Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Proaromatické elektron donory na bázi 1,4-dihydropyridinu

Kristýna Holíková

Bakalářská práce

2018

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Proaromatic electron donors based on 1,4-dihydropyridine

Kristýna Holíková

Bachelor thesis

2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: **2017/2018**

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení:	**Kristýna Holíková**
Osobní číslo:	**C15083**
Studijní program:	**B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor:	**Hodnocení a analýza potravin**
Název tématu:	**Proaromatické elektron donory na bázi 1,4 dihydropyridinu**
Zadávající katedra:	**Katedra analytické chemie**

Zásady pro vypracování:

1. Proveďte literární rešerši syntéz a využití -konjugovaných systémů nesoucích heteroaromatické proaromatické elektron donory.

2. Připravte z vhodného substrátu proaromatický elektron donor na bázi 1,4 dihydropyridinu použitelný pro následné syntézy konjugovaných systémů.

3. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jiří Tydlitát, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **20. února 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Ing. Karel Ventura, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 20. února 2018

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., autorský zákon, 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. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 3.7.2018

Kristýna Holíková

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala Ing. Jiřímu Tydlitátovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a zejména za ochotný přístup a trpělivost při psaní této práce.

Děkuji také mé rodině, která mi studium umožnila a v celém průběhu studia mne podporovala.

ANOTACE

Byla provedena literární rešerše zabývající se problematikou proaromatických elektron donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu. Nejprve byly popsány obecné vlastnosti push-pull sytémů. Dále byly uvedeny syntézy proaromatických elektron donorů na bázi thiofenu, 2*H*- a 4*H*-pyranu. Největší část byla věnována syntéze proaromatických elektron donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu, které mohou být použity jako součást push-pull molekul. V experimentální části byla studována syntéza proaromatického elektron donorního derivátu 1,4-dihydropyridinu, konkrétně 4-(1-pentylpyridin-4(1*H*)-yliden)cyklohexa-2,5-dienononu. K syntéze bylo využito více možností přípravy s ohledem na optimalizaci reakční cesty.

Struktura a čistota všech sloučenin byla ověřena pomocí TLC, bodů tání, NMR a HR-MALDI-MS spekter.

KLÍČOVÁ SLOVA

1,4-dihydropyridin, proaromatický elektron donor, chromofor, Knoevenagelova kondenzace, Wittigova reakce

TITLE

Proaromatic electron donors based on 1,4-dihydropyridine

ANOTATION

A literature search focusing on proaromatic electron donors based on 1,4-dihydropyridine has been performed. General properties of push-pull systems were described followed by the synthesis of proaromatic electron donors based on thiophene, 2*H*- and 4*H*-pyrane. A significant part of this work was focused on electron donors based on 1,4-dihydropyridine which could be used in push-pull molecules. In the experimental part, the synthesis of proaromatic derivative of 1,4-dihydropyridine, namely 4-(1-pentylpyridin-4(1*H*)-yliden)cyclohexa-2,5-dienone, has been studied. Two reaction pathways were investigated in order to optimize reaction conditions.

The structure and purity of all target compounds have been verified by TLC, melting points, NMR and HR-MALDI-MS spectra.

KEYWORDS

1,4-dihydropyridine, proaromatic electron donor, chromophore, Knoevenagel condensation, Wittig reaction

OBSAH

SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ, TABULEK A PŘÍLOH 11

SEZNAM ZKRATEK 13

ÚVOD 14

1. TEORETICKÁ ČÁST 15

1.1. Definice push-pull molekuly 15

1.1.1. Význam push-pull molekul 16

1.1.2. Proaromatické heterocyklické elektron donory 16

1.2. Syntéza pětičlenných heterocyklických donorů 17

1.2.1. Wittigova-Hornerova syntéza pyridyl-dithiofulvenu 17

1.2.2. Knoevenagelova syntéza NLO chromoforu 18

1.3. Syntéza šestičlenných proaromatických donorů na bázi pyranu 19

1.3.1. Syntéza 4*H*-pyranů 19

1.3.2. 4*H*-Pyran jako donor a proaromatický thiofen jako π-můstek 19

1.3.3. Zavedení 4*H*-pyranu Knoevenagelovou reakcí 21

1.3.4. Zavedení 4*H*-pyranu Wittigovou reakcí 21

1.4. Syntéza šestičlenných proaromatických donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu 22

1.4.1. Hantzschova metoda 22

1.4.2. Syntéza nifedipinu 23

1.4.3. Syntéza merocyaninového barviva 28 23

1.4.4. Syntéza NLO chromoforu 24

1.4.5. Syntéza cyaninového barviva 24

1.4.6. Syntéza aza analogů merocyaninových barviv 25

1.4.7. Syntéza molekul na bázi DAMPI 26

1.4.8. Syntéza cephalosporinu 43 27
1.4.9. Syntéza 1,4-dihydropyridinu ze 4*H*-pyranu 27
1.4.10. Syntéza cyaninového barviva se dvěma kondenzovanými jádry 28
1.4.11. Pd-katalyzovaná syntéza heterocyklů 29
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST 30
2.1. Obecné metody 30
2.2. Příprava 4-jodpyridinu z 4-aminopyridinu 31
2.3. Příprava 4-jodpyridinu z 4-chlorpyridinu 31
2.4. Příprava 4-(4-methoxyphenyl)pyridinu 32
2.5. Příprava 4-(pyridin-4-yl)fenolu ze sloučeniny 53 32
2.6. Příprava 4-(pyridin-4-yl)fenolu cross-coupling reakcí 33
2.7. Příprava 4-(1,1-dipentylpyridinium-4(1*H*)-yliden) cyklohexa-2,5-dienonu 33
3. VÝSLEDKY A DISKUZE 34
3.1. Syntéza cílových sloučenin 34
3.1.1. První reakční cesta 34
3.1.2. Druhá reakční cesta 35
3.1.3. N-pentylace 36
3.1.4. Srovnání obou reakčních cest k 4-(pyridin-4-yl)fenolu 54 38
3.2. Strukturní analýza 39
3.2.1. HR-MALDI-MS 39
3.2.2. NMR 40
ZÁVĚR 43
LITERATURA 44
PŘÍLOHY 46

SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ, TABULEK A PŘÍLOH

Schémata

Schéma 1: Dvě limitní resonanční struktury 4-nitroanilinu....16
Schéma 2: Re-aromatizace struktury proaromatického elektron donoru....17
Schéma 3: Syntéza pyridyl-DTF....18
Schéma 4: Syntéza NLO chromoforu....18
Schéma 5: Cyklizace 1,5-diketonu....19
Schéma 6: Syntéza sloučenin 11a-c....20
Schéma 7: Syntéza (E)-vinyldiazinů....21
Schéma 8: Syntéza sloučeniny 17....22
Schéma 9: Syntéza 1,4-DHP dle Hantzsche....22
Schéma 10: Syntéza nifedipinu....23
Schéma 11: Syntéza merocyaninového barviva 28....23
Schéma 12: Syntéza sloučeniny 31....24
Schéma 13: Syntéza cyaninového barviva 34....25
Schéma 14: Dvoukroková syntéza sloučenin 37a-c....25
Schéma 15: Syntéza sloučenin 40a-c....26
Schéma 16: Syntéza cephalosporinu 43....27
Schéma 17: Syntéza sloučeniny 45....28
Schéma 18: Syntéza cyaninového barviva 48....28
Schéma 19: Syntéza sloučenin 51a-c....29
Schéma 20: První reakční cesta....35
Schéma 21: Druhá reakční cesta....36
Schéma 22: N-pentylace sloučeniny 54....37

Obrázky

Obrázek 1: Obecná struktura proaromatického elelektron donoru na bázi 1,4-dihydropyridinu....14
Obrázek 2: Přenos náboje v molekule....16
Obrázek 3: Zástupci pětičlenných heterocyklických sloučenin (zleva: 1H-pyrrol, furan, thiofen)....17

Obrázek 4: Zástupci šestičlenných heterocyklických sloučenin (zleva: 4H-pyran, 2H-pyran a 1,4-dihydropyridin) 19
Obrázek 5: GC (horní spektrum) a EI-MS (dolní spektrum) sloučeniny 55 37
Obrázek 6: HR-MALDI-MS spektrum látky 55 38
Obrázek 7: HR-MALDI-MS spektrum látky 53 40
Obrázek 8: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny 53 41
Obrázek 9: ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 53 42

Tabulky

Tabulka 1: Příklady donorních a akceptorních skupin[3] 15
Tabulka 2: Substituenty a výtěžky sloučenin 37a-c 26
Tabulka 3: Substituenty a výtěžky sloučenin 40a-c 27
Tabulka 4: Substituenty a výtěžky sloučenin 29

Přílohy

Příloha 1: HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 52 46
Příloha 2: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny 52 (500 MHz, $CDCl_3$) 46
Příloha 3: ^{13}C NMR ATP spektrum sloučeniny 52 (125 MHz, $CDCl_3$) 47
Příloha 4: HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 53 47
Příloha 5: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny 53 (500 MHz, $CDCl_3$) 48
Příloha 6: ^{13}C NMR APT spektrum sloučeniny 53 (125 MHz, $CDCl_3$) 48
Příloha 7: HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 54 49
Příloha 8: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny 54 (500 MHz, CD_3OD) 49
Příloha 9: ^{13}C NMR APT spektrum sloučeniny 54 (125 MHz, CD_3OD) 50
Příloha 10: HR-MALDI-MS spektrum směsi sloučenin 55 a 56 50
Příloha 11: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny 56 (500 MHz, $CDCl_3$) 51
Příloha 12: ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 56 (125 MHz, $CDCl_3$) 51

SEZNAM ZKRATEK

1,4-DHP – 1,4-dihydropyridin

A – akceptor

Ac_2O – acetanhydrid

Bu – butyl

D – donor

DAMPI – *trans*-4-(4-diethylamino)-styryl)-*N*-methylpyridinium jodid

DMF – dimethylformamid

DSSC – dye-sensitized solar cells

DTF – dithiofulveny

Et – ethyl

ICT – intramolecular charge-transfer

Me – methyl

***n*-Hex** – *n*-hexyl

***n*-Pent** – *n*-pentyl

NLO – nelineární optika

OLED – organic light-emitting diode

OPV – organic photo voltaic

Ph – phenyl

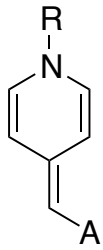
Pin – pinakol (2,3-dihydroxy-2,3-dimethylbutan)

THF – tetrahydrofuran

TTFV – tetrathiofulvaleny

ÚVOD

Tato bakalářská práce se zabývá způsoby syntézy proaromatických elektron donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu (*Obrázek 1*), kde R je ve většině případů vodík nebo alkylový zbytek a A je nejčastěji zbytek s elektron akceptorními vlastnostmi.



Obrázek 1: Obecná struktura proaromatického elelektron donoru na bázi 1,4-dihydropyridinu

V teoretické části jsou charakterizovány push-pull molekuly, dále jsou zde popsány syntézy π-konjugovaných systémů nesoucích heteroaromatické proaromatické elektron donory, jejich vlastnosti a využití jako součástí molekul chromoforů.

V experimentální části práce jsou popsány postupy pro přípravu proaromatického elektron donoru na bázi 1,4-dihydropyridinu přes tři reakční kroky, kdy byly vyzkoušeny dvě reakční cesty a diskutovány jejich výhody. Tato sloučenina je dále vhodná pro následné syntézy složitějších π-konjugovaných systémů. Celkově byly připraveny 4 látky, kdy některé byly připraveny více postupy.

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. Definice push-pull molekuly

Push-pull molekuly jsou organické sloučeniny, které se skládají ze tří částí. **Donor** (D) je část molekuly (funkční skupina), která poskytuje elektrony do systému. Charakteristické jsou pro ni +M a –I efekty. **Akceptor** (A) je část molekuly, která naopak elektrony ze systému odebírá. Zde se uplatňují –M a –I efekty. Příklady elektron donorních a akceptorních skupin jsou uvedeny v *Tabulce 1*.[1] Mezi oběma konci se nachází konjugovaný systém π-vazeb. Ten se může skládat z dvojných vazeb, trojných vazeb, z aromatických, heteroaromatických či proaromatických jednotek. Tomuto systému se říká **π-můstek**.[2]

Tabulka 1: Příklady donorních a akceptorních skupin[3]

DONORY	AKCEPTORY
–OH	$–NO_2$
$–NH_2$	–CN
–OR	–CHO
$–NR_2$	–COMe
–SMe	–COOH
Thiofen-2-yl	Pyridin-4-yl

Interakcí mezi donorem a akceptorem vzniká tzv. ICT – vnitřní přenos náboje. Díky němu se molekula polarizuje a vzniká dipól. Zároveň se také vytváří nový molekulový orbital.[2] Míru přenosu ICT v molekule lze ovlivnit změnou délky nebo kompozice π-můstku, nebo také změnou donorních a akceptorních skupin.[1,3] *Obrázek 2* znázorňuje obecně přenos ICT v D-π-A molekule.[4] *Schéma 1* znázorňje dvě limitní resonanční struktury molekuly 4-nitroanilinu.[3] Přenos náboje způsobuje změnu uspořádání v molekule z aromatické na zwitterionickou strukturu (chinoidní uspořádání)[2] a tím ztrátu aromaticity molekuly.

Obrázek 2: Přenos náboje v molekule

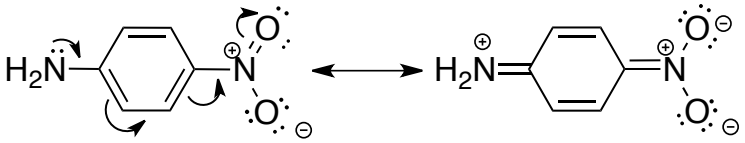


Schéma 1: Dvě limitní resonanční struktury 4-nitroanilinu

U molekul obsahujících výše popsané části lze pak relativně snadno provést exitaci elektronů z HOMO (nejvyšší obsazený orbital) do LUMO (nejnižší neobsazený orbital) např. viditelným světlem. Barevnost sloučenin způsobuje dlouhý systém násobných konjugovaných π-vazeb. Díky vnitřnímu přenosu náboje jsou barevné i sloučeniny s kratším systémem násobných konjugovaných vazeb.[2]

1.1.1. Význam push-pull molekul

Historicky první organické push-pull sloučeniny byly využívány jako barviva. Jedním z nich bylo syntetické barvivo mauvein.[2] Dnes se dipolární charakter push-pull molekul využívá v nelineární optice (NLO), kde se například sleduje vliv na vlastnosti laserového paprsku. Organické chromofory mohou sloužit jako prvky optoelektronických zařízení, např. barvivem senzitizované články (DSSC), fotovoltaické články (OPV články) a organické světlo emitující diody (OLED).[4]

1.1.2. Proaromatické heterocyklické elektron donory

Podstata proaromatického elektron donoru spočívá v přenosu náboje za současné re-aromatizace struktury. Tedy přesně naopak než je znázorněno ve *Schématu 1*. Molekula takto aromaticitu získává (*Schéma 2*).[5]

Heterocyklické aromatické sloučeniny jsou planární a obsahují ve svém skeletu atom s volným elektronovým párem. Jedná se o atomy kyslíku, dusíku a síry. Nejčastěji se setkáváme s pětičlennými a šestičlennými cykly. Dále také existují

sloučeniny s kondenzovanými jádry.[6] Heteroatom způsobuje lepší polarizovatelnost molekuly a větší tepelnou a chemickou stabilitu.[2]

Heterocykly mohou být také součástí π-můstku díky systému konjugovaných π-vazeb.

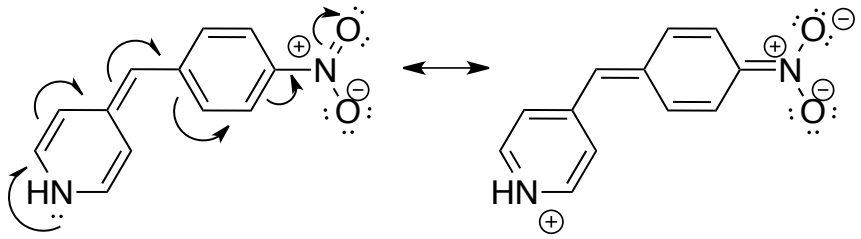
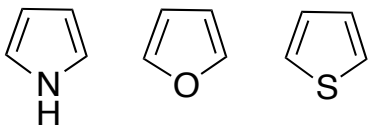


Schéma 2: Re-aromatizace struktury proaromatického elektron donoru

1.2. Syntéza pětičlenných heterocyklických donorů

Mezi pětičlenné heterocykly s elektron donorními vlastnostmi můžeme zařadit thiofen, furan a 1*H*-pyrrol (*Obrázek 3*).[7] Jejich deriváty mohou být využity i jako proaromatické donory či π-můstky s proaromatickými vlastnostmi.

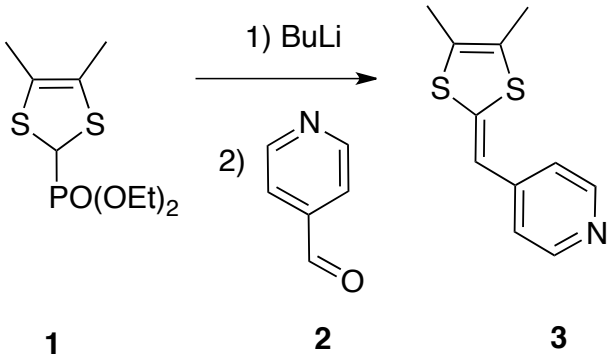


Obrázek 3: Zástupci pětičlenných heterocyklických sloučenin (zleva: 1*H*-pyrrol, furan, thiofen)

1.2.1. Wittigova-Hornerova syntéza pyridyl-dithiofulvenu

Dithiofulveny (DTF), systematickým názvem 1,3-dithioly, jsou jednou ze skupin elektroaktivních molekul. DTF tvoří oxidativním couplingem reakcí tetrathiofulvaleny (TTFV), které jsou dále využívány jako redox aktivní ligandy.

Pyridyl-DTF **3** byl připraven reakcí dithiolfosfonátu **1** s pyridin-4-karbaldehydem **2** (*Schéma 3*) v 57% výtěžku.[8]



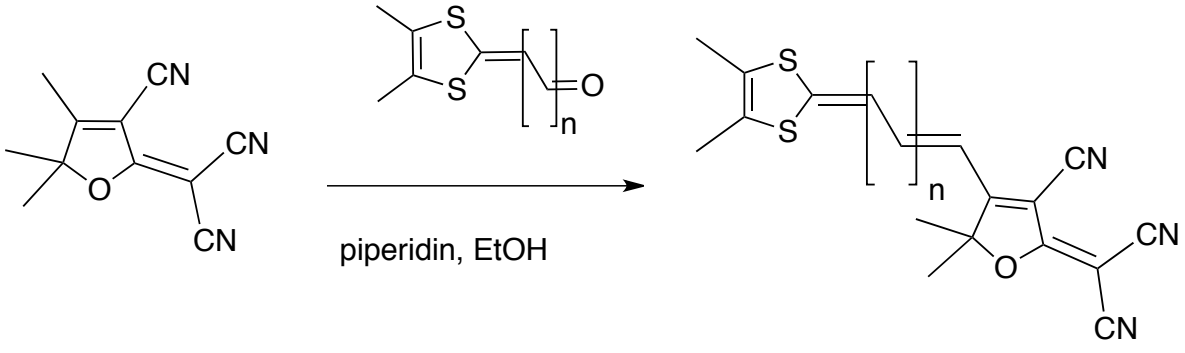
1 **2** **3**

Schéma 3: Syntéza pyridyl-DTF

1.2.2. Knoevenagelova syntéza NLO chromoforu

1,3-Dithiol je velmi efektivní proaromatický donor v NLO chromoforech. Jako velmi silný akceptor byl v této molekule použit trikyanfuran (TCF). Přenos vnitřního náboje v molekule způsobuje velmi dobrou polarizovatelnost.

Reakcí aldehydu **5** s TCF **4** byla připravena sloučenina **6** v přítomnosti EtOH a piperidinu. (*Schéma 4*). Výtěžek reakce je 30 %.[9]



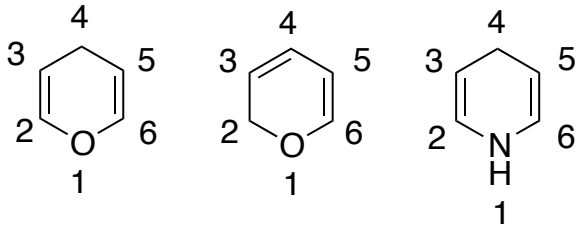
4 **5** **6**

n = 1 34 %
n = 2 30 %
n = 3 45 %

Schéma 4: Syntéza NLO chromoforu

1.3. Syntéza šestičlenných proaromatických donorů na bázi pyranu

Mezi šestičlenné proaromatické donory můžeme zařadit například 2*H*-pyran, 4*H*-pyran a 1,4-dihydropyridin (*Obrázek 4*). Utvořením chinoidního uspořádání na 1,4-dihydropyridinu a jeho derivátech tak získáváme strukturu s proaromatickými elektron donorními vlastnostmi, ač zcela nenasycený pyridin je elektron akceptor.[7]

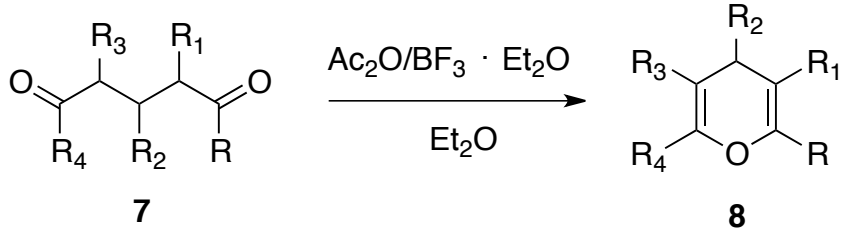


Obrázek 4: Zástupci šestičlenných heterocyklických sloučenin (zleva: 4*H*-pyran, 2*H*-pyran a 1,4-dihydropyridin)

1.3.1. Syntéza 4*H*-pyranů

Jednou z možností syntézy 4*H*-pyranů **8** je cyklizace 1,5-diketonů **7**. V porovnání s využitím pyryliových solí jako výchozích látek je výhoda této syntézy v absenci 2*H*-pyranů jako produktů a také komerční dostupnost dikarbonylových sloučenin.

Reakce probíhá za účasti fluoridu boritého v diethyletheru v prostředí acetanhydridu (*Schéma 5*).[10]



7 **8**

Schéma 5: Cyklizace 1,5-diketonu

1.3.2. 4*H*-Pyran jako donor a proaromatický thiofen jako π-můstek

Mezi významné sloučeniny patří chromofory obsahující 4*H*-pyran jako donor, thiofen jako součást π-můstku nebo dikyanomethylen jako akceptor. Tyto

strukturní jednotky se velmi často používají u chromoforů studovaných v nelineární optice (NLO). Vlastnosti chromoforů často závisí i na polaritě rozpouštědla (solvatochromie).

Dále mají tyto sloučeniny výrazné absorpční vlastnosti. Proto se studují jejich elektrochromické vlastnosti spektrochemickými experimenty.

Sloučeniny **11a-c** lze připravit reakcí 2-dikyanomethylthiofenu **9** s komerčně dostupným pyranonem **10a** nebo 4*H*-pyralidynaldehydy **10b-c** v prostředí acetanhydridu ve výtěžcích 33 až 84 % (*Schéma 6*).[11]

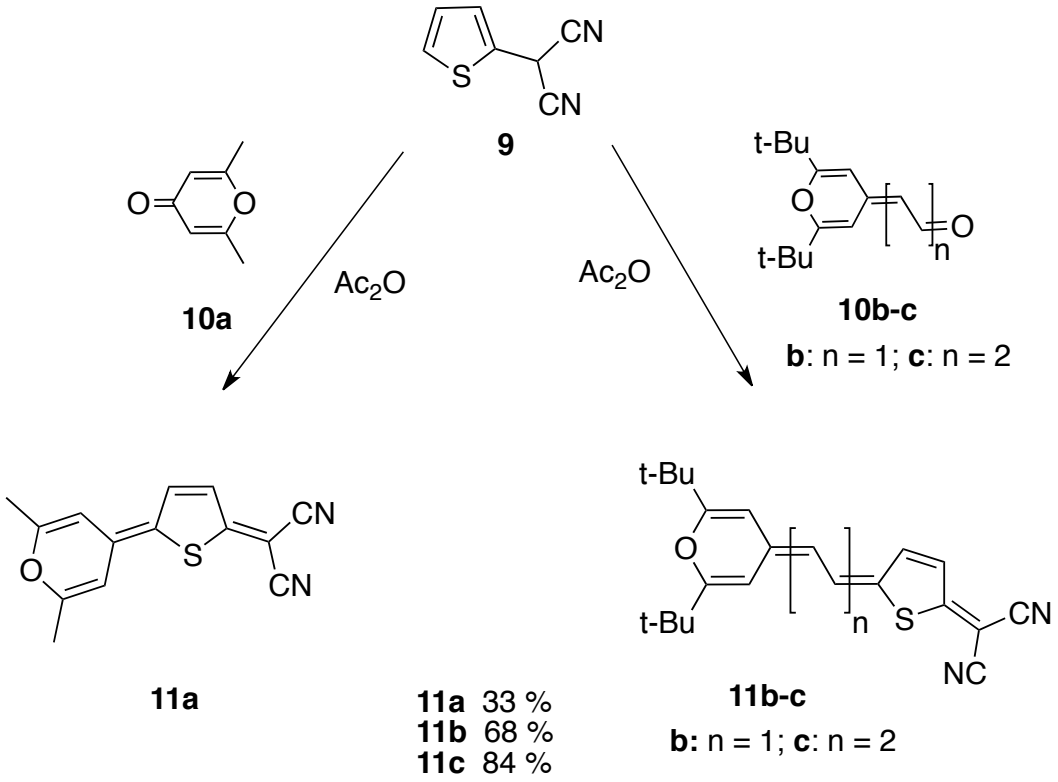


Schéma 6: Syntéza sloučenin **11a-c**

1.3.3. Zavedení 4*H*-pyranu Knoevenagelovou reakcí

Hlavní metoda syntézy (*E*)-vinyldiazinů **14a-c** je kondenzace 4-methyldiazinu **12** s aldehydy. Uvedené sloučeniny byly připraveny kondenzací 4-methylpyminidinu **12** s aldehydy pyranů **13a-c** a *terc*-butylalkoholátem draselným v prostředí refluxovaného tetrahydrofuranu (THF) (*Schéma 7*) s průměrnými výtěžky.[12]

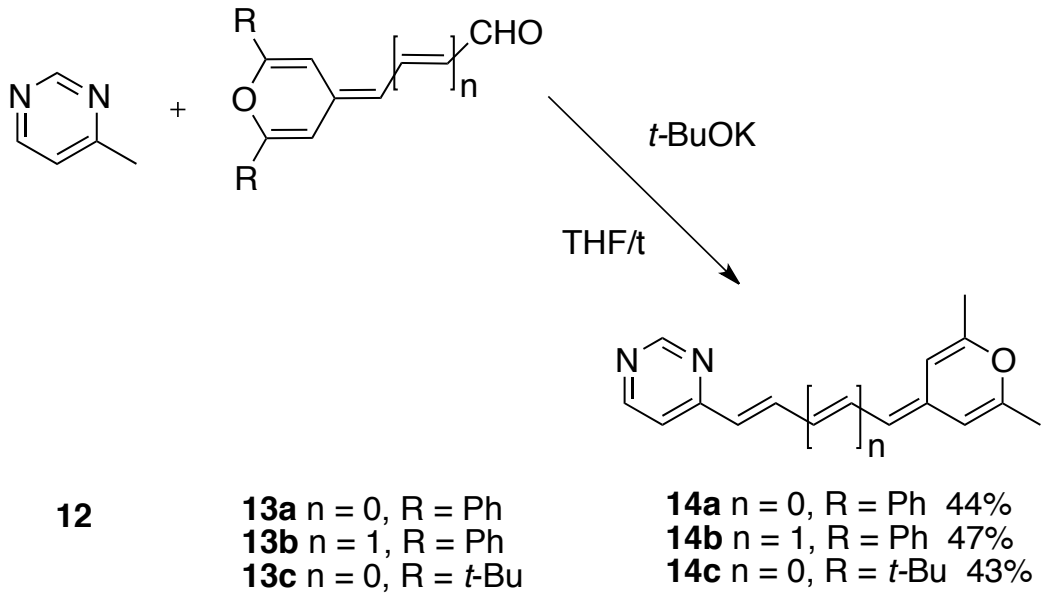
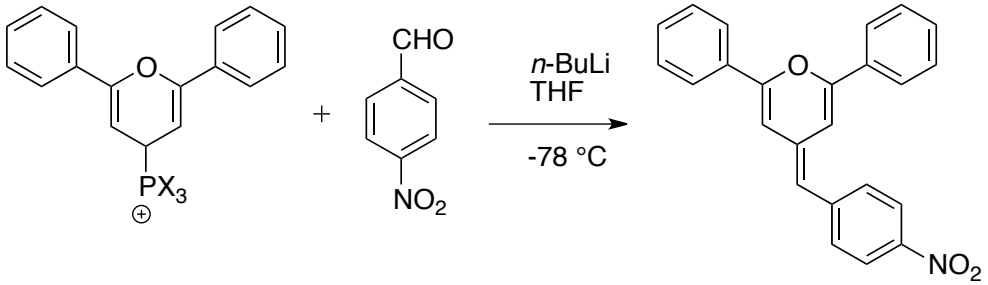


Schéma 7: Syntéza (*E*)-vinyldiazinů

1.3.4. Zavedení 4*H*-pyranu Wittigovou reakcí

Sloučenina **17** podléhá intramolekulárním strukturním změnám vlivem světla, zahřátí, elektronů nebo chemických reakcí. Tyto změny jsou vratné a poskytují sloučenině optické a redoxní vlastnosti. Díky těmto vlastnostem se používají sloučeniny tohoto typu jako chytré materiály v elektrochromických a paměťových zařízeních.

Syntéza sloučeniny **17** se provádí Wittigovou reakcí pyranového derivátu **15** s 4-nitrobenzaldehydem **16** v prostření THF a *n*-BuLi (*Schéma 8*). Reakce probíhá v inertní atmosféře při –78 °C. Výtěžek reakce je 85 %.[13]



15 X = n-Bu **16** **17**

Schéma 8: Syntéza sloučeniny **17**

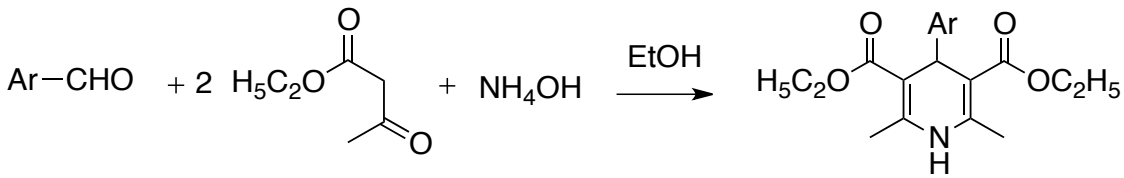
1.4. Syntéza šestičlenných proaromatických donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu

1,4-Dihydropyridin – (1,4-DHP) je šestičlenná heterocyklická sloučenina obsahující atom dusíku na první pozici, nasycená v polohách 1 a 4 (*Obrázek 3*). Nejlépe substituovatelná je poloha 4.[14]

Z farmakologického hlediska slouží 1,4-DHP jako blokátor kalciových kanálů. To má za následek vasodilataci cév a následné snížení krevního tlaku.[15]

1.4.1. Hantzschova metoda

Syntéza 1,4-dihydropyridinu byla poprvé popsána Hantzschem. Jde o „one-pot" kondenzaci tří komponent.[10] Obecně aldehyd **18**, *β*-ketoester **19** a hydroxid amonný **20** byly refluxovány v ethanolu za vzniku sloučeniny **21** (*Schéma 9*).[16]

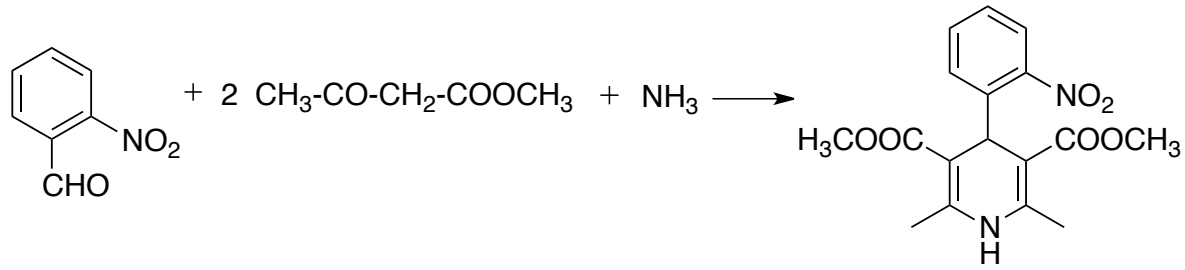


18 **19** **20** **21**

Schéma 9: Syntéza 1,4-DHP dle Hantzsche

1.4.2. Syntéza nifedipinu

Dalším příkladem je syntéza nifedipinu **24** (*Schéma 10*). Jde o reakci aldehydu **22** se dvěma molekulami methyl-acetoacetátu **23** a amoniaku, který je zdrojem pyridinového dusíku. Výtěžek reakce byl 63 %.[17]



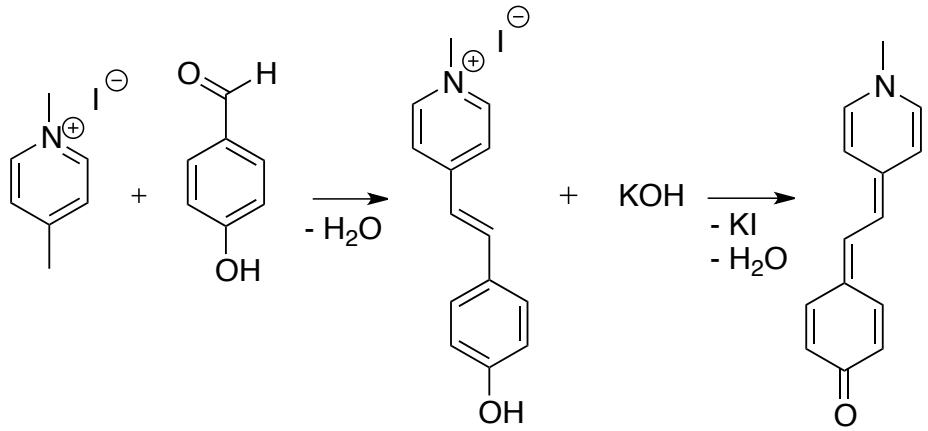
22 **23** **24**

Schéma 10: Syntéza nifedipinu

1.4.3. Syntéza merocyaninového barviva 28

Merocyaniny jsou barviva typická svou fluorescencí. Protiionty (v textu „counterions“) mají vliv na substrukturu a na následné vlastnosti sloučeniny.

Reakcí sloučeniny **25** s 4-hydroxybenzaldehydem **26** vzniká sloučenina **27**. Ta je následně zahřívána s hydroxidem draselným za vzniku merocyaninového barviva **28** (*Schéma 11*). Výtěžek této reakce je 98 %.[18]



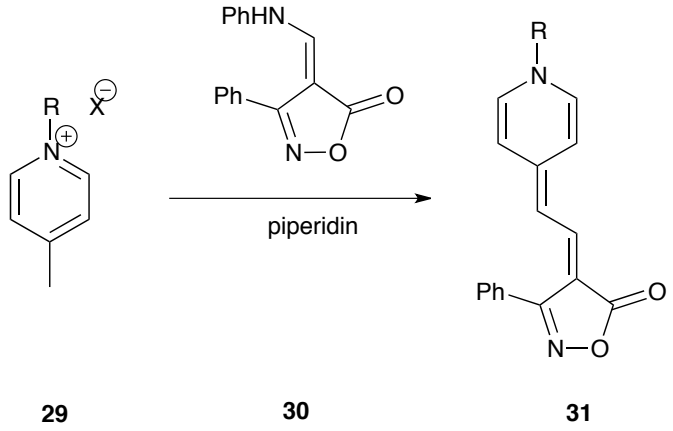
25 **26** **27** **28**

Schéma 11: Syntéza merocyaninového barviva **28**

1.4.4. Syntéza NLO chromoforu

Jak již bylo zmíněno v úvodu, sloučeniny na bázi 1,4-DHP se využívají v nelineární optice (NLO).

Sloučenina **31** vzniká substitucí nukleofilní z *N*-alkyl4-picolinium halogenidu **29** se sloučeninou **30** v prostředí piperidinu (*Schéma 12*). Výtěžek reakce je 64 %.[19]



29 **30** **31**

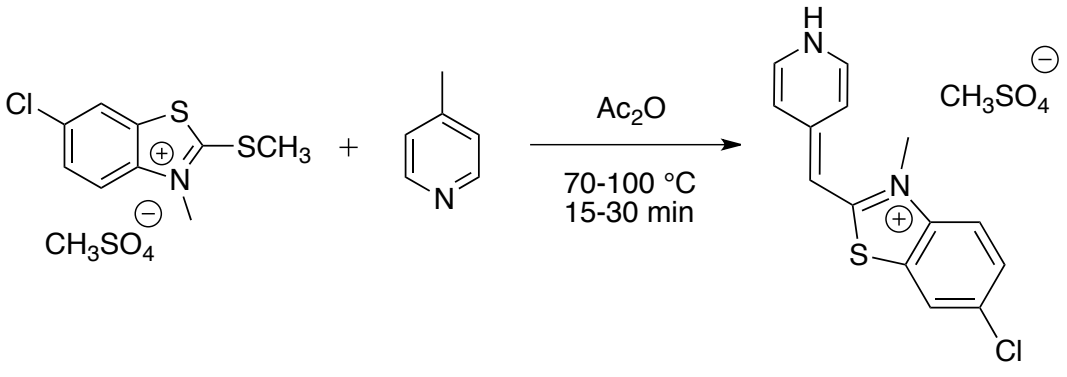
R = $CH_2CH(OH)CH_2OH$

Schéma 12: Syntéza sloučeniny **31**

1.4.5. Syntéza cyaninového barviva

Cyaninová barviva mají široké využití v analytické chemii. Jsou stabilní na světle a fluoreskují.

Jedna z metod syntézy cyaninových barviv je reakce kvartérní heterocyklické soli **32** a 4-methylpyridinu **33**. Sloučenina **33** nese reaktivní methylovou skupinu a kvartérní sůl **32** nese thioalkylovou skupinu, která se ochotně odštěpuje. Reakcí těchto dvou sloučenin vzniká v přítomnosti acetanhydridu cyaninové barvivo **34** (*Schéma 13*). Tato metoda je specifická tím, že v reakci není potřeba použít bázi, výtěžek této reakce byl 93 %.[20]



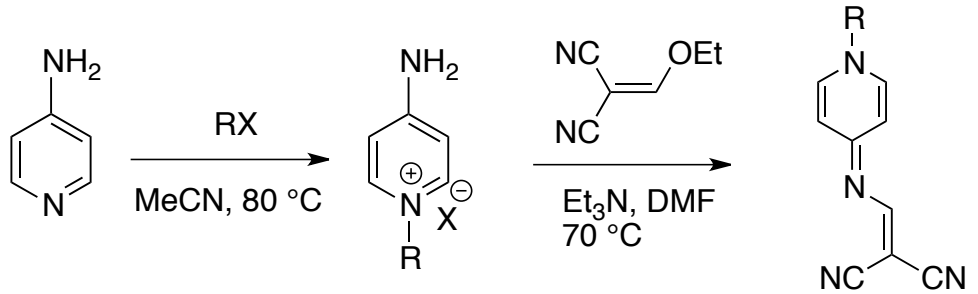
32 **33** **34**

Schéma 13: Syntéza cyaninového barviva **34**

1.4.6. Syntéza aza analogů merocyaninových barviv

Sloučeniny **37a-c** obsahují ve své molekule 1,4-dihydropyridin jako donor a kyanskupiny jako akceptory. Tyto sloučeniny, jak již bylo uvedeno výše, mají uplatnění v optoelektronice. Dále potom v biologii a medicíně jako možné protirakovinné agens.

Zahříváním 4-aminopyridinu **35** v acetonitrilu na 80 °C vznikají *N*-substituované aminopyridinové soli **36a-c**. Následnou reakcí s derivátem malonitrilu vznikají azamerocyaninová barviva **37a-c** (*Schéma 14*). Substituenty a výtěžky reakcí jsou popsány v *Tabulce 2*.[21]



35 **36a-c** **37a-c**

Schéma 14: Dvoukroková syntéza sloučenin **37a-c**

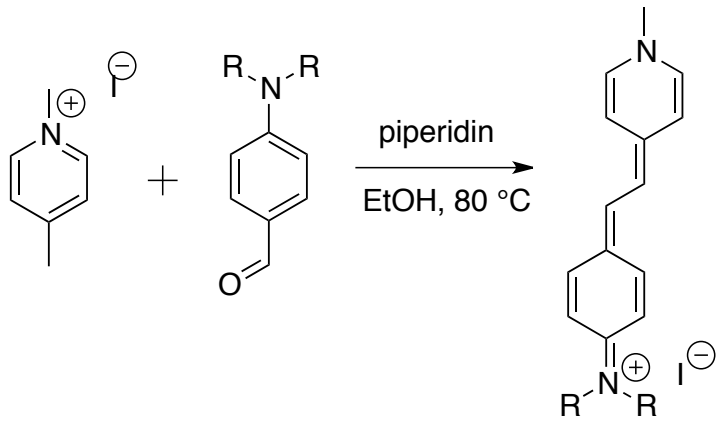
Tabulka 2: Substituenty a výtěžky sloučenin **37a-c**

Sloučenina	R	Výtěžek (%)
37a	Me	78
37b	Bu	70
37c	*n*-Hex	67

1.4.7. Syntéza molekul na bázi DAMPI

Zeolity jsou krystalické materiály s mikroporézní strukturou, které lze využít k sorpci organických materiálů. Díky své pórovitosti pak mají široké využití jako heterogenní katalyzátory. Podle použité organické látky pak mohou mít i fluorescenční vlastnosti.

Zde popsané sloučeniny **40a-c** jsou syntetizovány na bázi *trans*-4-(4-diethylamino)-styryl)-*N*-methylpyridinium jodidu (DAMPI). Reakcí *N*-methylpicolinium jodidu **38** s *N,N*-dialkylaminobenzaldehydem **39** vznikají sloučeniny **40a-c** (*Schéma 15*). Substituenty a výtěžky reakcí jsou popsány v *Tabulce 3*.[22]



38 **39a-c** **40a-c**

Schéma 15: Syntéza sloučenin **40a-c**

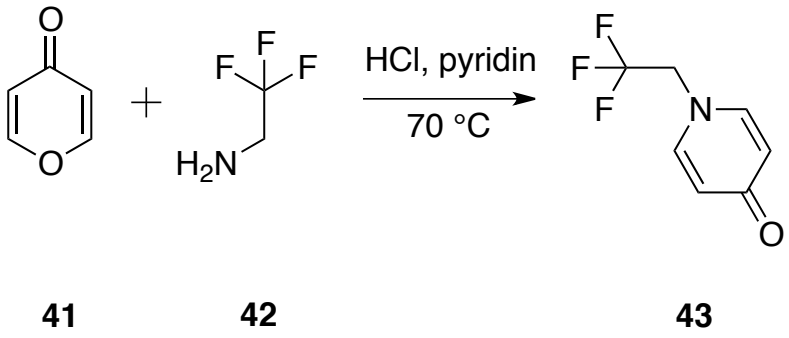
Tabulka 3: Substituenty a výtěžky sloučenin **40a-c**

Sloučenina	R	Výtěžek (%)
40a	methyl	95
40b	*iso*-propyl	100
40c	cyklohexyl	25

1.4.8. Syntéza cephalosporinu 43

Cephalosporiny jsou třída β-laktamových antibiotik. Jsou rezistentní na penicillinasu a představují jednu z nejdůležitějších tříd antibakteriálních látek.

Derivát cephalosporinu **43** byl připraven reakcí pyran-4-onu **41** rozpuštěného v pyridinu s 2,2,2-trifluoroethylaminem **42** (*Schéma 16*) ve výtěžku 62 %.[23]



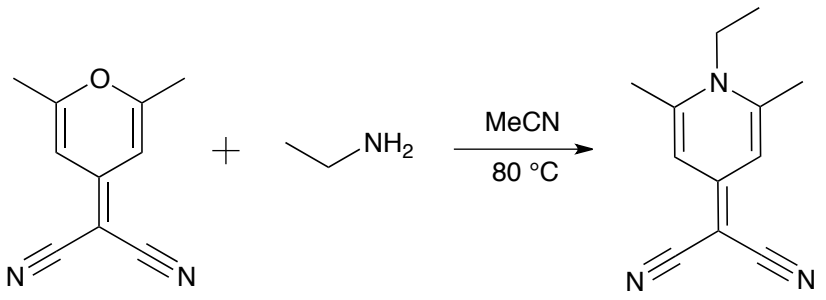
41 **42** **43**

Schéma 16: Syntéza cephalosporinu **43**

1.4.9. Syntéza 1,4-dihydropyridinu ze 4*H*-pyranu

Využitím specifických postupů a rozpouštědel se dají připravit deriváty 1,4-dihydropyridinu, které silně emitují fluorescenční záření. Využívají se jako biomarkery a fluorescenční senzory.

Reakcí 4-dikyanmethylen-2,6-dimethyl-4*H*-pyranu **44** s vodným roztokem ethylaminu vzniká sloučenina **45** (*Schéma 17*) ve výtěžku 81,6 %.[24]



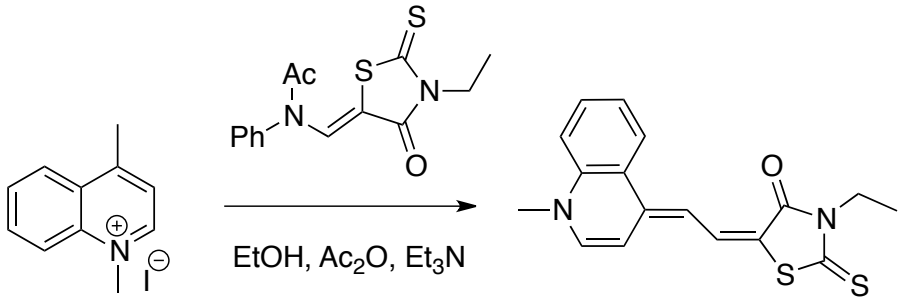
44 **45**

Schéma 17: Syntéza sloučeniny **45**

1.4.10. Syntéza cyaninového barviva se dvěma kondenzovanými jádry

Cyaninová/merocyaninová barviva byla v tomto textu zmíněna už víckrát. Jejich využití je především v NLO, medicíně a biologii. V současné době jsou tato barviva zkoumána pro využití ve fotodynamické léčbě rakoviny a jako diagnostické částice v potenciometrických senzorech. Další rozvíjející se využití je v analýze proteinů. Fluoreskující barviva označují proteiny a pomáhají tak určit jejich aktivitu a konformační změny.

Cyaninové barvivo **48** bylo připraveno reakcí sloučeniny **46** se sloučeninou **47** v prostředí ethanolu, acetanhydridu a triethylaminu ve výtěžku 91 % (*Schéma 18*).[25]



46 **47** **48**

Schéma 18: Syntéza cyaninového barviva **48**

1.4.11. Pd-katalyzovaná syntéza heterocyklů

Díky palladiovému katalyzátoru se tvoří na hydrazoniovém uhlíku dvě různé vazby C–C. Tyto reakce se nazývají autotandemové katalýzy. Nejprve probíhá formování alkenu cross-couplingovou reakcí a následuje cyklizace. Takto vznikají sloučeniny s kondenzovanými jádry.

Reakcí *N,N*-diarylanilinu **49** s aryl bromidem **50a-c** vznikají sloučeniny **51a-c** (*Schéma 19*). Substituenty a výtěžky reakcí jsou popsány v *Tabulce 4*.[26]

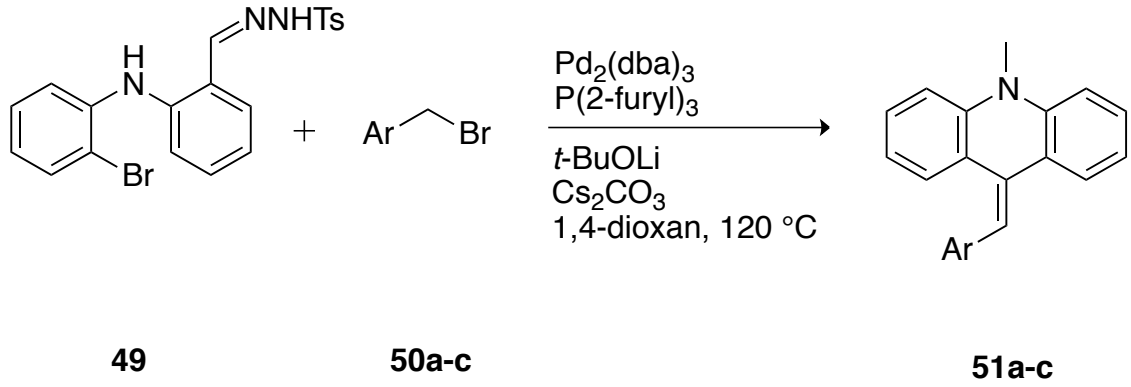


Schéma 19: Syntéza sloučenin **51a-c**

Tabulka 4: Substituenty a výtěžky sloučenin

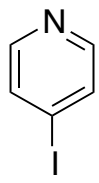
Sloučenina	Ar	Výtěžek (%)
51a	C_6H_5	90
51b	4-$CH_3C_6H_4$	93
51c	4-FC_6H_4	91

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1. Obecné metody

Rozpouštědla a činidla použitá při syntéze byla zakoupena od firem Aldrich, Fluka nebo Penta a byla použita bez dalšího čištění. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Cross-coupling reakce byly prováděny na vakuum-inertní lince ve Schlenkových baňkách. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO_2 60 F_{254} (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540. ^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena v $CDCl_3$ nebo CD_3OD při 25 °C na přístroji *Bruker AVANCE III* při frekvencích 400/100 MHz a *Bruker Ascend*^{TM} při frekvencích 500/125 MHz pro ^1H resp. ^{13}C spektra. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me_4Si. Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard ($CDCl_3$ – 7,25 a 77,23; CD_3OD – 3,31 a 49,15 ppm pro ^1H- resp. ^{13}C-NMR spektra). Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet) a m (multiplet). Hmotová spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent Technologies 6890N (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) opatřeného hmotovým detektorem Network MS detector 5973 (EI 70 eV, rozsah 33-550 Da). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru *LTQ Orbitrap XL* (Thermo Fisher Scientific) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů, v normálním hmotnostním rozsahu s rozlišením 100 000 při $m/z = 400$. Jako matrice byla použita 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

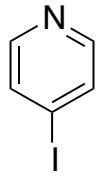
2.2. Příprava 4-jodpyridinu z 4-aminopyridinu



52

Ke směsi 4-aminopyridinu (6,006 g; 0,064 mol) v tetrafluoroborité kyselině (51 ml) vychlazené na –10°C byl za stálého míchání přisypán dusitan sodný (4,802 g; 0,07 mol). Směs byla míchána 30 min. Vyloučený produkt byl filtrován a pevná látka byla rychle přisypána do roztoku jodidu draselného (16,791 g; 0,101 mol) ve směsi aceton/voda (2:3). Hnědá sraženina byla odbarvena nasyceným roztokem thiosíranu sodného. Roztok byl neutralizován uhličitanem sodným. Surový produkt byl extrahován diethyletherem (3×120 ml), vodou (3×200 ml) a solankou (1×100 ml). Organická frakce byla vysušena síranem sodným, filtrována a odpařena. Produkt byl čištěn flash chromatografií R_f = 0,4 (SiO_2; $CHCl_3/Et_2O$; 3:1). Bylo získáno 4,8 g (37 %) béžovo-hnědé pevné sloučeniny **52**. B. t. = 99,2–100 °C (lit.[27] 98–100 °C); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,66-767 (m, 2H, Py), 8,24-8,26 (m, 2H, Py) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 105,61, 133,32, 150,42 ppm. HR-MALDI-MS (DHB) *m/z*: kalkulováno pro C_5H_5IN $[M+H]^+$: 205,94612, nalezeno: 205,94682.

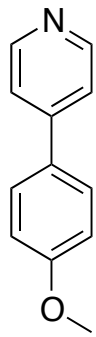
2.3. Příprava 4-jodpyridinu z 4-chlorpyridinu



52

Jodid sodný byl sušen ve vakuové pícce hodinu při 120 °C. Do autoklávu byl vsypán 4-chlorpyridin (5,053 g; 0,034 mol) a jodid sodný (15,005 g; 0,1 mol). Dále byl přidán acetonitril (30 ml). Směs byla zahřívána v olejové lázni 24 h při 110 °C. Surový produkt byl extrahován dichlormethanem (3×200 ml), 10% roztokem uhličitanu draselného (1×400 ml) a 5% roztokem hydrogensiřičitanu sodného (1×400 ml). Organická frakce byla vysušena síranem sodným, filtrována a odpařena. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií R_f = 0,4 (SiO_2; hexan/EtOAc/Et_3N; 100:10:1). Bylo získáno 2,159 g (31 %) béžovo-hnědé pevné sloučeniny **52**. B. t. = 100–101 °C (lit.[27] 100–102 °C). Ostatní analýzy jsou shodné s analýzami látky **52** připravené postupem 2.2.

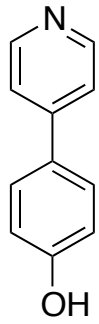
2.4. Příprava 4-(4-methoxyphenyl)pyridinu



53

Do vysekurované Schlenkovy baňky byla pod argonem vsypána pyridin-4-boronová kyselina (303 mg; 2,465 mmol), 4-jodanisol (616 mg; 2,632 mmol) a uhličitan sodný (261 mg; 2,462 mmol). Dále bylo přidáno rozpouštědlo dioxan/voda (4:1) (25 ml). Směs byla míchána a probublána argonem. Byl přidán katalyzátor $PdCl_2(PPh_3)_2$ (35 mg; 0,05 mmol). Reakce probíhala přes noc při 90 °C. Surový produkt byl ochlazen, odpařen a extrahován dichlormethanem (3×50 ml), vodou (3×50 ml) a solankou (1×100 ml). Organická frakce byla sušena síranem sodným a odpařena. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií, R_f = 0,4 (SiO_2; EtOAc/$CHCl_3$; 1:1). Bylo získáno 244 mg (54 %) světle žluté pevné sloučeniny **53**. B. t. = 95–96,1 °C (lit[28] 93–95 °C); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,86 (s, 3H, CH_3), 6,99-7,01 (m, 2H, Ph), 7,46-7,47 (m, 2H, Py), 7,58-7,60 (m, 2H, Ph), 8,60-8,61 (m, 2H, Py) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 55,61, 114,74, 121,28, 128,36, 130,54, 148,02, 150,37, 160,72 ppm. HR-MALDI-MS (DBH) *m/z*: kalkulováno pro $C_{12}H_{12}NO$ $[M+H]^+$: 186,09134, nalezeno: 186,09144.

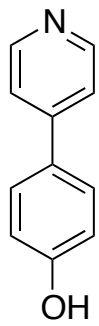
2.5. Příprava 4-(pyridin-4-yl)fenolu ze sloučeniny 53



54

Do autoklávu byl vsypán 4-(4-methoxyphenyl)pyridin (247 mg; 1,732 mmol) a byl přidán 48% roztok kyseliny bromovodíkové v kyselině octové (20 ml). Směs byla probublána argonem a zahřívána 2 h na 100 °C. Surový produkt byl neutralizován KOH a poté naředěn hydrogenuhličitanem sodným. Směs byla extrahována chloroformem (3×100 ml) a solankou (1×100 ml). Organická frakce byla sušena síranem sodným a odpařena. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií R_f = 0,4 (SiO_2; EtOAc/$CHCl_3$; 1:1). Bylo získáno 60 mg (23 %) žlutooranžové pevné sloučeniny **54**. B. t. = 239–241,5 °C (lit[29] 240–244 °C); ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ = 6,90-6,92 (m, 2H, Ph), 7,62-7,65 (m, 4H, Py+Ph), 8,48-8,49 (m, 2H, Py) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ = 117,22, 122,41, 129,49, 129,67, 150,42, 150,73, 160,53 ppm. HR-MALDI-MS (DHB): kalkulováno pro $C_{11}H_{10}NO$ $[M+H]^+$: 172,07569, nalezeno: 172,07564.

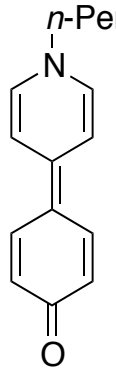
2.6. Příprava 4-(pyridin-4-yl)fenolu cross-coupling reakcí



54

Do vysekurované Schlenkovy baňky byl pod argonem vsypán pinakolester kyseliny 4-hydroxyfenylboronové (303 mg; 1,377 mmol), 4-jodpyridin (307 mg; 1,5 mmol) a uhličitan sodný (320 mg; 3,02 mmol). Dále bylo přidáno rozpouštědlo dioxan/voda (4:1) (20 ml). Směs byla míchána a probublávána argonem. Byl přidán katalyzátor $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20 mg; 0,028 mmol). Reakce probíhala přes noc při 90 °C. Surová směs byla extrahována ethyl acetátem (3×50 ml), hydrogenuhličitanem sodným (3×50 ml) a solankou (1×100 ml). Organická frakce byla sušena síranem sodným a odpařena. Produkt byl rozpuštěn v acetonu a odpařen na silikagel a čištěn sloupcovou chromatografií $R_f^1 = 0{,}4$; $R_f^2 = 0{,}5$ (SiO_2; nejprve EtOAc/$CHCl_3$; 1:1; poté EtOAc/MeOH; 2:1). Bylo získáno 185 mg (79 %) sloučeniny **54**. B. t. = 239–241,5 °C (lit[29] 240–244 °C). Ostatní analýzy jsou shodné s analýzami látky **54** připravené postupem 2.5.

2.7. Příprava 4-(1,1-dipentylpyridinium-4(1*H*)-yliden) cyklohexa-2,5-dienonu



55

Do vysekurované Schlenkovy baňky byl pod argonem vsypán 4-(pyridin-4-yl)fenol (112 mg; 0,654 mmol), 1-jodpentan (94µl, 0,72 mmol) a uhličitan draselný (91 mg; 0,658 mmol). Dále byl přidán acetonitril (20 ml). Směs byla zahřívána 48 h na 80 °C. Surová směs byla extrahována dichlormethanem (3×50 ml), hydrogenuhličitanem sodným (3×50 ml) a solankou (1×100 ml). Organická frakce byla sušena síranem sodným a odpařena. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií $R_f^1 = 0{,}3$; $R_f^2 = 0{,}5$ (SiO_2; nejprve EtOAc/$CHCl_3$; 1:1; poté $CHCl_3$/MeOH; 5:1). Produkt **55** byl získán v nedělitelné směsi s jeho pyridiniovou solí. HR-MALDI-MS (DHB) *m/z*: kalkulováno pro $C_{16}H_{20}NO$ $[M+H]^+$: 242,15394, nalezeno: 242,15400.

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

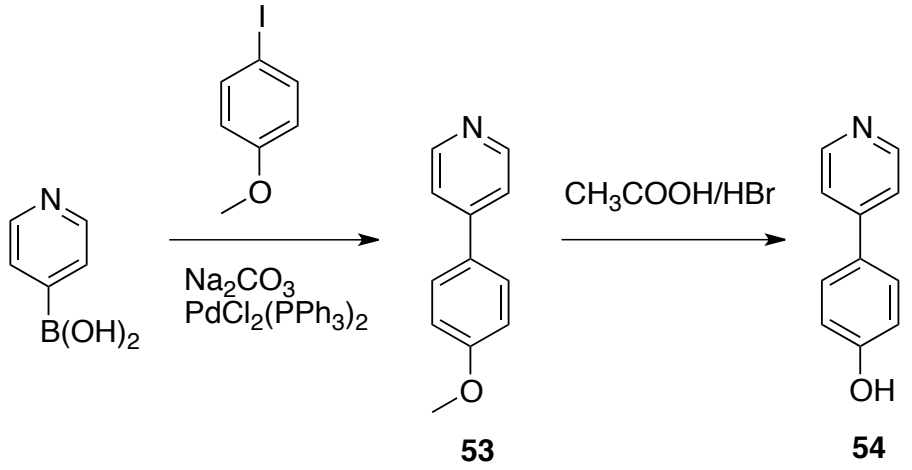
V experimentální části této práce je popsána příprava proaromatického elektron donoru na bázi 1,4-dihydropyridinu. Výchozí látky pro přípravu tohoto derivátu byly připraveny pomocí dvou reakčních cest, kdy každá čítala dva reakční kroky a tyto postupy jsou diskutovány níže. Tato sloučenina je dále vhodná pro následné syntézy složitějších π-konjugovaných systémů. Celkově byly připraveny 4 látky, kdy některé byly připraveny více postupy.

3.1. Syntéza cílových sloučenin

3.1.1. První reakční cesta

První reakční cestu vedoucí k 4-(pyridin-4-yl)fenolu **54** popisuje *Schéma 20*. Výchozím krokem byla reakce pyridin-4-boronové kyseliny se 4-jodanisolem za vzniku sloučeniny **53**. Touto reakcí byl získán produkt ve výtěžku 54 %.

Následná reakce sloučeniny **53** spočívala v odstranění methylové skupiny za vzniku -OH skupiny u sloučeniny **54**. Reakce probíhala pouze 2 h, byla ale náročná na dodržení lehce bazického pH při zpracování surového produktu. Navíc podle dalších analýz bylo zjištěno, že v surovém produktu bylo přítomno 12 % výchozí látky. Výtěžek reakce byl pouze 23 % což, jak se později ukázalo, bylo způsobeno nevhodnou volbou rozpouštědla pro extrakci. Produkt i výchozí látka byly izolovány sloupcovou chromatografií a výchozí látka byla znovu nasazena do reakce pro získání dalšího podílu látky **54**. Z důvodu složitějšího odstraňování methylové skupiny byla hledána možnost jiné reakční cesty vedoucí k látce **54**.



53 **54**

Schéma 20: První reakční cesta

3.1.2. Druhá reakční cesta

Druhou reakční cestu popisuje *Schéma 21*. Výchozím krokem byla příprava 4-jodpyridinu **52**. Tato látka byla připravena dvěma způsoby.

První způsob přípravy vycházel ze 4-aminopyridnu. Reakce probíhala při -10 °C, což vyžadovalo chlazení prosolenou ledovou tříští a neustálou kontrolu teploty. U následné extrakce reakční směsi Et_2O bylo také nutné pracovat za studena, protože u této látky dochází snadno k rozkladu za vyšší teploty. Při čištění a odpařování výsledného produktu bylo nutné pracovat velmi rychle. Sloučenina **52** je málo stabilní, proto se poměrně rychle rozkládala a vlivem uvolněného jodu zčernala. Tento způsob přípravy se podařilo dotáhnout do konce až na třetí pokus.

Druhý způsob přípravy 4-jodpyridinu byl ze 4-chlorpyridinu. Reakce byla nasazena a následující den byla zpracována. Extrakce dichlormethanem se ukázala jako velmi nesnadná. V dělicí baňce vznikla černá viskozní suspenze, kde nebylo možné najít rozhraní mezi fázemi. Až po přidání dalšího podílu dichlormethanu a destilované vody se kapaliny oddělily a bylo možné oddělit organickou frakci. Při čištění produktu již byly známy problémy s nestabilitou sloučeniny **52** z předchozího způsobu přípravy, proto izolace proběhla rychle a bez rozkladu produktu. Výtěžky prvního a druhého způsobu přípravy byly obdobné a pohybovaly se v rozmezí 31 – 37 %.

Následnou reakcí 4-jodpyridinu s pinakolesterem kyseliny 4-hydroxyfenylboronové vznikla sloučenina **54**. Reakce opět probíhala přes noc. Nejprve byla vyzkoušena extrakce dichlormethanem jako při první reakční cestě.

V rámci NMR analýzy však bylo pozorováno špatné rozpouštění vzorku v $CDCl_3$ a z tohoto důvodu bylo vyzkoušena rozpustnost v methanolu. Rozpustnost v methanolu se ukázala jako vysoká. To vedlo nejen k naměření reprezentativního spektra v deuterované rozpouštědle, ale i k myšlence použití polárního rozpouštědla při extrakci. Proto byl pro extrakci použit ethyl acetát, s jehož použitím se povedlo zvýšit výtěžek z cca 30 % na 79 %. Při čištění surového produktu navíc bylo pozorováno pouze nepatrné množství nečistot, které bylo možno snadno izolovat pomocí sloupcové chromatografie a tím získat čistou sloučeninu **54**.

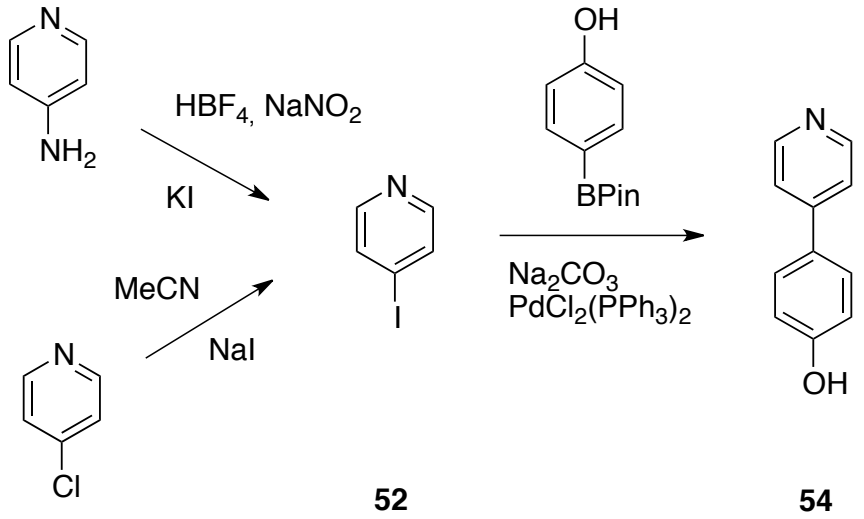
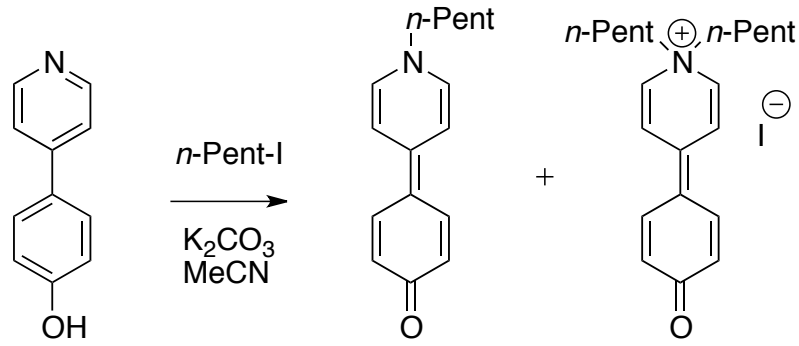


Schéma 21: Druhá reakční cesta

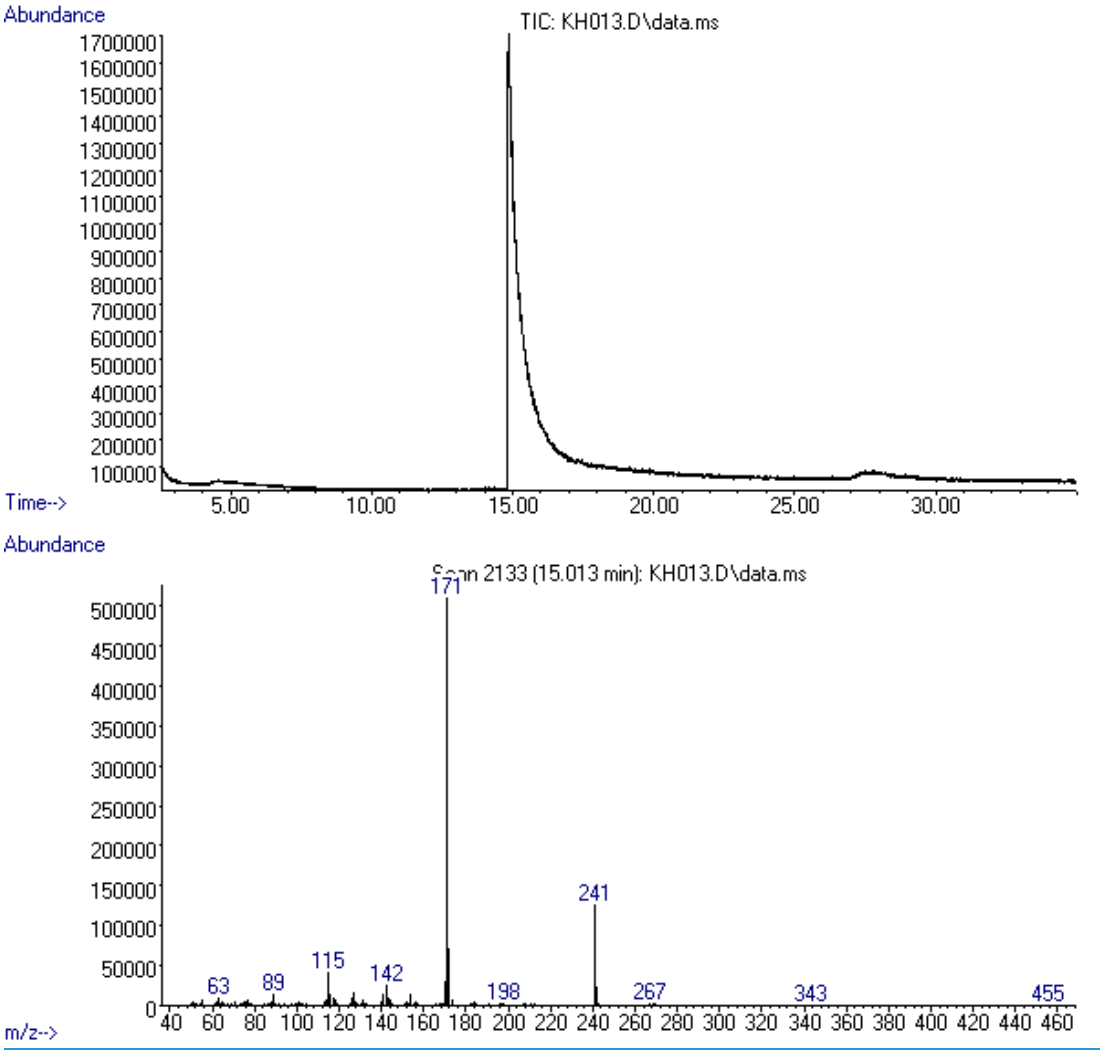
3.1.3. N-pentylace

Posledním reakčním krokem byla N-pentylace na dusíku 1,4-dihydropyridinu vedoucí ke sloučenině **55** (*Schéma 22*). Reakce byla časově náročná, probíhala více, než 48 h. Pro čištění surového produktu byly použity dvě různě polární mobilní fáze. Pro oddělení prvních nečistot byla použita méně polární směs EtOAc:$CHCl_3$ (1:1), ve které měl produkt menší retenční faktor R_f = 0,3. Po najímání první frakce z kolony obsahující produkt byla použita polárnější mobilní fáze $CHCl_3$:MeOH (5:1), ve které měl produkt větší retenční faktor R_f = 0,5. I přes toto urychlení bylo čištění látky **55** velmi náročné na čas. První analýzy pomocí GC/EI-MS potvrdily vznik sloučeniny **55** (*Obrázek 5*). Po analýze jedné z frakcí sloupcové chromatografie bylo touto metodikou potvrzeno izolování čisté látky **55** její nalezenou hmotou 241 Da v MS spektru.



54 **55** **56**

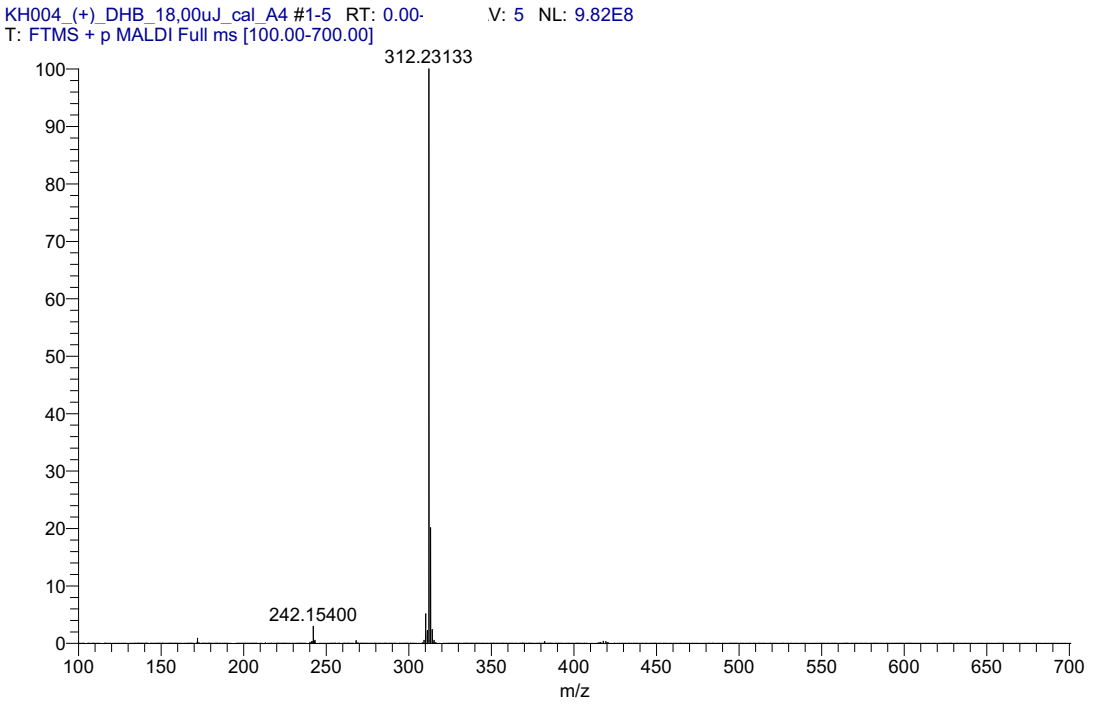
Schéma 22: N-pentylace sloučeniny **54**



Obrázek 5: GC (horní spektrum) a EI-MS (dolní spektrum) sloučeniny **55**

Pomocí NMR analýzy však byly sledovány dva sety signálů odpovídající pentylovému zbytku (*Příloha 10 a 11*). Druhý set signálů byl přisuzován

zbytkovému 1-jodpentanu a produkt byl nasazen do dvou následujících reakcí, které měly směřovat ke dvěma cílovým chromoforům s elektron donorním dihydropyridinem. Tyto látky se však nepodařilo v reakčních směsích nalézt. Pozdější HR-MALDI-MS analýza (*Obrázek 6*) umožnila vysvětlení jak nereaktivity látky **55**, tak i její vysokou zádrž na silikagelu při sloupcové chromatografii a dva sety signálů v NMR spektrech odpovídající látce **56**. Díky této analýze bylo potvrzeno, že dominantním produktem této reakce nebyl dihydropyridin **55**, ale dihydropyridinium jodid **56** s hmotou *m/z*: kalkulováno pro $C_{21}H_{30}NO$ $[M]^+$: 321,23219, nalezeno: 321,23133.



Obrázek 6: HR-MALDI-MS spektrum látky **55**

Přesto že při syntéze bylo postupováno přesně podle postupu uvedeného v článku (Ref. 30) a syntéza byla zkoušena v různých rozpouštědlech, nepodařilo se v dostatečné množství izolovat čistou látku **55**.

3.1.4. Srovnání obou reakčních cest k 4-(pyridin-4-yl)fenolu 54

U první reakční cesty by bylo také možné vycházet ze sloučeniny **52** následnou reakcí na 4-pyridylboronovou kyselinu. Potom by měla tato cesta pět

kroků a byla by velmi zdlouhavá. Tato látka je však komerčně dostupná a proto nebylo nutné tuto syntézu provádět.

Při přípravě sloučeniny **54** se ukázala lepší metoda z druhé reakční cesty. Přímá reakce sloučeniny **52** s pinakolesterem kyseliny 4-hydroxyfenylboronové proběhla bez komplikací a s vysokým výtěžkem. Nebylo zde nutné provádět málo účinné odstraňování methylové skupiny. Dále při této reakci téměř nedocházelo ke vzniku vedlejších produktů. Tím pádem bylo připraveno více sloučeniny **54** pro následnou syntézu.

Z pohledu ceny výchozích látek a všech reakčních komponent jsou obě reakční cesty srovnatelné.

V konečném důsledku se dá tvrdit, že je druhá reakční cesta pro přípravu sloučeniny **54** vhodnější.

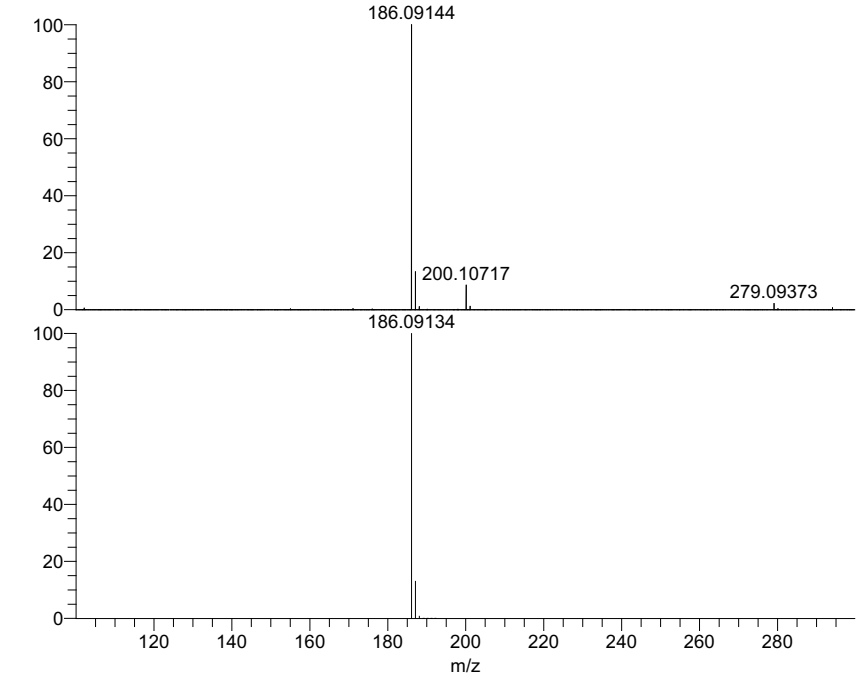
3.2. Strukturní analýza

Potvrzení struktury a čistoty cílových sloučenin **52**, **53**, **54**, **55** a **56** bylo provedeno pomocí tenkovrstvé chromatografie, ^{1}H a ^{13}C NMR spektroskopie, analýzy a HR-MALDI-MS analýzy. Výsledky analýz cílových sloučenin budou diskutovány níže a příslušná spektra jako výsledky jednotlivých analýz jsou přiložena v části *Přílohy*. Jako modelová sloučenina pro demonstraci struktury byla vybrána sloučenina **53**.

3.2.1. HR-MALDI-MS

HR-MALDI-MS spektra byla měřena na přístroji ThermoFisher s použitím iontové pasti Orbitrap pracujícím v režimu s vysokým rozlišením. Jako matrix byla použita dihydroxybenzoová kyselina (DHB). Na *Obrázku 7* je přiloženo HR-MALDI-MS spektrum 4-(4-methoxyfenyl)pyridinu **53**, kdy v horní polovině je spektrum naměřené a v dolní je spektrum simulované pomocí programu Excalibur. Při porovnání spekter je viditelná shoda změřeného dominantního píku, který odpovídá aduktu $[M+H]^{+}$, tedy látce **53** obohacené o vodík s m/z hodnotou 186,09144 Da. Adukt s vodíkem vznikl s největší pravděpodobností díky použité matrici, která obsahuje kyselou karboxylovou funkční skupinu a tím došlo k naprotonování látky **53**. Kalkulovaná (simulovaná) hodnota pak odpovídá 186,09134 Da. Rozdíl mezi kalkulovanou a experimentálně zjištěnou hodnotou je

pak 0,54 ppm a s tolerancí 2 ppm určenou pro danou metodiku tak lze považovat látku **53** za potvrzenou.



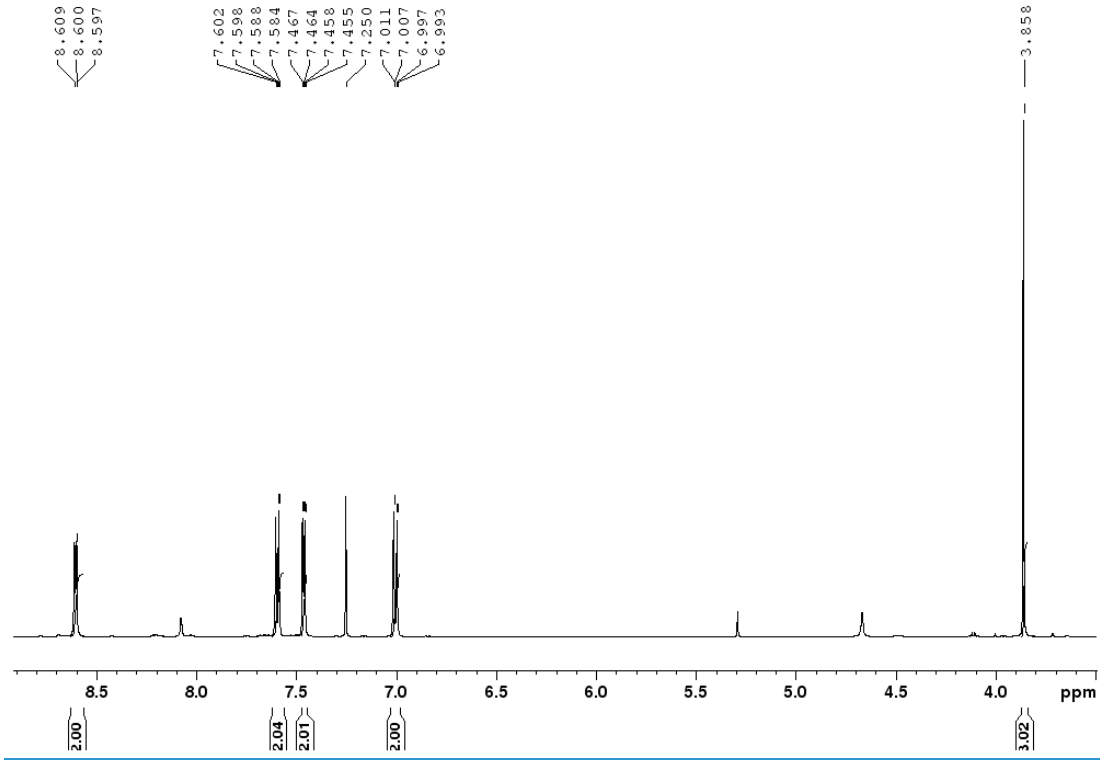
Obrázek 7: HR-MALDI-MS spektrum látky **53**

3.2.2. NMR

^{1}H a ^{13}C NMR spektra byla měřena v $CDCl_3$ při 25 °C na přístroji *Bruker Ascend*^{TM} při frekvencích 500/125 MHz pro ^{1}H resp. ^{13}C spektra.

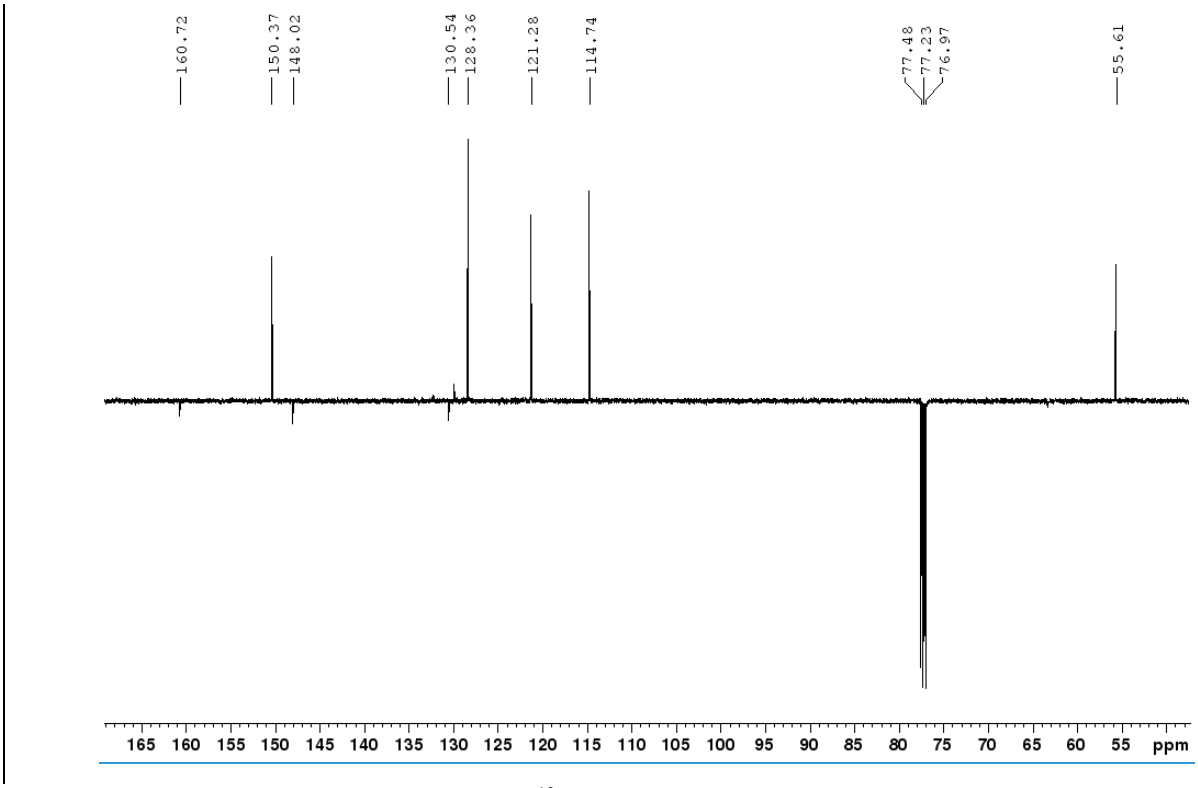
V ^{1}H NMR spektru 4-(4-methoxyfenyl)pyridinu **53** (*Obrázek 8)* můžeme vidět pět signálů plus signál s hodnotou 7,25 ppm odpovídající deuterovanému rozpouštědlu $CDCl_3$. Dále je v oblasti 3,86 ppm patrný singlet odpovídající třem vodíkům na methylu methoxy skupiny. Vyšší posun je způsoben navázáním methylu právě na kyslík. Ostatní signály se nacházejí v oblasti typické pro vodíky vázané na aromatické kruhy. Zde se nachází zbývající čtyři signály – multiplety. Vzhledem k tomu že se jedná o systémy vyššího řádu, není v tomto případě správné uvádět interakční konstanty. Přesto lze ale jejich vypočtením přisoudit signály vodíkům na jednotlivých kruzích. Multiplety v oblastech 6,99 – 7,01 a 7,58 – 7,60 ppm odpovídají dvěma dvojicím vodíků na benzenovém jádře. Multiplety v oblastech 7,46 – 7,47 a 8,60 – 8,61 ppm pak odpovídají dvěma dvojicím vodíků pyridinového

kruhu. Počet, posuny a tvar signálů tak potvrzují, že se jedná o 4-(4-methoxyfenyl)pyridin **53**.



Obrázek 8: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny **53**

^{13}C NMR spektrum 4-(4-methoxyfenyl)pyridinu **53** (*Obrázek 9*) bylo měřeno metodikou APT (atteched proton test), která nám umožní rozlišit primární/terciární a sekundární/kvarterní typy uhlíků podle umístění jejich signálů. Jsou-li signály ve stejném směru od osy jako signál rozpouštědla ($CDCl_3$ 77,23 ppm, ve spektru jako triplet) jedná se o sekundární/kvarterní typy uhlíků, v opačném směru pak o primární a terciární. Spektrum 4-(4-methoxyfenyl)pyridinu **53** obsahuje v alifatické oblasti jeden signál s posunem 55,61 ppm, který odpovídá uhlíku methylu u methoxy skupiny. V oblasti mezi 114,74 až 160,72 ppm je pak dalších 7 signálů, z nichž čtyři (114,74, 121,28, 128,36, 150,37 ppm) směřují na opačnou stranu než signál $CDCl_3$ a jedná se o uhlíky CH skupin benzenu a pyridinu. Na stejnou stranu jako $CDCl_3$ pak směřují tři signály (130,54, 148,02, 160,72 ppm), odpovídající dvěma kvarterním uhlíkům benzenového jádra a jednomu kvartérnímu uhlíku pyridinového kruhu. Počet, pozice a typy signálů tak opět potvrzují, že se jedná o 4-(4-methoxyfenyl)pyridinu **53**.



Obrázek 9: ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny **53**

ZÁVĚR

Byla provedena literární rešerše zabývající se problematikou proaromatických elektron donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu. Nejprve byly popsány obecné vlastnosti push-pull sytémů. Dále byly uvedeny syntézy proaromatických elektron donorů na bázi thiofenu a 2*H*- a 4*H*-pyranu. Největší část byla věnována syntéze proaromatických elektron donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu. Tyto sloučeniny jsou nejčastěji využívány jako chromofory v nelineární optice.

Cílem experimentální části byla příprava proaromatického derivátu 1,4-dihydropyridinu **55**. K syntéze bylo využito více možností přípravy s ohledem na optimalizaci reakční cesty. První reakční cestou byla připravena sloučenina **54** ve dvou reakčních krocích. Druhou reakční cestou byla připravena sloučenina **54** také ve dvou reakčních krocích, ale v lepším celkovém výtěžku, přičemž sloučenina **52** byla připravena dvěma způsoby. Celkově byly připraveny 4 meziprodukty na cestě k přípravě sloučeniny **55**. 1,4-Dihydropyridin **55** se však podle známého postupu nepodařilo připravit v dostatečném množství a čistotě vhodné pro následné syntézy. V této bakalářské práci byl potvrzen jako dominantní produkt reakce popsané v literatuře vznik dihydropyridinia **56** namísto 1,4-dihydropyridinu **55**.

Struktura a čistota všech sloučenin **52–56** byla ověřena pomocí TLC, bodů tání, ^{1}H a ^{13}C NMR a HR-MALDI-MS spekter.

.

LITERATURA

1. Fecková, M., *Polarizace push-pull systémů pentafluorsulfanylovou skupinou.* Pardubice, **2017**, Diplomová práce, Univerzita Pardubice

2. Klikar, M., Solanke, P., Tydlitát, J., & Bureš, F.: *Chem. Rec.*, **2016**, *16,* 4, 1886-1905

3. Bureš, F.: *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 58826-58851

4. Bureš, F.: *Chem. listy*, **2013**, *107*, 834-842

5. Holubová, J., *Proaromatické elektron donory.* Pardubice, **2016**, Bakalářská práce, Univerzita Pardubice

6. Kozmík, V.: *Organická chemie II* [online], 9-10. Dostupné z: https://uoch.vscht.cz/files/uzel/0006592/Heterocyklicke_slouceniny.pdf?redirected

7. *Organická chemie, II. část*; Macháček, V.; Panchartek, J.; Pytela, O.; Univerzita Pardubice, Pardubice, **2005**

8. Gontier, E., Bellec, N., Brignou, P., Gohier, A., Guerro, M., Roisnel, T., Lorcy, D.: *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 10, 2386-2389

9. Andreu, R., Cerdán, M. A., Franco, S., Garín, J., Marco, A. B., Orduna, J., Palomas, D., Villacampa, B., Alicante, R., Allain, M.: *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 21, 4963-4966

10. Blinokhvatoc, A. F., Markovtseva, O. V., Nikolaeva, M. N.: *Chem. Heterocycl. Comp.*, **1992**, *3*, 266-268

11. Marco, A. B., Mayorga Burrezo, P., Mosteo, L., Franco, S., Garin, J., Orduna, J., Diosdado, B., Villacampa, B., Lopéz, J. T.: *RSC Adv.*, **2014**, 1-30

12. Achelle, S., Kahlal, S., Saillard, J.-Y., Cabon, N., Caro, B., Guen, F. R.: *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 2804-2815

13. Wojcik, L., Michaud, F., Gauthier, S., Cabon, N., Le Poul, P., Gloaguen, F., Le Poul, N.: *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 12395-12405

14. Swarnalatha, G., Prasanthi, G., Sirisha, N., Madhusudhana Chetty, C.: *Int. J. ChemTech Res.*, **2011**, *3*, 75-89

15. Šipula, J.: *Blokátory kalciových kanálů v léčbě hypertenze* [online], **2009**. Dostupné z: https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/09/07.pdf

16. Hantzsch, A.: *Br. Dtsch. Chem. Ges.*, **1881**, *14,* 1637-1638

17. Bayer Ag; EPO124742 A2, **1984**

18. Kolev, T., Koleva, B. B.,, Stoyanov, S., Spiteller, M., Petkov, I.: *Spectrochimica Acta Parta A*, **2008**, *70*, 1087-1096

19. Kay, A. J., Woolhouse, D., Zhao, Y., Clays, K.: *J. Mater. Chem.*, **2004**, *14*, 1321-1330

20. Deligeorgiev, T., Kaloyanova, S., Vasilev, A.: *Dyes Pigm.*, **2011**, *90*, 170-176

21. Borisova, I. A., Zubarev, A. A., Rodinovskaya, L. A., Shestopalov, A. M.: *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2018**, *67*, 1, 168-171

22. Hendriks, F. C., Valencia, D., Bruijnincx, P. C. A., Weckhuysen, B. M.: *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2017**, *19*, 1857-1867

23. Kaisha, M. S., Ltd.: US4785090 A, **1988**

24. Xiaobo, H., Huayue, W., Jiuxi, Ch., Miaochang, L., Hui, L., Wenxia, G.: CN104356055 B, **2016**

25. Gao, D., Li, G., Guan, L., Zhang, X., Wang, L. Y.: *Dyes Pigm.*, **2016**, *129*, 163-173

26. Paraja, M., Valdés, C.: *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2034-2037

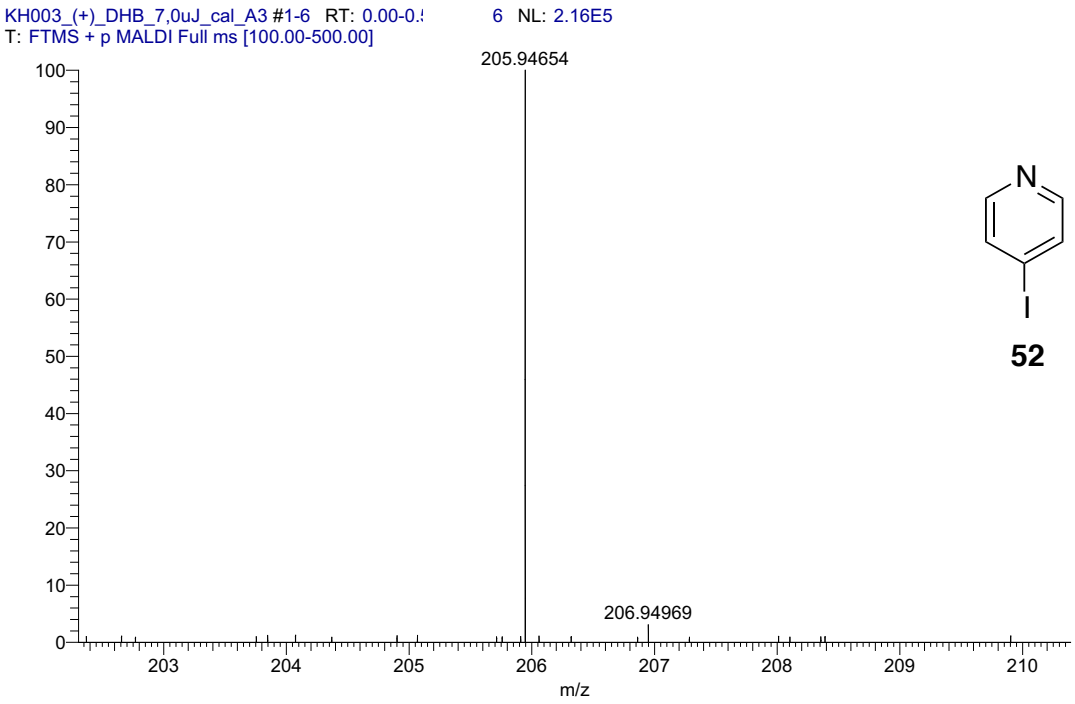
27. Bissember, A. C., Banwell, M. G.: *J. Org. Chem*, **2009**, *74*, 13, 4893-4895

28. Faregi-Alamdari, R., Golestanzadeh, M, Bagheri, O.: *Applied Organometallic Chemistry*, **2017**, *31*, 9

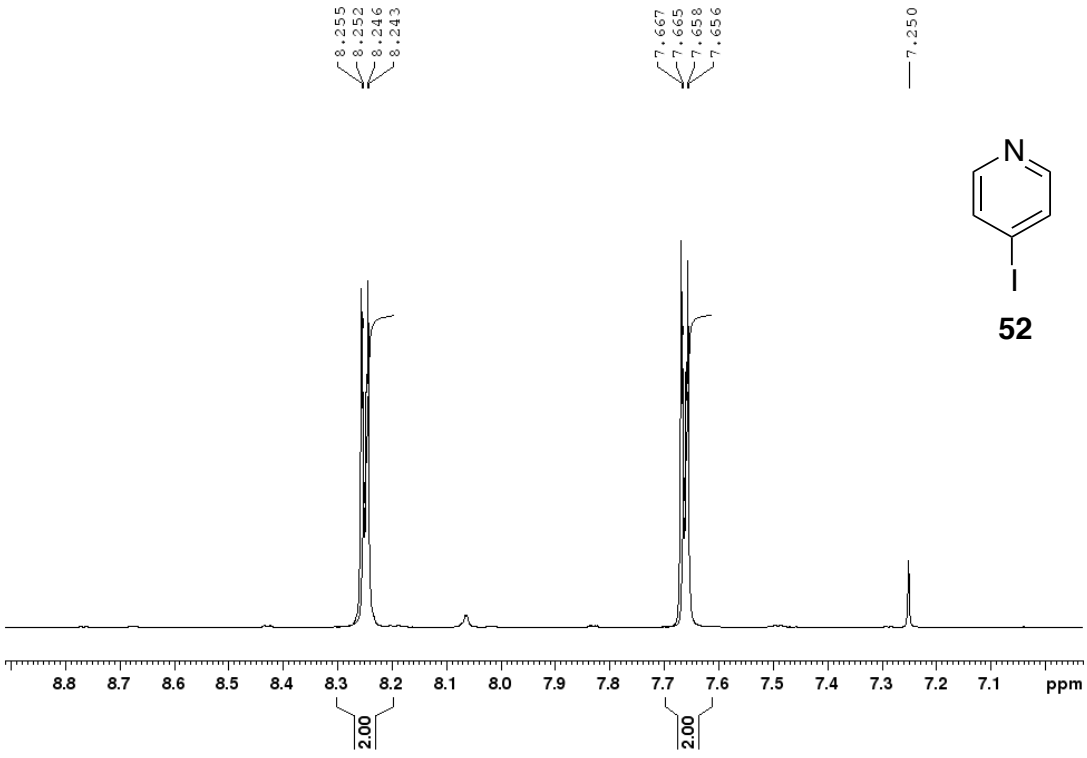
29. Singh, L.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, *28*, 4, 933-937

30. Yang, Q.-Y., Lehn, J.-M.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4572-4577

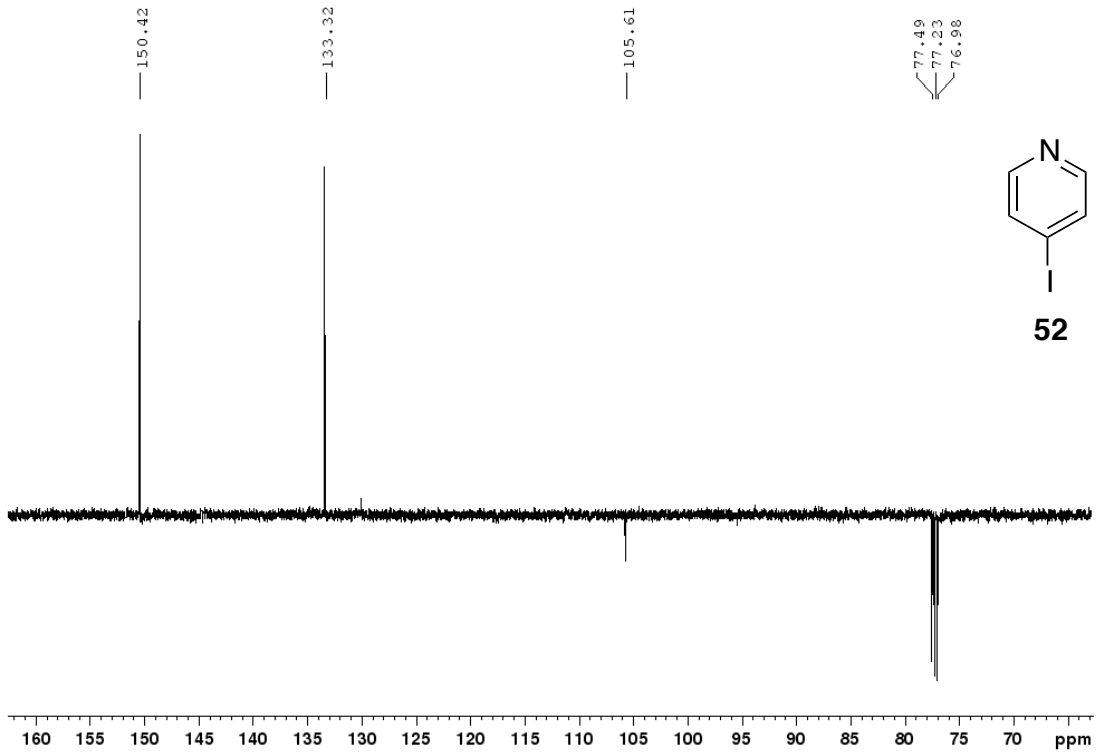
PŘÍLOHY



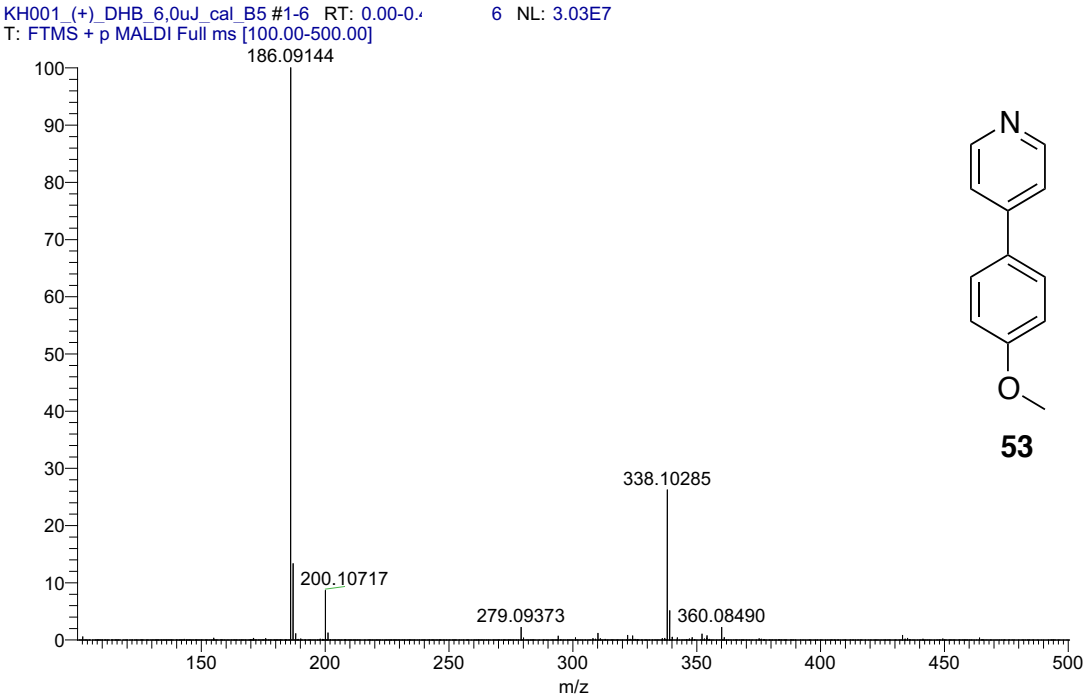
Příloha 1: HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny **52**



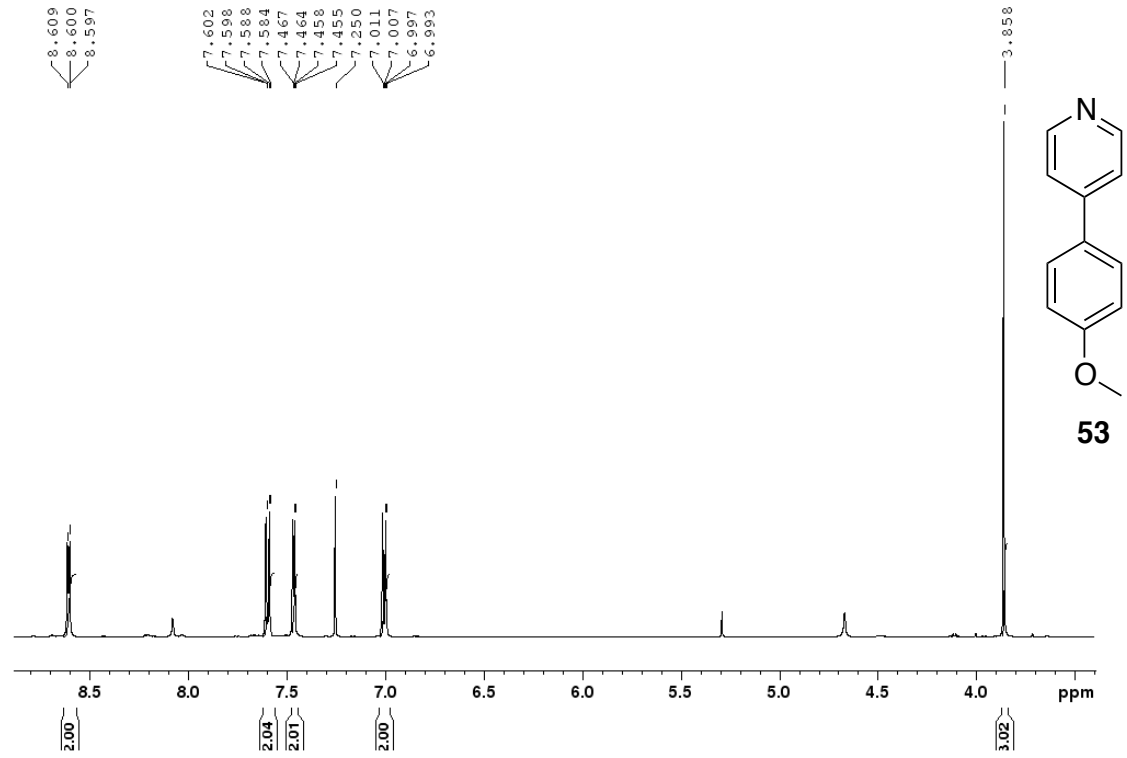
Příloha 2: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny **52** (500 MHz, $CDCl_3$)



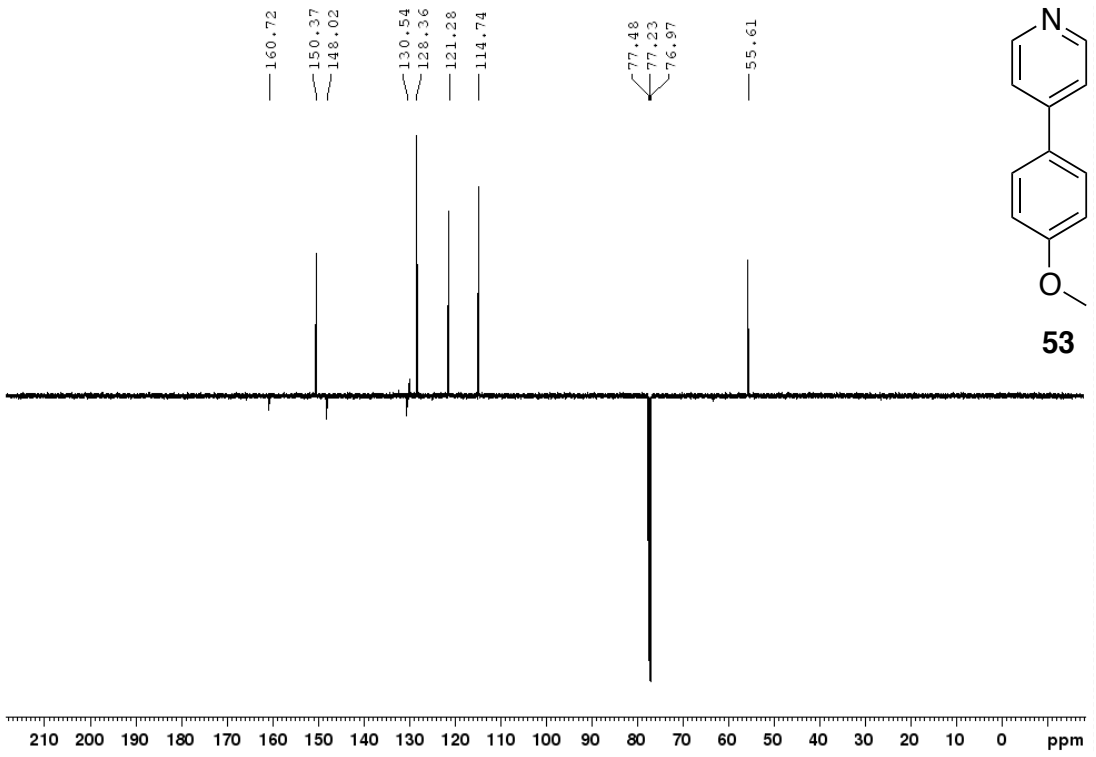
Příloha 3: ^{13}C NMR ATP spektrum sloučeniny **52** (125 MHz, $CDCl_3$)



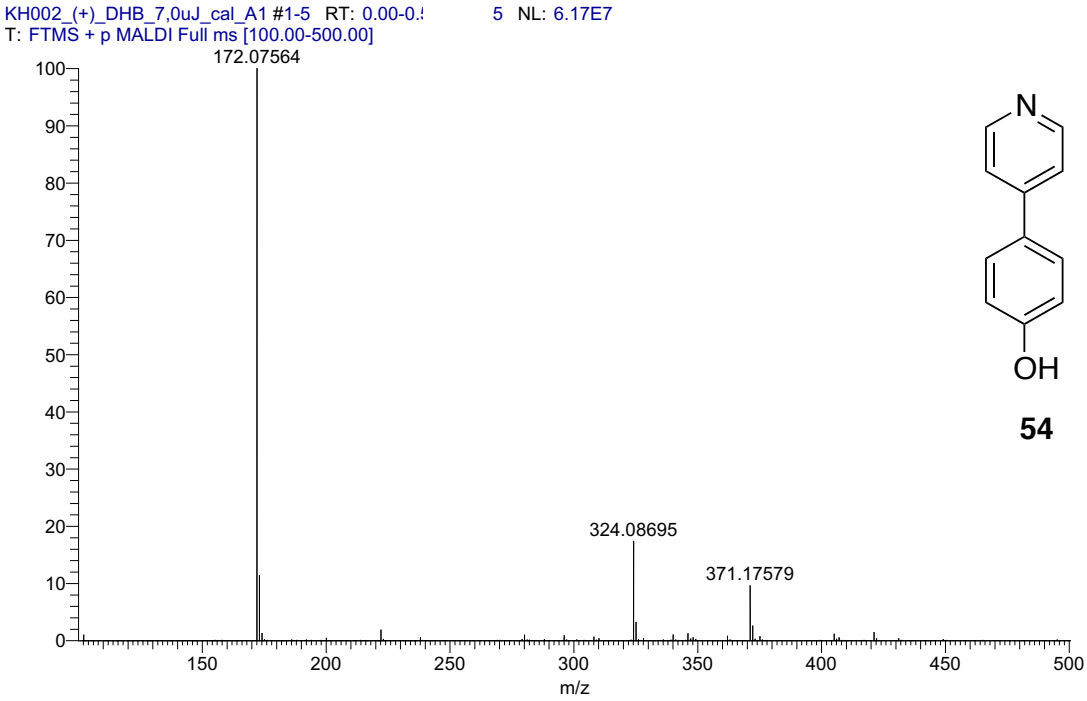
Příloha 4: HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny **53**



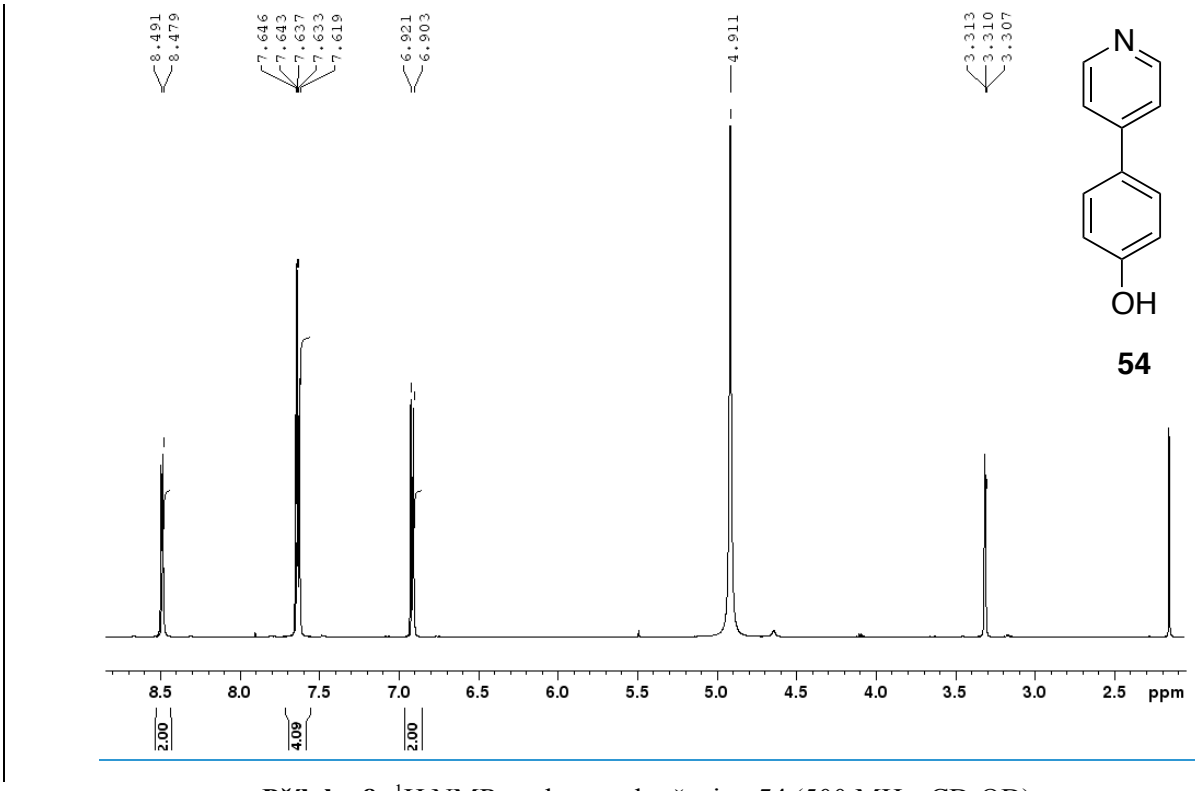
Příloha 5: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny **53** (500 MHz, $CDCl_3$)



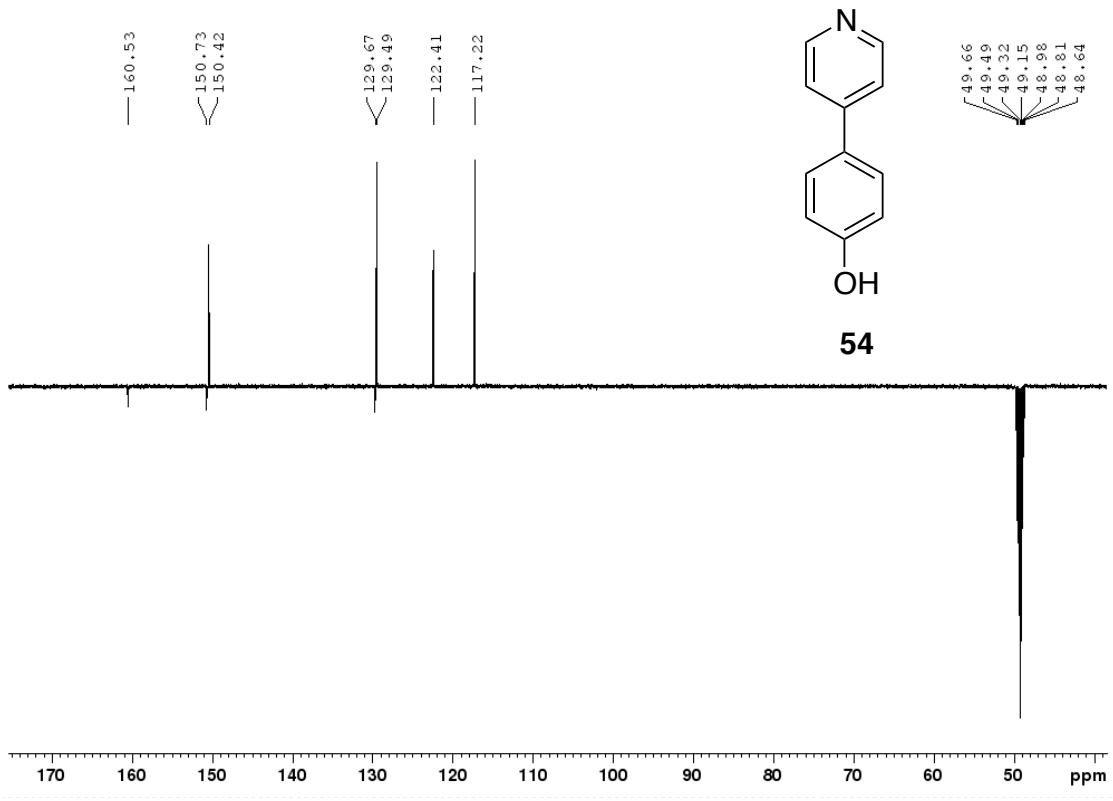
Příloha 6: ^{13}C NMR APT spektrum sloučeniny **53** (125 MHz, $CDCl_3$)



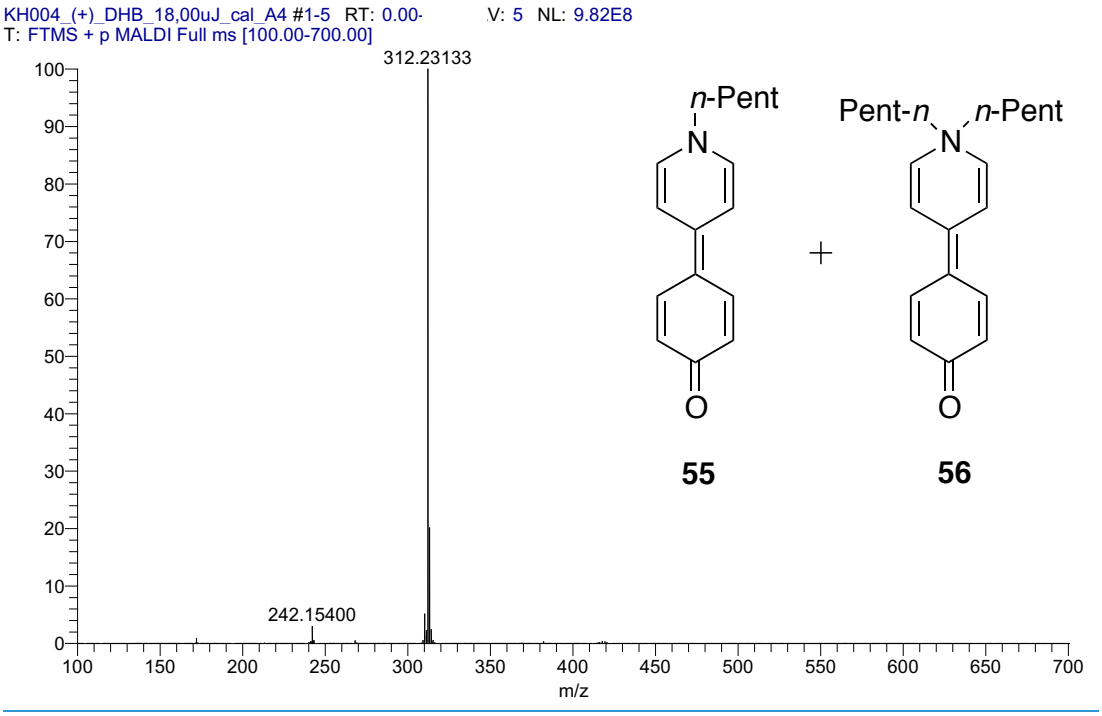
Příloha 7: HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny **54**



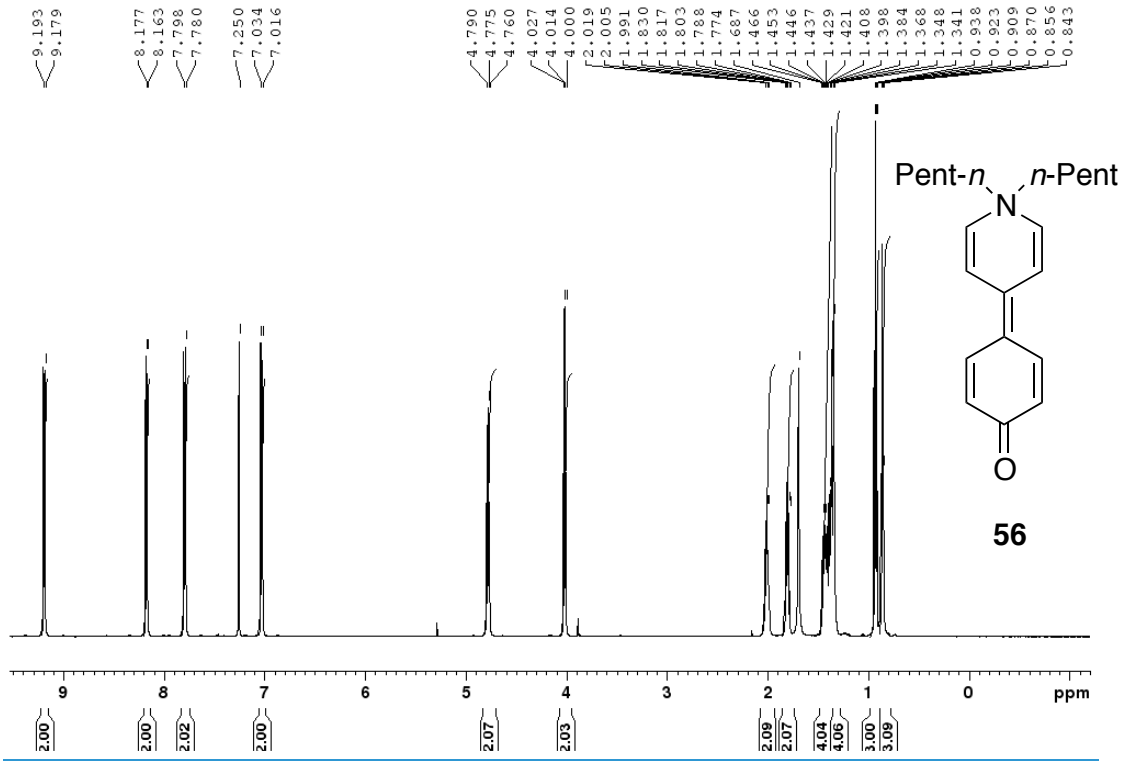
Příloha 8: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny **54** (500 MHz, CD_3OD)



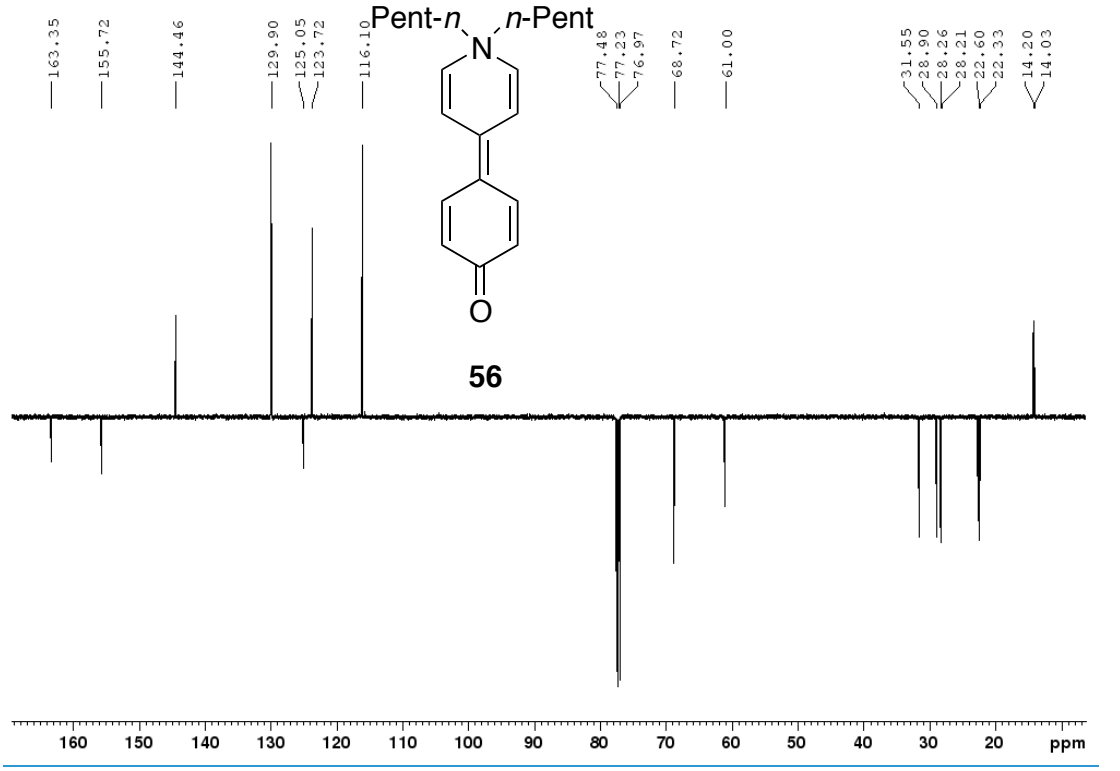
Příloha 9: ^{13}C NMR APT spektrum sloučeniny **54** (125 MHz, CD_3OD)



Příloha 10: HR-MALDI-MS spektrum směsi sloučenin **55** a **56**



Příloha 11: ^{1}H NMR spektrum sloučeniny **56** (500 MHz, $CDCl_3$)



Příloha 12: ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny **56** (125 MHz, $CDCl_3$)

ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	Proaromatické elektorn donory na bázi 1,4-dihydropyridinu
Autor práce	Kristýna Holíková
Obor	Hodnocení a analýza potravin
Rok obhajoby	2018
Vedoucí práce	Ing. Jiří Tydlitát, Ph.D.
Anotace	Byla provedena literární rešerše zabývající se problematikou proaromatických elektron donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu. Nejprve byly popsány obecné vlastnosti push-pull sytémů. Dále byly uvedeny syntézy proaromatických elektron donorů na bázi thiofenu, 2*H*- a 4*H*-pyranu. Největší část byla věnována syntéze proaromatických elektron donorů na bázi 1,4-dihydropyridinu, které mohou být použity jako součást push-pull molekul. V experimentální části byla studována syntéza proaromatického elektron donorního derivátu 1,4-dihydropyridinu, konkrétně 4-(1-pentylpyridin-4(1*H*)-yliden)cyklohexa-2,5-dienononu. K syntéze bylo využito více možností přípravy s ohledem na optimalizaci reakční cesty. Struktura a čistota všech sloučenin byla ověřena pomocí TLC, bodů tání, NMR a HR-MALDI-MS spekter.
Klíčová slova	1,4-dihydropyridin, proaromatický elektron donor, chromofor, Knoevenagelova kondenzace, Wittigova reakce