

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Chemie  
Studijní obor: Chemie v přírodních vědách



**Jan Ulč**

*Syntéza bis(tetrahydroisochinolin)-N,N'-dioxidů oxidativním couplingem*  
*Synthesis of bis(tetrahydroisoquinoline) N,N'-dioxides by using oxidative coupling*

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha, 2014

Prohlášení:

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

V Praze, *30.05.2014*

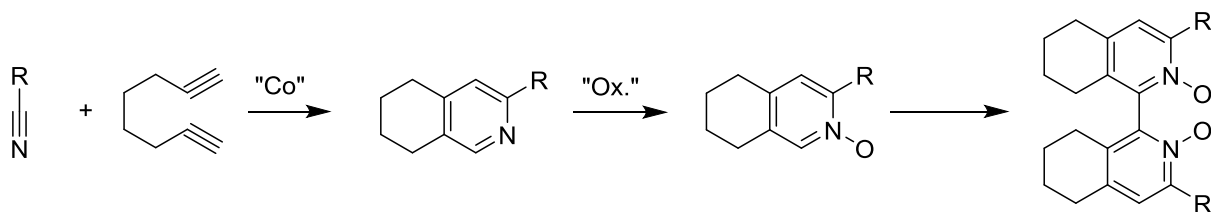
Podpis

## Abstrakt

1,1'-Bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidy reprezentují jednu ze tříd silných Lewisovských bází, které jsou používány v organokatalýze, například při allylaci aldehydů.

V rámci této bakalářské práce byla vyvinuta jednoduchá a efektivní syntéza symetricky a nesymetricky substituovaných 1,1'-bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů (schéma 1). Prvním krokem této metody byla cyklotrimerizace okta-1,7-diynu s nitrilem poskytující substituovaný tetrahydroisochinolin, jenž byl dále oxidován a v posledním kroku podroben oxidativnímu homo- či hetero-kaplinku za vzniku symetrických či nesymetrických 1,1'-bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů. Mezi hlavní výhody této syntézy patří modulárnost, časová nenáročnost a poměrně snadná dostupnost výchozích látek.

Schéma 1 Syntetický postup vedoucí k 1,1'-bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidům.



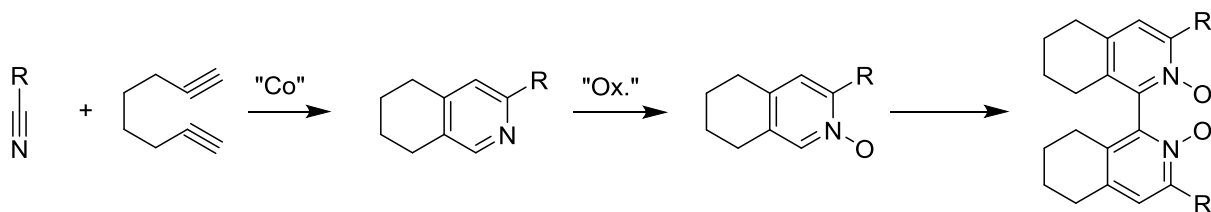
Klíčová slova: *organokatalýza, allylace, N,N'-dioxid, cyklotrimerizace*

## Abstract

1,1'-Bis(tetrahydroisoquinoline)-*N,N'*-dioxides represent one class of strong Lewis bases, which are used in organocatalysis for allylation of aldehydes.

In this bachelor thesis a simple and efficient synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted 1,1'-bis(tetrahydroisoquinoline)-*N,N'*-dioxides was developed (scheme 1). The first step of this method was cyclotrimerization of 1,7-octadiyne with nitriles giving substituted tetrahydroisoquinolines, which were oxidized and finally subjected to oxidative homo- or hetero-coupling reactions providing the corresponding 1,1'-bis(tetrahydroisoquinoline)-*N,N'*-dioxides. The main advantages of this synthesis include modularity, short reaction times, and rather easy availability of the starting materials.

Scheme 1 Synthetic procedure to 1,1'-bis(tetrahydroisoquinolin)-*N,N'*-dioxides.



Key words: *organocatalysis, allylation, N,N'*-dioxide, cyclotrimerization

## Obsah

1. Úvod
2. Současný stav problematiky
  - 2.1. Přehled dosud připravených *N*-oxidů
  - 2.2. Mechanismus allylace katalyzované *N,N'*-dioxidy
3. Cíl bakalářské práce
4. Výsledky a diskuze
  - 4.1. Retrosyntetická analýza
  - 4.2. Příprava tetraisochinolinů [2+2+2] cyklotrimerizací
  - 4.3. Příprava *N*-oxidů
  - 4.4. Příprava symetricky substituovaných *N,N'*-dioxidů oxidativním kaplinkem
  - 4.5. Příprava nesymetricky substituovaných *N,N'*-dioxidů oxidativním kaplinkem
  - 4.6. Allylace benzaldehydu allyltrichlorsilanem katalyzované *N,N'*-dioxidy
5. Experimentální část
  - 5.1. Obecné metody
  - 5.2. Příprava tetraisochinolinů
  - 5.3. Příprava *N*-oxidů
  - 5.4. Příprava symetricky substituovaných *N,N'*-dioxidů
  - 5.5. Příprava nesymetricky substituovaných *N,N'*-dioxidů
  - 5.6. Allylace benzaldehydu allyltrichlorsilanem katalyzované *N,N'*-dioxidy
6. Závěr
7. Poděkování
8. Použitá literatura

## Použité zkratky

|               |   |
|---------------|---|
| Ac            | acetyl  |
| Binol         | 1,1'-binaftyl-2,2'-diol                       |
| Cp            | cyklopentadien                                |
| d             | dublet  |
| $\delta$      | chemický posun                                |
| DCM           | dichlormethan                                 |
| DIPEA         | <i>N,N</i> -diisopropylethylamin              |
| DME           | dimethoxyethan                                |
| DMF           | <i>N,N</i> -dimethylformamid                  |
| dd            | dublet dubletu                                |
| EDG           | elektron-donující skupina                     |
| Et            | ethyl   |
| EWG           | elektron-odtahující skupina                   |
| HR-MS         | hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením |
| HPLC          | vysokotlaká kapalinová chromatografie         |
| <i>i</i> -Pc  | isopinokamfenyl                               |
| <i>i</i> -Pr  | isopropyl                                     |
| IR            | infračervená spektroskopie                    |
| <i>J</i>      | interakční konstanta                          |
| LDA           | lithiumdiisopropylamid                        |
| LiTMP         | lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin          |
| m             | multiplet                                     |
| <i>m</i> CPBA | kyselina <i>meta</i> -chlorperoxobenzoová     |
| Me            | methyl  |
| mw            | mikrovlnné záření                             |
| NMR           | nukleární magnetická rezonance                |
| Ph            | fenyl   |
| s             | singlet                                       |
| T.t.          | teplota tání                                  |
| t             | triplet                                       |
| <i>t</i> -Bu  | <i>terc</i> -butyl                            |
| THF           | tetrahydrofuran                               |

|      |                        |
|------|------------------------|
| Tf   | trifluormethansulfonát |
| TPPP | tetrafenylporfyrin     |
| tt   | triplet tripletu       |

## 1. Úvod

Obecným trendem v organokatalýze je příprava nových katalyzátorů, které by poskytovaly vysoké výtěžky reakcí s vysokou enantioselektivitou za použití co nejmenšího množství katalyzátoru. Syntézy takovýchto katalyzátorů by měly být jednoduché, efektivní a časově nenáročné. Výhodou organokatalyzátorů oproti klasickým katalyzátorům obsahujícím přechodné kovy je jejich cena a šetrnost vůči životnímu prostředí.

Jednou skupinou organokatalyzátorů jsou Lewisovské báze, jež díky volnému elektronovému páru dobře reagují s Lewisovskými kyselinami. Jednou ze tříd Lewisovských bází jsou *N*-oxidy, jež mají volný elektronový pár na kyslíku a mohou například aktivovat allyltrimethylsilan, jež pak reaguje s aldehydy za vzniku odpovídajících homoallylových alkoholů při nízkých teplotách. Tato metodika je hojně využívána například při totální syntéze přírodních látek.

Tématem této bakalářské práce je nová syntetická cesta pro přípravu organokatalyzátorů na bázi symetricky a nesymetricky substituovaných 1,1'-bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů známých svou výtečnou katalytickou aktivitou při allylacích aromatických a  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů allyltrimethylsilanem.

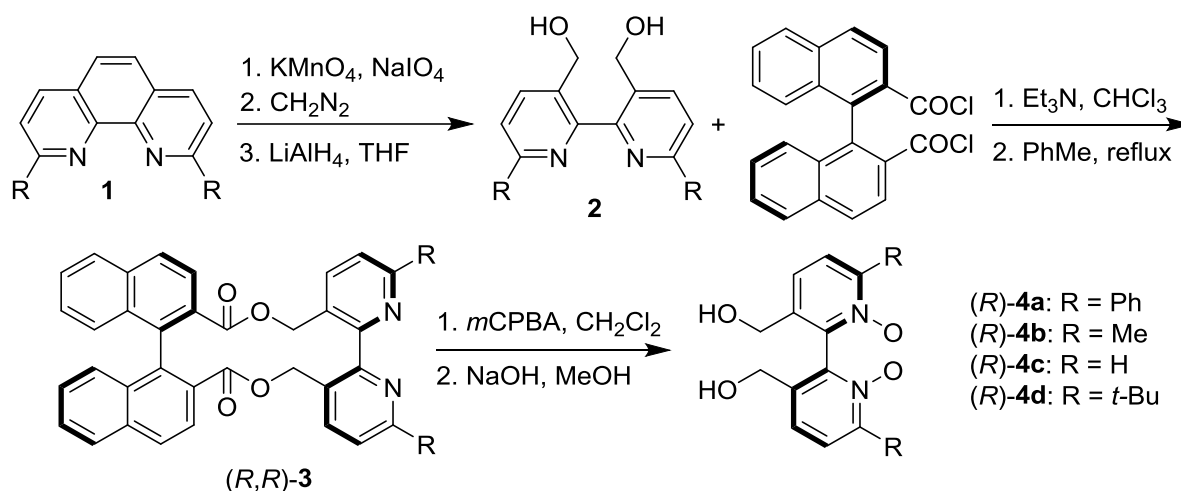


## 2. Současný stav problematiky

### 2.1 Přehled dosud připravených N-oxidů

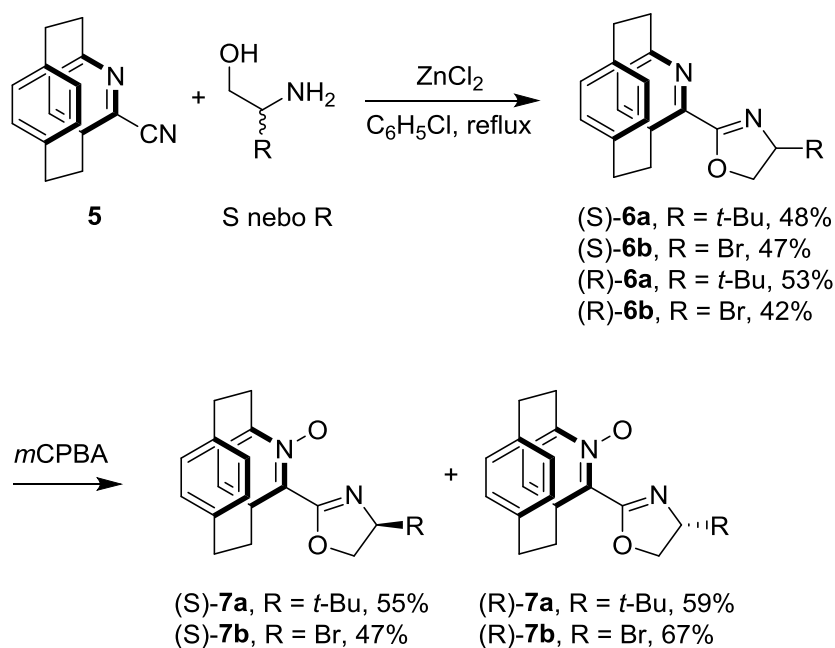
Jeden z prvních katalyzátorů na bázi *N*-oxidů byl připraven (schéma 2.1) skupinou profesora Hayashiho v roce 2002, jehož syntéza vycházela z fenanthrolinu **1**.<sup>1</sup> Jeho oxidací manganistanem draselným a jodistanem sodným vznikla dikyselina, která byla převedena na ester a ten byl redukován tetrahydridohlinitanem lithným na diol **2**. Ten byl reakcí s (*R*)-2,2'-bis(chlorkarbonyl)-1,1'-binaftalenem převeden na směs (*R,R*) a (*R,S*) cyklických diesterů. Zahříváním vzniklé směsi ve vroucím toluenu došlo k přesmyku termodynamicky méně stabilních (*R,S*)-esterů na stabilnější diastereoisomery (*R,R*)-**3**. Tyto diestery byly následně oxidovány kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na příslušné (*R,R*)-*N,N'*-dioxidy **4**, jež byly hydrolyzou hydroxidem sodným převedeny na konečné opticky čisté 2,2'-bipyridin-*N,N'*-dioxidy (*R*)-**4a-4d**.

Schéma 2.1 Příprava *N,N'*-dioxidů z fenanthrolinu.



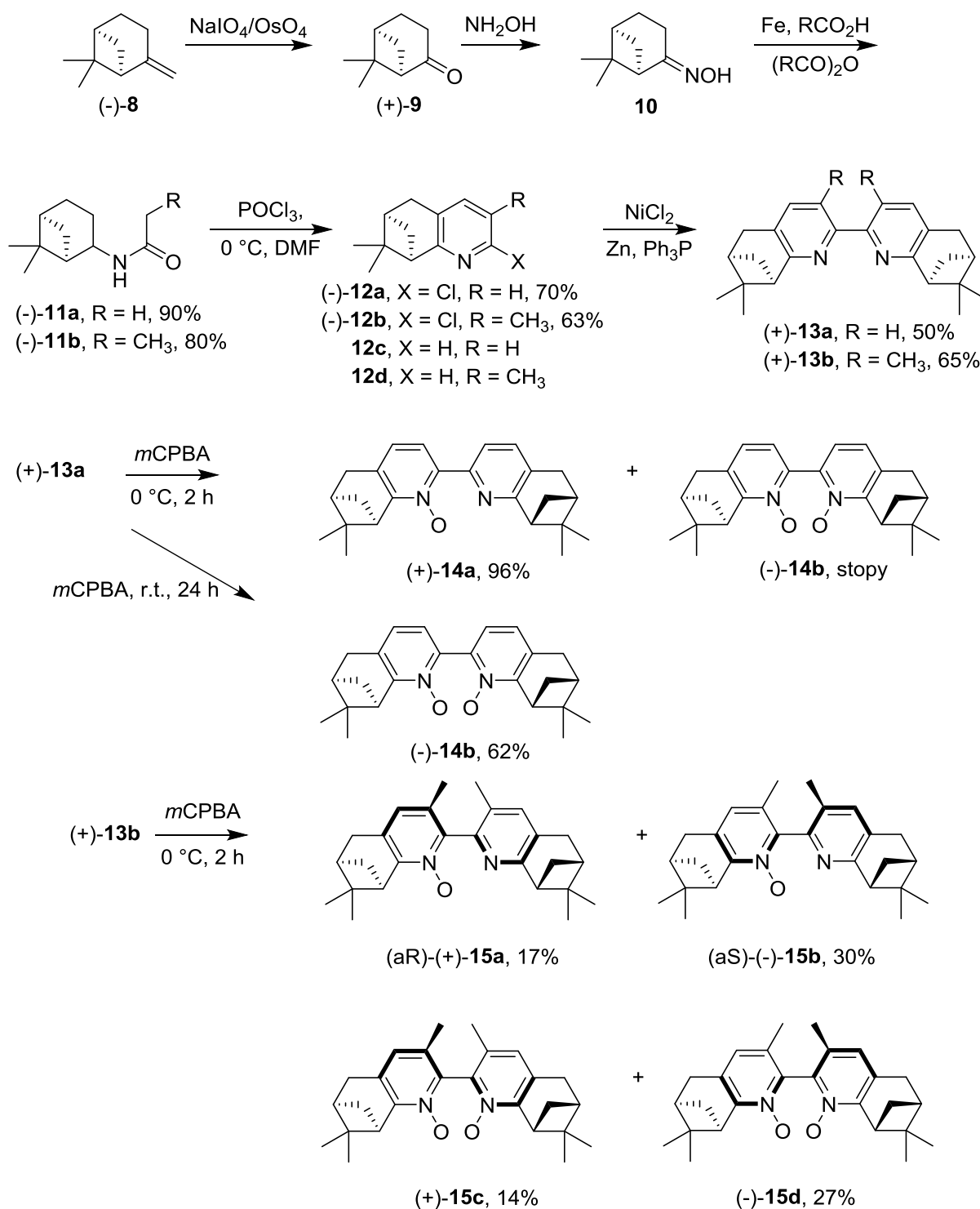
Další ze zajímavých *N*-oxidů (schéma 2.2) byl navržen a připraven ve skupině profesora Andruse<sup>2</sup> v roce 2006. Jako výchozí látka byl použit chirální (*R<sub>p</sub>*)-2-kyanoazaparcyklofan **5**. Reakcí nitrilové skupiny s opticky čistými aminoalkoholy v přítomnosti chloridu zinečnatého za současného zahřívání v chlorbenzenu byly připraveny čtyři aza-paracyklofan-oxazoliny (*S<sub>p</sub>*)-**7a-7b** a (*R<sub>p</sub>*)-**7a-7b** s výtěžky v rozmezí 42-53%. Následně byla provedena jejich oxidace kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na příslušné chirální *N*-oxidy (*S<sub>p</sub>*)-**7a-7b** a (*R<sub>p</sub>*)-**7a-7b** s výtěžky mezi 47-67%.

Schéma 2.2 Příprava *N*-oxidů **7**.



Další skupina *N*-oxidů byla připravena skupinou profesora Kočovského. Mezi první patří *N*-oxidy zvané PINDOX, *iso*-PINDOX a CANDOX z roku 2003.<sup>3</sup> Syntéza PINDOXu (schéma 2.3) vycházela z (-)-pinenu **8**, jenž byl oxidován směsí jodistanu sodného a oxidu osmičelého na (+)-nopinon **9** a následně reakcí s hydroxylaminem převeden na oxim **10**. Jeho reductivní acetylací vznikl enamid (-)-**11a-11b** ve výtěžcích v rozmezí 80-90%. Připravený enamid byl Vilsmeier-Haackovou reakcí převeden na deriváty chlorpyridinu **12a-12d** s výtěžky v mezi 63-70%. Ty byly v následujícím kroku za přítomnosti chloridu nikelnatého, zinku a trifenylofosfinu spojeny homokaplinkem na bipyridiny **13a-13b** s výtěžky 50-65%. V posledním kroku byl bipyridin oxidován kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na *N*-oxidy **14a**, **15a** a **15b** ve výtěžcích pohybující se mezi 16-96% nebo na *N,N'*-dioxidy **14b**, **15c**, **15d** s výtěžky 14-62% v závislosti na reakčních podmínkách.

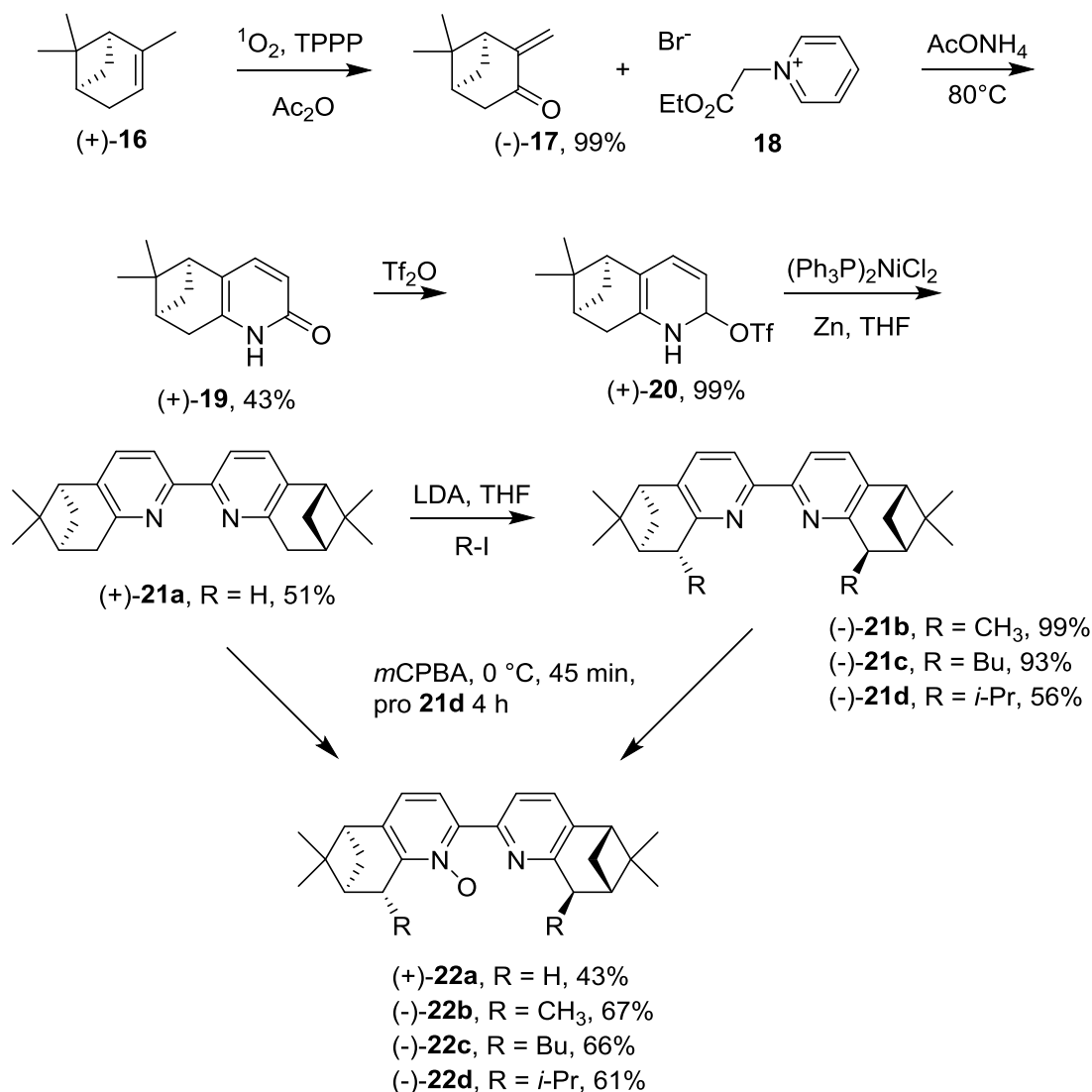
Schéma 2.3 Příprava PINDOXu.



Syntéza *iso*-PINDOXu (schéma 2.4) vycházela z (+)- $\alpha$ -pinenu **16**. Enovou reakcí se singletovým kyslíkem vznikl pinokarvon (-)-**17** s výtěžkem 99%, jenž následně reagoval kondenzační reakcí s Kröhnkeho solí **18** za vzniku pyridonu (+)-**19** s výtěžkem 43%. Následnou reakcí s anhydridem trifluormethylsulfonové kyseliny došlo k tvorbě trifluormethylsulfonátu

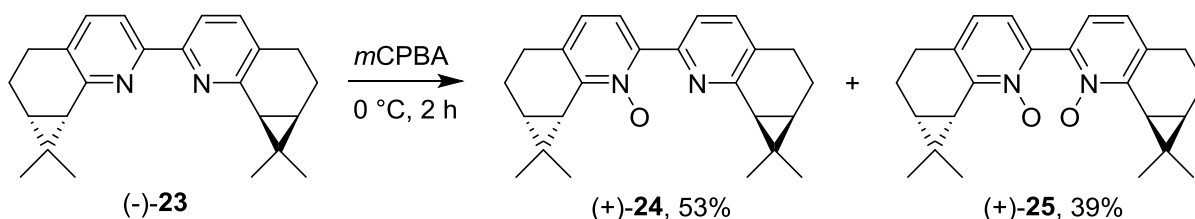
**20** v 99% výtěžku. Homokaplinkem v přítomnosti chloridu nikelnatého, zinku a trifenylofosfinu byl získán bipyridin **21a** s výtěžkem 51%. Ten byl převeden lithiací a následnou alkyací na deriváty bipyridinu **21b-21d** s výtěžky mezi 53-96%. Připravené bipyridiny jsou následně oxidovány kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na příslušné *N*-oxidy **22a-22d** s výtěžky v rozmezí 43-67%. Ve stopovém množství byl pozorován i vznik příslušných *N,N'*-dioxidů.

Schéma 2.4 Příprava *iso*-PINDOXu.



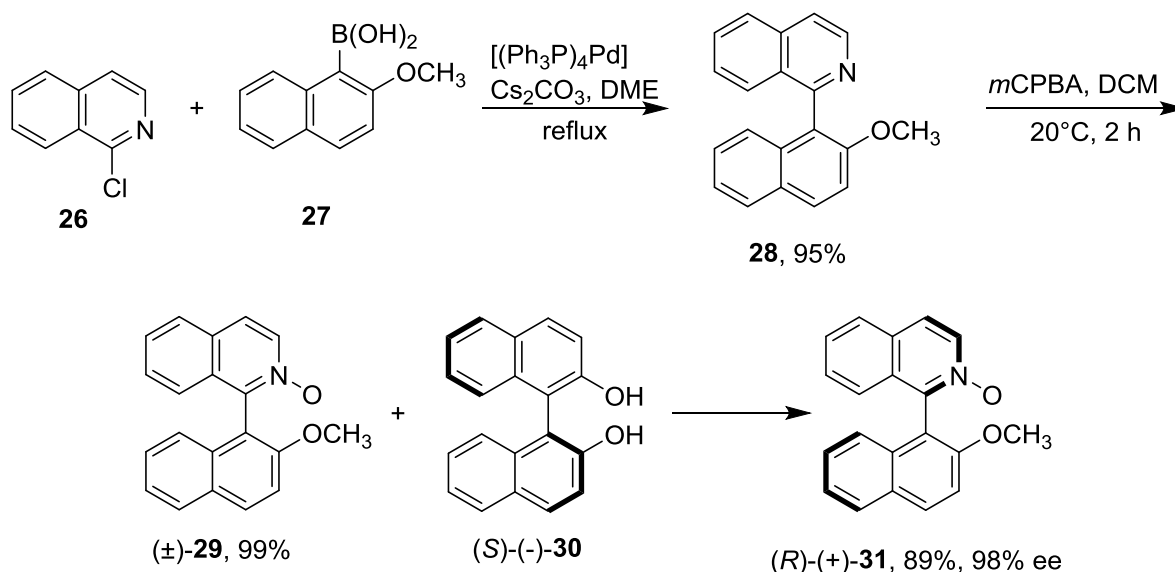
Posledním podobným typem katalyzátoru je CANDOX, jehož syntéza (schéma 2.5) vychází z (+)-2-karenu. Ten byl několikakrokovou syntézou převeden na bipyridin **23**, jenž byl oxidován kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na *N*-oxid **24** s výtěžkem 53% a *N,N'*-dioxid **25** s výtěžkem 39%.

Schéma 2.5 Příprava CANDOXu.



Dalším *N*-oxidem je QUINOX (schéma 2.6), jenž byl taktéž připraven ve skupině profesora Kočovského v roce 2003.<sup>4</sup> Jako výchozí látky byly použity 1-chlorisochinolin **26** a kyselina arylboronová **27**, které spolu reagovali Suzuki-Miyauruovým kaplinkem, za vzniku biarylu **28** ve výtěžku 95%. Ten byl následně oxidován kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na racemický *N*-oxid **(±)-29** s výtěžkem 99%. Tato racemická směs byla rozdělena na jednotlivé enantiomery kokrystalizací s (*S*)-(-)-binolem **30**. Tímto způsobem byl získán v 89% výtěžku *N*-oxid s konfigurací (*R*)-(+)-**31** o optické čistotě 98%.

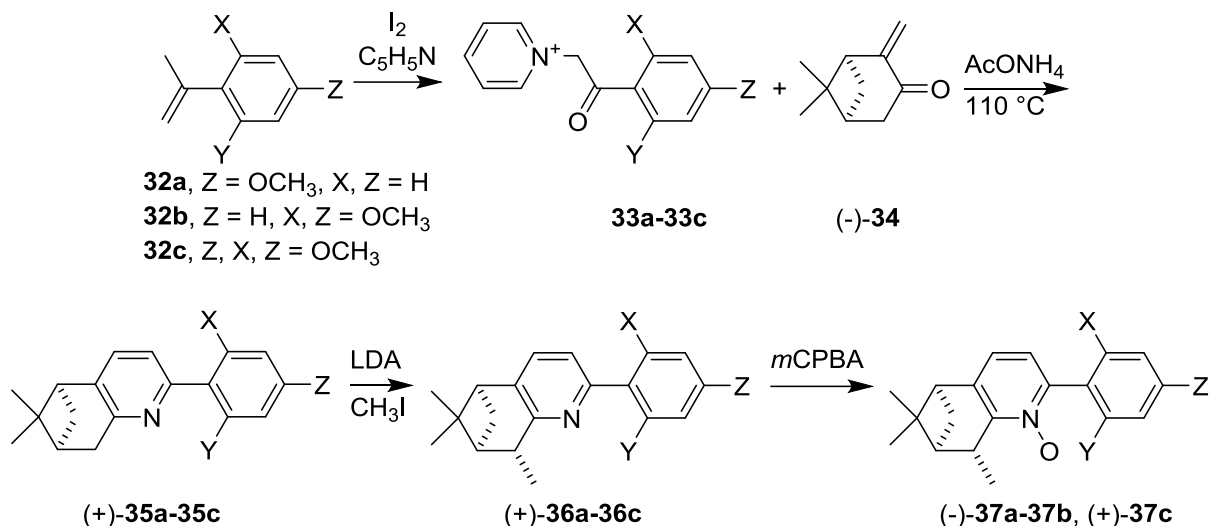
Schéma 2.6 Příprava *N*-oxidu **31** Suzuki-Miyauruovým kaplinkem



Syntéza dalšího *N*-oxidu zvaného METHOX (schéma 2.7) byla taktéž provedena ve skupině profesora Kočovského v roce 2005.<sup>5</sup> Zde se vycházelo z derivátů acetofenonu **32a-32c**, jenž reagovaly s jodem a pyridinem za vzniku Kröhnkeho solí **33a-33c** s výtěžky v rozmezí 50-98%. Tyto soli dále reagovaly s pinokarvonem **34** za vzniku derivátů pyridinu **35a-35c** s výtěžky v rozmezí 35-95% (tabulka 1). Následně byla provedena methylace v benzylové poloze terpenické části molekuly za vzniku produktů **36a-36c** s výtěžky mezi 51-79%

(tabulka 1). V posledním kroku byla provedena oxidace kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na příslušné *N*-oxidy **37a-37c** s výtěžky v rozmezí 51-83% (tabulka 1).

Schéma 2.7 Příprava METHOXu.



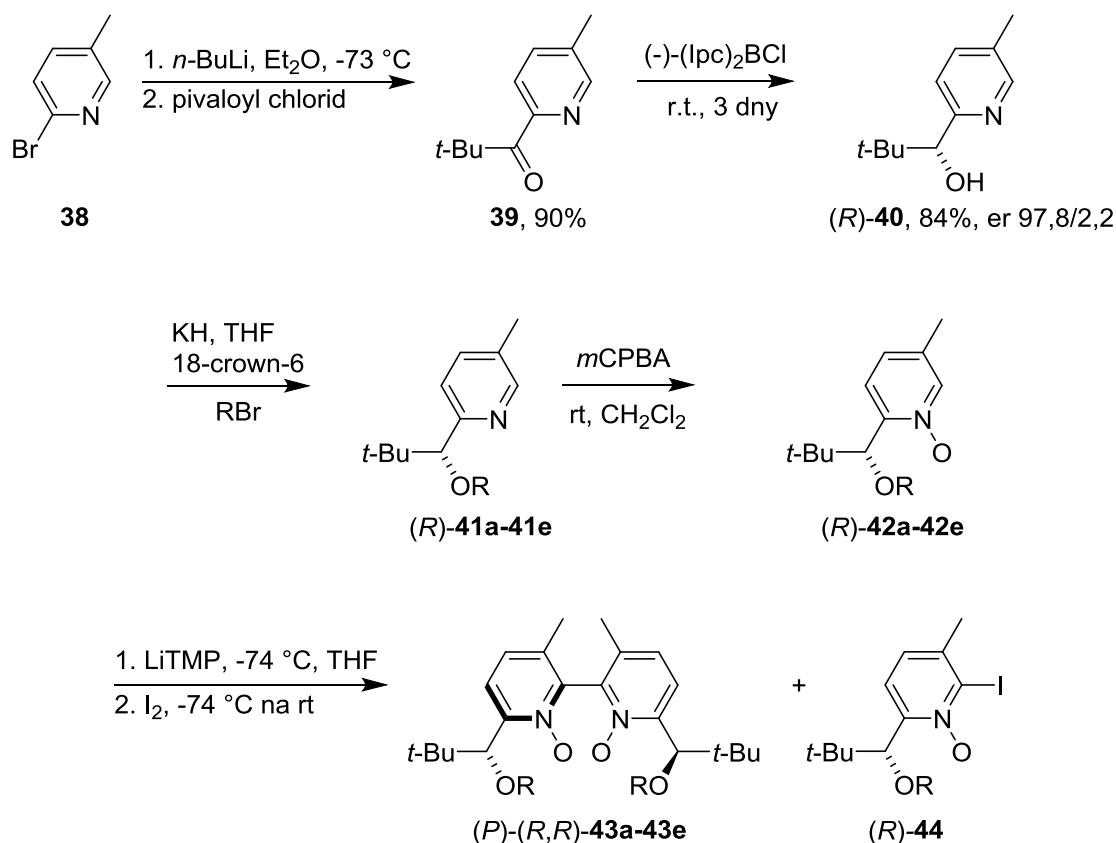
Tabulka 1. Výtěžky přípravy METHOXu.

| X                | Y                | Z                | <b>35</b> (%) <sup>a</sup> | <b>36</b> (%) <sup>a</sup> | <b>37</b> (%) <sup>a</sup> |
|------------------|------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| H                | H                | OCH <sub>3</sub> | <b>(+)-35a</b> , 35        | <b>(+)-36a</b> , 52        | <b>(-)-37a</b> , 83        |
| OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | <b>(+)-35b</b> , 50        | <b>(+)-36b</b> , 71        | <b>(-)-37b</b> , 70        |
| OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | <b>(+)-35c</b> , 95        | <b>(+)-36c</b> , 79        | <b>(+)-37c</b> , 51        |

<sup>a</sup> Izolované výtěžky.

Velice zajímavá příprava (schéma 2.8) chirálních 2,2'-bipyridyn-*N,N'*-dioxidů byla navržena a provedena v roce 2006 skupinou profesora Denmarka.<sup>6</sup> Jako výchozí látka byl použit 2-bromo-5-methylpyridin **38**. Ten byl reakcí s butyllithiem a pivaloylchloridem při -74 °C převeden na keton **39** s 90% výtěžkem. Následnou redukcí byl převeden na pyridyl alkohol **40** při 84% výtěžku s 97,8% er. Ten byl následně převeden Williamsonovou syntézou na ether **41a-41e** s výtěžky v rozmezí 69-87% (tabulka 2). Jejich oxidací kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou byly získány příslušné pyridin-*N*-oxidy **42a-42e** s výtěžky mezi 79-94% (tabulka 2). V posledním kroku byly tyto *N*-oxidy oxidativně dimerizovány pomocí tetramethylpiperidinlithia a jodu při -74 °C na (*P*)-(*R,R*)-2,2'-bipyridin-*N,N'*-dioxidy **43a-43e** s výtěžkem v rozmezí 28-57% (tabulka 2) a (*R*)-2-jodpyridin-*N*-oxidy **44**, který byl vedlejším produktem této reakce.

Schéma 2.8 Příprava *N,N'*-dioxidů oxidativním kaplinkem.



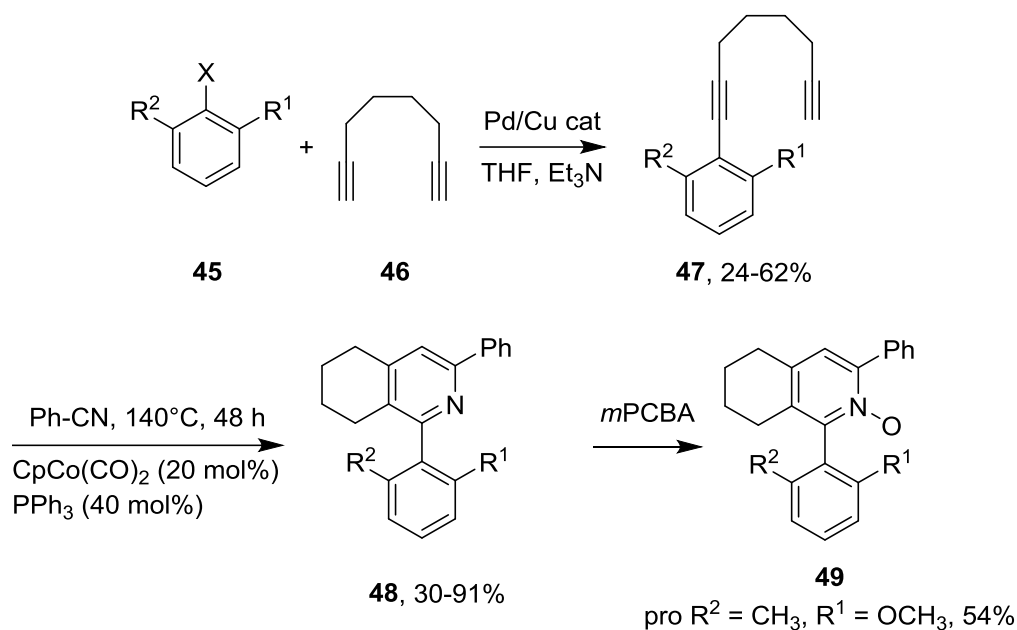
Tabulka 2. Výtěžky různých sloučenin v přípravě *N,N'*-dioxidů oxidativním kaplinkem.

| R                        | <b>41</b> (%) <sup>a</sup> | <b>42</b> (%) <sup>a</sup> | <b>43</b> (%) <sup>a</sup> |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <i>n</i> -Bu             | <b>41a</b> , 84            | <b>42a</b> , 84            | <b>43a</b> , 48            |
| 2,4,6-Trimethylbenzyl    | <b>41b</b> , 87            | <b>42b</b> , 94            | <b>43b</b> , 57            |
| 2,4,6-Triisopropylbenzyl | <b>41c</b> , 82            | <b>42c</b> , 86            | <b>43c</b> , 52            |
| 1-Naftylmethyl           | <b>41d</b> , 69            | <b>42d</b> , 79            | <b>43d</b> , 28            |
| 2-Naftylmethyl           | <b>41e</b> , 87            | <b>42e</b> , 91            | <b>43e</b> , 39            |

<sup>a</sup> Izolované výtěžky.

V roce 2006 byla navržena a provedena syntéza *N*-oxidů (schéma 2.9) v naší skupině, jenž vycházela z okta-1,7-diynu **46** a arylhalogenů **45**<sup>7</sup>. V prvním kroku byl proveden Sonogashirův kaplink za vzniku *ortho*-substituovaného 1-arylokta-1,7-diynu **47** s rozmezím výtěžku 24-62%. Následně byla provedena cyklotrimerizace v přítomnosti CpCo(CO)<sub>2</sub> jako katalyzátoru za zvýšené teploty za vzniku produktu **48** s rozmezím výtěžku 30-91%. Nakonec byla provedena oxidace kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na příslušnou racemickou směs *N*-oxidů **49** s výtěžkem 54%, která byla rozdělena kokrystalizací s (*S*)-Binolem.

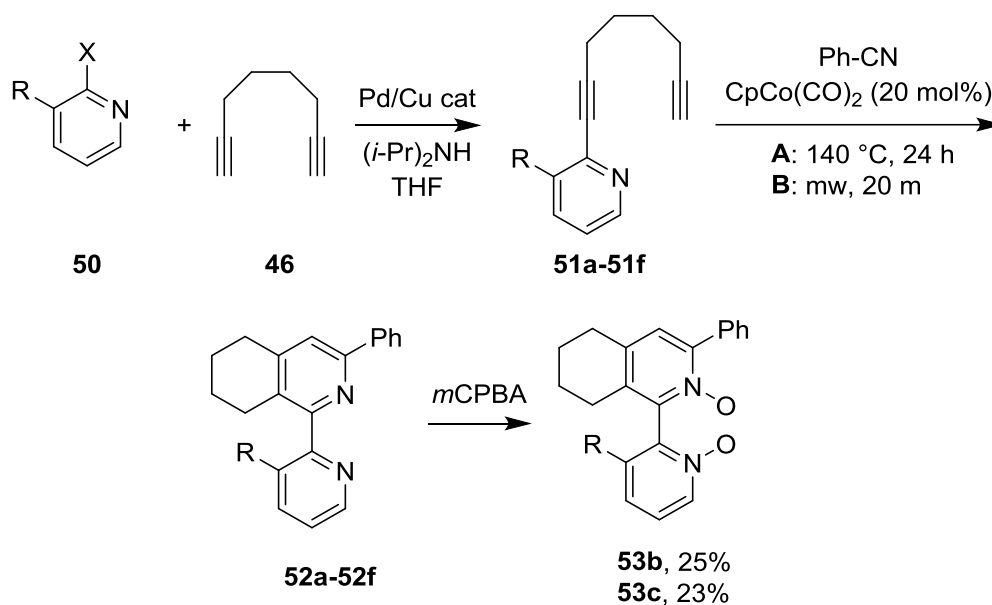
Schéma 2.9 Příprava *N*-oxidů **49** cyklotrimerizací.



Podobným způsobem byly v naší skupině připraveny také *N,N'*-dioxidy v roce 2006.<sup>8</sup> V této syntéze (schéma 2.10) místo arylhalogenů vystupují halogenpyridiny **50a-50f**. Ty reagovaly v Krauseho modifikaci Sonogashirova kaplinku s okta-1,7-diynem **46** za vzniku 1-piridylokta-1,7-diynů **51a-51f** s výtěžky 22-73% (tabulka 3). Následně byly cyklotrimerizovány s benzonitrilem v přítomnosti katalyzátoru  $\text{CpCo(CO)}_2$  a to buď při 140 °C po dobu 24 hodin (podmínky **A**) s výtěžky 0-30% (tabulka 3), nebo za přítomnosti mikrovlnného záření po dobu 20 minut (podmínky **B**) s výtěžky 30-84% (tabulka 3) na produkty **52a-52f**. V posledním kroku proběhla oxidace kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na příslušné *N,N'*-dioxidy **53b** a **53c** s výtěžky 25 a 23%, které byly rozděleny na enantiomery pomocí semipreparativní HPLC s chirální stacionární fází.



Schéma 2.10 Příprava *N,N'*-dioxidů **53** cyklotrimerizací.



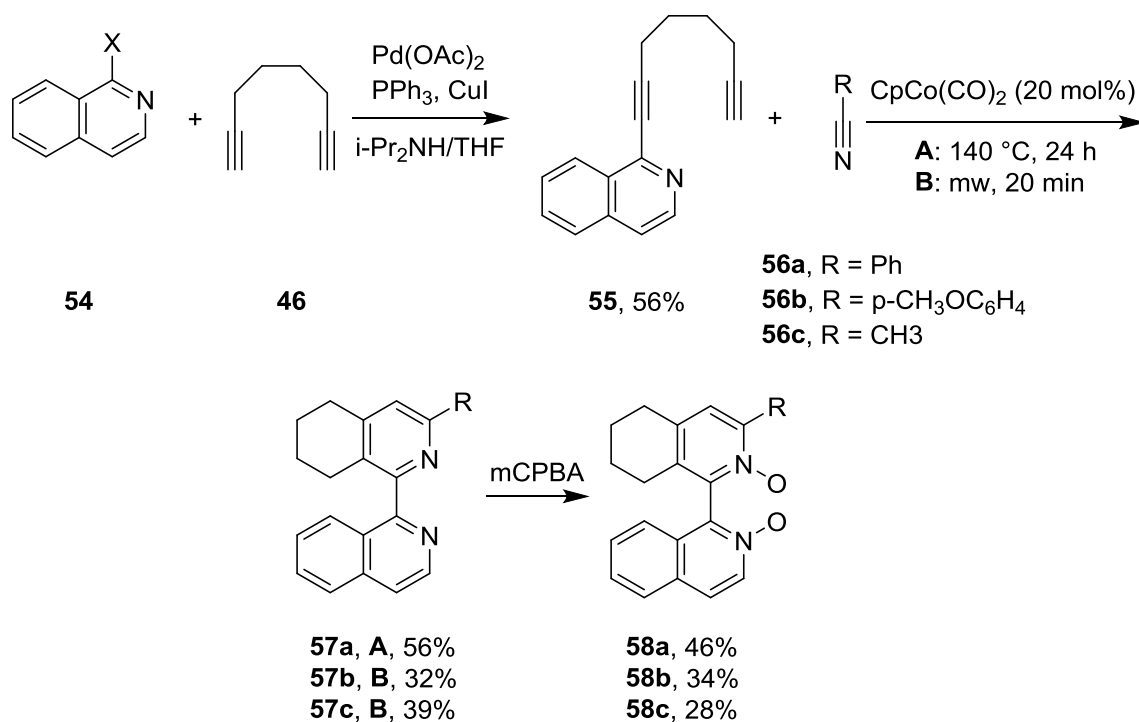
Tabulka 3. Výtěžky Sonogashirova kaplinku a cyklotrimerizací.

| R              | <b>51</b> (%) <sup>a</sup> | <b>52</b> , podm. <b>A</b> (%) <sup>a</sup> | <b>52</b> , podm. <b>B</b> (%) <sup>a</sup> |
|----------------|----------------------------|---|---|
| H              | <b>51a</b> , 67            | <b>52a</b> , 30                             | <b>52a</b> , 43                             |
| Methyl         | <b>51b</b> , 73            | <b>52b</b> , 27                             | <b>52b</b> , 84                             |
| Trifluormethyl | <b>51c</b> , 30            | <b>52c</b> , 24                             | <b>52c</b> , 35                             |
| Fluor          | <b>51d</b> , 62            | <b>52d</b> , 9                              | <b>52d</b> , 65                             |
| Nitril         | <b>51e</b> , 22            | <b>52e</b> , 18                             | <b>52e</b> , 30                             |
| Methoxy        | <b>51f</b> , 53            | <b>52f</b> , 0                              | <b>52f</b> , 72                             |

<sup>a</sup> Izolované výtěžky

Další syntéza (schéma 2.11) *N,N'*-dioxidů navržená a provedená v naší skupině<sup>9</sup> v roce 2006 vychází z halogenisochinolinu **54** a okta-1,7-diynu **46**, které spolu reagovali Sonogashirovým kaplinkem na 1-isochinolinokta-1,7-diyne **55** s výtěžkem 56%. Ten byl dále cyklotrimerizován s nitrily **56a-56c** za podmínek **A** nebo **B** při výtěžcích 32-56%. V posledním kroce proběhla oxidace kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na příslušné *N,N'*-dioxidy s výtěžky 32-45%.

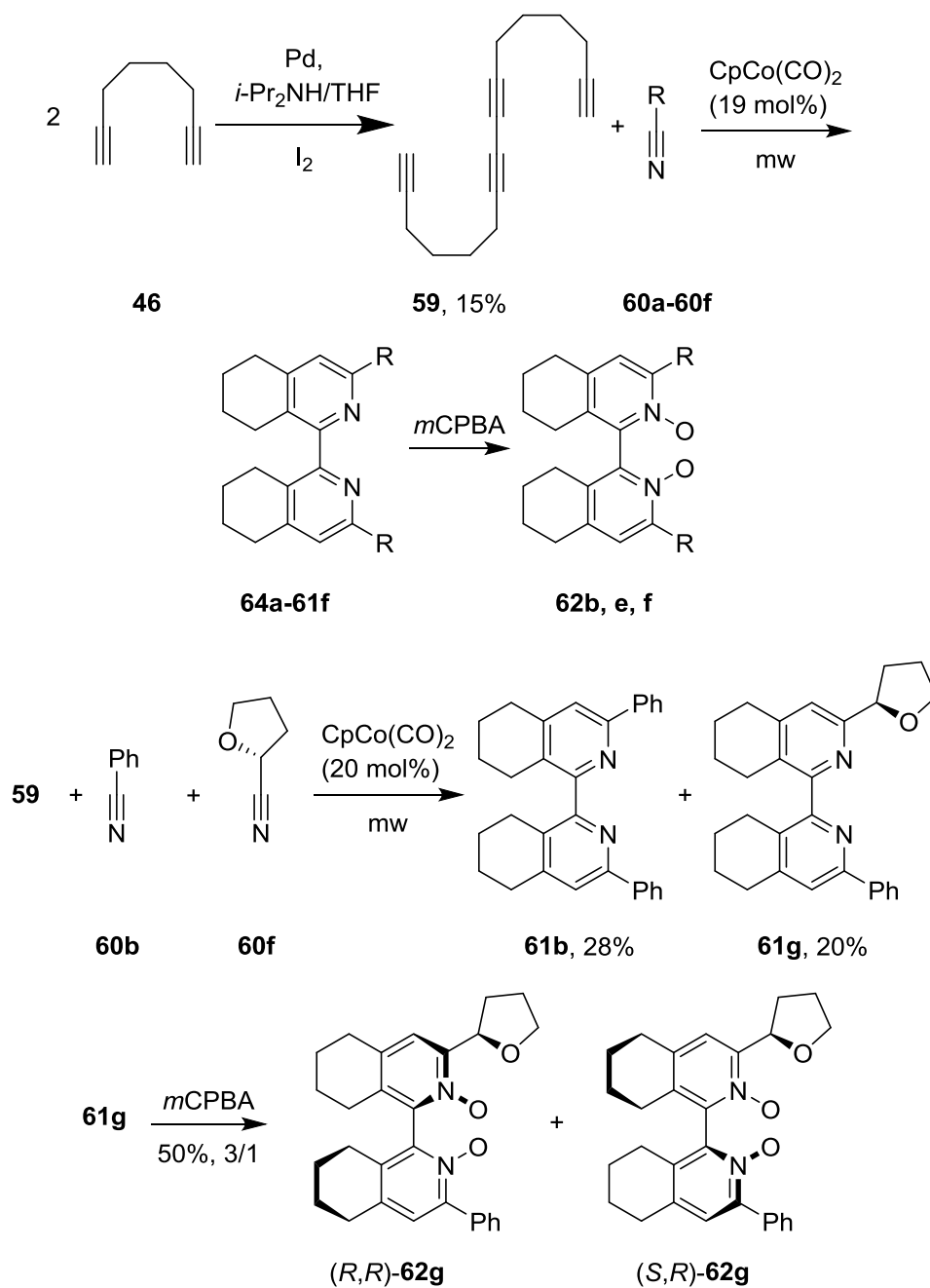
Schéma 2.11 Příprava *N,N'*-dioxidů **58** cyklotrimerizací.



Další podobnou syntézou byly připraveny symetricky a nesymetricky substituované *N,N'*-dioxidy v naší skupině v roce 2008<sup>10</sup> a 2009<sup>11</sup> (schéma 2.12). V obou je jako výchozí látka použit okta-1,7-diyne **46**, jenž byl oxidativně dimerizován na hexadeka-1,7,9,15-tetrayn **59**. Ten byl v následujícím kroku cyklotrimerizován s nitrily **60a-60f** v přítomnosti CpCo(CO)<sub>2</sub> jako katalyzátoru a mikrovlnného záření za vzniku bis(tetrahydroisochinolinů) **61a-61f** s výtěžkem v rozmezí 36-51% (tabulka 4). Nakonec byla provedena oxidace bipyridinů **61b,e,f** kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na *N,N'*-dioxidy **62b,e,f** s výtěžky 41%, 22%, 76%.

V případě nesymetricky substituovaných *N,N'*-dioxidů byla použita stejná metoda cyklotrimerizace, avšak byly použity dva různé nitrily **60b** a **60f** v jedné reakci, každý v 10 molárním přebytku vůči tetraynu, jenž poskytla nesymetricky substituovaný produkt **61g** a symetrický **61b** s výtěžky 28% respektive 20%. Nakonec byla provedena oxidace asymetrického bis(tetrahydroisochinolinu) **61g** kyselinou *m*-chlorperoxobenzoovou na *N,N'*-dioxid **62b** s výtěžkem 50% s následnou separací jednotlivých diastereomerů pomocí kolonové chromatografie.

Schéma 2.12 Příprava *N,N'*-dioxidů **62** cyklotrimerizací.



Tabulka 4. Výtěžky cyklotrimerizace a oxidace.

| R                     | Výtěžky (%) <sup>a</sup> | Výtěžky (%) <sup>a</sup>  |
|-----------------------|--------------------------|---|
| Methyl                | <b>61a</b> , 36          |   |
| Menyl                 | <b>61b</b> , 51          | <b>62b</b> , 41   |
| 4-Trifluormethylfenyl | <b>61c</b> , 47          |   |
| 4-Methoxyfenyl        | <b>61d</b> , 50          |   |
| 3,4,5-Trimethoxyfenyl | <b>61e</b> , 46          | <b>62e</b> , 22   |
| Tetrahydrofuran-2-yl  | <b>61f</b> , 48          | <b>62f</b> , ( <i>R,R,R</i> ) 48 + <b>62f</b> , ( <i>S,R,R</i> ) 28 |

<sup>a</sup> Izolované výtěžky

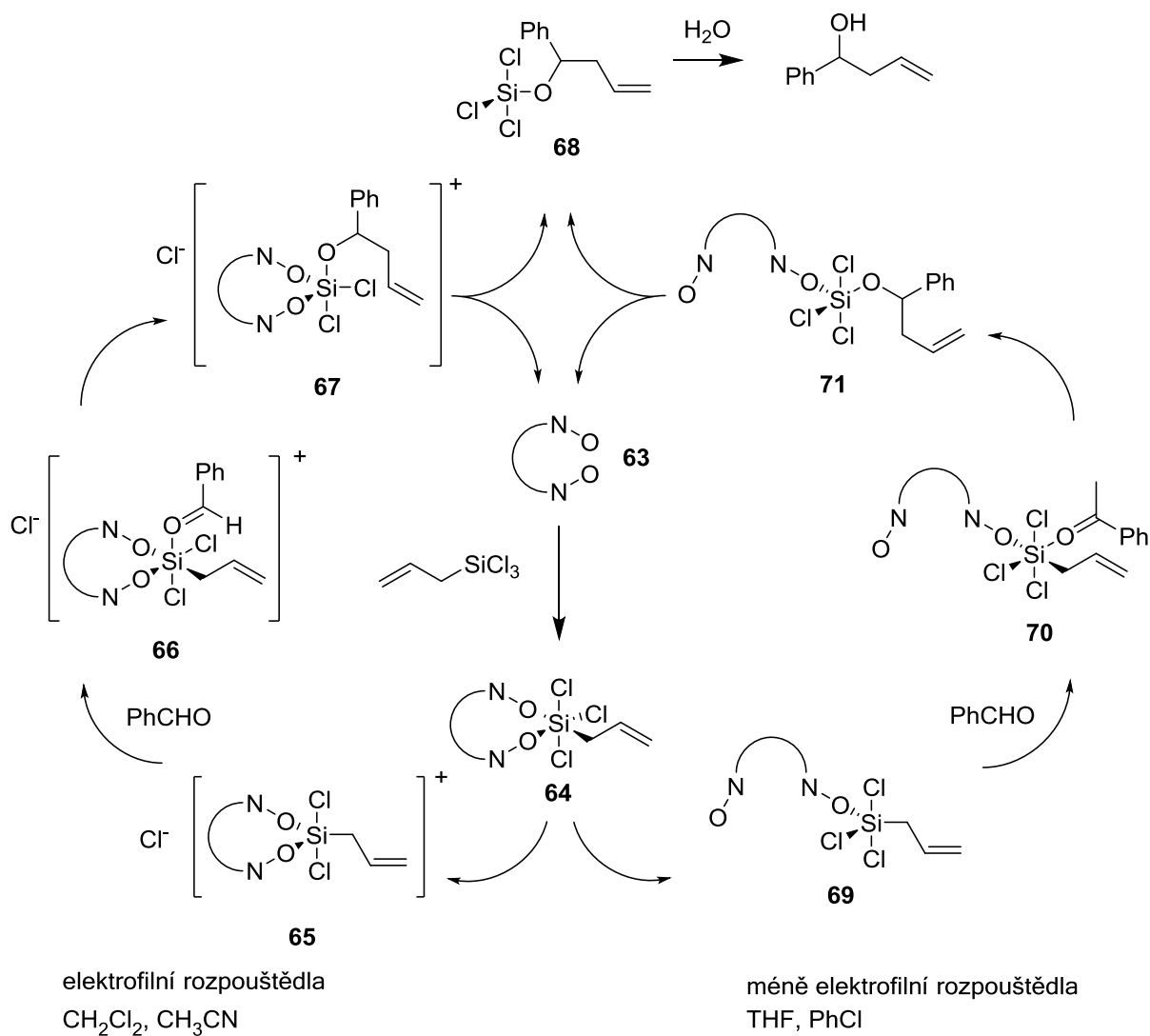
## 2.2 Mechanismus allylace katalyzované *N,N'*-dioxidy

Allylace aldehydů allyltrichlorsilanem katalyzovaná *N,N'*-dioxidy pravděpodobně probíhá dvěma různými mechanismy v závislosti na použitém rozpouštědle (schéma 2.13).<sup>12</sup> Prvním krokem je v obou případech vznik šestivalentního komplexu křemíku **64**.

Ten v elektrofilních rozpouštědlech<sup>13</sup> jako je CH<sub>3</sub>CN nebo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> přechází na pětivalentní křemíkový kationt **67** díky schopnosti elektrofilních rozpouštědel stabilizovat chloridový aniont. Volné koordinační místo na křemíku může následně zaujmout karbonylová skupina aldehydu za vzniku šestivalentního intermediátu **68**. Ten následně přechází intramolekulární allylací přes přechodný šestičlenný cyklický stav na pětivalentní komplex křemíku **67**, následovaný rozpadem na trichlorsilanether **68** a katalyzátor **63**.

V méně elektrofilních rozpouštědlech jako je tetrahydrofuran nebo PhCl se volné koordinační místo pro karbonylovou skupinu musí uvolnit disociací jedné vazby kyslík-křemík za vzniku pětivalentního komplexu **69**. Následně je toto místo zaujato karbonylovou skupinou aldehydu za vzniku šestivalentního komplexu **70**, jež intramolekulární allylací přechází na pětivalentní komplex **70** a následně se rozpadá na trichlorsilanether **68** a katalyzátor **63**.

Schéma 2.13 Pravděpodobný mechanismus allylace aldehydů allyltrichlorsilanem.



### **3. Cíl bakalářské práce**

Cílem této bakalářské práce bylo vyvinout novou metodu pro přípravu symetricky a nesymetricky substituovaných 1,1'-bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů. Základními atributy této metody má být jednoduchost, časová nenáročnost, vyšší účinnost, modulárnost v průběhu syntézy a dostupnost výchozích látek.

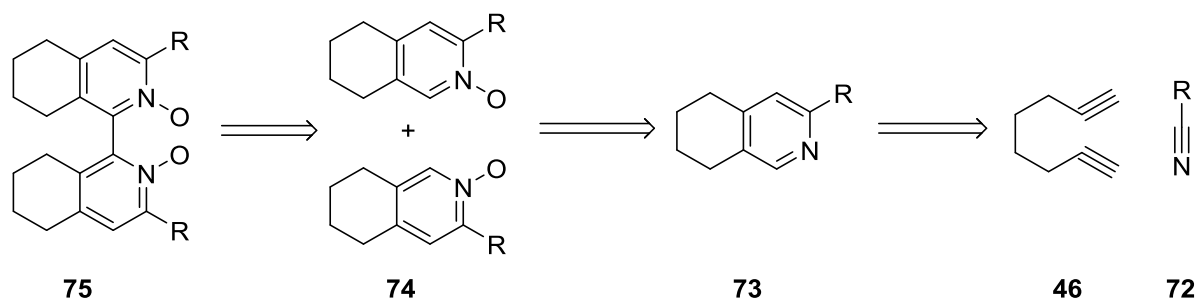
## 4. Výsledky a diskuze

### 4.1 Retrosyntetická analýza

Z retrosyntetické analýzy (schéma 4.1) vyplývá, že symetricky substituované bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidy **75** by mohly být připraveny oxidativním kaplinkem dvou molekul tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu **74**. Ten by mohl být připraven klasickou oxidací tetrahydroisochinolinu **73**, který může být syntetizován cyklotrimerizací oktadiynu **46** s různě substituovanými nitrily **72** katalyzovanou vhodnou komplexní sloučeninou přechodného kovu.

V posledním kroku této syntézy by mohlo být dosaženo požadované modulárnosti syntézy, kdy by spojením různě substituovaných *N*-oxidů **74** měly vzniknout nesymetricky substituované *N,N'*-dioxidy **75**.

Schéma 4.1 Retrosyntetická analýza přípravy *N,N'*-dioxidů.

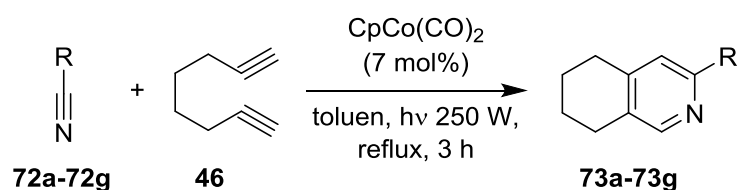




## 4.2 Příprava tetrahydroisochinolinů [2+2+2] cyklotrimerizací

Při přípravě tetrahydroisochinolinů jsem vycházel z klasické [2+2+2] cyklotrimerizace diynů s nitrilem katalyzované komplexem přechodného kovu. V této přípravě jsem jako katalyzátor použil  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , aktivovaný 250 W halogenovou lampou. Reakcí nitrilů **72a-72g** s okta-1,7-diynem **46** (schéma 4.2) jsem získal 3-substituované tetrahydroisochinoliny **73a-73g** v izolovaných výtěžcích 31-58% (tabulka 5).

Schéma 4.2 Cyklotrimerizace okta-1,7-diynu s nitrily.



Tabulka 5. Výtěžky cyklotrimerizačních reakcí nitrilů **72** s okta-1,7-diynem **46**.

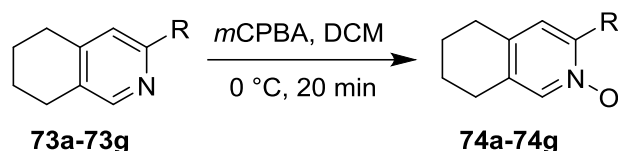
| Vstup | Nitril <b>72</b> | Produkt <b>73</b> | Výtěžek (%) <sup>a</sup> |
|-------|------------------|-------------------|--------------------------|
| 1     |                  |                   | 48                       |
| 2     |                  |                   | 40                       |
| 3     |                  |                   | 35                       |
| 4     |                  |                   | 45                       |
| 5     |                  |                   | 31                       |
| 6     |                  |                   | 58                       |
| 7     |                  |                   | 45                       |

<sup>a</sup> Izolované výtěžky.

### 4.3 Příprava *N*-oxidů

V dalším kroku jsem připravené 3-substituované tetrahydroisochinoliny **73a-73g** převedl oxidací na *N*-oxidy (Schéma 4.3). Oxidaci jsem provedl přebytkem kyseliny *m*-chlorperoxobenzoové v dichlormethanu při 0 °C. Po zpracování jsem získal příslušné *N*-oxidy **74a-74g** v izolovaných výtěžcích v rozmezí 43-75% (tabulka 6).

Schéma 4.3 Oxidace tetrahydroisochinolinů **73**.



Tabulka 6. Výtěžky oxidace tetrahydroisochinolinů **73**.

| Vstup | Tetrahydroisocholinolín <b>73</b> | Produkt <b>74</b> | Výtěžek (%) <sup>a</sup> |
|-------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------|
| 1     |                                   |                   | 75                       |
| 2     |                                   |                   | 66                       |
| 3     |                                   |                   | 71                       |
| 4     |                                   |                   | 53                       |
| 5     |                                   |                   | 53                       |
| 6     |                                   |                   | 50                       |
| 7     |                                   |                   | 43                       |

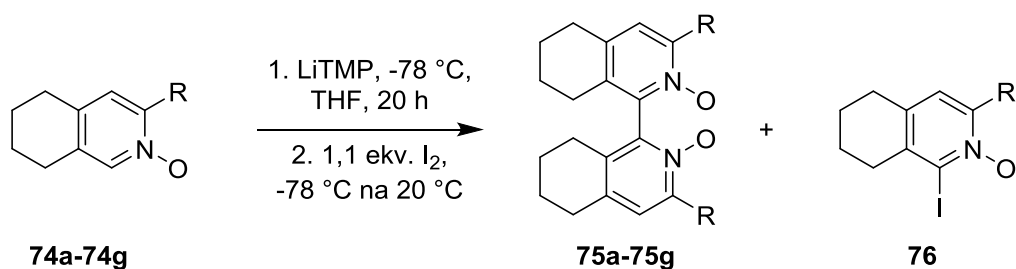
<sup>a</sup> Izolované výtěžky.

#### 4.4 Příprava symetricky substituovaných $N,N'$ -dioxidů oxidativním kaplinkem

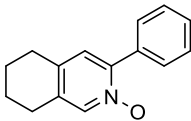
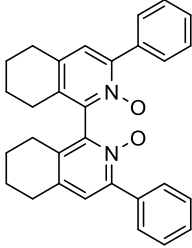
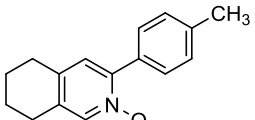
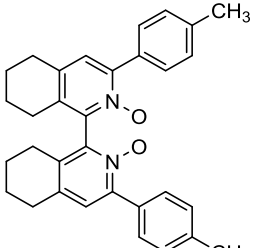
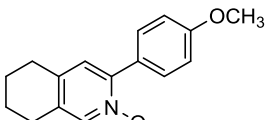
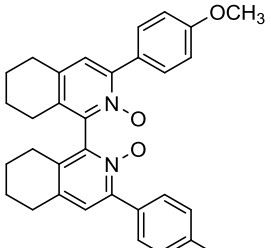
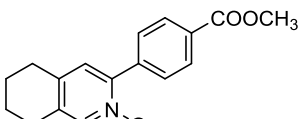
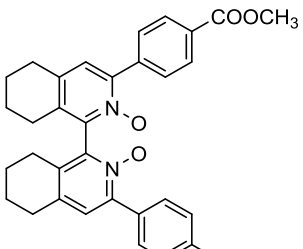
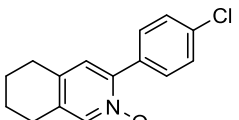
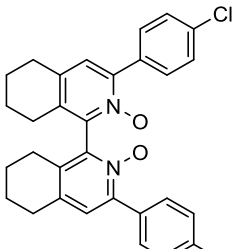
Cílené symetricky substituované  $N,N'$ -dioxidy jsem připravil oxidativním kaplinkem dvou molekul jednoho  $N$ -oxidu (schéma 4.4). Nejprve jsem v THF provedl lithiaci 3-fenyl-5,6,7,8,-tetrahydroisochinolin- $N$ -oxidu při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 20 hodin a následně postupným přidáváním roztoku jodu v THF proběhl oxidativní kaplink na 3,3'-difenyl-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolin- $N,N'$ -dioxid **75a** s izolovaným výtěžkem 50%. Jako vedlejší produkt reakce jsem získal také 3-fenyl-1-jod-5,6,7,8,-tetrahydroisochinolin- $N$ -oxid **76** (15%) a další prozatím neidentifikovaný produkt (15%).

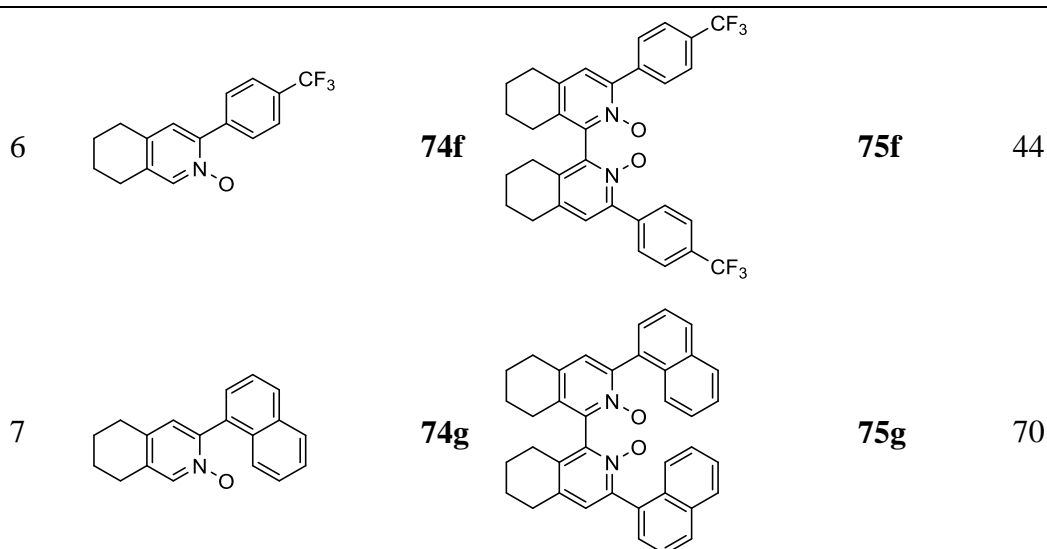
V dalším kroku jsem se pokusil o optimalizaci reakce z hlediska reakčního času a selektivity. Zkrácení reakčního času jsem chtěl dosáhnout provedením reakce za zvýšené teploty. Při provedení reakce při teplotě  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  a reakční době 3 hodiny byl výtěžek srovnatelný (47%), při teplotě  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  a reakční době 2 hodiny výtěžek klesl na 34% a část výchozího substrátu zůstala nezreagována. Selektivitu reakce jsem se pokusil ovlivnit záměnou rozpouštědla za diethylether či použitím kombinace  $\text{Et}_2\text{O/THF}$  1/1, v obou případech bez pozitivního výsledku. Jako standardní podmínky pro spojování dalších  $N$ -oxidů jsem tedy zvolil THF jako rozpouštědlo, reakční teplotu  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  a dobu lithiace 3h. Za těchto podmínek byly připraveny  $N,N'$ -dioxidy **75a-75g** s výtěžky v rozmezí 28-70% (tabulka 7). Nižší výtěžky u produktů **75d** a **75e** jsou pravděpodobně způsobeny špatnou rozpustností výchozích  $N$ -oxidů v THF za nižších teplot.

Schéma 4.4 Oxidativní kaplink tetrahydroisochinolin- $N$ -oxidů **74**



Tabulka 7. Výsledky oxidativních kaplinků tetrahydroisochinolin- *N*-oxidů **74**.

| Vstup | <i>N</i> -oxid <b>74</b>  | Produkt <b>75</b>  | Výtěžek (%) <sup>a</sup> |
|-------|---|--|--------------------------|
| 1     |    | <b>74a</b><br>    | <b>75a</b> 47            |
| 2     |    | <b>74b</b><br>    | <b>75b</b> 49            |
| 3     |   | <b>74c</b><br>  | <b>75c</b> 61            |
| 4     |  | <b>74d</b><br> | <b>75d</b> 28            |
| 5     |  | <b>74e</b><br>  | <b>75e</b> 28            |

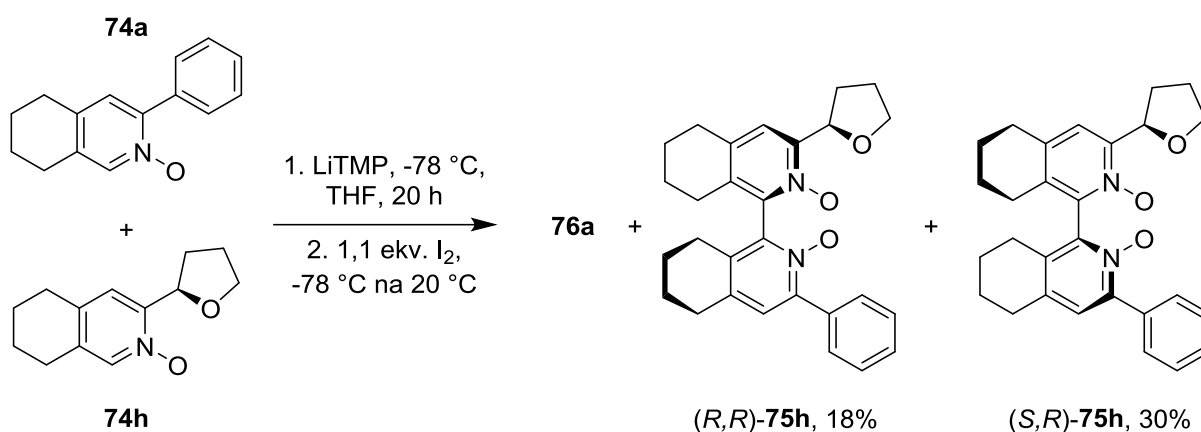


<sup>a</sup> Izolované výtěžky.

#### 4.5 Příprava nesymetricky substituovaných *N,N'*-dioxidů oxidativním kaplinkem

Dále jsem vyzkoušel použitelnost této metody při přípravě nesymetricky substituovaných *N,N'*-dioxidů **75**. V tomto případě jsem vycházel ze směsi dvou různě substituovaných *N*-oxidů a to 3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu **74a** a (*R*)-3-(tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu **74h**, který byl v naší laboratoři připraven dříve. Reakci jsem provedl při -78 °C s reakční dobou 20 hodin (schéma 4.5). Kolonovou chromatografií na silikagelu se mi podařilo oddělit tři produkty: produkt homokaplinku **75a** ve výtěžku 41% a produkty heterokaplinku (*R*<sub>ax</sub>,*R*)-**75h** a (*S*<sub>ax</sub>,*R*)-**75h** ve výtěžcích 18% a 30%. Celkový izolovaný výtěžek kýžených heterokaplingových produktů (*R*<sub>ax</sub>,*R*)-**75h** a (*S*<sub>ax</sub>,*R*)-**75h** tak činil 48% což ukazuje na poměrně slušnou selektivitu.

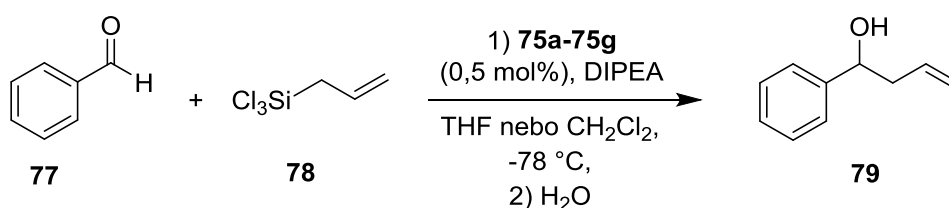
Schéma 4.5 Oxidativní kaplink tetrahydroisochinolin-*N*-oxidů **74a** a **74h**.



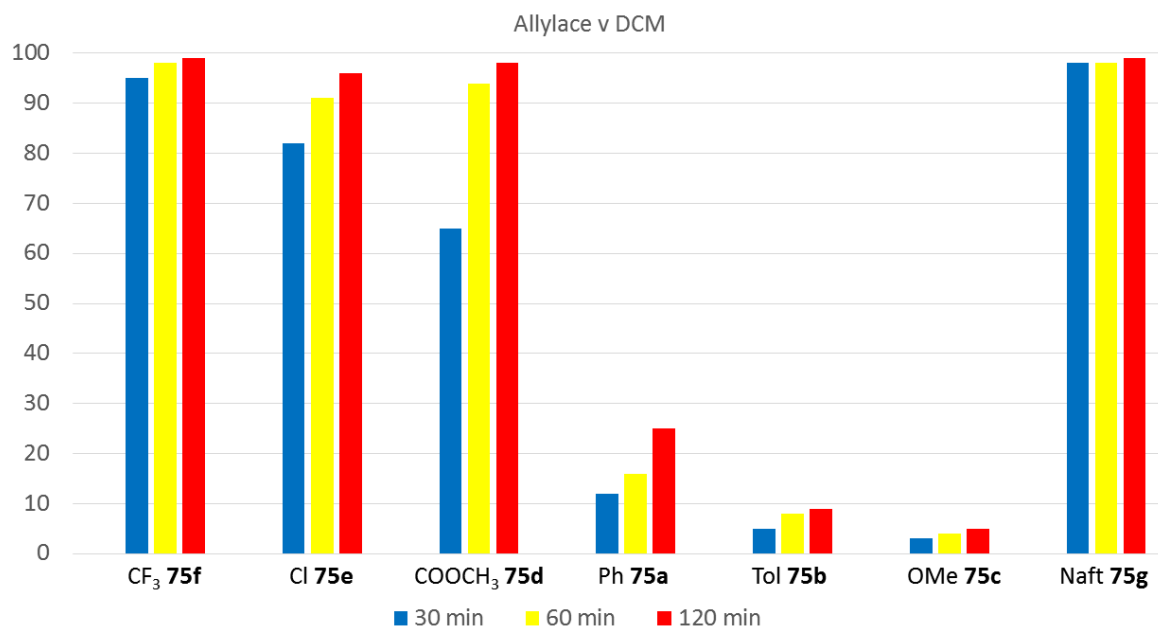
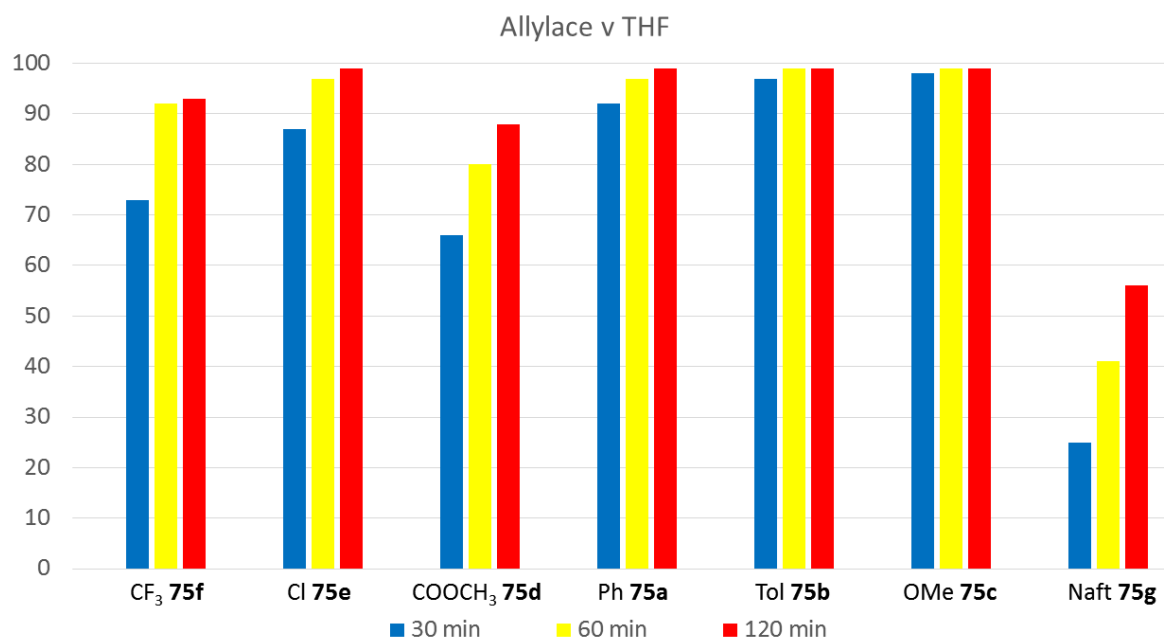
#### 4.6 Allylace benzaldehydu allyltrichlorosilanem katalyzované *N,N'*-dioxidy

Nakonec jsem prověřil katalytickou účinnost připravených symetrických katalyzátorů **75a-75g** při allylaci benzaldehydu **77** allyltrichlorosilanem **78** (schéma 4.6). Provedl jsem srovnání katalytické aktivity jednotlivých katalyzátorů ve dvou různých rozpouštědlech: v poměrně elektrofilním rozpouštědle (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a v méně elektrofilním rozpouštědle (THF),<sup>13</sup> abych porovnal vliv substituentů na průběh reakce. Stupeň konverze jsem sledoval pomocí plynové chromatografie v předem stanovených časových intervalech 30, 60 a 120 minut. Všechny připravené katalyzátory se ukázaly jako vysoce aktivní již při teplotě -78 °C při použití pouze 0.5 molárního procenta katalyzátoru. Získaná data ukazují rozdílnou aktivitu katalyzátorů v jednotlivých rozpouštědlech (obrázek 4.1). Zatímco v dichlormethanu EWG substituenty na fenylovém jádře výrazně urychlují reakci, EDG substituenty ji výrazně zpomalují, v tetrahydrofuranu EWG substituenty reakci mírně zpomalují a EDG substituenty naopak urychlují. Mimo tuto zjevnou závislost stojí naftylový substituent u kterého hrají významnou roli i sterické efekty, v tomto případě reakce v DCM probíhá velice rychle, zatímco v THF výrazně pomaleji než v případě kteréhokoliv fenylového substituentu.

Schéma 4.6 Katalytická allylace benzaldehydu allyltrichlorosilanem.



Obrázek 4.1 Výsledky allylace benzaldehydu katalyzované **75a-75g** v dichlormethanu a tetrahydrofuranu.



## 5. Experimentální část

### 5.1 Obecné metody

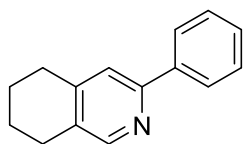
Všechna rozpouštědla, pokud není uvedeno jinak, byla použita tak, jak byla získána. THF byl destilován ze směsi sodík-benzofenon a dichlormethan z CaH<sub>2</sub> pod ochrannou atmosférou argonu. Ostatní sloučeniny byly zakoupeny z komerčních zdrojů. <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektra byla měřena na NMR spektrometru Varian UNITY 300 (<sup>1</sup>H při 300 MHz, <sup>13</sup>C při 75 MHz) nebo na spektrometru Bruker AVANCE III 600 (<sup>1</sup>H při 600 MHz, <sup>13</sup>C při 151 MHz) při 25°C, jako rozpouštědlo byl používán CDCl<sub>3</sub> nebo C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, jejichž signál byl používán jako referenční. Chemické posuny jsou uvedeny v δ-stupnici a interakční konstanty *J* v Hz. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL. Infračervená spektra byla měřena na spektroskopu FTIR Nicolet Svarar Drift v KBr a zaznamenána ve vlnočtech (cm<sup>-1</sup>). Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60A Acros organics. TLC byla prováděna na silikagelu 60 F<sub>254</sub> naneseném na hliníkové podložce (Merck).

### 5.2 Příprava tetraisochinolinů

#### Obecný předpis pro cyklotrimerizace okta-1,7-diyňů s para substituovanými benzonitrily.

Roztok okta-1,7-diyňu a příslušného nitrilu v toluenu (100 ml) byl 10 minut probubláván argonem, následně byl přidán CpCo(CO)<sub>2</sub> (7 mol%) a reakce byla refluxována pod zpětným chladičem a zahřívána 250-ti W halogenovou lampou po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce a produkt oddělen kolonovou chromatografií na silikagelu.

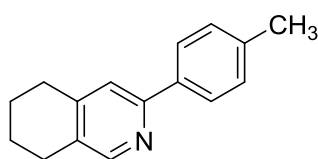
**3-Fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (73a).** Oktadiyn (5 g, 47.1 mmol), benzonitril (9.7 g, 94 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 4.74 g (48%) produktu ve formě pevně nažloutlé látky.



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.82 (m, 4H), 2.74-2.79 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.95-7.97 (m, 2H) 8.38 (s, 1H). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s publikovanými hodnotami.<sup>14</sup>



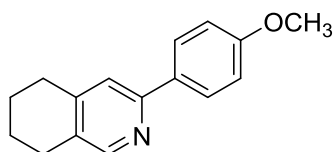
**3-(*p*-Tolyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (73b).** Oktadiyn (5 g, 47.1 mmol),



4-methylbenzonitril (11 g, 94 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) bylo získáno 4.2 g (40%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.78 (d,  $J = 5.2$  Hz, 4H), 7.24 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.35 (s, 1H). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum je v souladu s publikovanými hodnotami.<sup>15</sup>

**3-(4-Methoxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (73c).** Oktadiyn (5 g, 47.1 mmol), 4-



methoxybenzonitril (9.4 g, 94 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 3.93 g (35%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 66.1 °C (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

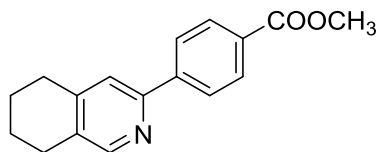
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83 (dt,  $J = 6.5, 3.1$  Hz, 4H), 2.69-2.84 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.84-7.94 (m, 2H), 8.33 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.50, 22.73, 26.00, 28.96, 55.31, 113.98 (2C), 119.93, 127.86 (2C), 130.96, 132.34, 146.66, 150.04, 154.04, 159.99;

IR (KBr)  $\nu$  830, 1021, 1171, 1210, 1245, 1479, 1512, 1601, 2932  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 240.1390 naměřeno 240.1387.

**Methyl 4-(5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl)benzoát (73d).** Oktadiyn (3.2 g, 30.2 mmol), 4-



methyl-4-kyanobenzoát (10.35 g, 64 mmol). Po 90 minutách oktadiyn (1.6 g, 15.1 mmol) a následně po 45 minutách další oktadiyn (1.6 g, 15.1 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 7.3 g (45%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 96.7 °C (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

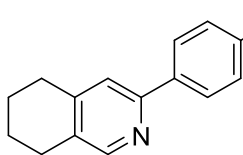
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81 (s, 4H), 2.76 (d,  $J = 3.6$  Hz, 4H), 3.91 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 7.42 (s, 1H), 8.05 (dt,  $J = 12.8, 6.9$  Hz, 4H), 8.37 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.50, 22.73, 26.00, 28.96, 55.31, 113.98 (2C), 119.93, 127.86 (2C), 130.96, 132.34, 146.66, 150.04, 154.04, 159.99;

IR (KBr)  $\nu$  734, 779, 863, 1108, 1269, 1434, 1716, 2932, 2944  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 268.1339 naměřeno 268.1339;

**3-(4-Chlorfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (73e).** Oktadiyn (5 g, 47.1 mmol), 4-



chlorbenzotrinitril (10 g, 73 mmol). Po 90 minutách oktadiyn (2 g, 18.9 mmol) a následně po 45 minutách další oktadiyn (1 g, 9.4 mmol).

Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 5.8 g (31%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 101.5 °C (odpařeno ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan);

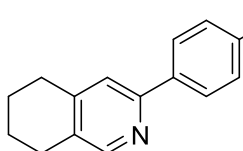
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84 (dt, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 4H), 2.78 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.85- 7.92 (m, 2H), 8.36 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.36, 22.57, 25.99, 28.88, 120.40, 127.84 (2C), 128.69 (2C), 131.97, 134.33, 138.05, 146.83, 150.24, 153.00;

IR (KBr) ν 752, 821, 839, 1015, 1084, 1410, 1428, 1479, 1500, 1595, 2863, 2932, 2938 cm<sup>-1</sup>;

HR-MS spočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N (M+H<sup>+</sup>) 244.0895 naměřeno 244.0892.

**3-(4-Trifluormethylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (73f).** Oktadiyn (4.8 g, 45.2 mmol),



4-trifluormethylbenzotrinitril (8.56 g, 50 mmol). Po 60 minutách oktadiyn (1, g, 15.1 mmol) a následně po 60 minutách další oktadiyn (0.8 g, 7.5 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 8.1 g (58%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 69.1 °C (odpařeno ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan);

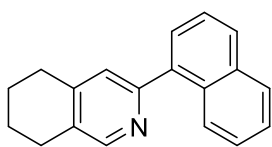
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.90 (m, 4H), 2.75-2.86 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.35, 22.55, 26.06, 28.92, 121.00, 124.27 (q, *J* = 271.9 Hz), 125.52 (q, *J* = 3.5 Hz, 2C), 126.85, 130.17 (q, *J* = 32.2 Hz), 132.69, 143.00, 146.99, 150.49, 152.70;

IR (KBr) ν 845, 1072, 1128, 1171, 1326, 1458, 2926, 2944 cm<sup>-1</sup>;

HR-MS spočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N (M+H<sup>+</sup>) 278.1158 naměřeno 278.1166.

**3-(Naftyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (73g).** Oktadiyn (7 g, 66 mmol), naftonitril (4.9 g,



32 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→50/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 8.1 g (45%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 109,8 °C (odpařeno ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan);

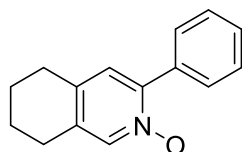
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-1.96 (m, 4H), 2.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 7.27 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.60 (m, 4H), 7.85-7.93 (m, 2H), 8.06-8.13 (m, 1H), 8.48 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.46, 22.70, 26.09, 28.86, 125.04, 125.26, 125.69, 125.82, 126.22, 127.18, 128.23, 128.43, 131.35, 131.49, 133.92, 138.70, 146.50, 150.02, 155.87;  
IR (KBr)  $\nu$  776, 800, 809, 1479, 1556, 1589, 2857, 2923, 2941  $\text{cm}^{-1}$ ;  
HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 260.1441 naměřeno 260.1443.

### 5.3 Příprava *N*-oxidů

**Obecný předpis pro oxidaci 5,6,7,8-tetrahydroisochinolinů.** Ve 250 ml baňce byl rozpuštěn 5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **73** v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) a byl přidán 1.5 molární přebytek kyseliny *m*-chlorperoxobenzoové při 0 °C. Reakce probíhala 20 minut při 0 °C, dalších 70 minut při laboratorní teplotě a nakonec byla ukončena přidávkem vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  do zneutralizování kyseliny. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze vytřepána  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  30 ml), spojené organické frakce byly vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a nakonec bylo rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce. Následovala kolonová chromatografie odparku na silikagelu.

**3-Fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid (74a).** 3-Fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin



**73a** (3.33 g, 15.9 mmol), *m*CPBA (5.35 g, 31 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (aceton) bylo získáno 2.7 g (75%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 90.1 °C (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

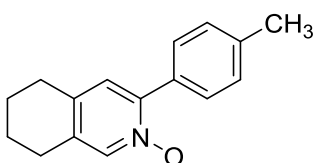
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82 (dt,  $J = 6.5, 3.1$  Hz, 4H), 2.67-2.77 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.73-7.81 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.0, 22.4, 26.1, 28.0, 127.2, 128.3 (2C), 129.3, 129.4 (2C), 133.0, 134.7, 137.4, 139.6, 146.3;

IR (KBr)  $\nu$  567, 695, 773, 872, 922, 1126, 1254, 1404, 1428, 1482, 2935, 2947, 3052  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 226.1234 naměřeno 226.1228.

**3-(*p*-Tolyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid (74b).** 3-(*p*-Tolyl)-5,6,7,8-



tetrahydroisochinolin **73b** (4.2 g, 18.7 mmol), *m*CPBA (6.25 g, 36.2 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (8/1  $\rightarrow$  1/1 s 5% etanolu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 2.98 g (66%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 115.4 °C (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

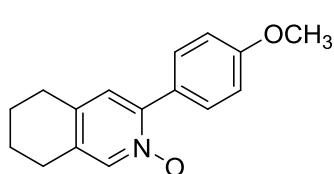
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78-1.88 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (d,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 3H), 7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.37, 21.91, 22.27, 25.88, 27.83, 126.88, 128.84 (2C), 129.16 (2C), 129.98, 134.18, 136.99, 139.20, 139.42, 146.21;

IR (KBr)  $\nu$  776, 824, 866, 917, 1132, 1201, 1251, 1260, 1401, 1431, 1488, 2932, 2950  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 240.1390 naměřeno 240.1381.

**3-(4-Methoxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid (74c).**



5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **73c** (3.93 g, 16.3 mmol), 5.47 g *m*CPBA (5.47 g, 31.8 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (8/1 $\rightarrow$ 1/1 s 5% etanolu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 2.96 g (71%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 100.1  $^\circ\text{C}$  (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

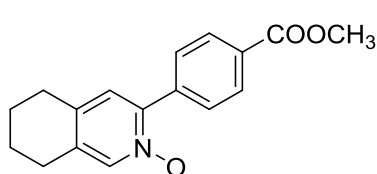
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77-1.86 (m, 4H), 2.71 (d,  $J = 9.1$  Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.09 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.93, 22.28, 25.86, 27.85, 55.33, 113.59 (2C), 125.17, 126.63, 130.75 (2C), 133.91, 137.10, 139.43, 145.84, 160.22;

IR (KBr)  $\nu$  773, 809, 833, 842, 946, 1033, 1132, 1177, 1248, 1260, 1302, 1434, 1443, 1458, 1491, 1521, 1601, 2938  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS nemá molekulový pík.

**Methyl 4-(5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl)benzoát-*N*-oxid (74d).**



tetrahydroisochinolin-3-yl)benzoát **73d** (7.3 g, 26.4 mmol), *m*CPBA (8.88 g, 51.6 mol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (8/1 $\rightarrow$ 1/1 s 5% etanolu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 4.1 g (53%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 161.1  $^\circ\text{C}$  (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

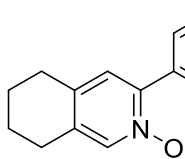
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-1.88 (m, 4H), 2.72 (d,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 3.92 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.06-8.13 (m, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.82, 22.19, 25.97, 27.85, 52.21, 127.09, 129.35 (2C), 129.36 (2C), 130.48, 135.28, 137.17, 137.23 139.54, 145.10, 166.63;

IR (KBr)  $\nu$  776, 866, 1105, 1138, 1189, 1257, 1272, 1290, 1389, 1434, 1468, 1721, 2950  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS nemá molekulový pík.

**3-(4-Chlorfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid (74e).** 3-(4-Chlorfenyl)-5,6,7,8-



tetrahydroisochinolin **73e** (5.89 g, 24.2 mmol), *m*CPBA (8.1 g, 47.1 mol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (8/1→1/1 s 5% etanolu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 3.33 g (53%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 158.5 °C (odpařeno ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan);

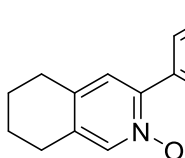
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.77-1.87 (m, 4H), 2.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.08 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.09 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.84, 22.20, 25.93, 27.84, 126.82, 128.39 (2C), 130.69 (2C), 131.23, 134.89, 135.18, 137.20, 139.49, 144.99;

IR (KBr) ν 725, 782, 815, 845, 863, 1135, 1248, 1254, 1263, 1431, 1473, 1485, 2929 cm<sup>-1</sup>;

HR-MS spočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NOCl (M+H<sup>+</sup>) 260.0842 naměřeno 260.0831.

**3-(4-Trifluormethylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid (74f).** 3-(4-



Trifluormethylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **73f** (8 g, 28,9 mmol), *m*CPBA (9,68 g, 56,2 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (8/1→1/1 s 5% etanolu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 4,2 g (50%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 153,4 °C (odpařeno ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan);

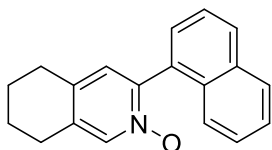
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.77- 1.88 (m, 4H), 2.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 7.10 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.10 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.80, 22.17, 25.99, 27.87, 123.93 (q, *J* = 272.2 Hz), 125.13 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 127.06, 129.75 (2C), 130.99 (q, *J* = 32.6 Hz), 135.47, 136.34, 137.30, 139.54, 144.73;

IR (KBr) ν 704, 797, 839, 866, 1066, 1108, 1138, 1165, 1195, 1254, 1320, 1398, 1491, 2935, 2947 cm<sup>-1</sup>;

HR-MS spočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NOF<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>) 294.1107 naměřeno 294.1095.

**3-Naftyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid (74g).** 3-(Naftyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochi-



nolin **73g** (3.76 g, 14.5 mmol), *m*CPBA (4.88 g, 28.4 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (8/1→1/1 s 5% etanolu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 1.7 g (43%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 146.8 °C (odpařeno ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84-1.91 (m, 4H), 2.78 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.44-7.58 (m, 5H), 7.87-7.97 (m, 2H), 8.23 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.87, 22.20, 26.05, 27.84, 125.20, 125.52, 126.07, 126.62, 127.72, 128.38, 128.46, 129.79, 131.15, 131.22, 133.38, 135.23, 137.11, 139.27, 146.36;

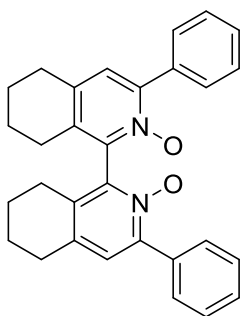
IR (KBr)  $\nu$  507, 776, 851, 925, 1136, 1171, 1248, 1260, 1284, 1413, 1431, 1461, 1491, 2935  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 276.1390 naměřeno 276.1385.

#### 5.4 Příprava symetricky substituovaných $N,N'$ -dioxidů

**Obecný předpis pro oxidativní dimerizaci 5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydrobisisochinolin- $N,N'$ -dioxidů.** K roztoku 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu (311 mg, 0.37 ml, 2.2 mmol) v THF (5 ml) bylo při 0 °C přikapáno *n*-butyllithium (1.6M, 1.37 ml, 2.2 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut. Takto připravený roztok LiTMP byl kanylou přikapán k roztoku 5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu (2 mmol) v THF (5 ml) temperovaném na -65 °C. Reakční směs byla za této teploty míchána po dobu dvou hodin. Poté byl k reakční směsi přidán roztok jodu (280 mg, 1.1 mmol) v THF (2.5 ml) a reakční směs míchána 45 min při teplotě -65 °C. Následně bylo přidáno další množství jodu (280 mg, 1.1 mmol) v THF (2.5 ml) a reakční směs postupně ohřáta na laboratorní teplotu. Po míchání dalších 90 minut bylo přidáno malé množství vody pro ukončení reakce,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  na zreagování přebytečného jodu a reakční směs byla vytřepána  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5  $\times$  20 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a nakonec bylo rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce. Následovala kolonová chromatografie odparku na silikagelu.

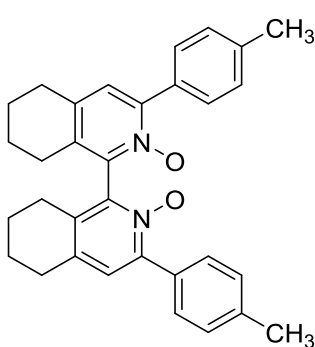
**3,3'-Difenyl-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolin-*N,N'*-dioxid (75a).**



5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **74a** (450 mg, 2 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1→4/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 211 mg (47%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66-1.90 (m, 8H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.64-2.84 (m, 6H), 7.25 (s, 2H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.87-7.95 (m, 4H). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum je v souladu s publikovanými hodnotami.<sup>16</sup>

**3,3'-Bis(*p*-tolyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolin-*N,N'*-dioxid (75b).**



Tolyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **74b** (478 mg, 2 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1→4/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 233 mg (49%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 206 °C (odpařeno ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan);

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68-1.75 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 6H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.65- 2.73 (m, 2H), 2.78 (s, 4H),

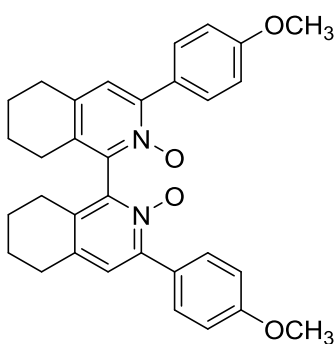
7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.37 (2C), 21.83 (2C), 21.90 (2C), 24.52 (2C), 28.56 (2C), 126.86 (2C), 128.60 (4C), 129.55 (4C), 129.94 (2C), 134.46 (2C), 139.15 (2C), 142.52 (2C), 146.15 (2C);

IR (KBr) ν 812, 1144, 1263, 1353, 1386, 1416, 1428, 1446, 2857, 2917, 2932 cm<sup>-1</sup>.

HR-MS spočteno pro C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 477.2537 naměřeno 477.2537.

**3,3'-Bis(4-methoxyfenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolin-*N,N'*-dioxid**



(**75c**). 3-(4-Methoxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **74c** (510 mg, 2 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1→5/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) bylo získáno 310 mg (61%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 213 °C (odpařeno ze směsi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexan);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66-1.85 (m, 8H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.61- 2.81 (m, 6H), 3.82 (s, 6H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 7.22

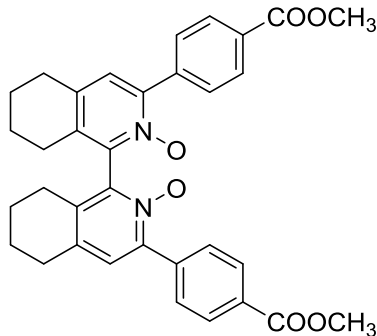
(s, 2H), 7.84-7.93 (m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.77 (2C), 21.83 (2C), 24.45 (2C), 28.48 (2C), 55.25 (2C), 113.27 (4C), 125.13 (2C), 126.51 (2), 131.04 (2C), 133.98 (4C), 136.28 (2C), 142.47 (2C), 145.73 (2C), 160.13 (2C);

IR (KBr)  $\nu$  833, 1030, 1183, 1260, 1290, 1452, 1515, 1607, 2935  $\text{cm}^{-1}$ .

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 509.2435 naměřeno 509.2435.

**Dimethyl 4,4'-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolin-3,3'-diyl)dibenzoát-*N,N'*-**



**dioxid (75d).** Methyl 4-(5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl)benzoát-*N*-oxid **74d** (566 mg, 2 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (10/1→5/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 158 mg (28%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 281.2  $^\circ\text{C}$  (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

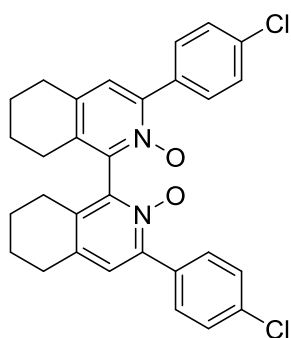
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71-1.87 (m, 8H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.62-2.62 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 4H), 3.92 (s, 6H), 7.98 (dt,  $J = 6.7, 1.1$  Hz, 4H), 8.05-8.10 (m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.67 (2C), 21.75 (2C), 24.67 (2C), 28.50 (2C), 52.15 (2C), 127.30 (2C), 129.15 (4C), 129.60 (4C), 130.42 (2C), 135.42 (2C), 136.70 (2C), 137.06 (2C), 142.46 (2C), 145.12 (2C), 166.65 (2C);

IR (KBr)  $\nu$  779, 1114, 1281, 1311, 1386, 1437, 1721, 2932, 2944  $\text{cm}^{-1}$ .

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 565.2333 naměřeno 565.2331.

**3,3'-Bis(4-chlorfenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolin-*N,N'*-dioxid (75e).**



3-(4-Chlorfenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **74e** (518 mg, 2 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (20/1→6/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 145 mg (28%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 271.5  $^\circ\text{C}$  (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70 -1.77 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 6H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.62-2.69 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 4H), 7.24 (s, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H), 7.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H);

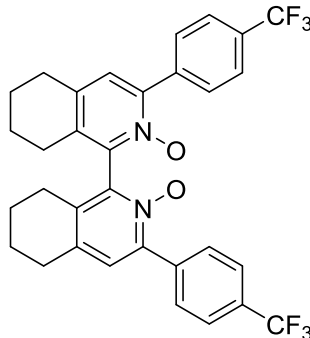
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.73 (2C), 21.80 (2C), 24.63 (2C), 28.53 (2C), 126.96 (2C), 128.19 (4C), 131.00 (4C), 131.10 (2C), 135.03 (2C), 135.18 (2C), 136.64 (2C), 142.46 (2C), 145.04 (2C);



IR (KBr) v 728, 830, 1090, 1269, 1356, 1383, 1452, 2935  $\text{cm}^{-1}$ .

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 517.1444 naměřeno 517.1443.

**3,3'-Bis(4-trifluormethylfenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolin-*N,N'*-**



**dioxid (75f).**

3-(4-Trifluormethylfenyl)-5,6,7,8-

tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **74f** (586 mg, 2 mmol). Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (50/1→50/3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 257 mg (44%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 276.5 °C (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan);

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4H), 7.28 (s, 2H), 2.78-2.85 (m, 4H), 2.65-2.71 (m, 2H),

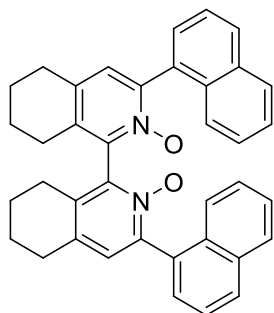
2.24-2.33 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.68 (2C), 21.76 (2C), 24.69 (2C), 28.55 (2C), 123.94 (q,  $J = 272.0$  Hz, 2C), 124.94 (q,  $J = 3.3$  Hz, 4C), 127.31 (2C), 130.03 (4C), 131.01 (q,  $J = 32.7$  Hz, 2C), 135.69 (2C), 136.14 (2C), 136.82 (2C), 142.41 (2C), 144.81 (2C),

IR (KBr) 698, 830, 845, 1015, 1066, 1108, 1123, 1168, 1263, 1329, 1389, 2941  $\text{cm}^{-1}$ .

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_6$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 585.1971 naměřeno 585.1967.

**3,3'-Dinaftyl-5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisisochinolin-*N,N'*-dioxid (75g).**



5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxid **74g** (550 mg, 2 mmol).

Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (1/0→6/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) bylo získáno 384 mg (70%) produktu ve formě pevné nažloutlé látky.

T.t. 256.8 °C (odpařeno ze směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan).

$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektra ukazují, že se jedná o směs konformačních isomerů.  $^1\text{H}$  spektrum obsahuje charakteristické multiplety pro  $\text{CH}_2$  skupiny v oblasti 1.7-2.7 ppm, singlety u 7.2 ppm pro H na pyridinovém kruhu a  $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$  v oblasti 7.36-7.94 ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum obsahuje signály u 21.8-28.5 ppm pro uhlíky nasyceného kruhu a 124.7-146.8 ppm pro uhlíky v aromatické oblasti.

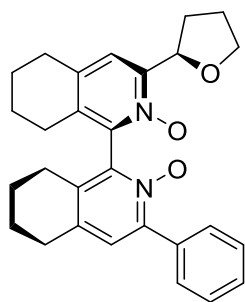
IR (KBr) 531, 773, 1260, 1287, 1323, 1335, 1356, 1389, 1401, 2929  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS spočteno pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 549.2537 naměřeno 549.2535.

### 5.5 Příprava nesymetricky substituovaných *N,N'*-dioxidů.

K roztoku 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu (351 mg, 0.42 ml, 2.48 mmol) v THF (5 ml) bylo při 0°C přikapáno *n*-butyllithium (1.6M, 1.55 ml, 2.48 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut. Takto připravený roztok LiTMP byl kanylou přikapán k roztoku 3-(tetrahydrofuran-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu **74h** (300 mg, 1.368 mmol) a 3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-*N*-oxidu **74a** (200 mg, 0.888 mmol) v THF (5 ml) temperovaném na -78°C. Reakční směs byla za této teploty míchána po dobu 22 hodin. Poté byl k reakční směsi přidán roztok jodu (316 mg, 1.24 mmol) v THF (2.5 ml) a reakční směs míchána 45 min při teplotě -78°C. Následně bylo přidáno další množství jodu (316 mg, 1.24 mmol) v THF (2.5 ml) a reakční směs postupně ohřívána na laboratorní teplotu. Po míchání dalších 90 minut bylo přidáno malé množství vody pro ukončení reakce, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> na zreagování přebytečného jodu a reakční směs byla vytřepána CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 20 ml). Spojené organické frakce byly vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a nakonec bylo rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce. Kolonovou chromatografií odparku na silikagelu (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 8/1→5/1) byl získán produkt homokaplinku **76a** (81 mg, 41%), a produkty heterokaplinku (*R*<sub>ax</sub>,*R*)-**75h** (71 mg, 18%) a (*S*<sub>ax</sub>,*R*)-**75h** (118 mg, 30%)

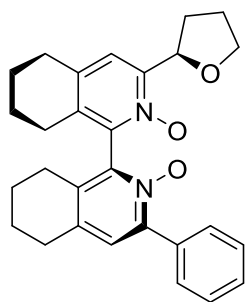
#### *R*<sub>ax</sub>(+)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3'-fenyl-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisiso-



**chinolin)-*N,N'*-dioxid (*R*<sub>ax</sub>,*R*)-75h.** Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře<sup>11</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.31-1.50 (m, 9H), 1.94-2.12 (m, 4H), 2.22-2.61 (m, 2H), 2.32-2.36 (m, 2H), 2.61-2.80 (m, 3H), 3.59-3.66 (m, 1H) 3.78-3.83 (m, 1H), 5.70-5.74 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H).

#### *S*<sub>ax</sub>(-)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3'-fenyl-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-bisiso-



**chinolin)-*N,N'*-dioxid (*S*<sub>ax</sub>,*R*)-75h.** Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá hodnotám uvedeným v literatuře<sup>11</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 1.31-1.58 (m, 10H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 4H), 2.71-2.86 (m, 3H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 5.54-5.58 (t, *J* = 12Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.91-7.39 (m, 2H)

### 5.6 Allylace benzaldehydu allyltrichlorsilanem katalyzované *N,N'*-dioxidy.

K roztoku benzaldehydu (25.5  $\mu\text{l}$ , 0.25 mmol), dekanu (48.7  $\mu\text{l}$ , 0.25 mmol, vnitřní standard), diisopropylethylaminu (50  $\mu\text{l}$ , 0.287 mmol) a příslušného *N,N'*-doxidu **75** (0.5 mol%) v DCM nebo THF (1 ml) byl za  $-78^\circ\text{C}$  přidán allyltrichlorsilan (46  $\mu\text{l}$ , 0.32 mmol). Reakční směs byla míchána 30, 60 nebo 120 minut, ukončena přidáním roztoku  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 ml) a vytřepána etherem (0.5 ml). Konverze byla sledována pomocí plynové chromatografie.

## 6. Závěr

- a) Byla vyvinuta nová syntetická cesta k přípravě symetricky substituovaných bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů za použití oxidativního kaplingu dvou samotných tetrahydroisochinolin-*N*-oxidů.
- b) Taktéž byla prokázána modulárnost posledního kroku syntézy při použití dvou různě substituovaných tetrahydroisochinolin-*N*-oxidů.
- c) Dále byl prozkoumán vliv substituentů na katalytickou aktivitu symetricky substituovaných bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů v THF a DCM při allylaci benzaldehydu allyltrichlorsilanem. Tyto předběžné výsledky ukázaly, že EWG a EDG skupiny mají vliv na průběh (rychlost) reakce v závislosti na použitém rozpouštědle. To by mohlo souviset i s rozdílným průběhem reakčního mechanismu.

## **7. Poděkování**

Na závěr bych rád poděkoval především mému školiteli Prof. RNDr. Martinu Kotorovi CSc. za vedení mé bakalářské práce, rady a především za trpělivost při jejím vypracování. Dále bych chtěl poděkovat RNDr. Davidu Nečasovi Ph.D., RNDr. Simoně Hybelbauerové Ph.D. a Bc. Kristýně Kolské za měření NMR spekter, Mgr. Martinu Poprovi za měření infračervených spekter a Mgr. Bohunce Šperlichové za měření bodu tání. Můj dík patří mým kolegům z laboratoří 19 a 142, speciálně Davidu Frejkovi a Bc. Kristýně Kolské. Taktéž bych chtěl poděkovat své rodině za podporu během mých studií.

## 8. Použitá literatura

1. Shimada, T.; Kina, A.; Ikeda, S.; Hayashi, T. *Organic Letters* **2002**, *4*, 2799-2801.
2. Chai, Q.; Song, C.; Sun, Y.; Ma, Y.; Ma, C.; Dai, Y.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8611-8615
3. Malkov, V. A.; Bell, M.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Massa, A.; Herrmann P.; Meghani, P.; Kočovský P. *J. Org. Chemistry* **2003**, *68*, 9659-9668.
4. Malkov, V. A.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3672-3677.
5. Malkov, V. A.; Bell, M.; Castelluzzo, F.; Kočovský P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3219-3222.
6. Denmark, S. E.; Fan, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 8611-8615
7. Hrdina, R.; Kadlíčková, A.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotora, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 3185-3191.
8. Hrdina, R.; Stará, G. A.; Dufková, L.; Scott, M.; Císařová, I.; Kotora, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 968-976.
9. Hrdina, R.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 822-826.
10. Hrdina, R.; Dračinský, M.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449-1456.
11. Kadlíčková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279-1283.
12. Kotora, M. *Pure Appl. Chemistry* **2010**, *82*, 1813-1826
13. C. Reichardt. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim (2005)
14. Geny, A.; Agenet, N.; Iannazo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810-1813.
15. Boñaga, V. R. L.; Zhang, H-C.; Moretto, F. A.; Ye, H.; Gauthier, A. D.; Li, J.; Leo, C. G.; Maryanoff, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 3473-1813.
16. Hrdina, R.; Dračinský, M.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449-1456.