

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Syntéza tetramethyl[5]helquatu

Pavel Švec

České Budějovice 2010

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

2009 / 2010

Obor: 03 – Chemie

Syntéza tetramethyl[5]helquatu

- Autor:** Pavel Švec
Matice školské 191/16, České Budějovice 7, 370 01
- Škola:** Gymnázium, České Budějovice, Jírovцова 8, 371 61
- Konzultant:** Mgr. Filip Teplý, PhD.
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Praha
- Místo vypracování:** Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Praha

České Budějovice 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci vypracoval samostatně, použil jsem pouze podklady citované v práci a uvedené v příloženém seznamu a postup při zpracování práce je v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění.

V Českých Budějovicích dne 16. 4. 2010

podpis:.....

Poděkování

Rád bych poděkoval konzultantovi práce Mgr. Filipu Teplému, PhD. za ochotu, trpělivost a velké množství věnovaného času. Dále bych chtěl poděkovat jeho vědecké skupině za pomoc a příjemné pracovní prostředí.

Anotace

Práce popisuje třístupňovou přípravu tetramethyl[5]helquatu, který je reprezentantem nové rodiny helikálních dikationtů. Sonogashirův coupling, biskvarternizace a klíčová [2+2+2] cykloizomerace vede k cílové látce bez nutnosti použití chromatografie při purifikacích. Syntetická cesta vedoucí k těmto látkám je tak velmi praktická a krátká. Jelikož jsou jak viologeny tak heliceny zajímavé strukturní rodiny s perspektivními aplikacemi, zasluhují si i helquaty do budoucna podrobné studium (např. výzkum biologické aktivity a fluorescenčního chování). Výsledky předkládané práce budou využity při plánované syntéze tetramethyl[5]helquatu v multigramovém měřítku pro další plánované studium této látky.

Klíčová slova: tetramethyl[5]helquat, heliceny, viologeny, Sonogashirův coupling, N,N'-biskvarternizace, [2+2+2] cykloizomerace

OBSAH

1 Úvod	7
1.1 Strukturní původ helquatů	7
1.1.1 Heliceny	7
1.1.2 Viologeny	9
1.1.3 Helquaty	10
1.2 Použité reakce	12
1.2.1 Sonogashirův coupling	12
1.2.2 [2+2+2] Cykloadice	13
2 Cíl práce	16
3 Výsledky a diskuse	18
3.1 Příprava výchozí látky	18
3.2 Sonogashirův coupling	19
3.3 N,N'-Biskvarternizace	20
3.4 [2+2+2] Cykloizomerace	21
4 Závěr	23
5 Experimentální část	24
5.1 Obecné podmínky	24
5.2 Procedury a charakterizace	25
6 Seznam symbolů	31
7 Seznam literatury	33

1 ÚVOD

Práce popisuje třístupňovou přípravu tetramethyl[5]helquatu, který je reprezentantem nové rodiny helikálních dikationtů.

V první části úvodu se zaměřím na zasazení těchto nových látek do širšího strukturního kontextu. Ve druhé části se v obecnější rovině zmíním o Sonogashirově couplingu a [2+2+2] cykloizomeraci, tedy klíčových reakcích, které jsem pro syntézu helquatů využil.

1.1 Strukturní původ helquatů

1.1.1 Heliceny

Heliceny jsou aromatické sloučeniny sestávající z ortho-kondezovaných benzenových jader. Název konkrétního helicenu se vytváří násobící předponou udávající počet kruhů. Systém tvořený pěti aromatickými kruhy se nazývá pentahelicen ([5]helicen), systém se šesti kruhy se nazývá hexahelicen ([6]helicen) atd. Pokud se v molekule vyskytuje heteroatom, mluvíme o tzv. heterohelicenech.

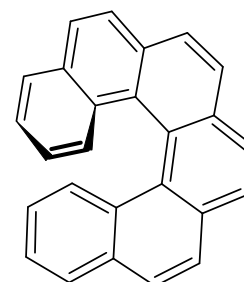


Schéma 1: Hexahelicen

Vzhledem ke sterickému pnutí mezi sousedními atomy na koncových jádrech, heliceny nemají planární uspořádání, které je jinak typické pro aromatické molekuly. Heliceny tak vytváří šroubovicovou strukturu, která může být pravotočivá nebo levotočivá. Přestože helicen nemá žádný asymetrický atom uhlíku, molekula je díky svému uspořádání chirální – pravotočivá šroubovice není ztotožnitelná s levotočivou. Konfiguraci šroubovice určíme následovně: představíme si helicen ve směru osy helixu, pokud se od bližšího konce směrem ke vzdálenějšímu konci molekuly pohybujeme po směru hodinových ručiček, jedná se o *P* enantiomer, jestliže postupujeme proti směru hodinových ručiček, jedná se o *M* enantiomer. Heliceny jsou tedy zajímavými molekulovými systémy, mají poměrně rozsáhlý delokalizovaný π -elektronový systém a zároveň je molekula jako celek chirální. Díky tomu mají heliceny neobvyklé vlastnosti, které by se mohly uplatnit v enantioselektivní katalýze,

nelineární optice, molekulární elektronice nebo dalších odvětvích výzkumu. Heliceny stáčí rovinu polarizovaného světla a mají obrovské specifické rotace, specifická rotace pro (*P*)-hexahelicen v chloroformovém roztoku je $[\alpha]_D = 3640$ (cit. 1), pro porovnání specifická rotace sacharosy ve vodě je $[\alpha]_D = 66,47$.

Heliceny mohou podléhat termické racemizaci, to znamená, že *P*-helix může díky tepelnému pohybu přecházet v *M*-helix a naopak. Proto je obvykle žádoucí konstruovat heliceny s pokud možno co nejvyšší energetickou bariérou racemizace. Aktivační energie racemizace je pro pentahelicen pouze $\Delta G_{293}^\ddagger = 101 \text{ kJ mol}^{-1}$ (cit. 1), což odpovídá poločasu racemizace 15 h při 25 °C, naproti tomu hexahelicen s aktivační energií $\Delta G_{300}^\ddagger = 151,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ už je za laboratorní teploty dostatečně stabilní.

Pentahelicen byl připraven roku 1933 jako první zástupce helicenu a první syntéza neracemického helicenu, konkrétně hexahelicenu byla provedena v roce 1956 Newmanem et al.². V šedesátých a sedmdesátých letech dvacátého století byla vyvinuta fotochemická syntéza (oxidativní fotocyklizace), která umožnila preparaci doposud nejdelších karbohelicenu ([14]helicenu). Oxidativní fotocyklizace se bohužel nehodí pro přípravu helicenu ve větším měřítku, jelikož je nutné jí provádět ve velmi zředěném roztoku (~1mM), proto bylo vypracováno několik dalších syntetických přístupů pro výrobu helicenu. V této práci je použita [2+2+2] cykloizomerace triynu katalyzovaná komplexem přechodného kovu. Tato metoda vyvinutá ve skupině Dr. Starého³ na ÚOCHB, AV ČR je velmi efektivní, protože v jednom kroku dochází cyklizací triynu ke konstrukci tří kruhů najednou, viz Schéma 2, kde je uveden příklad pro derivát pentahelicenu.

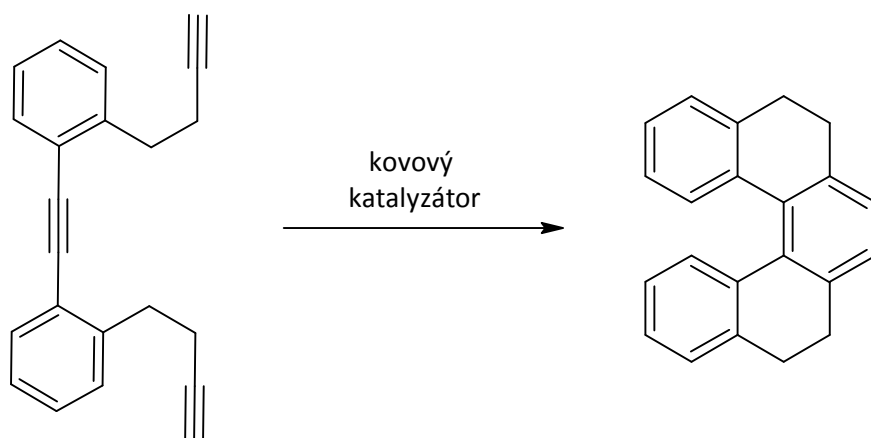


Schéma 2: [2+2+2] Cykloizomerace triynu na derivát pentahelicenu³

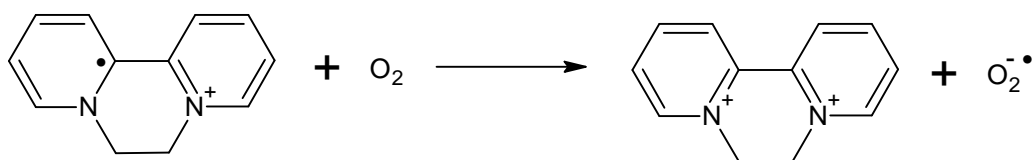


Schéma 5: Tvorba superoxidového radikálu

Viologeny se zdaleka neuplatňují jen jako herbicidy. Diquat i paraquat jsou bezbarvé látky, ale radikálkationty vzniklé jejich jednoelektronovou redukcí mají díky CT přechodům velmi výrazné modré zbarvení. Molární absorpční koeficient ve vodném roztoku pro radikálkation odvozený od paraquatu je $\epsilon_1 = 13700 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, pro srovnání molární absorpční koeficient pro manganistanový anion ve vodném roztoku je $\epsilon_2 = 2400 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (cit. 4).

Vhodné redoxní vlastnosti a silné zbarvení pouze u redukované formy jsou praktické pro použití viologenů jako redoxních indikátorů. Viologeny by mohly mít i významné uplatnění v elektronice. Z nejdůležitějších uvádím použití v elektrochromních displayích s malou spotřebou elektrické energie, solárních panelech, diodách či jako „molekulární tranzistory“⁴.

1.1.3 Helquaty

Odvození struktury helquatů je výsledkem kombinace strukturních motivů typických pro heliceny a viologeny (Schéma 6). Helquaty tedy představují strukturní hybridy nesoucí charakteristické rysy obou skupin látek, helicenů i viologenů. Tento fakt je vystižen už v pojmenování helquatů, které vzniklo jako zkratka z plného anglického pojmenování: **helical extended diquat**.

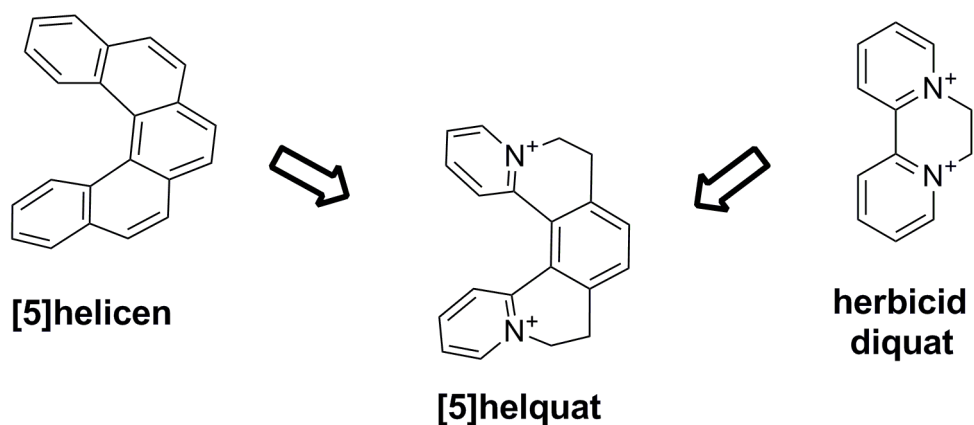


Schéma 6: Odvození struktury [5]helquatu ze struktury [5]helicenu a diquatu.

Jelikož jsou jak viologeny tak heliceny zajímavé strukturální rodiny s perspektivními aplikacemi jsou i helquaty zajímavé z hlediska svých možných aplikací. Například jejich možná biologická aktivita a také jejich fluorescenční chování si do budoucna zasluhují podrobné studium.

Jednoduchá příprava helquatů vyvinutá ve skupině Dr. Teplého¹⁰, vychází z přípravy karbohelicenů, která byla diskutována v oddílu 1.1.1 Heliceny (Schéma 2). Klíčovým krokem syntézy helquatů je [2+2+2] cykloizomerace, jak je znázorněno na příkladu základního [5]helquatu ve Schématu 7. Ukazuje se, že syntetická cesta vedoucí k těmto látkám je velmi praktická, krátká a umožňuje přípravu celé řady helquatů s různými strukturními obměnami¹¹.

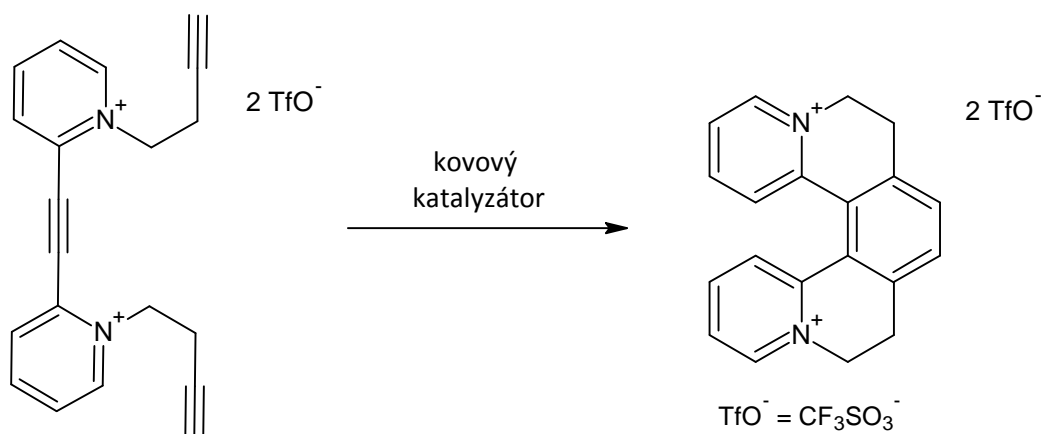


Schéma 7: [2+2+2] Cykloizomerace kationického tryinu vedoucí k základnímu [5]helquatu

Zajímavostí je, že ve skupině Dr. Teplého byla pozorována schopnost $[(Cp^*)Ru(cod)Cl]$ katalyzovat transformaci ve schématu 7 ale i jiné $[2+2+2]$ cykloadice v přítomnosti vzduchu a biologického materiálu jako je lyzát *E. coli* nebo lidské krevní sérum^{10,12}.

1.2 Použité reakce

V této části se budu zabývat, klíčovými reakcemi, které jsem pro syntézu helquatů využil. Konkrétně je to Sonogashirův coupling a $[2+2+2]$ cykloizomerace.

1.2.1 Sonogashirův coupling

Sonogashirův coupling je reakce terminálních alkyňů s vinyl- či arylhalogenidy, rovnice pro tuto reakci je ve Schématu 8 (cit. 13).

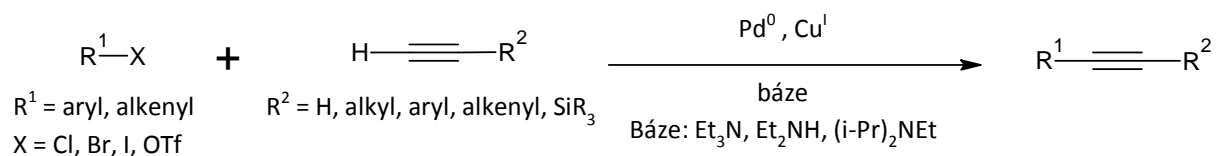


Schéma 8: Rovnice Sonogashirova couplingu

Nejvyšší reaktivitu ze všech arylhalogenidů při Sonogashirově couplingu vykazují jodderiváty a reaktivita postupně klesá od jodu k chloru. Přibližně srovnatelnou reaktivitu s jodderiváty mají trifláty. Reakce probíhá snáze, pokud je arylhalogenid elektrondeficitní, např. pokud na něj jsou navázány silně elektronakceptorní skupiny nebo má-li aromát pyridinové jádro. Jako katalyzátor se používá především $[Pd(PPh_3)_4]$ nebo $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$. V případě $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ není přítomno potřebné Pd^0 ale Pd^{II} , které se v reakční směsi nejprve musí zredukovat na Pd^0 , aby mohla reakce proběhnout, proto je také reakce citlivá na kyslík, který by nulmocné palladium oxidoval a musí se provádět bez jeho přítomnosti. Jako druhý katalyzátor slouží měďná sůl v podobě CuI či $CuBr$. Jako rozpouštědlo se obvykle volí vhodná báze např. Et_3N , která se jednak účastní tvorby acetylidu měďného a zároveň neutralizuje vznikající halogenovodík. Schéma 9 znázorňuje mechanismus Sonogashirova couplingu¹³.

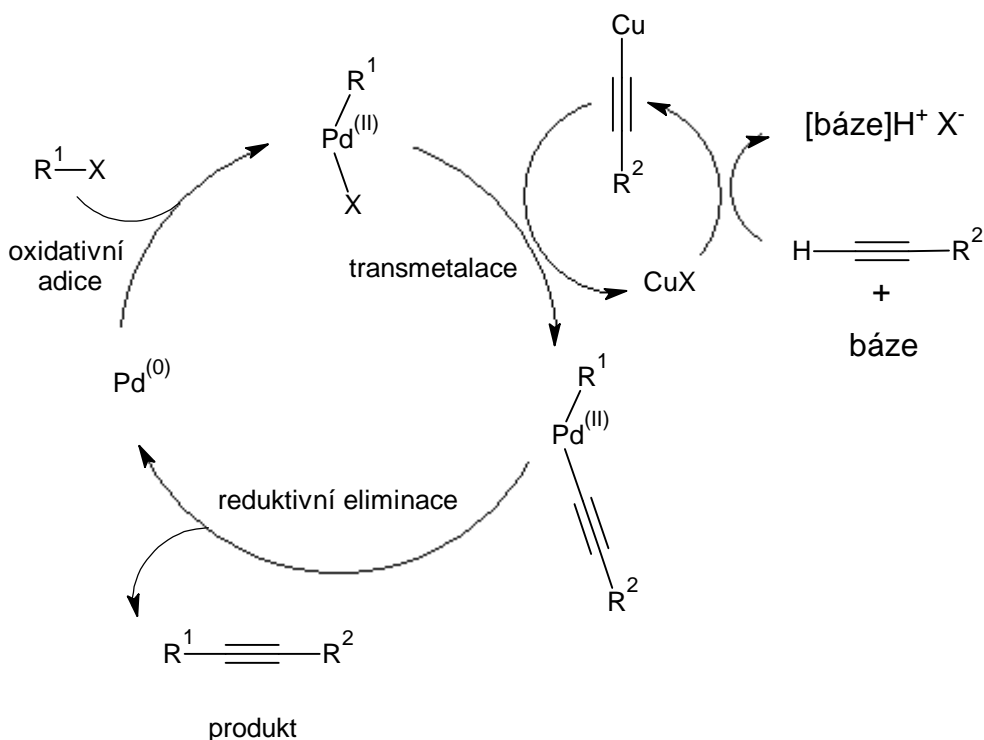


Schéma 9: Reakční mechanismus Sonogashirova couplingu

Reakce začíná oxidativní adicí arylhalogenidu na palladium (Pd^0) za vzniku palladnatého komplexu. Alkyn reaguje s měďnou solí a za součinnosti báze vzniká acetylid měďný a halogenovodík, který je přítomnou bází neutralizován. Následně dochází k transmetalaci acetylidu a alkyn původně navázaný na měď se koordinuje na palladium přičemž se regeneruje měďná sůl. Posledním reakčním krokem je reduktivní eliminace, kdy vzniká produkt a Pd^0 vstupuje do dalšího katalytického cyklu.

1.2.2 [2+2+2] Cykloadice

První termická [2+2+2] cykloadice ethynu byla provedena roku 1866 Berthelotem. Přestože reakce je velmi exotermická ($\Delta_r H^\circ = -594 \text{ kJ mol}^{-1}$), vzhledem k tomu že se jedná o trimolekulární reakci, probíhá pouze za vysoké teploty ($\sim 400 \text{ }^\circ\text{C}$) a s velkým množstvím vedlejších produktů¹⁴.

První úspěšný pokus o přípravu benzenu z ethynu za mírných podmínek provedl v roce 1949 Walter Reppe kovem katalyzovanou [2+2+2] cykloadice (Schéma 10)¹⁴. Cykloadice ethynu může být katalyzována komplexy mnoha přechodných kovů, např. komplexy Ni, Co, Rh, Fe, Ir, Zr, Ti, Pd, Ru. Mezi dnes nejběžněji používané katalyzátory patří $[\text{CpCo}(\text{CO})_2]$,

$[\text{Ni}^0(\text{PPh}_3)_n(\text{L})_m]$, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ a $[(\text{Cp}^*)\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}]$ z nichž každý má své specifické výhody a nevýhody¹⁵.

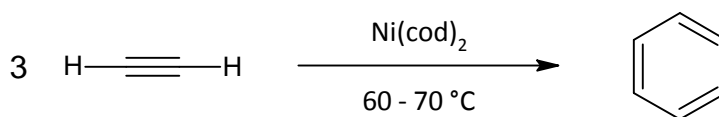


Schéma 10: Reppeho cykloadice ethynu

Mechanismus pro [2+2+2] cykloadici katalyzovanou rutheniem je znázorněn ve Schématu 11 (cit. 14). Mechanismus katalytické [2+2+2] cykloadice se skládá ze sledu bimolekulárních reakcí. Přechodný kov na sebe nejprve koordinuje dvě molekuly alkynu za vzniku bisalkynového komplexu. Následnou reakcí vzniká metalacyklopentadien, který poté koordinuje další alkynovou jednotku. Alkyn se inseruje do vazby C-ruthenium, čímž vzniká metalacykloheptatrien, ten se reaktivní eliminací rozpadá na labilní arenový komplex, který reakcí se dvěma molekulami alkynu dekomplexuje za uvolnění produktu a vzniku bisalkynového komplexu.

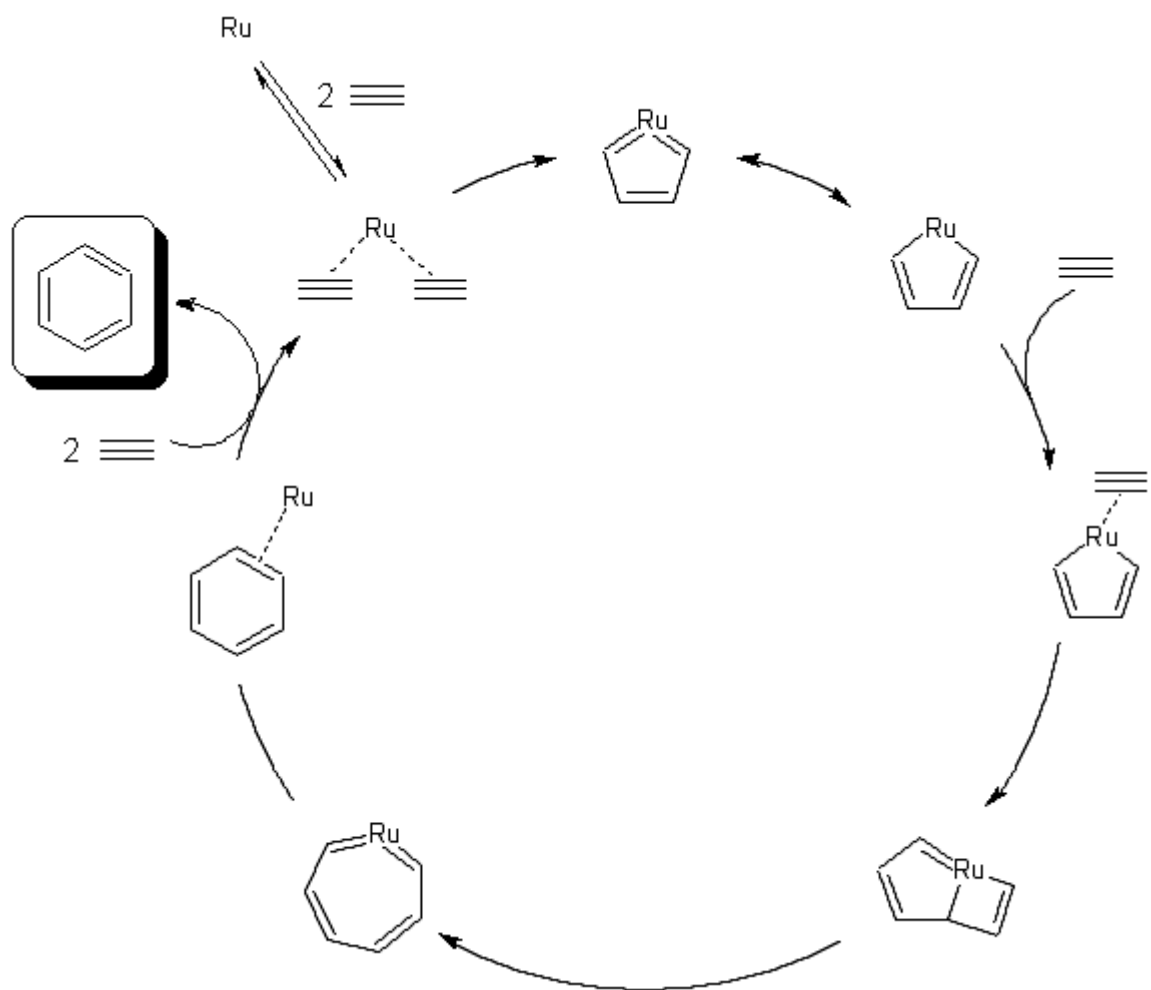


Schéma 11: Mechanismus [2+2+2] cykloadice katalyzované rutheniem¹⁴

Použití [2+2+2] cykloadice se neomezuje pouze na ethyn, ale je možné ji provádět i se substituovanými alkyny, mezi alkynem a diynem či s triynem. V této práci je [2+2+2] cykloizomerace triynu použita jako klíčový krok pro tvorbu kationického helikálního skeletu.

2 CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo provést syntézu látky **1** v několikagramovém množství a připravit z ní tetramethyl[5]helquat **2** (Schéma 12). Látka **1** je sice komerčně dostupná, avšak její cena je poměrně vysoká ve srovnání s velmi levným prekurzorem 2-amino-3-methylpyridinem (**3**) (Schéma 13). Účelem mé práce bylo robustní třístupňovou syntézou bez použití chromatografie připravit tetramethyl[5]helquat **2** pro další zkoumání vlastností a využití helquatů.

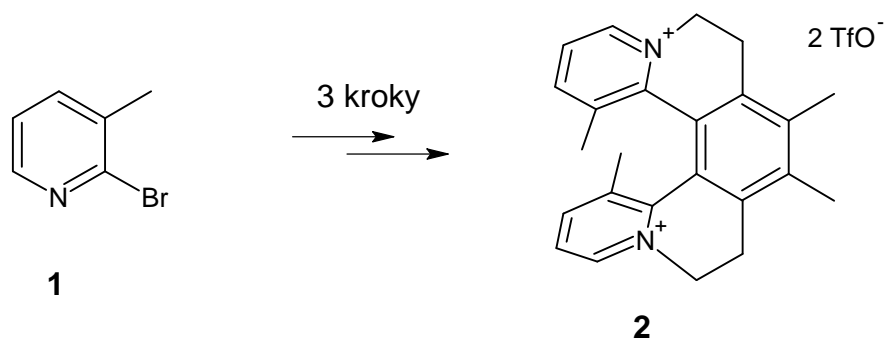


Schéma 12: Výchozí látka a cílová molekula

1. Příprava výchozí látky 2-brom-3-methylpyridinu (**1**) z levnějšího prekursoru 2-amino-3-methylpyridinu (**3**).
2. Provedení Sonogashirova couplingu 2-brom-3-methylpyridinu (**1**) s plynným acetylenem za vzniku 1,2-bis(3-methylpyridin-2-yl)ethynu (**4**) bez použití chromatografické purifikace.
3. Příprava triflátu **5**, který se použije pro biskvarternizaci látky **4**.
4. Provedení biskvarternizace látky **4** za vzniku triynu **6**.
5. Provedení cykloizomerace triynu **6** na tetramethyl[5]helquat **2**.

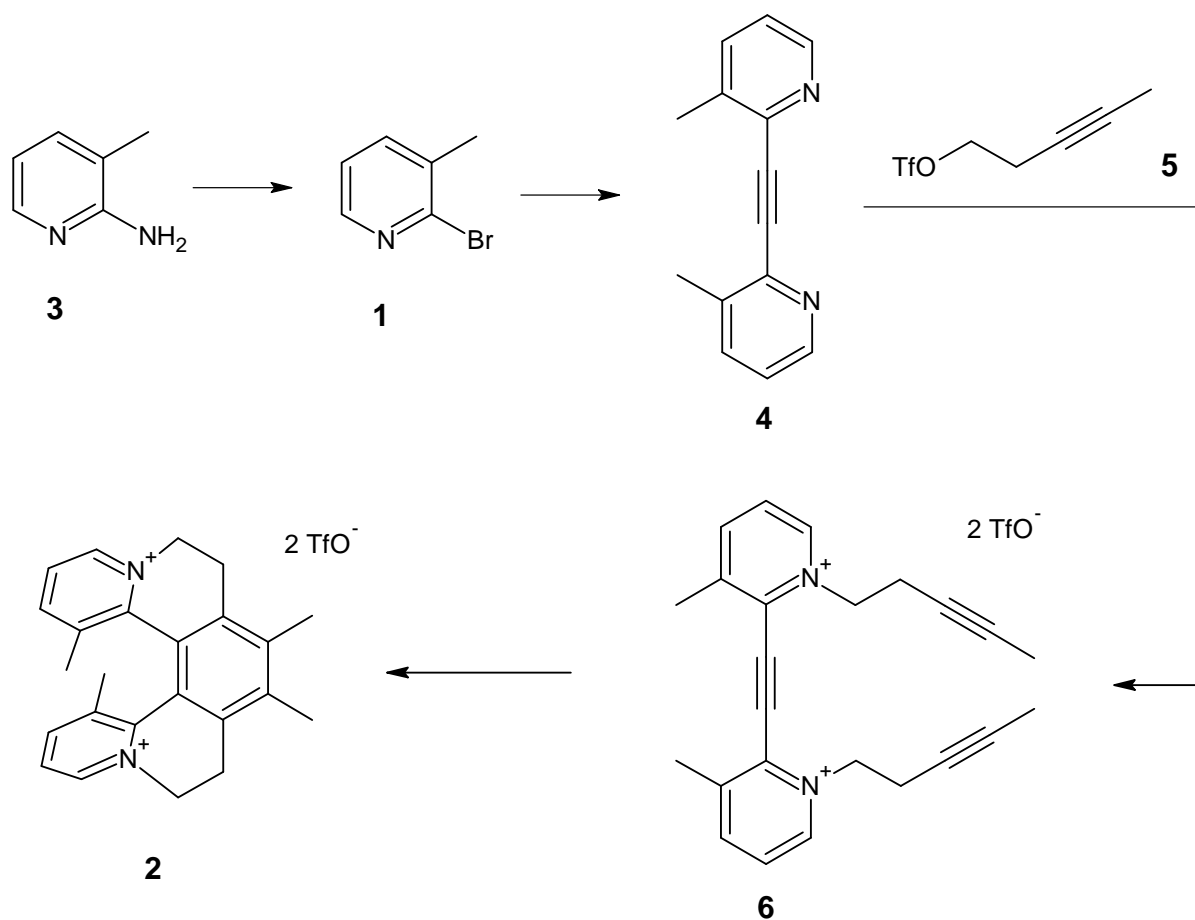


Schéma 13: Syntetický postup vedoucí k tetramethyl[5]helquatu **2**

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

3.1 Příprava výchozí látky

Výchozí látka pro Sonogashirův coupling **1** je sice komerčně dostupná, ale její cena je pro plánovanou syntézu tetramethyl[5]helquatu **2** v několikagramovém množství poměrně vysoká. Proto jsem se pokusil látku **1** syntetizovat z velmi levného 2-amino-3-methylpyridinu (**3**) dle publikované procedury¹⁶.

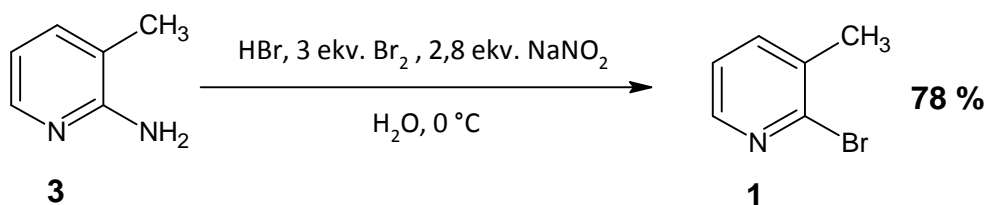


Schéma 14: Příprava 2-brom-3-methylpyridinu (**1**)

Syntéza je obdobou Sandmeyerovy reakce. Aromatický amin se reakcí s dusitanem v kyselém prostředí převede na nestabilní arendiazoniovou sůl, která se radikálovým mechanismem probíhajícím přes arylový radikál přemění na požadovaný produkt. Kvůli nestabilitě diazoniových solí se reakce provádí při nízké teplotě.

2-Brom-3-methylpyridin (**1**) je bezbarvá olejovitá kapalina. Syntéza prováděná podle procedury Mandal *et. al.*¹⁶ však opakovaně poskytovala červeně zbarvený krystalický produkt, který při TLC vykazoval jiný retenční faktor než 2-brom-3-methylpyridin (**1**). 2-Brom-3-methylpyridin (**1**) byl dle NMR analýzy v reakční směsi přítomný jen jako velmi minoritní produkt a hlavním produktem byla neurčená, pravděpodobně vícenásobně bromovaná sloučenina.

Proto byly zvoleny nové reakční podmínky popsané v jiné publikaci¹⁷. Ty se lišily použitou teplotou, která zde nebyla -20 °C jako u předchozího postupu ale 0 °C. V tříhrdlé baňce pod argonem opatřené teploměrem, mechanickým míchadlem a přikapávačkou se při -5 °C v roztoku kyseliny bromovodíkové rozpustí 2-amino-3-methylpyridin, potom se přikapá veškeré množství bromu. Následné přidávání roztoku dusitanu sodného se musí provádět velmi opatrně po kapkách, neboť reakce je velmi exotermická. Při příliš rychlém přidávání dusitanu a nedostatečném chlazení a míchání může teplota snadno překročit požadovaných 0 °C, kdy dochází k tvorbě oxidů dusíku a k nežádoucímu rozkladu diazoniové soli, což

snižuje výtěžek. Po ukončení reakce se reakční směs zneutralizuje a provede se několikanásobná extrakce diethyletherem. Surový produkt se dá poměrně snadno přečistit Kugelrohr destilací při teplotě 120-130 °C za tlaku 16 mbar. Získáme tak produkt **1** jako lehce nažloutlou olejovitou kapalinu ve výtěžku 78 %. Vycházel jsem z 12 gramů 2-amino-3-methylpyridinu (**3**) a získal takto 14,8 gramů 2-brom-3-methylpyridinu (**1**) pro další použití v Sonogashirově couplingu.

3.2 Sonogashirův coupling

Přestože bromderiváty nejsou z hlediska reaktivity pro Sonogashirův coupling nejvýhodnější, reakce uvedená ve Schématu 15 probíhá relativně snadno ve velmi dobrém výtěžku. To je způsobeno elektronefektivní povahou pyridinového jádra, která zvyšuje reaktivitu 2-brom-3-methylpyridinu (**1**) v Sonogashirově couplingu. Vzhledem k citlivosti palladiového katalyzátoru vůči kyslíku se Sonogashirův coupling musí provádět pod atmosférou za vyloučení kyslíku (argon) a rozpouštědlo proto musí být degasované. Jako nejlepší báze pro reakci se ukázal triethylamin¹⁸, který poskytoval méně vedlejších produktů než například dříve používaný piperidin¹⁰. Triethylamin je navíc výhodnějším rozpouštědlem, jelikož se po provedení reakce snadněji odstraňuje.

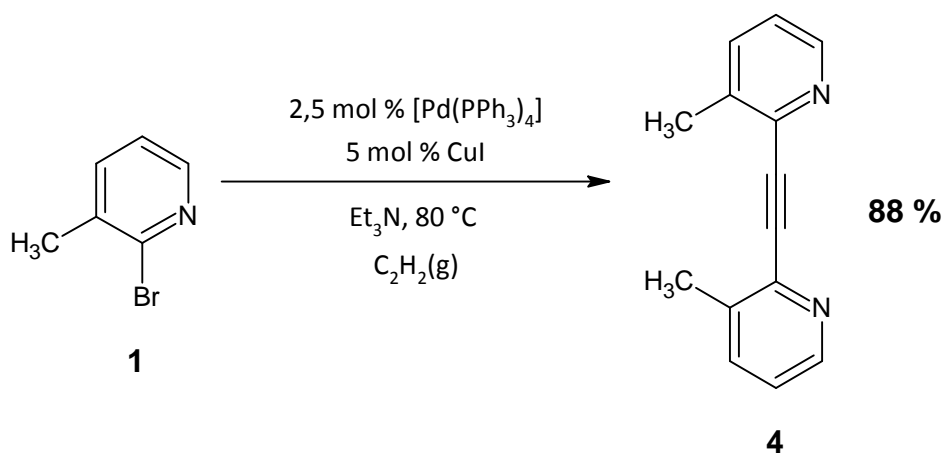


Schéma 15: Sonogashirův coupling 2-brom-3-methylpyridinu (**1**) s plynným acetylenem

Do Schlenkovy baňky se nejprve vloží katalyzátory (CuI a [Pd(PPh₃)₄]) a magnetické míchadlo. Baňka se opatří septem a třemi cykly vakuum-argon se z ní odstraní veškerý vzduch. Poté se do baňky pomocí stříkačky a jehly skrz septum převede 2-brom-3-methylpyridin (**1**) a degasovaný triethylamin. Reakční směs se umístí na magnetickou

míchačku s topnou lázní vyhřátou na 80 °C. Konec reakce byl po 60 minutách detekován pomocí TLC. Reakční směs byla zfiltrována přes fritu převrstvenou Celitem, k promytí byl použit ethylacetát. Ze získaného kapalného filtrátu byla na rotační vakuové odparce odstraněna rozpouštědla. Surový pevný produkt byl přečištěn Kugelrohr destilací při 263 °C a tlaku 1,9 mbar. Takto bylo získáno 411 mg produktu **4** v podobě nažloutlého polétavého prášku z 772 mg výchozí látky **1**. Výtěžek tedy činil 88 %. Tato procedura je obzvláště výhodná, jelikož se obejde bez chromatografické separace produktu.

3.3 N,N'-Biskvarternizace

V této fázi syntézy dojde ke kvarternizaci obou dusíků na pyridinových jádrech a připojení dvou alkynových jednotek (Schéma 16). Velmi přímočaře se tak připraví triyn pro klíčovou [2+2+2] cykloizomeraci. Jako alkylační činidlo je zvolen triflát (ester trifluormethansulfonové kyseliny), jelikož triflát je výborná odstupující skupina.

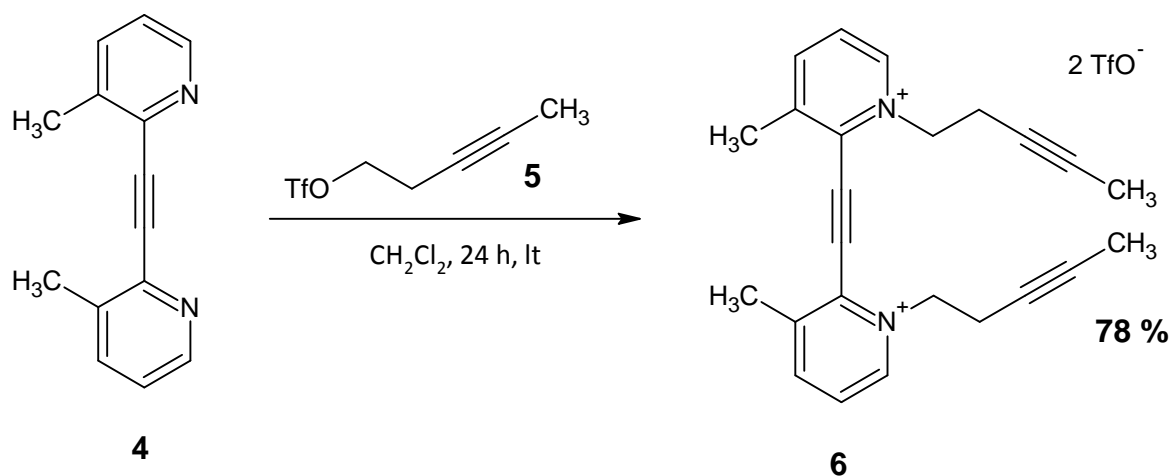


Schéma 16: N,N'-biskvarternizace vedoucí k triynu

Pro N,N'- biskvarternizaci jsem syntetizoval alkylační činidlo **5** z příslušného alkoholu a anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v přítomnosti báze (detaily jsou uvedeny v experimentální části).

Při biskvarternizaci se postupuje následovně. Do baňky se vloží výchozí látka **4** a magnetické míchadlo. Baňka se uzavře septem a třemi cykly vakuum-argon se z ní odstraní vzduch. Skrz septum se pomocí injekční stříkačky a jehly přidá dichlormethan, ve kterém se látka **4** rozpustí a poté se stejným způsobem přidá triflát **5** a reakční směs se nechá za

nepřístupu světla v baňce pokryté alobalem reagovat 24 hodin během kterých se částečně vysráží produkt **6**. Dichlormethan se následně odstraní na rotační vakuové odparce. K odstranění nečistot ze surového produktu je použita poměrně zajímavá metoda. V tomto případě není nutné provádět náročnou chromatografii. Triyn **6** se totiž snadno přečistí přidáním ethylacetátu a sonikováním v ultrazvukové lázni. Nečistoty přejdou do roztoku a triyn **6**, v ethylacetátu nerozpustný, získáme jako šedobílou krystalickou látku ve výtěžku 78 %.

3.4 [2+2+2] Cykloizomerace

V posledním syntetickém kroku vedoucím k tetramethyl[5]helquatu **2** podstupuje triyn **6** katalytickou [2+2+2] cykloizomeraci, viz schéma 17. Jedná se o velmi efektivní klíčový krok celé syntézy, při kterém v jediné transformaci dojde k vytvoření tří kruhů a z achirálního substrátu vzniká chirální molekula.

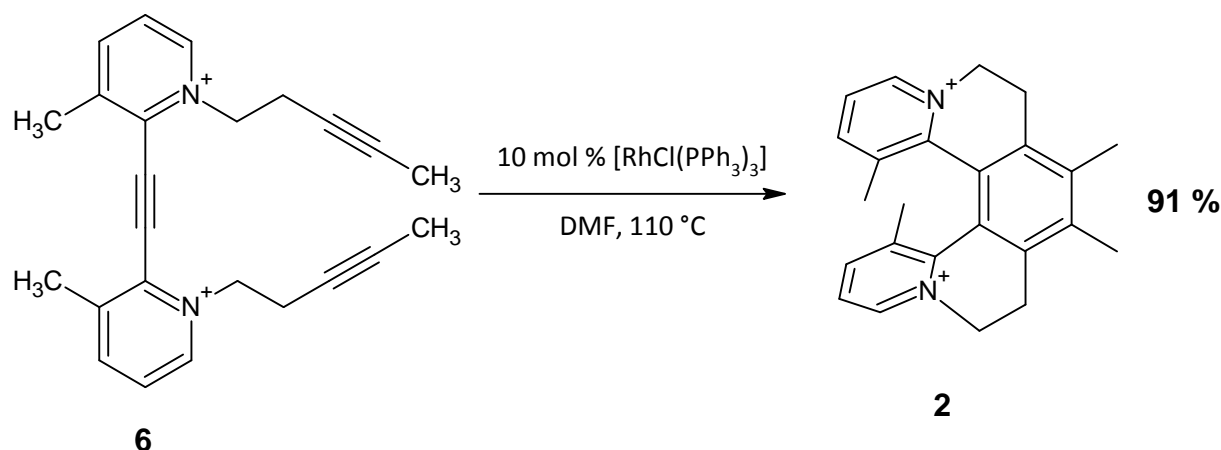


Schéma 17: Katalytická [2+2+2] cykloizomerace

Jako nejlepší katalyzátor pro tuto reakci se ukázal Wilkinsonův katalyzátor [RhCl(PPh₃)₃]. Některé [2+2+2] cykloadice lze s menším výtěžkem provést i s Yamamotoovým katalyzátorem [(Cp*)Ru(cod)Cl], a to dokonce i v přítomnosti vzduchu a biologického materiálu^{10,12}, což je pro organometalickou chemii jev velmi ojedinělý. Můj postup ovšem využíval Wilkinsonova katalyzátoru, takže reakce byla prováděna pod argonem za nepřístupu vzduchu a s degasovaným rozpouštědlem.

Do Schlenkovy baňky s magnetickým míchadlem byl vložen triyn **6** a Wilkinsonův katalyzátor. Baňka byla opatřena septem a směs byla dána pod argonovou atmosféru čtyřmi cykly vakuum-argon. Poté byl injekční stříkačkou a jehlou skrz septum přidán degasovaný dimethylformamid. Baňka s reakční směsí pak byla umístěna na magnetickou míchačku s lázní vyhřátou na 110 °C. Po uplynutí devadesáti minut bylo provedeno TLC, které ukázalo, že v reakční směsi již není přítomný žádný triyn. Následně bylo na vakuové odparce odstraněno rozpouštědlo, po jehož odpaření zůstala v baňce směs produktu a zbylého katalyzátoru v podobě hnědočerveného oleje. Produkt se dá velmi snadno přečistit přidáním ethylacetátu k získané olejovité kapalině a následným sonikováním této směsi v ultrazvukové lázni. Katalyzátor a vedlejší produkty přejdou do ethylacetátu, zatímco tetramethyl[5]helquat v ethylacetátu nerozpustný, se vysráží jako jemně krystalická béžová pevná látka.

4 Závěr

V této práci byl poprvé demonstrován optimalizovaný zcela nechromatografický postup k tetramethyl[5]helquatu **2**.

Ačkoliv látka **2** byla již dříve v laboratoři Dr. Teplého připravena, předkládaná práce představuje několik vylepšení.

- 1) Na základě postupu popsaného v literatuře byla vyvinuta syntéza látky **1** v multigramovém množství z velmi levného prekurzoru **3**, což snižuje celkové náklady na syntézu tetramethyl[5]helquatu **2**.
- 2) Ve třech syntetických krocích byla látka **1** převedena na tetramethyl[5]helquat **2** zcela bez použití chromatografie. To představuje výhodu oproti dosud praktikované proceduře, při které byl intermediát **4** chromatograficky purifikován.

Tato dvě hlavní vylepšení vedla k tomu, že navazující práce ve skupině Dr. Teplého otevřela velmi přímočarou cestu k multigramovým množstvím helquatu **2**. Výsledky prezentované v předkládané práci mají tedy už nyní praktický význam pro další rozvoj chemie helquatů.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

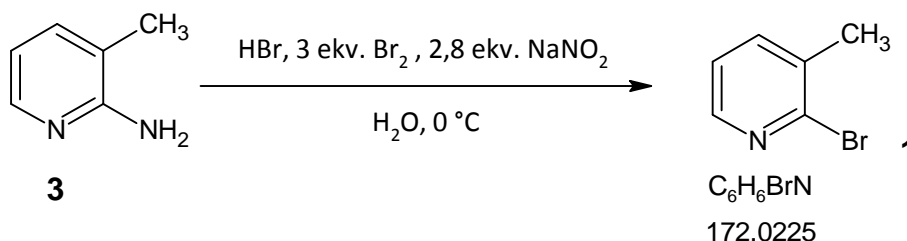
5.1 Obecné podmínky

Výchozí látky byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich a Alfa Aesar a byly používány bez dalších úprav. Triethylamin a dichlormethan byly před reakcí destilovány pod argonem z CaH_2 . Dimethylformamid byl před reakcí degasován technikou freeze-pump-thaw s použitím argonové atmosféry.

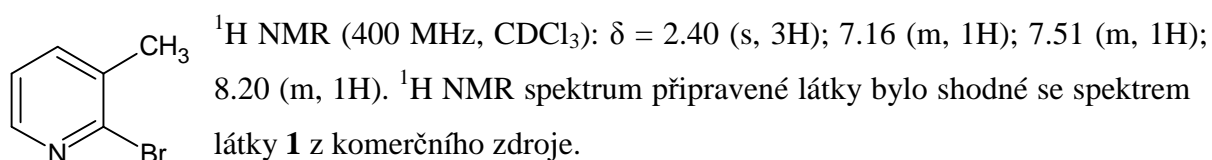
Všechny reakce byly prováděny pod argonem za použití Schlenkovy nebo septové techniky pokud není uvedeno jinak. Sonikace byla prováděna v ultrazvukové lázni BANDELIN SONOREX. Pro Kugelrohr destilaci byl použit přístroj BÜCHI B-585. Při některých filtracích byla na fritu dána vrstva Celitu (Celite® 512 medium, Fluka, kat. č. 22152). Analýza tenkovrstvou chromatografií (TLC) byla prováděna na hliníkových destičkách pokrytých vrstvou silikagelu (Silica gel 60 F254-coated aluminium sheets, Merck, kat. č. 1.05554.0001) a vizualizována pomocí UV záření (UV lampa 254/365 nm, Spectroline® Model ENF – 240C/FE) nebo alkalickým roztokem KMnO_4 (KMnO_4 (1 % aq.), Na_2CO_3 (2 % aq.)). Pro dikationty byla použita eluční směs $\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{Cl}$ (aq., 2M), $\text{MeNO}_2 = 70:20:10$ – tzv. Stoddartova magická směs¹⁹. Body tání byly měřeny na bodotávku Wagner & Munz Polythen A a jsou nekorigované. NMR spektra byla měřena s použitím spektrometrů Bruker Avance 600 (600 MHz pro ^1H , 151 MHz pro ^{13}C), Bruker Avance 500 (500 MHz pro ^1H , 125,7 MHz pro ^{13}C) a Bruker Avance 400 (400 MHz pro ^1H , 100,6 MHz pro ^{13}C). Konkrétní číslování atomů sloučenin uvedené v jednotlivých příkladech v sekci nazvané „Procedury a charakterizace“ je libovolné a slouží pouze pro objasnění NMR spekter. Infračervená spektra byla měřena na spektrometru Bruker EQUINOX55 (IFS55) v KBR tabletách. Hodnoty vlnočtů jsou udány v reciprokých centimetrech (cm^{-1}). Hmotnostní spektra byla měřena servisní laboratoří hmotnostní spektrometrie na ÚOCHB AV ČR, v.v.i. ESI hmotnostní spektra byla změřena na spektrometru Thermo Scientific LCQ Fleet vybaveným elektroprayovým iontovým zdrojem řízeným programem XCalibur. Mobilní fáze byla $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O} = 9:1$.

5.2 Procedury a charakterizace

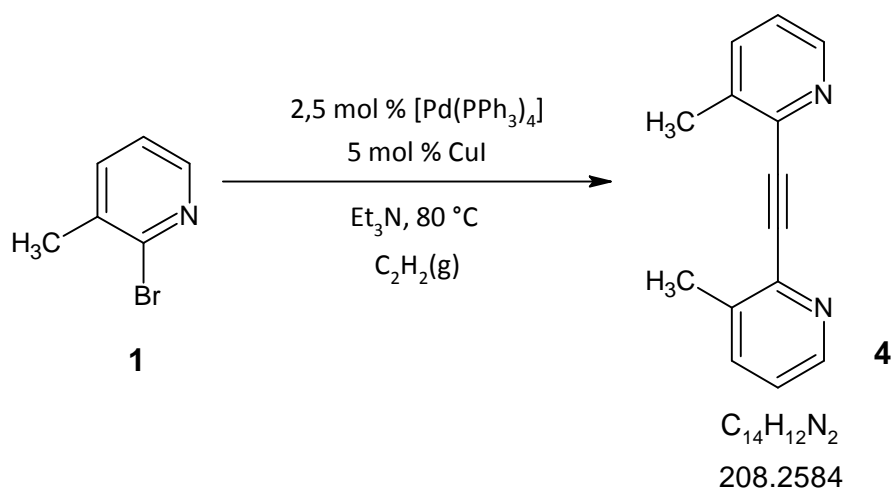
2-Brom-3-methylpyridin (**1**)



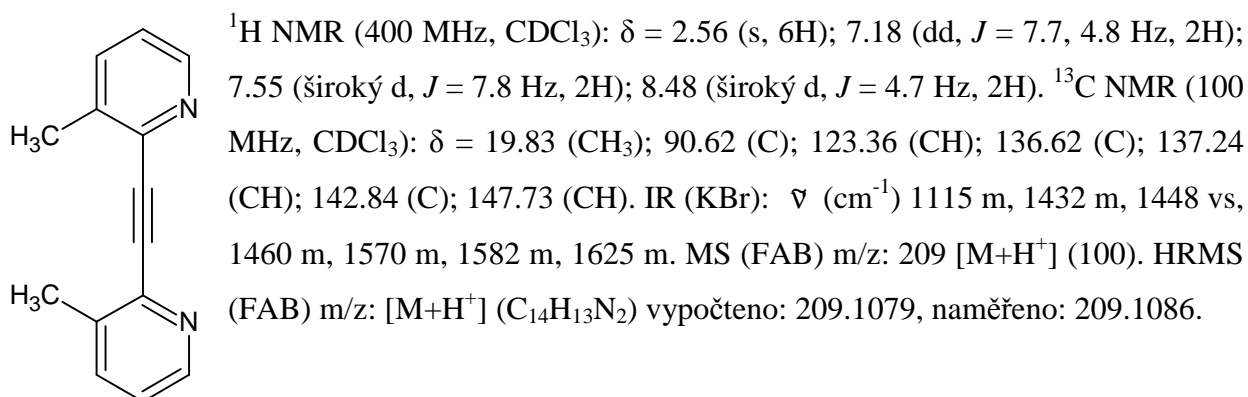
Do tříhrdlé baňky opatřené teploměrem, balonem naplněným argonem, přikapávačkou a mechanickým míchadlem bylo naváženo 2-amino-3-methylpyridinu (**3**) (11,945 g, 0,11 mol, 1 ekv.). Po ochlazení baňky bylo za míchání přikapáno 70 ml (48 %) kyseliny bromovodíkové tak, aby teplota nepřestoupila $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Následně byl přes přikapávačku po kapkách přidán brom (17,00 ml, 53,02 g, 0,33 mol, 3 ekv.) při teplotě -2 až $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Došlo k vysrážení perbromidu a k výraznému zhoustnutí reakční směsi. Poté byl taktéž přikapávačkou velmi pomalu přidáván roztok NaNO_2 (21,087 g, 0,31 mol, 2,8 ekv.) ve 30 ml vody. Teplota byla udržována v rozmezí 0 až $+5\text{ }^\circ\text{C}$. Po přidání veškerého NaNO_2 byla reakční směs ponechána 30 minut k doreagování při teplotě $+5$ až $+8\text{ }^\circ\text{C}$. Pomocí TLC bylo ověřeno, že v reakční směsi již není přítomný žádný 2-amino-3-methylpyridin (**3**). Po neutralizaci reakční směsi roztokem NaOH byla 3x provedena extrakce 50 ml Et_2O (celkem 150 ml Et_2O). Ether byl odstraněn na rotační vakuové odparce a produkt byl přečištěn Kugelrohr destilací při teplotě 120 - $130\text{ }^\circ\text{C}$ a tlaku 16 mbar. Takto byl získán produkt **1** v podobě nažloutlé olejovité kapaliny s výtěžkem 78 % (14,811 g, 0,086 mol).



1,2-Bis(3-methylpyridin-2-yl)ethyn (4)

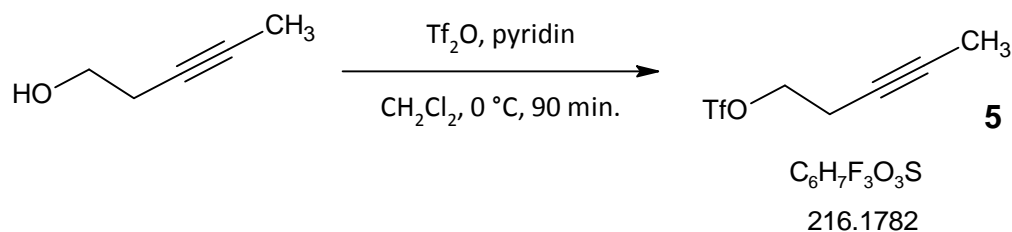


Do Schlenkovy baňky s magnetickým míchadlem byl dán CuI (42,7 mg , 0,22 mmol, 5 mol %) a [Pd(PPh₃)₄] (129,6 mg, 0,11 mmol, 5 mol %). Baňka byla promyta argonem třemi cykly vakuum-argon. Poté byl pod argonem injekční stříkačkou a jehlou skrze septum přidán 2-brom-3-methylpyridin (**1**) (500 µl, 0,772 g, 4,49 mmol, 1 ekv.) a stejným způsobem bylo přidáno i 12,5 ml degasovaného suchého Et₃N. Reakční směs byla umístěna na magnetickou míchačku a ke Schlenkově baňce byl připojen balon s plynným acetylenem. Argonová atmosféra byla vyměněna za acetylen propíchnutím septa dlouhou jehlou po dobu cca 1 min. Po vytáhnutí jehly byla reakční směs několik minut míchána při laboratorní teplotě. Následně byla baňka s reakční směsí na magnetické míchačce umístěna do lázně vyhřáté na 80 °C. Za 60 min. byla provedena TLC analýza reakční směsi, která ukázala, že v reakční směsi již není přítomna žádná výchozí látka **1**. Reakční směs poté byla zfiltrována na fritě převrstvené Celitem. K promývání filtračního koláče byl použit ethylacetát. Získaný roztok byl na vakuové odparce zbaven ethylacetátu a triethylaminu. Výsledná hnědá pevná látka byla přečištěna Kugelrohr destilací při teplotě 263 °C a tlaku 1,9 mbar. Produkt **4** byl získán jako nažloutlý polévatý prášek ve výtěžku 88 % (411,5 mg , 1,98 mmol).



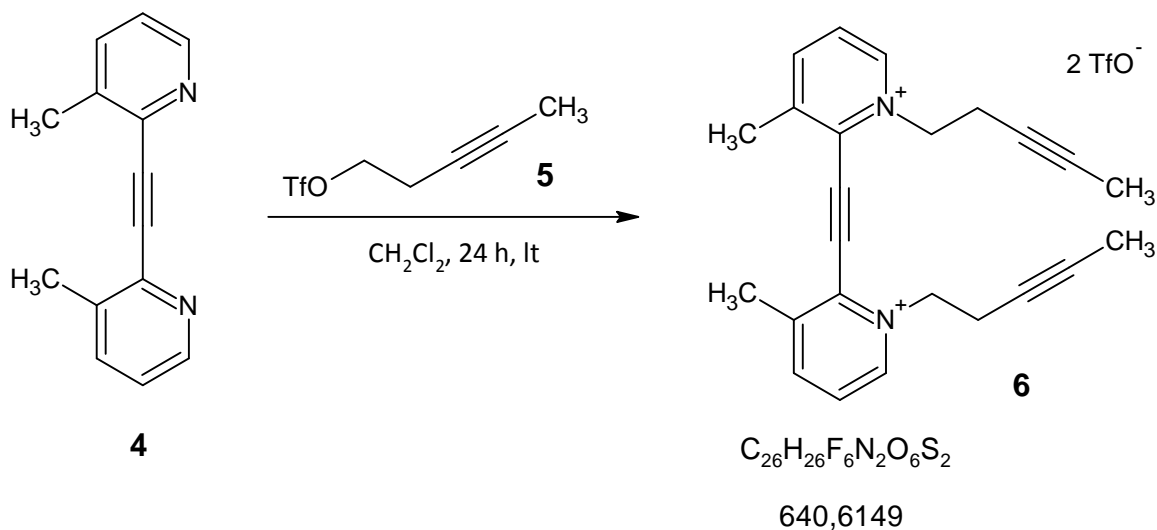
2,2'-(Ethyn-1,2-diyl)bis(3-methyl-1-(pent-3-ynyl)pyridinium) trifluormethansulfonát (6)

a) Příprava pent-3-ynyl trifluormethansulfonátu (5)

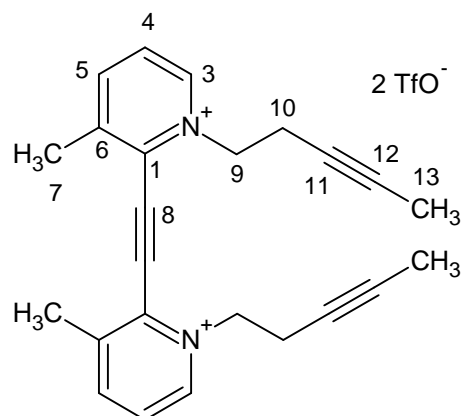


Do baňky opatřené magnetickým míchadlem, která byla uzavřena septem a vypláchnuta argonem pomocí jehly připojené k vakuo-argonové lince (3x cyklus vakuum-argon), byl pomocí injekční stříkačky a jehly skrz septum přidán roztok anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové (160 μl , 268,2 mg, 0,951 mmol, 0,99 ekv.) v 0,5 ml dichlormethanu. Baňka byla ochlazená na 0 $^\circ\text{C}$ a poté do ní byl injekční stříkačkou s jehlou skrz septum po kapkách přidán roztok pent-3-yn-1-olu (88 μl , 80,8 mg, 0,961 mmol, 1 ekv.) a pyridinu (78 μl , 76,6 mg, 0,968 mmol, 1,01 ekv.) v 0,4 ml dichlormethanu. Po přidání veškerého roztoku byla reakční směs míchána 90 min. při 0 $^\circ\text{C}$. Proběhnutí reakce bylo zkontrolováno pomocí TLC. Reakční směs byla vlita do dělicí nálevky s vodou a organická fáze byla oddělena. Takto byl odstraněn vedlejší produkt pyridinium triflát, který přešel do vodné fáze. Dichlormethanová fáze byla vysušena pomocí Na_2SO_4 a přefiltrována přes fritu a dichlormethan byl odstraněn na rotační vakuové odparce. Takto získaný triflát **5** byl bez dalších úprav přímo použit pro N,N'-biskvarternizaci látky **4**.

b) N,N' – biskvarternizace



Do baňky s kulatým dnem opatřené magnetickým míchadlem byla vložena výchozí látka **4** (49,8 mg, 0,239 mmol, 1 ekv.). Baňka byla propláchnuta argonem třemi cykly vakuum-argon. Skrz septum bylo přidáno 1,9 ml dichlormethanu. Směs se míchala při laboratorní teplotě, dokud nedošlo k rozpuštění veškeré pevné látky. Poté byl za stálého míchání při laboratorní teplotě přidán pomocí injekční stříkačky a jehly skrz septum všechn triflát **5** (2 ekv.) připravený v kroku a). Baňka byla překryta alobalem a reakční směs byla ponechána reagovat 24 hodin, během kterých došlo k vytvoření sraženiny. Veškeré těkavé látky byly odstraněny na vakuové odparce a výsledná pevná látka byla sonikována v ultrazvukové lázni s ethylacetátem. Pevná látka pak byla přefiltrována přes fritu, promyta ethylacetátem, poté diethyletherem a vysušena v proudu vzduchu. Dosušení produktu bylo provedeno pod vakuem. Triyn **6** byl získán jako šedobílá pevná látka ve výtěžku 78 % (120 mg, 0,1873 mmol).

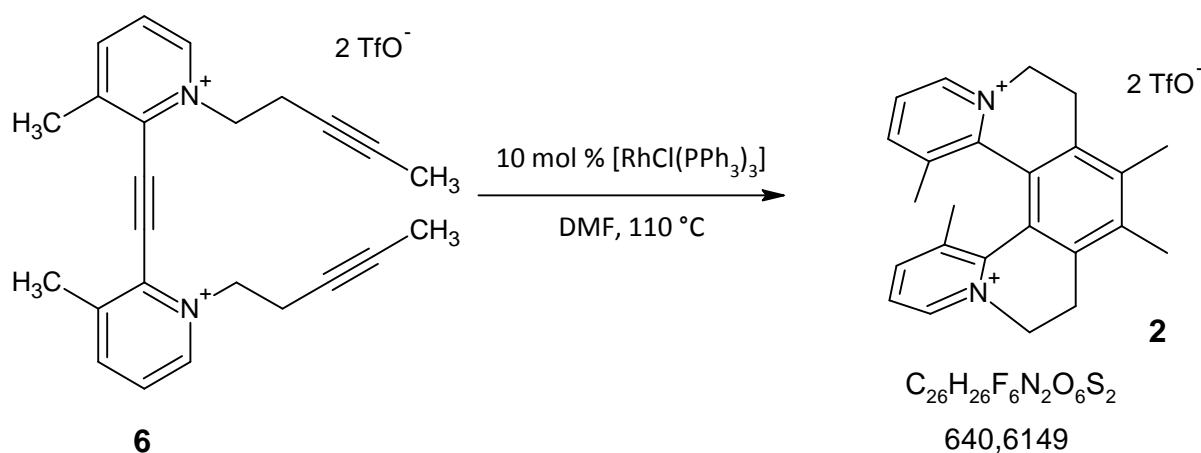


Bod tání: 188-190 °C. $R_f = 0.44$ (SiO_2 , eluent: Stoddartova magická směs 7:2:1 MeOH:2M vodný roztok $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{MeNO}_2$.) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, acetone- d_6): $\delta = 1.78$ (t, $J = 2.5$ Hz, 6H, H-13); 3.00 (s, 6H, H-7); 3.18 (tq, $J = 2.5, 2.5, 2.5, 6.6, 6.6$ Hz, 4H, H-10); 5.29 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H, H-9); 8.39 (dd, $J = 6.1, 8.1$ Hz, 2H, H-4); 8.86 (ddq, $J = 0.7, 0.7, 0.7, 1.3, 8.1$ Hz, 2H, H-5); 9.33 (dd, $J = 1.3, 6.1$ Hz, 2H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz,

acetone-d₆): δ = 3.09 (C-13); 20.45 (C-7); 21.42 (C-10); 60.83 (C-9); 73.97 (C-11); 82.10 (C-12); 94.82 (C-8); 129.04 (C-4); 135.36 (C-1); 146.00 (C-6); 146.52 (C-3); 147.92 (C-5). IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3084w, 3073w, 3031w, 2235vw, 1606m, 1590w, 1507m, 1478m, 1382w, 1350m, 1312m,sh, 1270vs, 1238m,sh, 1223s, 1164s, 1028vs, 934w, 872w, 811w, 757w, 732w, 635s, 574m, 519m. MS (ESI) m/z: 524 (10), 491 [(M-OTf)⁺] (15), 275 (100), 209 (75). HRMS (ESI) m/z: [(M-OTf)⁺] (C₂₅H₂₆F₃N₂O₃S) vypočteno: 491.1616, naměřeno: 491.1612.

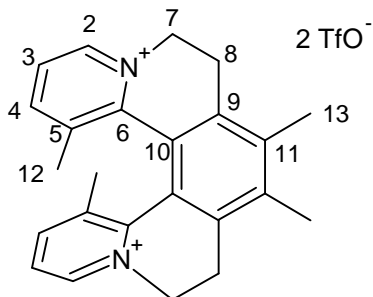
Tetramethyl[5]helquat **2**

((rac)-1,8,9,16-Tetramethyl-6,7,10,11-tetrahydrodipyrido[2,1-a:1',2'-k][2,9]fenanthrolin-5,12-diium trifluormethansulfonát)



Do Schlenkovy baňky opatřené magnetickým míchadlem byl vložen triyn **6** (30,0 mg, 46,8 μ mol, 1 ekv.) a Wilkinsonův katalyzátor [RhCl(PPh₃)₃] (4,4 mg, 4,8 μ mol, 10 mol %). Baňka byla vypláchnuta argonem čtyřmi cykly vakuum-argon, poté byly skrz septum injekční stříkačkou s jehlou přidány 3 ml degasovaného dimethylformamidu. Baňka byla dána na magnetickou míchačku s lázní vyhřátou na 110 °C a reakční směs byla za míchání ponechána reagovat 90 min. Poté bylo provedeno TLC, které ukázalo, že v reakční směsi už není přítomný žádný triyn **6**. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. K získané hnědé olejovité kapalině bylo přidáno 10 ml ethylacetátu a celá směs byla sonikována v ultrazvukové lázni. Tím došlo k vysrážení produktu a zbylé nečistoty přešly do roztoku ethylacetátu. Takto vzniklá suspenze byla centrifugována a odpadní rozpouštědlo bylo odstraněno dekantací. Pevný produkt byl pak ještě jednou promyt 10 ml ethylacetátu. Centrifugací a dekantací bylo opět odstraněno rozpouštědlo. Pevná látka byla pak z centrifugační zkumavky přenesena za pomoci ethylacetátu do baňky, rozpouštědlo bylo

odstraněno na rotační vakuové odparce. Dodatečné dosušení bylo provedeno za vysokého vakua. Takto byl získán tetramethyl[5]helquat **2** v podobě lehce béžové pevné látky ve výtěžku 91 % (27,3 mg, 42,6 μmol).



Bod tání: 226-228 °C. $R_f = 0.25$ (SiO_2 , eluent: Stoddartova magická směs 7:2:1 MeOH:2M vodný roztok $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{MeNO}_2$.)
 ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6): $\delta = 1.91$ (s, 6H, H-12); 2.60 (s, 6H, H-13); 3.30 (bddt, $J = 4.2, 14.4, 16.8$ Hz, 2H, H-8a); 3.73 (ddd, $J = 2.0, 3.3, 16.8$ Hz, 2H, H-8b); 4.94 (bdt, $J = 3.3, 14.1, 14.1$ Hz, 2H, H-7a); 5.38 (ddd, $J = 2.0, 4.2, 14.1$ Hz, 2H, H-7b); 8.15 (dd, $J = 5.9, 8.1$ Hz, 2H, H-3); 8.45 (ddt, $J = 0.7, 0.7, 1.5, 8.1$ Hz, 2H, H-4); 9.32 (bd, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, acetone- d_6): $\delta = 16.83$ (C-13); 19.75 (C-12); 26.23 (C-8); 57.12 (C-7); 125.45 (C-10); 126.47 (C-3); 137.75 (C-5); 139.79 (C-9); 140.28 (C-11); 145.76 (C-2); 147.74 (C-6); 150.10 (C-4). IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3087w, 1607w, 1592vw, 1564w, 1493m, 1450w, 1386vw, 1270vs, 1263vs, 1239m,sh, 1225m, 1160m, 1031s, 806w, 753w, 737w, 639s, 574w, 518w. MS (ESI) m/z : 563 (15), 491 [(M-OTf) $^+$] (100), 341 (15), 171 [(M-2OTf) $^{2+}$] (72). HRMS (ESI) m/z : [(M-OTf) $^+$] ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) vypočteno: 491.1611, naměřeno: 491.1612.

6 SEZNAM SYMBOLŮ

aq.	vodný roztok
bd	široký dublet (v NMR spektrech)
cod	cyklooktadien
Cp	cyklopentadienyl
Cp*	pentamethylcyklopentadienyl
d	dublet (v NMR spektrech)
dd	dublet dubletu (v NMR spektrech)
DMF	N,N-dimethylformamid
dq	dublet kvartetu (v NMR spektrech)
δ	chemický posun v ppm
ekv.	Ekvivalent
ESI	Electrospray Ionization
Et ₂ NH	diethylamin
Et ₂ O	diethylether
Et ₃ N	triethylamin
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IR	infra red (infračervené spektrum)
(i-Pr) ₂ NEt	diisopropylethylamin
J	spin-spinová interakční konstanta
lt	laboratorní teplota
m	medium – střední (pás v IR spektru)
m	multiplet (v NMR spektrech)
m/z	poměr hmotnosti ku náboji (v hmotnostních spektrech)
M ⁺	molekulový ion

MeOH	methanol
NMR	nukleární magnetická rezonance
q	kvartet (v NMR spektrech)
R _f	retenční faktor v TLC
s	singlet (v NMR spektrech)
s	strong – silný pás (pás v IR spektru)
t	triplet (v NMR spektrech)
Tf	CF ₃ SO ₂
TLC	Thin Layer Chromatography – tenkovrstvá chromatografie
TMS	tetramethylsilan
tq	triplet kvartetu (v NMR spektrech)
UV	ultrafialové záření
w	weak – slabý (pás v IR spektru)

7 SEZNAM LITERATURY

1. ELIEL, E. L.; WILLEN, S. H.; MANDER, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*. 1st ed. New York (USA) : Wiley, 1994. 1267 p. ISBN 0471016705.
2. RAJCA, A.; MIYASAKA, M. *DigitalCommons@University of Nebraska - Lincoln* [online]. 2007 [cit. 2010-04-14]. Synthesis and Characterization of Novel Chiral Conjugated Materials. Dostupné z WWW: <<http://digitalcommons.unl.edu/chemistryrajca/3/>>.
3. STARÁ, I.; STARÝ, I.; KOLLÁROVIČ, F.; TEPLÝ, F.; VYSKOČIL, Š.; ŠAMAN, D. Transition metal catalysed synthesis of tetrahydro derivatives of [5]-, [6]- and [7]helicene. *Tetrahedron*. 1999, 40, p. 1993-1996. DOI: 10.1016/j.tet.2010.03.007
4. MONK, P.M.S. *The Viologens*. Chichester (England) : Wiley, 1998. 311 p. ISBN 0-471-98603-8.
5. WEIDEL, H.; RUSSO, M. Studien über das Pyridin. *Monatshefte für Chemie*. 1882, 3, p. 850-885. ISSN 0026-9247.
6. BRIAN, R. C.; HOMER, R. F.; STUBBS, J.; JONES, R. L. A New Herbicide: 1 : 1'-Ethylene-2 : 2'-Dipyridylium Dibromide. *Nature*. 1958, 181, p. 446 - 447.
7. SUMMERS, L. A. *Bipyridinium Herbicides*. London : Academic Press Inc. (London) Ltd, 1980. The Chemistry of Diquartenary Salts of 2,2'-Bipyridine, p. 1. ISBN 0-12675450-6.
8. KHAMBAY, S.; BROMILOW, R. H. *The New Chemistry*. Ed. Nina Hall. 1st ed. Cambridge (England) : Cambridge University Press, 2000. Discovering Pesticides, p. 244. ISBN 0521452244.
9. SUMMERS, L. A. *Bipyridinium Herbicides*. London : Academic Press Inc. (London) Ltd, 1980. The Chemistry of Diquartenary Salts of 2,2'-Bipyridine, p. 54-55. ISBN 0-12675450-6.
10. ADRIAENSSENS, L.; SEVERA, L.; ŠÁLOVÁ T.; CÍSAŘOVÁ, I.; POHL, R.; ŠAMAN, D.; ROCHA, S.; FINNEY, N. S.; POSPÍŠIL, L.; SLAVÍČEK, P.; TEPLÝ F. Helquats: A facile, Modular, Scalable Route to Novel Helical Dications. *Chemistry - A European Journal*. 2009, vol. 15, 5, p. 1072-1076. ISSN 0947-6539

11. SEVERA, L.; ADRIAENSSENS, L.; VÁVRA, J.; ŠAMAN, D.; CÍSAŘOVÁ, I.; FIEDLER, P.; TEPLÝ, F. Highly modular assembly of cationic helical scaffolds: rapid synthesis of diverse helquats via differential quaternization. *Tetrahedron Letters*. 2010, 66, p. 3537–3552.
12. SEVERA, L.; VÁVRA, J.; KOHOUTOVÁ, A.; ČÍŽKOVÁ, M.; ŠÁLOVÁ, T.; HÝVL, J.; ŠAMAN, D.; POHL, R.; ADRUAENSSENS, L.; TEPLÝ, F. Air-tolerant C–C bond formation via organometallic ruthenium catalysis: diverse catalytic pathways involving (C₅Me₅)Ru or (C₅H₅)Ru are robust to molecular oxygen. *Tetrahedron Letters*. 2009, 50, 31, p. 4526-4528. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.05.079
13. L., Kurti; B., Czako. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Academic Press, 2005. Sonogashira Cross-Coupling, s. 424. ISBN 0123694833.
14. HEUFT, M. A. *The Evans Group Homepage* [online]. 2005 [cit. 2010-04-11]. [2+2+2] Cycloadditions Applied to the Synthesis of Natural Products. Dostupné z WWW: <http://evans.harvard.edu/pdf/smnr_2005_Heuft_Matthew%20A..pdf>.
15. KOTORA, M. Nové metody a cíle organické syntézy : [2+2+2]-Cykloadice alkynů. 28. Svazek cyklu: *organická chemie*. Praha : Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, 2003. s. 47-72. ISBN 80-86241-21-1.
16. MANDAL, A. B.; AUGISTINE, J.K.; QUATTROPANI, A.; BOMBRUN, A. The expedient access to bromo-pyridine carbaldehyde scaffolds using gem-dibromomethyl intermediates. *Tetrahedron Letters*. 2005, 46, 36, p. 6033-6036. DOI:10.1016/j.tetlet.2005.07.016
17. BELMANS, M., et al. Synthesis and biological evaluation of a series of substituted 2-pyridine C-nucleotides. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 1985, 4, p. 523 - 538. DOI: 10.1080/07328318508081298
18. SEVERA, L. *[7]Helquat: Robustní třístupňová syntéza heptacyklických helikálních dikationtů*. Praha, 2009. 46 s. Bakalářská práce. Vysoká Škola Chemicko-Technologická v Praze.
19. AMABILINO, D. B.; ASHTON, P. R.; REDER, A. S.; SPENCER, N.; STODDART, J.F. Olympiandane. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1994, 33, p. 1286-1290.