



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY

SYNTÉZA NOVÝCH STAVEBNÍCH BLOKŮ BIO- INSPIROVANÝCH MATERIÁLŮ V ORGANICKÉ ELEKTRONICE

SYNTHESIS OF NEW BUILDING BLOCKS FOR BIO-INSPIRED MATERIALS IN ORGANIC ELECTRONICS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Vojtěch Viceník

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Mgr. Jan Richtár, Ph.D.

BRNO 2024

Zadání bakalářské práce

Číslo práce: FCH-BAK1859/2022 Akademický rok: 2023/24
Ústav: Ústav fyzikální a spotřební chemie
Student: **Vojtěch Viceník**
Studijní program: Chemie a chemické technologie
Studijní obor: bez specializace
Vedoucí práce: **Mgr. Jan Richtár, Ph.D.**

Název bakalářské práce:

Syntéza nových stavebních bloků bio–inspirovaných materiálů v organické elektronice

Zadání bakalářské práce:

- zpracování literární rešerše současného stavu poznání
- příprava klíčových intermediátů a vybraných stavebních bloků na bázi 3–alkylthiofenu
- ověření vybraných syntetických cest pro přípravu cílových 1,2–diketonů
- u vybraných 1,2–diketonů ověřit přípravu daných NH–nesubstituovaných flavinových derivátů

Termín odevzdání bakalářské práce: 20.5.2024:

Bakalářská práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu.
Toto zadání je součástí bakalářské práce.

Vojtěch Viceník
student

Mgr. Jan Richtár, Ph.D.
vedoucí práce

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí ústavu

V Brně dne 1.2.2024

prof. Ing. Michal Veselý, CSc.
děkan

ABSTRAKT:

Organická elektronika představuje dynamicky se rozvíjející obor adresující aktuální výzvy v mnoha oblastech, mimo jiné energetiky či medicíny. Bio-inspirované materiály se uplatňují v organické elektronice stále více díky předpokladům biokompatibility, chemické modifikovatelnosti a funkcionality odvozené z jejich rolí v živých systémech. Flaviny reprezentují jednu ze tříd bio-inspirovaných organických materiálů s uplatněním v organické elektronice.

Tato bakalářská práce se v literární rešerši zabývá problematikou využití bio-inspirovaných flavinových derivátů v elektronice a zejména syntézou klíčových prekurzorů 1,2-diketonů, potřebných k přípravě nových substituovaných nekondenzovaných flavinových derivátů. V experimentální části práce byly zkoumány tři syntetické metody jejich syntézy: Sonogashirova cross-couplingová reakce, Friedel-Craftsova acylace a benzoinová kondenzace. Syntetické cesty byly otestovány a byla vyhodnocena jejich výtěžnost. Tyto klíčové intermediáty byly následně podrobeny reakci za vzniku flavinových derivátů.

ABSTRACT:

Organic electronics is a dynamically developing field addressing current challenges in many areas, including energetics and medicine. Bio-inspired materials are increasingly used in organic electronics due to their precondition of biocompatibility, functionality, and the possibility of chemical modifications. Flavins represent one of the types of bio-inspired organic materials with applications in organic electronics.

This bachelor's thesis focuses on using of bio-inspired flavin derivatives in organic electronics and the synthesis of key precursors 1,2-diketones, which are required to prepare new substituted non-condensed flavin derivatives. In the experimental part of the work, three synthetic methods of their synthesis were investigated: Sonogashira coupling, Friedel-Crafts acylation and benzoin condensation. Synthetic routes were tested, and their yields were evaluated. These key intermediates underwent reactions to form flavin derivatives.

KLÍČOVÁ SLOVA:

flavin, 1,2-diketon, Sonogashira coupling, Friedel-Craftsova acylace, benzoinová kondenzace

KEYWORDS:

flavin, 1,2-diketone, Sonogashira coupling, Friedel-Crafts acylation, benzoin condensation

VICENÍK, Vojtěch. *Syntéza nových stavebních bloků bio-inspirovaných materiálů v organické elektronice*. Brno, 2024. Dostupné také z: <https://www.vut.cz/studenti/zav-prace/detail/148090>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav fyzikální a spotřební chemie. Vedoucí práce Jan Richtár.

PROHLÁŠENÍ:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a že veškeré použité literární zdroje jsem správně a úplně citoval. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty Chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům pouze se souhlasem vedoucího práce a děkana FCH VUT.

.....
Podpis studenta

Poděkování

V této části bych chtěl poděkovat vedoucímu bakalářské práce Mgr. Janu Richtárovi, PhD. a konzultantce Ing. Lucie Ivanové za odborné vedení práce, cenné rady, které mi zejména během praktické části poskytli a čas, který mi byli ochotni věnovat. Dál bych chtěl poděkovat své rodině a kamarádům za jejich neutuchající podporu, optimismus a morální podporu.

OBSAH

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Teoretická část | 6 |
| 1.1. | Flaviny | 6 |
| 1.1.1. | Riboflavin a jeho biologický význam | 6 |
| 1.2. | Vlastnosti flavinů a jejich využití v bio-inspirovaných aplikacích | 6 |
| 1.2.1. | Redoxní vlastnosti flavinů | 6 |
| 1.2.2. | Fotofyzikální a fotochemické vlastnosti flavinů | 7 |
| 1.2.3. | Flaviny jako fotosenzitizéry organických reakcí | 10 |
| 1.2.4. | Využití flavinu v organické syntéze..... | 11 |
| 1.2.5. | Flaviny v umělé fotosyntéze a bateriových systémech | 12 |
| 1.2.6. | Další aplikace flavinů..... | 14 |
| 1.3. | Využití 1,2-diketonů jako stavebních bloků organické syntézy | 15 |
| 1.4. | Syntetické přístupy ke klíčovým 1,2,-dikarbylovým intermediátům | 15 |
| 1.4.1. | Sonogashirova cross-couplingová reakce | 15 |
| 1.4.2. | Friedel-Craftsova acylace | 17 |
| 1.4.3. | Benzoinová kondenzace..... | 17 |
| 2. | Praktická část | 19 |
| 2.1. | Materiály a metody | 19 |
| 2.2. | Seznam použitých chemikálií | 19 |
| 2.3. | Sonogashirova cross-couplingová reakce..... | 21 |
| 2.3.1. | Syntéza 3-hexyl-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]thiofenu | 21 |
| 2.3.2. | Syntéza 3-hexyl-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]thiofenu | 22 |
| 2.3.3. | Syntéza 2-ethynyl-3-hexylthiofenu..... | 23 |
| 2.3.4. | Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethynu | 23 |
| 2.3.5. | Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dion..... | 24 |
| 2.4. | Friedel-Craftsova acylace | 25 |
| 2.4.1. | Syntéza 1,2-bis(4-brom-3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu | 25 |
| 2.4.2. | Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu..... | 26 |
| 2.5. | Benzoinová kondenzace | 27 |
| 2.5.1. | Syntéza 3-hexylthiofen-2-karbaldehydu | 27 |
| 2.5.2. | Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-onu..... | 28 |
| 2.6. | Syntéza flavinových derivátů | 29 |
| 2.6.1. | Syntéza 6,7-bis(5-bromo-4-hexylthiofen-2-yl)-1,3-dibutylpteridin-2,4-dionu..... | 29 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.6.2. | Syntéza 1,3-dibutyl-6,7,-bis(3hexylthiofen-2-yl)pteridin-2,4,-dionu | 30 |
| 3. | Výsledky a diskuse..... | 32 |
| 3.1. | Sonogashirova cross-couplingová reakce a oxidace trojné vazby..... | 32 |
| 3.1.1. | Syntéza 2-(triisopropylsilyl)-3-hexylthiofenu..... | 32 |
| 3.1.2. | Syntéza 2-(trimethylsilylethynyl)-3-hexylthiofenu..... | 33 |
| 3.1.3. | Syntéza 2-ethynyl-3-hexylthiofenu | 34 |
| 3.1.4. | Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethynu | 35 |
| 3.1.5. | Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu..... | 35 |
| 3.2. | Friedel-Craftsova acylace | 37 |
| 3.2.1. | Syntéza 1,2-bis(4-brom-3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu | 37 |
| 3.2.2. | Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu..... | 38 |
| 3.3. | Benzoinová kondenzace | 39 |
| 3.3.1. | Syntéza 3-hexylthiofen-2-karbaldehydu | 39 |
| 3.3.2. | Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu..... | 40 |
| 3.4. | Syntéza flavinových derivátů | 41 |

ÚVOD

V posledních desítkách let existuje snaha nalézt alternativy k běžně využívaným polovodivým materiálům na bázi anorganických sloučenin. Možnou inspiraci pro tento posun lze najít ve strukturách přírodních látek. Jejich výhodou oproti jiným organickým materiálům může být předpoklad vlastností jako nízká toxicita a s tím spojená biokompatibilita [1]. Organické polovodivé materiály jsou využívány pro pokročilé aplikace, kterými jsou například organické polovodiče, molekulární fotosenzibilní spínače nebo fotočlánky.

Velkou perspektivu představují bio-inspirované organické materiály s rozsáhlými π -konjugovanými systémy. Jejich struktura se zásadně podílí na schopnosti absorbovat energii ultrafialového až viditelného záření a přenosu elektrického náboje. Díky tomu nachází uplatnění v optických, fotoelektrických a fotokatalytických aplikacích. Následnými specifickými modifikacemi jejich struktury se jejich vlastnosti a použití může přizpůsobit jednotlivým potřebám daných aplikací.

Flaviny, žlutě až oranžově zbarvené látky, jsou v přírodě zastoupeny ve všech organismech. Jejich systém konjugovaných vazeb založený na diazabutadienovém motivu hraje nezastupitelnou roli v biologických procesech, kde se účastní zejména jako reverzibilní redoxní kofaktory enzymů.

V rámci naší skupiny se výzkum intenzivně věnuje syntéze flavinů s cílem ovlivnit jejich optické a elektrické vlastnosti, organizaci v pevné fázi či rozpustnost prostřednictvím rozšíření konjugovaného systému a zavedení postranních řetězců. Výzkum se dosud zaměřoval především na implementaci postranních řetězců na dusíkové atomy uracilového motivu, avšak jejich zavedení na konjugovaný systém by umožnila ponechat NH uracilové skupiny volné a tím i schopnost interakce vodíkovými můstky. Rovněž se výzkum zaměřuje na rozšíření nekondenzovaného konjugovaného systému s cílem zlepšit optické a elektrické vlastnosti daných materiálů. V této práci jsou studovány relativně univerzální metody, jak přistupovat k syntéze aromatických 1,2-diketonů, které mohou nést alkylové skupiny a být dále modifikovány, což představuje klíčový krok pro další studie. Jedná se zejména o rozšíření konjugovaného heteroaromatického systému, což představuje důležitý předpoklad aplikací ať už v oblasti energetiky, tak i v oblasti medicíny.

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. Flaviny

Jako flaviny se běžně označují látky odvozené ze struktury 7,8-dimethyl-10-alkylisoalloxazinu. Flaviny vystupují v mnoha metabolických procesech jako koenzymy [2]. Dále jsou součástí fotoreceptorů jakožto absorberý modrého světla [3]. Nejčastěji přirozeně se vyskytujícím flavinem je riboflavin [2].

1.1.1. Riboflavin

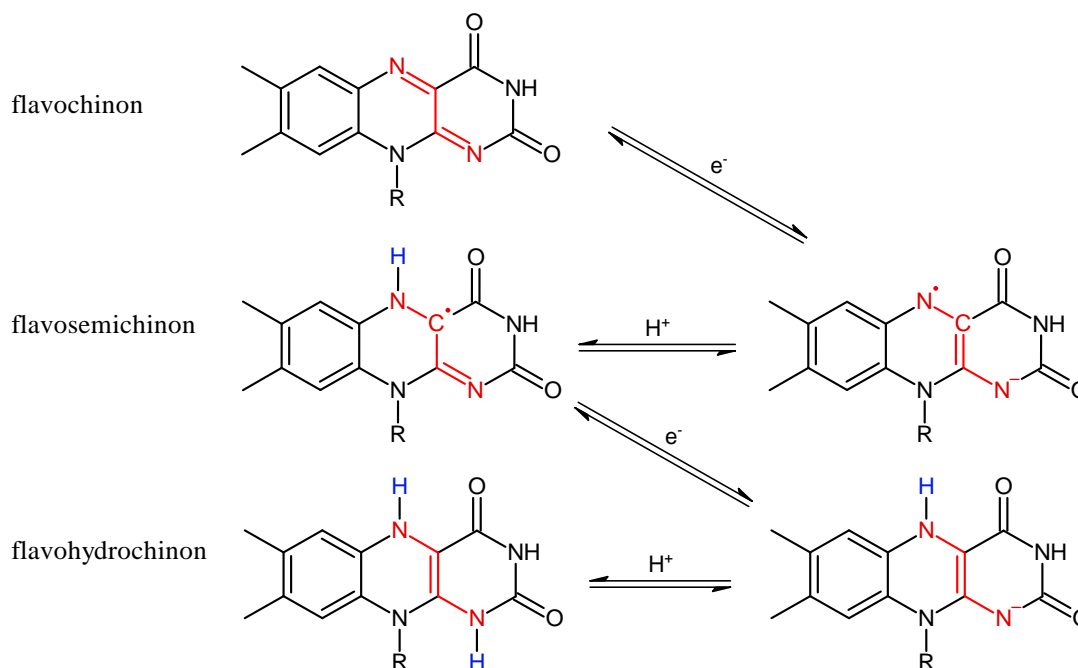
Riboflavin (vitamín B₂) byl poprvé izolován v roce 1872 britským chemikem A. W. Blythem. Ten z mléčné syrovátky extrahoval fluoreskující žlutě zbarvenou látku, kterou podle toho nazval laktochrom [4]. Teprve později ve třicátých letech byla definována její struktura [2].

Riboflavin je v přírodě přirozeně syntetizován rostlinami, houbami a autotrofními bakteriemi, kde jsou syntetizovány pomocí jedné molekuly GTP a dvou molekul ribulózy-5-fosfátu [5]. Pro všechny organismy je esenciální, proto jej živočichové, kteří jeho syntézy nejsou schopni přijímají v potravě [2]. Riboflavin tvoří oranžovožluté krystaly a je pouze omezeně rozpustný ve vodě. K hlavním v přírodě se vyskytujícím formám náleží flavin adenin dinukleotid (FAD) a flavin mononukleotid (FMD), které se účastní řady důležitých redoxních reakcí. Hlavními zdroji riboflavinu pro člověka jsou mléko a mléčné výrobky, ryby a obilniny [6]. Nejčastěji se nedostatek riboflavinu vyskytuje v rozvojových zemích Asie a Afriky. Nedostatek riboflavinu se projevuje zejména zhoršením absorpce železa a s tím spojenou chudokrevností [7].

1.2. Vlastnosti flavinů a jejich využití v bio-inspirovaných aplikacích

1.2.1. Redoxní vlastnosti flavinů

Přítomnost diazabutadienového motivu ve struktuře umožňuje flavinům účastnit se redoxních reakcí spojených s přenosem protonu [8]. Redoxní děje zahrnují pět různých redoxních stavů: oxidovaný flavochinon, jednoelektronově redukovaný flavosemichinon, protonovaný flavosemichinon, dvouelektronově redukovaný flavohydrochinon a protonovaný flavohydrochinon. (Obrázek 1) [9].

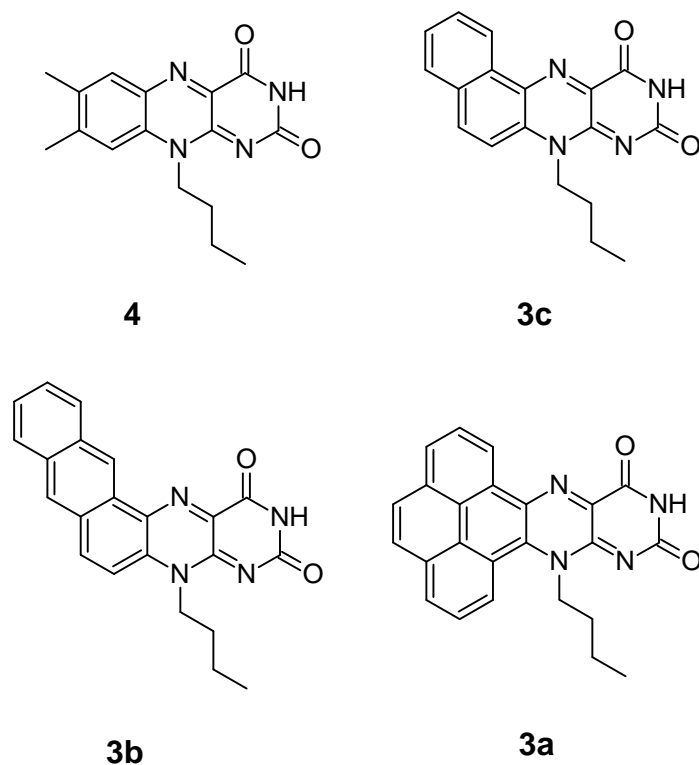
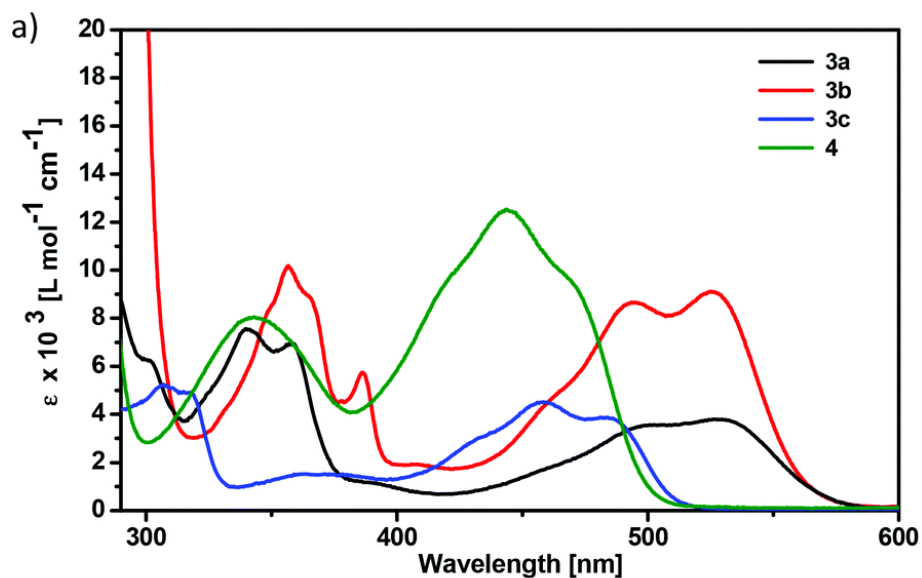


Obrázek 1: schéma redoxních dějů na flavinovém motivu [9]

Při neutrálním pH se redoxní potenciál flavohydrochinonu pohybuje kolem -200 mV. Redoxní potenciál flavohydrochinonu se významně liší ve flavoproteinech, kde se tato hodnota dosahuje od -400 mV do $+60$ mV [2]. Tuto hodnotu ovlivňuje proteinová část flavoproteinů, která odlišuje aktivní flavinové jádro. Dále redoxní potenciál ovlivňují skupiny navázané na samotném struktuře flavinu [10]. V neposlední řadě redoxní potenciál ovlivňuje přítomnost náboje, kdy kladný náboj v blízkosti flavinu zvyšuje jeho potenciál a záporný náboj nebo hydrofobní prostředí redoxní potenciál snižuje [11].

1.2.2. Fotofyzikální a fotochemické vlastnosti flavinů

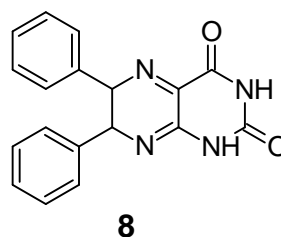
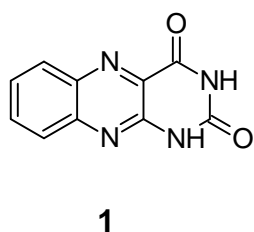
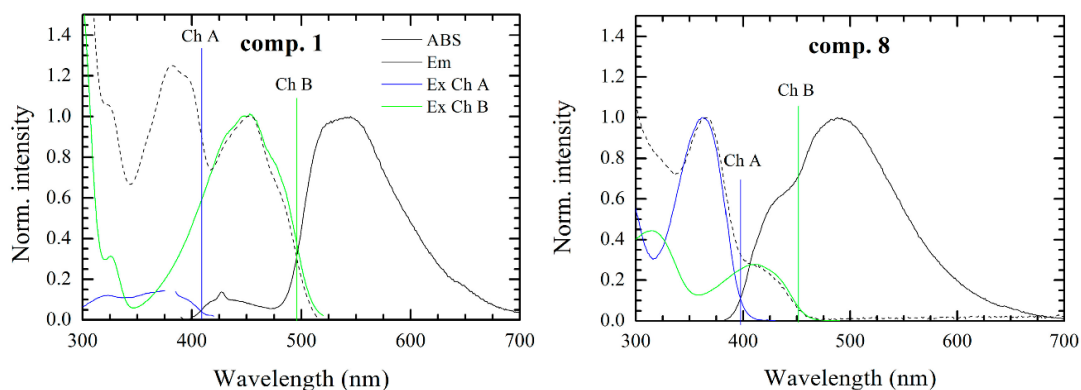
Absorpční spektrum riboflavinu se ve vodném prostředí skládá ze čtyřech nestruturovaných píků s maximem absorpce při 440 nm a jasně žlutou emisí při 525 nm [12; 13]. Přesný vzhled spektra je ale ovlivněn několika vlivy. Jedním z nich je samotný oxidační stav flavinu, jelikož jednotlivé redoxní přechody jsou provázeny změnou barvy [2]. Vliv na vzhled spektra má dále přítomnost rozpouštědla. V méně polárních rozpouštědlech než voda dochází k hypsochromnímu posunu (posunu spektra směrem k modré oblasti), a to ve všech oxidačních stavech [14]. Dále spektrum ovlivňuje samotná struktura flavinu, respektive vliv rozšíření konjugovaného systému. Rozšířením konjugovaného systému dochází ke zmenšování potřebné energie k přechodu z neexcitovaného do excitovaného stavu. Tím se snižuje potřebná energie světla potřebná na excitaci a prodloužení její vlnové délky [15; 16]. Tento jev byl pozorován při rozšiřování konjugace navýšením počtu benzenových jader (Obrázek 2).



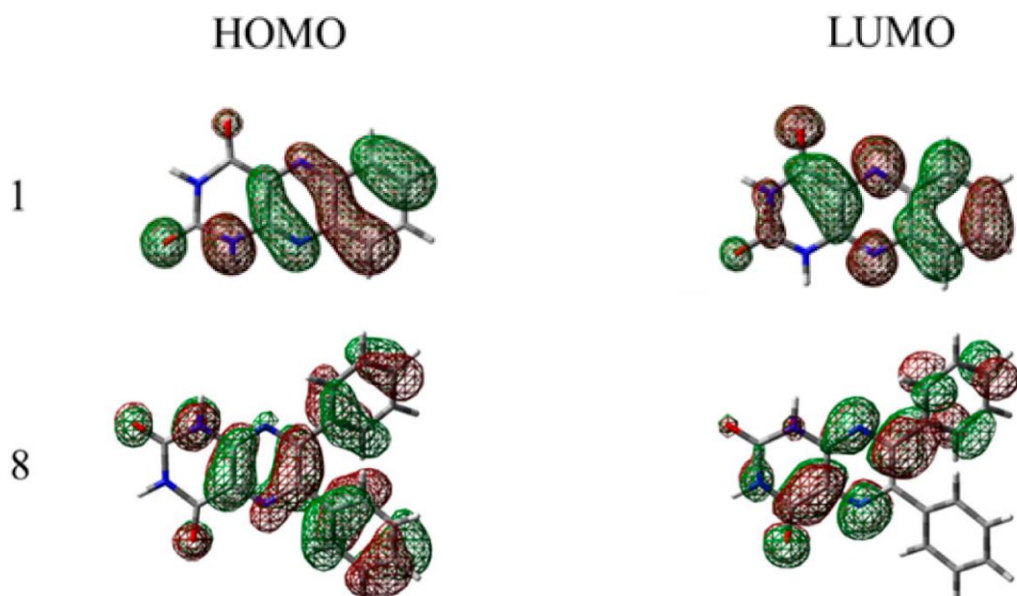
Obrázek 2: absorpční spektra a struktury flavinových derivátů **3a-c** a **4** [17]

Na spektrech lze pozorovat, že s rozšiřující se konjugací molekuly dochází k bathochromnímu posunu. Charakteristický absorpční pík při 440 nm je posunut konkrétně o 15 nm pro molekulu **3c**, 52 nm pro molekulu **3b** a 57 nm pro molekulu **3a**, všechny oproti základní molekule butylovaného isoalloxazinu **4** [17]. Lze pozorovat, že prodlužováním konjugace dochází k jasnému bathochromnímu posunu absorpce. Pokud je ale při rozšíření konjugace narušena planarita molekuly, například nekondenzovanými systémy, dochází naopak k hypsochromnímu posunu absorpce (Obrázek 3). Tento efekt lze vysvětlit porušením konjugace u těchto systémů a tím zvýšení energie zakázaného pásu molekuly. DFT model molekuly **8** (Obrázek 4) naznačuje, charakter hraničních molekulových orbitalů, z něž lze usuzovat naplanarizaci aromatického substituentu v poloze 7 alloxazinového jádra narozdíl

od jádra v poloze 8, kde je pozorováno zvětšení torzního úhlu. Tato diskrepance mezi objema jádry je dána nesymetrií alloxazinového motivu a redistribucí elektronové hustoty vyplývající ze silného elektronakceptorního efektu karbonylových skupin [18]. Dalším zvýšením konjugace na jednotlivých větvích lze očekávat progresivní bathochromní posun absorpce. Na absorpční spektrum kondenzovaného a nekondenzovaného flavinu ukazuje Obrázek 3, kde je jasný trend hypsochromního posunu maxima absorpce sloučeniny **8** oproti **1**, daného porušením konjugace.



Obrázek 3: absorpční spektra kondenzovaného a nekondenzovaného flavinového derivátu se strukturami látek [18]

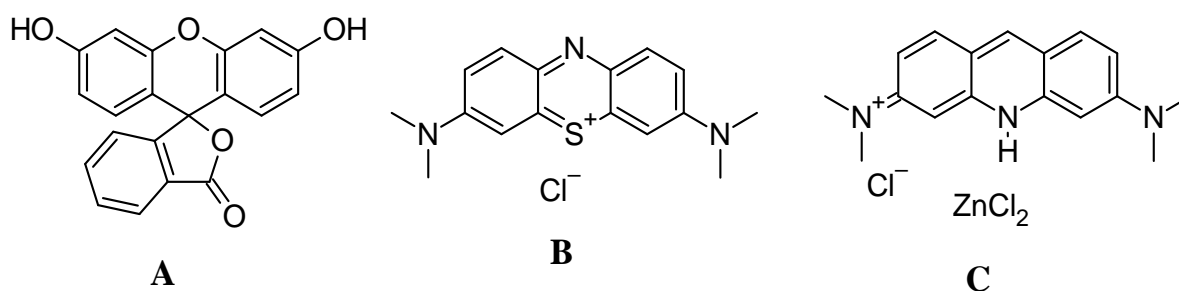


Obrázek 4: DFT model znázorňující HOMO a LUMO orbital kondenzovaného a nekondenzovaného flavinu **1** a **8** [18]

1.2.3. Flaviny jako fotosenzitizéry organických reakcí

V organické fotochemii se fotosenzitizéry používají ve chvíli, kdy je přímá excitace absorbovaným světlem neefektivní nebo když v molekule probíhají konkurenční procesy (např. fluorescence). Fotosenzitizéry absorbují světlo a dále přenášejí energii/spin na molekulu substrátu a mohou tak katalyzovat organické reakce. Tím je role fotosenzitizérů podobná katalyzátoru [19].

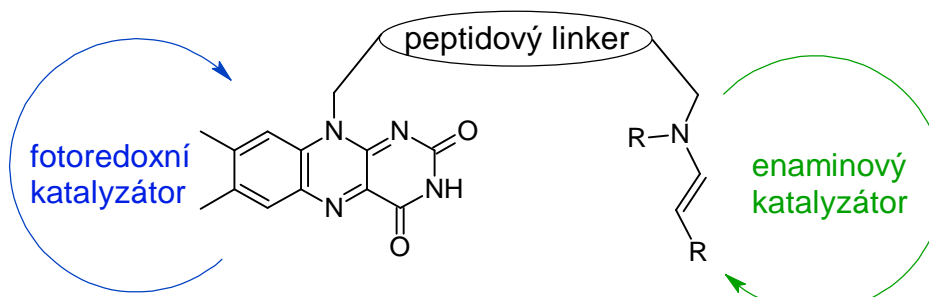
Flaviny, podobně jako další účinně absorbující barviva jako jsou fluorescein (**A**), methylenová modř (**B**) a akridinová oranž (**C**) (Obrázek 5), se mohou účastnit oxidace velké škály substrátů, zejména pak aminů, aminokyselin, nukleotidů a iontů Fe^{2+} a Mn^{2+} na Fe^{3+} resp. Mn^{3+}). Mohou se také podílet také na izomerizačních nebo polymerizačních reakcích [20]. Flaviny jsou schopné také senzitivovat molekulární kyslík ze základního tripletového stavu na jeho reaktivnější singletovou formu [21].



Obrázek 5: strukturní vzorce fotosenzitizérů

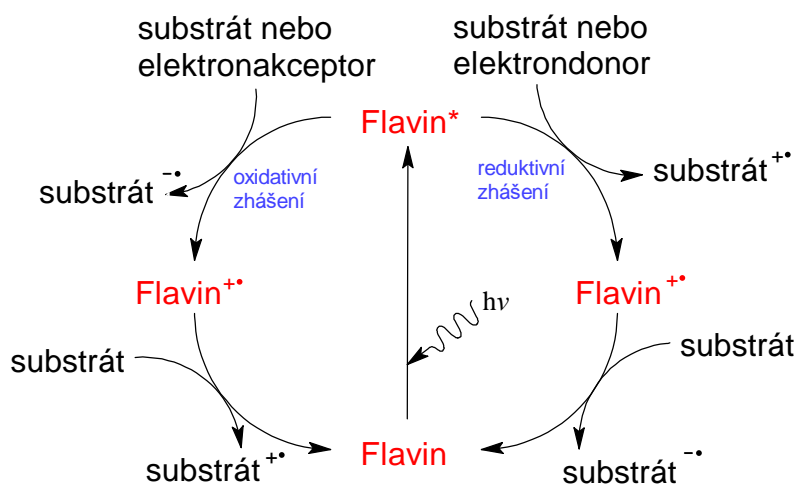
Flaviny při své deexcitaci přechází pomocí mezisystémového přechodu přes reaktivní tripletový stav, který se může dále podílet na vzniku reaktivního kyslíku, a to typem I a typem II [12; 21; 22].

Flaviny se dokáží také chovat jako fotokatalyzátory. Rozdíl oproti fotosenzitizaci je v přímé účasti flavinu v reakci (Obrázek 7). Flavin je po excitaci schopen podstoupit jak oxidační zhášení, tak i redukční zhášení. Tohoto se využívá například při cyklizačních reakcích, dekarboxylativní kyanaci, či aerobní oxidaci. Dále jsou používány v kooperativních katalytických reakcích, kde se dva různé katalyzátory podílí na tvorbě jedné nové vazby (Obrázek 6). Mezi tyto reakce patří aerobní oxidace neaktivovaných benzylů za vzniku sekundárních alkoholů nebo ketonů nebo oxyaminace aldehydů [23].



Obrázek 6: příklad kooperativního katalyzátoru pro oxyaminaci aldehydů [23]

Flaviny tak představují ekologickou alternativu v rámci fotoredoxní katalýzy, která je šetrnější a udržitelnější než obdobné reakce s využitím klasických oxidačních činidel.

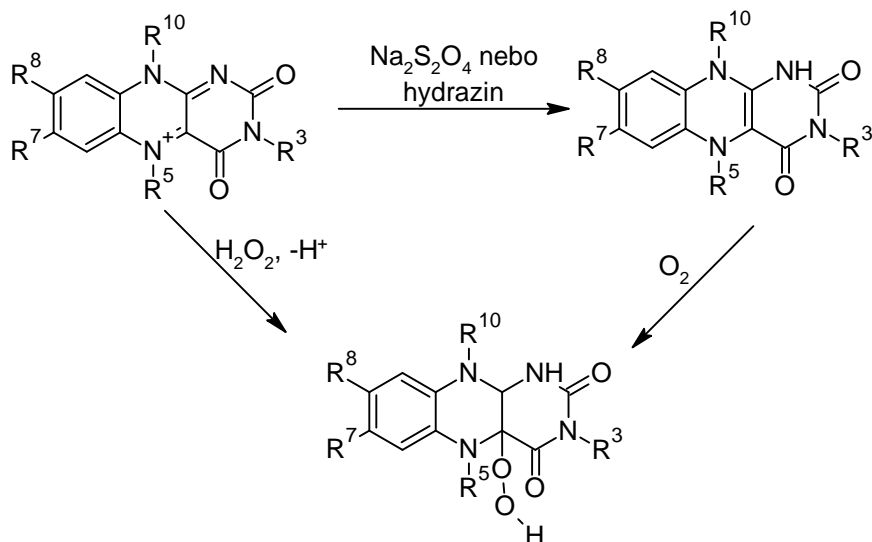


Obrázek 7: možnosti mechanistického průběhu fotokatalytických reakcí s účastí flavinu [23]

Fotochemických a redoxních vlastností lze využít v umělé fotosyntéze pro uložení energie světla do vzniku chemických vazeb [24], či pro fotochemickou výrobu zeleného vodíku [25]. Dále se tyto vlastnosti uplatňují v bateriových systémech [26].

1.2.4. Využití flavinu v organické syntéze

Flaviny se dále dokážou chovat i jako katalyzátory reakcí. Tyto katalytické systémy pracují obdobně jako v přírodě se vyskytující monooxygenázy, kde flavin hraje klíčovou roli jakožto nosiče hydroperoxidové skupiny. Flavinové hydroperoxydy jsou ale nestabilní a za normálních podmínek se rozkládají. Tomuto lze zabránit, pokud je derivát substituován v pozici 5 alkylovou skupinou. *In situ* je pak reakcí s H_2O_2 nebo molekulárním O_2 připraven hydroperoxid flavinu (Obrázek 8) [27].



Obrázek 8: příprava flavinového katalyzátoru [27]

Takto připravený intermediát je schopen oxidačních reakcí na velké řadě substrátů. Ve spojení s H_2O_2 je možné oxidovat sulfidy za vzniku sulfoxidů, sekundárních aminů za vzniku nitronů či terciárních aminů na N-oxidy. Dále se také účastní BV (Bayer-Villigerovy) oxidace cyklických ketonů za vzniku laktonů, reakci s benzaldehydů v bazickém prostředí za vzniku příslušných fenolů [28] či oxidaci aromatických aldehydů na karboxylové kyseliny

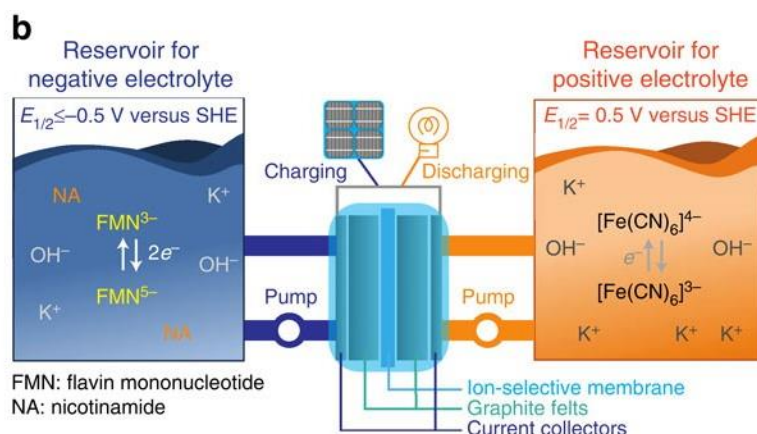
[29]. Při použití molekulárního kyslíku je důležité zredukovat základní flavinový kation na jeho hydrogenovanou formu. Za tímto účelem se při využití molekulárního kyslíku používají redukční činidla jako je zinek, hydrazin, kyselina askorbová nebo kyselina mravenčí. Takto je možné připravit BV oxidací laktony v přítomnosti zinku [28] nebo fenoly z benzaldehydů [30; 31]. Dále lze připravit sufoxidy a oxidy aminů v přítomnosti hydrazinu [28]. V přítomnosti hydrazinu lze i hydrogenovat alkeny v aerobním prostředí [32]. Nastíněné portfolio reakcí potvrzuje do velké míry všestranný charakter flavinových katalyzátorů.

1.2.5. Flaviny v umělé fotosyntéze a bateriových systémech

Cílem umělé fotosyntézy je možnost přeměnit energii slunečního záření na energii chemickou. Takto vznikající „solární paliva“ mají potenciál napomoci pokrýt neustále narůstající energetickou poptávku. Tím mají navíc možnost zredukovat produkci skleníkových plynů vznikajících při konvenčním spalování fosilních paliv [24].

Flaviny mohou být využity k provedení světlem aktivovaného přenosu elektronu v proteinech. Po excitaci flavin v roztoku mění svůj oxidační stav na formu semichinonu získáním elektronu z donoru (například EDTA). Semichinon je poté schopný redukce proteinu právě přenosem elektronu, například při redukci Fe^{3+} v cytochromu *c* [33]. Je prokázáno, že použitím flavinových enzymů adsorbovaných na nanočásticích TiO_2 je možno fotochemicky hydrogenovat dvojnou vazbu a tím ukládat do vznikající molekuly chemickou energii [34].

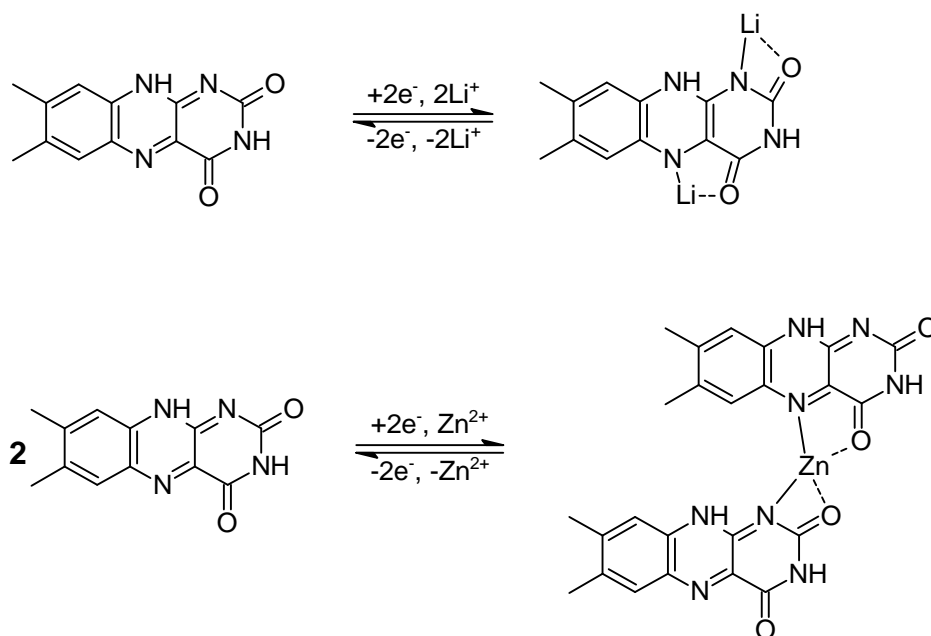
Schopnost flavinů účastnit se redoxních reakcí spojených s přenosem jednoho či dvou elektronů je příčinou jejich aktivity v řadě biotransformačních dějích [35]. Tato funkční univerzálnost nabízí řadu dalších aplikací na těchto dějích založených. Díky jejich vysoké polaritě byly použity například v průtokových redoxních bateriích, kde se vyskytují dobře rozpustné v běžně využívaných elektrolytech. Průtokové redoxní baterie (Obrázek 9) jsou zařízení založená na elektrochemickém uložení energie. Skládají se z dvou různých látek tvořící dva elektrolyty. Tyto elektrolyty jsou od sebe odděleny polopropustnou membránou. K nabíjení a vybíjení tohoto druhu baterií dochází právě na membráně díky přenosu iontů z jednoho elektrolytu do druhého. Největší výhodou oproti běžně používaným akumulátorům je jejich kompaktnost s velkou elektrickou kapacitou. Běžně používané vanadové průtokové redoxní baterie jsou oproti systémům s organickými molekulami efektivnější, ale využití vzácného kovu je považováno za neekonomické. Organické molekuly nabízí alternativu, zejména pak v obnovitelnosti a ceně [36].



Obrázek 9: schéma průtokové redoxní baterie využívající flavin [36]

Dále jsou flaviny využívány jako redoxní mediátory. Tyto látky navázané na elektrodu dokáží urychlit přenos a tím zefektivnit náboje [37]. Tohoto principu je běžně využíváno v mikrobiálních elektrochemických systémech, kde jsou tyto mediátory buď zakomponovány do struktur biomembrán mikrobiálních organismů, nebo je rozptýlen v okolním prostředí. Flaviny také bývají na elektrodách elektropolymerizovány, aby se zvedla celková účinnost přenosu náboje pozorované stimulací elektrochemické aktivity mikroorganismů [38].

Další využití flaviny nacházejí v bioorganických bateriových systémech, kde flavin hraje roli jako materiál katody. Ve spojení lithiovou anodou bylo pozorováno reverzibilní navázání jednoho nebo dvou lithiových kationtů na strukturu riboflavinu [35]. Obdobné chování bylo pozorováno i při použití zinkové anody (Obrázek 10) [39]. Modifikací struktury flavinu je dále možno modifikovat pracovní napětí baterie [26].



Obrázek 10: způsoby navázání kationtů Li^+ a Zn^{2+} kovů na strukturu flavinu v průběhu bateriovém ději [39; 40]

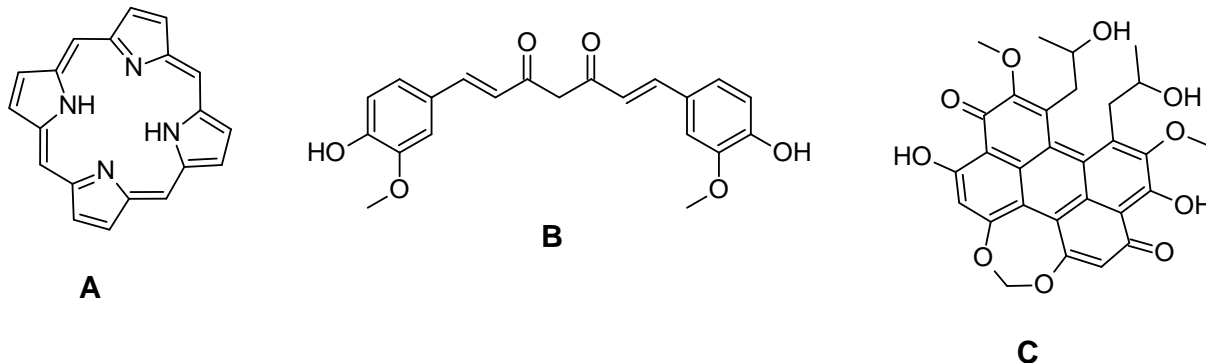
V případě elektrod byla pozorována větší efektivita při integraci flavinu do uhlíkových nano-trubic nebo při jejich navázání na polymerní skelet [41]. Teoretická kapacita se

pohybovala kolem $140 \text{ mAh}\cdot\text{g}^{-1}$ [26], což je obdobné jako běžně dostupné Li-Ion baterie s kapacitou $150\text{-}200 \text{ mAh}\cdot\text{g}^{-1}$ [42]. Tím představují atraktivní alternativu k oxidům přechodných kovů v konvenčních dobíjecích bateriích díky možné rozmanitosti v mechanických a chemických vlastnostech daných modifikacemi jejich struktury [26].

1.2.6. Další aplikace flavinů

Aplikace flavinu nejsou limitovány pouze na výše uvedené. Bylo nalezeno využití flavoproteinů v medicíně jako léčiva proti tuberkulóze, malárii nebo spavé nemoci způsobené prvokem *Trypanosoma brucei*. Jsou používány i pro léčby deprese, Parkinsonovy choroby, Alzheimerovy choroby a schizofrenie [43]. Uplatnění nacházejí v elektronice jako senzory modrého světla [44], v optické spektroskopii [45] a také jako součást elektroaktivních polymerů [46].

Dále je možné využít flavinové deriváty při léčbě nádorových onemocnění pomocí fotodynamické terapie. Jedná se o využití fotosenzitizujících molekul schopných produkovat reaktivní singletový kyslík. Tyto molekuly jsou zavedeny do napadené tkáně, ať už systémově, nebo topicky. Následně je tkáň ozářena zářením excitující fotosenzitizer, který následně produkuje reaktivní singletový kyslík uvnitř poškozených buněk. Pro tuto terapii se se podle umístění a hloubky nádoru. Běžně bývají využívány fotosenzitizéry, které excitují při ozáření blízkým IR zářením, případně pro kožní nebo mohutné nálezy se využívá i fotosenzitizerů excitujících v UV oblasti [47; 48]. Pro tuto terapii se kromě flavinů dále využívají například deriváty porfyrinu (**A**), kurkuminu (**B**) nebo cerkosporinu (**C**) [49; 49] (Obrázek 11).

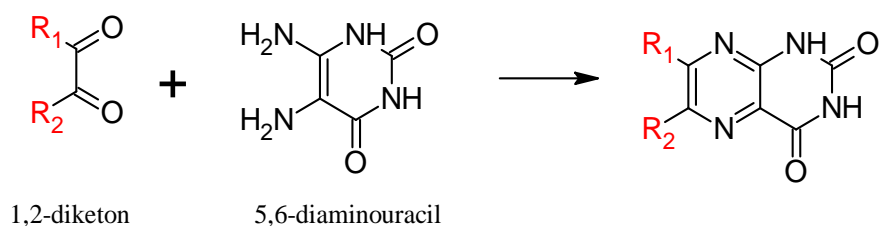


Obrázek 11: strukturní vzorce molekul používaných při fotodynamické terapii

1.3. Využití 1,2-diketonů jako stavebních bloků organické syntézy

V syntetické organické chemii hrají 1,2-diketonové intermediáty klíčovou roli při přípravě molekul spojených s výrobou léčiv na bázi heterocyklických sloučenin (pyraziny, imidazoly a chinoxaliny). Deriváty těchto látek jsou využívány například pro léčbu různých druhů rakoviny [50; 51], jako fluorescenční sondy pro mikroskopii buněk [52] nebo jako antibiotika [53]. V materiálové chemii často slouží jako ligandy kovových komplexů [54]. Následující kapitoly budou věnovány syntéze těchto molekul a zejména jejich prekurzorů.

Další důležité využití 1,2-diketonů spočívá v syntéze pokročilých flavinových derivátů. Jedná se o reakci s 5,6-diaminouracilem (Obrázek 12). Výzkum v rámci této práce se soustředí na syntetické metody jejich přípravy s potenciálem rozšíření aromatického konjugovaného systému [18].



1,2-diketon

5,6-diaminouracil

Obrázek 12: schéma syntézy nekondenzovaných flavinů

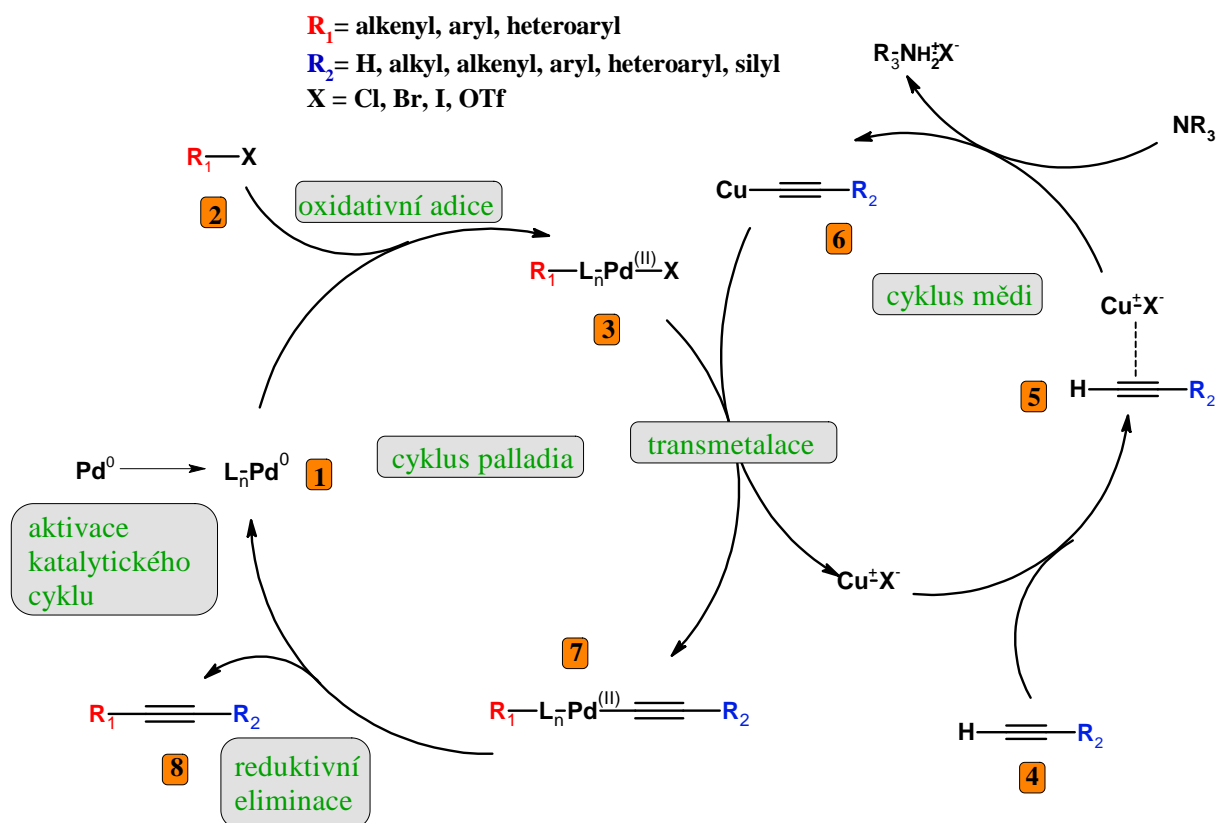
1.4. Syntetické přístupy ke klíčovým 1,2,-dikarboonylovým intermediátům

1.4.1. Sonogashirova cross-couplingová reakce

Palladiem katalyzovaná Sonogashirova cross-couplingová reakce terminálních alkynů s arylovými a vinylovými halogenderiváty je důležitá metoda pro tvorbu nových C-C vazeb [55]. Reakční podmínky těchto syntéz jsou mírné, s relativně nízkými reakčními teplotami. Limitujícím faktorem je ale tvorba vedlejších produktů, zejména pak homocouplingovou reakcí dvou molekul terminálního alkynu, známou jako Glaserův coupling [56].

Sonogashirova reakce byla objevena roku 1975 skupinou Sonogashiry, Tohdy a Hagihary a navazovala tak na výzkum Cassara, Diecka a Hecka [57; 58]. Ti prezentovali možnost nové couplingové reakce alkynů s aryl halidy pomocí palladiového katalyzátoru při teplotách kolem 100 °C. Sonogashira pozoroval, že přidání katalytického množství jodidu měďného dramaticky urychluje průběh reakce, a to i při laboratorní teplotě [59] za nepřítomnosti kyslíku, který podporuje tvorbu produktu homocouplingové reakce [60]. Objev palladiem katalyzovaných cross-couplingových reakcí byl oceněn v roce 2010 Nobelovou cenou za chemii [61].

Mechanismus Sonogashirovy reakce zahrnuje dva katalytické cykly, a to palladia a mědi [62]. (Obrázek 13)



Obrázek 13: mechanismus Sonogashirovy reakce

Zahájení katalytického cyklu palladia probíhá vznikem koordinačního komplexu **1** s palladiem v oxidačním stupni 0. Ten podstupuje rychlou oxidativní adici s molekulou **2** za vzniku organopalladnatého komplexu **3** navázáním R_1 a X na atom palladia spojenou se změnou na oxidační stupeň II [58]. Vzniklý adukt **3** je následně transformován transmetalací reakcí s acetylidem měďným vzniklým v katalytickém cyklu mědi **6** [59]. V něm se předpokládá vznik π -alkynového komplexu **5** z molekuly terminálního alkynu **4**, čímž činí alkynový vodík více kyselý a tím více náchylný na odštěpení. V zásaditém prostředí následně dochází k deprotonaci a navázání mědi za vzniku acetylidu mědi **6**. V transmetalaci reakci alkynový anion nahrazuje halogen regenerující měďný kokatalyzátor. Tím vzniká nový komplex **7**, z kterého se reductivní eliminací odštěpí cílový alkyne **8**, a obnoví se výchozí katalyzátor **1** [57].

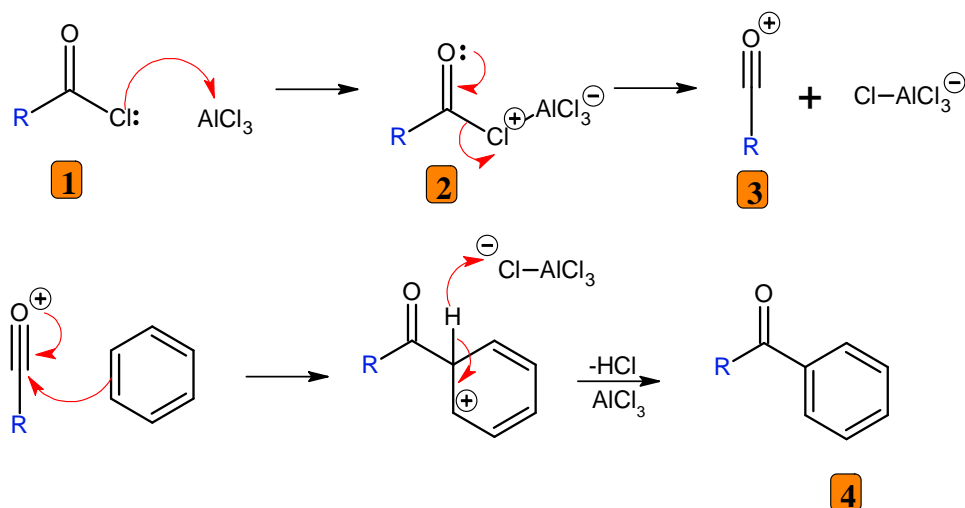
Jak již vyplývá z naznačeného mechanismu, lze jako arylové substituenty volit dva rozdílné aromatické motivy a tím připravit nesymetrický diarylacetylen. Podstatou druhého kroku daného syntetického přístupu je pak oxidace trojné vazby, která poskytuje 1,2-diketony. K oxidaci trojné vazby lze přistoupit celou řadou syntetických metod, které zahrnují např. Pd-katalyzovanou oxidaci v přítomnosti DMSO [63], s použitím SelectFluoru jako katalyzátoru [64] nebo NBS v přítomnosti DMSO [65]. Výhodou použití SelectFluoru nebo NBS k oxidaci oproti Pd katalyzátorům je zejména nízká reakční teplota. Trojnou vazbu je možné oxidovat i fotokatalyticky pomocí eosinu Y [66].

1.4.2. Friedel-Craftsova acylace

Další metodou syntézy 1,2-diketonů je Friedel-Craftsova acylace, jak je označován typ substituční reakce, kde je nahrazen vodík aromátu za acylovou skupinu v přítomnosti silně kyselého katalyzátoru. Reakce je široce využívána na syntézu acyklických, cyklických, terpenových, steroidních a aromatických ketonů. Friedel-Craftsova acylace zahrnuje elektrofilní atak acylačním činidlem v přítomnosti Lewisových kyselin jako katalyzátoru [67].

Reakci poprvé popsal Friedel a Crafts v roce 1877. Jednalo se o syntézu aryl ketonu s použitím karboxylové kyseliny, chloridu hlinitého a benzenu (Obrázek 14) [68; 69].

R= alifatický řetězec, aryl, heteroaryl

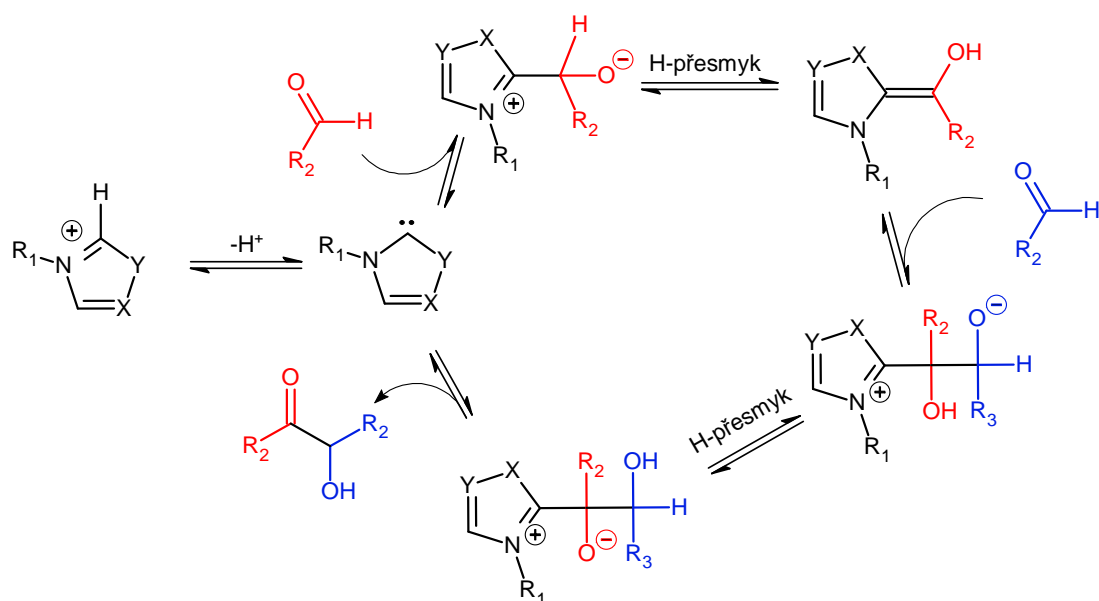
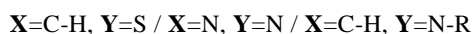


Obrázek 14: mechanismus Friedel-Craftsovy acylace na vzorové molekule benzenu

Reakce je zahájena vznikem komplexu chloridu kyseliny **1** s Lewisovou kyselinou za vzniku komplexu **2**. Odštěpením chloridového aniontu z komplexu následně vzniká aktivní elektrofil **3**, který podstupuje s aromatickým jádrem elektrofilní aromatickou substituci za vzniku aromatického ketonu **4** a obnovení Lewisovy kyseliny [70]. Výhodou Friedel-Craftsovy acylace je poměrně krátká syntetická cesta k požadovaným 1,2-diketonům vyžadujícím syntézu vhodného aromatického skeletu. Nevýhodou může být selektivita reakce, kdy je vhodné využít aromáty s jasně definovanými aktivovanými polohami. Při substituci s aromátem se dvěma aktivovanými polohami a oxalylechloridem může rovněž docházet k polymerizačním reakcím, jejichž tvorbu lze však do jisté míry omezit důslednou kontrolou reakčních podmínek, zejména teploty a délky reakce.

1.4.3. Benzoinová kondenzace

Benzoinová kondenzace je důležitou reakcí pro tvorbu nových C-C vazeb. Výchozí látkou pro syntézu je aldehyd, na jehož karbonylové skupině v reakčním prostředí vzniká na uhlíkovém atomu nukleofilní centrum a je tedy řazena k „umpolung“ reakcím. Na první molekule aldehydu vzniká acylový aniont, který se následně nukleofilní adicí naváže na druhou molekulu aldehydu za vzniku hydroxyketonu. Tradičně je tato reakce katalyzována kyanidovým iontem [71]. Z důvodu toxicity, se jako alternativní katalyzátor volí thiazoliové soli (Obrázek 15) nebo thiamin (vitamín B₁) [72; 73; 74; 74].



Obrázek 15: mechanismus benzoinové kondenzace s použitím thiazoliové soli jako katalyzátoru [75]

Reakce začíná deprotonací thiazoliové soli za vzniku thiazoliového iontu **1**. Ten nukleofilně napadá molekulu aldehydu za vzniku stabilního intermediátu **2**. Zde dochází k přesmyku protonu a následnému nukleofilnímu ataku na další molekulu aldehydu za vzniku intermediátu **3**. Ten v posledním kroku podstoupí další přesmyk protonu a následně se z něj odštěpí vznikající hydroxyketon a obnovený katalyzátor [76]. Výhodu benzoinové kondenzace může představovat její tzv. zkřížená varianta, kterou lze připravit nesymetrické 1,2-diketony [77].

2. PRAKTICKÁ ČÁST

2.1. Materiály a metody

Pro provedení experimentů byly použity komerčně dostupné reagenty a rozpouštědla od firem Sigma-Aldrich, Fisher-Scientific, PENTA, Merck, Fluorochem, Lach-Ner, Lachema, Carl Roth bez další manipulace, pokud není uvedeno jinak. Pro reakce citlivé na vlhkost, resp. kyslík byly využity standardní sušící procedury v argonové atmosféře. Chemické látky citlivé na vlhkost a kyslík byly přenášeny pomocí injekčních stříkaček. Pro světlocitlivé reakce bylo využito krytí aparatury hliníkovou fólií. Pro sušení organických roztoků byl použit bezvodý síran sodný. Rozpouštědla byla oddělována vakuovou destilací na rotační odparce Heidolph Hei-VAP Precision (Heidolph, Schwabach, Německo).

Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na destičkách Supelco 60 TLC plates (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) s 254 nm fluorescenčním indikátorem. Analyty byly pozorované pod UV 254 nm a 364 nm. Pro sloupcovou chromatografii byl jako stacionární fáze využit Silikagel 60 Å (220–440 mesh).

¹H a ¹³C NMR spektra byla měřena přístrojem Bruker Avance III 500 MHz (Bruker, Billerica, MA, USA) s pracovní frekvencí 500 MHz a 126 MHz při teplotě 30 °C s použitím CDCl₃ jako rozpouštědla. Chemický posun δ je uváděn v jednotkách [ppm] ve vztahu k referenčnímu signálu CDCl₃. Interakční konstanta *J* je uváděna v jednotkách [Hz]. Jednotlivá štěpení jsou uváděna takto: s–singlet, d–dublet, dd–dublet dubletu, t–triplet, m–multiplet. Body tání byly změřeny na nekalibrovaném Koflerově bloku vybaveným mikroskopem Nagema PHMK 05 (Nagema, Drážďany, Německo).

Pro vyhodnocení dat byl použit software MestReNova (NMR spektra). Jako textový editor byl použit Microsoft Word 365. Reakční schémata byly vytvořené v programu ACD/ChemSketch.

2.2. Seznam použitých chemikálií

1,2-dichloroethan (DCE); 99,5 %; Fisher Scientific s.r.o.

2-brom-3-hexylthiofen (**1**); 97 %; Sigma-Aldrich s.r.o.

3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromid; 98 %; Sigma-Aldrich s.r.o.

3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromid; 98 %; Sigma-Aldrich s.r.o.

3-hexylthiofen (**8**); 99 %; Sigma-Aldrich s.r.o.

Acetonitril; 99 % p.a.; PENTA s.r.o.

Aceton; 99 %; p.a.; PENTA s.r.o.

Bis(benzonitril)dichloropalladium; (materiál získaný od KA)

Celit[®] 545; Merck s.r.o.

Dichloromethan (DCM); 99,8 % p.a.; PENTA s.r.o.

Dimethylformamid (DMF); bezvodý; Fisher Scientific s.r.o.

Dimethylsulfoxid (DMSO); 99 % p.a.; Fisher Scientific s.r.o.

Dimethylsulfoxid (DMSO); bezvodý; Fisher Scientific s.r.o.

Ethanol; 99 % p.a.; PENTA s.r.o.

Ethylacetát; 99 % p.a.; PENTA s.r.o.

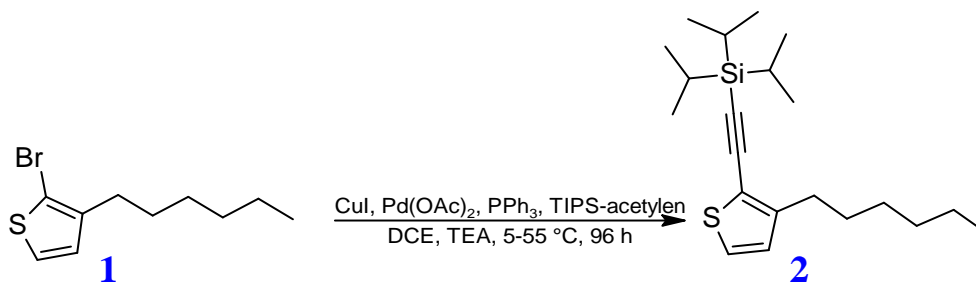
Eosin Y; Carl Roth GmbH + Co. KG

Fluorid stříbrný (AgF); 99 %; Fluorochem Ltd.

Hydrogenuhličitan sodný (NaHCO_3); p.a.; Lach-Ner s.r.o.
Chlorid hlinitý (AlCl_3); 98+ %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Chlorid palladnatý (PdCl_2); 99 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Chloroform; 99,8 % p.a.; PENTA s.r.o.
Chloroform-d; >99,8 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Ethanol; 99 % p.a.; PENTA s.r.o.
Jodid měďný (CuI); 98 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Kyselina chlorovodíková (HCl); 35 % p.a.; PENTA s.r.o.
Měď prášková; elektrolytická; Lachema s.r.o.
n-heptan; 99 % p.a.; PENTA s.r.o.
N-bromosukcinimid (NBS); 99 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
N,N-dibutyl-5,6-diaminouracil; (materiál získaný od LI)
Octan palladnatý; 99,9 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Oxalychlorid; 98 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Petrolether; 40-65 p.a.; PENTA s.r.o.
Pyridin; 99,9 % p.a.; Lach-Ner s.r.o.
SelectFluor; Fluorochem Ltd.
Silicagel; 60 Å; 220-440 mesh; Sigma-Aldrich s.r.o.
Síran sodný (Na_2SO_4); p.a. bezvodý; PENTA s.r.o.
Tertbutylamonium fluorid (TBAF); 1M roztok v THF; Fisher Scientific s.r.o.
Tetrahydrofuran (THF); 99,9 %; Lach-Ner s.r.o.
Thiofenyl; 99 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Toluen; 99 %; p.a.; PENTA s.r.o.
Triethylamin (TEA); 99 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Trifenylfosfin (PPh_3); Fluorochem Ltd.
Trichlorid fosforylu (POCl_3); 99 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Trimethylsilylacetylen (TMS-ac); 99 %; Fluorochem Ltd.
Tris((isopropyl)silyl)acetylen (TIPS-ac); Fluorochem Ltd.
Tris(*o*-methoxyfenyl)fosfin; 96 %; Sigma-Aldrich s.r.o.
Tris(tert-butyl)fosfin; 98 %; Sigma-Aldrich s.r.o.

2.3. Sonogashirova cross-couplingová reakce

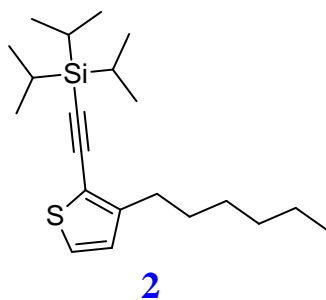
2.3.1. Syntéza 3-hexyl-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]thiofenu



Obrázek 16: reakční schéma přípravy derivátu 2

Pod argonovou atmosférou byla rozpuštěna látka **1** (0,50 g; 1 ekv.; 2,03 mmol) ve směsi DCE (10 ml) a TEA (10 ml). Směs byla míchána 5 minut a poté ochlazena na 5 °C v ledové lázni. Do reakční směsi byl přidán CuI (0,012 g; 0,03 ekv.; 0,061 mmol), Pd(OAc)₂ (0,023 g; 0,05 ekv.; 0,102 mmol) a PPh₃ (0,048 g; 0,09 ekv.; 0,183 mmol). Reakční směs byla za stálého míchání odplyněna probubláním argonem. Následně byl do reakční směsi přidán TIPS-acetylen (0,741 g; 2 ekv.; 4,065 mmol) a teplota směsi byla zvýšena na 55 °C. Po 96 hodinách byla reakce ukončena naředěním reakční směsi DCM (30 ml) a vodou (30 ml). Organická fáze byla promyta vodou (3x30 ml), 5 % HCl (2x30 ml) a opět vodou (30 ml). Poté byla organická fáze vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s použitím silikagelu jako stacionární fáze a heptanu jako mobilní fáze. Produkt **2** (0,499 g; 70,4 %) byl získán ve formě žluté olejovité kapaliny.

3-hexyl-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]thiofen



Sumární vzorec: C₂₁H₃₆SSi

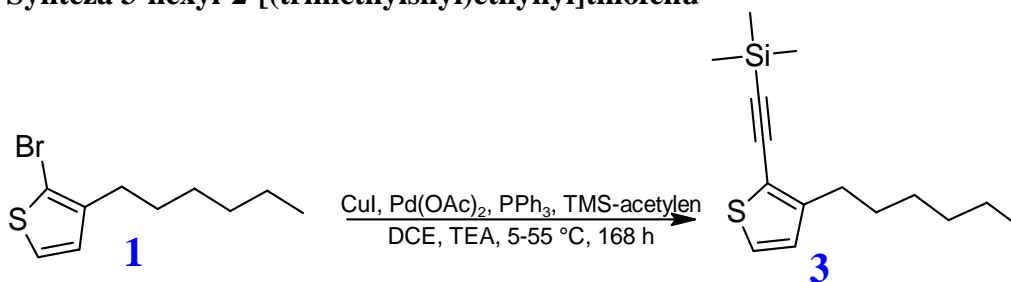
Molekulová hmotnost: 348,66 g/mol

Rf: 0,65 (heptan; UV 254 nm)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 3H), 1.36 – 1.27 (m, 5H), 1.11 (s, 14H), 0.92 – 0.83 (m, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.77, 128.25, 125.67, 118.90, 90.39, 81.78, 67.27, 59.72, 31.41, 30.51, 29.87, 29.22, 18.84, 14.19, 18.72.

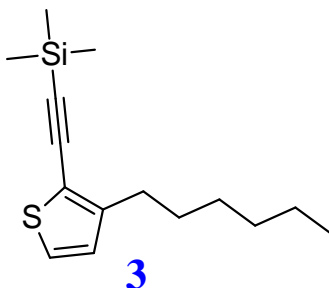
2.3.2. Syntéza 3-hexyl-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]thiofenu



Obrázek 17: reakční schéma přípravy derivátu **3**

Pod argonovou atmosférou byla rozpuštěna látka **1** (0,600 g; 1 ekv.; 2,427 mmol) ve směsi THF (10 ml) a TEA (10 ml). Směs byla míchána 5 minut a následně ochlazena na 5 °C v ledové lázni. Do reakční směsi byl přidán CuI (0,014 g; 0,03 ekv.; 0,073 mmol), Pd(OAc)₂ (0,027 g; 0,05 ekv.; 0,121 mmol) a PPh₃ (0,057 g; 0,09 ekv.; 0,218 mmol). Reakční směs byla za stálého míchání probublána argonem po dobu 20 minut. Následně byl do reakční směsi přidán TMS-acetylen (0,477 g; 2 ekv.; 4,854 mmol) a teplota směsi byla zvýšena na 55 °C. Po 168 hodinách byla reakce ukončena naředěním reakční směsi DCM (30 ml) a vodou (30 ml). Organická fáze byla promyta vodou (3x30 ml), 5% HCl (2x30 ml), vodou (30 ml) solankou (30 ml), následně byla organická fáze vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt (0,612 g) byl přečištěn sloupcovou chromatografií s použitím silikagelu jako stacionární fáze a heptanu jako mobilní fáze. Produkt **3** (0,135; 21,0 %) byl získán ve formě žluté olejovité kapaliny.

3-hexyl-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]thiophen



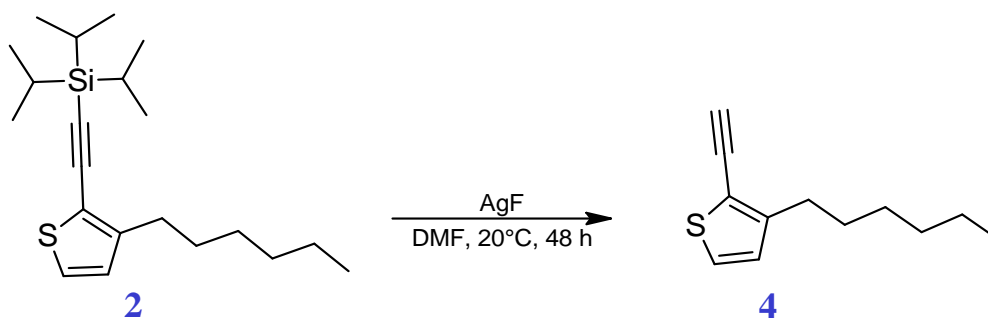
Sumární vzorec: C₁₅H₂₄SSi

Molekulová hmotnost: 264,50 g/mol

Rf: 0,54 (heptan; UV 254 nm)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 3H), 1.36 – 1.27 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.25 (s, 9H).

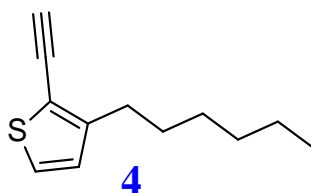
2.3.3. Syntéza 2-ethynyl-3-hexylthiofenu



Obrázek 18: reakční schéma přípravy derivátu 4

Látka **2** (0,111 g; 1 ekv.; 0,226 mmol) a AgF (0,057 g; 2 ekv.; 0,452 mmol) byl rozpuštěn v DMF (6 ml) a směs byla míchána 48 hodin při 45 °C. Reakce byla ukončena přidáním 1M HCl (20 ml). Směs byla naředěna DCM (20 ml) a vodou (20 ml), organická fáze byla promyta vodou (2x20 ml), solankou (20 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt **4** (0,085 g; 51,5%) byl získán ve formě žlutooranžového oleje.

2-ethynyl-3-hexylthiofen



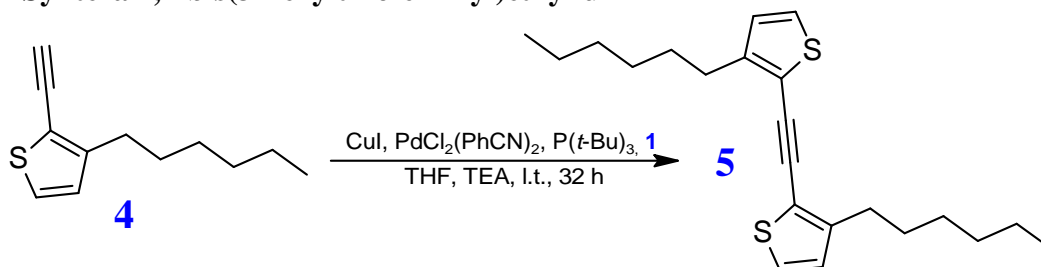
Sumární vzorec: C₁₂H₁₆S

Molekulová hmotnost: 192,32 g/mol

R_f:0,60 (heptan; UV 254 nm)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 7H), 1.26 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.05 – 0.94 (m, 1H), 0.94 – 0.85 (m, 3H).

2.3.4. Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethynu

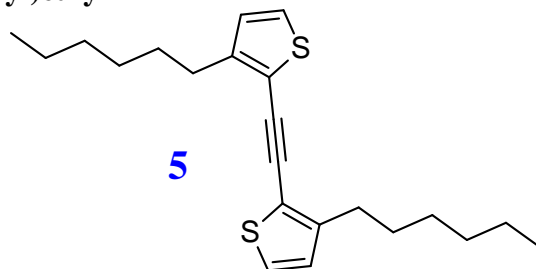


Obrázek 19: reakční schéma přípravy derivátu 5

Pod argonovou atmosférou byla rozpuštěna látka **4** (0,067 g; 1 ekv.; 0,348 mmol) ve směsi THF (3 ml) a TEA (0,194 ml; 4 ekv.; 1,394 mmol). Do reakční směsi byl přidán PdCl₂(PhCN)₂ (0,004 g; 0,03 ekv.; 0,010 mmol), CuI (0,001 g; 0,02 ekv.; 0,007 mmol), P(*t*-Bu)₃ (0,002 g; 0,03 ekv.; 0,010 mmol) a látka **1** (0,172 g; 2 ekv.; 0,697 mmol).

Reakční směs byla míchána 32 h za laboratorní teploty. Reakce byla ukončena naředěním směsí DCM (10 ml) a vodou (10 ml). Organická fáze byla promyta vodou (3x10 ml), solankou (2x10 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt (0,249 g) byl přečištěn sloupcovou chromatografií s použitím silikagelu jako stacionární fáze a heptanu jako mobilní fáze. Produkt **5** byl získán ve formě žluté olejovité kapaliny (0,68 g; 54,4 %).

1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethyn



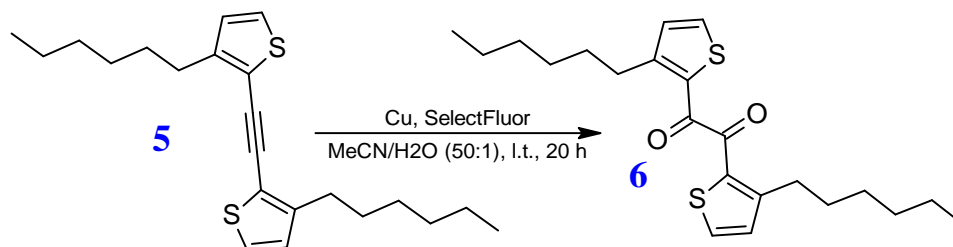
Sumární vzorec: C₂₂H₃₀S₂

Molekulová hmotnost: 358,60 g/mol

Rf: 0,44 (heptan; UV 254 nm; zhášení UV 364 nm)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.70 – 1.59 (m, 4H), 1.40 – 1.24 (m, 10H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

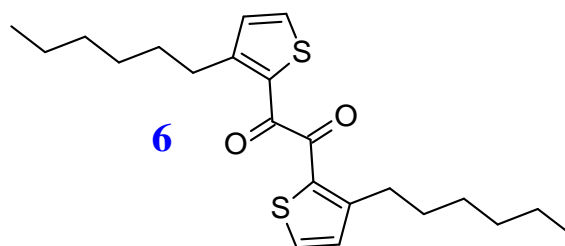
2.3.5. Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dion



Obrázek 20: reakční schéma přípravy derivátu **6** z látky **5**

Látka **5** (0,05 g; 1 ekv.; 0,139 mmol) byla smíchána se SelectFluorem (0,099 g; 2 ekv.; 0,279 mmol) a práškovou mědí (0,0004 g; 0,05 ekv.; 0,007 mmol) ve směsi acetonitrilu (1 ml) a vody (0,2 ml). Směs byla míchána za laboratorní teploty 20 h. Reakční směs byla posléze naředěna DCM (10 ml), extrahována vodou (3x10 ml) a solankou (10 ml). Směs byla zfiltrovaná přes Celit a filtrát byl následně odpařen za sníženého tlaku. Produkt pro velké množství vedlejších produktů nebyl dále izolován.

1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dion



Sumární vzorec: C₂₂H₃₀O₂S₂

Molekulová hmotnost: 390,60 g/mol

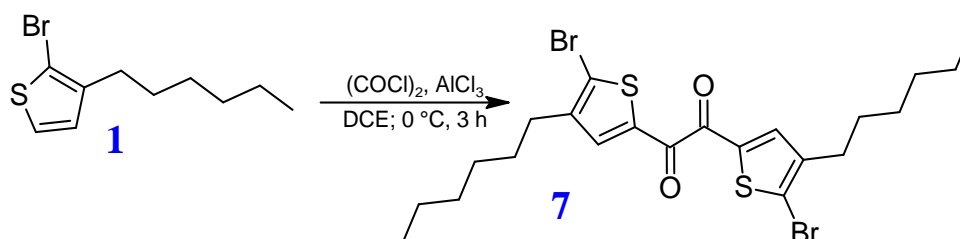
Rf: 0,60 (heptan/EtOAc;95/5; VIS žlutá skvrna; UV 254 nm, zhášení UV 364 nm)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.66 – 1.61 (m, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 11H), 0.90 – 0.86 (m, 12H).

Bod tání: 62-68°C

2.4. Friedel-Craftsova acylace

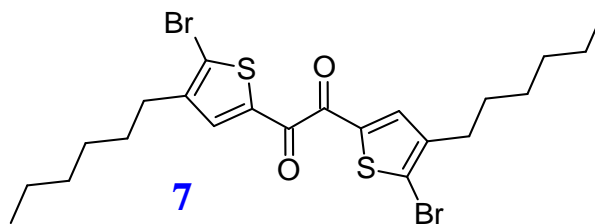
2.4.1. Syntéza 1,2-bis(4-brom-3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu



Obrázek 21: reakční schéma přípravy derivátu 7

Do roztoku AlCl₃ (590 mg; 2,2 ekv.; 4,45 mmol) v bezvodém DCE (2 mL) byl při 0 °C po kapkách přidán roztok (COCl)₂ (90 μl; 0,52 ekv.; 1,05 mmol) rozpuštěného v DCE (700 μL). Následně byla do reakční směsi v průběhu 45 minut přidána látka **1** (500 mg; 1 ekv.; 2,02 mol) a pyridin (220 μL) rozpuštěný v DCE (1 ml). Směs byla míchána v ledové lázni. Po 3 hodinách byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (15 ml). Směs byla extrahována EtOAc (15 ml), organická fáze byla promyta vodou (2x20 ml), nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (20 ml) a solankou (20 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a získaná kapalina byla odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěný sloupcovou chromatografií s použitím silikagelu jako stacionární fáze a heptanu jako mobilní fáze. Výsledný produkt **7** (0,47 g; 84,7 %) byl získán ve formě červenožluté pevné látky.

1,2- bis(4-brom-3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dion



Sumární vzorec: C₂₂H₂₈Br₂O₂S₂

Molekulová hmotnost: 548,39 g/mol

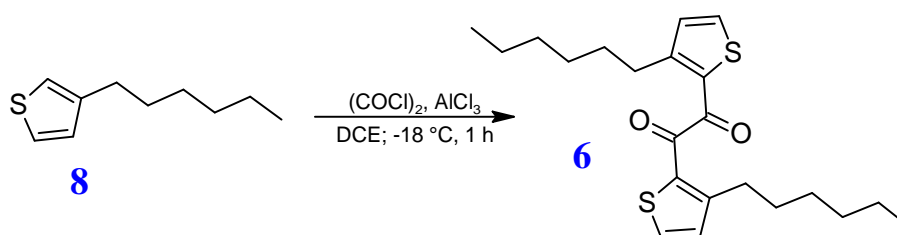
Rf: 0,78 (heptan/EtOAc; UV 254 nm; zhášení UV 364 nm)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 2H), 2.99 – 2.38 (m, 4H), 1.60 (p, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.40 – 1.24 (m, 12H), 0.94 – 0.85 (m, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 180.03, 144.48, 137.88, 136.76, 125.53, 31.67, 29.59, 29.57, 28.97, 22.68, 14.18.

Bod tání: 51,9–54,1 °C

2.4.2. Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu

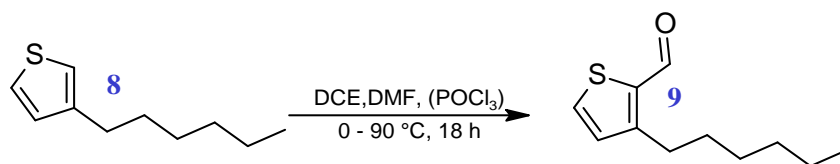


Obrázek 22: reakční schéma přípravy derivátu **6** z látky **8**

Do suspenze AlCl₃ (870 mg; 2,2 ekv.; 6,54 mmol) v bezvodém DCE (3 mL) byl při 0 °C po kapkách přidán roztok (COCl)₂ (190 μl; 0,52 ekv.; 1,05 mmol) rozpuštěného v DCE (1,48 ml). Následně byla do reakční směsi v průběhu 20 minut přidána látka **8** (500 mg; 1 ekv.; 2,02 mmol) a pyridin (220 μl) rozpuštěný v DCE (1 ml). Směs byla míchána v chladicí lázni při -18 °C. Po 1 hodině byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (15 ml). Směs byla extrahována EtOAc (15 ml), organická fáze byla promyta vodou (2x20 ml), nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (20 ml) a solankou (20 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a získaná kapalina byla odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěný sloupcovou chromatografií s použitím silikagelu jako stacionární fáze a směsí petroletheru/EtOAc v poměru 98/2 jako mobilní fáze. Výsledný produkt **6** (0,58 g; 48,3 %) byl získán ve formě červenooranžové pevné látky.

2.5. Benzoinová kondenzace

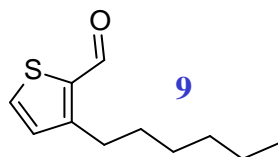
2.5.1. Syntéza 3-hexylthiofen-2-karbaldehydu



Obrázek 23: reakční schéma přípravy derivátu 9

Do směsi DCE (1 ml) a DMF (0,067 ml; 1 ekv.; 0,87 mmol) byla přidána látka 8 (0,15 g; 1 ekv.; 0,87 mmol). Směs byla za míchání ochlazena v ledové lázni na 0 °C. Do reakční směsi byl přidán POCl₃ (0,12 ml; 1,5 ekv.; 1,31 mmol). Po 15 minutách míchání byla reakční směs zahřáta na 90 °C. Po 18 hodinách byla reakce ukončena nalitím reakční směsi do vody (70 ml). Reakční baňka byla důkladně vymyta toluenem (30 ml), který byl poté přidán k předchozí směsi. Směs byla extrahována toluenem (3x30 ml), organická fáze promyta vodou (3x30 ml), solankou (40 ml) a vysušena nad bezvodým Na₂SO₄. Vysušená organická fáze byla přefiltrována a filtrát byl odpařen za zisku surového produktu látky 9. Ten byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií s použitím silikagelu jako stacionární fáze a DCM jako mobilní fáze. Výsledný produkt 9 (0,150 g; 87,8 %) byl získán ve formě žlutého oleje.

3-hexylthiofen-2-karbaldehyd



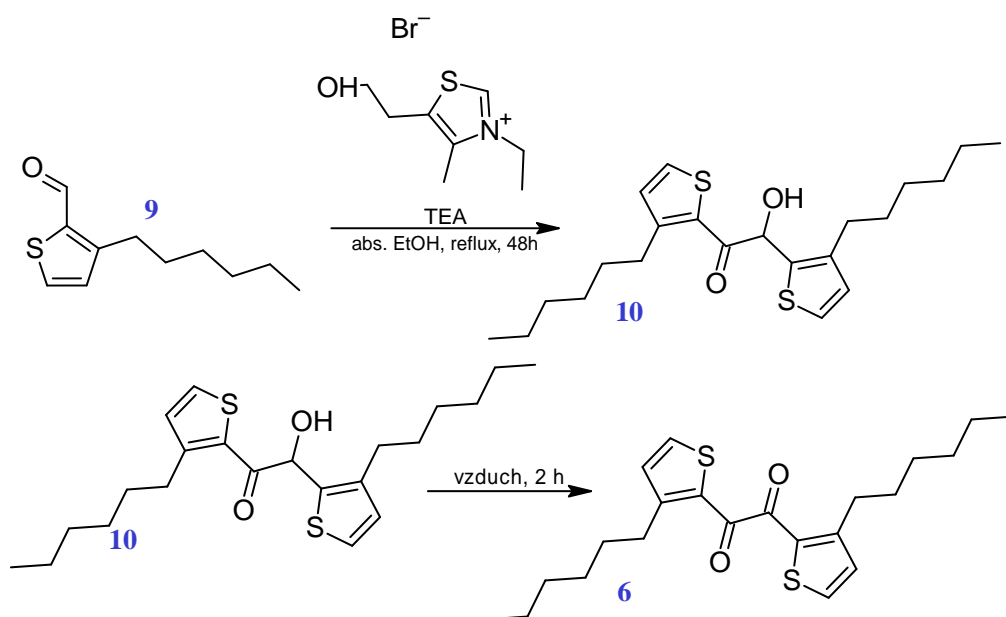
Sumární vzorec: C₁₁H₁₆OS

Molekulová hmotnost: 196,30 g/mol

R_f: 0,78 (DCM; UV 254 nm)

¹H NMR: δ 10.03 (s, 1H); 7.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 6.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 2.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); 1.66 (m, 2H); 1.22–1.40 (m, 6H); 0.88 (m, 3H)

2.5.2. Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-onu

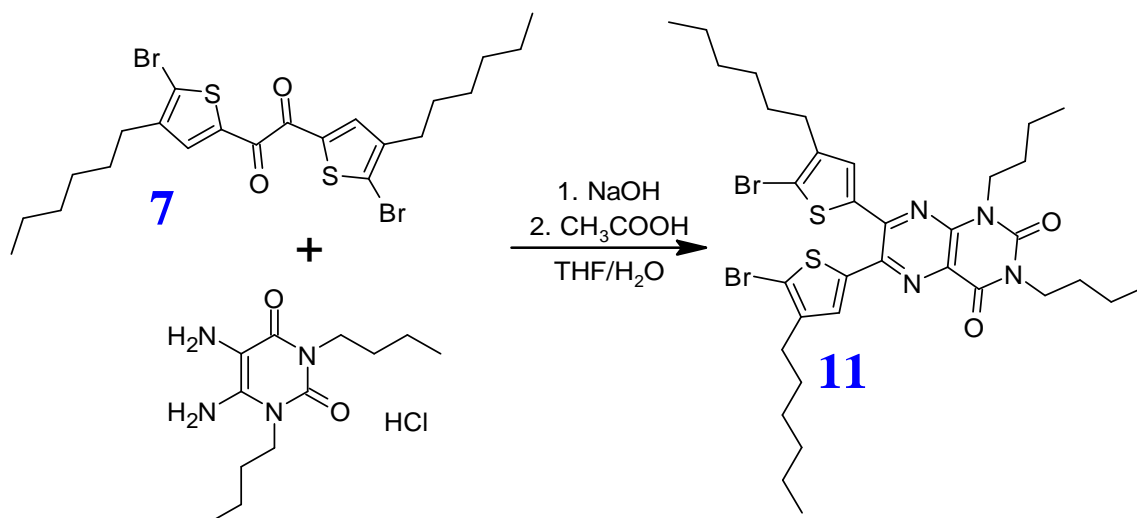


Obrázek 24: reakční schéma přípravy derivátu 6 pomocí intermediát 10

V reakční baňce byla rozpuštěna látka **9** (0,15 g; 1 ekv.; 0,76 mmol), 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromid (0,01 g; 0,04 ekv.; 0,03 mmol), TEA (0,06 ml; 0,6 ekv.; 0,46 mmol) v absolutním EtOH (1,5 ml). Směs byla přivedena k refluxu a byla míchána 72 h. Následně byla směs 2 h probublávána vzduchem a poté extrahována mezi vodu (15 ml) a EtOAc (15 ml), organická fáze byla promyta 5 % HCl (15 ml), vodou (15 ml), solankou (15 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s použitím směsi heptan/DCM v poměru 50/50 jako mobilní fáze a silikagelu jako stacionární fáze. Produkt **6** (0,017 g; 25,2 %) byl získán ve formě žluté olejovité kapaliny.

2.6. Syntéza flavinových derivátů

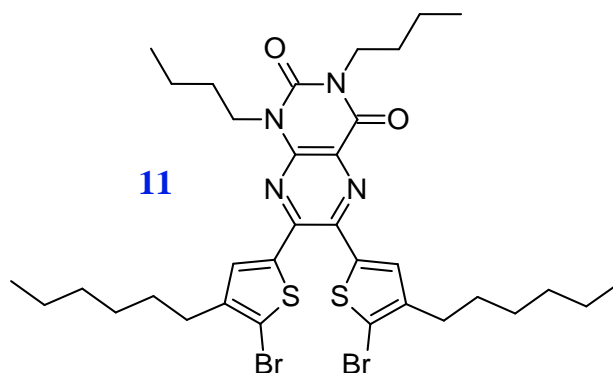
2.6.1. Syntéza 6,7-bis(5-bromo-4-hexylthiofen-2-yl)-1,3-dibutylpteridin-2,4-dionu



Obrázek 25: reakční schéma přípravy flavinového derivátu **11** pomocí diketonu **7**

V reakční baňce byl rozpuštěn *N,N'*-dibutyl-5,6-diaminouracil (0,06 g; 1 ekv; 0,21 mmol) ve 2 ml vody. Do reakční směsi byl přidán 1M NaOH (0,31 ml; 1,5 ekv. 0,31 mmol). Směs byla nechaná míchat do odbarvení vzniklého roztoku. Do směsi byla následně přidána látka **7** (0,11 g; 0,97 ekv; 0,20 mmol) ve 4 ml THF. Směs byla míchána 10 minut za laboratorní teploty. Dále byly přidány 2 ml ledové CH₃COOH a směs byla zahřáta na 65 °C. Po 18 h byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a poté extrahována mezi vodou (20 ml) a EtOAc (20 ml), vodná fáze byla extrahována EtOAc (20 ml), kombinovaná organická fáze byla extrahována vodou (2x 20 ml), solankou (20 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s použitím DCM jako mobilní fáze a silikagelu jako stacionární fáze. Produkt **11** (0,048 g; 35,5 %) byl získán ve formě žluté krystalické látky.

6,7-bis(5-bromo-4-hexylthiofen-2-yl)-1,3-dibutylpteridin-2,4-dion



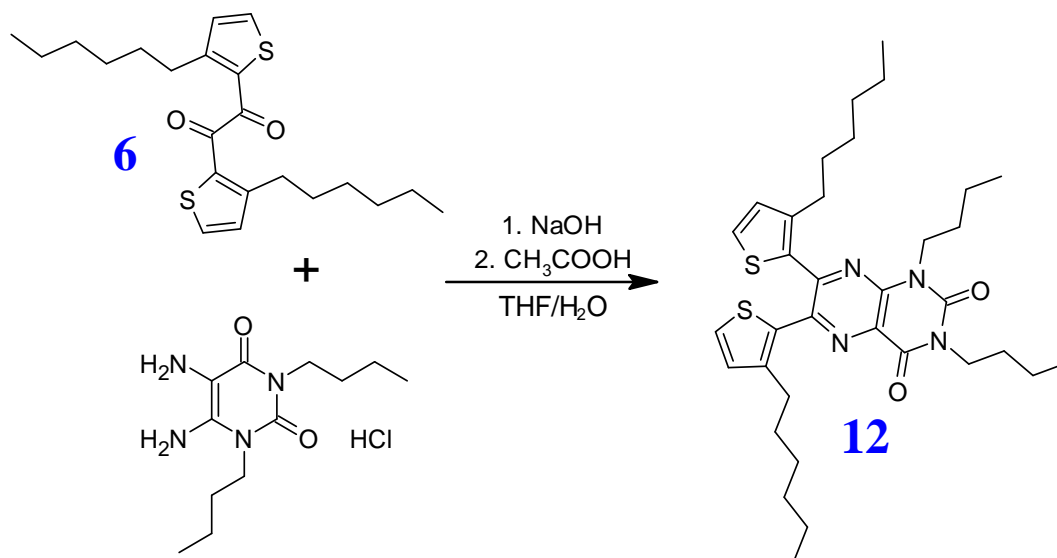
Sumární vzorec: C₃₄H₄₆Br₂N₄O₂S₂

Molekulová hmotnost: 776,70 g/mol

Rf: 0,58 (DCM; UV 254 nm, žlutá emise UV 364 nm)

¹H NMR: δ 7.11 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 3H), 1.60 – 1.52 (m, 3H), 1.52 – 1.44 (m, 4H), 1.45 – 1.38 (m, 2H), 1.31 – 1.29 (m, 7H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.92 – 0.86 (m, 8H).

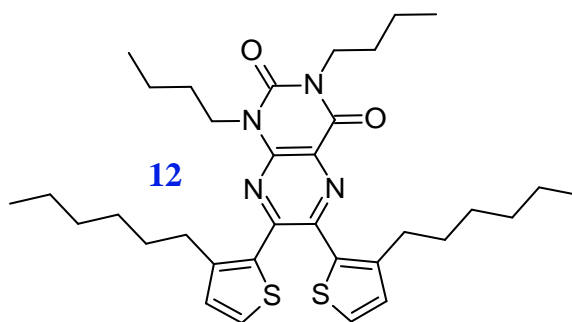
2.6.2. Syntéza 1,3-dibutyl-6,7-bis(3hexylthiofen-2-yl)pteridin-2,4,-dionu



Obrázek 26: reakční schéma přípravy flavinového derivátu **12** pomocí diketonu **6**

V reakční baňce byl rozpuštěn *N,N'*-dibutyl-5,6-diaminouracil (0,04 g; 1 ekv; 0,14 mmol) ve 2 ml vody. Do reakční směsi byl přidán 1M NaOH (0,21 ml; 1,5 ekv. 0,21 mmol). Směs byla nechaná míchat do odbarvení vzniklého roztoku. Do směsi byla následně přidána látka **6** (0,05 g; 0,97 ekv; 0,13 mmol) ve 2 ml THF. Směs byla míchána 10 minut za laboratorní teploty. Dále byly přidány 1,7 ml ledové CH₃COOH a směs byla zahřáta na 65 °C. Po 18 h byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a poté extrahována mezi vodou (20 ml) a EtOAc (20 ml), vodná fáze byla extrahována EtOAc (20 ml), kombinovaná organická fáze byla promyta vodou (2x 20 ml), solankou (20 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s použitím DCM jako mobilní fáze a silikagelu jako stacionární fáze. Produkt **11** (0,008 g; 8,9 %) byl získán ve formě žluté krystalické látky, avšak z NMR spektra byla patrná přítomnost nečistot. Z důvodu malého množství nebyl produkt již dále dočištěn.

1,3-dibutyl-6,7-bis(3-hexylthiofen-2-yl)pteridin-2,4-dion



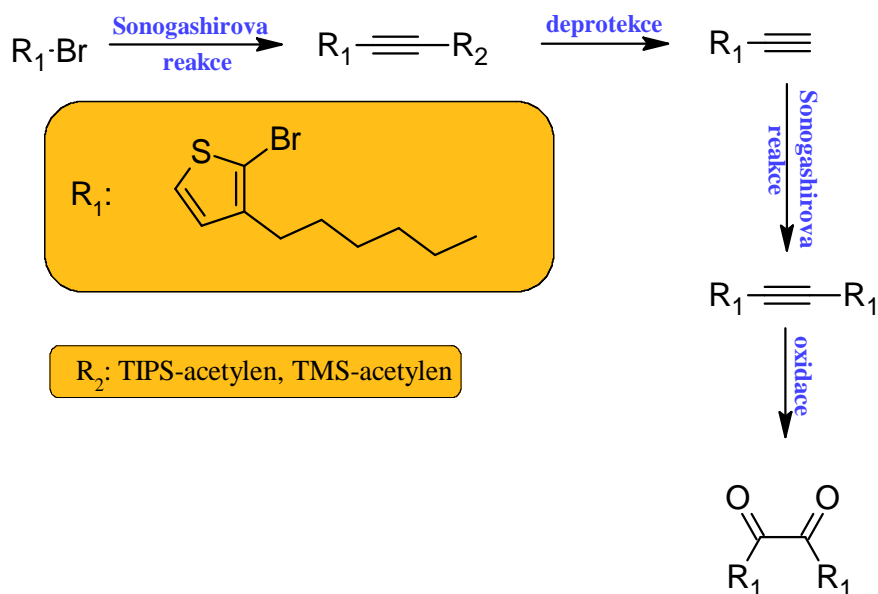
Sumární vzorec: $C_{34}H_{48}N_4O_2S_2$
Molekulová hmotnost: 608,90g/mol

Rf: 0,43 (DCM; UV 254 nm, žlutá emise UV 364 nm)

3. VÝSLEDKY A DISKUSE

3.1. Sonogashirova cross-couplingová reakce a oxidace trojné vazby

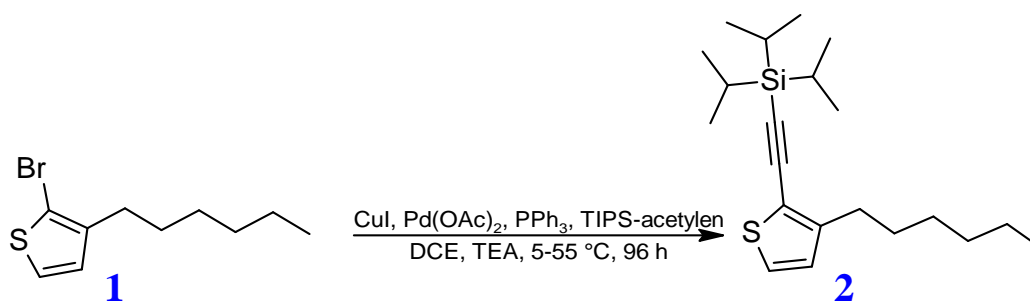
Pro přípravu diarylacetylenového prekurzoru **5** byl jako jeden z přístupů využita vícečetná Sonogashirova cross-couplingová reakce. Nejdříve byl na látku **1** navázán chráněný acetylen (pomocí terminální TIPS, eventuálně TMS chránící skupiny). Následně byla silylová skupina odštěpena za tvorby terminálního alkyne, který byl poté podroben další Sonogashirově reakci za inkorporace druhého aromatického motivu. Posledním krokem byla oxidace trojné vazby za vzniku 1,2 diketonu (Obrázek 27). Jednotlivé kroky budou diskutovány v následujících podkapitolách.



Obrázek 27: schéma syntetického přístupu k 1,2-diketonům s použitím Sonogashirovy reakce

3.1.1. Syntéza 2-(triisopropylsilyl)-3-hexylthiofenu

Nejdříve byla prozkoumána syntéza chráněného acetyleny s objemnější TIPS silylovou chránící skupinou. Pomocí Sonogashirovy cross-couplingové reakce byl na výchozí látku **1** zaveden chráněný acetylen (Obrázek 28).



Obrázek 28: schéma zavedení chráněného acetyleny na látku **1** pomocí TIPS-acetyleny

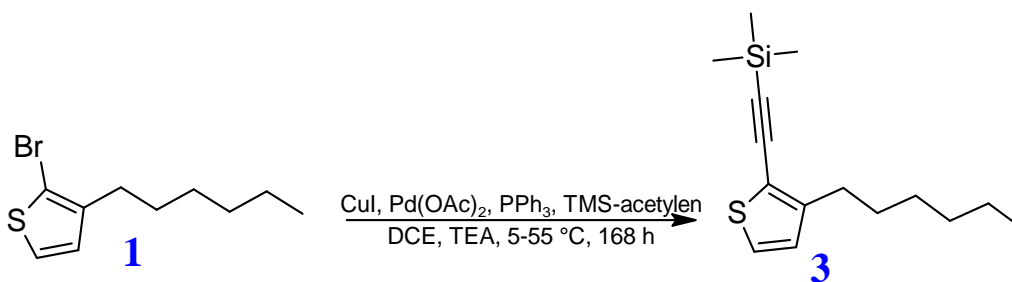
Tabulka 1: reakční podmínky navázání TIPS-acetylenu na látku **1**

| Reakce | Podmínky | Výtěžek |
|--------|---|-----------------------|
| 1 | 1 (1 ekv.); CuI (0,03 ekv.); Pd(OAc) ₂ (0,05 ekv.); PPh ₃ (0,09 ekv.); TIPS-acetylen (2 ekv.) DCE/TEA (1:1); 5-55 °C; 96 h | 70,4 % |
| 2 | 1 (1 ekv.); CuI (0,03 ekv.); Pd(OAc) ₂ (0,05 ekv.); PPh ₃ (0,09 ekv.); TIPS-acetylen (2 ekv.) THF/TEA (1:1); 5-55 °C; 96 h | 24,8 % surový produkt |
| 3 | 1 (1 ekv.); CuI (0,03 ekv.); Pd(OAc) ₂ (0,05 ekv.); P(<i>o</i> -MeOPh) ₃ (0,1 ekv.); TIPS-acetylen (1,65 ekv.) DCE/TEA (1:1); 5-55 °C; 96 h | 13,3 % surový produkt |

Reakční podmínky provedených reakcí jsou shrnuty v tabulce 1. Podmínky první reakce (reakce 1) byly zvoleny analogicky s literaturou [78]. Tato reakce po 96 h poskytla produkt ve výtěžku 70,4 %. Při reakci ve větším měřítku byl zvolen jako rozpouštědlo THF (reakce 2), avšak za stejný reakční čas činil výtěžek surového produktu pouze 24,8 %. Posléze byl jako rozpouštědlo zvolen opět DCE, avšak byl využit aktivnější ligand pro katalytický systém podle literatury [79] (reakce 3), což však ve výsledku poskytlo surový produkt ve výtěžku pouze 13,3 %. Surové produkty reakcí 1-3 byly analyzovány pomocí GC-MS. U reakcí 2 a 3 byl pozorován produkt homocouplingu chráněného TIPS-acetylenu (54,7 %, resp. 50,5 %), ale i požadovaný produkt **2** (11,2 %, resp. 5,4 %) a výchozí látka **1** (34,0 %, resp. 35,1 %). Vliv na velké zastoupení homocouplingového vedlejšího produktu mělo pravděpodobně sterické bránění hexylové skupiny na thiofenu v pozici 3 a objemné triisopropylsilylové chránicí skupiny, což znemožňovalo efektivní reakci za vzniku požadovaného produktu. Z tohoto důvodu bylo dále přistoupeno k Sonogashirově reakci za využití méně stericky objemného TMS-acetylenu.

3.1.2. Syntéza 2-(trimethylsilylethynyl)-3-hexylthiofenu

Po vyhodnocení předchozího přístupu byl TIPS-acetylen nahrazen za stericky menší TMS-acetylen (Obrázek 29).



Obrázek 29: schéma zavedení chráněného acetylenu na látku **1** pomocí TMS-acetylenu

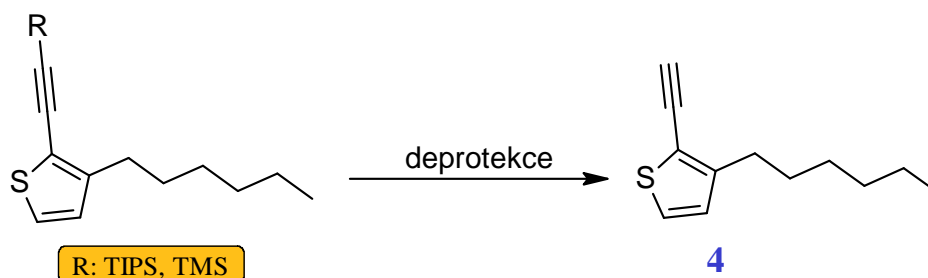
Tabulka 2: reakční podmínky navázání TMS-acetylenu na látku **1**

| Reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|---|---------|
| 1 | 1 (1 ekv.); CuI(0,03 ekv.); Pd(OAc) ₂ (0,05 ekv.); PPh ₃ (0,09 ekv.); TMS-acetylen (2 ekv.) DCE/TEA (1:1); 5-55 °C; 168 h | 21,0 % |
| 2 | 1 (1 ekv.); CuI (0,02 ekv.); PdCl ₂ (PhCN) ₂ (0,03 ekv.); P(<i>t</i> -Bu) ₃ (0,03 ekv.); TMS-acetylen (2 ekv.); THF/TEA (5:1); l.t.; 18 h; | 91,7 % |

Reakční podmínky jsou shrnuty v tabulce 2. Při první reakci (reakce 1) byly podmínky zvoleny analogicky s literaturou [78]. Reakční čas byl oproti podobné reakci s využitím TIPS-acetylenu prodloužen na 168 h. Výsledný výtěžek však činil pouze 21 %. Dle hmotnosti zpětně izolované výchozí látky **1** byla stanovena konverze reakce na 50 %. Pro zvýšení konverze byl v následné reakci (reakce 2) zvolen aktivnější katalytický systém (katalyzátor PdCl₂(PhCN)₂ a P(*t*-Bu)₃) podle literatury [80]. Změna katalyzátoru vedla ke zvýšení výtěžku na 91,7 %. Následně bylo přistoupeno k zavedení druhého aromatického motivu.

3.1.3. Syntéza 2-ethynyl-3-hexylthiofenu

Předchozí produkty Sonogashirovy reakce byly ochráněny pomocí dvou odlišných metodologií (Obrázek 30).



Obrázek 30: schéma ochránění derivátu **1** ($R=TIPS$) a **2** ($R=TMS$)

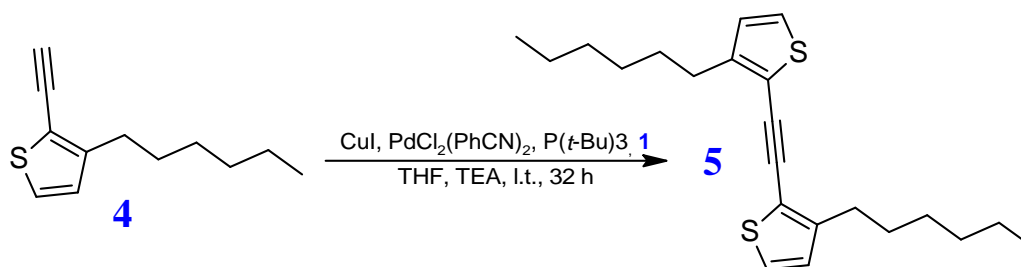
Tabulka 3: reakční podmínky ochránění

| reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|--|--------------------|
| 1 | 2 (1 ekv.); AgF (2 ekv.); DMF; 24 h | 51,5 % konverze |
| 2 | 3 (1 ekv.); 1M TBAF (2 ekv.); THF; l.t.; 18 h | 77,0 % |
| 3 | 3 (1 ekv.); 1M TBAF (2 ekv.); THF; l.t.; 18 h | 68,8 % |
| 4 | 3 (1 ekv.); 1M TBAF (2 ekv.); THF; l.t.; 18 h | 84,1 % |

Reakční podmínky jsou shrnuty v tabulce 3. Deriváty 3-hexylthienyl-2-acetylenů s TIPS skupinou byly ochráněny pomocí AgF podle modifikovaného literárního protokolu [81] (reakce 1). Reakce po 24 hodinách poskytla po purifikaci požadovaný produkt, avšak reakce proběhla s konverzí pouze 51,5 %, jak bylo zjištěno pomocí GC-MS. Z důvodu nízké konverze při dlouhém reakčním čase bylo od tohoto přístupu upuštěno. Analogické deriváty s TMS chránicí skupinou byly ochráněny alternativním postupem podle literatury [82] pomocí TBAF (reakce 2-4). Tyto reakce poskytly po přečištění produkty ve výtěžcích 69–84 %. Oproti předchozí reakci s využitím AgF dosáhly reakce podle TLC vizuálně úplné konverze. Výhodou použití TBAF oproti AgF při deprotekcí je jeho dobrá rozpustnost v organických rozpouštědlech, a vysoká účinnost daná tvorbou velice stabilní vazby Si-F [83; 83]. AgF je navíc citlivé na světlo, kvůli čemuž je nutné reakční směs udržovat bez přístupu světla.

3.1.4. Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethynu

Odchráněný thienylacetylen **4** byl poté pomocí Sonogashirovy reakce nechán reagovat s druhým ekvivalentem 2-bromo-3-hexylthiofenu (Obrázek 31) za vzniku symetricky disubstituovaného ethynu.



Obrázek 31: reakční schéma Sonogashirovy reakce na odchráněném arylacetylenu látky **4**

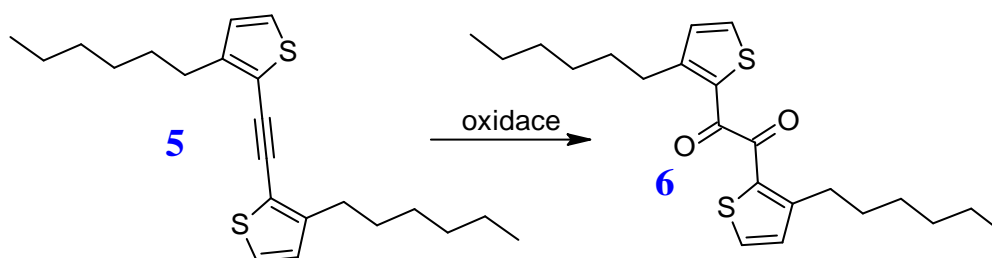
Tabulka 4: reakční podmínky Sonogashirovy reakce na odchráněném arylacetylenu látky **4**

| reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|--|---------|
| 1 | 4 (1 ekv.); CuI (0,02 ekv.); $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0,03 ekv.); $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (0,03 ekv.); 1 (2 ekv.); THF/TEA (5:1); 50 °C.; 32 h | 54,4 % |
| 2 | 4 (1 ekv.); CuI (0,02 ekv.); $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0,03 ekv.); $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (0,03 ekv.); 1 (2 ekv.); THF/TEA (5:1); r.t.; 18 h | 47,9 % |

Reakční podmínky jsou shrnuty v tabulce 4 a byly zvoleny podle literatury [80]. Při první reakci (reakce 1) byla po 18 hodinách pomocí TLC pozorována pouze malá konverze látky **4**. Z toho důvodu byla teplota reakční směsi zvýšena z laboratorní teploty na 50 °C. Reakce proběhla po 32 hodinách podle TLC s úplnou konverzí látky **4** a poskytla po přečištění produkt ve výtěžku 54,4 %. Při reakci ve větším měřítku (reakce 2) byla reakce ukončena již po 18 hodinách s výtěžkem 47,9 % za úplné konverze látky **4** podle TLC. Reakční podmínky nebyly dále optimalizovány pro nedostatek výchozího materiálu **1**.

3.1.5. Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu

Substituovaný ethyn **5** byl v posledním kroku oxidován za vzniku cílového 1,2-diketonu **6** (Obrázek 32)

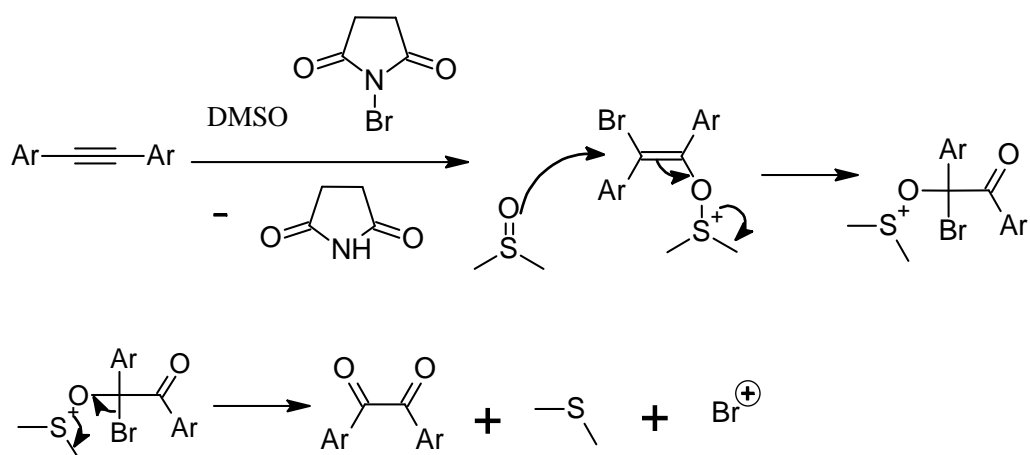


Obrázek 32: schéma oxidace látky **5** za vzniku látky **6**

Tabulka 5: reakční podmínky oxidace látky **5**

| Reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|--|-------------|
| 1 | 5 (1 ekv.); Cu (0,05 ekv.); SelectFluor (2 ekv.); MeCN/H ₂ O (5:1); l.t.; 20 h | neizolováno |
| 2 | 5 (1 ekv.); Cu (0,05 ekv.); SelectFluor (2 ekv.); MeCN/H ₂ O (5:1); l.t.; 20 h | neizolováno |
| 3 | 5 (1 ekv.); PdCl ₂ (0,1 ekv.); DMSO; 140 °C; 1 h | neizolováno |
| 4 | 5 (1 ekv.); PdCl ₂ (0,1 ekv.); DMSO; 50 °C → 100 °C; 6 h | neizolováno |
| 5 | 5 (1 ekv.); NBS (2,5 ekv.); DMSO; l.t.; 96 h | 20,7 % |
| 6 | 5 (1 ekv.); NBS (3 ekv.); DMSO; 40 °C.; 48 h | 8,0 % |
| 7 | 5 (1 ekv.); NBS (3 ekv.); DMSO; 40 °C.; Ar; 48 h | 69,4 % |
| 8 | 5 (1 ekv.); Eosin Y (0,02 ekv.); thiofenol (2 ekv.), LED, 48 h | 54,7 % |

K oxidaci trojné vazby bylo zvoleno několik různých přístupů. Ty jsou shrnuty v tabulce 5. Nejdříve bylo přistoupeno k oxidaci s využitím činidla SelectFluor za mírných reakčních podmínek (reakce 1 a 2) podle protokolu z literatury [64], avšak produkt nebyl izolován z důvodu vzniku minimálně 6 vedlejších produktů pozorovaných na TLC pod UV 254 nm a 364 nm. Při následujícím postupu (reakce 3) zvoleném podle protokolu z literatury [63] byly na TLC pozorovány obdobně eluující produkty jako v reakcích 1–2. Komplexní směs nebyla separována. Při zopakování reakce se stejnými reagenty a postupným zvyšováním teploty (reakce 4) byla při nižších teplotách pozorována vizuálně téměř nulová konverze dle TLC. Při dosažení 100 °C byl pozorován vznik vedlejších produktů, což naznačovalo opět nízkou selektivitu reakce. Pro další reakci (reakce 5) byla využita oxidace pomocí NBS a DMSO podle protokolu z literatury [65], kde byl po 96 hodinách získán po přečištění produkt ve výtěžku 20,7 %. V literatuře je navrhnut mechanismus (Obrázek 33), kde se pomocí NBS a DMSO naváže brom a oxysulfoniový kation na trojnou vazbu za vzniku disubstituované dvojně vazby. Z té odstoupí molekula dimethylsulfidu za vzniku karbonylové skupiny. Ve stejném kroku se naváže další oxysulfoniový kation. Ten se s navázaným bromem odštěpí za vzniku cílové dikarbonylové sloučeniny. Při opakování předešlé reakce ve větším měřítku (reakce 6) a zvýšení reakční teploty na 40 °C byl získán po přečištění produkt ve výtěžku 7,9 %. Při následující reakci (reakce 7) byly reakční podmínky optimalizovány. Hlavní změnou oproti předešlým reakcím byl průběh reakce ve vysušené aparatuře pod Ar atmosférou. Dále byl použit bezvodý DMSO získaný sušením nad aktivovanými molekulovými síty (A3). Tato změna zvýšila výtěžek reakce na 69,4 %. Pro poslední postup (reakce 8) byly zvoleny podmínky podle modifikovaného protokolu z literatury [66] jakožto alternativy k předešlé reakci. Tato reakce využívá Eosinu Y jakožto fotokatalyzátoru fotoredoxní reakce. Reakce poskytla po 48 hodinách cílový produkt s výtěžkem 54,7 %. Analýza ¹H a ¹³C NMR spektra potvrdila přítomnost produktu **6**. Využití Eosinu Y k oxidaci představuje potenciálně udržitelnou metodu k jeho přípravě.

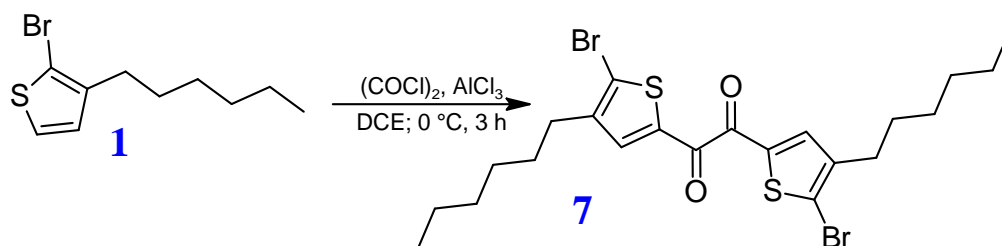


Obrázek 33: mechanismus oxidace diarylacetylenů pomocí NBS

3.2. Friedel-Craftsova acylace

3.2.1. Syntéza 1,2-bis(4-brom-3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu

Friedel-Craftsovou acylací byl jedнокrokově připraven cílený 1,2-diketon **7** z výchozí látky **1** (Obrázek 34).



Obrázek 34: reakční schéma Friedel-Craftsovy acylace látky **1**

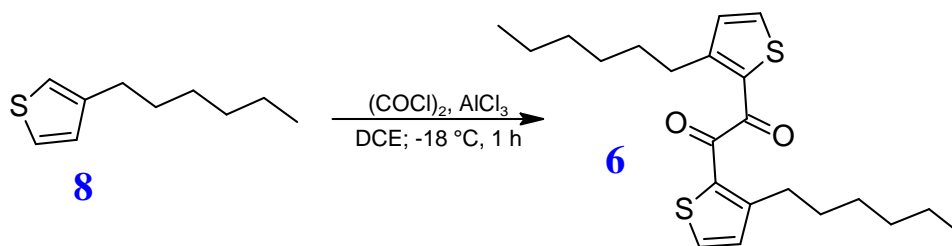
Tabulka 6: reakční podmínky Friedel-Craftsovy acylace látky **1**

| Reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|--|---------|
| 1 | 1 (1 ekv.); (COCl) ₂ (0,52 ekv.); AlCl ₃ (2,2 ekv.); pyridin (0,2 ml); DCE 0 °C; 3 h | 84,7 % |

Reakční podmínky jsou shrnuty v tabulce 6 a byly zvoleny analogicky podle literatury [84]. Reakce po 3 hodinách poskytla požadovaný produkt ve výtěžku 84,7 %, což prokázalo funkčnost a účinnost přístupu.

3.2.2. Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu

Friedel-Craftsovou acylací byla v jednom kroku ověřena příprava cíleného 1,2-diketonu **6** z výchozí látky **8** (Obrázek 35).

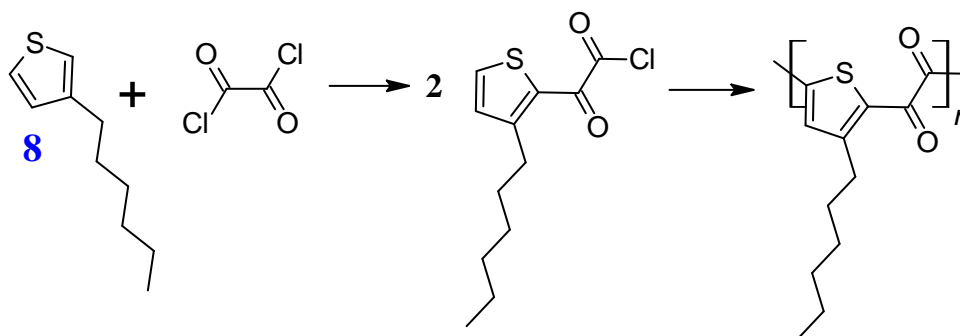


Obrázek 35: reakční schéma Friedel-Craftsovy acylace látky **8**

Tabulka 7: reakční podmínky Friedel-Craftsovy acylace látky **8**

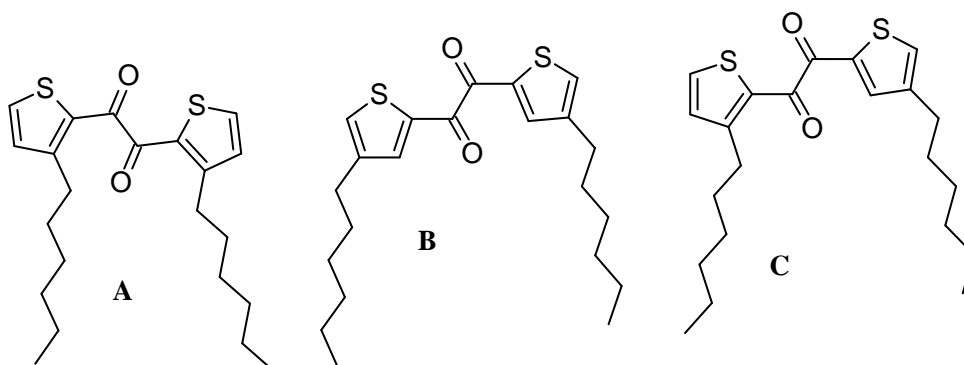
| Reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|--|---------|
| 1 | 1 (1 ekv.); $(\text{COCl})_2$ (0,52 ekv.); AlCl_3 (2,2 ekv.); pyridin (0,2 ml); DCE; 18 °C; 1 h | 48,3 % |

Reakční podmínky jsou shrnuty v tabulce 7 a byly zvoleny analogicky s literaturou [84]. Reakce byla oproti reakci s látkou **1** (viz předchozí kapitola) udržována při teplotě $-18\text{ }^\circ\text{C}$. Nízká teplota byla zvolena z důvodu možné polymerizace díky přítomnosti dvou nesubstituovaných α poloh thiofenu a tedy pro dosažení vyšší selektivity (Obrázek 36).



Obrázek 36: schéma možného vzniku polymerních vedlejších produktů

Reakce po 1 h poskytla produkt ve výtěžku 48,3 % po přečištění kolonovou chromatografií. Čistota izolované frakce produktu byla ověřena pomocí TLC, kde byla pozorována pod UV 254 a UV 364 jedna skvrna. Po analýze ^1H a ^{13}C NMR však byly pozorovány signály pravděpodobně 3 různých sloučenin. Navržené struktury těchto produktů jsou znázorněny v obrázku 37. Jedná se o produkty s hexylovými skupinami v poloze „in“ (**A**), „out“ (**B**) a „in-out“ (**C**). z ^1H NMR spektra usuzujeme přibližně stejné zastoupení všech 3 sloučenin ve směsi (viz. přílohy). Jejich vznik je možný z obdobného důvodu jako u dříve zmíněných polymerních produktů, a to substitucí do obou volných α poloh thiofenu. Z tohoto důvodu se jeví vhodné chránit právě jednu polohu α , např.: halogenem.

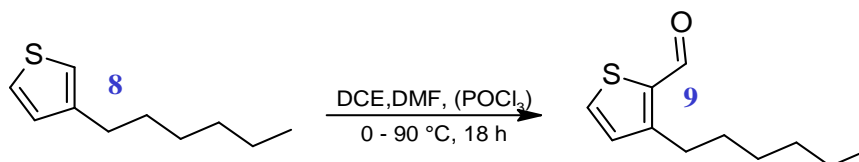


Obrázek 37: možné produkty Friedel-Craftsovy acylace látky **6**

3.3. Benzoinová kondenzace

3.3.1. Syntéza 3-hexylthiofen-2-karbaldehydu

Klíčový aldehyd **9** byl připraven pomocí Vilsmeier-Haackovy formylace s využitím DMF a POCl₃ [85]. Formylová skupina se pomocí elektrofilní aromatické substituce váže do relativně aktivovanější polohy 2 na 3-hexylthiofenu (Obrázek 38).



Obrázek 38: reakční schéma Vilsmeier-Haackovy formylace látky **8**

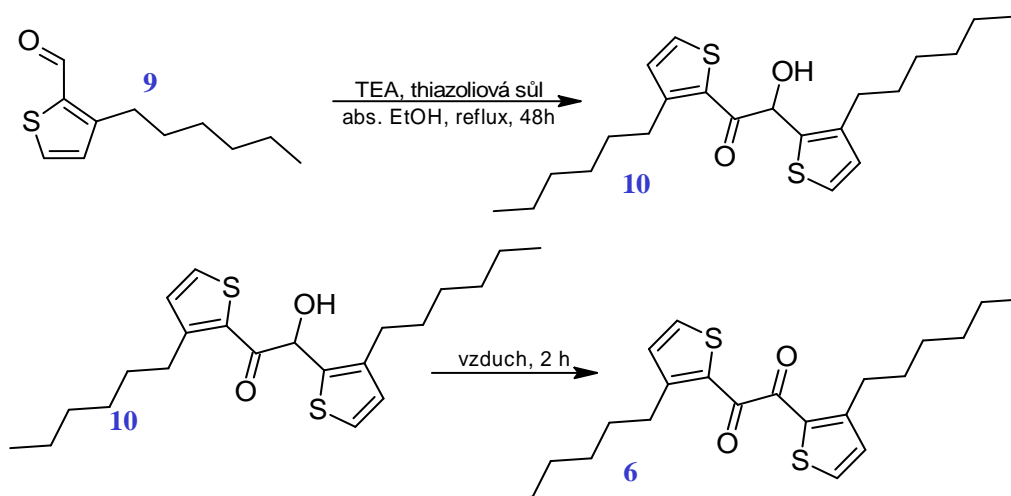
Tabulka 8: reakční podmínky Vilsmeier-Haackovy formylace látky **8**

| reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|---|---------|
| 1 | 8 (1 ekv.); POCl ₃ (1,5 ekv.); DMF (1 ekv.); DCE; 0-90 °C; 18 h | 87,8 % |
| 2 | 8 (1 ekv.); POCl ₃ (1,5 ekv.); DMF (1 ekv.); DCE; 0-90 °C; 40 h | 77,6 % |

Reakční podmínky jsou shrnuty v tabulce 8 a byly zvoleny v souladu s literaturou [86]. První reakce (reakce 1) poskytla po 18 hodinách po přečištění produkt ve výtěžku 87,8 %. následné reakci (reakce 2) byla reakční doba prodloužena na 40 h, kdy byl získán po přečištění produkt ve výtěžku 77,6 %. Prodloužení reakční doby tedy nemělo významný vliv na výši výtěžku.

3.3.2. Syntéza 1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dionu

Připravený aldehyd **9** byl v přítomnosti thiazoliové soli podroben benzoinové kondenzaci za vzniku cílového 1,2-diketonu **6** (Obrázek 39).



Obrázek 39: schéma benzoinové kondenzace látky **9** přes intermediát **10** za vzniku látky **6**

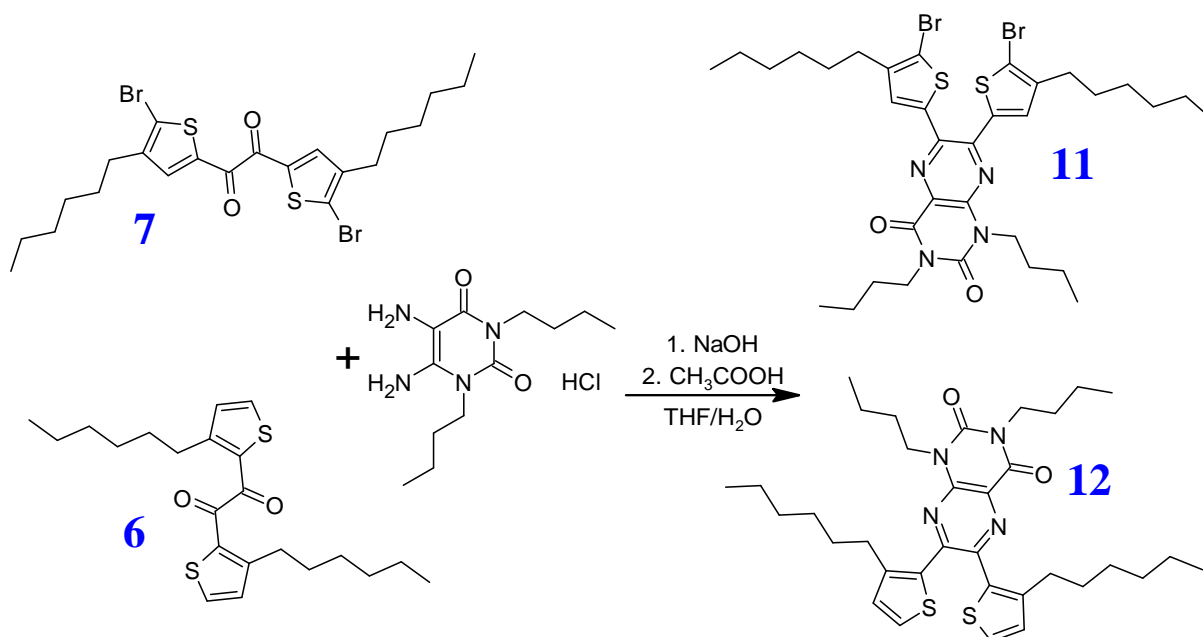
Tabulka 9: reakční podmínky bezoinové kondenzace látky **9**

| reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|---|-------------|
| 1 | 9 (1 ekv.); 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromid (0,04 ekv.); TEA (0,6 ekv.); abs EtOH; reflux; 48 h | < 3 % |
| 2 | 9 (1 ekv.); 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromid (0,05 ekv.); TEA (0,4 ekv.); abs EtOH; Ar atm.; reflux; 48 h | neizolováno |

Reakční podmínky jsou shrnuty v tabulce 9. Podmínky první reakce (reakce 1) byly zvoleny podle literatury [87]. Reakce proběhla s neúplnou konverzí, což bylo pozorováno pomocí TLC srovnáním s výchozí látkou. Surová směs byla špatně separovatelná pomocí kolonové chromatografie (velmi blízké R_f) s velmi nízkou hmotností výsledných frakcí (jednotky mg). Po analýze jednotlivých frakcí pomocí NMR byla v jedné z frakcí stanovena přítomnost 1,2-diketonu při porovnání se spektrem produktu **6** získaného z oxidace trojné vazby (viz předchozí kapitoly). Podmínky následující reakce (reakce 2) byly zvoleny podle literatury [88], kde byla zvolena jako katalyzátor rozdílná thiazoliová sůl. Změna katalyzátoru ale neměla na selektivitu reakce vliv a směs nebyla separována.

3.4. Syntéza flavinových derivátů

Připravené 1,2-diketony **6** a **7** byly podrobeny kondenzaci s *N,N'*-dibutyl-5,6-diaminouracilem kondenzací za vzniku flavinových derivátů **11** a **12** (Obrázek 40).



Obrázek 40.: schéma kondenzace látky **6** a **7** za vzniku flavinových derivátů **11** a **12**

Tabulka 10: reakční podmínky kondenzace látek **6** a **7**

| reakce | Podmínky | výtěžek |
|--------|---|---------------|
| 1 | 7 (0,97 ekv.); <i>N,N'</i> -dibutyl-5,6-diaminouracil hydrochlorid (1 ekv.); NaOH (1,5 ekv.); THF; CH ₃ COOH; H ₂ O; 18 h | 35,5 % |
| 2 | 6 (0,97 ekv.); <i>N,N'</i> -dibutyl-5,6-diaminouracil hydrochlorid (1 ekv.); NaOH (1,5 ekv.); THF; CH ₃ COOH; H ₂ O; 18 h | 8,9 % směs |

Reakční podmínky jsou shrnuty v tabulce 10. Reakční podmínky byly zvoleny podle modifikovaného literárního protokolu [18]. Obě reakce po 18 hodinách poskytly po purifikaci požadovaný produkt s výtěžky 35,5 %, resp. 8,9 %. Tímto byla ověřena možnost přípravy flavinových derivátů **11** a **12** z připravených diketonů **6** a **7**. Přítomnost cílových produktu **11** byla potvrzena pomocí ¹H NMR analýzy. Příprava produktu **12** však poskytla po prvotním přečištění směs produktu a vedlejších látek, jak bylo patrné z ¹H NMR. Z důvodu miligramového množství produktu nebylo k dalšímu čištění přikročeno.

ZÁVĚR

V první části bakalářské práce byla vypracována literární rešerše shrnující dosavadní poznatky o flavinech, jejich výskytu a účelu v biologických systémech, redoxních, fotofyzikálních a fotochemických vlastnostech. Na nich se ve významné míře podílí konjugovaný aromatický systém a diazabutadienový motiv flavinů. Díky těmto vlastnostem nachází flaviny široké využití od medicínských aplikací, přes fotosenzitizaci reakcí, umělou fotosyntézu až k možnosti uskladnění energie v moderních bio-inspirovaných redoxních bateriích.

V druhé části bakalářské práce byly zkoumány jednotlivé syntetické cesty k přípravě 1,2-diketonů jakožto intermediátů k syntéze výše zmíněných flavinů. Pro tento účel byly zvoleny 3 syntetické cesty: Sonogashirova cross-couplingová reakce s následnou oxidací trojné vazby, Friedel-Craftsova acylace a benzoinová kondenzace. V rámci rešerše byly popsány jednotlivé přístupy a jejich mechanismy. Tyto cesty byly následně ověřeny při syntéze diketonu **6**. Při využití Sonogashirovy reakce bylo na výchozí látku **1** zavedena TIPS-acetylenová skupina. Objemný TIPS-acetylenový motiv byl následně nahrazen za stericky menší TMS-acetylen z důvodu sterického bránění hexylové skupiny v poloze 3, která bránila efektivnějšímu navázání skupiny TIPS. V tomto důsledku reakce s TIPS-acetylenem vedly pouze k malému výtěžku spojeného s konkurenční tvorbou produktu homocouplingové reakce. Změna za TMS-acetylen vedla k navýšení výtěžku reakce. Po následném odchránění byla pomocí Sonogashirovy reakce navázána druhá molekula **1**. Vzniklý symetrický disubstituovaný alkyn byl oxidován pomocí několika různých přístupů. Při použití SelectFluoru, resp. PdCl₂ se tvořila komplexní směs produktů. Při použití NBS byl získán cílový diketon ve výtěžku 20,7 %, resp. 8,0 %. Následnou optimalizací podmínek byl výtěžek navýšen na 69,4 %. Při využití Eosinu Y jakožto fotokatalytické alternativy byl cílový diketon získán ve výtěžku 54,7 %. Z pohledu výtěžku se jeví jako nejefektivnější oxidace pomocí NBS, na druhou stranu fotokatalyzovaná oxidace Eosinem Y přináší benefit co do udržitelnosti tohoto přístupu.

Syntézou pomocí Friedel-Craftsovy acylace byl jednoduše připraven cílené 1,2-diketon **6** a **7** a to ve výtěžcích 48,3 % pro látku **6** a 84,7 % pro látku **7**. Reakce musely být udržovány při nízkých teplotách, zejména pak při použití látky **8**, kde vlivem přítomnosti nesubstituovaných α poloh pravděpodobně docházelo ke vzniku vedlejších polymerních produktů. Produkt **6** poskytl po prvním přečištění viditelnou skvrnu pod UV 254 nm zhasávající pod UV 364 nm. ¹H a ¹³C NMR spektra ukázala přítomnost signálů pravděpodobně 3 sloučenin. To naznačuje vznik různých izomerů látky **6**.

Pro bezoinovou kondenzaci byl v úvodu připraven vstupní aldehyd **9** pomocí Vilsmeier-Haackovy formylace do polohy α výchozí látky **8**. Surový produkt následně benzoinové kondenzace a *in situ* oxidace však nebyl pomocí kolonové chromatografie izolován v dostatečné čistotě a množství z důvodu nízké konverze a obtížného dělení. Nicméně však byla potvrzena přítomnost 1,2-diketonu **6** v izolované frakci dle ¹H NMR analýzy srovnáním se spektrem dříve připraveného produktu.

V posledním kroku byla ověřena příprava flavinových derivátů **11** a **12** z dříve připravených diketonů **6** a **7**. Pro tuto reakci byl zvolen *N,N'*-disubstituovaný 5,6-diaminouracil. Cílové flavinové deriváty byly získány ve výtěžku 35,5 % pro látku **11** a

8,9 % pro látku **12**. Látku **12** však byla izolována i přes čištění kolonovou chromatografií znečištěná (dle ^1H NMR) a dále již nebyla přečištěna z důvodu velmi nízkého výtěžku.

Ověřením těchto syntetických cest byly naplněny cíle této bakalářské práce. Celkově bylo syntetizováno 5 intermediátů, 2 finální 1,2-diketony a 2 flavinové deriváty a u vybraných kroků byla provedena optimalizace reakčních podmínek. Z provedených reakcí vyplývá, že pro přípravu alkylovaných nekondenzovaných 1,2-dietonů je nejúčinnější Friedel-Craftsova acylace s relativně velkými výtěžky. Riziko zde však představuje vznik vedlejších produktů, které vznikají možnou substitucí do obou α poloh thiofenu. Tento problém může být eliminován chráněním jedné α polohy thiofenu s následným odchráněním. Jako perspektivní alternativa se ukázala Sonogashirova reakce s následnou oxidací trojné vazby pomocí NBS nebo Eosinu Y, kterou je možné připravit také nesymetricky disubstituované 1,2-diketony. Tímto přístupem budou dále syntetizovány pokročilé 1,2-diketony s rozšířenou konjugací systému. Ty mohou být dále přínosné pro syntézu nových pokročilých flavinových derivátů s nesymetrickým substituovaným systémem. Dále bude cíleno na syntézu bromovaných aromatických 1,2-dietonů Friedel-Craftsovou acylací pro další rozšiřování konjugovaného systému cílených flavinových derivátů (malých molekul i polymerů) cross-couplingovými reakcemi.

4. ZDROJE

- [1] FERON, Krishna, Rebecca LIM, Connor SHERWOOD, Angela KEYNES, Alan BRICHTA a Paul DASTOOR. Organic Bioelectronics: Materials and Biocompatibility. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2018, **19**(8) [cit. 2024-02-22]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19082382
- [2] EDWARDS, Ana Maria. Structure and General Properties of Flavins. In: WEBER, Stefan a Erik SCHLEICHER, ed. *Flavins and Flavoproteins* [online]. New York, NY: Springer New York, 2014, s. 3-13 [cit. 2024-02-22]. Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-4939-0451-8. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4939-0452-5_1
- [3] ZHOU, Yalin, Siwei TANG, Zijong CHEN, et al. Origin of the multi-phasic quenching dynamics in the BLUF domains across the species. *Nature Communications* [online]. 2024, **15**(1) [cit. 2024-04-19]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-023-44565-5
- [4] NORTHROP-CLEWES, Christine A. a David I. THURNHAM. The Discovery and Characterization of Riboflavin. *Annals of Nutrition and Metabolism* [online]. 2012, 2012-11-26, **61**(3), 224-230 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0250-6807. Dostupné z: doi:10.1159/000343111
- [5] BACHER, A., S. EBERHARDT, M. FISCHER, K. KIS a G. RICHTER. Biosynthesis of Vitamin B 2 (Riboflavin). *Annual Review of Nutrition* [online]. 2000, **20**(1), 153-167 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0199-9885. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.nutr.20.1.153
- [6] POWERS, Hilary J. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2003, **77**(6), 1352-1360 [cit. 2024-02-22]. ISSN 00029165. Dostupné z: doi:10.1093/ajcn/77.6.1352
- [7] NAVID, Mahabadi, Bhusal AAKRITI a W. Banks STEPHEN. *Riboflavin Deficiency* [online]. 2023 [cit. 2024-02-22]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470460/>
- [8] HEMMERICH, P. a V. MASSEY. The Role of the Apoprotein in Directing Pathways of Flavin Catalysis. In: *Oxidases and Related Redox Systems* [online]. Elsevier, 1982, s. 379-405 [cit. 2024-02-22]. ISBN 9780080244211. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-08-024421-1.50022-7
- [9] KAO, Ya-Ting, Chaitanya SAXENA, Ting-Fang HE, Lijun GUO, Lijuan WANG, Aziz SANCAR a Dongping ZHONG. Ultrafast Dynamics of Flavins in Five Redox States. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2008, 2008-10-01, **130**(39), 13132-13139 [cit. 2024-04-03]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja8045469
- [10] STANKOVICH, Marian T. Redox Properties of Flavins and Flavoproteins. In: *Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes*. CRC Press, 1991, s. 401-422. ISBN 9781351070577.

- [11] BREINLINGER, Eric C. a Vincent M. ROTELLO. Model Systems for Flavoenzyme Activity. Modulation of Flavin Redox Potentials through π -Stacking Interactions. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1997, 1997-02-01, **119**(5), 1165-1166 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja9612110
- [12] BEZTSINNA, N., M. SOLÉ, N. TAIB a I. BESTEL. Bioengineered riboflavin in nanotechnology. *Biomaterials* [online]. 2016, **80**, 121-133 [cit. 2024-02-22]. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2015.11.050
- [13] HEELIS, P. F. The photophysical and photochemical properties of flavins (isoalloxazines). *Chemical Society Reviews* [online]. 1982, **11**(1) [cit. 2024-02-22]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/cs9821100015
- [14] KABIR, Mohammad Pabel, Yoelvis OROZCO-GONZALEZ a Samer GOZEM. Electronic spectra of flavin in different redox and protonation states: a computational perspective on the effect of the electrostatic environment. *Physical Chemistry Chemical Physics* [online]. 2019, 2019-07-31, **21**(30), 16526-16537 [cit. 2024-04-03]. ISSN 1463-9076. Dostupné z: doi:10.1039/C9CP02230A
- [15] BADERSCHNEIDER, Sebastian, Uli SCHERF, Jürgen KÖHLER a Richard HILDNER. Influence of the Conjugation Length on the Optical Spectra of Single Ladder-Type (p - Phenylene) Dimers and Polymers. *The Journal of Physical Chemistry A* [online]. 2016, 2016-01-21, **120**(2), 233-240 [cit. 2024-04-03]. ISSN 1089-5639. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jpca.5b10879
- [16] MUSIL, Zbynek, Petr ZIMCIK, Miroslav MILETIN, Kamil KOPECKY a Juraj LENCO. Synthesis, Separation and UV/Vis Spectroscopy of Pyrazino-quinoxalino-porphyrine Macrocycles. *European Journal of Organic Chemistry* [online]. 2007, **2007**(27), 4535-4542 [cit. 2024-04-03]. ISSN 1434-193X. Dostupné z: doi:10.1002/ejoc.200700275
- [17] MATARANGA-POPA, L. N., I. TORJE, T. GHOSH, M. J. LEITL, A. SPÄTH, M. L. NOVIANTI, R. D. WEBSTER a B. KÖNIG. Synthesis and electronic properties of π -extended flavins. *Organic & Biomolecular Chemistry* [online]. 2015, **13**(40), 10198-10204 [cit. 2024-05-09]. ISSN 1477-0520. Dostupné z: doi:10.1039/C5OB01418B
- [18] RICHTAR, Jan, Patricie HEINRICHOVA, Dogukan APAYDIN, et al. Novel Riboflavin-Inspired Conjugated Bio-Organic Semiconductors. *Molecules* [online]. 2018, **23**(9) [cit. 2024-02-22]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules23092271
- [19] MICHELIN, Clément a Norbert HOFFMANN. Photosensitization and Photocatalysis— Perspectives in Organic Synthesis. *ACS Catalysis* [online]. 2018, 2018-12-07, **8**(12), 12046-12055 [cit. 2024-02-22]. ISSN 2155-5435. Dostupné z: doi:10.1021/acscatal.8b03050

- [20] TAYLOR, M.B. a G.K. RADDA. [153] Flavins as photosensitizers. In: *Vitamins and Coenzymes* [online]. Elsevier, 1971, s. 496-506 [cit. 2024-02-22]. Methods in Enzymology. ISBN 9780121818807. Dostupné z: doi:10.1016/S0076-6879(71)18110-4
- [21] BAIER, Jürgen, Tim MAISCH, Max MAIER, Eva ENGEL, Michael LANDTHALER a Wolfgang BÄUMLER. Singlet Oxygen Generation by UVA Light Exposure of Endogenous Photosensitizers. *Biophysical Journal* [online]. 2006, **91**(4), 1452-1459 [cit. 2024-02-22]. ISSN 00063495. Dostupné z: doi:10.1529/biophysj.106.082388
- [22] CARDOSO, Daniel R., Silvia H. LIBARDI a Leif H. SKIBSTED. Riboflavin as a photosensitizer. Effects on human health and food quality. *Food & Function* [online]. 2012, **3**(5) [cit. 2024-02-22]. ISSN 2042-6496. Dostupné z: doi:10.1039/c2fo10246c
- [23] SRIVASTAVA, Vishal, Pravin K. SINGH, Arjita SRIVASTAVA a Praveen P. SINGH. Synthetic applications of flavin photocatalysis: a review. *RSC Advances* [online]. 2021, 2021-04-16, **11**(23), 14251-14259 [cit. 2024-05-14]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/D1RA00925G
- [24] LEWIS, Nathan S. a Daniel G. NOCERA. Powering the planet: Chemical challenges in solar energy utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2006, 2006-10-24, **103**(43), 15729-15735 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0603395103
- [25] IVANOVÁ, Lucia, Jan TRUKSA, Dong Ryeol WHANG, Niyazi Serdar SARICIFTCI, Cigdem YUMUSAK a Jozef KRAJČOVIČ. Nature-Inspired Photocatalytic Hydrogen Production with a Flavin Photosensitizer. *ACS Omega* [online]. 2024, 2024-02-06, **9**(5), 5534-5540 [cit. 2024-04-23]. ISSN 2470-1343. Dostupné z: doi:10.1021/acsomega.3c07458
- [26] HONG, Jihyun, Minah LEE, Byungju LEE, Dong-Hwa SEO, Chan Beum PARK a Kisuk KANG. Biologically inspired pteridine redox centres for rechargeable batteries. *Nature Communications* [online]. 2014, 2014-12-23, **5**(1) [cit. 2024-02-22]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/ncomms6335
- [27] CIBULKA, Radek. Flaviny - perspektivní katalyzátory oxidací a redukci. *Chemické listy*. 2010, **104**(5), 326-333.
- [28] IIDA, H., Y. IMADA a S.-I. MURAHASHI. Biomimetic flavin-catalysed reactions for organic synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry* [online]. 2015, **13**(28), 7599-7613 [cit. 2024-03-20]. ISSN 1477-0520. Dostupné z: doi:10.1039/C5OB00854A
- [29] MURRAY, Alexander T., Pascal MATTON, Nathan W. G. FAIRHURST, Matthew P. JOHN a David R. CARBERY. Biomimetic Flavin-Catalyzed Aldehyde Oxidation. *Organic Letters* [online]. 2012, 2012-07-20, **14**(14), 3656-3659 [cit. 2024-03-20]. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/ol301496m

- [30] CHEN, Shuai a Frank W. FOSS. Aerobic Organocatalytic Oxidation of Aryl Aldehydes: Flavin Catalyst Turnover by Hantzsch's Ester. *Organic Letters* [online]. 2012, 2012-10-05, **14**(19), 5150-5153 [cit. 2024-03-20]. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/ol302479b
- [31] IMADA, Yasushi, Hiroki IIDA, Shun-Ichi MURAHASHI a Takeshi NAOTA. An Aerobic, Organocatalytic, and Chemoselective Method for Baeyer–Villiger Oxidation. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2005, 2005-03-04, **44**(11), 1704-1706 [cit. 2024-03-20]. ISSN 1433-7851. Dostupné z: doi:10.1002/anie.200462429
- [32] IMADA, Yasushi, Hiroki IIDA a Takeshi NAOTA. Flavin-Catalyzed Generation of Diimide: An Environmentally Friendly Method for the Aerobic Hydrogenation of Olefins. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2005, 2005-10-01, **127**(42), 14544-14545 [cit. 2024-03-20]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja053976q
- [33] CONLAN, Brendon. Designing photosystem II: molecular engineering of photo-catalytic proteins. *Photosynthesis Research* [online]. 2008, **98**(1-3), 687-700 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0166-8595. Dostupné z: doi:10.1007/s11120-008-9355-5
- [34] BACHMEIER, Andreas, Bonnie J. MURPHY a Fraser A. ARMSTRONG. A Multi-Heme Flavoenzyme as a Solar Conversion Catalyst. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2014, 2014-09-17, **136**(37), 12876-12879 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja507733j
- [35] LEE, Minah, Jihyun HONG, Dong-Hwa SEO, Dong Heon NAM, Ki Tae NAM, Kisuk KANG a Chan Beum PARK. Redox Cofactor from Biological Energy Transduction as Molecularly Tunable Energy-Storage Compound. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2013, 2013-08-05, **52**(32), 8322-8328 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1433-7851. Dostupné z: doi:10.1002/anie.201301850
- [36] ORITA, Akihiro, Michael G. VERDE, Masanori SAKAI a Ying Shirley MENG. A biomimetic redox flow battery based on flavin mononucleotide. *Nature Communications* [online]. 2016, 2016-12-23, **7**(1) [cit. 2024-05-13]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/ncomms13230
- [37] PAKIARI, A. H., M. SALARHAJI, T. ABDOLLAHI a M. SAFAPOUR. The redox potential of flavin derivatives as a mediator in biosensors. *Journal of Molecular Modeling* [online]. 2021, **27**(3) [cit. 2024-05-13]. ISSN 1610-2940. Dostupné z: doi:10.1007/s00894-020-04650-8
- [38] KLEINBRUCKNER, Nadine, Elisabeth LEEB, Dominik WIELEND, et al. Polymerized Riboflavin and Anthraquinone Derivatives for Oxygen Reduction Reaction. *Advanced Sustainable Systems* [online]. 2024, **8**(3) [cit. 2024-05-13]. ISSN 2366-7486. Dostupné z: doi:10.1002/adsu.202300352

- [39] CHENG, Liwei, Yanhong LIANG, Qiaonan ZHU, Dandan YU, Mengxue CHEN, Junfei LIANG a Hua WANG. Bio-Inspired Isoalloxazine Redox Moieties for Rechargeable Aqueous Zinc-Ion Batteries. *Chemistry – An Asian Journal* [online]. 2020, 2020-04-17, **15**(8), 1290-1295 [cit. 2024-05-15]. ISSN 1861-4728. Dostupné z: doi:10.1002/asia.202000283
- [40] WANG, Shengping, Peimeng QIU, Zhihuan XUE, Chenyang ZHANG, Yi LI, Yu DAI a Jingxian YU. Mitochondrial Bioenergy Transformation: The Discharge/Charge Reaction of Vitamin B2 in Lithium-Ion Batteries. *Journal of Chemical Education* [online]. 2022, 2022-10-11, **99**(10), 3613-3622 [cit. 2024-05-15]. ISSN 0021-9584. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jchemed.2c00524
- [41] LIEDEL, Clemens. Sustainable Battery Materials from Biomass. *ChemSusChem* [online]. 2020, 2020-05-08, **13**(9), 2110-2141 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1864-5631. Dostupné z: doi:10.1002/cssc.201903577
- [42] KANNO, R. SECONDARY BATTERIES – LITHIUM RECHARGEABLE SYSTEMS | Electrolytes: Solid Sulfide. In: *Encyclopedia of Electrochemical Power Sources* [online]. Elsevier, 2009, s. 129-137 [cit. 2024-02-22]. ISBN 9780444527455. Dostupné z: doi:10.1016/B978-044452745-5.00212-4
- [43] JORTZIK, Esther, Lihui WANG, Jipeng MA a Katja BECKER. Flavins and Flavoproteins: Applications in Medicine. In: WEBER, Stefan a Erik SCHLEICHER, ed. *Flavins and Flavoproteins* [online]. New York, NY: Springer New York, 2014, s. 113-157 [cit. 2024-02-22]. Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-4939-0451-8. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4939-0452-5_7
- [44] LOSI, Aba a Wolfgang GÄRTNER. Old Chromophores, New Photoactivation Paradigms, Trendy Applications: Flavins in Blue Light-Sensing Photoreceptors †. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 2011, **87**(3), 491-510 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-1097.2011.00913.x
- [45] STANLEY, Robert J. Advances in Flavin and Flavoprotein Optical Spectroscopy. *Antioxidants & Redox Signaling* [online]. 2001, **3**(5), 847-866 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1523-0864. Dostupné z: doi:10.1089/15230860152665028
- [46] IVANOVA, Yulia N. a Arkady A. KARYAKIN. Electropolymerization of flavins and the properties of the resulting electroactive films. *Electrochemistry Communications* [online]. 2004, **6**(2), 120-125 [cit. 2024-02-22]. ISSN 13882481. Dostupné z: doi:10.1016/j.elecom.2003.10.021

- [47] AKASOV, R. A., N. V. SHOLINA, D. A. KHOCHENKOV, A. V. ALOVA, P. V. GORELKIN, A. S. EROFEEV, A. N. GENERALOVA a E. V. KHAYDUKOV. Photodynamic therapy of melanoma by blue-light photoactivation of flavin mononucleotide. *Scientific Reports* [online]. 2019, **9**(1) [cit. 2024-05-13]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-46115-w
- [48] FINLAN, L.E., N.M. KERNOHAN, G. THOMSON, P.E. BEATTIE, T.R. HUPP a S.H. IBBOTSON. Differential effects of 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy and psoralen + ultraviolet A therapy on p53 phosphorylation in normal human skin in vivo. *British Journal of Dermatology* [online]. 2005, **153**(5), 1001-1010 [cit. 2024-05-19]. ISSN 0007-0963. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06922.x
- [49] AIRES-FERNANDES, Mariza, Ramon BOTELHO COSTA, Stéphanie ROCHETTI DO AMARAL, Cassamo Ussemane MUSSAGY, Valéria C. SANTOS-EBINUMA a Fernando Lucas PRIMO. Development of Biotechnological Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Cancer Research and Treatment—From Benchtop to Clinical Practice. *Molecules* [online]. 2022, **27**(20) [cit. 2024-05-14]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules27206848
- [50] JAMES, Nicholas D, Matthew R SYDES, Noel W CLARKE, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet* [online]. 2016, **387**(10024), 1163-1177 [cit. 2024-02-22]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(15)01037-5
- [51] MARX, Robert E., Yoh SAWATARI, Michel FORTIN a Vishtasb BROUMAND. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2005, **63**(11), 1567-1575 [cit. 2024-02-22]. ISSN 02782391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2005.07.010
- [52] BANERJEE, Swagata, Emma B. VEALE, Caroline M. PHELAN, et al. Recent advances in the development of 1,8-naphthalimide based DNA targeting binders, anticancer and fluorescent cellular imaging agents. *Chemical Society Reviews* [online]. 2013, **42**(4) [cit. 2024-02-22]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/c2cs35467e
- [53] PEREIRA, Joana A., Ana M. PESSOA, M. Natália D.S. CORDEIRO, Rúben FERNANDES, Cristina PRUDÊNCIO, João Paulo NORONHA a Mónica VIEIRA. Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2015, **97**, 664-672 [cit. 2024-02-22]. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2014.06.058

- [54] MOSNÁČEK, Jaroslav, Richard G. WEISS a Ivan LUKÁČ. Photochemical Transformation of Benzil Carbonyl Pendant Groups in Polystyrene Copolymers to Benzoyl Peroxide Carbonyl Moieties and the Consequences of Their Thermal and Photochemical Decomposition. *Macromolecules* [online]. 2002, 2002-05-01, **35**(10), 3870-3875 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0024-9297. Dostupné z: doi:10.1021/ma0117458
- [55] NOVÁK, Zoltán, Péter NEMES a András KOTSCHY. Tandem Sonogashira Coupling: An Efficient Tool for the Synthesis of Diarylalkynes. *Organic Letters* [online]. 2004, 2004-12-01, **6**(26), 4917-4920 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/ol047983f
- [56] ELANGO VAN, Arumugasamy, Yu-Hsiang WANG a Tong-Ing HO. Sonogashira Coupling Reaction with Diminished Homocoupling. *Organic Letters* [online]. 2003, 2003-05-01, **5**(11), 1841-1844 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/ol034320+
- [57] CHINCHILLA, Rafael a Carmen NÁJERA. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society Reviews* [online]. 2011, **40**(10) [cit. 2024-02-22]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/c1cs15071e
- [58] CASSAR, L. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* [online]. 1975, **93**(2), 253-257 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0022328X. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-328X(00)94048-8
- [59] WANG, Dan a Shuanhu GAO. Sonogashira coupling in natural product synthesis. *Org. Chem. Front* [online]. 2014, **1**(5), 556-566 [cit. 2024-02-22]. ISSN 2052-4129. Dostupné z: doi:10.1039/C3QO00086A
- [60] CHINCHILLA, Rafael a Carmen NÁJERA. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chemical Reviews* [online]. 2007, 2007-03-01, **107**(3), 874-922 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr050992x
- [61] VAN NOORDEN, Richard. Chemistry Nobel won by ... chemists. *Nature* [online]. 2010, **467**(7317), 765-765 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/467765a
- [62] SCHILZ, Marc a Herbert PLENIO. A Guide to Sonogashira Cross-Coupling Reactions: The Influence of Substituents in Aryl Bromides, Acetylenes, and Phosphines. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2012, 2012-03-16, **77**(6), 2798-2807 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo202644g

- [63] CHI, Ki-Whan, Mehman S. YUSUBOV a Victor D. FILIMONOV. Palladium Catalyst in DMSO for the Oxidation of Tolans to Benzils. *Synthetic Communications* [online]. 2006, 2006-09-23, **24**(15), 2119-2122 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0039-7911. Dostupné z: doi:10.1080/00397919408010224
- [64] ZHANG, Wenxia, Jian ZHANG, Yunkui LIU a Zhenyuan XU. A Combination of Copper(0) Powder and Selectfluor Enables Generation of Cationic Copper Species for Mild 1,2-Dicarbonylation of Alkynes. *Synlett* [online]. 2013, 2013-12-05, **24**(20), 2709-2714 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0936-5214. Dostupné z: doi:10.1055/s-0033-1338983
- [65] WOLFE, Saul, W. R. PILGRIM, T. F. GARRARD a P. CHAMBERLAIN. N - Bromosuccinimide-Induced Dimethyl Sulfoxide Oxidation of Acetylenes. *Canadian Journal of Chemistry* [online]. 1971, 1971-04-01, **49**(7), 1099-1105 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0008-4042. Dostupné z: doi:10.1139/v71-180
- [66] LIU, Xu, Tiantian CONG, Ping LIU a Peipei SUN. Synthesis of 1,2-Diketones via a Metal-Free, Visible-Light-Induced Aerobic Photooxidation of Alkynes. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2016, 2016-08-19, **81**(16), 7256-7261 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/acs.joc.6b00097
- [67] GROVES, J. K. The Friedel–Crafts acylation of alkenes. *Chem. Soc. Rev* [online]. 1972, **1**(1), 73-97 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/CS9720100073
- [68] FRIEDEL, Charles a James Mason CRAFTS. On a new general method of synthesis of hydrocarbons ketones, etc. *Compt. rend.* 1877, (84), 1450.
- [69] RAJA, Erum K., Daniel J. DESCHEPPER, Sten O. NILSSON LILL a Douglas A. KLUMPP. Friedel–Crafts Acylation with Amides. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2012, 2012-07-06, **77**(13), 5788-5793 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo300922p
- [70] BADDELEY, G. a D. VOSS. The mechanism of Friedel–Crafts acylation. *J. Chem. Soc* [online]. 1954, 418-422 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0368-1769. Dostupné z: doi:10.1039/JR9540000418
- [71] NAGENDRAPP, Gopalpur. Benzoin condensation. *Resonance* [online]. 2008, **13**(4), 355-368 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0971-8044. Dostupné z: doi:10.1007/s12045-008-0016-
- [72] RICE, Nathaniel C., Noah A. RAUSCHER, Jeffrey L. LANGSTON a Todd M. MYERS. Behavioral toxicity of sodium cyanide following oral ingestion in rats: Dose-dependent onset, severity, survival, and recovery. *Food and Chemical Toxicology* [online]. 2018, **114**, 145-154 [cit. 2024-02-22]. ISSN 02786915. Dostupné z: doi:10.1016/j.fct.2018.02.033

- [73] EGEKEZE, John O. a Frederick W. OEHME. Cyanides and their toxicity: A literature review. *Veterinary Quarterly* [online]. 1980, **2**(2), 104-114 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0165-2176. Dostupné z: doi:10.1080/01652176.1980.9693766
- [74] ENDERS, Dieter a Ulrike KALLFASS. An Efficient Nucleophilic Carbene Catalyst for the Asymmetric Benzoin Condensation. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2002, 2002-05-17, **41**(10), 1743-1745 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1433-7851. Dostupné z: doi:10.1002/1521-3773(20020517)41:101743::AID-ANIE17433.0.CO;2-Q
- [75] HOLLÓCZKI, Oldamur, Zsolt KELEMEN a László NYULÁSZI. On the Organocatalytic Activity of N-Heterocyclic Carbenes: Role of Sulfur in Thiamine. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2012, 2012-07-20, **77**(14), 6014-6022 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo300745e
- [76] BRESLOW, Ronald a Carsten SCHMUCK. The mechanism of thiazolium catalysis. *Tetrahedron Letters* [online]. 1996, **37**(45), 8241-8242 [cit. 2024-02-22]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/0040-4039(96)01878-3
- [77] SOETA, Takahiro, So MIZUNO, Yuichi HATANAKA a Yutaka UKAJI. Asymmetric cross-benzoin condensation promoted by a chiral triazolium precatalyst bearing a pyridine moiety. *Tetrahedron* [online]. 2017, **73**(25), 3430-3437 [cit. 2024-02-22]. ISSN 00404020. Dostupné z: doi:10.1016/j.tet.2017.05.001
- [78] LIU, Qian, Cheuk-Lam HO, Yih Hsing LO, Hua LI a Wai-Yeung WONG. Narrow Bandgap Platinum(II)-Containing Polyynes with Diketopyrrolopyrrole and Isoindigo Spacers. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* [online]. 2015, **25**(1), 159-168 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1574-1443. Dostupné z: doi:10.1007/s10904-014-0120-2
- [79] QI, Xinxin, Han-Jun AI, Chuang-Xu CAI, Jin-Bao PENG, Feng ZHENG a Xiao-Feng WU. Palladium-Catalyzed Selective Synthesis of Perfluoroalkylated Enynes from Perfluoroalkyl Iodides and Alkynes. *European Journal of Organic Chemistry* [online]. 2017, 2017-05-26, **2017**(20), 2940-2943 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1434-193X. Dostupné z: doi:10.1002/ejoc.201700642
- [80] RONDEAU-GAGNÉ, Simon, Carles CURUTCHET, François GRENIER, Gregory D. SCHOLES a Jean-François MORIN. Synthesis, characterization and DFT calculations of new ethynyl-bridged C60 derivatives. *Tetrahedron* [online]. 2010, **66**(23), 4230-4242 [cit. 2024-02-22]. ISSN 00404020. Dostupné z: doi:10.1016/j.tet.2010.03.092
- [81] KIM, Sanghee, Bogyong KIM a Jinkyung IN. Facile Deprotection of Bulky (Trialkylsilyl)acetylenes with Silver Fluoride. *Synthesis* [online]. 2009, **2009**(12), 1963-1968 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0039-7881. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1216788

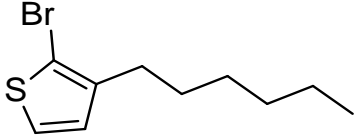
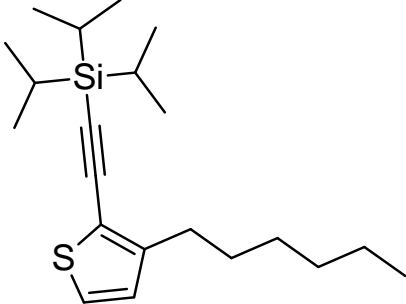
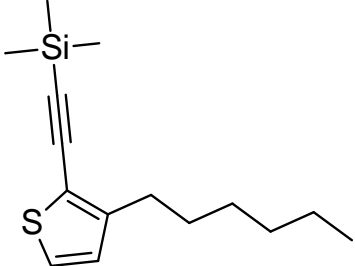
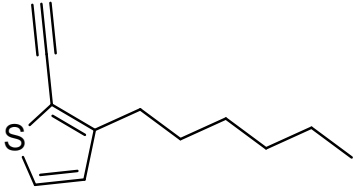
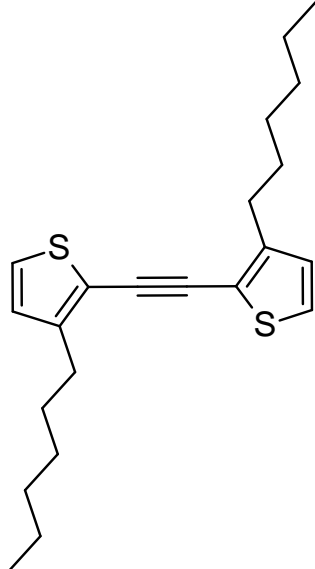
- [82] DIEDERICH, François, Yves RUBIN, Orville L. CHAPMAN a Nancy S. GOROFF. Synthetic Routes to the Cyclo[n]carbons. *Helvetica Chimica Acta* [online]. 1994, 1994-08-10, **77**(5), 1441-1457 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0018-019X. Dostupné z: doi:10.1002/hlca.19940770522
- [83] KALESCKY, Robert, Elfi KRAKA a Dieter CREMER. Identification of the Strongest Bonds in Chemistry. *The Journal of Physical Chemistry A* [online]. 2013, 2013-09-12, **117**(36), 8981-8995 [cit. 2024-05-19]. ISSN 1089-5639. Dostupné z: doi:10.1021/jp406200w
- [84] LI, Gang, Shuaihua WANG, Shufan YANG, et al. Synthesis, Photophysical Properties and Two-Photon Absorption Study of Tetraazachrysenes-based N-Heteroacenes. *Chemistry – An Asian Journal* [online]. 2019, 2019-05-15, **14**(10), 1807-1813 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1861-4728. Dostupné z: doi:10.1002/asia.201801656
- [85] MOHAMMED, Tasneem, Aejaz Abdullatif KHAN, S. M. Shakeel IQUBAL a Bandar A. ALYAMI. Micellar effects on kinetics and mechanism of Vilsmeier–Haack formylation and acetylation with Pyridines. *Chemical Papers* [online]. 2022, **76**(5), 2615-2621 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0366-6352. Dostupné z: doi:10.1007/s11696-022-02066-7
- [86] CHEN, Shanshan, Sang Myeon LEE, Jianqiu XU, et al. Ultrafast Channel II process induced by a 3-D texture with enhanced acceptor order ranges for high-performance non-fullerene polymer solar cells. *Energy & Environmental Science* [online]. 2018, **11**(9), 2569-2580 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1754-5692. Dostupné z: doi:10.1039/C8EE01546E
- [87] PERAŠÍNOVÁ, Lucia,, Daniel VÉGH a Jozef KOŽÍŠEK. 1,2-Bis(2,2'-bithienyl-5-yl)ethane-1,2-dione. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online* [online]. 2006, **62**(11), o5100-o5101 [cit. 2024-02-22]. ISSN 1600-5368. Dostupné z: doi:10.1107/S1600536806042139
- [88] STETTER, Hermann, René Yvonne RÄMSCH a Heinrich KUHLMANN. Über die präparative Nutzung der Thiazoliumsalz-katalysierten Acyloin- und Benzoin-Bildung, I. Herstellung von einfachen Acyloinen und Benzoinen. *Synthesis* [online]. 1976, **1976**(11), 733-735 [cit. 2024-02-22]. ISSN 0039-7881. Dostupné z: doi:10.1055/s-1976-24177

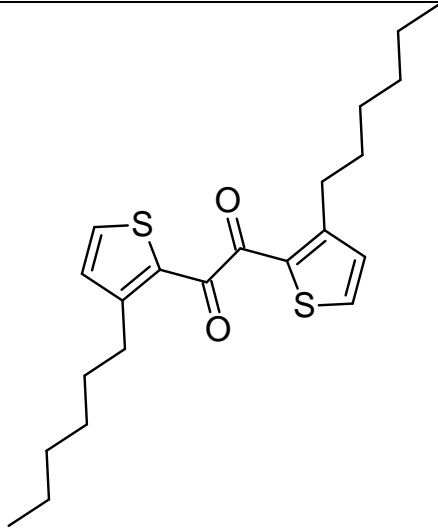
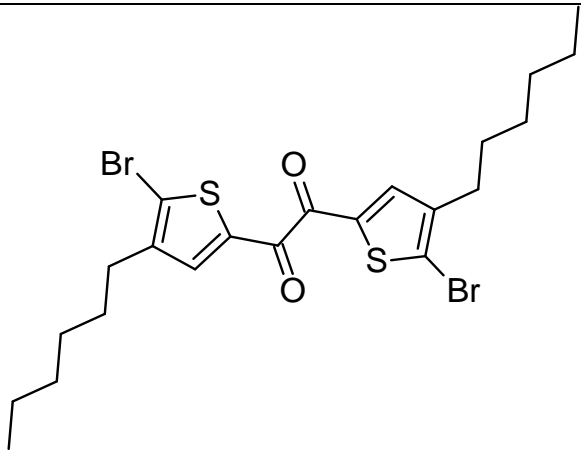
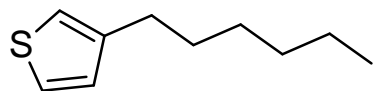
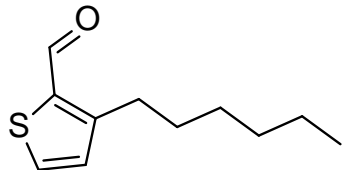
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATKEK A SYMBOLŮ

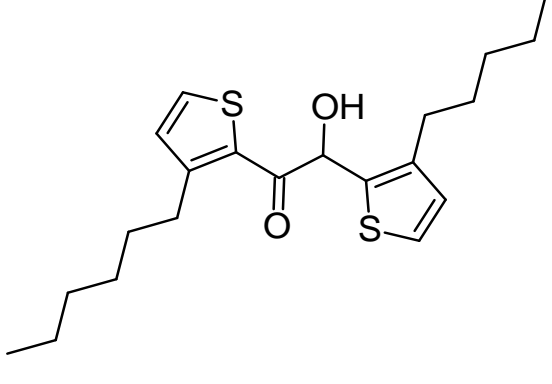
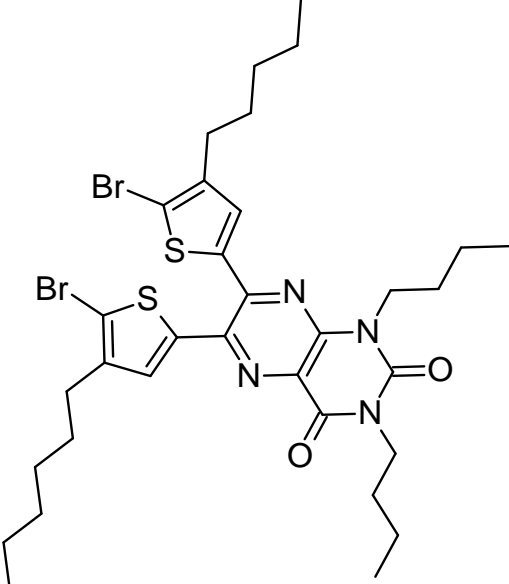
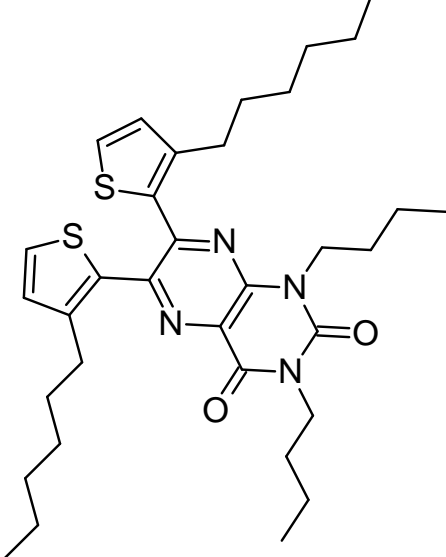
- CDCl_3 *d*-chloroform
- DCE 1,2-dichloroethan
- DCM dichlormethan
- DFT density functional theory
- DMF *N,N*-dimethylformamid
- DMSO dimethylsulfoxid
- EDTA ethylendiamintetraoctová kyselina
- EtOAc ethylacetát
- EtOH ethanol
- GC-MS plynová chromatografie s hmotnostním spektrometrem
- GTP guanosintrifosfát
- IR infračervené záření
- l.t. laboratorní teplota
- MeCN acetonitril
- NBS *N*-bromsukcinimid
- NMR spektroskopie nukleární magnetické rezonance
- *R_f* retenční faktor
- TBAF tetrabutylamonium fluorid
- *t*-Bu *terc*-butyl
- TEA triethylamin
- TIPS tri(isopropyl)silan
- TIPS-ac (triisopropylsilyl)acetylen
- THF tetrahydrofuran
- TMS trimethylsilan
- TMS-ac tri(methylsilyl)acetylen
- TLC tenkovrstvá chromatografie
- UV ultrafialové záření
- X halogen

5. PŘÍLOHY

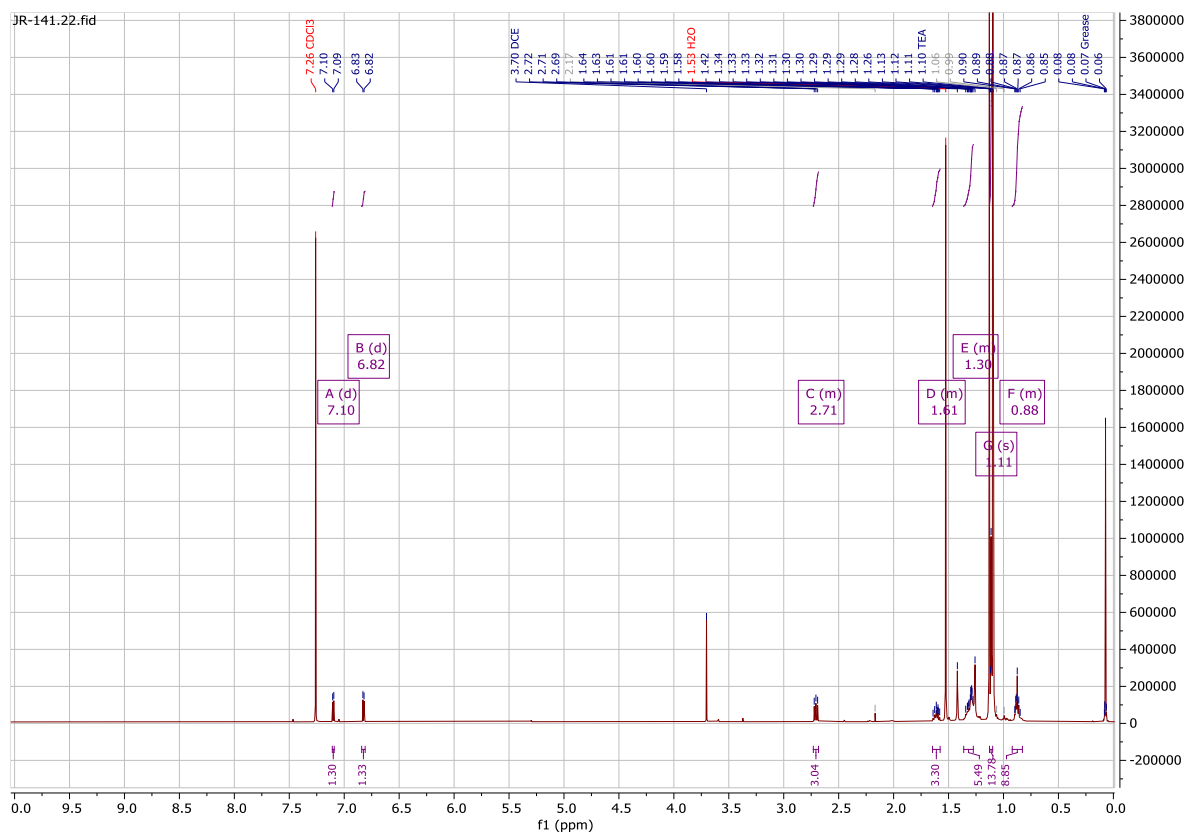
5.1. Seznam výchozích látek a produktů

| Popis | struktura |
|---|--|
| <p>1</p> <p>2-bromo-3-hexylthiofen</p> <p>Sumární vzorec: $\text{BrC}_{10}\text{H}_{15}\text{S}$</p> <p>Molekulová hmotnost: 247,20 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: 69249-61-2</p> |  |
| <p>2</p> <p>3-hexyl-2-[2-[tris(isopropyl)silyl]ethynyl]thiofen</p> <p>Sumární vzorec: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{SSi}$</p> <p>Molekulová hmotnost: 348,66 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: 2484949-84-8</p> |  |
| <p>3</p> <p>3-hexyl-2-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]thiofen</p> <p>Sumární vzorec: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{SSi}$</p> <p>Molekulová hmotnost: 264,50 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: 353240-78-5</p> |  |
| <p>4</p> <p>2-ethynyl-3-hexylthiofen</p> <p>Sumární vzorec: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{S}$</p> <p>Molekulová hmotnost: 192,32 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: 291273-96-6</p> |  |
| <p>5</p> <p>1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethyn</p> <p>Sumární vzorec: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{S}_2$</p> <p>Molekulová hmotnost: 358,61 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: 177261-10-8</p> |  |

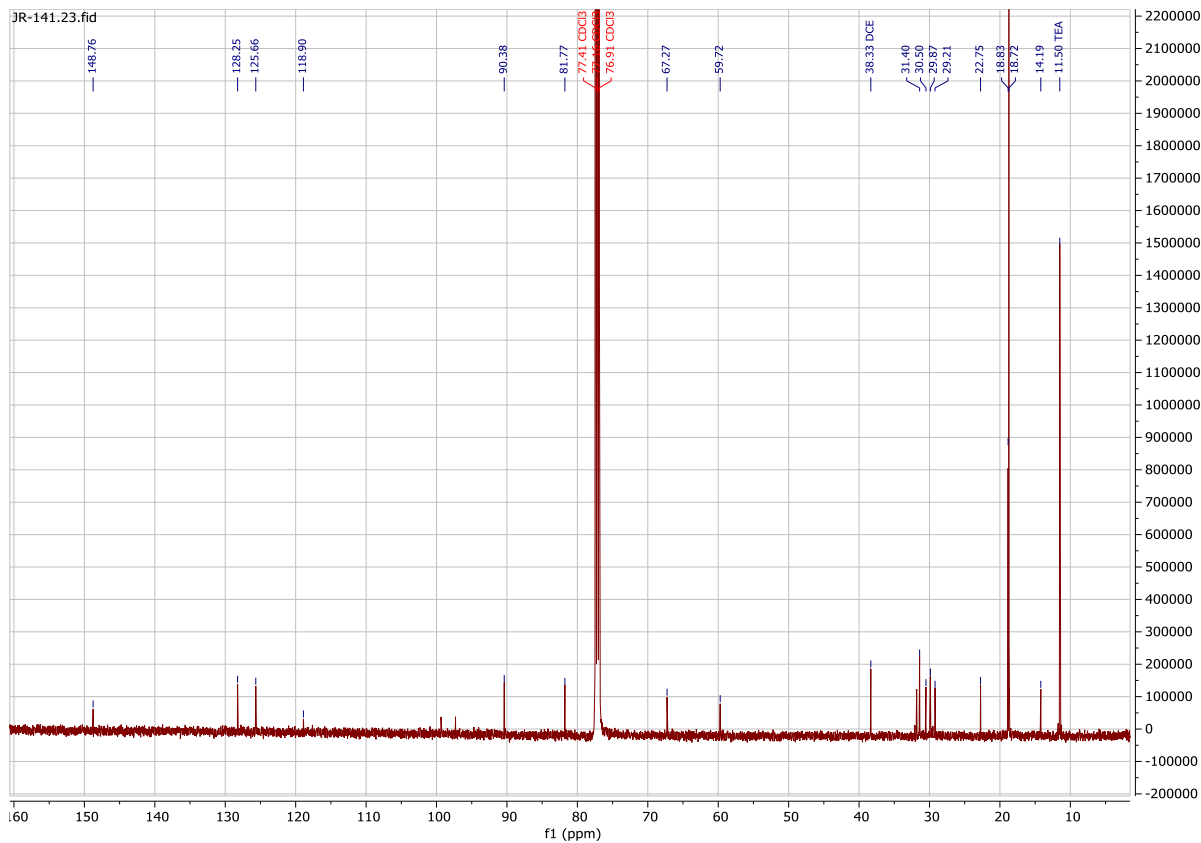
| Popis | struktura |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">6</p> <p>1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dion</p> <p>Sumární vzorec: C₂₂H₃₀O₂S₂</p> <p>Molekulová hmotnost: 390,60 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: -</p> |  |
| <p style="text-align: center;">7</p> <p>1,2-bis(4-brom-3-hexylthiofen-2-yl)ethan-1,2-dion</p> <p>Sumární vzorec: C₂₂H₂₈Br₂S₂O₂</p> <p>Molekulová hmotnost: 548,36 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: -</p> |  |
| <p style="text-align: center;">8</p> <p>3-hexylthiofen</p> <p>Sumární vzorec: C₁₀H₁₆S</p> <p>Molekulová hmotnost: 168,30 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: 1693-86-3</p> |  |
| <p style="text-align: center;">9</p> <p>3-hexylthiofen-2-karbaldehyd</p> <p>Sumární vzorec: C₁₁H₁₆OS</p> <p>Molekulová hmotnost: 196,31 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: 222554-28-1</p> |  |

| Popis | struktura |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">10</p> <p>1,2-bis(3-hexylthiofen-2-yl)-2-hydroxyethan-1-on</p> <p>Sumární vzorec: C₂₂H₃₂O₂S₂</p> <p>Molekulová hmotnost: 392,62 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: -</p> |  |
| <p style="text-align: center;">11</p> <p>6,7-bis(5-bromo-4-hexylthiofen-2-yl)-1,3-dibutylpteridin-2,4-dion</p> <p>Sumární vzorec: C₃₄H₄₆Br₂N₄O₂S₂</p> <p>Molekulová hmotnost: 776,70 g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: -</p> |  |
| <p style="text-align: center;">12</p> <p>1,3-dibutyl-6,7-bis(3-hexylthiofen-2-yl)pteridin-2,4-dion</p> <p>Sumární vzorec: C₃₄H₄₈N₄O₂S₂</p> <p>Molekulová hmotnost: 608,90g/mol</p> <p>Registrační číslo CAS: -</p> |  |

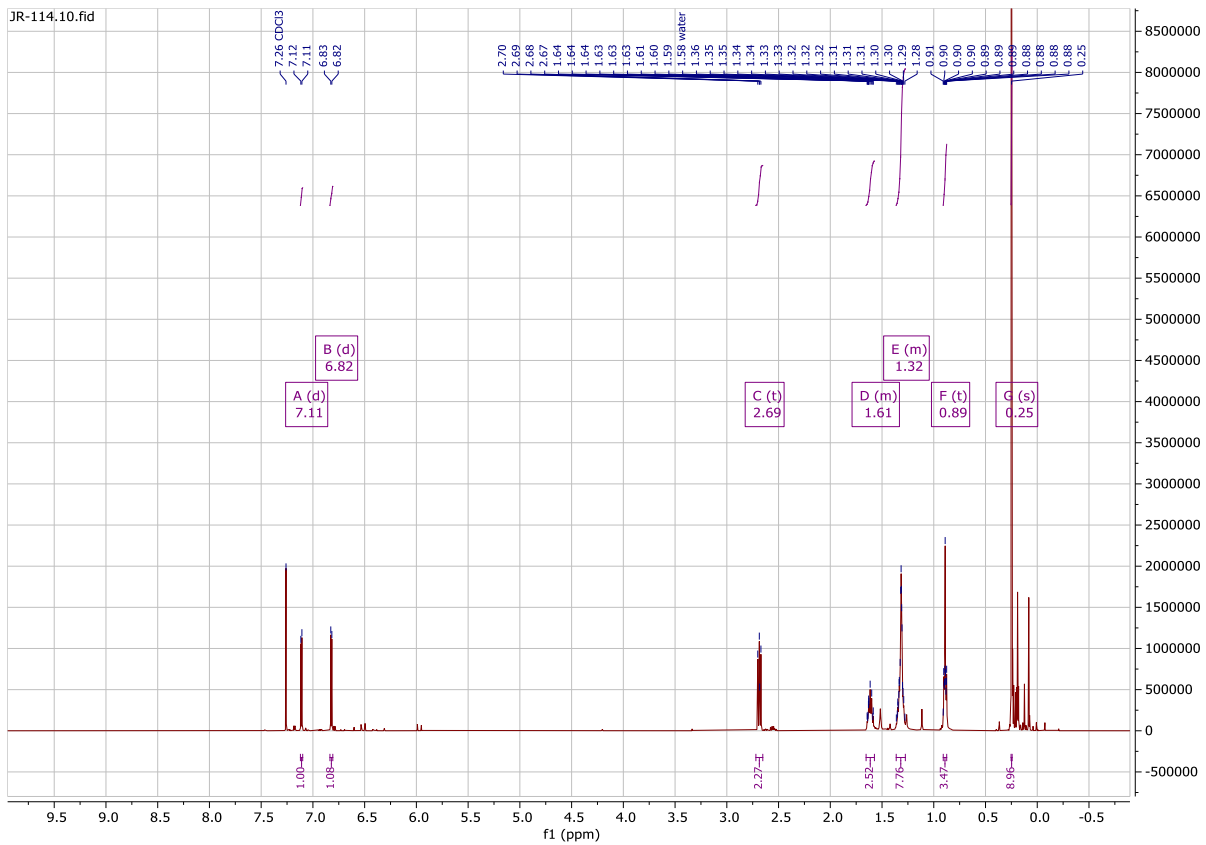
5.2. NMR spektra



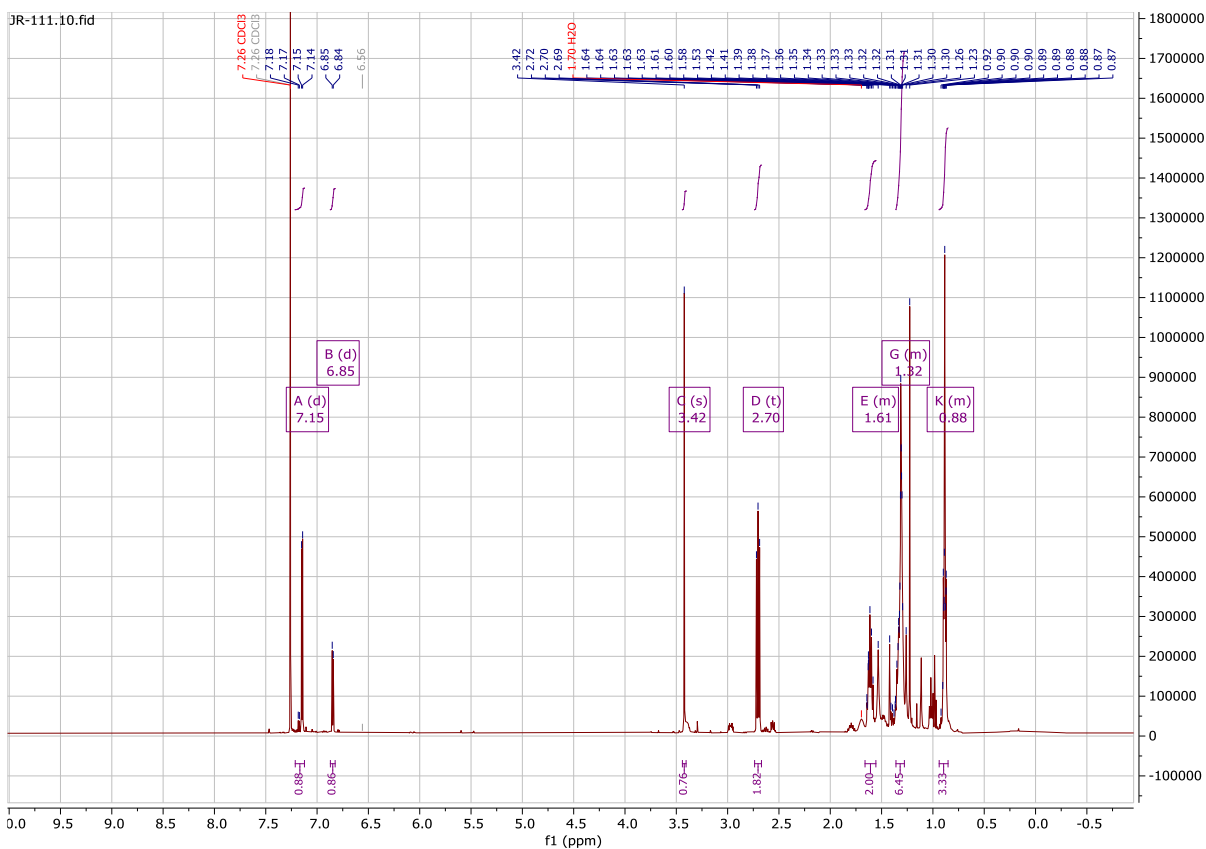
Obrázek 41: ¹H NMR spektrum látky 2



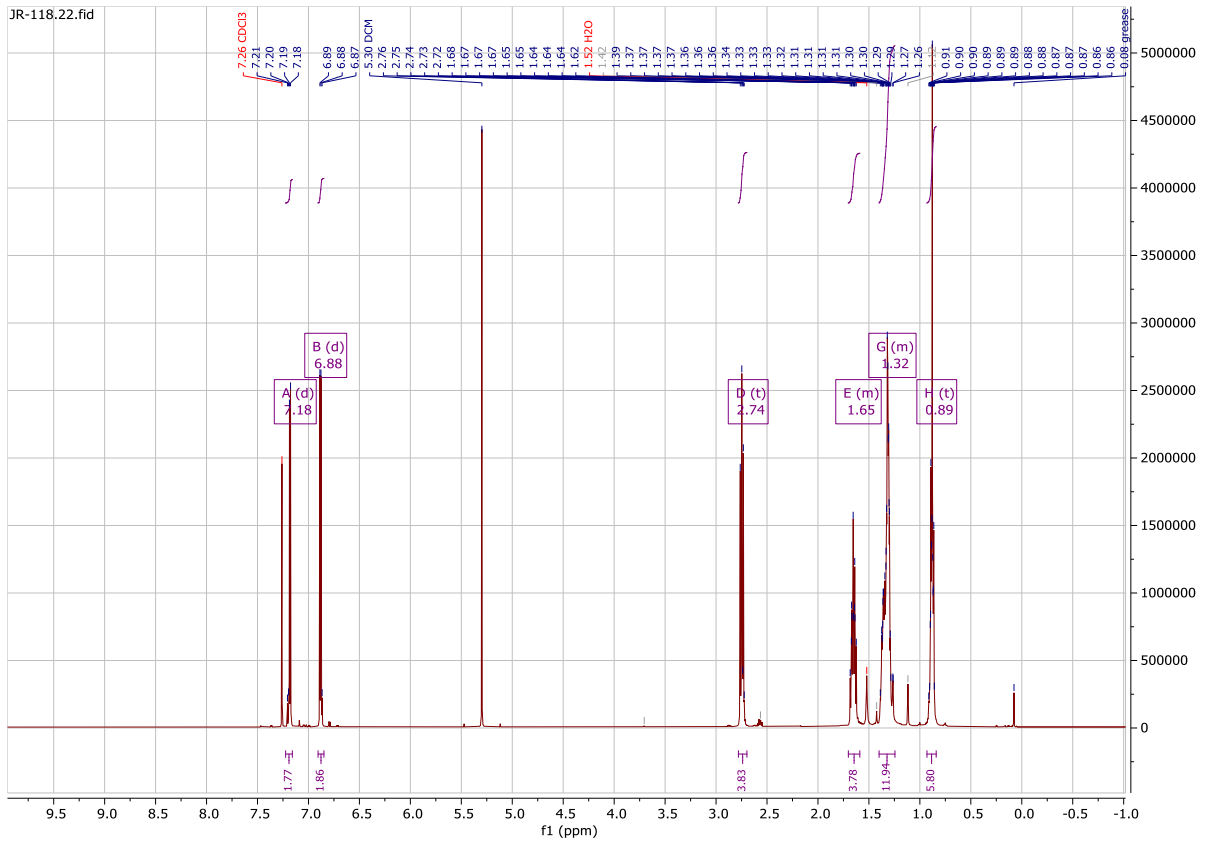
Obrázek 42: ¹³C NMR spektrum látky 2



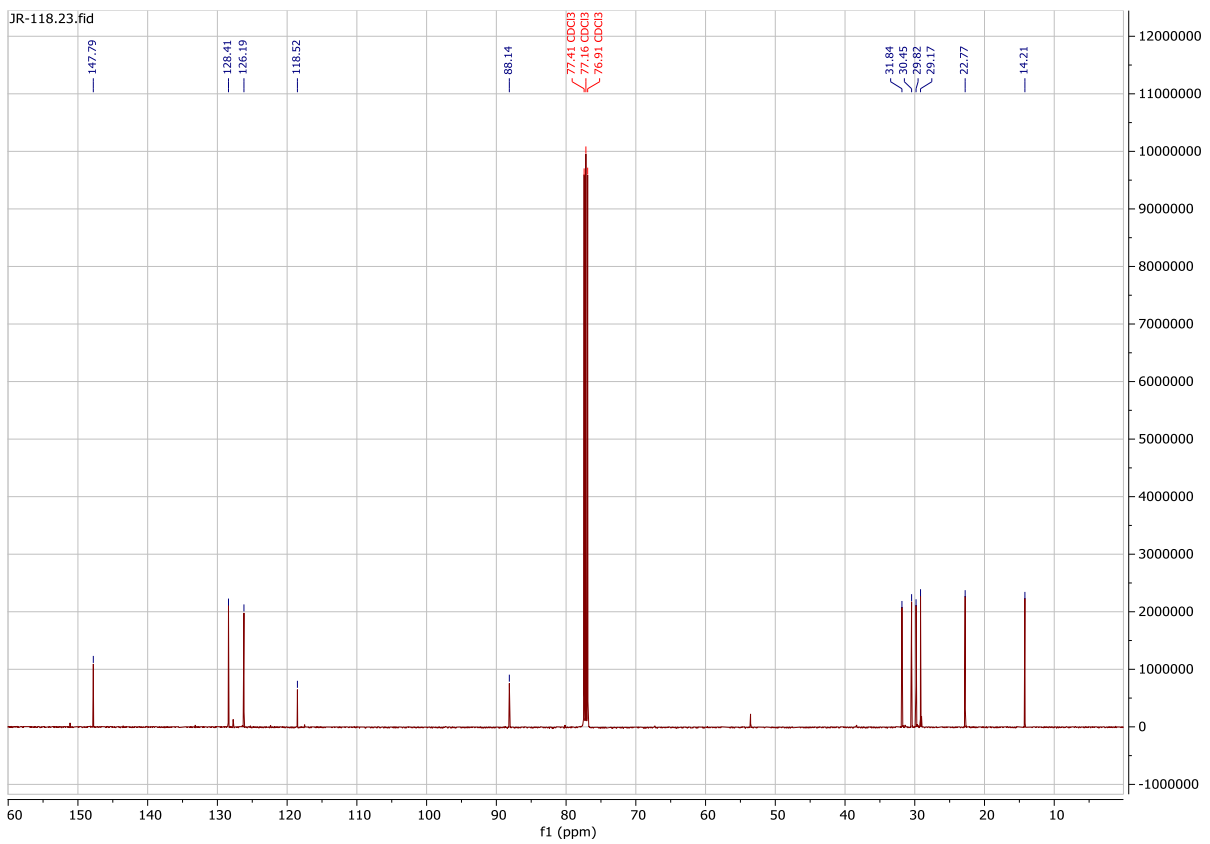
Obrázek 43: ^1H NMR spektrum látky 3



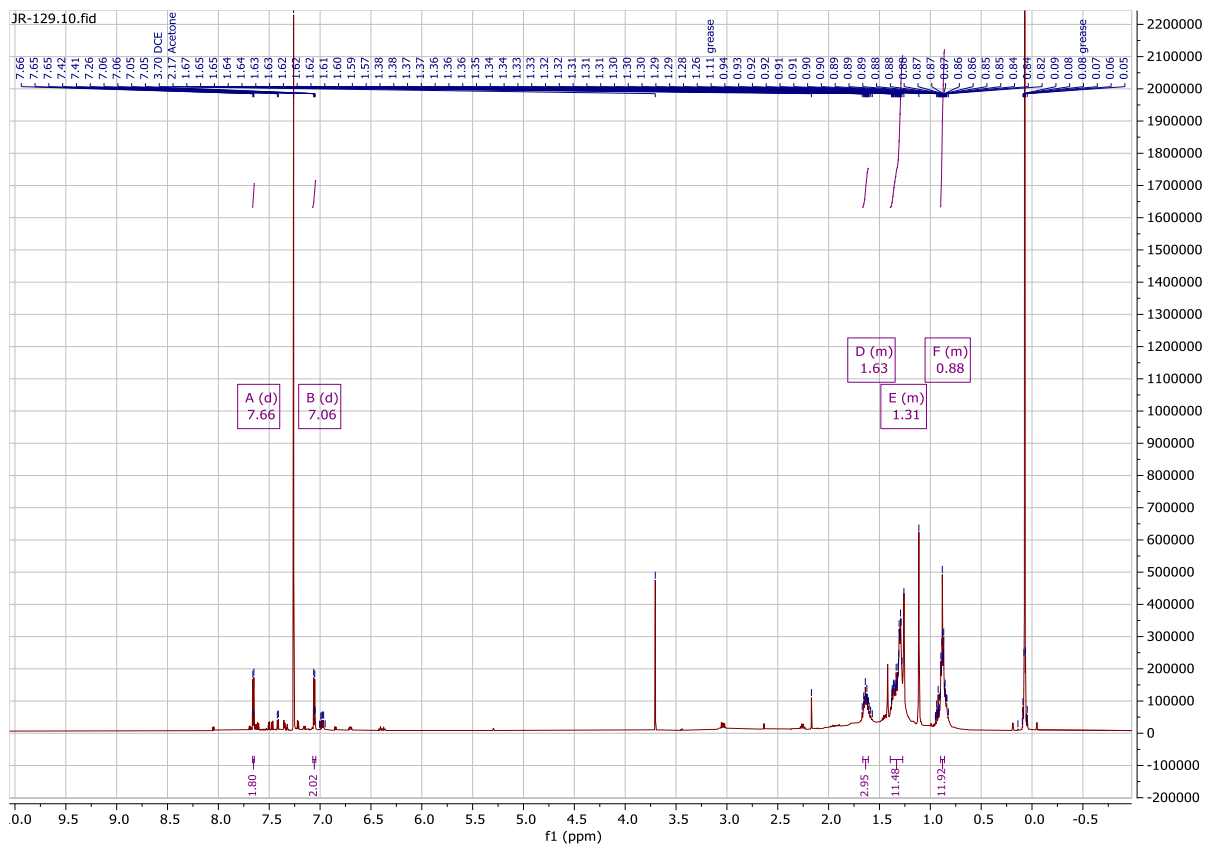
Obrázek 44: ^1H NMR spektrum látky 4



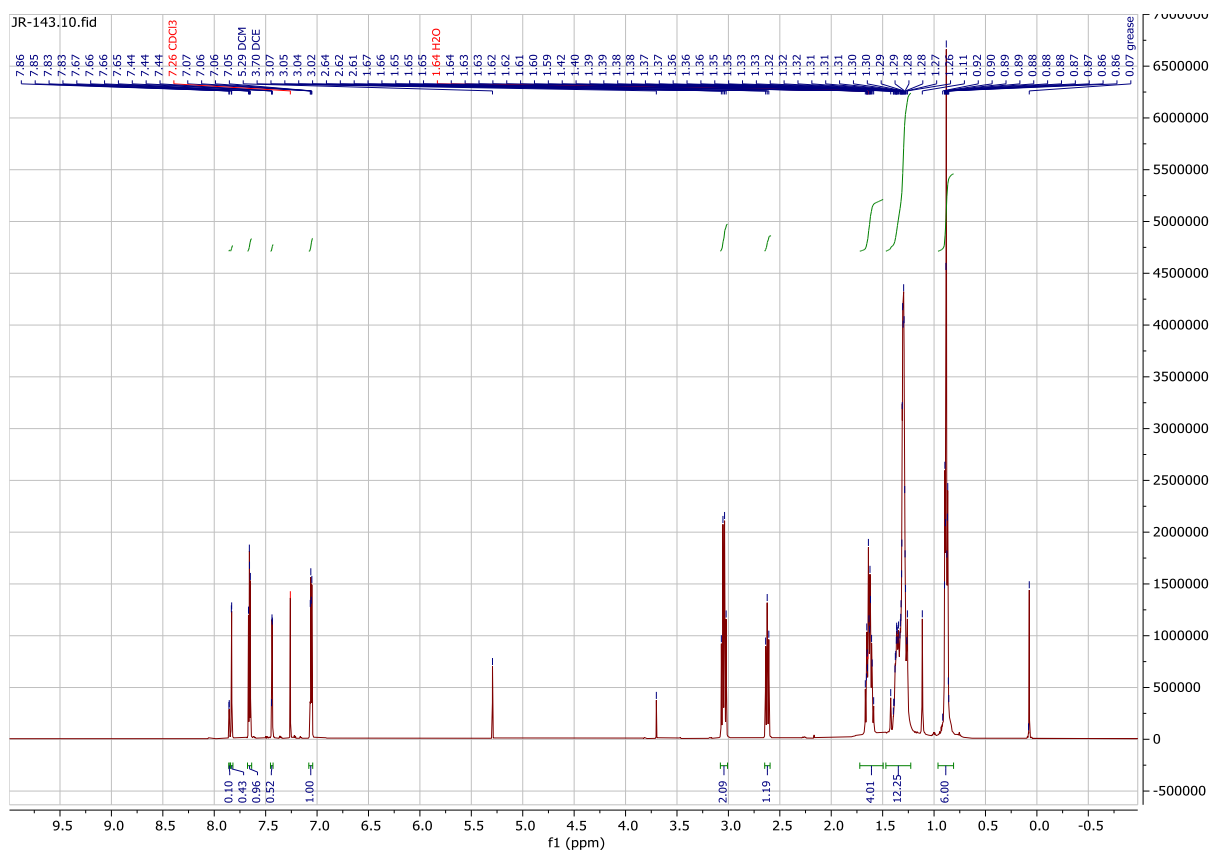
Obrázek 45: ¹H NMR spektrum látky 5



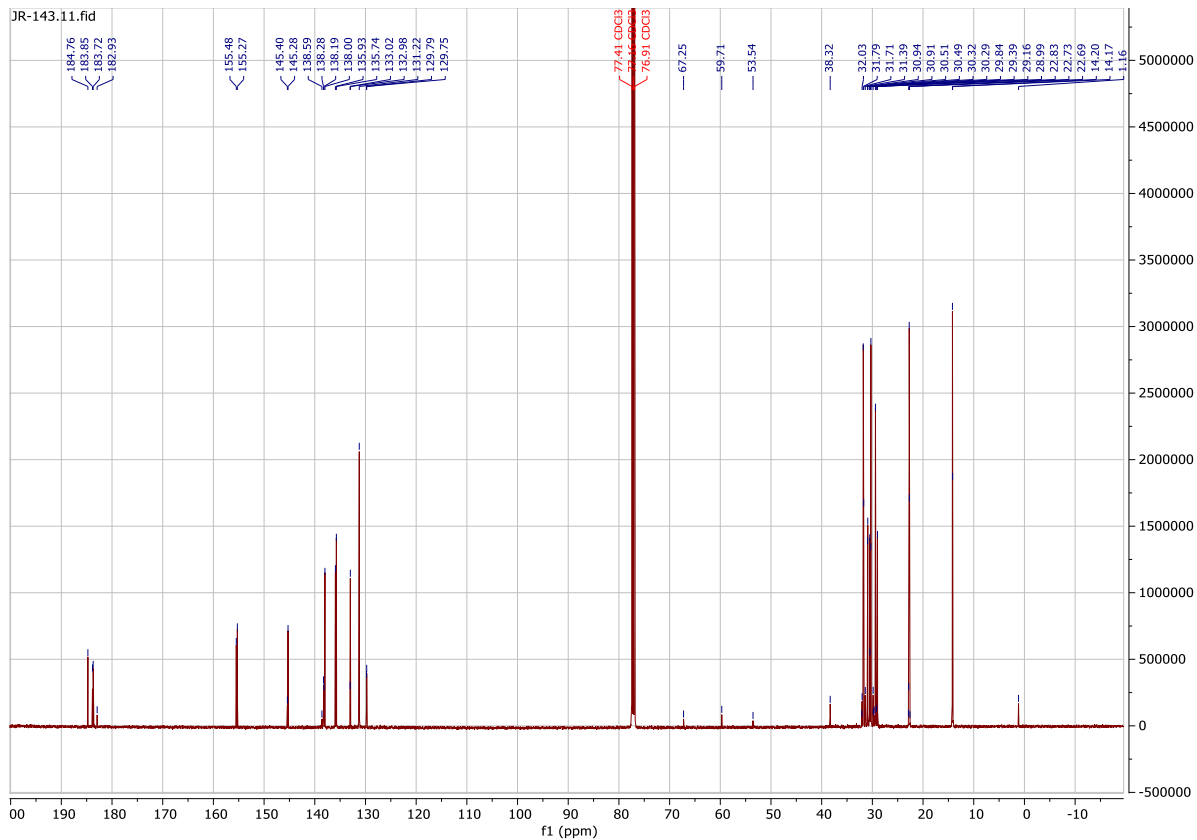
Obrázek 46: ¹³C NMR spektrum látky 5



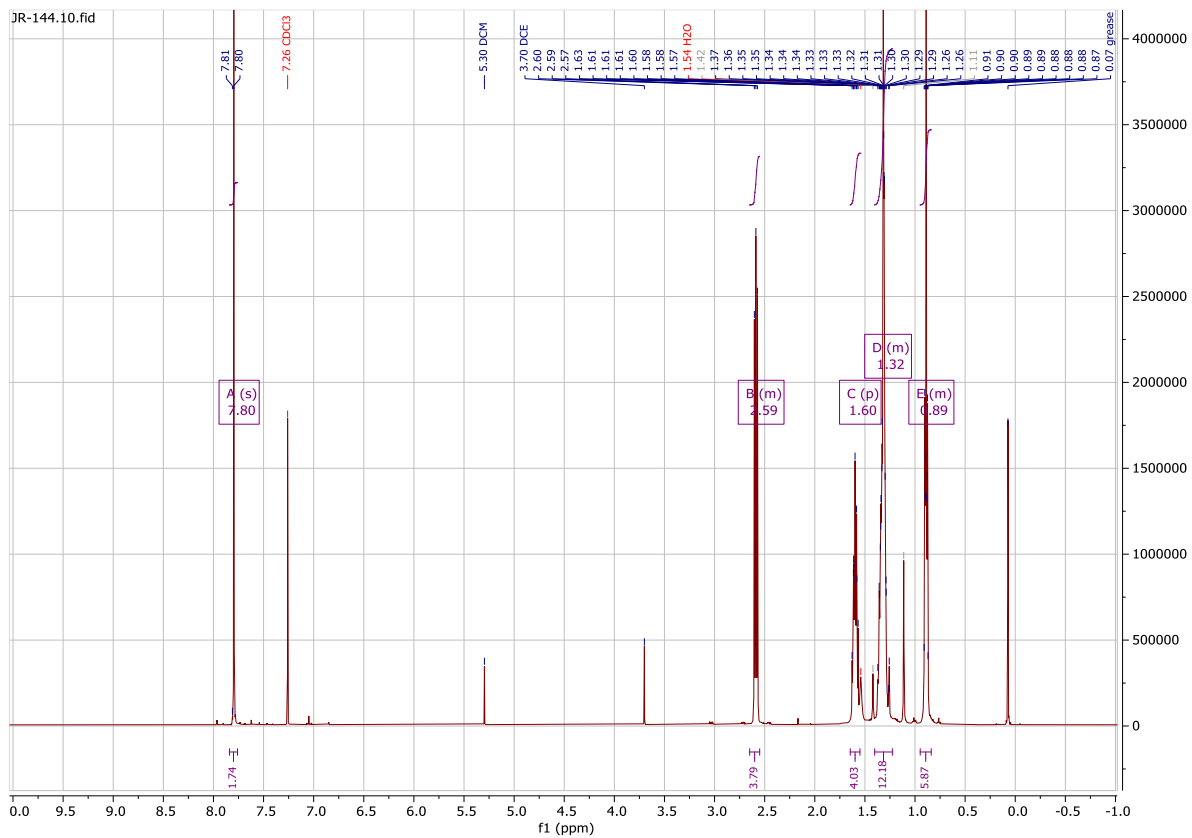
Obrázek 47: ^1H NMR spektrum látky **6** (oxidace)



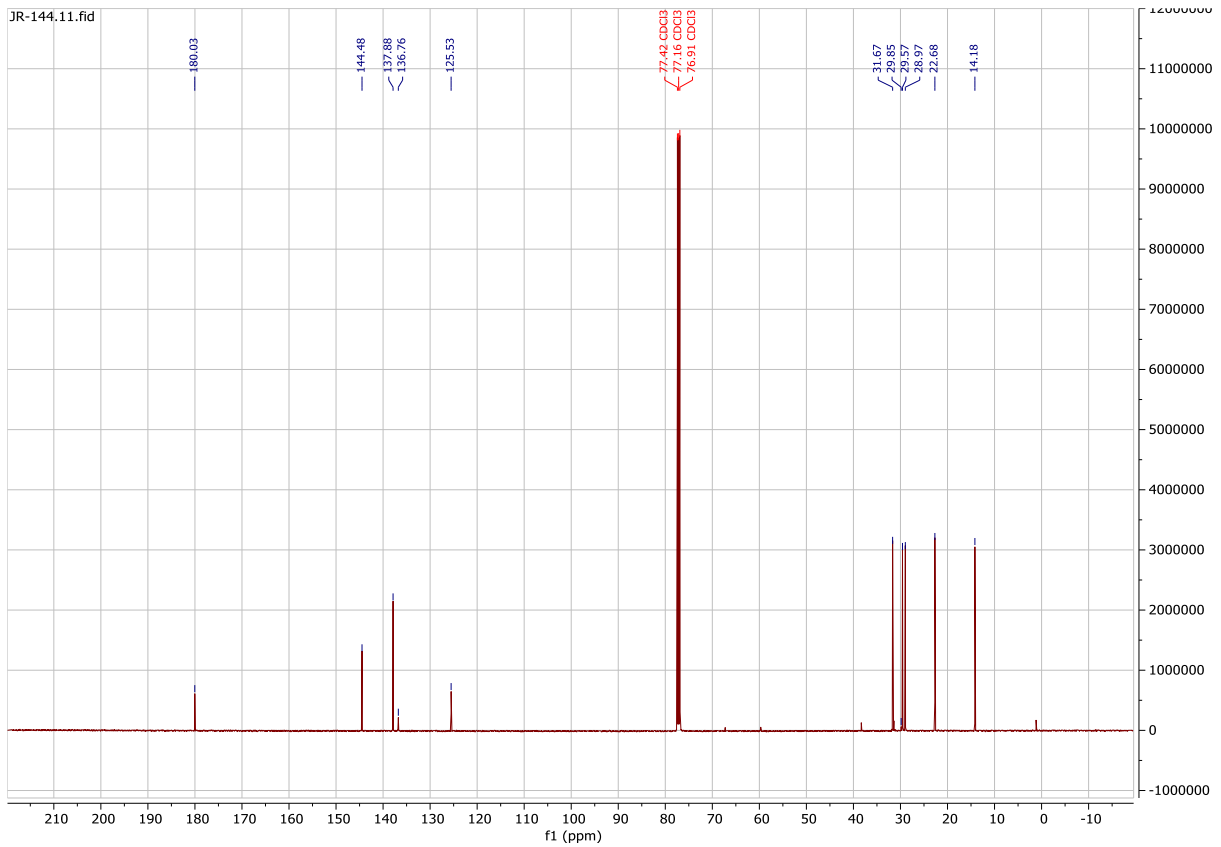
Obrázek 48: ^1H NMR spektrum látky **6** (Friedel-Crafts; směs 3 produktů)



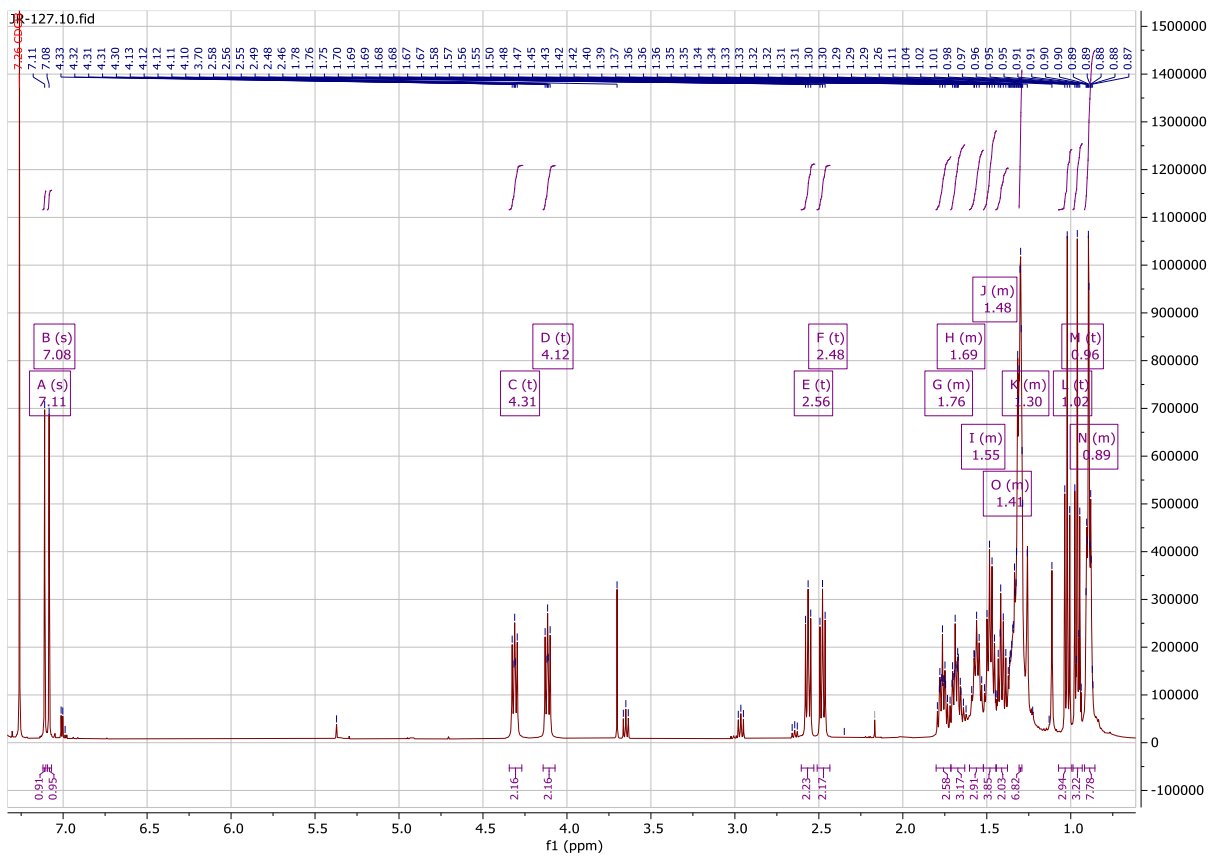
Obrázek 49: ^{13}C NMR spektrum látky **6** (Friedel-Crafts; směs 3 produktů)



Obrázek 50: ^1H NMR spektrum látky **7**



Obrázek 51: ^{13}C NMR spektrum látky **7**



Obrázek 52: ^1H NMR spektrum látky **11**