

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Ústav organické chemie a technologie

Syntetické cesty vedoucí k neopentylcyklopentanu

DIPLOMOVÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Bc. Yelyzaveta Nikitina

VEDOUCÍ PRÁCE: Ing. Jan Bartáček, Ph.D.

2022

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Institute of Organic Chemistry and Technology

Synthetic routes leading to neopentylcyclopentane

DIPLOMA THESIS

AUTHOR: Bc. Yelyzaveta Nikitina

SUPERVISOR: Ing. Jan Bartáček, Ph.D.

2022

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Yelyzaveta Nikitina**
Osobní číslo: **C20581**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Téma práce: **Syntetické cesty vedoucí k neopentylcyklopentanu**
Téma práce anglicky: **Synthetic routes leading to neopentylcyclopentane**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se možnosti přípravy neopentylcyklopentanu.
2. Pokuste se připravit neopentylcyklopentan v gramovém měřítku.
3. Všechny látky charakterizujte dostupnými metodami.
4. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
Veškerá dostupná odborná literatura.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Jan Bartáček, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2022**
Termín odevzdání diplomové práce: **6. května 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Yelyzaveta Nikitina

Poděkování

Chtěla bych poděkovat zejména Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D. za odborné vedení při práci v laboratoři, předání cenných, teoretických i praktických rad a zkušeností. Velký dík své rodině a blízkým přátelům za veškerou podporu. Také ráda bych poděkovala Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy za finanční podporu která umožnila mé studium na území České republiky.

Souhrn

Práce se zabývá prověřením možnosti syntézy neopentylcyklopentanu v gramovém měřítku. Bylo představeno shrnutí možností přípravy isomerů a homologů neopentylcyklopentanu, čehož bylo využito při návrhu retrosyntetické analýzy. Celkem bylo navrženo a prověřeno 5 syntetických cest vedoucích k neopentylcyklopentanu, z kterých jenom jedna byla úspěšná. Většina experimentálně prověřených reakcí nebyly použitelné kvůli sterické náročnosti *terc*-butylové skupiny, případně vysoké náchylnosti k přesmykům. Výchozími látkami navržené reakční sekvence jsou komerčně dostupný pinakolon a 1,4-dibrombutan. Syntetická cesta zahrnuje 4 kroky s celkovým výtěžkem 62 %. Navržená cesta potřebuje další optimalizaci podmínek pro získání cílové molekuly v čisté podobě.

Klíčová slova: neopentylcyklopentan, hydrokrakování DEB, 1-(*terc*-butyl)-2-methylcyklopentan, 1-isobutyl-1-methylcyklopentan, retrosyntéza, C10 nasycený uhlovodík

Summary

The possibility of synthesis of neopentylcyclopentane on a gram scale has been verified. A summary of the possibilities of preparation of isomers and homologues of neopentylcyclopentane has been presented, which was used in the design of the retrosynthetic analysis. A total of 5 synthetic routes to neopentylcyclopentane have been designed and tested, of which only one has been successful. Most of the experimentally tested reactions were not applicable due to the steric complexity of the *tert*-butyl group, or the high susceptibility to rearrangements. The starting materials of the proposed reaction sequence are commercially available pinacolone and 1,4-dibromobutane. The synthetic route involves 4 steps with a total yield of 62%. The proposed route needs further optimization of the conditions for obtaining the target molecule in pure form.

Keywords: neopentylcyclopentane, hydrocracking DEB, 1- (*tert*-butyl) -2-methylcyclopentane, 1-isobutyl-1-methylcyclopentane, retrosynthesis, C10 saturated hydrocarbon

Zkratky

4 Å MS – 4 Å molekulová síta

BEA – beta zeolit

DEB – diethylbenzen

DMF – N,N-dimethylformamid

GC – gas chromatography

MS – mass spectrometry (hmotnostní spektrometrie)

Nap – naftalen

NMR – nuclear magnetic resonance

NOE – nuclear Overhauser effect

Ph – fenyl

THF – tetrahydrofuran

Obsah

1	ÚVOD	12
2	TEORETICKÁ ČÁST	14
2.1	Struktura, obecné vlastnosti a příprava neopentylcyklopentanu.	14
2.2	Syntéza látek obdobných neopentylcyklopentanu	14
2.2.1	Syntéza neopentylcyklohexanu	14
2.2.2	Syntéza (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentanu	16
2.2.3	Syntéza 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu	19
2.3	Syntéza isomerů neopentylcyklopentanu	19
2.3.1	Syntéza 1-(<i>t</i> -butyl)-2-methylcyklopentanu	20
2.3.2	Syntéza 1-isobutyl-2-methylcyklopentanu.....	22
2.4	Retrosyntéza neopentylcyklopentanu	23
3	CÍL EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI PRÁCE	28
4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	29
4.1	Obecná část	29
	SYNTÉZA NEOPENTYLKYKLOPENTANU	29
4.2	Metoda A - za využití Wittigovy reakce	29
4.2.1	Cyklopentyltrifenylfosfonium bromid (39).....	29
4.2.2	(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan (37)	30
4.3	Metoda B - za využití cross-coupling reakce Grignardova činidla	30
4.3.1	Neopentylcyklopentan (1).....	30
4.4	Metoda C - za využití aldolové kondenzace	31
4.4.1	2-(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan-1-on (53).....	31
4.4.2	(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan (37)	31

4.5	Metoda D - za využití Grignardovy reakce.....	32
4.5.1	1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol (42)	32
4.6	Metoda E – za využití 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu.....	34
4.6.1	1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-on (58).....	34
4.6.2	Neopentylcyklopentan (1).....	34
4.6.3	1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol (42)	35
4.6.4	(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan (37)	36
4.6.5	<i>O</i> -(1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropyl) <i>S</i> -methyl xanthát (41).....	36
4.6.6	(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan (37)	37
4.6.7	Neopentylcyklopentan (1).....	37
5	VÝSLEDKY A DISKUSE	38
5.1	Rozbor retrosyntetické analýzy.....	38
5.2	Metoda A.....	40
5.3	Metoda B.....	40
5.4	Metoda C.....	41
5.5	Metoda D.....	42
5.6	Metoda E.....	45
6	ZÁVĚR.....	51
7	PŘEHLED POUŽITÉ LITERATURY.....	52
8	PŘÍLOHY	54

1 Úvod

Nasyčené uhlovodíky nejrůznější struktury jsou rozšířeny v přírodě a tvoří velkou část přírodních organických materiálů. Cyklopentanový kruh je strukturální jednotkou přírodních látek, včetně prostaglandinů, diterpenů, pactamycinu a jiných biochemicky aktivních látek. Syntetické cyklopentany jsou ústředním motivem společným pro antagonisty prostaglandinu – antiglaukomatika.

Dalším důvodem zájmu o neopentylcyklopentan a jeho isomery je studium selektivního hydrokrakování diethylbenzenů (DEB) s využitím Pt a kyselých center na Pt/H BEA zeolitech [1]. Vysoká selektivita a převládání pouze vybraných reakčních mechanismů je výsledkem využití Pt/H BEA zeolitů bohatých na Al, které významně snižují teplotu hydrokrakování. Souhra vysoké aktivity Pt klastrů při hydrogenaci a míst Brønstedovy kyselosti v reakcích katalyzovaných kyselinou umožňuje selektivní hydrokrakování DEB na isobutan a methylcyklopentan.

Nízkoteplotní hydrokrakování spočívá v hydrogenaci DEB (Schéma 1) na diethylcyklohexan a jeho rychlé skeletální hydroizomeraci na C10 rozvětvené alkykcykloalkany. Meziprodukty hydrokrakování podléhají jejich β -štěpení poskytující isobutan a methylcyklopentan. Vzniklé produkty prakticky nepodléhají žádným následným reakcím.

Syntéza a charakterizace neopentylcyklopentanu či jeho isomerů pro jejich další vystavení analogickým podmínkám hydrokrakování s využitím Pt/H-Al-rich BEA zeolitů je důležité pro ověření struktury C10 rozvětvených alkykcykloalkanů vznikajících během hydrokrakování DEB.

Konstrukce cyklopentanů představuje oblast významného zájmu organické syntézy. Syntéza některých cyklopentanů může být netriviálním úkolem pro syntetického organického chemika.

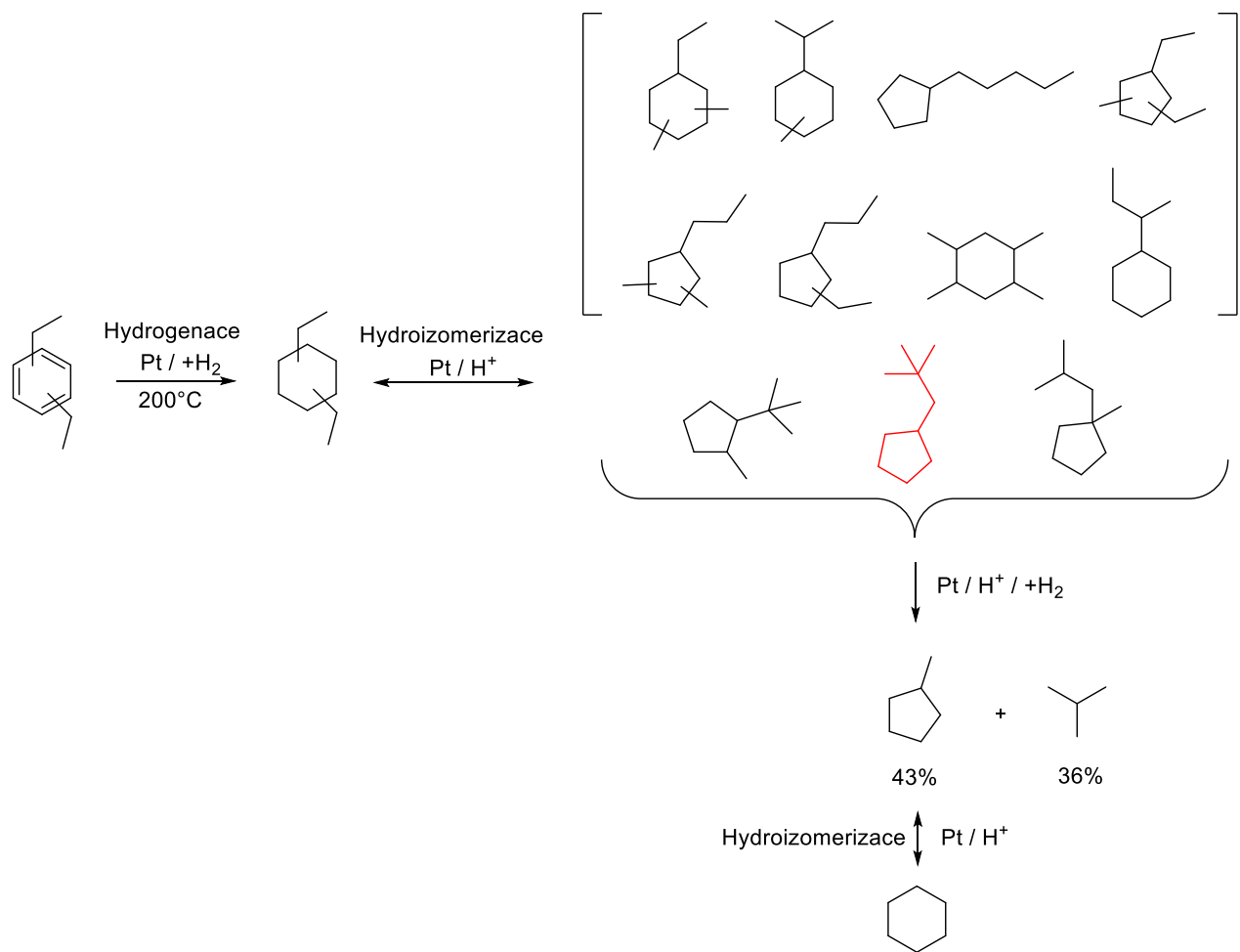


Schéma 1 Navržené reakční schéma hydrokrakování DEB s využitím Pt/H-BEA zeolitů bohaté na Al [1].

2 Teoretická část

2.1 Struktura, obecné vlastnosti a příprava neopentylcyklopentanu.

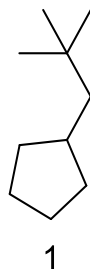


Schéma 2 Neopentylcyklopentan

Neopentylcyklopentan je nasycený uhlovodík molekulárního vzorce $C_{10}H_{20}$ (Schéma 2). Fyzikální vlastnosti této sloučeniny nejsou dosud známé a v literatuře je dosud popsán jediný příklad syntézy neopentylcyklopentanu. V roce 1984 Tilquin a kol. [2] získali neopentylcyklopentan (Schéma 3) radiolýzou směsi neopentanu a cyklopentanu při teplotě 77 K, nicméně kromě cyklopentanu byly přítomné dalších šest produktů dimerizace.

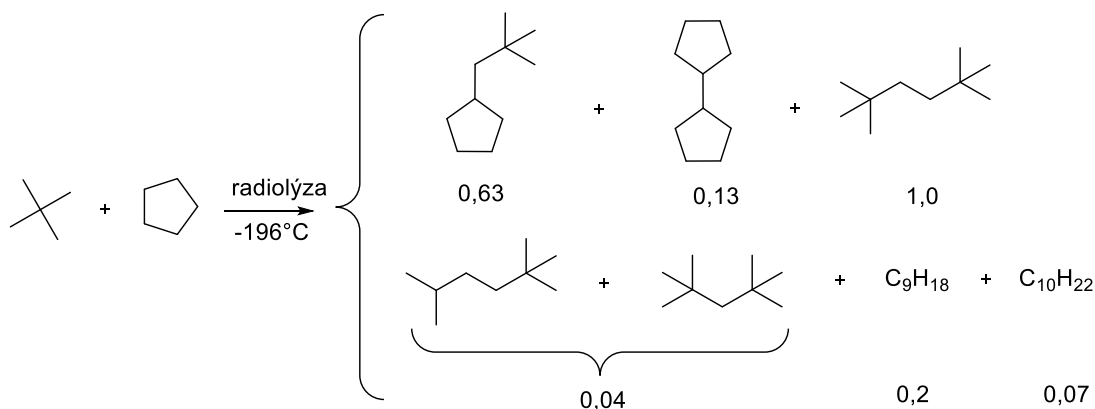


Schéma 3 Relativní poměry dimerných produktů radiolýzy směsi neopentanu cyklopentanu při teplotě 77 K [2].

2.2 Syntéza látek obdobných neopentylcyklopentanu

Vzhledem k tomu, že nebylo možné využít výše uvedenou metodu přípravy neopentylcyklopentanu a jeho syntéza není popsána běžnými laboratorními metody, byla provedena literární rešerše syntézy strukturně podobných molekul.

2.2.1 Syntéza neopentylcyklohexanu

Možnost přípravy neopentylcyklohexanu v roce 2012 navrhnul vědecký tým vedený Shenem [3]. Jedná se o Cu-katalyzovanou cross-coupling reakci (Schéma 4) neopentylmagnesium chloridu s cyklohexyljodidem za přítomnosti buta-1,3-dienu jako aditiva v roli prekurzoru ligandu.

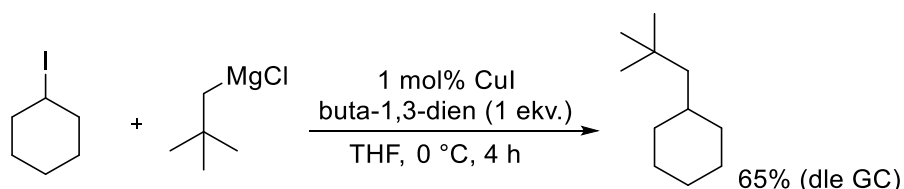


Schéma 4 Cu-katalyzovaná cross-coupling reakce sekundárního alkyljodidu s alkyl Grignardovým činidlem za přítomnosti buta-1,3-dienu [3].

Tabulka 1 znázorňuje výsledky optimalizačních studií Cu-katalyzovanou cross-coupling reakci *n*-BuMgCl s 4-fenylbutan-2-yljodidem **2**.

Tabulka 1 Screening podmínek Cu-katalyzovanou cross-coupling reakci *n*-BuMgCl s 4-fenylbutan-2-yljodidem [3]

#	buta-1,3-dien (ekv.)	CuI (mol%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
1	1	3	90	1	<1
2	-	3	56	15	8
3	1	1	89	1	<1
4	0,5	1	81	2	2
5	1	-	žádná reakce		
6	-	-	žádná reakce		

Experimenty byly prováděny tak, že katalytické množství CuI bylo přidáno k roztoku 4-fenylbutan-2-yljodidu **2**, *n*-BuMgCl a buta-1,3-dienu v THF při -78°C a poté míchán při 0°C po dobu 4 hodin. Oproti THF, Et₂O se ukázalo jako nevhodné rozpouštědlo, ve kterém tato reakce neprobíhá. Při použití 3 mol% CuI byl získán produkt cross-couplingu **3** v 90% výtěžku spolu s malým množstvím produktu eliminace **4** (1 %) a dehalogenovaného produktu **5** (<1 %) (#1, Tabulka 1). V případě, že buta-1,3-dien nebyl do reakce přidán, reakce stále probíhala, avšak došlo ke snížení výtěžků **2** téměř na polovinu, reakce poskytla směs **3** (56 %), **4** (15 %) a **5** (8 %) (#2, Tabulka 1), což ukazuje, že přítomnost buta-1,3-dienu je rozhodující pro zlepšení výtěžku a selektivity reakce. Klesající katalytické množství CuI od 3 mol% do 1 mol% neovlivnilo výtěžek reakce a byl získáván prakticky nezměněný výtěžek produktu (#3, Tabulka 1). Když však reakce probíhala s 0,5 ekvivalenty buta-1,3-dienu, výtěžek klesl na 81 % (#4, Tabulka 1). Bez přídatku CuI cross-coupling reakce neprobíhala (#5 a #6, Tabulka 1).

Optimalizační studia ukázaly nezbytnost katalytického množství CuI bez kterého cross-coupling reakce Grignardova činidla se sekundárním jodidem neprobíhá. Bez přidavku buta-1,3-dienů dá se získat požadovaný produkt ale v nepříznivém výtěžku (56%). Výsledkem použití buta-1,3-dienů je zvýšení výtěžku (90%) a selektivity reakce [3].

2.2.2 Syntéza (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentanu

V roce 1999 se skupina pod vedením Jiao [4] věnovala zachycení alkenylových radikálů trimethylfosfitem (Schéma 5).

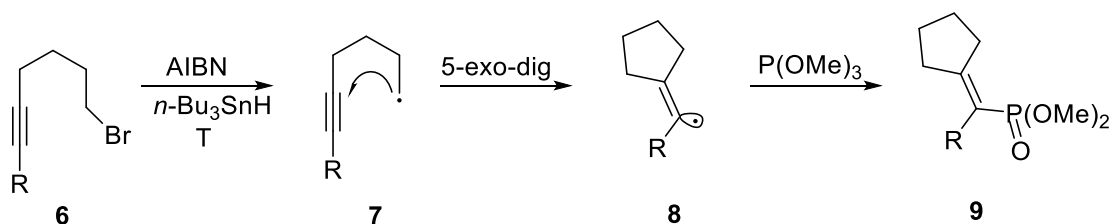
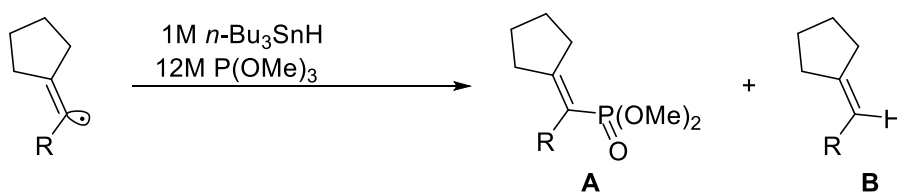


Schéma 5 Tvorba a zachycení vinyl radikálu P(OMe)₃ [4].

Za standardních podmínek s využitím AIBN / *n*-Bu₃SnH a termální iniciací je z halogenderivátu **6** vytvořen primární alkylový radikál **6**, který je nereaktivní vůči P(OMe)₃. Radikál **7** tak podléhá 5-exo-dig cyklizaci na alkenylový radikál **7**, který rychle a nevratně reaguje s trimethylfosfitem.

Tabulka 2 uvádí izolované výtěžky alkenů **A** a **B** pro případy R = H, Me, *i*-Pr, Ph a *t*-Bu. Do reakcí bylo přidáno 0,08 M alkynu, 1 M *n*-Bu₃SnH, 12 M P(OMe)₃. Snížení výtěžků fosfonátu **A**, zaznamenané pro R = *i*Pr a Ph je zdůvodněno tvorbou 10–15 % produktu **B**. Pro případ R = *t*-Bu tvoří se velké množství olefinu **B** a nevytváří se žádný fosfonát. Autoři vysvětlují tento fakt linearitou alkenylových radikálů substituovaných *t*-Bu skupinou.

Tabulka 2 Efekt substituentu R na tvorbu fosfonátu [4].



R	H	Me	<i>i</i> Pr	Ph	<i>t</i> -Bu
Výtěžek A (%)	77	88	70	65	0

V roce 2012 se skupina prof. Monks [5] věnovala tandemové reakce alkynové inserce/Suzukiho reakce, kde jako vedlejší produkt byl pozorován trisubstituovaný olefin **12**

v 7% výtěžku (Schéma 6). Formace alkenu **13** nabízí unikátní cestu k trisubstituovaným olefinům za katalýzy palladiem.

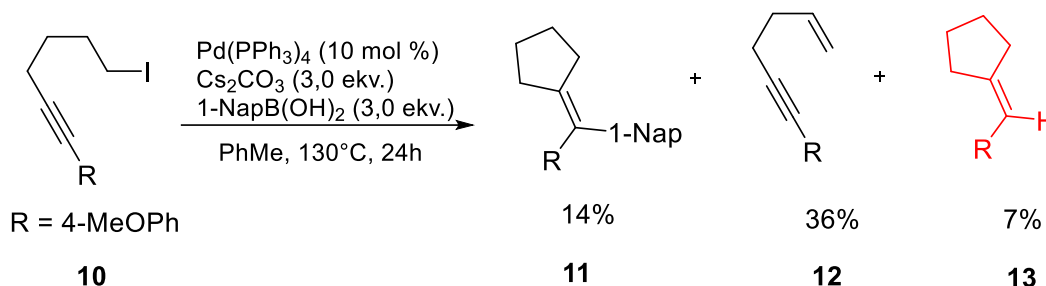


Schéma 6 Neoptimalizované reakční podmínky tandemové alkyngové inserce/Suzukiho reakce [5].

V práci [6] z roku 2013 Fruchey a kol. modifikovali a optimalizovali podmínky tandemové alkyngové inserce/redukce pro syntézu trisubstituovaných olefinů (Schéma 7). Během optimalizačních studií se ukázalo, že zdroj hydridu (H^-) měl nejvýznamnější vliv na tvorbu trisubstituovaného olefinu.

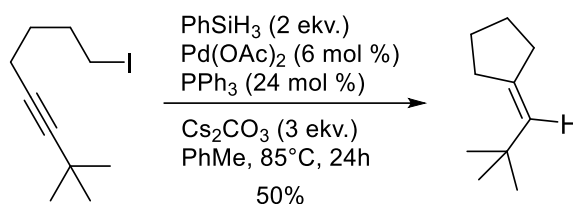
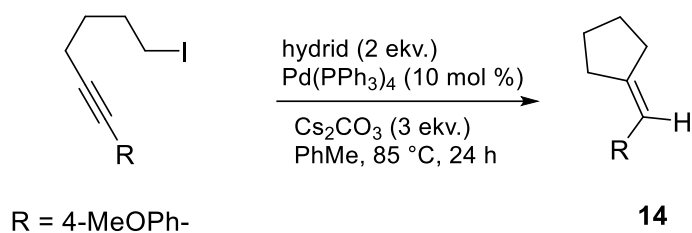


Schéma 7 Využití fenylsilanu jako zdroje hydridu při tvorbě trisubstituovaných olefinů [6].

Autoři uvádí, že za přítomnosti HCOONa požadovaný trisubstituovaný olefin **14** (Tabulka 3) byl získán v 35% výtěžku (#1, Tabulka 3). Pozoruhodný je bezvýznamný rozdíl v efektech silného donoru hydridu (NaBH_4) a $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, kdy oba poskytují 29% výtěžek (#2, #3 Tabulka 3). Terciární aminy, jako je protonová houba, také umožnily vznik požadovaného produktu ve výtěžku 25 % (#4, Tabulka 3). Nicméně silany se ukázaly jako nejúčinnější při tvorbě žádoucích trisubstituovaných olefinů, přičemž fenylsilan poskytuje nejvyšší výtěžek 77 % (#7, Tabulka 3). Další substituce silanu, jako je difenylsilan a trifenylsilan, poskytly nižší výtěžky (#5 a #6, Tabulka 3). Největšího výtěžku alkenu **14** tak bylo dosaženo při použití fenylsilanu jako zdroje hydridu.

Tabulka 3 Efekt zdroje hydridového iontu na tvorbu trisubstituovaného alkenů [6].



#	Hydrid	Konverze (%)	Výtěžek (%)*
1	HCOONa	100	35
2	NaBH ₄	100	29
3	<i>n</i> -Bu ₃ SnH	100	29
4	Protonová houba	50	25
5	Ph ₃ SiH	51	8
6	Ph ₂ SiH ₂	100	62
7	PhSiH ₃	100	77

*Výtěžek reakce byl stanoven dle ¹H NMR

Mechanistickou cestu cyklizace nabízí průvodní práce Andersona a Crossa [7] z roku 1984, která navrhla migrační inserci jako alternativní cestu k β-hydridové eliminaci (Schéma 8).

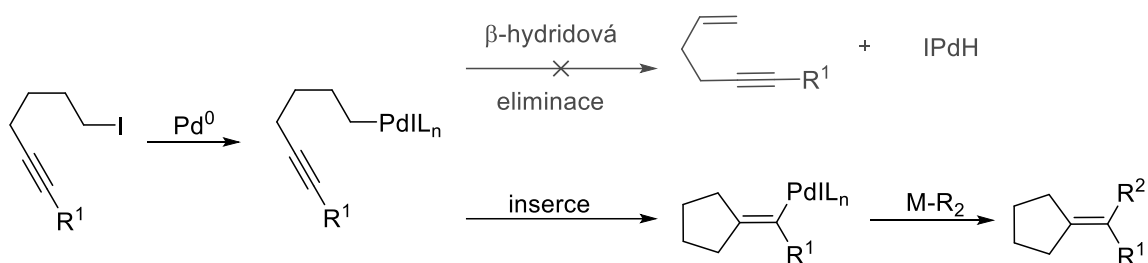


Schéma 8 Migrační inserce alkyne jako alternativní cesta k β-hydridové eliminaci v alkylpalladiovém species [7].

Ve skupině prof. Harada [8] se roku 1997 zabývali cyklizací alkynylzinkátů odvozených od 5-hexynyltosylátů. Cyklizace může probíhat dvěma způsoby (Schéma 9) jako endo- nebo exo-cyklizace. Alkynyltrialkylzinkáty nesoucí vzdálené elektrofilní centrum podléhají exocyklizaci s 1,2-migrací alkylového ligandu za vzniku alkyldenocykloalkanů po zpracování reakční směsi vodou.

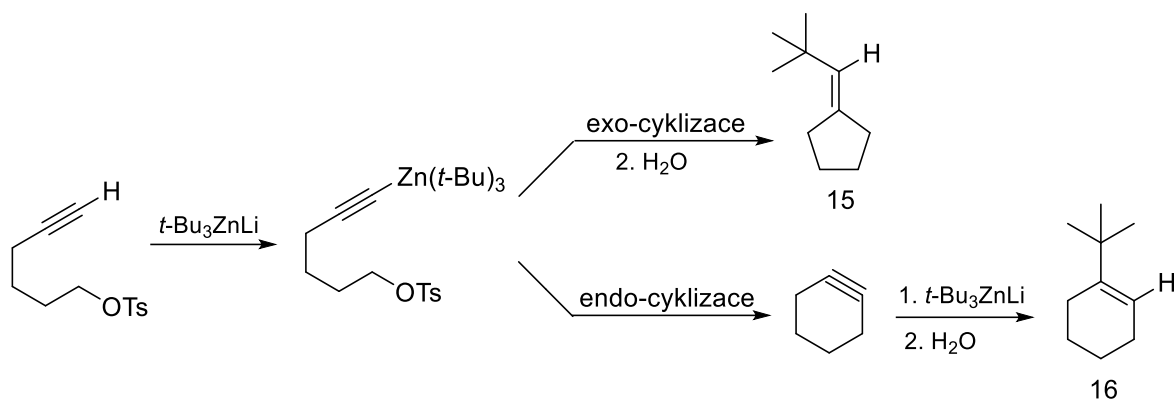


Schéma 9 Endo- a exo-cyklizace alkynylzinkátu odvozeného od 5-hexynyltosylátu [8].

Reakce tosylátu **17** (Schéma 10) z tri(*t*-butyl)zinkátem lithným (2,0 ekv.) v THF při teplotách od 0 °C do laboratorní teploty a zpracování reakční směsi vodou poskytla směs produktů endo- a exo-cyklizace. Žádoucí produkt exocyklizace **18** je ovšem majoritní.

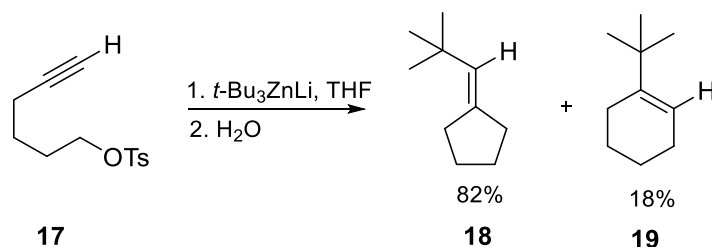


Schéma 10 Cyklizace alkynylzinkátu odvozeného od 5-hexynyl tosylátu **16** [8].

2.2.3 Syntéza 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu

V patentu od roku 2016, zmocnitelem kterého je Givaudan SA [9], je popsána metoda syntézy 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu (Schéma 11). Chlorid kyseliny je klasickým elektrofilem pro tvorbu ketonu z Grignardovým činidlem. Reakce je katalyzována CuCl pro zvýšení selektivity a výtěžků.

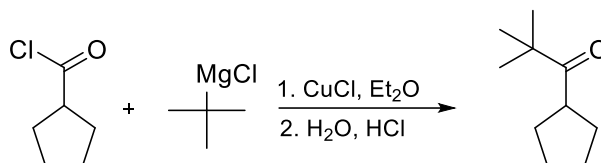


Schéma 11 Syntéza 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu Grignardovou reakcí za katalýzy CuCl [9].

2.3 Syntéza isomerů neopentylcyklopentanu

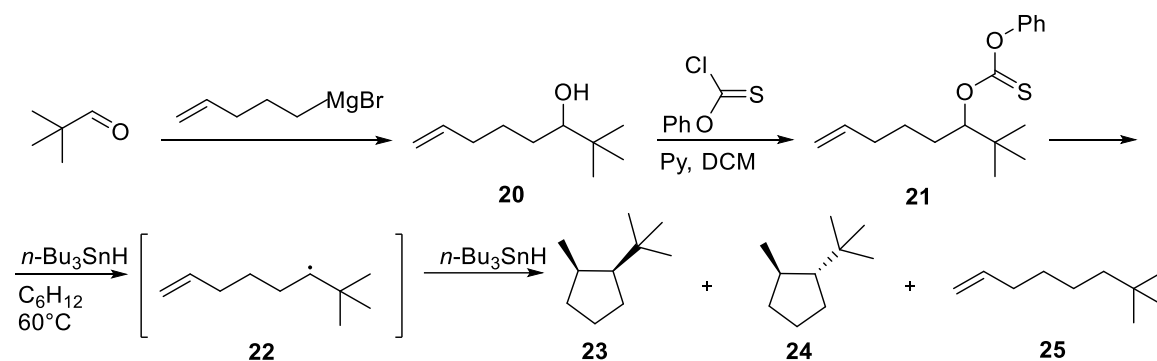
Z výše uvedených popsaných syntéz vyplývá, že syntéza neopentylcyklopentanu je složitý úkol. Vzhledem k náročnosti syntézy neopentylcyklopentanu v úvahu taky přichází syntéza jeho isomeru, o kterých bylo diskutováno v úvodu této práce. C₁₀ isomery neopentylcyklopentynu také by mohly poskytovat cennou informaci o možném mechanismu katalytického hydrokrakování DEB. Proto byla provedena literární rešerše popsaných metod

syntézy 1-(*t*-butyl)-2-methylcyklopentanu a 1-isobutyl-2-methylcyklopentanu.

2.3.1 Syntéza 1-(*t*-butyl)-2-methylcyklopentanu

V roce 1992 se skupina prof. Athelstana [10] věnovala využití radikálového zavírání kruhu 2,2-dimethylokt-7-en-3-ylového radikálu **22** (Tabulka 4). Alkohol **20**, připravený reakcí 4-pentenylmagnesiumbromidu s trimethylacetaldehydem, byl podroben reakci s fenylchlorthionoformiátem a pyridinem v dichlormethanu za tvorby thionokarbonátu **21** v dobrém výtěžku. Po reakci thionokarbonátu **21** s 10 ekvivalenty *n*-Bu₃SnH (0,09 M) za iniciace AIBN autoři analyzovali získanou reakční směs plynovou chromatografií (GC). Ve směsi byly detekovány tři produkty, zejména *cis*-1-*t*-butyl-2-methylcyklopentan **23**, odpovídající *trans* izomer **24** a 7,7-dimethylokt-1-en **25**. Ze získaných dat je zřejmé, že existuje značná teplotní závislost stereoselektivity cyklizace s poměry *cis/trans* měnícími se od 7:93 při -33 °C do 47:53 při 90 °C (Tabulka 4).

Tabulka 4 Syntéza 1-(*tert*-butyl)-2-methylcyklopentanu s využitím radikálového zavírání kruhu a data kinetických experimentů zavírání radikálu **21** [10].



Teplota (°C)	Poměr (%)			<i>trans/cis</i>
	23	24	25	
-33	-	-	-	15,6 : 1
7	11	47	42	4,2 : 1
25	11	36	53	3,1 : 1
45	20	43	37	2,2 : 1
60	22	35	43	1,6 : 1
80	29	35	36	1,3 : 1
92	31	37	32	1,2 : 1

Samotná sloučenina **23** byla připravená z 2-*t*-butylcyklopentanonu **26** (Schéma 12). Methylenací ketonu **26** Lombardovou olefinací byl získán alken **27** v kvantitativním výtěžku.

Hydrogenace sloučeniny **27** poskytla požadovaný uhlovodík **23** kontaminovaný asi 5 % trans-izomeru **24**. Z povahy mechanismu heterogenní hydrogenace je evidentní že byl měl vznikat produkt v cis-uspořádání, což bylo potvrzeno pomocí ^1H NMR NOE experimentu.

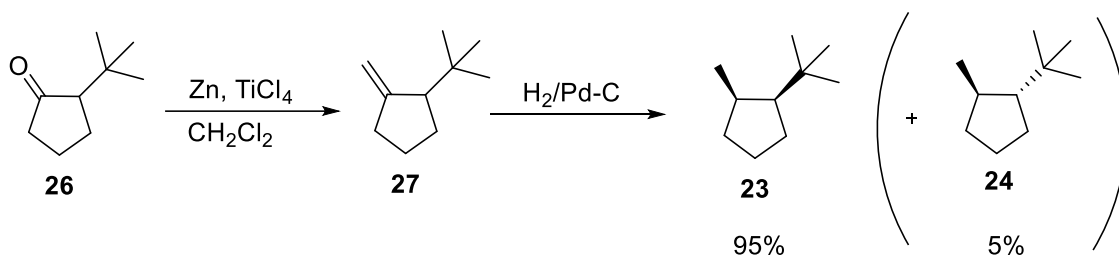
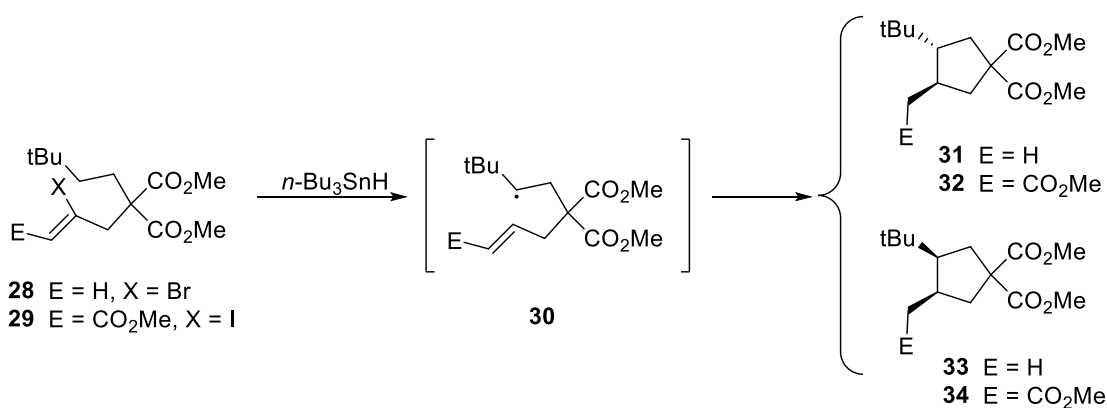


Schéma 12 Syntéza 1-(*t*-butyl)-2-methylcyclopentanu [10].

O 13 let později v roce 2005 tým pod vedením prof. Trippa [11] provedl řadu cyklizací hexenylových radikálů. Během tohoto studia bylo experimentálně vyvráceno 1,2-trans selektivitu cyklizace 1-*t*-butylhexenylového radikálu. 1,2-cis selektivita v cyklizacích 1-substituovaného hexenyl radikálu jeden z nejobecnějších stereochemických trendů v radikálových cyklizacích a práce Trippa toto tvrzení potvrzuje.

Pro studium cyklizace *t*-butyl-substituovaných hexenyl radikálů bylo využito substrátů **27** a **29** (Tabulka 5). Cyklizace referenčních substrátů byla provedena za podobných podmínek jako uvedeno výše. Směs substrátu (0,1 mmol), *n*-Bu₃SnH (0,12 mmol) a AIBN (0,05 mmol) v benzenu (50 ml, 2 mM vůči substrátu) byla zahřívána po dobu 4 hodin. Po chromatografickém odstranění nečistot obsahujících cín byla provedena analýza surové reakční směsi pomocí GC a NMR. Na základě uvedených dat lze dojít k závěru, že teplotní závislost těchto cyklizací není příliš významná. Úroveň cis-selektivity je cca (3-4):1.

Tabulka 5 Radikálová cyklizace substrátů **27** a **28** [11].



Teplota (°C)	Substrát	Výtěžek (%)	cis/trans*
25	27	-	-
80	27	54	76 : 24
25	28	45	83 : 17
80	28	52	78 : 22

*Dle GC a NMR

2.3.2 Syntéza 1-isobutyl-2-methylcyklopentanu

V roce 1996 vědecký tým pod vedením Molandera [12] nabídl metodu syntézy 1-isobutyl-2-methylcyklopentanu hydrogenací odpovídajícího exomethylenu **35** (Schéma 13) za katalýzy $\text{Cp}_2\text{SmCH}(\text{SiMe}_3)_2$. Hydrogenace byla provedena s využitím 10 mol % prekatalyzátoru v cyklopentanu za tlaku H_2 3-4 atm. Schéma 14 znázorňuje navržený katalytický cyklus hydrogenací 1-isobutyl-2-methylcyklopentanu za katalýzy $\text{Cp}_2\text{SmCH}(\text{SiMe}_3)_2$.

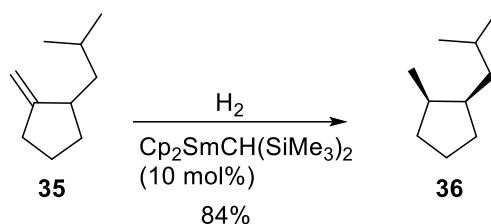


Schéma 13 Hydrogenace 1-isobutyl-2-methylcyklopentanu za katalýzy $\text{Cp}_2\text{SmCH}(\text{SiMe}_3)_2$ [12].

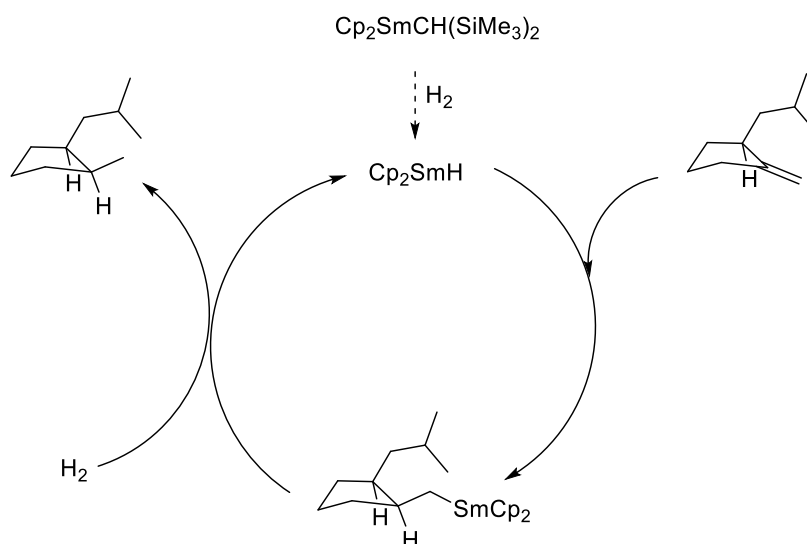


Schéma 14 Navržený katalytický cyklus hydrogenací 1-isobutyl-2-methylcyklopentanu za katalýzy $\text{Cp}_2\text{SmCH}(\text{SiMe}_3)_2$ [12].

Kvůli sterické zábraně isobutyl skupiny atak katalyzátoru probíhá výhradně z méně stericky stíněné strany (Schéma 15), vedoucí na odpovídající cis-produkt.

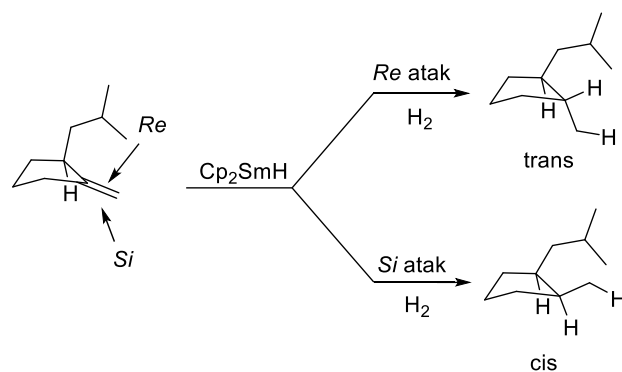


Schéma 15 Atak katalyzátoru Cp_2SmH na alken [12].

2.4 Retrosyntéza neopentylcyklopentanu

Před zahájením laboratorního experimentu syntézy neopentylcyklopentanu byla provedena jeho retrosyntéza. Celkem bylo navrženo 5 možných cest retrosyntézy. Pro ověření jejich pravděpodobnosti byla provedena literární rešerše popsaných metod syntézy s využitím reakcí na podobných substrátech uvedených během retrosyntézy. Dále již bude následovat jejich podrobnější popis.

V prvním kroku jedné z možných cest retrosyntézy (Schéma 16) byla zavedena dvojná vazba, která je tvořena Wittigovou reakcí trimethylacetaldehydu **38** s Wittigovým činidlem **39**. Výchozí látky této syntézy jsou komerčně dostupný cyklopentylbromid **40** a trimethylacetaldehyd **38**.

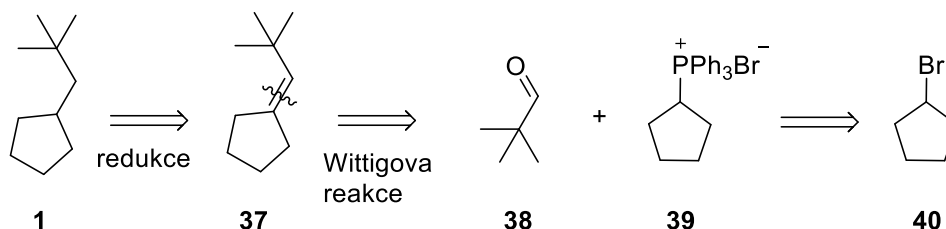


Schéma 16 Retrosyntéza neopentylcyklopentanu zahrnující Wittigovu reakci

Syntéza fosfoniové soli z cyklického bromidu byla popsána v roce 1997 Xiao-Guang Duanem a kol. [13]. Jednalo se o standardní přípravu Wittigova činidla (Schéma 17) reakcí cyklohexylbromidu s trifenylofosfinem v benzenu za varu. Během reakcí se vysráží trifenylofosfoniová sůl. Po zpracování reakční směsi sůl byla podrobená reakcí s hydroxidem draselným a odpovídající ylid byl *in situ* podroben reakcí s benzaldehydem za vzniku fenylmethylidencyklohexanu.

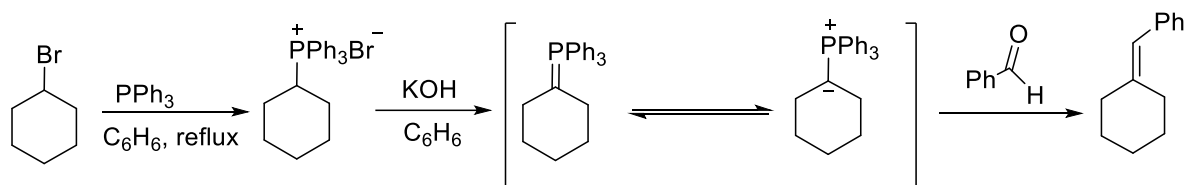


Schéma 17 Syntéza Wittigova činidla a jeho reakce s benzaldehydem [13].

Jinou možností tvorby dvojné vazby alkenu **37** je eliminace dobré odstupující skupiny odvozené od alkoholu, kupříkladu xanthátu (Schéma 18). Alkohol může být konstruován Grignardovou reakcí trimethylacetaldehydu **38** a Grignardova činidla **43**. Výchozí látky jsou opět cyklopentylbromid **43** a trimethylacetaldehyd **38**.

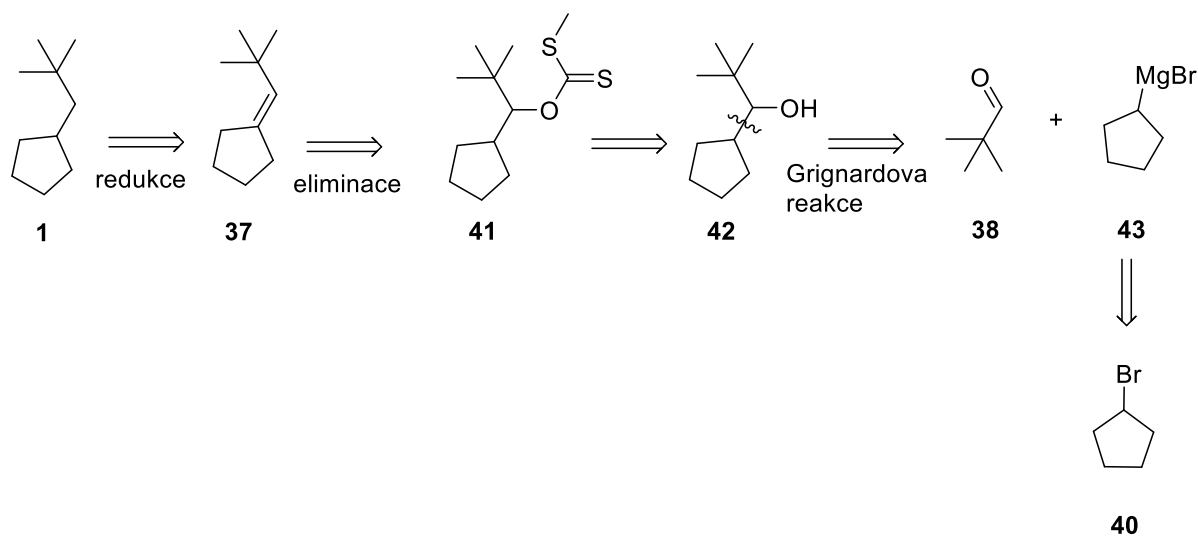


Schéma 18 Retrosyntéza neopentylcyklopentanu zahrnující Grignardovu reakci

O syntéze Grignardova činidla **43** pojednává práce Roota a kol., z roku 1981, kde byla popsána distribuce produktů (Schéma 19) v reakci cyklopentylbromidu s Mg v diethyletheru při 0 °C [14].



Schéma 19 Směs produktů během syntézy cyklopentylmagneziumbromidu [14].

Analogie reakce pivalového aldehydu z cyklopentylmagneziumbromidem je reakce trimethylacetaldehydu **38** s Grignardovým činidlem **44** (Schéma 20), která je popsána v roce 1990 v práci Hoffmanna a kol. [15].

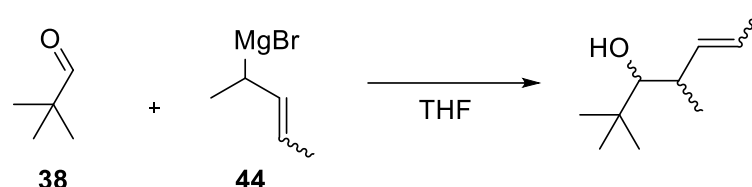


Schéma 20 Příprava alkoholu reakcí pivalového aldehydu a Grignardova činidla [15].

V roce 2011 se skupina prof. Monteitha [16] věnovala přípravě xanthátových esterů (Schéma 21). V práci bylo ověřeno přes 15 substrátů, kupříkladu cyklohexanol reaguje z sirouhlíkem za přítomnosti báze jako je hydrid sodný a následně meziproduct je *in situ* podroben reakci s MeI za vzniku xanthátu **45**. Výhodou této metody je možnost pyrolitické eliminace xanthátového esteru za vzniku příslušného alkenu [17].

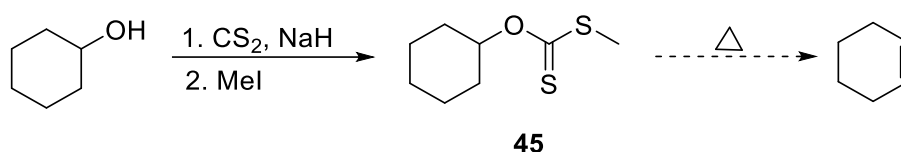


Schéma 21 Vznik xanthátu z cyklohexanolu a možnost jeho eliminace za vzniku příslušného alkenu [16], [17].

Alternativní možnost substituce hydroxylové skupiny za vodík se též nabízí Bartonova-McCombieho deoxygenace [18]. Této reakcí bylo využito v práci ze skupiny Yamamoto z roku 1993 [19]. Nejprve alkohol se zase přemění na reaktivní xanthát **46** (Schéma 22) a po radikálové substituci na odpovídající sloučeninu **47**.

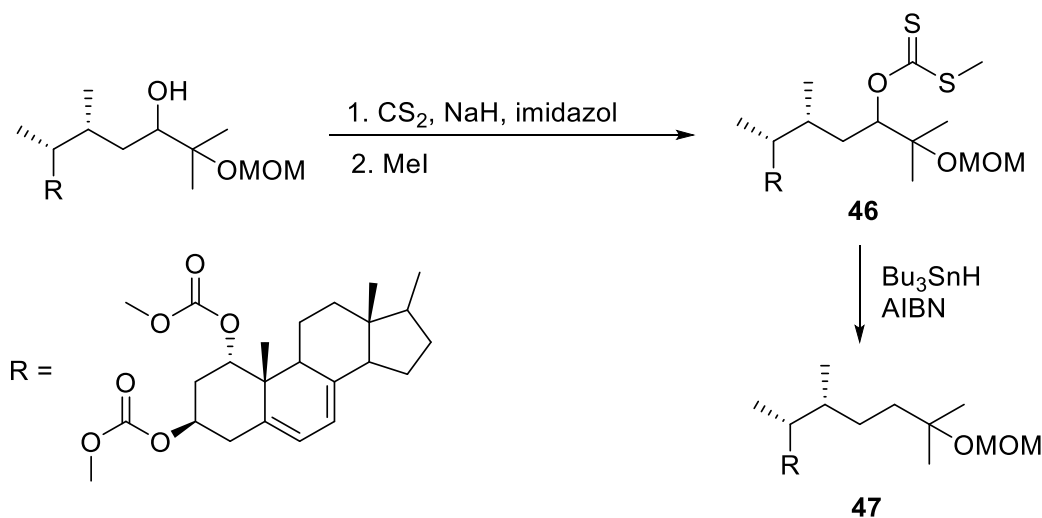


Schéma 22 Odstranění hydroxylyu McCombieho deoxygenací [19].

Další retrosyntetická cesta (Schéma 23) je věnována cross-coupling reakci Grignardova činidla **48** s bromidem **40**, která je katalyzovaná Cu⁺ komplexy. Grignardovo činidlo **48** se standardně připraví z chlorderivátu **50**.

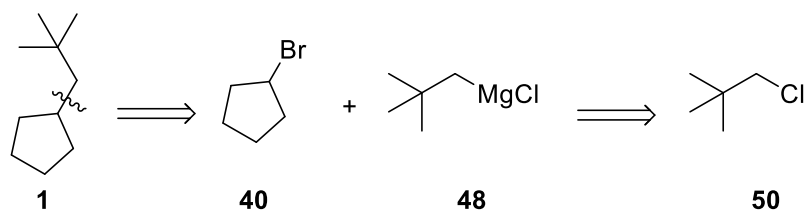


Schéma 23 Retrosyntéza neopentylcyclopentanu zahrnující Cu-katalyzované cross coupling reakce

Jeden z příkladů cross coupling reakci Grignardova činidla s alifatickým bromidem za využití katalýzy Cu komplexy v roce 2017 popsali autoři Villadsen a kol. [20]. Jedná se o druhý reakční krok (Schéma 24) totální syntézy **BE-43547A₁** makrocyklu. Během tohoto stupně je bromid **51** podroben reakci s 3,8 ekvivalenty *i*-BuMgBr za katalýzy Li₂CuCl₄ (0,5 mol%) v THF za chlazení na -78°C. Výtěžek reakce je 94%.

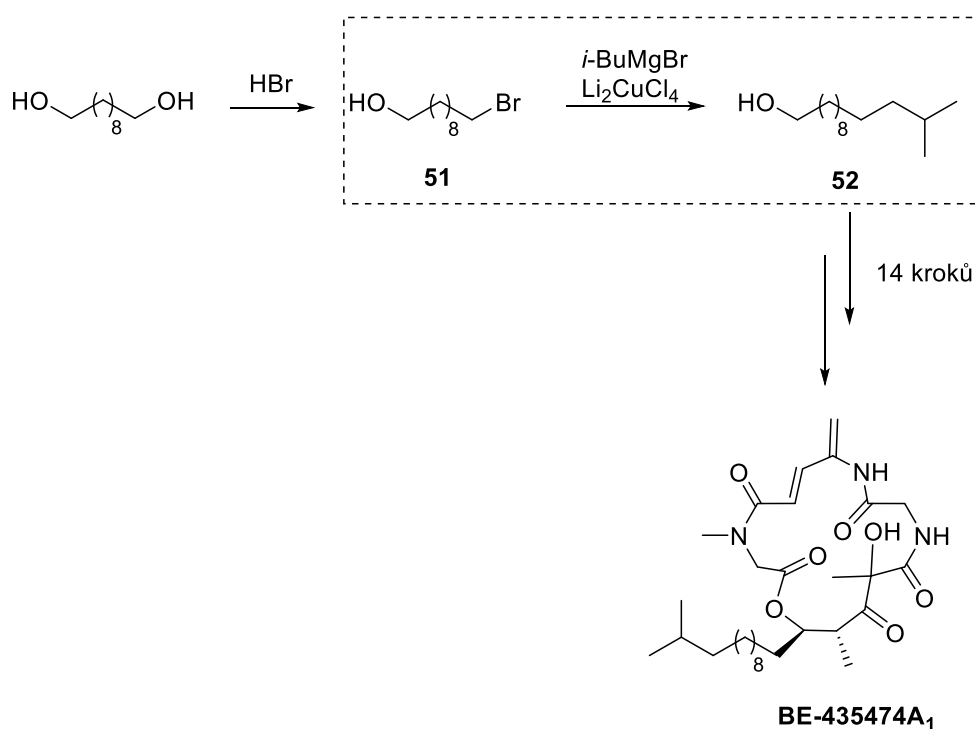


Schéma 24 První dva kroky totální syntézy potenciálně antirakovinného makrocyklu **BE-43547A₁** [20].

Schéma 25 představuje retrosyntézu zahrnující redukcí H₂/Pd alkenu **37** a Wolffovou-Kižněrovou redukcí karbonylu **53**. Sloučenina **53** je tvořena aldolovou kondenzací trimethylacetaldehydu **38** s cyklopentanonem **54**.

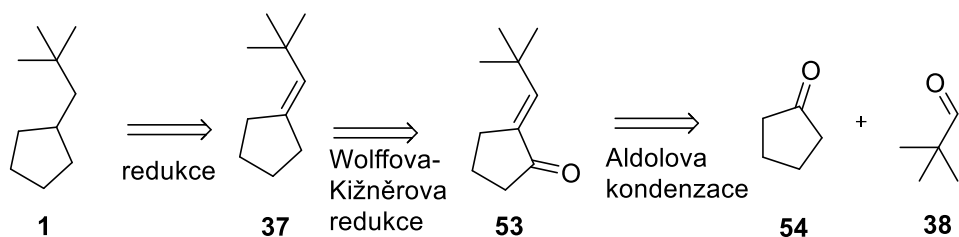


Schéma 25 Retrosyntéza neopentylcyklopentanu zahrnující Wolffovu-Kižnerovu redukci a aldolovou kondenzaci

V prvním kroku totální syntézy pesticidu Metconazol z roku 2017 tým pod vedením Chena [21] využil aldolové kondenzací aldehydu **56** s cyklopentanonem **54** (Schéma 26). Reakce probíhá při 50 °C za katalýzy *L*-prolinem, který je dostupný a ukázal se jako účinný katalyzátor aldolizace.

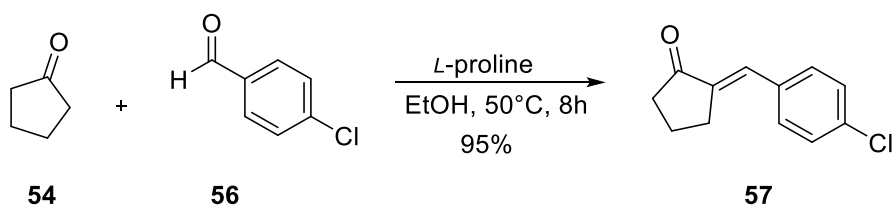


Schéma 26 Aldolizace za katalýzy *L*-prolinem [21].

Další retrosyntetická cesta zahrnuje Wolffovou-Kižnerovou redukci ketonu **57**, který se vytvoří reakcí pinakolonu **59** a 1,4-dibrombutanu **60** za přítomnosti báze (Schéma 27).

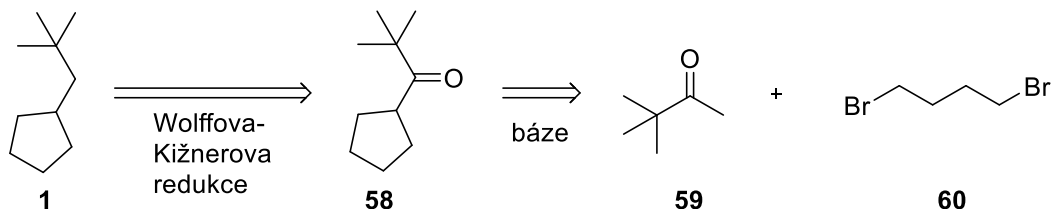


Schéma 27 Retrosyntéza neopentylcyklopentanu zahrnující Wolffovu-Kižnerovu redukci a cyklizaci

Alkylace cyklického ketonu alkandibromidem je zmíněná v publikaci Asachenko a kol. od roku 2010 [22]. Tato reakce (Schéma 28) poskytla sloučeninu **61** ve výtěžku 85 % za přítomnosti 2 ekv. *t*BuOK v benzenu při refluxu po dobu 5 hodin.

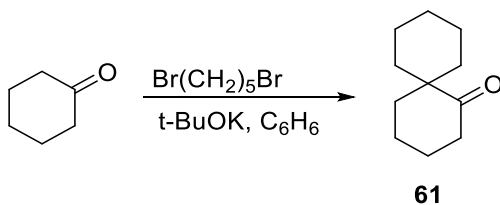


Schéma 28 Alkylace cyklohexanonu pentandibromidem [22].

3 Cíl experimentální části práce

- Příprava neopentylcyklopentanu v gramovém měřítku.
- Charakterizace neopentylcyklopentanu a syntetizovaných meziproductů.

4 Experimentální část

4.1 Obecná část

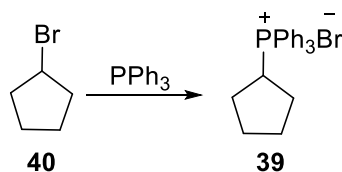
NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při 400,13 MHz (^1H), a 100,62 MHz (^{13}C) nebo Bruker AscendTM při 500,13 MHz (^1H) a 125,12 MHz (^{13}C). ^1H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl_3 kalibrována na tetramethylsilan (δ 0,00 ppm). ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla (δ 77,16 ppm v CDCl_3). ^{13}C NMR spektra byla měřena technikou APT nebo s protonovým dekaplingem. ^{13}C NMR spektra pevné fáze byla měřena technikou CP/MAS bez standardu. Hmotová spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent 7890B Series GC Custom (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) Případně polárnější kolona: (DB-35MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) opatřeného hmotovým detektorem 5977B EI MSD Bundle (EI 70 eV, rozsah 50-550 Da).

Chemikálie byly pořízeny od společností Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar, Fluorochem nebo Penta a používány bez dalšího čištění. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Reveleris[®] X2 na kolonách naplněných silikagelem. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO_2 s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm).

SYNTÉZA NEOPENTYL CYKLOPENTANU

4.2 Metoda A - za využití Wittigovy reakce

4.2.1 Cyklopentyltrifenylfosfonium bromid (39)



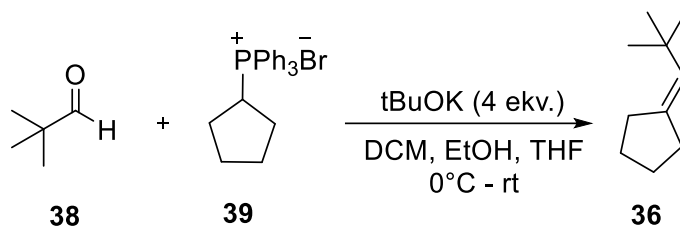
Do baňky byl předložen trifenylofosfin (2,45 g, 9,35 mmol), cyklopentylbromid **40** (1 ml; 9,33 mmol) a xylen (30 ml). Směs byla ohřívána po dobu 2 h při teplotě 140 °C. Po zchladnutí reakční směs byla filtrována přes fritu. Produkt byl získán jako bílá krystalická látka (3,5 g; 91 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 – 7,89 (m, 6H), 7,77 – 7,66 (m, 9H), 5,43 (sextet, J = 10 Hz, 1H), 2,56 (br s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135,99, 133,96, 119,31, 118,24, 29,52, 29,13, 28,13, 26,66.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 32,03.

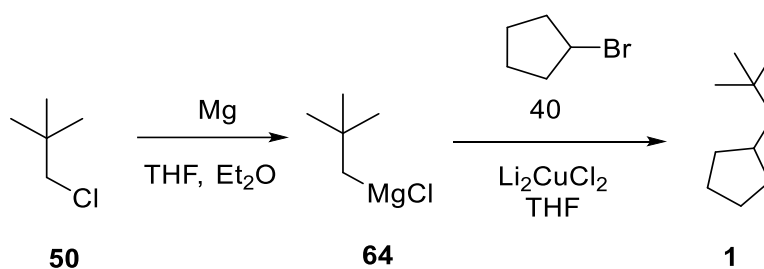
4.2.2 (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan (37)



Do Schlenkovy nádoby byl předložen cyklopentyltrifenylfosfonium bromid **39** (1 g, 3,02 mmol) a pod nátokem Ar bylo přidáno suché rozpouštědlo (30 ml EtOH, THF, DCM). Roztok byl probubláván Ar po dobu 20 minut. Směs byla ochlazena na ledové lázni a do reakční směsi byl přidán $t\text{-BuOK}$ (1,36 g; 12,14 mmol). Po 20 minutách do reakční směsi byl přidán trimethylacetaldehyd **38** (0,4 ml; 3,69 mmol) a reakční směs byla volně ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Po uplynutí 16 h byla reakce ukončena odpařením rozpouštědla. Poté byl přidán nasycený vodný roztok NH_4Cl (30 ml). Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3×30 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou (30 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny. Směs byla charakterizována dle GC/MS a při použití žádného z rozpouštědel nebyl nalezen produkt reakce.

4.3 Metoda B - za využití cross-coupling reakce Grignardova činidla

4.3.1 Neopentylcyklopentan (1)



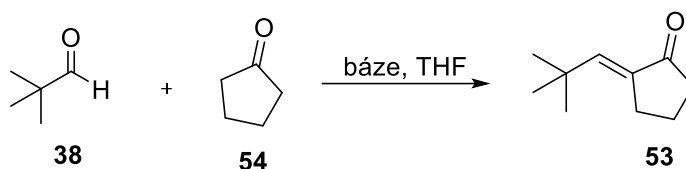
Do Schlenkovy nádoby byl předložen hořčík (0,36 g; 14,81 mmol) a byl sekurován Ar. Byl přidán diethylether (20 ml; vysušen nad 4\AA MS) a 3 kapky CH_3I při 0°C . Během 30 minut byl postupně přidán 1-chlor-2,2-dimethylpropan **50** (0,62 ml; 5,06 mmol) a směs byla dále zahřívána k varu po dobu 30 minut. Po zchladnutí připravený roztok neopentylmagnesium chloridu **64** byl pomocí kanyly během 15 min převeden do připraveného roztoku cyklopentyl bromidu **40** (0,36 ml; 3,36 mmol) a Li_2CuCl_4 (10 mol% v cyklohexanu, 8 ml, 0,1 M) v diethyletheru (10 ml; vysušen nad 4\AA MS) při 0°C . Během 16 h byla reakční směs volně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a následně byla reakce ukončena přidáním EtOH (50

ml). Surová směs byla analyzována dle GC/MS, kde byla identifikována směs výchozích látek.

GC/EI-MS: 3,136 min (m/z : vypočteno pro $C_5H_{11}Cl^+$ ($[M]^+$) : 106,05493; nalezeno 106,1); 5,193 min (m/z : vypočteno pro $C_5H_9Br^+$ ($[M]^+$) : 147,98876; nalezeno 148,0).

4.4 Metoda C - za využití aldolové kondenzace

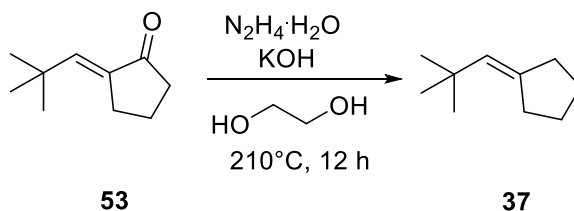
4.4.1 2-(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan-1-on (53)



K roztoku trimethylacetaldehydu **38** (1,89 ml; 17,42 mmol) a *L*-prolinu (2,01 g; 17,42 mmol), v MeOH (40 ml) byl přidán cyklopentanon **54** (0,71 ml; 8,71 mmol). Reakční směs byla ohřáta na 50 °C po dobu 24 h. Reakce byla ukončena odpařením rozpouštědla. Poté byl přidán toluen (40 ml) a *L*-prolin byl zfiltrován na fritě. Dle GC/MS výsledkem je 2-(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan-1-on **53** (1 g; 76 %). Ten byl dále použit bez čištění do dalšího kroku.

GC/EI-MS: 9,505 min (m/z : vypočteno pro $C_{10}H_{16}O^+$ ($[M]^+$): 152,12012; nalezeno 152,1).

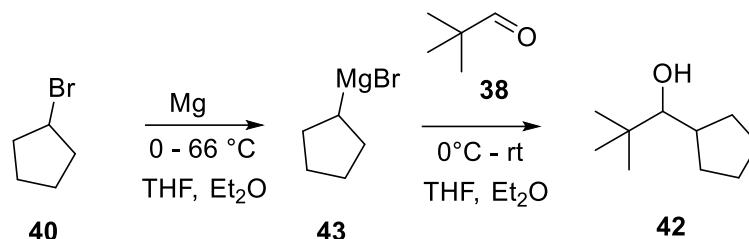
4.4.2 (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan (37)



Do 100 ml baňky byl předloženo 2-(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan-1-on **53** (0,75 g; 4,9 mmol), KOH (0,82 g; 14,7 mmol), 20 ml EG a hydrazin (65% ve vodě, 1 ml). Směs byla zahřívána na 210 °C po dobu 24 h. Po zchlazení byla reakční směs vylita do vody, vykyselena HCl (11,65 M) a extrahována pentanem (3×50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány vodou (50 ml), vysušeny $MgSO_4$ a odpařeny. Dle GC/MS nebyl nalezen produkt reakce.

4.5 Metoda D - za využití Grignardovy reakce

4.5.1 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol (42)



Metody za zvýšené teploty: Do Schlenkovy nádoby byl předložen hořčík (0,49 g; 20,13 mmol) a byl sekurován Ar. Byl přidán suchý THF (20 ml) a 3 kapky CH₃I při 0 °C. Během 30 minut byl postupně přidán cyklopentylbromid **40** (1,44 ml; 13,42 mmol). Směs byla dále zahřívána k varu po dobu 30 minut. Připravený roztok cyklopentylmagnesium bromidu **43** byl pomocí kanyly během 15 min převeden do připraveného roztoku trimethylacetaldehydu **38** (1,46 ml; 13,42 mmol) v suchém THF (20 ml) při 0 °C. Během 16 h byla reakční směs volně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (50 ml). Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou (50 ml), vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Dle GC/MS byl produktem reakce 1,1'-bi(cyklopentan) **65**.

GC/EI-MS: 7,829 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₆⁺ ([M]⁺) : 138,14085; nalezeno 138,1).

Do Schlenkovy nádoby byl předložen hořčík (0,49 g; 20,13 mmol) a byl sekurován Ar. Byl přidán diethylether (20 ml; vysušen nad 4Å MS) a 3 kapky CH₃I při 0 °C. Během 30 minut byl postupně přidán cyklopentylbromid **40** (1,44 ml; 13,42 mmol). Směs byla dále zahřívána k varu po dobu 30 minut. Připravený roztok cyklopentylmagnesium bromidu **43** byl pomocí kanyly během 15 min převeden do připraveného roztoku trimethylacetaldehydu **38** (1,46 ml; 13,42 mmol) v diethyletheru (20 ml; vysušen nad 4Å MS) při 0 °C. Během 16 h byla reakční směs volně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (50 ml). Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou (50 ml), vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Dle GC/MS byl produktem reakce 1,1'-bi(cyklopentan) **65**.

GC/EI-MS: 7,829 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₆⁺ ([M]⁺) : 138,14085; nalezeno 138,1).

Za laboratorní teploty: Do Schlenkovy nádoby byl předložen hořčík (0,49 g; 20,13 mmol) a byl sekurován Ar. Byl přidán diethylether (20 ml; vysušen nad 4Å MS) a 3 kapky CH₃I při 0 °C. Během 30 minut byl postupně přidán cyklopentylbromid **40** (1,44 ml; 13,42 mmol).

Směs byla dále míchaná za laboratorní teploty po dobu 30 minut. Připravený roztok cyklopentylmagnesium bromidu **43** byl pomocí kanyly během 15 min převeden do připraveného roztoku trimethylacetaldehydu **38** (1,46 ml; 13,42 mmol) v suchém THF (20 ml) při 0 °C. Během 16 h byla reakční směs volně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (50 ml). Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou (50 ml), vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Dle GC/MS v reakční směsi bylo nalezeno 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol **42** a 1,1'-bi(cyklopentan) **65** v poměru ~1 / 1,7.

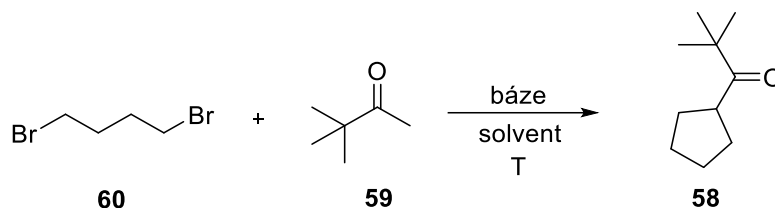
GC/EI-MS: 6,541 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₂₀O⁺ ([M]⁺): 156,15142; nalezeno 156,15); 7,829 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₆⁺ ([M]⁺): 138,14085; nalezeno 138,1).

Za chlazení: Do Schlenkovy nádoby byl předložen hořčík (0,49 g; 20,13 mmol) a byl sekurován Ar. Reakční nádoba byla umístěna do ultrazvukové lázni (400 W). Byl přidán diethylether (20 ml; vysušen nad 4Å MS) a 3 kapky CH₃I při 0 °C. Během 30 minut byl postupně přidán cyklopentylbromid (1,44 ml; 13,42 mmol). Směs byla dále míchaná při 0 °C. po dobu 30 minut. Připravený roztok cyklopentylmagnesium bromidu byl pomocí kanyly během 15 min převeden do připraveného roztoku trimethylacetaldehydu (1,46 ml; 13,42 mmol) v suchém THF (20 ml) při 0 °C. Během 16 h byla reakční směs volně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a následně byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (50 ml). Vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou (50 ml), vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Dle GC/MS v reakční směsi bylo nalezeno 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol **42** a 1,1'-bi(cyklopentan) **65** v poměru ~1 / 1,7.

GC/EI-MS: 6,541 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₂₀O⁺ ([M]⁺): 156,15142; nalezeno 156,15); 7,829 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₆⁺ ([M]⁺): 138,14085; nalezeno 138,1).

4.6 Metoda E – za využití 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu

4.6.1 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-on (**58**)



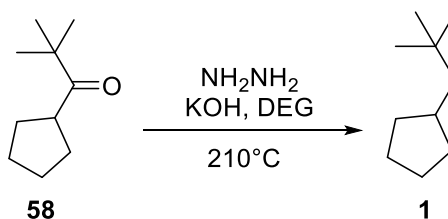
K suspenzi NaH (2,4 g; 0,06 mol) v suchém THF během 40 minut byla přidána směs pinakolonu **59** (2,5 ml; 0,02 mol) a 1,4-dibrombutanu **60** (1,73 ml; 0,018 mol). Směs byla přivedena k varu po dobu 24 h. Po zchladnutí byla reakční směs vylita do vody a extrahována pentanem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou (50 ml), vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Výsledkem je směs 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu a pinakolonu. Většina pinakolonu byla destilována za vakua a zbytkových nečistot bylo zbaveno během flash chromatografického čištění (1 % Et₂O v hexanu). Byl získán 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu **58** 2,75 g (89 %) jako bezbarvý olej.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,24 (m, 1H), 1,74 (br s, 4H), 1,66 – 1,52 (m, 4H), 1,13 (s, 9H).

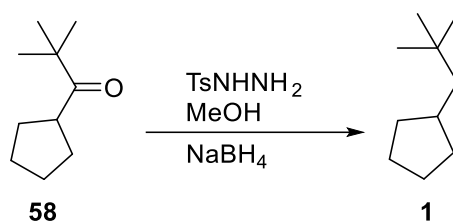
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 219,88, 44,94, 44,27, 31,73, 26,63, 26,27.

GC/EI-MS: 8,053 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₈O⁺ ([M]⁺): 154,13577; nalezeno 154,2).

4.6.2 Neopentylcyklopentan (**1**)



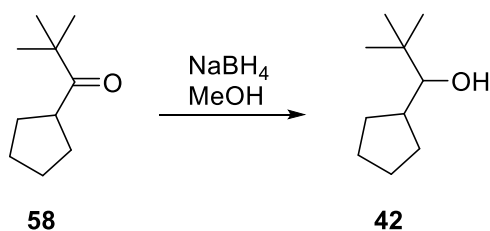
Do 100 ml baňky bylo předloženo 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-on **58** (5,17 g; 0,033 mol), KOH (10 g; 0,179 mol), 20 ml EG a hydrazin (50% ve vodě, 30 ml; 0,404 mol). Směs byla zahřívána na 210 °C po dobu 24 h. Po zchladnutí byla reakční směs vylita do vody, vykyselená HCl (11,65 M) a extrahována pentanem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány vodou (50 ml), vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Dle GC/MS výsledkem je vychozí 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-on **58**.



Do 1L baňky bylo předloženo 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-on **58** (5,11 g), přilito 400 ml MeOH a přisypáno TsNHNH₂ (8,55 g). Reakční směs byla uvedena k refluxu. Po uplynutí 3h bylo přidáno NaBH₄ (27 g) během 20 min za chlazení na ledové lázni tak, aby byla teplota kolem 20 °C, poté byla reakční směs uvedena k varu. Po uplynutí 24 h byla reakční směs odpařena, odparek byl vlit do vody a extrahován pentanem (3 × 50 ml). Po vykyselení HCl (11,65 M), extrahován Na₂CO₃ (50 ml), vodou (50 ml), vysušen MgSO₄ a odpařen. Dle GC/MS produkt reakce je 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol **42**.

GC/EI-MS: 8,668 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₂₀O⁺ ([M]⁺): 156,15142; nalezeno 156,1).

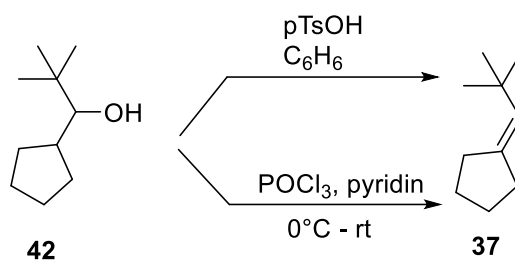
4.6.3 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol (**42**)



K roztoku 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu **58** (5 g; 0,032 mol) v MeOH (50 ml) postupně byl přidán NaBH₄ (1,85 g; 0,049 mol; 1,5 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 h. Reakce byla ukončena přidáním vody (20 ml), poté extrahována pentanem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Dle GC/MS výsledkem je 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol **42** (4,8 g; 95 %).

GC/EI-MS: 8,668 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₂₀O⁺ ([M]⁺): 156,15142; nalezeno 156,1).

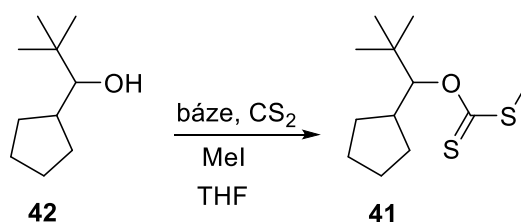
4.6.4 (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan (37)



K roztoku 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-olu **42** (5 g, 0,032 mol) v benzenu (50 ml) bylo přidáno katalytické množství pTsOH·H₂O (100 mg). Reakční směs byla přivedena k varu po dobu 2h. Dle GC/MS výsledkem je směs produktů přesmyků.

K roztoku 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-olu **42** (3,39 g; 0,022 mol) v pyridinu (40 ml) bylo během 30 minut přidáno POCl₃ (8 ml; 0,086 mol) při 0 °C. Reakce byla ukončena přidáním ledové vody, vykyselena HCl (11,65 M) a extrahována Et₂O (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Dle GC/MS výsledkem je směs produktů přesmyků.

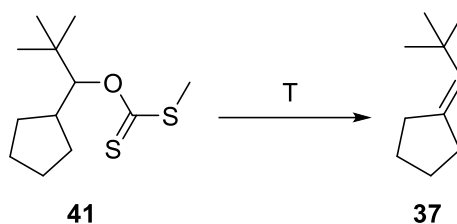
4.6.5 *O*-(1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropyl) *S*-methyl xanthát (41)



Do Shlenkovy baňky byl předložen 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol **42** (1,77 g; 11,32 mmol) a byl sekýrován Ar. Pomoci kanyly byl přidán suchý THF (50 ml) a po ochlazení reakční směsi na 0 °C k roztoku bylo postupně přidáno *n*-BuLi (2,5M v hexanu; 4,98 ml; 12,46 mmol). Poté co reakční směs byla míchána po dobu 20 minut při 0 °C, byl postupně přidán CS₂ (0,89 ml; 14,72 mmol). Reakční směs byla volně ponechána ohřát na laboratorní teplotu a po uplynutí 1 h byl přidán MeI (1,06 ml; 16,99 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 h. Reakce byla ukončena přidáním vody (30 ml), extrahována CHCl₃ (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly extrahovány solankou (30 ml), vodou (30 ml), vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Dle GC/MS výsledkem je *O*-(1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropyl) *S*-methyl xanthát **41** (2,5 g; 91 %). Surový xanthát byl použit do dalších reakčních kroků.

GC/EI-MS: 13,480 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₂H₂₂OS₂⁺ ([M]⁺): 246,11121; nalezeno 246,0).

4.6.6 (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan (37)

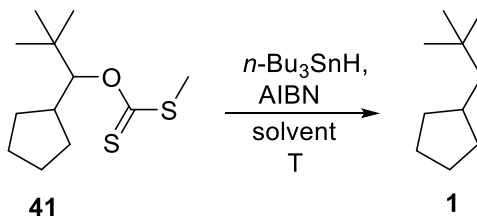


Tepelná eliminace *O*-(1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropyl) *S*-methyl xanthátu **41** (1 g) probíhala za teploty 400 °C a využití destilační kolony. Destiloval produkt (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan **37** (0,3 g; 54 %) jako nažloutlá kapalina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31 (s, 1H), 2,31 (dd, *J* = 32, 4 Hz, 4H), 1,61 (dd, *J* = 64, 12 Hz, 4H), 1,09 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140,45, 132,00, 36,12, 31,08, 28,80, 27,52 25,67.

4.6.7 Neopentylcyklopentan (1)



K roztoku *O*-(1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropyl) *S*-methyl xanthátu **41** (1,1 g; 4,47 mmol) v benzenu (10 ml) byl v tlakové ampuli postupně přidán AIBN (183 mg; 1,14 mmol) a *n*-Bu₃SnH (1,76 ml; 6,67 mmol). Reakční směs byla ohřívána na teplotu 150 °C po dobu 30 minut. Po zchladnutí byla reakční směs extrahována roztokem NH₄Cl (30 ml) a KF·2 H₂O (1 M, 4 × 30 ml). Organická vrstva byla zfiltrována přes vrstvu silikagelu a ta byla následně promyta pentanem (15 ml). Dle GC/MS výsledkem je neopentylcyklopentan **1** a stopy Sn-nečistot. Bylo získáno 0,5 g (81 %) produktu jako žluté kapaliny.

GC/EI-MS: 6,223 min (*m/z*: vypočteno pro C₁₀H₂₀⁺ ([M]⁺): 140,15650; nalezeno 140,1).

5 Výsledky a diskuse

Příprava neopentylcyklopentanu **1** (Schéma 29) či jeho isomerů 1-(*t*-butyl)-2-methylcyklopentanu **62** a 1-isobutyl-1-methylcyklopentanu **63** je důležitá pro ověření struktury C10 meziproduktů nízkoteplotního katalytického hydrokrakování DEB [1] které bylo zmíněno v úvodu této práce. Ze třech uvedených struktur meziproduktů neopentylcyklopentan **1** přichází v úvahu nejvíc, protože podle literární rešerší by jeho syntéza mohla představovat relativně splnitelný úkol.

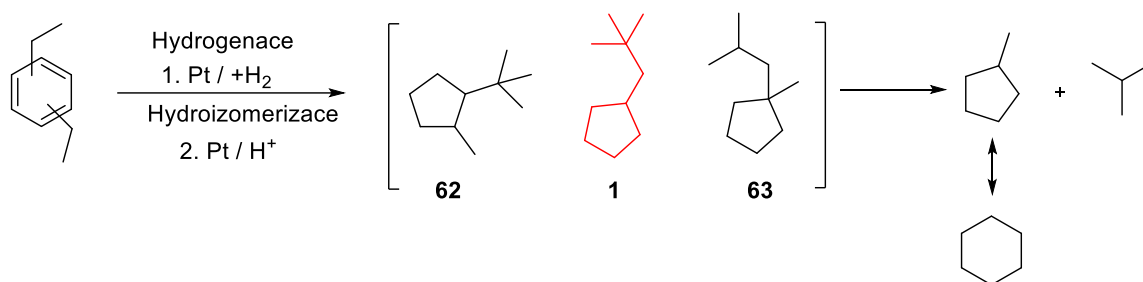


Schéma 29 Nízkoteplotní katalytické hydrokrakování DEB [1].

5.1 Rozbor retrosyntetické analýzy

Schéma 30 představuje celkovou retrosyntézu neopentylcyklopentanu **1**. Metoda A zahrnuje Wittigovu reakci cyklopentyltrifenylfosfonium bromidu **39** a trimethylacetaldehydu **38**. Vznikající (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan **37** poté podléhá hydrogenaci na alkan **1**. Metoda B byla navržena jako přímá syntéza neopentylcyklopentanu **1** založena na Cu-katalyzované cross-coupling reakci cyklopentylmagnesium bromidu **43** a neopentylchlor derivátu **50**. Metoda C využívá aldolové kondenzací cyklopentanonu **54** a trimethylacetaldehydu **38**, následované redukcemi dvojně vazby a karbonylu. Metoda D vychází z Grignardovy reakcí cyklopentylmagnesium bromidu **43** a trimethylacetaldehydu **38**. Dále jsou několik možností víceetapového odstránění hydroxyly. Buď kyselá nebo bazická eliminace, ale v tomto případě hrozí nežádoucí přesmyky, nebo převedení alkoholu na xanthát **41** kde zase jsou několik možných cest vedoucích k neopentylcyklopentanu **1**. V úvahu přichází tepelná eliminace xanthátu **41** na alken **37** a jeho hydrogenace nebo radikálová McCombieho deoxygenace. Metoda E zahrnuje syntézu 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu **58**, kde následuje redukce karbonyly buď na alkan **1** nebo alkohol **42**.

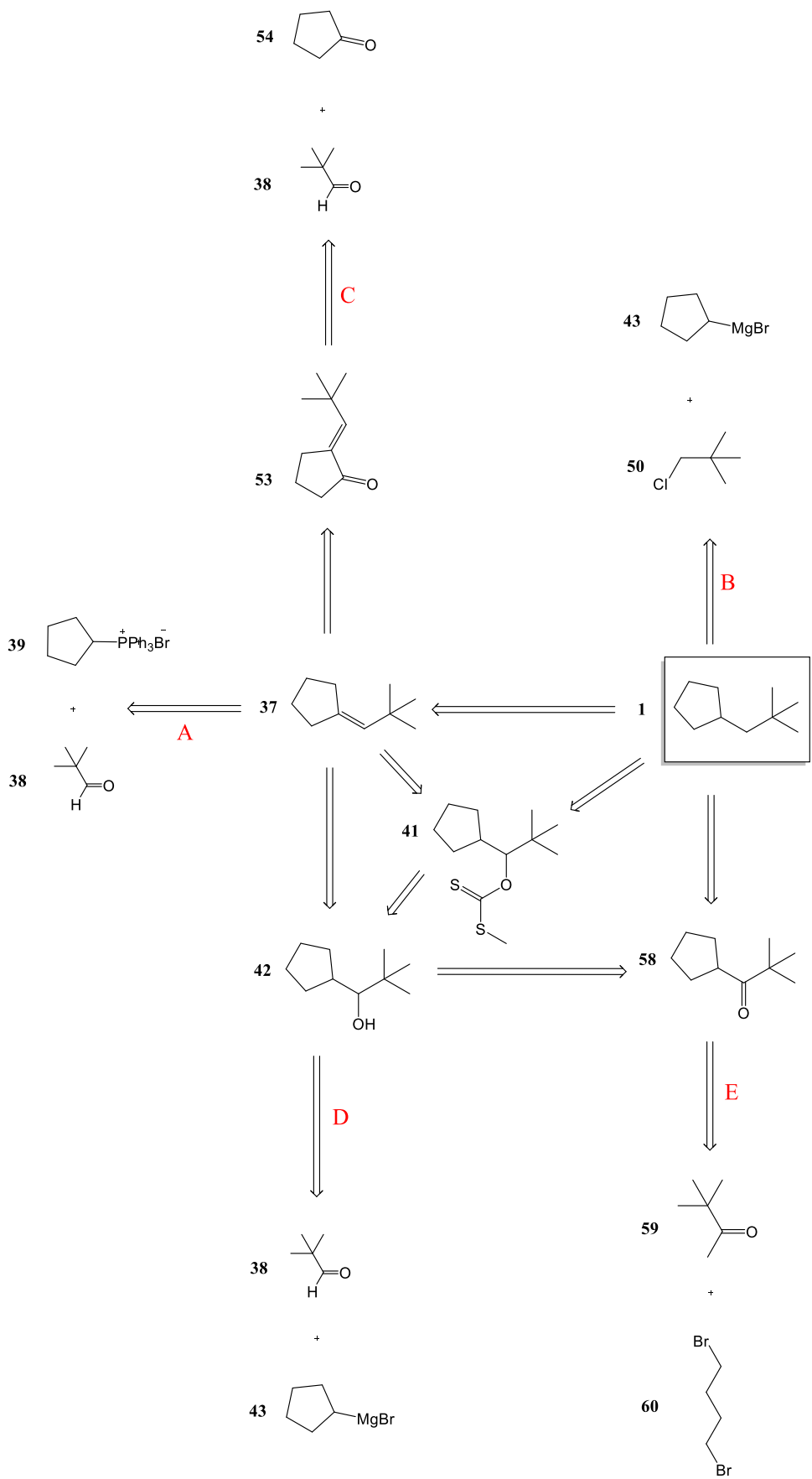


Schéma 30 Celková retrosyntéza neopentylcyclopentanu

5.2 Metoda A

Jako první byla zvolena metoda za využití Wittigovy reakce trimethylacetaldehydu **38** a cyklopentyltrifenylfosfonium bromidu **39** (Schéma 31). Získaný alken **37** by mohl být hydrogenován na neopentylcyklopentan **1**.

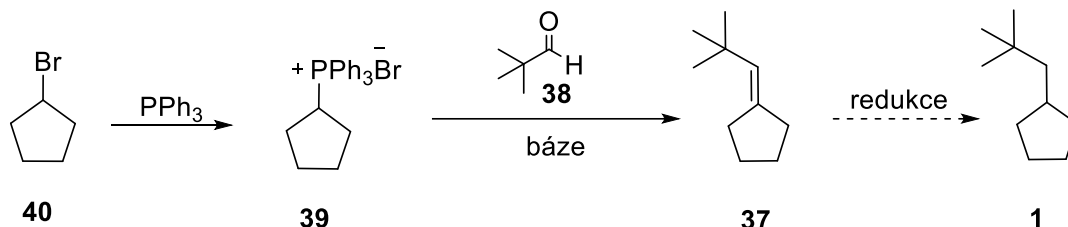


Schéma 31 Metoda A syntézy neopentylcyklopentanu **1**

Nejprve bylo třeba připravit Wittigovo činidlo **39**. Pokus o jeho přípravu reakcí cyklopentylbromidu **40** s trifenylofosfinem v dioxanu nebyl úspěšný. Při záměně rozpouštědla za xylen již byla reakce cyklopentylbromidu **40** a PPh_3 úspěšná a produkt byl získán s výtěžkem 91% (Schéma 32). Získaný cyklopentyltrifenylfosfonium bromid **39** byl působením báze *t*-BuOK převeden na fosfoniumylid a podroben reakci s aldehydem **38**. Reakce byla provedená v různých rozpouštědlech (DCM / EtOH / THF) ale dle GC/MS v žádném z uvedených případů nebyl alken **37** pozorován. Nejpravděpodobnějším důvodem toho, že Wittigova reakce neprobíhá, je sterická náročnost trimethylacetaldehydu **38**.

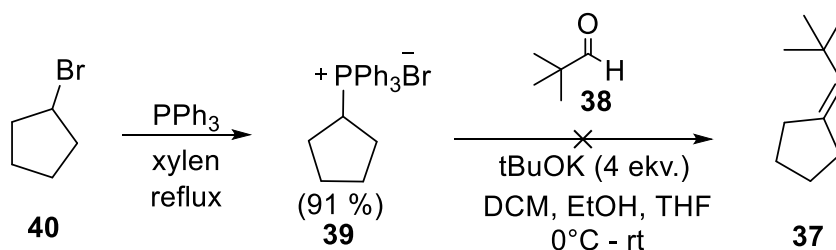


Schéma 32 Syntéza (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentanu **37** za využití Wittigovy reakce

5.3 Metoda B

Z důvodu selhání metody A byla ověřena možnost využití mědi katalyzované cross-coupling reakcí cyklopentyl bromidu **40** a Grignardova činidla **64** (Schéma 33).

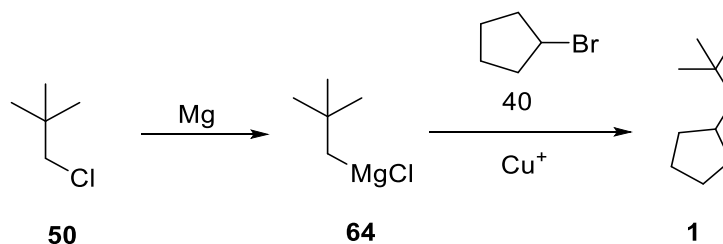


Schéma 33 Metoda B syntézy neopentylcyklopentanu **1**

Reakční sekvence byla provedena *one pot* (Schéma 34) a začínala příprava neopentylmagnesium chloridu **64**. Jeho příprava byla vyzkoušena dvakrát za provedení reakce v THF nebo Et₂O, avšak ani v jednom ze studovaných případů nebyl po následném přidání cyklopentylbromidu **40** a Li₂CuCl₄ jako katalyzátoru identifikován dle GC/MS produkt. Analýza reakční směsi prokázala směs výchozích halogenderivátů **50** a **40**. Vzhledem k vysoké cena výchozího neopentyl chloridu **50** a selhání přípravy odpovídajícího Grignardova činidla **64** bylo od dalších pokusů s touto metodou upuštěno.

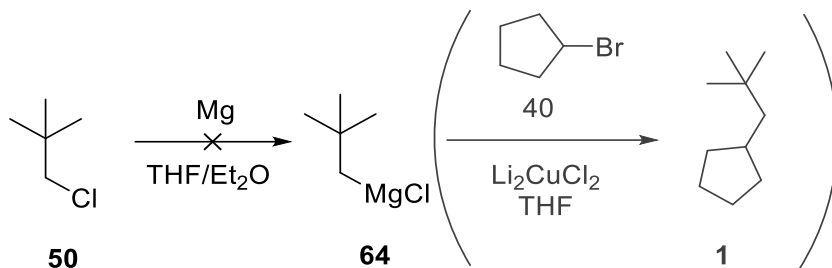


Schéma 34 Syntéza neopentylcyklopentanu 1 za využití cross-coupling reakce Grignardova činidla

5.4 Metoda C

Jako další byla zvolena reakce cyklopentanonu **54** s trimethylacetaldehydem **38**, ve smyslu aldolové kondenzace, následované redukcí vzniklého enonu **53** (Schéma 35).

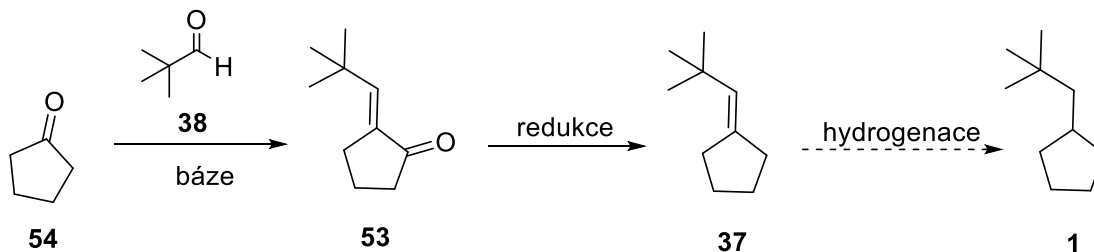


Schéma 35 Metoda C syntézy neopentylcyklopentanu 1

Vlastní aldolová kondenzace byla nejprve provedena s použitím LDA jako báze, kdy byl však dle GC/MS identifikován jako majoritní produkt dvojnásobné kondenzace **67** (Schéma 36).

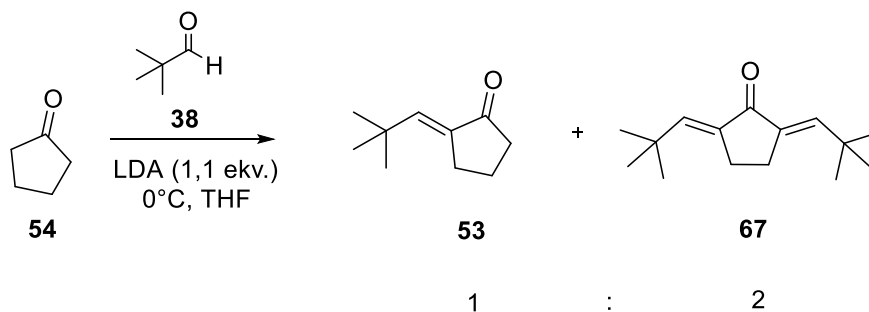


Schéma 36 Aldolová kondenzace cyklopentanonu **54** s trimethylacetaldehydem **38** za využití LDA

Sloučenina **53** však byla úspěšně syntetizována aldolovou kondenzací za katalýzy *L*-prolinem při 50 °C (Schéma 37). Připravený produkt byl ihned podroben Wolffově-Kižněrově redukci. Avšak následná redukce karbonylové skupiny ve sloučenině **53** neprobíhala.

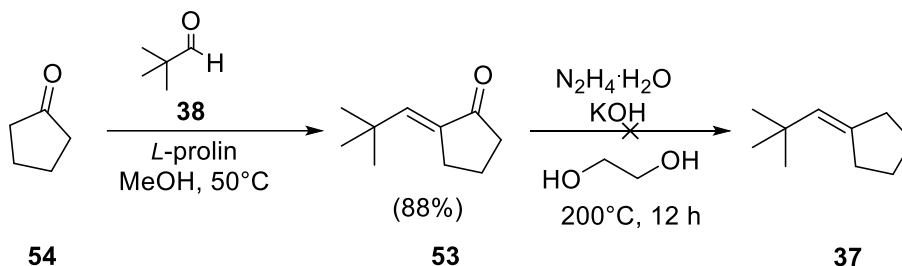


Schéma 37 Aldolová kondenzace za využití *L*-prolinu a redukce získaného enonu **53**

5.5 Metoda D

Další prověřovanou možností přípravy neopentylcyklopentanu bylo využití Grignardovy reakce cyklopentylmagnesium bromidu **43** a trimethylacetaldehydu **38** (Schéma 38). Jedna z možností je eliminace vznikajícího alkoholu **42** na alken **37** s následovanou hydrogenací na neopentylcyklopentan **1**. Jinou možností je převedení alkoholu **42** na xanthát **41**, kde dále zase jsou dvě cesty vedoucí k neopentylcyklopentanu **1**. Alken **37** získaný tepelnou eliminací xanthátu **41** pak podléhá hydrogenaci na alkan **1**. Radikalová Bartonova-McCombieho deoxygenace také by mohla poskytovat požadovaný produkt **1**.

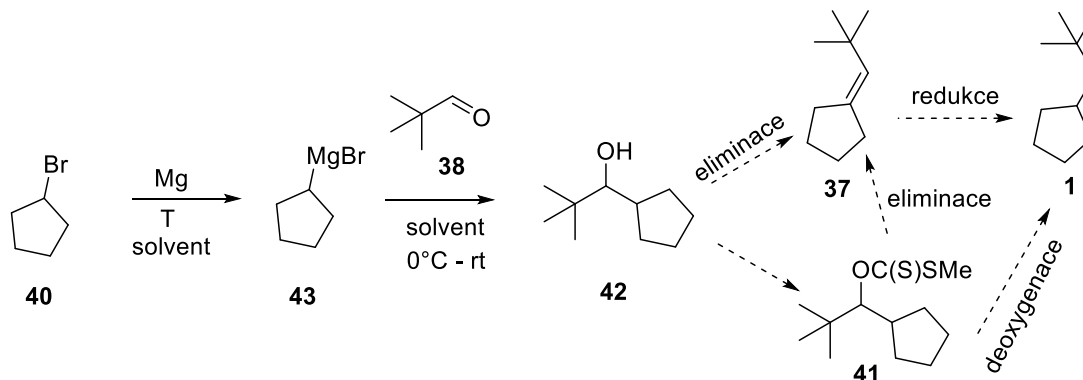
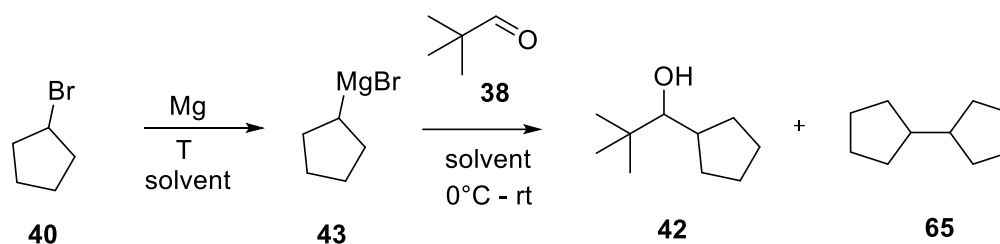


Schéma 38 Metoda D syntézy neopentylcyklopentanu **1**

Syntéza Grignardova činidla **43** byla vyzkoušena v různých rozpouštědlech a za různých teplot. Reakce byla vedena tak, že bylo připraveno Grignardovo činidlo **43**, ke kterému bylo následně postupně přidáno trimethylacetaldehyd. Výsledná reakční směs byla zpracována a analyzována pomocí GC/MS (Tabulka 6).

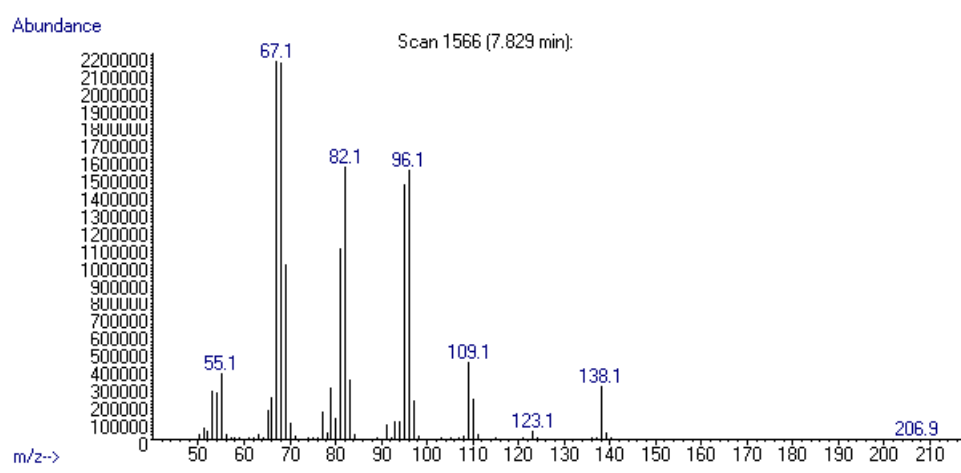
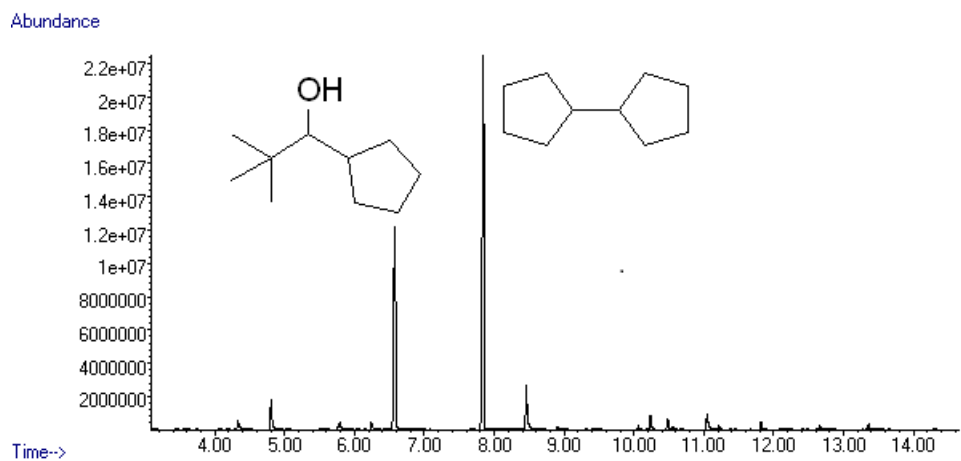
Tabulka 6 Vliv teploty na syntézu Grignardova činidla **43**



#	T (°C)	Solvent	42 (%)*	65 (%)*
1	66	THF	-	100
2	35	Et ₂ O	-	100
3 ^a	25	Et ₂ O	37	63
4 ^{a,b}	0	Et ₂ O	37	63

*Poměr produktů dle GC, ^aCyklopentylbromid byl postupně přidáván po dobu 1 hodiny, ^bReakce provedena na ultrazvukové lázni.

Ze získaných výsledků je patrné že při pokusu o přípravu Grignardova činidla **43** v tetrahydrofuranu jako rozpouštědla byl jako výsledný produkt exkluzivně identifikován nežádoucí produkt Wurtzova zdvojení **65** (#1, Tabulka 6). Ani náhrada THF za diethylether a s ní spojené snížení teploty na 35 °C nevedla k odlišnému výsledku (#2, Tabulka 6). Jistého zlepšení bylo dosaženo prací při laboratorní teplotě s postupným přidáváním halogenderivátu **40**, kdy bylo identifikováno dle GC/MS 37 % žádaného produktu **42** a 63 % nežádoucího **65** (#3, Tabulka 6). Lepšího výsledku se nepodařilo dosáhnout ani snížením teploty při přípravě Grignardova činidla na 0 °C spojeného s provedením tohoto kroku na ultrazvukové lázni (#4, Tabulka 6). Toto zjištění má také oporu v literatuře [14] a vznik produktu Wurtzova zdvojení je v tomto případě pravděpodobně nevyhnutelný jev (viz str. 24, Schéma 19).



Obrázek 1 Chromatogram GC/MS výsledné směsi #3, Tabulka 6

Vzhledem k tomu, že výsledkem reakce je směs dvou C10 uhlovodíků, které je obtížné rozdělit, od této metody bylo dále upuštěno.

5.6 Metoda E

Další syntetická cesta zahrnuje syntézu 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu **58**, který by mohl být získán cyklizací 1,4-dibrombutanu **60** a pinakolonu **59** (Schéma 39).

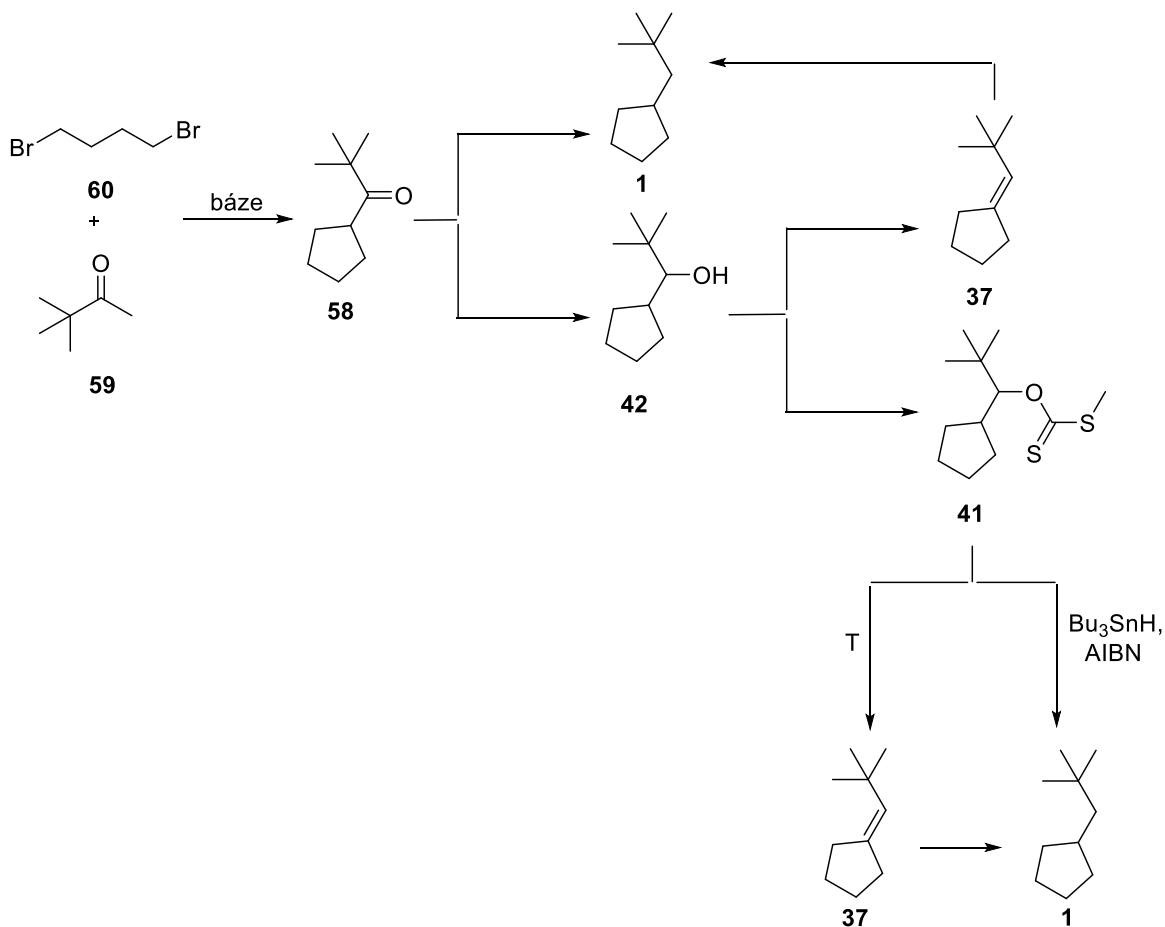
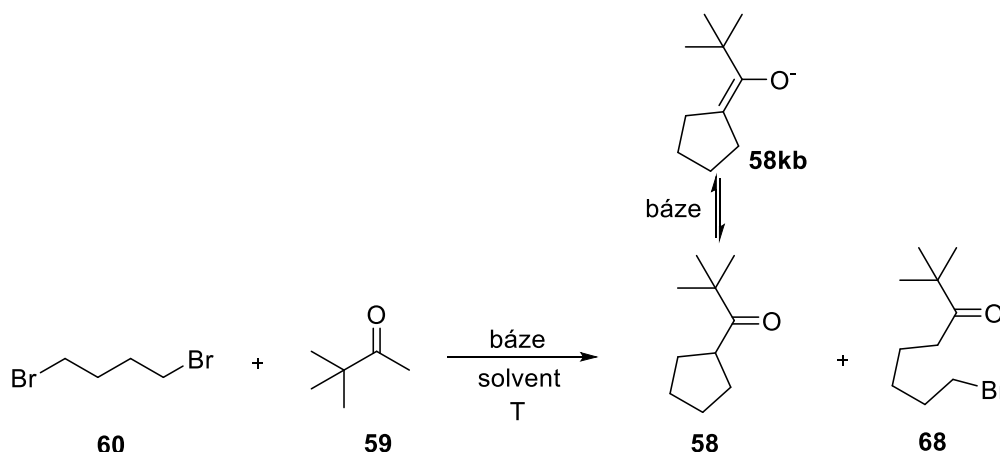


Schéma 39 Metoda E syntézy neopentylcyklopentanu **1**

Nejprve byla optimalizována příprava ketonu **58** za využití různých bází jako *t*-BuOK, LDA, NaH, solventů THF, C_6H_6 , teplot a způsobů podání reagentů (Tabulka 7). Hlavním cílem byla maximalizace množství produktu **58** v reakční směsi s tím, že bylo nezbytné, aby z důvodů blízkých bodů varu, nebyl přítomen dibromderivát **60** ani produkt jednonásobné substituce **68**. Případný nezregovaný pinakolon **59** bylo možné z reakční směsi snadno oddestilovat.

Tabulka 7 Optimalizační studia cyklizace pinakolonu **59** s 1,4-dibrombutanem **60**



#	Báze	ekv.	Poměr 59/60	T (°C)	Solvent	Čas (h)	58 / 68 / 60*
1		3	1 : 1,1	66	THF	24	-
2		3	1 : 1,1	80		24	1 : 4 : 0,1
3	<i>t</i> -BuOK	2,5	1 : 1,1	80	C ₆ H ₆	24	1 : 2 : 0,2
4		2,25	1 : 1	80		24	60 : 1 : 0
5 ^b		4,25 ^a	1 : 1	50-80		168	1 : 1,2 : 1,2
6	LDA	2,25	1 : 1	25	C ₆ H ₁₂	24	-
7	NaH	3	1 : 1,2	66	THF	24	1 : 0 : 0

*Stanoveno dle GC/MS, ^aBáze přidána ve třech podílech 2,25 ekv. na začátku, 1 ekv. po 24 h. a 1 ekv. po 24h, ^b1,4-dibrombutan byl postupně přidáván po dobu 1 hodiny.

Z tabulky 7 je patrné že reakce neprobíhala v THF za využití 3 ekv. *t*-BuOK (#1, Tabulka 7). To lze vysvětlit dobrou rozpustností vznikajícího ketonu **58** (případně od něj odvozeného enolátu **58kb**), což neposouvalo rovnováhu reakce žádoucím směrem. Stejný postup byl zopakován v benzenu, kde rozpustnost *t*-BuOK a vznikajícího enolátu **58kb** odvozeného od ketonu **58** je výrazně menší. Ve výsledné směsi byla identifikována směs **58** a **68** v poměru ~1 / 4 (#2, Tabulka 7). Snížení množství ekvivalentů *t*-BuOK na 2,25 ekv. mělo za následek zlepšení poměru ketonu **58** k vedlejšímu produktu **68** (#4, Tabulka 7). Při opakování reakce za těchto podmínek nebyl získán stejný výsledek, tentokrát v surové směsi kromě ketonu **58** bylo identifikováno další vedlejší produkty a obě výchozí látky. Potíží je zbytkový 1,4-dibrombutan, který se nepovedlo oddělit od žádaného produktu **58** při chromatografickém čištění. Dále bylo vyzkoušeno postupné dávkování 1,4-dibrombutanu **60** během 1 h

k suspenzi 2,25 ekv. *t*-BuOK a pinakolonu **59** v C₆H₆, poté byla reakční směs zahřívána na 50 °C po dobu 144 h v průběhu této doby bylo do reakční směsi přidáno celkem 4,25 ekv. *t*-BuOK a to tak, že 2,25 ekv. bylo přidáno hned na začátku, další 1 ekv. po 24 h a další 1 ekv. po 48 h. Zásadní zlepšení konverze nebo poměru produktů nebylo pozorováno (#5, Tabulka 7). Silnější báze jako LDA nebyla vhodná a ve výsledné směsi byly identifikovány výchozí látky (#6, Tabulka 7). Jako úspěšné se ukázalo využití 3 ekv. NaH v THF, kde byla reakční směs zahřívána k varu dobu 24 h. Za těchto podmínek v surové směsi nebyl přítomen 1,4-dibrombutan a vedlejších produktů reakce se povedlo zbavit pomocí flash chromatografie (#7, Tabulka 7).

Získaný 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-on **58** (Schéma 40) byl následně podroben Wolffově-Kižněrově redukci za využití N₂H₄ (65% vodný roztok), KOH a DEG jako rozpouštědla při teplotě 210 °C ani po 48 hodinách nebyl ve výsledné reakční směsi dle GC/MS identifikován žádný produkt **1**.

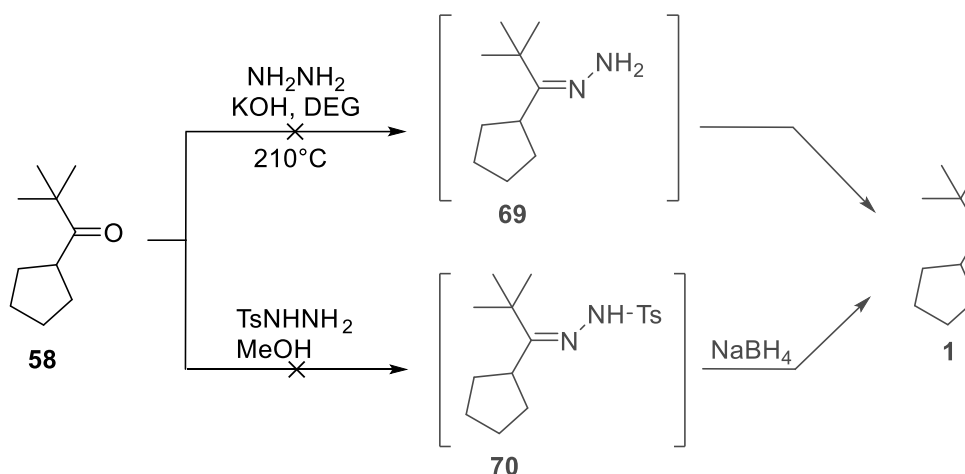


Schéma 40 Wolffova-Kižněrova redukce a Cagliotiho modifikace redukci karbonylu **58**.

Byl proveden pokus o reakci ve smyslu Cagliotiho modifikace, který dle literárního předpisu [23] v prvním kroku předpokládá reakci ketonu **58** s tosylhydrazidem v MeOH za refluxu po dobu 3 h, poté postupné přidání NaBH₄ a var po dobu 8 h. V reakční směsi byl místo žádoucího neopentylcyklopentanu **1** izolován 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol **65**. Ze získaných výsledků je nejpravděpodobnější že iminy **69** a **70** nevznikají kvůli sterické zábraně karbonylu sousedící *t*-butyl skupinou.

Alternativní metodou zůstává redukce ketonu na alkohol a jeho následná eliminace. Alkohol **42** (Schéma 41) byl bez problému získán působením NaBH₄ na keton **58** s výtěžkem 90 %. Eliminace alkoholu byla provedená za kyselých (*p*TsOH) a bazických (pyridin, POCl₃)

podmínek. V případě kyselě katalyzované eliminace pTsOH byla identifikována směs mnoha isomerů C10. Při použití metody v bazickém prostředí obsahovala výsledná reakční směs výrazně nižší množství produktů přesmyků, avšak takovou směs nebylo možné rozdělit.

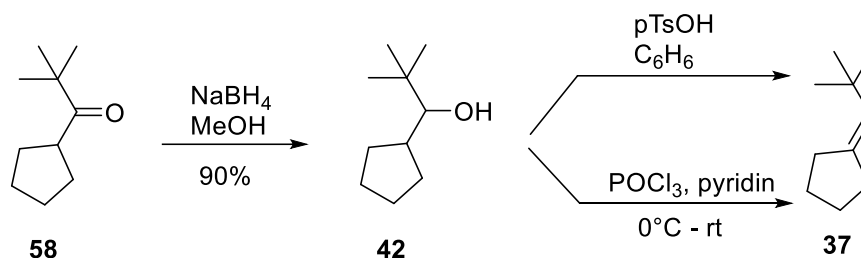


Schéma 41 Možnosti eliminace alkoholu **42** získaného redukcí ketonu **58**

Vzhledem k nemožnosti využít podmínek, kde dochází k vytvoření karbokationtu bylo alternativní cestou odstranění hydroxyly převedení alkoholu **42** na *O*-(1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropyl) *S*-methyl xanthát **41** (Schéma 42). Xanthát **41** může být následně pyrolyticky eliminován (Čugajevova eliminace) na alken **37** a ten dále redukován na produkt **1** (Schéma 43). Druhou možností, jak využít xanthát **41** je podrobení Bartonově-McCombieho deoxygenaci, která by rovnou měla poskytnout produkt **1** (Tabulka 8).

Nejprve byla vyzkoušena příprava xanthátu **41** deprotonací alkoholu **42** pomocí hydridu sodného za chlazení reakční směsi na 0 °C. Po několika minutách byl přidán CS₂ a po 1 hodině MeI. Ve výsledné směsi byl identifikován výchozí alkohol **42** a xanthát **41** v poměru 1 / 1. Když byl místo NaH použito silnější báze *n*-BuLi, alkohol **42** bylo možné, po reakci s CS₂ a MeI, kvantitativně převést na žádaný xanthát **41** (Schéma 42).

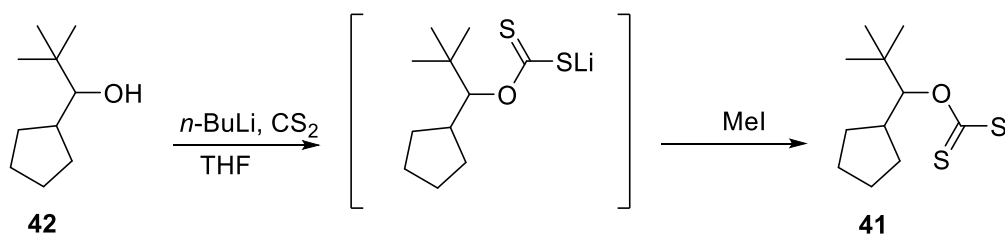


Schéma 42 Syntéza *O*-(1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropyl) *S*-methyl xanthátu **41**

Pyrolytická eliminace xanthátu **41** byla provedena za teploty ~400°C kdy destiloval vznikající alken **37**, bohužel však v nízkém výtěžku 50 % (Schéma 43).

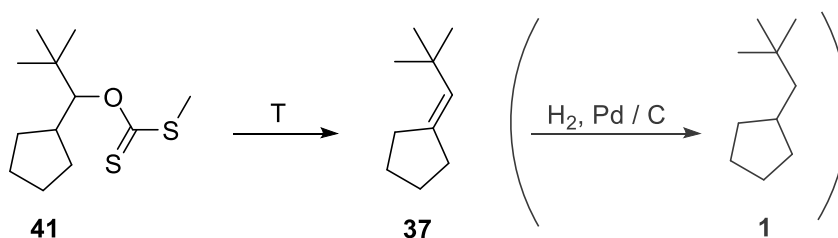
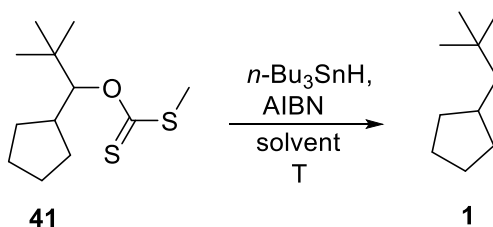


Schéma 43 Pyrolytická eliminace xanthátu **41**

Tato cesta oproti radikálovému odstranění xanthátu vyžaduje jeden krok navíc a hydrogenace alkenů **37** by mohla být problémem kvůli stopám nečistot obsahujících síru. Jelikož však již samotná eliminace probíhala s nízkým výtěžkem, bylo od této metody upuštěno.

Byla zvolena alternativní procedura Bartonovy-McCombieho deoxygenace. Nejprve byla reakce provedena v benzenu za použití 3 ekv. *n*-Bu₃SnH a teploty 80 °C. Za těchto podmínek však reakce neprobíhala (#1, Tabulka 8). Stejný postup byl proto zopakován ve výševroucím toluenu za varu. Vyšší teplota hrála klíčovou roli pro tuto reakci a v surové reakční směsi byl identifikován neopentylcyklopentan **1** (#2, Tabulka 8). Nicméně produkt **1** však s toluenem pravděpodobně vytváří azeotropickou směs a po odpaření rozpouštědla bylo zjištěno, že veškerý produkt **1**, bohužel destiloval společně s toluenem. Postup byl tedy zopakován v benzenu v tlakové ampuli, což umožnilo provedení reakce za vysoké teploty. Reakce probíhala s úplnou konverzí, avšak v reakční směsi byl přítomny nečistoty obsahující cín, kterých nepovedlo se zbavit ani flash chromatografií v pentanu, ani extrakcí 1M vodným roztokem KF·2 H₂O (#3, Tabulka 8) [24]. Reakce byla provedena s menším množstvím *n*-Bu₃SnH (#4, Tabulka 8) a v tomto případě již bylo analogické čištění od nečistot obsahujících cín úspěšné.

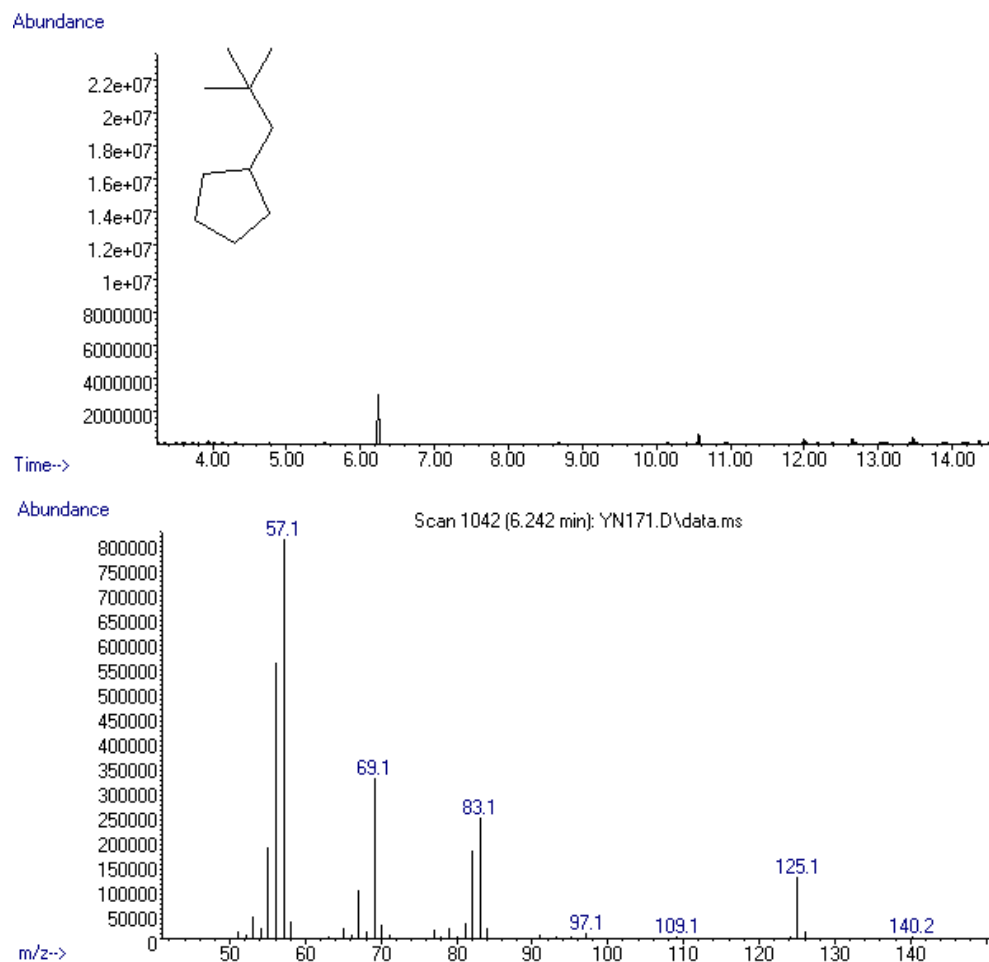
Tabulka 8 Optimalizace Bartonovy-McCombieho deoxygenace xanthátu **41**



#	Solvent	T (°C)	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (ekv.)	Konverze (%)*
1	C ₆ H ₆	80	3	-
2	C ₆ H ₅ CH ₃	110,6	3	100
3	C ₆ H ₆	130	3	100
4	C ₆ H ₆	130	1,5	100

*Konverze na produkt dle GC/MS

Připravený produkt však nebyl úplně čistý a stále obsahoval jistý podíl nečistot. Vzhledem k velmi malému množství připraveného produktu nebylo reálné provádět jeho další čištění. Byla však vyvinuta metodika, která požadovanou látku **1** poskytuje.



Obrázek 2 Chromatogram neopentylcyklopentanu **1**

6 Závěr

V teoretické části práce byly shrnuty současné literární poznatky, které se staly základem pro navrženou retrosyntetickou analýzu cílové molekuly neopentylcyklopentanu.

Již z literární rešerše bylo patrné, že příprava neopentylcyklopentanu není snadným úkolem. Navržené syntetické cesty byly experimentálně prověřeny a bylo identifikováno několik hlavních problémů z pohledu fyzikálních vlastností cílové molekuly i meziproductů – nízké teploty varu, které komplikovaly zpracování reakčních směsí, extrémně nízké polarity, které prakticky vylučovaly účinné chromatografické čištění. Bylo tedy nutné využívat reakce které jsou vysoce selektivní.

Dalším problémem byla přítomnost *tert*-butylové skupiny, jejíž sterická náročnost pro řadu reakcí velmi omezovala reaktivitu sousedních skupin, nebo naopak, u reakcí předpokládajících kationtový průběh, velmi snadno docházelo k přesmykům.

I přes zmíněné obtíže byla vypracována čtyřkroková metodika začínající reakcí pinakolonu s 1,4-dibrombutanem, která po optimalizaci poskytla *tert*-butyl(cyklopentyl)keton, který byl redukován na odpovídající 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-ol. Ten byl převeden na odpovídající xanthát, který byl následně radikálově deoxygenován ve smyslu Bartonovy-McCombieho reakce a poskytoval žádaný neopentylcyklopentan v úhrnném výtěžku 62 %. Požadovaný produkt však nebyl získán v čistém stavu, avšak tato práce předložila metodiku, kterou bude potenciálně možné připravit multigramová množství neopentylcyklopentanu pro studium mechanismu jeho β -štěpení probíhající při hydrokrakování diethylbenzenů na Pt/H-*BEA zeolitech.

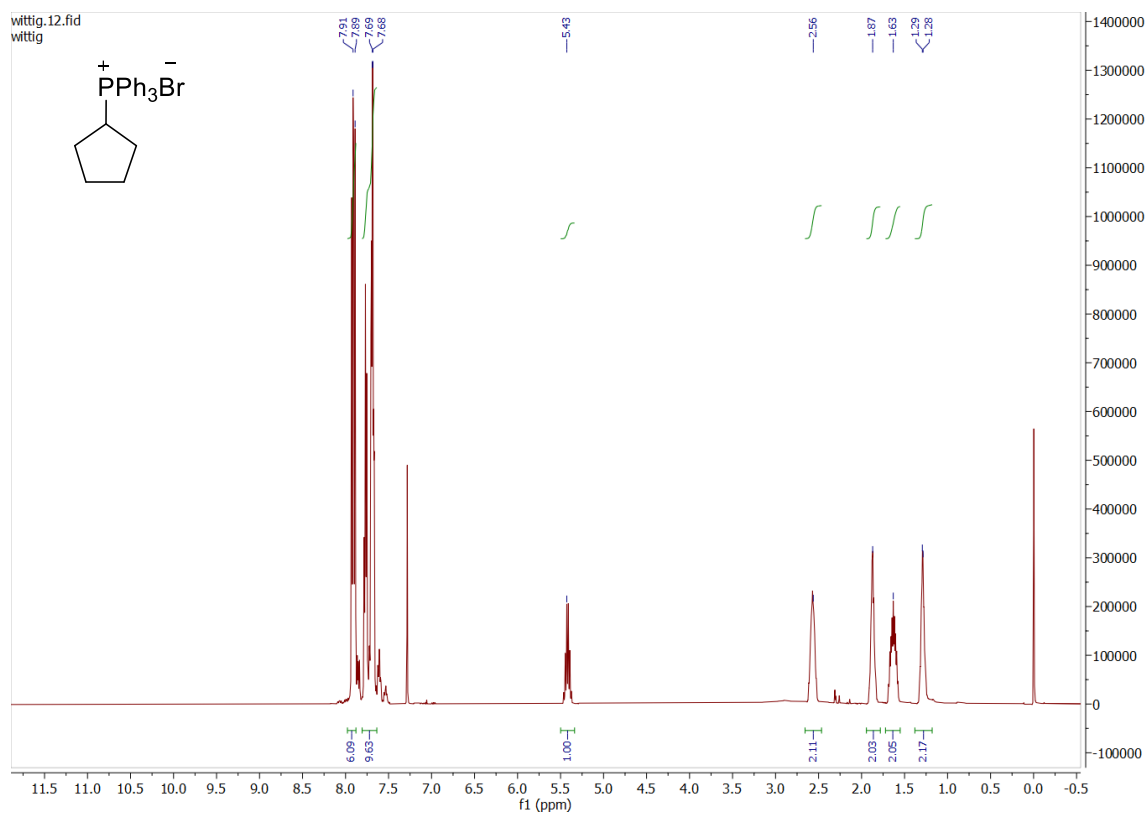
7 Přehled použité literatury

- [1] D. Kaucký, R. Pilař, P. Kukula, J. Bartáček, J. Morávková, P. Sazama, Low-temperature selective transformation of diethylbenzene to isobutane and cyclohexanes via the interplay of Pt and acid centres in Pt/H-*BEA zeolites, *J. Catal.* 407 (2022) 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2022.01.019>.
- [2] B. Tilquin, C. Gourdin-Serveniére, T. Miyazaki, K. Fueki, Selective Formation of Solute Radicals in the Radiolysis of Neopentane-Cyclopentane Mixtures at 4 and 77 K as Studied by Capillary Gas Chromatography and ESR Spectroscopy, (1984). <https://doi.org/10.1246/BCSJ.57.2029>.
- [3] R. Shen, T. Iwasaki, J. Terao, N. Kambe, Copper-catalyzed coupling reaction of unactivated secondary alkyl iodides with alkyl Grignard reagents in the presence of 1,3-butadiene as an effective additive, *Chem. Commun. Camb. Engl.* 48 (2012) 9313–9315. <https://doi.org/10.1039/c2cc34847k>.
- [4] X.-Y. Jiao, W.G. Bentrude, Vinylphosphonate Formation via a Novel Cyclization–Vinyl Radical Trapping Sequence, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 6088–6089. <https://doi.org/10.1021/ja984460s>.
- [5] B.M. Monks, S.P. Cook, Palladium-Catalyzed Alkyne Insertion/Suzuki Reaction of Alkyl Iodides, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 15297–15300. <https://doi.org/10.1021/ja307761f>.
- [6] E.R. Fruchey, B.M. Monks, A.M. Patterson, S.P. Cook, Palladium-Catalyzed Alkyne Insertion/Reduction Route to Trisubstituted Olefins, *Org. Lett.* 15 (2013) 4362–4365. <https://doi.org/10.1021/ol4018694>.
- [7] G.K. Anderson, R.J. Cross, Carbonyl-insertion reactions of square-planar complexes, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 67–74. <https://doi.org/10.1021/ar00098a005>.
- [8] T. Harada, T. Otani, A. Oku, Cyclohexynes as intermediates in a novel endo-cyclization of alkynylzincates derived from 5-hexynyl tosylates, *Tetrahedron Lett.* 38 (1997) 2855–2858. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00481-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00481-4).
- [9] Espacenet - Description, (n.d.). https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2016037987A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20160317&DB=&locale=en_EP (accessed March 7, 2022).
- [10] L.J. Athelstan, M.D. Cliff, C.H. Schiesser, Ring closure of 2,2-dimethyloct-7-en-3-yl radical: a system exhibiting unusual solvent dependence, *Tetrahedron.* 48 (1992) 4641–4648. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)81238-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)81238-2).
- [11] J.C. Tripp, C.H. Schiesser, D.P. Curran, Stereochemistry of Hexenyl Radical Cyclizations with tert-Butyl and Related Large Groups: Substituent and Temperature Effects, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 5518–5527. <https://doi.org/10.1021/ja042595u>.
- [12] G.A. Molander, J. Winterfeld, Organolanthanide catalyzed hydrogenation and hydrosilylation of substituted methylenecycloalkanes, *J. Organomet. Chem.* 524 (1996) 275–279. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(96\)06276-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(96)06276-6).
- [13] X.-G. Duan, X.-L. Duan, C.W. Rees, Reaction of trithiazyl trichloride with active methylene compounds, *J. Chem. Soc. Perkin 1.* (1997) 2831–2836. <https://doi.org/10.1039/A703033I>.
- [14] K.S. Root, J. Deutch, G.M. Whitesides, Mechanism of formation of Grignard reagents. Rate of reaction of cyclopentyl bromide with a rotating disk of magnesium, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5475–5479. <https://doi.org/10.1021/ja00408a032>.
- [15] R.W. Hoffmann, T. Sander, Stereoselective Syntheses of Alcohols, XXXIII1 Addition of E- and Z-Pentenylboronates to Ketones, *Chem. Ber.* 123 (1990) 145–152. <https://doi.org/10.1002/cber.19901230127>.

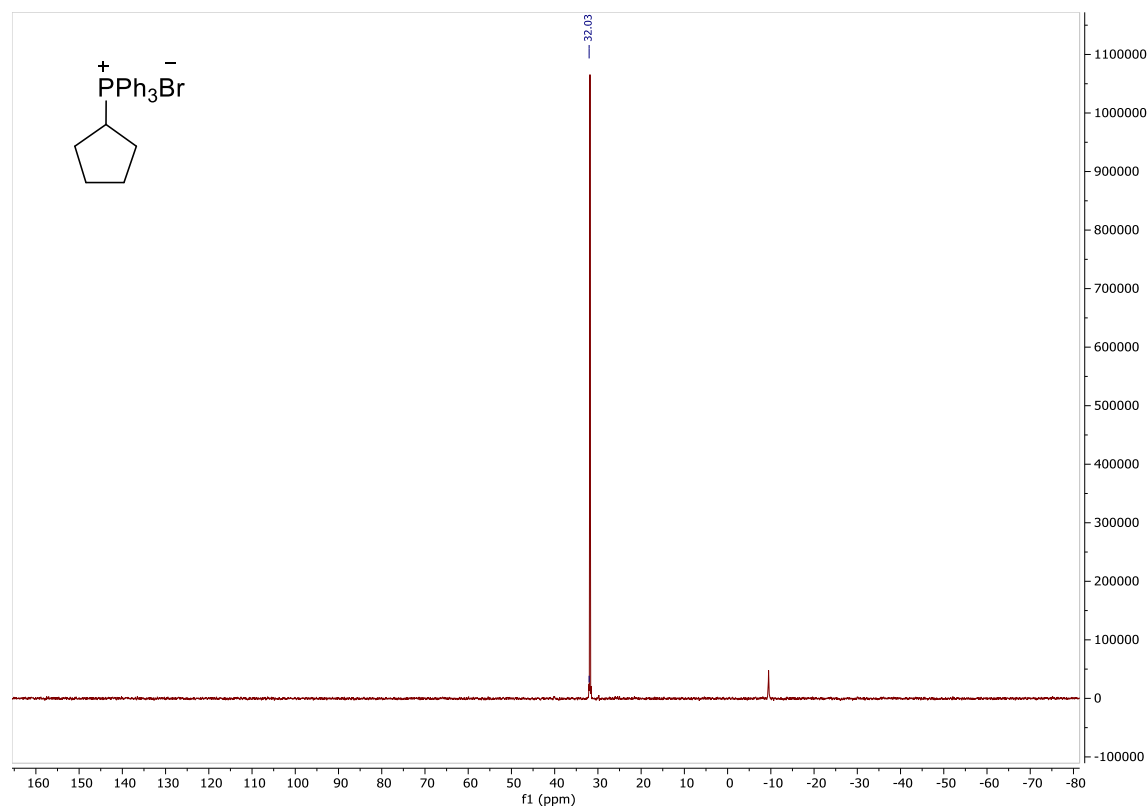
- [16] J.J. Monteith, K. Scotchburn, L.R. Mills, S.A.L. Rousseaux, Ni-Catalyzed Synthesis of Thiocarboxylic Acid Derivatives, *Org. Lett.* 24 (2022) 619–624. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c04074>.
- [17] Y. Li, K. Sundermann, L. Tang, D. Myles, Trans-9,10-Dehydroepothilone C and D, Analogs Thereof and Methods of Making the Same, WO2004043954 (A2), 2004. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20040527&DB=&locale=en_EP&CC=WO&NR=2004043954A2&KC=A2&ND=1 (accessed March 28, 2022).
- [18] D.H.R. Barton, S.W. McCombie, A new method for the deoxygenation of secondary alcohols, *J. Chem. Soc. Perkin 1.* (1975) 1574–1585. <https://doi.org/10.1039/P19750001574>.
- [19] Stereoselective syntheses of (22R)- and (22S)-22-methyl-1.alpha.,25-dihydroxyvitamin D₃: active vitamin D₃ analogs with restricted side-chain conformation | *The Journal of Organic Chemistry*, (n.d.). <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00061a029> (accessed April 19, 2022).
- [20] N.L. Villadsen, K.M. Jacobsen, U.B. Keiding, E.T. Weibel, B. Christiansen, T. Vosegaard, M. Bjerring, F. Jensen, M. Johannsen, T. Tørring, T.B. Poulsen, Synthesis of ent-BE-43547A1 reveals a potent hypoxia-selective anticancer agent and uncovers the biosynthetic origin of the APD-CLD natural products, *Nat. Chem.* 9 (2017) 264–272. <https://doi.org/10.1038/nchem.2657>.
- [21] S. Chen, M. Zhou, Z. Zhang, W. Zhang, New and convenient approach for synthesis of metconazole, *Res. Chem. Intermed.* 43 (2017) 6293–6298. <https://doi.org/10.1007/s11164-017-2989-1>.
- [22] A.F. Asachenko, D.S. Kononovich, A.N. Zharov, A. Razavi, A.Z. Voskoboynikov, Zirconium complexes bearing η⁵-5',6',7'-trihydrospiro[cycloalkane-1,4'-indenyl] ligands, *J. Organomet. Chem.* 695 (2010) 1940–1948. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.04.021>.
- [23] REDUCTION OF KETONES BY USE OF THE TOSYLHYDRAZONE DERIVATIVES: ANDROSTAN-17 b-OL, *Org. Synth.* 52 (1972) 122. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.052.0122>.
- [24] E. Le Grogneq, J.-M. Chrétien, F. Zammattio, J.-P. Quintard, Methodologies Limiting or Avoiding Contamination by Organotin Residues in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* 115 (2015) 10207–10260. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00196>.

8 Přílohy

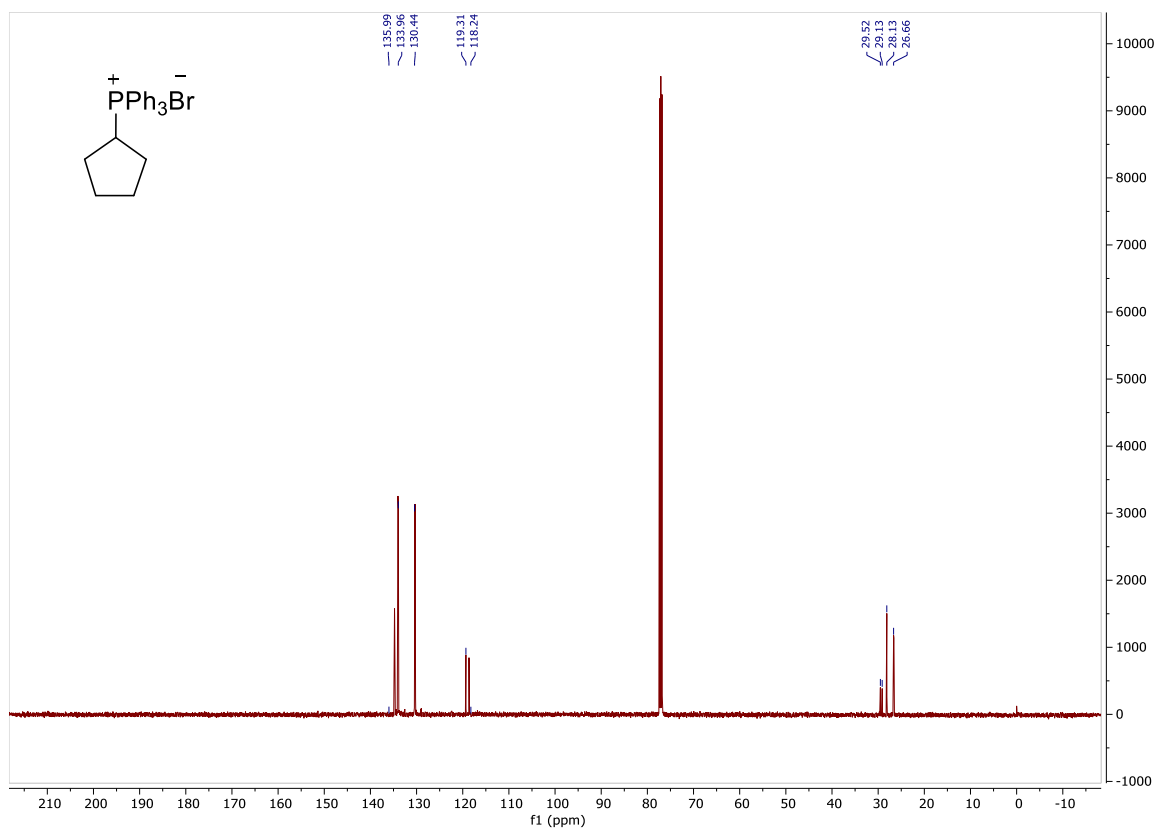
¹H NMR spektrum cyklopentyltrifenylfosfonium bromidu (39)



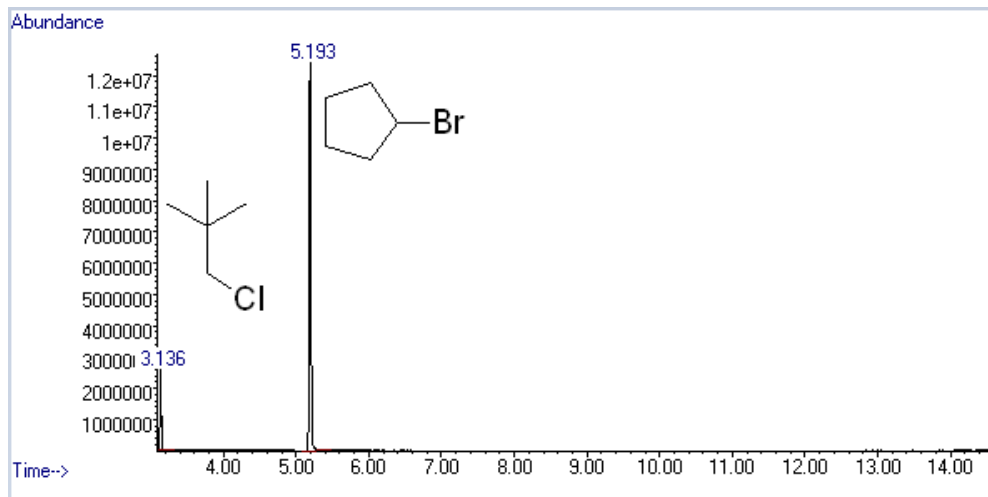
³¹P NMR spektrum cyklopentyltrifenylfosfonium bromidu (39)



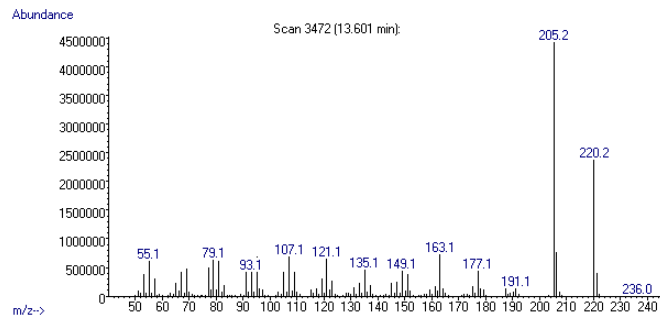
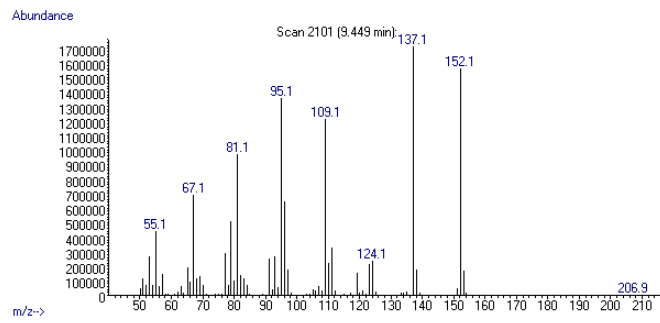
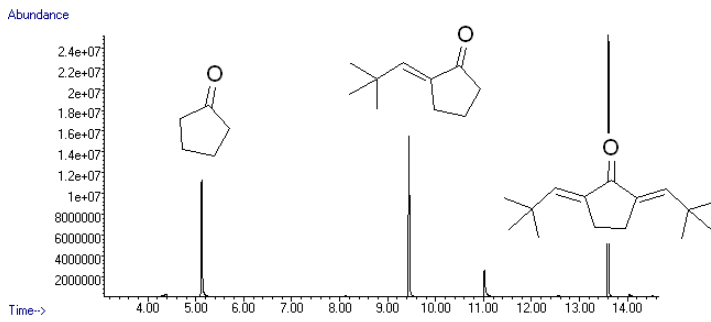
^{13}C NMR spektrum cyklopentyltrifenylfosfonium bromidu (39)



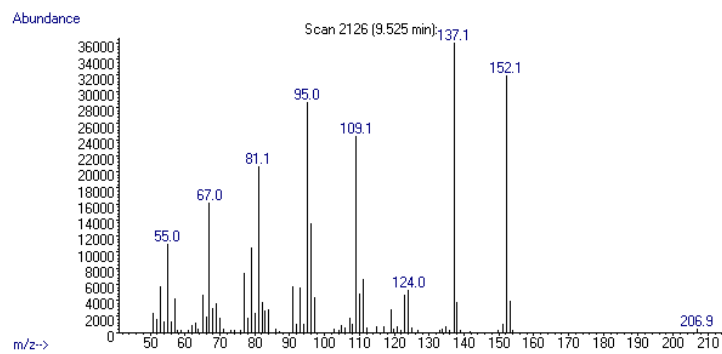
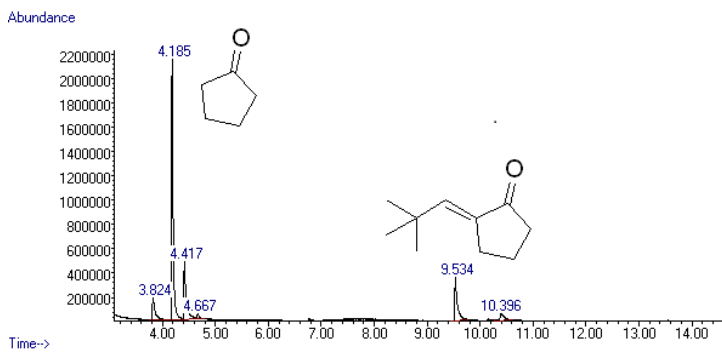
Chromatogram z experimentu 4.3.1



Chromatogram z experimentu #1 4.4.1

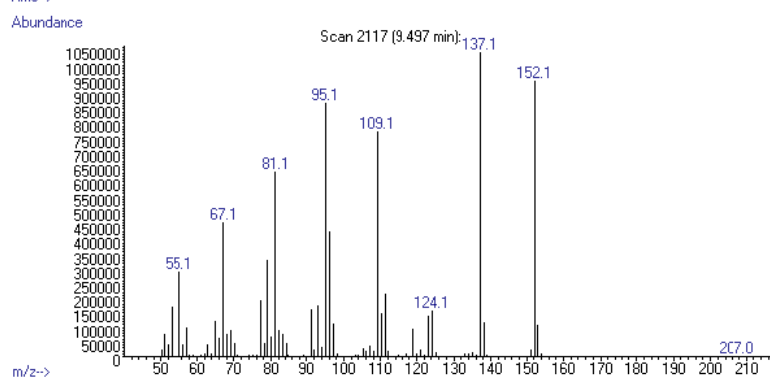
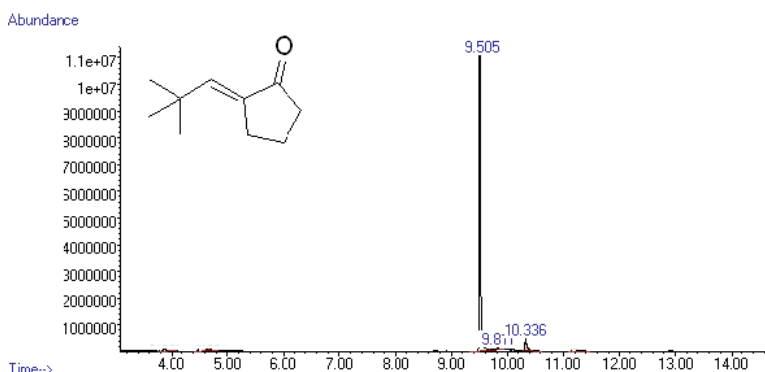


Chromatogram z experimentu #2 4.4.1

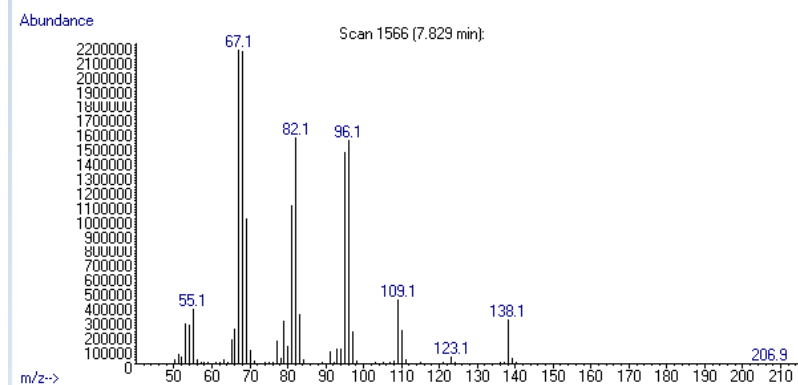
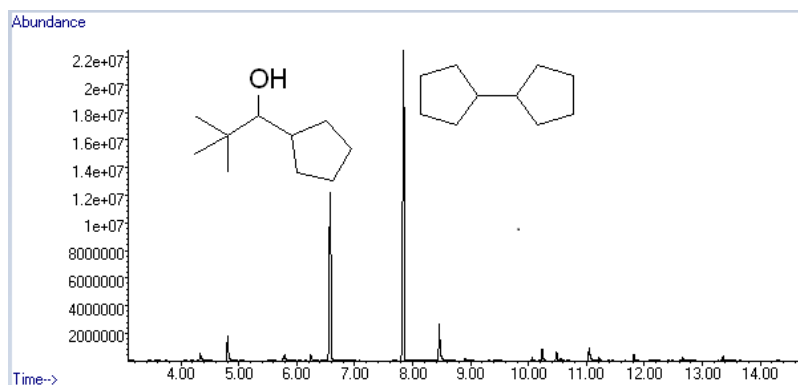


Chromatogram 2-(2,2-dimethylpropyliden)cyklopentan-1-onu (53) z experimentu #3

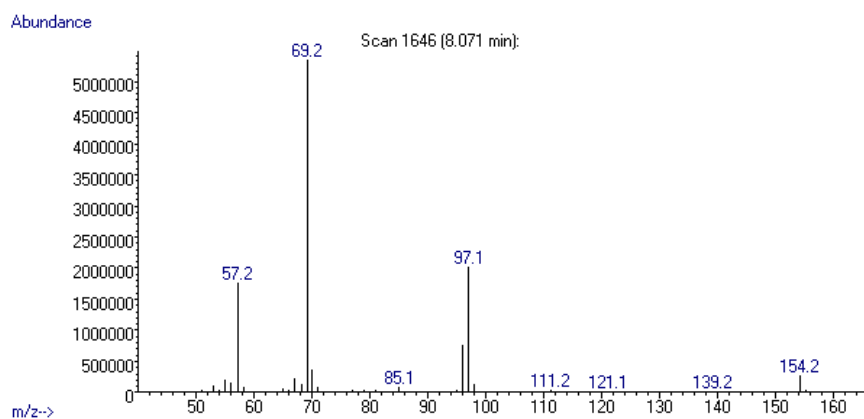
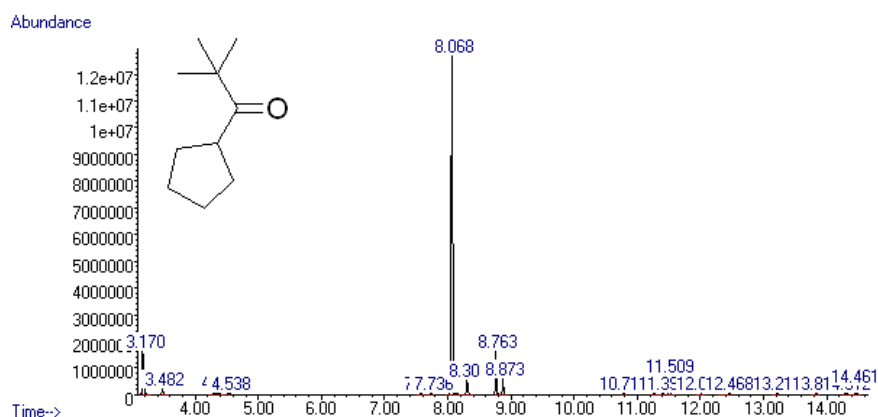
4.4.1



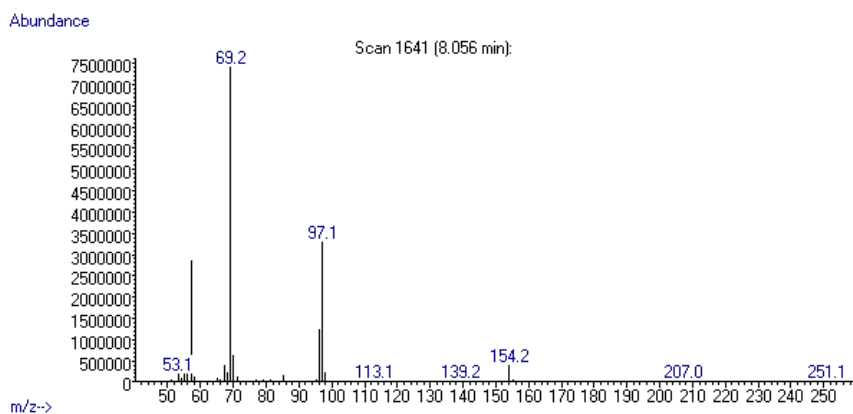
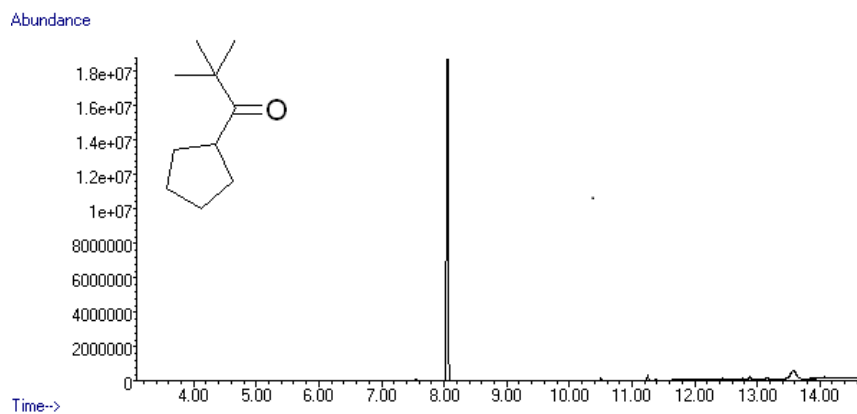
Chromatogram 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-olu (42) a 1,1'-bi(cyklopentanu) z experimentu #2,3 4.5.1



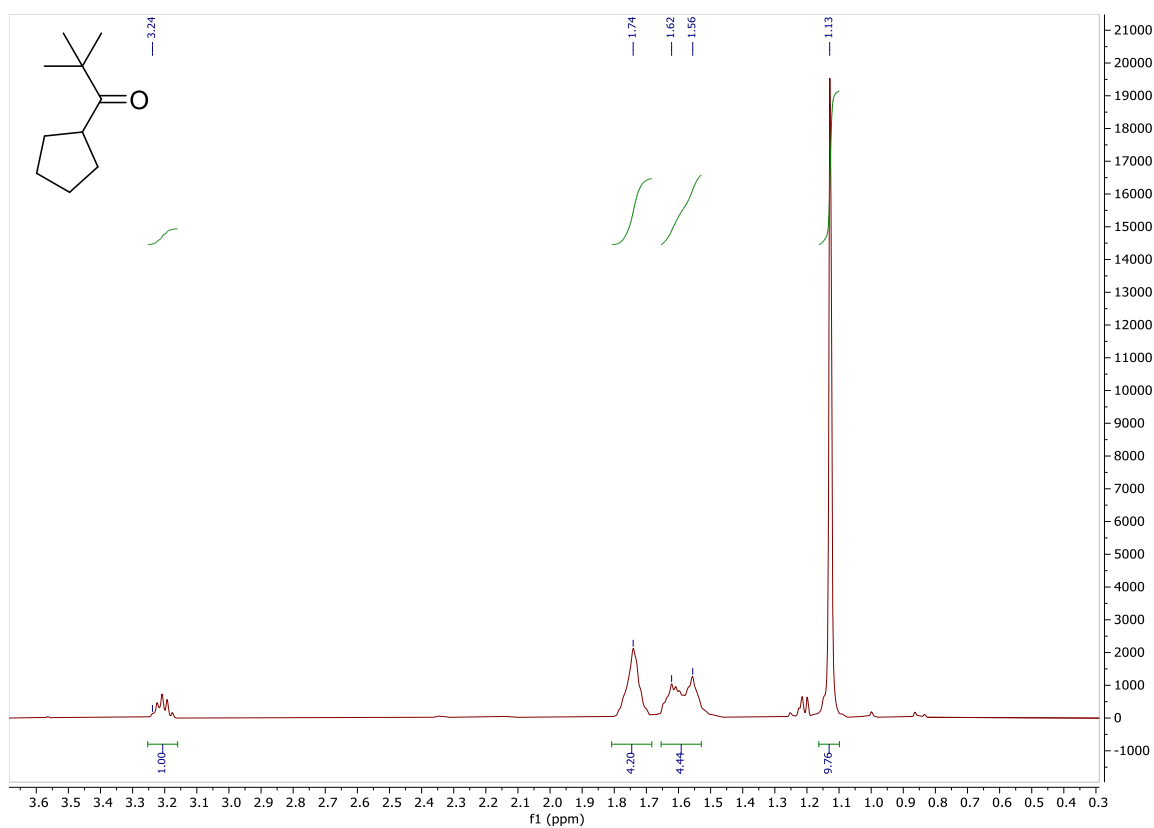
Chromatogram 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu (58) z experimentu #2 4.5.1.



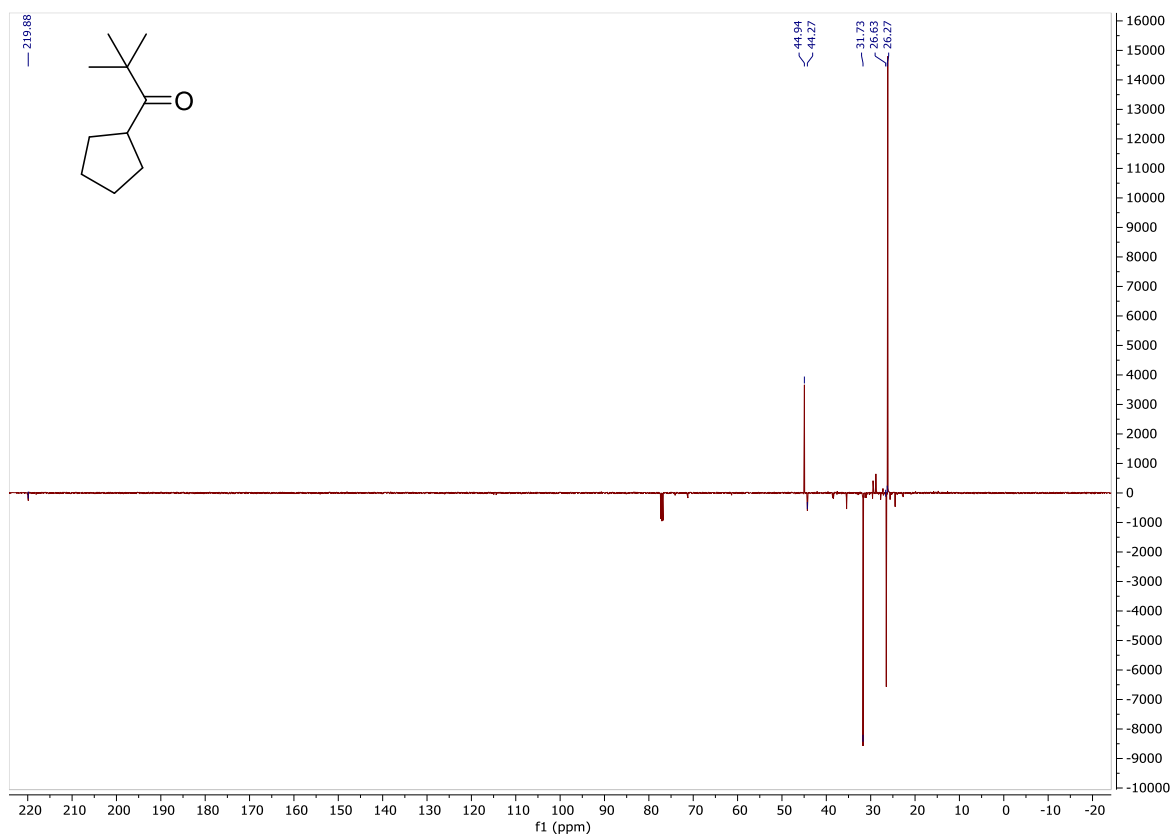
Chromatogram 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-onu (58) z experimentu #5 4.5.1.



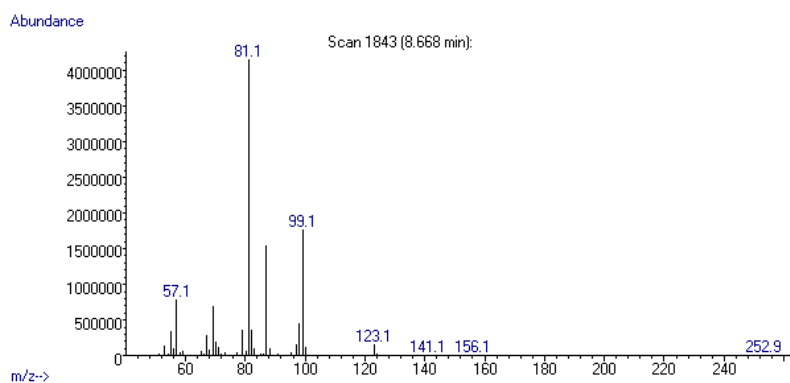
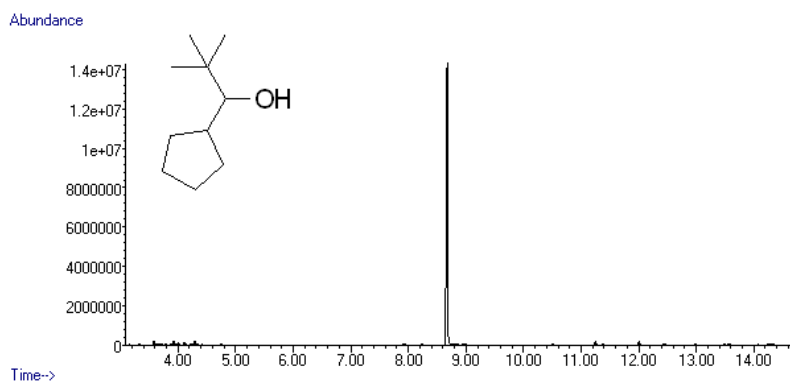
¹H NMR spektrum 1-cyklopentyl-2,2-dimetylpropan-1-onu (58)



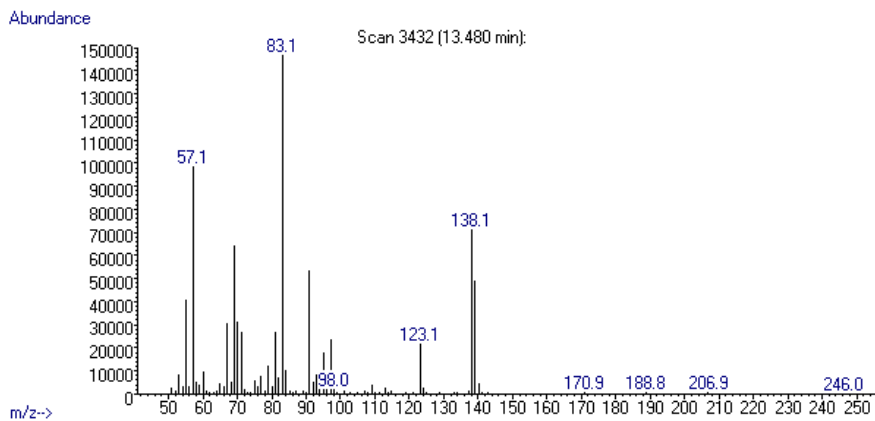
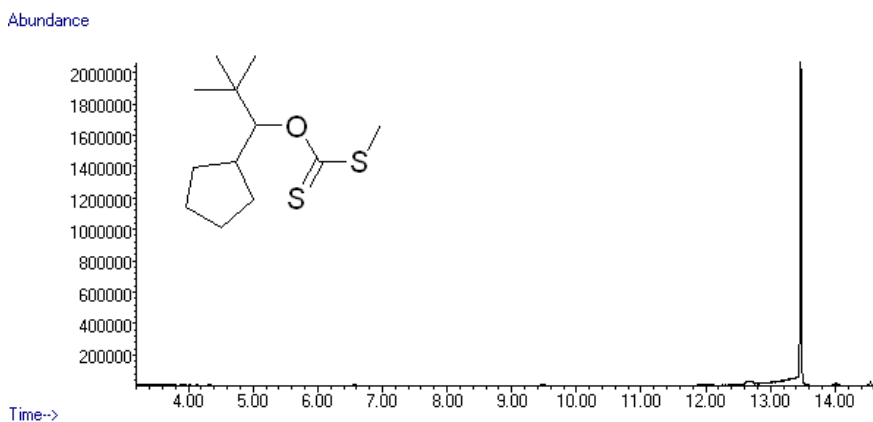
¹³C APT NMR spektrum 1-cyklopentyl-2,2-dimetylpropan-1-onu (58)



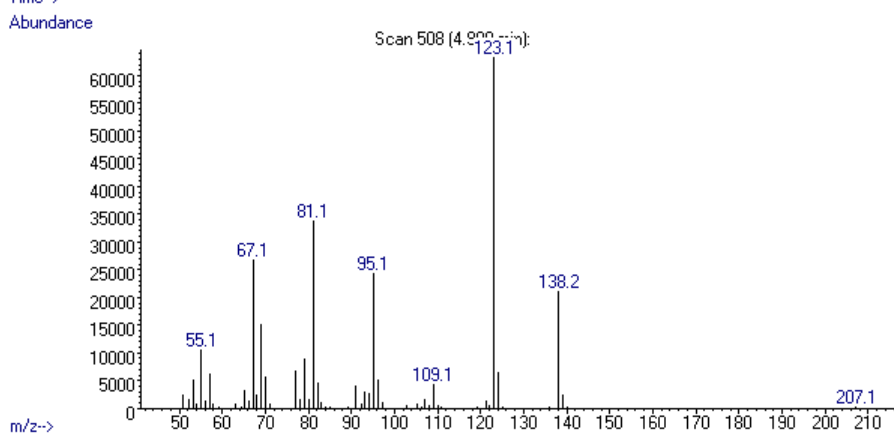
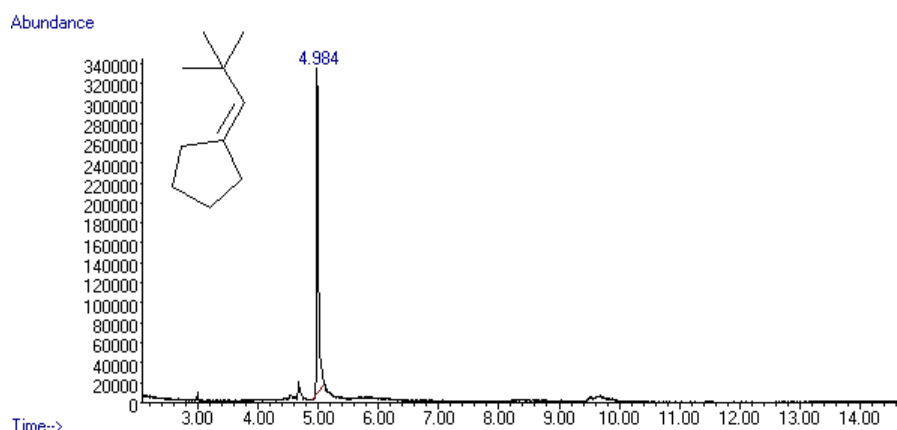
Chromatogram 1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropan-1-olu (42)



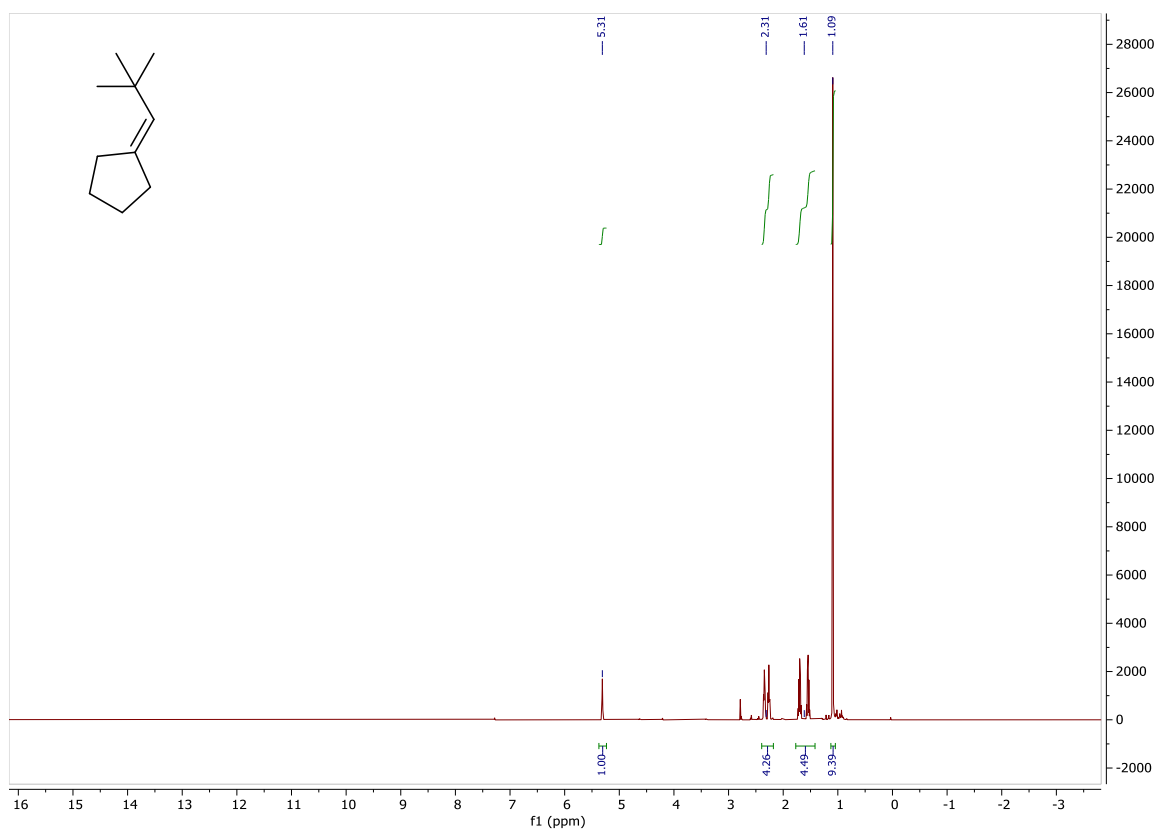
Chromatogram *O*-(1-cyklopentyl-2,2-dimethylpropyl) *S*-methyl xanthátu (41)



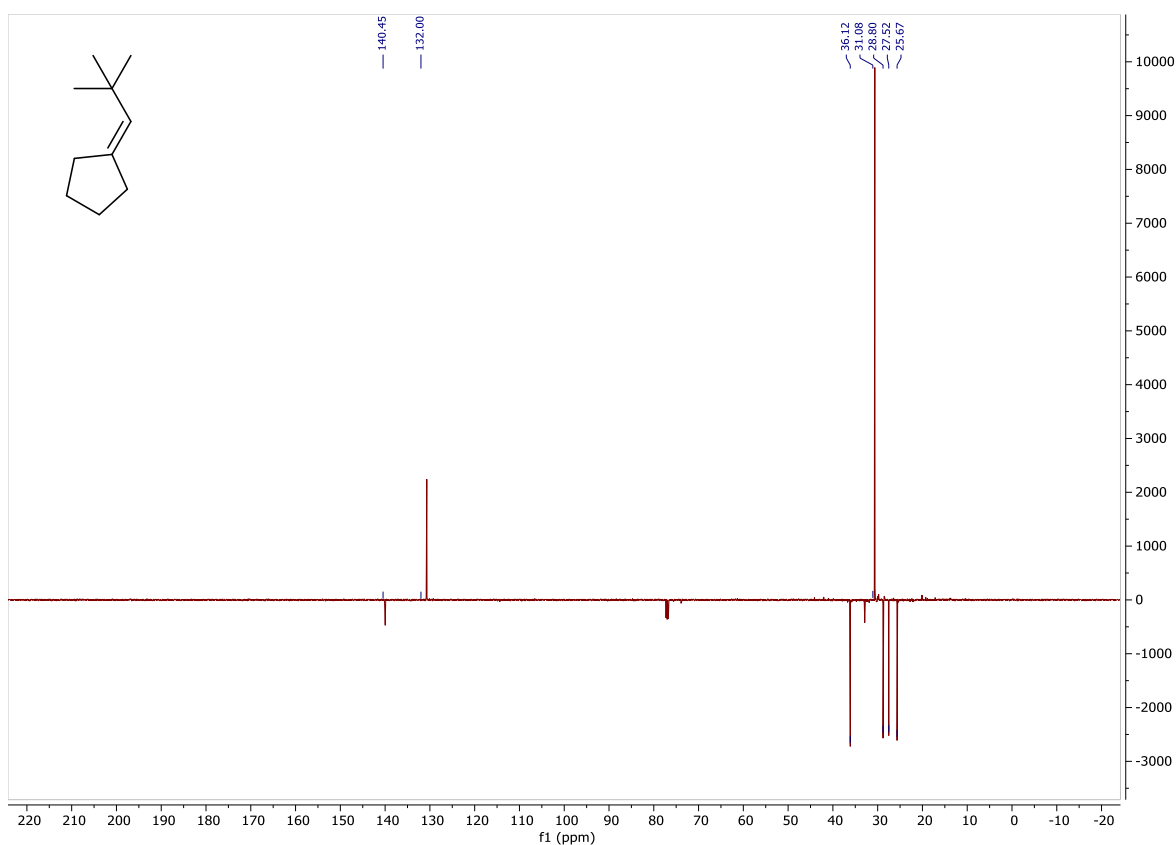
Chromatogram (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentanu (37)



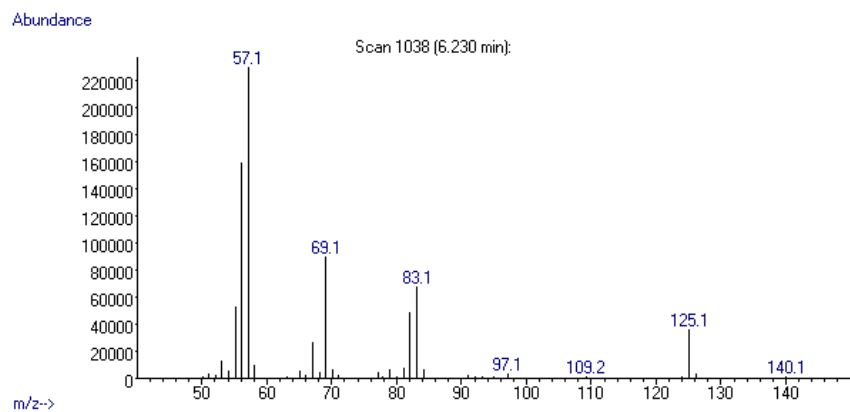
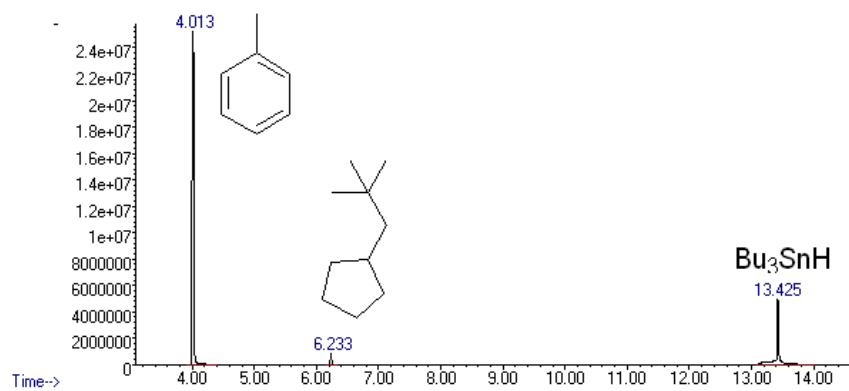
¹H NMR spektrum (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentanu (37)



^{13}C APT NMR spektrum (2,2-dimethylpropyliden)cyklopentanu (37)

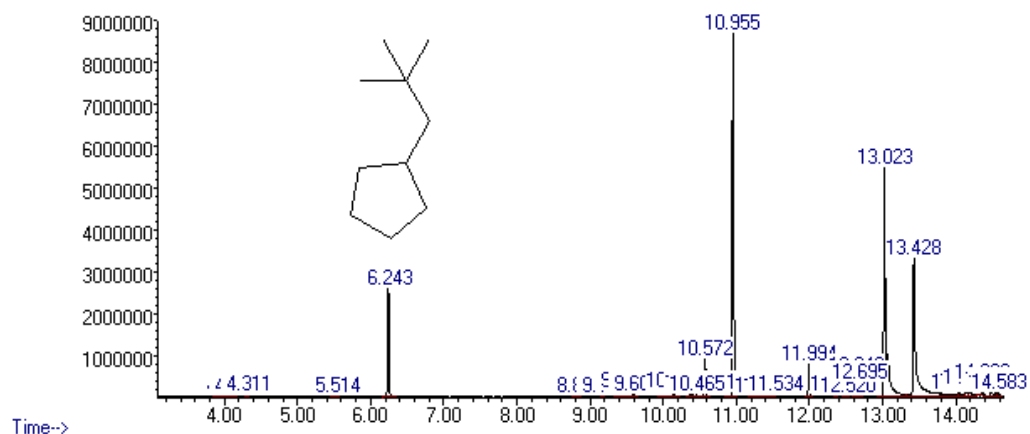


Chromatogram neopentylcyklopentanu (1) z experimentu #2 4.6.7



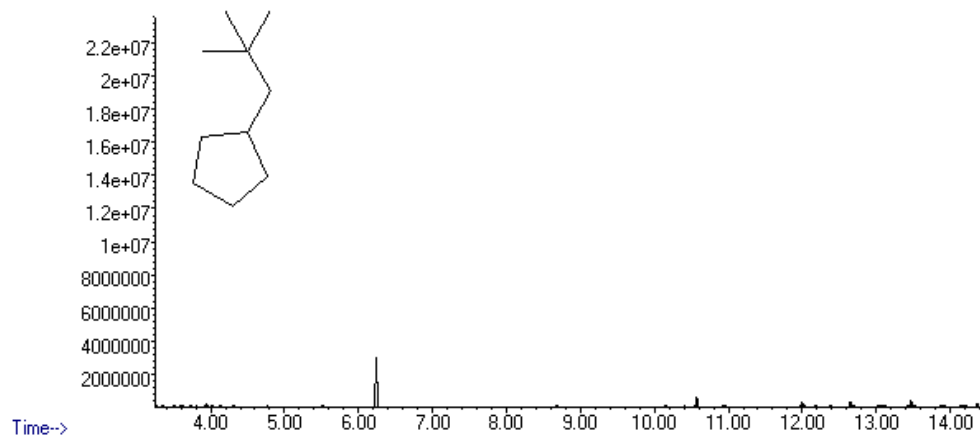
Chromatogram neopentylcyklopentanu (1) z experimentu #3 4.6.7

Abundance



Chromatogram neopentylcyklopentanu (1)

Abundance



Abundance

