



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

## ÚSTAV CHEMIE POTRAVIN A BIOTECHNOLOGIÍ

INSTITUTE OF FOOD SCIENCE AND BIOTECHNOLOGY

# VYUŽITÍ DVOJNÉ VAZBY V SYNTÉZE NOVÝCH TYPŮ MOLEKULÁRNÍCH FOTOPŘEPÍNAČŮ UPLATNITELNÝCH V BIOLOGICKÝCH SYSTÉMECH

UTILISATION OF THE DOUBLE BOND IN THE SYNTHESIS OF NEW TYPES OF MOLECULAR  
PHOTOSWITCHES APPLICABLE IN BIOLOGICAL SYSTEMS

## BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

## AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Aneta Bartošová

## VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Martin Cigánek, Ph.D.

BRNO 2023

## Zadání bakalářské práce

Číslo práce: FCH-BAK1790/2022 Akademický rok: 2022/23  
Ústav: Ústav chemie potravin a biotechnologií  
Studentka: **Aneta Bartošová**  
Studijní program: Chemie a technologie potravin  
Studijní obor: Biochemická technologie  
Vedoucí práce: **Ing. Martin Cigánek, Ph.D.**

### Název bakalářské práce:

Využití dvojné vazby v syntéze nových typů molekulárních fotopřepínačů uplatnitelných v biologických systémech

### Zadání bakalářské práce:

- 1) Vypracovat literární rešerši o současném stavu problematiky organických molekul obsahujících dvojnou vazbu uplatnitelných jako molekulární fotopřepínače.
- 2) Dále vypracovat rešerši o možnostech syntézy organických molekul vykazujících vratnou strukturní změnu v podobě E/Z izomerizace dvojné vazby.
- 3) V rámci experimentální práce připravit klíčové intermediáty nutné pro přípravu vybraných molekul na bázi fenylene–dithiofenového trimeru vykazující E/Z izomerizaci.

### Termín odevzdání bakalářské práce: 22.5.2023:

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

-----  
Aneta Bartošová  
studentka

Ing. Martin Cigánek, Ph.D.  
vedoucí práce

prof. RNDr. Ivana Márová, CSc.  
vedoucí ústavu

V Brně dne 1.2.2023

-----  
prof. Ing. Michal Veselý, CSc.  
děkan

## **ABSTRAKT**

Předkládaná bakalářská práce se zabývá přípravou a charakterizací nových pokročilých organických molekul s využitím strukturního motivu dvojně vazby pro účely aplikace v oblasti molekulárních fotospínačů. V teoretické části je kladen důraz zejména na představení jednotlivých typů molekul, jejich charakterizaci a příklady jednotlivých izomerních forem. V další části jsou představeny jednotlivé mechanismy izomerizace, možnosti syntézy molekulárních fotospínačů zejména pomocí *cross-coupling* reakcí, porovnání výhod a nevýhod jednotlivých přístupů a možné využití představených molekul v medicíně, biologických systémech a v materiálové chemii. Experimentální část pak popisuje vícestupňovou syntézu dvou finálních derivátů obsahujících izomerizovatelnou iminovou vazbu, díky níž mohou tyto zcela originální materiály najít využití jako molekulární fotospínače.

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis deals with the synthesis and characterization of new advanced organic molecules with the utilization of the structure motive of the double bond for purposes of application as molecular photoswitches. The theoretical part of the thesis introduces the types of molecules, their characterization and the comparison of fundamental isomers. In the next, section, the mechanisms of isomerization are presented, synthesis via cross-coupling reaction, comparison of advantages and disadvantages of methods and possible application of these molecules in medicine, biological systems and in material chemistry. In the experimental part of the thesis, the multistep synthesis of two final derivatives with an imine bond is described, which can possibly secure the application of these original materials like molecular photoswitches.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

molekulární fotospínače, izomerizace, *cross-coupling*, iminová vazba

## **KEYWORDS**

molecular photoswitches, isomerisation, *cross-coupling*, imine bond

BARTOŠOVÁ, Aneta. *Využití dvojně vazby v syntéze nových typů molekulárních fotopřepínačů uplatnitelných v biologických systémech*. Brno, 2023. Dostupné také z: <https://www.vut.cz/studenti/zav-prace/detail/148116>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav chemie potravin a biotechnologií. Vedoucí práce Martin Cigánek.

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citovala. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být použita pro komerční účely pouze se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....

Aneta Bartošová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Děkuji Ing. Martinovi Cigánkovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, cenné rady a věnovaný čas. Dále děkuji kolegům z laboratoře organické chemie za vytvoření skvělého kolektivu, v němž byla radost pracovat. Osobně děkuji konzultantovi Ing. Dominikovi Veselému za jeho věnovaný čas, ochotu a pomoc. Dále také Fakultě chemické za vytvoření podmínek pro realizaci experimentální části.

## OBSAH

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>8</b>
2.1	Fotochromatické molekuly .....	8
2.1.1	Spiropyryny .....	9
2.1.2	Diaryletheny .....	10
2.1.2.1	<i>Dithienylethen (DTE)</i> .....	11
2.1.3	Stilbeny .....	12
2.1.4	Azobenzeny .....	14
2.1.4.1	<i>Deriváty azobenzenu</i> .....	15
2.1.5	Hydrazony .....	16
2.2	Metody přípravy molekulárních fotospínačů.....	17
2.2.1	Cross-coupling reakce .....	17
2.2.1.1	<i>Stille cross-coupling reakce</i> .....	19
2.2.1.2	<i>Kumada cross-coupling reakce</i> .....	20
2.2.1.3	<i>Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce</i> .....	20
2.2.1.4	<i>Sonogashira cross-coupling reakce</i> .....	21
2.2.1.5	<i>Negishi cross-coupling coupling</i> .....	21
2.2.2	Azobenzen .....	22
2.2.2.1	<i>Azo kopulační reakce</i> .....	22
2.2.2.2	<i>Baeyer-Millsova reakce</i> .....	22
2.2.2.3	<i>Wallachova reakce</i> .....	23
2.2.2.4	<i>Deriváty azobenzenu</i> .....	23
2.2.3	Spiropyran .....	24
2.2.3.1	<i>Kondenzační reakce methylenových bází</i> .....	24
2.2.3.2	<i>Kondenzace o-hydroxy aromatických aldehydů</i> .....	25
2.2.3.3	<i>One-pot syntéza</i> .....	25
2.2.4	Stilbeny .....	25
2.2.4.1	<i>Wittigova reakce</i> .....	25
2.2.4.2	<i>Aldolové kondenzace</i> .....	26
2.2.5	Hydrazony .....	26
2.2.5.1	<i>Japp-Klingemannova reakce</i> .....	27
2.2.5.2	<i>Syntéza acylhydrazonů</i> .....	27

2.3	Využití molekulárních fotospínačů .....	27
2.3.1	Diaryletheny .....	28
2.3.2	Stilbeny .....	28
2.3.3	Azobenzeny .....	28
2.3.4	Spiropyran .....	29
2.3.5	Hydrazon .....	30
<b>3</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>32</b>
3.1	Chemikálie .....	32
3.2	Přístroje .....	32
3.3	Příprava Stille reagentu (61) .....	33
3.4	Stille cross-coupling .....	33
3.5	Příprava derivátu 64 za podmínek <i>Vilsmeier-Haackovy</i> reakce .....	34
3.6	Příprava derivátu 66 .....	35
3.7	Příprava derivátu 68 .....	36
<b>4</b>	<b>Výsledky a diskuse.....</b>	<b>38</b>
4.1	Stille cross-coupling .....	38
4.2	Příprava derivátu 64 za podmínek <i>Vilsmeier-Haackovy</i> reakce .....	38
4.3	Příprava finálních molekul 66 a 68 .....	39
<b>5</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>ZDROJE .....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>48</b>
8.1	Seznam výchozích látek a připravených sloučenin.....	48
8.2	Spektra .....	51

# 1 ÚVOD

Chod živých organismů je zajišťován celou řadou biologických dějů. Proteiny, enzymy a další klíčové biomolekuly potřebují ke své funkci vnější vliv, ať přítomnost jiné molekuly či určité fyzikální podmínky (vhodnou teplotu, pH...) [1]. Reversibilní řízení jejich konformace a aktivity představuje velice atraktivní téma, jež by mohlo být klíčové pro studium biologických dějů nebo při průběhu chorob v živých buňkách [2].

Ideálním vnějším vlivem pro chemické a biologické manipulace je světlo. Poskytuje vysoké časoprostorové rozlišení, ve většině případech je neinvazivní, je ortogonální k většině prvkům živých organismů a nezpůsobuje znečištění vzorku [2].

V posledních letech vzrostl zájem o vytvoření nanopřenašečů reagujících na vnější nebo vnitřní podnět připravených tak, aby uvolnily bioaktivní látky podrážděním specifickým stimulem např. světelným zářením. Molekulární fotospínače jako molekuly pozitivně reagující na ozáření představují ideální skupinu na začlenění do struktury těchto nanopřenašečů. Obecně bývá k fotoizomerizaci využíváno ultrafialové (UV) záření, v případě manipulace se živými organismy je ovšem vhodnější využívat záření o delší vlnové délce jako je viditelné světlo (400-750 nm) nebo blízké infračervené (NIR) (750-1100 nm), jejímž působením nebude fatálně poškozena daná tkáň (denaturace proteinů nebo peroxidace lipidů). Zástupce molekulárních fotospínačů, jež reagují i na tento typ záření, lze nalézt např. mezi azobenzeny a diaryletheny [3].

Díky výrazným změnám fyzikálních a chemických vlastností po ozáření, je možné molekulární fotospínače zakomponovat do struktury membrán z fotoresponzivních materiálů. Pro jejich přípravu je nutné využít molekuly o vysoké hustotě nebo s dlouhým řetězcem (např. spiropyran). Tyto membrány nalézají širokou škálu využití. Díky chromoforům mohou po ozáření měnit velikost pórů, tvar a smáčivost, čehož je využíváno k regulování permeability nebo k přenosu hmoty. Někteří zástupci mají ve struktuře speciální vazebná místa pro rozpuštěnou látku napomáhající selektivní separaci [4].

Kromě biologických systému nalézají molekulární fotospínače uplatnění v materiálové chemii. Během izomerizace dochází k výrazným změnám v jeho fyzikálních a chemických vlastnostech. V průběhu let vědci zjistili, že je možné shromažďovat jednotlivé izomerizace malých molekul, potažmo je zesílit, a následně je využít k makroskopickým změnám ve vlastnostech materiálu jako je např. mechanický pohyb, přenos náboje, shromažďování makroskopických agregátů stejně jako výměna povrchů a jejich vlastností [5].

Samostatnou kapitolou jsou fluoreskující molekuly, jež nalézají využití jak v oblasti materiálů, tak i v biologických systémech. V některých proteinech (např. zelený fluoreskující protein) dochází k reverzibilnímu fluorizačnímu *photoswitchingu*, který má uplatnění při sledování proteinů a bioobrazování. Synteticky byly připraveny molekuly se stejnou vlastností tzv. fluoroforové proteiny, jejichž základem jsou molekulární fotospínače [6].

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

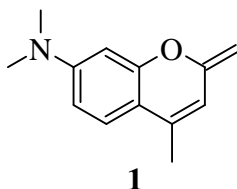
### 2.1 Fotochromatické molekuly

Molekulárními fotospínači nazýváme molekuly, jež vlivem ozáření o specifické vlnové délce či změnou teploty mění svou chemickou strukturu, izomerní formu. Světlo jako stimulátor má řadu výhod – je neinvazivní, šetrné k biologickým systémům a je snadno manipulovatelné (změna vlnové délky dle potřeby) [3, 8]. Přechodem z jedné izomerní formy na druhou dochází ke změnám v polaritě, optických vlastnostech, dipólovém momentu, rozpustnosti nebo sterickému bránění molekuly [1, 8, 9, 10]. Tento přechod je vratný, molekula je schopna zpětně přejít do původní konformace i v případě, že již v její struktuře není přítomná ochranná skupina citlivá na světlo (*caging group*). K přechodu může dojít vlivem teploty či ozáření izomerizací okolo dvojné vazby C=C, C=N nebo N=N, jež je typická pro azobenzeny. otevírání potažmo zavírání kruhu či mechanismem otevírání či zavírání kruhu např.  $6\pi$  elektrocyklizace konjugovaného systému, typická pro diaryletheny a spiropyran [10, 11]. V případě prvního mechanismu dochází ke změně geometrie molekuly (objem molekuly), u druhého naopak k výraznému rozdílu v distribuci elektronů v molekule. Důležitou charakteristikou fotochromatických molekul je jejich teplotní izomerační poločas rozpadu tj. doba, po kterou může být daný fotospínač využíván ke své aplikaci [3, 12]. Díky tomu jsou molekulární fotospínače využívány v řadě odvětví napříč supramolekulární a organickou chemií, biologií, biochemií či materiálovou vědou [13].

*Caging group*, neboli ochranná skupina citlivá na světlo, jsou typy substituentů, jejímž odstraněním dochází k aktivaci molekuly. Tyto skupiny jsou kovalentně vázané k dané látce a lze je odstranit fotochemicky [14]. V případě správného umístění této skupiny vznikají zcela neaktivní molekuly a jejím následným odstraněním lze opět získat aktivní molekulu [10].

Mezi nejvyužívanější *caging group* se řadí *o*-nitrobenzyl včetně všech derivátů. Nicméně, využití těchto derivátů s sebou nese určité nevýhody – během fotolýzy dochází ke vzniku nitrosoaldehydu, jež má negativní vliv na biologické systémy. V případě využití nitrofenylethyl skupiny přednostně vzniká nitrosoketon, ovšem při této reakci dochází i ke vzniku nového stereocentru na této molekule [11].

Značně využívané jsou molekuly, jež ve své struktuře obsahují kumarin (2*H*-1-benzopyran-2-on). Příkladem je 7-[dimethylamino]kumarin-4-yl)methyl) (**1**, Obrázek 1), která svou aktivní navázanou sloučeninu uvolní v rámci nanosekund [11].



Obrázek 1: Struktura **1** skupiny [15]

V průběhu let bylo objeveno široké množství molekulárních struktur, jež lze využívat jako molekulární fotospínače, z nichž největší pozornosti se dostalo azobenzenům, spiropyranům a diarylethenům. Důvodem je výrazná změna v objemu molekuly azobenzenu při přechodu z *trans* na *cis* formu vlivem ozáření, v případě spiropyranu dochází ke změně v rozpustnosti, z hydrofobní formy na hydrofilní, vše vlivem ozáření. Obecně je využíváno UV,

což je značným úskalím pro využití v biomedicíně, jelikož UV záření může fatálně poničit zdravé buňky [1, 13].

Výkonnost fotospínače je posuzována zejména podle těchto parametrů – adresovatelnosti, termické stability, účinnosti a spolehlivosti. Adresovatelnost souvisí s maximální vlnovou délkou absorpce, rozdílem vlnové délky absorpce mezi dvěma izomery a molární absorpčním koeficientem. Účinnost fotospínače vypovídá o tom, kolik fotonů je absorbováno pro účinnou izomerizaci a také o stupni fotokonverze v případě fotostacionárního stavu (dosažení rovnovážného chemického složení pod určitým druhem elektromagnetického záření, rychlost přímé a zpětné reakce se rovnají, absorpce světelného záření tedy nevede k žádné chemické změně) [16]. Termická stabilita udává dobu, po kterou se daná molekula nachází v méně stabilní izomerní formě. Je měřena v podobě termálního poločasu. Dle hodnoty termálního poločasu a vnějšího faktoru či faktorů, pomocí nichž dochází k reversibilní izomerizaci, jsou obvykle fotospínače děleny do dvou skupin – T-typ (tepelně reversibilní) a P-typ (fotoreversibilní) [17]. Spolehlivost fotospínače je dána odporem molekuly k možným nevratným změnám ve struktuře vlivem vedlejších reakcí a vypovídá o tom, jak často může daný fotospínač izomerovat bez výraznější degradace [13].

### 2.1.1 Spiropyran

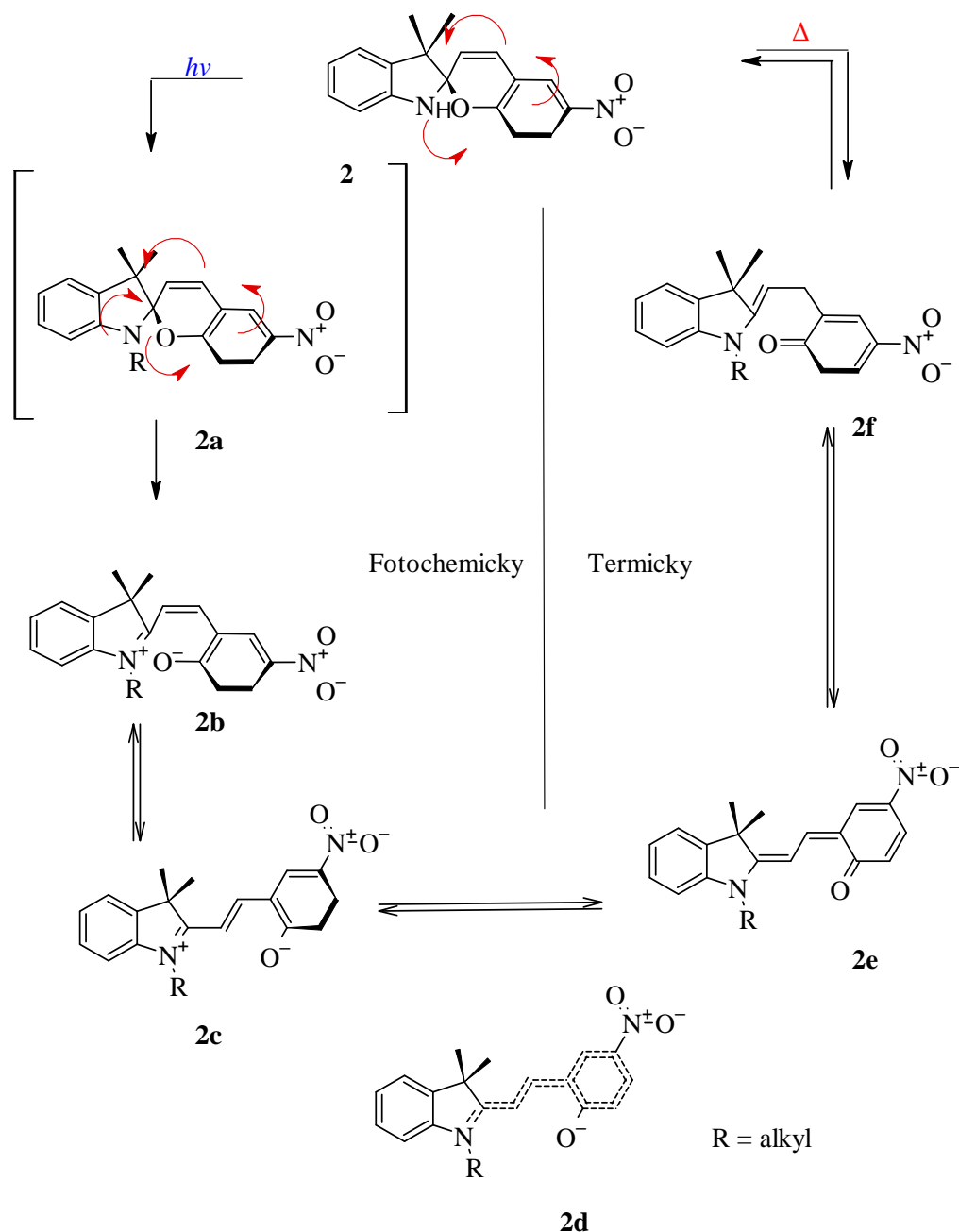
Využití spiropyranu jako molekulárních fotospínačů je značně široké. Podléhají strukturní izomerizaci vlivem řady stimulantů např. světla, teploty, kovových iontů, redoxních potenciálů a také vlivem mechanického stresu. Ozářením dochází k reversibilní fotoizomerizaci uzavřeného spiropyranu (SP), jež je téměř bezbarvý, na otevřený merocyanin (MC), který je naopak výrazně zabarvený (Obrázek 2). K přechodu z MC formy do SP formy dochází spontánně v podmínkách bez přístupu světla [18, 19].

Molekula SP obsahuje indolinovou a chromenovou skupinu, jež jsou vázány prostřednictvím spiro atomu a jsou k sobě navzájem kolmé. Vlivem UV záření o vlnové délce 365 nm dochází k fotoizomerizaci SP na MC. Mechanismus této reakce začíná rozpadem C<sub>spiro</sub>-O vazby, čímž vzniká *cis*-MC. Vlivem rotace C-C vazby pak dochází ke vzniku *trans*-MC. K izomerizaci SP formy na MC formu může dojít také použitím NIR (dvoufotonovou excitací). Zpětná izomerizace probíhá i ozářením viditelným světlem [19]. Mechanismus této reakce spolu s mechanismem termálního přechodu je zobrazen na Obrázek 2.

Reakce otevírání kruhu může probíhat dvěma mechanismy – rozpadem C-O vazby či jako 6 $\pi$  elektrocyklické otevírání kruhu, jež vedou k zwitterionické či quinooidální rezonanční formě. Pro druhou jmenovanou formu je typický nearomatický charakter kruhu dané  $\pi$ -jednotky: Jednotlivé díly jsou mezi sebou obvykle spojeny dvojnou vazbou [20]. Pojmem zwitterion je rozuměna neutrální struktura, v níž se nachází dva či více atomů s opačným formálním nábojem [21]. Finální produkt je tak hybridem těchto rezonančních struktur. Pro MC formu je typický jediný delokalizovaný přechod ve viditelné oblasti, jež má v nepolárních rozpouštědlech maximální vlnovou délku v rozmezí 550-600 nm. Tento fakt je zapříčiněn planární strukturou této formy a prodlouženou  $\pi$ -konjugací mezi indolinovou a chromanovou skupinou [19].

Obě formy se liší ve fyzikálně-chemických vlastnostech. MC forma má oproti SP formě daleko větší dipólový moment, jehož hodnota se u SP pohybuje v rozmezí 4-6 D a při přechodu na MC vzroste až na hodnotu 14-18 D. Co se týče struktury, SP zabírá daleko menší objem

než MC. Třetím výrazným rozdílem je zbarvení obou forem. SP je opticky transparentní v oblasti viditelného světla, naopak MC silně absorbuje při vlnové délce 550-600 nm, díky čemuž je výrazně modrý [19].



Obrázek 2: Mechanismus otevírání spiropyranu za fotochemických a termických podmínek [19]

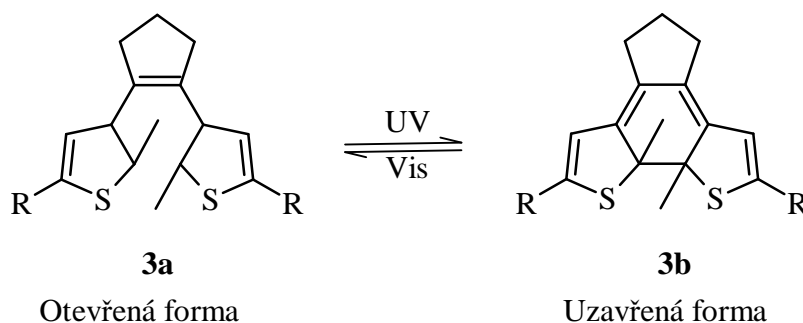
### 2.1.2 Diaryletheny

Po řadu let jsou díky svým výborným vlastnostem jednou z nejkoumanějších skupin molekulárních fotospínačů. Diaryletheny (DAE) nacházejí využití zejména jako molekulární zařízení či jako součást chytrých materiálů [22]. Vlivem záření dochází k fotoizomerizaci nebo barevné změně těchto molekul, s nimiž se pojí řada reversibilních změn ve fyzikálních

a chemických vlastnostech – změna tvaru, mechanických vlastností pevné látky a elektrické vodivosti. Nejzkoumanější deriváty DAE jsou tvořeny dvěma aryllovými skupinami (např. benzenovým kruhem nebo thiofenovým kruhem) a pětičlennými perfluorocyklopentanovými či cyklopentanovými jednotkami. K fotoizomerizaci dochází mechanismem reversibilní elektrocyclizační reakce centrálního  $6\pi$  elektronového systému. DAE má stejně jako spiropyranu uzavřenou a otevřenou formu, mezi nimiž dochází k přechodu ozářením. Tento proces je doprovázen barevnou změnou způsobenou rozdílnou distribucí konjugovaných  $\pi$ -elektronů [18]. Pro stabilnější otevřenou formu je typická absorpce v okolí UV spektra. Tato forma je schopná přijmout dvě rotamerní struktury, jež se liší v relativní orientaci rozšířených aryllových postranních skupin, které rozlišujeme jako antiparalelní a paralelní rotamer. Uzavřená forma obvykle absorbuje při vlnové délce viditelného světla [22].

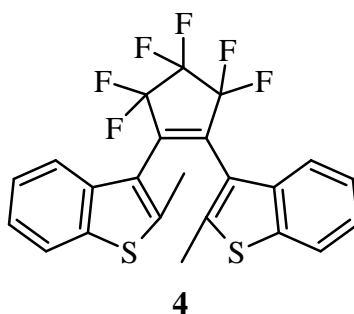
### 2.1.2.1 Dithienylethen (DTE)

Jsou tvořeny dvěma thiofenovými jádry, jež jsou vázána na ethylenový mostík přes beta (normální DTE), případně alfa polohu (inverzní DTE). Tato struktura podléhá reversibilní  $6\pi$  elektrocyclizaci, která je iniciována pouze světelným zářením, nelze ji uskutečnit za využití tepla, kvůli čemuž se DTE řadí mezi P-typ molekulárních fotospínačů. DTE se vyskytují ve dvou formách – otevřené a uzavřené (Obrázek 3, **3a**, resp. **3b**), jež mají značně rozdílné sterické a elektronické vlastnosti. Otevřená forma postrádá komunikaci za pomoci vazby mezi dvěma thiofenovými jádry, díky čemuž je elektricky izolovaná. Naopak pro otevřenou formu je typická efektivní konjugace mezi oběma jádry, čímž jsou vzájemně propojeny R-skupiny na centrální části molekuly. Tyto vlastnosti zajišťují ideální předpoklad pro tvorbu katalytických systémů s vypnutím a zapnutím skrz světelné ozářením (tzv. *on-off* systémy) [17].



Obrázek 3: Otevřená a uzavřená forma DTE (**3a**, resp. **3b**) [17]

Mezi jednoho z nejznámějších zástupců DTE se řadí 1,2-bis-(2-methyl-3-benzothieryl)-perfluorocyklopentan (Obrázek 4). Pro uzavřenou formu je hodnota absorpčního maxima přibližně 520 nm, pro otevřenou formu je to v oblasti 320 nm [22].



4

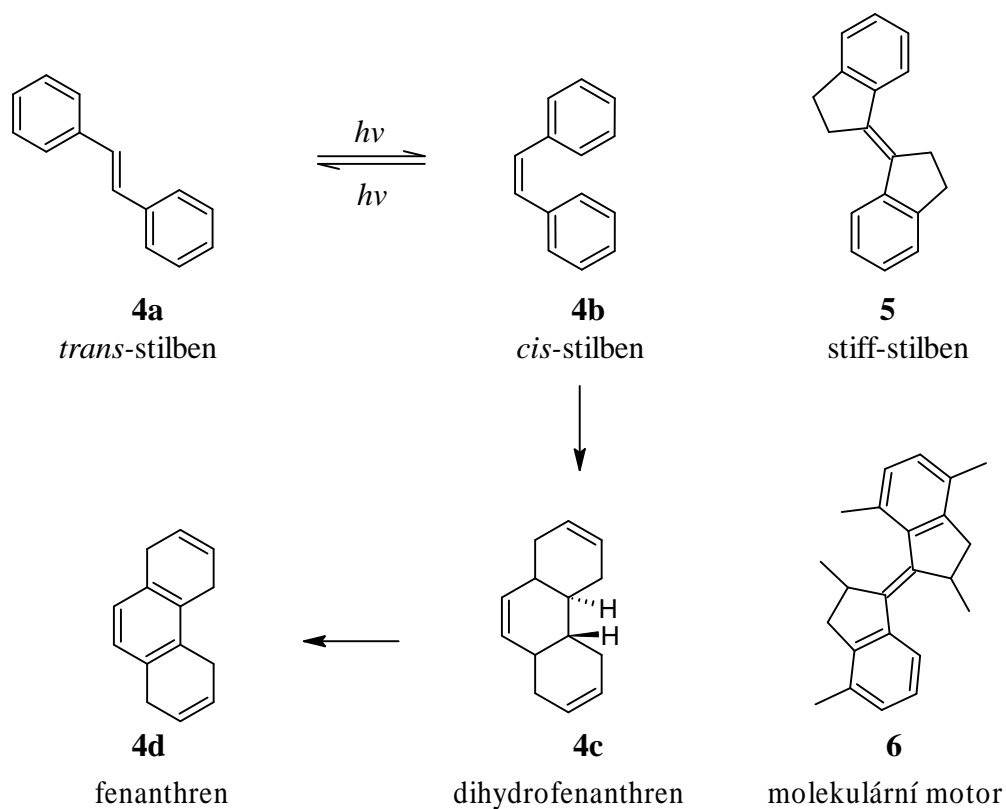
Otevřená forma

Obrázek 4: Chemická struktura molekuly 4 [15]

### 2.1.3 Stilbeny

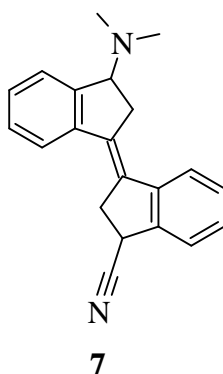
Název stilben pochází z řeckého slova *stilbos*, jež v překladu znamená záření. U stilbenu dochází k *trans-cis* izomeraci dvojné vazby při ozáření světlem o vlnové délce 300-700 nm, některé deriváty tedy absorbují při vlnové délce viditelného světla, díky němuž by mohly být tyto deriváty využívány k uchování solární energie [23]. *Trans* stilben je na rozdíl od *cis* stilbenu stericky méně bráněný, proto je také více stabilní. Stilben je relativně nereaktivní bezbarvá látka, jež je prakticky nerozpustná ve vodě [23]. Bod tání se pohybuje okolo 125 °C, naopak bod tání *cis* stilbenu je 6 °C. Fotoexcitací *trans* stilbenu použitím UV záření vzniká *cis* stilben. Reakce za využití opačných podmínek nemusí ovšem vést vždy ke vzniku *cis* stilbenu, *cis* stilben podléhá 6- $\pi$ -elektrocyclizaci, jejímž produktem je dihydrofenanthren, jež lehce oxiduje za vzniku fenanthrenu (Obrázek 5, **4a-4d**). V případě stilbenu může docházet i k dalším fotocyclizacím, potažmo fotooxidacím [24, 25].

Syntéza derivátu stilbenu je relativně snadný proces, mezi nejkoumanější se řadí stericky bráněný analog stilbenu stiff-stilben (Obrázek 5, **5**). Tato molekula má značnou termickou stabilitu a vysoký kvantový výtěžek fotoizomerace, kvůli čemuž je čím dál více využívána v biologických systémech [25]. Obecně bývá termicky stabilní pouze *trans* izomer, pro stiff-stilben je však charakteristická excelentní termická stabilita obou izomerů, tedy i *cis* izomeru [23, 25].



Obrázek 5: Příklady struktur stilbenu [25]

Úskalím, jež využití tohoto derivátu přináší, je možná degradace biologických materiálů, jelikož k aktivaci stiff-stilbenu je ve většině případech potřeba UV záření. Existuje řada způsobů, která byla využita k posunu vlnové délky používaného světla směrem k rozmezí viditelného světla v případě jiných typů molekulárních fotospínačů např. azobenzenů. Mezi ně se řadí redoxní procesy, navázání iontu, potažmo kyseliny či báze, jež je navázána na daný fotospínač. V případě stiff-stilbenu je možné využít kombinaci donorakceptorních substituentů s následnou reversibilní protonací pomocí báze/kyseliny. Příkladem je *trans*-stiff-stilben s navázanou dimethylamino a kyano skupinou v para pozici vůči dvojně vazbě (Obrázek 6) [26].



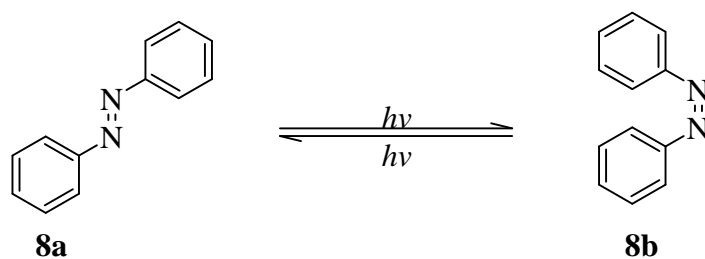
Obrázek 6: Chemická struktura derivátu *E*-stiff-stilben [26]

*Trans*-nesubstituovaný-izomer a *trans* izomer s methylovými substituenty v *ortho* pozici vůči vazbě mezi heterocykly jsou téměř planární. Naopak *cis* izomery jsou různě deformovány tak, že tyto molekuly nejsou planární. *Cis* izomery vykazují po určité době spirálovitou

chiralitu, tj. izomer, jež má na heterocyklech navázané pouze vodíky, podléhá rychle racemizaci. Ke zpomalení procesu dochází vlivem substituentů [25].

#### 2.1.4 Azobenzeny

Počátek využívání azobenzenů sahá až do poloviny 18. století. Po řadu let byly významnou skupinou látek pro syntézu barviv v barvířském průmyslu [10]. Azobenzeny mají ze všech molekulárních fotospínačů nejuniverzálnější strukturu. Jedná se o aryl azo molekuly tvořeny dvěma fenylovými kruhy spojenými dvojnou N=N vazbou. Řadí se mezi nejstudovanější a nejvyužívanější fotochromatické molekuly převážně díky výraznému rozdílu ve vlastnostech *trans* a *cis* izomerů a také přímé dostupnosti, ať pomocí syntézy či komerčně [7]. Pro přechod nejjednoduššího zástupce azobenzenů (Obrázek 7) z *cis* formy na *trans* formu je využíváno UV záření o vlnové délce minimálně 400 nm, potažmo zahřátí. UV o vlnové délce mezi 300-400 nm je využíváno pro zpětný přechod na *cis* formu. Ozáření o této vlnové délce dochází k excitaci  $\pi$ -elektronů [3, 4, 8, 24].



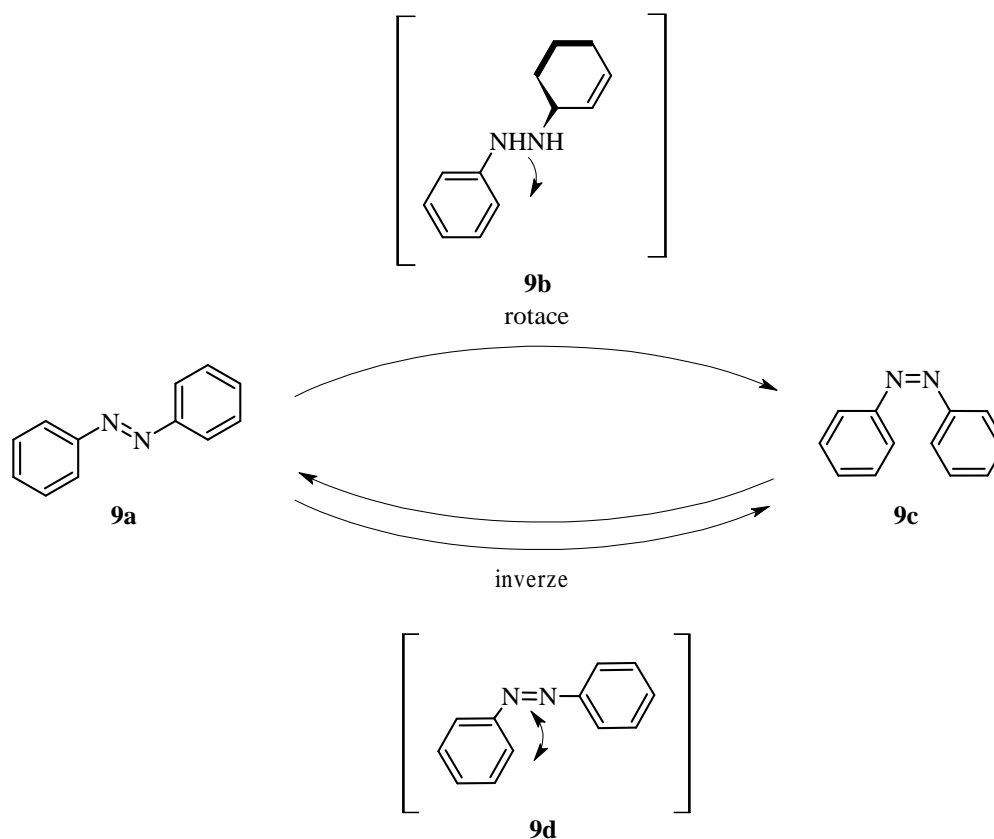
Obrázek 7: Nejjednodušší zástupce azobenzenů [3]

*Trans*-azobenzen je stabilnější než *cis*-azobenzen (Obrázek 7, **8a** resp. **8b**), proto je bez přítomnosti světelného zdroje dominantním izomerem (zastoupení více než 99,99 %). Molekula je téměř planární a její dipólový moment se blíží nule. Tato forma má silný absorpční pík při 320 nm pro  $\pi \rightarrow \pi^*$  tranzici a slabý absorpční pík při 440 nm pro  $n \rightarrow \pi^*$  přechod. *Cis*-izomer se naopak nachází v ohnuté konformaci, kdy jsou benzylové kruhy otočené přibližně o 55° v porovnání s planární azo skupinou a má dipólový moment 3 D. Při 440 nm má silný absorpční peak při 320 nm pro  $n \rightarrow \pi^*$  přechod a absorpční pík při kratších vlnových délkách 280 a 250 [10, 27].

Absorpční spektrum a rychlost izomerace jsou ovlivněny jak navázanými substituenty, tak i rozpouštědly a teplotou. Ve většině případech je tepelná rychlost tím vyšší, čím je polárnější využitě rozpouštědlo [10].

Mezi dva hlavní mechanismy izomerizace azobenzenů se řadí rotace a inverze (Obrázek 8). Při rotačním mechanismu podléhá dvojná vazba N=N rozpadu na jednoduchou N–N, díky čemuž dochází k volné rotaci jednoduché vazby a změně dihedrálního úhlu mezi N–N–C na 120° [27].

Při inverzním mechanismu je dihedrální úhel C–N=N–C pevný a úhel N=N–C se postupně zvětšuje, až dosahuje 180°. Izomerizace vlivem tepla probíhá inverzním mechanismem, naopak vlivem ozáření mechanismem rotačním [27].



Obrázek 8: Rotační a inverzní mechanismus [27]

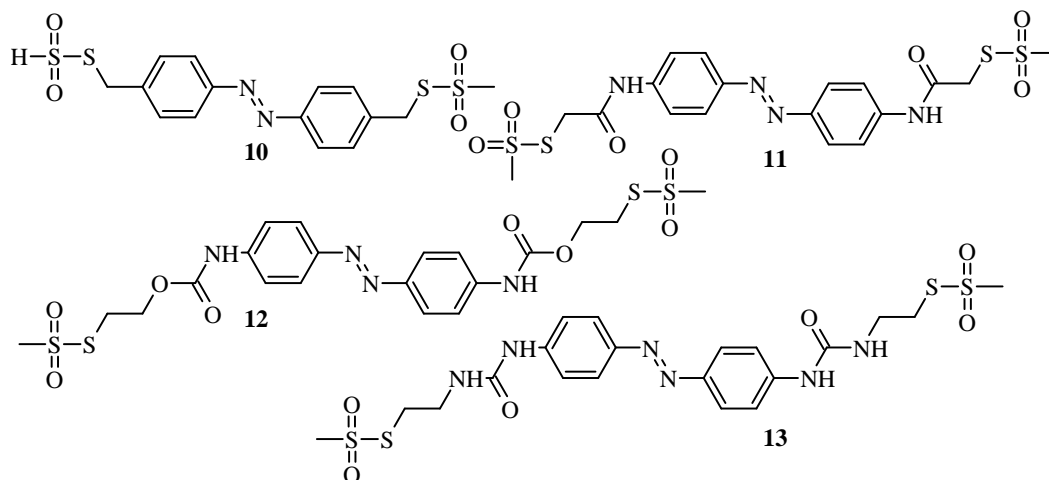
#### 2.1.4.1 Deriváty azobenzenu

Substituenty, jež jsou navázány přímo na aromatické jádro, značně ovlivňují absorpční maxima *trans* a *cis* izomerů. Posun těchto maxim je ovlivněn třemi faktory – elektrondonorními skupinami, sterickými interakcemi redukcími  $sp^2$  charakter dusíkového atomu a elektronakceptorními skupinami. V případě prvního faktoru dochází k posunu absorpčního maxima směrem k infračervenému spektru, u *trans* izomerů se to děje zřejmě vlivem nárůstu relativní energie nejvýše obsazeného molekulárního orbitalu. Tímto stylem působí např. amino či hydroxy skupiny v *ortho* nebo *para* pozici vůči azo skupině. V případě, že se v jedné z *para* pozic bude nacházet elektrondonná skupina a v druhé *para* pozici elektron-akceptorní skupina bude absorpční spektrum této molekuly posunuto dále k infračervenému spektru a stabilita *cis* izomeru bude značně ponížena. Těmto molekulám se také říká *push-pull* azobenzeny. Třetí faktor, elektrofilní atomy, mohou snížit energii n-orbitalů *cis* izomerů redukcí elektronové hustoty na N=N vazbě [3, 10, 27].

V některých případech mohou substituenty v *ortho* pozici podpořit absorpci modrého světla. Lze uvažovat řadu faktorů, jež to mohou způsobovat. Blízkost substituentu k azo skupině může vytvořit hydrofobní klec, která stabilizuje *cis* formu, či může být příčinou vytvoření lokálního nepolárního prostředí, které destabilizuje dipolární přechod pro izomerizaci *cis-trans*. *Ortho* substituenty způsobují kroucení benzenového kruhu u *trans* izomerů, jež mají planární strukturu [27].

Woolley a kol. přizpůsobili relativní elektrondonorní schopnost substituentů u série *para*-substituovaných azobenzenů, čímž zjistili, že vlnová délka  $\pi-\pi^*$  vazby se prodlužuje od  $sp^3$  uhlíku (342 nm) k amidům (366 nm) a urea substituentům (382 nm) (Obrázek 9, **10-13**).

Čím blíže bylo absorpční maximum *trans* izomerů ke červenému spektru, tím se zkracoval poločas rozpadu *cis* izomerů [9].



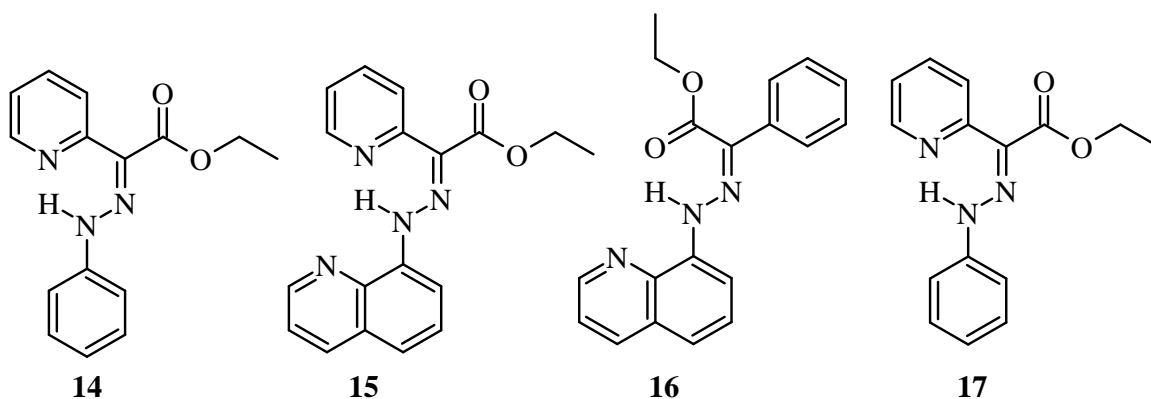
Obrázek 9: Deriváty azobenzenu [10]

Tabulka 1: Přehled vlastností derivátů **10**, **11**, **12** a **13** [11]

Číslo sloučeniny	$\lambda_{\max}$ ( <i>trans</i> ) [nm]	$T_{1/2}$ ( <i>cis-trans</i> )
<b>10</b>	342	43 hodin
<b>11</b>	366	12 minut
<b>12</b>	372	80 sekund
<b>13</b>	382	11 sekund

### 2.1.5 Hydrazony

Pro hydrazony je typická C=N-NH funkční skupina, jejíž součástí je nukleofilní iminová vazba a kyselý NH proton. Tento typ vazby je a byl využíván k syntézám či metalové chelataci v dynamické kovalentní chemii [28]. I přesto že se strukturně hydrazony podobají iminům, vyznačují se jinými vlastnostmi např. výraznou stabilitou vůči hydrolyze ve vodných roztocích, přičemž stále nabízí možnost konstituční adaptace pomocí výměny dynamické kovalentní vazby [29]. Díky této a dalším vlastnostem (modularita, přímá syntéza) jsou relativně oblíbenou skupinou molekulárních fotospínačů [30]. Hydrazony se mohou nacházet ve dvou termodynamicky stabilních izomerních formách v závislosti na akceptoru vodíkové vazby a přítomnosti elektrondonorní či elektronakceptoru skupiny [7]. Většina hydrazonů izomeruje pomocí rotace či inverze na dusíku, konkrétně kolem dvojné vazby mezi uhlíkem a dusíkem (vazba C=N). Aby mohlo dojít k fotoizomerizaci hydrazonů je nutná přítomnost intramolekulární vodíkové vazby. Příkladem může být izomerizace  $\beta$ -ketoesterhydrazonu (Obrázek 10). Molekula **14** nepodléhá izomerizaci pomocí světelného záření. Naopak molekula **15** je schopná izomerizovat vlivem intramolekulární vodíkové vazby mezi původní molekulou a pyridylovým kruhem. Molekuly **16** a **17** představují zástupce acylhydrazonů, k fotoizomerizaci ovšem může docházet pouze v případě molekuly **16**, jež je stabilizovaná intramolekulární vodíkovou vazbou s pyridylovým kruhem [12, 28, 31].



Obrázek 10: Struktury hydrazonu využité v experimentu [12]

Obecně se hydrazony řadí mezi pH aktivované fospínače a tedy molekuly, k jejichž izomerizaci dochází vlivem změny pH (použitím kyselé či bazické katalýzy). Mezi další zástupce této skupiny hydrazonů se řadí 1,2,3-trikarbonyl-2-arylhydrazony (TCAHs), derivované  $\beta$ -ketoestery a  $\beta$ -diketony. Stabilita těchto molekul je zapříčiněna vnitřní vodíkovou vazbou, která dovoluje izomerizaci do *cis* izomerizace, jež bývá obecně méně stabilní [12, 31].

Aby došlo k účinnému „zapnutí“ a „vypnutí“ molekuly vlivem báze, potažmo kyseliny, je nutné nahradit jednu z karbonylových skupin TCAHs pyridylovým kruhem [31]. Přidáním esterové skupiny je možné získat dalšího akceptora vodíkové vazby, díky čemuž má molekula vyšší tendenci rotovat, čímž dochází k přechodu neutrální *trans* formy na protonovanou *cis* formu. Následnou deprotonací této molekuly za pomoci báze vzniká metastabilní *cis* izomer. Nahrazením esterové skupiny karboxylovou kyselinou dochází následnou izomerizací k tvorbě emisního nízkomolekulárního superhydrogelátoru. Pokud by byl pyridylový kruh nahrazen fenylovým, tak izomerní forma o tyto vlastnosti přichází [28, 31].

Zvláštní skupinu hydrazonů představují acylhydrazony. Fotoizomerizace těchto molekul probíhá mechanismem  $\pi_2$ - $\pi_1^*$  přesunu, při němž dochází k přesunu elektronů z  $\pi$ -orbitalu aminové části do  $\pi^*$  orbitalu celé molekuly. Při tomto procesu dochází k oslabení C=N vazby. V případě některých acylhydrazonů může docházet *trans-cis* izomerizaci za pomoci UV záření v deuterovaném methanolu [30].

## 2.2 Metody přípravy molekulárních fospínačů

### 2.2.1 Cross-coupling reakce

K syntéze většiny molekulárních fospínačů je využíváno *cross-coupling* reakcí, pro něž je typický vznik nové C-C vazby mezi organickým elektrofilem a organokovovým nukleofilem v přítomnosti kovového katalyzátoru, povětšinou komplexu na bázi palladia či niklu. Tyto dva prvky jsou využívány zejména díky jejich snadné redukci z oxidačního stavu  $II^+$  na 0. Příkladem tohoto typu reakce jsou *Negishi*, *Stille*, *Kumada* či *Suzuki-Miyaura* reakce [32, 33].

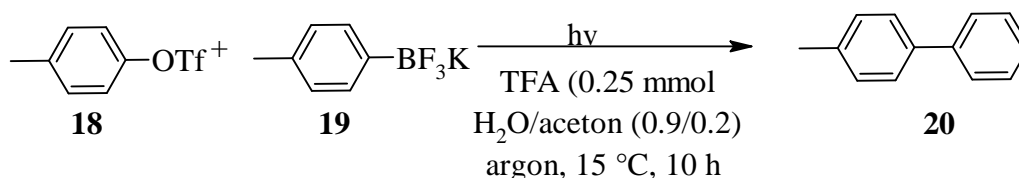
V literatuře jsou často připodobňovány k *Heckově* alkylaci organických elektrofilů, s nimiž mají společný první krok – oxidativní adici. V případě *Heckovy* reakce pak ovšem nedochází k transmetalaci a kromě výše zmiňovaného palladia a niklu je v případě některých *cross-coupling* reakcí užíváno i mědi či výjimečně platiny [34].

*Cross-coupling* reakce se obecně skládají ze tří kroků – oxidativní adice, transmetalace a redukční eliminace. Při oxidativní adici reaguje organický elektrofil (v případě *cross-coupling* reakcí nejčastěji aryl a alkenyl halogenidy a trifláty na bázi kovů jako je hořčík, cín či

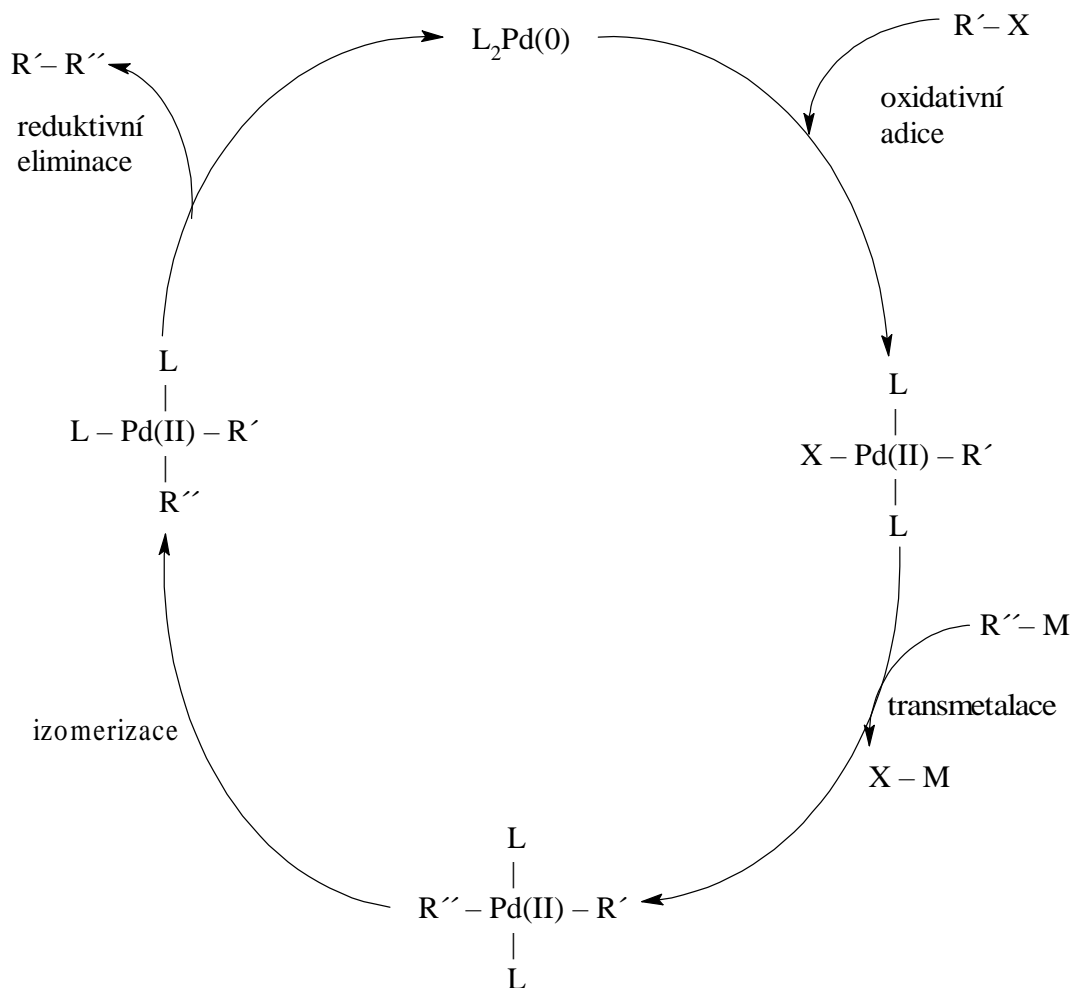
zinek), konkrétně vazba uhlík-halogen s elektroneutrálním komplexem kovu  $L_nM(0)$  za vzniku  $L_nM(II)$  komplexu [32, 34, 35]. Následně dochází k transmetalaci přes uhlovodíkový zbytek R nukleofilu, jež v  $M(II)$  komplexu nahradí halogenidový anion za vzniku diorganometalového intermediátu  $R_2L_2Pd(II)$ . Posledním krokem je pak reduktivní eliminace poskytující výslednou molekulu, přičemž současně dochází k regeneraci kovového katalyzátoru a celý cyklus se opakuje [35]. Mechanismus tradiční *cross-coupling* reakcí tzv. palladium(0)/palladium(II) katalytický cyklus shrnuje Obrázek 12 [33, 35].

Výsledkem *cross-coupling* kovem katalyzovaných reakcí jsou komplexní organické sloučeniny se širokým využitím například ve farmacii [35]. V případě tradičních *cross-coupling* reakcí jsou využívány  $sp^2$  hybridizované aryl halogenidy. V posledních letech je studována možnost využití méně aktivovaných  $sp^2$  hybridizovaných elektrofilů jako např. amidů či esterů, potažmo  $sp^3$  hybridizovaných substrátů. Aby byla reakce efektivní, je potřeba využít jiných kovových katalyzátorů, než je tradiční palladium a to např. nikl, měď či železo [33].

Některé typy *cross-coupling* reakcí mohou probíhat i bez přítomnosti kovového katalyzátoru např. *Suzuki cross-coupling*. Aby byla zajištěna efektivnost tohoto přístupu, je třeba optimalizovat reakční podmínky. V případě reakce (Obrázek 11) musí být dodrženy následující požadavky – 1) oxidační činidlo vytvářející arylový radikální kation by mělo odebírat jeden elektron z arylového elektrofilu namísto z nukleofilu 2) odstupující skupina z arylového elektrofilu je méně nukleofilní než boronová skupina a 3) reakce probíhá v kyselém prostředí namísto bazického prostředí (báze mohou potenciálně vystupovat jako redukční činidla). Syntetické přístupy nevyužívající kovové katalyzátory jsou v souladu se zelenou chemií (oblast chemie pokoušející se o snížení spotřeby, potažmo eliminaci, nebezpečných látek znečišťujících životní prostředí [36]), jež je v posledních letech značně populární [37].



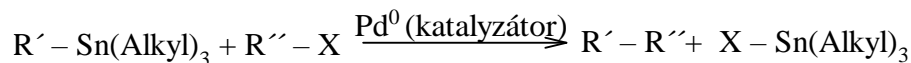
Obrázek 11: Schéma Suzuki *cross-coupling* reakce bez kovového katalyzátoru [37]



Obrázek 12: Obecný mechanismus cross-coupling reakcí [35]

### 2.2.1.1 Stille cross-coupling reakce

První zmínky o *cross-coupling* reakci mezi organostannanem a elektrofilem sahají do rozmezí let 1976-1977. V roce 1978 pak byla tato skupina reakcí skupinově nazvána *Stille coupling* [38]. Řadí se mezi jednu z nejvyužívanějších organických syntetických metod. Při tomto typu reakce dochází ke spojení dvou molekul, organického halogenidu a organocínové sloučeniny, za využití palladium-fosfinu jako katalyzátoru (Obrázek 13). Výchozí látky ve své struktuře obsahují  $sp^2$  hybridizovaný uhlík, většinou se jedná o aryl, alkenyl, potažmo allyl halogenidy [39].



$R'; R'' = \text{alkyl; alkenyl; aryl}$

$X = Br; Cl$

Obrázek 13: Zjednodušený zápis Stille cross-coupling [39]

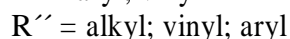
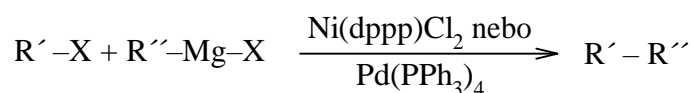
Oproti některým typům reakcí lze při *Stille coupling* využít širokou škálu derivátů s rozmanitými funkčními skupinami, díky čemuž je tento typ syntézy často využíván k přípravě polymerů, oligomerů i malých molekul využívaných v oblastech nelineární optiky nebo biologického snímání. Velmi oblíbeným uplatněním *Stilleho* reakce je příprava

konjugovaných polyaromatických systémů, jež vykazují vlastnosti polovodičů. Mezi další výhody *Stille cross-coupling* se řadí stereospecifita, regiosektivita a ve většině případech i výborný výtěžek. Organocínové sloučeniny a organohalidy lze snadno připravit, většinou bez potřeby ochranných skupin na výchozích látkách a také jsou méně citlivé na přítomnost kyslíku a vlhkosti než např. *Grignardova* činidla nebo organolithné sloučeniny [38].

### 2.2.1.2 Kumada cross-coupling reakce

První zmínky o *Kumada cross-coupling* reakci jsou datovány do roku 1972. Při této reakci reaguje organohalogenid s *Grignardovým* činidlem za katalýzy komplexů niklu (zejména nikl-fosfinových komplexů) či palladia (Obrázek 14). Nejvyužívanějšími aryl-halogenidy jsou arylbromidy, jež jsou lehce dostupné (lze je jednoduše připravit v laboratorních podmínkách) a cenově nenáročné. *Kumada cross-coupling*, obdobně jako ostatní *cross-coupling* reakce, je limitován značnou nekompatibilitou *Grignardových* činidel s některými funkčními skupinami, jmenovitě s estery, amidy, kyano, amino a alkyl halidy [35].

*Kumada cross-coupling* je efektivním způsobem pro levnou syntézu nesymetrických biarylů. Výhodou této reakce je přímý *coupling Grignardových* činidel, díky čemuž nedochází k jejich konverzi na zinkové sloučeniny jako v případě *Negishi coupling* [40].

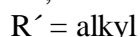
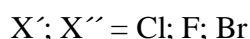
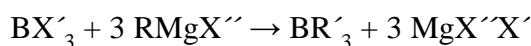


Obrázek 14: Zjednodušený zápis *Kumada cross-coupling* [41]

### 2.2.1.3 Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce

Základem je reakce halidu či triflatu s vinyl, aryl či alkynyl organoborany potažmo boronovými estery za vzniku nové C-C vazby (Obrázek 16). Pro průběh je nutná přítomnost báze a palladiového komplexu. Nejčastěji využívanými ligandy jsou fosfoniové báze, je však možné využít také např. *N*-heterocyklické karbeny. Tento typ reakce je často využíván jako finální krok syntézy organických polymerů, kvůli vysokým výtěžkům, jež poskytuje [32, 42].

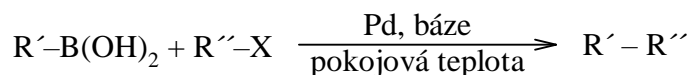
Organoborany jsou dobře komerčně dostupné, ovšem relativně drahé. Jedná se o netoxické sloučeniny syntetizované metatezí mezi boranohalogenidem a organokovovou sloučeninou s nízkou elektronegativitou (např. *Grignardovo* činidlo nebo organohlinité sloučeniny) (Obrázek 15) [43].



Obrázek 15: Zjednodušený zápis přípravy organoboranů [43]

V případě *Suzuki-Miyaura cross-coupling* lze využít aryl chloridy jako substráty. Za některých podmínek je možné metodou připravit asymetrické stericky bráněné biaryly. Oproti ostatním *cross-coupling* reakcím může *Suzuki* probíhat i ve vodném prostředí, což jej činí spolu s ostatními výše zmíněnými aspekty environmentálně nejpříjemnějším *cross-coupling* přístupem [44, 45].

Oproti organickým rozpouštědlům, jež jsou za normálních podmínek využívána, voda představuje nehořlavé, levné a netoxické médium. Lze ji velice dobře oddělit od organických produktů např. za pomoci extrakce. Nevýhodou může představovat limitovaná rozpustnost substrátu ve vodě či snížená stabilita katalyzátoru ve vodném prostředí [45].



R'; R'' = alkyl; vinyl; aryl

X = Cl; I; Br

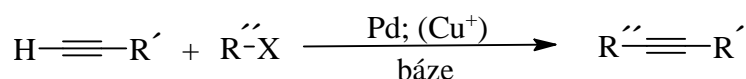
Obrázek 16: Zjednodušený zápis Suzuki-Miyaura cross-coupling [41]

#### 2.2.1.4 Sonogashira cross-coupling reakce

V případě *Sonogashirovy* reakce dochází k reakci terminálního alkynu s alkyl či alkenyl halogenidy nebo triflátem za katalýzy palladiem nebo mědí (Obrázek 17). Jedná se o významnou metodu, pomocí níž jsou syntetizovány arylalkyny a konjugované enyny, jež nacházejí uplatnění jako prekurzory pro výrobu přírodních produktů, farmaceutických a molekulárních organických materiálů [34]. Použitím katalytického množství mědi bylo možné zrealizovat daný typ reakce při nižší teplotě. Tento typ reakce většinou opět poskytuje produkt s vysokým výtěžkem [42, 43].

Využití mědi jako kokatalyzátoru má svá úskalí. Kromě toho, že jejím přidáním je zapojeno do reakce další neekologické činidlo, vede využití acetylidů mědi často k *homocoupling* (reakce dvou identických molekul za vzniku nové sloučeniny [46]) produktům terminálních alkynů [34].

V případě, že je využíváno nadbytku aminu, lze tento typ reakce provádět bez mědi tzv. bezměďný *Sonogashira cross-coupling*. Je třeba věnovat dostatečnou pozornost pomalému dávkování acetyleny, čímž dochází ke zvýšení reaktivity katalytického systému. [34].



R' = aryl; hetaryl; vinyl

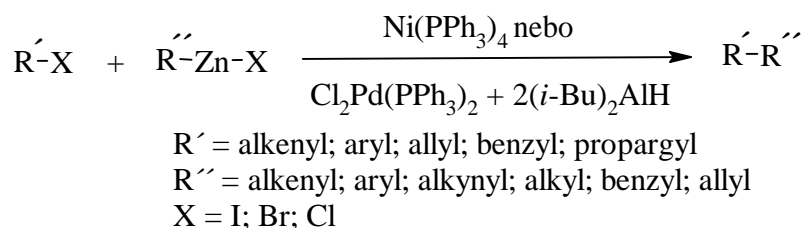
R'' = aryl; hetaryl; alkenyl; alkyl, SiR<sub>3</sub>

X = I; Br; Cl; OTf

Obrázek 17: Zjednodušený zápis Sonogashira cross-coupling [34]

#### 2.2.1.5 Negishi cross-coupling coupling

Stejně jako zbytek výše zmiňovaných *cross-coupling* reakcí je *Negishi coupling* katalyzován sloučeninami palladia či niklu. První zmínka pochází z roku 1977 a jedná se o první typ reakce, jež poskytoval asymetrické biaryly s dobrými výtěžky. Základem je reakce organozinkových sloučenin s celou řadou halogenidů (aryl, vinyl, benzyl či allyl) (Obrázek 18). Výhodou je bezesporu nízká toxicita zinkových solí a jejich dobrá komerční dostupnost, dále také v některých případech možnost nahrazení dražších palladiových katalyzátorů alternativními kovy jako je nikl, železo, kobalt či měď [47, 48].



Obrázek 18: Zjednodušení zápis Negishi coupling [47]

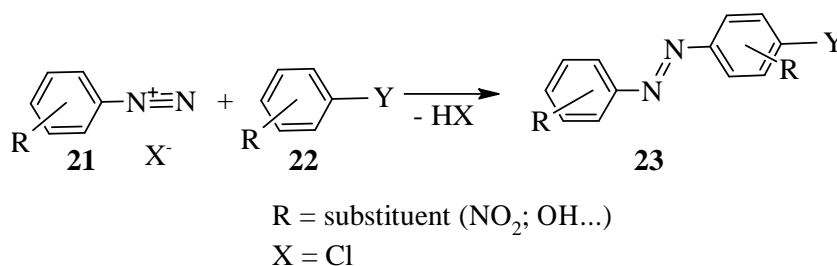
## 2.2.2 Azobenzen

Mezi nejtypičtější metody přípravy patří azo kopulační reakce, *Baeyer-Mills*ova reakce a *Wallachova* reakce. Následující podkapitoly se věnují detailnímu popisu jednotlivých syntetických metod.

### 2.2.2.1 Azo kopulační reakce

V prvním kroku vzniká elektrofilní iont reakcí dusité soli (např.  $\text{NaNO}_2$ ) s  $\text{HCl}$  při nízké teplotě ( $5^\circ\text{C}$ ) (Obrázek 19). Ten napadá primární aromatický amin za vzniku diazoniové sloučeniny, která poté reaguje s elektronově bohatým aromatickým nukleofilem (např. fenolem). Výsledkem je azosloučenina. Diazoniové soli jsou slabými elektrofilny, proto reagují zejména se sloučeninami bohatými na elektrony, jež ve své struktuře obsahují elektrondonorní skupinu. Azo kopulační reakce je značně závislá na pH (ideální je mírně kyselé až neutrální) [49].

V případě, že je ke kopulaci využit fenol, tak je potřeba jej v bazickém prostředí převést na fenolát který je silnějším nukleofilem a reakce pak díky tomu probíhá rychleji. Naopak při reakci aromatických aminů je vhodné využít slabě kyselé médium, jež понижuje nukleofilitu dusíku, čímž je zamezeno potenciálním vedlejším reakcím [49].



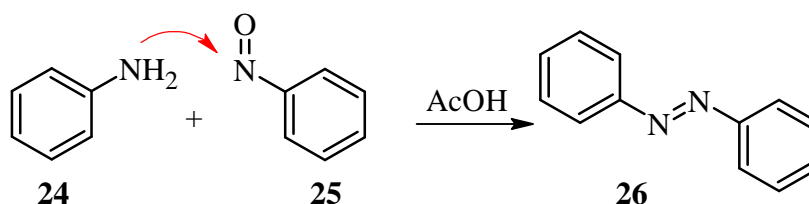
Obrázek 19: Zjednodušený zápis azokopulační reakce [50]

### 2.2.2.2 Baeyer-Millsova reakce

První zmínky o této metodě sahají až do konce 19. století, konkrétně do roku 1874, kdy byla tato reakce poprvé zveřejněna a popsána Adolfem Bayerem a dále zkoumána Charlesem Millsem. Principem je reakce elektronově bohatého anilinu, jež nukleofilně napadá elektronově chudý aromatický nitrosoderivát za vzniku azobenzenu (Obrázek 20). Tato reakce může probíhat za bazické či kyselé katalýzy. Existuje celá řada způsobů, jimiž lze připravit nitrosoderivát, nejčastěji je však využívána oxidace aromatického methylhydroxoaminu *tert*-butylchlornanem při  $-78^\circ\text{C}$ , aby se zabránilo oxidaci do vyššího stupně. Kromě *tert*-butylchlornanu je možné využít také chlorid železitý, dichroman sodný nebo draselný, peroxid vodíku a další oxidační činidla [49, 51].

Tuto reakci lze také provádět za podmínek heterogenní katalýzy. V případě využití rhenia nebo molybdenanu poskytuje reakce vysoké výtěžky, stejně jako při homogenní katalýze. Dále

je možné použít i jiná oxidační činidla jako např. iridium na uhlíku, pyridinium chlorchromát (PCC) či železan draselný. Tyto reakce ovšem probíhají velmi pomalu a neposkytují až tak uspokojivé výtěžky [49].

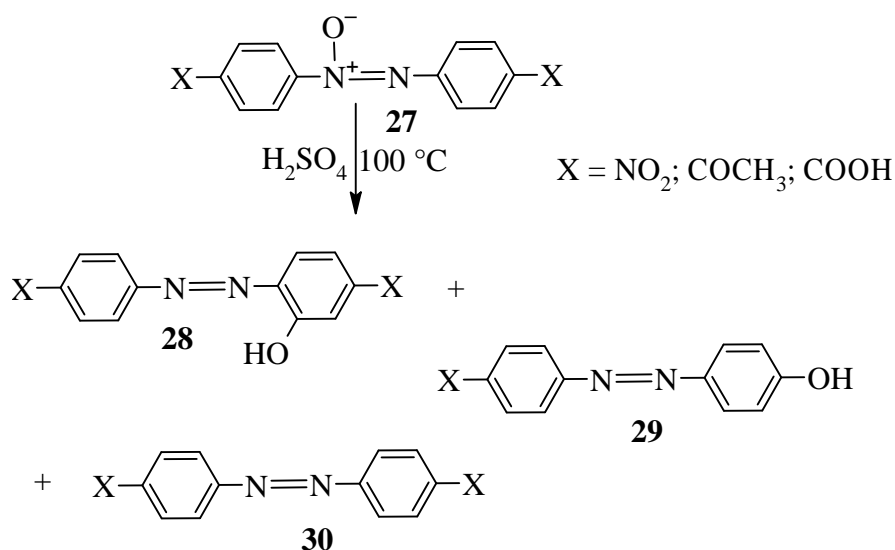


Obrázek 20: Zjednodušený zápis Baeyer-Millsovy reakce [51]

### 2.2.2.3 Wallachova reakce

Při Wallachově reakci dochází za kyselé katalýzy ke konverzi azoxybenzenu na 4-hydroxy substituovaný azoderivát. Azoxybenzen může být připraven dvěma způsoby buď redukcí nitrobenzenu acetaldehydem, sodným amalgámem či oxidem olovnatým nebo oxidací anilinu peroxidem vodíku nebo kyselinou manganistou [49].

Pokud je vstupní látkou 4,4'-dialkylazoxybenzen (Obrázek 21, 27) a reakce je katalyzována kyselinou sírovou, tak vzniká racemická směs tvořena 4-hydroxysubstituovaným, 2-hydroxysubstituovaným a derivátem nesubstituovaným hydroxy skupinou (28-30) [49].

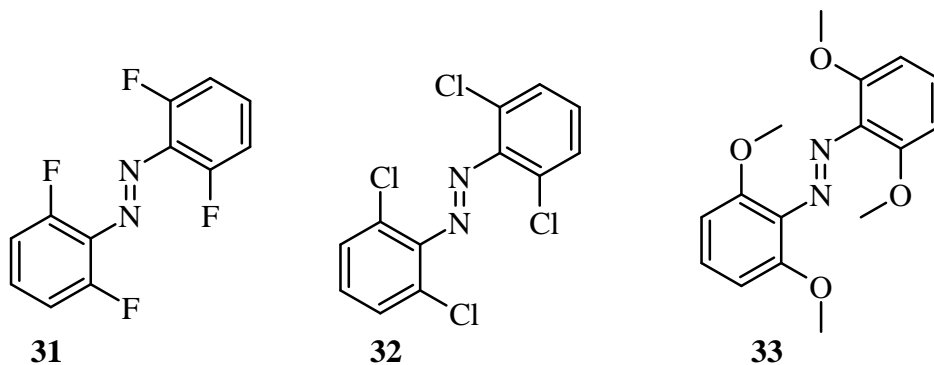


Obrázek 21: Příklad Wallachova přesmyku [49]

### 2.2.2.4 Deriváty azobenzenu

Příprava např. tetra-*ortho*-substituovaných derivátů azobenzenu (tetra-*ortho*-fluoroazobenzen, tetra-*ortho*-chloroazobenzen, nebo tetra-*ortho*-methoxyazobenzen) (Obrázek 22, 31-33) s sebou nese řadu úskalí. Využití standardních azo kopulačních reakcí či Mills reakce nevede k uspokojivým výtěžkům, jelikož azobenzeny jsou značně nereaktivní vůči přímým elektrofilním halogenacím. Těmito metodami je tak značně náročné připravit tyto symetrické molekuly [52]. Na druhou stranu, přímou halogenací azobenzenů by primárně docházelo ke vzniku směsi mono-, di-, tri-, potažmo tetra-halogenovaných derivátů [53]. Možnou alternativou při přípravě tetra-*ortho*-chloroazobenzenu je využití C-H aktivace *ortho* pozice,

avšak v případě fluorovaného analogu tato metoda nevede k vysokým výtěžkům. Alternativním přístupem by mohla být přímá *ortho*-lithiace aromatického prekursoru s následnou reakcí s aryldiazoniovou solí, jež za relativně krátký reakční čas poskytuje vysoké výtěžky [52]. Obecně je však nejčastěji využíváno *cross-coupling* reakcí katalyzovaných palladiem jako např. *Suzuki-Miyaura* či *Sonogashirova* reakce (tato problematika je detailněji probrána v kapitole 2.2.1) [42].



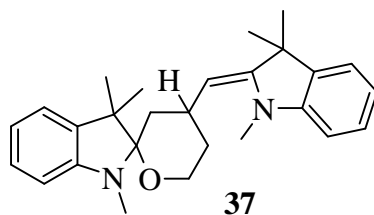
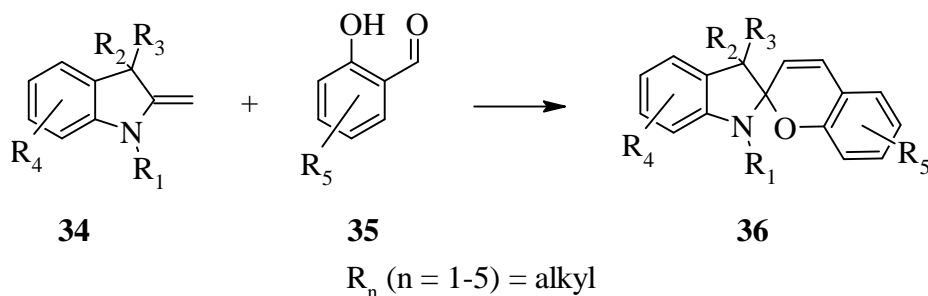
Obrázek 22: Chemická struktura tetra-*ortho* substituovaných azobenzenů [52]

### 2.2.3 Spiropyran

Možnosti syntézy spiropyranu lze rozdělit do dvou hlavních skupin – kondenzace methylenových bází, či jejich prekurzorů, pomocí *o*-hydroxy aromatických aldehydů a kondenzace *o*-hydroxy aromatických aldehydů solemi heterocyklických kationtů, jež obsahují aktivní methylenovou skupinou [54].

#### 2.2.3.1 Kondenzační reakce methylenových bází

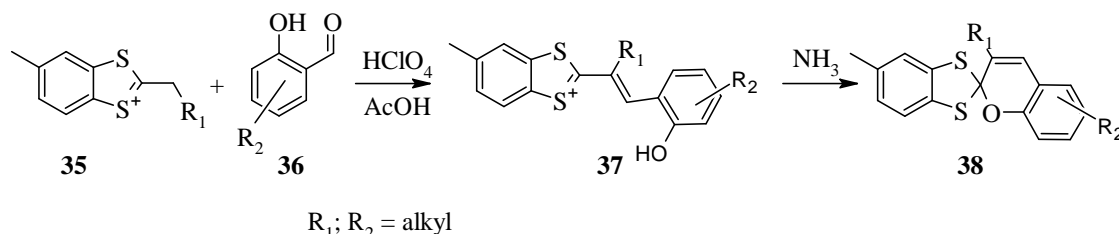
Touto metodou jsou obecně připravované spiropyran s indolinovou skupinou. Methylenová báze (tzv. Fisherova báze) reaguje za zvýšené teploty s dusíkatým heterocyklem a *o*-hydroxy aromatickým aldehydem ve vhodném rozpouštědle, většinou v alkoholu (Obrázek 23). Tímto postupem ovšem vzniká značné množství vedlejšího produktu (Obrázek 23, **37**), proto je vhodné kvartérní indolinovou sůl smíchat s ekvimolárním množstvím organické báze namísto s methylenovou bází, čímž se zvýší selektivita reakce [54].



Obrázek 23: Zjednodušený zápis kondenzační reakce methylenových bází [54]

### 2.2.3.2 Kondenzace *o*-hydroxy aromatických aldehydů

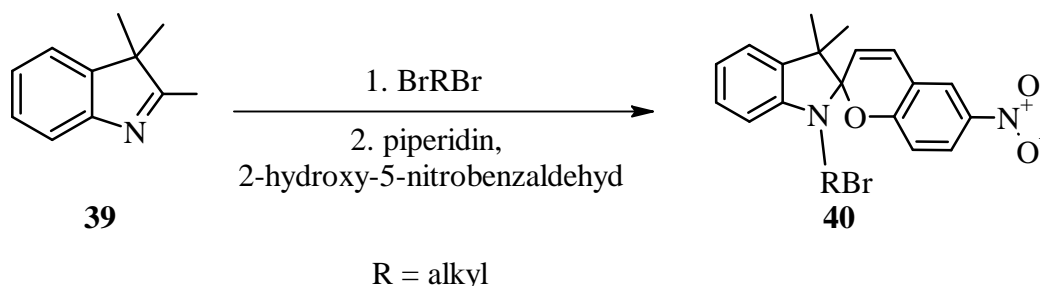
V prvním kroku dochází ke kondenzaci molekuly *o*-hydroxy aromatického aldehydu se solí heterocyklického kationtu s aktivní methylenovou skupinou (Obrázek 24). Reakcí s organickou bází (např. s plynným amoniakem nebo aminem) je odstraněn anion z kyseliny [54].



Obrázek 24: Zjednodušený zápis kondenzace *o*-hydroxy aromatických aldehydů [54]

### 2.2.3.3 One-pot syntéza

Další metodou, jež postupně nalézá své využití, je tzv. *one-pot* syntéza (Obrázek 25). Není k ní potřeba žádné speciální vybavení a oproti klasickým typům syntézy spiropyranů má jen jeden krok, což pomáhá ušetřit značné množství času i energie. Jako výchozí látky se využívají deriváty 2-methylindolinu a 2-hydroxybenzaldehydu, jenž spolu reagují v bazickém prostředí piperidinu. Reakce se většinou provádí za inertní atmosféry v bezvodém prostředí např. v sušeném methanolu nebo ethanolu. [55]



Obrázek 25: One-pot syntéza spiroopyranu [55]

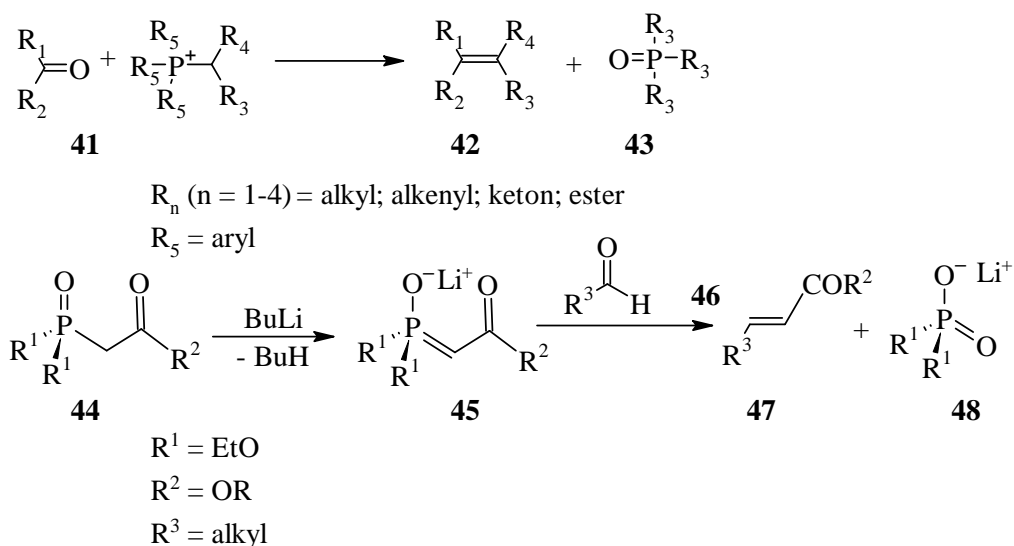
## 2.2.4 Stilbeny

Deriváty stilbenu se v přírodě vyskytují jako sekundární metabolity rostlin a díky svým vlastnostem nalézají využití v medicíně. Mezi nejvýznamnější reakce přípravy stilbenu a jeho derivátů se řadí *Wittigova* reakce včetně *Horner-Wandsworth-Emmons* (HWE) modifikace, aldolová kondenzace, kovem katalyzované *coupling* reakce typu *Mizoroki-Heck*, *McMurry* či *Negishi-Stille* (detailněji popsané v kapitole 2.2.1) [56].

### 2.2.4.1 Wittigova reakce

Jedná se o stereospecifickou reakci karbonylových sloučenin s trifenylyfosfoniumylidem, jejímž hlavním produktem je alken a vedlejším trifenylyfosfinoxid (Obrázek 26, **41-43**). V případě nestabilizovaného ylidu ( $R_4 = \text{alkyl}$ ) poskytuje zejména *cis*-izomery, u stabilizovaných ylidů ( $R_4 = \text{esterová}$  nebo *ketonová* skupina) *trans*-izomery [23]. Při HWE olefinaci reaguje karbonylová sloučenina s  $\alpha$ -metylenovým fosfonátem za vzniku alkenu (Obrázek 26, **44-48**) zejména *trans*-izomeru. Podmínkou rychlého průběhu této reakce je vysoká stabilita záporného náboje na nukleofilním uhlíku. Metalové fosfonáty jsou připravovány *Arbuzov* reakcí

mezi esterem kyseliny fosforité (fosfitem) a alkylbromidem potažmo jodidem. V závislosti od kyselosti methylenového vodíku se na tvorbu ylidů využívají rozličné báze jako např. *n*-butyllithium (*n*-BuLi), hydrid sodný nebo metoxid/etoxid sodný [57].



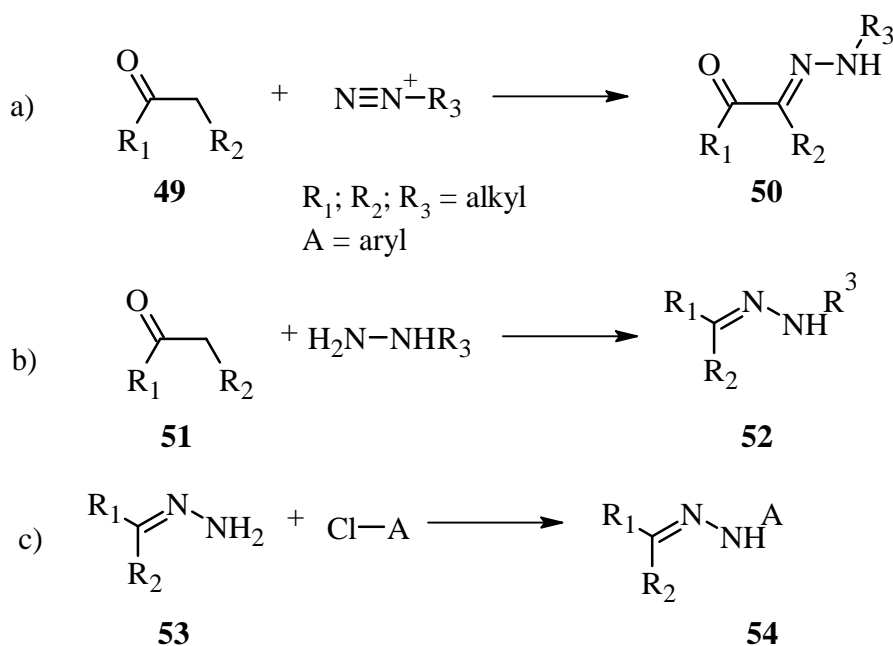
Obrázek 26: Zjednodušený zápis Wittig reakce a HWE reakce [58, 59]

#### 2.2.4.2 Aldolové kondenzace

V případě aldolových kondenzací bývá jako výchozí látka využíván *para*-substituovaný toluen potažmo *para*-substituovaný aromatický aldehyd. Tento typ reakcí mívá nízký výtěžek. Obecně se jedná o kondenzační reakci aromatického aldehydu s aktivovaným methylarenem či fenylacetovou kyselinou, při níž dochází k adici karboanionu na karbonylovou skupinu [56].

#### 2.2.5 Hydrazony

Hydrazony a jejich deriváty lze připravit pomocí tří hlavních syntetických přístupů – reakcí mezi aryldiazoniovou solí a  $\beta$ -ketoesterem či kyselinou (*Japp-Klingemannova* reakce), reakcí mezi hydrazinem/hydrazidem a karbonylovou sloučeninou a reakcí mezi arylhalogenidem a nesubstituovaným hydrazonem (Obrázek 27, a, b resp. c) [30].



Obrázek 27: Tři hlavní metody přípravy hydrazonů [30]

### 2.2.5.1 Japp-Klingemannova reakce

Při *Japp-Klingemannově* reakci nejdříve dochází k deprotonaci methylenové skupiny  $\beta$ -ketoesteru, potažmo kyseliny, čímž vzniká rezonančně stabilizovaný enolátový anion, který se následně nukleofilně aduje na diazoniovou sůl za vzniku azosloučeniny. Tento těžce izolovatelný meziprodukt snadno podléhá bazické hydrolyze za vzniku finálního hydrazonu jako hlavního produktu a karboxylové kyseliny jako produktu vedlejšího [53].

Při *Japp-Klingemannově* reakci nejsou využívány arylhydraziny, jejichž příprava může být v některých případech značně složitá [30].

### 2.2.5.2 Syntéza acylhydrazonů

Acylhydrazony lze se skvělým výtěžkem velice snadno syntetizovat z hydrazidu a karboxylové sloučeniny v mírně kyselém prostředí (např. kyseliny trifluoroctové nebo ethanolu). Tato syntéza není nikterak finančně náročná, jelikož je celá řada hydrazidů dostupná za relativně nízkou cenu, potažmo lze daný hydrazid nasyntetizovat z příslušného esteru. Aby došlo ke kondenzační reakci, je potřeba smístit vstupní reagenty v poměru 1:1. Po přidání kyseliny je reakce mírného ohřevu hotová asi po deseti minutách [30].

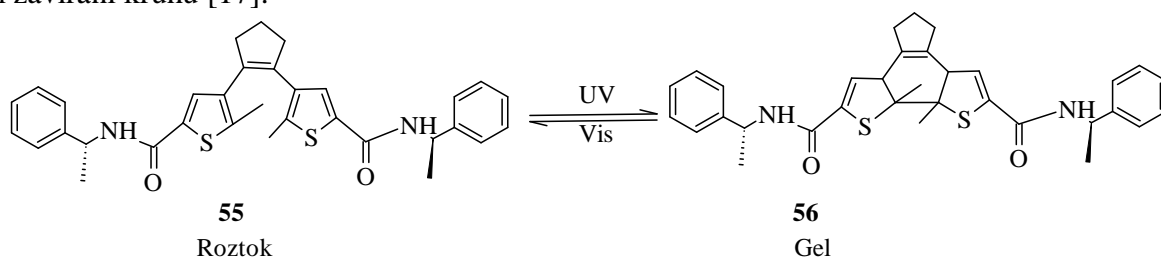
## 2.3 Využití molekulárních fotospínačů

Molekulární fotospínače nalézají využití v řadě odvětví napříč mnoha obory. Využívají se jako uložisko pro optická data, pro cílové podávání léčiv aktivovaných světlem, nanočástice, senzory nebo chytré materiály. Speciálním oborem je fotofarmakologie, jež je skvělým příkladem využití fotoaktivních molekul jako aktivátorů biomolekul po ozáření světlem. Nejčastěji jsou používány azobenzeny spolu s diaryletheny a spiropyran [49, 60]. Tento typ molekul spolu s látkami, jejichž přechod z jedné formy do druhé je řízen chemicky např. pomocí báze/kyseliny či redoxně, jsou také využívány jako regulátory katalytické aktivity, hydrofobnosti, biologické aktivity, konduktivity a mnoha dalších funkcí [28]. Výhodou molekulárních fotospínačů je bezesporu změna konfigurace vlivem světla, díky čemuž může

spojením této molekuly s biologicky aktivním ligandem dochází k přechodu ligandu z jedné formy do druhé. Obě formy se výrazně liší ve své struktuře a tím také v afinitě k dané cílové molekule. V jednom případě má tedy ligand značnou afinitu k cílové molekule, v druhém případě se tato afinita může blížit minimu [61].

### 2.3.1 Diaryletheny

Modifikací dithienylethenu za pomoci nekovalentních vazeb lze tento typ molekul dále využívat jako fotoresponzivní organogely. Feringa a kol. substituovali dithienylethen za pomoci chirálního (*R*)-*N*-fenylethylamidu. Výsledkem byl gel, v němž byly amidové skupiny pospojovány mnoha vodíkovými vazbami. Jak supramolekulární, tak i dynamická molekulární chiralita molekuly jsou řízeny právě těmito vytvořenými nekovalentními interakcemi a krom toho také fotochemickým uzavíráním kruhu. Přechodu mezi gelem a roztokem je navíc možné dosáhnout fotochemickým otevíráním kruhu (Obrázek 28). V případě, že je dithienylethen substituován molekulami močoviny, dochází k tomuto přechodu při zavírání kruhu [17].

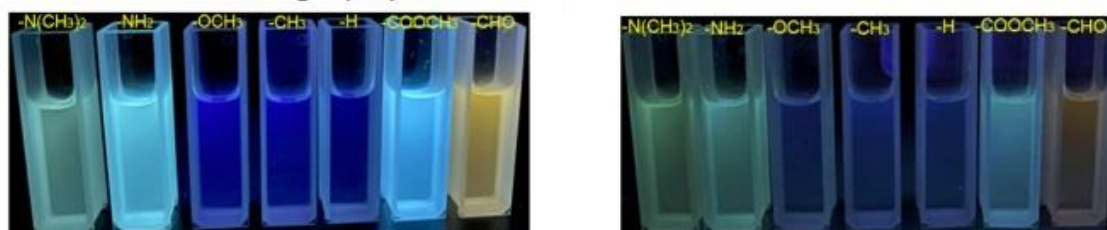


Obrázek 28: Přechod roztok-gel u substituovaných dithienylethenů [17]

### 2.3.2 Stilbeny

Stilbeny jsou využívány k výrobě průmyslových barviv, barvivových laserů, optických rozjasňovačů, scintilátorů a dalších materiálů [24]. Stiff-stilben nalézá své uplatnění v oborech zabývajících se molekulárními receptory, supramolekulárními polymery, katalyzátory nebo v rámci transportu lipidovou dvojvrstvou [27].

Liu a kol. připravili sérii fluoreskujících derivátů stiff-stilbenů modifikovaných širokou škálou substituentů, elektrondonorních (-NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub> a -CH<sub>3</sub>), s elektronefektivní (-COOCH<sub>3</sub> a -CHO) a elektronintermediární skupinou (-H). Bylo prokázáno, že *trans* izomery těchto stiff-stilbenů mají dobré fotoluminescenční schopnosti (Obrázek 29). V budoucnu by tyto deriváty mohly najít využití ve vývoji nových inteligentních optických materiálů [62].



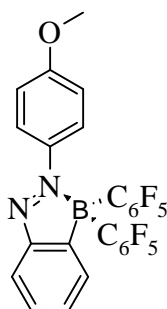
Obrázek 29: Ukázka fotoluminiscence substituovaných stiff-stilbenů [62]

### 2.3.3 Azobenzeny

Díky své univerzální struktuře nalézají azobenzeny a zejména deriváty azobenzenu, řadu využití např. pro uložení energie a informací, v organokatalýze, fotobiologii, fotofarmakologii,

molekulární genetice a také v biologických systémech hlavně jako foto-kontroly cyklických benzenů. *Trans* a *cis* izomery se výrazně liší v prostorovém uspořádání, vzdálenosti jednoho „konce“ molekuly od druhého, čehož se využívá např. ve fotofarmakologii. Je potřeba zajistit vysoký stupeň přechodu mezi izomerními formami, kterého se dosahuje využitím světla o různé vlnové délce, při přechodu z *trans* formy na *cis* pomocí UV záření, v opačném případě pomocí viditelného světla. Řada ligandů využívaných ve fotofarmakologii je navázána na iontové kanály, další skupina se naopak zaměřuje na transportéry a pumpy, receptory spřažené s G proteinem, enzymy a části cytoskeletu [61]. Využití derivátů azobenzenu, zvláště tetra-*ortho*-halogenovaných derivátů, má značné výhody. Tento typ molekul se řadí mezi tzv. *red-light switchable* tj. molekuly, jež mohou mezi svými izomerními formami přecházet vlivem červeného světla. Na rozdíl od UV záření nemá viditelné světlo negativní vliv na biologické systémy. Příprava těchto derivátů je ovšem zatím limitována pouze na měřítko laboratorní syntézy [52].

Díky některým případným modifikacím by azobenzeny mohly nalézt v budoucnu využití v biologických systémech. Kawashima a kol. vytvořili fluorescenční azobenzeny tak, že do molekuly zakomponovali *bis*-pentafluorofenylboranový zbytek do *ortho* pozice (Obrázek 30). Případnou modifikací v podobě akceptorní/donorní skupiny v *para* pozici bylo dosaženo derivátů se zelenou, žlutou, oranžovou a červenou fluorescencí. Tyto deriváty sice nenalézají přímo využití jako molekulární fotospínače (pro takto komplexnější sloučeniny představuje fotoizomerizace složitý děj), ale díky jejich fluorescenčním vlastnostem lze monitorovat jejich aktivitu v komplikovanějších strukturách (např. bílkovinách) [10].



57

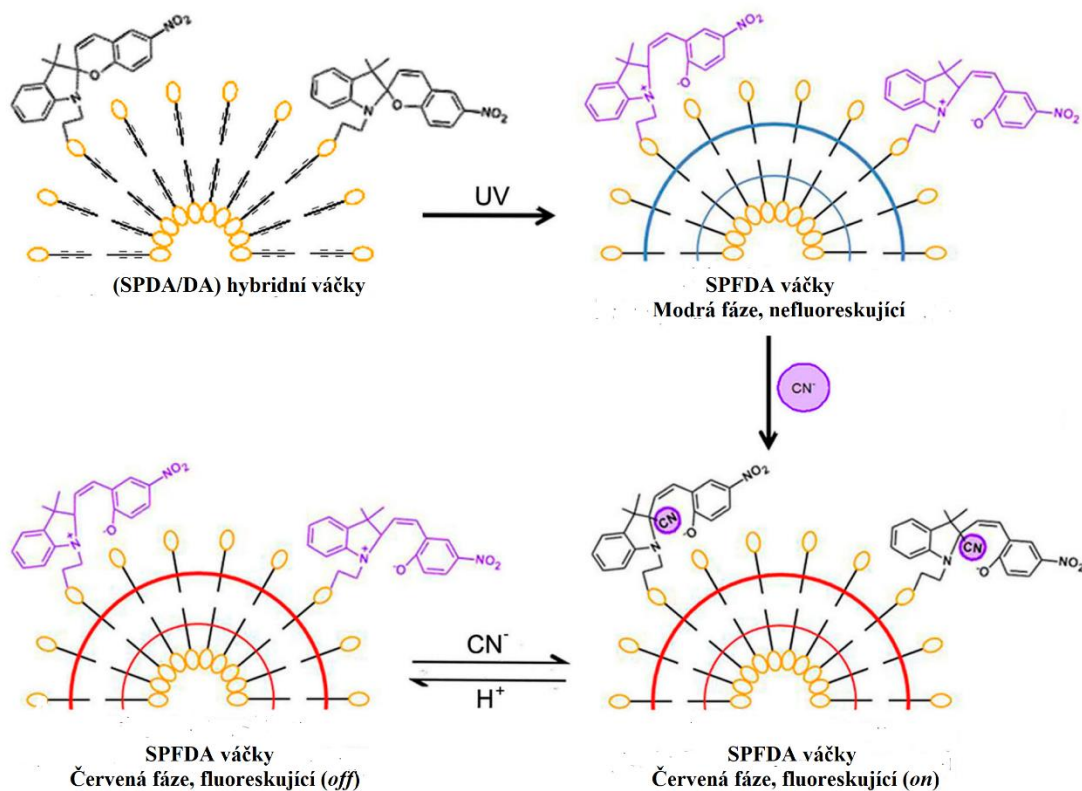
Obrázek 30: Chemická struktura 57 skupiny [10]

### 2.3.4 Spiropyran

Během izomerizace spiropyranu dochází k řadě změn. Kromě strukturní změny z neplanární na planární molekulu i k výraznému nárůstu polarity. Proto jsou spiropyranu konjugovány s aminokyselinami, peptidy, proteiny a nukleovými kyselinami, čímž jsou potom tyto biomolekuly vybaveny možností přechodu vlivem ozáření [60]. Mezi nejvyužívanější se řadí 3,3'-dimethyl-6-nitrospiro[2*H*-1-benzopyran-2,2'-indolin] a 1,3,3'-trimethyl-5-hydroxy-6-nitrospiro[2*H*-1-benzopyran-2,2'-3 *H*-indol] zejména co se týče biologických oborů a materiálové vědy [55].

Multifunkční materiály konstruované ze spiropyranů jsou v posledních letech využívány v řadě odvětví např. v chemickém snímání, prepisovatelných uložističích dat, optických zařízeních nebo v biologickém zobrazování. Xia a kol. syntetizovali spiropyranem

substituované polydiacetylenové (SPFDA) váčky využitelné k selektivní a senzitivní detekci kyanidových anionů ( $\text{CN}^-$ ). Po ozáření UV zářením se bezbarvý transparentní roztok SFPDA zbarví modře (monomerní diacetylen polymerizuje na polydiacetylen (PDA), spiropany ve vnější vrstvě konvertují na otevřenou MC formu), při využití viditelného světla dochází k přechodu MC formy na uzavřenou SP formu bez ovlivnění PDA. Přidáním kyanidových anionů se modré zbarvení roztoku mění na červené, intenzita absorpčního píku při 640 nm významně klesá, naopak se objevují dva nové absorpční píky, při 540 a 500 nm. Na rozdíl od „modré fáze“ emituje „červená fáze“ fluorescenční záření (Obrázek 31) [63].

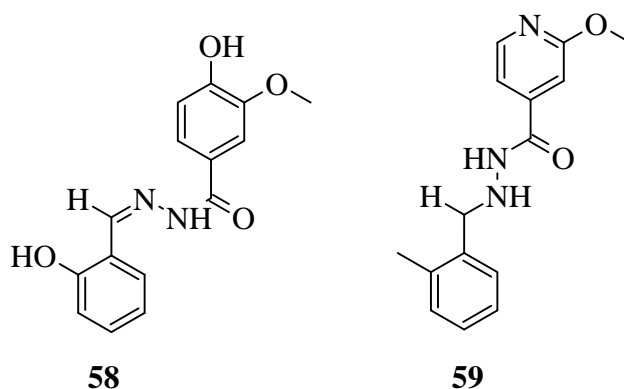


Obrázek 31: Schématické zobrazení selektivní a senzitivní detekce  $\text{CN}^-$  spiropyranem substituovanými váčky [63]

### 2.3.5 Hydrazon

Hydrazony jsou využívány napříč celou řadou odvětví počínaje organickou chemií, medicínskou chemií až po supramolekulární chemií [30]. Díky své struktuře by mohly v budoucnu sloužit ke zvýšení efektivity cílového podávání léčiva ve specifických oblastech jako je např. nádorová tkáň či krevní sraženina. Tento jev je zapříčiněn strukturními změnami, k nimž v případě hydrazonů dochází vlivem změny pH. V krevním řečišti, jehož pH je neutrální, jsou hydrazony stabilní. V oblastech o nižším pH např. v blízkosti rakovinných buněk, dochází k přechodu z jedné formy na druhou, díky čemuž může být uvolněna daná léčivá látka. Hydrazony lze také využít jako chelatační činidla ke snížení toxicity, jež způsobují některé kovy např. železo či kobalt. Chelatační činidlo tvoří s daným kovem stabilní a hydrofilní komplex, čímž je zabráněno možné otravě tímto kovem. S kobaltem vytváří

stabilní komplex např. 3-methoxysalicylaldehyd-4-hydroxybenzoylhydrazon či 3-methoxy salicyl aldehydisonikotinoylhydrazon (Obrázek 32) [64].



Obrázek 32: Struktura molekul 58 a 59 [64]

## 3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 3.1 Chemikálie

*Lach-Ner, spol. s r.o.:*

uhličitan sodný ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (p.a), chlorid sodný ( $\text{NaCl}$ ) (p.a.), aktivní uhlí (velikost částic > 80  $\mu\text{m}$ ), fluorid draselný (KF) (p.a.)

*Linde Gas a.s.:*

argon

*PENTA, spol. s r.o.:*

kyselina chlorovodíková (p.a), síran sodný ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) (p.a.)

*Sigma-Aldrich, spol. s r.o.:*

1,2-dichlorethan (DCE, 99,8%, bezvodý), 1,4-dibrombenzen (98%), 1-bromdodekan (97%), 1-naftylamin ( $\geq 99,9\%$ ), 2,4-diaminotoluen (98%), 3-bromthiofen (97%), deuterovaný chloroform (99,96 atom. % D), *N,N*-dimethylformamid (DMF, 99,8%, bezvodý), *N*-bromsukcinimid (NBS, 99%), tetrakis(trifenylfosfin)palladium, trichlorid fosforylu (98,5%), tetrahydrofuran (THF,  $\geq 99,9\%$ , bezvodý), křemelina (Celite 545), silikagel 60 Å (220-440 mesh), tributylcín chlorid ( $(\text{Bu})_3\text{SnCl}$ ) (96 %), *n*-butyllithium (*n*-BuLi) (1.6M roztok v hexanu)

### 3.2 Přístroje

Analytické váhy KERN ABJ 220-4M

Anton Paar monowave 300 (reaktor pro mikrovlnou syntézu)

Automatické pipety 100-1000  $\mu\text{L}$ , 1-10 mL (orange Scientific), 20-200  $\mu\text{L}$  (Biohit Proline)

Bodotávek s mikroskopem, pracovní rozsah do 320 °C (přesnost  $\pm 2\%$ ) – Kofler

FT-NMR spektrometr Bruker Avance III 500 MHz (chemický posun uváděný v ppm se vztahuje na signál tetramethylsilanu = 0,00 ppm – vnitřní standard)

Hmotnostní spektrofotometr Ion Trap (agilent Ion Trap 6320 LC/MS) s ionizačním elektrosprejem v pozitivním iontovém módu

Chromatografie na tenké vrstvě (TLC), Al-destičky 20 x 20 cm se silikagelem 60 – Supelco

Chromatografie na tenké vrstvě (TLC), RP-18 destičky 20 x 20 cm – Merck

CHNS analyzátor

Kombinovaná lednička s mrazákem AEG Santo

Magnetické míchadlo s ohřevem Heidolph Hei-Tec s teplotním čidlem Pt1000

Magnetické míchadlo s ohřevem IKA® RCT basic safety control s teplotním čidlem ETS D5

Membránová vakuová vývěva Vacuubrand MV 2 37

Ponorný chladič Julabo FT 902

Předvážky Scaltec SPB52

Rotační olejová vývěva Siemens D-91056

Teplovzdušná pistol Steinel® HL 2010 E

Thermo Scientific Trace<sup>TM</sup> 1300 plynový chromatograf/ITQ 700<sup>TM</sup> hmotnostní spektrometr s iontovou pastí (GC-MS)

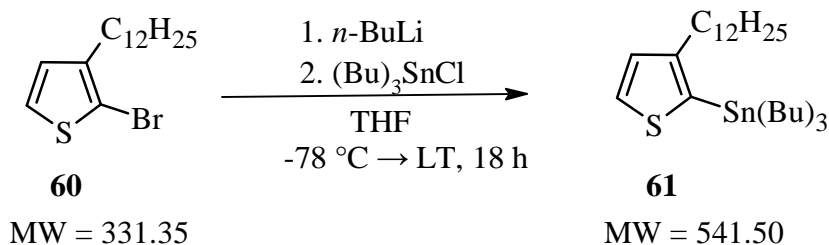
Ultrazvuková čistička Bandelin Sonorex RK 100 SH

Univerzální indikátorové papírky pro rozsah pH 0-12

UV lampa ruční, 254/365 nm – detektor pro TLC

Vakuová rotační odparka Heidolph Hei-VAP HL s integrovanou regulací vakua  
 Vyhřívavý vakuový desikátor Vacuo-Temp  
 Výrobník ledu ITV Q 40 C Aire Inox

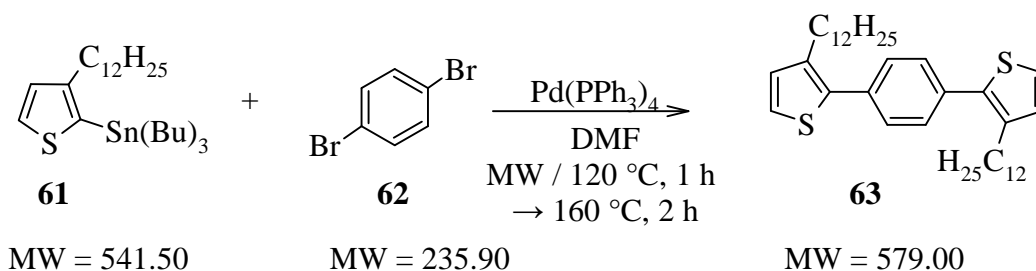
### 3.3 Příprava Stille reagentu (61)



Obrázek 33: Reakční schéma přípravy Stille reagentu **61**

Ve vysušené 100 mL trojhrdlé baňce pod argonovou atmosférou bylo rozpuštěno 5.00 g (15.09 mmol) látky **60** v 50 mL bezvodého THF. Po ochlazení na teplotu  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bylo do reakční směsi za intenzivního míchání pomalu přikapáváno 8.5 mL (13.58 mmol) 1.6 M roztoku *n*-BuLi. Reakční směs byla při teplotě  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  míchána po dobu 2 h. Následně bylo do reakční směsi za intenzivního míchání pomalu přikapáváno 4.42 g (13.58 mmol)  $(\text{Bu})_3\text{SnCl}$ . Reakční směs byla po samovolném zahřátí na laboratorní teplotu míchána 18 h. Reakce byla ukončena nalitím reakční směsi do 150 mL ledové destilované vody. Po 30 min intenzivního míchání byl tento systém přelit do dělicí nálevky a extrahován dietylerem. Spojená organická fáze byla promyta destilovanou vodou a solankou. Následně bylo přidáno aktivní uhlí a sušidlo ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a směs byla za sníženého tlaku odfiltrována přes křemelinu. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační vakuové odparce, čímž bylo získáno 6.98 g žluté olejovité látky (**61**). Produkt byl bez další purifikace využit a analýzy využit do *Stille-cross coupling* (viz kapitola 3.4).

### 3.4 Stille cross-coupling



Obrázek 34: Reakční schéma *Stille-cross coupling*

Ve vysušeném 20 mL mikrovlnném reaktoru pod argonovou atmosférou bylo rozpuštěno 1.33 g (předpokládaná koncentrace 2.21 mmol) látky **61** (syntéza viz experiment v kapitole 3.3), 0.21 g (0.88 mmol) látky **62** a 10 mg katalyzátoru  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  v 5 mL bezvodého DMF. Reakční směs byla poté asi 30 minut probublávaná argonem. Reakční směs byla vložena do mikrovlnného reaktoru, kde byla uskutečněna reakce podle parametru, jež jsou uvedeny v Tabulka 2. Reakce byla ukončena nalitím reakční směsi do 50 mL ledové destilované vody. Směs byla zředěna 20 mL toluenu, bylo přidáno pár mg aktivního uhlí a směs byla intenzivně míchána po dobu 30 minut a poté odfiltrována za sníženého tlaku přes křemelinu. Filtrát byl přelit do dělicí nálevky, v níž byla izolovaná organická fáze promyta 1M roztokem KF,

destilovanou vodou a solankou. Původní vodná fáze z filtrátu byla také extrahovaná toluenem. Do spojené organické fáze bylo přidáno sušidlo (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a směs byla za sníženého tlaku odfiltrována přes křemelinu. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační vakuové odparce, čímž bylo získáno 0.61 g pevné látky ve žlutozeleném oleji.

Surový produkt byl purifikován pomocí kolonové chromatografie s využitím silikagelu (130 g na 1 g surového produktu) jako stacionární fáze a *n*-heptanu jako mobilní fáze. Proces byl monitorován pomocí TLC analýzy (mobilní fáze *n*-heptan):

- R<sub>F,1</sub> = 0.15 – nečistota se světlemodrou emisí při 365 nm
- R<sub>F,2</sub> = 0.35 – nečistota s modrou emisí při 365 nm
- R<sub>F,3</sub> = 0.50 – produkt (**63**) s purpurovo-modrou emisí při 365 nm
- R<sub>F,4</sub> = 0.65 – nečistota bez barevné emise
- R<sub>F,5</sub> = 0.70 – nečistota bez barevné emise

Frakce obsahující produkt byly spojeny a po odstranění rozpouštědla bylo získáno 1.40 g pevné světle-žluté látky, jež byla dále čištěna rekrystalizací v MTBE při teplotě 2 °C.

Výtěžek: 0.18 g (35 %) pevné světle-žluté látky (**63**)

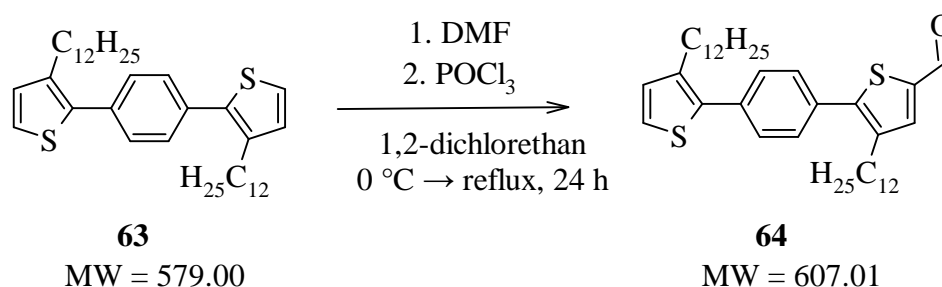
Teplota tání: stanovená – 53 °C, teoretická – 54–56 °C [65].

<sup>1</sup>H NMR (Obrázek 39): δ (ppm) = 7.57 (s, 4H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.75–2.69 (m, 4H), 1.68–1.61 (m, 4H), 1.34–1.25 (m, 36H), 0.90–0.83 (m, 6H).

Tabulka 2: Parametry metody pro syntézu **63** v mikrovlnném reaktoru

Úkon	Čas/teplota
Rychlý ohřev	120 °C
Udržování teploty	1 h/120 °C
Rychlý ohřev	160 °C
Udržování teploty	2 h/160 °C
Ochlazení	50 °C

### 3.5 Příprava derivátu **64** za podmínek Vilsmeier-Haackovy reakce



Obrázek 35: Reakční schéma přípravy derivátu **64**

Ve vysušené Schlenkově baňce pod argonovou atmosférou byl rozpuštěn 1 g (1.73 mmol) látky **63** v 5 mL bezvodého 1,2-dichlorethanu (DCE). Poté bylo přidáno 135 µL (1.73 mmol) bezvodého DMF a směs byla probublávaná argonem po dobu 30 minut. Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a při této teplotě bylo přidáno 245 µL (2.59 mmol) POCl<sub>3</sub>. Reakční směs byla míchána v ledové lázni po dobu 15 minut (heterogenní roztok). Po zahřátí na laboratorní

teplotu se změnila barva roztoku na světle-oranžovou. V průběhu 45 minut byla postupně teplota reakční směsi zvýšena na 90 °C (reflux), čímž vznikl homogenní tmavě-červený roztok. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC analýzy (mobilní fáze PE/toluen v poměru 1:1).

$R_{F,1} = 0.00$  – vedlejší produkt s intenzivní modrou emisí při 365 nm

$R_{F,2} = 0.40$  – produkt (**64**) s intenzivní tyrkysovou emisí při 365 nm

$R_{F,3} = 1.00$  – výchozí látka (**63**) s intenzivní purpurovo-modrou emisí při 365 nm

Po přibližně 24 h bylo v reakční směsi na základě TLC analýzy přítomno jen malé množství výchozí látky (**63**). Reakce byla ukončena nalitím reakční směsi do 50 mL destilované vody, bylo přidáno 0.5 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a směs byla intenzivně míchána po dobu 30 min, dokud nebylo ustáleno zásadité pH vodné fáze (kontrola pomocí univerzálních pH indikátorových papírků). Směs byla poté třikrát extrahována toluenem. Kombinovaná organická fáze byla promyta vodou a solankou. Následně bylo přidáno aktivní uhlí, sušidlo ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a směs byla za sníženého tlaku odfiltrována přes křemelinu. Rozpouštědlo bylo odstraněno na rotační vakuové odparce, čímž bylo získáno 1.06 g pevné oranžové látky.

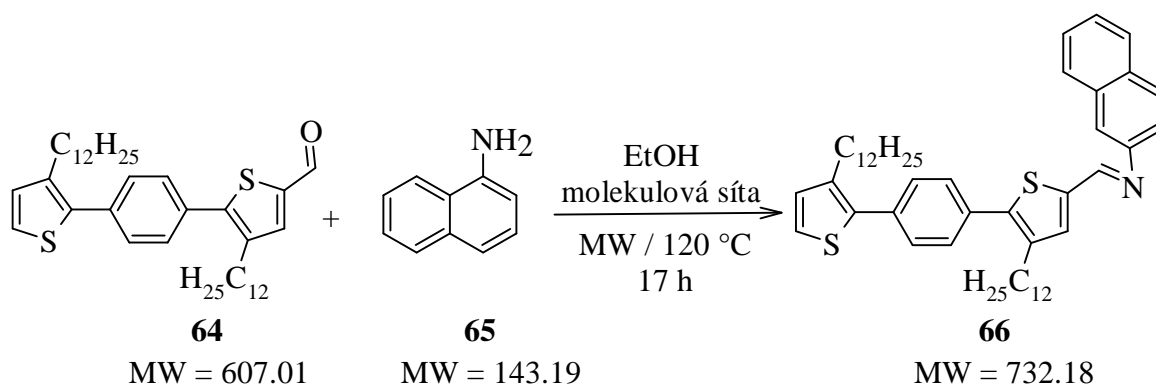
Surový produkt byl čištěn pomocí kolonové chromatografie s využitím silikagelu (80 g) jako stacionární fáze a směsi PE/toluen v poměru 1:1 jako mobilní fáze. Proces byl monitorován pomocí TLC analýzy (retenční faktory uvedeny výše)

Výtěžek: 0.786 g (74 %) světle žluté pevné látky (**64**)

Teplota tání: 59 °C [66]

$^1\text{H NMR}$  (Obrázek 40) ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.27 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.72 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.25 (m, 36H), 0.88 (m, 6H). MS,  $m/z$ : 607.8  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Elementární analýza teoretická, naměřená pro  $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{OS}_2$ : C 77.17%, H 9.63%, N 0%, S 10.56%; nalezeno: C 76.98%, H 9.88%, N 0%, S 10.71%.

### 3.6 Příprava derivátu 66



Obrázek 36: Reakční schéma přípravy derivátu **64**

Ve vysušeném 20 mL mikrovlnném reaktoru pod argonovou atmosférou bylo rozpuštěno 44.2 mg (0.073 mmol) látky **64**, 106.00 mg (0.074 mmol) **65** ve 2 mL DCE. Poté bylo přidáno 0.2 mL bezvodého ethanolu a dvě molekulová síta 3Å. Reakční směs byla vložena do mikrovlnného reaktoru, kde byla uskutečněna reakce podle parametrů, jež jsou uvedeny v Tabulka 3. Reakční směs byla monitorována pomocí TLC s reverzní fází (mobilní fáze bezvodý ethanol):

$R_{F,1} = 0.20$  – produkt (**66**) bez emise

$R_{F,2} = 0.35$  – výchozí látka (**64**) s intenzivní tyrkysovou emisí při 365 nm

$R_{F,3} = 0.90$  – výchozí látka (**65**) s modrou emisí při 254 nm

Vizualizace pomocí manganistanu draselného poskytla pozitivní výsledek v případě produktu reakce. Reakční směs byla kvantitativně převedena do baňky pomocí chloroformu a rozpouštědlo bylo následně odstraněno na rotační vakuové odparce, čímž bylo získáno 0.035 g černého oleje.

Surový produkt byl čištěn pomocí kolonové chromatografie s využitím silikagelu (3.1 g) jako stacionární fáze a PE a toluenu v poměru 2:1 jako mobilní fáze. Proces byl monitorován pomocí TLC analýzy (mobilní fáze PE a toluen v poměru 2:1):

$R_{F,1} = 0.60$  – produkt (**66**) bez emise

$R_{F,2} = 0.15$  – výchozí látka (**64**) s intenzivní tyrkysovou emisí při 365 nm

$R_{F,3} = 0.02$  – výchozí látka (**65**) s modrou emisí při 254 nm

Výtěžek: 0.032 g (60 %) pevné žluté látky (**66**)

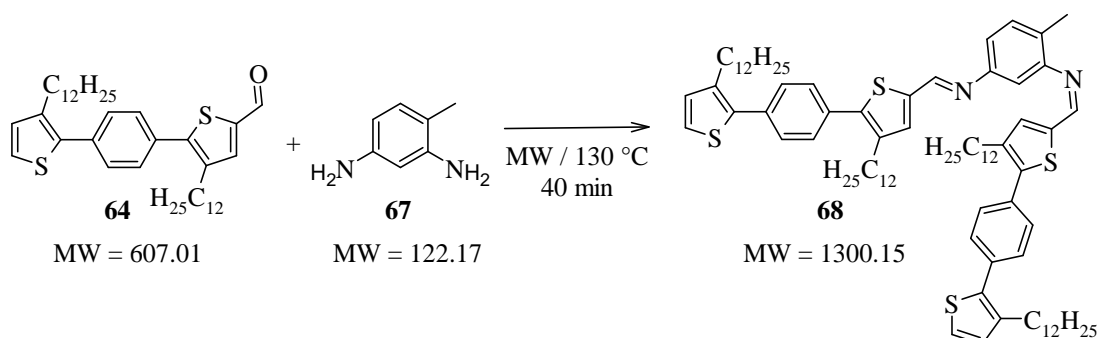
Teplota tání: 67-68 °C [66]

$^1\text{H}$  NMR (Obrázek 41) ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8.61 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.74 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.26 (m, 36H), 0.88 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (Obrázek 42) ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  (ppm) = 153.0, 149.0, 143.1, 141.1, 139.9, 139.3, 137.3, 134.8, 134.1, 133.3, 129.9, 129.6, 129.4, 129.2, 127.7, 126.6, 126.1, 126.0, 125.9, 124.3, 124.1, 112.9, 32.1, 31.2, 31.0, 29.8, 29.0, 28.9, 22.8, 14.3. MS,  $m/z$ : 733.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Elementární analýza teoretická, naměřená pro  $\text{C}_{49}\text{H}_{65}\text{NS}_2$ : C 80.38%, H 8.95%, N 1.91%, S 8.76%; nalezeno: C 80.11%, H 9.07%, N 2.16%, S 8.62%.

Tabulka 3: Parametry metody pro syntézu **66** v mikrovlnném reaktoru

Úkon	Čas/teplota
Rychlý ohřev	120 °C
Udržování teploty	17 h/120 °C
Rychlý ohřev	70 °C

### 3.7 Příprava derivátu **68**



Obrázek 37: Reakční schéma přípravy derivátu **68**

Ve vysušeném 20 mL mikrovlnném reaktoru pod argonovou atmosférou bylo rozpuštěno 70 mg (0.115 mmol) látky **64** a 8 mg (0.058 mmol) látky **67**. Reakční směs byla vložena

do mikrovlnného reaktoru, kde byla uskutečněna reakce podle parametrů, jež jsou uvedeny v Tabulka 4. Reakční směs byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze DCM):

$R_{F,1} = 1.00$  – neznámá látka se žlutou emisí při 365 nm

$R_{F,2} = 0.90$  – výchozí látka (**64**) s intenzivní tyrkysovou emisí při 365 nm

$R_{F,3} = 0.33$  – neznámá látka s emisí při 365 nm

$R_{F,4} = 0.00$  – neznámá látka s emisí při 365 nm

Vizualizace pomocí manganistanu draselného poskytla pozitivní výsledek v případě látek s  $R_f$  1.00, 0.90 a 0.00. Do reakční směsi bylo následně přidáno 8 mg (0.058 mmol) **67** a reakční směs byla opět vložena do mikrovlnného reaktoru, kde byla uskutečněna reakce podle parametrů, jež jsou uvedeny v Tabulka 4. Jako surový produkt reakce bylo získáno 80 mg červené olejovité látky.

Podle TLC analýzy převažoval v reakční směsi produkt nad výchozími látkami.

Surový produkt byl čištěn pomocí kolonové chromatografie s využitím silikagelu (4 g) jako stacionární fáze a toluenu jako mobilní fáze. Proces byl monitorován pomocí TLC analýzy (mobilní fáze toluen):

$R_{F,1} = 0.95$  – vedlejší produkt (monoimin) se světle žlutou emisí při 365 nm

$R_{F,2} = 0.60$  – výchozí látka (**64**) s intenzivní tyrkysovou emisí při 365 nm

$R_{F,3} = 0.10$  – produkt (**68**) se světle žlutou emisí při 365 nm

$R_{F,4} = 0.00$  – výchozí látka (**67**) s emisí při 254 nm

Výtěžek: 35 mg (71 %) světle oranžové olejovité látky (**68**)

$^1\text{H}$  NMR (Obrázek 43) ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.51 (m, 8H), 7.39 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.72 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 1.65 (m, 8H), 1.25 (m, 72H), 0.87 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (Obrázek 44) ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  (ppm) = 152.6, 152.4, 151.3, 150.4, 142.9, 142.7, 141.1, 140.8, 139.9, 139.2, 137.3, 134.8, 134.7, 134.6, 133.4, 131.0, 130.5, 129.9, 129.6, 129.3, 124.1, 118.0, 111.0, 32.1, 31.0, 29.8, 28.9, 22.8, 17.6, 14.2. MS,  $m/z$ : 1 301.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Elementární analýza teoretická, naměřená pro  $\text{C}_{85}\text{H}_{122}\text{N}_2\text{S}_4$ : C 78.52%, H 9.46%, N 2.15%, S 9.86%; nalezeno: C 78.28%, H 9.60%, N 2.03%, S 10.06%.

Tabulka 4: Parametry metody pro syntézu **68** v mikrovlnném reaktoru

Úkon	Čas/teplota
Rychlý ohřev	130 °C
Udržování teploty	20 min/130 °C
Rychlý ohřev	70 °C



### 4.3 Příprava finálních molekul **66** a **68**

Poslední syntetický krok spočíval v reakci připraveného aldehydu (**64**) s aminem (**65** resp. **67**) za vzniku finálních molekul s implementovanou iminovou vazbou (**66** a **68**). V obou případech bylo využito syntézy v mikrovlnném reaktoru, jež byl zvolen na základě získaných zkušeností s předešlými experimenty. Mezi výhody tohoto syntetického přístupu se bezesporu řadí menší ekologický dopad, nižší energetická náročnost, díky práci v tavenině není potřeba používat žádné rozpouštědlo, takže se jedná o ekonomičtější přístup [34]. Tuto syntetickou metodou lze v závislosti od vstupních reagentů považovat za obecnou pro přípravu celé řady derivátů s iminovou vazbou. V případě obou finálních derivátů bylo dosaženo vysokých výtěžků (60 % v případě derivátu **66** a 71 % u derivátu **68**) za krátký časový úsek (20 minut).

## 5 ZÁVĚR

Bakalářská práce se zabývá přípravou nových typů molekulárních fotospínačů, jež mají široké uplatnění v materiálové chemii a v rámci biologických systémů. Využití organických materiálů s sebou nese celou řadu výhod, jakými jsou relativně jednoduché substituování základních molekul, čímž se značně mění jejich vlastnosti, snížení ekologického dopadu na životní prostředí oproti využití anorganických materiálů a možnost zakomponování do živých buněk. Teoretická část se práce zabývá zejména jednotlivými typy molekulárních fotospínačů, tj. azobenzeny, spiropyran, stilbeny, diaryletheny a jejich deriváty, dále se zaměřuje na jejich syntézu, primárně prostřednictvím *cross-couplingových* reakcí a shrnuje výhody a nevýhody jednotlivých syntetických přístupů, závěr teoretické části poukazuje na možné využití jednotlivých molekulárních fotospínačů.

V experimentální části byly připraveny několikastupňovou syntézou dva deriváty se zabudovanou iminovou vazbou. *Cross-couplingová* reakce byla využita na přípravu dodecylového trimeru jakožto klíčového intermediátu pro oba výsledné produkty. Pomocí *Stilleho* reakce byl nasyntetizován derivát **63**, jež byl dále využit k přípravě základního karbaldehydu (**64**). Tento aldehyd byl následně použit ke kondenzační reakci se 2 vybranými molekulami aminu, jejíž výsledkem byla příprava 2 finálních produktů **65** a **67** s výtěžky 83 a 71 %.

Finální molekuly obsahují izomerizovatelnou iminovou vazbu, díky níž mohou tyto zcela originální materiály najít své uplatnění jako molekulární fotospínače.

Výsledné produkty, uvedené v experimentální části této bakalářské práce, byly společně s podrobným studiem fotofyzikálních vlastností, přesahující zadání této bakalářské práce, publikovány skupinou pokročilé organické syntézy Fakulty chemické Vysokého učení technického v *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* v roce 2022 [66].

## 6 ZDROJE

- 1 HELMY, Sameh, Frank A. LEIBFARTH, Saemi OH, Justin E. POELMA, Craig J. HAWKER a Javier Read DE ALANIZ. Photoswitching Using Visible Light: A New Society. 2014, **136**(23), 8169-8172. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/ja503016b>
- 2 SZYMAŃSKI, Wiktor, John M. BEIERLE, Hans A. V. KISTEMAKER, Willem A. VELEMA a Ben L. FERINGA. Reversible Photocontrol of Biological Systems by the Incorporation of Molecular Photoswitches. *Journal of the American Chemical Society*. 2014, **136**(23), 8169-8172. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/ja503016b>
- 3 JIA, Shiyang, Wye-Khay FONG, Bim GRAHAM a Ben J. BOYD. Photoswitchable Molecules in Long-Wavelength Light-Responsive Drug Delivery: From Molecular Design to Applications. *Chemistry Of Materials*. 2018, **30**(9), 2873–2887. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.8b00357>
- 4 PURKAIT, Mihir Kumar, Manish Kumar SINHA, Piyal MONDAL a Randeep SINGH. Photoresponsive Membranes. In: *Interface Science and Technology*. Spojené státy americké: Elsevier, s. 115-144. ISBN 978-0-12-813961-5.
- 5 GOULET-HANSSSENS, Alexis, Fabian EISENREICH a Stefan HECHT. Enlightening Materials with Photoswitches. *Advanced Materials*. 2020, **32**(20). Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/adma.201905966>
- 6 KIM, Dojin, Ayse AKTALAY, Nickels JENSEN, Kakishi UNO, Mariano L. BOSSI, Vladimir N. BELOV a Stefan W. HELL. Supramolecular Complex of Photochromic Diarylethene and Cucurbit[7]uril: Fluorescent Photoswitching System for Biolabeling and Imaging. *Journal of the American Chemical Society*. 2022, **144**(31), 14235–14247. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/jacs.2c05036>
- 7 GONZALEZ, A., E.S. KENGMANA, M.V. FONSECA a G.G.D. HAN. Solid-state photoswitching molecules: structural design for isomerization in condensed phase. *Materials Today Advances*. Elsevier, 2020, (6), 1-21. ISSN 2590-0498. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2020.100058> YIN, Ting-Ting, Zeng-Xia ZHAO a Hong-Xing ZHANG. Theoretical study of substituent and charge effects on the thermal cis → trans isomerization of ortho-fluoroazobenzenes photoswitches. *Organic Electronics*. 2018, **52**, 61-70. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.10.002>
- 8 YIN, Ting-Ting, Zeng-Xia ZHAO a Hong-Xing ZHANG. Theoretical study of substituent and charge effects on the thermal cis → trans isomerization of ortho-fluoroazobenzenes photoswitches. *Organic Electronics*. 2018, **52**, 61-70. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.10.002>
- 9 HELMY, Sameh, Frank A. LEIBFARTH, Saemi OH, Justin E. POELMA, Craig J. HAWKER a Javier Read DE ALANIZ. Photoswitching Using Visible Light: A New Society. 2014, **136**(23), 8169-8172. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/ja503016b>
- 10 BEHARRY, Andrew A. a G. Andrew WOOLLEY. Azobenzene photoswitches for biomolecules. *Chem Soc Rev*. 2011, **40**, 4422-4437.

- 11 MAYER, Günter a Alexander HECKEL. Biologically Active Molecules with a “Light Switch”. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2006, 45(30), 4900-4921. ISSN 1433-7851. Dostupné z: doi:10.1002/anie.200600387.
- 12 QIAN, Hai, Susnata PRAMANIK a Ivan APRAHAMIAN. Photochromic Hydrazone Switches with Extremely Long Thermal Half-Lives. *American Chemical Society*. 2017, **139**(27), 9140-9143. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1021/jacs.7b04993
- 13 VAN DIJKEN, Derk Jan, Petr KOVAŘÍČEK, Svante P. IHRIG a Stefan HECHT. Acylhydrazones as Widely Tunable Photoswitches. *American Chemical Society*. 2015, **137**(47), 14982–14991. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1021/jacs.5b09519
- 14 HAGEN, Volker. Uncaging and Photoconversion/Activation. In: *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2006, s. 1968-1971. ISBN 978-3-540-29623-2.
- 15 1,2-Bis[2-methylbenzothiophen-3-yl]-3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-cyclopentene. In: *PubChem* [online]. Spojené státy americké: National Library of Medicine, 2023 [cit. 2023-05-05]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11408746>
- 16 MCNAUGHT, A. D. a A. WILKINSON. *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology*. 2. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997. ISBN 0-9678550-9-8.
- 17 MAJEE, Debashis a Stanislav PRESOLSKI. Dithienylethene-Based Photoswitchable Catalysts: State of the Art and Future Perspectives. *ACS Catalysis*. 2021, **11**(4), 2244–2252. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1021/acscatal.0c05232
- 18 Future-Oriented Advanced Diarylethene Photoswitches: From Molecular Design to Spontaneous Assembly Systems. *Advanced Materials*. 2021, **34**(16). Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/adma.202108289
- 19 KLAJN, Rafal. Spiropyran-based dynamic materials. *Chem. Soc. Rev* [online]. 2014, 43(1), 148-184. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/C3CS60181A
- 20 JI, Xiaozhou a Lei FANG. Quinoidal conjugated polymers with open-shell character. *Polymer Chemistry*. 2021, **12**(10), 1347-1361. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1039/d0py01298j
- 21 Zwitterion. *Chemistry LibreTexts* [online]. USA, 2022 [cit. 2023-01-29]. Dostupné z: [https://chem.libretexts.org/Ancillary\\_Materials/Reference/Organic\\_Chemistry\\_Glossary/Zwitterion](https://chem.libretexts.org/Ancillary_Materials/Reference/Organic_Chemistry_Glossary/Zwitterion)
- 22 MARTYKA, Mikolaj a Joanna JANKOWSKA. Nonadiabatic molecular dynamics study of a complete photoswitching cycle for a full-size diarylethene system. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2023, **438**, 1-7. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2022.114513
- 23 LIKHTENSHEIN, Gertz I. Stilbenes Synthesis and Applications. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 2012. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/0471238961.stillkh.a01
- 24 LENNARTSON, Anders, Anna ROFFEY a Kasper MOUTH-POULSEN. Designing photoswitches for molecular solar thermal energy storage. *Tetrahedron Letters*. 2015, **56**(12), 1457-1465. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.187
- Zwitterion. *Chemistry LibreTexts* [online]. USA, 2022 [cit. 2023-01-29]. Dostupné z:

[https://chem.libretexts.org/Ancillary\\_Materials/Reference/Organic\\_Chemistry\\_Glossary/Zwitterion](https://chem.libretexts.org/Ancillary_Materials/Reference/Organic_Chemistry_Glossary/Zwitterion)

- 25 VILLARÓN, David a Dr. Sander J. WEZENBERG. Stiff-Stilbene Photoswitches: From Fundamental Studies to Emergent Applications. *Angewandte Chemie International Edition*. 2020, **59**(32), 13192-13202. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/anie.202001031>
- 26 Villarón, D., Duindam, N., & Wezenberg, S. J. Push-pull stiff-stilbene: proton-gated visible-light photoswitching and acid-catalyzed isomerization. *Chemistry-A European Journal*, **27**, 1-6. Dostupné z: doi:[10.1002/chem.202103052](https://doi.org/10.1002/chem.202103052)
- 27 ZHU, Mingyan a Huchen ZHOU. Azobenzene-based small molecular photoswitches for protein modulation. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2018, **16**(44), 8434-8445. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1039/c8ob02157k>
- 28 SHAO, Baihao a Ivan APRAHAMIAN. Hydrazones as New Molecular Tools. *Chem*. 2020, **6**(9), 2162-2173. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.08.007>
- 29 VAN DIJKEN, Derk Jan, Petr KOVAŘÍČEK, Svante P. IHRIG a Stefan HECHT. Acylhydrazones as Widely Tunable Photoswitches. *American Chemical Society*. 2015, **137**(47), 14982-14991. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/jacs.5b09519>
- 30 SU, Xin a Ivan APRAHAMIAN. Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors. *Chemical Society Reviews*. 2014, **43**, 1963-1981. Dostupné z: doi:[10.1039/C3CS60385G](https://doi.org/10.1039/C3CS60385G)
- 31 APRAHAMIAN, Ivan. Hydrazone switches and things in between. *Chemical Communications*. 2017, **53**(4), 6674-6684.
- 32 D'ALTERIO, Dr. Massimo C., Èric CASALS-CRUANAS a Nikolaos T. TZOURAS. Mechanistic Aspects of the Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Chemistry – European Journal*. 2021, **27**(54), 13481-13493. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/chem.202101880>
- 33 BEKDEMIR, Yunus a Kürşat EFİL, SAAVEDRA, Joseph E., ed. Microwave Assisted Solvent-Free Synthesis of Some Imine Derivatives. *Organic Chemistry International*. 2014, **2014**, 1-5. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1155/2014/816487>
- 34 ECHAVARREN, Antonio M. a Diego J. CÁRDENAS, ed. Mechanistic Aspects of Metal-Catalyzed C,C- and C,X-Bond-Forming Reactions. In: DE MEIJERE, Prof. Dr. Armin a Prof. Dr. François DIEDERICH. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. 2. Spojené státy americké: Wiley-VCH, 2004, s. 1-30. ISBN 9783527305186
- 35 DAHADHA, Adnan A. a Mohammad M. ALDHOUN. Nickel and palladium catalyzed Kumada-Tamao-Corriu cross-coupling reactions: scope and recent advances. *The Free Internet Journal for Organic Chemistry*. 2018, 234-253. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.746>
- 36 Basics of Green Chemistry. In: *EPA* [online]. Spojené státy americké: U.S. Environmental Protection Agency Clean Air Markets Division [cit. 2023-05-17]. Dostupné z: <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry>
- 37 LIU, Wenbo, Jianbin LI, Pierre QUERARD a Chao-Jun LI. Transition-Metal-Free C–C, C–O, and C–N Cross-Couplings Enabled by Light. *J. Am. Chem. Soc.* 2019, **141**(16), 6755–6764. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/jacs.9b02684>

- 38 CARSTEN, Bridget, Feng HE, Hae Jung SON, Tao XU a Luping YU. Stille Polycondensation for Synthesis of Functional Materials. *Chemical Reviews* [online]. 2011, 111(3), 1493-1528. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr100320w.
- 39 Stille Coupling. In: *Chemistry LibreTexts* [online]. USA, 2022 [cit. 2023-03-13]. Dostupné z: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_and\\_Websites\\_\(Inorganic\\_Chemistry\)/Catalysis/Catalyst\\_Examples/Stille\\_Coupling](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_and_Websites_(Inorganic_Chemistry)/Catalysis/Catalyst_Examples/Stille_Coupling)
- 40 DAI, Wenpeng, Juan XIAO, Guanyi JIN, Jingjing WU a Song CAO. Palladium-and Nickel-Catalyzed Kumada Cross-Coupling Reactions of gem-Difluoroalkenes and Monofluoroalkenes with Grignard Reagents. *The Journal of Organic Chemistry*. 2014, 79(21), 10537-10546. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/jo5022234>
- 41 Kumada Coupling. *Organic Chemistry Portal* [online]. Švýcarsko, c2002-2023 [cit. 2023-04-21]. Dostupné z: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/kumada-coupling.shtml>
- 42 WAITHER, Melanie, Waldemar KIPKE, Sven SCHULTZKE, Melanie WAITHER a Waldemar KIPKE. Modification of Azobenzenes by Cross-Coupling Reactions. *Synthesis*. 2021, 53(7), 1213-1226. Dostupné z: doi:10.1055/s-0040-1705999
- 43 BARDER, Timothy E., Shawn D. WALKER, Joseph R. MARTINELLI a Stephen L. BUCHWALD. Catalysts for Suzuki–Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127(13), 4685-4696. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/ja042491j>
- 44 Organometallic Compounds of Boron and Aluminium. In: *LibreTexts Chemistry* [online]. USA [cit. 2023-05-18]. Dostupné z: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Introduction\\_to\\_Organometallic\\_Chemistry\\_\(Ghosh\\_and\\_Balakrishna\)/03%3A\\_Organometallic\\_Chemistry\\_of\\_p-block\\_Elements/3.02%3A\\_Organometallic\\_Compounds\\_of\\_Boron\\_and\\_Aluminium](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Introduction_to_Organometallic_Chemistry_(Ghosh_and_Balakrishna)/03%3A_Organometallic_Chemistry_of_p-block_Elements/3.02%3A_Organometallic_Compounds_of_Boron_and_Aluminium)
- 45 HOFFMANN, Ina, Bettina BLUMENRÖDER, Silvia Onodi neé THUMANN, Sabine DOMMER a Jürgen SCHATZ. Suzuki cross-coupling in aqueous media. *Green Chem.* 2015, 17, 3844-3857. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1039/C5GC00794A>
- 46 Coupling Reaction. In: *Chemistry Learner* [online]. USA [cit. 2023-05-18]. Dostupné z: <https://www.chemistrylearner.com/chemical-reactions/coupling-reaction>
- 47 Negishi Coupling. In: *Organic Chemistry Portal* [online]. Švýcarsko, 2023 [cit. 2023-05-05]. Dostupné z: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/negishi-coupling.shtml>
- 48 HAAS, Diana, Jeffrey M. HAMMANN, Robert GREINER a Paul KNOCHEL. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catalysis*. 2016, 6(3), 1540-1552. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02718>
- 49 MERINO, Estíbaliz. Synthesis of azobenzenes: the coloured pieces of molecular materials. *Chemical Society Reviews*. 2011, 40(7), 3835-3853.

- 50 Azo coupling. In: *Organic Chemistry Portal* [online]. Švýcarsko, 2023 [cit. 2023-05-18]. Dostupné z: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/azo-coupling.shtm>
- 51 GRIWATZ, Jan H., Anne KUNZ a Hermann A. WEGNER. Continuous flow synthesis of azobenzenes via Baeyer–Mills reaction. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2022, **18**, 781-787. Dostupné z: doi:10.3762/bjoc.18.78
- 52 HANSEN, Mickel J., Michael M. LERCH a Dr. Wiktor SZYMANSKI. Direct and Versatile Synthesis of Red-Shifted Azobenzenes. *Angewandte Chemie International Edition*. 2016, **55**(43), 13514-13518. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/anie.201607529>
- 53 Meyer, M. D.; Kruse, L. I. Ergoline synthons: Synthesis of 3,4-dihydro-6-methoxybenz[*cd*]indol-5(1*H*)-one (6-methoxy-Uhle's ketone) and 3,4-dihydrobenz[*cd*]indol-5(1*H*)-one (Uhle's ketone) via a novel decarboxylation of indole-2-carboxylates. *J. Org. Chem.* **49** (17): 3195–3199. Dostupné z: doi:10.1021/jo00191a028
- 54 LUKYANOV, B. S. a M. B. LUKYANOVA. Spiropyran: Synthesis, properties, and application. (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2005, **41**(3), 281-311.
- 55 ZHANG, Dr. Lei, Yawen DENG, Zhenyu TANG, Ning ZHENG, Chenghao ZHANG, Prof. Dr. Congxia XIE a Dr. Zhongtao WU. One-Pot Synthesis of Spiropyran: 1866-1869. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2019, **8**(10), 1866-1869. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/ajoc.201900488>
- 56 KHAN, Zulfigar Ali, Ahsan IGBAL a Sohail Anjum SHAHZAD. Synthetic approaches toward stilbenes and their related structures. *Nature Public Health Emergency Collection*. 2017, **21**(2), 483-509. Dostupné z: doi:10.1007/s11030-017-9736-9
- 57 Horner-Wadsworth-Emmons Reaction. In: *Organic Chemistry Data* [online]. USA: ACS Division of Organic Chemistry, 2022 [cit. 2023-01-31]. Dostupné z: <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/carbonyl/?page=carbonyl19/>
- 58 Wittig Reaction. In: *Organic Chemistry Portal* [online]. Švýcarsko, 2023 [cit. 2023-05-07]. Dostupné z: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/wittig-reaction.shtm>
- 59 Wittig-Horner Reaction Horner-Wadsworth-Emmons Reaction. In: *Organic Chemistry Portal* [online]. Švýcarsko, 2023 [cit. 2023-05-18]. Dostupné z: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/azo-coupling.shtm>
- 60 LALITHA, A, K PITCHUMANI a C SRINIVASAN. Thermal and photochemical Wallach rearrangement of azoxybenzene in zeolite cages. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2000, **160**(2), 429-435. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(00\)00279-X](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(00)00279-X)
- 61 FUCHTER, Matthew J. On the Promise of Photopharmacology Using Photoswitches: A Medicinal Chemist's Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020, **63**(20), 11436–11447. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00629>
- 62 LIU, Guoxing, Juhua LENG, Qingyang ZHOU, Zhe DENG, Linlin SHI, Cailing FAN, Xiufang XU a Mao-Ping SONG. Fluorescence photoswitch of stiff-stilbene derivatives

- for anti-counterfeiting. *Dyes and Pigments*. 2022, **203**. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110361>
- 63 XIA, Hongyan, Kang XIE a Gang ZOU. Advances in Spiropyrans/Spirooxazines and Applications Based on Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) with Fluorescent Materials. *Molecules*. 2017, **22**(12), 2236. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.3390/molecules22122236>
- 64 WAHBEH, Jenna a Sarah MILKOWSKI. The Use of Hydrazones for Biomedical Applications. *SLAS Technology*. 2019, **24**(2), 161-168. Dostupné z: doi:[10.1177/2472630318822713](https://doi.org/10.1177/2472630318822713)
- 65 KRAJČOVIČ, Jozef, Alexander KOVALENKO, Patricie HEINRICHOVÁ, Martin VALA a Martin WEITER. Adamantyl side groups boosting the efficiency and thermal stability of organic solid-state fluorescent dyes. *Journal of Luminescence* [online]. 2016, 175, 94-99. ISSN 00222313. Dostupné z: doi:[10.1016/j.jlumin.2016.02.019](https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2016.02.019).
- 66 VESELÝ, Dominik, Ján JÁNČÍK, Martin WEITER, Davide BLASI, Nikoleta IVANOVA, Jozef KRAJČOVIČ a Anton GEORGIEV. Fast E/Z UV-light response T-type photoswitching of phenylene-thienyl imines. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2022, 430(9), 1-8.
- 67 CLAYDEN, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*. Spojené království: Elsevier, 2002. ISBN 9780080432618.
- 68 Microwave Synthesizer / Microwave Chemistry Synthesizers. In: *Labcompare* [online]. Spojené státy americké, 2023 [cit. 2023-05-19]. Dostupné z: <https://www.labcompare.com/General-Laboratory-Equipment/1223-Microwave-Synthesizer-Microwave-Chemistry-Synthesizers/>

## 7 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

DAE: diaryletheny

DCE: 1-2-dichlorethan

DMF: dimethylformamid

DTE: dithienyletheny

HWE: Horner-Wandsworth-Emmonsova

MC: merocyanin

MS: hmotnostní spektrometrie

MTBE: metyl-*tert*-butyl ether

*n*-BuLi: *n*-butyllithium

NIR: blízká infračervená spektroskopie

NMR: spektroskopie nukleární magnetické rezonance

PE: petrolether

PCC: pyridinium chlorchromát

PDA: polydiacetylen

SFPDA: spiropyranem substituované polydiacetylenové

SP: spiropyran

TCAHs: 1,2,3-trikarbonyl-2-arylhydrazony

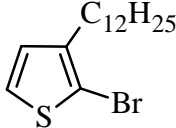
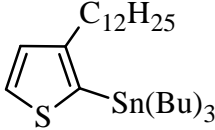
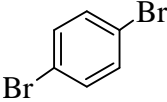
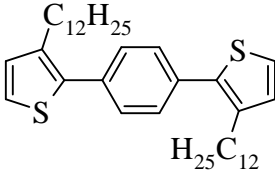
THF: tetrahydrofuran

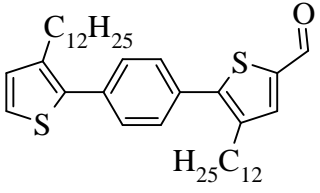
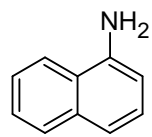
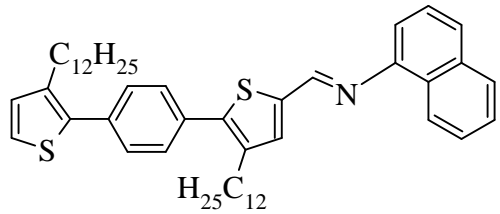
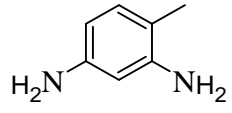
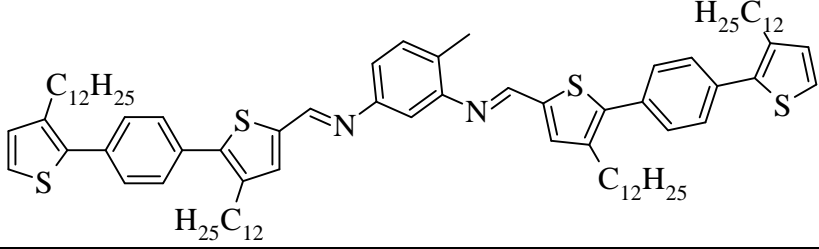
TLC: tenkovrstvá chromatografie

UV: ultrafialové záření

## 8 PŘÍLOHY

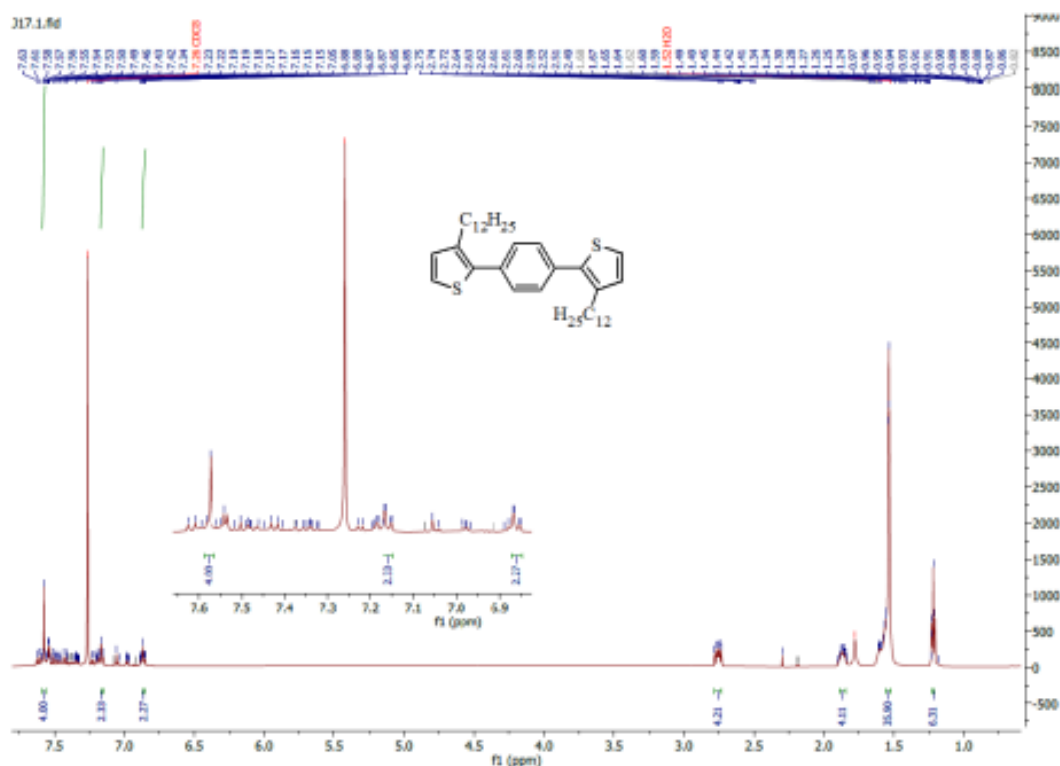
### 8.1 Seznam výchozích látek a připravených sloučenin

Popis	Struktura
<b>Kódové označení:</b> 60 <b>Název:</b> 2-brom-3-dodecylthiofen <b>Registrační číslo CAS:</b> 139100-06-4 <b>Molekulový vzorec:</b> $C_{16}H_{27}BrS$ <b>Molekulová hmotnost:</b> $331.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<b>Kódové označení:</b> 61 <b>Název:</b> tributyl(3-dodecyl-2-thienyl)stanan <b>Registrační číslo CAS:</b> 208053-19-4 <b>Molekulový vzorec:</b> $C_{28}H_{54}SSn$ <b>Molekulová hmotnost:</b> $541.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<b>Kódové označení:</b> 62 <b>Název:</b> 1,4-dibrombenzen <b>Registrační číslo CAS:</b> 106-37-6 <b>Molekulový vzorec:</b> $C_6H_4Br_2$ <b>Molekulová hmotnost:</b> $235.90 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
<b>Kódové označení:</b> 63 <b>Název:</b> : 1,4-bis(3-dodecylthiofen-2-yl)fenylen <b>Registrační číslo CAS:</b> 201533-41-7 <b>Molekulový vzorec:</b> : $C_{38}H_{58}S_2$ <b>Molekulová hmotnost:</b> $579.00 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	

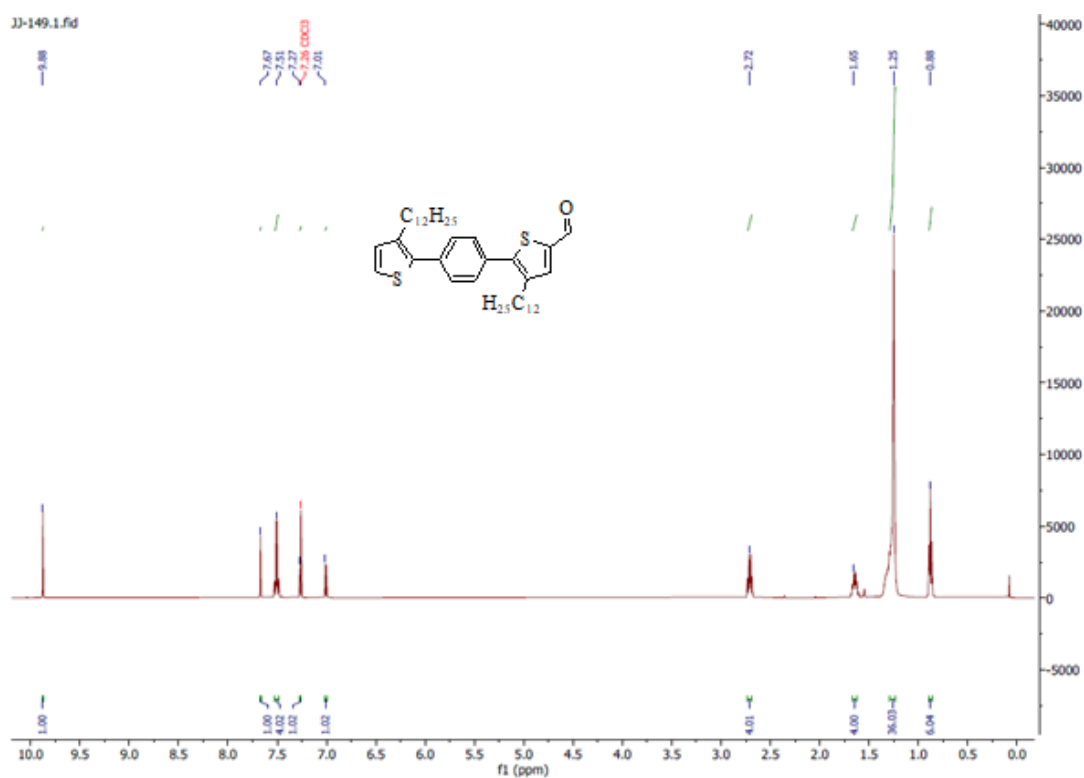
<p><b>Kódové označení: 64</b>  <b>Název:</b> 4-dodecyl-5-(4-(3-dodecylthiofen-2-yl)fenyl)thiofen-2-karbaldehyd  <b>Registrační číslo CAS:</b> -  <b>Molekulový vzorec:</b>  <math>C_{39}H_{58}OS_2</math>  <b>Molekulová hmotnost:</b>  <math>607.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}</math></p>	
<p><b>Kódové označení: 65</b>  <b>Název:</b> 1-naftylamin  <b>Registrační číslo CAS:</b>  134-32-7  <b>Molekulový vzorec:</b>  <math>C_{10}H_9N</math>  <b>Molekulová hmotnost:</b>  <math>143.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}</math></p>	
<p><b>Kódové označení: 66</b>  <b>Název:</b> 1-(4-dodecyl-5-(4-(3-dodecylthiofen-2-yl)fenyl)thiofen-2-yl)-N-naftylmethanimin  <b>Registrační číslo CAS:</b> -  <b>Molekulový vzorec:</b>  <math>C_{49}H_{67}NS_2</math>  <b>Molekulová hmotnost:</b>  <math>732.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}</math></p>	
<p><b>Kódové označení: 67</b>  <b>Název:</b> 2,4-diaminotoluen  <b>Registrační číslo CAS:</b>  95-80-7  <b>Molekulový vzorec:</b>  <math>C_7H_{10}N_2</math>  <b>Molekulová hmotnost:</b>  <math>122.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}</math></p>	
<p><b>Kódové označení: 68</b>  <b>Název:</b> N,N'-1,3-bis[4-dodecyl-5-(4-(3-dodecylthiofen-2-yl)fenyl)thiofen-2-yl]-4-methylfenylendiimin  <b>Registrační číslo CAS:</b> -  <b>Molekulový vzorec:</b>  <b>Molekulová hmotnost:</b></p>	

<b>Registrační číslo CAS: -</b> <b>Molekulový vzorec:</b> C <sub>85</sub> H <sub>120</sub> N <sub>2</sub> S <sub>4</sub> <b>Molekulová hmotnost:</b> 1300.17 g·mol <sup>-1</sup>	
--	--

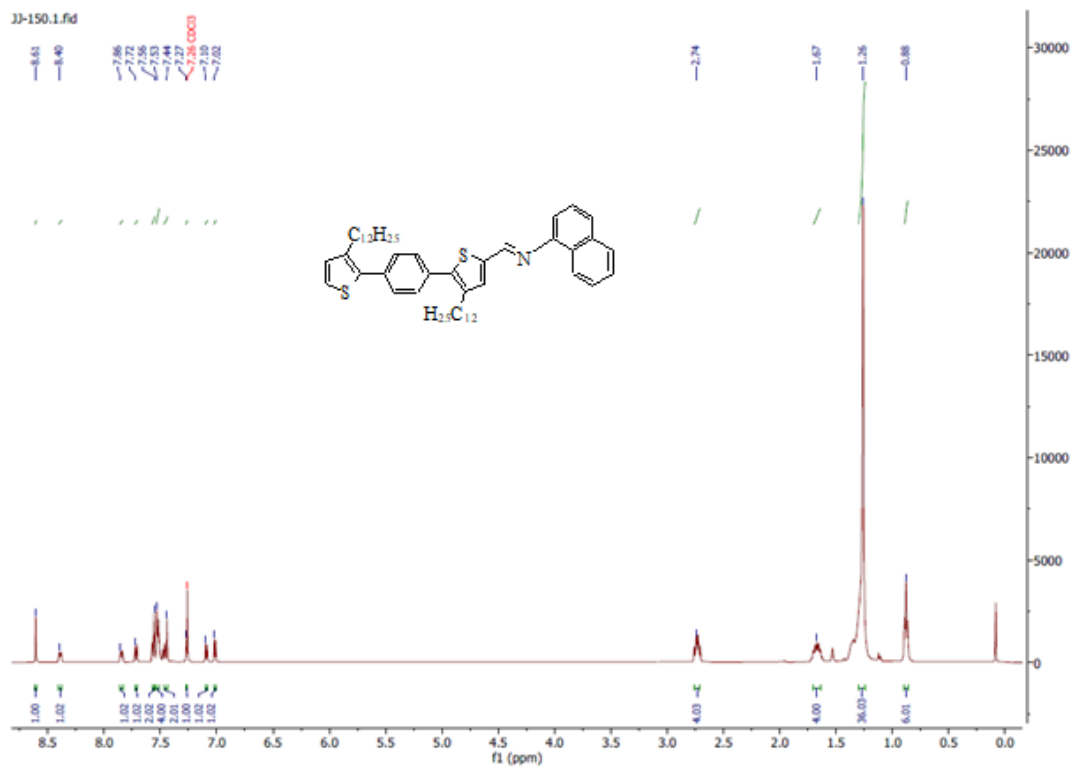
## 8.2 Spektra



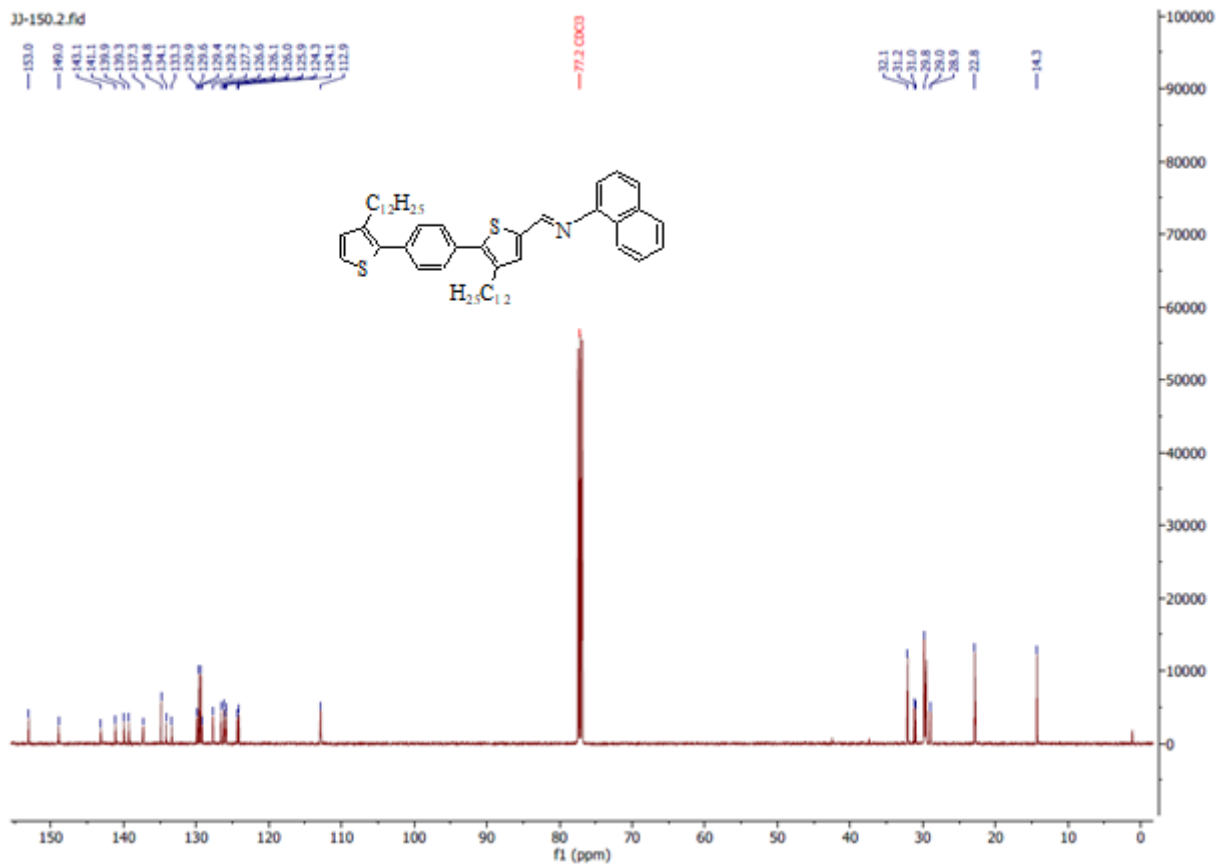
Obrázek 39:  $^1\text{H}$  NMR spektrum derivátu 63 [66]



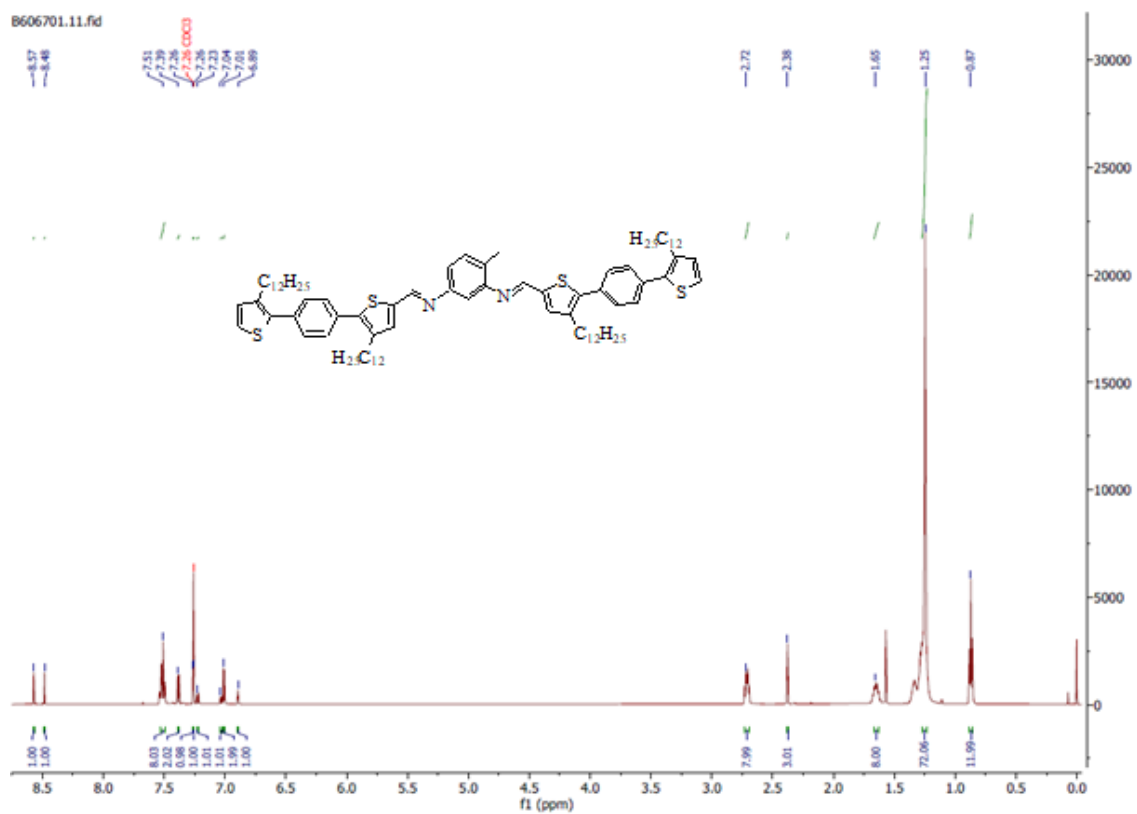
Obrázek 40:  $^1\text{H}$  NMR spektrum derivátu 64 [66]



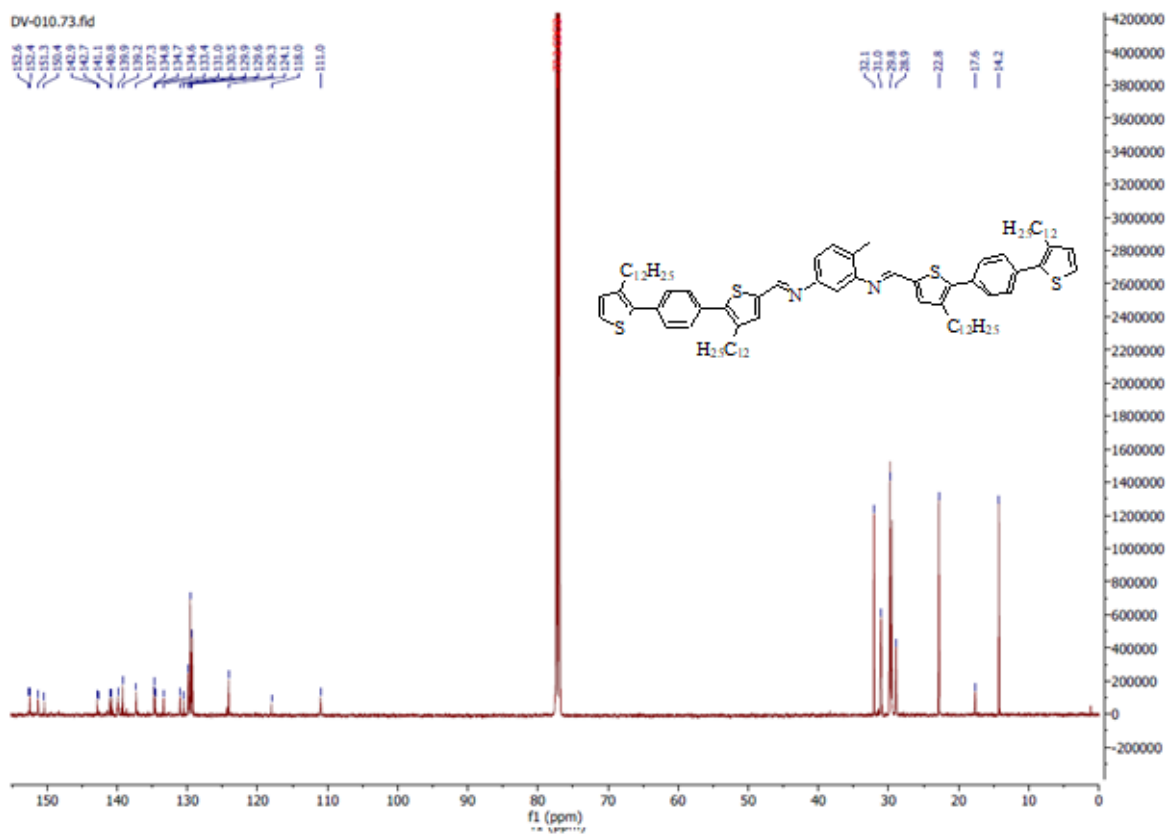
Obrázek 41:  $^1H$  NMR spektrum derivátu **66** [66]



Obrázek 42:  $^{13}C$  NMR spektrum derivátu **66** [66]



Obrázek 43: <sup>1</sup>H NMR spektrum derivátu 68 [66]



Obrázek 44: <sup>13</sup>C NMR spektrum derivátu 68 [66]