

## Abstrakt

Fosfor je biogenní prvek a je klíčový v moderní organické syntéze a medicíně. Asymetrická katalýza reakcí organickými molekulami na bázi chirálních fosfátů (bez přítomnosti kovu) je rychle se vyvíjejícím oborem podobně jako proléčiva na bázi fosforu. Fosfor je také široce využíván v průmyslu, je např. součástí pesticidů nebo potravinářských přísad. Mnoho z výše uvedených sloučenin nese chirální centrum na atomu fosforu. Je tedy důležité určit jejich strukturu a stereochemii, protože ta předurčuje jejich fyzikálně-chemické vlastnosti. Pro stereochemickou analýzu je standardní metodou NMR spektroskopie, obvykle založená na izotopech  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  nebo  $^{31}\text{P}$ .  $^{31}\text{P}$  NMR spektroskopie může být také efektivně využita pro monitorování reakcí, protože  $^{31}\text{P}$  NMR spektra jsou méně komplikovaná než  $^1\text{H}$ , zároveň je však  $^{31}\text{P}$  citlivější než  $^{13}\text{C}$ .

V této práci jsem použila  $^{31}\text{P}$  NMR spektroskopii ke sledování fragmentace fosfátových self-imolativních (SI) spojek iniciované světlem. Po osvětlení fosfátové spojky podléhají intramolekulární cyklizaci následně vedoucí k uvolnění léčiva. Studovala jsem sérii nově navržených spojek proléčiv nesoucích dvě odstupující skupiny.  $^{31}\text{P}$  NMR s *in situ* ozařováním nám umožnilo sledovat průběh reakce v reálném čase, a navíc zachytit i metastabilní produkty. Jednoznačně jsme rozlišili, která odstupující skupina byla uvolněna přednostně, a vytvořili jsme strukturně-aktivitní studii. To nakonec vedlo k návrhu nových tříd SI spojek vhodných pro uvolňování léčiv na bázi aminů, které obvykle hůře prostupují přes buněčnou membránu. Pomocí nových fosfátových spojek jsme úspěšně uvolnili řadu aminů. Díky pečlivé analýze NMR dat jsem odhalila alternativní cestu rozkladu spojek obsahujících P-NH-R uskupení, což by mohlo být zaměněno za úspěšné uvolnění aminu. Tyto výsledky vedly k hledání nových reakčních podmínek, za kterých tento nežádoucí přesmyk neproběhl.

Během studií SI jsme nenašli žádný jasný trend mezi parametry  $^{31}\text{P}$  NMR a molekulární geometrií, např. *J*-interakce vs. počet chemických vazeb mezi interagujícími jádry, jak je obvyklé v  $^1\text{H}$  NMR spektroskopii. Například skalární interakce přes dvě vazby ( $^2J_{\text{C-P}}$ -interakce) jsou často menší než ty přes tři vazby ( $^3J_{\text{C-P}}$ -interakce) atd. Proto jsem se rozhodla prozkoumat, jak mohou  $^{31}\text{P}$  NMR parametry přispět ke stereochemické analýze.

Pro  $^{31}\text{P}$  NMR studie byly navrženy modelové malé molekuly se stereogenním centrem na atomu fosforu. Tyto látky byly připraveny jako čisté diastereoizomery.  $^{31}\text{P}$  NMR parametry byly použity ke studiu relativní konfigurace a konformace modelových sloučenin. Stereochemickou studii se zapojením  $^{31}\text{P}$  parametrů jsme doplnili kvantově-chemickými výpočty a důkladnou konformační analýzou. Analýza na bázi  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$  *J*-interakcí jednoznačně určila relativní konfiguraci rigidních molekul, zatímco analýza reziduálních dipolárních interakcí (RDC) se zapojením  $^{31}\text{P}$  interakcí neposkytla jednoznačné výsledky. To může být způsobeno nedostatečným popisem konformačních rovnováh s využitím struktur energetického minima. Použili jsme tedy molekulární dokování a vygenerovali nový soubor konformerů v přítomnosti orientujícího média. Tento přístup zlepšil výsledky pro mírně flexibilní molekuly, ale ne pro ty

rigidní. To ukazuje, že rigidní molekuly nezaujímají významně odlišnou konformaci po interakci s orientujícím médiem ve srovnání s mírně flexibilními molekulami. Pro flexibilnější molekuly jsme použili metodu molekulární dynamiky s využitím NMR parametrů jako omezení molekulárního pohybu během simulace, MDOC. MDOC významně zlepšil výsledky analýzy – určil relativní konfiguraci flexibilních molekul. Vysoce flexibilní molekuly s velmi málo omezeným pohybem však zůstávají problémem, který vyžaduje pozornost a další vývoj metodologie NMR.