

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

KATEDRA ORGANICKÉ CHEMIE



PŘESMYKY BENZOTHIAZOYLSULFONYL-KETO-OLEFINŮ
INICIOVANÉ POMOCÍ LEWISOVÝCH KYSELIN

Bakalářská práce

Autor: Lubomír Vojtěch Baar

Studijní obor: Společenské vědy se zaměřením na vzdělávání a chemie pro víceoborové
studium (B7507)

Vedoucí práce: RNDr. Jiří Pospíšil, Ph. D.

OLMOUC 2019

Prohlašuji, že jsem předloženou bakalářskou práci vypracoval samostatně, a použil při tom jen uvedené prameny a literaturu. Tato práce nebyla využita jako závěrečná práce k získání jiného druhu vysokoškolské kvalifikace.

V Olomouci dne 18. 4. 2019

Lubomír Vojtěch Baar

Poděkování

Tato práce by nikdy nevznikla bez podpory mého vedoucího, RNDr. Jiřího Pospíšila, Ph. D. a obrovské pomoci Mgr. Ondřeje Kováče. Za jejich pomoc, rady, trpělivost a vedení jim velice děkuji.

Jmenovitě bych chtěl ještě poděkovat Terezii Forbelské, Janě Karáskové a Radaně Koudelíkové za možnost společně řešit problémy vyskytnuvší se při řešení mé bakalářské práce a za velkou podporu. Svým díkem jsem dlužen také všem svým dalším blízkým přátelům a samozřejmě i rodině – zejména děkuji za ochotu mne vyslechnout.

Mé poděkování patří také Interní grantové agentuře Univerzity Palackého v Olomouci za finanční podporu mého výzkumu. (IGA_PrF_2019_027).

Bibliografická identifikace:

- Jméno a příjmení autora: Lubomír Vojtěch Baar
- Název práce: Přesmyky benzothiazoylsulfonyl-keto-olefinů iniciované pomocí Lewisových kyselin
- Typ práce: Bakalářská
- Pracoviště: Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
- Školitel: RNDr. Jiří Pospíšil, Ph. D.
- Rok obhajoby práce: 2019
- Abstrakt:
- Hlavním cílem této práce bylo prohloubení znalostí nově objeveného přesmyku Smilesova typu katalyzovaného pomocí Lewisových kyselin. Tato reakce byla objevena při studiu Knoevenagelovy kondenzace vedoucí ke vzniku vysoce reaktivních α,β -nenasycených ketosulfonů. Připravené sulfony následně spontánně přesmykovaly za vzniku β -aminokarbonylových sloučenin. V této práci jsem se zabýval zjištěním specifik této reakce a její optimalizací.
- Klíčová slova: Knoevenagelova kondenzace, Smilesův přesmyk, divergentně orientovaná syntéza, β -aminokyseliny
- Počet stránek: 53
- Počet příloh: 1 (13 stran)
- Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Lubomír Vojtěch Baar

Title: Lewis-acid mediated rearrangements
of benzothiazoylsulfonyl-keto-olefins

Type of thesis: Bachelor

Department: Department of Organic Chemistry,
Faculty of Science, Palacký University

Advisor: RNDr. Jiří Pospíšil, Ph. D.

The year of presentation: 2019

Abstract:

The main objective of this work was to deepen the knowledge of newly discovered Smiles- type rearrangement catalysed by means of Lewis acid. This reaction was found during our studies of Knoevenagel condensation used to generate highly reactive α,β -unsaturated ketosulfones. Prepared unsaturated sulfones readily rearrange to give β -amino carbonyl compounds. In this work I focused on the reaction optimization, and scope and limitations determination.

Key words: Knoevenagel condensation, Smiles rearrangement,
divergent-oriented organic synthesis, β -amino acids

Number of pages: 53

Number of appendixes: 1 (13 pages)

Language: Czech

Seznam zkratk:

S_N = nukleofilní substituce

DOS = divergentně-orientovaná syntéza

LA = Lewis acid – Lewisova kyselina

LG = Leaving group – dobře odstupující skupina

EWG = electron-withdrawing group – elektron akceptorní skupina

PG = protecting group – chránící skupina

EDG = electron-donating group – elektron donorová skupina

PT = 1-phenyltetrazol-5-yl (1-fenyltetrazol-5-yl)

BT = benzothiazol-2-yl

Ac = acetyl

AIBN = 2,2'-azobis(2-methylpropionitril), radikálový iniciátor

Ph = fenyl

DIAD = diisopropyl azodikarboxylát

PPh_3 = trifenylfosfin

n - Bu_3SnH = tributylstannan

Me = methyl

TLC = thin layer chromatography – chromatografie na tenké vrstvě

HRMS = high-resolution mass spectrometry – hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením

Eq = ekvivalent

EtOAc = ethylacetát

P. E. = petrolether (směs nepolárních rozpouštědel)

LCMS = liquid chromatography mass spectrometry – kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií

DCM = dichlormethan

NMR = spektroskopie nukleární magnetické resonance

δ = chemický posun

ESI = electron spray ionization – elektrosprejová ionizace

J = štěpící konstanta

Hz = Herz, jednotka frekvence

Obsah

Obsah.....	7
1 Úvod	10
2 Cíle práce	12
3 Literární část.....	13
3.1. Knoevenagelova kondenzace.....	13
3.1.1. Historický úvod	13
3.1.2. Mechanismus reakce.....	13
3.2. Smilesův přesmyk	18
3.2.1. Aktivace migrujícího kruhu	19
3.2.2. Odstupující skupina	21
3.2.3. Nukleofilita činidla	22
3.2.4. Typy Smilesových přesmyků	23
3.2.5. Truce-Smiles přesmyk	23
3.2.6. N – S přesmyk	24
3.3. Předchozí výsledky dosažené v naší výzkumné skupině	25
4 Využití studované problematiky v kontextu středního školství	30
5 Diskuze	31
6 Experimentální část	41
6.1. Obecné informace	41
6.2. Obecný postup přípravy BT-sulfidů.....	41
6.3. Obecný postup oxidace BT-sulfidů.....	42
6.3.1. 1-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)propan-2-on.....	42
6.3.2. 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-fenylethan-1-on.....	43
6.3.3. methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát	43
6.3.4. 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetonitril	44

6.4.	Transesterifikace pomocí $Ti(O-iPr)_4$	44
6.4.1.	isopropyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát.....	44
6.5.	Obecný postup Knoevenagelovy kondenzace	45
6.5.1.	(E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-fenylbut-3-en-2-on	45
6.5.2.	(E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-cyklohexylbut-3-en-2-on.....	46
6.5.3.	(E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(furan-2-yl)but-3-en-2-on.....	46
6.5.4.	(E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(4-methoxyfenyl)but-3-en-2-on	47
6.5.5.	(E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(4-bromofenyl)but-3-en-2-on ...	48
6.5.6.	isopropyl (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-fenylakrylát	48
6.5.7.	(E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-fenylakrylonitril	49
6.6.	Obecný postup Smilesova přesmyku	49
6.6.1.	3-(3-oxo-1-fenylbutyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on	50
7	Závěr	51
	Seznam použité literatury	52
8	Přílohy.....	P1
8.1.	Příloha 1H a ^{13}C NMR spekter připravených látek	P1
8.1.1.	1-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)propan-2-on (5-4c).....	P1
8.1.2.	2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-fenylethan-1-on (5-4b)	P2
8.1.3.	methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát (5-4a)	P3
8.1.4.	2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetonitril (5-4d).....	P4
8.1.5.	isopropyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát (5-4e)	P5
8.1.6.	(E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-fenylbut-3-en-2-on (5-6c).....	P6
8.1.7.	(E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-cyklohexylbut-3-en-2-on (5-6g)	P7
8.1.8.	(E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(furan-2-yl)but-3-en-2-on (5-6h)	P8
8.1.9.	(E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(4-methoxyfenyl)but-3-en-2-on (5-6e)	P9

- 8.1.10. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(4-bromofenyl)but-3-en-2-on (5-6f) P10
- 8.1.11. isopropyl (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-fenylakrylát (5-6j).. P11
- 8.1.12. (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-fenylakrylonitril (5-6d)..... P12
- 8.1.13. 3-(3-oxo-1-fenylbutyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (5-12a)..... P13

1 Úvod

Syntéza přírodních látek a jejich strukturních derivátů vhodných ke studiu biologických a biochemických procesů je v dnešní době jednou ze dvou hlavních náplní syntetické organické chemie. Cílem takovýchto projektů je vyvinutí nových syntetických postupů a strategií, které by nám umožnily v několika málo (typicky třech až pěti) syntetických krocích připravit molekulární struktury s velkou diverzitou (jako např. bicykly, spirosloučeniny...), širokým spektrem funkčních skupin (aminy, amidy, aldehydy...) a jasně definovanou stereochemií (tedy právě jeden enantiomer, diastereoisomer, epimer atd.), a to vše z jediného dostupného „building blocku“ (doslova základního kamene, kterým je optimálně snadno dostupná výchozí látka).¹⁻³

Takovýto úkol – vyvinout reakci/syntetický postup, který umí zároveň tolerovat většinu funkčních skupin i s nimi reagovat; je vysoce stereoselektivní, vede k přípravě obou stereoisomerů či připravuje jak spirocykly, tak heterocykly, se může jevit jako téměř nespílitelný. Přesto se o řešení části tohoto úkolu ve své bakalářské práci pokouším.

Vědomi si toho, že na tuto komplexní problematiku neexistuje jednoduché řešení, rozhodli jsme se v rámci naší výzkumné skupiny přikročit k řešení ze tří stran:

- (1) Vývoj nových syntetických postupů, jež nám umožní z jedné výchozí látky generovat množství různorodých struktur – molekul pomocí jednoduchých rutinních transformací.⁴
- (2) Vývoj nových reagentů, když jsme cíleně modifikovali právě jednu funkční skupinu na polyfunkčním skeletu nejlépe komplexních přírodních látek.⁵
- (3) Vývoj nových intermediátů (tzv. mateřských molekul), které lze snadno selektivně „připojit“ k jednoduchým, nebo i komplexním výchozím látkám, a následně je modifikovat/transformovat do strukturně značně rozdílných látek.⁵

Moje bakalářská práce se zabývá vývojem modifikovaného Smilesova přesmyku, jehož pravděpodobný produkt byl izolován při vývoji nových syntetických intermediátů v rámci předcházejícího projektu ve skupině (Schéma 1 – projekt součástí doktorské práce Mgr. O. Kováče – publikace v přípravě).

Formálně tedy můj projekt spadá do části (1) – vývoje nových syntetických postupů, je však přímým důsledkem projektu (3).

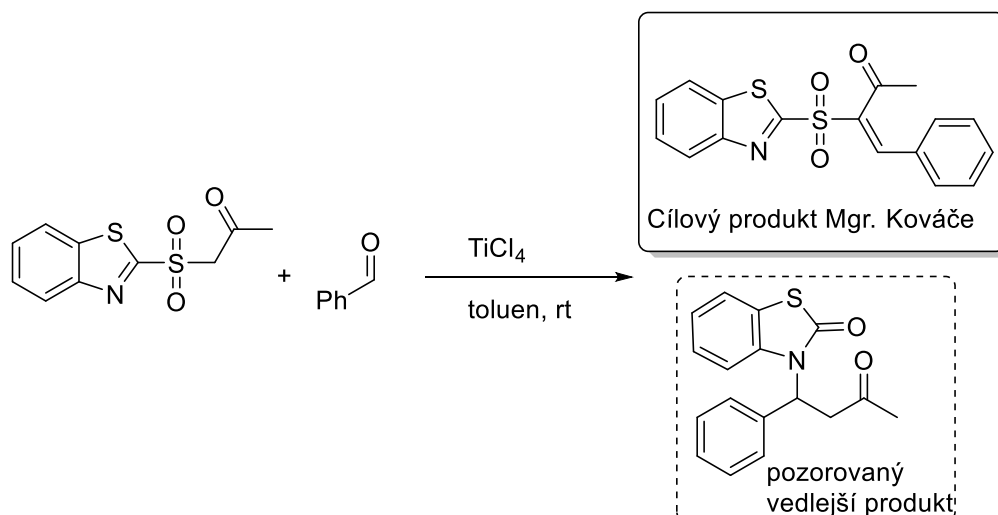


Schéma 1: Reakce vedoucí k objevení přesmyku provedená v rámci projektu Mgr. Kováče

Cíle mé bakalářské práce:

- (a) Shrnout v literatuře známé poznatky o Knoevenagelově kondenzaci, reakci využité k přípravě prekursoru Smilesova přesmyku, a o Smilesově přesmyku – klíčové transformaci mnou zkoumané problematiky.
- (b) Prozkoumat náležitosti přesmyku zobrazeného ze Schématu 1 a pokusit se určit jeho omezení z pohledu reakční výtěžnosti, tolerance funkčních skupin, či užitečnosti Lewisových kyselin.
- (c) Charakterizovat všechny připravené látky pomocí dostupných fyzikálně-chemických metod.

Čtenář mé bakalářské práce se tedy na následujících řádcích a stranách seznámí s teoretickým úvodem do problematiky Knoevenagelovy kondenzace a Smilesova přesmyku (kapitoly 3.1 a 3.2), filosofií naší výzkumné skupiny a dříve dosaženými výsledky, které vedly k iniciaci tohoto projektu (kap. 3.3).

Jakožto student oboru Chemie pro víceoborové studium s uvažovaným přesahem do navazujícího učitelského studia navrhnu aplikaci výsledků tohoto výzkumu do výuky chemie na středních školách a uplatnění při zvýšení učitelských kompetencí (kap. 4).

Následně budu prezentovat výsledky, kterých jsem při řešení zvolené problematiky dosáhl. Prezentaci výsledků doplním diskuzí, v níž nabídnu také stručné shrnutí dosažených závěrů (kap. 5). Podrobný popis experimentů a charakterizaci připravených sloučenin poskytne experimentální část (kap. 6).

2 Cíle práce

V této kapitole bych chtěl čtenáři mé bakalářské práce přiblížit tři hlavní cíle, teze, na nichž je založena moje práce. Tento projekt je přímým důsledkem přípravy pokročilých intermediátů využitelných v kontextu divergentně-orientované syntézy (dále jen DOS) připravitelných pomocí Knoevenagelovy kondenzace, nejprve se zaměřím na Knoevenagelovu kondenzaci. Tuto reakci prováděl v naší výzkumné skupině Mgr. Ondřej Kováč v rámci své dizertační práce (více informací viz kap. 3. 3).

Druhá podkapitola literární části bude vyhrazena Smilesovu přesmyku, tedy reakci, která pravděpodobně nejlépe popisuje mechanismus vzniku vedlejšího produktu pozorovaného při výše zmíněné Knoevenagelově kondenzaci. A konečně třetí část, kapitola 3.3, se bude zabývat výzkumnými projekty naší skupiny, jejichž součástí a důsledkem je tato bakalářská práce. Po krátké odbočce k využití této problematiky na mé zamýšlené dráze středoškolského učitele předložím konkrétní výsledky svého výzkumu v rámci experimentální části a jejich dopad na znalost v oboru organické chemie budu diskutovat a zobecňovat v následné diskuzi.

3 Literární část

3.1. Knoevenagelova kondenzace

3.1.1. Historický úvod

Německý chemik Emil Knoevenagel již na konci 19. století představil sérii kondenzačních reakcí⁶, v nichž vždy reagovala karbonylová sloučenina (aldehyd/keton) s látkou obsahující aktivní methylenovou skupinu – tedy skupinu XCH_2Y – za katalýzy organickou bází, nejčastěji obsahující dusík (amoniak a jeho soli, primární a sekundární aminy). Pro dostatečnou aktivaci methylenové skupiny poslouží dvě skupiny se silným elektron-akceptorním efektem, jako je např. nitro-, kyano- či acylová skupina.⁷

Jednou z prvních reakcí publikovaných samotným Knoevenagelem je kondenzace benzaldehydu **3-1** s ethylacetoacetátem **3-2** za katalýzy piperidinem (Schéma 2). Rozložení produktů této reakce značně závisí na teplotě, při níž je reakce prováděna.⁸ Zatímco při 20 °C vzniká bis-adtukt **3-3**, reakce při 0 °C poskytuje benzyliden-1,3-dikarbonylovou sloučeninu **3-4**.

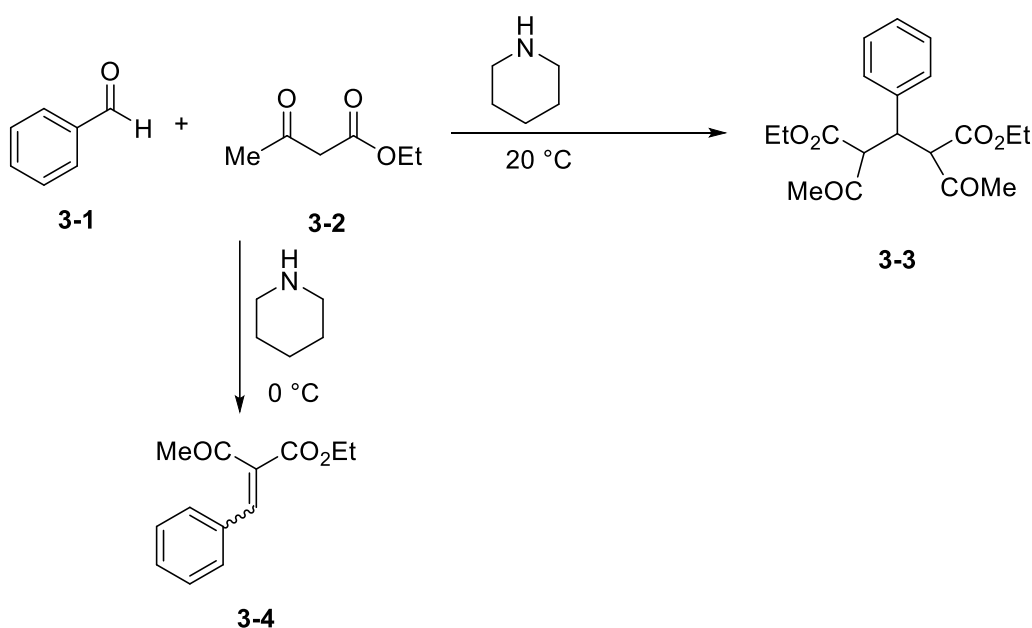


Schéma 2: Kondenzace benzaldehydu s ethylacetoacetátem: vliv teploty na identitu produktů.

3.1.2. Mechanismus reakce

V odborné literatuře jsou popsány a dopodrobna rozebrány dva možné typy mechanismů této reakce. Jedná se o mechanismus Knoevenagelův^{6,9} a Hann-Lapworthův.¹⁰ Pro větší přehlednost ukáží oba mechanismy na příkladu již zmíněné kondenzace benzaldehydu s ethyl-acetoacetátu v přítomnosti piperidinu.

a) Hann-Lapworthův mechanismus¹⁰ (Schéma 3)

V prvním kroku piperidin odštěpuje proton z methylenové skupiny ethylacetoacetátu za vzniku enolátu, který atakuje karbonylovou skupinu benzaldehydu. Následný přenos protonu z piperidinového aniontu na bazičtější alkoholát regeneruje piperidin a zároveň stabilizuje vzniklý β -hydroxy adukt. Tento adukt, který ve směsi existuje v rovnováze se svou protonovanou formou, podléhá v přítomnosti piperidinu odštěpení druhého methylenového protonu z původní methylenové skupiny za odstoupení molekuly H_2O . Graficky je tento proces znázorněn ve Schématu č. 3:

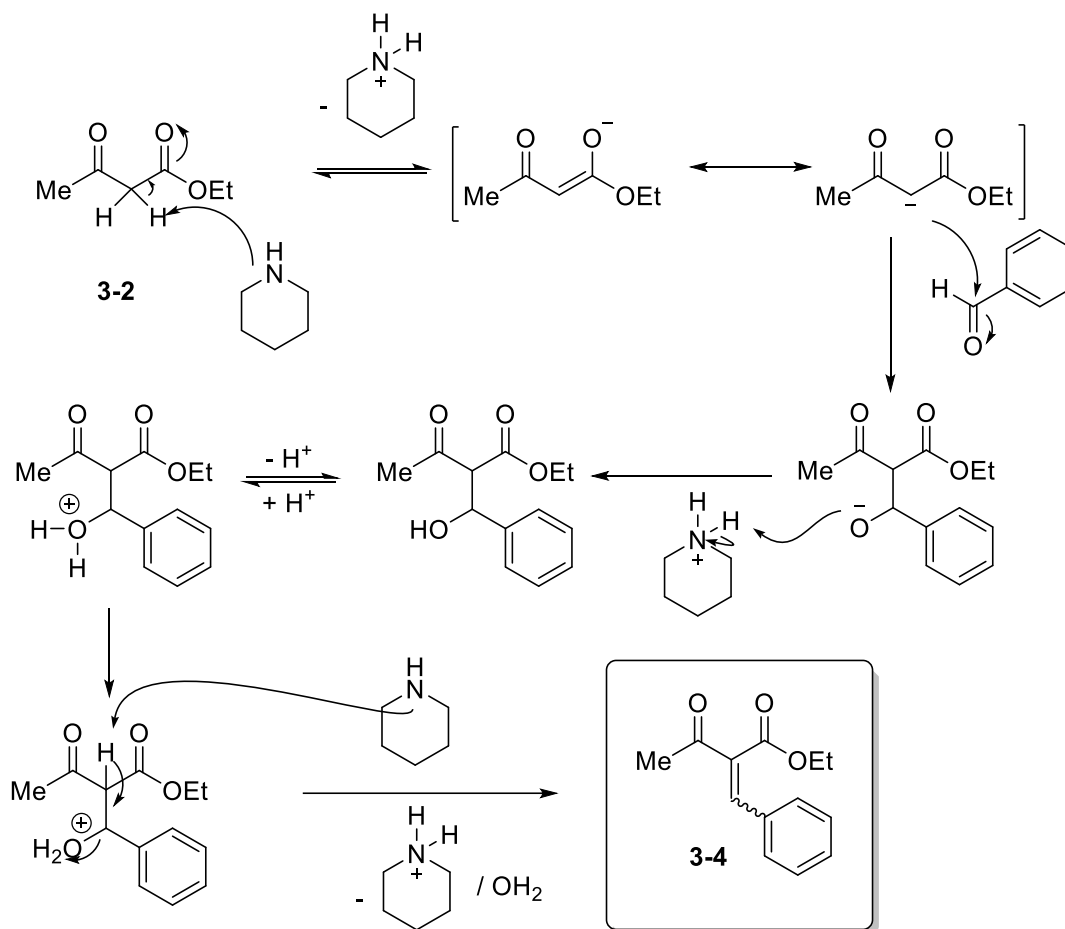


Schéma 3: Hann-Lapworthův mechanismus

Správnost Hann-Lapworthova mechanismus dosvědčuje izolování intermediálních hydroxysloučenin.

b) Knoevenagelův mechanismus^{6,9}

Sám Knoevenagel navrhnul mechanismus „své“ reakce již v roce 1898 pro kondenzaci kyseliny malonové v přítomnosti amoniaku a aromatického aldehydu⁶ (zde představeno na jiné reakci s využitím benzaldehydu a piperidinu, Schéma 4). Pro tento mechanismus rovněž svědčí izolované intermediáty obsahující dusík (v červeném rámečku), které při dalších reakcích poskytly produkty kondenzace. V tomto mechanismu dochází v prvním kroku k vytvoření Schiffovy báze⁷ **3-5**, tedy sloučeniny obsahující vazbu C=N s obecným vzorcem $R_2C=NR'$ (kde $R' \neq H$). V naznačeném mechanismu je pro větší přehlednost Schiffova báze (v podobě intermediátu) vybarvena modře.

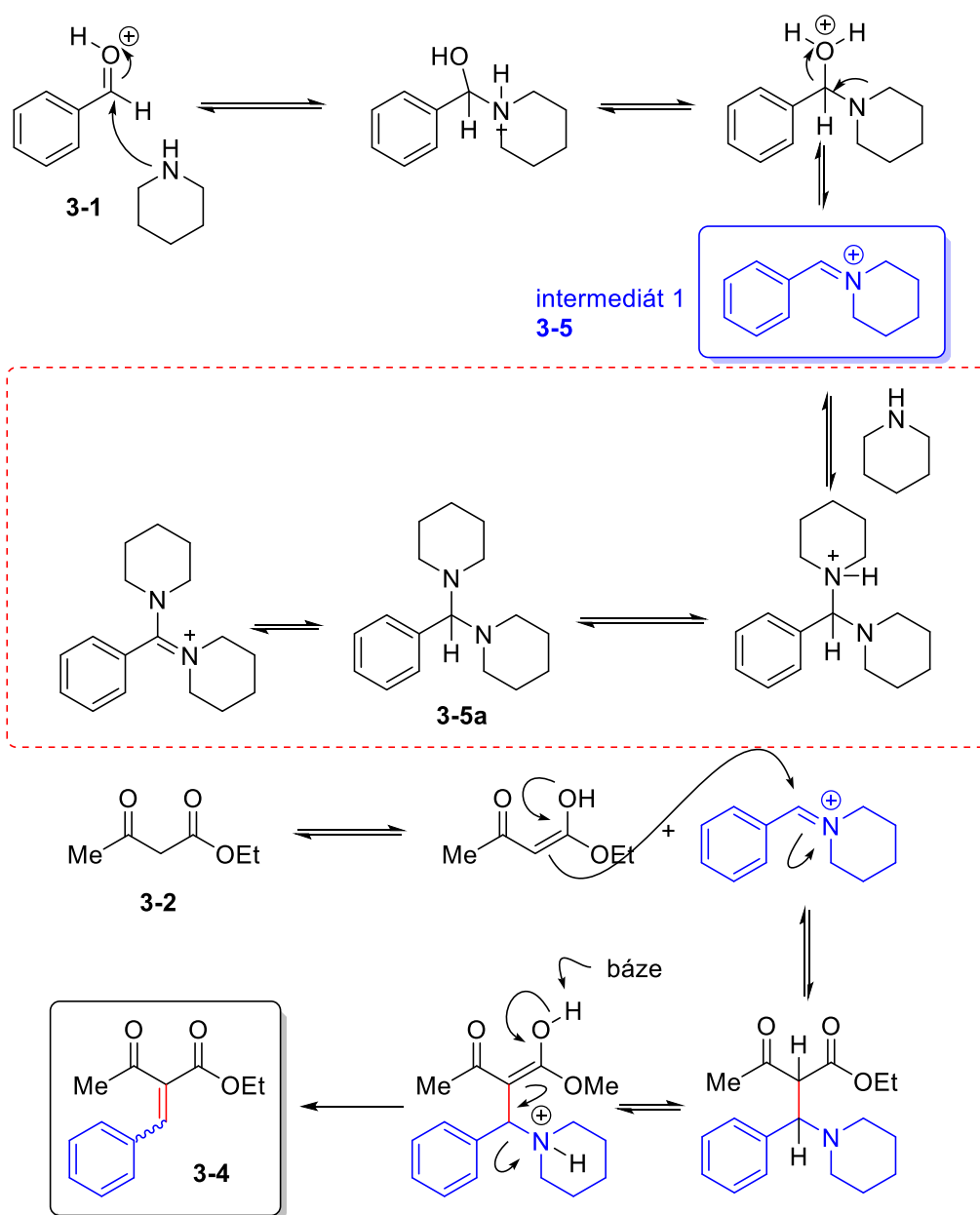


Schéma 4: Knoevenagelův mechanismus

Jak vyplývá z mechanismu, v prvním kroku nedochází k odštěpení protonu na sloučenině RCH_2Y , nýbrž k nukleofilní adici piperidinu na **3-1**. Vznikající intermediát **3-5** se následně účastní dvou reakcí. První z nich, označená červeným rámečkem, je reakce neproduktivní, při níž dochází k adici další piperidinové molekuly. Sloučenina **3-5a** se kondenzace neúčastní a je pouze vedlejším (a také nechtěným) produktem. Sledujeme-li průběh kondenzace, pak se z **3-2** vytvoří enol, který se nukleofilně aduje na intermediát **3-5**. Následně opět dochází k eliminaci piperidinu a vzniká cílový produkt **3-4**, shodný s produktem Hann-Lapworthova mechanismu.

Jones⁷ i Tietze¹¹ se shodují, že není možné učinit obecný závěr, kdy bude který z těchto mechanismů opravdu probíhat. Závisí totiž na reakčních podmínkách, rozpouštědlech, teplotě, substrátech, použitých bázích atp. Obecně se dá říci, že probíhá-li kondenzace v polárních rozpouštědlech nebo se sekundárními/terciárními aminy, je upřednostňován mechanismus s β -hydroxy-intermediátem (tedy Hann-Lapworthův); při použití amoniaku či primárních aminů je pravděpodobnější vznik intermediálních iminů (tedy Knoevenagelův mechanismus).

Primárními produkty těchto reakcí jsou nenasycené sloučeniny, které však mohou podlehnout Michaelově adici za vzniku bis-aduktu, v konkrétním případě výše zmíněné reakce se jedná o adukt 3-3.

Knoevenagelova kondenzace byla v průběhu let intenzivně zkoumána a zobecněna do podoby souboru reakcí karbonylové sloučeniny, aktivované methylenové skupiny (tedy totožně jako u prvních reakcí), ovšem katalyzátory již nejsou výlučně dusíkaté sloučeniny, ale obecně slabé báze. Literatura tak hovoří o kondenzacích katalyzovaných Lewisovými kyselinami, primárními až terciárními aminy či např. KF.¹¹ Zvláště zajímavým v kontextu této práce je výzkum v oblasti katalýzy Lewisovými kyselinami.¹² I v rámci naší výzkumné skupiny se touto problematikou zabýváme, zejména v projektu, který je součástí dizertační práce Mgr. Kováče, v níž se ukázalo, že nejvhodnějším katalyzátorem pro jeho typ Knoevenagelovy kondenzace je $Ti(O-iPr_4)$ (zatím nepublikované výsledky).

Obecně se dá říci, že „revoluce“, resp. vývoj se netýkal pouze použití bází při této reakci. Výběr karbonylových kyselin se také notně rozšířil. Primárně se sice reakce soustředí na aldehydy, protože ketony vykazují o dost nižší reaktivitu, k reakcím je však možné použít i thioketony, iminy, enaminy či acetyly. Často je nutné reakce provádět za poměrně

drastických reakčních podmínek, k tvorbě produktů však dochází.¹¹ Roli pochopitelně hrají také substituenty přítomné na karbonylové funkční skupině – srovnání reaktivity bylo dokumentováno například při kondenzaci kyanoacetamidu se substituovaným benzaldehydem:¹³

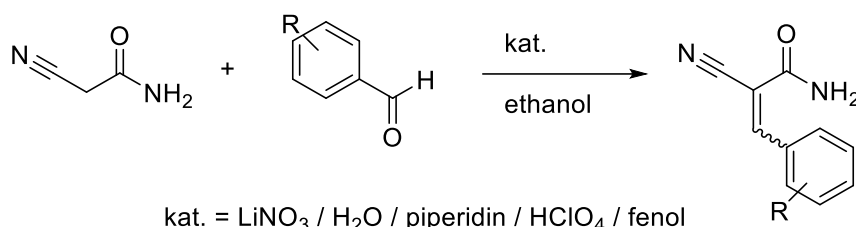


Schéma 5: Experiment Pataie et al. pro posouzení vlivu substituentů.¹³

Sledování reakcí s různými substráty pod vlivem vybraných katalyzátorů vedlo k závěru, že tuto reakci nejlépe katalyzují slabé báze (použit např. LiNO₃, piperidin či voda), a substituce na benzaldehydu je určena rychlostní konstantou reakce a řádem sledované reakce, a to následovně:

Tabulka 1: Výsledky experimentu Pataie et al.¹³

R	p-OMe	H	p-Cl	m-NO₂	p-NO₂
rychlost reakce	nízká	—————	—————	—————	vysoká
řád reakce	nultý	—————	—————	—————	druhý

Po posouzení vlivu aldehydu i katalyzátoru zbývá doplnit několik informací k methylenové skupině, jejíž obecný vzorec je XCH₂Y. Tato skupina, kde X/Y mohou být např. CO₂R, CONR₂, COR, CN, Ar, NO₂, SO₂R¹⁴, SOR, SR je také známa pod názvem C-kyselina. Jones⁷ soudí, že je obtížné zobecnit vliv „kyselosti“ (schopnosti odštěpit proton) této skupiny na výtěžek a na rychlost kondenzace, protože dochází ke směsi vlivu „kyselosti“ této skupiny (termodynamická hodnota) a sterické náročnosti těchto skupin (vliv na kinetiku reakce), takže porovnává pouze specifický substrát RCH₂CO₂Et při reakci s benzaldehydem (**R** viz níže). U této reakce reaktivita klesá v pořadí

R = NO₂ > CN > COMe > CPh > CO₂Et > Ph.

Obecně lze říci, že do hry ovlivňující reaktivitu různě substituovaných methylenových skupin vstupuje několik faktorů – mezi skupinami X a Y totiž může dojít k chelataci,

stérickému bránění či konjugaci. Všechny tyto vlivy znesnadňují určení jednoznačného trendu zobecnitelného na všechny možné kombinace skupin X, Y.⁷

3.2. Smilesův přesmyk

Podobně jako na konci 19. století netušil Knoevenagel, že reakce, kterou provedl, jednoho dne ponese jeho jméno, netušil ani Samuel Smiles, že reakce jím uskutečněná v roce 1930 za asistence L. A. Warrena vstoupí do učebnic vysokoškolské chemie pod jeho jménem coby Smilesův přesmyk.¹⁵

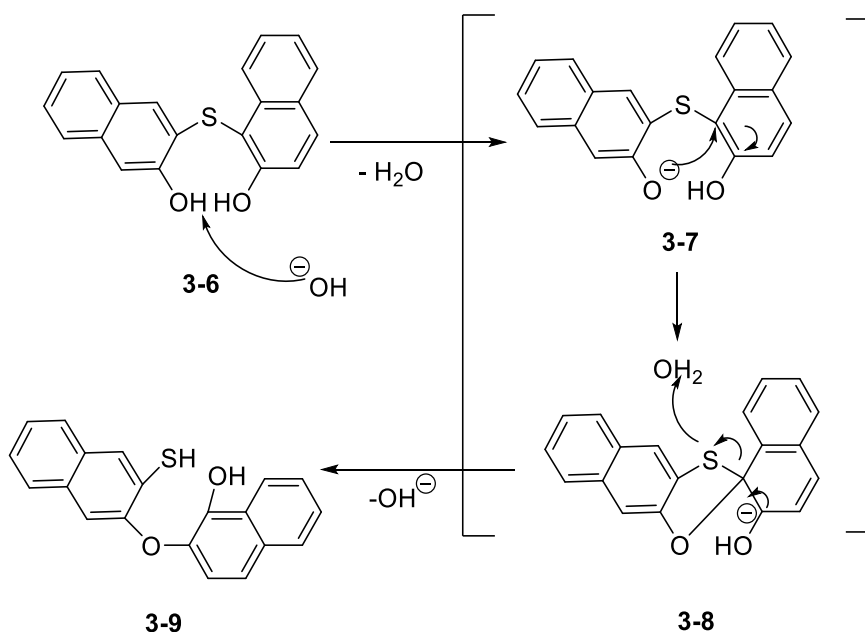


Schéma 6: První publikovaný příklad Smilesova přesmyku.¹⁵

V této bázi katalyzované reakci dochází k odštěpení protonu jedné z naftolových skupin na substrátu **3-6** za vzniku aniontu **3-7** (Schéma 6). Následná *ipso* substituce na aromatickém jádře druhého naftolu umožní vytvoření spirocyklického intermediátu **3-8**, který se následně stabilizuje za vzniku etheru **3-9**.¹⁵

Obecně se tedy jedná o reakci, při níž dochází k migraci aromatického či heteroaromatického kruhu obsahujícího elektrofilní uhlík v hybridizaci sp^2 z jednoho nukleofilu na druhý. Jak je znázorněno (Schéma 6), reakce typicky probíhá přes spirocyklický intermediát a je katalyzována kyselou (sporadický výskyt), nebo bazickou katalýzou (nejčastěji). Migrující kruh musí obsahovat elektrofilní místo, které může podléhat nukleofilnímu ataku a následné *ipso*-substituční reakci (musí být tedy součástí aromatického kruhu). Následný intramolekulární¹⁶ atak probíhá přes spirocyklický

intermediát **3-12** právě pomocí *ipso*-substituce. Reakci lze tedy zobecnit do schématu navrženého ve Schématu 7.

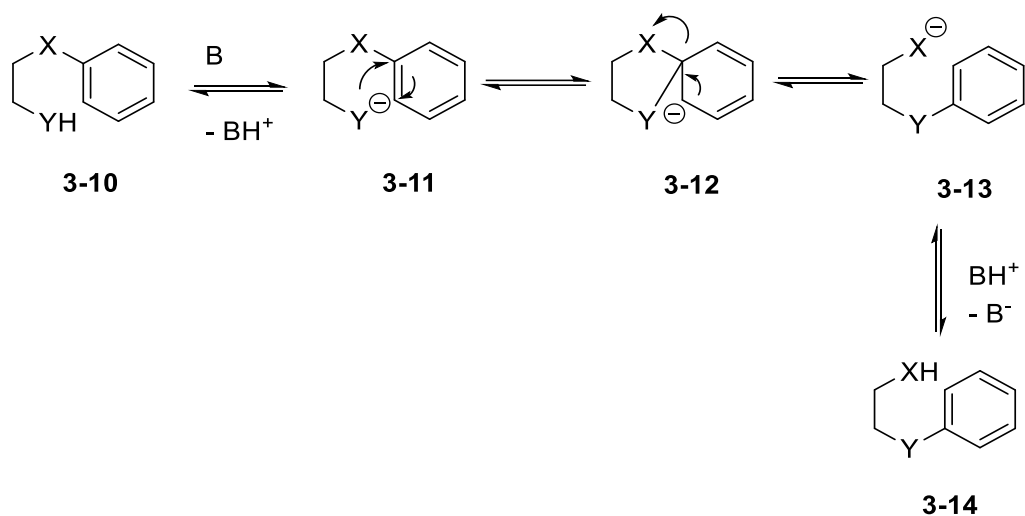


Schéma 7: Obecné reakční schéma Smilesova přesmyku.

Na průběhu reakce mají vliv zejména tři následující faktory:

- aktivace migrujícího kruhu
- odstupující skupina (LG) – přesněji ireverzibilita jejího odstoupení
- nukleofilita reagentu

3.2.1. Aktivace migrujícího kruhu

Bez aktivace migrujícího kruhu přesmyk probíhá buď velmi pomalu, nebo vůbec. Reakce zaznamenaná na Schématu 8 vychází z experimentů provedených S. Smilesem¹⁷ a je na ní zobrazen vliv substituentů na průběh reakce.

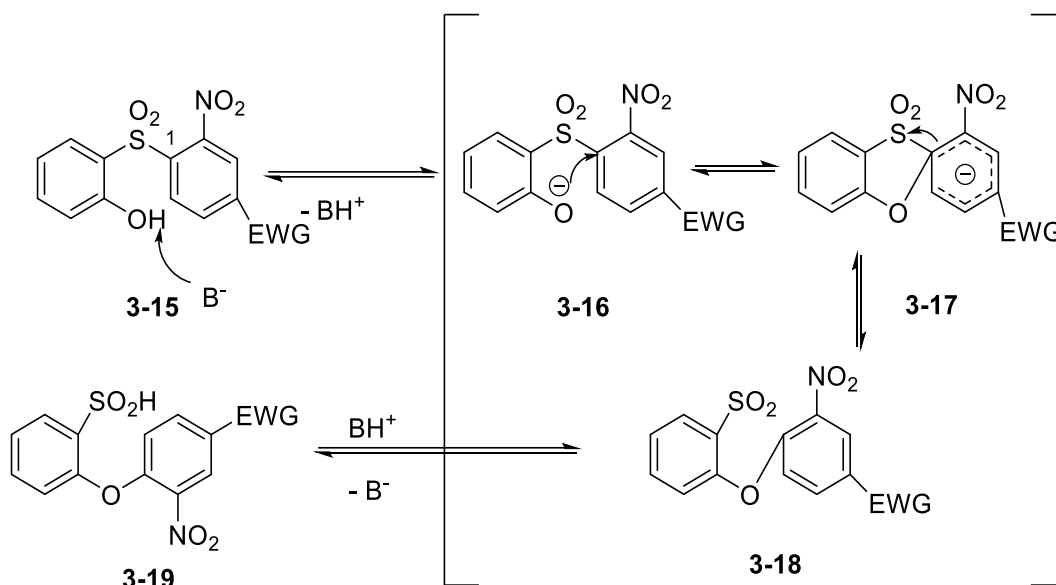


Schéma 8: Zobecnění experimentů Smilese a Galbraitha¹⁷.

Obecně lze říci, že reakce probíhá tím rychleji, čím je větší elektron-akceptorní (EWG) efekt EWG skupiny. Jak dosvědčují data z experimentů provedených Smilesem, přesmyk probíhá při EWG = NO₂, C₆H₅ velice rychle,¹⁷ při EWG = CO₂Na, Cl je reakční doba přibližně 10násobná, kdežto substráty bez EWG (např. s H na jejím místě) poskytují produkt až po 60násobné reakční době.

V rámci reakce tedy hrají roli dva faktory:

- (a) zvýšení elektrofility uhlíku C1¹⁸ (označen ve schématu č. 8 v látce **3-15**)
- (b) stabilizace nově vzniklého spirointermediátu – produktu adice fenolátu na C1.

Smiles již dříve k faktoru (a) dodal, že přesmyk podporuje také snižování stability vazby C1–S. Narůstající elektrofilitu uhlíku C1 tak může kompenzovat elektronově bohatý kyslík fenolátu. Tato situace také pozitivně ovlivňuje výtěžek reakce.¹⁸

Knipe a spolupracovníci určovali rychlost určující krok reakce, a došli k zajímavému závěru: pakliže je reakce prováděna při nízkých koncentracích báze, je tímto krokem deprotonace spirocyklického intermediátu, naopak při vysokých koncentracích báze se krokem určujícím rychlost reakce stává etapa generace intermediátu.¹⁹

Na stabilitu spirointermediátu má vliv také další faktor, a to substituce na migrujícím kruhu. Na substrátu s tetrazolylovým kruhem studoval Altland vliv substituentů na výsledný produkt. Ukázalo se, že substráty s aromatickým zbytkem na tetrazolovém

kruhu poskytly jiný produkt než ty substituované alifatickým zbytkem na tetrazolu (Schéma 9).

Produkt **3-23** (amoniakem mediovaný přesmyk) získal Altland s vysokým výtěžkem 84%. Pakliže byl substituentem na tetrazolu aryl, výtěžky reakce obecně klesaly (při 4-fluorfenylu klesla výtěžnost až na 50 %). Produkt **3-24** získal Altland s nejvyšší výtěžností 60 % při reakci s fenylethanem. Výtěžek pod 50 % se pak uskutečnil např. při reakci s methylem na místě R.²⁰ Při realizaci reakce v bazických podmínkách získal autor stejné produkty, jen v nižších výtěžcích.

Z uvedeného tedy vyplývá, že také povaha substituentu na migrujícím kruhu je pro uskutečnění přesmyku důležitá.

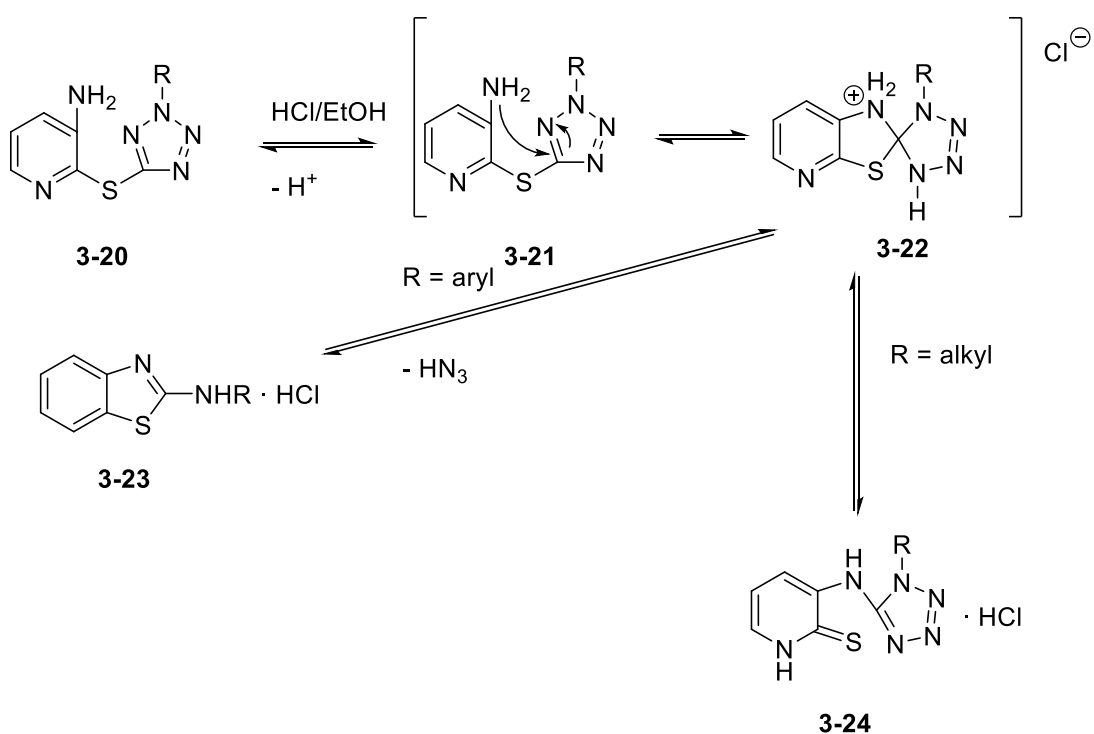


Schéma 9: Altlandem realizovaný přesmyk

3.2.2. Odstupující skupina

Jako jedny z prvních odstupujících skupin (LG) využitelných při Smilesově přesmyku byly popsány sulfidy, sulfoxidy a sulfony.²¹ Vzhledem k využití sulfonů jako odstupujících skupin v mém projektu je vhodné a porovnat tyto tři LG podrobněji.

Smiles k jejich srovnání využil přesmyku nitrodiarylového systému (Schéma 10).²¹ Produkt přesmyku byl izolován pouze při použití SO₂ jako odstupující skupiny. Při LG = SO sice k přesmyku dochází, ovšem produktem je disulfid pocházející

z rozpadnuvší se sulfenové kyseliny. V případě síry v roli odstupující skupiny k žádné reakci nedochází.²²

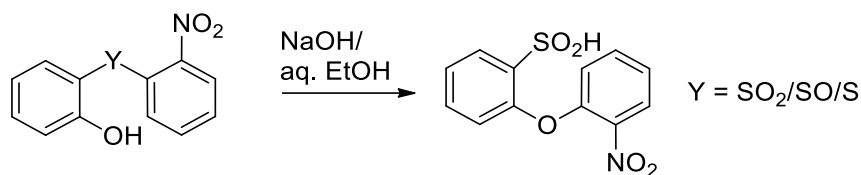


Schéma 10: Experiment Smilese a Warrena

Na základě uvedeného lze tedy vysledovat trend aktivace totožný jako u β -eliminace, a tedy $\text{SO}_2 > \text{SO} > \text{S}$.²³

3.2.3. Nukleofilita činidla

Komplexnost této reakce je obdobná jako u jiných organických reakcí – čím lépe odstupuje skupina, tím slabší může nukleofil být. Založíme-li naši úvahu na mechanismu znázorněném na Schéma 7, pak zkoumané odstupující skupiny – SO₂ a SO – ze systému elektrony odtahují, čímž činí proton YH snáze odštěpitelný.²² To, jak už poukázali Bunnett a Zahler, usnadňuje průběh přesmyku.

Dalo by se očekávat, že vliv nukleofily činidla bude umenšen, pokud LG bude sulfon (SO₂), méně pak v případě sulfoxidu (SO). Pro přesmyk s LG = S je vyžadován silný nukleofil. Studie Evanse a Smilese, která zkoumala přesmyky u *N*-acetylderivátů, ovšem prokázala, že příliš lehce odštěpitelný proton na YH přesmyku brání.²² Vysvětlují to především snížením elektronové hustoty v systému, kdy se záporný náboj vytvoří na Y⁻. Pro substráty se silnější vazbou Y-H naopak lze docílit snadné deprotonace, pokud je reakce prováděna v přítomnosti slabé báze.

Pakliže ale bude reakce probíhat v silně zásaditém prostředí, dojde ke kvantitativní deprotonaci, a jako hlavní produkt reakce nebude izolován produkt přesmyku, ale pouze sůl kyseliny. Autoři výsledky shrnuli do následující tabulky:²²

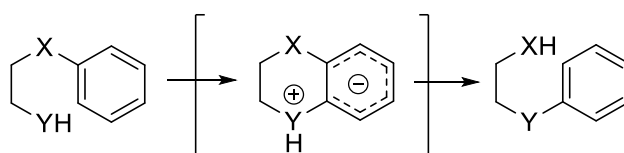


Schéma 11: Reakční schéma pro posouzení vlivu X a Y.

Tabulka 2: Srovnání vlivu nukleofilu na přesmyk

YH	Přesmyk probíhá u X
-NHAc	SO ₂ , SO, S
-NH ₂ Ar	SO ₂ , pravděpodobně i u SO
-SH	O
-OH	SO ₂

3.2.4. Typy Smilesových přesmyků

Vzhledem k rozsahu a účelu práce bude rozpracována jen varianta tzv. přesmyku N – S (tedy přesmyk, který vytvoří novou vazbu C–N na úkor vazby C–S), protože toto je typ přesmyky popisovaný u našich benzthiazolových substrátů.

Literatura dále uvádí přesmyky O – N, O – S, N – N', S – S' a O – O'.²³ Zvláštní a zajímavou modifikací je Truce-Smilesův přesmyk, kterému se věnuje kapitola 3.2.5.

3.2.5. Truce-Smiles přesmyk

Tuto reakci objevil W. Truce se spolupracovníky v roce 1958.²⁴ Jednalo se o přesmyk arylsulfonu v přítomnosti *n*-butyllithia (Schéma 12):

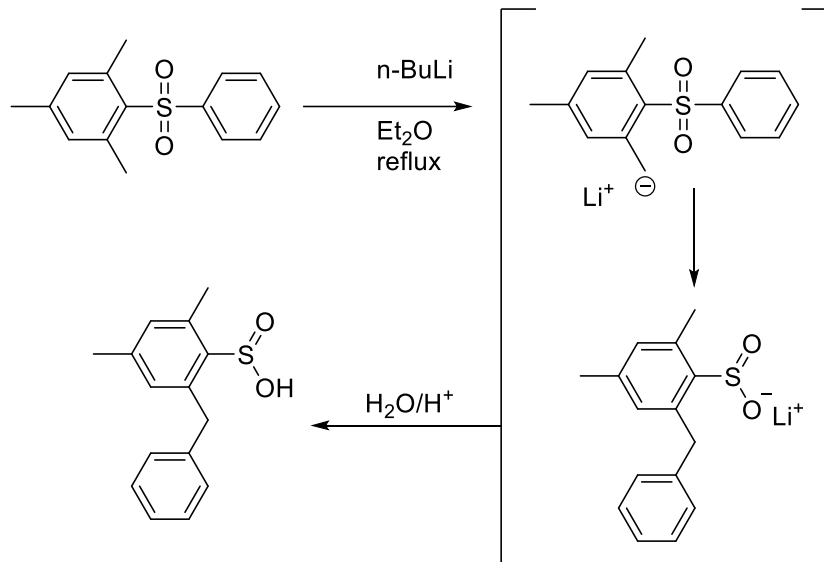


Schéma 12: Truce-Smilesův přesmyk²⁵

Pro uskutečnění tohoto typu přesmyku je nutné připravit *in situ* vysoce reaktivní karbanion, žádná další aktivace – a to ať již nukleofilu nebo odstupující skupiny – není nutná. Vzhledem k tomu, že pK_a karbanionů bývá poměrně vysoké (typicky 40-65), jsou pro odtržení protonu voleny silné báze, nejčastěji organolithné báze. Karbanion generovaný *in situ* pak reaguje via *ipso*-substituci na aromatickém kruhu, na níž je

zpravidla navázán heteroatom (přesmyky C–C nejsou v literatuře takřka vůbec popsány)²⁵. Tím vzniká spirocyklický Meisenheimerův komplex **3-25**, obsahující typicky tři až šestičlenný kruh. Dle publikovaných experimentálních údajů je pro přesmyk neoptimálnější z pohledu reakční kinetiky tvorba pětičlenného spirocyklu, v němž je dosaženo optimální blízkosti nukleofilu a elektrofilu za současné minimalizace vnitřního pnutí a elektrostatických interakcí.²⁵ Reakci tohoto typu pak zahrnuje Schéma 13. Při této reakci jsou X a Z heteroatomy, které se do přesmyku samotného nezapojují, slouží pouze pro stabilizaci substrátů – jedná se o prvky umožňující delokalizaci a stabilizaci vytvořených (částečných) nábojů, čímž přesmyk de facto umožňují.

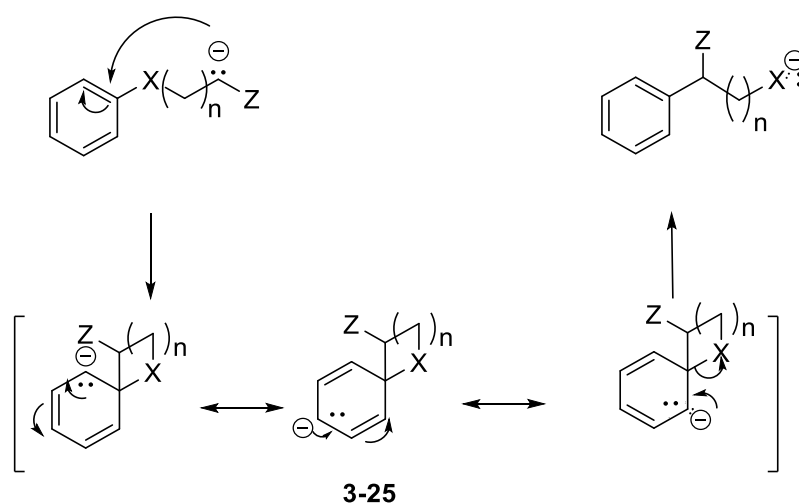


Schéma 13: Obecné schéma Truce-Smilesova přesmyku

3.2.6. N – S přesmyk

Je velice zajímavé, že jeden z prvních přesmyků, který byl uskutečněn v kyselém prostředí (v přítomnosti Brønstedovy kyseliny), spadá právě do této kategorie. Rodig pro kyselou katalýzu využil substrát obsahující dva pyridinové kruhy, tedy heterocykly s bazickým atomem dusíku. Tyto funkce se totiž snadno protonizují a usnadňují tak následnou klíčovou S_N reakci (Schéma 14). Při této reakci proběhl přesmyk velmi snadno a za poměrně vysokých výtěžků (Tabulka 3).

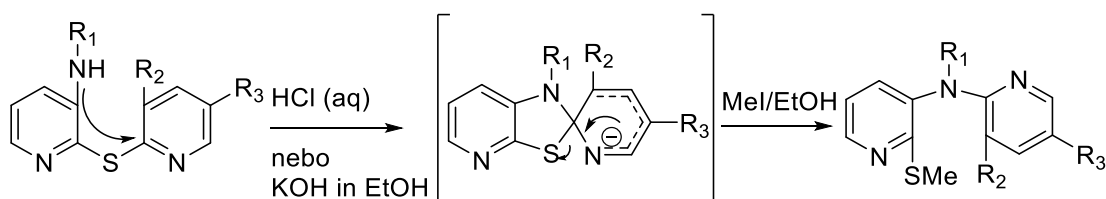


Schéma 14: Jeden z prvních kyselě katalyzovaných Smilesových přesmyků: porovnání kyselě katalyzované reakce s bazicky katalyzovanou reakcí.²⁶

Tabulka 3: Výsledky experimentů Rodiga et al.

R₁	R₂	R₃	Výtěžek HCl	Výtěžek KOH
H	NO ₂	H	95 %	48 %
H	Me	NO ₂	82 %	55 %
Ac	Me	NO ₂	93 %	54 %

Výše předložený výběr výsledků jen ilustruje, že i katalýza Brønstedovou kyselinou se u přesmyků může ukázat v závislosti na substrátu jako výhodnější. V tomto případě stejné substráty přesmykované v bazickém (nebo i neutrálním) prostředí přinesly ve většině případů nižší výtěžky.²⁶ Rodig to vysvětluje protonací pyridinového dusíku, který usnadňuje nukleofilní substituci – tento mechanismus byl u dusík obsahujících heterocyklů prokázán již C. K. Banksem v letech druhé světové války.²⁷ V tomto případě je navíc anilinový dusík přítomný v substrátu natolik nukleofilní, že i hůře odstupující sulfid se přesmykne na thiol, respektive na jeho methylovaný thioether.

3.3. Předchozí výsledky dosažené v naší výzkumné skupině

Výzkum ve skupině Jiřího Pospíšila, jejímž jsem členem, a kde jsem zpracovával svoji bakalářskou práci, se soustředí na tři hlavní výzkumné oblasti:

a) Syntéza a design polyfunkčních reagentů pro divergentně-orientovanou syntézu

Tato oblast byla již popsána v úvodu práce. Jedná se o využití syntetických metod k přípravě přírodních látek. V centru našeho zájmu jsou zejména substráty obsahující heterocyklické sloučeniny na bázi benzthiazolu (BT) či fenyltetrazolu (PT). Cílem tohoto projektu je příprava nových reaktivních intermediátů, které by nám umožnily připravit strukturně různorodé látky s vysokou funkcionalizací. Několik takovýchto reagentů již bylo připraveno, viz Schéma 15. Jedněmi z cílových molekul vyvíjených pro tuto metodologii byly i produkty Knoevenagelovy kondenzace, jejichž syntéza pak stála na počátku tohoto projektu.

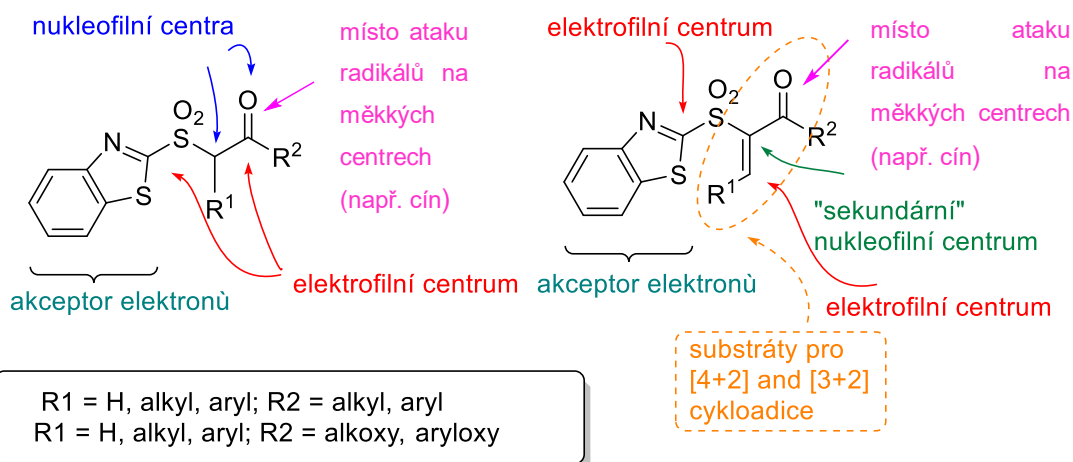


Schéma 15: První dvě generace multifunkčních reagentů vyvinutých v naší skupině.

Z praktického hlediska jsme již některé z vyvinutých reagentů úspěšně využili v oblasti organické syntézy a modifikace přírodních látek, konkrétněji při přípravě modifikované molekuly ingenolu⁵ (Schéma 16; protirakovinná aktivita, jeho derivát využíván při léčbě rakoviny kůže).

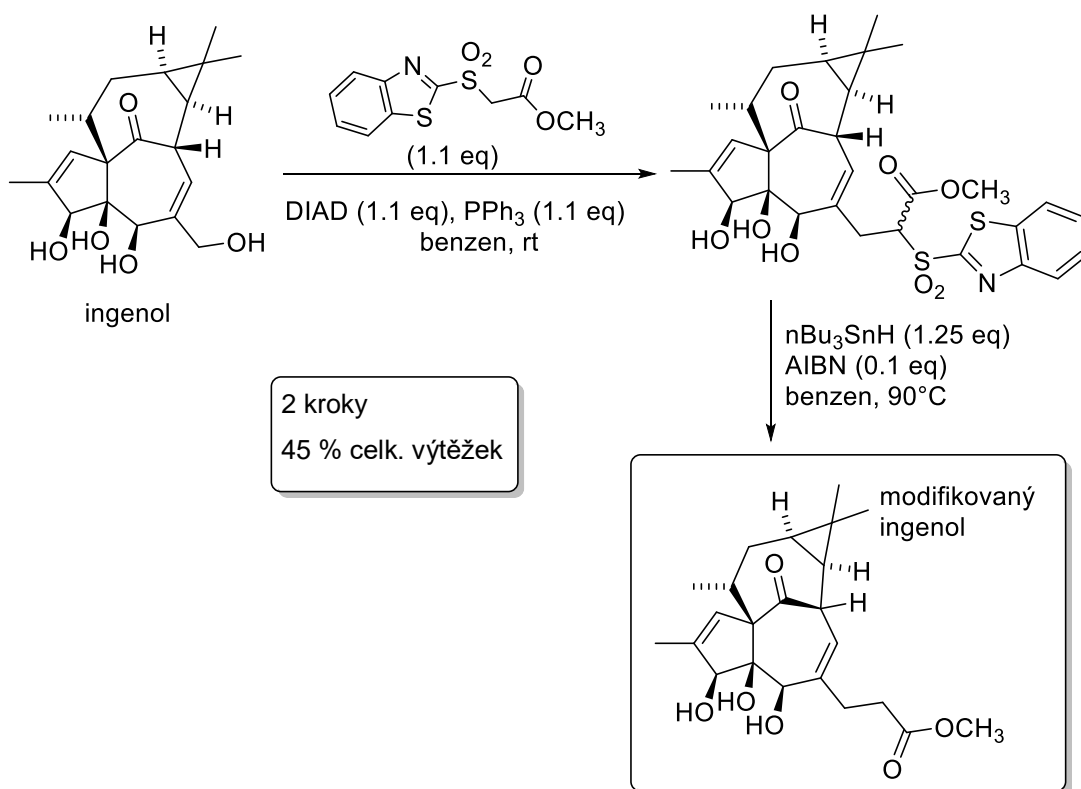


Schéma 16: Modifikace ingenolu na pozici C20 – rozšíření řetězce o jeden uhlíkatý atom.

b) Gibereliny a ent-kaureny

Tento projekt se zabývá zemědělským využitím rostlinných růstových hormonů – giberelinů. Tyto látky, které se v rostlinách vyskytují v μg až pg množstvích, jsou nezbytné pro hladký vývoj kulturních (ale i nekulturních) plodin. K dnešnímu dni je známo celkem 137 zástupců této skupiny látek označených giberelin A_{1-137} . Jedním z viditelných výsledků je například produkce bílých hroznů neobsahujících žádná semena (stačí jedenkrát ve vhodném vegetativním cyklu aplikovat vodný roztok giberelinu A_1).

V rámci skupiny pak pracujeme na několika podprojektech zaměřených na následný vývoj těchto látek – (a) identifikaci několika ještě nepopsaných/neidentifikovaných giberelinů, (b) vývoj nových derivátů, které by ovlivnily vývoj cílových plodin (snížit růst stonku/urychlit zrání/atp.), a (c) zjistit, jak tyto látky interagují s lidským organismem, popřípadě je modifikovat tak, aby měly protizánětlivé anebo protinádorové účinky.

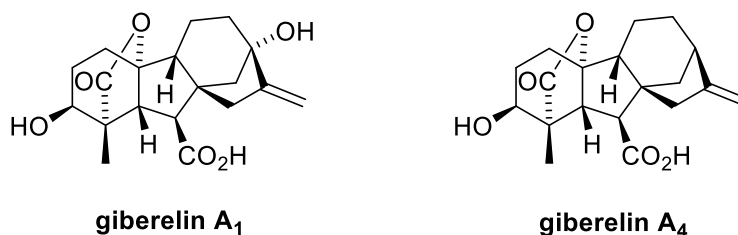


Schéma 17: Biologicky nejvíce relevantní zástupci třídy giberelinů

c) Přírodní sekundární metabolity odvozené od fenylnopropanoidů – zejména pak jejich dimery (lignany a neolignany)

V rámci tohoto projektu se ve skupině zaměřujeme na přípravu biologicky aktivních látek lignanového a neolignanového typu (Schéma 18). Hlavním cílem je vyvinout nové metodologie umožňující snadnou a rychlou přípravu těchto strukturně značně komplexních rostlinných sekundárních metabolitů.

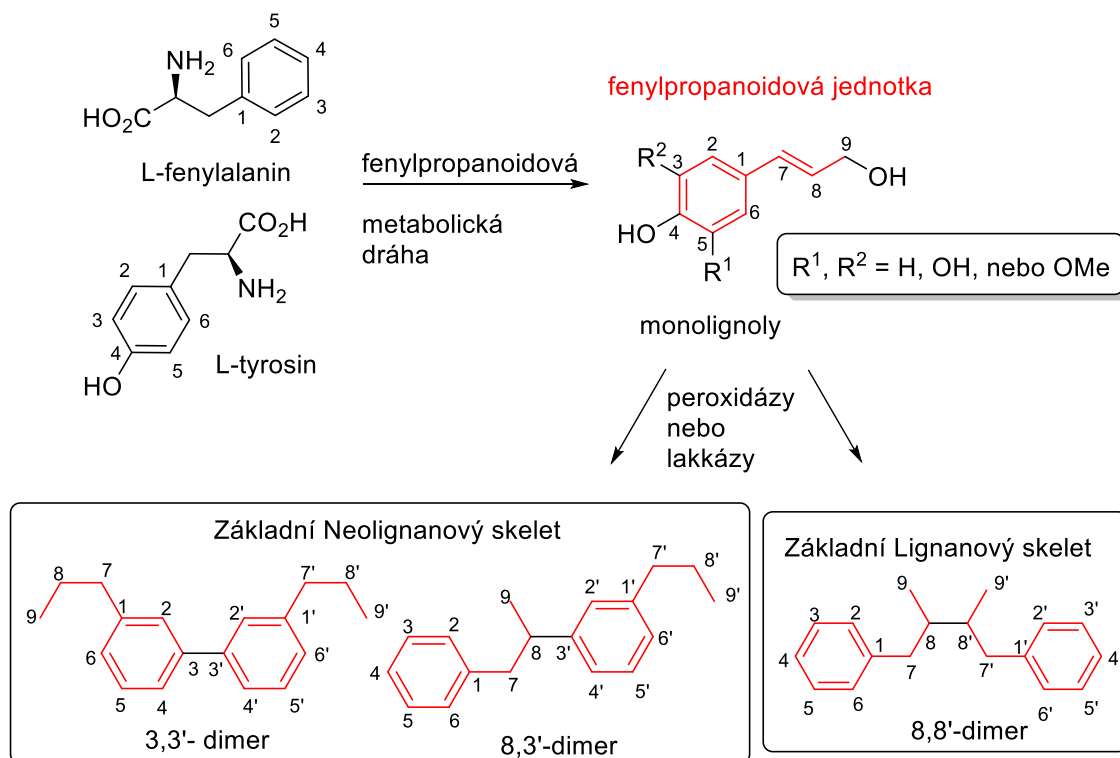


Schéma 18: Schematické znázornění biosyntetického původu fenylpropanoidů a jejich následná enzymatická radikálová dimerizace na lignany a neolignany.

Náš zájem o tuto skupinu látek je motivován zejména jejich biologickými vlastnostmi. Tyto sekundární metabolity jsou až na výjimky (jako např. podophyllotoxin) naprosto netoxické a pro lidský organismus bezpečné. Na druhou stranu, pakliže jsou vhodně modifikovány, tak mohou být účinné proti některým parazitickým onemocněním, jako je malárie nebo leishmanióza. A zejména toto druhé odvětví – vývoj nových látek s antileishmaniálními účinky je jednou z našich priorit. Nedávno se nám podařilo připravit první knihovnu obsahující strukturální deriváty látek odvozených od lignanového centrálního motivu (Schéma 19⁴). Všechny připravené látky jsou teď testovány na Hebrejské Univerzitě v Izraeli na jejich antileishmaniální aktivitu.

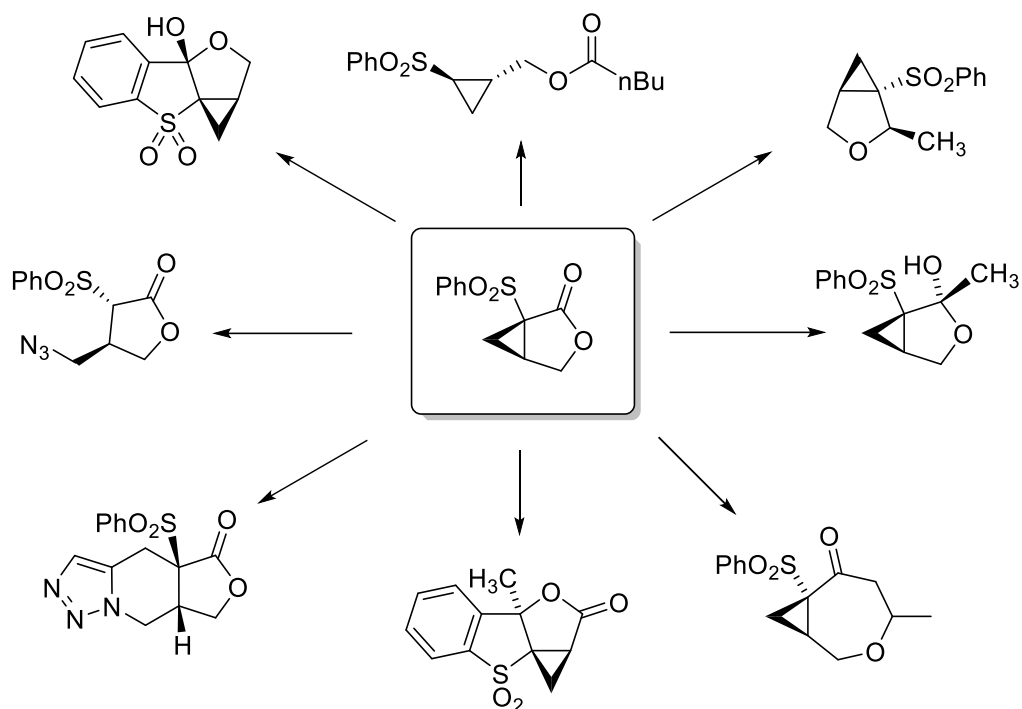


Schéma 19: Aplikace bicyckého stavebního bloku (uprostřed) při konstituci strukturně variabilní knihovny látek vhodné pro biologické testování na jejich antileishmaniální aktivitu. Ukázány jsou vybrané příklady připravených látek.

Jak již bylo výše předestřeno, v této bakalářské práci se zabývám zejména Smilesovým přesmykem substrátů vzniklých při Knoevenagelově kondenzaci, u kterých bylo následně zjištěno, že se v přítomnosti Lewisovy kyseliny samovolně přesmykují na deriváty β -amino esterů, ketonů a kyanidů. Formálně tento přesmyk patří do skupiny N–S Smilesových přesmyků katalyzovaných Lewisovými kyselinami (nikoli Brønstedovými kyselinami/bázemi, jak je u Smilesova přesmyku obvyklé).²⁸

V následujících dvou částech se tedy budu věnovat popisu toho, co jsem v rámci své bakalářské práce dělal (experimentální část, kapitola 6) a co z toho plyne (diskuze, kapitola 5). Ale to vše až po malé vsuvce, kde zhodnotím, co všechno mi toto dobrodružství dalo k úspěšnému vykročení na dráhu středoškolského učitele (kapitola 4).

4 Využití studované problematiky v kontextu středního školství

Studované téma je pro studenty středních škol až příliš složité a komplexní. Vzhledem k tomu, že Rámcový vzdělávací program pro gymnázia (dále RVP G) zahrnuje organickou chemii poměrně povrchně, téma heterocyklických substrátů podstupujících přesmyky za přísně specifikovaných podmínek by pro studenty bylo velmi těžce srozumitelné.

Autor této práce si ale na druhou stranu myslí, že v rámci této práce se díky komplexním reakčním mechanismům značně zdokonalil v řešení rezonančních struktur, jejich interpretaci a prezentaci. Jedná se o obecnou dovednost, jež by měl být student schopen aplikovat na jakoukoliv látku, a díky níž by měl snáze pochopit nejenom základní organickou chemii, ale také strukturně zaměřenou obecnou chemii, zejména pak znalosti o struktuře a hmotě. Tento postup totiž značně usnadňuje studentům pochopit základní postupy vizualizace a pochopení (re)distribuce elektronových nábojů a oblaků v rámci molekul. Získání této dovednosti tedy přímo vede k lepšímu pochopení vztahu mezi strukturou a reaktivitou molekul, spektroskopickými vlastnostmi molekul (barvy, absorpce, emise...), anebo jejich chování v kontextu environmentální kumulace/odbourávání. Tato znalost tedy napomáhá k vypěstování základních znalostí o tom, jak se některé látky, zejména pak aromatické, mohou chovat v přírodě či lidském organismu. Dle výstupů RVP G by teoreticky bylo možné zařadit první krok jejich přípravy coby příklad nukleofilní substituce.

Pro mne je tato bakalářská práce především velkou pomocí pro mou zamýšlenou dráhu středoškolského učitele. Během vypracování mé BP jsem provedl takřka šedesát chemických reakcí, včetně zpracování a charakterizace vzniklých látek. Získal jsem elementární laboratorní zručnost a pohled do praxe. Naučil jsem se základy charakterizačních metod sloužících k rozpoznávání látek s použitím NMR spektroskopie a jiných analytických metod. Tyto standartní postupy mi pomohly (a pomohou) v orientaci při určování struktur. Dále jsem získal celkový nadhled nad problematikou a tím pádem dokáži věrně interpretovat problémy spojené s identifikací přírodních látek a s popisem jejich biologické aktivity. Tyto znalosti a dovednosti budu moci následně využít při vyučování chemie na střední škole jako zpestření výuky pro studenty. Moje znalosti navíc mohou pomoci některým nadanějším studentům v rozhodování o budoucí orientaci a nabírání „správného směru“ na své cestě po absolvování střední školy, tedy na cestě k dalšímu studiu resp. jejich prvnímu zaměstnání.

5 Diskuze

Při studiu Smilesova přesmyku se vycházelo z dobře dostupných výchozích látek, jak bylo předsevzato v úvodu práce. První fáze syntézy, příprava BT sulfidů **5-3**, probíhala z 2-merkaptobenzthiazolu **5-1**, který při reakci s α -bromosloučeninou **5-2** poskytoval BT sulfidy **5-3** mechanismem klasické nukleofilní substituce v kvantitativních výtěžcích (Schéma 20).²⁹

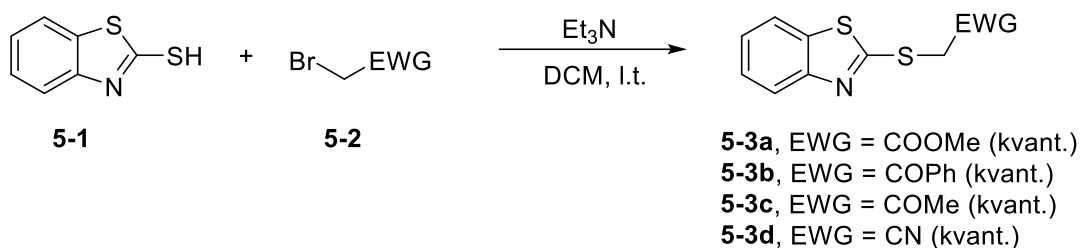


Schéma 20: Příprava sulfidů **5-3** pomocí substituční reakce.

Příprava výchozích látek, sulfonů **5-4**, pokračovala oxidací sulfidů **5-3** na sulfony s využitím H_5IO_6 jako oxidačního činidla v přítomnosti katalytického množství CrO_3 (Schéma 21). Reakce podobně jako příprava sulfidů **5-3** byla opakováním reakce již dříve studované.^{30,31} Tento postup byl upřednostněn před klasicky využívanou oxidací pomocí peroxokyselin, které jsou vhodné pro oxidaci alkyl-, případně arylsulfidů. Avšak v případě heteroarylsulfidů **5-3** dochází k oxidaci pouze „do prvního stupně“, tzn. oxidace ze sulfidu na sulfoxid. Následná druhá oxidace sulfoxidu na sulfon neprobíhá z důvodu zvýšeného oxidačního potenciálu heterocyklických sulfoxidů. Naopak při katalýze oxidační reakce pomocí CrO_3 , který je *in situ* re-oxidován pomocí H_5IO_6 , jsou tyto substráty oxidovány na sulfony **5-4** snadno a kvantitativně. Další výhodou je barevná změna, která tuto reakci provázela – původně hnědá směs přejde do zeleného zbarvení indikujícího konec reakce (vznik Cr^{III}). Nevýhodou této reakce je použití (katalytického množství) karcinogenního CrO_3 . V laboratoři ale již pracujeme na odstranění tohoto toxického oxidu z našich protokolů.

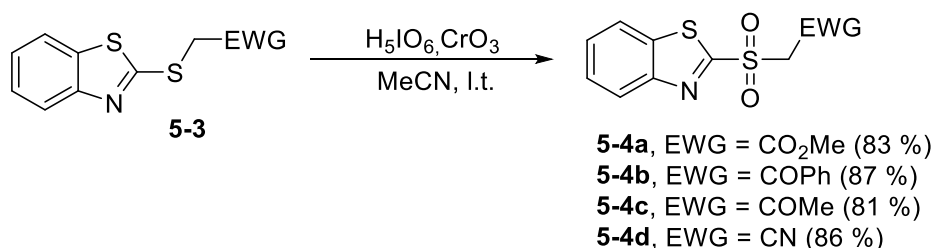


Schéma 21: Oxidace sulfidů

Po získání snadného přístupu k sulfonům **5-4** jsem se mohl zaměřit na Knoevenagelovu kondenzaci. V rámci naší výzkumné skupiny byla tato reakce extenzivně optimalizována tak, aby poskytovala co nejvyšší výtěžky cílových α,β -nenasycených Michaelových aduktů **5-6**. Modelová studie byla prováděna na sulfonu **5-4c** a aldehydu **5-5** (Tabulka 4).

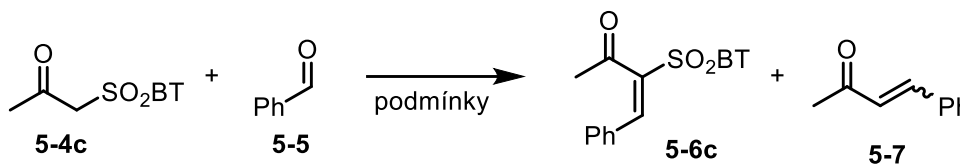


Schéma 22: Knoevenagelova kondenzace BT sulfonu **5-4c** s benzaldehydem **5-5** – modelová reakce.

Tabulka 4: Výběr výsledků z optimalizační studie Knoevenagelovy kondenzace BT sulfonu **5-4c** s aldehydem **5-5**:

Výstup	Reakční podmínky	Poměr 5-6c/5-7 (%) ^{a)}	Výtěžek (%) ^{b)}	Pozn.
1	CH ₃ COONH ₄ , MeOH, r. t.	0/100	72	-
2	piperidin, EtOH, r. t.	0/100	88	-
3	(NH ₄) ₂ PO ₄ , MeCN, r. t.	-	-	nepozorována žádná reakce
4	piperidin, pyridin, r. t.	0/100	43	-
5	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ , (2,0 Eq) toluen, reflux	100/0	37	úplná konverze A
6	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ , (2,0 Eq) toluen, r. t.	100/0	71	úplná konverze A
7	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ , (1,0 Eq) toluen, r. t.	100/0	30	bez úplné konverze A

a) Vypočítáno z ¹H NMR surové reakční směsi.

b) Izolovaný výtěžek

Již první experimenty ukázaly, že klasické Knoevenagelovy reakční podmínky kýžený produkt neposkytnou (Tabulka 4, výstupy 1 až 4). Za těchto podmínek totiž vznikal pouze olefin **5-7** vzniklý *in situ* pomocí Smilesova přesmyku z intermediátu **5-8** (Schéma 23, cesta a). Reakční podmínky tedy musely být pozměněny tak, aby mohl vzniknout námi požadovaný produkt **5-6c**. Potřebovali jsme, aby intermediát **5-8** byl *in situ* re-protonován

(nebo stabilizován pomocí Lewisovy kyseliny), a aby následně vzniklý hydroxyl eliminoval ve formě molekuly H₂O (cesta b). Následná optimalizace a screening různorodých Lewisových kyselin a bází vedl k identifikaci Ti(O-*i*Pr)₄ jako vhodného kandidáta k provedení reakce (Tabulka 4, vstupy 5 až 7).

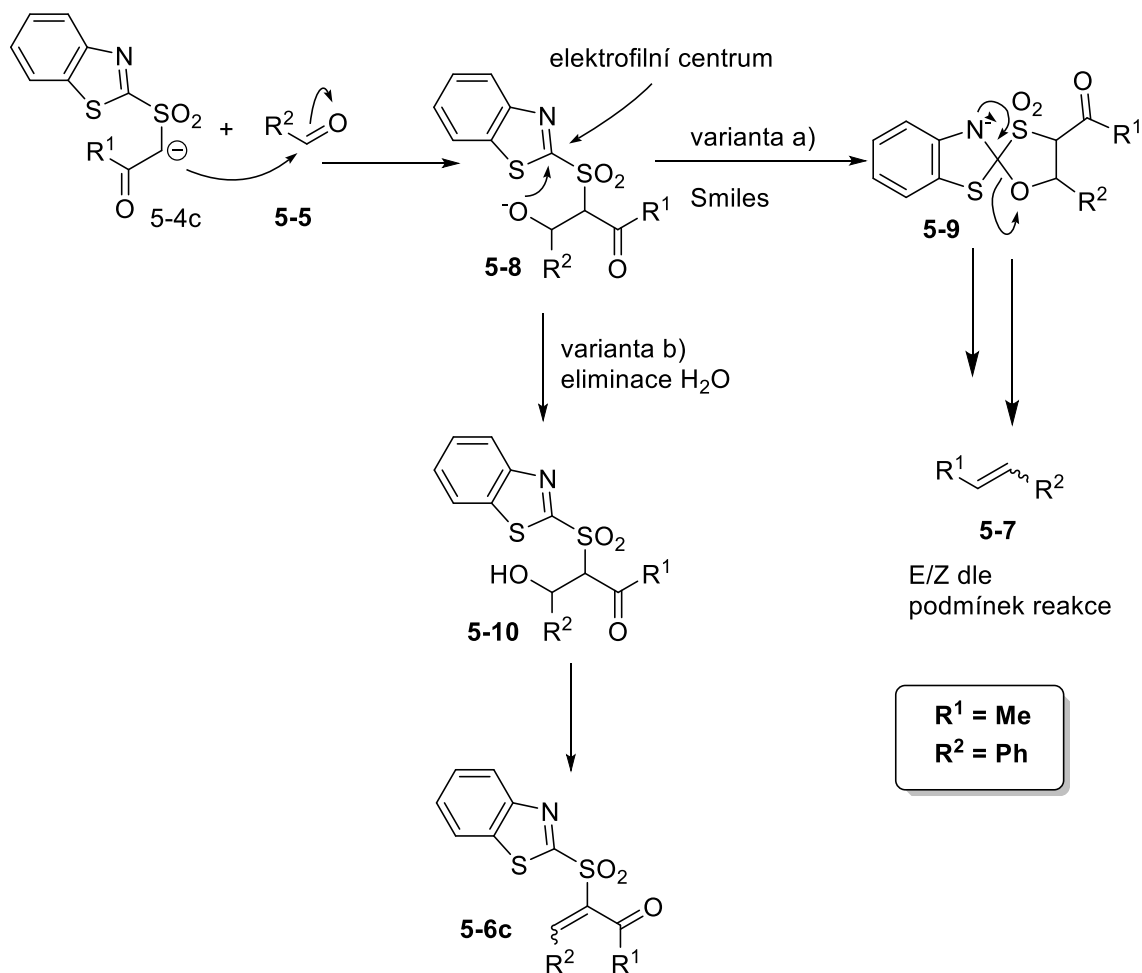


Schéma 23: Návrh reakčního mechanismu dvou konkurenčních reakcí – (a) Smilesova přesmyčku, dávajícího disubstituovaný olefin **5-7** a (b) eliminace vody způsobující vznik trisubstituovaného olefinu **5-6c**.

Nakonec bylo zjištěno, že pro úplnou konverzi výchozích látek na produkty jsou nezbytné 2 ekvivalenty Lewisovy kyseliny Ti(O-*i*Pr)₄. Tento fakt si vysvětlujeme tak, že Ti(O-*i*Pr)₄ neslouží při reakci pouze jako Lewisova kyselina, ale také plní funkci molekuly absorbující odstupující molekulu vody. Námi navržený mechanistický popis tohoto návrhu je zachycen níže (Schéma 24).³²

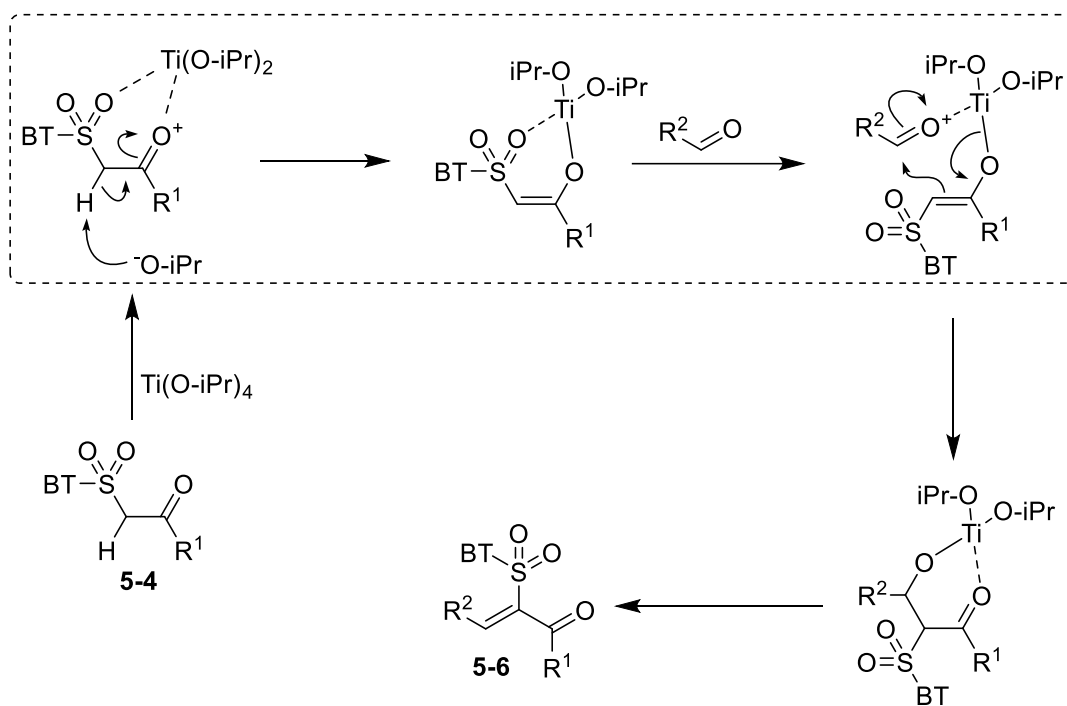


Schéma 24: Navržené mechanistické zohľadnení nezbytnosti použitia 2 ekvivalentů $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$

Jediná nevýhoda spojená s využitím $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ jako mediátoru reakce spočívá v nezbytnosti kontrolovat vedlejší reakci doprovázející Knoevenagelovu kondenzaci – kompetitivní adici isopropanolu na nově vytvořený vysoce reaktivní Michaelův akceptor **5-6** (viz. Schéma 25). U modelové reakce mezi sulfonem **5-4c** a aldehydem **5-5** byl nežádoucí produkt **5-11** pozorován ve stopovém množství (~10%).

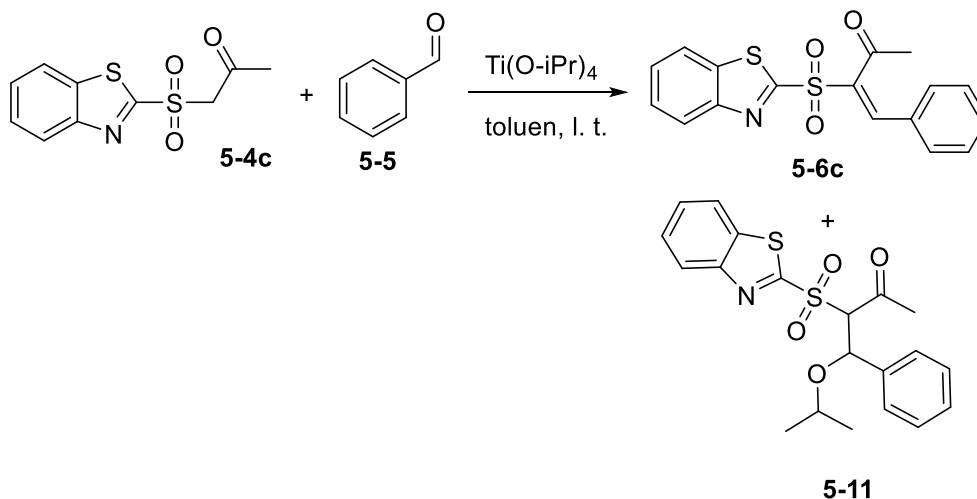


Schéma 25: 1,4-adice isopropylu na produkt kondenzace

Všechny olefiny **5-6** připravené touto metodologií pak byly izolovány v (*E*)-konfiguraci (potvrzeno pomocí 1D NOE na substrátu **5-6c**). Tato vysoká stereoselektivita je s vysokou pravděpodobností způsobena sterickou náročností substituovaného

BT-sulfonu umístěnou v *antiperiplanárním* uspořádání nezbytném pro *trans*-eliminaci (Schéma 26).

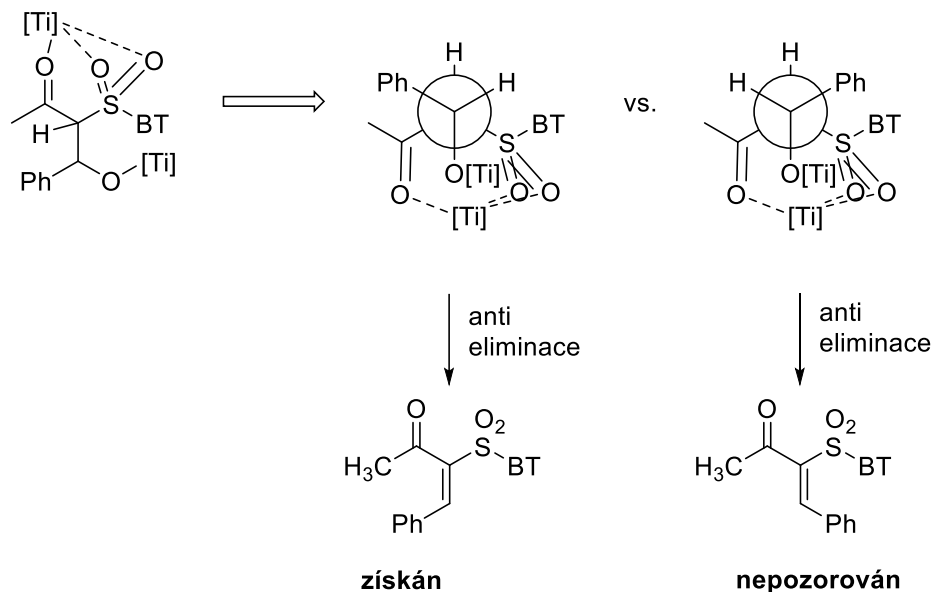
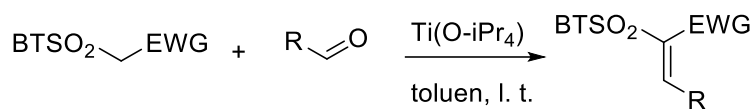


Schéma 26: Mechanistické znázornění pozorované formace (*E*)-olefinů **5-6**.

Celkově jsem v rámci své bakalářské práce pomocí tohoto protokolu připravil 7 různých Michaelových akceptorů **5-6** v dobrých výtěžcích a excelentní *E/Z* selektivitě (Tabulka 5)

Tabulka 5: Olefiny připravené Knoevenagelovou kondenzací v rámci mé bakalářské práce



<p>R = H, 47 % (5-6c) R = OMe, 66 % (5-6e) R = Br, 38 % (5-6f)</p>	<p>55 % (5-6g)</p>	<p>91 % (5-6h)</p>
<p>59 % (5-6j)</p>	<p>88 % (5-6d)</p>	

Za zmínku v této části stojí reakce vedoucí ke vzniku olefinu **5-6j**. V tomto případě totiž $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ nejenom inicioval reakci a eliminoval přebytečnou molekulu vody, ale také stačil *trans*-esterifikovat methylesterovou skupinu v molekule na isopropylesterovou. (Schéma 27). Dle průběžného zkoumání reakční směsi pomocí LC-MS se zdá, že skutečně nejprve dochází k transesterifikaci, a až poté k samotné kondenzaci (Schéma 27). Kvůli časové tísní však tento připravený olefin nebyl použit pro studium přesmyku.

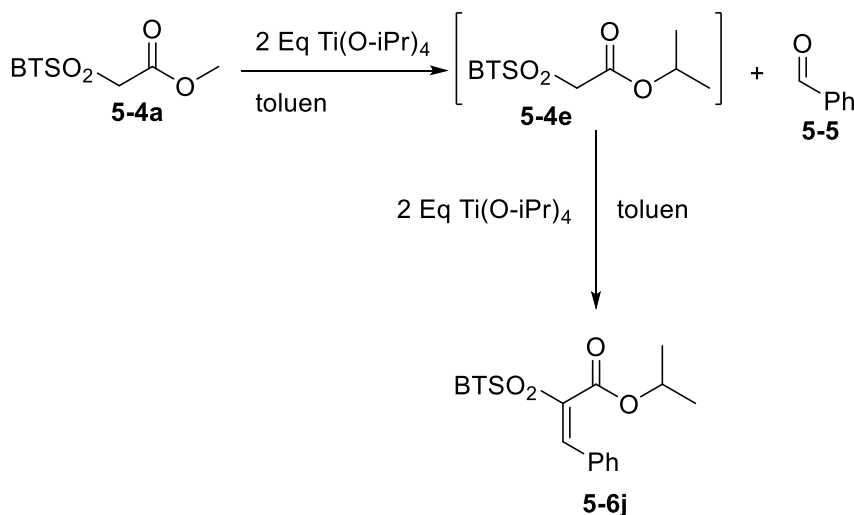


Schéma 27: Schematické znázornění reakční posloupnosti – nejprve transesterifikace následovaná vlastní kondenzací.

Majíce v ruce všechny nezbytné výchozí látky vhodné pro studium Smilesova přesmyku, mohl jsem se s vášní vrhnout do studia této úžasné reakce (jak s oblibou říká můj školitel). Abychom mohli reakci důkladně studovat, vybrali jsme jako modelovou látku olefin **5-6c**. Výhodou tohoto produktu je, že nemá na benzenovém jádře ani v α -poloze vůči karbonylu žádný elektronově deficitní nebo donorní substituent. Takže panovalo přesvědčení a konsenzus, že tato látka nebude mít svoji reaktivitu příliš ovlivněnou abundantními elektronickými vlivy (Schéma 28).

Nejprve jsme se tedy rozhodli provést přesmyk v přítomnosti TiCl_4 jakožto Lewisovy kyseliny. V tomto případě došlo během několika hodin (2h) k úplnému zreagování výchozí látky **5-6c**, ale vedle cílového produktu Smilesova přesmyku **5-12** vznikalo několik vedlejších produktů (Schéma 28). Ty nejvýznamnější z nich byly identifikovány a charakterizovány pomocí LC-MS a ^1H , ^{13}C NMR.

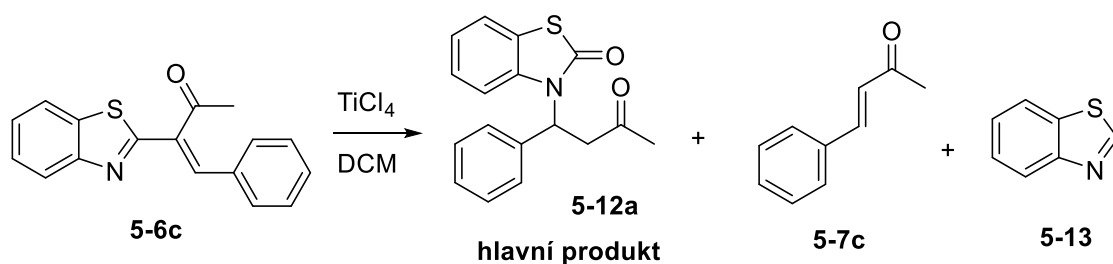


Schéma 28: První pokus o Smilesův přesmyk mediovaný pomocí TiCl_4

Jak je patrné ze schématu, reakční směs nabízela vedle produktu přesmyku **5-12** i paletu jiných, mnohem méně zajímavých produktů. Abychom jejich tvorbě zamezili, započali jsme screenovat širokou paletu Lewisových kyselin. Naše optimalizační výsledky jsou zachyceny v tabulce (*Tabulka 6*). Velice záhy jsme přišli na to, že záměna TiCl_4 za BF_3 je velice slibnou cestou.

Generace alkenu **5-7c** jako vedlejšího produktu byla takřka potlačena a majoritním produktem byl produkt přesmyku **5-12**. V reakční směsi pak zůstávala přítomna výchozí látka **5-6c**. Bohužel se nám s touto Lewisovou kyselinou nikdy nepodařilo dosáhnout 100% konverze výchozí látky, a tak se reakce zastavila při maximálně 77 % konverzi výchozí látky (výstup 7). Bohužel se ukázalo, že reprodukovatelnost této reakce je poněkud horší a průměrně dosažitelná konverze tak byla pouze ~55% (výstup č. 8).

Nejlepších výsledků bylo dosaženo tedy s BF_3 a TiCl_4 . Vzhledem k vysoké reaktivitě TiCl_4 (a tím pádem horší manipulovatelnosti) byl také vyzkoušen méně reaktivní $\text{Ti}(\text{OMe})_2\text{Cl}_2$, který se generoval *in situ* smícháním ekvimolárních množství TiCl_4 a MeOH . Konverze substrátu na produkt se vyšplhala na 69 %, ve směsi se ale nacházelo přibližně 25 % alkenu.

Ostatní testované Lewisovy kyseliny nepřekročily při reakcích 50% konverzi výchozí látky. V těchto případech však většinou vznikaly obtížně identifikovatelné komplexní směsi látek. Proto byl pro studium dalších reakčních podmínek zvolen TiCl_4 (s ohledem na možnost optimalizovat reakční rychlost pomocí změny reakční teploty.) Na rozdíl od BF_3 totiž TiCl_4 katalyzovaná reakce probíhala za RT v průběhu několika málo minut.

Zaměřili jsme se zatím pouze na vliv teploty na průběh reakce. Počáteční pokusy s uskutečněním přesmyku za teploty $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (výstup 2) nebyly úspěšné, v reakční směsi dle TLC a LCMS nedocházelo k žádným změnám (0% konverze výchozí látky). Analýza ^1H NMR spektra surové reakční směsi sice zamýšlený produkt ukázala, ovšem ve velmi malém množství, hlavní složkou směsi zůstala výchozí látka. Zde bylo relevantní

otázkou, jestli pozorovaný produkt náhodou nevznikl při work-upu. Zde totiž dochází lokálně k přehřátí a mohlo být dosaženo vyšší teploty než globálních -78°C .

Reakce ze laboratorní teploty pro změnu přinášely velké množství vedlejších produktů. Proto byla uskutečněna reakce s teplotním gradientem, kdy byla reakce vystavená teplotám od -78°C do 7°C (výstup 3, Schéma 29) a pak ukončena. Reakce byla zahájena při -78°C , a při poklesu teploty o každých přibližně 10°C bylo provedeno TLC. Až při -15°C se na TLC objevila slabá skvrna, a byla provedena LC-MS analýza reakční směsi. Zde byla detekována pouze výchozí látka. Při -5°C se vše opakovalo. Po navýšení teploty na $+7^{\circ}\text{C}$ se však ukázalo, že produkt již vzniká. Další upřesnění vedlo ke zjištění, že sledovaný přesmyk k tomu, aby probíhal, potřebuje teplotu mezi 3 a 5°C .

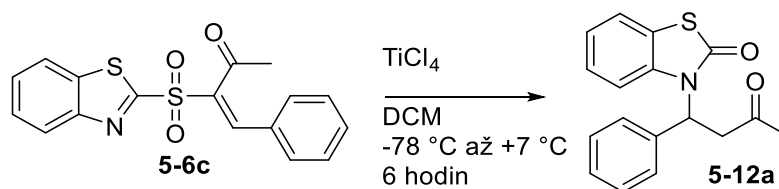
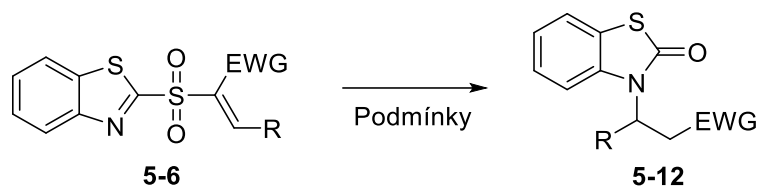


Schéma 29: Reakce uskutečněná při teplotním gradientu

Tabulka 6: Optimalizace Lewisovou kyselinou mediovaného Smilesova přesmyku látky 5-4



Výstup	Substrát	Lewisova kyselina	Teplota/reakční doba	Konverze na produkt ^{a)}	
1	<p style="text-align: center;">5-6c</p>	TiCl ₄	r. t., 4 h	60 %	
2			-78 °C, 0,5 h	8 %	
3			(-78 → 7 °C) 6 h	64 %	
4		<p style="text-align: center;">5-6c</p>	Ti(OMe) ₂ Cl ₂	r. t., 2 h	69 %
5			TiCl ₄ · THF	r. t., 1,5 h	41 %
6			ZrCl ₄	r. t., 18 h	44 %
7			BF ₃ · Et ₂ O	r. t., 18 h	77 %
8				r. t., 18 h	54 %
9			BF ₃ · MeOH	r. t., 24 h	6 %
10			AlCl ₂ Et	r. t., 2 h	41 %
11			ZnBr ₂	r. t., 18 h	32 %
12	<p style="text-align: center;">5-6g</p>	TiCl ₄	r. t., 3 h	> 5 %	
13		TiCl ₄	r.t., 24 h	> 5 %	
14		Ti(OMe) ₂ Cl ₂	r. t., 24 h	> 5 %	
15		BF ₃ · Et ₂ O	r. t., 24 h	> 5 %	
16	<p style="text-align: center;">5-6d</p>	TiCl ₄	r. t., 3 h	> 5 %	
17	<p style="text-align: center;">5-6h</p>	TiCl ₄	r. t., 3 h	> 5 %	
18		BF ₃ · Et ₂ O	r. t., 24 h	> 5 %	

a) Vypočítáno z ¹H NMR surové reakční směsi.

Bylo zamýšleno věnovat velkou pozornost také substrátu s alifatickým cyklem, olefinu **5-6g**. Substrát samotný se však ukázal být poněkud nestabilní vůči standartním purifikačním metodám, jako je chromatografická separace na silikagelu. S maximální

opatrností se však podařilo na pomoci sloupcové chromatografie velice citlivý produkt kondenzace **5-6g** vyčistit a vyzkoušet vybrané reakční podmínky, které byly úspěšné v případě olefinu **5-6c**.

Bohužel za všech testovaných podmínek nedocházelo k tvorbě cíleného produktu přesmyku **5-14** (Schéma 30), v reakční směsi byly přítomné vždy pouze výchozí látka **5-6g** a produkt olefinace **5-15**. To pravděpodobně znamená, že rychlost eliminace BTSO_2 ze substrátu je vyšší než rychlost přesmyku.

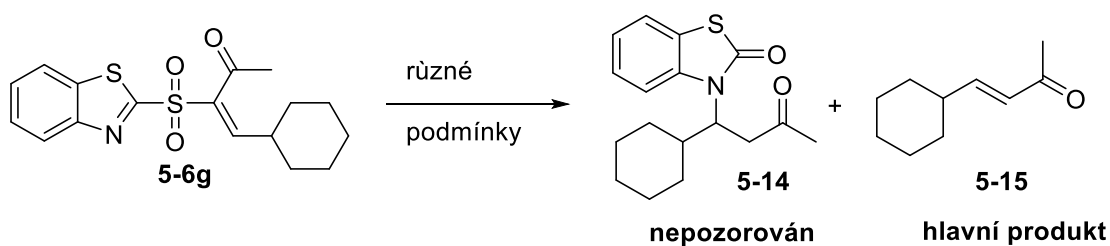


Schéma 30: Smilesův přesmyk se substrátem **5-6g**. Pouze zmar a beznaděj.

6 Experimentální část

V této části budou uvedeny všechny postupy, jichž bylo využito k přípravě látek diskutovaných v kapitole 5.

6.1. Obecné informace

Není-li dále uvedeno jinak, pak byly reakce přípravy sulfidů a sulfonů prováděny za normálních podmínek, za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Příprava produktů Knoevenagelovy kondenzace i Smilesova přesmyku probíhala za inertní argonové atmosféry na aparaturách žíhaných plamenem.

Pro sledování běhu reakcí byla využita metoda tenkovrstvé chromatografie (TLC) na silikagelu 60 F254 značky Merck. K vizualizaci byly využity tyto roztoky – zásaditý roztok KMnO_4 , vanilinu a *p*-methoxybenzaldehydu.

HRMS data byla získána pomocí quadropol/iontové pasti hmotnostního spektrometru.

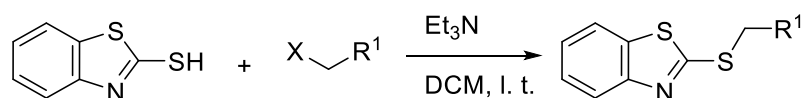
Při purifikaci využívaná sloupcová (kolonová) chromatografie využívající jako stacionární fázi silikagel 60 (40-63 μm) a coby fázi mobilní směs ethylacetátu (dále EtOAc) a petroletheru (dále P. E.) v různých poměrech (specifikováno dále).

Měření NMR probíhalo za laboratorní teploty na přístroji JEOL 400II (^1H : 399,78; ^{13}C : 100,53 MHz). Všechny vzorky byly rozpuštěny v CDCl_3 a výsledné spektrum referencováno na residuální pík rozpouštědla (pro ^1H NMR = 7,26 ppm) nebo na prostřední pík multipletu uhlíku ^{13}C (77,23 ppm)

Pro LC–MS analýzu posloužil hmotnostní spektrometr TSQ Quantum ACCES (Thermo Scientific, USA) a ACQUITY UPLC, PDA/QDA (Waters, USA).

Teploty tání byly proměřeny na Boetiově bloku a nebyly korigovány.

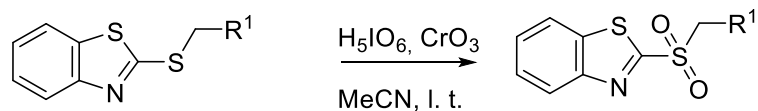
6.2. Obecný postup přípravy BT-sulfidů



2-mercaptobenzthiazol (5 g, 1 Eq) a α -halosloučenina (1 Eq) byly rozpuštěny v DCM (0,2M k mercaptobenzthiazolu) a ochlazeny na 0 °C. Ke směsi byl přikapáván triethylamin (9,1 ml, 2 Eq) a po jeho přidání byla reakční směs ohřáta na l.t. a míchána po dobu čtyř hodin. Poté byla reakční směs přenesena do dělicí nálevky, protřepána s 2M HCl (2 \times 20 ml), vodná fáze odpuštěna, a organická fáze dále dvakrát promyta

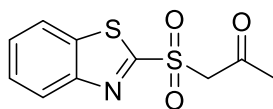
vodou a solankou (vždy 2 × 20 ml), vysušena pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt byl použit do další reakce.

6.3. Obecný postup oxidace BT-sulfidů



Surový produkt předchozí reakce (5 g, 1 Eq) byl spolu s jemně rozetřenou H₅IO₆ (15,3 g, 3 Eq) rozpuštěn v MeCN (0,2M k sulfidu) a ochlazen na 0 °C. Po ochlazení byl postupně přidán CrO₃ (0,7 g, 0,3 Eq) a směs byla ponechána při 0 °C po dobu třiceti minut. Poté byla z ledové lázně vyňata a při laboratorní teplotě probíhala reakce další čtyři hodiny. Reakce byla ukončena po ochlazení na 0 °C přidáním nasyceného roztoku Na₂SO₃ (20 ml). Směs byla zfiltrována přes křemelinu, filtrační koláč promyt (5 × 20 ml EtOAc). Spojené organické fáze byly promyty Na₂SO₃ (2 × 20 ml), solankou (2 × 20 ml) a vodou (2 × 20 ml), a vysušeny pomocí Na₂SO₄. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku.

6.3.1. 1-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)propan-2-on



5-4c

Produkt byl připraven pomocí procedur 6. 2. a 6. 3. jako pevná žlutá látka (4,6 g, 81 %)

$t_f = 125\text{--}127\text{ }^\circ\text{C}$

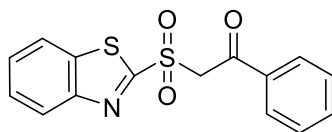
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.21 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 194.7, 164.9, 152.5, 137.0, 128.4, 127.9, 125.7, 122.5, 65.5, 31.6

MS (ESI): m/z (%) 256 [M+H]⁺ (100)

HR-MS (ESI) vypočítaná pro C₁₀H₉NO₃S₂ [M]⁺: 253.9940; změřená 253.9937

6.3.2. 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-fenylethan-1-on



5-4b

Produkt byl připraven pomocí procedur 6.2. a 6.3. jako pevná, světle hnědá látka (4,8 g, 87 %)

$t_t = 118\text{--}120\text{ }^\circ\text{C}$

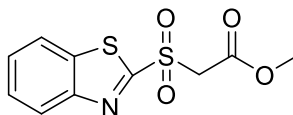
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.21 – 8.18 (m, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 5.20 (s, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 187.3, 165.4, 152.6, 137.2, 135.6, 134.8, 129.1, 129.1, 128.3, 127.8, 125.7, 122.5, 61.3

MS (ESI): m/z (%) 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)

HR-MS (ESI) vypočítaná pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$: 318.0253; změřená 318.0251

6.3.3. methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát



5-4a

Produkt byl připraven pomocí procedur 6.2. a 6.3. jako pevná žlutá látka (4,7 g, 83 %)

$t_t = 68\text{--}70\text{ }^\circ\text{C}$

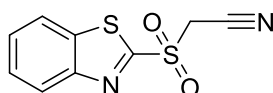
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.24 – 8.21 (m, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.0, 162.3, 152.6, 137.1, 128.4, 127.9, 125.7, 122.5, 58.7, 53.5

MS (ESI): m/z (%) 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (27)

HR-MS (ESI) vypočítaná pro $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$: 272.0046; změřená 272.0043

6.3.4. 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetonitril



5-4d

Produkt byl připraven pomocí procedur 6.2. a 6.3. jako pevná hnědá látka (4,9 g, 86 %)

$t_f = 172\text{--}174\text{ }^\circ\text{C}$

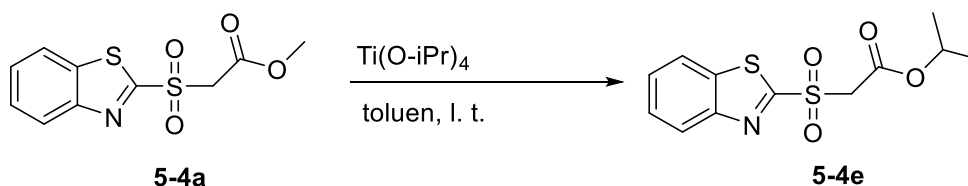
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 – 8.25 (m, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 4.56 (s, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.5, 152.4, 137.3, 129.1, 128.4, 126.0, 122.7, 109.2, 44.1

MS (ESI): m/z (%) 237 [M-H]⁻ (25)

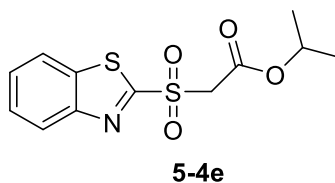
HR-MS (ESI) vypočítaná pro C₉H₆N₂O₂S₂ [M]⁻: 236.9787; změřená 236.9787

6.4. Transesterifikace pomocí Ti(O-*i*Pr)₄



K sulfonu **5-4a** (0,2 g, 1 Eq) byl přikapán Ti(O-*i*Pr)₄ (0,435 ml, 4 Eq) a za laboratorní se směs míchala po dobu dvou hodin. K ukončení reakce byl po zředění reakční směsi pomocí DCM využit nasycený roztok NH₄Cl (10 ml). Suspenze byla zfiltrována přes křemelinu, promyta DCM (5 × 20 ml), vodná fáze oddělena a fáze organická promyta roztoky NH₄Cl (2 × 20 ml) a solanky (2 × 20 ml), vysušena pomocí MgSO₄ a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku.

6.4.1. isopropyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát



5-4e

Sulfon **5-4a** byl dle procedury 6.4. transesterifikován za použití $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$. Surový produkt vykazoval dostatečnou čistotu a byl vyizolován jako pevná, žlutá látka. (199 mg, 90 %)

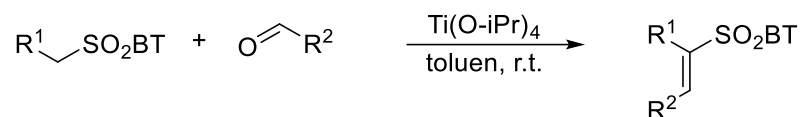
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.24 – 8.21 (m, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 5.00 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.2, 161.2, 152.6, 137.1, 128.4, 127.9, 125.7, 122.5, 71.1, 59.1, 21.6

MS (ESI): m/z (%) 298 $[\text{M-H}]^-$ (100)

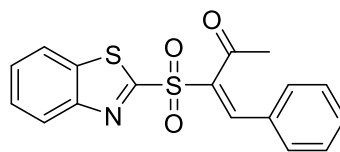
HR-MS (ESI) vypočítaná pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$: 299.0286; změřená 299.0284

6.5. Obecný postup Knoevenagelovy kondenzace



Sulfon (4 mmol, 1 Eq), získaný procedurami 6.2. a 6.3. byl spolu s $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (1,8 ml, 1,5 Eq) rozpuštěn v toluenu (0,2M k sulfonu) a důkladně promíchán. Ke směsi byl přikapán aldehyd (6 mmol, 1,5 Eq) a směs byla míchána po jistý čas (specifikováno u jednotlivých produktů). K ukončení reakce byl využit nasycený roztok NH_4Cl (10 ml) a směs byla přefiltrována přes křemelinu, důkladně promyta (5×20 ml DCM), a po oddělení vodné fáze promyta roztoky NH_4Cl a solanky (3×20 ml). Produkt byl vysušen MgSO_4 a rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku.

6.5.1. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-fenylbut-3-en-2-on



5-6c

Produkt byl připraven ze sulfonu **5-4c** pomocí procedury 6.5. Reakční směs byla míchána po dobu dvou hodin od přidání benzaldehydu, surový produkt přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 ; EtOAc : P.E. = 1 : 4) a získán jako pevná nažloutlá látka (1,28 g, 47 %)

$t_r = 104\text{--}107$ °C

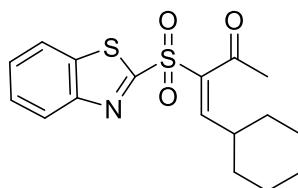
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 – 8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 1H), 7.59 (ddd, $J = 7.2, 6.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.41 (s, 5H), 2.38 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 198.3, 166.0, 152.9, 145.1, 139.3, 137.6, 132.2, 131.3, 130.3, 129.4, 128.1, 127.6, 125.7, 122.40, 31.92.

MS (ESI): m/z (%) 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100)

HR-MS (ESI) *vypočítaná pro* $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$: 344.0410; *změřená* 344.0413

6.5.2. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-cyklohexylbut-3-en-2-on



5-6g

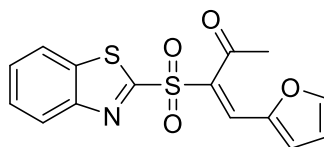
Produkt byl připraven ze sulfonu **5-4c** pomocí procedury 6.5. Míchání reakční směsi probíhalo po dvě hodiny od přidání cyklohexankarbaldehydu. Surový produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 ; EtOAc : P.E. = 1 : 6) a získán jako nažloutlý olej (0,75 g, 55 %)

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 – 8.16 (m, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.76 (bs, 5H), 1.28 (bs, 6H)

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 195.1, 166.5, 159.0, 152.6, 139.8, 137.1, 128.1, 127.7, 125.7, 122.4, 39.5, 32.2, 31.6, 25.5, 25.0

MS (ESI): m/z (%) 350 $[\text{M}+1]^+$ (100)

6.5.3. (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(furan-2-yl)but-3-en-2-on



5-6h

Produkt byl připraven ze sulfonu **5-4c** procedurou 6.5. Reakce probíhala 5 hodin od přidání furfuralu. Surový produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 ; EtOAc : P.E. = 1 : 4) a získán jako žlutý olej (237 mg, 91 %)

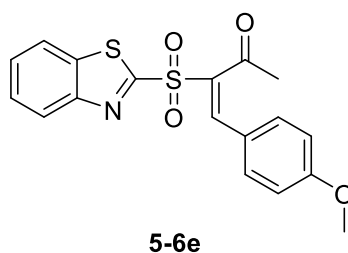
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 – 8.17 (m, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 196.8, 166.1, 152.9, 148.1, 147.6, 137.5, 134.3, 129.7, 128.1, 127.6, 125.7, 122.3, 122.0, 113.6, 32.3

MS (ESI): m/z (%) 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (49)

HR-MS (ESI) vypočítaná pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$: 334.0202; změřená 334.0203

6.5.4. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(4-methoxyfenyl)but-3-en-2-on



Produkt byl připraven ze sulfonu **5-4c** procedurou 6.5. Reakce probíhala 8 hodin od přidání *p*-methoxybenzaldehydu. Surový produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 ; EtOAc : P.E. = 1 : 3) a získán jako pevná žlutá látka (971 mg, 66 %)

$t_{\text{r}} = 119\text{-}121^\circ\text{C}$

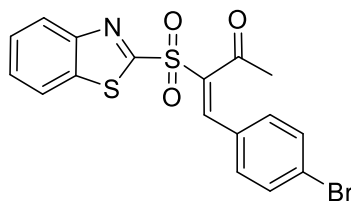
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 – 8.18 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 – 7.98 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 198.7, 166.5, 163.0, 152.8, 145.1, 137.5, 136.2, 132.8, 128.0, 127.6, 125.7, 123.7, 122.4, 114.9, 55.7, 31.9

MS (ESI): m/z (%) 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (50)

HR-MS (ESI) vypočítaná pro $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$: 374.0515; změřená 374.0519

6.5.5. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(4-bromofenyl)but-3-en-2-on



5-6f

Produkt byl připraven ze sulfonu **5-4c** procedurou 6.5. Reakce probíhala po dobu 2 hodin od přidání p-brombenzaldehydu. Surový produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂; EtOAc : P. E. = 1 : 4) a vyizolován jako žlutý olej (126 mg, 38 %).

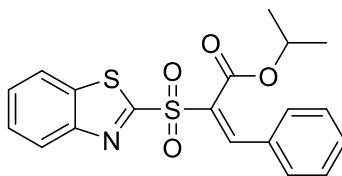
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.22 – 8.19 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 198.0, 165.7, 152.9, 143.5, 140.1, 137.6, 132.8, 131.6, 130.2, 128.3, 127.8, 127.1, 125.8, 122.5, 32.0

MS (ESI): *m/z* (%) 422 [M]⁺ (100)

HR-MS (ESI) vypočítaná pro C₁₇H₁₂BrNO₃S₂ [M]⁺: 421.9515; změřená 421.9514

6.5.6. isopropyl (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-fenylakrylát



5-6j

Produkt byl připraven ze sulfonu **5-4e** procedurou 6.5. Reakce probíhala 16 hodin od přidání aldehydu. Surový produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂; EtOAc : P.E. = 1 : 1) a získán jako pevná žlutá látka (2 g, 59 %).

*t*_f = 76–78 °C

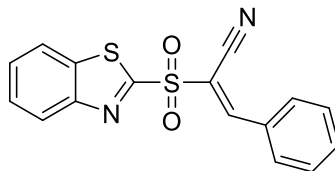
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.22 (s, 1H), 8.21 – 8.18 (m, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 4H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 5.15 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.6, 161.8, 152.8, 148.2, 137.4, 132.3, 132.2, 131.4, 130.8, 129.0, 128.1, 127.6, 125.7, 122.3, 71.2, 21.4

MS (ESI): m/z (%) 328 [M-OiPr]⁺ (100)

HR-MS (ESI) vypočítaná pro C₁₉H₁₇NO₄S₂ [M]⁺: 388.0672; změřená 388.0672

6.5.7. (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-fenylakrylonitril



5-6d

Produkt byl připraven ze sulfonu **5-4d** procedurou 6.5. Reakce probíhala 16 hodin od přidání benzaldehydu. Produkt se podařilo vyizolovat v dostatečné čistotě jako světle žlutou pevnou látku (2,4 g, 88 %)

t_f = 158–160 °C

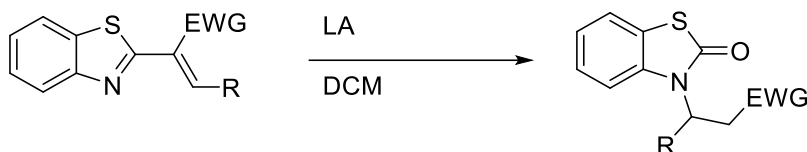
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.45 (s, 1H), 8.26 – 8.23 (m, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.58 – 7.52 (m, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.0, 156.0, 153.3, 138.0, 135.5, 132.2, 130.5, 130.1, 129.0, 128.5, 126.4, 122.8, 112.8, 112.2

MS (ESI): m/z (%) 327 [M+1]⁺ (100)

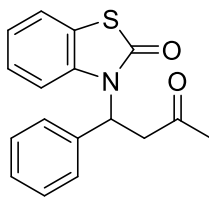
HR-MS (ESI) vypočítaná pro C₁₆H₁₀N₂O₂S₂ [M]⁺: 327.0256; změřená 327.0254

6.6. Obecný postup Smilesova přesmyku



Produkt kondenzace, olefin (0,15 mmol, 1 Eq) byl uveden do dvouhrdlé baňky pod Ar atmosférou. Bylo přidáno rozpouštědlo (0,2M k olefinu) a po pěti minutách také LA (0,6 mmol, 4 Eq). Reakce probíhala u jednotlivých substrátů a LA různou dobu (u produktu 7-13 specifikováno). Ukončení reakce bylo uskutečněno po zředění reakční směsi DCM za využití nasyceného roztoku NH₄Cl (5 ml). Suspenze byla zfiltrována přes křemelinu a důkladně na filtru promyta DCM (5 × 20 ml). Vodná fáze byla odstraněna a organická promyta roztoky NH₄Cl a solanky (2 × 20 ml), vysušena pomocí MgSO₄ a rozpouštědla odpařeno za sníženého tlaku.

6.6.1. 3-(3-oxo-1-fenylbutyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on



5-12a

Produkt byl získán reakcí alkenů **5-6c** podle procedury 6.6. s TiCl_4 , reakce probíhala při laboratorní teplotě po dobu jedné hodiny. Surový produkt byl přečištěn na chromatografické koloně (SiO_2 ; EtOAc : P. E. = 1 : 4) jako tmavě žlutý olej. (38,5 mg, 47 %)

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.01 (dd, $J = 8.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 17.9, 8.2$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 17.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 205.4, 138.2, 137.2, 129.1, 128.3, 127.0, 126.4, 122.9, 122.7, 111.9, 54.5, 45.8, 30.3.

MS (ESI): m/z (%) 297 $[\text{M}+1]^+$ (100)

HR-MS (ESI) vypočítaná pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 297.0824; změřená 297.0895

7 Závěr

V rámci předložené bakalářské práce bylo připraveno sedm produktů Knoevenagelovy kondenzace (produkty **5-6**) a s některými z nich (zejména **5-6c** a **5-6g**) byla provedena reakce Smilesova přesmyku katalyzovaná pomocí Lewisovy kyseliny. Jako nejvhodnější Lewisovy kyseliny byly zatím identifikovány TiCl_4 a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

V této bakalářské práci bylo prokázáno, že tato metoda má své opodstatnění a je proveditelná. Bylo ukázáno, že substrát, jakožto i teplota při níž je reakce prováděna, mají velký vliv na kinetiku (rychlost) reakce a její čistotu (množství vedlejších produktů). Bylo také ukázáno, že reakce bez Lewisovy kyseliny neběží. Za pozornost pro další zkoumání jistě stojí ohodnotit vliv rozpouštědla a nalezení optimální doby reakce.

Dalšími cestami, jak dále rozvinout potenciál této reakce je kromě variace Lewisových kyselin a nalezení optimální reakční teploty či rozpouštědla změna heterocyklu (Schéma 31), kterým v této práci byl výhradně benzthiazol. Práce na tomto projektu by pak zabrala širší rámec substrátů a přinesla nové poznatky. Do budoucna se jeví jako vhodné pokračovat s výchozími olefiny, které budou vycházet z methylketon-substituovaných sulfonů. Tato elektron akceptorní skupina se totiž ukázala jako ta nejvhodnější pro studium reakce z pohledu její dobré stability.

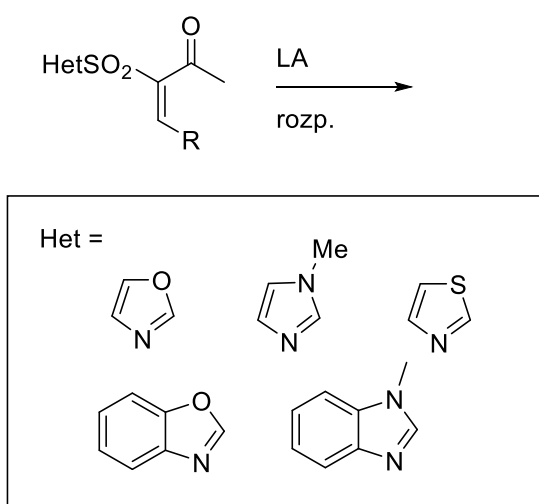


Schéma 31: Další možné heterocyklické skupiny vhodné pro další pokračování projektu.

Seznam použité literatury

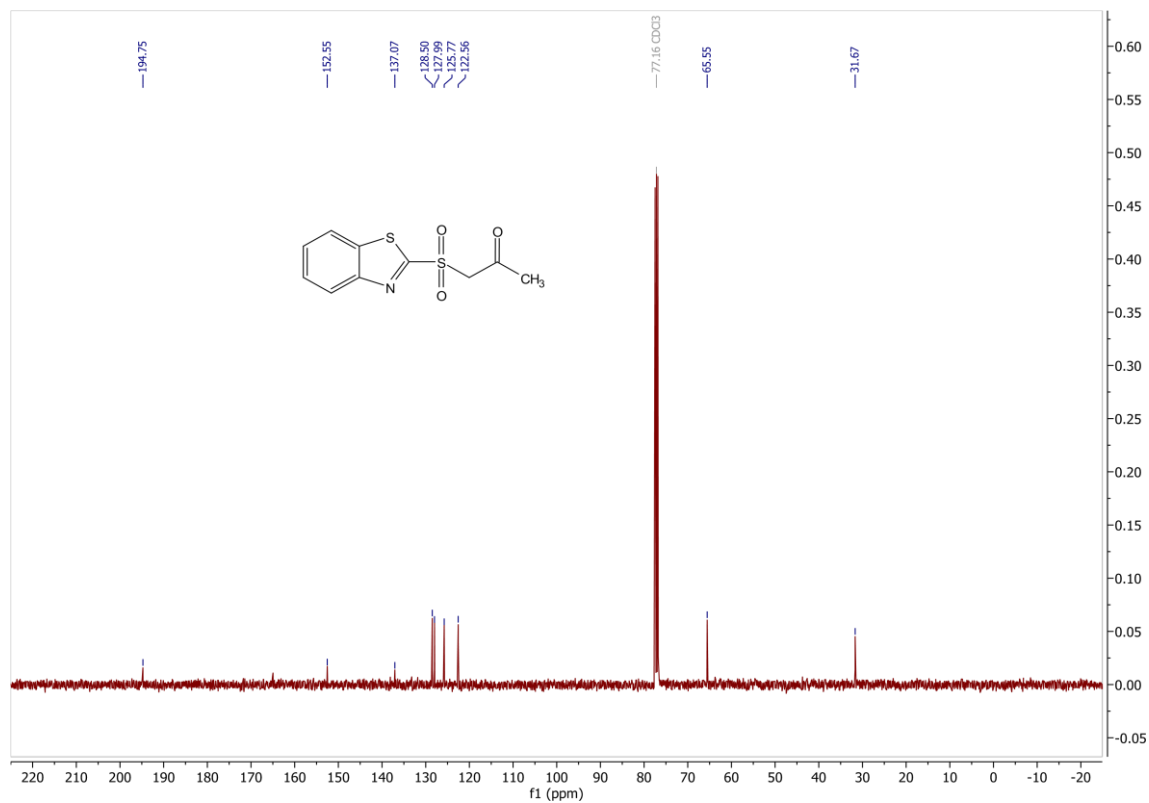
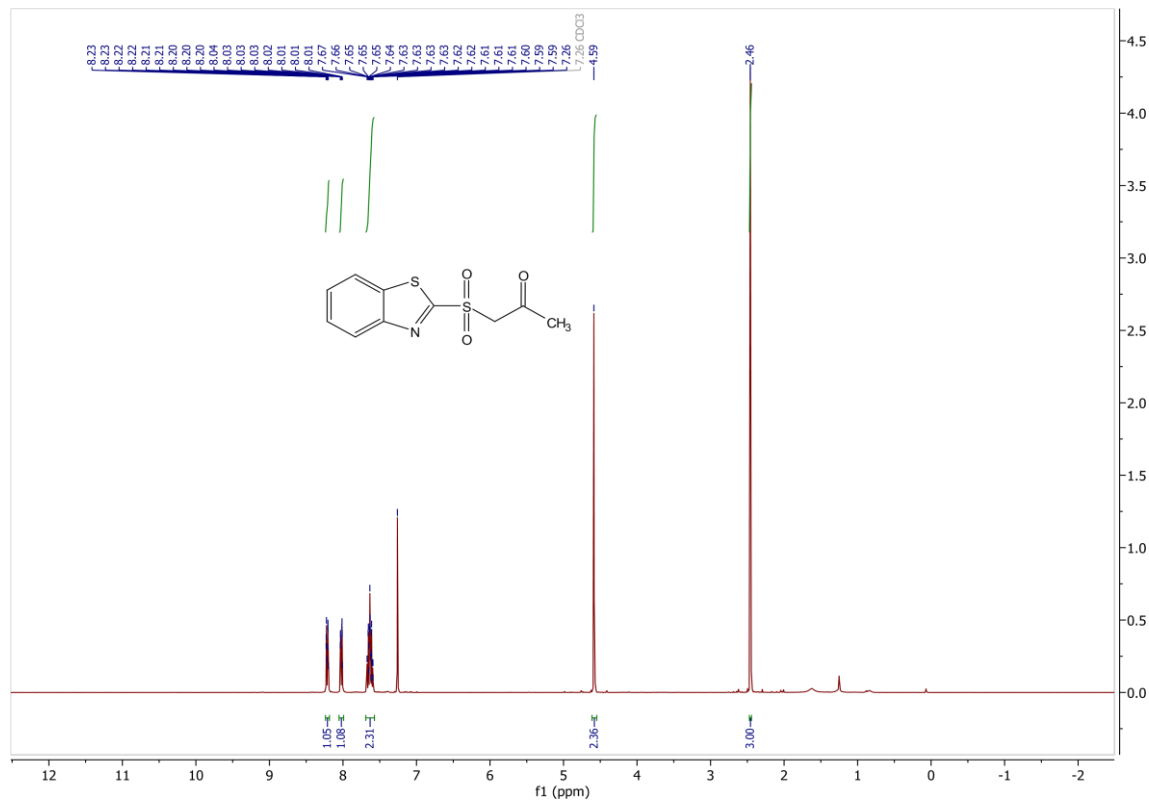
- (1) Burke, M. D. .; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 46–58.
- (2) Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 48–56.
- (3) O' Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444–4456.
- (4) Konrádová, D.; Bon, D. J.-Y. D.; Pospíšil, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (19), 12229–12238.
- (5) Bon, D. J.-Y. D.; Kováč, O.; Ferugová, V.; Zálešák, F.; Pospíšil, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (9), 4990–5001.
- (6) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31* (3), 2596–2619.
- (7) Jones, G. The Knoevenagel Condensation. In *Organic Reactions*; 1967; pp 204–599.
- (8) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172–174.
- (9) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 738–748.
- (10) Hann, C. O.; Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* **1904**, *85*, 46–56.
- (11) Tietze, L. F.; Beifuss, U. The Knoevenagel Reaction. In *Comprehensive Organic Synthesis*; 2010; pp 341–394.
- (12) Yang, J.; Yin, W.; Liu, R.; Chu, C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, *4* (60), 412–417.
- (13) Patai, S.; Zabicky, J.; Israeli, Y. *J. Chem. Soc.* **1960**, No. 0, 2038–2044.
- (14) Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Holub, N.; Paixão, M. W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49* (15), 2668–2679.
- (15) Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 956.
- (16) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49* (2), 273–412.
- (17) Galbraith, F.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, *0*, 1234–1238.
- (18) Kent, B. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1934**, No. 0, 422–428.

- (19) Knipe, A.; Sridhar, N.; Lound-Keast, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (27), 2541–2544.
- (20) Altland, H. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (21), 3395–3399.
- (21) Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1932**, No. 0, 2774–2778.
- (22) Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, No. 0, 181–188.
- (23) Plesniak, K.; Zarecki, A.; Wicha, J. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *275*, 163–250.
- (24) Truce, W. E.; Ray, W. J.; Norman, O. L.; Eickemeyer, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (14), 3625–3629.
- (25) Henderson, A. R.; Kosowan, J. R.; Wood, T. E. *Can. J. Chem.* **2017**, *95* (5), 483–504.
- (26) Rodig, O. R.; Collier, R. E.; Schlatzer, R. K. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (9), 2652–2658.
- (27) Banks, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66* (7), 1127–1130.
- (28) Schmidt, D. M.; Bonvicino, G. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (9), 1664–1666.
- (29) Yadav, J. S.; Reddy, P. V.; Chandraiah, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (1), 145–148.
- (30) Zweifel, T.; Nielsen, M.; Overgaard, J.; Jacobsen, C. B.; Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 47–52.
- (31) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585.
- (32) Kováč, O.; Pospíšil, J.; *unpublished results*, 2019.

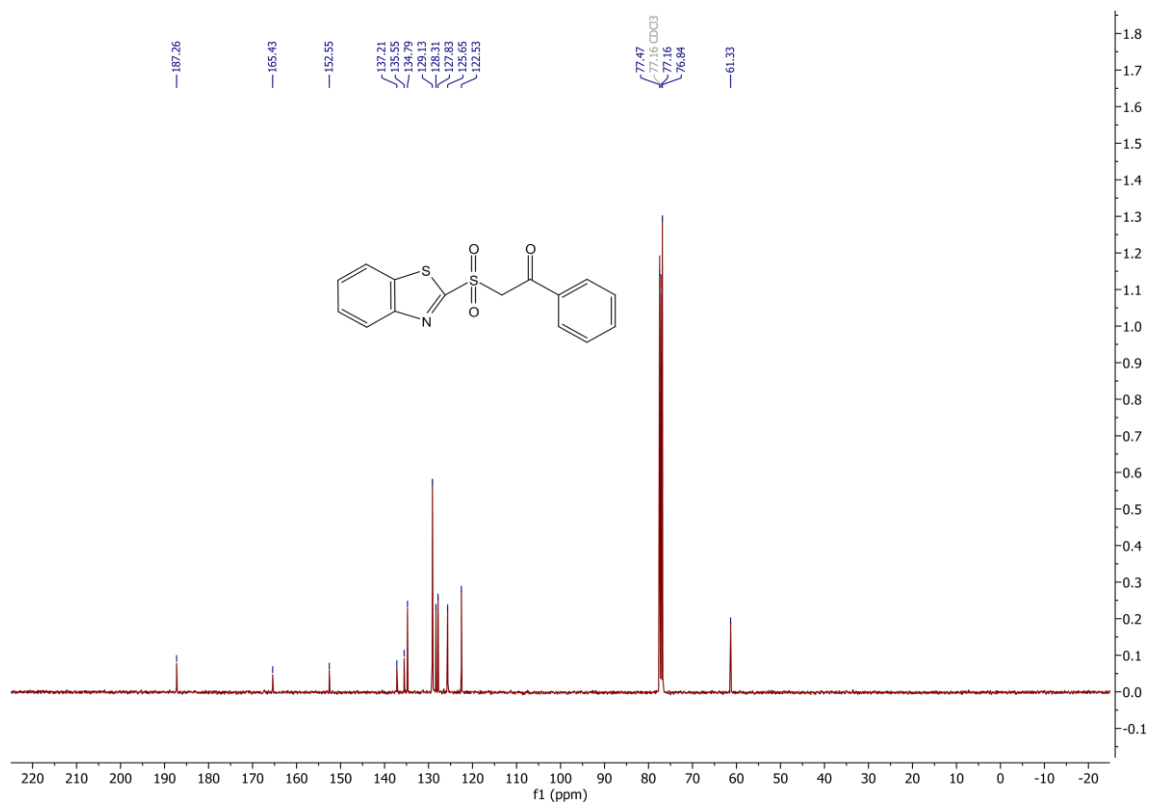
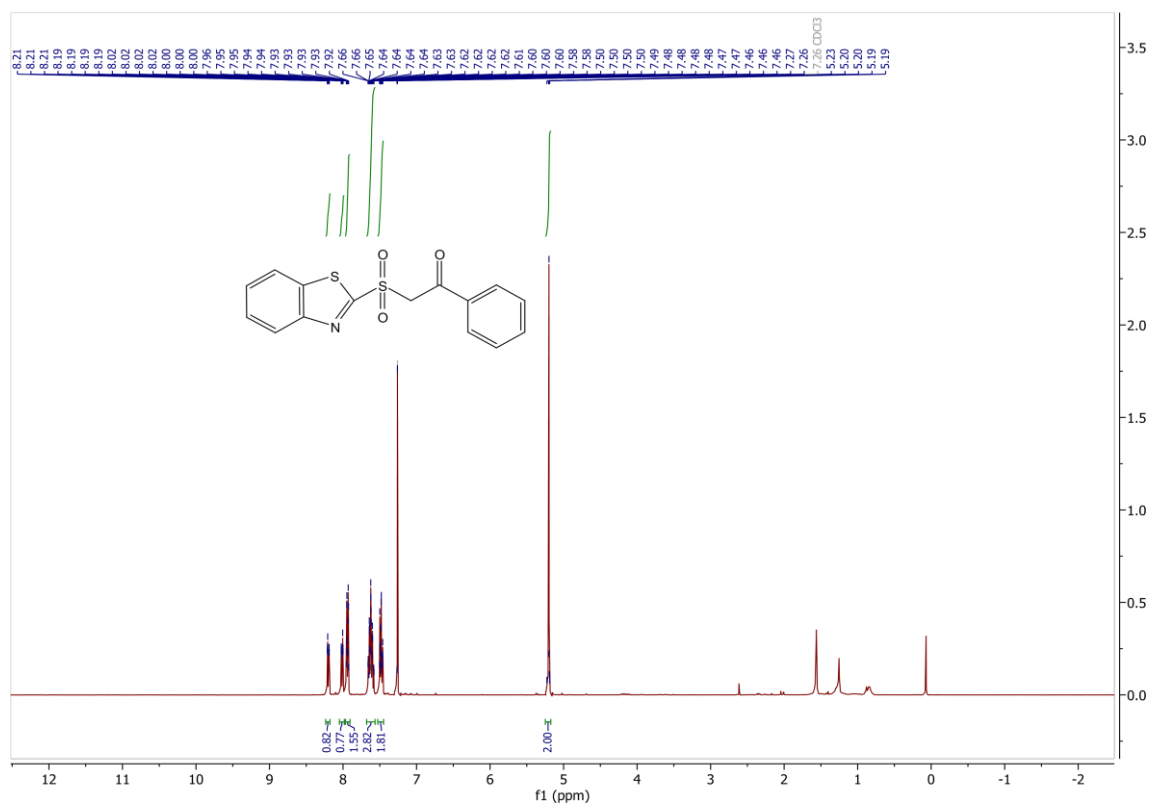
8 Přílohy

8.1. Příloha ^1H a ^{13}C NMR spekter připravených látek

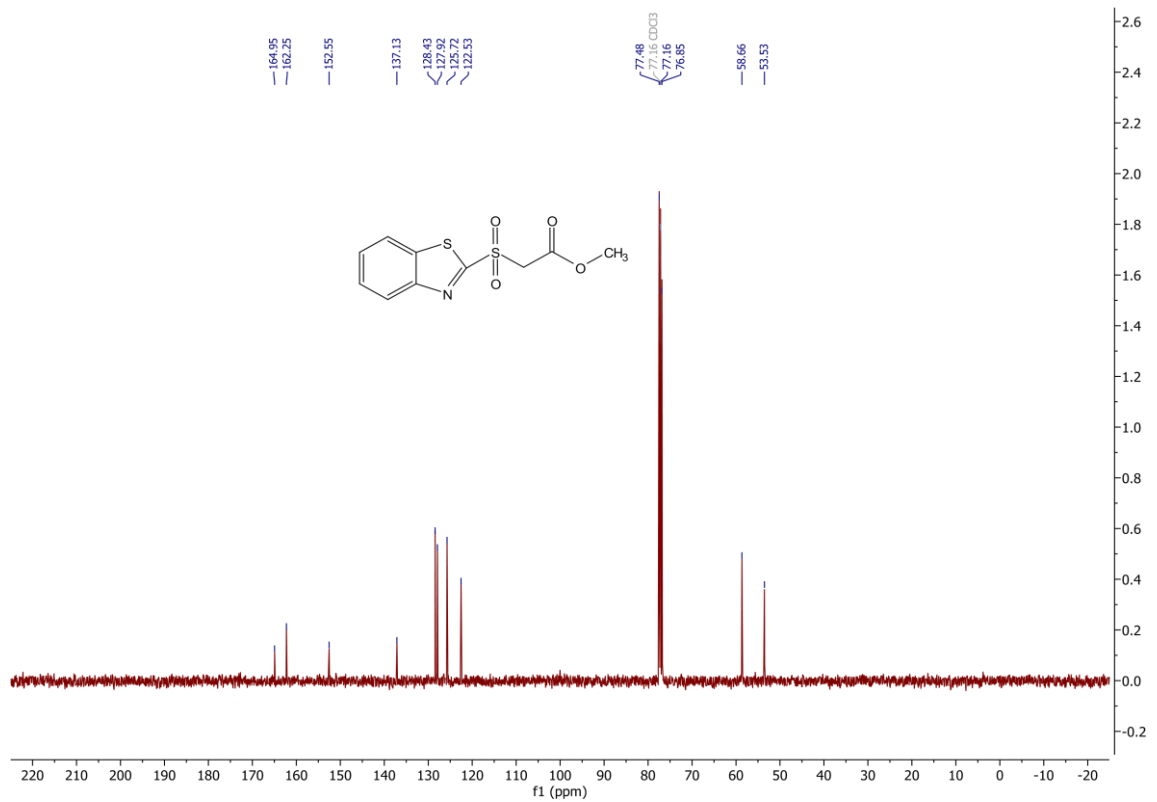
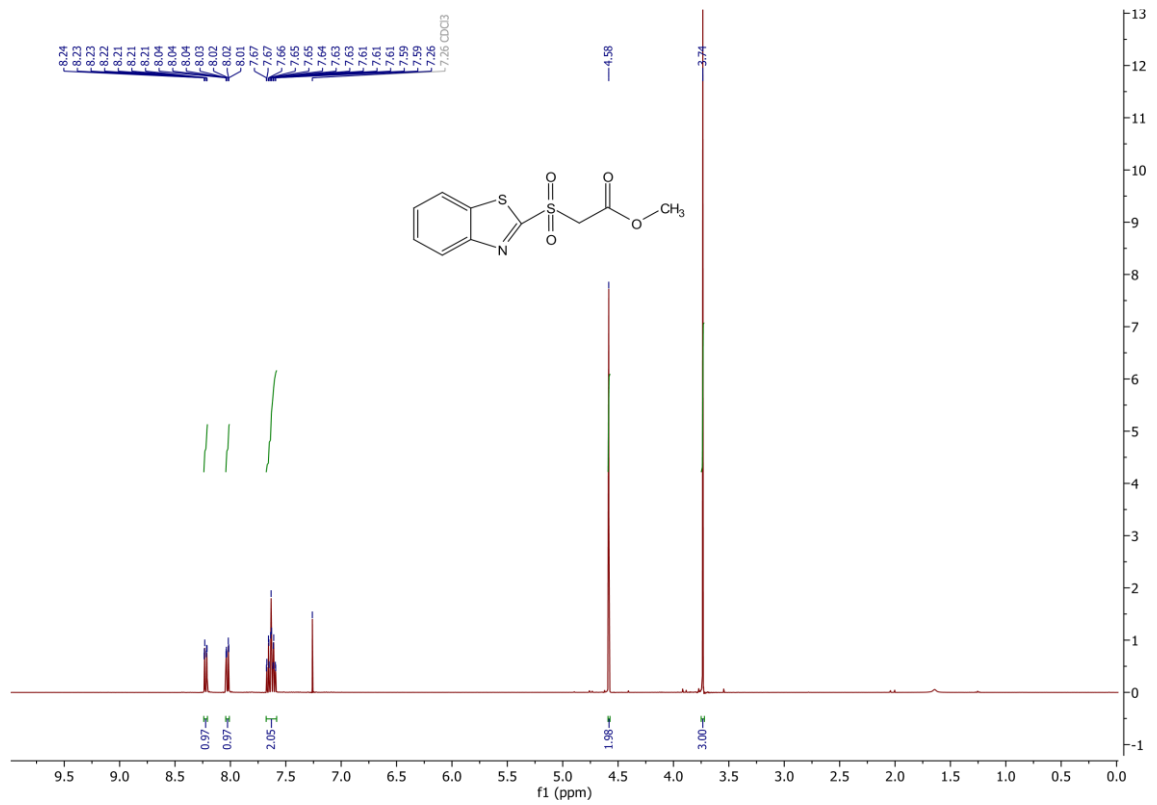
8.1.1. 1-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)propan-2-on (5-4c)



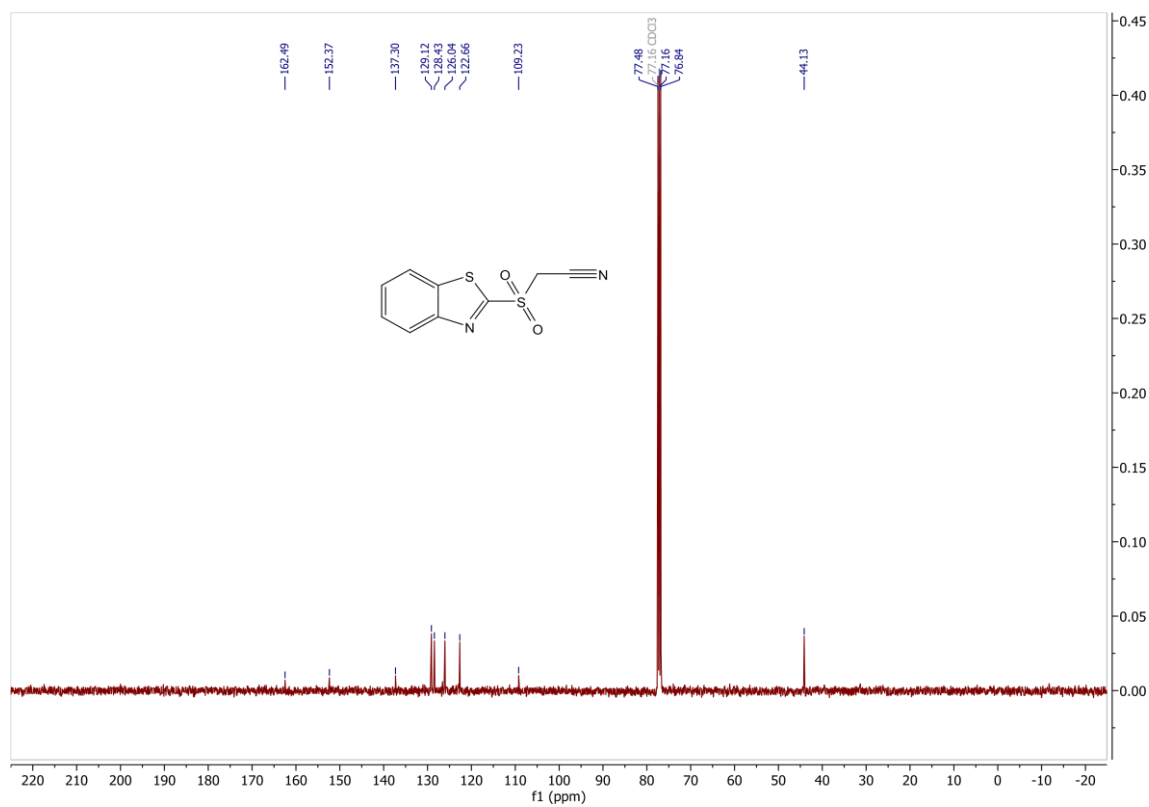
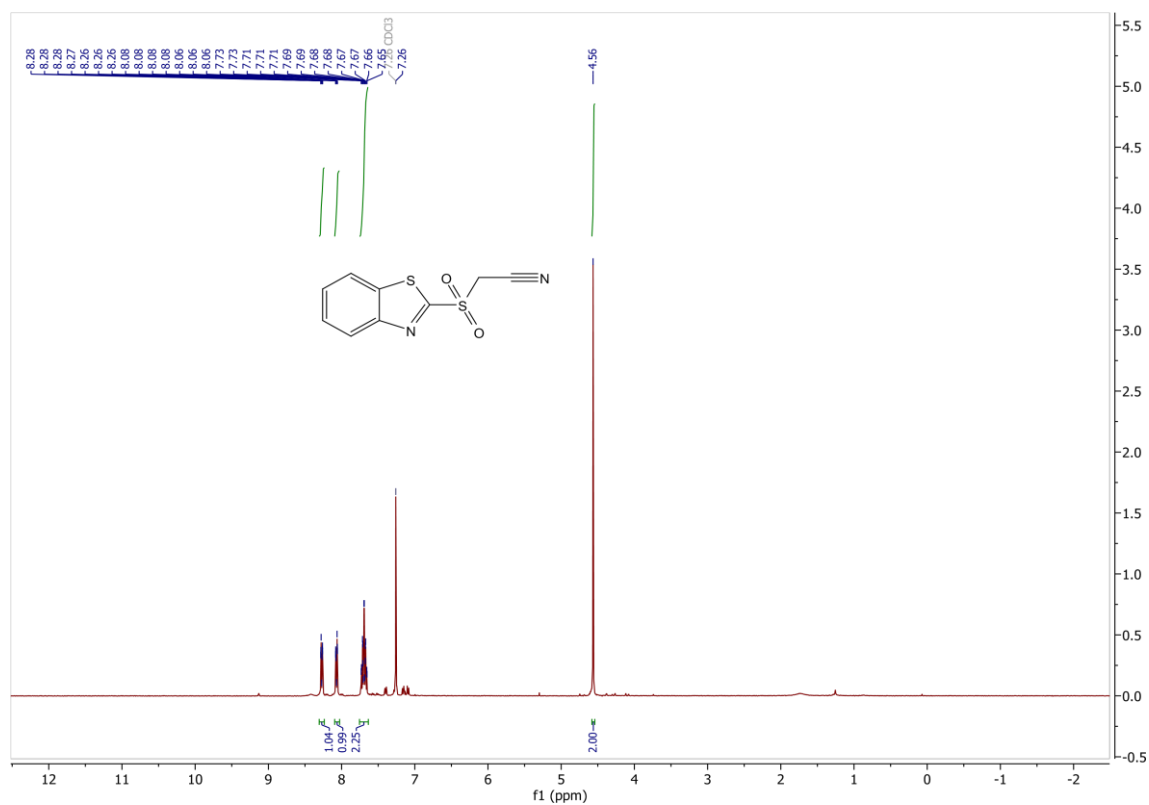
8.1.2. 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-phenylethan-1-on (5-4b)



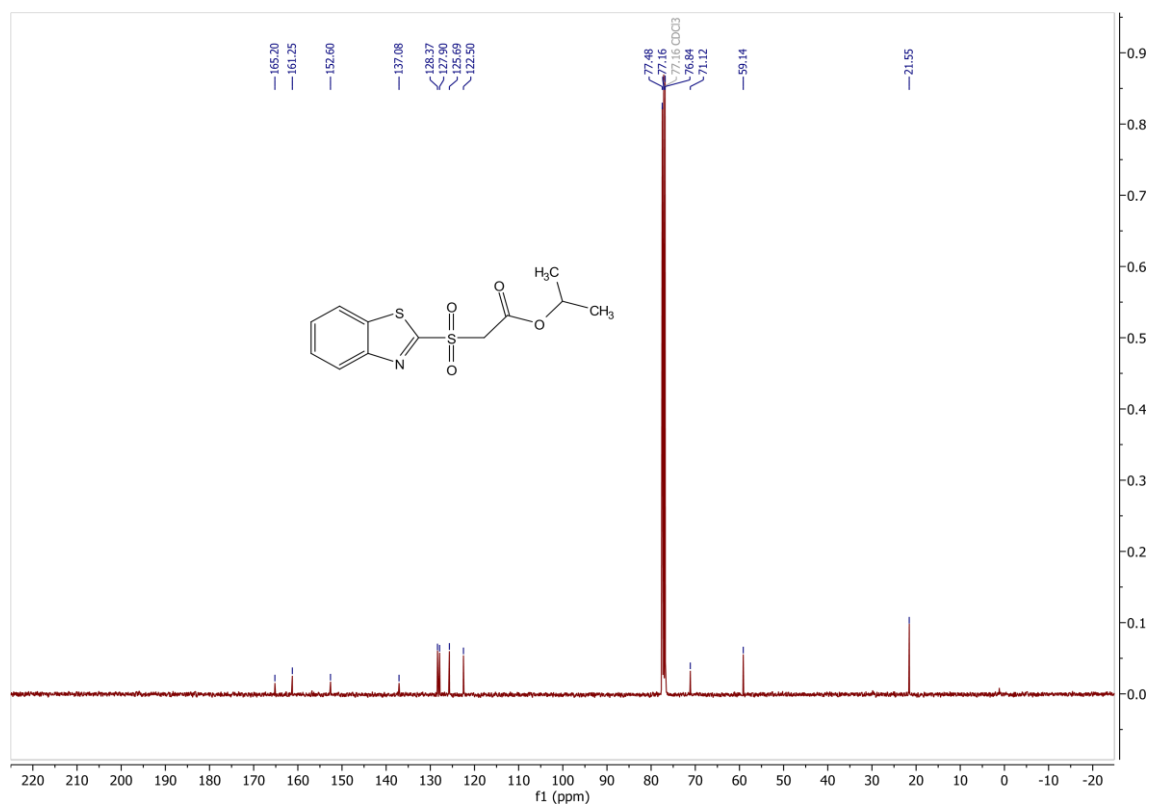
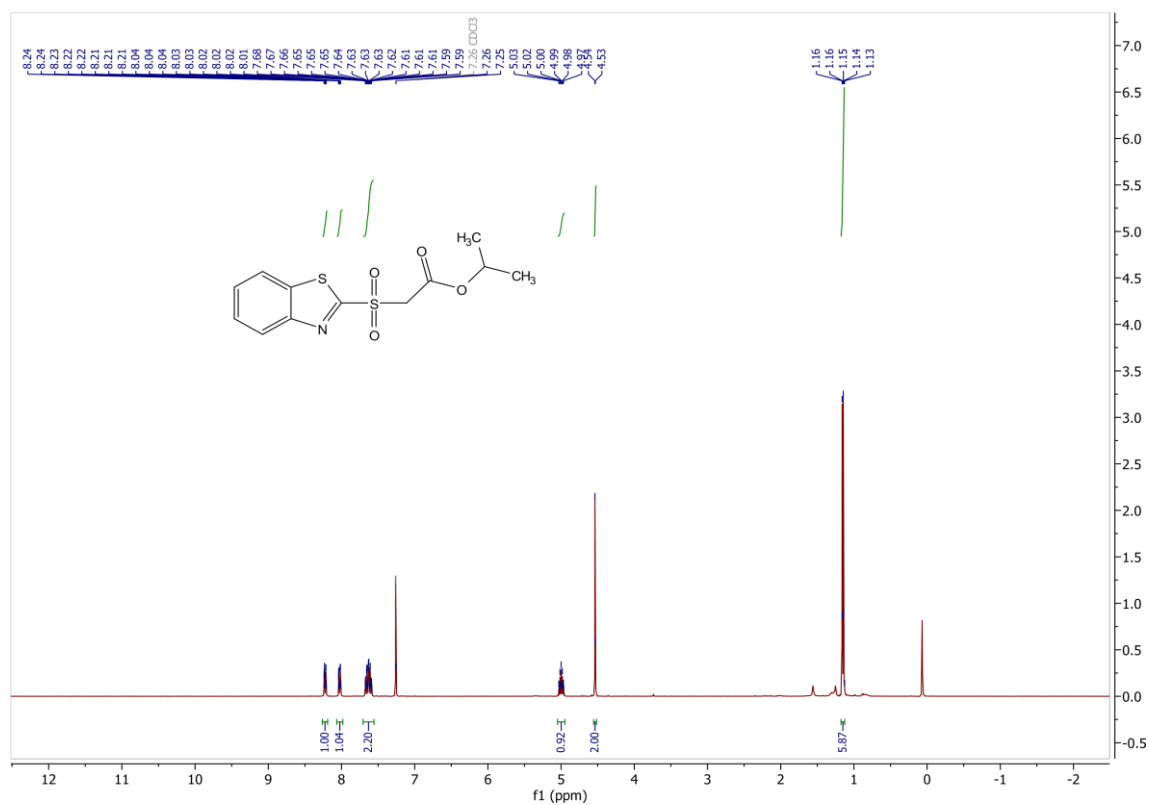
8.1.3. methyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát (5-4a)



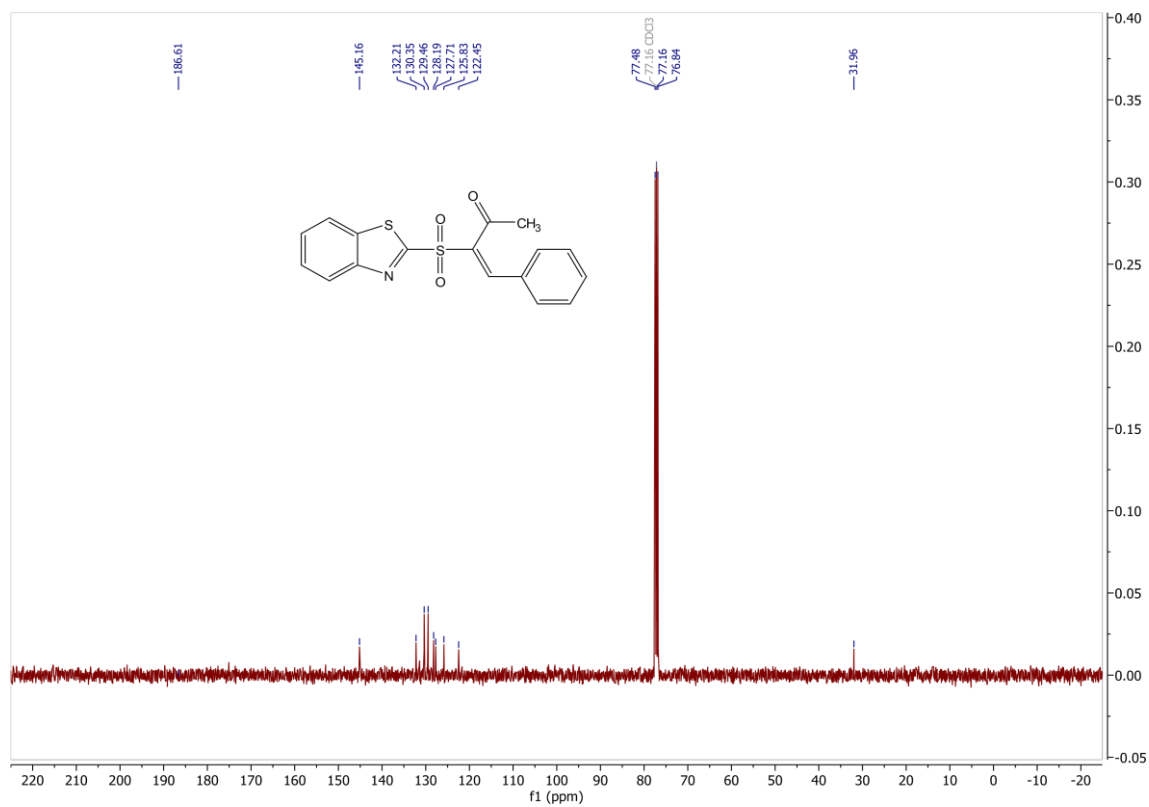
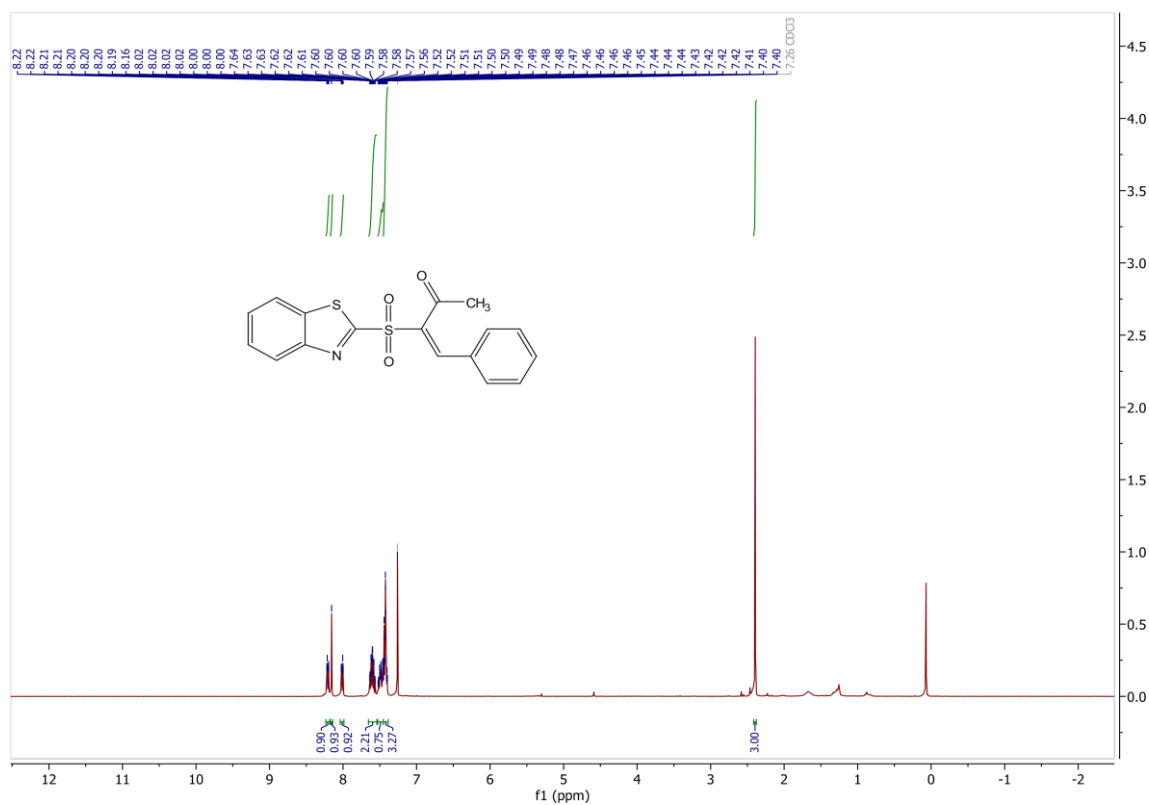
8.1.4. 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetonitril (5-4d)



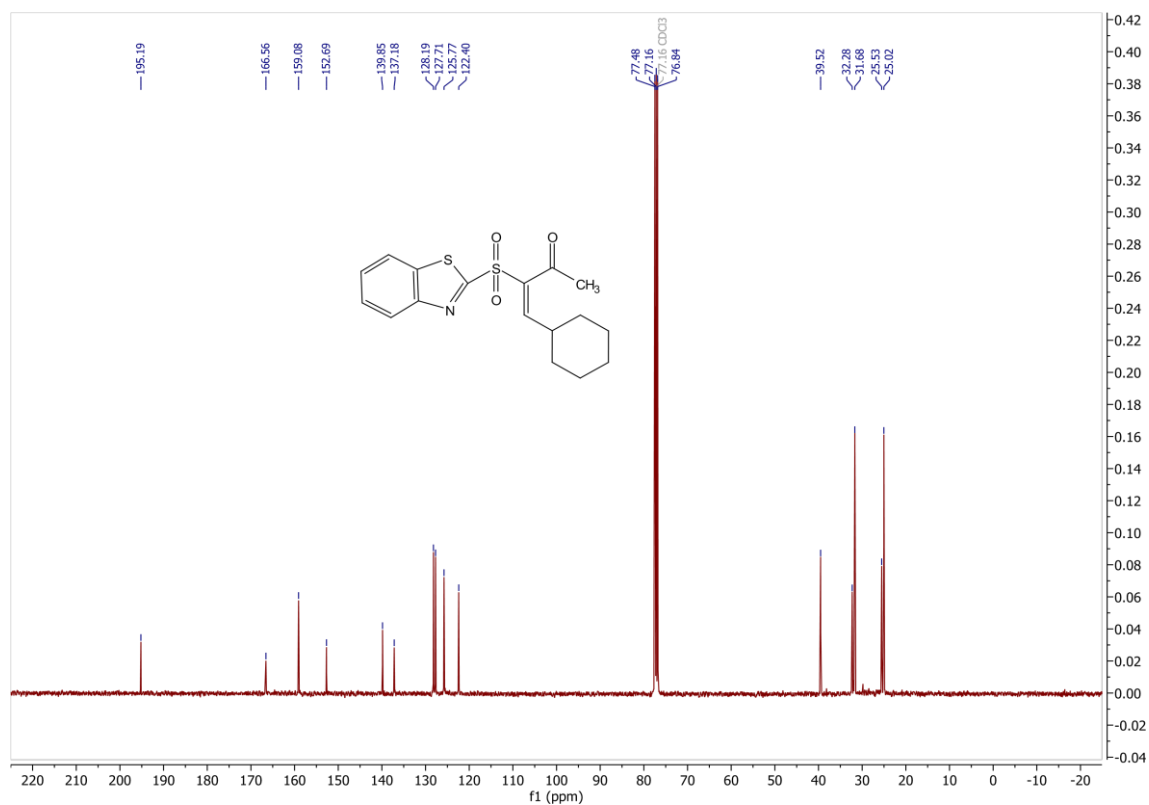
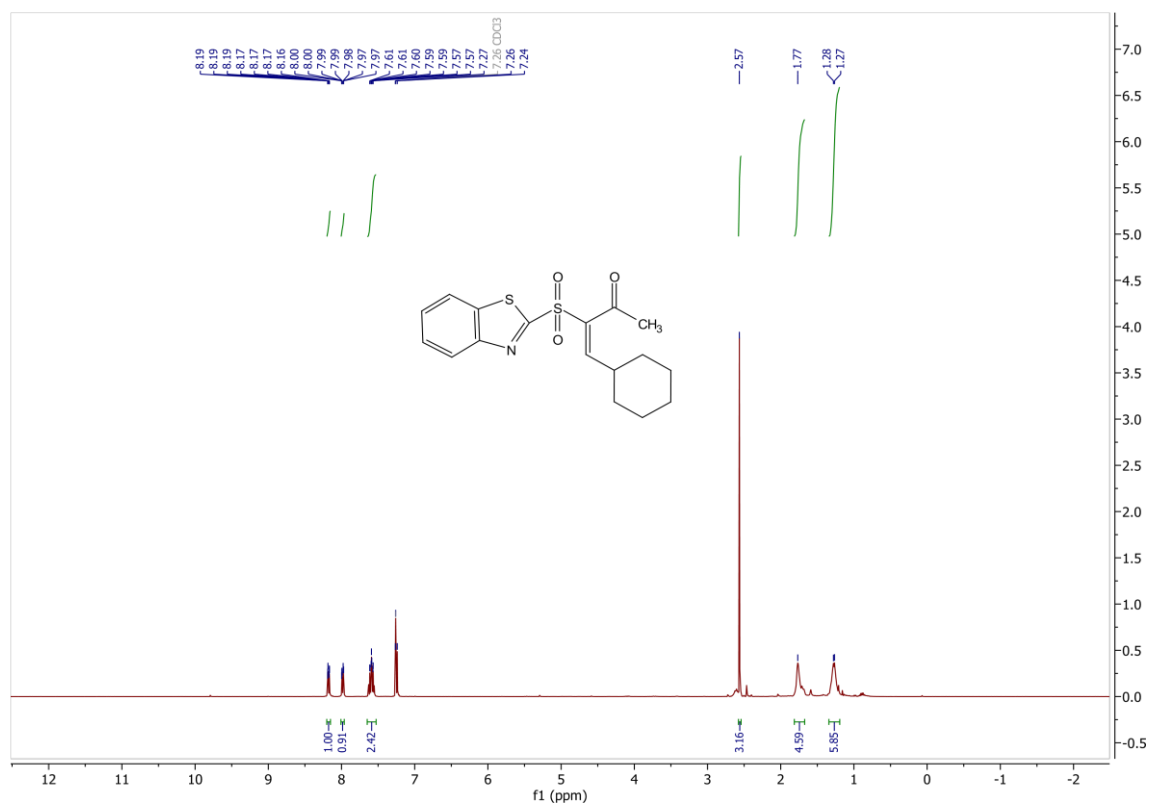
8.1.5. isopropyl 2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)acetát (5-4e)



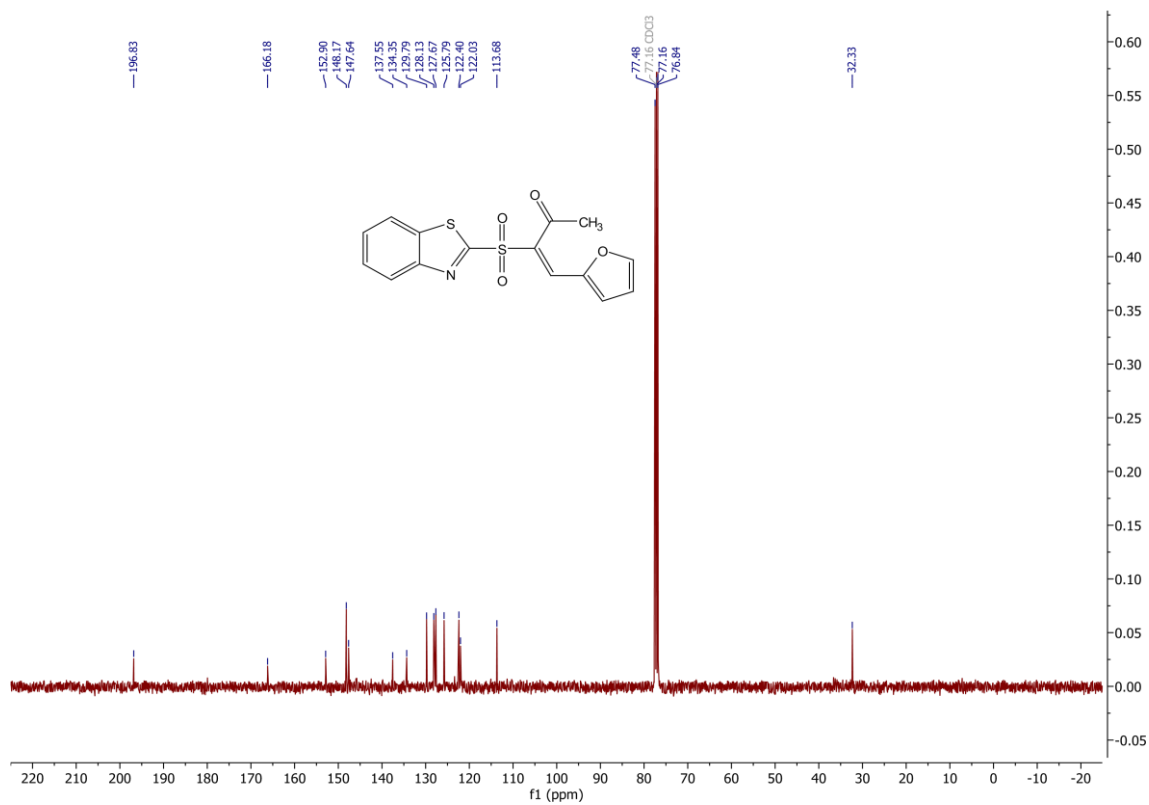
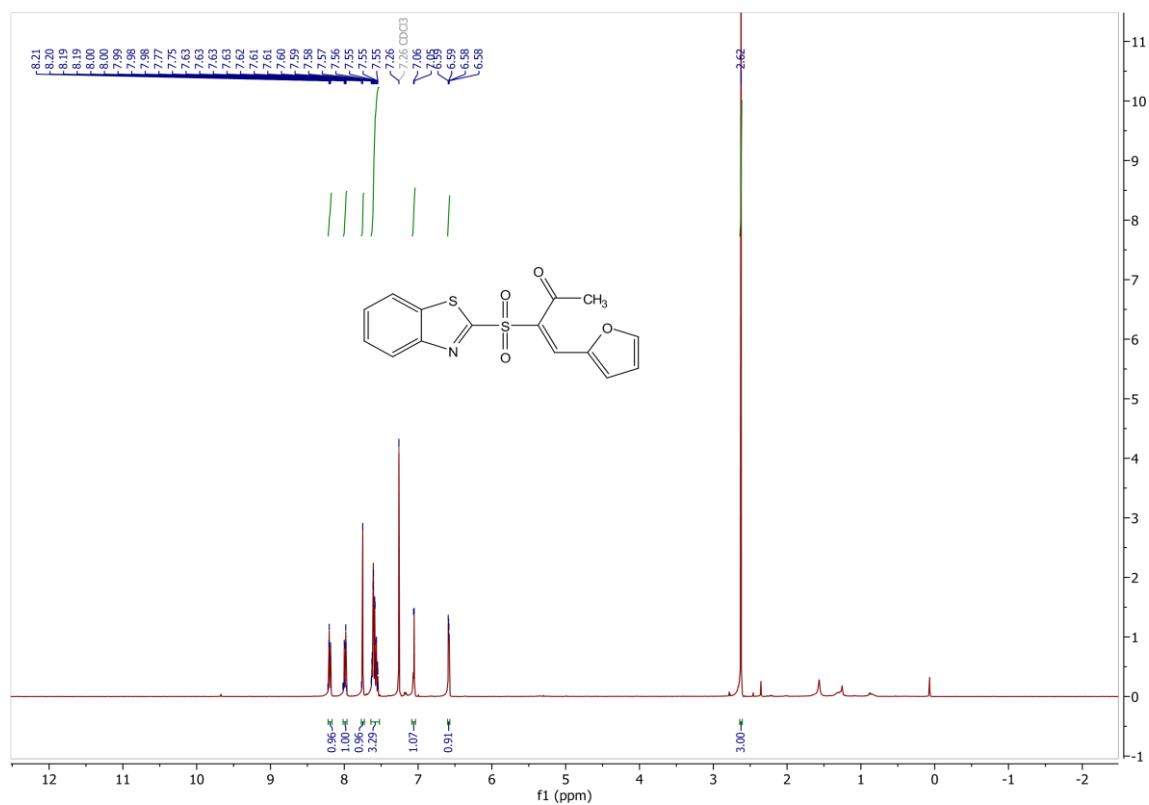
8.1.6. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-phenylbut-3-en-2-on (5-6c)



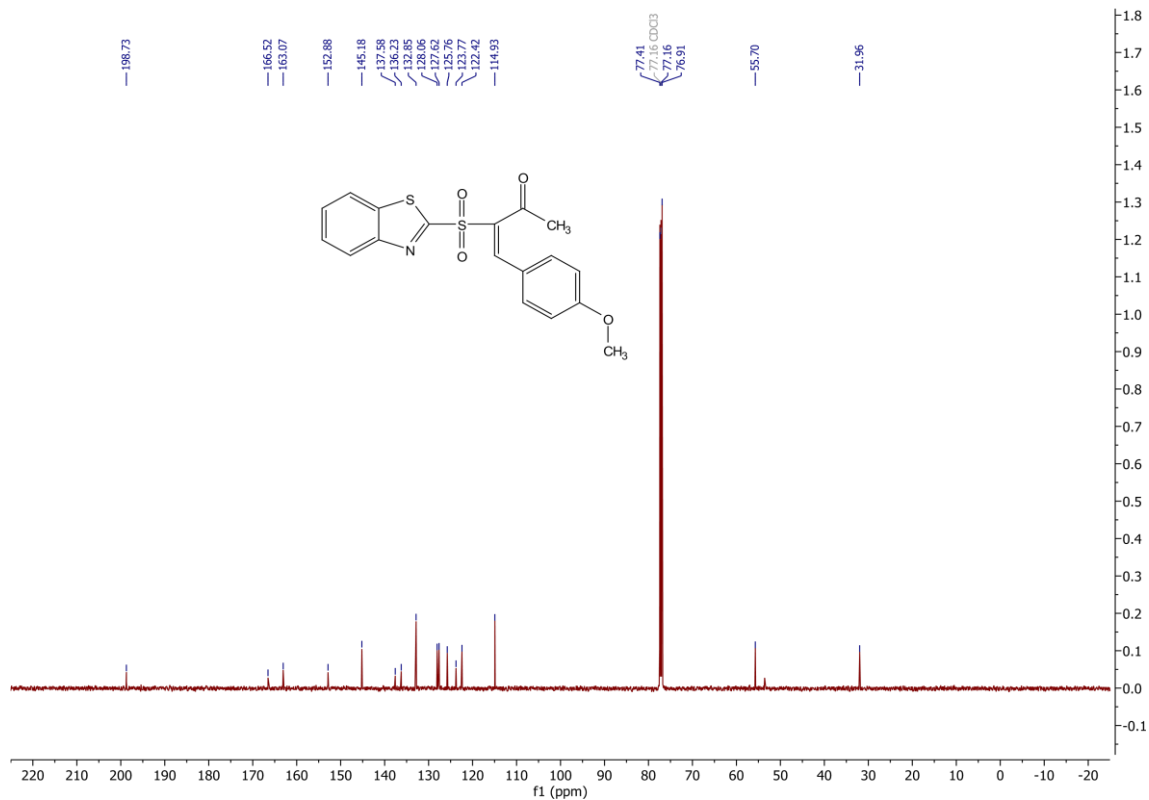
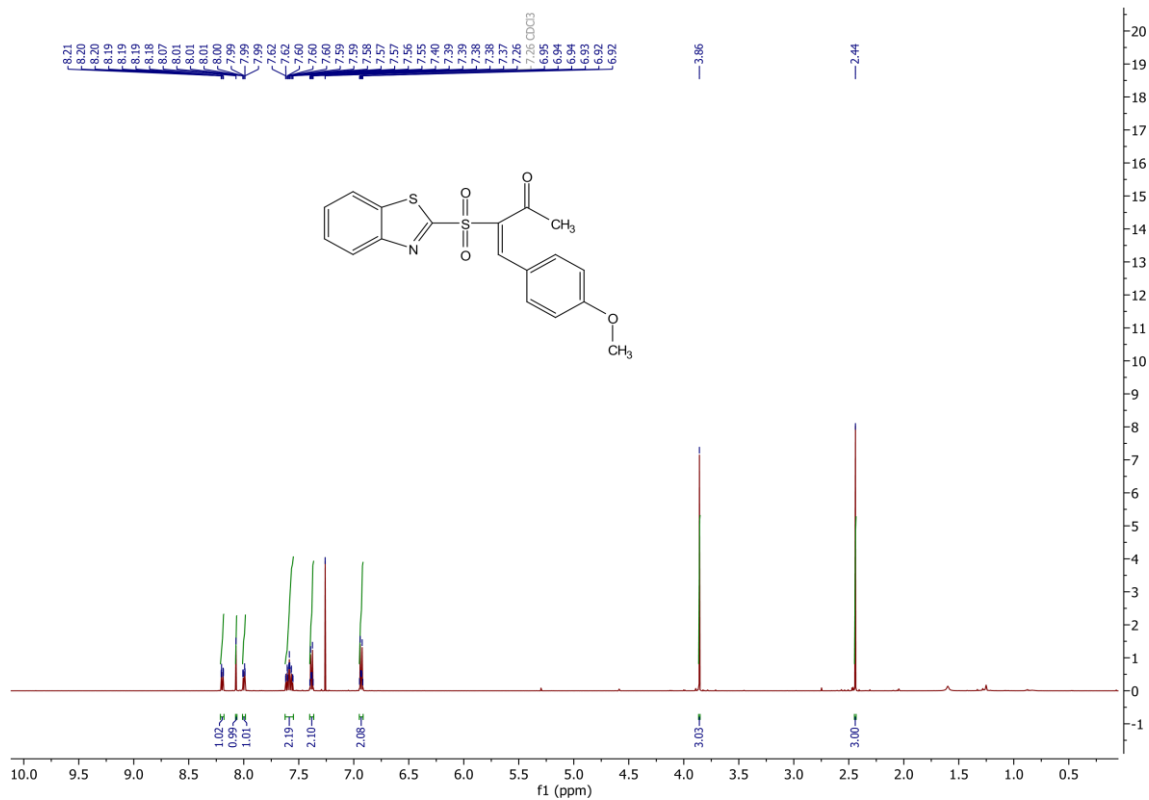
8.1.7. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-cyklohexylbut-3-en-2-on (5-6g)



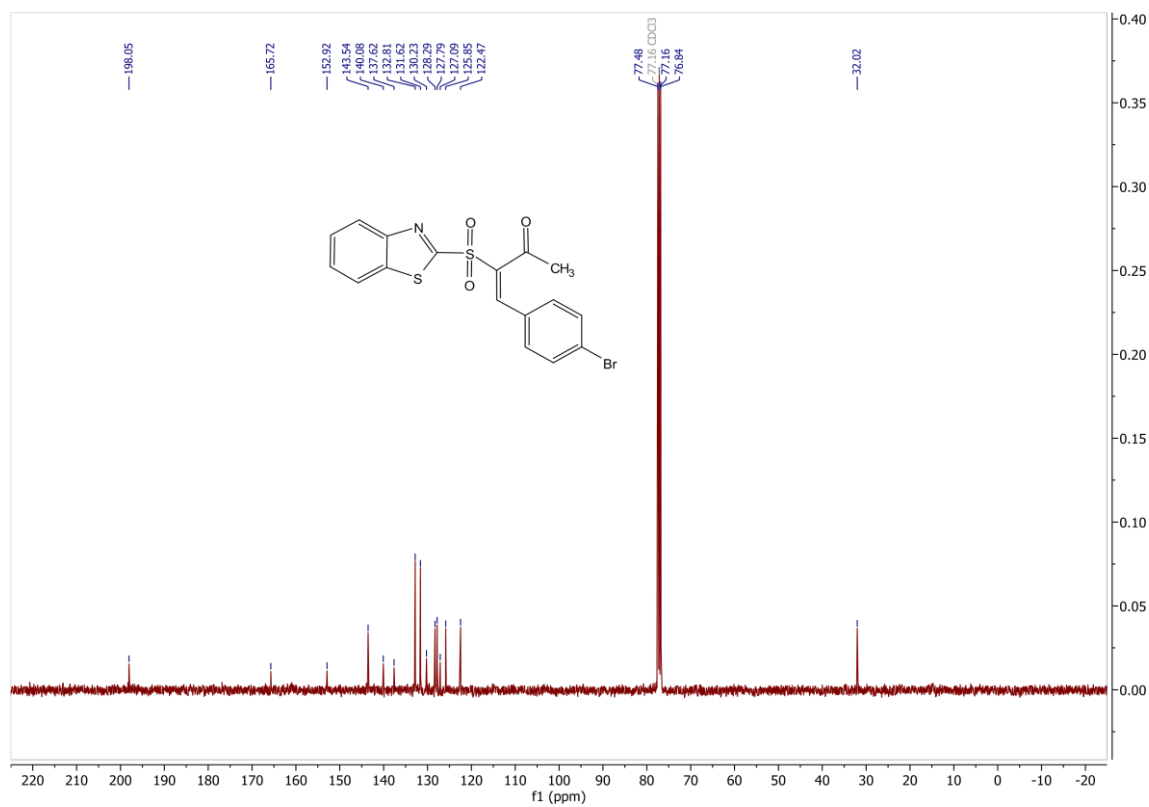
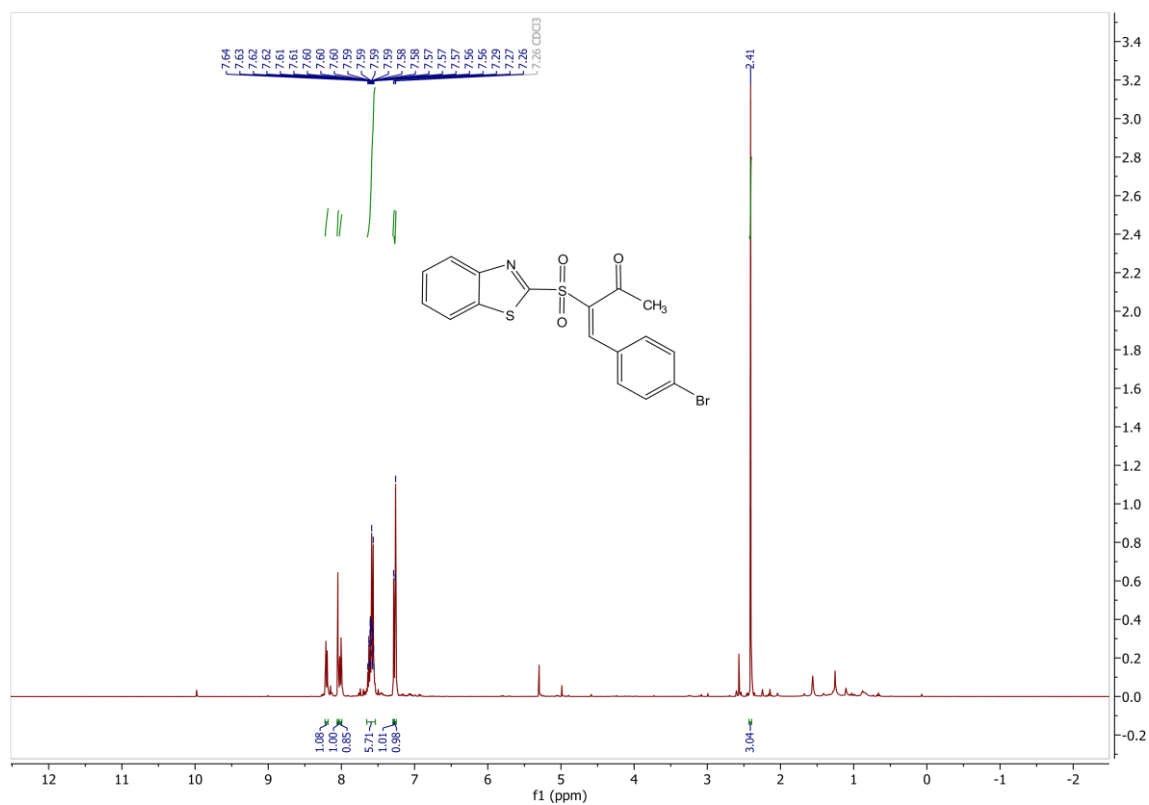
8.1.8. (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(furan-2-yl)but-3-en-2-on (5-6h)



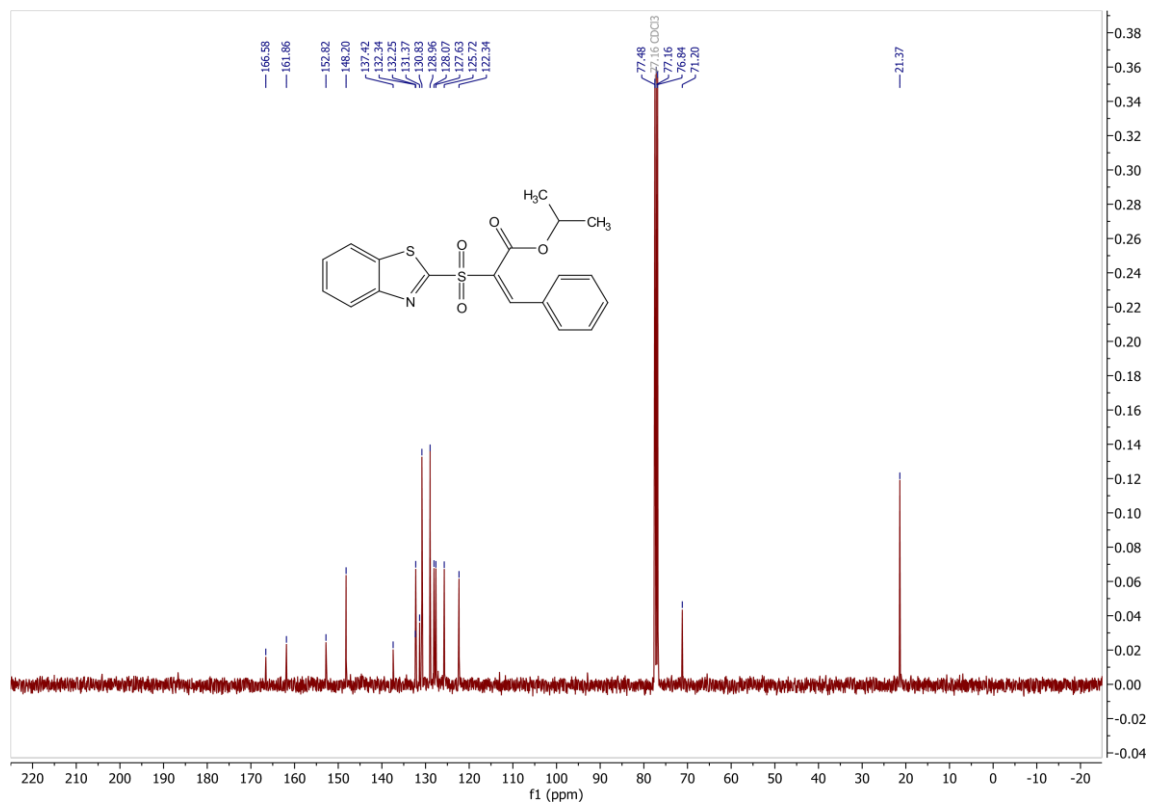
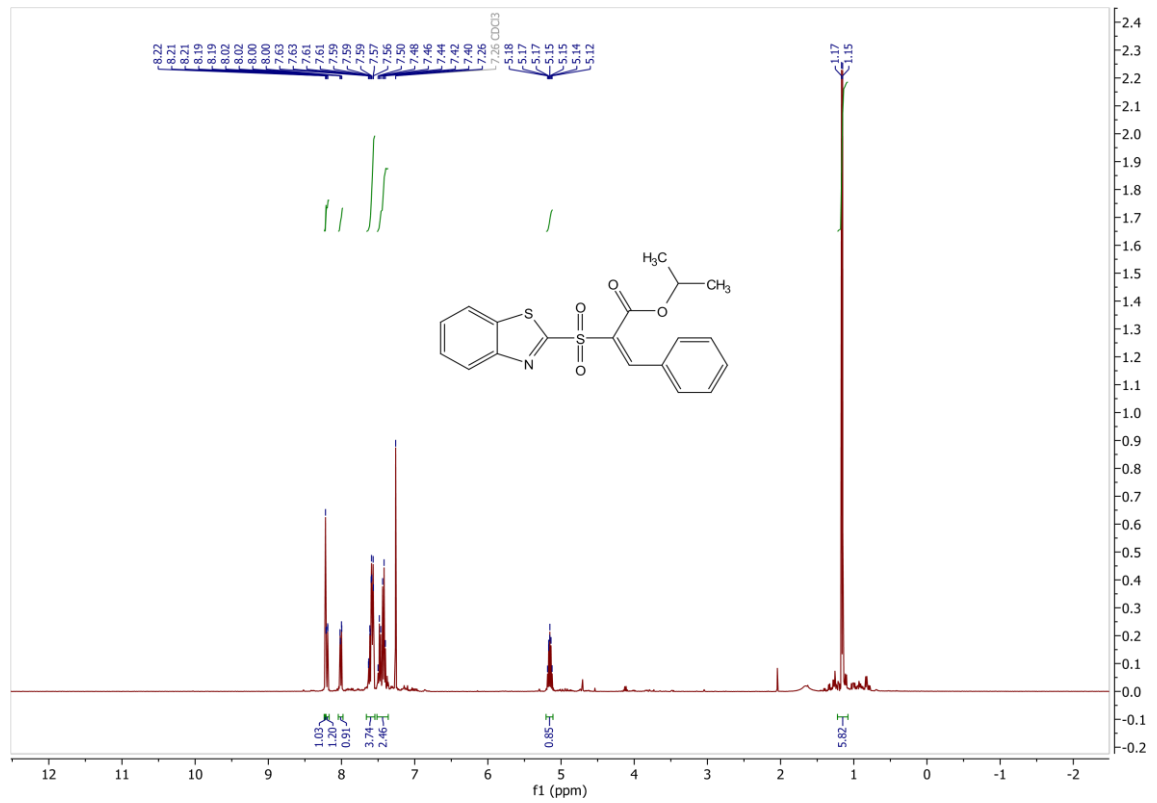
8.1.9. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-on (5-6e)



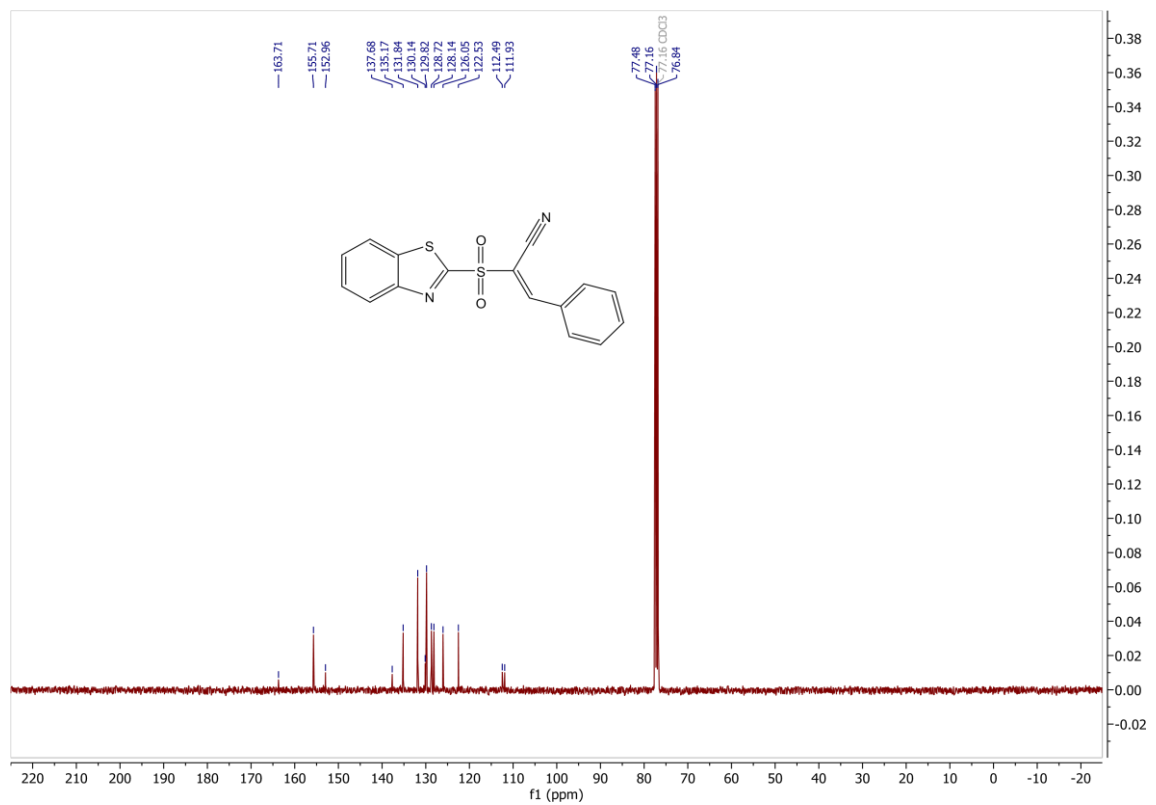
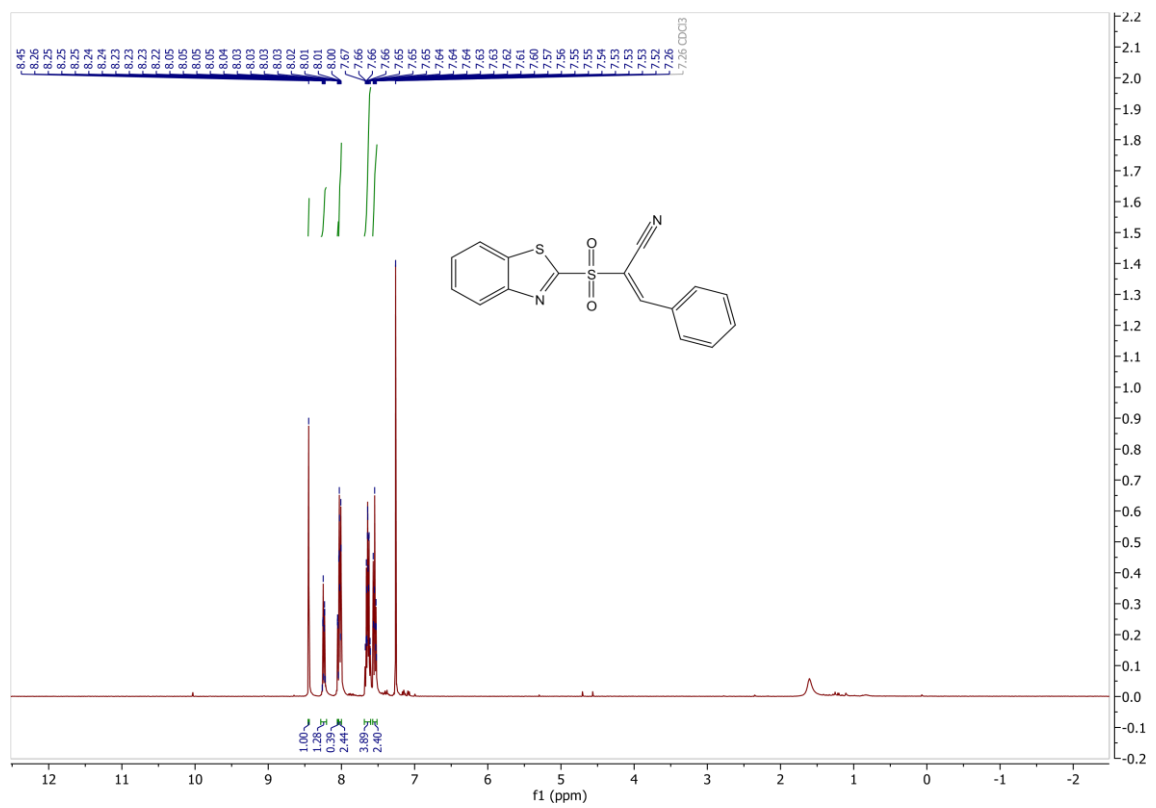
8.1.10. (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-4-(4-bromophenyl)but-3-en-2-on (5-6f)



8.1.11. isopropyl (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-fenylakrylát (5-6j)



8.1.12. (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-3-fenylakrylonitril (5-6d)



8.1.13. 3-(3-oxo-1-phenylbutyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (5-12a)

