

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie

Syntéza a fluorescenční vlastnosti 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazolů.

Vladimír Finger

Diplomová práce

2019

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology
Institute of Organic Chemistry and Technology

Synthesis and fluorescence properties of 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazoles

Vladimír Finger

Diploma thesis

2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Vladimír Finger**
Osobní číslo: **C17492**
Studijní program: **N1407 Chemie**
Studijní obor: **Organická chemie**
Název tématu: **Syntéza a fluorescenční vlastnosti
2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazolů**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte literární rešerši týkající se přípravy a vlastností 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazolů.
2. Připravte alespoň čtyři 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazoly a čtyři jim odpovídající 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoly a proveďte jejich charakterizaci spektrálními metodami resp. elementární analýzou.
3. Provéřte fluorescenční vlastnosti připravených sloučenin a tam, kde to bude možné, změřte absorpční/emisní spektra a kvantové výtěžky fluorescence.
4. Získané experimentální výsledky diskutujte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Jiří Váňa, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2019**

Termín odevzdání diplomové práce: **10. května 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen 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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 9.5. 2019

Vladimír Finger

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli Ing. Jiřímu Váňovi, Ph.D. a prof. Jiřímu Hanuskovi, Ph.D., že si vždy našli čas pro změření NMR spekter a pro jakoukoliv diskusi při řešení aktuálních problémů týkajících se této práce. Dále bych rád poděkoval všem pracovníkům Ústavu organické chemie a technologie, kteří mi po dobu mého navazujícího studia předali celou řadu praktických i teoretických rad. Ing. Oldřichu Machalickému, Dr. děkuji, že si vždy na mě našel čas, aby mě mohl zasvětit do problematiky týkající se fluorescence a jejího měření. Ing. Janu Bartáčkovi a Ing. Gábině Novákové děkuji za příjemnější zvládnutí každodenní laboratorní rutiny.

Své životní lásce Tereze Dytrychové děkuji za trpělivost, podporu a také za to, že mě po dobu sepsání této diplomové práce oprostila od většiny domácích prací.

Děkuji své rodině, že mě podporovala po celou dobu mého studia.

ANOTACE

Tato práce se zabývá syntézou a spektrálními vlastnostmi 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazolů (oxazolů, thiazolů). Pokus o syntézu 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolů z odpovídajících *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů jejich intramolekulární cyklizační reakcí se však ukázal jako úspěšný pouze pro dva deriváty (4-methylfenyl a 4-chlorfenyl). Proto byla připravena série stabilních 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolů. 2,5-Diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoly byly připraveny Hantzschovou kondenzační reakcí příslušných thioamidů s 2-brom-2-fenylacetyl kyselinou za bazické katalýzy v toluenu i tyto látky byly následně acetylovány. Všechny nově připravené sloučeniny byly charakterizovány za použití ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie, IČ a HRMS. U všech stabilních látek byla změřena absorpční i emisní spektra a ve většině případů byly vypočítány i kvantové výtěžky.

KLÍČOVÁ SLOVA

2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazol, 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazol, fluorescence, kvantový výtěžek, Schlenkova technika

ANNOTATION

This work deals with a synthesis of 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazoles. 2,5-Diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazoles were prepared by base-catalyzed intramolecular cyclization reaction from corresponding *N*-(2-bromo-2-phenylacetyl)benzamides with the use of Schlenk technique. 2,5-Diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoles were prepared by Hantzsch syntetic route using base catalyzed reaction of thioamides with 2-bromo-2-phenylacetyl acid in toluene. All prepared compounds were characterized by ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy, IR and HRMS. 2,5-Diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazoles and 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoles were tested for their fluorescence properties and fluorescence quantum yields were calculated in some cases.

KEY WORDS

2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazoles, 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoles, fluorescence, quantum yields, Schlenk's technique

Obsah

ÚVOD	12
1 TEORETICKÁ ČÁST	13
1.1 4-Hydroxy-1,3-oxazoly	13
1.2 Příprava 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolů	15
1.3 Příprava 4-alkoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolů	16
1.4 2,5-Diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoly	17
1.5 Příprava 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazolů	18
1.6 Tautomerie 4-hydroxy-1,3-thiazolů	20
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	21
2.1 Schlenkova technika	21
2.2 Výchozí látky a rozpouštědla	21
2.3 Charakterizační metody	21
2.4 Výpočetní metody	23
2.5 Syntéza 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazolů (1a-e)	23
2.6 Obecná příprava 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-thiazolů (2a-d)	25
2.7 2-Brom-2-fenylacetyl chlorid	26
2.8 Příprava substituovaných <i>N</i> -(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů (3a-d)	27
2.9 Obecná procedura pro přípravu 2,5-diaryl-1,3-oxazolů (4a-d)	29
2.10 Obecná příprava 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolů (5a-d)	30
3 VÝSLEDKY A DISKUSE	32
3.1 Zhodnocení syntézy připravených látek	32
3.2 Tautomerie připravených látek	33
3.3 Fluorescenční vlastnosti připravených látek	35
3.4 Kvantové výpočty	43
4 ZÁVĚR	48
5 ZDROJE	49

6	PŘÍLOHY	52
6.1	Charakterizace látek	52
6.2	Kinetická měření.....	82
6.3	Závislost λ_{\max} a λ_{em} na σ_p	83
6.4	Závislost kvantového výtěžku Φ na σ_p	85

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

Ac₂O – acetanhydrid

Bn – benzyl

DCM – dichlormethan

DMAP – 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridin

DMF – *N,N*-dimethylformamid

MALDI – z anglického matrix-assisted laser desorption/ionization = matricí asistovaná laserová desorpce/ionizace

NMR z anglického nuclear magnetic resonance spectroscopy (spektroskopie nukleární magnetické resonance

TBDMS – *tert*-butyldimethylsilyl

TEA – triethylamin

TFA – trifluoethanová kyselina

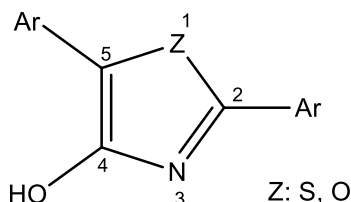
THF – tetrahydrofuran

TBAH – tetrabutylamonium-hydroxid

ÚVOD

Tato práce navazuje na předchozí výsledky vědeckého bádání týmu prof. Hanuska, který se zabýval syntézou thioiminových solí odvozených od laktamů a laktonů a studoval reakční mechanismy jejich transformace na různé heterocykly, především na 2,5-diaryl-4-hydroxythiazoly.^{1,2} U 2,5-diaryl-4-hydroxythiazolů byla pozorována výrazná fluorescence, což se stalo i inspirací pro tuto diplomovou práci.³

Klíčovou otázkou, řešenou v této diplomové práci tak je, jaké fluorescenční vlastnosti by v porovnání s thiazoly vykazovaly analogické oxazoly (Obr. 1), vzniklé formální záměnou atomu síry za kyslík.



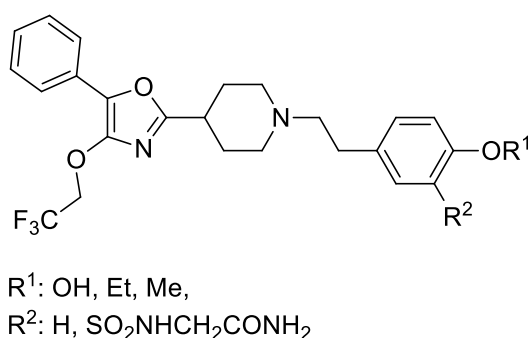
Obr.1 – Strukturní vzorec 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazolů.

V literatuře lze nalézt několik málo odkazů na přípravu 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolů a jejich další reaktivitu, ovšem tyto látky byly vždy připraveny „*in situ*“ a hned použity v dalším reakčním kroku. Nikomu se doposud nepovedlo 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazoly izolovat jako chemická individua a charakterizovat je spektrálními metodami, proto zadání diplomové práce představuje výzvu tuto absenci odstranit.

1 TEORETICKÁ ČÁST

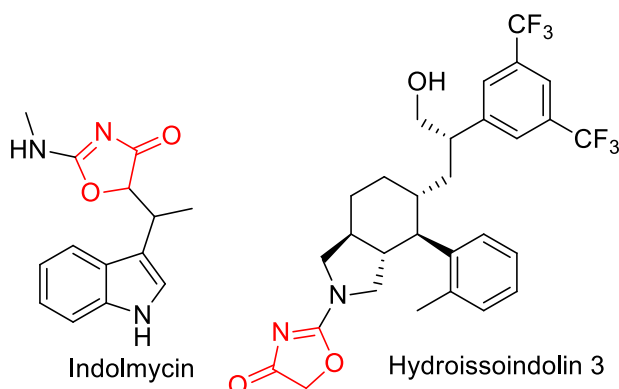
1.1 4-Hydroxy-1,3-oxazoly

O 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolech není do dnešní doby známo prakticky nic. Popsány a charakterizovány jsou pouze deriváty s alkylovanou nebo acetylovanou hydroxy skupinou ve čtvrté poloze 1,3-oxazolového cyklu. V literatuře byla také popsána skupina látek obsahující 4-[5-fenyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-oxazol-2-yl]piperidinový strukturní motiv. Tyto sloučeniny byly testovány jako antagonisté α_1 -adrenergických receptorů.⁴



Obr. 2 – Látky obsahující 4-[5-fenyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-oxazol-2-yl]piperidinový strukturní motiv.

Nejvíce probádanou skupinou příbuzných látek jsou 1,3-oxazol-4-ony, tautomery 4-hydroxy-1,3-oxazolů. 1,3-Oxazol-4-onový skelet najdeme v celé řadě biologicky aktivních látek, např. v indolmycinu a hydroissoindolinu 3 (Obr. 3).⁵



Obr. 3 – Struktura Indolmycinu a Hydroissoindolinu 3 obsahující 1,3-oxazol-4-onový skelet.

V organické syntéze slouží 1,3-oxazol-4-on jako C-nukleofil, který za katalýzy např. bicyklickými chirálními guanidiny, reaguje při asymetrické 1,4-adici s nenasycenými karbonylovými sloučeninami za vzniku nové C–C vazby (Schéma 1).⁶ S využitím stejných katalyzátorů reaguje také s aldehydy při asymetrické aldolové reakci. Aldol může být následně bazicky hydrolyzován na amidy α,β -dihydroxykarboxylových kyselin nebo v kyselém prostředí až na karboxylové kyseliny (Schéma 1).⁷

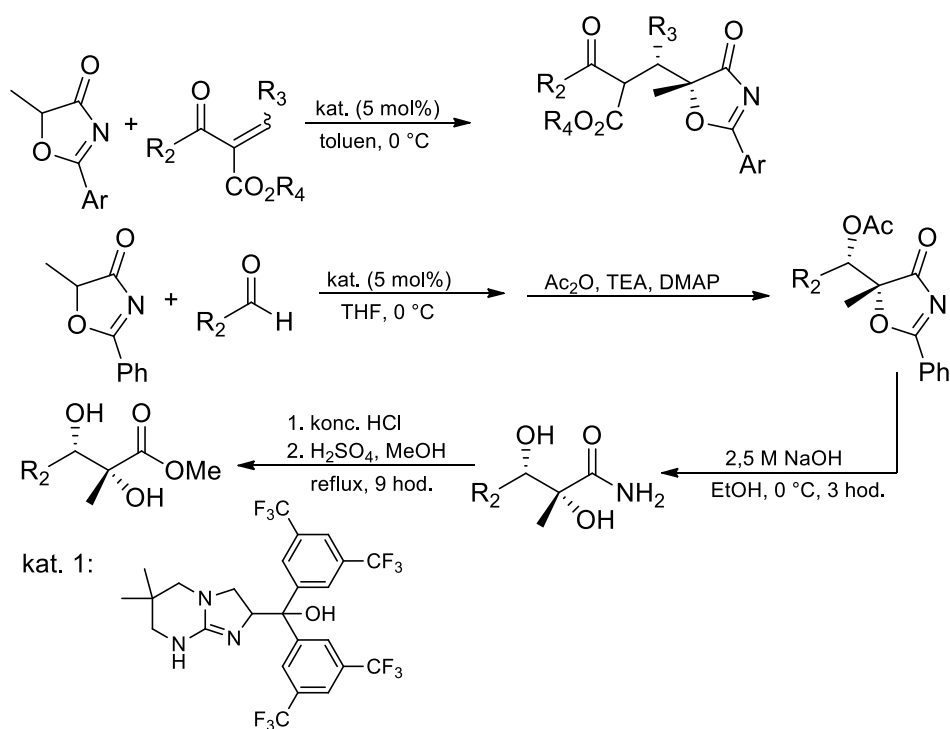


Schéma 1 – Využití 1,3-oxazol-4-onů při asymetrické 1,4-adici a aldolové reakci.

Příprava chirálních amidů α -hydroxykarboxylových kyselin (Schéma 2) vychází z γ -adice 1,3-oxazol-4-onu na alkyl-allenoát za katalýzy chirálními fosfíny, odvozenými od aminokyselin. Produkt adice je následně hydrolyzován a podroben ozonolýze. Vzniklý aldehyd reaguje ve Wittigově reakci a v bazickém prostředí k otevření kruhu. Hydrolyzou dostáváme chirální amidy α -hydroxykarboxylových kyselin.⁸

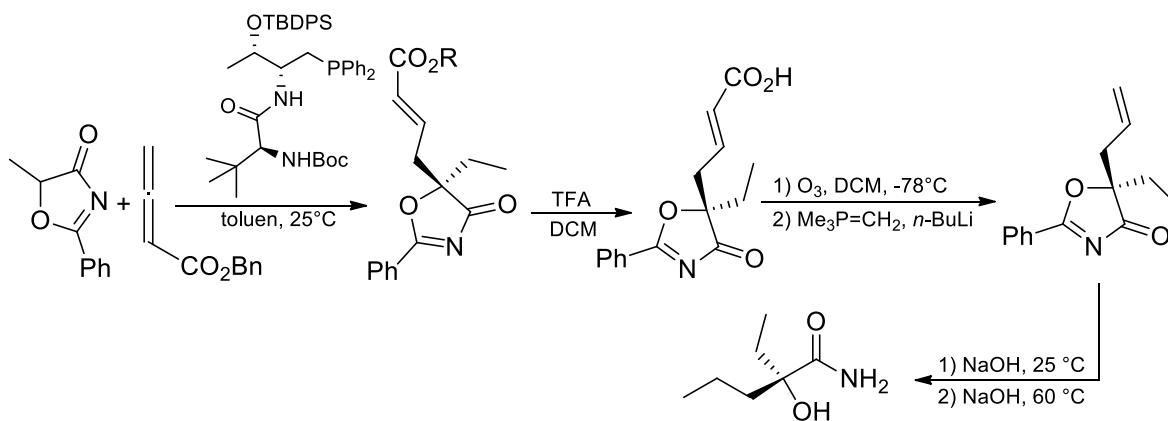


Schéma 2 – Příprava chirálních amidů α -hydroxykarboxylových kyselin.

1.2 Příprava 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolů

V literatuře lze nalézt dva syntetické postupy^{8,9}, při nichž vznikají 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazoly. Ani v jednom z nich se však autorům nepovedlo 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazoly izolovat jako chemická individua a následně charakterizovat spektrálními metodami.

Obě metody využívají bazicky katalyzovanou intramolekulární cyklizační reakci *N*-(2-halogen-2-fenylacetyl)benzamidů.⁹ V prvním případě reagovala tato sloučenina za refluxu v toluenu s triethylaminem a acetanhydridem za vzniku stabilního 4-acetoxy-2,5-difenylloxazolu (Schéma 3), který byl posléze bazicky hydrolyzován roztokem hydroxidu sodného na 2,5-difenyl-4-hydroxy-1,3-oxazol. 2,5-Diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazol se však autorům nepovedlo izolovat, protože za uvedených podmínek vznikala celá řada rozkladných produktů.

Jeho existence byla prokázána nepřímo, derivatizací propyljodidem vznikl odpovídající 4-propoxy derivát, který byl identifikován pomocí GC-MS.

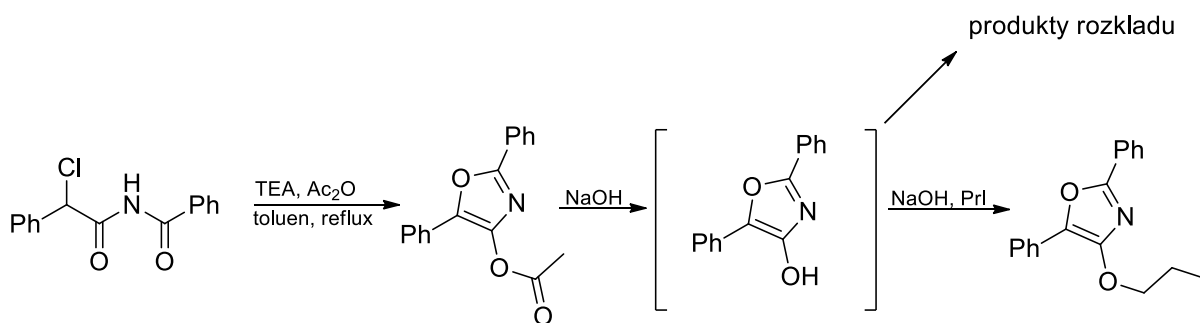


Schéma 3 – Příprava 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolu a následný rozklad oxazolového kruhu.

Druhý způsob vychází z *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů⁸, který byl cyklizován za přítomnosti uhličitanu draselného při refluxu (Schéma 4) v cyklopentylmethyletheru. Autoři 2,5-difenyl-4-hydroxy-1,3-oxazol opět neizolovali, ale ihned jej použili v dalším reakčním kroku, pro jeho reakci benzyl-allenoátem.

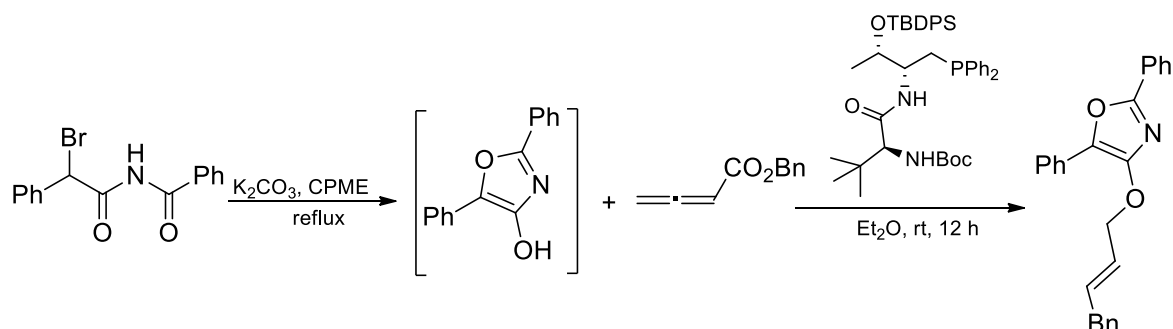


Schéma 4 – Příprava 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolu a jeho zachycení reakcí s benzyl-allenoátem.

1.3 Příprava 4-alkoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolů

Poněkud více informací bylo publikováno o syntéze stabilních 2,5-diaryl-4-alkoxy-1,3-oxazolů.

První popsanou syntézou je intermolekulární substituce mezi 2-acyloxy-2*H*-azirinem a 2,2,2-trifluorethanolem provedená v přítomnosti báze¹⁰. Substituce byla následována expanzí 2*H*-azirinového kruhu za vzniku 2,5-diaryl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-oxazolu (Schéma 5).

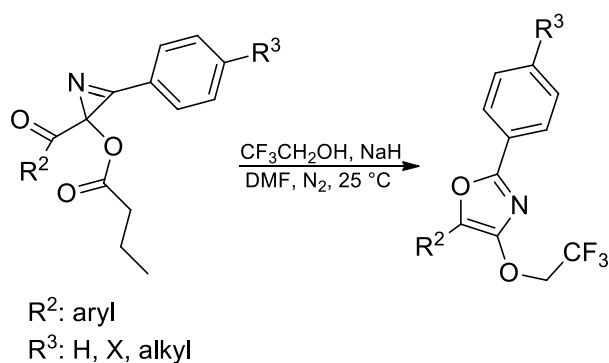


Schéma 5 – Příprava 2,5-diaryl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-oxazolu.

Další metodou je komplexem zlata katalyzovaná [3+2]-cykloadiční reakce ethyl(fenylethynyl)etheru a aminidu (Schéma 6).¹¹

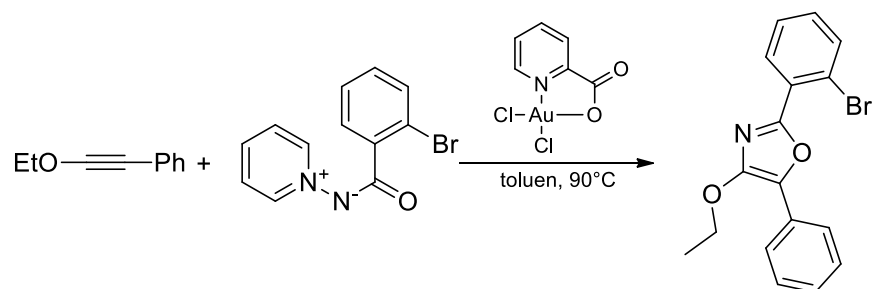


Schéma 6 – Příprava 2-(2-bromfenyl)-5-fenyl-4-ethoxy-1,3-oxazolu.

1.4 2,5-Diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoly

1,3-Thiazoly jsou heterocykly, zaujímající velmi podstatné místo v moderní organické chemii. Jsou součástí mnoha přírodních (vitamín B1) a syntetických látek s různou aktivitou např. antimikrobiální (sulfazol), antiretrovirovou (ritonavir), antifungální (abafungin), antihistaminickou a antithyroidní. Mimoto jsou 1,3-thiazoly součástí penicilinu, tiazofurinu (kancerostatikum), anthelmintik ale i vulkanizačních akceleratorů (sulfanylbenzothiazol) nebo fotografických stabilizátorů.^{12,13}

Samotný 4-hydroxy-1,3-thiazolový skelet je zároveň dobrým chromoforem a fluoroforem a je strukturně podobný přirozeně se vyskytující sloučenině Luciferinu, který je zodpovědný za bioluminiscenci světlušek a některých druhů plžů a medúz.^{14,15} Poprvé byl 4-hydroxy-1,3-thiazolový skelet v literatuře popsán už v roce 1949.¹⁶ V té době bylo vyzkoušeno pouze několik možných aplikací těchto sloučenin, a to především v oblasti biochemie (inhibice cyklooxygenáz a 5-lipoxygenáz).^{17,18}

Velkému zájmu se začal 4-hydroxy-1,3-thiazolový skelet těšit až po zjištění jeho výrazných fluorescenčních vlastností v roce 2007.¹⁹ Toto téma nejvíce rozpracoval tým prof. Beckerta, který nejprve studoval fluorescenci 4-hydroxythiazolů v roztoku a později se mu povedlo připravit několik derivátů, vykazující fluorescenci i v pevné fázi.^{20,21} Fluorescence v pevné fázi přitahuje stále větší pozornost, protože tyto sloučeniny je možné aplikovat v organických diodách emitujících světlo (OLEDs) nebo mohou být součástí materiálů pro konstrukci senzorů a optoelektronických zařízení.

Zajímavým využitím 4-hydroxythiazolů je detekce fluoridového iontu, který je nejčastěji detekován pomocí iontové chromatografie nebo iontově selektivní elektrody. K detekci fluoridového iontu se používají *O*-silylované-4-hydroxythiazoly.

Fluoridový iont nukleofilně atakuje atom křemíku a dojde ke štěpení vazby Si–O (desilylace), tím vznikne enolát s červenou fluorescencí. Velký posun emisního spektra a vysoké kvantové výtěžky fluorescence jsou hlavními výhodami těchto *O*-silylovaných 4-hydroxythiazolů. Další výhodou oproti používaným silyloxyaryl-substituovaným 1,2-dioxetanům je jejich snadná příprava.²²

Dále byly popsány deriváty 4-hydroxy-1,3-thiazolu, které byly v druhé poloze thiazolového kruhu substituovány 2-pyridylem nebo 2-pyrimidylem. Takto připravené sloučeniny mohou sloužit jak bidentátní ligand ve světlosběrných polypyridylových komplexech ruthenia, které je možné dále použít v již zmíněných organických diodách emitující světlo (OLEDs) nebo se dají využít ve fotoelektrochemii ke snížení emisí CO₂.²³

4-Hydroxythiazoly dokonce pronikly i do oblasti organokovové chemie. V literatuře byly popsány deriváty s 4-hydroxy-1,3-thiazolovým kruhem navázaným na ferrocen. Tyto sloučeniny jsou zajímavé jako elektroaktivní ligandy, biologicky aktivní látky a také jsou slibnými kandidáty v roli nelineárních optických chromoforů (NLO).²⁴

Jistou nevýhodou 4-hydroxythiazolů je jejich malá rozpustnost ve většině rozpouštědel. Jsou dobře rozpustné v DMSO, ale např. CHCl₃ jsou prakticky nerozpustné. Tento nedostatek je možné odstranit acylací nebo alkylací hydroxy skupiny.^{25,26}

1.5 Příprava 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazolů

Pro přípravu 4-hydroxythiazolů je nejčastěji používán Hantzschův (Schéma 7) nebo Erlenmeyerův syntetický přístup.²⁵ Hantzschova syntéza zahrnuje reakci substituovaného esteru α -bromalkankarboxylové kyseliny s aromatickým thioamidem za bazické katalýzy. Naproti tomu Erlenmeyerova syntetická cesta využívá ekvimolární množství báze, nitrilu a derivátů substituovaných α -sulfanylalkankarboxylových kyselin. Obecně deriváty α -sulfanylalkankarboxylových kyselin jsou méně dostupné než α -bromalkankarboxyláty, a proto se v praxi využívá mnohem častěji Hantzschova syntetická cesta.

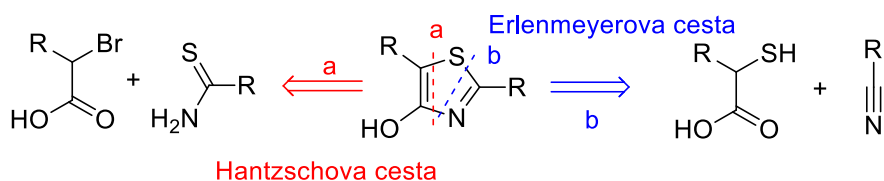
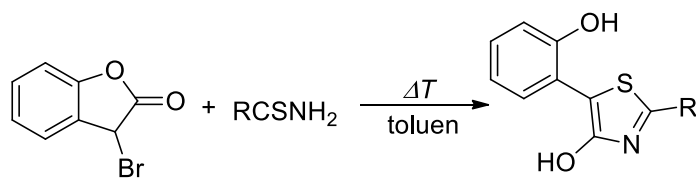


Schéma 7 – Příprava 2,5-diaryl-4-hydroxythiazolů podle Hantzsche a Erlenmeyera.

Analogie Hantzschovy metody vychází z α -bromovaných laktamů a laktonů. Na našem pracovišti byla nedávno využita cesta vycházející z 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-onu, který reagoval s thioamidy za katalýzy pyridinem za vzniku 2-aryl-4-hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-1,3-thiazolů (Schéma 8).¹



R: 4-MeOPh; 4-MePh; Ph; 4-CIPh; 3-CIPh; 4-CF₃Ph; 2-Py, 2-thienyl

Schéma 8 – Příprava 2,5-diaryl-4-hydroxythiazolů z 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-onu.

Při přípravě 2-aryl-5-(2-aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazolů se vycházelo z 3-brom-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu, aromatického thioamidu a reakce byla prováděna v acetonitrilu při 25 °C (Schéma 9). V tomto případě velmi záleželo na teplotě, při které se reakce realizovala, protože připravené 2-aryl-5-(2-aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly mohou v roztoku a za zvýšené teploty podléhat transformaci na (3Z)-3-[amino(aryl)-methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on, který je produktem tzv. Eschenmoserovy reakce.²

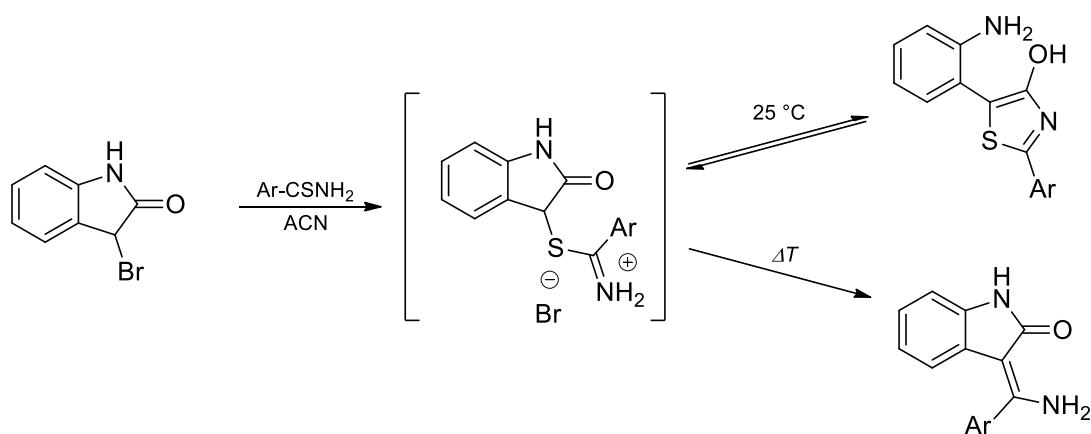
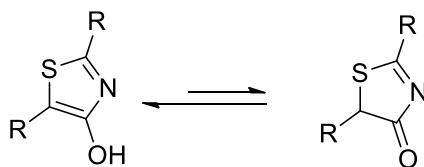


Schéma 9 – Příprava 2-aryl-5-(2-aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazolů z thioimionové soli.

1.6 Tautomerie 4-hydroxy-1,3-thiazolů

První, kdo se do hloubky zaměřil na studium tautomerie (Obr. 4) 4-hydroxythiazolů byl tým prof. Beckerta.²⁷ Svoje výsledky, získané s využitím ¹H NMR porovnal s teoretickými výpočty, které predikovaly, že výhodnější by měla být enolforma, protože v plynné fázi má enolový tautomer nižší energii, což pravděpodobně plyne z jeho aromatického charakteru.



R: aryl, alkyl

Obr. 4 – Tautomerie 4-hydroxythiazolů.

Stejní autoři dále zjistili, že v polárních rozpouštědlech je preferována enolforma a v nepolárních ketoforma. Polohu rovnováhy lze rovněž ovlivnit substitucí. Pokud je 4-hydroxythiazol substituován v polohách 2 a 5 alespoň jedním aromatickým zbytkem, tak se v roztoku i v pevné fázi nachází výhradně v enolformě. To bylo potvrzeno i rentgenostrukturní analýzou, z které je dále patrné, že 4-hydroxythiazolový skelet a fenylové jádro jsou vůči sobě téměř koplanární.²⁷

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Schlenkova technika

Syntéza citlivých 2,5-diaryl-4-hydroxyoxazolů (**4a-d**) byla provedena za použití standardní Schlenkovy techniky, která spočívá v práci s látkami citlivými na vzdušnou vlhkost v uzavřeném systému Schlenkových baněk, napojených na linku vakuum-inert. Při transportu látek se využívalo sept a kanyl. Inertním plynem byl argon, který před vlastním použitím procházel přes sušící kolonu, naplněnou molekulovým sítem a promývačku s kyselinou sírovou.

2.2 Výchozí látky a rozpouštědla

Výchozí sloučeniny pocházely z nabídky komerčních dodavatelů (zejm. Fluorochem) a byly použity bez dodatečných úprav. Použitá suchá rozpouštědla, tetrahydrofuran a toluen, byla zakoupena v p.a. kvalitě od firmy Lach-ner a sušena destilací se sodíkem. Suchý tetrahydrofuran byl před použitím odplyněn a skladován pod argonem. Použité thioamidy byly připraveny podle literatury.²⁸

2.3 Charakterizační metody

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístrojích Bruker Ascend™ 500 (s frekvencí měření 500 MHz ¹H a 125 MHz ¹³C) a Bruker AVANCE III s frekvencí 400 MHz (¹H) a 100 MHz (¹³C). NMR spektra byla měřena v deuteriochloroformu (CDCl₃), dimethylsulfoxidu (DMSO-*d*₆) a tetrahydrofuranu (THF-*d*₈). ¹H NMR spektra byla kalibrována v CDCl₃, DMSO a THF na interní tetramethylsilan ($\delta = 0,00$). Uhlíkové chemické posuny byly kalibrovány ke středovému signálu multipletu rozpouštědla $\delta = 77,0$ (CDCl₃), $\delta = 39,5$ (DMSO), $\delta = 25,3$ (THF). Uhlíková NMR spektra byla měřena standardním způsobem s širokopásmovým dekaplinkem protonů a některá byla rovněž změřena metodou APT. Vzhled signálů je vyjádřen následujícími zkratkami: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), kv (kvintet), m (multiplet). Pokud se jedná o rozšířený signál, je popis doplněn zkratkou br (broad).

Body tání připravených sloučenin byly měřeny na bodotávku Polytherm A Heiztisch-Mikroskop Wagner & Munz.

Tenkovrstvá chromatografie (TLC) byla prováděna na deskách Supelco Analytical – Sigma Aldrich SiO₂/Al s indikátorem, vykazujícím luminiscenci při 254 nm.

Hmotnostní spektra byla měřena s použitím ionizační techniky MALDI na hmotnostním spektrometru s vysokým rozlišením LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Německo), vybaveným dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz).

Detektor LTQ Orbitrap pracoval v módu v normálním hmotnostním rozmezí (m/z 50–2000). Jako matrice byla použita 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) na jednodrazovém diamantovém krystalu, ve střední infračervené oblasti, v rozsahu vlnočtů 4000–400 cm^{-1} se spektrálním rozlišením 4 cm^{-1} . Oblast absorpce diamantového krystalu (1900–2400 cm^{-1}) byla, v případě absence charakteristických pásů v této oblasti, ze spekter odstraněna. Intenzita jednotlivých pásů byla rozlišena písmeny: s (strong), m (medium), w (weak).

Flash chromatografie byla provedena na přístroji Reveleris® X2 (Büchi) na kolonách naplněných silikagelem.

Absorpční spektra byla měřena na spektrofotometru Hewlett-Packard 8453 s diodovým polem při 25 °C \pm 0,1 °C v 1 cm křemenné kyvetě v suchých rozpouštědlech: THF, dioxanu, ethylacetátu, dichlormethanu, dimethylsulfoxidu. Koncentrace čerstvě připravených roztoků byla 4×10^{-5} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Deprotonované formy oxazolů byly měřeny po přidavku 1 μl $n\text{-Bu}_4\text{N}^+ \text{OH}^-$ (TBAH).

Fluorescenční a emisní spektra byla měřena na spektrofluorimetru PTI Quantamaster 40. Koncentrace roztoků byla 4×10^{-7} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Excitační vlnová délka byla nastavena pro každý vzorek zvlášť podle jejího změřeného absorpčního maxima. Kvantové výtěžky byly spočítány podle vzorce:

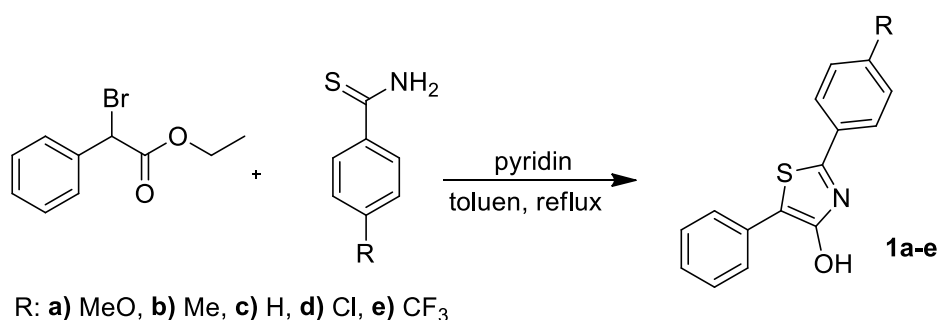
$$\Phi = \frac{I}{I_s} \cdot \frac{A_s}{A} \cdot \frac{n^2}{n_x^2} \cdot \Phi_s$$

kde Φ je kvantový výtěžek vzorku, I je integrovaná plocha pod fluorescenčním spektrem, n je index lomu použitého rozpouštědla a A je absorbance při excitované vlnové délce. Index S reprezentuje standard. Fluorescenční maxima měřených sloučenin jsou v rozmezí 391–626 nm. Následující fluorescenční standardy byly použity pro stanovení kvantového výtěžku fluorescence: chinin-sulfát v 0,5 M H_2SO_4 ($\lambda_{\text{em}}=445$ nm, $\Phi_s=0,54$) a kumarin 153 v methanolu ($\lambda_{\text{em}}=536$ nm, $\Phi_s=0,38$).

2.4 Výpočetní metody

Geometrie molekul byla optimalizována pomocí B3LYP/6-311+G** implementovanou v softwaru Gaussian 09 či metodou PM3 implementovanou v softwaru ArgusLab.^{29,30} Rozpouštědlo bylo zahrnuto pomocí PCM modelu. Pro výpočet energií keto/enol tautomerů byly geometrie optimalizovány i s disperzní korekcí D3. Vibrační spektra takto optimalizovaných struktur byla získána pomocí metod ZINDO a TD-DFT.³¹

2.5 Syntéza 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazolů (1a-e)



Všechny thiazoly byly připraveny podle stejné procedury³²: 1 g (4,1 mmol) ethyl esteru kyseliny 2-brom-2-fenylethanové byl při laboratorní teplotě po kapkách přidán k roztoku příslušného thiobenzamidu (4,1 mmol) a pyridinu (1,3 ml; 16,4 mmol) ve 40 ml toluenu. Směs byla intenzivně míchána při teplotě 80 °C 24 hodin. Po 24 hod. byl toluen odpařen, do baňky bylo přilito 35 ml EtOH a obsah baňky byl intenzivně míchán. Nerozpuštěný produkt byl zfiltrován přes fritu. Produkt na fritě byl promyt 10 ml EtOH. Byly získány příslušné thiazoly v čistotě nevyžadující další purifikaci.

5-Fenyl-4-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol (1a)

Bylo připraveno 0,9 g (78 %) žluté krystalické látky **1a**, b.t. 220–222 °C (lit.³³ 218–220 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,52 (s, 1H); 7,81 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 7,70 (d, *J* 7,6 Hz, 2H); 7,37 (t, *J* 7,8 Hz, 2H); 7,18 (t, *J* 7,4 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* 8,8 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H), což je ve shodě s literaturou.³³

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) 161,0; 159,9; 158,4; 132,2; 128,9; 126,9; 125,9; 125,9; 114,7; 106,4; 55,5.

5-Fenyl-4-hydroxy-2-(4-methylfenyl)-1,3-thiazol (1b)

Bylo připraveno 0,86 g (79 %) žluté krystalické látky **1b**, b.t. 260–262 °C (lit.³³ 252–255 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,56 (s, 1H); 7,78 (d, *J* 8,1 Hz, 2H); 7,71 (d, *J* 7,6 Hz, 2H); 7,39 (t, *J* 7,7 Hz, 2H); 7,31 (d, *J* 8,0 Hz, 2H); 7,21 (t, *J* 7,4 Hz, 1H); 2,35 (s, 3H), což je ve shodě s literaturou.³³

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) 160,0; 158,4; 140,2; 132,0; 130,4; 129,9; 128,9; 126,0; 125,9; 125,2; 107,1; 21,1.

2,5-Difenyl-4-hydroxy-1,3-thiazol (1c)

Bylo připraveno 0,65 g (65 %) žluté krystalické tání **1c**, b.t. 215–217 °C (lit.³⁴ 216–218 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,64 (s, 1H), 7,79–7,99 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,44–7,54 (m, 3H), 7,40 (t, 2H), 7,21 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), což je ve shodě s literaturou.³⁴

¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ (ppm) 159,7; 158,5; 132,9; 131,8; 130,3; 129,4; 128,9; 126,2; 125,9; 125,3; 107,6.

2-(4-Chlorfenyl)-5-fenyl-4-hydroxy-1,3-thiazol (1d)

Bylo připraveno 0,73 g (62 %) oranžových krystalů **1d**, b.t. 261–262 °C (lit.³⁴ 245–246 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,66 (s, 1H); 7,87 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 7,71 (d, *J* 7,6 Hz, 2H); 7,55 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 7,39 (t, *J* 7,7 Hz, 2H); 7,22 (t, *J* 7,4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) 158,6; 158,3; 134,7; 131,8; 131,7; 129,4; 128,9; 126,9; 126,3; 126,0; 108,32.

5-Fenyl-4-hydroxy-2-(4-trifluormethylfenyl)-1,3-thiazol (1e)

Bylo připraveno 0,73 g (55 %) žluté krystalické látky **1e**, b.t. 277–279 °C.

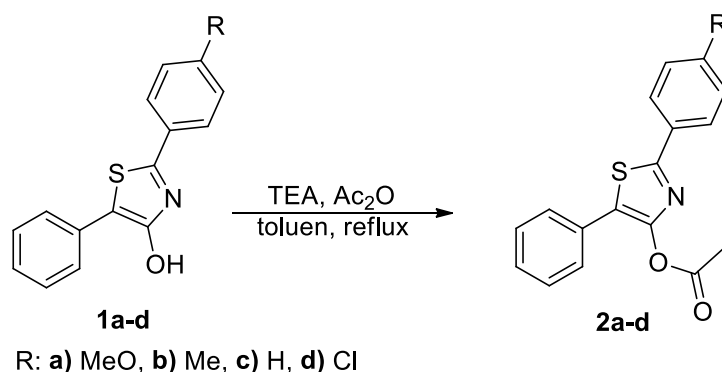
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,78 (s, 1H); 8,07 (d, *J* 8,1 Hz, 2H); 7,85 (d, *J* 8,3 Hz, 2H); 7,74 (d, *J* 7,6 Hz, 2H); 7,41 (t, *J* 7,7 Hz, 2H); 7,24 (t, *J* 7,4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) 158,9; 157,6; 136,5; 131,5; 129,8 (q, ²*J*_{CF} 32,1 Hz); 129,0; 126,6; 126,4 (d, ³*J* 3,6 Hz); 126,2; 125,9; 121,4 (q, ¹*J*_{CF} 272,1 Hz); 109,6.

HRMS (MALDI): pro C₁₆H₁₀F₃NOS; [M+H]⁺: vypočteno: 322,0508; změřeno: 322,0506.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3067 (w), 3023 (w), 2880 (w), 2641 (w), 2559 (w), 1319 (m), 1114 (s), 759 (s), 686 (s).

2.6 Obecná příprava 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-thiazolů (2a-d)



Ve 100 ml baňce bylo při 110 °C v 80 ml toluenu rozpuštěno 0,2 g 2,5-diaryl-1,3-thiazolu (**2a-d**). Následně byl přidán 1 ml TEA a 0,4 ml Ac₂O a směs byla refluxována 2 hodiny. Roztok se odbarvil a konec reakce byl potvrzen pomocí TLC. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu a toluen odpařen. Vykrytalizovaný hnědý produkt byl na fritě suspendován v *n*-hexanu (2×5 ml). Posléze byl promýván vychlazeným ethanolem dokud nebyl filtrát bezbarvý.

4-Acetoxy-5-fenyl-2-(4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol (**2a**)

Bylo připraveno 0,06 g (27 %) bílé krystalické látky **2a**, b.t. 93–95 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,85 (d, *J* 8,7 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* 7,7 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* 7,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* 8,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,6; 162,7; 161,4; 149,0; 129,8; 128,9; 128,0; 127,5; 127,5; 125,9; 121,8; 114,2; 55,4; 20,9.

HRMS (MALDI): pro C₁₈H₁₅NO₃S; [M+H]⁺: vypočteno: 326,0845; změřeno: 326,0850.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3080 (w), 3016 (w), 2933 (w), 2837 (w), 1768 (m), 1602 (m), 1461 (m), 1169 (s), 1031 (s), 687 (s).

4-Acetoxy-2-(4-methylfenyl)-5-fenyl-1,3-thiazol (**2b**)

Bylo připraveno 0,14 g (61 %) bílé krystalické látky **2b**, b.t. 125–126 °C (lit.³⁴ 123–125 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,80 (d, *J* 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* 7,4 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* 6,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,6; 162,9; 149,1; 140,7; 130,3; 129,7; 129,6; 128,9; 128,1; 127,5; 125,8; 122,3; 21,4; 20,9.

4-Acetoxy-2,5-difenyl-1,3-thiazol (2c)

Bylo připraveno 0,13 g (57 %) bílé krystalické látky **2c**, b.t. 103–104 °C (lit.³⁴ 105 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,86–7,96 (m, 2H), 7,53–7,58 (m, 2H), 7,38–7,46 (m, 5H), 7,34 (t, 1H), 2,34 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,6; 162,7; 149,3; 132,9; 130,4; 129,6; 128,9; 128,9; 128,2; 127,6; 125,8; 122,9; 20,9.

4-Acetoxy-2-(4-chlorfenyl)-5-fenyl-1,3-thiazol (2d)

Bylo připraveno 0,13 g (50 %) bílé krystalické látky **2d**, b.t. 154–155 °C (lit.³⁴ 147–148 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,83 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* 7,5 Hz, 2H), 7,31–7,44 (m, 5H), 2,34 (s, 3H).

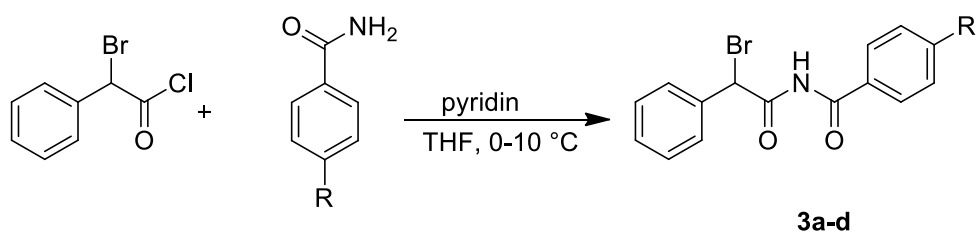
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,5; 161,2; 149,3; 136,3; 131,4; 129,4; 129,1; 128,9; 128,4; 127,6; 127,0; 123,4; 20,9.

2.7 2-Brom-2-fenylacetyl chlorid



Ve 100 ml trojhrdlé baňce bylo ve 20 ml suchého DCM rozpuštěno 5 g (23,3 mmol) 2-brom-2-fenylacetic kyseliny, k roztoku byly dále přidány 4 ml oxalylchloridu (46,5 mmol) a čtyři kapky DMF. Baňka byla opatřena chlorkalciovou zátkou a roztok byl míchán 20 hodin. Po 24 hodinách byl z baňky oddestilován DCM. Do baňky bylo přilito 20 ml suchého THF a vyloučený pevný podíl byl odfiltrován. Filtrát byl ihned použit bez další purifikace v dalším reakčním kroku.

2.8 Příprava substituovaných *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů (**3a-d**)



Všechny imidy byly připraveny podle stejné procedury.³⁵ Jednotlivé přípravy se lišily pouze v teplotě, při které byl dávkován chlorid k roztoku amidu a objemu použitého THF (60-130 ml), kvůli rozdílné rozpustnosti jednotlivých benzamidů.

V níže uvedeném množství suchého THF bylo rozpuštěno 23,3 mmol amidu a 1,9 ml (23,3 mmol) pyridinu. K roztoku byl při teplotě 0–15 °C přikapán roztok 2-brom-2-fenylacetylchloridu (23,3 mmol). Po přidání chloridu se reakční směs samovolně ohřála na laboratorní teplotu a byla míchána 24 hodin při laboratorní teplotě. Vyloučený pevný podíl byl po 24 hodinách zfiltrován a filtrát byl zahuštěn na rotační vakuové odparce. Vzniklý produkt byl čištěn flash-chromatografií (EtOAc:hexan, 75:25). Po odpaření rozpouštědla byla pevná látka suspendována ve 25 ml (EtOAc:hexan, 1:15). Po 10 minutách míchání byl produkt zfiltrován a na fritě promyt 2×5 ml směsi EtOAc:hexan (1:15).

N-(2-Brom-2-fenylacetyl)-4-methoxybenzamid (**3a**)

Při teplotě 10 °C bylo ve 120 ml suchého THF rozpuštěno 3,5 g 4-methoxybenzamidů. Takto bylo připraveno 1,2 g (15 %) bílé krystalické látky **3a**, b.t. 161–163 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,33 (s, 1H); 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,55 (d, *J* 7,2 Hz, 2H); 7,33–7,47 (m, 3H); 7,04 (d, *J* 8,7 Hz, 2H); 6,31 (s, 1H); 3,82 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) 167,9; 165,4; 163,2; 136,1; 130,8; 129,2; 128,8; 128,4; 124,6; 113,9; 59,9; 55,6.

HRMS (MALDI): pro C₁₆H₁₄BrNO₃; [M+H]⁺: vypočteno: 348,0230; změřeno: 348,0250.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3255 (w), 3156 (w), 3060 (w), 2971 (w), 2943 (w), 2842 (w), 1716 (s), 1602 (s), 1494 (s), 1256 (s), 1174 (m), 1146 (s), 1025 (m), 761 (m).

***N*-(2-Brom-2-fenylacetyl)-4-methylbenzamid (3b)**

Při teplotě 15 °C bylo ve 130 ml suchého THF rozpuštěno 3,1 g 4-methylbenzamidů.

Bylo připraveno 2,4 g (31 %) bílé krystalické látky **3b**, b.t. 158–160 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,38 (s, 1H); 7,75 (d, *J* 8,0 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* 7,3 Hz, 2H); 7,36–7,50 (m, 3H); 7,36 (dd, *J* 33,4, 5,6 Hz, 2H); 6,27 (s, 1H); 2,36 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) 167,9; 166,0; 143,6; 136,0; 129,8; 129,8; 129,2; 128,8; 128,6; 128,4; 59,9; 21,1.

HRMS (MALDI): pro C₁₆H₁₄BrNO₂; [M+H]⁺: vypočteno: 332,0281; změřeno: 332,0310.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3287 (w), 3162 (w), 3014 (w), 2949 (w), 2922 (w), 1725 (s), 1488 (s), 1271 (s), 1142 (s), 1121 (s), 754 (s), 668 (m), 554 (s).

***N*-(2-Brom-2-fenylacetyl)benzamid (3c)**

Při teplotě 0 °C bylo v 60 ml suchého THF rozpuštěno 2,8 g benzamidů.

Bylo připraveno 2,4 g (34 %) bílé krystalické látky **3c**, b.t. 143–145 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,48 (s, 1H); 7,83 (d, *J* 8,0 Hz, 2H); 7,63 (t, *J* 7,2 Hz, 1H); 7,52 (dd, *J* 16,1, 7,7 Hz, 4H); 7,40 (dt, *J* 21,6, 7,1 Hz, 3H); 6,25 (s, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ (ppm) 167,8; 166,3; 135,9; 133,2; 132,8; 129,3; 128,9; 128,7; 128,5; 128,5; 59,9.

HRMS (MALDI): pro C₁₅H₁₂BrNO₂; [M+H]⁺: vypočteno: 339,9944; změřeno: 339,9947.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3271 (w), 3160 (w), 3059 (s), 3014 (w), 1723 (s), 1680 (m), 1501 (s), 1486 (s), 1261 (s), 1141 (s), 712 (s), 692 (s), 626 (s).

***N*-(2-Brom-2-fenylacetyl)-4-chlorbenzamid (3d)**

Při teplotě 10 °C bylo ve 110 ml suchého THF rozpuštěno 3,6 g 4-chlorbenzamidů.

Bylo připraveno 3,9 g (42 %) bílé krystalické látky **3d**, b.t. 196–198 °C.

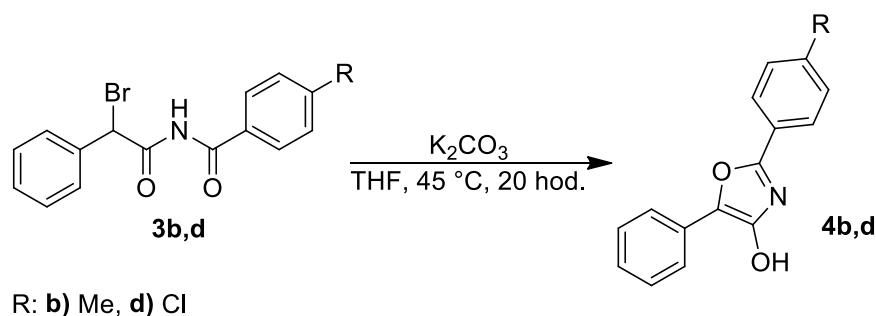
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,53 (s, 1H); 7,85 (d, *J* 8,1 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* 8,2 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* 7,3 Hz, 2H); 7,28–7,50 (m, 3H); 6,23 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) 167,8; 165,4; 138,1; 135,9; 131,6; 130,5; 129,3; 128,9; 128,8; 128,5; 59,9.

HRMS (MALDI): pro C₁₅H₁₁BrClNO₂; [M-H-Br+(DHB)]⁺: vypočteno: 373,9554; změřeno: 373,9562.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3281 (w), 3164 (w), 3060 (w), 3009 (w), 2979 (w), 1727 (s), 1504 (s), 1484 (s), 1259 (s), 1148 (s), 1092 (s), 1014 (m), 680 (s), 489 (s).

2.9 Obecná procedura pro přípravu 2,5-diaryl-1,3-oxazolů (4a-d)



Do suché Schlenkovy baňky bylo naváženo 3 mmol *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidu **3b** nebo **3d** a 0,4 g uhličitanu draselného. Suchá směs byla 20 minut evakuována a poté byla baňka naplněna argonem a přes septum přidáno 25 ml suchého THF. Schlenkova baňka byla vložena do vodní lázně vytemperované na 45 °C a reakční směs byla míchána 20 hodin. Po 20 hodinách byla baňka vyjmuta z lázně a pevný podíl byl dekantovat. Pomocí filtrační kanyly byl žlutozelený filtrát pod argonem transferován do další Schlenkovy baňky, ve které byla reakční směs vakuově zahuštěna na objem, kdy se objevil první zákal. Obsah Schlenkovy baňky byl při –18 °C ponechán volně krystalizovat. Vykrytalizovaný podíl byl zfiltrován přes filtrační kanylu a promyt 0,4 ml suchého THF. Poté byl vysušen vakuově a pod argonem byl odebrán vzorek na NMR, HRMS a k měření fluorescenčních spekter.

5-Fenyl-4-hydroxy-2-(4-methylfenyl)-1,3-oxazol (4b)

Bylo připraveno 0,31 g (41 %) žlutozelené látky **4b**, b.t. 151–153 °C.

¹H NMR (500 MHz, THF): δ (ppm) 9,85 (s, 1H); 7,86 (d, *J* 8,1 Hz, 2H); 7,70 (d, *J* 7,5 Hz, 2H); 7,29 (t, *J* 7,8 Hz, 2H); 7,22 (d, *J* 8,0 Hz, 2H); 7,06 (t, *J* 7,4 Hz, 1H); 2,33 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, THF): δ (ppm) 170,8; 165,4; 155,3; 144,8; 144,4; 144,3; 144,1; 143,6; 143,6; 143,4; 140,8; 140,2; 137,4; 82,4; 40,6; 35,7.

HRMS (MALDI): pro C₁₆H₁₃NO₂; [M+H]⁺: vypočteno: 252,1019; změřeno: 252,1022.

FT-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2974 (w), 2912 (w), 2719 (w), 2607 (w), 1644 (m), 1424 (m), 1134 (m), 750 (s), 726 (s), 677 (s), 487 (s).

2-(4-Chlorfenyl)-5-fenyl-4-hydroxy-1,3-oxazol (4d)

Bylo připraveno 0,24 g (29 %) žlutozelené látky **4d**, b.t. 147–150 °C.

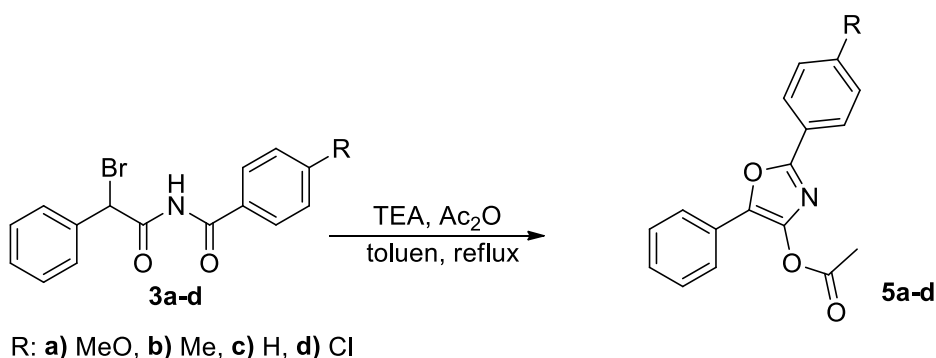
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 11,30 (s, 1H); 8,00 (d, *J* 8,5 Hz, 2H); 7,73 (d, *J* 7,8 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* 8,4 Hz, 2H); 7,44 (t, *J* 7,7 Hz, 2H); 7,21 (t, *J* 7,4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) 154,3; 150,1; 135,1; 131,6; 130,8; 129,7; 129,4; 129,3; 129,2; 129,8; 128,9; 128,9; 128,7; 128,6; 128,3; 128,2; 127,3; 126,8; 125,9; 125,6; 122,3.

HRMS (MALDI): pro C₁₆H₁₃NO₂; [M+H]⁺: vypočteno: 272, 0473 ; změřeno: 272, 0441.

FT-IR: ν̄(cm⁻¹): 3325 (w), 3175 (w), 3060 (w), 2602 (w), 1645 (m), 1093 (s), 750 (s), 688 (s), 487 (s).

2.10 Obecná příprava 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolů (5a-d)



Všechny 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazoly byly připraveny podle stejné procedury:⁹ Ve 20 ml suchého toluenu bylo při 100 °C rozpuštěno 1,2 mmol substituovaného *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidu **3a-d**. Následně bylo přidáno 0,3 g TEA (0,4 ml) a 0,3 g Ac₂O (0,3 ml). Reakční směs byla dále refluxována 3 hodiny, během kterých se vyloučil triethylamonium-bromid a roztok změnil barvu ze žluté na hnědou. Po 3 hodinách byla reakční směs ochlazená, sůl odfiltrována a toluen z filtrátu odpařen. Vykrytalizovaný hnědý produkt byl na fritě suspendován v *n*-hexanu (2×5 ml). Posléze byl promýván vychlazeným suchým ethanolem dokud nebyl filtrát bezbarvý. Získaná bílá látka byla rekrystalizována z 50 % vodného roztoku ethanolu.⁹

4-Acetoxy-5-fenyl-2-(4-methoxyfenyl)-1,3-oxazol (5a)

Bylo připraveno 0,06 g (17 %) bílé krystalické látky **5a**, b.t. 120–121 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,99 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* 7,6 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* 7,7 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,0; 161,6; 157,4; 142,2; 136,3; 128,8; 127,9; 127,1; 123,9; 119,6; 114,1; 55,3; 20,8.

FT-IR: $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3070 (w), 3003 (w), 2955 (w), 2936 (w), 2902 (w), 2832 (w), 1755 (s), 1495 (s), 1246 (s), 1169 (s), 847 (m), 847 (m), 709 (s), 689 (s), 507 (m).

HRMS (MALDI): pro $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočteno: 310, 1074; změřeno: 310, 1070.

4-Acetoxy-5-fenyl-2-(4-methylfenyl)-1,3-oxazol (5b)

Bylo připraveno 0,25 g (71 %) bílé krystalické látky **5b**, b.t. 119–120 °C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 7,95 (d, J 8,1 Hz, 2H); 7,71 (d, J 7,4 Hz, 2H); 7,52 (t, J 7,8 Hz, 2H); 7,35–7,44 (m, J 10,4, 7,9 Hz, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,38 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ (ppm) 168,5; 156,9; 142,0; 141,5; 136,4; 130,1; 129,5; 128,6; 126,4; 126,1; 124,0; 123,6; 21,3; 20,7.

HRMS (MALDI): pro $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočteno: 294,1125; změřeno: 294,1119.

FT-IR: $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3074 (w), 3025 (w), 2920 (w), 2860 (w), 1758 (s), 1626 (m), 1496 (m), 1362 (m), 1201 (s), 1147 (m), 1048 (w), 1016 (m), 686 (s), 493 (m).

4-Acetoxy-2,5-difenyl-1,3-oxazol (5c)

Bylo připraveno 0,19 g (56 %) bílé krystalické látky **5c**, b.t. 108–109 °C (lit.⁹ 108–110 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,98–8,12 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,41–7,52 (m, 5H), 7,34 (t, J 7,4 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), což je ve shodě s literaturou.⁹

FT-IR: $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3385 (w), 3082 (w), 3063 (w), 3024 (w), 2936 (w), 1778 (m), 1623 (m), 1367 (m), 1193 (m), 1177 (s), 1144 (m), 879 (m), 701 (s), 666 (m).

4-Acetoxy-2-(4-chlorfenyl)-5-fenyl-1,3-oxazol (5d)

Bylo připraveno 0,30 g (80 %) bílé krystalické látky **5d**, b.t. 166–167 °C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) 8,06 (d, J 8,5 Hz, 2H); 7,73 (d, J 7,7 Hz, 2H); 7,64 (d, J 8,5 Hz, 2H); 7,53 (t, J 7,7 Hz, 2H); 7,41 (t, J 7,4 Hz, 1H); 2,47 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ (ppm) 168,5; 155,7; 142,1; 137,1; 136,1; 129,6; 129,5; 128,8; 127,9; 126,2; 125,1; 124,1; 20,7.

HRMS (MALDI): pro $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočteno: 314,0579; změřeno: 314,0575.

FT-IR: $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3088 (w), 3059 (w), 3035 (w), 1761 (s), 1363 (s), 1194 (s), 1012 (s), 687 (s), 524 (m), 491 (m).

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

3.1 Zhodnocení syntézy připravených látek

První připravenou sérií byly 4-hydroxy-2,5-diaryl-1,3-thiazoly **1a-d**, které byly připraveny podle postupu známého z literatury.³² Takto byly získány uvedené látky ve výtěžcích 55–79 %, což odpovídá vyšším výtěžkům než uvedeným postupům v literatuře. Nově byl připraven doposud nepopsaný 5-fenyl-4-hydroxy-2-(4-trifluormethylfenyl)-1,3-thiazol (**1e**), který byl charakterizován spektrálními metodami. V dalším kroku byly tyto 4-hydroxythiazoly **1a-d** podrobeny acetylaci acetanhydridem. Výtěžek této acetylace byl pouze 27–61 %, avšak syntetický postup nebyl nijak optimalizován. Většina látek **2b-d** byla již známých, pouze derivát **2a** byl nově charakterizován spektrálními metodami.

Syntéza 4-hydroxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolů **4a-d** byla inspirována literárním postupem, vycházejícím z odpovídajícího *N*-(2-chlor-2-fenylacetyl)benzamidů.⁹ V mém případě jsem jako výchozí látku zvolil *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů z důvodu lepší nukleofugalitě bromidového iontu s předpokladem vyššího výtěžku následujícího cyklizačního stupně. Tyto *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů byly připraveny acylací příslušného benzamidů 2-brom-2-fenylacetylchloridem za nukleofilní katalýzy pyridinem v suchém THF. Tato acylace se ukázala jako problematická a v některých případech byl výtěžek velmi nízký. Důvodem je pravděpodobně velmi nízká nukleofilita atomu dusíku v molekule substituovaného benzamidů. Další komplikací byla obtížná izolace vzniklého imidů z reakční směsi. Po separaci a dalším čištění se takto podařilo připravit požadované imidů ve výtěžcích 15–41 %. Pro následný cyklizační krok (Schéma 10) bylo postupně vyzkoušeno několik postupů. Nejprve jsem se pokusil o cyklizaci za homogenní katalýzy TEA, o kterém jsem předpokládal, že by mohl být dostatečně silnou bázi k vytvoření reaktivního aniontu výchozího imidů. Bylo zjištěno, že za těchto podmínek cyklizace sice probíhá, avšak kromě požadovaného 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolu byl pozorován i jeho rozklad na další neidentifikovatelné produkty. Z tohoto důvodu jsem tento postup opustil a cyklizační krok provedl v heterogenním uspořádání, kdy katalyzující bázi byl uhličitán draselný suspendovaný v suchém THF. Za těchto podmínek se již podařilo získat požadovaný 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazol **4a-d**, avšak jeho izolace z reakční směsi se ukázala jako poměrně obtížná. Navíc bylo potvrzeno, že 4-hydroxyoxazoly **4a-d** jsou na vzduchu látky nestálé a pravděpodobně vlivem vzdušné vlhkosti se v roztoku rozkládají. Proto byla syntéza i následná separace důsledně prováděna za inertních podmínek Schlenkovou technikou.

Pro tuto náchylnost 4-hydroxyoxazolů **4a-d** k rozkladu se mi podařilo připravit v téměř čisté formě pouze 2-(4-methylfenyl)-5-fenyl-4-hydroxy-1,3-oxazol (**4b**), který byl charakterizován všemi spektrálními metodami. Částečně jsem uspěl i při přípravě 2-(4-chlorfenyl)-5-fenyl-4-hydroxy-1,3-oxazolu (**4d**), který byl připraven pouze v 80 % čistotě. U ostatních 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolů snahy o jejich purifikaci kvůli nestabilitě selhaly. Proto jsem se rozhodl připravit sérii 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolů **5a-d**, u kterých byl předpoklad jejich větší stability. Tento předpoklad se potvrdil, protože cyklizaci výchozích *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů acetanhydridem byly získány stabilní 4-acetoxyoxazoly **5a-d**.

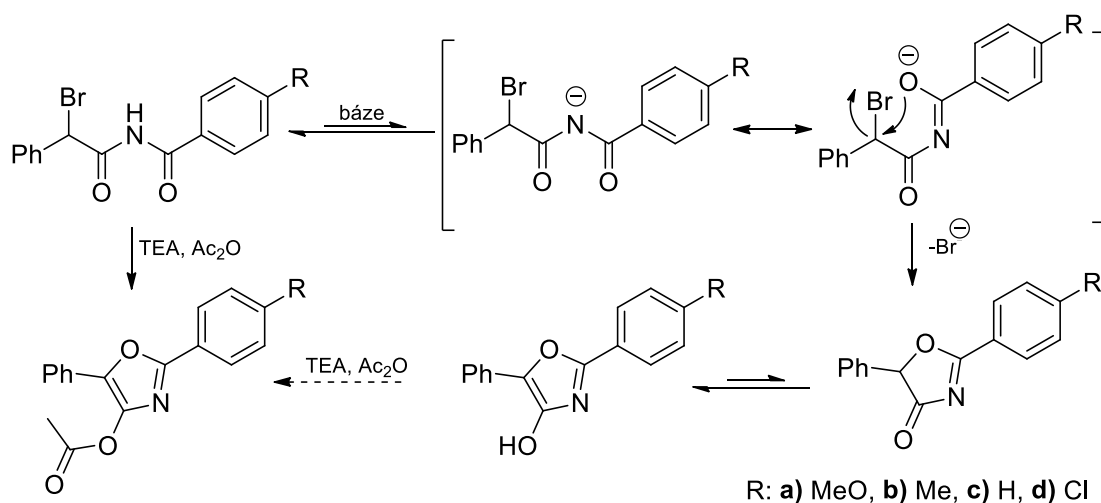
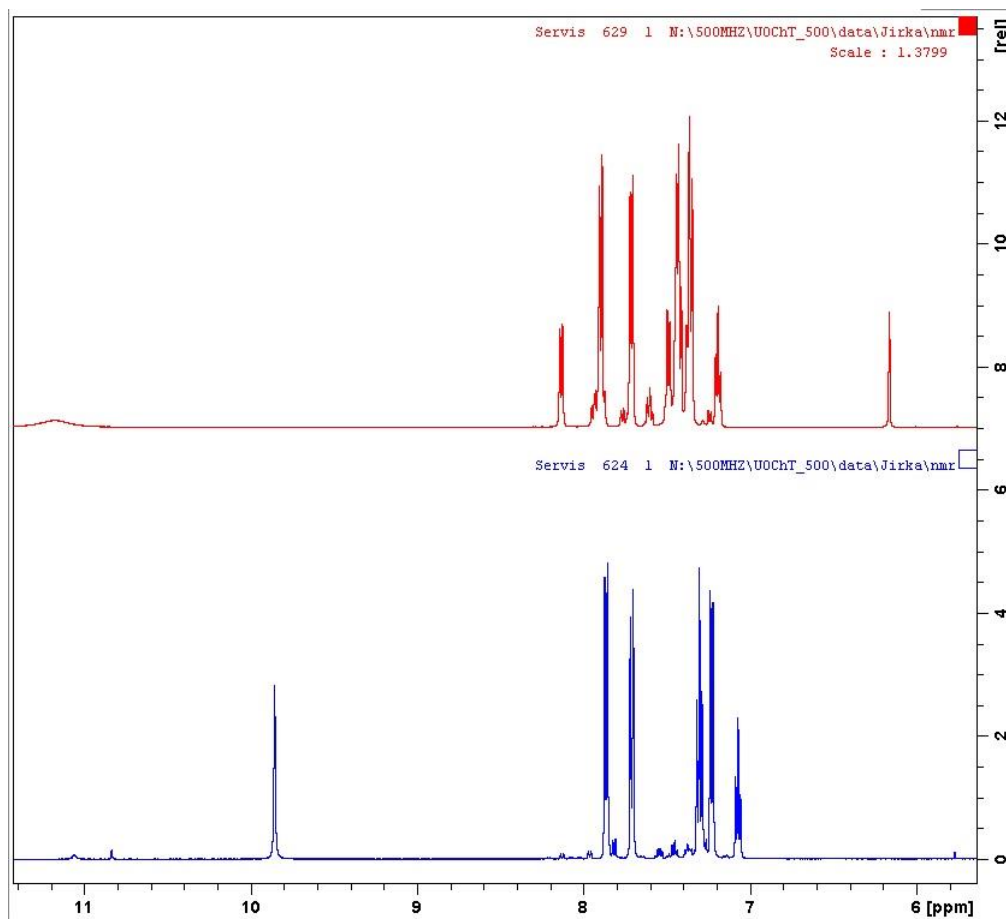


Schéma 10 – Cyklizace N-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů.

3.2 Tautomerie připravených látek

U obou sérií 4-hydroxythiazolů **1a-d** a 4-hydroxyoxazolů **4a-d** lze předpokládat jejich tautomerii. Obě série látek se mohou vyskytovat jak v enol- tak i v ketoformě. Zatímco u 4-hydroxythiazolů **1a-d** byla v literatuře^{1,27} v roztoku potvrzena jasná preference aromatické enolformy, u 4-hydroxyoxazolů tato tautomerie doposud studována nebyla. Proto jsem se rozhodl určit zastoupení jednotlivých tautomerních forem u připraveného derivátu **4b**. Bylo zjištěno, že zatímco v THF je dominantní formou enolforma (poměr keto:enol, 5:95), v DMSO byla pozorována změna tohoto poměru na 30:70. Ketoenolová tautomerie (Schéma 10) má klíčový význam pro fluorescenci připravené látky. Zatímco aromatická enolforma viditelně fluoreskuje ve viditelné části spektra, případná ketoforma je nearomatická a postrádá fluorescenci. To je dokumentováno i nižšími kvantovými výtěžky v tomto rozpouštědle (viz. kapitola 3.3).

Obě formy lze v NMR spektru snadno rozeznat (Obr. 5) podle přítomnosti atomu vodíku na uhlíku C₅. Zatímco u enolformy tento signál chybí u ketoformy se objevuje okolo 6,16 ppm v DMSO a 5,78 ppm v THF. Důkazem, že změnou rozpouštědla nedochází k rozkladu 4-hydroxyoxazolu **4b** je i fakt, že po rozpuštění stejného vzorku v THF a v DMSO obsahuje NMR spektrum pokaždé stejnou sadu signálů jen s různým vzájemným poměrem.



Obr 5: NMR spektrum látky **4b** v DMSO (nahore) a v THF (dole).

Pro výpočet stability obou forem bylo použito stejného modelu jako v pracích prof. Beckerta.²⁷ Výpočty překvapivě ukazují, že jak v plynné fázi, tak i v THF a DMSO je stabilnější ketoforma, přičemž s rostoucí polaritou rozpouštědla rozdíl mezi oběma formami roste (Tabulka 1). Zahrnutí disperzních interakcí do výpočtů rozdílů v energiích ještě zvýší. Preference ketoformy je v rozporu s experimentálními výsledky, a i s předchozími výpočty. Pravděpodobným vysvětlením je neschopnost implicitního solvatačního modelu dostatečně přesně popsat vliv rozpouštědla.

Tabulka 1: Vypočtená stabilita ketoformy/enolformy v plynné fázi, DMSO a THF.

	$\Delta G_{\text{keto-enol}}$ (kJ·mol ⁻¹)	
	B3LYP/6-311+G**	B3LYP-D3/6-311+G**
Plynná fáze	6	12
THF	20	20
DMSO	23	32

3.3 Fluorescenční vlastnosti připravených látek

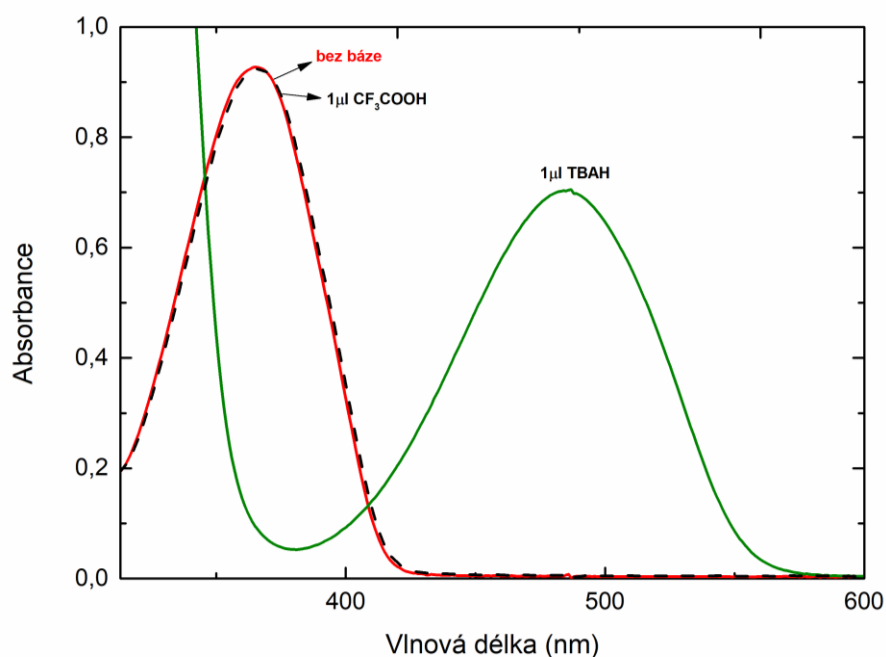
U všech čtyřech sérií 4-hydroxythiazolů **1a-d**, 4-hydroxyoxazolů **4b,d** a jejich acetoxy derivátů (**2a-d**, **5a-d**) lze po ozáření jejich roztoků stolní UV lampou vizuálně pozorovat fialovou až bílou fluorescence v závislosti na použitém rozpouštědle. V literatuře^{1-3,23,25,27} je dobře zdokumentována fluorescence 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazolů. Tyto látky obecně vykazují absorpční a emisní maxima v rozmezí $\lambda_{\text{max}} = 357\text{--}374$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 440\text{--}515$ nm, vysoký Stokesův posun a v některých případech i vysoké kvantové výtěžky fluorescence, a to zejména u derivátů obsahujících v poloze 2 elektronakceptorní aromatický zbytek (2-pyridyl, 4-trifluormethylfenyl). V minulosti byla vizuálně pozorována i žlutozelená fluorescence u 2,5-difenyl-4-hydroxy-1,3-oxazolu.⁹ Proto jsem se rozhodl v souladu se zadáním diplomové práce prověřit a kvantifikovat fluorescenční chování všech připravených derivátů.

Před vlastním měřením fluorescenčních vlastností jsem prověřil stabilitu všech připravených látek v jednotlivých rozpouštědlech bez a s přidavkem báze. Výsledky ukázaly, že 4-hydroxythiazoly **1a-e** i jejich acetoxy deriváty **2a-e** jsou ve všech rozpouštědlech stabilní a u látek **1a-e** nedochází k jejich rozkladu ani v bazickém prostředí. Z 4-hydroxyoxazolu **4a-d**, z nichž se podařilo připravit pouze derivát **4b**, byla stabilita sledována v roztoku THF bez a s přidavkem TBAH.

Bylo zjištěno, že zatímco v neutrálním prostředí probíhá rozklad relativně pomalu a dovoluje tak změření absorpčního i emisního spektra (poločas rozkladu je cca 11 minut) v bazickém prostředí se tato látka rozkládá velmi rychle (poločas 22 sekund), což dokumentuje i spektrální záznam (viz. kapitola 6.2). U látky **4b** přidavek TBAH způsobuje vizuální změnu barvy fluorescence z modré do žluté, ale intenzita fluorescence rychle klesá vlivem zmíněného rozkladu.

Acidobazické chování bylo prověřeno i u 4-hydroxythiazolu **1b**, kde se ukázalo, že přídavek báze deprotonuje hydroxy skupinu v poloze čtyři a vzniklý aniont je stabilní. Přídavkem kyseliny jej lze zpět převést na výchozí látku (Obr. 6).

Acidobazické chování 4-hydroxy-1,3-thiazolů bylo již v minulosti zdokumentováno v literatuře.¹ Disociovaná forma vykazuje silný bathochromní posun u absorpce ($\lambda_{\max}=459\text{--}498$) i emise ($\lambda_{\text{em}}=633\text{--}696$). V mém případě jsem pozoroval u látek **1a-d** (Tabulka 3) podobné chování.



Obr. 6: Acidobazické chování 4-hydroxythiazolu **1b** s a bez přídavku TBAH.

Absorpční a fluorescenční spektra připravených látek byla změřena v roztoku pěti rozpouštědel (dioxan, DMSO, THF, EtOAc, DCM) a v některých z nich byly změřeny i kvantové výtěžky fluorescence. Výsledky shrnuje Tabulka 2.

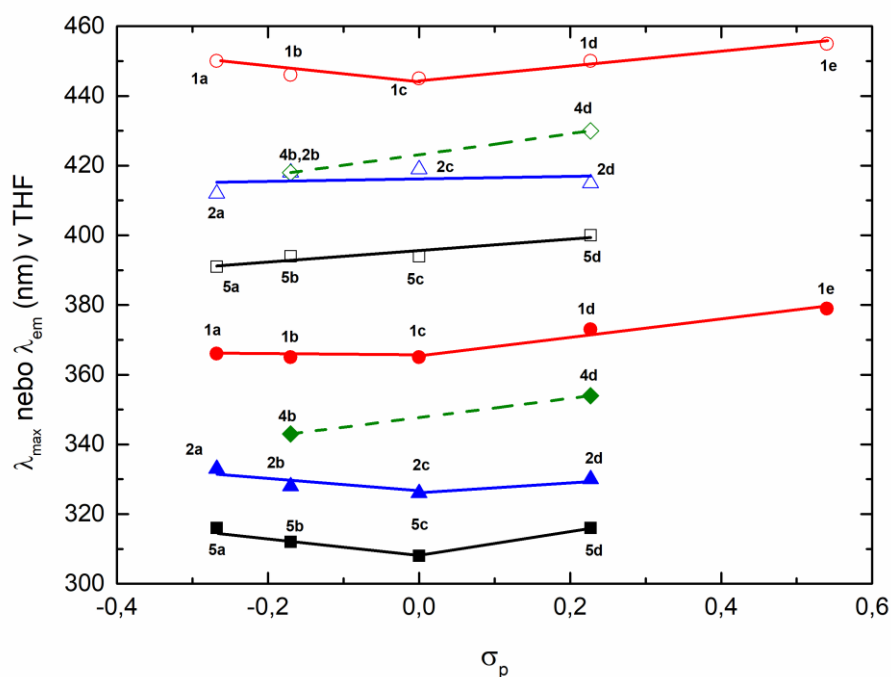
Tabulka 2: Naměřené hodnoty λ_{\max} , λ_{em} a vypočítané hodnoty Stokesových posunů a kvantových výtěžků (Φ).

Sloučenina	DIOXAN				DMSO				THF				EtOAc				DCM			
	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ
	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]		[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]		[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]		[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]		[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	
1a	364	444	4950	0,07	369	458	5266	0,06	366	450	5100	0,05	362	445	5152	0,04	362	453	5549	0,05
1b	361	443	5127	0,14	367	458	5413	0,11	365	446	4975	0,13	360	442	5153	0,09	356	443	5258	0,09
1c	362	443	5050	0,22	369	460	5361	0,12	365	445	4925	0,21	362	440	4897	0,15	354	436	5312	0,15
1d	369	446	4678	0,50	374	467	5324	0,09	373	450	4587	0,50	368	447	4802	0,41	364	- ^c	- ^c	- ^c
1e	374	451	4565	0,87	381	475	5194	- ^b	379	455	4407	0,75	372	451	4708	0,66	362	- ^c	- ^c	- ^c
2a	334	412	5668	0,08	338	414	5431	0,14	333	412	5758	0,07	333	413	5816	0,04	334	414	5785	0,03
2b	328	418	6540	0,09	332	413	5907	0,11	328	418	6564	0,07	327	417	6600	0,04	328	415	6391	0,06
2c	326	417	6694	0,09	329	412	6123	0,15	326	419	6808	0,09	323	415	6863	0,06	325	414	6614	0,08
2d	331	420	6401	0,21	335	418	5927	0,33	330	415	6206	0,24	328	418	6564	0,16	330	414	6148	0,18
4b	339	418	5575	0,52	347	438	5987	0,18	343	418	5231	0,43	339	414	5343	0,37	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
4d	351	427	5070	- ^a	357	456	6081	- ^a	354	430	4992	- ^a	348	425	5206	- ^a	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
5a	322	396	5803	0,78	325	393	5323	0,38	316	391	6070	0,34	314	391	6271	0,25	317	393	6100	0,30
5b	321	392	5642	0,40	322	394	5675	0,48	312	394	6670	0,44	310	390	6617	0,29	319	391	5772	0,38
5c	324	392	5353	0,59	311	396	6901	0,45	308	394	7086	0,44	308	392	6957	0,34	316	392	6135	0,54
5d	327	399	5518	0,67	327	405	5889	0,55	316	400	6645	0,56	313	398	6823	0,46	321	405	6461	0,60

Důvodem nezměření uvedených hodnot bylo: ^a – nízká čistota látky; ^b – disociace v rozpouštědle; ^c – špatná rozpustnost; ^d – rychlý rozklad.

Porovnáním absorpčních maxim λ_{\max} 4-hydroxythiazolu **1b** a 4-hydroxyoxazolu **4b** je zřejmé, že záměna atomu síry za kyslík vede ve všech rozpouštědlech k značenému hypsochromnímu posunu a to o 20-22 nm. Stejný trend lze pozorovat i u emisních maxim (λ_{em}), kde se tento posun v závislosti na rozpouštědle pohybuje od 20 do 28 nm a největší je v EtOAc. Toto zjištění je v kvalitativním souladu s obecným pozorováním, že heteroazoly obsahující jako další heteroatom kyslík mají vždy menší λ_{\max} , než odpovídající heteroazoly obsahující síru.³⁶

U připravené série 4-hydroxythiazolů **1a-e** byl rovněž studován vliv substituce fenylového jádra v poloze dvě na změnu absorpčního i emisního maxima (Obr. 5-pro THF; pro ostatní rozpouštědla viz. příloha 6.3). Elektronické efekty substituentu jsou u benzenových derivátů tradičně popisovány Hammettovou substituční konstantou σ_p , která vyjadřuje součtovou sílu indukčního a mesomerního efektu, šířícího se z *para*-polohy.



Obr. 5 – Závislost λ_{\max} (plné body) a λ_{em} (prázdné body) na σ_p pro deriváty **1a-e**, **2a-d**, **4b,d**, **5a-d** v THF.

V sérii 4-hydroxythiazolů **1a-e** je ve všech rozpouštědlech vždy nejprve pozorován velmi mírný (přibližně) lineární pokles hodnoty λ_{\max} resp. λ_{em} s rostoucí σ_p (od MeO k H) a poté její opětovný, již ztelnější lineární nárůst pro elektronakceptorní substituenty (4-Cl, 4-CF₃). Ve všech rozpouštědlech je citlivost změny λ_{\max} resp. λ_{em} vůči elektronickým efektům substituentů zhruba stejná – lineární části závislostí mají podobné směrnice.

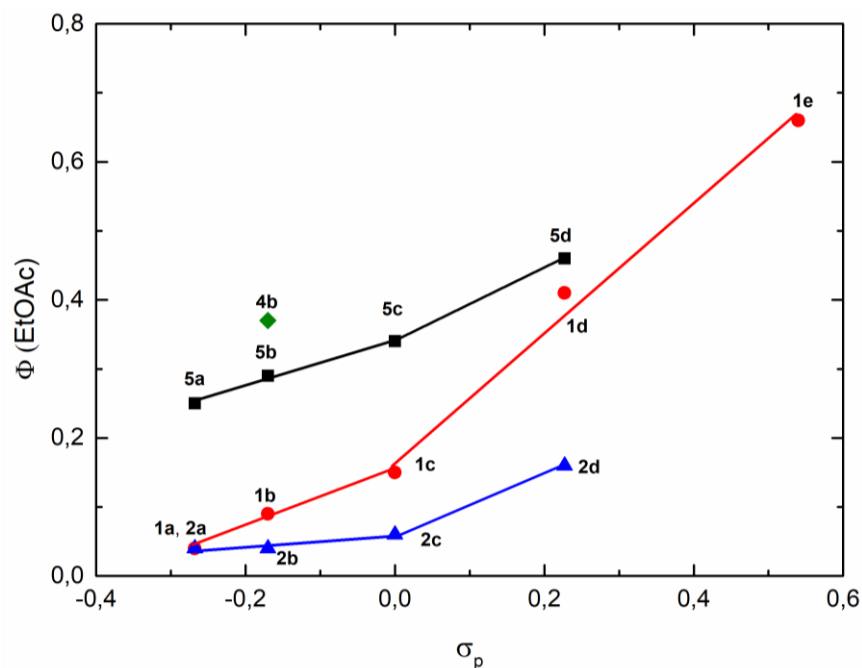
U odpovídajících 4-hydroxyoxazolů **4a-d** se bohužel nepodařilo připravit tyto látky v dostatečné čistotě kromě 4-methylfenyl derivátu **4b** a 4-chlorfenyl derivátu **4d**, proto u nich podobné srovnání není možné. Rostoucí trend jako λ_{\max} tak i λ_{em} se σ_p konstantou je však shodný, jako u 4-hydroxythiazolů **1a-d**, dokonce se zdá, že je tato závislost o něco strmější.

V zásadě stejný trend v závislosti λ_{\max} na σ_p lze pozorovat i v obou sériích 4-acetoxythiazolů **2a-d** a 4-acetoxyoxazolů **5a-d** a to ve všech rozpouštědlech.

Stokesův posun se v sérii 4-hydroxythiazolů **1a-e** pohybuje okolo 4400–5100 cm^{-1} , což je prakticky stejná hodnota, která byla zjištěna i pro analogické sloučeniny připravené dříve.¹ U analogických 4-hydroxyoxazolů **4b,d** je jen o něco málo vyšší (cca o 200–300 cm^{-1}). Naopak podstatně vyšší Stokesův posun byl pozorován pro 4-acetoxythiazoly **2a-d** (o cca 1500 cm^{-1} než u 4-hydroxythiazolů **1a-e**) a než pro 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazoly **5a-d**, u nichž byl nárůst menší a v DMSO byl dokonce pozorován pokles. Acetylace také u obou sérií způsobila významný hypsochromní posun (cca o 30-40 nm), což je v souladu s elektronakceptorním vlivem acetyl skupiny, zabraňující donaci n-elektronů kyslíku do heteroazolového jádra.

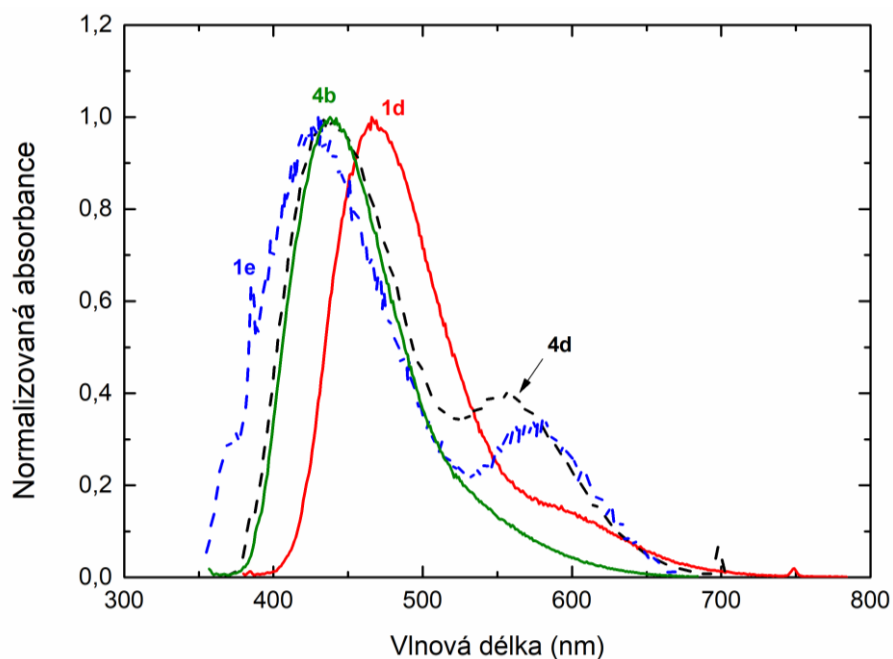
Zajímavá je rovněž závislost kvantového výtěžku fluorescence na změně můstkového atomu heteroazolu a na substituci periferního benzenového jádra (Obr. 6-pro EtOAc; pro ostatní rozpouštědla viz. příloha 6.4). Srovnání 4-hydroxyoxazolů **4b,d** a 4-hydroxythiazolů **1a-e** je bohužel možné pouze pro methyl derivát (**4b** vs. **1b**). Z tohoto srovnání se zdá, že oxazol **4b** vykazuje asi 2-4× vyšší kvantový výtěžek (Φ) než analogický thiazol **1b** a to ve všech studovaných rozpouštědlech. Acetylace 4-hydroxythiazolů **1a-d** obecně vede ke snížení Φ zhruba na polovinu kromě DMSO, kde k poklesu nedochází a dokonce u **2d** derivátu Φ trojnásobně vzrostl. U 4-hydroxyoxazolů je vliv acetylace méně patrný – lze jej opět vztahovat pouze na jediný derivát **4b**. Pro něj se pokles Φ acylací jeví jako menší (cca na 80 %) resp. stagnuje a v DMSO se významně zvyšuje.

Studován byl i vliv substituce na benzenovém jádře, a to pro tři reakční série (4-hydroxythiazoly **1a-e**, 4-acetoxythiazoly **2a-d** a 4-acetoxyoxazoly **5a-d**). V případě série **1a-e** roste Φ se σ_p konstantou prakticky lineárně ve všech rozpouštědlech, přičemž v DMSO je směrnice blízká nule (nezávisí na substituci) a v dioxanu je naopak největší. Pokud v lineárním trendu dochází ke zlomu, pak u vodíku, což může souviset s přenosem náboje z fenylového jádra v poloze 5- do jádra v poloze 2-.



Obr. 6: Závislost kvantového výtěžku Φ na σ_p v EtOAc.

Dimethylsulfoxid je z uvedených rozpouštědel nejbazičtější, což se projevuje zejména u negativně substituovaných derivátů (4-Cl, 4-CF₃) 4-hydroxythiazolu **1d,1e** a 4-hydroxyoxazolu **4d**, kde se v absorpčním i emisním spektru objevují dva pásy z nichž ten dlouhovější odpovídá disociované formě (Obr.7). Toto chování se vizuálně projevuje změnou světle modré fluorescence **4b** na bílou (Obr 8.). Z tohoto důvodu nebyl určen výtěžek v tomto rozpouštědle pro derivát **2e**.



*Obr. 7: Normalizované fluorescenční spektrum derivátů **1d,e** a **4d** v DMSO.*



*Obr. 8: Bílá fluorescence 5-fenyl-4-hydroxy-2-(4-methylfenyl)-1,3-oxazolu **4b** v DMSO vlevo a modrá fluorescence téže látky v THF vpravo.*

Spektrální charakteristiky byly proto změřeny i pro disociované formy 4-hydroxythiazolů (Tabulka 3) **1a-e** a 4-hydroxyoxazolu **4b,d**. Jako báze byl použit tetrabutylamonium-hydroxid, který je dostatečně bazický a zcela (na rozdíl od TEA) disociuje proton hydroxy skupiny v poloze čtyři.

Tabulka 3: Naměřené hodnoty λ_{\max} , λ_{em} a vypočítané hodnoty Stokesových posunů a kvantových výtěžků (Φ) po přidání 1 μl TBAH.

Sloučenina	DIOXAN				DMSO				THF				EtOAc				DCM			
	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\tilde{\nu}$	Φ
	[nm]	[nm]	[cm^{-1}]		[nm]	[nm]	[cm^{-1}]		[nm]	[nm]	[cm^{-1}]		[nm]	[nm]	[cm^{-1}]		[nm]	[nm]	[cm^{-1}]	
1a⁻	470	579	4005	0,04	479	584	3753	0,04	475	579	3781	0,07	447	583	5218	0,06	449	578	4970	0,04
1b⁻	477	576	3603	0,08	485	585	3524	0,08	517	584	2219	0,08	466	584	4335	0,10	463	576	4237	0,10
1c⁻	478	583	3767	0,11	488	590	3542	0,12	489	586	3385	0,14	479	595	3782	0,10	473	587	4105	0,12
1d⁻	494	599	3548	0,14	495	606	4032	0,12	501	603	3376	0,14	487	598	3811	0,11	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b
1e⁻	516	609	2959	0,09	523	626	3518	0,11	530	622	5709	0,09	499	620	3911	0,08	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b
4b⁻	435	533	4226	- ^a	452	519	2856	- ^a	489	557	2496	- ^a	440	536	4070	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
4d⁻	447	567	4734	- ^a	464	562	3758	- ^a	459	572	2967	- ^a	454	573	4574	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a

Důvodem nezměření uvedených hodnot bylo: ^a rozklad, ^b špatná rozpustnost.

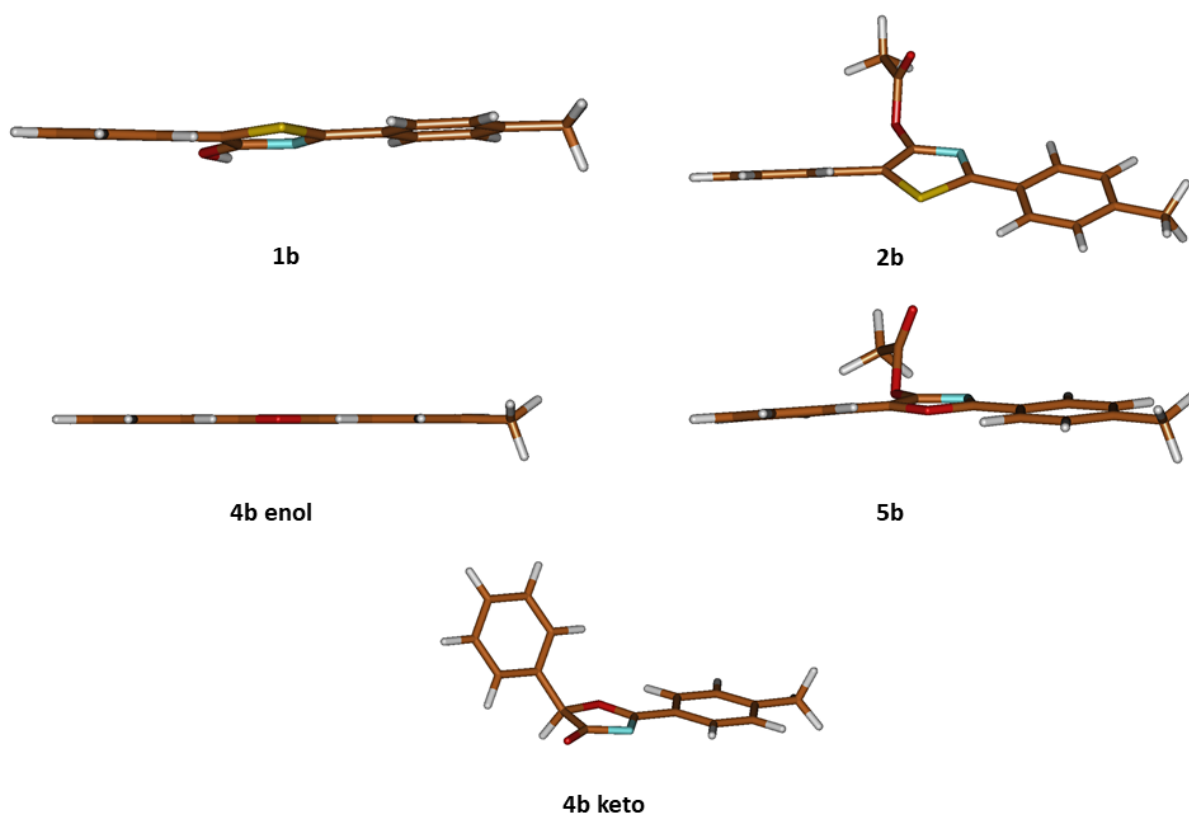
Z Tabulky 3 je patrné, že stejně jako u dříve popsanych 4-hydroxythiazolů dochází vlivem disociace k významnému bathochromnímu posunu a to jak u λ_{\max} , tak i u λ_{em} cca o 67-121 nm, což je nižší bathochromní posun než u podobných derivátů popsanych v literatuře.¹ Rovněž Stokesovy posuny jsou výrazně nižší, což pravděpodobně souvisí s menší rigiditou molekuly 4-hydroxythiazolů **1a-e**, kterou nestabilizuje intramolekulární vodíková vazba. Kvantové výtěžky fluorescence (Φ) aniontu **1a-e** (0,04-0,14) jsou v porovnání s publikovanými hodnotami spíše nižší a dosahují ve všech rozpouštědlech maximální výše 0,11 v EtOAc, 0,12 (DMSO, DCM) a 0,14 (DIOXAN, THF, EtOAc). U 4-hydroxyoxazolu **4b** nebyl kvantový výtěžek (Φ) stanoven pro velmi rychlý rozklad aniontu ve všech rozpouštědlech.

3.4 Kvantové výpočty

Porovnání geometrií (Tabulka 4) získaných při výpočtech v plynné fázi ukazují, že molekula 4-hydroxyoxazolu **4b** je díky konjugaci zcela planární. Vodík OH skupiny je orientován směrem k atomu dusíku. Díky sterické náročnosti vede zavedení acetyl skupiny k distorzi fenylu v poloze 5 o 9,8°, zatímco 4-methylfenylová skupina v poloze 2 zůstává v rovině s centrálním oxazolovým kruhem. Substituce atomu kyslíku za atom síry v 4-hydroxythiazolu **1b** způsobí distorzi jak fenylu o 9,8°, tak 4-methylfenylu o 2,4°. Zavedení acetyl skupiny vede k ještě větší distorzi fenylu (33,8°) i 4-methylfenylu (4,0°). Ze srovnání keto- a enolformy vyplývá, že ketoforma je neplanární, a tak se nepřímou projevuje její snížená schopnost fluorescence. Geometrie znázorněné na Obr. 9.

Tabulka 4: Porovnání geometrií v plynné fázi derivátů **1b**, **2b**, **4b**, **5b**.

	dihedrání úhel (°)	
	4-methylfenyl	fenyl
4b	0	0
5b	0,6	9,8
1b	2,4	9,8
2b	4	33,8



Obr 9: Geometrie derivátů **1b**, **2b**, **4b** (enol/keto), **5b**.

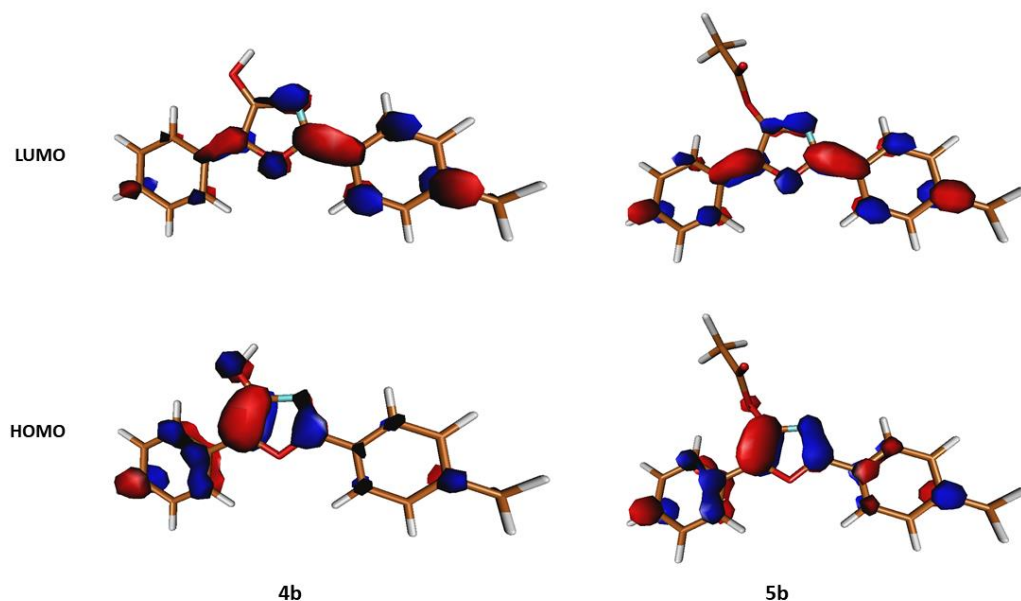
Absorpční maxima byla vypočtena pomocí tří různých metod (Tabulka 5) a sice semiempirické ZINDO a kvantově chemické TD-DFT pro geometrie optimalizované pomocí B3LYP/6-311+G** a dále pak metodou ZINDO pro geometrie optimalizované pomocí metody PM3. Z literatury¹ je známo, že tento semiempirický přístup i přes svou jednoduchost poskytuje nejlepší shodu s experimentálními hodnotami. I v mém případě vypočtené hodnoty absorpčních maxim lépe korelují s experimentálními daty, která potvrzují, že absorpční maxima 4-hydroxythiazolu **1a-e** jsou vyšší než maxima 4-hydroxyoxazolů **4a-d** a že zavedení acetyl skupiny vede k hypsochromnímu posunu.

*Tabulka 5: Absorpční maxima vypočtena pomocí ZINDO, TD-DFT a B3LYP/6-311+G** a srovnána s experimentálními daty.*

		λ_{max}					
	geometrie	λ_{max}	4b	5b	1b	2b	4b (keto)
Plynná fáze	DFT	TD-DFT	358	334	381	344	345
	DFT	ZINDO	367	354	371	352	365
	PM3	ZINDO	363	328	351	334	
		exp.	343	312	365	328	
THF	DFT	TD-DFT	378	357	403	366	327
	DFT	ZINDO	360	356	363	353	353
	PM3	ZINDO	357	330	345	335	
		exp.	347	322	367	332	
DMSO	DFT	TD-DFT	382	357	403	367	327
	DFT	ZINDO	356	357	358	352	345
	PM3	ZINDO	353	330	341	334	

Vypočtené rozložení HOMO a LUMO orbitalů je prakticky totožné v případě 4-hydroxythiazolů **1a-d** i 4-hydroxyoxazolů **4a-d** (Obrázek 10). HOMO je lokalizováno převážně na fenylu v poloze 4, dále pak na C₄ a C₅ 4-hydroxythiazolového kruhu spolu s kyslíkem hydroxyskupiny. Naopak LUMO se nachází převážně na 4-methylfenylu ve druhé poloze 4-hydroxythiazolového kruhu, dále pak na atomu síry resp. kyslíku, dusíku a uhlíku C₂. Vypočtené hodnoty absorpčních maxim odpovídají výhradně HOMO-LUMO přechodům, což ukazuje na charge-transfer (CT) charakter těchto sloučenin.

V případě acetoxy derivátů **2b** a **5b** je acetoxy skupina téměř kolmá na rovinu heterocyklického jádra. Z tohoto důvodu se nezapojuje do aromatického konjugovaného systému a pro HOMO a LUMO orbitály platí stejné poznatky jako v případě látek **1b** a **4b**. Poněkud nižší hodnoty absorpčních maxim lze přičíst sterickému vlivu acetyl skupin, jejichž přítomnost vede k zvýšené distorzi obou fenylových skupin (Tabulka 4) a tedy k menší míře konjugace v celé molekule.



Obr. 10: Vypočtené rozložení HOMO a LUMO

Tabulka 6: Vypočítané hodnoty λ_{\max} .

	λ_{\max}		λ_{\max}
1a	380	4a	357
1b	381	4b	358
1c	380	4c	359
1d	387	4d	368

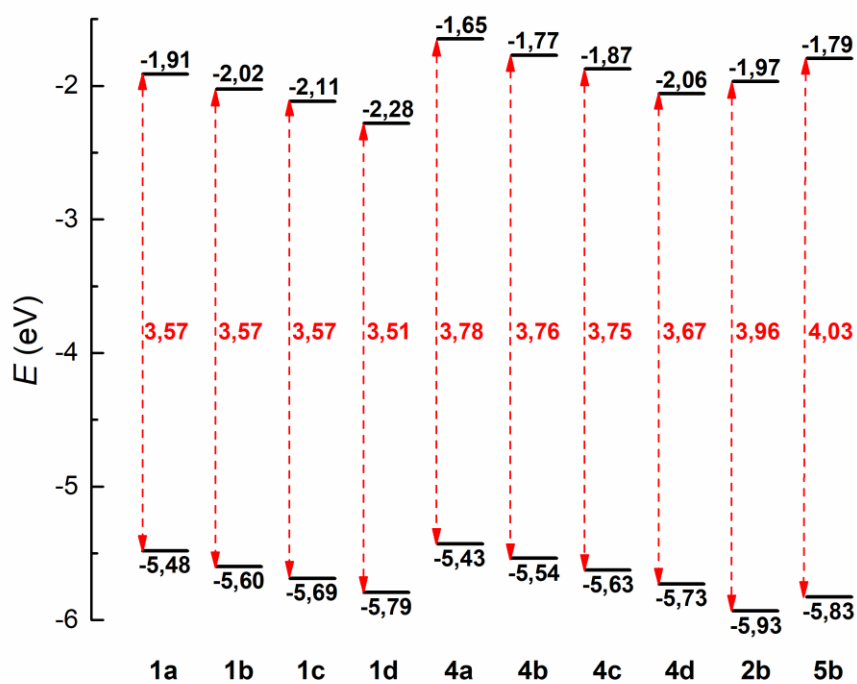
Tabulka 6 ukazuje vypočtená absorpční maxima pro různě substituované 4-hydroxythiazoly **1a-d** a 4-hydroxyoxazoly **4a-d**. Z výsledků je zřejmé, že se zde uplatňuje stejný trend jako v experimentálních výsledcích, kdy hodnoty λ_{\max} pro MeO, Me a H deriváty jsou si blízké, kdežto zavedení elektronakceptorního chloru vede k výraznějšímu bathochromnímu posunu. Toto dobře koresponduje s výše popsaným rozložením HOMO a LUMO orbitalů, kdy přítomnost elektronakceptorního substituentu v elektronakceptorní části molekuly vede k zvýšení CT charakteru sloučenin. Vliv substituce na energie HOMO a LUMO orbitalů ukazuje Obrázek 11.

Je zřejmé, že energie (Tabulka 7) HOMO i LUMO klesá s rostoucím elektronakceptorním vlivem substituentů. Rozdíly v energiích orbitalů (HOMO-LUMO gap) kopírují

experimentální pozorování a ukazují výraznější pokles u 4-chlor substituovaných derivátů, způsobený zejména výraznějším poklesem energie LUMO orbitalu.

Tabulka 7: Vypočítané hodnoty energií HOMO a LUMO orbitalů a λ_{\max} .

	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE (eV)	λ_{\max} (nm)
1a	-5,48	-1,91	3,57	380
1b	-5,60	-2,02	3,57	381
1c	-5,69	-2,11	3,57	380
1d	-5,79	-2,28	3,51	387
4a	-5,43	-1,65	3,78	357
4b	-5,54	-1,77	3,76	358
4c	-5,63	-1,87	3,75	359
4d	-5,73	-2,06	3,67	368
2b	-5,93	-1,97	3,96	344
5b	-5,83	-1,79	4,03	334



Obr. 11: Vypočtené energie HOMO a LUMO orbitalů (B3LYP/6-311+G**).

4 ZÁVĚR

Tato práce se zabývá syntézou a spektrálními vlastnostmi 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-heteroazolů (oxazolů, thiazolů). Pokus o syntézu 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-oxazolů z odpovídajících *N*-(2-brom-2-fenylacetyl)benzamidů jejich intramolekulární cyklizační reakcí se však ukázal jako úspěšný pouze pro dva deriváty (**4b** a **4d**). Další deriváty nebyly připraveny z důvodu nestability těchto látek. Zadání diplomové práce tím bylo splněno jen z části, a proto byla navíc připravena série stabilních 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-oxazolů (**5a-d**).

Dále byly Hantzschovou kondenzační reakcí připraveny 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoly **1a-f** z příslušných thioamidů s 2-brom-2-fenylacetyl kyselinou za bazické katalýzy v toluenu a pro srovnání i 4-acetoxy-2,5-diaryl-1,3-thiazoly (**2a-d**).

Celkem bylo v této práci připraveno deset nových, v literatuře zatím nepopsaných látek a u ostatních byla doplněna jejich charakterizace spektrálními metodami (^1H , ^{13}C NMR, IČ a HRMS). U všech stabilních látek byla změřena absorpční i emisní spektra a ve většině případů z nich byly vypočítány i kvantové výtěžky fluorescence. Jejich srovnáním bylo zjištěno, že 4-hydroxyoxazoly **4b**, **d** vykazují vyšší fluorescenci než odpovídající 4-hydroxythiazoly **1b**, **d** a acetylace v obou sériích kvantový výtěžek rovněž snižuje. Kvantové výpočty prokázaly CT charakter absorpčních pásů a planární geometrii připravených látek.

5 ZDROJE

1. Kammel, R.; Tarabová, D.; Machalický, O.; Nepraš, M.; Frumarová, B.; Hanusek J.: *Dyes Pigm.* **2016**, *128*, 101-110.
2. Kammel, R.; Tarabová, D.; Brož, B.; Hladíková, V.; Hanusek J.; *Tetrahedron.* **2017**, *73*(14), 1861-1866.
3. Kammel, R.; Tarabová, D.; Váňa, J.; Machalický, O.; Nepraš, M.; Hanusek, J. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1175*, 804-810
4. Hamaguchi, N.; True, A. T.; Goetz, S. A.; Stouffer, J. M.; Lybrand, T. P.; Jeffs, W. P. *Biochemistry.* **1998**, *37*(16), 5730-5737
5. Liu, B.; Su, D.; Wei, Z.; Cao, Z.; Liyang, D.; Duan, H. *Chem. Lett.* **2017**, *46*(2), 249-252.
6. Misaki, T.; Tatsumi, T.; Okamoto, T.; Hayashi, Y.; Jin, N.; Sugimura, T. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*(39), 9778-9782.
7. Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(18), 6286-6287.
8. Wang, T.; Yu, Z.; Hoon, L. D.; Huang, K.; Lan, Y.; Lu, Y. *Chem. Sci.* **2015**, *6*(8), 4912-4922.
9. Jacobsen, N. W.; Philippides, A. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*(9), 1335-1338.
10. Duan, X.; Yang, K., Lu. J.; Kong, X.; Liu, N.; Ma, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*(13), 3370-3373.
11. Davies, W. P.; Cremonesi, A.; Dumitrescu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*(38), 8931-8935.
12. Julliard, J. H.; Douce, D. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*(6), 2042-2045.
13. Chhabria, T.; Patel, S.; Modi, P.; Brahmkshatriya, S. P. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *16*(26), 2841-2862.
14. Gandelman, O. A.; Brovko, Yu. L.; Ugarova, N.N.; Chikishev, Yu. A.; Shkurimov, A. *P. J. Photochem. Photobiol., B.* **1993**, *19*(3), 187-191.
15. Maltsev, O. V.; Nath, K. N.; Naumov, P.; Hintermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*(3), 847-850.
16. Chabrier, P.; Renard, S.; Smarzewska, K. *Bull. Soc. Chim. France.* **1949**, 237.

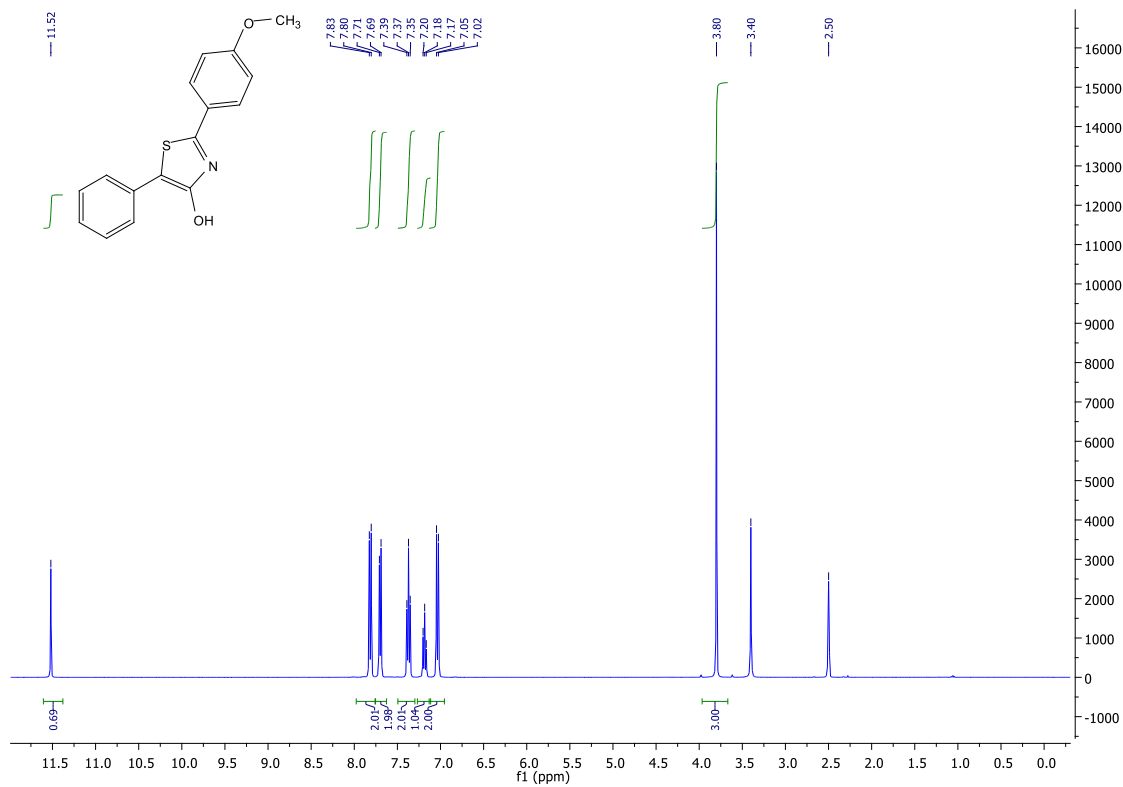
17. Kerdesky, J. A. F.; Holms, H. J.; Moore, R. L.; Bell, L. R.; Dyer, D. R.; Carter, W. G.; Brooks, W. D. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2158-2165.
18. Kerdesky, J. A. F.; Brooks, W. D.; Hulkower, I. K.; Bouska, B. J. Bell, L. R. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 393-396.
19. Habenicht, S.; Schramm, S.; Fischer, S.; Sachse, T.; Herrmann-Westendors, F.; Bellmann, A.; Dietzek, B.; Presselt, M.; Weiss, D.; Beckert, R.; Görls, H. *J. Mat. Chem.* **2016**, *4*(5), 958-971.
20. Calderón-Ortiz, K. L.; Würfel, H.; Täuscher, E.; Weiss, D.; Birckner, E.; Görls, H.; Beckert, R. *Synthesis.* **2013**, *46*(01), 126-134.
21. Habenicht, H. S.; Kupfer, S.; Nowotny, J.; Schramm, S.; Weiss, D.; Beckert, R.; Görls, H. *Dyes Pigm.* **2018**, *149*, 644-651.
22. Calderón-Ortiz, K. L.; Täuscher, E.; Bastos Leite, E.; Görls, H.; Beckert, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*(13), 2535-2541.
23. Menzel, R.; Täuscher, E.; Weiss, D.; Beckert, R.; Görls, H. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2010**, *636*(7), 1380-1385.
24. Wrona, A.; Zakrzewski, J.; Jerzykiewicz, L.; Nakatani, K. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*(18), 2982-2986.
25. Habenicht, S.H.; Schramm, S.; Freund, R. R. A.; Langerstück, T.; Strathausen, R.; Weiss, D.; Biskup, C; Beckert, R. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14*(11), 2097-2107.
26. Gampe, D.M.; Hänsch, V.G.; Schramm, S.; Menzel, R.; Weiss, D.; Beckert, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*(10), 1369-1379.
27. Täuscher, E.; Weiss, D.; Beckert, R.; Fabian, J.; Assumpcao, A.; Görls, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2292-2294.
28. Manaka, A.; Sato, M. *Synth. Commun.* **2005**, *35*(4), 761-764.
29. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.;

- Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
30. M.A. Thomson, ArgusLab 4.0, Planaria Software LLC, Seattle, WA, 2009, p. 29. <http://www.arguslab.com>
31. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. J. *Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
32. Wan, T. C., Han, Y.Z., Wang, P.S., Lin, H.C, Luo, S.W., Gong, Z.L. *Org. Lett.* **2018**, *20*(16), 4740-4744.
33. Kedesky, J. F., Holms, H. J., Moore, L. J., Bell, L. R., Dyer, D. R., Carter, W. G., Brooks, W. D. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*(7), 2158-2165.
34. Matsuda, T.; Honjo, N.; Yamazaki, M.; Goto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*(12), 3270-3276.
35. Badiola, E.; Fiser, B.; Bengoa-Gómez, E.; Mielgo, A.; Olaizole, I.; Urruzuno, I. García, M. J; Odriozola, M. J; Razkin, J.; Oiarbide, M.; Palomo C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136* (51),17869–17881.
36. Gasco, A.; Barni, E.; Dimodica, G. *Tetrahedron.* **1968**, *24*(16), 5569-5574.

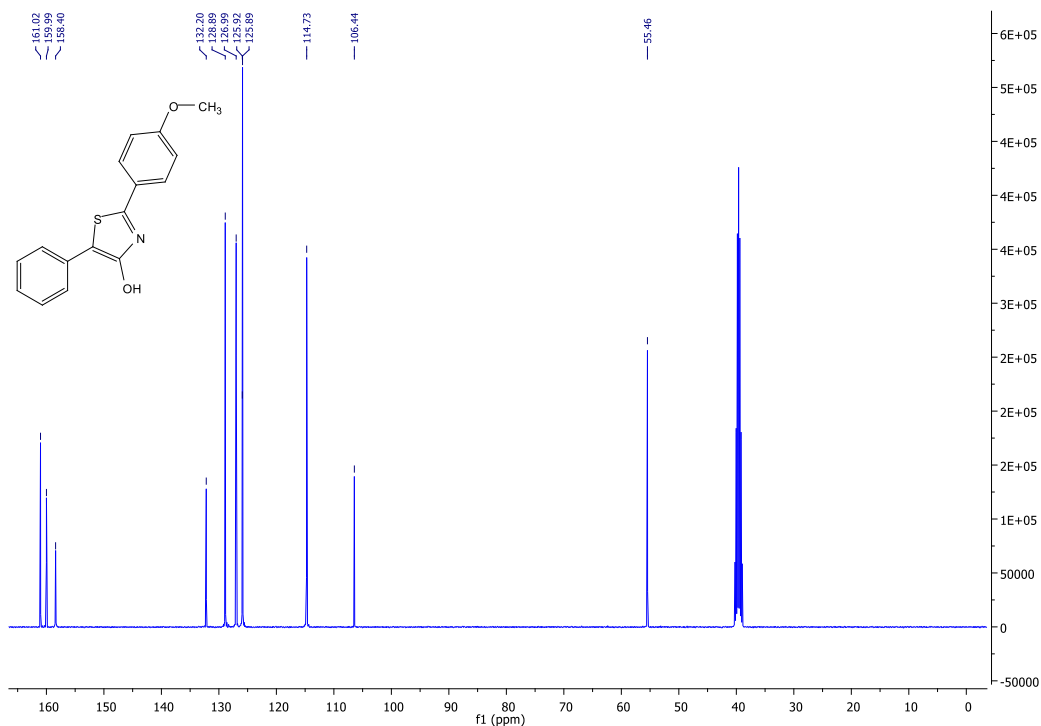
6 PŘÍLOHY

6.1 Charakterizace látek

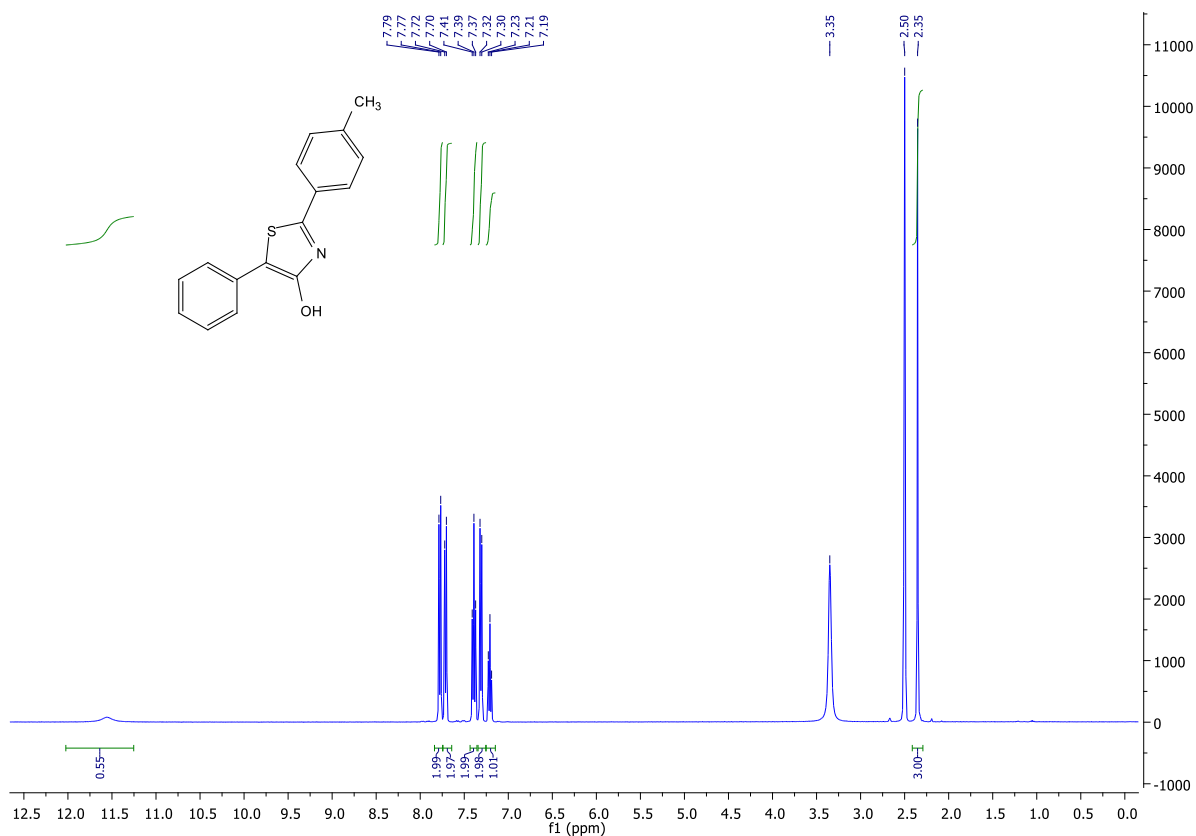
^1H NMR spektrum látky **1a**



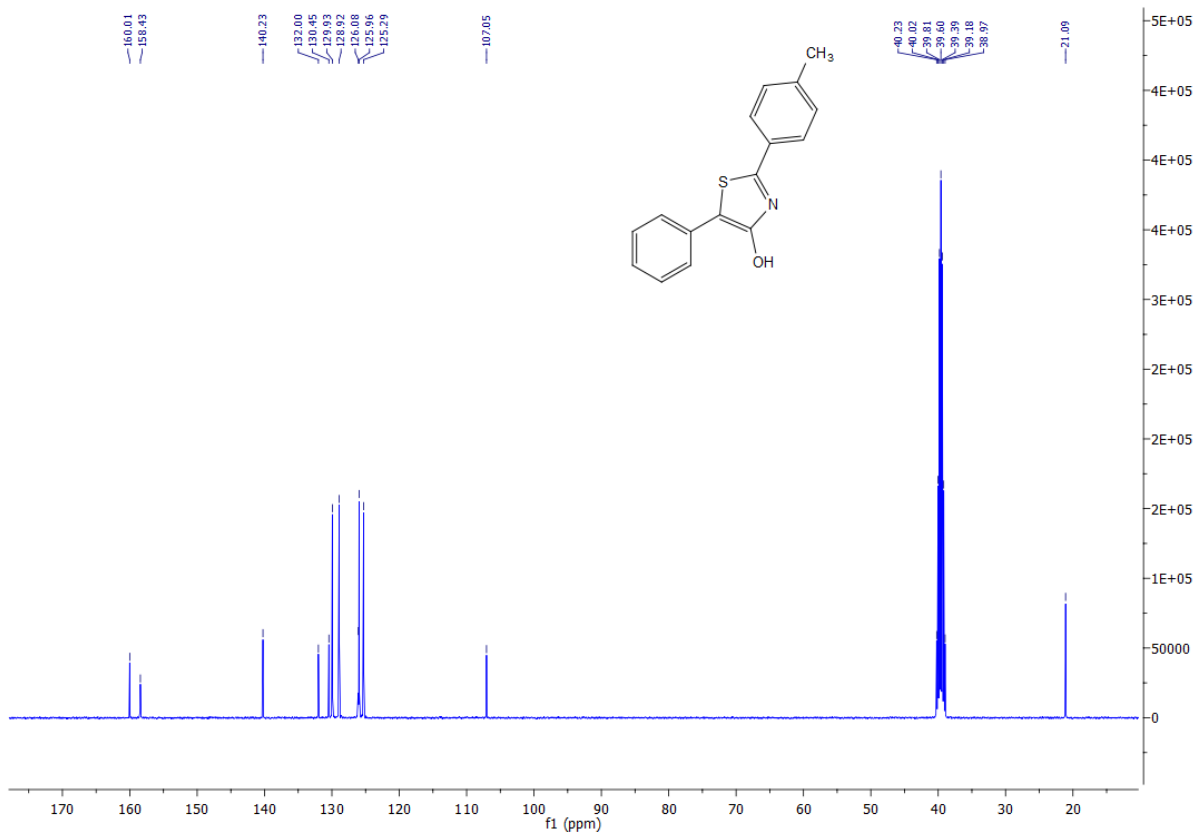
^{13}C NMR spektrum látky **1a**



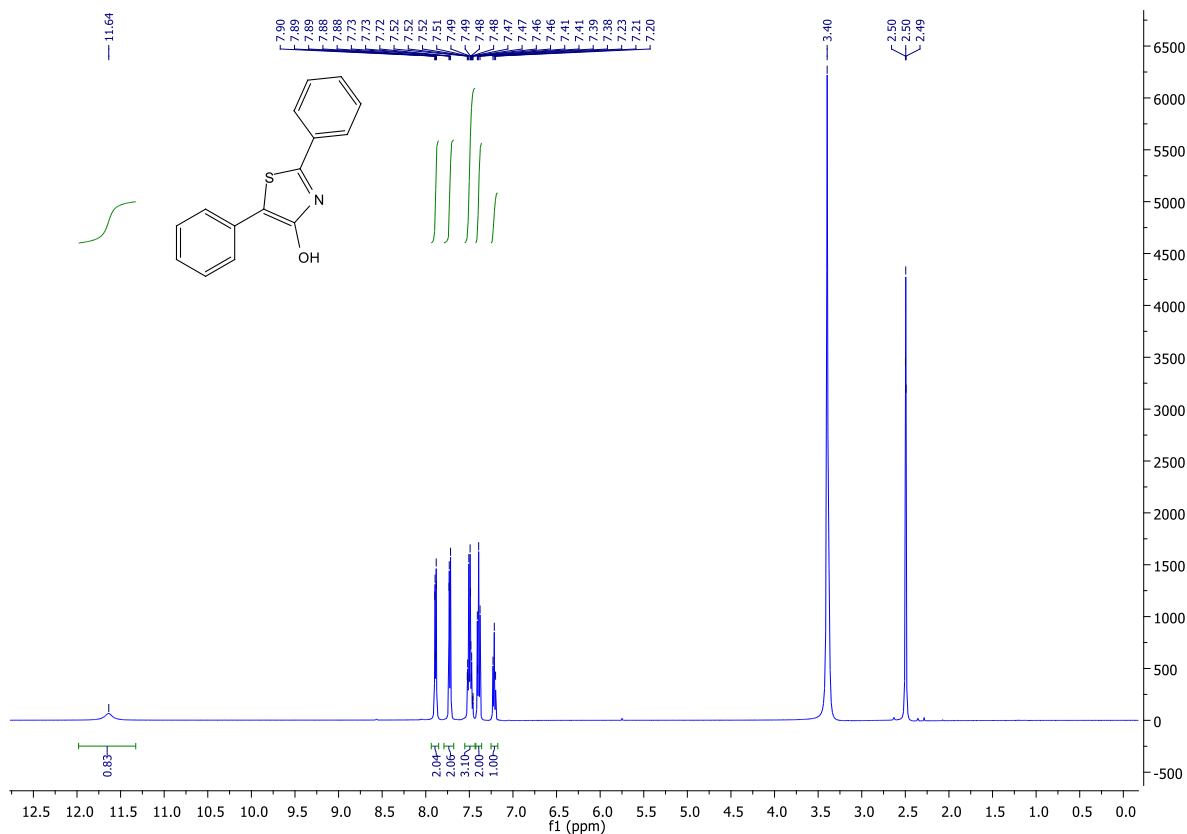
¹H NMR spektrum látky **1b**



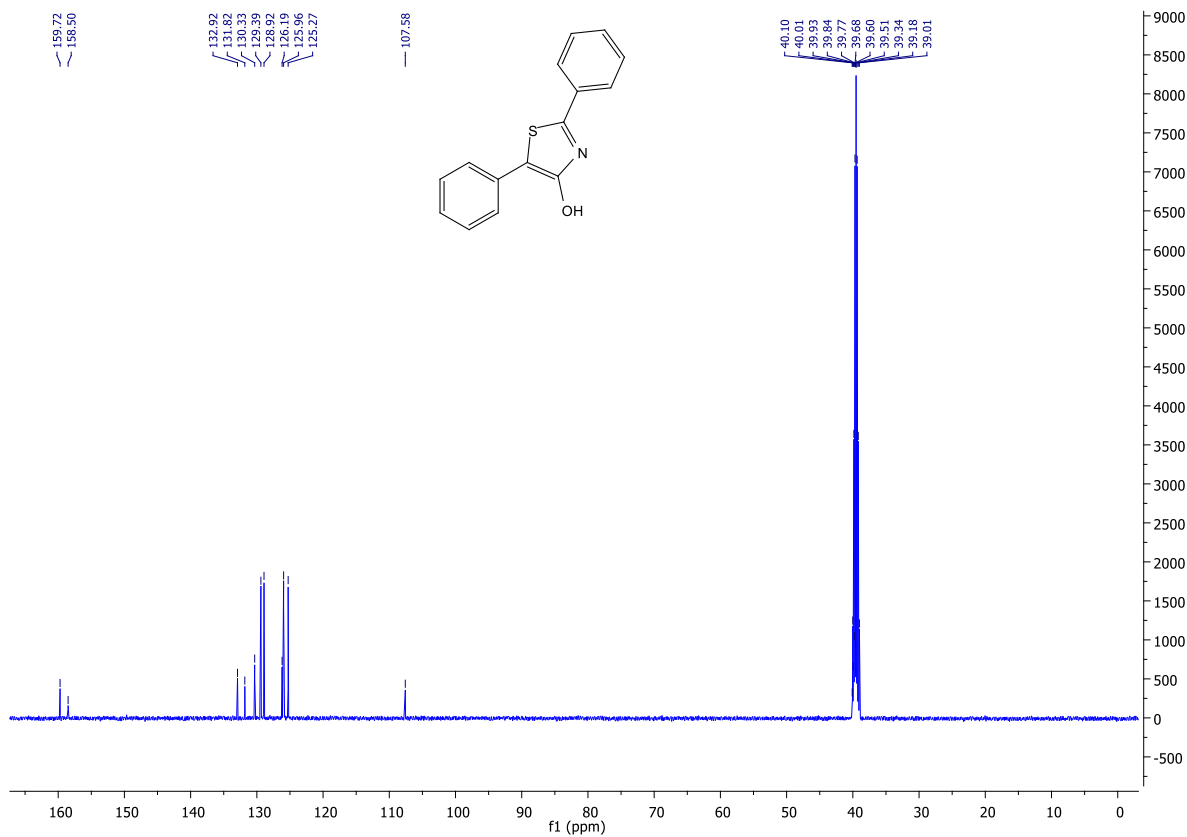
¹³C NMR spektrum látky **1b**



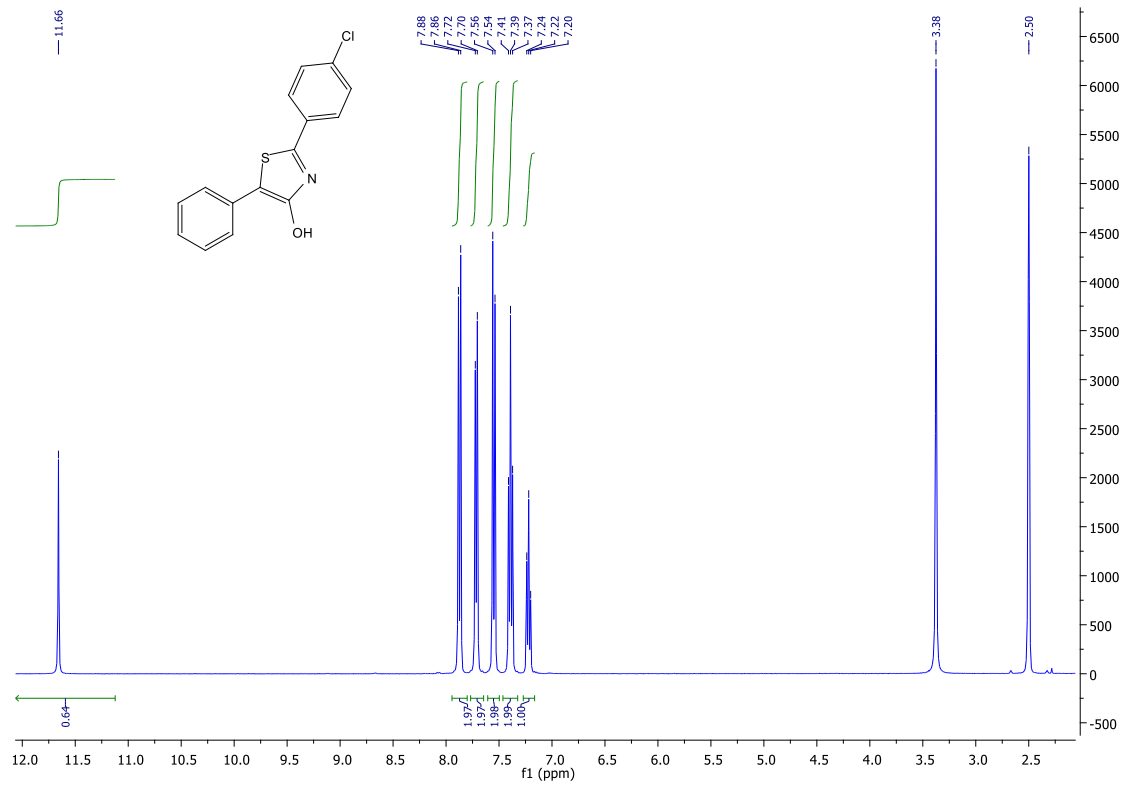
¹H NMR spektrum látky **1c**



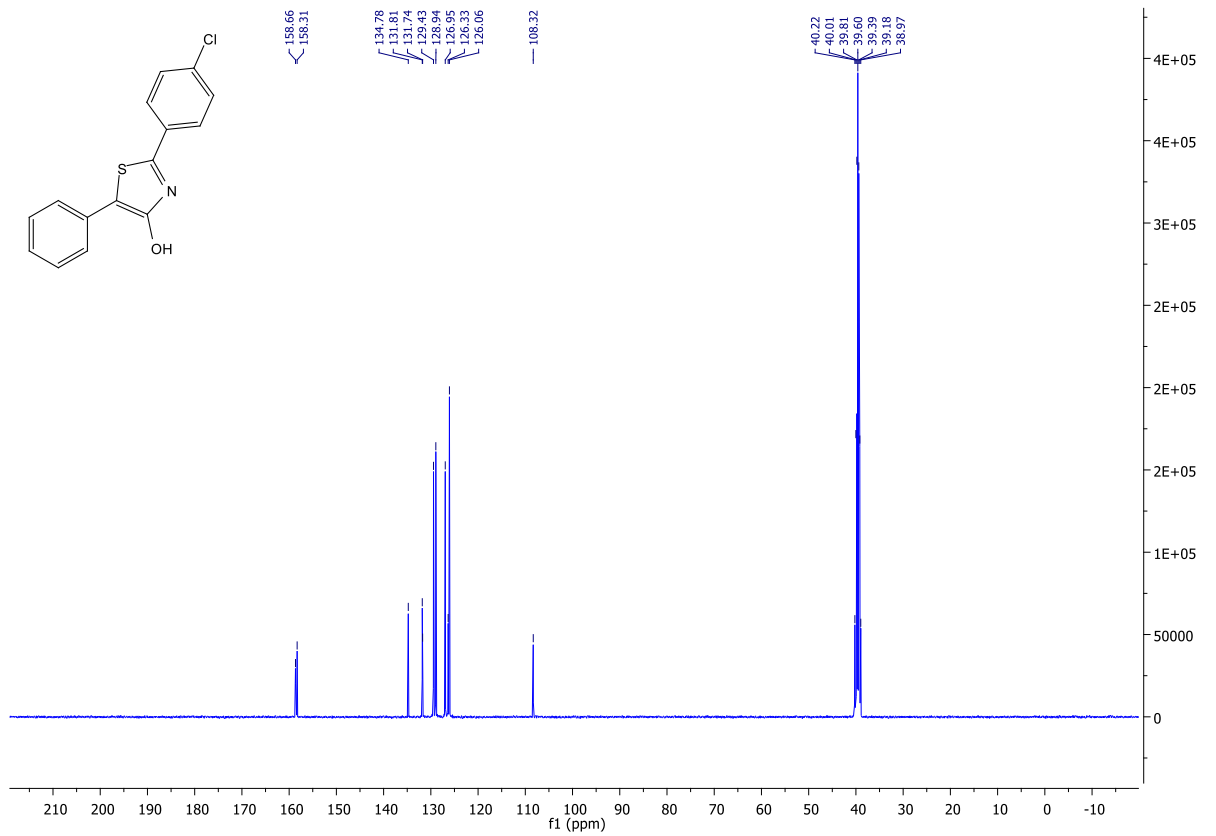
¹³C NMR spektrum látky **1c**



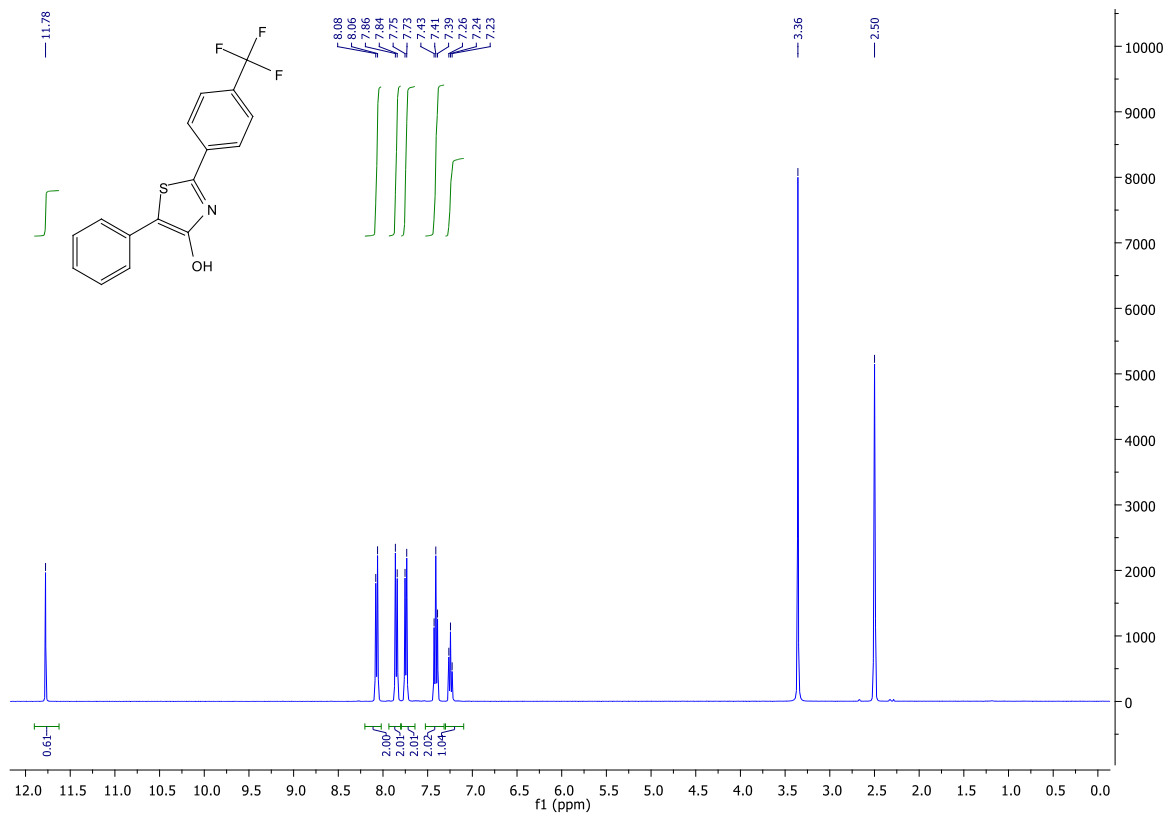
¹H NMR spektrum látky **1d**



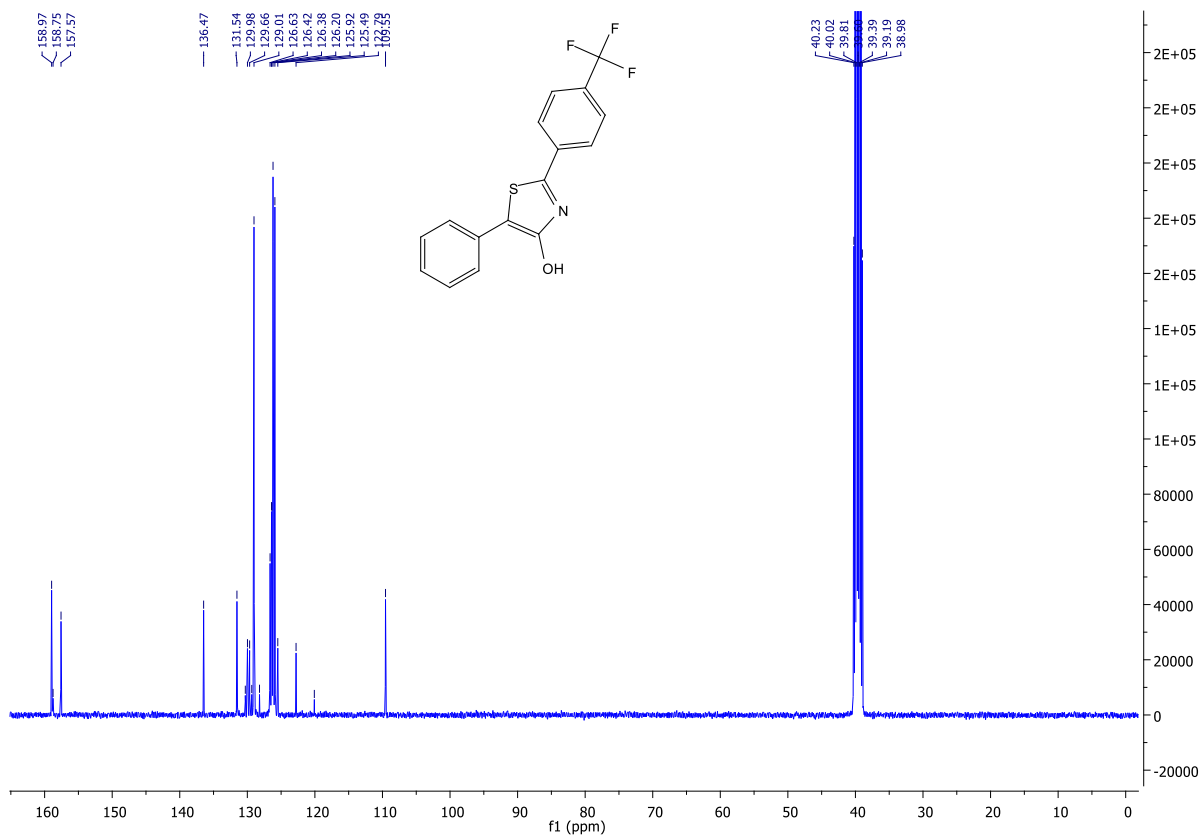
¹³C NMR spektrum látky **1d**



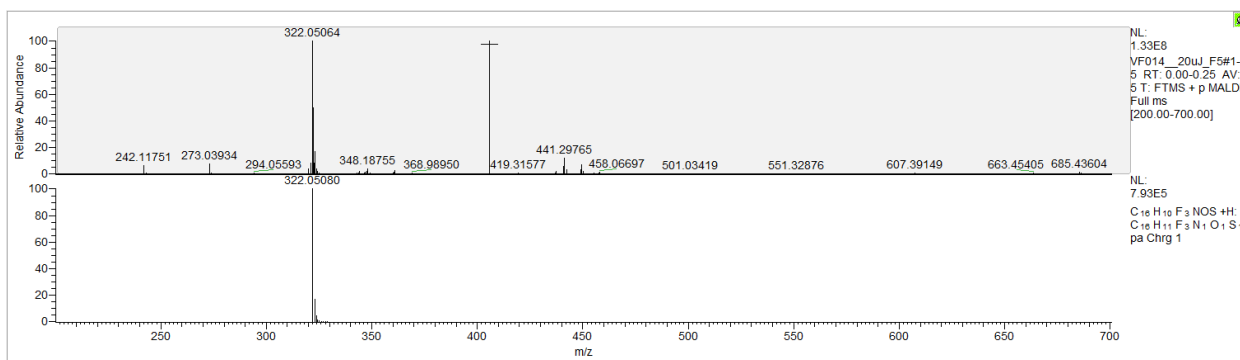
¹H NMR spektrum látky **1e**



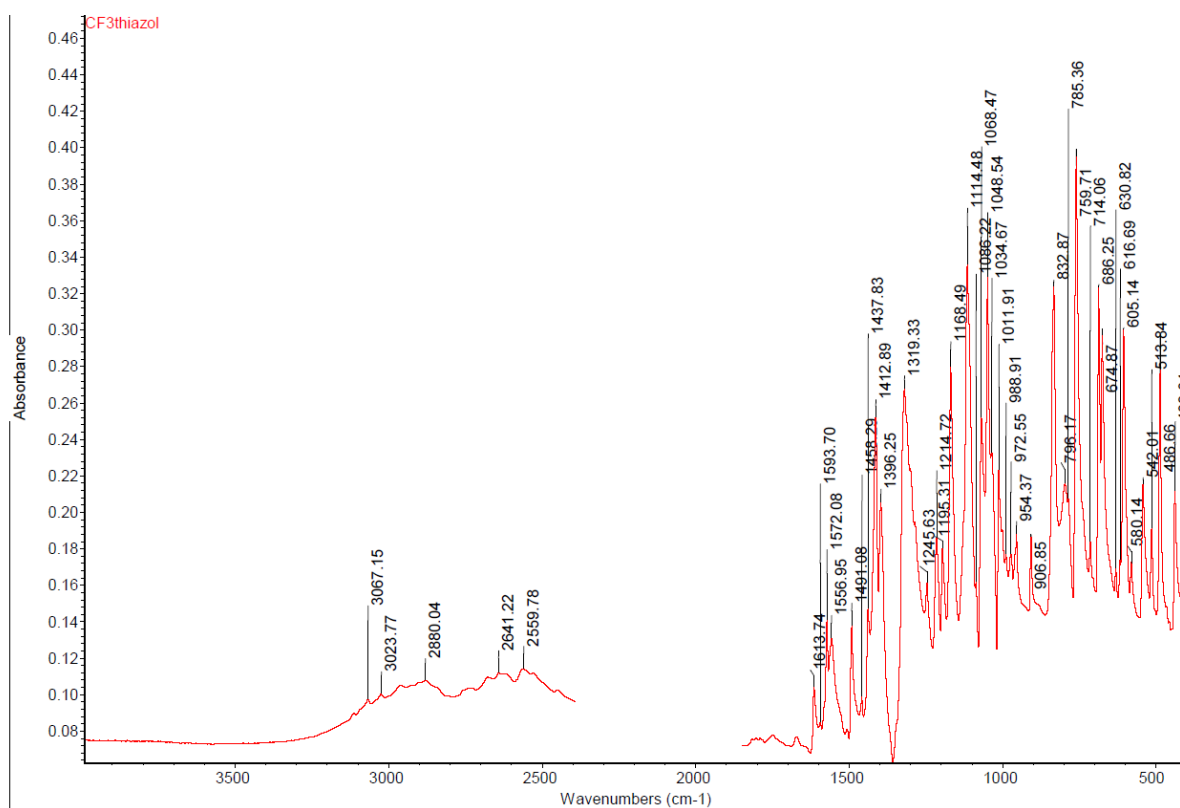
¹³C NMR spektrum látky **1e**



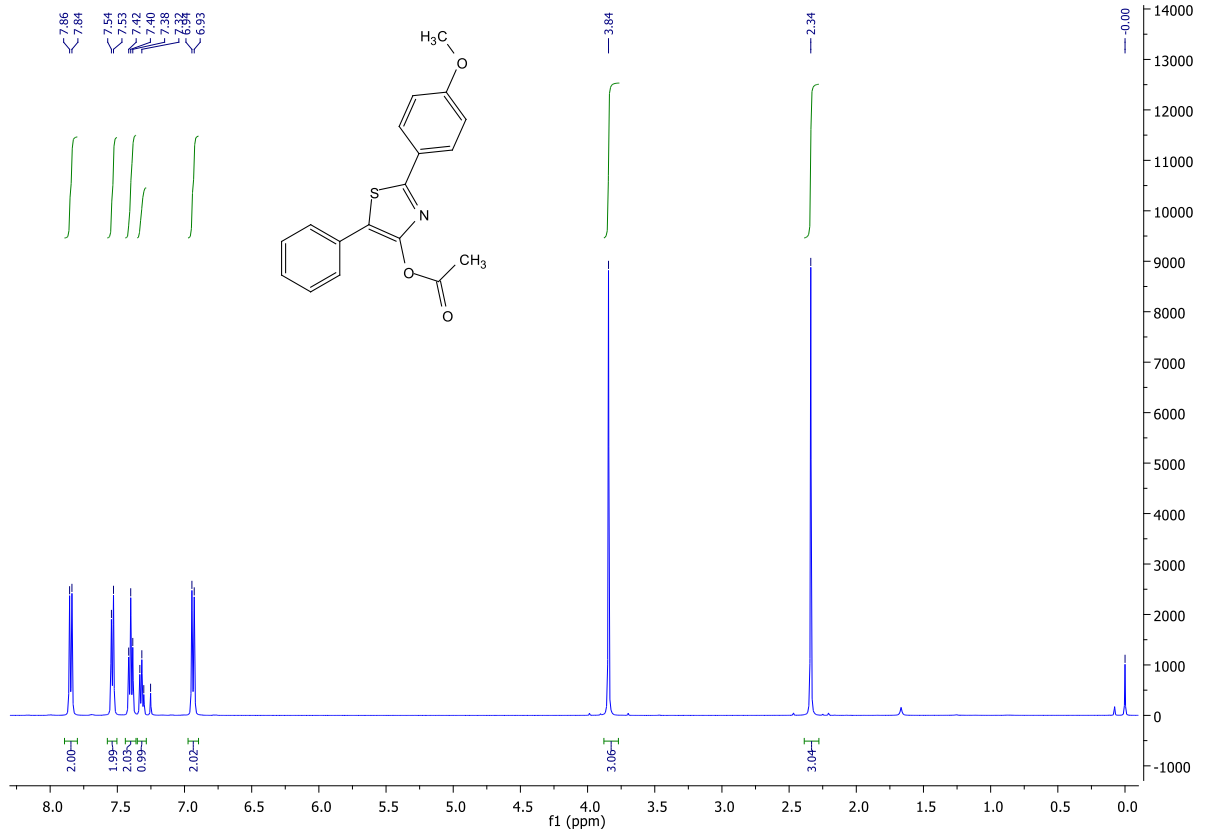
HRMS spektrum látky 1e



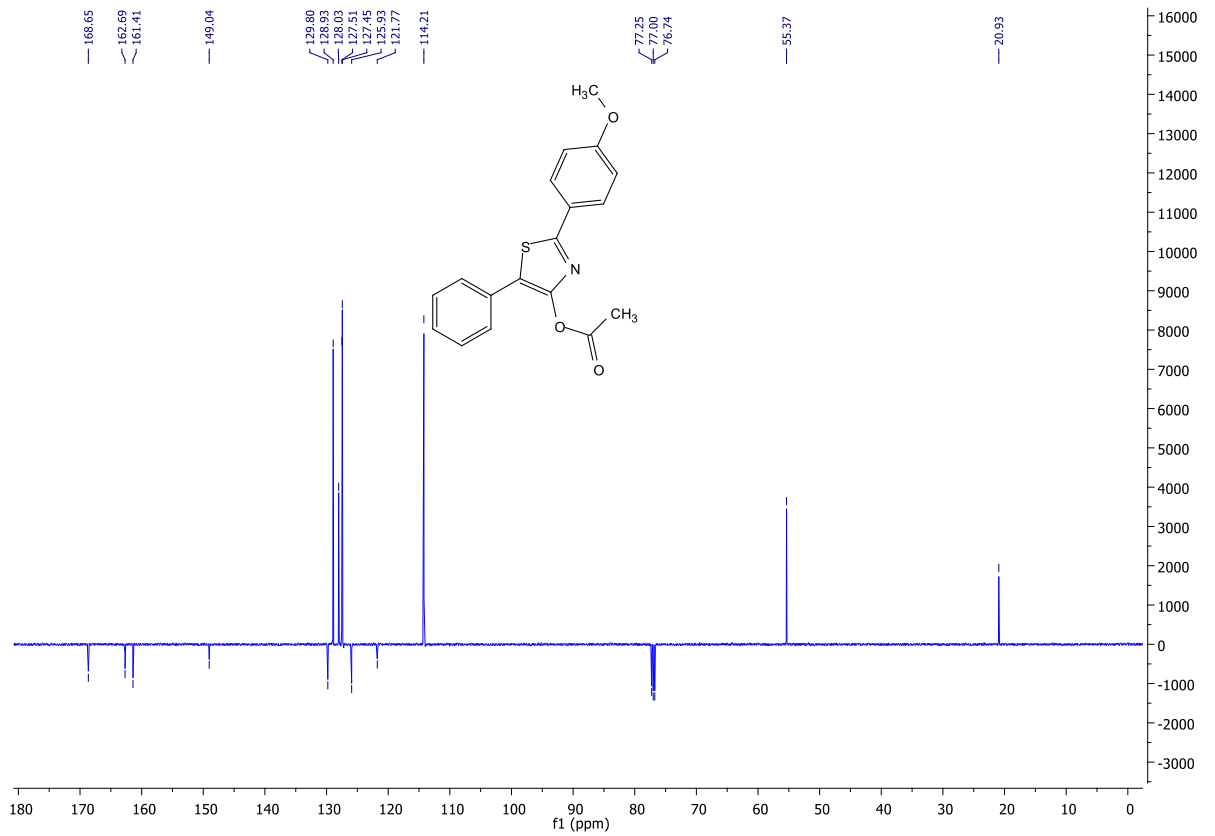
IČ spektrum v pevné fázi látky 1e



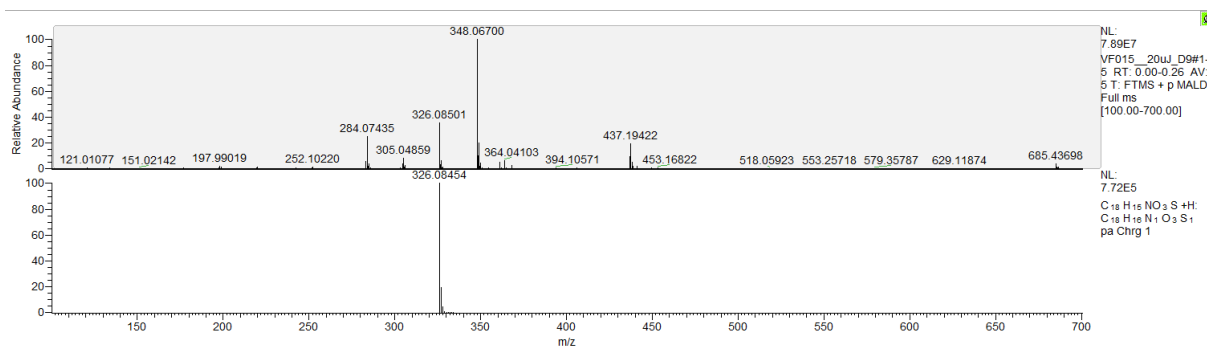
¹H NMR spektrum látky **2a**



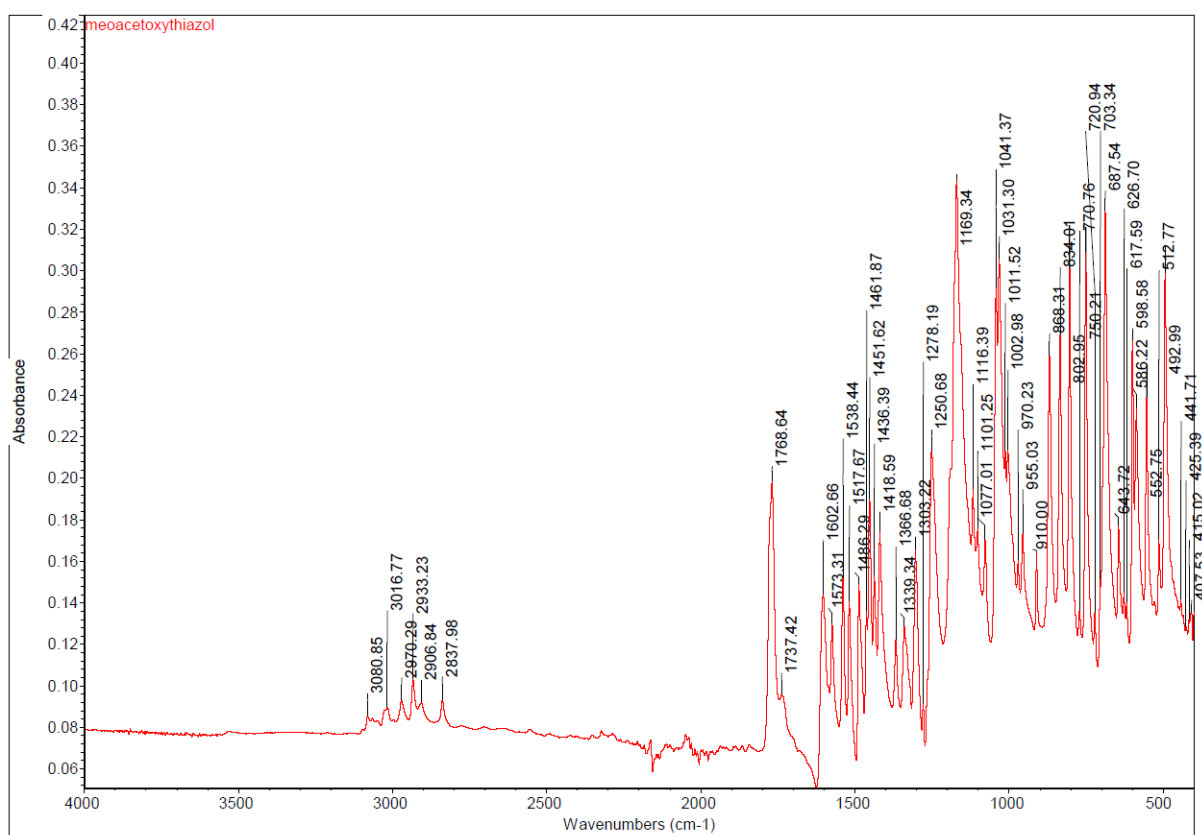
¹³C NMR spektrum látky **2a**



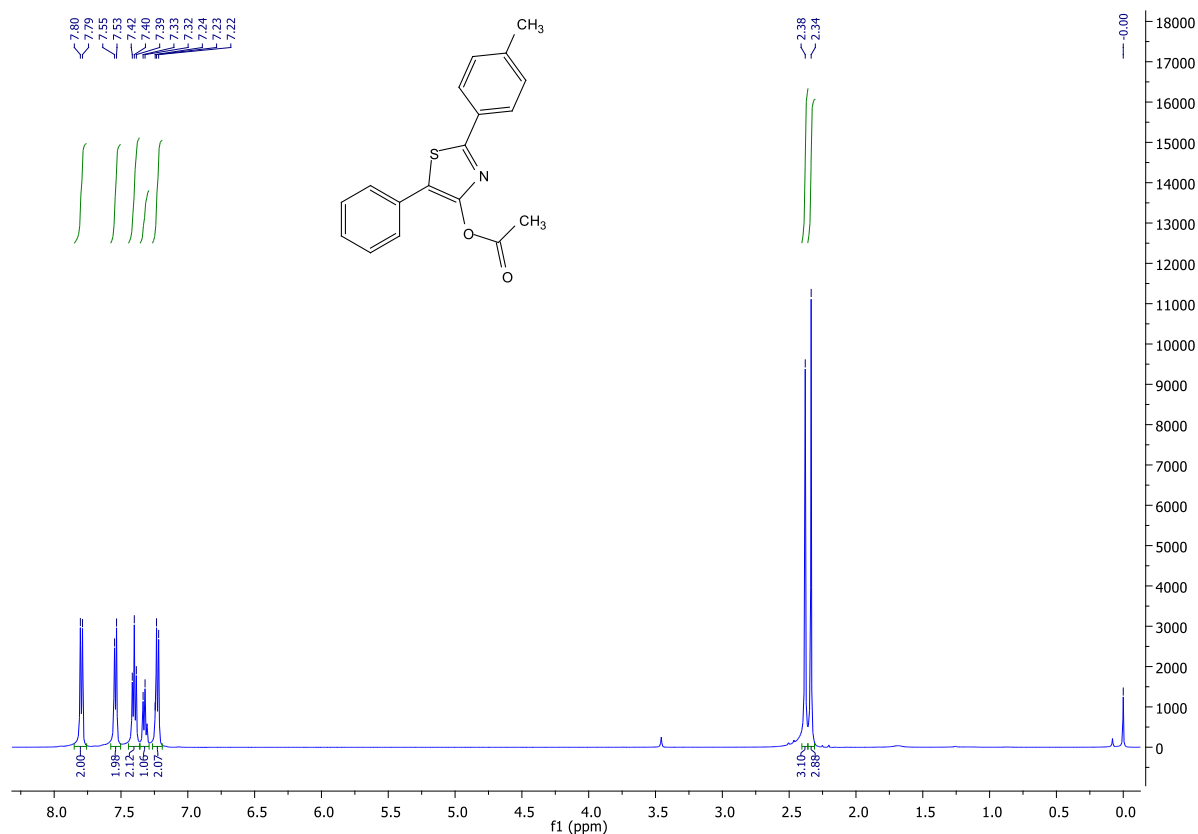
HRMS spektrum látky 2a



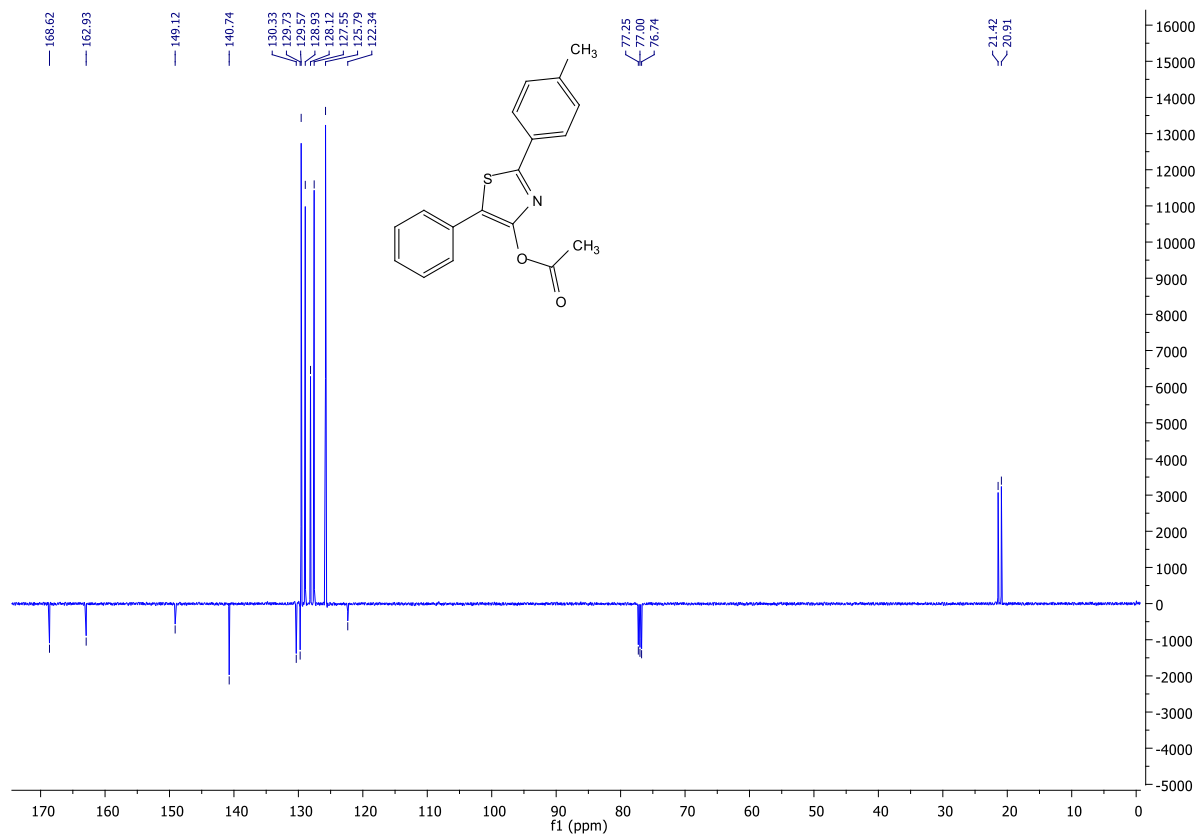
IČ spektrum v pevné fázi látky 2a



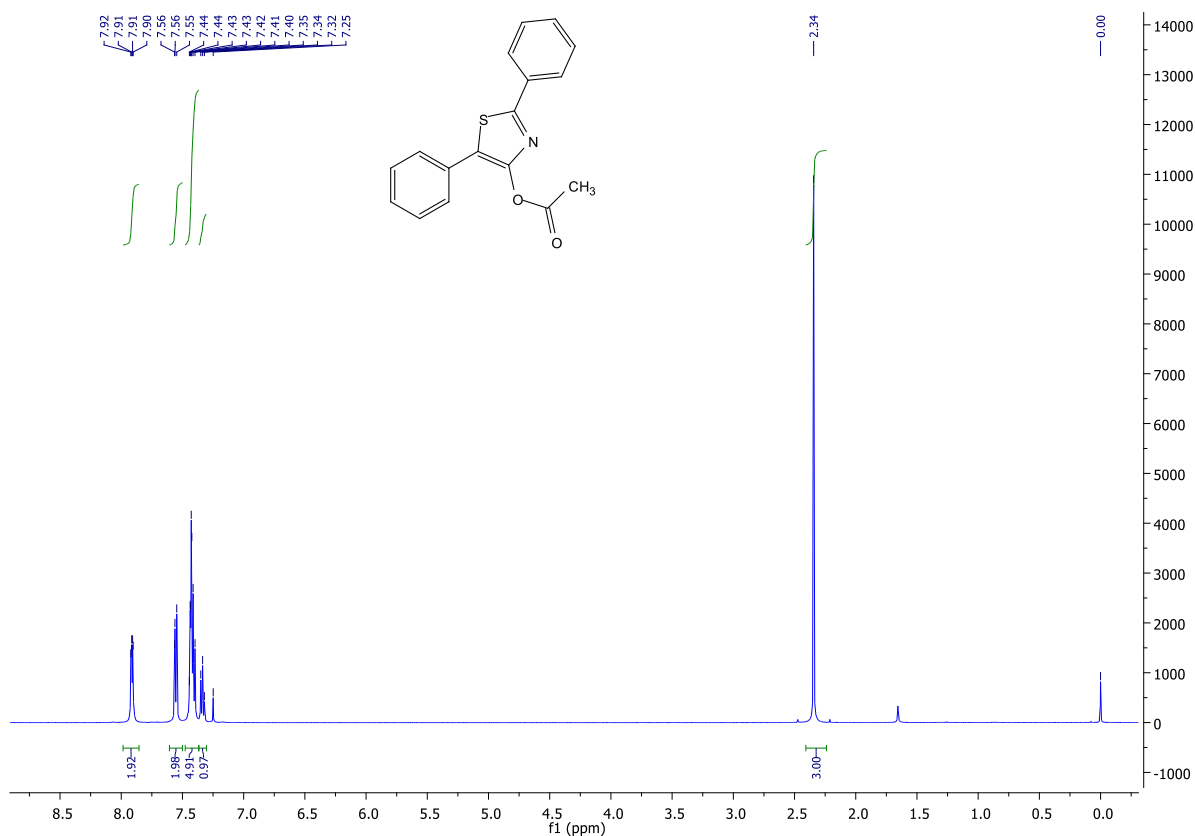
¹H NMR spektrum látky **2b**



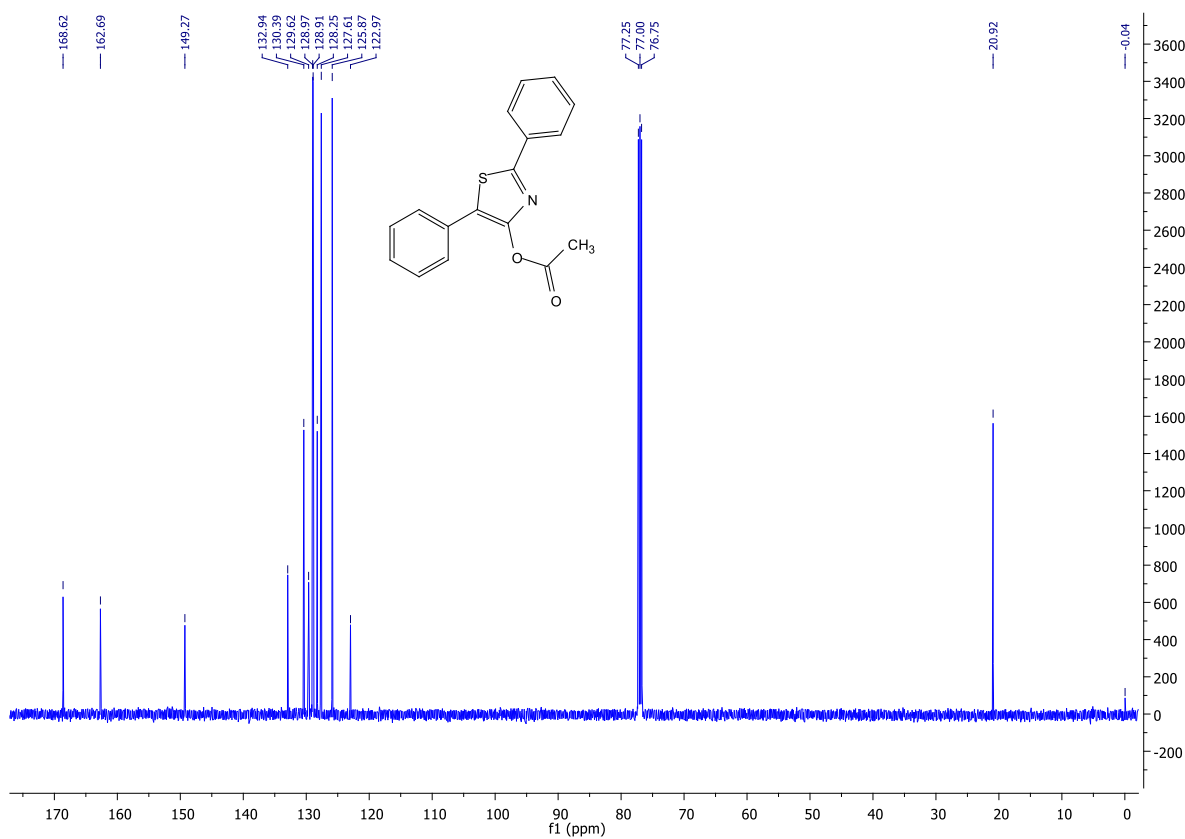
¹³C NMR spektrum látky **2b**



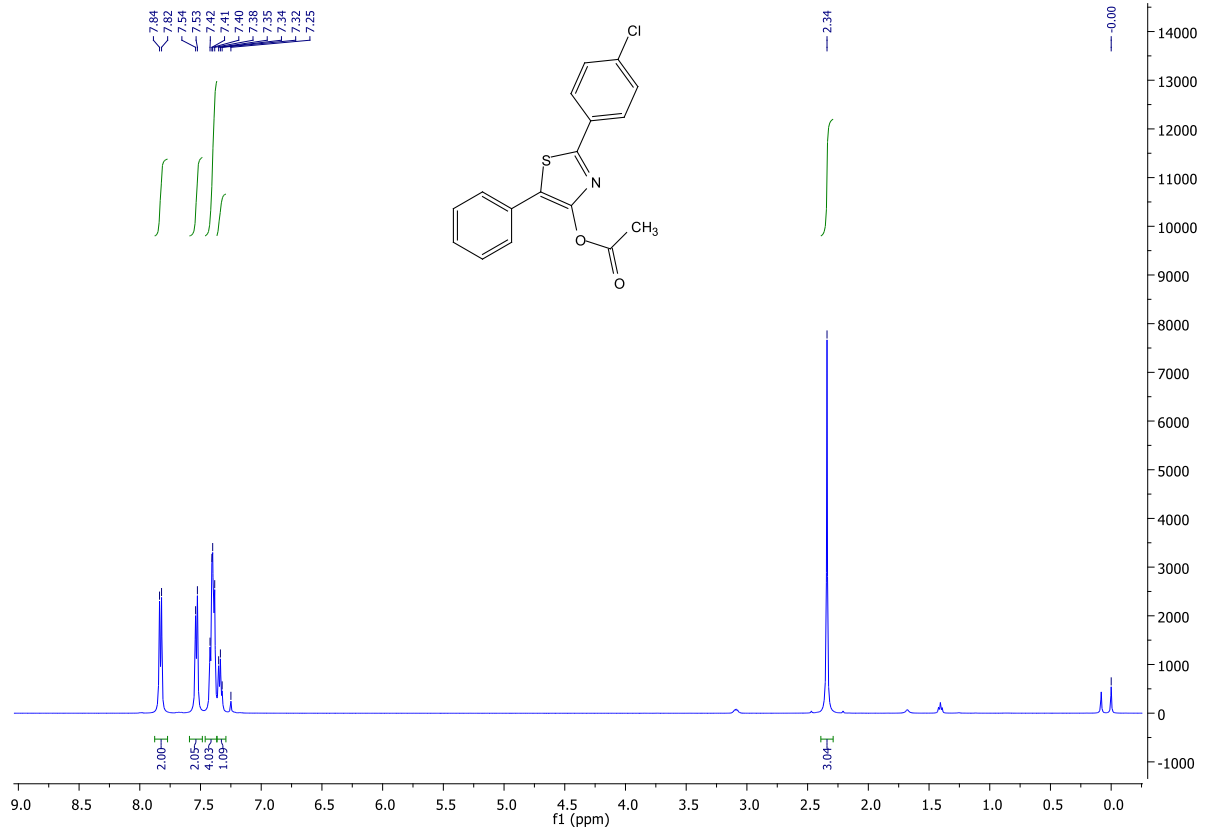
¹H NMR spektrum látky 2c



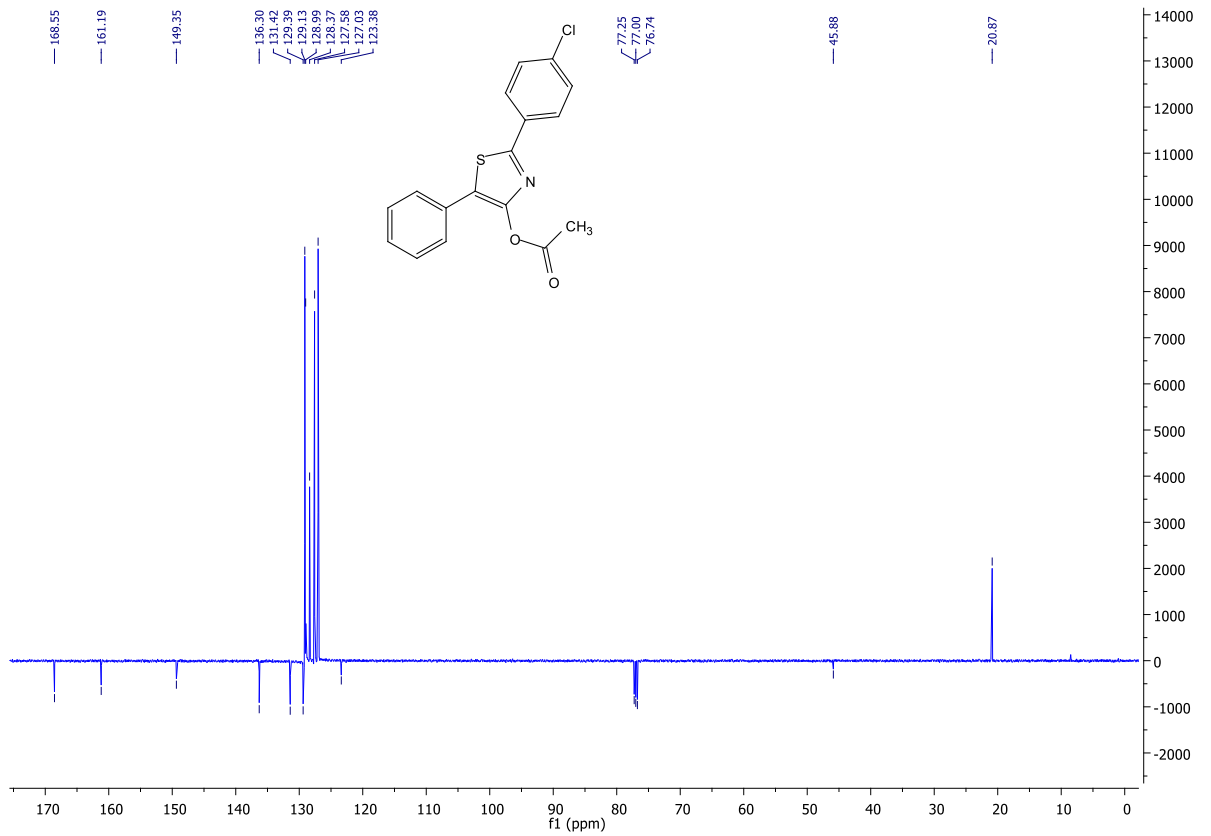
¹³C NMR spektrum látky 2c



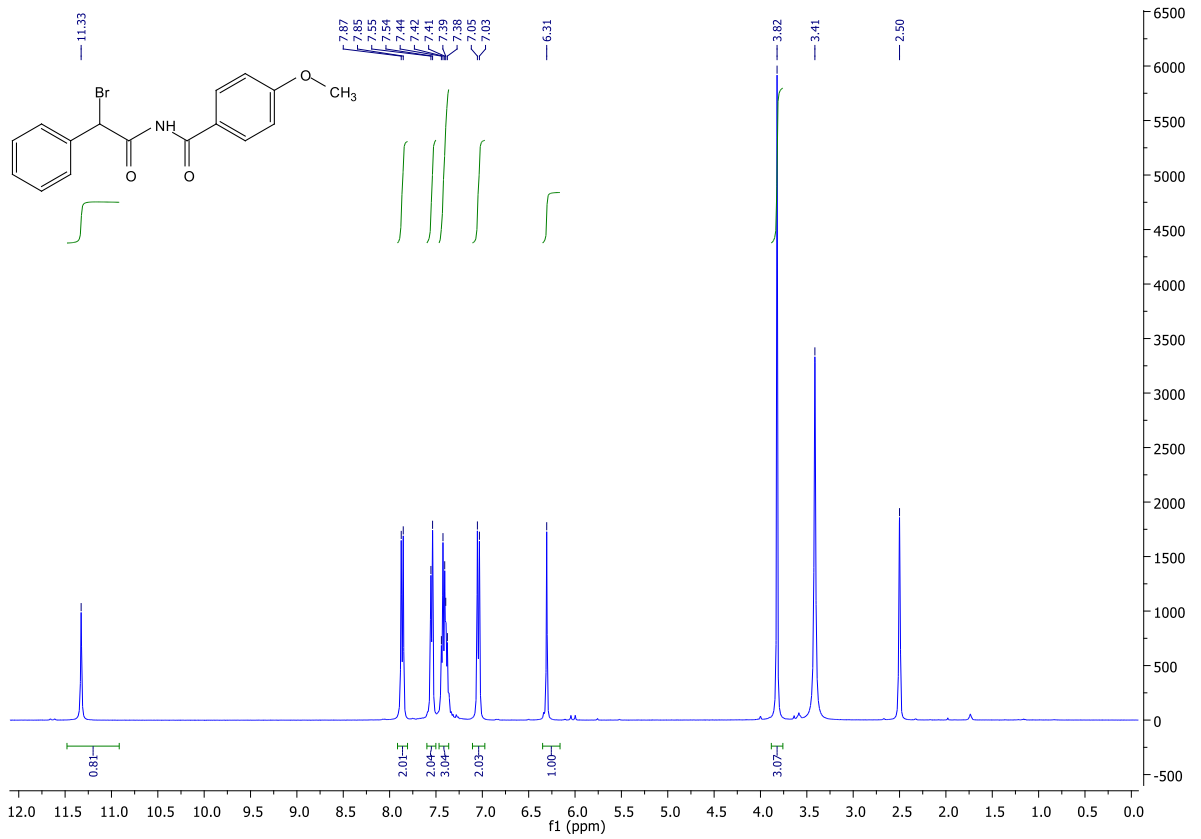
¹H NMR spektrum látky **2d**



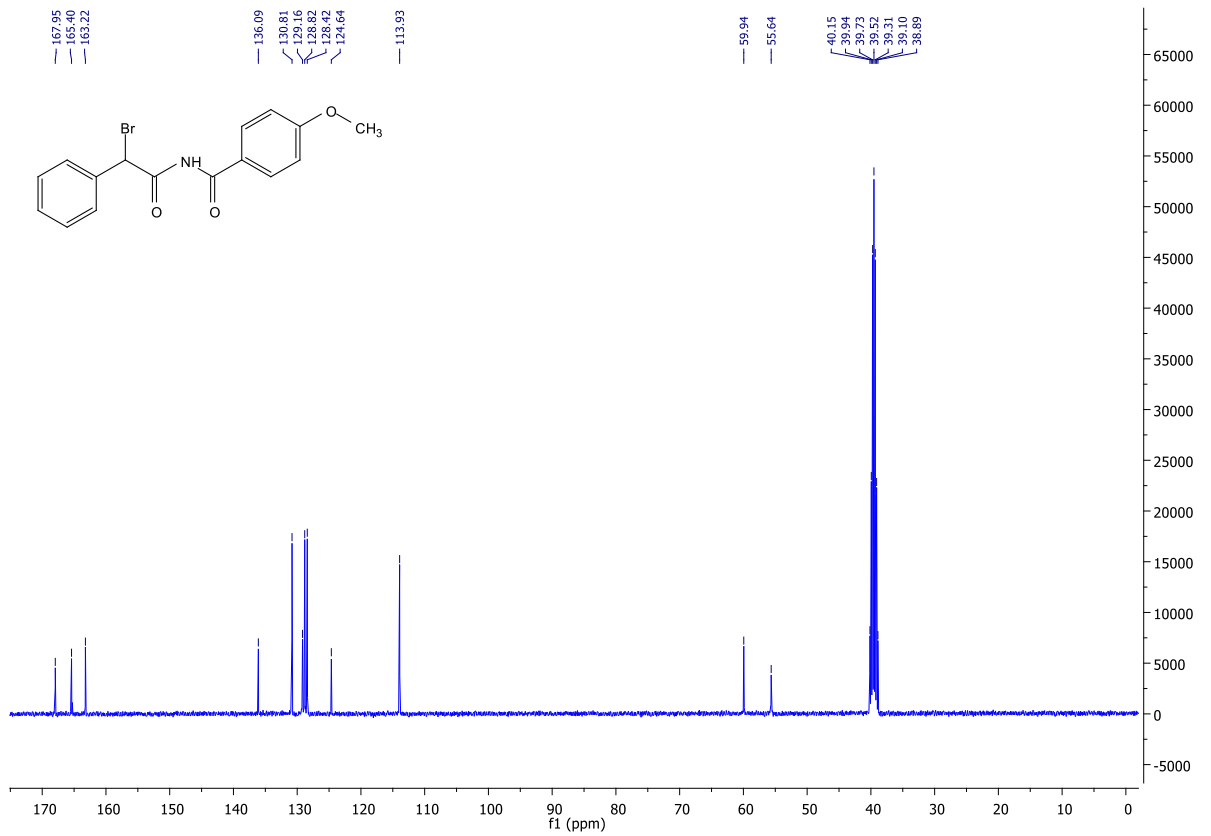
¹³C NMR spektrum látky **2d**



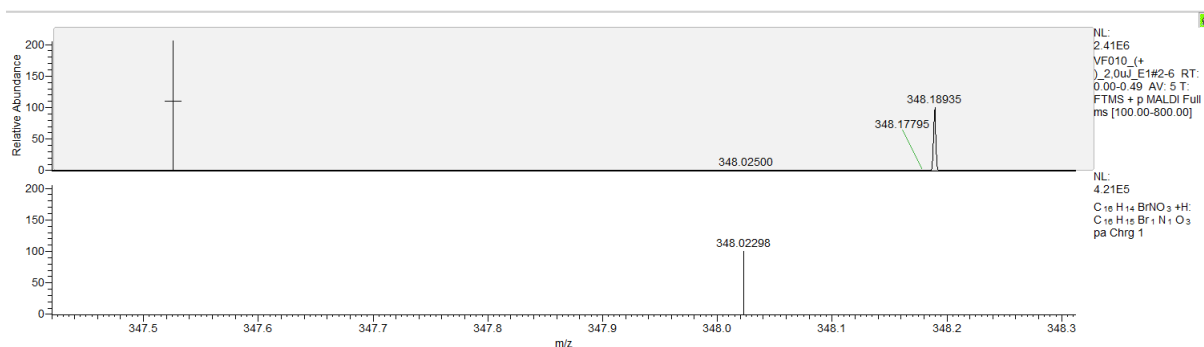
¹H NMR spektrum látky **3a**



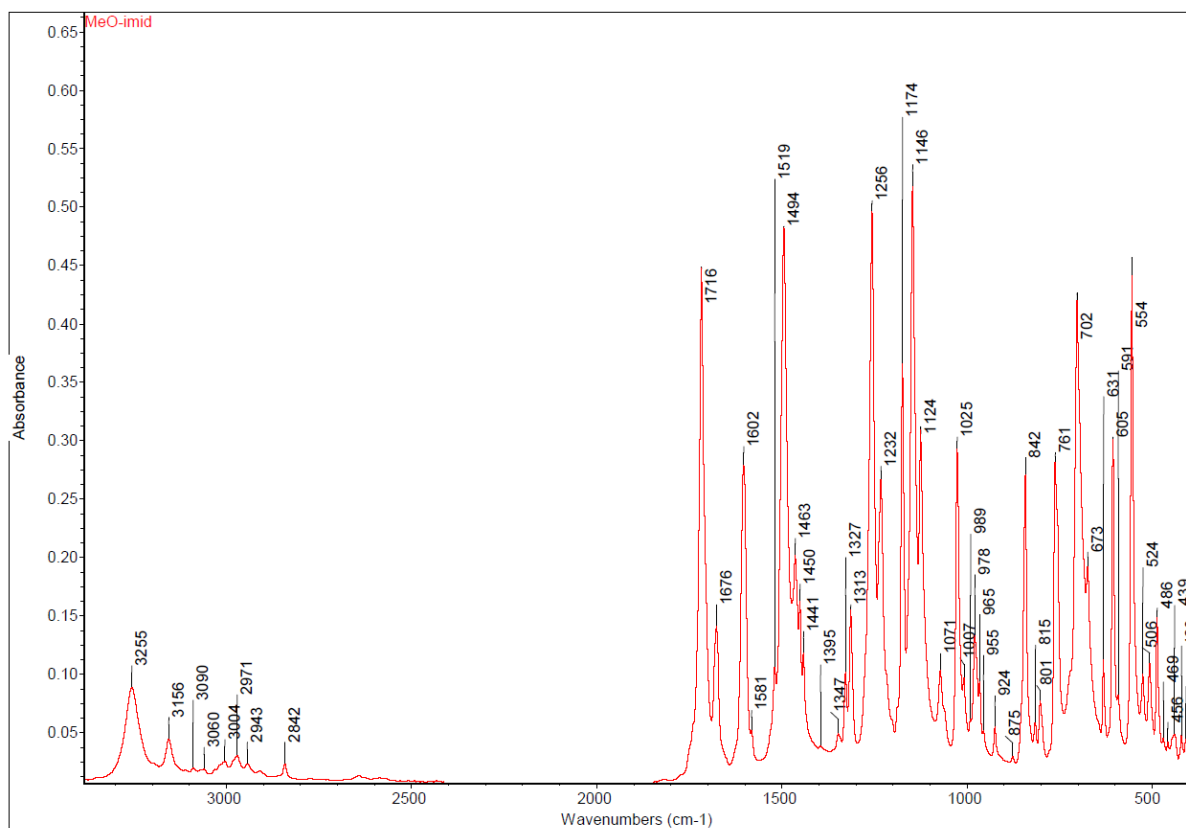
¹³C NMR spektrum látky **3a**



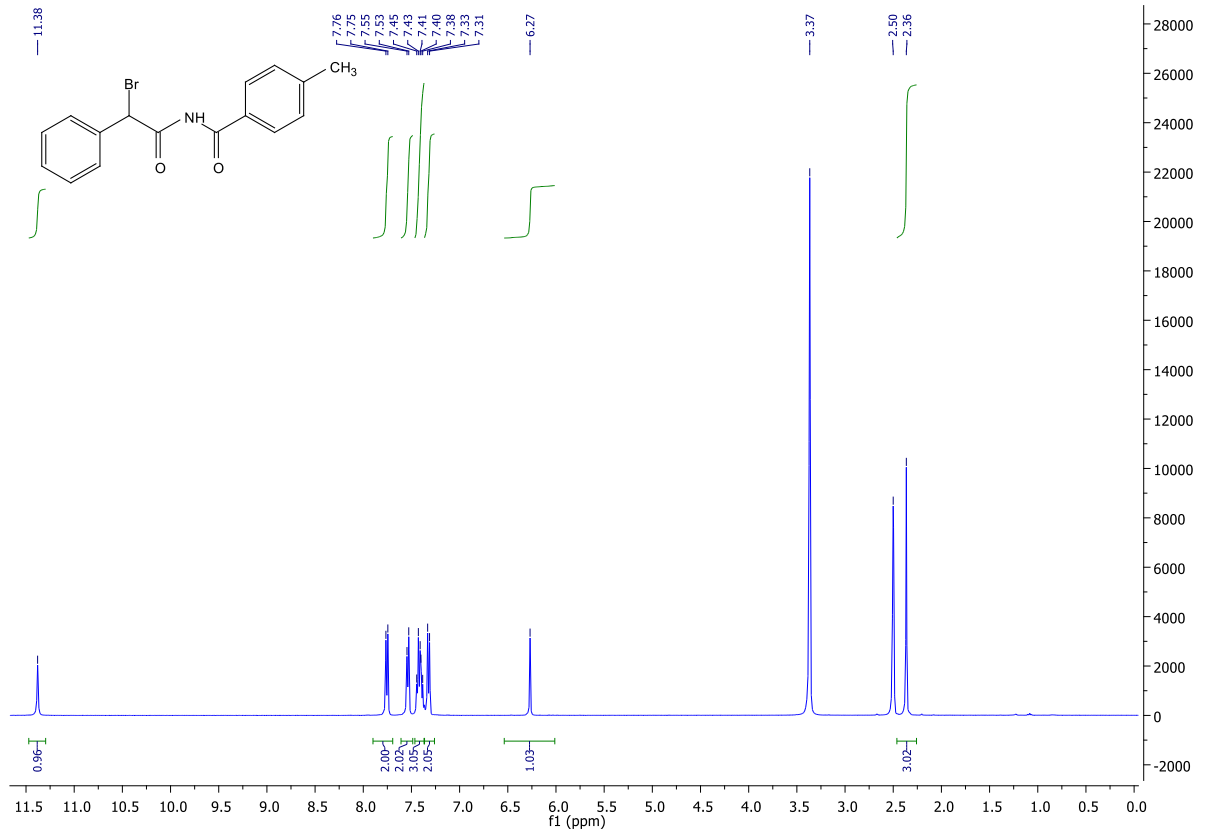
HRMS spektrum látky 3a



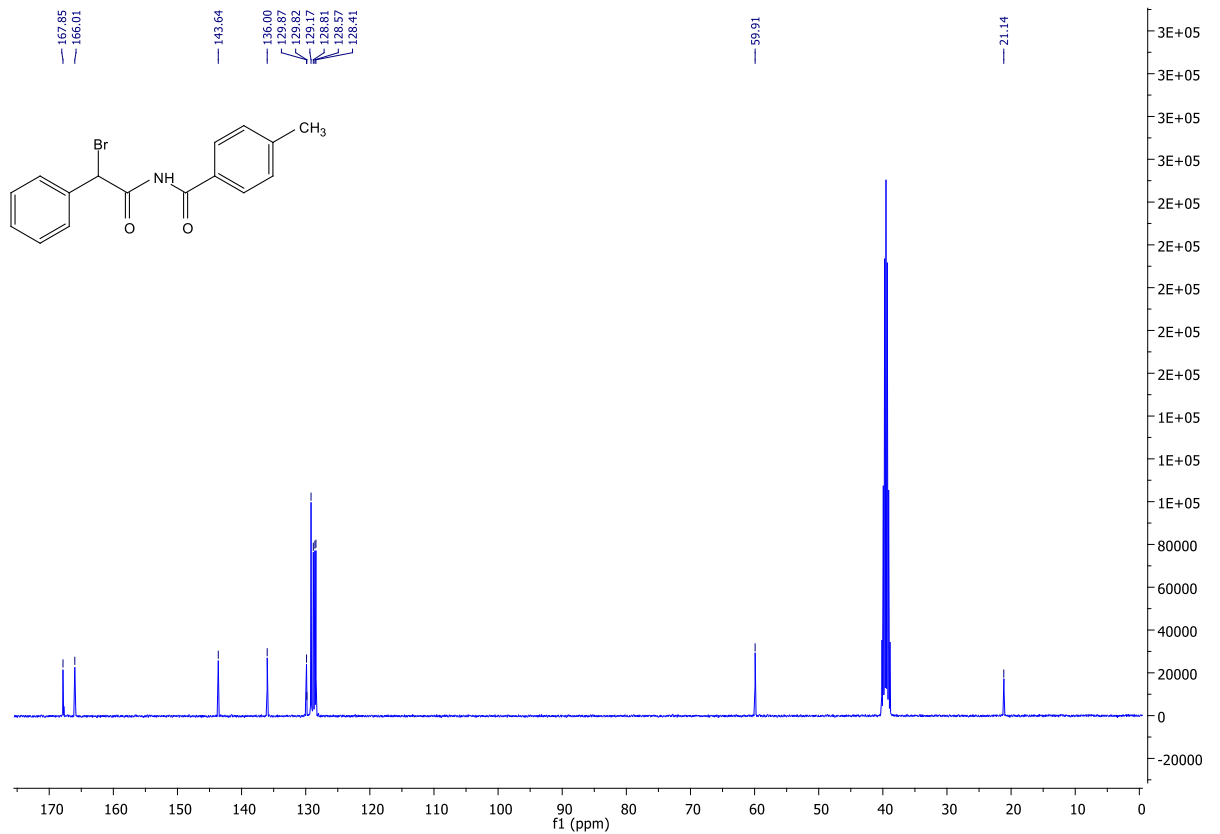
IČ spektrum v pevné fázi látky 3a



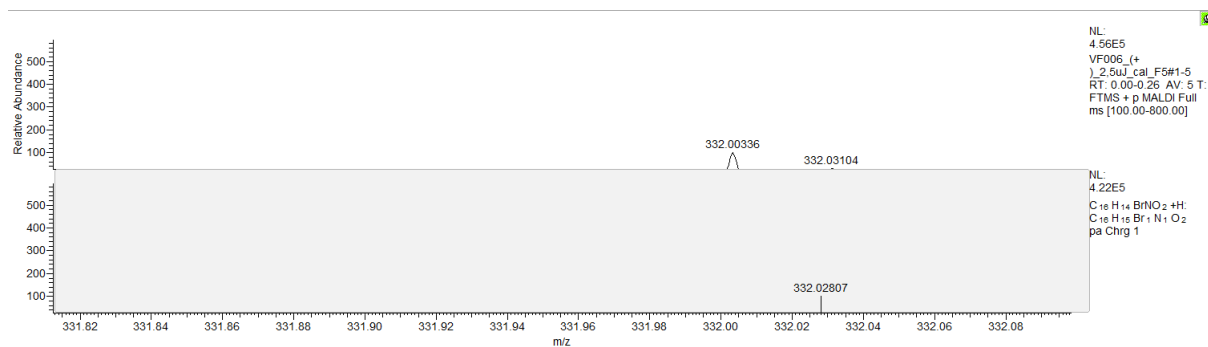
¹H NMR spektrum látky **3b**



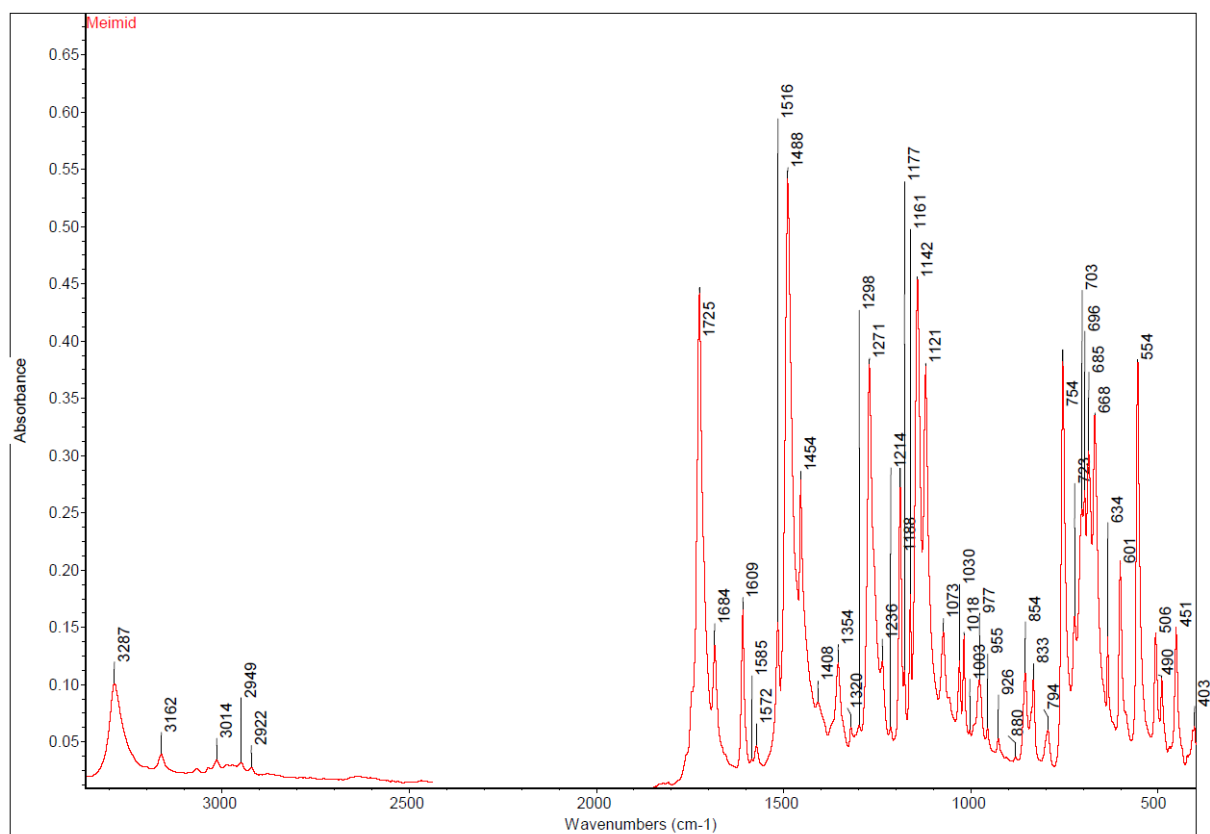
¹³C NMR spektrum látky **3b**



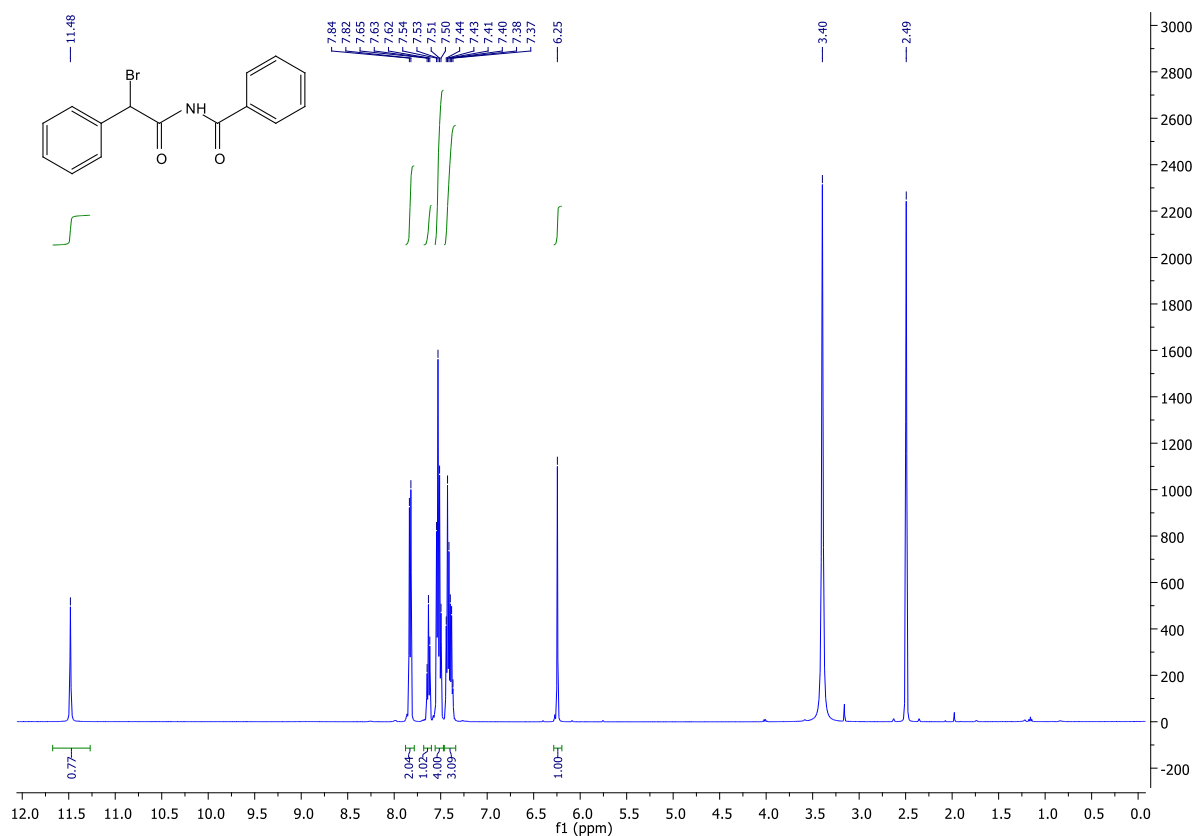
HRMS spektrum látky **3b**



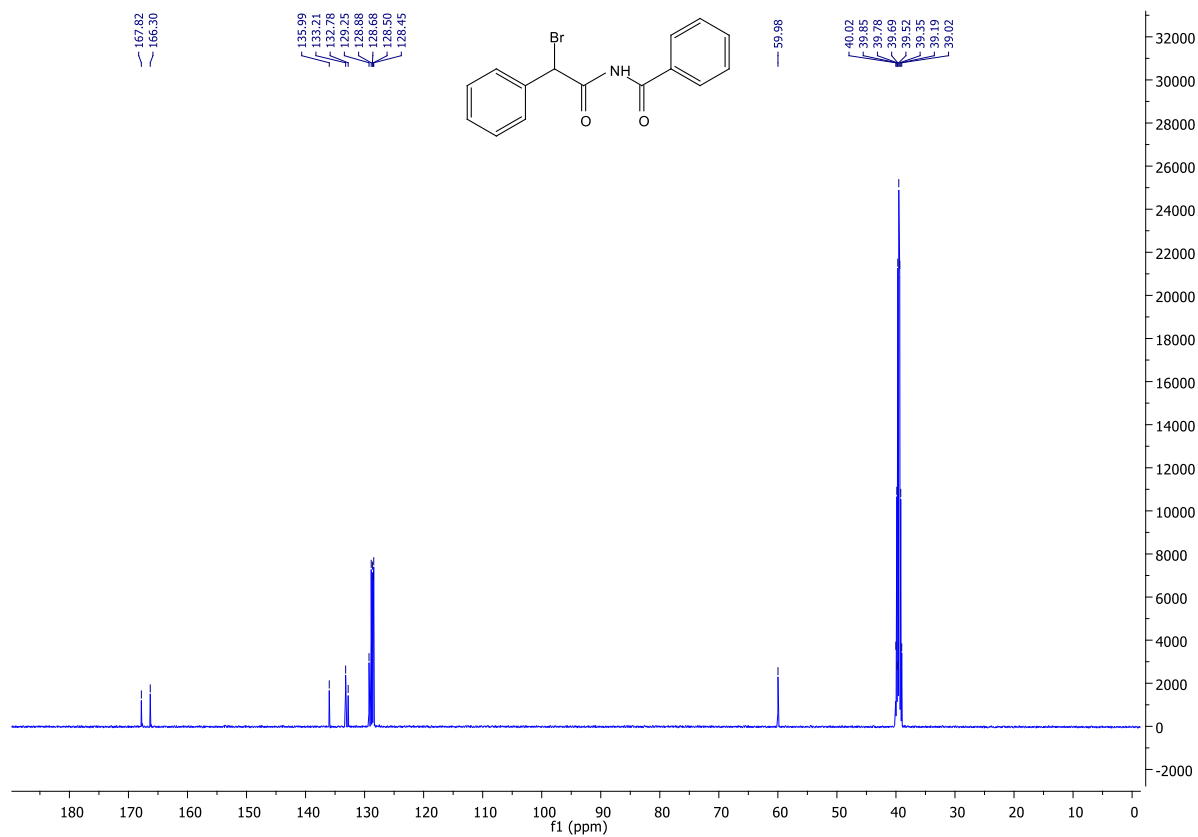
IČ spektrum v pevné fázi látky **3b**



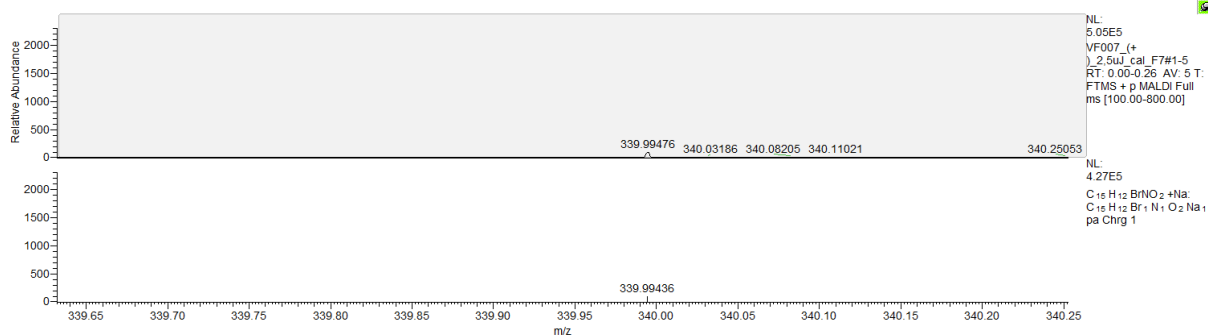
^1H NMR spektrum látky **3c**



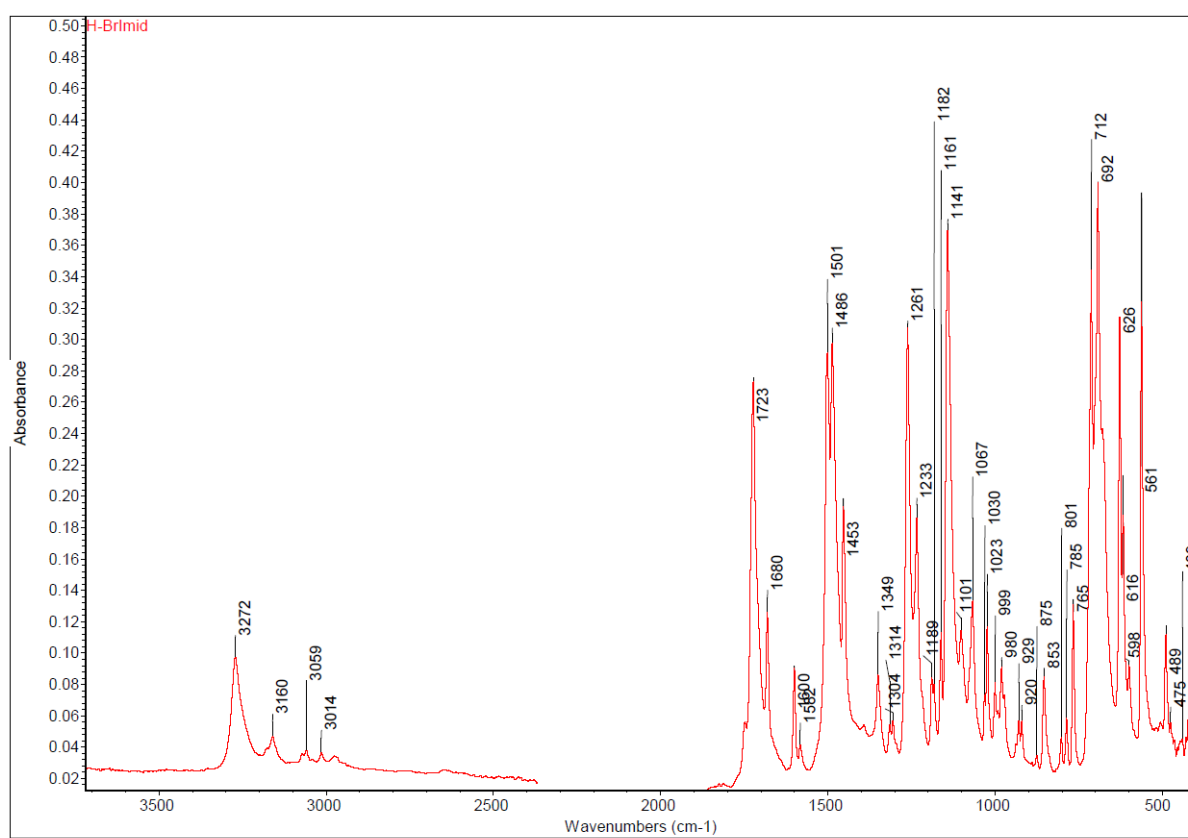
^{13}C NMR spektrum látky **3c**



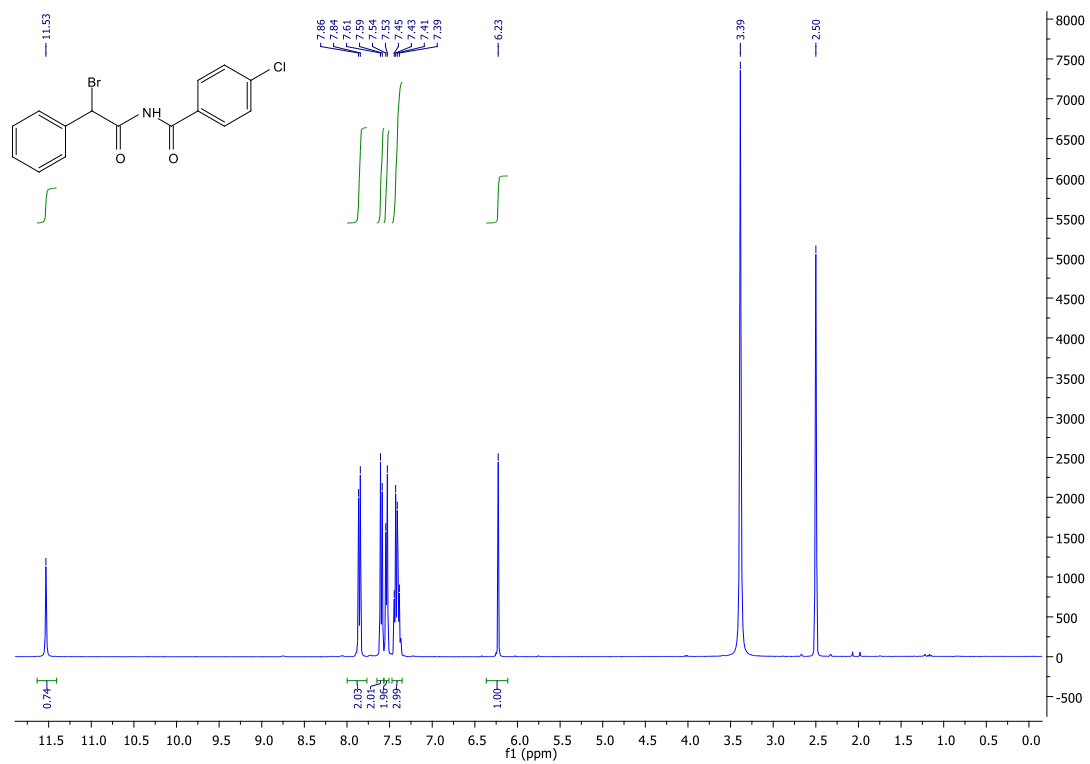
HRMS spektrum látky 3c



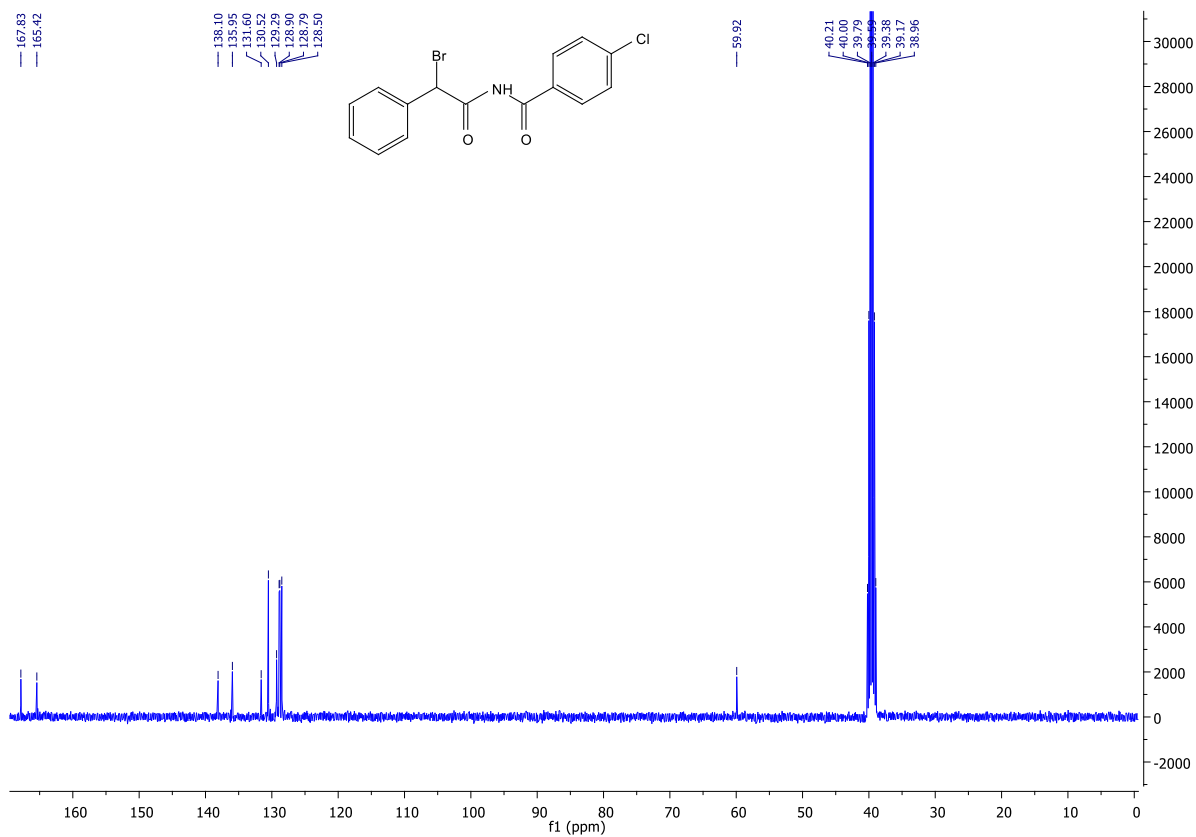
IČ spektrum v pevné fázi látky 3c



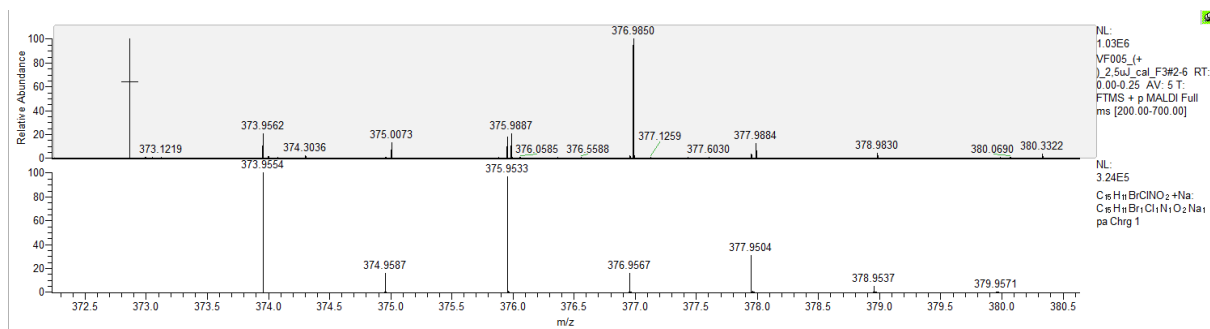
^1H NMR spektrum látky **3d**



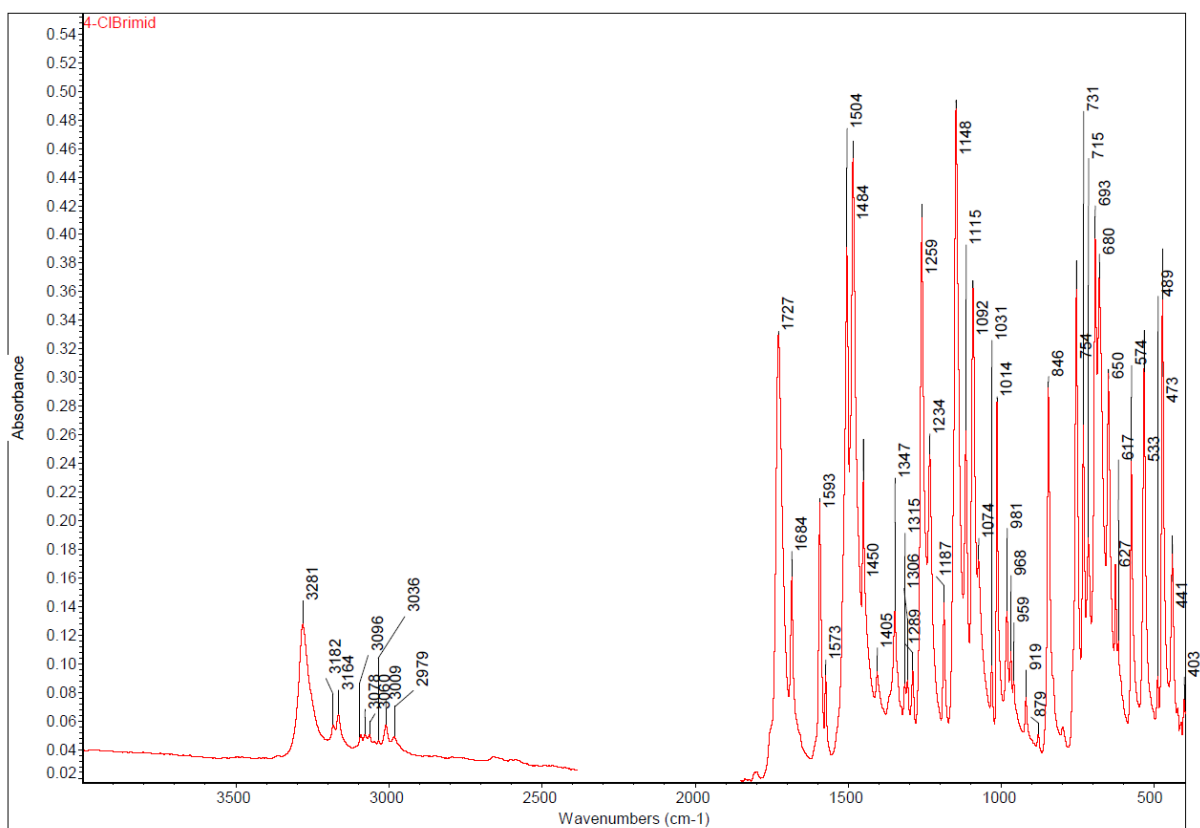
^{13}C NMR látky **3d**



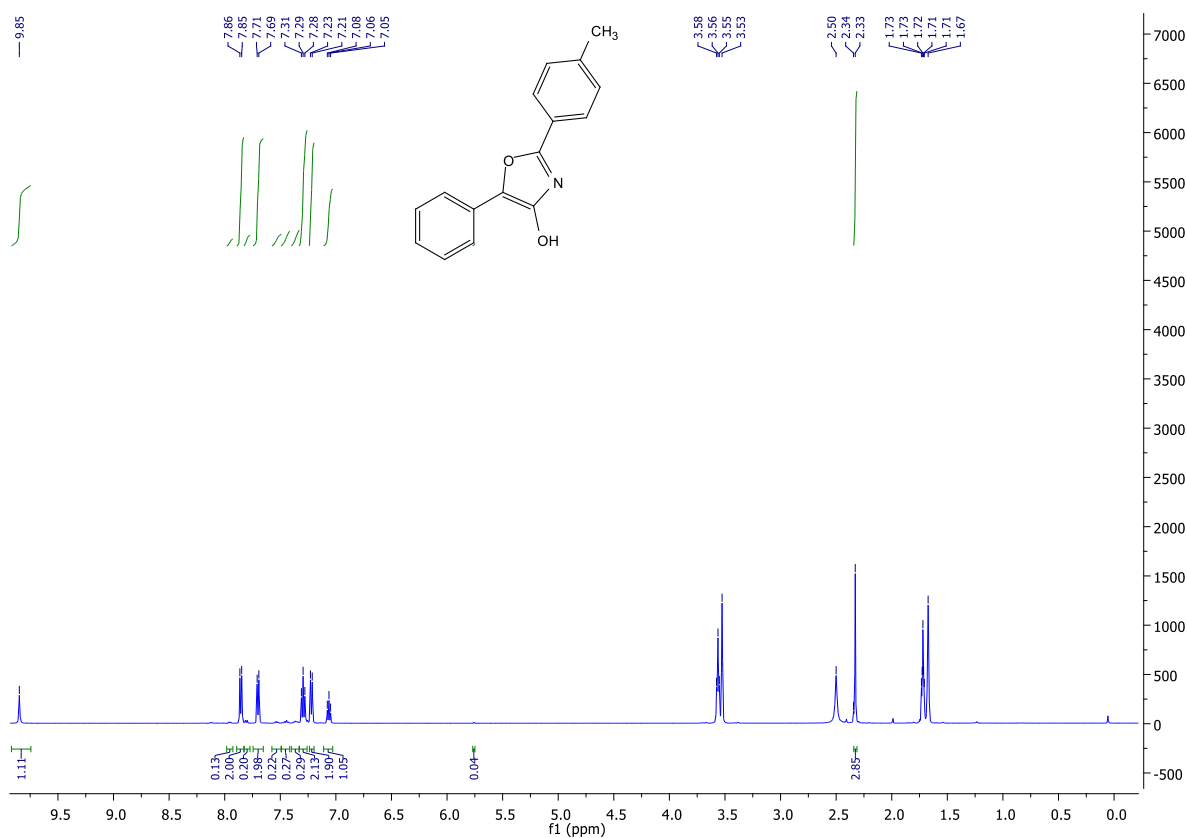
HRMS spektrum látky 3d



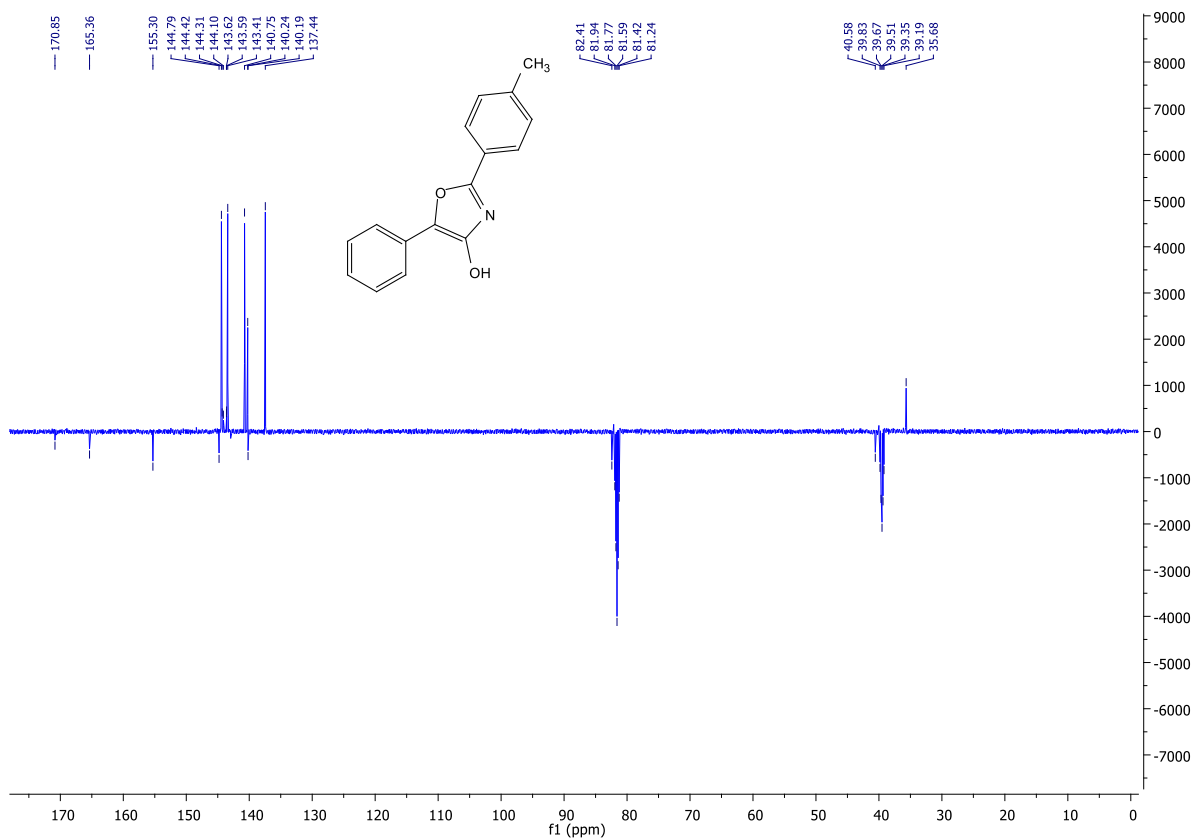
IČ spektrum v pevné fázi látky 3d



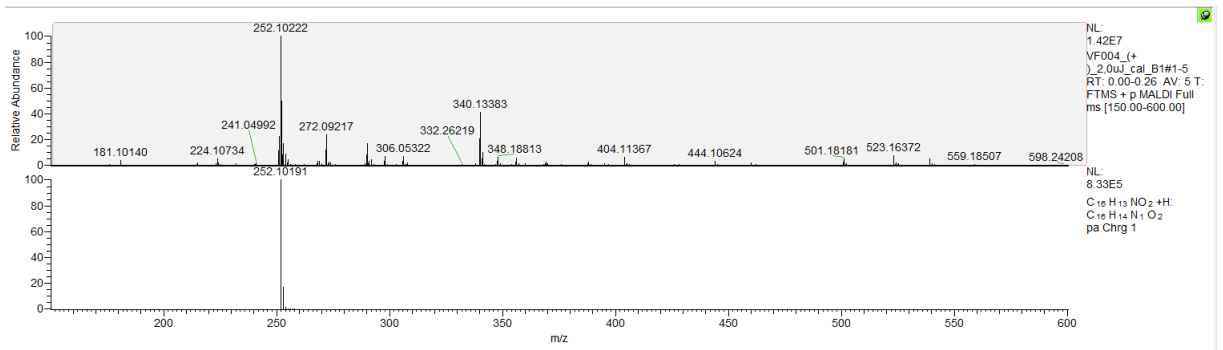
¹H NMR spektrum látky **4b**



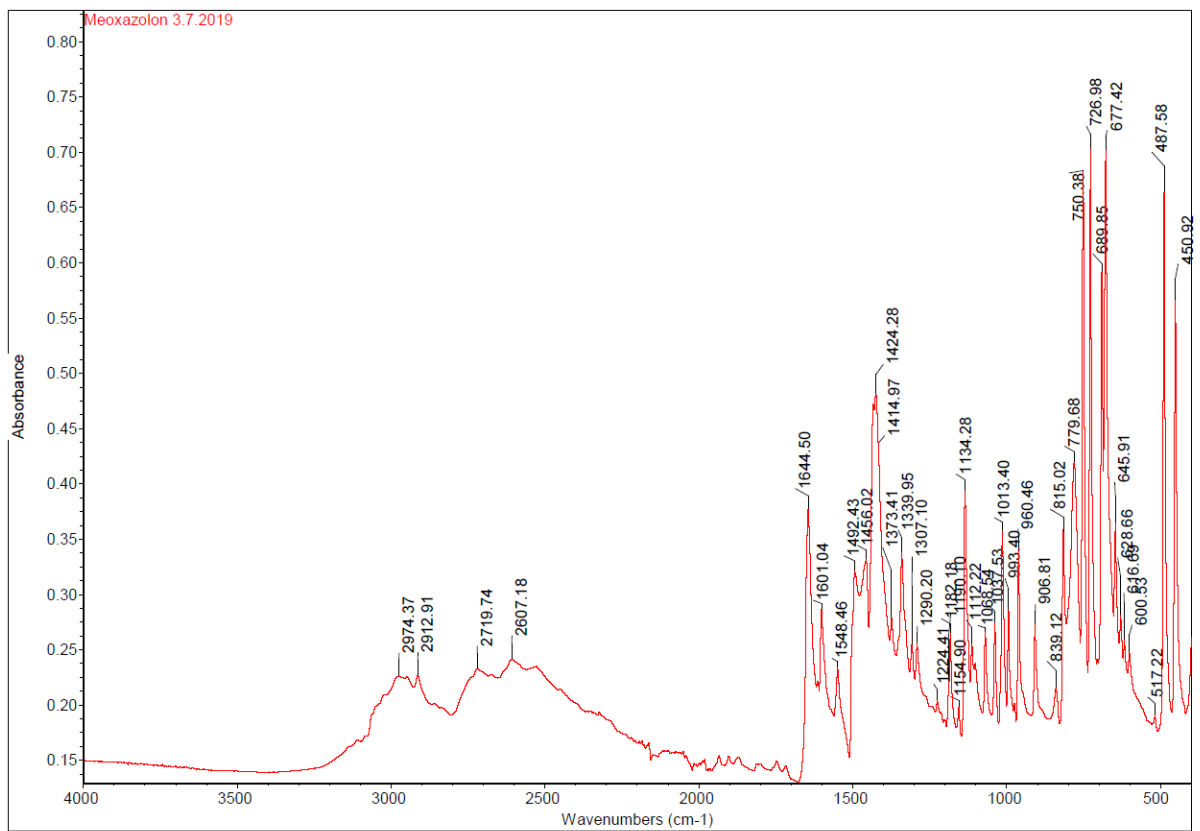
¹³C NMR spektrum **4d**



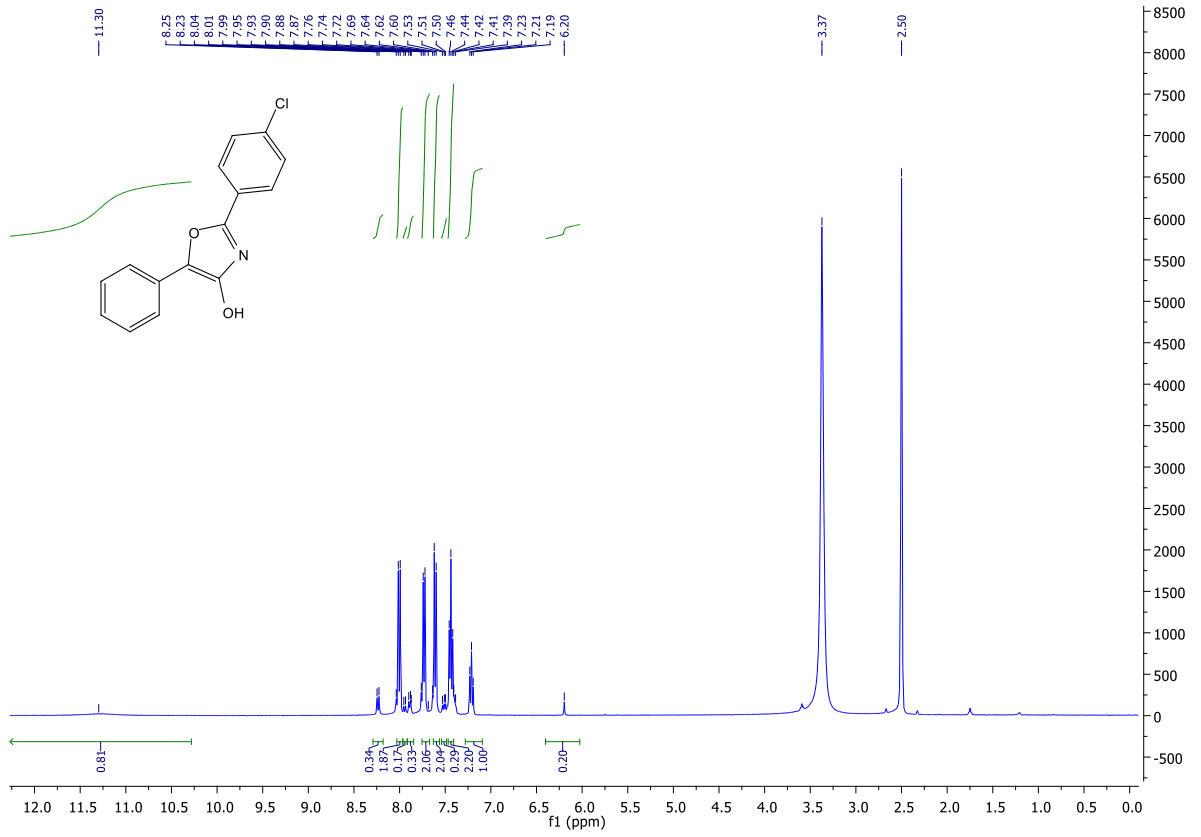
HRMS spektrum látky 4b



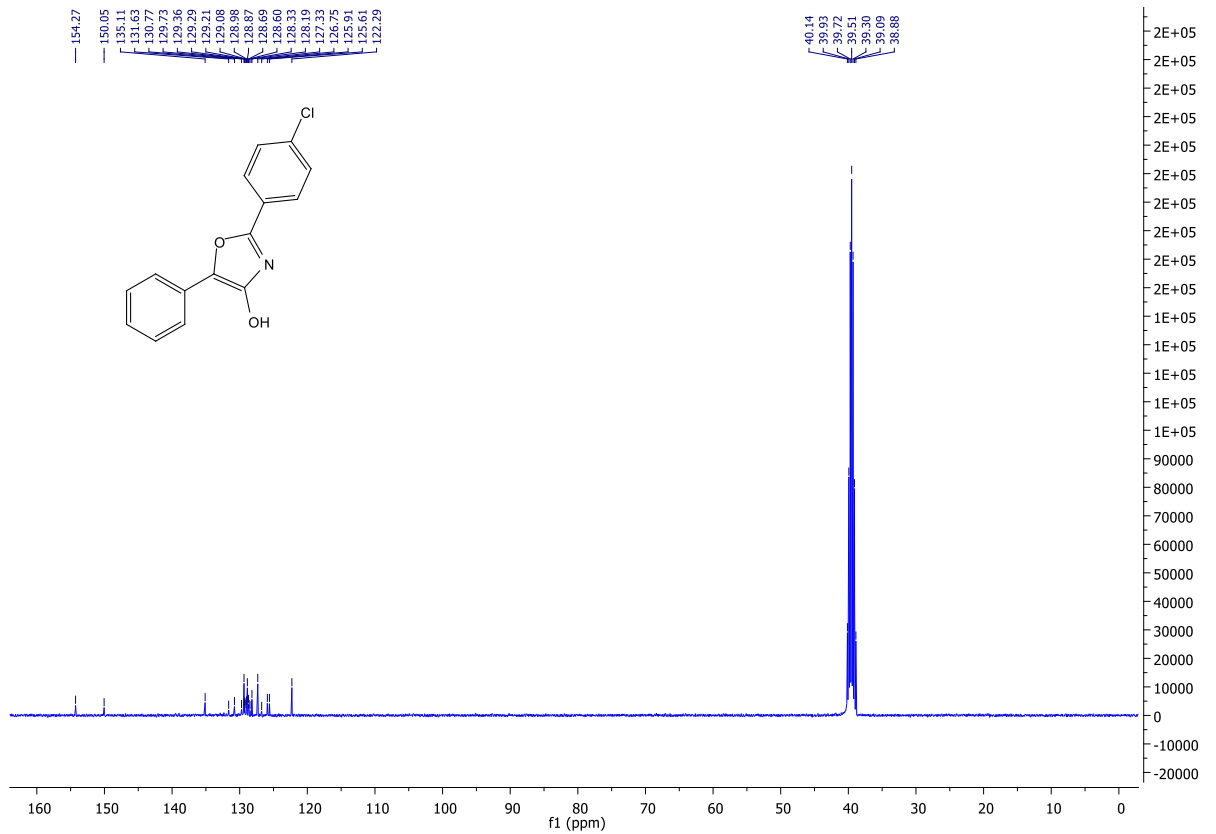
IČ spektrum v pevné fázi látky 4b



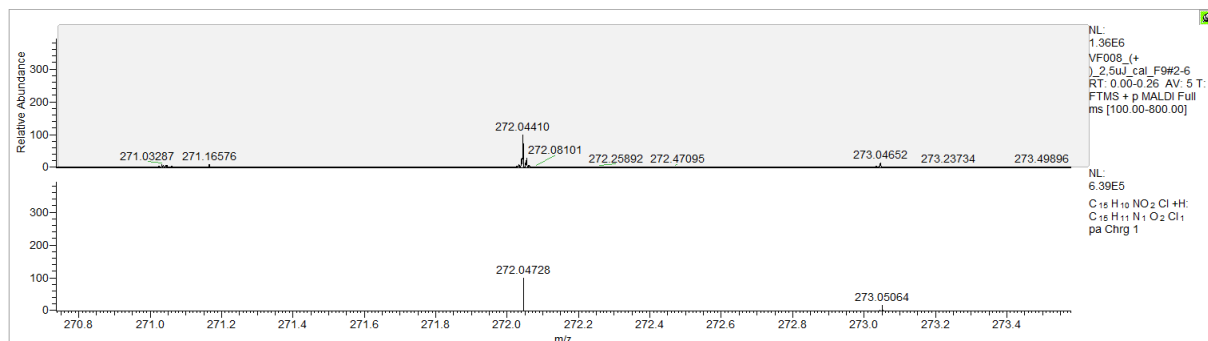
¹H NMR spektrum látky **4d**



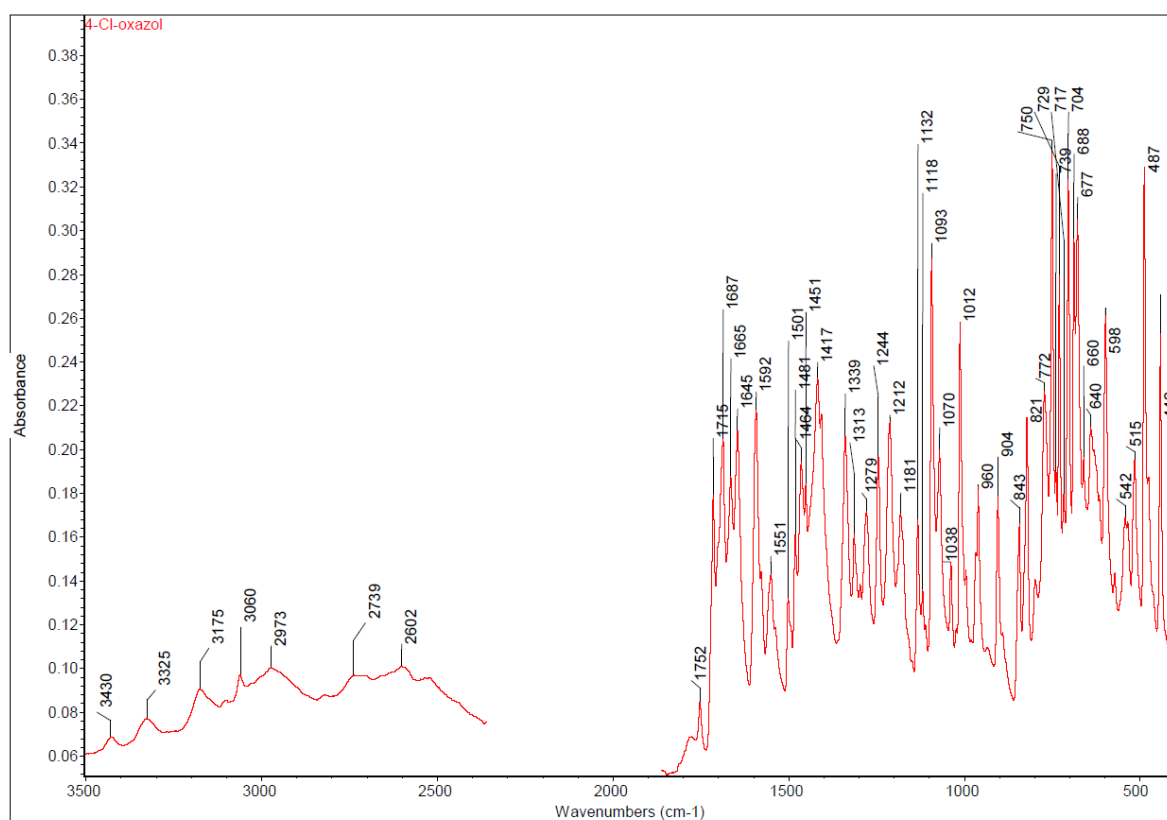
¹³C NMR spektrum **4d**



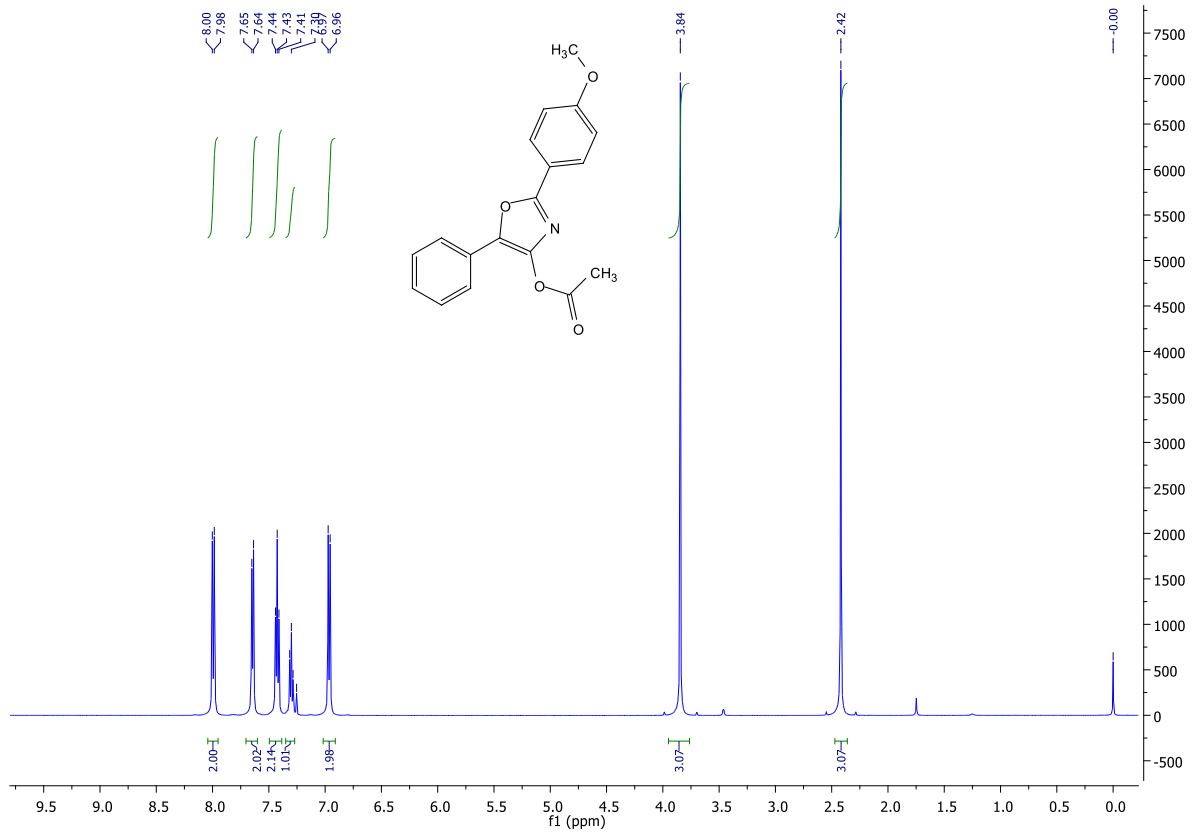
HRMS spektrum látky 4d



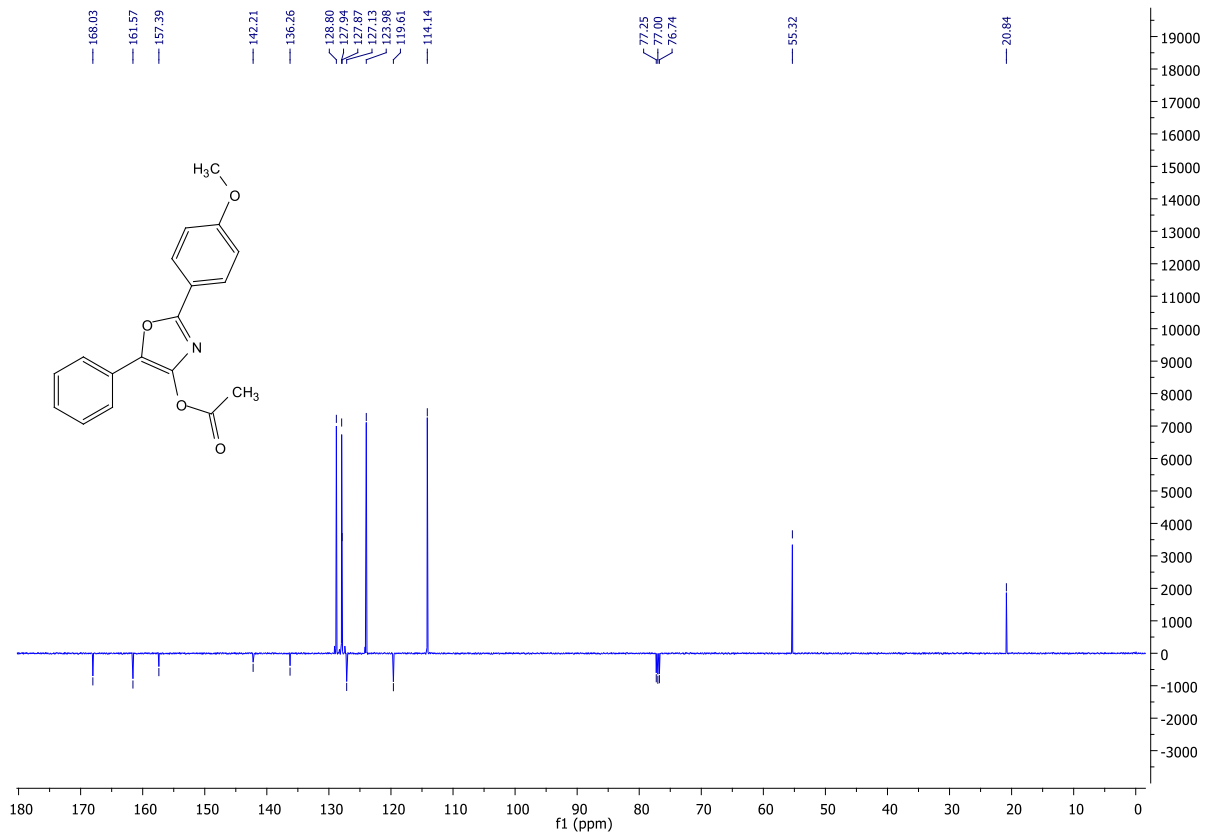
IČ spektrum v pevné fázi látky 4d



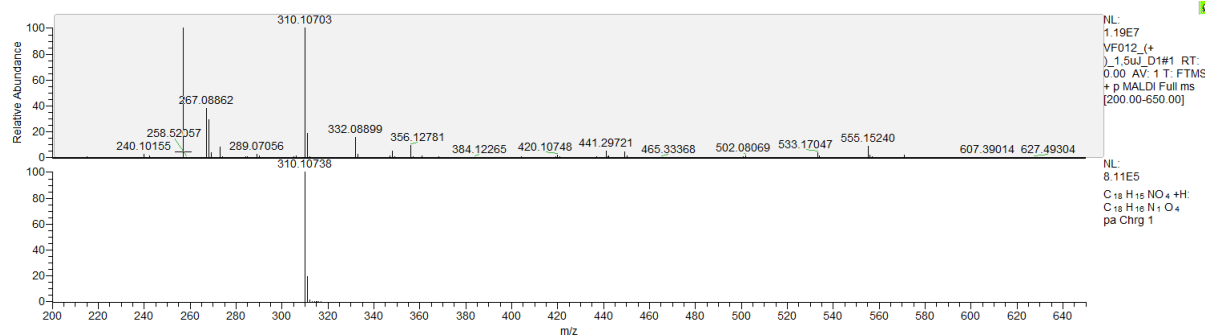
¹H NMR spektrum látky **5a**



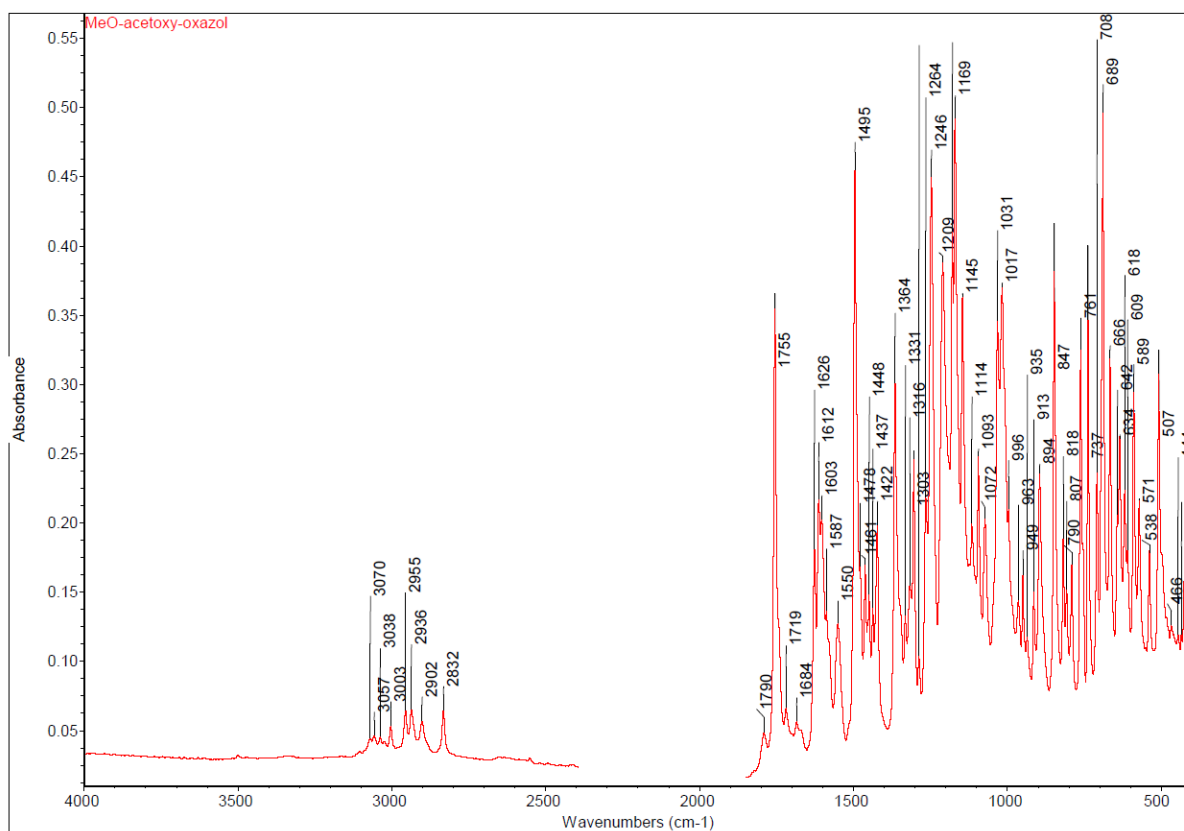
¹³C NMR spektrum látky **5a**



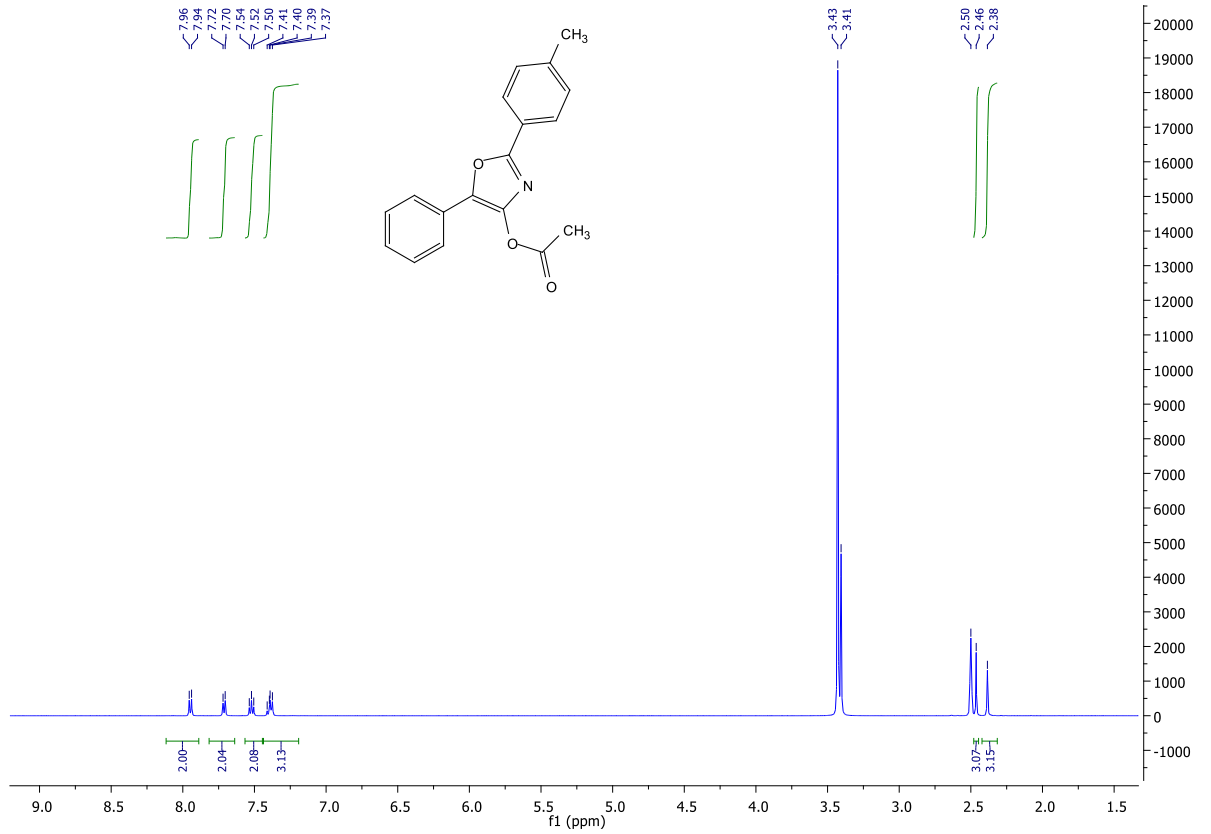
HRMS spektrum látky 5a



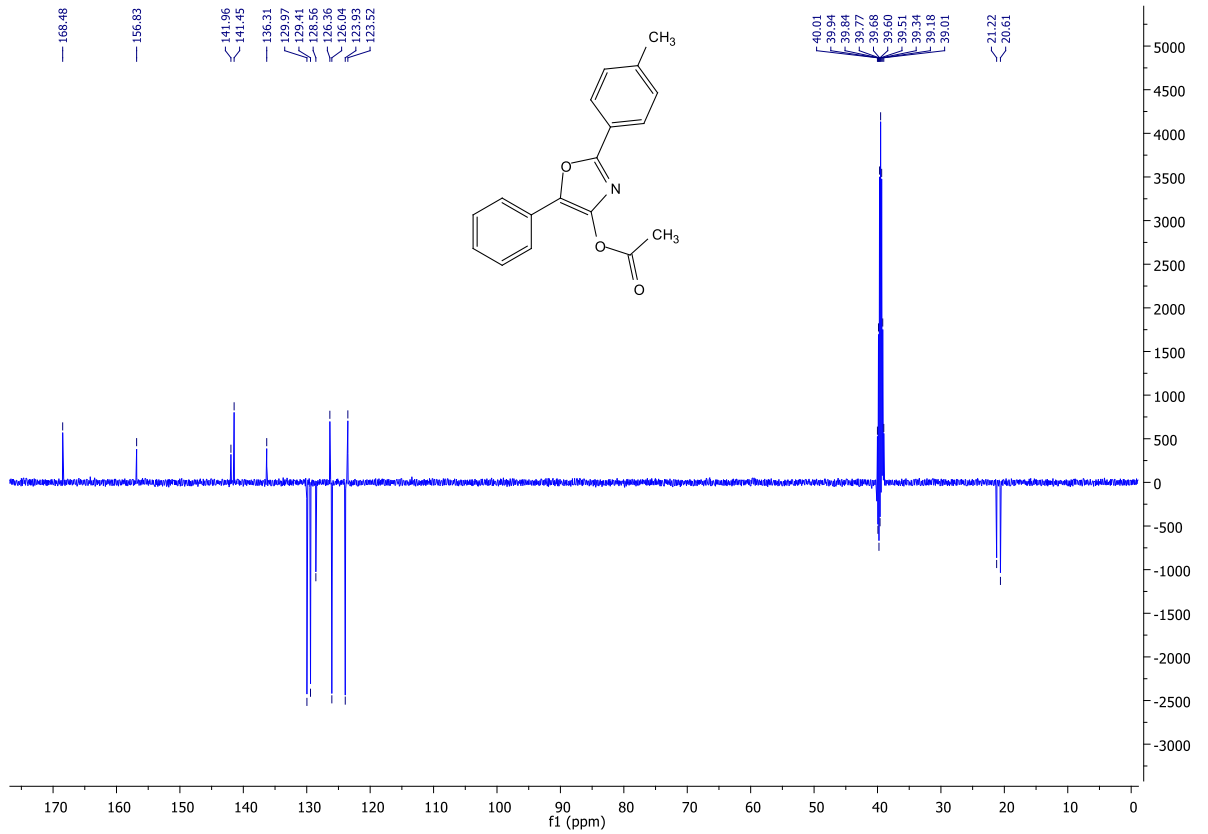
IČ spektrum v pevné fázi látky 5a



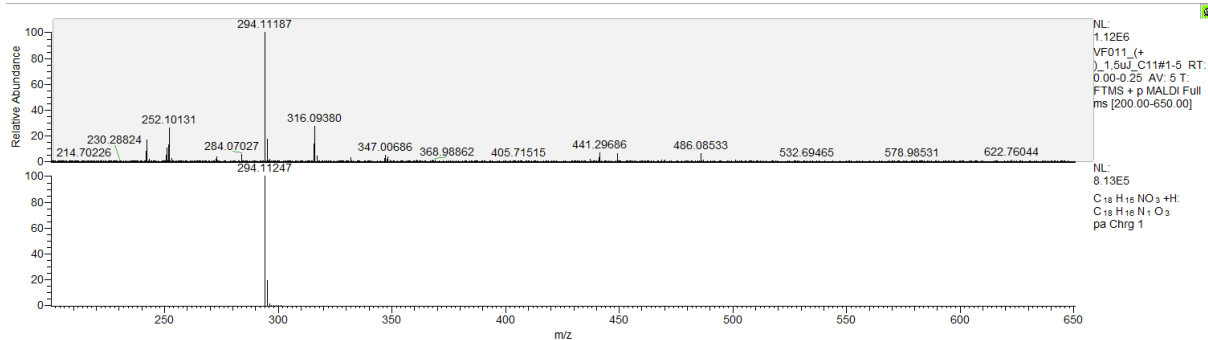
¹H NMR spektrum látky **5b**



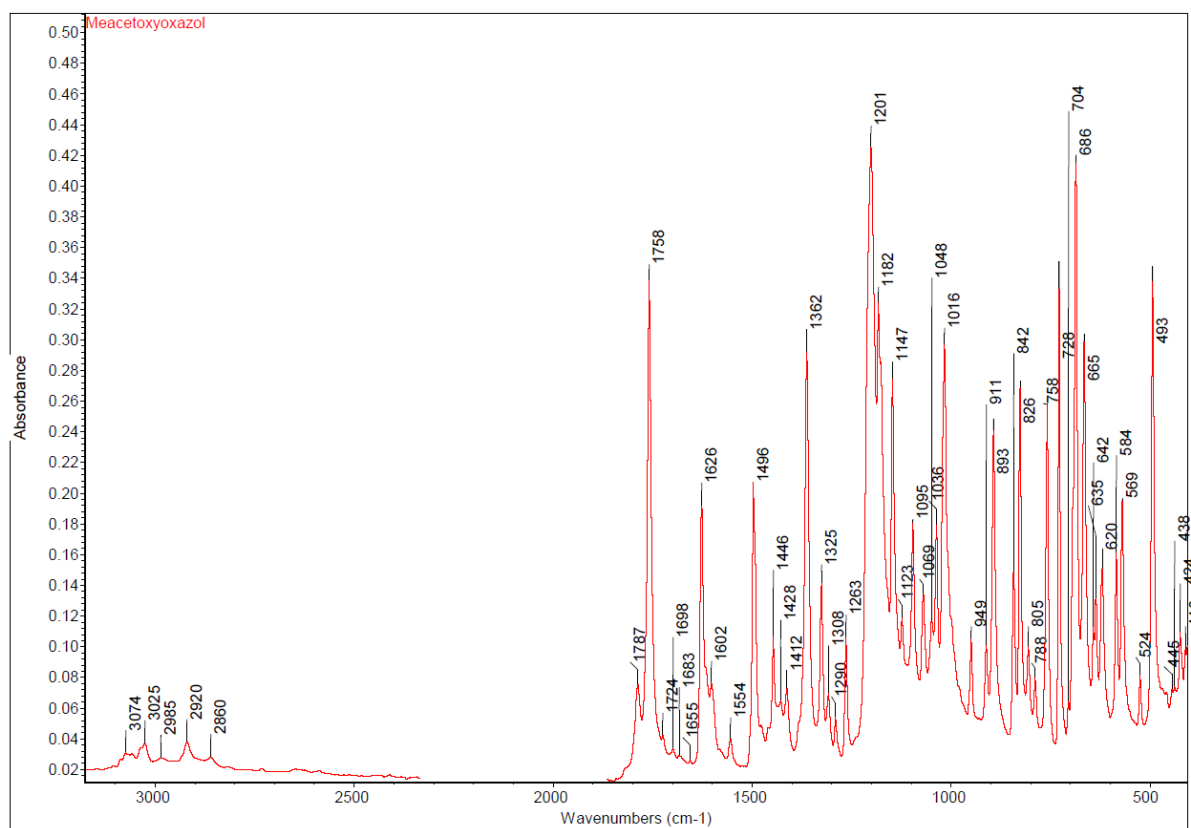
¹³C NMR spektrum látky **5b**



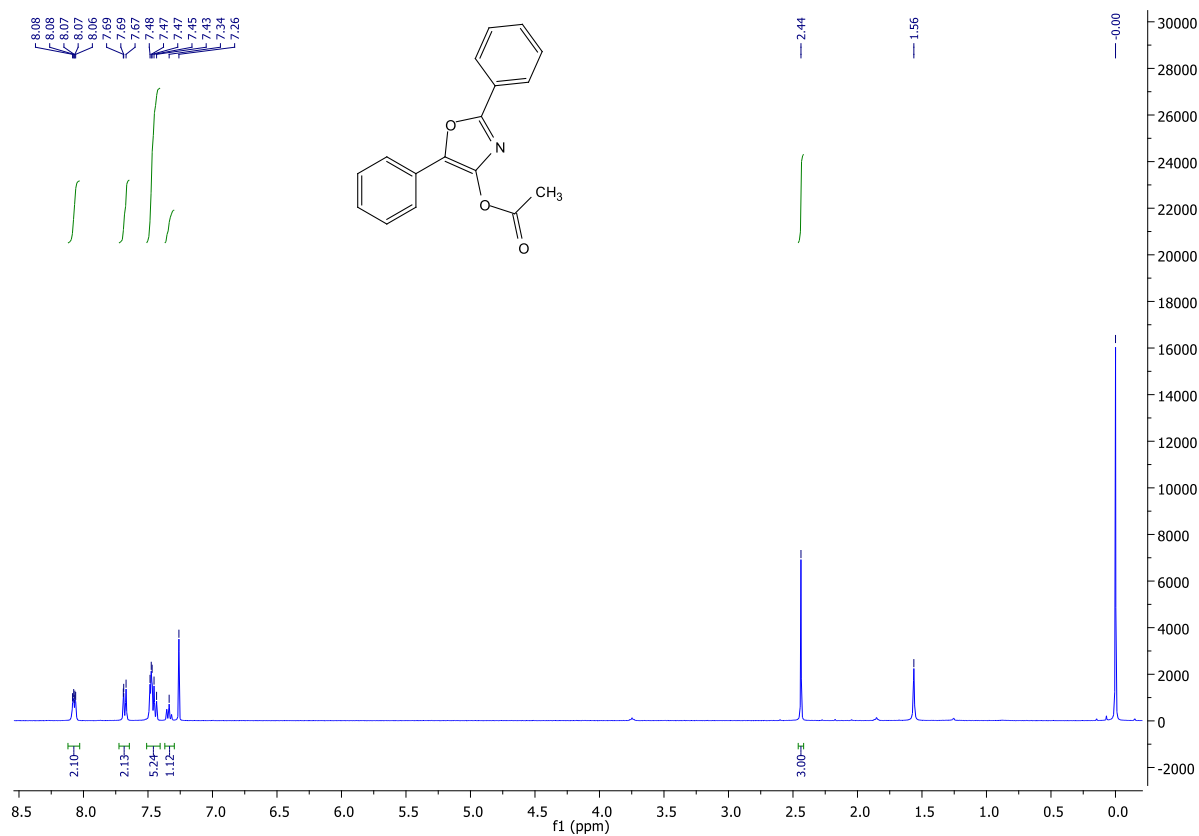
HRMS spektrum látky **5b**



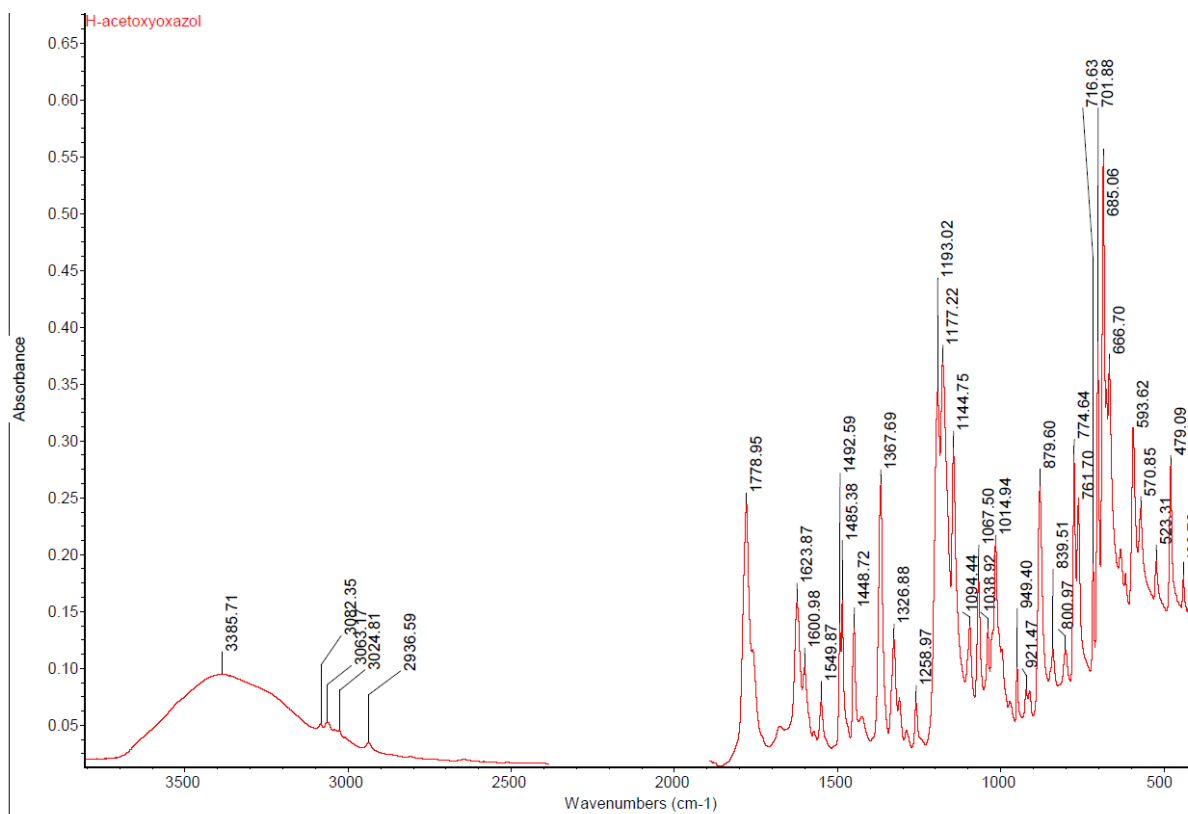
IČ spektrum v pevné fázi látky **5b**



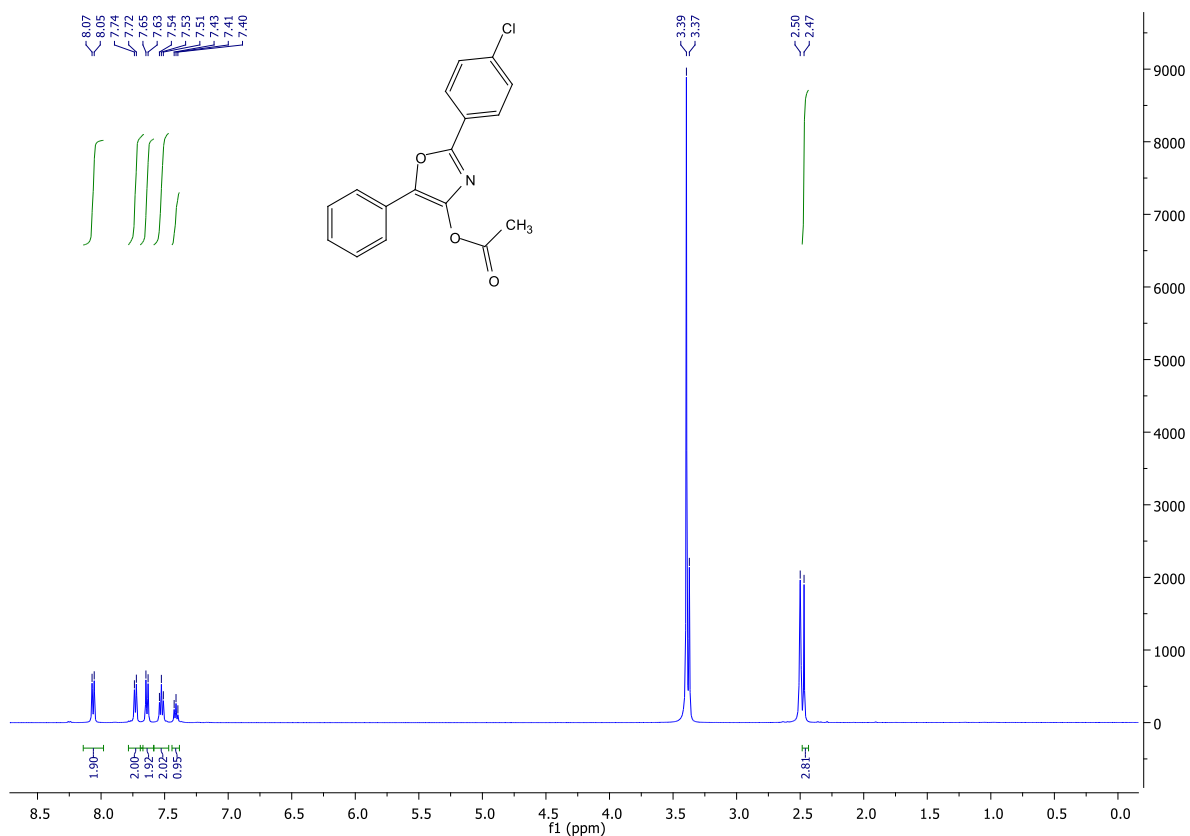
¹H NMR spektrum látky 5c



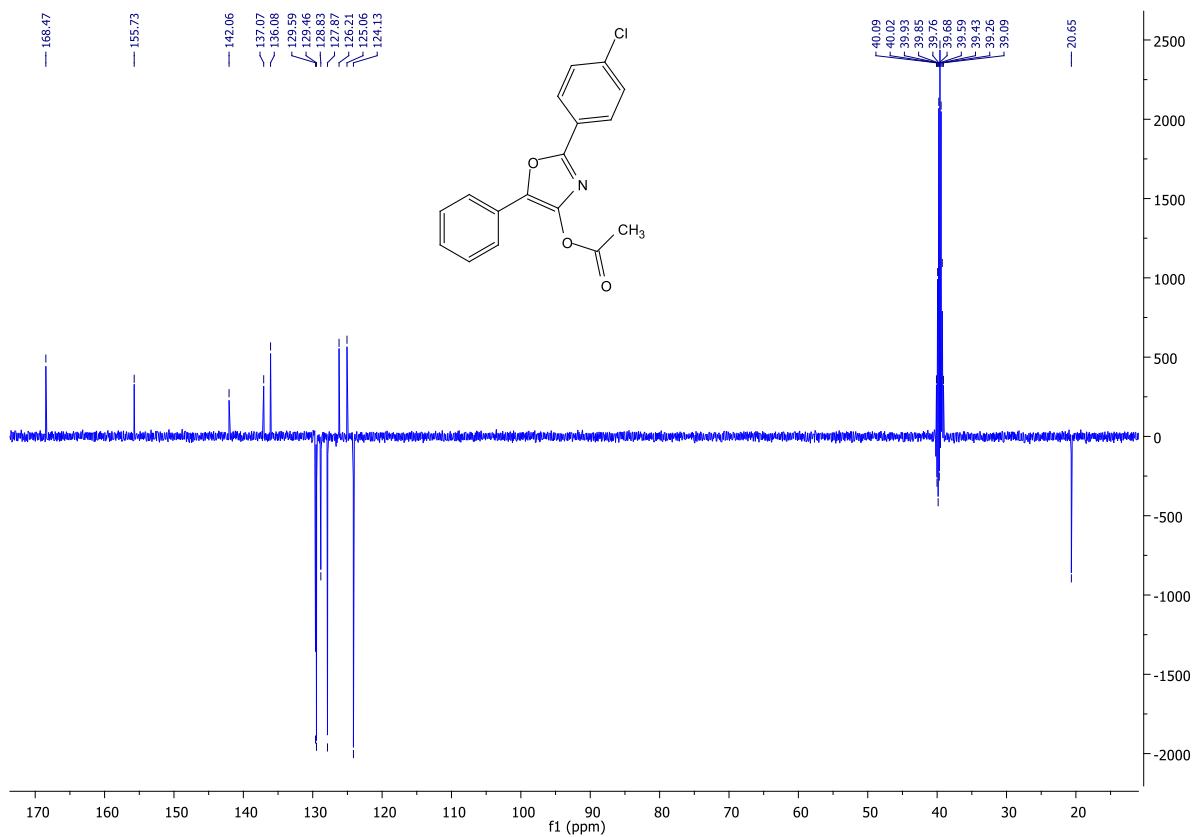
IČ spektrum v pevné fázi látky 5c



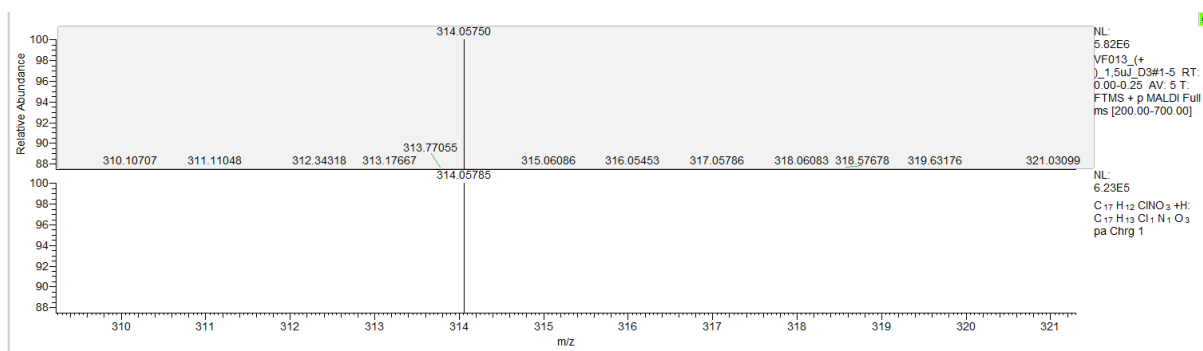
¹H NMR spektrum látky **5d**



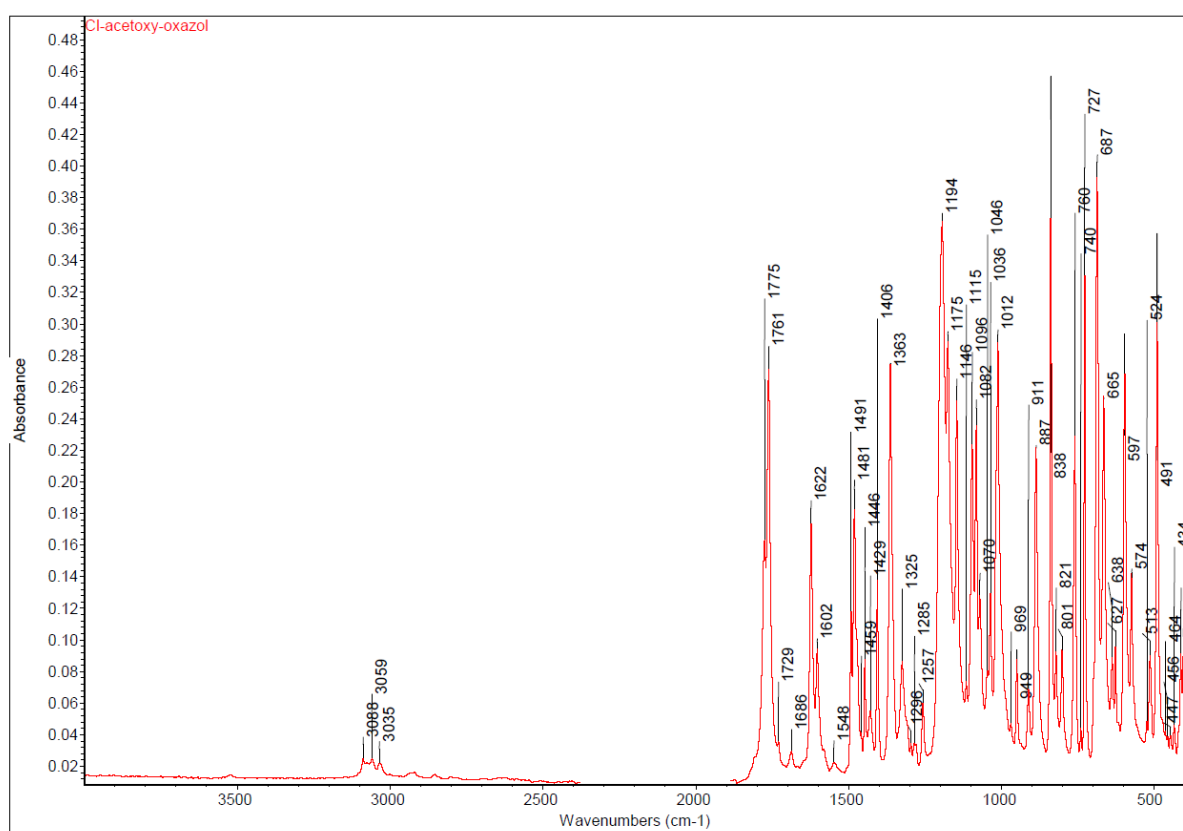
¹³C NMR spektrum látky **5d**



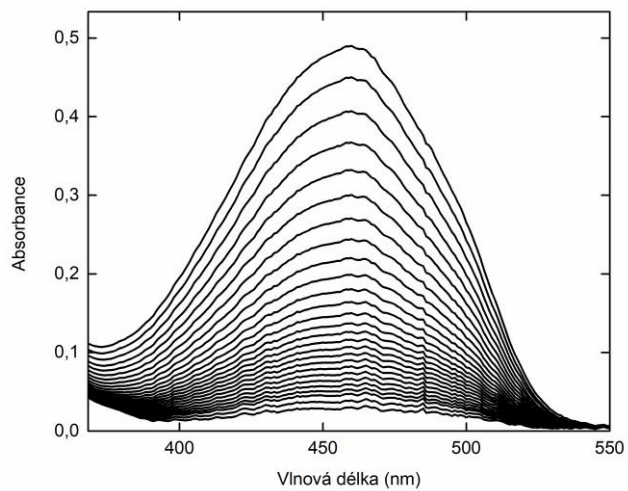
HRMS spektrum látky 5d



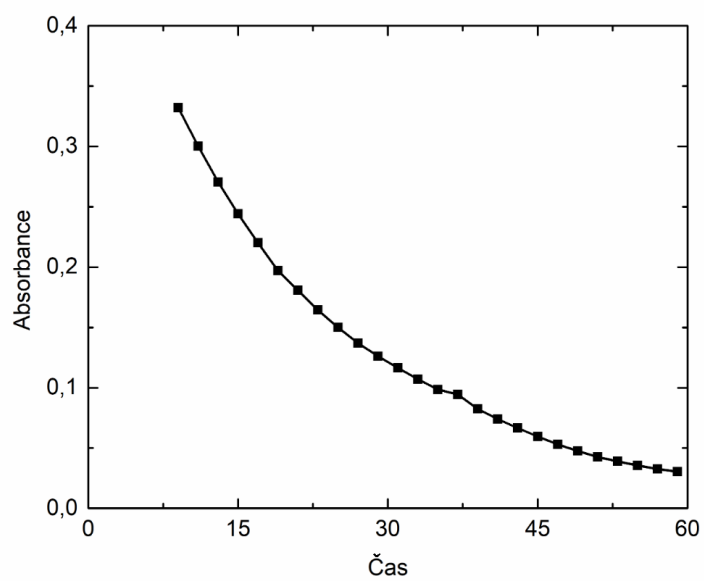
IČ spektrum v pevné fázi látky 5d



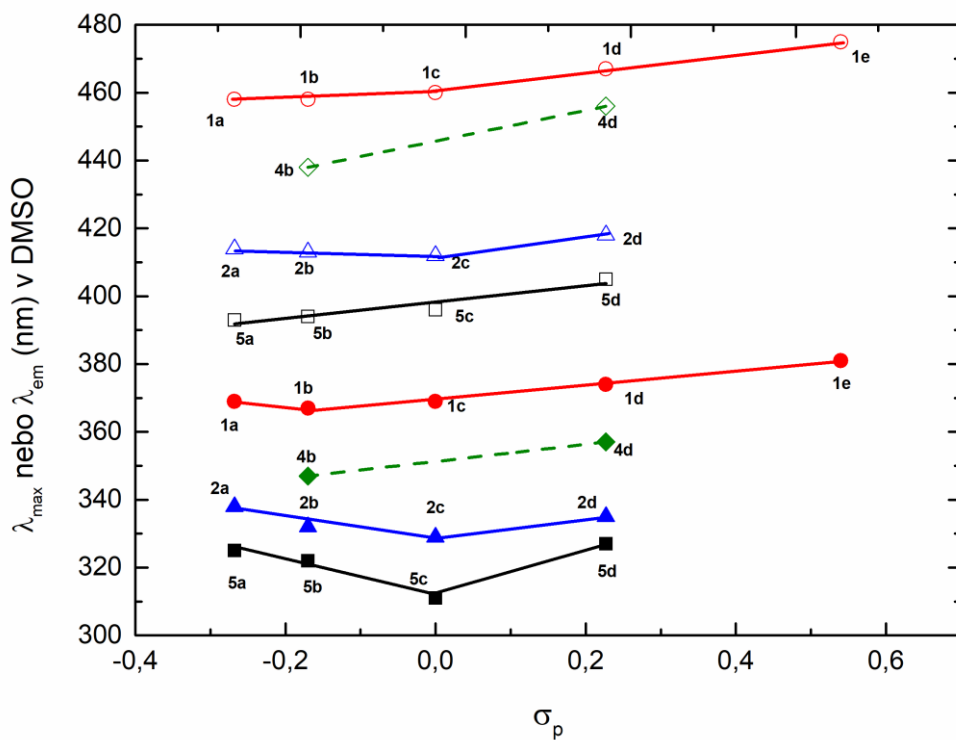
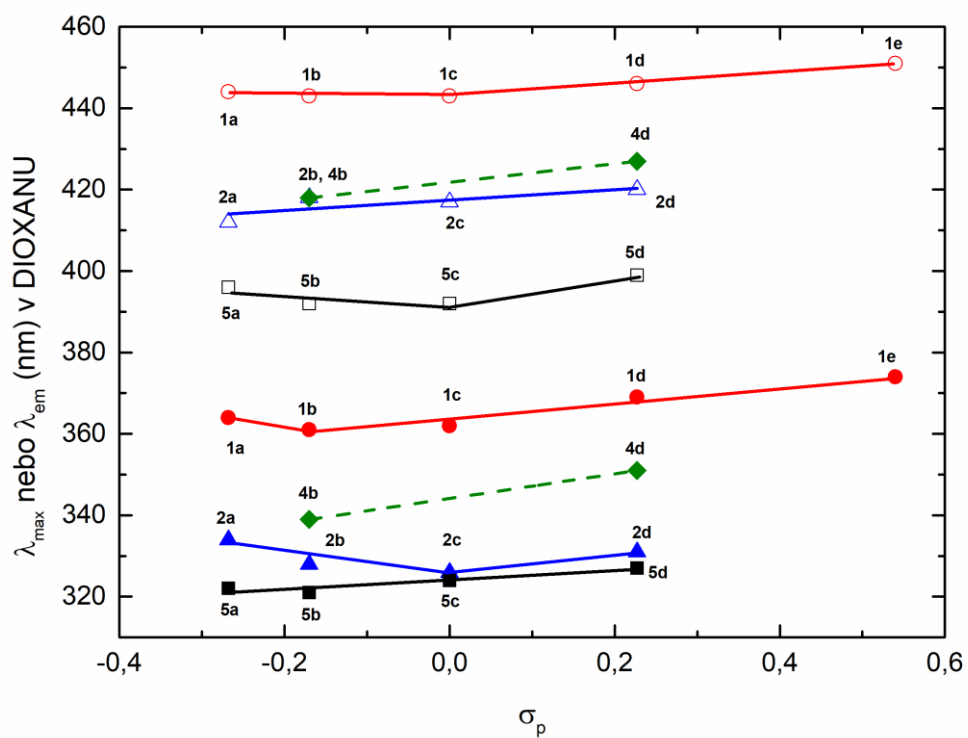
6.2 Kinetická měření

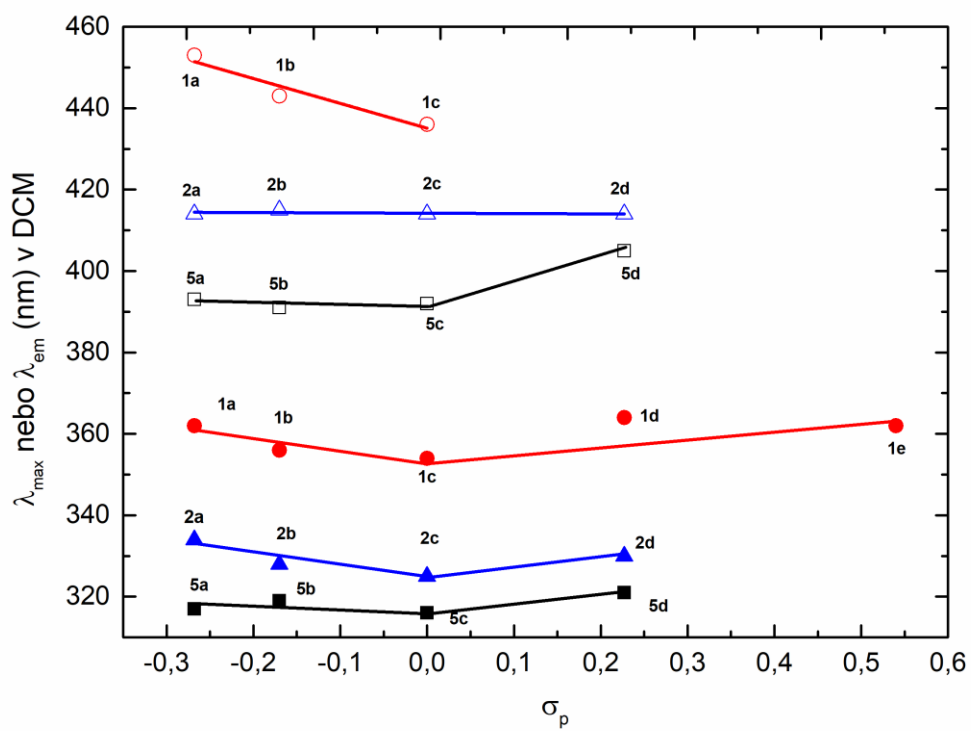
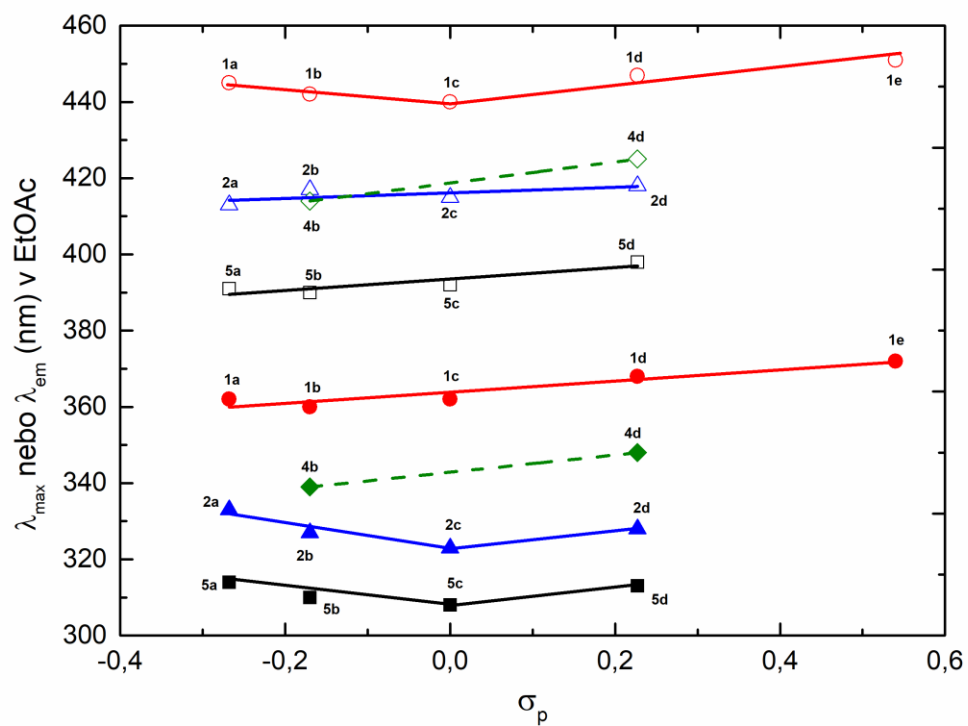


Kinetická křivka rozkladu derivátu **4b** po přidavku 1 μ l TBAH.



6.3 Závislost λ_{\max} a λ_{em} na σ_p





6.4 Závislost kvantového výtěžku Φ na σ_p

