

# Optimalizace postupu přípravy 2H-pyran-2-onu

Barbora Gřešková

---

Bakalářská práce  
2018



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav technologie potravin  
akademický rok: 2017/2018

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Barbora Gřešková**  
Osobní číslo: **T15547**  
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Optimalizace postupu přípravy 2H-pyran-2-onu**

Zásady pro vypracování:

### I. Teoretická část

1. Vypracujte rešerši na téma metody přípravy 2H-pyran-2-onu.
2. Na základě dostupné literatury navrhnete vhodný postup syntézy 2H-pyran-2-onu

### II. Praktická část

1. Ověřte navrženou metodu a pokuste se o přípravu některého meziprojektu vedoucího k syntéze titulní látky.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] EICHER, T.; HAUPTMANN, S.; SPEICHER, A. The Chemistry of Heterocycles. Third edition. John Wiley & Sons, Incorporated 2012. ISBN 978-3-527-32747-8.

[2] Mezinárodní elektronické databáze (Reaxys, Web of Science apod.)

[3] PACÁK, J. Reakce organických sloučenin. Praha: Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1240-2.

[4] ACHMATOWICZ, O.; BUKOWSKI, P.; SZECHNER, B.; ZWIERZCHOWSKA, Z.; ZAMOJSKI, A. Synthesis of Methyl-2,3-dideoxy-DL-alk-2-endopyranosides from Furan Compounds. Tetrahedron, 1971, (27), 1973-1996.

[5] DeSHONG, P.; RAMESH, S.; ELANGO, V.; PEREZ, J.J. Total Synthesis of (?)-Tirandamycin A. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107 (18), 5219-5224.

[6] ROSENBLUM, M.; GATSONIS, C. New Synthesis of Cyclobutadieneiron Tricarbonyl. J. Am. Chem. Soc., 1967, 89 (19), 5074-5075.

Vedoucí bakalářské práce:

**Ing. Zdeňka Prucková, Ph.D.**

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

**2. února 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**3. května 2018**

Ve Zlíně dne 2. února 2018



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.  
*děkan*



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.  
*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: BARBORA GRĚŠKOVÁ

Obor: CHTP

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;

- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlině 22. 4. 2018

  
.....

<sup>21</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydávajíc zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlášení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

<sup>22</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezahrnuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, ušije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

<sup>23</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy a užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užit či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdětku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložil, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlíží k výši výdětku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

## ABSTRAKT

Bakalářská práce se zabývá optimalizací přípravy sloučenin s pyranovým kruhem, derivátů *2H*-pyranu. V první, teoretické části, jsou navrženy a popsány tři možnosti přípravy *2H*-pyran-2-onu, který by měl být prekurzorem syntézy 1,3-disubstituovaného kubanu, u něhož by mělo být pozorováno supramolekulární chování, resp. předpokládají se vlastnosti ligandu v supramolekulárních komplexech.

V následující praktické části byla experimentálně provedena syntetická cesta, kdy je nejdříve oxidativním štěpením převeden pětičlenný heterocyklus furfurylalkoholu na šestičlenný pyranový kruh. Charakteristika struktury připravených molekul byla zjišťována pomocí běžných metod strukturní analýzy.

Klíčová slova: furfurylalkohol, oxidativní štěpení kruhu, *2H*-pyran, *2H*-pyran-2-on

## ABSTRACT

In presented bachelors thesis the optimalisation of preparing of compounds with pyran ring-system, the derivatives of *2H*-pyran, is handled. In first, theoretical, part three possibilities of preparing *2H*-pyran-2-one are proposed and described; *2H*-pyran-2-one is assumed to be the precursor in synthesis of 1,3-disubstituted cubane system, where the supramolecular behavior is about to be observed or the ligand properties in supramolecular complexes are presumed, respectively.

In the next, practical part of the thesis, the synthetic way where, at first, the five-membered heterocycle of furfuryl alcohol was converted to six-membered pyran ring was performed. Structural characteristics of prepared molecules were detected with common structural analysis methods.

Keywords: furyl carbinol, oxidative ring cleavage, *2H*-pyran, *2H*-pyran-2-one

Chtěla bych na tomto místě vyjádřit velké díky vedoucí mé bakalářské práce, Ing. Zdence Pruckové, PhD. za nezměrnou trpělivost, ochotu a cenné připomínky při tvorbě díla. Dále bych chtěla poděkovat pracovníkům Ústavu chemie a kolektivu laboratoře za vstřícnost, s jakou mi dopomáhali k uskutečňování pokusů. A konečně děkuji své rodině, která mě podporovala po celou dobu studia

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

# OBSAH

ÚVOD.....	8
<b>I</b> <b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>9</b>
<b>1</b> <b>HETEROCYKLICKÉ MOLEKULY</b> .....	<b>10</b>
1.1    REAKTIVITA HETEROCYKLICKÝCH SLOUČENIN .....	10
1.1.1    Struktura benzenového jádra .....	12
1.1.2    Aromatické heterocykly .....	14
1.1.3    Heterocykly s atomem kyslíku .....	15
1.2    VYÚSTĚNÍ V SYNTÉZU KUBAN-1,3-DIOVÉ KYSELINY .....	18
<b>2</b> <b>SYNTETICKÉ POSTUPY PŘÍPRAVY 2H-PYRAN-2-ONU</b> .....	<b>20</b>
2.1    SYNTETICKÝ POSTUP 1 .....	20
2.1.1    Možnosti přípravy 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-onu (2) .....	21
2.1.2    Možnosti přípravy 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-onu (3) .....	23
2.1.3    Možnosti přípravy 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-3-olu (4) .....	24
2.1.4    Možnosti přípravy 3-brom-6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-u (5) .....	25
2.1.5    Možnosti přípravy 3-brom-2H-pyran-3(6H)-6-onu (6) .....	25
2.1.6    Možnosti přípravy 2H-pyran-2-onu (7) .....	26
2.2    SYNTETICKÝ POSTUP 2 .....	26
2.3    SYNTETICKÝ POSTUP 3 .....	27
<b>II</b> <b>PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>28</b>
<b>3</b> <b>PŘÍSTOJE A VYBAVENÍ</b> .....	<b>29</b>
<b>4</b> <b>PŘÍPRAVA 6-HYDROXY-2H-PYRAN-3(6H)-2-ONU</b> .....	<b>30</b>
<b>5</b> <b>PŘÍPRAVA 6-METHOXY-2H-PYRAN-3(6H)-ONU</b> .....	<b>31</b>
<b>III</b> <b>VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>32</b>
<b>6</b> <b>POJEDNÁNÍ V DISKUZNÍ ČÁSTI</b> .....	<b>33</b>
<b>7</b> <b>PŘÍPRAVA 6-HYDROXY-2H-PYRAN-3(6H)-2-ONU</b> .....	<b>34</b>
<b>8</b> <b>PŘÍPRAVA 6-METHOXY-2H-PYRAN-3(6H)-ONU</b> .....	<b>37</b>
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>38</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>39</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>43</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>45</b>
<b>SEZNAM SCHÉMAT</b> .....	<b>46</b>



## ÚVOD

Molekuly s pyranovým heterocyklem, jako ústředním motivem, jsou součástí rozmanitých sloučenin; sacharidů, pro živočichy nejvýznamnějšího zdroje energie - označení cyklické formy sacharidů jako pyranos je odvozeno právě od tohoto heterocyklu s kyslíkovým atomem. Dále flavony, přírodní sloučeniny udávající některým rostlinám či plodům jejich typické zbarvení, obsahují ve své struktuře pyran a identifikovat jej lze u mnohých dalších biologicky aktivních látek přírodního i syntetického původu.

Právě u *2H*-pyran-2-onu a jeho derivátů objevená vlastnost biologické aktivity rozvinula v 60. letech minulého století enormní zájem o tuto molekulu a tedy i snahy co nejefektivněji ji syntetizovat a dále zkoumat účinky. Další, s výhodnou využívanou vlastností, je malá stabilita a snadné podléhání fotodegradabilním reakcím, čehož je možné využít v přípravě kubanového systému s uvažovanými supramolekulárními charakteristikami.

Ačkoliv se tato práce nezabývá supramolekulární chemií (neboli chemií nekovalentních vazeb), ve své podstatě je syntéza zde prezentovaných molekul předstupněm k syntéze molekuly kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny, jejíž postup přípravy byl publikován již v roce 1967. Nicméně lze předpokládat supramolekulární chování derivátů zmíněné kyseliny, které dosud u těchto sloučenin popsáno nebylo, a pro ověření této hypotézy je zapotřebí zoptimalizovat syntetickou cestu přípravy 1,3-substituovaného kubanu. Prvním krokem syntézy je molekula 6-hydroxy-3(*6H*)-pyran-2-onu.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 HETEROCYKLICKÉ MOLEKULY

Klasifikace chemických sloučenin je dána strukturou chemických molekul, ze kterých se daná sločenina skládá, přičemž struktura je definována typem a počtem atomů tvořících tuto molekulu a vazbami mezi nimi. Jestliže dostatečný počet atomů (tj. minimálně tři) jednoho prvku formuje kruh, resp. cyklus hovoříme o isocyklických sloučeninách; jestliže tento cyklus je tvořen jen atomy uhlíku (C), jedná se o organické sloučeniny - karbocykly (např. benzen). Pokud alespoň jeden atom v cyklu je různý od prvku tvořícího zbytek kruhu, nazývají se takovéto sloučeniny heterocyklické. Aby heterocyklické sloučeniny byly *organickými*, musí být alespoň jeden atom C součástí kruhu. Existují také anorganické cyklické molekuly, ať již isocyklické nebo heterocyklické, jejichž cyklus je tvořen atomy různými od C. [1]

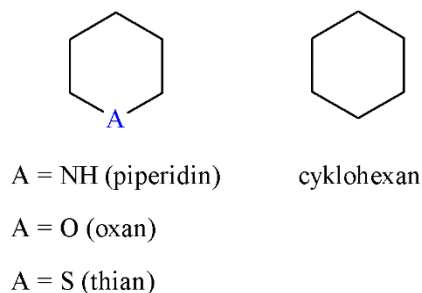
Organické heterocykly jsou tedy tvořeny atomy C a jedním nebo více heteroatomy začleněnými do cyklu; nejběžnějšími heteroatomy jsou atomy dusíku (N), dále pak kyslíku (O) a síry (S). Heterocykly s ostatními prvky IV.A, V.A a VI.A skupin nejsou již běžné. [1]

V rámci teoretické části této práce se budu blíže věnovat pěti- a šestičlenným cyklům, konkrétně těm, majícím ve své struktuře kyslík jako heteroatom, neboť právě s těmito molekulami pracuji v experimentální části.

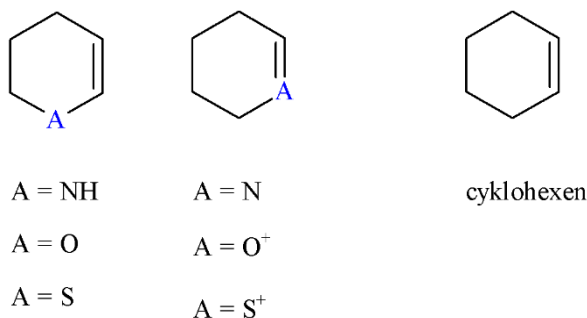
## 1.1 Reaktivita heterocyklických sloučenin

Každou heterocyklickou sloučeninu je prakticky možno odvodit z jejího karbocyklického analogu nahrazením  $-CH_2-$ , respektive  $=CH-$  skupiny jedním nebo více heteroatomy. To je užitečné právě pro studium stability a reaktivity heterocyklického systému. Jelikož každý kondenzovaný cyklus lze myšlenkově rozdělit na jednotlivé monocykly, rozeznáváme tři, resp. čtyři typy heterocyklů:

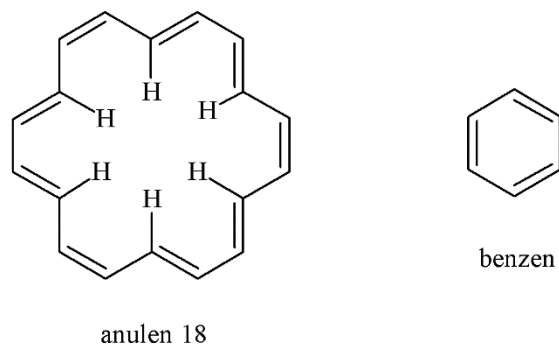
- 1) Heterocykloalkany, neboli nasycené heterocykly  
– karbocyklickým analogem je cyklohexan.

**Obrázek 1:** Srovnání monosubstituovaného cykloalkanu a cyklohexanu2) Heterocykloalkeny, neboli částečně nenasycené heterocykly

- karbocyklickým analogem je cyklohexen;
- jednou z vlastností heterocyklo-alkanů a -alkenů je schopnost existovat v geometricky odlišných útvarech, tj. konformacích; tato prostorová uspořádání jsou ovlivněna omezenou otáčivostí cyklů a nevazebnými interakcemi, kdy jednotlivé struktury mohou přecházet jedna v druhou bez štěpení vazeb, do stavu rovnováhy (energeticky nejvýhodnějšího uspořádání);
- jestliže je heteroatom součástí dvojně vazby, chovají se tyto sloučeniny jako soli ( $X=O^+$ ,  $X=S^+$ ), v případě  $X=N$  jako iminy.

**Obrázek 2:** Srovnání monosubstituovaného cykloalkenu a cyklohexenu3) Aromatické, resp. heteroaromatické cykly (heteroareny) mající konjugovaný systém dvojných vazeb

- heteroareny jsou vlastně speciálním případem systémů s maximálním počtem nekumulovaných dvojných vazeb splňujících Hückelovo pravidlo (viz kap. 1.1.1). [1] [2]



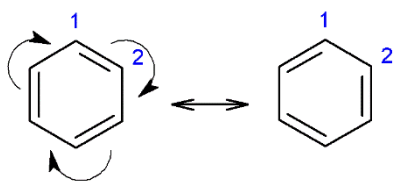
Obrázek 3: Aromatické systémy

### 1.1.1 Struktura benzenového jádra

Benzen je hlavním zástupcem aromatických uhlovodíků proto, že koncept aromaticity je na něm nejlépe patrný. Pojem „aromaticita“ vychází z historického popisu charakteristických fyzikálních a chemických vlastností benzenu a dalších, mezi nimi také heterocyklických, derivátů. Rozdíl v reaktivitě aromatických sloučenin od ostatních sloučenin s konjugovanými dvojnými vazbami vyplývá z uspořádání  $\pi$ -elektronů aromatického kruhu, díky němuž jsou areny a heteroareny termodynamicky stabilní a tedy oxidacím a redukcím podléhají až za drastičtějších podmínek. Účinkem radikálů, elektrofilních a nukleofilních činidel podstupují substituci vodíkových atomů spíše než adici na dvojnou vazbu, která je naopak typická pro alkeny. Substituční reakce rovněž v produktu zajišťují zachování původního cyklického konjugovaného systému. [2] [3]

Aby některá cyklická sloučenina mohla být označena jako aromatická, musí splňovat podmínky aromaticity (aromaticita = vlastnost cyklických sloučenin s konjugovaným systémem vazeb  $\pi$ -elektronů, díky nimž má systém přidanou stabilitu):

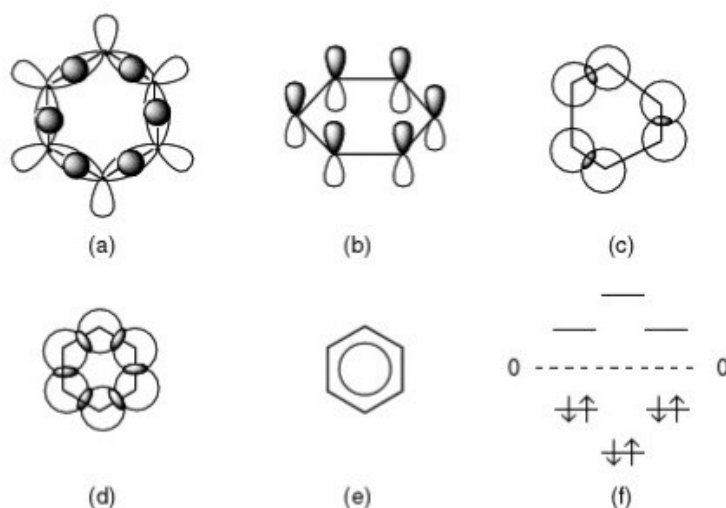
- 1) Z této sloučeniny musí být možno odvodit dvě či více rezonančních struktur (mezomerních stavů), které se od sebe liší pouze polohou delokalizovatelných, čili  $\pi$ -elektronů, popřípadě volných elektronových párů.



Obrázek 4: Rezonanční struktury benzenu

- 2) Systém musí mít počet delokalizovatelných elektronů účastnících se posunu, který odpovídá tzv. Hückelově pravidlu vycházejícím z kvantové mechaniky a říkajícím, že stabilitu určuje přítomnost  $4n + 2 \pi$ -elektronů, kde  $n$  je 0 nebo celé kladné číslo a kdy si interakce těchto elektronů vynutí rovinné uspořádání. [4]

Popis z pohledu teorie molekulových orbitalů umožňuje lépe pochopit reaktivitu, resp. nereaktivitu aromatických sloučenin. Strukturu kruhu benzenu tvoří šest atomů C podílejících se na vazbě svými čtyřmi atomovými orbitaly ( $s, p_x, p_y, p_z$ ), z nichž každý má po jednom elektronu. Dva ze tří  $p$  atomových orbitalů (dále AO) každého uhlíku podstupují  $sp^2$  hybridizaci s orbitalem  $s$  za vzniku tří  $sp^2$  hybridizovaných molekulových orbitalů (dále MO), jeden  $p$ -orbital zůstává nehybridizovaný AO a tento má tvar osmičky a jeho jeden  $e^-$ , obíhající dráhu nad a pod rovinou kruhu, je zodpovědný za vazbu  $\pi$ . Osy hybridizovaných  $sp^2$ -orbitalů se kříží a leží zároveň v jedné rovině, úhel mezi nimi je přesně  $120^\circ$ . Překryvem planárních orbitalů k sobě přilehlých atomů C a  $s$ -orbitalů atomů vodíku se utváří struktura planárního kruhu z šesti vazbami C–C a C–H (**Obrázek 5a**), kdy každá z těchto vazeb je tvořena elektronovou dvojicí. Takto zformované MO a vazby se označují jako  $\sigma$ -orbitaly a  $\sigma$ -vazby, protože největší hustota pravděpodobnosti výskytu elektronů se nachází na spojnici jader atomů. Čtvrtý elektron se nachází v nehybridizovaném,  $p$ -AO, který má tvar činky a osa jím procházející je kolmá na rovinu kruhu (**Obrázek 5b**). Kdyby se tyto  $p$ -orbitaly překrývaly po dvojicích, zaujímal by molekula strukturu cyklohexa-1,2,3-trienu, s třemi dvojnými a třemi jednoduchými vazbami s rozdílnou délkou vazby dvojně oproti jednoduché, tzv. Kekulého strukturu (**Obrázek 5c**). Ve skutečnosti je ale benzen pravidelný šestiúhelník, což je způsobeno rovnocenným překryvem každého z  $p$ -orbitalů se sousedními dvěma  $p$ -orbitaly a tento jev je důsledkem delokalizovaného oblaku  $\pi$ -elektronů nad a pod skeletem molekuly (**Obrázek 5d**). **Obrázek 5e** explicitně poukazuje vyznačeným kruhem na identické délky všech vazeb mezi uhlíky a rovnoměrné rozložení  $\pi$ -elektronů v molekule; je však tendence od tohoto značení upouštět. V systému je tedy celkem šest  $p$ -AO, které, jelikož mezi sebou interagují, přestávají dle teorie molekulových orbitalů existovat a stává se z nich šest  $p$ -MO nesoucích šest  $\pi$ -elektronů. Tyto molekulové  $\pi$ -orbitaly mají svou energetickou hladinu reprezentovanou obsazeností orbitalů  $\pi$ -elektrony – plně obsazené (v souladu s Pauliho principem) jsou tři orbitaly o nižší energii, tzv. vazebné orbitaly, prázdné orbitaly s vyšší energií se nazývají antivazebné; **Obrázek 5f** je tedy jakýmsi grafickým vyjádřením Hückelova pravidla. [2] [4]

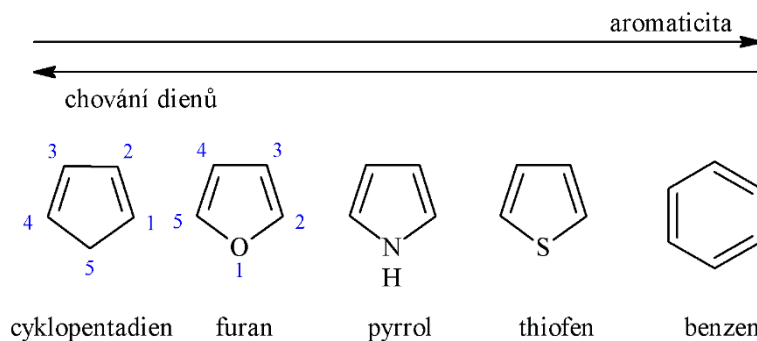


**Obrázek 5:** Elektronové struktury molekuly benzenu

Stabilita je také patrná na rozdílů energií mezi benzenem a hypotetickým cyklohexa-1,3,5-trienem. Benzen je o  $150,48 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  energeticky chudší, a proto stálejší oproti cyklohexa-1,3,5-trienu. Tento energetický rozdíl je znám jako *delokalizační (rezonanční) energie*. Je příčinou snížené reaktivity benzenu (obecně arenů) díky přidané stabilitě udělené benzenu (arenům) přítomností interagujících šesti (resp.  $4n + 2$ )  $\pi$ -elektronů. [3] [4]

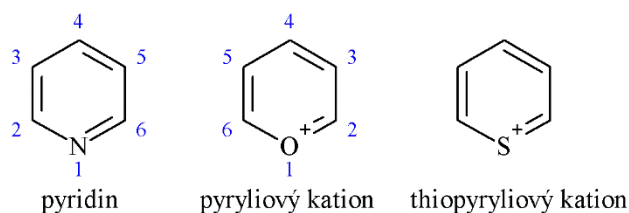
### 1.1.2 Aromatické heterocykly

Základními představiteli pětičlenných heterocyklů jsou furan, pyrrol a thiofen. Přítomný heteroatom přináší do cyklu volný elektronový pár, jež je v konjugaci s  $\pi$ -elektrony dvojných vazeb a molekula je proto rovinným útvarem. Záleží ovšem na elektronegativitě toho kterého heteroatomu, jakým směrem se reaktivita bude ubírat (**Obrázek 6**). Je zřejmé, že heteroatom s větší afinitou k elektronům bude volný elektronový pár ke svému jádru poutat silněji a tím oslabovat aromatický charakter. Tato skutečnost souvisí také s nerovnoměrnou elektronovou hustotou v mezních polarizovaných strukturách, která je příčinou kladného parciálního náboje na některém z atomů C v cyklu a tudíž zvýšené reaktivity tohoto karbokationtu vůči elektrofilním činidlům. [5]



**Obrázek 6:** Reaktivita pětičlenných heteroaromatických sloučenin

Podobně, nahradí-li se jedna z CH skupin v benzenu atomem N, aromaticita zůstává zachována. Tato molekula se nazývá pyridin. Planarita kruhu není narušena, protože atom N je třívazný a vodík vyčnívající v rovině kruhu je nahrazen volným elektronovým párem na atomu dusíku; ten do aromatického sextetu není zapojen, je nicméně zodpovědný za bazicitu pyridinů obecně. Atom N v důsledku silnější elektronegativity přitahuje atomy C a zkracuje se tak vazba C–N. [3] [5] Pyridin lze vyjádřit mezomerními strukturami, kde hustota  $\pi$ -elektronů je nejnižší v polohách na 2, 4 a 6 atomů C a nejvyšší na atomu N. Maximální počet nekumulovaných dvojných vazeb mají neutrální heterocyklické sloučeniny pyran, s heteroatomem O, respektive thiopyran s heteroatomem S, které jsou tak v kontrastu s pyridinem. Avšak myšleným odtržením hydridového iontu lze tyto šestičlenné heterocykly převést na odpovídající cyklické konjugované systémy – pyryliový a thiopyryliový kation (**Obrázek 7**). [1]



**Obrázek 7:** Šestičlenné heteroareny

### 1.1.3 Heterocykly s atomem kyslíku

#### Furan

Jak bylo již uvedeno, řadí se furan mezi sloučeniny s konjugovaným systémem dvojných vazeb (tj. aromatické) a v souladu s tímto poznatkem podléhá furan už slabým elektrofilním



činnidlům při substitučních reakcích preferovaně do pozice  $\alpha$ ; substituce do pozice  $\beta$  probíhá až po obsazení obou  $\alpha$  pozic. Reakce za otevírání kruhu mohou být iniciovány koncentrovanými kyselinami ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$ ) ve vodném prostředí anebo transformacemi pomocí oxidačních činidel. [1] [2]



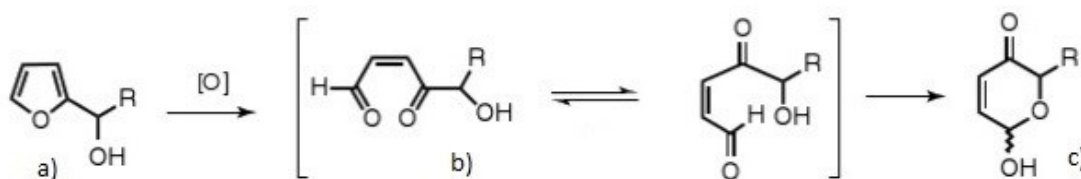
**Obrázek 8** Elektrofilní substituce furanu

Furan je výchozí sloučeninou pětičlenných heterocyklů s jedním kyslíkovým atomem. Mnoho z těchto derivátů jsou produkty Maillardových reakcí, které probíhají během tepelných procesů při výrobě a zpracování potravin a nápojů. Maillardovy reakce jsou reakcemi neenzymatického hnědnutí, to znamená, že působením tepla mezi sebou reagují jednotlivé složky (živiny) potravin, což vede k výrazným změnám v chemickém složení výsledného produktu. [6]

Jeden z nejvýznamnějších derivátů furanu, 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF), je nalézán např. barvivo potravin a nápojů, karamelu – ten je potravinářským aditivem pod E-kódem E150 a-d; karamel je vyráběn pomalým zahříváním cukrů do formy tmavě hnědé kapaliny či pevné látky. Často je přidáván katalyzátor (látka, která zde urychluje karamelizaci) a dle použitého katalyzátoru se rozlišují jednotlivé druhy, označené právě písmeny a, b, c, d - kupříkladu kulér (E 150 a) či amoniak-sulfitový karamel (E 150 d). [7] 5-HMF je také přítomen v kouřovém aroma, v neposlední řadě se jeho koncentrace využívá jako indikátoru změn medu; zahřátím nebo skladováním při nevhodných podmínkách se obsah 5-HMF v medu zvyšuje. [8]

Furfurylalkohol (také 2-furylkarbinol, 2-(hydroxymethyl)furan) je potravinovým kontaminantem, ve zdaleka největším množství byl nalezen v pražených kávových zrnech a rybích produktech, mezi nápoji se vyskytuje ve víně a ovocných džusech. Kromě skutečnosti, že je ochucovacím činidlem, je také potenciálním karcinogenem. Způsobuje také hnědé zbarvení, které potravinám uděluje alifatický polymer furfurylalkoholu vznikající v kyselém prostředí. [6]

Furanový cyklus furfurylalkoholu (**Obrázek 9a**) je oxidativně štěpen při syntéze prekurzorů monosacharidů. Tento postup se nazývá Achmatowiczova reakce. Preferovanými oxidačními činidly jsou dle P. Merina a spol. [9] *tert*-butylhydroperoxid (TBHP) a *m*-chlorperoxobenzoová kyselina (*m*-CPBA) štěpící molekulu na nestálý 1-hydroxy-2,5-dikarbonylový intermediát (**Obrázek 9b**), který se ihned zacykluje na příslušný pyranon (**Obrázek 9c**) mechanismem intramolekulárního hemiacetálového přesmyku. [1]

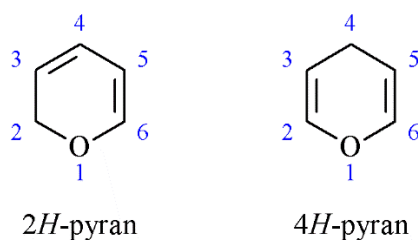


**Obrázek 9:** Oxidativní štěpení furfurylalkoholu

### 2*H*-pyran

Systematický název je *oxin*, existuje ve dvou izomerních formách, které se od základní struktury pyranu (resp. pyryliového kationtu) liší „nadbytečným“ vodíkem specifikovaným v názvu s příslušným nejnižším lokantem, tedy 2*H*; druhá izomerní forma, označována jako 4*H*-pyran, se liší umístěním dvojných vazeb. [5] Samotná molekula 2*H*-pyranu zatím připravena nebyla, pouze substituované molekuly; ovšem deriváty jsou biologicky významnými látkami. [1] [10]

2*H*-pyran je heterocyklus vykazující chemické vlastnosti oxacyklohexadienů - přerušením vazby mezi atomem kyslíku a uhlíku v poloze 2 se otevírá kruh za vzniku dienonů a reakce je reverzibilní, to značí, že dienony mohou formovat 2*H*-pyrany. Nejvýznamnějším derivátem je odpovídající keton, 2*H*-pyran-2-on. [1]

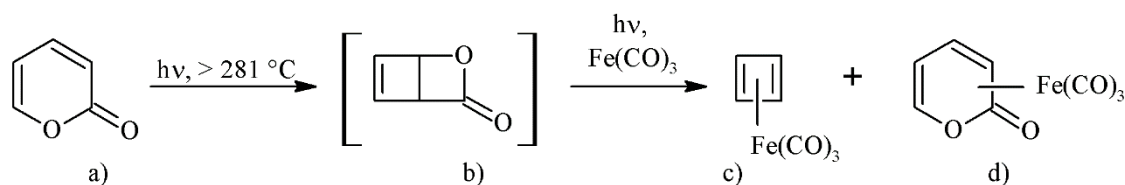


**Obrázek 10:** Izomerní struktury pyranu

## 2H-pyran-2-on

Též 2-pyron; jeho deriváty si získaly mnoho pozornosti, neboť se zjistilo, že jsou vhodnými prekurzory k syntéze biologicky aktivních látek, např. feromonů či enzymů nebo jejich deriváty samotné jsou biologicky aktivními látkami. Zajímavostí je, že vznikají také působením tepla při Maillardově reakci jako těkavá sloučenina ovlivňující aroma potravin, stejně tak se uvolňují z vypálených sudů z dubového dřeva a mají vliv na aroma lihovin. [11]

V reakcích vykazují chování 1,3-dienů (podstupují adiční reakce na dvojně vazby) či laktonů. Fotolýzou 2H-pyran-2-onu (**Obrázek 11a**) při teplotách vyšších než 281 °C v CH<sub>3</sub>OH nebo etheru dochází k cyklizaci poskytující β-lakton (**Obrázek 11b**). Následující fotolýza β-laktonu při 350 °C způsobí dekarboxylaci a vznik cyklobutadienu. [1] Jestliže je k reakční směsi s cyklobutadienem přidán Fe(CO)<sub>5</sub> (pentakarbonylželezo) a směs je dále krátce ozářena, vede toto ke zformování komplexních sloučenin trikarbonylcyklobutadienželeza (**Obrázek 11c**) a trikarbonylu-2-pyronželeza (**Obrázek 11d**), obojí ve zhruba 15% výtěžku – takto nízký výtěžek je způsoben dekompozicí UV zářením v podmínkách umožňujících zároveň jejich vznik. Ukazuje se však, že nízká teplota (-15 °C) je ve prospěch vzniku produktu c. [12]

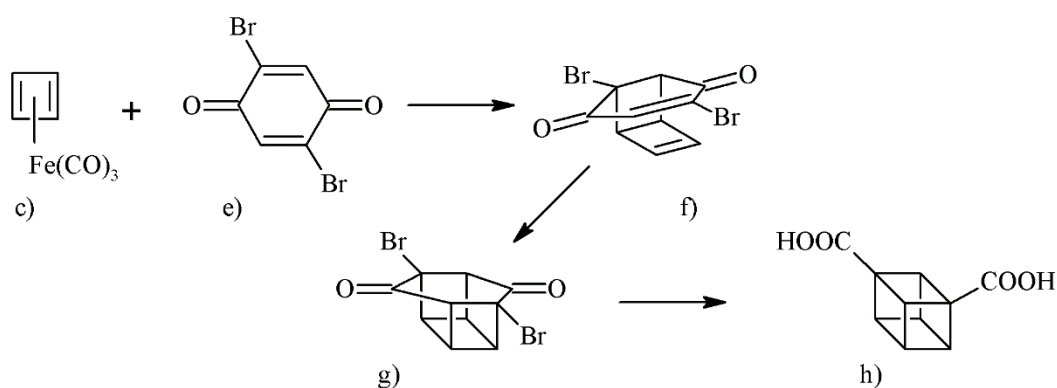


**Obrázek 11:** Fotolýza 2H-pyran-2-onu

## 1.2 Vyústění v syntézu kuban-1,3-diové kyseliny

Cyklobutadien je extrémně nestabilní sloučeninou (antiaromatickou); obsahuje π-systém zahrnující čtyři *individuální* p-AO, což znamená čtyři p-MO po jednom π-e<sup>-</sup>; každý z dvou nevazebných orbitalů je obsazen jen jedním elektronem, a proto má cyklobutadien biradikální povahu – je extrémně reaktivní. [4] Naproti tomu organokovový komplex trikarbonylcyklobutadienželeza je coby meziproduct syntézy kubanové kyseliny, již vhodným poskytovatelem uhlovodíku v průběhu reakce s dienofily – konkrétně bylo zjištěno, že se v přítomnosti p-benzochinonu rozkládá za vzniku aduktu v *endo* konfiguraci. Jelikož produktem, u kterého se předpokládají supramolekulární vlastnosti, je

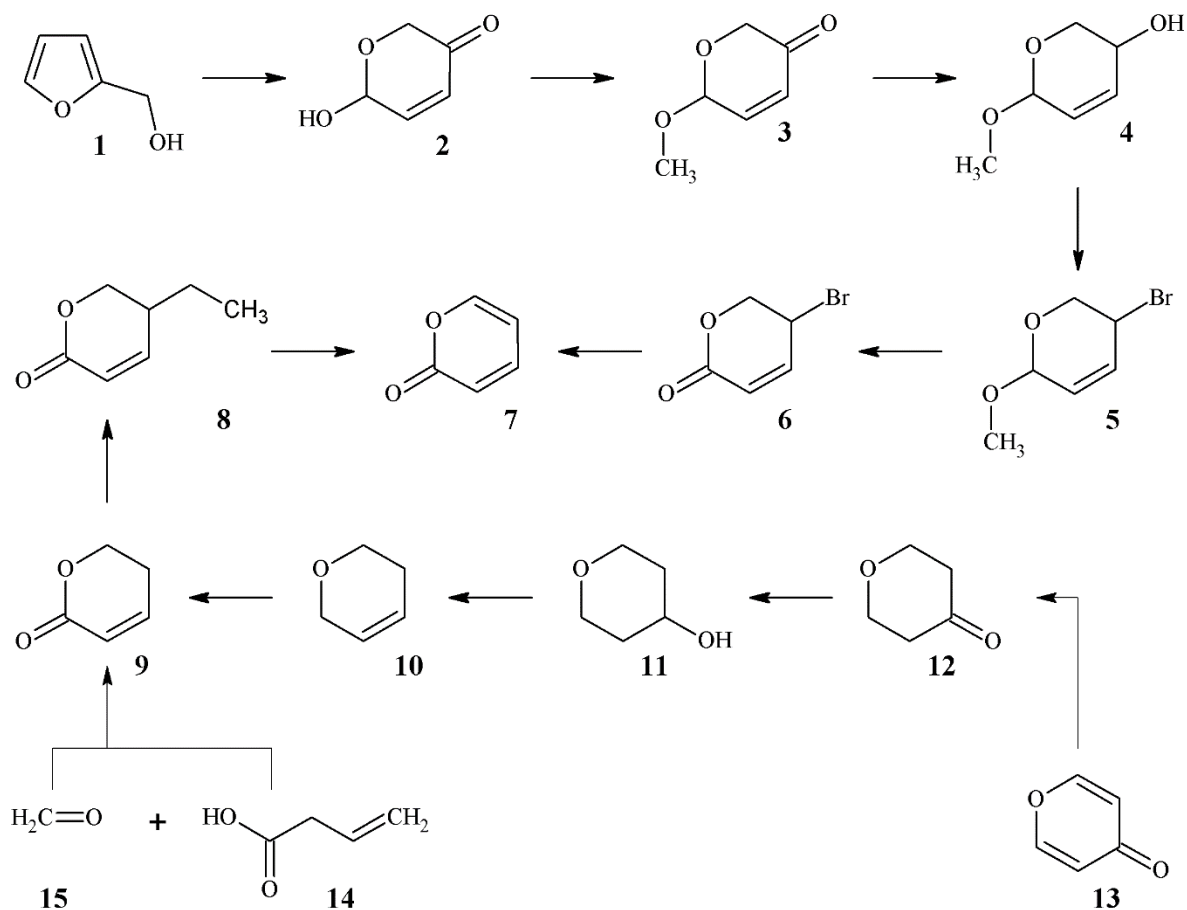
1,3-disubstituovaný derivát, je cestou k jeho syntéze adukt (**Obrázek 12f**) formovaný s použitím 2,5-dibromobenzochinonu (**Obrázek 12e**), vykrytalizovaný ve formě žlutých jehliček. Následujícím krokem je ozáření krystalů rozpuštěných v benzenu za vzniku bezbarvého izomeru (**Obrázek 12g**). Posledním krokem syntézy kubanového skeletu je reakce krystalizátu z předchozího kroku ve vodném roztoku KOH o teplotě 100 °C a tato operace poskytuje kuban-1,3-dikarboxylovou kyselinu na **Obrázek 12h**, která krystalizuje ve formě bílých jehliček z pentanu. [13]



**Obrázek 12:** Syntéza kuban-1,3-dikarboxylové sloučeniny

## 2 SYNTETICKÉ POSTUPY PŘÍPRAVY 2H-PYRAN-2-ONU

Na základě rešerše dostupné literatury byly retrospektivně navrženy tři syntetické cesty vedoucí k titulní heterocyklické sloučenině **7**. Tyto syntetické postupy jsou shrnuty ve **Schéma 1**. Na základě dostupných chemikálií a vybavení laboratoře byla zvolena praktická příprava 2H-pyran-2-onu (**7**) vycházející z molekuly furfurylalkoholu (dále zkráceně FFA) (**1**), která bude v dalších kapitolách popisována jako Syntetický postup 1 (viz kap. 2.1). Alternativní syntetická cesta, kde výchozí molekulou je 4H-pyran-4-on (**13**), je dále uváděna pod označením Syntetický postup 2. Poslední syntetická cesta, označená jako Syntetický postup 3, vychází z reakce formaldehydu (**15**) s kyselinou but-3-enovou (**14**).



**Schéma 1:** Navržené syntetické postupy vedoucí k heterocyklu **7**

### 2.1 Syntetický postup 1

Sled reakcí dle **Schéma 2** vychází z FFA (**1**), který se oxiduje na 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on (**2**); ten je následně podroben metylaci na poloacetálové

hydroxyskupině za vzniku 6-methoxy derivátu **3** a tento následně podstupuje redukci oxoskupiny (**4**). Nově vzniklá hydroxyskupina je substituována bromem, vzniká 3-brom-6-methoxy derivát **5**, který podléhá účinku oxidačního činidla na methoxyskupině a konečně vzniklý 3-brom-2*H*-pyran-3(6*H*)-6-on (**6**) se eliminuje na požadovaný 2*H*-pyran-2-on (**7**).

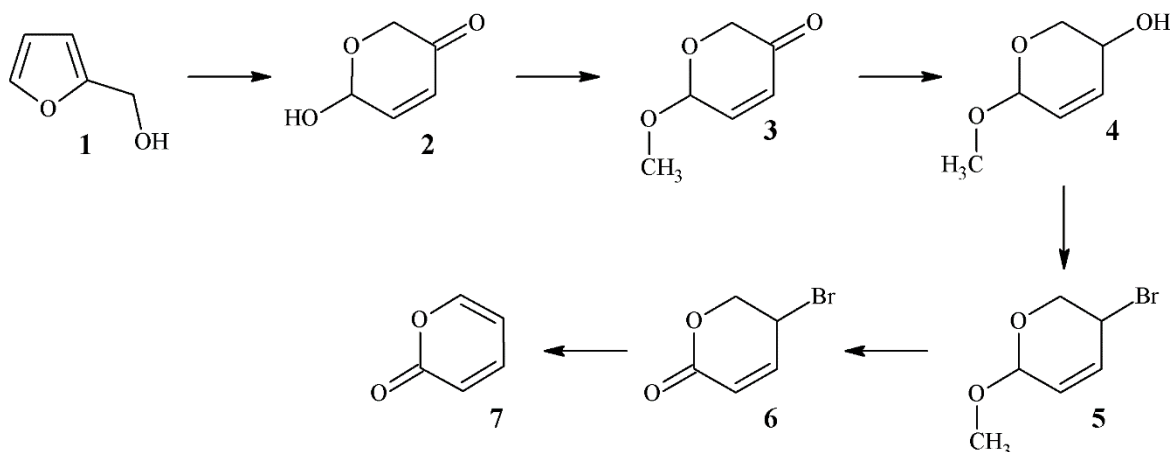


Schéma 2: První syntetická cesta

### 2.1.1 Možnosti přípravy 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu (2)

Syntéza podle Schéma 3 vychází z postupu vyvinutého v laboratořích polské Akademie Věd skupinou pod vedením O. Achmatowicze. Jejich práce popisuje obrácený postup přeměny cukrů v deriváty furanu, který byl publikován v 1. pol. 19. stol., kdy Döbereiner objevil furfural, jako vedlejší produkt při zahřívání cukru v  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a  $\text{MnO}_2$ . Achmatowicz a spol. tedy prezentují metodu totální syntézy monosacharidů ze sloučenin furanu. [14] Kanadský chemik Lefebvre nezávisle na výzkumu O. Achmatowicze popsal a publikoval oxidativní přeskupení furfurylalkoholu na derivát 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu (též 6-hydroxy-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-onu) za účasti peroxokyseliny. [15]

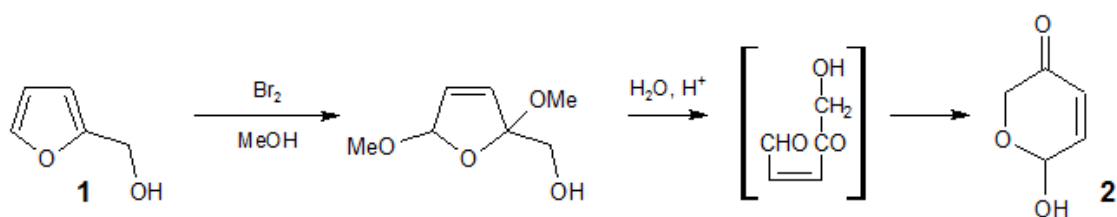
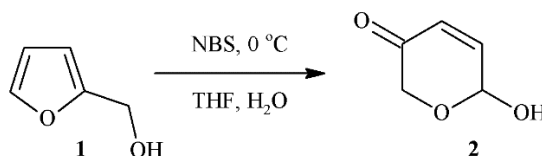


Schéma 3: Syntetický postup dle O. Achmatowicze

Furfurylalkohol (**1**) se vlivem bromu v methanolu substituuje v polohách 2 a 5 za vzniku 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuranu, následující hydrolyzou ve vodném roztoku kyseliny sírové se štěpí acetálové vazby, vzniká dikarbonylový intermediát, který ihned přesmykuje na odpovídající nenasycený derivát pyranu **2**. Jelikož se jedná o syntézu monosacharidů, popisuje Achmatowicz a spol. také stereoselektivitu reakce. [14]

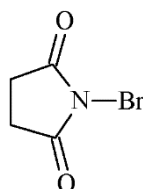
Z důvodu toxicity molekulárního Br<sub>2</sub> využívaného v Achmatowiczově reakci byly vyhledány alternativní postupy syntézy 6-hydroxy-3,6-dihydro-2*H*-pyranonu popisující oxidaci pomocí *N*-bromsukcinimidu (NBS) či *m*-CPBA.

**Oxidace za účasti NBS.** Další z možností, jak připravit látku **2** z látky **1**, je použití NBS v ekvivalentním množství ku FFA rozpuštěného ve směsi tetrahydrofuranu a vody, THF:H<sub>2</sub>O (4:1). Reakce probíhá při 0 °C v řádech desítek minut. Reakce je monitorována na tenkých vrstvách (TLC) a po ukončení je směs promyta 10% KI, 15% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> a 10% NaHCO<sub>3</sub>, poté je produkt extrahován z CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Získaná organická fáze je promyta vodou, vysušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpařena, produkt je olejovitá kapalina. Při dodržení podmínek (udržování teploty, dávkování NBS po částech) nevznikají žádné vedlejší produkty a teoretický výtěžek látky **2** je 65 %. [16]



**Schéma 4:** Postup využívající *N*-bromsukcinimid jako oxidant

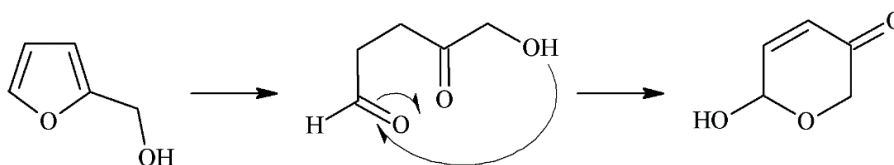
*N*-bromsukcinimid je bromační a oxidační činidlo, které poskytuje brom v radikálových reakcích či elektrofilních adicích, využívá se s úspěchem např. k oxidativní degradaci  $\alpha$ -hydroxykyselin na aldehydy, resp. ketony. [17]



**Obrázek 13:** *N*-bromsukcinimid

**Oxidace za účasti *m*-CPBA.** Popsaná reakce probíhá v molárním poměru FFA:*m*-CPBA (1:1,5) v chloroformu po dobu 90 min při teplotě mezi 10-15 °C, kdy *m*-CPBA je přidávána po částech. Reakce je zastavena zchlazením směsi na 0 °C, vzniklá sraženina (*m*-chlorbenzoová kyselina) je zfiltrována a filtrát promyt postupně 20% roztokem KI, 30% roztokem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> a H<sub>2</sub>O, vysušen nad NaSO<sub>4</sub> a následně je dekantovaný podíl odpařen; po vykrytalizování produktu z rozpouštědla dává 80% výtěžek. [18]

Jiná, v literatuře popsána reakce, využívající oxidační účinky peroxokyseliny v poměru 1:1 k výchozí látce FFA, probíhá v chladu (při 0 °C) a rozpouštědlem je dichlormethan (DCM). Reakce je rychlá, trvá 30 min a dává vysoké výtěžky (90 %). [19]



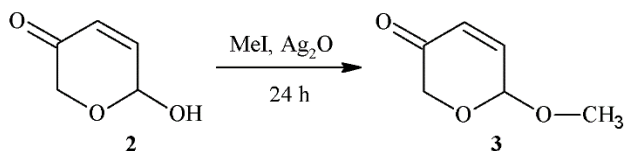
**Schéma 5:** Otevírání kruhu oxidativním štěpením

Obdobný syntetický postup – taktéž v DCM a za chlazení (na teplotu 5 °C) – využívá reaktanty v hmotnostním poměru 1:2 (FFA:*m*-CPBA). Zde je také poprvé popsáno sledování průběhu reakce na TLC vrstvách s mobilní fází hexan-ethylacetát, Hex:EA (7:3) a zhruba po dvou hodinách je reakce ukončena. Reakční směs je následně prudce zchlazena na teplotu -10 °C a vysrážená chlorbenzoová kyselina je odfiltrována. Po zredukování objemu směsi na rotační vakuové odparce (RVO) je postup odstranění *m*-CBA opakován. Po odstranění *m*-CBA (je indikováno prostřednictvím TLC) je k roztoku produktu přidáno malé množství hexanu a 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on je odfiltrován v 88% výtěžku. [20]

### 2.1.2 Možnosti přípravy 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu (3)

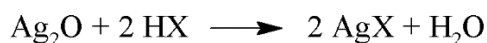
V případě polacetátového hydroxylylu na 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu (2) v přítomnosti silných minerálních kyselin ke konverzi na methylether, v kontrastu běžné reakce organické chemie, nedochází. Methylačním činidlem je zde methyljodid CH<sub>3</sub>I (taktéž MeI) a reakce probíhá za účasti Ag<sub>2</sub>O. [11] [18]





**Schéma 6:** Methylace sloučeniny **2**

Oxid stříbrný je tuhá látka (hnědočerný prášek) ochotně reagující s halogenkyselinami v pořadí reaktivity odpovídající nukleofilitě aniontů halogenvodíků:  $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} \gg \text{HF}$ , což je v souladu i v případě použití halogenderivátů uhlovodíků. [21]



Reakce dle **Schéma 6** běží za tmy a při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Příprava reakční směsi je následující: k látce **2** v bezvodém acetonu je přidán  $\text{Ag}_2\text{O}$  v mírném molárním nadbytku a  $\text{CH}_3\text{I}$  ve více než 5-ti násobném molárním přebytku. Po ukončení míchání je reakční směs přefiltrována přes vrstvu křemeliny a rozpouštědlo z filtrátu je poté odpařeno na RVO. Zbytek je rozpuštěn ve směsi Hex:EA (5:1) a produkt je získán oddělením na chromatografické koloně jako nažloutlá olejovitá kapalina v 75% výtěžku. [11]

### 2.1.3 Možnosti přípravy 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-3-olu (**4**)

V tomto kroku je zapotřebí zredukovat oxo-skupinu v poloze C2, aby pak snáze mohla být substituována za brom; ten, jak je známo, lze poměrně lehce odstranit, navázaný brom je chránící skupinou při oxidaci, jejímž produktem je látka **6**.

K roztoku látky **3** v etheru je po podchlazení na  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  přidán  $\text{Li}[\text{AlH}_4]$  v molárním poměru 1:1. Po 30 minutách je ke směsi přidána voda a NaF v nadbytku a za intenzivního míchání reakce běží již za laboratorní teploty 1 hodinu. Vzniklá bílá sraženina je odfiltrována přes křemelinu a promyta etherem. Filtrát byl zakoncentrován na RVO, zbytek po odpaření (produkt) je olejovitá kapalina s výtěžkem 90 %; do dalšího kroku syntézy je produkt použit bez dalšího čištění. [11]

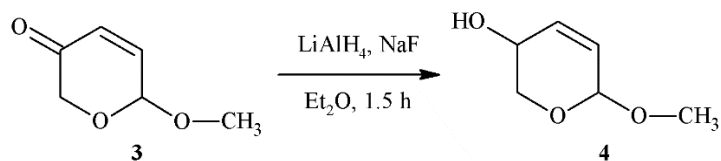


Schéma 7: Příprava látky 4 z látky 3

#### 2.1.4 Možnosti přípravy 3-brom-6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-u (5)

Zde je použito jako bromoční činidlo již dříve zmiňovaný NBS. Do podchlazeného roztoku (na 0 °C) NBS v chloroformu a v přítomnosti atmosféry dusíku, je za stálého míchání přidáván po kapkách dimethylsulfid (DMS). Směs se nechá zchladit k -20 °C a pozvolna, po kapkách, je přidáván roztok 4 v DCM. Poté je směs zahřívána zpět na 0 °C a míchána po dobu 1 hodiny. Po rozmíchání v pentanu je reakční směs nalita na ledovou tříšť, organická fáze je poté promyta studeným roztokem NaCl a vysušena nad Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dekantovaný podíl je odpařen na RVO a zbytek po odpaření rozpouštědla je čištěn na chromatografické koloně v mobilní fázi Hex:EA (6:1). Odseparovaný produkt je opět žlutý olej ve výtěžku 72 %. Produkt musí být skladován v chladu (0 °C) a pod inertní atmosférou N<sub>2</sub>. [11]

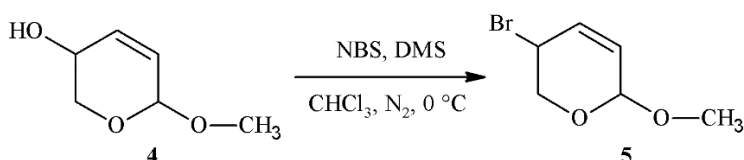


Schéma 8: Bromace látky 4 za vzniku 5

#### 2.1.5 Možnosti přípravy 3-brom-2H-pyran-3(6H)-6-onu (6)

V tomto reakčním kroku je do podchlazeného roztoku látky 5 v acetonu za stálého míchání přidáváno po kapkách Jonesovo reagens (oxidační činidlo; kyslíkatá sloučenina šestimocného chromu, oxid chromový CrO<sub>3</sub>, v kyselině sírové [17]). Po 30 minutách míchání je ve směsi pevná anorganická fáze (vedlejší produkty reakce) a kapalná fáze, která je po dekantaci odpařena na RVO. Výsledný zbytek je rozmíchán ve směsi diethyletheru (Et<sub>2</sub>O) a H<sub>2</sub>O; organická fáze je následně oddělena, promyta destilovanou vodou, vysušena nad Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a dále odpařena. Produkt v 90% výtěžku je nažloutlá olejovitá kapalina, která je uchovávána pod inertní atmosférou N<sub>2</sub> při 0 °C. [11]

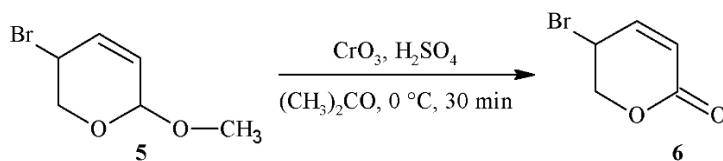


Schéma 9: Eliminace methyly za vzniku látky 6

### 2.1.6 Možnosti přípravy 2H-pyran-2-onu (7)

Posledním krokem ze série reakcí je eliminace bromu z molekuly 6. Ke kapalnému produktu z předchozí reakce, který je míchán za laboratorní teploty, je přidán triethylanilin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) a směs je následně refluxována po dobu 30 minut. Poté ochlazení směsi na laboratorní teplotu je přebytek  $\text{Et}_3\text{N}$  odpařen na RVO, zbytek po odpaření je rozpuštěn v destilované vodě. Produkt je z vodného prostředí extrahován benzenem; tato organická fáze je následně sušena nad  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  a po odpaření rozpouštědla poskytuje látku 7 ve formě olejovité kapaliny o 70% výtěžku. [11]

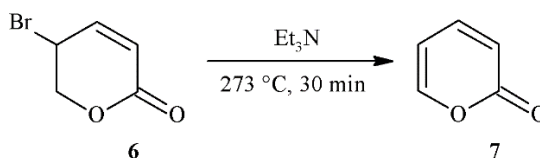
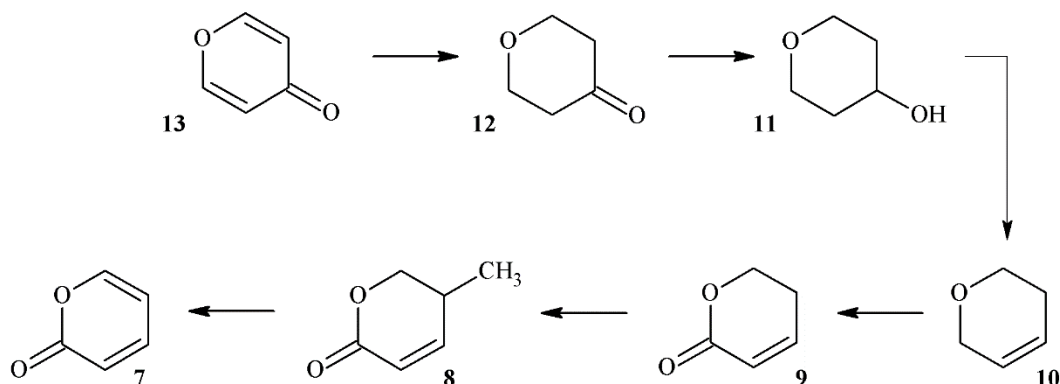


Schéma 10: Eliminace bromu za vzniku titulóvní látky 7

## 2.2 Syntetický postup 2

Výchozí sloučeninou syntézy dle Schéma 11 je 4H-pyran-4-on (13), který je komerčně dostupný, např. dodavatelem chemikálií MERCK o čistotě 98 % a výše. Katalytickou dehydrogenací sloučeniny 13 v přítomnosti kovového katalyzátoru na nosiči (palladia na aktivním uhlí) ve směsi polárního rozpouštědla (ethanolu) a nepolárního aprotického rozpouštědla (toluenu) za laboratorní teploty po dobu několik hodin vzniká oxosloučenina 12. [22] Tento postup, stejně tak i příprava sloučeniny 11 je patentována, principem je reakce sloučeniny 12 s  $\text{LiAlH}_4$  v prostředí THF za chlazení reakční směsi. Produkt je pevná látka v 99% výtěžku. [23] Hydroxyderivát 11 reaguje s  $\text{Et}_3\text{N}$  a methansulfonylchloridem pod atmosférou  $\text{N}_2$  a při teplotě  $0\text{ }^\circ\text{C}$  za vzniku dihydropyranu 10. [24] Příprava 5,6-dihydro derivátu 9 probíhá zahříváním se silným oxidačním činidlem (pyridinium chlorochromát)

v DCM. [25] Molekuly **8** je dosaženo alkylací 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onu (**9**) v poloze 5 za účasti Et<sub>3</sub>N. [26] Následnou eliminací ethylu vzniká 2*H*-pyran-2-on (**7**). [26]

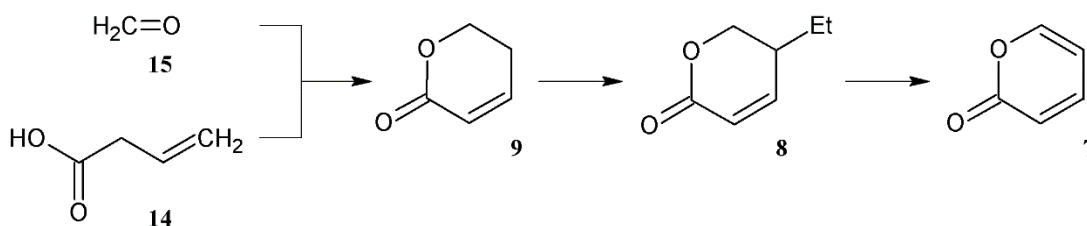


**Schéma 11:** Druhá syntetická cesta

Všechny uvedené reakční kroky probíhají v řádu hodin a poskytují vysoké výtěžky. Tato syntetická cesta však nebyla zvolena, jelikož výchozí sloučenina nebyla na ústavu dostupná.

### 2.3 Syntetický postup 3

5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (**9**) lze alternativně připravit refluxem but-3-enové kyseliny s paraformaldehydem (tzn. formaldehyd v pevném skupenství) ve směsi CH<sub>3</sub>COOH a koncentrované H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. [27] Navzdory vysoké, 98% čistotě produktu po destilaci, je výtěžnost této reakce velmi malá (11 %), formaldehyd je navíc prokázána mutagenní a karcinogenní látka.



**Schéma 12:** Třetí syntetická cesta

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

### 3 PŘÍSTOJE A VYBAVENÍ

Furfurylalkohol, jako výchozí látka, použitá reakční činidla a rozpouštědla pochází z komerčních zdrojů. Jestliže není jinak uvedeno, byly tyto prostředky použity bez dalších úprav.

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku; nejsou korigovány.

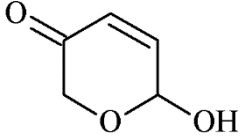
Monitoring reakcí reverzní chromatografií na tenkých vrstvách byl prováděn na destičkách typu TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> od firmy MERCK. Stacionární fázi při sloupcové chromatografii byl silikagel od firmy VWR CHEMICALS.

Kvantitativní analýza reakčních směsí byla uskutečněna na plynovém chromatografu s kvadrupólovým hmotnostním detektorem Shimadzu GC-MS QP2010 s využitím chromatografické kolony EQUITY 1 (30 m × 0,32 mm × 1,0 μm). Teplotní program 50 °C po dobu 7 min, za 25 min zvýšení teploty na 250 °C s výdrží 17 min s teplotou nástřiku 250 °C; celkový čas programu 32 min. Parametry iontového zdroje byly 200 °C, 70 eV. Nosným plynem bylo He s koantním průtokem 52,4 cm<sup>3</sup>·s<sup>-1</sup>. Z hmotnostních spekter jsou vypsány hodnoty signálů s relativním zastoupením větším, než 4 %; toto neplatí pro molekulové ionty. Relevantní fragmenty pozorované v hmotnostních spektrech jsou charakterizovány hodnotou *m/z*.

IČ spektra byla měřena u látek získaných ve formě krystalů metodou KBr tablet technologií Smart OMNI – Transmission na spektrometru Thermo Scientific Nicolet iS 10 FT-IR.

#### 4 PŘÍPRAVA 6-HYDROXY-2H-PYRAN-3(6H)-2-ONU

Do 20 cm<sup>3</sup> dichlormethanu bylo přidáno 0,903 cm<sup>3</sup> (10,19 mmol) furfurylalkoholu za chlazení na 0 °C. Do vytemperované směsi byla postupně přidávána navážka 2 g (11,59 mmol) *m*-chlorperoxobenzoové kyseliny. Reakční směs byla po celou dobu udržována do teploty 5 °C v lázni s ledovou tříští. Reakce byla po přidání veškeré kyseliny *m*-chlorperoxobenzoové monitorována na TLC a GC-MS. Po 3 hodinách byla reakce ukončena prudkým schlazením na -10 °C ponořením reakční baňky do kádinky se vody, ledu a kuchyňské soli. Vysrážená *m*-chlorbenzoová kyselina byla odfiltrována a precipitát několikrát promyt studeným dichlormethanem. Filtrát byl zredukován odpařením části rozpouštědla na RVO a uložen do mrazáku (-30 °C) přes noc. Byl odfiltrován druhý podíl vysrážené kyseliny *m*-chlorbenzoové. Surový produkt byl vykrytalizován z roztoku přidáním malého množství anti-rozpouštědla (hexanu). Získaný produkt nebyl dále čištěn.

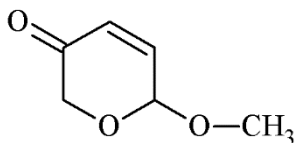
	Sumární vzorec	C <sub>5</sub> O <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
	Molekulová hm. [g·mol <sup>-1</sup> ]	114.101
	Vzhled produktu	bílé jehličkovité krystaly
	Bod tání	50 – 55 °C

**GC-MS:** 114 (11), 97 (5), 96 (7), 85 (9), 84 (100), 69 (7), 68 (7), 56 (33), 55 (97), 54 (7), 53 (6), 42 (30), 41 (12), 40 (6) *m/z* (%).

**IR (KBr):** 3319 (OH), 3065, 1679 (C=O), 1625 (C=C), 1282, 1156, 1101 (C–O) cm<sup>-1</sup>

## 5 PŘÍPRAVA 6-METHOXY-2H-PYRAN-3(6H)-ONU

Do reakční baňky o objemu 10 cm<sup>3</sup> s acetonem, obalené hliníkovou folií, byla kvantitativně převedena navážka 52 mg krystalů 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-onu o čistotě 91 % (0,41 mmol). Za laboratorní teploty a stálého míchání byly postupně přidávány navážky 136 mg (0,59 mmol) oxidu stříbrného a 313 mg (2,25 mmol) methyljodidu. Baňka byla ponechána v digestoři po dobu 24 hodin. Do hrotu skleněné Pasteurovy pipety byl vložen chomáček skelné vaty a na to nasypána 7 cm vrstva křemeliny. Černá suspenze reakční směsi byla dávkována do filtrační pipety po částech a promývána ethylacetátem, filtrát byl čirý roztok. Po odpaření rozpouštědel na RVO zůstala na dně baňky žlutá olejovitá kapalina.

	Sumární vzorec	C <sub>6</sub> O <sub>3</sub> H <sub>8</sub>
	Molekulová hm. [g·mol <sup>-1</sup> ]	128.128
	Vzhled produktu	nažloutlý olej

**CS-MS:** 128 (6), 99 (7), 98 (100), 97 (53), 83 (7), 70 (16), 69 (45), 55 (15), 53 (5), 43 (6), 42 (43), 41 (45), 40 (14) *m/z* (%).



### **III. VÝSLEDKY A DISKUZE**

## 6 POJEDNÁNÍ V DISKUZNÍ ČÁSTI

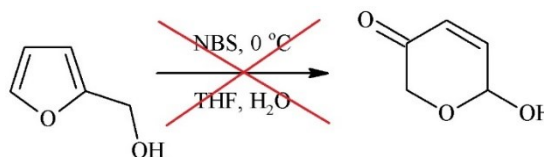
Snahou v rámci předkládané bakalářské práce bylo optimalizovat postupy přípravy heterocyklické sloučeniny 2*H*-pyran-2-onu, který je mezistupněm syntézy pentacyklo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]oktanu s karboxylovými skupinami v poloze 1 a 3 (tj. kuban-1,3-dikarboxylové kyseliny), u něhož se předpokládají supramolekulární vlastnosti hosta v hostitel-host komplexech (angl. *host-guest*) např. s cyklodextriny, což jsou cyklické oligosacharidy ve tvaru komolého kužele s dutinou. Tento předpoklad vychází z dříve na Ústavu chemie Fakulty technologické úspěšně realizované syntézy kuban-1,4-dikarboxylové kyseliny v rámci bakalářské práce obhájené Ing. Kristýnou Jelínkovou.

Syntetický postup k syntéze 2*H*-pyran-2-onu byl vybrán s ohledem na vybavení laboratoře, dostupnost a také na co nejmenší toxicitu chemikálií. Zvolená syntetická cesta, ze tří možných, zahrnuje sedm syntetických kroků a ačkoliv jsou jednotlivé kroky dobře v literatuře popsány, vyžádaly si optimalizaci, která zabránila v rychlejším postupu práce a v důsledku tohoto nebylo ve vyhrazeném čase titulní molekuly dosaženo.

## 7 PŘÍPRAVA 6-HYDROXY-2H-PYRAN-3(6H)-2-ONU

První krok si vyžádal nejvíce času, neboť postupy štěpení furfurylalkoholu na šestičlenný pyranon jsou popsány za různých podmínek a bylo zapotřebí je vyzkoušet a zoptimalizovat. Ačkoliv reakce samotné trvají v řádu jednotek hodin, následné zpracování směsi bylo časově náročné a právě zde, při odstraňování zbytků reakčních činidel ze směsi, se ukázaly největší komplikace.

Dvoukroková syntéza dle postupu vyvinutého O. Achmatowiczem nebyla vyzkoušena z důvodu toxicity bromu. Byl proto zvolen relativně jednodušší postup oxidace pomocí *N*-bromsukcinimidu v jednom reakčním kroku. [16] Dle GC-MS analýzy byl ve směsi velký podíl nezreagovaného činidla vůči výchozí látce a potenciálnímu produktu. Ukázalo se také, že uvedený postup, probíhající ve směsi rozpouštědel THF:H<sub>2</sub>O, je selektivní pro furylkarbinoly nesoucí fenylothioetherovou skupinu, neboť nesubstituovaný 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on se ve vodném prostředí rozkládá (solvatuje). [28]



**Obrázek 14:** Oxidace pomocí NBS nevede k molekule 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu

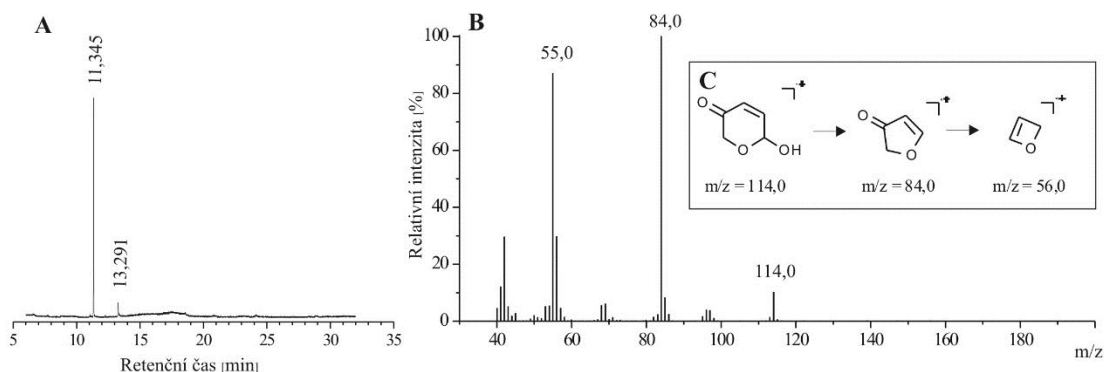
V reakční směsi s *m*-chlorperoxobenzoovou kyselinou, jako oxidačním činidlem, již byly dle GC-MS analýzy dva přítomné píky identifikovány dle knihovny NIST jako furfurylalkohol a *m*-chlorbenzoová kyselina a pík pro pravděpodobný produkt (struktura však v knihovně není pro porovnání přítomna).

První pokus byl proveden v chloroformu za teploty 10 °C, výsledná směs po odpaření rozpouštědla byla nažloutlá olejovitá kapalina. Reakční směs byla zpracována promytím 20% roztokem jodidu draselného, 30% roztokem thiosíranu sodného a 30% roztokem hydrogenuhličitanu draselného. Směs byla následně sušena nad síranem sodným. Při GC-MS analýze již však vzorek nevykazoval pík pro produkt. V původním zdroji (článku) byl tímto postupem zpracován substituovaný produkt, posléze tedy vyplynulo, že nesubstituovaný 6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on je citlivý také na alkalické prostředí; v přítomnosti hydrogenuhličitanu dimeruje. [18] Byl proto aplikován postup, kde stadium

přesyceného roztoku *m*-chlorbenzoové kyseliny v systému bylo vytvořeno zchlazením pod bod mrazu uložením baňky s reakční směsí do mrazáku. Krystaly *m*-chlorbenzoové kyseliny byly odfiltrovány, ale v těchto krystalech bylo, i po opakovaném vykrytalizování kyseliny *m*-chlorbenzoové prudkým schlazením směsi a odfiltrováním, dle TLC přítomno malé množství produktu a naopak ve filtrátu byla stále přítomna *m*-chlorbenzoová kyselina. Proběhl pokus o odseparování produktu z filtrátu na sloupci silikagelu, mobilní fáze byla směs Hex:EA (7:3). Produkt se touto metodou přečistit, resp. oddělit nepodařilo; tudíž nebyl proveden ani pokus o odseparování produktu z krystalů *m*-chlorbenzoové kyseliny.

V počátečních pokusech byla navíc problémem přítomnost nezreagovaného furfurylalkoholu ve směsi při reakcích v molárním poměru výchozích látek 1:1. To bylo způsobeno použitím již částečně zredukované kyseliny *m*-chlorperoxobenzoové, která tak posléze musela být přidávána v nadbytku a směs doreagovala v lednici po dobu 24 hodin. Tento přírůstek (či několik přírůstků, dle průběžného monitoringu přebytku furfurylalkoholu ve směsi) byl následně překážkou při odstraňování *m*-chlorbenzoové kyseliny, již bylo v malém objemu reakční směsi mnoho. Dle Caddicka [28] je odstranění tohoto meziprojektu z reakční směsi problematické. Vykrytalizováním a následnou filtrací je odstraněna pouze část zreagované peroxokyseliny. Zbývající část přetrvává ve filtrátu a na sloupci silikagelu při chromatografii je dle GC-MS analýzy vymývána spolu s produktem (tzn. nelze ji na koloně od produktu rozdělit).

Kyselina *m*-chlorbenzoová je více či méně rozpustná v málo polárních rozpouštědlech (CHCl<sub>3</sub>, DCM, EA, etheru) a v benzenu. V polárních rozpouštědlech, jako je voda, se nerozpouští, extrakce reziduí vodou by tedy byla účinná, ale z dřívějšího poznatku, že hydroxypyranon je ve vodném (a také alkalickém) prostředí nestabilní, použití extrakce za těchto podmínek vylučuje. Vhodným se zdál být hexan, v němž je kyselina jen málo rozpustná a měla by tedy v rozpouštědle setrvat solvatována a produkt je naopak v hexanu nerozpustný, tudíž by měl z roztoku krystalizovat. Tento postup byl aplikován a skutečně se objevily pevné krystaly, na první pohled odlišné od krystalů *m*-chlorbenzoové kyseliny; analýza na GS-MS ukázala, že ještě stále není produkt čistý, nicméně přítomnost 9 % kyseliny byl pro další krok syntézy vyhodnocen jako akceptovatelný.

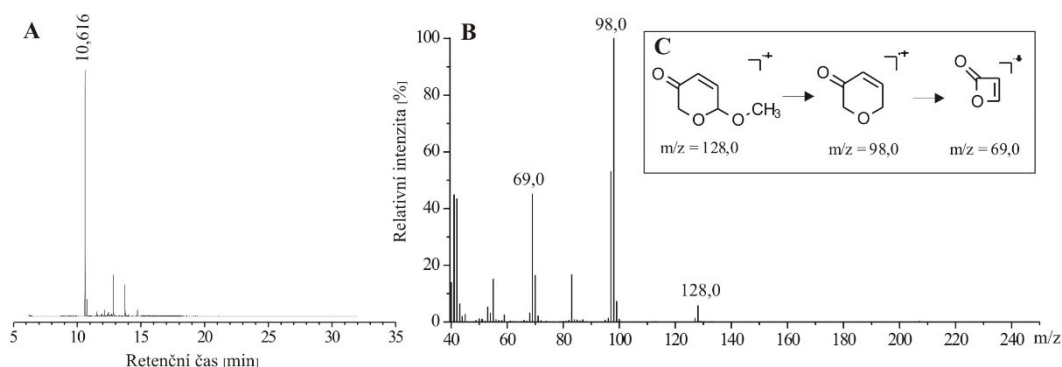


**Obrázek 15:** Analýza čistoty sloučeniny **2**. (A) Část chromatogramu z GC-MS analýzy; (B) hmotnostní spektrum sloučeniny **2**; (C) fragmentace molekuly **2** na iontovém detektoru.

Na **Obrázek 15A** je výřez chromatogramu po analýze krystalů sloučeniny **2**, jejíž retenční čas za daných podmínek je 11,345 minut; produkt je v krystalech v 91% zastoupení. Druhý pík ve 13,291 minutě je shodný s retenčním časem *m*-chlorbenzoové kyseliny za daných podmínek. Kromě signálu 114 *m/z* v hmotnostním spektru (**Obrázek 15B**) odpovídajícímu molekulovému iontu sloučeniny **2**, byly ke dvěma signálům s relativně vysokými intenzitami přiřazeny pravděpodobné štěpné fragmenty (**Obrázek 15C**), a to 55 *m/z* z 83 % a 84 *m/z* s relativním zastoupením 100 %, označovaný tedy jako základní pík (fragment o největší stabilitě). Fragmenty vznikají z původní molekuly následkem ionizačního procesu. Naměřené rozmezí bodu tání krystalů produktu je 50 - 55 °C. Literatura uvádí bod tání 58 °C. [20]

## 8 PŘÍPRAVA 6-METHOXY-2H-PYRAN-3(6H)-ONU

Reakce produktu z předchozí reakce, 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-onu, s methyljodidem ( $\text{CH}_3\text{I}$ ), jako methylačním činidlem, probíhá za laboratorní teploty v prostředí bezvodého acetonu a v přítomnosti  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Předpokladem bylo, že methyljodid bude reagovat také s karboxylovou skupinou přítomné *m*-chlorbenzoové kyseliny, proto tedy, aby proběhla úplná konverze hydroxyderivátu **2**, byla navýšena navážka  $\text{CH}_3\text{I}$ , a adekvátně tomu bylo také navýšeno množství  $\text{Ag}_2\text{O}$ . *In situ* vznikající halogenid stříbra,  $\text{AgI}$ , je citlivý na světlo; vlivem záření se rozpadá za vzniku elementárního stříbra. Reakce tak musí probíhat za tmy, baňka proto byla obalena hliníkovou fólií. S absencí monitoringu byla reakce ukončena po 24 hodinách. Černohnědá suspenze byla přefiltrována přes Pasteurovu pipetu s chomáčkem skelné vaty v hrotu a naplněnou křemelinou. Reakční směs byla promývána EA, filtrát byl čirá kapalina. Po zredukování filtrátu na odparce zůstala na dně baňky nažloutlá olejovitá kapalina, která se nerozpouštěla v hexanu. Následovalo rozpuštění v  $\text{Et}_2\text{O}$  a proběhl pokus po přidavku hexanu produkt vykristalizovat. To se však nepodařilo za laboratorní teploty ani za bodu varu hexanu. Dle dat z hmotnostní spektrometrie lze s vysokou pravděpodobností usuzovat, že byla syntetizována požadovaná molekula. Hodnota 128  $m/z$  v hmotnostním spektru (**Obrázek 16B**) odpovídá molekulovému iontu; exaktní molekulová hmotnost 6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-onu je 128,128  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Na **Obrázek 16C** je návrh fragmentace sloučeniny **3**. Z výsledků GC-MS analýzy na **Obrázek 16A** pak lze vyčíst relativně vysoké zastoupení sloučeniny **3** ve směsi.



**Obrázek 16:** Analýza čistoty sloučeniny **3**. (A) Část chromatogramu z GC-MS analýzy; (B) hmotnostní spektrum sloučeniny **3**; (C) fragmentace molekuly **3** na iontovém detektoru.

## ZÁVĚR

V předkládané bakalářské práci byla řešena problematika optimalizace syntézy cílové molekuly 2*H*-pyran-2-onu. Prakticky byly provedeny dvě syntézy, a to molekul 6-hydroxy-3(6*H*)-pyran-2-onu, prvního kroku sledu reakcí a 6-methoxy-3(6*H*)-pyran-2-onu. Příprava první z uvedených sloučenin, z furfurylalkoholu, byla vyzkoušena oxidací této výchozí sloučeniny dvěma oxidačními činidly za různých podmínek. Oxidace furfurylalkoholu pomocí NBS byla vyhodnocena jako neúspěšná a od této metody bylo proto ustoupeno. Expanze furanového kruhu prostřednictvím *m*-CPBA byla úspěšná jen z části; produkt byl identifikován porovnáním výsledků hmotnostních spekter publikovaných v odborných článcích s hmotnostními spektry fragmentů připravené molekuly.

Jednokrokové štěpení molekuly furfurylalkoholu *m*-chlorperoxobenzoovou kyselinou probíhalo při teplotě do 10 °C za vzniku 6-hydroxy-3(6*H*)-pyran-2-onu a *m*-chlorbenzoové kyseliny jako vedlejšího produktu. Problematickým krokem se ukázalo odstranění *m*-CBA z reakční směsi; při každém opakování reakce furfurylalkoholu s *m*-CPBA se nepodařilo *m*-CBA či případný zbytek nezreagované *m*-CPBA odseparovat v plném rozsahu. Při nejúspěšnějším pokusu byl získán produkt obsahující 9 % *m*-CBA a tento byl použit do následujícího kroku syntézy, kterou byla reakce s methyljodidem a oxidem stříbrným za vzniku příslušného methoxyderivátu. Tato reakce proběhla ve velmi malém měřítku. Výsledky analýzy provedené na plynovém chromatografu nebylo možno porovnat s literaturou, můžeme se však prostřednictvím dat z hmotnostního spektrometru domnívat, že se skutečně jedná o molekulu 6-methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-onu.

Do budoucna je zvažována příprava 6-hydroxy-3(6*H*)-pyran-2-onu postupem bromace furfurylalkoholu v methanolu. Ač je tato metoda náročnější, a z hlediska použitých chemikálií rizikovější, nevznikají při reakci vedlejší produkty a výtěžnost reakce by proto mohla být relativně vyšší, což je důležité pro realizaci následujících kroků a získání produktů v dostatečných množstvích.

V úsilí získání požadované molekuly 2*H*-pyran-2-onu bude nadále pokračováno, je zde totiž předpoklad, že molekula kaban-1,3-dikarboxylové kyseliny, ke které by spěla další série reakcí s 2*H*-pyran-2-onem, by mohla vykazovat supramolekulární vlastnosti v komplexech s cyklodextriny, což by mohlo mít dále potenciál využití např. v oblastech medicíny či potravinářství.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] EICHER, Theophil, Sigfried HAUPTMANN a Andreas SPEICHER. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Syntheses, and Applications* [online]. 3. ProQuest Ebook Central: John Wiley & Sons, Incorporated, 2012 [cit. 2018-04-23]. ISBN 9783527327478. Dostupné z: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/knav/detail.action?docID=1138980>.
- [2] POZHARSKIJ, Alexander, Anatoly SOLDATENKOV a Alan KATRITZKY. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*. 2nd Edition. John Wiley & Sons, Incorporated, 2011. ISBN 9781119998389.
- [3] JOULE, John a Keith MILLS. *Heterocyclic Chemistry*. 5th Edition. John Wiley & Sons Ltd., 2010. ISBN 978-1-4051-3300-5.
- [4] PACÁK, Josef. *Reakce organických sloučenin*. Praha: Karolinum, 2006, 177 s. ISBN 80-246-1240-2.
- [5] KOZMÍK, Václav. *Heterocyklické sloučeniny: Učební text pro výuku předmětu Organická chemie II*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, b.r. Dostupné také z: [https://uoch.vscht.cz/files/uzel/0006592/Heterocyklicke\\_slouceniny.pdf?redirected](https://uoch.vscht.cz/files/uzel/0006592/Heterocyklicke_slouceniny.pdf?redirected)
- [6] OKARU, Alex a Dirk LACHENMEIER. The Food and Beverage Occurrence of Furfuryl Alcohol and Myrcene - Two Emerging Potential Human Carcinogens?. *Toxics*. MDPI, 2017, 5(1). DOI: 10.3390/toxics5010009.
- [7] E 150 d Amoniak - sulfitový karamel. *Certified E-Friendly Food* [online]. Santimona s.r.o., b.r. [cit. 2018-03-26]. Dostupné z: <https://www.ceff.info/cz/additives/detail/21>



- [8] ABRAHAM, K., R. GÜRTLER, K. BERG, G. HEINEMEYER, A. LAMPEN a K. APPEL. Toxicology and Risk Assessment of 5-Hydroxymethylfurfural in Food: A Review. *Mol. Nutr. Food Res.* Wiley Online Library, 2011, **55**(5), 667-678. DOI: 10.1002/mnfr.201000564.
- [9] MERINO, P., T. TEJERO, J. DELSO a R. MATUTE. Furan Oxidations in Organic Synthesis: Recent Advances and Applications. *Current Organic Chemistry*. 2007, **11**, 1076-1091. DOI: 1385-2728/07.
- [10] GEORGIADIS, M., E. COULADOUROS a A. DELITHEOS. Synthesis and Antimicrobial Properties of 2H-pyran-3(6H)-one Derivatives and Related Compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1991, **81**(11), 1126-1131. DOI: 10.1002/jps.2600811117.
- [11] KOTRETSOU, S. a M. GEORGIADIS. A Convenient Synthesis of 2H-Pyran-2-Ones and of 3- and 5- Bromo-2H-Pyran-2-Ones. *Organic Preparations and Procedures International*. 2000, **32**(2), 161-167. DOI: 10.1080/00304940009356281.
- [12] ROSENBLUM, M. a C. GASTONIS. New Synthesis of Cyclobutadieneiron Tricarbonyl. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**(19), 5074-5075.
- [13] BARBORAK, J., L. WATTS a R. PETTIT. A Convenient Synthesis of the Cubane System. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**(6), 1328-1329.
- [14] ACHMATOWICZ JR., O., P. BUKOWSKI, B. ZSECHNER, Z. ZWIERCHOWSKA a A. ZAMOJSKI. Synthesis of Methyl-2,3-dideoxy-DL-alk-2-enopyranosides from Furan Compounds. *Tetrahedron*. 1971, **27**, 1973-1996.
- [15] LEFEBVRE, Y. Oxidation of Furans I. Synthesis of 6-Hydroxy-2H-Pyran-3(6H)-Ones. *Tetrahedron Letters*. Pergamon Press, 1972, (2), 133-136.
- [16] GEORGIADIS, M. a E. COULADOUROS. Products from Furans. Selective Oxidation of 2-Furfuryl Alcohol Derivatives, in the Presence of Aryl Thioethers, with N-Bromosuccinimide (NBS). A New Procedure for the Preparation of 2H-Pyran-3(6H)-ones. *J. Org. Chem.* 1986, **51**(14), 2725-2727. DOI: 10.1021/jo00364a020.

- [17] HUDLICKÝ, Miloš. *Oxidation in Organic Chemistry*. Washington: American Chemical Society, 1990, 433 s. ISBN 0841217807.
- [18] LALIBERTÉ, Réal, Gerges MÉDAWAR a Yvon LEFEBVRE. Oxidations of Furans 2.: Synthesis and Biological Properties of 6-Hydroxy-2H-Pyran-3(6H)-ones and Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1973, **16**(10), 1084-1089.
- [19] DESHONG, P., S. RAMMESH, V. ELANGO a J. PEREZ. A Total Synthesis of (+/-)-Tirandamycin A. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, **107**(18), 5219-5224.
- [20] GEORGIADIS, Minas, Kim ALBIZATI a Taxiarchis GEORGIADIS. Oxidative Rearrangement of Furylcarbinols to 6-Hydroxy-2H-Pyran-3(6H)-Ones, a Useful Synthon for the Preparation of a Variety of Heterocyclic Compounds, a Review. *Organic Preparations and Procedures International*. Taylor and Francis, 1992, **24**(1), 95-118. DOI: 10.1080/00304949209356712. ISSN 1945-5453.
- [21] SVOBODA, Jiří. *Organická chemie I* [online]. První. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2005 [cit. 2018-03-10]. ISBN 80-7080-561-7. Dostupné z: [https://vydavatelstvi.vscht.cz/katalog/publikace?uid=uid\\_isbn-978-80-7080-561-9](https://vydavatelstvi.vscht.cz/katalog/publikace?uid=uid_isbn-978-80-7080-561-9)
- [22] *PROCESSES FOR PRODUCING TETRAHYDROPYRAN-4-ONE AND PYRAN-4-ONE*. 2006. Ube Industries, Ltd. EP1700853 (A1) Chemistry. Zapsáno 2006-09-13.
- [23] *KINASE INHIBITOR COMPOUNDS*. 2008. XCOVERY, INC. WO2008088881 (A1) Human Necessities: Agriculture; Health; Amusement. Zapsáno 2008-07-24.
- [24] *AMINOQUINAZOLINE DERIVATIVES AND THEIR SALTS AND METHODS OF USE*. 2013. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd. WO2013/71697 (A1) Health; Agriculture. Zapsáno 2013-05-23.
- [25] BONADIES, F., R. DI FABIO a C. BONINI. Use of pyridinium chlorochromate as methylene oxidant in 5,6-dihydropyrans: A practical one-step preparation of the anhydromevalonolactone. *J. Org. Chem.* 1984, **49**(9). DOI: 10.1021/jo00183a030.

- [26] CHIDAMBARAM, N., K. SATYANARAYANA a S. CHANDRASEKARAN. A general approach to the synthesis of 5,6-dihydro-2(2H)pyranones: A simple synthesis of  $\alpha$ -pyrone, ( $\pm$ )-argentilactone and ( $\pm$ )-goniothalamine. *Tetrahedron Letters*. 1989, **30**(8), 2429-2432. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)80419-6.
- [27] CHOW, Y., X. CHENG, S. WANG a S. WU. Further examples of photocycloadditions of 1,3-diketoneboron difluorides to olefins: A description of the reaction pattern and mechanism. *Canadian Journal of Chemistry*. 1997, **75**(6), 720-726. DOI: 10.1139/v97087.
- [28] CADDICK, S., S. KHAN, M. FROST, N. SMITH, S. CHEUNG a G. PAIRAUDEAU. Studies Toward the Synthesis of Natural and Unnatural Dienediynes. Part 2: A Practical Approach to Functionalised Cyclopentenones. *Tetrahedron*. Elsevier Science Ltd., 2000, **55**, 8953-8958. DOI: S0040-4020(00)00846-2.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

5-HMF	5-hydroxymethylfurfural
Ag <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	oxid stříbrný
AgI	jodid stříbrný
AO	atomový orbital
Br <sub>2</sub>	molekulární brom
C	uhlík (atom)
CH <sub>3</sub> Cl	trichlormethan (chloroform)
CrO <sub>3</sub>	oxid chromový
DCM	dichlormethan
DMS	dimethylsulfid
EA	ethylacetát
Et <sub>2</sub> O	diethylether
Et <sub>3</sub> N	triethylanilin
Fe(CO) <sub>5</sub>	pentakarbonylželezo
FFA	furfurylakolhol
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním detektorem
H	vodík (atom)
HBr	kyselina bromovodíková
HCl	kyselina chlorovodíková
Hex	hexan

---

HF	kyselina fluorovodíková
HI	kyselina jodovodíková
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	kyselina sírová
CH <sub>3</sub> I	methyljodid
KOH	hydroxid draselný
Li[AlH <sub>4</sub> ]	lithium-tetrahydrohlinitý komplex; hydrid lithno-hlinitý
<i>m</i> -CPBA	meta-chlorperoxobenzoová kyselina
Mg <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	síran hořečnatý
MnO <sub>2</sub>	oxid manganičitý
MO	molekulový orbital
N	dusík (atom)
N <sub>2</sub>	molekulární dusík
NaF	fluorid sodný
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NIST	National Institute of Standards and Technology
O	kyslík (atom)
RVO	rotační vakuová odparka
S	síra (atom)
TBHP	terc-butyhydroperoxid
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstevná chromatografie

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1: Srovnání monosubstituovaného cykloalkanu a cyklohexanu.....	11
Obrázek 2: Srovnání monosubstituovaného cykloalkenu a cyklohexenu.....	11
Obrázek 3: Aromatické systémy.....	12
Obrázek 4: Rezonanční struktury benzenu .....	12
Obrázek 5: Elektronové struktury molekuly benzenu .....	14
Obrázek 6: Reaktivita pětičlenných heteroaromatických sloučenin.....	15
Obrázek 7: Šestičlenné heteroareny.....	15
Obrázek 8 Elektrofilní substituce furanu .....	16
Obrázek 9: Oxidativní štěpení furfurylalkoholu.....	17
Obrázek 10: Izomerní struktury pyranu.....	17
Obrázek 11: Fotolýza 2 <i>H</i> -pyran-2-onu.....	18
Obrázek 12: Syntéza kuban-1,3-dikarboxylové sloučeniny .....	19
Obrázek 13: <i>N</i> -bromsukcinimid.....	22
Obrázek 14: Oxidace pomocí NBS nevede k molekule 6-hydroxy-2 <i>H</i> -pyran-3(6 <i>H</i> )- onu.....	34
Obrázek 15: Analýza čistoty sloučeniny 2 .....	36
Obrázek 16: Analýza čistoty sloučeniny 3 .....	37

**SEZNAM SCHÉMÁT**

<b>Schéma 1:</b> Navržené syntetické postupy vedoucí k heterocyklu 7 .....	20
<b>Schéma 2:</b> První syntetická cesta .....	21
<b>Schéma 3:</b> Syntetický postup dle O. Achmatowitcze .....	21
<b>Schéma 4:</b> Postup využívající <i>N</i> -bromsukcinimid jako oxidant .....	22
<b>Schéma 5:</b> Otevírání kruhu oxidativním štěpením .....	23
<b>Schéma 6:</b> Methylace sloučeniny 2 .....	24
<b>Schéma 7:</b> Příprava látky 4 z látky 3 .....	25
<b>Schéma 8:</b> Bromace látky 4 za vzniku 5 .....	25
<b>Schéma 9:</b> Eliminace methylu za vzniku látky 6 .....	26
<b>Schéma 10:</b> Eliminace bromu za vzniku titulní látky 7 .....	26
<b>Schéma 11:</b> Druhá syntetická cesta .....	27
<b>Schéma 12:</b> Třetí syntetická cesta .....	27