/1 hexan/CH_2Cl_2) bylo získáno 29 mg (21%) produktu **2b** jako oranžové krystalické látky. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[22]

T.t. = 127 °C ($CHCl_3$); ^{1}H{^{11}B} NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.04 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 2H, B(7,11)–H), 2.50 (s, 2H, B(5, 4)–H), 2.73 (br s, 2H, B(3, 6)–H), 2.93 (br s, 2H, B(8, 10)–H), 3.00 (br s, 1H, B9–H), 3.11 (br s, 1H, B12–H), 3.76 (app t, J(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc), 3.98 (s, 5H, Fc), 4.02 (app t, J(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 23.0 (CH_3), 69.7 (Fc), 71.6 (Fc), 72.0 (Fc), 78.0 (Fc), 82.12 (C-karboran), 84.3 (C-karboran); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6, $BF_3{\cdot}OEt_2$) δ -4.80 (d, J(B,H) = 155 Hz, 2B, B(9, 12)), -9.97 (d, J(B,H) = 165 Hz, 6B, B(4, 5; 7, 11; 8, 10)), -11.85 (d, J(B,H) = 152 Hz, 2B, B(3, 6)); HRMS vypočteno pro

$C_{13}H_{22}{}^{10}B_2{}^{11}B_8Fe$ 342.20686, nalezeno 342.20690; MS (ESI) *m/z*: 342 (M^+, 100%), 256 (7%), 228 (27%); Anal. spočteno pro $C_{13}H_{22}B_{10}Fe$ (344.20) C 45.62, H 6.48 Fe 16.32 %, nalezeno C 45.68, H 6.27, Fe 16.03 %; IR (KBr, cm^{-1}) ν 2624, 2596, 2575, 2563, 1106, 1135, 829; R_f (10/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.3.

1-Ferrocenyl-2-fenyl-1,2-dikarba-*closo*-dodekaboran (2c). (2-fenylethynyl)ferrocen (100 mg, 0.35 mmol), 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (128 mg, 0.53 mmol). Sloupcovou chromatografií na silikagelu (2/1 hexan/$CHCl_3$) bylo získáno 85 mg (60%) produktu **2c** jako oranžové krystalické látky.

T.t. = 171-174 °C ($CHCl_3$); $^1H\{^{11}B\}$ NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 2.89 (br s, 2H, B(4, 5)–H), 2.97 (br s, 2H, B(7, 11)–H), 3.13 (br s, 2H, B(8, 10)–H), 3.17 (br s, 2H, B(3, 6)–H), 3.28 (br s, 1H, B9–H), 3.42 (br s, 1H, B12–H), 3.51 (t, *J*(H,H) = 1.8 Hz, 2H, Fc), 3.91 (t, *J*(H,H) = 1.9 Hz, 2H, Fc), 3.93 (d, *J*(H,H) = 3.1 Hz, 5H, Fc), 6.70 (t, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H, Ar–H), 6.77 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H, Ar–H), 7.23 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 2H, Ar–H); ^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 69.02 (Fc), 71.04 (Fc), 71.77 (Fc), 83.65 (Fc), 85.98 (C-karboran), 86.29 (C-karboran), 128.68 (C-Ar), 130.34 (C-Ar), 131.49 (C-Ar), 131.73 (C-Ar); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6, $BF_3{\cdot}OEt_2$) δ -0.97 (d, *J*(B,H) = 110 Hz, 1B, B12), -1.78 (d, *J*(B,H) = 114 Hz, 1B, B9), -7.86 (d, 4B, *J*(B,H) = 142 Hz, B(8,10; 7,11)), -9.29 (d, *J*(B,H) = 110 Hz, B(3, 6)), -10.02 (d, *J*(B,H) = 110 Hz, 2B, B(4, 5)); HRMS (EI) vypočteno pro $C_{18}H_{24}{}^{10}B_2{}^{11}B_8Fe$: 404.2231, nalezeno 404.2227; MS (EI) *m/z*: 404.2 (M^+, 100%), 278.2 (5%), 200.1 (10%), 121.2 (20%); Anal. spočteno pro $C_{18}H_{24}B_{10}Fe$ (406.22) C 53.48, H 5.98, Fe 13.81 %, nalezeno C 53.63, H 5.81, Fe 13.56 %; IR (KBr, cm^{-1}): ν 2642, 2600, 2582, 2561, 1416, 1281, 1045, 1003, 830; R_f (2/1 hexan/$CHCl_3$) = 0.4.

1-Ferrocenyl-2-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2-dikarba-*closo*-dodekaboran (2d). {[4-(Methoxykarbonyl)fenyl]ethynyl}ferrocen (69 mg, 0.2 mmol), 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (64 mg, 0.26 mmol). Sloupcovou chromatografií na silikagelu (2/1 hexan/$CHCl_3$) bylo získáno 56 mg (61%) produktu **2d** jako oranžové krystalické látky.

T.t. = 162-164 °C ($CHCl_3$); $^1H\{^{11}B\}$ NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 2.72 (br s, 2H, B(4, 5)–H), 2.86 (br s, 2H, B (7,11)–H), 2.96 (br s, 2H, B(8, 10)–H), 3.06 (br s, 2H, B(3, 6)–H), 3.16 (br s, 1H, B9–H), 3.33 (s, 4H, CH_3 a H–12), 3.52–3.47 (m, 2H, Fc), 3.89–3.86 (m, 2H, Fc), 3.91 (s,5H, Fc), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar–H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-Ar); ^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 52.06 (CH_3), 69.23 (Fc), 71.09 (Fc), 71.72 (Fc), 83.37 (Fc), 85.01 (C-karboran),

86.16 (C-karboran), 128.68 (C-Ar), 129.74 (C-Ar), 131.58 (C-Ar), 132.36 (C-Ar), 135.79 (C-Ar), 165.79 (C=O); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6, $BF_3 \cdot OEt_2$) δ -0.54 (d, J(B,H) = 152 Hz, 1B, B12), -1.83 (d, J(B,H) = 131 Hz, 1B, B9), -7.91 (d, J(B,H) = 130 Hz, 4B, B(8, 10; 7, 11)), -9.84 (d, J(B,H) = 115 Hz, 4B, B(3, 6; 4, 5)); HRMS (EI) vypočteno pro $C_{20}H_{26}{}^{10}B_2{}^{11}B_8O_2Fe$: 462.2285, nalezeno 462.2286; MS (EI) *m/z*: 462.2 (M^+, 100%), 279.2 (10%), 216.1 (20%), 121.0 (20%); Anal. spočteno pro $C_{20}H_{26}B_{10}O_2Fe$ (464.22) C 51.95, H 5.67, Fe 12.08 %, nalezeno C 51.68, H 5.69, Fe 11.39 %; IR (KBr, cm^{-1}): 2591, 2573, 2552, 1724, 1434, 1287, 1123, 836; R_f (2/1 hexan/$CHCl_3$) = 0.5.

1,2-Diferrocenyl-1,2-*closo*-dikarbadodecaboran (2e). Diferrocenylethyn (39 mg, 0.1 mmol), 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (37mg, 0.15 mmol). Sloupcovou chromatografií na silikagelu (4/1 hexan/$CHCl_3$) bylo získáno 30 mg (58%) produktu **2e** jako oranžové krystalické látky.
T.t. = 259-261 °C ($CHCl_3$); ^{1}H{^{11}B} NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 2.89 (br s, 4H, B(7, 11; 8, 10)–H), 3.13 (br s, 4H, B(3, 6; 4, 5)–H), 3.36 (br s, 2H, B(9, 12)–H), 3.64–3.58 (m, 4H, Fc), 3.97–3.90 (m, 14H, Fc); ^{13}C NMR (151 MHz, C_6D_6) δ 68.88 (Fc), 71.02 (Fc), 72.08 (Fc), 83.64 (Fc), 86.04 (C-karboran); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6, $BF_3 \cdot OEt_2$) δ -1.81 (d, J = 114 Hz, 2B, B(9,12)), -7.95 (d, J = 106 Hz, 6B, B(3, 6; 4, 5; 7, 11)), -11.11 (d, J = 125 Hz, 2B, B(8,10)); HRMS (EI) vypočteno pro $C_{22}H_{28}{}^{10}B_2{}^{11}B_8Fe_2$: 512.1893, nalezeno 512.1887; MS (EI) *m/z*: 512.2 (M^+, 100%), 447.2 (10%), 256.1 (20%), 121.2 (80%); Anal. spočteno pro $C_{22}H_{28}B_{10}Fe_2$ (514.18) C 51.58 H 5.51%, nalezeno C 51.45, H 5.29%; IR (KBr, cm^{-1}): 2663, 2603, 2576, 1443, 1269, 1108, 821; R_f (4/1 hexan/$CHCl_3$) = 0.6.

1-Ferrocenyl-2-(ferrocenylethyn-1-yl)-1,2-dikarba-*closo*-dodecaboran (2f). 1,4-Diferrocenyl-1,3-butadiyn (84 mg, 0.2 mmol), 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (59 mg, 0.24 mmol). Sloupcovou chromatografií na silikagelu (5/1 hexan/CH_2Cl_2) bylo získáno 56 mg (52%) produktu **2f** jako oranžové krystalické látky.
T.t. = 211 °C (benzene/chloroform); ^{1}H {^{11}B}NMR (400 MHz; C_6D_6) δ 2.83 (br s, 2H, B(3, 6)–H), 3.01 (br s, 6H, B(4, 5; 7,11; 8, 10)–H), 3.03 (br s, 1H, B9–H), 3.20 (br s, 1H, B12–H), 3.76 (app t, J(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc), 3.88 (app t, J(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc), 4.00 (s, 5H, Fc), 3.92 (s, 5H, Fc), 4.08 (app t, J(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc), 4.44 (app t, J(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 62.4 (C-alkyn), 69.8 (Fc), 70.3 (Fc), 71.0 (Fc), 71.5 (Fc), 72.5 (C-alkyn), 72.7 (Fc), 72.8 (Fc), 80.1 (Fc), 84.1 (Fc), 84.8 (C-karboran), 86.8 (C-karboran); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6, $BF_3 \cdot OEt_2$) δ -1.71 (d, J(B,H) = 151 Hz, 1B, B12), -4.11 (d,

J(B,H) = 151 Hz, 1B, B9), -9.13 (d, *J*(B,H) = 143 Hz, 6B, B(4, 5; 8, 10; 7, 11)), -10.28 (d, *J*(B,H) = 150 Hz, 2B, B(3, 6)); HRMS vypočteno pro $C_{24}H_{28}{}^{10}B_2{}^{11}B_8Fe_2$ 536.1893, nalezeno 536.1894; MS (EI^+) *m/z*: 536 (M^+, 47%), 268 (8%), 186 (21%), 121 (44%), 84 (100%); Anal. spočteno pro $C_{24}H_{28}B_{10}Fe_2$ (538.18) C 53.75, H 5.26, Fe 20.83%, nalezeno C 53.83, H 5.07, Fe 20.14%; IR (KBr, cm^{-1}) 2636, 2600, 2583, 2572, 2234, 1106, 1046, 1022, 829, 821, 506, 486; R_f (5/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.3.

1-Ferrocenyl-2-acetyl-1,2-dikarba-*closo*-dodecaboran (2g). 4-Ferrocenylbut-3-yn-2-one (108 mg, 0.4 mmol), 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (147 mg, 0.6 mmol). Sloupcovou chromatografií na silikagelu (3/1 hexan/CH_2Cl_2) bylo získáno 43 mg (29%) produktu **2e** jako oranžové krystalické látky.

T.t. = 107 °C (hexan); $^1H\{^{11}B\}$NMR (400 MHz; C_6D_6) δ 1.51 (s, 3H, CH_3), 2.87 (s, 4H, B(4, 5; 7,11)–H), 2.92 (br s, 2H, B(8, 10)–H), 2.94 (br s, 1H, B9–H), 3.10 (br s, 2H, B(3, 6)–H), 3.25 (br s, 1H, B12–H), 3.70 (app t, *J*(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc), 3.91 (s, 5H, Fc), 4.09 (app t, *J*(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 28.8 (CH_3), 69.9 (Fc), 71.5 (Fc), 72.3 (Fc), 83.6 (Fc), 83.9 (C-karboran), 85.1 (C-karboran); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6, $BF_3{\cdot}OEt_2$) δ 0.53 (d, *J*(B,H) = 148 Hz, 1B, B(12)), -2.90 (d, *J*(B,H) = 150 Hz, 1B, B9), -7.62 (d, *J*(B,H)= 165 Hz, 2B, B(8, 10)), -9.52 (d, *J*(B,H) = 163 Hz, 6B, B(3, 6; 4, 5; 7,11)); HRMS vypočteno pro $C_{14}H_{22}{}^{10}B_2{}^{11}B_8OFe$ 370.2023, nalezeno 370.2018; MS (EI^+) *m/z*: 370 (M^+,100%), 326 (8%), 121 (17%), 75 (21%); Anal. spočteno pro $C_{14}H_{22}B_{10}OFe$ (372.20) C 45.41, H 5.99, Fe 15.08%, nalezeno C 45.27, H 5.74, Fe 14.87%; IR (KBr, cm^{-1}) 2585, 2559, 1728, 1356, 1264, 1107, 1036, 825, 501; R_f (3/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.3.

1-Ferrocenyl-2-(ethoxycarbonyl)-1,2-dikarba-*closo*-dodecaboran (2h). Ethyl 3-ferrocenylpropynoate (113 mg, 0.4 mmol), 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ (147 mg, 0.6 mmol). Sloupcovou chromatografií na silikagelu (3/1 hexan/CH_2Cl_2) bylo získáno 88 mg (55%) produktu **2h** jako oranžové krystalické látky.

T.t. = 129 °C (hexan); $^1H\{^{11}B\}$ NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.54 (t, *J*(H,H)= 7.3Hz, 3H, CH_3), 2.82 (br s, 2H, B(7, 11)–H), 2.87 (br s, 2H, B(3, 4)–H), 2.96 (br s, 2H, B(8, 10)–H), 3.00 (br s, 2H, B9–H), 3.10 (br s, 2H, B(3, 6)–H), 3.28 (br s, 1H, B12–H), 3.46 (q, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 3.74 (app t, *J*(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc), 3.94 (s, 5H, Fc), 4.19 (app t, *J*(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 14.0 (CH_3), 64.6 (CH_2), 69.7 (Fc), 71.5 (Fc), 72.5 (Fc), 78.6 (Fc), 83.9 (C-karboran), 84.5 (C-karboran), 159.0 (CO); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6,

$BF_3 \cdot OEt_2$) δ -0.16 (d, J(B,H) = 151 Hz, 1B, B12), -3.62 (d, J(B,H) = 150 Hz, 1B, B9), -8.91 (d, J(B,H) = 189 Hz, 2B, B(8,10)), -10.25 (d, J(B,H) = 154 Hz, 6B, B(3, 6; 4, 5; 7, 11)); HRMS vypočteno pro $C_{15}H_{24}{}^{10}B_2{}^{11}B_8O_2Fe$ 400.2129, nalezeno 400.2132; MS (EI^+) *m/z*: 400 (M^+, 100%), 372 (M^+-Et, 37%), 327 (M^+-COOEt, 14%), 121 (49%); Anal. spočteno pro $C_{15}H_{24}B_{10}O_2Fe$ (402.21) C 45.01 H 6.04, Fe 13.95%, nalezeno C 44.92, H 5.76, Fe 13.70 %; IR (KBr, cm^{-1}) 2600, 2581, 1744, 1257, 1108, 1025, 822, 493; R_f (3/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.35.

Příprava 1-Ferrocenyl-2-(hydroxymethyl)-1,2-dikarba-*closo*-dodekaboran (3). Ester **2h** (72 mg, 0.18 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém CH_2Cl_2 (1 ml) a ochlazen na 0 °C. Poté byl do reakční směsi pomalu přikapán roztok diisobutylaluminium hydridu (0.45 ml, 0.45 mmol, 1 M roztok v CH_2Cl_2). Po 30 minutách byla reakce ukončena přídavkem křemeliny (0.5 g), ethanolu (5 kapek) a vody (1 kapka). Po dalších 30 minutách byl přidán bezvodý $MgSO_4$ a reakční směs byla filtrována přes fritu. Tuhý podíl byl promyt $CHCl_3$ (3× 1.5 ml). Odpařením rozpouštědel za sníženého tlaku bylo získáno 62 mg (96%) alkoholu **3** jako oranžové krystalické látky.

T.t. = 111-112 °C (hexan); $^1H\{^{11}B\}$ NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.12 (br s, 1H, OH), 2.46 (s, 4H, B(5, 10; 7, 11)–H), 2.74 (s, 2H, B(3, 6)–H), 2.90 (s, 2H, B(8, 10)–H), 2.99 (s, 1H, B9–H), 3.11 (s, 2H, CH_2), 3.21 (s, 1H, B12–H), 3.77 (app t, J(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc), 3.96 (s, 5H, Fc), 4.06 (app t, J(H,H) = 2.0 Hz, 2H, Fc); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 63.5 (CH_2), 70.0 (Fc), 71.6 (Fc), 72.1 (Fc), 83.0 (Fc), 83.6 (C-karboran), 83.6(C-karboran); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6, $BF_3 \cdot OEt_2$) δ -2.20 (d, J(B,H) = 157 Hz, 1B, B12), -3.60 (d, J(B,H) = 177 Hz, 1B, B9), -9.05 (d, J(B,H) = 176 Hz, 2B, B(8,10)), -10.80 (d, J = 149 Hz, 6B, B(3, 6; 4, 5; 7, 11)); HRMS vypočteno pro $C_{13}H_{22}{}^{10}B_2{}^{11}B_8OFe$ 358.2023, nalezeno 358.2022; MS (EI^+) *m/z*: 358 (M^+, 100%), 326 (12%), 121 (72%), 87 (47%); IR (KBr, cm^{-1}) 3324, 2410, 2592, 1262, 1070, 1024, 837, 823, 501. R_f (1/1 hexan/CH_2Cl_2) = 0.23.

Reakce 6,9-$(Me_2S)_2$-$B_{10}H_{12}$ s [(trimethylsilyl)ethynyl]ferrocenem. Isolace 4. [(Trimethylsilyl)ethynyl]ferrocen (171 mg, 0.6 mmol), $B_{10}H_{12} \cdot (Me_2S)_2$ (222 mg, 0.9 mmol). Sloupcovou chromatografií (3/1 hexan/$CHCl_3$) bylo získáno 62 mg (35%) produktu **2e** jako pevné oranžové látky. Takto získaná znečištěná látka byla extrahována směsí hexan/CH_2Cl_2 1/1 a tento extrakt byl filtrován přes krátký sloupec silikagelu (hexan/CH_2Cl_2 1/1) čímž bylo získáno 12 mg (5%) analyticky čistého produktu **4** jako pevné oranžové látky.

T.t.(hexan) = 152 °C; $^{1}H\{^{11}B\}$ NMR (400 MHz, C_6D_6) δ -2.68 (br s, 1H, μ-H), -2.48 (br s, 1H, μ-H), –2.22 (br s, 1H, μ-H), 0.01 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.36 (br s, 1H, B4–H), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.68 (br s, 1H, B2–H), 2.32 (br s, 1H, B9–H), 3.32 (br s, 1H, B7–H), 3.37 (br s, 1H, B(1, nebo 3)–H), 3.55 (br s, 2H, B(8, 10)–H), 3.96 (br s, 1H, B(1, nebo 3)-H), 4.07 (dt, *J*(H,H) = 2.4, 1.3 Hz, 1H, Fc), 4.11 (s, 5H, Fc), 4.15 (dt, *J*(H,H) = 2.4, 1.3 Hz 1H, Fc), 4.24 (dt, *J*(H,H) = 2.5, 1.3 Hz, 1H, Fc), 4.32 (dt, *J*(H,H) = 2.5, 1.3 Hz, 1H, Fc), 7.73 (s, 1H, CH); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6) δ 0.9 ($SiMe_3$), 22.1 (CH_3), 25.7 (CH_3), 67.4 (Fc), 67.8 (Fc), 68.0 (Fc), 69.3 (Fc), 93.8 (C), 143.8 (C), 147.9 (CH); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6, $BF_3{\cdot}OEt_2$) δ 29.22 (br s, 1B, B6), 2.40 (d, *J* = 133 Hz, 2B, B(1, 3)), -2.91 (s, 1B, B5), -4.95 (d, *J* = 148 Hz, 1B, B10), -7.43 (d, *J* = 212 Hz, 2B, B(7, 8)), -12.35 (d, *J* = 101 Hz, 1B, B9), -24.5 (d, *J* = 146 Hz, 1B, B2), -42.05 (d, *J* = 151 Hz, 1B, B4); HRMS vypočteno pro $C_{17}H_{36}{}^{10}B_2{}^{11}B_8FeSSi$ 464.2660, nalezeno 464.2658; MS (ES^+) *m/z*: 464 (M^+, 25%), 309 (8%), 301 (100%), 279 (16%); Anal. spočteno pro $C_{17}H_{36}B_{10}FeSSi$ (466.26) C 43.95, H 7.81, S 6.90, Fe 12.02%; nalezeno C 44.18, H 7.77, S 6.89, Fe 12.42%; IR (KBr, cm^{-1}) 2588, 2567, 2552, 2528, 1425, 1248, 1105, 1036, 991, 860, 824; R_f (3/1 hexan/$CHCl_3$) = 0.4.

4.7 Odkazy

[28] Grimes, R. N. *Carboranes, 2nd Edition* , Elsevier, London, **2011**.

[29] Soloway, A. H.; Tjarks, W.; Barnum, B. A.; Rong, F.-G.; Barth, R. F.; Codogni, I. M.; Wilson, J. G. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1515–1562.

[30] Wu, C.-H.; Ye, H.-D.; Jiang, H.; Wang, X.-M.; Yan, H. *Sci. China Chem.* **2012**, *55*, 594–603.

[31] (a) Zakharkin, L. I.; Kalinin, V. N.; Snyakin, A. P. *Zh. Obshch. Khim.* **1970**, *40*, 2246–2248. (b) Beckering, C. L.; Rosair, G. M.; Weller, A. S. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *556*, 55–66.

[32] (a) Grimes, R. N.; Maxwell, W. M.; Maynard, R. B.; Sinn, E. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 2981–2985. (b) Holub, J.; Štíbr, B.; Štěpnicka, P.; Císařová, I. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 2057–2061.

[33] Wang, S. R.; Xie, Z. *Organometallics* **2012**, *31*, 4544–4550.

[34] Hughes, R. L.; Smith, I. C.; Lawlwss, E. W. *Production of the Boranes and Related Research* Holznann, R. T., Ed.; Academic Press: New York, **1967**

[35] (a) Fein, M. M.; Bobinski, J.; Mayes, N.; Schwartz, N.; Cohen, M. S. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1111–115. (b) Fein, M. M.; Grafstein, D; Paustian, J. E.; Bobinski, J.; Lichstein, B. M.; Mayes, N.; Schwartz, N. N.; Cohen, M. S. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1115–1119. (c) Grafstein, D.; Bobinski, J.; Dvorak, J.; Smith, H.; Schwartz, N.; Cohen, M. S.; Fein, M. M. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1120–1925. (d) Grafstein, D.; Bobinski, J.; Dvorak, J.; Paustian, J. E.; Smith, H. F.; Karlan, S.; Vogel, C.; Fein, M. M. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1125–1128. (e) Grafstein, D; Dvorak, J. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1128–1133.

[36] (a) Alexander, R. P.; Schroeder, H. A. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1107–1110. (b) Heying, T. L.; Ager, J. W.; Clark, S. L.; Alexander, R. P.; Papetti, S.; Reid, J. A.;Trotz, S. I. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1097–1105. (c) Heying, T. L.; Ager, J. W.; Clark, S. L.; Mangold, D. J.; Goldstein, H. L.; Hillman, M.; Polak, R. J. Szymanski, J. W. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1089–1092. (d) Papetti, S.; Heying, T. L. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1105–1107. (e) Schroeder, H. A.; Heying, T. L.; Reiner, J. R. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1092–1096. (f) Schroeder, H.; Vickers, G. D. *Inorg. Chem*. **1963**, *2*, 1317–1319.

[37] Hawthworne, M. F.; Andrews, T. D.; Garrett, P. M.; Olsen, F. P.; Reintjes, M.; Tebbe, F. N.; Warren, L. F.; Wegner, P. A.; Young, D. C. *Inorg. Synth.* **1967**, *10*, 91–118.

[38] Tietze, L. F.; Griesbach, U.; Elsner, O. *Synlett* **2002**, 1109–1110.

[39] Zakharin, L. I.; Stanko, V. I.; Brattsev, V. A.; Chapovski, Yu. A.; Klimova, A. I.; Okhlobystin, O. Yu.; Ponomarenko, A. A. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1964**, *155*, 1119.

[40] (a) Heying, T.; Ager, J.; Clark, S.; Mangold, D.; Goldstein, H.; Hillman, M.; Polak, R.; Szymanski, J. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1089–1092. (b) Alekseyeva, E.; Fox, M.; Howard, J.; MacBride, H.; Wade, K.; *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 499–508. (c) Li, Y.; Carroll, P.; Sneddon, L. G. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 9193–9202. (d) Grimes, R. N. *Carboranes*, 2nd edition, Elsevier, London, **2011**.

[41] Ernest, R. L.; Quintana, W.; Rosen, R.; Carroll, P. J.; Sneddon, L. G. *Organometallics* **1987**, *6*, 80–88.

[42] Štěpnička, P.; Trojan, L.; Kubišta, J.; Ludvík, J. *J. Orgmet. Chem*. **2001**, *637–639*, 291–299.

[43] An, D-L.; Zhang, Z.; Orita, A.; Mineyama, H.; Otera, J. *Synlett* **2007**, *12*, 1909–1912.

[44] Wong, W.-Y.; Lu, G.-L.; Choi, K.-H.; Guo, Y-H. *J. Org. Chem.* **2005**, *690*, 177–186.

5. Organokatalyzátory

5.1 Úvod

Jedním z trendů moderní organické syntézy je stále rostoucí využití chirálních organických katalyzátorů pro přípravu přírodních a farmaceuticky významných látek. Mezi jejich hlavní výhody obvykle patří nízká cena a nízká toxicita ve srovnání s katalyzátory na bázi přechodných kovů. Použití katalyzátorů na bázi přechodných kovů může být mnohdy spojeno s problematickým odstraňováním jejich zbytků z cílových produktů. Tato skutečnost komplikuje jejich použití ve farmaceutické chemii.

Obecným trendem v organokatalýze je příprava nových stále účinnějších katalyzátorů, jenž poskytují vyšší enantioselektivitu, mají nižší substrátovou specifitu a lze je použít v pokud možno co nejmenším látkovém množství. Požadavkem na organokatalyzátory je co nejsnazší a nejlevnější příprava.

V tomto projektu jsem se věnoval přípravě axiálně chirálních bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*´-dioxidů. Protože *N*-oxidy vystupují jako Lewisovské báze, mohou reagovat s Lewisovskými kyselinami, v danném případě aktivují organokřemičité sloučeniny. Ty pak mohou reagovat s aldehydy za vzniku homoallylalkoholů. Jedná se o obdobu Sakurai-Hosomiho reakce, což je reakce aldehydů s allylsilany za katalýzy Lewisovskými kyselinami. Zde jsou namísto Lewisovských kyselin použity chirální Lewisovy báze. Tímto způsobem lze provést asymetrické reakce s vysokou enantioselektivitou až 99% ee.[45] Za zmínku stojí jejich vysoká katalytická aktivita, obvykle stačí k úspěšnému provedení reakce použít pouze 1 molární %.

5.2 Přehled současného stavu problematiky

Syntézy organických katalyzátorů se strukturním motivem bipyridin-*N,N´*-dioxidu zahrnují pestrou škálu různých nesourodých chemických reakcí. V následujících oddílech budou detailněji popsány některé klíčové reakce, jež jsem využil ve svoji práci, bude popsána historie přípravy organických katalyzátorů na bázi *N*-oxidů a jejich využití.

5.2.1 [2+2+2] Cyklotrimerizace alkynů s nitrily

Formálně první cyklotrimerizaci alkynu s nitrilem provedl koncem 19. století Sir William Ramsay, když nechal přes rozžhavenou železnou trubku proudit směs acetylenu s kyanovodíkem.[46] Tím připravil malé množství pyridinu. Až v roce 1973 byl skupinou Wakatsukiho publikován synteticky využitelný postup cyklotrimerizace difenylacetylenu s benzonitrilem za katalýzy $CpCo(PPh_3)_2$. O rok později publikovala skupina Prof. Vollhardta různé cyklotrimerizace alkynů s nitrily i homocyklotrimerizace alkynů, jež byly katalyzovány $CpCo(CO)_2$. Tento komplex jednomocného kobaltu patří dodnes mezi nejčastěji využívaný katalyzátor cyklotrimerizačních reakcí. Již tehdy byl navržen reakční mechanismus, který je přijímaný dodnes.

Komplex $CpCo(CO)_2$ je 18 elektronový, tedy koordinačně nasycený, a proto musí být nejprve aktivován disociací dvou molekul oxidu uhelnatého. Tím vznikne koordinačně nenasycený 14 elektronový komplex, jenž koordinuje 2 molekuly alkynu za vzniku bisalkynového komplexu **1**. Dále dojde k oxidačně-redukční reakci mezi alkyny a kobaltem, čímž vznikne kobaltacyklopentadien **2**. K tomu se koordinuje trojná vazba nitrilu a vznikne komplex **3**. Dalším krokem je inzerce tohoto nitrilu mezi vazbu uhlík-kobalt, čímž vzniká kobaltaazacykloheptatrien **4**. Ten spontánně podlehne reduktivní eliminaci, čímž vznikne nejprve arenový komplex **5**. Následnou disociací tohoto arenového komplexu vznikne produkt **6** a dojde k uvolnění katalyzátoru, jenž vstupuje opět do katalytického cyklu.

Vznik metalacyklopentadienu probíhá regioselektivně, kdy v případě nesymetrických alkynů vznikají téměř výhradně 2,5-disubstituované intermediáty. Regioselektivita dalšího kroku-inzerce třetí trojné vazby je řízena především sterickými efekty[47] .

Mimo komplexů jednomocného kobaltu, které patří mezi nejběžněji používané katalyzátory [2+2+2] cyklotrimerizačních reakcí, vykazují obdobnou katalytickou aktivitu i komplexy niklu[48], rhodia[49] a ruthenia[50].

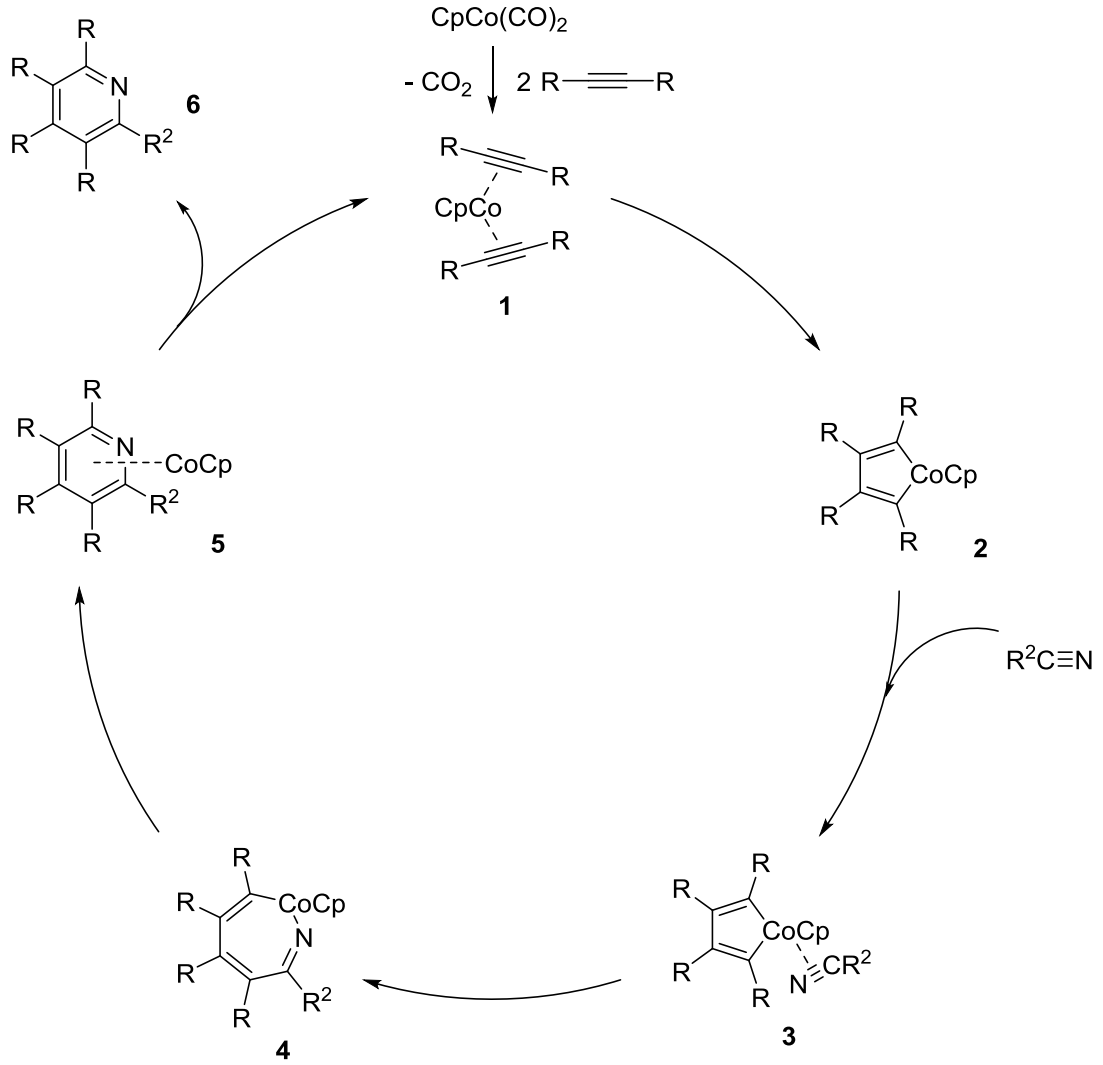


Schéma 3.1. Katalytická cyklotrimerizace alkynů s nitrily.

5.2.2 Stilleho coupling

Pojem Stilleho coupling zahrnuje reakce mezi organocíničitými sloučeninami a elektrofily, jenž jsou katalyzovány komplexy palladia. Typickými cíničitými sloučeninami jsou látky nesoucí tributylstannylovou skupinu na sp^2 hybridizovaném atomu uhlíku, případně na benzylovém, nebo allylovém uhlíku s hybridizací sp^3. Jako elektrofily nejčastěji slouží vinylové, allylové, nebo arylové halogenidy.

Eaborn publikoval první cross-couplingové reakce organocíničitých sloučenin katalyzované sloučeninami palladia v roce 1976[51] Jednalo se o homocouplingové reakce arylbromidů v přítomnosti bis(tributylstannanu) a reakce acylchloridů s tetraalkyl nebo tetraarylstannany (schéma 3.2).

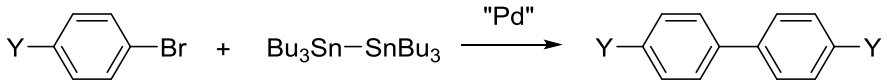


Schéma 3.2. Homocouplingové reakce arylbromidů.

O rok později, v roce 1977, byly publikovány Migitou reakce arylhalogenidů a acylchloridů s allyltributylstannanem[52] (schéma 3.3).

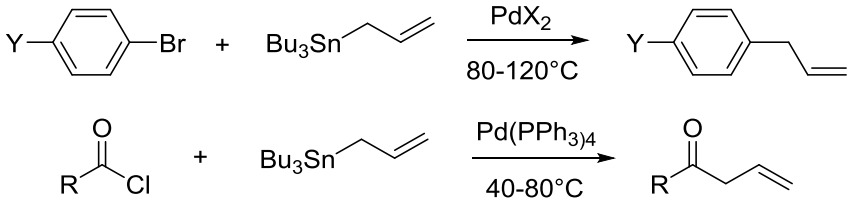


Schéma 3.3. Reakce arylbromidů a acylchloridů s allyltributylstannanem.

Couplingové reakce organocíničitých sloučenin se dočkaly většího rozšíření až po významné optimalizaci, kterou provedl Stille na konci 70. let minulého století. Ten v roce 1978 publikoval rozšíření obdobných reakcí o celou řadu různých organocíničitých sloučenin.[53] Kromě toho našel mírnější reakční podmínky a dosáhl lepších výtěžků. Ve svém výzkumu pak pokračoval nadále v 80. letech.

Katalytický cyklus Stilleho couplingu začíná disociací dvou ligandů komplexu nulmocného palladia a oxidativní adicí kovu do vazby halogen-uhlík příslušného halogenidu. Tím vznikne komplex dvojmocného palladia **7**. V dalším kroku probíhá transmetalace s organocíničitou sloučeninou, čímž vznikne dialkylpalladnatý komplex s *trans* konfigurací **8**. Ten nejprve izomeruje z *trans* konfigurace na komplex s *cis* konfigurací **9**. *Cis*- komplex poté podlehne reduktivní eliminaci, čímž vznikne kýžený produkt **10** a dojde k uvolnění katalyzátoru zpátky do katalytického cyklu.

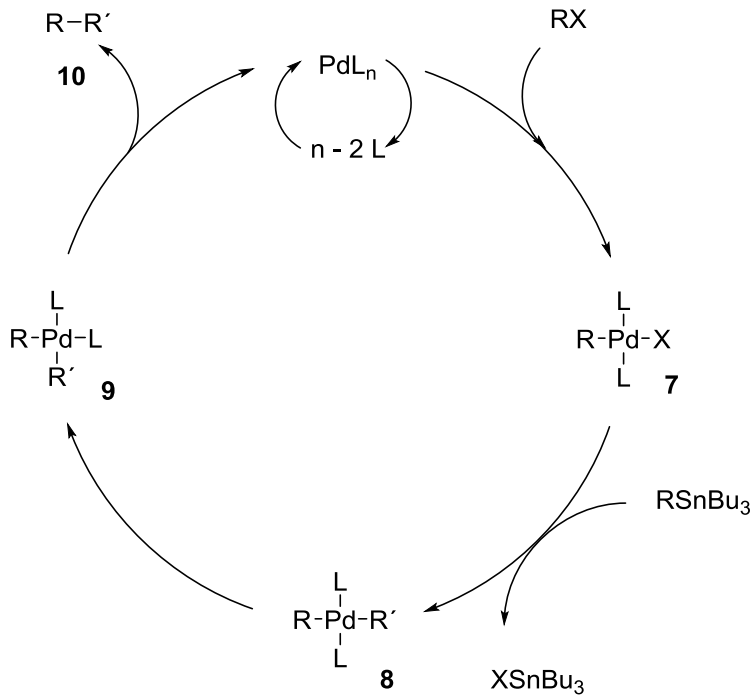


Schéma 3.4. Reakční mechanismus Stilleho couplingu.

5.2.3 *ortho*-Lithiace

Specifickým typem elektrofilní aromatické substituce je přímá *ortho*-metalace. Jedná se o více než 70 let starou metodu, kterou objevily nezávisle na sobě Gilman[54] a Wittig[55]. K tomuto typu reakce může docházet například na benzenovém jádře substituovaném vhodnou funkční skupinu, jenž řídí metalaci do *ortho* polohy (tzv. DMG – directed metallation group), jakými jsou například -CONR$_2$, -CN, -NCOR, SO$_3$R. Silný účinek vykazuje zejména přítomnost karbamoylové, nitrilové, nebo sulfonátové skupiny. Pro účely organické syntézy se nejčastěji provádí lithiace do *ortho* polohy pomocí vysoce bazických organolithných sloučenin (typicky *n*-buthyllithium). Tím vznikne organolithný intermediát, který může reagovat s různými elektrofily (schéma 3.5), jakými jsou například halogen, O$_2$, CO$_2$, CH$_3$I.

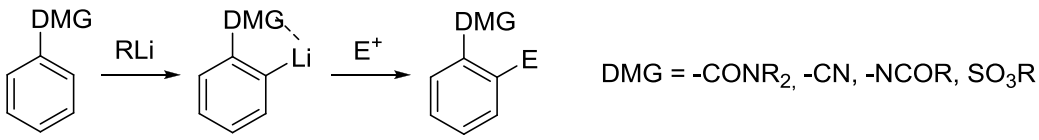


Schéma 3.5. Přímá *ortho*-metalace.

Narozdíl od *ortho*-lithiace benzenového jádra je přímá lithiace pyridinovéhu kruhu o poznání novější metoda. Provádění substitučních reakcí přes lithiaci pyridinu a pyridin *N*-oxidu bylo poprvé popsáno v roce 1983[56]. Jednalo se o reakce pyridinů (schéma 3.6) a pyridin-*N*-oxidů (schéma 3.7) s trimethylsilylchloridem a hexafluoracetonem v přítomnosti lithné soli tetramethylpiperidinu (LiTMP). V případě pyridinů stojí za povšimnutí selektivita reakce, kdy dochází téměř výhradně ke vzniku 2-substituovaných derivátů **12** a **13**. Naproti tomu reakce pyridin-*N*-oxidu **14** s trimethylsilylchloridem probíhala výhradně do 2. stupně, čímž vznikl 2,6-disubstituovaný derivát **15**. Obdobná reakce s hexafluoracetonem poskytla směs látek **16** a **17**.

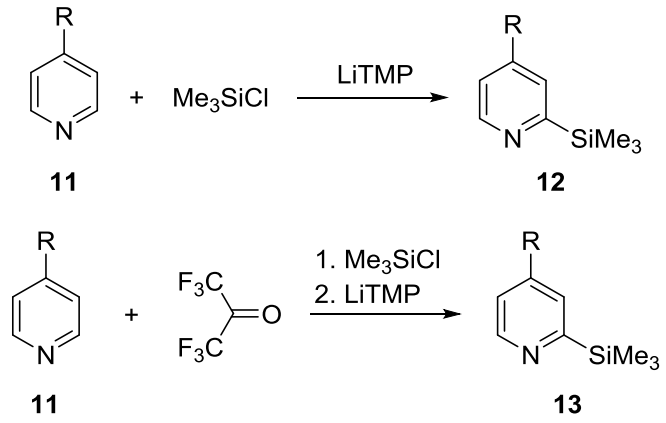


Schéma 3.6. Selektivní substituce pyridinu do polohy 2.

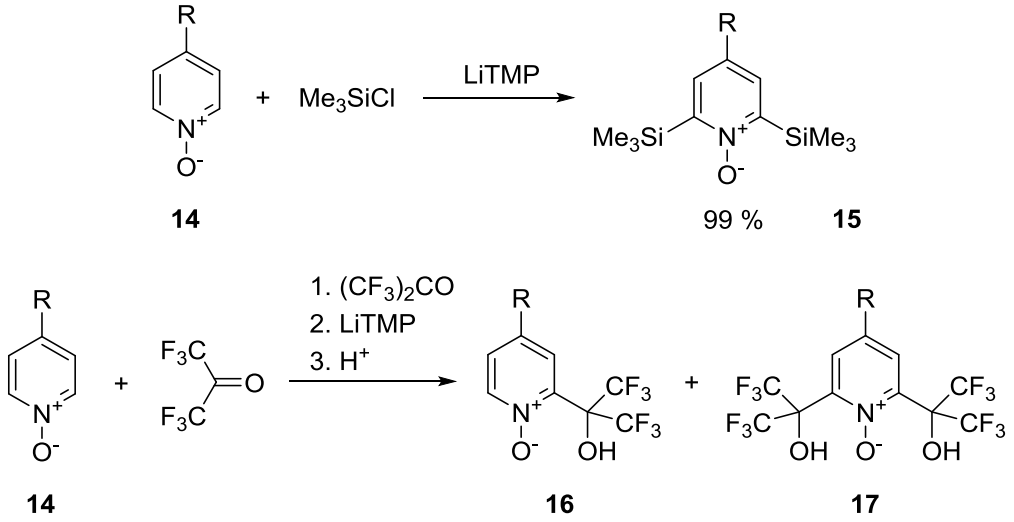


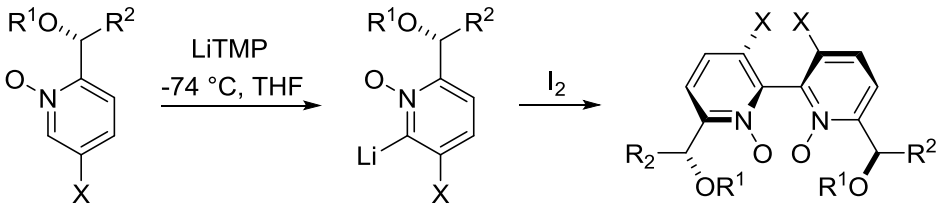
Schéma 3.7. Substituce pyridin-*N*-oxidů do polohy *ortho*.

Velmi zajímavým rozšířením této metodiky jsou reakce *in situ* generovaných lithiovaných pyridin-*N*-oxidů **18** s jódem. Při nich vznikají mimo příslušných jodderivátů

produkty oxidativního zdvojení – příslušné bipyridin-*N,N´*-dioxidy **19**. Jedná se tedy o alternativní způsob přípravy bipyridin-*N,N´*-dioxidů, jenž byl publikována skupinou Prof. Denmarka[57] v roce 2006 (tabulka 3.1). Jako báze byl i zde použit LiTMP a pro úspěšné provedení reakce bylo důležité pomalé přidávání jednoho ekvivalentu I_2 do reakční směsi. Zmíněná metoda je vhodná zejména pro syntézu symetrických bipyridin *N,N´*-dioxidů a možným vedlejším produktem reakce je příslušný jodderivát.

Ortho-substituované pyridin-*N*-oxidy mají vysokou energetickou bariéru rotace, a proto při jejich dimeraci dochází ke vzniku centra axiální chirality. Pokud syntéza vychází z chirálního pyridin-*N*-oxidu, vznikne směs dvou diastereomerů, kterou lze rozdělit na jednotlivé látky kolonovou chromatografií na silikagelu. Ideální je samozřejmě situace, kdy tyto reakce probíhají s vysokou diastereoselektivitou.

Tabulka 3.1. Oxidativní zdvojení pyridin-*N*-oxidů.



18 **19**

R^1	R^2	X	Výtěžek (%)[a]
n-Bu	*t*-Bu	Me	48
2,4,6-trimethylbenzyl	*t*-Bu	Me	57
2,4,6-triisopropylbenzyl	*t*-Bu	Me	52
1-naftylmethyl	*t*-Bu	Me	28
2-naftylmethyl	*t*-Bu	Me	39
n-Bu	*i*-Pr	Me	38
n-Bu	CMe_2Ph	Me	61
n-Bu	CEt_3	Me	77
n-Bu	*t*-Bu	Br	33
n-Bu	*t*-Bu	OMe	51

[a]Výtěžek je vztažen k hlavnímu diastereomeru s (S_a) konfigurací.

5.2.4 Allylace aldehydů allyltrichlorsilanem

Allylace karbonylové skupiny pomocí silně nukleofilních organokovových činidel je jedna ze základních metod organické syntézy. Typicky se jedná například o nukleofilní adice do dvojné vazby uhlík-kyslík pomocí Grignardova činidla. Grignardovy činidla ovšem patří mezi silně bazické a velmi reaktivní sloučeniny a jejich reakce tedy nebývají specifické. Proto bývá mnohdy v organické syntéze výhodnější použití mnohem méně reaktivních, zato však více specifických činidel. Protože jsou tato činidla obvykle příliš málo reaktivní, úspěšné provedení reakce zpravidla vyžaduje použití katalyzátoru. Velice vhodné jsou k tomuto účelu právě organické katalyzátory. Pokud jsou tyto katalyzátory chirální, mohou zmíněné reakce probíhat enantioselektivně. Současným trendem organokatalýzy je právě výzkum enantioselektivních reakcí.

Typickým mírným allylačním činidlem je například allyltrichlorsilan. Jeho nukleofilicita však není postačující k tomu, aby se mohl adovat do karbonylové skupiny aldehydů. Obvykle se tato reakce katalyzuje pomocí anorganických Lewisových kyselin – tzv. Sakurai-Hosomiho reakce[58]. Že tyto reakce mohou být katalyzovány i Lewisovými bázemi se zjistilo až v roce 1994 ve skupinách profesorů Dennmarka[59] a Kobayashiho[60]. V tomto případě sloužily jako báze dipolární aprotická rozpouštědla DMF a HMPA, která koordinací na atom křemíku zvýšila reaktivitu allyltrichlorsilanu. Pomocí ^{29}Si NMR byl detekován židličkový tranzitní stav reakce allyltrichlorsilanu s aldehydy (schéma 3.8).

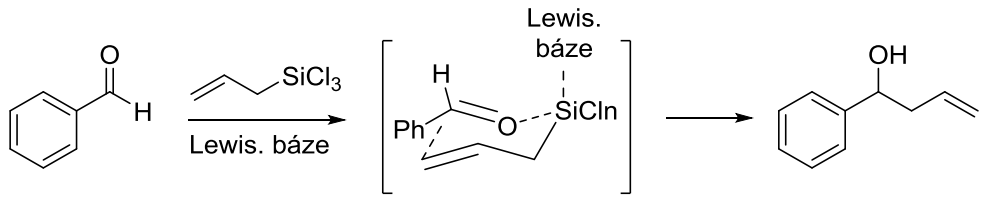
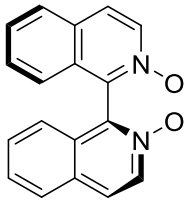


Schéma 3.8. Allylace benzaldehydu allyltrichlorsilanem katalyzovaná Lewisovou bází.

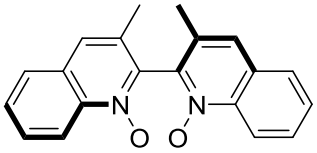
Příkladem Lewisových bází, jenž vykazují vysokou afinitu vůči křemíku jsou *N*-oxidy. Při použití chirálních *N*-oxidů je možné provádět allylace aldehydů i asymetricky. V případě některých aldehydů a vhodných katalyzátorů lze za určitých podmínek dosáhnout asymetrické indukce až 99% ee.[45]

5.2.5 Katalyzátory na bázi chirálních bipyridin *N,N´*-dioxidů

V roce 1992 byla publikována příprava prvního bipyridin-*N,N´*-dioxidu **20** a jeho rozdělení na enantiomery.[61] K jeho využití jako chirálního katalyzátoru došlo až o 5 let později skupinou prof. Nakajimy.[62] Pro tyto účely byl připraven i katalyzátor **21**. Tyto syntézy byly založené na oxidaci příslušných bis(isochinolinů) pomocí MCPBA a následném dělení enantiomerů na chirální HPLC a poté kokrystalizací s (*R*) nebo (*S*)-Binolem.



20



21

Obrázek 3.1. První chirální katalyzátory se strukturním motivem bipyridin-*N,N´*-dioxidu.

Další způsob přípravy chirálních *N*-oxidů byl publikován v roce 2002 skupinou prof. Hayashiho (schéma 3.9). Příprava začínala oxidací substituovaného fenanthrolinu **22** pomocí $KMnO_4/NaIO_4$ na dikarboxylovou kyselinu, která byla po převedení na diester redukována na diol **23**. Ten byl reakcí s (*R*)-2,2´-bis(chlorkarbonyl)-1,1´-binaftalenem převeden na atropoisomerní diester **24**, jenž po oxidaci a následné alkalické hydrolýze poskytl axiálně chirální bipyridin-*N,N´*-dioxid **25**.

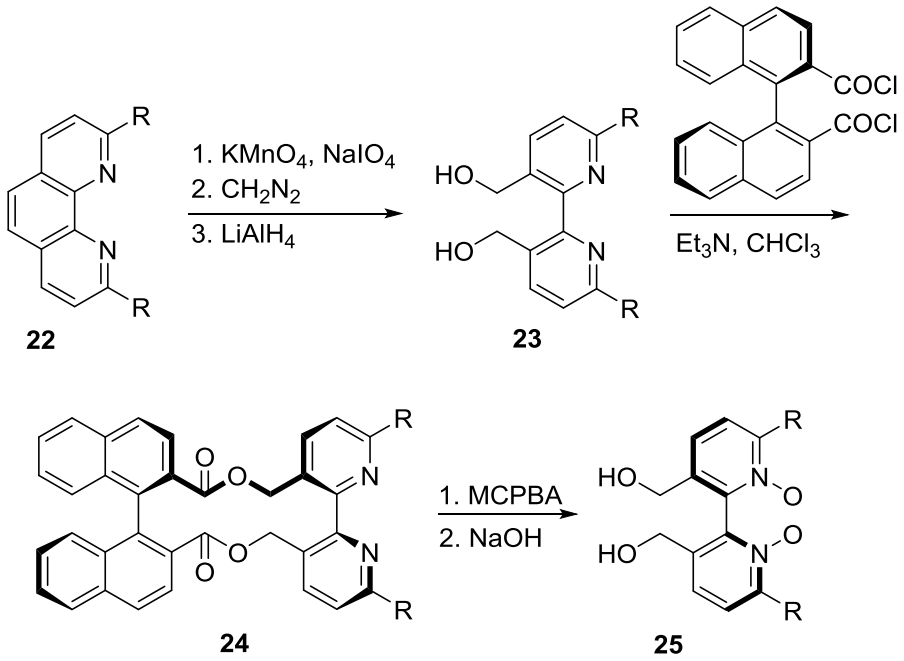


Schéma 3.9. Příprava chirálních bipyridin-*N*,*N*´-dioxidů založená na esterifikaci s chirálním dichloridem dikyseliny.

Poněkud odlišný způsob přípravy chirálních *N*-oxidů byl vypracován skupinou prof. Kočovského. Přípravy katalyzátorů vycházely z chirálních přírodních sloučenin, tedy z relativně levných výchozích látek. Například z (-)-β-pinenu (**26**) byl v 5 stupních připraven bipyridin **27**, z něhož byly oxidací pomocí MCPBA připraveny kýžené katalyzátory **28a**-**28d**, nebo **29a** a **29b**.

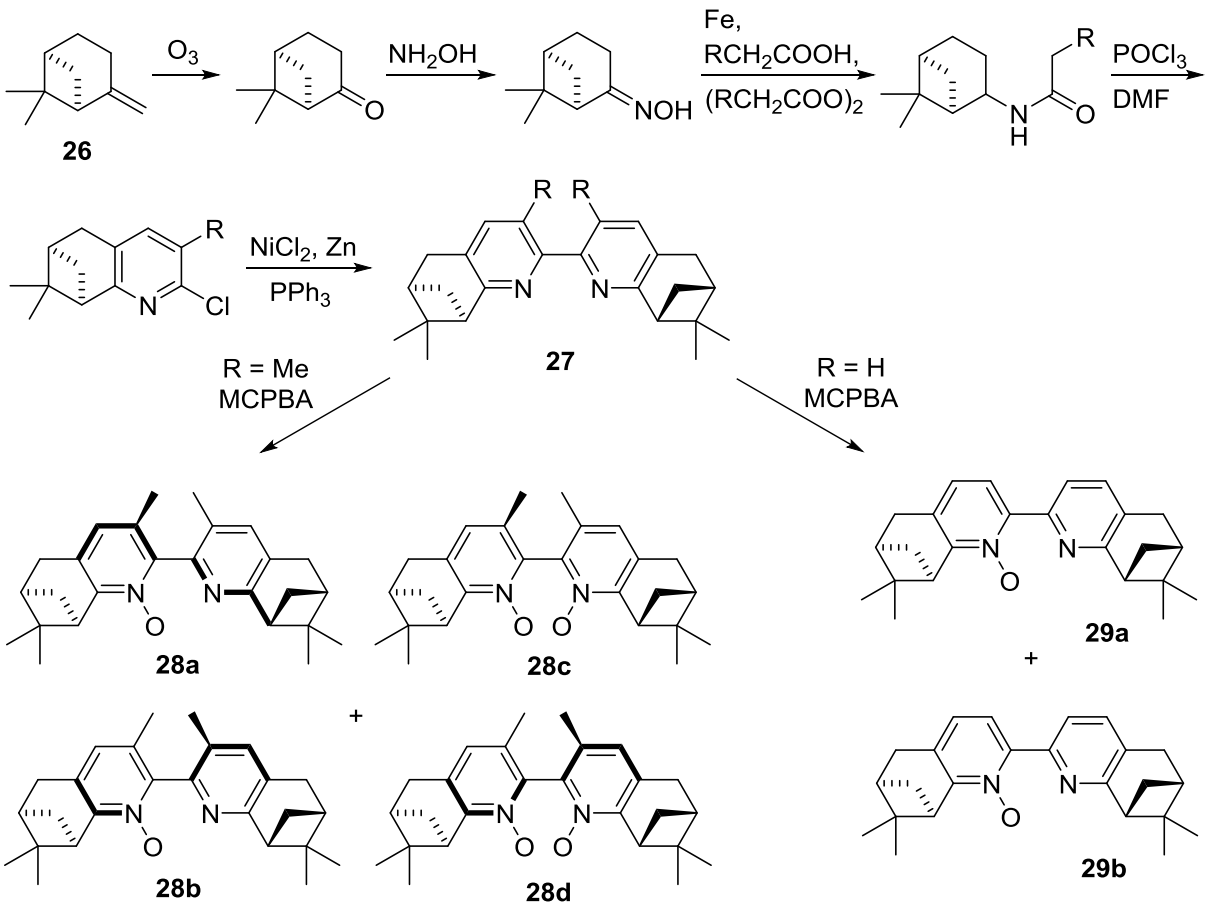


Schéma 3.10. Syntéza katalyticky aktivních *N*-oxidů z (-)-β-pinenu.

Obdobné katalyzátory byly ve skupině prof. Kočovského připraveny i z (+)-α-pinenu **30**. Ten byl oxidován na pinokarvon **31**, jenž byl kondenzován s Kröhnkeho solí na pyridon **32**. Ten byl ve třech krocích převeden na příslušný katalyzátor **33**.

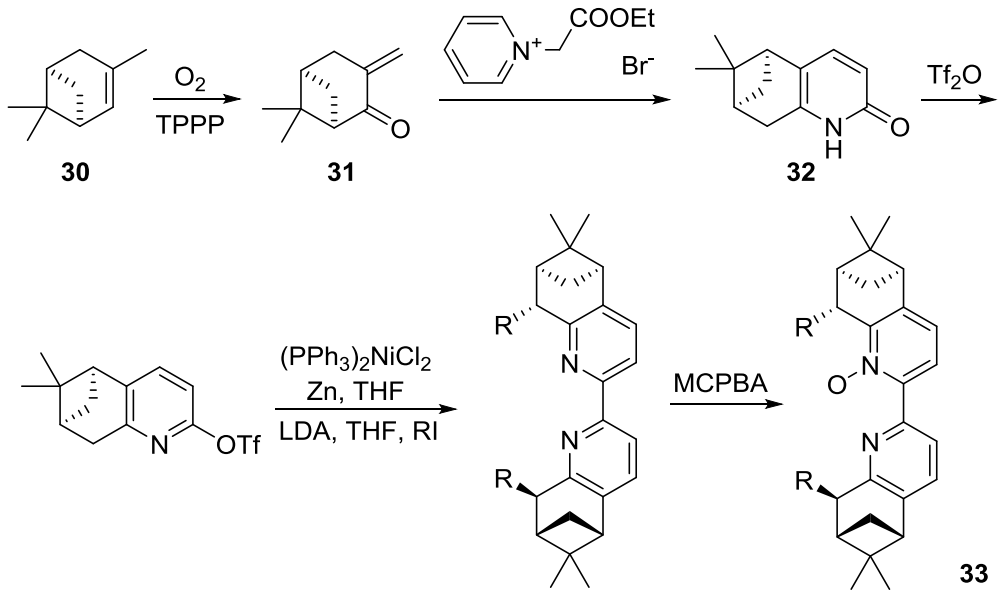


Schéma 3.11. Syntéza katalyzátorů z (+)-α-pinenu.

5.2.6 Nová příprava chirálních katalyzátorů na bázi bipyridin *N,N´*-dioxidů

Chirální bipyridin-*N,N´*-dioxidy patří do skupiny axiálně chirálních katalyzátorů, s jejichž přípravou i aplikacemi má naše skupina bohaté zkušenosti. Tyto látky mohou jako Lewisovské báze katalyzovat asymetrické allylace aromatických aldehydů s vysokou enantioselektivitou i ve velmi malém katalytickém množství (typicky 1 mol%). Doposud používaná syntéza těchto katalyzátorů v naší skupině byla založena na oxidativní dimerizaci okta-1,7-diynu **34** na hexadeka-1,7,9,15-tetrayn **35**. Ten byl poté dvojnásobnou hetero [2+2+2] cyklotrimerizací s (*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitrilem přeměněn na směs symetrických katalyzátorů RR_aR a RS_aR (obrázek 3.2). V případě použití směsi benzonitrilu s tímto chirálním nitrilem bylo možné získat i nesymetricky substituované katalyzátory R_aR a R_aR (obrázek 3.2). Vznikající diastereomery i ostatní látky pak bylo možné od sebe oddělit kolonovou chromatografií.

Základním nedostatkem výše popsaného postupu je poměrně nízký výtěžek prvního kroku – oxidativní dimerizace okta-1,7-diynu, jenž činí maximálně 18%. Proto bylo žádoucí nalézt nějaký jiný efektivnější postup, který by tuto reakci nezahrnoval.

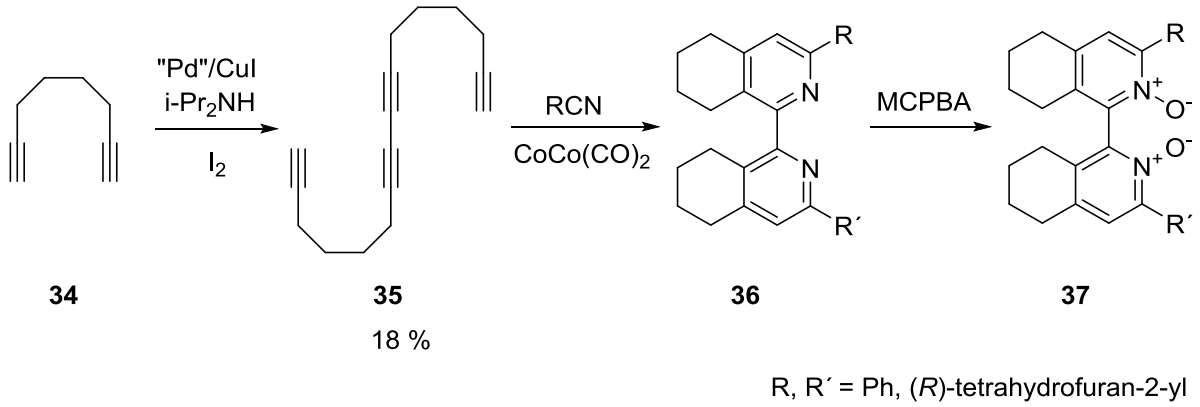
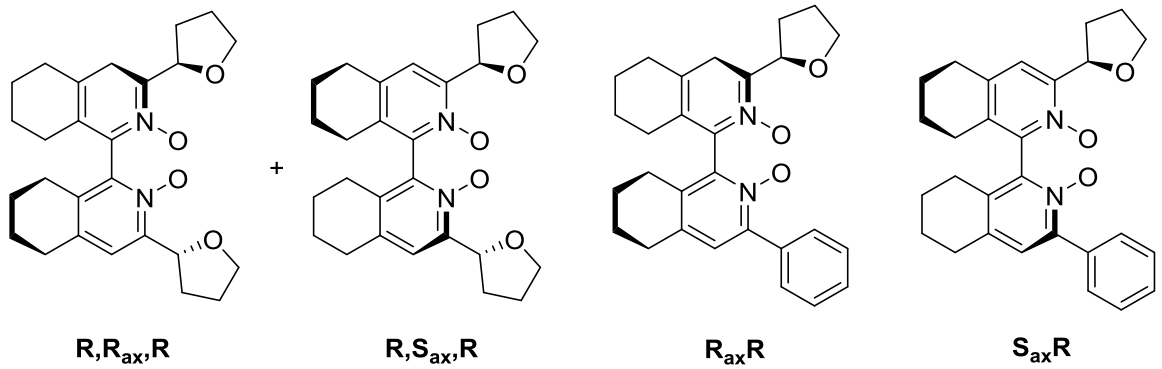


Schéma 3.12. Původní syntéza axiálně chirálních katalyzátorů.



Obrázek 3.2. Axiálně chirální *N,N´*-dioxidy – 4 nejpoužívanější v naší skupině.

5.3 Cíl práce

Cílem práce bylo nalezení nové a efektivnější metody přípravy axiálně chirálních bipyridin-*N*,*N*´-dioxidů. Nově nalezená metoda by měla nahradit stávající syntézu těchto chirálních katalyzátorů v naší skupině. Nový postup by pokud možno neměl zahrnovat oxidativní zdvojení okta-1,7-diynu, neboť tato reakce je spojena s obtížnou separací produktu z reakční směsi a nízkým izolovaným výtěžkem.

5.4 Výsledky a diskuze

5.4.1 Syntéza založená na Stilleho couplingu

Jedna z možností přípravy axiálně chirálních biarylových katalyzátorů může být založena na některé z couplingových reakcí. Jako poměrně vhodná volba se může jevit Stilleho coupling arylhalidu s aryltributylstannanem, neboť tributylstannylová skupina je poměrně stálá a kompatibilní s katalyzátorem $CpCo(CO)_2$ používaným pro cyklotrimerizační reakce. Lze tedy nejprve zavést stannylovou skupinu a až poté provést intermolekulární [2+2+2] cyklotrimerizaci. V našem případě připadala v úvahu intermolekulární cyklotrimerizace diynylstannanu **38** s nitrily za katalýzy $CpCo(CO)_2$ (schéma 3.13). Zmíněný diynylstannan by mohl být připraven stannylací komerčně dostupného okta-1,7-diynu pomocí silné báze a chlortributylstannanem (schéma 3.15). Ačkoli i u tohoto postupu lze očekávat problém se selektivitou reakce, případně problémy se separací produktů, nová syntéza nevyužívá oxidativní zdvojení okta-1,7-diynu, které bylo dosud klíčové pro přípravu těchto látek a bylo doprovázené nízkým výtěžkem kýženého hexadeka-1,7,9,15-tetraynu, jenž nepřevyšuje 18%.

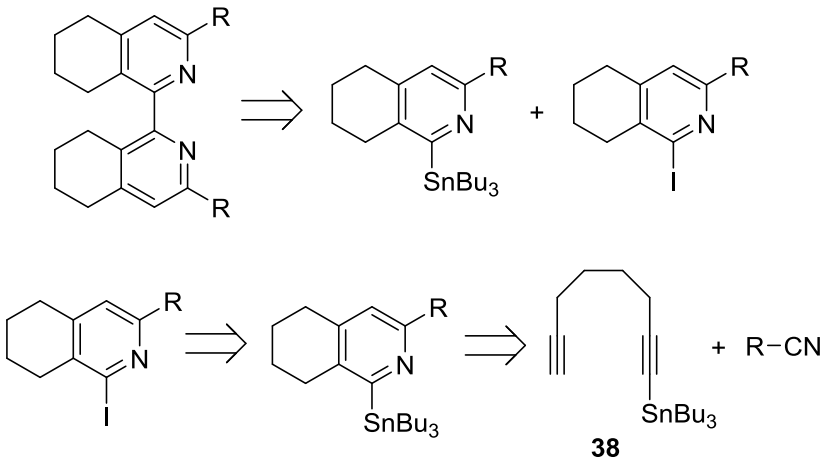


Schéma 3.13. Retrosyntetická analýza syntézy bipyridinů.

První krok – selektivní stannylaci okta-1,7-diynu jsem realizoval přes deprotonaci jednoho alkynického vodíku *n*-butyllithiem a následnou reakci takto vzniklé organolithné sloučeniny s chlortributylstannanem (schéma 3.14). Požadovaný stannan **38** jsem po odpaření rozpouštědla a nezreagovaného okta-1,7-diynu z reakční směsi oddělil destilací za sníženého

tlaku, neboť mezi stannanem **38**, a distannanem **39**, jsou dostatečně velké rozdíly v bodech varu. V reakční směsi jsem ještě detekoval malé množství tetrabutylstannanu, jenž vznikl reakcí nezreagovaného *n*-butyllithia s chlortributylstannanem. Ten je poměrně těkavý, a proto jej bylo možné bez problému oddestilovat. Jiné vedlejší produkty jsem v této reakci nepozoroval. Izolovaný výtěžek tohoto prvního kroku činil 38%, což byl, s ohledem na relativně nízkou cenu výchozích látek, poměrně jednoduchou separaci a možnost pracovat v multigramovém množství, akceptovatelný výsledek.

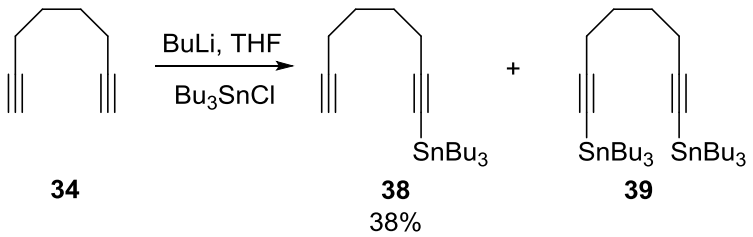


Schéma 3.14. Stannylace okta-1,7-diynu.

Intermolekulární cyklotrimerizací stannanu **38** s benzonitrilem jsem připravil látku **41** nesoucí tetrahydroisochinolinový skelet. Převedení stannylové skupiny v látce **41** elektrofilní aromatickou substitucí na jodidovou bylo možné provést i bez její izolace a proběhlo prakticky kvantitativně (schéma 3.16), čímž vznikl jodderivát **43**. Souhrnný výtěžek obou reakčních kroků činil 60% a prakticky stejný výtěžek byl dosažen i při izolaci samotného stannylovaného derivátu **41**. Cyklotrimerizace látky **38** s (*R*)-tetrahydrofuran karbonitrilem poskytla produkt **40** s trochu horším výtěžkem 36%. S převedením stannnanu **40** na jodderivát **42** nebyl problém. Jodace elementárním jódem proběhla i v tomto případě kvantitativně (schéma 3.16).

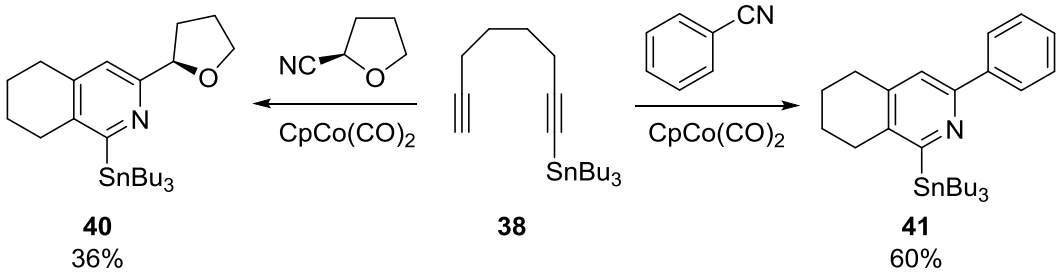
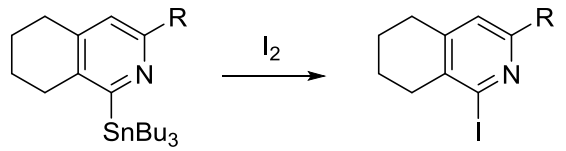


Schéma 3.15. [2+2+2] cyklotrimerizace diynylstannanu **38** s nitrily.



40, R = (*R*)-tetrahydrofuran-2-yl
41, R = fenyl

42, R = (*R*)-tetrahydrofuran-2-yl
43, R = fenyl

>95%

Schéma 3.16. Jodace arylstannynů.

Nalezení správných reakčních podmínek pro Stilleho coupling si vyžádalo trochu více času a experimentů. Coupling jsem se rozhodl nejprve vyzkoušet na lépe dostupných fenylovaných derivátech **41** a **43** a poté tento postup aplikovat i na chirální deriváty (schéma 3.17 a tabulka 3.2). Nejprve jsem jako katalyzátor zvolil $[Pd(PPh_3)_4]$ a reakční směs jsem zahříval v mikrovlnném reaktoru. Až při teplotě 140 °C jsem pozoroval vznik pouze stopového množství produktu **44** a k poměrně dobré konverzi výchozích látek došlo při zahřívání na 170 °C po dobu 40 minut. Z reakční směsi jsem sice izoloval očekávaný produkt, ale izolovaný výtěžek činil pouze 37%. Dále jsem vyzkoušel reakci katalyzovat octanem palladnatým v přítomnosti nenukleofilní báze DABCO a $Bu_4NF{\cdot}3H_2O$. V tomto případě jsem však produkt vůbec nepozoroval. Při obměně $Bu_4NF{\cdot}3H_2O$ za $KF{\cdot}2H_2O$ již reakce probíhala, ale produkt jsem získal stále jen v poměrně nízkém výtěžku okolo 30%. Vrátil jsem se opět k $[Pd(PPh_3)_4]$, použil CuI jako kokatalyzátor a provedl reakci v DMF namísto tetrahydrofuranu. Tyto reakční podmínky se osvědčily a již jsem získal produkt Stilleho couplingu s velice dobrým výtěžkem 89%.

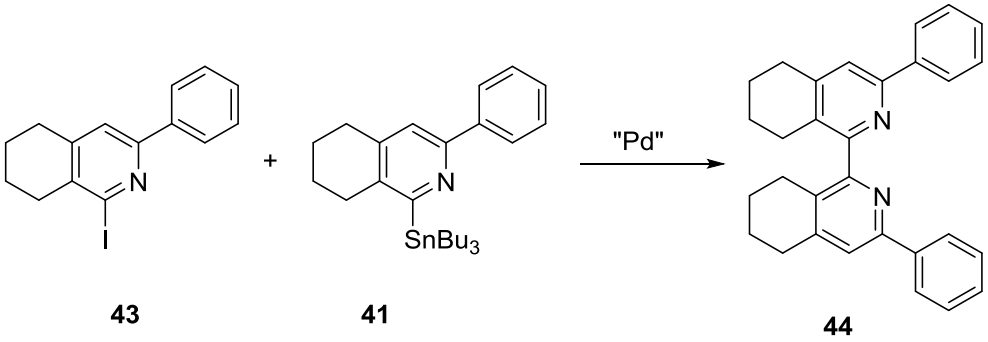


Schéma 3.17. Modelová reakce pro hledání podmínek pro Stilleho coupling.

Tabulka 3.2. Optimalizace Stilleho cross-couplingové reakce

Teplota (°C)	Rozpouštědlo	Katalytický systém	Výtěžek látky **44** (%)[a]
140	THF	$Pd(PPh_3)_4$	<5
170	THF	$Pd(PPh_3)_4$	37
140	THF	$Pd(OAc)_2$, DABCO,$Bu_4NF.3H_2O$	0
140	THF	$Pd(OAc)_2$, DABCO, $KF.2H_2O$	30
140	DMF	$Pd(PPh_3)_4$, CuI	89

[a] Izolovaný výtěžek.

Očekával jsem, že za těchto podmínek budu moci připravit i nesymetrický bipyridin **45** nesoucí chirální tetrahydrofuranovou skupinu. Bohužel jsem za těchto podmínek nebyl úspěšný a získal jsem směs látek, ze které se mi nepodařilo očekávaný produkt izolovat. Protože průběh Stilleho couplingu lze mnohdy zlepšit přídavkem fluoridu cesného,[63] rozhodl jsem se pokusit tímto způsobem zvýšit katalytickou aktivitu daného katalytického systému. Za těchto podmínek skutečně došlo k jistému zlepšení a požadovaný produkt byl již získán. Bohužel ale v malém výtěžku, pouze 23% (schéma 3.18).

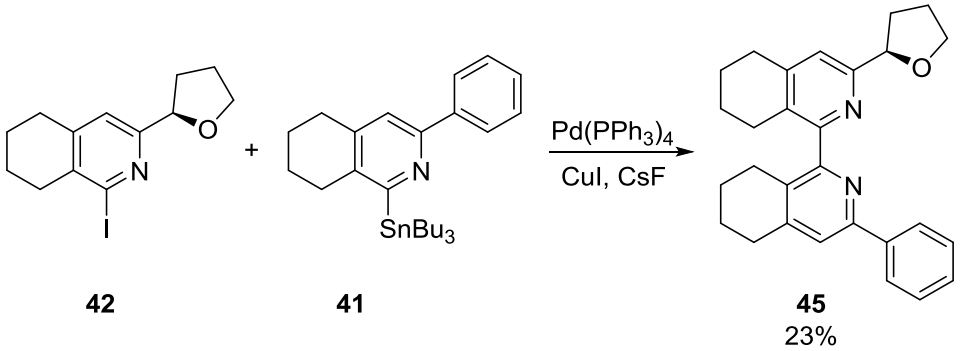


Schéma 3.18. Příprava nesymetricky substituovaných bipyridinů.

Rozhodl jsem se pro záměnu organocíničité sloučeniny a aryljodidu, takže namísto aryljodidu **42** nesoucího chirální substituent a stannanu **41** jsem vycházel z arylhalogenidu nesoucího fenylový substituent **43** a stannanu **40** s chirální funkční skupinou (schéma 3.19). Nutno dodat, že ze syntetického hlediska jsou obě dvojice výchozích látek stejně dostupné, neboť izolace stannanů nečiní problém a převedení arylstannanů na aryljodidy probíhá kvantitativně. Tato modifikace se osvědčila a reakce již proběhla s poměrně dobrým

izolovaným výtěžkem 78%. Takto získanou látku **45** by bylo oxidací na atomech dusíku převést na směs dvou diastereomerů bipyridin-*N,N´*-dioxidu - katalyzátory R_aR a S_aE (strana 75, obrázek 3.2). Tato oxidace je známá a běžně prováděná reakce v naší skupině. Já jsem ji však již neprováděl, neboť jsem pracoval s malými navážkami a provádět oxidaci následovanou poměrně komplikovanou separací pouze k preparativním účelům by se v tomto množství nevyplatilo.

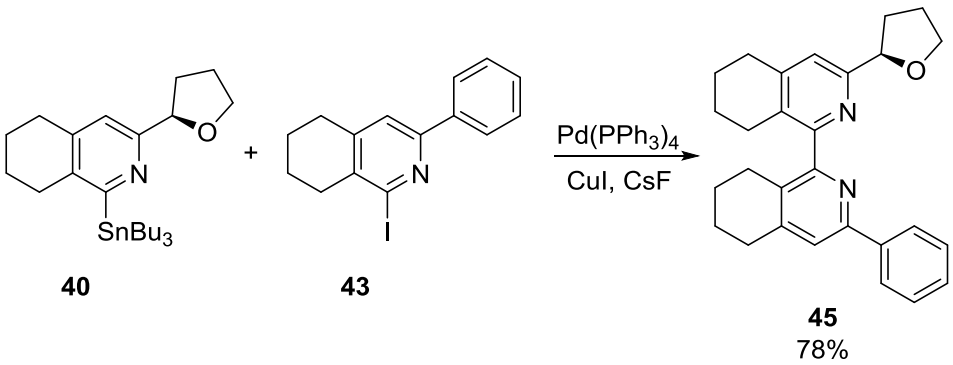


Schéma 3.19. Příprava nesymetricky substituovaných bipyridinů.

Rovněž jsem se rozhodl aplikovat podmínky Stilleho couplingu na přípravu symetricky substituovaného bipyridinu **46** s chirálními tetrahydrofuranylovými substituenty (schéma 3.20). Bohužel ačkoli došlo k dobré konverzi výchozích látek a vzniklo relativně velké množství produktu (okolo 65%), nepodařilo se mi ani opakovanou kolonovou chromatografií tuto látku separovat od vedlejších produktů. V dalším hledání podmínek pro tuto reakci jsem již nepokračoval, neboť jsem k přípravě symetricky substituovaných axiálně chirálních katalyzátorů zvolil zcela odlišnou syntetickou strategii, jež bude popsána dále.

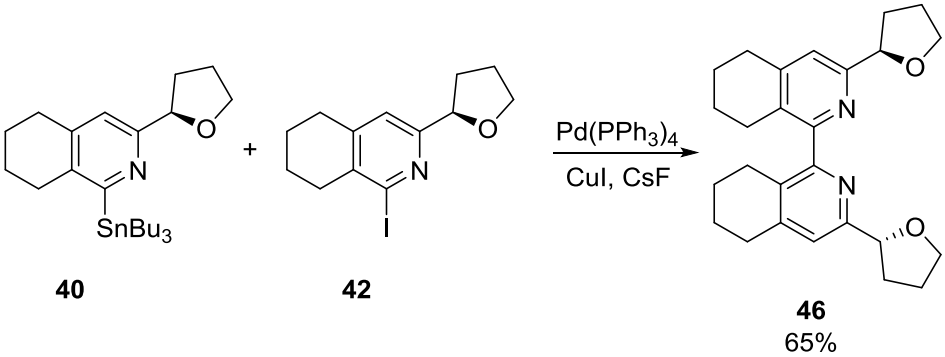


Schéma 3.20. Příprava symetricky substituovaných bipyridinů.

5.4.2 Syntéza založená na *ortho*-lithiaci pyridinového kruhu

ortho-Lithiace pyridinového kruhu pyridin *N*-oxidů následovaná oxidativní dimerizací je poměrně zajímavá moderní syntetická metoda vhodná pro přípravu symetrických 2,2´-bipyridin *N,N´*-dioxidů.[64] Jedná se o krátkou, pouze třístupňovou syntézu. V daném případě je výhodou skutečnost, že zde odpadá potřeba jakékoli selektivní substituce na jednom z terminálních sp hybridizovaných uhlíků okta-1,7-dienu. Ta probíhá téměř statisticky, tudíž zcela neselektivně, a proto bývá poměrně komplikovaná. Prvním krokem plánované syntézy byla katalytická [2+2+2]-cyklotrimerizace okta-1,7-diynu s (*R*)-tetrahydrofurankarbonitrilem zprostředkovaná sloučeninou přechodného kovu. Tím by měl být připraven tetrahydroisochinolinový derivát **47**. Oxidací této látky by měl vzniknout příslušný *N*-oxid **48**. Tento *N*-oxid by měl mít dostatečně kyselý vodík v poloze α, aby mohl být pomocí vhodné báze nahrazen lithným kationem. Reakcí takto vzniklé organolithná sloučeniny s polovičním molárním množstvím I_2 by měl vzniknout příslušný aryljodid, který poskytne reakcí s další molekulou organolithné sloučeniny některý z diastereomerů axiálně chirálního bipyridin-*N,N´*-dioxidu $\boldsymbol{RR_aR}$ a $\boldsymbol{RS_aR}$. Tyto diastereomery lze rozdělit od sebe kolonovou chromatografií.

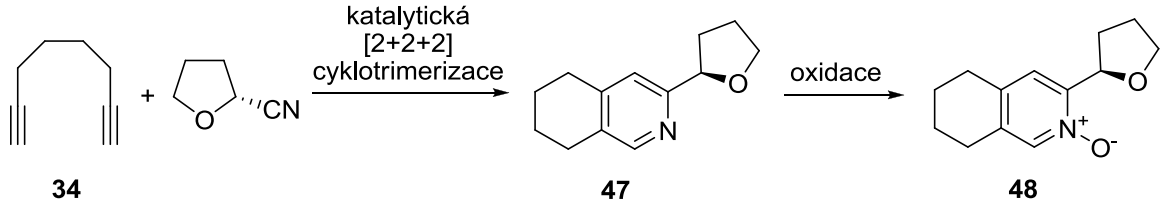


Schéma 3.21. Syntéza prekurzoru pro chirální bipyridin-*N,N´*-dioxidy.

Cyklotrimerizací okta-1,7-diynu **34** s (*R*)-tetrahydrofurankarbonitrilem za katalýzy 10 mol% $CpCo(CO)_2$ byl připraven chirální tetrahydroisochinolin **47** ve výtěžku 45%. Reakce byla provedena v bezvodém tetrahydrofuranu za pětinásobného přebytku (*R*)-tetrahydrofurankarbonitrilu a reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 25 minut. Nezreagovaný nitril byl regenerován destilací za sníženého tlaku a použit znovu.

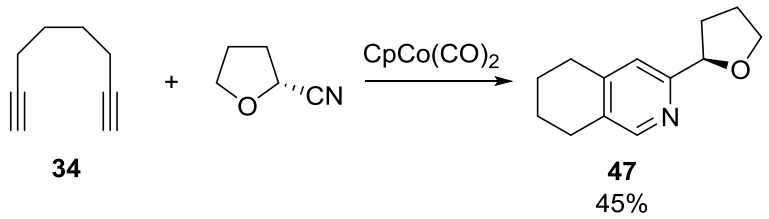


Schéma 3.22. Cyklotrimerizace okta-1,7-diynu s chirálním nitrilem.

Oxidace látky **47** pomocí MCPBA probíhala velmi čistě a *N*-oxid **48** byl získán prakticky kvantitativně. Surový produkt byl čištěn pouze promytím extraktu s alkalickým vodným roztokem, čímž byly odstraněny veškeré kyselé zbytky po oxidačním činidle.

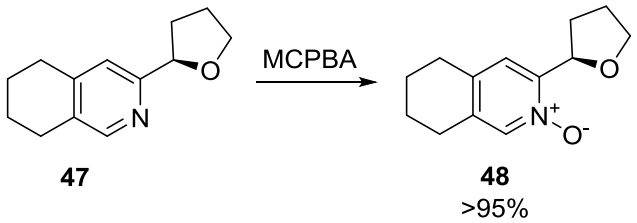


Schéma 3.23. Oxidace látky **47** na *N*-oxid **48**.

Posledním a klíčovým krokem byla oxidativní dimerizace *N*-oxidu na směs dvou katalyzátorů $\boldsymbol{RS_aR}$ a $\boldsymbol{RR_aR}$. Tato dimerizace zahrnovala nejprve lithiaci pomocí LiTMP (lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu) a následnou reakci takto vzniklé organolithné sloučeniny s jódem. Nenukleofilní bázi LiTMP jsem si připravil *in situ* z 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu a *n*-butyllithia. Takto provedená dimerizace poskytla směs isomerních katalyzátorů $\boldsymbol{RS_aR}$ a $\boldsymbol{RR_aR}$ s převahou katalyzátoru $\boldsymbol{RS_aR}$.

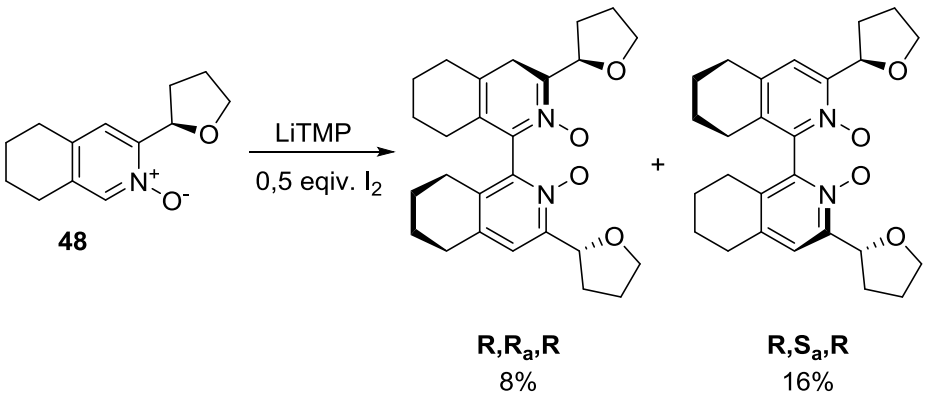


Schéma 3.24. Vznik axiálně chirálních katalyzátorů oxidativní dimerizací látky **48**.

Katalyzátor ***RS$_a$R*** jsem získal v isolovaném výtěžku 16%, zatímco izolovaný výtěžek pro katalyzátor ***RR$_a$R*** činil pouze 8%. Příčina nízkého výtěžku není známá, jednou z pravděpodobných možností může být nízká acidita látky **48**, nebo vysrážení organolithné sloučeniny z reakční směsi. Bohužel ani zvýšení reakční teploty (z -78 °C na -15 °C), ani větší naředění reakční směsi nemělo pozorovatelný vliv na výtěžek reakce. I přes poměrně nízký isolovaný výtěžek posledního kroku však může být tato syntéza vhodnou alternativou k přípravě ***RS$_a$R*** katalyzátoru, neboť její celkový výtěžek činí 7%, zatímco dříve používaný postup založený na dimerizaci okta-1,7-diynu činí pouze 2.5%. Metoda založená na lithiaci pyridin *N*-oxidového kruhu je nyní využívána v naší skupině rovněž k syntéze dalších nesymetricky substituovaných katalyzátorů s poměrně slibnými výsledky. Příprava těchto nesymetrických *N*,*N*´-dioxidů už nebyla součástí moji práce.

5.5 Závěr

Byly nalezeny dva možné syntetické přístupy k syntéze axiálně chirálních organických katalyzátorů na bázi bipyridin-*N,N´*-dioxidu. Jeden ze způsobů využívá organocíničitou chemii a Stilleho cross-coupling jako klíčový krok, druhý způsob využívá přímou lithiaci aromatického jádra. Metoda přímé lithiace je v současnosti nadále zkoumána v naši skupině.

5.6 Experimentální část

Tributyl-(okta-1,7-diynyl)stannan (38). K roztoku okta-1,7-diynu (1.700 g, 16.0 mmol, 2.12 mL) v bezvodém THF (40 mL) bylo při teplotě -78°C přidáno *n*-butyllithium (16.0 mmol, 10 mL, 1.6M roztok v hexanu). Po 10 min byla reakční směs ohřáta na laboratorní teplotu. Po 1 hodině byla reakční směs ochlazena na -78°C a byl přidán Bu_3SnCl (5.20 g, 16.0 mmol, 4.40 mL) a reakční směs byla opět ohřáta na laboratorní teplotu. Po 3 hodinách byla reakční směs zahuštěna na odparce a byl přidán hexan (100 mL). Takto vzniklá suspenze byla zfiltrována přes krátký sloupec silikagelu (promyt hexanem, 3 × 20 mL). Filtrát byl odpařen na odparce a destilací zbytku za sníženého tlaku (190°C, 1 mBar) bylo získáno 2.43 g (38%) stannanu **38** jako bezbarvé olejovité kapaliny.
^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 9H), 0.92-0.98 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 6H), 1.49-1.61 (m, 6H), 1.61-1.69 (m, 4H), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10.96, 13.66, 17.93, 19.62, 26.96, 27.42, 27.98, 28.87, 68.29, 81.95, 84.23, 111.12.

3-Fenyl-1-(tributylstannyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (41). K roztoku tributyl-(okta-1,7-diynyl)stannanu **34** (79 mg, 0.20 mmol), a benzonitrilu (103 mg, 1.00 mmol) v bezvodém THF (1 mL) byl přidán $CpCo(CO)_2$ (4 mg, 0.02 mmol). Takto vzniklá reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 200°C po 25 min. Poté byl z reakční směsi odpařen THF na odparce a nezreagovaný nitril byl oddestilován za sníženého tlaku (olejová pumpa, 60°C). Destilační zbytek byl rozpuštěn v hexanu a čištěn filtrací přes sloupec aluminy (promyto hexan), čímž bylo získánu 59 mg (59%) produktu jako světle hnědé olejovité kapaliny.
^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H), 1.15-1.22 (m, 6H), 1.30-1.45 (m, 6H), 1.53-1.70 (m, 6H), 1.72-1.92 (m, 4H), 2.73-2.83 (m, 4H), 7.28-7.48 (m, 4H), 8.05-8.11 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61, 13.70, 22.50, 23.41, 27.44, 29.14, 29.29, 29.57, 118.91, 126.47, 128.02, 128.39, 138.91, 140.11, 143.51, 153.35, 174.70.

(*R*)-1-Jod-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (42). ^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 1.11-1.22 (m, 2H), 1.23-1.34 (m, 2H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 1H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (q, J = 7.4 Hz, 1H),

3.83 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.07, 23.47, 25.57, 29.98, 33.06, 33.59, 69.00, 80.49, 119.79, 127.10, 135.54, 148.55, 161.40.

1-Jod-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (43). K roztoku tributyl-(okta-1,7-diynyl)stannanu **34** (79 mg, 0.20 mmol), a benzonitrilu (103 mg, 1.00 mmol) v bezvodém THF (1 mL) byl přidán $CpCo(CO)_2$ (4 mg, 0.02 mmol). Takto vzniklá reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 200°C po 25 min. Poté byl z reakční směsi odpařen THF na odparce a nezreagovaný nitril byl oddestilován za sníženého tlaku (olejová pumpa, 60°C). Destilační zbytek byl rozpuštěn v THF (1 mL) a k tomuto roztoku byl přidán jód (53 mg, 0.21 mmol, roztok v 1 mL THF). Po 10 minutách byla reakční směs rozředěna nasyceným roztokem Na_2SO_3 (2 mL), organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). Spojené organické fáze byly sušeny bezvodým $MgSO_4$ a odpařeny na odparce. Chromatografie surového produktu na silikagelu (hexan/EtOAc 20/1) poskytla 40 mg (60%) produktu jako pevné krystalické látky.
^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.72-1.83 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.91-7.96 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.10, 23.48, 30.06, 33.63, 120.40, 126.63, 128.04, 128.59, 128.87, 135.93, 137.90.

(*R*)-3-(Tetrahydrofuran-2-yl)-1-(tributylstannyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (40). K roztoku tributyl-(okta-1,7-diynyl)stannanu **34** (396mg, 1.0 mmol), a (*R*)-tetrahydrofuran karbonitrilu (485 mg, 5.00 mmol) v bezvodém THF (5 mL) byl přidán $CpCo(CO)_2$ (20 mg, 0.1 mmol). Takto vzniklá reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190°C po 25 min. Poté bylo z reakční směsi odpařen THF na odparce a nezreagovaný nitril byl oddestilován za sníženého tlaku (olejová pumpa, 60°C). Sloupcovou chromatografií zbytku na silikagelu bylo získáno 172 mg (35%) produktu jako světle hnědé olejovité kapaliny.
^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H), 1.6-1.11 (m, 6H), 1.25-1.40 (m, 6H), 1.49-1.61 (m, 6H), 1.70-1.88 (m, 4H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.10-2.36 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 4H), 3.93 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56, 13.71, 22.49, 23.43, 25.89, 27.39, 29.14, 29.24, 29.43, 32.05, 68.75, 81.55, 118.92, 138.49, 143.32, 158.80, 173.97.

(*R*)-3-(Tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (47). K roztoku okta-1,7-diynu (530 mg, 660 μL, 5.0 mmol) a (R)-tetrahydrofuran karbonitrilu (2.43 g, 25.0 mmol)

v bezvodém THF (18 mL) byl přidán katalyzátor $CpCo(CO)_2$ (100 mg, 0.5 mmol). Poté byla reakční směs zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 25 minut. Dále byla reakční směs odpařena na odparce a poté byl výchozí nitril regenerován oddestilováním za sníženého tlaku (1 mBar, 50-90 °C). Chromatografie destilačního zbytku na silikagelu (EtOAc) poskytla 452 mg (45%) produktu jako bezbarvé olejovité kapaliny.
R_f (EtOAc) = 0.3; ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.76–1.83 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 3H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 4H), 3.95 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

(*R*)-3-(Tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid (48). K roztoku látky **47** (406 mg, 2.0 mmol) v CH_2Cl_2 (8 mL) byla za intenzivního míchání přidána MCPBA (516 mg, 3,0 mmol) při teplotě 0 °C. Po 20 minutách byla reakční směs ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po 2 hodinách byla reakce ukončena přídavkem nasyceného roztoku $NaHCO_3$ (4 mL) a organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 (3 × 3 mL) a spojené organické extrakty byly sušeny bezvodým $MgSO_4$ a odpařeny na odparce. Protože takto připravený produkt byl silně znečištěn, byl znovu rozpuštěn v diethyletheru (10 mL) a promyt nasyceným roztokem $NaHCO_3$. Vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 (4 × 4 mL) a spojené organické extrakty byly sušeny bezvodým $MgSO_4$ a odpařeny na odparce. Tím bylo získáno 434 mg (99%) produktu jako nahnědlé viskózní olejovité kapaliny.
^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.77–1.90 (m, 6H), 1.91- 2.11 (m, 1H), 2.64-2.79 (m, 5H), 3.96 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): 22.7, 23.2, 26.4, 26.4, 28.6, 32.3, 69.5, 76.5, 122.9, 134.0, 135.6, 139.4, 151.3.

(*R*,*S*$_a$,*R*)-Bis-1,1´-[5,6,7,8-tetrahydro-3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin]-*N*,*N*´-dioxid (*R*,*S*$_a$,*R*). K roztoku *N*-oxidu **48** (219 mg, 1.0 mmol) v bezvodém etheru (1 mL) byl při teplotě -78 °C přidán roztok LiTMP (ten byl připraven z 2 mL THF, 142 mg (1.0 mmol) tetramethylpiperidinu a 0.6 mL 1.6M roztoku BuLi) a reakční směs byla míchána při -78 °C po dobu 16 hodin. Poté byl do reakční směsi přidán roztok jódu (127 mg, 0.5 mmol) v THF (1 mL). Po 1 hodině byl do reakční směsi přidán další podíl jódu (127 mg, 0.5 mmol) v THF (1 mL) a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Poté byl do reakční směsi přidán nasycený roztok Na_2SO_3 (1 mL) a organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 (3 × 3 mL) a spojené organické extrakty byly sušeny bezvodým $MgSO_4$ a odpařeny na odparce. Chromatografie na silikagelu v acetonu poskytla 35 mg (16%)

produktu jako viskózní olejovité látky a dále 17 mg (8%) látky **(*R*,*R*$_a$,*R*)**. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[65]

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.58-1.88 (m, 12H), 1.88-2.06 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.34-2.49 (m, 2H), 2.56-2.81 (m, 6H), 3.92 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H).

(*R*,*R*$_a$,*R*)-Bis-1,1´-[5,6,7,8-tetrahydro-3-((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin]-*N*,*N*´-dioxid (*R*,*R*$_a$,*R*). Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[65]

^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.62-2.15 (m, 16H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 4H), 3.88-3.99 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 5.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H).

5.7 Odkazy

[45] Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Ducháčková, L.; Roithová, J.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442–9445.

[46] (a) Ramsay, W. *Philos. Mag.* **1876**, *Ser. 5*, *2*, 269–281. (b) Ramsay, W. *Philos. Mag.* **1877**, *Ser. 5*, *3*, 241–253.

[47] Bönnemann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 248–262.

[48] Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamanaka, M.; Nakajima, K.; Kotora, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5059–5067.

[49] Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2141–2143.

[50] Yamamoto, Y.; Okude, S.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1102–1103.

[51] Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55-C57.

[52] Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 1423–1424.

[53] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.

[54] Gilman, H. Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109–112.

[55] Wittig, G.; Fuhrman, G. *Chem. Ber*. **1940**, *73*, 1197–1218.

[56] Taylor, S. L.; Lee, D. Y.; Matrin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4158.

[57] Denmark, S. E.; Fan, Y. *Tetrahedron: Asymmetzry* **2006**, *17*, 687–707.

[58] Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295–1298.

[59] Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161–6163.

[60] Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620–6628.

[61] (a) Fuji, M.; Honda, A. *Chem. Exp*. **1992**, *7*, 329–332. (b) Fuji, M.; Honda, A. *J. Heterocyclic. Chem*. **1992**, *29*, 931–933.

[62] Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419–6420.

[63] Martínez, A. G.; Barcina, J. O.; de Fresno, C. A.; Subramanian, L. R. *Synlett* **1994**, 1047–1048.

[64] Denmark, S,E, Fan,Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 687–707.

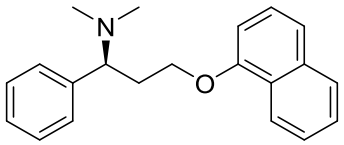
[65] Hrdina, R.; Dračínský, M; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449–1456.

6. Příprava (*S*)-dapoxetinu

6.1 Úvod do problematiky

(*S*)-Dapoxetin, (*S*)-dimethyl[3-(naphthalen-1-yloxy)-1-fenylpropyl]amine, je biologicky aktivní látka, která má inhibiční účinek na transporter serotoninu. Původně byl vyvíjen jako antidepresivum, avšak jeho příliš rychlá absorpce a i rychlá eliminace z organismu účinnému využití brání. Nicméně (*S*)-dapoxetin našel své využití a je klinicky využíván k léčbě předčasné ejakulace, kde naopak jeho rychlá eliminace z organismu i rychlý nástup účinku jsou žádoucí.[66] V současné době je známý zejména pod obchodním názvem Priligy.

Pro přípravu farmaceuticky využívaných látek bývají obvykle vypracovány různé syntetické postupy. Rovněž pro přípravu (*S*)-dapoxetinu je známa celá řada metod, založených na odlišných klíčových krocích. Našim cílem bylo vyzkoušet novou metodu založenou na asymetrické allylaci benzaldehydu.



Obrázek 4.1. (*S*)-dapoxetin

6.2 Známé postupy syntézy (*S*)-dapoxetinu

Je známo několik různých asymetrických syntéz dapoxetinu, jež jsou založeny na různých enantioselektivních reakcích. Dále budou podrobněji popsány metody založené na enzymatickém rozlišení, asymetrické dihydroxylaci, asymetrické cyklizaci a asymetrické redukci.

6.2.1 Enzymatické dělení 3-amino-3-fenylpropan-1-olu

Příprava (*S*)-dapoxetinu, publikovaná V. Gotorem,[67] vychází z benzaldehydu a začíná racemickou Mannichovo reakcí s kyselinou malonovou a octanem amonným (schéma 4.1) za vzniku *β*-aminokyseliny **49**. Ta byla běžnými postupy organické syntézy převedena na aminoether **50**. Enzymatickým dělením tohoto aminoetheru, na základě reakce jednoho z enantiomerů s ethyl-methoxyacetátem za katalýzy *Candida antarctica* lipázy A, byl připraven chirální amid **51** ve výtěžku 37% a optické čistotě 93% ee. V několika dalších krocích byl tento amid převeden na (*S*)-dapoxetin bez ztráty optické čistoty.

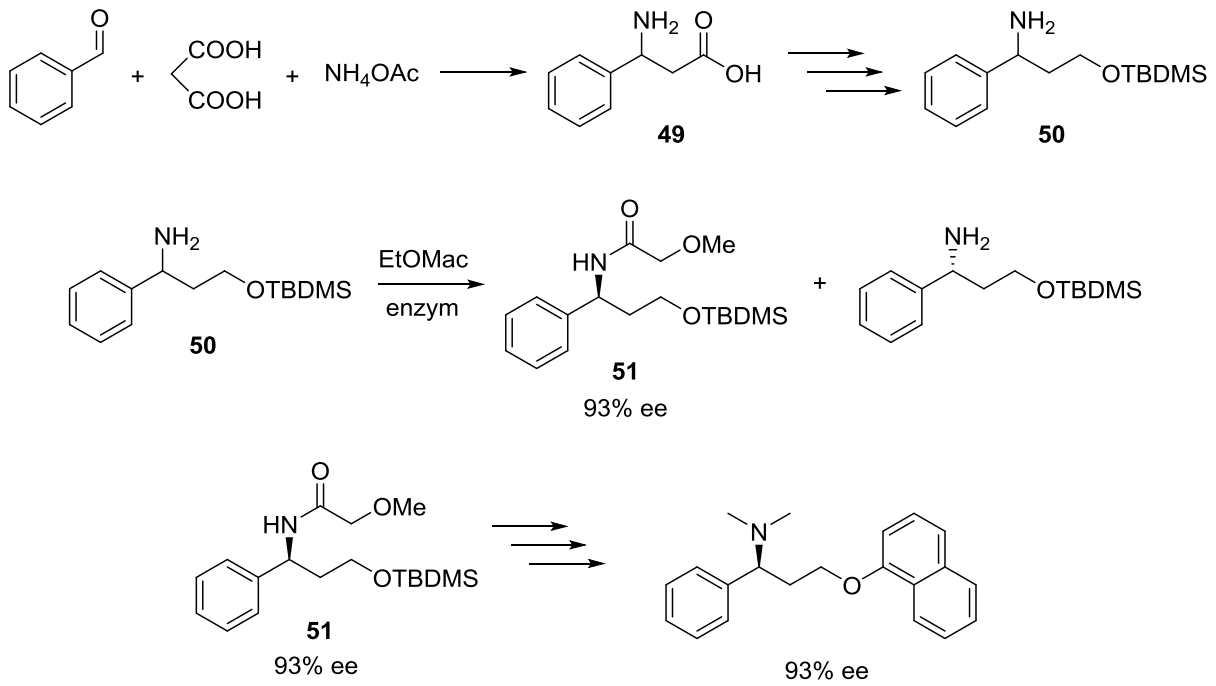


Schéma 4.1. Syntéza založená na enzymatickém dělení.

6.2.2 Syntéza založená na asymetrické dihydroxylaci methyl-*trans*-cinnamátu

Jiná z metod asymetrické syntézy (*S*)-dapoxetinu využívá jako klíčový krok enantioselektivní dihydroxylaci methyl-cinnamátu pomocí *N*-methylmorfolin *N*-oxidu za katalýzy OsO_4 a hydrochinin 1,4-ftalazindiyldietheru (schéma 4.2). Tato reakce poskytla chirální diol **52** o optické čistotě 99% ee s výtěžkem 80%.[68] Ten byl dále převeden thionylchloridem na diester kyseliny siřičité **53** a podroben reakci s azidovým aniontem. Tato reakce proběhla s inverzí konfigurace na benzylovém atomu uhlíku a posloužila k zavedení atomu dusíku do této polohy. Sledem dalších reakčních kroků byl tento ester postupně zredukován na aminoalkohol **54**, jenž byl v dalších dvou krocích převeden na cílový (*S*)-dapoxetin o optické čistotě 96% ee.

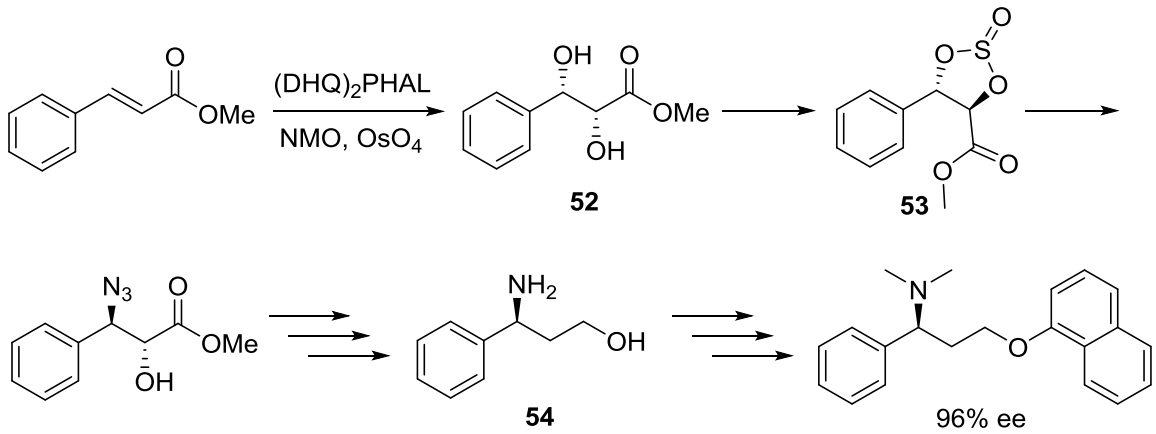
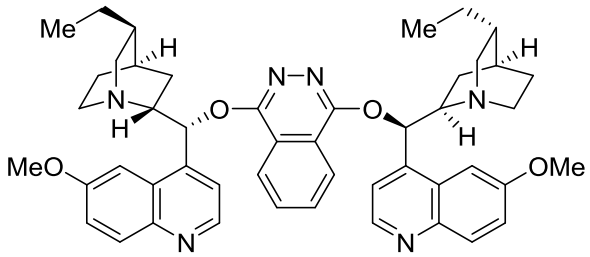


Schéma 4.2. Syntéza založená na asymetrické dihydroxylaci.



Obrázek 4.2. Struktura $(DHQ)_2PHAL$.

6.2.3 Syntéza založená na asymetrické cyklizaci sulfamátu

Další syntéza vychází z 3-fenylpropan-1-olu (schéma 4.3).[69] Klíčovým krokem této syntézy byla asymetrická oxidativní cyklizace sulfamátu **55** za použití jodosylbenzenu a chirálního katalyzátoru Rh_2(*S*-Nap)$_4$ (obrázek 4.3). Tím vznikl chirální cyklický sulfamát **56** v izolovaném výtěžku 85% o optické čistotě 92% ee. Následovala methylace dusíku methyljodidem za vzniku derivátu **57**. Reakce látky **57** s 1-naftolem za bazických podmínek poskytla amin **58**, který byl převeden na cílový dapoxetin methylací atomu dusíku. Tato transformace byla provedena za pomoci Eschweiler-Clarkeovy reduktivní aminace. Takto připravený (*S*)-dapoxetin vykazoval optickou čistotou 92% ee.

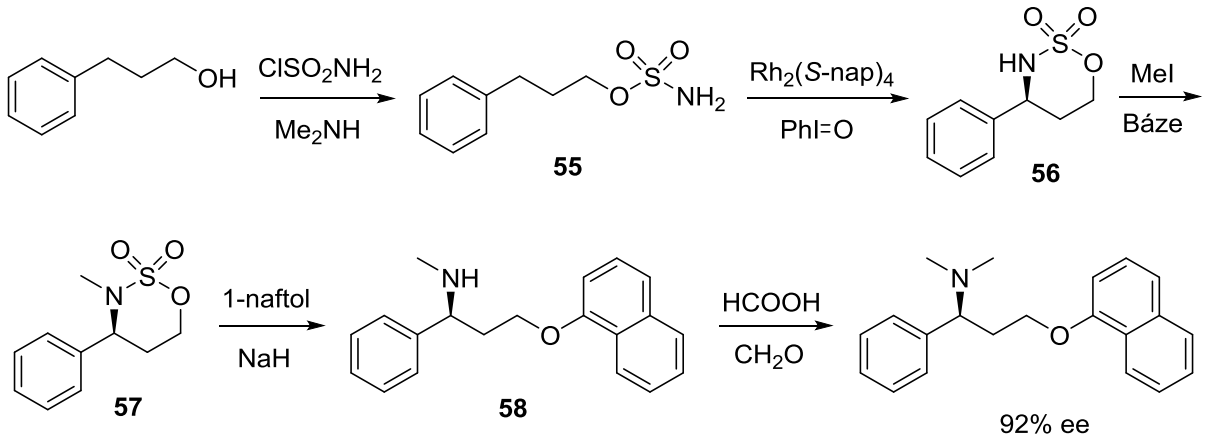
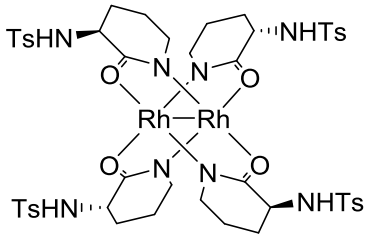


Schéma 4.3. Syntéza založená na asymrtrické cyklizaci sulfamátu.



Obrázek 4.3. Chirální katalyzátor Rh_2((*S*)-Nap)$_4$.

6.2.4 Syntéza založená na asymetrické redukci ketonu

Tato metoda vychází z 1-fenyl-3-chlorpropan-1-onu (schéma 4.4) [70] a klíčovým krokem je jeho asymetrická redukce pomocí komplexu *N*,*N*-diethylanilinu s boranem za katalýzy (*R*)-(+)-2-methyl-CBS-oxazaborolidinem, která proběhla s výtěžkem 79% a poskytla

chirální alkohol **59** ve vynikající optické čistotě > 99.9% ee. V dalších pěti krocích byl tento chirální alkohol převeden na požadovaný (*S*)-dapoxetin bez ztráty optické čistoty (99.7% ee).

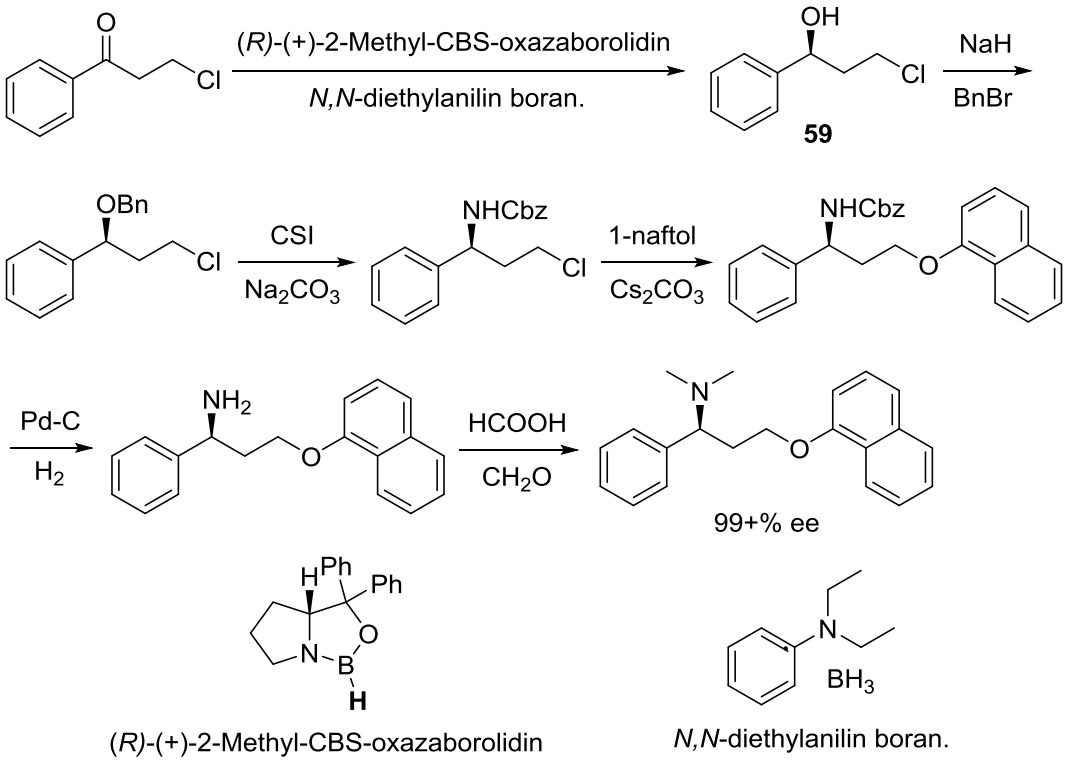


Schéma 4.4. Syntéza založená na asymetrické redukci ketonu.

6.3 Cíl práce

Cílem tohoto projektu bylo aplikovat asymetrickou allylaci aldehydu jako klíčového kroku k vývoji nového syntetického postupu přípravy (*S*)-dapoxetinu.

6.4 Výsledky a diskuze

Jedním z využití asymetrických allylací,[71] s nimiž má naše skupina bohaté zkušenosti, je syntéza biologicky aktivních látek. Příkladem může být syntéza chirálního (*S*)-duloxetinu[72] (antidepresivum - selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) a (*S*)-goniothalaminu.[73] Kromě těchto látek nese strukturní motiv chirálního benzylalkonolu, benzyletheru nebo benzylaminu celá řada různých farmakologicky zajímavých látek. A právě chirální centra v benzylové poloze mohou být vystavěna asymetrickými allylacemi benzaldehydu za vzniku odpovídajících chirálních homoallylových alkoholů jejichž další transfomace může vést ke kýženým látkám. Za svůj cíl jsem si vybral syntézu (*S*)-dapoxetinu, což je biologicky aktivní látka známá pod obchodním názvem Priligy, klinicky používaná v různých lékových formách k zabránění předčasné ejakulace.[66]

Nová syntéza dapoxetinu začíná enantioselektivní allylací benzaldehydu (schéma 4.5). Zde se nabízí několik různých možností, jak tuto reakci provést. V naší skupině máme zkušenosti například s asymetrickými allylacemi aromatických aldehydů allyltrichlorsilanem. Ty mohou být katalyzovány chirálními Lewisovými bázemi se strukturním motivem bipyridin *N,N´*-dioxidu (obrázek 4.3). S využitím katalyzátoru ***S$_a$,R*** jsme byli schopni připravit homoallylalkohol **60** s výtěžkem 98% a optické čistotě 96% ee.

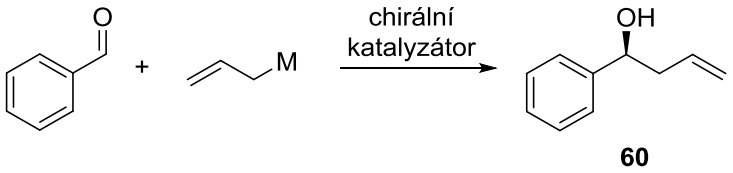
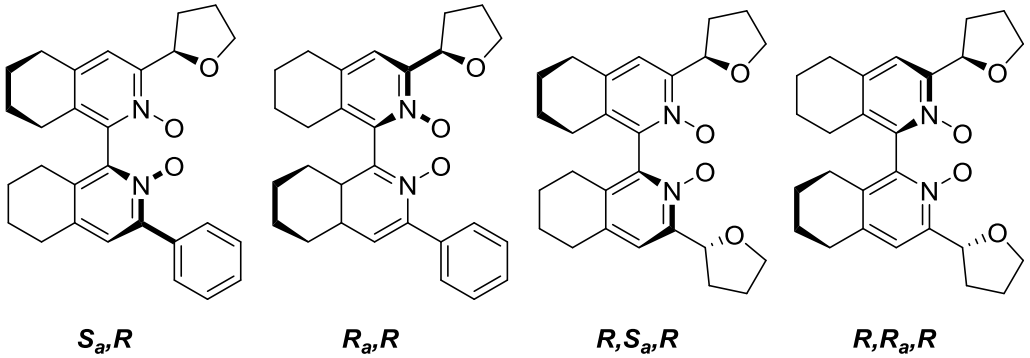
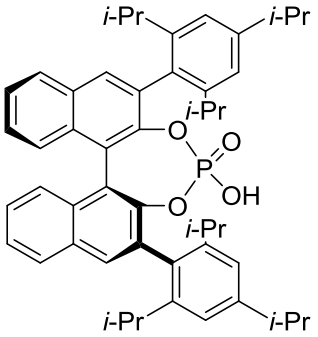


Schéma 4.5. Asymetrická allylace benzaldehydu.



Obrázek 4.3. Chirální bipyridin *N,N´*-dioxidy.

Protože lepších optických čistot allylovaných produktů lze dosáhnout allylací pomocí pinakol allylboronátu za katalýzy komerčně dostupné Brønstedovy kyseliny (*S*)-TRIP-PA ((*S*)-3,3´-bis(2,4,6-triisopropylfenyl)-1,1´-binaftyl-2,2´-diyl hydrogenfosfát), rozhodl jsem se právě pro tento postup.[74] Touto metodou jsem připravil požadovaný homoallylalkohol **60** v téměř kvantitativním výtěžku a s vysokou optickou čistotou okolo 98% ee.



Obrázek 4.4. (*S*)-TRIP-PA.

Původní plán syntézy byl převést zmíněný chirální homoallylalkohol **60** na azid, za podmínek Mitsunobovy reakce (schéma 4.6). Tento azid měl být bez izolace Staudingerovo redukcí převeden na příslušný amin. Pro Mitsunobovu reakci bylo použito 1.2 ekvivalentu difenyl-fosforylazidu, trifenylfosfinu a diethyl-azodikarboxylátu. Reakci jsem vyzkoušel podle publikovaného postupu, ale bohužel nebyla úspěšná. Vznik požadovaného produktu nebyl pozorován.

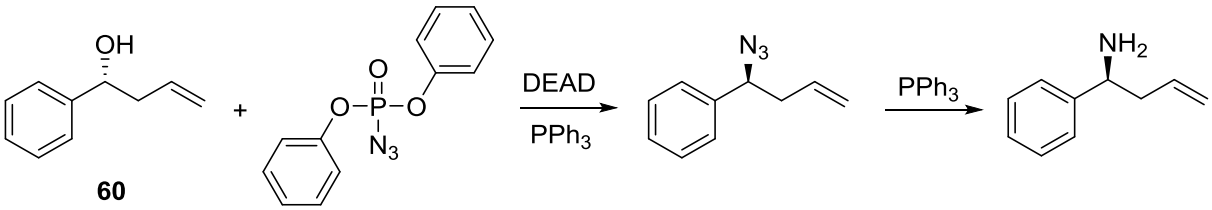


Schéma 4.6. Pokus o aminaci homoallylalkoholu **60**.

Zvolil jsem tedy jiný způsob syntézy, jenž opět vycházel z chirálního homoalkoholu **60**. Ten byl Williamsovou syntézou s benzylbromidem převeden na benzylether **61** s výtěžkem 76% (96-97% ee), jenž byl převeden reakcí s chlorsulfonyl isokyanátem na karbamát **62** ve výtěžku 85%. Na této reakci je zajímavý její stereochemický průběh, neboť zde dochází k retenci optické konfigurace na asymetrickém uhlíku. Nejedná se tedy o běžnou

S_N2 substituční reakci s inverzí konfigurace, ale o S_Ni substituci. Možným vysvětlením tohoto jevu je tvorba cyklického tranzitního stavu,[75] jenž obsahuje tzv. těsný iontový pár (schéma 4.7). Samozřejmě, tato reakce nemusí probíhat zcela výhradně s retencí konfigurace, ale může docházet k disociaci vznikajícího těsného iontového páru, čímž může docházet k racemizaci. To jsem bohužel pozoroval i v mém případě, kde došlo k určitému poklesu optické čistoty na hodnotu 91% ee při izolovaném výtěžku 85%.

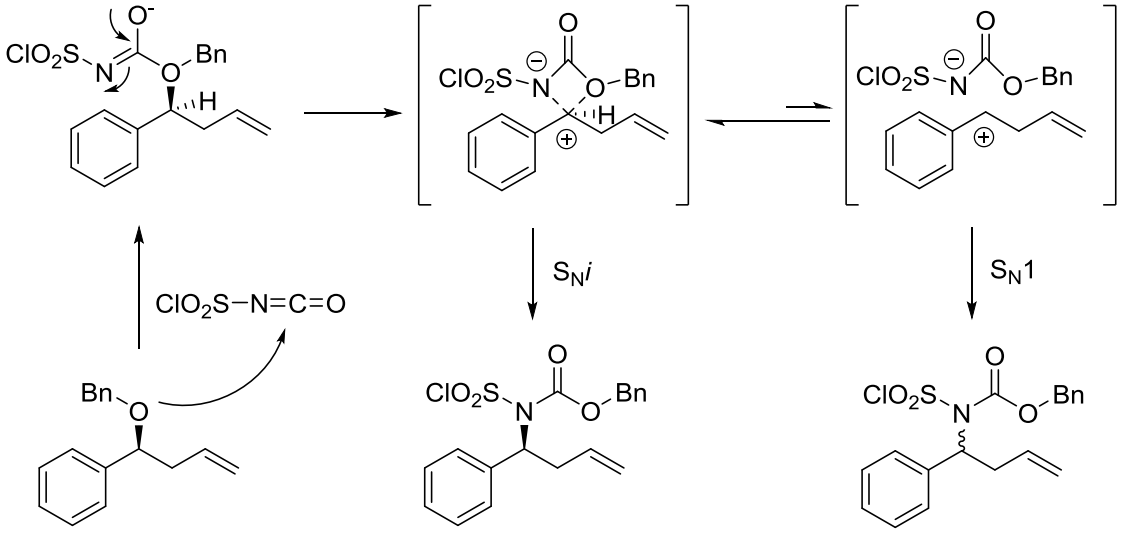


Schéma 4.7. Reakce chlorsulfonyl isokyanátu s benzyletherem.

V dalším kroku byl tento karbamát **63** podroben oxidativnímu štěpení dvojné vazby pomocí katalytického množství OsO_4 a oxidačního činidla $NaIO_4$. Vznikl nejprve aldehyd, který byl bez izolace redukován pomocí $NaBH_4$ na hydroxykarbamát **64**, jenž byl získán s celkovým výtěžkem 64% a optickou čistotou 89% ee. Dále bylo potřeba převést získaný hydroxykarbamát **64** na animoalkohol **54**. To je však známý syntetický postup, neboť se jedná o odstranění Cbz chránicí skupiny. Odchránění bylo provedeno katalytickou hydrogenací na Pd/C při atmosferickém tlaku vodíku a byl získán aminoalkohol **54** s výtěžkem 81%. Jeho optická čistota nebyla stanovena, neboť se nedařilo nalézt vhodné podmínky pro separaci enantiomerů na chirálním HPLC. Předposledním krokem bylo převedení získaného aminoalkoholu na *N,N*-dimethylaminoalkohol **64** Eschweiler-Clarkeovo reakcí s formaldehydem a kyselinou mravenčí za zvýšené reakční teploty (110 °C). Po těchto dvou krocích byla stanovena optická čistota *N,N´*-dimethylaminoalkoholu na 86% ee, což je pokles o 3% ee. Ačkoli s jistotou nevím, co bylo hlavní příčinnou tohoto poklesu optické čistoty, předpokládám, že k němu mohlo dojít během hydrogenace. Racemizace obdobných chirálních benzylaminů v přítomnosti palladia jsou popsány v literatuře.[76] Naproti tomu reduktivní

aminace Eschweiler-Clarkeovo metodou byla již na této látce popsána a pokles optické čistoty nebyl pozorován.[77] Posledním krokem syntézy byla Mitsunobova reakce *N,N*-dimethylaminoalkoholu s 1-naftolem. To byl již poslední krok celé syntézy a poskytl požadovaný (*S*)-dapoxetin v izolovaném výtěžku 55% o enantiomerní čistotě 85% ee.

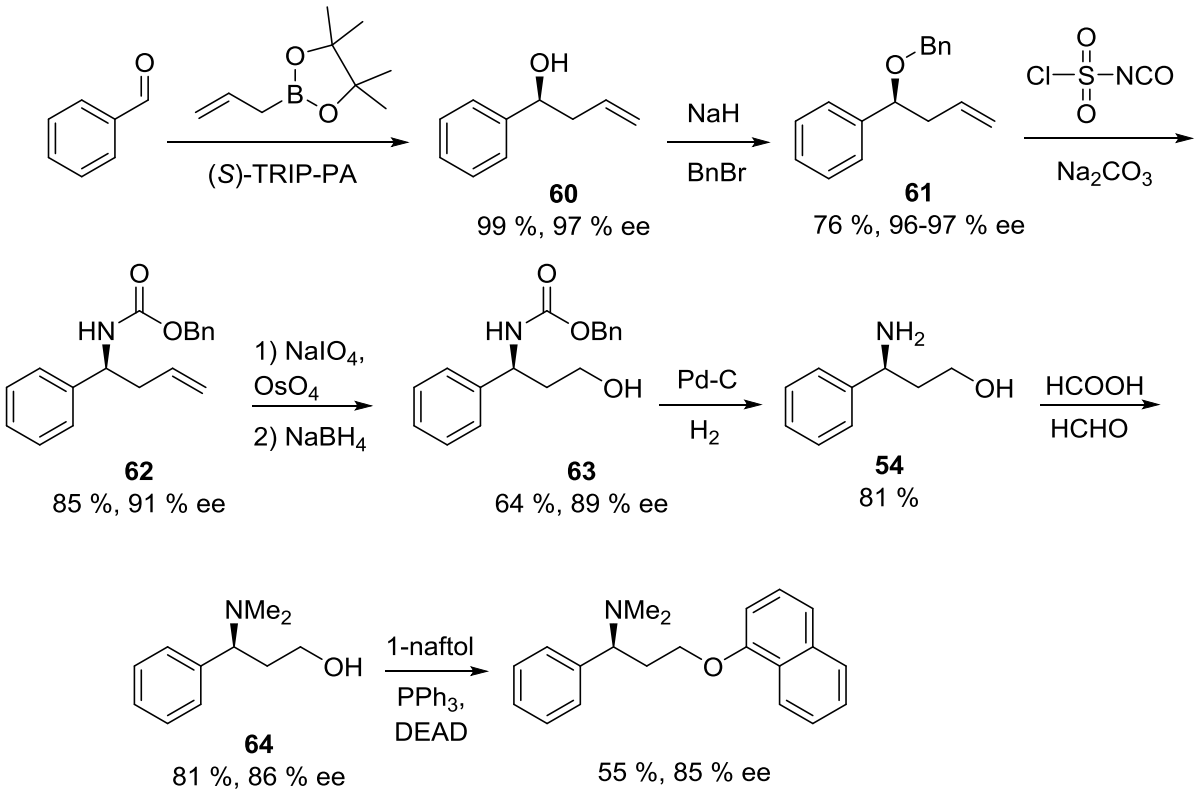


Schéma 4.8. Syntéza (*S*)-dapoxetinu.

6.5 Závěr

Metodika založená na asymetrické allylaci benzaldehydu je jedním z možných nástrojů k přípravě chirálnáho (*S*)-dapoxetinu. V sedmi krocích jsem připravil chirální (*S*)-dapoxetin s celkovým výtěžkem 15% o optické čistotě 85% ee. Klíčový krok – asymetrická allylace benzaldehydu proběhla kvantitativně a s vysokou optickou čistotou 97% ee.

6.6 Experimentální část

(*S*)-1-Fenylbut-3-en-1-ol (60). K roztoku (*S*)-TRIP-PA (56.4 mg, 0.075 mmol) v bezvodém toluenu (2 ml) byl přidán benzaldehyd (265 mg, 254 µl, 2.5 mmol) a vzniklý roztok byl vychlazen na -30 °C. Poté byl po kapkách přidán pinakol allylboronát (504 mg, 3.0 mmol). Po 16 hodinách nebyl dle TLC detekován žádný benzaldehyd a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (12/1 hexan/EtOAc). Bylo získáno 366 mg (99%) produktu jako bezbarvé kapaliny. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[78]

$[\alpha]_D$ = -63.2° (c = 0.95, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.91 (bs, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 4.75 (dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H), 5.90-5.74 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 43.8, 73.3, 118.3, 125.8, 127.5, 128.4, 134.4, 143.8.

Enantiomerní přebytek (97%) byl stanoven pomocí HPLC s chirální kolonou Phenomenex Lux Celluose-1 (*n*-heptan/*i*-PrOH/DEA, 90:10:0.1; λ = 254 nm; 1.0 ml · min^{-1}): t_R = 6.55 min (vedlejší), t_S = 6.96 min (hlavní).

(*S*)-(1-Benzyloxy-but-3-enyl)benzen (61). K roztoku homoallylalkoholu **60** (348 mg, 2.35 mmol) ve směsi THF (8 ml) a DMF (3 ml) byl přidán NaH (60% suspenze v minerálním oleji, 108 mg, 2.82 mmol) při 0 °C. Poté byl po kapkách přidán benzylbromid (365 µl, 522 mg, 3.06 mmol) a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po 16 hodinách byla reakce ukončena přídavkem vody (8 ml) a reakční směs byla extrahována EtOAc (3×4 ml). Extrakt byl vysušen bezvodým $MgSO_4$. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a chromatografií surového produktu na silikagelu (50/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 426 mg (76%) produktu jako bezbarvé kapaliny. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[79]

$[\alpha]_D$ = -83.9° (c = 0.56, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 2.47-2.42 (m, 1H), 2.67-2.62 (m,. 1H), 4.32 (d, *J* = 11.7 Hz,), 4.42 (dd, *J* = 7.8, 6,0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 5.96-5.76 (m, 1H), 7.46-7.29(m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 42.6, 70.3, 81.1, 116.8, 126.8, 127.4, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 134.8, 138.5, 141.8.

Enantiomerní přebytek (96%) byl stanoven pomocí HPLC s chirální kolonou Phenomenex Lux Celluose-1 (*n*-heptan/DEA, 100:0.1; λ = 254 nm; 1.0 ml · min^{-1}): t_R = 10.00 min (vedlejší), t_S = 8.48 min (hlavní).

(*S*)-*N*-Benzylkarbonyl-1-fenylbut-3-enylamin (62) K roztoku benzyletheru **61** (368 mg, 1.55 mmol) v heptanu (4 ml) byl přidán Na_2CO_3 (739 mg, 6.92 mmol mmol) a chlorsulfonylisokyanát (403 µl, 657 mg, 4.65 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 16 hodin při 0 °C a pak bylo přidáno za intenzivního míchání několik kapek vody k rozložení nezreagovaného chlorsulfonylisokyanátu. Jakmile ustalo vyvíjení plynu, byl přidán další díl vody (4 ml). Organické fáze byla separována a vodná fáze byla extrahována EtOAc (2×5 ml). Spojené organické fáze byly míchány s nasyceným roztokem Na_2SO_3 (15 ml) po dobu 16 hodin. Poté byla organická fáze oddělena a vodná fáze extrahována EtOAc (10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým $MgSO_4$. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Filtrace surového produktu přes krátký sloupec silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 375 mg (85%) produktu jako bezbarvé látky. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[80]

t.t. = 63–65°C; $[\alpha]_D$ = -26.4° (c = 0.87, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 2.56-2.37 (m, 2H), 4.65-4.80 (m, 1H), 5.20-4.96 (m, 5H), 5.67-5.52 (m, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 41.0, 54.5, 66.7, 118.4, 126.2, 127.2, 128.0, 128.4, 128.5, 133.7, 136.4, 141.9, 155.6.

Enantiomerní přebytek (91%) byl stanoven pomocí HPLC s chirální kolonou Phenomenex Lux Celluose-2 (n-heptan/i-PrOH/DEA 90:10:0.1; λ = 254 nm; 1.0 ml · min^{-1}): t_R = 7.65 min (vedlejší), t_S = 11.35 min (hlavní).

(*S*)-Benzyl-(3-hydroxy-1-fenylpropyl)karbamát (63). K dvoufázové směsi karbamátu **62** (325 mg, 1.14 mmol), diethyletheru (10 ml), vody (10 ml) a $NaIO_4$ (976 mg, 4.56 mmol) bylo přidáno katalytické množství OsO_4 (9 mg, 0.035 mmol). Poté byla reakční směs ponechána míchat 16 hodin. Pak byla organická fáze oddělena, naředěna methanolem (5 ml) a ochlazena na 0 °C. Za stálého míchání byl přidáván $NaBH_4$ do doby, dokud nebyl dle TLC detekován žádný výchozí aldehyd. Poté byla reakce ukončena přídavkem nasyceného roztoku NH_4Cl (8 ml) a surový produkt byl z reakční směsi extrahován EtOAc (3×7 ml). Spojené extrakty byly sušeny nad bezvodým $MgSO_4$ a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie surového produktu na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc) poskytla 209 mg (64%) produktu jako bezbarvé pevné látky. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[81]

t.t. = 81–83 °C; $[\alpha]_D$ = -34.9° (c = 0.86, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.92-1.82 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 2H), 5.43-5.26 (br d, *J* = 6.0 Hz 1H), 7.36-7.25 (m, 10 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 39.0, 52.5, 59.1, 67.0, 126.3, 127.5, 128.2, 128.2, 128.5, 128.8, 136.3, 141.7, 156.5.

Enantiomerní přebytek (89%) byl stanoven pomocí HPLC s chirální kolonou Phenomenex Lux Celluose-1 (*n*-heptan/*i*-PrOH/DEA, 80:20:0.1; λ = 254 nm; 1.0 ml · min^{-1}): t_R = 13.50 min (vedlejší), t_S = 10.80 min (hlavní).

(*S*)-Amino-3-fenylpropan-1-ol (54). K roztoku hydroxykarbamátu **63** (154 mg, 0.54 mmol) v ethanolu (4 ml) byl přidán 10% Pd/C (29 mg, 0.027 mmol). Reakční směs byla odplyněna a do reakční nádoby byl přiveden vodík. Reakční směs byla intenzivně míchána 16 hodin. Poté byl z reakční směsi odstraněn katalyzátor filtrací přes krátký sloupec silikagelu (promyto ethanolem). Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku byl získán produkt (81%) jako viskózní kapalina. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[81]

$[\alpha]_D$ = -45.5° (c = 0.44, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.98-1.83 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.98 (bs, 3H), 7.39-7.22 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 38.3, 55.84, 60.9, 126.4, 127.9, 128.9, 142.5.

(*S*)-3-(*N*,*N*-Dimethylamino)-3-fenylpropan-1-ol (64). Roztok aminoalkoholu **54** (50 mg, 0.28 mmol) v kyselině mravenčí (38 µL, 0.98 mmol, 97% roztok) a formaldehydu (79 µl, 0.89 mmol, 37% roztok) byl zahříván v tenké skleněné trubičce na 110 °C po dobu 6 hodin. Poté byly těkavé látky odstraněny za sníženého tlaku a surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (7/3 CH_2Cl_2/MeOH). Bylo získáno 48 mg (81%) produktu jako bezbarvé viskózní kapaliny. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[81]

$[\alpha]_D$ = +31.3° (c = 0.48, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 1.61-1.71 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.34-2.48 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.80-3.84 (m, 2H), 7.38-7.17 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 32.2, 41.1, 63.2, 69.9, 127.4, 127.9 (4C), 128.8, 136.2.

Enantiomerní přebytek (86%) byl stanoven pomocí HPLC s chirální kolonou Phenomenex Lux Celluose-2 (n-heptan/i-PrOH/DEA, 90:10:0.1; λ = 254 nm; 1.0 ml · min^{-1}): t_R = 20.02 min (vedlejší), t_S = 13.61 min (hlavní).

(*S*)-Dimethyl[3-(naphthalen-1-yloxy)-1-fenylpropyl]amine. K roztoku aminoalkoholu **64** (39 mg, 0.22 mmol) v THF (3 ml) byl přidán 1-naftol (63.3 mg, 0.44 mmol). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a trifenylfosfin (118 mg, 0.45 mmol) s diethyl azodikarboxylátem (72 μL, 80 mg, 0.45 mmol) byly přidány a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu a míchána 16 hodin. Poté byla rozpouštědla odstraněna za sníženého tlaku. Sloupcová chromatografie na silikagelu (7/3 EtOAc/MeOH) poskytla 37 mg (55%) produktu jako viskózního oleje. Spektrální charakterizace této látky byla ve shodě s dříve publikovanými daty.[82]

$[\alpha]_D$ = +53.3° (c = 0.60, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 2.26 (s, 6H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 6.65(m, 1H), 7.40-7.25 (m, 7H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 32.7, 42.6, 65.4, 67.8, 104.5, 120.0, 121.9, 125.0, 125.6, 125.8, 126.3, 127.4, 127.6, 128.3, 128.6, 134.4, 138.7, 154.5.

Enantiomerní přebytek (85%) byl stanoven pomocí HPLC s chirální kolonou Phenomenex Lux Celluose-1 (*n*-heptan/*i*-PrOH/DEA, 90:10:0.1; λ = 254 nm; 1.0 ml · min^{-1}): t_R = 5.32 min (vedlejší), t_S = 5.81 min (hlavní).

6.7 Odkazy

[66] Hellstrom, W. J. G. *Neuropsych. Dis. Treat.* **2009**, *5*, 37–46.

[67] Torre, O.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 860–866.

[68] Siddiqui, S. A.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2099–2103.

[69] Kang, S.; Lee, H-K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 237–240.

[70] Kim, S. J.; Jeon, T. H.; Min, I. S.; Kim, I. S.; Jung, Y, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3680–3682.

[71] (a) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774–7854. (b) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595–5698.

[72] Motloch, P.; Valterová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 199–204.

[73] Kadlčíková, A.; Ducháčková, L.; Roithová, J.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442–9445.

[74] Jain, P.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884–11885.

[75] Lee, S. H.; Kim, I. S.; Li, Q. R.; Dong, G. R.; Jeong, L. S.; Jung, Y. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10011–10019.

[76] Murahashi, S.-I.; Yoshimura, N.; Tsumiyama, T.; Kojima, T. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 5002–5011.

[77] (a) Kim, S. J.; Jeon, T. H.; Min, I. S.; Kim, I. S.; Jung, Y, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3680–3682. (b) Siddiqui, S. A.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2099–2103.

[78] Zhu, S.-F.; Qiao, X.-C.; Zhang, Y.-Z.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Sci*. **2011**, *2*, 1135–1140.

[79] Crossrow, J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 147–150.

[80] Phukan, P. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 4005–4006.

[81] Torre, O.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 860–866.

[82] Rodríguez-Mata, M.; García-Urdiales, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Adv. Synth. Catal*. **2010**, *352*, 395–406.

7. Závěr

1. Byla vyvinuta metodika pro reakce bifenylenu s alkyny za použití dostupných a stabilních ligandů, která se ukázala efektivní i pro reakce s alkyny jež mají objemné substituenty. Dokonce byl připraven adukt reakce s diferrocenylacetylenem, což je velice nereaktivní alkyn, který se obvykle neúčastní cyklizačních reakcí.

2. Byly nalezeny podmínky pro dosud nepopsané reakce bifenylenu s nitrily. Těmito reakcemi byla připravena řada 6-substituovaných fenanthridinů, dále pak dva ligandy.

3. Byla pozorována neobvyklá oxidace cyklooktadienu vzdušným kyslíkem v koordinační sféře rhodia.

4. Bylo zjištěno, že lze úspěšně připravovat *ortho*-karborany s ferrocenylovou skupinou reakcemi ferrocenylalkynů s dimethylsulfidovým komplexem dekaboranu. Úspěšně proběhla i reakce s obvykle nereaktivním diferrocenylacetylenem.

5. Při reakci dimethylsulfidového komplexu dekaboranu s trimethylsilylovaným acetylenem byl pozorován neobvyklý přesmyk TMS skupiny. Kvůli tomuto přesmyku nedošlo k uzavření *ortho*-karboranového skeletu a vznikl *nido*-boran.

6. Byla vyzkoušena nová sedmikroková příprava (*S*)-dapoxetinu, která je založena na asymetrické allylaci benzaldehydu organickým katalyzátorem. Celkový výtěžek chirálního (*S*)-dapoxetinu činil 15% a jeho optická čistota byla 85% ee.

7. Nalezl jsem dva možné nové syntetické přístupy k axiálně chirálním organickým katalyzátorům se strukturním motivem bipyridin-*N*,*N*´-dioxidu. První způsob je založen na využití cross-couplingové reakce organocíničité sloučeniny (Stilleho coupling), druhý způsob využívá přímou lithiaci aromatického jádra. Druhý ze způsobů je v současnosti využíván v naší skupině k přípravě těchto katalyzátorů.

8. Seznam zkratek

apt	zdánlivý triplet
Binol	1,1´-binaftyl-2,2´-diol
Bn	benzyl
Bu	*n*-butyl
Cbz	karbobenzoxy
cod	cyklooktadien
Cp	cyklopentadienyl
CSI	chlorsulfonyl isokyanát
d	dublet
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DMF	dimethylformamamid
DMG	skupina řídící metalaci
DEA	diethylamin
DEAD	diethyl azodikarboxylát
$(DHQ)_2PHAL$	hydrochinin 1,4-ftalazindiyl diether
DNA	deoxyribonukleová kyselina
dppe	1,2-bis(difenylfosfino)ethan
dppm	1,2-bis(difenylfosfino)methan
dppp	1,2-bis(difenylfosfino)propan
dppb	1,2-bis(difenylfosfino)butan
dppf	1,2-bis(difenylfosfino)ferrocen
ee	enantiomerní přebytek
Fc	ferrocenyl
GC	plynová chromatografie
h	hodina
HMPA	hexamethylfosforamid
HPLC	vysokotlaká kapalinová chromatografie
HRMS	vysokorozlišovací hmotnostní spektroskopie
IČ	infračervená spektroskopie
L	ligand
LDA	lithium diisopropylamid

LiTMP	lithium tetramethylpiperidin
MCPBA	kyselina *meta*-chlorperoxobenzoová
Mhz	megahertz
MW	mikrovlny
NMO	*N*-morfolin-*N*-oxid
NMR	nukleární magnetická resonance
Ph	fenyl
Pr	propyl
q	kvartet
RNA	ribonukleová kyselina
s	singlet
(*S*,*S*)-DUPHOS	1,2-Bis[(2S,5S)-2,5-dimethylphospholano]benzene
(*S*,*S*)-Me-BPE	(-)-1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-dimethylposfolano]ethan
(*S*)-TRIP-PA	(*S*)-3,3´-bis(2,4,6-triisopropylfenyl)-1,1´-binaftyl-2,2´-diyl hydrogenfosfát
R_f	retenční faktor
t	triplet
Tf	trifluormethylsulfonyl
TBS	*t*-butyldimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstevná chromatografie
TMEDA	*N,N,N′,N′*-tetramethylethan-1,2-diamin
TMS	trimethylsilyl
t.t.	teplota tání

9. Přehled autorových publikací

1 Korotvička, A.; Frejka, D.; Kotora, M.; Hampejsová, Z.; Císařová, I.; Synthesis of Phenanthridines via a Rh-catalyzed Reaction of Biphenylene with Nitriles. *V přípravě.*

2. Korotvička, A.; Šnajdr, I.; Štepnicka, P.; Císařová, I.; Janoušek, Z.; Kotora, M. Synthesis, Molecular Structure, and Electrochemistry of 1-Ferrocenyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboranes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *15*, 2789-2798.

3. Korotvička, A.; Nečas, D.; Kotora, M. Rhodium-catalyzed C-C Bond Cleavage Reactions - An Update. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1170-1214.

4. Korotvička, A.; Císařová, I.; Roithová, J. Synthesis of Aromatic Compounds by Catalytic C-C Bond Activation of Biphenylene or Angular [3]Phenylene. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4200-4207.

5. Zhao, G. L.; Lin, S.; Korotvička, A.; Deiana, L.; Kullberg, M.; Cordova, A. Asymmetric Synthesis of Maraviroc (UK-427,857). *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2291-2298.

6. Korotvička, A.; Hybelbauerová, S.; Kotora, M. Synthesis of *trans*-Fused Sesquiterpenoid Analogs by Zirconocene-mediated Metallo-ene Reaction. *Synlett* **2009**, *15*, 2445-2448.

10 Krátké shrnutí práce

Tato práce se skládá ze čtyř samostatných kapitol. Ačkoli se jedná o zdánlivě odlišné projekty, jejich společným znakem je aplikace organokovové chemie.

1. Deriváty fenanthrenu lusianthridin a denbinobin lze nalézt v rostlinách z čeledi vstavačovitých. Vykazují cytostatickou aktivitu proti lidskému karcinomu plic, vaječníku a promyelocytární leukemii. Proto se mohou nové syntetické metody k těmto látkám uplatnit ve výzkumu a vývoji nových bioaktivních látek. Připravoval jsem 9,10-disubstituované fenanthreny reakcemi bifenylenu s alkyny jež byly katalyzovány komplexy iridia. Deriváty fenanthridinu se v přírodě vyskytují ve skupině benzo[c]fenanthridinových alkaloidů. Mezi nejznámější z nich patří sanguinarin a chelerythrin. Sanquinarin selektivně vyvolává apoptózu (plánovaná buněčná smrt) humánních rakovinných buněk, a proto je zkoumán jako potenciální antitumoretikum. Chelerythrin je selektivně inhibuje proteinkinázu C, což vede opět k apoptóze. Zkoumal jsem dosud nepopsané reakce bifenylenu s nitrily katalyzované komplexy rhodia. Tím jsem připravil řadu 6-substituovaných fenanthridinů.
2. Karborany jsou uměle připravené organické sloučeniny bóru, které nemají své zastoupení v přírodě. Na rozdíl od boranů jsou ale poměrně stabilní a netoxické. Mají své využití v experimentální medicíně, kde jsou vhodným zdrojem bóru ^{10}B v záchytné neutronové terapii (BNCT). Karborany nesoucí ferrocenovou skupinu, mohou být rovněž zajímavé z hlediska experimentální medicíny, neboť se mohou specificky vázat na bílkovinnou část hemoglobinu. Ferrocenylované deriváty karboranu jsem připravoval známou reakcí dimethylsulfidového komplexu dekaboranu s alkyny.
3. Chirální organické katalyzátory mohou posloužit k přípravě opticky čistých látek, namísto jejich separace z racemických směsí. K jejich přednostem patří obecně nižší toxicita i cena oproti katalyzátorům na bázi přechodných kovů. Dále odpadá problematické odstraňování zbytkového množství kovů z finálních produktů. Zaměřil jsem se na hledání efektivnějších příprav axiálně chirálních bis(tetrahydroisochinolin)-*N*,*N*´-dioxidů. To jsou Lewisovské báze, jenž mohou zprostředkovat například asymetrické allylace aldehydů na příslušné homoallylalkoholy s optickou čistotou až 99% ee. Vyzkoušel jsem dva odlišné syntetické přístupy k těmto organokatalyzátorům. Jedna cesta je založena na chemii organocíničitých sloučenin a Stilleho cross-couplingu. Druhá metoda využívá přímou lithiaci aromatického kruhu a následné oxidační zdvojení.

4. (*S*)-Dapoxetin je biologicky aktivní látka, jež inhibuje transporter serotoninu. Je klinicky využívaná pod obchodním názvem Priligy k léčbě předčasné ejakulace. V této práci je popsána nová syntéza opticky čistého (*S*)-dapoxetinu, která využívá k vybudování stereogenního centra asymetrickou allylaci benzaldehydu pomocí organického katalyzátoru. Tento klíčový krok následuje sled šesti známých reakcí.

11. Short abstract

This work consists of four separate chapters. Although they are seemingly different projects, they have a common feature – the application of organometallic chemistry.

1. Lusianthridin and denbinobin, the phenanthrene derivatives, can be found in plants of the family Orchidaceae. They exhibit cytostatic activity against cancer of human lung and ovarian and against promyelocytic leukemia. Therefore, new synthetic methods for these substances may be applied in research and development of new bioactive compounds. I prepared 9,10-disubstituted phenanthrenes through reactions of biphenylene with alkynes, which were catalyzed by iridium complexes. Phenanthridine derivatives are found naturally in the group benzo[c]phenanthridine alkaloids. The most famous of these include sanguinarine and chelerythrine. Sanguinarine selectively induces apoptosis (planned cell death) of human cancer cells and, therefore, is investigated as a potential antitumor agent. Chelerythrine selectively inhibits protein kinase C, leading again to apoptosis. I have studied reactions of biphenylene with nitriles catalyzed by rhodium complexes that have not been described yet. By this, I prepared a series of 6-substituted phenanthridines.

2. Carboranes are artificially prepared organic compounds of boron, which are not represented in nature. Unlike boranes, they are relatively stable and non-toxic. They are used in experimental medicine, where they are a good source of boron ^{10}B in the boron neutron capture therapy (BNCT). Carboranes bearing the ferrocene group may also be interesting in terms of experimental medicine, as they can be bound specifically to the protein part of the haemoglobin. I prepared ferrocenyl derivatives of carborane through known reaction of dimethyl sulfide complex of decaborane with alkynes.

3. Chiral organic catalysts can be used to prepare optically pure substances, instead of their separation from racemic mixtures. Their advantages generally include lower toxicity as well as the price compared to catalysts based on transition metals. Furthermore, problematic removal of residual metals from the final products is eliminated. I focused on finding of more

effective preparation methods of axially chiral bis(tetrahydroisoquinoline)-*N*,*N'*-dioxides. They are Lewis bases, which may arrange e.g. asymmetric allylation of aldehydes to the corresponding homoallylic alcohols with an optical purity of 99% ee. I tested two different synthetic approaches to these organocatalysts. One of these methods is based on the chemistry of organotin compounds and Stille Cross-Coupling. The second method uses direct lithiation of the aromatic ring and subsequent oxidation duplication.

4. (*S*)-Dapoxetine is a biologically active substance that inhibits the serotonin transporter. It is used clinically under the trade name Priligy to treat the premature ejaculation. This paper describes a new synthesis of optically pure (*S*)-dapoxetine that uses asymmetric allylation of benzaldehyde using an organic catalyst to build the stereogenic centre. The key step is followed by a sequence of six known reactions.