

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

Kateřina Štursová

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

***N,N*-Difenylaminothiofen jako donorní jednotka
využívaná ke konstrukci push-pull chromoforů
aplikovaných v oblasti biozobrazování**

Kateřina Štursová

Bakalářská práce

2019

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

***N,N*-Diphenylaminothiophene as a donor unit
utilizing for the construction of push-pull
chromophores applied in bioimaging**

Kateřina Štursová

Bachelor thesis

2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Kateřina Štursová**
Osobní číslo: **C16642**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: ***N,N*-Difenylaminothiofen jako donorní jednotka využívaná ke konstrukci push-pull chromoforů aplikovaných v oblasti biozobrazování**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

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

1. Proveďte literární rešerši pro přípravu *N,N*-difenylaminothiofenu a uveďte vybrané příklady jeho moderního využití v push-pull chromoforech, které se uplatňují v oblasti biozobrazování.
2. Vhodným postupem připravte výše zmíněný *N,N*-difenylaminothiofen.
3. Sepište závěrečnou zprávu.

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

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie
Konzultant bakalářské práce: **Ing. Milan Klikar, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie
Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSC.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

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

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

V Pardubicích dne 11.6.2019

Kateřina Štursová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala prof. Ing. Filipu Burešovi, Ph.D. a Ing. Milanu Klikarovi, Ph.D. za odborné vedení, rady, připomínky a zejména za vstřícný přístup. Rovněž bych ocenila jejich obrovskou trpělivost, kterou projevíli vůči mé osobě jak při laboratorních činnostech, tak při psaní této bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině, která mi umožnila studium na vysoké škole a celou dobu studia mne podporovala.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se týká *N,N*-difenylaminothiofenu (DFTA) jako relativně nové donorní jednotky. Push-pull chromofory obsahující DFTA strukturní motiv nachází uplatnění především v moderních oblastech optoelektroniky a biozobrazování. Tato práce přehledně shrnuje přípravy DFTA, dále uvádí vybrané příklady DFTA-chromoforů včetně jejich využití v materiálové chemii, především v oblasti vizualizace biologických materiálů. Experimentální část se věnuje přípravě DFTA různými syntetickými cestami.

KLÍČOVÁ SLOVA

N,N-Difenylthiofen-2-amin, trifenylamin, elektron donor/akceptor, push-pull chromofor, biozobrazování.

TITLE

N,N-Diphenylaminothiophene as a donor unit utilized in the construction of push-pull chromophores applied in bioimaging.

ANNOTATION

This bachelor thesis is mainly devoted to *N,N*-diphenylaminothiophene (DFTA). DFTA is a relatively new donor unit and it can be the part of various π -conjugated systems. Push-pull chromophores containing DFTA structural motif are largely utilized especially in modern areas of optoelectronics and bioimaging. This bachelor thesis summarizes the methods of DFTA synthesis and introduces selected examples of DFTA-chromophores and their utilizing in material chemistry, especially in the field of visualization of the biological materials. The experimental part is focused on the preparation of DFTA by different synthetic pathways.

KEYWORDS

N,N-Diphenylthiophen-2-amine, triphenylamine, electron donor/acceptor, push-pull chromophore, bioimaging.

CÍL PRÁCE

- Provést literární rešerši pro přípravu *N,N*-difenylaminothiofenu a uvést vybrané příklady jeho moderního využití v push-pull chromoforech, které se uplatňují zejména v oblasti biozobrazování.
- Vhodným způsobem připravit výše zmíněný *N,N*-difenylaminothiofen.
- Sepsat závěrečnou zprávu.

Obsah

ÚVOD.....	13
1. TEORETICKÁ ČÁST	14
1.1. Push-pull chromofory a jejich obecné využití.....	14
1.2. Úvod do biozobrazování.....	15
1.3. <i>N,N</i> -Difenylthiofen-2-amin	17
1.4. Syntetické přístupy vedoucí k <i>N,N</i> -difenylthiofen-2-aminu.....	18
1.5. <i>N,N</i> -Difenylaminothiofen jako donorní část organických chromoforů.....	21
1.5.1. Elektronově bohaté organické systémy využívající donorní DFTA jednotky.....	21
1.5.2. Vybrané příklady push-pull chromoforů nesoucí donorní DFTA.....	22
1.5.3. DFTA chromofory využívané v oblasti biozobrazování.....	24
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	27
2.1. Obecné metody.....	27
2.2. Příprava chloristé soli (2 <i>Z</i>)-3-chloro-3-(difenylamino)- <i>N,N</i> -dimethylprop-2-en- 1-iminia 5	28
2.3. Příprava methyl-5-(difenylamino)thiofen-2-karboxylátu 7.....	29
2.4. Příprava 5-(difenylamino)thiofen-2-karboxylové kyseliny 8.....	30
2.5. Příprava <i>N,N</i> -difenyl-2-aminothiofenu 1.....	31
3. VÝSLEDKY A DISKUZE	33
3.1. Úvodní shrnutí.....	33
3.2. Ověření syntetických postupů vedoucích k cílovému DFTA.....	33
3.3. Strukturní analýza.....	36
4. ZÁVĚR	40
5. LITERATURA	42
6. PŘÍLOHY	45
7. ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI	51

Seznam obrázků

Obrázek 1: Obecné strukturální uspořádání push-pull chromoforu.	14
Obrázek 2: Vizualizace limitních HOMO/LUMO orbitalů.	15
Obrázek 3: Struktura <i>N,N</i> -difenylaminothiofenu 1	18
Obrázek 4: Naznačení přípravy organokovových meziproduktů 10 a 11 založených na DFTA.	21
Obrázek 5: Elektronově bohaté organické systémy nesoucí DFTA jednotku.	22
Obrázek 6: Lineární DFTA deriváty nesoucí populární akceptorní jednotky.	22
Obrázek 7: DFTA-chromofory aplikované v DSSC.	23
Obrázek 8: D ₂ -A a D-A-A chromofory nesoucí akceptorní thiadiazolovou jednotku.	24
Obrázek 9: Vybrané příklady chromoforů aplikované v oblasti bioimagingu.	25
Obrázek 10: Číslování DFTA a ¹ H-NMR spektrum sloučeniny 1 (500 MHz, CDCl ₃ , 25 °C).	36
Obrázek 11: Číslování a ¹³ C-NMR APT spektrum sloučeniny 1 (125 MHz, CDCl ₃ , 25 °C).	37
Obrázek 12: GC/MS spektrum sloučeniny 1 (EI 70 eV, rozsah 50–550 Da).	38
Obrázek 13: ORTEP diagram cílové sloučeniny 1 , termální elipsoidy jsou zobrazeny s 50%-ní pravděpodobností (150 K, R = 0.10)	39

Seznam tabulek

Tabulka 1: Konkrétní katalytické systémy a reakční podmínky pro přípravu DFTA 1 pomocí cross-couplingových reakcí.	19
Tabulka 2: Fyzikální hodnoty sloučenin při přípravě chloristé soli 5	29
Tabulka 3: Fyzikální hodnoty sloučenin při přípravě esteru 7	30
Tabulka 4: Fyzikální hodnoty sloučenin při přípravě karboxylové kyseliny 8	31
Tabulka 5: Fyzikální hodnoty sloučenin při přípravě DFTA 1	32
Tabulka 6: Výsledky elementární analýzy cílové sloučeniny 1	37

Seznam schémat

Schéma 1: Obecné schéma přípravy DFTA 1 využívající Pd nebo Cu katalýzy.	19
Schéma 2. Příprava DFTA 1 cyklokondenzační reakcí.....	20
Schéma 3: Příprava chloristé soli 5	28
Schéma 4. Příprava esteru 7	29
Schéma 5. Příprava karboxylové kyseliny 8	30
Schéma 6. Příprava cílového DFTA 1	31
Schéma 7. Syntéza DFTA 1 pomocí B–H cross-couplingové reakce.	34
Schéma 8. Neúspěšné syntézy DFTA 1 a jeho analogu 29 pomocí S _N Ar a Ullmannovy reakce.	34
Schéma 9. Úspěšná reakční sekvence poskytující cílovou sloučeninu 1 v uspokojivém výtěžku.	35

Seznam zkratek

2PA	dvoufotonová absorpce
A	akceptor
AEE	agregací navýšená emise (z angl. <i>Aggregation-enhanced emission</i>)
AIE	agregací indukovaná emise (z angl. <i>Aggregation-induced emission</i>)
APT	z angl. <i>Attached Proton Test</i>
B–H	Buchwaldova–Hartwigova cross-couplingová reakce
D	donor
DFTA	<i>N,N</i> -difenylaminothiofen
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMPU	<i>N,N</i> -dimethylpropylenmočovina
DSSC	barvívem senzitivovaný solární článek (<i>Dye-sensitized solar cells</i>)
Et	ethyl
FT-IR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací
GC	plynová chromatografie
± I	kladný/záporný induktivní efekt
ICT	vnitřní přenos náboje (z angl. <i>Intramolecular charge-transfer</i>)
IČ	infračervená
± M	kladný/záporný mezomerní efekt
MALDI	z angl. <i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization</i>
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometrie
mtDNA	mitochondriální DNA
Ph	fenyl
Phen	1,10-fenantrolin
PIT	2-(piperidin-1-yl)thiofen
SMOSC	solární článek založený na malé organické molekule (z angl. <i>Small Molecule Organic Solar Cell</i>)
S _N Ar	nukleofilní aromtická substituce
STED	stimulování vyčerpání emise, z angl. <i>Stimulated Emission Depletion</i>
TFA	trifenylamin
TTE	tetrathienylethyl

ÚVOD

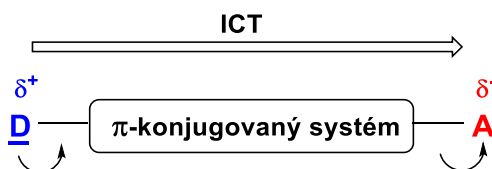
Tato bakalářská práce se věnuje obecné problematice push-pull chromoforů, zejména se zaměřením na variabilitu elektron-donorních jednotek. Jedním z nejčastěji využívaných donorů v oblasti organické materiálové chemie je bezesporu trifenylamin. Jeho donorní vlastnosti a polarizabilitu lze dále zlepšit postupnou náhradou fenylových skupin za thiofenové. Analog trifenylaminu, který obsahuje heterocyklický thiofenový skelet, jako např. *N,N*-difenylaminothiofen (DFTA), proto v současné době nabývá na významu. Teoretická část této práce se proto věnuje především metodám příprav DFTA a jeho následným zapojením do push-pull chromoforů. Dále přehledně kategorizuje vybrané zástupce DFTA-chromoforů dle jejich strukturálního uspořádání a oblasti využití. Významnou oblastí je v tomto směru moderní vizualizace biologických struktur a materiálů. Proto je významná část teoretické části věnována obecné problematice tzv. biozobrazování a rovněž konkrétním fluorescentním sondám nesoucím DFTA strukturní motiv. Ty byly úspěšně testovány jako chemodozimetry při vizualizaci buněčných struktur.

Z literární rešerše plyne, že příprava DFTA je limitována poměrně nízkými výtěžky. Proto bylo snahou v rámci experimentální části této bakalářské práce ověřit různé syntetické postupy vedoucí k DFTA. Na základě experimentálních výsledků vybrat nejvýhodnější reakční cestu a pokusit se vylepšit výtěžek DFTA oproti literárním předlohám. Z hlediska výtěžku, dostupnosti a ceny výchozích látek byla za optimální způsob přípravy DFTA zvolena čtyřkroková reakční sekvence založená na budování thiofenového kruhu cyklokondenzační reakcí. Struktura a čistota finálního DFTA, jakož i všech meziproductů, byla důsledně ověřena všemi dostupnými analytickými metodami.

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. Push-pull chromofory a jejich obecné využití

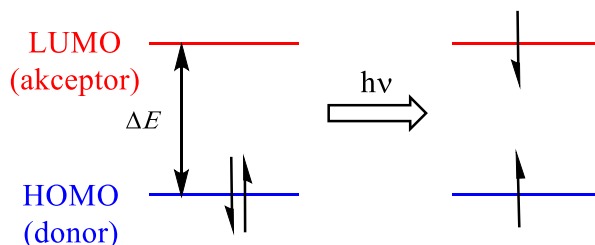
Organické sloučeniny, jež jsou tvořeny π -konjugovaným systémem násobných vazeb a elektron donorními i akceptorními substituenty, se obecně nazývají push-pull chromofory. Mezi nejběžnější elektron akceptory (A) patří funkční skupiny s $-M$ a/nebo $-I$ efektem (např. $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, apod.). Naopak mezi elektron donory (D) patří typicky substituenty s $+M$ a/nebo $+I$ efektem (např. $-\text{NR}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{OH}$, apod.).^[1] Velmi často se lze setkat i s mnohem sofistikovanějšími substituenty jak donorní tak akceptorní povahy. Příkladem mohou být například donory založené na ferrocenu^[2], trifenylaminu^[3] (TFA), 2-aminothiofenu,^[4] apod. Akceptor je často reprezentován cyklickými 1,3-dikarbonylovými prekurzory,^[5] aziny^[6] či deriváty malonové kyseliny.^[4] π -Konjugovaný systém spojující donorní a akceptorní substituenty je nejčastěji zastoupen aromatickými a heteroaromatickými kruhy (popřípadě jejich kombinací), resp. dvojnými či trojnými vazbami. π -Konjugovaný systém tedy slouží jako most pro přenos elektronové informace z donoru na akceptor. Při vzájemné D-A interakci dochází k vnitřnímu přenosu náboje (ICT, z angl. *Intramolecular Charge Transfer*) z donoru na akceptor skrze π -konjugovaný systém.^[1] Typické strukturální uspořádání push-pull chromoforu je vizualizováno na *Obrázku 1*. Obsahuje-li push-pull chromofor pouze jednu elektron donorní a akceptorní jednotku, mluvíme o tzv. lineárních (dipolárních) D- π -A systémech. Často jsou však budovány složitější struktury chromoforů, které v rámci jedné molekuly obsahují více elektron donorních/akceptorních skupin. Pak mluvíme o tzv. oktupolárních systémech s např. D- π -A- π -D či A- π -D- π -A strukturálním uspořádáním.^[7]



Obrázek 1: Obecné strukturální uspořádání push-pull chromoforu.

Intramolekulární přenos náboje způsobuje celkovou vysokou polarizaci push-pull molekuly, dochází k tvorbě dipólů a vzniku nového nízkoenergetického molekulového orbitalu^[1]. Jak je naznačeno na *Obrázku 2*, elektrony lze v rámci hraničních molekulových orbitalů snadno excitovat absorpcí fotonů z viditelné oblasti

spektra (HOMO-LUMO interakce). Pozice a vzájemná vzdálenost HOMO a LUMO hraje klíčovou roli z pohledu výsledného chování chromoforu, neboť tyto orbitály zodpovídají především za jeho optoelektronické vlastnosti. Mimořádné a laditelné optoelektronické vlastnosti push-pull chromoforů odpovídají za jejich široké využití v materiálové chemii.^[8]



Obrázek 2: Vizualizace limitních HOMO/LUMO orbitalů.

Obecně lze tedy říci, že díky celkové polarizaci, intenzivní barevnosti a absorpčnímu/emisnímu chování se push-pull chromofory staly fenoménem využívaným především v optoelektronických a polovodičových systémech. Nezastupitelné místo získaly konkrétně v oblasti nelineární optiky^[9], organických fotovoltaických cel (OPVC, z angl. *Organic photovoltaic cell*),^[10] barvivem senzitivovaných solárních článků (DSSC, z angl. *Dye-Sensitized solar cells*)^[11] a solárních článků s objemovým heteropřechodem (BHJSC, z angl. *Bulk-heterojunction organic solar cell*).^[12] Rovněž jsou součástí organických světlo emitujících diod (OLED z angl. *Organic light-emitting diode*)^[13] nebo polem řízených polovodičových tranzistorů (OFET, z angl. *Organic field-effect transistor*).^[14] Absorpčního a emisního chování push-pull chromoforů bylo dále využito v oblasti tzv. biozobrazování.

1.2. Úvod do biozobrazování

Pojmem biozobrazování (z angl. „bioimaging“) se rozumí skupina metod, které neinvazivně vizualizují biologické molekuly a procesy v reálném čase s minimálním zásahem do životních procesů. Škála možných vizualizací je široká, lze pozorovat nejen subcelulární struktury a jednotlivé buňky, ale např. i mnohobuněčné organismy. V širším slova smyslu je bioimaging technikou, která umožňuje získání informací o trojrozměrné struktuře pozorovaného biologického materiálu ve vysokém rozlišení bez vnějšího fyzického zásahu. Je známo mnoho technik pro biozobrazování využívající jako zdroj např. ultrazvukové vlny, magnetickou rezonanci, RTG záření, apod.^[15] V této kapitole však bude věnována pozornost pouze technikám založeným

na fluorescenčním záření. Tyto techniky vyžadují přítomnost vhodné značkové látky, která je schopná výrazné fluorescence/luminiscence (kolorimetrická sonda) a pokročilé mikroskopické vybavení^[16].

Obecný princip biozobrazování lze zjednodušeně vysvětlit jako specifickou interakci kolorimetrické sondy s biologickým materiálem, která vyvolá po ozáření změnu v emisním chování celého systému oproti stavu před touto interakcí. Změny v emisním chování se pak odehrávají ve viditelné nebo blízké infračervené oblasti spektra. Na tomto základě lze detekovat mnoho biologických procesů souvisejících s monitorováním bio-makromolekul (proteiny, DNA, apod.) skrze interakce typu „protilátka-antigen“ nebo „ligand-akceptor“ s vysokou afinitou. Nicméně selektivní a citlivé monitorování konkrétních kationtů, aniontů, aminokyselin a malých neutrálních molekul v živých buňkách je relativně obtížnější, neboť dochází k vysoké variabilitě koncentrací, nábojů a vazebných míst u těchto analytů. Proto je při navrhování luminiscenčních systémů (hostitel) pro rozpoznávání iontů, aminokyselin či neutrálních molekul (host) klíčové využít specifických interakcí typu „host-hostitel“ nebo konkrétních chemických reakcí, které vyvolávají změnu v emisních vlastnostech analyzovaného systému. Je-li specifická interakce mezi hostitelem a hostem nekovalentní a reverzibilní povahy, indikátor se označuje jako chemosenzor. Pokud je naopak tato interakce založena na nevratné chemické reakci mezi hostem a hostitelem, je indikátor označován jako chemodozimetr.^[16] Vzhledem k rychlé optické odezvě chemodozimetrů a jejich vysoké citlivosti a vynikající selektivitě, je v současné době design, syntéza a aplikace chemodozimetrů v oblasti bioimagingu velmi aktivním výzkumným oborem.

Jako chemosenzorů/dozimetrů se s výhodou využívá zejména organických fluoroforů, jejichž optické vlastnosti lze snadno ladit pro konkrétní potřeby biozobrazování. Nejdůležitějším parametrem je pak jasně definovaná změna emisního chování (zapnutí/vypnutí fluorescence, posun vlnové délky λ_{\max}^E , kvantový výtěžek fluorescence, její životnost, apod.) kolorimetrické sondy po specifické interakci s detekovaným systémem. Existuje několik mechanismů, kterými dochází ke změně emisních vlastností sondy po interakci s analyzovaným vzorkem. Nejčastěji se lze setkat s tzv. fotoindukovanou změnou vnitřního přenosu náboje (PICT). Specifická interakce „host-hostitel“ pak v zásadě ovlivňuje velikost ICT a s tím související elektronové rozložení uvnitř sondy, se kterým souvisí jeho fluorescentní odezva. Dalšími mechanismy mohou být např. fotoindukovaný přenos elektronu (PET), vnitřní

přenos protonu v excitovaném stavu (ESIPT) či Försterův přenos rezonanční energie (FRET)^[16].

Senzory aplikované v biovizualizaci musí nejen vykazovat vysokou míru absorpce záření a specifickou, výraznou emisní odezvu, ale rovněž biokompatibilitu s analyzovaným vzorkem, nízkou cytotoxicitu a chemickou stabilitu. Velmi důležitá je i snadná penetrace skrze buněčné membrány (přítomnost vhodných lipofilních skupin) nebo naopak dobrá rozpustnost ve vodě.

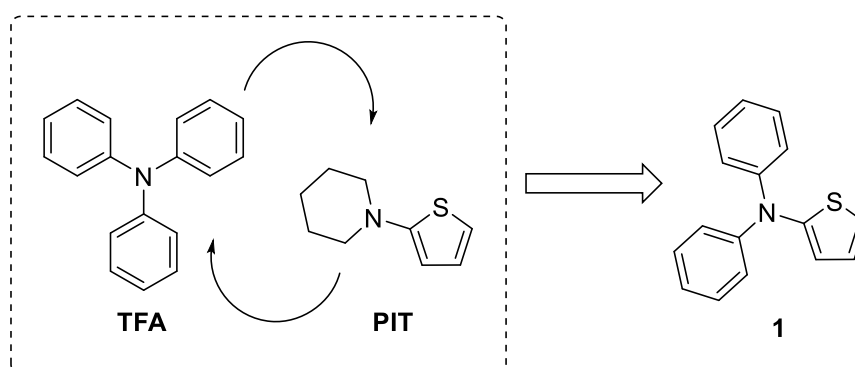
Pro aplikaci v bioimagingu *in vivo* jsou vyžadovány především takové sondy, které mohou být excitovány fotony z blízké IČ oblasti. Toto světlo (650–900 nm) je málo absorbováno biologickými látkami a může tak pronikat hlouběji do tkání a přitom nedochází k výraznému ohřevu materiálu a jeho případné degradaci. Čím jasnější emisní záření je sondou poskytováno, tím je zapotřebí nižší intenzita excitačního záření.^[17]

Moderním trendem v biovizualizaci je využití fenoménu tzv. dvoufotonové absorpce (2PA). Tato vlastnost organických chromoforů je založena na současné absorpci dvou fotonů o dvojnásobné vlnové délce (než odpovídá maximu absorpce daného chromoforu) ze zdroje světla o vysoké intenzitě (laser). Tato spontánní dvoufotonová absorpce způsobí excitaci a následné vyzáření jednoho fotonu o poloviční vlnové délce (zanedbáme-li všechny ostatní způsoby relaxace).^[18] Nízkoenergetickým zářením (blízká IČ oblast) jsme tedy schopni vyvolat intenzivní fluorescenci fluoroforu ve viditelné oblasti spektra. A právě tohoto jevu se s výhodou využívá v biovizualizaci, neboť nám k vyvolání emisní odpovědi stačí nízkoenergetické IČ záření, které může pronikat hlouběji do tkání.^[19] 2PA je navíc proces s vnitřním prostorovým omezením kvůli jeho kvadratické závislosti na excitační síle. Díky tomu je 2PA skvělým nástrojem pro vizualizaci fotofyzikálních nebo fotochemických jevů s 3D rozlišením a to řádově v měřítku 100 nm.

1.3. *N,N*-Difenylthiofen-2-amin

Jak bylo zmíněno v kapitole 1.1, v dnešní době existuje široká škála elektron donorních skupin. Tyto skupiny se liší typem a počtem donorních atomů, rozlohou přilehlého π -systému a celkovou donorní silou. Jedna z nejpobulárnějších elektron donorních jednotek vůbec je komerčně dostupný trifenylamin (TFA).^[20] TFA je terciárním aminem, jehož volný elektronový pár je delokalizován do všech tří přilehlých fenylových jednotek. Dalším hojně využívaným donorem je

heteroaromatický thiofen, respektive 2,5-thienylenová jednotka. Na ni lze zároveň nahlížet i jako na π -můstek, který navyšuje donorní charakter a polarizabilitu celého systému.^[21] Pracovní skupina prof. Bureše v nedávné době zveřejnila studii zabývající se sérií push-pull chromoforů založených na 2-(piperidin-1-yl)thiofenu (PIT)^[4]. PIT jako kombinovaná jednotka prokázal vysokou donorní schopnost, která je způsobena příspěvkem obou donorních atomů (dusík a síra). Jednou z možností, jak tedy vylepšit elektron donorní vlastnosti TFA a zvýšit jeho celkovou polarizabilitu, je náhrada jednoho fenylového jádra za thiofenové. Logickým vyústěním této myšlenky je proto vzájemné strukturální prolnutí TFA a PIT vedoucí k *N,N*-difenylthiofen-2-aminu **1** (Obrázek 3).



Obrázek 3: Struktura *N,N*-difenylaminothiofenu **1**.

N,N-Difenylthiofen-2-amin (DFTA) **1** je tedy elektronově bohatá heterocyklická sloučenina, kterou lze při konstrukci push-pull chromoforů využít jako nesymetrickou donorní jednotku, která oproti běžnému TFA disponuje vyšší donorní silou, polarizabilitou a širším absorpčním CT-pásem. DFTA je proto velmi zajímavou a žádoucí alternativou k chromoforům obsahujícím TFA jednotku. DFTA je relativně novým donorním prekurzorem, který se do povědomí odborné obce začíná teprve pomalu prosazovat. Proto v současnosti není počet prací, které by věnovaly pozornost DFTA donorní jednotce příliš vysoký. Tyto práce se věnují především novým aktivním materiálům v oblasti solárních článků. O konkrétních DFTA-chromoforech a jejich využití bude pojednáno v následujících kapitolách.

1.4. Syntetické přístupy vedoucí k *N,N*-difenylthiofen-2-aminu

Na základě výše zmíněných výhod, které přináší začlenění DFTA donoru do struktury push-pull chromoforu, je zcela žádoucí nalézt optimální reakční cestu k jeho přípravě. Převážně se lze v literatuře setkat s postupy založenými na tvorbě

vazby uhlík-dusík, tedy na Buchwaldově-Hartwigově aminaci. Ze syntetického hlediska se jedná o cross-couplingovou reakci mezi 2-bromthiofenem **2a** a difenylaminem **3**, která je katalyzovaná sloučeninami palladia (*Schéma 1*). Na základě provedené rešerše bylo nalezeno několik konkrétních katalyzátorů, bází a reakčních podmínek, kterými byla sloučenina DFTA získána ve smyslu B-H aminace. Jejich podrobný přehled je uveden v *Tabulce 1*. Je zřejmé, že tato reakce je nejčastěji katalyzována octanem palladnatým nebo komplexem palladia s dibenzylidenacetonem. Jako objemný fosfin vystupuje zejména $(t\text{-Bu})_3\text{P}$, jako báze je využito hlavně NaO^tBu . Aminace probíhá za teplot nad $100\text{ }^\circ\text{C}$ v aromatických rozpouštědlech typu toluen nebo xylen. Avšak ani tyto vyladěné reakční podmínky a činidla nepřinášejí nikterak vysoký výtěžek požadovaného DFTA, ten se pohybuje mezi 40–60 %.^[22–26]

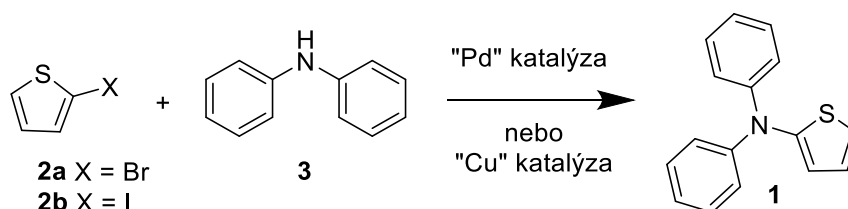


Schéma 1: Obecné schéma přípravy DFTA **1** využívající Pd nebo Cu katalýzy.

Tabulka 1: Konkrétní katalytické systémy a reakční podmínky pro přípravu DFTA **1** pomocí cross-couplingových reakcí.

Výchozí substrát	Katalyzátor/fosfin báze/rozpouštědlo	Reakční podmínky	Výtěžek
2a	$\text{Pd}(\text{dba})_2/(t\text{-Bu})_3\text{P}$ NaO^tBu /toluen	16 h, $105\text{ }^\circ\text{C}$	63 %
2a	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3/(t\text{-Bu})_3\text{PH}^+\text{BF}_4^-$ NaO^tBu /toluen	16 h, $105\text{ }^\circ\text{C}$	55 %
2a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/(t\text{-Bu})_3\text{P}$ NaO^tBu /xylen	4 h, $120\text{ }^\circ\text{C}$	54 %
2a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/(t\text{-Bu})_3\text{P}$ NaO^tBu /toluen	16 h, reflux	53 %
2a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/(t\text{-Bu})_3\text{P}$ NaO^tBu /xylen	3 h, $120\text{ }^\circ\text{C}$	36 %
2b	$\text{CuI}/$ - KH/DMPU	$80\text{ }^\circ\text{C}$	40 %

Analogickou reakční cestu zvolila i Marderova skupina, avšak aminace byla vedena za podmínek „Cu“ katalýzy (*Schéma 1*). V prvním stupni syntézy byl nejprve pomocí KH generován difenylamid draselný, který následně reagoval s 2-jodthiofenem **2b** ve smyslu Ullmannovy reakce za katalýzy CuI v polárním aprotickém rozpouštědle

typu DMPU.^[27] Avšak ani tato reakční sekvence nepřinesla navýšení výtěžku DFTA **1** (Tabulka 1).

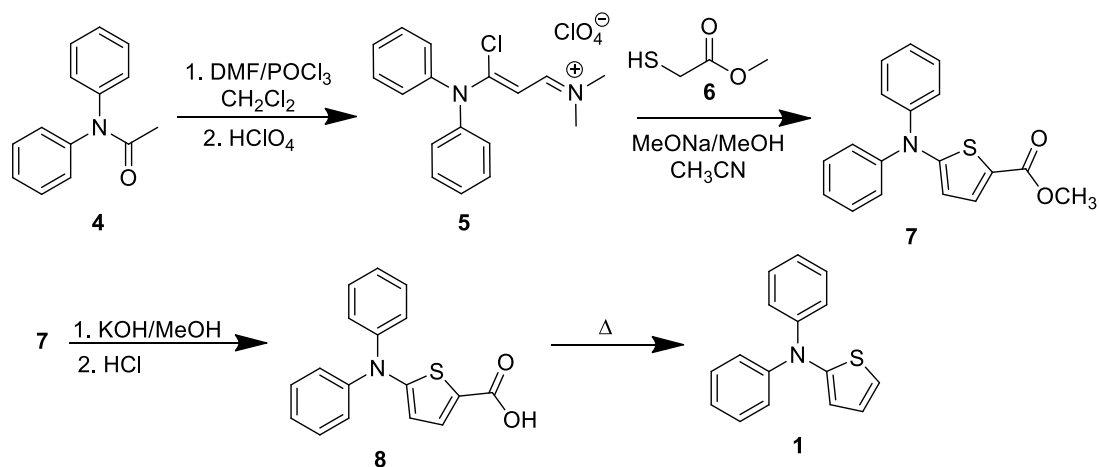


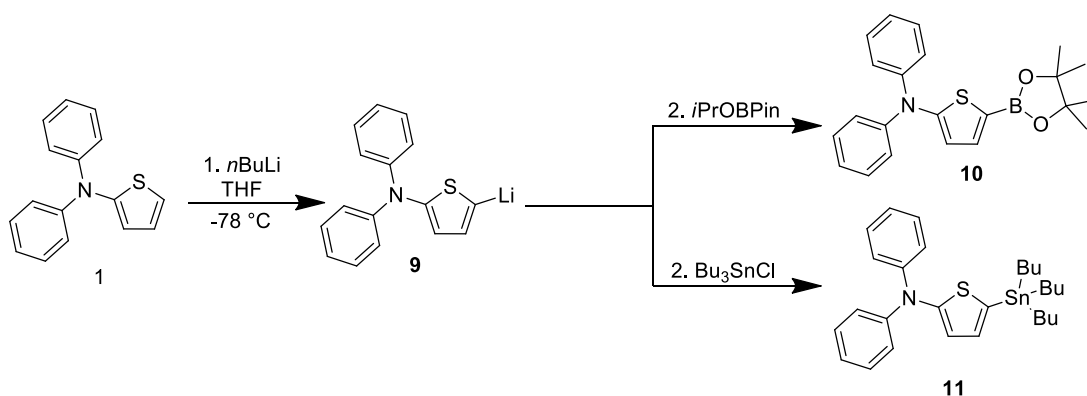
Schéma 2. Příprava DFTA **1** cyklokondenzační reakcí.

Cross-coupling reakce vyžadují práci pod inertní atmosférou a relativně drahé „Pd“ katalyzátory/fosfíny a nepřinášejí uspokojivé výtěžky DFTA **1**. Proto byla Rohdeho kolektivem vyvinuta nová reakční sekvence vedoucí k *N*-arylovaným 2-aminothiofenům.^[28] Tato syntéza není založena na vytváření vazby uhlík-dusík mezi deriváty thiofenu a diarylaminu, ale spočívá v budování vlastního thiofenového kruhu (Schéma 2). Ač se jedná o vícezkrokovou syntézu, tak nevyužívá drahých kovových katalyzátorů a nevyžaduje práci pod inertní atmosférou. V prvním kroku byl levný a komerčně dostupný *N,N*-difenylacetamid **4** převeden na sůl **5** ve smyslu Vilsmeierovy-Haackovy reakce s DMF/POCl₃. Následně byla provedena kondenzace amidiniové sole **5** s methyl-thioglykolátem, čímž došlo k uzavření thiofenového kruhu a vzniku DFTA-esteru **7**. Ten může dále velmi snadno podléhat hydrolyze a následné dekarboxylaci vedoucí k mateřské molekule **1**. Tato jednoduchá, synteticky zajímavá reakční cesta je založena na levných substrátech a činidlech, nevyžaduje katalýzu drahými organokovovými sloučeninami a přináší cílový DFTA v celkovém 53% výtěžku.

Do dnešní doby jsou tedy v literatuře popsány tři typy reakcí přinášející cílovou sloučeninu **1**. Dvě z nich jsou zaměřeny na tvorbu vazby C-N mezi halogenovaným thiofenem a difenylaminem ve smyslu Buchwaldovy-Hartwigovy nebo Ullmannovy reakce. Třetí metoda je založena na budování vlastního thiofenového kruhu využívající cyklokondenzační reakce mezi vhodným 1,2-binukleofilem a 1,3-bielektrofilem.

1.5. *N,N*-Difenylaminothiofen jako donorní část organických chromoforů

DFTA byl již v několika případech zabudován do struktury organických chromoforů jako silná elektron donorní jednotka. Jak ale snadno připojit DFTA ke zbylé části push-pull chromoforu? Výhodou sloučeniny **1** je, že ochotně podléhá *ortho*-lithiaci, tzv. DoM reakci (z anglického Direct *ortho*-Metalation) s *n*BuLi, čímž je *in-situ* generována organolitná sloučenina **9**, přičemž je tato přímá lithiace jasně řízena do aktivované polohy 2 thiofenového kruhu. Následnou reakcí tohoto intermediátu **9** s činidly typu *i*PrOBPin nebo Bu₃SnCl jsou získány organoborité nebo organocíníčitě sloučeniny **10** a **11**, které slouží jako prekurzory pro snadné připojení DFTA jednotky ke zbylé části chromoforu ve smyslu moderní Suzukiho-Miyauraovy či Migitově-Stilleho cross-couplingové reakce (Obrázek 4)^[23,29]. Z tohoto důvodu vystupuje DFTA ve strukturách chromoforů vždy jako 5-(*N,N*-difenyl)aminothiofen-2-ylový substituent.

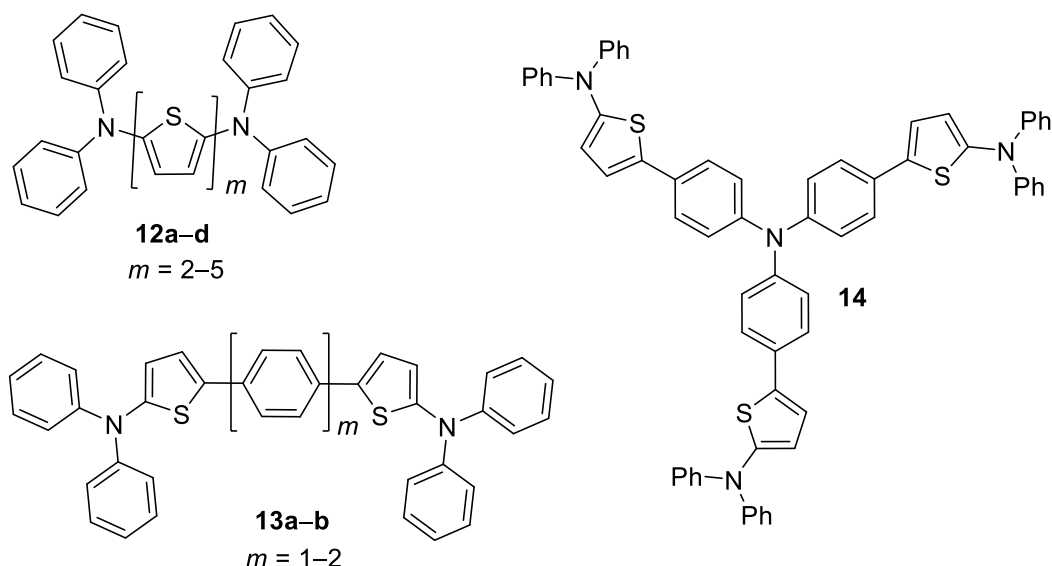


Obrázek 4. Naznačení přípravy organokovových meziproduktů **10** a **11** založených na DFTA.

V následujících kapitolách budou uvedeny příklady vybraných organických chromoforů obsahující donorní DFTA jednotku, uvedeno jejich potenciální využití se zaměřením na oblast biozobrazování.

1.5.1. Elektronově bohaté organické systémy využívající donorní DFTA jednotky

Širokou rodinu DFTA derivátů tvoří elektronově bohaté systémy, jejichž strukturální uspořádání je založeno na propojení dvou periferních DFTA donorů skrze monomerní/oligomerní 2,5-thienylový či 1,4-fenylenový π -můstek (**12–13**).^[30] Možnou variantou je rovněž využití centrálního TFA (**14**).^[31] Těmto molekulám věnovala pozornost především Hartmannova pracovní skupina. Vybrané struktury elektronově bohatých DFTA-chromoforů jsou uvedeny na Obrázku 5. Jak je patrné, takovéto molekuly mohou mít jak lineární, tak i značně rozvětvenou strukturu.

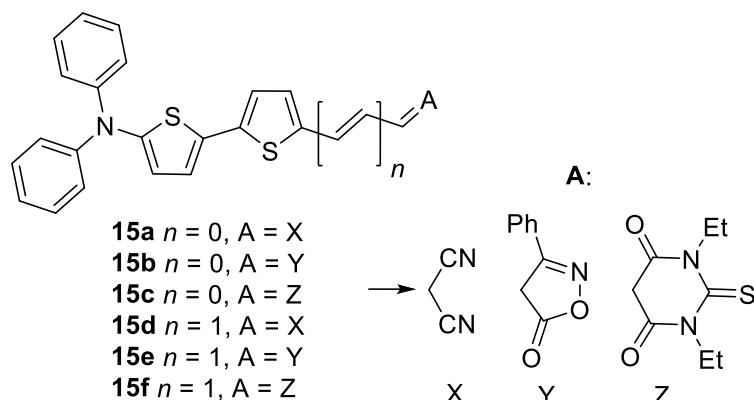


Obrázek 5. Elektronově bohaté organické systémy nesoucí DFTA jednotku.

Uvedené sloučeniny tvoří ochotně amorfni skla, navíc mohou být velmi snadno oxidovány (tvorba radikálů). Proto byly testovány jako polovodičové transportní materiály s tzv. děrovou vodivostí.^[28,30–32]

1.5.2. Vybrané příklady push-pull chromoforů nesoucí donorní DFTA

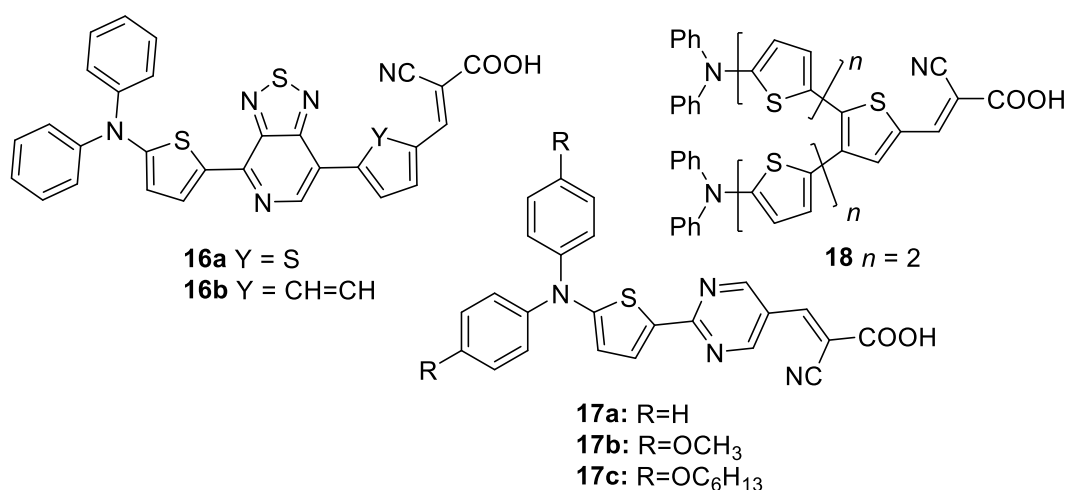
V této kapitole budou uvedeny vybrané příklady chromoforů založených na donorní DFTA jednotce a současně obsahujících alespoň jeden typický akceptor. Takovými příklady jsou bezesporu D- π -A sloučeniny **15a–f**, jež obsahují běžné elektronově deficitní jednotky na bázi malondinitrilu, 5-fenylisoxazol-3-onu či thiobarbiturové kyseliny (*Obrázek 6*).^[27] Cílové chromofory **15a–f** byly syntetizovány ve snaze získat materiály s mimořádnou nelineárně optickou odezvou.



Obrázek 6. Lineární DFTA deriváty nesoucí populární akceptorní jednotky.

Moderní sféra využití DFTA-chromoforů spadá především do oblasti solárních článků^[33]. Zde lze nalézt typově různorodé DFTA-deriváty, jejichž struktura je dána

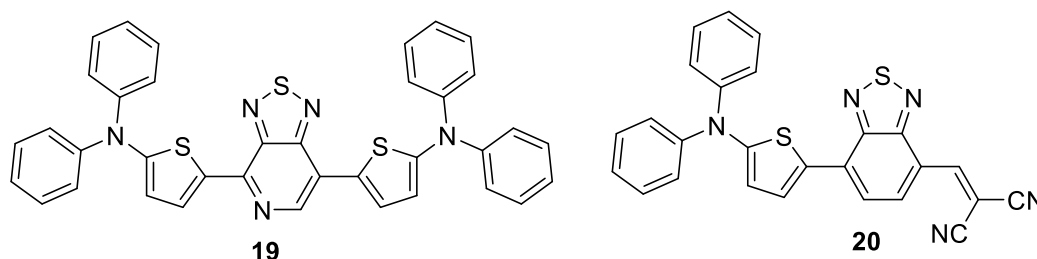
konkrétním využitím určeného barviva. Nejčastěji se lze setkat s chromofory nesoucími kotvící karboxylové skupiny, jichž se využívá v barvívem senzitivovaných solárních článcích DSSC (chemisorpce k povrchu TiO_2). Mezi taková barviva patří např. sloučeniny **16–18**, která obsahují kyanakrylovou akceptorní/kotvící skupinu (Obrázek 7). Chromofory **16a–b** jsou konkrétně založeny na centrálním akceptorním [1,2,5]thiadiazolo[3,4-*c*]pyridinu. Tyto nové senzibilizátory vykazaly účinnost („conversion efficiency“) v DSSC přibližně 1 %.^[34] Nahrazení thiadiazolo-pyridinu za jednodušší pyrimidin vedlo k D-A-A barvivům **17a–c** (Obrázek 7). V případě chromoforů **17b** a **17c** byla donorní DFTA jednotka osazena dvěma alkoxy (methoxy a hexyloxy) skupinami plnící funkci pomocných donorních skupin navyšující celkovou elektron donorní schopnost DFTA jednotky. Hexylové zbytky rovněž zlepšují rozpustnost cílového chromoforu **17c**. Takto modifikovaný DFTA byl připraven Buchwaldovým-Hartwigovým couplingem z odpovídajícího substituovaného difenylaminu, viz kapitola 1.4. DSSC zařízení obsahující aktivní barvivo **17c** pak vykazalo vysokou účinnost 7,64 %.^[32] Opačná strategie byla zvolena v případě D_2 - π -A sloučeniny **18**, kdy je centrální π -systém zastoupen elektronově bohatými oligothiofenovými můstky. Výsledná účinnost DSSC zařízení obsahující barvivo **18** byla za daných experimentálních podmínek 5 %.^[23]



Obrázek 7: DFTA-chromofory aplikované v DSSC.

Akceptorního thiadiazolopyridinu bylo dále využito i pro konstrukci kvadrupolárního chromoforu **19**, jež obsahuje dvě periferní DFTA jednotky (Obrázek 8). Tato molekula vykazovala mimořádné fluorescentní vlastnosti, proto byla

testována jako součást OLED materiálů s emisním maximem v blízké IČ oblasti.^[35] Jednoduchou strukturální variantou výše zmíněné akceptorní jednotky je benzothiadiazol. Ten se stal předlohou pro design a syntézu D-A-A molekuly **20**, ve které je elektron akceptorní schopnost tohoto centrálního heterocyklu navýšena o periferní dikyanvinyl skupinu (Obrázek 8). Toto barvivo bylo využito jako aktivní donorní materiál v SMOSC (z angl. *Small Molecule Organic Solar Cell*) s objemovým heteropřechodem.^[36]



Obrázek 8. D_2 -A a D-A-A chromofory nesoucí akceptorní thiadiazolovou jednotku.

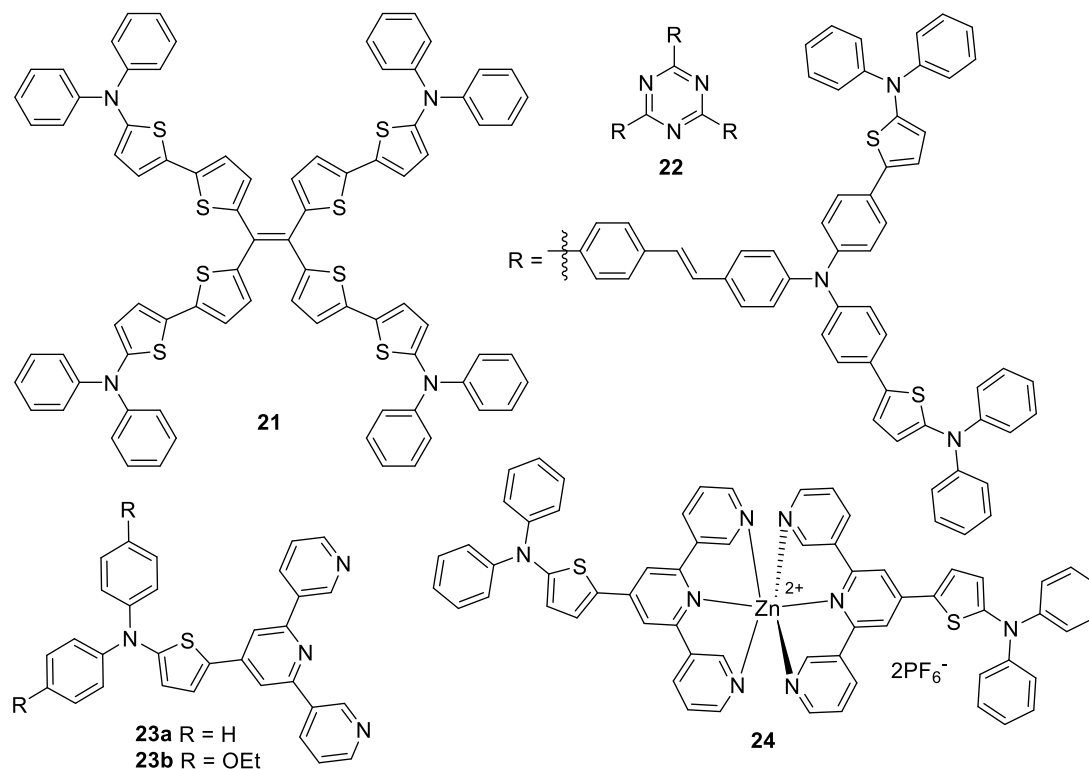
1.5.3. DFTA chromofory využívané v oblasti biozobrazování

Fluorescenční a 2PA aktivní materiály hrají významnou roli v oblasti biozobrazování. Významné emisní vlastnosti mohou mít i chromofory, které ve své struktuře obsahují zabudovanou donorní DFTA jednotku. Proto není překvapivé, že se v literatuře lze setkat s několika DFTA-fluorofory, které byly testovány jako kolorimetrické sondy v bioimagingu. Jedním z příkladů je symetrická, rozvětvená molekula **21**, jejíž základ je tvořen tetrathienylethylenovou (TTE) jednotkou, která je osazena čtyřmi DFTA donory (Obrázek 9). Jedná se tedy o elektronově bohatý π -systém (bez akceptorní skupiny) vykazující mimořádné fluorescentní vlastnosti v agregovaném stavu a mechanochromní chování. Takovéto molekuly netrpí fenoménem zhášení fluorescence v pevném stavu, ale naopak intramolekulární π - π „stacking“ indukuje navýšení emise (AEE, resp. AIE) v důsledku omezení intramolekulárních rotací. Tento typ molekul tedy emituje v roztoku slabě, naopak jejich intenzita fluorescence se dramaticky zvyšuje v agregovaném stavu. Proto byl fluorofor **21** testován jako potenciální kandidát pro specifické označování HeLa buněk ve smyslu AEE červené sondy s vysokou fluorescenční kvantovou účinností.^[37]

Mimořádný AIE efekt a excelentní 2PA odezva byla odhalena u oktupolárního chromoforu **22**. Jeho struktura je založena na centrálním, akceptorním triazinu, který je trojnásobně substituován donorními větvemi. Periferní větve v sobě vzájemně

kombinují DFTA a TFA motiv, viz *Obrázek 9*. Na základě mimořádných AIE a 2PA vlastností poskytuje sloučenina **22** atraktivní alternativu pro komerčně využívané biofotonické materiály.^[26]

Tianova pracovní skupina se rozsáhle zabývala D- π -A deriváty terpyridinu **23**, ve kterých terpyridinyl vystupuje jako akceptorní, bazická a komplexotvorná jednotka. Donorem je pak buď základní DFTA (**23a**) nebo jeho diethoxy analog (**23b**) s navýšenou donorní silou. Molekula **23a** se vyznačuje vysokými kvantovými výtěžky fluorescence a excelentní 2PA odezvou v blízké IČ oblasti. Pomocí 2PA fluorescenční mikroskopie byl pořízen obraz buněčné linie lidského karcinomu jater HepG2.^[38] Barvivo **23a** vykázalo nízkou cytotoxicitu vůči živým buňkám, relativně dobrou biokompatibilitu a vysokou stabilitu pro *in vivo* buněčné zobrazování. Tato studie byla následně rozšířena o mitochondriální značení. Toto značení využívá výrazné dvoufotonové absorpce uvedených fluoroforů **23a–b**. U terpyridinylové jednotky lze snadno dosáhnout její protonace již v mírně kyselém prostředí a tím dále ovlivňovat 2PA odezvu. Těto vlastnosti bylo využito právě při označování mitochondriální membrány. Výsledky poskytly novou myšlenku pro navrhování neutrálních mitochondriálních sond s výraznou 2PA aktivitou.^[39]



Obrázek 9: Vybrané příklady chromoforů aplikované v oblasti bioimagingu.

Studie mitochondriálního značení byla dále rozvíjena a vedla ke komplexní, symetrické sloučenině **24**. Ta je tvořena dvěma fluorofory **23a**, které fungují jako ligandy komplexující Zn^{2+} iont. Přítomnost vysoce biokompatibilního Zn^{2+} iontu dále ovlivňuje elektronové rozložení uvnitř ligandu, čímž dochází k vylepšení nelineární odezvy celého komplexu vůči mateřské molekule **23a**. Komplexu **24** bylo využito k označování mitochondrií uvnitř živých buněk skrze specifické interkalační vázání k mitochondriální DNA (mtDNA).^[40] Za využití STED (z angl. *stimulated emission depletion*) nanoskopie s mimořádným rozlišením byly pomocí distribuce mtDNA úspěšně vizualizovány mitochondriální krysty/vnitřní matrice (*in vitro* a *in cellulo*). Tyto výsledky poskytly platformu pro návrh slibných bioobrazovacích sond cílené pro vizualizaci mtDNA v živých buňkách, čímž by bylo možné lépe porozumět jejímu dynamickému mechanismu.

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1. Obecné metody

Rozpouštědla a činidla použitá při syntéze byla zakoupena od firem Aldrich, TCI, Fluka nebo Penta a byla použita bez dalšího čištění. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO₂ 60, velikost částic 0,040–0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO₂ 60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540. ¹H a ¹³C NMR spektra byla měřena v CDCl₃ a *d*₆-DMSO při 25 °C na přístroji Bruker Ascend™ při frekvencích 500/125 MHz pro ¹H resp. ¹³C spektra. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me₄Si. Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (CDCl₃: 7,25 a 77,25; *d*₆-DMSO: 2,55 a 39,51 ppm pro ¹H- resp. ¹³C-NMR spektra). Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br s (široký singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), t (triplet), q (kvartet) a m (multiplet). IČ spektra byla měřena na FT-IR spektrometru Nicolet iS50 s diamantovým ATR nástavcem. Hmotová spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent 7890B Series GC Custom (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0,25 mm, film 0,25 μm) opatřeného hmotovým detektorem 5977B EI MSD Bundle (EI 70 eV, rozsah 50–550 Da). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů, v normálním hmotnostním rozsahu s rozlišením 100 000 při *m/z* = 400. Jako matrice byla použita 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB). Elementární analýzy byly prováděny na přístroji EA 1108 Fisons. Série difrakčních dat pro sloučeninu **1** byla získána při teplotě 150 K na difraktometru Bruker D8-Venture vybaveného Mo (Mo/K_α záření; λ = 0,71073 Å) rentgenovým (I_μS) zdrojem záření, Photon CMOS detektorem a chladícím systémem Oxford Cryosystems. Jako softwarového integračního vybavení byl využit Bruker SAINT software využívající „narrow-frame“ algoritmus. Korekce dat byla realizována pomocí Multi-Scan metody (SADABS). Získaná data byla dále zpracována pomocí

softwarových programů XT-verze 2014/5 a SHELXL-2014/7 implementovaných v APEX3 v2016.5-0 (Bruker AXS) systému^[41].

2.2. Příprava chloristé soli (2Z)-3-chloro-3-(difenylamino)-N,N-dimethylprop-2-en-1-iminia **5**

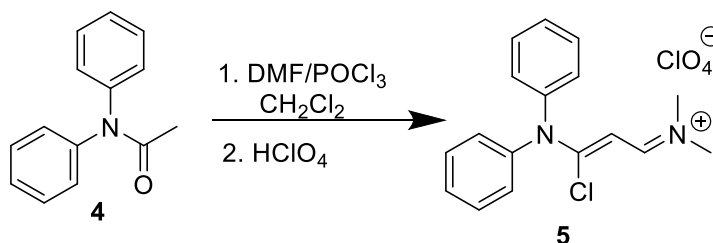


Schéma 3: Příprava chloristé soli 5.

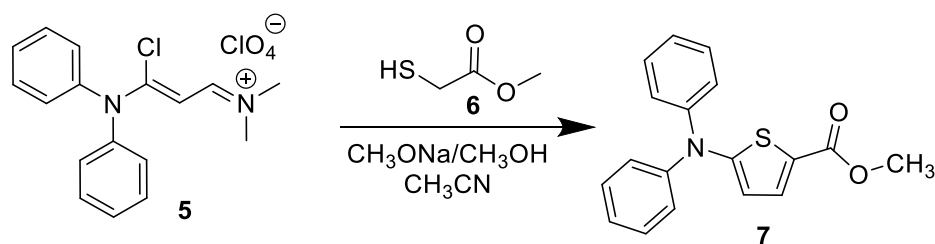
Chloristá sůl **5** byla připravena dle modifikovaného postupu H. Hartmanna a spol.^[42] Do 250 ml baňky byl předložen výchozí *N,N*-difenylacetamid **4** (10,5g; 0,049 mol) a ten byl rozpuštěn v 50 ml CH₂Cl₂. Roztok byl vložen do ledové lázně a poté bylo přidáno 5,7 ml DMF. Do vychlazeného roztoku byl za stálého míchání po kapkách přidáván POCl₃ (6,7 ml). Po přidání veškerého POCl₃ byla reakční směs vyjmuta z ledové lázně a míchána při laboratorní teplotě po dobu 6 h. Poté byla reakční směs důkladně extrahována vodným roztokem kyseliny chloristé (4,2 ml 70% HClO₄ ve 40 ml H₂O). Oddělená organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a přefiltrována. Do roztoku bylo následně přidáno 60 ml hexanu a CH₂Cl₂ byl pomalu odpařován na vakuové odparce, dokud nedošlo k vyloučení sraženiny. Ta byla odfiltrována na Büchnerově nálevce a vysušena. Bylo získáno 15,34 g (80 %) světle žlutého produktu **5** v dostatečné čistotě, který byl použit v následujícím reakčním kroku bez dalšího čištění. *B.t.* = 166,1–168,2 °C (lit.^[42] 167–171 °C). ¹H-NMR (500 MHz, 25 °C, CDCl₃): δ = 3,06 (s, 3H, CH₃), 3,53 (s, 3H, CH₃), 5,45 (d, 1H, *J* = 11 Hz, CH=N), 7,34–7,41 (m, 6H, CH_{AR}), 7,45–7,48 (m, 4H, CH_{AR}), 8,22 ppm (d, 1H, *J* = 11 Hz, CH=CCl). ¹³C-NMR (125 MHz, 25 °C, CDCl₃): δ = 33,93; 48,53; 94,28; 127,22; 128,61; 130,60; 142,63; 160,14; 163,46 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DHB) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₈ClN₂⁺ ([M]⁺): 285,11475; nalezeno 285,11436. Elementární analýza: vypočteno pro C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₄: C 53, H 4,71, N 7,27, Cl 18,41 %; nalezeno C 53,07, H 4,74, N 7,06, Cl 18,47 %. IR (neat): ν = 1630, 1525, 1480, 1394, 1250, 1076, 768, 701, 620 cm⁻¹.

Tabulka 2. Fyzikální hodnoty sloučenin při přípravě chloristé soli **5**.

Látka	<i>M</i> [g/mol]	<i>n</i> [mmol]	<i>m</i> [g]	<i>V</i> [ml]	<i>m</i> _{produkt} [g]	Výtěžek [%]
4	211	49	10,5	-	-	-
DMF	73	74	5,42	5,7	-	-
POCl ₃	153	72	11,18	6,7	-	-
5	385	49	19,14*	-	15,34	80

*teoretický výtěžek

2.3. Příprava methyl-5-(difenylamino)thiofen-2-karboxylátu **7**

Schéma 4. Příprava esteru **7**.

Syntéza esteru **7** byla vedena dle modifikovaného postupu Hartmanna a spol.^[43]. Do 250 ml baňky byla předložena sůl **5** (14,65 g, 38 mmol), která byla rozpuštěna v 75 ml CH_3CN . Poté byl přidán methyl-thioglykolát **6** (6,7 ml, 0,075 mmol) a směs byla zahřívána na 80 °C. Mezitím byl připraven roztok methanolátu sodného v methanolu (2,3 g Na do 50 ml MeOH). Roztok methanolátu sodného byl za stálého míchání pomalu přikapáván do reakční směsi při 80 °C. Po nadávkování veškerého roztoku CH_3ONa byla reakční směs ponechána samovolně chladnout na laboratorní teplotu, načež bylo přidáno 10 ml H_2O . Reakční směs byla vložena do ledové lázně a vzniklá hnědo-oranžová olejovitá vrstva na dně baňky byla rozpuštěna přidávkem CH_2Cl_2 (100 ml). Organická vrstva byla oddělena, vysušena bezvodým Na_2SO_4 a použitá rozpouštědla byla odpařena na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; CH_2Cl_2 /hexan 5:1). Po odpaření mobilní fáze byl medovitý produkt rozpuštěn ve směsi CH_2Cl_2 /hexan 1:1 (50 ml) a CH_2Cl_2 byl pomalu odpařován na vakuové odparce. Tímto postupem došlo k vysrážení 10,74 g (91 %) světle žlutého krystalického produktu **7**. *B.t.* = 54,1–55,1 °C (lit.^[43] 52 °C). *R_f* = 0,8 (SiO_2 , CH_2Cl_2 /hexan 5:1). ¹H-NMR (500 MHz, 25 °C, CDCl_3): δ = 3,80 (s, 3H, CH_3), 6,42 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, CH_{th}), 7,12–7,15 (m, 2H, CH_{AR}), 7,21–7,25 (m, 4H, CH_{AR}), 7,30–7,33 (m, 4H, CH_{AR}), 7,55 ppm (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, CH_{th}). ¹³C-NMR (125 MHz, 25 °C, CDCl_3): δ = 52,03;

115,1; 121,17; 124,75; 125,16; 129,79; 134,07; 177,00; 160,06; 163,09 ppm. EI-MS (70 eV) m/z (rel. int.): 309 ($[M]^+$, 100), 278 (28), 251 (9), 217 (10), 77 (7). Elementární analýza: vypočteno pro $C_{18}H_{15}NO_2S$: C 69,88; H 4,89, N 4,53, S 10,36 %; nalezeno C 70,53, H 4,95, N 4,36, S 10,27 %. IR (neat): $\nu=1700, 1434, 1281, 1236, 1085, 741, 691 \text{ cm}^{-1}$.

Tabulka 3. Fyzikální hodnoty sloučenin při přípravě esteru 7.

Látka	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	V [ml]	m_{produktu} [g]	Výtěžek [%]
5	385	38	14,65	-	-	-
6	106	75	7,95	-	-	-
Na	23	100	2,3	-	-	-
MeOH	32	-	-	50	-	-
7	309	38	11,75*	-	10,74	91

*teoretický výtěžek

2.4. Příprava 5-(difenylamino)thiofen-2-karboxylové kyseliny 8

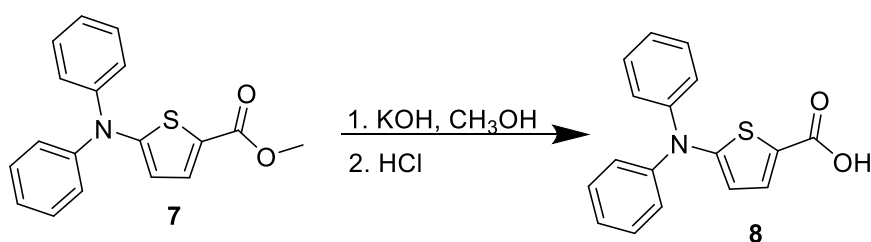


Schéma 5. Příprava karboxylové kyseliny 8.

Syntéza kyseliny byla vedena dle modifikovaného postupu dle Hartmanna a spol.^[28] Do 250 ml baňky byl předložen ester 7 (10,74 g; 35 mmol), který byl rozpuštěn ve směsi MeOH/H₂O 1:1 (170 ml). K roztoku byl přidán KOH (6,94 g) a reakční směs byla zahřívána k varu po dobu 2 h. Poté byla reakční směs ochlazena v ledové lázni a byla do ní pomalu dávkována zředěná HCl (10 ml 36% HCl v 10 ml H₂O) dokud nebylo dosaženo pH \approx 2. Vysrážená bílo-žlutá sraženina byla odfiltrována a důkladně vysušena. Bylo získáno 8,81 g (87 %) krystalického produktu 8. *B.t.* = 151,5–151,8 °C (lit.^[28] 157 °C). ¹H-NMR (500 MHz, 25 °C, *d*₆-DMSO): δ = 6,45 (d, 1H, J = 4,5 Hz, CH_{th}), 7,23–7,27 (m, 6H, CH_{AR}), 7,43–7,46 (m, 4H, CH_{AR}), 7,52 (d, 1H, J = 4 Hz, CH_{th}), 12,72 ppm (s, 1H, COOH). ¹³C-NMR (125 MHz, 25 °C, *d*₆-DMSO): δ = 114,67; 124,37; 125,21; 129,91; 133,60; 146,33; 158,64; 162,92 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DHB) m/z : vypočteno pro $C_{17}H_{13}NO_2S$ ($[M]^+$): 295,06615; nalezeno 295,06586. Elementární analýza: vypočteno pro $C_{17}H_{13}NO_2S$:

C 69,13, H 4,44, N 4,74, S 10,86 %; nalezeno C 69,12, H 4,41, N 4,61, S 10,6 %. IR (neat): $\nu = 1642, 1436, 1291, 1102, 749, 694, 503 \text{ cm}^{-1}$.

Tabulka 4. Fyzikální hodnoty sloučenin při přípravě karboxylové kyseliny **8**.

Látka	<i>M</i> [g/mol]	<i>n</i> [mmol]	<i>m</i> [g]	<i>V</i> [ml]	<i>m</i> _{produktu} [g]	Výtěžek [%]
7	309	35	10,74	-	-	-
KOH	56	123	6,94	-	-	-
8	295	35	10,17*	-	8,81	87

*teoretický výtěžek

2.5. Příprava *N,N*-difenyl-2-aminothiofenu **1**

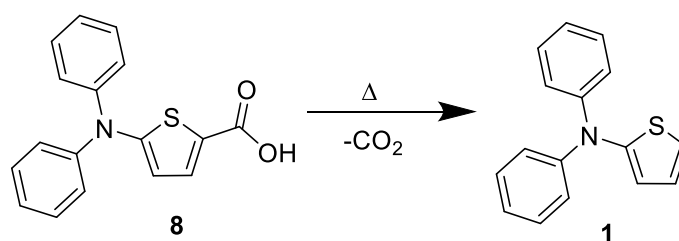


Schéma 6. Příprava cílového DFTA **1**.

Dekarboxylace karboxylové kyseliny **8** byla vedena dle postupu Hartmanna a spol.^[28] Do 50 ml baňky byla předložena kyselina **8** (8,03 g; 27 mmol) a ta byla poté 90 min zahřívána na 200 °C. Postupně došlo k roztavení veškeré výchozí látky a tvorbě bublin CO_2 uvnitř taveniny. Po uplynutí reakční doby byla vzniklá hnědočerná tavenina ochlazena na laboratorní teplotu a čištěna pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; CH_2Cl_2 /hexan 1:1). Po odpaření veškerých rozpouštědel bylo získáno 6,28 g (91 %) světle zeleného krystalického produktu **1**. *B.t.* = 83,9–84,3 °C (lit.^[28] 80 °C). $R_f = 0,9$ (SiO_2 , CH_2Cl_2 /hexan 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 25 °C, CDCl_3): $\delta = 6,74$ (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, CH_{th}), 6,89 (dd, $J_1 = 3,5$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H, CH_{th}), 7,01–7,04 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{th}} + \text{CH}_{\text{AR}}$), 7,14 (d, $J = 8$ Hz, 4H, CH_{AR}), 7,25–7,28 ppm (m, 4H, CH_{AR}). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, 25 °C, CDCl_3): $\delta = 121,07$; 121,78; 122,5; 122,96; 126,11; 129,33; 148,18; 151,62 ppm. EI-MS (70 eV) m/z (rel. int.): 251 ($[\text{M}]^+$, 100), 217 (8), 173 (9), 147 (8), 77 (10). Elementární analýza: vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NS}$ C 76,46, H 5,21, N 5,57, S 12,76 %; nalezeno C 77,18, H 5,27, N 5,46, S 12,6 %. IR (neat): $\nu = 1584, 1484, 1433, 1264, 1211, 750, 685, 499 \text{ cm}^{-1}$.

Tabulka 5. Fyzikální hodnoty sloučenin při přípravě DFTA 1.

Látka	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	V [ml]	m_{produktu} [g]	Výtěžek [%]
8	295	27	8,03	-	-	-
1	251	27	6,77*	-	6,28	91

*teoretický výtěžek

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1. Úvodní shrnutí

Pracovní skupina prof. Bureše se v rámci Oddělení organických materiálů zabývá přípravou, charakterizací a využitím široké škály push-pull chromoforů. Ty jsou založeny na různorodých donorních a akceptorních jednotkách. Velmi často využívanou donorní jednotkou na tomto Oddělení je trifenylamin^[3,44]. Navíc byla nedávno v několika pracích ověřena vysoká donorní schopnost PITu^[4]. Další strategie pro design nových push-pull chromoforů je proto zaměřena na ladění donorní jednotky, která by v sobě kombinovala vlastnosti obou výše zmíněných donorů. Takovýmto donorem může být *N,N*-difenylaminothiofen DFTA. Z rešeršní práce vyplývá, že DFTA je moderní donorní jednotka využívaná v mnoha oblastech optoelektroniky a biozobrazování (viz kapitola 1.5). Popsané přípravy DFTA jsou založeny především na Buchwaldově-Hartwigově cross-couplingové reakci, avšak jejich výtěžky jsou spíše průměrné (40–60 %).^[22–24,27] V literatuře byl nalezen rovněž pracovní postup Hartmanna a spol., který byl založen na cyklokondenzaci a tvorbě thiofenového jádra (viz kapitola 1.4).^[28,42,43] Cílem této bakalářské práce proto bylo v rámci experimentální části ověřit funkčnost výše zmíněných syntetických postupů, provést případnou optimalizaci reakčních podmínek a tím získat DFTA standardní, opakovatelnou cestou v dobrém výtěžku.

3.2. Ověření syntetických postupů vedoucích k cílovému DFTA

Při přípravě DFTA je převážně využíváno postupu, který je založen na reakci difenylaminu s 2-bromthiofenem ve smyslu Buchwaldovy-Hartwigovy cross-couplingové reakce. Pro ověření funkčnosti této modelové reakce byly zvoleny reakční podmínky využité Hopperem a spol.^[22] (*Schéma 7*). Tato syntéza vycházela z 2-bromthiofenu **2a** a difenylaminu **3**. Jako katalyzátoru bylo využito bis(tri-*terc*-butylfosfin)palladia, objemnou bázi reprezentoval KO^tBu a rozpouštědlem byl suchý toluen. Reakce byla vedena pod inertní atmosférou Ar při teplotě 100 °C po dobu 16 h. Po uplynutí této doby byl z reakční směsi odebrán vzorek pro GC/MS analýzu. Ta však odhalila přítomnost produktu **1** pouze v jednotkách % vůči výchozím látkám. Proto bylo od dalšího ladění reakčních podmínek tohoto B–H couplingu ustoupeno a pozornost byla věnována dalšímu syntetickému postupu.

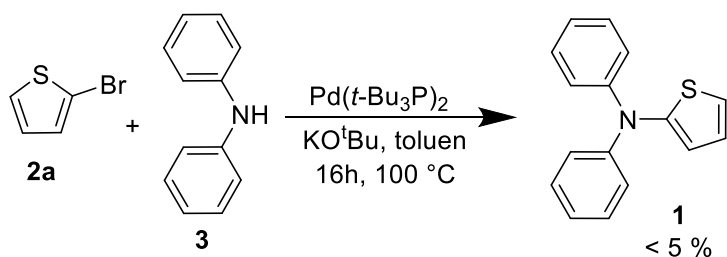


Schéma 7. Syntéza DFTA 1 pomocí B–H cross-couplingové reakce.

Další reakční cesta byla založena na mědi katalyzovaném couplingu ve smyslu Ullmannovy reakce. Jako předloha byl zvolen pracovní postup Liho a spol.^[45] Výchozími látkami byly 2-jodthiofen **2b** a 4-bromanilin **28**, katalyzátorem CuCl a ligandem 1,10-fenantrolin (*Schéma 8*). Cílem pak bylo připravit analog DFTA/TFA **29**. Avšak z následné GC/MS analýzy reakční směsi vyplynulo, že obsahuje pouze výchozí látky, derivát **29** v tomto případě nebyl přítomen vůbec.

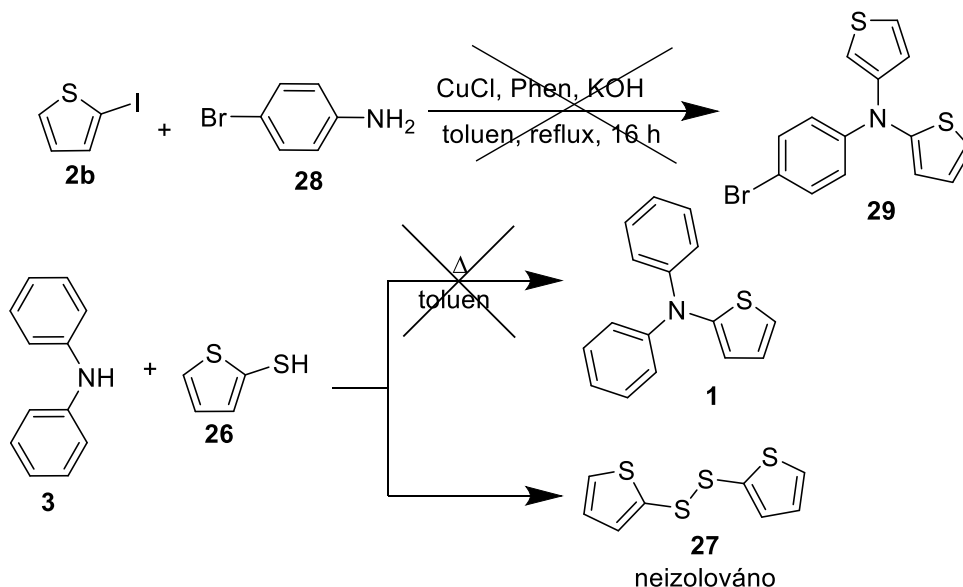


Schéma 8. Neúspěšné syntézy DFTA 1 a jeho analogu **29** pomocí S_NAr a Ullmannovy reakce.

PIT lze úspěšně a snadno syntetizován reakcí piperidinu s 2-merkaptothiopenem ve smyslu S_NAr .^[4] Tento postup sloužil jako podklad pro další variantu přípravy DFTA **1**. Avšak vzájemná reakce thiofen-2-thiolu **26** s difenylaminem **3** neposkytla kýžený produkt **1**, ale vedla pouze k dimerizaci sloučeniny **26** a přípravě disulfidu **27** (*Schéma 8*). Neúspěch této reakční sekvence je dán pravděpodobně mnohem nižší nukleofilitou difenylaminu **3** ve srovnání s alifatickým aminem jako je např. piperidin. V molekule **3** je volný elektronový pár na dusíku delokalizován do přilehlých fenylových skupin a tím je výrazně snížena schopnost nukleofilního ataku na 2-merkaptothiopen **26**.

Na základě výše zmíněných nezdarů při syntéze DFTA **1** dle přesných či modifikovaných literárních postupů byla na závěr otestována čtyřkroková reakční sekvence vyvinutá Hartmannovým pracovním kolektivem.^[28,42,43] Tato reakční cesta je založena na komerčně dostupných a levných výchozích látkách, nevyžaduje použití drahých organokovových katalyzátorů a práci pod inertní atmosférou. Proto se jeví jako optimální varianta pro přípravu cílové sloučeniny **1**, ač je oproti předchozím postupům vícekroková. Principiálně je založena na budování pětičlenného thiofenového kruhu pomocí cyklokondenzační reakce mezi 1,2-binukleofilem a 1,3-bielektrofilem (Schéma 9).

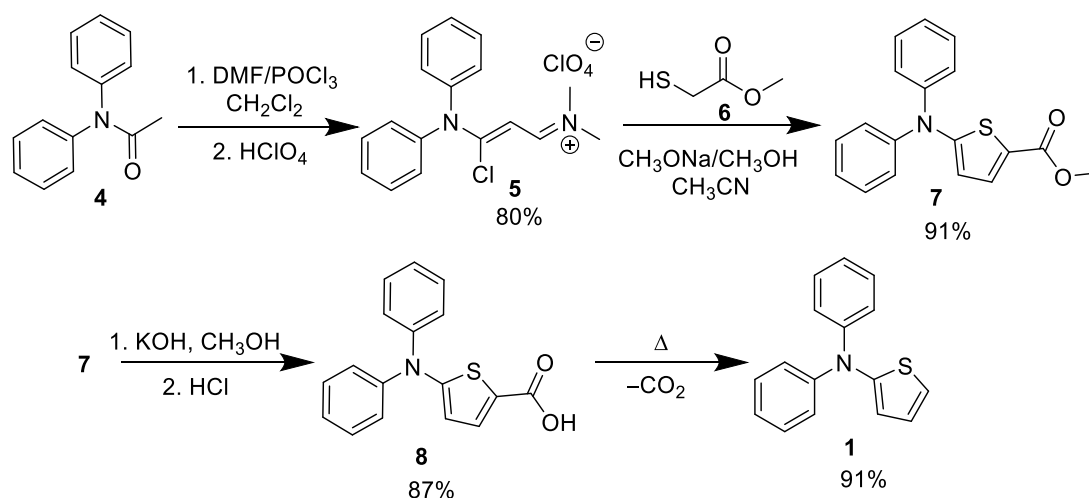


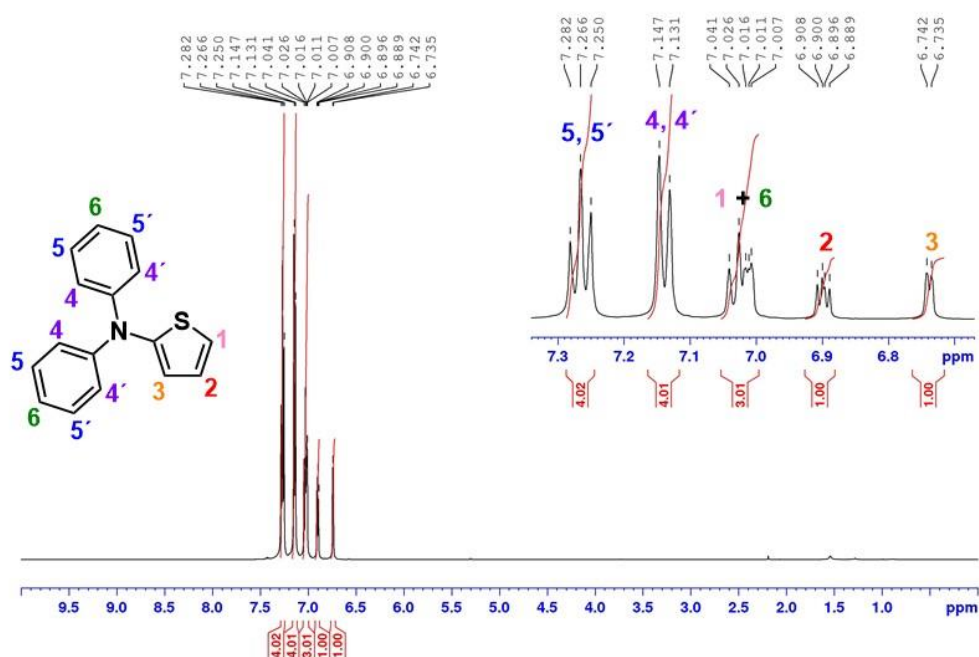
Schéma 9. Úspěšná reakční sekvence poskytující cílovou sloučeninu **1** v uspokojivém výtěžku.

V prvním kroku bylo tedy nutno připravit odpovídající 1,3-bielektrofilní sloučeninu **5**. Její příprava je založená na reakci levného *N,N*-difenylacetamidu **4** s *in-situ* generovaným elektrofilním činidlem, vznikajícím vzájemnou reakcí DMF s POCl₃ ve smyslu Vilsmeierovy-Haackovy reakce. Po extrakci reakční směsi vodným roztokem HClO₄ byla sloučenina **5** izolována ve formě amidiniové soli. Výtěžek reakce činil 80 %, publikovaný pak 95 %.^[42] Tato elektrofilní sůl v druhém reakčním kroku podléhala vzájemné cyklokondenzační reakci s 1,2-binukleofilem vedoucí k tvorbě thiofenového kruhu. 1,2-Binukleofil byl generován *in-situ* z methyl-thioglykolátu **6** jeho dvojnásobnou deprotonací pomocí MeONa. Touto cyklokondenzací byl získán ester **7** ve vysokém 91 %, literatura uvádí 66 %. Ve třetím kroku byl ester **7** velmi snadno bazicky hydrolyzován na karboxylovou kyselinu **8** ve výtěžku 87 %, literatura uvádí 92 %. Na závěr tato kyselina **8** podléhala při zahřívání na 200 °C dekarboxylaci s výtěžkem 91 %. Touto reakční cestou byl získán DFTA **1** v celkovém výtěžku 58 %, čímž byl překonán Hartmannův

publikovaný celkový výtěžek činící 53 %. Podrobné reakční podmínky a způsoby čištění při přípravách látek **1**, **5**, **7** a **8** jsou uvedeny v Experimentální části.

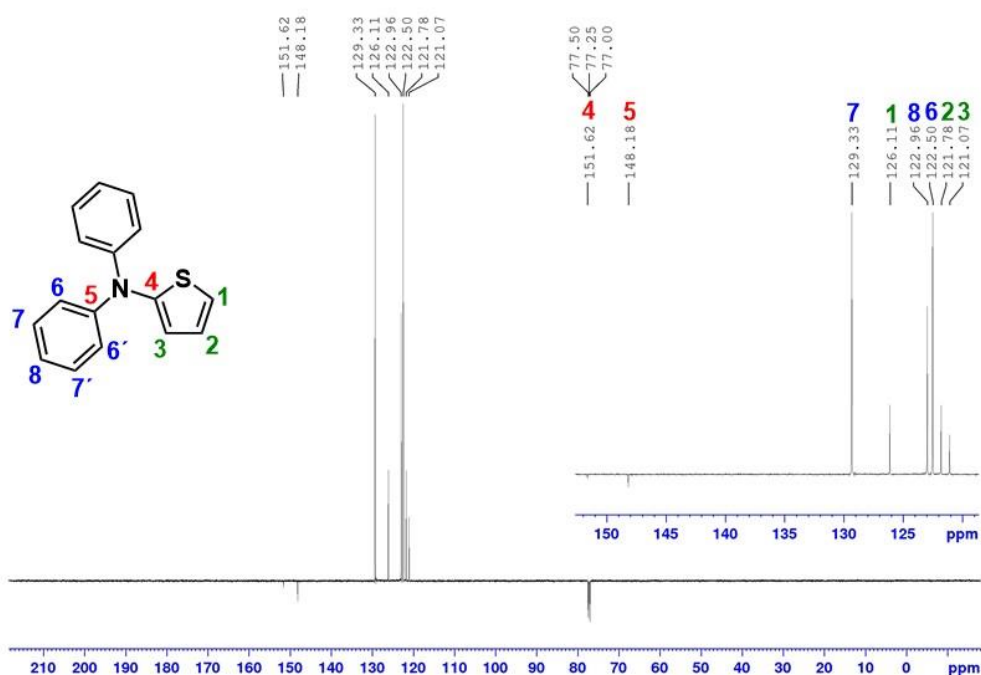
3.3. Strukturní analýza

Struktura a čistota všech meziproductů i finální sloučeniny byla ověřena pomocí bodů tání, GC/MS nebo HR-MALDI-MS, ^1H - a ^{13}C -NMR, elementární analýzou i IČ spektroskopií. Hmotnostní, jakož i ^1H - a ^{13}C -NMR spektra všech meziproductů **5**, **7** a **8** jsou dostupná v sekci Přílohy na konci této bakalářské práce.



Obrázek 10. Číslování DFTa a ^1H -NMR spektrum sloučeniny **1** (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

^1H -NMR spektrum cílové sloučeniny **1** je vizualizováno na *Obrázku 10*. Toto spektrum obsahuje signály pouze v aromatické oblasti mezi 6,7–7,3 ppm. Obě fenylová jádra se ve spektru jeví jako symetrická, chemicky ekvivalentní. Nižší chemické posuny ve spektru odpovídají vodíkovým signálům thiofenu, jejichž štěpení odpovídá mono-substituovanému thiofenovému jádru (2×dublet, 1×dublet dubletu). Signál vodíku **1** má pak velmi podobný chemický posun jako vodíky **6** fenylových jader, proto jsou spojeny do multipletu o integrální intenzitě 3H ($\delta = 7,01$ – $7,04$ ppm). Nejvyšší chemické posuny náležejí vodíkům v polohách **4**, **4'** a **5**, **5'** obou fenylových jader, čemuž odpovídají integrální intenzity 4H (1×dublet, 1×triplet).



Obrázek 11. Číslování a ¹³C-NMR APT spektrum sloučeniny **1** (125 MHz, CDCl₃, 25 °C).

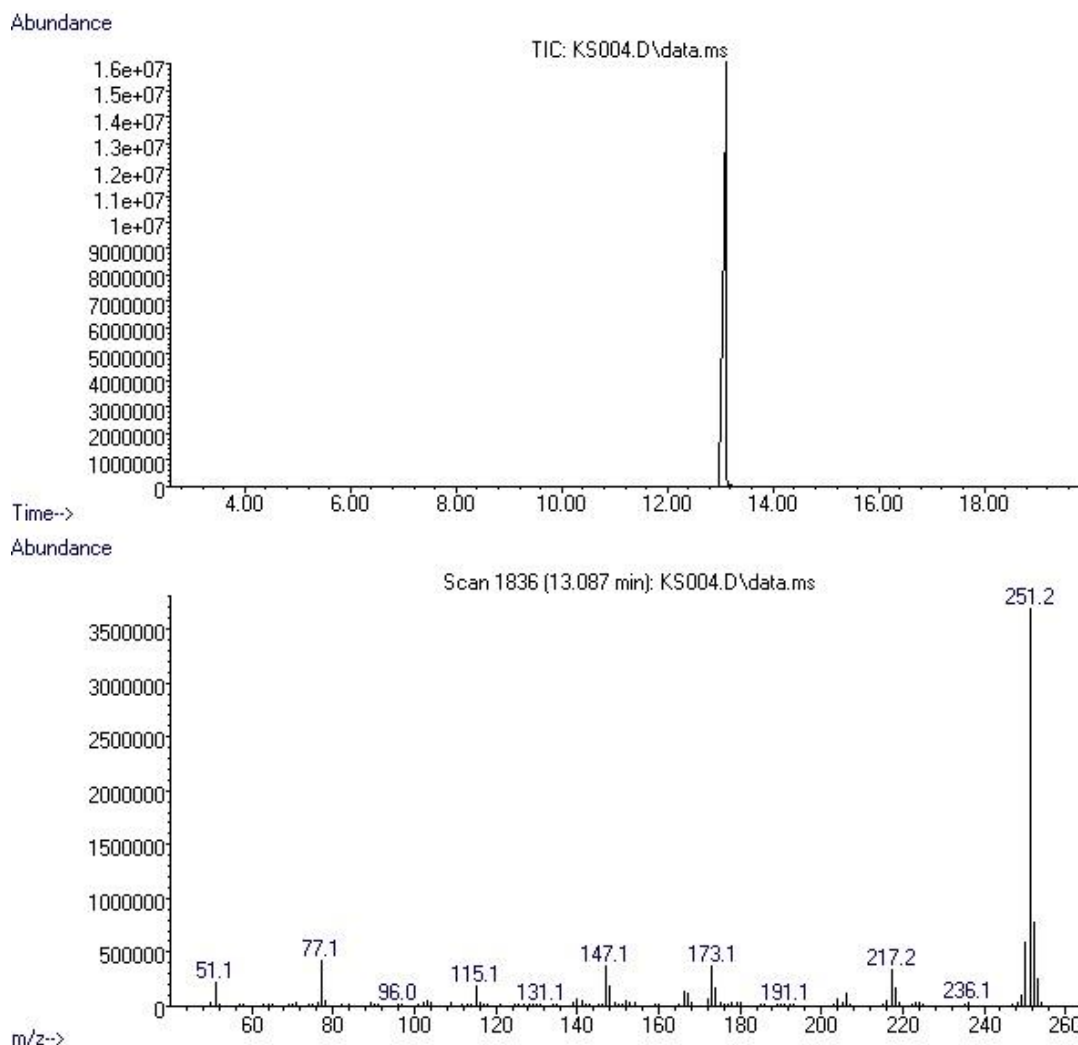
Ve ¹³C-NMR APT spektru (*Obrázek 11*) se opět obě fenylová jádra jeví jako chemicky ekvivalentní, proto lze ve spektru pozorovat celkově osm signálů uhlíku ležících v oblasti mezi 120 a 150 ppm. Díky APT experimentu byly rozlišeny terciární od kvartérních uhlíků. Dva signály kvartérních uhlíků (červené značení) směřují ve spektru dolu, naopak šest signálů terciárních uhlíků má ve spektru opačnou orientaci. Tři z nich (zelené, nižší intenzita) odpovídají thiofenovému kruhu, zbylé terciární uhlíky fenylových kruhů (vyšší intenzita) jsou označeny ve spektru modře.

Provedená elementární analýza (*Tabulka 6*) v rámci chyby měření postihuje teoretické procentuální prvkové zastoupení v cílové molekule **1**, kterou lze tedy považovat za dostatečně čistou.

Tabulka 6. Výsledky elementární analýzy cílové sloučeniny **1**.

Sloučenina 1 (C ₁₆ H ₁₃ NS, M = 251)	%C	%H	%N	%S
Teorie	76,46	5,21	5,57	12,76
Experiment	77,18 (±0,30)	5,27 (±0,06)	5,46 (±0,02)	12,60 (±0,02)

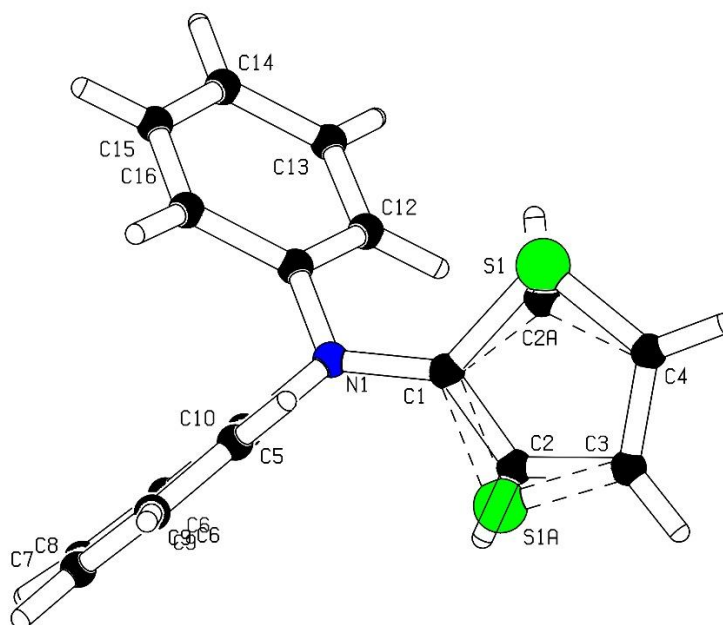
Na záznamu z plynového chromatogramu GC (*Obrázek 12*) lze pozorovat pouze jediný pík s retenčním časem 13 min. Tomuto píku přísluší v hmotovém spektru *m/z* hodnota 251 (M⁺•, 100 % intenzita). Tato hodnota jasně koresponduje s molekulovou hmotností cílové sloučeniny **1**. Fragmentace v MS spektru pak jasně odpovídá logickým hmotnostním ztrátám při štěpení molekuly (např. 173 = M⁺-Ph).



Obrázek 12. GC/MS spektrum sloučeniny **1** (EI 70 eV, rozsah 50–550 Da).

Totální potvrzení struktury cílové DFTA **1** bylo dosaženo pomocí rentgenostrukturní (RTG) analýzy. Krystaly vhodné pro RTG analýzu byly získány pomalou difuzí hexanu do nasyceného roztoku DFTA **1** ve směsi CH₂Cl₂/hexan 1:2. Výsledky RTG analýzy poskytly nejen úplné potvrzení struktury, ale i celkové prostorové uspořádání sloučeniny **1** v jednoklonné krystalové mřížce. Byla tak ověřena a potvrzena správnost charakterizace struktury dosažená výše uvedenými analytickými metodami. Finální ORTEP diagram DFTA **1** je uveden na *Obrázku 13*. Na tomto diagramu lze zcela jasně pozorovat vzájemné vytočení všech tří (hetero)aromatických jader na centrálním atomu dusíku, čímž jsou minimalizovány odpuzivé síly především mezi prostorově blízkými atomy vodíku. Toto vrtulovité prostorové uspořádání (hetero)aromatických terciárních aminů je typické nejen pro analogickou molekulu TFA, ale bylo rovněž nedávno potvrzeno pracovní skupinou prof. Bureše na podobné molekule tris(pyridin-4-yl)aminu^[46]. RTG analýza

odhalila, že díky možnosti rotace kolem jednoduché C-N vazby může thiofenové jádro ekvivalentně existovat v obou konformacích, které lze rozlišit dle orientace atomu síry. Tato symetrizace molekuly se jasně odráží i v počtu pozorovaných signálů v ^1H - a ^{13}C -NMR spektrech.



Obrázek 13. ORTEP diagram cílové sloučeniny **1**, termální elipsoidy jsou zobrazeny s 50%-ní pravděpodobností (150 K, $R = 0.10$)

4. ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se věnovala *N,N*-difenylaminothiofenu, jeho přípravám a modernímu využití push-pull chromoforů založených na DFTA donorním skeletu v oblastech optoelektroniky a biozobrazování. Z literární rešerše je patrné, že DFTA je součástí různorodých skupin push-pull chromoforů a jeho využívání má vzrůstající charakter. V dnešní době jsou přípravy DFTA založeny na moderních cross-couplingových reakcích, avšak tyto reakce využívají drahé katalyzátory, je nutné je realizovat pod inertní atmosférou a navíc poskytují průměrné výtěžky. Zajímavou alternativou syntézy DFTA je využití cyklokondenzace a tvorby vlastního thiofenového cyklu. Ačkoli se jedná o čtyřkrokovou reakci, metodika vychází z levných a dostupných výchozích látek, nevyžaduje nákladné katalyzátory a práci pod vakuem-inertní linkou.

V rámci experimentální části této bakalářské práce byla věnována pozornost různým metodikám příprav DFTA. Dle přesných či modifikovaných literárních postupů byla ověřena syntéza cílového derivátu **1**. Nejprve byly testovány Pd i Cu katalyzované reakce, avšak ty poskytly zanedbatelné výtěžky oproti literárním předlohám. Proto se syntetické snahy následně zaměřily na výše zmíněnou čtyřkrokovou syntézu. Tato reakční sekvence spočívala v přípravě vhodného 1,3-bielektrofilu, který podléhal následné cyklokondenzaci s 1,2-binuklofilem (budování thiofenového jádra). Tím byl vytvořen základní DFTA skelet, u něhož bylo třeba odstranit esterovou funkci hydrolýzou a následnou dekarboxylací. Touto reakční sekvencí byl získán DFTA v celkovém 58% výtěžku. Úpravou některých čistících operací byl získán celkový výtěžek o 5 % vyšší, než uvádí literatura.

Čištění všech meziproductů i cílové sloučeniny bylo provedeno buď pomocí sloupcové chromatografie, nebo srážením ze směsi dvou vhodných rozpouštědel. Struktura a čistota všech meziproductů i finální sloučeniny byla ověřena všemi dostupnými analytickými metodami (TLC, *B.t.*, NMR, MS, IČ, elementární analýza). Všechna získaná analytická data korespondují s dostupnou literaturou uvedenou v experimentální části. Totálního potvrzení struktury DFTA bylo dosaženo rovněž RTG analýzou.

I přes první neúspěšné syntetické pokusy byla nalezena optimální metodika přípravy DFTA, která vychází z levných výchozích látek a poskytuje produkt v uspokojivém výtěžku. Reakční sekvence vznikla kombinací několika literárních

zdrojů. Díky snadné přípravě se DFTA nyní může stát široce využívanou donorní jednotkou nejen v pracovní skupině prof. Bureše. Designované DFTA-chromofory pak mohou vykazovat mimořádné optoelektronické vlastnosti a stát se nedílnou součástí moderních organických zařízení.

5. LITERATURA

- [1] F. Bureš, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 58826–58851.
- [2] J. Kulhánek, F. Bureš, W. Kuznik, I. V. Kityk, T. Mikysek, A. Růžička, *Chem. - An Asian J.*, **2013**, *8*, 465–475.
- [3] V. A. Online, M. Klikar, I. V. Kityk, D. Kulwas, T. Mikysek, O. Pytela, F. Bureš, *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 1459–1472.
- [4] M. Klikar, V. Jelínková, Z. Růžičková, T. Mikysek, O. Pytela, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2764–2779.
- [5] P. Solanke, F. Bureš, *Hev. Chim. Acta*, **2018**, *101*, 1–13.
- [6] S. Achelle, G. Pistolis, F. Bureš, M. Fakis, *J. Phys. Chem. A*, **2019**, *123*, 417–428.
- [7] M. Klikar, P. Solanke, J. Tydlitát, F. Bureš, *Chem. Rec.*, **2016**, *16*, 1886–1905.
- [8] R. D. Miller, E. A. Chandross, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1–574.
- [9] D. M. Burland, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1–278.
- [10] A. W. Hains, Z. Liang, M. A. Woodhouse, B. A. Gregg, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 6689–6735.
- [11] Y. Wu, W. Zhu, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 2039–2058.
- [12] Ch. Duan, F. Huang, Y. Cao, *J. Mater. Chem.*, **2012**, *22*, 10416–10434.
- [13] Y. Ohmori, *Laser & Photon. Rev.*, **2010**, *2*, 300–310.
- [14] S. Allard, M. Forster, B. Souharce, H. Thiem, U. Scherf, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4070–4098.
- [15] P. Sharma, S. Brown, G. Walter, S. Santra, B. Moudgil, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2006**, *123–126*, 471–485.
- [16] Y. Yang, Q. Zhao, W. Feng, F. Li, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 192–270.
- [17] Z. Guo, S. Park, J. Yoon, I. Shin, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 16–29.
- [18] D. Cvejn, E. Michail, K. Seintis, M. Klikar, O. Pytela, T. Mikysek, N.

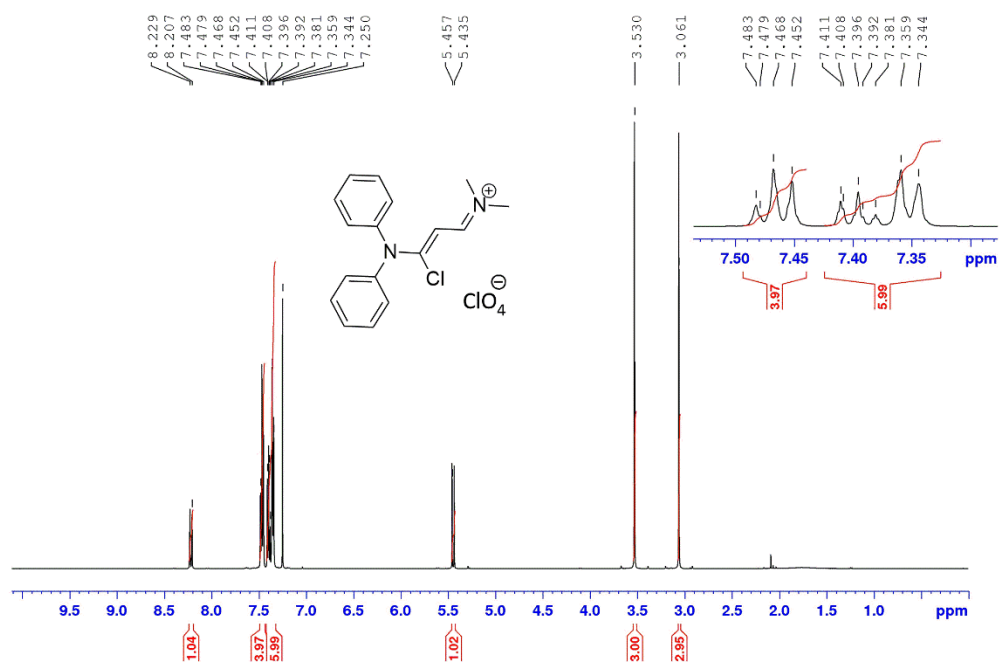
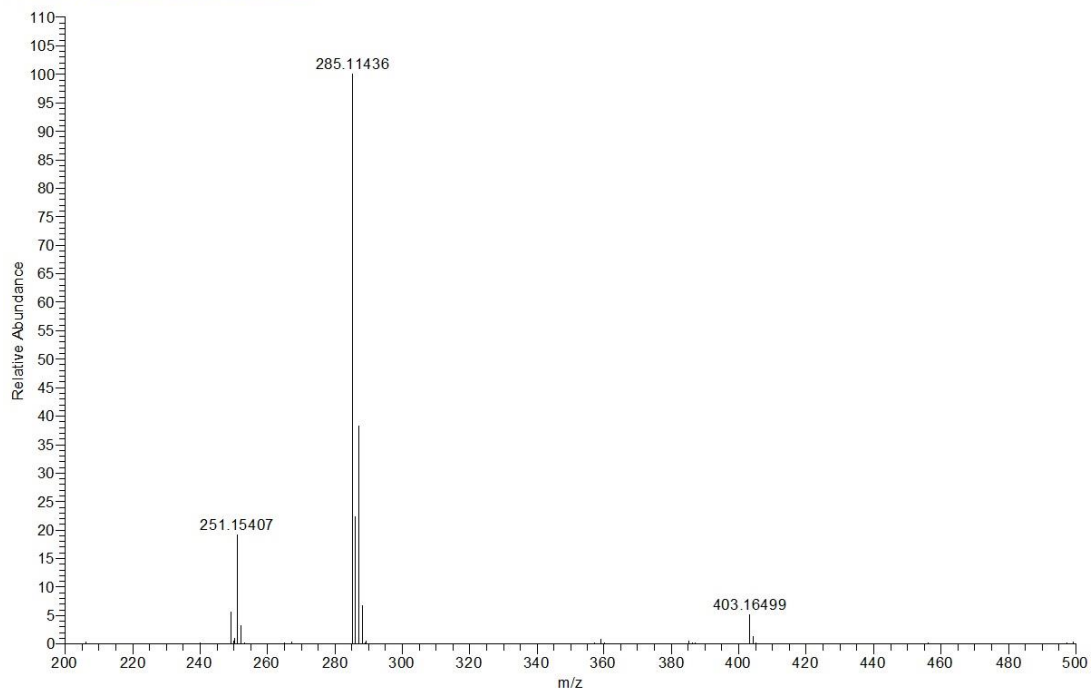
- Almonasy, M. Ludwig, V. Giannetas, M. Fakis, et al., *RSC Adv.* **2016**, *6*, 12819–12828.
- [19] L. Yuan, W. Lin, K. Zheng, L. He, W. Huang, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 622–661.
- [20] P. Blanchard, C. Malacrida, C. Cabanetos, J. Roncali, S. Ludwigs, *Polym. Int.*, **2019**, *68*, 589–606.
- [21] *Handbook of Thiophene-Based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*, D. F. P. Igor F. Perepichka, **2009**.
- [22] M. W. Hooper, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2861–2873.
- [23] M. K. R. Fischer, S. Wenger, M. Wang, A. Mishra, S. M. Zakeeruddin, M. Grätzel, P. Bäuerle, *Chem. Mater.*, **2010**, *22*, 1836–1845.
- [24] K. Ogawa, K. R. Radke, S. D. Rothstein, S. C. Rasmussen, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 9067–9070.
- [25] M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Nishiyama, *Chem. Commun.*, **2000**, *3*, 133–134.
- [26] Y. Gao, H. Zhang, T. Jiang, J. Yang, B. Li, Z. Li, J. Hua, *Sci. China Chem.*, **2013**, *56*, 1204–1212.
- [27] P. V. Bedworth, Y. Cai, A. Jen, S. R. Marder, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2242–2246.
- [28] H. Hartmann, P. Gerstner, D. Rohde, *Org. Lett.*, **2001**, *11*, 1998–2000.
- [29] X. Zhang, L. Chen, X. Li, J. Mao, W. Wu, H. Ågren, J. Hua, *J. Mater. Chem. C*, **2014**, *2*, 4063–4072.
- [30] P. Rapta, D. Rohde, H. Hartmann, L. Dunsch, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7587–7590.
- [31] P. Rapta, A. Tabet, H. Hartmann, L. Dunsch, *J. Mater. Chem.*, **2007**, *17*, 4998–5007.
- [32] L. Y. Lin, C. H. Tsai, K. T. Wong, T. W. Huang, C. C. Wu, S. H. Chou, F. Lin,

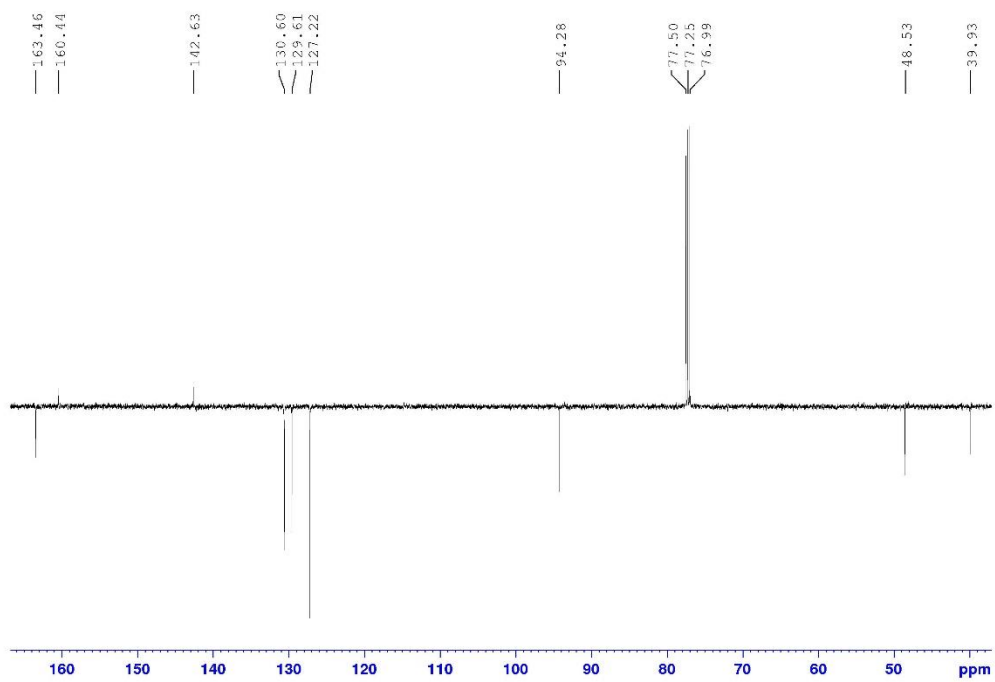
- S. H. Chen, A. I. Tsai, *J. Mater. Chem.*, **2011**, *21*, 5950–5958.
- [33] J. Wang, K. Liu, L. Ma, X. Zhan, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 14675–14725.
- [34] W. Ying, X. Zhang, X. Li, W. Wu, F. Guo, J. Li, H. Ågren, J. Hua, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3901–3908.
- [35] J. Jiang, Z. Xu, J. Zhou, M. Hanif, Q. Jiang, D. Hu, R. Zhao, C. Wang, L. Liu, D. Ma, et al., *Chem. Mater.*, **2019**, 8–14.
- [36] Y. H. Chen, L. Y. Lin, C. W. Lu, F. Lin, Z. Y. Huang, H. W. Lin, P. H. Wang, Y. H. Liu, K. T. Wong, J. Wen, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 13616–13623.
- [37] J. J. Liu, J. Yang, J. L. Wang, Z. F. Chang, B. Li, W. T. Song, Z. Zhao, X. Lou, J. Dai, F. Xia, *Mater. Chem. Front.*, **2018**, *2*, 1126–1136.
- [38] S. Xu, Y. Zhu, R. Li, J. Su, S. Li, H. Zhou, J. Wu, Y. Tian, *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 8809–8814.
- [39] X. Tian, Y. Zhu, M. Zhang, J. Tan, Q. Zhang, X. Wang, J. Yang, H. Zhou, J. Wu, Y. Tian, *Dye. Pigment.*, **2017**, *139*, 431–439.
- [40] Y. Shen, T. Shao, B. Fang, W. Du, M. Zhang, J. Liu, T. Liu, X. Tian, Q. Zhang, A. Wang, et al., *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11288–11291.
- [41] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A71*, **2015**, 3–8.
- [42] H. Hartmann, C. Heyde, I. Zug, *Synthesis*, **2000**, *6*, 805–808.
- [43] C. Heyde, I. Zug, H. Hartmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3273–3278.
- [44] F. Kournoutas, K. Seintis, N. Karakostas, J. Tydlitát, S. Achelle, G. Pistoris, F. Bureš, M. Fakis, *J. Phys. Chem. A*, **2019**, *123*, 417–428.
- [45] T. Li, C. Su, S. B. Akula, W. Sun, H. Chien, W. Li, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3386–3389.
- [46] F. Bureš, D. Cvejn, K. Melánová, L. Beneš, J. Svoboda, V. Zima, O. Pytela, T. Mikysek, Z. Růžičková, I. V. Kityk, et al., *J. Mater. Chem. C*, **2016**, *4*, 468–478.

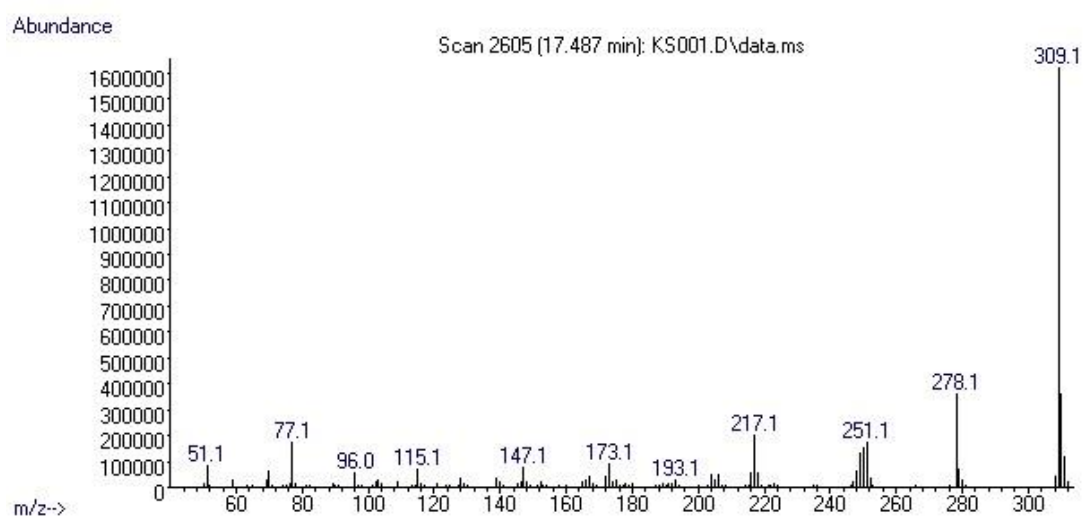
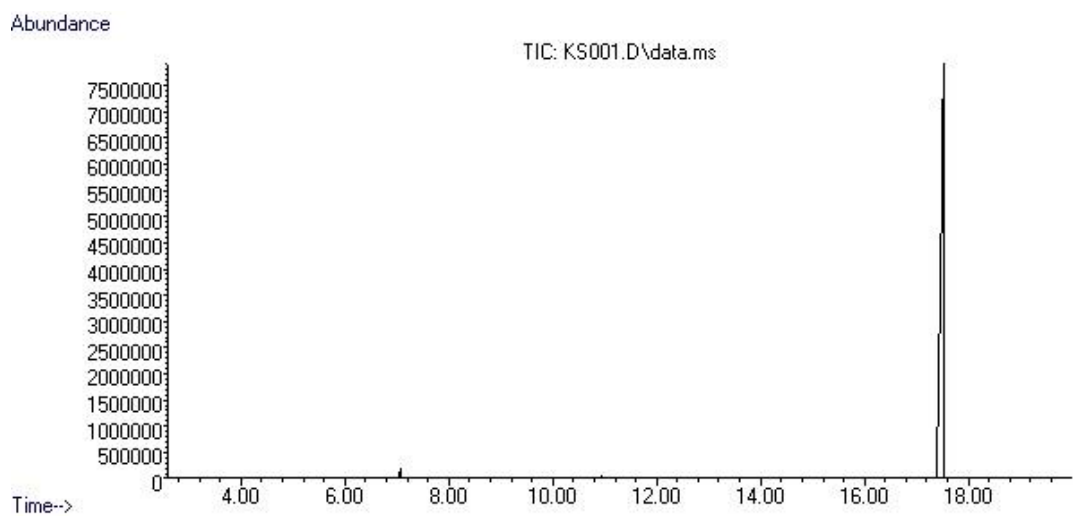
6. PŘÍLOHY

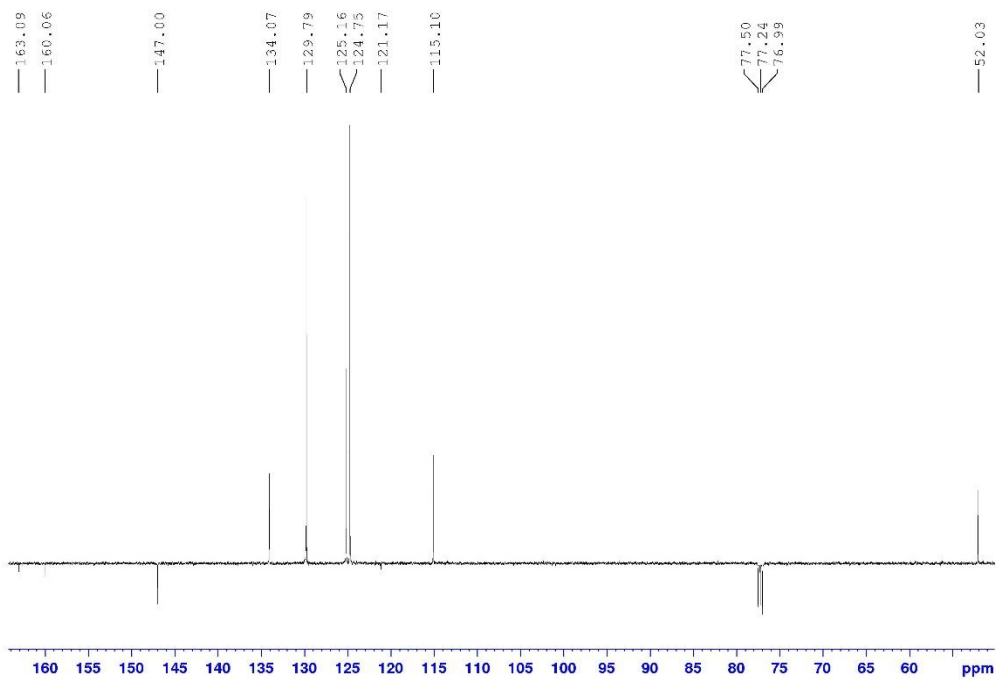
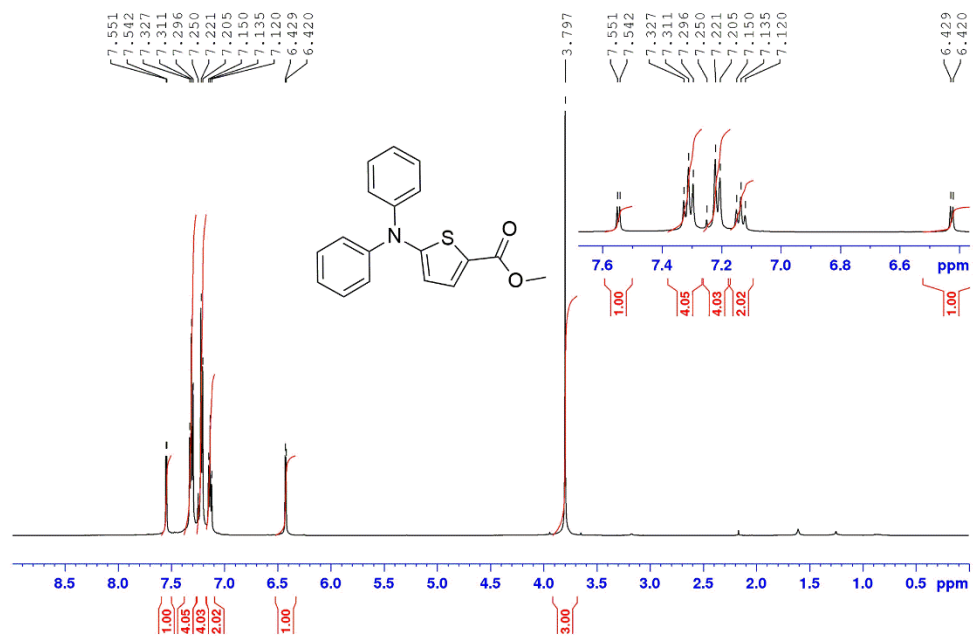
Příloha 1. HR-FT-MALDI-MS, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) a $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektra sloučeniny **5**

KS002 (+)_DHB_2,0uJ_cal_E7 #1-6 RT: 0.00-0.51 AV: 6 NL: 1.77E8
 T: FTMS + p MALDI Full ms [100.00-700.00]



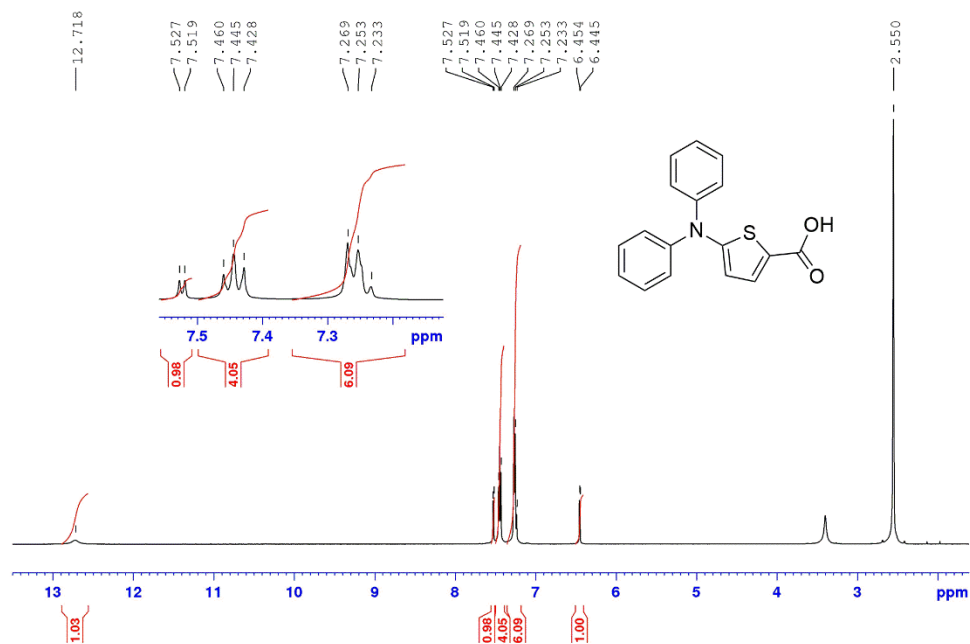
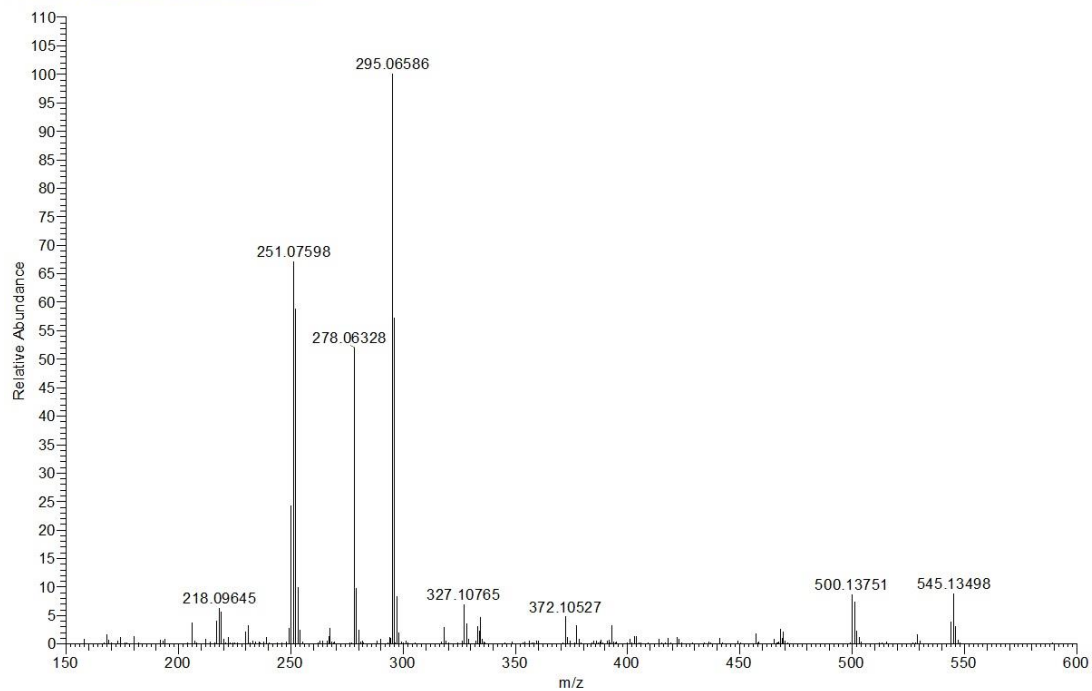


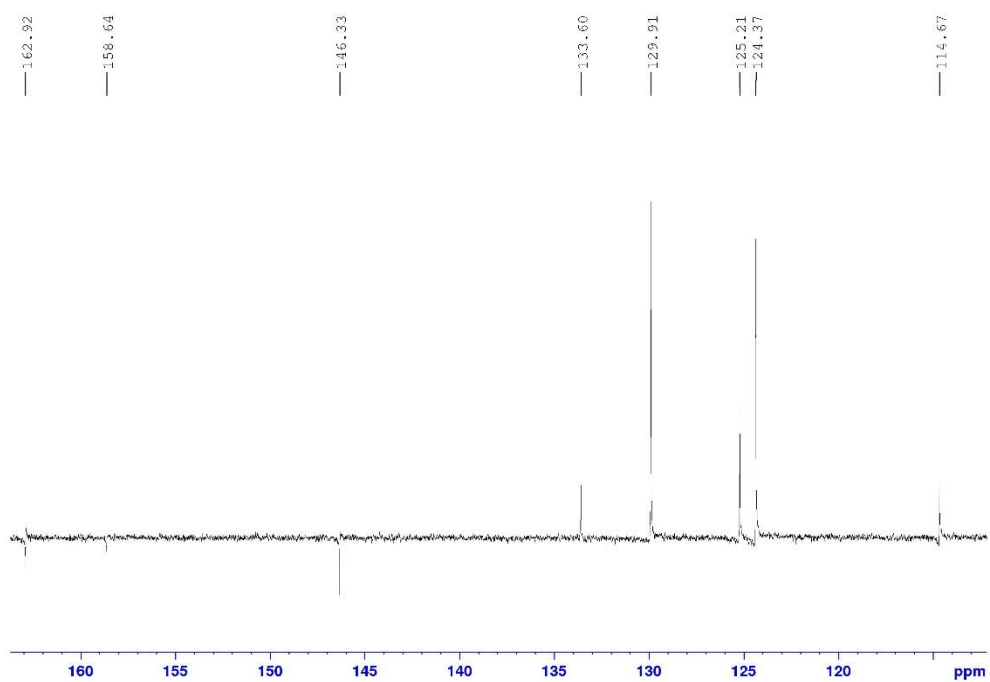
Příloha 2. GC-MS, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) a $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektra sloučeniny **7**



Příloha 3. HR-FT-MALDI-MS, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, 25 °C) a $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO, 25 °C) spektra sloučeniny **8**

KS001_(+)_DHB_2.0uJ_cal_E5 #1-5 RT: 0.00-0.47 AV: 5 NL: 2.73E7
T: FTMS + p MALDI Full ms [100.00-700.00]





7. ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	<i>N,N</i> -difenylaminothiofen jako donorní jednotka využívaná ke konstrukci push-pull chromoforů aplikovaných v oblasti biozobrazování.
Autor práce	Kateřina Štursová
Obor	Klinická biologie a chemie
Rok obhajoby	2019
Vedoucí práce	Ing. Milan Klikar, Ph.D.
Anotace	Tato bakalářská práce se týká <i>N,N</i> -difenylaminothiofenu (DFTA) jako relativně nové donorní jednotky. Push-pull chromofory obsahující DFTA strukturní motiv nachází uplatnění především v moderních oblastech optoelektroniky a biozobrazování. Tato práce přehledně shrnuje přípravy DFTA, dále uvádí vybrané příklady DFTA-chromoforů včetně jejich využití v materiálové chemii, především v oblasti vizualizace biologických materiálů. Experimentální část se věnuje přípravě DFTA různými syntetickými cestami.
Klíčová slova	<i>N,N</i> -Difenylthiofen-2-amin, trifenylamin, elektron donor/akceptor, push-pull chromofor, biozobrazování.