

**Syntéza a charakterizace prekurzorů pro přípravu  
1,3-disubstituovaného  
pentacyklo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>0.3,80.4,7]oktanu**

Bc. Barbora Gřešková

---

Diplomová práce  
2021



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Bc. Barbora Gřešková  
Osobní číslo: T18289  
Studijní program: N2901 Chemie a technologie potravin  
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek  
Forma studia: Prezenční  
Téma práce: Syntéza a charakterizace prekurzorů pro přípravu 1,3-disubstituovaného pentacyklo[4.2.0.02,5.03,8.04,7]oktanu

### Zásady pro vypracování

#### I. Teoretická část

1. Vypracujte rešerši na téma metody syntézy derivátů 1,3-disubstituovaného kubanu.
2. Navrhnete vhodný postup přípravy prekurzorů pro syntézu derivátu 1,3-disubstituovaného kubanu.

#### II. Praktická část

1. Experimentálně ověřte některý z navržených postupů vedoucích k syntéze titulní látky.
2. Optimalizujte přípravu klíčových prekurzorů pro syntézu titulních sloučenin.

Forma zpracování diplomové práce: **Tištěná/elektronická**

**Seznam doporučené literatury:**

[1] GRYNKIEWICZ, G.: Achmatowicz Rearrangement Derived Synthons and Their Relevant Bioinspired Chemistry. *Advances in Organic Synthesis* 2018, 10, 41-93.

[2] JOULE, J. A., MILLS, K.: *Heterocyclic Chemistry*. 2010, 5th ed., Wiley.

[3] LOPÉZ-ALVARADO, P., AVENDAÑO, C., MENÉNDEZ, J. C.: Efficient, Multigram-Scale Synthesis of Three 2,5-Dihalobenzoquinones. *Synthetic Communications* 2002, 32(20), 3233-3239.

[4] BARBORAK, J. C., WATTS, L., PETTIT, R.: A Convenient Synthesis of the Cubane System. *Journal of the American Chemical Society* 1966, 88(6), 1328-1329.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Zdeňka Prucková, Ph.D.**  
Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **31. prosince 2020**

Termín odevzdání diplomové práce: **14. května 2021**

L.S.

---

**prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.**  
děkan

---

**Ing. Michal Rouchal, Ph.D.**  
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 25. března 2021

## PROHLÁŠENÍ AUTORA DIPLOMOVÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- diplomová práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji diplomovou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – diplomovou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování diplomové práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem diplomové práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

### Prohlašuji,

- že jsem diplomové práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....  
podpis studenta

## ABSTRAKT

Cílem této diplomové práce byla optimalizace postupů přípravy 2*H*-pyran-2-onu a 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu z dostupných výchozích látek. Tyto sloučeniny jsou komponenty fotochemicky indukované reakce, jež poskytuje prekurzor k syntéze kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny, či systematicky pentacyklo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]oktan-1,3-dikarboxylové kyseliny, u níž dosud nebylo popsáno supramolekulární chování. Sloučeniny obsahující lipofilní uhlíkatý skelet, včetně kubanu (hosté), mají vysokou afinitu vůči kavitám makrocyclických sloučenin (hostitelů) a jsou tedy vhodnými vazebnými motivy ke studiu supramolekulárních komplexů typu hostitel-host.

Experimentálně byly ověřovány dvě syntetické cesty vedoucí k heterocyklické sloučenině 2*H*-pyran-2-onu. Publikovaná šestistupňová syntéza založená na oxidativní expanzi 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu, kde jako výchozí látka sloužil komerčně dostupný furan-2-ylmethanol, se ukázala být jen velmi obtížně reprodukovatelná. Požadovaný 2*H*-pyran-2-on byl úspěšně připraven dvoustupňovou syntézou v rámci nově navržené strategie vycházející z komerčně snadno dostupné 2-hydroxybutandiové kyseliny. Autokondenzační reakcí dvou molekul formyloctové kyseliny, vznikající *in-situ* z 2-hydroxybutandiové kyseliny působením koncentrované kyseliny sírové, byla získána 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylová kyselina, jejíž následná dekarboxylace za dosud nepublikovaných podmínek mikrovlnami asistované reakce poskytla očekávaný produkt.

Druhá z komponent konvergentní syntézy kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny, 2,5-dibrom-1,4-benzochinon, byla úspěšně připravena, ačkoli v malém výtěžku, v rámci třístupňové syntézy ze snadno dostupné výchozí látky hydrochinonu. Požadovaný produkt byl v posledním kroku sledu reakcí získán jedoelektronovou oxidací 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu.

Struktury připravených látek byly charakterizovány běžnými spektrálními metodami, zejména pomocí GC-MS, NMR a ESI-MS.

Klíčová slova: syntéza, 2*H*-pyran-2-on, oxidativní expanze kruhu, dekarboxylace, 2,5-dibrom-1,4-benzochinon, bromace

## ABSTRACT

The aim of submitted diploma thesis was to optimize preparation procedures of *2H*-pyran-2-one and 2,5-dibromo-1,4-benzoquinone starting from readily available materials. As supramolecular properties of cubane-1,3-dicarboxylic acid haven't been studied yet, the two compounds are intended to serve as its precursor components in photochemically induced reaction. Compounds containing lipophilic carbon moiety including cubane, named as guests, show high affinity towards cavities of some host macrocyclic compounds, hence represent appropriate binding motifs to study supramolecular host-guest complexes.

Two synthetic pathways leading to the heterocyclic structure of *2H*-pyran-2-one were conducted experimentally. First approach based on published six-step synthesis with oxidative expansion of 2,5-dimethoxy-2,5-dihydro-2-furanylmethanol, which was obtained from furfuryl alcohol as a starting compound, was found difficult to reproduce. Hence desirable *2H*-pyran-2-one was successfully prepared in two steps from easily commercially available 2-hydroxybutanedioic acid according to the newly proposed synthetic strategy. 2-oxo-*2H*-pyran-5-carboxylic acid was obtained in autocondensation reaction of formylacetic acid formed in-situ when 2-hydroxybutanedioic acid was reacted with concentrated sulphuric acid. Subsequent decarboxylation of 2-oxo-*2H*-pyran-5-carboxylic acid under newly employed microwave-assisted reaction conditions provided expected product.

The second component in cubane-1,3-dicarboxylic acid convergent synthesis was 2,5-dibromo-1,4-benzoquinone. This compound was successfully prepared in three steps starting from readily available hydroquinone. Desired product was obtained by one-electron oxidation of 2,5-dibromo-1,4-dimethoxybenzene in the final step.

All of the prepared compounds were structurally characterized by common spectral methods, naming GC-MS, NMR and ESI-MS in particular.

Keywords: synthesis, *2H*-pyran-2-one, oxidative ring expansion, decarboxylation, 2,5-dibromo-1,4-benzoquinone, bromination

*„Dělejme sebenepatrnější věc, ale dělejme ji nejlépe na světě.“*

*– Tomáš Baťa*

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé diplomové práce Ing. Zdeňce Pruckové, Ph.D. za cenné připomínky, nekonečnou obětavost a neutuchající entusiasmus.

Děkuji doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za odborné rady a vhled do problematiky.

Mé díky patří vlastně celému kolektivu ÚCh FT UTB za to, že jsem se mohla kdykoli na kohokoli obrátit.

Zejména chci poděkovat mé nejvzácnější rodině za bezmeznou lásku a důvěru ve mne vloženou.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné



# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>11</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>13</b>
<b>1 MOŽNOSTI PŘÍPRAVY 2H-PYRAN-2-ONU</b> .....	<b>14</b>
1.1 STRUKTURA A VLASTNOSTI 2H-PYRAN-2-ONU .....	14
1.2 SYNTÉZA 2H-PYRAN-2-ONU VYCHÁZEJÍCÍ Z ACHMATOWICZOVY REAKCE.....	16
1.2.1 Příprava 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu z furfurylalkoholu.....	17
1.3 SYNTÉZA 2H-PYRAN-2-ONU Z KYSELINY 2-HYDROXYBUTANDIOVÉ .....	23
1.3.1 Příprava 2-oxo-2H-pyran-5-karboxylové kyseliny .....	23
1.3.2 Dekarboxylace 2-oxo-2H-pyran-5-karboxylové kyseliny .....	25
1.4 DALŠÍ MOŽNOSTI SYNTÉZY 2H-PYRAN-2-ONU .....	29
1.4.1 Kondenzačně-cyklizační reakce.....	29
1.4.2 Wittigova reakce .....	30
1.4.3 Syntéza z $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů.....	30
1.4.4 Syntéza z vinylesterů.....	31
1.5 PŘÍPRAVA CYKLOBUTADIENU Z 2H-PYRAN-2-ONU .....	31
<b>2 MOŽNOSTI PŘÍPRAVY 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU</b> .....	<b>33</b>
2.1 SYNTÉZA 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU Z HYDROCHINONU .....	34
2.2 SYNTÉZA 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU Z P-BENZOCHINONU .....	38
<b>3 MOŽNOSTI PŘÍPRAVY KUBAN-1,3-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY</b> .....	<b>41</b>
3.1 SYNTÉZA PODLE J. C. BARBORAKA, L. WATTSE A R. PETTITA.....	41
3.2 DALŠÍ MOŽNOSTI SYNTÉZY.....	44
3.2.1 Příprava kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny z <i>endo</i> -, <i>cis</i> “-1,4- dibromtricyklo[5.2.1.0 <sup>9,10</sup> ]deka-3,8-dien-5,10-dionu.....	44
<b>II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>45</b>
<b>4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ</b> .....	<b>46</b>
<b>5 SYNTÉZA 2H-PYRAN-2-ONU</b> .....	<b>48</b>
5.1 PRVNÍ SYNTETICKÝ POSTUP.....	48
5.1.1 Příprava 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu (1).....	48
5.1.2 Příprava 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-onu (2) .....	49
5.1.3 Příprava 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-olu (3) .....	49
5.2 DRUHÝ SYNTETICKÝ POSTUP.....	50
<b>6 SYNTÉZA 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU</b> .....	<b>52</b>
6.1 PŘÍPRAVA 1,4-DIMETHOXYBENZENU (6) .....	52
6.2 PŘÍPRAVA 2,5-DIBROM-1,4-DIMETHOXYBENZENU (7).....	53
6.3 PŘÍPRAVA 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU (8).....	53

<b>III VÝSLEDKY A DISKUSE .....</b>	<b>55</b>
<b>7 ÚVOD DO DISKUSNÍ ČÁSTI.....</b>	<b>56</b>
<b>8 SYNTETICKÉ KROKY VEDOUcí K 2H-PYRAN-2-ONU.....</b>	<b>57</b>
8.2 PŘÍPRAVA 6-METHOXY-2H-PYRAN-3(6H)-ONU (2) .....	59
8.3 PŘÍPRAVA 6-METHOXY-2H-PYRAN-3(6H)-OLU (3) .....	61
8.4 PŘÍPRAVA 2-OXO-2H-PYRAN-5-KARBOXYLOVÉ KYSELINY (4).....	63
8.5 PŘÍPRAVA 2H-PYRAN-2-ONU (5).....	66
<b>9 SYNTETICKÉ KROKY VEDOUcí K 2,5-DIBROM-1,4-     BENZOCHINONU .....</b>	<b>71</b>
9.1 PŘÍPRAVA 1,4-DIMETHOXYBENZENU (6) .....	71
9.2 PŘÍPRAVA 2,5-DIBROM-1,4-DIMETHOXYBENZENU (7).....	74
9.3 PŘÍPRAVA 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU (8).....	76
<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>80</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>81</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>	<b>85</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>87</b>
<b>SEZNAM SCHÉMAT .....</b>	<b>89</b>

## ÚVOD

2*H*-pyran-2-on je šestičlenný heterocyklus, derivát pyranu (oxanu). Pyranony (také  $\delta$ -laktony či  $\alpha$ -pyrony), vedle 2*H*-pyran-2-onu také jeho nasycená a mononenasycená strukturní analoga, jsou součástí struktury řady přírodních bioaktivních látek řadících se mezi primární (monocyklické sacharidy, polysacharidy aj.) i sekundární metabolity (např. glykosidy, antibiotika, toxiny aj.). Vzhledem k terapeutickému potenciálu mnoha z nich a rovněž vzhledem k limitovaným přírodním zdrojům bylo vždy věnováno značné úsilí vyvíjení postupů syntézy přírodních látek se strukturní podjednotkou pyranonu. Mezi množstvím cyklizačních metod aplikovaných ke zformování pyranového kruhu jakožto centrálního motivu, oxidativní expanze pětičlenného kruhu 2,5-substituovaných furan-2-ylalkylkarbinolů, známá pod označením Achmatowiczova reakce [1], byla zvolena jako jedna ze dvou syntetických strategií syntézy 2*H*-pyran-2-onu. Druhý syntetický postup vychází z cyklizačně-kondenzační reakce 2-oxopropanové kyseliny vznikající *in-situ* z kyseliny 2-hydroxybutandiové (kyseliny jablečné) působením koncentrované kyseliny sírové s následnou dekarboxylací vzniklé 2-oxopyran-5-karboxylové kyseliny.

Druhou komponentou v syntéze titulní sloučeniny je 2,5-dibrom-1,4-benzochinon (2,5-dibromcyklohexa-2,5-dien-1,4-dion). Strukturní jednotka 1,4-benzochinonu je součástí mnoha přírodních sloučenin, jelikož díky snadné redoxní reakci na hydrochinon (1,4-dihydroxybenzen) a zpět hraje důležitou roli v některých biochemických pochodech. V chemické syntéze deriváty 1,4-benzochinonu slouží jako oxidační činidla či podstupují Dielsovy-Alderovy reakce v úloze dienofilů [2]. Pro přípravu byl zvolen postup, kdy byl hydrochinon, jako výchozí látka, podroben *O*-alkylaci (methylaci) methyljodidem a následné bromaci elementárním bromem. Tato syntetická strategie umožnila průběh substituční reakce bromu selektivně do poloh 2- a 5- *p*-dimethoxybenzenu. Posledním krokem je oxidace sloučeniny prostřednictvím oxidativní demethylace s použitím mírného oxidačního činidla dusičnanu diamonoceričitého.

V kontextu syntézy kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny je zapotřebí zmínit pojem hostitel-host chemie (Host-Guest Chemistry). Supramolekulární chemie je definována jako chemie nekovalentních vazeb, což znamená, že interakce mezi molekulami v supramolekulárních systémech jsou elektrostatické povahy (ion-dipól, dipól-dipól či vodíková vazba), přičemž současně na sebe mohou působit nespecifickými interakcemi hydrofobní povahy a slabých van der Waalsových sil. Studium komplexů hostitel-host je jednou z disciplín supramolekulární chemie, která se zabývá molekulami hostitelů

s permanentními intramolekulárními kavitami v interakcích s kompatibilními molekulami hostů, respektive jejich částmi [3]. Hostitelem, v tomto případě typu kavitandů, jsou nejčastěji makrocyclické sloučeniny cyklodextriny (CD) a cucurbit[*n*]urily (CB[*n*]). Vysoce afinitní ligandy (hosty) pro hydrofobní kavity jmenovaných makrocyclů představují klecové uhlovodíky, mezi nimi kuben, adamantan či diamantan, jejichž inkluzní komplexy s CD a CB[*n*] jsou předmětem zájmu výzkumné skupiny Supramolekulární chemie na ÚCh FT UTB. V rámci této skupiny již byla připravena apikálně disubstituovaná kuben-1,4-dikarboxylová kyselina a proběhlo studium supramolekulárních vlastností jejích derivátů v komplexech s uvedenými makrocycly [4]. Vzhledem k potenciálně zajímavým a dosud nepopsaným vlastnostem supramolekulárních komplexů s deriváty kuben-1,3-dikarboxylové kyseliny byla vyvinuta snaha o přípravu této v literatuře popsání sloučeniny.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

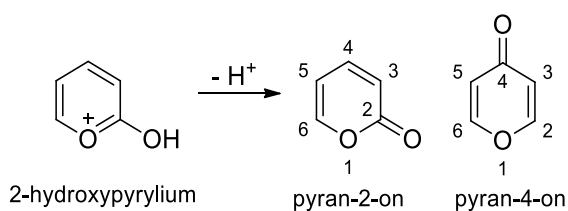
# 1 MOŽNOSTI PŘÍPRAVY 2H-PYRAN-2-ONU

## 1.1 Struktura a vlastnosti 2H-pyran-2-onu

2H-pyran-2-on (pyran-2-on) je šestičlenný nenasycený heterocyklus s jedním atomem kyslíku v kruhu a s karbonylovou funkční skupinou přilehlou k heteroatomu. Jedná se o v přírodě široce se vyskytující motiv přítomný jak v izolované, tak v kondenzované formě. 2H-pyran-2-ony a kondenzovaná analoga jsou součástí mnoha přírodních látek izolovaných z celého spektra rostlin, živočichů, mořských organismů, hmyzu, bakterií či hub [5]. Prakticky každá z hlavních biogenetických drah umožňuje biosyntézu kyslíkatých heterocyklů z polyketomethylenových řetězců (polyketidů) či vícenásobně hydroxylovaných řetězců např. prostřednictvím dehydratace 1,5-diolů, laktonizace, intramolekulární Michaelovy adice hydroxylové skupiny či intramolekulárního otevírání epoxidů [1]. Výsledné struktury mnohdy vykazují biologickou aktivitu, čímž se stávají potenciálními farmaceuticky relevantními cíli, a tak vzniká snaha o poznání jejich struktury a reaktivity za účelem syntézy těchto sloučenin nebo jejich ještě účinnějších derivátů [5].

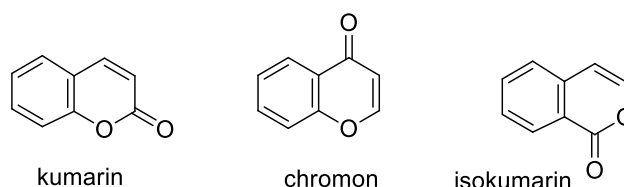
Základem systematického názvosloví pyranonů je nenasycený šestičlenný kyslíkatý heterocyklus pyran, v němž čtyři z pěti uhlíků jsou v hybridizaci  $sp^2$ , a pozice pátého uhlíku, v hybridizaci  $sp^3$  (k němuž není připojena násobná vazba), se označuje připojením „H“ k číselnému lokantu; tímto jsou zároveň určeny pozice dvou dvojných vazeb [5].

Pyran-2-ony a jejich strukturně příbuzné pyran-4-ony (hexenulosity) (viz **Obrázek 1**) vynikají reaktivní  $\alpha,\beta$ -nenasycenou karbonylovou jednotkou zabudovanou do molekulové struktury, jenž poskytuje syntetické možnosti přípravy nespočtu zajímavých derivátů [6]. Vlastnosti pyran-2-onů lze také připodobnit nenasyceným cyklickým esterům (laktonům), neboť stejně jako ony podléhají pyranony alkalické hydrolýze. Na pyranony lze rovněž nahlížet jako na *O*-deprotonované formy 2- a 4-hydroxypyryliových solí, čili pyranony jsou konjugovanými bázemi kyselých hydroxypyryliových kationtů.



**Obrázek 1:** Struktura hydroxypyryliového kationtu a pyranonů

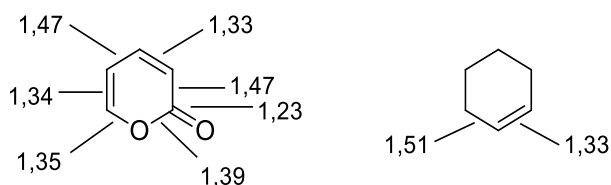
Bylo popsáno relativně málo přírodních látek na bázi prosté molekuly pyranonu v ostrém kontrastu s hojným výskytem jeho benzoderivátů, viz **Obrázek 2**. V závislosti na poloze přikondenzovaného benzenového jádra vzhledem k pyranonu se rozlišují chromony (1,4-benzopyranony), kumariny (1,2-benzopyranony) a isokumariny, jež lze také považovat za analoga chinolinů, resp. isochinolinů [7; 8].



**Obrázek 2:** Kondenzované struktury pyranonů s benzenem

U pyranonů a benzopyranonů sice probíhají některé elektrofilní *C*-substituce, kdy kyslík řídí substituci do poloh *ortho*- a *para*- vůči heteroatomu (tedy na kyslík lze pohlížet jako na aktivující substituent, který je součástí kruhu), nicméně tendence podléhat elektrofilním adicím na dvojnou vazbu kruhu a také Dielsovým–Alderovým cykloadicím je silnější, což reflektuje povahu pyranonů jako dienů, spíše než aromatických sloučenin [7].

Na druhou stranu, strukturální analýza nesubstituovaného pyran-2-onu mikrovlnnou rotační spektroskopií prokázala také částečný aromatický charakter. **Obrázek 3** ukazuje porovnání délek vazeb (v jednotkách Å) pyran-2-onu a modelové sloučeniny cyklohexenu. Je patrné, že u pyran-2-onu se do určité míry projevuje delokalizační efekt typický pro aromatické sloučeniny, jelikož jednoduché vazby pyranonu jsou kratší, než v případě nekonjugovaných jednoduchých vazeb cyklohexenu. Karbonylová vazba je pak mírně delší (1,23 Å), nežli je tomu u acyklických esterů (1,19 Å), což opět naznačuje zapojení delokalizace [9].



**Obrázek 3:** Délky vazeb [Å] 2*H*-pyran-2-onu a modelové struktury cyklohexenu

Mnoho sloučenin z ranku přírodních látek, jež jsou perspektivní z hlediska jejich použití jako léčiv, vyvolává potřebu nalezení efektivních syntetických metod produkce pro zajištění dostupnosti potenciálních léčivých přípravků. Syntetický přístup pak představuje výhodu zejména v kontrole nad stereochemií a čistotou výsledných produktů. Často bylo

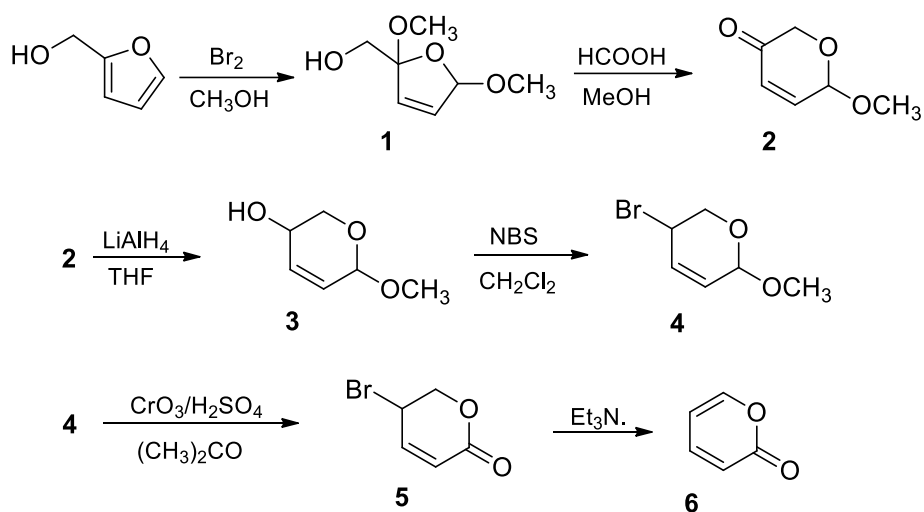
právě zformování pyran-2-onu, jako centrálního motivu, zásadním krokem syntézy a byly proto vyvíjeny nové metody cyklizací vedoucí ke vzniku tohoto heterocyklu. Nicméně vzhledem k aplikacím těchto syntéz v přípravách rozmanitých sloučenin jsou produkty převážně substituované pyran-2-ony a jen několik málo metod se zabývá přípravou základního skeletu [1; 5]. Ze všech možných přístupů byly pro ověření syntézy pyran-2-onu v rámci této práce vybrány následující dvě metody: první je založena na oxidativní expanzi furan-2-ylmethanolu za vzniku 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu, známá pod označením Achmatowiczova reakce (viz kap. 1.2) a druhá na cyklizačně-kondenzační reakci 2-hydroxybutandiové kyseliny (kyseliny jablečné) v kyselině sírové s následnou dekarboxylací produktu, 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylové kyseliny (viz kap. 1.3). V kapitole 1.4 jsou pro úplnost stručně popsány další metody syntézy substituovaných pyran-2-onů.

## 1.2 Syntéza 2*H*-pyran-2-onu vycházející z Achmatowiczovy reakce

V roce 1971 O. Achmatowicz ml. prokázal, že furylalkoholy jsou přímými prekurzory pyranonů prostřednictvím reakce s bromem v methanolu [10]. Tato transformace, známá dnes pod označením Achmatowiczova reakce (AR), je historicky spojená se snahou o nalezení efektivní metodiky totální syntézy monosacharidů z jednoduchých achirálních prekurzorů. Obecně byly v syntéze sacharidů aplikovány dva přístupy. První z nich je založen na transformacích cukerných prekurzorů (hexos), zatímco druhý využívá jako výchozí látky jednoduché necukerné sloučeniny. Tento *de novo* přístup přípravy pyranonů nabízí oproti prvnímu přístupu, zahrnujícímu převážně zdlouhavé postupy, efektivnější metody strukturní modifikace [1; 6]. Syntéza sacharidů oxidací furanů je prakticky opakem reakce kyseliny katalyzované dehydratace monosacharidů, již popsal Döbereiner již v 19. stol. [1; 11] Pro svou přímočarost tak byla AR brzy rozpoznána jako užitečný nástroj syntézy nejen modifikovaných monosacharidů, nýbrž i necukerných látek obsahujících pyranový kruh v kontextu příprav bioaktivních derivátů pyranu pocházejících původně z přírodních zdrojů. Zpočátku aplikované tradiční metody vytváření vazeb C-C a C-O však vedly pokaždé k racemickým směsím produktů. Vzhledem k nárokům na stereoselektivitu zejména u látek s farmakologickým potenciálem, posléze rozmanitost v aplikaci AR narůstala až spolu se vzrůstajícími možnostmi v oblasti enantioselektivní chemické katalýzy a biokatalýzy achirálních sloučenin. Získávání původem přírodních látek s pyranovým motivem skrz totální syntézu založenou na AR nevyhnutelně zahrnuje chemii furanů a problematiku dostupnosti substrátů pro transformaci, jejímž klíčovým krokem je expanze furanového



cyklu. Z pohledu požadavků na enantiomerní čistotu produktů následných transformací je již stereochemie furylalkoholů, jako výchozích látek, zásadní a v tomto případě je zapotřebí nalézt vhodné metody zajišťující přístup k těmto homochirálním substrátům [1]. Jelikož v rámci diplomové práce experimentálně ověřovaná strategie syntézy 2*H*-pyran-2-onu založená na AR v žádném z reakčních kroků nevyžadovala přípravu konkrétního enantiomeru, výchozí látkou byl furan-2-ylmethanol a všechny následně připravené sloučeniny byly racemické směsi.



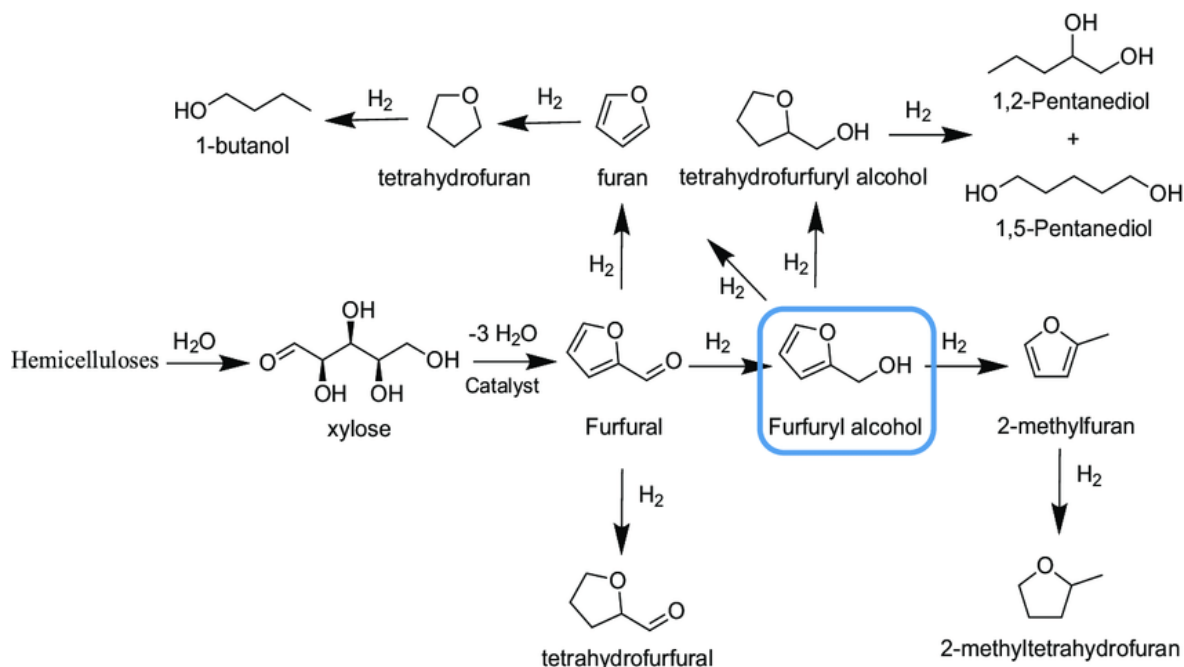
**Schéma 1:** Strategie syntézy 2*H*-pyran-2-onu vycházející z Achmatowiczovy reakce

### 1.2.1 Příprava 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu z furfurylalkoholu

#### *Furfurylalkohol – struktura, fyzikálně-chemické vlastnosti a reaktivita*

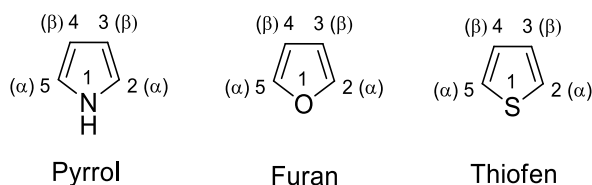
Furfurylalkohol (dále jen FFA) je vzhledem viskózní světle žlutá kapalina, která po vystavení na vzduchu hnědne. Působením kyselin, katalyzátoru nebo záhřevem FFA poskytuje furanové pryskyřice, produkty polykondenzační reakce [12]. Má nasládlý, karamelový zápach a proto se využívá v potravinářství jako přídatná látka. V rámci potravinářského odvětví je nicméně FFA všeobecně považován za kontaminant a potenciální karcinogen, jenž, vedle dalších furanových sloučenin furfuralu či 5-hydroxymethylfurfuralu, vzniká ve značných množstvích Maillardovými reakcemi neenzymatického hnědnutí cukrů při tepelném zpracování potravin, např. při pražení kávy [13; 14]. Obecně jsou deriváty furanu těkavé, avšak relativně stabilní sloučeniny s charakteristickými, vesměs příjemnými pachy [7]. Průmyslově se FFA vyrábí katalytickou hydrogenací furfuralu, jehož hlavním zdrojem je v současnosti lignocelulosová biomasa pocházející z nejedlých částí zemědělských plodin a dřevěného odpadu. Kyselou hydrolyzou hemicelulotických polysacharidů z těchto obnovitelných zdrojů se získává xylosa (monosacharid), která je

následnou dehydratací převedena na furfural (**Obrázek 4**). Na **Obrázek 4** jsou naznačeny i další průmyslově významné produkty následných katalytických hydrogenací FFA i furfuralu sloužící jako rozpouštědla či meziproducty ve výrobě léčiv nebo parfémů [15; 16; 17].



**Obrázek 4:** Hydrogenační reakce FFA a dalších furanových sloučenin [16]

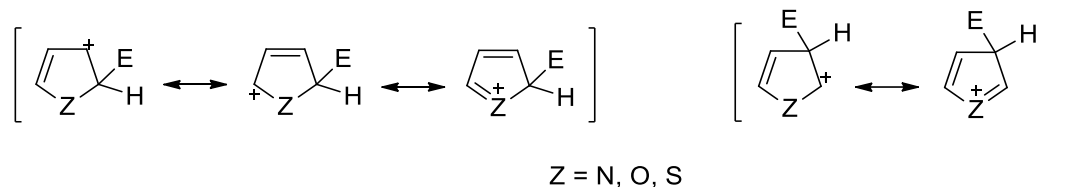
Synteticky lze furanový cyklus připravit reakcí známou jako Paalova–Knorova syntéza, čili kyselé katalyzovanou cyklizační dehydratací 1,4-dikarbonylových sloučenin. Obdobně lze připravit pyrrol kondenzací 1,4-diketonů s amoniakem a thiofen reakcí se sulfidem fosforečným [7]. Tyto tři nejvýznamnější pětičlenné heterocykly, zobrazené na **Obrázek 5**, vykazují vlastnosti aromatických sloučenin, a proto, ve srovnání s vlastnostmi benzenu, podléhají rovněž elektrofilním aromatickým substitucím (S<sub>E</sub>Ar), přičemž heterocykly reagují mnohem ochotněji a již se slabšími elektrofilny. Chemii pyrrolů a thiofenů dominují S<sub>E</sub>Ar do  $\alpha$ -pozic heterocyklu;  $\beta$ -pozice jsou substituovány většinou až v případě, kdy  $\alpha$ -pozice jsou blokovány [8].



**Obrázek 5:** Pětičlenné heterocykly s vyznačením  $\alpha$ - a  $\beta$ -pozic

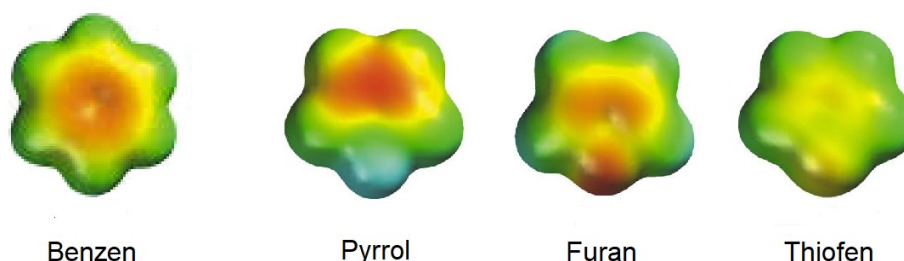
Vysoká reaktivita vůči elektrofilnímu (E<sup>+</sup>) ataku je v případě  $\alpha$ -pozic vysvětlena stabilizací intermediárního kationtu zapojením volného elektronového páru na heteroatomu

do delokalizace kladného náboje, která je reprezentována třemi nízkoenergetickými rezonančními strukturami, zatímco při ataku  $\beta$ -pozice jsou možné pouze dvě rezonanční struktury (viz **Obrázek 6**) [7].



**Obrázek 6:** Rezonanční struktury intermediátů  $S_EAr$  pětičlenných heterocyklů

Furan, jako nejméně aromatický heterocyclus ze tří jmenovaných (viz mapy elektrostatických potenciálů na **Obrázek 7**), se vyznačuje ochotou podstupovat adiční reakce s nukleofily ( $Nu^-$ ) iniciované  $E^+$  atakem (2,5-adice) spíše než substituce; vznik konečného produktu lze však řídit volbou reakčních podmínek. Skutečnost, že adiční reakce probíhají, je spojována s nižší hodnotou aromatické rezonanční (stabilizační) energie furanu – rozdíl mezi energií znovunabytou ztrátou protonu s obnovením konjugovaného systému a energií vzniku adičního produktu není příliš velký. Dalším důkazem, že furan má svými vlastnostmi blíže dienům než aromatickým systémům, je účast v cykloadičních Dielsových-Alderových reakcích [7].

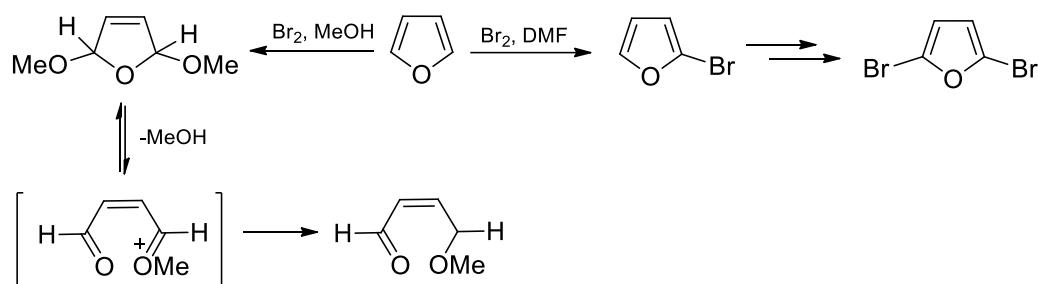


**Obrázek 7:** Mapy elektrostatických potenciálů aromatických systémů – pětičlenné heterocykly v porovnání s benzenem

#### *Příprava 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu (1)*

Kyselá hydrolyza (obecně solvolýza) furanů zahrnuje  $Nu^-$  adici molekuly vody, resp. protického rozpouštědla na 1*H*-furan-1-ium, čímž poskytuje acyklické 1,4-dikarbonylové sloučeniny; tato reakce je vlastně opakem výše uvedené obecné metody konstrukce heterocyklického kruhu. Užitečnými syntetickými ekvivalenty 1,4-dikarbonylových sloučenin vedoucích až k syntéze pyranů jsou 2,5-dialkoxy-2,5-dihydrofurany, jež se připravují oxidačními reakcemi v přítomnosti alkoholů [1; 7]. Vedle jiných jsou jimi např. elektrochemická oxidace [18; 19], halogenace [20; 21] nebo cykloadice singletového kyslíku

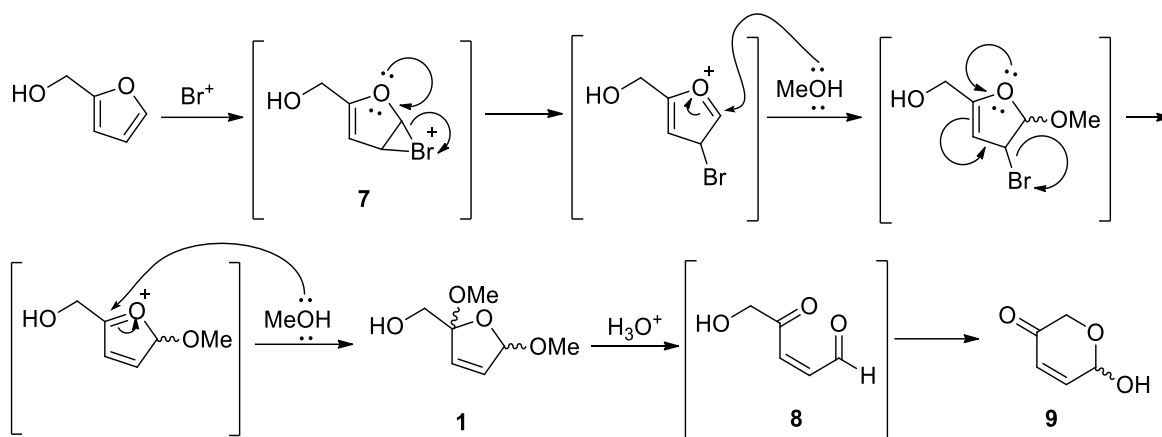
[22]. S chlorem a bromem furan reaguje prudce za vzniku polyhalogenovaných produktů již při laboratorní teplotě. Za kontrolovaných podmínek v dimethylformamidu (DMF) pak vznikají přes 2,5-dihalogen-2,5-dihydro-adt produktů substituce 2-brom a 2,5-dibromderiváty [23; 24]. Pakliže je bromace provedena v alkoholu (resp. methanolu; MeOH), probíhá v poloze C-2 bromovaného intermediátu C-5 adice alkoholu a následná alkoholýza v poloze C-2 poskytuje směs *cis*- a *trans*- izomerů 2,5-dialkoxy-2,5-dihydrofuranů [20; 21]. Následné oxidativní štěpení furanového kruhu poskytuje *Z*-isomer příslušného 1,4-dikarbonylového intermediátu, resp. jeho analoga (viz **Schéma 2**) [8].



**Schéma 2:** Adiční a substituční reakce furanu s Br<sub>2</sub>

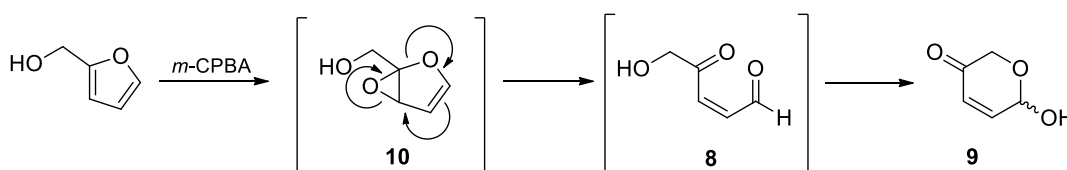
#### *Příprava 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-onu (2)*

V původní reakci dle Achmatowicze [12; 11] reaguje FFA s Br<sub>2</sub> za vytvoření bromoniového kationtu **7**, jenž se působením MeOH otevírá a vzniká směs *cis*-/*trans*-produktu, relativně stabilního a izolovatelného acetalu **1**; destilací produktu byla získána bezbarvá kapalina v 76% výtěžku. Následnou hydrolýzou v prostředí zředěné kyseliny sírové se acetalové vazby štěpí a *Z*-isomer meziprojektu **8** se ihned uzavírá za vzniku 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-onu **9** (**Schéma 3**). Achmatowicz et al. obdrželi pevnou krystalickou látku v téměř 100% výtěžku [10; 11]. Georgiadis a Couladouros konvertovali, alternativně k molekulárnímu bromu, FFA na pyranon **9** s použitím *N*-bromosukcinimidu (NBS) v prostředí THF/H<sub>2</sub>O [25].



**Schéma 3:** Jeden z možných mechanismů Achmatowiczovy reakce

Lefebvre et al. jen krátce po publikování Achmatowiczovy reakce syntetizoval 2*H*-pyran-3(6*H*)-on v 80% výtěžku s použitím *m*-chloroperoxybenzoové kyseliny (*m*-CPBA) jako oxidačního činidla [26; 27]. Transformace působením *m*-CPBA začíná epoxidací furfurylalkoholu za vzniku bicyklického intermediátu **10**, který se okamžitě otevírá na keto-aldehyd **8** (jako v případě reakce s Br<sub>2</sub>). Opět, tento meziprodukt se následně uzavírá vytvořením hemiacetalové vazby za vzniku hydroxypyranonu **9** (Schéma 4) [10].

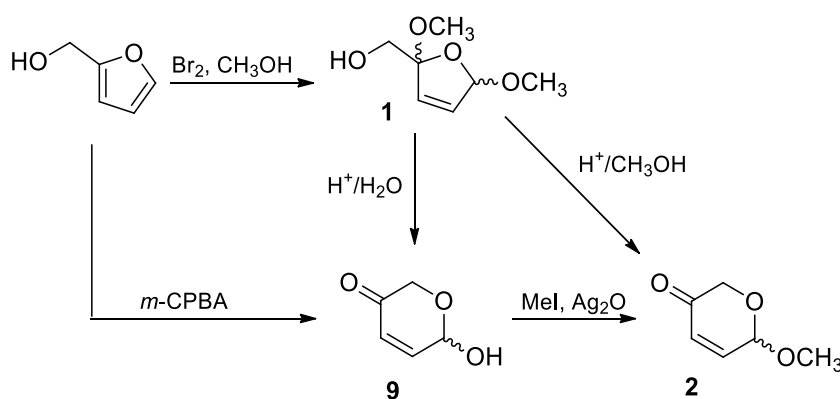


**Schéma 4:** Achmatowiczova reakce s *m*-CPBA

Hemiacetalová struktura hydroxypyranonu **9** je ovšem velmi málo stabilní ve vodných roztocích za laboratorní teploty. Také je citlivá na silně kyselé a alkalické prostředí, např. působením báze při neopatrném zvyšování pH při izolaci produktu může vytvářet dimery [27; 28]. Následným krokem v syntéze pyran-2-onu je alkylace hydroxylové skupiny. Ukázalo se, že 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on nelze konvertovat na methylether reakcí s MeOH za katalýzy silnou kyselinou. Lefebvre et al. dosáhli 75% výtěžku 6-methoxyderivátu **2** reakcí sloučeniny **9** s methyljodidem a oxidem stříbrným [27; 29].

Ovšem manipulaci s 6-hydroxypyranonem **9** se lze vyhnout a stabilnější 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on (**2**) je možno připravit v jednom kroku z izolovaného 2-hydroxymethyl-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuranu (**1**). Sisk a Hutchinson připravili **1** elektrochemickou oxidací FFA v methanolickém roztoku NH<sub>4</sub>Br na anodě a vydestilovaný produkt po reakci s 97% kyselinou mravenčí (HCOOH) v suchém MeOH

poskytl **2** (80 %) [30]. Transformace s využitím HCOOH byla provedena rovněž se sloučeninou **1** připravenou reakcí Br<sub>2</sub> v MeOH a produkt byl obdržen v podobném výtěžku [31; 32]. Georgiadis a Couladouros ve své studii zmínili, že reakcí FFA s NBS v 95% MeOH namísto THF/H<sub>2</sub>O a následným přidavkem HCOOH k reakční směsi lze získat sloučeninu **2** v rámci jedné reakce bez izolace meziprojektu **1** [25].



**Schéma 5:** Shrnutí možností syntézy 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-onu (**2**)

#### *Příprava 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-olu (**3**)*

Následujícím krokem v syntéze pyran-2-onu je selektivní redukce oxo-skupiny hydridovým aniontem. Achmatowicz et al. ve své původní studii totální syntézy monosacharidů redukovali **2** s použitím mírnějšího redukčního činidla NaBH<sub>4</sub> v prostředí THF/H<sub>2</sub>O (82%). Za těchto podmínek byla kompletně zredukována oxo-skupina na C-4 sloučeniny **3**, zatímco redukce dvojně vazby nebyla ve významné míře pozorována [11]. V rámci studie zahrnující syntézu bromovaných 2-pyranonů uvádějí Kotretsou a Georgiadis postup s využitím LiAlH<sub>4</sub> v Et<sub>2</sub>O s 90% výtěžkem [29]. LiAlH<sub>4</sub> je silným redukčním činidlem, velmi prudce reaguje s vodou za uvolnění H<sub>2</sub> a v praxi se využívá spíše k redukcím esterů, karboxylových kyselin či amidů [33].

#### *Příprava 3-brom-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyranu (**4**)*

Jediná publikovaná syntéza sloučeniny **4** je autorů Kotretsou a Georgiadise, jenž substituovali hydroxyskupinu s využitím NBS v prostředí bezvodého CCl<sub>4</sub> a Me<sub>2</sub>S za chlazení reakční směsi na teplotu -20 °C. Produkt **4** byla olejovitá kapalina získaná v 72% výtěžku [29].

#### *Příprava 5-brom-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onu (**5**)*

Opět pouze Kotretsou a Georgiadis publikovali reakční podmínky syntézy látky **5**. Do ledově vychlazeného roztoku sloučeniny **4** v acetonu bylo přikapáváno Jonesovo činidlo. Anorganický precipitát byl dekantován a kapalný podíl ve výsledku poskytl produkt **5** v 90% výtěžku [29]. Jonesovo činidlo je roztok dichromanu sodného ve zředěné kyselině sírové, jenž je oxidačním činidlem vhodným k oxidacím sekundárních alkoholů na ketony a primárních alkoholů až na karboxylové kyseliny. Sloučeniny šestimocného chromu jsou nicméně toxické, a proto se od jejich používání upouští [34].

#### Příprava 2H-pyran-2-onu (**6**)

V syntetické strategii vycházející z Achmatowiczovy reakce získali Kotretsou a Georgiadis pyran-2-on **6** v 70 % výtěžku refluxováním **5** s Et<sub>3</sub>N [29]. V dostupné literatuře nebyla popsána další ucelená syntéza pyranonu **6** z prekurzorů AR.

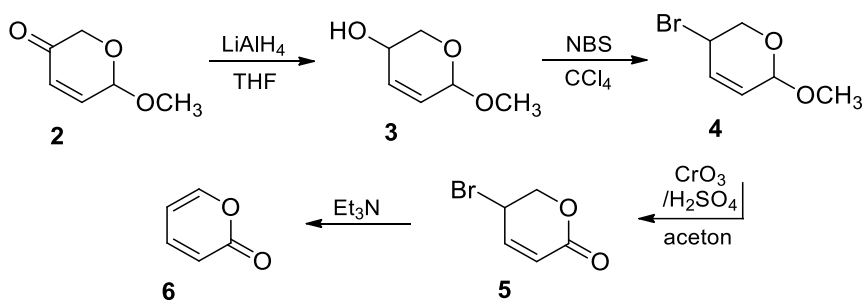


Schéma 6: Část schématu syntézy 2H-pyran-2-onu podle Kotretsou a Georgiadise

### 1.3 Syntéza 2H-pyran-2-onu z kyseliny 2-hydroxybutandiové

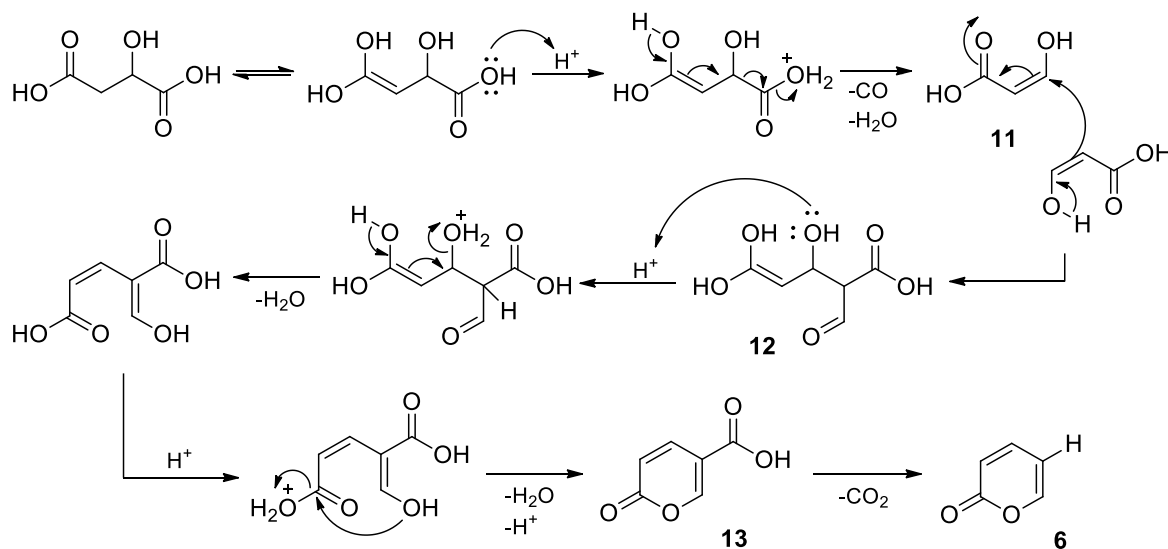
Již v roce 1891 byla von Pechmanem popsána jedna z prvních příprav pyran-2-onu vycházející z autokondenzační reakce kyseliny 2-hydroxybutandiové (kyseliny jablečné) působením koncentrované kyseliny sírové. Syntéza probíhala ve dvou krocích; produkt kondenzační reakce, 2-oxo-2H-pyran-5-karboxylová kyselina, byla následně podrobena dekarboxylaci [35]. Díky relativně vysokým výtěžkům pyrankarboxylové kyseliny, a všeobecně pro svou robustnost, byla tato syntéza aplikována k přípravě substituovaných pyran-2-onů z širokého spektra nenasycených esterů [36].

#### 1.3.1 Příprava 2-oxo-2H-pyran-5-karboxylové kyseliny

Druhá syntetická strategie vychází rovněž ze snadno dostupné výchozí látky, kyseliny 2-hydroxybutandiové (HBDA, z angl. 2-Hydroxybutanedioic Acid). HBDA, konkrétně *L*-enantiomer, se přirozeně vyskytuje v ovoci, průmyslově se ale získává fermentací glukosy,

resp. biomasy, geneticky modifikovanými mikroorganismy [37]. Transformace HBDA na 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylovou kyselinu (CA, z angl. Coumalic Acid) probíhá účinkem dýmavé kyseliny sírové (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/SO<sub>3</sub>) za zahřívání v prostředí koncentrované kyseliny sírové (98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) [38]. Za těchto podmínek probíhá reakce sice s dobrými výtěžky, avšak kvůli potřebě velkého množství žíravých kyselin je spíše využitelná pouze v laboratorním měřítku [39]. Jelikož CA byla v současnosti rozpoznána jako vhodný prekurzor benzoátů, a jiných derivátů aromatických karboxylových kyselin [39; 40], či monomerů pro přípravu nových polymerů na bázi obnovitelných surovin [41], pokusili se Lee et al. snížit spotřebu pro životní prostředí toxických kyselin na katalytické množství [39]. Byla také publikována kontinuální syntéza CA v prototypu průtokového reaktoru pro průmyslové použití [42].

Mechanismus konverze HBDA na CA probíhá autokondenzací formyloctové kyseliny vznikající *in-situ* v horké 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> působením H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/SO<sub>3</sub> díky jejím silným dehydratačním účinkům. Nejprve výchozí HBDA podstupuje dekarboxylaci a současně ztrácí molekulu vody za vzniku intermediátu 3-oxopropanové kyseliny **11** (*i.e.* formyloctové kyseliny). Adukt Michaelovy adice enolů **12** následně za ztráty dalších dvou molekul vody poskytuje laktonizaci CA (**13**) [7; 43]. Prudký vývoj oxidu uhelnatého po přidavku HBDA ke kyselině sírové naznačuje protonaci karboxylové funkční skupiny na *enol* formu HBDA ihned na počátku reakce [39]. Pyran-2-on **6** je následně získán dekarboxylací CA [5; 7].



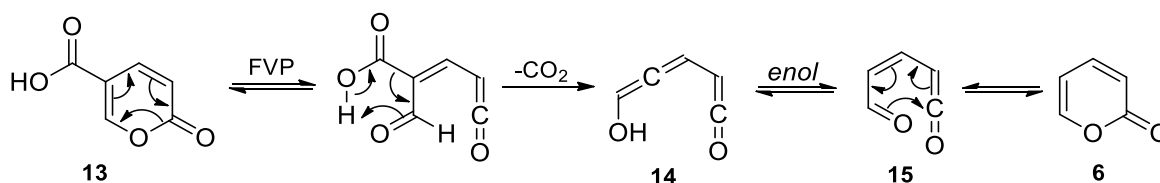
**Schéma 7:** Mechanismus syntézy 2*H*-pyran-2-onu (**6**) z kyseliny 2-hydroxybutandiové



### 1.3.2 Dekarboxylace 2-oxo-2H-pyran-5-karboxylové kyseliny

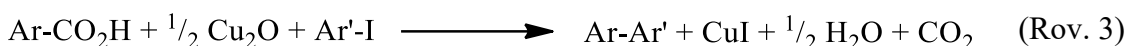
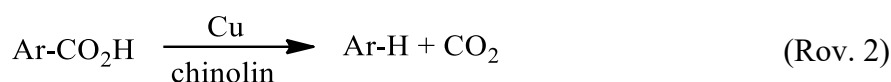
Vzhledem k nízké toxicitě, stabilitě a snadné dostupnosti představují (hetero)aromatické karboxylové kyseliny skrz dekarboxylační reakce, za případné katalýzy přechodnými kovy, relevantní výchozí látky v organické syntéze. [44]. Proces termální dekarboxylace karboxylových kyselin je již dlouho známou transformací sloužící k odstranění karboxylové funkční skupiny jako pozůstatku zvolené syntetické strategie. Zatímco však aktivované karboxylové kyseliny (např.  $\beta$ -oxo kyseliny, polyfluorované benzoové kyseliny) dekarboxylují za mírných podmínek i v nepřítomnosti katalyzátoru, situace je složitější v případě jednoduchých a (více)substituovaných (hetero)aromatických karboxylových kyselin [45].

Původní proces dekarboxylace CA podle von Pechmanna byl založen na vysokoteplotní pyrolýze solí těžkých kovů a byl uskutečnitelný jen v malém měřítku [46]. V roce 1930 však Shepard et al. za účelem přípravy vícesubstituovaných halogenfuranů z příslušných furan-2-karboxylových kyselin zjistil, že tyto lze dekarboxylovat účinkem relativně nízkých teplot (300 °C) v přítomnosti stechiometrického množství mědi, resp. měďných iontů ( $\text{Cu}^+$ ). Jelikož během pyrolýzy vznikají halogenkyseliny, vůči kterým jsou halogenderiváty furanu relativně citlivé, prováděli Shepard et al. s úspěchem další pokusy v přítomnosti chinolinu, tj. báze k neutralizaci volných kyselin [47]. Fried a Elderfield posléze úspěšně provedli, avšak v malém měřítku, dekarboxylaci 5-alkyl-2-oxo-2H-pyran-6-karboxylové kyseliny s využitím práškové mědi [48]. Na základě uvedených zjištění vyvinuli Zimmerman et al., za účelem syntézy molekuly barrelenu, kontinuální metodu pro přípravu pyran-2-onu ve stovkách gramů, spočívající v průchodu CA skrz měděné piliny za vakua a při teplotě 650 °C [46]. Role  $\text{Cu}^+$  při dekarboxylaci ale nebyla známa. Pouze pro dekarboxylaci CA za podmínek „bleskové“ vakuové pyrolýzy (FVM, z angl. Flash Vacuum Pyrolysis) při 800 °C byl navržen mechanismus zahrnující počáteční otevírání kruhu za následného vytvoření enol tautomeru ketenového intermediátu **14** uvolněním  $\text{CO}_2$ , kdy tento meziprodukt ihned přesmykuje na keto tautomer **15** a zacykluje na pyran-2-on **6**.

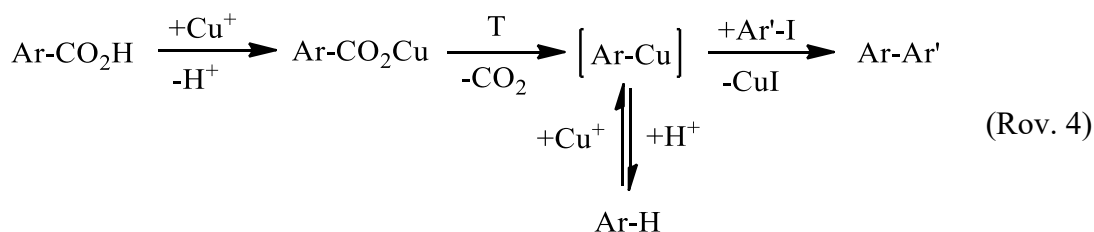


**Schéma 8:** Mechanismus pyrolytické dekarboxylace 2-oxo-2H-pyran-5-karboxylové kyseliny

Průlom v poznání úlohy přechodných kovů při dekarboxylacích arylkarboxylových kyselin učinil v roce 1966 Nilsson, který si všiml podobnosti mezi Ullmannovou syntézou biarylů (Cu-katalyzovaný coupling arylhalogenidů, resp. aryljodidů) (Rov. 1) a Cu-katalyzovaných dekarboxylací aktivovaných benzoových kyselin (Rov. 2). Karboxylová kyselina přidaná do Ullmannovy reakční směsi aryljodidu se stechiometrickým množstvím měďného katalyzátoru poskytuje nesymetricky substituovaný biaryl (Rov. 3), což indikuje, že reakce (Rov. 1) a (Rov. 2) probíhají shodně skrz arylměďný (Ar-Cu) meziprodukt. V této smíšené reakci (Rov. 3) Ar-Cu vzniká z arylkarboxylových kyselin a kondenzuje s přítomnými aryljodidy [49].



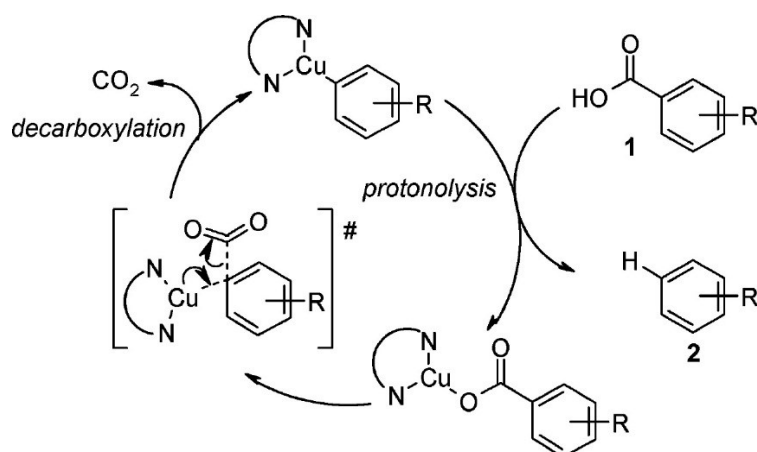
Nově objevená strategie syntézy biarylů byla nazvána dekarboxylační couplingovou reakcí. V rámci pokračujícího výzkumu Nilsson a Björklund navrhli zformování nejprve měďných arylkarboxylátů Ar-CO<sub>2</sub>Cu, jenž až posléze podléhají dekarboxylaci za vzniku Ar-Cu (Rov. 4) [50]. Sheppard et al. navázali syntézou Ar-CO<sub>2</sub>Cu a zjistili, že následná dekarboxylace za vzniku Ar-Cu je indukovaná termicky, přičemž teplota je závislá na povaze výchozího arylkarboxylátu. Jestliže dekarboxylace probíhá v přítomnosti arylhalogenidů, vznikají prostřednictvím Ar-Cu biaryly. V přítomnosti donorů protonu, což mohou být také samotné výchozí arylkarboxylové kyseliny, jsou produktem reakce aromatické sloučeniny a tento typ reakcí se nazývá protodekarboxylace [51; 52].



Cohen et al. určili na základě analýz reakčních směsí elektronovou paramagnetickou rezonancí (EPR) Cu<sup>+</sup> kation jako katalyticky aktivní formu mědi; případné Cu<sup>2+</sup> ionty jsou chinolinem okamžitě redukovány. Ve své studii dále uvedli, že přítomnost chelatačního činidla, např. 1,10-fenantrolinu nebo 2,2'-bipyridylu, značně navyšuje rychlost

dekarboxylace a umožňuje její průběh za nižších teplot [53]. Rychlost je pak tím větší, čím lepší má báze, přítomná v reakční směsi jako aditivum nebo sloužící zároveň jako rozpouštědlo, schopnost komplexovat  $\text{Cu}^+$  ion [54]. Cohen et al. vysvětluje roli měďného komplexu koordinací na konjugovaný systém, kdy komplex usnadňuje odštěpení  $\text{CO}_2$  stabilizací současně vznikajícího arylaniontu [53]. Experimentální data tedy odhalila, že protodekarboxylace probíhá prakticky nezávisle na zdroji  $\text{Cu}^+$  iontů, je ale silně favorizována přítomností bipyridinových ligandů jako donorů  $\sigma$ -vazeb vůči iontům přechodných kovů a průběhem v prostředí aromatických aminů [45].

Nicméně nedostatkem zůstávalo používání stechiometrických množství komplexů s ionty přechodných kovů (mědi, stříbra nebo rtuti), stále relativně vysoké teploty a limitace substrátů přítomností elektronakceptorních substituentů (nitroskupiny či halogenu) v poloze *ortho*- vůči karboxylové skupině, resp. přítomností karboxylové skupiny v poloze  $\alpha$ - vůči heteroatomu. Gooßen et al. k vyřešení těchto problémů vyvinuli katalytický systém o složení 10 mol%  $\text{Cu}_2\text{O}$ /fenantrolin v prostředí chinolinu a *N*-methylpyrrolidonu (NMP). Systém využívá pouze katalytické množství  $\text{Cu}^+$  a byla experimentálně prokázána jeho účinnost i v případě deaktivovaných arylkarboxylových kyselin (např. 4-methoxybenzoové kyseliny). Ačkoli reakce probíhaly 12–24 h za teploty 170 °C, bylo prokázáno, že tyto podmínky jsou tolerovány naprostou většinou funkčních skupin, což umožňuje širokou uplatnitelnost protodekarboxylační metody [45].



**Obrázek 8:** Návrh mechanismu Cu-katalyzované protodekarboxylace arylkarboxylátů [55]

Následující výzkum byl zaměřen na další snižování teploty, čehož bylo dosaženo záměnou měďných iontů v katalytickém systému za ionty stříbrné ( $\text{Ag}^+$ ). Nicméně dekarboxylace při 80–120 °C bylo dosaženo opět pouze s aktivovanými *ortho*-substituovanými deriváty arylkarboxylových kyselin [56]. Dickstein et al. dosáhli ještě

nižších teplot (70 °C) s palladiem, resp. palladnatými ionty ( $\text{Pd}^{2+}$ ) a kyselinou trifluorooctovou, ale opět jen v případě velmi elektronově bohatých substrátů [57]. Dupuy a Nolan provedli dekarboxylace zprostředkované katalytickým komplexem s ionty zlata ( $\text{Au}^+$ ) při mírně vyšší teplotě 110–120 °C, avšak reakce probíhala u aktivovaných i deaktivovaných substrátů [58]. Za účelem vystavení substrátů menšímu termálnímu stresu, otestovali Gooßen et al. mikrovlnami asistovanou protodekarboxylaci. Srovnáním s podmínkami dekarboxylací konvenčním ohřevem, umožnila mikrovlnami asistovaná reakce při průměrné teplotě 170 °C dramaticky zkrátit reakční dobu (5–15 min), a za použití menšího množství katalyzátoru (5 mol%  $\text{Cu}_2\text{O}$ /fenantrolin) současně vedla v některých případech k téměř kvantitativním výtěžkům. Nejlepších výsledků pak dosáhli se směsí NMP/chinolin 3:1, kdy se ukázalo, že tento poměr rozpouštědel silně absorbuje mikrovlnné záření, což způsobí rychlý nárůst teploty a tlaku během velmi krátké doby. V rámci této studie navrhli autoři reakční mechanismus, jenž předpokládá přímé vytvoření vazby mezi arylkarboxylátem a Cu-komplexem (viz **Obrázek 8**) [55].

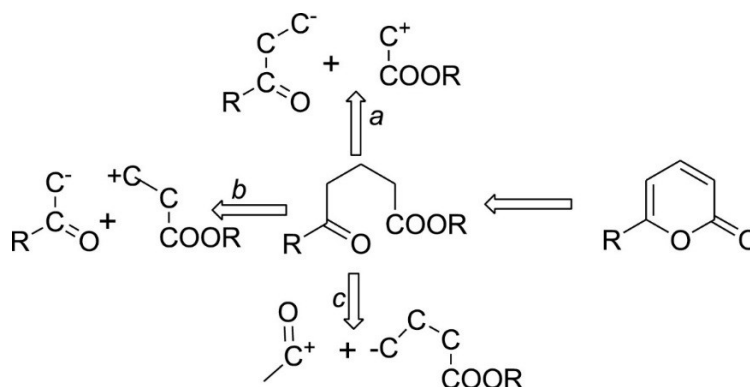
Obecně je však použití katalyzátorů na bázi přechodných kovů a dusíkatých aditiv limitováno, a to zejména ve farmaceutickém průmyslu, jelikož se v léčivech mohou vyskytovat v nežádoucích reziduálních množstvích. Současně s dekarboxylacemi katalyzovanými přechodnými kovy byly proto vyvíjeny také tzv. „transition metal-free“ postupy, např. s využitím silné báze 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) ve vodném prostředí [59], thiosíranu sodného ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) v ethanolu [60] či biokatalyzovaná dekarboxylace s využitím enzymů ovocných šťáv [61]. Nicméně pro určité systémy existují také postupy tzv. „reagent-free“, čili bez použití katalytických systémů, jenž probíhají prostřednictvím mikrovlnami indukované pyrolýzy [62; 63].

V současnosti jsou dekarboxylační reakce hojně využívány v organické syntéze k vytvoření vazeb C-C nebo C-X skrz rychle se rozvíjející odvětví dekarboxylačních cross-couplingových reakcí, které jsou environmentálně a ekonomicky příznivou alternativou ke Grignardovým reakcím využívajícím stechiometrických množství choulostivých organokovových reagentů [44; 58].

## 1.4 Další možnosti syntézy 2H-pyran-2-onů

### 1.4.1 Kondenzačně-cyklizační reakce

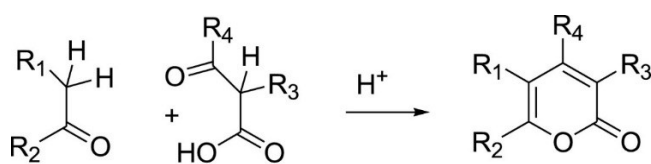
Na **Obrázek 9** jsou zobrazeny tři nejvyužívanější typy kondenzačních reakcí označené písmeny *a*, *b* a *c*, jejichž produktem je vždy 1,5-dikarbonylový uhlíkatý řetězec, jenž následnou cyklizací poskytuje heterocyklický systém 2-pyranonu [5; 9].



**Obrázek 9:** Retrosynetické cesty syntézy 2H-pyran-2-onů [5]

#### Reakce typu *a*)

Syntéza podle strategie *a*) zahrnuje kyselé katalyzovanou kondenzačně-cyklizační reakci  $\beta$ -ketoesterů, jenž je iniciována Michaelovou adicí karbaniontu na nenasycenou karbonylovou sloučeninu. V přítomnosti báze probíhá reakce mezi  $\beta$ -ketoesterem a acetynylovým esterem [5; 9].

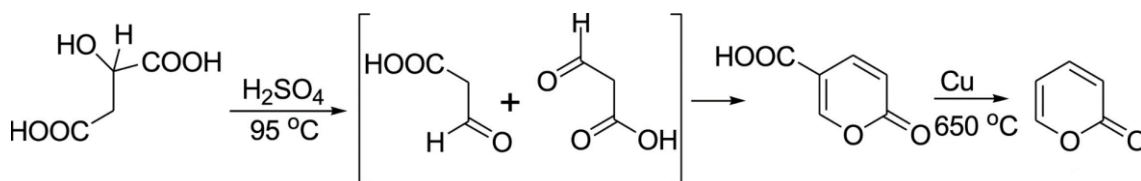


**Obrázek 10:** Syntéza vysoce substituovaného 2H-pyran-2-onu kondenzačně-cyklizační reakcí typu *a*) [5]

#### Reakce typu *b*)

Tento typ je reprezentován autokondenzační reakcí  $\beta$ -ketoesterů, resp.  $\beta$ -ketokyselin a příkladem je uvedená syntéza 2-pyranonu z 2-hydroxybutandiové kyseliny na **Obrázek 11** (viz kap. 1.3) Významným znakem produktů je totožný substituent v polohách C-4 a C-6, jelikož spolu reagují identické molekuly ve dvou možných formách – *enol* tautomer reaguje s karbonylovou skupinou sousedního  $\beta$ -ketoesteru. Podrobný mechanismus vzniku viz výše

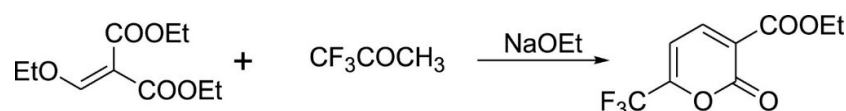
ve **Schéma 7**. Modifikací reaktivity tohoto typu je konjugovaná adice enolátu na alkynyl estery, jež umožňuje zabudování odlišných substituentů na C-4 a C-6 [5; 9].



**Obrázek 11:** Syntéza 2*H*-pyran-2-onu kondenzačně-cyklizační reakcí typu *b*) [5]

*Reakce typu c)*

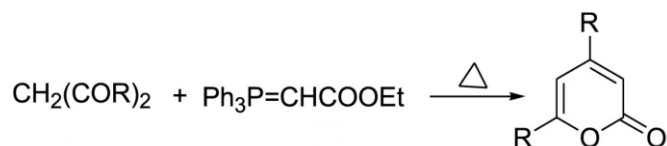
Reakční cesta *c)* zahrnuje bazicky katalyzovanou reakci mezi nenasyceným esterem a jednoduchým ketonem, např. syntéza 2-pyranonu nesoucího trifluormethylovou skupinu vychází z reakce trifluoracetonu s diethyl-ethoxymethylenmalonátem (**Obrázek 12**) [5; 9].



**Obrázek 12:** Syntéza 3,6-disubstituovaného 2*H*-pyran-2-onu kondenzačně-cyklizační reakcí typu *c)* [5]

#### 1.4.2 Wittigova reakce

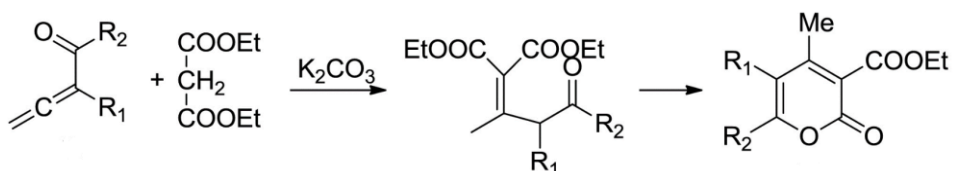
4,6-disubstituované 2*H*-pyran-2-ony lze připravit prostřednictvím Wittigovy reakce zahříváním symetrických či asymetrických 1,3-diketonů s fosforanem (**Obrázek 13**) [5].



**Obrázek 13:** Syntéza 4,6-disubstituovaného 2*H*-pyran-2-onu Wittigovou reakcí [5]

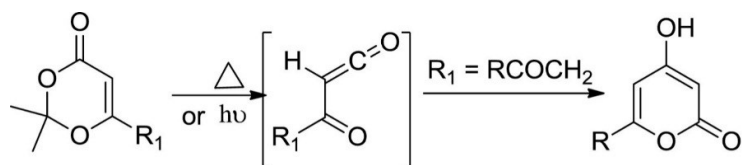
#### 1.4.3 Syntéza z $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů

Výchozí látkou jsou zde elektronefektivní 1,2-allenketony, strukturní analoga  $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů, jež podstupují nukleofilní atak reakcí s diethylmalonátem a za katalýzy uhličitanem draselným. Vzniklé  $\beta$ -substituované- $\beta,\gamma$ -nenasycené alkeny následně podstupují cyklizaci (**Obrázek 14**) [5].



**Obrázek 14:** Syntéza vysoce substituovaného 2*H*-pyran-2-onu z  $\alpha,\beta$ -nenasyceného ketonu [5]

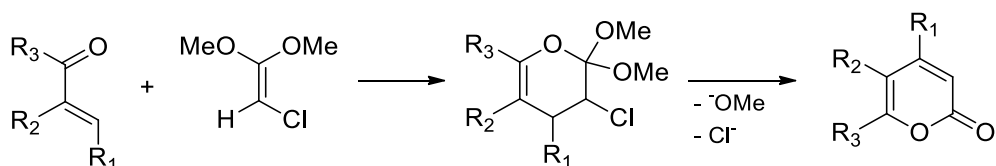
Alternativně lze připravit substituované 2-pyranony z ketenů vznikajících *in-situ* termálním nebo fotochemickým rozkladem cyklických enonů (1,3-dioxin-4-onů); intermediální keten se ihned zacykluje na 4-hydroxy-pyran-2-on (Obrázek 15) [5; 9].



**Obrázek 15:** Syntéza 4-hydroxy substituovaného 2*H*-pyran-2-onu z intermediálního ketenu [5]

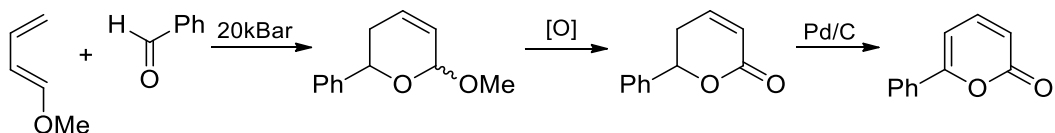
#### 1.4.4 Syntéza z vinylesterů

Reakce tohoto typu probíhá mezi vinyl estery a  $\alpha,\beta$ -nenasycenými karbonylovými sloučeninami. Např. 2-chlor-1,1-dimethoxyethylen, chráněná forma chlorketenu, podstupuje cykloadici s enony za vzniku C-3 až C-5 substituovaných 2-pyranonů (**Obrázek 16**) [9].



**Obrázek 16:** Syntéza vícesubstituovaného 2*H*-pyran-2-onu z vinyl esteru [9]

Alternativní metoda na **Obrázek 17** vychází z 1-methoxy-1,3-*trans*-butadienů, jež cykloadiční reakcí s aldehydy poskytují monosubstituované 2-pyranony působením vysokého tlaku [9].



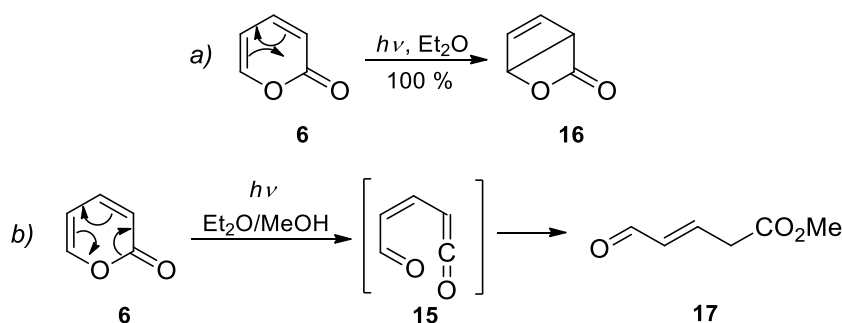
**Obrázek 17:** Syntéza monosubstituovaného 2*H*-pyran-2-onu z 1-methoxy-1,3-*trans*-butadienu [9]

### 1.5 Příprava cyklobutadienu z 2*H*-pyran-2-onu

Cyklobutadien sám o sobě je pro organickou syntézu nedostupný kvůli své extrémní nestabilitě. V roce 1956 bylo nicméně předpovězeno, že cyklobutadien může tvořit stabilní komplexy s přechodnými kovy. Posléze v roce 1964 Emerson, Watts a Pettit teorii potvrdili,

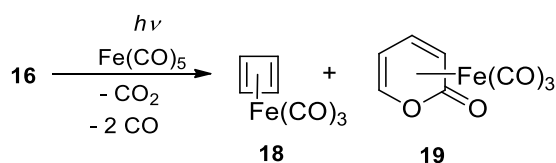
když připravili cyklobutadien v komplexu s trikarbonylželezem reakcí cis-3,4-dichlorcyklobutenu s  $\text{Fe}(\text{CO})_9$  [64]. Další experimenty ukázaly, že komplex vykazuje chování aromatických sloučenin, jelikož podstupuje elektrofilní substituční reakce. Podrobením oxidaci může komplex sloužit jako prekurzor cyklobutadienu, jenž se následně v přítomnosti dienofilu účastní Dielsových-Alderových reakcí. K demonstraci tohoto objevu představili Barborak, Watts a Pettit v roce 1966 strategii syntézy kubanu, ve které je reakce vedoucí k přenosu cyklobutadienu z komplexu na dienofil klíčová (viz kap. 3.1) [65].

V roce 1967 publikovali Rosenblum a Gastonis alternativní syntézu uvedeného komplexu, a to fotolýzou 2*H*-pyran-2-onu v přítomnosti pentakarbonylželeza  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  [66]. Pyran-2-on podstupuje fotochemicky indukovanou transformaci v aprotickém rozpouštědle (rovnice *a*) ve **Schéma 9**), např. diethyletheru, za vzniku bicyckického  $\beta$ -laktonu, bicyklo[2.2.0]pyran-2-onu (**16**). Pokud reakce probíhá v přítomnosti methanolu (rovnice *b*) ve **Schéma 9**), je produktem alifatický methyl *trans*-4-formylbut-3-enoát (**17**) vznikající přes intermediální keten **15** [7].



**Schéma 9:** Fotochemicky indukované reakce 2*H*-pyran-2-onu

Reakce probíhá ve dvou krocích: nejdříve je ozářen pyran-2-on za vzniku fotoprojektu **16** a poté je k reakční směsi přidán  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  (**Schéma 10**). Po dalším ozařování při r.t. jsou výslednými produkty komplexy cyklobutadientrikarbonylželeza (**18**) a 2*H*-pyran-2-ontrikarbonylželeza (**19**) v poměru přibližně 1:1 a v celkovém 15% výtěžku. Nicméně se ukázalo že výtěžek ve prospěch **18** je možné zvýšit snížením teploty k  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  [66].



**Schéma 10:** Fotochemicky indukovaný vznik organometalických komplexů trikarbonylželeza



## 2 MOŽNOSTI PŘÍPRAVY 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU

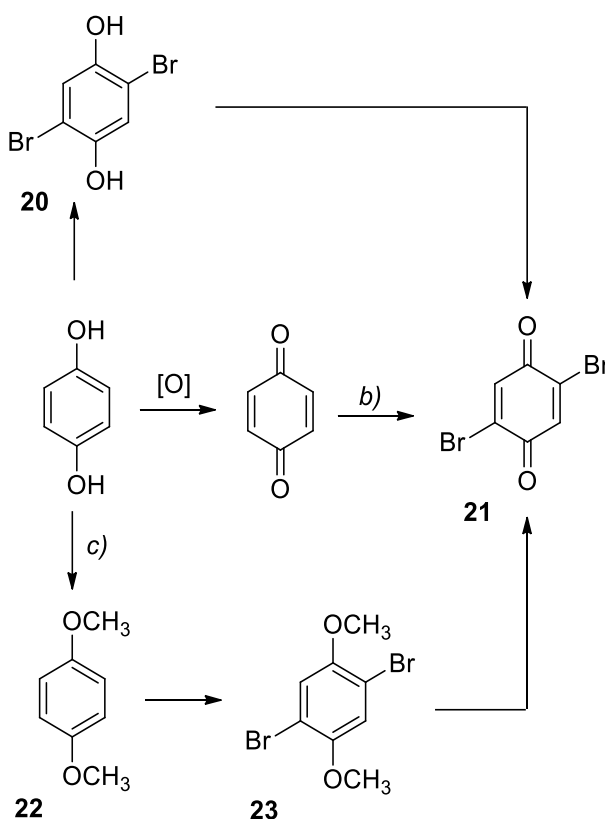
Halogenované benzochinony (HBQ; z angl. Halobenzoquinones) jsou v současnosti zkoumány zejména v souvislosti se skutečností, že tvoří skupinu závažných polutantů vznikajících reakcemi mezi desinfekčními prostředky a organickou hmotou při úpravě pitné vody. Jelikož byly tyto toxické vedlejší produkty v kohoutkové vodě zachyceny, je důsledně mapován jejich výskyt a jsou intenzivně studovány mechanismy vzniku a projevy působení na organismus. HBQ působí cytotoxicky a vzhledem k jejich strukturní podobnosti s chinony, jež jsou prokázány karcinogeny, jsou pravděpodobně taktéž karcinogenní [67; 68].

V organické syntéze byl, dle literatury, 2,5-dibrom-1,4-benzochinon (DBBQ) (sloučenina **21** ve **Schéma 11**) využit jako dienofil v Dielsových–Alderových reakcích v přípravě některých derivátů chinonů s potenciálně bioaktivními, např. protinádorovými účinky [2]. V přírodních sloučeninách obsažená benzochinonová struktura zde plní úlohu akceptoru elektronů, jelikož snadno podléhá redukci i následné reoxidaci. Díky této vlastnosti jsou chinony studovány jako komponenty molekulárních přepínačů – mechanismus přepínání je založen na redukci sloučeniny po aplikaci elektrického potenciálu [69]. Kromě kaban-1,3-dikarboxylové kyseliny, syntézou jejichž prekurzorů se zabývá tato práce, byl DBBQ komponentou také v syntéze strukturně blízkých polycyklických (resp. klecových) uhlovodíků, včetně 1,8-*bishomokubanu* a halogenovaných prekurzorů polynitrokubanu [2].

Jednou z možností syntézy DBBQ je halogenace hydrochinonů a jejich následná oxidace (syntetická cesta *a*) ve **Schéma 11**). DBBQ tak může být připraven např. účinkem Br<sub>2</sub> na hydrochinon v kyselině octové (AcOH) a oxidací chloridem železitým (FeCl<sub>3</sub>). Tento typ reakcí však obecně poskytuje nízké výtěžky (< 50 %) a vedle DBBQ vzniká monobromderivát a řada polybromovaných vedlejších produktů (viz kap. **2.2**) [2; 70].

Klasická metoda přípravy 2,5-dihalogenbenzochinonů (2,5-dibrom- a 2,5-dichlorbenzochinonu) vychází z reakce benzochinonu s halogenkyselinami (syntetická cesta *b*) ve **Schéma 11**) [70; 71]; alternativně lze vycházet z oxidace hydrochinonu. Možností je také provedení substituční reakce elementárním bromem (Br<sub>2</sub>) [70], v závislosti na reakčních podmínkách ovšem převažuje konkurenční 1,4-adice na konjugovanou dvojnou vazbu, čehož využili Esser et al. v syntéze cyklických diepoxidů [72] (viz kap. **2.2**).

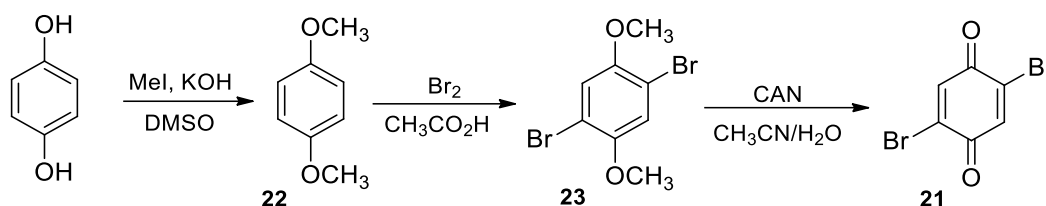
Další možností je ochránění hydroxylových skupin hydrochinonu alkylací (syntetická cesta *c*) ve **Schéma 11**), přičemž výsledný dimethoxyderivát **22** zvyšuje reaktivitu aromatického jádra vůči elektrofilním substitučním reakcím [73]. Postup tedy zahrnuje metylaci, bromaci a následně oxidativní demethylaci. Ačkoliv reakční schéma *c*) zahrnuje aditivní krok etherifikace, v porovnání s předchozími strategiemi poskytuje dle literatury tato metodika celkově DBBQ ve vyšších výtěžcích, jelikož bromace probíhá selektivně do poloh 2- a 5- benzenového jádra (viz kap. 2.1) [2].



**Schéma 11:** Možnosti přípravy 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu

## 2.1 Syntéza 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu z hydrochinonu

Současná syntetická metodologie klade zvýšený důraz na rychlost a efektivnost přípravy nových molekul. Příkladem takového přístupu může být tříkroková syntetická strategie přípravy DBBQ z hydrochinonu, zobrazená na následujícím **Schéma 12**, neboť reakční podmínky v každém reakčním kroku, pokud jsou správně nastaveny, vedou k téměř kvantitativním výtěžkům [74; 2].



**Schéma 12:** Syntéza 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (**21**) z hydrochinonu

Prvním krokem syntézy je *O*-alkylace výchozího hydrochinonu za bazických podmínek [74]. Následuje bromace 1,4-dimethoxybenzenu (**22**) v ledové kyselině octové [75] a posléze demethylace pomocí mírného oxidačního činidla dusičnanu ceričito-amonného  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (CAN; z angl. Cerium Ammonium Nitrate) [2]. Ze jmenovaných možných příprav DBBQ byla pro praktickou část zvolena strategie zahrnující konverzi hydrochinonu na dimethylether, jelikož následná bromace poskytuje výhradně dibromderivát ve vysokých výtěžcích; přímá halogenace hydrochinonu poskytuje nízké výtěžky a v závislosti na podmínkách vznikají nežádoucí a obtížně separovatelné polyhalogenované vedlejší produkty [70].

#### *Hydrochinon – struktura a vlastnosti*

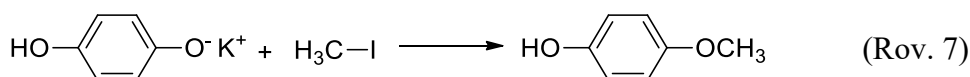
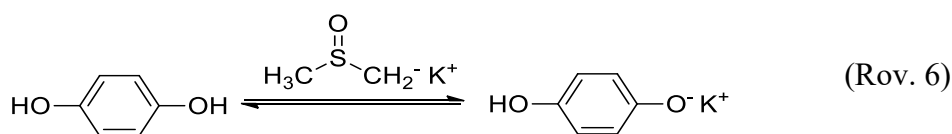
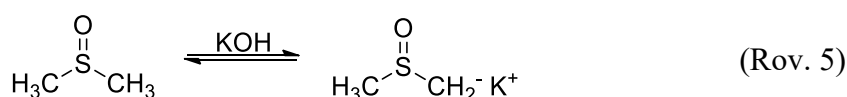
Systematickým názvem lze hydrochinon pojmenovat jako benzen-1,4-diol, popřípadě *p*-dihydroxybenzen, hydrochinon je však název doporučený dle IUPAC. Tato aromatická sloučenina, se sumárním vzorcem  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$ , patří mezi fenoly a jako taková podléhá oxidaci již za mírných podmínek za vzniku sloučeniny *p*-benzochinonu,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2$ ; redukcí *p*-benzochinonu je získán zpět hydrochinon. Mnoho přírodních sloučenin podílejících se na biochemických přeměnách obsahuje ve své struktuře hydrochinony (např. Koenzym Q), jenž podstupují tuto redoxní přeměnu. Rovněž v průmyslu se hydrochinon uplatňuje ve spojitosti s jeho vlastnostmi redukčního činidla rozpustného ve vodě. Tvoří např. jednu z hlavních komponent, v minulosti hojně využívaných, fotografických vývojek, kde v přítomnosti fotocitlivých sloučenin redukuje halogenidy stříbra na elementární stříbro. Dále se využívá jako inhibitor polymerizačních reakcí např. kyseliny akrylové či methylnmethakrylátů, jako antioxidační přísada v pryžích nebo barvivech. Hydroxylové skupiny jsou slabě kyselé, ztrátou jednoho protonu ( $\text{H}^+$ ) poskytuje hydrochinon monofenolátový iont, deprotonace obou hydroxyskupin poskytuje difenolátový iont. [68].

#### *Příprava 1,4-dimethoxybenzenu (22)*

Vzhledem k silně kladnému mezomernímu efektu alkoxy skupin podléhají alkyl aryl ethery velice snadno elektrofilním substitucím na aromatickém jádře. Oxidace těchto etherů polárními reagenty lze efektivně provádět v přítomnosti protických nebo Lewisových kyselin v prostředí kyseliny octové [73]. Oproti přímé halogenaci hydrochinonu [76] tak halogenace DMB probíhají téměř kvantitativně [2].

V syntéze DMB z hydrochinonu byly, dle dostupné literatury, jako methylační činidla aplikovány dimethylsulfát ((MeO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>) za účasti slabé báze uhličitanu draselného (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) [77], dimethylkarbonát ((MeO)<sub>2</sub>CO) v přítomnosti katalytického množství silné báze DBU [78] a konečně methyljodid (MeI) s hydroxidem draselným (KOH) v dimethylsulfoxidu (DMSO) [79]. Všechny uvedené metody probíhají za relativně mírných teplotních podmínek a dosahují výtěžku 90 % a více.

V experimentální části práce byla k syntéze DMB zvolena cesta Williamsonovy syntézy etherů zahrnující reakci primárního alkylhalogenidu MeI s *in-situ* vytvořeným hydrochinonovým alkoxidem. Reakce je usnadněna přítomností DMSO, jenž vlivem KOH deprotonuje a vytváří silně bazický methylsulfinylmethylidový anion (dimsyl) (Rov. 5). Tato částice podstupuje acidobazickou reakci postupně s oběma hydroxylovými skupinami hydrochinonu za vzniku fenoxidu (Rov. 6). Nukleofilní atak MeI fenoxylátovým aniontem poskytuje výsledný methylether (Rov. 7) [74].



### Příprava 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu (23)

Reakcí dvou ekvivalentů Br<sub>2</sub> s DMB při r. t. v ledové AcOH probíhá substituce, na rozdíl od aplikace těchto podmínek na hydrochinon, selektivně do poloh 2- a 5- aromatického jádra; monobromderivát je obdržen v případě nedostatečného množství bromu [2]. Alternativně byla publikována příprava 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu (dále jen DBDMB) v prostředí halogenovaných rozpouštědel – dichlormethanu (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) [80],

chloroformu ( $\text{CHCl}_3$ ) [81] nebo tetrachlormetanu ( $\text{CCl}_4$ ) [82]; výtěžky reakcí se pokaždé pohybovaly kolem 95 %.

V chloraci a bromaci aromatických sloučenin se jako efektivní ukázala také kombinace vodného roztoku *tert*-butylhydroperoxidu (TBHP) nebo peroxidu vodíku ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) a halogenkyseliny – kyseliny chlorovodíkové (HCl), resp. bromovodíkové (HBr). Halogenace byla provedena refluxem v polárním protickém rozpouštědle (MeOH) bez potřeby katalyzátoru. Reakce probíhá skrze kladně nabitě halogenové částice generované *in-situ* oxidací vodného roztoku halogenkyselin. Zajímavostí je selektivní monochlorace DBDMB působením HCl v TBHP (probíhající pravděpodobně skrze stericky náročný *tert*-butylchlornan), zatímco reakce s  $\text{H}_2\text{O}_2$  (kde reaktivní částicí je kyselina chlorná) poskytuje výhradně dichlorderivát. Podobná selektivita v případě bromace pozorována nebyla, nejspíše pro vyšší reaktivitu bromoniového iontu [76].

Bromace DMB lze dosáhnout také s použitím NBS. Natarajan et al. ve snaze o syntézu 10-bromanthracen-9-karbaldehydu z anthracen-9-karbaldehydu s NBS v DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  při r. t. obdrželi 9,10-anthrachinon. Při aplikaci nově vyvinuté metody na sérii derivátů benzenu však zjistili, že tyto podléhají bromacím, spíše než oxidačním reakcím; za uvedených podmínek byl z DMB získán exkluzivně DBDMB v 60% výtěžku [83].

#### *Příprava 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (21)*

Oxidace derivátů *p*-dimethoxybenzenu na odpovídající benzochinony bylo dosaženo mnoha oxidačními činidly, mezi nimiž nejvyužívanější byly kyselina dusičná ( $\text{HNO}_3$ ), oxid stříbrný ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) [84] nebo bromid boritý ( $\text{BBr}_3$ ) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [82]. Nedostatkem při použití  $\text{HNO}_3$  je nitrace aromatického cyklu vedle nebo namísto demethylace, u  $\text{Ag}_2\text{O}$  jsou nevýhodou vyšší náklady, zejména při přípravě velkých objemů produktu a dále obě jmenované reakce probíhají v silně kyselém prostředí, což vylučuje přítomnost choulostivých funkčních skupin [84]. Reakce s  $\text{BBr}_3$  probíhají již za r. t., vyžadují však velký nadbytek reagentu a hydrolýzou intermediálních aryloxyborátů vznikají jako vedlejší produkty kyselina bromovodíková a trihydrogenboritá [85].

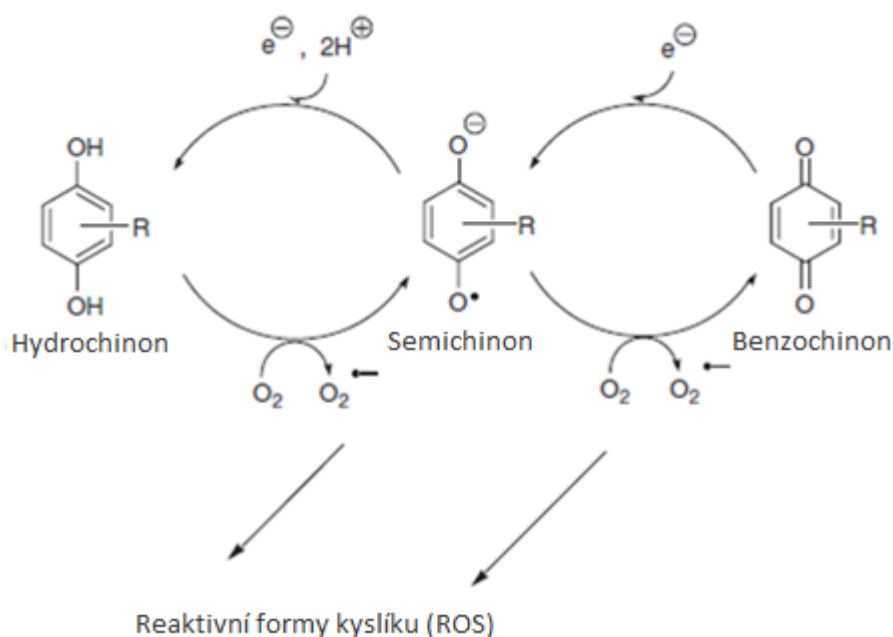
Jacob et al. docílili oxidace řady derivátů dimethyl-etherů hydrochinonu hladce s použitím jednoelektronového oxidačního činidla CAN v prostředí vodného roztoku acetonitrilu. Reakce probíhá v řádu minut již za laboratorní teploty. Selektivita a mírný průběh reakce vyplývá z faktu, že je tolerována řadou funkčních skupin a není nutná přítomnost silné kyseliny [84]. López-Alvaro et al. pak aplikovali tuto metodu oxidativní

demethylace na 2,5-dihalogen-1,4-dimethoxybenzeny. Vzhledem k nízké rozpustnosti DMB v  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  probíhala reakce za refluxu reakční směsi a po ochlazení na r.t. byl DBBQ obdržen v 97% výtěžku [2].

## 2.2 Syntéza 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu z *p*-benzochinonu

### *p*-Benzochinon – struktura a vlastnosti

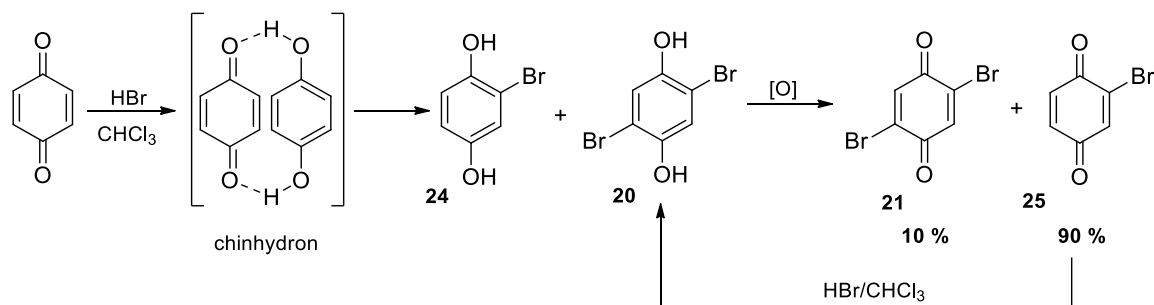
*p*-Benzochinon, též cyklohexa-2,5-dien-1,4-dion (dále jen benzochinon), je oxidovaným derivátem benzenu, formálně vzniká převedením dvojice methylenových skupin  $-\text{CH}=\text{CH}-$  na oxo-skupiny  $-\text{C}(=\text{O})-$  přeskupením dvojných vazeb tak, že výsledkem je konjugovaný systém, cyklický dion. Je připravován z hydrochinonu, reaktivní aromatické sloučeniny s elektrondonorními hydroxylovými skupinami v polohách 1- a 4-, které zvyšují nukleofilicitu cyklu a přispívají k velkému redoxnímu potenciálu nezbytnému k narušení aromaticity hydrochinonu. Benzochinon má ve své struktuře zabudovány reaktivní  $\alpha,\beta$ -nenasycené karbonylové skupiny, načež v reakcích účinkuje jako elektrofilní Michaelův akceptor náchylný k ataku nukleofily na aktivované  $\text{C}=\text{C}$  vazbě. Redukční reakce pak, v závislosti na místě ataku, může vést k obnovení aromatického systému nebo v přerušení konjugovaného systému dionu [86]. Chinony jsou celou třídou sloučenin odvozených od karbocyklických aromátů, vedle *p*- nebo *o*-benzochinonu zde dále patří 1,4-naftochinon či 9,10-anthrachinon. Tyto sloučeniny jsou součástí mnoha přírodních látek v rostlinách, houbách ale i lidském organismu, např. v podobě Koenzymu Q. Mnoho z těchto přírodně se vyskytujících chinonů vzniká, s výjimkou u živočichů, biosyntetickými cestami z kyseliny šikimové nebo z polyketidů. U savců jsou chinony produkty metabolismu endogenních látek a xenobiotik a právě elektrofilní povaha metabolitů vysvětluje jejich často toxické účinky prostřednictvím reakcí s endogenními nukleofily (DNA, proteiny). V redoxním prostředí biologických systémů chinony také produkují superoxidový anion radikál ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) zodpovědný za tvorbu toxických reaktivních forem kyslíku (tzv. ROS, z angl. Reactive Oxygen Species) poškozujícího buňky (**Obrázek 18**) Na druhou stranu je tento efekt podstatou některých léčiv proti rakovině [87]. V rámci organické syntézy našly dále benzochinony uplatnění jako oxidační a dehydrogenační činidla, či jako reaktivní dienofily v [4+2] cykloadičních reakcích [75]. V průmyslu se využívá oxidačních vlastností benzochinonu při produkci peroxidu vodíku ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), deriváty benzochinonu jsou součástí mnoha barviv a pigmentů [86].



**Obrázek 18:** Endogenní redoxní cyklus *p*-hydrochinon/*p*-benzochinon [87]

*Syntéza 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (21) z benzochinonu*

První zmínka o přípravě DBBQ z benzochinonu reakcí s HBr a nebo s Br<sub>2</sub> v AcOH pochází z roku 1881 [70]. Později McElvain a Engelhardt popsali, že reakce suchého plynného bromovodíku probublávaného roztokem benzochinonu v chloroformu probíhá přes chinhydronový intermediát (viz **Schéma 13**). Obdržený bílý precipitát byl pak směsí bromhydrochinonu a 2,5-dibromhydrochinonu. Obecně reakce benzochinonu s halogenkyselinami poskytuje relativně nízké výtěžky a produkuje monohalogenderivát jako vedlejší produkt [71]. Halogenkyseliny (také Br<sub>2</sub>) zároveň redukuje oxoskupinu za vzniku halogenhydrochinonů, následně je tedy nutná oxidace zpět na halogenbenzochinony [71].

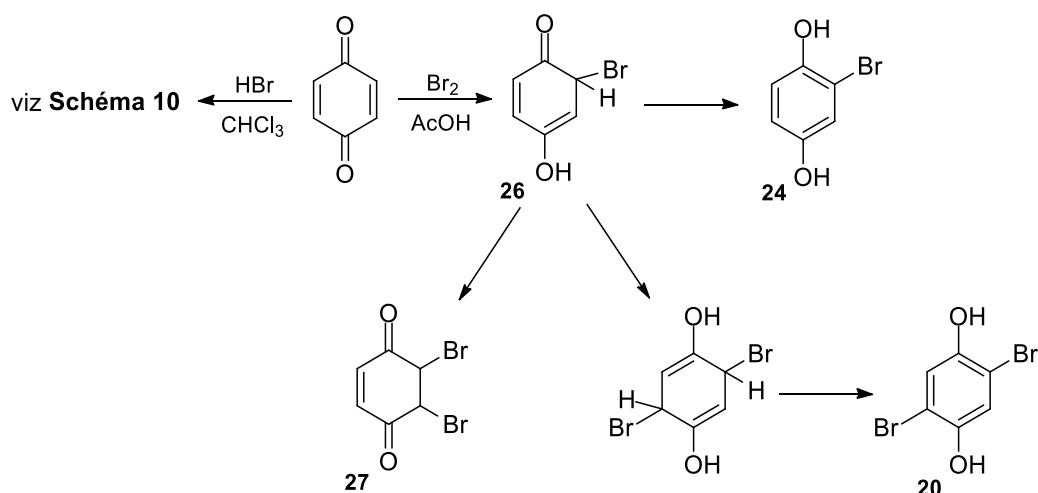


**Schéma 13:** Syntéza 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (**21**) z *p*-benzochinonu podle McElvainea a Engelhardta

K oxidaci 2,5-dibromhydrochinonu na DBBQ byla použita řada oxidačních činidel, např. FeCl<sub>3</sub> v H<sub>2</sub>O [70], oxid vanadičný (V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) s bromidem draselným (KBr) v H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [71],

koncentrovaná kyselina dusičná (HNO<sub>3</sub>) [88], molekulární kyslík (O<sub>2</sub>) za katalýzy Cu [89] a konečně také CAN s *tert*-butylhydroperoxidem v CH<sub>3</sub>CN [90].

Atkins et al. [91] studovali kysele katalyzované halogenace benzochinonu v AcOH, jejichž podmínky vedly ke vzniku produktů adičních reakcí. V reakci benzochinonu s ekvimolárním množstvím Br<sub>2</sub> v AcOH za laboratorní teploty a posléze s ekvimolárním množstvím HBr v AcOH pokaždé obdrželi směs produktů (viz **Schéma 14**). Produkt 1,4-adice, 5,6-dibromcyklohex-2-en-1,4-dion (**27**), byl dominantní v reakci s Br<sub>2</sub>. Vedle tohoto aduktu vznikají v menší míře další polybromované produkty adičně-elimináčních reakcí mezi produktu **26**, včetně bromhydrochinonu (**24**) a 2,5-dibromhydrochinonu (**20**). Reakce s HBr naopak poskytuje jako majoritní produkt bromhydrochinon, což je v souladu s výsledky experimentů McElvainea a Engelhardta [71] i Essera et al. [72]. Jedním ze závěrů studie byl poznatek, že produkty vznikající při halogenaci benzochinonů halogenkyselinami jsou rovněž identifikovány v reakčních směsích po reakci benzochinonů s halogeny [91].

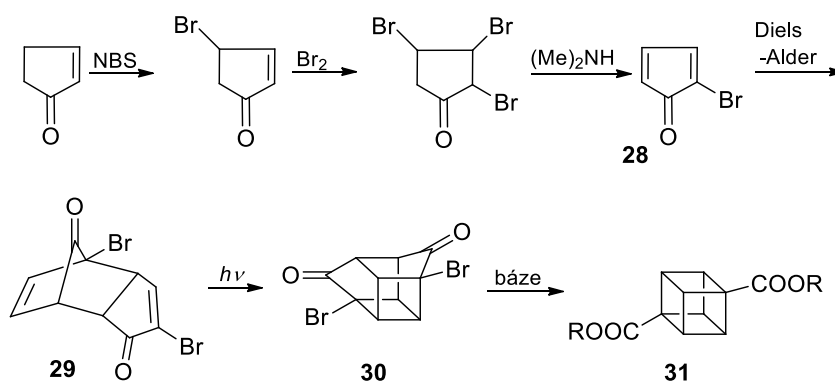


**Schéma 14:** Směs produktů reakce *p*-benzochinonu s bromem v kyselině octové



### 3 MOŽNOSTI PŘÍPRAVY KUBAN-1,3-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY

V lednu roku 1964 Eaton a Cole publikovali vůbec první ucelenou strategii syntézy kubanu, jejíž reakční sekvence vedla k molekule substituované na diagonálně protilehlých vrcholech, čili k 1,4-disubstituovanému derivátu **31** (viz **Schéma 15**) [92]. Molekula samotná byla autory připravena v témže roce upravenou desetistupňovou syntézou vycházející z *endo*-aduktu **29** připraveného Dielsovou-Alderovou dimerizací 2-bromcyklopentadienonu (**28**) [93]; tento syntetický postup zjednodušili roce 1970 Chapman et al., když v rámci výzkumu symetricky substituovaných klecových polycyklických systémů, připravili kuban-1,4-dikarboxylovou kyselinu v pěti krocích a odtud už zbýval jen krok k získání molekuly kubanu [94]. V roce 1966 byla Barborakem, Wattsem a Pettitem představena alternativní syntetická cesta k přípravě kubanu, kde intermediátem byla kuban-1,3-dikarboxylová kyselina (viz dále kap. 3.1) [65].

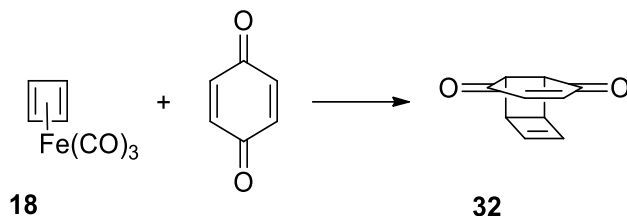


**Schéma 15:** Syntéza kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny podle Eatona a Colea [93]

#### 3.1 Syntéza podle J. C. Barboraka, L. Wattse a R. Pettita

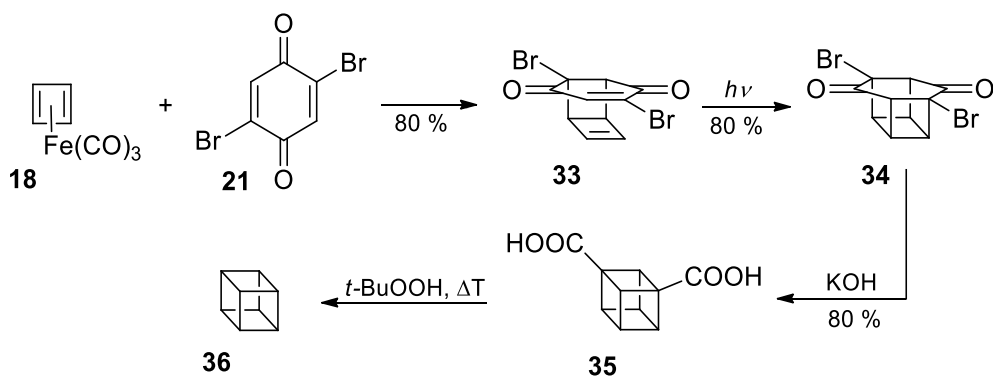
Syntéza kubanového systému těmito vědci byla demonstrací utilizace organometalického komplexu cyklobutadientrikarbonylželeza (**18**), výzkumem jehož reakcí se zabývali. Jelikož cyklobutadien jako takový nelze použít v organické syntéze kvůli extrémní chemické nestabilitě, může jako jeho zdroj *in-situ* sloužit právě komplex cyklobutadientrikarbonylželeza. Bylo prokázáno, že komplexy dienů s trikarbonylželezem jsou termálně stabilní a relativně chemicky inertní, dekompozici za uvolnění dienu podléhají při nízkých teplotách až účinkem oxidačních činidel, např. ceričitého iontu. Jestliže je tedy komplex podroben oxidační dekompozici v přítomnosti dienofilu, je z komplexu uvolněný dien převeden na dienofil za vzniku příslušného Dielsova-Alderova aduktu. V rámci

počátečních experimentů pozorovali Barborak et al., že dekompozicí cyklobutadientrikarbonylželeza v přítomnosti *p*-benzochinonu získali adukt **32** v očekávané *endo* konfiguraci (**Schéma 16**) [65; 95].



**Schéma 16:** Fotochemicky indukovaná cykloadiční reakce cyklobutadientrikarbonylželeza na dienofil

V následujícím experimentu probíhala dekompozice již v přítomnosti 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (**21**) za vzniku aduktu **33** v 80% výtěžku (**Schéma 17**). Intramolekulární [2 + 2] fotocykloadiční reakcí byla obdržena sloučenina **34**, jež refluxováním ve vodném roztoku KOH poskytla kuban-1,3-dikarboxylovou kyselinu (**35**) ve výtěžku 80 %. Struktura sloučeniny **35** byla potvrzena provedením dekarboxylační reakce pomocí *tert*-butylperoxidu (*t*-BuOOH), jelikož výsledky spektrálních analýz předpokládaného produktu **36** byly po jeho obdržení shodné s hodnotami pro kuban publikovanými Eatonem a Colem [65].



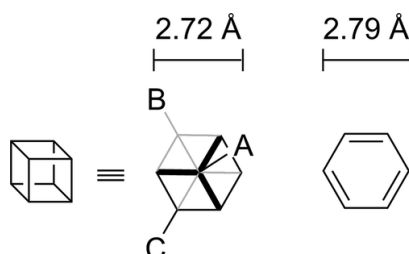
**Schéma 17:** Syntéza kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny (**35**) podle Barboraka, Wattse a Pettita

#### *Vlastnosti a využití kubanů a jeho derivátů*

Systematický název pro kuban, pentacyklo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]oktan, vychází z názvosloví polycyklických sloučenin. Kuban je klecový uhlovodík krychlového (kubického) tvaru se sumárním vzorcem C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>, tedy na každý z osmi atomů uhlíku, jenž tvoří vrcholy krychle, připadá právě jeden atom vodíku. Molekula kubanů je vysoce symetrická, což se mimo jiné projevuje také tím, že poskytuje jediný resonanční signál v <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektrech. Intramolekulární C-C-C vazebné úhly jsou 90°, což je hodnota velmi vzdálená od

109°5' typických pro čtyřvazný atom uhlíku v  $sp^3$  hybridizovaném stavu běžných uhlovodíků. Tyto nepřírozeně malé úhly vytváří v molekule pnutí o velikosti  $161,5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ; pro porovnání, pnutí vyvolané deformacemi úhlů v cyklobutanu má hodnotu  $26,3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ . Ve struktuře kubanu je tak uchováno velké množství potenciální energie a ačkoli je proto z termodynamického hlediska nestabilní, vykazuje pozoruhodnou kinetickou stabilitu, projevující se odolností vůči rozkladu působením tepla. Termální dekompozice nastává až při teplotách 230–260 °C a to velmi pomalu, jelikož neexistuje žádná energeticky výhodná cesta termálního přeskupení vazeb. Molekula vykazuje také nezvykle vysokou hustotu  $1,29 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ , jednu z nejvyšších mezi uhlovodíky [96; 97].

Díky výše uvedeným vlastnostem, konkrétně vysokým hodnotám pnutí a hustoty, patří oktanitroderivát kubanu mezi jedny z nejsilnějších výbušnin [97]. Na druhou stranu vzhledem k inherentní stabilitě a netoxicitě má kubanový systém aplikační potenciál v medicíně jako isoster benzenu (viz **Obrázek 19**). Také v důsledku možnosti substituce každého z atomů vodíku za vzniku komplexních biologicky aktivních molekul s definovaným prostorovým uspořádáním se již začal kubanový skelet objevovat v syntéze léčivých látek a agrochemikálií [98; 99].



**Obrázek 19:** Kuban jako isoster benzenem. Substituent *A* se nachází nad rovinou, *B* pod rovinou a *C* v rovině benzenového cyklu

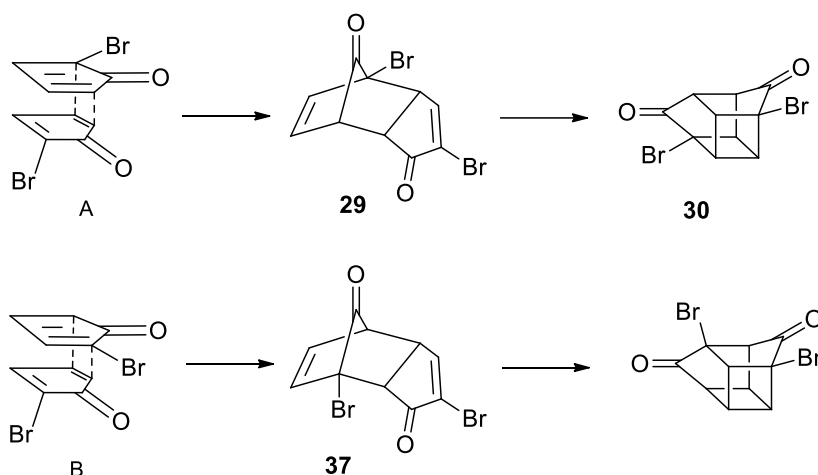
Dále 1,4-disubstituované deriváty kubanu našly uplatnění v materiálové chemii jako nearomatické rigidní komponenty polymerních sloučenin s unikátními termálními vlastnostmi. Problémem se však ukázala nízká rozpustnost, jež vede k vysrážení polymeru z roztoku a tím k předčasnému ukončení polymerizace. Tento jev byl vysvětlen absencí možnosti volné rotace kubanu, který je součástí hlavního řetězce. Volná rotace je umožněna, pokud je kubanový skelet navázán jako vedlejší řetězec, čímž se zvýší také rozpustnost [96].

Příkladem využití kubanových derivátů v hostitel-host chemii je případ, kdy byl kuban připojen linkerem k  $\beta$ -cyklodextrinu ( $\beta$ -CD). V  $D_2O$  tato molekula vytváří intramolekulární komplex díky výhodné hydrofobní interakci – hydrofobní (lipofilní) kubanový skelet asociuje s hydrofobní dutinou  $\beta$ -CD [96].

## 3.2 Další možnosti syntézy

### 3.2.1 Příprava kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny z *endo*-,*cis*“-1,4-dibromtricyklo[5.2.1.0<sup>9,10</sup>]deka-3,8-dien-5,10-dionu

Teoreticky je příprava kuban-1,3-dikarboxylátu možná pomocí syntetické strategie přípravy kubanu publikované Eatonem a Colem. Vedle *endo*-,*trans*“-1,4-dibromtricyklo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deka-3,8-dien-5,10-dionu (**29**; viz **Schéma 15**) totiž může, ačkoli v minimální míře, při spontánní Dielsově-Alderově dimerizaci vznikat izomer s takovým uspořádáním molekul bromcyklopentadienonu, že v tranzitním stavu jsou atomy bromu ve vzájemné poloze *cis*- (struktura B ve **Schéma 18**). Ze sterických důvodů a z důvodu minimalizace interakcí souhlasných dipólů je však příznivější geometrie A, a v důsledku také pravděpodobnější vznik struktury **29** než **37** [92].



**Schéma 18:** Izomerní produkty A a B adiční reakce 2-bromcyklopentadienonu

## **II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

## 4 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Teploty tání ( $t_i$ ) byly naměřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány.

Reakce a čistota produktů byly monitorovány tenkovrstvou chromatografií (TLC) na hliníkových destičkách s UV 254 nm fluorescenčním indikátorem ALUGRAM SIL G/UV<sub>254</sub> firmy Macherey-Nagel. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60–200  $\mu\text{m}$  od firmy VWR Chemicals. Monitoring reakcí dále probíhal pomocí plynové chromatografie spřažené s hmotnostně-spektrometrickou detekcí s elektronovou ionizací (GC-EI-MS); plynový chromatograf byl vybaven kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GCMS-QP2010 a kolonou EQUITY 1 (30 m  $\times$  0,32 mm  $\times$  1,0  $\mu\text{m}$ ). Analýzy byly prováděny při následujících teplotních programech: 50 °C/7 min, 25 °C/min, 250 °C/17 min s teplotou nástřiku na kolonu 250 °C a teplotou na koloně 50 °C (metoda *a*) a 100 °C/7 min, 25 °C/min, 250 °C/17 min s teplotou nástřiku na kolonu 250 °C a teplotou na koloně 100 °C (metoda *b*); není-li uvedeno jinak, byla použita metoda *a*. Parametry iontového zdroje: 200 °C, 70 eV; nosným plynem bylo helium. Ve výčtu signálů z hmotnostních spekter jsou uvedeny ty s relativním zastoupením nejméně 5 %, s výjimkou molekulových iontů.

NMR spektra byla pořízena na přístroji JEOL ECZ400R/S3 při frekvenci 399,78 MHz pro <sup>1</sup>H a 100,57 MHz pro <sup>13</sup>C. Signály reziduálních rozpouštědel byly využity jako interní standardy: v <sup>1</sup>H NMR spektrech <sup>1</sup>H signál CHCl<sub>3</sub> s chemickým posunem  $\delta = 7,27$  ppm a DMSO  $\delta = 2,50$  ppm; v <sup>13</sup>C NMR spektrech <sup>13</sup>C signál CDCl<sub>3</sub>  $\delta = 77,16$  ppm. Zkratky použité ke značení multiplicity signálů: br (široký), s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), q (kvartet), m (multiplet).

Analýzy produktů infračervenou spektroskopií (IČ) byly provedeny na přístroji FTIR ALPHA – T (Bruker) technikou KBr tablet v rozsahu 400–4000  $\text{cm}^{-1}$ . Intenzity absorpčních pásů IČ spekter jsou popsány následujícími zkratkami: s (silná), m (střední), w (slabá).

ESI-IT-MS analýzy byly provedeny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) vybaveném elektrosprejovým iontovým zdrojem. Měření byla provedena v pozitivním i negativním skenovacím módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny kovovou kapilárou při konstantním průtoku 3  $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ . Další parametry měření byly následující: napětí na kapiláře  $\pm 4,2$  kV; teplota sušícího plynu 220 °C; průtok sušícího plynu 6  $\text{dm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ ; tlak rozprašovacího plynu 55,16 kPa. Sušícím i rozprašovacím plynem byl dusík. Případné další parametry byly optimalizovány během jednotlivých experimentů.

Tandemová hmotnostní spektra byla po izolaci vybraného iontu měřena pomocí kolizí indukované disociace (CID).

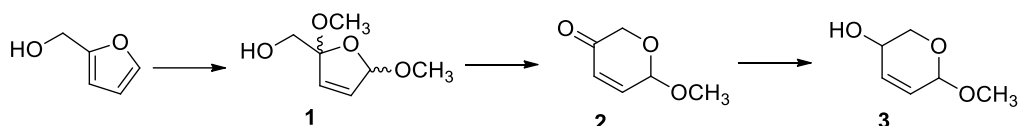
Mikrovlnami asistované syntézy byly provedeny na mikrovlnném reaktoru Discovery SP od firmy CEM. Reakce byly prováděny v roztoku bez úpravy tlaku. Podmínky použité pro jednotlivé reakce jsou popsány v experimentální, resp. diskusní části práce (kap. 5.2.2 a 8.5).

Použitá rozpouštědla a činidla byla pořízena z komerčních zdrojů a používána bez dalších úprav, není-li uvedeno jinak.

## 5 SYNTÉZA 2H-PYRAN-2-ONU

V syntéze 2H-pyran-2-onu byly experimentálně ověřeny následující dva syntetické postupy.

### 5.1 První syntetický postup



#### 5.1.1 Příprava 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu (1)

Do trojhrdlé baňky o objemu 100 cm<sup>3</sup> umístěno 4,91 g furfuryl alkoholu (50 mmol), 50 cm<sup>3</sup> čerstvě predestilovaného methanolu a 7,95 g (75 mmol) pevného hydrogenuhličitanu sodného (NaHCO<sub>3</sub>). Směs v baňce byla chlazená dusíkem a teplota acetonové lázně byla udržována při -45 °C. Po vytemperování byl pod hladinu vzniklé suspenze během deseti minut přidán roztok 1,35 cm<sup>3</sup> (53 mmol) bromu v 20 cm<sup>3</sup> methanolu. Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou za profukování dusíkem k odstranění části vznikajícího plynného bromovodíku a oxidu uhličitého. Průběh reakce byl monitorován na GC-MS. Po 2 hodinách intenzivního míchání při teplotě -45 °C byla reakční směs ponechána ohřátí na laboratorní teplotu a případně bylo upraveno pH na hodnotu 7-8 10% roztokem NaHCO<sub>3</sub>. Suspenze v reakci vzniklého bromidu sodného byla zfiltrována a methanol z filtrátu byl odpařen na rotační vakuové odparce (RVO). Olejovitý zbytek byl vzat do ethyl-acetátu (EA) a promýván nasyceným roztokem soli (NaCl; 3 × 10 cm<sup>3</sup>) a nakonec sušen nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla na RVO byl získán produkt v podobě žlutohnědé olejovité kapaliny, jenž byl použit do další reakce bez dalších purifikačních kroků.

**Výtěžek:** 6,0 g (75 %).

**EI-MS** (t<sub>R</sub> = 11,699 min): 40(9); 41(50); 42(17); 43(9); 45(20); 53(9); 55(40); 68(7); 69(36); 70(7); 71(13); 83(13); 84(6); 95(15); 96(18); 97(20); 98(12); 99(29); 101(64); 129(100); 159(1) m/z(%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,05 (br, 1H, OH); 3,23(s, 3H, C1-OCH<sub>3</sub>); 3,53(s, 3H, C5-OCH<sub>3</sub>); 3,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 5,63 (s, 1H, H-5); 6,0 (d, 1H, H-3); 6,14 (dd, 1H, H-4) ppm.



### 5.1.2 Příprava 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu (2)

Do vyžíhané 25 cm<sup>3</sup> baňky bylo pod inertní atmosférou převedeno 6,6 cm<sup>3</sup> (175 mmol) kyseliny mravenčí zakoncentrované vymražením vody a 0,6 cm<sup>3</sup> (15 mmol) čerstvě předestilovaného MeOH. Do této nažloutlé, čiré směsi udržované pod atmosférou argonu byla při laboratorní teplotě a za intenzivního míchání během deseti minut stříkačkou přikapána výchozí látka 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanol (2 g, 12,5 mmol) v MeOH (1 cm<sup>3</sup>, 25 mmol). Reakční směs po přidání výchozí látky změnila barvu na tmavě hnědozelenou. Po 25 minutách byla reakční směs nalita do 50 cm<sup>3</sup> demineralizované vody. Vodný roztok byl extrahován do dichlormethanu (DCM; 3 × 20 cm<sup>3</sup>). Spojené organické podíly byly následně promyty nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (2 × 10 cm<sup>3</sup>) a nasyceným roztokem NaCl (2 × 10 cm<sup>3</sup>), a vysušeny nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Výsledný produkt po zfiltrování a odpaření rozpouštědla byla hnědá olejovitá kapalina, jež byla shledána dostatečně čistou pro použití v následující reakci bez dalšího přečišťování.

**Výtěžek:** 269 mg (16,8 %).

**EI-MS** ( $t_R = 9,008$ ): 40(13); 41(50); 42(47); 43(9); 53(7); 55(20); 69(47); 70(16); 71(6); 83(20); 97(43); 98(100); 99(7); 128(5) *m/z*(%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,54(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,11 (d, 1H, H-2e,  $J_{2e2a} = 16,79$  Hz); 4,45 (d, 1H, H-2a,  $J_{2a2e} = 16,79$  Hz); 5,11 (d, 1H, H-6,  $J_{65} = 3,59$ ); 6,14 (d, 1H, H-4,  $J_{45} = 9,99$ ); 6,89 (dd, 1H, H-5,  $J_{56} = 3,39$  Hz,  $J_{54} = 10,19$  Hz) ppm.

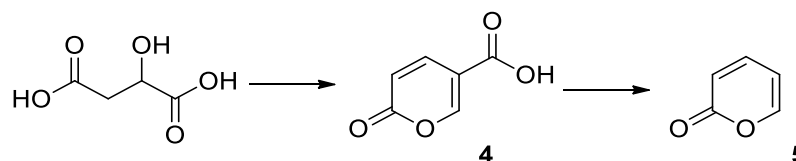
### 5.1.3 Příprava 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-olu (3)

Do 10 cm<sup>3</sup> vyžíhané baňky bylo naváženo 77 mg (2 mmol) tetrahydridohlinitanu lithného a baňka byla ponořena do acetonové lázně podchlazené pomocí N<sub>2</sub> k -60 °C. Poté bylo k redukčnímu činidlu přidáno 2 cm<sup>3</sup> suchého tetrahydrofuranu (THF) a po vytemperování byla do vzniklé suspenze za intenzivního míchání přikapána výchozí látka (260 mg, 2 mmol) v dalších 2,5 cm<sup>3</sup> THF. Teplota byla během reakce udržována při -60 °C a po 2 hodinách míchání byla reakce ukončena nalitím 0,2 cm<sup>3</sup> demineralizované vody k reakční směsi a přidáním 324 mg (7,7 mmol) fluoridu sodného. Acetonová lázeň byla odstraněna a reakce byla ponechána ohřátí na r. t. Po 60 minutách byly precipitované anorganické soli zfiltrovány přes vrstvu křemeliny a světle žlutý čirý filtrát byl sušen nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla byl produkt reakce čištěn na sloupci silikagelu. Látka **3** byla eluována ethyl-acetátem jako druhá frakce a následným odpařením rozpouštědla byla získána v podobě žluté olejovité kapaliny.

**Výtěžek:** 42,4 mg (16,1 %).

**EI-MS** ( $t_R = 9,684$ ): 40(14); 41(48); 42(34); 43(33); 44(10); 45(6); 51(5); 53(19); 55(24); 57(33); 59(5); 61(5); 68(9); 69(47); 70(14); 71(48); 81(6); 85(12); 87(20); 97(6); 98(26); 99(44); 100(100); 101(6); 113(7); 129(3)  $m/z$ (%).

## 5.2 Druhý syntetický postup



### 5.2.1 Příprava 2-oxo-2H-pyran-5-karboxylové kyseliny (4)

V 50 cm<sup>3</sup> trojhrdlé baňce byl k 2,5 cm<sup>3</sup> koncentrované kyseliny sírové zahříván na teplotu 75 °C přidán 1 g (7,46 mmol) kyseliny 2-hydroxybutandiové. Reakce produkuje CO a vodu, výchozí látka byla tedy dávkována postupně po 200 mg, aby reakce neprobíhala příliš bouřlivě. Plyn se započal prudce vyvíjet ihned po přidání kyseliny 2-hydroxybutandiové, další dávka proto následovala vždy po spotřebování té předchozí. Homogenní reakční směs, zpočátku světle žlutá, se postupem času zabarvila do temně červené. Reakce byla zahřívána po dobu 9 hodin, poté byla ponechána míchání přes noc při laboratorní teplotě a ukončena nalitím na led. Žlutooranžový precipitát byl zfiltrován na fritě a promyt vychlazenou demineralizovanou vodou. Filtrát byl extrahován do EA (3 × 20 cm<sup>3</sup>), extrakty byly spojeny a promyty vodou (3 × 10 cm<sup>3</sup>) a sušeny nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po zfiltrování a odpaření rozpouštědla byl získán druhý podíl dostatečně čistých krystalů ve formě prášku; první podíl krystalického prášku byl rekrystalizován z ethanolu.

**Výtěžek:** 199 mg (38,1 %).

**Bod tání:** 217–219 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6,40 (dd, 1H, H-3,  $J_{34} = 1,20$ ;  $J_{36} = 9,99$  Hz); 7,80 (dd, 1H, H-6,  $J_{64} = 2,60$ ;  $J_{63} = 9,79$  Hz); 8,51 (dd, 1H, H-4,  $J_{43} = 1,20$ ;  $J_{46} = 2,80$  Hz) ppm.

**IČ (KBr):** 471(w); 528(w); 620(w); 777(m); 802(w); 854(w); 885(w); 957(w); 1101(m); 1130(w); 1141(w); 1178(w); 1230(s); 1347(w); 1408(m); 1423(w); 1546(w); 1630(s); 1723(s); 1874(w); 2023(w); 2488(w); 2624(w); 2799(w); 2959(m); 3005(m); 3065(m); 3088(m) cm<sup>-1</sup>.

### 5.2.2 Příprava 2*H*-pyran-2-onu (5)

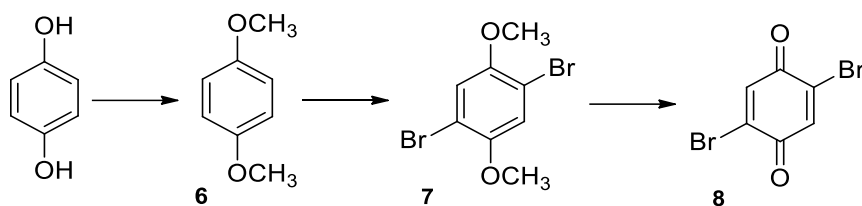
Metoda A: Do suché silnostěnné vialky určené pro mikrovlnami asistovanou syntézu bylo naváženo 35 mg (0,25 mmol) výchozí látky **4** a následně volná báze 1,10-fenantrolinu (volná báze; 4,5 mg, 0,025 mmol) a oxid měďný (Cu<sub>2</sub>O; 1,8 mg, 0,0125 mmol); výchozí látka a fenantrolin byly sušeny na RVO, Cu<sub>2</sub>O byl žíhán za vakua při 60 °C. Za profukování argonem byly pomocí stříkačky do vialky přidány za sníženého tlaku čerstvě předestilovaný (98 °C/20 mmHg) *N*-methylpyrrolidon (NMP; 1,5 cm<sup>3</sup>) a rovněž za sníženého tlaku předestilovaný (111 °C/18 mmHg) chinolin (0,5 cm<sup>3</sup>). Vialka s čirou žlutooranžovou reakční směsí, resp. suspenzí Cu<sub>2</sub>O v kapalině, byla umístěna do mikrovlnného reaktoru. Reakce probíhala v dynamickém režimu za teploty udržované při 190 °C po dobu 15 minut a za maximálního výkonu 150 W. Po vyjmutí z reaktoru byla reakční směs zabarvena do temně červeně. Směs byla zpracována přidáním 10 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, poté neutralizována 10% roztokem hydroxidu sodného a extrahována do EA (3 × 10 cm<sup>3</sup>). Spojené extrakty čiré žluté barvy byly promývány vodou (2 × 10 cm<sup>3</sup>), nasyceným roztokem NaCl (2 × 10 cm<sup>3</sup>) a sušeny nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Metoda C: Do suché silnostěnné vialky určené pro mikrovlnami asistovanou syntézu bylo naváženo 35 mg (0,25 mmol) výchozí látky **4**, 1,10-fenantrolin (volná báze; 4,5 mg, 0,025 mmol) a oxid měďný (Cu<sub>2</sub>O; 1,8 mg, 0,0125 mmol). Za profukování argonem byl pomocí stříkačky do vialky přidán předestilovaný NMP (1,5 cm<sup>3</sup>). Reakce v mikrovlnném reaktoru probíhala v dynamickém režimu za počáteční teploty 160 °C, po 5 minutách byla teplota zvýšena na 190 °C; celkově reakce probíhala 10 minut za maximálního výkonu 150 W. Po vyjmutí z reaktoru měla reakční směs tmavou hnědooranžovou barvu. Směs byla zpracována extrakcí do EA (3 × 10 cm<sup>3</sup>) a promýváním spojených organických podílů vodou (2 × 10 cm<sup>3</sup>) a nasyceným roztokem NaCl (2 × 10 cm<sup>3</sup>), posléze byl extrakt ponechán sušení nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Kvantitativní analýza ani izolace produktu **5** nebyly z časových důvodů provedeny.

**EI-MS** (*t<sub>R</sub>* = 10,133 min): 40(33); 41(5); 42(13); 68(100); 69(5); 95(14); 96(65) *m/z*(%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,33 (m, 1H, H-3); 6,40 (m, 1H, H-5); 7,53 (m, 1H, H-4); 7,78 (m, 1H, H-6) ppm.

## 6 SYNTÉZA 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU



### 6.1 Příprava 1,4-dimethoxybenzenu (6)

K navážce 416 mg (7,41 mmol) na prášek podrceného hydroxidu draselného v 10 cm<sup>3</sup> vyžihané baňce byl pod inertní atmosférou N<sub>2</sub> přidán 1 cm<sup>3</sup> suchého dimethylsulfoxidu (DMSO). Vzniklá suspenze byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě a posléze k ní bylo přidáno 400 mg (3,63 mmol) hydrochinonu rozpuštěného v 50 cm<sup>3</sup> DMSO. Po dalších 15 minutách míchání byla již homogenní reakční směs ochlazena k 0–5 °C ledovou lázní a pomalu po kapkách bylo pomocí injekční stříkačky přidáváno 0,59 cm<sup>3</sup> (9,08 mmol) methyljodidu (MeI). MeI byl zaváděn pod hladinu směsi, aby bylo co nejvíce zabráněno jeho vytékání. Původně lehce nažloutlá reakční směs se postupně zabarvila lehce do oranžova. Reakce byla ukončena po 3 hodinách nalitím reakční směsi do 5 cm<sup>3</sup> demineralizované vody. Vodný roztok byl extrahován do DCM (3 × 10 cm<sup>3</sup>), spojené extrakty promývány vodou (3 × 10 cm<sup>3</sup>) k odstranění zbytků DMSO a nasyceným roztokem NaCl (2 × 10 cm<sup>3</sup>) a vysušeny nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po zfiltrování a opatrném odpaření rozpouštědla na RVO byl získaný načervenalý olej rozpuštěn v methanolu a nalit do demineralizované vody. Vysrážené bílé šupinkovité krystaly byly odfiltrovány a promyty vychlazeným methanolem. Odpařením methanolu z filtrátu byl získán další podíl krystalů.

**Výtěžek:** 155 mg (30,8 %).

**Bod tání:** 53-54,5 °C.

**EI-MS** ( $t_R = 12,126$  min): 41(14); 51(6); 52(8); 53(5); 54(6); 63(10); 64(10); 65(8); 77(5); 80(5); 92(5); 95(36); 123(100); 124(8); 138(80); 139(7)  $m/z$ (%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3,78$  (s, 6H); 6,85 (s, 4H).

**IČ (KBr):** 470(w); 531(w); 711 (m); 827(s); 943(w); 1004(w); 1040(s); 1113(m); 1131(w); 1153(w); 1178(m); 1239(s); 1263(m); 1297(s); 1439(m); 1454(m); 1470(m); 1509(s); 1637(w); 1748(w); 1866(w); 1969(w); 2057(w); 2325(w); 2481(w); 2836(m); 2911(m); 2938(m); 2953(m); 3014(w); 3045(w); 3070(w); 3107(w); 3422(w) cm<sup>-1</sup>.

## 6.2 Příprava 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu (7)

Do vyžíhané 10 cm<sup>3</sup> baňky bylo pod inertní atmosférou N<sub>2</sub> převedeno 107 mg (0,774 mmol) výchozí látky 1,4-dimethoxybenzenu rozpuštěné ve 0,23 cm<sup>3</sup> kyseliny octové zakonzentrované vymražením vody. Baňka byla obalena aluminovou fólií pro zabránění přístupu světla a přes septum byla zavedena teflonová kanyla zasahující pod hladinu směsi. Kanylou bylo posléze k výchozí látce za laboratorní teploty pomalu přidáván brom (0,08 cm<sup>3</sup>, 1,55 mmol) v 0,1 cm<sup>3</sup> koncentrované kyseliny octové. Během bromace byla reakční směs profukována proudem N<sub>2</sub> k odvádění vznikajícího bromovodíku. Po 3 hodinách byla reakce ukončena nalitím do 5 cm<sup>3</sup> demineralizované vody. Bílý precipitát byl zfiltrován a žlutooranžově zabarvený filtrát byl extrahován do EA (3 × 10 cm<sup>3</sup>), přičemž zabarvení přešlo do extraktu. Extrakt byl promyt vychlazenou vodou (2 × 10 cm<sup>3</sup>) a poté zneutralizován 10% roztokem hydroxidu sodného do odbarvení. Následně byl extrakt promyt dalšími 2 × 10 cm<sup>3</sup> vody a ponechán sušení nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Zfiltrováním sušidla a odpařením rozpouštědla byl získán druhý podíl krystalů v podobě bílého prášku.

**Výtěžek:** 92,5 mg (40,4 %).

**Bod tání:** 142-143 °C.

**EI-MS** ( $t_R = 15,156$  min): 49(5); 50(29); 53(97); 61(19); 62(37); 63(27); 65(8); 74(10); 75(9); 76(5); 77(11); 78(13); 93(6); 129(14); 131(15); 141(12); 143(13); 144(6); 157(25); 159(21); 170(5); 172(5); 185(28); 187(27); 253(13); 279(44); 281(87); 282(7); 283(41); 294(51); 295(5); 296(100); 297(9); 298(48)  $m/z$ (%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3,86$  (s, 6H); 7,12 (s, 2H) ppm.

**IČ (KBr):** 442(w); 760(m); 860(m); 1022(s); 1065(s); 1185(m); 1212(s); 1275(m); 1358(m); 1436(s); 1476(m); 1494(s); 1700(w); 2049(w); 2843(w); 2944(w); 2969(w); 3021(w); 3066(w); 3098(w) cm<sup>-1</sup>.

## 6.3 Příprava 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (8)

Ve 10 cm<sup>3</sup> baňce bylo k 92,5 mg (0,31 mmol) výchozího 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu přidáno 0,95 cm<sup>3</sup> (18,1 mmol) acetonitrilu (AcCN) a vzniklá suspenze byla zahřívána v olejové lázni k bodu varu, přičemž výchozí látka se zcela rozpustila při 40

°C. Dusičnan diamonoceričitý (463 mg; 0,84 mmol) rozpuštěný ve 1,85 cm<sup>3</sup> demineralizované vody byl přikapán ke směsi v baňce za varu. Přidáním sytě oranžového roztoku podvojně ceričité soli se čirá, bezbarvá reakční směs počala zbarvovat do intenzivně žluté. Po převedení veškeré ceričité soli byla reakční směs vyňata z olejové lázně a za intenzivního míchání ponechána chladnutí při laboratorní teplotě po dobu 30 minut, přičemž se během této doby ve směsi objevil precipitát. Vysrážený podíl byl zfiltrován a promyt 20 cm<sup>3</sup> vody. Filtrát byl extrahován chloroformem (3 × 10 cm<sup>3</sup>), promyt množstvím (100 cm<sup>3</sup>) demineralizované vody k odstranění AcCN a nasyceným roztokem NaCl (2 × 10 cm<sup>3</sup>) a vysušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla byl získán druhý podíl krystalů. Produktem byl jemný, intenzivně žlutý prášek.

**Výtěžek:** 50,5 mg (61,3 %).

**Bod tání:** 185-191°C.

**EI-MS** ( $t_R = 11,491$  min; metoda *b*): 49(13); 50(26); 51(14); 52(7); 53(100); 54(5); 61(6); 62(5); 79(13); 104(14); 106(13); 129(5); 131(7); 132(16); 134(15); 157(17); 158(5); 159(20); 160(7); 238(7); 264(11); 266(32); 268(31); 270(12) *m/z*(%)

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,49$ (s, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 137,07$ ; 137,80; 176,95 ppm.

**ESI-MS** (neg.): 264,7 [<sup>79</sup>Br]M+H<sup>+</sup>+2e<sup>-</sup> (54); 266,6 [(<sup>79</sup>Br+<sup>81</sup>Br)M+H<sup>+</sup>+2e<sup>-</sup>] (100); 268,6 [(<sup>81</sup>Br+<sup>81</sup>Br)M+H<sup>+</sup>+2e<sup>-</sup>] (54) *m/z*(%).

**IČ (KBr):** 517(m); 675(w); 794(m); 903(m); 994(s); 1192(m); 1252(w); 1312(m); 1385(w); 1434(w); 1560(m); 1586(s); 1657(s); 1770(w); 1887(w); 2083(w); 3059(m); 3300(w); 3444(w) cm<sup>-1</sup>.

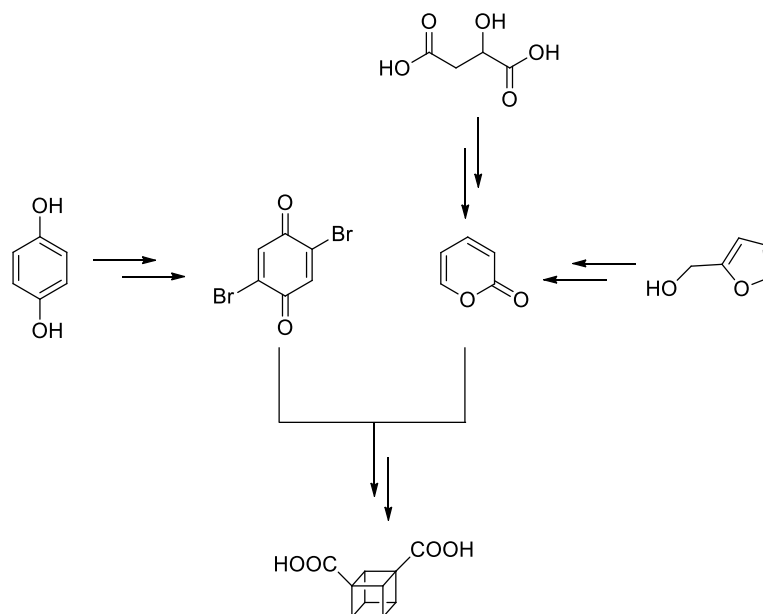
### **III. VÝSLEDKY A DISKUSE**

## 7 ÚVOD DO DISKUSNÍ ČÁSTI

Cílem předkládané diplomové práce bylo připravit prekurzory vedoucí k syntéze kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny. Téma je příspěvkem k odbornému zájmu výzkumné skupiny Supramolekulární chemie na Ústavu chemie FT UTB, jelikož lze u derivátů této nelineárně substituované kubandikarboxylové kyseliny předpokládat vznik supramolekulárních komplexů s CD či CB[ $n$ ].

Konvergentní strategie přípravy molekuly kubanu publikovaná Barborakem, Pettitem a Wattsem, kde prekurzorem byla právě kuban-1,3-dikarboxylová kyselina, zahrnuje fotochemicky indukovanou adiční reakci mezi 2*H*-pyran-2-onem a 2,5-dibrom-1,4-benzochinonem [65]. Příprava 2*H*-pyran-2-onu metodou vycházející z Achmatowiczovy reakce [11] byla zkoumána již v rámci bakalářské práce, kdy se krok izolace hemiacetalu 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu ukázal být problematický. Na základě literární rešerše byly k experimentálnímu ověření vybrány dva alternativní postupy. První postup se pouze snaží obejít krok syntézy hemiacetalu. 2*H*-pyran-2-on byl připraven druhým z aplikovaných postupů zahrnujícím nově navrženou dekarboxylační reakci 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylové kyseliny. 2,5-Dibrombenzochinon, jako druhá komponenta adiční reakce, byl syntetizován ve třech krocích na základě dostupné literatury.

V následujících kapitolách jsou diskutovány jednotlivé kroky vedoucí k syntéze uvedených prekurzorů. **Schéma 19** zobrazuje výchozí látky a konečné produkty a stručně tak shrnuje postup přípravy 1,3-disubstituovaného kubanu.

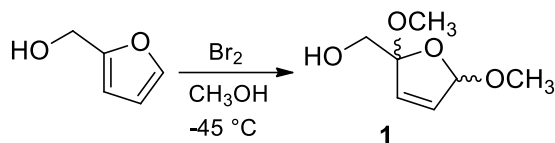


**Schéma 19:** Konvergentní syntéza kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny



## 8 SYNTETICKÉ KROKY VEDOUcí K 2H-PYRAN-2-ONU

### 8.1 Příprava 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu (1)

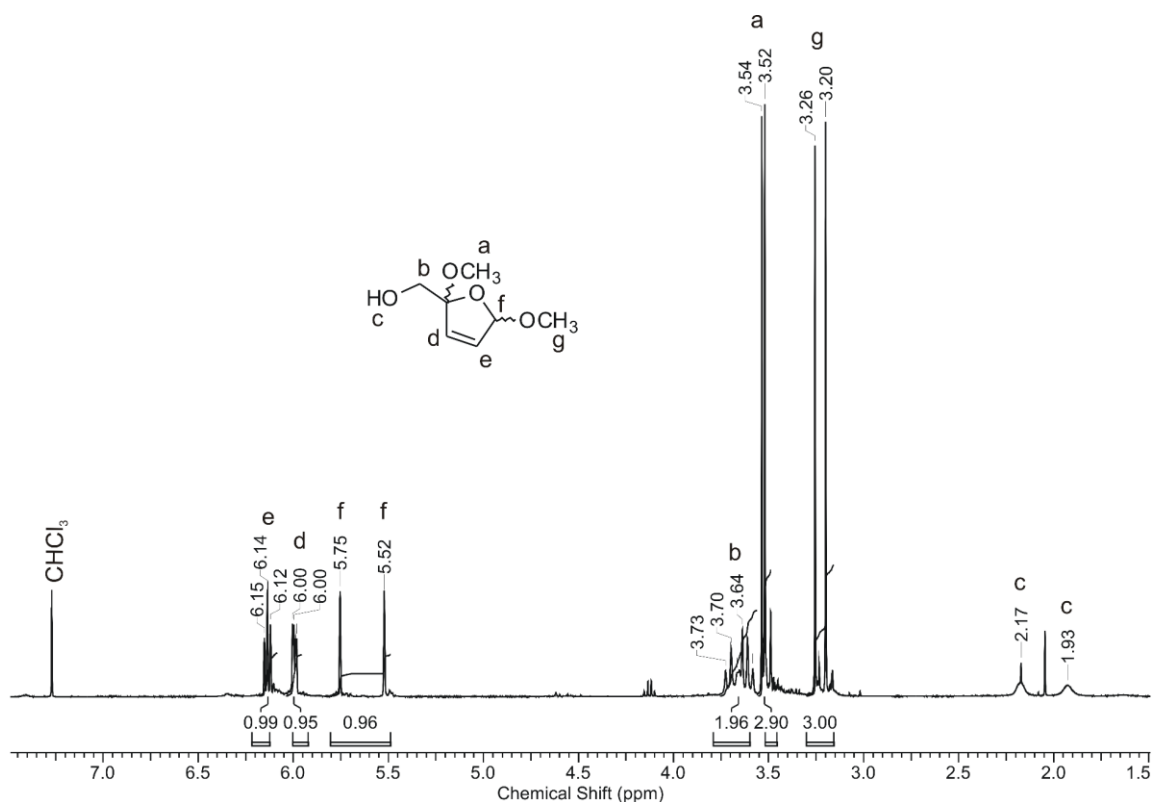


Produkt **1** byl získán reakcí výchozího furfurylalkoholu s bromem za chlazení dusíkem v acetonové lázni na teplotu  $-45^{\circ}\text{C}$ . Konverze na 2,5-dimethoxy-2,5-dihydroderivát bromací v methanolu je ve skutečnosti oxidační reakcí a methanol v reakci slouží jako rozpouštědlo a zároveň jako reaktant. Reakce furan-2-ylmethanolu s bromem za vzniku intermediálního kationtu je iniciována velmi bouřlivě a reakční směs je proto zapotřebí chladit. Methanol jako reaktivní nukleofilní částice se aduje na vzniklý kationt a konečný produkt následně vzniká odstoupením aniontu  $\text{Br}^-$  a adicí druhé molekuly methanolu. Vedlejším produktem reakce je bromovodík, jenž z části reaguje s v reakční směsi přítomným hydrogenuhličitanem sodným ( $\text{NaHCO}_3$ ) za vzniku bromidu sodného ( $\text{NaBr}$ ), oxidu uhličitého ( $\text{CO}_2$ ) a vody; aparatura byla tedy profukována proudem  $\text{N}_2$  k odstranění vznikajících plynných produktů.  $\text{NaHCO}_3$ , ve směsi přítomný v mírném nadbytku, je v methanolu málo rozpustný, reakční směs je tedy suspenzí a je zapotřebí intenzivní míchání.

Průběh reakce byl monitorován na GC-MS a po vymizení píku výchozí látky byla odstraněna acetonová lázeň a reakční směs byla vytemperována na laboratorní teplotu (r. t.). Ukázalo se, že ponecháním reakční směsi při r. t. delší dobu není žádoucí, jelikož po 3 hodinách byly podle GC-MS ve směsi přítomny kromě 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu další látky, zřejmě produkty rozkladu.

Proto při dalších opakováních reakce byla reakční směs zpracována co nejdříve po dosažení r. t. Při orientačním měření pH byla většinou zjištěna neutrální hodnota; v případě nízkého pH byla reakční směs dále neutralizována 10% roztokem  $\text{NaHCO}_3$ . Po odpaření methanolu na rotační vakuové odparce (RVO) byl vzniklý kašovitý zbytek rozmíchán v ethyl-acetátu (EA) a zfiltrován. Filtrační koláč ( $\text{NaBr}$ ) byl dále promýván rozpouštědlem a filtrát následně promýván nasyceným roztokem  $\text{NaCl}$ . Alternativně byla provedena nejprve filtrace surové reakční směsi a promývání filtračního koláče methanolem, kdy následně byl  $\text{MeOH}$  odpařen na RVO a olejovitý zbytek rozpuštěn v EA, přičemž tento způsob zpracování reakční směsi se ukázal z hlediska provedení praktičtější.

Produkt **1** byl obdržen jako přibližně ekvimolární směs dvou stereoisomerů (resp. diastereomerů) (*2R,5S*)-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu (isomer A) a (*2S,5S*)-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu (isomer B), jenž v  $^1\text{H}$  NMR spektru poskytují dvě sady signálů, viz **Obrázek 20**. Pro účel diskuse byl pomocí ROESY experimentu proveden pokus o přiřazení signálů jednotlivým diastereomerům. Předpokladem bylo, že ve by se ve spektru měla projevit interakce vodíků methylových skupin (*2S,5S*)-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu, resp. interakce vodíků methylenové skupiny s vodíky methylové skupiny (*2R,5S*)-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu. V důsledku rychlé rotace funkčních skupin kolem jednoduchých vazeb však nebyl pozorovatelný žádný crosspeak jednoznačně identifikující signály s předpokládanými vzájemnými interakcemi. V úvahu by následně připadalo provedení experimentu za nižších teplot či ve viskózním prostředí pro zpomalení rotací, jelikož však rozlišení diastereomerů nemá pro účely práce významnější opodstanění, od dalších měření bylo upuštěno.

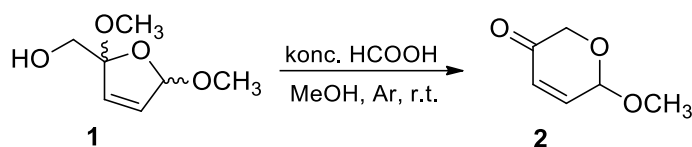


**Obrázek 20:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu

Při pokusu o purifikaci, resp. zbavení vlhkosti 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu frakční vakuovou destilací se přítomnost této sloučeniny v destilátu neprokázala. Destilace probíhala při tlaku 0,1 mmHg, při němž má produkt **1** dle literatury bod varu  $71\text{ }^\circ\text{C}$  [31]. Při očekávané teplotě však žádná frakce nevydestilovala, proto byla

dále zvyšována teplota olejové lázně a první frakce začala být sbírána až při teplotě par 150 °C. Frakce byla vzhledem čirá kapalina, analýza na GC-MS a NMR však ukázala směs neidentifikovaných produktů. Po ukončení destilace zůstalo v baňce poměrně hodně destilačního zbytku, přičemž se lze domnívat, že působením vysoké teploty olejové lázně (200 °C) nastala polymerace, resp. struktura se změnila z olejovité kapaliny na velmi viskózní látku, jenž při ochlazení ztuhla. Další pokus o destilaci neproběhl. Obvykle se výtěžky surového produktu pohybovaly nad 60 %.

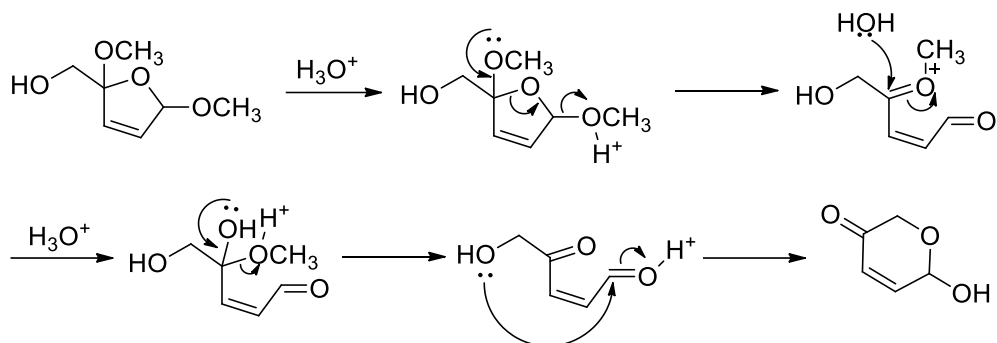
## 8.2 Příprava 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu (2)



Surový produkt **1** z předchozí reakce byl konvertován na požadovaný 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on působením koncentrované kyseliny mravenčí (HCOOH). Kyselina byla zbavena vody procesem „freeze-thaw“, tedy opakovaným zmražením a rozmražením, což je metoda založená na existenci tzv. eutektického bodu (tj. určitý poměr látek směsi, u kterého byl naměřen nejnižší bod tuhnutí), který pro vodný roztok HCOOH nastává při -48,5 °C a koncentraci 41 %; bod tuhnutí 100% HCOOH je 8 °C, pokud se tedy vychází z >50% kyseliny, jako první se vymrazuje (tuhne) podíl o vyšší koncentraci HCOOH, současně přítomný kapalný (méně koncentrovaný) podíl je odlit a proces je po rozmražení opakován.

Průběh reakce byl monitorován pomocí GC-MS, kde byly vždy patrné dva píky, ubývající pro výchozí látku a narůstající pro produkt, a vedle nich také signály produktů vedlejších reakcí. Po několikerém opakování byla reakce optimalizována tak, že již nevznikaly žádné vedlejší produkty a reakce probíhala do vymizení píku výchozí sloučeniny **1**. Pokaždé však byly obdrženy výtěžky nepřesahující 20 %. Vzhledem k přítomné etherové funkční skupině lze předpokládat, že sloučenina **2** bude těkavá (literatura uvádí bod varu 76-81 °C/23 Torr [29]). Při odpařování rozpouštědla na RVO byl produkt detekován v záchytné nádobě, není ale pravděpodobné, že by velké ztráty vznikaly právě touto cestou. Relativně nízké výtěžky mohou být, vedle nedokonale zakoncentrované HCOOH, také důsledkem přítomnosti zbytkové vlhkosti ve výchozí látce, jelikož díky záporné hodnotě partičního koeficientu  $\log P = -0,512$  [31] a možnosti vytváření vodíkových vazeb je tato látka povahou spíše hydrofilní, ne-li hygroskopická. Ačkoliv reakce samotná probíhala v podmínkách za

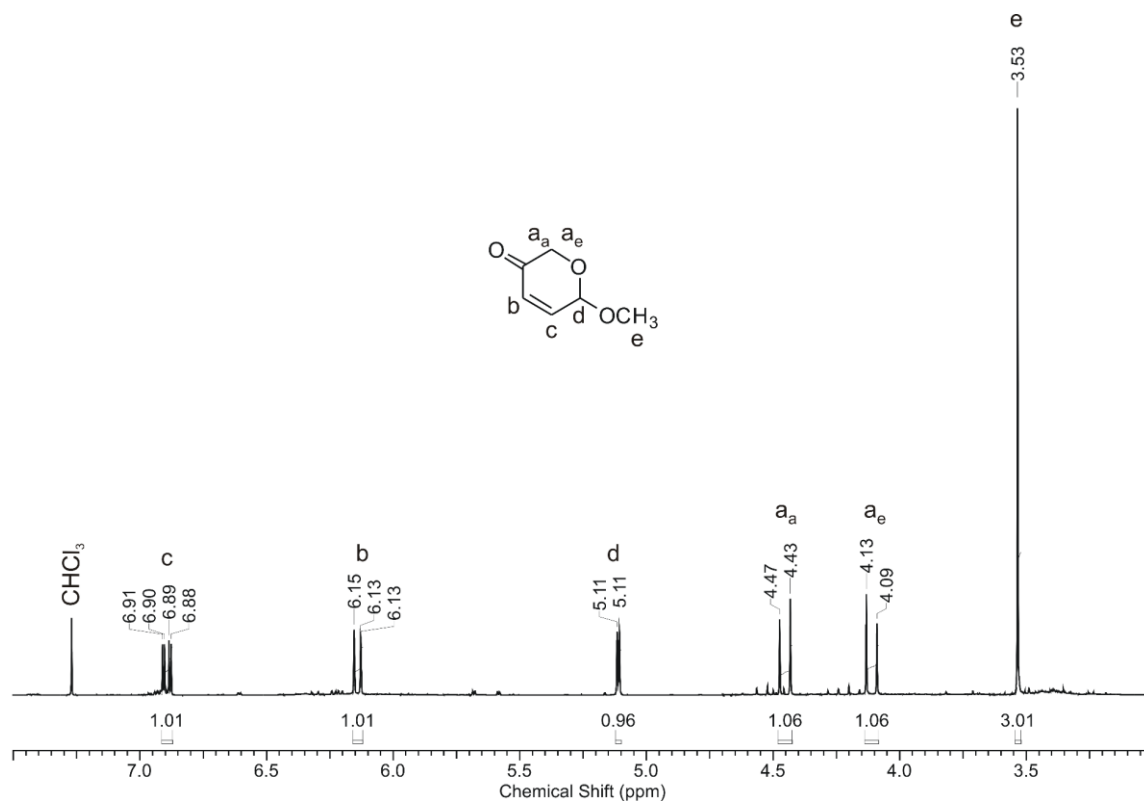
vyloučení vzdušné vlhkosti a čerstvě predestilovaného rozpouštědla, lze se domnívat, že vody bylo ve výsledku v reakční směsi nejspíše dostatečné množství pro to, aby mohla probíhat kompetitivní reakce za vzniku nestabilního 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu (**Schéma 20**). K potvrzení či vyvrácení tohoto předpokladu by bylo zapotřebí provést reakci s predestilovaným 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolem, avšak pokus o jeho destilaci se nezdařil.



**Schéma 20:** Vznik 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu v prostředí zředěné kyseliny [28]

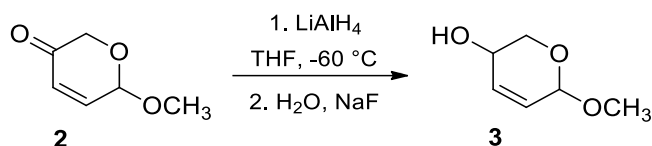
Jmenovaný 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on se strukturou hemiacetalu, pokusy o jehož syntézu z furfurylalkoholu za využití oxidačních činidel NBS či *m*-CPBA proběhly v rámci bakalářské práce, se pak následkem silně kyselého prostředí pravděpodobně rozkládá za vzniku produktů s vyšší afinitou k vodné fázi, neboť v organickém extraktu nebyly detekovány žádné další látky.

Struktura sloučeniny **2** byla potvrzena na základě porovnání získaných hodnot chemických posunů  $^1\text{H}$  NMR spektra (**Obrázek 21**) s hodnotami uvedenými v literatuře [29]; ačkoli opět existují dva stereoisomery, resp. enantiomery, (6*R*)-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on a (6*S*)-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on, nebyly v  $^1\text{H}$  NMR spektru patrné dvě sady signálů (jako v případě 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu), nicméně lze předpokládat, že pravděpodobnost vzniku je 1:1. Nejvyšší dosažený výtěžek produktu **2** z reakce byl 16,8 %.



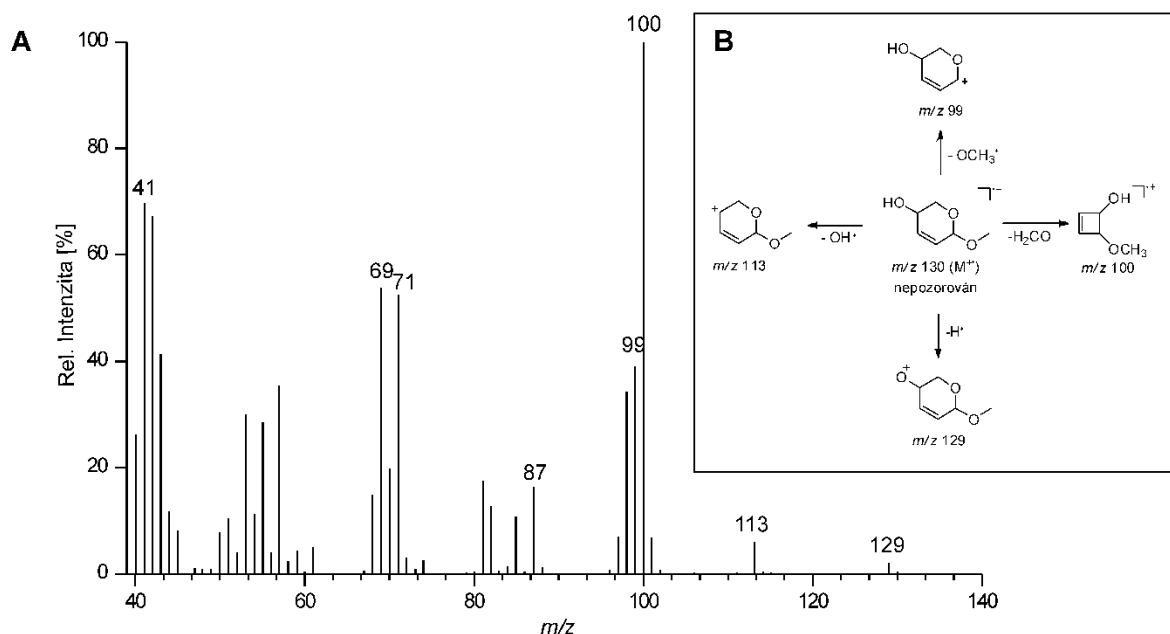
Obrázek 21:  $^1\text{H}$  NMR spektrum 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu

### 8.3 Příprava 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-olu (3)



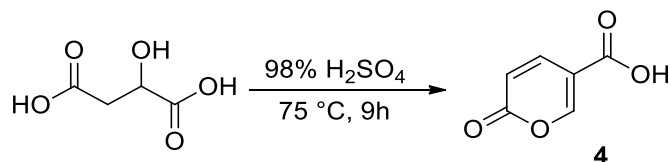
K redukci oxoskupiny sloučeniny **2** byl na základě literárního zdroje [29] použit tetrahydrohlinitan lithný ( $\text{LiAlH}_4$ ). Autoři článku uváděli jako reakční prostředí diethylether, avšak vzhledem ke špatné rozpustnosti výchozí látky v tomto rozpouštědle byla reakce prováděna v tetrahydrofuranu (THF) čerstvě predestilovaném nad sodíkem v přítomnosti benzochinonu. K co největšímu možnému vyloučení přítomnosti vody v reakci byla použita baňka žíhaná za vakua a reakce samotná probíhala pod inertní atmosférou argonu. Baňka s navážkou redukčního činidla (v molárním poměru 1:1 k výchozí látce) byla nejdříve zchlazena dusíkem k  $-60^\circ\text{C}$  v acetonové lázni a až posléze byl přidán THF; jelikož je  $\text{LiAlH}_4$  v THF málo rozpustný, byla suspenze intenzivně míchána magnetickým míchadlem. 59 mg výchozí látky v THF bylo pomalu zaváděno pomocí stříkačky pod hladinu směsi v reakční baňce. Ihned po smíchání výchozí látky s činidlem začala směs šumět, pravděpodobně došlo k uvolnění  $\text{H}_2$  následkem rozkladu části činidla zbytkovou vlhkostí přítomnou ve výchozí

látce, jelikož vzhledem k malým množstvím obdrženým z předchozí reakce nebyla tato látka frakčně destilována. Po 30 minutách byla reakce ukončena nalitím vody a přidáním vypočítané navážky fluoridu sodného (NaF) k reakční směsi. Po ohřátí na laboratorní teplotu byla směs přefiltrována přes vrstvu křemeliny k odstranění precipitátu anorganických hlinitých a lithných solí. Filtrát po odpaření poskytl světle žlutou olejovitou kapalinu, která podle analýzy GC-MS byla směsí nezreagované výchozí látky a neznámé látky s retenčním časem ( $t_R$ ) = 9,669 minut. Vzhledem k nízkému výtěžku a přítomnosti výchozí látky byla reakce opakována, tentokrát z množství 260 mg, a reakční směs udržovaná při uvedené teplotě byla průběžně monitorována pomocí GC-MS. Po 20 minutách byly v reakční směsi shledány dva dominantní píky, přičemž výchozí látka již přítomna nebyla, namísto toho v reakci vznikla neznámá sloučenina s  $t_R$  = 13,064 minut, která má dle hmotnostního spektra příliš velkou molekulovou hmotnost, než aby byla žádaným produktem a druhý z píků byl retenčním časem a hmotnostním spektrem totožný s neznámou látkou z předchozího pokusu. Svým hmotnostním spektrem by tato sloučenina mohla odpovídat 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-olu, nicméně strukturu nebylo možné potvrdit na základě porovnání hmotnostního spektra s literaturou, neboť pro sloučeninu **3** byly publikovány pouze hodnoty chemických posunů v  $^1\text{H}$  NMR spektru. Poměr produktů se po 2 hodinách od spuštění reakce již příliš neměnil a reakce proto byla ukončena. Získaný produkt byl chromatografován na sloupci silikagelu v mobilní fázi hexan:ethyl-acetát (3:1, v:v) monitoring probíhal pomocí TLC. První frakce byla sloučenina s  $t_R$  = 13,060 minut (podle GC-MS), jež nebyla blíže identifikována. Další frakce byla získána změnou polarity mobilní fáze – sloučenina s  $t_R$  = 9,669 minut byla eluována z kolony až čistým ethyl-acetátem v množství 42,4 mg. Na základě analýzy několika fragmentů hmotnostního spektra (**Obrázek 22**) se lze domnívat, že látkou tvořící druhou frakci ze sloupcové chromatografie je sloučenina **3**, ačkoli v  $^1\text{H}$  NMR spektru se signály přiřadit nepodařilo; možným vysvětlením může být delší časový odstup mezi měřeními na GC-MS a NMR, přičemž do doby, než byla provedeno měření na NMR, byla látka, ač pod inertní atmosférou argonu, ponechána při laboratorní teplotě. Sloučenina tedy není vlivem teploty, popřípadě světla, stabilní, což se následně potvrdilo opakovaným měřením NMR spektra v odstupě několika týdnů, kdy se degradace stupňovala přibýváním dalších signálů v NMR spektru.



**Obrázek 22:** Hmotnostní spektrum předpokládané sloučeniny 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-olu (A) a analýza vzniku fragmentů (B)

#### 8.4 Příprava 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylové kyseliny (4)

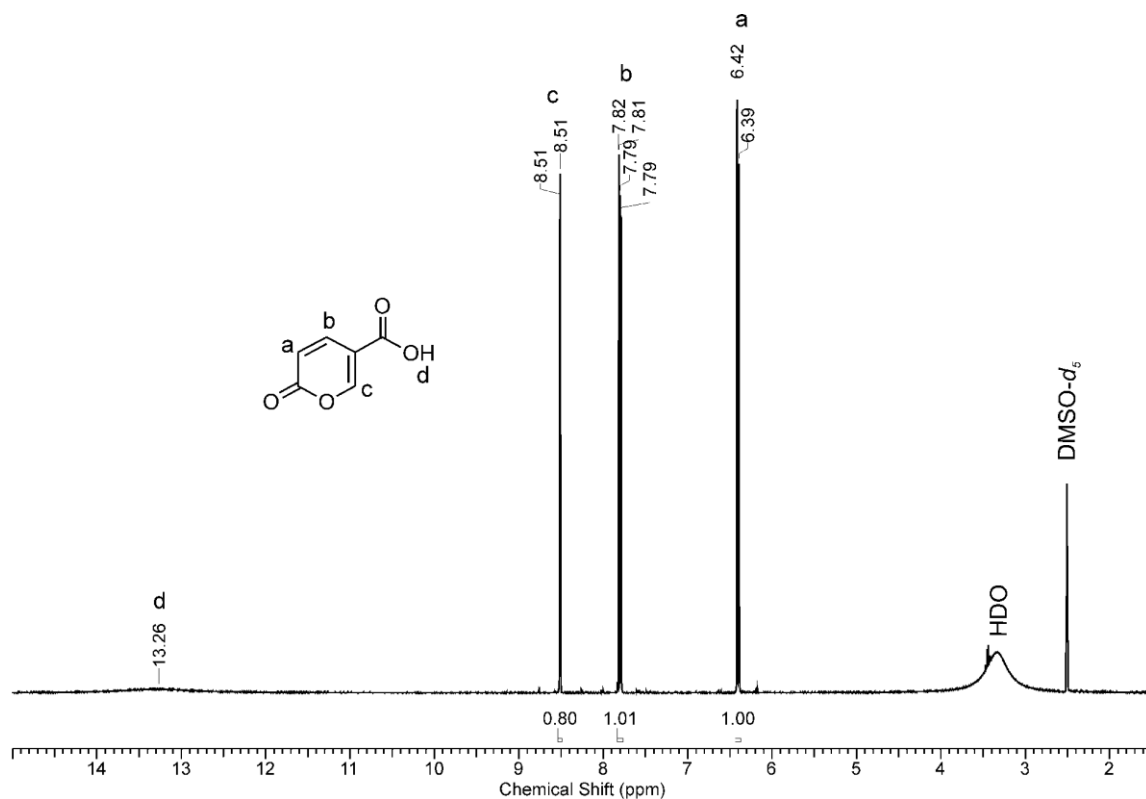


Soustavně nízké výtěžky 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu a vznik nezanedbatelného množství vedlejších produktů při jeho redukcí na 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-ol vzbudila zájem o navržení a pokus o provedení alternativní syntetické cesty k získání pyran-2-onu vycházející z kyseliny 2-hydroxybutandiové (jablečné).

Kyselina 2-hydroxybutandiová působením koncentrované kyseliny sírové (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) přesmykuje na enol tautomer, jenž následkem protonace karboxylové funkční skupiny podléhá dekarboxylaci a dehydrataci za vzniku meziprojektu 3-oxopropanové kyseliny. Následující autokondenzační reakcí dvou molekul tohoto meziprojektu vzniká šestiuhlíkatý řetězec, jenž následným odnětím dalších dvou molekul vody poskytuje cyklický produkt 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylovou kyselinu. Stechiometrie reakce je tedy 2:1, čili z 1 g výchozí látky je teoreticky možné získat 522,5 mg produktu. Z pohledu množství produktu se reakce může zdát nevýhodná, avšak výchozí kyselina jablečná je snadno dostupná a literární zdroj uvádí výtěžky přesahující 80 % [39]. První pokus o syntézu 2-oxo-2*H*-pyran-

5-karboxylové kyseliny byl na základě tohoto zdroje prováděn v dichlorethanu (DCE). Vůbec první publikovaná syntéza sloučeniny **4** probíhala v koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$  v roli rozpouštědla, reaktantem, resp. dehydratačním činidlem pak bylo oleum (směs kyseliny sírové a oxidu siřičitého). Vzhledem k nepříjemnostem při zacházení se silně žíravým oleem mělo v experimentálně ověřované reakci jako reakční médium sloužit právě DCE a  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pak jako dehydratační činidlo. Výchozí látka je však v DCE jen málo rozpustná, i po zahřátí přetrvávala suspenze. Po dosažení teploty  $75\text{ }^\circ\text{C}$  byla k suspenzi z přikapávací baňky během 25 minut přikapána  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Po přidavku kyseliny byla přikapávací baňka vyměněna za chladič a reakce byla refluxována po dobu čtrnácti hodin. Výchozí látka reakcí s kyselinou a působením tepla vytvořila tmavě červenou kapalinu nemísitelnou s DCE, která se usadila na dně baňky, dvoufázová směs tedy musela být intenzivně míchána k usnadnění odvodu uvolněného oxidu uhelnatého. Vzhledem k předpokladu, že signál karboxylové kyseliny nebude kvůli vysokému bodu tání na GC-MS patrný, probíhal monitoring reakce pomocí NMR. Po dvou hodinách byly již ve spektru, po porovnání s literaturou, identifikovány signály patřící sloučenině **4**, bylo však patrné, že vznikají také další produkty. Následující **Obrázek 23** ukazuje výřez  $^1\text{H}$  NMR spektra 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylové kyseliny rekrystalizované z ethanolu. Ve spektru lze pozorovat tři signály – dublety dubletů. Signály **a** (6,39 ppm) a **b** (7,79 ppm), s chemickými posuny na pomezí oblasti charakteristické pro alkeny a aromatické oblasti spektra, byly na základě shodné hodnoty větší z interakčních konstant ( $J = 9,99\text{ Hz}$ ) přiřazeny vodíkovým atomům dvojně vazby enonu; signál **a** je posunut do oblasti vyššího pole, neboť tento vodík se nachází v poloze  $\alpha$  vůči karbonylové skupině, s atomem kyslíku odčerpávajícím elektrony ze systému, a je tedy více stíněný. Vodík **c** umístěný na uhlíku sousedícím s kyslíkovým heteroatomem je pak silně odstíněný (8,50 ppm), což může být vysvětleno částečným posunem elektronové hustoty z heteroatomu na elektronově deficitní uhlík karbonylové skupiny. Široký signál vodíku karboxylové skupiny (na **Obrázek 23** nezobrazen) je lze pozorovat okolo 13 ppm.





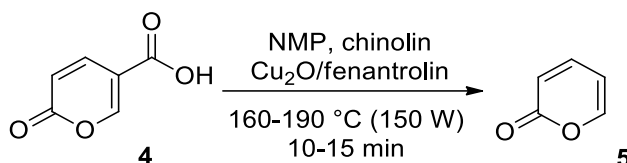
**Obrázek 23:** <sup>1</sup>H NMR spektrum 2-oxo-2H-pyran-5-karboxylové kyseliny

Jelikož se po uvedených 14 hodinách poměr hlavního a vedlejších produktů již příliš neměnil, směs byla ponechána ochlazení na r. t. a reakce byla ukončena nalitím do ledově vychlazené vody. Při extrakci přešel produkt do EA, což se projevilo žlutým zbarvením extraktu. Extrakt byl promýván vodou a odpařením rozpouštědla byl získán žlutý prášek. Lze se domnívat, že relativně nízký výtěžek odpovídající 20 % mohl být způsoben přerušením refluxu přes noc, tedy ochladnutím reakční směsi na poměrně dlouhou dobu a jejím opětovným zahřátím.

Alternativně byla reakce prováděna pouze v koncentrované (> 98%) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ačkoli nebyla dodržena v literatuře uvedená reakční doba 16 hodin [41], nýbrž reakce probíhala po dobu 9 hodin a při teplotě 75 °C, výtěžek reakce byl přesto o přibližně 20 % vyšší, než u předchozí reakce v DCE. Z pohledu poměru výchozí látky k množství H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se však dvě provedené reakce příliš nelišily; v prvním případě bylo na 1 g kyseliny jablečné použito 1,99 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ve druhém 2,5 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Druhá varianta také vychází lépe z pohledu zpracování reakční směsi. Reakce byla rovněž ukončena nalitím do vody chlazené ledovou lázní, zde ale sytě oranžový roztok smícháním s vodou poskytl precipitát. Zfiltrovaný produkt žlutooranžové barvy byl dále přečištěn krystalizací z ethanolu. Filtrát byl

extrahován do EA a odstraněním rozpouštědla poskytl druhý podíl krystalů v dostatečné čistotě.

## 8.5 Příprava 2*H*-pyran-2-onu (5)

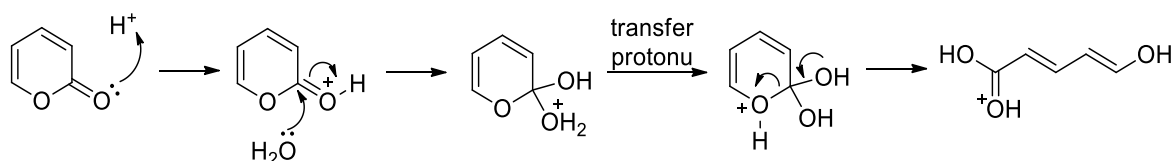


Mikrovlnami asistovaná dekarboxylace byla provedena za třech různých podmínek. První metoda (metoda A) se zakládala na literárním zdroji [55], v němž různě substituované aromatické karboxylové kyseliny byly dekarboxylovány katalytickým komplexem oxidu měďný (Cu<sub>2</sub>O)–1,10-fenantrolin. Při experimentálním ověřování reakce byl výchozí poměr reagentů 5 molárních % (mol %) Cu<sub>2</sub>O (resp. 10 mol % Cu<sup>+</sup>) a 10 mol % 1,10-fenantrolinu na 1 mmol výchozí látky. Jelikož k dispozici bylo necelých 200 mg 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylové kyseliny, do každé z reakcí bylo vzato 35 mg. Reakce dále probíhá v prostředí dusíkatých rozpouštědel *N*-methylpyrrolidonu (NMP) a chinolinu ve vzájemném poměru 3:1; zdroj uváděl 1,5 ml NMP a 0,5 ml chinolinu na 1 mmol karboxylové kyseliny a jelikož tato množství nebyla v rámci syntézy upravována, reakční směs byla příliš zředěná, což, jak se později ukázalo, mělo negativní vliv zejména při detekci produktů. Reakci je zapotřebí provádět za vyloučení vlhkosti, proto byla uvedená rozpouštědla frakčně predestilována za sníženého tlaku; získané čiré bezbarvé kapaliny byly posléze do doby, než byly použity, uchovány nad molekulovým sítem pod inertní atmosférou za nepřístupu světla.

Jako ligand ke komplexaci Cu<sup>+</sup> iontu byla v reakcích použita volná báze 1,10-fenantrolinu (VBF) uvolněná z 1,10-fenantrolin·HCl (hydrochloridu), jelikož nebylo žádoucí vnášet do reakce další komponenty, v tomto případě HCl. VBF byla získána třepáním 1 g hydrochloridu s 10 ml 25% NaOH v děličce a extrakcí do DCM; extrakt byl několikrát promyt vodou a sušen nad bezvodým síranem sodným, po zfiltrování sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO a výsledný bílý prášek byl před použitím do reakce takto sušen několik dalších hodin. Cu<sub>2</sub>O ve formě velmi jemného černého prášku byl před použitím v baňce napojené na zdroj vakua sušen při 60 °C nad horkovzdušnou pistolí po dobu několika hodin.

Reakční směs podle metody A byla připravena navážením výchozí látky 4 do suché silnostěnné vialky určené pro syntézu v mikrovlnném reaktoru. Po přidání vypočítaných

navážek komponent tvořících katalytický komplex byla výsledná práškovitá směs uvedena pod inertní atmosféru argonu a ihned nato byly do vialky injekční stříkačkou přes septum přidány dané objemy rozpouštědel. Po rozpuštění výchozí látky byl žlutooranžově zbarvený výsledný roztok, resp. suspenze vzhledem k  $\text{Cu}_2\text{O}$ , vložen do reaktoru. Reakce probíhala v dynamickém režimu nastaveném na udržování stálé teploty  $190\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 15 minut při výkonu maximálně 150 W. Po 4 minutách od spuštění reakce byl v reakční směsi detekován mírný nárůst tlaku, kdy maximální naměřená hodnota v průběhu reakce činila 7 PSI ( $\approx 0,48$  bar). Reakce byla ukončena prudkým zchlazením a po vyjmutí z reaktoru byla shledána změna barvy reakční směsi na tmavě červenou. Zpracování probíhalo následovně: surová reakční směs byla třepána s 10 ml 1M HCl k degradaci katalytického komplexu, zředěna vodou a extrahována do diethyletheru (DEE), přičemž výsledný extrakt si částečně ponechal tmavé zbarvení. Analýza extraktu na GC-MS poskytla směs produktů, avšak neprokázala přítomnost požadovaného produktu **5**; lze se domnívat, že pokud pyran-2-on v reakci vzniká, působením zředěné kyseliny zřejmě dochází k hydrolyze laktonu mechanismem nukleofilní acylové substituce (**Schéma 21**).

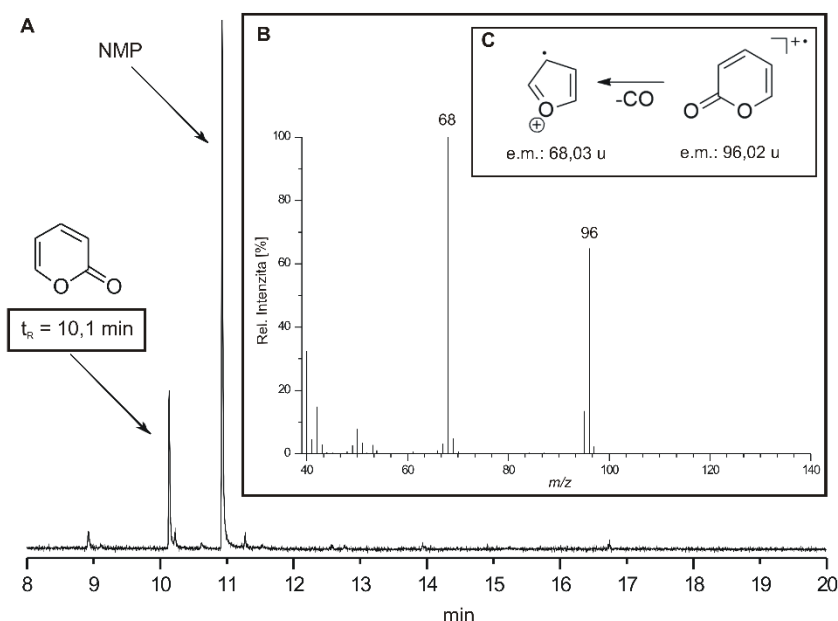


**Schéma 21:** Mechanismus kyselí katalyzované hydrolyzy nenasyceného laktonu 2H-pyran-2-onu [7]

Podmínky další ze série reakcí vycházely z jiného literárního zdroje [62], jenž zmiňuje dekarboxylaci bicyklických 2-pyridonů v prostředí NMP bez přítomnosti katalyzátoru. Reakce na základě těchto podmínek (metoda B) tedy měla sloužit k ověření, zda je možné provést dekarboxylaci sloučeniny **4** pouze za zvýšené teploty a vyhnout se tak zpracování reakční směsi s kyselinou. Do vialky byla tedy nadávkována pouze výchozí látka a 1,5 ml NMP. Reakční podmínky byly následující:  $220\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 10 minut při výkonu max. 150 W (opět dynamická metoda). Během reakce nebyl zaznamenán nárůst tlaku a zbarvení reakční směsi bylo v tomto případě hnědozelené. Surová reakční směs B byla pouze extrahována ethyl-acetátem, následná analýza pomocí GC-MS přítomnost produktu **5** rovněž neprokázala. Stojí zde za zmínku, že byl proveden pokus o zjištění, která z komponent reakce způsobuje změnu barvy. Pro tyto účely byl čistý NMP pod inertní atmosférou zahříván v reaktoru za podmínek metody A. „Zreagovaný“ NMP byl nažloutlý, ale stále čirý roztok; tmavnutí reakční směsi musí tedy být důsledek interakce mezi výchozí látkou a

NMP, nelze však vyloučit možný vznik degradačních produktů sloučeniny **4** vlivem intenzivního ohřevu mikrovlnami. Červený nádech reakční směsi A pak lze přisoudit přítomnému chinolinu, jenž se do hnědočervena zabarvuje působením světla a vzdušného kyslíku; v původním článku byla reakční směs před vložením do reaktoru vždy odplyněna, tento krok však prováděn nebyl a případný vliv na průběh reakce tak nelze posoudit.

Metoda C pak byla kombinací výše uvedených. Reakční směs se skládala z výchozí látky, komponent katalytického komplexu (v poměru totožném s metodou A) a 1,5 ml NMP, podmínky mikrovlnného reaktoru byly nastaveny na 160 °C po dobu 10 minut v dynamickém režimu s výkonem max. 150 W. Jelikož ani zde nebyl detekován nárůst tlaku, byla po 5 minutách od počátku reakce zvýšena teplota na 190 °C. Ani tehdy však nebylo zvýšení tlaku pozorováno a po ukončení reakce byla tmavě hnědá reakční směs zfiltrována a vzorek této surové směsi analyzován pomocí GC-MS. Vedle dominantního píku NMP byl pozorován pík o velmi malé integrální intenzitě, avšak svým hmotnostním spektrem odpovídající žádanému 2*H*-pyran-2-onu (**Obrázek 24 B**); na **Obrázek 24 C** jsou zobrazeny fragmenty molekulového iontu *m/z* 96 a základního píku *m/z* 68. Následnou extrakcí byla odstraněna značná část NMP, ethyl-acetátový extrakt světle žluté barvy nicméně odhalil přítomnost dalších vedlejších produktů, viz **Obrázek 24 A**.

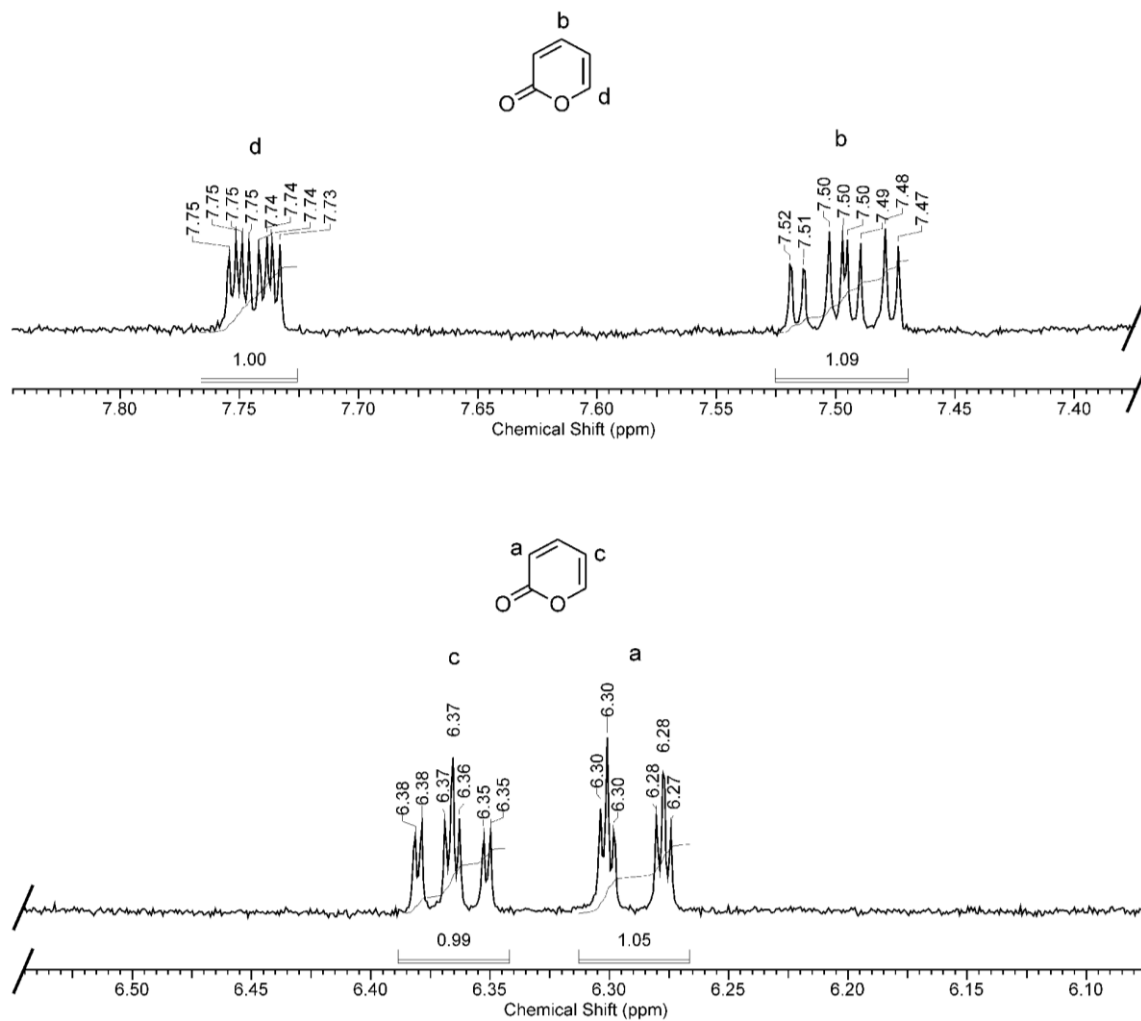


**Obrázek 24:** Analýza produktu reakce (metoda C) pomocí GC-MS: chromatogram (A), hmotnostní spektrum (B) a fragmentační analýza 2*H*-pyran-2-onu (C)

Surová reakční směs byla dále vzata k analýze  $^1\text{H}$  NMR a spektrum 2*H*-pyran-2-onu je patrné na **Obrázek 25**. Chemické posuny čtyř signálů náležících každý jednomu ze čtyř

vodíků sloučeniny **5** se při porovnání s literaturou [29] shodovaly, nicméně přiřazení jednotlivých multipletů konkrétním vodíkům se ukázalo být složitější, jelikož rozdíl chemických posunů ( $\delta$ ) ve srovnání s velikostí interakčních konstant ( $J_{HH}$ ) je malý. Jedná se tedy o spektrum vyššího řádu a interpretace poloh a intenzit linií v těchto případech bývá obtížná; umístění signálů na pomezí oblasti charakteristické pro alkeny a aromatické oblasti jen dále vypovídá o nejednoznačnosti chování *2H*-pyran-2-onu diskutované v kap. 1.1, přičemž komplikované štěpení v důsledku přítomnosti evidentně chemicky neekvivalentních vodíků nikterak neodpovídá relativně snadno interpretovatelným spektrům aromátů. Na základě COSY experimentu a hrubého výpočtu hodnot interakčních konstant bylo však usouzeno, že krajní signály při 6,33 ppm a 7,78 ppm, náleží „krajním“ vodíkům **a**, resp. **d**, jelikož právě mezi těmito signály byla v COSY spektru pozorována nejslabší interakce; **a** je nejvíce stíněným vodíkem a **d** naopak nejvíce odstíněným vlivem záporného mezomerního efektu karbonylové skupiny, přičemž k vysoké hodnotě  $\delta$  vodíku **d** přispívá také fakt, že se nachází vedle heteroatomu kyslíku, jenž může sloužit jako donor elektronů elektronově deficitnímu uhlíku oxoskupiny. Dalším argumentem může také být, že vzájemné umístění signálů **a** a **d** u molekuly *2H*-pyran-2-onu koreluje se vzájemnou polohou signálů **a** a **c** výchozí 2-oxopyran-5-karboxylové kyseliny (viz **Obrázek 23**).

Podíváme-li se na  $^1\text{H}$  NMR spektrum pyran-2-onu z větší dálky, evokují krajní signály svým vzhledem dublety, zatímco o zbývajících signálech uprostřed by bylo možno uvažovat jako o dubletech dubletů; v analogii s 1,2-disubstituovanými aromatickými sloučeninami by prostřední dva signály měly odpovídat vodíkům **b** a **c**. Mezi těmito *dublety dubletů* byla posléze skutečně nalezena přibližně stejná hodnota velké interakční konstanty (6,4 Hz u signálu při 6,41 ppm a 6,8 Hz u signálu při 7,54 ppm), což naznačuje spin-spinovou interakci blízkých jader. Dále *dublet* při 7,78 ppm, přiřazený jako krajní vodík **d**, vykazuje v COSY spektru poměrně silnou korelaci se sousedním signálem (*dubletem dubletů*) při 7,54 ppm; lze se však domnívat, že tento nepatří sousednímu vodíku **c**, nýbrž vzhledem k nalezené hodnotě interakční konstanty 9,6 Hz, srovnatelné s hodnotou nalezenou u *dubletu a*, byl signál přiřazen vodíku **b**. Ačkoli dle zmíněného literárního zdroje signál při 6,33 ppm náleží nikoli vodíku **a** (v poloze 3 heterocyklu), ale vodíku **c** (v poloze 5 heterocyklu) a obráceně signál při 6,41 ppm náleží vodíku **a**, signály ve zde prezentovaném spektru byly přiřazeny na základě racionální úvahy podložené daty z COSY spektra. Nicméně by bylo vhodné v budoucnu provést další analýzy k jednoznačnému přiřazení signálů ke struktuře této látky.

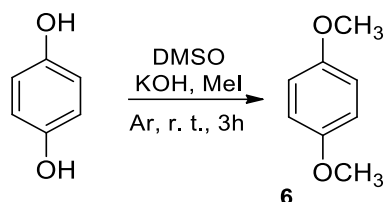


**Obrázek 25:** Část  $^1\text{H}$  NMR spektra 2H-pyran-2-onu

Izolace ani kvantitativní analýza pomocí vnitřních standardů z časových důvodů prozatím provedena nebyla, bude však předmětem dalšího zkoumání, stejně tak další optimalizace podmínek dekarboxylační reakce.

## 9 SYNTETICKÉ KROKY VEDOUcí K 2,5-DIBROM-1,4-BENZOCHINONU

### 9.1 Příprava 1,4-dimethoxybenzenu (6)



Příprava 1,4-dimethoxybenzenu je prvním krokem v syntéze 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu, jenž je druhou ze dvou komponent při fotochemické reakci vytvářející skelet kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny. Ačkoli je 1,4-dimethoxybenzen komerčně relativně snadno dostupný, postup jeho syntézy publikovaný v literatuře [79] byl ověřován vzhledem k bezprostřední dostupnosti hydrochinonu a potřebných reaktantů v inventáři laboratoře a zejména pak k pokusu o zajištění jeho dostatečného množství jako výchozí látky v následujících reakcích.

Klasickým způsobem přípravy etherů je Williamsonova reakce organohalogenů s alkoholem, jenž je deprotonován přítomným hydroxidem za vzniku alkoxidu. Alkoxidový anion provádí nukleofilní atak na primární alkylhalogenid reakčním mechanismem  $S_N2$  a typicky je reakce refluxována k posunutí rovnováhy ve prospěch produktu. Původním cílem publikované methylace za mírných podmínek (resp. za r. t.) s využitím methyljodidu (MeI) a hydroxidu sodného v prostředí dimethylsulfoxidu (DMSO) byla methylace karboxylových kyselin. V typické reakci dle uvedené metody poskytla reakce MeI s karboxylovou kyselinou v přítomnosti směsi hydroxidu draselného (KOH) v DMSO výsledný methylester v 94 % výtěžku během dvou hodin [74]. Tento postup modifikované Williamsovy syntézy byl v rámci experimentální práce aplikován v syntéze dimethyltheru hydrochinonu, jenž obsahuje sekundární alkoholové skupiny. Průběh reakce už za r. t. může být vysvětlen vznikem vysoce bazického aniontu po odtržení protonu z DMSO působením KOH, jenž je špatně solvatován, proto rychle postupuje acidobazickou reakcí s hydroxylovou skupinou hydrochinonu a vzniklý alkoxylát následně podstupuje nukleofilní atak na MeI.

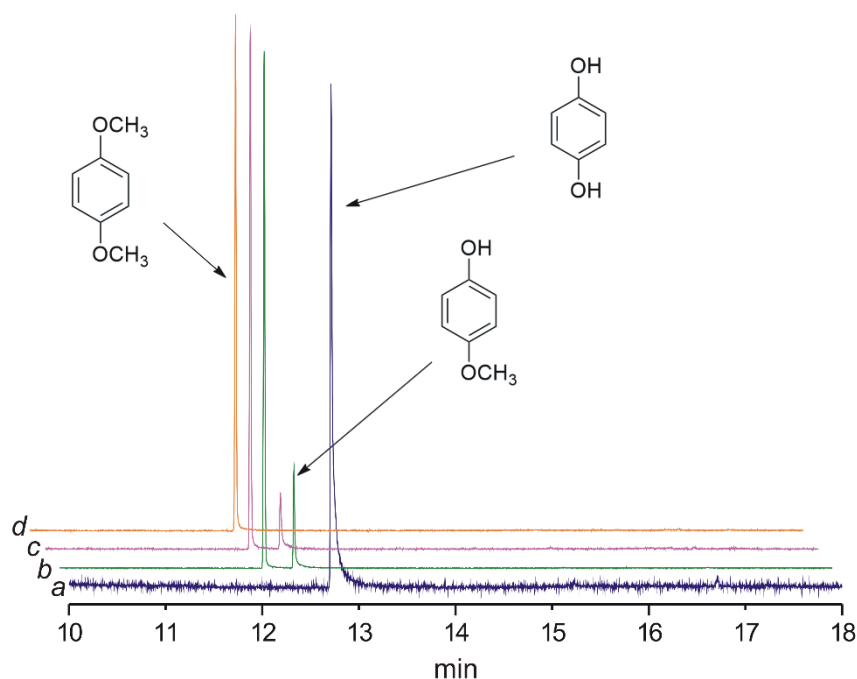
Vzhledem ke skutečnosti, že v reakční směsi vzniká voda, byl první pokus proveden v otevřené soustavě, čili bez předchozích opatření omezujících přítomnost vzdušné vlhkosti; výtěžek této reakce byl však jen asi 6 %. Jelikož KOH je hygroskopický, byl následkem

přítomné vlhkosti ve velké míře degradován zřejmě ještě před započítáním reakce. Rovněž MeI vedle toho, že je vysoce těkavý, podléhá hydrolyze vodou. Následné opakování reakce tedy probíhalo za inertních podmínek, přičemž množství vody vzniklé v reakci by mělo být ihned absorbováno přítomným nadbytkem hygroskopického DMSO a voda by se tak neměla účastnit vedlejších reakcí s reagenty.

Hydrochinon byl před použitím v reakci rekrystalizován z ethanolu, neboť krystaly uskladněného hydrochinonu měly hnědočervený nádech v důsledku degradace působením vzdušného kyslíku, vlhkosti a světla; získané bílé jehličkovité krystaly byly sušeny několik hodin na RVO za zabránění přístupu světla. KOH byl po nadrcení na prášek urychleně přemístěn do baňky a spolu s baňkou žíhán při 120 °C horkovzdušnou pistolí pod vakuem. Po vychladnutí byl do baňky pod inertní atmosférou přidán hydrochinon rozpuštěný v suchém DMSO a za chlazení v ledové lázni byly pod hladinu homogenní reakční směsi nadávkovány dva molární ekvivalenty MeI. Po přidání veškerého methylačního činidla reakce dále probíhala při r. t. a bylo možné pozorovat postupné zabarvování reakční směsi lehce do oranžova. Během reakce odebírané vzorky byly před analýzou na GC-MS extrahovány dichlormethanem (DCM) a promývány vodou. Reakce byla pokaždé ukončena nalitím směsi do demineralizované vody a extrakcí produktu do DCM; extrakt byl následně důkladně promyt vodou k odstranění DMSO. Po opatrném odpaření rozpouštědla na RVO a rozmíchání olejovité kapaliny v methanolu byly vodou vysráženy bílé lesklé šupinkovité krystaly, jejichž analýza pomocí  $^1\text{H}$  NMR odpovídala počtem i posunem signálů hodnotám uvedeným v literatuře.

I přes uvedená opatření byly výtěžky reakce relativně nízké, což nejspíše mohlo být způsobeno nedoběhnutím reakce, jelikož ve vodném zbytku po extrakci byl prostřednictvím TLC detekován nezreagovaný hydrochinon (postupně do hněda se zabarvující spot) a tento roztok se následně stáním na vzduchu a světle zabarvil do hnědočervena. Z důvodu větší afinity k vodné fázi při zpracovávání vzorků proto signál nezreagovaného hydrochinonu při analýzách pomocí GC-MS nebyl pozorován. Na základě změny barvy reakční směsi se lze také domnívat, že hydrochinon ještě v průběhu reakce podléhá vedlejšími reakcemi následkem fotochemické degradace. Pro získání vyššího výtěžku při dalších opakováních reakce by tak mohlo být zabránění přístupu světla k reakční směsi a prodloužení reakční doby. Jelikož produkt 6 za sníženého tlaku sublimuje, došlo pravděpodobně také k určitým ztrátám při odpařování rozpouštědla na RVO, ačkoli byl použit nízkovroucí DCM.

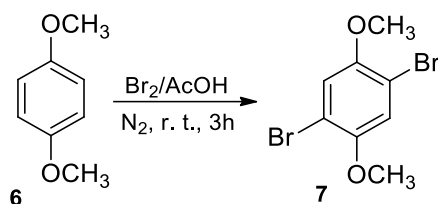




**Obrázek 26:** Záznamy z měření výchozí látky (hydrochinonu), průběhu reakce a krystalu produktu (1,4-dimethoxybenzenu) na GC-MS

**Obrázek 26** ukazuje chromatogramy výchozí látky (*a*), reakční směsi po 30 minutách (*b*), resp. 2,5 hodinách (*c*) od spuštění reakce a krystalu izolovaného produktu (*d*). Doposud se nepodařilo zajistit kvantitativní průběh reakce, poměr 4-methoxyfenolu ku produktu **6** zůstával od prvního měřeného vzorku téměř neměnný, ani po dodatečném přidání 0,5 molárního ekvivalentu MeI vůči výchozí látce nebylo dosaženo zlepšení; veškerý KOH zprostředkovávající vznik reaktivního fenoxylátového aniontu byl pravděpodobně již spotřebován, opatřením tak může být navýšení množství KOH. Při srážení produktu **6** z reakční směsi solvatované v methanolu změnou polarity rozpouštědla lze však získat krystaly čistého 1,4-dimethoxybenzenu, jak ukazuje poslední záznam (*d*) na **Obrázek 26** z analýzy na GC-MS.

## 9.2 Příprava 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu (7)

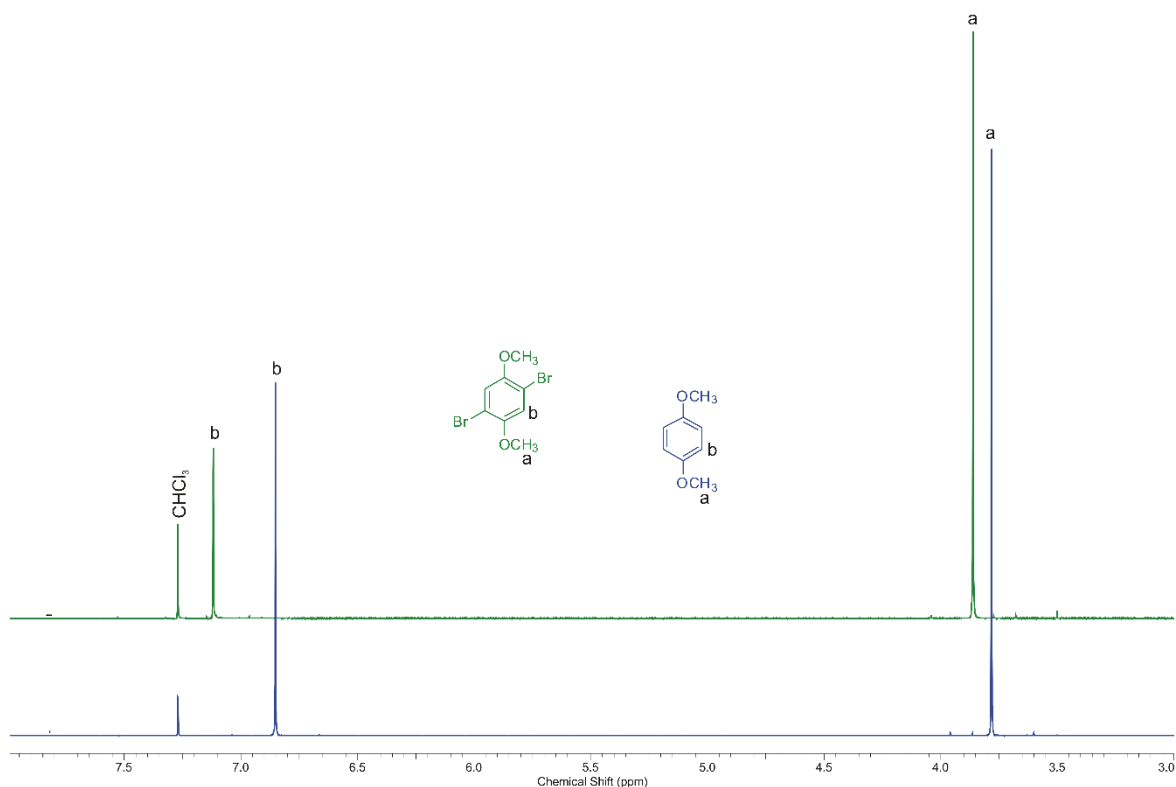


Bromace 1,4-dimethoxybenzenu, jež probíhá mechanismem elektrofilní aromatické substituce na benzenovém jádře, byla provedena v prostředí ledové kyseliny octové. Alternativně byly publikovány bromace molekulárním bromem v prostředí chlorovaných rozpouštědel (CH<sub>3</sub>Cl či DCM), což naznačuje, že úloha kyseliny octové v této reakci není podstatná do takové míry, jako je tomu například v případě elektrofilní substituce anilinu; v tomto případě kyselina slouží k protonaci aminoskupiny, čímž je jednak zablokována nukleofilní povaha dusíkového atomu a jednak jsou tímto aktivovány *ortho*- a *para*- pozice vytvořeného anilinium-acetátu poskytující ve výsledku směs *o*- a *p*-bromanilinu. Lze předpokládat, že v bromaci 1,4-dimethoxybenzenu dochází analogicky k protonaci methoxyskupiny, jelikož však je zde *para* pozice již obsazená, zvýšená elektronová hustota přítomna v pozicích *ortho*- poskytuje nejprve po diagonále symetricky substituovaný 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzen a vzniku vícebromovaného derivátu je pak možno zamezit použitím 2 ekvivalentů Br<sub>2</sub> na množství výchozí látky.

Reakce byla prováděna za vyloučení vlhkosti pod inertní atmosférou N<sub>2</sub>. Krystaly výchozí látky **6** v kyselině octové zakoncentrované frakčním vymrazováním („freeze-thaw“ proces viz kap. 8.2). Vypočítané množství Br<sub>2</sub> bylo k výchozí látce pomalu přidáváno prostřednictvím kanyly zavedené pod hladinu reakční směsi, čímž byly minimalizovány ztráty bromu jeho vypařováním. Vzhledem k malému měřítku, ve němž byla reakce prováděna (107–150 mg výchozí látky), bylo také množství vznikajícího HBr velmi malé a baňka s reakční směsí byla při přikapávání bromu pouze profukována proudem N<sub>2</sub> s vývodem do digestoře; pokud by v budoucnu měla reakce být prováděna z většího množství výchozí látky, bylo by zapotřebí vznikající HBr neutralizovat jímáním do zásaditého roztoku, např. NaOH. Při druhém opakování reakce bylo zabráněno přístupu světla k reakční směsi aluminiovou fólií, přičemž toto opatření mělo spíše preventivní účel a na průběh reakce pravděpodobně nemělo vliv, jelikož výtěžky obou reakcí se pohybovaly kolem 40 %. Reakce byla monitorována na GC-MS a podobně jako tomu bylo u předchozí syntézy 1,4-dimethoxybenzenu, nepodařilo se u reakce zajistit kvantitativní průběh, nýbrž

v reakční směsi byl při obou pokusech v malém množství vždy přítomný monobromderivát (1-2 % dle analýzy ploch píků chromatogramu reakční směsi); další dodatečné množství Br<sub>2</sub> nebylo k reakční směsi přidáváno a reakce byla po 3, resp. 4 hodinách ukončena zředěním demineralizovanou vodou. Po přidavku vody se produkt vysrážel ve formě jemného bílého precipitátu, jenž byl zfiltrován a promýván vodou. K filtrátu bylo přidáno 10 ml EA a poměrně velké množství ledově vychlazené vody, poté byla dvoufázová směs v děličce neutralizována 10% roztokem NaOH a zneutralizovaná vodná fáze byla extrahována dalšími podíly EA. Po vysušení a odpaření rozpouštědla z extraktu byl získán další podíl produktu, přičemž analýza pomocí GC-MS i <sup>1</sup>H NMR prokázala přítomnost čistého 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu.

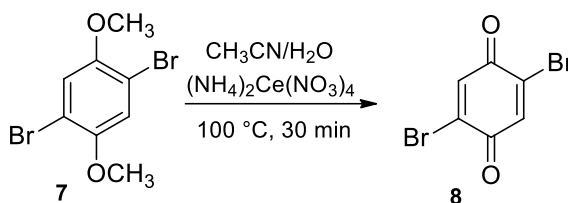
Relativně nízké výtěžky mohly být opět způsobeny zbytkovou vlhkostí vnesenou do reakce s výchozí látkou; brom tak mohl v kyselém prostředí podstupovat vedlejší reakci s molekulou vody za vzniku kyseliny bromné a tímto již nebyl nadále dostupný pro reakci se sloučeninou **6**. Otázkou však v tomto případě zůstává osud nezreagované výchozí látky, jelikož ta nebyla nikdy z reakční směsi regenerována. Při případných opakováních bromace by bylo vhodné 1,4-dimethoxybenzen vysušit např. přesublimováním za vakua.



**Obrázek 27:** Porovnání chemických posunů v <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrech 1,4-dimethoxybenzenu (modré) a 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu (zelené)

Sloučeniny **6** a **7** jsou vícečetně osově symetrické, čímž v  $^1\text{H}$  NMR spektru poskytují shodně dva singletové signály a rozlišit tyto molekuly lze na základě jejich chemických posunů, jak ukazuje **Obrázek 27**. Singlet **b** při 6,85 ppm pro 1,4-dimethoxybenzen (modré spektrum) se nachází na hranici aromatické oblasti, vodíky **b** jsou nicméně vlivem elektrondonorních methoxyskupin více stíněné. Signály 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu (zelené spektrum) jsou pak posunuty více k nižšímu poli v důsledku přítomných elektronegativních atomů bromu, jenž odtahují elektronovou hustotu z aromatického jádra a odstiňují tak sousední protony, přičemž vliv je patrný také na vodících methoxylových skupin – zelený singlet **a** je oproti modrému posunut o 26 Hz.

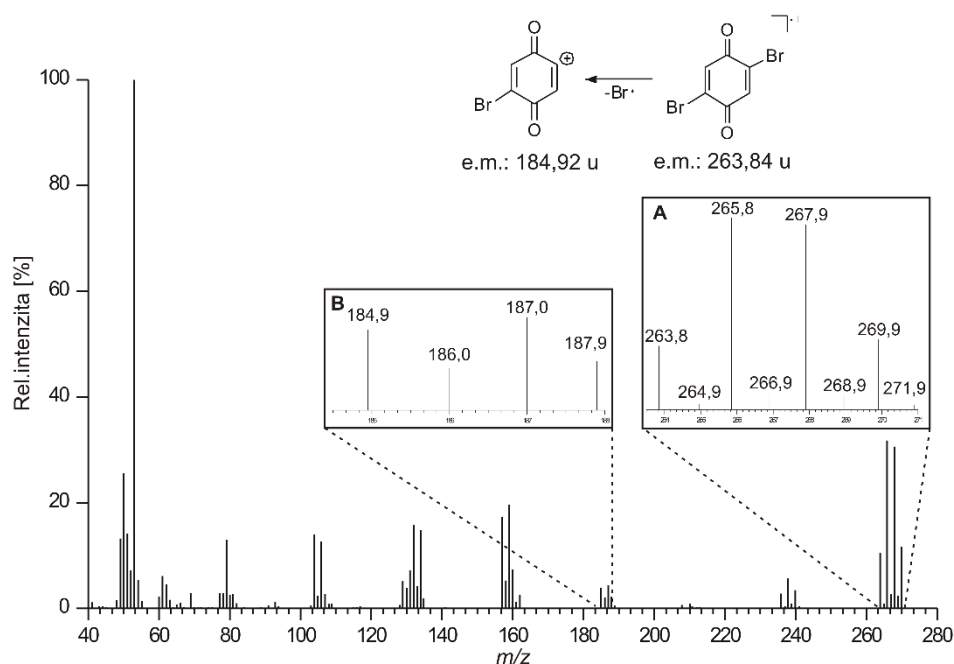
### 9.3 Příprava 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (**8**)



Konečný produkt experimentálně ověřované třístupňové syntézy, 2,5-dibrom-1,4-benzochinon, byl získán z výchozího dibromderivátu **7** jednoelektronovou oxidací použitím dusičnanu diamonium-cerického (dále jen CAN). Reakce probíhala v prostředí polárního aprotického rozpouštědla acetonitrilu (AcCN), kde je sloučenina **7** jen málo rozpustná; reakční směs proto musela být zahřívána k bodu varu rozpouštědla, přičemž látka **7** byla kompletně solvatována již po dosažení teploty 40 °C. Do tohoto vroucího roztoku byl přikapán CAN rozpuštěný ve vodě. Rovněž produkt **8** je v reakčním prostředí málo rozpustný; CAN byl přikapán v průběhu 10 minut a poté bylo zahřívání ukončeno, následným pomalým chladnutím reakční směsi postupně docházelo k precipitaci produktu. Krystaly podvojně cerické soli jsou oranžové, vodný roztok je však intenzivně žluté barvy a stejné zbarvení má také výsledný 2,5-dibrom-1,4-benzochinon ve formě jemného prášku.

Monitoring reakce na GC-MS metodou používanou u všech předchozích reakcí však zpočátku neposkytl žádnou odezvu, chromatogram reakční směsi byl obdržen až zvýšením počáteční teploty na koloně z 50 °C na 100 °C. V hmotnostním spektru dominantního píku s retenčním časem 11,491 minut však klastr domnělého molekulového iontu neodpovídal svým vzhledem očekávanému molekulárnímu klastru sloučeniny obsahující dva atomy bromu (v poměru 1:2:1), ačkoliv monoisotopický signál  $m/z$  263,8 odpovídá vypočtené

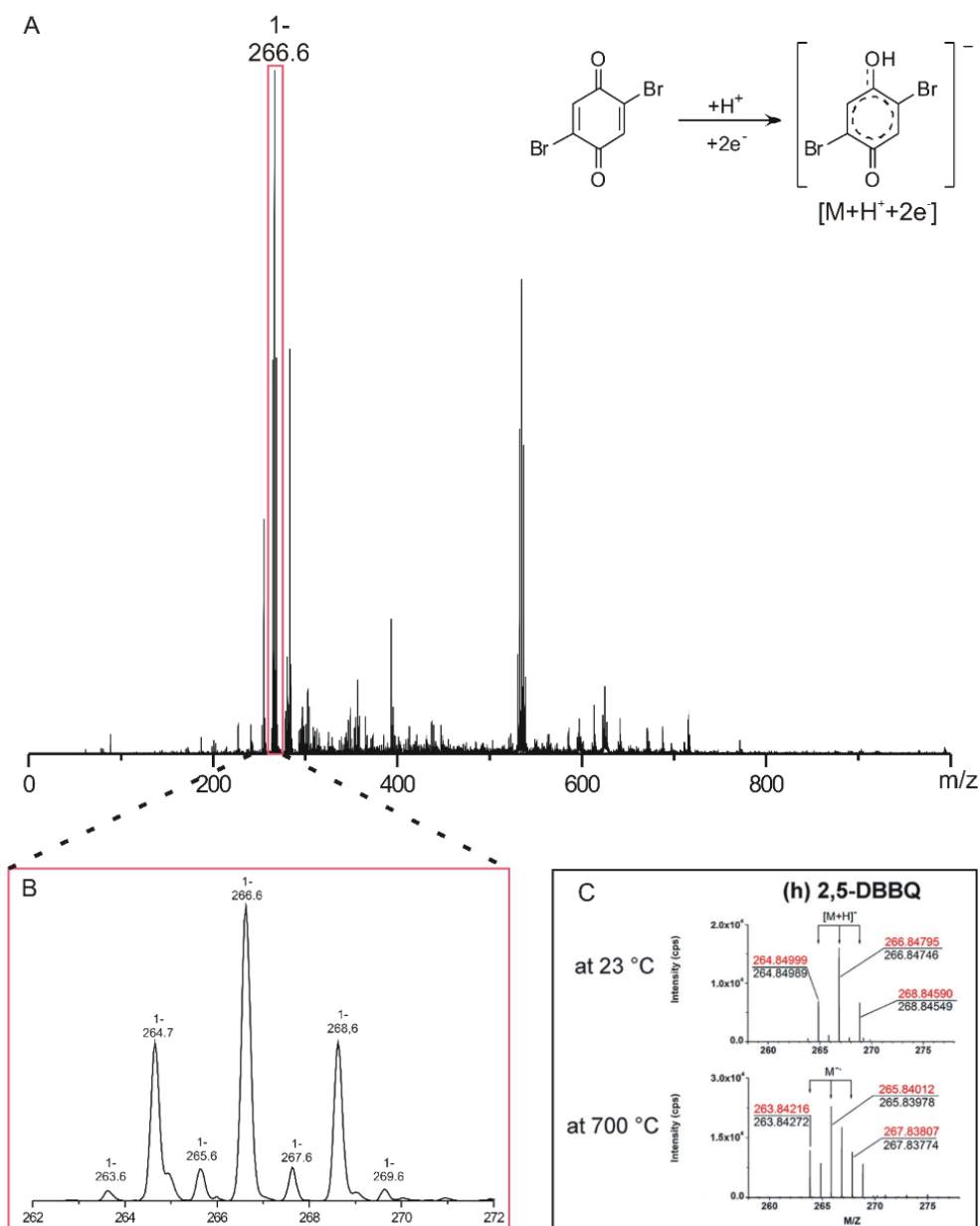
exaktní hmotnosti sloučeniny **8**. Pokud by ve struktuře sloučeniny byly tři atomy Br, jak se jeví z pozorovaného klastru v detailu **A** na **Obrázek 28** nemohl by tento být molekulovým iontem ( $M^+$ ), resp. pozorovaná hodnota  $m/z$  by byla vyšší. V detailu **B** spektra na **Obrázek 28** je dále patrný signál kladně nabitě molekuly, jenž by vznikl ztrátou radikálu bromu z  $M^+$  iontu sloučeniny **8**. K objasnění struktury byla následně provedena série dalších analýz.



**Obrázek 28:** EI-MS spektrum 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu

Hmotnostní spektrum (ESI-MS) prvního řádu produktu diskutované reakce, měřené v negativním módu a při teplotě sušícího plynu 220 °C, je zobrazeno na **Obrázek 29 A**. V detailu **B** spektra na **Obrázek 29** je na první pohled patrný typický vzhled molekulového klastru sloučeniny obsahující dva atomy bromu. Pozorovaný monoisotopický signál  $m/z$  264,7 odpovídá jednou nabitému molekulovému iontu  $[M+H^++2e^-]$  (dále zkráceně jako  $[M+H]^-$ ); vytvoření tohoto iontu (viz ionizační proces na **Obrázek 29 A**) lze vysvětlit povahou základního *o*-benzochinonu jako akceptoru elektronů s vysokou elektronovou afinitou, kdy přímým akceptováním dvou elektronů a jednoho protonu dochází k favorizované aromatizaci cyklu. Na **Obrázek 29 C** je pro porovnání ESI-MS spektrum 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (2,5-DBBQ) publikované v literatuře [100]. Autoři uvádí, že při měření HR-ESI-MS vytváří 2,5-DBBQ dva typy molekulových iontů, zmíněný  $[M+H]^-$  a dále  $M^{\cdot-}$ , jejichž vzájemný poměr pak závisí na teplotě iontového zdroje. Pokud byla teplota zdroje nastavena na 23 °C, byl utvořen výhradně  $[M+H]^-$  ion (monoisotopický pík o exaktní hmotě = 264,849 u), při teplotě 700 °C však přednostně vznikl anionradikál  $M^{\cdot-}$

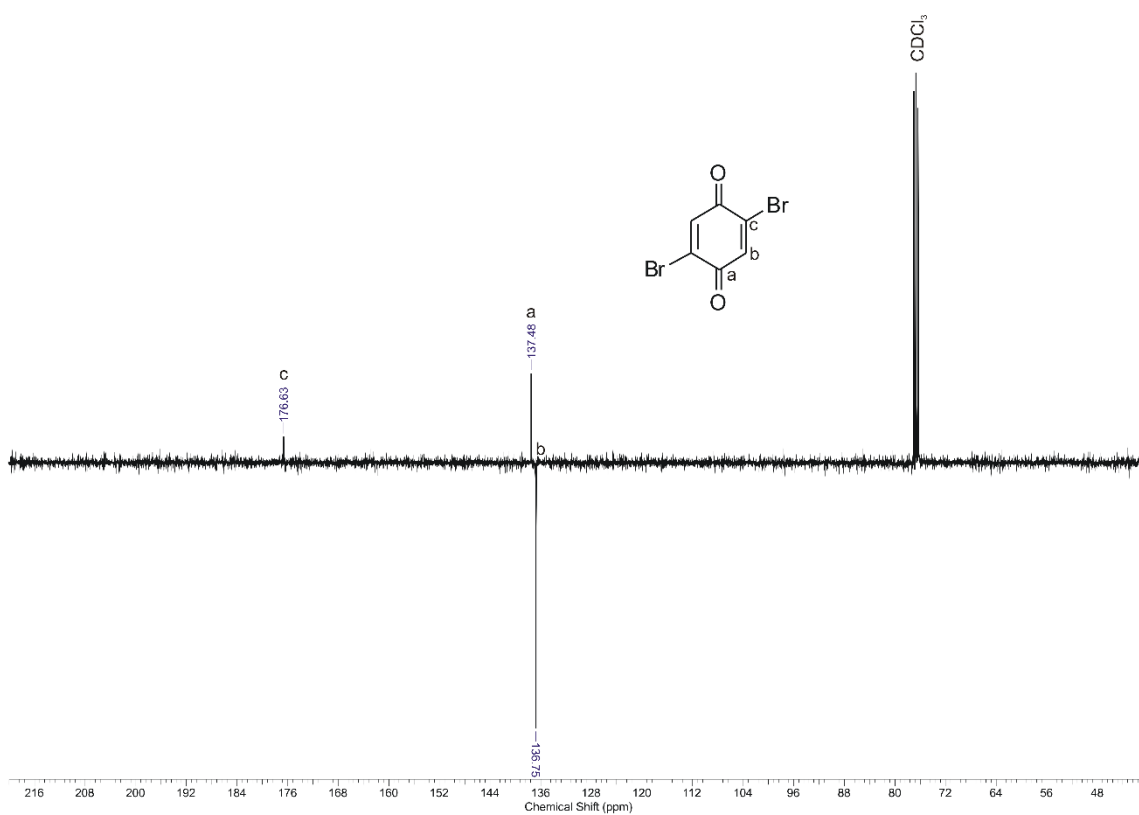
(exaktní hmota = 263,843 u). Efekt teploty iontového zdroje vedoucí ke vzniku dvou typů molekulových iontů se tedy projevil rovněž na podobě molekulového iontu v EI-MS (, jak je patrné při srovnání detailu **A** na Obrázek 28 se spektrem naměřeným při 700 °C v detailu **C** na **Obrázek 29**.



**Obrázek 29:** ESI-MS spektrum prvního řádu 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu a ionizační proces vedoucí ke vzniku  $[M+H^++2e^-]^-$  iontu (A); detail klastru molekulového iontu (B); hmotnostní spektra 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu při 23 °C a 700 °C

Souběžně s ESI byly provedeny také NMR analýzy. Jelikož je molekula 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu symetrická, poskytla v  $^1H$  NMR spektru jediný signál. Singletový signál by ovšem rovněž mohl být poskytnut domnělým tribromderivátem; bez přítomnosti

standardu tedy není jednoznačné, zda integrální intenzita singletu s chemickým posunem 7,49 ppm odpovídá jednomu či dvěma vodíkům. V  $^{13}\text{C}$  NMR spektru lze však pro sloučeninu **8** předpovědět přítomnost tří signálů, jenž také byly skutečně naměřeny; **Obrázek 30** ukazuje spektrum DEPT-135Q experimentu, na jehož základě byl signál při 137,39 ppm přiřazen terciárnímu uhlíku **b**. Signál posunutý k nižšímu poli při 176,63 ppm pak náleží kvarternímu uhlíku **c**, k němuž je připojen elektronegativní atom bromu. Na základě analýzy a porovnání ESI-MS spektra a obdržených hodnot  $\delta$  v  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrech s literaturou [2] byla struktura získaného produktu tímto potvrzena jako 2,5-dibrom-1,4-benzochinon.



**Obrázek 30:** DEPT-135Q spektrum 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu

## ZÁVĚR

Cílem předkládané práce byla příprava 2*H*-pyran-2-onu a 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu, prekurzorů kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny. V šestistupňové syntéze již popsané sloučeniny 2*H*-pyran-2-onu vycházející z furan-2-ylmethanolu byly experimentálně ověřeny první tři reakční kroky. 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanol byl z výchozí látky furan-2-ylmethanolu bez větších potíží připraven v množství jednotek gramů. Následující krok přípravy 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu však poskytoval soustavně nízké výtěžky. Ve třetím kroku vznikající sloučeninu, identifikovanou dle hmotnostního spektra jako 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-ol, se sice ve velmi malém množství podařilo z reakční směsi izolovat, nicméně látka se ukázala jako nestabilní a další krok v sérii reakcí již nebyl proveden. Vzhledem k nízkým výtěžkům (celkový výtěžek tohoto sledu reakcí byl 2,03 %) a obtížné reprodukovatelnosti reakcí této syntetické cesty bylo přistoupeno k syntetické strategii založené na dekarboxylační reakci 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylové kyseliny za dosud nepublikovaných podmínek mikrovlnami asistované reakce. Tato karboxylová kyselina byla získána reakcí 2-hydroxybutandiové kyseliny s kyselinou sírovou. Analýza reakční směsi po provedené dekarboxylaci 2-oxo-2*H*-pyran-5-karboxylové kyseliny za účasti katalytického komplexu mědi a 1,10-fenantrolinu v mikrovlnném reaktoru prokázala přítomnost požadovaného 2*H*-pyran-2-onu, přičemž celkový výtěžek tohoto reakčního postupu není znám, jelikož produkt nebyl prozatím izolován.

Syntéza 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu byla provedena ve třech krocích na základě dostupné literatury. Hydroxylové skupiny výchozího hydrochinonu byly ochráněny *O*-alkylací reakcí s methyljodidem v bazickém prostředí hydroxidu draselného a dimethylsulfoxidu a získaný 1,4-dimethoxybenzen byl následně podroben bromaci elementárním bromem za vzniku 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu. Jednoelektronová oxidace této sloučeniny působením dusičnanu diamonoceričitého poskytla požadovaný produkt v celkovém výtěžku 7,63 %.



## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Grynkiewicz, Gregorz. In: Rahman, Atta-ur. *Advances in Organic Synthesis*. Volume 10. UAE: Bentham Science Publishers, 2018, s. 41-93. ISBN 978-1-68108-743-6.
- [2] Lopéz-alvarado, P., C. Avendaño a J. C. Menéndez. *Synthetic Communications*. 2002, **32**(20), 3233-3239.
- [3] Steed, J. a J. Atwood. *Supramolecular Chemistry*. 2nd Edition. John Wiley & Sons, Ltd., 2009. ISBN 978-0-470-51233-3.
- [4] Jelínková, K., H. Surmová, A. Matelová, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, M. Nečas a R. Vícha. *Org. Lett.* 2017, **19**(10), 2698-2701.
- [5] Pratap, Ramendra a Vishnu RAM. *Tetrahedron*. 2017, **73**(18), 2529-2590.
- [6] Holder, Neville L.. *Chem. Rev.* 1982, **82**, 287-332.
- [7] Joule, John a Keith mills. *Heterocyclic Chemistry*. 5th ed. Chichester: Wiley, 2010. ISBN 978-1-405-19365-8.
- [8] Joule, J. a K. Mills. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. Second Edition. Chichester: Wiley, 2013. ISBN 978-0-470-97122-2.
- [9] Cartwright, G. A. 1992. Disertační práce. University of Edinburgh.
- [10] Van der Pijl, Ferdi, Floris van Delft a F. Rutjes. *EurJOC*. Wiley, 2015, **2015**(22), 4811-4829.
- [11] Achmatowicz JR., O., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska a A. Zamojski. *Tetrahedron*. 1971, **27**(10), 1973-1996.
- [12] Furan Resins. Fink, Johannes. 3rd Edition. Elsevier, 2018, s. 287-301. ISBN 978-0-12-814509-8.
- [13] Furfuryl Alcohol. *Food Chemicals Codex*. 11th Edition. The United States Pharmacopeial Convention, 2018, s. 505. ISBN 978-1-936424-77-1.
- [14] Okaru, A. a D. Lachenmeier. *Toxics* [online]. **5**(1), 9.
- [15] Mariscal, R., P. Maireles-torres, M. Ojeda, I. Sádaba a M. Lopéz Granados. *Energy Environ. Sci.* 2016, **9**, 1144-1189.
- [16] Aldosari, O., H. Alshammari, M. Alhumaimess a I. Wawata. *Turk. J. Chem.* 2019, **43**, 24-38.
- [17] Corma, A., S. Iborra a A. Velty. *Chem. Rev.* 2007, **107**(6), 2411-2502.
- [18] Clauson-kaas, N., F. Limborg a P. Dietrich. *Acta Chem. Scand.* 1952, **6**, 545-550.
- [19] Weinberg, N. a H. Weinberg. *Chem. Rev.* 1968, **68**, 449-511.
- [20] Clauson-kaas, N., F. Limborg a J. Fakstorp. *Acta Chem. Scand.* 1948, **2**, 109-115.
- [21] Ross, S., M. Finkelstein a J.J. uebel. *J. Org. Chem.* 1969, **34**(4), 1018-1020.
- [22] Feringa, B. L. *Recl. Trav Chim. Pays Bas.* 1987, **106**(9), 469-488.
- [23] Keegstra, M., A. Klomp a L. Brandsma. *Synth. Commun.* 1990, **20**(21), 3371-3374.
- [24] Baciocchi, E., S. Clementi a G. Sebastiani. *J.C. S. Chem. Comm.* 1975, 875-876.
- [25] Georgiadis, Minas a Elias couladouros. *J. Org. Chem.* 1986, **51**(14), 2725-2727.
- [26] Lefebvre, Y. *Tetrahedron Lett.* 1972, **13**(2), 133-136.
- [27] Laliberté, R., G. Médawar a Y. Lefebvre. *J. Med. Chem.* 1973, **16**(10), 1084-1089.
- [28] Caddick, S., S. Khan, L. Frost, N. Smith, S. Cheung a G. Pairaudeau. *Tetrahedron*. 2000, **56**, 8953-8958.

- [29] Kotretsou, S. a M. Georgiadis. 2000, **32**(2), 161-167.
- [30] Sisk, S. a R. Hutchinson. *J. Org. Chem.* 1979, **44**(20), 3500-3504.
- [31] Liu, Z., H. Khodr, D. Liu, S. Lu a R. Hider. *J. Med. Chem.* 1999, **42**, 4814-4823.
- [32] Ali, M., N. Bhogal, J. Findlay a C. Fishwick. *J. Med. Chem.* 2005, **48**, 5655-5658.
- [33] Reduction with complex metal hydrides. Trost, B. M. a I. Fleming. Elsevier, 1991, s. 802-806. ISBN 978-0-08-035930-4.
- [34] Tojo, G. a M. I. Fernandez. Chromium-based Reagents. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*. Boston, MA: Springer, s. 1-95. ISBN 978-0-387-23607-0.
- [35] von Pechman, H. *J. Liebigs Ann. Chem.* 1891, **264**, 261-309.
- [36] Cavalieri, L. F. *Chem. Rev.* 1947, **41**, 525-584.
- [37] Zelle, R. M. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008, **74**(9), 2766-2777.
- [38] Wiley, R. H. a N. R. Smith. *Org. Synth.* 1951, **31**, 23.
- [39] Lee, J., G. Pollock, D. Mitchell, L. Kasuga a G. Kraus. *RSC Adv.* 2014, **4**(86), 45657-45664.
- [40] Pfenning, T. *Green Chem.* 2017, **19**, 4879-4888.
- [41] Fahnhorst, G. a T. Hoye. *ACS Macro Lett.* 2018, **7**, 143-147.
- [42] Smith, L. a I. Baxendale. *React. Chem. Eng.* 2018, **3**, 722-732.
- [43] Ashworth, I., M. Bowden, B. Dembofsky, D. Levin, W. Moss, E. Robinson, N. Szczur a J. Virica. *Org. Proc. Res. Dev.* 2003, **7**, 74-81.
- [44] Li, Z., Z. Fu, H. Zhang, J. Long, Y. Song a H. Cai. *New J. Chem.* 2016, (40), 3014-3018.
- [45] Gooßen, L. J., W. R. Thiel, N. Rodríguez, Ch. Linder a B. Melzer. *Adv. Synth. Catal.* 2007, **349**, 2241-2246.
- [46] Zimmerman, H. E., G. L. Grunewald, R. M. Paufler a M. A. Sherwin. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**(9), 2330-2338.
- [47] Shepard, A. F., N. R. Winslow a J. R. Johnson. *J. Am. Chem. Soc.* 1930, **52**, 2083-2090.
- [48] Fried, J. a R. C. Elderfield. *J. Org. Chem.* 1941, **6**, 566-576.
- [49] Nilsson, M. *Acta Chem. Scand.* 1966, **20**, 423-426.
- [50] Björklund, Ch. a M. Nilsson. *Acta Chem. Scand.* 1968, **22**, 2585-2588.
- [51] Cairncross, A., J. R. Roland, R. M. Henderson a W. A. Shepard. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**(10), 3187-3189.
- [52] Cahiez, G., A. Moyeux, O. Gager a M. Poizat. *Adv. Synth. Catal.* 2013, **355**, 790-796.
- [53] Cohen, T. a R. A. Schambach. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**(10), 3189-3190.
- [54] Cohen, T., R. W. Berninger a J. T. Wood. *J. Org. Chem.* 1978, **43**(5), 837-848.
- [55] Gooßen, L. J., F. Manjolinho, B. A. Khan a N. Rodríguez. *J. Org. Chem.* 2009, **74**, 2620-2623.
- [56] Gooßen, L. J., Ch. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange a A. Fromm. *Chem. Commun.* 2009, , 7173-7175.
- [57] Dickstein, J. S., C. A. Mulrooney, E. M. O'brien, B. J. Morgan a M. C. Kozlowski. *Org. Lett.* 2007, **9**(13), 2441-2444.
- [58] Dupuy, S. a S. P. Nolan. *Chem. Eur. J.* 2013, **19**, 14034-14038.

- [59] Miyake, M., M. Shimizu, K. Tsuji a K. Ikeda. *Org. Proc. Res. Dev.* 2016, **20**, 86-89.
- [60] Fang, J., D. Wang, G. Deng a H. Gong. *Tetrahedron Lett.* 2017, **58**, 4503-4506.
- [61] Misra, K., H. Sekhar maity, S. Chanda a A. Nag. *J. Mol. Catal. B Enzym.* 2012, **82**, 92-95.
- [62] Aberg, V., F. Norman, E. Chorell, A. Westermark, A. Olofsson, A. E. Sauereriksson a F. Almqvist. *Org. Biomol. Chem.* 2005, **3**, 2817-2823.
- [63] Jones, G. B. a B. J. Chapman. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 5558-5559.
- [64] Emerson, G. F., L. Watts a R. Pettit. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **87**(1), 131-133.
- [65] Barborak, J. C., L. Watts a R. Pettit. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**(6), 1328-1329.
- [66] Rosenblum, M. a C. Gastonis. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**(19), 5074-5075.
- [67] WU, H., K. Long, Y. Sha et al. *Sci. Total Environ.* 2021, (770), 145277.
- [68] Hydroquinone. *Chemeurope.com* [online]. [cit. 2021-03-29]. Dostupné z: <https://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Hydroquinone.html#:~:text=Hydroquinone%20is%20the%20name%20recommended%20by%20the%20International,1993%20Recommendations%20for%20the%20Nomenclature%20of%20Organic%20Chemistry>
- [69] Dirk, S. M., D. W. Price, S. Chanteau, D. V. Kosynkin a J. M. Tour. *Tetrahedron.* 2001, **57**, 5109-5121.
- [70] Sarauw, E. *J. Liebigs Ann. Chem.* 1881, **209**, 109.
- [71] McElvain, S. M. a E. L. Engelhardt. *J. Am. Chem. Soc.* 1944, **66**, 1077-1083.
- [72] ESSER, T., F. FARKAS, S. MANGHOLZ a U. SÉQUIN. *Tetrahedron.* 1994, **50**(12), 3709-3720.
- [73] Musgrave, O. C. *Chem. Rev.* 1969, **69**, 499.
- [74] Avila-zárraga, J. G. a R. Martínez. *Synth. Commun.* 2001, **31**(14), 2177-2183.
- [75] Palmgren, A., A. Thorarensen a J.-E. Bäckvall. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 3764-3768.
- [76] Barhate, N. B., A. S. Gajare, R. D. Wakharkar a A. V. Bedekar. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 6349-6350.
- [77] Hiremath, U. S. *Tetrahedron Lett.* 2013, **54**(26), 3419-3423.
- [78] Lui, M.Y., K. S. Lokare, E. Hemming, J. N. G. Stanley, A. Perosa, M. Selva, A. F. Masters a T. Maschmeyer. *RSC Adv.* 2016, **6**, 58443-58451.
- [79] Al-shereiqi, A. S., B. J. Boyd a K. Saito. *ChemPlusChem.* 2017, **82**, 1135-1144.
- [80] Lee, K.-S. a J.-S. Lee. *Chem. Mater.* 2006, **18**(18), 4519-4525.
- [81] Chen, X., X. Feng, S. Han et al. *J. Mater. Chem. A.* 2020, **8**, 8706-8715.
- [82] Child, A. D. a J. R. Reynolds. *Macromolecules.* 1994, **27**(7), 1975-1977.
- [83] Natarajan, P., V. D. Vagicherla a M. T. Vijayan. *Tetrahedron Lett.* 2014, **55**(24), 3511-3515.
- [84] Jacob III., P., P. S. Callery, A. T. Shulgin a N. Castagnoli, JR. *J. Org. Chem.* 1976, **41**(22), 3627-3629.
- [85] Pasquini, Ch., A. Coniglio a M. Bassetti. *Tetrahedron Lett.* 2012, **53**(46), 6191-6194.
- [86] Patai, S. a Z. Rappoport, ed. *The Quinonoid Compounds: Volume 2, Part 1.* 1st Edition. John Wiley & Sons Ltd., 1988. ISBN 0-471-91914-4.

- [87] Obach, R. S. a A. S. Kalgutkar, ed. Reactive Electrophiles and Metabolic Activation. Mcqueen, Ch. A. a J. Bond. *Comprehensive Toxicology*. 2nd Edition. Elsevier, 2010, s. 309-348. ISBN 978-0-08-046868-6.
- [88] Kohn a guttmann. *Monat. Chem.* 1924, **45**, 578.
- [89] Kim, S., D. Kim a J. Park. *Adv. Synth. Catal.* 2009, **351**(16), 2573-2578.
- [90] Krohn, K. a J. Vitz. *J. Prakt. Chem.* 2000, **342**(8), 825-827.
- [91] Atkinson, R. C., P. B. D. De La Mare a D. S. Larsen. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. 1983, , 271-279.
- [92] Eaton, P. E. a T. W. Cole. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**, 962-964.
- [93] Eaton, P. E. a T. W. Cole. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**, 3157.
- [94] Chapman, N. B., J. M. Key a K. J. Toyne. *J. Org. Chem.* 1970, **35**(11), 3860-3867.
- [95] Watts, L., J. D. Fitzpatrick a R. Pettit. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**(14), 3253-3254.
- [96] Biegasiewicz, K. F., J. R. Griffiths, G. P. Savage, J. Tsanaktsidis a R. Priefer. *Chem. Rev.* 2015, **115**, 6719-6745.
- [97] Eaton, P. E., M.-X. Zhang, R. Gilardi, N. Gelber, S. Iyer a R. Surapaneni. *Proppelants, Explosives, Pyrotechnics*. 2002, **27**(1), 1-6.
- [98] Reekie, T. A., C. M. Williams, L. M. Rendina a M. Kassiou. *J. Med. Chem.* 2019, **62**(3), 1078-1095.
- [99] Collin, D. E., A. A. Folgueiras-amador, D. Pletcher, M. E. Light, B. Linclau a R. C. D. Brown. *Chem. Eur. J.* 2020, **26**, 374-378.
- [100] Huang, R., W. Wang, Y. Qian, J. M. Boyd, Y. Zhao a X.-F. LI. *Anal. Chem.* 2013, **85**, 4520-4529.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

AR	Achmatowiczova reakce (Achmatowicz Rearrangement)
AcCN	acetonitril
AcOH	kyselina octová
Ar-CO <sub>2</sub> Cu	měďný arylkarboxylát
Ar-Cu	arylměďný intermediát
CA	2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-5-karboxylová kyselina (Coumalic Acid)
CAN	dusičnan diamonoceričitý
CB[ <i>n</i> ]	kukurbit[ <i>n</i> ]uril
CD	cyklodextrin
CID	kolizí indukovaná disociace
DBBQ	2,5-dibrom-1,4-benzochinon
DBDMB	2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzen
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DEE	diethylether
DMB	1,4-dimethoxybenzen
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
E <sup>+</sup>	elektrofil
EA	ethyl-acetát
EPR	elektronová paramagnetická resonance
ESI-IT-MS	hmotnostní spektrometrie s iontovou pastí a elektrosprejovou ionizací
FFA	furfurylalkohol

---

GC-EI-MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií s elektronovou ionizací
HBDA	kyselina 2-hydroxybutandiová (2-Hydroxybutanedioic Acid)
HBQ	halogenbenzochinon
IČ	infračervená spektroskopie
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidon
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu <sup>-</sup>	nukleofil
ROS	reaktivní formy kyslíku (Reactive Oxygen Species)
RVO	rotační vakuová odparka
S <sub>E</sub> Ar	elektrofilní aromatická substituce
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxid
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Struktura hydroxypyryliového kationtu a pyranonů .....	14
Obrázek 2: Kondenzované struktury pyranonů s benzenem .....	15
Obrázek 3: Délky vazeb [Å] 2 <i>H</i> -pyran-2-onu a modelové struktury cyklohexenu.....	15
Obrázek 4: Hydrogenační reakce FFA a dalších furanových sloučenin [16].....	18
Obrázek 5: Pětičlenné heterocykly s vyznačením $\alpha$ - a $\beta$ -pozic .....	18
Obrázek 6: Rezonanční struktury intermediátů S <sub>E</sub> Ar pětičlenných heterocyklů.....	19
Obrázek 7: Mapy elektrostatických potenciálů aromatických systémů – pětičlenné heterocykly v porovnání s benzenem.....	19
Obrázek 8: Návrh mechanismu Cu-katalyzované protodekarboxylace arylkarboxylátů [55] .....	27
Obrázek 9: Retrosyntetické cesty syntézy 2 <i>H</i> -pyran-2-onů [5].....	29
Obrázek 10: Syntéza vysoce substituovaného 2 <i>H</i> -pyran-2-onu kondenzačně-cyklizační reakcí typu <i>a</i> ) [5].....	29
Obrázek 11: Syntéza 2 <i>H</i> -pyran-2-onu kondenzačně-cyklizační reakcí typu <i>b</i> ) [5].....	30
Obrázek 12: Syntéza 3,6-disubstituovaného 2 <i>H</i> -pyran-2-onu kondenzačně-cyklizační reakcí typu <i>c</i> ) [5].....	30
Obrázek 13: Syntéza 4,6-disubstituovaného 2 <i>H</i> -pyran-2-onu Wittigovou reakcí [5] .....	30
Obrázek 14: Syntéza vysoce substituovaného 2 <i>H</i> -pyran-2-onu z $\alpha,\beta$ -nenasyceného ketonu [5].....	31
Obrázek 15: Syntéza 4-hydroxy substituovaného 2 <i>H</i> -pyran-2-onu z intermediálního ketenu [5].....	31
Obrázek 16: Syntéza vícesubstituovaného 2 <i>H</i> -pyran-2-onu z vinyl esteru [9] .....	31
Obrázek 17: Syntéza monosubstituovaného 2 <i>H</i> -pyran-2-onu z 1-methoxy-1,3- <i>trans</i> -butadienu [9].....	31
Obrázek 18: Endogenní redoxní cyklus <i>p</i> -hydrochinon/ <i>p</i> -benzochinon [87].....	39
Obrázek 19: Kuban jako isoster benzenem. Substituent <i>A</i> se nachází nad rovinou, <i>B</i> pod rovinou a <i>C</i> v rovině benzenového cyklu .....	43
Obrázek 20: <sup>1</sup> H NMR spektrum 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethanolu.....	58
Obrázek 21: <sup>1</sup> H NMR spektrum 6-methoxy-2 <i>H</i> -pyran-3(6 <i>H</i> )-onu .....	61
Obrázek 22: Hmotnostní spektrum předpokládané sloučeniny 6-methoxy-2 <i>H</i> -pyran-3(6 <i>H</i> )-olu ( <i>A</i> ) a analýza vzniku fragmentů ( <i>B</i> ) .....	63
Obrázek 23: <sup>1</sup> H NMR spektrum 2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-5-karboxylové kyseliny .....	65
Obrázek 24: Analýza produktu reakce (metoda C) pomocí GC-MS: chromatogram ( <i>A</i> ), hmotnostní spektrum ( <i>B</i> ) a fragmentační analýza 2 <i>H</i> -pyran-2-onu ( <i>C</i> ).....	68
Obrázek 25: Část <sup>1</sup> H NMR spektra 2 <i>H</i> -pyran-2-onu.....	70
Obrázek 26: Záznamy z měření výchozí látky (hydrochinonu), průběhu reakce a krystalu produktu (1,4-dimethoxybenzenu) na GC-MS .....	73

Obrázek 27: Porovnání chemických posunů v $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) spektrech 1,4-dimethoxybenzenu (modré) a 2,5-dibrom-1,4-dimethoxybenzenu (zelené) .....	75
Obrázek 28: EI-MS spektrum 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu .....	77
Obrázek 29: ESI-MS spektrum prvního řádu 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu a ionizační proces vedoucí ke vzniku $[\text{M}+\text{H}^{+}+2\text{e}^{-}]^{-}$ iontu (A); detail klastru molekulového iontu (B); hmotnostní spektra 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu při 23 °C a 700 °C .....	78
Obrázek 30: DEPT-135Q spektrum 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu.....	79



## SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1: Strategie syntézy 2 <i>H</i> -pyran-2-onu vycházející z Achmatowiczovy reakce.....	17
Schéma 2: Adiční a substituční reakce furanu s Br <sub>2</sub> .....	20
Schéma 3: Jeden z možných mechanismů Achmatowiczovy reakce .....	21
Schéma 4: Achmatowiczova reakce s <i>m</i> -CPBA .....	21
Schéma 5: Shrnutí možností syntézy 6-methoxy-2 <i>H</i> -pyran-3(6 <i>H</i> )-onu (2) .....	22
Schéma 6: Část schématu syntézy 2 <i>H</i> -pyran-2-onu podle Kotretsou a Georgiadise .....	23
Schéma 7: Mechanismus syntézy 2 <i>H</i> -pyran-2-onu (6) z kyseliny 2-hydroxybutandiové...	24
Schéma 8: Mechanismus pyrolytické dekarboxylace 2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-5-karboxylové kyseliny .....	25
Schéma 9: Fotochemicky indukované reakce 2 <i>H</i> -pyran-2-onu.....	32
Schéma 10: Fotochemicky indukovaný vznik organometalických komplexů trikarbonylželeza.....	32
Schéma 11: Možnosti přípravy 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu .....	34
Schéma 12: Syntéza 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (21) z hydrochinonu .....	35
Schéma 13: Syntéza 2,5-dibrom-1,4-benzochinonu (21) z <i>p</i> -benzochinonu podle McElvainea a Engelhardta .....	39
Schéma 14: Směs produktů reakce <i>p</i> -benzochinonu s bromem v kyselině octové .....	40
Schéma 15: Syntéza kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny podle Eatona a Colea [93] .....	41
Schéma 16: Fotochemicky indukovaná cykloadiční reakce cyklobutadientrikarbonylželeza na dienofil .....	42
Schéma 17: Syntéza kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny (35) podle Barboraka, Wattse a Pettita .....	42
Schéma 18: Izomerní produkty A a B adiční reakce 2-bromcyklopentadienu .....	44
Schéma 19: Konvergentní syntéza kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny.....	56
Schéma 20: Vznik 6-hydroxy-2 <i>H</i> -pyran-3(6 <i>H</i> )-onu v prostředí zředěné kyseliny [28] .....	60
Schéma 21: Mechanismus kyselé katalyzované hydrolýzy nenasyceného laktonu 2 <i>H</i> -pyran-2-onu [7] .....	67