

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Mariia Zlobina

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Chromofory s pyridinovými elektronakceptorními jednotkami: syntéza a
biologický význam
Bakalářská práce

University of Pardubice
Faculty of chemical technologies

Chromophores containing pyridine electron acceptor units: synthesis and
biological significance

Bachelor thesis

2024

Mariia Zlobina

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Mariia Zlobina**
Osobní číslo: **C21339**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Chromofory s pyridinovými elektronakceptorními jednotkami: syntéza a biologický význam**
Téma práce anglicky: **Chromophores Containing Pyridine Electron Acceptor Units: Synthesis and Biological Significance**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši syntéz a využití push-pull chromoforů s periferními pyridinovými elektronakceptorními jednotkami.
2. Připravte jeden tetrapodální chromofor obsahující periferní pyridinové jednotky.

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

Prohlášení

Práci s názvem „Chromofory s pyridinovými elektronakceptorními jednotkami: syntéza a biologický význam“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 24.6.2024

Mariia Zlobina v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych využila této příležitosti k vyjádření mého upřímného uznání a vděku vedoucímu mé bakalářské práce, panu Ing. Jiřímu Tydlitátovi, Ph.D., za jeho odborné vedení a cenné rady během celého procesu zpracování této práce. Dále bych ráda vyjádřila vděk kolektivu 5. patra za jejich podporu a přátelské prostředí. Velké poděkování patří také mému příteli, členům rodiny a přátelům, kteří mi poskytovali nepřetržitou podporu během celého procesu psaní této bakalářské práce.

ANOTACE

Byla provedena literární rešerše organických push-pull chromoforů zaměřená na jejich strukturní, optické a elektronické vlastnosti a na syntetické metody vhodné pro jejich přípravu. Teoretická část práce poskytuje úvod do základních vlastností těchto molekul, vysvětluje jejich význam v optoelektronických zařízeních a rozebírá jejich potenciální aplikace v biologii a medicíně, zejména v technikách jako je fluorescenční mikroskopie a fotodynamická terapie. Další kapitoly se věnují detailní analýze strukturálních aspektů push-pull chromoforů, přičemž se zaměřují na možné přípravy různých typů konjugovaných systémů a jejich vliv na optické vlastnosti. Práce také zahrnuje diskusi o syntetických postupech, které vedou k tvorbě těchto chromoforů, a poskytuje přehled o syntéze a charakterizaci konkrétního tetrapodálního chromoforu s periferními pyridinovými akceptorními jednotkami.

KLÍČOVÁ SLOVA

Push-pull chromofory, donor, akceptor, π -systém, intramolekulární přenos náboje, Suzukiho-Miyaurův cross-coupling

TITLE

Chromophores containing pyridine electron acceptor units: synthesis and biological significance

ANNOTATION

A comprehensive literature review focused on organic push-pull chromophores, their structural characteristics, optical and electronic properties as well as synthetic methods for their preparation. The theoretical part of the thesis introduces the fundamental properties of these molecules, elucidates their significance in optoelectronic devices, and explores their potential applications in biology and medicine, particularly in fluorescence microscopy and photodynamic therapy. Subsequent chapters provide a detailed analysis of the structural aspects of push-pull chromophores, highlighting various types of conjugated systems and their influence on optical properties. The thesis also discusses synthetic strategies for the development of these chromophores and includes an overview of the synthesis and characterization of a specific tetrapodal chromophore with peripheral pyridine acceptor units.

KEYWORDS

Push-pull chromophores, donor, acceptor, π -system, intramolecular charge transfer, Suzuki-Miyaura cross-coupling

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ, SCHÉMAT A TABULEK	12
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	13
ÚVOD	14
1. TEORETICKÁ ČÁST	15
1.1 Struktura organických push-pull chromoforů	15
1.2 Vlastnosti a využití push-pull chromoforů v optoelektronice	16
1.3 Aplikace v biologii a medicíně	17
1.4 Ovlivnění vlastností push-pull chromoforů	18
1.5 Způsoby syntézy vhodných prekurzorů a push-pull chromoforů	19
1.5.1 Halogenace	20
1.5.2 Syntéza boronových kyselin a jejich esterů	20
1.5.3 Suzukiho–Miyaurův C-C cross-coupling	21
1.5.4 Sonogashirův C-C cross-coupling	21
1.5.5 Knoevenaglova kondenzace	22
1.5.6 Stilleho cross-coupling	22
1.5.7 Heckův cross-coupling	23
1.5.8 Ullmannova syntéza	23
1.5.9 Buchwaldova-Hartwigova aminace	24
1.5.10 Chan-Lamova reakce	24
1.5.11 Modifikace protonací	25
1.5.12 Modifikace N-methylací	26
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	27
2.1 Obecné metody	27
2.2 Obecný postup Suzukiho-Miyauraova cross-couplingu	28
2.3 Obecný postup Buchwaldovy-Hartwigovy reakce	28
2.4 Syntéza prekurzoru 38	28
2.5 Syntéza prekurzoru 39	28
2.5 Syntéza prekurzoru 40	29
2.6 Syntéza prekurzoru 41	29

2.7	Syntéza prekurzoru 42.....	30
2.8	Syntéza prekurzoru 43.....	30
2.9	Syntéza chromoforu 44	31
3.	VÝSLEDKY A DISKUZE	32
3.1	Syntéza cílového chromoforu	32
3.2	Strukturní analýza	37
3.2.1	HR-MALDI-MS	37
3.2.2	NMR spektroskopie	38
3.2.3	UV/Vis spektroskopie.....	40
4.	ZÁVĚR	43
5.	POUŽITÁ LITERATURA	44
6.	PŘÍLOHY	46

SEZNAM OBRÁZKŮ, SCHÉMAT A TABULEK

Obrázky

Obrázek 1. Obecná struktura cílového chromoforu.	14
Obrázek 2. Příklady chromoforů lineárního 1 ^[4] , kvadrupolárního 2 ^[5] , tripodálního 3 ^[3] uspořádání.	16
Obrázek 3. Příklad push-pull chromoforů X tvaru.	16
Obrázek 4. Struktura dříve popsanych molekul 45 , 46	32
Obrázek 5. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 44	38
Obrázek 6. ¹ H NMR spektrum látky 44	39
Obrázek 7. ¹³ C spektrum cílové sloučeniny 44	40
Obrázek 8. Absorpční a) a emisní b) spektra sloučeniny 44 v DCM a THF(c = 1 × 10 ⁻⁵ mol/dm ³)	41
Obrázek 9. Struktury dříve připravených chromoforů.	41
Obrázek 10. Chromofor 44 při λ = 365 nm (vlevo) a při λ = 254 nm (vpravo).	42

Schémata

Schéma 1. Rezonanční struktura lineárních push-pull chromoforů.	15
Schéma 2. Syntéza látky 9 bromací.	20
Schéma 3. Syntéza 4-pyridylboronové kyseliny 12	21
Schéma 4. Syntéza chromoforu 15	21
Schéma 5. Syntéza chromoforu 18	22
Schéma 6. Syntéza chromoforu 21	22
Schéma 7. Syntéza sloučeniny 24	23
Schéma 8. Syntéza chromoforu 27	23
Schéma 9. Ullmannova syntéza trifenylaminu 30	24
Schéma 10. Buchwaldova-Hartwigova syntéza trifenylaminu 30	24
Schéma 11. Syntéza prekurzoru 34	25
Schéma 12. Modifikace chromoforu 35 protonací.	25
Schéma 13. Syntéza látky 6	26
Schéma 14. Případné možnosti syntézy cílové sloučeniny.	33
Schéma 15. Syntéza prekurzoru 38	34
Schéma 16. Syntéza prekurzoru 40	34
Schéma 17. Syntéza prekurzoru 42	35
Schéma 18. Neúspěšná syntéza prekurzoru.	35
Schéma 19. Syntéza prekurzoru 41	36
Schéma 20. Syntéza prekurzoru 43	36
Schéma 21. Syntéza cílové sloučeniny 44	37

Tabulky

Tabulka 1. Fotofyzikální vlastnosti chromoforů 44 , 45 a 46	41
--	----

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

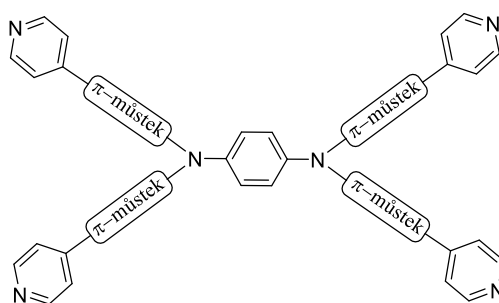
D	Donor
A	Akceptor
ICT	Intramolecular Charge-Transfer (vnitřní přenos náboje)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (nejvyšší obsazený orbital)
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (nejnižší neobsazený orbital)
CT	Charge-Transfer (přenos náboje)
NLO	Nonlinear Optics (nelineární optika)
OPL	Optical Power Limiting (omezování optického výkonu)
OFET	Organic Field-Effect Transistor (tranzistor řízený elektrickým polem)
OLED	Organic Light-Emitting Diode (organická světlo-emitující dioda)
OPVC	Organic Photovoltaic Cell (organický fotovoltaický článek)
DSSC	Dye-Sensitized Solar Cell (solární článek vylepšený barvivem)
BHJ	Bulk-Heterojunction
LSC	Luminescent Solar Concentrator (solární článek vylepšený emisivním barvivem)
2PA	Two-Photon Absorption (dvoufotonová absorpce)
PDT	Photodynamic Therapy (fotodynamická terapie)
MRC-5	Medical Research Council cell strain 5 (označení pro buněčnou kulturu plicních buněk)
PS	Fotosenzitizátor
ISC	Intersystem Crossing (vnitřní přechod)
EET	Excitation Energy Transfer (přenos energie excitací)
NBS	<i>N</i> -Bromsukcinimid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
RuPhos	2-Dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl

ÚVOD

V posledních desetiletích se organické push-pull chromofory staly předmětem intenzivního výzkumu díky svým vynikajícím optickým a elektronickým vlastnostem, které nalézají uplatnění v řadě pokročilých technologických aplikací. Tyto molekuly, charakterizované přítomností elektron donorních a akceptorních skupin vázaných na konjugovaný systém π -vazeb, vykazují výraznou intramolekulární nábojovou přenosovou aktivitu. Ta je klíčová pro jejich jedinečné optoelektronické vlastnosti. Cílem této bakalářské práce bude prozkoumat strukturu, vlastnosti a možné syntetické cesty k získání organických push-pull chromoforů. Důraz bude kladen i na jejich aplikace v optoelektronice, biologii a medicíně.

V teoretické části práce je nejprve představena základní charakteristika push-pull chromoforů, včetně jejich optických a elektronických vlastností, které jsou zásadní pro jejich využití v optoelektronických zařízeních. Dále je pozornost věnována aplikacím těchto materiálů v biologii a medicíně, kde mají potenciál v oblastech jako je zobrazování pomocí fluorescenční mikroskopie a fotodynamická terapie, což jsou metody využívající světlo pro vizualizaci, diagnostiku nebo léčbu různých onemocnění.

Další část práce se zabývá strukturou organických push-pull chromoforů. Diskutovány jsou různé typy konjugovaných systémů s ohledem na rozvětvení chromoforů, a jeho vliv na optické vlastnosti chromoforů. Dále také možné způsoby syntézy prekurzorů i cílových push-pull chromoforů a v neposlední řadě je zahrnuta i syntéza a charakterizace tetrapodálního chromoforu s periferními pyridinovými jednotkami (*Obrázek 1*).



Obrázek 1. Obecná struktura cílového chromoforu.

Cílem této bakalářské práce je nejenom podat základní přehled o stávajících poznatcích v oblasti organických push-pull chromoforů, ale také přispět k lepšímu porozumění jejich vlastností a možností využití. S tímto záměrem je práce strukturována tak, aby postupně vedla od teoretických základů přes aplikace až k praktickým příkladům syntézy a charakterizace těchto zajímavých molekul.

1. TEORETICKÁ ČÁST

Organické push-pull sloučeniny představují podtřídu konjugovaných π -systémů, které ve své struktuře obsahují zároveň donor (D) i akceptor (A) elektronů. Uspořádání D- π -A umožňuje přímou interakci donoru a akceptoru prostřednictvím π -systému, tzv. intramolekulární přenos náboje (ICT), a generuje nový molekulový orbital. Excitace elektronů v novém orbitalu lze dosáhnout např. viditelným světlem. To, mimo jiné, dává push-pull sloučeninám jejich barvu. Kromě výrazných optických vlastností ICT silně polarizuje celý π -systém a D- π -A molekuly mají při vhodném uspořádání dipolární charakter. ICT lze graficky vyjádřit pomocí mezní rezonanční struktury (*Schéma 1*).^[1]

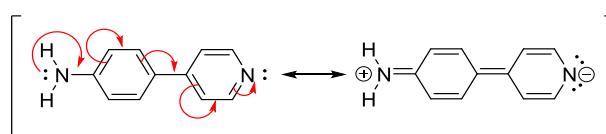


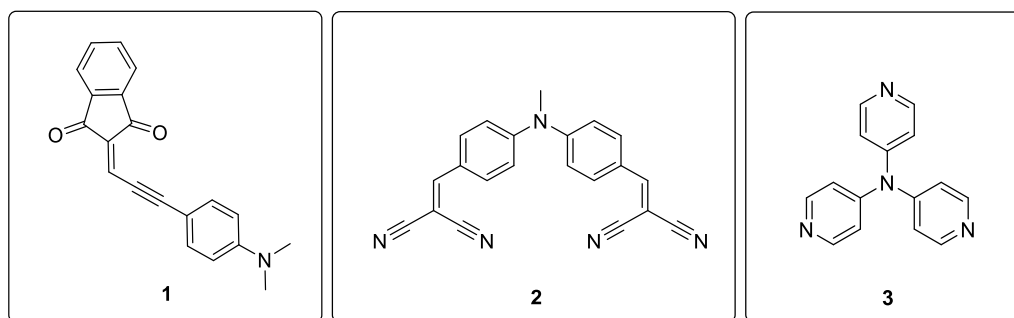
Schéma 1. Rezonanční struktura lineárních push-pull chromoforů.

V porovnání s anorganickými materiály lze pozorovat dominantní výhodu organických push-pull systémů v jejich snadné a relativně levné syntéze, dobře definované struktuře a širokým možným ovlivněním jejich (opto)elektronických vlastností. Ovlivnění základních vlastností, jako je pozice absorpčního maxima, rozdíl HOMO-LUMO energií a dipólový moment, stejně jako rozpustnost a tepelná stabilita, lze dosáhnout pomocí variací konkrétních částí D- π -A systému (π -můstek, donor, akceptor, uspořádání, planarita atd.).^[2]

1.1 Struktura organických push-pull chromoforů

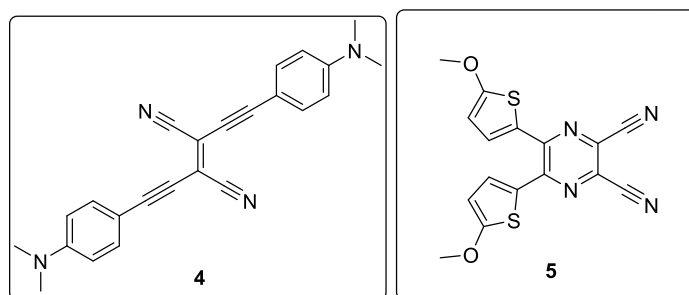
Typické donory elektronů D jsou reprezentovány substituenty s +M efektem, jako je OH, OR, NH₂ a NR₂, heterocyklické skupiny, jako je thiofen, stejně jako některé metaloceny. Zatímco mezi nejpoužívanějšími akceptory elektronů A patří substituenty s -M efektem, jako jsou NO₂, CN, CHO a heterocyklické sloučeniny, jako jsou (di)aziny.^[1] Plnit funkci π -můstku může systém z kombinace násobných vazeb nebo aromatických a heteroaromatických fragmentů. Nejjednodušší forma centrálního π -systému je reprezentována dvojnou vazbou.^[1,3]

Push-pull chromofory mohou mít různá uspořádání. Mezi nejběžnějšími můžeme jmenovat lineární **1** (D- π -A), kvadrupolární **2** (např. D- π -A- π -D; A- π -D- π -A) a oktupolární/tripodální **3** (např. (D- π)₃-A nebo (A- π)₃-D)) systémy (*Obrázek 2*). Často se také tvary push-pull chromoforů nechávají inspirovat abecedou a obecný tvar molekuly je označen písmenem abecedy např. V, Y, H či X.^[3]



Obrázek 2. Příklady chromoforů lineárního **1**^[4], kvadrupolárního **2**^[5], tripodálního **3**^[3] uspořádání.

Push-pull chromofory ve tvaru písmene X, patří také k tradičním organickým D- π -A systémům. Chromofory se skládají ze čtyř větví propojených centrálním π -systémem. Tyto molekuly umožňují rozmanitá uspořádání, ať už s A a D skupinami na periférii a centrálním π -systémem **4** ale často i akceptorem **5** či donorem (Obrázek 3).^[3]



Obrázek 3. Příklad push-pull chromoforů X tvaru.

1.2 Vlastnosti a využití push-pull chromoforů v optoelektronice

V rámci push-pull chromoforu je donor elektronově bohatou částí, zatímco akceptor je elektron deficitní s volnými orbitaly, schopnými přijmout elektrony z orbitalů donoru. V donor-akceptorových konjugovaných systémech (push-pull chromofory) dochází k přiblížení energií orbitalů, což usnadňuje přenos náboje. Po přenosu náboje vzniká excitovaný stav, ten je známý i jako komplex přenosu náboje (CT komplex). Jednou z odnoží optiky je i tzv. nelineární optika. Klíčovým prvkem charakteristik molekul s NLO je ICT, který je definován uspořádáním a silou donorových a akceptorových jednotek spojených π -můstkem. Proces ICT zahrnuje přenos elektronů od donoru k akceptoru, což vede ke změnám v molekulární elektronické struktuře a optických vlastnostech, čímž ovlivňuje NLO vlastnosti. Hyperpolarizovatelnost molekuly je pak spojena s delokalizací π -elektronů v D- π -A systémech. Uspořádání D- π -A usnadňuje delokalizaci elektronů po celé molekule, což umožňuje efektivní absorpci světla v širokém rozsahu vlnových délek. Nicméně vlastnosti těchto chromoforů jsou

úzce spojeny s uspořádáním struktury, π -vazeb a D a A skupin. Tyto ovlivňují nejen optické a elektronické vlastnosti, ale také nelineární optické NLO vlastnosti.^[6]

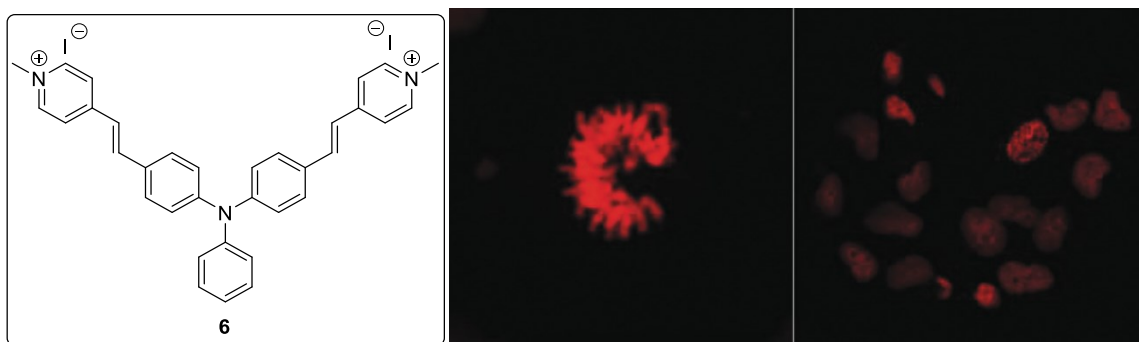
Chromofory s NLO vlastnostmi pak nacházejí uplatnění v optoelektronice například při trojrozměrném ukládání dat nebo omezování optického výkonu (optical power limiting OPL). Běžné push-pull chromofory pak mohou být nalezeny jako aktivní látky v různých oblastech organické elektroniky a optoelektroniky. Na základě pokroků v těchto oblastech a paralelně se široce zkoumanými anorganickými analogy patří mezi dobře etablované materiály v oblastech organických polem řízených tranzistorů (OFET), organických světlo emitujících diod (OLED). Sahrávají aktivní roli u různých typů fotovoltaických článků: OPVC, DSSC, BHJ, LSC či perovskitových solárních článků.^[1]

1.3 Aplikace v biologii a medicíně

V současné době existuje silná poptávka po účinných barvivech s dvoufotonovou absorpcí (2PA) pro širokou škálu aplikací, včetně mikroskopie, mikrofabrikace, trojrozměrného ukládání dat, omezování optického výkonu (optical power limiting OPL), fotodynamické terapie (PDT) a pro lokalizované uvolňování bioaktivních látek.^[7]

Organické push-pull molekuly, schopné 2PA nacházejí své uplatnění v různých odvětvích moderní instrumentální analýzy, včetně biomikroskopování a biomedicínského inženýrství. Zde tyto molekuly pomáhají v cíleném doručování léčiv, zlepšení kontrastu v mikroskopických metodách a jako biosenzory pro detekci biomolekul. Jsou taky účinné při provádění protinádorové terapie, léčbě kožních a rozličných infekčních onemocnění.

Optické zkoumání živých buněk je v molekulární biologii běžnou metodou, a tak se pravidelně používá mnoho fluorescenčních barviv jako molekulárních sond (*Obrázek 4*). Oproti jednofotonové mikroskopii nabízí dvoufotonová mnoho výhod při zobrazování buněk a tkání. Lze docílit vysokého rozlišení a umožňuje snímání s větší hloubkou pronikání do tkáně s menším fotodegradací. Tyto vlastnosti dělají dvoufotonovou excitaci mnohem efektivnější než jednofotonovou excitaci při zobrazování živých buněk, a dokonce ještě zajímavější pro intravitální (*in vivo*) mikroskopii. Zároveň se vyhýbá pozadí fluorescence tím, že pracuje ve viditelné červené a blízké infračervené oblasti. Díky tomu získává dvoufotonová mikroskopie stále větší popularitu. Organická barviva s vylepšeným průřezem 2PA jsou proto předmětem značného zájmu při vývoji efektivních sond pro biologické zobrazování.^[8,9]



Obrázek 4. Fixované buňky MRC-5 barvené pomocí **6** ($\lambda = 820$ nm).^[9]

Fotodynamická terapie je slibnou neinvazivní metodou pro léčbu rakovinných nádorů a nerakovinných onemocnění, jako jsou stářím podmíněná degenerace makuly, psoriáza, ateroskleróza a infekční onemocnění. PDT léčba zahrnuje podání fotosenzitizátoru (PS), který je aktivován ozářením viditelným světlem a v přítomnosti kyslíku vytváří cytotoxické látky. Při ozáření světlem dlouhé vlnové délky u fotosenzitizátoru dochází k vnitřnímu přechodu (intersystem crossing ISC) a rychle vytváří tripletové excitované stavy. Energie tripletového excitovaného stavu je poté přenesena na základní stav (triplet) molekulárního kyslíku, čímž vzniká excitovaný stav kyslíku (singletový kyslík). Ten je klíčovým cytotoxickým činidlem PDT.^[10,11]

1.4 Ovlivnění vlastností push-pull chromoforů

Optická nelinearita druhého a třetího řádu push-pull molekul jsou ovlivněny hlavně rozšířením ICT, a tak vedou k prepolarizaci π -systému. ICT a odpovídající rozdíl HOMO-LUMO, optické vlastnosti a odezva NLO mohou být v zásadě přizpůsobeny připojením donorů elektronů a akceptorů různé elektronické povahy, zajištěním účinné interakce D-A, složením a prostorovým uspořádáním π -linkeru a planarizací celé molekuly.^[1]

U některých typů derivátů je možné snadno ovlivnit i vlastnosti finálních látek. To je dobře známo u pyridinu a dalších šestičlenným aza-heteroaromátů. Jejich schopnost odtahovat elektrony může být zlepšena N-alkylací nebo protonací. Protonace podporuje zvýšený ICT i bathochromně posunutá fluorescenční spektra. V těchto protonovaných systémech, kdy dochází k přesunu emise z modré (emise neprotonovaného materiálu) do červené spektrální oblasti (emise protonovaného materiálu) byl přenos energie excitací (EET) identifikován jako základní mechanismus.^[12,13]

Methylace je jedním z druhů N-alkylací, která je široce využívána v syntéze, zejména ve farmakologii, protože může zvýšit lipofilicitu mnoha organických sloučenin přidáním alkylových skupin k primární aminové struktuře. Přidání N-methylované skupiny do struktury

může významně zlepšit permeabilitu přes membránu a rozpustnost ve vodných médiích. Do roku 2023 bylo hlášeno více než tisíc léčiv obsahujících buď N- nebo O-methylované skupiny v jejich molekulárních strukturách. Významné množství malých molekul používaných v léčivech tak obsahuje alespoň jednu methyl skupinu. V aza-heterocyklických sloučeninách, jako je pyridin, nahrazení elektronového páru dusíkatého atomu methylovou skupinou N-methylací znemožňuje tvorbu vodíkové vazby. Výsledné pyridiniové soli mohou být využity jako látky proti agregaci a nacházejí uplatnění při léčbě onemocnění spojených s abnormálním uspořádáním proteinů, jako je například Alzheimerova či Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba nebo cystická fibróza.^[14]

Vědeckým kolektivem ze Saudské Arábie byla navržena a charakterizována řada specifických iontových kapalin (ILs) založených na struktuře pyridiniumhydrazonu ve spojení s hexafluorofosforečnanem (PF_6^-), tetrafluoroborátem (BF_4^-) nebo trifluoroacetátem (CF_3COO^-). Tyto látky prokázaly svoji účinnost proti některým kmenům plísni rodu *Candida*. Antifungální potenciál syntetizovaných sloučenin byl zkoumán proti 40 kmenům tohoto rodu. Výsledky konfokální skenovací laserové mikroskopie (CLSM) ukázaly, že červeně zbarvené fluorescenční barvivo vstupuje do buněk, což potvrzuje poškození buněčné stěny a buněčné membrány. Mikroskopické výsledky naznačují, že cílem účinku těchto syntetizovaných sloučenin je membránově vázaný ergosterol. Objevilo se, že testované sloučeniny mohou interagovat s ergosterolem v buněčných membránách plísni, snižovat obsah membránového ergosterolu, a nakonec vést k narušení membrány.^[15]

1.5 Způsoby syntézy vhodných prekurzorů a push-pull chromoforů

Mezi nejpoužívanějšími metodami syntézy chromoforů s pyridinovými elektronakceptorními jednotkami a příslušných prekurzorů patří především halogenace, syntéza boronových kyselin a jejich esterů a následná tvorba C-C a C-N vazeb, tedy uhlík-uhlík a uhlík-dusík, pomocí cross-couplingových reakcí.

C-C cross-coupling je fundamentální reakcí v organické chemii, která umožňuje spojení uhlíků dvou molekul za vzniku nové vazby. Tato reakce je významná pro syntézu komplexních organických molekul s různými funkcemi a strukturami. Mezi nejfrekventovanějšími katalyzátory v této reakci patří především sloučeniny na bázi palladia, niklu, mědi nebo železa.

C-N cross-coupling hraje v kontextu syntézy organických push-pull chromoforů taktéž zásadní roli. C-N cross-coupling umožňuje vznik vazby za současného zavedení různých donorů na bázi aminů do konjugovaných systémů. To přispívá k modulaci elektronových

vlastností chromoforů a optimalizaci jejich optických a elektronických vlastností. Při tvorbě C-N vazeb se často využívají různé typy reakcí. Jednat se může o substituce nukleofilní aromatické, mědi katalyzované Ullmannovy kondenzace případně palladiem katalyzované reakce, jako je Buchwaldova-Hartwigova aminace.

1.5.1 Halogenace

Halogenace je prvním krokem pro řízené zavedení substituentů do organických molekul. Zvláště při C-C cross-couplingových reakcích se halogenace stává klíčovým nástrojem, protože zjednodušuje následné reakce a umožňuje přesné umístění substituentu na požadované místo aromatického jádra.

Bromace je jedním z typů halogenací, který se často používá při halogenacích prekurzorů. Jako bromační činidlo lze využít *N*-bromosukcinimid (NBS), jelikož poskytuje stabilní zdroj bromu, což usnadňuje kontrolu reakce a minimalizuje tvorbu vedlejších produktů. Hojně se využívá i reakcí s použitím elementárního bromu.

Bromace byla využívána například při syntéze prekurzoru **9** pro další přípravu fluorescenčních krystalických sítí.^[16] Reakce výchozího tetrafenylbenzen-1,4-diaminu **7** s *N*-bromosukcinimidem **8** byla provedená v prostředí DMF (Schéma 2). Výtěžek reakce byl 84 %.

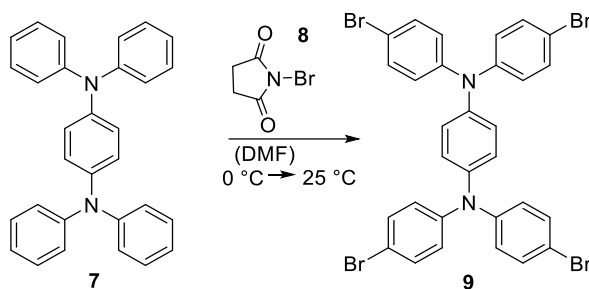


Schéma 2. Syntéza látky **9** bromací.

1.5.2 Syntéza boronových kyselin a jejich esterů

Organoboronové kyseliny a jejich estery jsou v posledních letech velice často používány jako stavební bloky a prekurzory v moderní organické syntéze. Jedním z nejzřetelnějších využití těchto sloučenin je v Suzukiho–Miyauraově cross-couplingové reakci, kde jsou použity k tvorbě nových C-C vazeb. Jejich aplikace v syntetické chemii je způsobena hlavně všestrannou reaktivitou, stabilitou a nízkou toxicitou.^[17]

Tento princip byl například využit B. Ghoshem a kolektivem při syntéze 4-pyridylboronové kyseliny **12** z 4-brompyridinu **10** a trisopropylborátu **11** (Schéma 3). Bylo dosaženo výtěžku 74 %.^[18]

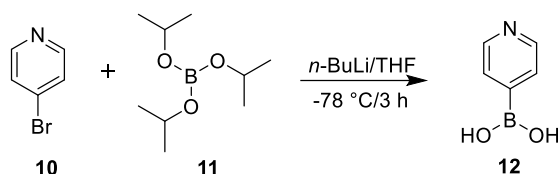


Schéma 3. Syntéza 4-pyridylboronové kyseliny 12.

1.5.3 Suzukiho–Miyaurův C-C cross-coupling

Suzukiho–Miyauraova cross-couplingová reakce^[19] je významným a široce využívaným nástrojem v organické syntéze při tvorbě C-C vazeb. Hlavními výhodami této reakce jsou mírné podmínky, vysoká výtěžnost a jednoduchá katalýza.

Jedná se o spárování organoboronových sloučenin (organoboran, organoboronová kyselina, estery organoboronové kyseliny a trifluoroborát draselný) s aryl-, alkenyl- a alkynylhalogenidy za katalýzy palladiem v bazickém prostředí.^[19,20]

Tento druh C-C cross-couplingu byl uplatněn i při syntéze chromoforu **15** z difenylaminojodbenzenu **13** a boronové kyseliny **14** v bazickém prostředí za katalýzy $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (Schéma 4). Byla získaná cílová látka ve výtěžku 94 %.^[21]

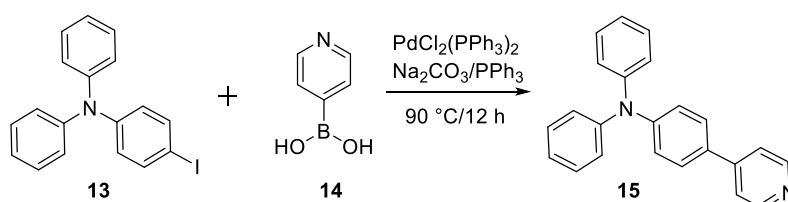


Schéma 4. Syntéza chromoforu 15.

1.5.4 Sonogashirův C-C cross-coupling

Palladiovým katalyzátorem řízená Sonogashirova–Hagiharova cross-couplingová reakce terminálních alkynů s arylhalogenidy za přítomnosti měďných solí je vhodnou metodou syntézy nesymetrických alkynů a biologicky aktivních enynů. Standardní protokol reakce zahrnuje katalýzu palladiovými komplexy, obvykle pomocí $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, za přítomnosti jodidu měďného a terciárního aminu v různých rozpouštědlech.^[22]

Jako příklad použití Sonogashirovy reakce je uvedena syntéza chromoforu **18** z 4-ethynyl-*N,N*-difenylanilinu **16** a jodpyridinu **17** za katalýzy CuI a PdCl₂(PPh₃)₂ (Schéma 5). Bylo dosaženo výtěžku 90 %.^[21]

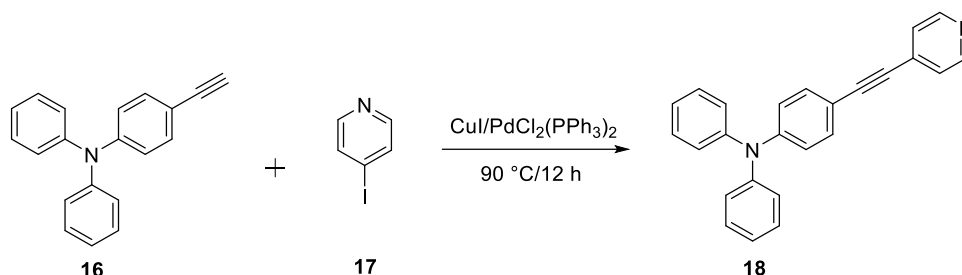


Schéma 5. Syntéza chromoforu **18**.

1.5.5 Knoevenaglova kondenzace

Knoevenaglova kondenzace je jedním z nezbytných kondenzačních procesů v syntetické organické chemii. Dochází zde ke vzniku α,β -nenasycených produktů prostřednictvím dvojně vazby uhlík–uhlík, které zahrnují nukleofilní adiční reakci mezi aktivními methyleny a karbonylovými sloučeninami následovanou dehydratační reakcí. Knoevenagelova kondenzační reakce byla úspěšně prováděna tradičně pomocí katalyzátorů jako jsou primární, sekundární, terciární aminy, amonné soli, iontové kapaliny, aminokyseliny, Lewisovy kyseliny jako ZnCl₂, TiCl₄, Al₂O₃ a LaCl₃, a organokovové katalyzátory v homogenních podmínkách.^[23]

Ukázkou použití tohoto druhu C-C cross-couplingu je syntéza chromoforu **21** z dimethylaminobenzaldehydu **19** a malononitrilu **20** katalyzovaná Al₂O₃ (Schéma 6). Výtěžek reakce byl 67 %.^[5]

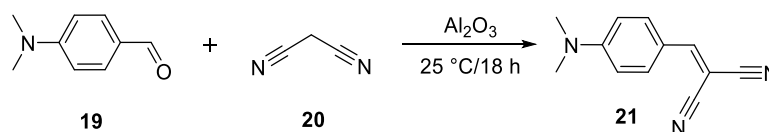


Schéma 6. Syntéza chromoforu **21**.

1.5.6 Stilleho cross-coupling

Palladiem katalyzovaná Stilleho reakce organohalogenidů s organostanany je další z řady cross-couplingových reakcí pro tvorbu C-C vazeb. Tato reakce je široce využívána zvláště při syntéze biaromatických sloučenin. (Hetero)aryl jodidy a bromidy jsou v této reakci hlavními využívanými prekurzory. Z praktického hlediska (cena, dostupnost) by bylo použití

aryl chloridů velmi žádoucí, nicméně jsou mnohem obtížněji aktivovatelné než aryl jodidy a bromidy.^[24]

Jedním z příkladů využití Stilleho C-C cross-couplingu je i syntéza sloučeniny **24** z dibromdimethylbenzenu **22** a tributylstannylpyridinu **23** (Schéma 7). Cílová látka byla získána ve výtěžku 69 %.^[25]

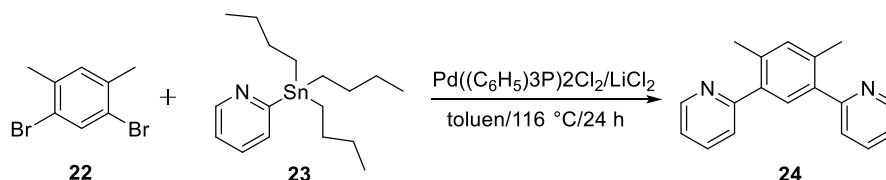


Schéma 7. Syntéza sloučeniny **24**.

1.5.7 Heckův cross-coupling

Heckova reakce je katalyzována Pd a ligandem jako co-katalyzátorem v bazickém prostředí. Povaha ligandu má vliv na stabilitu a účinnost Pd-katalyzátoru. Pokud se ligand nekoordinuje s Pd, proces se stává nákladným, udržuje toxický ligand a jeho deriváty, což komplikuje separaci produktů. S ohledem na tyto skutečnosti se vědci zabývají vývojem buď bezligandových metod nebo metod zahrnujících opětovně použitelný koordinovaný ligandový Pd-komplex.^[26]

Heckovou reakcí je například syntéza látky **27** z prekurzoru **25** a 4-brompyridiniumchloridu **26** za katalýzy palladiem (Schéma 8). Bylo dosaženo výtěžku 58 %.^[27]

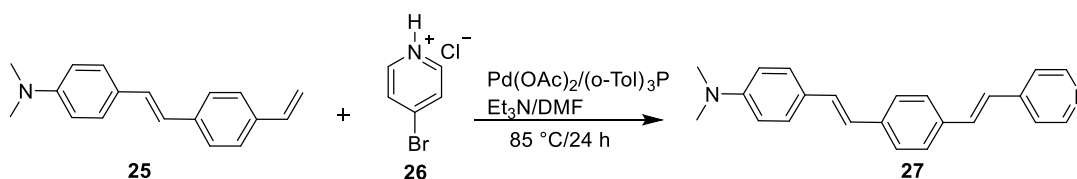


Schéma 8. Syntéza chromoforu **27**.

1.5.8 Ullmannova syntéza

Jedním z běžných C-N cross-couplingů je měď katalyzované spojování arylhalogenidů s aminy za přítomnosti vhodné báze a ligandu, tedy Ullmannův-Goldbergův mechanismus. Klasická Ullmannova-Goldbergova aminace byla prováděna za přítomnosti stoichiometrických množství mědi a při vysokých teplotách. Nicméně v nedávné době byl navržen modifikovaný mechanismus reakce, při kterém se měď používá jako katalyzátor v množství až 1 mol%. Tato

modifikace může být provedena pomocí kyslíkatých nebo dusíkatých ligandů, jako jsou diaminy, aminoalkoholy, diketony a dioly.^[28]

Ullmannovou syntézou je například reakce jodbenzenu **28** s anilinem **29** za katalýzy CuCr_2O_4 v bazickém prostředí (Schéma 9). Produktem reakce je trifenylamin **30** ve výtěžku 95 %.^[29]

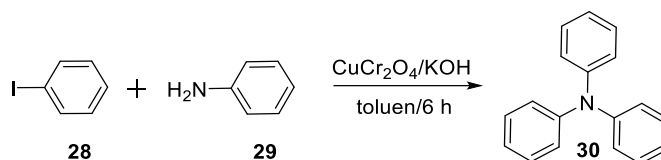


Schéma 9. Ullmannova syntéza trifenylaminu **30**.

1.5.9 Buchwaldova-Hartwigova aminace

Buchwaldova-Hartwigova reakce je název reakce aplikované v syntetické organické chemii pro tvorbu C-N vazeb prostřednictvím Pd-katalyzovaného cross-couplingu aminů a arylhalogenidů. Výhody této reakce jsou především způsobeny nedostatkem metod pro efektivní reduktivní aminaci, nukleofilní substituci atd. pro tvorbu aromatických uhlík-dusíkových vazeb. Většina známých reakcí pro tvorbu těchto vazeb trpěla vážnými omezeními, jako je tolerance k funkcionalitám a rozsah substrátů.^[30]

Jako příklad využití Buchwaldovy-Hartwigovy aminace může posloužit reakce mezi brombenzenem **31** a difenylaminem **32** katalyzovaná $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (Schéma 10). Produktem této reakce byl trifenylamin **30** ve výtěžku 99 %.^[31]

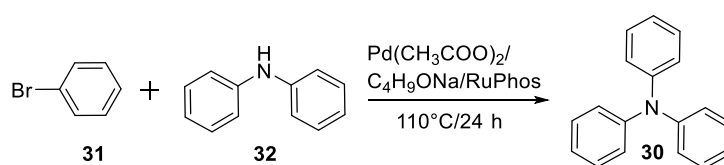


Schéma 10. Buchwaldova-Hartwigova syntéza trifenylaminu **30**.

1.5.10 Chan-Lamova reakce

V posledních letech se Chan-Lamova cross-couplingová reakce rychle rozvíjela v oblasti konstrukce C-N vazeb a byla široce využívána v mnoha syntetických aplikacích. Je to reakce mezi arylboronovými kyselinami a nukleofily obsahujícími různé heteroatomy za podpory solí mědi. V procesu této reakce mohou různé arylboronové kyseliny účinně reagovat s nukleofily nesoucími rozličné skupiny, jako jsou $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ a $-\text{PH}$, a vytvářet různé vazby uhlík-heteroatom.^[32]

Tato reakce byla využita například při syntéze sloučeniny **34** z anilinu **29** a boronové kyseliny **33**. Při reakci bylo využito souběžné fotoredoxní katalýzy za přítomnosti solí iridia a katalýzy $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Schéma 10). Výtěžek reakce byl 93 %.^[33]

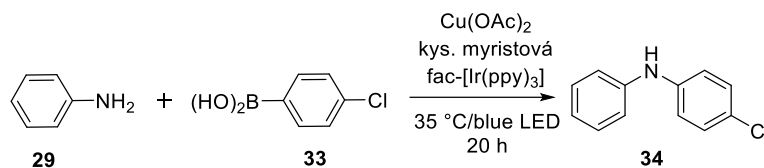


Schéma 11. Syntéza prekursoru **34**.

1.5.11 Modifikace protonací

V případě push-pull molekul nesoucích azaheterocykly je možné indukovat podstatné změny fotofyzikálních vlastností pomocí reverzibilní protonace. Tento jev se též nazývá halochromismus nebo acidochromismus. Obecný mechanismus pro halochromickou odpověď spočívá v redistribuci hustoty náboje v důsledku protonace, což podporuje změny v elektronové struktuře. V důsledku toho mohou být azaheterocyklické chromofory použity například jako pH senzory. Kontrolovaná protonace některých azaheterocyklických derivátů vyzařujících modré světlo vede k bílé foto- a elektroluminiscenci. Tohoto efektu může být například docíleno ideální kombinací výchozího a protonovaného derivátu s modrou a oranžovou emisí.^[34]

Protonace se většinou provádí pomocí titrace s různými kyselinami. Stejného principu bylo využito například při přípravě chromoforu **36** z derivátu **35** pomocí CH_3COOH (Schéma 11).^[12]

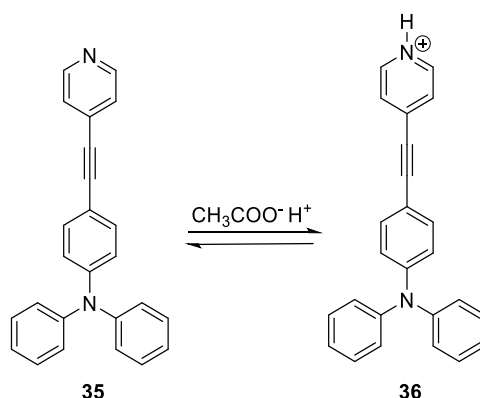


Schéma 12. Modifikace chromoforu **35** protonací.

1.5.12 Modifikace N-methylací

N-methylaci lze provést pomocí různých činidel a reakcí, například pomocí N-tosyl sulfonamidů, N-nitrobenzensulfonamidů, katalyticky nebo zásadami mediovanými nukleofilními substitucemi s jodmethanem ($\text{Ag}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{I}$, $\text{NaH}/\text{CH}_3\text{I}$), Mitsunobuovou reakcí, Eschweilerovou–Clarkovou reakcí nebo trimethyloxonium tetrafluoroborátem.^[14]

Při syntéze fluorescenčního barviva **6** (Obrázek 4) z derivátu **37** (Schéma 12) byla N-methylace použita za účelem zvýšení permeability látky přes buněčnou membránu. Jako methylační činidlo byl použit jodmethan. Produkt byl získán ve výtěžku 87 %.^[35]

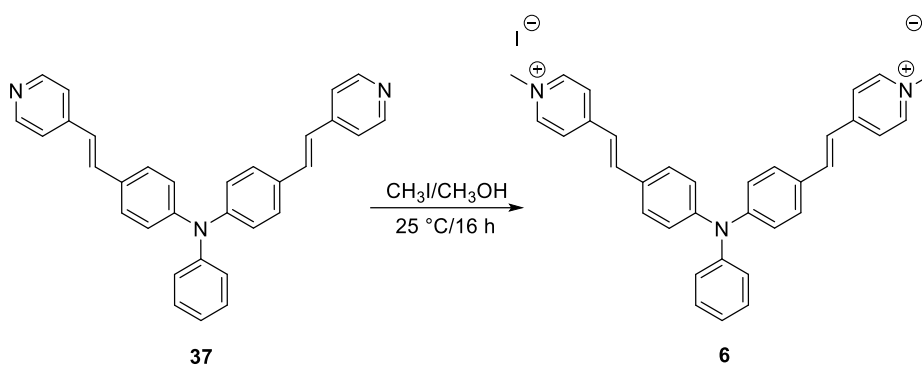


Schéma 13. Syntéza látky 6.

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 ppm a CD₂Cl₂ – 5,32 a 54,00 ppm pro ¹H- resp. ¹³C-NMR spektra). Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br s (široký singlet), d (dublet) a m (multiplet) a jsou přiřazovány zkratkami odpovídající Me (methyl), Vin (vinyl). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru *LTQ Orbitrap XL* (Thermo Fisher Scientific) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů, v normálním hmotnostním rozsahu s rozlišením 100 000 při *m/z* = 400. Jako matrice byla použita 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB). 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 nejdéleho absorpčního pásu.

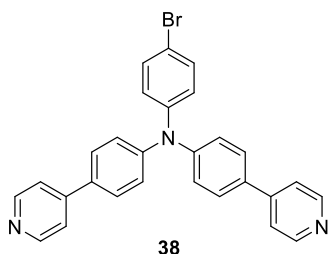
2.2 Obecný postup Suzukiho-Miyaurova cross-couplingu

V předem vysekurované Schlenkově baňce v atmosféře argonu byl ve směsi rozpouštědel 1,4-dioxan/voda (v poměru 4:1) rozpuštěn příslušný halogenderivát a boronová kyselina/ester boronové kyseliny. Následně byl do reakční směsi přidán Na_2CO_3 a Pd-katalyzátor. Směs byla probublána argonem a pak za stálého míchání zahřívána na $90\text{ }^\circ\text{C}$ 18 h. Po uplynutí reakční doby byla reakce zastavena a reakční směs ochlazena. Surová reakční směs byla vyextrahována do DCM. Získaný extrakt byl promyt nasyceným roztokem NaHCO_3 a solankou, následně byla organická fáze vysušena Na_2SO_4 . Zbytková rozpouštědla byla následně odpařena na rotační vakuové odparce.

2.3 Obecný postup Buchwaldovy-Hartwigovy reakce

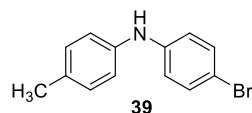
Do předem vysekurované Schlenkovy baňky v atmosféře argonu byl v prostředí toluenu předložen příslušný amin a arylhalogenid. Dále byl do reakční směsi přidán *tert*-butanolát sodný, za účelem zajištění bazického prostředí, Pd-katalyzátor a tri-*tert*-butylfosfin. Reakční směs byla za stálého míchání zahřívána na $100\text{ }^\circ\text{C}$ 18 h. Po ochlazení reakční směsi byla surová směs vyextrahována do ethyl-acetátu. Získaný extrakt byl promyt nasyceným roztokem NaHCO_3 a solankou, následně byla organická fáze vysušena Na_2SO_4 . Zbytková rozpouštědla byla odpařena na rotační vakuové odparce.

2.4 Syntéza prekurzoru 38



Prekurzor **38** byl syntetizován obecným postupem pro Suzukiho-Miyaurovou reakci z bis(4-jodfenyl)-4-bromfenyl-aminu (500 mg, 0,87 mmol), pyridin-4-boronové kyseliny (235 mg, 1,91 mmol), Na_2CO_3 (184 mg, 1,74 mmol) a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24,4 mg, 0,035 mmol). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií $R_f = 0,56$ (SiO_2 , EtOAc:MeOH = 5:1). Byl získán produkt ve výtěžku 39 % v podobě žluté pevné látky. B.t. = $159,3\text{--}161,6\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 7,04\text{--}7,06$ (m, 2H); $7,18\text{--}7,20$ (m, 4H); $7,41\text{--}7,43$ (m, 2H); $7,47\text{--}7,48$ (m, 4H); $7,56\text{--}7,57$ (m, 4H); $8,63\text{--}8,64$ (m, 4H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 116,92$; $121,24$; $124,39$; $126,76$; $128,23$; $132,72$; $132,85$; $146,13$; $147,66$; $148,06$; $150,32$ ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $[\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrN}_3]^+$: 477,08351; nalezeno 477,08332 ($[\text{M}]^+$).

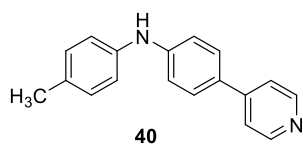
2.5 Syntéza prekurzoru 39



Prekurzor **39** byl syntetizován bromací z 4-methyldifenylaminu (1 g, 5,46 mmol) a NBS (971,7 mg, 5,46 mmol). Surový produkt byl čištěn

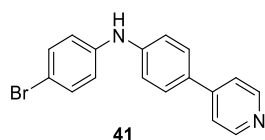
sloupcovou chromatografií $R_f = 0,46$ (SiO_2 , hexan:DCM = 3:1). Byl získán produkt ve výtěžku 73 % v podobě bílé krystalické látky. B.t. = 92,2-94,8 °C (lit. 95-96 °C). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 2,31$ (s, 3H, CH_{Me}); 5,59 (br s, 1H, NH); 6,85-6,87 (m, 2H); 6,97-6,98 (m, 2H); 7,09-7,10 (m, 2H); 7,30-7,31 (m, 2H) ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}]^+$: 261,01476; nalezeno 261,01456 ($[\text{M}]^+$).

2.5 Syntéza prekurzoru 40



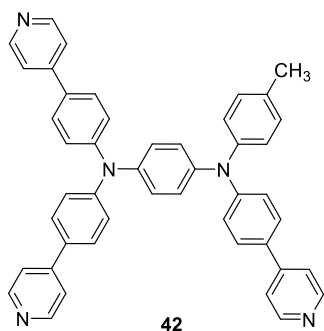
Prekurzor **40** byl připraven obecným postupem pro Suzukiho-Miyaurovou reakci z 4-methyl-4'-brom-difenylaminu (500 mg, 1,907 mmol), pyridin-4-boronové kyseliny (281,3 mg, 2,288 mmol), Na_2CO_3 (202,13 mg, 1,907 mmol) a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (26,7 mg, 0,038 mmol). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií $R_f = 0,6$ (SiO_2 , EtOAc:MeOH = 20:1). Byl získán produkt ve výtěžku 34 % v podobě žluté pevné látky. B.t. = 128,1-131,4 °C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 2,32$ (s, 3H, CH_{Me}); 5,85 (s, 1H, NH); 7,05-7,07 (m, 4H); 7,12-7,14 (m, 2H); 7,46-7,47 (m, 2H); 7,53-7,55 (m, 2H); 8,58-8,59 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 21,00$; 116,30; 120,30; 120,85; 128,16; 128,95; 130,21; 132,35; 139,21; 145,62; 148,16; 150,17 ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2]^+$: 260,13080; nalezeno 260,12996 ($[\text{M}]^+$).

2.6 Syntéza prekurzoru 41



Při syntéze prekurzoru **41** bylo využito obecného postupu pro Suzukiho-Miyaurův cross-coupling. Látka byla připravena z bis(4-bromfenyl)aminu (500 mg, 1,53 mmol) a pyridin-4-boronové kyseliny (225 mg, 1,83 mmol). Reakce byla prováděna v bazickém prostředí Na_2CO_3 (162 mg, 1,53 mmol) za katalýzy $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (21,5 mg, 0,0306 mmol). Surová směs byla vyextrahována do DCM a následně čištěna sloupcovou chromatografií $R_f = 0,67$ (SiO_2 , EtOAc:MeOH = 10:1). Byl získán produkt ve výtěžku 28 % v podobě světle-žluté pevné látky. B.t. = 96,4-98,8 °C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 5,88$ (s, 1H, NH); 7,00-7,02 (m, 2H); 7,10-7,13 (m, 2H); 7,38-7,40 (m, 2H); 7,47-7,48 (m, 2H); 7,56-7,58 (m, 2H); 8,60-8,61 (m, 2H) ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2]^+$: 324,02566; nalezeno 324,02598 ($[\text{M}]^+$).

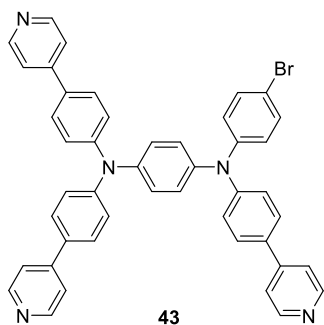
2.7 Syntéza prekurzoru 42



Prekurzor **42** byl připraven obecným postupem pro Buchwaldovu-Hartwigovu syntézu z prekurzorů **38** (89,8 mg, 0,345 mmol) a **40** (150 mg, 0,314 mmol), *t*-BuONa (70,5 mg, 0,628 mmol), (tri-*tert*-Bu)₃P (6,35 mg, 0,0314 mmol) a Pd(dba)₂ (9,03 mg, 0,0157 mmol). Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií $R_f = 0,5$ (SiO₂, EtOAc:MeOH = 5:1). Byl získán produkt ve výtěžku 9 % v podobě žlutooranžové pevné látky. B.t. = 163,1-164,9 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 2,35$ (s, 3H, CH_{Me}); 7,09-7,11 (m, 8H); 7,13-7,15 (m, 4H); 7,23-7,25 (m, 4H); 7,5-7,53 (m, 6H); 7,57-7,68 (m, 4H); 8,64 (br s, 6H) ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro [C₄₆H₃₅N₅]⁺: 657,28870; nalezeno 657,28957 ([M]⁺).

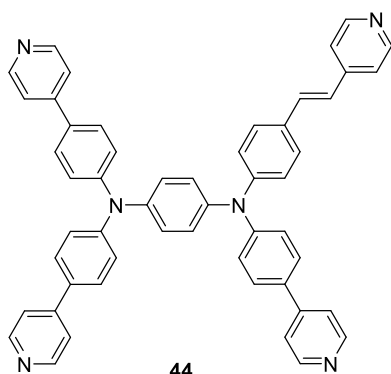
2.8 Syntéza prekurzoru 43



K přípravě prekurzoru **43** byl použit obecný postup Buchwaldovy-Hartwigovy reakce. Do reakční směsi byly přidány prekurzory **38** (80 mg, 0,246 mmol) a **41** (107 mg, 0,224 mmol), *t*-BuOK (57,4 mg, 0,448 mmol), (tri-*tert*-Bu)₃P (4,5 mg, 0,0224 mmol) a Pd(dba)₂ (6,44-mg, 0,0112 mmol). Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií $R_f = 0,7$ (SiO₂, EtOAc:MeOH = 5:1).

Byl získán produkt ve výtěžku 35 % v podobě žlutooranžové pevné látky. B.t. = 223-225 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 7,04$ -7,06 (m, 2H); 7,08-7,12 (m, 4H); 7,16-7,18 (m, 2H); 7,23-7,25 (m, 4H); 7,40-7,41 (m, 2H); 7,47-7,50 (m, 6H); 7,54-7,56 (m, 2H); 7,58-7,59 (m, 4H); 8,63 (s, 6H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 116,35$; 121,22; 121,32; 123,44; 124,08; 126,19; 126,25; 126,68; 128,15; 128,2; 131,87; 132,26; 132,77; 142,73; 143,14; 146,39; 147,85; 147,88; 148,39; 148,51; 150,21; 150,25; ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro [C₄₅H₃₂BrN₂]⁺: 721,18356; nalezeno 721,18346 ([M]⁺).

2.9 Syntéza chromoforu 44

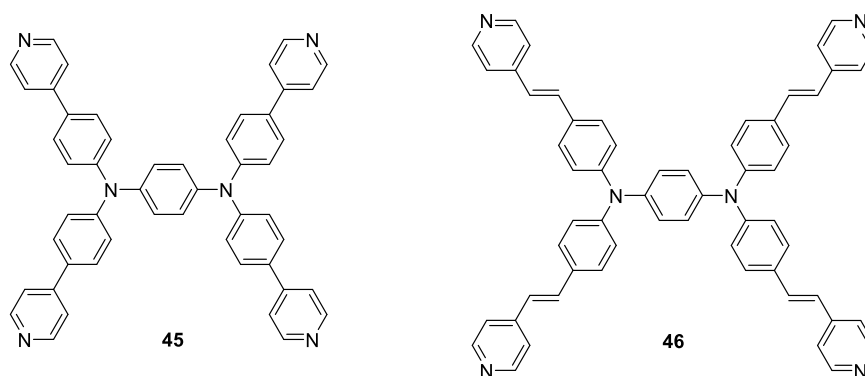


Chromofor **44** byl připraven obecnou metodou pro Suzukiho-Miyaurův cross-coupling z prekurzoru **43** (20 mg; 0,028 mmol) a prekurzoru **48** (9,71 mg; 0,042 mmol), Na_2CO_3 (3 mg, 0,028 mmol) za katalýzy $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,41 mg, 0,00055 mmol). Surová směs byla vyextrahována do DCM a následně čištěna sloupcovou chromatografií $R_f = 0,5$ (SiO_2 , EtOAc:MeOH = 2:1). Byl získán produkt ve výtěžku 30 % v podobě světle-žluté pevné látky. B.t. = 275-277 °C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 25°C): $\delta = 6,97$ (d, 1H, $J = 16$ Hz, CH_{vin}); 7,15-7,19 (m, 6H); 7,24-7,27 (m, 6H); 7,31 (d, 1H, $J = 16$ Hz, CH_{vin}); 7,36-7,37 (m, 2H); 7,5-7,52 (m, 8H); 7,61-7,64 (m, 6H); 8,52-8,54 (m, 2H); 8,6-8,61 (m, 6H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2 , 25 °C): $\delta = 121,10$; 121,38; 124,31; 124,35; 125,00; 127,02; 127,09; 128,36; 128,40; 128,62; 131,44; 132,51; 132,60; 132,76; 143,38; 143,48; 145,19; 147,77; 148,18; 148,73; 150,71; 150,82; ppm. HR-MALDI-MS (DCTB) m/z : vypočteno pro $[\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{N}_6]^+$: 746,31525; nalezeno 746,31473 ($[\text{M}]^+$).

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1 Syntéza cílového chromoforu

Experimentální část této práce je zaměřena na syntézu organického chromoforu ve tvaru písmene X. Je založen na centrální *N,N,N',N'*-tetrafenylbenzen-1,4-diaminové jednotce. Ta je součástí série látek, jejichž syntéza a vlastnosti byly zkoumány v diplomové práci s názvem „Syntéza tetrapodálních π -konjugovaných systémů s centrální benzen-1,4-diaminovou jednotkou“ Ing. Michala Krykorky z roku 2019.^[36] Stavba π -můstku byla v jedné z popsaných molekul založená na použití benzenových jader, zatímco ve druhé benzenová jádra byla doplněna vinyly, na periferii pak byly napojeny pyridinové akceptory **45**, **46** (Obrázek 4).



Obrázek 4. Struktura dříve popsaných molekul **45**, **46**.

Jak už bylo zmíněno v teoretické části, délka a struktura π -můstku hraje zásadní roli v interakci donoru s akceptorem a ovlivňuje vlastnosti push-pull molekuly. V rámci tohoto výzkumu bylo cílem vyzkoušet přípravu nového chromoforu s kombinací jedné dvojně a tří jednoduchých vazeb v π -můstku a analyzovat jeho vlastnosti. Byly zvažovány různé syntetické cesty za účelem zjištění té nejefektivnější a nejvhodnější. Nejdůležitější vlastností vybraných fragmentů je, pokud možno, snadný vstup do dalších syntetických kroků (Schéma 14).

Klíčovou pro cílovou molekulu je přítomnost tří jednoduchých a jedné dvojně vazby v π -můstcích. Jako vhodné se jevilo zavedení dvojně vazby v posledním reakčním kroku. To nás vede k prvním dvěma možným diskonekcím a tedy prekurzorům **43** a **47**, ze kterých by bylo možné připravit produkt **44** pomocí Suzukiho-Miyaurovy resp. Wittigovy reakce. Pokud se nejprve zaměříme na cestu k prekurzoru **47**, k jeho přípravě se nabízí bromace methylskupiny prekurzoru **42**. Pro jeho syntézu by pak bylo možno využít např. C-N cross-couplingové reakce (např. Buchwaldovy-Hartwigovy) mezi prekurzory **38** a **40**. Druhá cesta uvažuje zavedení dvojně vazby pomocí Suzukiho-Miyaurovy reakce prekurzoru **43** a **48**. Pro jeho syntézu by

bylo možno opět využít např. C-N cross-couplingové reakce (např. Buchwaldovy-Hartwigovy) mezi prekurzory **38** a **41** či případně Suzukiho-Miyaurovy reakce prekurzoru **38** s jedním ekvivalentem pyridin-4-boronové kyseliny **12**. Výsledky navržených syntetických přístupů reakčních cest i syntézy dalších prekurzorů nutných k naplnění těchto přístupů budou komentovány níže.

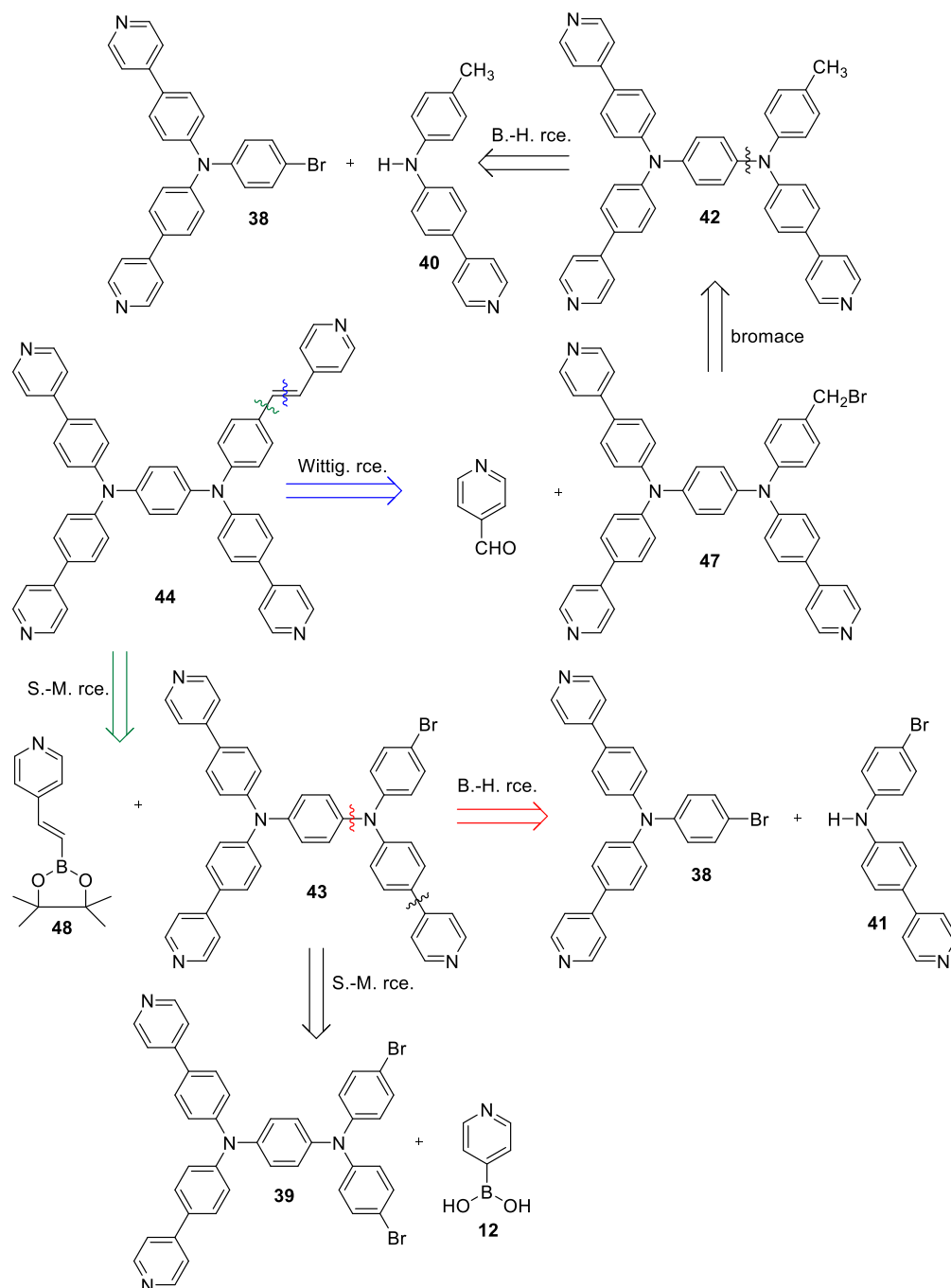


Schéma 14. Případné možnosti syntézy cílové sloučeniny.

Symetrický prekurzor **38** byl syntetizován Suzukiho-Miyaurovou reakcí. Ve Schlenkově baňce ve směsi rozpouštědel 1,4-dioxan/voda a v atmosféře argonu byla prováděna

reakce mezi bis(4-jodfenyl)-4-bromfenylaminem **49** a pyridin-4-boronovou kyselinou **12** v prostředí Na_2CO_3 za katalýzy $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Výtěžek reakce, znázorněné na *Schématu 15*, činil 39 %.

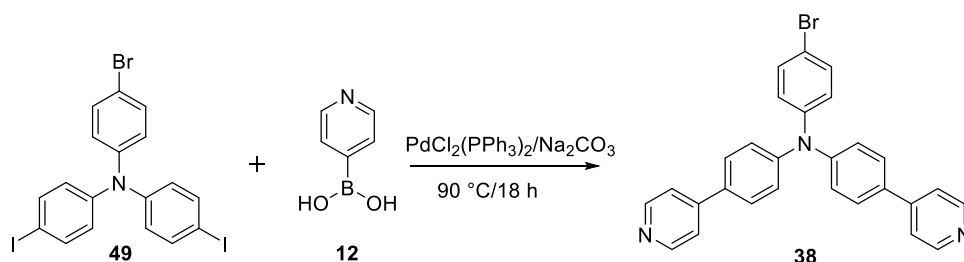


Schéma 15. Syntéza prekurzoru **38**.

Prekurzor **40** byl připraven dvoukrokovou reakční cestou (*Schéma 16*), jejíž první krok zahrnoval bromaci působením NBS v prostředí DMF. Reakce byla prováděná ve Schlenkově baňce, kde byl v DMF rozpuštěn 4-methyldifenylamin **50** a reakční směs byla ochlazená na $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Po ochlazení byl do směsi přidán NBS předem rozpuštěný v DMF a reakční směs byla míchána po dobu 30 min. Následně po odstranění chladicí lázně suchý led/ethanol se reakční směs zahřála na $20\text{ }^\circ\text{C}$ a míchala 1 h. Po izolaci byl získán prekurzor **39** ve výtěžku 82 %.

Druhým krokem dané cesty byla Suzukiho-Miyaurova cross-couplingová reakce. Ve Schlenkově baňce v prostředí směsi rozpouštědel 1,4-dioxan/voda (4:1) byly smíchány 4-brom-4'-methyldifenylamin **39**, pyridin-4-boronová kyselina **12** a Na_2CO_3 . Následně pod nátokem argonu byl přidán $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Reakce byla prováděna při $90\text{ }^\circ\text{C}$ 18 h. Produktem této reakce byl prekurzor **40** ve výtěžku 34 %. Reakční cesta je znázorněna na *Schématu 16*.

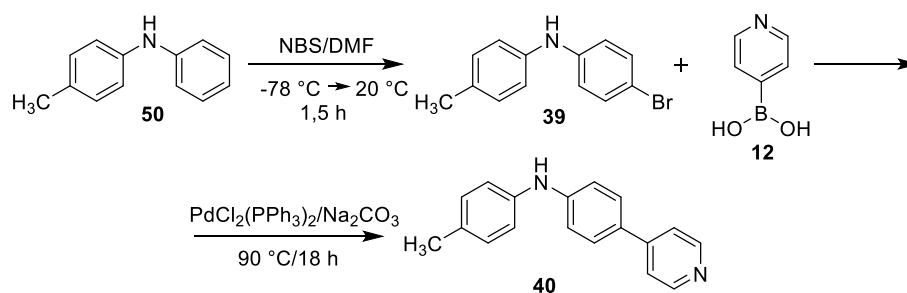


Schéma 16. Syntéza prekurzoru **40**.

K syntéze prekurzoru **43** byl použit reakční postup podle Buchwalda-Hartwiga. Jako katalyzátor na bázi palladia byl nejdříve zvolen $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, produkt byl však detekován pouze ve stopovém množství, proto bylo rozhodnuto o změně katalyzátoru. Ve vysekurované Schlenkově baňce v toluenu byly rozpuštěny prekurzory **38** a **40**, *t*-BuONa, (tri-*terc*-Bu)₃P a $\text{Pd}(\text{dba})_2$. Reakční směs byla míchána pod septem při $100\text{ }^\circ\text{C}$ 18 h. Produktem dané reakce,

znázorněné na *Schématu 17*, byl prekursor **42** ve formě žluté látky ve výtěžku 9 %. S ohledem na velmi nízký výtěžek a fakt že k přípravě cílové látky by bylo potřeba provést další dva reakční kroky (bromace methyl skupiny a Wittigova reakce), bylo od dalšího využití prekursoru **43** upuštěno.

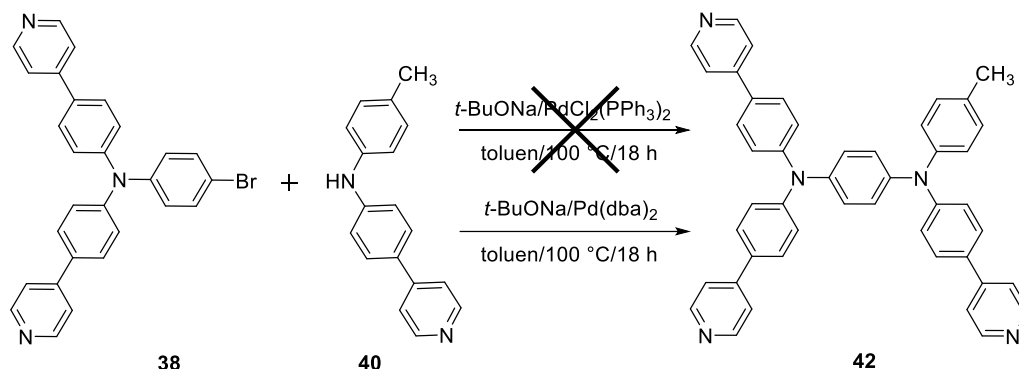


Schéma 17. Syntéza prekursoru 42.

Snaha o přípravu vhodné sloučeniny pro poslední reakční krok se skládala ze dvou pokusů. První variantou bylo spojení prekursoru **38** s bis(4-bromfenyl)aminem **51** obecným postupem pro Buchwaldovu-Hartwigovu reakci (*Schéma 18*) za katalýzy $\text{Pd}(\text{dba})_2$, v prostředí $t\text{-BuOK}$ a $(\text{tri-}t\text{-Bu})_3\text{P}$. Reakce byla míchána 18 h při 100 °C, ale produkt byl však detekován pouze ve stopovém množství.

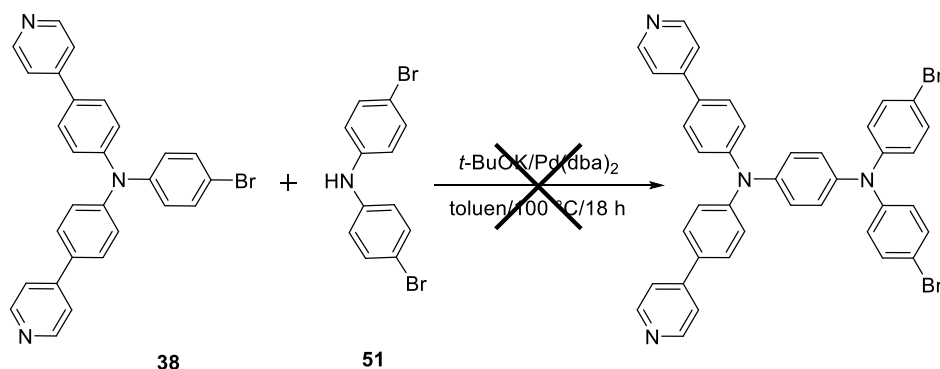


Schéma 18. Neúspěšná syntéza prekursoru.

V souvislosti s neúspěchem první metody bylo rozhodnuto o změně strategie. Změna spočívala v provedení Suzukiho-Miyaurovy reakce z bis(4-bromfenyl)aminu **51** s jedním ekvivalentem pyridin-4-boronové kyseliny **12** s cílem získat prekursor **41** (*Schéma 19*). Výchozí látky byly rozpuštěny do směsi rozpouštědel 1,4-dioxan/voda (4:1). Následně byl do reakční směsi přidán Na_2CO_3 a katalyzátor $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Reakční směs byla míchána při 90 °C 18 h. Po extrakci a čištění sloupcovou chromatografií bylo NMR spektroskopii zjištěno, že látka stále obsahuje nečistoty. Ty byly odstraněny přesrážením, kdy byl produkt rozpuštěn v malém

množství DCM s přidavkem karborafinu a K_2CO_3 a míchán na ultrazvuku cca 5 min. Po zfiltrování bylo do směsi přidáno malé množství hexanu a DCM byl pomalu odpařován na rotační vakuové odparce, čím se docílilo vysrážení produktu. Poté byla suspenze dochlazena v suchém ledu a zfiltrována přes fritu. Bylo dosaženo výtěžku 28 %.

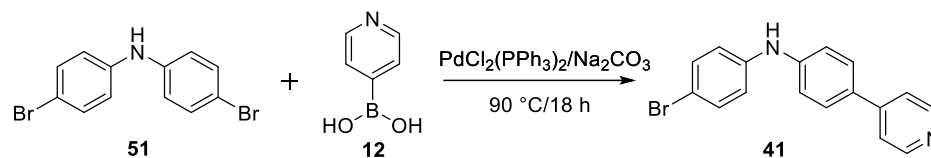


Schéma 19. Syntéza prekursoru **41**.

Dalším krokem vybrané cesty byl cross-coupling prekursorů **38** a **41** pomocí Buchwaldovy-Hartwigovy reakce (*Schéma 20*). Ve Schlenkově baňce byly v toluenu rozpuštěny výchozí substráty, dále byly do reakční směsi přidány $Pd(dba)_2$, t -BuOK a $(tri-terc-Bu)_3P$. Výtěžek reakce činil 35 %.

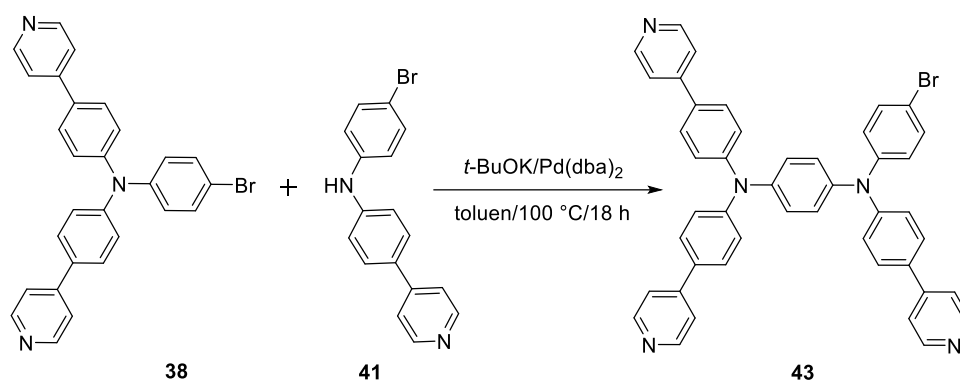


Schéma 20. Syntéza prekursoru **43**.

Závěrečným krokem zvolené syntetické strategie bylo navázání pyridinového akceptoru přes vinylový π -můstek. Daná reakce byla provedena obecným postupem pro Suzukiho-Miyaurův cross-coupling z prekursoru **43** a **48**. Výchozí látky byly rozpuštěny ve směsi rozpouštědel 1,4-dioxan/voda (4:1), následně byl přidán katalyzátor $PdCl_2(PPh_3)_2$ a Na_2CO_3 jako báze. Produktem této reakce (*Schéma 21*) byl cílový chromofor **44** ve výtěžku 30 %.

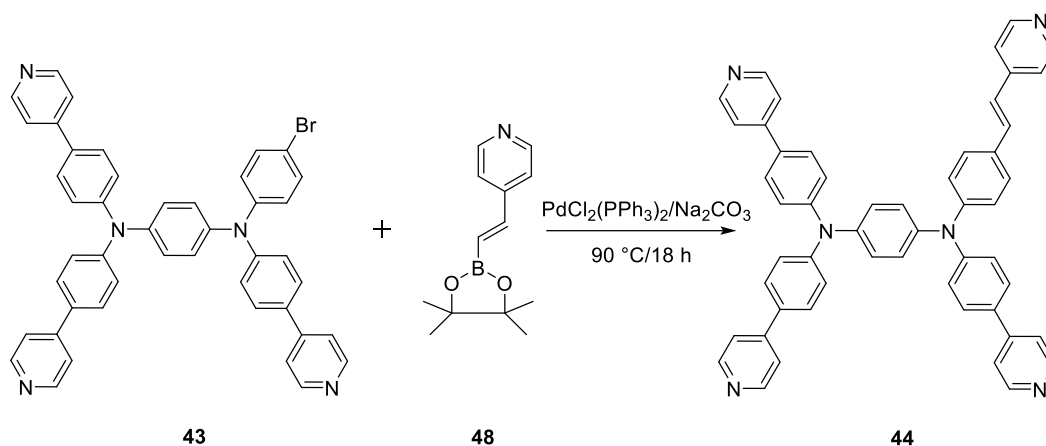


Schéma 21. Syntéza cílové sloučeniny **44**.

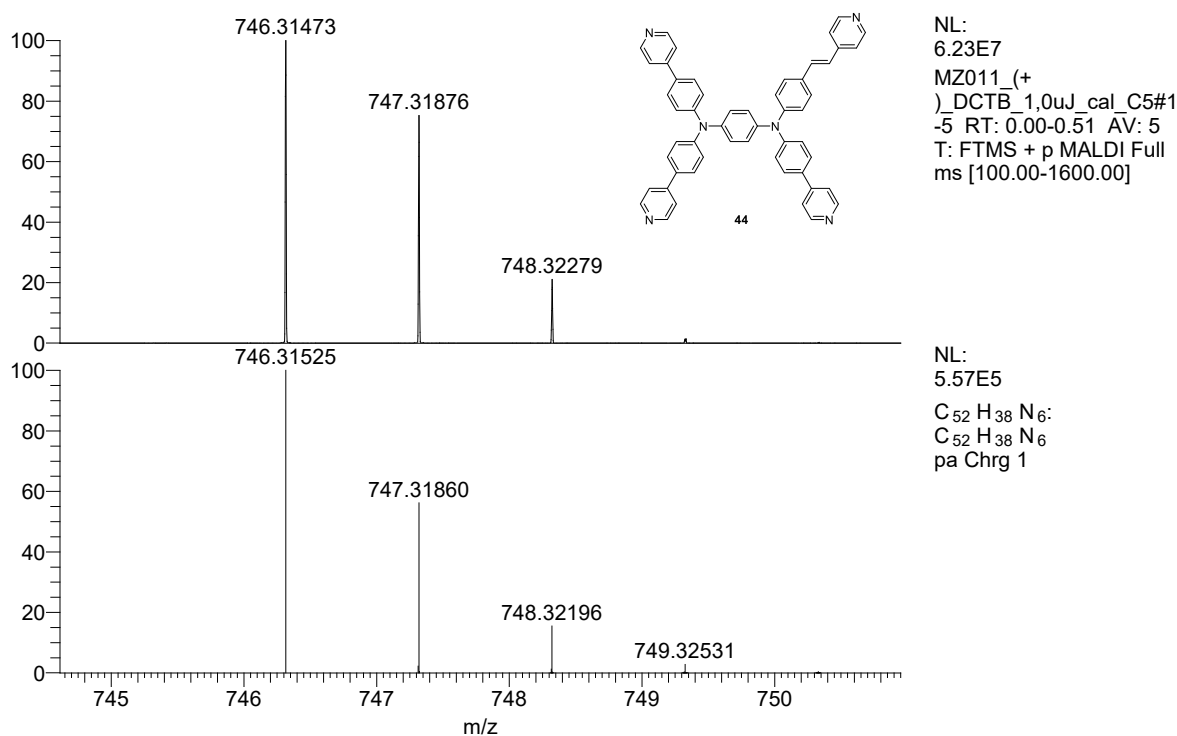
3.2 Strukturální analýza

Struktury všech prekurzorů a cílové sloučeniny byly potvrzena pomocí vhodných analytických metod (^1H a ^{13}C NMR spektroskopii a HR-MALDI-MS spektrometrie). Všechna spektra jsou doložena v kapitole **PŘÍLOHY**.

3.2.1 HR-MALDI-MS

HR-MALDI-MS spektra byla měřena na přístroji ThermoFisher s detektorem Orbitrap. Jako matrice podporující ionizaci byl použit DCTB. Přiložená spektra jsou vždy zpracována formou: horní spektrum změřené a vždycky odpovídá syntetizované látce, dolní spektrum je simulované pro $[\text{M}]^+$ sloučeniny pomocí programu Xcalibur. Přítomnost požadované látky v reakční směsi byla potvrzena signálem odpovídající danému $[\text{M}]^+$. Rozdíl mezi naměřenou a simulovanou hodnotou nepřesahoval hodnotu 4 ppm.

Naměřené HR-MALDI-MS spektrum cílové sloučeniny **44** je znázorněno na *Obrázku 4*. Horní spektrum odpovídá syntetizované sloučenině, dolní je simulované pro $[\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{N}_6]^+$: 746,31525 Da. Hodnota m/z dominantního píku v horním spektru se rovná 746,31473 Da. Jelikož rozdíl vypočítané a experimentálně zjištěné hodnoty je -0,7 ppm je potvrzeno, že se jedná o cílový prekurzor **44**.

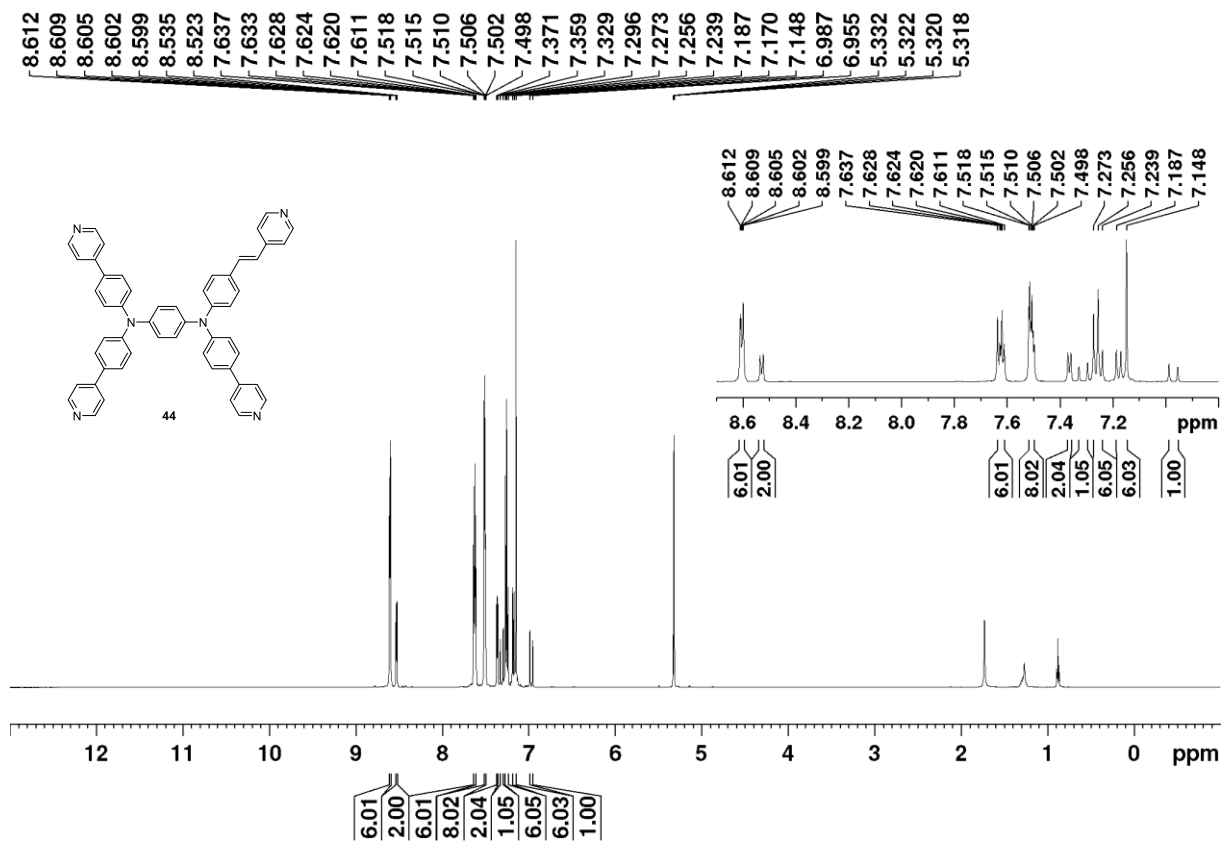


Obrázek 5. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny **44**.

3.2.2 NMR spektroskopie

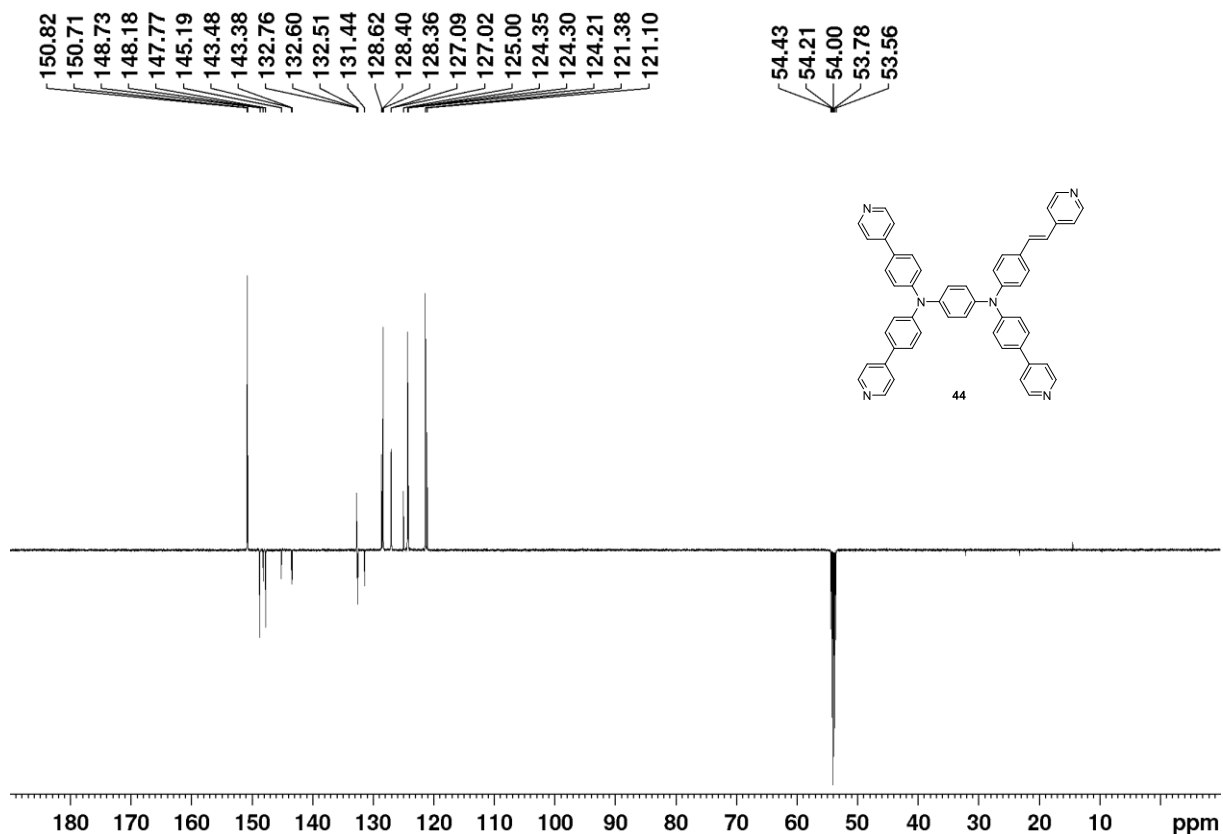
¹H a ¹³C NMR spektra prekurzorů byla měřena při 25 °C v CDCl₃, spektrum produktu v CD₂Cl₂ na přístroji Bruker Ascend™ při frekvencích 500/125 MHz.

V ¹H NMR spektru sloučeniny **44** (Obrázek 6) je vidět 13 signálů, přičemž signály v alifatické části spektra odpovídaly zbytkovým rozpouštědlům (voda, aceton). Signál s hodnotou 5,32 ppm odpovídal zbytkovému DCM z použitého rozpouštědla CD₂Cl₂ a byl použit jako vnitřní standard. Požadované látky odpovídá 9 signálů v rozmezí 7,0-8,7 ppm: 7 multipletů a 2 dublety (6,97 a 7,31 ppm), odpovídající vinylovým vodíkům s interakčními konstantami $J = 16$ Hz. Z chemických posunů signálů a počtu vodíků zjištěného pomocí integrace v programu TopSpin lze potvrdit strukturu chromoforu **44**.



Obrázek 6. ^1H NMR spektrum látky **44**.

^{13}C NMR spektrum cílové sloučeniny **44** bylo měřeno metodou APT (attached proton test). Tato metoda pomáhá rozlišit uhlíky na primární/terciární a sekundární/kvarterní, jelikož se signály sekundárních/kvarterních uhlíků směřují na stejnou stranu jako použité rozpouštědlo, a primárních/terciárních na opačnou. Na *Obrázku 7* je vidět 5 signálů v rozmezí 53,72–54,59 ppm, odpovídajících použitému rozpouštědlu CD_2Cl_2 kalibrovaného na hodnotu 54,00 ppm. Vzhledem k celkové velikosti molekuly (obsahuje 54 uhlíků) a asymetrii způsobené zavedením vinylskupiny do jednoho π -můstku je interpretace ^{13}C NMR spektra značně komplikovaná. Ve spektru pak můžeme nalézt 9 signálů odpovídajících kvarterním uhlíkům a 14 signálů odpovídajících terciárním uhlíkům. Pro hlubší porozumění polohám/počtům signálů by byly nutné další pokročilejší NMR analýzy.



Obrázek 7. ^{13}C spektrum cílové sloučeniny **44**.

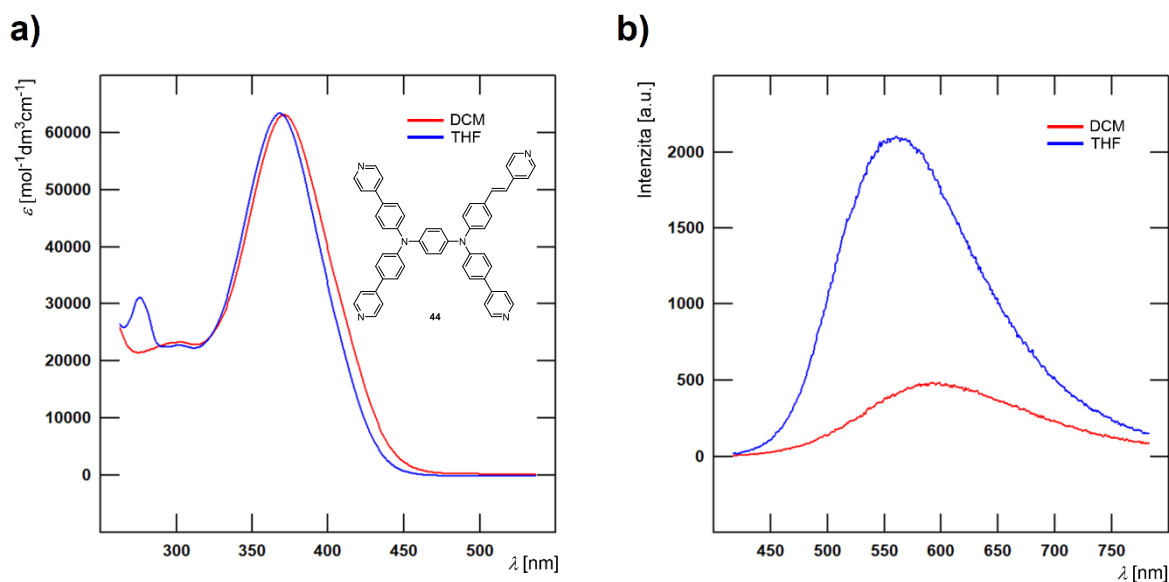
3.2.3 UV/Vis spektroskopie

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.

U cílové sloučeniny **45** byla proměřena absorpční a emisní spektra v DCM a THF (Obrázek 5) a shrnuta a porovnána s dříve naměřenými hodnotami^[36] (Tabulka 1) pro chromofory **45** a **46** (Obrázek 6). Hodnoty absorpčního maxima pro chromofor **44** byly v DCM i THF téměř totožné ($\lambda_{\text{max}}^{\text{A}} = 371$ resp. 368 nm). Výrazný rozdíl byl však zaznamenán pro emisní maxima a to 38 nm pro hodnoty zjištěné v DCM a THF ($\lambda_{\text{max}}^{\text{E}} = 598$ resp. 560 nm). Zároveň byla zjištěna zhruba čtyřikrát vyšší intenzita emise při použití THF jako rozpouštědla oproti roztoku v DCM.

Porovnáme-li naměřené hodnoty s dříve naměřenými údaji pro chromofory **45** a **46**, naměřenými v DCM roztocích, je patrná velmi blízká hodnota $\lambda_{\text{max}}^{\text{A}}$ chromoforu **44** s jednou dvojnou vazbou a **45** bez dvojných vazeb 366 resp. 371 nm. Na druhou stranu ale vidíme vliv zavedení dvojných vazeb na $\lambda_{\text{max}}^{\text{E}}$ kdy pro chromofor **44** byla naměřena hodnota 598 nm, která má velice blízkou hodnotu s chromoforem **46** obsahujícím čtyři dvojně vazby ve své struktuře,

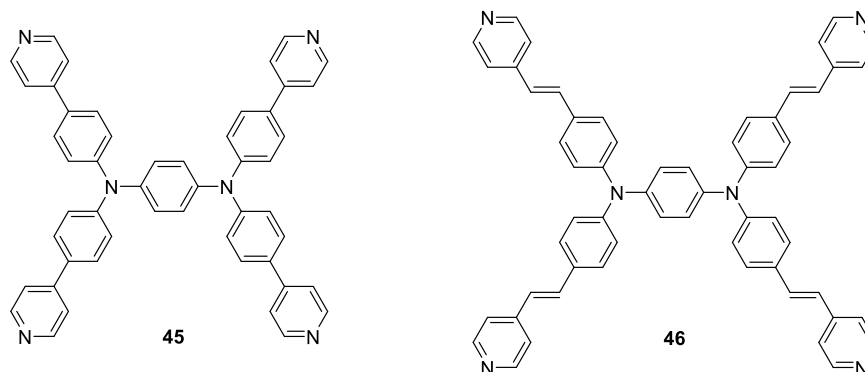
jehož emisní maximum bylo nalezeno při 594 nm. Toto zjištění může být využito při dalším výzkumu, protože nižší hodnota absorpčního maxima má spojitost s nižší barevností roztoku, nicméně přítomností jedné dvojně vazby byl zachován výrazný bathochromní posun emisního maxima.



Obrázek 8. Absorpční a) a emisní b) spektra sloučeniny 44 v DCM a THF ($c = 1 \times 10^{-5}$ mol/dm³).

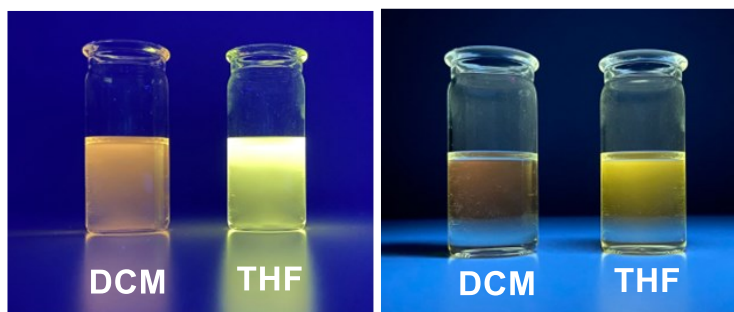
Tabulka 1. Fotofyzikální vlastnosti chromoforů 44, 45 a 46.

Chromofor	Rozpouštědlo	λ^A_{\max}	λ^E_{\max}
44	DCM	371	598
	THF	368	560
45	DCM	366	539
46	DCM	402	594



Obrázek 9. Struktury dříve připravených chromoforů.

Emisní vlastnosti v roztocích byly zdokumentovány i fotograficky. Na *Obrázku 7* je vidět, výraznější emise v THF než v DCM, a to především při delší vlnové délce ($\lambda = 365 \text{ nm}$) stejně jako barva emitovaného záření, dříve spektrálně doložená polohou emisního pásu.



Obrázek 10. Chromofor 44 při $\lambda = 365 \text{ nm}$ (vlevo) a při $\lambda = 254 \text{ nm}$ (vpravo).

4. ZÁVĚR

Tato bakalářská práce poskytuje komplexní pohled na organické push-pull chromofory, které se v posledních desetiletích staly středem zájmu díky svým jedinečným optickým a elektronickým vlastnostem. Byla detailně zkoumána jejich struktura, vlastnosti a možné syntetické cesty.

Praktická část práce se zaměřila na syntézu organických push-pull chromoforů, analýzu různých typů π -konjugovaných systémů a jejich vliv na optické vlastnosti. Dále byla popsána syntéza prekurzorů **38-43** i doposud nepopsaného cílového chromoforu **44**, včetně detailního popisu syntézy a charakterizace struktury a emisních vlastností.

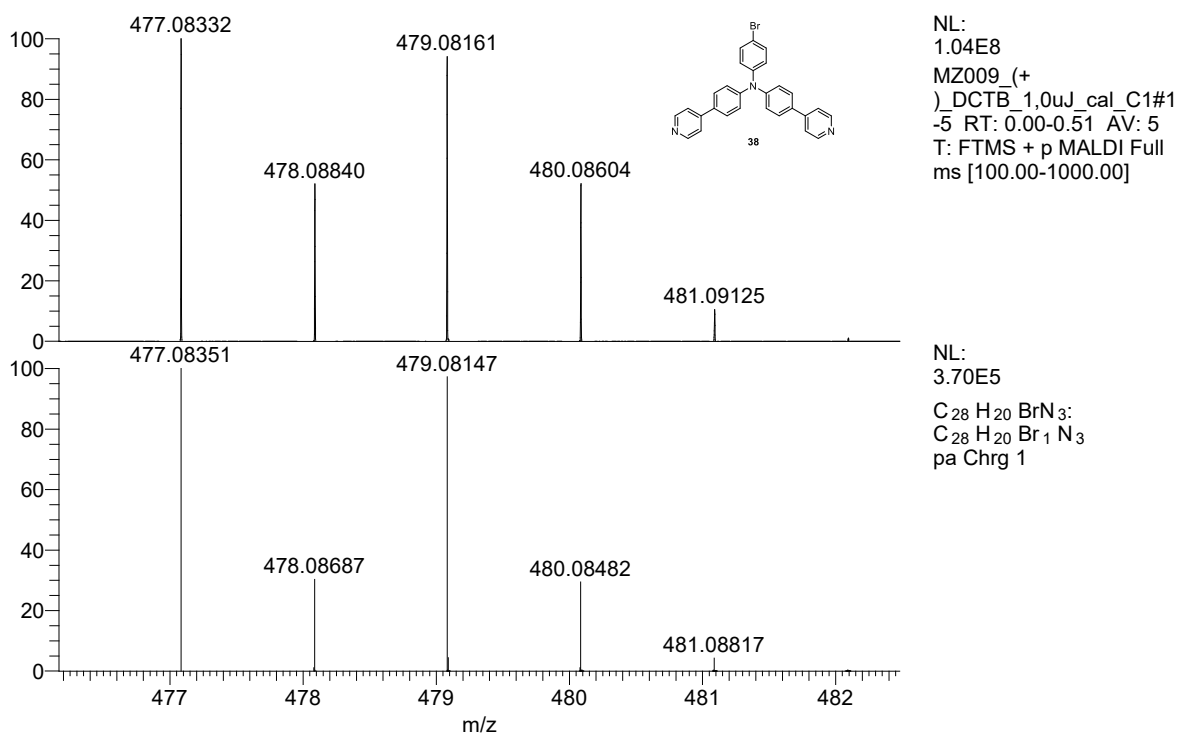
Tato práce potvrzuje význam organických push-pull chromoforů v pokročilých technologických aplikacích a jejich široké využití v optoelektronice, biomedicíně a dalších oblastech.

5. POUŽITÁ LITERATURA

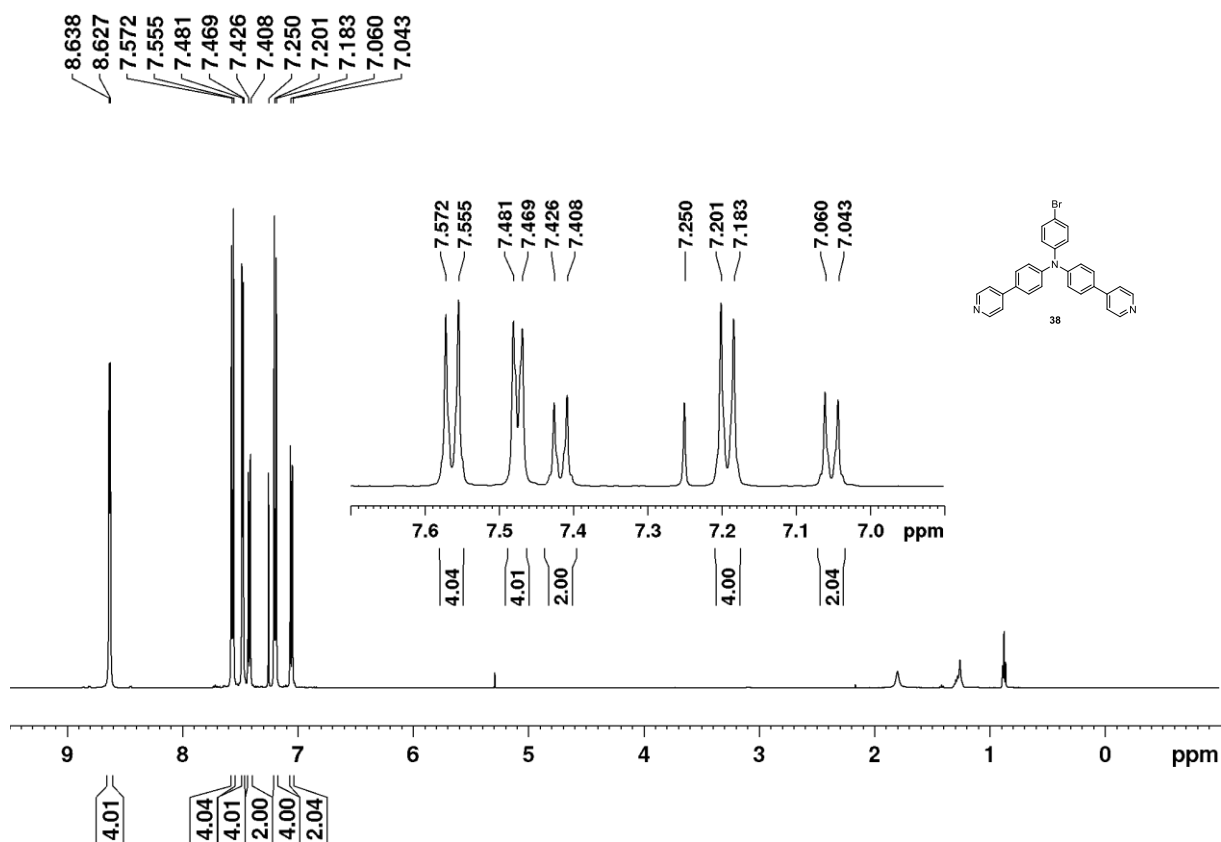
- [1] Bureš, F., *RSC Adv.* **2014**, *4*, 58826–58851.
- [2] Klikar, M., Kityk, I. V., Kulwas, D., Mikysek, T., Pytela, O., Bureš, F., *New. J. Chem.* **2017**, *41*, 1459–1472.
- [3] Klikar, M., Solanke, P., Tydlitát, J., Bureš, F., *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1886–1905.
- [4] Solanke, P., Růžička, A., Mikysek, T., Pytela, O., Bureš, F., Klikar, M., *Helv. Chim. Acta.* **2018**, *101*, e201800090.
- [5] Klikar, M., Kityk, I. V., Kulwas, D., Mikysek, T., Pytela, O., Bureš, F., *New. J. Chem.* **2017**, *41*, 1459–1472.
- [6] Azaid, A., Alaqarbeh, M., Abram, T., Raftani, M., Kacimi, R., Khaddam, Y., Sbai, A., Lakhlifi, T., Bouachrine, M., *J. Mol. Struct.* **2024**, *1295*, 136602.
- [7] Pawlicki, M., Collins, H. A., Denning, R. G., Anderson, H. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244–3266.
- [8] Xiao, H., Mei, C., Wang, Y., Li, H., Qian, S., Yin, H., Xu, Z., *Mater. Chem. Phys.* **2011**, *130*, 897–902.
- [9] Dumat, B., Bordeau, G., Aranda, A. I., Mahuteau-Betzer, F., Harfouch, Y. El, Metgé, G., Charra, F., Fiorini-Debuisschert, C., Teulade-Fichou, M.-P., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6054.
- [10] Li, L., Chen, Y., Chen, W., Tan, Y., Chen, H., Yin, J., *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1689–1703.
- [11] Bolze, F., Jenni, S., Sour, A., Heitz, V., *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12857–12877.
- [12] Kournoutas, F., Seintis, K., Karakostas, N., Tydlitát, J., Achelle, S., Pistolis, G., Bureš, F., Fakis, M., *J. Phys. Chem. A.* **2019**, *123*, 417–428.
- [13] Melánová, K., Cvejn, D., Bureš, F., Zima, V., Svoboda, J., Beneš, L., Mikysek, T., Pytela, O., Knotek, P., *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 10462–10470.
- [14] Chanmungkalakul, S., Huang, S., Wu, X., Ang, E. C. X., Yang, Z.-Q., Li, Y., Yan, X., Tan, C.-H., Tan, D., Liu, X., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2023**, *25*, 10599–10603.
- [15] Rezki, N., Al-Sodies, S., Shreaz, S., Shiekh, R., Messali, M., Raja, V., Aouad, M., *Molecules* **2017**, *22*, 1532.
- [16] Mayer, D. C., Manzi, A., Medishetty, R., Winkler, B., Schneider, C., Kieslich, G., Pöthig, A., Feldmann, J., Fischer, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11594–11602.
- [17] Silva, M. P., Saraiva, L., Pinto, M., Sousa, M. E., *Molecules* **2020**, *25*, 4323.
- [18] Fudickar, W., Linker, T., *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9258–9262.
- [19] Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A., *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519.
- [20] Len, C., Bruniaux, S., Delbecq, F., Parmar, V., *Catalysts* **2017**, *7*, 146.

- [21] Tydlitát, J., Achelle, S., Rodríguez-López, J., Pytela, O., Mikýsek, T., Cabon, N., Robin-le Guen, F., Miklík, D., Růžičková, Z., Bureš, F., *Dyes Pigm.* **2017**, *146*, 467–478.
- [22] Murashkina, A. V., Mitrofanov, A. Yu., Beletskaya, I. P., *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1445–1458.
- [23] Appaturi, J. N., Ratti, R., Phoon, B. L., Batagarawa, S. M., Din, I. U., Selvaraj, M., Ramalingam, R. J., *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 4445–4469.
- [24] Lee, D.-H., Taher, A., Ahn, W.-S., Jin, M.-J., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 478–480.
- [25] Tan, S., Wu, X., Zheng, Y., Wang, Y., *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1951–1954.
- [26] Vibhute, S. P., Mhaldar, P. M., Shejwal, R. V., Rashinkar, G. S., Pore, D. M., *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151801.
- [27] Pepitone, M. F., Jernigan, G. G., Melinger, J. S., Kim, O.-K., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 801–804.
- [28] Seifinoferest, B., Tanbakouchian, A., Larijani, B., Mahdavi, M., *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1319–1344.
- [29] Safaei-Ghomi, J., Akbarzadeh, Z., Khojastehbakht-Koopaei, B., *RSC Adv.* **2015**, *5*, 28879–28884.
- [30] Heravi, M. M., Kheilkordi, Z., Zadsirjan, V., Heydari, M., Malmir, M., *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 17–104.
- [31] Topchiy, M. A., Asachenko, A. F., Nechaev, M. S., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3319–3322.
- [32] Chen, J., Li, J., Dong, Z., *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3311–3331.
- [33] Yoo, W., Tsukamoto, T., Kobayashi, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6587–6590.
- [34] Achelle, S., Rodríguez-López, J., Bureš, F., Robin-le Guen, F., *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 440–451.
- [35] Allain, C., Schmidt, F., Lartia, R., Bordeau, G., Fiorini-Debuisschert, C., Charra, F., Tauc, P., Teulade-Fichou, M., *ChemBioChem* **2007**, *8*, 424–433.
- [36] KRYKORKA, Michal; Syntéza tetrapodálních konjugovaných systémů s centrální benzen 1,4 diaminovou jednotkou. Univerzita Pardubice, 2019. Dostupné také z: <https://hdl.handle.net/10195/72990>.

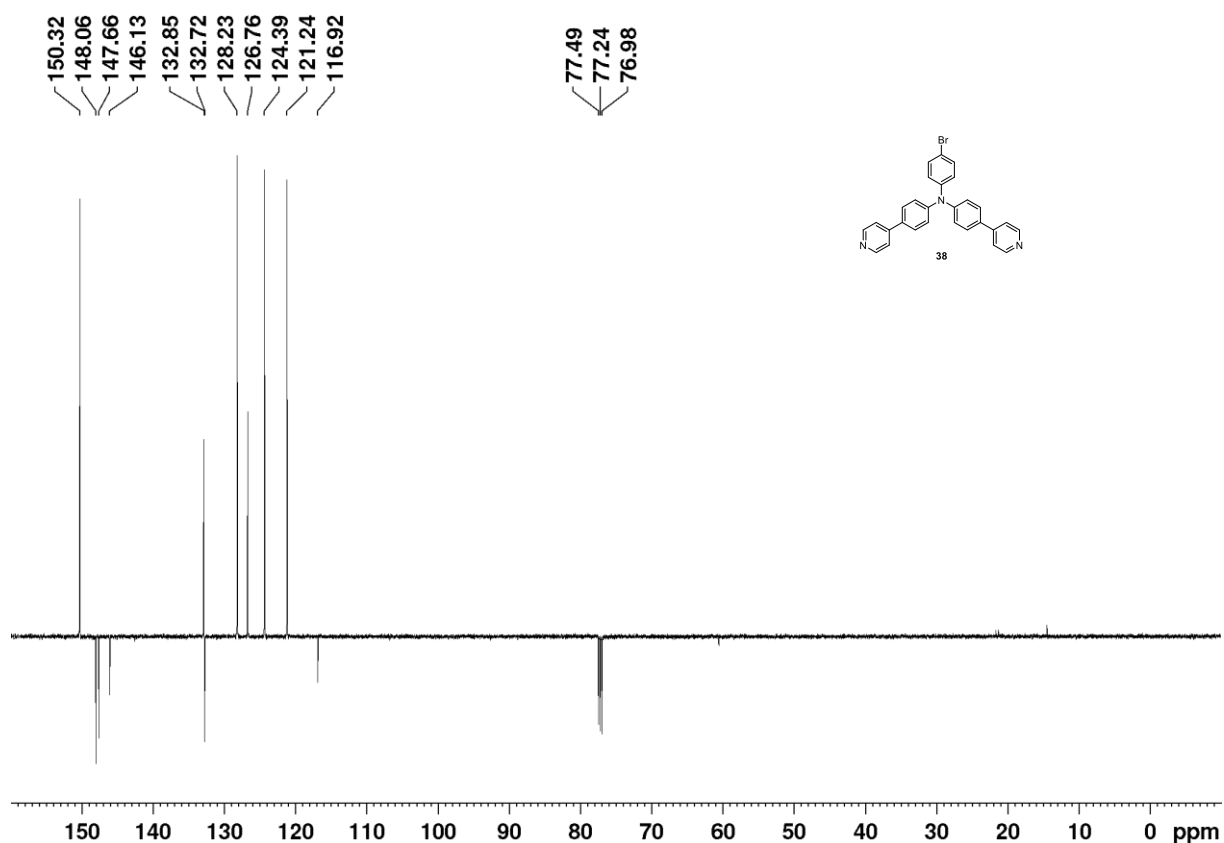
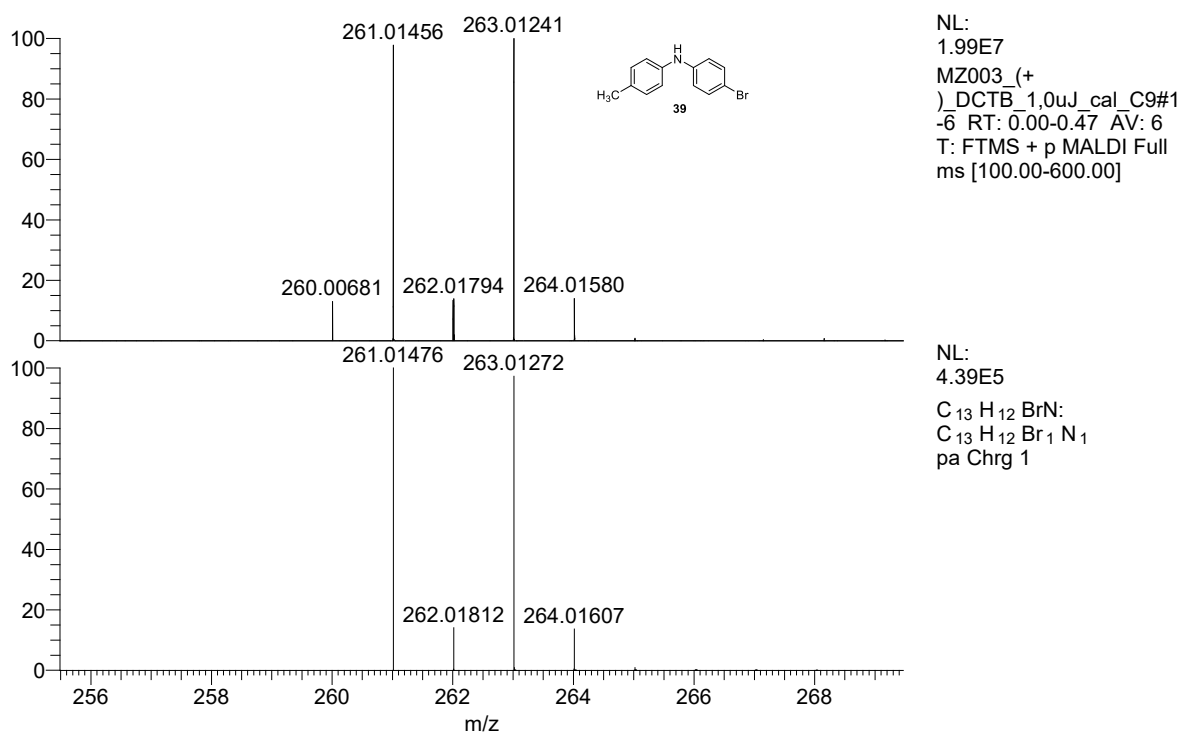
6. PŘÍLOHY

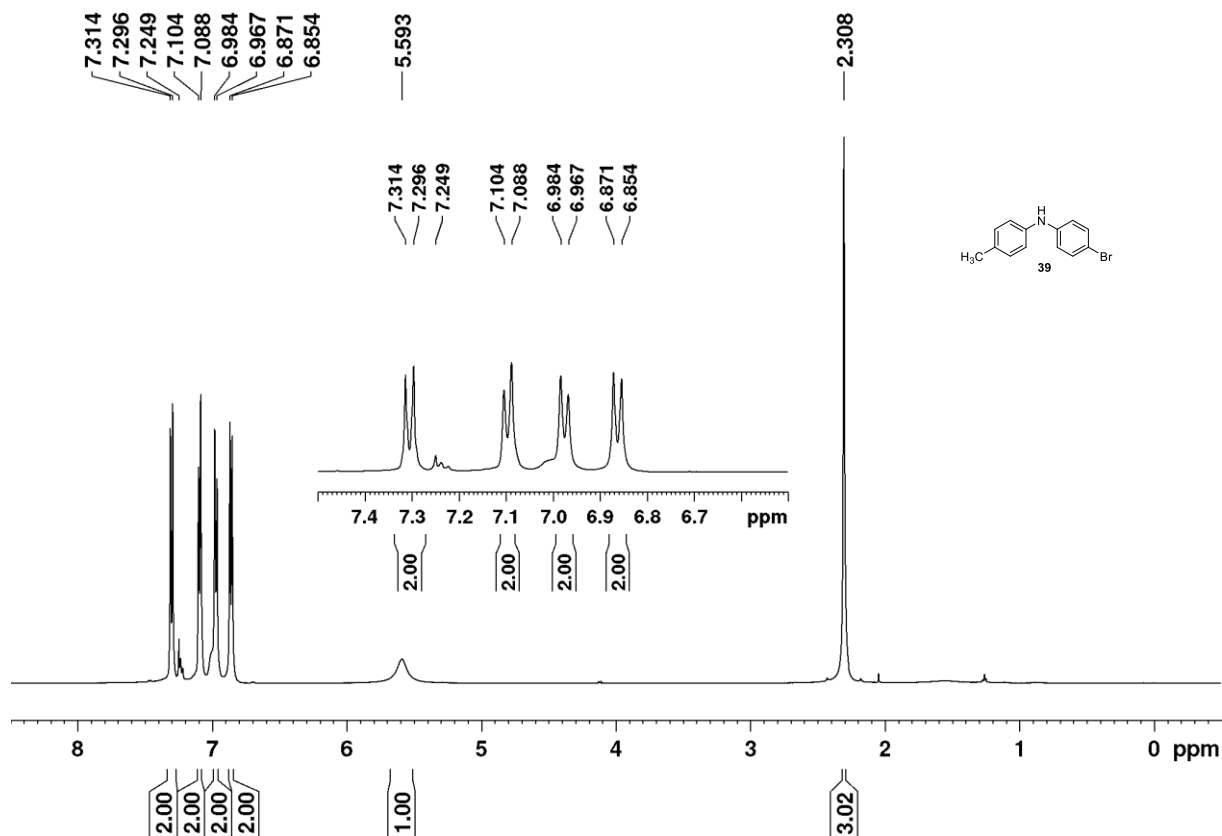
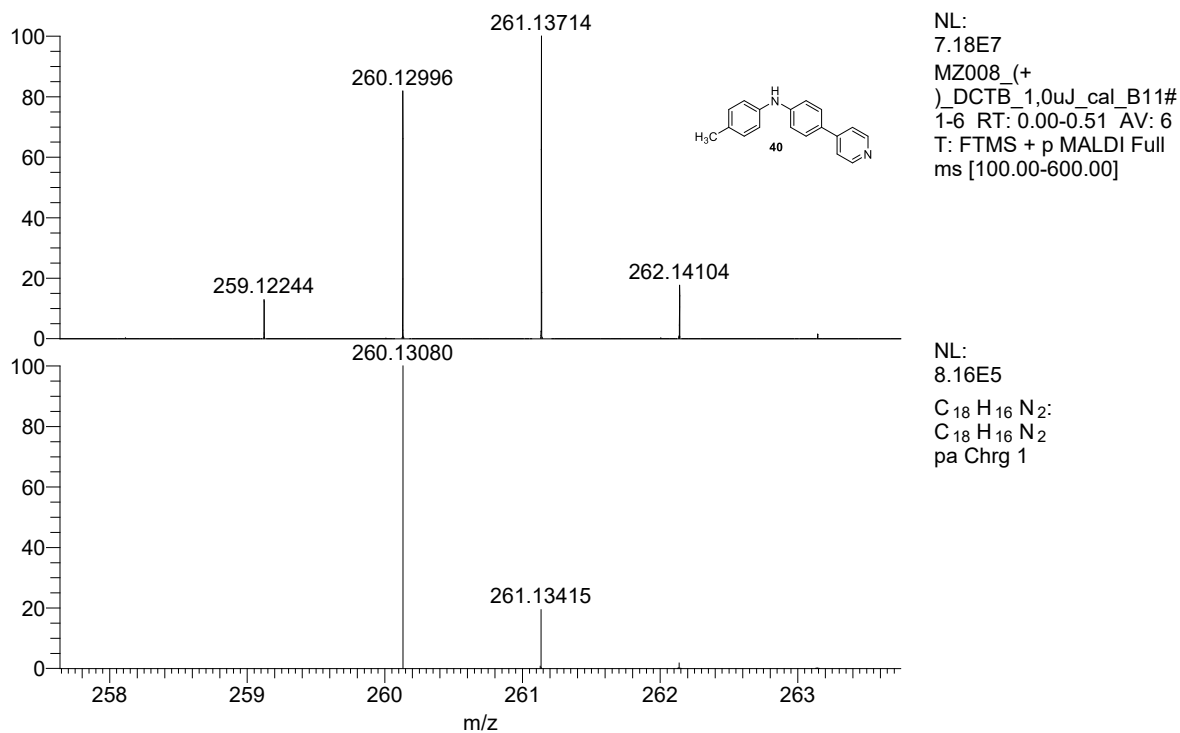


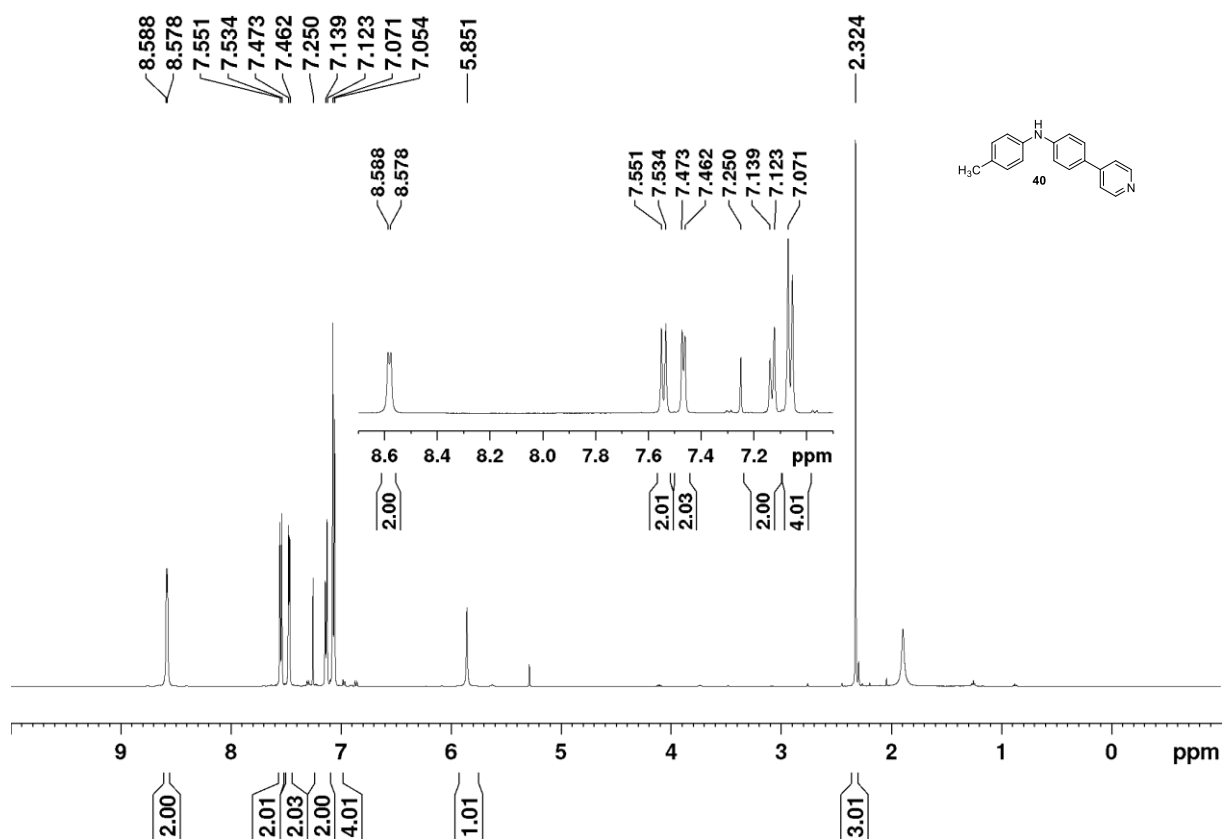
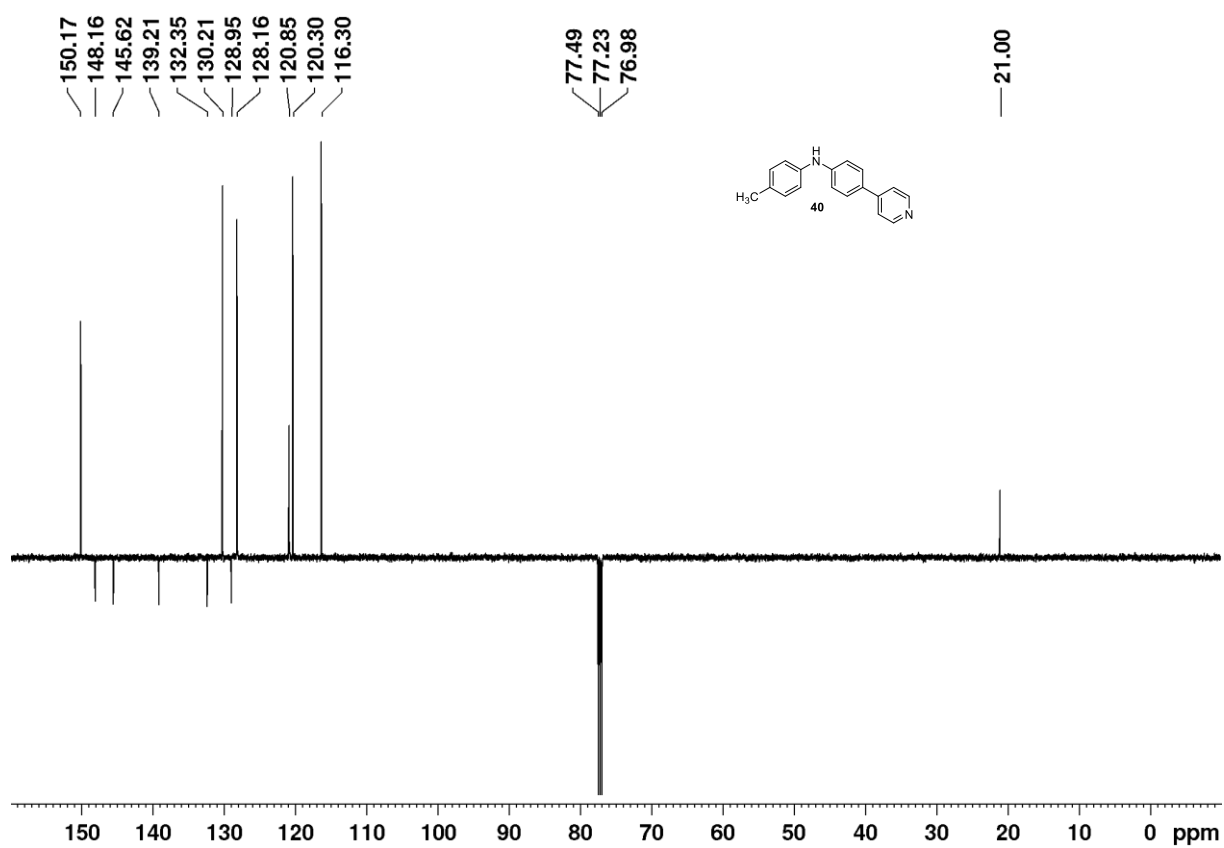
Příloha 1. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 38, horní spektrum připadá látce syntetizované, dolní spektrum je simulované pro C₂₈H₂₀BrN₃.

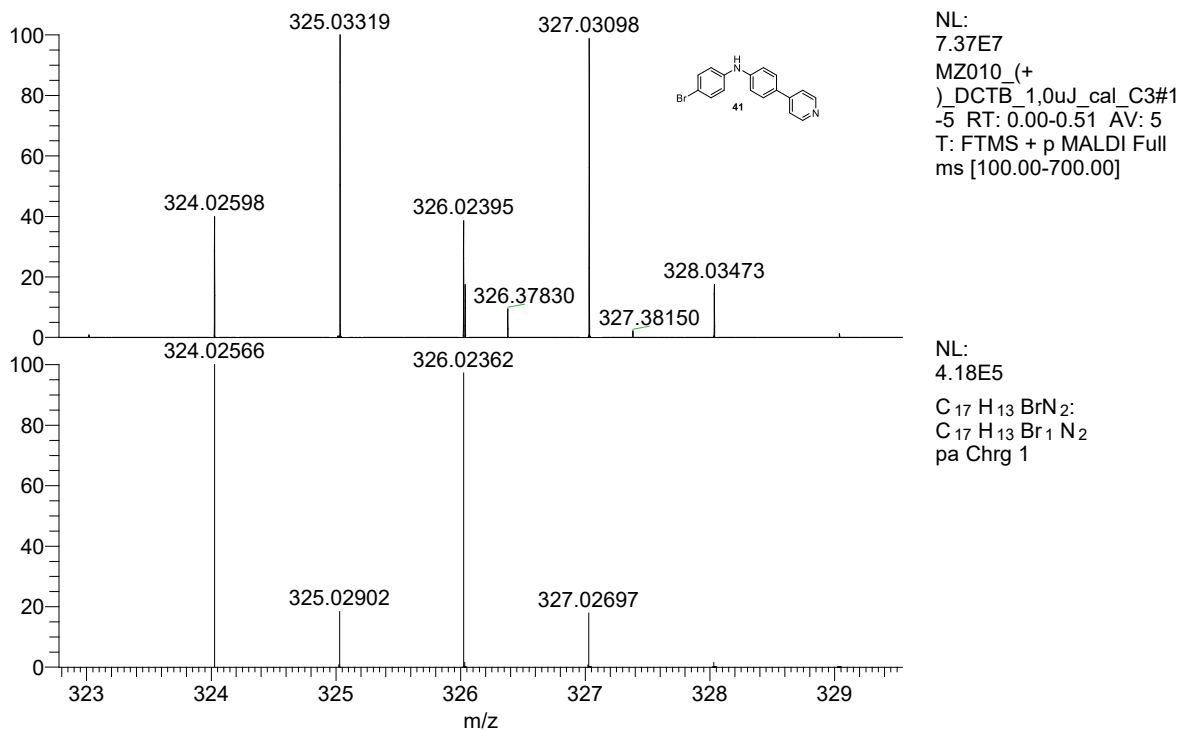


Příloha 2. ¹H NMR spektrum sloučeniny 38.

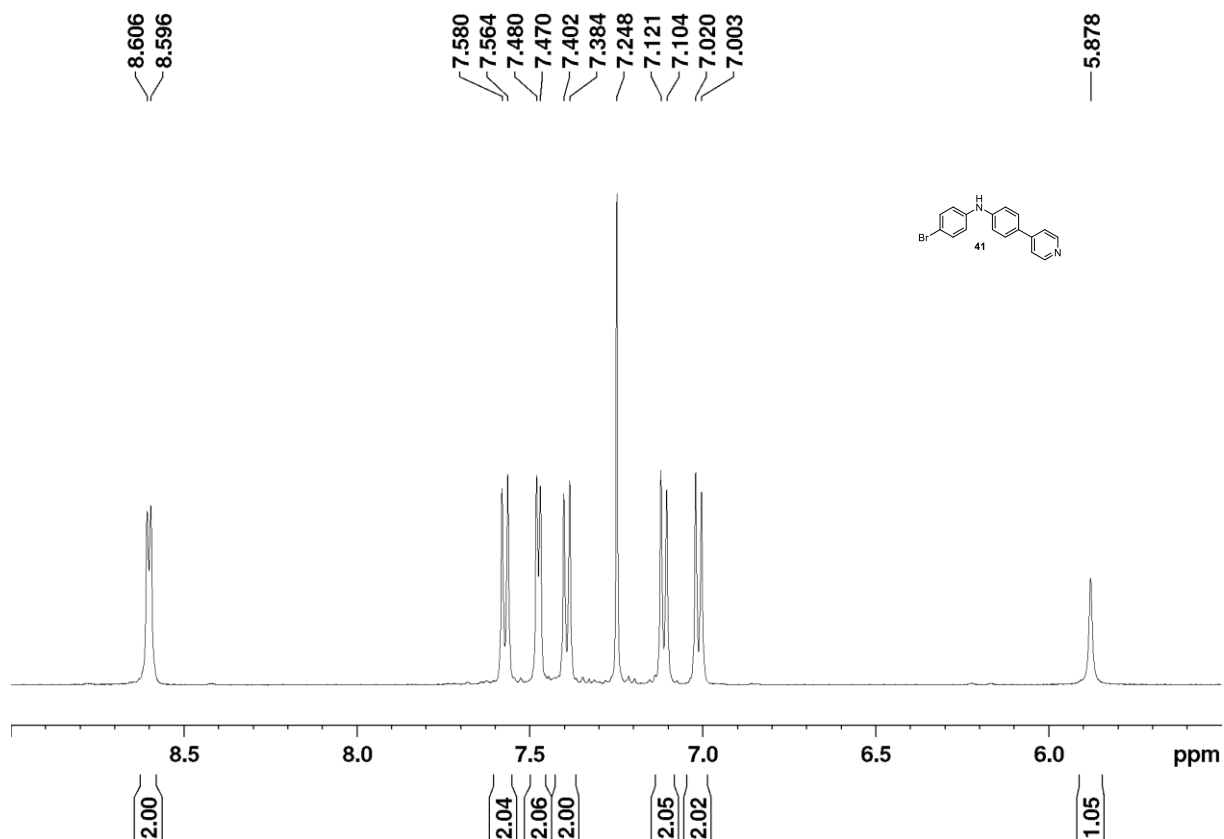
Příloha 3. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 38.Příloha 4. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 39, horní spektrum připadá látce syntetizované, dolní spektrum je simulované pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}$.

Příloha 5. ¹H NMR spektrum sloučeniny 39.Příloha 6. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 40, horní spektrum připadá látce syntetizované, dolní spektrum je simulované pro C₁₈H₁₆N₂.

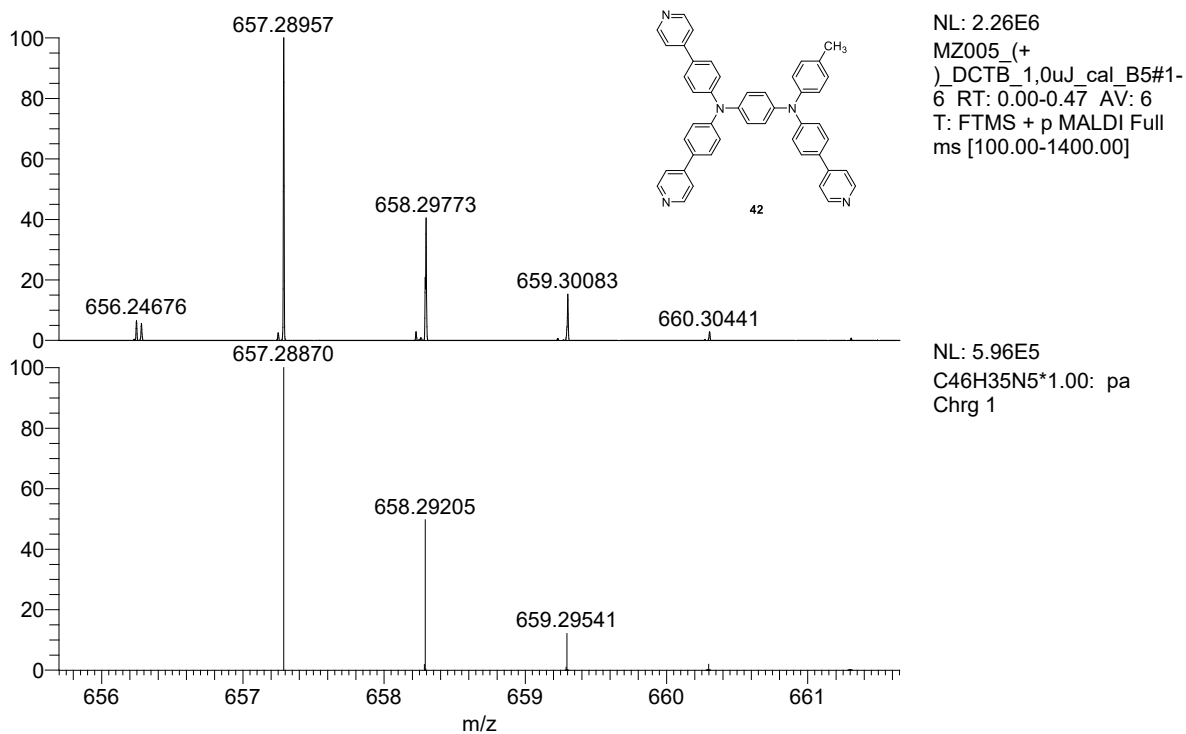
Příloha 7. ^1H NMR spektrum sloučeniny 40.Příloha 8. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 40.



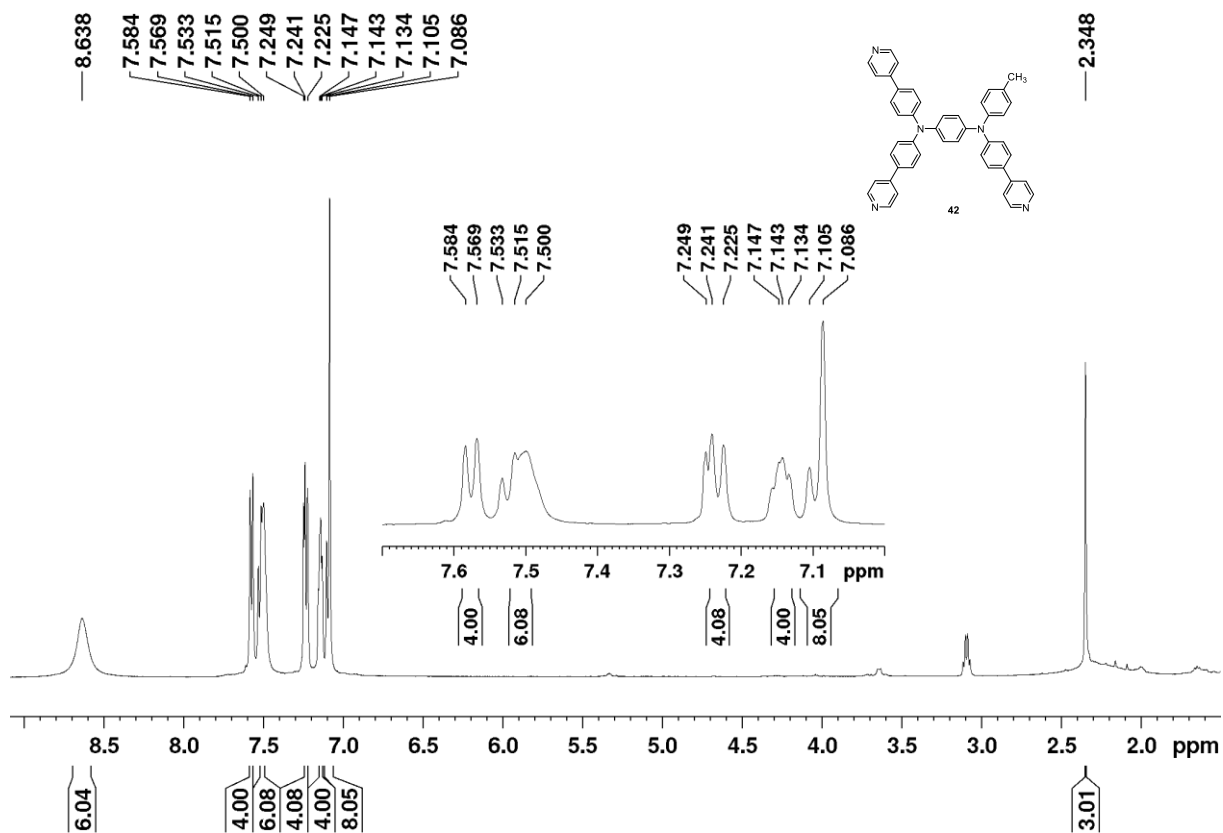
Příloha 9. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 41, horní spektrum připadá látce syntetizované, dolní spektrum je simulované pro C₁₇H₁₃BrN₂.



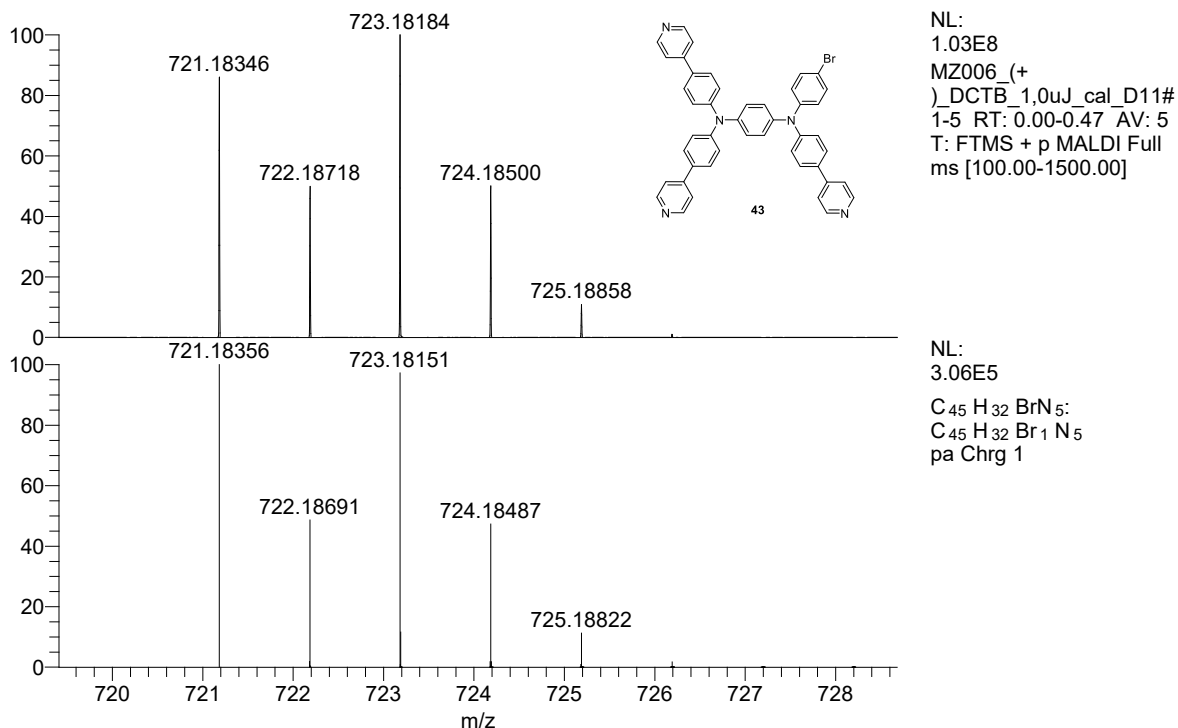
Příloha 10. ¹H NMR spektrum sloučeniny 41.



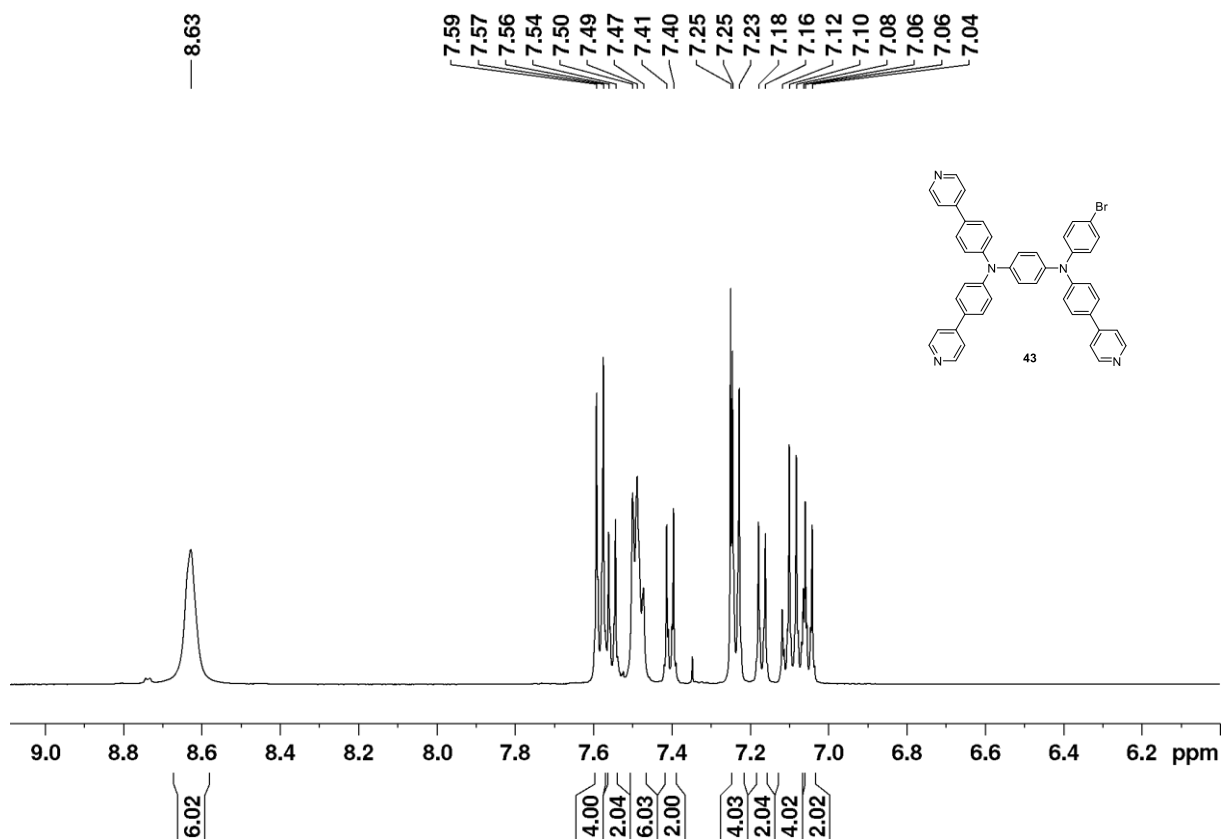
Příloha 11. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny **42**, horní spektrum připadá látce syntetizované, dolní spektrum je simulované pro $C_{46}H_{35}N_5$.



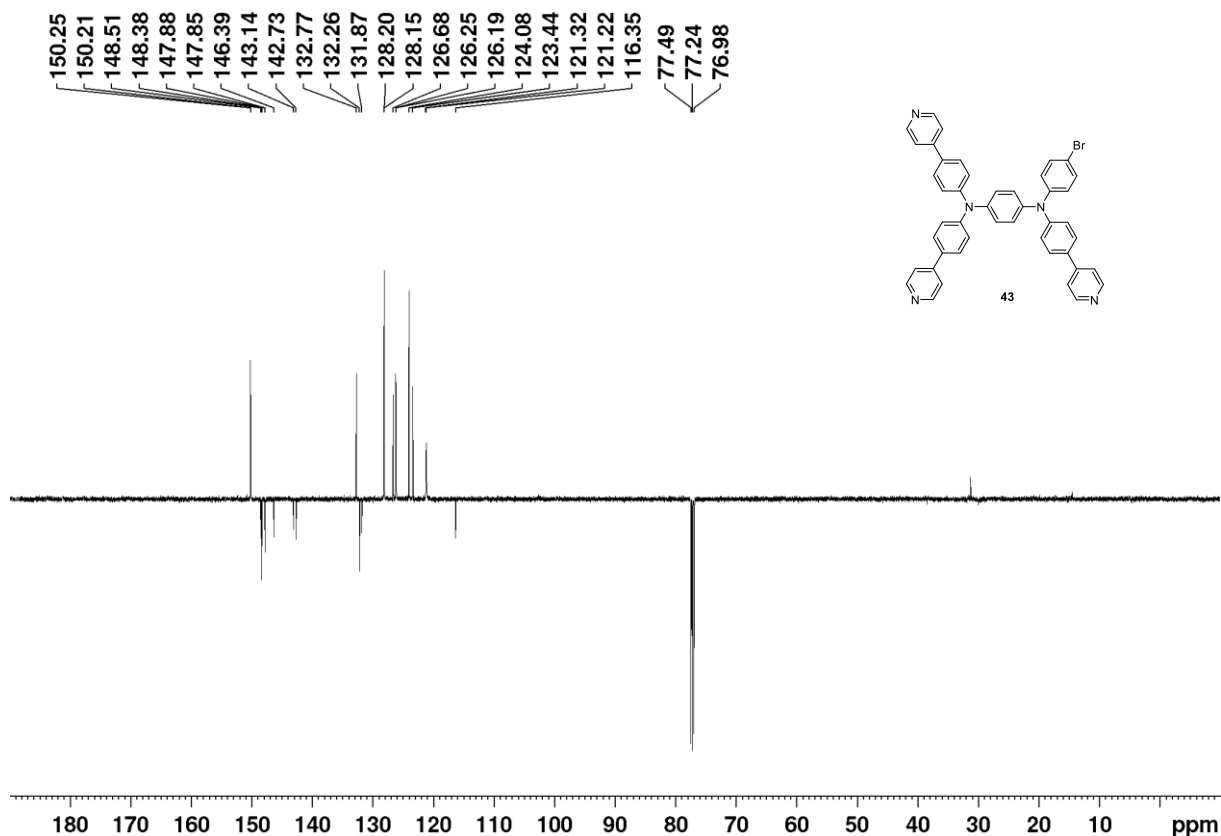
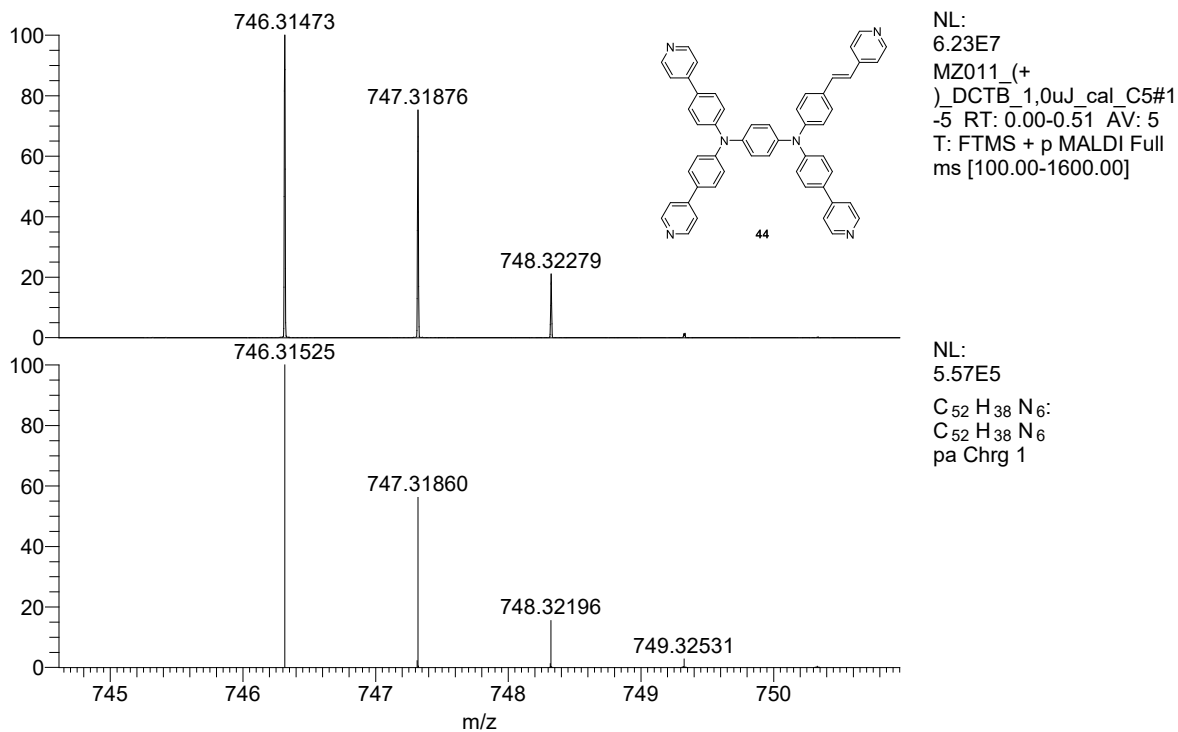
Příloha 12. 1H NMR spektrum sloučeniny **42**.

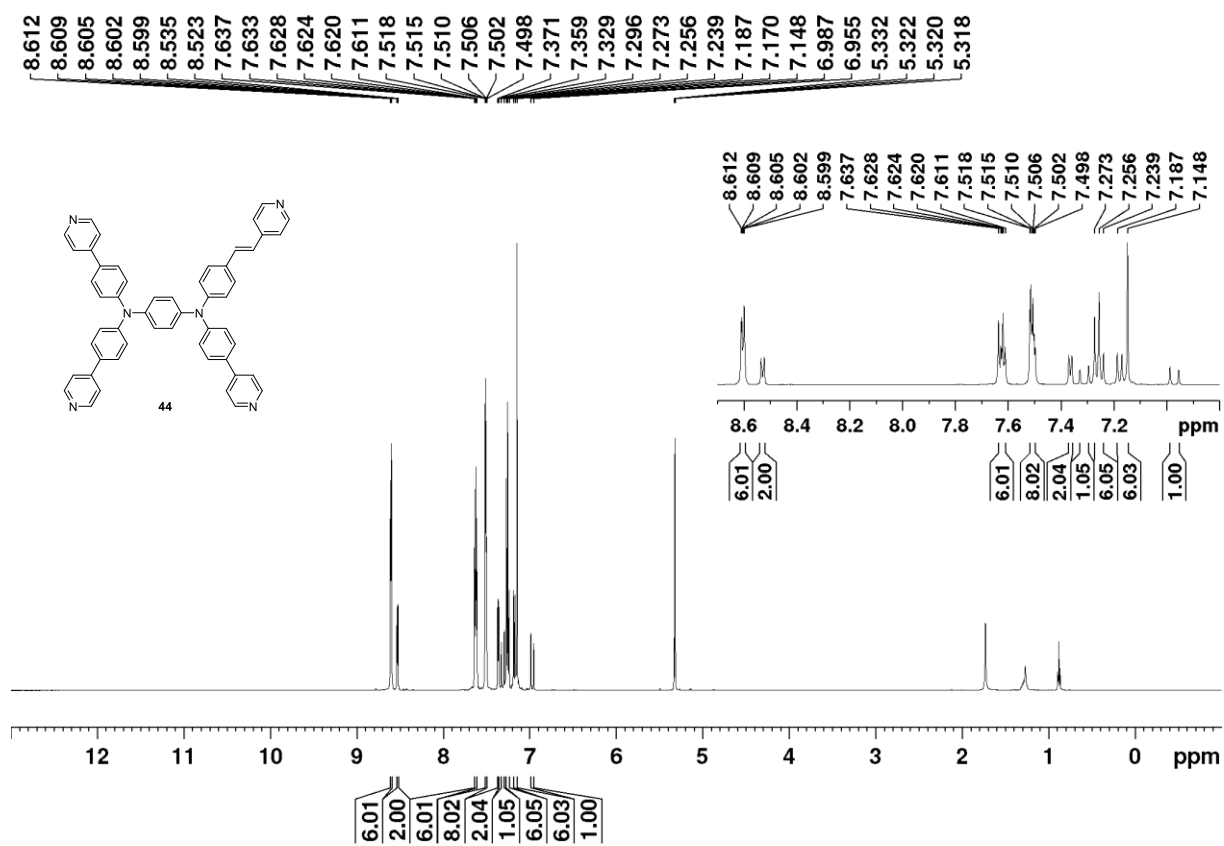


Příloha 13. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny **43**, horní spektrum připadá látce syntetizované, dolní spektrum je simulované pro C₄₅H₃₂BrN₅.

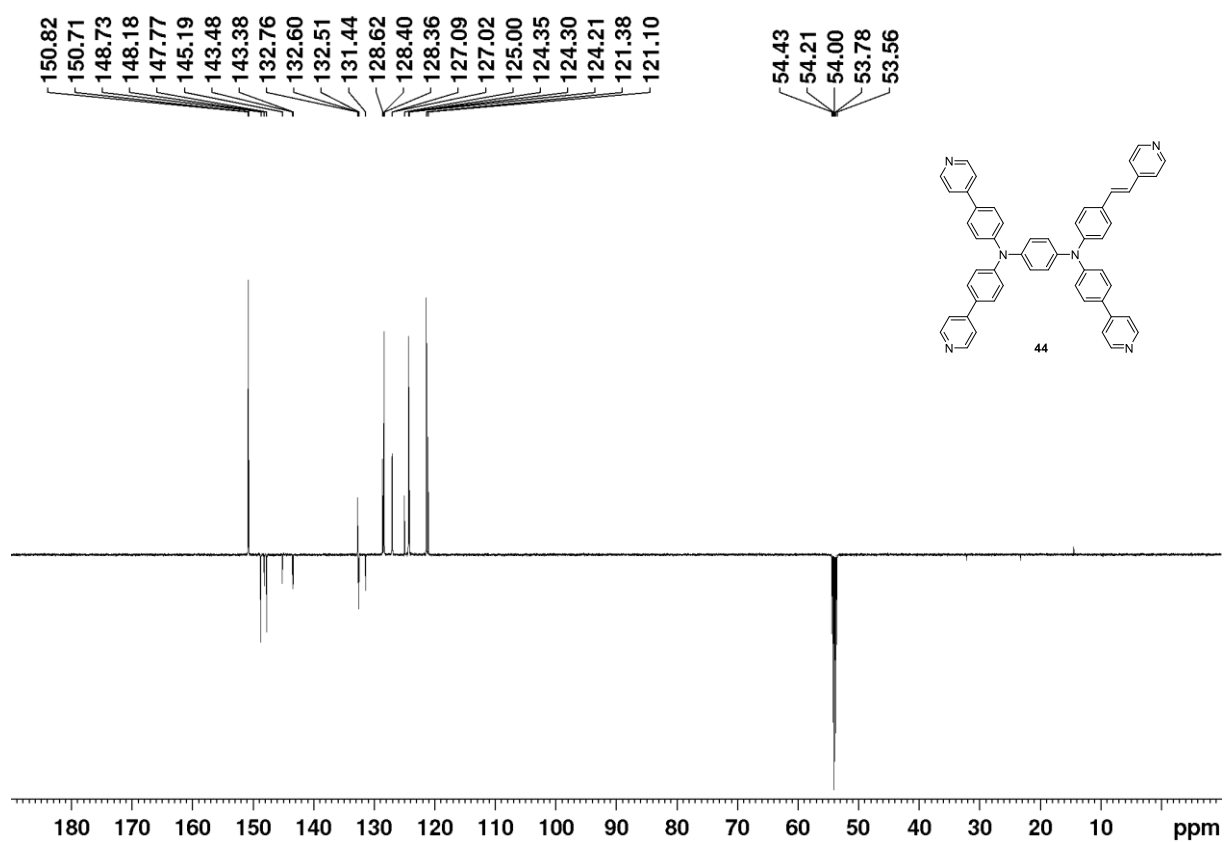


Příloha 14. ¹H NMR spektrum sloučeniny **43**.

Příloha 15. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 43.Příloha 16. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 44, horní spektrum připadá látce syntetizované, dolní spektrum je simulované pro C₅₂H₃₈N₆.



Příloha 17. ^1H NMR spektrum sloučeniny 44.



Příloha 18. ^{13}C APT NMR spektrum sloučeniny 44.