

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Eva Prokopová

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

Heterocyklické 1,2-dikarboonylové sloučeniny:
syntéza a biologický význam

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Eva Prokopová

UNIVERSITY OF PARDUBICE

FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY

Heterocyclic 1,2-dicarbonyl compounds:
synthesis and biological significance

BACHELOR THESIS

2021

Eva Prokopová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Eva Prokopová**
Osobní číslo: **C18182**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Téma práce: **Heterocyklické 1,2 dikarboxylové sloučeniny: syntéza a biologický význam**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši příprav a biologického významu 1,2-dikarboxylových derivátů nesoucích především pětičlenné heterocyklické substituenty.
2. Vhodným postupem připravte jeden vybraný derivát thiofenu.
3. Sepište závěrečnou zprávu.

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

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

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

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem Heterocyklické 1,2-dikarboxylové sloučeniny: syntéza a biologický význam jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

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

V Pardubicích dne 9. 7. 2021

Eva Prokopová v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala prof. Ing. Filipu Burešovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a všestrannou pomoc při tvorbě této bakalářské práce. Rovněž za odborné vedení, trpělivost a vstřícnost děkuji Ing. Milanu Klikarovi, Ph.D. Dále bych chtěla poděkovat kolegům a přátelům z Oddělení organických materiálů, Ústavu organické chemie a technologie, Univerzity Pardubice za přátelské prostředí a všestrannou pomoc. V neposlední řadě patří velké díky mé rodině a přátelům za podporu v průběhu mého studia.

ANOTACE

Byla provedena literární rešerše dostupných syntéz 1,2-dikarbylových sloučenin nesoucí pětičlenné heterocykly a jejich aplikací v biologických vědách. Tato práce přehledně shrnuje základní vlastnosti, obecné syntézy a příklady aplikací. Zaměřuje se především na heterocykly obsahující jako heteroatom síru. Byla nalezena celá řada metod jejich příprav, z nichž některé byly experimentálně ověřeny. Jedná se o přípravu dvou kondenzovaných regioizomerů benzo[2,1-*b*;3,4-*b'*]dithiofen-4,5-chinonu a benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-4,5-chinonu. Nad rámec této práce byly zavedeny methoxyskupiny do poloh 2 a 7 za vzniku 2,7-dimethoxy[3,2-*e*][1]benzothiol-4,5-dion. Struktura a čistota všech sloučenin byla ověřena pomocí TLC, bodů tání, NMR a HR-MALDI-MS spekter.

KLÍČOVÁ SLOVA

1,2-Dikarbylová sloučenina, thiofen, regioizomer, oxalyl dichlorid, methoxyskupina

TITLE

Heterocyclic 1,2-dicarbonyl compounds: synthesis and biological significance

ANNOTATION

A literature search work focusing on the synthesis of 1,2-dicarbonyl compounds bearing five-membered heterocycles and their application in biological sciences has been performed. This work clearly summarizes their fundamental properties, general syntheses and examples of their applications. It focuses mainly on heterocycles containing sulfur. Various methods of their preparation were identified and selected transformations were experimentally verified, namely preparation of two fused regioisomers of benzo[2,1-*b*;3,4-*b'*]dithiophene-4,5-quinone and benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiophene-4,5-quinone. In addition, methoxy groups were introduced at positions 2 and 7 to give 2,7-dimethoxy[3,2-*e*][1]benzothiol-4,5-dione. The structure and purity of all compounds were verified by thin layer chromatography (TLC), melting point, NMR and HR-MALDI-MS analyses.

KEYWORDS

1,2-Dicarbonyl compound, thiophene, regioisomer, oxalyl dichloride, methoxy group

OBSAH

SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ A PŘÍLOH	9
SEZNAM ZKRATEK	11
ÚVOD	12
1 TEORETICKÁ ČÁST	13
1.1 1,2-Dikarbonylové sloučeniny	13
1.2 Deriváty thiofenu	14
1.2.1 2,2'-Thenil	14
1.2.2 3,3'-Thenil	15
1.2.3 Přemostěné dikarbonylové sloučeniny thiofenu	16
1.3 Deriváty furanu	19
1.3.1 2,2'-Furil	19
1.3.2 3,3'-Furil	20
1.4 Deriváty pyrolu	21
1.4.1 1,2-Bis(1 <i>H</i> -pyrol-2-yl)ethandion	21
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	23
2.1 Obecné metody	23
2.2 Benzo[2,1- <i>b</i> ;3,4- <i>b'</i>]dithiofen-4,5-chinon 8	24
2.3 Benzo[1,2- <i>b</i> ;4,3- <i>b'</i>]dithiofen-4,5-chinon 9	24
2.4 2,7-Dibrombenzo[1,2- <i>b</i> ;4,3- <i>b'</i>]dithiofen-4,5-dion 27	25
2.5 2,2'-Dibrom-3,3'-bithiofen 24	25
2.6 5,5'-Dibrom-3,3'-bithiofen 25	26
2.7 5,5'-Dimethoxy-3,3'-bithiofen 26	26
2.8 2,7-Dimethoxythieno[3,2- <i>e</i>][1]benzothiol-4,5-dion 28	27
3 Výsledky a diskuze	28
3.1 Cílové deriváty	28
3.2 Syntéza	28
3.3 Strukturní analýza	31
ZÁVĚR	35
POUŽITÁ LITERATURA	36
PŘÍLOHY	39

SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ A PŘÍLOH

Obrázky

Obrázek 1: Struktura cílových derivátů.	12
Obrázek 2: Struktura 2,7-dimethoxy[3,2-e][1]benzothiol-4,5-dionu.	12
Obrázek 3: Obecná reaktivita 1,2-dikarbonylových sloučenin.	13
Obrázek 4: Dva symetrické polohové isomery thenilu.	14
Obrázek 5: Izomerní benzodithiofenondiony.	17
Obrázek 6: Struktury cílových sloučenin 8, 9 a 28.	28
Obrázek 7: Struktura a číslování modelové sloučeniny 28 pro strukturní analýzu.	32
Obrázek 8: ¹ H-NMR (500 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 28.	33
Obrázek 9: ¹³ C-NMR (125 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 28.	33
Obrázek 10: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 28.	34

Schémata

Schéma 1: Reakční cesta poskytující 2,2'-thenil 1.	14
Schéma 2: Syntéza produktu 1 z oxalyl dichloridu.	15
Schéma 3: Oxidace thenoinu vedoucí k produktu 1.	15
Schéma 4: Reakční sekvence vedoucí k 3,3'-thenilu.	16
Schéma 5: Oxidace α -hydroxyketonu vedoucí k produktu 5.	16
Schéma 6: Tříkroková syntéza benzo[2,1-b;3,4-b']dithiofen-7,8-chinonu 8.	17
Schéma 7: Sloučenina 8 připravená z dikarboxaldehydu 10.	17
Schéma 8: Příprava 3,3'-bithiofenu a jeho následná acylace za vzniku sloučeniny 9.	18
Schéma 9: Cyklizace 2,2'-thenilu 1 v prostředí FeCl ₃ poskytující produkt 9.	18
Schéma 10: Konverze furfuralu 13 pomocí thiazolium katalyzátoru vedoucí k produktu 14.	19
Schéma 11: Oxidace ethandiolu 15 za vzniku 14.	19
Schéma 12: Dimerace acylkyanidu 16 poskytující 14.	20
Schéma 13: Příprava 2,2'-furilu 14.	20
Schéma 14: Oxidace α -hydroxyketonu 20 vedoucí ke sloučenině 19.	21
Schéma 15: Kondenzace furan-3-karbaldehydu poskytující směs produktů 20 a 19.	21
Schéma 16: Reakční sekvence vycházející z dichloridu kyseliny šťavelové 3 poskytující produkt 22.	22
Schéma 17: Pokus o přípravu derivátu 8.	29

Schéma 18: Příprava derivátu 9 s využitím Metod A – C.	29
Schéma 19: Neúspěšná syntéza dimethoxy derivátu 28.	30
Schéma 20: Čtyřkroková příprava sloučeniny 28.	30

Přílohy

Příloha 1: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 9.	39
Příloha 2: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 9.	40
Příloha 3: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 9.	40
Příloha 4: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 27.	41
Příloha 5: GC-MS spektrum sloučeniny 24.	42
Příloha 6: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 24.	43
Příloha 7: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 24.	43
Příloha 8: GC-MS spektrum sloučeniny 25.	44
Příloha 9: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 25.	45
Příloha 10: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 25.	45
Příloha 11: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 26.	46
Příloha 12: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 26.	46
Příloha 13: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 26.	47
Příloha 14: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 28.	47
Příloha 15: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 28.	48
Příloha 16: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 28.	48

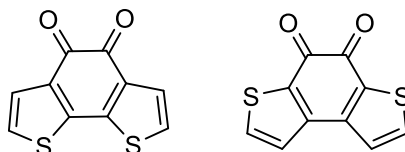
SEZNAM ZKRATEK

A	Akceptor
APT	Z angl. <i>Attached Proton Test</i>
<i>N</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
D	Donor
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DHFR	Dihydrofolát reduktáza
DIPA	<i>Di</i> isopropylamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E ⁺	Elektrofil
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetát
GC	Plynová chromatografie
HEX	Hexan
± I	Kladný/záporný induktivní efekt
LDA	Lithium <i>di</i> isopropylamid
± M	Kladný/záporný mezomerní efekt
MALDI	Z angl. <i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization</i>
Me	Methyl
Nu	Nukleofil
PCC	Pyridinium chlorchromát
Ph	Fenyl
THF	Tetrahydrofuran
TBN	<i>Ter</i> cbutyl-nitrit

ÚVOD

Cílem této bakalářské práce je prozkoumat známé způsoby přípravy 1,2-dikarbonylových sloučenin nesoucí heterocyklické zbytky a nalézt jejich biologický význam. Konkrétně se zaměřuje na syntézu thiofen substituovaných kondenzovaných 1,2-dikarbonylových sloučenin čtyřmi metodami.

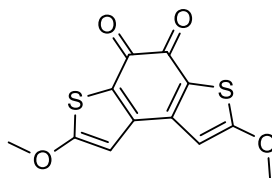
Struktury cílových látek studovaných v této práci (*Obrázek 1*):



Obrázek 1: Struktura cílových derivátů.

Izomerní benzodithiofenondiony našly uplatnění jako součást polymerů pro detekci Hg^{2+} a Zn^{2+} iontů,^[27] v organické a farmaceutické oblasti a jako tenkovrstvé tranzistory a fotovoltaické cely.^{[24][28]}

Z literární rešerše plyne, že cyklizace 3,3'-thienilu za vzniku požadovaného derivátu je časově limitována. Proto bylo snahou v rámci experimentální části této bakalářské práce ověřit různé syntetické postupy vedoucí k benzodithiofenondionům a nalézt takové reakční podmínky, které by vedly ke zkrácení doby syntézy. Na základě experimentálních výsledků byla vybrána nejvhodnější reakční sekvence, která byla následně využita k přípravě 2,7-dimethoxythieno[3,2-*e*][1]benzothiolen-4,5-dion (*Obrázek 2*). Optimální způsob přípravy methoxyderivátu zahrnuje čtyřkrokovou reakční sekvenci zahrnující cyklokondenzační reakci 3,3'-bithiofenu a zavedení methoxy skupin.

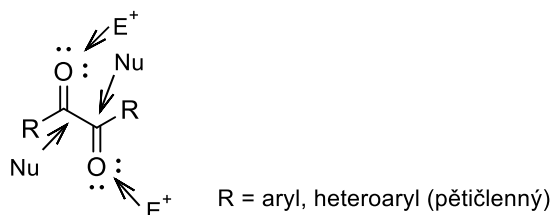


Obrázek 2: Struktura 2,7-dimethoxy[3,2-*e*][1]benzothiolen-4,5-dionu.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 1,2-Dikarbonylové sloučeniny

1,2-Dikarbonylové sloučeniny obsahují ve své molekule dvě karbonylové funkční skupiny (C=O) nacházející se na sousedních uhlících. Donor substituované 1,2-dikarbonylové sloučeniny lze chápat jako D- π -A systémy, kde oxalyl skupina vystupuje díky svým $-M$ a $-I$ efektům jako elektron akceptor.^[1] 1,2-Dikarbonylové sloučeniny patří do třídy diketonů, které je možné považovat za reaktivní intermediáty využitelné v organické syntéze složitějších molekul. Na *Obrázku 3* je znázorněna obecná struktura a reaktivita s elektrofilu (E^+) a nukleofily (Nu). Obecná reaktivita 1,2-dikarbonylových sloučenin zahrnuje reakci s nukleofily (Nu), která probíhá jako nukleofilní adice A_N a dochází tak k připojení nukleofilu na karbonylový uhlík. Reakce s protonem (kyselá katalýza) nebo vhodným kovem je realizována ve smyslu protonace (chelatace) atomů kyslíku. Možná je rovněž deprotonace na α -uhlíku za vzniku C-nukleofilu v případě, že na α -uhlíku (součást R) jsou přítomné vodíky.^[2]



Obrázek 3: Obecná reaktivita 1,2-dikarbonylových sloučenin.

1,2-Dikarbonylové sloučeniny se vyskytují v potravinách a rostlinách. Díky své vysoké reaktivitě degradují na mnoho produktů, které ovlivňují barvu, aroma a chuť.^[4] Tvoří se zejména z cukrů karamelizační reakcí nebo během Milliardovy reakce.^[3] I přes jejich významnou úlohu existuje pouze málo informací o hladinách 1,2-dikarbonylových sloučenin v potravinách. Avšak podle nedávné studie bylo nalezeno významné množství těchto sloučenin v medu, zejména 3-deoxyglukosy.^[4] Dalším zdrojem α -dikarbonylových sloučenin je víno, ve kterém lze nalézt především glyoxal, methylglyoxal, diacetyl a pentan-2,3dion. Ve víně tak slouží nejen pro zvýraznění chuti, ale také umožňují reakci s ostatními komponentami vína a mají možné mikrobiologické efekty.^[5]

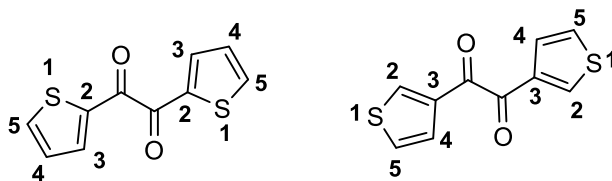
1,2-Dikarbonylové uspořádání lze využít ke zvýšení reaktivity karbonylových sloučenin. Rostoucí význam zaznamenávají pronukleofily, které lze využít v sekvenčních reakcích nebo v postupné transformaci za vzniku hetero- nebo karbocyklů. Výhodou

1,2-dikarbonylových sloučenin je možnost selektivní aktivace jedné či obou karbonylových skupin.^[6] Důležitou třídou jsou benzily, které upoutaly pozornost díky jejich aplikaci jako fotosenzitivní činidla v tvrditelných nátěrových hmotách, jako výchozí látky ve farmaceutické a organické syntéze a také jako biologicky aktivní sloučeniny.^[7] Dalším důvodem rostoucí popularity 1,2-dikarbonylových sloučenin je jejich využití jako významné výchozí látky pro přípravu organických push-pull systémů. Příkladem takovýchto systémů mohou být 5,6-disubstituované pyrazin-2,3-dikarbonitrily.^[8]

V následujícím textu bude pojednáno o 1,2-dikarbonylových sloučeninách nesoucí heterocyklické zbytky, především pětičlenné heterocykly.

1.2 Deriváty thiofenu

Na *Obrázku 4* jsou znázorněny dva symetrické 1,2-dikarbonylové deriváty thiofenu. Oxalyl můstek může být k thiofenu připojen buď v poloze 2 za vzniku 2,2'-thenilu nebo v poloze 3 za vzniku 3,3'-thenilu.



Obrázek 4: Dva symetrické polohové isomery thenilu.

1.2.1 2,2'-Thenil

L. Huang a kol.^[9] popsali v roce 2011 reakční cestu vedoucí k 2,2'-thenilu zobrazenou na *Schématu 1*. Způsob přípravy vychází z 1,3-dikarbonylové sloučeniny **2**, která reagovala s *terc*butyl-nitritem (TBN) v prostředí FeCl_3 za vzniku thenilu **1** ve výtěžku 84 %.

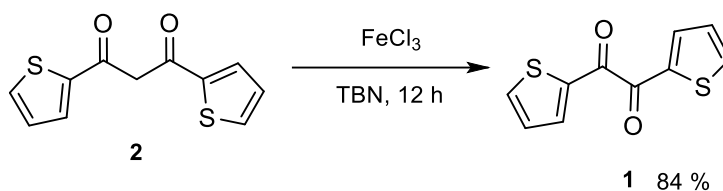


Schéma 1: Reakční cesta poskytující 2,2'-thenil **1**.

Na *Schématu 2* je znázorněn další způsob syntézy thenilu. Zdrojem dikarbonylové části je dichlorid kyseliny šťavelové **3**, který reagoval s thiofen-2-ylmagnesiumbromidem v přítomnosti LiBr/CuBr . Reakce poskytovala produkt **1** v 98% výtěžku.^[10]

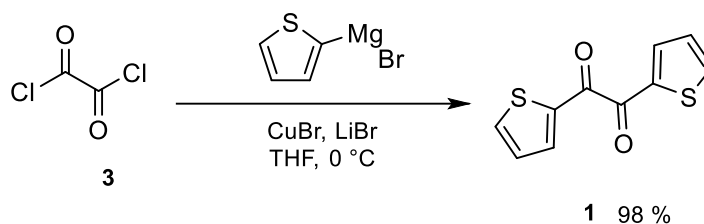


Schéma 2: Syntéza produktu **1** z oxalyl dichloridu.

V roce 2005 byla S. Yasuikem a kol.^[11] publikována metoda přípravy 2,2'-thenilu, která vychází z 2,2'-thenoinu a jeho oxidace trifenylantimonem za aerobních podmínek. Výtěžek sloučeniny **1** činil 98 % (Schéma 3). Výchozí 2,2'-thenoin **4** lze získat benzoinovou kondenzací thiofen-2-karbaldehydu jak publikoval K. Iwamota a kol.^[12]

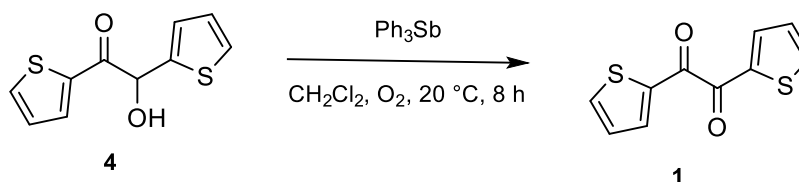


Schéma 3: Oxidace thenoinu vedoucí k produktu **1**.

2,2'-Thenilu lze využít k zavedení elektron donorní části do push-pull D- π -A sloučenin. D- π -A molekuly mají široké uplatnění např. v organických světlo-emitujících diodách nebo v nelineárně optických materiálech.^[13] Nejnovější studie poukazuje na využití 2,2'-thenilu k syntéze fluorescenčního chemosenzoru, který je schopen selektivní detekce Cu^{2+} iontů. Selektivní a citlivá detekce iontů přechodných kovů nabývá na významu především kvůli zjišťování jejich obsahu jak v živých systémech, tak v životním prostředí.^[14] O použití 2,2'-thenilu k syntéze inhibitoru dihydrofolát reduktáz (DHFR) bylo pojednáno ve studii Y. Lianga a kol.^[15] v roce 2020. DHFR enzym podporuje replikaci DNA nádorových buněk u pacientek s rakovinou děložního čípku, což má za následek zeslabení účinků léčby. Inhibice aktivity DHFR tedy umožňuje vylepšení rentgenové radioterapie. Práce B. Mathewa a kol.^[16] se zabývá využitím diketonů v syntéze nových antibakteriálních léčiv především proti onemocnění tuberkulózou. Mycobacterium tuberculosis, původce tuberkulózy, představuje celosvětovou hrozbu pro veřejné zdraví. Důvodem pro vývoj nových léčiv je hlavně zvyšující se prevalence těchto kmenů rezistentních na současně používané léky.

1.2.2 3,3'-Thenil

F. A. Arroyave a kol.^[17] představil tříkrokovou syntézu vedoucí k 3,3'-thenilu **5**, který byl získán v celkovém výtěžku 84 %. Reakce vychází ze snadno dostupného

3-bromthiofenu **6**, kdy v prvním kroku došlo k reakci s *n*-butyllithiem v THF a následně k transmetalaci s využitím CuBr/LiBr. Vzniklý organokuprát byl podroben reakci s oxalyl dichloridem za vzniku produktu **5** (*Schéma 4*).

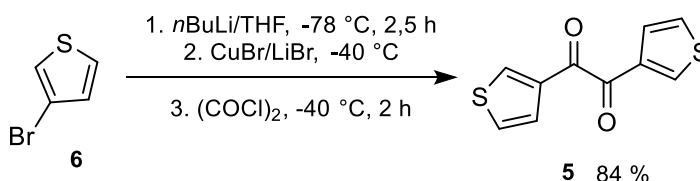


Schéma 4: Reakční sekvence vedoucí k 3,3'-thenilu.

Analogicky 2,2'-thenilu by bylo možné využít podobnou metodu přípravy vycházející z α -hydroxyketonu **7**. Ten je dostupný z thiofen-3-karbaldehydu. Benzoinová kondenzace, která vede k získání 2-hydroxy-1,2-di(thiofen-3-yl)ethanonu **7**, byla popsána v práci Shimakawa a kol.^[18] v roce 2010. M. C. Fragnelli a kol.^[19] popsali jeho oxidaci pomocí pyridinium chlorchromátu (PCC) za vzniku **5**. Reakce znázorněná na *Schématu 5* poskytovala 3,3'-thenil **5** v 89% výtěžku.

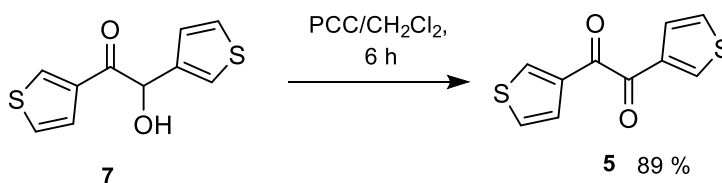
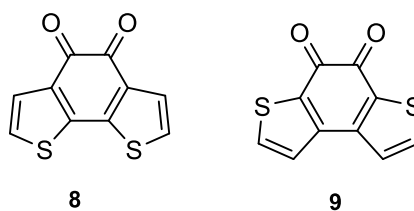


Schéma 5: Oxidace α -hydroxyketonu vedoucí k produktu **5**.

G. Sonmez a kol.^[20] využili 3,3'-thenil k syntéze konjugovaného polymeru, který odráží zelené světlo v neutrálním stavu a je transparentní v oxidovaném stavu. Jeho vysoká účinnost zbarvení, rychlé spínací časy a vysoká stabilita vedla k jeho širokému využití v polymerní elektrochemii. Využitím 3,3'-thenilu jako inhibitoru enzymu karboxylesteráz se zabýval J. L. Hyatt a kol.^[21] a následně i T. Harada a kol.^[22]. Karboxylesterázy jsou zodpovědné za detoxikaci xenobiotik, metabolizují řadu léků a také nelegálních drog (heroin, kokain). Použití inhibitorů by mohlo být cenné v modulaci účinnosti terapeutik, čímž by došlo ke změně distribuce esterifikovaných léků a doby, za kterou se od nich plazma očistí. Inhibitory by dále šlo využít ke zlepšení toxicity pozorované u předávkování heroinem.

1.2.3 Přemostěné dikarboxylové sloučeniny thiofenu

Na *Obrázku 5* jsou znázorněny dva izomerní benzodithiofenondiony. Jedná se o benzo[2,1-*b*;3,4-*b'*]dithiofen-7,8-chinon **8** a benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-7,8-chinon **9**. O jejich přípravě a možném využití bude pojednáno v další části textu.



Obrázek 5: Izomerní benzodithiofenondiony.

Sloučenina **8** byla v roce 2010 připravena sledem reakcí zahrnující lithiaci 3-bromthiofenu **6** následovanou reakcí s dimethyloxalátem (*Schéma 6*). Vzniklý 3,3'-thenil **5** byl nakonec podroben cyklizaci v prostředí FeCl_3 za vzniku kondenzovaného derivátu **8** v celkovém výtěžku 23,5 %.^[23]

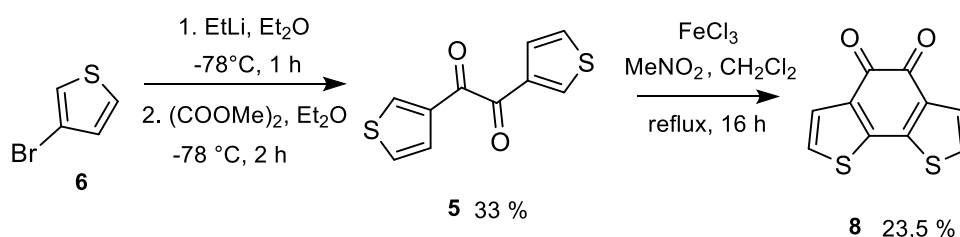


Schéma 6: Tříkroková syntéza benzo[2,1-*b*;3,4-*b'*]dithiofen-7,8-chinonu **8**.

Schéma 7 znázorňuje práci R. Mondala,^[24] ve které byla popsána syntéza produktu **8** vycházející z 2,2'-bithiofenu-3,3'-dikarboxaldehydu **10** v prostředí ethanolu a vody (4:1). Výchozí látku lze připravit lithiací 3,3'-dibrom-2,2'-bithiofenu pomocí *n*-butyllithia a následnou formylační reakcí s *N,N*-dimethyl-formamidem.^[25] Reakce byla katalyzována kyanidem sodným, který indukoval intramolekulární benzoinovou kondenzaci následovanou spontánní oxidací za vzniku požadovaného benzodithiofenondionu **8** ve výtěžek 38 %.

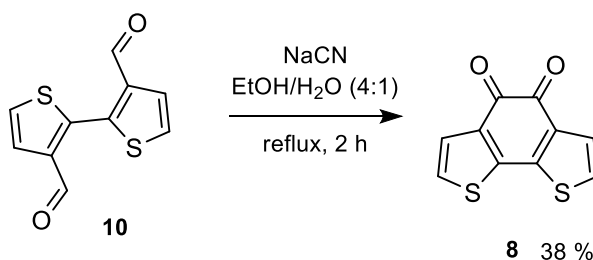


Schéma 7: Sloučenina **8** připravená z dikarboxaldehydu **10**.

Druhý regioizomer sloučeniny **8**, benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-7,8-chinon **9**, byl syntetizován z 3-bromthiofenu **6** a thiofen-3-boronové kyseliny **11** ve dvou krocích. V prvním kroku došlo ke křížovému spojení výchozích sloučenin za vzniku 3,3'-bithiofenu **5**. Suzukiho-Miyauraova reakce byla provedena za přítomnosti katalyzátoru $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Požadovaný diketon byl připraven dvojnásobnou acylací oxalyl dichloridem v prostředí 1,2-dichlorethanu (*Schéma 8*) ve výtěžku 85 %. Tento způsob syntézy s celkovým výtěžkem 74 % byl publikován v roce 2010 A. Meyerem a kol.^[23]

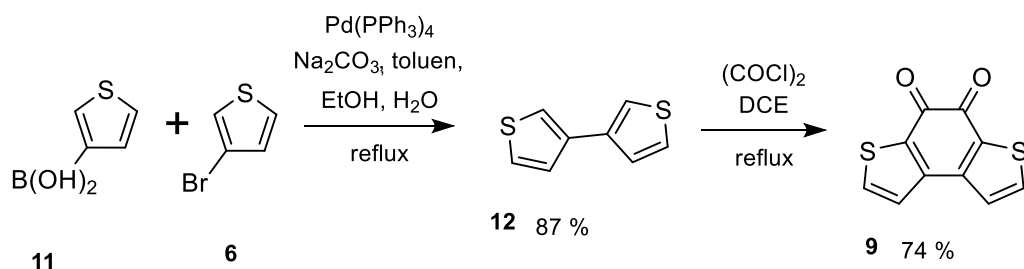


Schéma 8: Příprava 3,3'-bithiofenu a jeho následná acylace za vzniku sloučeniny **9**.

V roce 2021 H. Guo a kol.^[26] představili jednokrokovou syntézu benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-7,8-chinonu **9**. Výchozí sloučeninou je 2,2'-thenil **1**, který lze cyklizovat v prostředí FeCl₃ a nitromethanu/chlorbenzenu. Produkt **9** byl získán ve vysokém výtěžku 85,9 % (*Schéma 9*).

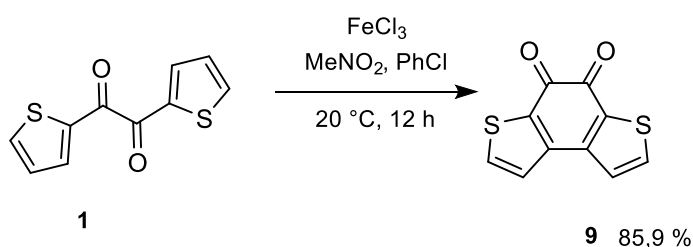


Schéma 9: Cyklizace 2,2'-thenilu **1** v prostředí FeCl₃ poskytující produkt **9**.

Publikace R. Satapathyho^[27] zveřejněná v roce 2012 poukazuje na využití benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-7,8-chinonu v syntéze polymeru na bázi thieno-imidazolu vhodného pro kolorimetrickou detekci Hg²⁺ iontů a také flourometrickou detekci Zn²⁺ iontů. Určení obsahu rtuti je důležité především kvůli toxickým účinkům tohoto kationtu. Zinek naopak zodpovídá v lidském těle za řadu biologických, ale také patologických procesů, které mohou zapříčinit vznik mnoha chorob (Alzheimerova choroba, epilepsie). Využití obou diketonů k vývoji nových polymerních polovodičových materiálů bylo popsáno v práci R. Mondala^[24] a M. Zhanga.^[28] Tyto kopolymery mají potencionální využití pro organické tenkovrstvé tranzistory a organické fotovoltaické cely (polymerní solární články).

1.3 Deriváty furanu

1.3.1 2,2'-Furil

V rámci práce P. Hirapara a kol.^[29], kteří se zabývali přípravou α -diketonů přímo z odpovídajících aldehydů za podpory CO_2 , byl jednokrokovou syntézou (*Schéma 10*) vycházející z furfuralu **13** připraven produkt **14** ve výtěžku 86 %. Katalyzátory reakce byly 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-1,3-thiazolium bromid a K_2CO_3 , který sloužil jako generátor CO_2 *in situ*. Jako oxidační činidlo v reakci vystupuje dimethyl sulfoxid. Autoři uvedli možnost aplikace této metody pro syntézu léčiv přímo z aldehydů.

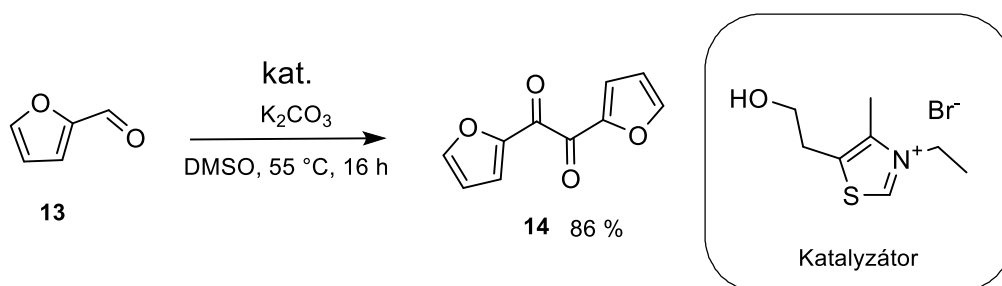


Schéma 10: Konverze furfuralu **13** pomocí thiazolium katalyzátoru vedoucí k produktu **14**.

Na *Schématu 11* je znázorněna reakce poskytující 1,2-di(furan-2-yl)ethan-1,2-dion **14**, která vycházela z 1,2-di(furan-2-yl)ethan-1,2-diolu **15**. Ten je dostupný reakcí furfuralu s hořčíkem ve vodném NH_4Cl .^[30] Jeho oxidace methyltrioxorheniem v acetonitrilu za použití peroxidu vodíku jako oxidačního činidla vedla k 1,2-diketonu ve vysokém výtěžku, který odpovídal 97%.^[31]

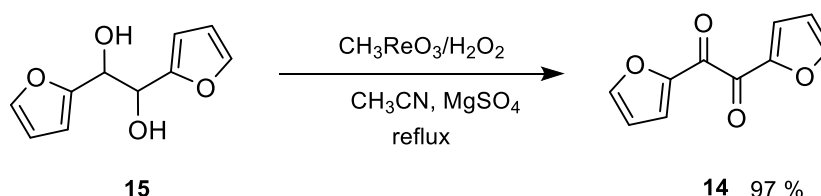


Schéma 11: Oxidace ethandiolu **15** za vzniku **14**.

H. Baek a kol.^[32] publikovali další způsob syntézy 2,2'-furilu **14**, který byl v tomto případě připraven z 2-furoyl kyanidu **16** s využitím india v *N,N*-dimethylformamidu. Dimerace acylkyanidu poskytla furil **14** v 70% výtěžku (*Schéma 12*).

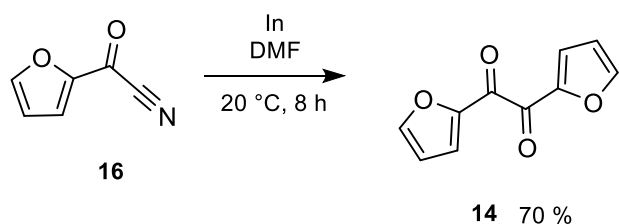


Schéma 12: Dimerace acylkyanidu **16** poskytující **14**.

M. P. Sibi a kol.^[33] studovali reakci, kterou znázorňuje *Schéma 13*. *N,N*-Methoxy-*N,N*-dimethyloxamid **18** podléhá nukleofilní adici s organolitným činidlem **17** za vzniku ketonu **14**. Žádaný 2,2'-fural byl získán v 73% výtěžku.

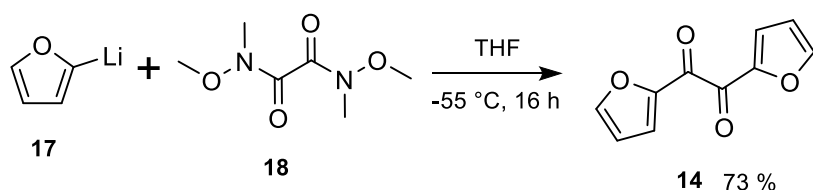


Schéma 13: Příprava 2,2'-furalu **14**.

Důležité využití 1,2-di(furan-2-yl)ethan-1,2-dionu je v syntéze chinoxalinů, které mají široké spektrum biologických aktivit. Jsou zkoumány především kvůli antibakteriálním, antivirovým, protizánětlivým a protinádorovým účinkům. Chinoxalinové skupiny našly také celou řadu dalších uplatnění jako jsou například aplikace v organických polovodičích. Kromě toho je jádro chinoxalinu obsaženo v některých důležitých antibiotikách.^[34] 2,3-Di(furan-2-yl)chinoxalin, který lze připravit z 2,2'-furalu a benzen-1,2-diaminu, lze využít k inhibici mírné koroze ocele.^[35] Použití 2,2'-furalu v syntéze 1,2,4-triazinových derivátů jako inhibitorů α -glukosidázy popsal G. Wang a kol.^[36] v roce 2016. Glukosidázové inhibitory jsou široce používané k léčbě pacientů s onemocněním diabetes mellitus. Řada α -diketonů a α -dihydroxyketonů vykazovala silnou inhibiční aktivitu proti enzymu ureáza. Tento enzym katalyzuje hydrolýzu močoviny za vzniku amoniaku a karbamátu. Studie inhibice ureázy má lékařský, environmentální a agronomický význam. Inhibitory ureáz přitahují velkou pozornost především jako potenciální nová protivředová léčiva. Analýzou 2,2'-furalu jako možného inhibitoru ureáz se zabýval ve své práci T. Tanaka a kol.^[37]

1.3.2 3,3'-Fural

Izomer **19** byl syntetizován pomocí oxidace hydroxylové skupiny v molekule 1,2-di(furan-3-yl)-2-hydroxyethanonu **20** pomocí pyridium chlorchromátu v dichlormethanu.^[38] Literatura však neudává žádný výtěžek (*Schéma 14*). Hydroxyketon **20**

je přístupný z furan-3-karboxyaldehydu. Jeho možná syntéza je znázorněna v následující reakci vyobrazené na *Schématu 15*, kde 1,2-di(furan-3-yl)-2-hydroxyethanon vzniká ve směsi produktů.^[39]

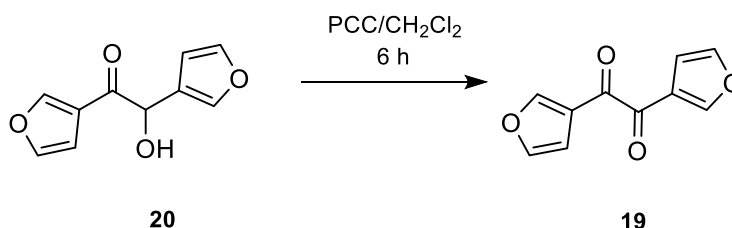


Schéma 14: Oxidace α -hydroxyketonu **20** vedoucí ke sloučenině **19**.

T. Hischer a kol.^[39] uvedli v roce 2005 reakci, jejíž podstatou byla benzoinová kondenzace furan-3-karboxyaldehydu **21**. Za pomoci thiamin hydrochloridu a hydroxidu sodného došlo ke vzniku směsi produktů **20** a **19**. Molární poměr obou produktů činil 84:16 (*Schéma 15*).

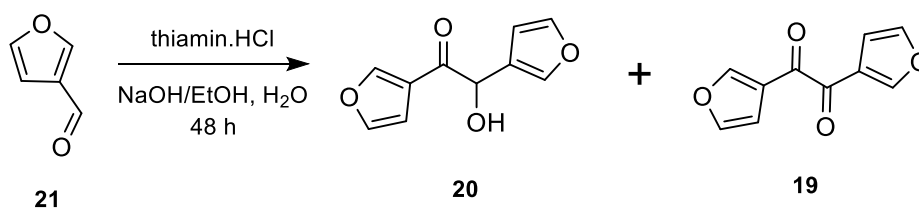


Schéma 15: Kondenzace furan-3-karbaldehydu poskytující směs produktů **20** a **19**.

S. E. Wolkenberg^[40] a následně i S. N. Murthy^[41] popsali možnost využití 1,2-di(furan-3-yl)ethan-1,2-dionu k přípravě vysoce substituovaných imidazolů a benzimidazolů, které jsou klíčovými meziprodukty při syntéze mnoha terapeutických látek. Kromě biologické aktivity (protizánětlivý, antialergický a analgetický účinek) jsou imidazolové deriváty rovněž zkoumány z pohledu fluorescenčních značkovacích látek nebo jako chromofory pro nelineárně optické systémy.

1.4 Deriváty pyrolu

1.4.1 1,2-Bis(1*H*-pyrol-2-yl)ethandion

1,2-bis(1*H*-pyrol-2-yl)ethandion **22** byl připraven dvoukrokovou syntézou v roce 2012 S. Rivadehim.^[42] Podstatou prvního kroku je reakce oxalyl dichloridu **3** s pyridinem v dichlormethanu (DCM) pod inertní atmosférou při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. K suspenzi je ve druhém kroku destilován pyrol za vzniku produktu **22**. Reakce znázorněná na *Schématu 16* poskytla požadovaný produkt **22** ve výtěžku 54 %.

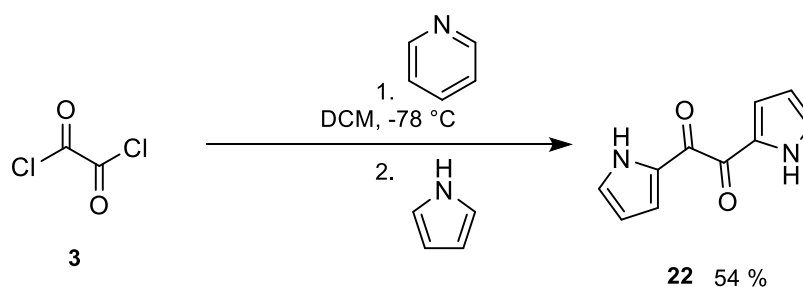


Schéma 16: Reakční sekvence vycházející z dichloridu kyseliny šťavelové **3** poskytující produkt **22**.

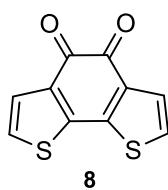
V rámci práce T. Mizunoho^[43] a P. Anzenbachera^[44] bylo zmíněno využití 1,2-bis(1*H*-pyrol-2-yl)ethandionu v syntéze chemosenzoru pro celou řadu aniontů (F⁻, Cl⁻, PO₄³⁻, CN⁻). Tyto anorganické ionty se hojně používají jako potravinářské aditiva, léky a zemědělská hnojiva. Kyanid je běžně průmyslově používán jako surovina při výrobě organických chemikálií a polymerů (nitrily, nylon, akrylové plasty). Vývoj sensorové molekuly, která je schopna detekovat tyto anionty, může zamezit znečištění životního prostředí. Práce publikovaná Y. Huem a kol.^[45] se zaměřuje na syntézu fluorescenčních sond, k jejichž výrobě byl využit diketon **22**. Tyto sloučeniny vykazovaly dobrou citlivost na ionty přechodných kovů (Cd²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, Hg²⁺). SONDY nalézají uplatnění především v environmentální oblasti, ale dále také v oblasti biochemie. Možnost využití ketonu jako inhibitoru enzymu topoizomeráz popsali K. J. Akerman a kol.^[46] v roce 2014. Topoizomerázy zodpovídají za řadu klíčových buněčných procesů. Inhibitory by mohli sloužit jako protinádorové léky.

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Obecné metody

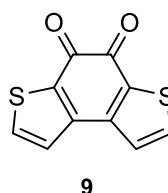
Rozpouštědla a činidla použitá při syntéze byla zakoupena od firem Aldrich, Fluka a Penta a byla použita bez dalšího čištění. Suchý THF byl vždy čerstvě destilován z Na/K slitiny a difenylmethanonu pod inertní atmosférou argonu. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Cross-coupling reakce byly prováděny na vakuum-inertní lince ve Schlenkových baňkách. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO₂ 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO₂ 60 F₂₅₄ (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540. ¹H a ¹³C NMR spektra byla měřena v CDCl₃ při 25 °C na přístroji *Bruker AVANCE III* při frekvenci 400/100 MHz a *Bruker Ascend™* při frekvencích 500/125 MHz pro ¹H resp. ¹³C spektra. Chemické postupy jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me₄Si. Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (CDCl₃ – 7,25 a 77,23; *d*₆-DMSO – 2,55 a 39,51 ppm pro ¹H resp. ¹³C-NMR spektra). Inerakční 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). Hmotová spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent Technologies 6890N (HP-MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) opatřeného hmotovým detektorem Network MS detector 5973 (EI 70 eV, rozsah 33-550 Da). Hmotová 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).

2.2 Benzo[2,1-*b*;3,4-*b'*]dithiofen-4,5-chinon **8**



Pokus o přípravu dikarboxylové sloučeniny **8** byl proveden následujícím způsobem.^[48] Do 10 ml baňky byl předložen AlCl₃ (0,038 g; 0,11 mmol) v DCE (2 ml), který byl následně vychlazen na –15 °C. Poté byl po kapkách přidán roztok (COCl)₂ (0,025 ml; 0,29 mmol) v DCE (0,4 ml), roztok 2,2'-bithiofenu **23** (0,1 g; 0,60 mmol) v DCE (0,8 ml) a pyridin (0,046 ml; 0,57 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 3 dnů při laboratorní teplotě. Ve vzniklé suspenzi nebyl analyzován cílový derivát **8**.

2.3 Benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-4,5-chinon **9**



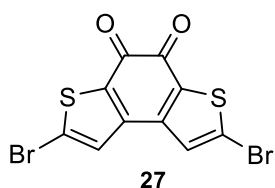
Metoda A: Syntéza 1,2-diketonu byla vedena dle modifikovaného postupu podle A. Meyera a spol.^[23] Do 50 ml baňky byl předložen 3,3'-bithiofen **12** (1,96 g; 12 mmol), který byl rozpuštěn v 1,2-dichlorethanu (25 ml). K roztoku byl po kapkách přidán (COCl)₂ (0,6 ml; 7 mmol). Reakční směs byla zahřívána k varu po dobu 3 dnů. Do reakční směsi byl následně přikapán opět (COCl)₂ (0,6 ml; 7 mmol) a směs byla ponechána refluxovat po dobu dalších 5 dnů. Reakce byla celkem po 8 dnech zastavena a vzniklá směs ponechána přes noc, kdy došlo k vysrážení červených krystalků. Ty byly odfiltrovány na Büchnerově nálevce. Surový produkt byl čištěn pomocí jednoduché filtrace přes plug (SiO₂; DCM). Bylo získáno 1,1 g (42 %) produktu **9**. *B.t.* = 240,6-244,5 °C (lit.^[49] 241 °C). *R_f* = 0,3 (SiO₂, DCM). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,68 (d, 2H, *J* = 5 Hz, CH_{th}); 8,23 (d, 2H, *J* = 5 Hz, CH_{th}) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 126,0; 134,8; 139,1; 142,1; 173,5 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DHB) *m/z*: vypočteno pro C₁₀H₄O₂S₂Na⁺: 242,95449; nalezeno 242,95462 ([M+Na]⁺).

Metoda B: Byl proveden pokus o přípravu dikarboxylové sloučeniny **9** dle modifikovaného postupu H. Gua a kol.^[26] V 50 ml baňce byl rozpuštěn 2,2'-thenil **1** (0,5 g; 2,25 mmol) v chlorbenzenu (20 ml). FeCl₃ (2,19 g; 14 mmol) byl rozpuštěn v nitromethanu (10 ml) a roztok byl po kapkách přidán do baňky. Reakční směs byla míchána po dobu 12 hodin při laboratorní teplotě. Vzniklá směs byla extrahována DCM (3 × 20 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄. Pokus o syntézu produktu **9** nebyl úspěšný, jelikož po následné analýze byl ve směsi přítomen pouze výchozí 2,2'-thenil.

Metoda C: Další pokus o přípravu derivátu **9** byl veden dle modifikovaného postupu F. Bureše a kol.^[48] Ve Schlenkově baňce byl pod atmosférou argonu smíchán TiCl₄ (0,057g; 0,31 mmol) s DCE (3 ml) při –15 °C. Ke směsi byl přikapán roztok (COCl)₂ (0,038 g; 0,30

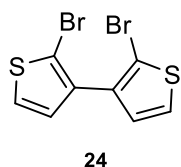
mmol) v DCE (1 ml). Výsledný roztok byl probublán argonem po dobu 5 minut. Poté byl přidán po kapkách roztok 3,3'-bithiofenu **12** (0,050 g; 0,30 mmol) v DCE (1 ml) a pyridin (0,028 g; 0,35 mmol). Reakční směs byla míchána 30 minut při $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a ukončena přidáním vody (20 ml). Výsledná směs byla extrahována DCM ($2 \times 20\text{ ml}$) a vysušena bezvodým Na_2SO_4 . Následná analýza pomocí GC/MS nedetekovala požadovanou 1,2-dikarbonylovou sloučeninu **9**.

2.4 2,7-Dibrombenzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-4,5-dion **27**



Dibrom derivát **27** byl připraven dle modifikovaného postupu A. Meyera a spol.^[23] Do baňky byl předložen výchozí benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-4,5-chinon **9** (1,0 g; 4,5 mmol), který byl rozpuštěn v chloroformu (24 ml) a kyselině octové (25 ml). Vzniklý roztok byl pomocí ledové lázně vychlazen na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. V druhé baňce byl připraven roztok Br_2 (1,5 g; 9,3 mmol) v chloroformu (5 ml). Do vychlazené směsi byl za stálého míchání po kapkách přidán roztok Br_2 . Po přikapání veškerého roztoku byla reakční směs vyjmuta z ledové lázně a zahřívána na teplotu $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 4 dnů. Poté byla reakční směs důsledně extrahována nejprve připraveným roztokem Na_2SO_3 a poté chloroformem. Oddělená organická fáze byla promyta roztokem NaHCO_3 a nasyceným vodným roztokem NaCl , vysušena pomocí Na_2SO_4 , přefiltrována a zbylé rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; CH_2Cl_2). Po odpaření mobilní fáze byl získán 1 g (59 %) červených krystalků dibromketonu **27**. *B.t.* = $273,0\text{-}281,3\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,7$ (SiO_2 , DCM). HR-FT-MALDI-MS (DCTB) *m/z*: vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_2\text{Br}_2\text{O}_2\text{S}_2^+$: 378,79153 nalezeno 378,79160 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

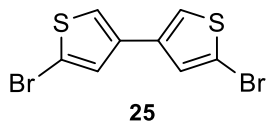
2.5 2,2'-Dibrom-3,3'-bithiofen **24**



Do 100 ml baňky byl předložen 3,3'-bithiofen (0,83 g; 5 mmol) a *N*-bromsukcinimid (1,96 g; 11 mmol). Obě látky byly rozpuštěny v THF (25 ml) a poté byla reakční směs míchána do druhého dne při laboratorní teplotě. Po uplynutí reakční doby bylo odpařeno rozpouštědlo a surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 ; Petroleum ether). Bylo připraveno 1,6 g (99 %) bromovaného derivátu **24**. Bílá pevná látka. *B.t.* = $74,5\text{-}76,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit.^[48] $78\text{-}79\text{ }^{\circ}\text{C}$). $R_f = 0,8$ (SiO_2 , Petroleum ether). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): $\delta = 7,08$ (d, 2H, $J = 6\text{ Hz}$, CH_{th}); 7,30 (d, 2H, $J = 6\text{ Hz}$, CH_{th}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$):

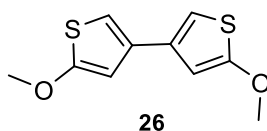
$\delta = 111,4; 125,84; 129,34; 135,45$ ppm. MS-EI (70 eV) = m/z (%) = 323,9 ($[M^+]$, 100); 244,9 (7); 201 (11); 164 (48); 120 (9); 93 (10).

2.6 5,5'-Dibrom-3,3'-bithiofen 25



Izomerizace bromovaného derivátu **25** byla provedena dle modifikovaného postupu Y. Wang a kol.^[47] Do Schlenkovy baňky bylo pod atmosférou argonu předloženo suchý THF (50 ml). Do rozpouštědla byl následně přidán diisopropylamin (2 ml) a výsledný roztok byl probublán argonem po dobu 10 minut. Reakční směs byla vychlazena na 0 °C pomocí ledu. Poté bylo přikapáno *n*BuLi (4,7; 14 mmol; 2,5 M roztok v hexanu) a reakční směs byla míchána 1 hodinu při 0 °C. Ve druhé Schlenkově baňce byl pod atmosférou argonu připraven roztok 2,2'-dibrom-3,3'-bithiofenu **24** (1,5 g; 4,6 mol) v THF (150 ml), který byl poté probublán argonem a reakční směs byla ochlazena na -10 °C. *In situ* generovaný lithiumdiisopropylamid (LDA) v první Schlenkově baňce byl přidán do druhé Schlenkovy baňky obsahující roztok **24**. Po nadávkování veškerého LDA byla reakční směs míchána do druhého dne při -10 °C, načež byl přidán methanol (3 ml). Surový produkt byl extrahován vodou a diethyletherem (2 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Produkt **25** byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂; CH₂Cl₂). Po odpaření mobilní fáze byl nažloutlý produkt rozpuštěn v hexanu a po ochlazení došlo k vysrážení 0,71 g (47 %) 5,5'-dibrom-3,3'-bithiofenu **25**. Bílá krystalická látka. *B.t.* = 115,2-117,7 °C (lit.^[47] 117-119 °C). *R_f* = 0,5 (SiO₂, petroleum ether). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7,19$ (d, 2H, *J* = 1,5 Hz, CH_{th}); 7,20 (d, 2H, *J* = 1,5 Hz, CH_{th}) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 113,5; 121,6; 128,9; 136,9$ ppm. MS-EI (70 eV) = m/z (%) = 323,9 ($[M^+]$, 100); 244,9 (9); 201 (11); 164 (50); 120,1 (10); 93 (10).

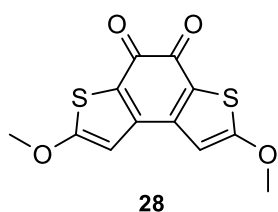
2.7 5,5'-Dimethoxy-3,3'-bithiofen 26



V uzavřeném autoklávu byl připraven téměř nasycený roztok CH₃ONa, kdy byl smíchán CH₃OH (40 ml; 0,99 mmol) a Na (4 g; 0,17 mol). Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu 65 °C do doby než se veškerý Na rozpustil (cca 1 hodina). Do takto připraveného roztoku methanolátu sodného byla přidána sloučenina **25** (0,648 g; 2 mmol) a CuBr (0,057 g; 0,4 mmol). Reakční směs byla zahřívána (150 °C) do druhého dne a pak byla ochlazena na laboratorní teplotu. Vzniklá směs byla neutralizována pomocí roztoku 1,6 M HCl (50 ml) a

extrahována CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Organická fáze byla oddělena, promyta nasyceným roztokem Na₂CO₃, vysušena bezvodým Na₂SO₄ a použitá rozpouštědla byla odpařena na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂; hexan/CH₂Cl₂ 3:2). Po odpaření veškerého rozpouštědla bylo získáno 0,20 g (44 %) bílého krystalického produktu **26**. *B.t.* = 120,6-122 °C. *R_f* = 0,4 (SiO₂, HEX:DCM = 3:2). ¹H-NMR (500 Hz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3,90 (s, 6H, CH₃); 6,38 (d, 2H, *J* = 1,5, CH_{th}); 6,51 (d, 2H, *J* = 1,5, CH_{th}) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 60,4; 102,7; 106,1; 135,2; 166,6 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DHB) *m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₀O₂S₂⁺: 227,01950; nalezeno: 227,01981 ([M+H]⁺).

2.8 2,7-Dimethoxythieno[3,2-*e*][1]benzothiol-4,5-dion **28**

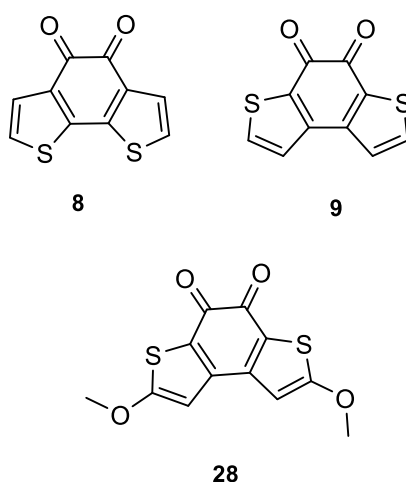


Do 5 ml baňky byl předložen DCE (1 ml) a (COCl)₂ (0,032 g; 0,25 mmol) a vzniklý roztok byl ochlazen na -15 °C. Do vychlazeného roztoku byl za stálého míchání po kapkách přidáván roztok 5,5'-dimethoxy-3,3'-bithiofenu **26** (0,056 g; 0,25 mmol) v DCE (1 ml). Po uplynutí 15 minut byla reakční směs vyjmuta z ledové lázně a byla míchána při laboratorní teplotě po dobu dalších 15 minut. Vzniklá reakční směs byla následně důkladně extrahována CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Vzniklá sraženina byla odfiltrována na Büchnerově nálevce. Krystalický produkt byl získán v dostatečné čistotě. Reakce poskytovala 0,04 g (54 %) produktu **28** jako oranžové sloučeniny. *B.t.* = 282,8-285,4 °C. *R_f* = 0,7 (SiO₂, DCM:EtOAc = 3:1). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 4,06 (s, 6H, CH₃); 7,03 (s, 2H, CH_{th}) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 61,7; 105,1; 120,8; 142,5; 172,2; 177,1 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DHB) *m/z*: vypočteno pro C₁₂H₈O₄S₂Na⁺: 302,97562; nalezeno 302,97574 ([M+Na]⁺).

3 Výsledky a diskuze

3.1 Cílové deriváty

Cílové sloučeniny **8** a **9** jsou planární konjugované molekuly, které ve své molekule obsahují dvě karbonylové funkční skupiny (C=O) na sousedních uhlících, na které jsou připojeny dva thiofenové zbytky. Oba regioizomery jsou kondenzované a liší se polohou heteroatomu (S). Cílem této práce bylo především ověřit možnosti syntézy diketonů **8** a **9**. Nad rámec pak byly provedeny další experimenty umožňující zavedení methoxyskupin (CH₃O-) do poloh 2 a 7 za vzniku 2,7-dimethoxythieno[3,2-*e*][1]benzothiol-4,5-dionu **28** (Obrázek 6).



Obrázek 6: Struktury cílových sloučenin **8**, **9** a **28**.

3.2 Syntéza

K syntéze cílových 1,2-diketonů bylo využito několika metod, které se podle literární rešerše jeví jako nejschůdnější.

Pro přípravu sloučeniny **8** byla využita Friedelova-Craftsova reakce katalyzovaná chloridem hlinitým.^[48] Roztok AlCl₃ v DCE byl vychlazen na -15 °C. Poté byl do reakční směsi přikapán roztok oxalyl chloridu a 2,2'-bithiofenu. Vzniklá suspenze byla míchána 3 dny. Reakce však neproběhla podle očekávání. Z následné analýzy reakční směsi vyplynulo, že obsahuje pouze výchozí látky. Reakcí zobrazenou na *Schématu 17* nebyl požadovaný derivát **8** připraven.

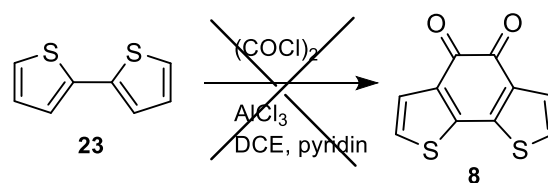


Schéma 17: Pokus o přípravu derivátu **8**.

Sloučenina **9** byla připravena odlišnými způsoby využívající různé reakční podmínky. Metody A až C jsou znázorněny na *Schématu 18*.

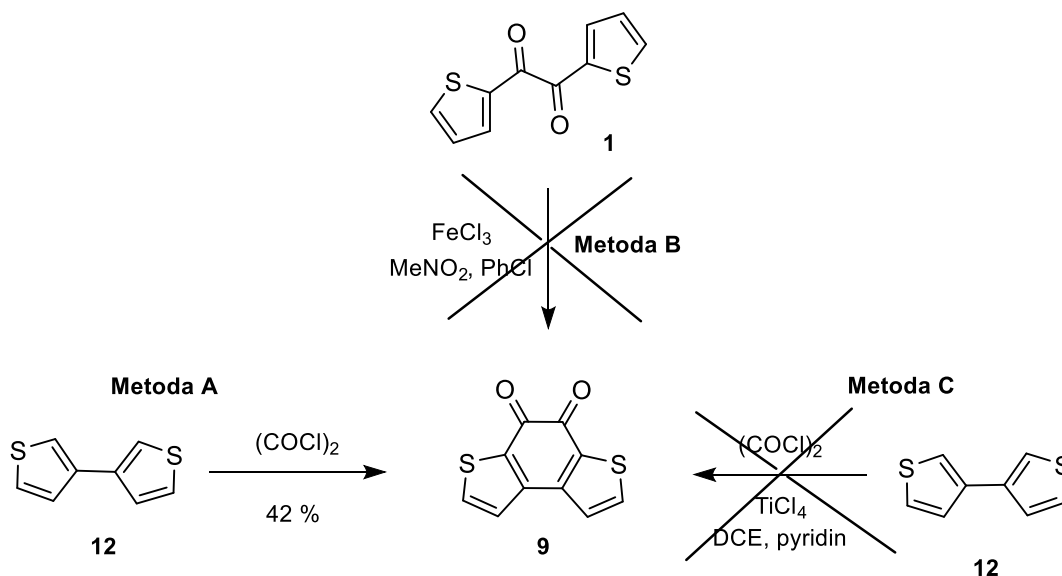


Schéma 18: Příprava derivátu **9** s využitím Metod A – C.

Syntéza benzo[1,2-*b*;4,3-*b'*]dithiofen-4,5-chinonu podle Metody A představuje dvojnásobnou acylaci 3,3-bithiofenu oxalyl dichloridem v 1,2-dichlorethanu.^[23] Reakce je charakteristická postupným vznikem červeného zbarvení při zahřívání. Suspenze byla míchána po dobu 3 dnů. Následně byl do reakce přidán další podíl oxalyl dichloridu a reakce byla zastavena za dalších 5 dnů. Vysrážené krystalky červeného produktu byly zfiltrvány přes Büchnerovu nálevku. Čištění bylo provedeno rychlou sloupcovou chromatografií. Reakce poskytovala cílovou látku **9** ve výtěžku 42 %. Výše uvedená syntéza (Metoda A) je časově náročná (8 dní) a proto byly hledány další způsoby přípravy sloučeniny **9**.

Jednokroková syntéza 1,2-diketonu **9** podle Metody B využívá cyklizace 2,2-thenilu **1** chloridem železitým v chlorbenzenu a nitromethanu.^[26] Reakční směs byla míchána po dobu 12 hodin při laboratorní teplotě. Vzniklý nažloutlý roztok byl po přidání vody extrahován dichlormethanem. V organické vrstvě však produkt **9** nebyl pomocí TLC detekován. Využití FeCl_3 jako Lewisovy kyseliny se ukázalo neúspěšné.

Metoda C využila chloridu titaničitého v 1,2-dichlorethanu (DCE), oxalyl dichloridu a 3,3'-bithiofen **12**.^[48] Během reakce byla pozorována slibná barevná změna přes žlutou až do červené barvy. Nicméně po extrakci do DCM nebyl pomocí TLC produkt **9** detekován.

Pro syntézu 2,7-dimethoxyderivátu **28** byla nejprve zvolena reakční cesta vyobrazená na *Schématu 19*. Tato sekvence zahrnovala přípravu derivátu **9** a jeho následnou dvojnásobnou bromaci pomocí Br₂. Dibrom derivát **27** byl úspěšně připraven v 59 % výtěžku. Syntetizovaný derivát **27** je velmi špatně rozpustný. Z tohoto důvodu nebylo možné prokázat jeho strukturu a čistotu pomocí ¹H- a ¹³C-NMR spektra. Následný krok zahrnoval výměnu atomů bromu za methoxy skupiny. Avšak vzájemná reakce dibromketonu **27** s methanolátem sodným neposkytla produkt **28** a prakticky nedocházelo k žádné reakci. Na rozdíl od samotného 2-bromthiofenu,^[48] kondenzovaný derivát thiofenu výměnu Br→OCH₃ již nepodstupuje.

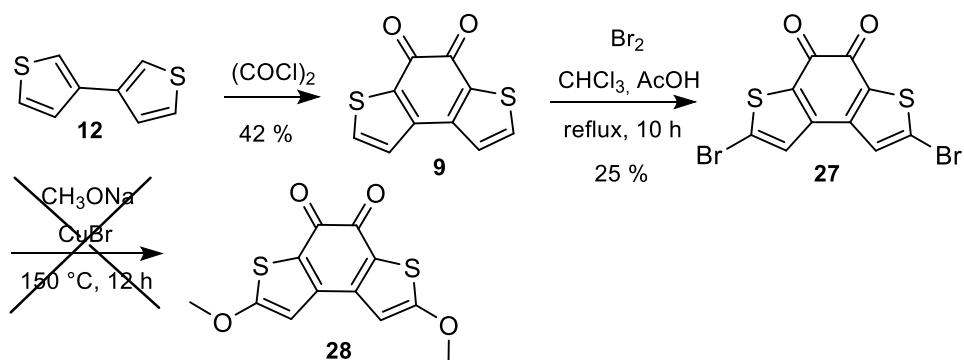


Schéma 19: Neúspěšná syntéza dimethoxy derivátu **28**.

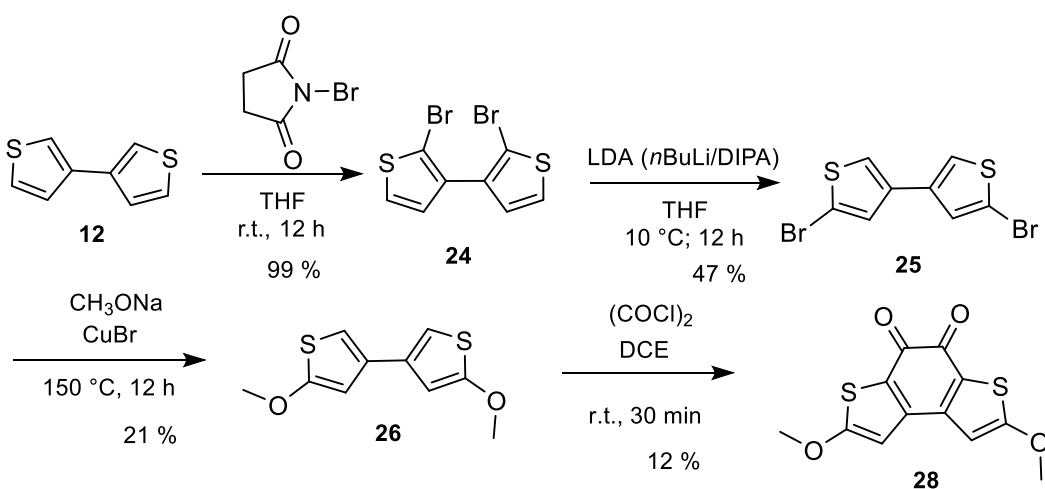
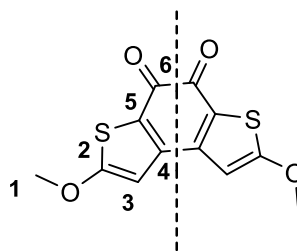


Schéma 20: Čtyřkroková příprava sloučeniny **28**.

Z důvodu neúspěchu v rámci předchozí přípravy dimethoxy derivátu **28** byla navržena čtyř-kroková alternativa (*Schéma 20*). Reakce využívá bromace 3,3'-bithiofenu *N*-bromsukcinimidem v THF.^[49] Reakce je charakteristická náhlým zežloutnutím reakční směsi, avšak zbarvení roztoku v průběhu reakce klesá na intenzitě. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií za vzniku 2,2'-dibrom-3,3'-bithiofenu **24** jako bílé krystalické látky, která podléhá velice rychlé degradaci za vzniku černé polymerní hmoty. Bromovaný meziprodukt reakce nebylo možné uchovávat ani při teplotách nižších než 0 °C, z toho důvodu ho nebylo také možné prokázat pomocí HR-MALDI-MS analýzy a syntetizovaný derivát musel být okamžitě nasazen do dalšího kroku reakce. Struktura a čistota meziproduktu **24** byla ověřena pouze pomocí GC/MS a ¹H- a ¹³C-NMR. V následném kroku byl 2,2'-dibrom-3,3'-bithiofen izomerizován pomocí *in situ* generovaného diisopropylamidu lithného (LDA), který byl připraven reakcí *n*-butyllithia s diisopropylaminem. Reakci doprovázely postupné barevné změny z modré a fialové, přes červenou až po oranžovo-hnědou. Následná sloupcová chromatografie a srážení hexanem poskytlo bílé krystaly sloučeniny **25** ve výtěžku 47 %. 5,5'-Dibrom-3,3'-bithiofen **25** vykazuje obdobnou nestabilitu v čase jako jeho 2,2'-izomer a proto byl pouze analyzován pomocí GC/MS a ¹H- a ¹³C-NMR a byl okamžitě využit do další reakce. Třetí reakční krok sestával z Br→OCH₃ výměny **25** s připraveným roztokem methanolátu sodného za katalýzy CuBr. Reflux po dobu 12 hodin je doprovázen postupným vznikem červeno-hnědé suspenze. Čištění bylo provedeno sloupcovou chromatografií (SiO₂; hexan/CH₂Cl₂). Bylo získáno 44 % bílého krystalického dimethoxybithiofenu **26**. Jeho cyklizace **26** byla provedena s oxalyl dichloridem v DCE, analogicky dle Metody A. Díky přítomným methoxy skupinám s kladným mezomerním efektem je sloučenina **26** elektronově bohatší a tudíž reaktivnější v porovnání s acylací 3,3'-bithiofenu **12**. To se odrazilo v okamžitém vzniku červených krystalků po přidavku **26** k (COCl)₂. Cyklizace byla tedy provedena při -15 °C po dobu 15 minut. Cílový 2,7-dimethoxythieno[3,2-*e*][1]benzothiol-4,5-dion **28** byl získán v 54 % výtěžku jako červená pevná látka. Celkový výtěžek sloučeniny **28** dle *Schématu 20* činil 12 %.

3.3 Strukturní analýza

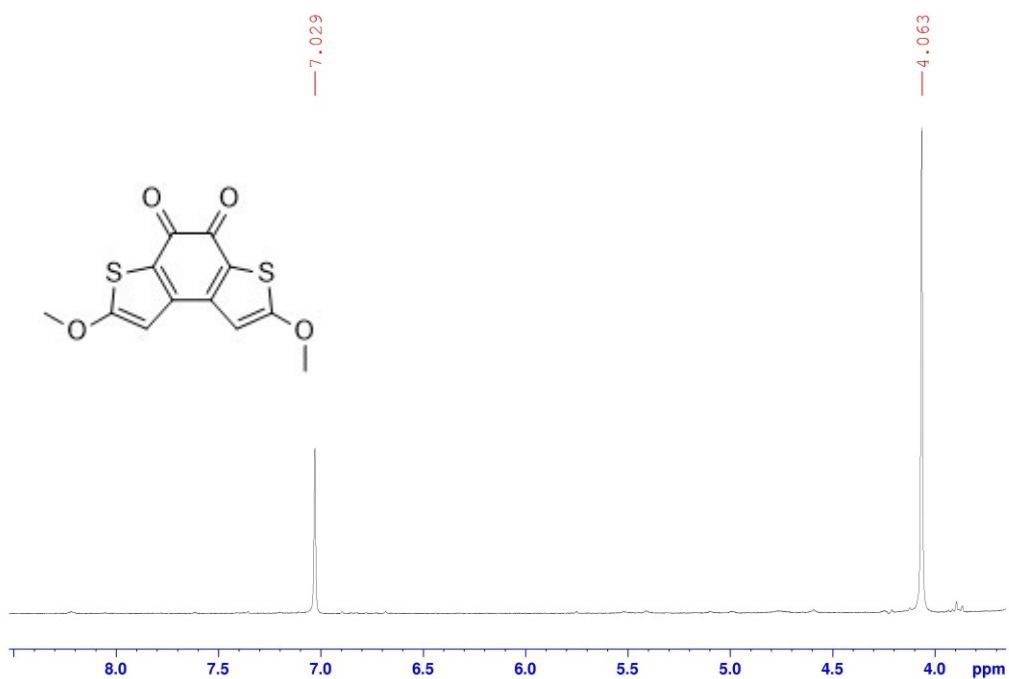
Struktura a čistota všech meziproduktů i finálních sloučenin byla ověřena pomocí bodů tání, tenkovrstvé chromatografie, GC/MS, HR-MALDI-MS, ¹H- a ¹³C-NMR. Hmotnostní, HR-MALDI-MS a také ¹H- a ¹³C-NMR spektra všech připravovaných sloučenin **9**, **24**, **25**, **26**, **27** a **28** jsou dostupná v části Přílohy na konci této bakalářské práce.



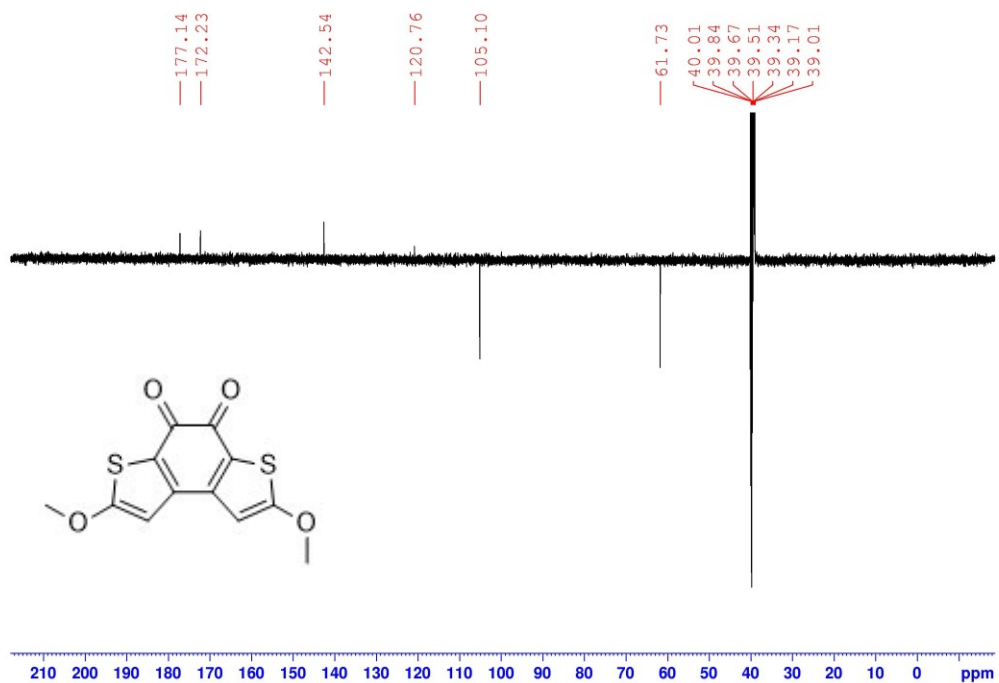
Obrázek 7: Struktura a číslování modelové sloučeniny **28** pro strukturní analýzu.

Jako modelový derivát pro demonstraci strukturní analýzy byla zvolena cílová sloučenina **28** (Obrázek 7). Molekula disponuje osou symetrie, která rozděluje molekulu na dvě magneticky totožné části, což vede ke dvojnásobné integrální intenzitě každého signálu v $^1\text{H-NMR}$ (Obrázek 8) a tudíž je počet signálů v $^{13}\text{C-NMR}$ spektru (Obrázek 9) poloviční vzhledem k počtu atomů v molekule. Signál s nejnižším chemickým posunem (4,063 ppm) v $^1\text{H-NMR}$ spektru je singlet odpovídající šesti vodíkům dvou OCH_3 skupin 1. V aromatické oblasti je patrný jeden singlet s chemickým posunem 7,03 ppm a integrální intenzitou 2H, který odpovídá vodíkům CH skupin v poloze 3.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektra všech syntetizovaných látek byla změřena technikou APT (z angl. *Attached Proton Test*), která umožňuje rozlišit primární/terciární a sekundární/kvartérní uhlíky. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum derivátu **28** obsahuje celkem šest signálů ležících v oblasti mezi 60 a 180 ppm. Na Obrázku 9 směrem dolů od základní linie jsou patrné dva signály primárních a terciárních atomů uhlíku. Opačnou orientaci ve spektru mají zbylé čtyři signály kvartérních uhlíků. Signál s chemickým posunem 61,7 ppm odpovídá methyl skupině 1, zatímco signál s chemickým posunem 105,10 ppm náleží terciárnímu uhlíku thiofenového jádra v poloze 3. Zbylé signály s chemickými posuny 120,8; 142,5; 172,2 a 177,1 ppm náleží uhlíkům 2, 4, 5 a 6. Jejich přesné přiřazení by však vyžadovalo další NMR experimenty.



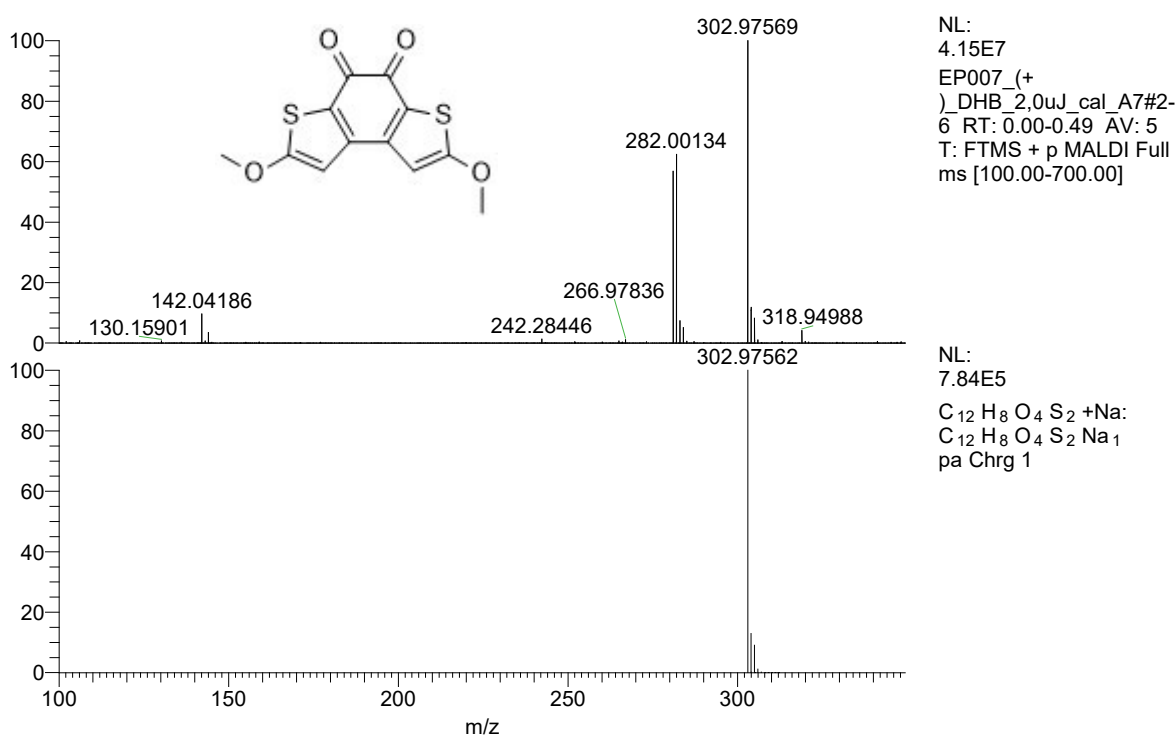
Obrázek 8: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 28.



Obrázek 9: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 28.

Strukturní analýza byla také provedena pomocí hmotových spekter ve vysokém rozlišení s MALDI ionizací.

Obrázek 10 sestává ze tří částí. V horní části obrázku je zobrazené naměřené HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny **28**, dolní části poté představuje vypočtené spektrum včetně izotopového paternu (program Thermo Scientific Xcalibur). Z *Obrázku 10* je patrné, že spektra se shodují. Struktura analyzované sloučeniny **28** tak je potvrzena. Spektrum představuje ion $[M]^+$, jeho adukty s atomy vodíku a adukty $[M+Na]^+$. Nalezené m/z hmotnosti se shodují s vypočtenými v rámci odchylky do 4 ppm, z čehož lze uvažovat na dostatečnou čistotu připravených produktů. Celé spektrum viz *Příloha 16*.



Obrázek 10: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **28**.

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se věnovala heterocyklickým 1,2-dikarbonylovým sloučeninám, jejich přípravám, modernímu využití a biologickému významu. Z literární rešerše plyne, že 1,2-diketony jsou hojně využívány jako fotosenzitivní činidla, výchozí látky ve farmaceutické a organické syntéze, biologicky aktivní látky a látky umožňující přípravu push-pull systémů. 1,2-Dikarbonylové sloučeniny jsou také významné výchozí látky pro syntézu nových antibakteriálních léčiv, uplatňují se jako inhibitory celé řady enzymů a mohou tak nalézt využití v přípravě terapeutických látek (protinádorové léky, léčba pacientů s onemocněním diabetes mellitus, protivředová léčiva). V rámci literární rešerše byly také identifikovány obecné způsoby příprav dvou izomerních benzodithiofendionů, z nichž některé byly vybrány k experimentálnímu ověření. Kondenzované regioizomery našly své uplatnění v organické a farmaceutické oblasti, jako tenkovrstvé tranzistory a fotovoltaiické cely a také jako výchozí látky pro syntézu polymerů pro detekci iontů.

V rámci experimentální části této bakalářské práce byla pozornost věnována různým metodikám příprav izomerních benzodithiofendionů. Podle přesných nebo modifikovaných literárních postupů byla ověřena syntéza cílových derivátů **8** a **9**. Nejprve byla testována nekatalyzovaná reakce, avšak syntéza byla velmi časově náročná (8 dnů). Proto se další snahy o syntézu zaměřily na zkrácení reakční doby. Pro přípravu kýžených regioizomerů byla následně využita celá řada Lewisových kyselin. Všechny pokusy však byly neúspěšné.

Dalším cílem v rámci experimentální části této práce byla příprava cílové sloučeniny **28**. I přes první neúspěšné syntetické postupy byla nalezena optimální čtyřkroková reakční sekvence poskytující methoxyderivát v celkovém výtěžku 12 %. Reakční cesta vznikla kombinací několika literárních zdrojů. Spočívala v zavedení atomů bromu na 3,3'-bithofen, které byly v dalším kroku zaměněny za methoxy skupiny. Finálním krokem byla cyklizace meziprojektu s oxalyl dichloridem. Touto reakční sekvencí byl získán 2,7-dimethoxythieno[3,2-*e*][1]benzothiol-4,5-dion.

Čištění všech meziprojektů i cílových sloučenin bylo provedeno buď sloupcovou chromatografií, nebo srážením ze směsi dvou různých rozpouštědel. Struktura a čistota všech sloučenin byla ověřena pomocí bodů tání, TLC, GC-MS analýzy, HR-MALDI-MS, ¹H- a ¹³C-NMR spekter. Pro vybraný derivát **28** byla demonstrována strukturní analýza.

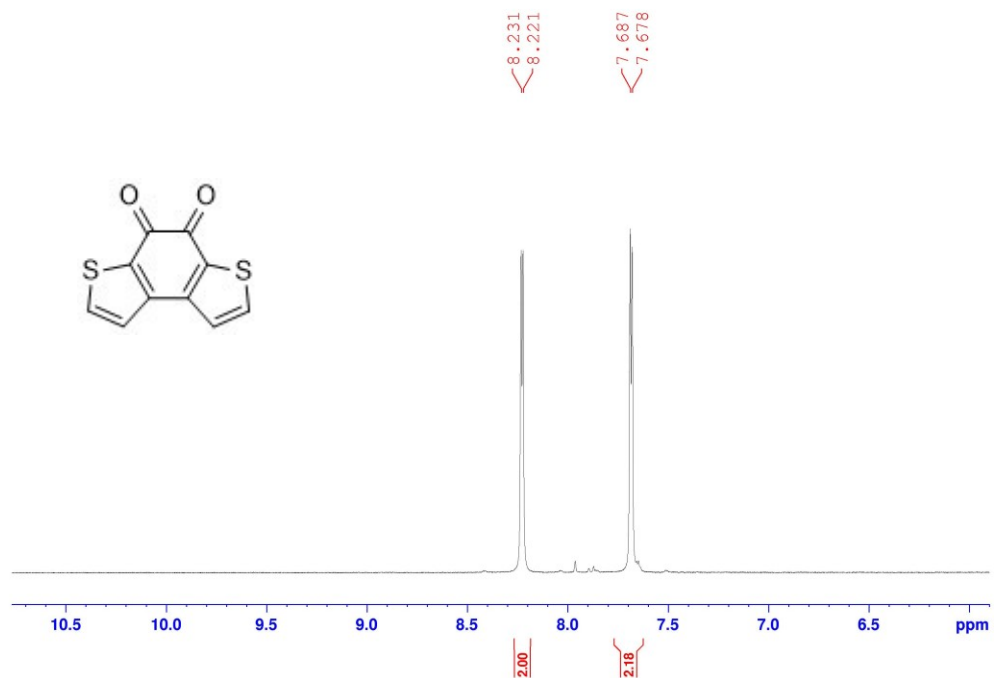
POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Moreno-Yruela, C., Garín, J., Orduna, J., Franco, S., Quintero, E., López Navarrete, J. T., Diosdado, B. E., Villacampa, B., Casado, J., Andreu, R., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12115-12128. DOI 10.1021/acs.joc.5b02051.
- [2] Hloušková, Z. Bakalářská práce, Univerzita Pardubice, **2014**.
- [3] Degen, J., Hellwig, M., Henle, T., *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 7071-7079. DOI 10.1021/jf301306g.
- [4] da Silva Ferreira, A. C., Reis, S., Rodrigues, C., Oliveira, C., de Pinho, P. G., *J. Food Sci.* **2007**, *72*, S314-S318. DOI 10.1111/j.1750-3841.2007.00368.x.
- [5] Raimondi, W., Bonne, D., Rodriguez, J., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6763-6775. DOI 10.1039/c2cc30691c.
- [6] Bi, X., Wu, L., Yan, C., Jing, X., Zhu, H., *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 663-664. DOI 10.4067/S0717-97072011000200008.
- [7] Bureš, F., Čermáková, H., Kulhánek, J., Ludwig, M., Kuznik, W., Kityk, I. v., Mikysek, T., Růžička, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 529-538. DOI 10.1002/ejoc.201101226.
- [8] Arena, E., Ballistreri, G., Tomaselli, F., Fallico, B., *J. Food Sci.* **2011**, *76*, C1203-C1210. DOI 10.1111/j.1750-3841.2011.02352.x.
- [9] Huang, L., Cheng, K., Yao, B., Xie, Y., Zhang, Y., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5732-5737. DOI 10.1021/jo200840y.
- [10] Babudri, F., Fiandanese, V., Marchese, G., Punzi, A., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7305-7308. DOI 10.1016/0040-4039(95)01471-S.
- [11] Yasuike, S., Kishi, Y., Kawara, S. I., Kurita, J., *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 425-427. DOI 10.1248/cpb.53.425.
- [12] Iwamoto, K. I., Kimura, H., Oike, M., Sato, M., *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 912-915. DOI 10.1039/b719430g.
- [13] Balachandran, A. L., Deepthi, A., Suneesh, C. v., *Luminescence* **2020**, *35*, 62-68. DOI 10.1002/bio.3695.
- [14] Mahadik, S. S., Garud, D. R., Ware, A. P., Pingale, S. S., Kamble, R. M., *Dyes Pigm.* **2021**, *184*, DOI 10.1016/j.dyepig.2020.108742.
- [15] Liang, Y., Zeng, D., You, Y., Ma, B., Li, X., Chen, T., *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1421-1428. DOI 10.1021/acsmchemlett.0c00105.
- [16] Mathew, B., Srivastava, S., Ross, L. J., Suling, W. J., White, E. L., Woolhiser, L. K., Lenaerts, A. J., Reynolds, R. C., *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7120-7128. DOI 10.1016/j.bmc.2011.09.062.
- [17] Arroyave, F. A., Richard, C. A., Reynolds, J. R., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6138-6141. DOI 10.1021/ol302704v.

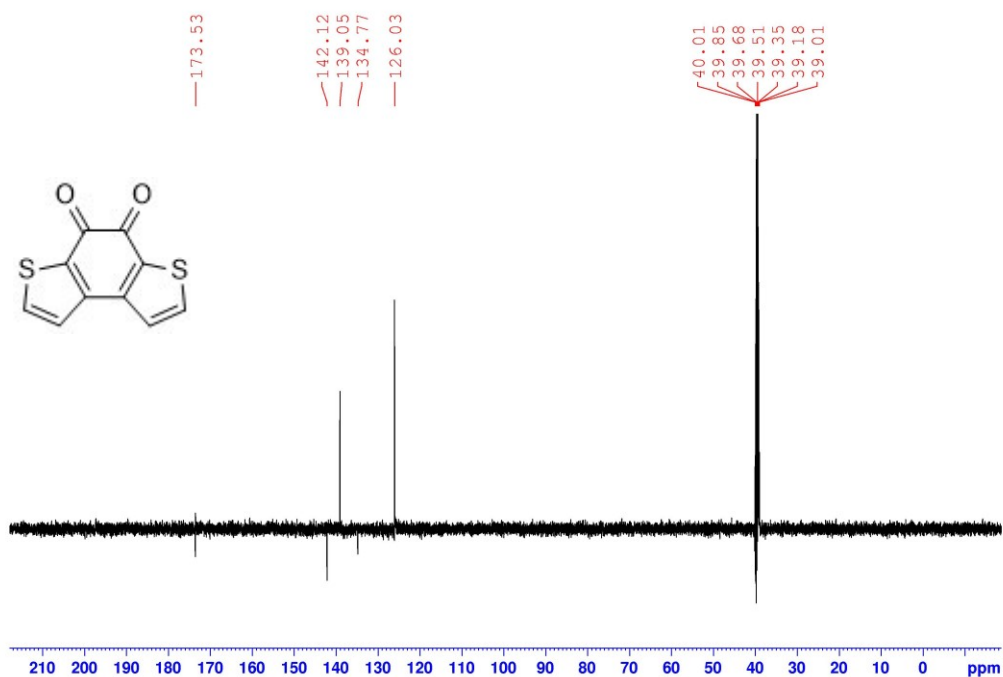
- [18] Shimakawa, Y., Morikawa, T., Sakaguchi, S., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1786-1789. DOI 10.1016/j.tetlet.2010.01.103.
- [19] Fragnelli, M. C., Hoyos, P., Romano, D., Gandolfi, R., Alcántara, A. R., Molinari, F., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 523-528. DOI 10.1016/j.tet.2011.11.014.
- [20] Sonmez, G., Shen, C. K. F., Rubin, Y., Wudl, F., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1498-1502. DOI 10.1002/anie.200352910.
- [21] Hyatt, J. L., Stacy, V., Wadkins, R. M., Yoon, K. J. P., Wierdl, M., Edwards, C. C., Zeller, M., Hunter, A. D., Danks, M. K., Crundwell, G., Potter, P. M., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5543-5550. DOI 10.1021/jm0504196.
- [22] Harada, T., Nakagawa, Y., Wadkins, R. M., Potter, P. M., Wheelock, C. E., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 149-164. DOI 10.1016/j.bmc.2008.11.008.
- [23] Meyer, A., Sigmund, E., Luppertz, F., Schnakenburg, G., Gadaczek, I., Bredow, T., Jester, S. S., Höger, S., *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1180-1187. DOI 10.3762/bjoc.6.135.
- [24] Mondal, R., Becerril, H. A., Verploegen, E., Kim, D., Norton, J. E., Ko, S., Miyaki, N., Lee, S., Toney, M. F., Brédas, J. L., McGehee, M. D., Bao, Z., *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 5823-5834. DOI 10.1039/c0jm00903b.
- [25] Letizia, J. A., Cronin, S., Ortiz, R. P., Facchetti, A., Ratner, M. A., Marks, T. J., *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 1911-1928. DOI 10.1002/chem.200901513.
- [26] Guo, H., Zhang, H., Shen, C., Zhang, D., Liu, S., Wu, Y., Zhu, W. H., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 2674-2679. DOI 10.1002/anie.202013128.
- [27] Satapathy, R., Wu, Y. H., Lin, H. C., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2564-2567. DOI 10.1021/ol300867e.
- [28] Zhang, M., Sun, Y., Guo, X., Cui, C., He, Y., Li, Y., *Macromolecules* **2011**, *44*, 7625-7631. DOI 10.1021/ma201565f.
- [29] Hirapara, P., Riemer, D., Hazra, N., Gajera, J., Finger, M., Das, S., *Green Chem.* **2017**, *19*, 5356-5360. DOI 10.1039/c7gc02425h.
- [30] Zhang, W. C., Li, C. J., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3230-3236. DOI 10.1021/jo982497p.
- [31] Jain, S. L., Sharma, V. B., Sain, B., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1233-1235. DOI 10.1016/j.tetlet.2003.11.131.
- [32] Baek, H. S., Lee, S. J., Yoo, B. W., Ko, J. J., Kim, S. H., Kim, J. H., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8097-8099. DOI 10.1016/S0040-4039(00)01411-8.
- [33] Sibi, M. P., Marvin, M., Sharma, R., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5016-5023. DOI 10.1021/jo00121a021.
- [34] Javidi, J., Esmailpour, M., *Mater. Res. Bull.* **2016**, *73*, 409-422. DOI 10.1016/j.materresbull.2015.10.002.

- [35] Saranya, J., Sowmiya, M., Sounthari, P., Parameswari, K., Chitra, S., Senthilkumar, K., *J. Mol. Liq.* **2016**, *216*, 42-52. DOI 10.1016/j.molliq.2015.12.096.
- [36] Wang, G., Wang, J., He, D., Li, X., Li, J., Peng, Z., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2806-2809. DOI 10.1016/j.bmcl.2016.04.071.
- [37] Tanaka, T., Kawase, M., Tani, S., *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 501-505. DOI 10.1016/j.bmc.2003.10.017.
- [38] Hoyos, P., Sansottera, G., Fernández, M., Molinari, F., Sinisterra, J. V., Alcántara, A. R., *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7929-7936. DOI 10.1016/j.tet.2008.06.019.
- [39] Hischer, T., Gocke, D., Fernández, M., Hoyos, P., Alcántara, A. R., Sinisterra, J. v., Hartmeier, W., Ansorge-Schumacher, M. B., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7378-7383. DOI 10.1016/j.tet.2005.05.082.
- [40] Wolkenberg, S. E., Wisnoski, D. D., Leister, W. H., Wang, Y., Zhao, Z., Lindsley, C. W., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1453-1456. DOI 10.1021/ol049682b.
- [41] Murthy, S. N., Madhav, B., Nageswar, Y. v.d., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5252-5257. DOI 10.1016/j.tetlet.2010.07.128.
- [42] Rivadehi, S., Reid, E. F., Hogan, C. F., Bhosale, S. v., Langford, S. J., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 705-709. DOI 10.1039/c1ob06459b.
- [43] Mizuno, T., Wei, W. H., Eller, L. R., Sessler, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1134-1135. DOI 10.1021/ja017298t.
- [44] Anzenbacher, P., Tyson, D. S., Jursíková, K., Castellano, F. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6232-6233. DOI 10.1021/ja0259180.
- [45] Hu, Y., Li, Q. Q., Li, H., Guo, Q. N., Lu, Y. G., Li, Z. Y., *Dalton Trans.* **2010**, *39*, DOI 10.1039/c0dt00737d.
- [46] Akerman, K. J., Fagenson, A. M., Cyril, V., Taylor, M., Muller, M. T., Akerman, M. P., Munro, O. Q., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5670-5682. DOI 10.1021/ja412350f.
- [47] Wang, Y., Gao, D., Shi, J., Kan, Y., Song, J., Li, C., Wang, H., *Tetrahedron* **2014**, *70*, 631-636. DOI 10.1016/j.tet.2013.12.002.
- [48] Bureš F., Klikar M., Burešová Z., EP 3679033. *Methods of synthesis of 5,6-bis(5-alkoxythiopen-2-yl)pyrazine-2,3dicarbonitriles, derivatives of dicyanopyrazine and use thereof* **2020**.
- [49] Liu, S., Huang, C., Zhang, J., Tian, S., Li, C., Fu, N., Wang, L., Zhao, B., Huang, W., *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3061-3070. DOI 10.1002/ejoc.201900344.

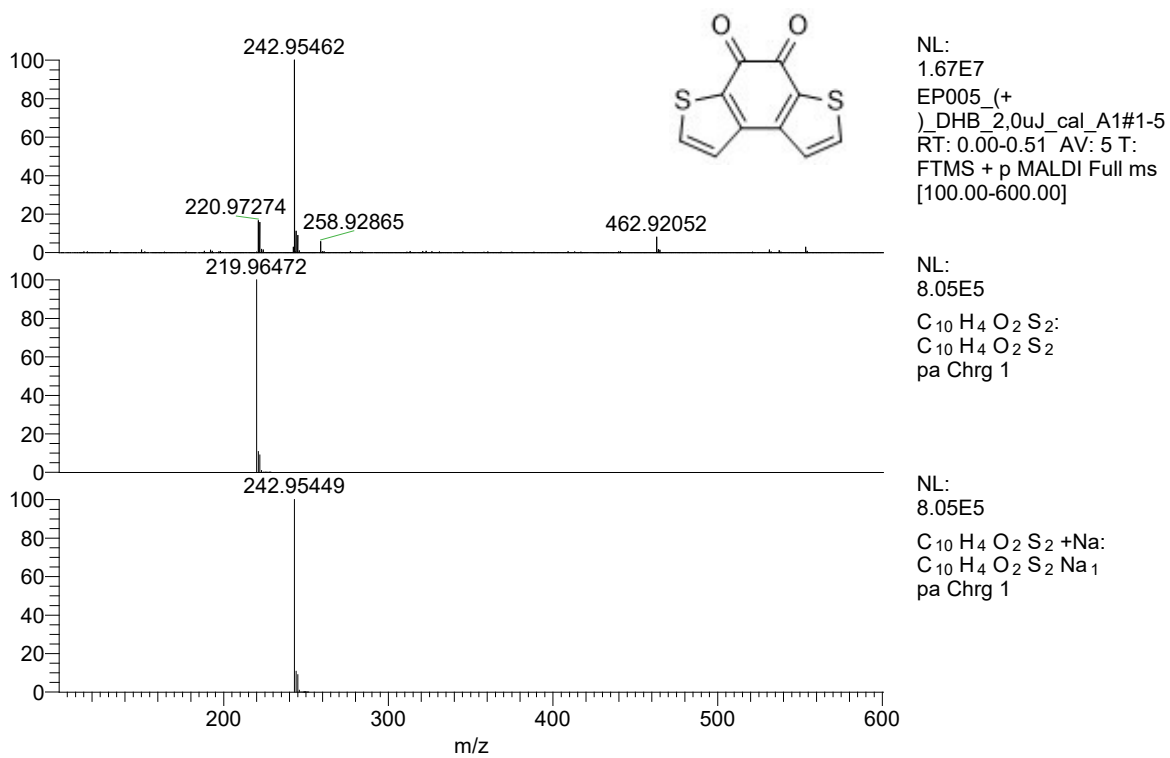
PŘÍLOHY



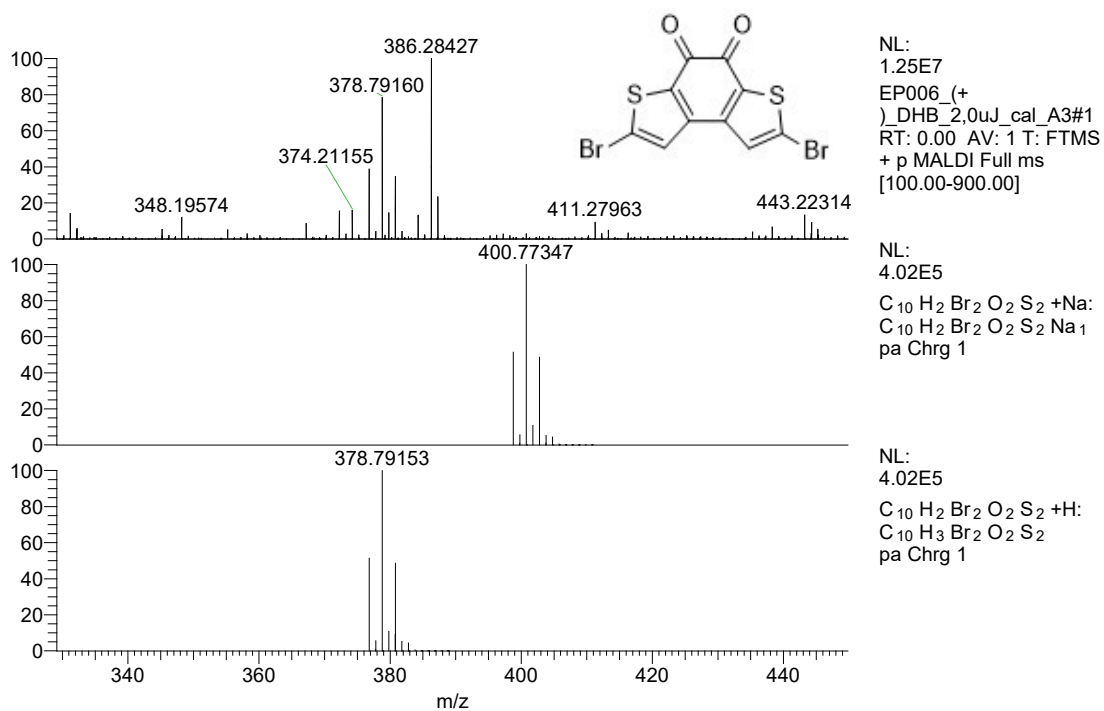
Příloha 1: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 9.



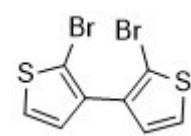
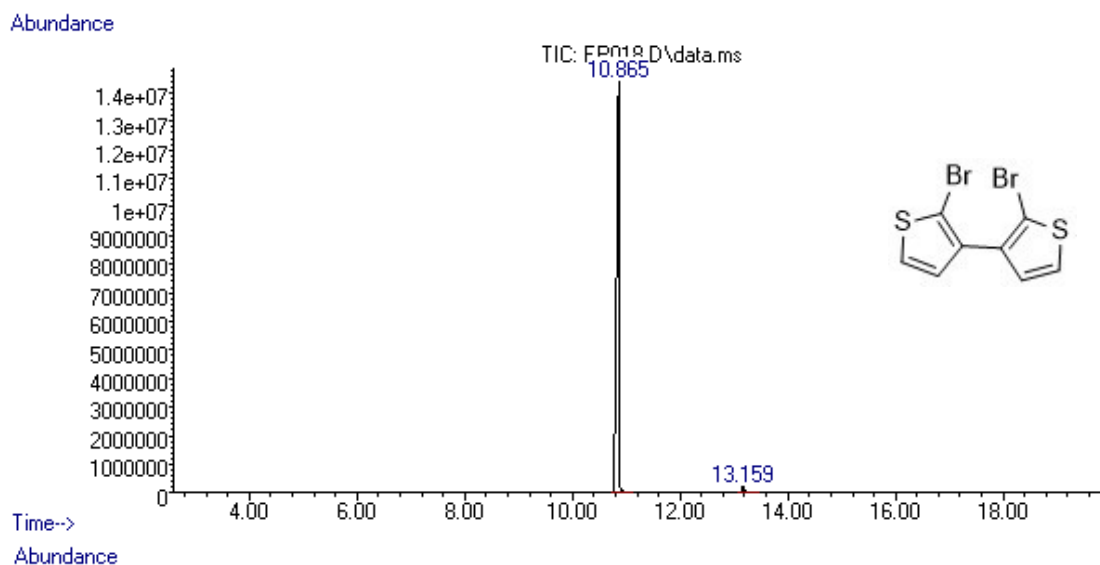
Příloha 2: ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny **9**.



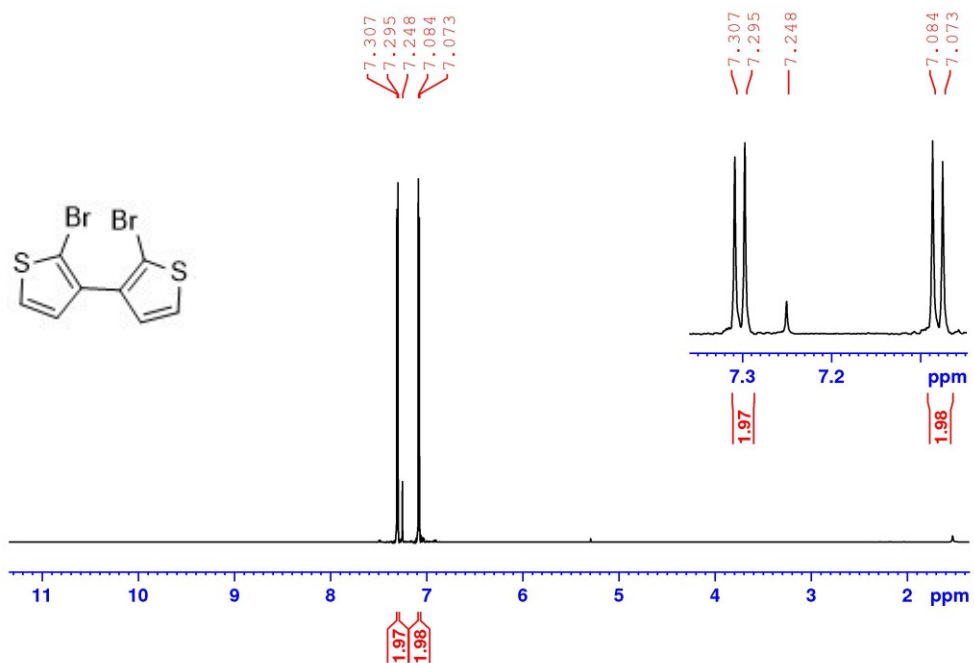
Příloha 3: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **9**.



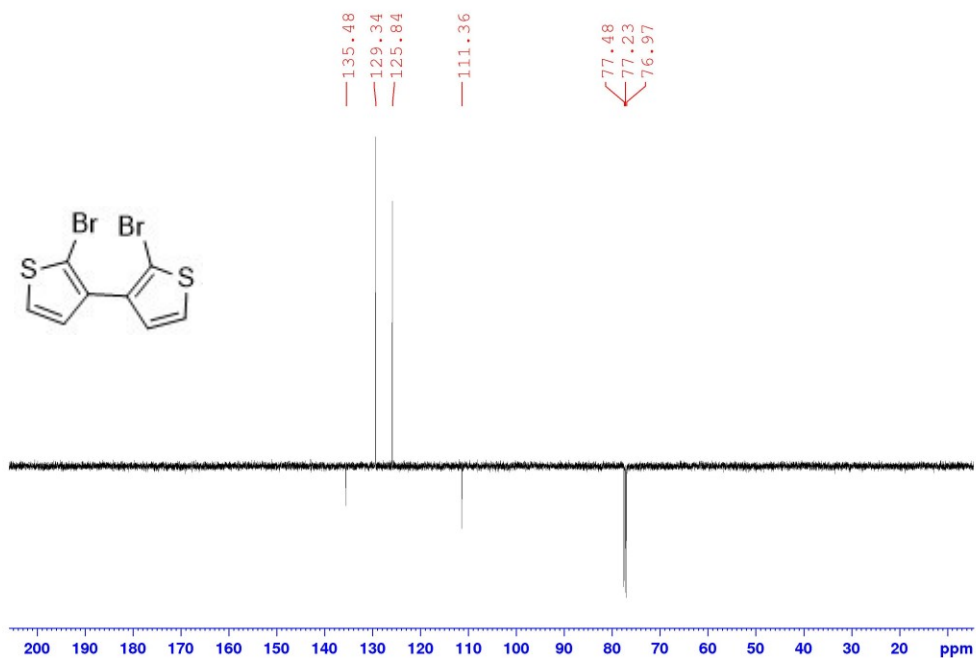
Příloha 4: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 27.



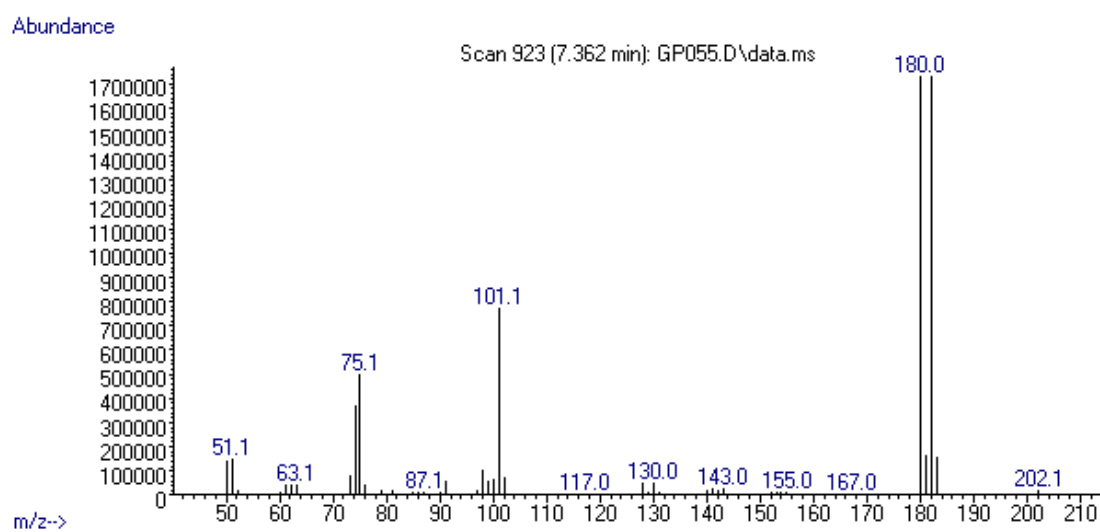
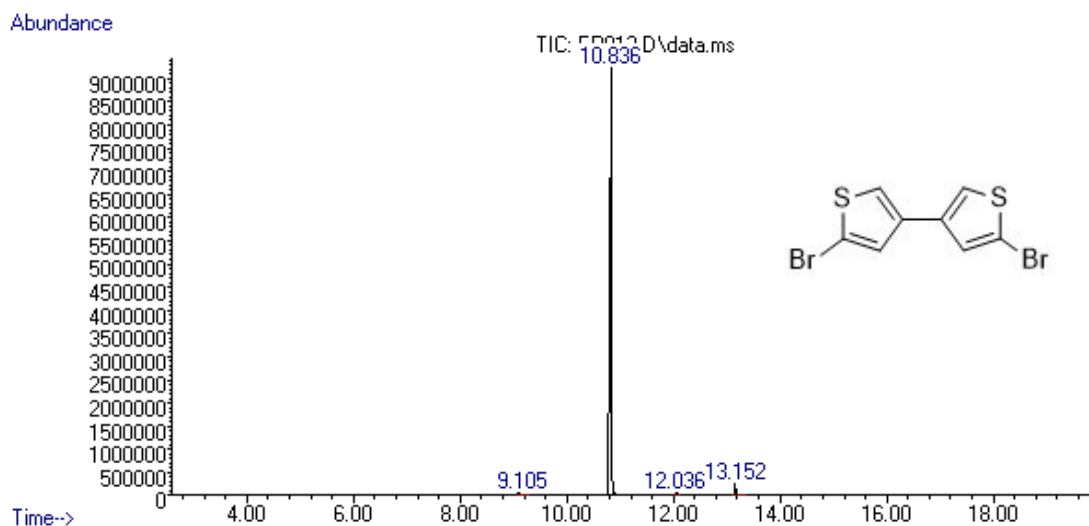
Příloha 5: GC-MS spektrum sloučeniny 24.



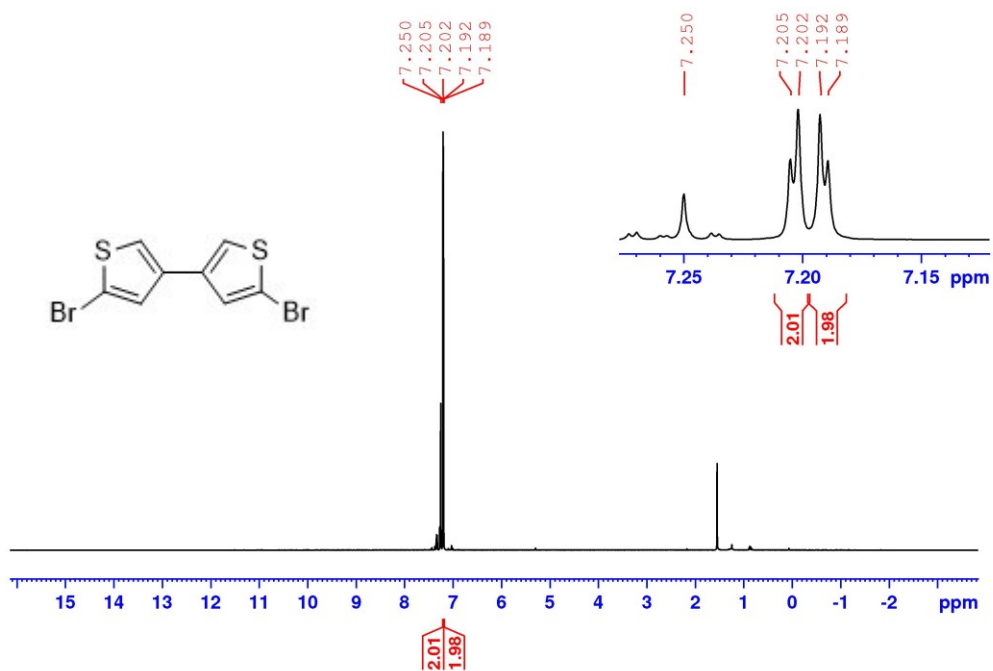
Příloha 6: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny **24**.



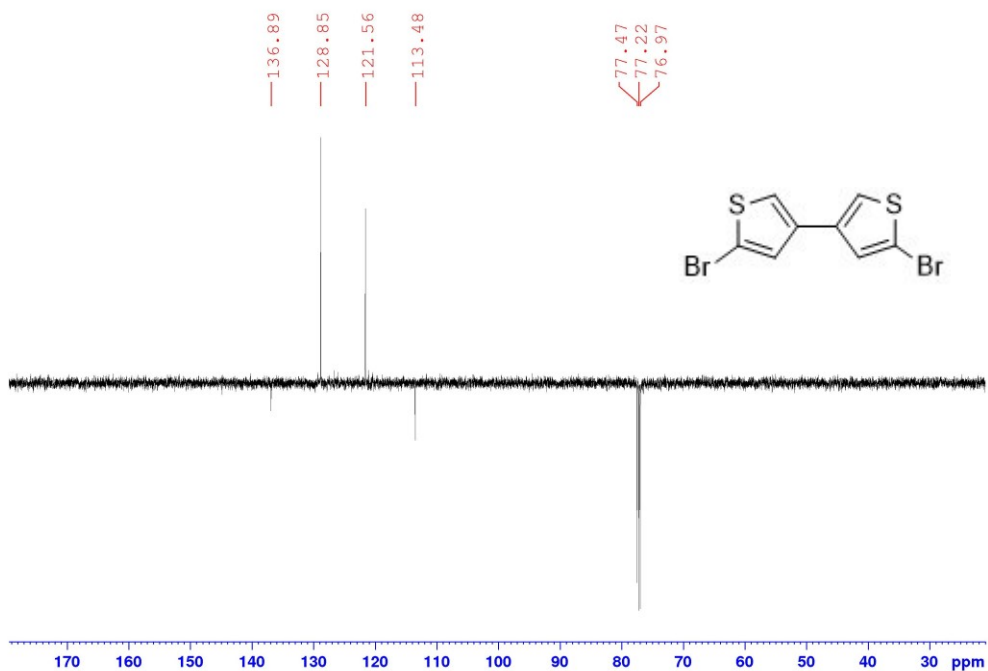
Příloha 7: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny **24**.



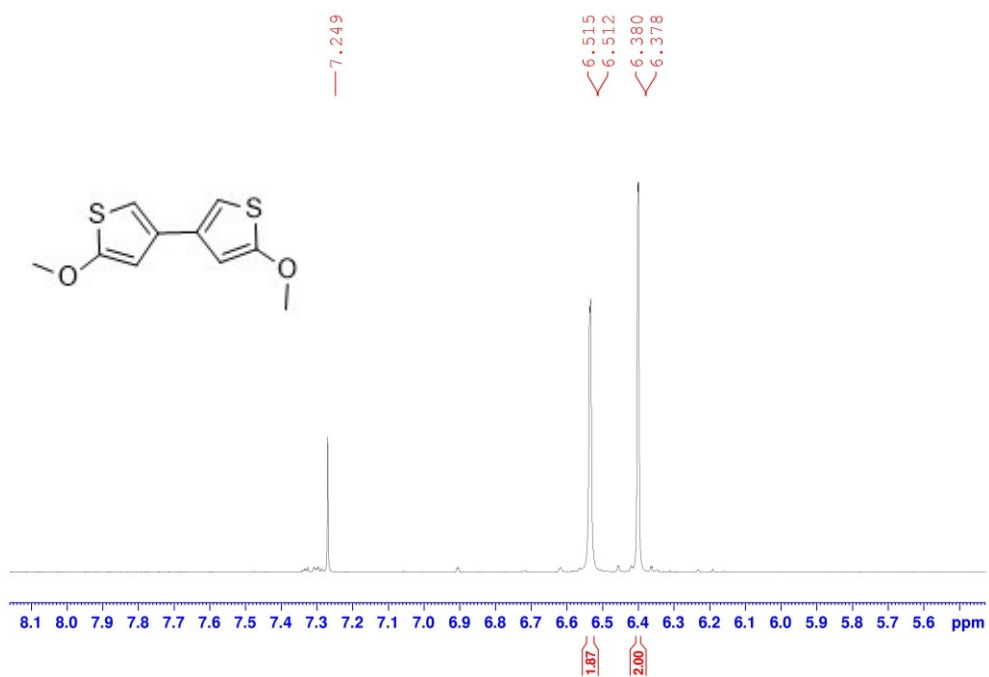
Příloha 8: GC-MS spektrum sloučeniny **25**.



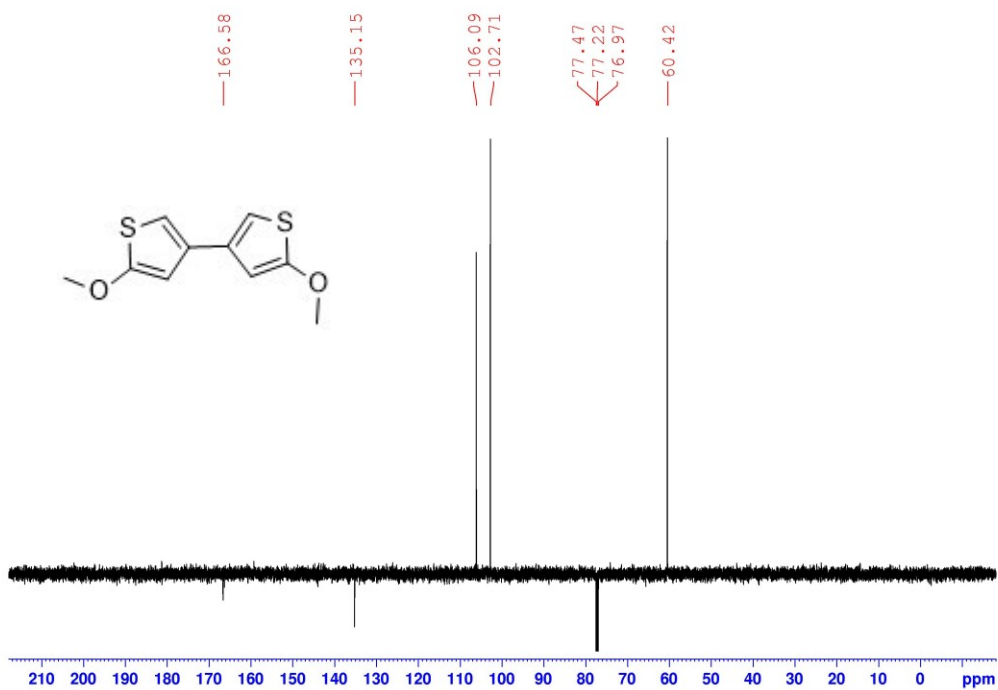
Příloha 9: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) spektrum sloučeniny **25**.



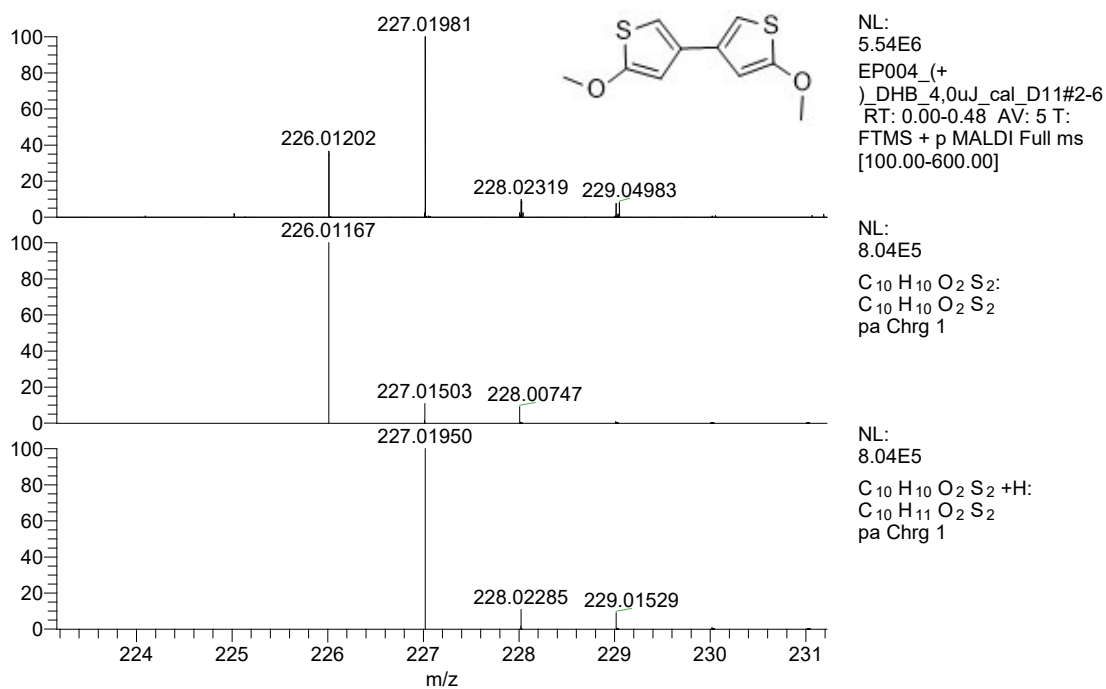
Příloha 10: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) spektrum sloučeniny **25**.



Příloha 11: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny **26**.



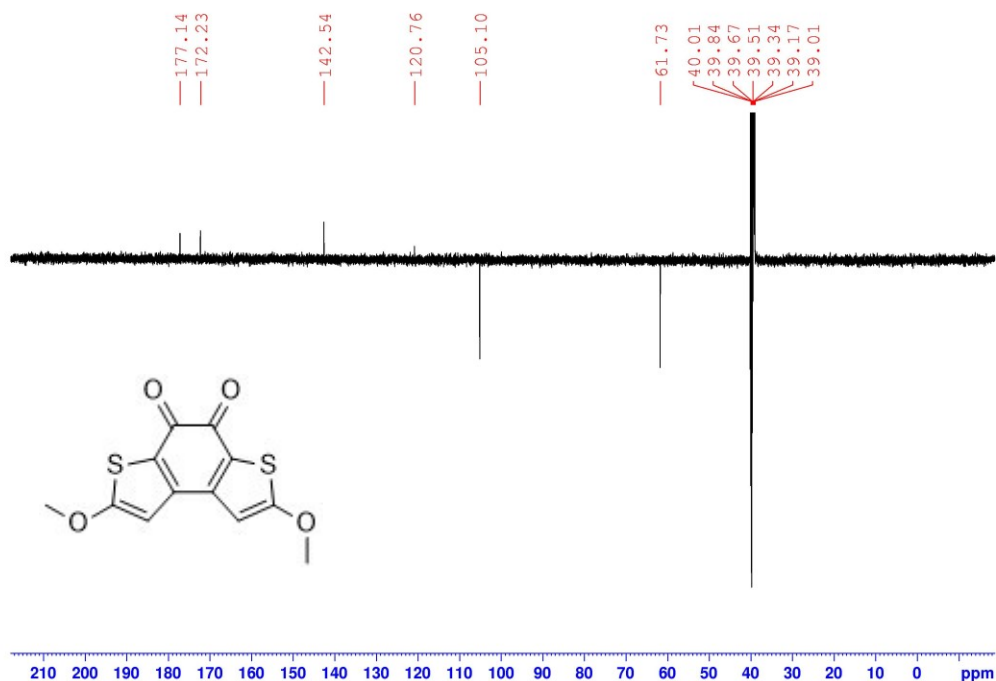
Příloha 12: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny **26**.



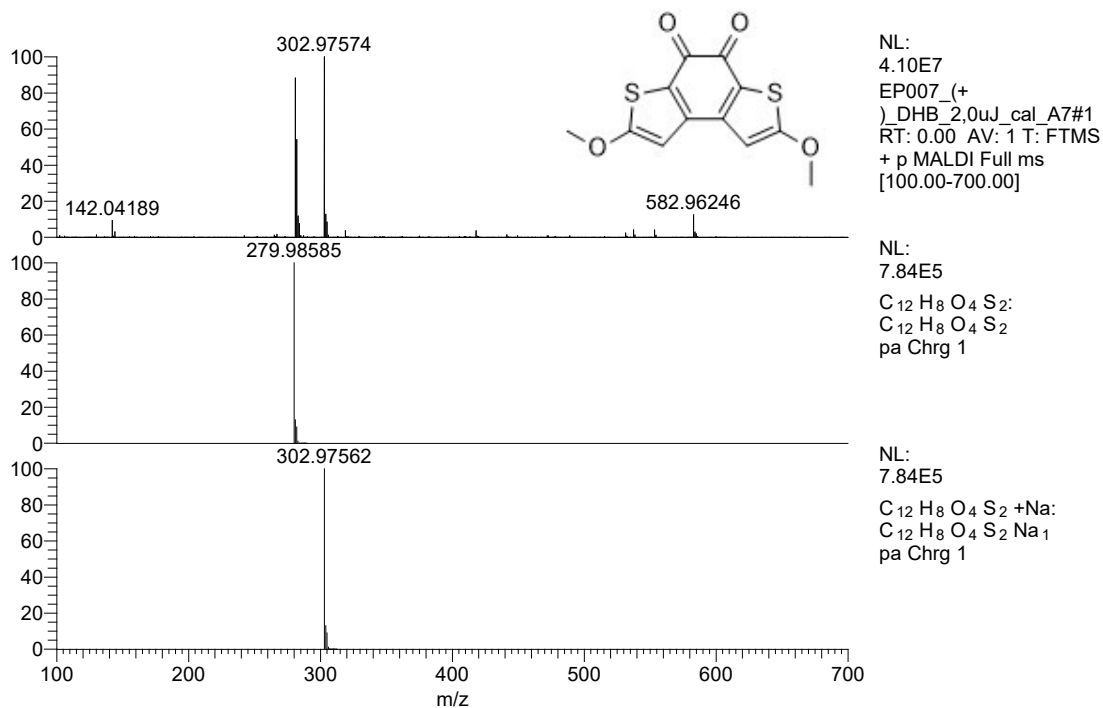
Příloha 13: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **26**.



Příloha 14: 1H -NMR (500 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny **28**.



Příloha 15: ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny **28**.



Příloha 16: HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **28**.

ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	Heterocyklické 1,2-dikarbonylové sloučeniny: syntéza a biologický význam
Autor práce	Eva Prokopová
Obor	Klinická biologie a chemie
Rok obhajoby	2021
Vedoucí práce	prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.
Anotace	<p>Byla provedena literární rešerše dostupných syntéz 1,2-dikarbonylových sloučenin nesoucí pětičlenné heterocykly a jejich aplikací v biologických vědách. Tato práce přehledně shrnuje základní vlastnosti, obecné syntézy a příklady aplikací. Zaměřuje se především na heterocykly obsahující jako heteroatom síru. Byla nalezena celá řada metod jejich příprav, z nichž některé byly experimentálně ověřeny. Jedná se o přípravu dvou kondenzovaných regioizomerů benzo[2,1-b;3,4-b']dithiofen-4,5-chinonu a benzo[1,2-b;4,3-b']dithiofen-4,5-chinonu. Nad rámec této práce byly zavedeny methoxyskupiny do poloh 2 a 7 za vzniku 2,7-dimethoxy[3,2-e][1]benzothiol-4,5-dion. Struktura a čistota všech sloučenin byla ověřena pomocí TLC, bodů tání, NMR a HR-MALDI-MS spekter.</p>
Klíčová slova	1,2-Dikarbonylová sloučenina, thiofen, regioizomer, oxalyl dichlorid, methoxyskupina