

**Studium mechanismu vzniku derivátů
isochroman-1-onu
při reakci acylchloridů
s benzylmagnesium halogenidy
a případné využití této reakce
pro syntézu bioaktivních látek**

Ing. Eva Babjaková, Ph.D.

Teze disertační práce

Teze disertační práce

**Studium mechanismu vzniku derivátů
isochroman-1-onu při reakci acylchloridů
s benzylmagnesium halogenidy a případné využití
této reakce pro syntézu bioaktivních látek**

**Study of the mechanism of isochroman-1-one derivatives
formation by the reaction of acyl chlorides with
benzylmagnesiumhalogenides and the possible utilization of this
reaction for synthesis of bioactive compounds**

Autor: **Ing. Eva Babjaková, Ph.D.**
Studijní program: P2901 Chemie a technologie potravin
Studijní obor: 2901V013 Technologie potravin
Školitel: doc. Mgr. Robert Vícha, Ph.D.
Oponenti: prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
doc. RNDr. Pavel Pazdera, CSc.

Zlín, říjen 2018

© Eva Babjaková

Vydala **Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně** v edici **Doctoral Thesis Summary**.
Publikace byla vydána v roce 2018

Klíčová slova: *Adamantan, isochromanonové deriváty, izotopová analýza, strukturní analýza, mechanismus*

Keywords: *Adamantane, isochromanone derivatives, isotopic analysis, structure analysis, mechanism*

Plná verze disertační práce je dostupná v Knihovně UTB ve Zlíně.

ISBN 978-80-7454-781-2

ABSTRAKT

Deriváty isochromanonu představují významné, avšak doposud málo prozkoumané, sloučeniny s prokazatelnými funkcemi zejména v rostlinném metabolismu. V literatuře je popsáno poměrně málo syntetických postupů vedoucích k těmto zajímavým látkám. Jednou z možností, kde látky s isochroman-1-onovým skeletem vznikají, jsou reakce acylchloridů s benzylmagnesium halogenidy. Cílem této práce bylo detailně prozkoumat uvedenou reakci a pokusit se o vysvětlení způsobu vzniku derivátů isochromanonu. Byl zjišťován vliv reakčních podmínek – počáteční koncentrace výchozích látek, délka reakční doby, použité rozpouštědlo a přítomnost dalších látek v reakční směsi. Zároveň byla zkoumána role dalších látek nalezených v surových produktech reakcí, tedy hypotetických intermediátů, které by za daných podmínek měly poskytovat derivát isochromanonu, tak jako při reakci původních výchozích látek. Jelikož výše uvedené pokusy nepřispěly k odhalení způsobu vzniku isochromanonových derivátů, byla pozornost zaměřena na sledování distribuce selektivního isotopového značení výchozích látek. Sledováním distribuce isotopu ^{18}O z výchozího ^{18}O adamantan-1-karbonylchloridu pomocí hmotnostní spektrometrie bylo prokázáno, že pouze jeden z kyslíků laktonového kruhu isochromanonu pochází z uvedené výchozí látky. V případě pěti izolovaných isochromanonů se podařilo připravit monokrystaly vhodné pro difrakční RTG analýzu. Bylo zjištěno, že tyto deriváty mohou v pevné fázi zaujmout dvě zcela odlišné konformace. U jednoho derivátu se podařilo připravit krystaly obou polymorfů. Mimo isochromanonových derivátů byla studována struktura příslušných 1,2,3-trisubstituovaných 1,3-dionů, které jsou rovněž produkty studované reakce. Pomocí instrumentálních metod (RTG, IR, NMR a Ramanovy spektroskopie) bylo prokázáno, že tyto deriváty s objemnými substituenty ve všech třech zmíněných polohách existují v pevné fázi i v roztoku výhradně ve svých dioxo formách.

ABSTRACT

Isochroman-1-one derivatives represent an important class of compounds with various functions, especially in plant metabolism. Nevertheless, they are little explored. Recent literature describes only a small number of synthetic procedures that lead to these interesting substances. One possible way for formation of compounds with isochromanone skeleton is reaction of acyl chlorides with benzylmagnesiumhalogenides, which was reported in 2006. The aim of this work was to examine the reaction in detail and to suggest a way of isochroman-1-one derivatives formation. The influence of reaction conditions, i.e., initial concentrations of starting compounds, reaction times, different solvents and some additional components in the reaction mixture were investigated. The role of other substances, which were isolated from the crude reaction products along with the isochromanones, was also investigated. These compounds were treated under the conditions of original reaction to reveal whether they can produce the desired isochromanone. Particular attention was paid to track the distribution of selective isotope labeling of starting compounds, as the above experiments did not bring new insight into mechanism of isochromanone derivatives formation. It was clearly shown by means of tracking the distribution of ^{18}O isotope from the starting [^{18}O] adamantane-1-carbonyl chloride using mass spectrometry that only one oxygen atom of the lactone ring of isochromanone comes from the starting acylchloride. Within the work on isochromanone formation experiments, monocrystals suitable for diffraction X-ray analysis were prepared in the case of five isolated isochromanones. It has been found that these derivatives can adopt two distinct conformations in the solid state. The crystals of both polymorphs were prepared in the case of one derivative. In addition to isochromanone derivatives, the structure of the corresponding 1,2,3-trisubstituted 1,3-diones, which are also products of the studied reaction, was investigated. It has been demonstrated using instrumental methods, i.e., RTG, IR, NMR and Raman spectroscopy, that these compounds, with bulky substituents in all above mentioned positions, exist exclusively in the in dioxo forms both in the solid state and in the solution.

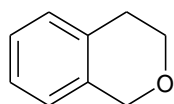
OBSAH

1. Úvod	6
1.1 Struktura a vlastnosti isochromanonových derivátů	6
1.2 Syntéza isochroman-1-onových derivátů	7
2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE.....	11
3. KOMENTÁŘ PUBLIKAČNÍCH VÝSTUPŮ A VÝSLEDKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE	12
3.1 Studium obecnosti reakce – vliv struktury acylchloridu	12
3.2 Studium vlivu podmínek reakce na složení surového produktu	13
3.3 Příprava standardů komponent reakční směsi a hypotetických intermediátů	16
3.3.1 Nové látky izolované přímo z reakčních směsí	16
3.3.2 Příprava standardů a intermediátů a jejich využití při studiu mechanismu	17
3.4 Sledování distribuce selektivního isotopového značení výchozích látek	24
4. ZÁVĚR.....	27
5. PUBLIKAČNÍ ČINNOST.....	31
6. SEZNAM OBRÁZKŮ	32
7. SEZNAM ZKRATEK	33
8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	34
9. CURRICULUM VITAE	36

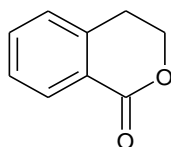
1. Úvod

1.1 Struktura a vlastnosti isochromanonových derivátů

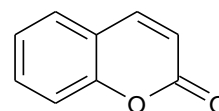
Mezi základní skelety látek běžně se vyskytujících v přírodních materiálech odvozené od benzooxanu, patří isochroman (**1**), isochroman-1-on (**2**) a chromen-2-on (kumarin) (**3**). Všechny výše uvedené deriváty, zejména kumarin, se vyskytují v rostlinách, naproti tomu deriváty isochromanu byly v posledních letech izolovány především z bakterií *Penicilliumcorylophilum*,^[3] *Aspergillusustus*,^[4] *Penicilliumsp.*,^[5] z houby *Phomopsis*sp.^[6] nebo z květů *Trolliuschinensis*.^[7]



1



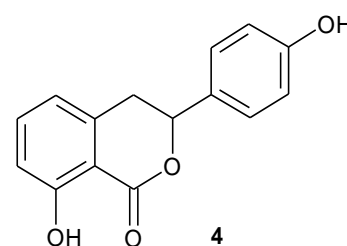
2



3

Zvláštní skupinu isokumarinů představují právě isochroman-1-onové deriváty, které jsou formálně analogy isokumarinu s nasycenou vazbou mezi C3 a C4 (jinak též nazývané 3,4-dihydroisokumariny).

První zpráva o izolaci isochroman-1-onového derivátu se datuje do roku 1916, kdy byl získán z květů *Hydrangea hortensia* hydrangenol (**4**) vykazující synergní účinky s gibereliny.^[8] Deriváty isochroman-1-onu jsou zajímavou a důležitou skupinou organických sloučenin, které se přirozeně vyskytují v různých organismech, včetně hub, rostlin či hmyzu. V posledních letech bylo také velké množství isochroman-1-onových derivátů vykazujících



4

hydrangenol

biologickou aktivitu izolováno z mořských organismů, především mořských hub.^[9]

Jak již bylo zmíněno, díky přítomnosti rozličných substituentů ve své struktuře vykazují isochroman-1-ony široké spektrum biologické aktivity. Mohou tak projevovat zajímavé farmakologické a biologické vlastnosti, jako jsou například účinky fungicidní,^[10,11] antimikrobiální,^[12] antituberkulozní,^[13] antimalarické,^[13,14] ale také insekticidní,^[15] antialergenní,^[16,17] antikarcinogenní,^[18,19] mohou inhibovat^[20,21] či naopak stimulovat^[22–25] růst rostlin, nebo mít fyto toxickou^[26–29] a antioxidační aktivitu.^[30,31]

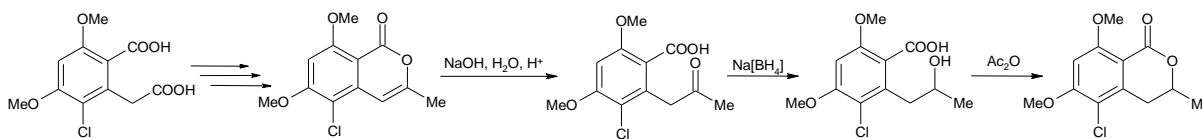
Kromě těchto vlastností přitahují isochroman-1-ony pozornost díky své sladké^[32–34] nebo hořké chuti.^[35,36] Jelikož některé z těchto derivátů mají vysokou sladivost, uvažuje se o nich jako o potenciálních nekalorických sladidlech.

Můžeme ovšem nalézt i řadu vysoce toxických isochroman-1-onových derivátů jako jsou mykotoxiny a příbuzné sloučeniny, které byly izolovány a intenzivně studovány pro jejich karcinogenitu, hepatotoxicitu, alergenní a některé další nežádoucí účinky.^[37,38]

1.2 Syntéza isochroman-1-onových derivátů

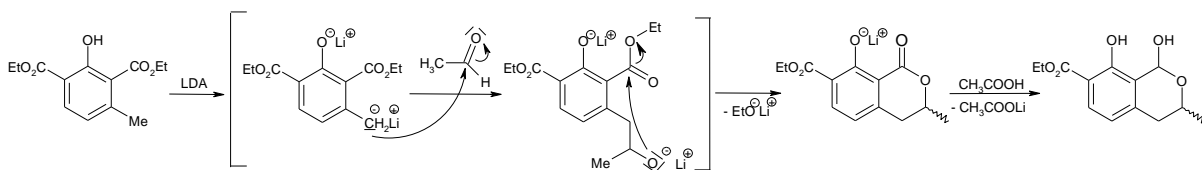
Kromě izolace z přírodního materiálu lze isochroman-1-ony syntetizovat několika různými cestami. Protože se jedná o laktonový skelet, je jednou z možností jak připravit isochroman-1-ony prostá intramolekulární esterifikace.^[10,18,39–42] Takovou esterifikací (viz Schéma 1) byla zakončena například totální syntéza metabolitu houby *Periconia macrospinosa*.^[10]

Schéma 1



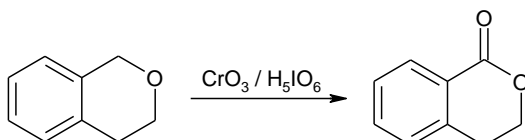
Mimo esterifikace je možné připravit isochroman-1-ony reesterifikací.^[43–46] Následující příklad vzniku isochroman-1-onového derivátu popsali Bouisseau a spol. při syntéze ochratoxinu A, který byl v roce 1965 izolován z jihoafrické kultury *Aspergillus ochraceu*. Kondenzace výchozího diethylesteru s acetaldehydem vedla ke vzniku zmiňovaného derivátu ve vysokém výtěžku 84 %, jak je znázorněno na Schématu 2.^[39]

Schéma 2



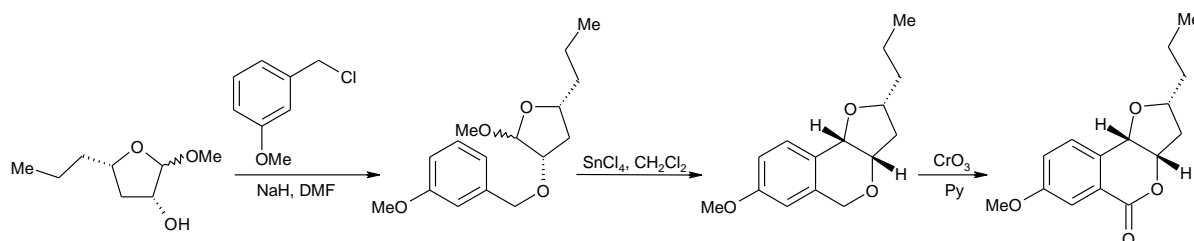
Vysoké výtěžky isochroman-1-onu lze dále získat oxidací atomu uhlíku v poloze 1 příslušného isochromanu.^[47–50] Na Schématu 3 je zobrazen postup, při němž byl jako oxidační činidlo použit oxid chromový spolu s pentahydrogenjodistou kyselinou za vzniku odpovídajícího isochroman-1-onu ve výtěžku 99 %.^[51]

Schéma 3



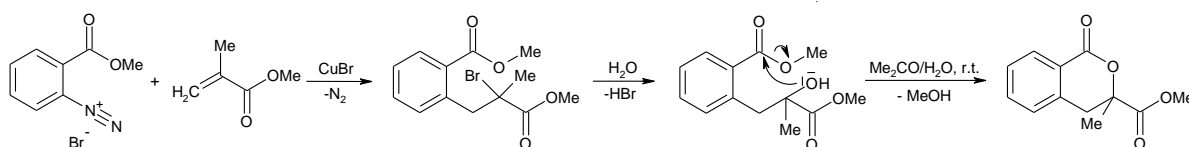
Další z tradičních metod přípravy heterocyklické části isochroman-1-onových derivátů je intramolekulární elektrofilní substituce vhodných prekurzorů následovaná selektivní oxidací (Schéma 4). Výtěžky cyklizačního kroku se jeví být závislé na substituentech přítomných na aromatickém kruhu.^[52]

Schéma 4



Jedna z možností konstrukce laktonového kruhu spočívá ve využití Heckovy-Matsudovy cyklizace.^[53] Schéma 5 znázorňuje přípravu isochroman-1-onu s využitím bromidu měďného jako katalyzátoru při reakci *o*-methoxykarbonylbenzediazonium bromidu. Klíčový krok zahrnuje intramolekulární cyklizaci za vzniku požadovaného derivátu ve výtěžku 56 %.^[54]

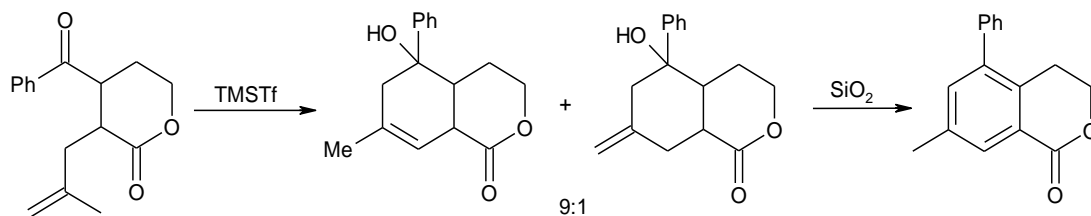
Schéma 5



Na závěr této kapitoly uvádím ojedinělý případ výstavby benzenového kruhu isochromanonu (Schéma 6). Roux a spol. popsali vznik substituovaného isochroman-1-onového derivátu aromatizací dvou bicyklických laktonů, které připravili v poměru 9:1 cyklizací výchozí látky. Při průchodu směsi těchto dvou

látek sloupcem silikagelu byl získán substituovaný isochroman-1-on ve výtěžku 65 %.^[55]

Schéma 6



2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

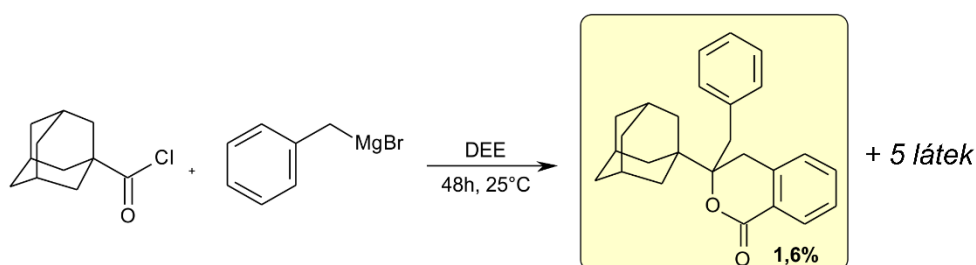
Cíle disertační práce jsou shrnuty v následujících bodech:

- Provést literární rešerši způsobů přípravy a biologických účinků isochroman-1-onových derivátů.
- Na základě literární rešerše navrhnout možný způsob vzniku isochromanonových derivátů při reakci acylchloridů s benzylmagnesiumhalogenidy.
- Studovat vliv podmínek reakcí na výtěžky isochromanonů a složení surového produktu s cílem objasnit způsob vzniku isochromanonových derivátů.
- Izolovat komponenty surových reakčních směsí a pokusit se určit, které z nich jsou intermediáty isochromanonových derivátů.
- Určit původ a způsob inkorporace kyslíkových atomů laktonové skupiny ve struktuře isochromanonu.
- Charakterizovat všechny izolované látky pomocí vhodných instrumentálních metod (NMR, ESI-MS, GC-MS, IR, RTG difrakční analýza, EA).
- Poznatky získané po dobu vědecko-výzkumné činnosti publikovat v odborných periodících a prezentovat na vědeckých konferencích.

3. KOMENTÁŘ PUBLIKAČNÍCH VÝSTUPŮ A VÝSLEDKŮ DISERTAČNÍ PRÁCE

V roce 2006 byla publikována reakce adamantan-1-karbonylchloridu s benzylmagnesiumbromidem,^[2] při níž vznikal jako minoritní produkt derivát isochromanonů (Schéma 7). Tato sloučenina byla neočekávaná, především z důvodu nejasného původu laktonového karbonylu ve struktuře. Jediný zřejmý zdroj kyslíkového atomu představoval výchozí acylchlorid.

Schéma 7



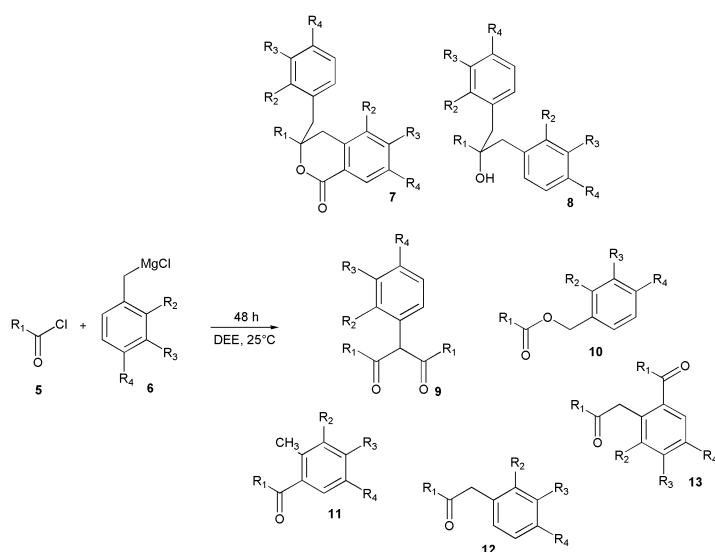
Kromě návaznosti na výše zmiňovanou publikaci, vychází tato disertační práce z výzkumu shrnutého v mé diplomové práci,^[56] kde byla zkoumána obecnost reakce vzhledem ke struktuře Grignardových činidel, přičemž jako acylchlorid byl vždy používán adamantan-1-karbonylchlorid. Dále byly předběžně studovány obměny reakčních podmínek a jejich vliv na výtěžky sledovaných isochromanonů. Analýzami pomocí GC-MS bylo zjištěno, že tyto podmínky neovlivňují průběh reakce ani v pozitivním ani v negativním smyslu. Nicméně, tyto experimenty byly v rámci disertační práce zopakovány za přesněji definovaných podmínek a doplněny.

3.1 Studium obecnosti reakce – vliv struktury acylchloridu

Přehled všech zkoumaných variací struktury Grignardova činidla a acylchloridu je uveden na Schématu 8.

Jako první alternativní acylchlorid byl testován pivaloylchlorid. Při analýze reakční směsi připravené reakcí acylchloridu **5b** a látky **6c** byly detekovány pomocí GC-MS analogické produkty jako v případě použití acylchloridu **5a**. Protože v případě acylchloridu **5b** bylo možné všechny komponenty směsi analyzovat pomocí GC-MS již během 25 min (oproti více než 100 min v případě acylchloridu **5a**), byl nadále používán pivaloylchlorid pro studium vlivu podmínek reakce na složení produktu (viz kapitola 3.2). Kromě pivaloylchloridu byl dále testován chlorid kyseliny cyklohexankarboxylové a byla prokázána přítomnost odpovídajícího isochromanonu v surovém produktu. Ukázalo se tedy, že vznik isochromanonu je obecný jev nezávislejší na jedné konkrétní struktuře acylchloridu.

Schéma 8

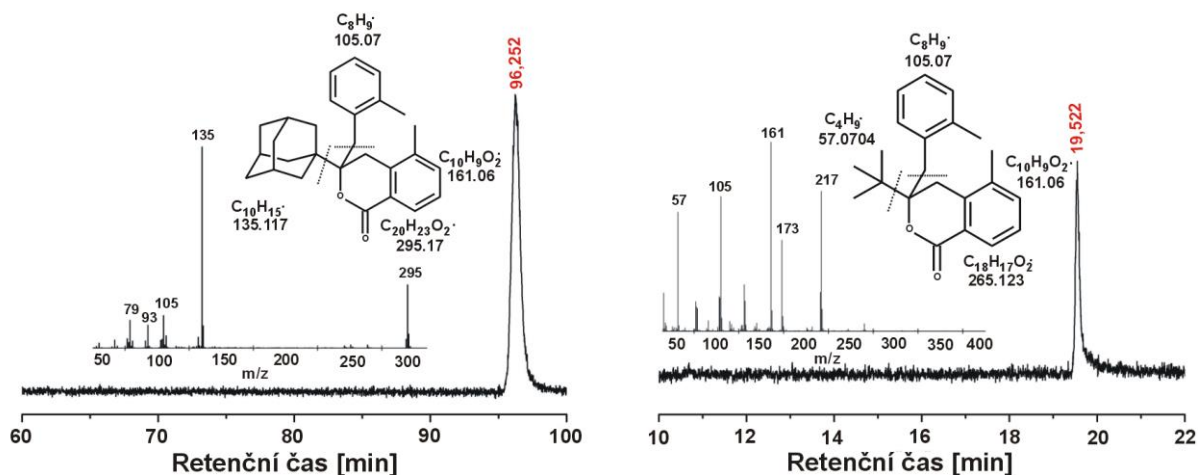


Tabulka 1

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
5a	Ad	-	-	-
5b	<i>t</i> -but	-	-	-
6a	-	H	H	H
6b	-	Me	H	H
6c	-	H	Me	H
6d	-	H	H	Me
7a–13a	Ad	H	H	H
7b–13b	Ad	Me	H	H
7c–13c	Ad	H	Me	H
7d–13d	Ad	H	H	Me
7e–13e	<i>t</i> -but	H	H	H
7f–13f	<i>t</i> -but	Me	H	H
7g–13g	<i>t</i> -but	H	Me	H
7h–13h	<i>t</i> -but	H	H	Me

3.2 Studium vlivu podmínek reakce na složení surového produktu

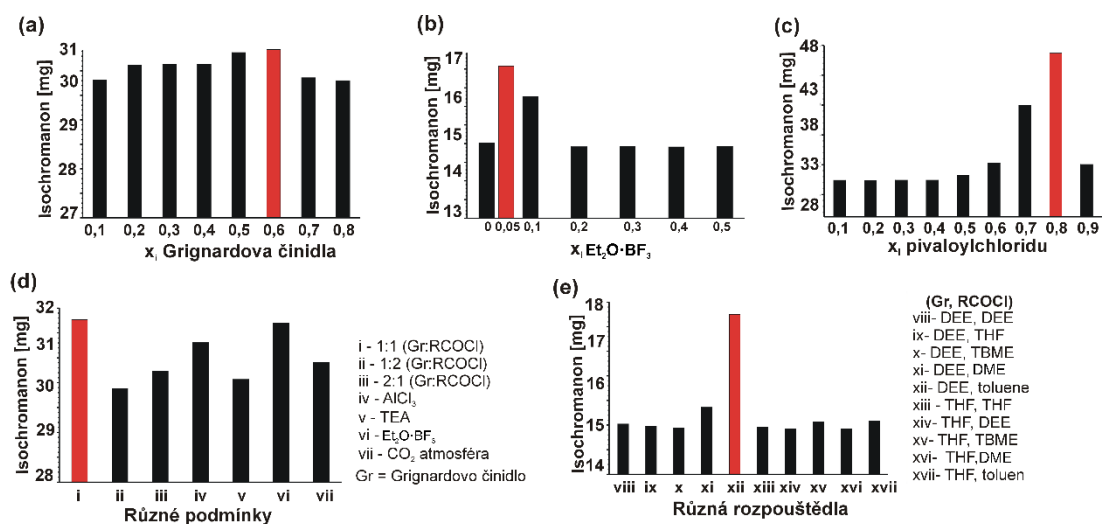
Nejprve byl studován vliv reakčních podmínek na zastoupení jednotlivých složek produktu, zejména pak na výtěžek isochromanonu. Pro modelové reakce byla použita látka **5b** a jako Grignardovo činidlo byl vybrán 3-methylbenzylmagnesiumchlorid (**6c**).



Obrázek 1- Chromatogramy a EI-MS spektra isochromanonových derivátů

Obsah isochromanonu v surové reakční směsi byl analyzován kvantitativně v roztoku zpracované reakční směsi. Ke konstrukci kalibrační křivky byl použit nezávisle připravený příslušný isochromanon a jako interní standard byl používán benzofenon. Reakční směsi byly zpracovávány s analytickou přesností a chyba reprodukovatelnosti experimentů nepřesahovala chybu stanovení metodou GC-MS, tedy 5%.

Prvním studovaným parametrem reakce byl stechiometrický poměr dvou hlavních komponent, tedy Grignardova činidla **6c** a acylchloridu **5b**. Je totiž zřejmé, že pro vznik terciárního alkoholu **8** jsou zapotřebí dva ekvivalenty Grignardova činidla a jeden ekvivalent acylchloridu. Rovněž molekula isochromanonu obsahuje dvě benzenová jádra, proto je velmi pravděpodobné, že se na jeho vzniku podílejí nejméně dvě molekuly Grignardova činidla. Počet nezbytně nutných molekul acylchloridu **5** je diskutabilnější. Zřejmá je například nutná participace dvou molekul acylchloridu při vzniku dioxo derivátů **9**. Na druhou stranu, počet molekul acylchloridu nutných pro vznik sledovaných isochromanonů byl od počátku jednou z klíčových otázek této práce. Změna poměru Grignardova činidla (Obrázek 2a) neměla na výtěžek isochromanonu prakticky žádný vliv, zatímco přibližně čtyřnásobný přebytek acylchloridu **5b** (Obrázek 2c) ztlačil tvorbu požadovaného produktu.



Obrázek 2 - Výtěžky isochromanonu (absolutně v mg) v závislosti na proměnných podmínkách studované reakce (červeně je vyznačen nejvyšší výtěžky v dané sérii)

Dále byl studován vliv přidavku různých potenciálních katalyzátorů reakce (TEA, Et₂O·BF₃, AlCl₃) či možného zdroje karbonylu (CO₂), nicméně žádný významný pozitivní vliv se neprojevil (Obrázek 2d). Protože je známo, že se rozpouštědlo podílí na vzniku některých komponent reakční směsi (například rozkladem diethyletheru působením acylchloridu vzniká příslušný ethylester) byla provedena reakce v různých kombinacích rozpouštědel (Obrázek 2e). Grignardovo činidlo se nicméně musí připravovat v rozpouštědle s elektrondonorními atomy (ethery, případně terciární aminy)^[2] z čehož pramenilo základní omezení výběru vhodných rozpouštědel. Jako zajímavý, i když dosud ne zcela uspokojivě vysvětlený, se ukázal být případ, kdy bylo Grignardovo činidlo připraveno konvenčně v diethyletheru a tento roztok byl ponechán reagovat s látkou **5b** rozpuštěnou v suchém toluenu (Obrázek 2e, reakce xii).

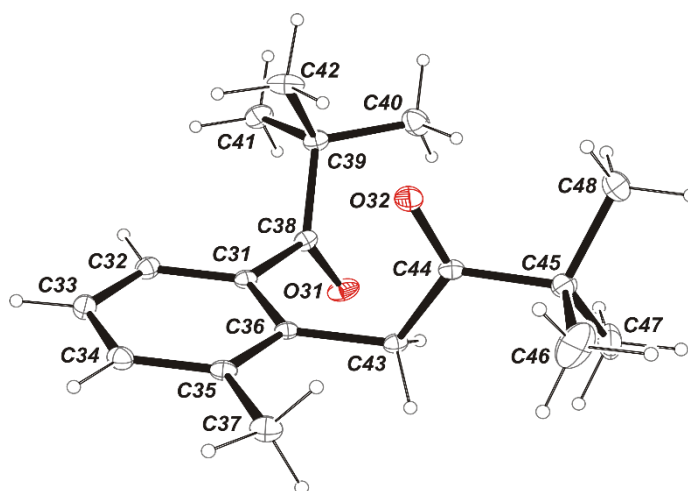
3.3 Příprava standardů komponent reakční směsi a hypotetických intermediátů

Protože studium složení produktu v závislosti na podmínkách reakce nepřineslo zásadní poznatky k objasnění mechanismu vzniku isochromanonů, bylo přistoupeno k jiné strategii, která spočívala v nezávislé přípravě či izolaci hypotetických intermediátů ze surových reakčních směsí a podrobení těchto látek obdobným podmínkám, které panují v originální studované reakci s cílem posoudit vliv takto obohacené reakční směsi na výtěžek hledaného isochromanonu.

3.3.1 Nové látky izolované přímo z reakčních směsí

Diketony

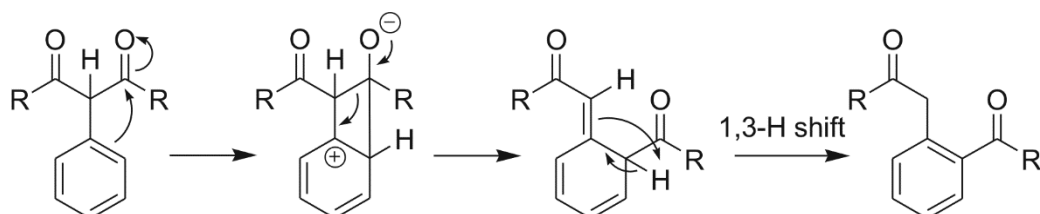
Ze surové směsi získané reakcí acylchloridu **5b** a Grignardova činidla **6b** se podařilo izolovat další, dosud neznámý a nutno přiznat i neočekávaný produkt reakce. Tato látka **13f**, podle ^{13}C NMR spektroskopie se dvěma neekvivalentními oxo skupinami, byla získána ve formě monokrystalu a její struktura tak byla potvrzena pomocí RTG difrakční analýzy (Obrázek 3).



Obrázek 3 - ORTEP diagram látky 13f

Analogická látka byla izolována a identifikována pomocí NMR i z reakce látky **5a** s **6b**. Zdá se tedy, že tyto sloučeniny jsou opět obecným produktem vznikajícím ve všech studovaných reakcích. Na Schématu 9 je znázorněn možný mechanismus vzniku této neočekávané látky.

Schéma 9

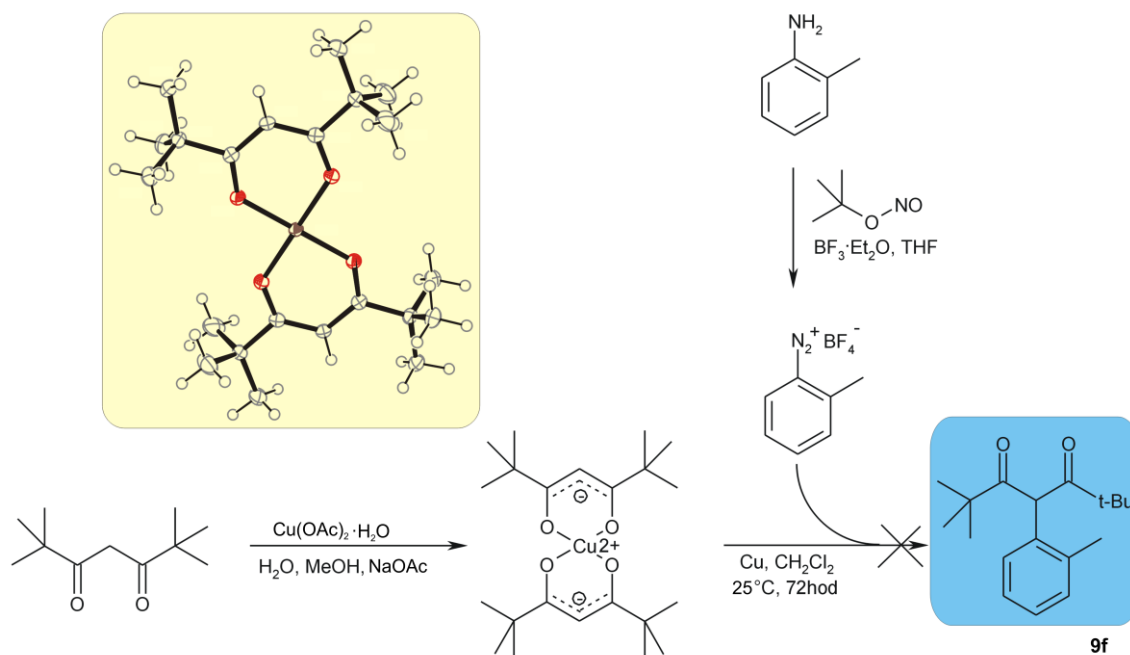


3.3.2 Příprava standardů a intermediátů a jejich využití při studiu mechanismu

Odhalení přítomnosti a potvrzení struktury dosud neznámé komponenty směsí, výše popsané látky **13f**, nás přivedlo k prozkoumání možné přeměny této látky na isochromanon reakcí s odpovídajícím Grignardovým činidlem. Pro tyto účely bylo nutné připravit větší množství této látky z předpokládaného prekursoru (látky **9f**), který se jevil jako nejracionálnější předcházející mezistupeň.

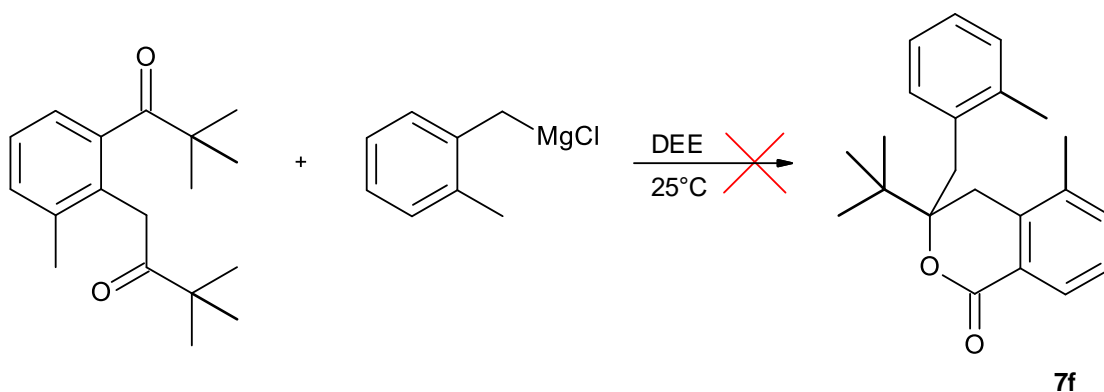
Pro přípravu látky **9f** byl navržen sled reakcí zobrazený na Schématu 10. V posledním kroku zamýšlené syntézy však požadovaný produkt **9f** nevznikl ani při opakování reakce za jiných teplot. Pomocí GC-MS analýz se nepodařilo požadovaný diol detekovat. Tento negativní výsledek je možno vysvětlit fyzikální podobou použité elementární mědi.

Schéma 10



S malým množstvím diketonu **13f** izolovaným z reakce příslušného acylchloridu a Grignardova činidla byl proveden experiment, kdy byl diketon **13f** ponechán reagovat s Grignardovým činidlem **6b** (Schéma 11). Pokud by diketon byl prekurzorem isochromanonu, dal by se při této reakci očekávat jeho vznik. V reakční směsi se však i po dlouhé době vyskytoval pouze nezreagovaný diketon, což byl nečekaný výsledek vzhledem k přítomnosti dvou oxo skupin. Nicméně tuto reakci nebylo možné opakovat z důvodu velmi malého množství dostupného diketonu **13f**.

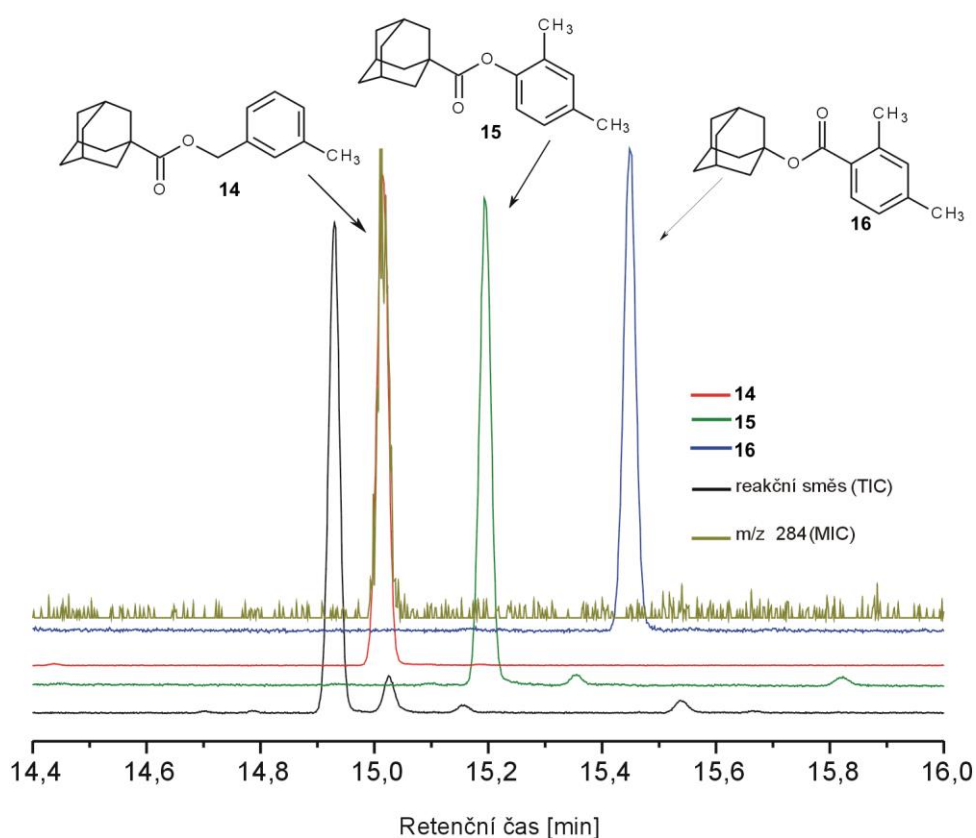
Schéma 11



Estery

Již během diplomové práce byly připraveny standardy isomerních esterů **14**–**16** a byla studována jejich přítomnost v reakční směsi.

Estery **15** a **16** nebyly průkazně v reakční směsi přítomné, jak dokládají porovnané chromatogramy standardů. Naproti tomu přítomnost esteru **14** byla potvrzena jednoznačně.



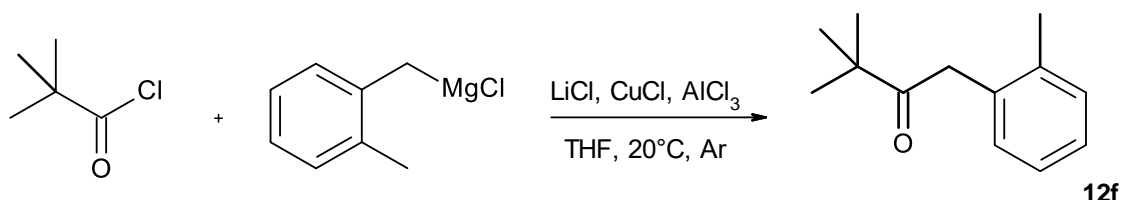
Obrázek 4 – Porovnání chromatogramů připravených esterů a surového produktu studované reakce

Ketony

Ketony **12** vznikají při reakci acylchloridů s Grignardovými činidly jako jedny z hlavních produktů a lze je obvykle z těchto směsí izolovat. Nezávisle lze

ketony **12** připravit s využitím již zmíněných výchozích látek za katalýzy měďnými a hlinitými solemi, jak je znázorněno na Schématu 12.^[58]

Schéma 12

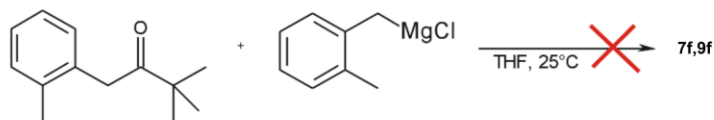


Následně bylo provedeno několik modelových reakcí (Schéma 13), které měly za účel odhalit chování ketonu **12f** za simulovaných podmínek původní reakce. Nejprve byla vyzkoušena reakce ketonu **12f** s Grignardovým činidlem **6b** za klasických podmínek reakce (THF, laboratorní teplota). Dále byla reakce provedena v přítomnosti AlCl₃, který může nahradit MgCl₂ *in situ* vznikající v klasické reakční směsi. U reakcí provedených v přítomnosti Grignardova činidla došlo ke vzniku očekávaného alkoholu **8f** a dalších minoritních látek, ovšem požadovaný isochromanon **7f** ani dion **9f** nebyl v reakční směsi pomocí analýzy GC-MS identifikován. Následně byl postup modifikován. Grignardovo činidlo bylo přidáno do roztoku ketonu **12f**, poté byl přidán acylchlorid **5b** a byla reakce ponechána míchat při laboratorní teplotě. Pomocí GC-MS byl v surovém produktu zjištěn opět výskyt alkoholu **8f** a nebyla potvrzena přítomnost hledaného isochromanonu. U dalších dvou reakcí byl ponechán reagovat keton **12f** s acylchloridem **5b** v přítomnosti NaH a *t*-BuOK. Jako první z těchto dvou reakcí byla provedena reakce s NaH. Na základě GC-MS analýzy nebyl prokázán vznik ani jedné z očekávaných látek. V případě reakce prováděné v přítomnosti *t*-BuOK, byl zaznamenán výskyt dvou látek, jejichž hmotnostní spektra naznačovala, že by mohlo jít o dion **9f**. Pro identifikaci byl použit standard dionu **9f** izolovaný ze surové reakční směsi reakce acylchloridu **5b** a

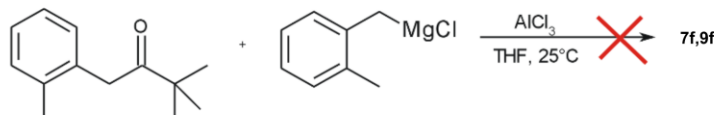
Grignardova činidla **6b**. Látka s pozdějším retenčním časem byla na základě porovnání se standardem identifikována jako dion **9f**.

Schéma 13

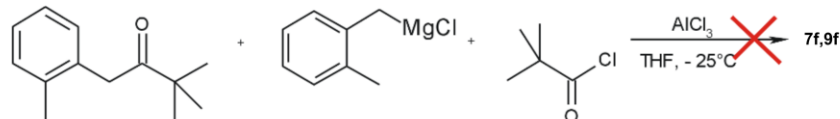
Reakce 1



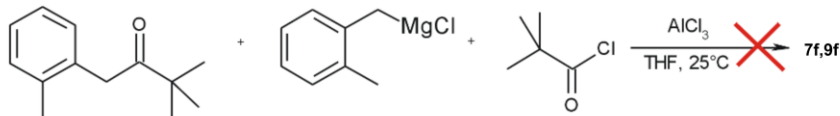
Reakce 2



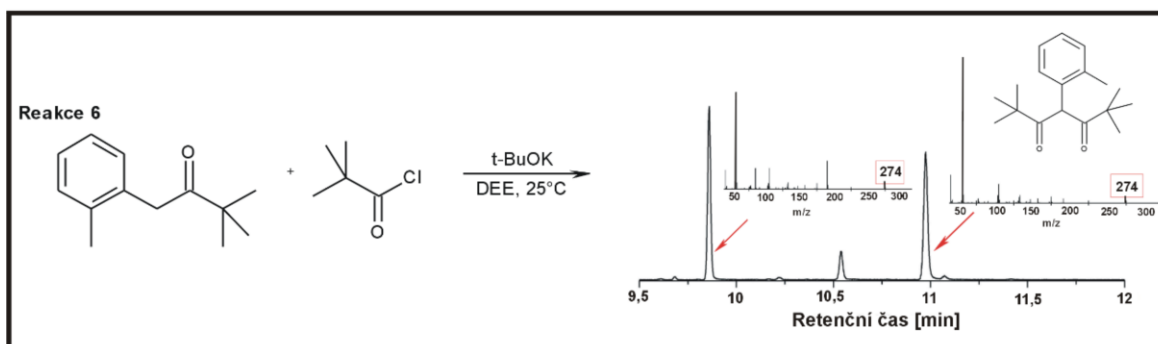
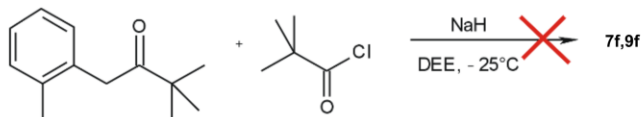
Reakce 3



Reakce 4



Reakce 5

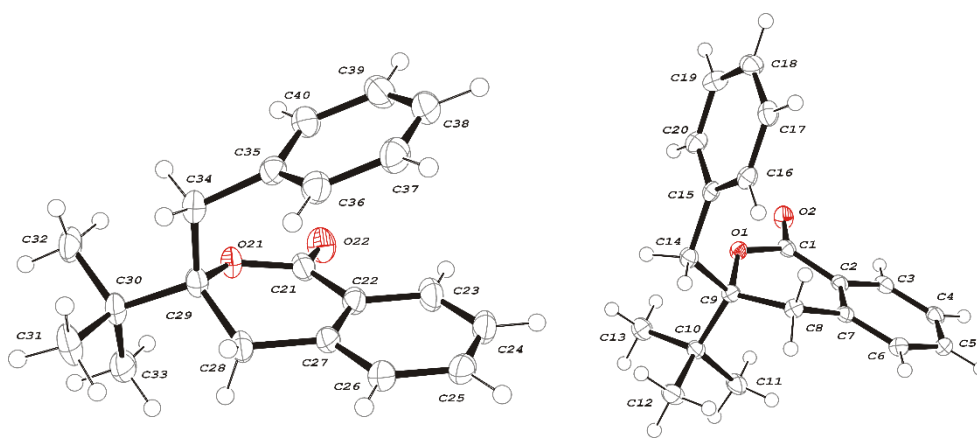


Isochromanony

Jak již vyplynulo z předchozího textu, sledované isochromanony vznikaly při všech studovaných reakcích acylchloridů s Grignardovými činidly. V případě isochromanonů izolovaných z reakcí AdCOCl a *t*-BuCOCl se třemi různými

Grigardovými činidly **6a–c** (viz Schéma 8) byly připraveny monokrystaly vhodné pro RTG difrakční analýzu. Díky flexibilitě oxanonového kruhu mohou molekuly isochromanonů zaujímat dvě výrazně odlišné konformace, ve kterých jsou roviny proložené benzenovými kruhy benzylu a isochromanonového skeletu vzájemně přibližně rovnoběžné (uzavřená konformace) nebo na sebe kolmé (otevřená konformace). Všechny pozorované formy jsou i s hodnotami velikosti úhlu mezi zmíněnými rovinami uvedeny v Tabulce 2. Zejména s ohledem na biologickou aktivitu derivátů isochromanonu je tato existence dvou stabilních, výrazně geometricky odlišných, konformerů zajímavá.

V případě látky **7e** se podařilo získat dva polymorfy v závislosti na podmínkách krystalizace. Polymorf s molekulami v uzavřené konformaci zobrazený na Obrázku 5 vlevo, byl připraven krystalizací z hexanu za nižší teploty (-30°C) zatímco polymorf s otevřenou konformací, zobrazen na Obrázku 5 vpravo, krystalizoval opět z hexanu, ale při pokojové teplotě.



Obrázek 5- ORTEP diagramy dvou polymorfů látky **7e**

Tabulka 2

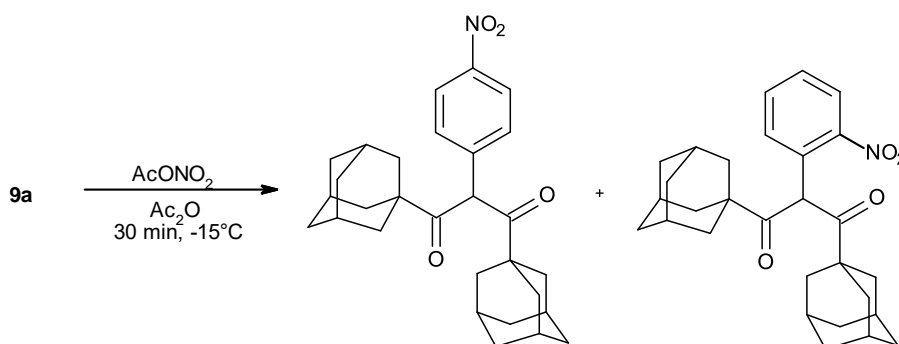
isochromanon	Θ [°] ^a	
	otevřená forma	uzavřená forma
7a	88,47	24,05
7b	87,33	-
7c	-	21,32
7e	-	22,91
7e	88,89	-
7f	-	36,07
7g	-	21,67

^a úhel mezi rovinami proloženými uhlíkovými atomy aromatického kruhu benzyly a isochromanonu

Diony

Jednou ze skupin produktů, které vždy vznikaly při reakci benzylových Grignardových činidel s acylchloridy, byly látky **9** obsahující 1,3-dionový systém (označované v této práci jako diony). U těchto látek byla podrobněji studována struktura v pevné fázi i v roztoku. Substituenty v polohách 1, 2 a 3 pak silně ovlivňují posun rovnováhy k té či oné formě. Diony **9a**, **9c** a **9d** izolované z reakcí chloridu kyseliny **5a** a příslušných Grignardových činidel **6a**, **6c** a **6d** existují v pevném stavu výhradně v dioxo formě. Tato série byla obohacena o látky získané nitrací dionu **9a** (Schéma 14), přičemž u obou získaných regioisomerů byla opět pozorována pouze dioxo forma.

Schéma 14



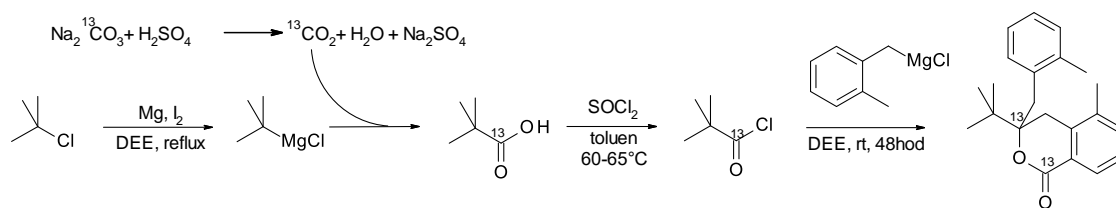
Pomocí NMR bylo potvrzeno, že i v roztoku se vyskytují exklusivně dioxo formy.

3.4 Sledování distribuce selektivního izotopového značení výchozích látek

Jako poslední možnost k objasnění způsobu vzniku sledovaných isochromanonů bylo využito sledování distribuce izotopického značení výchozích látek pomocí NMR či MS.

Jak již bylo popsáno, reakce je do značné míry nezávislá na volbě acylchloridu. Proto byla navržena a rozpracována možnost sledování distribuce ^{13}C uhlíku karbonylové skupiny acylchloridu. Jediný komerčně dostupný takto značený chlorid kyseliny je [^{13}C]-acetylchlorid. Využití této látky ovšem selhalo, protože se nepodařilo připravit autentický standard odpovídajícího isochromanonu a potvrdit, že hledaný isochromanon vzniká v detekovatelném množství i při reakci acetylchloridu s vhodným Grignardovým činidlem. Proto byla navržena možnost sledování distribuce ^{13}C uhlíku karbonylové skupiny pivaloylchloridu. Jelikož značený [^{13}C]-pivaloylchlorid není komerčně dostupný, byl vypracován postup syntézy, vedoucí k jeho přípravě (Schéma 17).

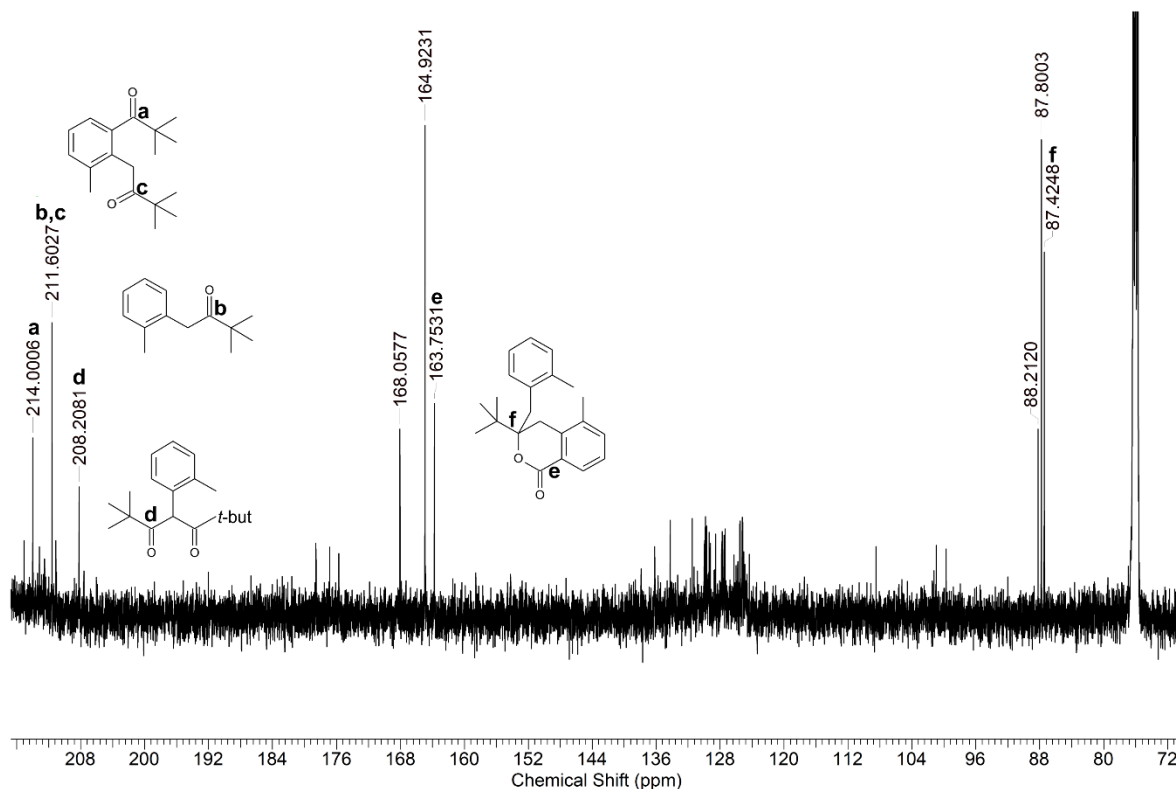
Schéma 17



Značený chlorid byl ponechán reagovat s Grignardovým činidlem **6b** za podmínek studované reakce. Surová reakční směs byla rozdělena na pět frakcí pomocí sloupcové chromatografie a jednotlivé frakce byly analyzovány pomocí NMR (Obrázek 6).

Přestože jednotlivé frakce obsahovaly směsi produktů, byla jejich identifikace provedena s pomocí neznačených komponent směsi nezávisle izolovaných

z předchozích reakcí (Obrázek 6). Na základě kvalitativního porovnání relativních intenzit signálů se domníváme, že v obou pozicích, tedy **e** i **f** ve struktuře isochromanonů, je patrné obohacení isotopem ^{13}C a oba uhlíkové atomy tedy pochází z výchozího pivaloylchloridu.



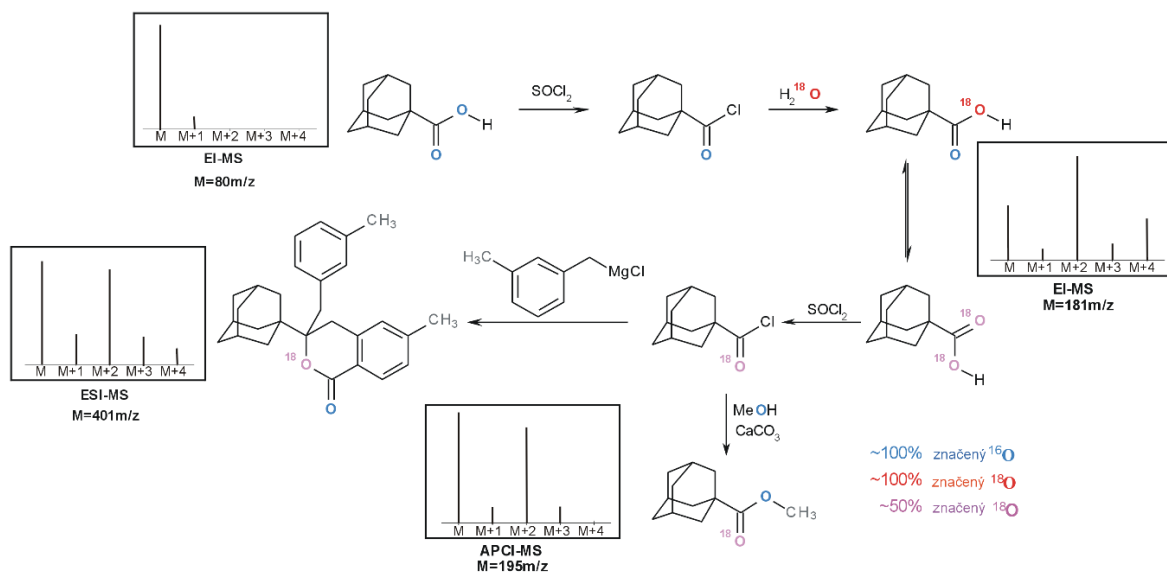
Obrázek 6 – ^{13}C NMR spektrum frakce obsahující sledovaný isochromanon získaný separací surového produktu reakce [^{13}C]-pivaloylchloridu s **6b**

Již během diplomové práce bylo zjištěno, za použití připraveného adamantan-1-karbonylchloridu značeného na karbonylovém kyslíku izotopem ^{18}O (viz Schéma 18), že pouze jeden kyslíkový atom ve struktuře isochromanonu pochází z výchozího chloridu kyseliny.

Pro přípravu značeného adamantan-1-karbonylchloridu byl jako vhodný a dostupný prekurzor zvolen adamantan-1-karbonyl chlorid, který byl hydrolyzován značenou vodou za vzniku karboxylové kyseliny, která byla opět převedena na acylchlorid reakcí s SOCl_2 (Schéma 18). Míra izotopového

značení byla sledována pomocí hmotnostní spektrometrie. Výsledný isochromanon byl po reakci s Grignardovým činidlem **6c** analyzován pomocí ESI-MS. Celý postup a získána MS spektra jsou znázorněna na Schématu 18.

Schéma 18



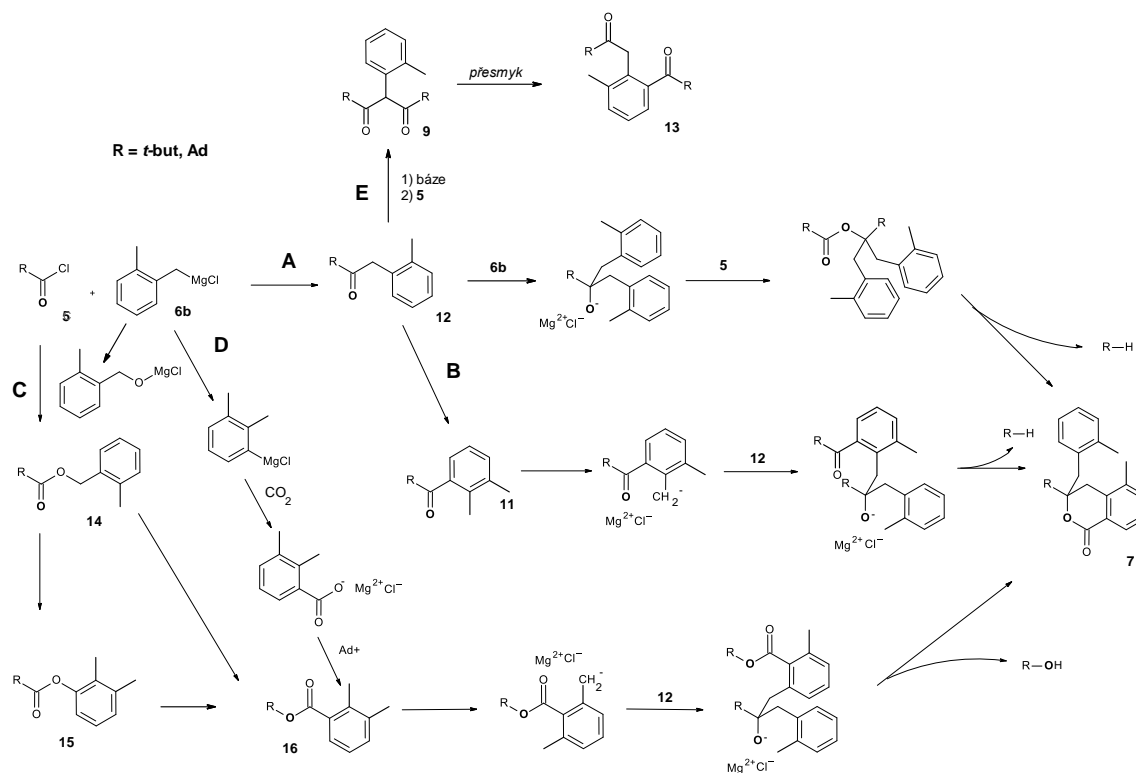
Zjištění, že ve výsledném isochromanonu pochází z acylchloridu pouze jeden kyslíkový atom, bylo poněkud překvapivé. Pokud by totiž platil předpokládaný způsob vzniku isochromanonů, musely by z acylchloridu pocházet oba kyslíkové atomy. Jako možné zkreslení výsledku tohoto experimentu se jevila ztráta značení na atomech kyslíku při separaci isochromanonu z reakční směsi pomocí sloupcové chromatografie. Abychom tuto eventualitu vyloučili, byla vypracována metoda pro získání MS spektra isochromanonu přímo ze surové směsi. Přestože v tomto modifikovaném postupu nepřišla reakční směs do styku s vodou (reakce byla ukončena přidáním roztoku HCl v suchém MeOH), zjištěná míra značení byla stejná jako v původním případě. Je tedy velmi pravděpodobné, že skutečně pouze jeden kyslíkový atom ve struktuře isochromanonu pochází z výchozího acylchloridu.

4. ZÁVĚR

Na základě stanovených cílů byla provedena řada reakcí, za účelem vysvětlení způsobu vzniku isochromanonových derivátů.

Získané výsledky ukázaly, že vznik derivátů isochromanonu ve studovaném reakčním systému je obecný jev nezávislejší na jedné konkrétní struktuře acylchloridu. Odpovídající deriváty isochromanonu byly detekovány v případě použití adamantan-1-karbonylchloridu, pivaloylchloridu i chloridu kyseliny cyklohexankarboxylové. Rovněž substituce aromatického kruhu Grignardova činidla (methylová či methoxy skupina v polohách *-ortho*, *-meta*, *-para*) zásadně neovlivňuje množství pozorovaného isochromanonu ve směsi. Je ovšem nezbytné, aby Grignardovo činidlo obsahovalo benzylový skelet.

Schéma 20



Původní navržený způsob vzniku isochromanonového derivátu představuje cesta **A** znázorněná na Schématu 20. Reakcí látky **5** a **6b** vzniká očekávaný

keton **12**, který byl v reakční směsi spolehlivě prokázán. V druhém kroku reaguje keton **12** s další molekulou benzylmagnesiumchloridu za vzniku alkoholu **8** (rovněž ve směsi prokázáný). Alkohol **8** může teoreticky reagovat s další molekulou acylchloridu **5** za vzniku odpovídajícího esteru. Následné odštěpení adamantanu a cyklizace by mohla poskytnout sledovaný isochromanonový derivát. Jakkoliv je tento způsob vzniku isochromanonu intuitivní ze strukturního hlediska, má dvě hlavní slabiny. První souvisí s nejasným způsobem odštěpení adamantanu (měl by odstupovat jako karbanion) a druhý problém spočívá v nesouladu s provedenou analýzou distribuce kyslíku ^{18}O z výchozího acylchloridu, která ukázala, že jen jeden kyslíkový atom pochází z acylchloridu. Cestou A by ovšem z acylchloridu měly pocházet oba kyslíkové atomy. I druhý možný způsob (Schéma 20 B) spočívající v reakci karbaniontu vzniklého z ketonu **11**, produktu přesmyku ketonu **12**, s další molekulou nezizomerovaného ketonu **11** a následné cyklizaci za odštěpení adamantanu a vzniku isochromanonového derivátu trpí stejnými nedostatky jako způsob A, tedy neodpovídající distribucí isotopu ^{18}O a nepravděpodobným odstoupením adamantanového aniontu.

Alternativní způsob vzniku isochromanonu zohledňující výsledky sledování distribuce ^{18}O a ^{13}C z acylchloridu musí počítat pouze s jedním atomem kyslíku, ale se dvěma atomy uhlíku potenciálně pocházejícími ze dvou molekul acylchloridu. Zdrojem kyslíku mimo acylchlorid může být částečně oxidované Grignardovo činidlo. Příslušný alkoxid by poté mohl reagovat s acylchloridem na ester **14**, který byl v reakční směsi nalezen a potvrzen pomocí nezávisle připraveného a identifikovaného standardu. Další transformace tohoto esteru hypoteticky vedoucí ke sledovanému isochromanonu je ale opět nejasná, neboť izomerní estery **15** a **16** v reakční směsi nebyly detekovány. Přes všechny pochybnosti se však jeví původ jednoho z kyslíkových atomů isochromanonu v oxidovaném Grignardově činidle jako nejpravděpodobnější. Pokusy se záměrnou kontaminací reakční směsi plynným kyslíkem ovšem nevedly ke

vzniku sledovaného isochromanonu neboť Grignardovo činidlo bylo velmi rychle kvantitativně převedeno na zmíněný alkoxid. Zdá se tedy, že pro vznik isochromanonu je klíčové správné nastavení koncentrací oxidovaného činidla (zdroj kyslíku), intaktního činidla (báze a zdroj aromatických kruhů) a acylchloridu (zdroj karbonylu a alkylového substituentu v poloze 3 isochromanonového skeletu). Jiný možný zdroj kyslíku, tedy atmosférický CO₂ (Schéma 20 D), byl spolehlivě vyvrácen provedením reakce v atmosféře CO₂, kdy nebyl pozorován žádný vliv přítomného CO₂ na množství isochromanonu v surovém produktu.

Reakce acylchloridu s Grignardovým činidlem poskytovala rovněž další zajímavé produkty, které byly zkoumány jako možné intermediáty studovaných isochromanonových derivátů. Mezi tyto produkty jednoznačně prokázané v reakčních směsích patří sloučeniny **9** s 1,3-dionovým systémem, látky **13** se dvěma neekvivalentními oxo skupinami (Schéma 20 E) nebo již zmíněné ketony **11** a **12**. Využití těchto látek v reakcích s acylchloridy a/nebo Grignardovými činidly však nevedlo k detekci sledovaných isochromanonů.

Kromě výše uvedených poznatků o způsobu vzniku isochromanonových derivátů se podařilo připravit monokrystaly látek 2-(1-adamantyl)-1,3difenylpropan-2-ol (**8a**) a 1-adamantyl-2-methylfenylketon (**11a**), potvrdit jejich strukturu pomocí RTG difrakční analýzy.

Dále bylo popsáno zajímavé konformační chování u pěti izolovaných isochromanonů. Bylo zjištěno, že tyto deriváty mohou v pevné fázi zaujmout dvě zcela odlišné konformace, ve kterých jsou roviny proložené benzenovými kruhy benzylu a isochromanonového skeletu vzájemně přibližně rovnoběžné (uzavřená konformace) nebo na sebe kolmé (otevřená konformace). V případě isochromanonu **7e** se podařilo připravit krystaly dvou polymorfů, jeden s molekulami v otevřené a druhý s molekulami v uzavřené konformaci. Zejména

s ohledem na biologickou aktivitu derivátů isochromanonu je tato existence dvou stabilních, výrazně geometricky odlišných, konformerů zajímavá.

V neposlední řadě byla provedena detailní strukturní analýza 1,3-dioxo derivátů **9** prokazující exklusivní existenci dioxoformy těchto látek a to jak v pevné fázi, tak v roztoku.

5. PUBLIKAČNÍ ČINNOST

E. Babjaková, P. Branná, M. Kuczyńska, M. Rouchal, Z. Prucková, L. Dastychová, J. Vícha, R. Vícha: An Adamantane-Based Disubstituted Binding Motif with Picomolar Dissociation Constants for Cucurbit[n]urils in Water and Related Ternary Aggregates. *RSC Advances*, **2016**, *6*, 105146-105153.

E. Babjaková, L. Dastychová, B. Hanulíková, I. Kuřitka, M. Nečas, H. Vašková, R. Vícha: Synthesis, Molecular structure and vibrational spectra of 1,3-bis(1-adamantyl)-2-phenylpropan-1,3-diones, *Journal of Molecular Structure*, **2015**, *1085*, 207–214.

E. Babjaková, B. Hanulíková, L. Dastychová, I. Kuřitka, M. Nečas, R. Vícha: Conformational dimorphism of isochroman-1-ones in the solid state *Journal of Molecular Structure*, **2014**, *1078*, 106–113.

Z. Kozubková, E. Babjaková, P. Bartoš, R. Vícha: 4-(1-Adamantyl)-2-(4-fluorophenyl) quinoline, *Acta Crystallographica*, **2013**, *E69*, o882.

E. Babjaková, P. Bartoš, R. Vícha: 2-(Adamantan-1-yl)-1,3-bis(4-methylphenyl)propan-2-ol *Acta Crystallographica*, **2012**, *E69*, o108.

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha: 1-Adamantyl 2-methylphenyl ketone *Acta Crystallographica*, **2010**, *E66*, o3292.

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha: 2-(1-adamantyl)-1,3-diphenylpropan-2-ol *Acta Crystallographica*, **2010**, *E66*, o2175.

E. Babjaková, M. Nečas, R. Vícha: 3-(1-adamantyl)-6-methyl-3-(3-methylbenzyl) isochroman-1-one *Acta Crystallographica*, **2009**, *E65*, o1190.

6. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 – Chromatogramy a EI-MS spektra isochromanonových derivátů

Obrázek 2 – Výtěžky isochromanonu (absolutně v mg) v závislosti na proměnných podmínkách studované reakce

Obrázek 3– ORTEP diagram látky 13f

Obrázek 4 – Porovnání chromatogramů připravených esterů a surového produktu studované reakce

Obrázek 5 – ORTEP diagramy dvou polymorfů látky 7e

Obrázek 6 – ^{13}C NMR spektrum frakce obsahující sledovaný isochromanon získané separací surového produktu reakce $[^{13}\text{C}1]$ -pivaloylchloridu s 6b

7. SEZNAM ZKRATEK

Ac	acetyl
ADH-A	alkohol dehydrogenasa
Bn	benzyl
Bu	butyl
DMC	dimethylkarbonát
DME	1,2-dimethoxyethan
DMF	dimethylformamid
ESI	elektrosprejová ionizace
Et	ethyl
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická resonance
NZ	neznámá látka
Ph	fenyl
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylendiamin
TMSTf	trimethylsilyl-trifluormethansulfonát
TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethan
Py	pyridin
RTG	Röntgenovo (záření)

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] A. Braca, A. Bader a N. De Tommasi: *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **2012**, 37, 191–215.
- [2] R. Vicha, M. Nečas a M. Potáček: *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2006**, 71, 709–722.
- [3] D.R. McMullin, T.K. Nsiama a J.D. Miller: *J. Nat. Prod.*, **2014**, 77, 206–212.
- [4] Z. Lu, Y. Wang, C. Miao, P. Liu, K. Hong a W. Zhu: *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 1761–1767.
- [5] K. Trisuwan, V. Rukachaisirikul, Y. Sukpondma, S. Phongpaichit, S. Preedanon a J. Sakayaroj: *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4484–4489.
- [6] J. Yang, S. Qiu, Z. She a Y. Lin: *Chem. Nat. Compd.*, **2014**, 50, 424–426.
- [7] D.-Y. Li, J.-X. Wei, H.-M. Hua a Z.-L. Li: *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2014**, 16, 1018–1023.
- [8] D.A. Bianchi, N.E. Blanco, N. Carrillo a T.S. Kaufman: *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 1923–1927.
- [9] N. Khamthong, V. Rukachaisirikul, S. Phongpaichit, S. Preedanon a J. Sakayaroj: *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8245–8250.
- [10] K. Nozawa, S. Nakajima, M. Yamada a K. Kawai: *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, 28, 1622–1625.
- [11] K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai a S. Nakajima: *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 2491–2495.
- [12] J. Luo, X. Liu, E. Li, L. Guo a Y. Che: *J. Nat. Prod.*, **2013**, 76, 107–112.
- [13] P. Kongsaree, S. Prabpai, N. Sriubolmas, C. Vongvein a S. Wiyakrutta: *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 709–711.
- [14] X. Zhu, F. Yu, X.-C. Li a L. Du: *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 36–37.
- [15] T. Kokubun, N.C. Veitch, P.D. Bridge a M.S.J. Simmonds: *Phytochemistry*, **2003**, 62, 779–782.
- [16] M. Yamato, K. Hashigaki, M. Ikeda, H. Ohtake a K. Tasaka: *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 402–405.
- [17] K. Hashigaki, K. Hiramatsu, M. Yamato a K. Tasaka: *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 3561–3568.
- [18] K. Uchida, H. Watanabe a K. Mori: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1997**, 61, 1564–1567.
- [19] C.A. Higgins, Z. Delbederi, K. McGarel, T. Mills, O. McGrath, S. Feutren-Burton, W. Watters, P. Armstrong, P.G. Johnston, D. Waugh a H. van den Berg: *Bioconjugate Chem.*, **2009**, 20, 1737–1751.
- [20] A. Shimada, M. Kusano, S. Takeuchi, T. Inokuchi, S. Fujioka a Y. Kimura: *Z. Naturforsch. C: Biosci.*, **2002**, 57, 459–464.
- [21] K. Krohn, R. Bahramsari, U. Flörke, K. Ludewig, C. Kliche-Spory, A. Michel, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz a S. Antus: *Phytochemistry*, **1997**, 45, 313–320.
- [22] J. Barber, M.J. Garson a J. Staunton: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 2584–2593.
- [23] H.M. Cathey: *Annu. Rev. Plant Physiol.*, **1964**, 15, 271–302.
- [24] T. Sassa, H. Aoki, M. Namiki a K. Munakata: *Agric. Biol. Chem.*, **1968**, 32, 1432–1439.
- [25] Y. Satomura a A. Sato: *Agric. Biol. Chem.*, **1965**, 29, 337–344.
- [26] F. Marinelli, S. Di Gregorio a V. Nuti Ronchi: *Plant Sci.*, **1991**, 77, 261–266.
- [27] G. Avantaggiato, M. Solfrizzo, L. Tosi, A. Zizzerini, F.P. Fanizzi a A. Visconti: *Nat. Toxins*, **1999**, 7, 119–127.

- [28] A. Cabras, M. Mannoni, S. Serra, A. Andolfi, M. Fiore a A. Evidente: *Eur. J. Plant Pathol.*, **2006**, *115*, 187–193.
- [29] J. Djoukeng, S. Polli, P. Larignon a E. Abou-Mansour: *Eur. J. Plant Pathol.*, **2009**, *124*, 303–308.
- [30] J.-F. Wu, S.-B. Chen, J.-C. Gao, H.-L. Song, L.-J. Wu, S.-l. Chen a P.-F. Tu: *Nat. Prod. Res.*, **2007**, *21*, 580–584.
- [31] K. Yun, Z. Feng, H. Choi, J. Kang a B. Son: *Chem. Nat. Compd.*, **2013**, *49*, 24–26.
- [32] W. Shin, S.J. Kim, J.M. Shin a S.-H. Kim: *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4325–4331.
- [33] N. Takeuchi, K. Ochi, M. Murase a S. Tobinaga: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 593–594.
- [34] E. Vasquez, W. Jakinovich, N.P.D. Nanayakkara, R.A. Hussain, M.S. Chung a A.D. Kinghorn: *J. Agric. Food Chem.*, **1993**, *41*, 1305–1310.
- [35] E. Sondheimer: *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5036–5039.
- [36] A. Czepa a T. Hofmann: *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, *51*, 3865–3873.
- [37] R.R. Marquardt a A.A. Frohlich: *J. Anim. Sci.*, **1992**, *70*, 3968–3988.
- [38] K.J. Van Der Merwe, P.S. Steyn, L. Fourie, D.B. Scott a J.J. Theron: *Nature*, **1965**, *205*, 1112–1113.
- [39] A. Bouisseau, A. Roland, F. Reillon, R. Schneider a F. Cavelier: *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3888–3890.
- [40] J. Chen, L. Zhou, C.K. Tan a Y.-Y. Yeung: *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 999–1009.
- [41] Q. Ling, Y. Huang, Y. Zhou, Z. Cai, B. Xiong, Y. Zhang, L. Ma, X. Wang, X. Li, J. Li a J. Shen: *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7399–7409.
- [42] O.-u.-R. Abid, M. Khalid, M.T. Hussain, M. Hanif, G. Qadeer, N.H. Rama, A. Kornienko a K.M. Khan: *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *135*, 240–245.
- [43] Y. Feng, X. Jiang a J.K. De Brabander: *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17083–17093.
- [44] S.K. Mandal a S.C. Roy: *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4131–4134.
- [45] S.K. Mandal a S.C. Roy: *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11050–11057.
- [46] H. Miyatake-Onozabal a A.G.M. Barrett: *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4817–4820.
- [47] J. Feng, M.F. Lv, G.P. Lu a C. Cai: *Org. Chem. Front.*, **2015**, *2*, 60–64.
- [48] A. Gonzalez-de-Castro, C.M. Robertson a J. Xiao: *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 8350–8360.
- [49] A. Shaabani, A. Bazgir, F. Teimouri a D.G. Lee: *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5165–5167.
- [50] M. Sommovigo a H. Alper: *J. Mol. Catal.*, **1994**, *88*, 151–158.
- [51] S. Yamazaki: *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2129–2132.
- [52] K. Mallareddy a S. Prahlada Rao: *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8535–8544.
- [53] V. Matiychuk, V. Turytsya a N. Obushak, *New method for the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin*. 2007, Springer Science & Business Media B.V. p. 1589–1590.
- [54] M.D. Obushak, V.S. Matiychuk a V.V. Turytsya: *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6112–6115.
- [55] M.-C. Roux, L. Wartski, M. Nierlich, D. Vigner a M. Lance: *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8445–8456.
- [56] Eva Babjaková, Diplomová práce, 2011
- [57] M. E. Lloris, R. A. Abramovitch, J. Marquet, M. Moreno-Mañas: *Tetrahedron*. **1992**, *48*, 6909–691.
- [58] R. Vícha, M. Potáček: *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 83–88.

9. CURRICULUM VITAE

Jméno Eva
Příjmení Babjaková
Datum narození 13.4.1987
Bydliště Želazného 733/6, 712 00, Ostrava
Kontakt evababjakova@seznam.cz, babjakova@utb.cz

Vzdělání

2011– UTB ve Zlíně, Fakulta technologická, doktorské studium
Studijní obor: Technologie potravin

2009–2011 UTB ve Zlíně, Fakulta technologická, bakalářské studium
Studijní obor: Chemie potravin a bioaktivních látek – ukončeno státní závěrečnou zkouškou

2006–2009 UTB ve Zlíně, Fakulta technologická, bakalářské studium
Studijní obor: Chemie a technologie potravin – ukončeno státní závěrečnou zkouškou

2002–2006 Střední průmyslová škola chemická akademika Heyrovského, o.p.s.
Studijní obor: Životní prostředí – ukončeno státní maturitní zkouškou

Pracovní zkušenosti

2017 – současnost Řízení jakosti, MEDIAP spol. s r.o., Slušovice

2015 – 2017 Laboratorní inženýr, RUDOLF JELÍNEK a.s., Vizovice

Ing. Eva Babjaková, Ph.D.

Studium mechanismu vzniku derivátů isochroman-1-onu při reakci acylchloridů s benzylmagnesium halogenidy a případné využití této reakce pro syntézu bioaktivních látek

Study of the mechanism of isochroman-1-one derivatives formation by the reaction of acyl chlorides with benzylmagnesiumhalogenides and the possible utilization of this reaction for synthesis of bioactive compounds

Teze disertační práce

Vydala Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně,
nám. T. G. Masaryka 5555, 760 01 Zlín.

Náklad: vyšlo elektronicky

Sazba: Ing. Eva Babjaková, Ph.D.

Publikace neprošla jazykovou ani redakční úpravou.

Rok vydání 2018

Pořadí vydání: první

ISBN 978-80-7454-781-2

