

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Blanka Všetulová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Syntéza a biologický význam terpyridinových
derivátů

Bakalářská práce

2024

Blanka Všetulová

University of Pardubice
Faculty of chemical technology

Synthesis and biological significance of terpyridine
derivatives

Bachelor thesis

2024

Blanka Všetulová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Blanka Všetulová**
Osobní číslo: **C21243**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Syntéza a biologický význam terpyridinových derivátů**
Téma práce anglicky: **Synthesis and Biological Significance of Terpyridine Derivatives**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši syntéz a využití terpyridinových derivátů.
2. Připravte z vhodného substrátu alespoň jednu sloučeninu obsahující terpyridinovou strukturní jednotku.

Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

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

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Syntéza a biologický význam terpyridinových derivátů jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

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

V Pardubicích dne 17. 06. 2024

Blanka Všetulová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli a vedoucímu bakalářské práce Ing. Jiřímu Tydlitátovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, cenné rady, trpělivost, všestrannou pomoc, a především za možnost psát tuto bakalářskou práci na Ústavu organické chemie a technologie. Dále bych chtěla poděkovat celému kolektivu Oddělení organických materiálů za přátelské prostředí, ochotu a nepostradatelnou pomoc. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat mé rodině, příteli a blízkým přátelům za jejich podporu a pochopení v průběhu mého studia.

ANOTACE

Byla provedena literární rešerše syntéz, vlastností a biologického využití terpyridinů a terpyridinových derivátů. V této práci je diskutována charakteristika ligandů, systematické názvosloví, schopnost terpyridinů tvořit komplexy, jejich komplexačně-detekční vlastnosti, aplikace terpyridinů v biologických vědách a příklady reakcí, kterými se syntetizují deriváty terpyridinů. Byla nalezena celá řada metod jejich příprav, z nichž některé byly experimentálně ověřeny. Výsledky byly popsány a zhodnoceny. Látky byly charakterizovány řadou analytických metod jako je bod tání, HR-MALDI-MS spektrometrie, ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie a UV/Vis spektroskopie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Terpyridin, ligand, pyrofosfát, cross-coupling, Kröhnkeho syntéza

TITLE

Synthesis and biological significance of terpyridine derivatives

ANNOTATION

A literature search focused on the syntheses, properties and biological applications of terpyridines and terpyridine derivatives was performed. This thesis includes characterization of the ligands, systematic nomenclature, the ability of terpyridines to form complexes, their complexation-detection properties, applications of terpyridines in the biological sciences, and examples of reactions to synthesize terpyridine derivatives. Various methods of their preparation were identified and selected transformations were experimentally verified. The results were described and evaluated. The substances were characterized by a number of analytical methods such as melting point, HR-MALDI-MS spectrometry, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy and UV/Vis spectroscopy.

KEYWORDS

Terpyridine, ligand, pyrophosphate, cross-coupling, Kröhnke synthesis

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	11
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	14
ÚVOD.....	16
1 TEORETICKÁ ČÁST	17
1.1 Charakteristika ligandu	17
1.1.1 Monodentátní ligandy	17
1.1.2 Polydentátní ligandy	18
1.1.3 Účinek chelátu	18
1.2 Systematické názvosloví.....	19
1.3 Terpyridinové komplexy.....	20
1.3.1 Komplexy kov-terpyridin	21
1.3.2 Komplexačně-detekční vlastnosti terpyridinových derivátů	22
1.4 Co je to pyrofosfát?.....	23
1.4.1 Reakce přenosu fosfátu	24
1.4.2 Detekce PPI aniontů.....	25
1.4.3 Biologická aplikace sond	26
1.5 Syntézy terpyridinu.....	28
1.5.1 Ring-assembly reakce	29
1.5.1.1 Kröhnkeho metoda.....	29
1.5.1.2 Variace Kröhnkeho metody pro strukturní modifikaci na C(4')	30
1.5.1.3 Potts metoda.....	30
1.5.1.4 Jamesonova metoda	31
1.5.2 Cross-couplingové reakce.....	31
1.5.2.1 Stilleho reakce.....	32
1.5.2.2 Suzukiho-Miyaurův cross-coupling.....	33
1.5.2.3 Negishiho cross-coupling	33
1.5.2.4 Přímá C-arylace	34
1.5.2.5 Nukleofilní reakce pyridonů	34
1.5.2.6 Regiospecifická cyklokondenzace	34
1.5.2.7 Pyrolýza hydrazoniových solí.....	35
1.5.3 Strukturní modifikace polohy C(4')	35
1.5.3.1 Suzukiho reakce	36

1.5.3.2 S _N Ar	36
1.5.3.3 Ullmanova syntéza.....	37
1.5.3.4 Buchwaldova-Hartwigova reakce	37
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	39
2.1 Obecné metody	39
2.2 Syntéza prekurzoru 52	40
2.3 Syntéza prekurzoru 53	40
2.4 Syntéza prekurzoru 55	41
2.5 Syntéza prekurzoru 46	41
2.6 Syntéza prekurzoru 41	42
2.7 Syntéza finální sloučeniny 48	42
2.8 Syntéza finální sloučeniny 58	43
3 Výsledky a diskuze	44
3.1 Syntéza výsledných sloučenin	44
3.2 Strukturní analýza	49
3.2.1 HR-MALDI-MS	49
3.2.2 NMR	50
3.2.3 Termické vlastnosti.....	52
3.2.4 UV/Vis spektrofotometrie.....	54
.....	56
ZÁVĚR	57
POUŽITÁ LITERATURA	58
SEZNAM PŘÍLOH.....	62

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázky

Obrázek 1. Obecná struktura terpyridinu.	16
Obrázek 2. Pyridin – příklad monodentátního ligandu.	18
Obrázek 3. Bipyridin – příklad bidentátního ligandu; terpyridin – příklad tridentátního ligandu.	18
Obrázek 4. Strukturní znázornění terpyridinové kostry.	20
Obrázek 5. Nejčastější a nejpoužívanější izomery tpy.	20
Obrázek 6. Základní vazebný způsob terpyridinových ligandů s kovy.	21
Obrázek 7. Trans-trans geometrie terpyridinu.	21
Obrázek 8. Schematické znázornění různých koordinačních systémů možných pro komplexy kov-terpyridin s uvedenou příslušnou „kapa notací“ podle doporučení IUPAC. V případě dvoujaderných a tříjaderných druhů může být kov (tj. M1, M2 a M3) stejný nebo odlišný.	22
Obrázek 9. Struktura fluorescenčních sond [TPD-Zn ₂]Cl ₄ a [TPTBr-Zn ₂]Cl ₄	26
Obrázek 10. Konfokální mikroskopické snímky buněk MCF-7. ^[35]	28
Obrázek 11. Tři nejpoužívanější metody pro syntézu derivátů tpy.	29
Obrázek 12. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 48	50
Obrázek 13. ¹ H NMR spektrum finální sloučeniny 48	51
Obrázek 14. ¹³ C NMR spektrum finální sloučeniny 48	52
Obrázek 15. DSC křivky sloučeniny 48 stanovené při skenovací rychlosti 5 °C/min pod inertní atmosférou N ₂	53
Obrázek 16. DSC křivky sloučeniny 58 stanovené při skenovací rychlosti 10 °C/min (barevných záznamy u sloučeniny 58) pod inertní atmosférou N ₂	54
Obrázek 17. Fotografie roztoků sloučenin 48 a 58 v DCM a THF při koncentracích 1×10 ⁻⁵ mol·dm ⁻³ pořízené pod dlouhovlnným UV zářením s vlnovou délkou 365 nm.	55
Obrázek 18. Absorpční spektra sloučeniny 48	56
Obrázek 19. Absorpční spektra sloučeniny 58	56
Obrázek 20. Emisní spektra sloučeniny 48	56
Obrázek 21. Emisní spektra sloučeniny 58	56

Tabulky

Tabulka 1. Formační konstatny (β) pro mono-, bi- a tridentální pyridinové ligandy. ^[13]	19
Tabulka 2. Průměrný intracelulární obsah PPi. ^[33]	23
Tabulka 3. Termické vlastnosti cílových sloučenin analyzované DSC metodou.	53
Tabulka 4. Fotofyzikální vlastnosti sloučenin 48 a 58	54

Schémata

Schéma 1. A) Přenos fosfátové skupiny; B) hydrolyza ATP.	24
Schéma 2. Zjednodušená verze reakce pyridinu s chloridem železitým za vzniku tpy.	28
Schéma 3. Obecná syntéza tpy Kröhnkeho metodou.	30
Schéma 4. Variace Kröhnkeho metody pro strukturní modifikaci na C(4').	30
Schéma 5. Potts syntéza 4'-(methylthio)-2,2':6',2"-tpy 16 s následnou redukcí na 2,2':6',2"-tpy 1	31
Schéma 6. Jamesonova syntéza enaminonu 18 s následnou kondenzací a cyklizací na 2,2':6',2"-tpy 1	31
Schéma 7. Stilleho reakce pro syntézu na 2,2':6',2"-tpy 1	32
Schéma 8. Suzukiho-Miyaurova syntéza tpy.	33
Schéma 9. Negishiho cross-coupling reakce pro přípravu funkcionalizovaných bipyridinů...34	34
Schéma 10. Přímá C-arylace 2,2'-bipyridinu.	34
Schéma 11. Tohda syntéza 5,5''-dinitro-tpy 31	34
Schéma 12. Regispecifická cyklokondenzace za vzniku oligopyridinů 36	35
Schéma 13. Pyrolýza hydrazoniových solí za vzniku 6,6''-dimethyl-tpy 40	35
Schéma 14. Suzukiho reakce.	36
Schéma 15. Nukleofilní aromtická substituce.	37
Schéma 16. Ullmannova syntéza tpy.	37
Schéma 17. Buchwaldova-Hartwigova syntéza.	38
Schéma 18. Syntéza prekurzoru 52 a 60	44
Schéma 19. Syntéza finální sloučeniny 48 metodou A a metodou B.	44
Schéma 20. Pokus o syntézu finální sloučeniny 57	45
Schéma 21. Pokus o syntézu prekurzoru 54 metodou A a metodou B.	46
Schéma 22. Syntéza prekurzoru 53	46
Schéma 23. Syntéza prekurzoru 55	46

Schéma 24. Syntéza prekurzoru 46	47
Schéma 25. Pokus o syntézu finální sloučeniny 57 metodou A a metodou B.....	47
Schéma 26. Pokus o syntézu finální sloučeniny 57	47
Schéma 27. Pokus o syntézu prekurzoru 56	48
Schéma 28. Syntéza prekurzoru 41	48
Schéma 29. Syntéza finální sloučeniny 58	49

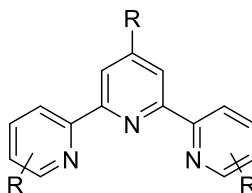
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ADP	Adenosindifosfát
AIBN	Azobisisobutyronitril
AMP	Adenosinmonofosfát
AO	Akridinová oranž
atm.	Atmosférický tlak
ATP	Adenosintrifosfát
B(OiPr) ₃	Triisopropyl borát
b. t.	Bod tání
DAPI	4',6-Diamidin-2-fenylindol
DCM	Dichlormethan
DCTB	<i>Trans</i> -2-[3-(4- <i>terc</i> -butylfenyl)-2-methyl-2-propenyliden]malonnitril
DMA	Dimethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DSC	Diferenční skenovací kalorimetrie
ekv.	Ekvivalent
EtOAc	Ethyl-acetát
IUPAC	Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii
KO ^{<i>t</i>} Bu	<i>Terc</i> -butylalkoholát draselný
MALDI	Matricí asistovaná laserová desorpce/ionizace
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7 (Lidská buněčná linie odvozená od karcinomu prsu izolované v roce 1970)
MOFs	Metal–organic frameworks (organokovové sítě)
MTT	Methylthiazol tetrazolium (barvivo využívané v kolorimetrickém testu pro hodnocení buněčné metabolické aktivity)
NBS	<i>N</i> -Bromsukcinimid
n-BuLi	n-Butyllithium
NMR	Nukleární magnetická rezonance
NTPPPH	Nukleosidtrifosfátpyrofosfohydroláza
Ph ₂ PHO	Difenylfosfinoxid
Pi	Anorganický fosfát

PPi	Pyrofosfát
P ^t Bu ₃	tri- <i>terc</i> -butylfosfin
RNA	Ribonukleová kyselina
terpy	Terpyridin
THF	Tetrahydrofuran
tpy	Terpyridin
trpy	Terpyridin
UV	Ultrafialové záření
Vis	Viditelné spektrum

ÚVOD

Cílem této bakalářské práce je provést literární rešerši syntéz terpyridinových derivátů (*Obr. 1*), kde substituenty R mohou být H, alkyl nebo (hetero)aryl, včetně popisu základních vlastností a potenciálních biologických aplikací. Konkrétně je tato práce zaměřená na různě substituované deriváty 2,2':6',2''-terpyridinu. Náplní práce je připravit alespoň 1 cílovou sloučeninu s tímto skeletem.



Obrázek 1. Obecná struktura terpyridinu.

V teoretické části budou popsány syntézy různých sloučenin obsahujících terpyridinovou jednotku známé z dostupné literatury. V experimentální části pak bude popsána příprava a analýza cílových látek. Celkem bylo připraveno 7 látek, z toho dvě cílové sloučeniny.

1 TEORETICKÁ ČÁST

Terpyridin (tpy) je organická sloučenina sestávající ze tří pyridinových jednotek a tedy patřící do skupiny heterocyklických sloučenin. Terpyridin je znám svými koordinačními vlastnostmi, kdy je využíván jako ligand a může vytvářet stabilní komplexní sloučeniny s kovy. Tyto komplexy jsou často využívány v katalýze, materiálové vědě a supramolekulární chemii.^[1] Díky svým chelatačním vlastnostem je terpyridinový skelet významným prvkem v oblasti koordinační chemie a koordinačních polymerních materiálů. Je rovněž znám pro své využití v oblasti biologie, organické elektroniky, luminescenčních materiálů a chemosenzorů.

1.1 Charakteristika ligandu

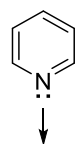
Supramolekulární chemie je obor zabývající se uspořádáním jednotlivých molekul do rozsáhlých struktur pomocí jiných interakcí, než jsou kovalentní vazby.^[2] Tyto supramolekulární struktury mohou vznikat prostřednictvím různých interakcí, mezi něž patří vodíkové vazby, elektrostatické interakce, hydrofobní interakce, π - π interakce, hostitel-host efekt (host-guest effect) nebo interakce kov-ligand. Z těchto interakcí patří mezi nejlépe prozkoumané komplexy kovu s ligandem.^{[3][4]}

Ligand můžeme nejobecněji definovat jako kterýkoliv atom, iont nebo molekulu, jež může darovat pár elektronů centrálnímu atomu kovu nebo iontu za účelem vytvoření koordinačního komplexu. Darovaný elektronový pár tvoří koordinační vazby s kovem a tím koordinační sloučeniny. Ligandy působí jako Lewisovy báze (donory elektronového páru) a centrální atom funguje jako Lewisova kyselina (akceptor elektronového páru).^[5] Koordinace kov-ligand tedy spočívá v tom, že ligand bohatý na elektrony daruje elektronovou hustotu kovovému centru chudému na elektrony. V nejjednodušším případě to mohou být kationty (např. NO^+), anionty (např. Cl^- , NO_2^- , CN^- , OH^-) nebo neutrální molekuly (např. H_2O , NO , CO , NH_3). Klasifikace ligandů je založena na počtu vazebných míst s centrálním atomem kovu, náboji a velikosti. V závislosti na počtu míst, na která se vážou, se dělí na monodentátní a polydentátní ligandy.^[6]

1.1.1 Monodentátní ligandy

Monodentátní (jednovazné, monodonorové) ligandy tvoří pouze jednu vazbu s kovovým iontem. To znamená, že mají jen jeden atom schopný koordinace s kovovým centrem. Příkladem monodentátního ligandu je pyridin (*Obr. 2*).

Tyto ligandy mají specifické vlastnosti, jako je například schopnost tvořit jednoduchou vazbu umožňující tvorbu jednoduchých komplexů, nebo schopnost zvyšovat rozpustnost a stabilitu kovových komplexů. Koordinací s kovovým iontem mohou zabránit nežádoucím srážecím nebo rozkladným reakcím a zajistit tak dlouhou životnost komplexu.^{[7][8]}



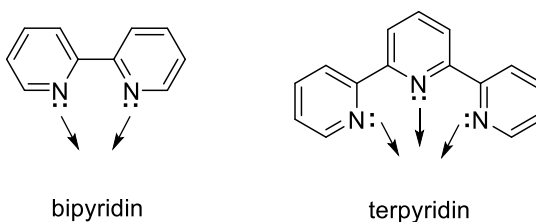
pyridin

Obrázek 2. Pyridin – příklad monodentátního ligandu.

1.1.2 Polydentátní ligandy

Polydentátní (více vazné, polydonorové) ligandy mohou tvořit více elektronových párů centrálnímu kovovému iontu. Příkladem pro polydentátní ligandy je bipyridin zastupující bidentátní ligandy, nebo terpyridin zastupující tridentátní ligandy (Obr. 3).

Tyto ligandy mají více vazebných míst, což jim umožňuje vytvářet vícenásobné vazby s kovovým iontem současně. Ligandy se dvěma donorovými místy se nazývají bi-, se třemi tri-, se čtyřmi tetra-, s pěti penta- a se šesti hexadentátní ligandy. Polydentátní ligandy, které se vážou na centrální atom dvěma či více donorovými atomy, tvoří v cyklické struktuře cyklická uspořádání tzv. chelátové kruhy a tím tvoří nejdůležitější třídu polydentátních ligandů.^[9] Tento chelatační účinek a schopnost polydentátních ligandů tvořit stabilní koordinační komplexy je činí cennými v různých aplikacích.^[10]



bipyridin

terpyridin

Obrázek 3. Bipyridin – příklad bidentátního ligandu; terpyridin – příklad tridentátního ligandu.

1.1.3 Účinek chelátu

Důležitým pojmem v koordinační chemii je vazba polydentátních ligandů na kovová centra. Tyto ligandy se nazývají „cheláty“ podle řeckého názvu humřího klepeta (chela).^[11] Chelátový efekt je větší afinita chelatačních ligandů ke kovovému iontu než afinita podobných nechelatačních (monodentátních) ligandů ke stejnému kovu. Význam chelátových komplexů spočívá ve zvýšené stabilitě oproti monodentátním ligandům.^[12] To dokládá také *Tab 1*, která

uvádí hodnoty β (součet rovnovážných konstant všech kroků zapojených do tvorby komplexu) pro monodentátní, bidentátní a tridentátní pyridinové ligandy.

Tabulka 1. Formační konstatny (β) pro mono-, bi- a tridentátní pyridinové ligandy.^[13]

Kationty	log β_6 (pyridin)	log β_3 (bipyridin)	log β_2 (terpyridin)
Cu ²⁺	-	10,2	17,9
Co ²⁺	-	16,1	18,3
Fe ²⁺	-	17,5	20,9
Ni ²⁺	9,8	19,3	21,8

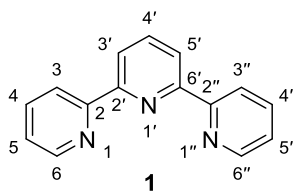
Dominantní účinek lze popsat jak na základě termodynamických tak i kinetických vlastností. Chelátované komplexy jsou tedy stabilnější než komplexy s monodentátními ligandy, protože disociace chelátových komplexů zahrnuje rozštěpení dvou a více vazeb namísto jedné.^[9]

Z kinetického hlediska, pokud se u polydentátního ligandu jedna vazebná část oddělí od kovového centra, ligand je stále vázán na kov prostřednictvím ostatních vazebných částí. To znamená, že disociovaná část se pravděpodobně znovu spojí v důsledku její těsné blízkosti ke kovovému centru ve srovnání s ekvivalentním monodentátním ligandem.

Termodynamicky lze chelátový efekt chápat tak, že chemické reakce jsou řízeny především dvěma tendencemi, a to zvýšením entropie nebo snížením entalpie. Během ligační reakce musí koordinované rozpouštědlo disociovat od kovového centra, aby mohlo dojít ke komplexaci. Asociace polydentátního ligandu s kovovým centrem je entropicky výhodnější (k vytvoření komplexu se musí spojit méně molekul) než asociace monodentátních rozpouštědel, protože mají vyšší počet celkových molekul v systému.^{[14][15]}

1.2 Systematické názvosloví

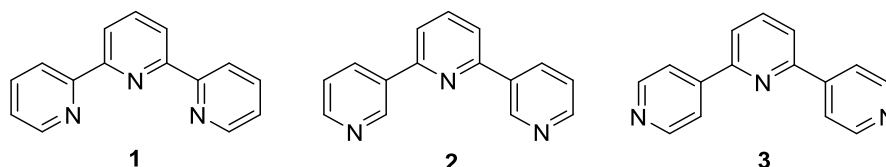
Spojením tří pyridinových kruhů třemi jednoduchými vazbami, dochází ke vzniku sloučenin známých pod označením terpyridiny (tpy). Z obecného hlediska lze získat 48 polohových izomerů. Jedním z nejběžnějších skeletů vázících kovy, se kterým se setkáváme v supramolekulární a materiálové chemii, je 2,2':6',2''-terpyridin **1** (Obr 4).^[16]



Obrázek 4. Strukturální znázornění terpyridinové kostry.

Podle doporučení IUPAC z roku 2014 (IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry) by se tpy měly přednostně označovat jako 1²,2²:2⁶,3²-terpyridin, aby se předešlo vícenásobným prvočísłům. V minulosti se pro tuto molekulu používaly také další názvy (např. tripyridyl, terpyridyl, tripyridin, 2,2',2''-terpyridin, 2,6-dipyridin-2-yl-pyridin atd.) Vědecká komunita však tyto způsoby označování téměř neuznává, a zachovává tradiční zápis 2,2':6',2''-terpyridin (uvedený jako PIN v "Modré knize" IUPAC z roku 1979) i v nejnovější literatuře. To stejné platí pro její zkratku, kde "terpy" a "trpy" představují alternativy k převládající "tpy".^[17]

Ačkoli 2,2':6',2''-tpy **1** je nejběžnějším motivem, se kterým se setkáváme v koordinační chemii, 3,2':6',3''-tpy **2** a 4,2':6',4''-tpy **3** stále častěji nalézají uplatnění v kovově řízené tvorbě koordinačních sítí (Obr. 5). V těchto sítích zahrnujících 3,2':6',3''-tpy **2** a 4,2':6',4''-tpy **3** není atom dusíku centrálního pyridinového kruhu nikdy koordinován na kovový iont.^[16] Ze zbývajících 45 izomerů terpyridinu bylo jen málo použito v rozšířené koordinační chemii.^[18]

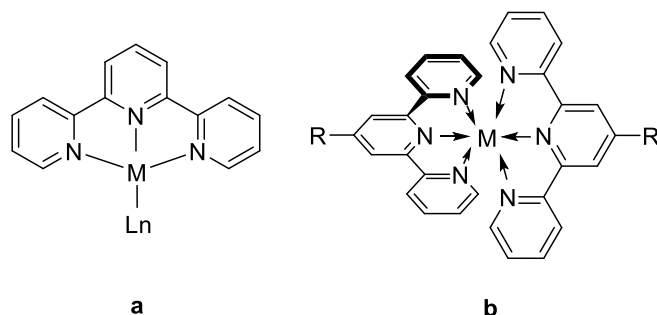


Obrázek 5. Nejčastější a nejpoužívanější izomery tpy.

1.3 Terpyridinové komplexy

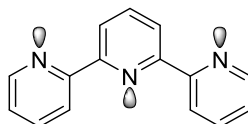
Jako *NNN*-tridentátní ligand hraje 2,2':6',2''-terpyridin důležitou roli v koordinační chemii. Obsahuje tři koordinační místa patřící k *N*-heteroaromatickým kruhům, a tak tvoří významnou třídu aromatických heterocyklických sloučenin. Díky jejich silné chelatační a vazebné tendenci představují vysoce univerzální ligandy, které jsou schopné tvořit stabilní komplexy s různými ionty hlavní skupiny i ionty přechodných kovů. S těmito komplexy tpy-kov bylo dosaženo pozoruhodných katalytických reaktivit zaměřených na některé náročné transformace, jako je tvorba C-C vazby či hydrofunkcionalizace. Na druhé straně mohou terpyridinové ligandy tvořit "uzavřené skořápky" oktaedrických <tpy-Mg²⁺-tpy> komplexů, které poskytují lineární a stabilní vazbu v supramolekulární chemii.^[19]

Díky třem sousedícím dusíkovým koordinačním místům je terpyridin ligand typu *NNN* a patří do skupiny pincer ligandů. Může poskytovat těsnou chelataci s různými kationty kovů v téměř planární geometrii. V závislosti na počtu použitých koordinačních terpyridinů existují dva možné koordinační režimy, mono-tpy pincer komplexy **a** a bis-tpy $\{M(tpy)_2\}$ komplexy **b** (*Obr. 6*).^[20]



Obrázek 6. Základní vazebný způsob terpyridinových ligandů s kovy.

Před koordinací kovu mají dusíky terpyridinu trans-trans geometrii (*Obr. 7*), to je způsobeno odpuzováním elektronů volných elektronových párů dusíků. Po koordinaci se chelataci kovu vytvoří tzv. cis-cis geometrie (např. komplex mono-tpy **a** na (*Obr. 6*)).^[21] Výsledkem je, že tři pyridiny zaujímají dokonalou koplanární konformaci, což umožňuje dobrou konjugaci mezi aromatickými kruhy a kovovým kationtem. Tato vlastnost činí z terpyridinu ligand se schopností stabilizovat kovy s nízkou valencí.

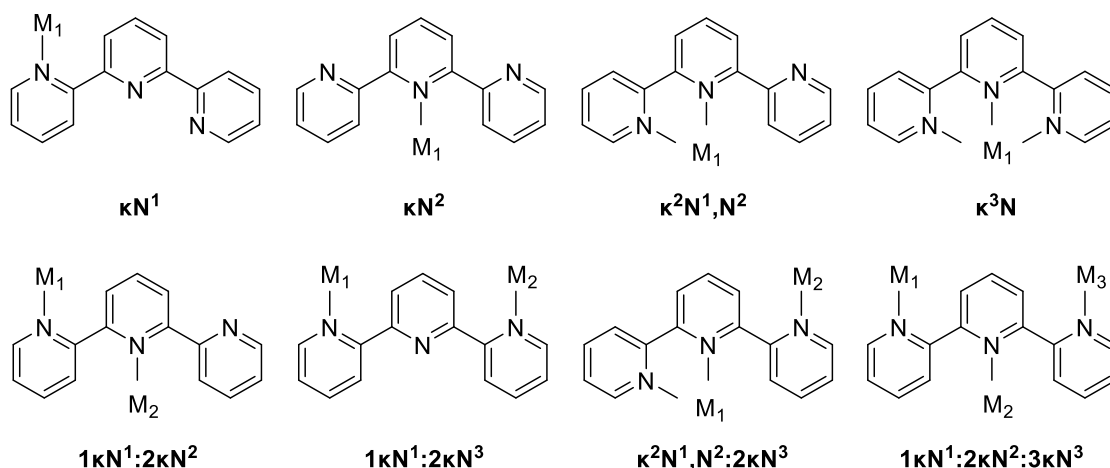


Obrázek 7. Trans-trans geometrie terpyridinu.

1.3.1 Komplexy kov-terpyridin

Pro tpy představuje tridentátní interakce převládající vazebný systém, který lze nalézt ve většině komplexů s kovovými ionty. Schématické znázornění různých koordinačních systémů možných pro komplexy kov-terpyridin je uvedeno na *Obr. 8*.

Podle současných doporučení IUPAC se doporučuje použít k popisu systému vazby „kappa notace“. Charakteristický chelatační systém se všemi třemi atomy dusíku koordinovanými s jedním kovovým centrem je označen κ^3N , kde horní index tři označuje počet koordinovaných atomů dusíku. Číslice před každým kappa označuje kovové centrum.^{[17][22]}



Obrázek 8. Schematické znázornění různých koordinačních systémů možných pro komplexy kov-terpyridin s uvedenou příslušnou „kapa notací“ podle doporučení IUPAC. V případě dvoujaderných a tříjaderných druhů může být kov (tj. M1, M2 a M3) stejný nebo odlišný.

Existuje řada koordinačních způsobů, v nichž ne všechny volné elektronové páry dusíku vážou kovová centra; tyto způsoby vazby se označují jako hypodentátní a mohou být jednojaderné monodentátní (κN^1 nebo κN^2), jednojaderné bidentátní ($\kappa^2 N^1, N^2$), dvoujaderné ($1\kappa N^1:2\kappa N^2$, $1\kappa N^1:2\kappa N^3$ nebo $1\kappa^2 N^1:2\kappa N^3$) nebo trojjaderné ($1\kappa N^1:2\kappa N^2:3\kappa N^3$).^[22]

1.3.2 Komplexačně-detekční vlastnosti terpyridinových derivátů

2,2':6',2''-terpyridinové (tpy) deriváty jsou velmi zajímavé heterocyklické systémy, které byly už od jejich prvního popisu na počátku 30. let 20. století předmětem rozsáhlých studií. Jejich komplexy přitahovaly stále větší pozornost materiálových chemiků díky množství aplikací v několika oblastech vzhledem k jejich odlišným fotofyzikálním, elektrochemickým, katalytickým a magnetickým vlastnostem. Například ve fotovoltaických zařízeních, pojivech DNA, senzorech, fluorescenčních sondách, fotosenzitizérech, molekulární chemii, lékařské chemii a organokovových sítích (metal-organic frameworks MOFs).^{[19][23][24]}

Vybrané terpyridinové ligandy mohou tvořit polymetalické druhy, které lze využít jako luminiscenční nebo elektrochemické senzory. Jejich biomedicínské a farmaceutické aplikace jsou v současné době rychle se rozvíjejícími oblastmi výzkumu, od kolorimetrického stanovení kovů po protinádorový výzkum s DNA interkalátory nebo optickými chemosenzory s přesnou detekcí pyrofosfátových iontů.^{[25][26][27]}

Kromě toho se terpyridiny a jejich komplexy přechodných kovů také používají pro katalytické aplikace, jako je asymetrická katalýza při oxidaci alkoholů, karbonylaci aromatických sloučenin, hydroformylačních reakcích a jako molekuly vázající kyslík. Jednou

z nejslibnějších oblastí pro nové terpyridinové sloučeniny je jejich aplikace v supramolekulární chemii.^{[23][28]}

1.4 Co je to pyrofosfát?

Pyrofosfát se nazývá anion, sůl nebo ester kyseliny pyrofosforečné. Jedná se o anion $P_2O_7^{4-}$ a značí se zkratkou PPI. Pyrofosfáty vznikají hydrolyzou ATP na AMP v buňkách a mají klíčový význam pro transport energie v metabolismu ATP a pro biosyntetické reakce.^[29]

Anorganický pyrofosfát (PPI) je všudypřítomný metabolit v buňkách. Může vznikat při různých biosyntetických reakcích, včetně syntézy proteinů, DNA, RNA, isoprenoidů, polysacharidů atd. PPI je většinou považován za vedlejší produkt anabolismu a jeho fyziologická role není zcela definována. Abnormální akumulace PPI je pro buňky cytotoxická, pravděpodobně proto, že vysoké hladiny PPI jsou nepříznivé pro reakce, při nichž tato sloučenina vzniká. Proto jsou buněčné hladiny PPI přísně regulovány. Jedním z běžných mechanismů regulace hladin PPI je hydrolyza katalyzovaná pyrofosfatázami, která hraje klíčovou roli při detoxikaci PPI přeměnou na Pi, tedy na anorganický fosfát.^[30]

Dosud provedené studie ukázaly, že hlavním rezervoárem PPI v buňkách je cytosol, menší množství se pak nachází také v mitochondriích. Komplexotvorná vlastnost PPI mu umožňuje účastnit se několika intracelulárních dějů. Může ovlivňovat aktivitu ATPáz, podílet se na replikaci DNA, pomáhat při přenosu a dodávce Fe, působit jako donor fosfátů ve fosforylačních reakcích atd. U savců se PPI získává vnitřní metabolickou činností. Není doplňován prostřednictvím složek potravy ani syntézou *de novo*.^{[31][32]} Průměrný intracelulární obsah PPI v buněčných analýzách jsou uvedeny v *Tab 2*.

Tabulka 2. Průměrný intracelulární obsah PPI.^[33]

Typ vzorku	Koncentrace PPI
Kožní fibroblasty	332 ± 66 pmol PPI/10 ⁶ buněk
Kloubní chondrocyty	655 ± 46 pmol PPI/10 ⁶ buněk
Červené krvinky	1,74 ± 0,28 pmol PPI/10 ⁶ buněk
Plazma	2,72 ± 0,14 μmol/l
Sérum	6,09 ± 0,36 μmol/l

Kromě mechanismů nitrobuněčné reakce se pyrofosfát v regulovaném množství vyskytuje v synoviální tekutině, krevní plazmě a moči. Mimobuněčný PPi je výsledkem několika faktorů, jako je uvolňování PPi z buněk v případě buněčné smrti nebo poranění, enzymatická aktivita adenylátcyklázy, tvorba PPi nukleosidtrifosfát pyrofosfohydrolázou (NTPPPH) přítomnou v buněčné membráně.^[33]

1.4.1 Reakce přenosu fosfátu

Reakce přenosu fosfátové skupiny (*Schéma 1 A*) jsou metabolicky neobyčejně významné. Mezi nejdůležitější z nich přísluší reakce syntézy a hydrolyzy ATP (*Schéma 1 B*), kde P_i a PP_i označují anorganický monofosfát (PO₄³⁻) a difosfát (P₂O₇⁴⁻) v kterémkoliv jejich ionizovaném stavu.^[34]

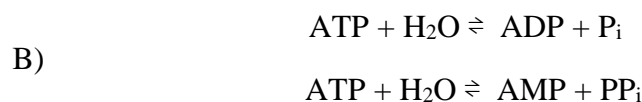


Schéma 1. A) Přenos fosfátové skupiny; B) hydrolyza ATP.

Selektivní rozpoznávání a přesná detekce pyrofosfátových aniontů (PPi) syntetickými chemickými senzory zůstává atraktivní a důležitou oblastí analytické vědy i supramolekulární chemie vzhledem k jejich klíčové roli v mnoha metabolických a buněčných procesech.^[35]

PPi je produktem hydrolyzy adenosintrifosfátu (ATP) za buněčných podmínek. Hraje důležitou roli v několika bioenergetických a různých biochemických procesech jako je ukládání genetické informace, membránový transport, replikace a polymerace DNA, syntéza a regulace proteinů, přenos energie a buněčných signálů. PPi lze také využít ke sledování procesu prodlužování telomerázy při diagnostice rakoviny nebo při sekvenování DNA v reálném čase.^{[35][36]} Zvýšení koncentrace PPi v synoviální tekutině je indikací při identifikaci chondrokalcinózy, artritidy, urolitiázy a abnormálního stavu močových kamenů. Koncentrace PPi může rovněž vést k ledvinovým kamenům, akutnímu selhání ledvin, mediální arterioskleróze a taktéž k vaskulární kalcifikaci vedoucí k závažným zdravotním stavům. Výše uvedených skutečností lze PPi využít jako potenciální biomarker pro klinickou diagnostiku a rozpoznání několika onemocnění, jako je např. artritida, proto je vývoj chemosenzorů pro detekci PPi v organismech značně důležitý.^[37]

1.4.2 Detekce PPI aniontů

Pro detekci PPI bylo popsáno několik analytických metod, včetně enzymatických technik, kapilární elektroforézy, kilometrických metod a chemiluminiscence.^[35] V posledních několika desetiletích se věnovala značná pozornost konstrukci chemosenzorů s optickou odezvou pro detekci těchto pyrofosfátových aniontů. Fluorescenční detekce PPI přitáhla významnou pozornost díky své vynikající selektivitě, rychlé době odezvy, nákladové efektivitě, vysokému prostorovému rozlišení a vynikající citlivosti pro aplikace optického zobrazování a snímání. Toto kvantitativní stanovení PPI pomocí fluorescenčních chemických senzorů ve vodném prostředí zůstává vysoce žádoucí, zatímco časné fluorescenční sondy vyvinuté pro detekci PPI byly ve své detekci omezeny.^{[38][39]}

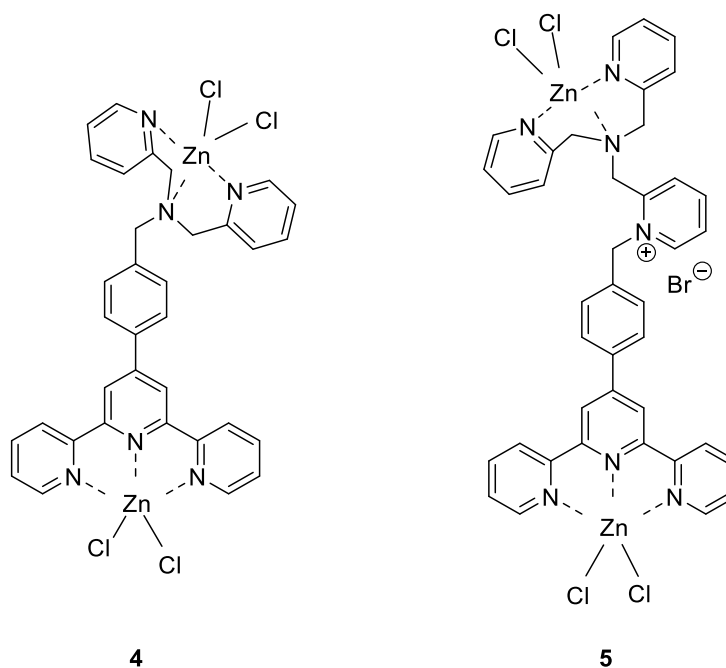
Anion PPI ve vodném prostředí vykazuje acidobazické vlastnosti díky přítomnosti čtyř protonů v molekule $H_4P_2O_7$. Tyto čtyři protony se mohou postupně disociovat za vzniku mono-, di-, tri- a tetra aniontů pyrofosfátu. Hodnoty pK_a $H_4P_2O_7$ jsou 0,85, 1,96, 6,60 a 9,41, což znamená, že první dva protony jsou mnohem kyselější než poslední dva protony. Při fyziologickém pH 7,40 existuje pyrofosfát jako směs $HP_2O_7^{3-}$ (86 %) a $H_2P_2O_7^{2-}$ (14 %).^[40] Kromě toho je detekce PPI ve vodě obtížná kvůli její vysoké hydratační energii ve srovnání s detekcí kovových iontů.^[41] Proto je návrh a vývoj účinných fluorescenčních sond pro detekci PPI ve 100% vodném médiu trvalou výzvou, kterou je třeba řešit.^{[42][43]}

Zejména v posledních letech byly vysoce ceněny fluorescenční sondy založené na malých organických molekulách pro detekci intracelulárního PPI v živých buňkách. Intracelulární barvení jádra a cytoplazmy fluorescenčními barvivy má velký význam a je široce používáno v biologickém výzkumu. Existují dobře známá komerční barviva, jako je DAPI, Hoechst, ethidium bromid a akridinová oranž, která se používají pro intracelulární zobrazování. Mají však určité nevýhody související s autofluorescencí biologických tkání, samoodbarvováním a fotobělením.^[44] Proto je vysoce žádoucí racionální návrh a vývoj vhodných fluorescenčních sloučenin pro intracelulární zobrazování iontů a biomolekul. Anionty mohou obecně interagovat s receptory prostřednictvím vodíkových vazeb, elektrostatických interakcí nebo koordinačních vazeb. Detekce PPI na základě vodíkových vazeb má navíc nevýhody, protože jiné anionty budou také silně konkurovat prostřednictvím vodíkových vazeb ve vodném prostředí.^[45] V tomto ohledu je zkoumání kovových komplexů jako sond využívajících Cu^{2+} , Cd^{2+} nebo Zn^{2+} nejúspěšnějším přístupem k selektivní detekci PPI ve vodném prostředí prostřednictvím elektrostatických interakcí, které poskytují ideální prostředí pro rozpoznání iontů PPI.^[46]

Vznik komplexu se zmíněnými kovy má za následek zhášení či zvýšení fluorescence v přítomnosti PPI v důsledku silné vazebné afinity mezi kovovými ionty a PPI. S ohledem na tuto skutečnost, mnoho výzkumných skupin uvedlo komplexy typu se Zn^{2+} pro fluorescenční detekci PPI v roztoku. Díky jejich vynikajícím fotofyzikálním vlastnostem a atomům dusíku, které podporují silnou koordinaci s přechodnými kovy, se tyto komplexy dají využít také k zobrazování živých buněk. Kromě toho Zn^{2+} ionty nejsou vzácné a běžně se vyskytují v živých organismech. Tudíž by fluorescenční sondy na bázi Zn^{2+} mohly být potenciálními kandidáty pro barvení buněčných jader. Detekce PPI ve vodě s di- Zn^{2+} vazebnou skupinou (Obr. 9) je zvláště citlivá sonda pro PPI a zároveň selektivní oproti jiným nukleotidům (adenosinmonofosfát, adenosindifosfát a adenosintrifosfát) než je mono- Zn^{2+} komplex. Hydrofilní povaha těchto sond jim umožňuje proniknout buněčnými membránami a lokalizovat se v cytoplazmě, jádře nebo jiných specifických organelách živých buněk. Vysoká selektivita a citlivost těchto sond z nich činí vynikající volbu pro aplikace biologického zobrazování v živých buňkách.^[35]

1.4.3 Biologická aplikace sond

Harathi a spol.^[35] byli inspirováni popsánymi výhodami výše a díky tomu představili cenově výhodné, zároveň ve vodě rozpustné fluorescenční sondy, konkrétně dipikolyaminové di- Zn^{2+} komplexy **4** a **5** (Obr. 9).

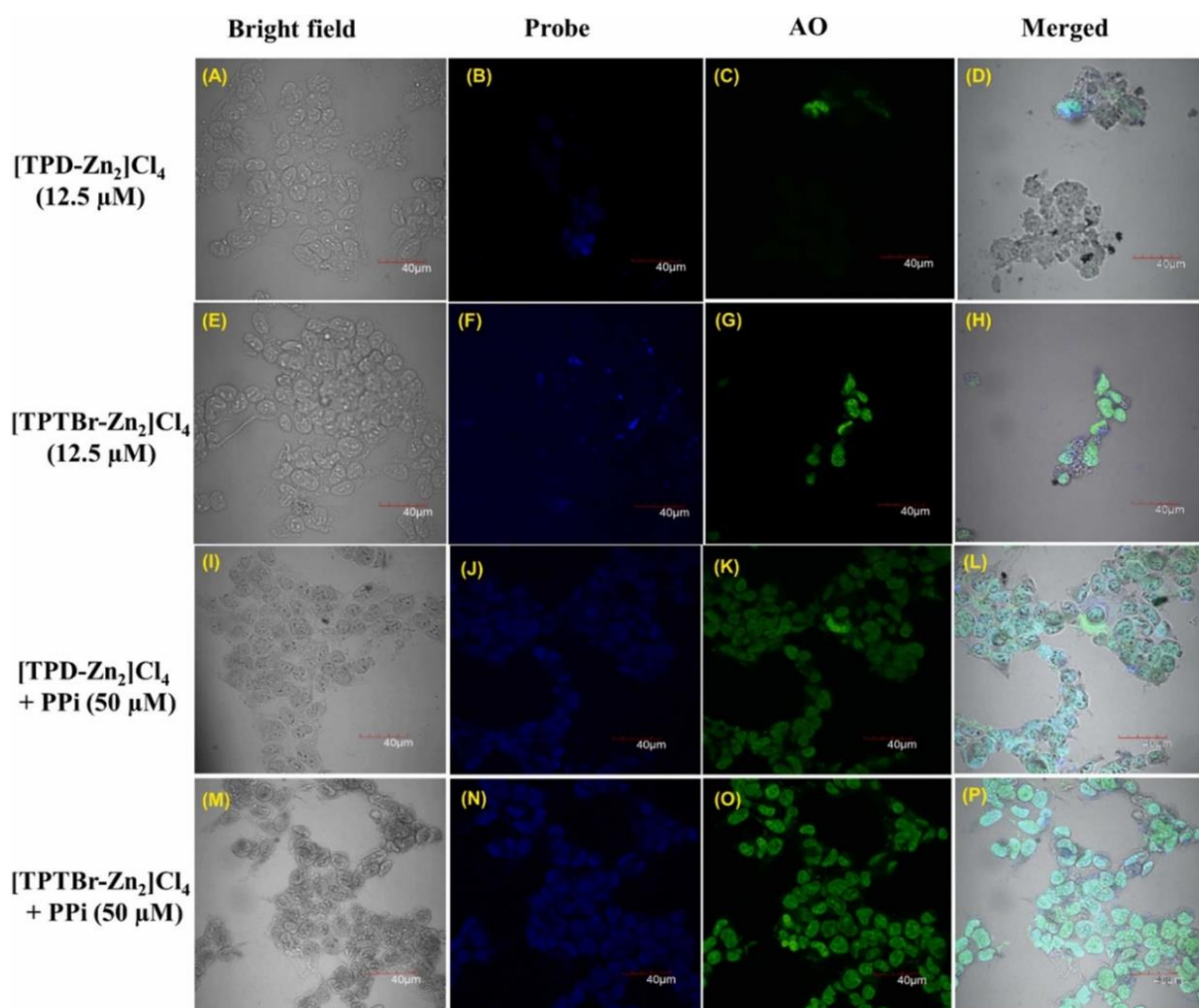


Obrázek 9. Struktura fluorescenčních sond $[TPD-Zn_2]Cl_4$ a $[TPTBr-Zn_2]Cl_4$.

Jejich cytotoxicita a rozpoznávání PPI byla zkoumána pomocí snížené aktivity MTT testu. Tento MTT test byl proveden na MCF-7 inkubovaných s různými koncentracemi po dobu 24 h. Buňky byly ošetřené sondami **4** a **5** nevykazovaly žádnou výraznou cytotoxicitu s životaschopností buněk kolem 90 %, ani žádné zřejmé změny v proliferaci buněk.^[35]

Tyto výsledky jasně ukázaly, že vyvinuté chemosenzory **4** a **5** jsou vhodné jako perspektivní biokompatibilní fluorescenční sondy pro intracelulární detekci PPI v živých buňkách. Pro další zkoumání potenciální biologické použitelnosti **4** a **5** v živých buňkách byla provedena intracelulární detekce PPI v buňkách MCF-7 pomocí konfokálního laserového mikroskopu (*Obr. 10 A a 10 E*). Jak ukazuje *Obr. 10*, buňky MCF-7 inkubované s 12,5 μM **4** a **5** po dobu 2 h vykazovaly modrou fluorescenci od 400 do 460 nm v důsledku akumulace **4** a **5** v buňkách (*Obr. 10 B a 10 F*). Morfologie zdravých buněk naznačuje, že oba komplexy byly při této koncentraci vhodné pro zobrazování živých buněk. Později bylo k **4** a **5** přidáno 50 μM PPI (*Obr. 10 I a 10 M*) a poté byly inkubovány dalších 30 min při 37 °C, což vedlo ke zvýšení intenzity fluorescence v modrém kanálu díky intracelulární distribuci PPI (*Obr. 10 J a 10 N*).^[35]

Vynikající citlivost obou sond proto bylo možné mapovat celou buňkou i při nižší koncentraci PPI (*Obr. 10 L a 10 P*). Maximální intenzity fluorescenční emise byly detekovány v jádře a v membránových cytoplazmatických strukturách. Aby ověřili účinnost těchto senzorů pro intracelulární detekci PPI zejména v jádře a cytoplazmě, porovnali účinnost fluorescenčních senzorů **4** a **5** s použitím akridinové oranže (AO) jako barvicího činidla (znázorněno na *Obr. 10 C, 10 G, 10 K, 10 O*). Pro ověření jsou přidány také jejich sloučené buněčné obrazy modro/zelených kanálů (*Obr. 10 D a 10 H*) Barvení akridinové oranže **4** a **5** v přítomnosti a nepřítomnosti PPI vykazovalo silnou zelenou fluorescenci od 500 do 530 nm.^[35]



Obrázek 10. Konfokální mikroskopické snímky buněk MCF-7. [35]

1.5 Syntézy terpyridinu

První syntézu 2,2':6',2''-terpyridinu popsali v roce 1932 Gilbert Morgan a Francis Burstall. Typ byl získán jako vedlejší produkt syntézy bipyridinu oxidační dehydrogenací pyridinu v přítomnosti 1,5 kg bezvodého chloridu železitého. Při reakci 8 kg pyridinu **6** při teplotě 340 °C a tlaku 50 atm. v uzavřeném ocelovém autoklávu bylo izolováno pouze 0,69 % (55 g) terpyridinu **1** spolu s bipyridinem **7** ve výtěžku 52 % a dalšími polypyridiny (Schéma 2).^[47]

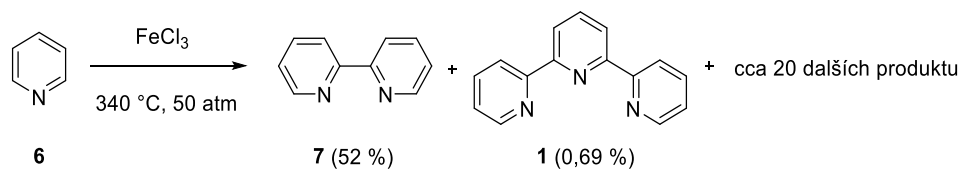
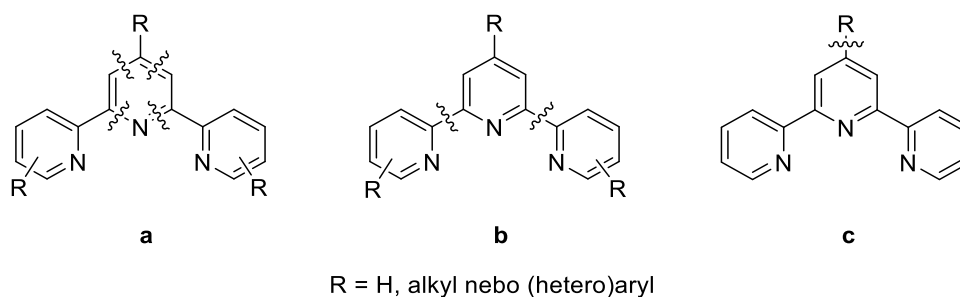


Schéma 2. Zjednodušená verze reakce pyridinu s chloridem železitým za vzniku typy.

Tím vznikl zájem o získání terpyridinu a jeho derivátů. Ačkoliv tento reakční postup úspěšně poskytl požadované terpyridiny, jak se později přesvědčili další chemici, jeho podmínky nebyly zcela bezpečné a reakce trvala několik týdnů, než byla dokončena. Proto byly vyvinuty nové syntetické cesty pro přípravu terpyridinů včetně různě substituovaných derivátů.^{[20][47]}

V současné době se při syntéze terpyridinu a jeho derivátů používají především tři obecné cesty zahrnující: **a)** postupnou konstrukci terpyridinového jádra, tedy sestavení centrálního kruhu (ring assembly); **b)** tvorbu vazeb uhlík-uhlík mezi pyridinovými jednotkami, neboli spojení až tří pyridinových kruhů, často pomocí cross-couplingových reakcí; **c)** modifikaci v poloze C(4') tpy derivátů, opět většinou pomocí cross-couplingových reakcí (*Obr. 11*).^[48]



Obrázek 11. Tři nejpoužívanější metody pro syntézu derivátů tpy.

1.5.1 Ring-assembly reakce

Ring-assembly je stále běžnou a obecnou strategií, zejména pro syntézu 4'-aryl-substituovaných terpyridinů, tzv. terpyridinů podle Kröhnkeho.^[48]

1.5.1.1 Kröhnkeho metoda

Snad nejúčinnější a jistě nejrozšířenější obecnou strategií pro syntézu terpyridinů je reakce založená na sestavení centrálního pyridinového kruhu známá jako Kröhnkeho kondenzace. Tato syntetická metoda byla poprvé představena v roce 1976, jako kondenzační metodika vedoucí k syntéze oligopyridinů.^[23] Pomocí této metodiky byla připravena řada sloučenin s (hetero)aromatickými substituenty na C(4') tpy ligandu.^[49]

Základem této reakce je aldolová kondenzace 2-acetylpyridinu **8** a jeho substituovaných derivátů s (hetero)aromatickým aldehydem v zásaditém vodném nebo alkoholovém prostředí za vzniku α,β -nenasyceného ketonu nebo enonu **9** (*Schéma 3*). Michaelovou adicí vhodného enolátu pak vzniká 1,5-diketon **10**. Uzavření kruhu ethanoátem amonným, jako cenným zdrojem dusíku, vede ke vzniku dihydropyridinu, který podléhá oxidaci na požadovaný tpy **1**.

Hlavní výhodou této cesty je, že symetrické a nesymetrické typy jsou připraveny v průměrných až dobrých výtěžcích. Jistou nevýhodou této metody je nemožnost přípravy jiných derivátů než s (hetero)aromatickým substituentem R.^[50]

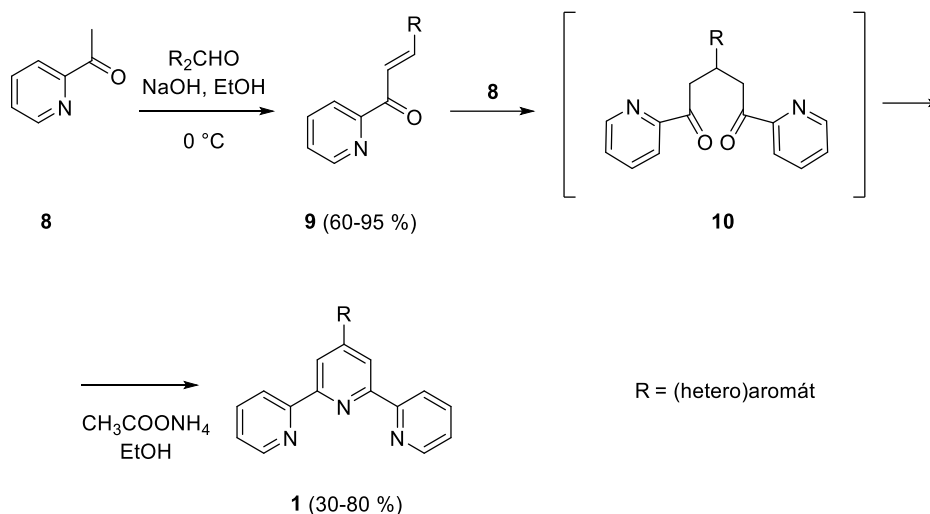


Schéma 3. Obecná syntéza typu Kröhnkeho metodou.

1.5.1.2 Variace Kröhnkeho metody pro strukturální modifikaci na C(4')

Variace Kröhnkeho metody se dá při postupné konstrukci terpyridinového jádra také využít pro přípravu strukturálních modifikací typu na C(4').

V prvním kroku byl pomocí Kröhnkeho metody připraven 4'-(4-methylfenyl)-2,2':6',2''-typy **12**, pomocí 2-acetylpyridinu **8** a 4-methylbenzaldehydu **11**, ve výtěžku 63 % (Schéma 4). 4'-(*p*-Brommethylfenyl)-2,2':6',2''-typy **13** byl připraven radikálovou bromací s *N*-bromsukcinimidem v přítomnosti AIBN.^[51,52]

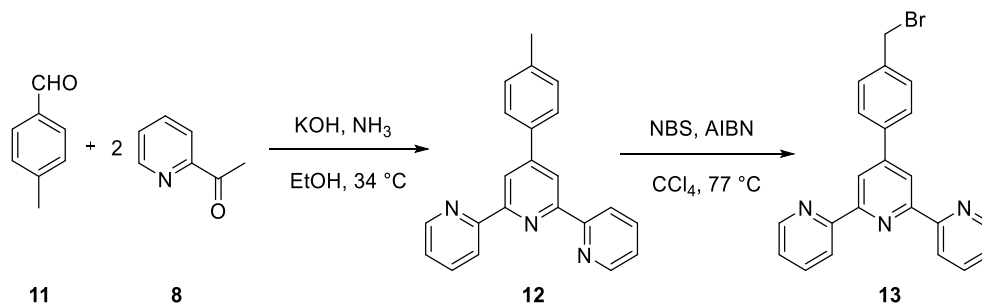


Schéma 4. Variace Kröhnkeho metody pro strukturální modifikaci na C(4').

1.5.1.3 Pottsova metoda

Potts a kolektiv rovněž vyvinuli metodiku syntézy substituovaných pyridinů z 2-acetylpyridinu **8** a hydroxylaminu **14**. Ačkoli je tento postup v mnoha ohledech podobný

Kröhnkeho metodice, našel široké uplatnění při syntéze oligopyridinů, zejména pokud je C(4') substituován thiolovou skupinou.^[53]

Koncem roku 1980 Potts a spolupracovníci publikovali účinnou one-pot reakci založenou na Michaelově kondenzaci a získali 4'-(methylthio)-2,2':6',2''-typy **16** (Schéma 5).^[54] Výhodou této metody je, že lze připravit symetrické a nesymetrické typy ligandy v dobrých výtěžcích.^[53]

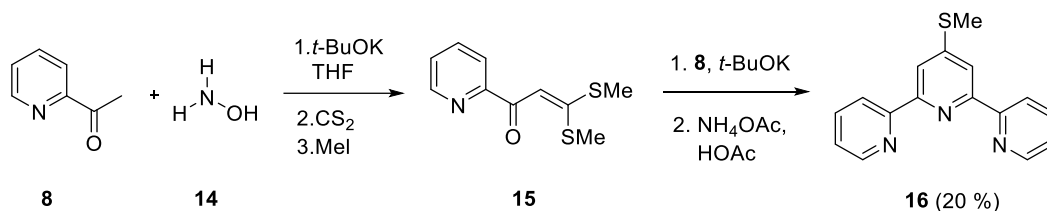


Schéma 5. Potts syntéza 4'-(methylthio)-2,2':6',2''-typy **16** s následnou redukcí na 2,2':6',2''-typy **1**.

1.5.1.4 Jamesonova metoda

Bylo učiněno mnoho pokusů o optimalizaci syntézy terpyridinu. Ačkoliv je terpyridin komerčně dostupný, je poměrně drahý. Proto jako další metodiku pro přípravu typu uvedli Jameson a spol. dvoustupňovou syntézu, která poskytuje multigramové množství terpyridinu.^[55]

Klíčovým produktem této reakce byl enaminon **18**, který byl získán ve vysokém výtěžku reakcí 2-acetylpyridinu **8** s *N,N*-dimethylformamid-dimethylacetalem **17**. Michaelovou reakcí tohoto enaminonu vzniká terpyridin **1** ve výtěžku 47 % (Schéma 6).

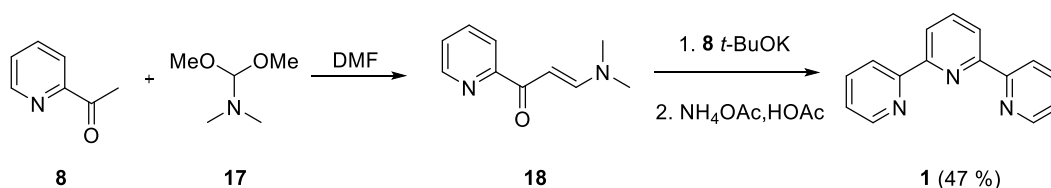


Schéma 6. Jamesonova syntéza enaminonu **18** s následnou kondenzací a cyklizací na 2,2':6',2''-typy **1**.

1.5.2 Cross-couplingové reakce

Ačkoli je sestavení kruhu stále nejrozšířenější strategií, moderní cross-couplingové reakce katalyzované palladiem se v posledních několika letech stávají stále více konkurenceschopnými. Díky své mnohostrannosti a efektivnosti mohou nakonec nahradit reakce při nichž dochází k tvorbě centrálního kruhu.^[56]

Moderní reakce katalyzované palladiem, jako jsou Suzukiho a Stilleho reakce, kombinují požadovanou účinnost a jednoduchost s kontrolovatelnými možnostmi substituce. Zejména Stilleho cross-coupling se stal oblíbenou metodou pro přípravu terpyridinů díky univerzálnímu principu stavebních bloků, schopnost přípravy produktů v multigramových množstvích a možnosti úspěšně řídit funkcionalizaci v téměř jakékoli požadované poloze na terpyridinovém kruhu. Pyridiny chudé na elektrony jsou v Suzukiho reakci méně účinné vzhledem ke slabší nukleofilitě pyridylboronátů s ohledem na jiná organokovová činidla, jako je například organocín zapojený do Stilleho reakce. Další známé postupy vedoucí k derivátům tpy jsou založeny na Negishiho či Sauerově reakci nebo přímé C-arylaci, dále nukleofilní reakci pyridonů či pyrolýze hydrazoniových solí.^[23]

1.5.2.1 Stilleho reakce

Tato reakce je běžnou, účinnou a selektivní Pd-katalyzovanou cross-couplingovou reakcí používanou pro konstrukci C-C vazeb v organické syntéze. Poprvé ji publikovali v roce 1978 Stille a Milstein.^[57]

V roce 1996 byla tato metoda použita i pro syntézu tpy. Reakce byla provedena oběma možnými způsoby, tedy za použití a) 2-trimethylstannylpyridinu **19** a b) 2,6-bis(trimethylstannyl)pyridinu **20** jako výchozích sloučenin v přítomnosti palladia jako katalyzátoru (Schéma 7).^[58,59] Reakce byla provedena v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia v toluenu za varu pod zpětným chladičem. Postupy a) a b) poskytly tpy ve srovnatelných výtěžcích 74 resp. 72 %.

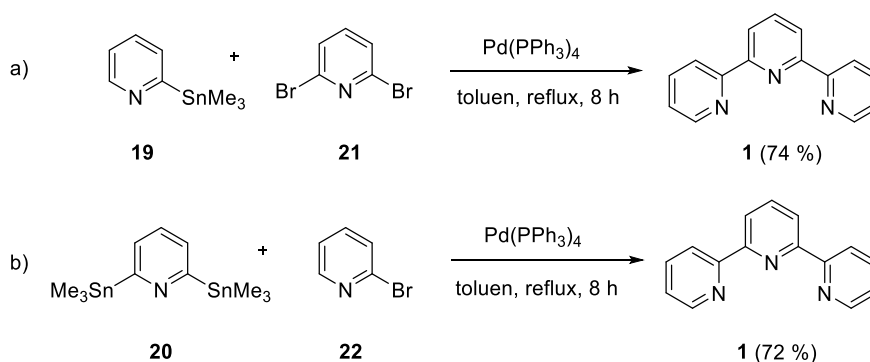


Schéma 7. Stilleho reakce pro syntézu na 2,2':6',2''-tpy **1**.

Výhodou této metody je, že mnoho funkčních skupin, jako jsou nitro, karboxylátové, karbonylové, kyan skupiny nebo pyridin-*N*-oxidy, zůstává nedotčeno.^[53]

Je důležité zmínit, že tato metoda je stále méně v souladu s požadavky moderní chemie zaměřené na vývoj syntetických protokolů šetrnějších k životnímu prostředí. Je to z důvodu vznikajících vedlejších produktů toxického cínu.^[58]

1.5.2.2 Suzukiho-Miyaurův cross-coupling

V roce 1979 bylo popsáno využití Suzukiho-Miyaurovy cross-couplingové reakce při syntéze tpy. Ve srovnání se Stilleho reakcí je šetrnější k životnímu prostředí.^[60]

Reakcí 2-bromopyridinu **22** s *n*-BuLi a B(OiPr)₃ **23** byl získán odpovídající triisopropyl-2-pyridylboran lithný **24**. Následně byl tento produkt použit v Suzukiho-Miyaurově reakci s 2,6-dijodopyridinem **25** v přítomnosti KF, tris(dibenzylidenaceton)dipalladia a Ph₂PHO. Tpy **1** byl izolován ve výtěžku 55 % (Schéma 8).^[60]

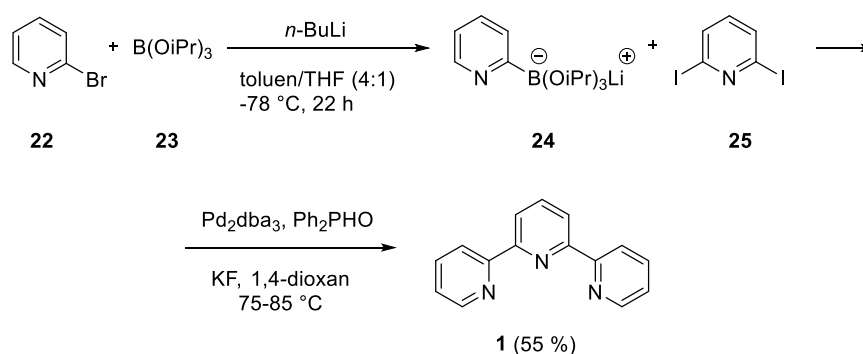


Schéma 8. Suzukiho-Miyaurova syntéza tpy.

1.5.2.3 Negishiho cross-coupling

Negishiho cross-coupling byl poprvé publikován v roce 1977. Negishiho kondenzační reakce se rozvinula mezi širokou škálou nenasycených halogenderivátů a organokovových sloučenin zinku nebo palladia za velmi mírných podmínek. Palladiové katalyzátory zajišťují širokou použitelnost pro Negishiho cross-coupling. Vzhledem k nízké toxicitě a komerční dostupnosti zinečnatých solí se zvyšuje využití zinečnatých katalyzátorů v cross-couplingových reakcích.^[61]

Fang a Hanan použili v roce 2002 Negishiho cross-coupling pro syntézu funkcionalizovaných 2,2'-bipyridinů kdy docházelo i ke vzniku tpy. Při kondenzační reakci mezi 2,6-dibromopyridinem **21** a derivátem **26** v THF došlo při laboratorní teplotě, za 24 h a za použití Pd katalyzátoru ke vzniku 6-brom-2,2'-bipyridinu **27** ve výtěžku 73 % spolu s 2,2':6',2''-tpy **1** ve výtěžku 21 % (Schéma 9).^[62]

po elektronech buď s norborna-2,5-dienem **35** nebo s ethynyltributylcínem za vzniku oligopyridinů **36** v dobrých výtěžcích zahříváním v 1,2-dichlorbenzenu (Schéma 12).^[65]

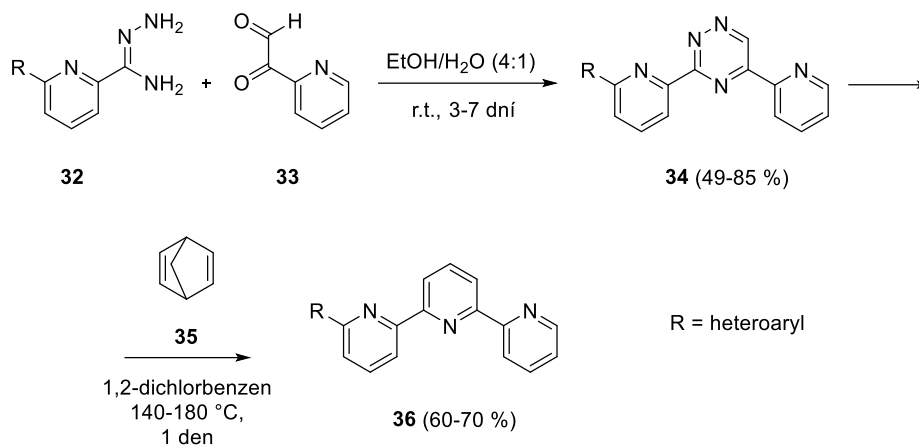


Schéma 12. Regispecifická cyklokondenzace za vzniku oligopyridinů **36**.

1.5.2.7 Pyrolýza hydrazoniových solí

Mezi další známé metody získávání derivátů tpy může být dokonce i pyrolýza hydrazoniových solí, kterou v roce 1972 publikovali Newkome a kolektiv.^[66]

Přímou reakcí 6-methyl-2-acetylpyridinu **37** s bezvodým *N,N*-dimethylhydrazinem vznikl odpovídající *N,N*-dimethylhydrazon **38** ve výtěžku 55 %. Kvarternizací **38** jodmethanem vznikl odpovídající *N,N,N*-trimethylhydrazoniumjodid jež reakcí s tetrafluoroboritanem sodným poskytl *N,N,N*-trimethylhydrazonium tetrafluoroboritan **39** v 95 % výtěžku. Jeho pyrolýzou při 200 °C vznikl 6,6''-dimethyl-tpy **40** ve výtěžku 47 % (Schéma 13).^[66]

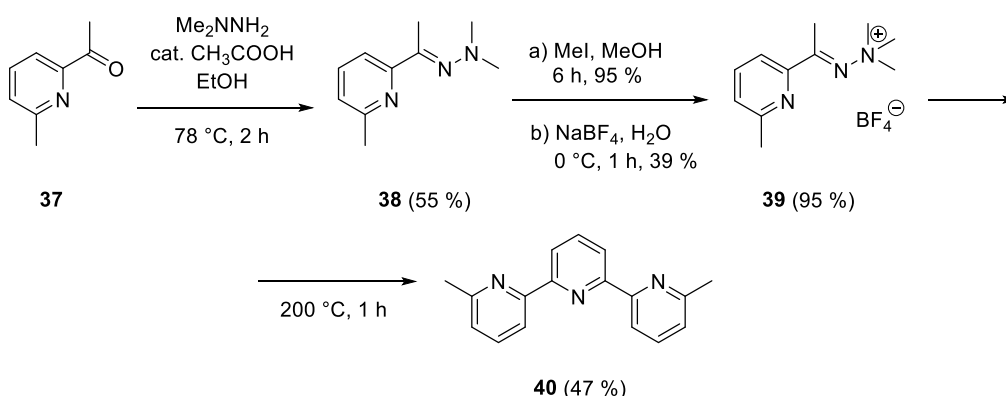


Schéma 13. Pyrolýza hydrazoniových solí za vzniku 6,6''-dimethyl-tpy **40**.

1.5.3 Strukturní modifikace polohy C(4')

Jedním z důležitých nástrojů je i modifikace tpy derivátů v poloze C(4'). Snadnost, s jakou lze substituenty do polohy 4' zavést, učinila 4'-R-tpy ligandy všudypřítomnými volbami

při syntéze mono-, vícejaderné a supramolekulárních sloučenin, povrchově modifikovaných materiálů, funkčních či fotoaktivních materiálů.^[67]

Tento způsob syntéz umožňuje dosažení požadovaných vlastností cílových derivátů podle potřeby. Například rozpustnost takových materiálů lze upravit začleněním hydrofobních, hydrofilních nebo amfifilních substituentů do stavebních bloků tpy.^[67]

Mezi známé metody pro strukturní modifikace polohy C(4') patří Suzukiho reakce, S_NAr , Ullmanova či Buchwaldova-Hartwigova reakce.

1.5.3.1 Suzukiho reakce

Suzukiho cross-coupling je reakce, která je katalyzována komplexními palladiovými katalyzátory. Dochází zde k reakci boronové kyseliny či esteru boronové kyseliny a (hetero)arylhlogenidu. Poprvé ji publikoval v roce 1979 Akira Suzuki a díky tomu se v roce 2010 s Richardem F. Heckem a Ei-ichi Negishim podělil o Nobelovu cenu za jejich přínos k objevu a rozvoji katalýzy ušlechtilými kovy v organické syntéze.^[68]

Suzukiho reakce je katalyzována sloučeninami palladia a probíhá mezi (hetero)aromatickou kyselinou boritou **41** a příslušným halogenidem, nejlépe bromidem nebo jodidem **42** (*Schéma 14*). Tato reakce se používá hlavně při spojování aromatických sloučenin, i když byly použity i některé alkylbromidy. Tato metoda byla použita pro přípravu symetrických i nesymetrických tpy ligandů.^[53]

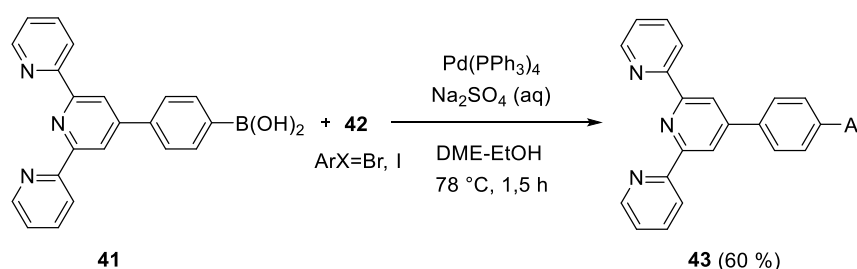


Schéma 14. Suzukiho reakce.

1.5.3.2 S_NAr

Pro strukturní modifikaci C(4') polohy tpy lze použít také nukleofilní aromatická substituce.

Reakcí bromderivátu tpy **13** s dipicolylaminem **44**, byl pomocí nukleofilní substituce připraven derivát **45**. Reakce probíhala v suchém CH_3CN a v přítomnosti bezvodého K_2CO_3 a poskytla požadovaný produkt **45** ve výtěžku 65 % (*Schéma 15*).^[35]

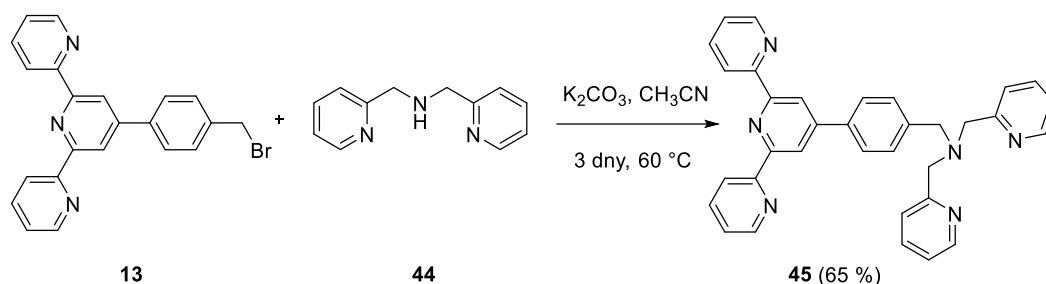


Schéma 15. Nukleofilní aromatická substituce.

1.5.3.3 Ullmanova syntéza

Mezi další reakce, které lze využít pro modifikace v C(4') poloze tpy, patří Ullmannova reakce. Jedná se o cross-couplingovou reakci, která byla poprvé popsána Ullmannem a jeho studentem Bieleckým v roce 1901.^[69] Ullmannova reakce pro syntézu C-N vazby byla realizována jako jedna z nejvýznamnějších spojovacích reakcí katalyzovaných přechodnými kovy. Jedná se o reakci obvykle katalyzovanou mědí.^[70]

V roce 2023 byla publikována reakce, která s použitím Ullmanovy kondenzace 4'-(4-bromfenyl)-2,2':6,2''-tpy **46** a difenylaminu **47** v prostředí 18-crown-6 etheru, bezvodého uhličitanu draselného a jodidu měďného jako katalyzátoru poskytla cílový produkt **48** ve výtěžku 42 % (Schéma 16).^[71]

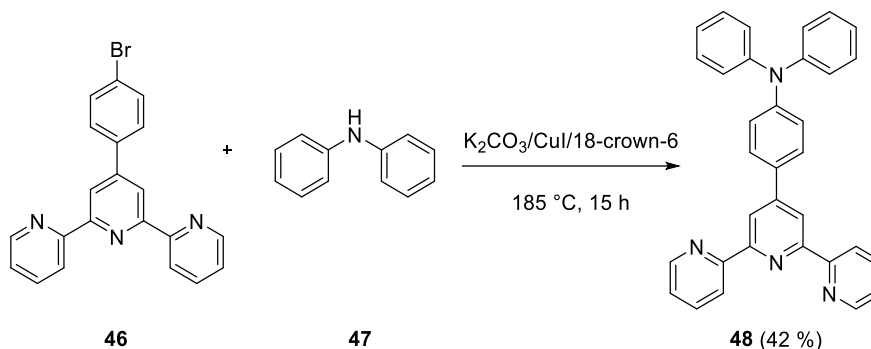


Schéma 16. Ullmannova syntéza tpy.

1.5.3.4 Buchwaldova-Hartwigova reakce

Buchwald-Hartwigova reakce je cross-couplingová reakce halogenovaných aromatických uhlovodíků a aromatických aminů za vzniku vazeb C—N působením malého množství palladiového katalyzátoru. V roce 2016 byla popsána syntéza pomocí této Buchwaldovy-Hartwigovy reakce. Výchozí látkou je 4'-brom-2,2':6,2''-terpyridin **49**, který reaguje s difenylaminem **50**. Jako katalyzátou je zde využito octanu palladnatého v přítomnosti *tert*-butanolátu sodného (Schéma 17). Celkový výtěžek reakce je 45-69 %.^[72]

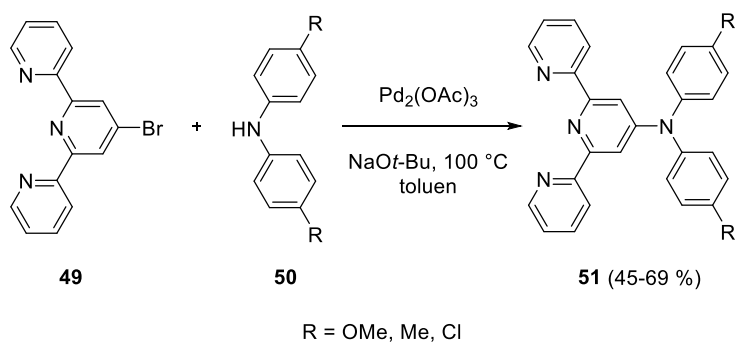


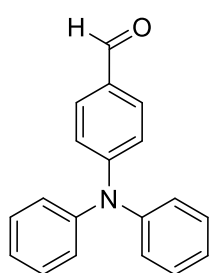
Schéma 17. Buchwaldova-Hartwigova syntéza.

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 (SiO₂ 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO₂ 60 F₂₅₄ (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540. ¹H a ¹³C NMR spektra byla měřena v CDCl₃ při 25 °C na přístroji *Bruker AscendTM* při frekvencích 500/125 MHz pro ¹H resp. ¹³C spektra. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me₄Si. Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (CDCl₃ – 7,25 a 77,23; CD₃OD – 3,31 a 49,15 ppm pro ¹H- resp. ¹³C-NMR spektra). Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br s (široký singlet) a m (multiplet). 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 *trans*-2-[3-(4-*tert*-butylfenyl)-2-methyl-2-propenylyden]malonnitril (DCTB). Absorpční a emisní spektra byla měřena na fluorescenčním a absorpčním spektrometru DuettaTM HORIBA v DCM a THF. Emisní spektra byla zaznamenána po excitaci při vlnové délce odpovídající maximu nejdélnějšího absorpčního pásu. Termické chování sloučenin **48** a **58** bylo zkoumáno pomocí diferenční skenovací kalorimetrie DSC s využitím přístroje Mettler-Toledo STARe System DSC 2/700 vybaveného keramickým senzorem FRS 6 a chladícím systémem HUBER TC100-MT RC 23. Termické vlastnosti byly měřeny v hliníkových kelímcích uzavřených děrovaným víčkem pod inertní atmosférou N₂. DSC křivky byly zaznamenány v rozmezí 25–500 °C při skenovací rychlosti 5 nebo 10 °C/min. Body tání a teploty rozkladu byly odečteny v místě průsečíku základní linie DSC křivky a tangenty daného píku (onset bod).

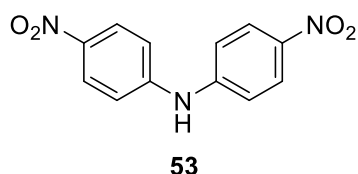
2.2 Syntéza prekurzoru 52



52

Ve 100 ml baňce byl rozpuštěn trifenylamin (2 g, 8,15 mmol) v DMF (5 ml), směs byla ochlazena na 0 °C a za míchání byl po kapkách přidán POCl₃ (4,7 ml, 50 mmol). Reakční směs byla dále zahřívána na 25 °C, a poté zahřívána pod chladičem na 60 °C po dobu 2 h. Následně byla směs převedena do kádinky se 100 ml drceného ledu a reakční směs byla alkalizována pevným K₂CO₃. Vzniklá sraženina byla filtrována přes Büchnerovu nálevku. Surový produkt byl následně rozpuštěn v DCM (25 ml) a extrahován solankou (2 × 30 ml). Organická frakce byla vysušena Na₂SO₄ a zbytková rozpouštědla byla odpařena. Surový produkt byl čištěn pomocí flash chromatografie. *R_f* = 0,61 (SiO₂; DCM). Bylo získáno 2,132 g (96 %) produktu **52** jakožto bílé pevné látky o bodu tání 131,9-132,5 °C (ref.^[73] b.t. 129-133 °C). ¹H NMR (CDCl₃, 25 °C, 500 MHz): δ = 7,01-7,02 (m, 2H); 7,15-7,18 (m, 6H); 7,32-7,35 (m, 4H); 7,66-7,38 (m, 2H); 9,80 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 25 °C, 500 MHz): δ = 119,51; 125,31; 126,51; 129,23; 129,93; 131,52; 146,32; 153,54; 190,70 ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) *m/z*: vypočteno pro C₁₉H₁₅NO [M]⁺ 273,11482; nalezeno 273,11495.

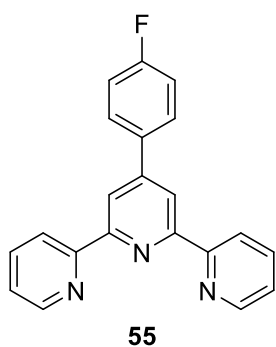
2.3 Syntéza prekurzoru 53



53

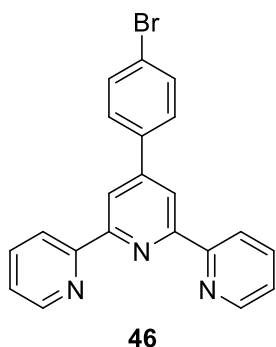
Ve 100 ml baňce byl v bezvodém DMSO (60 ml) za míchání smíchán 4-nitroanilin (2,0718 g, 15 mmol) a hydrid sodný (600 mg, 15 mmol). Když ustal vývoj vodíku (~1 h), byl přidán nitrobenzen (1,545 ml, 15 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána při 25 °C se zátkou po dobu 25 h. Následně byla směs převedena do kádinky se studenou vodou (150 ml) a vzniklá sraženina filtrována přes Büchnerovu nálevku. Filtrační koláč byl promyt vodou. Surový produkt byl poté převeden do roztoku NaHCO₃ (50 ml) a extrahován DCM (3x50 ml). Organická fáze byla nakonec promyta solankou (3x50 ml), organický zbytek vysušen Na₂SO₄ a zbytková rozpouštědla byla odpařena. Následně byl produkt rozpuštěn v DCM (250 ml) a filtrován přes Büchnerovu nálevku. Filtrační koláč byl poté promyt DCM (1x 10 ml). Bylo získáno 1,311 g (34 %) produktu **53** jakožto oranžové pevné látky o bodu tání 216,3-217,6 °C (ref.^[74] b.t. 215-220 °C). ¹H NMR (CDCl₃, 25 °C, 500 MHz): δ = 6,61 (br s, 1H), 7,19-7,24 (m, 4H), 8,21-8,23 (m, 4H) ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₉N₃O₄ [M]⁺ 259,05876; nalezeno 259,05856.

2.4 Syntéza prekurzoru 55



Ve 100 ml baňce byl v EtOH (20 ml, absolutní pro UV) smíchán 2-acelytpyridin (537 μ l, 4,8 mmol), 4-fluorobenzaldehyd (259 μ l, 2,4 mmol), KOH (370 mg, 6,6 mmol) a NH_4OH (10 ml). Reakční směs byla míchána se zátkou při 25 °C po dobu 2 h a další 2 h pod chladičem při 100 °C. Poté byl do směsi přidán druhý podíl NH_4OH (10 ml) a směs byla míchána další 1 h při 100 °C. Následně byla reakční směs ochlazena v ledové lázni a vyloučená látka filtrována přes Büchnerovu nálevku. Filtrační koláč byl promyt teplou vodou (25 ml). Surový produkt byl poté převeden do roztoku NaHCO_3 (25 ml) a extrahován DCM (3x30 ml). Organická fáze byla nakonec promyta solankou (3x30 ml), organický zbytek vysušen Na_2SO_4 a zbytková rozpouštědla z 2/3 odpařena. Dále bylo provedeno přesrážení hexanem (60 ml). Surový produkt byl čištěn pomocí flash chromatografie. $R_f = 0,66$ (SiO_2 ; DCM). Bylo získáno 269 mg (34 %) produktu **55** jakožto bílé pevné látky o bodu tání 185,4-186,0 °C (ref.^[74] b.t. 184-186 °C). ^1H NMR (CDCl_3 , 25 °C, 500 MHz): $\delta = 7,16$ -7,20 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,85-7,88 (m, 4H), 8,65-8,66 (m, 2H), 8,68 (s, 2H), 8,71-8,72 (m, 2H) ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_3$ $[\text{M}]^+$ 327,11663; nalezeno 328,12429.

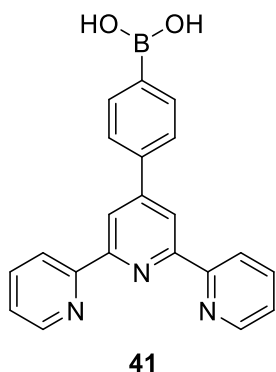
2.5 Syntéza prekurzoru 46



Ve 100 ml baňce byl v EtOH (20 ml, absolutní pro UV) smíchán 2-acelytpyridin (537 μ l, 4,8 mmol), 4-bromobenzaldehyd (444 μ l, 2,4 mmol), KOH (370 mg, 6,6 mmol) a NH_4OH (10 ml). Reakční směs byla míchána se zátkou při 25 °C po dobu 2 h a další 2 h pod chladičem při 100 °C. Poté byl do směsi přidán druhý podíl NH_4OH (10 ml) a směs byla míchána další 1 h při 100 °C. Následně byla směs ochlazena v ledové lázni a vyloučená látka filtrována přes Büchnerovu nálevku. Filtrační koláč byl promyt teplou vodou (25 ml). Surový produkt byl poté převeden do roztoku NaHCO_3 (25 ml) a extrahován DCM (3x30 ml). Organická fáze byla nakonec promyta solankou (3x30 ml) s organický zbytek vysušen Na_2SO_4 a zbytková rozpouštědla byla odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie $R_f = 0,71$ (SiO_2 ; EtOH:DCM 1:1). Bylo získáno 502 mg (54 %) produktu **46** jakožto pískově žluté pevné látky o bodu tání 159,2-160,0 °C (ref.^[75] b.t. 160-164 °C). ^1H NMR (CDCl_3 , 25 °C, 500 MHz): $\delta = 7,34$ -7,37 (m, 2H); 7,62-7,64 (m, 2H); 7,76-7,78 (m, 2H); 7,86-7,89 (m, 2H); 8,65-8,67 (m, 2H) ; 8,69 (s, 2H) ; 8,71-8,72 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 25 °C, 500 MHz): $\delta = 118,79$; 121,61; 123,69; 124,18; 129,12;

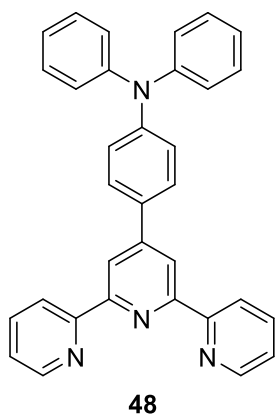
132,32; 137,18; 137,61; 149,30; 149,34; 156,22; 156,27 ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $C_{21}H_{15}BrN_3$ $[M+H]^+$ 388,04439; nalezeno 388,04434.

2.6 Syntéza prekurzoru 41



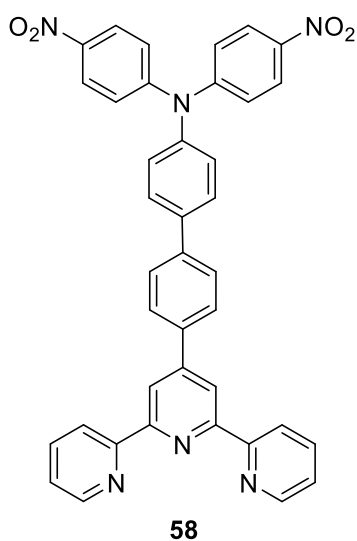
Ve 100 ml baňce byla k roztoku EtOH (30 ml, absolutní pro UV) s NaOH (480 mg, 12 mmol) přidána kyselina 4-formylboronová (600 mg, 4 mmol). Směs byla míchána po dobu 1 h. Ke směsi byl následně přidán 2-acetylpyridin (899 μ l, 8 mmol) a míchána přes noc. Poté byl přidán vodný NH_4OH (15 ml) a roztok byl refluxován po dobu 24 h. Následně byla surová směs ochlazena v ledové lázni a vyloučená látka filtrována přes Büchnerovu nálevku a promyta $CHCl_3$ (40 ml). Bylo získáno 748 mg (53 %) produktu **41** jakožto bílé pevné látky o bodu tání 298,7-299,2 °C (ref.^[76] b.t. 300 °C). 1H NMR (CD_3OD , 25 °C, 500 MHz): δ = 7,43-7,45 (m, 2H); 7,73-7,77 (m, 4H); 7,94-7,97 (m, 2H); 8,56-8,58 (m, 2H); 8,60 (s, 2H); 8,65-8,66 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 25 °C, 500 MHz): δ = 119,51; 123,02; 125,31; 125,99; 135,14; 135,44; 138,79; 149,98; 153,15; 156,87; 157,46 ppm (jeden uhlík chybí). HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $C_{21}H_{16}BN_3O_2$ $[M]^+$ 353,13301; nalezeno 353,14455.

2.7 Syntéza finální sloučeniny 48



Ve 100 ml baňce byl v EtOH (20 ml) smíchán 2-acetylpyridin (538 μ l, 4,8 mmol), *N,N*-difenyl-4-formylanilin **52** (560 mg, 2,4 mmol), KOH (370 mg, 6,6 mmol) a NH_4OH (10 ml). Reakční směs byla míchána se zátkou při 25 °C po dobu 2 h a další 2 h pod chladičem při 100 °C. Poté byl do směsi přidán druhý podíl NH_4OH (10 ml) a směs byla míchána dalších 30 min při 100 °C. Následně byla směs ochlazena v ledové lázni a vyloučená látka filtrována přes Büchnerovu nálevku. Filtrační koláč byl promyt teplou vodou (25 ml). Organická fáze byla nakonec promyta solankou (3x30 ml), organický zbytek vysušen Na_2SO_4 a zbytková rozpouštědla z 2/3 odpařena. Dále bylo provedeno přesrážení hexanem (60 ml). Bylo získáno 308 mg (27 %) produktu **48** jakožto žluté pevné látky o bodu tání 213 °C (DCS). 1H NMR ($CDCl_3$, 25 °C, 500 MHz): δ = 7,05-7,08 (m, 2H); 7,14-7,17 (m, 6H); 7,27-7,30 (m, 4H); 7,33-7,35 (m, 2H); 7,78-7,79 (m, 2H); 7,85-7,88 (m, 2H); 8,65-8,67 (m, 2H); 8,70-8,71 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 25 °C, 500 MHz): δ = 118,52; 121,58; 123,34; 123,59; 123,99; 125,02; 125,35; 125,60; 125,99; 137,12; 147,60; 149,00; 149,30; 149,97; 156,02; 156,55 ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $C_{33}H_{24}N_4$ $[M]^+$ 476.19955; nalezeno 476.19915.

2.8 Syntéza finální sloučeniny 58



Do vysekurované 50 ml Schlenkovy baňky byly za atmosféry Ar přidány prekurzor **41** (150 mg, 386 mmol), 4-brom-*N,N*-bis(4-nitrofenyl)anilin (192 mg, 464 mmol), Na₂CO₃ (41 mg, 386 mmol), 1,4-dioxan:voda (25 ml; 4:1) a katalyzátor PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 7,73 mmol). Reakční směs byla probublána argonem a míchána 72 h při 90 °C. Následně byla reakční směs ochlazena, převedena do roztoku NaHCO₃ (25 ml) a extrahována DCM (3x30 ml). Organická fáze byla promyta solankou (3x30 ml) a organický zbytek vysušen Na₂SO₄ a zbytková rozpouštědla byla odpařena. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie $R_f = 0,92$ (SiO₂; DCM) a provedeno dočištění produktu rozpuštěním produktu v DCM (30 ml) s následným vysrážením pomocí hexanu (60 ml). Bylo získáno 160 mg (64 %) produktu **58** jakožto oranžové vatovité látky o bodu tání 274 °C (DCS). ¹H NMR (CDCl₃, 25 °C, 500 MHz): $\delta = 7,21-7,23$ (m, 4H); 7,25-7,27 (m, 2H); 7,37-7,38 (m, 2H); 7,71-7,75 (m, 4H); 7,88-7,91 (m, 2H); 8,02-8,03 (m, 2H); 8,17-8,19 (m, 4H); 8,68-8,70 (m, 2H); 8,74-8,74 (m, 2H); 8,79 (s, 2H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 25 °C, 500 MHz): $\delta = 118,90$; 121,65; 122,80; 124,18; 125,86; 127,53; 127,65; 128,18; 129,28; 137,21; 138,08; 139,27; 140,44; 143,12; 143,50; 149,36; 149,75; 151,94; 156,25; 156,37 ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro C₃₉H₂₆N₆O₄ [M]⁺ 642,20100; nalezeno 642,20086.

3 Výsledky a diskuze

3.1 Syntéza výsledných sloučenin

K syntéze prekurzorů a cílových typ derivátů bylo využito několika metod. Jako první derivát, vhodný pro ověření syntetických postupů vedoucích k typu, byl připraven již dříve popsáný derivát **48**. Pro jeho syntézu bylo nutné nejdříve připravit prekurzor **52** (*Schéma 17*). Ten byl připraven pomocí Vilsmeierovy-Haackovy formylace z trifenyl aminu **59** s POCl_3 a DMF. Prekurzor **52** byl získán ve výtěžku 96 % a produkt dvojnásobné formylace **60** ve výtěžku 3 %. Obě sloučeniny však byly dobře separovatelné pomocí flash chromatografie

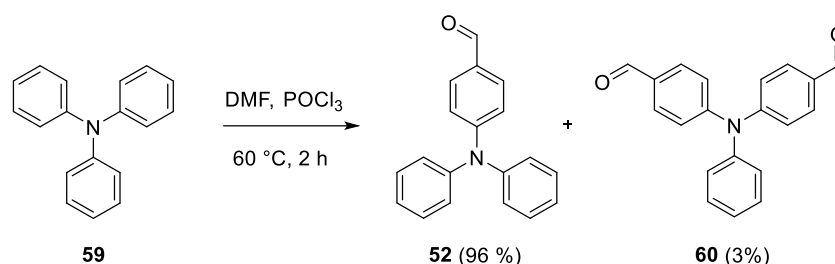


Schéma 18. Syntéza prekurzoru **52** a **60**.

Prekurzor **52** byl následně použit při přípravě typu **48** (*Schéma 19*). Pro syntézu byla použita modifikovaná Kröhnkeho metoda^[77] (*Metoda A*). V absolutním ethanolu byl rozpuštěn prekurzor **52**, 2-acetylpyridin **8**, přidán KOH a vodný roztok NH_4OH a reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 24 h. Z HR-MALDI-MS a ^1H NMR analýzy izolovaného produktu (*Příloha 14 a 15*) vyplynulo, že sloučenina obsahuje jiný počet vodíků než požadovaný finální produkt a charakteristický signál poukazuje na přítomnost vinyl skupiny. Tato sloučenina byla identifikována jako keton **67**. Reakční postup byl následně modifikován (*Metoda B*). Jako optimální se ukázalo míchání reakční směsi 2 h se zátkou při 25 °C, následně 1 h pod chladičem při 100 °C a poté dalších 30 min s druhým přídavkem vodného roztoku NH_4OH . Tímto postupem byl typ **48** byl získán ve výtěžku 27 %.

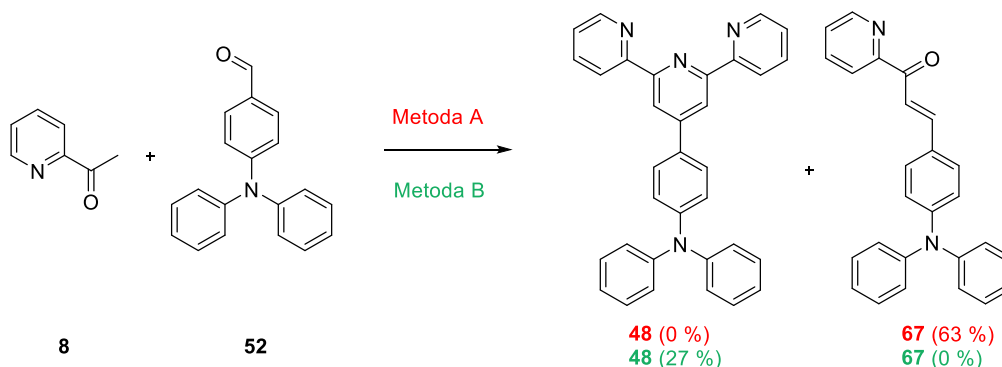


Schéma 19. Syntéza finální sloučeniny **48** metodou A a metodou B.

V další fázi bylo předmětem zájmu připravit nový, doposud v literatuře nepopsaný derivát **57**, nesoucí nitroskupiny na dvou fenylech trifenylaminového skeletu. K syntéze derivátu odvozeného od typu **48** je možné přistoupit několika způsoby (*Schéma 20*).

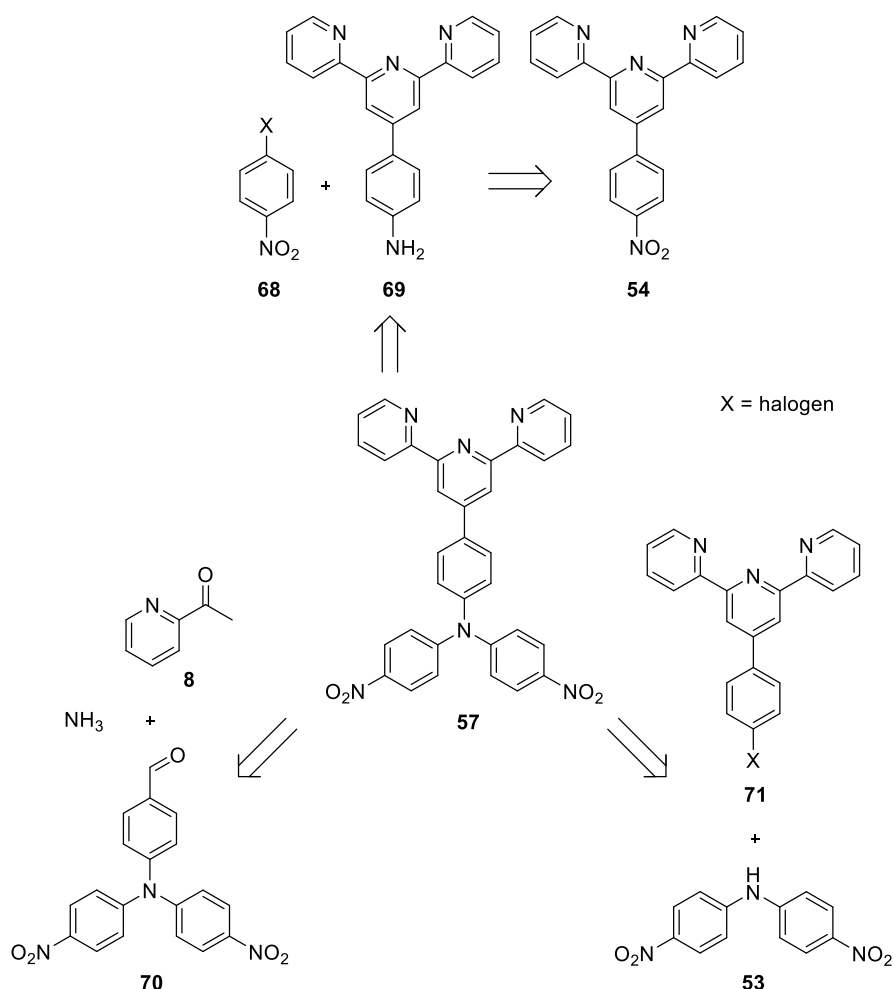
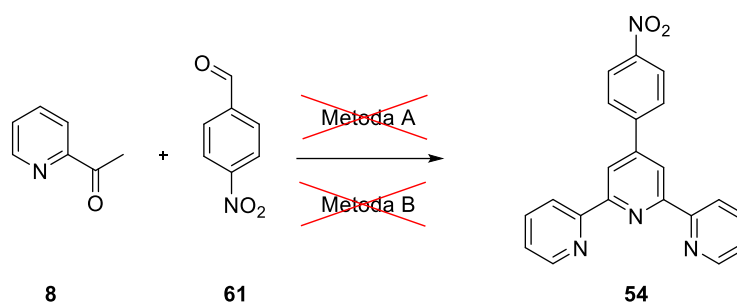
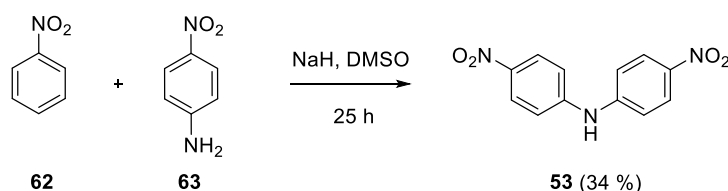


Schéma 20. Pokus o syntézu finální sloučeniny **57**.

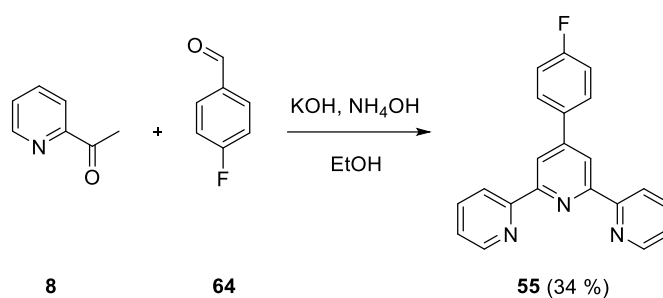
První z cest ke které se přistoupilo byla cesta zahrnující přípravu prekursoru **54** (*Schéma 21*). K přípravě byla vyzkoušena *Metoda A* z komerčně dostupných látek 2-acetylpyridinu **8** a 4-nitrobenzaldehydu **61**.^[78] Reakce byla provedena v přítomnosti KOH a vodného roztoku NH₄OH. Z následné analýzy reakční směsi vyplynulo, že obsahuje více nečistot než produktu a prekursor **54** se nepodařilo izolovat. Následně byla vyzkoušena modifikovaná *Metoda B*. Zatímco dle *Metody A* byla reakční směs míchána 24 h při 25 °C, *Metodou B* byla reakční směs míchána 2 h se zátkou při 25 °C, následně 1 h s chladičem při 100 °C a poté dalších 30 min s druhým přidavkem vodného roztoku NH₄OH. *Metodou B* byla získána obdobná reakční směs jako u *Metody A* a od syntézy prekursoru **54** se ustoupilo.

Schéma 21. Pokus o syntézu prekursoru **54** metodou A a metodou B.

Pro druhou zkoušenou cestu byla klíčová příprava prekursoru **53**. Ten byl připraven z komerčně dostupných látek nitrobenzenu **62** a 4-nitroanilinu **63** v přítomnosti hydridu sodného (Schéma 22).^[79] Prekursor **53** byl získán ve výtěžku 34 %.

Schéma 22. Syntéza prekursoru **53**.

Dále byla stěžejní příprava halogenovaných typů prekursorů. Za tímto účelem byl připraven fluorderivát typu **55**. Ten byl připraven z komerčně dostupných látek 2-acetylpyridinu **8** a 4-fluorobenzaldehydu **64** (Schéma 23). Reakce proběhla v přítomnosti KOH a vodného roztoku NH₄OH dle dříve optimalizovaného postupu. Prekursor **55** byl získán v 34% výtěžku.

Schéma 23. Syntéza prekursoru **55**.

Rovněž byl připraven bromderivát typu **46** z komerčně dostupných látek 2-acetylpyridinu **8** a 4-bromobenzaldehydu **65** (Schéma 24). Reakce opět provedena dle optimalizovaného postupu v přítomnosti KOH a vodného roztoku NH₄OH. Produkt **46** byl získán v 54% výtěžku.

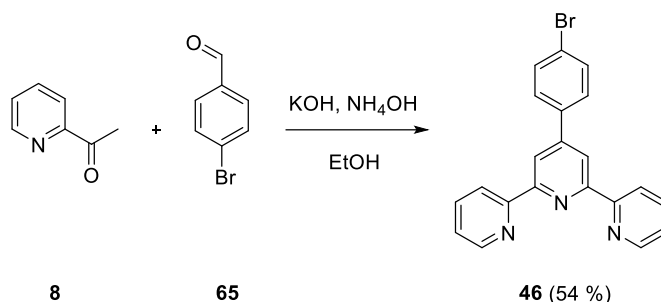
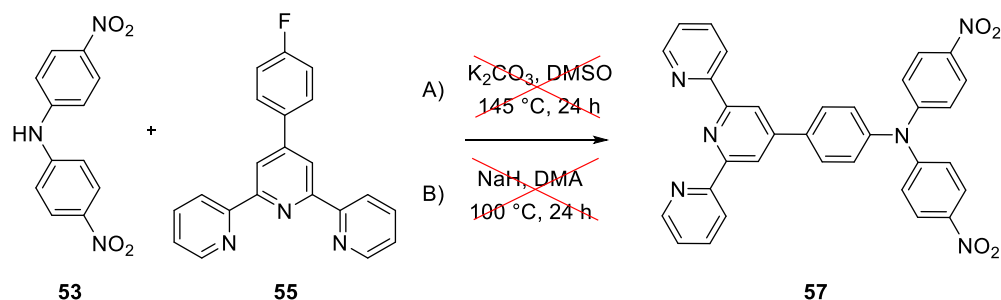
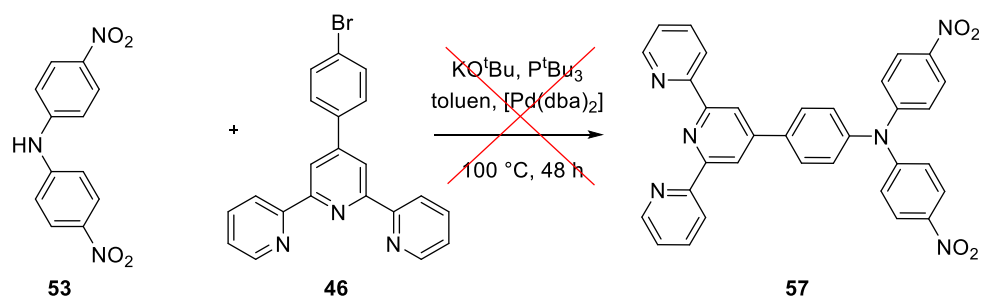


Schéma 24. Syntéza prekurzoru 46.

Při pokusu o přípravu finální sloučeniny **57** byla využita cesta probíhající nukleofilní aromatickou substitucí (Schéma 25). Pomocí *Metody A* byla finální sloučenina **57** syntetizována z prekurzorů **53** a **55**. Jako báze byl použit uhlíčan draselný. V reakční směsi byl sice produkt **57** potvrzen pomocí HR-MALDI-MS, nicméně s ohledem na velké množství dalších látek ve směsi se nezdařila jeho izolace. Proto byla vyzkoušena *Metoda B*, která využívá silnější báze v podobě hydridu sodného. Produkt se opět podařilo pomocí HR-MALDI-MS identifikovat v reakční směsi, ale snaha o jeho izolaci nebyla úspěšná.

Schéma 25. Pokus o syntézu finální sloučeniny **57** metodou A a metodou B.

V další fázi tak bylo přistoupeno k využití Buchwaldovy-Hartwigovy reakce katalyzované palladiem (Schéma 26). Opět bylo využito prekurzoru **53** a pro tuto reakci vhodnějšího bromderivátu typu **46**. Reakce proběhla v přítomnosti *t*BuOK, *Pt*Bu₃ a katalyzátoru [Pd(*dba*)₂]. V tomto případě však v reakční směsi pomocí HR-MALDI-MS nebyly nalezeny žádné stopy typu **57**.

Schéma 26. Pokus o syntézu finální sloučeniny **57**.

S ohledem na zmíněná fakta bylo přistoupeno k vyzkoušení třetí cesty založené na využití modifikovaného Kröhnkeho postupu, pro který byla nutná příprava prekurzoru **56** (Schéma 27). Syntéza vycházela z komerčně dostupného 4-fluorobenzaldehydu **64** a prekurzoru **53** v přítomnosti K_2CO_3 . Analýzou reakční směsi však nebyl cílový derivát **56** detekován.

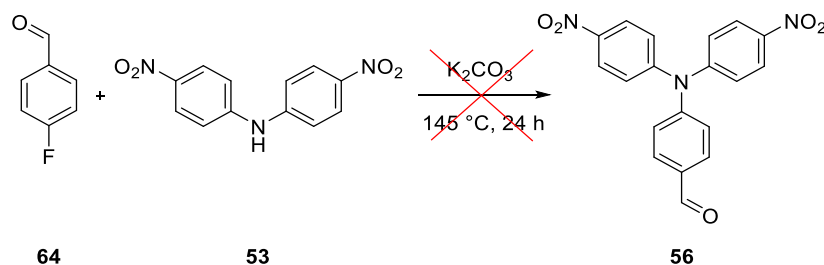


Schéma 27. Pokus o syntézu prekurzoru **56**.

V poslední fázi tak bylo přistoupeno k pokusu o syntézu typu **58** mající ve své struktuře o jeden fenyl navíc. K tomu byla podstatná příprava dříve popsaného prekurzoru **41** (Schéma 28).^[80] Ten byl připraven z komerčně dostupného 2-acetylpyridinu **8** a kyseliny 4-formylboronové **65**. Reakce proběhla v přítomnosti NaOH a vodného NH_4OH a prekurzor **41** byl získán ve výtěžku 53 %.

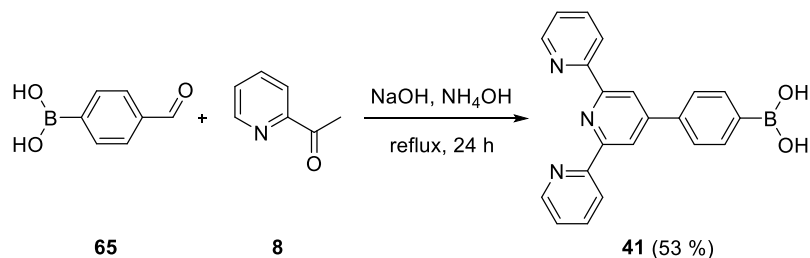


Schéma 28. Syntéza prekurzoru **41**.

Pro přípravu finální sloučeniny **58**, byl využit Suzukiho cross-coupling. Finální sloučenina **58** byla syntetizována z prekurzoru **41** a 4-brom-*N,N*-bis(4-nitrofenyl)anilinu **66** (Schéma 29). Reakce proběhla v přítomnosti uhličitanu sodného s využitím katalyzátoru $PdCl_2(PPh_3)_2$. Produkt **58** byl izolován ve výtěžku 64 %.

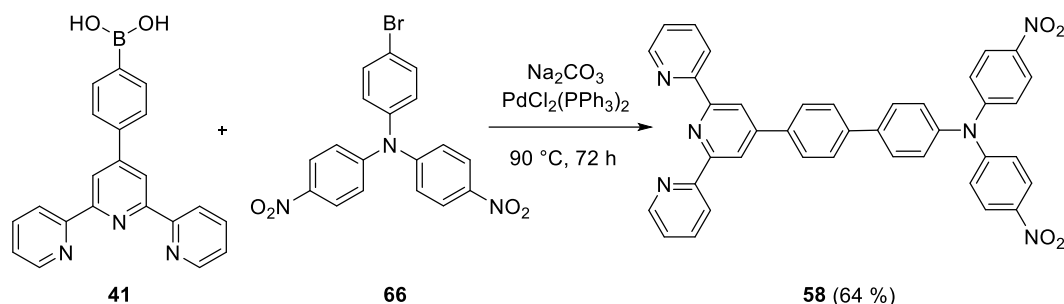


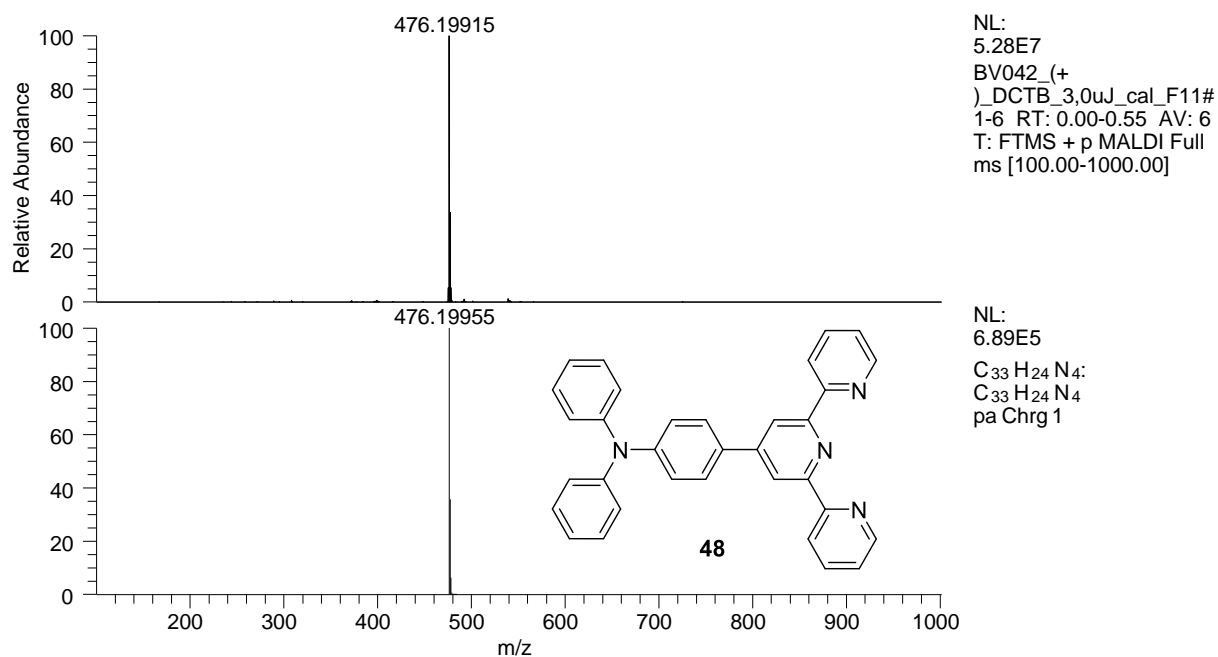
Schéma 29. Syntéza finální sloučeniny 58.

3.2 Strukturní analýza

Struktura a čistota všech prekurzorů i finálních sloučenin byla ověřena pomocí bodů tání, tenkovrstvé chromatografie, HR-MALDI-MS, $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$. Spektra všech připravených sloučenin **41**, **46**, **48**, **52**, **53**, **55** a **58** jsou dostupná v části *Přílohy* na konci této bakalářské práce. Jako modelový derivát pro demonstraci strukturní analýzy byla zvolena cílová sloučenina **48**.

3.2.1 HR-MALDI-MS

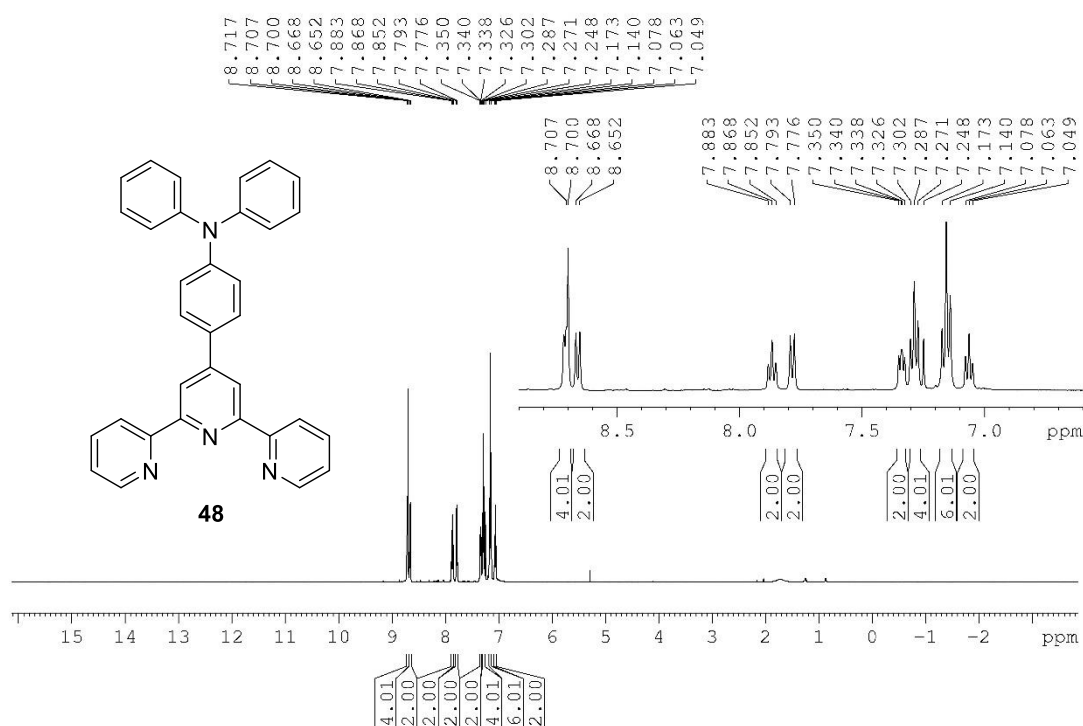
HR-MALDI-MS spektra byla měřena na přístroji ThermoFisher s použitím iontové pasti Orbitrap pracujícím v režimu s vysokým rozlišením. Jako matrice byl použit *trans*-2-[3-(4-*tert*-butylfenyl)-2-methyl-2-propenyliden]malonnitril (DCTB). Na *Obr 12* je přiloženo HR-MALDI-MS spektrum finální sloučeniny **48**, kdy na horní polovině je spektrum naměřené a v dolní je spektrum simulované pomocí programu Xcalibur. Při porovnání spekter je viditelná shoda změřeného dominantního píku, který odpovídá $[\text{M}]^+$, tedy látky **48** s hodnotou m/z odpovídající 476,19981 Da. Kalkulovaná (simulovaná) hodnota pak odpovídá 476,19955 Da. Rozdíl kalkulované a experimentálně zjištěné hodnoty je pak -0,55 ppm a s tolerancí 4 ppm určenou pro danou metodiku tak lze považovat látku **48** za potvrzenou.

Obrázek 12. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny **48**.

3.2.2 NMR

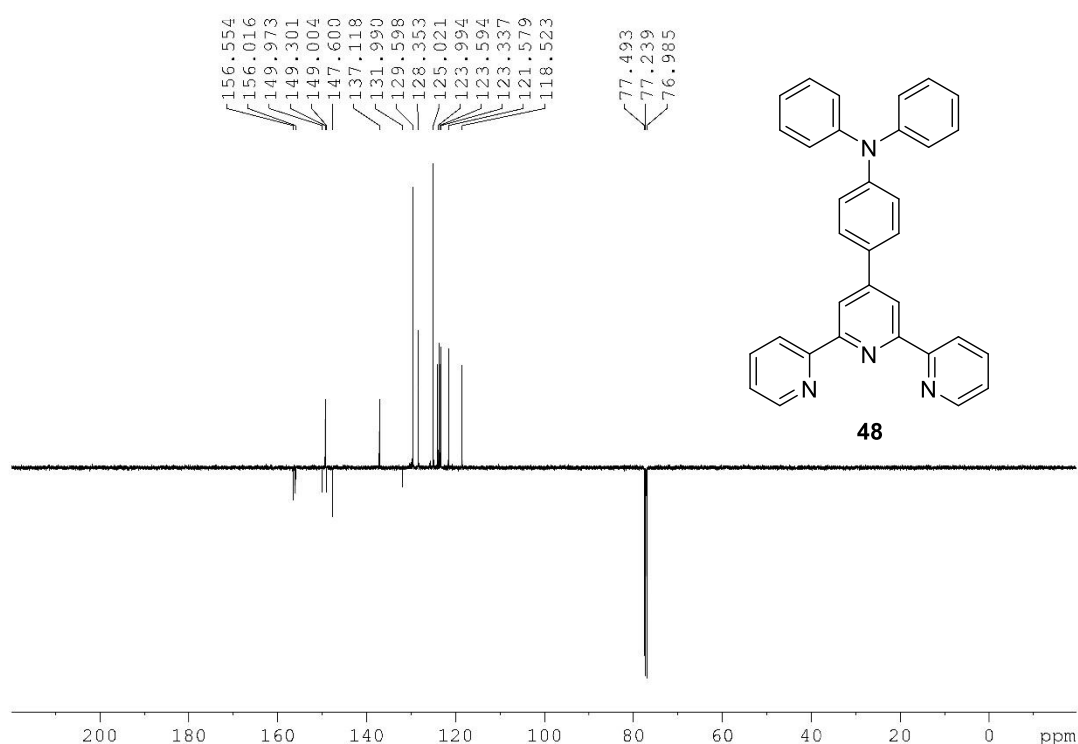
^1H a ^{13}C NMR spektra finální sloučeniny **48** byla měřena při 25 °C v CDCl_3 na přístroji *Bruker AscendTM* při frekvencích 500 resp. 125 MHz.

V ^1H NMR spektru finální sloučeniny **48** (*Obr. 13*) můžeme vidět 8 signálů, kdy signál kalibrovaný na hodnotu 7,25 ppm odpovídá použitému deuterovanému rozpouštědлу CDCl_3 . Integrované hodnoty odpovídající počtu vodíků a posuny jejich signálů ležící v oblasti signálů aromatických skupin a především shoda hodnot posunů stejně jako tvaru a počtu signálů s dříve publikovanými daty potvrzují,^[81] že se jedná o finální sloučeninu **48**. Přesné přiřazení signálů k jednotlivým pyridinovým a fenylovým jednotkám však bez využití dalších pokročilých NMR analýz není možné.



Obrázek 13. ^1H NMR spektrum finální sloučeniny **48**.

^{13}C NMR spektrum cílové sloučeniny (*Obr. 14*) bylo měřeno metodikou APT (attached 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 (použitým rozpouštědlem zde bylo deuterované rozpouštědlo CDCl_3 se signálem odpovídajícím hodnotě 77,24 ppm) jedná se o sekundární/kvarterní typy uhlíků, v opačném směru pak o primární a terciární. Spektrum sloučeniny **48** obsahuje v oblasti mezi 118 až 157 ppm celkem 16 signálů. Z toho 6 signálů směřuje na stejnou stranu jako signál CDCl_3 , ty odpovídají kvarterním uhlíkům. Dále 10 signálů směřuje na opačnou stranu, ty odpovídají terciárním uhlíkům sloučeniny **48**. Počet, pozice a typy signálů tak opět potvrzují, že se jedná o finální sloučeninu **48**.



Obrázek 14. ^{13}C NMR spektrum finální sloučeniny **48**.

3.2.3 Termické vlastnosti

Termické vlastnosti cílových sloučenin **48** a **58** byly studovány pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC). Obrázek 15 a 16 zobrazuje obdržené termogramy sloučenin **48** a **58**, zatímco v Tabulce 3 jsou uvedeny naměřené body tání B_f a teploty rozkladu T_d .

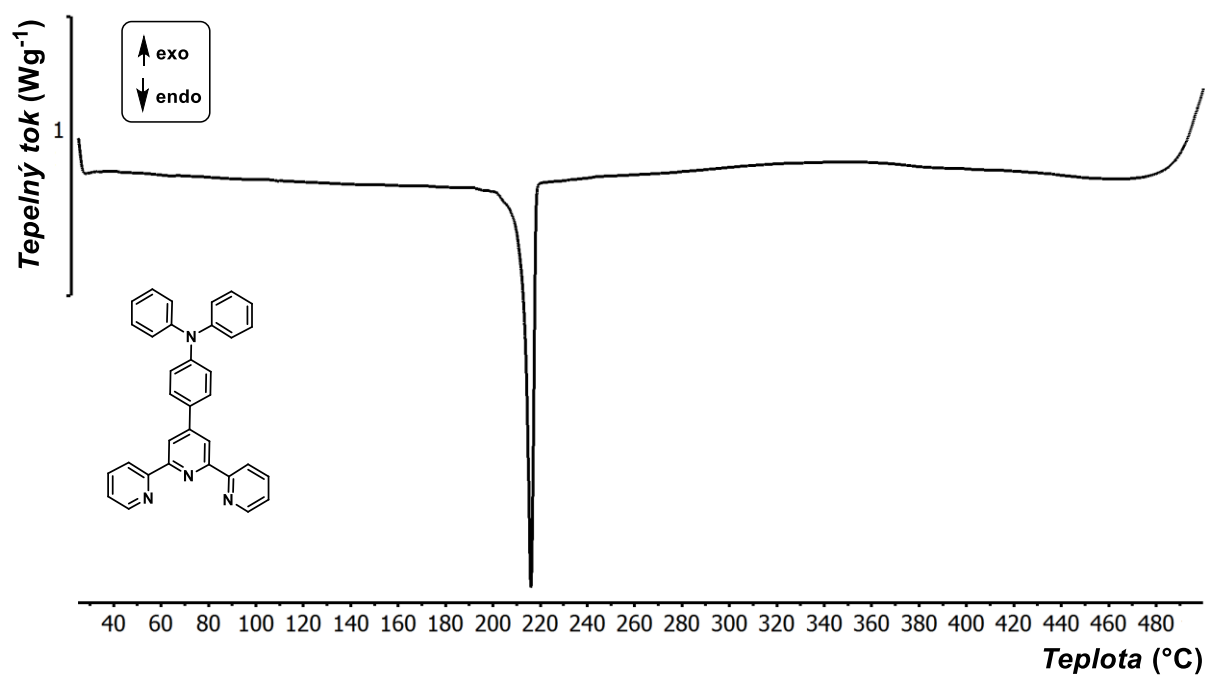
Sloučenina **48** podléhá při zahřívání ostrému, endotermickému procesu tání při 213 °C. Při pokračujícím zahřívání taveniny dochází vzápětí k velmi pozvolnému termickému rozkladu vzorku **48**. Tento rozklad se na DSC záznamu projevuje velmi nevýrazným a širokým exotermickým zakřivením základní linie (Obrázek 15). Nicméně dekompozice vzorku byla jasně potvrzena i vizuálně, a to přítomností zuhelnatělého zbytku v měrném kelímku po proběhlé analýze. Rozšíření π -systému o další 1,4-fenylenovou jednotku výrazně navyšuje termickou robustnost, jak je tomu v případě sloučeniny **58**. Tato sloučenina taje až při teplotě 274 °C a k termickému rozkladu dochází při teplotě vyšší než 350 °C. Exotermický pík dekompozice je u sloučeniny **58** naopak velmi zřetelný, což může být dáno přítomností nitroskupin, které pravděpodobně výrazně navyšují rychlost a tepelné zabarvení rozkladných procesů. Detekovaný proces tání u sloučeniny **58** byl zaznamenán jako dvojitý pík, což je pravděpodobně dáno přítomností nejen stabilních, ale i metastabilních krystalů, které

se mírně liší svými body tání. Tomu by napovídala i izolovaná forma pevného **58**, který byl získán jako nadýchaný, „vatovitý“ produkt. Nicméně po ochlazení taveniny a zpětné krystalizaci vzorku dochází k jeho vnitřnímu přeuspořádání a při opětovném zahřevu je tak již pozorován pouze jeden ostrý pík tání stabilní krystalické formy (*Obrázek 16*).

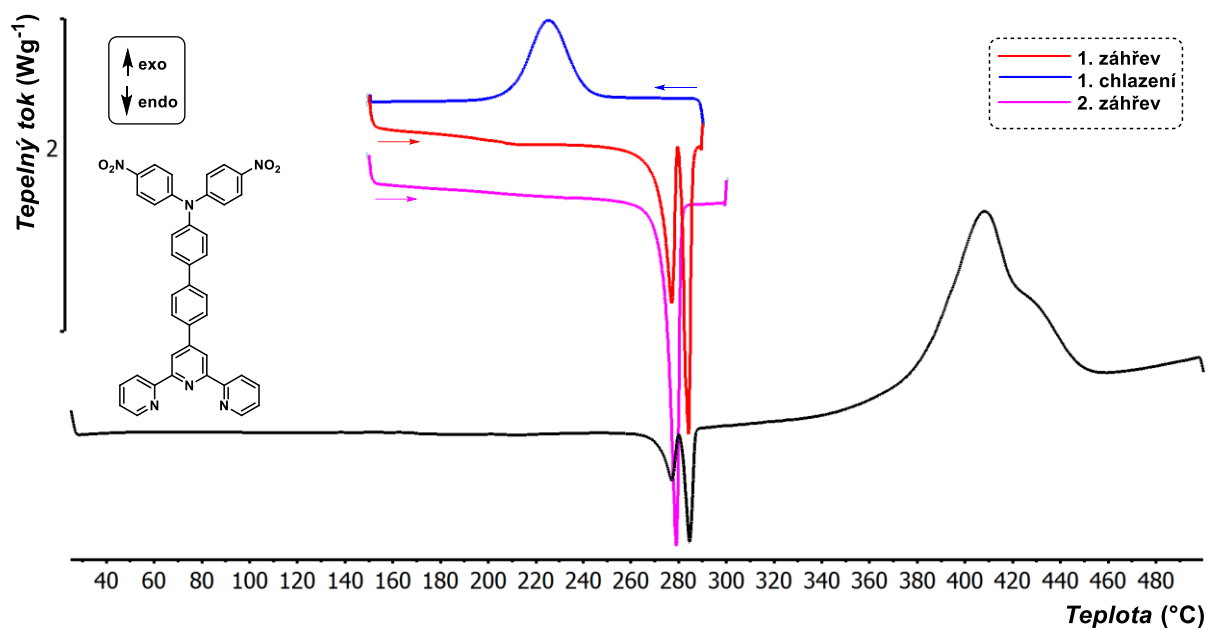
Tabulka 3. Termické vlastnosti cílových sloučenin analyzované DSC metodou.

Chromofor	B_t (°C) ^a	T_d (°C) ^b
48	213	> 230
58	274	> 350

^a B_t = bod tání (bod průsečíku základní linie a tangenty termálního efektu = onset); ^b T_d = termální rozklad (pyrolýza v atmosféře N₂).



Obrázek 15. DSC křivky sloučeniny **48** stanovené při skenovací rychlosti $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ pod inertní atmosférou N₂.



Obrázek 16. DSC křivky sloučeniny **58** stanovené při skenovací rychlosti 10 °C/min (barevných záznamy u sloučeniny **58**) pod inertní atmosférou N₂.

3.2.4 UV/Vis spektrofotometrie

Absorpční a emisní spektra byla měřena na fluorescenčním a absorpčním spektrometru Duetta™ HORIBA. Emisní spektra byla zaznamenána po excitaci při vlnové délce odpovídající maximu nejdélnějšího absorpčního pásu.

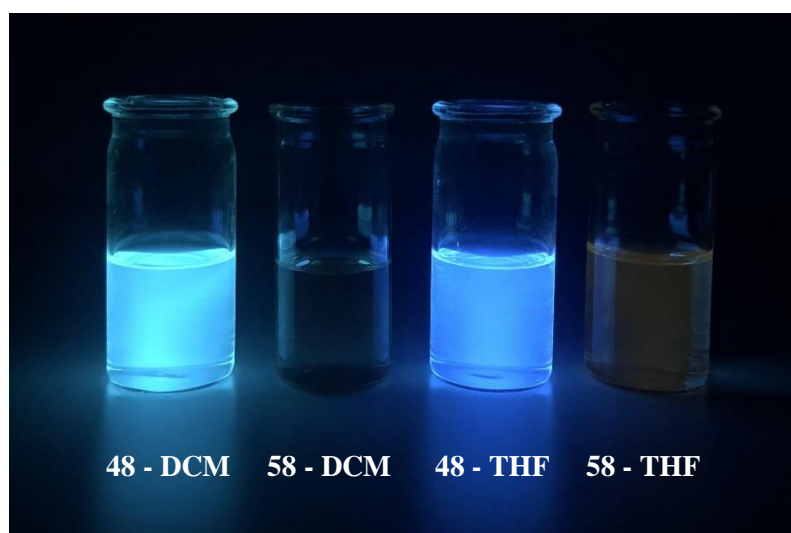
U syntetizovaných chromoforů **48** a **58** byla měřena absorpční a emisní spektra v DCM a THF při koncentracích 1×10^{-5} mol·dm⁻³ (Obrázek 17). Absorpční spektra jsou uvedena jako závislost molárního absorpčního koeficientu (ϵ) na vlnové délce (λ) a jsou prezentována pro sloučeninu **48** na Obrázku 18 a pro sloučeninu **58** na Obrázku 19. Emisní spektra jsou pak uvedena jako závislost intenzity emise (a.u.) na vlnové délce (λ) a jsou prezentováno pro sloučeninu **48** na Obrázku 20 a pro sloučeninu **58** na Obrázku 21. Absorpční a emisní maxima sloučenin **48** a **58** jsou uvedena v Tabulce 4.

Tabulka 4. Fotofyzikální vlastnosti sloučenin **48** a **58**.

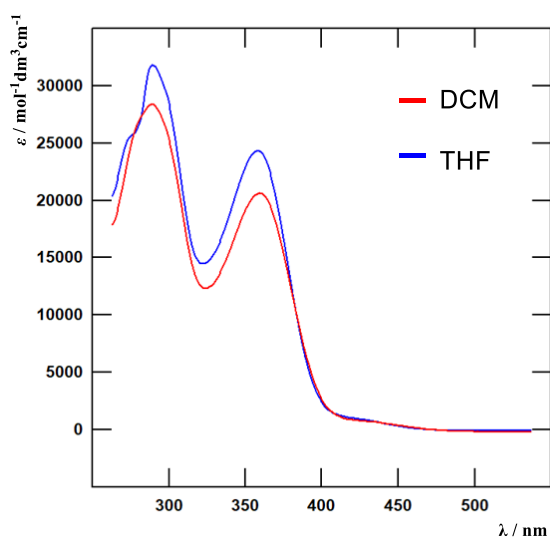
Sloučenina	Rozpouštědlo	λ_{\max}^A [nm]	λ_{\max}^E [nm]
48	DCM	359	467
	THF	358	449
58	DCM	413	-
	THF	402	586

Sloučenina **48** vykazuje absorpční maximum nejdélkovlnějšího absorpčního pásu při hodnotách 359 nm v DCM a 358 nm v THF. Naproti tomu sloučenina **58** má absorpční maximum při 413 nm v DCM a 402 nm v THF. Bathochromní posun absorpčních maxim sloučenin **48** a **58** pravděpodobně způsobilo prodloužení π -systému sloučenin. Další rozdíl v absorpčních maximech může být ovlivněn přítomností nitroskupin na sloučenině **58**, které ovlivňují její elektronovou distribuci.

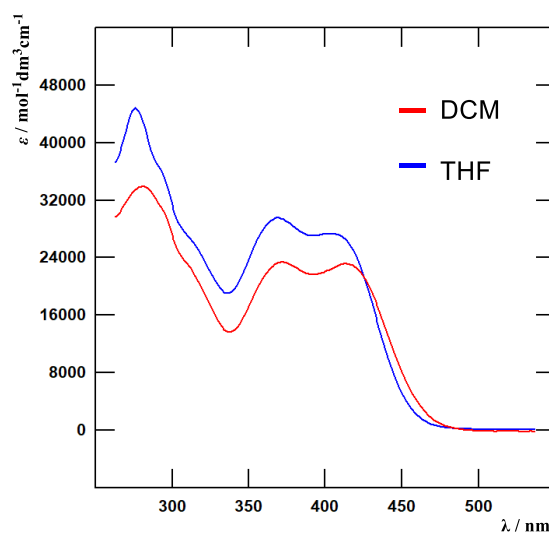
Sloučenina **48** vykazuje emisní maximum nejdélkovlnějšího emisního pásu při hodnotách 467 nm v DCM a 449 nm v THF. Naproti tomu sloučenina **58** v DCM nevykazuje žádnou emisi a v THF má emisní maximum při 586 nm. Rozdíl v emisních maximech může být způsoben mírně odlišnou elektronovou strukturou obou molekul, nebo rozdílnou polaritou rozpouštědla, která může ovlivnit energii emitovaných fotonů.



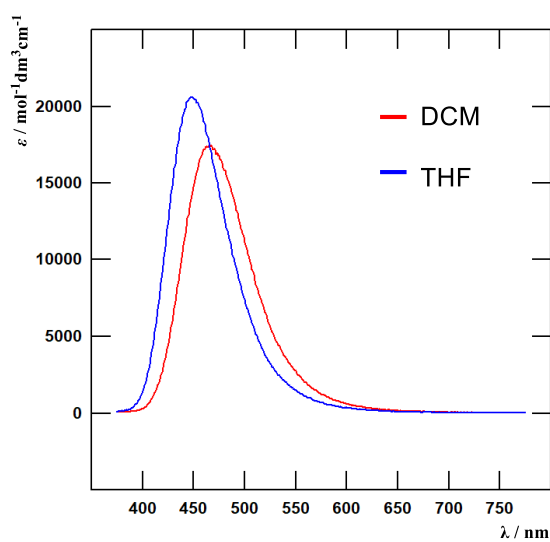
Obrázek 17. Fotografie roztoků sloučenin **48** a **58** v DCM a THF při koncentracích $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ pořízené pod dlouhovlnným UV zářením s vlnovou délkou 365 nm.



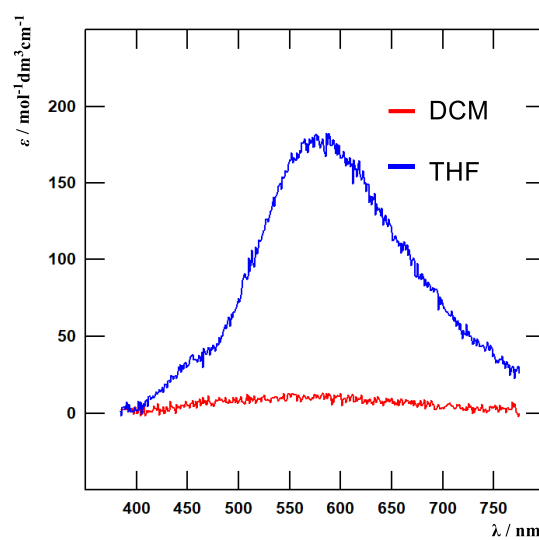
Obrázek 18. Absorpční spektra sloučeniny 48.



Obrázek 19. Absorpční spektra sloučeniny 58.



Obrázek 20. Emisní spektra sloučeniny 48.



Obrázek 21. Emisní spektra sloučeniny 58.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se věnovala terpyridinovým derivátům, jejich přípravám a biologickému významu. Z literární rešerše plyne, že terpyridiny jsou hojně využívány v několika oblastech vzhledem k jejich odlišným fotofyzikálním, elektrochemickým, katalytickým, magnetickým vlastnostem a atomům dusíku, které podporují silnou koordinaci s přechodnými kovy. Vybrané terpyridinové ligandy lze využít jako luminiscenční nebo elektrochemické senzory. Jejich biomedicínské a farmaceutické aplikace jsou v současné době rychle se rozvíjejícími oblastmi výzkumu, od kolorimetrického stanovení kovů po protinádorový výzkum s DNA interkalátory nebo optickými chemosenzory s přesnou detekcí pyrofosfátových iontů.

V experimentální části byly popsány syntézy prekurzorů **41**, **46**, **52**, **53**, **55** a především cílových látek **48** a **58**. Pro derivát **48** byla jako nejvodnější cesta zvolena modifikovaná Kröhnkeho metoda a pro derivát **58** byla zvolena syntéza pomocí Kröhnkeho metody s následnou funkcionalizací pomocí Suzukiho cross-couplingu. Cílová látka **58** je zcela nová a dosud nepopsaná sloučenina. Ve své práci jsem popsala základní vlastnosti této nové látky **58** a předpokládám, že rozsáhlejší a podrobnější charakterizace bude předmětem další vědecké práce v příštích letech.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Potts, K. T., Ralli, P., Theodoridis, G., Winnslow, P., *Org. Synth.* **1986**, *64*, 189.
- [2] Lehn, J.-M., *Science (1979)* **1993**, *260*, 1762–1763.
- [3] Pedersen, C. J., Stewart, D. G., Waddan, D. Y., Borrows, E. T., Patent, B., Down, J. L., Lewis, J., Moore, B., Wilkinson, G. W., Chem, J., *J Am Chem Soc* **1967**, *89*, 7017–7036.
- [4] Pedersen, C. J., *J Am Chem Soc* **1967**, *89*, 2495–2496.
- [5] Muck, A., V knize: *Základy strukturní anorganické chemie*, Academia, Praha, **2006**.
- [6] Cídllová, H., Mokrá, Z., Valová, B., “Obecná chemie | Pedagogická fakulta Masarykovy univerzity,” Dostupné online z webu: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/pedf/js18/obecna_chemie/web/pages/15-koordinacni-slouceniny.html, **2018**.
- [7] Lente, G., Guzei, I. A., Espenson, J. H., *Inorg Chem* **2000**, *39*, 1311–1319.
- [8] Sugata, H., Tsubogo, T., Kino, Y., Uchiro, H., *Tetrahedron Lett* **2017**, *58*, 1015–1019.
- [9] Cotton, F. A., Wilkinson, G., Jenšovský, L., V knize: *Anorganická chemie*, Academia, Praha, **1973**.
- [10] Scattolin, T., Nolan, S. P., *Compr Organomet Chem IV: Volume 1-15* **2022**, *13*, 456–501.
- [11] Morgan, G. T., Drew, H. D. K., *J Chem Soc* **1920**, *117*, 1456–1465.
- [12] Melson, G. A., Wilkins, R. G., *J Chem Soc* **1963**, *33*, 2662–2672.
- [13] Holyer, R. H., Hubbard, C. D., Kettle, S. F. A., Wilkins, R. G., *Inorg Chem* **1966**, *5*, 622–625.
- [14] Atkinson, G., Bauman, J. E., *Inorg Chem* **1963**, *2*, 64–67.
- [15] Atkinson, G., Bauman, J. E., *Inorg Chem* **1962**, *1*, 900–904.
- [16] Rocco, D., Housecroft, C. E., Constable, E. C., *Molecules* **2019**, *24*, 1799.
- [17] Winter, A., Newkome, G. R., Schubert, U. S., *Inorg Chem Front* **2024**, *11*, 342–399.
- [18] Housecroft, C. E., Constable, E. C., *Molecules* **2021**, *26*, 3110.
- [19] Mughal, E. U., Mirzaei, M., Sadiq, A., Fatima, S., Naseem, A., Naeem, N., Fatima, N., Kausar, S., Altaf, A. A., Zafar, M. N., Khan, B. A., *R Soc Open Sci* **2020**, 201208.
- [20] Wei, C., He, Y., Shi, X., Song, Z., *Coord Chem Rev* **2019**, *385*, 1–19.
- [21] Armspach, D., Constable, E. C., Housecroft, C. E., Neuburger, M., Zehnder, M., *J Organomet Chem* **1998**, *550*, 193–206.
- [22] Constable, E. C., *Adv Inorg Chem* **2022**, *79*, 109–149.

- [23] Fernandes, S. S. M., Belsley, M., Ciarrocchi, C., Licchelli, M., Raposo, M. M. M., *Dyes and Pigm.* **2018**, *150*, 49–58.
- [24] O'Regan, B., Grätzel, M., *Nature* **1991**, *353*, 737–740.
- [25] Ma, Z., Cao, Y., Li, Q., Guedes da Silva, M. F. C., Fraústo da Silva, J. J. R., Pombeiro, A. J. L., *J Inorg Biochem* **2010**, *104*, 704–711.
- [26] Jungwirth, U., Kowol, C. R., Keppler, B. K., Hartinger, C. G., Berger, W., Heffeter, P., *Antioxid. Redox Signaling* **2011**, *15*, 1085–1127.
- [27] Barigelletti, F., Flamigni, L., Calogero, G., Hammarström, L., Sauvage, J. P., Collin, J. P., *Chem. Commun.* **1998**, 2333–2334.
- [28] Schubert, U. S., Eschbaumer, C., Hien, O., Andres, P. R., *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 4705–4707.
- [29] Singh, V. R., Pandey, S. P., Singh, P. K., *J Mol Liq* **2021**, *328*, 115314.
- [30] Yang, X., Yin, X., Liu, J., Niu, Z., Yang, J., Shen, B., *PLoS Pathog* **2022**, *18*, e1010293.
- [31] Caswell, A., Guillard-Cumming, D. F., Hearn, P. R., McGuire, M. K., Russell, R. G., *Ann Rheum Dis* **1983**, *42*, 27–37.
- [32] Terkeltaub, R., Rosenbach, M., Fong, F., Goding, J., *Arthritis Rheum* **1994**, *37*, 934–941.
- [33] Ryan, L. M., Wortmann, R. L., Karas, B., Lynch, M. P., McCarty, D. J., *J Clin Invest* **1986**, *77*, 1689–1693.
- [34] Voet, D., V knize: *Biochemie*, Visctoria Publishing, Praha, **1995**.
- [35] Harathi, J., Kumar, R. S., Kumar, S. K. A., Saravanakumar, D., Senthilkumar, S., Thenmozhi, K., *Sens Actuators B Chem* **2023**, *390*, 133967.
- [36] Bhowmik, S., Ghosh, B. N., Marjomäki, V., Rissanen, K., *J Am Chem Soc* **2014**, *136*, 5543–5546.
- [37] Das, D., Sutradhar, S., Singh, A., Ghosh, B. N., *Z Anorg Allg Chem* **2021**, *647*, 1234–1238.
- [38] Su, X., Zhang, C., Xiao, X., Xu, A., Xu, Z., Zhao, M., *Chem. Commun.* **2012**, *49*, 798–800.
- [39] Nishizawa, S., Kato, Y., Teramae, N., *J Am Chem Soc* **1999**, *121*, 9463–9464.
- [40] Yadav, P., Blacque, O., Roodt, A., Zelder, F., *Inorg Chem Front* **2021**, *8*, 4313–4323.
- [41] Gogoi, A., Mukherjee, S., Ramesh, A., Das, G., *Anal Chem* **2015**, *87*, 6974–6979.
- [42] Park, S. H., Kwon, N., Lee, J. H., Yoon, J., Shin, I., *Chem Soc Rev* **2020**, *49*, 143–179.
- [43] Kaur, P., Singh, K., *J Mater Chem C Mater* **2019**, *7*, 11361–11405.

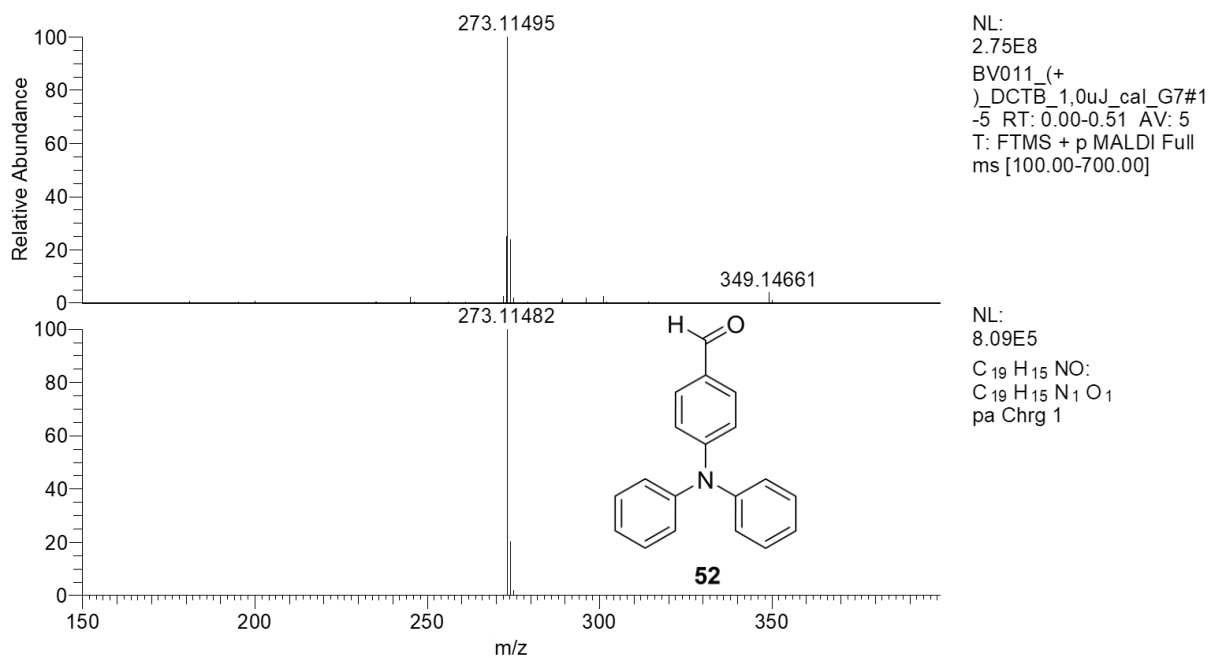
- [44] Nakamura, A., Takigawa, K., Kurishita, Y., Kuwata, K., Ishida, M., Shimoda, Y., Hamachi, I., Tsukiji, S., *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6149–6152.
- [45] Lee, M. M. S., Yu, E. Y., Chau, J. H. C., Lam, J. W. Y., Kwok, R. T. K., Wang, D., Tang, B. Z., *Biomater* **2022**, *288*, 121712.
- [46] Li, Z., Qiang, J., Li, J., Wei, T., Zhang, Z., Chen, Y., Kong, Q., Wang, F., Chen, X., *Dyes and Pigm.* **2019**, *163*, 243–248.
- [47] Morgan, G. T., Burstall, F. H., *J Chem Soc* **1932**, 20–30.
- [48] Schubert, U. S., Winter, A., Newkome, G. R., V knize: *Terpyridine-based Materials: For Catalytic, Optoelectronic and Life Science Applications*, Wiley-VCH, **2012**.
- [49] Cargill Thompson, A. M. W., *Coord Chem Rev* **1997**, *160*, 1–52.
- [50] Kröhnke, F., *Synthesis (Stuttg)* **1976**, *1976*, 1–24.
- [51] Mutai, T., Cheon, J. D., Arita, S., Araki, K., *J Chem Soc, Perkin Trans 2* **2001**, 1045–1050.
- [52] Anthonysamy, A., Balasubramanian, S., Shanmugaiah, V., Mathivanan, N., *Dalton Trans* **2008**, 2136–2143.
- [53] Fallahpour, R.-A., *Synth (Stuttg)* **2003**, 0155–0184.
- [54] Potts, K. T., Cipullo, M. J., Ralli, P., Theodoridis, G., *J Am Chem Soc* **1981**, *103*, 3585–3586.
- [55] Jameson, D. L., Guise, L. E., *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 1999–2002.
- [56] Heller, M., Schubert, U. S., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 947–961.
- [57] Heravi, M. M., Mohammadkhani, L., *J Organomet Chem* **2018**, *869*, 106–200.
- [58] Taniya, O. S., Kopchuk, D. S., Khasanov, A. F., S.Kovalev, I., Santra, S., Zyryanov, G. V., Majee, A., Charushin, V. N., Chupakhin, O. N., *Coord Chem Rev* **2021**, *442*, 213980.
- [59] Yamamoto, Y., Tanaka, T., Yagi, M., Inamoto, M., *Heterocycles* **1996**, *42*, 189–194.
- [60] Harzmann, G. D., Neuburger, M., Mayor, M., *Eur J Inorg Chem* **2013**, *2013*, 3334–3347.
- [61] Sabyasachi, B., Brajesh, K., Pardeep, S., Ramesh, O., Ki-Hyun, K., V knize: *Nanoparticles in Green Organic Synthesis*, Elsevier, **2023**.
- [62] Fang, Y.-Q., Hanan, G. S., *Synlett* **2003**, 0852–0854.
- [63] Kauffmann, T., König, J., Woltermann, A., *Chem Ber* **1976**, *109*, 3864–3868.
- [64] Tohda, Y., Eiraku, M., Nakagawa, T., Usami, Y., Ariga, M., Kawashima, T., Tani, K., Watanabe, H., Mori, Y., *Bull Chem Soc Jpn* **1990**, *63*, 2820–2827.
- [65] Pabst, G. R., Sauer, J., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5067–5088.
- [66] Newkome, G. R., Fishel, D. L., *J Org Chem* **1972**, *37*, 1329–1336.

- [67] Constable, E. C., Hostettler, N., Housecroft, C. E., Kopecky, P., Neuburger, M., Zampese, J. A., *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 2890–2897.
- [68] “The Nobel Prize in Chemistry 2010 - NobelPrize.org,” Dostupné online z webu: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>, **n.d.**
- [69] Ullmann, F., Bielecki, J., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, *34*, 2174–2185.
- [70] Yashwantrao, G., Saha, S., *Tetrahedron* **2021**, *97*, 132406.
- [71] Gu, H., Sun, X., Zhao, Q., Wang, H., Cheng, X., Yang, C., Qiu, D., *Molecules* **2023**, *28*, 8027.
- [72] Yao, C. J., Nie, H. J., Yang, W. W., Shao, J. Y., Yao, J., Zhong, Y. W., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17466–17477.
- [73] “4-(difenylamino)benzaldehyd 97 4181-05-9,” Dostupné online z webu: <https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/product/aldrich/647209>, **n.d.**
- [74] “Bis(4-nitrofenyl)amin 1821-27-8 | Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (APAC),” Dostupné online z webu: <https://www.tcichemicals.com/OP/en/p/B2960>, **n.d.**
- [75] “4’-(4-Bromfenyl)-2,2’:6’,2’’-terpyridin 89972-76-9 | Tokyo Chemical Industry (Indie) Pvt. Ltd.,” Dostupné online z webu: <https://www.tcichemicals.com/IN/en/p/B3218>, **n.d.**
- [76] Schultz, A., Li, X., Barkakaty, B., Moorefield, C. N., Wesdemiotis, C., Newkome, G. R., *J Am Chem Soc* **2012**, *134*, 7672–7675.
- [77] Palion-Gazda, J., Machura, B., Klemens, T., Szlapa-Kula, A., Krompiec, S., Siwy, M., Janeczek, H., Schab-Balcerzak, E., Grzelak, J., Maćkowski, S., *Dyes and Pigm.* **2019**, *166*, 283–300.
- [78] Maroń, A., Szlapa, A., Klemens, T., Kula, S., Machura, B., Krompiec, S., Małecki, J. G., Świtlicka-Olszewska, A., Erfurt, K., Chrobok, A., *Org Biomol Chem* **2016**, *14*, 3793.
- [79] Amangasieva, G. A., Borovlev, I. V., Demidov, O. P., Avakyan, E. K., Borovleva, A. A., *Russ J Org Chem* **2018**, *54*, 867–872.
- [80] Mehr, H. S., Romano, N. C., Altamimi, R., Modarelli, J. M., Modarelli, D. A., *Dalton Trans* **2015**, *44*, 3176.
- [81] Guan, S., Wei, Z., Han, N., Wei, Y., Xu, B., Wang, M., Shi, J., *Chin Chem Lett* **2024**, *35*, 109348.

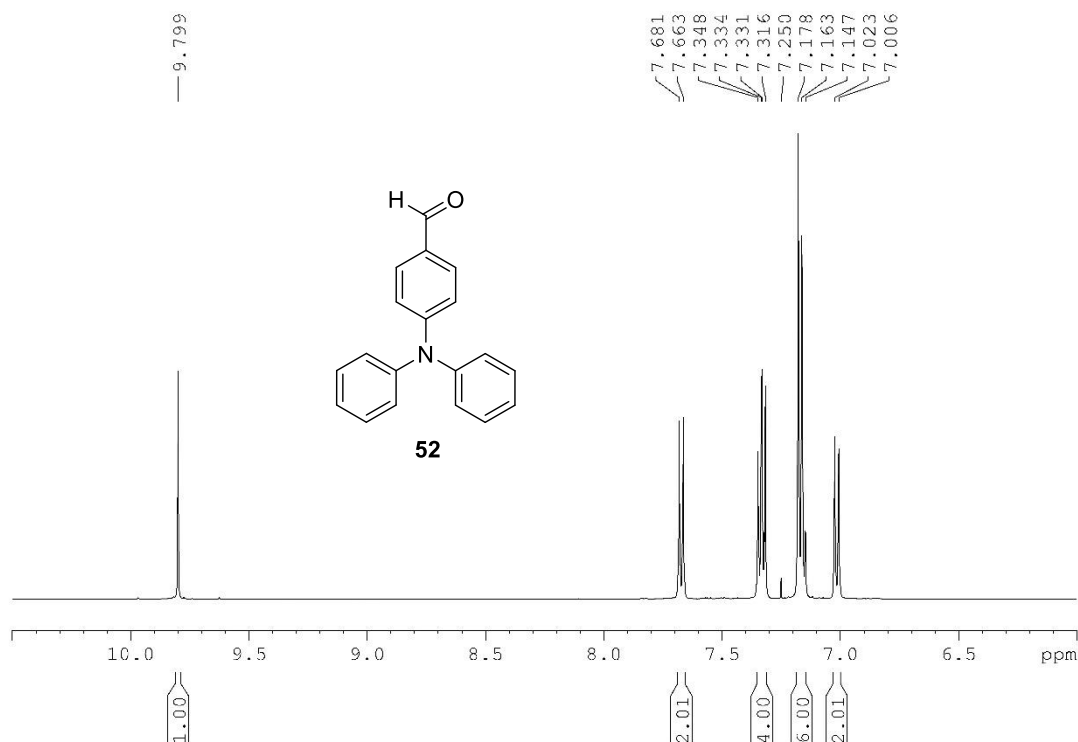
SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru 52 , vrchní spektrum změřené 52 , dolní spektrum simulované pro $C_{19}H_{15}NO$	63
Příloha 2. 1H NMR spektrum sloučeniny 52	63
Příloha 3. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 52	64
Příloha 4. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru 53 , vrchní spektrum změřené 53 , dolní spektrum simulované pro $C_{12}H_9N_3O_4$	64
Příloha 5. 1H NMR spektrum sloučeniny 53	65
Příloha 6. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru 55 , vrchní spektrum změřené 55 , dolní spektrum simulované pro $C_{21}H_{14}FN_3$	65
Příloha 7. 1H NMR spektrum sloučeniny 55	66
Příloha 8. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru 46 , vrchní spektrum změřené 46 , dolní spektrum simulované pro $C_{21}H_{15}BrN_3$	66
Příloha 9. 1H NMR spektrum sloučeniny 46	67
Příloha 10. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 46	67
Příloha 11. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru 41 , vrchní spektrum změřené 41 , dolní spektrum simulované pro $C_{21}H_{16}BN_3O_2$	68
Příloha 12. 1H NMR spektrum sloučeniny 41	68
Příloha 13. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 41	69
Příloha 14. HR-MALDI-MS spektrum látky 67 , vrchní spektrum změřené 67 , dolní spektrum simulované pro $C_{26}H_{20}N_2O$	69
Příloha 15. 1H NMR spektrum finální sloučeniny 67	70
Příloha 16. HR-MALDI-MS spektrum finální látky 48 , vrchní spektrum změřené 48 , dolní spektrum simulované pro $C_{33}H_{24}N_4$	70
Příloha 17. 1H NMR spektrum finální sloučeniny 48	71
Příloha 18. ^{13}C APT NMR spektrum finální sloučeniny 48	71
Příloha 19. HR-MALDI-MS spektrum finální látky 58 , vrchní spektrum změřené 58 , dolní spektrum simulované pro $C_{39}H_{26}N_6O_4$	72
Příloha 20. 1H NMR spektrum finální sloučeniny 58	72
Příloha 21. ^{13}C APT NMR spektrum finální sloučeniny 58	73

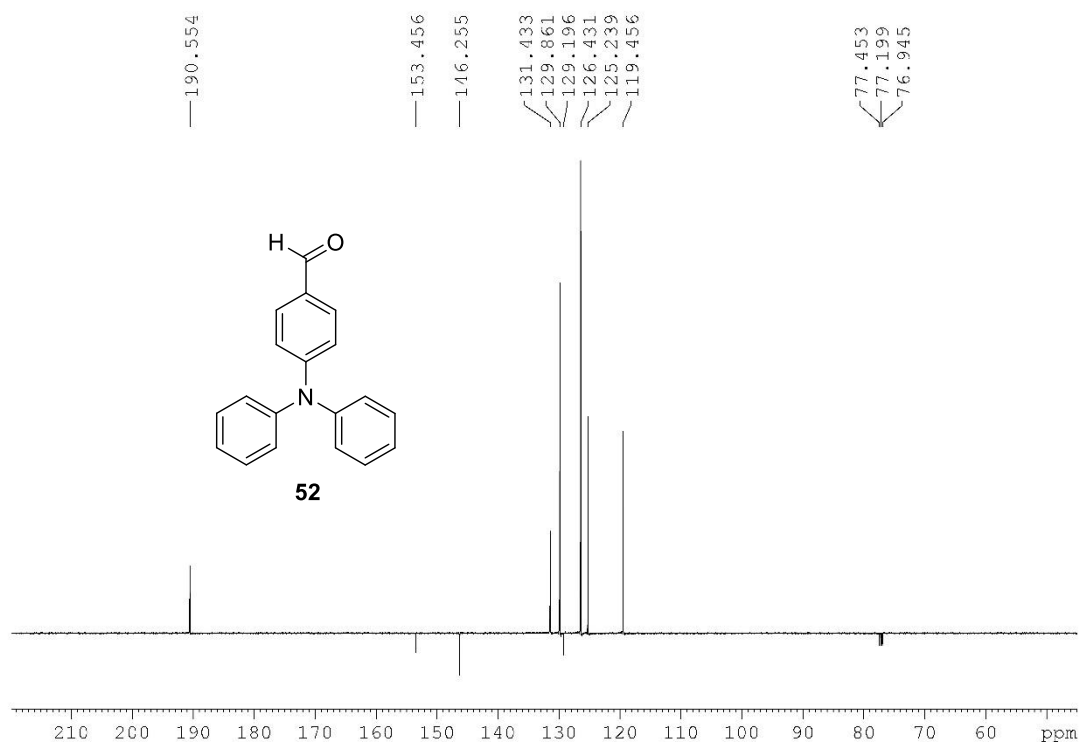
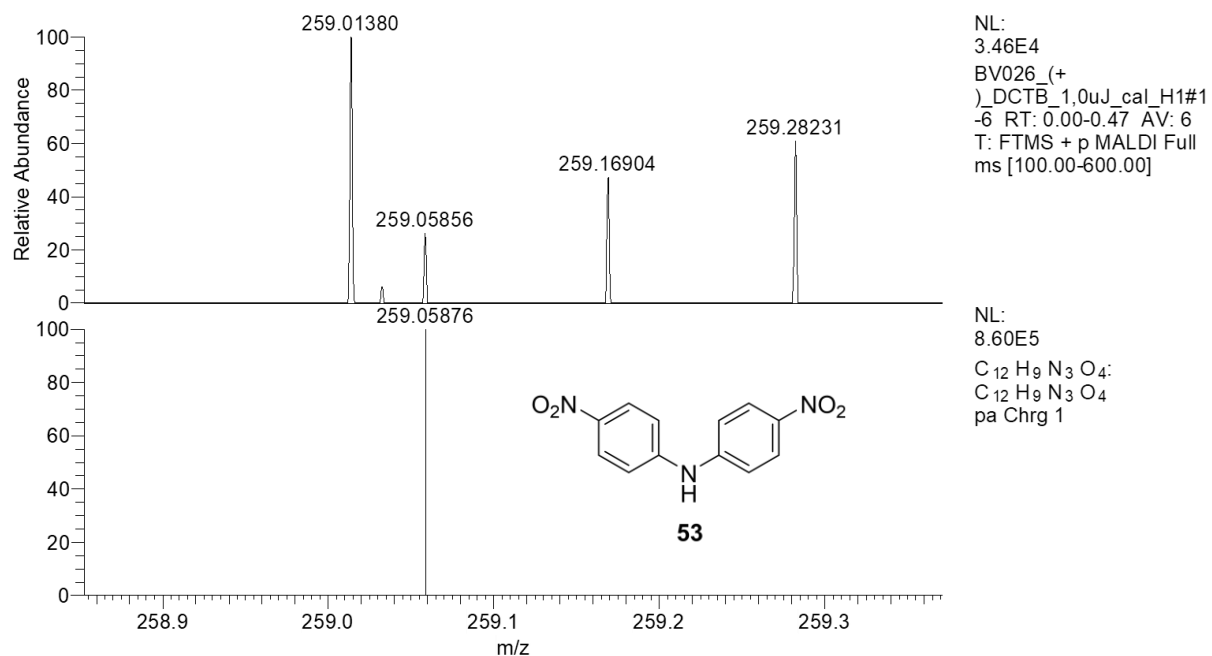
PŘÍLOHY

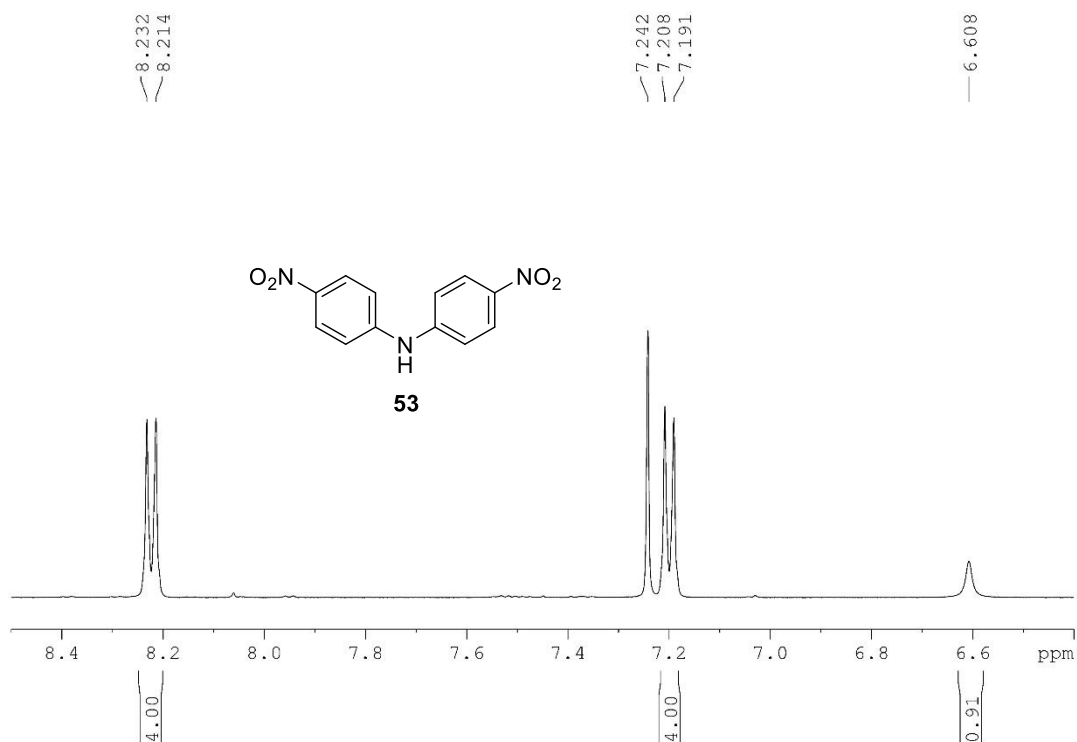
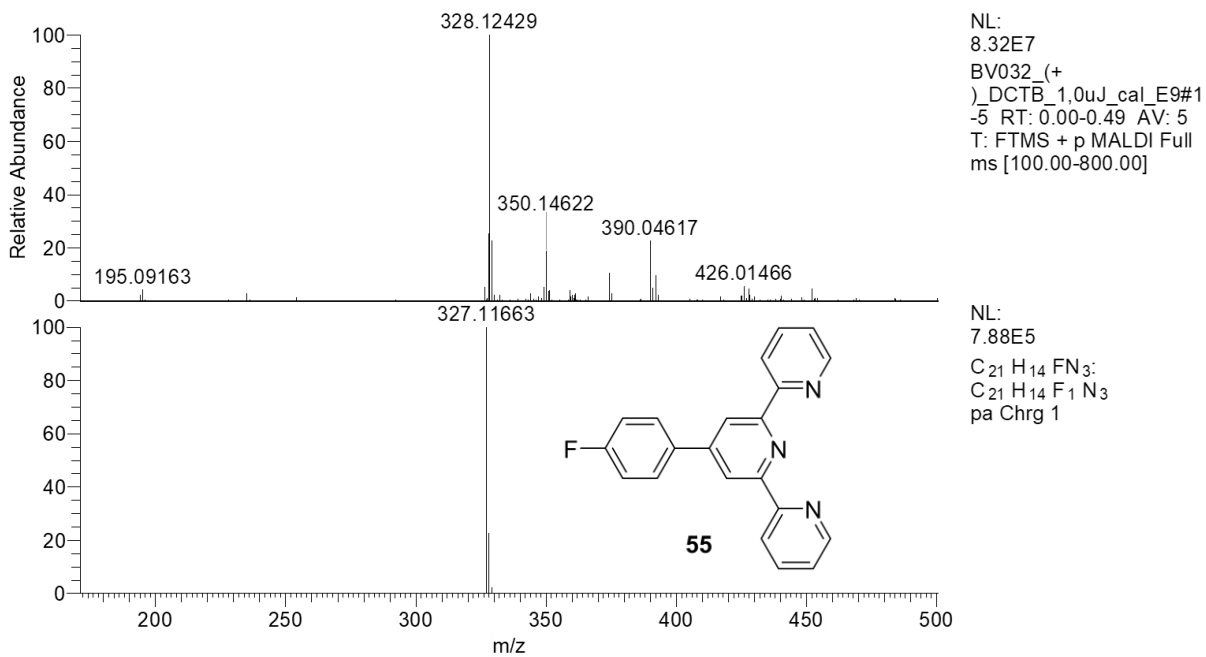


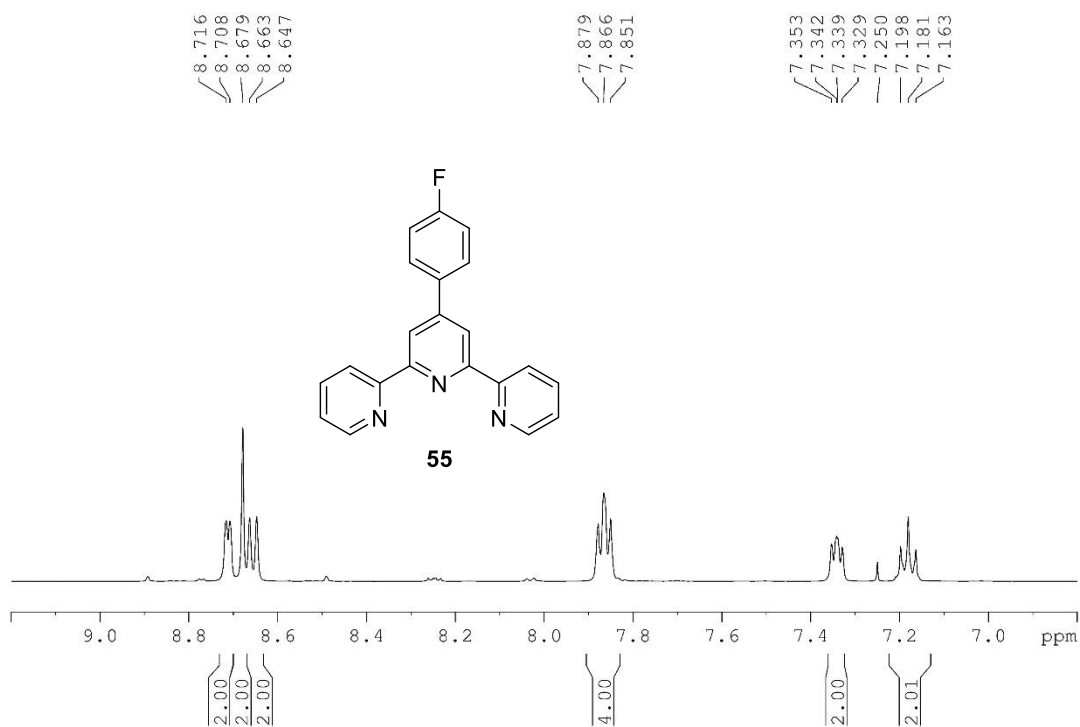
Příloha 1. HR-MALDI-MS spektrum prekursoru **52**, vrchní spektrum změřené **52**, dolní spektrum simulované pro C₁₉H₁₅NO.



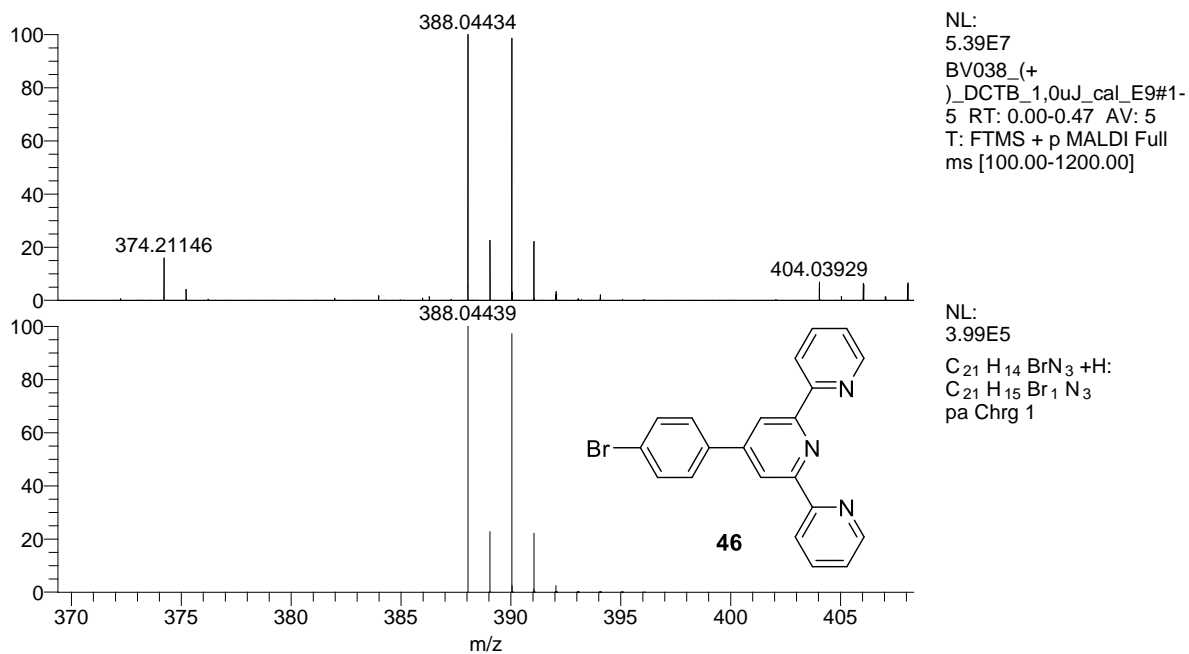
Příloha 2. ¹H NMR spektrum sloučeniny **52**.

Příloha 3. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny **52**.Příloha 4. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru **53**, vrchní spektrum změřené **53**, dolní spektrum simulované pro C₁₂H₉N₃O₄.

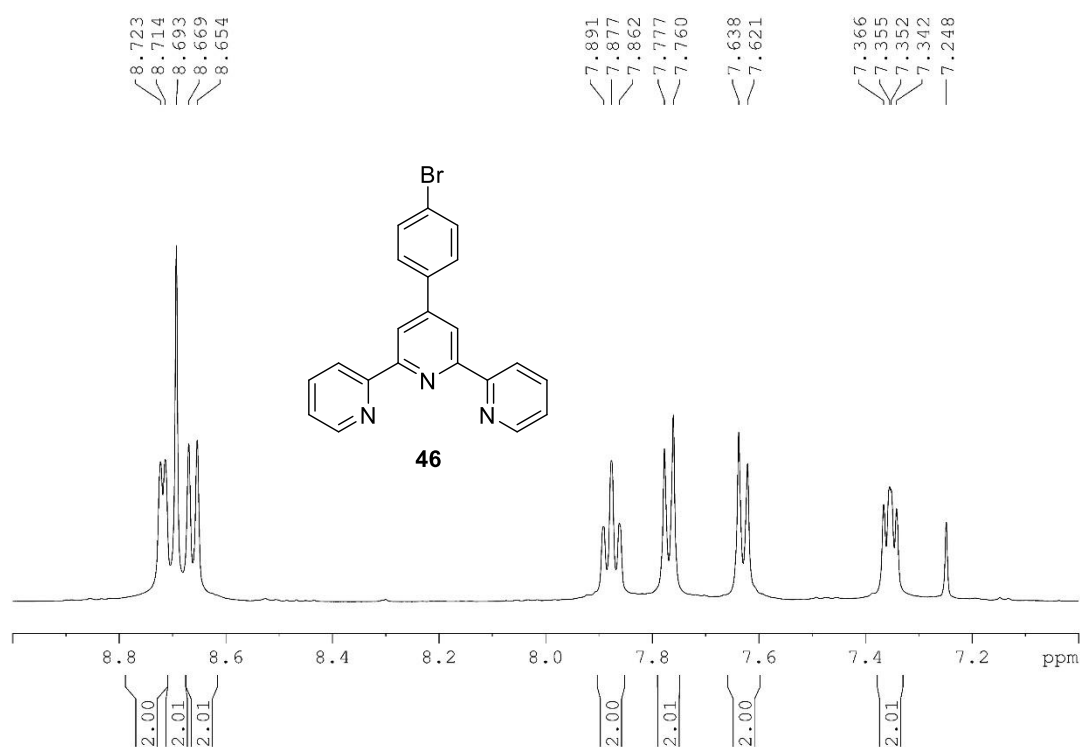
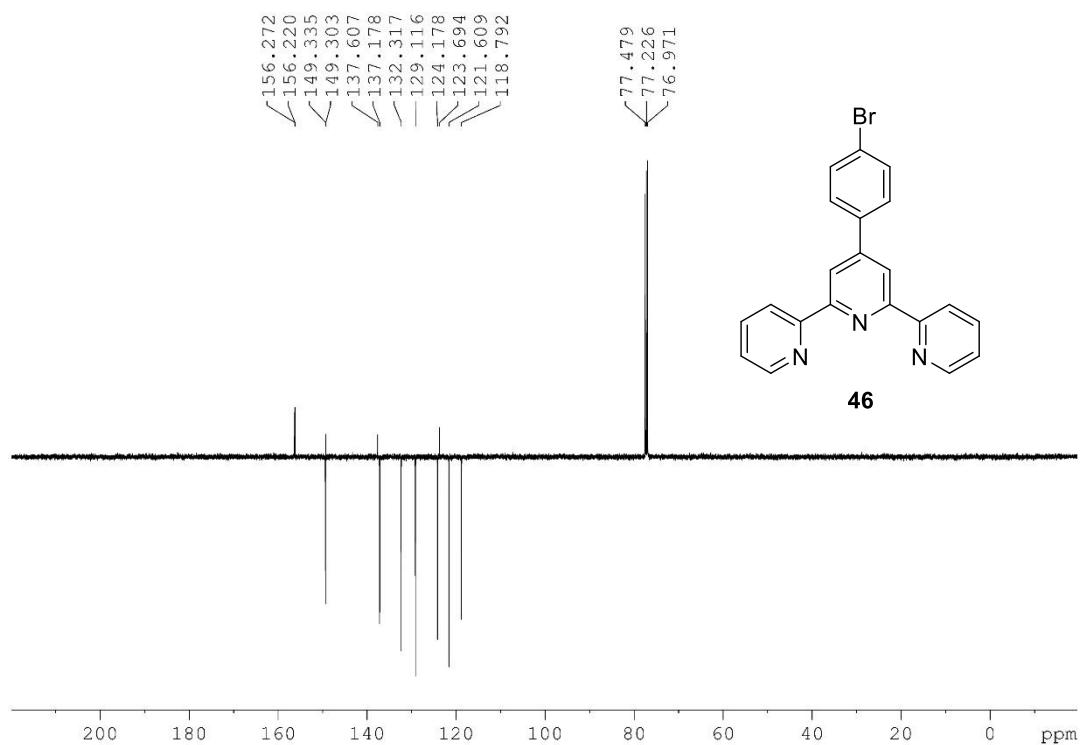
Příloha 5. ^1H NMR spektrum sloučeniny **53**.Příloha 6. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru **55**, vrchní spektrum změřené **55**, dolní spektrum simulované pro C₂₁H₁₄FN₃.

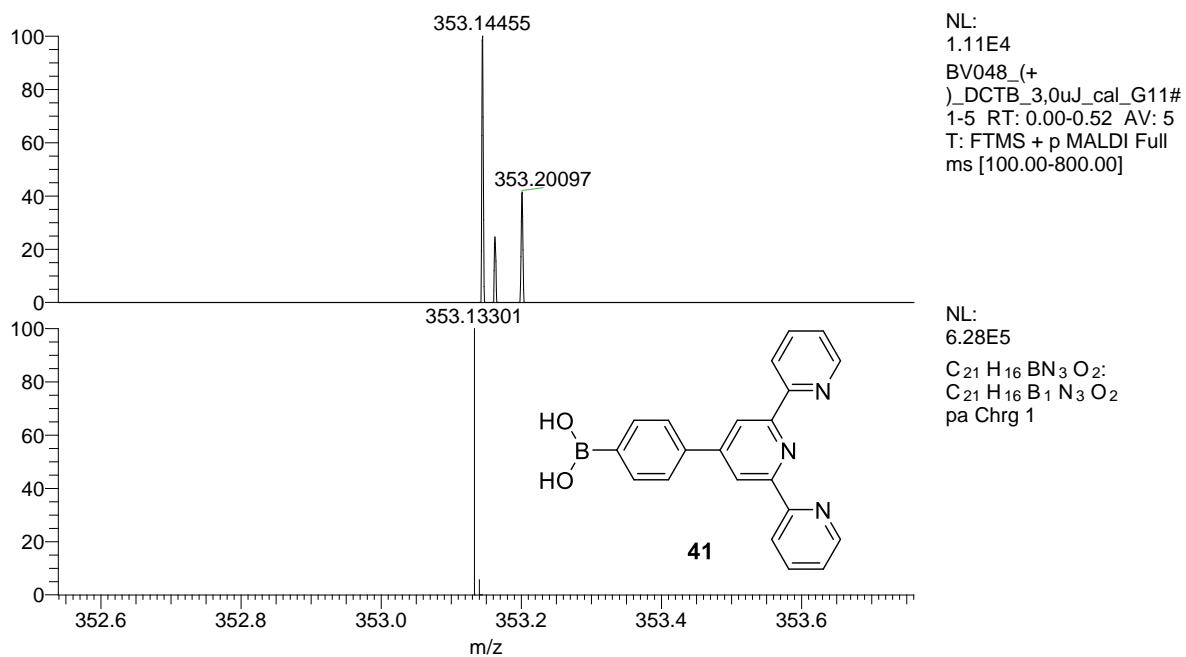


Příloha 7. ¹H NMR spektrum sloučeniny **55**.

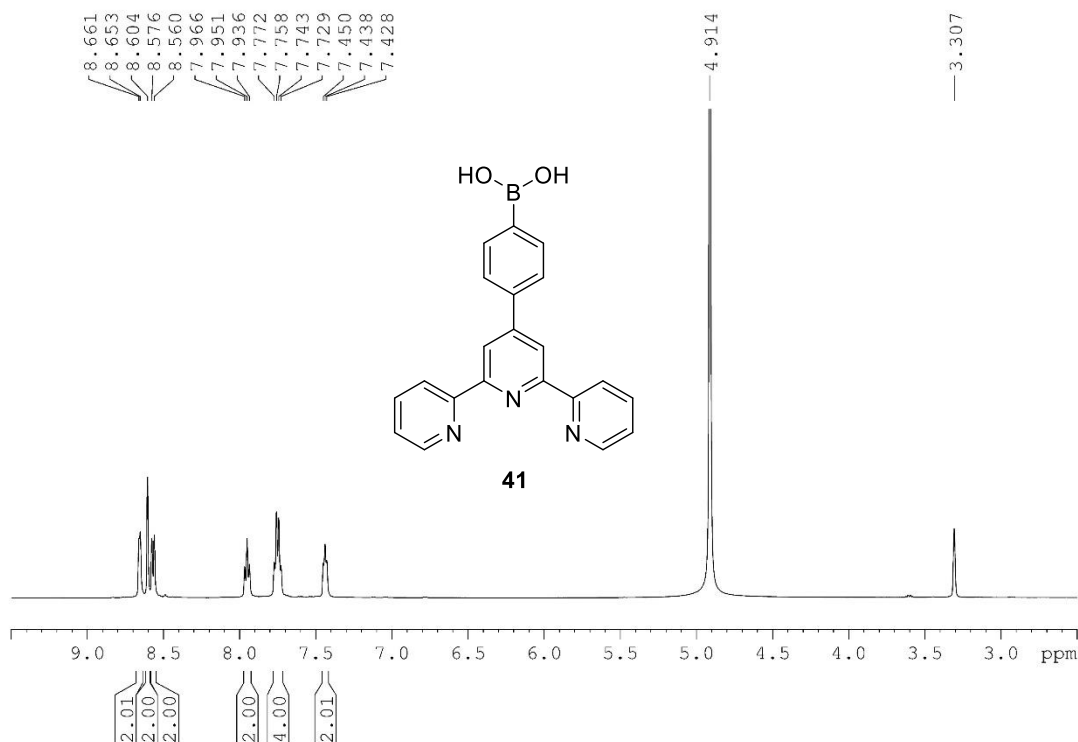


Příloha 8. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru **46**, vrchní spektrum změřené **46**, dolní spektrum simulované pro C₂₁H₁₅BrN₃.

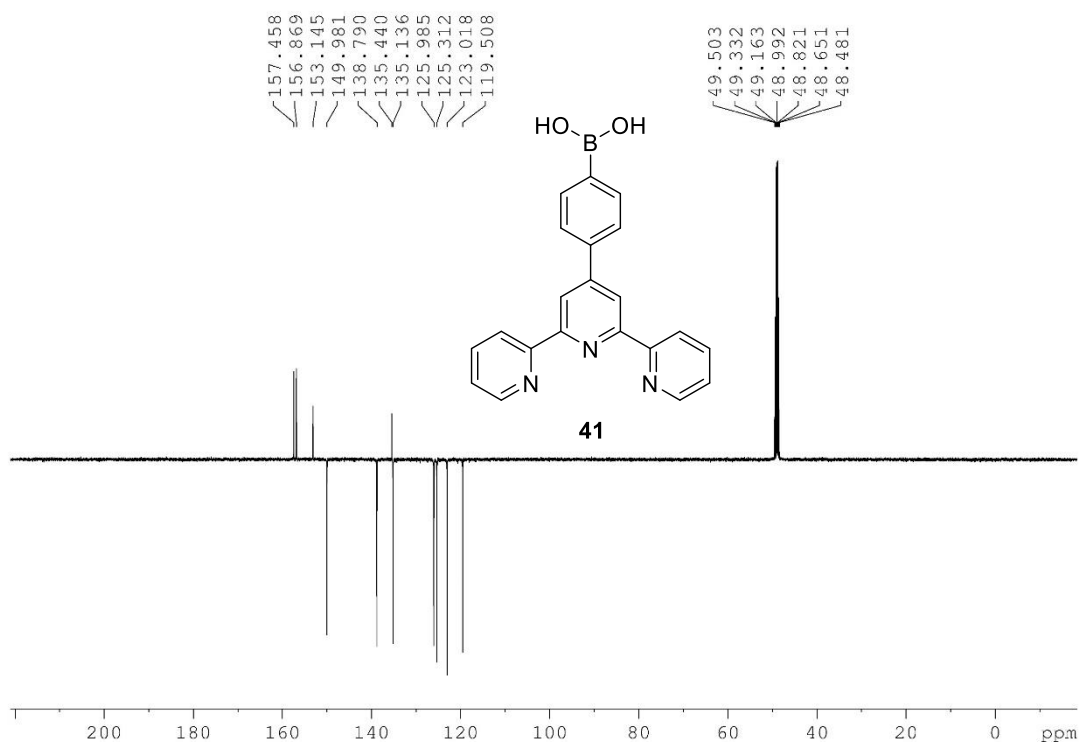
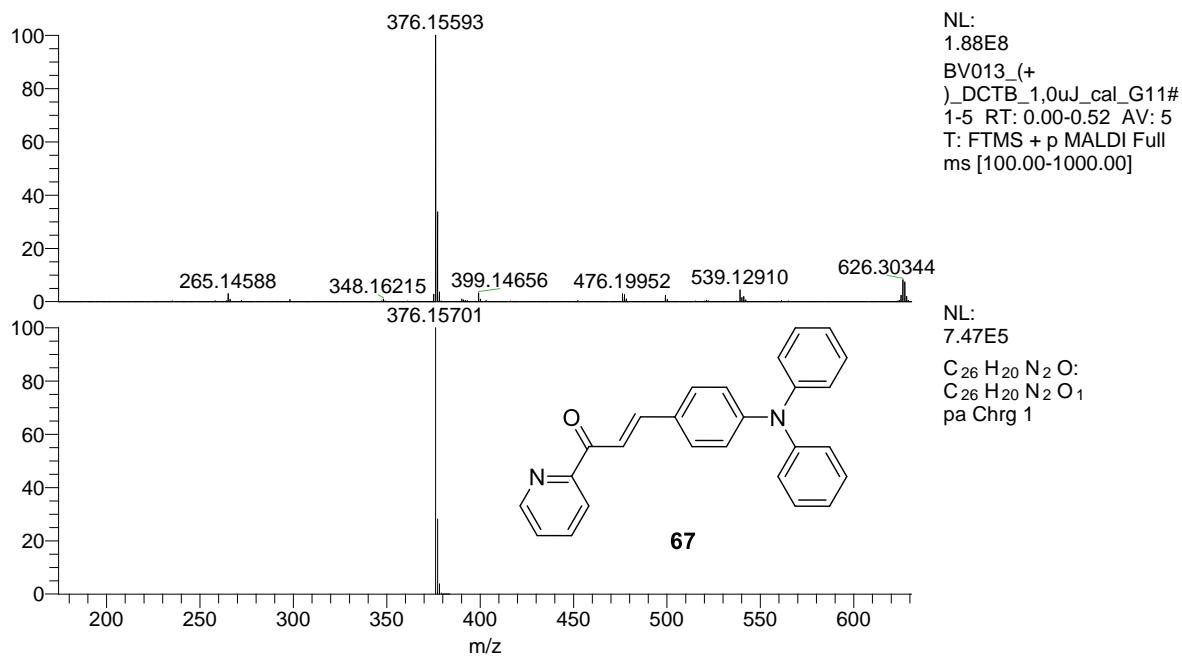
Příloha 9. ¹H NMR spektrum sloučeniny 46.Příloha 10. ¹³C APT NMR spektrum sloučeniny 46.

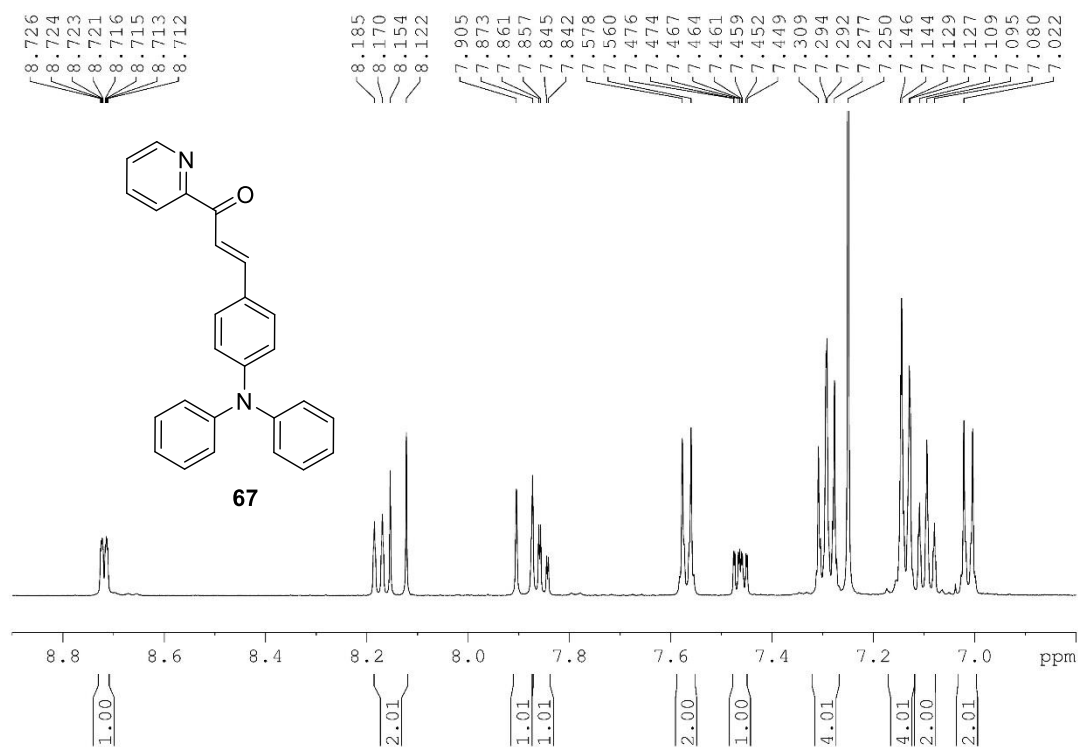
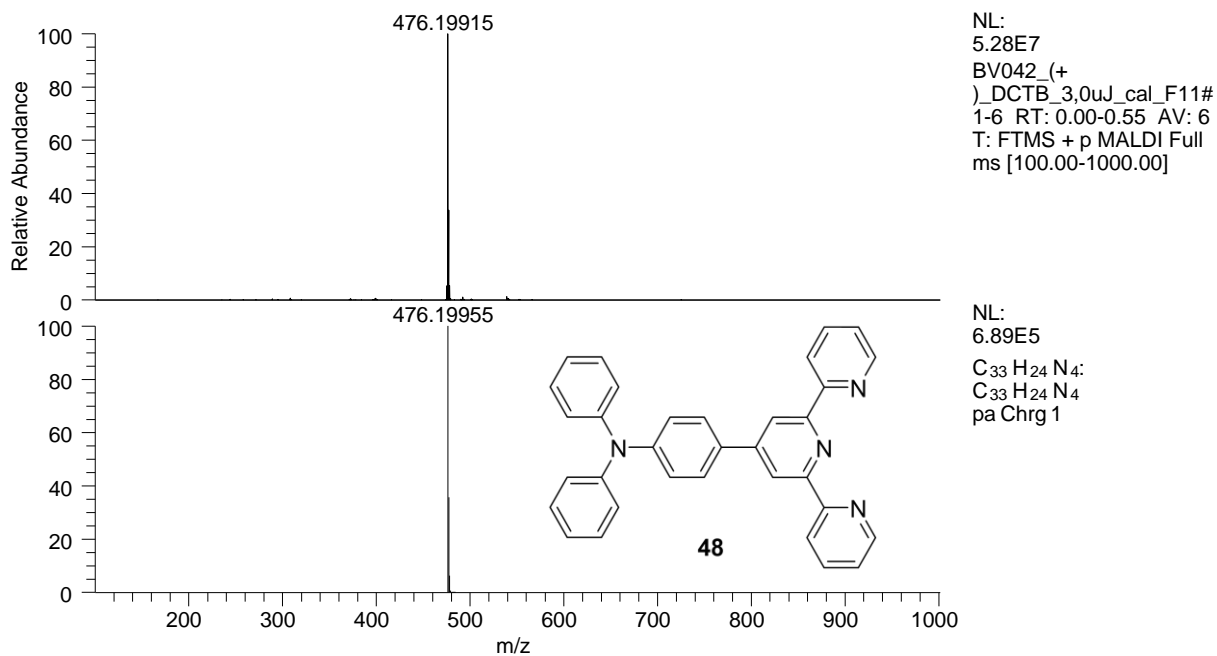


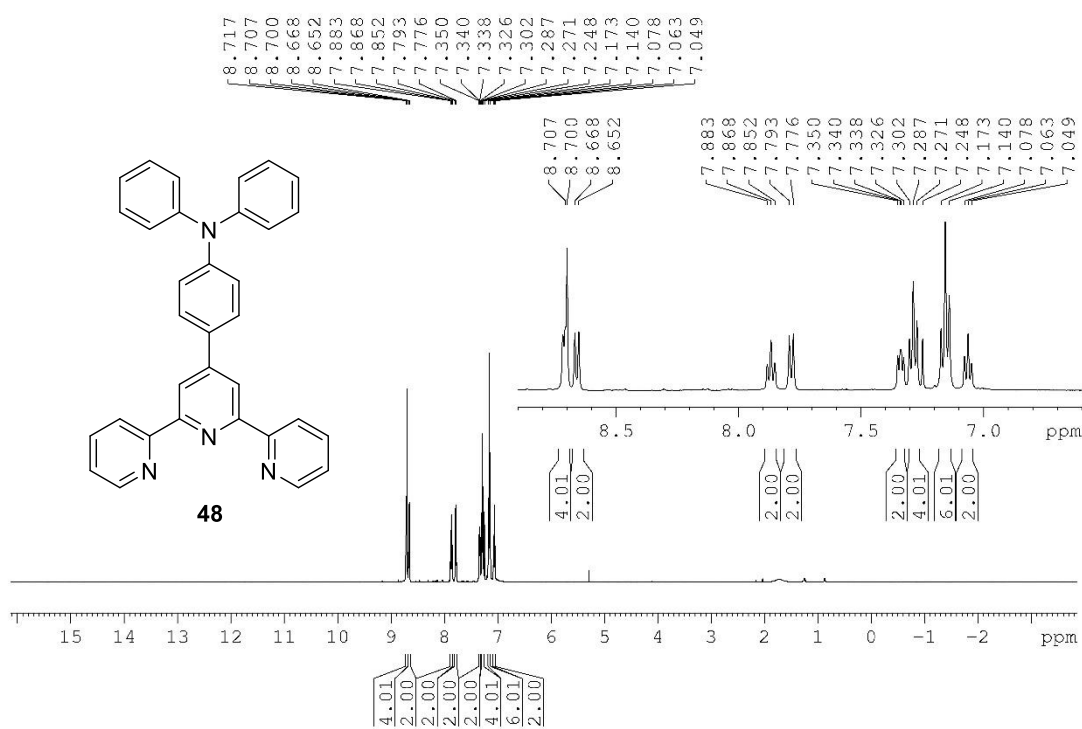
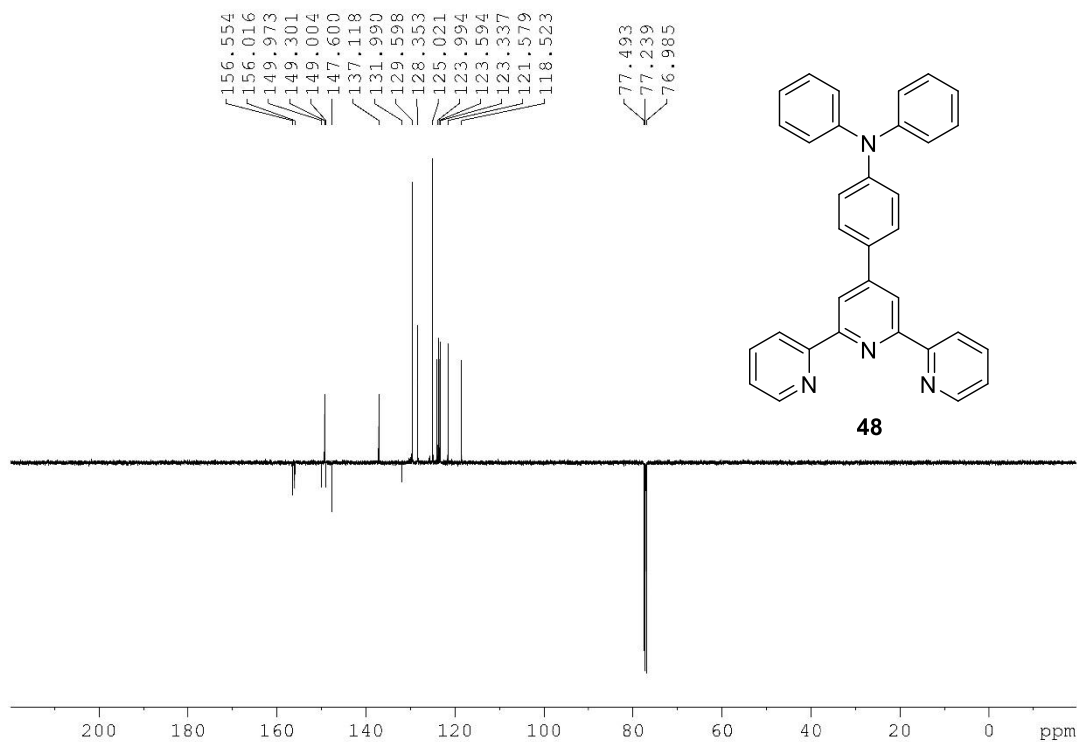
Příloha 11. HR-MALDI-MS spektrum prekurzoru **41**, vrchní spektrum změřené **41**, dolní spektrum simulované pro C₂₁H₁₆BN₃O₂.

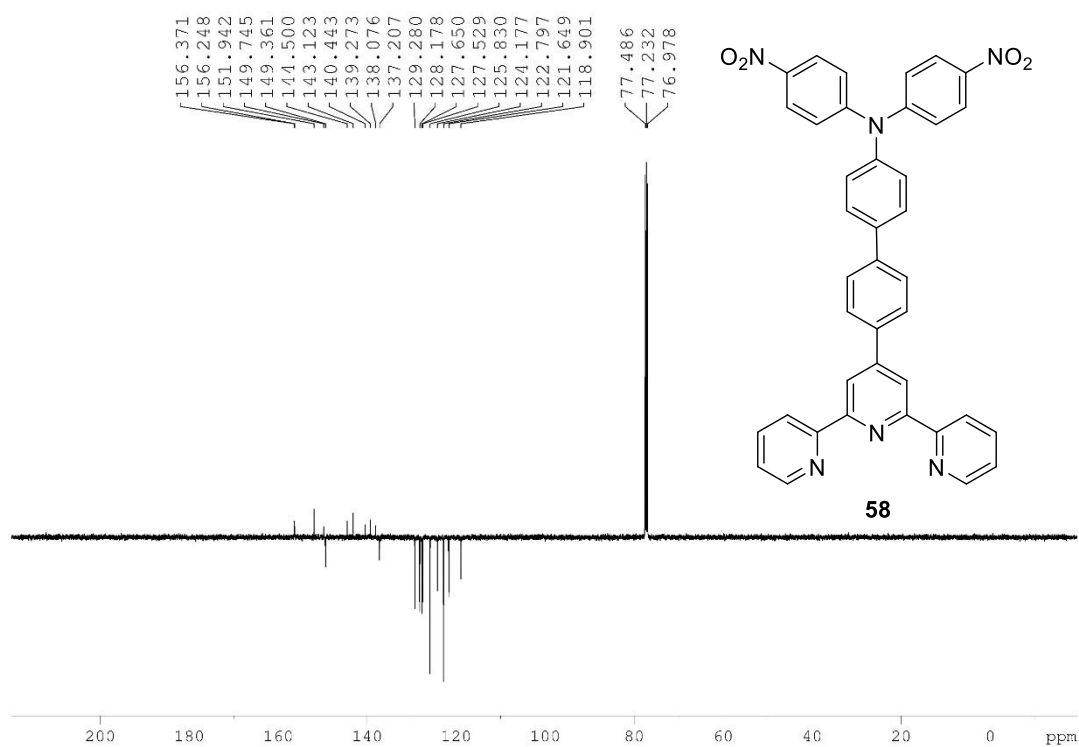


Příloha 12. ¹H NMR spektrum sloučeniny **41**.

Příloha 13. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny **41**.Příloha 14. HR-MALDI-MS spektrum látky **67**, vrchní spektrum změřené **67**, dolní spektrum simulované pro $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$.

Příloha 15. ¹H NMR spektrum finální sloučeniny **67**.Příloha 16. HR-MALDI-MS spektrum finální látky **48**, vrchní spektrum změřené **48**, dolní spektrum simulované pro C₃₃H₂₄N₄.

Příloha 17. ¹H NMR spektrum finální sloučeniny **48**.Příloha 18. ¹³C APT NMR spektrum finální sloučeniny **48**.



Příloha 21. ^{13}C APT NMR spektrum finální sloučeniny **58**.