

**Studium mechanismu vzniku derivátů
isochroman-1-onu při reakci acylchloridů
s benzylmagnesium halogenidy a případné využití
této reakce pro syntézu bioaktivních látek**

Ing. Eva Babjaková

Disertační práce



Disertační práce

**Studium mechanismu vzniku derivátů
isochroman-1-onu při reakci acylchloridů
s benzylmagnesium halogenidy a případné využití
této reakce pro syntézu bioaktivních látek**

**Study of the mechanism of isochroman-1-one derivatives
formation by the reaction of acyl chlorides with
benzylmagnesiumhalogenides and the possible utilization of this
reaction for synthesis of bioactive compounds**

Autor: **Ing. Eva Babjaková**

Studijní program: P2901 Chemie a technologie potravin

Studijní obor: 2901V013 Technologie potravin

Školitel: Doc. Mgr. Robert Vicha, Ph.D.

Zlín, září 2018

Publikováno: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.

© Eva Babjaková

Klíčová slova: *Adamantan, isochromanonové deriváty, izotopová analýza, strukturní analýza, mechanismus*

Keywords: *Adamantane, isochromanone derivatives, isotopic analysis, structure analysis, mechanism*

Práce je dostupná v Knihovně UTB ve Zlíně.

Jsem studentkou doktorského studijního programu Chemie a technologie potravin na Ústavu chemie, Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně.

Vědecko-výzkumná část probíhala v laboratořích tohoto ústavu.

ABSTRAKT

Deriváty isochromanonu představují významné, avšak doposud málo prozkoumané, sloučeniny s prokazatelnými funkcemi zejména v rostlinném metabolismu. V literatuře je popsáno poměrně málo syntetických postupů vedoucích k těmto zajímavým látkám. Jednou z možností, kde látky s isochroman-1-onovým skeletem vznikají, jsou reakce acylchloridů s benzylmagnesium halogenidy. Cílem této práce bylo detailně prozkoumat uvedenou reakci a pokusit se o vysvětlení způsobu vzniku derivátů isochromanonu. Byl zjišťován vliv reakčních podmínek – počáteční koncentrace výchozích látek, délka reakční doby, použité rozpouštědlo a přítomnost dalších látek v reakční směsi. Zároveň byla zkoumána role dalších látek nalezených v surových produktech reakcí, tedy hypotetických intermediátů, které by za daných podmínek měly poskytovat derivát isochromanonu, tak jako při reakci původních výchozích látek. Jelikož výše uvedené pokusy nepřispěly k odhalení způsobu vzniku isochromanonových derivátů, byla pozornost zaměřena na sledování distribuce selektivního izotopového značení výchozích látek. Sledováním distribuce izotopu ^{18}O z výchozího $[\text{}^{18}\text{O}]$ adamantan-1-karbonylchloridu pomocí hmotnostní spektrometrie bylo prokázáno, že pouze jeden z kyslíků laktonového kruhu isochromanonu pochází z uvedené výchozí látky. V případě pěti izolovaných isochromanonů se podařilo připravit monokrystaly vhodné pro difrakční RTG analýzu. Bylo zjištěno, že tyto deriváty mohou v pevné fázi zaujmout dvě zcela odlišné konformace. U jednoho derivátu se podařilo připravit krystaly obou polymorfů. Mimo isochromanonových derivátů byla studována struktura příslušných 1,2,3-trisubstituovaných 1,3-dionů, které jsou rovněž produkty studované reakce. Pomocí instrumentálních metod (RTG, IR, NMR a Ramanovy spektroskopie) bylo prokázáno, že tyto deriváty s objemnými substituenty ve všech třech zmíněných polohách existují v pevné fázi i v roztoku výhradně ve svých dioxo formách.

ABSTRACT

Isochroman-1-one derivatives represent an important class of compounds with various functions, especially in plant metabolism. Nevertheless, they are little explored. Recent literature describes only a small number of synthetic procedures that lead to these interesting substances. One possible way for formation of compounds with isochromanone skeleton is reaction of acyl chlorides with benzylmagnesiumhalogenides, which was reported in 2006. The aim of this work was to examine the reaction in detail and to suggest a way of isochroman-1-one derivatives formation. The influence of reaction conditions, i.e., initial concentrations of starting compounds, reaction times, different solvents and some additional components in the reaction mixture were investigated. The role of other substances, which were isolated from the crude reaction products along with the isochromanones, was also investigated. These compounds were treated under the conditions of original reaction to reveal whether they can produce the desired isochromanone. Particular attention was paid to track the distribution of selective isotope labeling of starting compounds, as the above experiments did not bring new insight into mechanism of isochromanone derivatives formation. It was clearly shown by means of tracking the distribution of ^{18}O isotope from the starting [^{18}O] adamantane-1-carbonyl chloride using mass spectrometry that only one oxygen atom of the lactone ring of isochromanone comes from the starting acylchloride. Within the work on isochromanone formation experiments, monocrystals suitable for diffraction X-ray analysis were prepared in the case of five isolated isochromanones. It has been found that these derivatives can adopt two distinct conformations in the solid state. The crystals of both polymorphs were prepared in the case of one derivative. In addition to isochromanone derivatives, the structure of the corresponding 1,2,3-trisubstituted 1,3-diones, which are also products of the studied reaction, was investigated. It has been demonstrated using instrumental methods, i.e., RTG, IR, NMR and Raman spectroscopy, that these compounds,

with bulky substituents in all above mentioned positions, exist exclusively in the in dioxo forms both in the solid state and in the solution.

Disertační práci věnuji svým rodičům Janě a Mirkovi.

OBSAH

1. ÚVOD.....	12
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	13
2.1. Struktura a vlastnosti isochromanonových derivátů.....	13
2.1.1 Deriváty ovlivňující růst	14
2.1.2 Deriváty mající antioxidační a protinádorové účinky.....	15
2.1.3 Deriváty vyznačující se sladkou nebo hořkou chutí	16
2.1.4 Deriváty mající fungicidní a antimikrobiální účinky.....	18
2.1.5 Deriváty mající různé farmakologické funkce.....	20
2.2 Syntéza isochroman-1-onových derivátů.....	22
2.3 Přehled nejdůležitějších reakcí Grignardových činidel.....	34
2.3.1 Obecné vlastnosti Grignardových činidel.....	34
2.3.2 Příklady moderních funkcionalizovaných Grignardových činidel.....	36
2.3.3 Reakce benzylových Grignardových činidel	39
2.3.4 Další příklady reakcí benzylových Grignardových činidel	42
3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE.....	46
4. KOMENTÁŘ PUBLIKAČNÍCH VÝSTUPŮ A VÝSLEDKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE	47
4.1 Studium obecnosti reakce – vliv struktury acylchloridu.....	49
4.2 Studium vlivu podmínek reakce na složení surového produktu	51
4.3 Příprava standardů komponent reakční směsi a hypotetických intermediátů	55
4.3.1 Nové látky izolované přímo z reakčních směsí	55
4.3.2 Příprava standardů a intermediátů a jejich využití při studiu mechanismu	57
4.4 Sledování distribuce selektivního isotopového značení výchozích látek	66
5. ZÁVĚR.....	76
6. PUBLIKAČNÍ ČINNOST.....	80
7. PŘÍSPĚVKY NA KONFERENCÍCH.....	81
8. SPOLUPRÁCE NA PROJEKTECH.....	82
9. SEZNAM OBRÁZKŮ	83
10. SEZNAM ZKRATEK	84
11. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	86

12. CURRICULUM VITAE	93
13. PŘÍLOHY.....	94

Poděkování

V těchto řádcích bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D., za 11 let plných rad, podpory, pomoci a také trpělivosti. Díky patří i kamarádce od dob střední školy, která se stala mou kolegyní po celou dobu studia na FT UTB Ing. Petře Janovské.

Poděkování patří kolegovi Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D., za měření ESI-MS, Ing. Lence Trhlíkové a Ing. Zuzaně Kozubkové, Ph.D., za měření elementární analýzy.

Poděkování patří rovněž prof. RNDr. Radkovi Markovi, Ph.D., (CEITEC MU BRNO) za měření NMR a doc. Mgr. Markovi Nečasovi, Ph.D., (CEITEC MU BRNO) za měření RTG difrakčních analýz.

Ráda bych také poděkovala Interní grantové agentuře UTB ve Zlíně IGA/FT/2016/001, IGA/FT/2015/005, IGA/FT/2014/002, IGA/FT/ 2013/008, IGA/FT/2012/016, IGA/7/FT/10/D.

Díky patří kolegům z Ústavu chemie za přátelské prostředí.

Děkuji Eriku.

„Jestli najdeš v životě cestu bez překážek, určitě nikam nevede.“ A. C. Clarke

Prohlašuji, že jsem na disertační práci pracovala samostatně a použitou literaturu citovala. V případě publikace výsledků, je-li to uvolněno na základě licenční smlouvy, budu uvedena jako spoluautorka.

Ve Zlíně, dne

.....

Podpis doktoranda

1. ÚVOD

Předložená práce pojednává o studiu mechanismu vzniku isochromanonových derivátů vznikajících při reakci acylchloridů s benzylmagnesium halogenidy. Tyto isochromanonové deriváty představují důležitou skupinu organických sloučenin přirozeně se vyskytujících v různých organismech, včetně hub, rostlin a hmyzu.^[1] I přesto, že výskyt těchto isochromanonů v přírodě je, v porovnání s jinými izomery dihydrokumarinu, vzácnější, umožňuje rozmanitá substituce v jejich základním skeletu široké spektrum biologické aktivity.

Přestože byl vznik derivátu isochroman-1-onu při reakci acylchloridu, konkrétně adamantan-1-karbonylchloridu, s benzylmagnesium halogenidy zdokumentován již v roce 2006,^[2] mechanismus vzniku isochromanonového skeletu není doposud zcela jasný. Na základě této skutečnosti byly provedeny série reakcí s cílem rozřešit mechanismus vzniku zmíněné struktury.

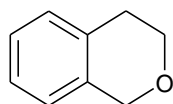
V první podkapitole teoretické části jsou popsány struktury a vlastnosti isochromanonových derivátů představujících zajímavé sloučeniny s laktonovým skeletem, která pokračuje podkapitolou věnované syntézám isochromanonových derivátů popisovaných v literárních zdrojích. Teoretická část je uzavřena přehledem reakcí benzylových Grignardových činidel.

Po jasně stanovených cílech disertační práce jsou ve čtyřech podkapitolách diskutovány výsledky a komentáře k vydaným publikacím. V závěru jsou přiloženy publikované články v odporných periodikách jako přílohy I–V.

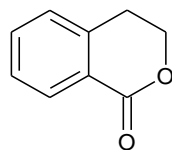
2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Struktura a vlastnosti isochromanonových derivátů

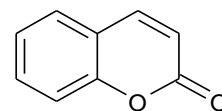
Mezi základní skelety látek běžně se vyskytujících v přírodních materiálech odvozené od benzooxanu, patří isochroman (**1**), isochroman-1-on (**2**) a chromen-2-on (kumarin) (**3**). Všechny výše uvedené deriváty, zejména kumarin, se vyskytují v rostlinách, naproti tomu deriváty isochromanu byly v posledních letech izolovány především z bakterií *Penicilliumcorylophilum*,^[3] *Aspergillusustus*,^[4] *Penicilliumsp.*,^[5] z houby *Phomopsis*sp.^[6] nebo z květů *Trolliuschinensis*.^[7]



1



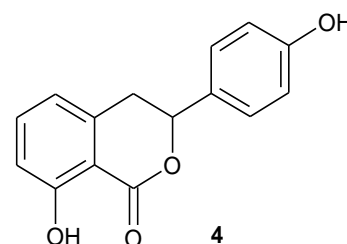
2



3

Zvláštní skupinu isokumarinů představují právě isochroman-1-onové deriváty, které jsou formálně analogy isokumarinu s nasycenou vazbou mezi C3 a C4 (jinak též nazývané 3,4-dihydroisokumariny).

První zpráva o izolaci isochroman-1-onového derivátu se datuje do roku 1916, kdy byl získán z květů *Hydrangea hortensia* hydrangenol (**4**) vykazující synergní účinky s gibereliny.^[8] Deriváty isochroman-1-onu jsou zajímavou a důležitou skupinou organických sloučenin, které se přirozeně



4

hydrangenol

vyskytují v různých organismech, včetně hub, rostlin či hmyzu. V posledních

letech bylo také velké množství isochroman-1-onových derivátů vykazujících biologickou aktivitu izolováno z mořských organismů, především mořských hub.^[9]

Jak již bylo zmíněno v úvodu, díky přítomnosti rozličných substituentů ve své struktuře vykazují isochroman-1-ony široké spektrum biologické aktivity. Mohou tak projevovat zajímavé farmakologické a biologické vlastnosti, jako jsou například účinky fungicidní,^[10,11] antimikrobiální,^[12] antituberkulózní,^[13] antimalarické,^[13,14] ale také insekticidní,^[15] antialergenní,^[16,17] antikarcinogenní,^[18,19] mohou inhibovat^[20,21] či naopak stimulovat^[22–25] růst rostlin, nebo mít fytotoxickou^[26–29] a antioxidační aktivitu.^[30,31]

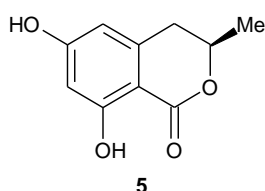
Kromě těchto vlastností přitahují isochroman-1-ony pozornost díky své sladké^[32–34] nebo hořké chuti.^[35,36] Jelikož některé z těchto derivátů mají vysokou sladivost, uvažuje se o nich jako o potenciálních nekalorických sladidlech.

Můžeme ovšem nalézt i řadu vysoce toxických isochroman-1-onových derivátů jako jsou mykotoxiny a příbuzné sloučeniny, které byly izolovány a intenzivně studovány pro jejich karcinogenitu, hepatotoxicitu, alergenní a některé další nežádoucí účinky.^[37,38] V níže uvedeném souhrnu lze nalézt zajímavé příklady isochroman-1-onových derivátů izolovaných z různých rostlin, živočichů či hub.

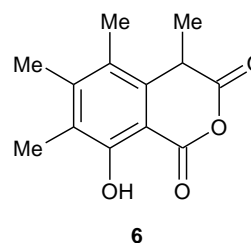
2.1.1 Deriváty ovlivňující růst

Po roce 1916, kdy byl v hortensích objeven hydrangenol, jakožto první přírodní derivát isochroman-1-onu, zaměřili se vědci na tuto skupinu látek, což vedlo k izolaci celé řady dalších derivátů. Jedním z příkladů je (+)-6-hydroxymellein (**5**) izolovaný z květů stromu *Cassia siamea*,^[39] případně z

houby *Aspergillus fischeri*,^[40] který byl testován jako inhibitor klíčení na bázi přírodního metabolitu rostlinného původu.^[41] Stejná látka byla rovněž získána z houby *Daldinia concentrica*, přičemž v této studii byla prokázána mírná cytotoxicita proti čtyřem druhům nádorových buněk (lidský epidermální karcinom, karcinom prsu, plic a hepatocelulární karcinom).^[42] Látka **6** izolovaná z houby *Sclerotinia sclerotiorum* v závislosti na koncentraci inhibuje či stimuluje aktivitu enzymů podílejících se na dozrávání a pigmentaci hub rodu *sclerotia*,^[22] růst skočce obecného, sazenic rýže či fazolí druhu mungo.^[43]



(+)-**6-hydroxymellein**

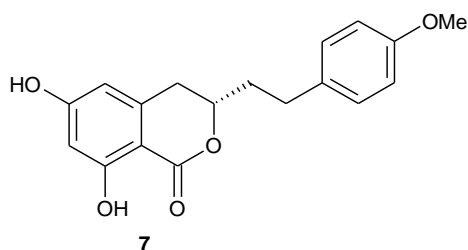


sclerin

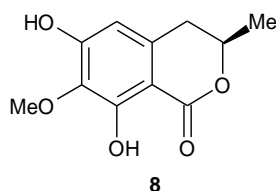
2.1.2 Deriváty mající antioxidační a protinádorové účinky

Látka **7**, jež se používá v tradiční čínské medicíně, byla izolována z trvalky *Agrimonia pilosa*. Moderní farmakologické studie ukazují, že kořeny obsahující derivát agrimonolid (**7**) mají antioxidační a protinádorové účinky, používají se při léčbě hemoroidálních onemocnění či jako hepatoprotektiva.^[44,45] Podobně jako látka **7** i sloučeniny **8** a **9** izolované z květů stromu *Kigelia pinnata* byly zkoumány na inhibiční aktivitu proti lidským melanomovým buňkám.^[46] Látka **9** je, mimo jiné, aktivní složkou kosmetických přípravků a pleťových vod.^[47] Derivát annulatomarin (**10**) izolovaný z nadzemní části rostliny *Hypericum annulatum*, vykazuje inhibiční aktivitu *in vitro* proti lidské chronické myeloidní leukémii.^[48] Rostlina se rovněž používá v bulharské lidové medicíně při léčení

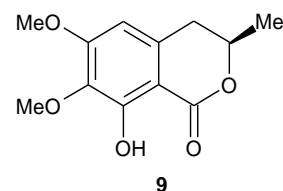
žaludečních a jaterních onemocnění.^[49] Další derivát **11** testovaný na cytotoxicitu lidských nádorových buněk izoloval Lin a spol. z jätrovky *Heteroscyphus coalitus*.^[50]



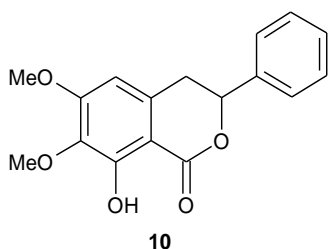
agrimonolid



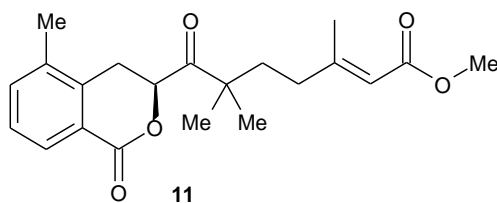
demethylkigelin



kigelin



annulatamarin

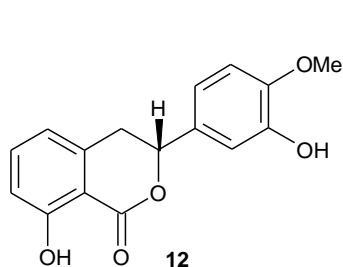
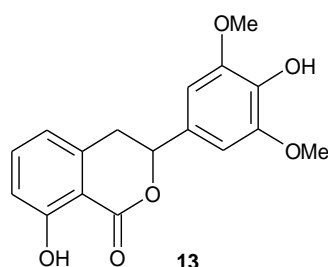
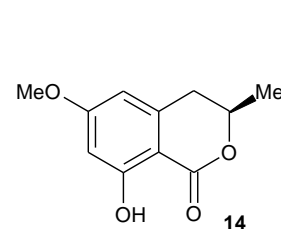
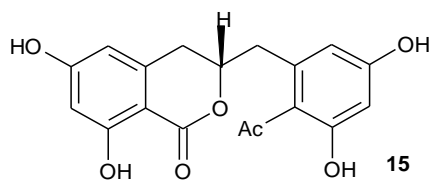
*(R)*-heteroscyphid

2.1.3 Deriváty vyznačující se sladkou nebo hořkou chutí

Další zajímavá látka (*R*)-(+)-phyllodulcin (**12**) izolovaná z květů rostliny *Hydrangea macrophylla*^[51] upoutala pozornost díky vysoké sladivosti, 600–800× vyšší než u sacharózy.^[52] V současnosti jsou zpracované listy této rostliny používány jako přírodní lék či jako ústní chladiiva^[53] obsažena v nápojích a cukrovinkách. Bohužel, nízká rozpustnost ve vodě, nízká stabilita nebo organoleptické vlastnosti látky **12** značně omezují vyhlídky tohoto přírodního produktu jako potenciálního sladidla pro diabetiky.^[54] Mimo výše uvedené vlastnosti vykazuje phyllodulcin širokou škálu biologické aktivity od antialergenních účinků^[55] po inhibici mikrosomální peroxidace lipidů

indukované NADPH.^[56] Oproti tomu derivát isokumarinu 4'-demethylmacrophyllol (**13**), rovněž izolovaný z *Hydrangea macrophylla*, nemá žádnou chuť.^[57]

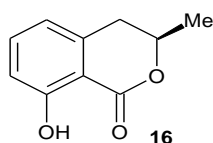
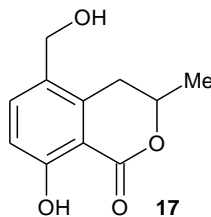
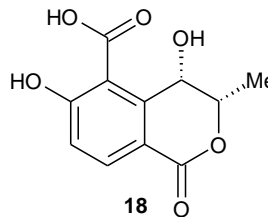
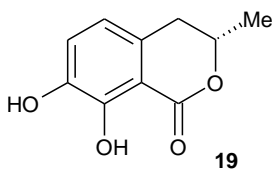
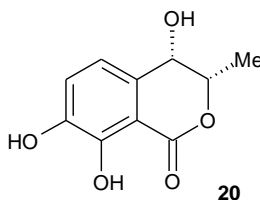
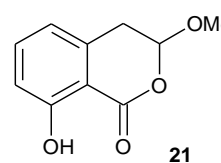
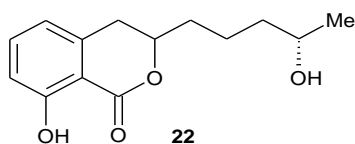
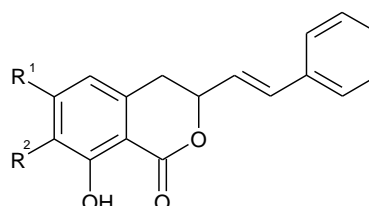
Jedním z dalších příkladů isochroman-1-onových derivátů je 6-methoxymellein (**14**), jež profesor Sondheimer izoloval z mrkve. V práškové formě je tento derivát údajně bez chuti, naopak v ethanolickém roztoku má velmi hořkou chuť. Látka **14** je spojena s hořkostí vznikající v namožených mrkvích při skladování a je částečně zodpovědná za senzoričnou kvalitu mrkve.^[35,36,58–61] Množství nahromaděného derivátu **14** vyskytujícího se v namožených mrkvích ovlivňuje řada faktorů, jako koncentrace ethylenových par, ultrafialové záření, kolísání teplot během manipulace, zvýšená teplota při skladování nebo množství kyslíku.^[62] V roce 1992 Speranza a spol. izolovali nový derivát isochroman-1-onu feralolid (**15**) z komerčního vzorku aloe kapské.^[63] Aloe je dobře známá pro své léčebné vlastnosti a dodání hořké chuti v alkoholických nápojích.

**(R)-(+)-phyllodulcin****4'-demethylmacrophyllol****6-methoxymellein****feralolid**

2.1.4 Deriváty mající fungicidní a antimikrobiální účinky

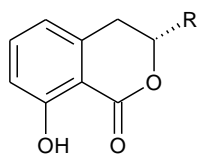
Velmi početnou skupinu isochroman-1-onů tvoří látky izolované z různých druhů hub. Prvním derivátem izolovaným z kultury hub byl mellein (**16**), metabolický produkt druhu *Aspergillus melleus*, současně izolovaný z eukaryotického organismu *Pezizula sp.*, jenž se nachází uvnitř pletiv jehličnatých a listnatých stromů.^[64] Tato sloučenina tvoří základní skelet mnoha dalších derivátů izolovaných z rozmanitých kultur hub majících fungicidní a herbicidní účinky.^[65] Látka byla spolu s dalšími volnými a vázanými těkavými složkami nalezena v ovoci *Theobroma grandiflora* pocházejícího z oblasti deštných pralesů Amazonie.^[66] Kromě výskytu v houbách a rostlinné říši lze mellein (**16**) nalézt také v říši živočišné. Jedním z příkladů jsou mravenci druhu *Camponotus herculeanus*, kteří produkovali žlázami umístěnými v dolní čelisti právě mellein (**16**) pro přilákání samic v období páření.^[67] Kokubun a spol.^[15] ukázali, že některé deriváty isochroman-1-onu izolované z kultury *Cytospora eucalypticola* tlumí plísňové projevy a vykazují antibakteriální účinky vůči gram pozitivním bakteriím. Sloučenina 5-hydroxymethylmellein (**17**) vykazovala mírnou antifidantní aktivitu vůči larvám rodu *Spodoptera littoralis*. Studie z roku 2011 popisuje izolaci a biologickou aktivitu nové látky **18** z houby rodu *Xylaria*, a dvou, již známých dihydroisokumarinů, (*S*)-7-hydroxymelleinu (**19**) a (*3S,4S*)-4,7-hydroxymelleinu (**20**) z hub rodu *Penicillium*. Všechny tyto látky vykazují fungicidní aktivitu, a tudíž se jeví jako slibné sloučeniny ve vývoji nových agrochemikálií. Výše uvedené isochroman-1-onové deriváty (**18–20**) byly zároveň studovány jako inhibitory acetylcholinesterasy mající vliv na centrální nervový systém a tudíž se o nich dá uvažovat při vývoji léků proti Alzheimerově chorobě.^[68] V roce 2012 nově izolovaný isochroman-1-on pojmenovaný botryoisocoumarin A (**21**), získaný z fermentační kultury *Botryosphaeria sp.* vykazuje kromě antimikrobiální také protinádorovou aktivitu

in vitro.^[69] Antimikrobiální aktivitu vykazovala také látka **22** izolovaná jako sekundární metabolit kultury *Talaromyces verruculosus*.^[70] Isochroman-1-onové deriváty **23** a **24** byly testovány *in vitro* na antibakteriální aktivitu grampozitivních a gramnegativních bakterií za použití levofloxacinu (širokospektrální antibiotikum) jako referenčního vzorku.^[71]

**(R)-mellein****5-hydroxymethylmellein****(3S,4S)-3,4-dihydro-4,6-dihydroxy-3-methyl-1-oxo-1H-isochromen-5-karboxylová kyselina****(S)-7-hydroxymellein****(3S,4S)-4,7-dihydroxymellein****botryoisokumarin A****(-)-8-hydroxy-3-(4-hydroxypentyl)-3,4-dihydroisokumarin****23 R¹ = R² = H
24 R¹ = OH, R² = Me****Přírodní typharin a jeho 6-hydroxy-7-methyl analog**

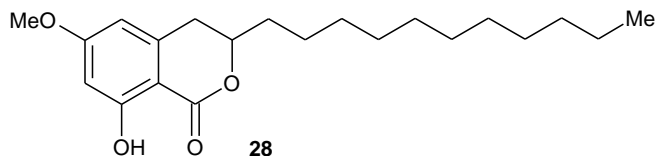
2.1.5 Deriváty mající různé farmakologické funkce

Během výzkumu alergenních účinků výtažků ze stromu *Ginkgo biloba*, byla identifikována řada opticky aktivních 8-hydroxy-3-alkyl-3,4-dihydroisokumarinů **25–27**. V předešlých letech byla hlášena alergická kontaktní dermatitida, ke které docházelo při styku s nezralým osemením tohoto stromu.^[72] Další zajímavá látka **28** byla izolována z keřů rodu *Ononis* spolu s dalšími známými sloučeninami mající antirevmatické a antibiotické vlastnosti. U těchto látek byly také zjištěny inhibiční účinky vůči měkkýšům, tzv. moluscidy. Kořeny rostliny *Ononisnatrix* jsou používány v léčbě močových cest.^[73] Derivát isochroman-1-onu **29** byl izolován z endemické rostliny *Scorzonera cretica*, jež se používá v tradiční krétské kuchyni jako přísada do pikantních jídel.^[74] Jedna z chemických složek rostliny *Bergenia ciliata*, bergenin (**30**), se vyznačuje širokou škálou biologických účinků od hepatoprotektivních, antioxidačních, protizánětlivých až po působení proti malárii.^[75] Látka **31** byla poprvé získána z kvetoucí rostliny *Catunaregam spinosa*, jež se používá jako lidový lék proti křečím, při léčbě úplavice a současně má také protizánětlivé účinky.^[76] Nový isochroman-1-on **32** byl izolován z kapradiny *Onychium japonicum*, která je používána při léčbě enteritidy, žloutenky, chřipky a chronické gastritidy v tradiční čínské medicíně.^[77] Kamisuki a spol. se ve své studii zabývali novými specifickými inhibitory lidské DNA polymerázy λ izolovanými z houby *Nodulisporium* sp. Tři nové deriváty isochroman-1-onu **33–35**, spolu s derivátem **16** selektivně inhibovaly DNA polymerázu λ , přičemž derivát **35** byl nejsilnějším z těchto inhibitorů.^[78] Zvláštní skupinu isochroman-1-onových derivátů zaujímají přírodní amikumariny **36**, které se vyznačují protizánětlivými vlastnostmi a zároveň antibakteriální, antiulcerogenní, případně protinádorovou aktivitou.^[79]

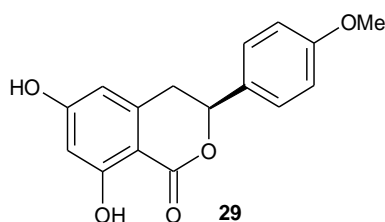


25 R = C₁₃H₂₇
 26 R = C₁₅H₂₉
 27 R = C₁₇H₃₁

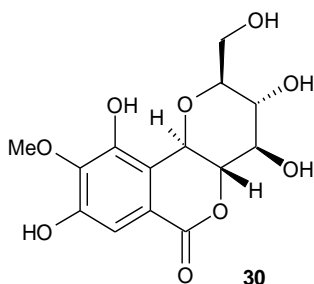
**8-hydroxy-3-alkyl-3,4-dihydro-
isokumaríny**



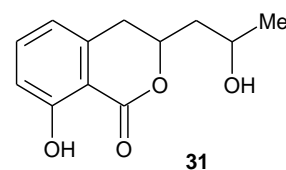
**8-hydroxy-6-methoxy-3-undecyl-3,4-dihydro-
isokumarin**



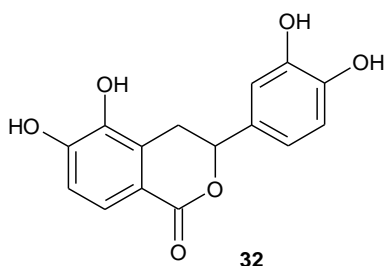
scorzocreticin



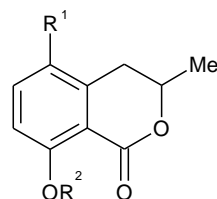
bergenin



**3-(2-hydroxypropyl)-8-hydroxy-
3,4-dihydroisokumarin**

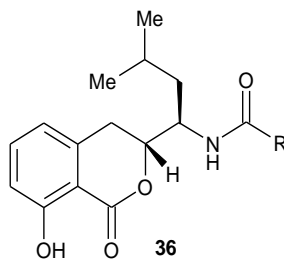


**3-(3',4'-dihydroxyfenyl)-3,4-
dihydroisokumarin**



33 R¹ = H, R² = Me
 34 R¹ = CHO, R² = H
 35 R¹ = Me, R² = Me
 16 R¹ = H, R² = H

**3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydroisokumarin,
5-formyl-8-hydroxy-3-methyl-3,4-dihydroisokumarin,
3,5-dimethyl-8-methoxy-3,4-dihydroisokumarin,
mellein**



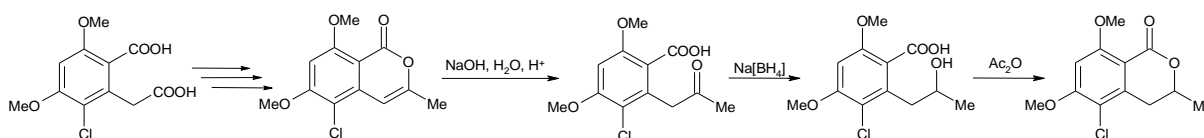
amikumarin

2.2 Syntéza isochroman-1-onových derivátů

Jak již bylo v předchozích odstavcích zmíněno, isochroman-1-ony se poměrně často vyskytují v přírodě, ať už jako sekundární metabolity rostlin, mikroorganismů, mořských živočichů nebo jako hmyzí feromony či jedy. Kromě izolace z uvedeného přírodního materiálu lze isochroman-1-ony syntetizovat několika různými cestami. Tyto syntézy byly prováděny ať už za účelem potvrzení nové struktury či za účelem syntézy isochroman-1-onových derivátů pro biochemické a farmaceutické účely. Mezi polohové isomery isochromanonu patří isochroman-1-on, isochroman-3-on a isochroman-4-on. Všechny zmíněné isomery patří do skupiny laktonů, přičemž zmínky o isochroman-1-onu nejsou tak časté jako o isochroman-3-onu a isochroman-4-onu, které jsou podrobněji popsány v literatuře a to jak jejich syntéza, tak i vlastnosti příslušných derivátů.

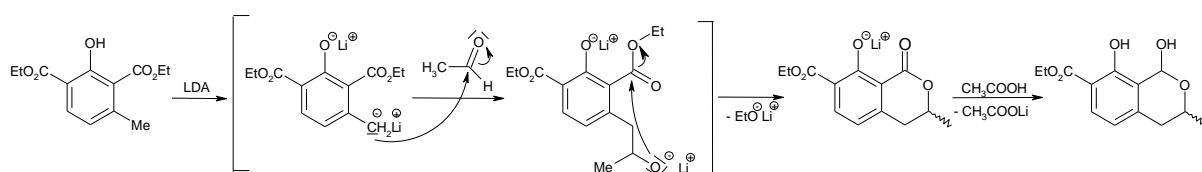
Jednou z možností jak připravit isochroman-1-ony je prostá intramolekulární esterifikace.^[10,18,80-83] Takovou esterifikací (viz Schéma 1) byla zakončena totální syntéza metabolitu houby *Periconia macrospinosa*^[10] vykazujícího antimikrobiální aktivitu.

Schéma 1



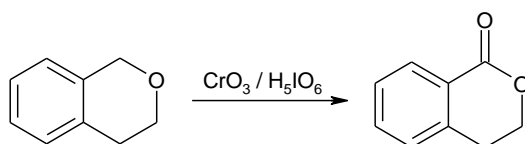
Mimo esterifikace je možné připravit isochroman-1-ony reesterifikací.^[84–87] Následující příklad vzniku isochroman-1-onového derivátu popsali Bouisseau a spol. při syntéze ochratoxinu A, který byl v roce 1965 izolován z jihoafrické kultury *Aspergillus ochraceu*. Kondenzace výchozího diethylesteru s acetaldehydem vedla ke vzniku zmiňovaného derivátu ve vysokém výtěžku 84 %, jak je znázorněno na Schématu 2.^[80]

Schéma 2



Vysoké výtěžky isochroman-1-onu lze dále získat oxidací atomu uhlíku v poloze 1 příslušného isochromanu.^[88–91] Na Schématu 3 je zobrazen postup, při němž byl jako oxidační činidlo použit oxid chromový spolu s pentahydrogenjodistou kyselinou za vzniku odpovídajícího isochroman-1-onu ve výtěžku 99 %.^[92]

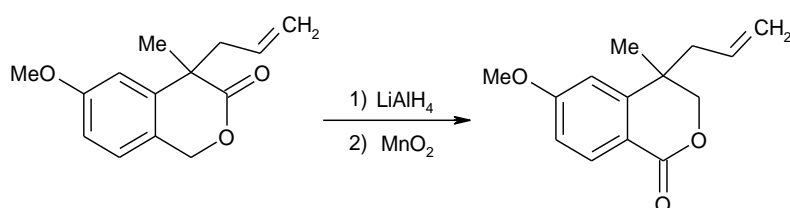
Schéma 3



V literatuře lze nalézt i další příklady tohoto postupu založeného na selektivní oxidaci jedné α -metylenové pozice.^[16,93,94] Například Shishido a spol.^[94] popsali konverzi 4,4-disubstituovaného isochroman-3-onu podle postupu

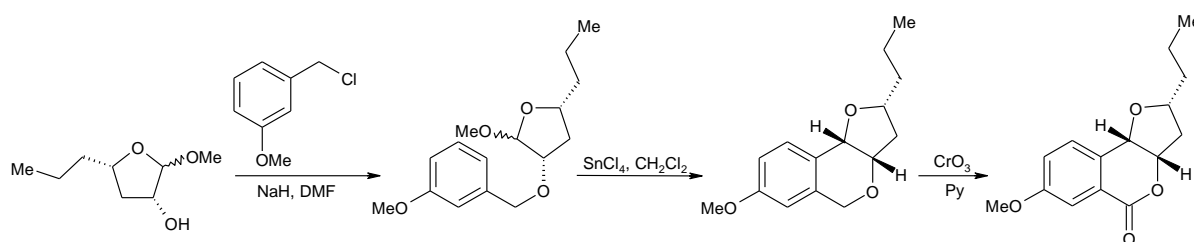
uvedeného na Schématu 4. Při tomto postupu byl nejprve redukován laktonový karbonyl v poloze 3 a poté byl vzniklý isochroman selektivně oxidován MnO_2 v poloze jedna. Je třeba podotknout, že tento postup neřeší syntézu samotného benzooxanového kruhu.

Schéma 4



Další z tradičních metod přípravy heterocyklické části isochroman-1-onových derivátů je intramolekulární elektrofilní substituce vhodných prekurzorů následovaná selektivní oxidací (Schéma 5). Výtěžky cyklizačního kroku se jeví být závislé na substituentech přítomných na aromatickém kruhu.^[95]

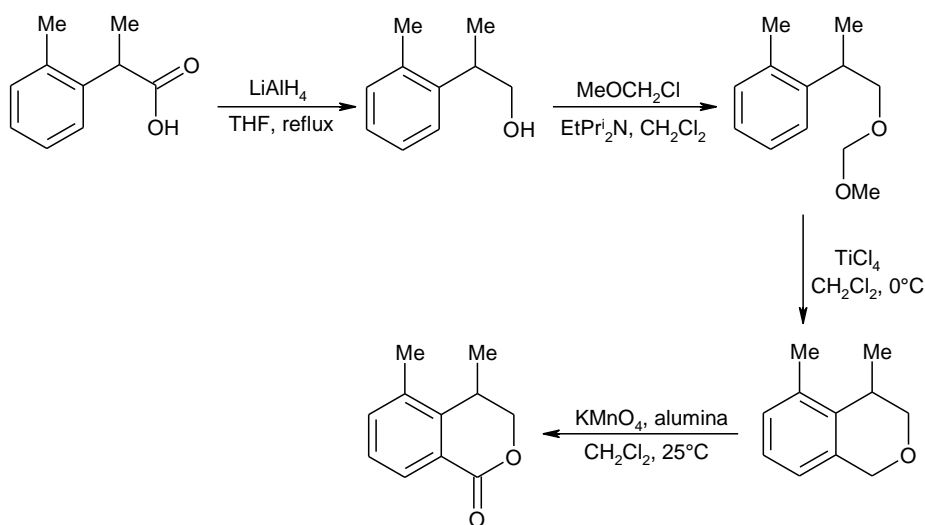
Schéma 5



Další schéma znázorňuje syntézu isochroman-1-onových derivátů z kyseliny 2-(2-methylfenyl)propanové. Redukcí karboxylové kyseliny v prvním kroku tetrahydridohlinitanem lithným byl získán příslušný alkohol ve 100 % výtěžku a ten byl následně převeden na odpovídající ether reakcí

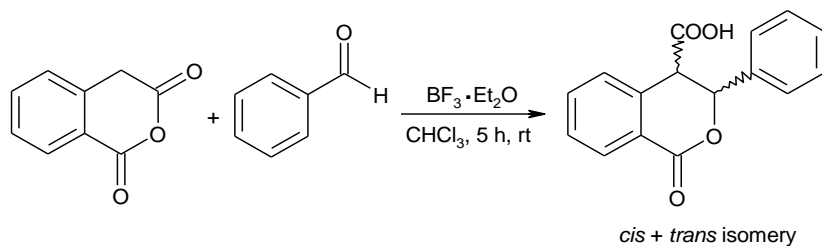
s chlor(methoxy)methanem. V předposledním kroku došlo k cyklizaci, čímž byl získán benzopyranový skelet. Směs sestávající se z manganistanu draselného imobilizovaného na alumině byla použita jako vhodné činidlo pro oxidaci benzopyranového kruhu, jak ukazuje Schéma 6.^[96]

Schéma 6



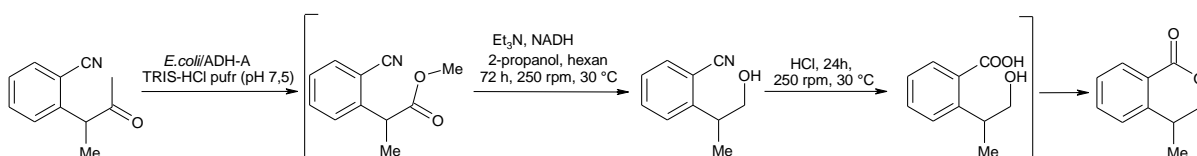
Na níže uvedeném Schématu 7 je znázorněna syntéza isochroman-1-onových derivátů v přírodě hojně zastoupených isochroman-1,3-dionů s aldehydy. Bogdanov a Palamavera^[97] získali odpovídající diastereomery *cis* a *trans* isochromanonových derivátů ve výtěžcích 30 % a 70 %.

Schéma 7



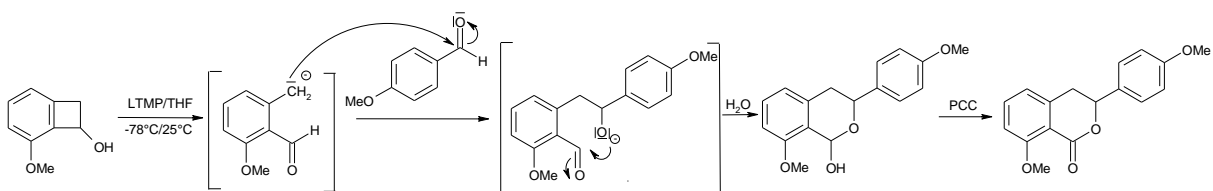
Zvláštním případem je syntéza za využití enzymatického aparátu mikroorganismu *E. Coli*. Reakční směs, obsahující buňky *E.Coli*/ADH-A rehydratované TRIS-HCl pufrům, isopropylalkohol, hexan, Et_3N , NADH a odpovídající keton, byla míchána 72 h. Poté byla přidána HCl a reakční směs byla míchána přes noc při teplotě 30 °C. Následným přečištěním na sloupcové chromatografii byly získány odpovídající laktony (viz Schéma 8).^[98]

Schéma 8



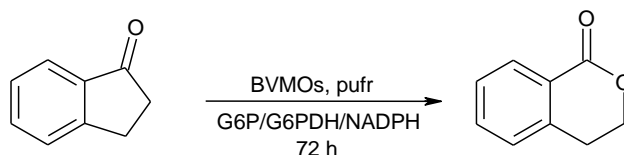
Isochroman-1-ony vznikají rovněž z benzocyklobutenonu reakcí s aldehydy za působení silné báze.^[99] Jednou ze syntéz vycházejících z benzocyklobutanolu popisují Fitzgerald a spol. při syntéze hydrangenolu Schéma 9.^[100] Klíčovým krokem této syntézy je otevření cyklobutanového kruhu účinkem LTMP. Reakcí vzniklého intermediátu s *para*-substituovaným benzaldehydem a následnou parciální oxidací pomocí PCC dochází ke vzniku derivátu isochroman-1-onu.

Schéma 9



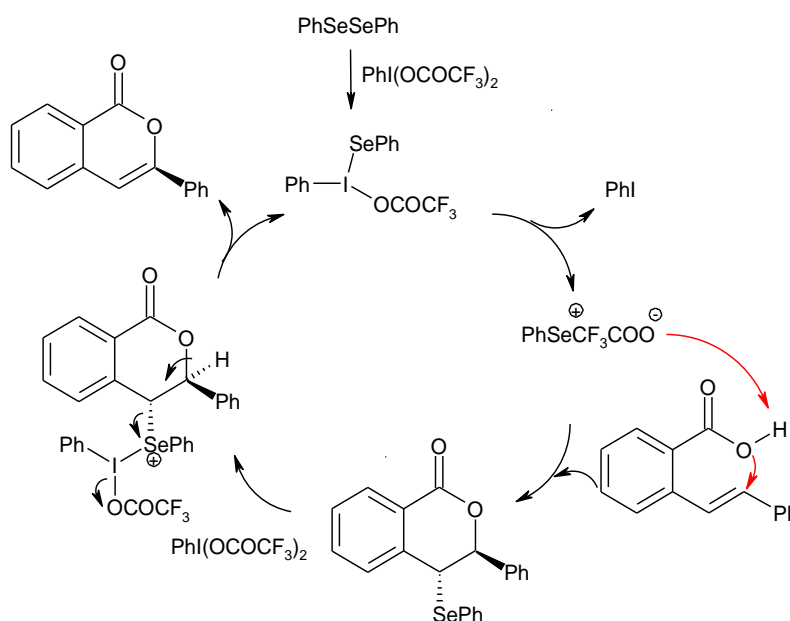
V jednom z publikovaných postupů (Schéma 10) byl benzocyklopentanon transformován ve vysokých výtěžcích enzymem Baeyer-Villiger monooxygenasou na isochroman-1-on.^[101]

Schéma 10



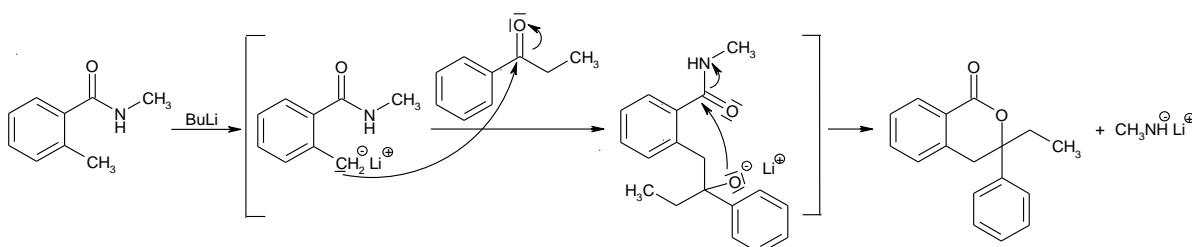
Široké spektrum biologických aktivit, jež vykazují isochroman-1-onové deriváty vedlo Shahzada^[102] se spoluautory k syntéze těchto derivátů substituovaných zejména v poloze 3. Jak je vidět na Schématu 11, katalytický cyklus, jehož produktem je požadovaný isochromanon, je zahájen oxidací difenyldiselenidu s příslušným činidlem za vzniku fenylselenyltrifluoracetátu, který reakcí s 2-styrylbenzoovou kyselinou dá vzniknout odpovídajícímu isochroman-1-onu ve 47 % výtěžku.

Schéma 11



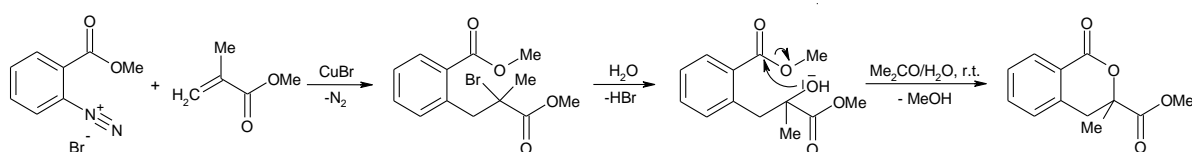
Další způsob přípravy isochroman-1-onů spočíval v cyklizaci lithných intermediátů substituovaných amidů kyseliny benzoové (Schéma 12).^[103] Nejprve účinkem BuLi nastala deprotonace methylové skupiny připojené k benzenovému kruhu *N*-methylbenzamidů v poloze 2 za vzniku karbaniontu, který v dalším kroku reagoval s atomem uhlíku karbonylové skupiny příslušného ketonu. Výsledkem byl vznik terciárního alkoxidového iontu, u kterého během 48 h při 105 °C v 1,2-dichlorbenzenu nastala intramolekulární cyklizace. Izolovaný výtěžek isochroman-1-onového derivátu byl 42 %.^[104]

Schéma 12



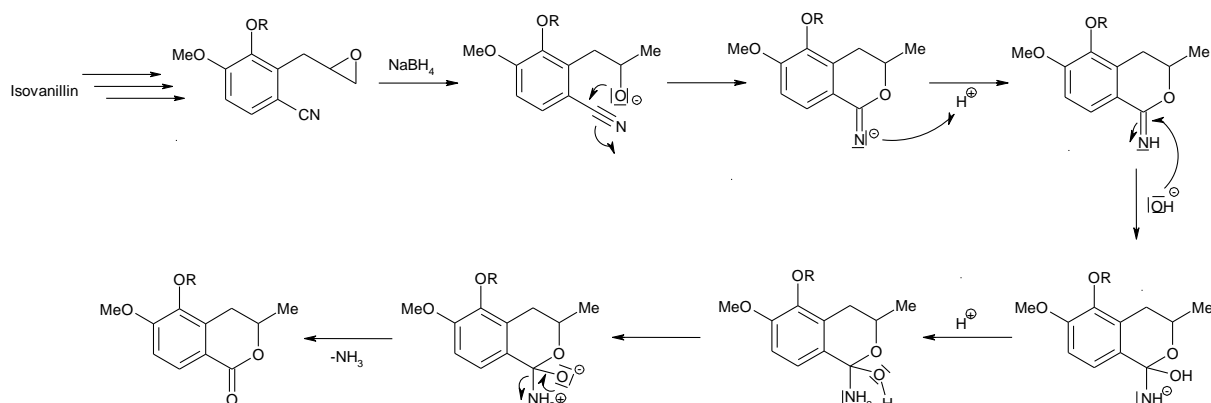
Jedna z možností konstrukce laktonového kruhu spočívá ve využití Heckovy-Matsudovy cyklizace.^[105] Schéma 13 znázorňuje přípravu isochroman-1-onu s využitím bromidu měďného jako katalyzátoru při reakci *o*-methoxykarbonylbendiazonium bromidu. Klíčový krok zahrnuje intramolekulární cyklizaci za vzniku požadovaného derivátu ve výtěžku 56 %.^[106]

Schéma 13



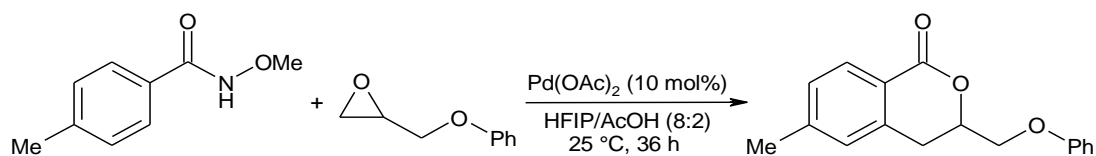
Zvláštní postup přípravy 3-substituovaných 3,4-dihydroisokumarinových derivátů spočívající v reakci substituovaných oxiranů s redukčními nebo Grignardovými činidly publikoval Chena spol.^[107] Účinkem NaBH_4 došlo k otevření epoxidového kruhu za vzniku alkoxidového aniontu, který napadá sousední nitrilovou skupinu za vzniku iminobenzopyranu. Následnou hydrolýzou byla získána série substituovaných 3-alkyl-3,4-dihydroisokumarinů (Schéma 14).

Schéma 14



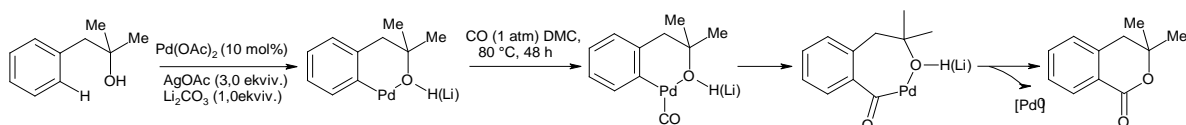
V roce 2015 uveřejnil Zhen Wang spolu s dalšími autory způsob přípravy derivátu isochroman-1-onu pomocí katalýzy přechodnými kovy. Reakcí mezi C—H vazbou aromatických sloučenin, v tomto případě *N*-methoxybenzamidů a atomem uhlíku v oxiranovém kruhu a následnou intramolekulární cyklizací, docházelo ke vzniku 3-substituovaných isochroman-1-onů až v 75 % výtěžcích.^[108] Tato jednokroková reakce je znázorněna na Schématu 15.

Schéma 15



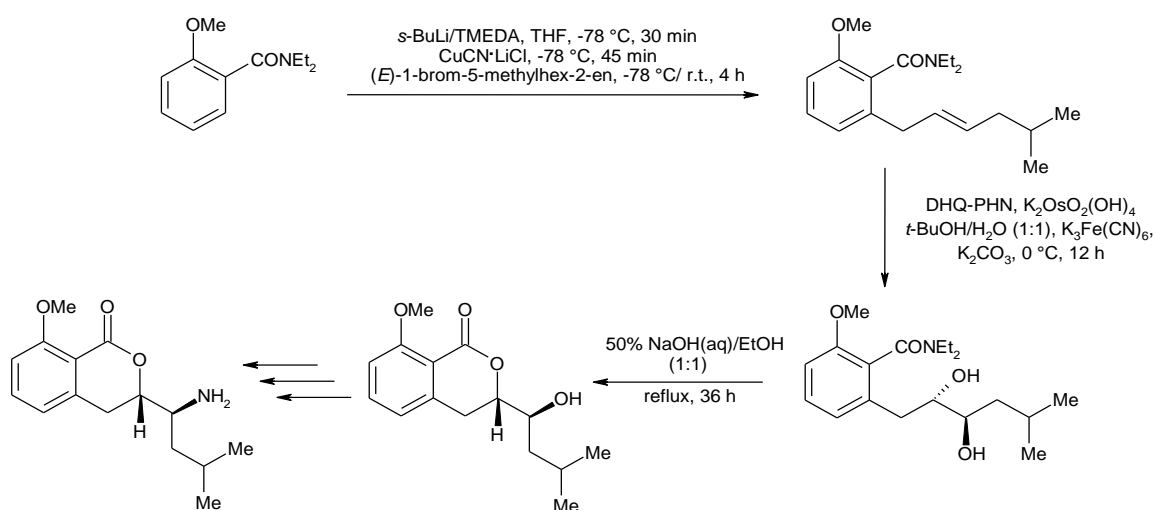
Další palladiem katalyzovanou reakcí vedoucí k isochroman-1-onovým derivátům vyvinuli Lu a spol. (Schéma 16).^[109] Tato jednokroková syntéza odstraňuje potřebu prvotní funkcionalizace výchozích arylhalogenidů a využívá oxid uhelnatý jako prekurzor karbonylové skupiny.

Schéma 16



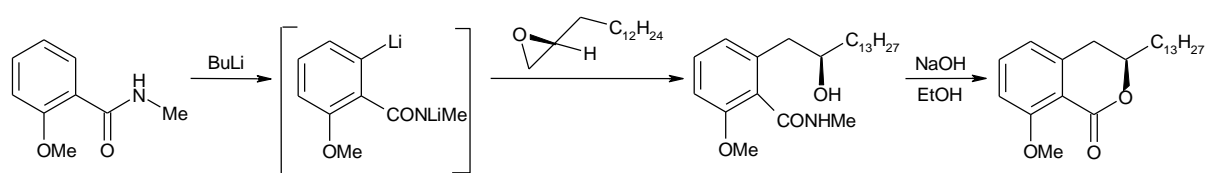
Antibiotika AI-77s izolovaná z rodu *Bacillus pumilus* reprezentují velkou skupinu látek majících širokou škálu biologických účinků. Hlavní zástupce této skupiny AI-77-B vykazoval antiurcelogenní aktivitu u potkanů bez jakýchkoliv anticholinergních, antihistaminických nebo centrálních tlumivých účinků. Tento isochroman-1-on byl připraven v několika následujících krocích. Nejprve došlo k reakci výchozího *N,N*-diethyl-2-methoxybenzamidů s BuLi/TMEDA v poměru 1:111 za nízké teploty. Meziprodukt 5-methylhex-2-en-1-yl byl získán ve vysokém výtěžku 81 % po transmetalaci CuCN·LiCl a následné reakci s (*E*)-1-brom-5-methyl-2-hexenem. Tento meziprodukt byl převeden katalytickou dihydroxylací na příslušný diol. K tvorbě laktonu došlo v posledním cyklizačním kroku ve výtěžku 80 %. Popsaný postup je znázorněn na Schématu 17.^[110]

Schéma 17



Látky **26–28** izolované z *Ginkgo biloba* lze rovněž připravit syntetickou cestou, jak je znázorněno na Schématu 18.^[72] Reakcí příslušného epoxidu s *N*-methyl-2-methoxybenzamidem lithiovaném v *ortho* poloze došlo ke vzniku odpovídajícího alkoholu v 70 % výtěžku. Po následné hydrolýze a neutralizaci zmíněného alkoholu došlo k cyklizaci laktonového kruhu a isochroman-1-onový derivát byl získán ve výtěžku 98 %.

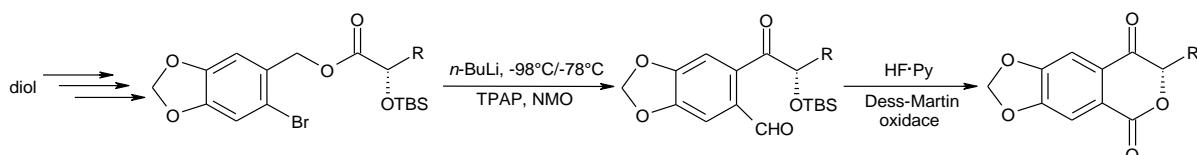
Schéma 18



Další zajímavý příklad konstrukce laktonového kruhu je popsán v práci Kecka a spol.^[111] a stručně naznačen na Schématu 19. V prvním kroku dochází ke vzniku aryllithia reakcí BuLi a C—Br vazbě příslušného esteru, následuje rutheniem zprostředkovaný přenos acylové skupiny za vzniku odpovídajícího

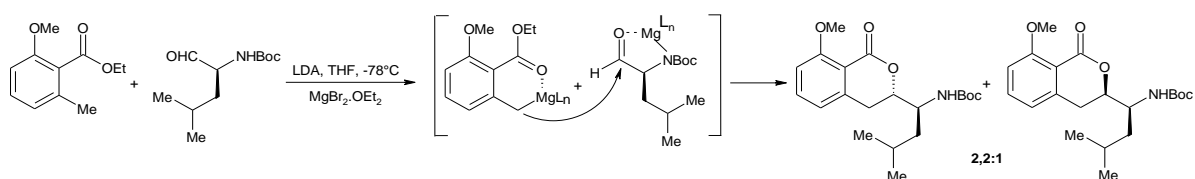
aldehydu. Po odstranění chránící TBS skupiny dochází k intramolekulární adici na C=O vazbu aldehydu a vzniklý hemiacetal je v posledním kroku oxidován na esterovou skupinu.

Schéma 19



Další vznik isochroman-1-onového derivátu, uvedený na Schématu 20, je závislý na množství přidané výchozí látky k Boc-leucinalu. Při provádění této adiční reakce bylo obtížné dosáhnout vysokých výtěžků s reprodukovatelnou stereoselektivitou. Nicméně anion generovaný z výchozí látky reakcí s LDA byl ponechán reagovat s etherátem bromidu hořečnatého a tento studený roztok byl přidán k aldehydu. Následným okyslením a separací pomocí sloupcové chromatografie byly získány dva diastereomerní laktony v poměru 2,2:1.^[112]

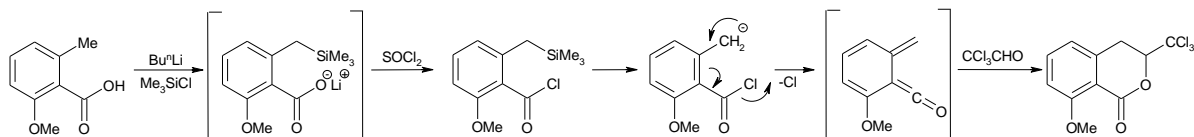
Schéma 20



Další z příkladných syntéz laktonového kruhu založená na desilylaci 2-(trimethylsilylmethyl)benzoylchloridu je znázorněna na Schématu 21.^[113] 2-Methoxy-6-methylbenzoová kyselina byla ponechána reagovat s LDA v THF. Po přidání trimethylsilylchloridu do reakční směsi vznikla odpovídající kyselina, která se bez dalšího čištění vařila pod zpětným chladičem s SOCl_2 v benzenu za

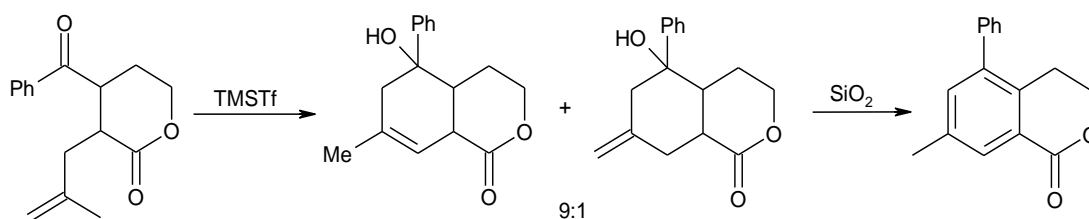
vzniku již zmiňovaného 2-(trimethylsilylmethyl)benzoylchloridu. K cyklizačnímu kroku došlo díky silnému reaktivnímu dienofilu chloralu a výsledný isochroman-1-onový derivát byl získán ve vysokém výtěžku 90 %.

Schéma 21



Na závěr této kapitoly uvádím ojedinělý případ výstavby benzenového kruhu isochromanonu (Schéma 22). Roux a spol. popsali vznik substituovaného isochroman-1-onového derivátu aromatizací dvou bicyckých laktonů, které připravili v poměru 9:1 cyklizací výchozí látky. Při průchodu směsi těchto dvou látek sloupcem silikagelu byl získán substituovaný isochroman-1-on ve výtěžku 65 %.^[114]

Schéma 22



2.3 Přehled nejdůležitějších reakcí Grignardových činidel

2.3.1 Obecné vlastnosti Grignardových činidel

Organohořečnaté sloučeniny jsou neodmyslitelně spjaty se jménem francouzského chemika Victora Grignarda (1871–1935), který byl za přínos organické syntéze spočívající v objevu nové metody vytváření vazby C—C oceněn v roce 1912 Nobelovou cenou za chemii. První potvrzení struktury Grignardova činidla pomocí difrakce Röntgenova záření, konkrétně $\text{Mg(Ph)(Et}_2\text{O)}_2\text{Br}$, se datuje do roku 1963.^[115] Přesto jsou Grignardova činidla již dlouhou dobu předmětem spekulací, a mnohé studie ukazují, že jejich struktura je závislá na povaze organických skupin koordinovaných na atom hořčíku. Obecně platí, že existují dva preparativní postupy pro přípravu Grignardových sloučenin. V první řadě se jedná o přímou interakci alkyl- nebo aryl- halogenidu s kovovým hořčíkem v nepolárním rozpouštědle (suchý diethylether, tetrahydrofuran). Ve druhé dochází k výměně jedné elektronegativní části molekuly Grignardova činidla za jinou.^[116] Organohořečnaté sloučeniny vykazují vynikající reaktivitu směrem k široké škále elektrofilů a snadno podléhají transmetalaci, za vzniku jiných, zejména organoměďnatých a organokovových sloučenin. Jelikož je elektropozitivní a vazba uhlík-hořčík je nejslabší z vazeb uhlík-kov, jsou organohořečnaté sloučeniny považovány za jedny z nejreaktivnější. Lze rozeznat tři mechanismy v závislosti na substrátu a Grignardově činidle - $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanismus nukleofilní substituce, $\text{S}_{\text{N}}1$ mechanismus s ionizací na karbokationtové meziprodukty a SET mechanismus.

Příprava Grignardových činidel je heterogenní reakcí, jež z velké části závisí na několika faktorech, zejména však na čistotě kovového hořčíku, rozpouštědle

ve kterém je reakce prováděna, povaze halogenderivátu a organického zbytku. Obecné schéma přípravy je uvedeno na Schématu 23 a 24.

Schéma 23

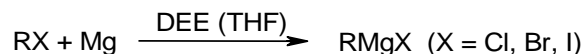
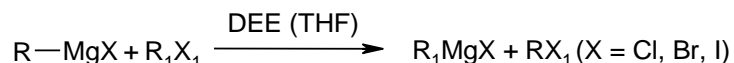
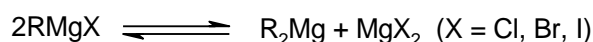


Schéma 24



Struktura Grignardových činidel v etherickém roztoku je však mnohem komplikovanější, než obvykle znázorňuje obecně psaný vzorec RMgX . Přerozdělení substituentů probíhá dle tzv. Schlenkovy rovnováhy, jak je znázorněno na Schématu 25.^[117]

Schéma 25



Dietmar Seyferth ve své studii^[118] popisuje asociaci různých Grignardových činidel v THF a DEE, případně asociaci několika alkyl- a arylhořečnatých bromidů, jodidů a příbuzných hořečnatých sloučenin v DEE. V předešlých letech byla struktura Grignardových činidel zkoumána v pevném stavu pomocí difrakce RTG záření, přičemž struktury byly rozděleny na monomery, dimery a oligomery.

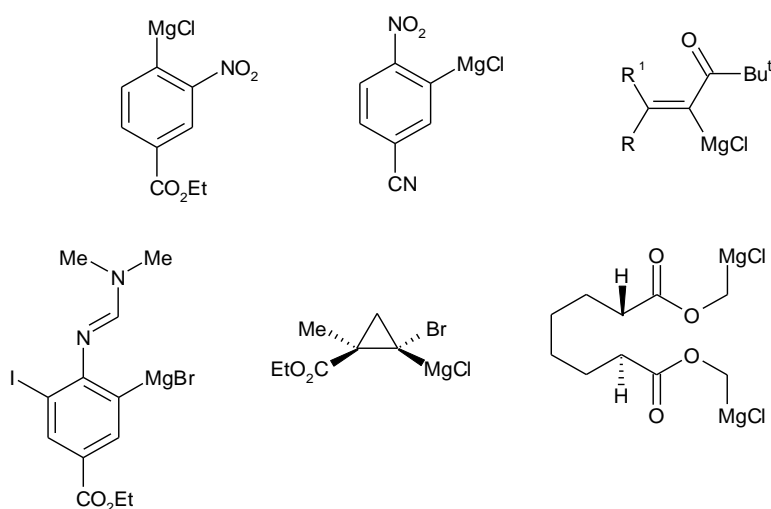


Obrázek 1- Příklad monomeru a dimeru Grignardova činidla

2.3.2 Příklady moderních funkcionalizovaných Grignardových činidel

S ohledem na rostoucí význam heterocyklických sloučenin v oblasti genetiky, přírodních léčiv či materiálového inženýrství byla v posledních letech značná část pozornosti zaměřena na tzv. funkcionalizované heteroarylhořečnaté sloučeniny. Ila a spol.^[119] popsali v roce 2006 přehled shrnující aplikace funkcionalizovaných heteroaryl- a arylhořečnatých sloučenin nesoucích funkční skupiny, jako je ester, nitril, imin, nitro a hydroxy- skupiny pro regiospecifickou syntézu široké škály funkcionalizovaných pěti- a šestičlenných heterocyklů.

Přípravou vysoce funkcionalizovaných organohořečnatých činidel (viz Obrázek 2), prostřednictvím výměny halogen-Mg, se již několik let zabývá výzkumná skupina profesora Knochela.^[120] U těchto reakcí je zapotřebí dodržovat nízké teploty k zajištění vysoké tolerance funkční skupiny.

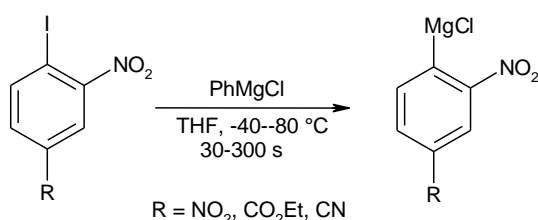


Obrázek 2- Vysoce funkcionalizovaná organohořečnatá činidla

Funkcionalizovaná heterocyklická Grignardova činidla mohou být připravena za použití I/Mg nebo Br/Mg výměnných reakcí, přičemž elektronová povaha heterocyklu ovlivňuje rychlost výměny.

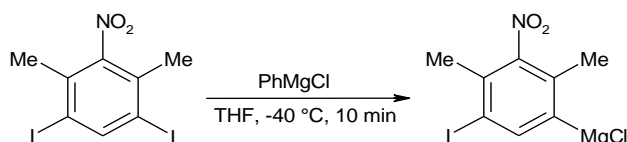
Sapountzis a spol.^[121] pozorovali kompletní výměnu I/Mg během 5 min (pomocí GC analýzy jednotlivých reakčních podílů). K této výměně došlo na 2-jodnitrobenzenu při reakci s fenylmagnesium chloridem v THF při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ za vzniku nitro-substituovaného Grignardova činidla (Schéma 26).

Schéma 26



Jedním z dalších příkladů jsou *meta* a *para* substituované jodnitroareny, u nichž je možná I/Mg výměna pouze v případě sterického bránění nitroskupiny. Na Schématu 27 je znázorněna reakce diiodnitrobenzenového derivátu s fenylmagnesium chloridem v THF, při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 10 min.

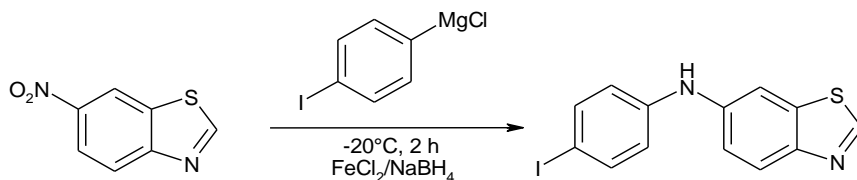
Schéma 27



Skupina profesora Knochela se rovněž zabývala přípravou polyfunkčních diarylaminů,^[122] jak je patrné ze Schématu 28. Funkcionalizovaná arylhořečnatá

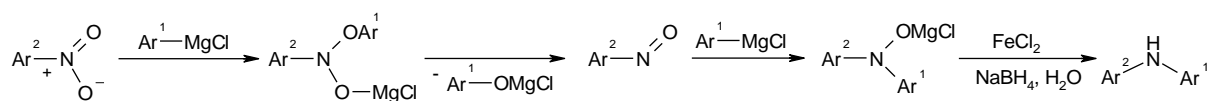
činnidla reagující s různými nitroareny za vzniku polyfunkčních diarylaminů ve výtěžcích v rozsahu 63–86 %.

Schéma 28



Tato reakce může být použita pro celou řadu funkcionalizovaných arylhořečnatých činidel nesoucích kyanovou skupinu, methoxy skupinu, ester nebo jod. Rovněž nitroaren může nést elektronakceptorní skupiny (CN, CO₂Et) nebo elektrondonorní skupiny (Br, OMe). Meziprodukt diarylhydroxylamin však není stabilní na vzduchu, rychle se oxiduje a je proto nutné redukční zpracování reakční směsi. Pro úplnou konverzi je nutný přebytek arylhořečnatého činidla, jak vyplývá z mechanismu znázorněného níže (Schéma 29).

Schéma 29



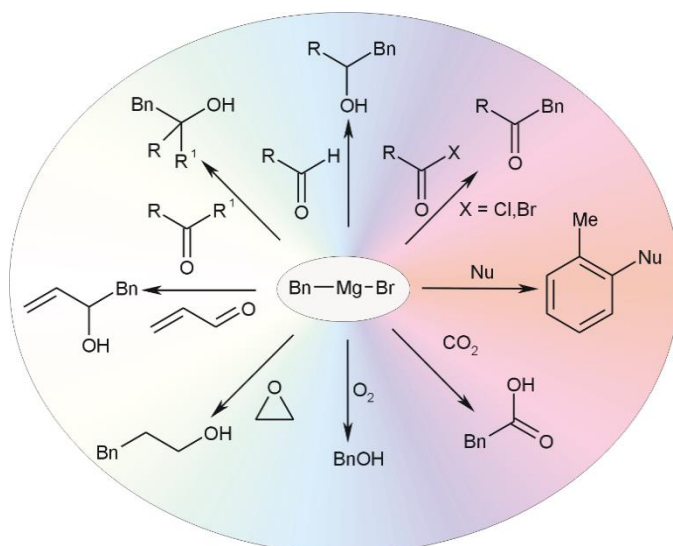
2.3.3 Reakce benzylových Grignardových činidel

První případ reakce benzylového Grignardova činidla se datuje do roku 1903, kdy autoři popsali reakci s formaldehydem za vzniku *o*-tolylmethanolu místo očekávaného benzylmethanolu.^[123]

Naproti tomu, v práci autorů Whitmora a Sloata^[124] je popsán vznik očekávaných produktů při reakci benzylových Grignardových činidel s acetonitrilem, acetamidem, acetaldehydem, ethylacetátem, případně benzylchloridem, použitými jako substrát pro nukleofilní adici. Pouze v případě reakce s acetylchloridem byl pozorován vznik *o*-tolylmethyl ketonu.

Nukleofilní adice na dvojnou vazbu

Jelikož jsou Grignardova činidla silnými nukleofily, reagují s celou škálou elektrofilních látek (aldehydy, ketony, estery, kyseliny a chloridy kyselin), jak je vidět na Obrázku 3. Tyto reakce mají rozsáhlé uplatnění v organické chemii za tvorby C—C vazby, přičemž Grignardovo činidlo může být charakteru alifatického, aromatického nebo heteroaromatického. Níže uvedené příklady reakcí se týkají organohorečnatých činidel odvozených od halogenidů benzylového typu.

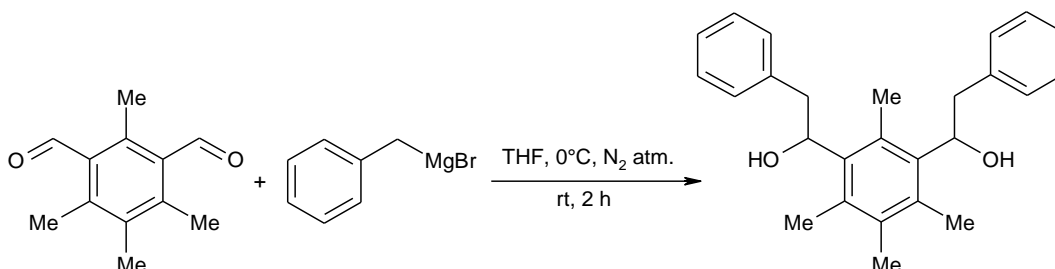


Obrázek 3- Příklady reakcí benzylových Grignardových činidel

Reakce s aldehydy a ketony – vznik alkoholů

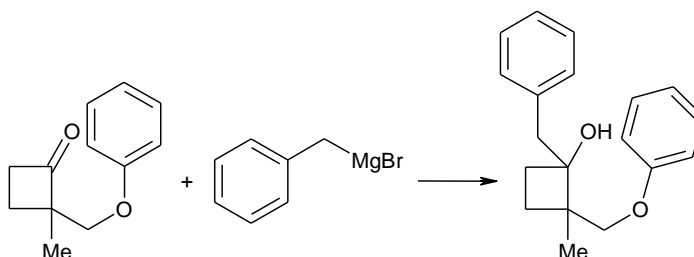
Moorthye a Samanta^[125] využili reakci Grignardova činidla, v tomto případě benzylmagnesiumbromidu, při zkoumání fotochemie rozsáhlého souboru ketonů. Jedním z kroků při syntéze těchto ketonů je adice na dvojnou vazbu výchozího aldehydu na příslušný alkohol (Schéma 30).

Schéma 30



Benzylová Grignardova činidla byla rovněž použita při syntéze nové řady benzopyranů, a to během transformace cyklobutanonu na odpovídající cyklobutanol (Schéma 31).^[126]

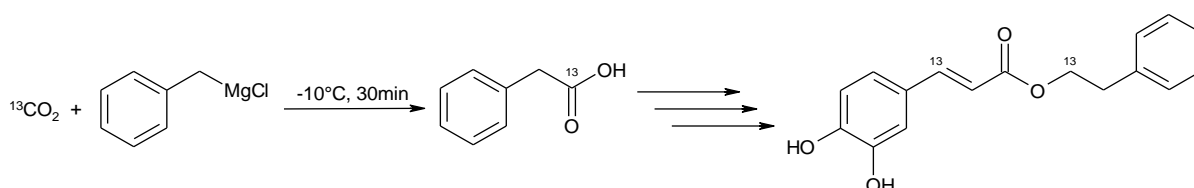
Schéma 31



Reakce Grignardových činidel s CO_2

Adice organoheřčnatých sloučenin na oxid uhličitý nabízí možnost přípravy karboxylových kyseliny. Při této reakci vzniká nejprve sůl kyseliny, která reaguje v roztoku činidla za tvorby ketonu a následně za vzniku požadované kyseliny. Takovým příkladem může být reakce benzylmagnesiumchloridu s $^{13}\text{CO}_2$ při syntéze fenolkarboxylových kyselin, jež je znázorněna na Schématu 32.^[127]

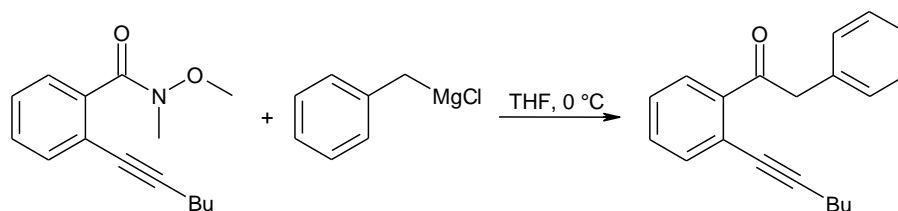
Schéma 32



2.3.4 Další příklady reakcí benzylových Grignardových činidel

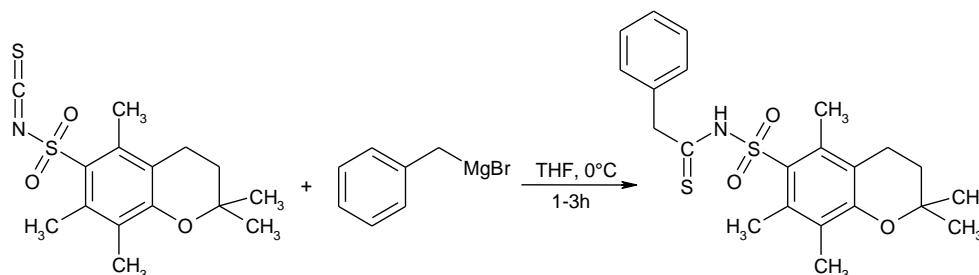
Fang a spol.^[128] se zaměřili na přípravu vhodného intermediátu, který následně sloužil pro přípravu série nových estrogenových receptorů. Na Schématu 33 je uvedena syntéza tohoto intermediátu, při které autoři nechali reagovat *N,O*-dimethylhydroxyamid, známý jako Weinrebův amid s benzylmagnesiumchloridem v THF a požadovaný produkt izolovali v 78 % výtěžku.

Schéma 33



Benzylmagnesiumbromid byl rovněž použit při reakci vedoucí ke vzniku série substituovaných *N*-Pmc thioamidů dle Flemera a spol.^[129] Adice Grignardova činidla na dvojnou vazbu C=N Pmc isokyanátu vedla k požadovanému produktu (Schéma 34).

Schéma 34

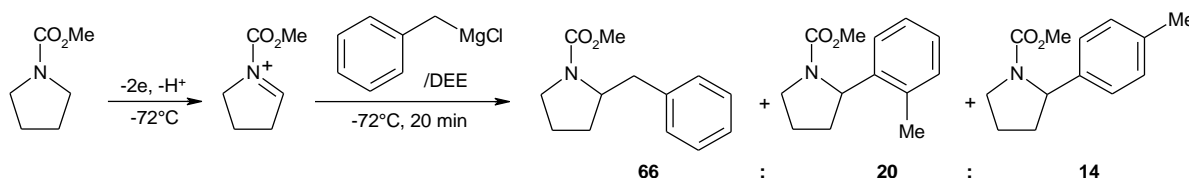


Jak je z výše uvedených řádků patrné, bylo zjištěno, že reakce benzylových Grignardových činidel s příslušnými acylchloridy, vedoucí k tvorbě laktonového kruhu je ojedinělý případ reakce a vhodným příkladem využití těchto organokovových sloučenin k přípravě isochroman-1-onových derivátů.

Jednou z vlastností benzylových Grignardových činidel, kterou se významně odlišují od strukturně odlišných činidel, je migrace substituentu do polohy 2 na původním aromatickém kruhu.

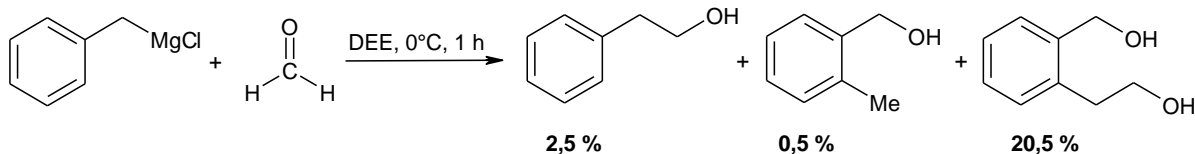
Suga a spol.^[130] pozorovali migraci substituentu při reakci elektrofilů na bázi iminiových kationů s BnMgCl. Jak je vidět na Schématu 35, došlo ke vzniku tří isomerních produktů. Kromě migrace do polohy 2, byla v mnohem vyšší míře pozorována i migrace do polohy 4.

Schéma 35



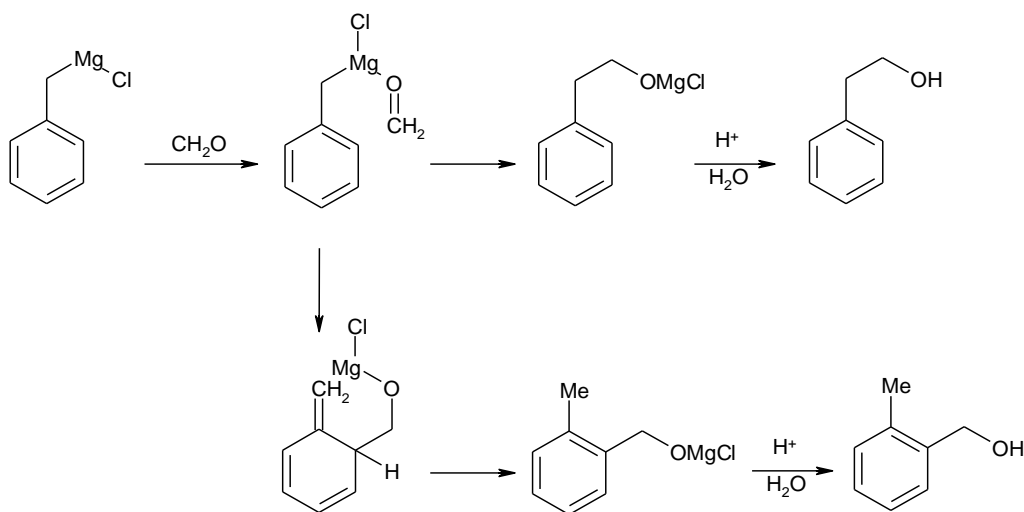
Od roku 1903 kdy byla provedena první reakce benzylového Grignardova činidla, uplynulo již více než 100 let a přesto je tato reakce stále předmětem diskuzí. Autoři Benkeser a spol.^[131] se zabývali studiem reakčních podmínek reakce benzylmagnesiumchloridu s formaldehydem vedoucí ke vzniku 2-fenylethanolu, 2-methylbenzyl alkoholu a 2-(2-hydroxyethyl)benzyl alkoholu v různém poměru (Schéma 36). Stejně jako v předešlém případě i autoři Bernardon a Deberly^[132] navrhli ve své studii mechanismus vzniku diolů při reakci benzylových Grignardových činidel s aldehydy.

Schéma 36



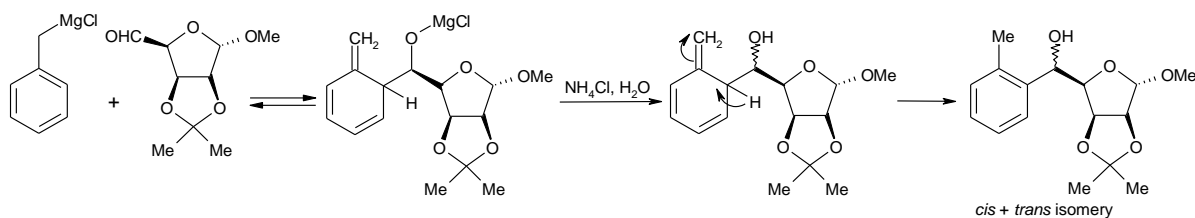
O tři roky později Benkeser a spol.^[133] publikovali podrobnou studii reakce benzylmagnesiumchloridu s formaldehydem. Změna metody měla za následek mnohem lepší hmotnostní bilanci vznikajících produktů (viz Schéma 37). Tato metoda spočívala ve změně techniky pro titraci Grignardova činidla a přidávání formaldehydu. V předchozích výzkumech docházelo k úniku značného množství nezreagovaného formaldehydu ze systému, proto nebylo možno provádět jakékoliv kvantitativní studie těchto reakcí. Tato obtíž byla odstraněna za použití THF, jako rozpouštědla pro přípravu benzylových Grignardových činidel a speciálně upravené trubice s širokým hrdlem pro zavedení požadovaného množství formaldehydu. Ten byl zaveden proudem dusíku přímo pod hladinu Grignardova činidla a nedocházelo tak k jeho většímu úniku.

Schéma 37



Autoři Bella a spol. se zabývali syntézou alkoholů při reakci Grignardových činidel s cukernými aldehydy. Na základě NMR spekter izolovaných produktů adiční reakce aldehydu s benzylmagnesiumchloridem byl potvrzen vznik směsi obsahující (*R*),(*S*) *o*-tolyl deriváty, spolu s (*R*) a (*S*) benzyl deriváty v poměru přibližně 3:1, což naznačuje podstatnou převahu benzyl→*o*-tolyl přesmyku. Za účelem potlačení vzniku přesmyknutých *o*-tolyl derivátů provedli autoři průzkum reakčních podmínek (teplota, poměr reakčních složek, rozpouštědlo, pořadí dávkování jednotlivých komponent) na průběh této reakce. Na Schématu 38 je uveden navržený mechanismus reakce benzylového Grignardova činidla s aldehydy navázanými na cukerné složce vedoucí ke vzniku požadovaného alkoholu.^[134]

Schéma 38



3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

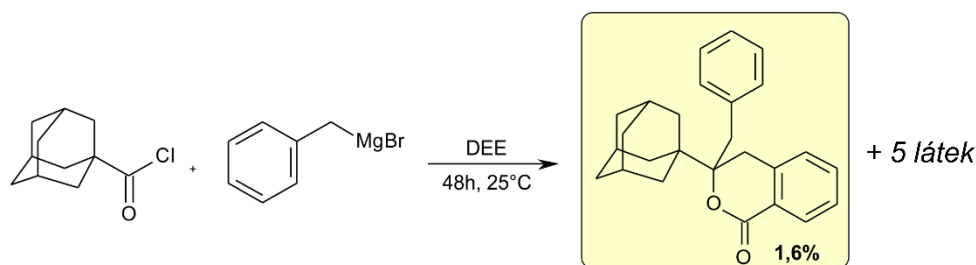
Cíle disertační práce jsou shrnuty v následujících bodech:

- Provést literární rešerši způsobů přípravy a biologických účinků isochroman-1-onových derivátů.
- Na základě literární rešerše navrhnout možný způsob vzniku isochromanonových derivátů při reakci acylchloridů s benzylmagnesium halogenidy.
- Studovat vliv podmínek reakcí na výtěžky isochromanonů a složení surového produktu s cílem objasnit způsob vzniku isochromanonových derivátů.
- Izolovat komponenty surových reakčních směsí a pokusit se určit, které z nich jsou intermediáty isochromanonových derivátů.
- Určit původ a způsob inkorporace kyslíkových atomů laktonové skupiny ve struktuře isochromanonu.
- Charakterizovat všechny izolované látky pomocí vhodných instrumentálních metod (NMR, ESI-MS, GC-MS, IR, RTG difrakční analýza, EA).
- Poznatky získané po dobu vědecko-výzkumné činnosti publikovat v odborných periodících a prezentovat na vědeckých konferencích.

4. KOMENTÁŘ PUBLIKAČNÍCH VÝSTUPŮ A VÝSLEDKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE

V roce 2006 byla publikována reakce adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumbromidem,^[2] při níž vznikal jako minoritní produkt derivát isochromanonů (Schéma 39). Tato sloučenina byla neočekávaná, především z důvodu nejasného původu laktonového karbonylu ve struktuře. Jediný zřejmý zdroj kyslíkového atomu představoval výchozí acylchlorid. Podnětem ke studiu způsobu vzniku derivátů isochromanonu byl tedy fakt, že autorům se v původní práci nepodařilo uspokojivě vysvětlit, jak v reakční směsi isochromanonový skelet vzniká. Kromě toho se mezi isochromanony nachází řada zástupců vykazujících zajímavou biologickou aktivitu, které by bylo možné touto cestou připravit. Rovněž se v této skupině organických sloučenin nachází velké množství biologicky aktivních zástupců, jejichž přítomnost může být potenciálně nebezpečná, například ve farmaceutických produktech. Znalost mechanismu vzniku isochromanonových derivátů, by mohla umožnit snížit jejich množství v surových produktech, například optimalizováním reakčních podmínek.

Schéma 39



Kromě návaznosti na výše zmiňovanou publikaci, vychází tato disertační práce z výzkumu shrnutého v mé diplomové práci,^[135] kde byla zkoumána

obecnost reakce vzhledem ke struktuře Grignardových činidel, přičemž jako acylchlorid byl vždy používán adamantan-1-karbonylchlorid. Dále byly předběžně studovány obměny reakčních podmínek a jejich vliv na výtěžky sledovaných isochromanonů. Tyto reakce byly prováděny s ekvimolárním poměrem acylchloridu a Grignardova činidla v přítomnosti dodatečných látek (TEA, BF_3 , AlCl_3 , CO_2) v reakční směsi. Rovněž byl studován vliv reakční doby na výtěžky isochromanonových derivátů. Poslední série pokusů byla zaměřena na sledování vlivu koncentrace různého poměru reakčních komponent. Analýzami na GC-MS bylo zjištěno, že tyto podmínky neovlivňují průběh reakce ani v pozitivním ani v negativním smyslu. Nicméně, tyto experimenty byly v rámci disertační práce zopakovány za přesněji definovaných podmínek a doplněny.

Tato práce je uspořádána jako soubor tematicky souvisejících uveřejněných prací s průvodním textem.¹ V komentáři jsem se zaměřila na popis experimentů, kterými jsem se snažila objasnit způsob vzniku isochromanonových derivátů při reakci acylchloridů s Grignardovými činidly. Publikované výsledky strukturních studií jsou komentovány jen stručně.

Publikace I–V tvořící podstatu této disertační práce jsou doprovázeny doplňujícími materiály. Tyto doplňující materiály jsou uloženy na CD, které je součástí této práce. Spolu s těmito doplňujícími materiály se na přiloženém CD nachází další dvě publikace, na jejichž vzniku jsem se významně podílela, ale nesouvisí s tématem práce.

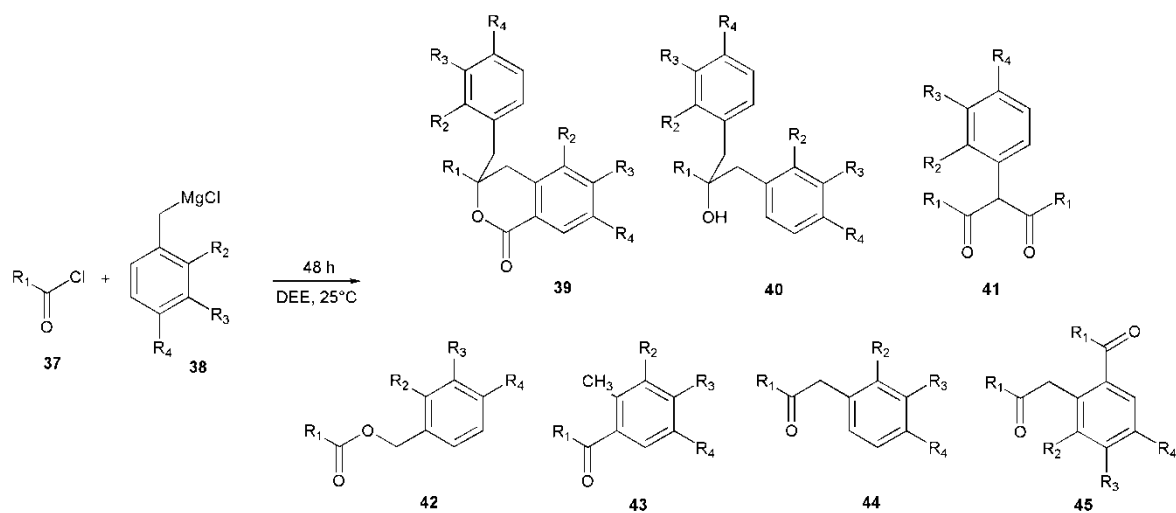
¹Studijní a zkušební řád Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně ze dne 22. dubna 2016, Díl 3 Disertační práce a její obhajoba, článek 47 Disertační práce, odstavec 1b.

4.1 Studium obecnosti reakce – vliv struktury acylchloridu

Jak již bylo zmíněno výše, složení směsi produktů reakce není příliš závislé na substituentech na benzenovém jádře Grignardova činidla. Byla připravena a v reakcích s adamantan-1-karbonylchloridem použita činidla s benzenovým jádrem substituovaným methylovou skupinou v polohách *-ortho*, *-meta*, *-para*, případně nesubstituovaným, jak je znázorněno na Schématu 40. Byl proveden i experiment s Grignardovým činidlem substituovaným methoxy skupinou v poloze *para*. Spektrum produktů bylo opět obdobné, ale směs nebylo možné rozdělit tak jako v případě methylem substituovaných činidel.

V rámci disertační práce byl zkoumán vliv struktury acylchloridu na průběh reakce a zejména na složení surového produktu. Jako první alternativní acylchlorid byl testován pivaloylchlorid. Při analýze reakční směsi připravené reakcí acylchloridu **37b** a látky **38c** byly detekovány pomocí GC-MS analogické produkty jako v případě použití acylchloridu **37a**. Protože v případě acylchloridu **37b** bylo možné všechny komponenty směsi analyzovat pomocí GC-MS již během 25 min (oproti více než 100 min v případě acylchloridu **37a**), byl nadále používán pivaloylchlorid pro studium vlivu podmínek reakce na složení produktu (viz kapitola 4.2). Kromě pivaloylchloridu byl dále testován chlorid kyseliny cyklohexankarboxylové. I v tomto případě byl v surovém produktu pomocí GC-MS detekován odpovídající isochromanon, ale jednotlivé komponenty surového produktu nebylo možné izolovat. Proto jsme se tímto acylchloridem dále nezabývali. Nicméně výše popsané výsledky ukazují na to, že vznik isochromanonu je obecný jev nezávislejší na jedné konkrétní struktuře acylchloridu.

Schéma 40

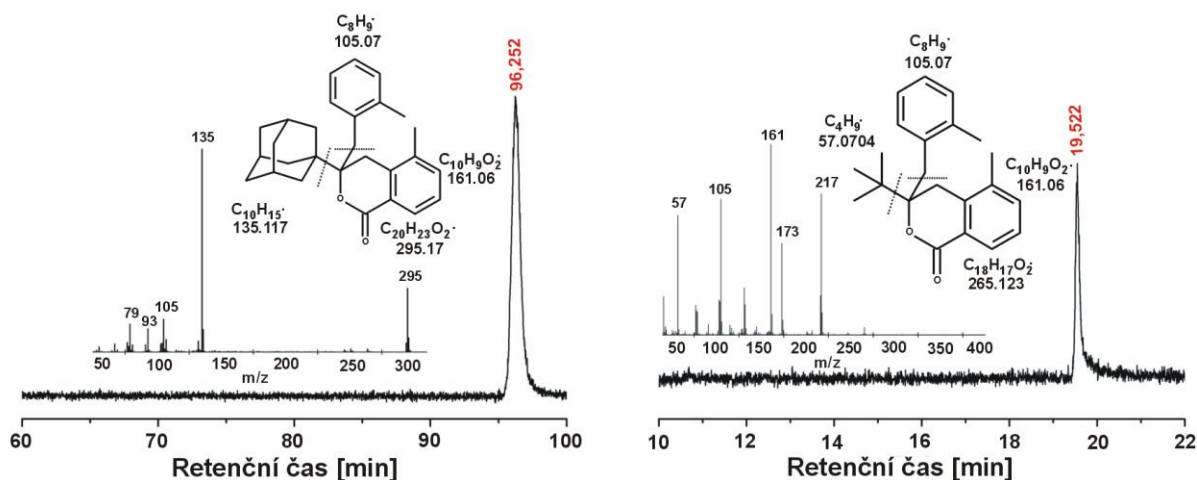


Tabulka 1

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
37a	Ad	-	-	-
37b	<i>t</i> -but	-	-	-
38a	-	H	H	H
38b	-	Me	H	H
38c	-	H	Me	H
38d	-	H	H	Me
39a–45a	Ad	H	H	H
39b–45b	Ad	Me	H	H
39c–45c	Ad	H	Me	H
39d–45d	Ad	H	H	Me
39e–45e	<i>t</i> -but	H	H	H
39f–45f	<i>t</i> -but	Me	H	H
39g–45g	<i>t</i> -but	H	Me	H
39h–45h	<i>t</i> -but	H	H	Me

4.2 Studium vlivu podmínek reakce na složení surového produktu

Nejprve byl studován vliv reakčních podmínek na zastoupení jednotlivých složek produktu, zejména pak na výtěžek isochromanonu. Jak již bylo zmíněno, spektrum produktů je do značné míry nezávislé na volbě jak Grignardova činidla, tak i acylchloridu. Reakce za použití látky **37a** vyžadovala velmi dlouhé časy analýz pomocí GC-MS (Obrázek 4), proto byla pro modelové reakce použita látka **37b**. Jako Grignardovo činidlo byl vybrán 3-methylbenzylmagnesiumchlorid (**38c**), protože byl již dříve nejčastěji používán a znali jsme tedy retenční časy širokého spektra komponent reakční směsi.



Obrázek 4- Chromatogramy a EI-MS spektra isochromanonových derivátů

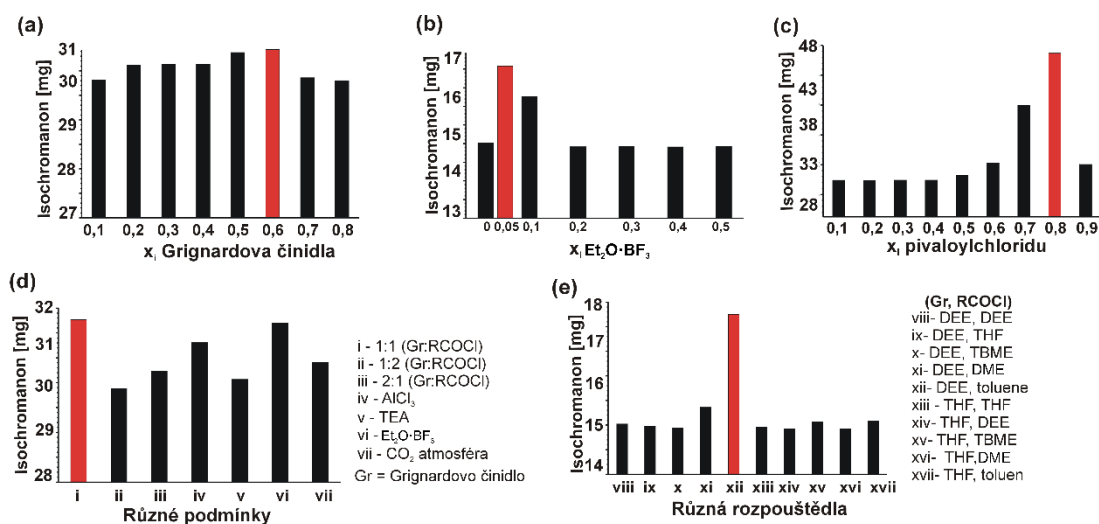
Obsah isochromanonu v surové reakční směsi byl analyzován kvantitativně v roztoku zpracované reakční směsi, aby byly vyloučeny pravděpodobně velké chyby způsobené izolací mnohdy relativně velmi malých množství sledovaného

isochromanonu. Ke konstrukci kalibrační křivky byl použit nezávisle připravený příslušný isochromanon a jako interní standard byl používán benzofenon. Reakční směsi byly zpracovávány s analytickou přesností a chyba reprodukovatelnosti experimentů nepřesahovala chybu stanovení metodou GC-MS, tedy 5 %.

Na Obrázku 5 jsou znázorněny výtěžky isochromanonu (absolutně v mg) v závislosti na proměnných podmínkách studované reakce. Nejvyšší dosažený výtěžek v dané sérii je zvýrazněn červeně. Každá ze sérií reakcí uvedená na Obrázku 5 byla prováděna s jinou šarží Grignardova činidla, proto se zde mohou objevovat jiné hodnoty výtěžků i pro jinak stejné podmínky.

Prvním studovaným parametrem reakce byl stechiometrický poměr dvou hlavních komponent, tedy Grignardova činidla **38c** a acylchloridu **37b**. Tento poměr může ovlivnit množství některých komponent ve směsi. Pokud by tyto komponenty byly intermediáty isochromanonu, mohlo by jejich vyšší množství ve směsi vést i ke zvýšení výtěžků sledovaných isochromanonů. Například je zřejmé, že pro vznik terciárního alkoholu **40** jsou zapotřebí dva ekvivalenty Grignardova činidla a jeden ekvivalent acylchloridu. Rovněž molekula isochromanonu obsahuje dvě benzenová jádra, proto je velmi pravděpodobné, že se na jeho vzniku podílejí nejméně dvě molekuly Grignardova činidla. Počet nezbytně nutných molekul acylchloridu **37** je diskutabilnější. Zřejmá je například nutná participace dvou molekul acylchloridu při vzniku dioxo derivátů **41**. Na druhou stranu, počet molekul acylchloridu nutných pro vznik sledovaných isochromanonů byl od počátku jednou z klíčových otázek této práce. Aby bylo možno posoudit vliv nadbytku některé z reakčních komponent, byly provedeny modelové reakce s různými poměry Grignardova činidla a s různými výchozími koncentracemi chloridu kyseliny. Vzhledem k technickým omezením provádění reakce nemají tyto dva přístupy vzájemný vztah, neboť v prvním případě bylo k pevně danému množství acylchloridu **37b** v 5 cm³

rozpouštědla přidáváno různé množství roztoku Grignardova činidla o známé koncentraci (v každé reakční směsi byla tedy nutně jiná koncentrace acylchloridu), zatímco ve druhé sérii reakcí byla proměnná pouze výchozí koncentrace acylchloridu **37b** a množství, stejně jako koncentrace Grignardova činidla bylo vždy stejné. Změna poměru Grignardova činidla (Obrázek 5a) neměla na výtěžek isochromanonu prakticky žádný vliv, zatímco přibližně čtyřnásobný přebytek acylchloridu **37b** (Obrázek 5c) zřetelně podpořil tvorbu požadovaného produktu.



Obrázek 5 - Výtěžky isochromanonu (absolutně v mg) v závislosti na proměnných podmínkách studované reakce

Dále byl studován vliv přidavku různých potenciálních katalyzátorů reakce (TEA, Et₂O·BF₃, AlCl₃) či možného zdroje karbonylu (CO₂), nicméně žádný významný pozitivní vliv se neprojevil (Obrázek 5d). Protože je známo, že se rozpouštědlo podílí na vzniku některých komponent reakční směsi (například rozkladem diethyletheru působením acylchloridu vzniká příslušný ethylester) byla provedena reakce v různých kombinacích rozpouštědel (Obrázek 5e). Grignardovo činidlo se nicméně musí připravovat v rozpouštědle s elektrondonorními atomy (ethery, případně terciární aminy)^[2] z čehož

pramenilo základní omezení výběru vhodných rozpouštědel. Pro reakce, jejichž výsledky jsou znázorněny na Obrázku 5viii–xii bylo Grignardovo činidlo připraveno v diethyletheru. V případě reakcí, jejichž výsledky jsou zobrazeny na Obrázku 5xiii–xvii bylo Grignardovo činidlo připraveno v tetrahydrofuranu a poté přidáváno do roztoku chloridu kyseliny o známé koncentraci, rozpuštěné v odpovídajícím rozpouštědle, jak je uvedeno ve vysvětlivce grafu na Obrázku 5e. Jako zajímavý, i když dosud ne zcela uspokojivě vysvětlený, se ukázal být případ, kdy bylo Grignardovo činidlo připraveno konvenčně v diethyletheru a tento roztok byl ponechán reagovat s látkou **37b** rozpuštěnou v suchém toluenu (Obrázek 5e, reakce xii).

Výše popsané změny podmínek nevedly k jednoznačnému určení komponent směsí klíčových pro vznik sledovaného isochromanonu. Očekávali jsme například, že za určitých okolností bude výtěžek isochromanonu výrazně vyšší nebo naopak, že isochromanon nebude vznikat vůbec. Jak ale vyplývá z výše uvedeného, výtěžky isochromanonu byly ve všech sériích reakcí, až na ojedinělé a nepříliš výrazné výjimky přibližně stejné. Jediným relevantním náznakem by mohl být trend evidentní na Obrázku 5c, tedy že určitý přebytek acylchloridu v reakční směsi zvyšuje výtěžek isochromanonu. Je oprávněně předpokládat, že některé komponenty surového produktu přítomné v reakční směsi by se mohly podílet na vzniku sledovaného isochromanonu. Proto byla pozornost zaměřena na izolaci, případně nezávislou syntézu standardů reakčních komponent a studium jejich role v reakční směsi.

4.3 Příprava standardů komponent reakční směsi a hypotetických intermediátů

Protože studium složení produktu v závislosti na podmínkách reakce nepřineslo zásadní poznatky k objasnění mechanismu vzniku isochromanonů, bylo přistoupeno k jiné strategii, která spočívala v nezávislé přípravě či izolaci hypotetických intermediátů ze surových reakčních směsí a podrobení těchto látek obdobným podmínkám, které panují v originální studované reakci s cílem posoudit vliv takto obohacené reakční směsi na výtěžek hledaného isochromanonu.

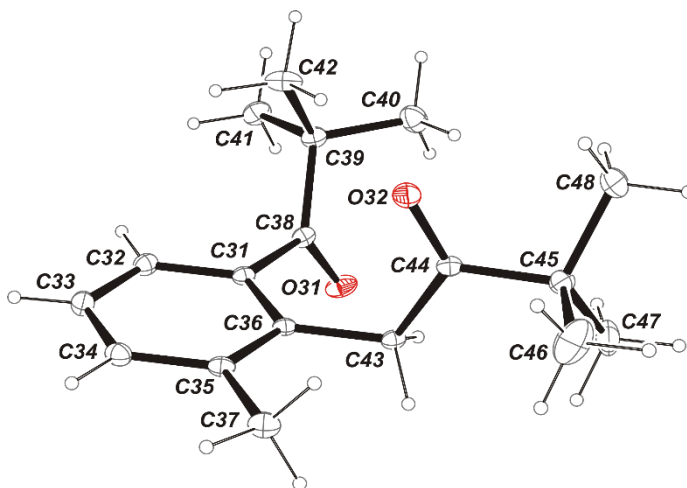
4.3.1 Nové látky izolované přímo z reakčních směsí

Směsi produktů získané reakcí acylchloridů s Grignardovými činidly byly velmi komplikované a ne vždy se dařilo všechny látky z dané reakce izolovat čisté. Proto bylo nutné pro jejich identifikaci kombinovat metody GC-MS, NMR a RTG, nicméně kombinací výsledků ze všech detailně studovaných reakcí (různé acylchloridy a různá Grignardova činidla) se podařilo složit pestrou mozaiku látek přítomných v surovém produktu. Rovněž se podařilo látky konkrétního typu identifikovat v chromatogramech i těch reakčních směsí, kde se je podařilo separovat. K tomu byla využita analogie založená na sledování charakteristických fragmentů v MS spektrech a retenčního času.

Diketony

Ze surové směsi získané reakcí acylchloridu **37b** a Grignardova činidla **38b** se podařilo izolovat další, dosud neznámý a nutno přiznat i neočekávaný produkt

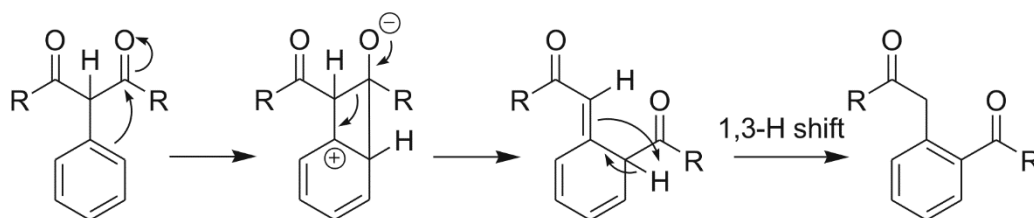
reakce. Tato látka **45f**, podle ^{13}C NMR spektroskopie se dvěma neekvivalentními oxo skupinami, byla získána ve formě monokrystalu a její struktura tak byla potvrzena pomocí RTG difrakční analýzy (Obrázek 6).



Obrázek 6- ORTEP diagram látky 45f

Analogická látka byla izolována a identifikována pomocí NMR i z reakce látky **38b** s **37a**. Zdá se tedy, že tyto sloučeniny jsou opět obecným produktem vznikajícím ve všech studovaných reakcích. Na Schématu 41 je znázorněn možný mechanismus vzniku této neočekávané látky.

Schéma 41

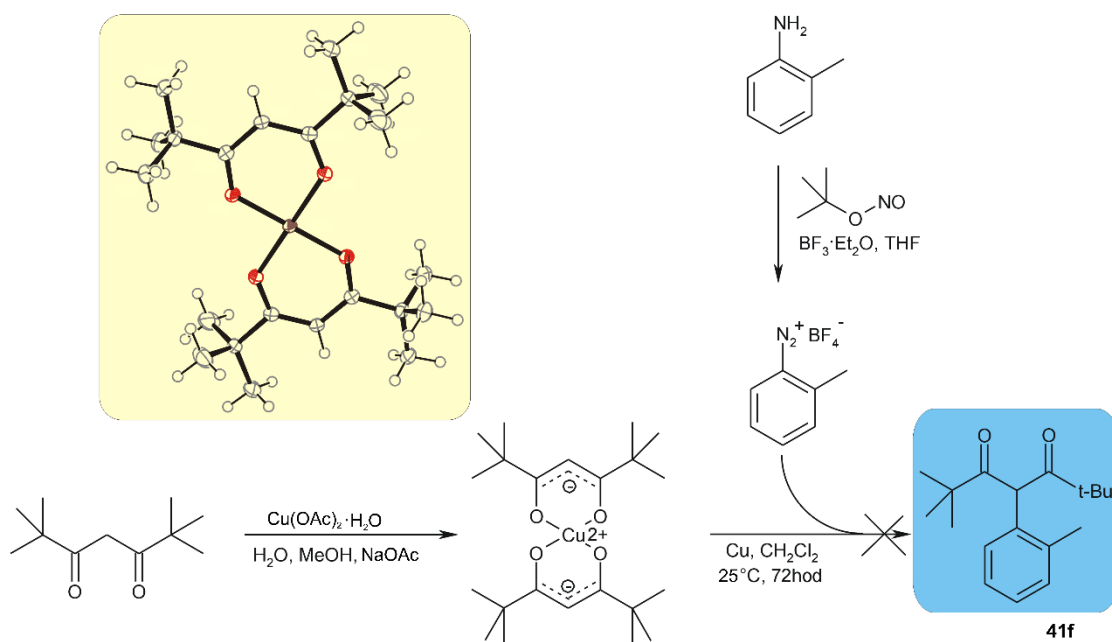


4.3.2 Příprava standardů a intermediátů a jejich využití při studiu mechanismu

Odhalení přítomnosti a potvrzení struktury dosud neznámé komponenty směsí, výše popsané látky **45f**, nás přivedlo k prozkoumání možné přeměny této látky na isochromanon reakcí s odpovídajícím Grignardovým činidlem. Pro tyto účely bylo nutné připravit větší množství této látky z předpokládaného prekursoru (látky **41f**), který se jevil jako nejracionálnější předcházející mezistupeň.

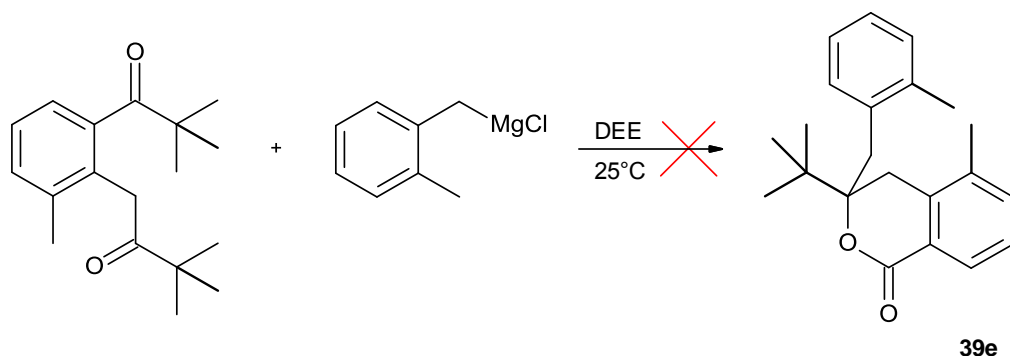
Pro přípravu látky **41f** byl navržen sled reakcí zobrazený na Schématu 42. Jediný v literatuře popsaný postup vedoucí k požadovanému dionu **41f**, zahrnuje reakci příslušné diazoniové soli s 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptadionovým komplexem dvojmocné mědi za katalýzy mědi elementární.^[136] Diazoniová sůl byla připravena dle literárního postupu reakcí *o*-toluidinu, *tert*-butyl-nitritu a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ v prostředí THF a získána ve výtěžku 67%.^[137] Rovněž bez problémů byl připraven obecně známou reakcí komerčně dostupného 2,2,6,6-tetramethylheptan-3,5-dionu s octanem měďnatým příslušný měďnatý komplex, jehož struktura byla potvrzena RTG difrakční analýzou (ORTEP diagram je vložen ve Schématu 42). V posledním kroku zamýšlené syntézy však požadovaný produkt **41f** nevznikl ani při opakování reakce za jiných teplot. Pomocí GC-MS analýz se nepodařilo požadovaný dion detekovat. Tento negativní výsledek je možno vysvětlit fyzikální podobou použité elementární mědi.

Schéma 42

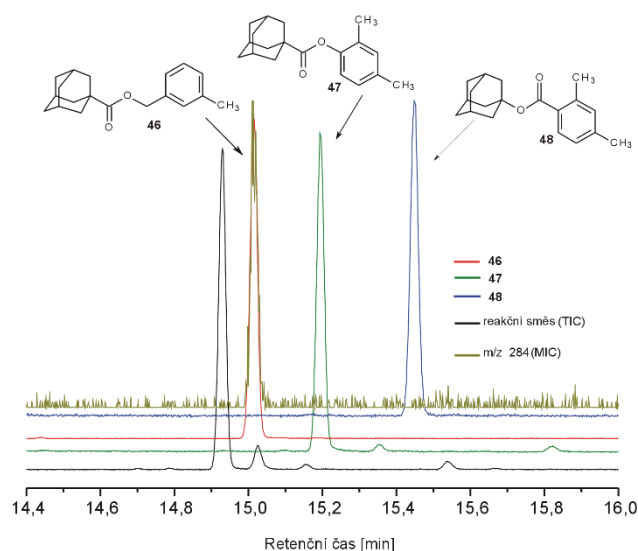


S malým množstvím diketonu **45f** izolovaným z reakce příslušného acylchloridu a Grignardova činidla byl proveden experiment, kdy byl diketon **45f** ponechán reagovat s Grignardovým činidlem **38b** (Schéma 43). Pokud by diketon byl prekurzorem isochromanonu, dal by se při této reakci očekávat jeho vznik. V reakční směsi se však i po dlouhé době vyskytoval pouze nezreagovaný diketon, což byl nečekaný výsledek vzhledem k přítomnosti dvou oxo skupin. Nicméně tuto reakci nebylo možné opakovat z důvodu velmi malého množství dostupného diketonu **45f**.

Schéma 43

*Estery*

Jak již bylo zmíněno výše, jednou možností při studiu reakčního mechanismu je postupná syntéza jednotlivých předpokládaných intermediátů, které by pak za daných podmínek reakce měly poskytovat stejný produkt, jako původní výchozí látky. Již během diplomové práce byly připraveny isomerní estery **46–48** a byla studována jejich přítomnost v reakční směsi. Estery znázorněné na Obrázku 7 byly připraveny reakcí příslušného acylchloridu s alkoholem za přítomnosti pyridinu.



Obrázek 7 – Porovnání chromatogramů připravených esterů a surového produktu studované reakce

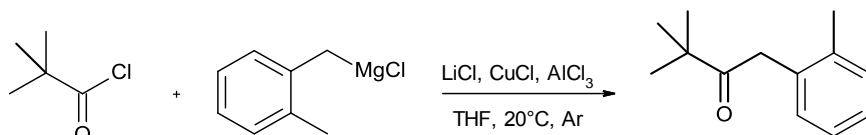
Estery **47** a **48** nebyly průkazně v reakční směsi přítomné, jak dokládají

porovnané chromatogramy standardů se selektivně zesíleným signálem m/z 284 (molekulový pík hledaných esterů). Naproti tomu přítomnost esteru **46** byla potvrzena jednoznačně.

Ketony

I přes ne zcela uspokojivé poznatky získané z modelových reakcí s výše uvedenými estery, se jevila jako další možnost prozkoumat obdobným způsobem roli ketonu **44** jakožto velmi pravděpodobného intermediátu při vzniku isochromanonových derivátů. Ketony **44** vznikají při reakci acylchloridů s Grignardovými činidly jako jedny z hlavních produktů a lze je obvykle z těchto směsí izolovat. Nezávisle lze ketony **44** připravit s využitím již zmíněných výchozích látek za katalýzy měďnými a hlinitými solemi, jak je znázorněno na Schématu 44.^[137] Tato reakce je relativně rychlá a požadovaný keton nedoprovází nežádoucí vedlejší produkty.

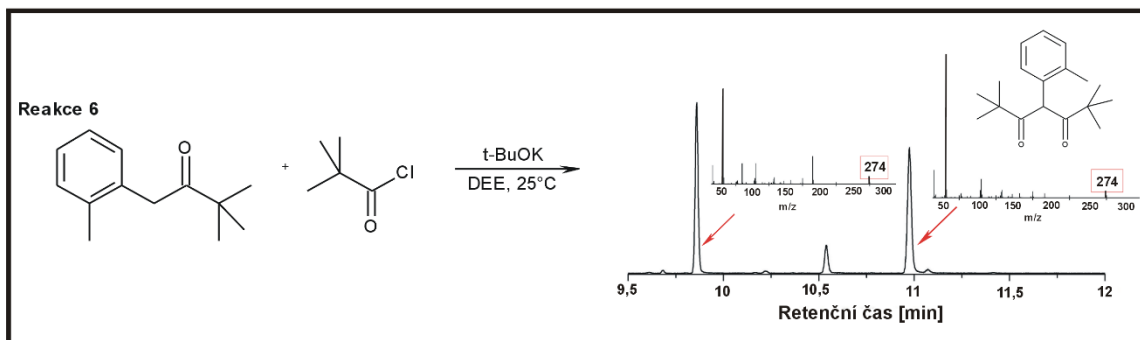
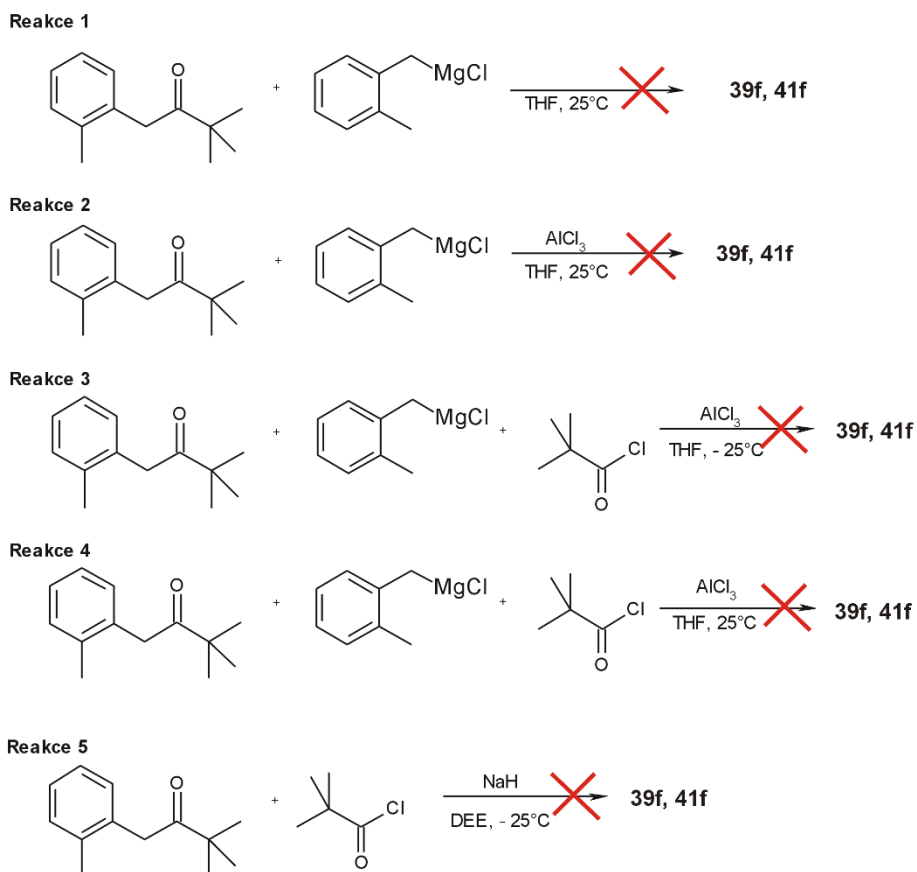
Schéma 44



Následně bylo provedeno několik modelových reakcí (Schéma 45), které měly za účel odhalit chování ketonu **44f** za simulovaných podmínek původní reakce. Nejprve byla vyzkoušena reakce ketonu **44f** s Grignardovým činidlem **38b** za klasických podmínek reakce (THF, laboratorní teplota). Jelikož nebyla prokázána žádná souvislost mezi reakčními podmínkami a vznikem očekávaného isochromanonů **39f**, byla reakce provedena v přítomnosti AlCl₃, který může nahradit MgCl₂ *in situ* vznikající v klasické reakční směsi. U reakcí provedených v přítomnosti Grignardova činidla došlo ke vzniku očekávaného alkoholu **40f** a dalších minoritních látek, ovšem požadovaný isochromanon **39f**

ani dion **41f** nebyl v reakční směsi pomocí analýzy GC-MS identifikován (pro analytické účely k dispozici byl autentický standard isochromanonů izolovaný z reakčních směsí a identifikovaný pomocí instrumentálních metod).

Schéma 45



Následně byl postup modifikován. Grignardovo činidlo bylo přidáno do roztoku ketonu **44f**, poté byl přidán acylchlorid **37b** a byla reakce ponechána míchat při

laboratorní teplotě. Pomocí GC-MS byl v surovém produktu zjištěn opět výskyt alkoholu **40f** a nebyla potvrzena přítomnost hledaného isochromanonu. Stejných výsledků bylo dosaženo při provedení reakce za laboratorní teploty. U dalších dvou reakcí byl ponechán reagovat keton **44f** s acylchloridem **37b** v přítomnosti NaH a *t*-BuOK. Jako první z těchto dvou reakcí byla provedena reakce s NaH. Na základě GC-MS analýzy nebyl prokázán vznik ani jedné z očekávaných látek. V případě reakce prováděné v přítomnosti *t*-BuOK, byl zaznamenán výskyt dvou látek, jejichž hmotnostní spektrum naznačovalo, že by mohlo jít o dion **41f**. Pro identifikaci byl použit standard dionu **41f** izolovaný ze surové reakční směsi reakce acylchloridu **37b** a Grignardovým činidlem **38b**.

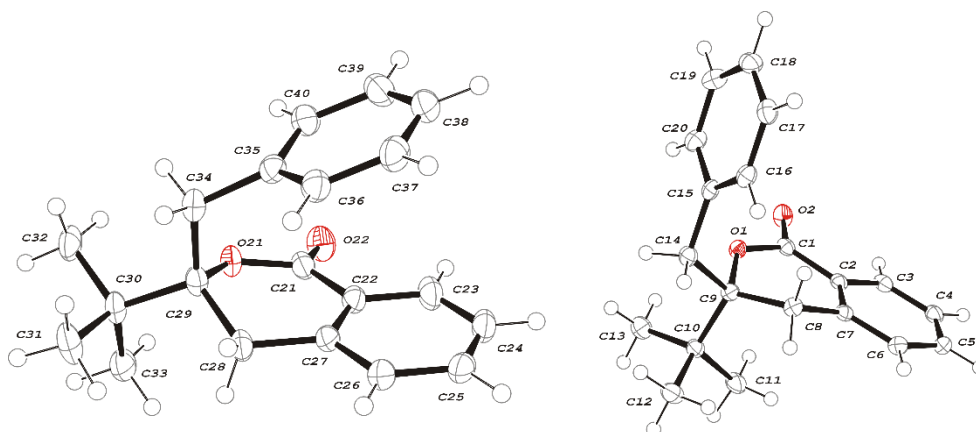
Isochromanony

Jak již vyplynulo z předchozího textu, sledované isochromanony vznikaly při všech studovaných reakcích acylchloridů s Grignardovými činidly. V případě isochromanonů izolovaných z reakcí AdCOCl a *t*-BuCOCl se třemi různými Grignardovými činidly **38a–c** (viz Schéma 40) byly připraveny monokrystaly vhodné pro RTG difrakční analýzu. Kromě potvrzení molekulární struktury těchto látek byla zkoumána jejich konformace, především ve spojení s poznatky publikovanými v originální publikaci z roku 2006.^[2] Díky flexibilitě oxanonového kruhu mohou molekuly isochromanonů zaujímat dvě výrazně odlišné konformace, ve kterých jsou roviny proložené benzenovými kruhy benzylu a isochromanonového skeletu vzájemně přibližně rovnoběžné (uzavřená konformace) nebo na sebe kolmé (otevřená konformace).

V publikované struktuře^[2] nesubstituovaného isochromanonu **39a**, autoři popisují přítomnost obou konformerů, přičemž každá z nich tvoří vlastní vrstvu se zastoupením obou enantiomerů. Oproti tomu v krystalu isochromanonu **39c** zauímají všechny molekuly uzavřenou konformaci a v krystalu isochromanonu

39b naopak konformaci otevřenou. Všechny pozorované formy jsou i s hodnotami velikosti úhlu mezi zmíněnými rovinami uvedeny v Tabulce 2. Přestože v otevřeném konformeru lze vnímat umístění objemného adamantanu v axiální poloze a v uzavřeném konformeru jakoby v ekvatoriální poloze, zdá se, že v tomto případě nebude analogie se substituovaným cyklohexanem zcela platná, neboť na oxanonovém kruhu je pouze jediný další uhlík v hybridním stavu sp^3 . Hlavními silami určujícími konformační chování isochromanonových derivátů v krystalu budou patrně π - π interakce mezi aromatickými kruhy. Zejména s ohledem na biologickou aktivitu derivátů isochromanonu je tato existence dvou stabilních, výrazně geometricky odlišných, konformerů zajímavá.

V případě látky **39e** se podařilo získat dva polymorfy v závislosti na podmínkách krystalizace. Polymorf s molekulami v uzavřené konformaci zobrazený na Obrázku 8 vlevo, byl připraven krystalizací z hexanu za nižší teploty ($-30\text{ }^\circ\text{C}$) zatímco polymorf s otevřenou konformací, zobrazen na Obrázku 8 vpravo, krystalizoval opět z hexanu, ale při pokojové teplotě.



Obrázek 8- ORTEP diagramy dvou polymorfů látky **39e**

Protože snahy o objasnění mechanismu vzniku těchto derivátů dlouho nevedly k rozumným a publikovatelným výsledkům, bylo rozhodnuto konformační studii isochromanonových derivátů publikovat v časopisu *Journal of Molecular Structure* v čísle věnovaném polymorfii. (PUBLIKACE I)

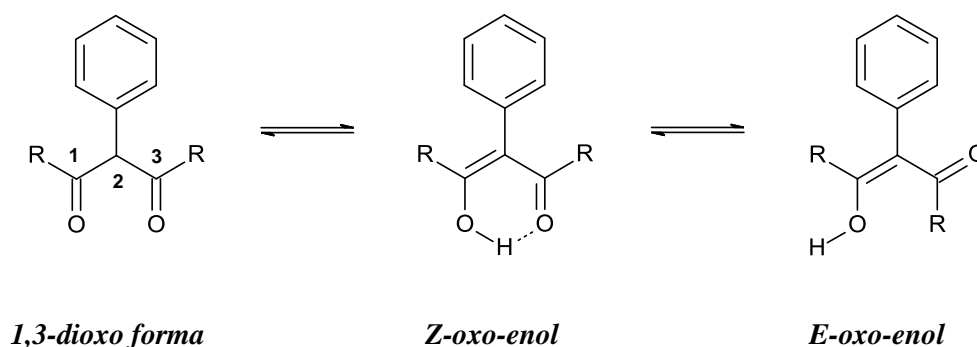
Tabulka 2

isochromanon	Θ [°] ^a	
	otevřená forma	uzavřená forma
39a	88,47	24,05
39b	87,33	-
39c	-	21,32
39e	-	22,91
39e	88,89	-
39f	-	36,07
39g	-	21,67

^a úhel mezi rovinami proloženými uhlíkovými atomy aromatického kruhu benzyly a isochromanonu

Diony

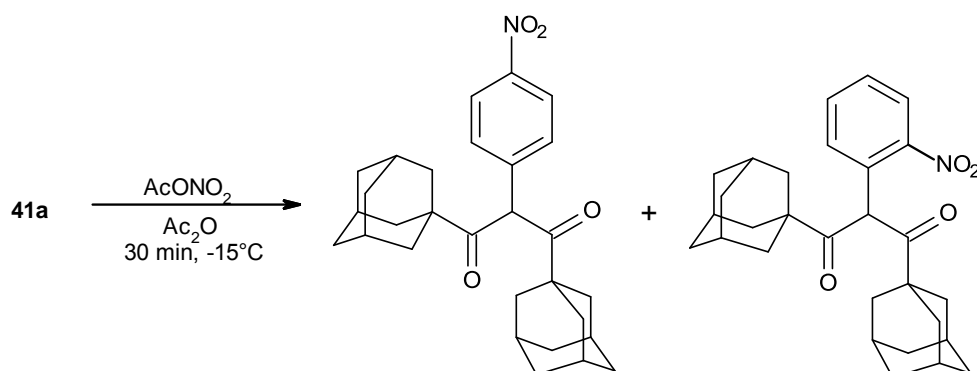
Jednou ze skupin produktů, které vždy vznikaly při reakci benzylových Grignardových činidel spolu s acylchloridy, byly látky **41** obsahující 1,3-dionový systém (označované v této práci jako diony). U těchto látek byla podrobněji studována struktura v pevné fázi i v roztoku. Obecně pro látky tohoto typu, jsou brány v úvahu tři formy – 1,3-dioxo, *Z*-oxo-enol a *E*-oxo-enol forma znázorněné na Obrázku 9.



Obrázek 9- Tři možné formy 1,3-dionového systému

Substituenty v polohách 1, 2 a 3 pak silně ovlivňují posun rovnováhy k té či oné formě. Z-keto-enol forma je upřednostňována, jestliže jsou navázány nepřilíš objemné substituenty nebo atom vodíku. Objemné substituenty pak brání planárnímu uspořádání této keto-enol formy. Studie 1,3-dionů pomocí neutronové difrakce potvrdila, že tyto struktury jsou i v pevné fázi přinejmenším částečně enolyzované.^[138] Tento poznatek se rozchází s našim zjištěním získaným při studiu 1,3-di(1-adamantyl)propan-1,3-dionů pomocí vibrační spektroskopie, RTG a NMR. Diony **41a**, **41c** a **41d** izolované z reakcí chloridu kyseliny **37a** a příslušných Grignarových činidel **38a**, **38c** a **38d** existují v pevném stavu výhradně v dioxo formě. Tato série byla obohacena o látky získané nitrací dionu **41a** (Schéma 46), přičemž u obou získaných regioisomerů byla opět pozorována pouze dioxo forma.

Schéma 46



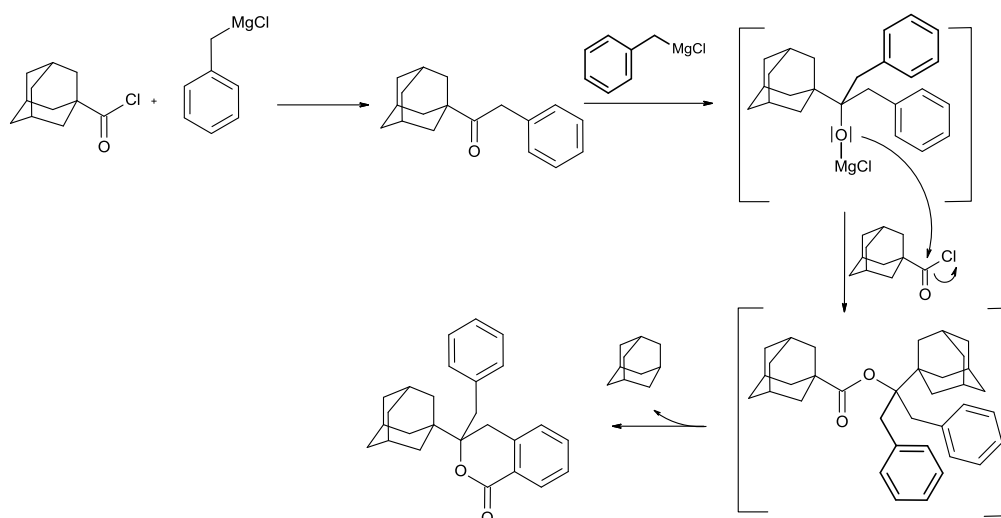
Tato pozorování mohou být vysvětlena právě sterickým bráněním objemných adamantylových substituentů, které znemožňují vznik rovinného uspořádání oxo-enol formy. Pomocí NMR bylo potvrzeno, že i v roztoku se vyskytují exklusivně dioxo formy. Celá tato studie týkající se struktury látek s 1,3-dioxo systémem byla publikována v časopise *Journal of Molecular Structure* a je zahrnuta v této práci jako PUBLIKACE II.

Během provádění modelových reakcí byla izolována řada komponent reakčních směsí, z nichž u relativně velkého množství byly úspěšně připraveny monokrystaly vhodné pro RTG difrakční analýzu. Struktury některých méně důležitých látek, u nichž nebylo předpokládáno uvedení v jiném typu publikace, byly publikovány formou krátkého sdělení v krystalografickém periodiku (PUBLIKACE III–V).

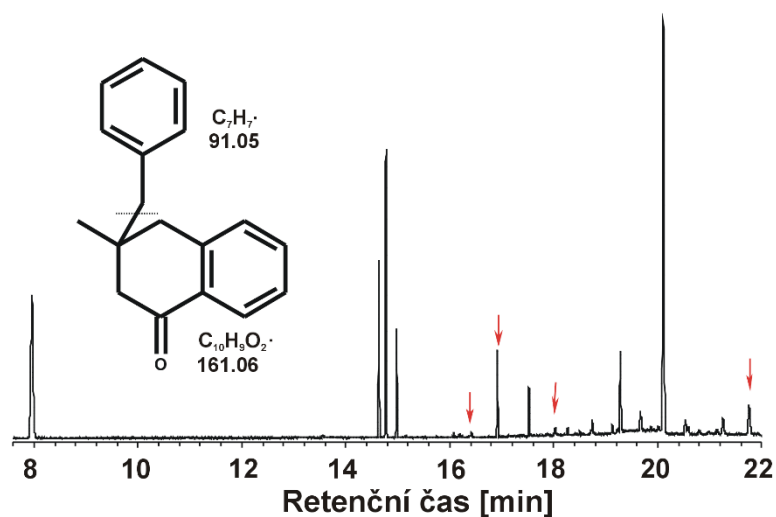
4.4 Sledování distribuce selektivního izotopového značení výchozích látek

Jak vyplývá z předchozí kapitoly, pokusy o izolaci komponent reakční směsi a jejich využití k objasnění způsobu vzniku sledovaných isochromanonů neposkytly uspokojivé výsledky. Jako poslední možnost tedy bylo využito sledování distribuce izotopického značení výchozích látek pomocí NMR či MS. Na základě jednoho z možných mechanismů vzniku isochromanonu (Schéma 47) byla navržena možnost sledování inkorporace kyslíkového atomu pomocí ^{18}O značeného acylchloridu a možnost sledování distribuce ^{13}C značení karbonylové skupiny acylchloridu.

Schéma 47



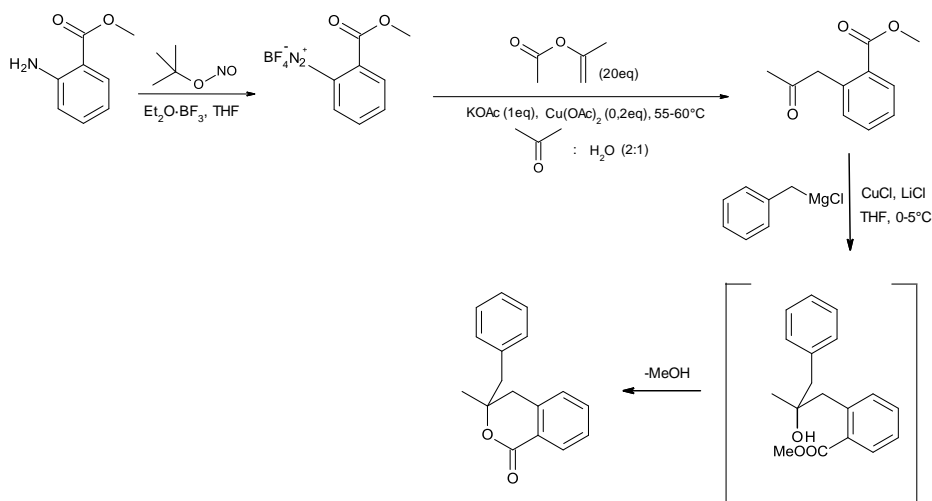
Jak již bylo zjištěno, reakce je do značné míry nezávislá na volbě acylchloridu. Proto byla navržena a rozpracována možnost sledování distribuce ^{13}C uhlíku karbonylové skupiny acylchloridu. Jediný komerčně dostupný takto značený chlorid kyseliny je $[^{13}\text{C}1]$ -acetylchlorid. Protože ale dosud nebyl acetylchlorid, ani jiný podobný stericky nebráněný acylchlorid, ve studované reakci s Grignardovými činidly použit, bylo nutné, před provedením samotné reakce s již obohacným $[^{13}\text{C}1]$ -acetylchloridem, nejprve zjistit, zda i při této reakci vzniká detekovatelné množství příslušného isochromanonu. Proto byla provedena reakce acetylchloridu s Grignardovým činidlem **38a**, která byla po zpracování analyzována pomocí GC-MS. Byla zjištěna přítomnost velkého množství produktů, z nichž čtyři mohly být, podle výskytu charakteristického fragmentu $m/z=161$, hledaným isochromanonem (Obrázek 10).



Obrázek 10 – Chromatogram surové směsi po reakci acetylchloridu s Grignardovým činidlem **38a**. Šipky vyznačují píky s charakteristickou hodnotou pro hledaný isochromanon $m/z = 161$

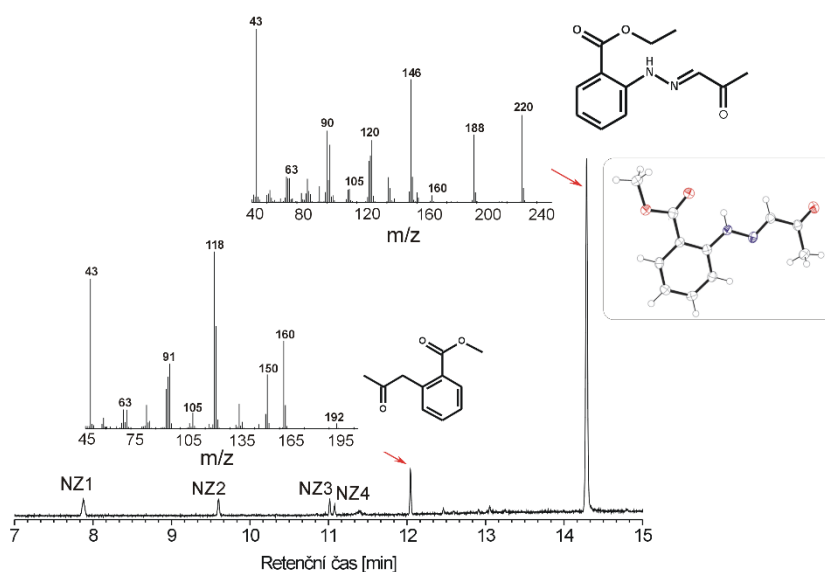
Koncentrace těchto látek však neumožňovala jejich separaci ze směsi a identifikaci, proto bylo přikročeno k nezávislé syntéze autentického vzorku požadovaného isochromanonu, potenciálně vznikajícího při reakci acetylchloridu s Grignardovým činidlem **38a**. Dle publikovaných postupů^{[139][140]} byla navržena syntéza zobrazená na Schématu 48.

Schéma 48



V prvním kroku byla připravena diazoniová sůl z methylesteru kyseliny anthranilové.^[139] Izolace této diazoniové soli nebyla obtížná a tato látka byla získána ve výtěžcích v rozmezí 65–80%. Identifikace byla provedena pomocí NMR

V následujícím kroku byla diazoniová sůl ponechána reagovat s propen-2-yl-acetátem.^[140] Přestože měla tato reakce dle literatury proběhnout hladce za vzniku požadovaného methyl-2-(2-oxopropyl)benzoátu, analýza surové reakční směsi pomocí GC-MS (Obrázek 11), ukázala kromě požadované látky, pět dalších produktů v relativním zastoupení (NZ1 – 12%, NZ2 – 8%, NZ3 – 4%, NZ4 – 6 %, požadovaný ester 19% a majoritní látka 51 %).



Obrázek 11 – Chromatogram produktu reakce diazoniové soli s propen-2-yl-acetátem

Reakční směs byla rozdělena na pět frakcí pomocí sloupcové chromatografie a jednotlivé frakce byly identifikovány pomocí NMR. V případě majoritního

produktu se podařilo vypěstovat monokrystal a pomocí RTG difrakční analýzy potvrdit strukturu tohoto nežádoucího vedlejšího produktu navrženou na základě NMR spektra (Obrázek 11). Je nutné poznamenat, že v původní publikaci nebyla o žádném takovém vedlejším produktu zmínka. Reakce byla opakována za stejných podmínek, ovšem složení surového produktu bylo obdobné jako v prvním případě.

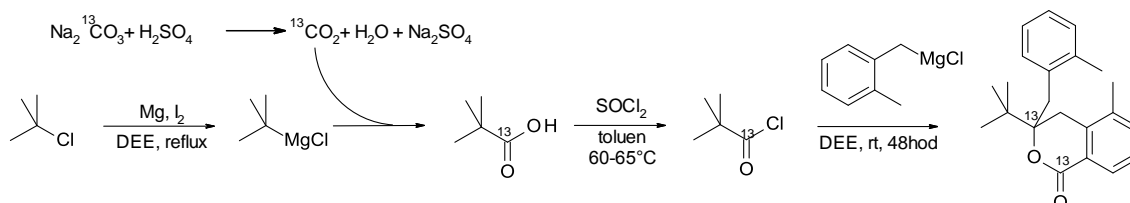
Po tomto zjištění byla, s cílem zvýšit výtěžek požadované látky, metoda modifikována prodloužením reakční doby nebo použitím acetonitrilu, místo acetonu. Ani jedna z těchto obměn nepřispěla k uspokojivému výtěžku methyl-2-(2-oxopropyl)benzoátu. Proto bylo přistoupeno k dalším pokusům s cílem získat potřebný intermediát v uspokojivém výtěžku. Během první reakce byla směs octanů (KOAc a Cu(OAc)) přikapávána do reakční směsi při pokojové teplotě, což opět nevedlo k dostatečně vysokému výtěžku požadovaného benzoátu. Stejná situace nastala i v případě, kdy reakční směs během přidávání směsi octanů byla ochlazována. Obrat nastal během reakce, při které byla směs uvedených octanů dávkována do reakční směsi za varu. I přes prvotní neúspěch, se po optimalizaci podmínek, podařilo připravit benzoátový intermediát ve výtěžku 45 %.

V posledním kroku byl benzoátový intermediát ponechán reagovat s benzylmagnesiumchloridem za přítomnosti ekvimolárního množství CuCl a LiCl v THF při teplotě 0–5 °C. Isochromanon v reakční směsi detekován nebyl. Proto byla reakce modifikována a provedena bez přídavku CuCl a LiCl v DEE. V této reakční směsi byl požadovaný isochromanon detekován pomocí GC-MS. Vzhledem k nízké koncentraci jej však nebylo možné izolovat a jednoznačně identifikovat. Za takto nejistých okolností nebyla reakce s relativně drahým [¹³C1]acetylchloridem provedena.

Jak již bylo zmíněno výše, využít jediný komerčně dostupný acylchlorid, tedy [¹³C1]-acetylchlorid, k detekci distribuce značení karbonylového uhlíku do

struktury isochromanonu se nepodařilo. Proto byla navržena možnost sledování distribuce ^{13}C uhlíku karbonylové skupiny pivaloylchloridu. Jelikož značený [^{13}C]-pivaloylchlorid není komerčně dostupný, byl vypracován postup syntézy, vedoucí k jeho přípravě (Schéma 49).

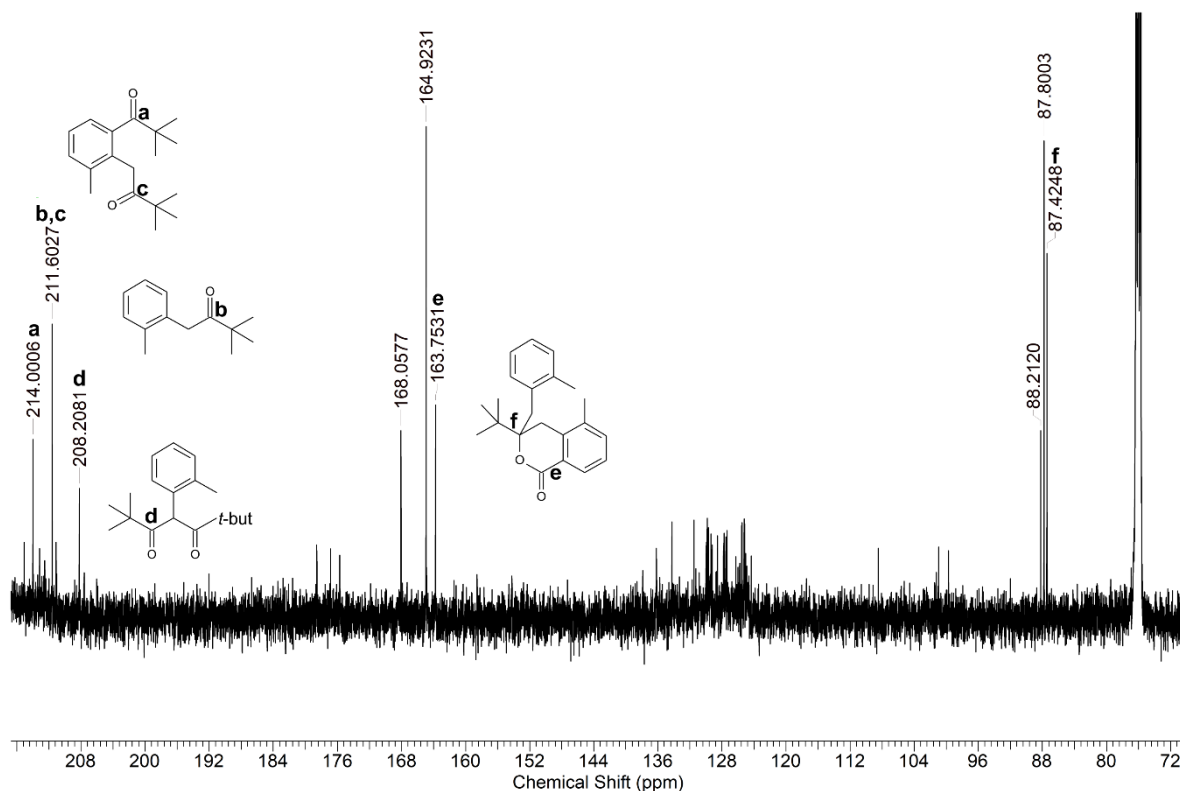
Schéma 49



V prvním kroku bylo připraveno Grignardovo činidlo z *tert*-butylchloridu.² Paralelně s touto reakcí byl vyvíjen značený $^{13}\text{CO}_2$ rozkladem komerčně dostupného $\text{Na}_2^{13}\text{CO}_3$ kyselinou sírovou a jímán do tlakové tlustostěnné zkumavky chlazené kapalným dusíkem. Následně bylo Grignardovo činidlo převedeno k $^{13}\text{CO}_2$ do tlustostěnné zkumavky proudem dusíku při teplotě -90°C . Po přidání Grignardova činidla k pevnému $^{13}\text{CO}_2$ byla tlustostěnná zkumavka uzavřena, směs byla pomalu ohřívána až na pokojovou teplotu a ponechána míchat 48 h. Reakce byla ukončena nalitím směsi na led a okyselením 1M HCl. Po zpracování směsi byla získána značená kyselina ve výtěžku 60 %. Chlorid kyseliny byl poté připraven reakcí s SOCl_2 v toluenu ve výtěžku 49 %. Značený chlorid byl ponechán reagovat s Grignardovým činidlem **38b** za podmínek studované reakce. Surová reakční směs byla rozdělena na pět frakcí pomocí sloupcové chromatografie a jednotlivé frakce byly analyzovány pomocí NMR (Obrázek 12).

² Protože příprava Grignardova činidla z 1-bromadamantanu či 1-chloradamantanu je jen obtížně reprodukovatelná a výtěžky jsou nízké, byla pozornost věnována právě *t*-butylovým derivátům.

Přestože jednotlivé frakce obsahovaly směsi produktů, byla jejich identifikace provedena s pomocí neznačených komponent směsi nezávisle izolovaných z předchozích reakcí (Obrázek 12). Na základě kvalitativního porovnání relativních intenzit signálů se domníváme, že v obou pozicích, tedy **e** i **f** ve struktuře isochromanonů, je patrné obohacení isotopem ^{13}C a oba uhlíkové atomy tedy pochází z výchozího pivaloylchloridu.

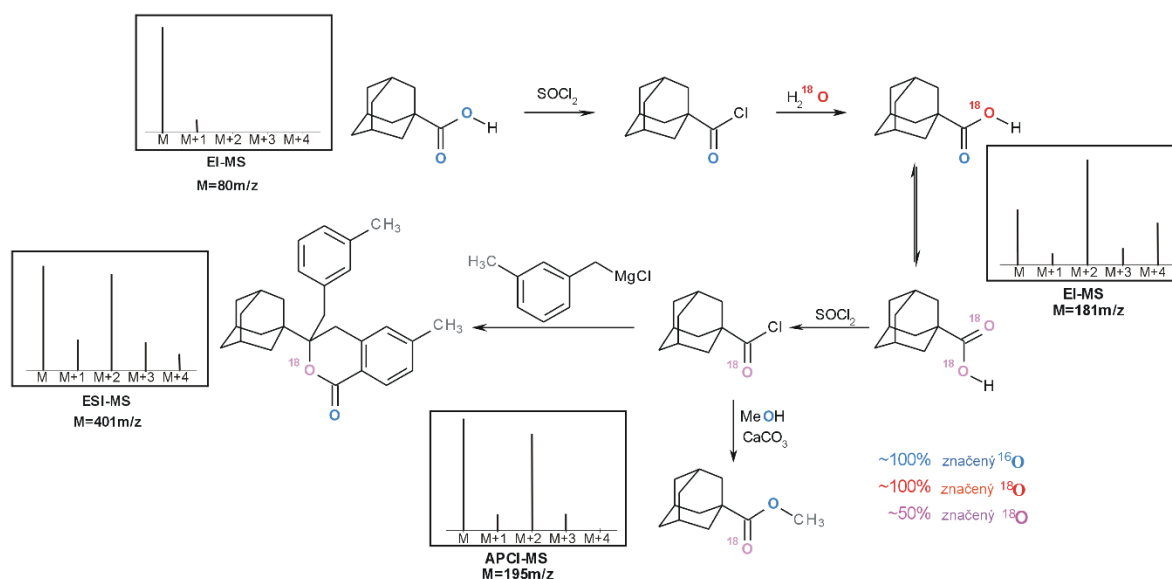


Obrázek 12 – ^{13}C NMR spektrum frakce obsahující sledovaný isochromanon získané separací surového produktu reakce $[^{13}\text{C}1]$ -pivaloylchloridu s **38b**

Již během diplomové práce bylo zjištěno, za použití připraveného adamantan-1-karbonylchloridu značeného na karbonylovém kyslíku izotopem ^{18}O (viz Schéma 50), že pouze jeden kyslíkový atom ve struktuře isochromanonu pochází z výchozího chloridu kyseliny.

Pro přípravu značeného adamantan-1-karbonylchloridu byl jako vhodný a dostupný prekurzor zvolen adamantan-1-karbonyl chlorid, který byl hydrolyzován značenou vodou za vzniku karboxylové kyseliny, která byla opět převedena na acylchlorid reakcí s SOCl_2 . Míra izotopového značení byla sledována pomocí hmotnostní spektrometrie, ovšem z důvodu různých vlastností analyzovaných látek byla hmotnostní spektra získána pro každou látku jinou metodou. Aby bylo možné určit míru značení vzniklého acylchloridu, byl převeden na příslušný methylester reakcí s absolutním methanolem (vznikající HCl byl neutralizován CaCO_3). Kromě toho, že reaktivní acylchlorid lze jen obtížně stanovit pomocí GC-MS, neposkytuje ve spektru při EI ionizaci žádný fragment obsahující kyslíkový atom. Výsledný isochromanon byl po reakci s Grignardovým činidlem **38c** analyzován pomocí ESI-MS. Celý postup a získána MS spektra jsou znázorněna na Schématu 50.

Schéma 50

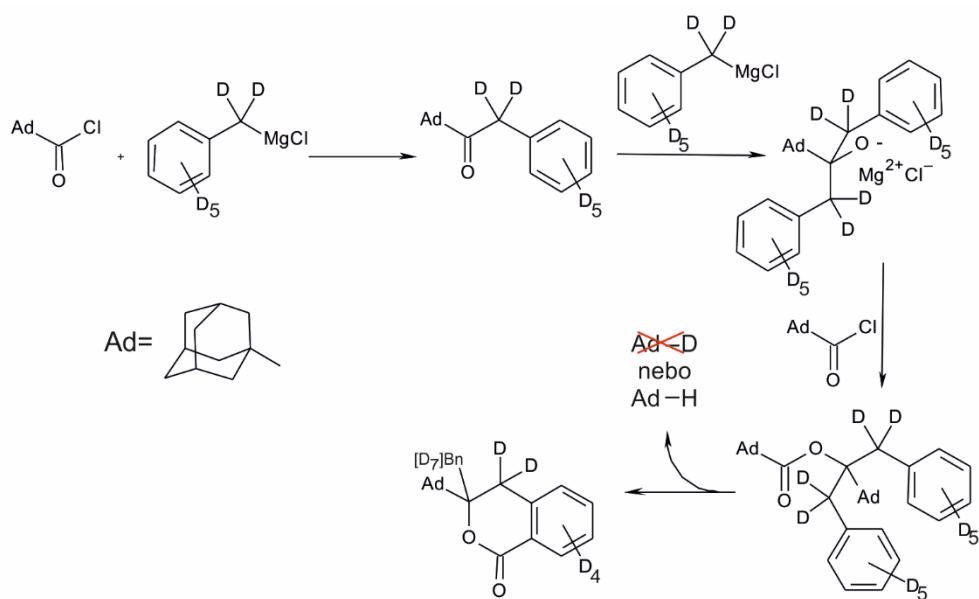


Zjištění, že ve výsledném isochromanonu pochází z acylchloridu pouze jeden kyslíkový atom, bylo poněkud překvapivé. Pokud by totiž platil předpokládaný

způsob vzniku isochromanonů zobrazený na Schématu 47, musely by z acylchloridu pocházet oba kyslíkové atomy. Jako možné zkreslení výsledku tohoto experimentu se jevila ztráta značení na atomech kyslíku při separaci isochromanonu z reakční směsi pomocí sloupcové chromatografie. Laktonový kruh isochromanonu se může teoreticky působením vody obsažené na povrchu silikagelu otevřít a značená OH skupina karboxylové kyseliny vyměnit za neznačenou OH z vody. Abychom tuto eventualitu vyloučili, byla vypracována metoda pro získání MS spektra isochromanonu přímo ze surové směsi. Přestože v tomto modifikovaném postupu nepřišla reakční směs do styku s vodou (reakce byla ukončena přidáním roztoku HCl v suchém MeOH), zjištěná míra značení byla stejná jako v původním případě. Je tedy velmi pravděpodobné, že skutečně pouze jeden kyslíkový atom ve struktuře isochromanonu pochází z výchozího acylchloridu.

Jako doplněk k předchozím experimentům jsme provedli reakci adamantan-1-karbonylchloridu s perdeuterovaným Grignardovým činidlem **38a**. Motivací k provedení tohoto experimentu byl fakt, že ve studovaných reakčních směsích byl vždy pozorován výskyt adamantanu (AdH) a adamantan-1-olu. Zejména v případě AdH je možné, že vodíkový atom, který nahrazuje původní karbonylchloridový substituent, pochází ze struktury Grignardova činidla a v produktu reakce by se měl vyskytovat AdD (viz Schéma 51). Nicméně, v reakční směsi za použití perdeuterovaného činidla byl nalezen pouze AdH a lze tedy konstatovat, že vodíkový atom ve struktuře AdH nepochází z Grignardova činidla.

Schéma 51

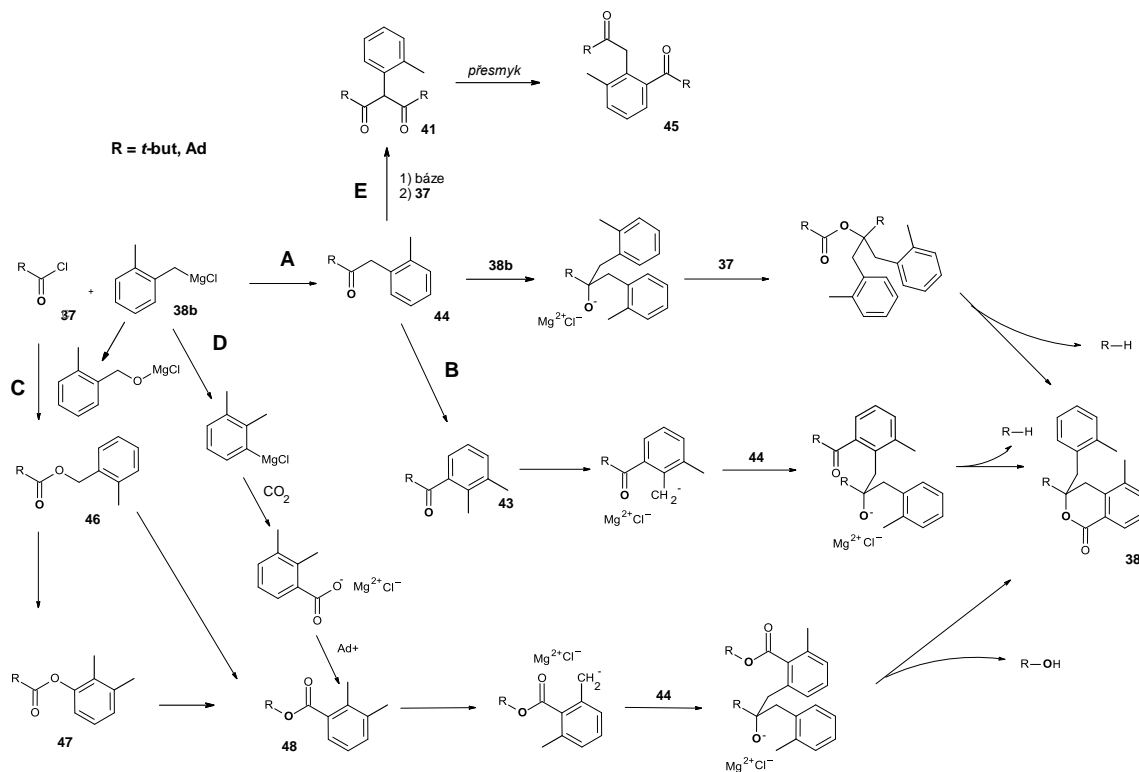


5. ZÁVĚR

Na základě stanovených cílů byla provedena řada reakcí, za účelem vysvětlení způsobu vzniku isochromanonových derivátů.

Získané výsledky ukázaly, že vznik derivátů isochromanonu ve studovaném reakčním systému je obecný jev nezávislejší na jedné konkrétní struktuře acylchloridu. Odpovídající deriváty isochromanonu byly detekovány v případě použití adamantan-1-karbonylchloridu, pivaloylchloridu i chloridu kyseliny cyklohexankarboxylové. Rovněž substituce aromatického kruhu Grignardova činidla (methylová či methoxy skupina v polohách *-ortho*, *-meta*, *-para*) zásadně neovlivňuje množství pozorovaného isochromanonu ve směsi. Je ovšem nezbytné, aby Grignardovo činidlo obsahovalo benzylový skelet.

Schéma 52



Původní navržený způsob vzniku isochromanonového derivátu představuje cesta **A** znázorněná na Schématu 52. Reakcí látky **37a** a **38c** vzniká očekávaný keton **44**, který byl v reakční směsi spolehlivě prokázán. V druhém kroku reaguje keton **44** s další molekulou benzylmagnesiumchloridu za vzniku alkoholu **40** (rovněž ve směsi prokázaný). Alkohol **40** může teoreticky reagovat s další molekulou acylchloridu **37** za vzniku odpovídajícího esteru. Následné odštěpení adamantanu a cyklizace by mohla poskytnout sledovaný isochromanonový derivát. Jakkoliv je tento způsob vzniku isochromanonu intuitivní ze strukturního hlediska, má dvě hlavní slabiny. První souvisí s nejasným způsobem odštěpení adamantanu (měl by odstupovat jako karbanion) a druhý problém spočívá v nesouladu s provedenou analýzou distribuce kyslíku ^{18}O z výchozího acylchloridu, která ukázala, že jen jeden kyslíkový atom pochází z acylchloridu. Cestou A by ovšem z acylchloridu měly pocházet oba kyslíkové atomy. I druhý možný způsob (Schéma 52 B) spočívající v reakci karbaniontu vzniklého z ketonu **43**, produktu přesmyku ketonu **44**, s další molekulou nezizomerovaného ketonu **43** a následné cyklizaci za odštěpení adamantanu a vzniku isochromanonového derivátu trpí stejnými nedostatky jako způsob A, tedy neodpovídající distribucí isotopu ^{18}O a nepravděpodobným odstoupením adamantanového aniontu.

Alternativní způsob vzniku isochromanonu zohledňující výsledky sledování distribuce ^{18}O a ^{13}C z acylchloridu musí počítat pouze s jedním atomem kyslíku, ale se dvěma atomy uhlíku potenciálně pocházejícími ze dvou molekul acylchloridu. Zdrojem kyslíku mimo acylchlorid může být částečně oxidované Grignardovo činidlo. Příslušný alkoxid by poté mohl reagovat s acylchloridem na ester **46**, který byl v reakční směsi nalezen a potvrzen pomocí nezávisle připraveného a identifikovaného standardu. Další transformace tohoto esteru hypoteticky vedoucí ke sledovanému isochromanonu je ale opět nejasná, neboť izomerní estery **47** a **48** v reakční směsi nebyly detekovány. Přes všechny

pochybnosti se však jeví původ jednoho z kyslíkových atomů isochromanonu v oxidovaném Grignardově činidle jako nejpravděpodobnější. Pokusy se záměrnou kontaminací reakční směsi plynným kyslíkem ovšem nevedly ke vzniku sledovaného isochromanonu neboť Grignardovo činidlo bylo velmi rychle kvantitativně převedeno na zmíněný alkoxid. Zdá se tedy, že pro vznik isochromanonu je klíčové správné nastavení koncentrací oxidovaného činidla (zdroj kyslíku), intaktního činidla (báze a zdroj aromatických kruhů) a acylchloridu (zdroj karbonylu a alkylového substituentu v poloze 3 isochromanonového skeletu). Jiný možný zdroj kyslíku, tedy atmosférický CO₂ (Schéma 52 D), byl spolehlivě vyvrácen provedením reakce v atmosféře CO₂, kdy nebyl pozorován žádný vliv přítomného CO₂ na množství isochromanonu v surovém produktu.

Reakce acylchloridu s Grignardovým činidlem poskytovala rovněž další zajímavé produkty, které byly zkoumány jako možné intermediáty studovaných isochromanonových derivátů. Mezi tyto produkty jednoznačně prokázané v reakčních směsích patří sloučeniny **41** s 1,3-dionovým systémem, látky **45** se dvěma neekvivalentními oxo skupinami (Schéma 52 E) nebo již zmíněné ketony **43** a **44**. Využití těchto látek v reakcích s acylchloridy a/nebo Grignardovými činidly však nevedlo k detekci sledovaných isochromanonů.

Kromě výše uvedených poznatků o způsobu vzniku isochromanonových derivátů se podařilo připravit monokrystaly látek 2-(1-adamantyl)-1,3difenylpropan-2-ol (**40a**) a 1-adamantyl-2-methylfenylketon (**43a**), potvrdit jejich strukturu pomocí RTG difrakční analýzy a publikovat tyto výsledky v krystalografických periodikách.

Dále bylo popsáno zajímavé konformační chování u pěti izolovaných isochromanonů. Bylo zjištěno, že tyto deriváty mohou v pevné fázi zaujmout dvě zcela odlišné konformace, ve kterých jsou roviny proložené benzenovými

kruhy benzyly a isochromanonového skeletu vzájemně přibližně rovnoběžné (uzavřená konformace) nebo na sebe kolmé (otevřená konformace). V případě isochromanonu **39e** se podařilo připravit krystaly dvou polymorfů, jeden s molekulami v otevřené a druhý s molekulami v uzavřené konformaci. Zejména s ohledem na biologickou aktivitu derivátů isochromanonu je tato existence dvou stabilních, výrazně geometricky odlišných, konformerů zajímavá.

V neposlední řadě byla provedena detailní strukturní analýza 1,3-dioxo derivátů **41** prokazující exklusivní existenci dioxoformy těchto látek a to jak v pevné fázi, tak v roztoku.

6. PUBLIKAČNÍ ČINNOST

E. Babjaková, P. Branná, M. Kuczyńska, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, J. Vícha, R. Vícha: An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Ternary Aggregates. *RSC Advances*, **2016**, 6, 105146-105153.

E. Babjaková, L. Dastychová, B. Hanulíková, I. Kuřitka, M. Nečas, H. Vašková, R. Vícha: Synthesis, Molecular structure and vibrational spectra of 1,3-bis(1-adamantyl)-2-phenylpropan-1,3-diones, *Journal of Molecular Structure*, **2015**, 1085, 207–214.

E. Babjaková, B. Hanulíková, L. Dastychová, I. Kuřitka, M. Nečas, R. Vícha: Conformational dimorphism of isochroman-1-ones in the solid state *Journal of Molecular Structure*, **2014**, 1078, 106–113.

Z. Kozubková, E. Babjaková, P. Bartoš, R. Vícha: 4-(1-Adamantyl)-2-(4-fluorophenyl) quinoline, *Acta Crystallographica*, **2013**, E69, o882.

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha: 1-Adamantyl 2-methylphenyl ketone *Acta Crystallographica*, **2010**, E66, o3292.

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha: 2-(1-adamantyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol *Acta Crystallographica*, **2010**, E66, o2175.

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha: 3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl) isochroman-1-one *Acta Crystallographica*, **2009**, E65, o1190.

7. PŘÍSPĚVKY NA KONFERENCÍCH

E. Babjaková, P. Branná, M. Kuczyńska, M. Rouchal, R. Vícha: Imidazolium Based Multitopic Guest with 1,3-Adamantylene Centerpiece, *17th International Cyclodextrin Symposium ICS17*, Saarbrücken, Germany, **2014**, P 2-38

E. Babjaková, P. Branná, M. Rouchal, R. Vícha: Preparation and Supramolecular Properties of Ligands with (2-(1)adamantyl)-ethyl)imidazolium Binding, *15th Austrian Chemistry Days in Graz*, Graz, Austria **2013**, PO-107

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha: Study of the Conditions Influence on Reaction of Pivaloyl Chloride with 3-Methylbenzylmagnesium Chloride, *13. Belgian Organic Synthesis Symposium*, Leuven, Belgium **2012**, P287.

E. Babjaková, J. Černochová, M. Rouchal, R. Vícha: Preparation of Labelled 3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3methyl-benzyl)[¹⁸O]-isochroman-1-one *14.th Australian Chemistry Days in Linz*, Linz, Austria **2011**, PO-118.

E. Babjaková, I. Kuřitka, M. Nečas, R. Vícha: Synthesis and Molecular Structure of Several New 1,3-bis(1-Adamantyl)-2-phenylpropan-1,3-diones *3rd EuCheMS Chemistry Congress*, Nurnberg, Germany **2010**, VIIa.101.

8. SPOLUPRÁCE NA PROJEKTECH

Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně, IGA/FT/2016/001 Multitopické ligandy pro pokročilé supramolekulární systémy

Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně, IGA/FT/2015/005 Syntéza a charakterizace molekulárních komponent a studium vlastností souvisejících supramolekulárních systémů

Centrum pro podporu přírodovědných a technických věd: Technická a přírodovědná laboratoř pro děti a mládež Zlínského kraje, č.CZ.1.07/2.3.00/45.0015

Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně, IGA/FT/2014/002 Multikomponentní supramolekulární systémy

Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně, IGA/FT/ 2013/008 Syntéza a fyzikálně-chemické vlastnosti molekulárních komponent pro supramolekulární systémy na bázi adamantanu

Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně, IGA/FT/2012/016 Supramolekulární stavebnice – syntéza komponent na bázi adamantanu a studium jejich fyzikálně-chemických vlastností (hlavní řešitel projektu)

Grant Interní grantové agentury UTB ve Zlíně, IGA/7/FT/10/D Studium vztahů mezi strukturou ligandů na bázi adamantanu a parametry jejich supramolekulárních komplexů s cyklodextriny

9. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 – Příklad monomeru a dimeru Grignardova činidla

Obrázek 2 – Vysoce funkcionalizovaná organohořečnatá činidla

Obrázek 3 – Příklady reakcí benzylových Grignardových činidel

Obrázek 4 – Chromatogramy a EI-MS spektra isochromanonových derivátů

Obrázek 5 – Výtěžky isochromanonu (absolutně v mg) v závislosti na proměnných podmínkách studované reakce

Obrázek 6- ORTEP diagram látky 45f

Obrázek 7 – Porovnání chromatogramů připravených esterů a surového produktu studované reakce

Obrázek 8 – ORTEP diagramy dvou polymorfů látky 39e

Obrázek 9 – Tři možné formy 1,3-dionového systému

Obrázek 10 – Chromatogram reakční směsi reakce acetylchloridu s Grignardovým činidlem 38a. Šipky vyznačují píky s charakteristickou hodnotou pro hledaný isochromanon $m/z = 161$

Obrázek 11 – Chromatogram produktu reakce diazoniové soli s propen-2-yl-acetátem

Obrázek 12 – ^{13}C NMR spektrum frakce obsahující sledovaný isochromanon získané separací surového produktu reakce [13C1]-pivaloylchloridu s 38b

10. SEZNAM ZKRATEK

Ac	acetyl
ADH-A	alkohol dehydrogenasa
Bn	benzyl
Bu	butyl
BVMOs	Baeyer-Villigermonooxygenasa
DHQ- PHN	9- <i>O</i> -(9'-fenantryl)-10,11-dihydrochiolin
DMC	dimethylkarbonát
DME	1,2-dimethoxyethan
DMF	dimethylformamid
ESI	elektrosprejová ionizace
Et	ethyl
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
G6P	glukosa-6-fosfát
G6PDH	glukosa-6-fosfát dehydrogenasa
HFIP	hexafluorisopropyl
LDA	lithium diisopropylamid
LTMP	lithium 2,2,6,6- tetramethylpiperidid
Me	methyl
NADP	nikotinamidadeninukleotid fosfát
NADPH	nikotinamidadeninukleotid fosfát- redukována forma
NMO	<i>N</i> -methylmorfolin- <i>N</i> -oxid
NMR	nukleární magnetická resonance
NZ	neznámá látka

PCC	Pyridinium-chlorchromát
Ph	fenyl
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethyldiamin
TMSTf	trimethylsilyl-trifluormethansulfonát
TPAP	ruthenistantetrapropylamonný
TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethan
Py	pyridin
RTG	Röntgenovo (záření)

11. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] A. Braca, A. Bader a N. De Tommasi: *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **2012**, 37, 191–215.
- [2] R. Vícha, M. Nečas a M. Potáček: *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2006**, 71, 709–722.
- [3] D.R. McMullin, T.K. Nsiama a J.D. Miller: *J. Nat. Prod.*, **2014**, 77, 206–212.
- [4] Z. Lu, Y. Wang, C. Miao, P. Liu, K. Hong a W. Zhu: *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 1761–1767.
- [5] K. Trisuwan, V. Rukachaisirikul, Y. Sukpondma, S. Phongpaichit, S. Preedanon a J. Sakayaroj: *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4484–4489.
- [6] J. Yang, S. Qiu, Z. She a Y. Lin: *Chem. Nat. Compd.*, **2014**, 50, 424–426.
- [7] D.-Y. Li, J.-X. Wei, H.-M. Hua a Z.-L. Li: *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2014**, 16, 1018–1023.
- [8] D.A. Bianchi, N.E. Blanco, N. Carrillo a T.S. Kaufman: *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 1923–1927.
- [9] N. Khamthong, V. Rukachaisirikul, S. Phongpaichit, S. Preedanon a J. Sakayaroj: *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8245–8250.
- [10] K. Nozawa, S. Nakajima, M. Yamada a K. Kawai: *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, 28, 1622–1625.
- [11] K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai a S. Nakajima: *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 2491–2495.
- [12] J. Luo, X. Liu, E. Li, L. Guo a Y. Che: *J. Nat. Prod.*, **2013**, 76, 107–112.
- [13] P. Kongsaree, S. Prabpai, N. Sriubolmas, C. Vongvein a S. Wiyakrutta: *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 709–711.
- [14] X. Zhu, F. Yu, X.-C. Li a L. Du: *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 36–37.
- [15] T. Kokubun, N.C. Veitch, P.D. Bridge a M.S.J. Simmonds: *Phytochemistry*, **2003**, 62, 779–782.
- [16] M. Yamato, K. Hashigaki, M. Ikeda, H. Ohtake a K. Tasaka: *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 402–405.
- [17] K. Hashigaki, K. Hiramatsu, M. Yamato a K. Tasaka: *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 3561–3568.
- [18] K. Uchida, H. Watanabe a K. Mori: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1997**, 61, 1564–1567.

- [19] C.A. Higgins, Z. Delbederi, K. McGarel, T. Mills, O. McGrath, S. Feutren-Burton, W. Watters, P. Armstrong, P.G. Johnston, D. Waugh a H. van den Berg: *Bioconjugate Chem.*, **2009**, *20*, 1737–1751.
- [20] A. Shimada, M. Kusano, S. Takeuchi, T. Inokuchi, S. Fujioka a Y. Kimura: *Z. Naturforsch. C: Biosci.*, **2002**, *57*, 459–464.
- [21] K. Krohn, R. Bahramsari, U. Flörke, K. Ludewig, C. Kliche-Spory, A. Michel, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz a S. Antus: *Phytochemistry*, **1997**, *45*, 313–320.
- [22] J. Barber, M.J. Garson a J. Staunton: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 2584–2593.
- [23] H.M. Cathey: *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **1964**, *15*, 271–302.
- [24] T. Sassa, H. Aoki, M. Namiki a K. Munakata: *Agric. Biol. Chem.*, **1968**, *32*, 1432–1439.
- [25] Y. Satomura a A. Sato: *Agric. Biol. Chem.*, **1965**, *29*, 337–344.
- [26] F. Marinelli, S. Di Gregorio a V. Nuti Ronchi: *Plant Sci.*, **1991**, *77*, 261–266.
- [27] G. Avantaggiato, M. Solfrizzo, L. Tosi, A. Zazzerini, F.P. Fanizzi a A. Visconti: *Nat. Toxins*, **1999**, *7*, 119–127.
- [28] A. Cabras, M. Mannoni, S. Serra, A. Andolfi, M. Fiore a A. Evidente: *Eur. J. Plant Pathol.*, **2006**, *115*, 187–193.
- [29] J. Djoukeng, S. Polli, P. Larignon a E. Abou-Mansour: *Eur. J. Plant Pathol.*, **2009**, *124*, 303–308.
- [30] J.-F. Wu, S.-B. Chen, J.-C. Gao, H.-L. Song, L.-J. Wu, S.-I. Chen a P.-F. Tu: *Nat. Prod. Res.*, **2007**, *21*, 580–584.
- [31] K. Yun, Z. Feng, H. Choi, J. Kang a B. Son: *Chem. Nat. Compd.*, **2013**, *49*, 24–26.
- [32] W. Shin, S.J. Kim, J.M. Shin a S.-H. Kim: *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4325–4331.
- [33] N. Takeuchi, K. Ochi, M. Murase a S. Tobinaga: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 593–594.
- [34] E. Vasquez, W. Jakinovich, N.P.D. Nanayakkara, R.A. Hussain, M.S. Chung a A.D. Kinghorn: *J. Agric. Food Chem.*, **1993**, *41*, 1305–1310.
- [35] E. Sondheimer: *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5036–5039.
- [36] A. Czepa a T. Hofmann: *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 3865–3873.
- [37] R.R. Marquardt a A.A. Frohlich: *J. Anim. Sci.*, **1992**, *70*, 3968–3988.
- [38] K.J. Van Der Merwe, P.S. Steyn, L. Fourie, D.B. Scott a J.J. Theron: *Nature*, **1965**, *205*, 1112–1113.
- [39] K.M. Biswas a H. Mallik: *Phytochemistry*, **1986**, *25*, 1727–1730.

- [40] P. Phattanawasin, K. Pojchanakom, U. Sotanaphun, N. Piyapolrungrroj a S. Zungsontiporn: *Nat. Prod. Res.*, **2007**, *21*, 1286–1291.
- [41] A. Cimmino, M. Fernández-Aparicio, A. Andolfi, S. Basso, D. Rubiales a A. Evidente: *J. Agric. Food Chem.*, **2014**, *62*, 10485–10492.
- [42] D.N. Quang, D.M. Lam, N.T.H. Hanh a D.D. Que: *Nat. Prod. Res.*, **2012**, *27*, 486–490.
- [43] A.N. Starratt a G. Lazarovits: *J. Chromatogr. A*, **1996**, *741*, 131–134.
- [44] Y. Wang, M. Liu, L. Zheng, L. Yin, L. Xu, Y. Qi, X. Ma, K. Liu a J. Peng: *J. Sep. Sci.*, **2012**, *35*, 1977–1984.
- [45] E.-J. Park, H. Oh, T.-H. Kang, D.-H. Sohn a Y.-C. Kim: *Arch. Pharm. Res.*, **2004**, *27*, 944–946.
- [46] C.A. Higgins, T. Bell, Z. Delbederi, S. Feutren-Burton, B. McClean, C. O'Dowd, W. Watters, P. Armstrong, D. Waugh a H. van den Berg: *Planta Med.*, **2010**, *76*, 1840–1846.
- [47] A. Saeed a S. Ehsan: *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, 739–742.
- [48] A. Saeed: *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2010**, *12*, 88–93.
- [49] M. Mitcheva, M. Kondeva, V. Vitcheva, P. Nedialkov a G. Kitanov: *Redox Rep*, **2006**, *11*, 3–8.
- [50] Z.-M. Lin, L.-N. Wang, D.-X. Guo, X.-N. Wang, Y.-Q. Liu, J.-C. Zhou a H.-X. Lou: *Phytochem. Lett.*, **2012**, *5*, 510–513.
- [51] M. Behrens, W. Meyerhof, C. Hellfritsch a T. Hofmann: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2220–2242.
- [52] R. Zehnter a H. Gerlach: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2779–2786.
- [53] J. Liu, S. Nakamura, Y. Zhuang, M. Yoshikawa, G.M.E. Hussein, K. Matsuo a H. Matsuda: *Chem. Pharm. Bull.*, **2013**, *61*, 655–661.
- [54] A.D. Kinghorn a M.C. Cesar, *Less Common High-Potency Sweeteners*, in *Alternative Sweeteners, Fourth Edition*. 2011, CRC Press. p. 223–246.
- [55] J. Yamahara, H. Matsuda, H. Shimoda, H. Ishikawa, S. Kawamori, N. Wariishi, E. Harada, N. Murakami a M. Yoshikawa: *J. Pharmacol. Sci.*, **1994**, *114*, 401–413.
- [56] L. Hee Ju, K. Min Cheol, U. Byung Hun a K. Chul Young: *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **2008**, *31*, 1306–1313.
- [57] M. Güneş a A.C. Gören: *Nat. Prod. Res.*, **2007**, *21*, 362–365.
- [58] A. De Girolamo, M. Solfrizzo, C. Vitti a A. Visconti: *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 6478–6484.

- [59] J.G. Jaworski a J. Kuć: *Plant Physiol.*, **1974**, *53*, 331–336.
- [60] R. Seljåsen, G. Vogt, E. Olsen, P. Lea, L.A. Høgetveit, T. Tajet, R. Meadow a G.B. Bengtsson: *J. Agric. Food Chem.*, **2013**, *61*, 2831–2838.
- [61] S.T. Talcott a L.R. Howard: *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 3237–3242.
- [62] M.T. Lafuente, G. López-Gálvez, M. Cantwell a S.F. Yang: *J. Am. Soc. Hortic. Sci.*, **1996**, *121*, 537–542.
- [63] G. Speranza, P. Manitto, P. Cassara a D. Monti: *Phytochemistry*, **1993**, *33*, 175–178.
- [64] B. Schulz, J. Sucker, H.J. Aust, K. Krohn, K. Ludewig, P.G. Jones a D. Döring: *Mycol. Res.*, **1995**, *99*, 1007–1015.
- [65] J. Wang, G. Wang, Y. Zhang, B. Zheng, C. Zhang a L. Wang: *J. Microbiol. Biotechn.*, **2014**, *30*, 2639–2644.
- [66] M.R.B. Franco a N.S. Janzantti: *Flavour Frag. J.*, **2005**, *20*, 358–371.
- [67] J.A. Torres, R.R. Snelling, M.S. Blum, R.C. Flourney, T.H. Jones a R.M. Duffield: *Biochem.Syst. Ecol.*, **2001**, *29*, 673–680.
- [68] C.M. Oliveira, L.O. Regasini, G.H. Silva, L.H. Pfenning, M.C.M. Young, R.G.S. Berlinck, V.S. Bolzani a A.R. Araujo: *Phytochem. Lett.*, **2011**, *4*, 93–96.
- [69] Y. Xu, C. Lu a Z. Zheng: *Chem. Nat. Compd.*, **2012**, *48*, 205–207.
- [70] F. Miao, R. Yang, D.-D. Chen, Y. Wang, B.-F. Qin, X.-J. Yang a L. Zhou: *Molecules*, **2012**, *17*, 14091–14098.
- [71] A. Saeed, H. Rafique a Z. Ashraf: *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2013**, *15*, 130–135.
- [72] N. Choukchou-Braham, Y. Asakawa a J.-P. Lepoittevin: *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3949–3952.
- [73] S. Al-Khalil, A. Masalmeh, S. Abdalla, H. Tosa a M. Iinuma: *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 760–763.
- [74] A. Saeed: *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2006**, *8*, 417–423.
- [75] S.K. Jain, S. Singh, A. Khajuria, S.K. Guru, P. Joshi, S. Meena, J.R. Nadkarni, A. Singh, S.S. Bharate, S. Bhushan, S.B. Bharate a R.A. Vishwakarma: *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 7085–7097.
- [76] G. Gao, G. Gao, S. Qi, S. Zhang, H. Yin, Z. Xiao, M. Li a Q. Li: *Pharmazie*, **2008**, *63*, 542–544.
- [77] M.-C. Li, Z. Yao, Y. Takaishi, S.-A. Tang a H.-Q. Duan: *Chem. Biodivers.*, **2011**, *8*, 1112–1120.
- [78] S. Kamisuki, C. Ishimaru, K. Onoda, I. Kuriyama, N. Ida, F. Sugawara, H. Yoshida a Y. Mizushima: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *15*, 3109–3114.

- [79] S. Shinkaruk, B. Bennetau, P. Babin, J.-M. Schmitter, V. Lamothe, C. Bennetau-Pelissero a M.C. Urdaci: *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 9383–9391.
- [80] A. Bouisseau, A. Roland, F. Reillon, R. Schneider a F. Cavelier: *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3888–3890.
- [81] J. Chen, L. Zhou, C.K. Tan a Y.-Y. Yeung: *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 999–1009.
- [82] Q. Ling, Y. Huang, Y. Zhou, Z. Cai, B. Xiong, Y. Zhang, L. Ma, X. Wang, X. Li, J. Li a J. Shen: *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7399–7409.
- [83] O.-u.-R. Abid, M. Khalid, M.T. Hussain, M. Hanif, G. Qadeer, N.H. Rama, A. Kornienko a K.M. Khan: *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *135*, 240–245.
- [84] Y. Feng, X. Jiang a J.K. De Brabander: *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17083–17093.
- [85] S.K. Mandal a S.C. Roy: *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4131–4134.
- [86] S.K. Mandal a S.C. Roy: *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11050–11057.
- [87] H. Miyatake-Onozabal a A.G.M. Barrett: *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4817–4820.
- [88] J. Feng, M.F. Lv, G.P. Lu a C. Cai: *Org. Chem. Front.*, **2015**, *2*, 60–64.
- [89] A. Gonzalez-de-Castro, C.M. Robertson a J. Xiao: *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 8350–8360.
- [90] A. Shaabani, A. Bazgir, F. Teimouri a D.G. Lee: *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5165–5167.
- [91] M. Sommovigo a H. Alper: *J. Mol. Catal.*, **1994**, *88*, 151–158.
- [92] S. Yamazaki: *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2129–2132.
- [93] A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi a D.G. Lee: *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11415–11420.
- [94] K. Shishido, E. Shitara, K. Fukumoto a T. Kametani: *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5810–5812.
- [95] K. Mallareddy a S. Prahlada Rao: *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8535–8544.
- [96] A.G. Schultz a S.J. Kirincich: *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5631–5634.
- [97] M.G. Bogdanov a M.D. Palamareva: *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2525–2530.
- [98] J. Mangas-Sánchez, E. Busto, V. Gotor a V. Gotor-Fernández: *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3872–3875.
- [99] M. Schnebel, I. Weidner, R. Wartchow a H. Butenschön: *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *2003*, 4363–4372.
- [100] J.J. Fitzgerald, A.R. Pagano, V.M. Sakoda a R.A. Olofson: *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4117–4121.
- [101] A. Rioz-Martínez, G. de Gonzalo, D.E. Torres Pazmiño, M.W. Fraaije a V. Gotor: *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2073–2076.

- [102] S.A. Shahzad, C. Venin a T. Wirth: *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2010, 3465–3472.
- [103] K. Uchida, T. Fukuda a M. Iwao: *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7178–7186.
- [104] F. Lehmann, E.A. Currier, R. Olsson, U. Hacksell a K. Luthman: *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 3057–3068.
- [105] V. Matiychuk, V. Turytsya a N. Obushak, *New method for the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin*. 2007, Springer Science & Business Media B.V. p. 1589–1590.
- [106] M.D. Obushak, V.S. Matiychuk a V.V. Turytsya: *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6112–6115.
- [107] P.-Y. Chen, Y.-F. Wang, L.-Y. Chen, G.-L. Wang a E.-C. Wang: *ARKIVOC*, **2013** 119–128.
- [108] Z. Wang, Y. Kuninobu a M. Kanai: *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 6140–6143.
- [109] Y. Lu, D. Leow, X. Wang, K.M. Engle a J.-Q. Yu: *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 967–971.
- [110] S. Superchi, F. Minutolo, D. Pini a P. Salvadori: *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3183–3186.
- [111] G.E. Keck, S.F. McHardy a J.A. Murry: *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7289–7290.
- [112] R. A. Ward a G. Procter: *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12301–12318.
- [113] S.V. Kessar, P. Singh, R. Vohra, N.P. Kaur a D. Venugopal: *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6716–6720.
- [114] M.-C. Roux, L. Wartski, M. Nierlich, D. Vigner a M. Lance: *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8445–8456.
- [115] G.D. Stucky a R.E. Rundle: *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1002–1003.
- [116] C.E. Holloway a M. Melnik: *Coord. Chem. Rev.*, **1994**, 135, 287–301.
- [117] W. Schlenk a W. Schlenk: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1929**, 62, 920–924.
- [118] D. Seyferth: *Organometallics*, **2009**, 28, 1598–1605.
- [119] H. Ila, O. Baron, A.J. Wagner a P. Knochel: *Chem. Lett.*, **2006**, 35, 2–7.
- [120] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F.F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis a V.A. Vu: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4302–4320.
- [121] I. Sapountzis a P. Knochel: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1610–1611.
- [122] I. Sapountzis a P. Knochel: *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9390–9391.
- [123] M. Tiffeneau a R. Delange: *C. R. Acad. Sci.*, **1903**, 137, 573–575.
- [124] F.C. Whitmore a T.K. Sloat: *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 2968–2970.
- [125] J.N. Moorthy a S. Samanta: *ARKIVOC*, **2006**, 2007, 324–340.
- [126] A.M. Bernard, C. Floris, A. Frongia, P.P. Piras a F. Secci: *Tetrahedron*, **2004**, 60, 449–457.

- [127] K. Nakamura, T. Nakajima, T. Aoyama, S. Okitsu a M. Koyama: *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8097–8107.
- [128] J. Fang, A. Akwabi-Ameyaw, J.E. Britton, S.R. Katamreddy, F. Navas Iii, A.B. Miller, S.P. Williams, D.W. Gray, L.A. Orband-Miller, J. Shearin a D. Heyer: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 5075–5077.
- [129] S. Flemer a J.S. Madalengoitia: *J. Pept. Sci.*, **2012**, *18*, 30–36.
- [130] S. Suga, M. Okajima a J.-i. Yoshida: *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2173–2176.
- [131] R.A. Benkeser, W. DeTalvo a D. Darling: *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 225–228.
- [132] C. Bernardon a A. Deberly: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 2631–2636.
- [133] R.A. Benkeser a D.C. Snyder: *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1243–1249.
- [134] M. Bella, B. Steiner, V. Langer a M. Kooš: *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 1942–1950.
- [135] Eva Babjaková, Diplomová práce, 2011
- [136] M. E. Lloris, R. A. Abramovitch, J. Marquet, M. Moreno-Mañas: *Tetrahedron*.**1992**, *48*, 6909-691.
- [137] R. Vicha, M. Potáček: *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 83–88.
- [138] V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli, X. Yao, C.-J. Li: *New J. Chem.***2007**,*32*, 694.
- [139] M.P.Doyle and W.J.Bryker:*J.Org.Chem.*, **1979**, *44*, No. 9.
- [140] C. Molinaro, J.Mowat, F. Gosselin:*J.Org.Chem.* **2007**,*72*, 1856–1858.

12. CURRICULUM VITAE

Jméno Eva
Příjmení Babjaková
Datum narození 13.4.1987
Bydliště Želazného 733/6, 712 00, Ostrava
Kontakt evababjakova@seznam.cz, babjakova@utb.cz

Vzdělání

2011– UTB ve Zlíně, Fakulta technologická, doktorské studium
Studijní obor: Technologie potravin

2009–2011 UTB ve Zlíně, Fakulta technologická, bakalářské studium
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek – ukončeno státní závěrečnou zkouškou

2006–2009 UTB ve Zlíně, Fakulta technologická, bakalářské studium
Studijní obor: Chemie a technologie potravin – ukončeno státní závěrečnou zkouškou

2002–2006 Střední průmyslová škola chemická akademika Heyrovského, o.p.s.
Studijní obor: Životní prostředí – ukončeno státní maturitní zkouškou

Pracovní zkušenosti

2017 – současnost Řízení jakosti, MEDIAP spol. s r.o., Slušovice

2015 – 2017 Laboratorní inženýr, RUDOLF JELÍNEK a.s., Vizovice

13. PŘÍLOHY

Publikace I

Publikace II

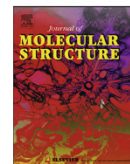
Publikace III

Publikace IV

Publikace V

Kompaktní disk

PUBLIKACE I



Conformational dimorphism of isochroman-1-ones in the solid state



Eva Babjaková^a, Barbora Hanulíková^{b,c}, Lenka Dastychová^a, Ivo Kuřitka^{b,c}, Marek Nečas^{d,e}, Robert Vícha^{a,*}

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Náměstí T.G.M. 275, 760 01 Zlín, Czech Republic

^bPolymer Centre, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Náměstí T.G.M. 275, 760 01 Zlín, Czech Republic

^cCentre of Polymer Systems, University Institute, Tomas Bata University in Zlín, Nad Ovocnou 3685, 760 01 Zlín, Czech Republic

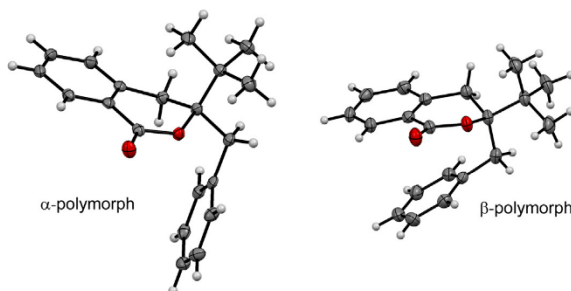
^dDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

^eCentral European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic

HIGHLIGHTS

- New isochroman-1-one derivatives were prepared and characterized by IR, MS and NMR.
- All of the new compounds were described using single crystal X-ray diffraction.
- X-ray diffraction geometric parameters were compared with the theoretical data.
- Weak C–H···O interactions stabilize the crystal structure.
- Two distinct conformers of compound 4 can crystallize separately.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 November 2013

Received in revised form 7 February 2014

Accepted 6 March 2014

Available online 17 March 2014

Keywords:

Adamantane

Isochroman-1-one derivatives

Conformational polymorph

ABSTRACT

Isochroman-1-one derivatives, which are relatives of coumarins, display a broad spectrum of biological activity; therefore, these derivatives attract the attention of chemists. A series of new isochroman-1-ones were prepared by the reaction of benzyl-derived Grignard reagents with acyl chlorides. All of the prepared compounds were characterized using single-crystal X-ray diffraction as well as FT-IR, NMR and MS techniques. Single crystal X-ray diffraction analysis revealed that the isochromanones can adopt two distinct conformations in the solid state. For one of the compounds, two polymorphs with unique forms crystallized separately under different temperatures. The packing of all of the examined crystals is stabilized via weak intramolecular C–H···π and/or C–H···O interactions. Although the closed conformer was predominantly found in the actual crystals, the open conformer is thermochemically more stable for all of the examined compounds according to DFT calculations.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Isochroman-1-one derivatives (alternatively called 3,4-dihydroisocoumarins) represent an important class of organic

compounds that naturally occur in many different organisms [1], including fungi, plants and insects. Although isochroman-1-ones are not as commonly occurring as their dihydrocoumarin isomers, various substitutions in their basic skeleton enable a broad spectrum of biological activity. Accordingly, isochroman-1-ones display important pharmacological and biological properties, such as antifungal [2], antimicrobial [3], antimalarial [4], antituberculous [4a],

* Corresponding author. Tel.: +420 576031103; fax: +420 576031560.

E-mail address: rvicha@ft.utb.cz (R. Vícha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.03.005>

0022-2860/© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

insecticidal [5], antiallergic [6], anticancer [7], vegetative growth inhibition [8] or promotion [9], phytotoxic [10] and antioxidant [11] activity. In addition, some isochroman-1-ones are of particular interest due to their bitter [12] or sweet [13] taste, where the latter leads to potential as a non-caloric sweetening agent. In contrast, highly toxic isochroman-1-one derivatives also exist; the mycotoxin ochratoxin and related compounds were isolated and extensively studied for their carcinogenicity, hepatotoxicity and other adverse effects [14]. In addition to isolation from natural sources [2a,3–5,11a,12,13,15], isochroman-1-one derivatives can be prepared through several methods, including intramolecular esterification [2b,7a,2c,16] or reesterification [17], regioselective oxidation of α -methylene in corresponding isochromanes [6a,18], regioselective reduction of isochroman-1,3-dione [19], mediated transformations using intact microorganisms [20], tandem [1,3]-sigmatropic rearrangement [18a], benzobutanone ring expansion [21], in vitro Baeyer–Villiger monooxygenase oxidation [22], diselenide- or disulfide-mediated cyclization [23], cyclization of lithiated intermediates [24], Heck–Matsuda cyclization [25], bromocyclization of styrene-type carboxylic acids [26] and palladium-mediated carbonylation followed by ring closure [27]. Surprisingly, we isolated an unexpected isochroman-1-one from the complex product mixture from the reaction of adamantane-1-carbonyl chloride with benzylmagnesium chloride [28]. Although the mechanism for the formation of isochroman-1-ones is not completely understood, we successively used adamantane-1-carbonyl chloride or 2,2-dimethylpropanoyl chloride and various benzylmagnesium chlorides to isolate several isochroman-1-one derivatives and determine their solid-state structures by employing single crystal X-ray diffraction analysis. In this paper, we describe interesting structural properties of the aforementioned compounds, i.e., the preference for two significantly different conformers in the solid state, which can be present in one crystal simultaneously or that can crystallize independently depending on the particular structure.

Experimental

General

Unless otherwise stated, all starting materials, reagents and solvents were purchased from commercial sources and were used without further purification. Adamantane-1-carbonyl chloride was prepared according to a previously published procedure [29]. We previously reported on the preparation and structural analyses of compounds **1** and **3** [28,30]. Diethyl ether was freshly distilled over sodium metal. Melting points (mp) were determined using a Kofler block and are uncorrected. FT-IR spectra were recorded in the range of 4000–400 cm^{-1} using a Mattson 3000 spectrometer with the samples dispersed in KBr pellets. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded using a BRUKER AVANCE 500 spectrometer at frequencies of 500.11 and 125.77 MHz, respectively. The samples were dissolved in CDCl_3 , and the ^1H and ^{13}C spectra were calibrated to 7.27 ppm (residual CHCl_3) and 77.23 ppm (CDCl_3), respectively. For signals assignment based on HMBC and HSQC experiments, see Supplementary data. The mass spectra of the isochromanone derivatives were measured using a Shimadzu GC–MS QP2010 with a Supelco SLB-5 ms ($30\text{ m} \times 0.25\text{ mm} \times 0.2\text{ }\mu\text{m}$) or an Equity-1 ($30\text{ m} \times 0.32\text{ mm} \times 1.0\text{ }\mu\text{m}$) column. Helium was used as the carrier gas in the constant linear flow mode (52.4 cm s^{-1}); the column was held at $100\text{ }^\circ\text{C}$ for 7 min and then heated at $25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ to $250\text{ }^\circ\text{C}$ before holding for the required time. Only MS peaks with relative abundances exceeding 5% were listed. Elemental analyses (C, H) were performed with a Thermo Fisher Scientific Flash EA 1112.

General procedure for the preparation of isochroman-1-ones

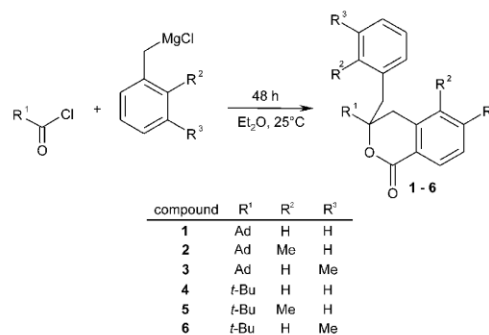
Isochroman-1-one derivatives were prepared by the reaction of a Grignard reagent with an appropriate acyl chloride in diethyl ether [28] as depicted in Scheme 1. A solution of a Grignard reagent (1 eq) in diethyl ether (typical concentration of $0.7\text{--}1.5\text{ mol dm}^{-3}$) was added into a well-stirred solution of acyl chloride (1 eq) in dry diethyl ether (1 cm^3 per 0.5 mmol of acyl chloride) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 48 h at room temperature and the reaction mixture was quenched with 15 cm^3 of HCl (1 M). After an additional 15 min of vigorous stirring, the aqueous layer was separated and extracted with $3 \times 15\text{ cm}^3$ of diethyl ether. Combined organic layers were washed with K_2CO_3 (1.16 M), dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo*. The corresponding isochromanone was isolated from the complex crude mixture using column chromatography (silica gel; petroleum ether/ethyl acetate, *v/v*, 16/1 or 8/1).

3-(1-adamantyl)-5-methyl-3-(2-methylbenzyl)isochroman-1-one (2)

The reaction was carried out using 15.7 cm^3 ($0.7995\text{ mol dm}^{-3}$) of the Grignard reagent solution and 2.5 g (0.0126 mol) of adamantane-1-carbonyl chloride to yield 53 mg (2%) of colorless needles. Mp $169\text{--}173\text{ }^\circ\text{C}$, anal. calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (400.24): C, 83.96%; H, 8.05%; found C, 83.71%; H 8.12%. IR KBr (cm^{-1}) 3076(w), 3063(w), 3011(w), 2907(s), 2847(s), 1702(s), 1603(m), 1473(m), 1453(w), 1381(w), 1345(w), 1326(m), 1301(s), 1206(w), 1165(w), 1129(s), 1079(m), 993(m), 752(s), 740(s), 719(w), 617(w). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ppm): δ 1.74(m, 6H, Ad- CH_2); 1.89(m, 6H, Ad- CH_2); 2.11(bs, 3H, Ad- CH_3); 2.21(s, 3H, CH_3); 2.31(s, 3H, CH_3); 2.84(d, $J = 17.2\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$); 2.88(d, $J = 14.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{E}}\text{H}^{\text{F}}$); 3.20(d, $J = 17.2\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$); 3.41(d, $J = 14.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}^{\text{E}}\text{H}^{\text{F}}$); 6.74(t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H, CH); 6.84(t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H, CH); 6.90(d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, CH); 6.94(d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, CH); 6.95(t, $J = 7.7$, 1H, CH); 7.11(d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, CH); 7.59(d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H, CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz, ppm): δ 19.1(CH_3); 20.4(CH_3); 26.6(CH_2); 28.8(Ad-CH); 36.5(Ad- CH_2); 37.1(Ad- CH_2); 37.7(CH_2); 41.9(Ad-C); 88.7(C); 124.7(C); 125.6(CH); 125.9(CH); 126.8(CH); 127.0(CH); 130.5(CH); 131.7(CH); 134.2(C); 134.5(CH); 135.4(C); 137.0(C); 137.3(C); 165.1(CO). MS (EI, 70 eV): 77(5), 79(14), 93(12), 104(5), 105(16), 107(6), 132(5), 135 (Ad, 100), 136(11), 269(7), 295(33) *m/z* (%). The crystals used for data collection were grown by spontaneous evaporation from deuteriochloroform at room temperature.

3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)isochroman-1-one (3)

The reaction was carried out using 8.4 cm^3 ($0.5308\text{ mol dm}^{-3}$) of the Grignard reagent solution and 0.8858 g (0.004 mol) of



Scheme 1. Preparation and structures of the isochroman-1-ones discussed in this work.

adamantane-1-carbonyl chloride to yield 100 mg (12%) of colorless needles. Mp 172–174 °C, anal. calcd for $C_{28}H_{32}O_2$ (400.24): C, 83.96%; H, 8.05%; found C, 83.65%; H, 8.02%. IR KBr (cm^{-1}) 2904(s), 2883(s), 2854(m), 1703(s), 1614(m), 1448(w), 1292(m), 1227(w), 1159(w), 1136(w), 1086(m), 1057(m), 1036(w), 993(w), 880(w), 831(w), 781(w), 746(w), 704(m), 688(w), 669(w), 592(w). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, ppm): δ 1.71(m, 6H, Ad- CH_2); 1.83(m, 6H, Ad- CH_2); 2.07(bs, 3H, Ad-CH); 2.14(s, 3H, CH_3); 2.28(s, 3H, CH_3); 2.80(d, $J = 14.0$ Hz, 1H, $CH^A H^B$); 2.89(d, $J = 16.9$ Hz, 1H, $CH^F H^E$); 3.26(d, $J = 14.0$, 1H, $CH^A H^B$); 3.31(d, $J = 16.9$, 1H, $CH^F H^E$); 6.74(s, 1H, CH); 6.78(d, $J = 7.5$, 1H, CH); 6.82(s, 1H, CH); 6.86(d, $J = 7.8$, 1H, CH); 6.89(d, $J = 7.9$, 1H, CH); 6.92(t, $J = 7.5$, 1H, CH); 7.66(d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz, ppm): δ 21.4(CH_3); 21.8(CH_3); 28.8(Ad-CH); 29.5(CH_2); 36.5(Ad- CH_2); 37.1(Ad- CH_2); 40.8(CH_2); 41.4(C); 88.5(C); 122.6(C); 127.2(CH); 127.4(CH); 127.8(CH); 128.0(CH); 128.2(CH); 129.4(CH); 132.1(CH); 136.9(C); 137.5(C); 138.8(C); 144.0(C); 165.3(CO). MS (EI, 70 eV): 67(5), 79(11), 93(11), 105(16), 107(6), 132(5), 135(100), 136(11), 294(7), 295(43), 296(10) m/z (%). The crystals used for data collection were grown by spontaneous evaporation from deuteriochloroform at room temperature.

3-(*tert*-butyl)-3-benzylisochroman-1-one (4)

The reaction was carried out using 16.7 cm^3 (1.4892 mol dm^{-3}) of the Grignard reagent solution and 3.0 g (0.0249 mol) of pivaloyl chloride to yield 115 mg (3%) of colorless needles.

Polymorph α was acquired by crystallization from hexane at 25 °C. Mp 111–113.5 °C, anal. calcd for $C_{20}H_{22}O_2$ (294.39): C, 81.60%; H, 7.53%; found C, 81.35%; H, 7.67%. IR KBr (cm^{-1}) 3061(w), 3030(w), 2977(m), 2948(w), 2873(w), 1715(s), 1604(m), 1491(m), 1477(m), 1458(m), 1426(m), 1396(w), 1369(w), 1348(w), 1328(m), 1302(s), 1290(m), 1272(m), 1228(m), 1197(w), 1156(w), 1123(s), 1092(m), 1077(m), 1031(m), 1001(m), 960(w), 924(w), 912(w), 897(w), 845(w), 797(w), 766(m), 751(m), 731(m), 701(s), 653(w), 598(m).

Polymorph β was acquired by crystallization from hexane at –30 °C. Mp 115–117.5 °C, anal. calcd for $C_{20}H_{22}O_2$ (294.39): C, 81.60%; H, 7.53%; found C, 81.78%; H, 7.59%. IR KBr (cm^{-1}) 3061(w), 3029(w), 2977(m), 2948(w), 2874(w), 1715(s), 1604(m), 1492(m), 1477(m), 1458(m), 1427(m), 1397(w), 1370(w), 1349(w), 1327(m), 1303(s), 1291(m), 1272(m), 1228(m), 1197(w), 1157(w), 1124(s), 1099(m), 1077(m), 1031(m), 1000(m), 935(w), 912(w), 845(w), 797(w), 751(s), 732(m), 701(s), 686(w), 653(w), 610(m), 598(m).

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, ppm): δ 1.16(s, 9H, CH_3); 2.91(d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $CH^A H^B$); 3.04(d, $J = 17.1$ Hz, 1H, $CH^F H^E$); 3.30(d, $J = 14.0$ Hz, 1H, $CH^A H^B$); 3.39(d, $J = 17.1$ Hz, 1H, $CH^F H^E$); 6.97–7.05(m, 6H, CH); 7.10(t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH); 7.31(td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, CH); 7.75(d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz, ppm): δ 25.9(CH_3); 30.8(CH_2); 39.9(C); 42.0(CH_2); 88.5(C); 125.2(C); 126.7(2 \times CH); 127.4(CH); 128.2(CH); 129.5(CH); 131.0(CH); 133.4(CH); 136.8(C); 138.4(C); 165.0(CO). MS (EI, 70 eV): 41(27), 43(7), 57(83), 65(12), 89(15), 90(24), 91(100), 92(8), 115(5), 117(24), 118(18), 131(5), 147(75), 148(8), 159(33), 160(5), 202(12), 203(69), 204(10), 237(6) m/z (%).

3-(*tert*-butyl)-5-methyl-3-(2-methylbenzyl)isochroman-1-one (5)

The reaction was carried out using 15.7 cm^3 (0.7995 mol dm^{-3}) of Grignard reagent solution and 3.5 g (0.0290 mol) of pivaloyl chloride to yield 109 mg (2%) of colorless needles. Mp 125–129 °C, anal. calcd for $C_{22}H_{26}O_2$ (322.19): C, 81.95%; H, 8.13%; found C, 82.22%; H, 7.98%. IR KBr (cm^{-1}) 3018(w), 2972(s), 2954(s), 2913(m), 2876(w), 1698(s), 1603(m), 1496(w), 1473(m),

1384(w), 1321(s), 1301(s), 1264(w), 1243(w), 1212(w), 1166(w), 1130(s), 1080(m), 1065(m), 1012(w), 994(m), 759(m), 743(s), 722(w), 618(w). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, ppm): δ 1.22(s, 9H, CH_3); 2.22(s, 3H, CH_3); 2.31(s, 3H, CH_3); 2.91(d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $CH^A H^B$); 2.95(d, $J = 17.4$ Hz, 1H, $CH^F H^E$); 3.19(d, $J = 17.4$ Hz, 1H, $CH^F H^E$); 3.42(d, $J = 14.3$ Hz, 1H, $CH^A H^B$); 6.70(t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH); 6.82(t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH); 6.87–6.90(overlapped doublets, 2H, CH); 6.94(t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH); 7.11(d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH); 7.54(d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz, ppm): δ 19.0(CH_3); 20.3(CH_3); 25.8(CH_3); 28.0(CH_2); 38.9(CH_2); 40.4(C); 88.6(C); 124.7(C); 125.6(CH); 126.0(CH); 126.9(CH); 127.0(CH); 130.5(CH); 131.5(CH); 134.1(C); 134.5(CH); 135.2(C); 136.7(C); 137.2(C); 165.0(CO). MS (EI, 70 eV): 41(20), 57(63), 77(16), 78(13), 79(12), 91(6), 103(18), 104(17), 105(71), 106(7), 115(5), 131(25), 132(16), 161(100), 162(11), 173(49), 174(8), 216(20), 217(74), 218(12) m/z (%). The crystals used for data collection were grown by spontaneous evaporation from hexane at room temperature.

3-(*tert*-butyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)isochroman-1-one (6)

The reaction was carried out using 50.0 cm^3 (0.6904 mol dm^{-3}) of the Grignard reagent solution and 4.2 g (0.0349 mol) of pivaloyl chloride to yield 121 mg (2%) of colorless needles. Mp 141–143 °C, anal. calcd for $C_{22}H_{26}O_2$ (322.19): C, 81.95%; H, 8.13%; found C, 81.73%; H, 8.06%. IR KBr (cm^{-1}) 3026(w), 2960(s), 2916(m), 2875(w), 1703(s), 1616(m), 1481(w), 1396(w), 1369(w), 1294(m), 1228(m), 1163(w), 1134(m), 1113(w), 1088(m), 1066(m), 993(w), 881(w), 829(w), 781(m), 746(m), 704(m), 687(m), 592(w). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, ppm): δ 1.14(s, 9H, CH_3); 2.13(s, 3H, CH_3); 2.29(s, 3H, CH_3); 2.86(d, $J = 14.0$ Hz, 1H, $CH^A H^B$); 2.97(d, $J = 16.9$ Hz, 1H, $CH^F H^E$); 3.24(d, $J = 14.0$ Hz, 1H, $CH^A H^B$); 3.32(d, $J = 16.9$ Hz, 1H, $CH^F H^E$); 6.76–6.78(overlapped singlet and doublet, 2H, CH); 6.80(s, 1H, CH); 6.85(d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH); 6.89(d, 1H, CH); 6.91(t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH); 7.63(d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz, ppm): δ 21.4(CH_3); 21.7(CH_3); 25.9(CH_3); 30.8(CH_2); 39.9(C); 41.9(CH_2); 88.4(C); 122.6(C); 127.2(CH); 127.5(CH); 127.8(CH); 128.0(CH); 128.0(CH); 129.4(CH); 131.9(CH); 136.7(C); 137.5(C); 138.6(C); 144.0(C); 165.2(CO). MS (EI, 70 eV): 41(21), 43(6), 57(69), 77(14), 78(11), 79(11), 91(5), 103(19), 104(22), 105(91), 106(8), 131(30), 132(20), 145(7), 161(92), 162(10), 173(71), 174(11), 216(32), 217(100), 218(15), 265(6) m/z (%). The crystals used for data collection were grown by spontaneous evaporation from hexane at room temperature.

X-ray data collection, structure solution and refinements

Single crystals suitable for diffraction analyses were obtained either by slow evaporation of the solvent at room temperature (if not mentioned otherwise) or by slow cooling of the hot saturated solution. Details for specific compounds are given in the previous section. Diffraction data were collected on a *KUMA KM-4* κ -axis CCD diffractometer with graphite-monochromated Mo (K_α) radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) at 120(2) K. The structures were solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares techniques using anisotropic thermal parameters for the non-H atoms. The crystal data and the details concerning the data collection and structure refinement are given in Table 1. The crystallographic data in the CIF form are available as Electronic Supplementary Information from the Cambridge Crystallographic Database Centre (for the particular CCDC codes, see Table 1). The software packages used were the Xcalibur CCD system for the data collection/reduction [31], ShelXTL for structure solution and refinement [32] and ORTEP-3 and Mercury for drawing preparation [33].

Table 4
Computed energies for both closed and open arrangements of molecules and their differences.

Compound	E_{closed} (kJ mol ⁻¹)		E_{open} (kJ mol ⁻¹)		$\Delta E = E_{\text{closed}} - E_{\text{open}}$ (kJ mol ⁻¹)	
	syn	anti	syn	anti	syn	anti
1	-3040782.95 ^a		-3040787.08 ^a		2.09	
2	-3247238.57	-3247241.75	-3247243.36 ^a	-3247243.84	4.79	2.09
3	-3247254.03 ^a	-3247255.28	-3247257.03	-3247257.92	3.01	2.64
4	-2430934.76 ^a		-2430936.744 ^a		1.98	
5	-2637389.07	-2637392.69 ^a	-2637392.75	-2637394.47	3.68	1.77
6	-2637405.43 ^a	-2637405.64	-2637407.18	-2637407.75	1.75	2.11

^a Initial structures for geometry optimization taken from X-ray crystallography.

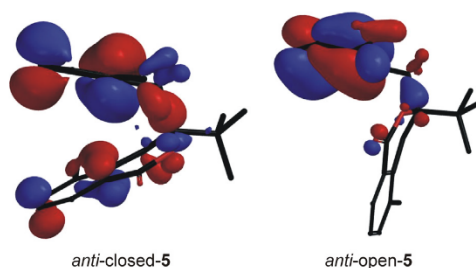


Fig. 3. Representative illustration of the HOMO for compound 5.

phenyl ring. A representative illustration of a typical HOMO delocalization is depicted in Fig. 3 for both the open and closed forms of compound 5. It is reasonable to presume that the closed conformers are therefore subjected to higher steric tension because the electrons on both the phenyl and isochromanone portion cause internal repulsive interactions that lead to a higher total energy. However, the differences between the open and closed forms do not exceed 5 kJ mol⁻¹ (in fact, the median value is 2.1 kJ mol⁻¹) to allow both conformers to be considerably populated in a thermodynamic equilibrium in solution. In addition, the conversion motion from the open to closed form and vice versa involves the flipping of the lactone ring, where no insuperable energetic barrier can be expected at room temperature. Accordingly, we hypothesize that the occurrence of a particular conformer in the solid state is driven by weak intermolecular interactions, which can stabilize geometries with higher than minimal energy. It should be noted that all of the calculated closed arrangements are more opened than was found in the actual crystals. Typically, the median dihedral angle between benzene and isochromanone aromatic rings is approximately 23° for the actual closed geometries in contrast to 39° for the optimized structures. We hypothesized that the higher proximity of these aromatic rings is facilitated by the electron-withdrawing effects of the adjacent carbonyl, which are increased by the redistribution of the electron density in terms of the intermolecular interactions. In the structure of the methylated compounds **2**, **3**, **5** and **6**, the methyl substituents on the benzene and isochromanone rings can be oriented either to the same side of the molecule (designated as *syn*) or to the opposite side (designated as *anti*). As can be easily calculated from the data in Table 3, the *anti*-orientation is beneficial for all structures by energies up to 3.6 kJ mol⁻¹. In concert with the supposed steric hindrance nature of this phenomenon, the highest energetic difference was calculated for the closed forms of the *ortho*-substituted compounds **2** and **5**. In addition, a density potential map revealed charge distribution, which also supports this conformational behavior. Because methyl groups contain a positive partial charge and ester groups contain a negative partial charge, the interaction of the methyl and carbonyl of the ester group in the *anti*-conformation is more favorable and leads to lower energies than in the case of

the *syn* conformers. Thus, according to the DFT calculations, the most stable forms of all of the examined isochromanone derivatives are *anti*-open arrangements. The replacing of the 1-adamantyl with the *tert*-butyl substituent appears to have no substantial influence on the HOMO delocalization, charge distribution and total energy of the molecule, as both of these moieties are composed of sp³ carbon atoms.

Conclusion

A series of new isochroman-1-ones have been prepared and characterized using EI-MS, FT-IR and ¹H and ¹³C NMR techniques. The structures of all of the prepared compounds have been determined by X-ray diffraction. It was found that the two distinct conformers differed significantly in their geometries in the solid state. According to the shape of the basic skeleton, these conformers were assigned as open and closed. In the case of compound **1**, both of the conformers were simultaneously present in the crystal, whereas compounds **3**, **5** and **6** were crystallized in their closed forms. Compound **2** was the only isochromanone that crystallized solely in the open conformer. Finally, in the case of compound **4**, both conformers crystallized separately. In contrast to the actual structures, the DFT calculations revealed that the open form was beneficial for all compounds examined. Thus, we demonstrated that isochroman-1-one bearing two bulky substituents at position 3 (according to conventional numbering) can occur in the solid state in two distinct conformers depending on additional stabilization of the crystal packing via intramolecular C-H...O and C-H... π interactions. The occurrence of the particular forms is difficult to predict via DFT calculations in vacuum.

Acknowledgements

The financial support (to EB and RV) of this work by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlín (project no. IGA/FT/2013/008) is gratefully acknowledged. This article was written with support (to BH and IK) of Operational Program Research and Development for Innovations co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) and national budget of Czech Republic, within the framework of project Centre of Polymer Systems (reg. number: CZ.1.05/2.1.00/03.0111) and Operational Program Education for Competitiveness co-funded by the European Social Fund (ESF) and national budget of Czech Republic, within the framework of project Advanced Theoretical and Experimental Studies of Polymer Systems (reg. number: CZ.1.07/2.3.00/20.0104).

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.03.005>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

Table 3
Summary of the observed C–H... π , π ... π and C–H...O interactions.

D–H...A	DH (Å)	HA (Å)	DA (Å)	DHA (°)	Symmetry code of A
Compound 1					
C7A–H7A...Cg1	0.95	2.76	3.679(2)	163	1–x, 1–y, 1–z
Cg2...Cg3	na	na	3.6015(6)	na	1–x, 1–y, 1–z
C5A–H5A...Cg4	0.95	2.78	3.705(2)	165	x, y, z
C10–H10A...O1A	0.99	2.59	3.537(2)	161	1–x, –0.5+y, 1.5–z
C3–H3B...O1	0.99	2.60	3.532(2)	158	x, 0.5–y, –0.5+z
C16–H16...O1	0.95	2.62	3.529(2)	161	x, 0.5–y, –0.5+z
Compound 2					
C14–H14...O1	0.95	2.68	3.315(3)	124	1–x, 1–y, –z
C15–H15...O1	0.95	2.69	3.531(3)	148	1+x, y, z
Compound 3					
C3–H3B...O1	0.99	2.29	3.206(3)	156	x, –1+y, z
C16–H16...O1	0.95	2.66	3.547(3)	157	x, –1+y, z
Compound β-4 (closed)					
C3A–H3D...O1	0.99	2.67	3.595(2)	155	x, y, z
C10A–H10C...O1	0.99	2.52	3.411(2)	150	x, y, z
C16A–H16A...O1	0.95	2.69	3.526(3)	147	x, y, z
C10–H10A...O1A	0.99	2.48	3.460(2)	168	x, –1+y, z
C6–H6...O1A	0.95	2.61	3.483(2)	154	1+x, –1+y, z
C14–H14...Cg5	0.95	3.28	3.846(2)	120	–x, 1–y, –z
Compound α-4 (open)					
C7–H7...Cg6	0.95	2.74	3.6632(13)	164	1–x, 1–y, 2–z
Cg7...Cg8	na	na	3.6463(1)	na	1–x, 1–y, 2–z
C8–H8...O1	0.95	2.45	3.2809(15)	147	–x, 1–y, 2–z
C3–H3A...O1	0.99	2.45	3.2692(16)	139	1+x, y, z
Compound 5					
C3–H3A...O1	0.99	2.46	3.4333(18)	166	x, 1.5–y, –0.5+z
Compound 6					
C16–H16...O1	0.95	2.64	3.539(3)	158	x–1, y, z
C3–H3B...O1	0.99	2.30	3.236(2)	157	x–1, y, z

Centers of gravity: Cg1 = C11A–C16A; Cg2, Cg3 and Cg5 = C4A–C9A; Cg4, Cg7 and Cg8 = C4–C9; Cg6 = C11–C16.

group $P\bar{1}$. In the crystal of the α -4, an arrangement similar to that in the layers of the open conformer of compound 1 can be observed. Centrosymmetric dimers are stabilized via the offset π ... π and C–H... π interactions, and further weak C–H...O-type interactions link the molecules into chains along the *a*-axis. The asymmetric unit of β -4 consists of two molecules that insignificantly differ with their geometrical parameters, which are connected by three weak C–H...O interactions. Further interactions of the C–H...O type extend the basic motif into chains along the *b*-axis. These chains are cross-linked via additional C–H...O and C–H... π interactions into a three-dimensional framework. Molecules of compound 5 adopt the *anti*-closed form, and only one weak intermolecular interaction of the C–H...O type was observed to stabilize the crystal packing by the formation of chains of molecules along the *c*-axis. It should be noted that in this case, the molecular “tweezers” represented by two aromatic rings have a slightly wider opening with a centroid-to-centroid distance of \sim 4 Å in contrast to the usual 3.6 Å, as the adjacent H-atoms H7 and H8 (1–x, 2–y, 1–z) are slightly buried between the aromatic rings. Finally, the molecules of 6 are arranged into a *syn*-closed geometry to form chains along the *a*-axis linked via the coupling of weak C–H...O interactions. All of the observed intermolecular interactions are summarized in Table 3. We can conclude that the most common arrangement of our isochromanones is, in contrast to the expectations, the closed form. There is only one compound (namely 2) that was crystallized exclusively in the open form. Furthermore, the weak intramolecular interactions of the C–H...O type play the most crucial role in the stabilization of the crystals.

The bond lengths of the basic isochromanone skeleton in 1–6 are very similar to the previously published X-ray structure data of the isochromanone derivatives [21,35]. Significant variation is apparent in the planarity of the isochromanone skeleton. In agreement with the published data, an important deviation from

the C4–C9 best plane was observed for C2 and O2 atoms for all of the title compounds. The maximal absolute value of the observed distance for the C2 and O2 from the C4–C9 plane is 0.7364(18) Å (compound 3) and 0.3050(13) Å (compound 6), respectively. These deviations most likely result from the steric effects of the substituents at the C2 atoms. On the other hand, a minimal distance of O2 was observed in the structure of β -4 (0.0865(12) Å), which corresponds to the least bulky substituents (benzyl and *tert*-butyl groups).

Computational analysis

The molecular energy computed with the DFT/B3LYP model with the 6-31G* basis set was taken for comparison of the intrinsic conformational stability and favourability of particular isochromanone derivatives. The comparison of relative stability of crystals is possible to perform via solid-state DFT calculations using plane-wave expansion methods [36]. However, as we had actual crystals of two forms only for one of the prepared compounds, we decided to employ DFT optimization of isolated molecules. The comparison of the selected geometric parameters of the computed and actual structures is given in Table S22. Table 4 displays the energies of all considered conformations justified by X-ray diffraction analyses.

As previously mentioned, the closed conformation dominates in the majority of the cases that were found in the actual crystals. However, the computations indicate that the conformations of the open arrangement are energetically more favorable (see Table 4). When the shape of the highest occupied molecular orbital (HOMO) is examined, it can be observed that the electron density is delocalized on both the benzyl and the aromatic portion of the isochromanone in the case of closed conformers. On the other hand, the HOMO of the open conformers is solely delocalized on the

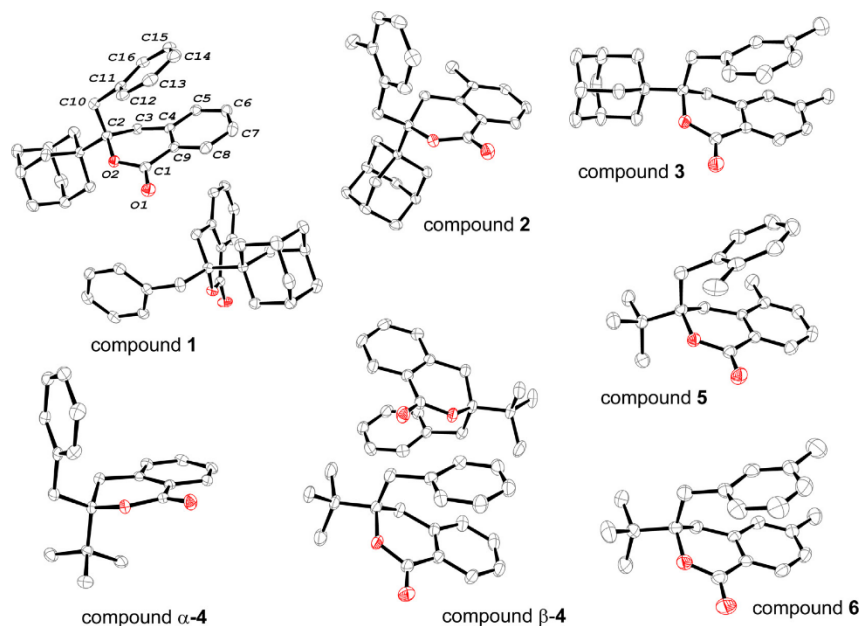


Fig. 1. ORTEP drawings of the asymmetric units in the seven crystals under consideration. Anisotropic thermal ellipsoids have been drawn at the 50% probability level. H atoms have been omitted for clarity.

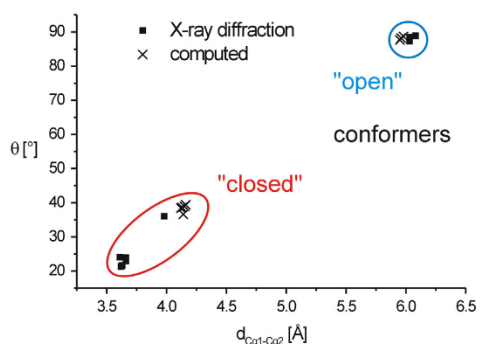


Fig. 2. Plot of dihedral angle θ against centroid-to-centroid distance d .

Table 2

Selected experimental and calculated lengths and dihedral angles.

Compound	Experimental		Calculated	
	θ ($^\circ$) ^a	d (\AA) ^b	θ ($^\circ$)	d (\AA)
1 Open	88.47(6)	6.0347(12)	88.72	5.979
1 Closed	24.05(6)	3.6100(6)	38.91	4.145
2 Open	87.33(5)	6.0307(5)	87.68	5.951
3 Closed	21.32(7)	3.6218(7)	38.44	4.118
α -4 Open	88.89(4)	6.0846(1)	88.25	5.962
β -4 Closed a	22.91(5)	3.6555(2)	39.36	4.163
β -4 Closed b	23.94(5)	3.6564(2)		
5 Closed	36.07(4)	3.9751(2)	36.62	4.138
6 Closed	21.67(6)	3.6331(3)	38.57	4.133

^a Dihedral angle between the benzene best planes P1(C4–C9) and P2(C11–C16).

^b Distance between benzene ring centroids.

all described structures, see Fig. 1). The asymmetric units and crystal packing of all of the discussed crystals are shown in Figs. 1 and S1–S7, respectively. Two distinct mutual orientations of the isochromanone and benzene rings were found in the solid-state structures of **1–6**, which significantly differed in the values of the dihedral angle θ between the best planes of both aromatic rings. As shown in Fig. 2, the structures of the prepared isochromanones can be divided into two separate groups according to the plot of θ against the centroid-to-centroid distance d . We hereinafter refer to these two preferred respective forms as “open” and “closed”. The values of θ and d for all examined structures are summarized in Table 2.

The asymmetric unit of compound **1** contains both open and closed forms, which are stabilized via weak intramolecular C–H \cdots π interactions (For details of the intermolecular interactions, see Table 3). Each conformer forms a layer parallel to the ac plane. Whereas the open conformers are stabilized via offset $\pi\cdots\pi$ and C–H \cdots π interactions to form dimers around an inversion center, the molecules of the closed form are linked via weak C–H \cdots O interactions into chains along the c -axis. The crystal obtained for compound **2** was solely built-up from the open conformers linked by C–H \cdots O interactions into the three-dimensional framework. It should be noted that the two methyl substituents are present on the benzene rings and molecules can be theoretically arranged as either *syn* or *anti* conformers (for graphical explanation of this denotation, see Fig. S8). In the case of compound **2**, the methyl substituents are *syn* oriented. In the crystal structure of compound **3**, *syn*-closed conformers were observed. Crystal packing is stabilized by the coupling of weak C–H \cdots O interactions to arrange molecules into chains along the b -axis. In the case of compound **4**, we succeeded in growing two different crystals depending on the crystallization conditions. In addition, crystals of the α and β polymorphs consisted of the open and closed conformers, respectively. Both of the aforementioned polymorphs crystallize in the same space

Table 1
Crystal data and structure refinement for all of the examined compounds.

Compound	1	2	3	α -4	β -4	5	6
CCDC code	973410	973411	973412	973414	973413	973415	973416
Empirical formula	C ₂₆ H ₂₈ O ₂	C ₂₈ H ₃₂ O ₂	C ₂₈ H ₃₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ O ₂	C ₂₂ H ₂₆ O ₂	C ₂₂ H ₂₆ O ₂
Formula weight (g mol ⁻¹)	372.48	400.55	400.55	294.38	294.38	322.43	322.43
Color; shape	Colorless; block	Colorless; block	Colorless; block	Colorless; block	Colorless; block	Colorless; block	Colorless; block
Crystal size	0.60 × 0.60 × 0.40	0.30 × 0.20 × 0.20	0.50 × 0.40 × 0.40	0.50 × 0.50 × 0.15	0.40 × 0.30 × 0.20	0.50 × 0.40 × 0.40	0.50 × 0.30 × 0.30
Measured temperature (K)	120 (2)	120 (2)	120 (2)	120 (2)	120 (2)	120 (2)	120 (2)
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Triclinic
Space group	P 2 ₁ /c	P-1	C 2/c	P-1	P-1	P 2 ₁ /c	P-1
Unit cell dimensions (Å, °)	a = 12.337(2)	a = 9.8368(9)	a = 25.691(5)	a = 6.2933(2)	a = 8.9921(4)	a = 7.7910(4)	a = 6.89750(10)
	b = 24.007(4)	b = 10.5246(9)	b = 6.8474(14)	b = 10.1059(3)	b = 12.3067(6)	b = 16.5342(10)	b = 10.4612(10)
	c = 13.661(2)	c = 10.7034(9)	c = 24.465(5)	c = 13.6352(4)	c = 15.0747(7)	c = 14.2703(8)	c = 13.3752(7)
	α = 90.00	α = 97.957(7)	α = 90.00	α = 104.184(2)	α = 92.966(4)	α = 90.00	α = 95.4900(10)
	β = 106.655(15)	β = 95.786(7)	β = 95.62(3)	β = 99.306(3)	β = 106.996(4)	β = 99.558(5)	β = 104.488(10)
	γ = 90.00	γ = 105.883(8)	γ = 90.00	γ = 107.020(2)	γ = 91.438(4)	γ = 90.00	γ = 101.8290(10)
Volume (Å ³)	3876.3(12)	1044.29(16)	4283.1(15)	778.03(4)	1591.80(13)	1812.75(18)	903.50(10)
Z	8	2	8	2	4	4	2
D _x (g cm ⁻³)	1.277	1.274	1.242	1.257	1.228	1.181	1.185
μ (mm ⁻¹)	0.079	0.078	0.076	0.079	0.078	0.074	0.074
Absorption correction	0.954–0.969	0.977–1.000	0.928–0.976	0.959–1.000	0.955–1.000	0.959 to 1.000	0.967 to 1.000
F(000)	1600	432	1728	316	632	696	348
θ Range (°)	2.77–25.00	3.05–25.00	3.08–25.00	3.10–25.00	2.83–24.99	3.06–25.00	3.10–25.00
Completeness to θ (%)	0.998	0.996	0.999	0.996	0.995	0.997	0.997
<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14 -28 ≤ <i>k</i> ≤ 28 -13 ≤ <i>l</i> ≤ 16	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -10 ≤ <i>l</i> ≤ 12	-26 ≤ <i>h</i> ≤ 30 -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8 -29 ≤ <i>l</i> ≤ 29	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 7 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 11 -15 ≤ <i>l</i> ≤ 16	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10 -14 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -17 ≤ <i>l</i> ≤ 16	-5 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -11 ≤ <i>k</i> ≤ 19 -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -15 ≤ <i>l</i> ≤ 15
Reflections collected	20851	7840	24394	7859	15931	7179	6060
Reflections unique	6810	3677	3768	2734	5579	3179	3181
[R(int) = 0.0449]		[R(int) = 0.0144]	[R(int) = 0.0251]	[R(int) = 0.0100]	[R(int) = 0.0276]	[R(int) = 0.0211]	[R(int) = 0.0137]
Unique reflections with <i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)	5779	2452	2791	2368	3965	2057	2287
Number of parameters	506	273	273	202	403	222	222
Goodness-of-fit on χ^2	1.202	0.924	1.090	1.079	1.001	0.888	1.134
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0588, <i>wR</i> ₂ = 0.1460	<i>R</i> ₁ = 0.0346, <i>wR</i> ₂ = 0.0768	<i>R</i> ₁ = 0.0475, <i>wR</i> ₂ = 0.1295	<i>R</i> ₁ = 0.0304, <i>wR</i> ₂ = 0.0817	<i>R</i> ₁ = 0.0475, <i>wR</i> ₂ = 0.1325	<i>R</i> ₁ = 0.0357, <i>wR</i> ₂ = 0.0755	<i>R</i> ₁ = 0.0464, <i>wR</i> ₂ = 0.1369
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.0730, <i>wR</i> ₂ = 0.1657	<i>R</i> ₁ = 0.0581, <i>wR</i> ₂ = 0.0806	<i>R</i> ₁ = 0.0708, <i>wR</i> ₂ = 0.1512	<i>R</i> ₁ = 0.0351, <i>wR</i> ₂ = 0.0833	<i>R</i> ₁ = 0.0657, <i>wR</i> ₂ = 0.1373	<i>R</i> ₁ = 0.0647, <i>wR</i> ₂ = 0.0801	<i>R</i> ₁ = 0.0648, <i>wR</i> ₂ = 0.1421
Residual highest peak and deepest hole (e Å ⁻³)	0.677 and -0.878	0.287 and -0.170	0.736 and -0.299	0.238 and -0.204	0.322 and -0.238	0.181 and -0.165	0.629 and -0.249

Computational methods

Spartan 08 software was used to perform quantum chemical computations with the isochromanone derivatives. The geometries were optimized using density functional theory (DFT) with the B3LYP hybrid model and 6-31G* polarization basis set [34]. No angles were constrained in the calculations and all molecules were virtually treated *in vacuo*. For further details, see the Supplementary material.

Results and discussion

Chemistry

The title isochroman-1-ones were isolated using column chromatography from the complex mixture that was obtained from the reaction of the corresponding Grignard reagent with adamantane-1-carbonyl chloride or pivaloyl chloride, as depicted in Scheme 1. The isolated yields are not high (within the range of

2–12%) because the reaction conditions were not optimized. The mechanism for the formation of the isochromanones is not fully understood; however, the structure of the isochromanones suggests that two molecules of the Grignard reagent are incorporated. Therefore, the yields are calculated relative to the Grignard reagent considering a 2:1 reaction stoichiometry. Despite the demonstrated ability of the title isochromanones to form conformational polymorphs, we did not observe any spectral evidence supporting their formation. This result is not surprising because the rapid flipping of the lactone ring causes averaging of signals in NMR spectroscopy; however, we did not observe any significant differences in the IR spectra of individual polymorphs, whose presence was confirmed from the single crystal X-ray diffraction analyses.

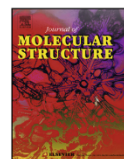
X-ray diffraction analysis

The molecules of the title compounds 1–6 consist of the isochromanone framework bearing benzyl and 1-adamantyl or *tert*-butyl substituents at the C2 position (for autonomous atom numbering, which is used to allow for consistent referencing for

References

- [1] (a) A. Braca, A. Bader, N. de Tommasi, *Stud. Nat. Prod. Chem.* 37 (2012) 191, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-59514-0.00007-9>;
(b) B.V. Mc Inerney, W.C. Taylor, *Stud. Nat. Prod. Chem.* 15 (1995) 381, [http://dx.doi.org/10.1016/S1572-5995\(06\)80138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1572-5995(06)80138-9).
- [2] (a) K. Buntin, S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K.J. Weissman, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 4595, <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200705569>;
(b) B. Kunze, R. Jansen, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* 57 (2004) 151, <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.57.151>;
(c) K. Nozawa, S. Nakajima, M. Yamada, K.I. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* 28 (1980) 1622, <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.28.1622>;
(d) K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K.I. Kawai, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.* 29 (1981) 2491, <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.29.2491>.
- [3] J. Luo, X. Liu, E. Li, L. Guo, Y. Che, *J. Nat. Prod.* 76 (2013) 107, <http://dx.doi.org/10.1021/np300806a>.
- [4] (a) P. Kongsaree, S. Prabpai, N. Sriubolmas, C. Vongvein, S. Wiyakrutta, *J. Nat. Prod.* 66 (2003) 709, <http://dx.doi.org/10.1021/np0205598>;
(b) X. Zhu, F. Yu, X.C. Li, L. Du, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 36, <http://dx.doi.org/10.1021/ja0672122>.
- [5] T. Kokubon, N.C. Veitch, P.D. Bridge, M.S.J. Simmonds, *Phytochemistry* 62 (2003) 779, [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422\(02\)00606-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00606-4).
- [6] (a) M. Yamato, K. Hashigaki, M. Ikeda, H. Ohtake, K. Tasaka, *Chem. Pharm. Bull.* 29 (1981) 402, <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.29.402>;
(b) K. Hashigaki, K. Hiramatsu, M. Yamato, K. Tasaka, *Chem. Pharm. Bull.* 32 (1984) 3561, <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.32.3561>.
- [7] (a) K. Uchida, H. Watanabe, K. Mori, *Biosci. Biotech. Biochem.* 61 (1997) 1564, <http://dx.doi.org/10.1271/1997.61.1564>;
(b) M. Huszar, A. Varga, A. Horvath, T. Lorand, A. Agocs, M. Idei, J. Mandi, T. Vantus, G. Kerri, *Curr. Med. Chem.* 17 (2010) 321, <http://dx.doi.org/10.2174/09298671079192703>;
(c) C.A. Higgins, Z. Delbederi, K. McGarel, T. Mills, O. McGrath, S. Feutren-Burton, W. Watters, P. Armstrong, P.G. Johnston, D. Waugh, H. van der Berg, *Bioconjugate Chem.* 20 (2009) 1737, <http://dx.doi.org/10.1021/bc900122g>.
- [8] (a) A. Shimada, M. Kusano, S. Takeuchi, S. Fujioka, T. Inokuchi, S. Kimura, *Z. Naturforsch.* 57c (2002) 459;
(b) M. Stadler, H. Anke, O. Sterner, *J. Antibiot.* 48 (1995) 261, <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.48.261>;
(c) K. Krohn, R. Bahrami, U. Förker, K. Ludewig, K. Kliesch, A. Michel, H.J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, S. Antus, *Phytochemistry* 45 (1997) 313, [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00854-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00854-0).
- [9] (a) T. Sassa, H. Aoki, M. Namiki, K. Munakata, *Agric. Biol. Chem.* 32 (1968) 1432, <http://dx.doi.org/10.1271/1968.32.1432>;
(b) Y. Satomura, A. Sato, *Agric. Biol. Chem.* 29 (1965) 337, <http://dx.doi.org/10.1271/1965.29.337>;
(c) J.A. Barber, M.J. Garson, J. Staunton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1981) 2584, <http://dx.doi.org/10.1039/P19810002584>;
(d) S. Asen, M.H. Cathey, W.N. Stuart, *Plant Physiol.* 35 (1960) 816, <http://dx.doi.org/10.1104/pp.35.6.816>;
(e) M.H. Cathey, *Annu. Rev. Plant Physiol.* 15 (1964) 271, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pp.15.060164.001415>.
- [10] (a) F. Marinelli, S. Di Gregorio, V.N. Ronchi, *Plant Sci.* 77 (1991) 261, [http://dx.doi.org/10.1016/0168-9452\(91\)90095-P](http://dx.doi.org/10.1016/0168-9452(91)90095-P);
(b) G. Avantaggiato, M. Solifizzo, ol. Tosi, A. Zazerini, F.P. Fanizzi, A. Visconti, *Nat. Toxins* 7 (1999) 119, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-7189\(199905\)07<3-119::AID-NT49-3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1522-7189(199905)07<3-119::AID-NT49-3.0.CO;2-P);
(c) J.D. Djoukeng, S. Polli, P. Larignon, E. Abou-Mansour, *Eur. J. Plant Pathol.* 124 (2009) 303, <http://dx.doi.org/10.1007/s10658-008-9419-6>;
(d) A. Cabras, M.A. Mannoni, S. Serra, A. Andolfi, M. Fiore, A. Evidente, *Eur. J. Plant Pathol.* 115 (2006) 187, <http://dx.doi.org/10.1007/s10658-006-9006-7>.
- [11] (a) J.-F. Wu, S.-B. Chen, J.-C. Gao, H.-L. Song, L.-J. Wu, S.-L. Chen, P.-F. Tu, *Nat. Prod. Res.* 21 (2007) 580, <http://dx.doi.org/10.1080/14786410701369391>;
(b) K. Yun, Z. Feng, H.D. Choi, J.S. Kang, B.W. Son, *Chem. Nat. Compd.* 49 (2013) 24, <http://dx.doi.org/10.1007/s10600-013-0496-1>.
- [12] E. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 5036, <http://dx.doi.org/10.1021/ja01575a056>.
- [13] (a) W. Shin, S.J. Kim, J.M. Shin, *J. Med. Chem.* 38 (1995) 4325, <http://dx.doi.org/10.1021/jm00021a022>;
(b) A. Czepa, T. Hofmann, *J. Agric. Food Chem.* 51 (2003) 3865, <http://dx.doi.org/10.1021/jf034085+>;
(c) E. Vasquez, W. Jakinovich, N.P.D. Nanayakkara, R.A. Hussain, M.S. Chung, A.D. Kinghorn, *J. Agric. Food Chem.* 41 (1993) 1305, <http://dx.doi.org/10.1021/jf00032a027>;
(d) N. Takeuchi, K. Ochi, M. Murase, S. Tobinaga, *JCS Chem. Comm.* 13 (1980) 593, <http://dx.doi.org/10.1039/C3980000593>.
- [14] (a) K.J. van der Merwe, P.S. Steyn, L. Fourie, B.D. Scott, J.J. Theron, *Nature* 205 (1965) 1112, <http://dx.doi.org/10.1038/2051112a0>;
(b) R.R. Marquardt, A.A. Frohlich, *J. Anim. Sci.* 70 (1992) 3968.
- [15] N. Fusetani, T. Sugawara, S. Matsunaga, H. Hirota, *J. Org. Chem.* 59 (1991) 4971, <http://dx.doi.org/10.1021/jo00016a031>.
- [16] (a) A. Bouisseau, A. Roland, F. Reillon, R. Schneider, F. Cavalier, *Org. Lett.* 15 (2013) 3888, <http://dx.doi.org/10.1021/ol401630t>;
(b) Q. Ling, Y. Huang, Y. Zhou, Z. Cai, B. Xiong, Y. Zhang, L. Ma, X. Wang, X. Li, J. Li, J. Shen, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 7399, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.06.014>;
(c) P.-Y. Chen, Y.-F. Wang, L.-Y. Chen, G.-L. Wang, E.-C. Wang, *Arkivoc* iii (2013) 119, <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0014.310>;
(d) J. Chen, L. Zhou, C.K. Tan, Y.Y. Yeung, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 999, <http://dx.doi.org/10.1021/jo202221c>.
- [17] (a) H. Miyatake-Ondozabal, A.G.M. Barrett, *Tetrahedron Lett.* 54 (2013) 4817, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.044>;
(b) Y. Feng, X. Jiang, J.K. de Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 17083, <http://dx.doi.org/10.1021/ja3057612>;
(c) S.K. Mandal, S.C. Roy, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 4131, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.172>;
(d) S.K. Mandal, S.C. Roy, *Tetrahedron* 64 (2008) 11050, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2008.09.075>;
(e) E.T. da Penha, J.A. Forni, A.F.P. Biajoli, C.D.D. Correia, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 6342, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.09.014>.
- [18] (a) A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D.G. Lee, *Tetrahedron* 60 (2004) 11415, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2004.09.087>;
(b) R.P. Singh, J.N. Srivastava, *Med. Chem. 21B* (1982) 104;
(c) K. Shishido, E. Shitara, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5810, <http://dx.doi.org/10.1021/ja00306a044>.
- [19] M.G. Bogdanov, M.D. Palamareva, *Tetrahedron* 60 (2004) 2525, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2004.01.040>.
- [20] J. Mangas-Sánchez, E. Busto, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, *Org. Lett.* 15 (2013) 3872, <http://dx.doi.org/10.1021/ol401606x>.
- [21] M. Schnebel, I. Weidner, R. Wartchow, H. Butenschön, *Eur. J. Org. Chem.* (2003) 4363, <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200300390>.
- [22] A. Rioz-Martínez, G. de Gonzalo, D.E. Torres Pazmiño, M.W. Fraaije, V. Gotor, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 2073, <http://dx.doi.org/10.1021/jo902519j>.
- [23] S.A. Shahzad, C. Venin, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* (2010) 3465, <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201000308>.
- [24] (a) A.K. Sharma, Y. Maheshwary, P. Singh, K.N. Singh, *Arkivoc* (2010) 54, <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0011.906>;
(b) F. Lehmann, E.A. Currier, R. Olsson, U. Hacksell, K. Luthman, *Bioorg. Med. Chem.* 13 (2005) 3057, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2005.01.056>;
(c) G.E. Croston, R. Olsson, E.A. Currier, E.S. Burstein, D. Werner, N. Nash, D. Severance, S.G. Allenmark, L. Thunberg, J.N. Ma, N. Mohell, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 4950, <http://dx.doi.org/10.1021/jm025551+>;
(d) R.L. Vaulx, W.H. Puterbaugh, C.R. Hauser, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 3514, <http://dx.doi.org/10.1021/jo01035a016>.
- [25] (a) D.C. Babu, C.B. Rao, D. Ramesh, S.R. Swamy, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* 53 (2012) 3633, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.012>;
(b) M.D. Obushak, V.S. Matyichuk, V.V. Turytsya, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 6112, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.024>.
- [26] O.R. Abid, M. Khalid, M.T. Hussain, M. Hanif, G. Qadeer, N.H. Rama, A. Kormienko, K.H. Khan, *J. Fluorine Chem.* 135 (2012) 240, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.11.011>.
- [27] Y. Lu, D. Leow, X. Wang, K.M. Engle, J.Q. Yu, *Chem. Sci.* 2 (2011) 967, <http://dx.doi.org/10.1039/C0SC00633E>.
- [28] R. Vicha, M. Nečas, M. Potáček, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 71 (2006) 709, <http://dx.doi.org/10.1135/cccc20060709>.
- [29] R. Vicha, M. Potáček, *Tetrahedron* 61 (2005) 83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2004.10.059>.
- [30] E. Babjaková, M. Nečas, R. Vicha, *Acta Crystallogr. Sect. E – Struct. Rep.* 65 (2009) o1190, <http://dx.doi.org/10.1107/S1600536809015888>.
- [31] Oxford Diffraction, CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, England, 2009.
- [32] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* 64 (2008) 112, <http://dx.doi.org/10.1107/S0108767307049330>.
- [33] (a) L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 45 (2012) 849, <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889812029111>;
(b) C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P.A. Wood, *J. Appl. Cryst.* 41 (2008) 466, <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889807067908>.
- [34] Spartan'08 Wavefunction Inc. Irvine, CA, Y. Shao, L.F. Molnar, Y. Jung, J. Kusmann, C. Ochsenfeld, S.T. Brown, A.T.B. Gilbert, L.V. Slipchenko, S.V. Levchenko, D.P. O'Neill, R.A. DiStasio Jr., R.C. Lochan, T. Wang, G.J.O. Beran, N.A. Besley, J.M. Herbert, C.Y. Lin, T. Van Voorhis, S.H. Chien, A. Sodt, R.P. Steele, V.A. Rassolov, P.E. Maslen, P.P. Korambath, R.D. Adamson, B. Austin, J. Baker, E.F.C. Byrd, H. Dachsels, R.J. Doerksen, A. Dreuw, B.D. Dunietz, A.D. Dutou, T.R. Furlani, S.R. Gwaltney, A. Heyden, S. Hirata, C.-P. Hsu, G. Kedziora, R.Z. Khalliulin, P. Klunzinger, A.M. Lee, M.S. Lee, W.Z. Liang, I. Lotan, N. Nair, B. Peters, E.I. Proynov, P.A. Pieniazek, Y.M. Rhee, J. Ritchie, E. Rosta, C.D. Sherrill, A.C. Simmonett, J.E. Subotnik, H.L. Woodcock III, W. Zhang, A.T. Bell, A.K. Chakraborty, D.M. Chipman, F.J. Keil, A. A., W.J. Hehre, H.F. Schaefer, J. Kong, A.I. Krylov, P.M.W. Gill, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8 (2006) 3172, <http://dx.doi.org/10.1039/B517914A>.
- [35] (a) V.K. Gupta, J. Pallalia, D.I. Brahmbhatt, U.R. Pandya, *Anal. Sci.* 24 (2008) x261, <http://dx.doi.org/10.2116/analsci.24.x261>;
(b) K.J. McCullough, R. Takeuchi, A. Masuyama, M. Nojima, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 2137, <http://dx.doi.org/10.1021/jo982014h>;
(c) T.M. Babar, G. Qadeer, N.H. Rama, J. Akhtar, M. Helliwell, *Acta Crystallogr. Sect. E-Struct. Rep.* 65 (2009) o418, <http://dx.doi.org/10.1107/S1600536809003304>;
(d) M.T. Hussain, M.N. Tahir, A. Adnan, A.H. Ch. N.H. Rama, *Acta Crystallogr. Sect. E-Struct. Rep.* 64 (2008) o2111, <http://dx.doi.org/10.1107/S1600536808032625>.
- [36] P.S. Pereira Silva, C. Cardoso, M. Ramos Silva, J.A. Paixao, A. Matos Beja, F. Nogueira, *J. Mol. Struct.* 888 (2008) 92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2007.11.033>.

PUBLIKACE II



Synthesis, molecular structure and vibrational spectra of 1,3-bis(1-adamantyl)-2-phenylpropan-1,3-diones



Eva Babjaková^a, Lenka Dastychová^a, Barbora Hanulíková^b, Ivo Kuřitka^b, Marek Nečas^c, Hana Vašková^d, Robert Vícha^{a,*}

^a Department of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Náměstí T.G. Masaryka 275, 760 01 Zlín, Czech Republic

^b Polymer Centre, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Náměstí T.G. Masaryka 275, 760 01 Zlín, Czech Republic

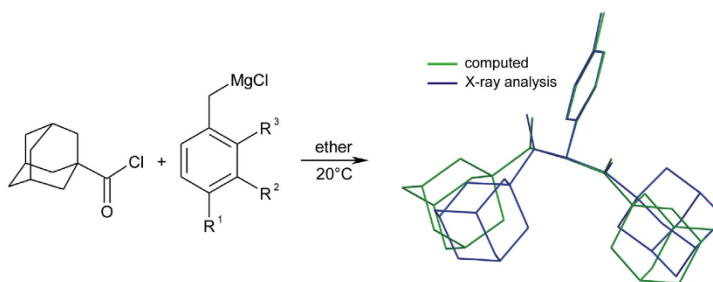
^c Department of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University in Brno, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic

^d Department of Electronics and Measurements, Faculty of Applied Informatics, Tomas Bata University in Zlín, Nad Stráněmi 4511, 760 05 Zlín, Czech Republic

HIGHLIGHTS

- New sterically hindered 1,3-diones were prepared.
- Three of the new compounds were described using single crystal X-ray diffraction.
- Experimental and computed NMR and vibrational spectra were compared.
- All of the compounds adopt the *syn*-dioxo form either in the solid state or in solution.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 September 2014

Received in revised form 22 December 2014

Accepted 23 December 2014

Available online 31 December 2014

Keywords:

1-Adamantyl

1,3-Diones

Vibration spectroscopy

X-ray

DFT calculations

ABSTRACT

The interest in the oxo-enol tautomerism of 1,3-dioxo compounds is justified by their usefulness in many synthetic fields. A series of new 1,3-bis(1-adamantyl)propan-1,3-diones with a variably substituted phenyl ring at the C2 position was prepared either by the reaction of an appropriate Grignard reagent with adamantane-1-carbonyl chloride or by $S_{\text{E}}\text{Ar}$ on the unsubstituted 1,3-bis(1-adamantyl)-2-phenylpropan-1,3-dione. In addition to the single crystal X-ray diffraction analysis of three of the prepared compounds, the experimental ^1H and ^{13}C NMR, IR and Raman spectroscopic data were assigned and compared to those obtained by DFT computations. In the solid state, the *syn*-dioxo forms were exclusively observed, which are shown to also predominate in CHCl_3 solutions. The analysis of the Hirshfeld surface revealed that $\text{H}\cdots\text{H}$ and $\text{O}\cdots\text{H}$ contacts dominate the intermolecular interactions in the solid state, whereas $\pi\cdots\pi$ stacking plays a marginal role.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

The 1,3-dioxo family of compounds has attracted the attention of chemists, especially for their synthetic versatility [1]. There are two

main abilities important for synthetic purposes. In addition to the sequential nucleophilic addition of an appropriate partner on the C-atom of the carbonyl groups, leading to formation of diverse kinds of heterocyclic skeletons, 1,3-dioxo compounds with at least one H-atom in the α -position are prone to be activated as C-nucleophiles under basic conditions. Lastly, corresponding enolates have been widely used as chelating ligands in various types of metal

* Corresponding author. Tel.: +420 576031103; fax: +420 576031560.

E-mail address: rvicha@ft.utb.cz (R. Vícha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.12.074>

0022-2860/© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

complexes [2]. Therefore, it is not surprising, that the oxo-enol tautomerism of many 1,3-diones has been extensively studied [3].

Considering the conformational and tautomeric behavior of symmetrically substituted 1,3-diones, four distinct forms should be taken into account, as depicted in Fig. 1. The dioxo-form can adopt two principal arrangements with the carbonyls oriented *syn* or *anti*. It should be noted that the O...O distance, which is frequently used to describe the geometry [3f,4], is not fully descriptive for distinguishing between the *syn* and *anti* form. The geometries with the shortest as well as the longest O...O distance have CO groups in the *syn* orientation. In contrast, the numerical value of the dihedral angle of the two carbonyl groups (O—C...C—O) clearly defines the *syn* or *anti* geometry being within the range of 0–90° or 90–180°, respectively (see Fig. S31). Nevertheless, the shortening of the O...O distance indicates the transformation of the dioxo-form to the oxo-enol-form. In contrast the six-membered ring of the *Z* oxo-enol-form can be markedly stabilized in terms of the resonance assisted H-bond [5], the *E* oxo-enol-form lacks such intramolecular stabilization. The ability of particular 1,3-diones to adopt some of these geometries is strongly influenced by not just the electronic effects but primarily by the sterical hindrance of substituents on the 1,3-dioxo backbone. It has been demonstrated by Bertolasi and co-workers [4] that, in particular, the bulkiness of a substituent at C2 is responsible for a certain arrangement being predominant. Thus, the molecules of compounds with no substituent at C2 exhibit almost exclusively an oxo-enol-form, as has been determined for many examples (e.g., benzoylacetone [6], dibenzoylmethane [7], and bipivaloylmethane [8]). Rarely, some very bulky substituents (e.g., bearing PPh₃) linked at both ends of the 1,3-dioxo backbone disable the ability of the molecule to adopt a planar oxo-enol geometry [9]. Additionally, compounds with a substituent at C2 linked by a sp² carbon atom predominantly form the oxo-enol tautomer. In the case of moderately bulky substituents at C1 and C3, the bulkiness of the substituent at C2 seems to be the driving force towards a predominant geometry. For instance, 3-cyano-2,2,5,5-tetramethylhepta-3,5-dione adopts an oxo-enol-form, whereas 3-acetyl-2,2,5,5-tetramethylhepta-3,5-dione adopts dioxo-form.

A group of compounds with the C2 substituent connected with a sp³ carbon contains the greatest number of compounds adopting the dioxo-form, even if the C1 and C3 substituents are Me (see Ref. [10]) or C2 is Me or Et and C1 and C3 are Ph (see Ref. [11]). Only curcumin derivatives represent an exception in this group as they predominantly adopt the oxo-enol-form in the solid state. This most likely originates from an additional resonance stabilization

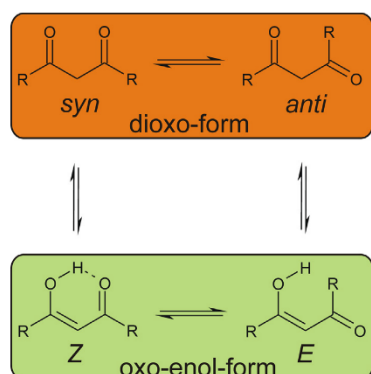


Fig. 1. Distinct forms of symmetrically substituted 1,3-diones considered in this work.

of the enol group by an adjacent vinyl substituent [12]. In addition, in the literature, only a few examples of C2 substituted 1,3-diones adopting the *anti*-dioxo geometry can be found [13].

In this study, we provide a spectroscopic and structural analysis of six 1,2,3-trisubstituted propan-1,3-diones with bulky adamantane substituents at positions 1 and 3 and variable substituted phenyls at position 2.

Experimental

Synthesis

1,3-Bis(1-adamantyl)-2-phenylpropane-1,3-dione, 1,3-bis(1-adamantyl)-2-(4-methylphenyl)propane-1,3-dione, 1,3-bis(1-adamantyl)-2-(3-methylphenyl)propane-1,3-dione, and 1,3-bis(1-adamantyl)-2-(2-methylphenyl)propane-1,3-dione (**1–4**)

Compounds **1–4** were prepared according to the procedure described previously [14]. The required diones were separated from the crude mixture by column chromatography using Silica gel 60 (0.063–0.200 mm, Merck) and a petroleum ether/ethyl acetate (8/1, v/v) mixture as the mobile phase. Given *R_f* values were obtained using a mixture of ether/ethyl acetate, 16/1, v/v.

1,3-Bis(1-adamantyl)-2-phenylpropane-1,3-dione (**1**). Mp: 185–188°C (crystallized from diethyl ether), *R_f*(A) = 0.23, MS (70 eV, *T_{IS}* = 200°C): 79(11), 93(11), 107(5), 135(100), 136(11), 163(6) *m/z*(%). The single crystal for X-ray diffraction analysis was grown from chloroform at 25°C. Anal. calc. for C₂₉H₃₆O₂ (416.59): C 83.61, H 8.71; found: C 83.48, H 8.75.

1,3-Bis(1-adamantyl)-2-(4-methylphenyl)propane-1,3-dione (**2**). Mp: 195–197°C (crystallized from hexane), *R_f*(A) = 0.21, MS (70 eV, *T_{IS}* = 200°C): 67(5), 79(10), 93(7), 107(6), 135(100), 136(11), 163(6) *m/z*(%). The single crystal for X-ray diffraction analysis was grown from hexane at 25°C. Anal. calc. for C₃₀H₃₈O₂ (430.62): C 83.67, H 8.89; found: C 83.39, H 8.95.

1,3-Bis(1-adamantyl)-2-(3-methylphenyl)propane-1,3-dione (**3**). Mp: 197–201°C (crystallized from hexane), *R_f*(A) = 0.19, MS (70 eV, *T_{IS}* = 200°C): 79(9), 93(10), 107(5), 135(100), 136(11), 163(6) *m/z*(%). Anal. calc. for C₃₀H₃₈O₂ (430.62): C 83.67, H 8.89; found: C 83.81, H 8.92.

1,3-Bis(1-adamantyl)-2-(2-methylphenyl)propane-1,3-dione (**4**). Mp: 146–150°C (crystallized from hexane), *R_f*(A) = 0.21, MS (70 eV, *T_{IS}* = 200°C): 79(13), 93(11), 107(6), 135(100), 136(11), 163(5) *m/z*(%). Anal. calc. for C₃₀H₃₈O₂ (430.62): C 83.67, H 8.89; found: C 83.55, H 8.83.

1,3-Bis(1-adamantyl)-2-(4-nitrophenyl)propane-1,3-dione and 1,3-bis(1-adamantyl)-2-(2-nitrophenyl)propane-1,3-dione (**5, 6**)

The nitro compounds **5** and **6** were isolated by column chromatography with Silica gel 60, (0.063–0.200 mm, Merck) and a *n*-hexane/chloroform (2/1, v/v) mixture as the mobile phase from the crude product obtained by the nitration of **1** using acetyl nitrate in acetic anhydride. The procedure has been previously described in details [15]. The given *R_f* values were obtained using the same mobile phase as for separation on the column.

1,3-Bis(1-adamantyl)-2-(4-nitrophenyl)propane-1,3-dione (**5**). Mp: 209–213°C (crystallized from hexane), *R_f*(B) = 0.07, MS (70 eV, *T_{IS}* = 200°C): 41(6), 44(7), 55(5), 67(7), 77(6), 79(18), 91(7), 93(15), 107(7), 135(100), 136(12) *m/z*(%). Anal. calc. for C₂₉H₃₅NO₄ (461.59): C 75.46, H 7.64, N 3.03; found: C 75.22, H 7.68, N 3.31.

1,3-Bis(1-adamantyl)-2-(2-nitrophenyl)propane-1,3-dione (**6**). Mp: 152–155 °C (crystallized from hexane), $R_f(B) = 0.18$, MS (70 eV, $T_{IS} = 200$ °C): 41(4), 67(7), 77(5), 79(16), 81(5), 90(6), 91(28), 93(15), 107(7), 118(6), 135(100), 136(11), 281(30), 282(6) m/z (%). The single crystal for X-ray diffraction analysis was grown from hexane at 25 °C. Anal. calc. for $C_{29}H_{35}NO_4$ (461.59): C 75.46, H 7.64, N 3.03; found: C 75.28, H 7.58, N 3.12.

Single crystal X-ray diffraction measurements and analysis

Single crystals suitable for diffraction analyses were obtained by the slow evaporation of chloroform at room temperature for compounds **1**, **2** and **6**. The diffraction data were collected on a KUMA KM-4 κ -axis CCD diffractometer with a graphite-monochromator and Mo (K_{α}) radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) at 120(2) K. The structures were solved by direct methods and refined by a full-matrix least-squares technique using anisotropic thermal parameters for the non-H atoms. The crystal data and the details concerning the data collections and structural refinements are given in Table 1. The crystallographic data in the CIF form are available as Electronic Supplementary Information from the Cambridge Crystallographic Database Centre (for the particular CCDC codes, see Table 1). The software packages used were the Xcalibur CCD system for the data collections/reductions [16], ShelXTL for the structural solutions and refinements [17] and ORTEP-3 and Mercury for preparation of the drawings [18].

Computational methods

Geometries of all of the 1,3-diones were optimized using density functional theory (DFT) with the B3LYP [19] model and the 6-31G* basis set provided by Spartan 08 software [20] (Wavefunction, Inc.). The atomic coordinates of the optimized geometries are given in Tables S15–S21 in the Supplementary Material. Vibrational frequencies and the ^{13}C and 1H NMR spectra were obtained using the same level of theory and basis set. All of the

geometries were optimized with no constrained parts, and the molecules were calculated as isolated structures in a vacuum environment. ^{13}C NMR shifts were empirically corrected for the local environment using the correction provided by the Spartan 08 software. Furthermore, an investigation of the ^{13}C and 1H shifts was also performed with a SM8 solvation model with chloroform to obtain similar conditions as in the experimental measurements.

FTIR, Raman and NMR spectra

FTIR spectra were recorded in KBr pellets on a Nicolet Avatar 380 spectrometer. Each spectrum was accumulated in the range of 400–4000 cm^{-1} by the acquisition of 32 scans with a resolution of 2 cm^{-1} .

Raman spectra were acquired using an InVia Basis Raman microscope. A diode NIR laser that emits at a wavelength of 785 nm with a maximum output power of 300 mW was used as the light source. A Leica DM 2500 confocal microscope with resolution up to 2 μm was coupled to the Raman spectrometer. The measurements were collected at 50 \times magnification with a 2 s exposure time and 10 accumulations in the ranges of 100–2000 cm^{-1} and 1660–3200 cm^{-1} . Measurements were also collected with a 10 s exposure time and 4 accumulations in the range of 100–3200 cm^{-1} . All of the spectra were acquired in the absence of room lights to avoid any interference.

NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III spectrometer operating at 300.13 MHz and 75.77 MHz for 1H and ^{13}C , respectively. The 1H and ^{13}C shifts were measured in $CDCl_3$ and were referenced to the solvent signal (1H : δ (residual $CHCl_3$) = 7.27 ppm, ^{13}C : δ ($CDCl_3$) = 77.23 ppm). The signals were assigned by HMBC and SHQC experiments.

Elemental analysis and mass spectrometry

Elemental analyses (C, H, N) were performed on a Thermo Fisher Scientific Flash EA 1112 using *N*-phenylacetamide as a

Table 1
Crystal data and structural refinements for compounds **1**, **2** and **6**.

	Compound 1	Compound 2	Compound 6
CCDC code	1,023,755	1,023,756	1,023,757
Empirical formula	$C_{29}H_{35}O_2$	$C_{30}H_{38}O_2$	$C_{29}H_{35}NO_4$
Formula weight	416.58	430.60	461.58
Temperature (K)	120(2)	120(2)	120(2)
Wavelength (nm)	0.071073	0.071073	0.071073
Crystal system	Orthorhombic	Triclinic	Triclinic
Space group	Pbca	$P - 1$	$P - 1$
Unit-cell dimensions (Å, °)			
<i>a</i>	11.394(2)	6.4393(7)	10.4669(5)
<i>b</i>	17.872(4)	11.3604(15)	10.9940(6)
<i>c</i>	21.918(4)	16.940(2)	11.9657(7)
α	90	107.389(12)	85.145(5)
β	90	92.803(11)	65.611(6)
γ	90	100.873(11)	70.722(5)
Cell volume (Å ³)	4463.3(16)	1154.0(3)	1181.60(11)
Z	8	2	2
Calculated density (g cm ⁻³)	1.240	1.239	1.297
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.075	0.074	0.085
<i>R</i> (000)	1808	468	496
Crystal size (mm)	0.50 × 0.50 × 0.40	0.40 × 0.20 × 0.10	0.20 × 0.10 × 0.10
Data collection range (°)	3.04–25.00	3.34–25.00	3.39–25.00
Max/min indices <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	–13 ≤ <i>h</i> ≤ 10 –21 ≤ <i>k</i> ≤ 20 –25 ≤ <i>l</i> ≤ 20	–4 ≤ <i>h</i> ≤ 7 –13 ≤ <i>k</i> ≤ 13 –20 ≤ <i>l</i> ≤ 20	–12 ≤ <i>h</i> ≤ 11 –13 ≤ <i>k</i> ≤ 11 –14 ≤ <i>l</i> ≤ 14
Reflections collected/unique	24,266/3908	13,225/4059	11,188/4143
Refinement method	Full-matrix least squares on F ²		
Data/restraints/parameters	3908/0/280	4059/0/290	4143/371/365
Goodness-of-fit on F ²	1.197	0.952	0.718
Final <i>R</i> indices (<i>I</i> > 2 σ) <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.1296/0.3181	0.0502/ 0.1291	0.0367/ 0.0586
<i>R</i> indices (all data) <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂	0.1341/0.3213	0.1171/0.1502	0.1014/0.0651
Largest diff. peak and hole (e Å ⁻³)	1.175 and –0.419	0.256 and –0.230	0.163 and –0.150

standard. The GC–MS analyses were conducted on a Shimadzu QP-2010 instrument using a Supelco SLB-5 ms (30 m, 0.25 mm) column. Helium was used as the carrier gas in the constant linear flow mode (38 cm s^{-1}); the column was held at $100 \text{ }^\circ\text{C}$ for 7 min and then heated at $25 \text{ }^\circ\text{C/min}$ to $250 \text{ }^\circ\text{C}$ before holding for the required time. Only peaks with relative abundances exceeding 5% were listed.

Results and discussion

Chemistry

Title diones **1–4** were isolated from the previously described reaction [14] of adamantane-1-carbonyl chloride with the corresponding Grignard reagent (Scheme 1). The α -hydrogen in the molecule of the primarily appearing 1-adamantyl benzyl ketone is released by the basic Grignard reagent, and a carbanion is generated. The carbanion attacks another molecule of adamantane-1-carbonyl chloride to yield the title dione and a chloride anion. This mechanism was supported by dione formation when an authentic sample of ketone intermediate was treated with adamantyl carbonyl chloride in the presence of *t*-BuOK in THF. Accordingly, the addition of triethylamine into the original reaction mixture can slightly increase the dione yield. Although the reaction offers a complex mixture of products, the diones were readily isolated by column chromatography in yields up to 40% (considering the 2:2 stoichiometry of starting AdCOCl and Grignard reagent).

Nitro derivatives **5** and **6** were obtained *via* nitration of dione **1** and then separation of the regioisomers on the column. The mild nitration agent acetyl nitrate in acetyl anhydride was employed at $-15 \text{ }^\circ\text{C}$. Under these conditions, mononitration proceeded smoothly and quantitatively within 30 min. Two regioisomers, *ortho* and *para* with the an *o/p* ratio of 0.30, were detected in the reaction mixture using ^1H NMR and were subsequently separated *via* column chromatography.

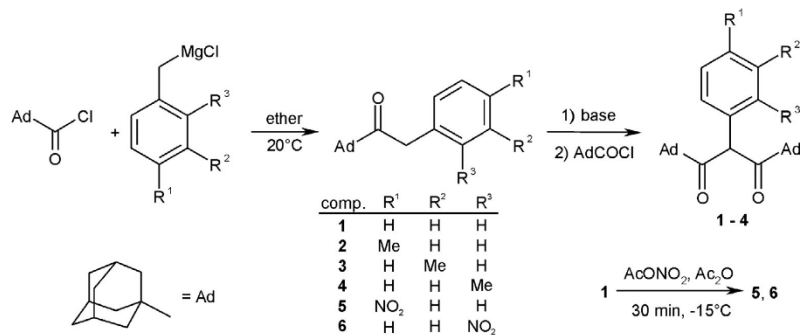
Crystal structures of compound **1**, **2** and **6**

As we succeeded in growing single crystals by the slow evaporation of CHCl_3 solutions of three of our 1,3-diones, we were able to analyze the solid-state geometries and crystal packing for compounds **1**, **2** and **6** in the terms of X-ray diffraction analyses. The molecular structures of all of the examined compounds are shown in Fig. 2. The crystal data and structural refinement parameters are given in Table 1. Compounds **2** and **6** crystallize in a triclinic space group, and unsubstituted **1** crystallizes in an orthorhombic centrosymmetric space group. The bond lengths of the C1–C2–C3 back-

bone (see Table 2) suggest that all three of the compounds occur in the dioxo-form in the solid state. As can be clearly seen in Table 2, the value of the O1–C1...C3–O2 torsion angle is within the range of 49° – 65° , i.e., lower than 90° , and the geometries of all three of the examined diones can be qualified as *syn*. Dione **6** exhibits rotational disorder of one adamantane moiety (C14–C23) and positional disorder of the nitro group. As the rigid adamantane cage has a sphere-like shape, the overall effect of its rotation around the local threefold axis is negligible. Nevertheless, in the minor conformer (0.352(2)), the carbonyl group is almost eclipsed with the C–C bond of the adamantane cage with a torsion angle for O2–C13–C14–C21b of $13.9(3)^\circ$, whereas the major conformer adopts the gauge orientation of the carbonyl group and the adamantane cage with an O2–C13–C14–C22a angle of $-49.7(3)^\circ$. On the other hand, the intramolecular short contacts significantly differ for the O-atom of the major and minor arrangement of the NO_2 group. Whereas minor O4b has a much tighter contact with H2 than major O4a (2.035 Å and 2.262 Å, respectively), major O4a has closer contacts with the adamantane H-atoms H15d, H15c and H15a. In both arrangements, the best plane of O3–N–O4 is markedly distorted from the benzene ring (C24–C29) best plane with interplanar angles between the benzene plane and the major and minor nitro group planes of $27.7(5)^\circ$ and $-23.7(11)^\circ$, respectively.

The intermolecular contacts in the crystal packing were analyzed in the terms of the Hirshfeld surface [21] using the CrystalExplorer software [22]. As the most considerable structure motifs are the adamantane cages in all of the examined molecules, it is not surprising that the major contribution to the Hirshfeld surface was found for H...H contacts. A minor, but still significant contribution is related to the contacts between the carbonyl oxygen atoms and adjacent H-atoms (mostly located at the benzene ring). On the other hand, C...C contacts related to the π ... π stacking are completely missed in the structure of **1**, and in the structures of **2** and **6**, they contribute only with 0.9% and 1.3%, respectively. The outlines of the quantitative contributions of particular contacts are given in Fig. 3.

The molecules of compound **1** are arranged into chains along the *a*-axis and stabilized *via* multiple C(Ph)–H...O interactions. These chains are cross-linked by further weak C(Ad)–H...O interactions (see Figs. S25 and S26). A similar chain arrangement can be observed in the packing of **2** (Fig. S27). However, in this case, C(Me)–H...O contacts also participate in the stabilization of the 3D framework, in addition to those of the C(Ph)–H...O type. As can be seen in Fig. S28, the benzene rings within the centrosymmetric dimers have a face-to-face orientation. The centroid-to-centroid distance of $4.2411(7) \text{ \AA}$ and interplanar distance of 3.5496 \AA are conclusive for the interaction to be considered as weak π ... π



Scheme 1. Synthetic approach towards the compounds discussed in this work.

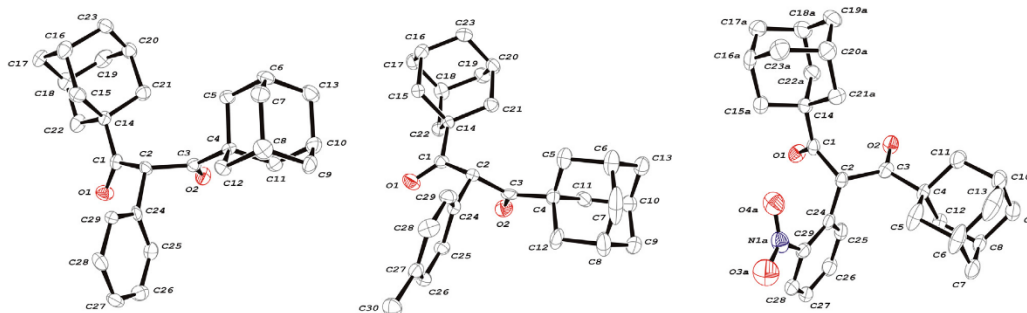


Fig. 2. The molecular structure of compounds **1**, **2** and **6**. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level. H-atoms and minor disordered atoms in the structure of **6** are omitted for clarity.

Table 2
Selected geometrical parameters for compounds **1**, **2** and **6**.

Distance (Å) angle (°)	Compound 1		Compound 2		Compound 6	
	exp.	calc.	exp.	calc.	exp.	calc.
O1—C1	1.210(6)	1.210	1.214(3)	1.214	1.223(3)	1.222
C1—C2	1.540(6)	1.540	1.529(3)	1.529	1.534(2)	1.534
C2—C3	1.529(7)	1.529	1.527(5)	1.526	1.539(3)	1.539
C3—O2	1.216(6)	1.216	1.218(4)	1.218	1.2206(18)	1.221
O1...O2	3.179(5)	3.179	3.224(3)	3.224	3.1703(19)	3.170
O1—C1...C3—O2	49.3(5)	49.3	57.8(3)	57.8	65.41(18)	65.4
O1—C1—C2—C3	93.5(5)	93.5	102.1(3)	102.1	95.3(2)	95.3
O2—C3—C2—C1	-30.3(6)	-30.3	-24.8(4)	-24.8	-11.7(3)	-11.7

stacking. Similarly, the molecules of **6** are linked into centrosymmetric dimers by off-set $\pi \cdots \pi$ interactions (Fig. S29). The distance between the best planes of adjacent benzene rings is 3.3616 Å, and the centroid-to-centroid distance is 3.7672(2) Å ($-x, -y, -z + 1$). Some further C—H...O interactions stabilize the crystal structure as can be seen in Fig. S30. The crystal packing of compounds **1**, **2** and **6** is shown in Figs. S25–S30. The parameters of the intermolecular contacts are summarized in Table 3.

Vibrational spectra and assignments

Experimental IR and Raman spectra (Figs. S13–S24) of the title compounds **1–6** were compared with those calculated at the B3LYP/6-31G* level (isolated molecule approximation). The geometrical optimization was performed for an isolated molecule in the ground state using the DFT (B3LYP) method with the 6-31G* basis set in all cases. All of the optimized molecules **1–6** belong to the point group C_1 . The total number of computed fundamental vibrations corresponds to the degrees of freedom in the relevant molecule (e.g., 195 fundamental vibrations for **1**). The calculated wavenumber values were corrected by applying the appropriate

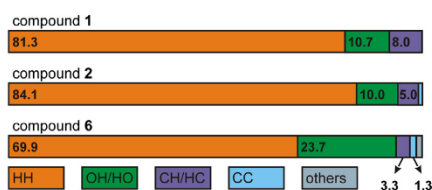


Fig. 3. Histograms of the contributions [%] of various intermolecular contacts to the Hirshfeld surface areas for compounds **1**, **2** and **6**.

linear scaling equation [23] or using scaling factor [24] according to the approaches described in literature (Table 4 and S3–S8).

The low symmetry of the molecules **1–6** (C_1) resulted in an affiliation of all of the vibration motions to one irreducible representation (A). It leads to highly complex Raman spectra, which, along with different intensities of identical vibrational bands in the IR/Raman spectra, complicate the assignment of vibrational motions. Since the IR spectra were of better quality, the scaling parameters were found using the IR data. The bands in Raman spectra were consequently assigned according to those in IR spectra. It can be concluded that vibrational bands, such as $\nu(\text{ad})$ and $\nu(\text{CO})$, or the positions of vibrational bands in the fingerprint region of the Raman spectra correspond to the bands in the relevant IR spectra. Complete IR and Raman spectra are available in Supplementary Material Figs. S13–S24. Selected vibrational bands, their assignment to the experimental frequencies and their dominant vibrational motions are given in Table 4 (compound **1**) and Tables S3–S8. Experimental and theoretical vibrational spectra of the compound **1** are depicted in an illustration in Fig. 4.

The general structure of the adamantyl-1,3-diones is comprised of two parts. The fundamental framework is composed of a 1,3-bis(1-adamantyl)propane-1,3-dione. A phenyl, methyl or nitrophenyl group is bonded to the C2 atom, which is a part of the fundamental skeleton. The assignment of the vibrational bands is discussed below.

$\nu(\text{C-H})$ vibrations: The most intense bands in the region of 3100–2800 cm^{-1} were assigned to the following three kinds of symmetric and antisymmetric C—H valence vibrations: $\nu(\text{CH})$ arom., $\nu(\text{CH}_2)$ and $\nu(\text{CH}_3)$ in the case of methyl derivatives (**2–4**). Some bands with low intensities (vw) appear in the region between 2690 and 2600 cm^{-1} , which are unpredicted in the harmonic approach used in this work. After comparison with literature data [24], we propose that these vibrational bands could be associated to combinations of the C—H and C—C stretching normal modes in the adamantyl moieties. Scissoring vibrations of the CH_2 groups were assigned in range of 1421–1514 cm^{-1} . A number of different types of deformation C—H vibrational motions were also assigned to the experimental values in the fingerprint region (see Table 4 and S3–S8).

$\nu(\text{CO})$ vibrations: The presence of characteristic vibrational bands at approximately 1700 cm^{-1} is a typical sign that carbonyl groups are incorporated into the molecule. The splitting between the $\nu(\text{CO})$ in-phase vibrational band and the $\nu(\text{CO})$ out-of-phase vibrational band was calculated to be about 36 cm^{-1} for all of the molecules, which corresponds with the values from the experimental spectra (from 15 cm^{-1} for **6** to 43 cm^{-1} for **3**). The intensity ratio of these bands corresponds to the usual situation in IR spectra, i.e., the vibrational motion in-phase has a higher intensity.

Table 3
Weak interactions detected in the crystal packing of compounds **1**, **2** and **6**.

D–H...A	DH (Å)	HA (Å)	DA (Å)	DHA (°)	Symmetry code of A
Compound 1					
C6–H6...O1	1.00	2.67	3.320(7)	123	–x, –0.5 + y, 1.5–z
C28–H28A...O1	0.95	2.51	3.116(7)	121	–0.5 + x, y, 1.5–z
C29–H29A...O1	0.95	2.56	3.145(7)	120	–0.5 + x, y, 1.5–z
C29–H29A...O2	0.95	2.59	3.454(7)	152	–0.5 + x, y, 1.5–z
Compound 2					
C29–H29...O2	0.95	2.65	3.603(4)	179	1 + x, y, z
C26–H26...O1	0.95	2.58	3.438(4)	150	1 – x, 2 – y, –z
C30–H30A...O1	0.98	2.66	3.448(4)	138	1 – x, 2 – y, –z
C30–H30B...O1	0.98	2.63	3.594(4)	168	2 – x, 2 – y, –z
Compound 6					
C28–H28...O1	0.95	2.57	3.206(3)	124	–x, –y, 1 – z
Cg1...Cg1	na	na	3.7664(2)	na	–x, –y, 1 – z
C25–H25...O2	0.95	2.45	3.311(2)	151	–x, 1 – y, 1 – z
C12–H12B...O2	0.99	2.62	3.3657(19)	132	–x, 1 – y, 1 – z
C2–H2...O4A	1.00	2.26	2.764(3)	110	x, y, z
C2–H2...O4B	1.00	2.04	2.822(3)	134	x, y, z
C5–H5B...O4A	0.99	2.49	3.377(3)	148	1 – x, –y, 1 – z
C5–H5B...O4B	0.99	2.60	3.521(5)	154	1 – x, –y, 1 – z

Table 4
Selected observed and calculated vibrational wavenumbers ($\tilde{\nu}$) of compound **1**.

$\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{exp.}}^{\text{a}}$	$\tilde{\nu}(\text{Raman})_{\text{exp.}}^{\text{a}}$	$\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{calc.}}^{\text{b}}$	$\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{scaled}}^{\text{b}}$	$\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{scaled}}^{\text{c}}$	Proposed assignment ^d
3068 vw	3072 m	3208	3050	3073	$\nu(\text{CH})$ arom.
3060 sh		3196	3039	3062	$\nu(\text{CH})$ arom.
2929 s		3086	2935	2957	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$
2929 s		3070	2920	2941	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$
2902 s	2902 sh	3049	2900	2920	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
2888 sh	2892 sh	3049	2900	2920	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
2850 s	2851 m	3027	2880	2900	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
2677 vw		–	–	–	Combination vibrations (ad) [25]
2655 vw		–	–	–	Combination vibrations (ad)
1715 s	1716 vw	1811	1737	1735	$\nu(\text{CO})$ ip
1677 m	1680 vw	1775	1703	1701	$\nu(\text{CO})$ op
1495 w		1543	1485	1478	$\delta(\text{CH}_2)$; $\beta(\text{arom. ring})$
1453 m		1522	1465	1458	$\delta(\text{CH}_2)$; $\beta(\text{arom. ring})$
1432 sh	1438 vw	1502	1446	1439	$\nu(\text{CC})$ arom.
1366 vw		1412	1362	1353	$\omega(\text{CH}_2)$; $\tau(\text{CH}_2)$
1343 vw		1387	1338	1329	$\omega(\text{CH}_2)$; $\tau(\text{CH}_2)$
1323 vw	1319 vw	1358	1311	1301	$\omega(\text{CH}_2)$; $\tau(\text{CH}_2)$
1315 sh		1367	1319	1310	$\omega(\text{CH}_2)$; $\tau(\text{CH}_2)$
1280 w	1279 sh	1340	1294	1284	$\tau(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CH})$
1268 sh	1266 vw	1305	1261	1250	$\tau(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CH})$
1258 vw	1254 vw	1295	1252	1241	$\tau(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CH})$
1237 vw	1239 sh	1276	1234	1222	$\tau(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CH})$
1192 vw	1192 w	1227	1188	1176	$\tau(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CH})$
1182 vw	1182 w	1224	1185	1173	$\tau(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CH})$
1144 vw	1145 vw	1162	1139	1126	$\tau(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CH})$
1151 sh		1175	1127	1113	$\delta(\text{CH})$ arom.
1104 vw	1103 vw	1124	1091	1077	$\rho(\text{CH}_2)$
1049 vw	1047 vw	1066	1037	1021	$\tau(\text{CH}_2)$; $\gamma(\text{CH}_3)$
1014 sh		1027	1000	984	$\tau(\text{CH}_2)$
1010 m	1009 vw	1021	994	978	$\rho(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
981 vw		997	972	955	$\rho(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
972 vw		984	959	943	$\rho(\text{CH}_2)$; $\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
964 vw		980	956	939	$\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
813 vw	816 vw	836	820	801	$\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
800 vw	801 vw	825	810	790	$\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
719 m	720 vw	735	725	704	$\beta(\text{CH})$ arom. ip
698 w		712	704	682	$\beta(\text{CH})$ arom.
681 vw	682 w	692	685	663	$\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
669 vw	672 sh	688	681	659	$\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
598 vw	600 vw	608	606	582	$\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
555 vw	556 vw	557	558	534	$\beta + \gamma(\text{CC})$ ad
498 vw		507	511	486	$\gamma(\text{CC})$ arom. op
Standard deviation of $\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{scaled}} - \tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{exp}}$			12	19	
Median of $\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{scaled}} - \tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{exp}}$			–3	–14	

^a Intensity: s–strong, m–medium, w–weak, vw–very weak, sh–shoulder.^b Scaling equation: $\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{exp}} = 34.506 + 0.9400\tilde{\nu}_{\text{calc.}}$ ($r = 0.9997$) calculated by linear regression of $\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{exp}}$ plotted against $\tilde{\nu}_{\text{calc.}}$ ^c Scaling factor: 0.9581 calculated as $\sum(\tilde{\nu}(\text{IR})_{\text{exp.}} \cdot \tilde{\nu}_{\text{calc.}}) / \sum(\tilde{\nu}_{\text{calc.}}^2)$.^d ν –stretching, δ –scissoring, ρ –rocking, ω –wagging, τ –twisting, β –in-plane bending, γ –out-of-plane bending, ip–in phase, op–out of phase, arom.–aromatic, ad–adamantyl.

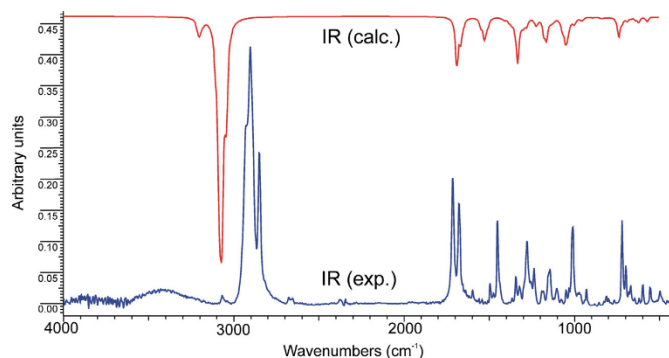


Fig. 4. Experimental (IR(exp.)) and non-scaled theoretical IR (IR(calc.)) spectra of compound **1** represented by lower-blue and upper-red lines, respectively. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

$\nu(\text{CC})$ and $\delta(\text{CC})$ vibrations: Stretching CC vibrations of the adamantyl groups were identified as dominant motions for only **1** and **2** in the range from 813 to 669 cm^{-1} . In other cases, $\nu(\text{CC})$ are strongly mixed with the remaining vibrational modes (1240–1010 cm^{-1}). $\nu(\text{CC})$ of the phenyl groups were mainly found at 1050, 1230 and 1450 cm^{-1} as dominant vibrational motions. Valence vibrations $\nu(\text{CC})$ mixed with $\nu(\text{NO})$ are a dominant vibrational motion and are situated from 1614 to 1522 cm^{-1} . The remaining $\delta(\text{CC})$ and $\nu(\text{CC})$ vibrational bands were found to be in agreement with the literature and were in usual zones of the fingerprint region [24,26,27].

$\nu(\text{NO})$ vibrations: Despite a dominant contribution, the NO stretchings are mixed with other vibrational motions, particularly with $\nu(\text{CC})$ (see Supplementary Material), in all of the calculated spectra. However, the experimental values are in accordance with the values in the literature and the theoretical data [28].

Discussion of the NMR data

As the shielding of the H-atom involved in the oxo-enol equilibria is strongly diverse in the respective oxo- and enol-form, the ^1H NMR technique is widely used to supply evidence of a particular form or even for the determination of the equilibrium ratio [29]. The signal of $\text{CO}-\text{CH}(\text{Ph})-\text{CO}$ in the dioxo-form usually occurred within the range of 5–7 ppm, whereas the signal of strongly deshielded $\text{C}(\text{OH})-\text{C}(\text{Ph})-\text{CO}$ can be found at >15 ppm. In the ^1H NMR spectra of all of the discussed compounds **1–6**, the signal of a single H-atom was observed in the range of 5.72 (for **2** and **3**)–6.41 (for **6**) ppm (see Supplementary Material), whereas there are no signals at >10 ppm. This observation allows us to state that the dioxo-form of all of the examined compounds strongly predominates in a CDCl_3 solution.

^1H and ^{13}C chemical shifts were computed for each compound (**1–6**) from the model of one isolated molecule (in vacuum) and the resulting values of $\delta_{\text{calc.}}$ are given relative to the chemical shifts of tetramethylsilane as a standard for both nuclei. For compounds **3** and **4**, a possible existence of two distinct rotamers (the position of the methyl group on the phenyl in relation to the carbonyl groups) was taken into consideration. These rotamers are labeled as **3a**, **3b** and **4a**, **4b**, respectively (see Table S1a, b in the Supplementary Materials).

The calculated ^{13}C chemical shifts were empirically corrected to account for a local environment using linear regression according to the number and kinds of directly-bonded atoms ($\delta_{\text{calc.}(corr.)}$). An agreement between $\delta_{\text{calc.}}$ obtained from B3LYP/6-31G* and $\delta_{\text{exp.}}$ in the ^{13}C NMR spectra correspond to results mentioned by the

authors of the computational program Spartan'08 [30]. The maximum difference between $\delta_{\text{exp.}}(^1\text{H})$ and $\delta_{\text{calc.}}(^1\text{H})$, $\Delta\delta_{\text{max.}}$, was obtained for atom H12A in all of the compounds (**1–6**) ($\Delta\delta_{\text{max.}} = 1.06$ ppm for **6**), and the maximum differences between the experimental and calculated chemical shifts in the ^{13}C NMR spectra were observed for the phenyl atoms ($\Delta\delta_{\text{max.}} = 10.6$ ppm for **3**, 6.3 ppm for **4**, 15.7 ppm for **5**, 20.2 ppm for **6**, median $\Delta\delta_{\text{(arom.)}} (\delta_{\text{exp.}(arom.)} - \delta_{\text{calc.}(arom.)}) = 1.9$ ppm for **1–6**). The median $\Delta\delta$ of all of the ^{13}C nuclei (**1–6**) is 0.7 ppm.

We also attempted to include the empirical SM8 solvation model [31] into a calculation of the ^1H and ^{13}C chemical shifts with the aim of achieving better agreement of $\delta_{\text{calc.}}$ with $\delta_{\text{exp.}}$, especially in the case of the H12A atoms in **1–6** (see Supplementary Material). Therefore, the implementation of SM8 to the B3LYP/6-31G* was performed for **3**, and chloroform was used for the correction as the solvent in accordance with the experimental conditions. Although the application of the SM8 solvation model yielded the expected improvement in the case of atom H12A, on the contrary, it led to a significant decrease in the agreement of $\delta_{\text{exp.}}(^1\text{H})$ with $\delta_{\text{calc.}}(^1\text{H})$ in other cases (especially for the H2 atom or some adamantyl hydrogen atoms, see Supplementary Material, Table S1a). The values of $\delta_{\text{calc.}}(^{13}\text{C})$ are, in general, very similar for both calculation methods (B3LYP/6-31G* with/without SM8), and the median $\Delta\delta$, $\Delta\delta = (\delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc.}})$, rose from 0.8/0.7 ppm for **3a/3b** to 0.9 ppm for both rotamers. The implementation of the SM8 solvation model to the computational method used did not produce considerable improvement; therefore, SM8 was not applied in the case of the remaining compounds. The computed ^1H and ^{13}C chemical shifts of **3** with the SM8 solvation model, $\delta_{\text{calc.}}(\text{SM8})$, are listed in the Supplementary Material (Table S1a, b and Table S2a, b).

Conclusion

A series of new 1,3-bis(1-adamantyl)propane-1,3-diones with a variably substituted phenyl ring at the C2 position has been prepared and characterized using EI-MS, NMR, FT-IR and Raman techniques. Single crystals of three of these compounds have been examined by X-ray diffraction analysis. It was shown that all three of the compounds adopt a *syn*-dioxo geometry in the solid state. The *syn* denotation implies that the numeric value of the $\text{O}-\text{C}\cdots\text{C}-\text{O}$ torsion angle is lower than 90° . In our particular cases, this value was within the range of $49.3(5)$ – $65.41(18)^\circ$. In addition, the NMR data suggest the essentially exclusive occurrence of the dioxo-form for all of the studied compounds in chloroform solution.

Acknowledgement

The financial support of this work by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlín, project IGA/FT/2014/002 is gratefully acknowledged.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.12.074>. These data include MOL files and InChiKeys of the most important compounds described in this article.

References

- [1] (a) B.C. Sekhar, J. Heterocyclic Chem. 41 (2004) 807, <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570410601>;
(b) C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, Eur. J. Org. Chem. (2004) 4957, <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200400511>;
(c) J.-P. Wan, Y. Liu, RSC Advances 2 (2012) 9763, <http://dx.doi.org/10.1039/C2RA21406G>.
- [2] (a) V.V. Skopenko, V.M. Amirkhanov, T.Yu. Sliva, I.S. Vasilchenko, E.P. Anpilova, A.D. Garnovskii, Russ. Chem. Rev. 73 (2004) 737, <http://dx.doi.org/10.1070/RC2004v073n08ABEH000909>;
(b) M.E. Lloris, R.A. Abramovitch, J. Marquet, M. Moreno-Mañas, Tetrahedron 48 (1992) 6909, [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89881-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89881-1);
(c) S. Anand, J. Coord. Chem. 61 (2008) 926, <http://dx.doi.org/10.1080/00958970701411437>;
(d) D. Gibson, Chem. Rev. 4 (1969) 225, [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80087-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80087-9).
- [3] (a) E. Iglesias, Current Org. Chem. 8 (2004) 1, <http://dx.doi.org/10.2174/1385272043486124>;
(b) C. Calabrese, A. Maris, L. Evangelisti, L.B. Favero, S. Melandri, W. Caminati, J. Am. Chem. Soc. 117 (2013) 13712, <http://dx.doi.org/10.1021/jp4078097>;
(c) I.A. Shaaban, T.A. Mohamed, W.M. Zoghaib, L.D. Wilson, R.S. Farag, M.S. Afifi, Y.A. Badr, J. Mol. Struct. 1043 (2013) 52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.03.041>;
(d) H. Golchoubian, E. Rezaee, D. Farmanzadeh, Struct. Chem. 24 (2013) 481, <http://dx.doi.org/10.1007/s11224-012-0101-4>;
(e) J. Zawadiak, M. Mrzyczek, Spectrochim. Acta Part A 96 (2012) 815, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2012.07.109>;
(f) R. Afzali, M. Vakilii, S.F. Tayyari, H. Eshghi, A.-R. Nekoei, Spectrochim. Acta Part A 117 (2014) 284, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2013.08.032>.
- [4] V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli, X. Yao, C.-J. Li, New J. Chem. 32 (2008) 694, <http://dx.doi.org/10.1039/B714708B>.
- [5] L. Sobczyk, S.J. Grabowski, T.M. Krygowski, Chem. Rev. 105 (2005) 3513, <http://dx.doi.org/10.1021/cr030083c>.
- [6] (a) F.H. Herbstein, B.B. Iversen, M. Kapon, F.K. Larsen, G.K.H. Madsen, G.M. Reisner, Acta Cryst. B55 (1999) 767, <http://dx.doi.org/10.1107/S0108768199004279>;
(b) R.D.G. Jones, Acta Cryst. B32 (1976) 2133, <http://dx.doi.org/10.1107/S0567740876007267>.
- [7] (a) R.D.G. Jones, Acta Cryst. B32 (1976) 1807, <http://dx.doi.org/10.1107/S0567740876006432>;
(b) D.E. Williams, Acta Cryst. 21 (1966) 340, <http://dx.doi.org/10.1107/S0365110X66002901>.
- [8] P.A. Stabnikov, L.G. Bulusheva, N.I. Alferova, A.I. Smolentsev, I.A. Korol'kov, N.V. Pervukhina, I.A. Baidina, J. Struct. Chem. 53 (2012) 740, <http://dx.doi.org/10.1134/S0022476612040178>.
- [9] (a) L. Pandolfo, G. Facchin, R. Bertani, P. Ganis, G. Valle, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 33 (1994) 576, <http://dx.doi.org/10.1002/ange.19941060512>;
(b) L. Pandolfo, R. Bertani, G. Facchin, L. Zanotto, P. Ganis, G. Valle, R. Deraglia, Inorg. Chim. Acta 237 (1995) 27, [http://dx.doi.org/10.1016/0020-1693\(95\)04629-N](http://dx.doi.org/10.1016/0020-1693(95)04629-N).
- [10] (a) M. Carano, F. Cicogna, J.L. Houben, G. Ingresso, F. Marchetti, L. Mottier, F. Paolucci, C. Pinzino, S. Roffia, Inorg. Chem. 41 (2002) 3396, <http://dx.doi.org/10.1021/jc010698x>;
(b) L. Dobrzanska, G.O. Lloyd, Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online 61 (2005) o2114, <http://dx.doi.org/10.1107/S1600536805018131>;
(c) B.-C. Hong, H.-I. Sun, Y.-J. Shrand, K.-J. Lin, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2000) 2939, <http://dx.doi.org/10.1039/B004095I>;
(d) P.A. Slepukhin, G.L. Rusinov, V.N. Charushin, V.I. Filyakova, N.S. Karpenko, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov, Russ. Chem. Bull. 53 (2004) 1272, <http://dx.doi.org/10.1023/B:RUCB.0000042286.61289.bf>.
- [11] (a) D.F. Mullica, J.W. Karban, D.A. Grossie, Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 43 (1987) 601, <http://dx.doi.org/10.1107/S010827018709485X>;
(b) J. Emsley, N.J. Freeman, M.B. Hursthouse, P. Bates, J. Mol. Struct. 161 (1987) 181, [http://dx.doi.org/10.1016/0022-2860\(87\)85073-1](http://dx.doi.org/10.1016/0022-2860(87)85073-1).
- [12] (a) P. Groth, D. Semmingsen, Acta Chem. Scand., Ser. B 30 (1976) 737, <http://dx.doi.org/10.3891/acta.chem.scand.30b-0737>;
(b) C.H. Gorbitz, A. Mostad, Acta Chem. Scand. 47 (1976) 509, <http://dx.doi.org/10.3891/acta.chem.scand.30b-0737>;
(c) A. Mostad, Acta Chem. Scand. 48 (1994) 144, <http://dx.doi.org/10.3891/acta.chem.scand.48-0144>;
(d) C.H. Gorbitz, A. Mostad, U. Pedersen, P.B. Rasmussen, S.-O. Lawesson, Acta Chem. Scand., Ser. B 40 (1986) 420, <http://dx.doi.org/10.3891/acta.chem.scand.40b-0420>.
- [13] G.L. Starova, I.N. Domnin, V.N. Plotkin, V.S. Fundamenskii, D.S. Yufit, Kristallografiya 39 (1994) 925.
- [14] R. Vicha, M. Nečas, M. Potáček, Collect. Czech. Chem. Commun. 71 (2006) 709, <http://dx.doi.org/10.1135/cccc20060709>.
- [15] R. Vicha, I. Kuřitka, M. Rouchal, V. Jeřková, A. Zierhut, ARKIVOC xii (2009) 60, <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.c06>.
- [16] Oxford Diffraction, CrysAlis CCD and CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England, 2009.
- [17] G.M. Sheldrick, Acta Crystallogr. Sect. A 64 (2008) 112, <http://dx.doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [18] (a) L.J. Farrugia, J. Appl. Cryst. 45 (2012) 849, <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889812029111>;
(b) C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P.A. Wood, J. Appl. Cryst. 41 (2008) 466, <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889807067908>.
- [19] (a) A.D. Becke, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648, <http://dx.doi.org/10.1063/1.464913>;
(b) C.T. Lee, W.T. Yang, R.G. Parr, Phys Rev B. 37 (1993) 785, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- [20] Y. Shao, L.F. Molnar, Y. Jung, J. Kussmann, S.T. Brown, C. Ochsenfeld, A.T.B. Gilbert, L.V. Slipchenko, S.V. Levchenko, D.P. O'Neill, R.A. DiStasio Jr., R.C. Lochan, T. Wang, G.J.O. Beran, N.A. Besley, J.M. Herbert, C.Y. Lin, T. Van Voorhis, S.H. Chien, A. Sodt, R.P. Steele, V.A. Rassolov, P.E. Maslen, P.P. Korambath, R.D. Adamson, B. Austin, J. Baker, E.F.C. Byrd, H. Dachsel, R.J. Doerksen, A. Dreuw, B.D. Dunietz, A.D. Dutoi, T.R. Furlani, S.R. Gwaltney, A. Heyden, S. Hirata, C.-P. Hsu, G. Kedziora, R.Z. Khaliullin, P. Klunzinger, A.M. Lee, M.S. Lee, W.Z. Liang, I. Lotan, N. Nair, B. Peters, E.I. Proynov, P.A. Pieniazek, Y.M. Rhee, J. Ritchie, E. Rosta, C.D. Sherrill, A.C. Simmonett, J.E. Subotnik, H.L. Woodcock III, W. Zhang, A.T. Bell, A.K. Chakraborty, D.M. Chipman, F.J. Keil, A. Warshel, W.J. Hehre, H.F. Schaefer, J. Kong, A.I. Krylov, P.M.W. Gill, M. Head-Gordon, Phys. Chem. Chem. Phys. 8 (2006) 3172, <http://dx.doi.org/10.1039/B517914A>. Spartan'08, Wavefunction, Inc. Irvine, CA.
- [21] F.L. Hirshfeld, Theor. Chim. Acta 44 (1977) 129, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00549096>.
- [22] (a) S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, in: CrystalExplorer, Version 3.1, University of Western, Australia, 2013.
(b) M.A. Spackman, D. Jayatilaka, CrystEngComm 11 (2009) 19, <http://dx.doi.org/10.1039/B818330A>;
(c) S. Grabowsky, P.M. Dean, B.W. Skelton, A.N. Sobolev, M.A. Spackman, A.H. White, CrystEngComm 14 (2012), <http://dx.doi.org/10.1039/C2CE06393J>. 1083.
- [23] (a) M.A. Palafox, Int. J. Quantum Chem. 77 (1031) (2013) 661, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-461X\(2000\)77:3<661::AID-QUA7>3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-461X(2000)77:3<661::AID-QUA7>3.0.CO;2-J);
(b) M. Szafran, A. Katrusiak, Z. Dega-Szafran, I. Kowalczyk, J. Mol. Struct. (2013) 49c, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.07.030>.
- [24] J.P. Merrick, D. Moran, L. Radom, J. Phys. Chem. A 111 (2007) 11683, <http://dx.doi.org/10.1021/jp073974n>.
- [25] L. Bistričić, G. Baranović, K. Mlinarić-Majerski, Spectrochim. Acta A 51 (1995) 1643, [http://dx.doi.org/10.1016/0584-8539\(95\)01416-R](http://dx.doi.org/10.1016/0584-8539(95)01416-R).
- [26] J.O. Jensen, Spectrochim. Acta A 60 (2004) 1895, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2003.09.024>.
- [27] J. Filik, N. Harvey, N.L. Allan, P.W. May, J.E.P. Dahl, S. Liu, R.M.K. Carlson, Spectrochim. Acta A 64 (2006) 681, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2005.07.070>.
- [28] (a) O. Exner, Š. Kováč, E. Solčániová, Collect. Czech. Chem. Commun. 37 (1972) 2156, <http://dx.doi.org/10.1135/cccc19722156>;
(b) Y.I. Binev, R.R. Petrova, J.A. Tsenov, I.G. Binev, J. Mol. Struct. 516 (2006) 23, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2860\(99\)00124-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2860(99)00124-6).
- [29] (a) K.A. Mandbeck, N.C. Boay, N.C. Bair, A.M.S. Sanders, A.L. Marsh, J. Chem. Educat. 88 (2011) 1444;
(b) P.O. Sandusky, J. Chem. Educ. 91 (2014) 739, <http://dx.doi.org/10.1021/ed400583q>.
- [30] W. Hehre, S. Ohiinger, Spartan'08 Tutorial and User's Guide, Wavefun Inc., California, 2009.
- [31] A.V. Marenich, R.M. Olsen, C.P. Kelly, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, J. Chem. Theory Comput. 3 (2007) 2011, <http://dx.doi.org/10.1021/ct7001418>.

PUBLIKACE III

electronic reprint

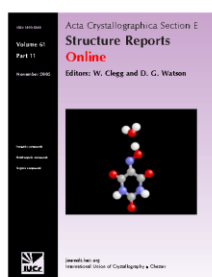
Acta Crystallographica Section E

Structure Reports**Online**

ISSN 1600-5368

Editors: **W.T.A. Harrison, J. Simpson and
M. Weil****3-(1-Adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)isochroman-1-one****Eva Babjaková, Marek Nečas and Robert Vícha***Acta Cryst.* (2009). E65, o1190

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. In 2007, the journal published over 5000 structures. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

Acta Cryst. (2009). E65, o1190Babjaková *et al.* · C₂₈H₃₂O₂

organic compounds

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

3-(1-Adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl)isochroman-1-one

Eva Babjaková,^a Marek Nečas^b and Robert Vicha^{a*}

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, and ^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University in Brno, Kamenice 5, Brno-Bohunice, 625 00, Czech Republic
Correspondence e-mail: rvicha@ft.utb.cz

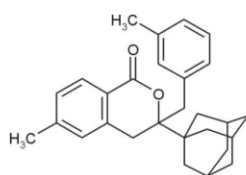
Received 6 April 2009; accepted 28 April 2009

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 120$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$ Å; R factor = 0.048; wR factor = 0.151; data-to-parameter ratio = 13.8.

In the title compound, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_2$, the oxanone ring adopts distorted half-boat conformation with the following Cremer and Pople puckering parameters: $Q = 0.619$ (2) Å, $\theta = 0.75$ (19) and $\varphi = 172$ (13)°. The dihedral angle between two benzene rings is 21.32 (7)°. The adamantane unit consists of three fused cyclohexane rings in classical chair conformations, with absolute values of C—C—C torsion angles in the range 57.5 (2)–60.9 (2)°. Weak interactions of the type C—H...O link molecules of each enantiomer into chains parallel to the b axis and lying about inversion centers. The crystal packing is also stabilized by intermolecular π - π stacking interactions [centroid-centroid distance of 3.8566 (11) Å].

Related literature

For related structure and the preparation method, see: Vicha *et al.* (2006). For the biological activity of related compounds, see: Buntin *et al.* (2008); Bianchi *et al.* (2004). For puckering parameters, see: Cremer & Pople (1975).



Experimental

Crystal data

 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_2$ $M_r = 400.54$

Monoclinic, $C2/c$
 $a = 25.691$ (5) Å
 $b = 6.8474$ (14) Å
 $c = 24.465$ (5) Å
 $\beta = 95.62$ (3)°
 $V = 4283.1$ (15) Å³

$Z = 8$
Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.08$ mm⁻¹
 $T = 120$ K
 $0.50 \times 0.40 \times 0.40$ mm

Data collection

Kuma KM-4-CCD diffractometer
Absorption correction: multi-scan
(*CrysAlis RED*; Oxford Diffraction, 2006)
 $T_{\min} = 0.928$, $T_{\max} = 0.976$

24394 measured reflections
3768 independent reflections
2791 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.025$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.048$
 $wR(F^2) = 0.151$
 $S = 1.09$
3768 reflections

273 parameters
H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.74$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.30$ e Å⁻³

Table 1
Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C23—H23A...O2 ⁱ	0.95	2.65	3.548 (3)	157
C12—H12B...O2 ⁱ	0.99	2.28	3.206 (2)	156

Symmetry code: (i) $x, y - 1, z$.

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2006); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2006); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

The financial support of this work by the Czech Ministry of Education (project No. MSM 7088352101) is gratefully acknowledged.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PV2152).

References

- Bianchi, D. A., Blanco, N. E., Carrillo, N. & Kaufman, T. S. (2004). *J. Agric. Food Chem.* **52**, 1923–1927.
Buntin, K., Rachid, S., Scharfe, M., Blöcker, H., Weissman, K. J. & Müller, R. (2008). *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 4595–4599.
Cremer, D. & Pople, J. A. (1975). *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1354–1358.
Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
Oxford Diffraction (2006). *CrysAlis RED* and *CrysAlis CCD*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.
Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst. A* **64**, 112–122.
Vicha, R., Nečas, M. & Potáček, M. (2006). *Collect. Czech. Chem. Commun.* **71**, 709–722.

PUBLIKACE IV

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

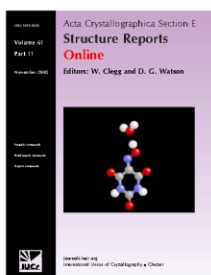
Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

2-(1-Adamantyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol

Eva Babjaková, Marek Nečas and Robert Vícha

Acta Cryst. (2010). E66, o2175

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. In 2007, the journal published over 5000 structures. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals Online is available from journals.iucr.org

Acta Cryst. (2010). E66, o2175

Babjaková *et al.* · C₂₅H₃₀O

organic compounds

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

2-(1-Adamantyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol

Eva Babjaková,^a Marek Nečas^b and Robert Vícha^{a*}^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlin, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, and ^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 5, Brno-Bohunice, 625 00, Czech Republic

Correspondence e-mail: rvicha@ft.utb.cz

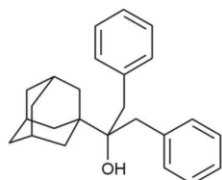
Received 19 July 2010; accepted 28 July 2010

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 120$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002$ Å; R factor = 0.033; wR factor = 0.080; data-to-parameter ratio = 14.0.

In the title compound, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}$, the adamantane cage consists of three fused cyclohexane rings in classical chair conformations, with C—C—C angles in the range 107.15 (9)–111.55 (9)°. The dihedral angle between the benzene rings is 46.91 (4)° and the conformation is stabilized by a weak intramolecular C—H \cdots π interaction.

Related literature

For the preparation and spectroscopic properties of the title compound, see: Vícha *et al.* (2006). For related structures, see: Vaissermann & Lomas (1997); Vícha & Nečas (2010).



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}$
 $M_r = 346.49$
 Monoclinic, $C2/c$
 $a = 24.2808$ (10) Å

$b = 6.3978$ (2) Å
 $c = 25.2555$ (14) Å
 $\beta = 106.183$ (5)°
 $V = 3767.8$ (3) Å³

$Z = 8$
 Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.07$ mm⁻¹

$T = 120$ K
 $0.40 \times 0.30 \times 0.20$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur diffractometer with a Sapphire2 (large Be window) detector
 Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis RED*; Oxford)

Diffraction, 2009)
 $T_{\min} = 0.965$, $T_{\max} = 1.000$
 17425 measured reflections
 3315 independent reflections
 2381 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.024$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.033$
 $wR(F^2) = 0.080$
 $S = 0.96$
 3315 reflections

236 parameters
 H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\max} = 0.20$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min} = -0.21$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg1 is the centroid of C20–C25 ring.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C14—H14 \cdots Cg1	0.95	2.70	3.3172 (13)	123

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2009); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

Financial support of this work by the Internal Founding Agency of Tomas Bata University in Zlin, project No. IGA/7/FT/10/D, is gratefully acknowledged.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: ZL2292).

References

- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
 Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
 Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.
 Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
 Vaissermann, J. & Lomas, J. S. (1997). *Acta Cryst.* **C53**, 1341–1343.
 Vícha, R. & Nečas, M. (2010). *Acta Cryst.* **E66**, o1626.
 Vícha, R., Nečas, M. & Potáček, M. (2006). *Collect. Czech. Chem. Commun.* **71**, 709–722.

PUBLIKACE V

electronic reprint

Acta Crystallographica Section E

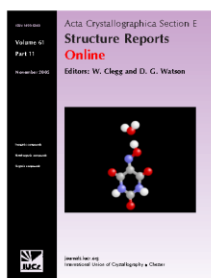
Structure Reports**Online**

ISSN 1600-5368

Editors: W.T.A. Harrison, J. Simpson and M. Weil

(1-Adamantyl)(2-methylphenyl)methanone**Eva Babjaková, Marek Nečas and Robert Vícha***Acta Cryst.* (2010). E66, o3292

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. In 2007, the journal published over 5000 structures. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

Acta Cryst. (2010). E66, o3292Babjaková *et al.* · C₁₈H₂₂O

organic compounds

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

(1-Adamantyl)(2-methylphenyl)-methanone

Eva Babjaková,^a Marek Nečas^b and Robert Vícha^{a*}

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlín, Nám. T. G. Masaryka 275, Zlín, 762 72, Czech Republic, and ^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University in Brno, Kamenice 5, Brno-Bohunice, 625 00, Czech Republic
Correspondence e-mail: rvicha@ft.utb.cz

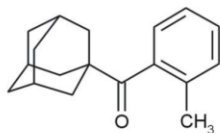
Received 2 November 2010; accepted 18 November 2010

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 120$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002$ Å; R factor = 0.037; wR factor = 0.084; data-to-parameter ratio = 14.0.

In the title compound, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$, the dihedral angle between the carbonyl and benzene planes is $69.11(6)^\circ$. In the adamantyl group, the three fused cyclohexane rings have almost ideal chair conformations, with $\text{C}-\text{C}-\text{C}$ angles in the range $108.14(11)$ – $110.50(11)^\circ$. No specific intermolecular interactions (other than van der Waals interactions) are present in the crystal.

Related literature

For background to the synthesis, see: Vícha *et al.* (2006); Austin & Johnson (1932). For an alternative method for the preparation of the title compound, see: Lo Fiego *et al.* (2009).



Experimental

Crystal data

 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ $M_r = 254.36$ Monoclinic, $P2_1/c$ $a = 6.6988(4)$ Å $b = 12.2971(6)$ Å $c = 16.7670(7)$ Å $\beta = 92.244(4)^\circ$ $V = 1380.14(12)$ Å³ $Z = 4$ Mo $K\alpha$ radiation $\mu = 0.07$ mm⁻¹ $T = 120$ K $0.40 \times 0.40 \times 0.30$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur diffractometer with a Sapphire2 detector

Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis RED*; Oxford)

Diffraction, 2009)

 $T_{\min} = 0.974$, $T_{\max} = 1.000$

8111 measured reflections

2414 independent reflections

1673 reflections with $I > 2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.029$

Refinement

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.037$ $wR(F^2) = 0.084$ $S = 0.96$

2414 reflections

173 parameters

H-atom parameters constrained

 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.17$ e Å⁻³ $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.19$ e Å⁻³

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2009); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

The financial support of this work by internal grant of TBU in Zlín No. IGA/7/FT/10/D funded from the resources of specific university research is gratefully acknowledged.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PK2284).

References

- Austin, P. R. & Johnson, J. R. (1932). *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 647–660.
Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
Lo Fiego, M. J., Lockhart, M. T. & Chopra, A. B. (2009). *J. Organomet. Chem.* **694**, 3674–3678.
Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.
Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
Vicha, R., Nečas, M. & Potáček, M. (2006). *Collect. Czech. Chem. Commun.* **71**, 709–722.

