

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Organická chemie

Studijní obor: Organická chemie



Ondřej Hladík

Syntéza analogů přírodních látek odvozených od azafluoranthenu

Synthesis of Natural-Like Compounds Derived from Azafluoranthene

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: RNDr. David Nečas, Ph.D.

Praha, 2024

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumných projektů Grantové agentury České republiky č. 23-07430S a 21-39639L.

Prohlášení:

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

V Praze, 21. 8. 2024

Podpis

Abstrakt

Přírodní látky odvozené od 1-azafluoranthenu se v přírodě vyskytují v omezeném množství v několika čeledích tropických rostlin (*Menispermaceae*, *Araceae*, *Aristolochiaceae*, *Acoraceae*). I přes limitovanou dostupnost je známých již několik slibných biologických účinků (cytotoxicita, anti-HIV aktivita) a další jim jsou na základě teoretických modelů předpovídány.

Tento diplomový projekt je zaměřený na využití námi vyvinuté metody pro přípravu základního azafluoranthenového skeletu a její aplikaci při syntéze syntetických derivátů přírodních látek a dalších strukturně analogických derivátů azafluoranthenu. Práce nejprve navrhuje nejschůdnější cestu k přípravě vhodně substituovaných výchozích látek, po jejichž úspěšné přípravě je řízenou C–H aktivací/anelací připravena malá knihovna nových polysubstituovaných derivátů 1-azafluoranthenu. V poslední části je studována rozdílná reaktivita některých konfiguračních izomerů výchozích látek a připraveny další, přírodním látkám více strukturně blízké, deriváty 1-azafluoranthenu, včetně dvou derivátů přírodního triclisinu.

Klíčová slova: *C–H aktivace, anelace, azafluorantheny, katalýza, přírodní látky*

Abstract

Natural products derived from 1-azafluoranthene are present in a limited amount in a few families of tropical plants (*Menispermaceae*, *Araceae*, *Aristolochiaceae*, *Acoraceae*). Even with limited accessibility of those compounds there are already several promising biological activities reported (cytotoxicity, anti-HIV activity) and based on theoretical models, other activities have been predicted.

This master's project is focused on utilization of our developed method for preparation of the basic azafluoranthene core and its application for the synthesis of synthetic derivatives of natural products and other structural analogs of azafluoranthenes. First, the work proposes the most feasible pathway for preparation of adequately substituted starting compounds. After their preparation there is a small library of new polysubstituted derivatives of 1-azafluoranthene prepared by directed C–H activation/annulation process. In the last part, the different reactivity of some geometric isomers of the starting materials is studied and further derivatives of 1-azafluoranthenes, more structurally relevant to the natural products, are prepared including two derivatives of natural triclisine.

Keywords: *C–H activation, annulation, azafluoranthenes, catalysis, natural products*

Obsah

Abstrakt.....	3
Abstract.....	4
Seznam zkratk.....	7
1. Aktuální stav problematiky.....	9
1.1. Azafluorantheny.....	9
1.1.1. Dostupnost azafluoranthenu.....	10
1.1.2. Metody přípravy azafluoranthenu.....	10
1.2. Řízená C–H aktivace.....	16
1.2.1. Příprava isochinolinů řízenou C–H aktivací/anelací.....	16
1.3. Souhrn poznatků z literatury.....	21
2. Cíle práce.....	22
3. Výsledky a diskuse.....	23
3.1. Předchozí výsledky a retrosyntéza.....	23
3.2. Syntéza výchozích látek pro C–H aktivaci/anelaci.....	25
3.2.1. Příprava substituovaných fluorenů.....	25
3.2.2. Příprava <i>O</i> -acetyl oximů.....	29
3.2.3. <i>E/Z</i> izomerie.....	30
3.3. Optimalizace katalytických podmínek.....	31
3.4. C–H aktivace/anelace se symetricky substituovanými substráty.....	34
3.5. C–H aktivace/anelace s nesymetricky substituovanými substráty.....	36
3.5.1. Reaktivita směsi <i>E/Z</i> izomerů.....	36
3.5.2. Reaktivita jednotlivých <i>E/Z</i> izomerů.....	39
3.5.3. Studium izomerizace.....	41
4. Experimentální část.....	43
4.1. Obecné postupy a chemikálie.....	43

4.2. Syntéza výchozích látek.....	43
4.2.1. Společný postup pro Suzukiho reakci	45
4.2.2. Společný postup pro cyklizaci vedoucí k fluorenonům	47
4.2.3. Společný postup pro přípravu 3,6-disubstituovaných fluorenonů.....	49
4.2.4. Společný postup pro přípravu <i>O</i> -acetylfluorenon-oximů.....	49
4.3. Syntéza derivátů azafluoranthenu	53
4.3.1. Obecný postup.....	53
5. Shrnutí.....	61
6. Poděkování.....	62
7. Literatura.....	63

Seznam zkratek

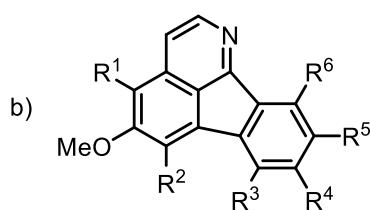
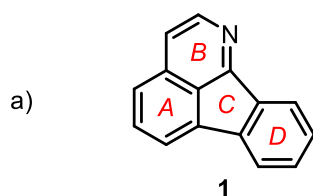
Ac	acetyl
Ar	aromatický zbytek
bs	široký singlet (broad singlet)
Bu	<i>n</i> -butyl
^t Bu	<i>t</i> -butyl
Cp [*]	pentamethylcyklopentadienyl
Cp ^t	1,3-di(<i>terc</i> -butyl)cyklopentadienyl
d	dublet
dd	dublet dubletu
ddd	dublet dubletu dubletu
DCM	dichlormethan
DCE	1,2-dichlorethan
DG	řídící skupina (<i>directing group</i>)
dm	dublet multipletu
dt	dublet tripletu
EA	ethyl acetát
Et	ethyl
ekv.	ekvivalent(y)
FG	funkční skupina (<i>functional group</i>)
HIV	lidský virus imunitní nedostatečnosti
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IED	inverzní elektronová hustota (<i>inverse electron demand</i>)
<i>J</i>	interakční konstanta
m	multiplet
Me	methyl
MS	molekulová síta
NMR	nukleární magnetická rezonance
NOESY	spektroskopie nukleárního Overhauserova efektu
Ph	fenyl
Piv	pivaloyl (2,2-dimethylpropionyl)
PMP	<i>p</i> -methoxyfenyl
Pr	<i>n</i> -propyl
PTLC	preparativní chromatografie na tenké vrstvě
q	kvartet
R	uhlovodíkový zbytek
rozp.	rozpouštědlo
RVO	rotační vakuová odparka
s	singlet
t	triplet
TBHP	<i>terc</i> -butylhydroperoxid

td	triplet dubletu
TEAB	bromid tetraethylamonný
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
UV	ultrafialové záření

1. Aktuální stav problematiky

1.1. Azafluorantheny

Alkaloidy jsou různorodou skupinou přírodních heterocyklických látek, které obsahují atom dusíku. Vyskytují se v živých organismech, převážně pak v rostlinách. Mezi alkaloidy se řadí také azafluorantheny (indenoisochinoliny), malá skupina heterocyklických látek s jedním atomem dusíku a čtyřmi kondenzovanými cykly. V přírodních látkách se vyskytuje výhradně jeden strukturální izomer azafluoranthenuvého základního skeletu, 1-azafluoranthen (indeno[1,2,3-*ij*]isochinolin, **1**, Obrázek 1). V dalším textu bude pod pojmem azafluoranthen myšlen jakýkoliv derivát se základním skeletem látky **1**. Různě substituované azafluorantheny jsou obsaženy v subtropických a tropických rostlinách několika čeledí (*Menispermaceae*, *Araceae*, *Aristolochiaceae*, *Acoraceae*).¹⁻⁵



- triclisine, **2**: $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H, R^2 = OMe$
 imeluteine, **3**: $R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = OMe, R^3 = R^4 = H$
 rufescine, **4**: $R^1 = R^2 = R^5 = OMe, R^3 = R^4 = R^6 = H$
 telitoxine, **5**: $R^1 = R^3 = R^4 = R^6 = H, R^2 = OMe, R^5 = OH$
 norrufescine, **6**: $R^1 = R^2 = OMe, R^3 = R^4 = R^6 = H, R^5 = OH$
 norimelutine, **7**: $R^1 = R^2 = R^6 = OMe, R^5 = OH, R^3 = R^4 = H$
 tatarine A, **8**: $R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = H, R^2 = OMe, R^3 = OH$
 tatarine D, **9**: $R^1 = R^3 = R^5 = R^6 = H, R^2 = OMe, R^4 = OH$
 sarumine, **10**: $R^1 = R^3 = R^5 = R^6 = H, R^2 = OMe, R^4 = COOH$
11: $R^1 = R^5 = OMe, R^2 = OH, R^3 = R^4 = R^6 = H$
12: $R^1 = R^3 = R^4 = R^6 = H, R^2 = R^5 = OMe$

Obrázek 1. a) 1-azafluoranthen, b) přírodní látky odvozené od 1-azafluoranthenu

Přírodní azafluorantheny vykazují dle provedených studií slibné biologické účinky, mezi které patří cytotoxicita^{2,6}, anti-HIV aktivita⁷ a inhibice agregace β -amyloidu[†] ($A\beta 42$)³. Další vědecké články předkládají predikce pro biologickou aktivitu azafluoranthenu. Srivastava a kol. předpovídá bioaktivitu triclisinu (**2**) a rufescinu (**4**)

[†] Inhibice agregace $A\beta 42$ značí potenciální léčiva proti Alzheimerově chorobě

na základě provedených kvantově chemických výpočtů a výsledků zjištěných pomocí softwaru PASS.⁸ Ve svém článku pak Priya a kol. predikuje biologickou aktivitu norrufescinu (**6**) založenou na výsledcích při simulovaném dokování na estrogenový receptor α .⁹

Příkladem konkrétního využití azafluoranthenu je použití syntetického derivátu, methyltriclisinu (**36**) k přímému hojení ran ve spojení s Langmuir-Blodgett filmem.¹⁰

1.1.1. Dostupnost azafluoranthenu

V přírodě se azafluorantheny vyskytují převážně v kořenech a stoncích tropických rostlin několika čeledí (viz kap. 1.1). Jak popisují odborné články, izolace jednotlivých látek je značně náročná a neefektivní. Zpravidla je složená z louhování usušené části rostlinného materiálu, extrakce a následné série chromatografií v různých módech. Takovéto extrakce jsou zdlouhavé a z vyšších jednotek až nižších desítek kilogramů usušených rostlin poskytují jednotky až desítky miligramů jednotlivých přírodních látek.

Tímto způsobem byly izolovány azafluorantheny triclisine (**2**), imeluteine (**3**)^{1,6}, rufescine (**4**)¹, telitoxine (**5**)^{3,6}, norrufescine (**6**)^{2,6,7}, norimeluteine (**7**)², tatarine A (**8**)³, tatarine D (**9**)³, sarumine (**10**)¹¹ a také zatím nepojmenované azafluorantheny **11**⁴ a **12**⁴.

Kvůli velmi malému množství izolovaných přírodních látek není možné zakládat studie vlastností těchto sloučenin na přírodních zdrojích. Z toho důvodu je nutné azafluorantheny pro studium jejich vlastností připravovat v laboratoři známými metodami a také hledat nové přístupy k jejich efektivní syntéze.

1.1.2. Metody přípravy azafluoranthenu

V této podkapitole jsou stručně popsány jednotlivé zatím známé laboratorní přípravy azafluoranthenuvého skeletu a jejich celkové výtěžky. Schéma u každé přeměny ukazuje použité výchozí látky, důležité intermediáty a produkty syntéz.

Samotný azafluoranthenuvý skelet byl připraven ještě před prvními izolacemi přírodních látek. 9-Oxo-fluoren-1-propanová kyselina (**13**, Curtiovou reakcí) nebo 9-oxo-fluoren-1-propanamid (**14**, Hofmannovou reakcí) byly převedeny na dihydroazafluoranthenu (**15**), který po následné dehydrogenaci poskytl nesubstituovaný azafluoranthenu (**1**) zhruba ve 40% výtěžku (Schéma 1).¹²

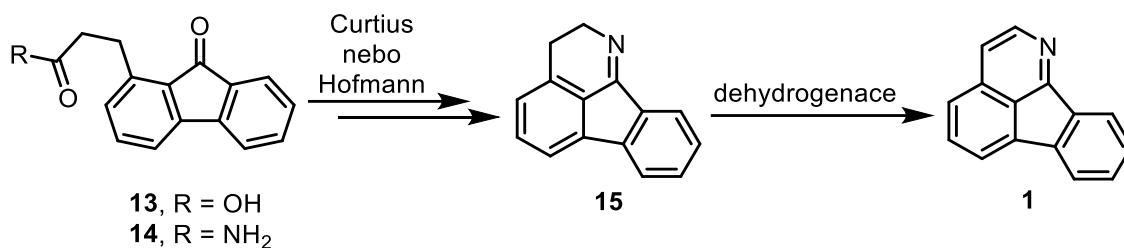


Schéma 1. Příprava azafluoranthenu **1** Curtiovou nebo Hofmannovou reakcí

Prvním známým postupem přípravy přírodních azafluoranthenu je syntéza z roku 1972. Začínala přípravou amidu **16** z volného aminu a chloridu kyseliny. Amid **16** byl pomocí intramolekulární elektrofilní aromatické substituce (Bischlerovy-Napieralskiho reakce) a redukce převeden na dihydroisochinolin **17**, který byl následně cyklizován a dehydrogenován na výsledný azafluoranthenu v celkovém výtěžku přibližně 14 % (Schéma 2). Takto byly připraveny dvě přírodní látky: imeluteine (**3**) a rufescine (**4**).¹

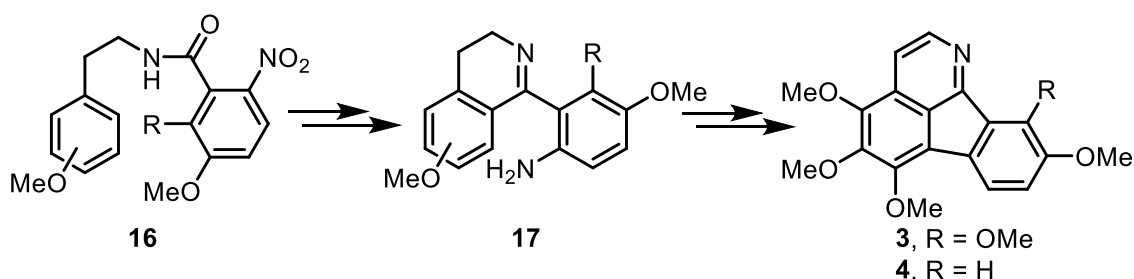


Schéma 2. Syntéza přírodních azafluoranthenu Bischlerovo-Napieralskiho reakcí

Syntézu částečně nasyceného tetramethoxyazafluoranthenu navrhli a provedli Patel a MacLean. Proces vycházel z fenyldihydrooxazolu **18** a stěžejní přeměnou byla opět Bischlerova-Napieralskiho reakce tentokrát laktamu **19**, která vedla na konečný *N*-methyltrihydroazafluoranthenu (**20**) s celkovým výtěžkem 17 % (Schéma 3).¹³

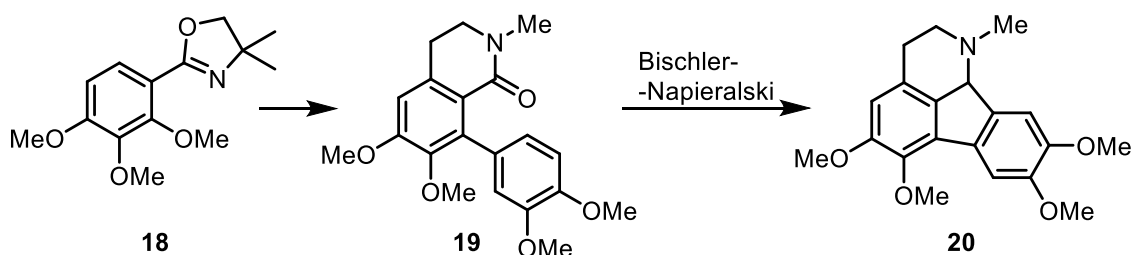


Schéma 3. Příprava *N*-methyltrihydroazafluoranthenu **20** Bischlerovo Napieralskiho reakcí

V dalším návrhu syntézy methoxy substituovaných azafluoranthenu bylo využito Diels-Alderovy reakce s opačnou elektronovou hustotou a následné dekarboxylace.

Několikakrokovou reakcí substituovaného isochinolinu (**21**) byl připraven elektronově chudý dien (**22**), který za zvýšené teploty reagoval s elektronově bohatým dienofilem. Po dalších modifikacích byly takto syntetizovány dva přírodní azafluorantheny (**3** a **4**) ve výtěžcích 8–10 % (Schéma 4).¹⁴

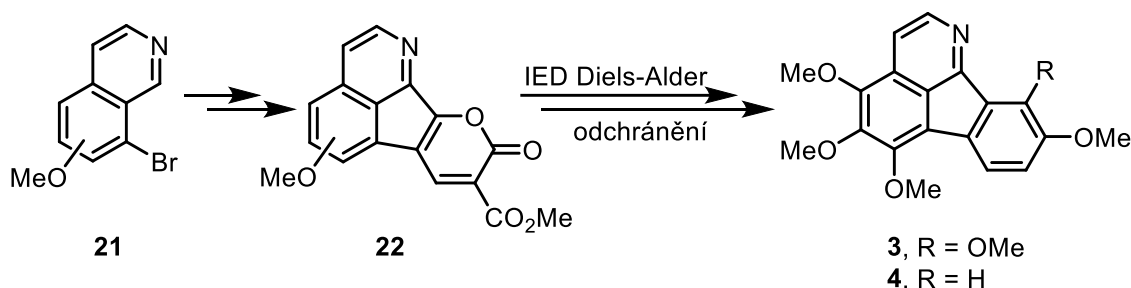


Schéma 4. Příprava azafluoranthenu Diels Alderovou reakcí s inverzní elektronovou hustotou

Ze substituovaného nitrobenzenu (**23**) vycházela totální syntéza telitoxinu (**5**). Nitrobenzen **23** byl několika kroky převeden na dihydroisochinolin a po odchránění a redukcí nitroskupiny na amin došlo k hlavní přeměně, vytvoření posledního pětičlenného kruhu přes triaziniový dipól (**24**). Dehydrogenace vzniklého dihydroazafluoranthenu poskytla telitoxine (**5**) ve výtěžku 4 %.¹⁵ Celý proces byl o několik let později potvrzen syntézou dalšího podobně substituovaného azafluoranthenu (**25**) s výtěžkem 17 % (Schéma 5).¹⁶

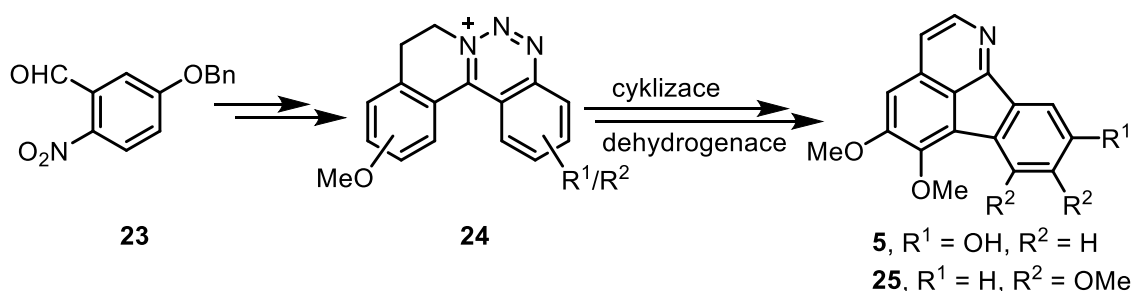


Schéma 5. Příprava azafluoranthenu cyklizací přes triaziniový dipól

Přímočarou Suzukiho reakcí substituovaného benzaldehydu (**26**) začínala syntéza imeluteinu (**3**) popsaná v roce 1994. Vzniklý bifenyلكarbaldehyd byl několika přeměnami převeden na bifenyl s vhodně umístěnou aminoskupinou a amidoskupinou (**27**). Po bazické intramolekulární cyklizaci byl vzniklý dihydroazafluoranthenu pouze dehydrogenován na imeluteine (**3**) v celkovém výtěžku 13 % (Schéma 6).¹⁷

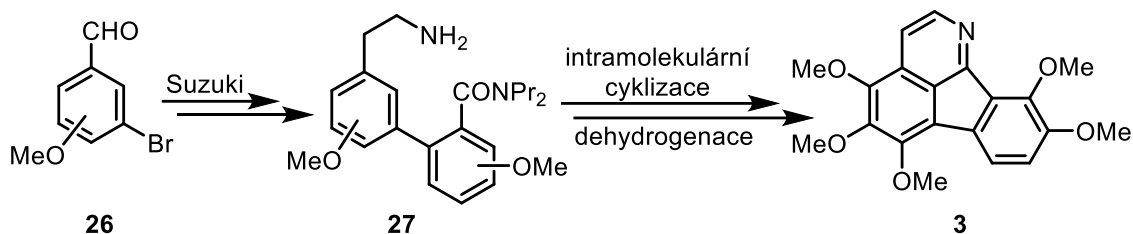


Schéma 6. Příprava imeluteinu intramolekulární cyklizací

S odlišným přístupem přišli Molina a kol. Jejich syntéza byla také založena na přeměně substituovaného benzaldehydu (**28**). Ten byl několika vhodnými reakcemi převeden na aza-ylid, který byl reagován s jiným benzaldehydem aza-Wittigovým a elektrocyklizačním mechanismem za vzniku meziproduktu **29**, který byl podroben oxidativnímu couplingu (neobvyklé oxidativní podmínky: $\text{VOF}_5/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{AgBF}_4$, TFA, Zn). Takto byly připraveny substituované deriváty azafluoranthenu (**30**, **31**) ve výtěžcích okolo 19 % (Schéma 7).¹⁸

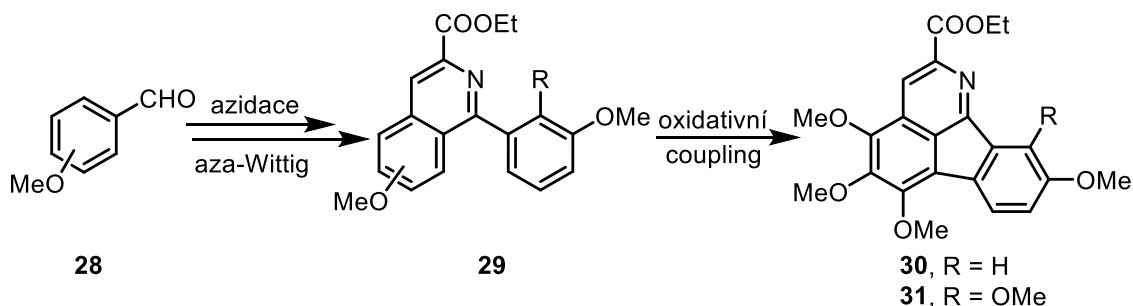


Schéma 7. Příprava derivátů azafluoranthenu aza-Wittigovou reakcí s oxidativním couplingem

V přírodě se vyskytující triclisine je možné připravit také fotocyklizací. K tomu byl využit halofenylisochinolin **32**, na který bylo působeno UV zářením (~ 254 nm). Následná dehydrogenace vzniklého dihydroazazluoranthenu (**33**) poskytla triclisine (**2**) ve výtěžku 22 % (Schéma 8).¹⁹

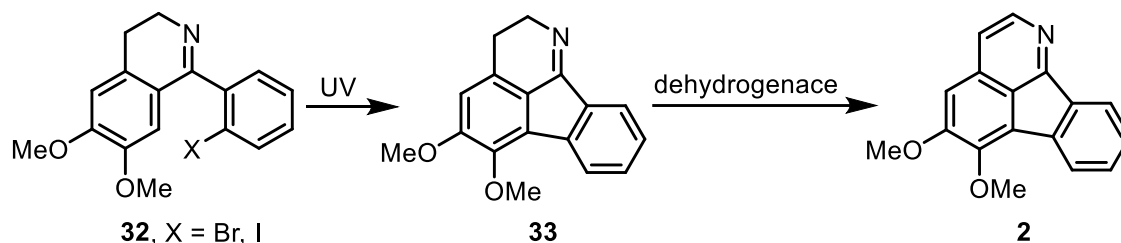


Schéma 8. Příprava tricyclisinu fotocyklizací

Syntetický derivát methyltricyclisin (**36**), využívaný v cíleném hojení ran (viz kap. 1.1), byl syntetizován ze substituovaného fluorenonu **34**. Pomocí několika známých přeměn (*O*-allylace, *para*-Claisenův přesmyk) byl fluorenon **34** převeden na methyloxim **35**, který byl podroben elektrocyklizační přeměně v mikrovlnném reaktoru. Takto byl připraven požadovaný 2-methyltricyclisin (**36**) s celkovým výtěžkem 15 % (Schéma 9).²⁰

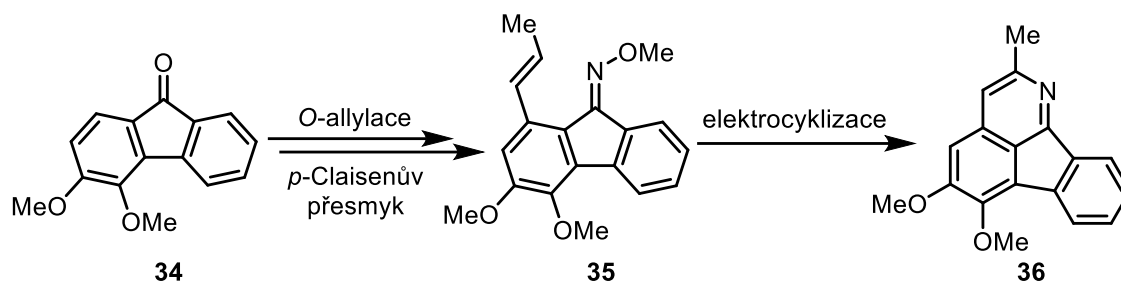


Schéma 9. Příprava methyltricyclisinu elektrocyklizací

Jako velmi účinná se ukázala syntéza azafluoranthenu přímou arylací. Prvním krokem byla Pictetova-Spenglerova reakce chráněného aminu (**37**) se substituovaným benzaldehydem (**38**), následoval intramolekulární coupling/cyklizace (přímá arylace) a proces byl zakončen odchráněním/dehydrogenací za vzniku dvou přírodních a jednoho odvozeného azafluoranthenu (**2**, **4** a **39**) ve výtěžcích okolo 64 % (Schéma 10).²¹

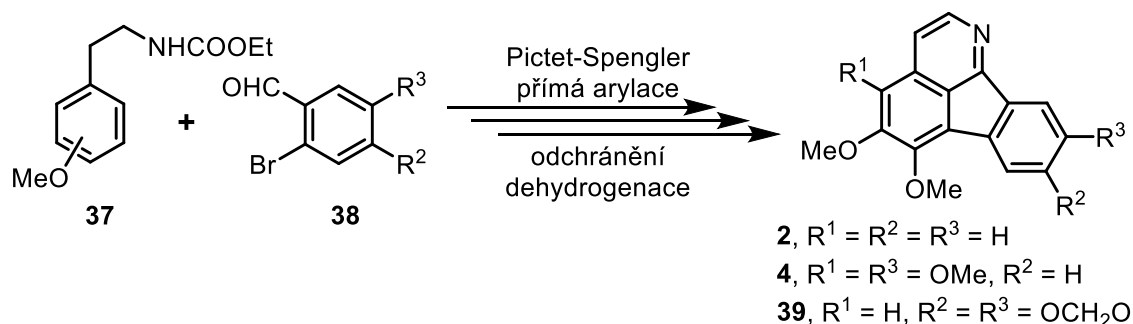
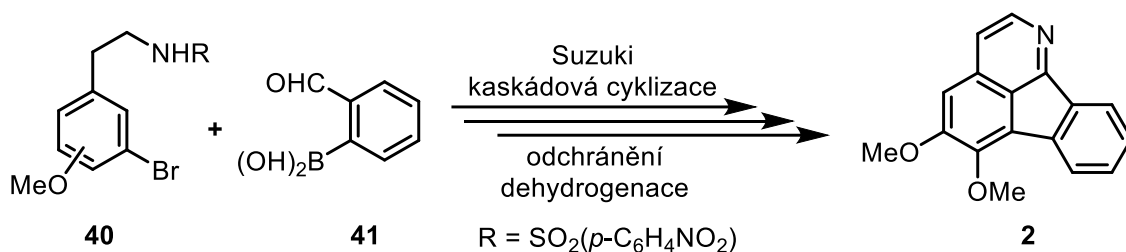
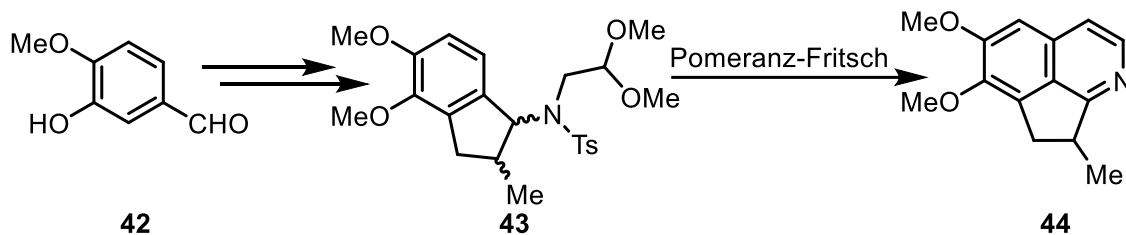


Schéma 10. Příprava několika azafluoranthenů přímou aryací

Jednou z posledních příprav azafluoranthenů je kaskádová cyklizace. Vhodný meziproduct byl opět připraven Suzukiho couplingem arylhalogenidu nesoucího aminoskupinu (**40**) a formylfenyloboronové kyseliny (**41**). Po samotné kaskádové cyklizaci následovalo odchránění a oxidace aromatického kruhu za vzniku přírodní látky triclisinu (**2**) ve výtěžku 23 % (Schéma 11).²²

Schéma 11. Příprava triclisinu (**2**) kaskádovou cyklizací

Nejnovější metodologii přípravy části azafluoranthenového skeletu popsal Vargas a kol. Vychází z isovanilinu (**42**), který po allylaci a hydroacylaci poskytuje meziproduct **43** jako směs dělitelných diastereomerů. Jednotlivé diastereomery jsou následně převedeny Pomeranzovou-Fritschovou reakcí na tricyklus **44** (Schéma 12). Celkem sedmikrokový proces má výtěžnost necelých 7 %.²³

Schéma 12. Syntéza tricyklického skeletu **44**

Jak je patrné z výsledků výše zmíněných příprav, syntéza přírodních a dalších strukturně podobných azafluoranthenu není až na výjimky zcela efektivní. Zároveň pouze několik postupů vykazuje větší flexibilitu v rámci funkčních skupin, která je obecně potřeba při syntéze všech přírodních azafluoranthenu. Z toho důvodu je potřebné hledat další nové přístupy k tomuto heterocyklickému skeletu a podpořit tak jeho další studium.

1.2. Řízená C–H aktivace

Známou a velmi používanou metodou k tvorbě nových C–C vazeb je bezpochyby řízená C–H aktivace katalyzovaná komplexy přechodných kovů. Jedná se o využití za normálních okolností inertní vazby C–H k implementaci nových funkčních skupin, v tomto případě za účelem vytvoření nové vazby C–C. V literatuře se vyskytuje nespočet příkladů popisujících účinnou funkcionalizaci aromatických látek za katalýzy komplexy přechodných i nepřechodných kovů při nejrůznějších reakčních podmínkách.^{24–26}

Jako řízenou C–H aktivaci označujeme takovou reakci, kde je využita řídicí skupina, která umožňuje koordinaci kovu, čímž fakticky přibližuje katalyzátor k příslušné vazbě C–H. Reakce tak probíhá snadněji a regioselektivně, protože vlastní aktivace C–H vazby probíhá intramolekulárně. I díky stále rostoucí popularitě C–H aktivace bylo pro tento typ katalytické reakce použito už přes 60 různých řídicích skupin.²⁷

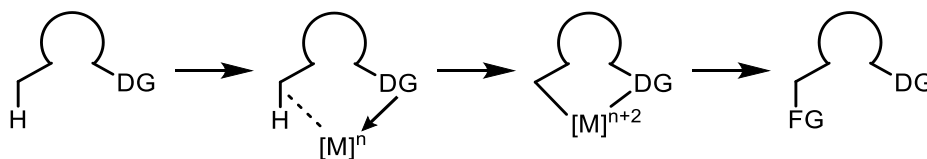


Schéma 13. Řízená C–H aktivace – zjednodušené obecné schéma

1.2.1. Příprava isochinolinů řízenou C–H aktivací/anelací

Isochinoliny jsou velkou skupinou heteroaromatických sloučenin. Patří mezi ně mnoho biologicky aktivních látek^{28,29} a není tedy divu, že je zájem o jejich účinnou syntézu velký. Mimo běžných metod využívajících různé, méně či více známé, metody začala být okolo roku 2010 studována řízená katalytická C–H aktivace oximů s následnou anelací s alkyne či dalšími nenasycenými látkami (vinylacetát, 1,3-dien apod.).

Oximy či jejich *O*-substituované deriváty byly úspěšně aplikovány jako účinné direktivní skupiny umožňující či výrazně zlepšující chod reakce. V průběhu několika let byly na různých substrátech testovány mnohé komplexy přechodných kovů. Úspěšně

byly provedeny reakce s komplexy niklu^{30,31}, ruthenia^{32,33}, palladia^{34,35}, kobaltu^{36–38} a v nedávné době také iridia³⁹.

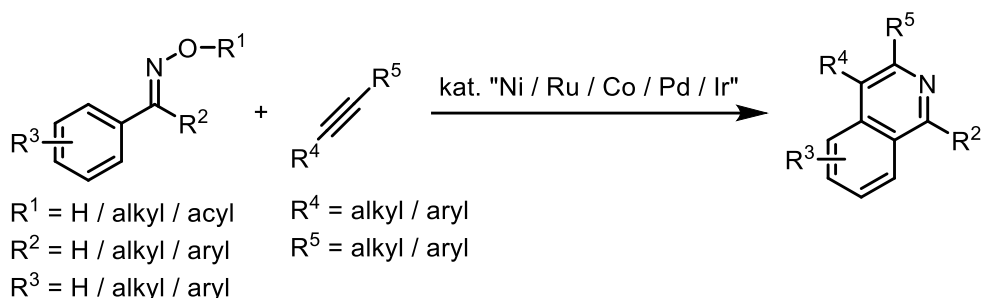


Schéma 14. Příprava isochinolinů řízenou C–H aktivací/anelací s alkynty

Nejčastěji používanými katalyzátory jsou komplexy na bázi rhodia. V roce 2009 popsali Parthasarathy a Cheng efektivní syntézu isochinolinů s využitím oximu jako řídicí skupiny. Použili zde Wilkinsonův katalyzátor a reakcemi různě substituovaných aromatických oximů s různými alkynty připravili rozsáhlou knihovnu isochinolinů.⁴⁰

Ve stejné době byl úspěšně využit komplex trojmocného rhodia ($[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$) při reakci benzofenoniminu s různými alkynty. Zde byl použit monohydrát octanu měďnatého jako aditivum.⁴¹ Stejný katalyzátor byl efektivní pro přípravu široké knihovny různě substituovaných isochinolinů z aromatických oximů a alkyňů. Rhodiový komplex zde fungoval ve spojení s octanem sodným⁴², draselným⁴³, cesným⁴⁴ i měďnatým⁴⁵ (Schéma 15). Variabilitu katalytického systému dokazuje i možnost anelace s vinylacetátem místo alkynty.⁴⁶

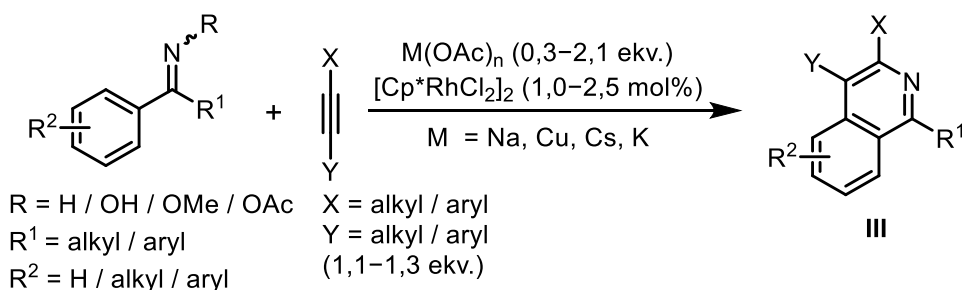


Schéma 15. Obecné podmínky C–H aktivace s octany

V literatuře nejčastěji uváděný možný mechanismus pro tento katalytický systém začíná výměnou ligandu za přítomný octanový anion. Následuje koordinace k řídicí skupině a samotný C–H aktivační krok, který poskytuje arylrhodiový intermediát I. Dalším krokem je koordinace trojné vazby alkynty a následná inserce za tvorby

intermediátu se sedmičlenným kruhem **II**. Posledním krokem je pak tvorba nové vazby C–N a současně štěpení vazby N–O v přítomnosti octanu, čímž vzniká kýžený isochinolin **III** a regeneruje se aktivní rhodiový katalyzátor (Schéma 16).⁴⁷

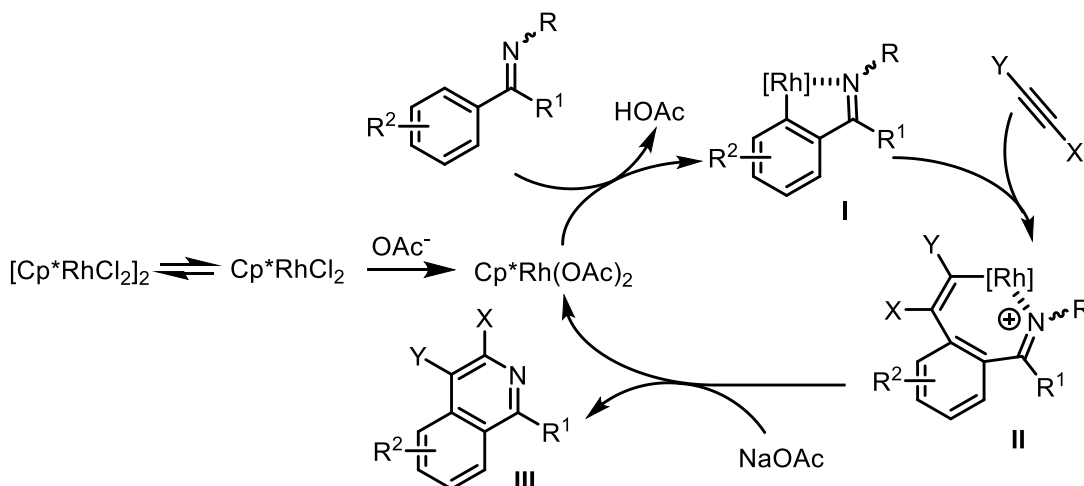


Schéma 16. Převzatý mechanismus řízené C–H aktivace/anelace z literatury⁴⁷

Široké využití komplexů trojmocného rhodia pro řízenou C–H aktivaci dokazuje i úspěšné použití nearomatických výchozích oximů při přípravě pyridinů. K reakcím byly využity systémy spojující $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ nebo $[\text{Cp}^i\text{RhCl}_2]_2$ s uhlíčanem draselným. Společně s nesymetrickými alkynty bylo připraveno několik desítek produktů anelace s různou mírou regioselektivity (Schéma 17).⁴⁸

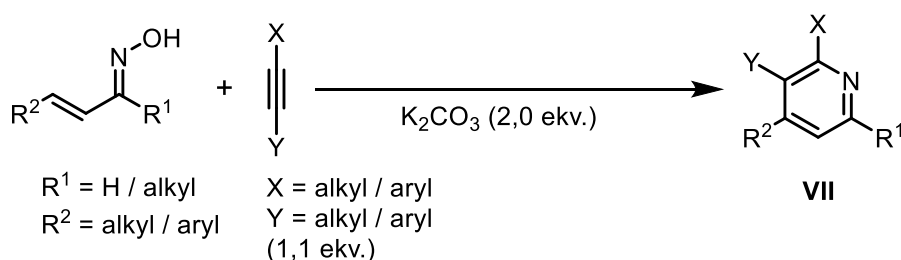
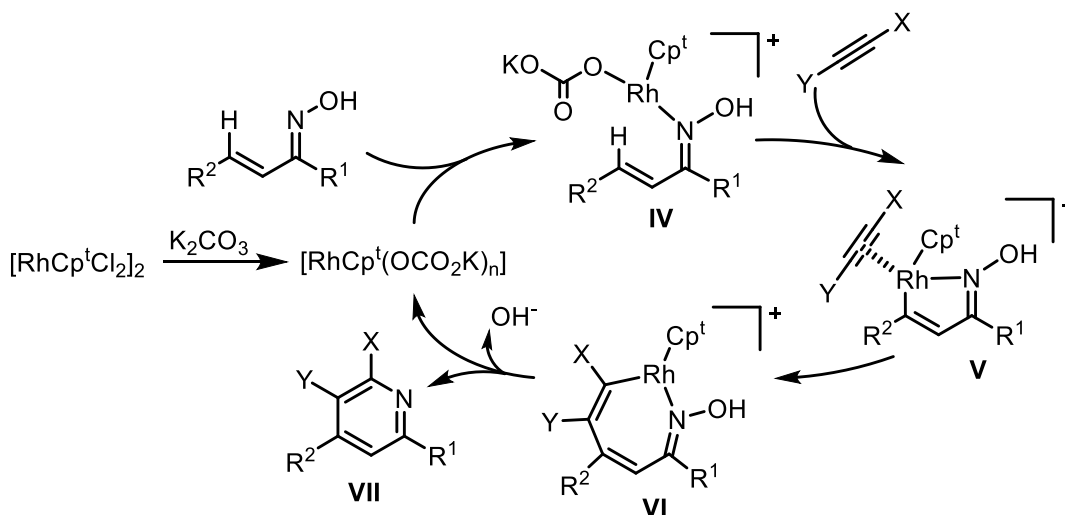


Schéma 17. Obecné podmínky C–H aktivace na nearomatických substrátech

Autory navrhovaný mechanismus (Schéma 18) opět začíná ligandovou výměnou a koordinací rhodiového komplexu k řídicí skupině (intermediát **IV**). Limitujícím krokem je samotná C–H aktivace, po které vzniká intermediát **V**. Poté dochází k inserci koordinovaného alkyntu za vzniku intermediátu se sedmičlenným kruhem (**VI**). Posledním krokem je obnova rhodiového katalyzátoru a tvorba šestičlenného pyridinového kruhu (**VII**).⁴⁸

Schéma 18. Převzatý mechanismus C–H aktivace/anelace z literatury⁴⁸

Se změnou oximové řídicí skupiny a katalytických podmínek je komplex $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ použitelný i pro reakce s konjugovanými dieny místo alkynů. Upravený katalytický systém obsahuje k rhodiovému komplexu ještě hexafluoroantimoničnan stříbrný a také přebytek pivalové kyseliny jako aditiva (Schéma 19). Takto bylo připraveno na dvě desítky substituovaných isochinolinů.⁴⁹

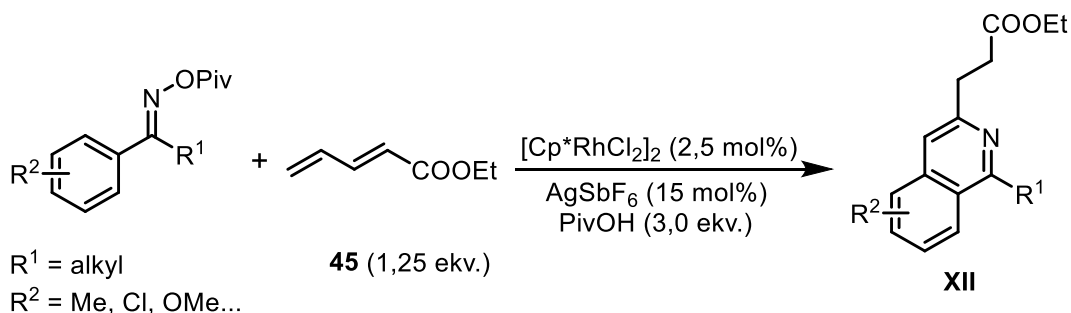


Schéma 19. Obecné podmínky C–H aktivace/anelace s 1,3-dieny

Prvním krokem navrženého mechanismu této přeměny je výměna chloridového aniontu za SbF_6^- ze stříbrné soli. Dalším krokem je koordinace katalyticky aktivního rhodiového komplexu k řídicí skupině a následná C–H aktivace za vzniku pětičlenného cyklu s rhodiem (**VIII**). Do něj je následně inzerována dvojná vazba dienu **45** a vzniká cyklus sedmičlenný (**IX**). Poté je vytvořena nová vazba C–N a k rhodiu je koordinována druhá dvojná vazba (**X**). Následně vzniká allylový intermediát (**XI**), který po odstoupení rhodiového komplexu (výměna ligandu) a následnou izomerací poskytuje isochinolin **XII** (Schéma 20).

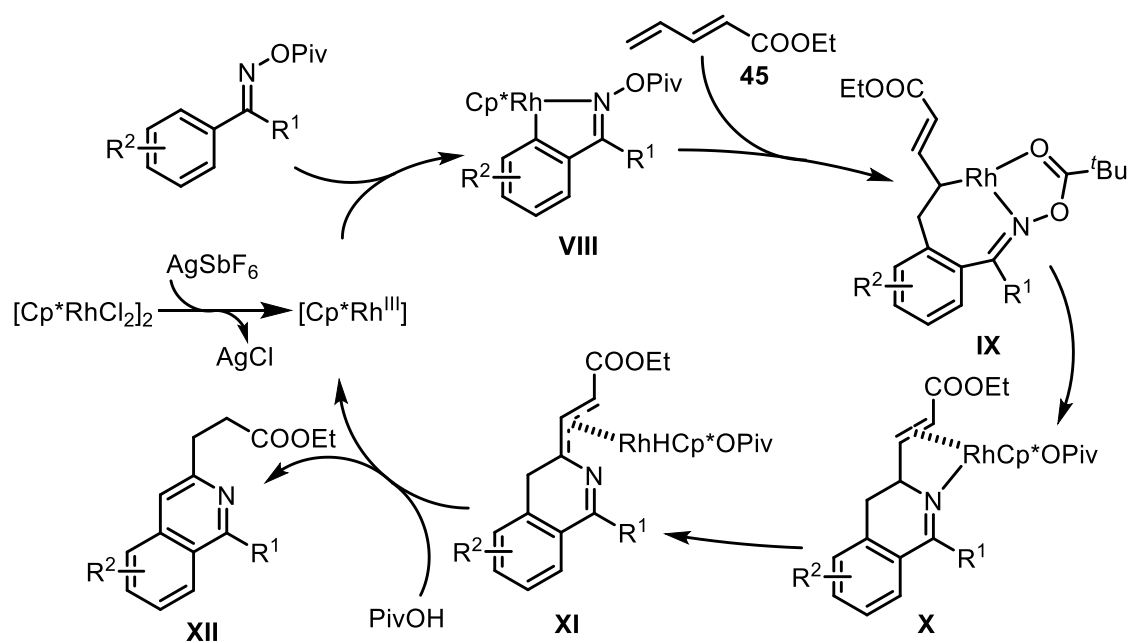
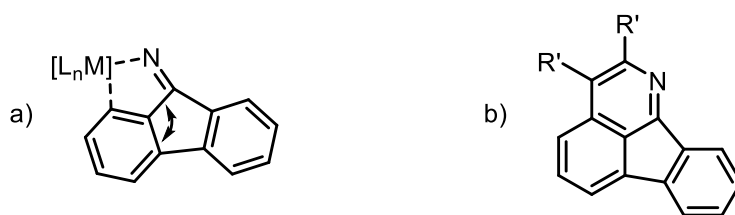


Schéma 20. Převzatý mechanismus z literatury – C–H aktivace/anelace s 1,3-dieny⁴⁹

1.3. Souhrn poznatků z literatury

Dostupnost přírodních azafluoranthenů je poměrně omezená. Izolaci z rostlinného materiálu lze získat pouze analytické množství, se kterým nelze provádět účelnější výzkumy biologické aktivity. Za posledních 50 let bylo představeno několik možných způsobů syntézy azafluoranthenů. Většina z nich je založena na složité mnohakrokové přeměně, která je ve výsledku málo výtěžná, anebo se jedná o úzce zaměřenou přípravu jedné konkrétní přírodní či nepřírodní látky, která pravděpodobně nelze aplikovat pro vytvoření rozsáhlejší knihovny strukturně modifikovaných azafluoranthenů.

Katalytické podmínky řízené C–H aktivace aromatických oximů a následné anelace s alkyne byly prakticky vždy testovány na relativně jednoduchých výchozích látkách, typicky oximech acetofenonu, s cílem získat isochinoliny. Společným rysem navrhovaných mechanismů těchto reakcí je pravděpodobná tvorba koordinovaného metalocyklu a následného sedmičlenného kruhu s inzerovaným alkyne. To v případě komplexnějších substrátů, např. fluorenon-oximů, znamená možné větší sterické pnutí jednotlivých intermediátů a tím diskutabilní reaktivitu (Obrázek 2a). Cestu k překonání tohoto problému nastínila má bakalářská práce, kdy byla příslušná transformace představena na nejjednodušším možném substrátu, nesubstituovaném *O*-acetylfluorenon-oximu, vedoucí k 2,3-disubstituovaným azafluoranthenům (Obrázek 2b).



Obrázek 2. a) Možné pnutí metalocyklického intermediátu, b) obecný produkt reakce – 2,3-disubstituovaný azafluoranthen

2. Cíle práce

Ústředním cílem diplomové práce je ověření možnosti přípravy odvozených polysubstituovaných azafluoranthenu, strukturně příbuzných přírodním azafluoranthenu.

Jako jednotlivé cíle byly stanoveny:

- I. Nalézt vhodný retrosyntetický přístup k patričně substituovaným výchozím fluorenonům pro přípravu substituovaných fluorenon-oximů.
- II. Připravit dostatečně pestrou knihovnu vhodně substituovaných *O*-acetyloximů jako výchozích látek pro ověření limitů zamýšlené klíčové přeměny.
- III. Ověřit možnosti a limity C–H aktivační/anelační reakční sekvence pro přípravu polysubstituovaných 1-azafluoranthenu se zaměřením na látky strukturně obdobné přírodním azafluoranthenu.
- IV. Využít nabyté poznatky a pokusit se připravit nepřírodní derivát/y některého z přírodních azafluoranthenu.

3. Výsledky a diskuse

3.1. Předchozí výsledky a retrosyntéza

Během svého bakalářského projektu jsem pracoval na novém přístupu k syntéze azafluoranthenového skeletu. Vyvinul jsem novou metodu založenou na řízené C–H aktivaci fluorenon-oximů s následnou anelací s alkynty. Optimalizované podmínky byly založené na komplexu $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ jako katalyzátoru a stechiometrickém množství stříbrné soli AgBF_4 . Reakcemi s různými alifatickými i aromatickými alkynty jsem úspěšně připravil řadu 2,3-disubstituovaných azafluoranthenů ve výtěžcích 26–77 % (47–53, Schéma 21). Úspěšnou přípravou sedmi produktů jsem potvrdil využitelnost C–H aktivační/anelací sekvence pro syntézu azafluoranthenového skeletu.

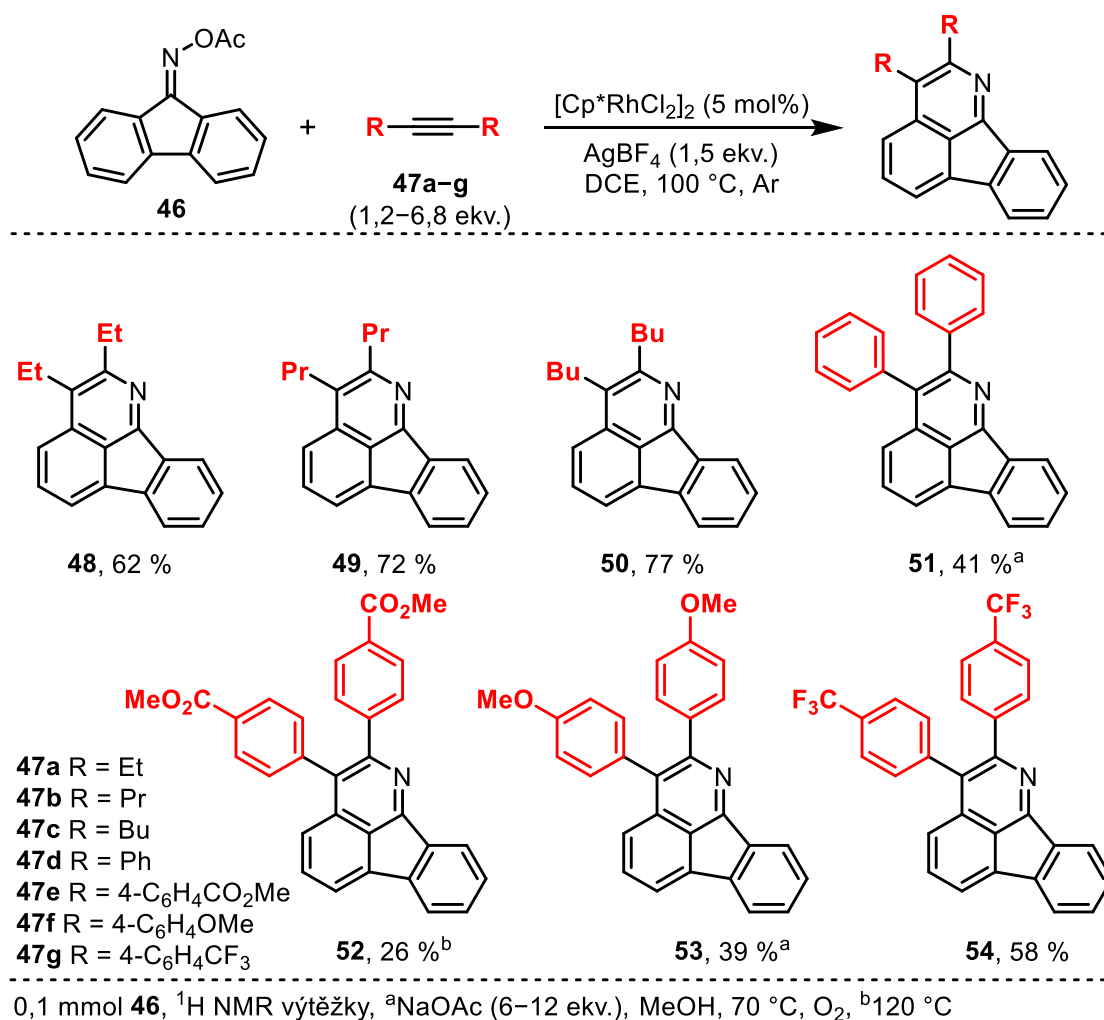


Schéma 21. Výsledky bakalářského projektu

Cílem diplomového projektu je zužitkovat poznatky z bakalářské práce a aplikovat vyvinutou metodu při přípravě látek více strukturně podobných přírodním azafluoranthenům (**XIII**, Schéma 22). V přírodě se vyskytující azafluorantheny se vyznačují přítomností různého počtu funkčních skupin na kruzích **A** a **D**, nejčastěji se jedná o methoxy skupiny (Obrázek 1, kap. 1.1, str. 9). V rámci naší nové metodologie je tedy pravděpodobně nejjednodušší použít příslušně substituované fluorenon-oximy (**XIV**), které by měly být snadno připravitelné z fluorenonů (**XV**). Pro syntézu příslušně substituovaných fluorenonů je v literatuře známo několik různých přístupů. Nesymetricky substituované fluorenony ($R^1 \neq R^2$) je možné připravit intramolekulární cyklizací bifenyلكarbaldehydů (**XVI**). Typickou přípravou bifenyلكarbaldehydů je Suzukiho reakce fenyلكboronových kyselin s bromobenzaldehydy. Ty lze jednoduše připravit z komerčně snadno dostupných přírodních aldehydů (**XVII**). Symetrické fluorenony ($R^1 = R^2$) mohou být naopak vhodněji připraveny dvojitou C–H aktivací a intramolekulární cyklizací příslušných komerčně dostupných difenyلكetonů (**XVIII**).

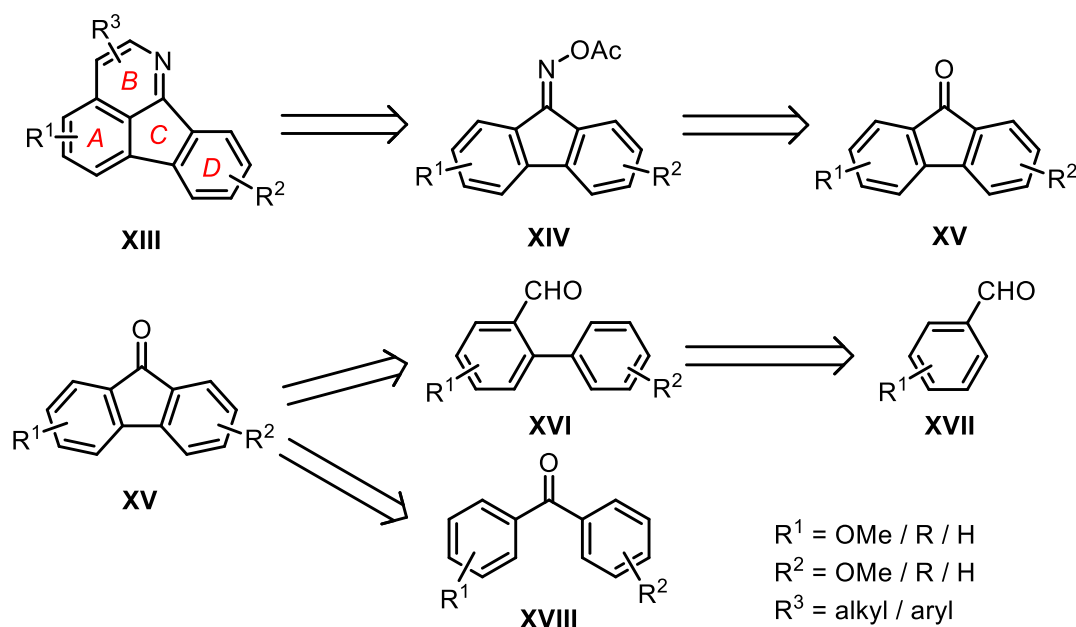
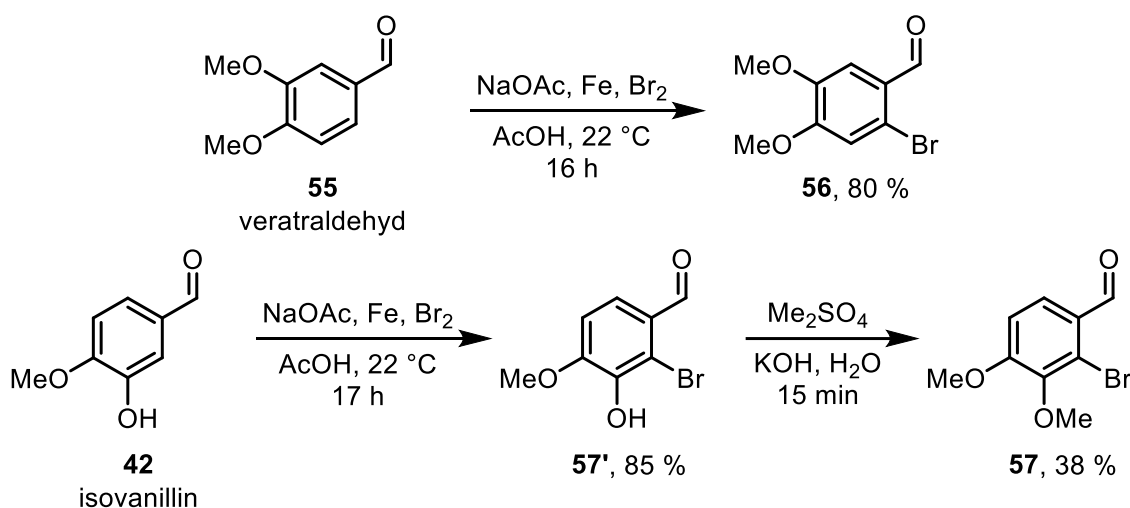


Schéma 22. Retrosyntetický přístup k substituovaným azafluoranthenům

3.2. Syntéza výchozích látek pro C–H aktivaci/anelaci

3.2.1. Příprava substituovaných fluorenonů

Dle provedené retrosyntézy bylo nutné připravit vhodně substituované fluorenon-oximy. Začal jsem přípravou substituovaných bromobenzaldehydů (Schéma 23). Z komerčně dostupných benzaldehydů jsem využil veratraldehyd a isovanilin. Veratraldehyd (**55**) jsem bromoval použitím bromu, práškového železa a octanu sodného a připravil jsem tak bromoveratraldehyd **56** ve výtěžku 80 %. Isovanilin (**42**) jsem nejprve nabromoval za stejných podmínek a následně jsem volnou OH skupinu methyloval pomocí dimethylsulfátu v zásaditých podmínkách. Bromobenzaldehyd **57** jsem tak připravil v celkovém výtěžku 32 %. Oba syntetizované bromobenzaldehydy jsem použil v dalších krocích.



Dalším krokem syntézy výchozích látek byly couplingové reakce vedoucí k derivátům bifenyلكarbaldehydu. Jeden nesubstituovaný a dva připravené substituované 2-bromobenzaldehydy (**56–58**) jsem reagoval s různými fenyloboronovými kyselinami (**59–61**, Schéma 24). Pro tyto reakce jsem použil různé podmínky Suzukiho couplingu známé z literatury (viz kap. 4.2.1, str. 45) a připravil jsem sérii substituovaných bifenyلكarbaldehydů (**62**, **64–66**) ve vysokých výtěžcích. Příprava látky **63** (Schéma 24b) se dlouho zdála jako neproveditelná, ale opačný přístup, použití bismethoxyfenyloboronové kyseliny **60** (Schéma 24c), problém s nereaktivitou vyřešil a ve výsledku vedl na kýžený fluorenon **68** (Schéma 25, str. 27).

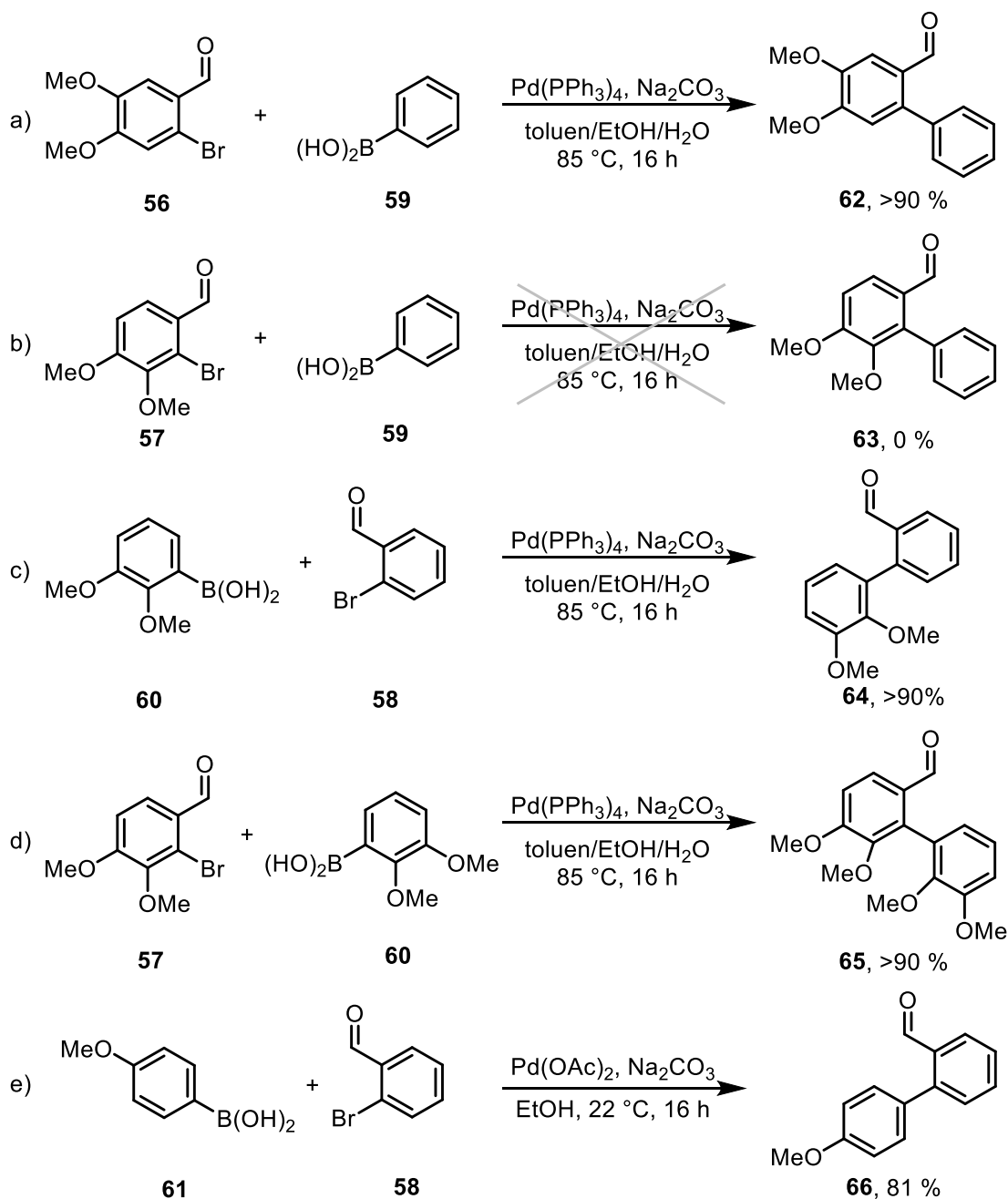


Schéma 24. Příprava série bifenylnkarbaldehydů Suzukiho reakcí

Následnou cyklizaci takto substituovaných bifenylnkarbaldehydů na fluorenony jsem zkoušel několika různými způsoby známými z literatury (Tabulka 1, Schéma 25). První metoda, využívající *tert*-butylhydroperoxid jako radikálový iniciátor, poskytla produkty ve výrazně nižším výtěžku, než bylo popsáno v původním článku⁵⁰, a to i přes mnohá opakování (reakce 1, Tabulka 1). Druhý způsob obsahoval navíc ferrocen, který by měl pomáhat iniciaci radikálu⁵¹, ale výtěžek nijak signifikantně nezlepšil (reakce 2 a 4, Tabulka 1). Jako nejlepší se nakonec ukázala metoda využívající tetraethylamonium

bromid a peroxodisíran draselný (reakce 3 a 5, Tabulka 1). Zde jsem dosáhl maximálního výtěžku mezi 40 a 50 %, přičemž z každé reakce jsem izoloval alespoň 30 % výchozí nezreagované látky pro další použití. Takovéto výtěžky uvádí pro elektronově bohaté substráty i původní článek.⁵² Použitím těchto podmínek jsem připravil čtyři substituované fluoreny **67–70** v dostatečných množstvích pro další přeměny (Schéma 25). Nízký výtěžek fluorenonu **69** byl způsoben přednostní tvorbou laktonu **69'** za cyklizačních podmínek (viz experimentální část, kap. 4.2.2, str. 47).

Tabulka 1. Testování podmínek cyklizace bifenylnaldehydů

reakce	bifenylnaldehyd	aditivum (ekv.)	rozp.	teplota	čas	výtěžek
1	64	TBHP (3 ekv.)	toluen	100 °C	16 h	15 %
2	64	FeCp ₂ (0,5 ekv.) TBHP (2,2 ekv.)	MeCN	90 °C	16 h	19 %
3	64	TEAB (0,15 ekv.) K ₂ S ₂ O ₈ (2 ekv.)	DCE	120 °C	36 h	40 %
4	62	FeCp ₂ (0,5 ekv.) TBHP (2,2 ekv.)	MeCN	90 °C	16 h	16 %
5	62	TEAB (0,15 ekv.) K ₂ S ₂ O ₈ (2 ekv.)	DCE	120 °C	36 h	51 %

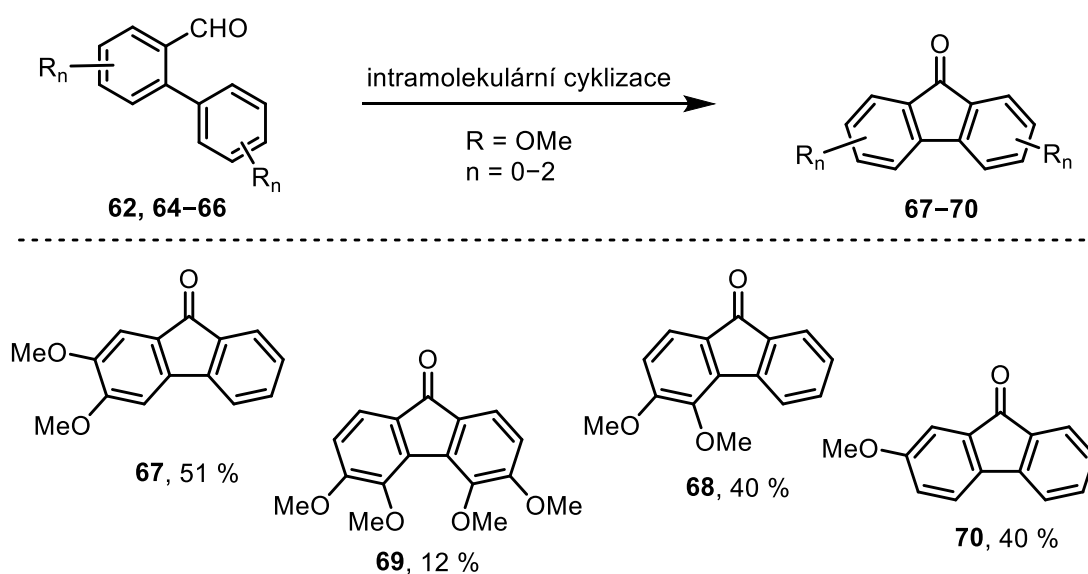


Schéma 25. Obecné reakční Schéma cyklizace bifenylnaldehydů a připravené fluoreny

Při syntéze výchozích látek jsem hledal ještě další možné deriváty fluorenonu, které by svými substituenty připomínaly přírodní látky a zároveň byly symetrické. Důvodem, který bude blíže rozebrán v kap. 3.2.3, je *E/Z* izomerie nesymetrických substrátů na dvojné C=N vazbě u následných oximů a acetylovaných oximů.

Nejdříve jsem využil přeměnu komerčně dostupného fluorenonu (**71**). Ten jsem prvně nabromoval ve vodném prostředí a následně podrobil Suzukiho couplingu s *p*-methoxyfenylboronovou kyselinou. Tak jsem připravil velmi málo rozpustný derivát fluorenonu **72** (Schéma 26), který jsem použil k dalším přeměnám.

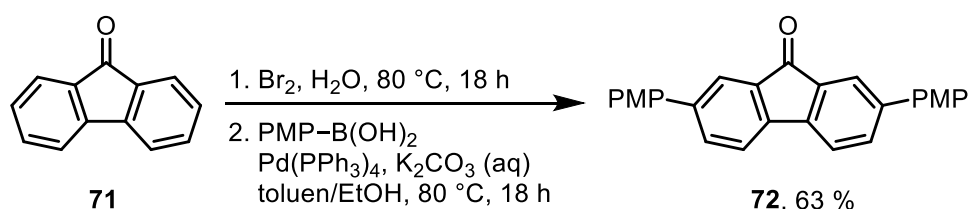


Schéma 26. Dvoukroková příprava 2,7-bis(4-methoxyfenyl)-9H-fluoren-9-onu **71**

Další reakcí vedoucí přímo na symetricky disubstituovaný fluorenon je dvojitá C–H aktivace difenylketonů (methanonů). Dle literatury⁵³ jsem jako katalyzátor použil octan palladnatý ve spojení s oxidem stříbrným, který zde figuruje také jako oxidační činidlo. Reakce probíhá nejefektivněji za vysoké teploty v kyselém prostředí trifluoroctové kyseliny. Úspěšně jsem reakce provedl s di-*p*-tolylmethanonem (**73**) a bis(4-methoxyfenyl)methanonem (**74**). Připravené fluorenony (**75** a **76**, Schéma 27) jsem použil k dalším přeměnám.

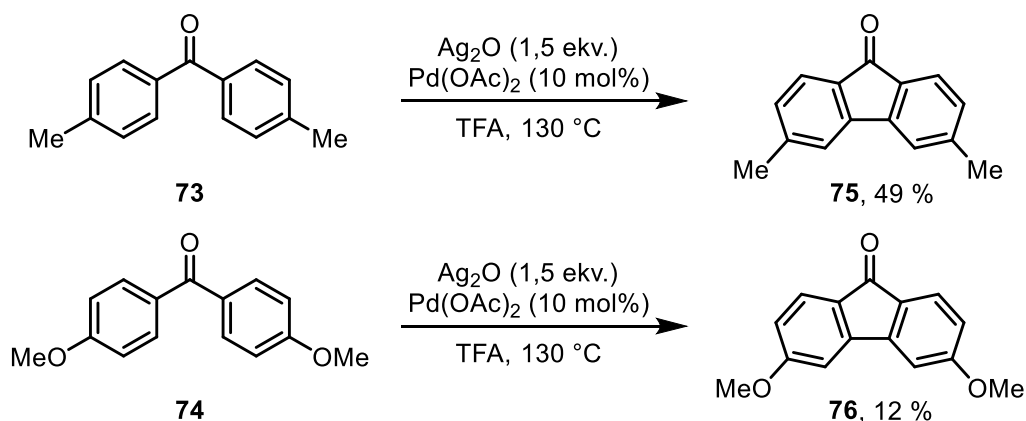


Schéma 27. Příprava 3,6-disubstituovaných fluorenonů dvojitou C–H aktivací

3.2.2. Příprava *O*-acetyl oximů

Posledním krokem přípravy výchozích acetylovaných oximů je dvoukroková sekvence vycházející z připravených fluorenonů (Schéma 28). Všechny připravené substituované fluorenony (**67–72**, **75**, **76**) jsem nejdříve reagoval s hydroxylaminem na oximy (**77'–84'**), které jsem vysrážel z reakční směsi a po usušení bez nutnosti dalšího čištění acetyloval na *O*-acetyloximy (**77–84**). Takto jsem připravil tři nesymetrické (**77**, **78** a **79**) jako směsi E/Z izomerů a pět symetrických (**80–83**, **46**) *O*-acetyloximů (Schéma 28).

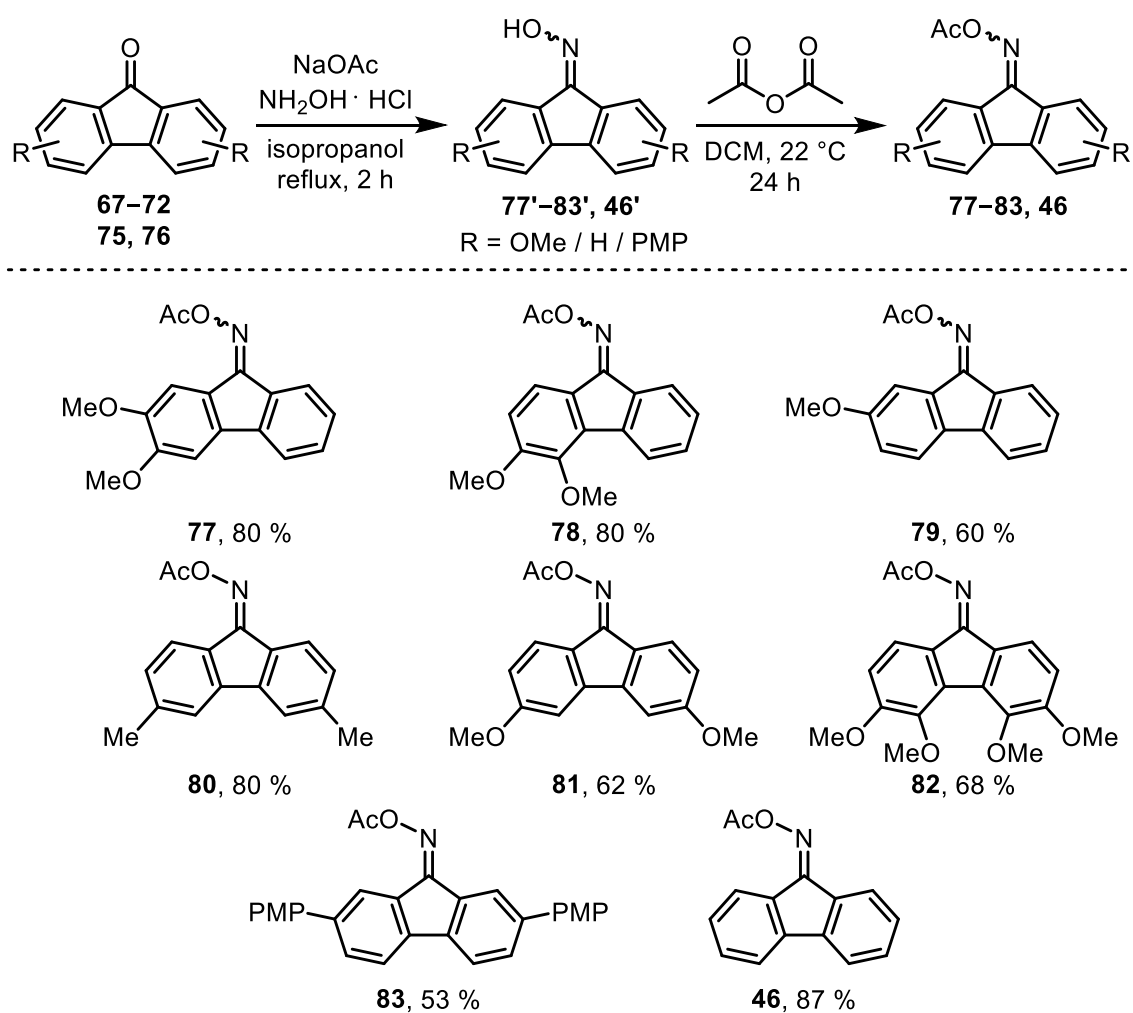
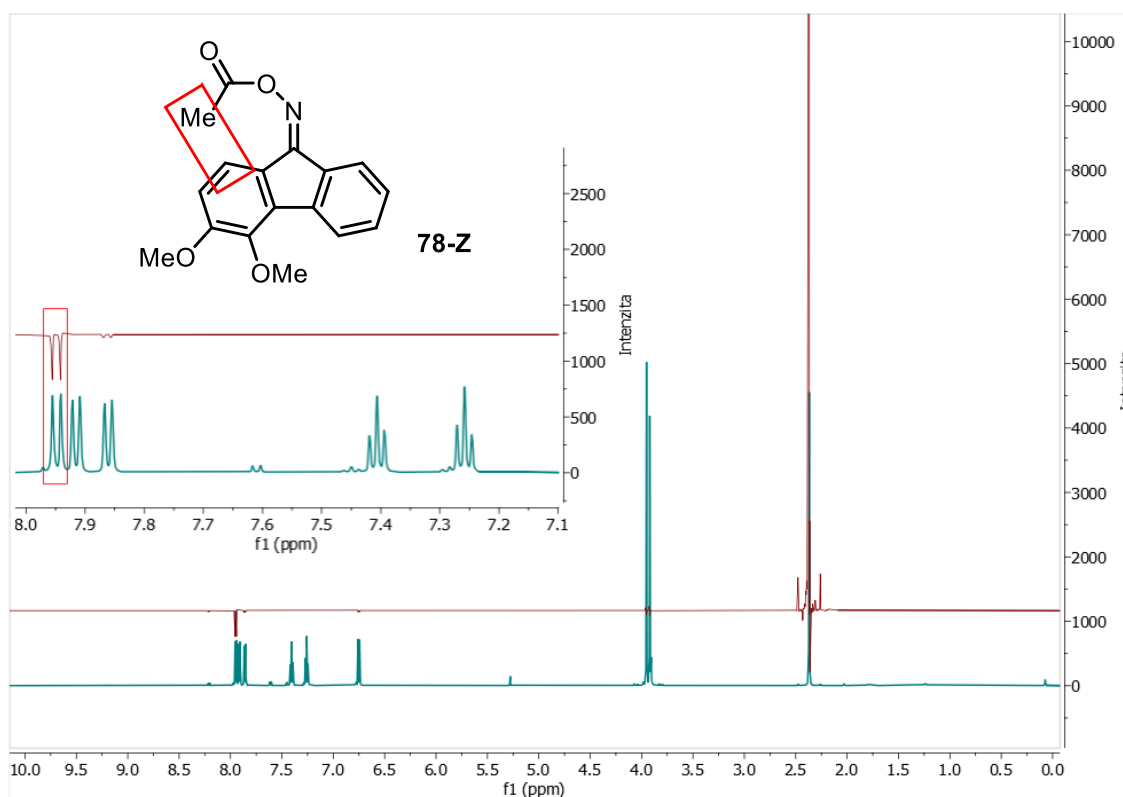


Schéma 28. Sekvence přeměny fluorenonů na *O*-acetyloximy a připravené *O*-acetyloximy

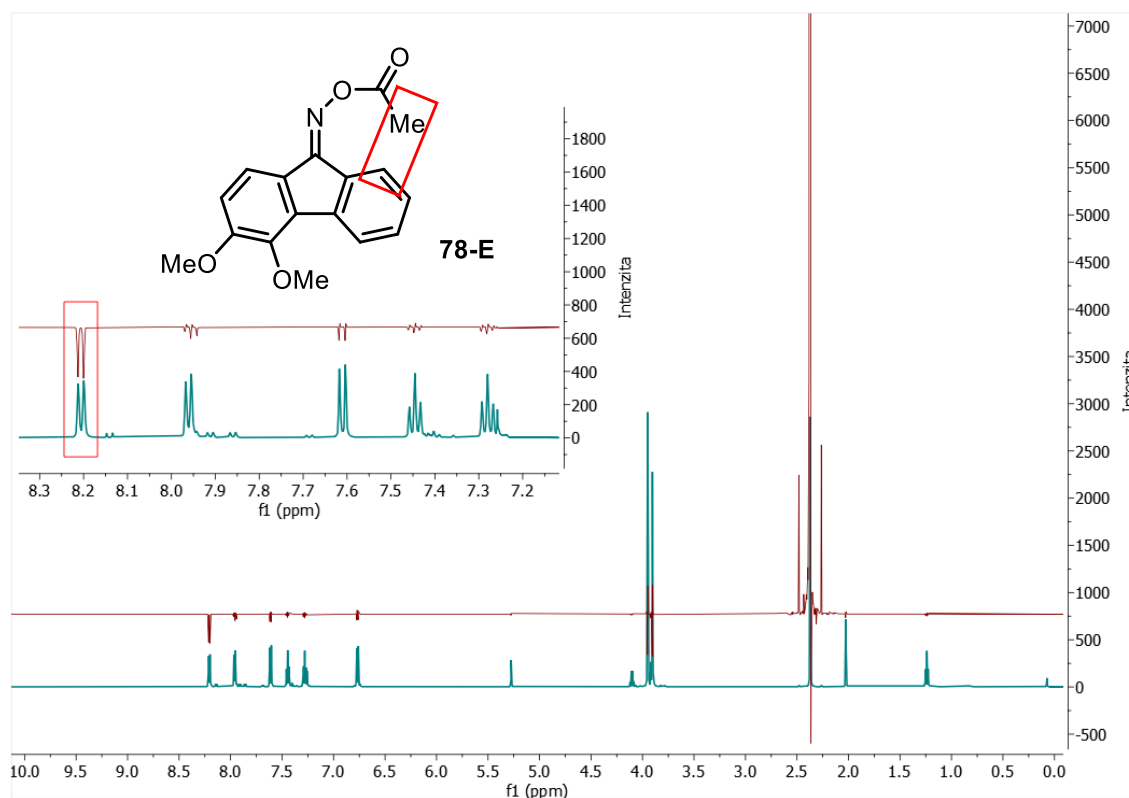
3.2.3. E/Z izomerie

Nesymetricky substituované oximy **77'**, **78'** a **79'** jsem při přípravě získal jako směs *E/Z* izomerů na dvojné vazbě C=N.^{54,55} V případě disubstituovaných oximů **77'** a **78'** byly izomery v poměru zhruba 1:2 a u monosubstituovaného oximu **79'** byl poměr přibližně 1:1,1. Kvůli velmi malé rozpustnosti oximů a jejich blízkému R_f na TLC je nebylo možné rozdělit a samostatně charakterizovat. Vzhledem k tomu byla pro acetylaci použita vždy směs izomerů.

O-Acetylované oximy **77**, **78** a **79** jsem opět připravil jako směs *E/Z* izomerů, tentokrát v poměrech 1:1,5 u **77**, 1:1,2 u **78** a 1:1,2 u **79**. Díky jejich lepší rozpustnosti jsem v analytickém měřítku rozdělil disubstituované acetyloximy (**77** a **78**) na jednotlivé izomery a pomocí NMR (COSY, NOESY) je úspěšně charakterizoval (Obrázek 3 a Obrázek 4).



Obrázek 3. 1D selektivní gradientové NOESY, látka **78-Z**



Obrázek 4. 1D selektivní gradientové NOESY, látka **78-E**

Po ověření stability jednotlivých izomerů za laboratorních podmínek jsem je rozdělil i v preparativním měřítku. Hledání optimálních podmínek pro efektivní separaci ve větším množství nebylo snadné, a nakonec si vyžádalo značný přebytek silikagelu (100 g na 100 mg směsi) a velice pomalou gradientovou eluci. Po několika kolonách jsem úspěšně izoloval zhruba 150 mg jednotlivých izomerů látek **77** a **78**. Ty jsem následně využil pro porovnání reaktivity při anelačních reakcích s alkyny (viz kap. 3.5.2, str. 39).

Monosubstituovaný acetyloxim **79** nebylo možné dostupnými chromatografickými metodami rozdělit a určit tak majoritní izomer. Na základě NMR spekter se domnívám, že poměr izomerů je 1:1,2 a jako majoritní je zastoupen *Z*, tak jako je tomu u disubstituovaných acetyloximů.

3.3. Optimalizace katalytických podmínek

Po prvních testovacích experimentech na symetricky substituovaných výchozích látkách se ukázalo, že dosažené výtěžky jsou značně nižší a nekonzistentní při opakování reakcí. Pro ověření funkčnosti a reprodukovatelnosti reakčních podmínek jsem se vrátil k původnímu substrátu – nesubstituovanému acetyloximu **46**, u něhož se také potvrdily nižší výtěžky i nekonzistentnost výsledků. Z toho důvodu jsem začal s další

možnou optimalizací reakčních podmínek. Nemalé úsilí jsem věnoval také zpracování reakce, které bylo během bakalářské práce lehce zastřeno mlhou a místy připomínalo spíše alchymii než vědecký postup. Nejdříve jsem se zaměřil na typ použité slabé báze při zpracování reakce, která se během bakalářské práce ukázala jako klíčová pro dosažení akceptovatelných výsledků. Výsledky reakcí za standardních podmínek zpracovaných přidáním Na_2CO_3 , BaCO_3 , Li_2CO_3 ukázaly, že nejvhodnějším uhličitánem je Na_2CO_3 (reakce 3, Tabulka 2), kde jsem získal produkt v NMR výtěžku 42 %. Stále jsem však nedosáhl původních procentuálních výtěžků okolo 77 %.

Tabulka 2. Testování uhličitánů pro zpracování reakce

reakce	rok provedení	zpracování	výtěžek ^a
1	2022	K_2CO_3 (1,0 g)	77 %
2	2024	K_2CO_3 (1,0 g)	28 %
3	2024	Na_2CO_3 (1,0 g)	42 %
4	2024	BaCO_3 (1,0 g)	20 %
5	2024	Li_2CO_3 (1,0 g)	12 %

^a ^1H NMR výtěžek

V průběhu testování podmínek zpracování jsem v reakcích pozoroval i zvýšenou tvorbu rozkladných produktů výchozí látky (oximu a ketonu), které mohou vznikat hydrolyzou. Z toho důvodu jsem provedl malý screening běžně dostupných a inertních sušidel (reakce 1–5, Tabulka 3) a zároveň jsem změnil pořadí přidávání reaktantů (viz kap. 4.3.1, str. 53). Původně jsem do suché vialky přidal reaktanty, rozpustil v DCE a za bublání argonem jsem přidával stříbrnou sůl a katalyzátor. Po změně pořadí jsem začal nasypáním sušidla do suché vialky, přidáním rozpouštědla a stříbrné soli. Za konstantního bublání argonem jsem přidal katalyzátor, alkyne a až po 20 minutách míchání pod argonovou atmosférou v přítomnosti sušidla jsem přidal acetyloxim a pár minut bublal argon. Jako první sušidlo jsem vyzkoušel MgSO_4 , což výtěžek naopak zhoršilo. To může být způsobeno jeho mírnou kyselostí. Použitím Na_2SO_4 došlo k viditelnému zlepšení, přičemž však stále v určité míře vznikala nežádoucí keton (reakce 2, Tabulka 3). Prášková molekulová síta vyšší konverzi na produkt nepomohla (reakce 3, Tabulka 3), ale velké

zlepšení přineslo použití 3 Å aktivovaných molekulových sít (reakce 4, Tabulka 3). Stále jsem však v reakčních směsích pozoroval zhruba 20–25 % ketonu. Dalším logickým krokem tak bylo použití většího množství molekulových sít, což opět zvýšilo výtěžek až na 84 % a snížilo tvorbu rozkladného produktu na minimum (reakce 5, Tabulka 3). Kombinací těchto dvou výše zmíněných změn jsem dosáhl vysokých výtěžků původních reakcí. Použitím 300 mg aktivovaných 3 Å molekulových sít (na 0,1 mmol výchozí látky a 2 ml rozpouštědla) a zpracováním reakce pomocí Na₂CO₃ jsem odstranil problém s reprodukovatelností.

Tabulka 3. Optimalizace reakčních podmínek s použitím interního sušidla

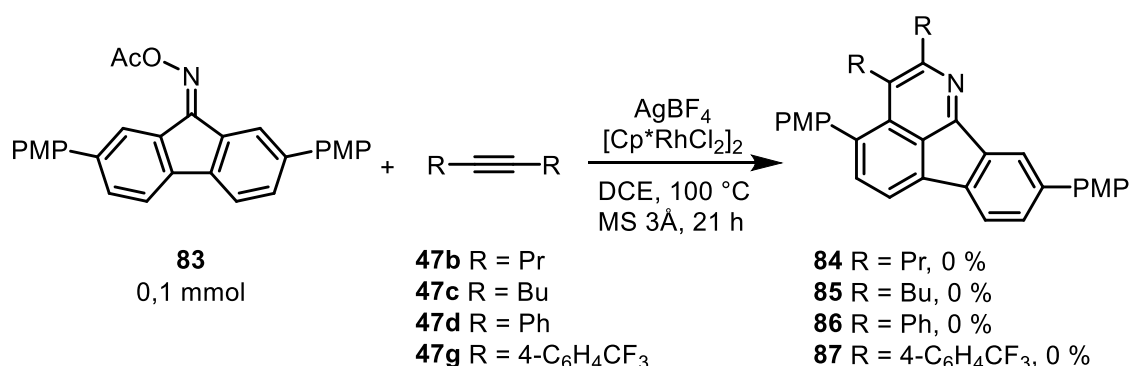
reakce ^a	sušidlo	provedení sušidla	hmotnost sušidla	výtěžek ^b
1	MgSO ₄	bezvodý čistý	100 mg	13 %
2	Na ₂ SO ₄	bezvodý p.a.	100 mg	62 %
3	MS	prášek, 4 Å	100 mg	39 %
4	MS	peletky, 3 Å	100 mg	74 %
5	MS	peletky, 3 Å	300 mg	84 %

^a0,1 mmol výchozí látky, ^b ¹H NMR výtěžek

3.4. C–H aktivace/anelace se symetricky substituovanými substráty

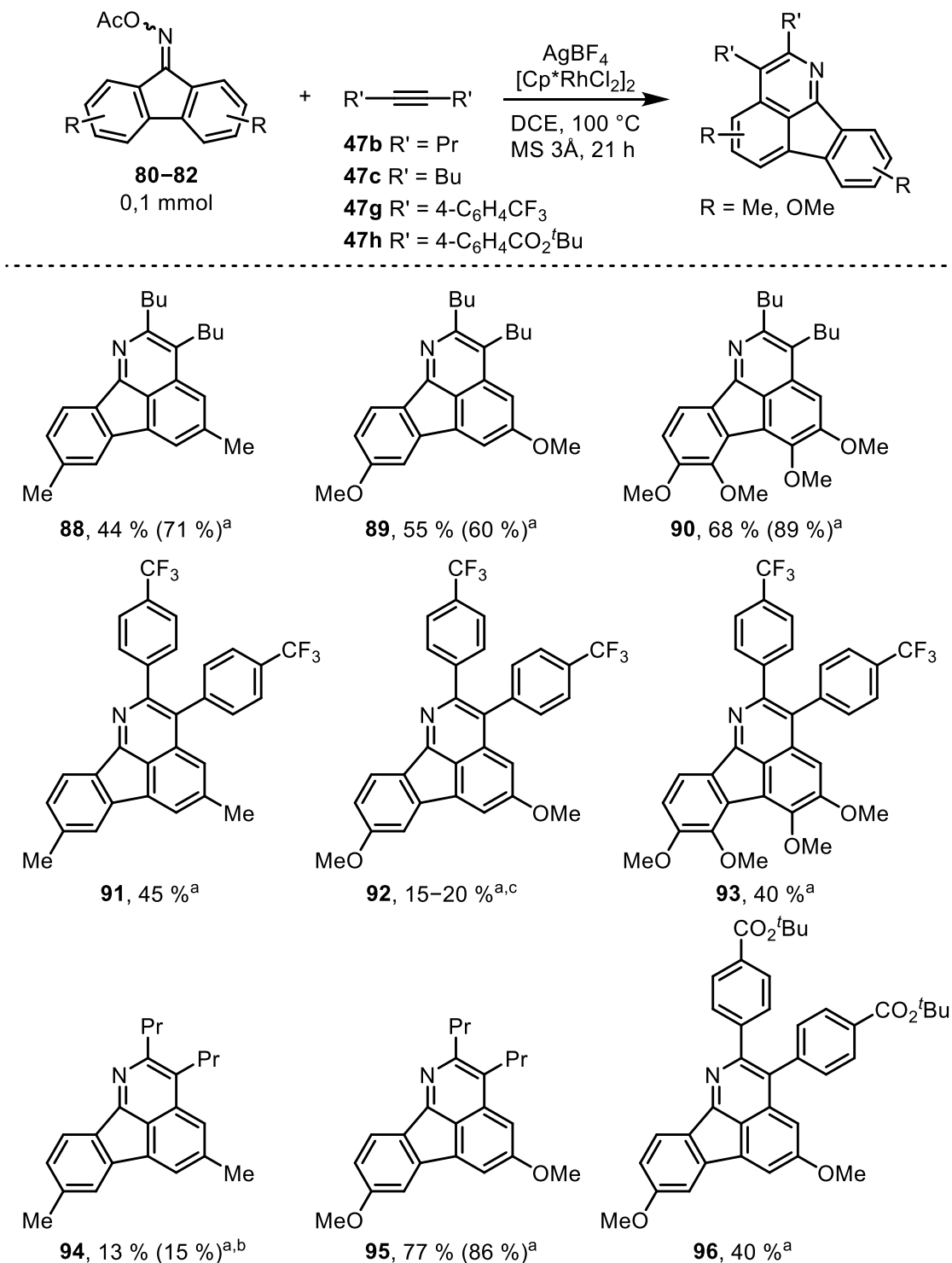
Symetricky substituované *O*-acetyl oximy (**80–83**) byly po izolaci dostatečného množství a nutné reoptimalizaci podmínek (kap. 3.3) reagovány s alkyny. Jako první jsem použil dec-5-yn (**47c**), který má dostatečně vysoký bod varu, je komerčně dostupný a v bakalářském projektu poskytoval nejlepší výtěžky. Po úspěšné reakci s decynem jsem jako další provedl reakci s 1,2-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)ethynem (**47g**) (další z dříve nejúspěšnějších alkynů). Reakce *O*-acetyloximu s PMP skupinami (**83**) v polohách 2 a 7 neprobíhá, a to se žádným ze čtyř vyzkoušených alkynů (Schéma 29). Reakce s tetramethoxy, dimethyl a dimethoxy substituovaným *O*-acetyl oximem proběhly bez problémů ve vysokých výtěžcích (Schéma 30). Takto jsem připravil substituované azafluorantheny **88–93**. Dále jsem připravil ještě tři rozdílně substituované azafluorantheny (**94–96**), a to reakcemi s okt-4-ynem (**47b**) a s 1,2-bis(4-(*tert*-butyloxykarbonyl)fenyl)ethynem (**47h**).

Výsledky provedených reakcí jasně potvrzují, že výchozí látky substituované silně elektron-donujícími (methoxy) i „neutrálními“ (methyl) skupinami fungují pro přípravu substituovaných azafluoranthenů bez problémů. Nepřekvapivým limitujícím faktorem je pak přítomnost objemných substituentů v polohách 2 a 7 na fluorenonovém skeletu u PMP substituovaného acetyloximu **83**. Nereaktivita tohoto substrátu je pravděpodobně způsobena sterickým bráněním těchto objemných substituentů v polohách vedle aktivované vazby C–H.



podmínky: alkyne (1,3–6,8 ekv.), AgBF₄ (1,5 ekv.), [Cp*RhCl₂]₂ (5 mol%), MS 3Å (300 mg), Ar

Schéma 29. Reakce s PMP-substituovaným acetyloximem



podmínky: alkyne (1,3–6,8 ekv.), AgBF₄ (1,5 ekv.), [Cp*RhCl₂]₂ (5 mol%), MS 3Å (300 mg), Ar
^a ¹H NMR výtěžky, ^b reakce provedena pouze bez molekulových sítí, ^c velmi malá rozpustnost

Schéma 30. Výsledky reakcí se symetrickými substráty

3.5. C–H aktivace/anelace s nesymetricky substituovanými substráty

3.5.1. Reaktivita směsi *E/Z* izomerů

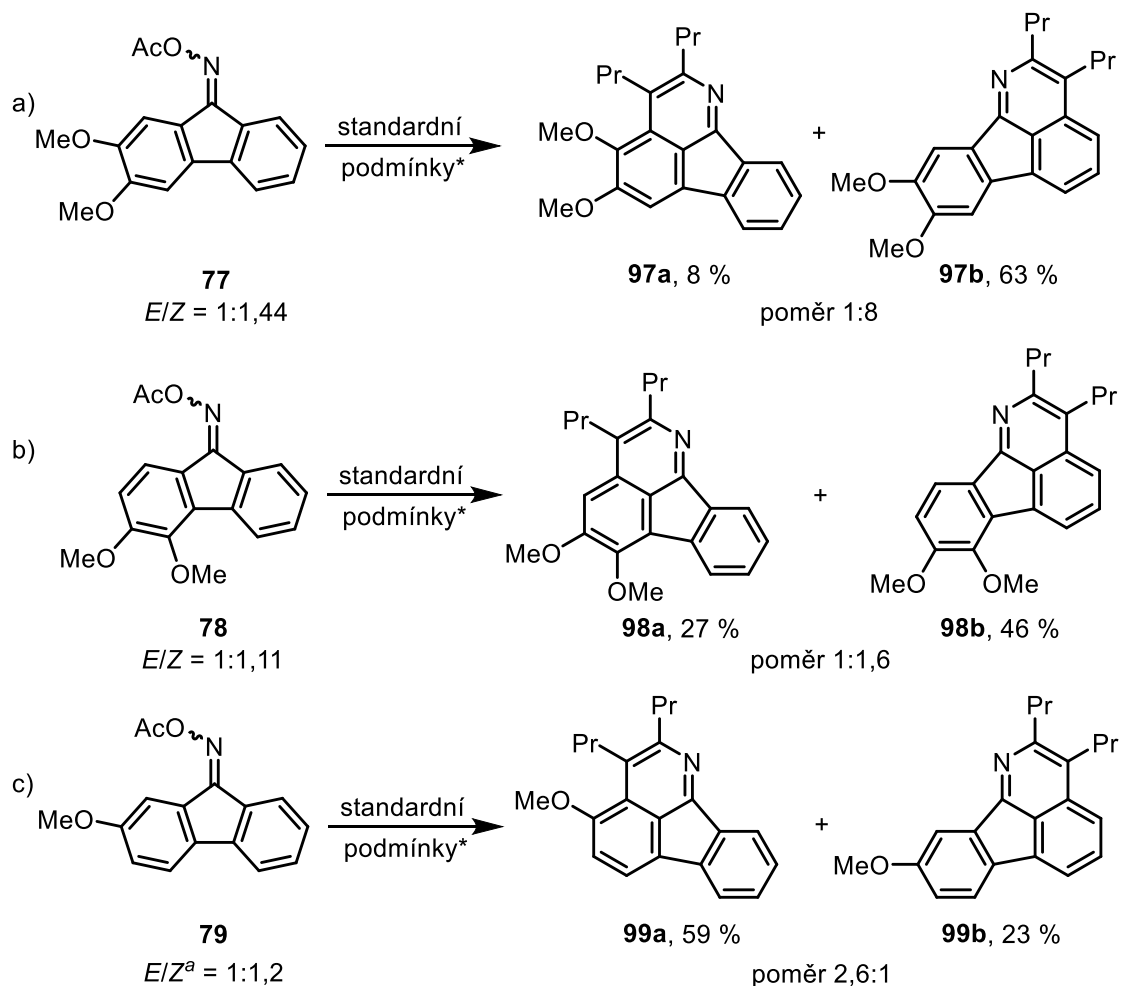
Reakce s nesymetricky substituovanými substráty jsem nejdříve provedl ze směsi konfiguračních izomerů *E* a *Z*. Obecně lze říci, že reakce probíhaly bez problémů se všemi zkoušenými substráty a poskytovaly vždy směs izomerů ve slušných kombinovaných výtěžcích přesahujících 71 % (Schéma 31).

Největší rozdíl poměru izomerů produktů vůči poměru u výchozí látky jsem pozoroval u reakce směsi 2,3-dimethoxy acetyloximů **77** (*E/Z* = 1:1,44), jež s okt-4-ynem (**47b**) poskytla směs produktů **97a** a **97b** v celkovém výtěžku 71 % a poměru 1:8 (Schéma 31a).

Reakce vycházející z 3,4-dimethoxy acetyloximu **77** vedla na směs produktů **98a** a **98b**, které byly v poměru 1:1,6 a celkovém výtěžku 73 % (Schéma 31b), přičemž poměr výchozích izomerů byl v tomto případě 1:1,11.

Opačnou preferenci než předchozí dva substráty, ukázala reakce z monosubstituovaného acetyloximu **79** (*E/Z* = 1:1,2, viz kap. 3.2.3). Při reakci s okt-4-ynem (**47b**) poskytla směs izomerů produkty **99a** a **99b** v poměru 2,6:1 s celkovým NMR výtěžkem 72 % (Schéma 31c). U směsi výchozí látky **79** bohužel nemám k dispozici čisté izomery z důvodu jejich špatné dělitelnosti, tudíž i odhadovaný poměr *E/Z* může být opačný a zároveň nelze ověřit, jak se směs chová z hlediska izomerace při reakčních podmínkách. Z těchto důvodů není momentálně možné tento jev jednoznačně vysvětlit.

Získané výsledky ukazují, že poměr izomerů produktů a výchozích látek se u jednotlivých reakcí liší a v případě 2,3-dimethoxy acetyloximů **76** dost výrazně. To naznačuje pravděpodobně rozdílnou reaktivitu jednotlivých izomerů a také možnou izomeraci substrátů za reakčních podmínek. Vyloučit se nedá ani celkově jiný než předpokládaný reakční mechanismus, kde by orientace *O*-acetyl skupiny nehrála významnou roli.



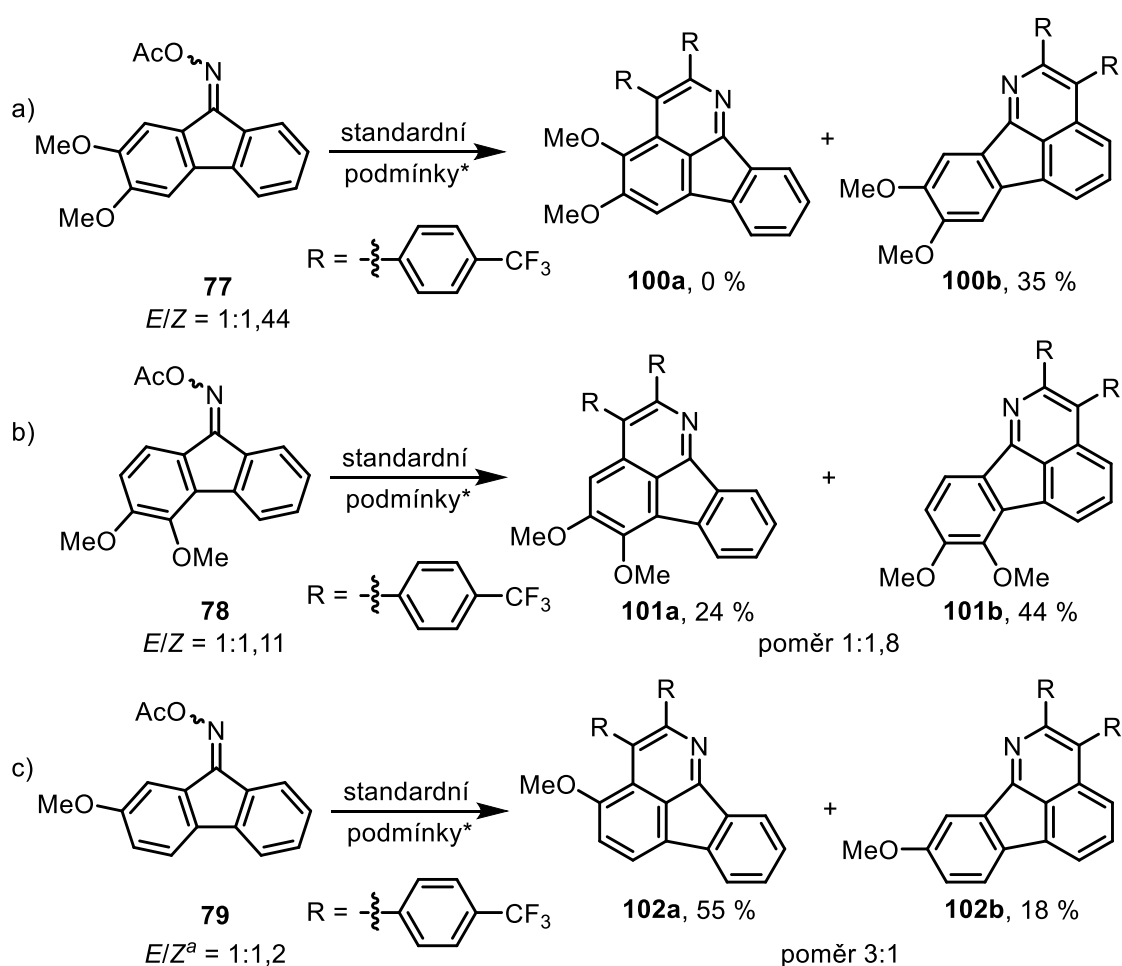
***77–79** (0,1 mmol), **47b** (6,8 ekv.), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (5 mol%), AgBF_4 (1,5 ekv.), MS 3Å (300 mg) Ar, DCE (2 ml), 100 °C; složení směsí a výtěžky určeny pomocí ^1H NMR

^aodhadované složení směsí (viz kap. 3.2.3)

Schéma 31. Reakce směsí nesymetrických acetyloximů s alifatickým alkyem

Jako další experiment jsem provedl stejné reakce, tentokrát s aromatickými alkyne, které reprezentoval 1,2-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)ethyn (**47g**), který bez problémů fungoval na základním substrátu (produkt **54**, Schéma 21, kap. 3.1, str. 23).

Ze směsi acetyloximů **77** tentokrát produkt **100a** vůbec nevznikal a azafluoranthren **100b** byl tedy jediným produktem ve výtěžku 35 % (Schéma 32a). V případě substrátu **78** bylo složení produktů podobné jako u alifatických, zde v poměru **101a:101b** = 1:1,8 a celkovém výtěžku 68 % (Schéma 32b). Z výchozí směsi acetyloximu **79** opět vznikly oba produkty anelace v podobném poměru jako v případě alifatického alkyne. Produkty **102a** a **102b** vznikly v celkovém výtěžku 73 % a poměru 3:1 (Schéma 32c).



***77–79** (0,1 mmol), **47g** (1,3 ekv.), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (5 mol%), AgBF_4 (1,5 ekv.), MS 3Å (300 mg) Ar, DCE (2 ml), 100 °C; složení směsí a výtěžky určeny pomocí ^1H NMR

^aodhadované složení směsí (viz kap. 3.2.3)

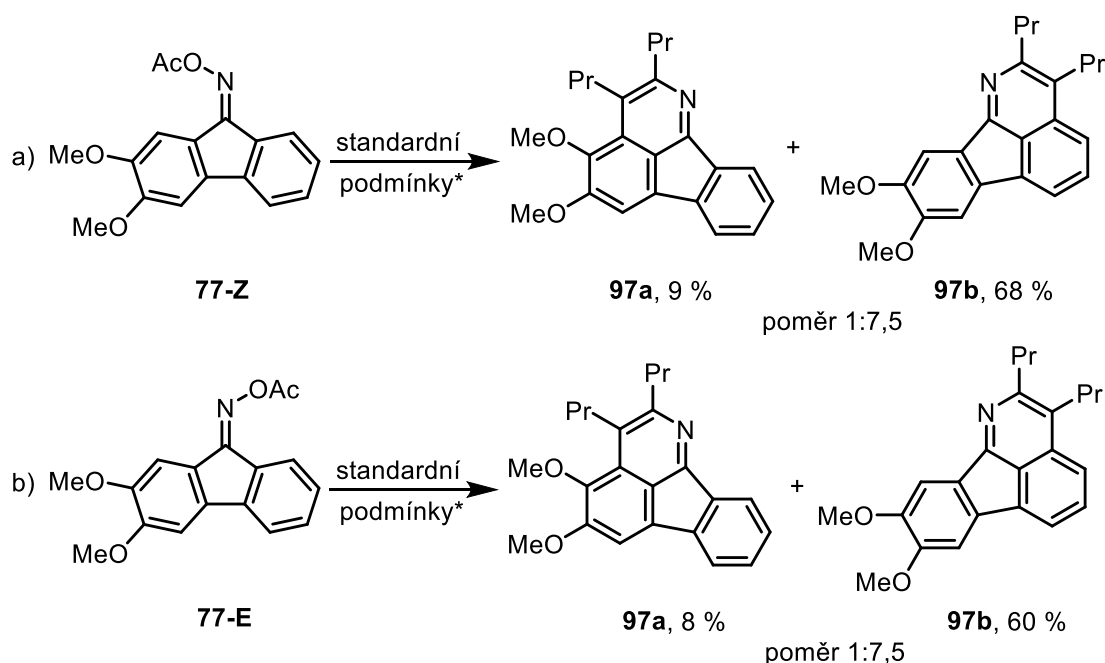
Schéma 32. Reakce směsí nesymetrických acetyloximů s aromatickým alkyne

Všechny produkty **97–102** reakcí ze směsí konfiguračních izomerů nesymetrických *O*-acetyloximů (**77–79**) jsem izoloval v dostatečném množství pro úspěšnou charakterizaci. Produkty **98a** a **101a** jsou přímé 2,3-disubstituované deriváty přírodního azafluoranthenu triclisinu (**2**). Podařilo se tedy aplikovat metodu C–H aktivace a následné anelace s alkynty a připravit dva syntetické deriváty přírodního azafluoranthenu.

3.5.2. Reaktivita jednotlivých *E/Z* izomerů

Pro porovnání reaktivity jednotlivých izomerů jsem následně provedl reakce z čistých izomerů *E* a *Z* za standardních katalytických podmínek.

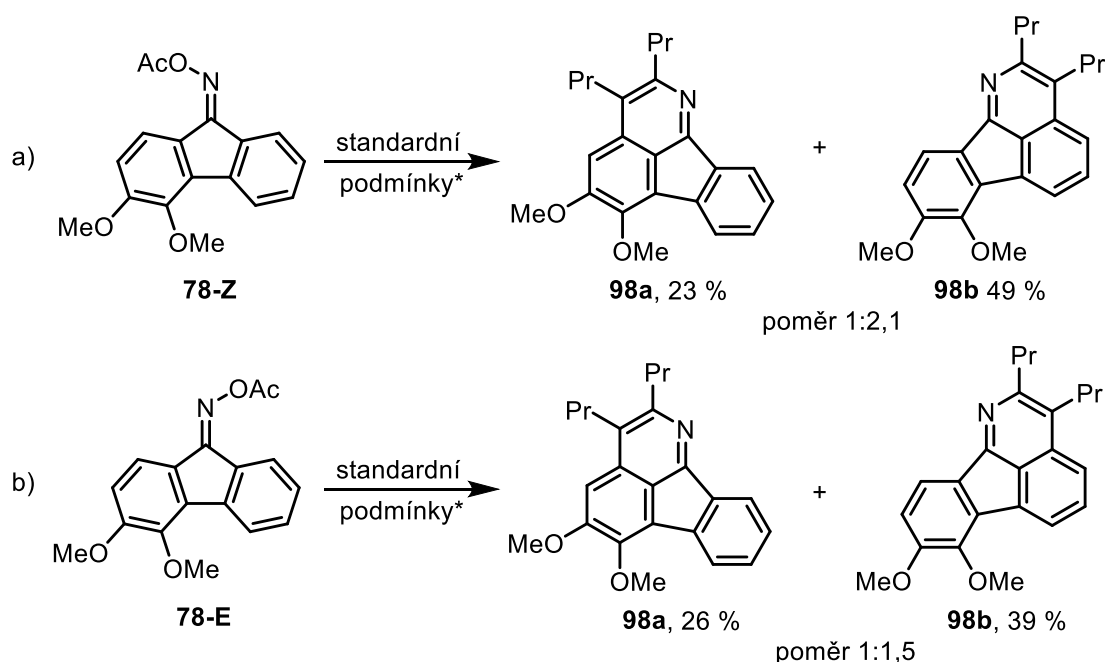
V obou reakcích čistých izomerů **77-Z** a **77-E**, jsem pozoroval opět vznik směsi produktů **97a** a **97b** ve stejném poměru (1:7,5) a pouze v mírně odlišném výtěžku (77 % vs. 68 %, Schéma 33). Násobně vyšší výtěžek azafluoranthenu **97b** by mohl být způsoben lepší přístupností C–H vazby, která není stericky bráněna substituentem na substrátu. Naopak malé množství produktu **97a** je nejspíše způsobeno právě stericky méně přístupnou pozicí C–H skupiny. Tedy reaktivita izomeru **77-Z** je výrazně vyšší než **77-E** a za reakčních podmínek dochází k izomeraci výchozího substrátu.



*směs (0,1 mmol), okt-4-yn (6,8 ekv.), [Cp**Rh*Cl₂]₂ (5 mol%), AgBF₄ (1,5 ekv.), MS 3Å (300 mg) Ar, DCE (2 ml), 100 °C, ¹H NMR výtěžky

Schéma 33. Reaktivita čistých izomerů acetyloximu **77**

Jednotlivé acetyloximy **78-Z** a **78-E** poskytly, tak jako při reakcích ze směsi, oba anelační produkty **98a** a **98b** v poměru 1:2,1 z **78-Z** a 1:1,5 z **78-E** (Schéma 34). Celkový výtěžek obou reakcí se příliš nelišil (72 % vs. 65 %). Lze tedy říci, že výstup tohoto experimentu je podobný jako v předchozím případě. Opět jsem získal směs produktů v podobném poměru z obou reakcí nezávisle na použitém výchozím izomeru. Zde je reaktivita izomeru **78-Z** jen lehce vyšší, než reaktivita izomeru **78-E**, přesto je pozorovatelná. Obdobným poměrem vznikajících produktů je pak potvrzena i izomerace výchozích látek (**78-E** ↔ **78-Z**) za reakčních podmínek.



*směs (0,1 mmol), okt-4-yn (6,8 ekv.), [Cp*RhCl₂]₂ (5 mol%), AgBF₄ (1,5 ekv.), MS 3Å (300 mg) Ar, DCE (2 ml), 100 °C, ¹H NMR výtěžky

Schéma 34. Reaktivita čistých izomerů acetyloximu **78**

Porovnání reaktivity jednotlivých izomerů výchozí látky **79** a osvětlení opačné preference tvorby produktů jsem nemohl provést, protože nebylo možné získat čisté izomery tohoto acetyloximu v dostatečném množství pro charakterizaci a nasazení reakcí.

3.5.3. Studium izomerizace

Vznikající směs produktů i u reakcí vycházejících z čistých izomerů si vyžádala další zkoumání. Zaměřil jsem se zejména na vztah těchto izomerů a případnou kinetiku izomerace.

3.5.3.1. Izomerace nesymetrických výchozích látek

Prvním možným problémem je vzájemná izomerace jednotlivých konfiguračních izomerů. Stabilitu izomerů za laboratorních podmínek jsem ověřil před jejich preparativní separací již dříve (kap. 3.2.3, str. 30). Nicméně tyto katalytické reakce jsou prováděny za značně vyšší teploty, než je laboratorní, a v reakční směsi se kromě izomerů vyskytují i další látky. Postupně jsem tedy ověřil stabilitu za zvýšené teploty prostým zahříváním roztoku **78-Z** na 100 °C v DCE. V pevně stanovených časech (1, 2, 4, 24, 48 h) jsem odebíral alikvoty reakční směsi (100 µl), které jsem analyzoval pomocí NMR spektroskopie. Z tohoto experimentu jsem zjistil, že dochází k izomeraci izomeru *Z* (**78-Z**) na izomer *E* (**78-E**) a částečnému rozkladu zřejmě obou izomerů na příslušný keton (**68**, Graf 1). Dále jsem ověřoval izomeraci i v přítomnosti dalších jednotlivých činidel. V malém měřítku jsem otestoval i stechiometrické množství (1,5 ekv.) rhodiového katalyzátoru [Cp*RhCl₂]₂. Za stejných experimentálních podmínek jsem zjistil, že opět dochází k izomeraci na druhý izomer a tentokrát téměř bez rozkladu na nežádoucí keton (Graf 2).

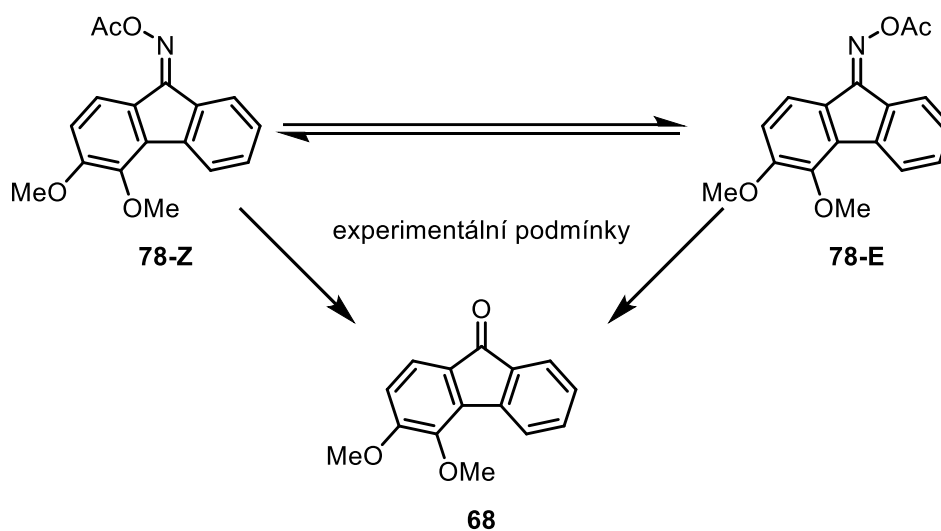
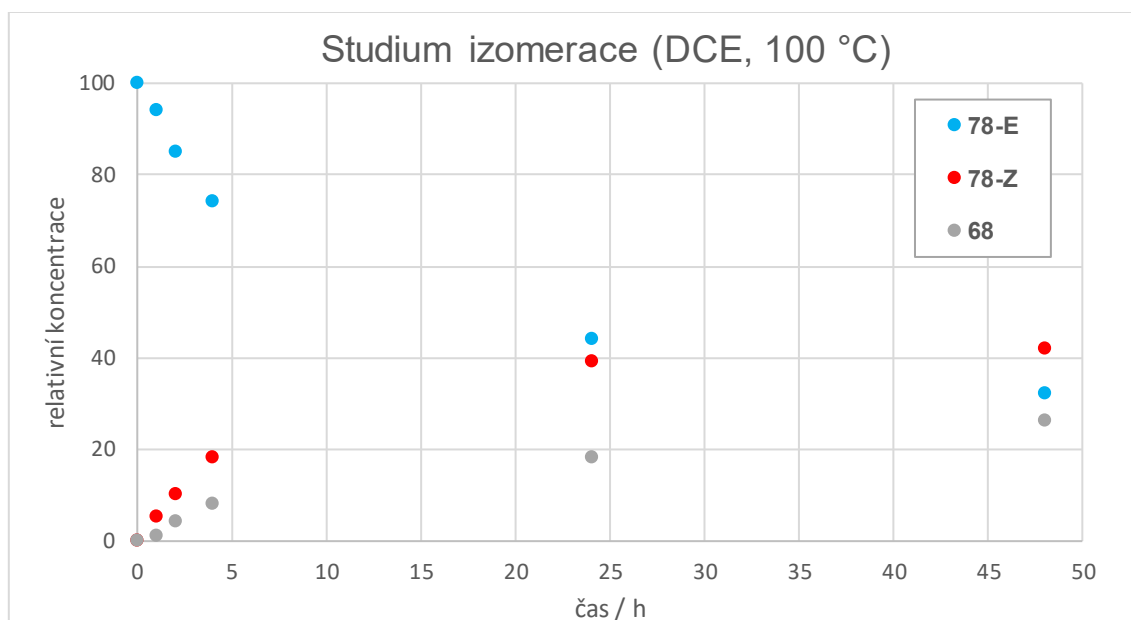
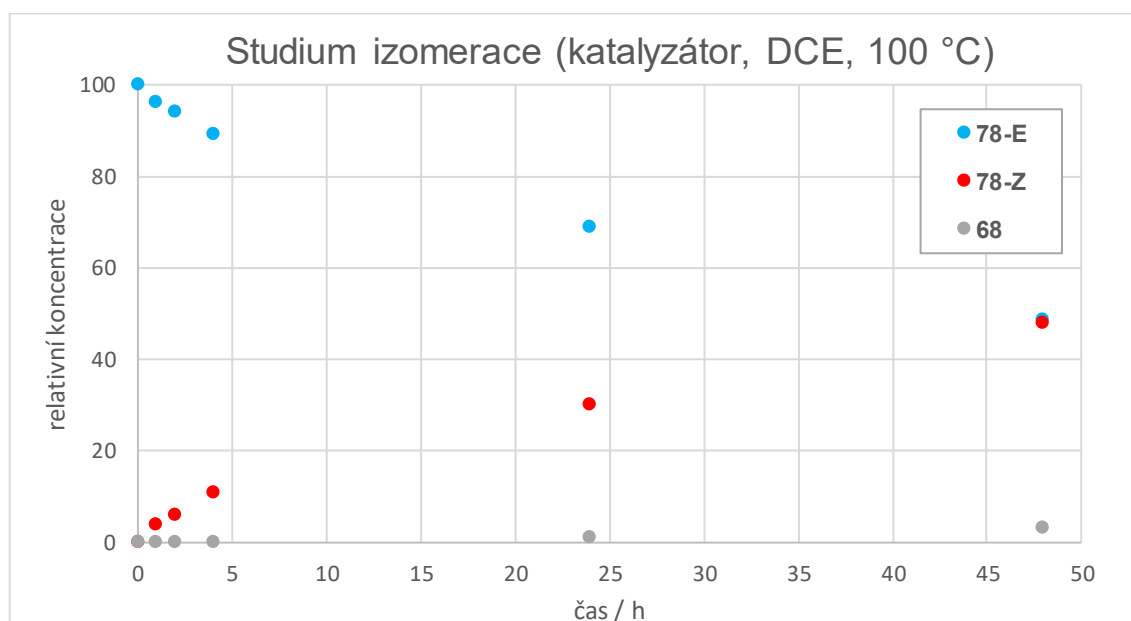


Schéma 35. Obecné experimentální Schéma izomerace látky **77-Z**



Graf 1. Poměr izomerů **78-E** a **78-Z** (a ketonu **68**) při zahřívání v DCE



Graf 2. Poměr izomerů **78-E** a **78-Z** (a ketonu **68**) při zahřívání s katalyzátorem v DCE

Provedené experimenty ukazují relativně rychlou izomeraci mezi izomery v časech kratších, než je doba reakce (do 21 h). Lze tedy předpokládat, že v průběhu reakce dochází k izomeraci mezi výchozími látkami a výstup reakce je do určité míry řízen reaktivitou jednotlivých izomerů, které jsou v daném okamžiku přítomny v reakční směsi za reakčních podmínek. Použití jednotlivých čistých konfiguračních izomerů jako výchozích látek tedy nepřináší žádnou významnou výhodu a výsledný poměr produktů je podobný jako u reakcí vycházejících ze směsi *E/Z* izomerů.

4. Experimentální část

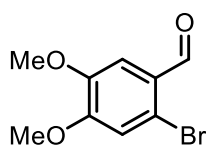
4.1. Obecné postupy a chemikálie

Kvůli jednoduššímu přenosu dat je v rámci experimentální části využíváno desetinných teček namísto čárek.

Všechny komerční chemikálie byly zakoupeny od firem Acros Organics, Fluorochem, Lach-Ner, Sigma-Aldrich, BLD Pharmatech a použity v dodané kvalitě a formě, pokud není uvedeno jinak. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu SiliaFlash® P60 společnosti Silicycle s použitím (předestilovaných) rozpouštědel (hexan, DCM, ethyl-acetát, methanol). Pro tyto účely byl využíván preparativní systém ECS250P výrobce ECOM spol. s r. o. s vestavěným UV detektorem. Pro chromatografii na tenké vrstvě (TLC) i preparativní chromatografii na tenké vrstvě (PTLC) byly využívány hliníkové desky společnosti Merck s vrstvou silikagelu 60 F254. Odpařování reakčních směsí a roztoků bylo prováděno za sníženého tlaku na rotační vakuové odparce (Büchi a Heidolph). NMR spektra byla měřena na přístrojích Bruker Avance Neo 400 MHz a Bruker Avance III HD 400 MHz (popř. Bruker Avance III HD 600 MHz) při teplotě 25 °C v deuterovaném rozpouštědle a referencována na zbytkový signál rozpouštědla (CDCl₃: ¹H – 7.26 ppm, ¹³C – 77.16 ppm, aceton-d₆: ¹H – 2.05 ppm, ¹³C – 206.26 ppm). Zpracování naměřených dat bylo prováděno v programu MestReNova. Hmotnostní spektra (HRMS) byla měřena na stroji amaZon SL. Body tání byly měřeny na bodotávku KB T300.

4.2. Syntéza výchozích látek

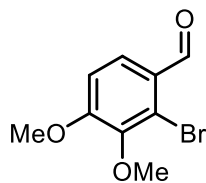
2-Bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyd, 56. 6-Bromoveratraldehyd **56** byl připraven přesně dle popisu v literatuře.⁵⁶ Veratraldehyd (**55**, 8.31 g, 50.0 mmol) byl rozpuštěn v 75 ml methanolu a za intenzivního míchání byl pomalu přikapáván brom (2.5 ml, 97 mmol, 1.9 ekv.). Po 20 h míchání za laboratorní teploty byla směs odpařena na RVO, pevný podíl rozpuštěn v DCM a vytřepán s nasyceným roztokem thiosíranu sodného. Organická fáze byla poté promyta nasyceným roztokem NaCl a sušena přes sloupec MgSO₄. Produkt **56** (11.0 g, 44.9 mmol, 90 %) byl izolován jako bezbarvé až bílé jehlicovité krystaly pomocí krystalizace z DCM.



b. t. 151–152 °C (DCM) [lit. 134–136 °C (rozp. neuvedeno)]⁵⁷; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 154.7, 149.0, 126.7, 120.5, 115.6, 110.6, 56.7, 56.3.

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁵⁶

2-Bromo-3,4-dimethoxybenzaldehyd, 57. 2-Bromo-3,4-dimethoxybenzaldehyd **57** byl



připraven modifikovaným postupem z literatury.^{58,59} Isovanilin (**42**, 5.0 g, 32,9 mmol) byl v baňce smíchán s octanem sodným (5.38 g, 65.6 mmol, 2.0 ekv.) a práškovým železem (150 mg, 2.7 mmol, 8 mol%). Směs byla rozpuštěna v 50 ml ledové octové kyseliny. Při

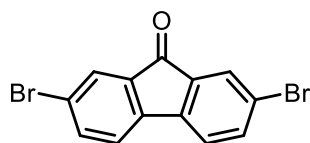
laboratorní teplotě byl pomalu přidán roztok bromu (1.8 ml, 34.9 mmol, 1.1 ekv.) v 10 ml ledové octové kyseliny. Tato směs byla míchána 16 h za laboratorní teploty a následně byla reakce ukončena kostkou ledu. Po převedení do kádinky byla směs naředěna 400 ml studené destilované vody. Vzniklá sraženina byla odfiltrována přes fritu, promyta destilovanou vodou (3×) a sušena proudem vzduchu (2 h).

Takto připravený meziproduct (**57'**, 8.6 g) byl rozpuštěn ve 42 ml vodného roztoku KOH (3.4 g, 60.6 mmol, ~1.6 ekv.) a zahřáta na 50 °C. Za intenzivního míchání byl po kapkách přidán dimethylsulfát (5.1 ml, 53.8 mmol, ~1.4 ekv.). Reakce byla míchána 15 minut. Po chvíli byla vzniklá suspenze zfiltrována a promyta vodou a 1M roztokem NaOH. Filtrační koláč byl rozpuštěn v DCM a vytřepán vodou a 2× nasyceným roztokem NaCl. Organická fáze byla sušena přes sloupec MgSO₄ a odpařena na RVO. Směs byla dělena kolonovou chromatografií s gradientovou mobilní fází (hexan/DCM 1:0 → 3:2). Produkt **57** byl získán jako béžový prášek (2.9 g, 11.8 mmol, 36 %).

b. t. 84–85 °C (DCM) [lit. 85–86 °C (rozp. neuvedeno)]⁶⁰; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 158.8, 146.5, 127.5, 126.6, 123.3, 111.1, 60.8, 56.5.

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁶⁰

2,7-Dibromo-9H-fluoren-9-on, 71' Dibromofluorenon **71'** byl připraven přesně dle



popisu v literatuře.⁶¹ Fluorenon (**71**, 5.00 g, 27.7 mmol) byl částečně rozpuštěn v 70 ml destilované vody a za intenzivního míchání byl k suspenzi při 0 °C pomalu přikapáván brom (7.2 ml, 140 mmol, 5.1 ekv.). Směs byla přes noc míchána při

80 °C. Po zředění destilovanou vodou byla reakce ukončena přidáním 150 ml nasyceného

roztoku siřičitanu sodného. Vysrážený produkt byl zfiltrován přes fritu, promyt vodou a sušen na vzduchu a pod vakuem. Takto byl připraven produkt **71'** jako sytě žlutý prášek (8,0 g, 23.7 mmol, 85 %).

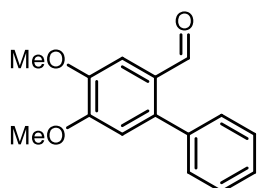
b. t. 206–208 °C (amorfní) [lit. 203–205 °C (rozp. neuváděno)]⁶²; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, *J* = 1.9, 0.5 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.9, 0.5 Hz, 2H).

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁶¹

4.2.1. Společný postup pro Suzukiho reakci

Všechny reakce mezi deriváty arylbromidu a deriváty boronové kyseliny byly provedeny způsobem známým z literatury⁶³ s částečně modifikovanými podmínkami. Směs rozpouštědel toluen/ethanol/voda (2:2:1) byla probublána argonem. Do baňky byly přidány výchozí látky: arylbromid (**56–58**, 1.0 ekv.), arylboronová kyselina (**59–61**, 1.1 ekv.) a uhličitan sodný (5 ekv.). Po opětovném bublání argonem byl přidán katalyzátor Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) a reakce byla míchána při 85 °C do druhého dne. Po přidání destilované vody byla směs extrahována diethyletherem, který byl následně odpařen na RVO. Zpracovaná reakční směs byla dělena pomocí sloupcové chromatografie.

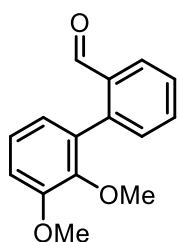
4,5-Dimethoxy-[1,1'-bifeny]-2-karbaldehyd, 61: MF: hexan/EA (5:1), bílý prášek (90 %).



b. t. 133–135 °C (DCM) [lit. 128–130 °C (rozp. neuváděno)]⁶⁴; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 153.3, 148.7, 141.4, 137.5, 130.1 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 126.8, 112.6, 108.5, 56.1, 56.0.

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁵¹

2',3'-Dimethoxy-[1,1'-bifeny]-2-karbaldehyd, 63: MF: hexan/EA (5:1), bílý prášek (94 %).

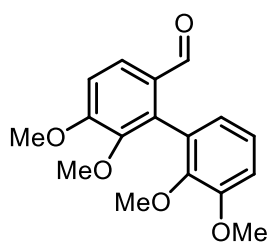


b. t. 93–94 °C (DCM) [lit. neuváděno]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.02 (ddd, *J* = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 1.3, 0.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.3,

152.9, 146.6, 141.6, 133.9, 133.5, 132.4, 131.2, 128.0, 127.0, 124.4, 123.3, 112.9, 60.5, 56.1.

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁶⁵

2',3',5,6-Tetramethoxy-[1,1'-bifeny]-2-karbaldehyd, 64: MF: hexan/EA (5:1),

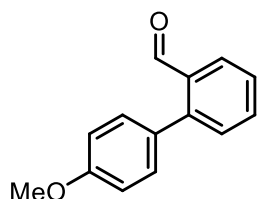


nažloutlý prášek (85 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); ¹³C NMR

(101 MHz, CDCl₃) δ 191.02, 157.69, 152.77, 147.07, 146.47, 136.61, 128.15, 127.75, 124.28, 123.61, 123.51, 112.60, 111.45, 60.76, 60.44, 56.00, 55.84; HR ESI-MS spočítáno pro C₁₇H₁₉O₅ [M+H]⁺ 303.1227, naměřeno 303.1229.

4'-Methoxy-[1,1'-bifeny]-2-karbaldehyd, 66. Tento substituovaný bifeny byl



připraven přesným postupem popsáním v literatuře.⁶⁶ Směs

2-bromobenzaldehydu (**58**, 3.7 g, 20 mmol),

p-methoxyfenylboronové kyseliny (**61**, 3.34 g, 22 mmol, 1.1 ekv.)

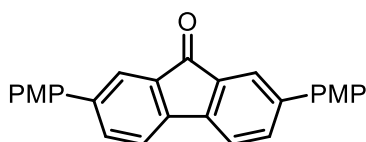
a Na₂CO₃ (2.12 g, 20 mmol, 1.0 ekv.) byla rozpuštěna ve 40 ml

ethanolu a bublána argonem. Za stálého míchání byl přidán Pd(OAc)₂ (225 mg, 1 mmol, 5 mol%) a směs byla přes noc míchána za laboratorní teploty. Po filtraci a zahuštění na RVO byl roztok extrahován ethyl acetátem (3× 30 ml), organická fáze vysušena přes sloupec MgSO₄ a odpařena. Flash chromatografie s gradientovou mobilní fází (hexan/DCM 9:1 → 2:3) poskytla čistý produkt **66** jako bílý prášek (3.42 g, 16.2 mmol, 81 %).

b. t. 53–54 °C (amorfní) [lit. 56–58 °C (rozp. neuvedeno)]⁶⁷; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.8, 159.8, 145.8, 133.9, 133.7, 131.4 (2C), 130.9, 130.2, 127.7, 127.5, 114.1 (2C), 55.5.

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁵¹

2,7-Bis(4-methoxyfenyl)-9H-fluoren-9-on, 72. Tento substituovaný fluorenon byl



připraven modifikovaným postupem popsáním

v literatuře.⁶⁸ Směs 2,7-dibromo-9H-fluoren-9-onu

(1.00 g, 3.0 mmol), *p*-methoxyfenylboronové kyseliny

(1.15 g, 7.6 mmol, 2.6 ekv.) a Pd(PPh₃)₄ (103 mg, 89 μmol, 3 mol%), byla rozpuštěna ve směsi 30 ml toluenu, 8 ml ethanolu a 4.5 ml 2M vodného roztoku K₂CO₃ (1.23 g, 3 ekv.) a pod argonem zahřívána na 80 °C přes noc. Po zchlazení byla reakční směs převedena do destilované vody. Po extrakci do DCM byla organická fáze sušena přes sloupec MgSO₄. Krystalizací z THF/ethanolu (3:7) byl izolován produkt **72** jako sytě červené krystaly (871 mg, 75 %).

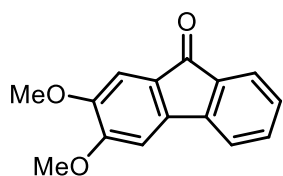
b. t. 220–222 °C (THF/EtOH) [lit. 217–218 °C (DCM/THF)]⁶⁸; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 6H), 7.04 – 6.96 (m, 4H), 3.87 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.2, 159.8 (2C), 142.7 (2C), 141.8 (2C), 135.4 (2C), 132.8 (2C), 132.5 (2C), 128.0 (4C), 122.7 (2C), 120.8 (2C), 114.5 (4C), 55.5 (2C).

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁶⁸

4.2.2. Společný postup pro cyklizaci vedoucí k fluorenům

Do zahříváné suché baňky byl vložen TEAB (15 mol%) a při 100 °C sušen asi 5 minut. Po zchlazení byl přidán bifenylní karbaldehyd (**62**, **64–66**, 1.0 ekv.), peroxodisíran draselný (2.0 ekv.) a suchý DCE (~5 ml na 1 mmol bifenylní) a celá směs byla za neustálého míchání probublána argonem. Takto probublaná směs byla 48 h zahřívána na 120 °C. Po zchlazení byla reakční směs zfiltrována, rozpouštědlo odpařeno na RVO a směs byla dělena flash chromatografií s gradientovou mobilní fází.

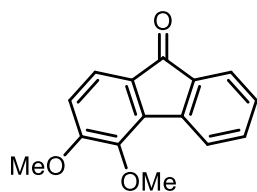
2,3-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on, 67: MF: hexan → hexan/EA (3:1), oranžový prášek (51 %).



b. t. 164–166 °C (DCM) [lit. 165–167 °C (hexan/DCM)]⁶⁹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dm, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dm, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.3, 154.7, 149.8, 144.1, 139.6, 134.9, 134.3, 128.3, 127.0, 123.9, 119.2, 107.2, 103.5, 56.5, 56.4.

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁵¹

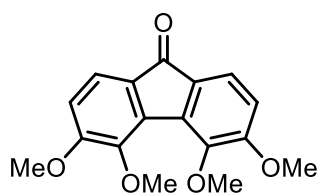
3,4-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on, 68: MF: hexan → hexan/EA (3:1), světle oranžový prášek (40 %).



b. t. 144–146 °C (DCM) [lit. 143.5–145 °C (hexan/EA)]²⁰; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dm, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dm, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.5, 159.2, 144.9, 142.5, 136.4, 135.2, 134.6, 128.8, 128.1, 124.0, 123.9, 121.5, 111.3, 60.5, 56.2.

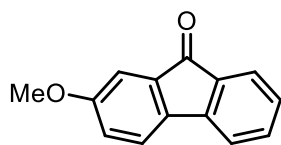
Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.²⁰

3,4,5,6-Tetramethoxy-9H-fluoren-9-on, 69: MF: hexan → hexan/EA (3:1), světle oranžový prášek (12 %).



b. t. 170–172 °C (amorfní, směs s laktonem **69'**); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.88 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 190.81, 160.1 (2C), 145.3 (2C), 134.7 (2C), 129.3 (2C), 121.2 (2C), 111.1 (2C), 62.40 (2C), 56.33 (2C); HR ESI-MS spočítáno pro C₁₇H₁₇O₅ [M+H]⁺ 301.1071, naměřeno 301.1071.

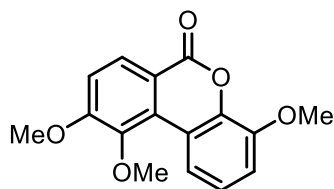
2-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on, 70: MF: hexan → hexan/DCM (1:1), žlutooranžový prášek (~ 40 %).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dm, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H).

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.²⁰

4,9,10-Trimethoxy-6H-dibenzo[*b,d*]pyran-6-on, 69': Tento lakton byl pozorován jako hlavní produkt anelace karbaldehydu **65**. Izolován a charakterizován byl v dalším kroku jako světle žluté krystaly.



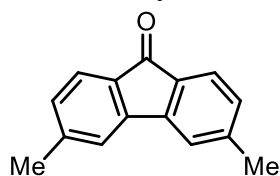
b. t. 184–185 °C (DCM) [lit. 172–173 °C (EA)]⁷⁰; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 158.7, 147.8, 146.1, 141.3, 128.6, 128.4, 124.2, 119.2, 118.4, 115.3, 112.9, 112.4, 60.20, 56.38, 56.36.

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁷⁰

4.2.3. Společný postup pro přípravu 3,6-disubstituovaných fluorenů

Suchá vialka s diarylketonem (**73–74**, 1.0 ekv.), oxidem stříbrným (1.5 ekv.) a octanem palladnatým (10 mol%) byla 3× evakuována a vyfoukána argonem. Následně byla přidána trifluoroctová kyselina (~ 3.5 ml na 1 mmol diarylketonu) a směs byla zahřívána na 130 °C po 24 h. Poté, co reakční směs vychladla, byla přefiltrována přes křemelinu, promyta DCM a dělena chromatografií s gradientovou mobilní fází.

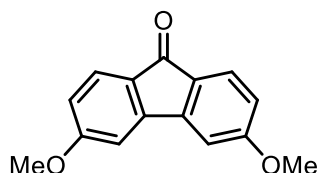
3,6-Dimethyl-9H-fluoren-9-on, 75: MF: hexan → hexan/EA (15:1), žluté krystalky



(49 %); b. t. 115–117 °C (DCM) [lit. 108–110 °C (rozp. neuvedeno)]⁵³; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.5, 145.6 (2C), 144.8 (2C), 132.5 (2C), 129.6 (2C), 124.2 (2C), 121.1 (2C), 22.3 (2C).

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁷¹

3,6-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on, 76: MF: DCM/hexan (1:1) → DCM, tmavě oranžové



krystaly (12 %) b. t. 134–135 °C (DCM) [lit. 137–139 °C (rozp. neuvedeno)]⁵³; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.5, 165.1 (2C), 146.0 (2C), 128.4 (2C), 125.8 (2C), 113.1 (2C), 107.2 (2C), 55.9 (2C).

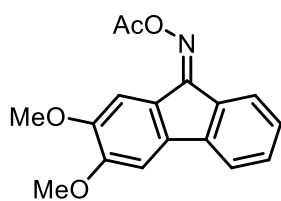
Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁷¹

4.2.4. Společný postup pro přípravu *O*-acetylfluorenon-oximů

Všechny *O*-acetylfluorenon-oximy byly připraveny upravenou dvoukrokovou sekvencí známou z literatury.⁷² Příslušný fluoren (**67–72, 75, 76**, 1.0 ekv.) byl společně s NH₂OH·HCl (2 ekv.) a octanem sodným (2 ekv.) smíchán s isopropylalkoholem (~ 4 ml na 1 mmol ketonu). Tato směs byla refluxována pod zpětným chladičem po 3 hodiny a ponechána k míchání přes noc za laboratorní teploty. Směs byla následně převedena do kádinky, kde byla zředěna velkým množstvím destilované vody. Takto vyvločkový produkt byl zfiltrován přes fritu, promyt vodou a sušen na vzduchu a pod vakuem. Produkt byl v této formě bez dalšího čištění a charakterizace použitý k další přeměně.

Příslušně substituovaný fluorenon-oxim (**77'**–**83'**, **46**, 1.0 ekv.) byl rozpuštěn v suchém DCM (~7.5 ml na 1 mmol oximu). Pomalu byl do roztoku přikapán acetanhydrid (6 ekv.) a směs byla míchána za laboratorní teploty alespoň přes noc. Pokud reakce neproběhla zcela (dle kontrolní TLC), reakce byla buď míchána do dalšího dne nebo refluxována po zpětným chladičem alespoň 2 h. Do zreagované směsi byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (objem 1:1 k DCM) a směs byla intenzivně míchána. Po převedení do dělicí nálevky byla vodná fáze vytřepána DCM (1×). Kombinovaná organická fáze pak byla protřepána destilovanou vodou (2×) a nasyceným roztokem NaCl (1×). Vytřepaná organická fáze byla sušena přes sloupec MgSO₄. Případný zbytek acetanhydridu byl odstraněn promytím pevné látky methanolem (2×). Po odpaření byl produkt v případě nutnosti přečištěn kolonovou chromatografií s gradientovou mobilní fází.

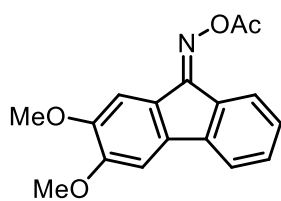
(Z)-2,3-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 77-Z: MF: DCM → DCM/EA



(96:4) tmavě oranžový prášek

b. t. 124–126 °C (amorfní); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 157.8, 153.1, 149.0, 141.3, 137.4, 135.1, 131.6, 127.6, 123.0, 122.7, 119.2, 113.4, 103.3, 56.33, 56.31, 19.9; HR ESI-MS spočítáno pro C₁₇H₁₅NNaO₄ [M+Na]⁺ 320.0893, naměřeno 320.0895.

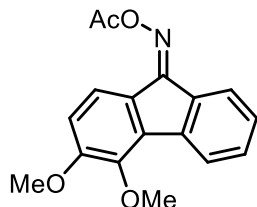
(E)-2,3-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 77-E: MF: DCM → DCM/EA



(96:4), mazlavá oranžová látka

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.22 (ddd, *J* = 7.5, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 158.3, 152.7, 149.8, 142.7, 135.3, 132.6, 130.7, 130.0, 127.6, 126.8, 119.3, 106.3, 103.2, 56.6, 56.3, 19.8; HR ESI-MS spočítáno pro C₁₇H₁₅NNaO₄ [M+Na]⁺ 320.089, naměřeno 320.0896.

(Z)-3,4-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 78-Z: MF: DCM → DCM/EA

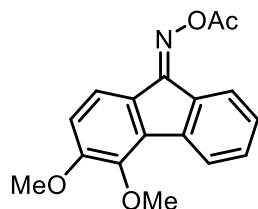


(96:4), béžovo-žlutý prášek

b. t. 125–127 °C (amorfní); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (dm, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 7.6, 7.5,

1.1 Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 157.3, 156.8, 144.8, 139.8, 135.2, 135.1, 131.8, 128.1, 127.2, 124.0, 123.8, 122.9, 111.1, 60.4, 56.1, 19.8; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.0893, naměřeno 320.0893.

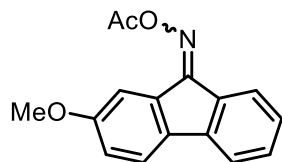
(E)-3,4-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 78-E: MF: DCM \rightarrow DCM/EA



(96:4), béžovo-oranžový prášek

b. t. 117–119 °C (amorfní); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (dm, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.99 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 157.5, 156.1, 144.9, 141.1, 133.7, 132.7, 130.8, 129.9, 128.3, 127.4, 124.1, 119.7, 111.6, 60.4, 56.2, 19.7; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.0893, naměřeno 320.0889.

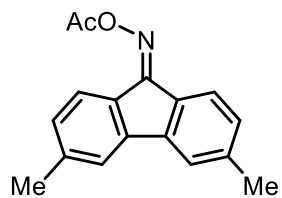
2-Methoxy-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 79: MF: hexan \rightarrow hexan/EA (4:1), žlutý



prášek (~ 60 %), směs *E* a *Z* izomerů (poměr 1 ku 1.2)

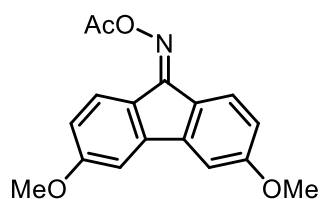
b. t. 75–77 °C (amorfní, směs); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1.2H), 7.85 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 7.6H), 7.25 – 7.17 (m, 2.4H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1.2H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3.6H), 2.40 (s, 3.6H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 160.5, 160.2, 158.2, 157.9, 143.0, 141.5, 136.2, 135.4, 134.27, 134.25, 132.9, 131.9, 131.6, 130.3, 130.2, 127.42, 127.35, 123.3, 121.2, 121.0, 119.6, 119.5, 118.7, 117.2, 117.0, 107.9, 55.9, 55.8, 19.8.; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 290.0788, naměřeno 290.0788.

3,6-Dimethyl-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 80: světle žluté krystaly (80 %)

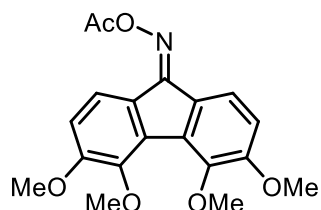


b. t. 132–134 °C (DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.8$, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 157.9, 143.3, 142.8, 142.1,

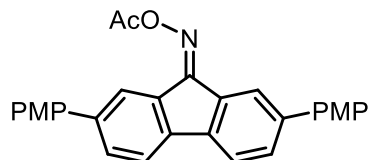
141.5, 132.2, 130.0, 129.07, 129.05, 128.1, 123.1, 121.0, 120.8, 22.04, 21.99, 19.8; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.1176, naměřeno 266.1175.

3,6-Dimethoxy-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 81: tmavě béžový prášek (62 %)

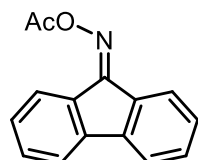
b. t. 150–152 °C (amorfní); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 2.4$, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 2.4$, 1.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 163.3, 163.0, 157.1, 144.4, 142.8, 131.6, 127.8, 124.6, 124.1, 113.7, 113.3, 106.5, 106.4, 55.8 (2C), 19.9.; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320.0893, naměřeno 320.0890.

3,4,5,6-Tetramethoxy-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 82: světle žluté krystaly (68 %)

b. t. 145–147 °C (DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 4H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 158.1, 157.4, 156.4, 145.38, 145.36, 134.3, 132.6, 128.7, 127.2, 125.0, 119.4, 111.5, 111.0, 62.6, 62.5, 56.3 (2C), 19.9; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 380.1105, naměřeno 380.1109.

2,7-Bis(4-methoxyfenyl)-9H-fluoren-9-on-O-acetyloxim, 83: oranžový prášek (53 %)

b. t. 250–252 °C (amorfní); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 – 8.44 (m, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 8H), 7.06 – 6.95 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 159.54, 159.50, 158.0, 141.22, 141.15, 140.8, 139.4, 135.3, 133.1, 132.7, 131.14, 131.07, 130.1, 128.8, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 121.5, 120.5, 120.4, 114.5 (2C), 114.3 (2C), 55.43, 55.39, 19.7; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.1700, naměřeno 450.1700.

9H-Fluoren-9-on-O-acetyloxim, 46: MF: hexan/DCM 1:1 \rightarrow DCM, žlutý prášek (97 %)

b. t. 77–79 °C (amorfní) (lit. 77–78 °C (ether/hexan))⁷³; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dm, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.92 (dm, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (dm, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 7.6$, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.5$, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 157.9, 142.6, 141.3, 134.5, 132.7, 131.8, 130.3, 130.2, 128.6, 128.5, 123.4, 120.4, 120.2, 19.8.

Naměřená data odpovídají hodnotám uvedeným v literatuře.⁷³

4.3. Syntéza derivátů azafluoranthenu

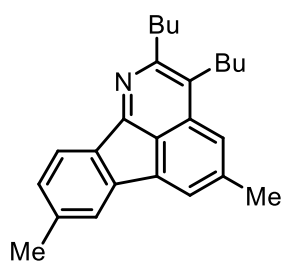
4.3.1. Obecný postup

Do vysušené vialky (10 ml) byl pod argonovou atmosférou přidán AgBF_4 (29.5 mg, 0.15 mmol, 1.5 ekv.), DCE (2 ml) a aktivovaná 3Å molekulová síta (300 mg). Za konstantního probublávání argonem byl přidán katalyzátor $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (3.1 mg, 5 μmol , 5 mol%) a alkyln (Tabulka 4). Po 20 minutách míchání pod argonem byl přidán *O*-acetyloxim (100 μmol), směs znovu přibližně 3 minuty probublávána. Nakonec byla vialka uzavřena a při 100 °C byla směs míchána 21 h. Po vytemperování byla směs zředěna DCM zhruba na 6 ml a byl přidán Na_2CO_3 (1.0 g). Po 1 hodině intenzivního míchání byla směs zfiltrována přes křemelinu a odpařena do sucha. Odpařená reakční směs byla dělena preparativní chromatografií na tenké vrstvě nebo kolonovou flash chromatografií.

Tabulka 4. Množství použitých alkyňů

alkyn	množství	látkové množství	ekv.
okt-4-yn	100 μl	683 μmol	6.8
dec-5-yn	100 μl	554 μmol	5.5
1,2-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)ethyn	41 mg	130 μmol	1.3
1,2-bis(4-(<i>tert</i> -butyloxykarbonyl)fenyl)ethyn	57 mg	147 μmol	1.5

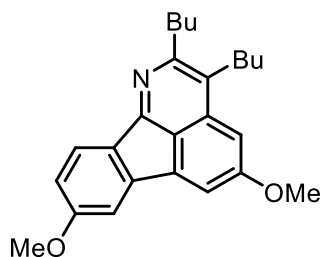
2,3-Dibutyl-5,8-dimethyl-1-azafluoranthén, 88: PTLC: hexan/EA (10:1), žluté



jehlicovité krystaly (44 %, NMR 71 %)

b. t. 81–83 °C (DCM/hexan); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58–7.52 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.06–2.98 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.86–1.76 (m, 2H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.59–1.45 (m, 5H), 1.05–0.96 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 156.5, 142.2, 140.7, 139.3, 138.0, 137.4, 133.0, 129.1, 127.4, 124.4, 122.8, 122.1, 121.7, 121.5, 35.5, 34.3, 33.2, 27.8, 23.4, 23.3, 23.2, 22.0, 14.3, 14.2.; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.2373, naměřeno 344.2377.

2,3-Dibutyl-5,8-dimethoxy-1-azafluoranthen, 89: Flash: hexan → hexan/EA (8:1),



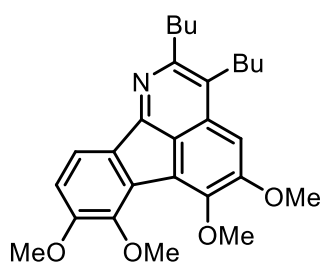
žluté krystaly (55 %, NMR 60 %)

b. t. 149–151 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.04 – 2.93 (m, 4H),

1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 4H), 1.05 – 0.95 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 161.2, 157.6, 156.8, 141.7, 139.1, 133.9, 133.2, 126.4, 122.7, 122.0, 113.0, 112.6, 109.3, 101.5, 56.0, 55.8, 35.6, 33.9, 33.2, 27.8, 23.3, 23.2, 14.3, 14.2; HR ESI-MS spočítáno pro C₂₅H₃₀N [M+H]⁺ 376.2271, naměřeno 376.2269.

2,3-Dibutyl-5,6,7,8-tetramethoxy-1-azafluoranthen, 90: MF: DCM → DCM/EA



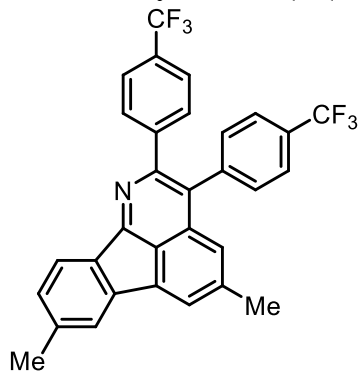
(96:4), žluté krystaly (68 % NMR 89 %)

b. t. 90–92 °C (DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d,

J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.04 – 2.95 (m, 4H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 4H), 1.06

– 0.94 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 155.92, 155.86, 155.3, 147.1, 146.5, 133.7, 131.5, 130.8, 126.0, 125.9, 122.5, 117.6, 111.5, 102.7, 63.6, 62.5, 56.5, 56.3, 35.5, 33.9, 33.2, 27.8, 23.23, 23.15, 14.3, 14.2.; HR ESI-MS spočítáno pro C₂₇H₃₄NO₄ [M+H]⁺ 436.2482, naměřeno 436.2490.

5,8-Dimethyl-2,3-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1-azafluoranthen, 91: PTLC:



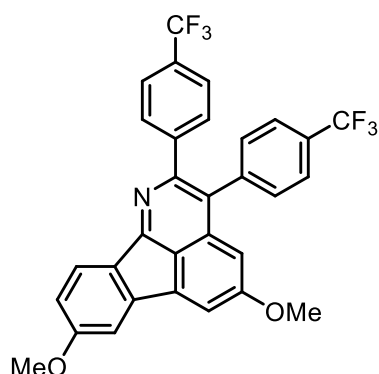
hexan/EA (10:1), žluté krystaly (NMR 50 %)

b. t. 234–236 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (dm, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (bs, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (s, 3H);

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 152.6, 144.7, 144.2, 141.1, 140.9, 140.8, 137.9, 136.6, 132.6, 131.8 (2C), 131.1

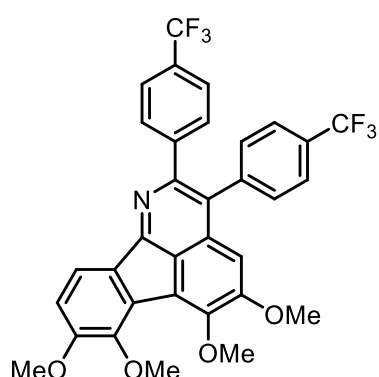
(2C), 129.8 (q, *J* = 32.0 Hz), 129.6, 129.5 (q, *J* = 32.4 Hz), 128.2, 125.4 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 125.0 (q, *J* = 3.9 Hz, 2C), 124.7, 124.32 (d, *J* = 272.0 Hz), 124.26 (d, *J* = 272.4 Hz), 123.5, 123.4, 123.2, 122.6, 23.2, 22.1; HR ESI-MS spočítáno pro C₃₁H₂₀F₆N [M+H]⁺ 520.1494, naměřeno 520.1496.

5,8-Dimethoxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1-azafluoranthén, 92: sytě žlutý

prášek (NMR ~15–20 %)

b. t. 260–264 °C (DCM); ^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6) δ 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 6H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 552.1393, naměřeno 552.1406.

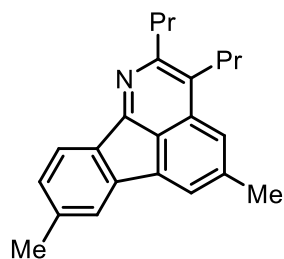
Kvůli velmi malé rozpustnosti produktu **92** nebylo možné změřit ^{13}C NMR spektra, která by ukázala všechny příslušné kvarterní uhlíky.

5,6,7,8-Tetramethoxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1-azafluoranthén, 93: MF:

hexan → hexan/EA (81:19), žlutooranžové krystaly (NMR ~40 %)

b. t. 272–274 °C (DCM); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 158.2,

156.2, 152.2, 148.5, 146.7, 144.8, 141.2, 132.7, 132.0, 131.7 (2C), 131.0 (2C), 130.9, 130.7, 129.8 (q, $J = 32.0$ Hz), 129.4 (q, $J = 32.0$ Hz), 126.9, 125.9, 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 124.9 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 124.3 (q, $J = 271.6$ Hz), 124.2 (q, $J = 272.4$ Hz), 118.7, 111.8, 103.8, 63.6, 62.6, 56.6, 56.4; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 612.1604, naměřeno 612.1604.

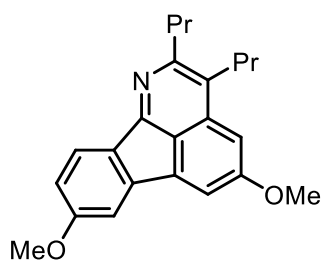
2,3-Dibutyl-5,8-dimethyl-1-azafluoranthén, 94: PTLC: hexan/EA (10:1), žluté

krystaly (13 %, NMR 15 %)

b. t. 86–88 °C (DCM); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.11 – 1.05 (m, 6H);

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 156.3, 142.3, 140.7, 139.4, 138.0, 137.3, 133.1, 129.1, 127.3, 124.4, 122.8, 122.2, 121.8, 121.6, 37.7, 30.1, 25.4, 24.2, 23.3, 22.0, 14.7, 14.5; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.2060, naměřeno 316.2060.

5,8-Dimethoxy-2,3-dipropyl-1-azafluoranthén, 95: Flash: hexan → hexan/EA (6,7:1),



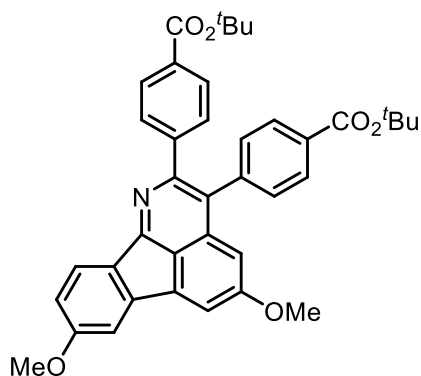
světle žluté jehlicovité krystaly (77 %, NMR 86 %)

b. t. 155–157 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.02 – 2.93 (m, 4H),

1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 161.2, 157.7, 156.7, 141.7, 139.1, 134.0, 133.2, 126.3, 122.7, 122.0, 113.0, 112.6, 109.3, 101.6, 56.1, 55.8, 37.8, 30.1, 25.0, 24.2, 14.7, 14.5; HR ESI-MS spočítáno pro C₂₅H₃₀N [M+H]⁺ 348.1958, naměřeno 348.1958.

5,8-Dimethoxy-2,3-bis(4-(*tert*-butylkarbonyl)fenyl)-1-azafluoranthén, 96: PTLC:



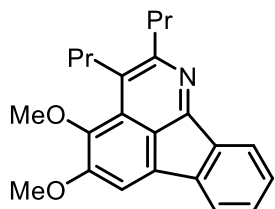
hexan/EA (5:1), světle oranžové krystaly (NMR ~ 40 %)

b. t. 243–245 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dm, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (dm, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (dm, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dm, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (dd,

J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.59 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 165.8, 164.5, 161.9, 159.7, 153.7, 145.5, 142.0, 141.8, 138.9, 133.8, 132.5, 131.3, 131.0, 130.8, 130.6, 129.5, 129.1, 128.1, 125.9, 123.6, 122.2, 114.6, 113.4, 113.2, 109.6, 107.2, 102.7, 81.5, 81.1, 56.1, 55.9, 55.9, 28.4 (6C); HR ESI-MS spočítáno pro C₃₉H₃₈NO₆ [M+H]⁺ 616.2694, naměřeno 616.2691.

2,3-Dipropyl-4,5-dimethoxy-1-azafluoranthén, 97a: PTLC: hexan/EA (5:1), žluté



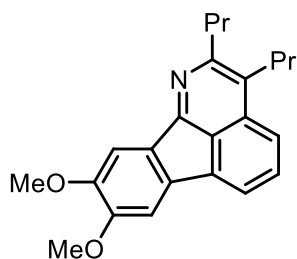
krystaly (NMR 68 %)

b. t. 106–108 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.22 – 3.13 (m, 2H), 3.07 –

2.98 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.15 – 1.05 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 157.1, 155.1, 145.3, 139.75, 139.67, 133.9, 129.3, 128.0, 127.9, 125.2, 121.9, 121.7, 121.0, 109.5, 61.4, 57.3, 37.7, 31.9, 25.7, 24.3, 15.0, 14.6; HR ESI-MS spočítáno pro C₂₃H₂₆NO₂ [M+H]⁺ 348.1958, naměřeno 348.1952.

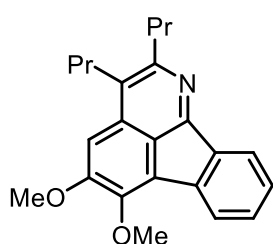
2,3-Dipropyl-8,9-dimethoxy-1-azafluoranthén, 97b: PTLC: hexan/EA (5:1), oranžové



krystaly (NMR 9 %)

b. t. 102–104 °C (DCM/hexan); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.06 – 2.96 (m, 4H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.14 – 1.03 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 156.0, 150.2, 149.7, 137.9, 133.7, 132.6, 132.5, 131.8, 127.5, 125.4, 122.8, 118.6, 105.7, 105.6, 56.5, 56.3, 37.6, 30.1, 25.5, 24.2, 14.6, 14.5; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.1958, naměřeno 348.1958.

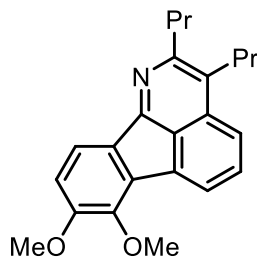
2,3-Dipropyl-5,6-dimethoxy-1-azafluoranthén, 98a: PTLC: hexan/ Et_2O (10:1), světle



žluté krystaly (NMR 26 %)

b. t. 131–132 °C (DCM/hex); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 – 8.04 (m, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.05 – 2.96 (m, 4H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 156.5, 156.1, 146.7, 139.7, 138.3, 130.8, 129.2, 128.2, 127.1, 126.8, 124.7, 122.1, 121.7, 102.8, 61.4, 56.4, 37.7, 30.3, 25.1, 24.2, 14.7, 14.5; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.1958, naměřeno 348.1959.

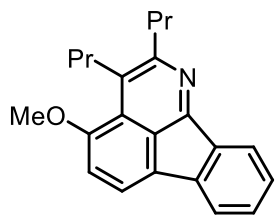
2,3-Dipropyl-7,8-dimethoxy-1-azafluoranthén, 98b: PTLC: hexan/ Et_2O (10:1), žluté



krystaly (NMR 49 %)

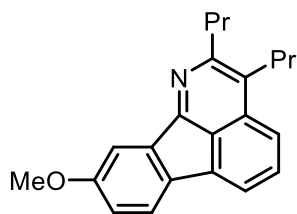
b. t. 116–118 °C (DCM/hexan); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.78 (dm, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.07 – 2.97 (m, 4H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.12 – 1.03 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 156.1, 154.7, 146.3, 136.0, 133.1, 133.0, 132.9, 132.1, 127.1, 125.9, 123.2, 122.7, 118.1, 111.7, 60.5, 56.3, 37.6, 30.1, 25.4, 24.2, 14.7, 14.5; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.1958, naměřeno 348.1957.

2,3-Dipropyl-4-methoxy-1-azafluoranthén, 99a: PTLC: hexan/Et₂O (10:1), žluté jehlicovité krystaly (NMR 59 %)



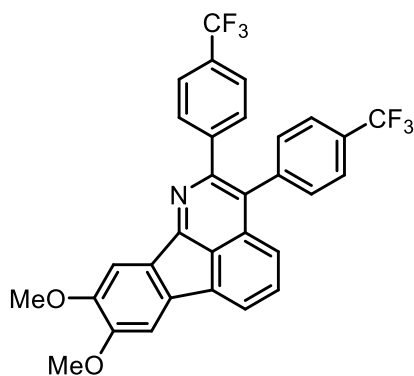
b. t. 131–132 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.14 – 1.05 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.2, 157.1, 156.8, 140.0, 139.0, 129.7, 129.14, 129.13, 127.08, 127.06, 125.7, 121.8, 120.9, 120.8, 109.7, 56.0, 37.8, 32.4, 25.4, 24.3, 14.9, 14.5; HR ESI-MS spočítáno pro C₂₂H₂₄NO [M+H]⁺ 318.1852, naměřeno 318.1855.

2,3-Dipropyl-9-methoxy-1-azafluoranthén, 99b: PTLC: hexan/Et₂O (10:1), oranžové krystaly (NMR 23 %)

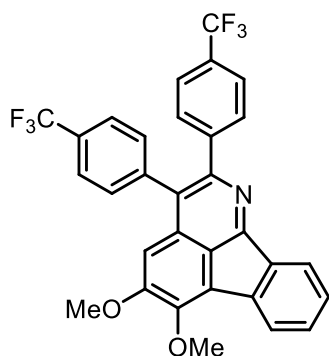


b. t. 110–112 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.3, 2.8 Hz, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10 – 2.99 (m, 4H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.13 – 1.04 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 158.4, 156.3, 141.5, 137.9, 133.1, 133.0, 132.1, 128.6, 126.0, 122.8, 122.3, 118.6, 115.3, 107.4, 55.9, 37.6, 30.2, 25.5, 24.2, 14.7, 14.5; HR ESI-MS spočítáno pro C₂₂H₂₄NO [M+H]⁺ 318.1852, naměřeno 318.1849.

8,9-Dimethoxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1-azafluoranthén, 100b: PTLC:



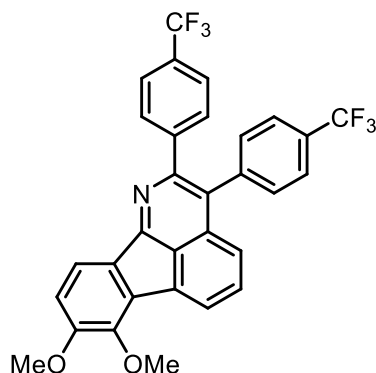
hexan/EA (10:1), oranžové krystaly (NMR 35%)
 b. t. 237–238 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 3H), 7.53 (s, 4H), 7.42 – 7.35 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 152.4, 151.3, 150.1, 144.5, 140.7, 137.9, 134.4, 133.3, 132.1, 131.9 (2C), 131.7, 131.0 (2C), 129.8 (q, *J* = 32.4 Hz), 129.7 (q, *J* = 32.4 Hz), 128.4, 125.8, 125.4 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 125.1 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 124.4, 124.3 (q, *J* = 272.0 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.4 Hz) 120.5, 106.2, 106.0, 56.5, 56.4; HR ESI-MS spočítáno pro C₃₁H₂₀F₆NO₂ [M+H]⁺ 552.1393, naměřeno 552.1385.

5,6-Dimethoxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1-azafluoranthen, 101a: PTLC:

hexan/EA (10:1), tmavě žluté krystaly (NMR 24 %)

b. t. 216–218 °C (DCM/hexan); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dm, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.07 (dm, $J = 7.5$ Hz, 0H), 7.64 (dm, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (s, 4H), 7.48 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.40 (dm, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 158.8, 152.4, 148.0, 144.8,

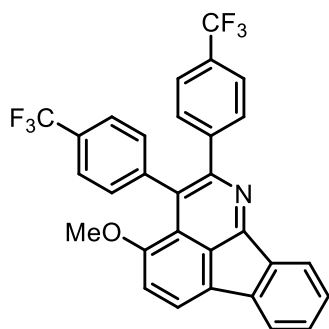
141.1, 138.9, 138.7, 131.7 (2C), 131.0 (2C), 130.5, 130.3, 129.8 (q, $J = 32.8$ Hz), 129.5 (q, $J = 32.0$ Hz), 128.7, 127.9, 126.6, 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 125.00, 124.98 (q, $J = 3.7$ Hz, 2C), 124.3 (q, $J = 272.0$ Hz), 124.2 (q, $J = 272.0$ Hz), 122.5, 103.9, 61.5, 56.5; HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 552.1393, naměřeno 552.1406.

7,8-Methoxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1-azafluoranthen, 101b: PTLC:

hexan/EA (10:1), žluté krystaly (NMR 44 %)

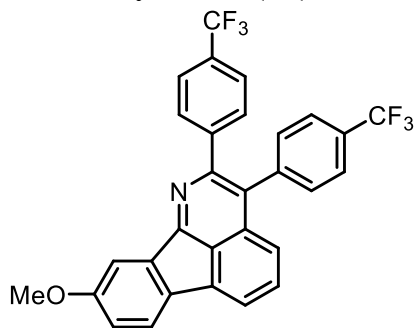
b. t. 248–250 °C (DCM/hexan); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 6.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),

4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 155.6, 152.4, 146.5, 144.6, 140.8, 136.0, 133.6, 133.5, 132.5, 132.0, 131.9 (2C), 131.1 (2C), 129.8 (q, $J = 32.8$ Hz), 129.6 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.1, 126.2, 125.4 (q, $J = 3.7$ Hz, 2C), 125.0 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 124.7, 124.4, 124.3 (q, $J = 272.0$ Hz), 124.2 (q, $J = 272.0$ Hz), 119.1, 112.0, 60.6, 56.3. HR ESI-MS spočítáno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 552.1393, naměřeno 552.1390.

4-Methoxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1-azafluoranthen, 102a: PTLC:hexan/Et₂O (10:1), žlutooranžové krystaly (NMR 55 %)

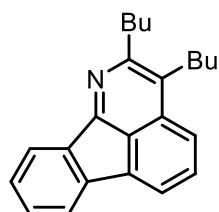
b. t. 184–186 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (dm, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.77 (dm, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.37 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dm, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 157.8, 153.3, 144.8, 143.4,

140.7, 138.3, 131.4 (2C), 131.0 (2C), 130.5, 129.7, 129.2 (q, *J* = 32.4 Hz), 129.0 (q, *J* = 32.6 Hz), 127.9, 127.6, 127.0, 124.75 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 124.73, 124.3 (q, *J* = 272.0 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.4 Hz), 124.1 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 123.1, 122.7, 121.2, 111.1, 55.8; HR ESI-MS spočítáno pro C₃₀H₁₈F₆NO [M+H]⁺ 522.1287, naměřeno 522.1281.

9-Methoxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1-azafluoranthen, 102b: PTLC:hexan/Et₂O (10:1), žluté krystaly (NMR 18 %)

b. t. 211–213 °C (DCM/hexan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.8 – 7.7 (m, 3H), 7.7 – 7.6 (m, 3H), 7.5 (s, 4H), 7.4 – 7.4 (m, 3H), 7.0 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.1,

160.9, 152.5, 144.5, 140.7, 140.6 (2C), 133.6, 133.4, 132.6, 131.8 (2C), 131.0 (2C), 129.9 (q, *J* = 32.8 Hz), 129.7 (q, *J* = 32.8 Hz), 129.3, 126.3, 125.4 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 125.1 (q, *J* = 3.7 Hz, 2C), 124.27 (q, *J* = 272.0 Hz), 124.19 (q, *J* = 272.0 Hz), 123.8, 123.3, 120.3, 116.5, 108.2, 56.0; HR ESI-MS spočítáno pro C₃₀H₁₈F₆NO [M+H]⁺ 522.1287, naměřeno 522.1285.

2,3-Dibutyl-1-azafluoranthen, 103: žluté krystaly (NMR 84 %)

b. t. 80 °C (amorfní); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.73 (dd, *J* = 6.8, 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 4H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m,

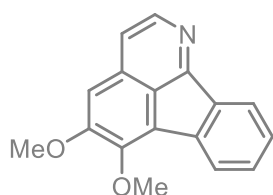
2H), 1.60 – 1.45 (m, 4H), 1.05 – 0.96 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 156.6, 140.4, 139.5, 137.8, 133.0, 131.9, 129.3, 128.6, 128.3, 125.4, 123.4, 121.9, 119.5, 35.5, 34.4, 33.2, 29.9, 27.9, 23.4, 23.2, 14.3, 14.2; HR ESI-MS spočítáno pro C₂₃H₂₆N [M+H]⁺ 316.2060, naměřeno 316.2058.

5. Shrnutí

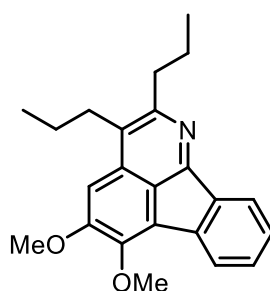
Úkolem mé diplomové práce bylo aplikovat naši dříve vyvinutou metodologii C–H aktivační/anelační sekvence na přípravu polysubstituovaných derivátů azafluoranthenu strukturně podobných přírodním látkám. Na začátku projektu jsem provedl retrosyntetickou analýzu, ze které vyplynula nejschůdnější cesta k přípravě výchozích látek, substituovaných *O*-acetylfluorenon-oximů. Následně jsem připravil příslušně substituované substráty **77–83** z výchozích benzaldehydů **42** a **55** a difenylketonů **73** a **74** podle postupů známých z literatury.

Prvotní experimenty ukázaly problémy s reprodukovatelností dosažených výsledků. Ty jsem vyřešil dodatečnou optimalizací reakčních podmínek, konkrétně použitím interního sušidla (3Å molekulová síta) a použitím jiné báze při zpracování reakce (Na₂CO₃). Následně jsem reakcemi se symetrickými výchozími látkami bez větších obtíží připravil devět nových polysubstituovaných derivátů azafluoranthenu s methoxyskupinami (případně methylskupinami) na kruzích **A** a **D** v dobrých výtěžcích (**88–96**). Následně jsem provedl reakce jak na směsích konfiguračních izomerů nesymetrických substrátů **77–79**, tak na jejich čistých izomerech a připravil jsem takto jedenáct dalších derivátů azafluoranthenu opět s methoxysubstituovanými kruhy **A** nebo **D** (**97–102**). Výsledky reakcí jednotlivých izomerů ukazují sice jejich rozdílnou reaktivitu, nicméně poskytují téměř vždy směs příslušných produktů. Nelze tedy vycházet z čistých izomerů s cílem připravit konkrétní produkt. Lze ale získat oba typy polysubstituovaných azafluoranthenu najednou a ty efektivně separovat.

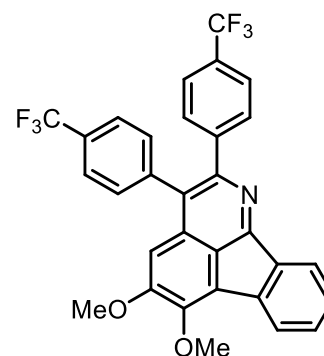
Na závěr lze konstatovat, že přípravou dialkyl derivátu **98a** a diaryl derivátu **101a** jsem potvrdil využitelnost této metody k přípravě derivátů odvozených od přírodních azafluoranthenu, v tomto případě triclisinu (**2**).



2, triclisine



98a



101a

6. Poděkování

Na závěr bych rád poděkoval svému školiteli RNDr. Davidu Nečasovi, Ph.D. za konstruktivní a trpělivé vedení mé diplomové práce. Dále pak profesoru RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za veškeré konzultace k projektu. V neposlední řadě děkuji RNDr. Simoně Petrželové za měření a analýzu 600 MHz NMR spekter, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. a Ivaně Koppové za rychlé měření a zpracování HRMS spekter. Nakonec bych chtěl poděkovat kamarádům a rodině za podporu během celého studia.

7. Literatura

- (1) Cava, M. P.; Buck, K. T.; DaRocha, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (16), 5931–5931.
- (2) Morita, H.; Matsumoto, K.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1993**, *41* (7), 1307–1308.
- (3) Feng, X.-L.; Li, H.-B.; Gao, H.; Huang, Y.; Zhou, W.-X.; Yu, Y.; Yao, X.-S. *Magn. Reson. Chem.* **2016**, *54* (5), 396–399.
- (4) Wang, X.-J.; Zhang, Q.; Peng, Y.-R.; Li, L.; Qu, J.; Liu, Y.-B.; Xu, S.; Ma, S.-G.; Li, Y.; Zou, Z.-M.; Wang, R.-B.; Yu, S.-S. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2019**, *21* (3), 217–226.
- (5) Ren, W.; Wu, H.; Tian, Z.; Zhang, W.; Dong, W.; Jiang, H.; Liu, Y. *Biochem. Syst. Ecol.* **2021**, *94*, 104189.
- (6) Swaffar, D.; Holley, C.; Fitch, R.; Elkin, K.; Zhang, C.; Sturgill, J.; Menachery, M. *Planta Med.* **2012**, *78* (03), 230–232.
- (7) Yan, M.-H.; Cheng, P.; Jiang, Z.-Y.; Ma, Y.-B.; Zhang, X.-M.; Zhang, F.-X.; Yang, L.-M.; Zheng, Y.-T.; Chen, J.-J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71* (5), 760–763.
- (8) Srivastava, A. K.; Pandey, A. K.; Jain, S.; Misra, N. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *136*, 682–689.
- (9) Priya, K.; Manandhar, S.; Sankhe, R.; Setty, M. M.; Babu, U.; Pai, S. R. *Pharm. Sci.* **2021**, 1.
- (10) Fernández, L.; Reviglio, A. L.; Heredia, D. A.; Morales, G. M.; Santo, M.; Otero, L.; Alustiza, F.; Liaudat, A. C.; Bosch, P.; Larghi, E. L.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Heliyon* **2021**, *7* (3), e06436.
- (11) Ma, Y.; Jia, Q.; Wang, P.; Cheng, X.; Kang, Y. *Chem. Biodivers.* **2015**, *12* (2), 284–288.
- (12) Campbell, N.; Reid, K. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4.
- (13) Patel, H. A.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1983**, *61* (1), 7–13.
- (14) Boger, D. L.; Brotherton, C. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (21), 4050–4055.
- (15) Menachery, M. D.; Muthler, C. D.; Buck, K. T. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50* (4), 726–729.
- (16) Banwell, M. G.; Hamel, E.; Ireland, N. K.; Mackay, M. F.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1993**, No. 16, 1905–1911.
- (17) Fu, J.-M.; Zhao, B.-P.; Sharp, M. J.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1994**, *72* (1), 227–236.
- (18) Molina, P.; Garcia-Zafra, S.; Fresneda, P. M. *Synlett* **1995**, *1995* (01), 43–45.
- (19) Ramana, M. M. V.; Sharma, R. H.; Parihar, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (25), 4385–4386.
- (20) Silveira, C. C.; Larghi, E. L.; Mendes, S. R.; Bracca, A. B. J.; Rinaldi, F.; Kaufman, T. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (27), 4637–4645.
- (21) Ponnala, S.; Harding, W. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (6), 1107–1115.
- (22) Khunnawutmanotham, N.; Sahakitpichan, P.; Chimnoi, N.; Techasakul, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (28), 6324–6332.
- (23) Vargas, D.; Larghi, E.; Kaufman, T. *Synthesis* **2019**, *51* (09), 2030–2038.
- (24) Segawa, Y.; Maekawa, T.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (1), 66–81.
- (25) Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (10), 2900–2936.
- (26) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (4), 2192–2452.

-
- (27) Murali, K.; Machado, L. A.; Carvalho, R. L.; Pedrosa, L. F.; Mukherjee, R.; Da Silva Júnior, E. N.; Maiti, D. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (49), 12453–12508.
- (28) Shang, X.-F.; Yang, C.-J.; Morris-Natschke, S. L.; Li, J.-C.; Yin, X.-D.; Liu, Y.-Q.; Guo, X.; Peng, J.-W.; Goto, M.; Zhang, J.-Y.; Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **2020**, *40* (6), 2212–2289.
- (29) Wang, D.; Qin, L.; Jing, C.; Wang, G.; Zhou, H.; Deng, P.; Zhang, S.; Wang, Y.; Ding, Y.; Zhang, Z.; Wu, Z.; Liu, Y. *Bioorganic Chem.* **2024**, *145*, 107252.
- (30) Yoshida, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2011**, *40* (10), 1140–1142.
- (31) Shih, W.-C.; Teng, C.-C.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Chem. – Asian J.* **2012**, *7* (2), 306–313.
- (32) Chinnagolla, R. K.; Pimparkar, S.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 3032–3035.
- (33) Kornhaaß, C.; Li, J.; Ackermann, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (20), 9190–9198.
- (34) Gerfaud, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (3), 572–577.
- (35) Jiao, P.; Zhong, H.; Huang, J. *N. Y.* **2013**, *7*.
- (36) Sen, M.; Kalsi, D.; Sundararaju, B. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (44), 15529–15533.
- (37) Sun, B.; Yoshino, T.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (44), 12968–12972.
- (38) Muralirajan, K.; Kuppasamy, R.; Prakash, S.; Cheng, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (5), 774–783.
- (39) Lin, W.; Hu, X.-X.; Zhuang, C.-W.; Wang, Y.-Z. *Tetrahedron* **2019**, *75* (22), 3015–3023.
- (40) Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (24), 9359–9364.
- (41) Fukutani, T.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2009**, No. 34, 5141.
- (42) Too, P. C.; Wang, Y.-F.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2010**, *12* (24), 5688–5691.
- (43) Zheng, L.; Ju, J.; Bin, Y.; Hua, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (13), 5794–5800.
- (44) Zhang, X.; Chen, D.; Zhao, M.; Zhao, J.; Jia, A.; Li, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (5), 719–723.
- (45) Too, P. C.; Chua, S. H.; Wong, S. H.; Chiba, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (15), 6159–6168.
- (46) Webb, N. J.; Raw, S. A.; Marsden, S. P. *Tetrahedron* **2018**, *74* (38), 5200–5205.
- (47) Liu, B.; Hu, F.; Shi, B.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (11–12), 2688–2696.
- (48) Hyster, T. K.; Rovis, T. *Chem Commun* **2011**, *47* (43), 11846–11848.
- (49) Zhao, D.; Lied, F.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (7), 2869.
- (50) Mishra, K.; Pandey, A. K.; Singh, J. B.; Singh, R. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (26), 6328–6336.
- (51) Wertz, S.; Leifert, D.; Studer, A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (4), 928–931.
- (52) Shi, Z.; Glorius, F. *Chem Sci* **2013**, *4* (2), 829–833.
- (53) Gandeepan, P.; Hung, C.-H.; Cheng, C.-H. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (75), 9379.
- (54) Jebli, N.; Arfaoui, Y.; Van Hecke, K.; Cavalier, J.-F.; Touil, S. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1229*, 129634.
- (55) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2010**, *12* (3), 532–535.
- (56) Das Adhikari, G. K.; Chebolu, R.; Ravikumar, P. C. *ACS Omega* **2020**, *5* (37), 24033–24044.
- (57) Tang, R.-J.; Milcent, T.; Crousse, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (2), 930–938.
- (58) Park, K. H. (Kenny); Chen, R.; Chen, D. Y.-K. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (10), 7031–7037.
- (59) Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (14), 2356–2360.

-
- (60) Schweinfurth, D.; Zalibera, M.; Kathan, M.; Shen, C.; Mazzolini, M.; Trapp, N.; Crassous, J.; Gescheidt, G.; Diederich, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (37), 13045–13052.
- (61) Freeman, D. M. E.; Musser, A. J.; Frost, J. M.; Stern, H. L.; Forster, A. K.; Fallon, K. J.; Rapidis, A. G.; Cacialli, F.; McCulloch, I.; Clarke, T. M.; Friend, R. H.; Bronstein, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (32), 11073–11080.
- (62) Zhang, X.; Ji, X.; Su, R.; Weeks, B. L.; Zhang, Z.; Deng, S. *ChemPlusChem* **2013**, *78* (7), 703–711.
- (63) Reddy, C. R.; Ajaykumar, U.; Patil, A. D.; Ramesh, R. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21* (31), 6379–6388.
- (64) Cong, X.; Tang, H.; Zeng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (45), 14367–14372.
- (65) Tummatorn, J.; Krajangsri, S.; Norseeda, K.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (28), 5077–5081.
- (66) Zhang, Y.; Zhang, J.; Hu, B.; Ji, M.; Ye, S.; Zhu, G. *Org. Lett.* **2018**, *20* (10), 2988–2992.
- (67) Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Kunz, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (39), 9205–9209.
- (68) Yuan, M.-S.; Wang, D.-E.; Xue, P.; Wang, W.; Wang, J.-C.; Tu, Q.; Liu, Z.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Mater.* **2014**, *26* (7), 2467–2477.
- (69) Ravi Kumar, D.; Satyanarayana, G. *Org. Lett.* **2015**, *17* (23), 5894–5897.
- (70) Suau, R.; López-Romero, J. M.; Rico, R. *Tetrahedron* **1997**, *53* (42), 14397–14410.
- (71) Kishore, R.; Priya, S. S.; Sudhakar, M.; Venu, B.; Venugopal, A.; Yadav, J.; Kantam, M. L. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5* (6), 3363–3367.
- (72) Zhang, H.; Wei, Z.; Zhang, A. H.; Yu, S. *Org. Lett.* **2020**, *22* (18), 7315–7320.
- (73) Liu, S.; Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2007**, *9* (10), 1947–1950.