

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

ORGANICKÁ CHEMIE
Studijní program: CHEMIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE



Radek Coufal

Reverzibilní interakce derivátů pyrazinu a
dihydropyrazinů s fotoluminiscenčními
vlastnostmi

Reversible interactions of pyrazines and
photoluminescent dihydropyrazines

Vedoucí práce:
Ing. Dušan Drahoňovský, Ph.D.

Praha, 2014

*„V každém pravém chemikovi je skryto dítě, to si chce hrát...“
J. T. Beaburrdy, Rozprava s FN (z nepublikovaných spisů)*

Věnováno Petrovi a Bohumíře Coufalovým

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 28. srpna 2014

Radek Coufal

Abstrakt

Tato diplomová práce pojednává o dvou na sobě nezávislých tématikách. Jedna část je zaměřena na studium reverzibilních kovalentních interakcí karbonylové skupiny s alkoholy a vodou za tvorby hemiacetalů, resp. hydrátu, odvozených od pyrazin trifluormethylketonu. Využita je zde zejména NMR spektroskopie a experimentální výsledky jsou podpořeny kvantově chemickými výpočty. V druhé části je pojednáno o přípravě a studiu fotochemických vlastností tří dihydropyrazinů, které vykazují fluorescenci v roztoku i v pevné fázi, kterou lze ovlivňovat pomocí komplexace s různými ionty kovů. Přípravné dihydropyraziny vykazují také zajímavé hodnoty Stokesova posunu. Struktura těchto nových látek byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

Abstract

This thesis deals with two independent topics. The first is focused on the study of reversible covalent interactions of a carbonyl group with alcohols and water forming hemiacetals (respectively hydrate) derived from pyrazine trifluormethylketone. The main research method in this part is the NMR spectroscopy and experimental results are also supported by quantum chemical calculations. The second topic aims to the preparation and the study of photochemical properties of three dihydropyrazines which exhibit fluorescence both in solution and solid phase. The fluorescence can be influenced by means of complexation by various metal ions. Prepared dihydropyrazines also show interesting values of the Stokes shift. The structure of these new compounds was confirmed by X-ray analysis.

Klíčová slova: hemiacetaly, reverzibilní reakce; dihydropyraziny, fotoluminiscence

Key words: hemiacetals, reversible reactions; dihydropyrazines, photoluminescence

Poděkování

Je mou milou povinností na tomto místě poděkovat školiteli Dr. Dušanu Drahoňovskému za vedení práce a za několik příjemně stravených let v jeho laboratoři, během nichž mi předal řadu svých zkušeností, poskytl nespočet rad, tipů a triků „jak na to“, zejména v samotných začátcích, které nebyly vždy radostné. Velký dík za dlouhodobou spolupráci patří Dr. Zdeňku Tošnerovi a Dr. Janu Svobodovi, za seznámení s experimentálními technikami a přístroji a za jejich trpělivost a čas při konzultacích vzniklých problémů. Za změření a vyřešení rentgenových struktur, které si v některých případech vyžádalo mnoho času, děkuji Dr. Ivaně Císařové. Za měření infračervených spekter mnohokrát děkuji Mgr. Martinu Poprovi. Za hmotnostní analýzy děkuji pracovníkům laboratoře hmotností spektroskopie Ústavu organické chemie a biochemie, AV ČR, v. v. i. Za přínosné konzultace pak děkuji Prof. Jiřímu Vohlídalovi a za poskytnutí výpočetního prostoru Prof. Janě Roithové. V neposlední řadě bych rád poděkoval všem kolegům z laboratoře a kolegům z ročníku oboru Organická chemie, kteří vytvořili bezvadné pracovní a studijní prostředí. Jmenovitě pak obzvláště Petru Motlochovi za jeho odborné i neobdobné diskuze, Davidu Hurnému za pomoc zejména v oblasti byrokratické, Tomášu Kupovi všeobecně za vstřícnou a nezištnou pomoc kdykoli to bylo nutné a Bědu Formánkovi za jeho neutuchající optimismus. Své přítelkyni děkuji za podboru během let studijních.

Obsah

Seznam zkratek	8
1 Úvod	11
2 Hemiacetaly	12
2.1 Stabilizace hemiacetalů	12
2.2 Aplikace	14
2.3 Teoretické studium	20
3 Dihydropyraziny	22
4 Cíle práce	27
5 Výsledky a diskuse - hemiacetaly	28
5.1 Studium hemiacetalizace a hydratace	28
5.1.1 Syntéza receptoru	28
5.1.2 Termodynamika hydratace	29
5.1.3 Termodynamika hemiacetalizace	31
5.1.4 Selektivní NMR excitace	34
5.1.5 Mechanismus hemiacetalizace a hydratace	38
6 Výsledky a diskuse - dihydropyraziny	42
6.1 Fotochemické vlastnosti	44
6.2 Koordinační studie	46
6.3 Dihydropyraziny s motivem crown a aza-crown etheru	49
6.3.1 Syntéza dihydropyrazinu s motivem crown etheru	49

6.3.2	Fotochemické a koordinační vlastnosti	52
6.3.3	Syntéza dihydropyrazinu s motivem aza-crown etheru	55
6.3.4	Fotochemické vlastnosti dihydropyrazinu s motivem aza-crown etheru	57
7	Závěr	59
8	Experimentální část	61
8.1	Obecné informace	61
8.3	Postupy pro studium hemiacetalizace a hydratace	62
8.4	Studium dihydropyrazinů	64
8.4.1	Job's Plot a NMR titrace	64
8.4.2	UV/VIS a fotoluminiscenční měření	64
8.5	Syntetická část	65
	Literatura	76
	Přílohy	81
	Rentgenostrukturní data	82
	Cyklická voltametrie	83

Seznam zkratek

ACN	acetonitril
b	broad (široký)
bs	broad singlet (široký singlet)
Bn	benzyl
Bu	butyl
B3LYP	hybridní Beckeho, tři parametrický, Lee-Yang-Parreho hustotní funkcionál
Cbz	karboxybenzyl
CC	Coupled Clusters (metoda spřažených klastrů)
CBS-Q	Complete Basis Set method (jedna z metod kompletních báзовých setů)
CDC	Constitutional Dynamic Chemistry (konstituční dynamická chemie)
CV	cyklická voltametrie, cyklický voltogram
d	dublet
DCC	Dynamic Combinatorial Chemistry (dynamická kombinatoriální chemie)
DCM	dichlormethan
DFT	Density Functional Theory (teorie hustotního funkcionálu)
DPFGSE	Double Pulse Field Gradient Spin Echo (NMR pulzní technika s gradienty magnetického pole ve spinovém echu)
ENDOR	Electron Nuclear Double Resonance (elektronová nukleární dvojitá rezonance)
EPR	Electron Paramagnetic Resonance (elektronová paramagnetická rezonance)
Et	ethyl
EtOAc	ethylacetát
FI	fluorescenční intenzita

Hex	hexan
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (2D NMR technika pro korelaci heteronukleárních interakcí přes více vazeb)
HRMS	High-resolution Mass Spectrometry (hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením)
Ile	isoleucin
IP	isopropyl
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate (metoda přirozené reakční koordináty)
k	kvartet
m	multiplet (v NMR spektrech) či medium (střední intenzita pásu v IR spektrech)
Me	methyl
2-ME	2-methoxyethyl
Mes	mesityl
MP2	metoda poruchové teorie Møller-Plesseta druhého řádu
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NMR technika využívající přenosu polarizace skrze Overhauserův efekt)
ovt	overtone
PCM	Polarizable Continuum Model (model polarizovaného kontinua)
pd	pseudo dublet
PS	Photoelectron Spectroscopy (fotoelektronová spektroskopie)
py	pyridin
pz	pyrazin
RVO	rotační vakuová odparka
s	singlet (v NMR spektrech) či silný (pás v IR spektrech)
SCRF	Self-Consistent Reaction Field (metoda self-konzistentního reakčního pole)
t	triplet
TBAF	tetrabutylamonium fluorid
TEG	tetraethylenglykol
Ts	tosyl, <i>p</i> -toluensulfonyl
Trp	tryptofan
UFF	Universal Force Field (model pro výstavbu kavity molekuly v SCRF výpočtech)
vs	velmi silný

vw	very weak (velmi slabý)
w	weak (slabý)

1 Úvod

Práce je členěna na dvě na sobě nezávislé části. První část se zabývá chemií hemiacetalů, což jsou kovalentní reverzibilní adukty alkoholů s karbonylovými sloučeninami. Literární přehled shrnuje dosavadní poznatky týkající se chování hemiacetalů a jejich možné aplikace. V praktické části jsou shrnuty experimentální výsledky studia hemiacetalizace a hydratace trifluormethylketonu odvozeného od pyrazinu za využití NMR spektroskopie. Hemiacetalizace byly zkoumány pro čtyři různé alkoholy a stejně jako pro hydrataci pro ně byly určeny příslušné termodynamické parametry. V určitých případech bylo možné tyto data konfrontovat s hodnotami získanými pomocí selektivních NMR excitací v těchto dynamických systémech. Experimentální data jsou také doprovázena kvantově chemickými výpočty. Druhá část práce je věnována chemii dihydropyrazinů, tedy látek, které vznikají redukcí různě substituovaných pyrazinů. Literární přehled opět mapuje dosavadní stav problematiky a diskutuje vybrané práce. Praktická část je zaměřena převážně na přípravu a fotochemické vlastnosti třech dihydroparazinů, které vykazují fluorescenci v roztoku i v pevné fázi. Diskutována je především modulace jejich fluorescence pomocí některých iontů kovů. Struktura připravených dihydropyrazinů a dvou komplexů s kationty Ba^{2+} byla také potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

2 Hemiacetaly

Hemiacetaly* vznikají reverzibilní reakcí alkoholů s karbonylovými sloučeninami (viz Schéma 1). Vyjma cyklických forem sacharidů či obecně cyklických hemiacetalů, kde nevýhodný entropický příspěvek hemiacetalizace je značně potlačen, jsou hemiacetaly chápány jako nestabilní intermediáty při tvorbě či rozkladu acetalů. Obecně se dá říci, že systémy založené na tvorbě hemiacetalů jsou vysoce dynamické, což samozřejmě brání jejich izolaci. Existují však výjimky, kde vhodnou volbou výchozích látek mohou být připraveny a izolovány stabilní hemiacetaly. Nicméně, až v relativně nedávné době vznikla řada prací, které nastínily jejich možné aplikace.

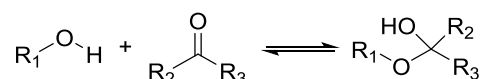
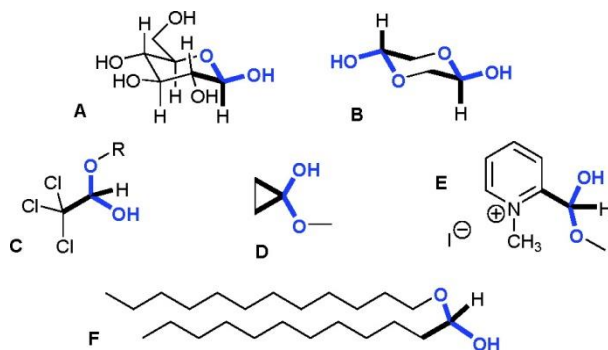


Schéma 1 Tvorba hemiacetalů.

2.1 Stabilizace hemiacetalů

Literatura¹ přehledově uvádí několik známých stabilních hemiacetalů (viz Obr. 1). Důvodem stability těchto hemiacetalů je tvorba silných vodíkových vazeb (**A**, **B**), zvýšená reaktivita karbonylové funkce (**C**, **D**, **E**) a silné van der Waalsovy interakce (**F**). Hemiacetal **F**, připravený reakcí laurylaldehydu s laurylalkoholem je pak pravděpodobně prvním připraveným a popsáním hemiacetalem vůbec.² Později byl připraven obdobný hemiacetal reakcí tetradekanalů s tetradekanolem.³



Obr. 1 Příklady stabilních hemiacetalů. Převzato z ref. [1].

*Kovalentní adukty vzniklé reverzibilní interakcí alkoholů s karbonylovou skupinou jsou v této práci jednotně nazývané jako hemiacetaly.

Sami autoři výše zmíněného přehledu připravili hemiacetaly, resp. bis-hemiacetaly odvozené od *N*-(alkoxykarbonyl- C_1 -alkyl)-(benz)imidazolů **1a**, **1b** (viz Schéma 2), které jsou stabilizovány silnými intermolekulárními O-H...N vodíkovými vazbami, jak je doloženo jejich strukturou v pevné fázi (viz Obr. 2).

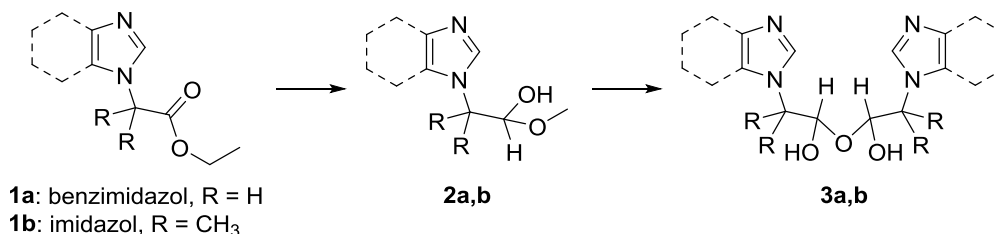
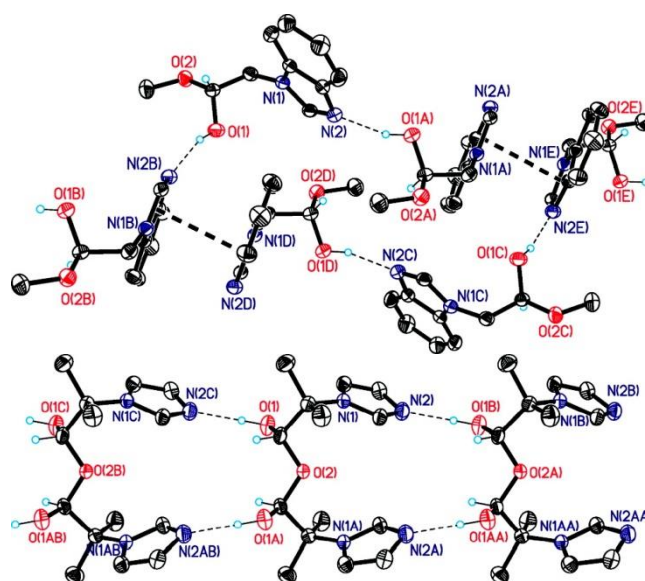


Schéma 2 Hemiacetaly **2a,b** a bis-hemiacetaly **3a,b** získané redukcí látek **1a,b** diisobutylaluminium hydridem s následnou alkoholýzou methanolem.



Obr. 2 Struktura hemiacetalu **2a** (nahore) a bis-hemiacetalu **3b** (dole) se systémem vodíkových vazeb. Převzato z ref. [1].

*Miller a Spaltenstein*⁴ připravili hemiacetaly (i když ne v čisté podobě) jako nechtěné produkty po chromatografii di- a tripeptidů na silikagelu (viz Schéma 3). Na základě chemického korelačního experimentu pak potvrdili, že se skutečně jedná o příslušné hemiacetaly a nikoli o produkty cyklizace, jak je naznačeno Schématem 3.

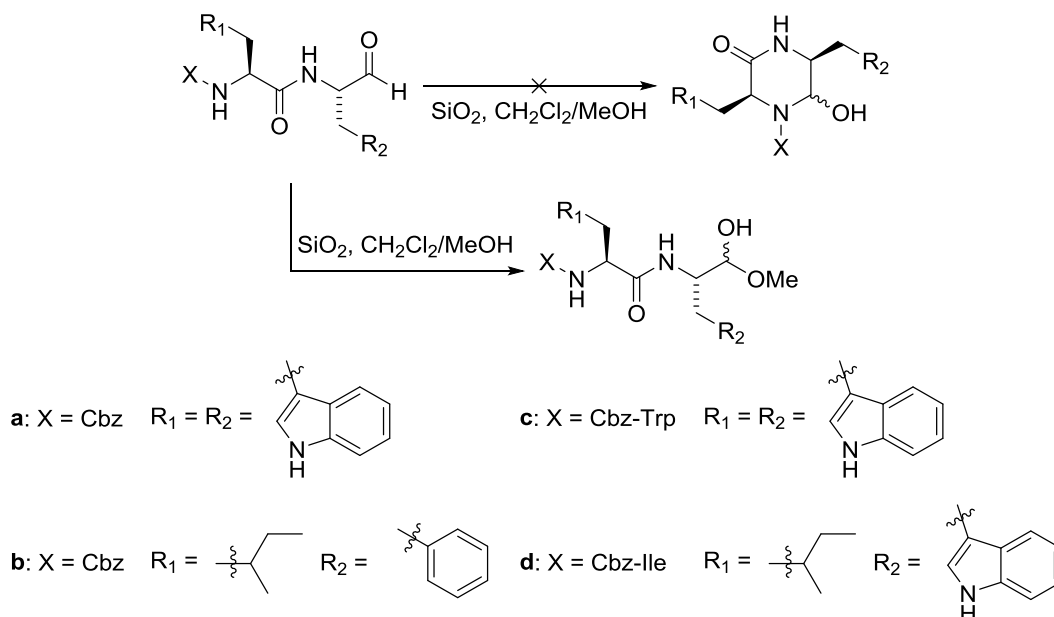
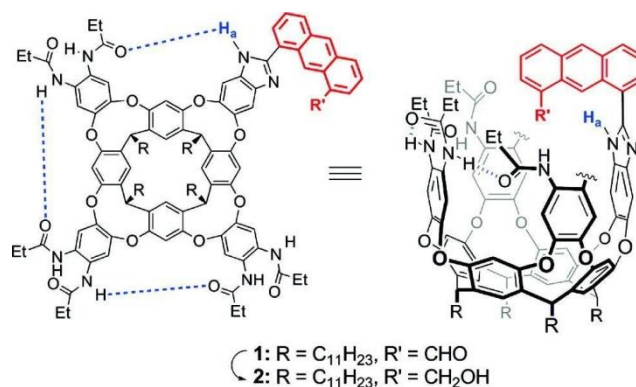


Schéma 3 Hemiacetaly odvozené od di- a tripeptidů.

I když vysoce dynamický charakter hemiacetalů ve srovnání např. s acetaly, které již v konceptu konstituční dynamické chemie (Constitutional Dynamic Chemistry, CDC)⁵ obsadily své místo,⁶⁻⁸ může být jejich předností, zejména pro jejich implementaci do konceptu CDC, ukazuje se, že jejich dodatečná stabilizace umožňuje v jistém slova smyslu kontrolovat či ladit jejich dynamický charakter.

Zajímavý koncept stabilizace hemiacetalů v roztoku publikoval v roce 2007 *Hooley et al.*,⁹ kde hemiacetaly vzniklé reakcí karbonylové či hydroxylové skupiny kavitandu odvozeného od resorcinarenu (viz Obr. 3) s alkoholem, resp. aldehydem, jsou stabilizovány okolními nekovalentními interakcemi.



Obr. 3 Kavítandy pro stabilizaci hemiacetalů. Převzato z ref. [9].

2.2 Aplikace

V roce 2005 a 2006 vznikly dvě práce^{10,11} týkající se molekulárního rozpoznávání alkoholů prostřednictvím reverzibilního kovalentního spojení za vzniku příslušných hemiacetalů. V obou případech jsou výchozími látkami pro studium hemiacetalizace fluorem substituované ketony odvozené od chromoforů – azobenzen a chlorin (viz Schéma 4). Vznik příslušného hemiacetalu je pak

doprovázen hypsochromatickým posunem absorpčního maxima, což je pochopitelné vzhledem k potlačení elektron-akceptorního charakteru fluorovaných funkcí. Třeba však poznamenat, že elektronická spektra v obou studiích byla studována ve vysokých nadbytcích alkoholů (alkohol je zde zároveň rozpouštědlem).

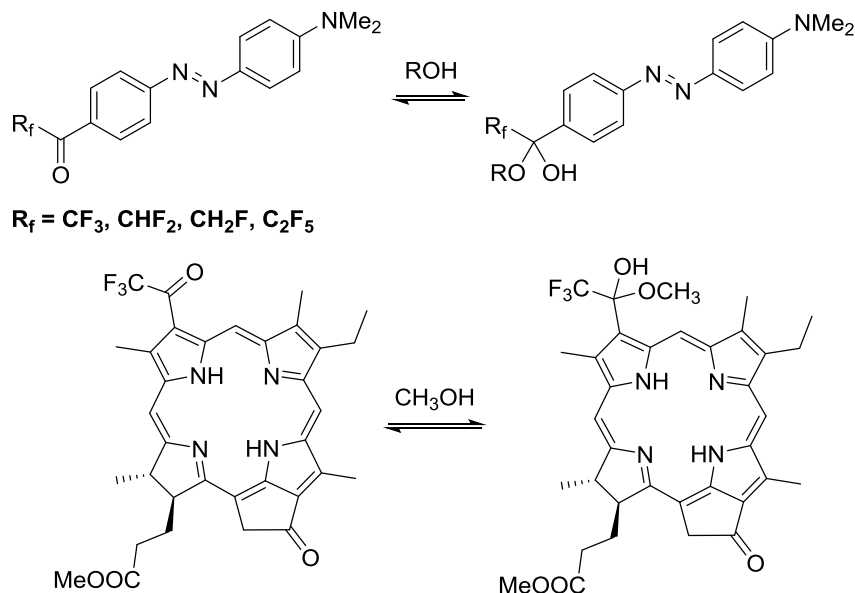
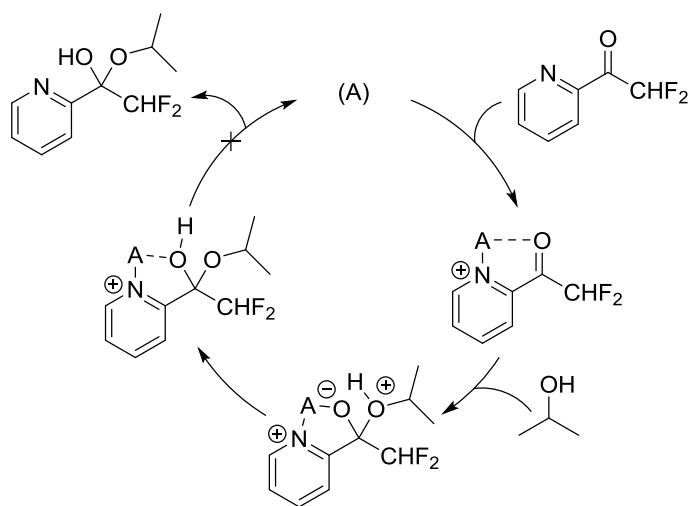


Schéma 4 Tvorba hemiacetalů odvozených od syntetických chromoforů.

Další práci v kontextu chemosenzorů pro sekundární alkoholy na bázi reverzibilních interakcí za vzniku hemiacetalů publikoval *You a Anslyn*,¹² kde generovali poměrně vysoké zastoupení hemiacetalu odvozeného od difluoro-1-(pyridin-2-yl)ethanonu pomocí aktivace výchozí karbonylové sloučeniny *in situ* (viz Schéma 5). Po protonaci dusíku pyridinu Brøndstedovou kyselinou nebo koordinací Lewisovy kyseliny vytvořili poměrně vysoce elektrofilní motiv, což zefektivnilo nukleofilní atak i více stericky objemného sekundárního alkoholu (isopropylalkohol). I přes předpokládanou destabilizaci oxoniového iontu, intermediátu vedoucímu k příslušnému acetalu, generovali v přítomnosti molekulového síta (dehydratace na vlhkost sensitive výchozí karbonylové sloučeniny) vždy menší množství acetalu.



A: $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$

Schéma 5 *In Situ* aktivace karbonylové sloučeniny s následnou stabilizací hemiacetalu.

Molekulární entity opatřené labilními kovalentními vazbami, které jsou schopné efektivně reagovat na změnu vnějších a vnitřních faktorů kontinuální změnou konstituce, reorganizací a výměnou stavebních bloků v závislosti na aktuálních podmínkách prostředí (medium, přítomnost interagujících species, teplota, tlak etc.) jsou předmětem studia již zmíněné konstituční dynamické chemie.⁵ Jedná se o relativně nové odvětví chemie, které ve své podstatě vychází a stojí na obecných principech supramolekulární chemie, nicméně na molekulární kovalentní úrovni. Zatímco supramolekulární entity jsou dynamické přirozeně, pro vývoj konstituční dynamické chemie je třeba nalézat takové kovalentní reverzibilní reakce a systémy, které by umožnily tvorbu a disociaci kovalentních vazeb zejména za relativně mírných podmínek.⁵ Zatímco strukturně příbuzné acetaly již byly do konceptu CDC uvedeny před delší dobou,⁶⁻⁸ chemie hemiacetalů je zde teprve v počátcích.

Jednu z prací představující v podstatě první implementaci reverzibilní hemiacetalizace karbonylových sloučenin do konceptu CDC, resp. dynamické kombinatoriální chemie (DCC), publikoval v roce 2009 Drahoňovský a Lehn.¹³ Předmětem studia této práce byly reverzibilní interakce tří aktivovaných aldehydů (viz Schéma 6) s různými alkoholy, vliv protonace dusíku pyridinu Brønstedovou kyselinou nebo vliv koordinace Lewisovy kyseliny na stabilitu příslušného hemiacetalu, resp. bis-hemiacetalu, a modulační a selekční procesy v dynamických systémech, tedy souhrně řečeno, studium aspektů těchto systémů v kontextu CDC. Autoři jednak ukázali, že tvorba určitého hemiacetalu v systému může být zefektivněna aktivací příslušné karbonylové sloučeniny pomocí její protonace či koordinace k iontům kovu, a že selekce jednotlivých komponent systému a tvorba určitého typu hemiacetalu může být dále modulována výběrem kovu. Hemiacetaly tak představují systémy s vysoce dynamickým charakterem, kde rychlé výměné reakce mohou být modulovány různými efekty.

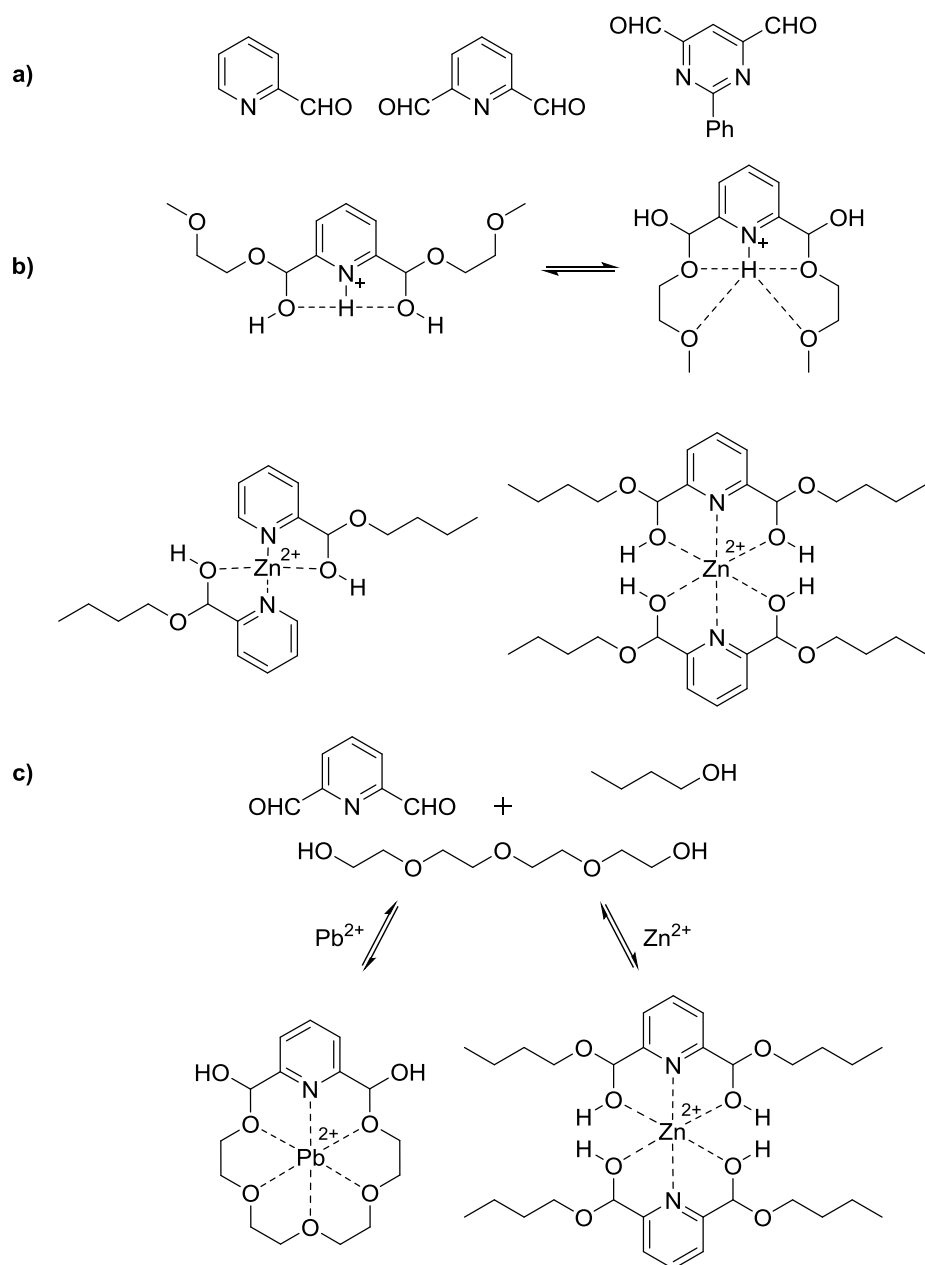
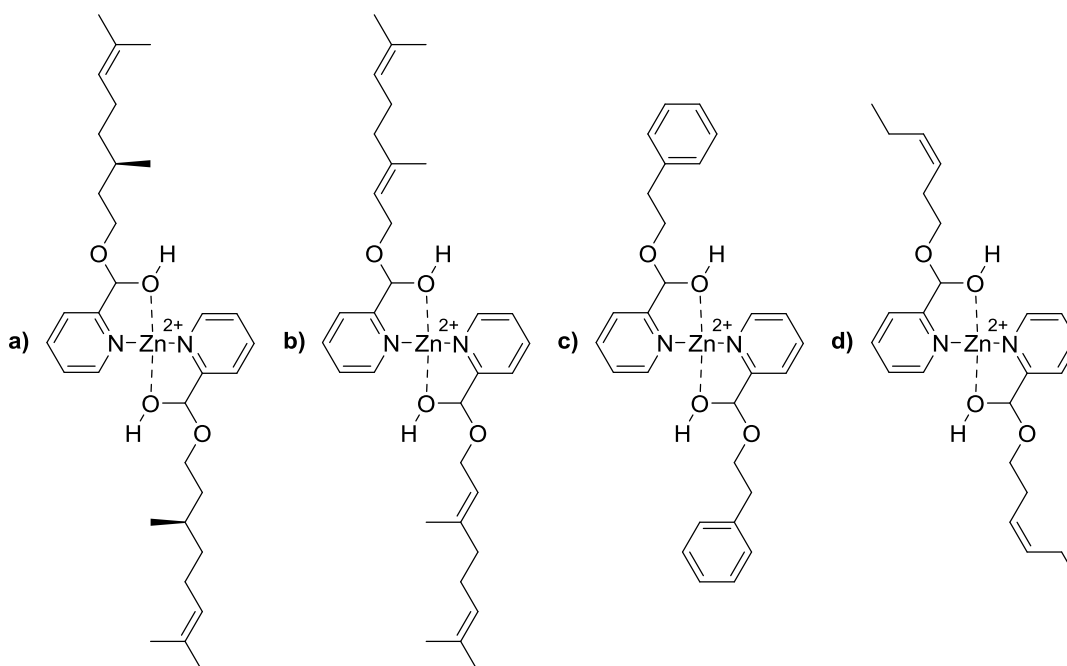


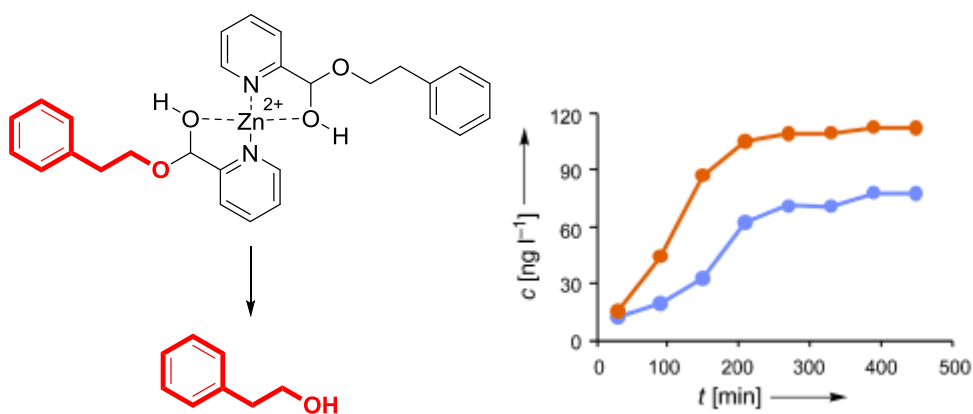
Schéma 6 Hemiacetaly v konceptu CDC. **a)** Studované aldehydy pro tvorbu hemiacetalů. **b)** Navržené struktury stabilizovaných hemiacetalů. **c)** Selekční procesy v dynamických systémech hemiacetalů.

Různé vonné a těkavé bioaktivní látky hrají důležitou roli v každodenním životě. Díky jejich vysokému tlaku par se poměrně rychle odpařují z různých povrchů, což omezuje dobu jejich vnímání.¹⁴ Naposledy diskutovaná práce se tak stala podkladem pro studium hemiacetalů jako prekursorů pro postupné uvolňování vonných alkoholů.¹⁴ (viz Obr. 4). V laboratoři Andrease Herrmanna byl proveden následující experiment: K roztoku stabilizovaného hemiacetalu (**c**) v acetonitrilu byl přidán surfaktant, směs byla naředěná vodou a poté byl ve směsi „vyprán“ vzorek bavlny a následně tři dny sušen. Stejným způsobem byl připraven vzorek pouze s čistým alkoholem jako reference a poté byla analyzována koncentrace uvolněného alkoholu. Na Obr. 5 je pak podstatné, že koncentrace alkoholu uvolněného ze vzorku, který byl připraven z hemiacetalového prekursoru (původní

zastoupení v roztoku acetonitrilu bylo okolo 50 %), se po příslušné analýze ustálila na hodně o poznání vyšší oproti referenci. Autoři práce tak demonstrovali žádoucí efekt pomalého uvolňování alkoholů ze stabilizovaných hemiacetalových prekursorů i přes předpokládanou rychlou hydrolyzu hemiacetalů ve vodném prostředí. Nicméně, jak sami autoři připouští, je příliš brzy na to zhodnotit plný potenciál stabilizovaných hemiacetalů jako systémů pro kontrolované uvolňování bioaktivních látek.

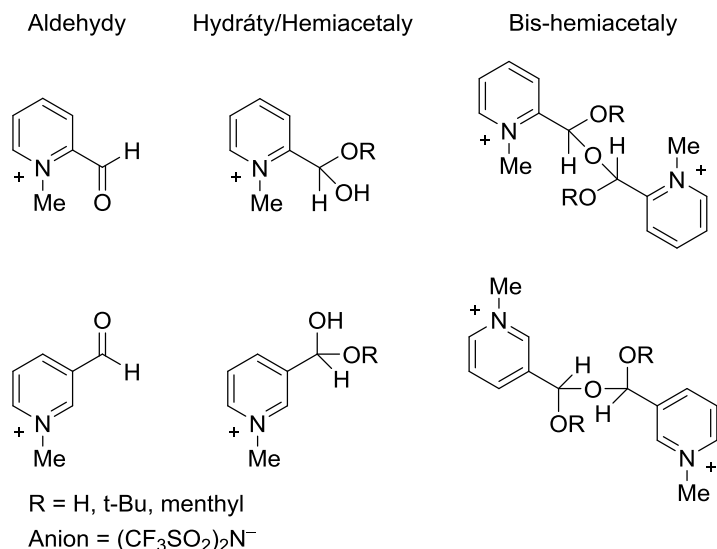


Obr. 4 Navržené struktury stabilizovaných hemiacetalů s **a)** citronellolem, **b)** geraniolem, **c)** 2-fenylethanolem, **d)** hex-3-en-1-olem.



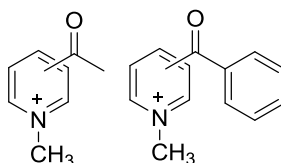
Obr. 5 Porovnání koncentrací uvolněného 2-fenylethanolu ze stabilizovaného hemiacetalového komplexu (červená křivka) a „volně“ depositovaného 2-fenylethanolu (modrá křivka) ze vzorků bavlny. Převzato z ref. [14].

V roce 2009 publikoval *Soutullo et al.*¹⁵ práci, kde prezentoval chování dynamických systémů hydrátů a hemiacetalů odvozených od iontových kapalin (viz Obr. 6). Jako modelovou aplikaci pak autoři zkoumali využití těchto systémů pro postupné uvolňování bioaktivních alkoholů (menthol).



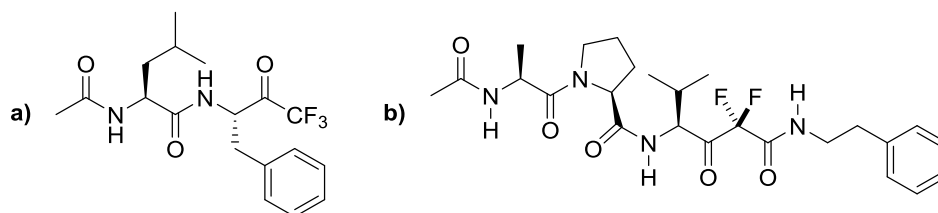
Obr. 6 Komponenty dynamických systémů iontových kapalin.

*Huang et al.*¹⁶ stanovili rovnovážné konstanty hydratace a hemiacetalizace pyridinium ketonů (viz Obr. 7), které poskytují odhad substitučních konstant a tedy polárního efektu pyridiniové skupiny substituované v různých polohách na heterocyklu.



Obr. 7 Pyridinium ketony využitelné pro odhad substitučních konstant pyridiniové skupiny na základě stanovených konstant jejich hydratace.

Kromě diskutovaných prací vznikly také cenné studie,¹⁷⁻²¹ které poskytly řadu termodynamických a kinetických parametrů hydratace a hemiacetalizace karbonylových sloučenin nebo např. studie^{22,23} týkající se syntetických polymerů s hemiacetalovým uskupením v jejich řetězci. Odkazy na další práce postihující chemii hemiacetalů lze nalézt v ref. [14]. Závěrem k této kapitole nelze alespoň nezmínit, že skrze hemiacetalové uskupení dochází k vazbě inhibitorů (viz Obr. 8) k enzymům, jak bylo potvrzeno pomocí NMR spektroskopie (a)²⁴ a rentgenostrukturní analýzy (b).²⁵



Obr. 8 Inhibitory chymotrypsinu (a) a prasečí pankreatické elastázy (b) inhibující skrze hemiacetalovou vazbu s enzymovým hydroxylovým zbytkem lysinu.

2.3 Teoretické studium

V literatuře²⁶⁻³¹ se objevilo také několik ryze teoretických prací zkoumajících hemiacetalizace a hydratace karbonylových sloučenin (tvorba acyklických hemiacetalů a hydrátů). Z těch relativně nedávných lze diskutovat např. práci *Azofra et al.*,³⁰ který pomocí několika fyzikálně-chemických parametrů spojených s reagujícími molekulami, jako je reakční síla, elektronický chemický potenciál, reakční elektronický tok, či elektrofilita (resp. lokální elektrofilita), detailně teoreticky popsal a diskutoval mechanismus hemiacetalizace formaldehydu s methanolem (viz Schéma 7) na úrovni DFT (B3LYP).

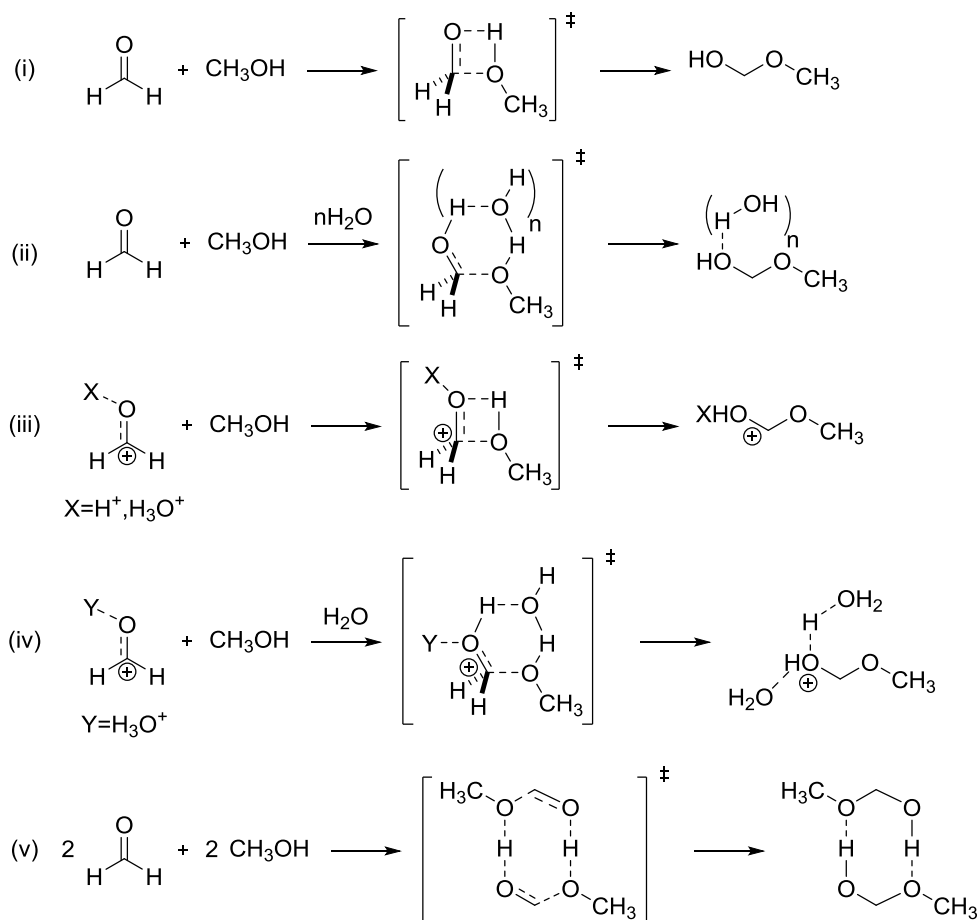


Schéma 7 Studované mechanismy hemiacetalizace formaldehydu s methanolem.

V případě (i) se jedná o reakci izolovaných molekul, (ii) a (v) je uvažován efekt asistující molekuly při přenosu protonu, (iii) je uvažován efekt Brønstedovy kyseliny interagující s karbonylovou skupinou a (iv) současný efekt Brønstedovy kyseliny a asistující molekuly vody. Nejvyšší energetickou bariéru vykazuje reakce izolovaných molekul (141.3 kJ/mol). V případě (iii) je energetická bariéra výrazně snížena (86.5 kJ/mol), podobně jako v případě (ii) za asistence jedné molekuly H_2O . V případě autoasitovaného mechanismu (v), kde dva páry reaktantů interagují za vzniku C_2 symetrického tetrameru a přenos protonu je asistován druhým párem reaktantů, se jedná o nejnižší hodnotu energetické bariéry pro diskutované

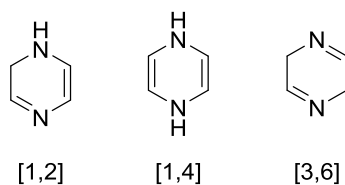
neutrální reakce (61.2 kJ/mol). Autoři také ukázali, že v případě neutrálních systémů tvoří elektronický příspěvek k energii tranzitnímu stavu 7-12 % z celkové hodnoty, zatímco v případě kyselých katalyzovaných reakcí stoupá na hodnoty mezi 28-36 %. Na základě profilů elektronických reakčních toků autoři závěrem shrnuli, že oproti neutrálním mechanismům se v případě kyselých katalyzovaných (kationických) mechanismů jedná o mechanismy s nízkou synchronicitou.

Ze stejné laboratoře pak pochází práce,³¹ kde autoři diskutovali asistenci molekuly methanolu či další molekuly hemiacetalu při přenosu protonu z alkoholu na karbonylovou skupinu halogenovaných acetaldehydů, obdobně jako v případě (ii) (Schéma 7). Jako energeticky nejméně výhodná se pak ukázala být asistence další molekulou alkoholu. V případě asistence další molekulou hemiacetalu také diskutovali možné enantiomerní obohacení produktu, nicméně tato možnost zůstane pravděpodobně pouze v teoretické rovině.

*Gómez-Bombarelli et al.*²⁹ teoreticky stanovili pomocí jejich relativního přístupu rovnovážné konstanty hydratace a hemiacetalizace v roztoku pro řadu strukturně rozmanitých aldehydů, ketonů, esterů, thioesterů a amidů. Porovnáním výpočetních metod a experimentálních výsledků z literatury ukázali, že DFT (B3LYP) metoda poskytuje srovnatelně kvalitní výsledky ve srovnání s výpočetně dražšími metodami MP2 a CBS-Q.

3 Dihydropyraziny

Dihydropyraziny vznikají formálně adicí molekuly vodíku na pyrazinové jádro. Podle poloh dvojných vazeb v cyklu nesubstituovaného dihydropyrazinu lze pak formálně rozlišit tři izomery (viz Obr. 9). K přípravě substituovaných dihydropyrazinů vede několik cest a jednotlivé izomery se liší více či méně v jejich stabilitě, která se podstatně odvíjí od substituce na heterocyklu. O jejich přípravě a některých vlastnostech pojednává krátce tato kapitola.



Obr. 9 Izomery dihydropyrazinu.

V roce 1970 *Chen a Fowler*³² zopakovali bazicky katalyzovanou cyklo-dehydrataci *N*-fenacylbenzylamin hydrobromidu, kterou původně provedl *Mason a Winder*³³ v roce 1893. V původní práci autoři přisoudili produktu cyklizace strukturu 1,4-dihydropyrazinu **a** (viz Schéma 8). Nicméně, *Chen a Fowler* získali dihydropyrazin **b** ve formě žluté krystalické látky a vyloučili, že by se mohlo jednat o 1,4-dihydropyrazin **a** s antiaromatickým charakterem. Vysvětlují také, že dihydropyrazin **b** vzniká pravděpodobně 1,3-sigmatropním přesmykem z nestabilního dihydropyrazinu **a**, a že 3,6-dihydropyrazin **c** je pouze intermediátem při pyrolýze dihydropyrazinu **b**. Obdobnou cyklo-kondenzační reakcí pak připravili dihydropyrazin **d**.

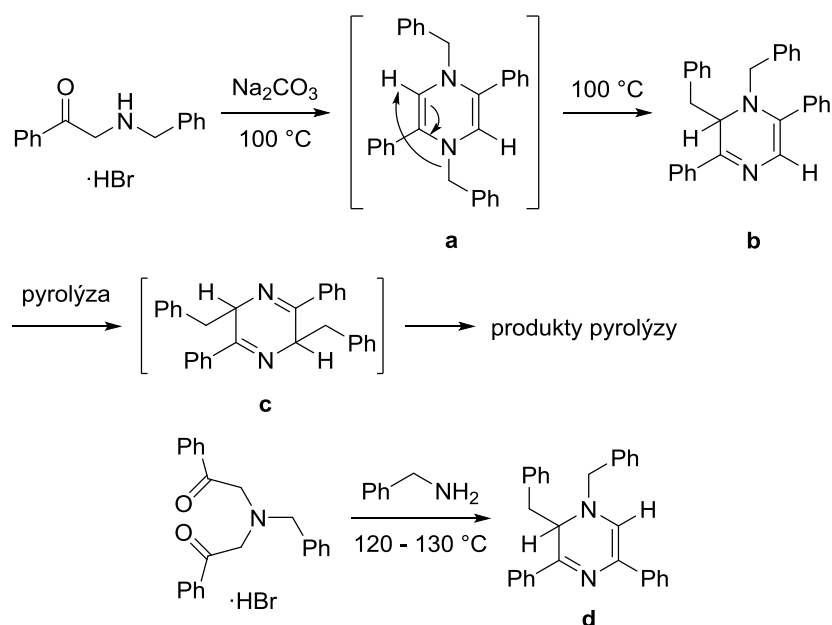


Schéma 8 Cyklo-kondenzační reakce vedoucí k 1,6-dihydropyrazinům.

Stejně tak *Williams et al.*³⁴ vyloučil domnělou strukturu 1,4-dihydropyrazinů, když katalytickou hydrogenací (pro porovnání také provedli redukce dithioničitanem sodným) připravili několik 1,2-dihydropyrazinů ve formě žluto-oranžových krystalických látek (viz Schéma 9).

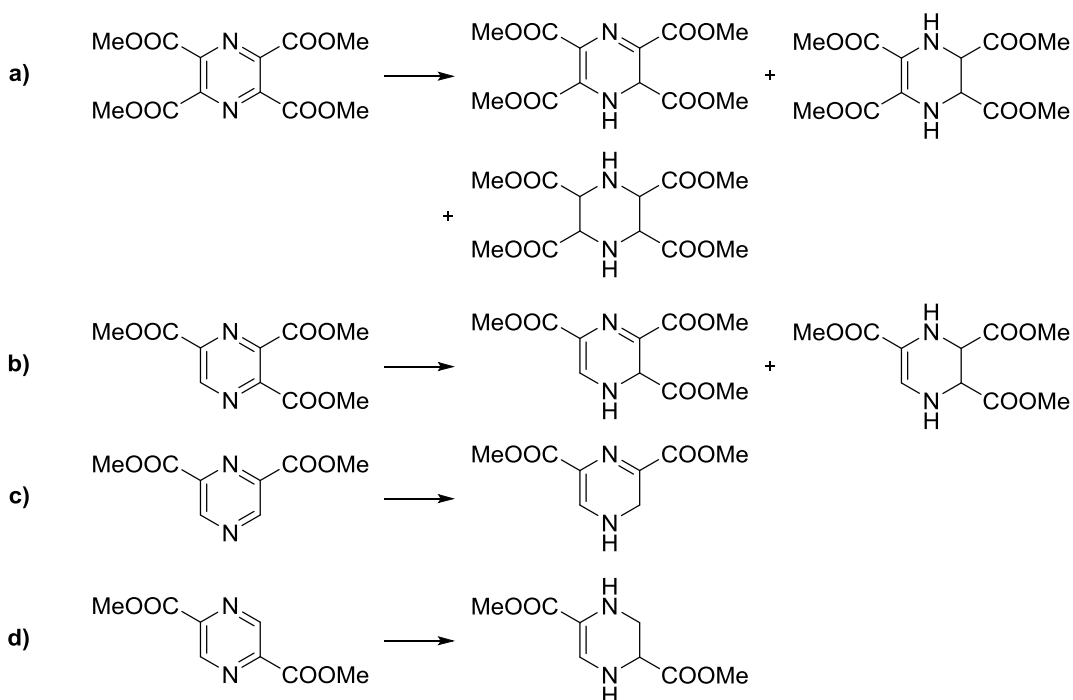


Schéma 9 Dihydropyraziny získané katalytickou hydrogenací z výchozích pyrazinů.

V případech **b)** a **d)** byly také alespoň charakterizované tetrahydropyraziny, které jsou nestálé a oxidují se vzdušným kyslíkem na výchozí aromatické látky.

*Ohtsuka a Tohma*³⁵ připravili kondenzační reakcí Schiffovy báze **b** (viz Schéma 10), kde zároveň pozorovali regioselektivní hydrataci nitrilové skupiny. Produkty kondenzace však byly krajně nestálé a podléhaly cyklizaci za vzniku 1,2-dihydropyrazinů **c** nebo **d** (v závislosti na substituci). U těchto látek popsali jejich fluorescenční spektra s vlnovou délkou emise okolo 508-538 nm a s intenzitou okolo jedné desetiny intenzity pyrazinů **e**. Dihydropyraziny **c** a **d** popisují jako stabilní látky, které se zvolna oxidují v roztoku při dlouhodobém stání na příslušné pyraziny **e**.

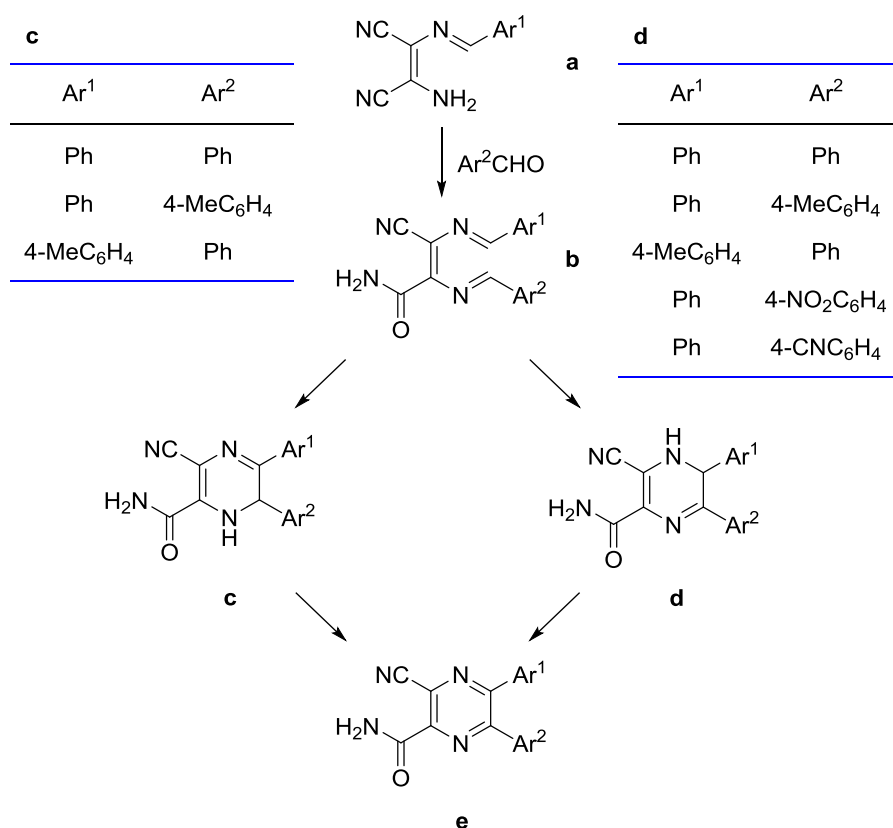


Schéma 10 Kondenzační reakce vedoucí k 1,2-dihydropyrazinům.

Cyklizační krok autoři vysvětlují jako důsledek diaza-Copeho přesmyku* Schiffovy báze vedoucímu k 3,6-dihydropyrazinu, který podléhá dalšímu přesmyku řízenému konjugací s aromatickými substituenty (viz Schéma 11).

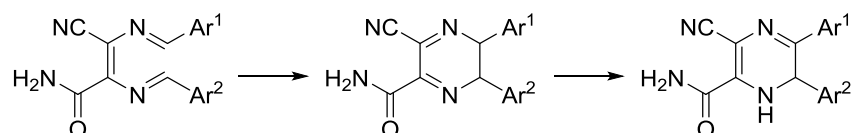


Schéma 11 Navržená sekvence cyklizace Schiffovy báze vedoucí k 1,2-dihydropyrazinům.

* Správně by se mělo jednat o elektrocyklizační reakci následovanou [1,5]-sigmatropním přesmykem.

*Verbitskii et al.*³⁶ po aktivaci pyrazinového jádra Meerweinovým činidlem připravil řadu 1,2-dihydropyrazinů reakcemi solí pyrazinia s řadou O- a C-nukleofilů (viz Schéma 12). Řadu produktů charakterizoval také pomocí rentgenostrukturní analýzy. Na Obr. 10 je úkazka krystalové struktury jednoho z nich.

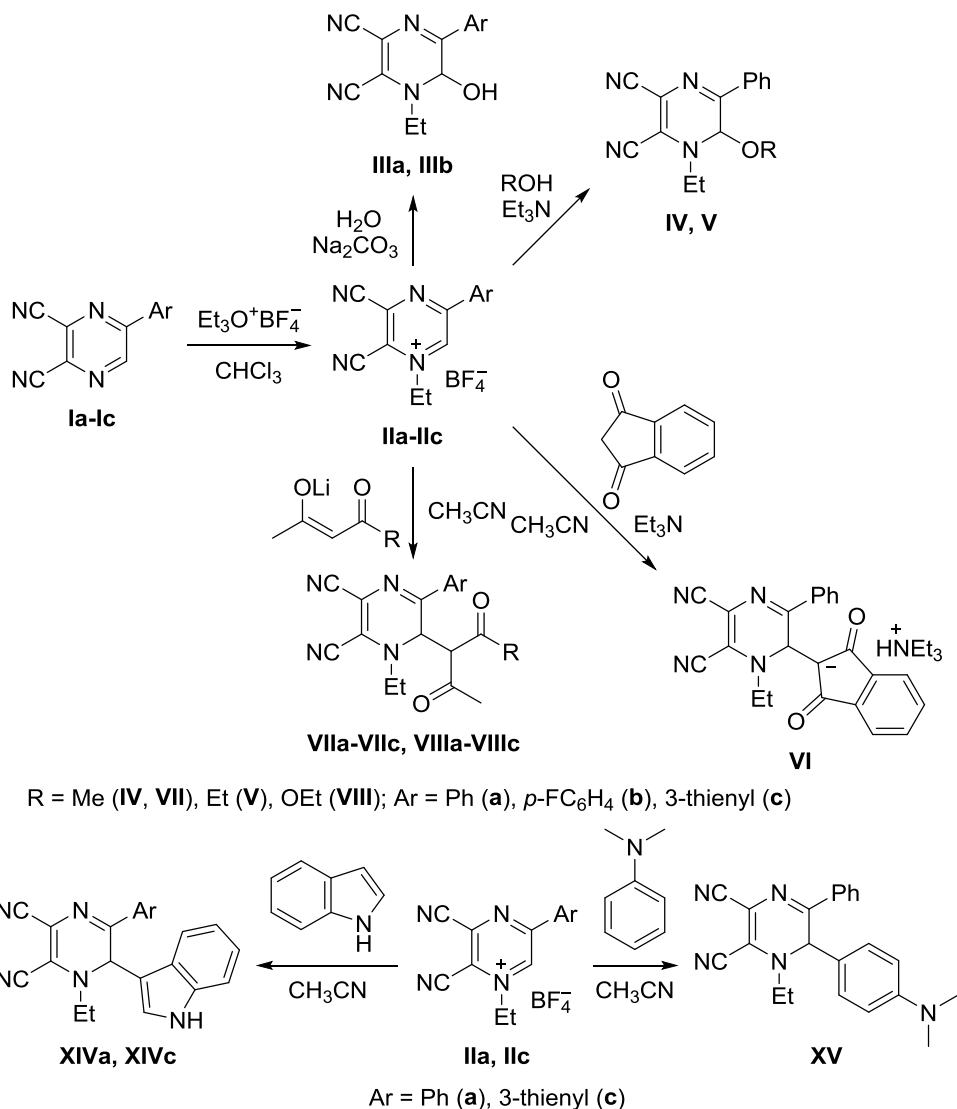
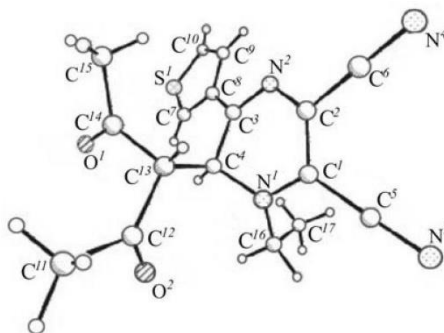


Schéma 12 Reakce solí pyrazinia s O- a C-nukleofily vedoucí k dihydropyrazinům.



Obr. 10 Geometrie dihydropyrazinu **VIIc** v krystalu. Převzato z ref. [36].

Dihydropyraziny mohou být užitečné stavební bloky při syntézách menších molekul a přírodních produktů. *Williams et al.*³⁷ tak demonstroval jejich syntetický potenciál, když připravil řadu dihydropyrazinů redukcí acylovaných pyraziniových acylovaných solí tributylstannanem v dobrých výtěžcích (viz Schéma 13). Pro jejich přípravu tedy volil obdobnou strategii jako v případě výše zmíněném (aktivaci výchozího pyrazinu, v tomto případě pomocí acylačního činidla) a po následné redukcí získal výhradně 1,2-dihydropyraziny. Různá acylační činidla pak poskytla dihydropyraziny v srovnatelných výtěžcích.

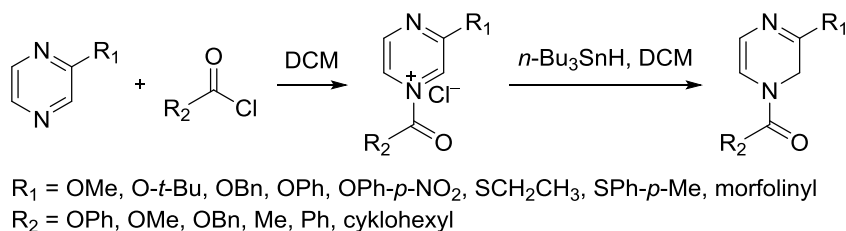
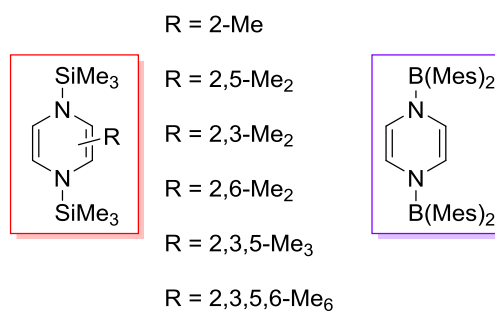


Schéma 13 Syntéza 1,2-dihydropyrazinů pomocí redukce tributylstannanem.

Extrémně π -elektronově bohatá 1,4-dihydropyrazinová jednotka je důvodem, proč samotná mateřská molekula je molekulovu spíše hypotetickou, předmětem teoretického studia (není jisté, jestli lze hovořit o antiaromaticitě).³⁸ Nicméně, π -akceptorní substituce (např. $R_3\text{Si}$, $\text{B}(\text{Mes})_2$)^{39,40} umožňuje tuto jednotku stabilizovat. Tak např., některé bis-silylované³⁹ či bis-borylované⁴⁰ 1,4-dihydropyraziny (viz Obr. 11) bylo možné syntetizovat a podrobit je fyzikálně-chemickým studiím (NMR, EPR/ENDOR, PS, CV).



Obr. 11 Příklady stabilizovaných 1,4-dihydropyrazinů.

*Armand et al.*⁴¹ ukázal, že některé dihydropyraziny se dají také připravit elektrochemickou redukcí různě substituovaných pyrazinů. Závěrem k této kapitole je možné opět alespoň zmínit biologickou aktivitu některých dihydropyrazinů, které se systematicky věnuje *Yamaguchi*.^{42,43}

4 Cíle práce

Cílem diplomové práce v oblasti reverzibilních kovalentních interakcí bylo:

- Prostudovat dynamické chování hemiacetalů s vybranými alkoholy odvozených od pyrazin trifluormethylketonu za využití NMR
- Prostudovat hydrataci pyrazin trifluormethylketonu za využití NMR
- Podpořit experimentální data teoretickými výpočty

Cílem diplomové práce v oblasti dihydropyrazinů bylo:

- Příprava dvou makrocyclů s inkorporovanou jednotkou dihydropyrazinu
- Porstudovat jejich fotochemické a koordinační vlastnosti, vč. dihydropyrazinu, který byl původně připraven jako nechtěný produkt

5 Výsledky a diskuse - hemiacetaly

5.1 Studium hemiacetalizace a hydratace

Tato kapitola se věnuje studiu hemiacetalizace a hydratace pyrazin trifluormethylketonu, stanovení termodynamických parametrů těchto reverzibilních reakcí pomocí NMR spektroskopie a studiu kinetického chování pomocí selektivních excitací v ^{19}F NMR spektroskopii, kde získané kinetické parametry jsou využity pro výpočty parametrů termodynamických a ty jsou porovnány s těmi získanými na základě van't Hoffovy závislosti. Experimentální data jsou pak doprovázena a korelována s kvantově chemickými výpočty.

5.1.1 Syntéza receptoru

Pro účely studia termodynamických a kinetických vlastností hemiacetalizace a hydratace byl připraven monofunkční trifluormethylketon, resp. jeho hydrát **3 (Hy)** (viz Schéma 14), odvozený od pyrazinu. Elektronově chudé pyrazinové jádro bylo voleno za účelem větší polarizace karbonylové skupiny, což by mělo mít za následek zvýšení afinity k elektronově bohatému kyslíkovému centru alkoholu (ovšem současně i vody). Navíc, dusík v molekule pyrazinu může zajistit částečnou stabilizaci hemiacetalu prostřednictvím vodíkové vazby $\text{N}\cdots\text{HO}$ (intra či intermolekulárně).

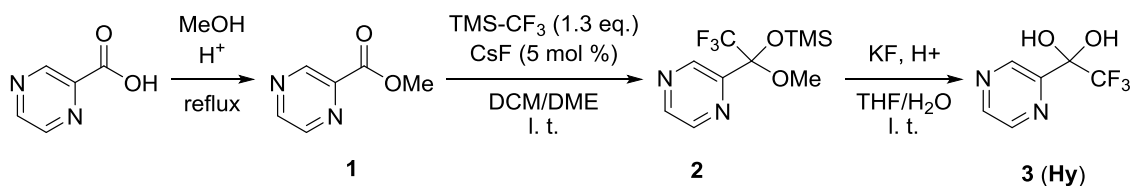
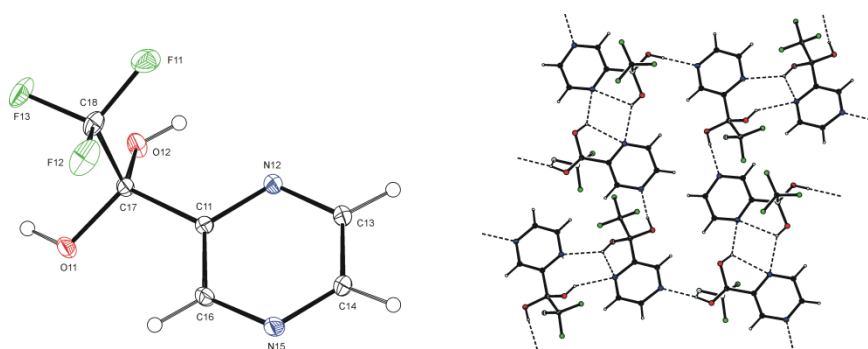


Schéma 14. Syntéza hydrátu **3**.

Příprava hydrátu **3** byla již prezentována v bakalářské práci řešitele.⁴⁴ V této práci byly optimalizované poslední dva kroky syntézy, která vychází z komerčně dostupné pyrazinkarboxylové kyseliny. Kysele katalyzovaná esterifikace provedená dle modifikovaného postupu z lit.⁴⁵ poskytla methylkarboxylát **1**, který byl před dalším krokem sublimován vzhledem k citlivosti trifluormethylace pomocí TMS-CF_3 (trimethyl(trifluoromethyl)silan, Ruppertovo či Prakashovo činidlo) na vlhkost. Metodika zavedení CF_3 skupiny do molekuly pomocí Ruppertova činidla vycházející

přímo z esterů karboxylových kyselin se ukazuje být univerzální metodou pro přípravu různě substituovaných trifluormethylketonů.⁴⁶⁻⁴⁸ Již při mírném nadbytku činidla (zde 1.3 eq.) a použitím čerstvě vyžíhaného CsF (zde 5 mol %), který činidlo aktivuje, lze dosáhnout úplné konverze v rámci 1 hod. *O*-silylhemiactal **2** je stabilní látka, kterou je možné chromatografovat na silikagelu a izolovat v čistém stavu. Finální krok, desilylace, byl proveden ve vodném THF v kyselých podmínkách, kde bylo využito KF namísto standardně používaného tetrabutylamonium fluoridu (TBAF, pro jeho rozpustnost v organických rozpouštědlech). Hydrát **3** je pak možné kvantitativně extrahovat pomocí EtOAc a chromatograficky čistit.



Obr. 12 Molekulová struktura hydrátu **3** a vzájemné propojení molekul vodíkovými vazbami v krystalu.

5.1.2 Termodynamika hydratace

U hydrátu **3** byla nejprve zkoumána termodynamika hydratace v [D₃]acetonitrilu, kde dochází k ustanovení rovnováhy mezi hydrátem **3** (**Hy**) a ketonem **K** (viz Schéma 15).

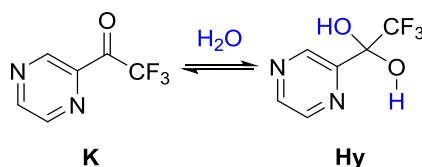
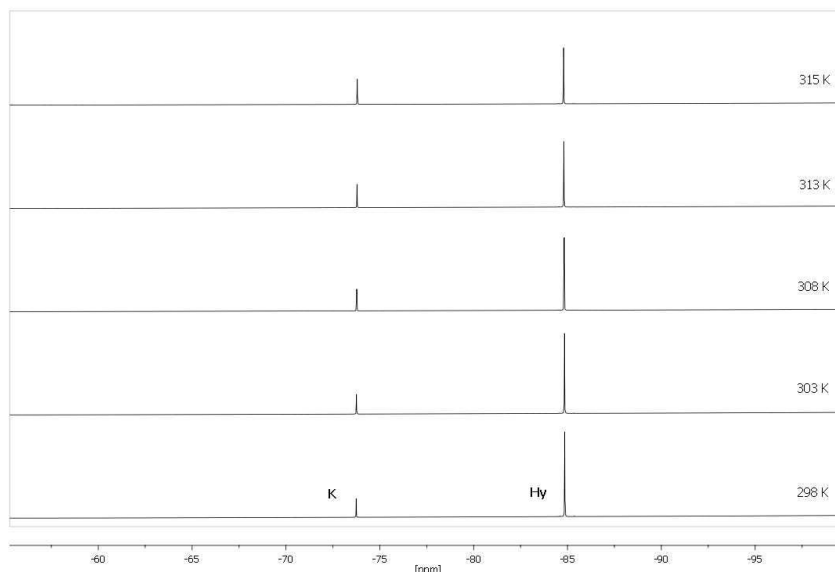


Schéma 15 Rovnovážná hydratace ketonu **K**.

Jelikož se jedná o pomalé výměnné reakce vzhledem k časové škále NMR, poskytují obě komponenty rovnovážného systému zřetelně rozlišitelné signály v NMR spektrech. Na Obr. 13 jsou ¹⁹F NMR spektra teplotní závislosti hydratace ketonu **K**. Na první pohled je ze spekter vidět, že rovnováha je výrazně posunuta ve prospěch hydrátu **Hy**, a že se zvyšující se teplotou klesá jeho zastoupení v rovnováze. Jedná se tedy o exotermní reakci.



Obr. 13 ^{19}F NMR spektra teplotní závislosti hydratace ketonu **K**.

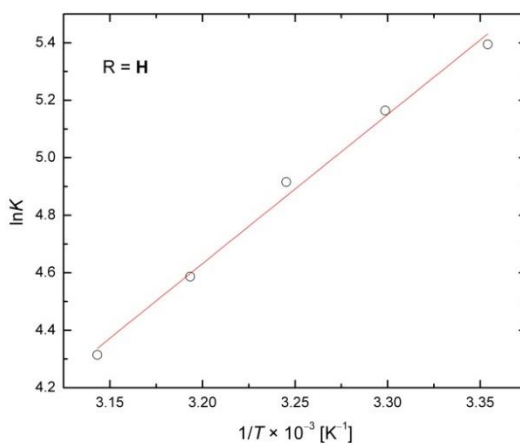
Na základě integrace signálů pro hydrát **Hy** a keton **K** v ^{19}F NMR spektrech byly určeny rovnovážné konstanty hydratace při daných teplotách dle rovnice (1) a následně vynesena závislost $\ln K$ na $1/T$ (viz Obr. 14). Dle van't Hoffovy rovnice (2) byl určen entalpický (ΔH) a entropický příspěvek (ΔS) hydratace. Z toho byla dle rovnice (3) určena hodnota Gibbsovy energie hydratace, ΔG (viz Tab. 1; kap. 5.1.3).

$$K = \frac{[\text{H}]}{[\text{K}][\text{ROH}]}, \quad (1)$$

kde $[\text{H}]$, $[\text{K}]$ a $[\text{ROH}]$ jsou rovnovážné koncentrace hemiacetalu, ketonu a alkoholu.

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} \quad (2)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3)$$



Obr. 14 Závislost logaritmu rovnovážné konstanty hydratace na teplotě.

5.1.3 Termodynamika hemiacetalizace

Tvorba hemiacetalů odvozených od ketonu **K** byla zkoumána u čtyř alkoholů, a to benzylalkoholu, *n*-butanolu, 2-methoxyethanolu a isopropylalkoholu. Reakce byly prováděny v [D₃]acetonitrilu v nadbytku alkoholu (3-6 eq., viz kap. Experimentální část) a v přítomnosti molekulového síta, které bylo před měřením odfiltrováno přes teflonovou membránu. Díky molekulovému sítu, které je schopné částečně pohlcovat konkurenční vodu v systému, a nadbytku alkoholu bylo možné posunout rovnováhu ve prospěch příslušného hemiacetalu a generovat tak poměrně vysoké zastoupení hemiacetalu v systému pro všechny studované alkoholy. Studovaný dynamický systém v rovnováze tedy vždy tvořil hydrát (**Hy**), keton (**K**) a příslušný hemiacetal (**H**) (viz Schéma 16).

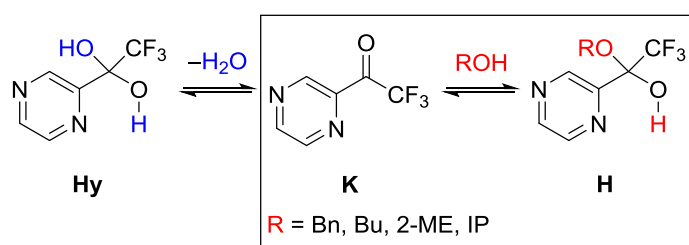
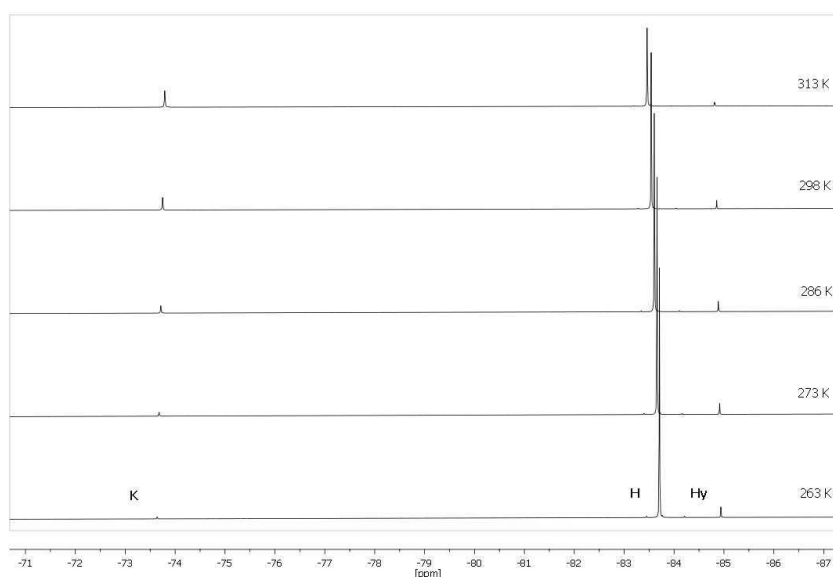


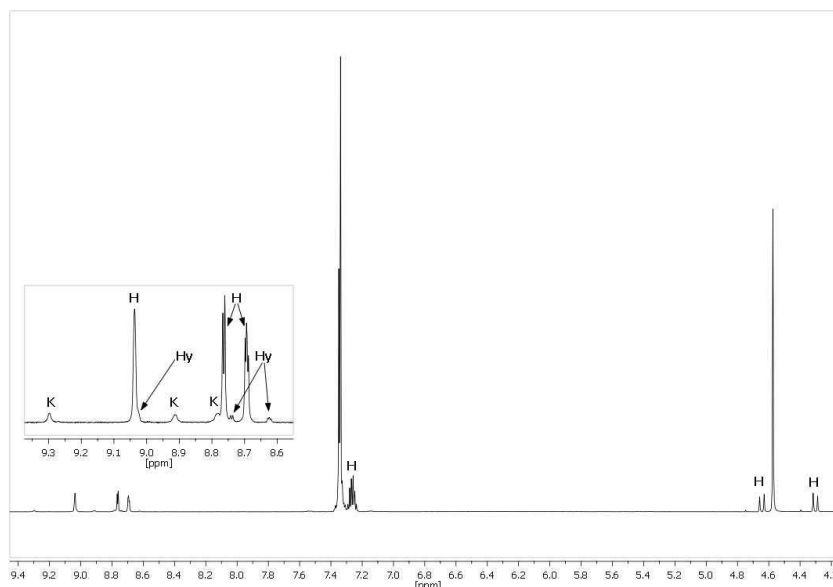
Schéma 16 Dynamický systém hemiacetalů.

Na Obr. 15 je příklad ¹⁹F NMR spekter teplotní závislosti hemiacetalizace (a současně hydratace) pro benzylalkohol. Jak je vidět, zastoupení hemiacetalu v systému klesá se zvyšující se teplotou ve prospěch ketonu. Stejně tak je tomu i v případě ostatních alkoholů. Není tedy překvapivé, že stejně jako hydratace, je hemiacetalizace exotermní reakce.



Obr. 15 ¹⁹F NMR spektra teplotní závislosti hemiacetalizace pro benzylalkohol.

V ^1H NMR spektrech byl vznik hemiacetalů také potvrzen vznikem nové sady signálů v pyrazinové oblasti (na Obr. 16 je příklad pro hemiacetal s benzylalkoholem) stejně jako vznikem sad diastereotopních signálů pro alkoholové zbytky hemiacelů (pro benzyl 4.64 a 4.30 ppm; $^2J = 11.2$ Hz).



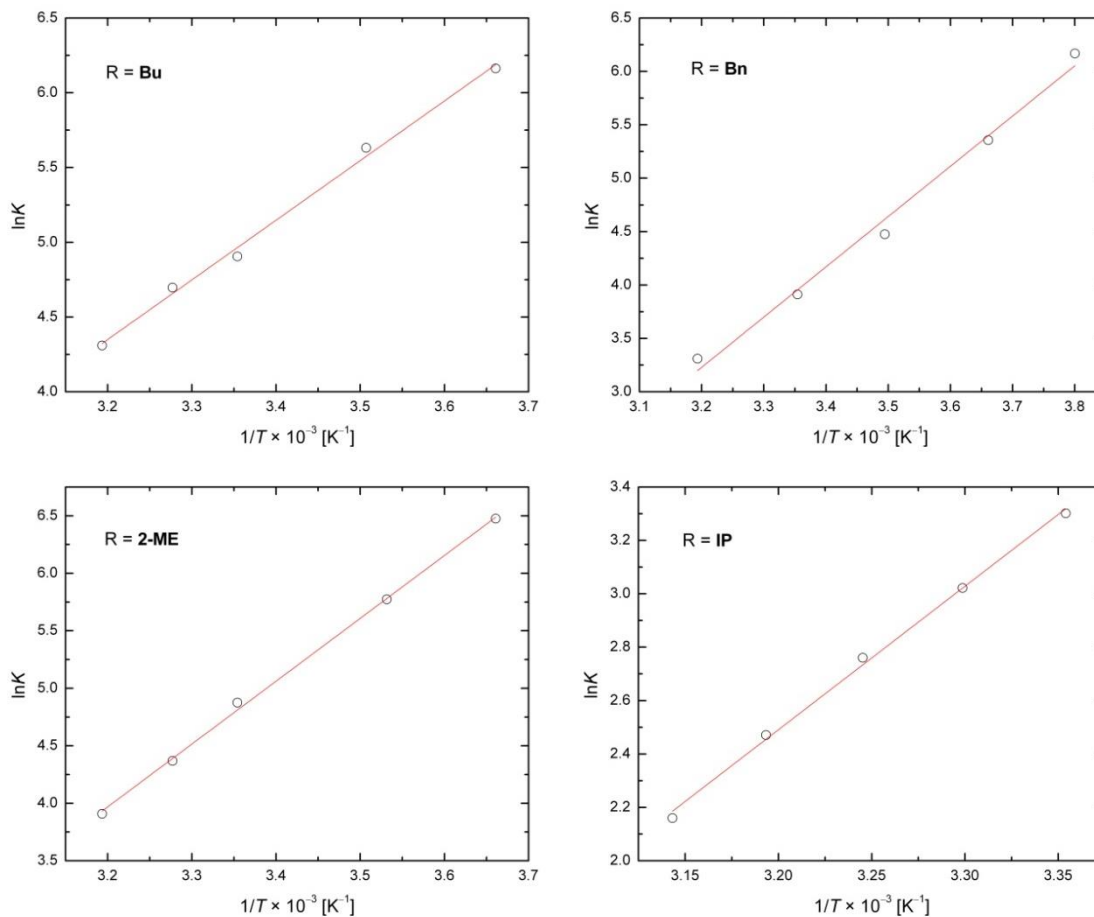
Obr. 16 ^1H NMR spektrum (298 K) hemiacetalizace pro benzylalkohol (v rovnováze).

Stejně jako v případě hydratace, byly stejným způsobem stanoveny enthalpické a entropické příspěvky k celkové reakční Gibbsovy energii (viz Tab. 1). Na Obr. 17 jsou pro studované alkoholy graficky znázorněny závislosti logaritmu rovnovážné konstanty hemiacetalizace na teplotě.

Tab. 1 Termodynamické parametry hydratace a hemiacetalizace.

E	R	ΔH [kJmol $^{-1}$]	ΔS [Jmol $^{-1}$ K $^{-1}$]	ΔG [kJmol $^{-1}$]
1	H	-43.1	-99.5	-13.5
2	Bu	-33.2	-70.0	-12.3
3	Bn	-39.1	-98.4	-9.8
4	2-ME	-45.4	-112.4	-11.9
5	IP	-44.7	-122.3	-8.2

Z hodnot Gibbsovy energie je vidět, že nejpreferovanější je hydratace (E 1). Z alkoholů nejochotněji tvoří hemiacetal butanol (E 2). Z hlediska nukleofility je zajímavý případ pro 2-methoxyethanol (E 4), kde hodnota Gibbsovy energie hemiacetalizace je téměř shodná s hodnotou pro butanol. Entalpický příspěvek v prvním přiblížení také naznačuje, že by tento hemiacetal mohl být částečně stabilizován pomocí vodíkové vazby, které by se mohl účastnit kyslík methoxy skupiny a vodík hydroxylové skupiny hemiacetalu. V případě isopropylalkoholu (E 5) je vidět, že sterické efekty hrají při tvorbě hemiacetalu podstatnou roli.¹³



Obr. 17 Závislost logaritmu rovnovážné konstanty hemiacetalizace na teplotě pro studované alkoholy.

Teoretické výpočty (DFT, Density Functional Theory, pro detailnější popis viz kap. Experimentální část) relativních energií produktů hemiacetalizace a hydratace (viz Tab. 2) prokazují dobrou korelaci s experimentálními hodnotami. Slovně lze k tomu shrnout následující: Pro hemiacetaly a hydrát existuje několik stabilních konformerů na ploše potenciální energie a není vyloučeno, že existují další, stabilnější, jejichž geometrie doposud nebyla nalezena. Také se ukazuje, že je nutné při návrhu výchozí geometrie pro optimalizaci brát v úvahu anomerní efekt.¹⁷ V případě hemiacetalu s 2-methoxyethanolem (E 4) se potvrdila možná stabilizace pomocí výše zmíněné vodíkové vazby (s ohledem na použitou metodu a teoretickou úroveň (B3LYP) bez zahrnutí disperzních interakcí nelze vyloučit i jiné efekty (z důvodu obecně špatného popisu síly vodíkové vazby s ohledem např. na MP2 či CC metody⁴⁹)), nicméně vyšší relativní energie nezapadá do jinak dobré korelace. Stejně tak se u studovaných alkoholů potvrzuje možná stabilizace skrze vodíkovou vazbu, které se účastní dusík pyrazinového jádra a vodík hydroxylové skupiny hemiacetalu (opět ze stejných důvodů je to nutné brát s rezervou). Na dalších výpočtech se nyní pracuje.

Tab. 2 Relativní energie produktů hemiacetalizace a hydratace ve vakuu (s korekcemi na energii vibrace nulového bodu) a acetonitrilu (SCRF; PCM) získané na teoretické úrovni B3LYP/6-311++G(d,p).

E	R	ΔE [kJmol ⁻¹]	
		vakuum	acetonitril
1	H	-21.0	-15.7
2	Bu	-21.0	-14.8
3	Bn	-15.1	-7.8
4	2-ME	-22.5	-16.3
5	IP	-14.0	-6.0

5.1.4 Selektivní NMR excitace

Pulzní sekvence DPFGE (Double Pulsed Field Gradient Spin Echo)^{50,51} byla vyvinuta v polovině 90. let minulého století jako jakási alternativa ke klasické 1D NOESY. Sekvence je založena na selektivní excitaci jednoho signálu pomocí selektivních 180°-pulzů ve spinovém echu s gradienty magnetického pole (refokusace magnetizace). Intenzita excitovaného signálu je pak distribuována do dalších rezonancí prostřednictvím chemické přeměny excitované molekuly. Sledováním vývoje intenzit původně nevybuzených rezonancí v čase, u kterých původně nedošlo k refokusaci a neposkytují tedy signál ve spektru, je možné určit rychlosti chemické výměny.

Nezbytnou podmínkou pro sledování takových výměn je, aby samotná výměnná reakce byla rychlejší než relaxace excitovaného signálu. Pakliže je tato podmínka splněna, je možné získat pomocí lineární aproximace počátečního růstu intenzity sledovaného signálu rychlosti přenosu magnetizace, které jsou spjaty s rychlostními konstanty přímé a zpětné reakce skrze rovnici (4) a (5)

$$k_{K-H(y)} = [ROH]k_1, \quad (4)$$

$$k_{H(y)-K} = k_{-1}, \quad (5)$$

kde $k_{K-H(y)}$ značí rychlost přenosu magnetizace z ketonu **K** na hemiacetal **H** nebo hydrát **Hy**, $k_{H(y)-K}$ proces opačný, $[ROH]$ značí koncentraci volného alkoholu nebo vody a k_1 a k_{-1} jsou rychlostní konstanty přímé a zpětné reakce.

Výše zmíněnou podmínku pro sledování výměn splňoval systém s benzylalkoholem a 2-methoxyethanolem (viz Schéma 17). Dynamické výměny byly měřeny vždy při dvou teplotách (273 a 298 K). Na Obr. 18 a 19 je zobrazen vývoj intenzity signálu v čase pro hemiacetal **H**, resp. keton **K** po selektivní excitaci ketonu **K**, resp. hemiacetalu **H** pro systém s benzylalkoholem (Obr. 18) a 2-methoxyethanolem (Obr. 19) spolu s fitem počátečního růstu intenzity polynomem 2. stupně. Směrnice tečny počáteční závislosti (lineární aproximace počátečního růstu) poskytla hodnoty k_{K-H} a k_{H-K} , resp. k_1 a k_{-1} (dle rovnic (4) a (5)), které jsou shrnuty v Tab. 3.

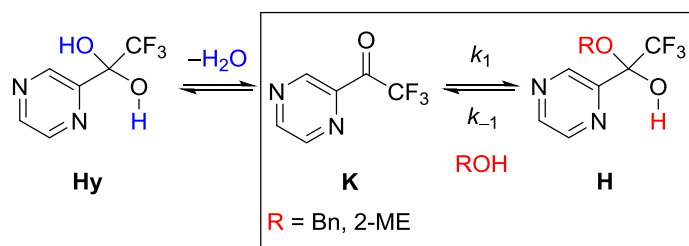
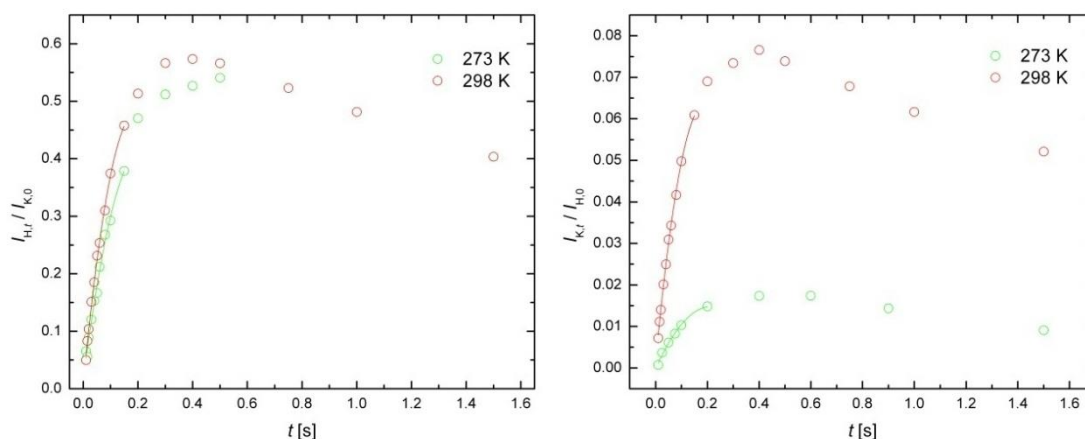
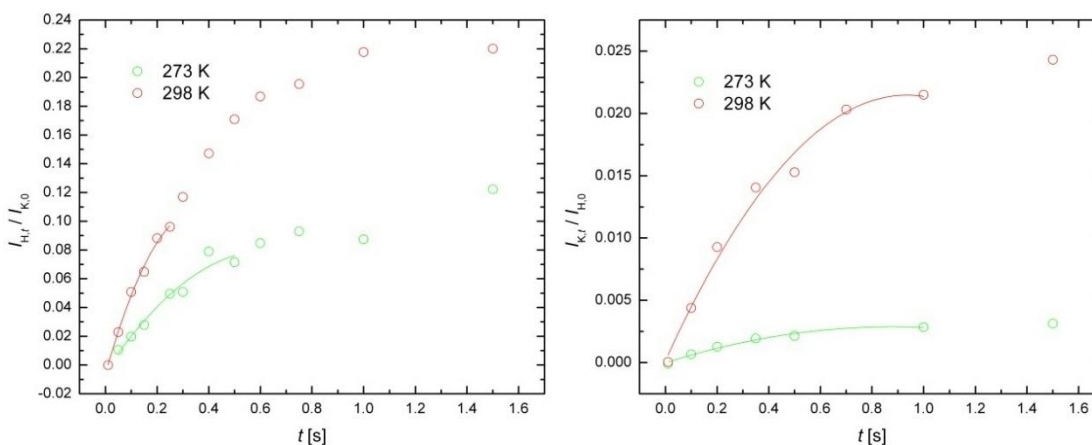


Schéma 17 Studovaný dynamický systém hemiacetalů pulzní technikou DPFGESE.

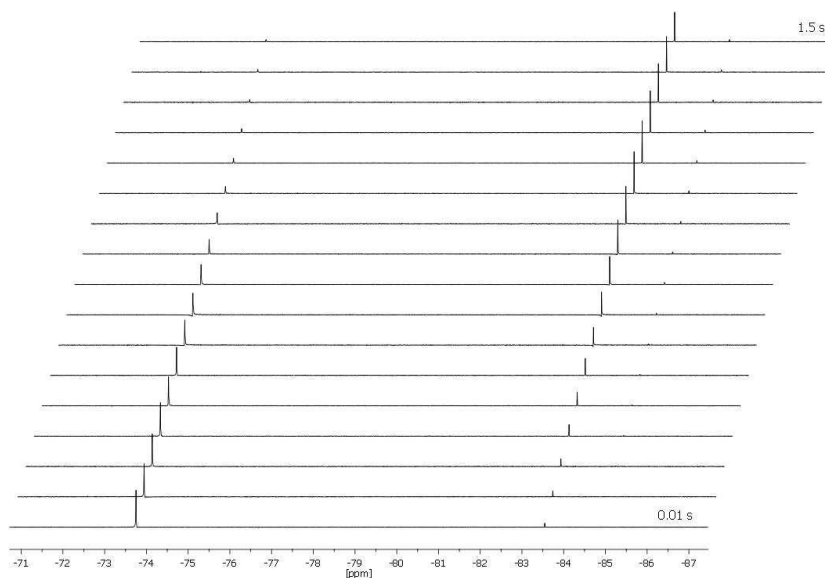


Obr. 18 Vývoj relativních intenzit signálu pro hemiacetal **H** (vlevo), resp. keton **K** (vpravo), po selektivní excitaci ketonu **K**, resp. hemiacetalu **H** v dynamickém rovnovážném systému, kde $\text{R} = \text{Bn}$.

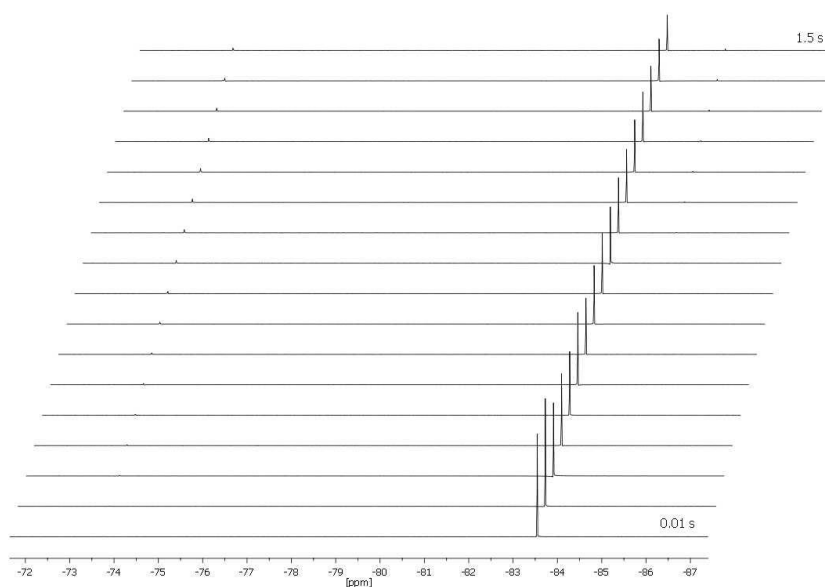


Obr. 19 Vývoj relativních intenzit signálu pro hemiacetal **H** (vlevo), resp. keton **K** (vpravo) po selektivní excitaci ketonu **K**, resp. hemiacetalu **H** v dynamickém rovnovážném systému, kde $\text{R} = 2\text{-ME}$.

Na Obr. 20 a 21 je ukázka vývoje ^{19}F NMR spekter v čase pro systém s benzylalkoholem po selektivní excitaci ketonu **K**, resp. hemiacetalu **H** (298 K). Jak je vidět, intenzita excitovaného signálu klesá vlivem relaxace a zároveň dochází k přenosu magnetizace z ketonu na hemiacetal či opačně. Patrný je v případě excitace ketonu (Obr. 20) přenos magnetizace na hydrát, který bez přítomnosti alkoholu měřitelný není.



Obr. 20 Vývoj ^{19}F NMR spekter v čase po selektivní excitaci ketonu v rovnovážném systému s benzylalkoholem (298 K).



Obr. 21 Vývoj ^{19}F NMR spekter v čase po selektivní excitaci hemiacetalu v rovnovážném systému s benzylalkoholem (298 K).

Tab. 3 Rychlostní konstanty přímé a zpětné reakce dynamických výměn mezi ketonem a hemiacetalem.

E	R	273 K		298 K	
		k_1 [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$]	k_{-1} [s^{-1}]	k_1 [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$]	k_{-1} [s^{-1}]
1	Bn	38.75	0.164	50.00	0.653
2	2-ME	1.699	0.006	3.993	0.046

Ze stanovených hodnot k_1 a k_{-1} byly určeny hodnoty Gibbsovy energie (ΔG_{snoe}) dle rovnice (6) a (7) a tyto hodnoty byly porovnány s hodnotami, které byly získány na základě rovnice (1) a (3) (ΔG_{int} , viz též Tab. 1). Hodnoty jsou shrnuty v Tab. 4.

$$K = \frac{k_1}{k_{-1}} \quad (6)$$

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (7)$$

Tab. 4 Hodnoty Gibbsovy energie hemiacetalizace (kJ/mol) stanovené na základě rovnice (1) a (3) (ΔG_{int}) porovnané s hodnotami stanovenými na základě hodnot rychlostních konstant získaných ze selektivních excitací (ΔG_{snoe}).

E	R	273 K		298 K	
		ΔG_{int}	ΔG_{snoe}	ΔG_{int}	ΔG_{snoe}
1	Bn	-12.3	-12.4	-9.8	-10.8
2	2-ME	-14.7	-12.7	-11.9	-11.1

Jak je vidět, selektivní excitace poskytly hodnoty, které jsou v dobré shodě s těmi, které byly získány předchozím přístupem. Důvodem menších diskrepancí je, že absolutní chyba ve stanovení rychlostních konstant s malou hodnotou může být vyšší, čímž se může výrazněji změnit poměr k_1/k_{-1} . Na základě porovnání hodnot ΔG je zřejmé, že hodnoty rychlostních konstant jsou správné, nemusí však být nutně přesné.

Zajímavé je, že přítomnost alkoholu zde měla efekt také na výměnné reakce mezi hydrátem a ketonem (viz Schéma 18), které bez přítomnosti alkoholu měřitelné nejsou. Tzn., že přítomnost alkoholu urychluje hydrataci/dehydrataci tak, že je splněna podmínka popsaná výše a tyto výměny se stávají touto technikou měřitelné. To také vedlo k teoretickému studiu role asistující molekuly při hemiacetalizaci a hydrataci (viz kap. Mechanismus hemiacetalizace a hydratace).

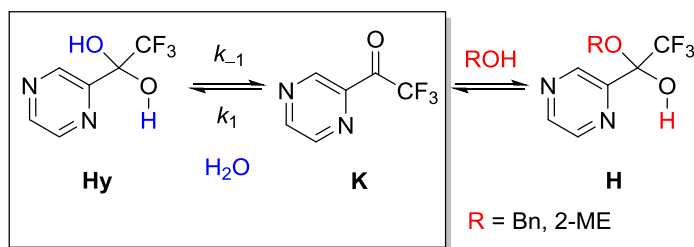


Schéma 18 Výměnné reakce mezi hydrátem a ketonem v přítomnosti alkoholu měřitelné technikou DPGFSE.

V Tab. 5 jsou hodnoty rychlostních konstant a Gibbsovy energie pro hydrataci při 298 K v přítomnosti benzylalkoholu a 2-methoxyethanolu. Jak je z Tab. 5 vidět, hodnoty Gibbsovy energie jsou opět v dobré shodě s hodnotou stanovenou na základě rovnice (1) a (3) (-13.5 kJ/mol).

Tab. 5 Rychlostní konstanty výměnné reakce mezi ketonem a hydrátem v přítomnosti benzylalkoholu a 2-methoxyethanolu a Gibbsovy energie hydratace (298 K) stanovené pomocí techniky DPGSE (^aPro 273 K).

E	R	k_1 [$M^{-1}s^{-1}$]	k_{-1} [s^{-1}]	ΔG_{snoe} [$kJmol^{-1}$]
1	Bn	105.0	0.51	-13.2
2	2-ME	7.58 (2.07) ^a	0.05	-12.6

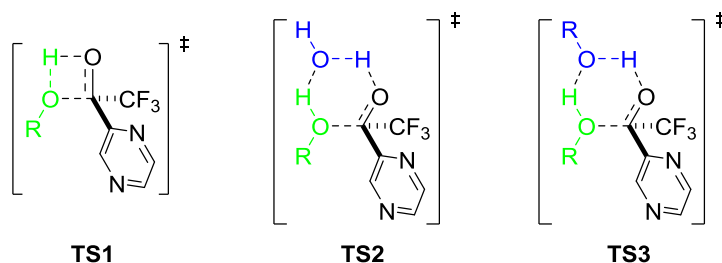
5.1.5 Mechanismus hemiacetalizace a hydratace

Jelikož měření selektivních excitací poskytuje nepřímo přes Eyringovu rovnici (8) hodnoty energetických bariér hemiacetalizace popř. hydratace, nabízí se zde srovnání těchto hodnot s hodnotami vypočtenými pomocí kvantově chemických výpočtů.

$$k_1 = \kappa \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right), \quad (8)$$

kde κ je transmisní koeficient (obvykle roven 1), k_B je Boltzmanova konstanta, h je Plankova konstanta a R je plynová konstanta.

V této studii byl aplikován opět DFT přístup pro nalezení a optimalizaci tranzitních stavů hemiacetalizace (pro detailnější popis viz Experimentální část). Pro tvorbu hemiacetalů byly uvažovány tři typy tranzitních stavů (viz Obr. 22).



Obr. 22 Tranzitní stavy hemiacetalizace, kde R = Bu, Bn, 2-ME, IP.

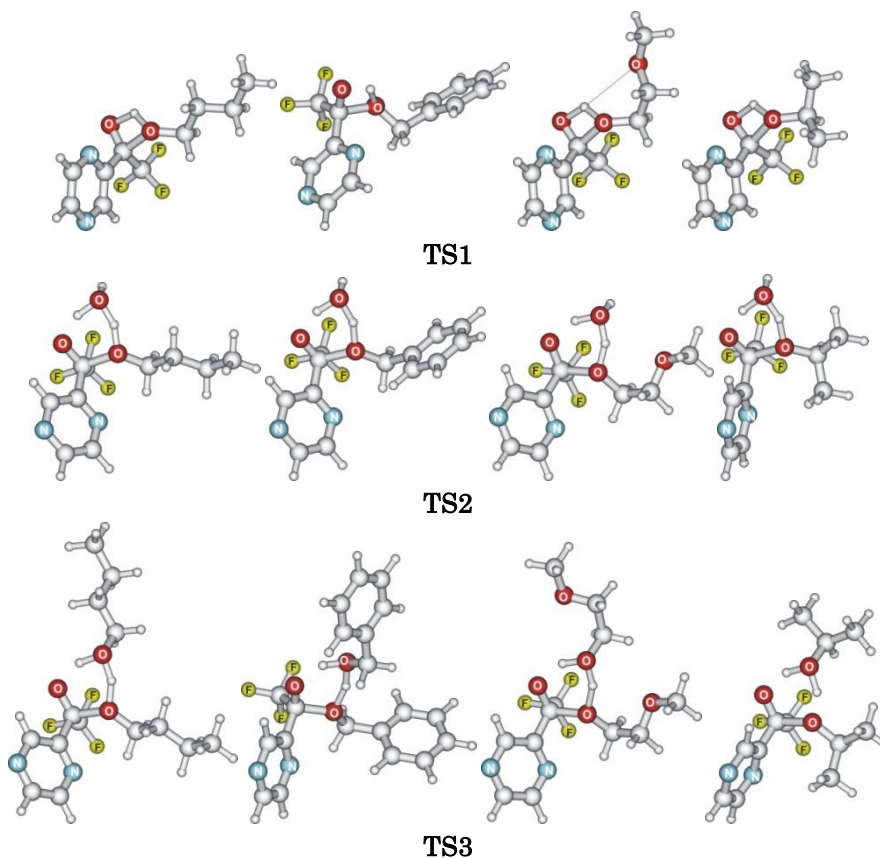
V případě tranzitního stavu typu **TS1** je jedná o přímý přenos protonu z alkoholu na keto skupinu za současného ataku karbonylového uhlíku kyslíkem alkoholu, v případě typu **TS2** k tomu dochází za asistence molekuly vody a v případě **TS3** za asistence další molekuly alkoholu.

Relativní energie tranzitních stavů vůči reaktantům v roztoku (PCM, acetonitril) jsou spolu s experimentálně stanovenými hodnotami energetických bariér hemiacetalizace (ΔG_{snoe}^\ddagger) uvedeny v Tab. 6 (v závorce jsou uvedeny rozdíly energií v plynné fázi s korekcí na energii vibrace nulového bodu).

Tab. 6 Relativní energie uvažovaných tranzitních stavů (B3LYP/6-311++G(p,d)) a experimentálně stanovené aktivační Gibbsovy energie hemiacetalizace (298 K). V závorce jsou uvedeny relativní energie v plynné fázi s korekcí na energii vibrace nulového bodu.

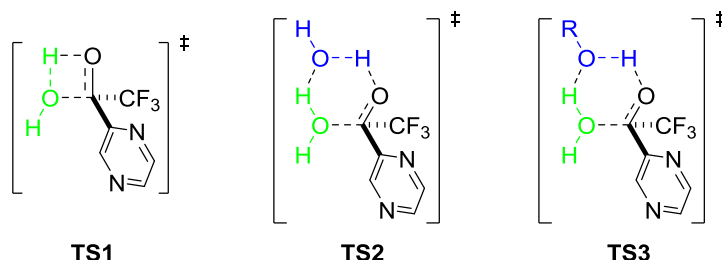
E	R	ΔE^\ddagger [kJmol ⁻¹]			$\Delta G_{\text{snoe}}^\ddagger$ [kJmol ⁻¹]
		TS1	TS2	TS3	
1	Bu	165.4 (146.4)	75.5 (41.4)	65.1 (31.2)	
2	Bn	161.8 (143.1)	79.2 (43.7)	72.3 (35.6)	63.3
3	2-ME	173.0 (154.9)	79.9 (44.6)	75.0 (42.4)	69.6
4	IP	168.9 (148.4)	91.2 (55.8)	82.4 (47.9)	

Jak je z Tab. 6 patrné, tranzitní stavy typu **TS1** mají zdaleka největší relativní energii. Energie značně klesne, pokud je uvažován šestičlenný tranzitní stav typu **TS2**, a dále ještě mírně klesne, pokud je uvažován tranzitní stav typu **TS3**. Tyto výsledky jsou v souladu s tím, co publikoval *Azofra et al.*^{30,31} pro hemiacetalizace formaldehydu a acetaldehydů s methanolem. Z Tab. 6 je také vidět, že experimentálně stanovené hodnoty aktivační Gibbsovy energie ($\Delta G_{\text{snoe}}^\ddagger$) dobře korelují s teoretickými hodnotami relativních energií pro tranzitní stavy typu **TS3**. Na Obr. 23 jsou znázorněny optimalizované geometrie tranzitních stavů **TS1-TS3**.



Obr. 23 Optimalizované tranzitní stavy hemiacetalizace typu **TS1-TS3**.

Podobně jako pro hemiacetalizaci, i v případě hydratace byly uvažovány tři typy tranzitních stavů (viz Obr. 24), tzn. tranzitní stav přímé hydratace (**TS1**) a šestičlenné tranzitní stavy s asistencí molekuly vody (**TS2**) nebo další molekuly alkoholu (**TS3**) při přenosu protonu z molekuly vody na karbonylovou skupinu. Hodnoty jejich relativních energií spolu s experimentálně stanovenými hodnotami Gibbsovy aktivační energie ($\Delta G_{\text{snoe}}^\ddagger$) hydratace jsou uvedeny v Tab. 7.



Obr. 24 Tranzitní stavy hydratace, kde R = Bu, Bn, 2-ME, IP.

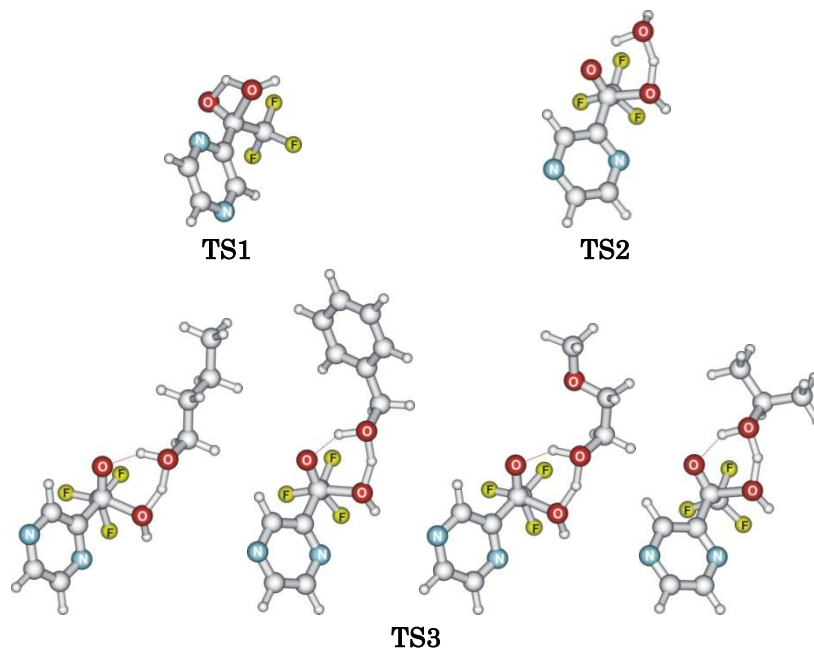
Tab. 7 Relativní energie uvažovaných tranzitních stavů (B3LYP/6-311++G(p,d)) a experimentálně stanovené aktivační Gibbsovy energie hydratace (298 K). V závorce jsou uvedeny relativní energie v plynné fázi s korekcí na energii vibrace nulového bodu.

E	R	ΔE^\ddagger [kJmol ⁻¹]			$\Delta G_{\text{snoe}}^\ddagger$ [kJmol ⁻¹]
		TS1	TS2	TS3	
1		182.7 (164.8)	74.4 (44.4)		
2	Bu			62.6 (31.8)	
3	Bn			66.9 (36.0)	61.5
4	2-ME			69.3 (42.2)	68.0
5	IP			63.4 (30.7)	

Z Tab. 7 je vidět, že se jedná o obdobné chování jako v případě hemiacetalizace, tzn. tranzitní stav typu **TS1** má opět nejvyšší energii, v případě asistovaného tranzitního stavu **TS2** (přenos protonu z molekuly vody pomocí další molekuly vody) relativní energie více jak dvojnásobně klesne, a dále relativní energie ještě mírně klesne v případě tranzitních stavů typu **TS3** (přenos protonu z molekuly vody pomocí molekuly alkoholu). Je také vidět, že experimentální hodnoty opět dobře korelují s teoretickými hodnotami pro **TS3**. Na Obr. 25 jsou optimalizované geometrie jednotlivých tranzitních stavů hydratace (**TS1-TS3**).

Na základě srovnání experimentálně stanovených hodnot aktivační Gibbsovy energie s teoretickými relativními energiemi tranzitních stavů pro hydratace a hemiacetalizace lze zhodnotit, že uvažované šestičlenné tranzitní stavy typu **TS3** jsou energeticky nejvýhodnější a dobře korelují s experimentálními hodnotami. Čtyřčlenné stavy typu **TS1** mají příliš vysokou relativní energii (sterické důvody). Hemiacetalizaci či hydrataci, která by zahrnovala tento tranzitní stav lze proto vyloučit. Z hlediska energetického se jeví jako reálný i tranzitní stav typu **TS2**, nicméně v případě hemiacetalizace se teoretické hodnoty pro experimentálně

studované alkoholy téměř neliší, zatímco v případech **TS3** je rozdíl znatelnější. Navíc, jestliže je alkohol v systému v nadbytku, není důvod, aby byl upřednostněn tranzitní stav, kde při přenosu protonu asistuje molekula vody, před tranzitním stavem, kde se tomu tak děje prostřednictvím molekuly alkoholu.



Obr. 25 Optimalizované tranzitní stavy hydratace typu **TS1**-**TS3**.

6 Výsledky a diskuse - dihydropyraziny

Tato kapitola je věnována přípravě a studiu 1,2-dihydropyrazinů, které vykazují fotoluminisceční vlastnosti v roztoku i v pevné fázi. První studovanou látkou byl dihydropyrazin **6**, který byl připraven původně jako nechtěný produkt redukce pyrazin-2,6-dimethylkarboxylátu **5** tetrahydridboritanem sodným (viz Schéma 19). K redukci dochází zcela selektivně na pyrazinovém jádře a po optimalizaci podmínek bylo možné získat dihydropyrazin **6** až v 93% preparativním výtěžku. Jak se ukázalo, tato látka byla již dříve připravena redukcí esteru **5** vodíkem pomocí Pd/C³⁴ (viz kap. 3). Jedná se o stabilní látku, kterou je možné dlouhodobě skladovat za normálních podmínek, a která se jen pozvolna oxiduje v roztoku při dlouhodobém stání (oxidace je urychlena za kyselých podmínek).

Celková syntéza vychází z komerčně dostupného 2,6-dimethylpyrazinu, který byl oxidován pomocí SeO₂⁵² na karboxylovou kyselinu **4** s následným převedením na ester **5**. Tuto látku je možné získat ve vysoké čistotě po rekrystalizaci a vakuové sublimaci. Jak ester **5**, tak ester **8** (viz dále) byly připraveny již v rámci bakalářského projektu řešitele⁴⁴ a postup přípravy zůstal až na drobné úpravy zachován i zde.

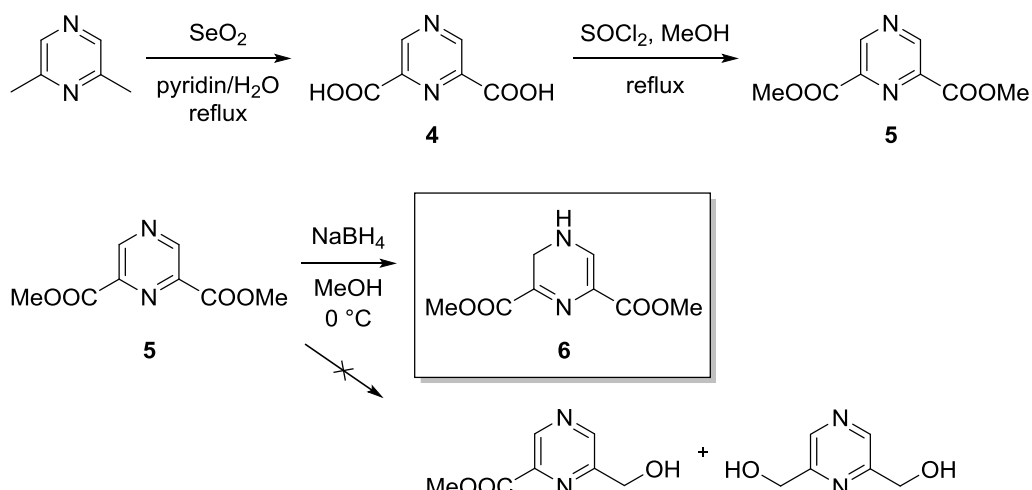
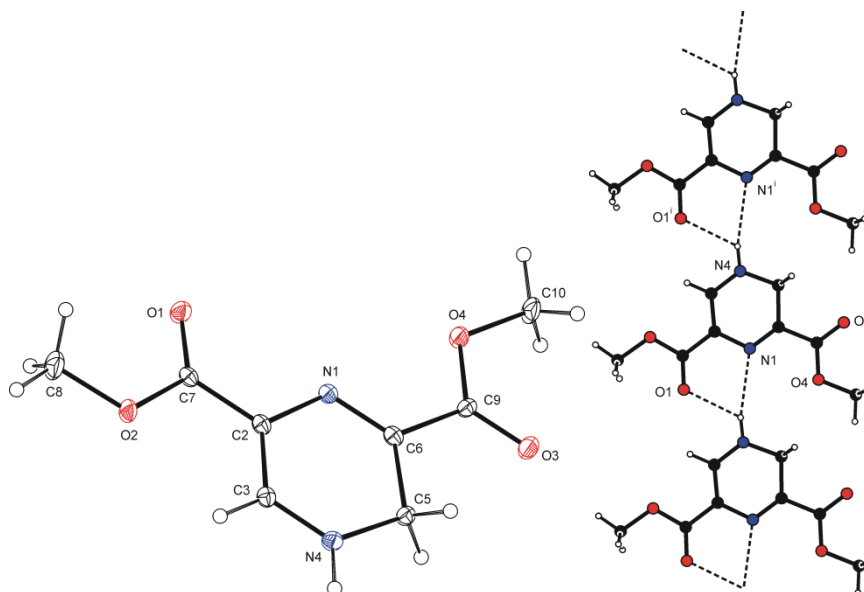


Schéma 19 Příprava 1,2-dihydropyrazinu **6**.

Při použití jiných redukčních činidel jako např. LiAlH_4 , či $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ nebo při přidání Lewisových kyselin (testovány: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, CeCl_3 , BF_3) do reakční směsi dochází k redukci esteru **5** opět na dihydropyrazin **6**. Na Obr. 26 je zobrazena jeho krystalová struktura.



Obr. 26 Pohled na molekulu dihydropyrazinu **6** s číslováním atomů a propojení molekul pomocí rozdvojených vodíkových vazeb v krystalu. Termální elipsoidy jsou vykresleny na 30% hladině pravděpodobnosti.

Zajímavé porovnání reaktivity dimethylkarboxylátů pyrazinu nabízí redukce dimethyl pyrazin-2,5-dikarboxylátu (**8**), kde dochází podle očekávání k redukci karbonylové skupiny na alkohol **10** (viz Schéma 21). Reakci bylo možné zastavit ve fázi redukce do jedné polohy a získat tak alkohol **10** až v 71% výtěžku i přes velice dobrou rozpustnost této látky ve vodě. Taktéž byla zreprodukována redukce dimethyl pyridin-2,6-dikarboxylátu (**9**) na alkohol **11**,^{53,54} kde opět dochází k redukci na karbonylové skupině (viz Schéma 21). Příprava výchozích esterů pro redukci vychází opět z komerčně dostupných látek, tedy 2,5-dimethylpyrazinu, který byl opět oxidován pomocí SeO_2 ⁵² na pyrazin-2,6-dikarboxylovou kyselinu (**7**) a následně převeden na dimethyl pyrazin-2,5-dikarboxylát (**8**), a pyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny, která byla podrobena kyselé katalyzované esterifikaci za vzniku esteru **9**.⁵⁵

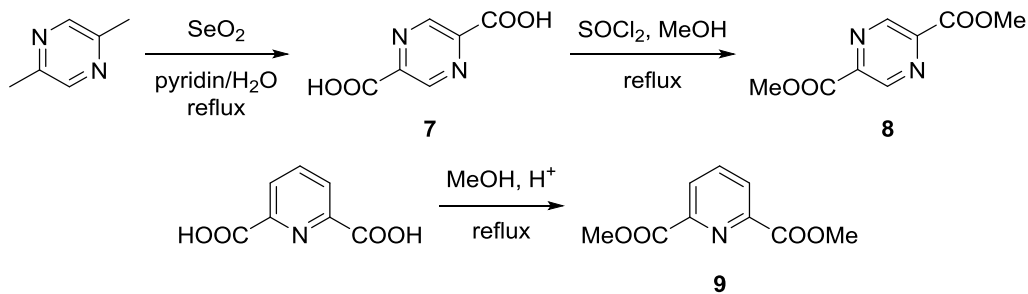


Schéma 20 Příprava výchozích látek pro porovnání reaktivity (redukce) s pyrazin-2,6-dimethylkarboxylátem (**5**).

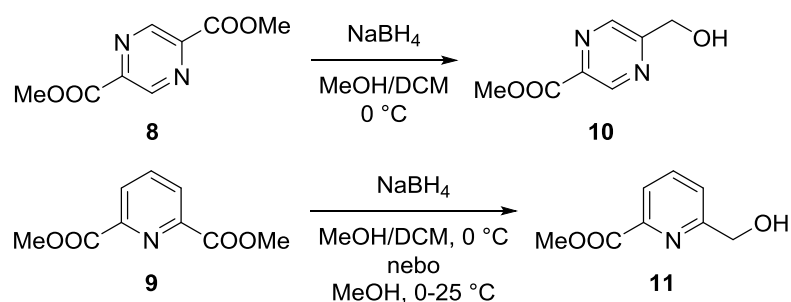


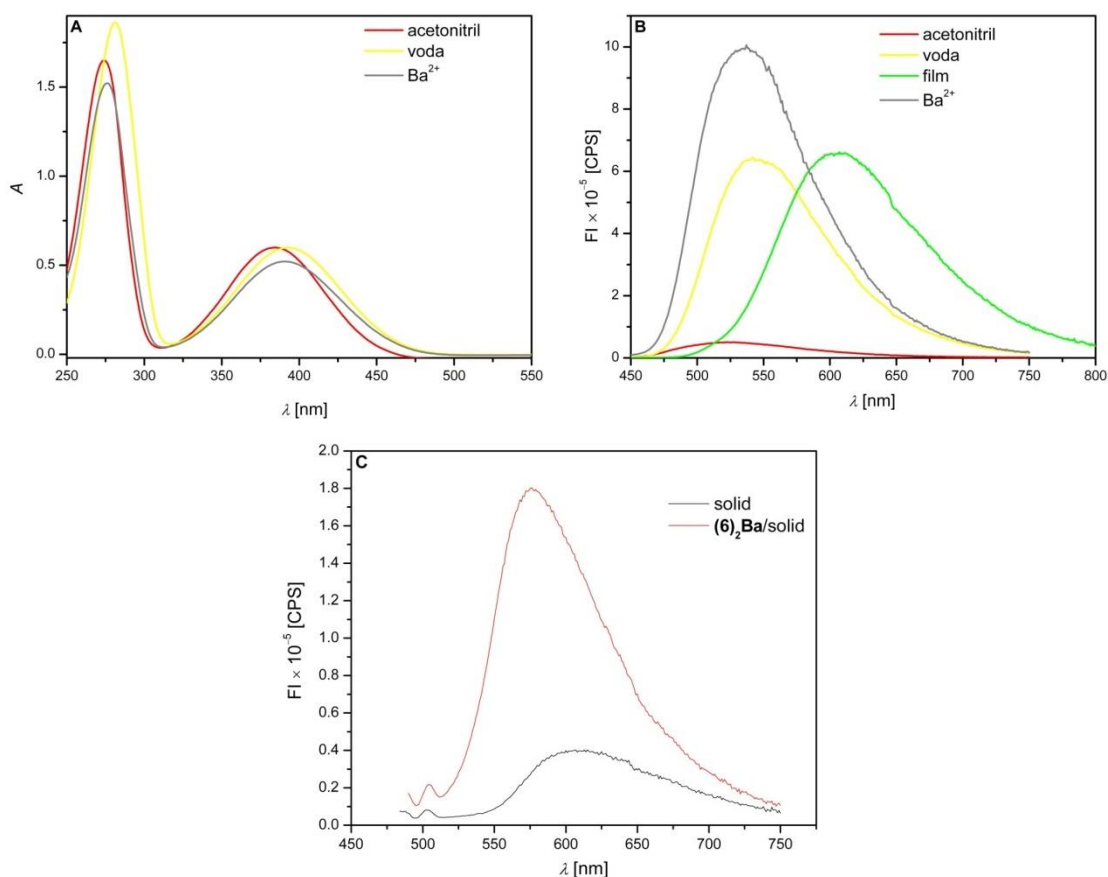
Schéma 21 Redukce dimethyl pyrazin-2,5-dikarboxylátu (**8**) a dimethyl pyridin-2,6-dikarboxylátu (**9**).

6.1 Fotochemické vlastnosti

Na Obr. 27 (A-C) jsou UV/VIS a fluorescenční spektra dihydropyrazinu **6**. Zatímco absorpční spektra jsou ve vodě i acetonitrilu ($c = 10^{-4}$ M), stejně jako v přítomnosti Ba²⁺ (acetonitril, $c = 5 \times 10^{-5}$ M) téměř shodná (A) s absorpčním maximem ve viditelné oblasti okolo 384-392 nm, emisní spektra se značně liší. Intenzita emise s maximem okolo 523-536 nm je ve vodném roztoku několika násobně vyšší než v acetonitrilu. V literatuře⁵⁶ je popsáno několik komplexů iontů Ba²⁺ s ligandy odvozenými od pyridinu s analogickým uspořádáním karbonylových skupin jako v případě dihydropyrazinu **6** (autoři uvádějí stechiometrie kov:ligand 1:1). Cílem tedy bylo zjistit, jestli přítomnost kovu může ovlivnit fluorescenční vlastnosti dihydropyrazinu **6**. Jak je vidět z Obr. 27 (B), v přítomnosti Ba²⁺ (ligand:kov 2:1, acetonitril) dochází k několika násobnému zvýšení intenzity fluorescence. Je tedy zřejmé, že skrze interakci Ba²⁺ iontů s dihydropyrazinem **6** dochází k elektronickým změnám, které pravděpodobně vedou k zefektivnění přenosu náboje z elektronově bohatého dihydropyrazinového cyklu směrem k elektronakceptorním esterovým skupinám.

Dihydropyrazin **6** ve formě filmu (B) vykazuje posun emisního maxima směrem k delším vlnovým délkám (viz Tab. 8) stejně jako v krystalické fázi (solid, C). Na Obr. 27 C je pak také emisní spektrum komplexu dihydropyrazinu **6** s ionty Ba²⁺ (komplex 2:1, značeno (**6**)₂Ba) v krystalické fázi (dále viz kap. Koordinační studie), jehož maximum je oproti samotnému ligandu mírně posunuto směrem ke kratším vlnovým délkám. Kvantový výtěžek fluorescence komplexu v pevné fázi je oproti samotnému ligandu více jak dvakrát větší (viz Tab. 8). Na teoretických výpočtech se v této chvíli pracuje.

Vybrané spektrální parametry jsou shrnuty v Tab. 8.



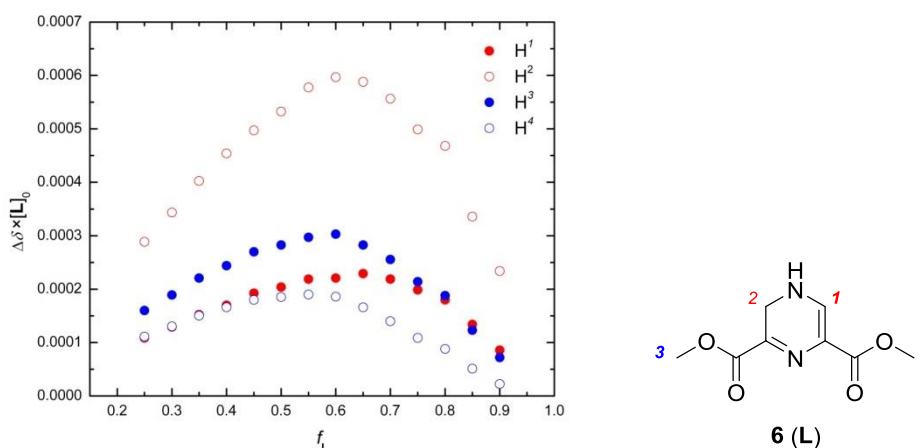
Obr. 27 Absorpční a emisní spektra dihydropyrazinu **6** v roztoku a ve formě filmu (**A** a **B**, $c = 10^{-4}$ M, $c(\text{Ba}^{2+}) = 5 \times 10^{-5}$ M), a emisní spektra dihydropyrazinu **6** a jeho komplexu v pevné fázi (**C**). Excitační vlnová délka pro roztoky $\lambda_{\text{exc}} = 382$ nm, pro film $\lambda_{\text{exc}} = 410$ nm, pro pevnou fázi (solid) $\lambda_{\text{exc}} = 470$ nm.

Tab. 8 Vybrané spektrální parametry pro dihydropyrazin **6**, kde λ_{abs} je vlnová délka absorpčního maxima ve viditelné oblasti, λ_{F} je vlnová délka emisního maxima, SP je Stokesův posun, Φ je kvantový výtěžek fluorescence a τ_{F} je doba života excitovaného stavu.

vzorek	λ_{abs} [nm]	λ_{F} [nm]	SP [nm]	Φ (%)	τ_{F} [ns]
ACN	384	523	139	0.0024 (100%)	
voda	392	542	150	0.27 (29%) 0.35 (71%)	
Ba ²⁺ /ACN	391	536	145	0.49 (16%) 1.87 (84%)	
film		607		0.89 (53%) 0.24 (6%) 1.26 (41%)	
solid		615		1.2	
(6)₂Ba/solid		576		2.8	

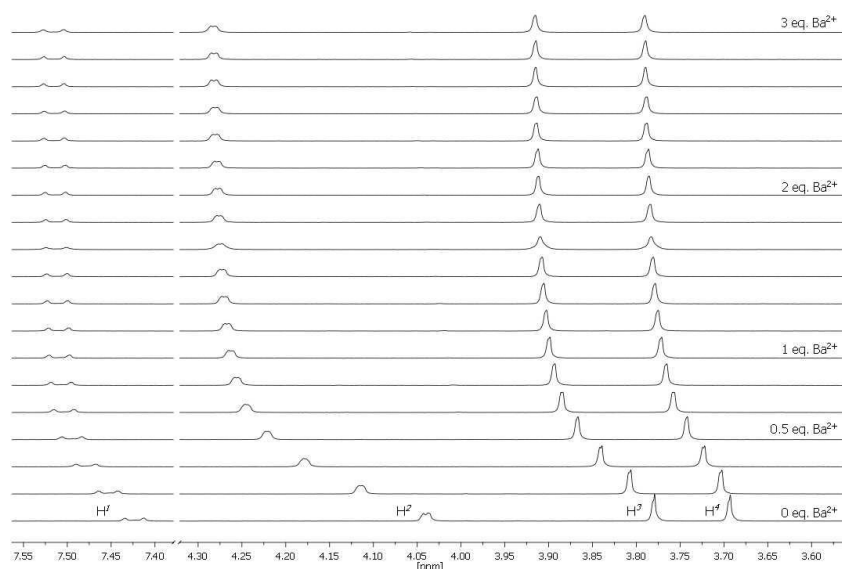
6.2 Koordinační studie

Pro lepší pochopení toho, jak může docházet k ovlivnění fluorescence pomocí Ba^{2+} iontů byla pro dihydropyrazin **6** provedena koordinační studie jak v roztoku, tak v pevné fázi. Jako prvotní studie pro zjištění stechiometrie komplexace byla využita populární a poměrně univerzální metoda kontinuální variace (Job's plot)^{57,58} s použitím ^1H NMR. Pro tyto účely byla připravena série vzorků v NMR kyvetách s rozdílnými poměry dihydropyrazinu **6** (v této kap. značeno jako **L**) a Ba^{2+} iontů ($\text{Ba}(\text{SCN})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), ale při zachování konstantního součtu jejich koncentrací (5 mM v $[\text{D}_3]$ acetonitrilu). Evaulace dat (viz Obr. 28) pro všechny vodíky v molekule (vyjma vodíku amino skupiny dihydropyrazinu) pomocí lineární aproximace poskytla průměrnou hodnotu průsečíku $f_L = 0.62$, která se nejvíce blíží k teoretické hodnotě určující stechiometrii ligand:kov 2:1 (0.67). Ačkoli tato metoda může být v určitých případech nespolehlivá, zejména pro stechiometrie jiné než 1:1,⁵⁸ v tomto případě stechiometrii komplexace předpovídá správně (viz dále).



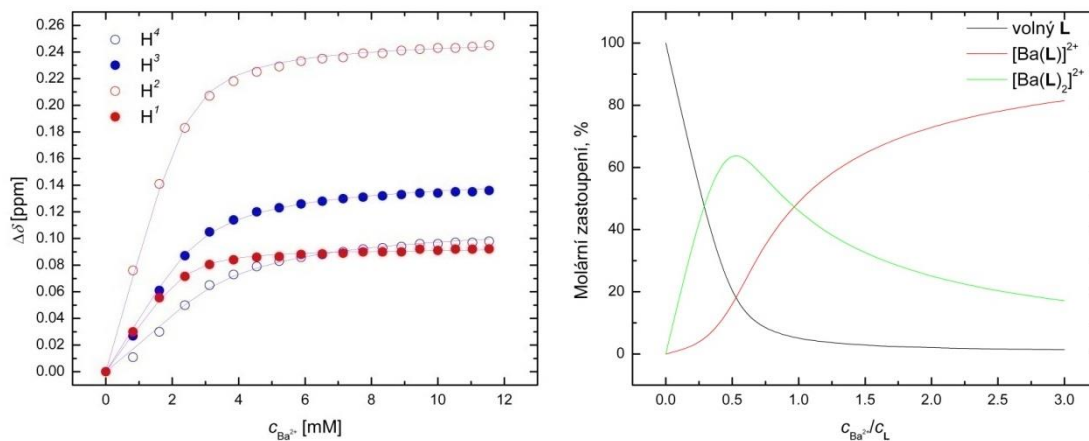
Obr. 28 Metoda kontinuální variace (Job's plot) pro určení stechiometrie komplexace dihydropyrazinu **6** s Ba^{2+} ionty a značení vodíkových atomů v molekule. Na vodorovné ose f_L značí molární frakci ligandu a na svislé $[L]_0$ jeho celkovou koncentraci.

Zjištění možné stechiometrie komplexace dovolilo lépe naplánovat a omezit tak počet prvotních experimentů následující ^1H NMR titrace, jejímž účelem bylo jednak potvrdit stechiometrii komplexace v roztoku a jednak zjistit konstanty stability komplexace. Samotná ^1H NMR titrace pak byla provedena tak, že roztok Ba^{2+} iontů ($\text{Ba}(\text{SCN})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; 50mM) byl postupně přidáván do roztoku ligandu **6** (0.6 mL; 5mM) v NMR kyvetě ($[\text{D}_3]$ acetonitril) a po každém přidavku (10 μmol v každém kroku) bylo změřeno spektrum. Jak je ukázáno na spektrech ^1H NMR titrace (viz Obr. 29), signály pro všechny vodíkové atomy jsou posunuty směrem k nižšímu poli vlivem komplexace. Nejvíce komplexací indukovaný posun byl pozorován v případě vodíku H^2 . Posuny pro ostatní vodíky vlivem komplexace jsou obecně méně výrazné. Významné změny chemických posunů indukované komplexací byly pozorovány do přidavku 0.5 eq. kovu a další přidavek už dále nevedl k výrazným změnám.



Obr. 29 Spektra ^1H NMR titrace dihydropyrazinu **6** Ba^{2+} ionty. Část spekter okolo 4.30–7.40 ppm byla vynechána pro přehlednost.

V tomto případě se jedná o rychlé výměny mezi volným a komplexovaným ligandem na časové škále NMR, tudíž spektra poskytují signály na zprůměrovaných NMR frekvencích. To samozřejmě nedovoluje integrovat signály pro jednotlivé species v rovnováze jako např. v případě hemiacetalizací, kde se jedná o relativně pomalé výměnné reakce. Proto je nutné postupovat pro stanovení rovnovážných konstant jiným způsobem. Tudíž, komplexací indukovaný posun, $\Delta\delta = (\delta - \delta_0)$, po každém přidavku kovu byl vyneseno v závislosti na jeho koncentraci. Výsledné vazebné izotermy pro všechny vodíky v molekule (opět vyjma vodíku aminoskupiny) jsou na Obr. 30 vlevo. Experimentální data byla fitována příslušným modelem pro vazebnou stechiometrii 2:1⁵⁸ pomocí nelineární regrese (v případě modelu 1:1 nebylo dosaženo konvergence). Globální analýza spolu s Monte Carlo simulací pro získání parametrů se statisticky významnou odchylkou poskytla hodnoty $K_1 = 7.52 \pm (2.53) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ a $K_2 = 2.04 (\pm 0.50) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$.



Obr. 30 Vazebné izotermy pro ^1H NMR titraci dihydropyrazinu **6** ($c = 5\text{mM}$) ionty Ba^{2+} (vlevo) a distribuční diagram získaný na základě hodnot stanovených parametrů (vpravo).

Je tedy zřejmé, že v roztoku dochází k procesu postupné komplexace dle modelu znázorněným Schématem 22.

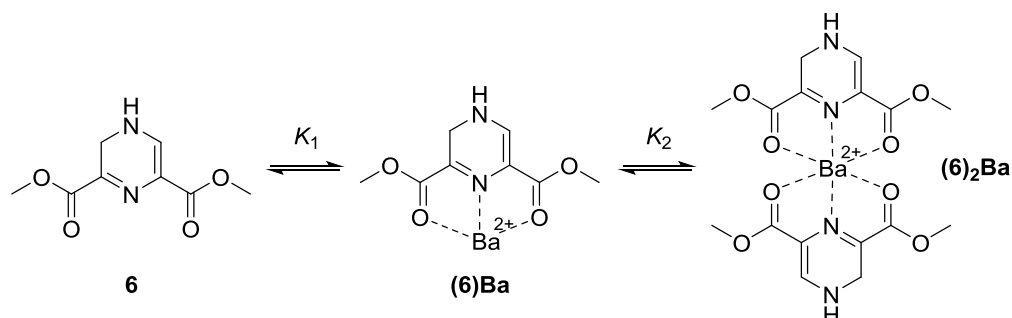
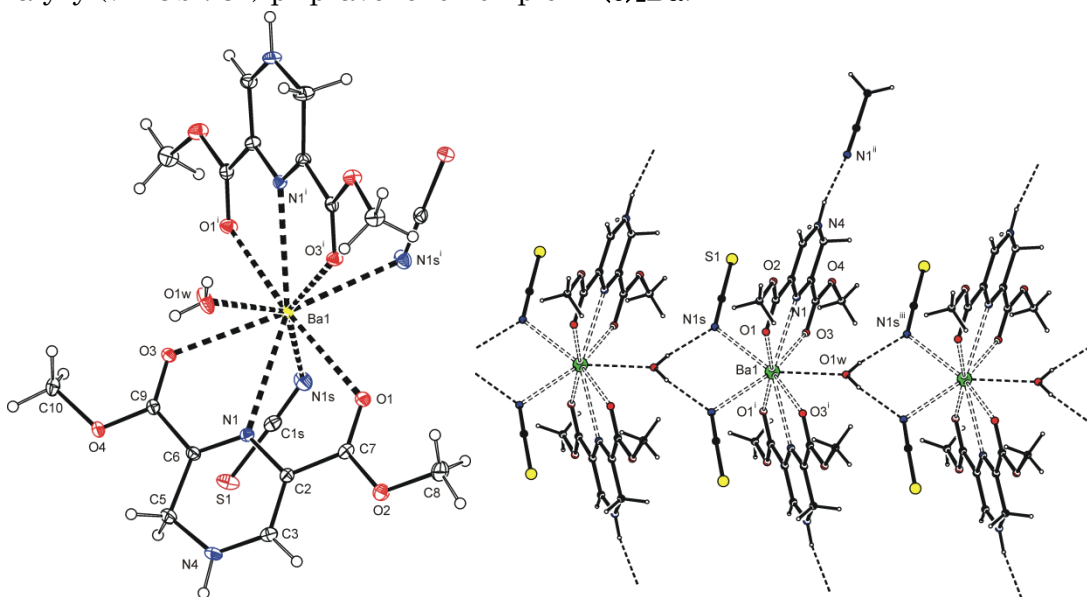


Schéma 22 Komplexace dihydropyrazinu **6** s ionty Ba^{2+} .

Jak je vidět z vypočítaného distribučního diagramu pro jednotlivé species v systému (viz Obr. 30, vpravo), při poměru kov-ligand 0.5 je dominantní částicí v systému komplex se stechiometrií 2:1 (v grafu značeno $[\text{Ba}(\text{L})_2]^{2+}$). Jak koncentrace kovu dále stoupá, dochází k tvorbě komplexu se stechiometrií 1:1 ($[\text{Ba}(\text{L})]^{2+}$), a to především na úkor komplexu 2:1.

Komplexační stechiometrii se povedlo potvrdit i pomocí rentgenostrukturní analýzy (viz Obr. 31) připraveného komplexu **(6)2Ba**.



Obr. 31 Pohled na molekulu komplexu **(6)2Ba** s číslováním atomů (ekudovaná molekula acetonitrilu byla opomenuta pro přehlednost) a část sloupce v krystalové struktuře komplexu tvořeného propojenými jednotkami komplexu pomocí dvojice $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ vodíkových vazeb. Termální elipsoidy jsou zakresleny na 30% hladině pravděpodobnosti.

6.3 Dihydropyraziny s motivem crown a aza-crown etheru

Crownethery a jejich analoga jsou specifickou třídou účinných hostitelů zejména pro alkalické kovy a kovy alkalických zemin. Od 60. let minulého století, kdy byly objeveny Pedersenem,⁵⁹ bylo připraveno nepřeberné množství molekul, jejichž integrální součástí je motiv crown etheru nebo jeho analoga. Tyto hostitelé bývají také funkcionalizovány různými molekulami fluoroforů⁶⁰⁻⁶⁶ za účelem připravit takové chemosensory, které by byly především citlivé a pokud možno selektivní pro určité kovy. U takových chemosensory pak dochází vlivem komplexace k jistým strukturním a elektronovým změnám a to vede k ovlivnění jejich spektrálních vlastností.

Jak bylo ukázáno v předchozí kapitole, intenzitu fluorescence dihydropyrazinu **6** je možné výrazně ovlivňovat ionty Ba^{2+} . Tato kapitola je věnována přípravě a studiu vlastností dvou makrocyclických hostitelů s motivem crown a aza-crown etheru, které v sobě inkorporují jednotku 1,2-dihydropyrazinu, a u nichž lze očekávat vysoké konstanty stability komplexace a jistou míru selektivity pro určité kovy. V případě, kde všechny donorové atomy řetězce spojujícího karbonylové skupiny jsou kyslíky, lze očekávat tvorbu velice stabilních komplexů především s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin. Náhradou dvou atomů kyslíku za atomy dusíku, resp. NH skupiny, lze předpokládat zvýšenou afinitu i k některým těžkým kovům.

6.3.1 Syntéza dihydropyrazinu s motivem crown etheru

Syntéza dihydropyrazinu **14** (viz Schéma 24) vychází opět z pyrazin-2,6-dimethylkarboxylátu **5**, který byl hydrolyticky převeden na kyselinu **4**. Transformace kyseliny **4** na dichlorid **12** pomocí $SOCl_2$ s katalytickým množstvím DMF a následná cyklizační reakce s tetraethylglykolem (TEG) ve vysokém zředění poskytla výchozí látku pro redukci, makrocyclus **13** (viz Schéma 23), který lze získat ve vysoké čistotě rekrystalizací z heptanu. Tento sled transformací je standardně užívanou metodikou pro přípravu obdobných makrocyclů.⁶⁷⁻⁶⁹ Neosvědčila se naopak syntéza za templátových podmínek⁶⁹ s následnou separací na silikagelu. Na Obr. 32 je zobrazena krystalová struktura makrocyclu **13**.

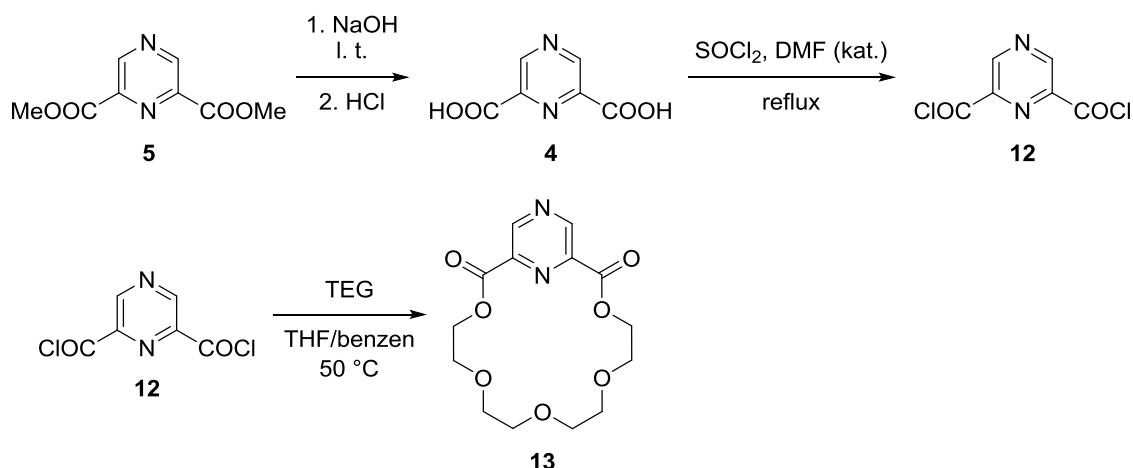
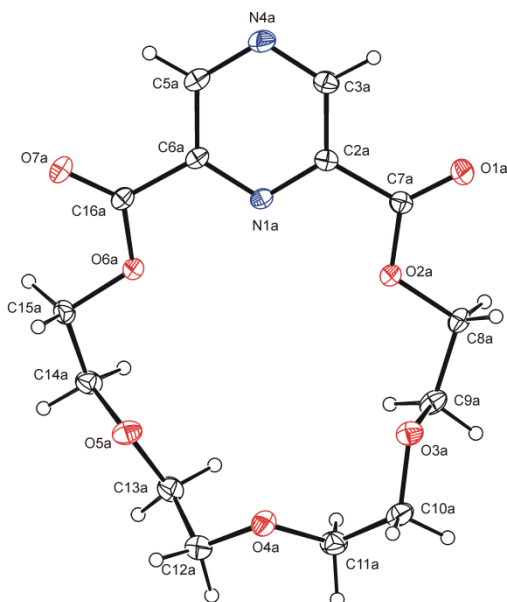


Schéma 23 Příprava výchozího makrocyklu **13** pro redukcí na příslušný 1,2-dihydropyrazin **14** (viz Schéma 24).



Obr. 32 Jedna ze dvou symetricky nezávislých molekulových krystalových struktur makrocyklu **13** s číslováním atomů (zobrazena pouze ta bez disorderů). Termální elipsoidy jsou zakresleny na 30% hladině pravděpodobnosti.

Závěrečná redukce si vyžádala rozsáhlejší optimalizaci, a to jak ze strany reakčních podmínek, tak podmínek separačních. Reakční podmínky jako pro přípravu dihydropyrazinu **6** se ukázaly být nevhodné, jelikož docházelo pravděpodobně k vedlejším reakcím na karbonylové skupině. Změna rozpouštědla vedla zase k nízkým konverzím z důvodu nízké rozpustnosti NaBH₄ např. v THF. Redukce s použitím NaBH₃CN v THF vedla opět k nežádoucím produktům. Z hlediska snadné separace se nabízela redukce vodíkem pomocí Pd/C v ethanolu, nicméně tyto podmínky poskytly směs výchozí látky, kýženého produktu a produktu dvojnásobné redukce na pyrazinovém jádře. Jako nejvhodnější se ukázala být redukce pomocí LiBH₄ v THF (viz Schéma 24), kde ovšem bylo nutné reakci včas ukončit, neboť docházelo opět ke vzniku produktu dvojnásobné redukce.

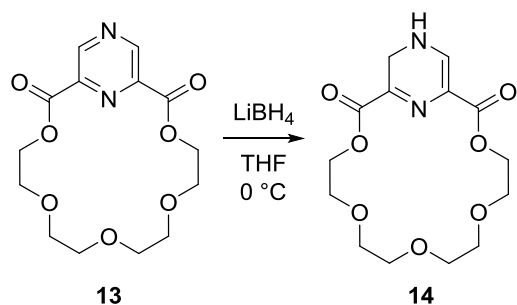
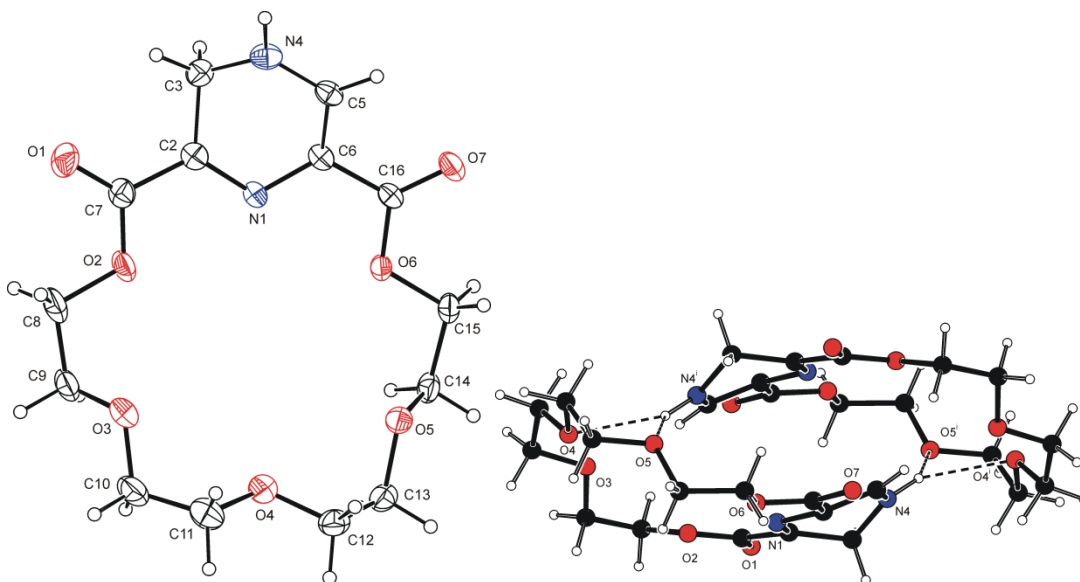


Schéma 24 Syntéza dihydropyrazinu **14**.

Vzhledem k dobré rozpustnosti dihydropyrazinu **14** ve vodě nebylo možné použít extrakci do organické fáze. Jako vhodná se neukázala být také separace na alumině (neutrální). Pro jeho separaci zde byla s výhodou použita radiální preparativní tenkovrstvá chromatografie na Chromatotronu[®] (silikagel+sádra) a dihydropyrazin **14** tak bylo možné získat v rozumném preparativním výtěžku 63 %. Na Obr. 33 je zobrazena jeho rentgenová struktura.



Obr.33 Pohled na molekulovou strukturu dihydropyrazinu **14** s číslováním atomů (pozice disorderovaných uhlíkových atomů s nižší okupancí jsou opomenuty pro přehlednost) a strukturu jeho dimeru propojeného pomocí N4-H \cdots O5 vodíkových vazeb v krystalu. Termální elipsoidy jsou zakresleny na 30% hladině pravděpodobnosti.

Předpokládaná silná interakce dihydropyrazinu **14** s ionty Ba²⁺ dovolila připravit příslušný komplex (viz Schéma 25) a taktéž se podařilo určit jeho strukturu pomocí rentgenostrukturní analýzy (Obr. 34).

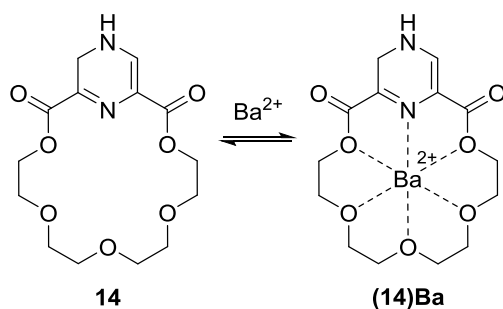
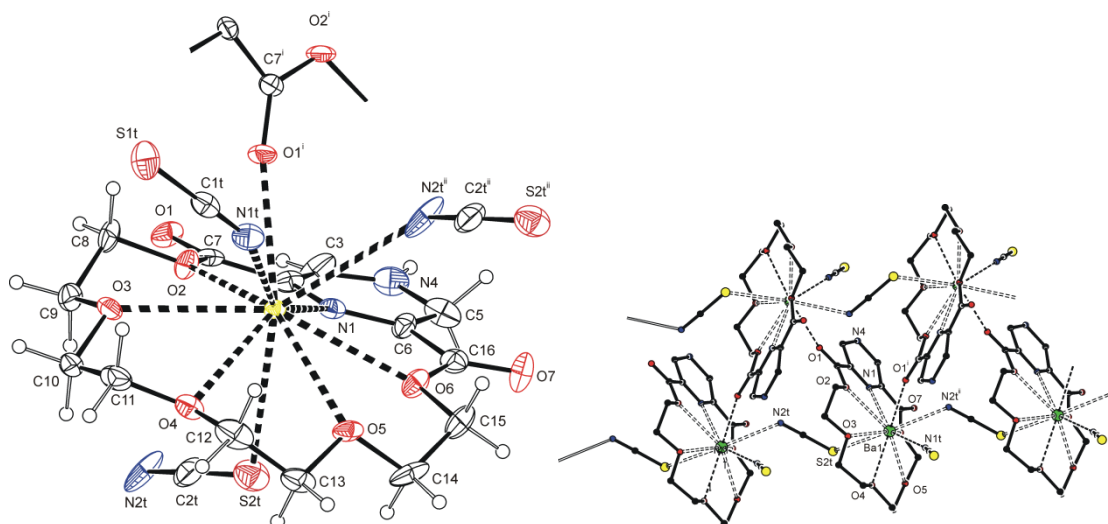


Schéma 25 Komplexace dihydropyrazinu **14** s Ba^{2+} ionty.



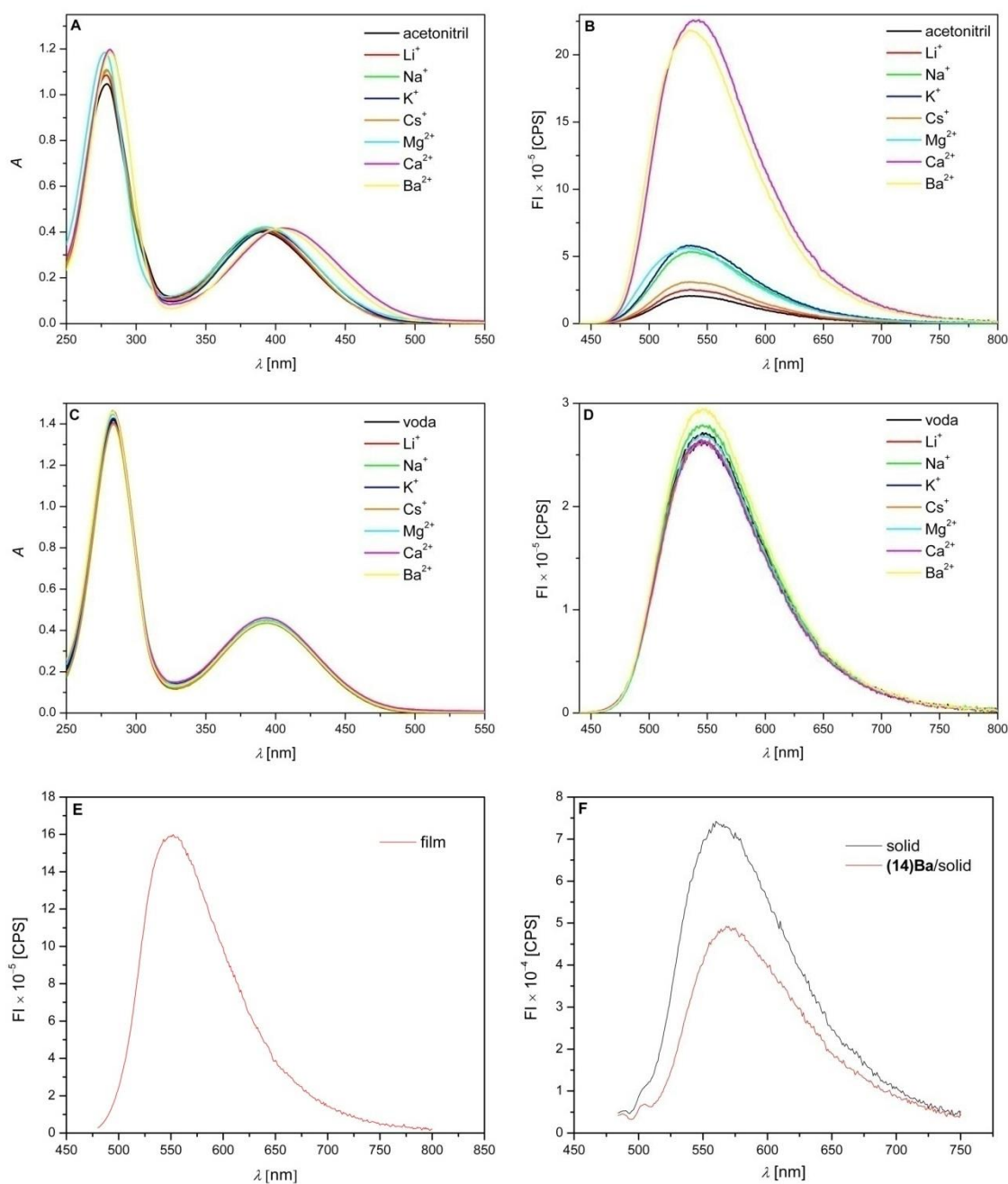
Obr. 34 Pohled na část polymerního řetězce molekuly komplexu **(14)Ba** s číslováním atomů a průřez nekonečným řetězcem jednotek komplexu (atomy vodíku opomenuty pro přehlednost) v krystalové struktuře. Termální elipsoidy jsou zakresleny na 30% hladině pravděpodobnosti.

6.3.2 Fotochemické a koordinační vlastnosti

V případě dihydropyrazinu **14**, u něhož lze očekávat vysoké konstanty stability komplexace s ionty kovů díky chelátovému a makrocyclickému efektu, bylo testováno ovlivnění jeho fluorescence sérií alkalických kovů a kovů alkalických zemin (viz Obr. 35). Zatímco absorpční spektra (**A**) nejsou stejně jako v případě dihydropyrazinu **6** výrazným způsobem přítomností kovů ovlivněna, emisní spektra v acetonitrilu (**B**, $c = 10^{-4} \text{ M} = c(\text{M}^{n+})$) vykazují selektivní odezvu pro studované kovy. Ke komplexaci indukovanému zvýšení intenzity fluorescence dochází v pořadí: $\text{Li}^+ < \text{Cs}^+ < \text{Na}^+ < \text{Mg}^{2+} < \text{K}^+ < \text{Ba}^{2+} < \text{Ca}^{2+}$. Lze tedy říci, že emisní odezva velice dobře koreluje s předpokládanou stabilitou příslušných komplexů, tzn. v případě Li^+ , kde nedochází k dobré shodě velikosti iontu a korandu, dochází jen k mírnému zvýšení intenzity fluorescence. V případě Na^+ a K^+ , kde již dochází k rozumné shodě velikosti, je emisní odezva daleko zřetelnější. Velký iontový poloměr Cs^+ je příčinou jeho slabší vazby ke korandu a emisní odezva je přibližně na úrovni Li^+ . V případě dvoumocných kovů, je intenzita emise nejvyšší. Tzn., při rozumné shodě velikosti iontu a korandu je dominantní náboj. Výjimkou z této korelace je Ca^{2+} , kde nelze očekávat tak vysokou konstantu stability jako např. v případě K^+ , nicméně intenzita fluorescence je v tomto případě nejvyšší. Je tedy

patrné, že dominantním faktorem není nutně shoda velikosti, ale především náboj iontu, přičemž dvoumocné kovy jsou pravděpodobně zodpovědné za efektivnější intramolekulární přenos náboje z dihydropyrazinové jednotky směrem ke karbonylovým skupinám. Je třeba také zdůraznit, že emisní odezva dihydropyrazinů **14** na přítomnost kovů je poměrně sensitivní, vzhledem k tomu, že kovy byly k dihydropyrazinu **14** přidávány pouze v ekvimolárním množství a nikoliv v nadbytku.

V případě vodných roztoků (**C** absorpční spektra, **D** emisní spektra, $c = 10^{-4} \text{ M} = \alpha(\text{M}^{n+})$) je dle očekávání sensitivita na přítomnost kovů nízká, vzhledem k vysokým hydratačním energiím kationtů. Nicméně, i přesto v přítomnosti Na^+ a především Ba^{2+} bylo možné jisté zvýšení fluorescenční intenzity sledovat. Mimo to, ve vodném roztoku je emisní maximum mírně posunuto k větším vlnovým délkám (viz Tab. 9) a intenzita ve vodě je oproti acetonitrilu o něco vyšší. Stejně jako v případě dihydropyrazinu **6** vykazuje dihydropyrazin **14** v acetonitrilu i ve vodě značný Stokesův posun (SP, viz Tab. 9). Na Obr. **E** a **F** jsou pak emisní spektra dihydropyrazinu **14** a jeho komplexu s Ba^{2+} ionty (**(14)Ba**) v pevné fázi.



Obr. 35 Absorpční a emisní spektra dihydropyrazinu **14** v roztoku (A-D, $c = 10^{-4} \text{ M} = c(\text{M}^{n+})$) a emisní spektra dihydropyrazinu **14** a jeho komplexu ((**14**)Ba) v pevné fázi (E a F). Excitační vlnová délka pro roztoky $\lambda_{\text{exc}} = 425 \text{ nm}$, pro film $\lambda_{\text{exc}} = 470 \text{ nm}$, pro pevnou fázi (solid) $\lambda_{\text{exc}} = 470 \text{ nm}$.

V Tab. 9 jsou uvedeny vybrané spektrální parametry pro dihydropyrazin **14**. Krom zvýšení intenzity fluorescence dochází vlivem komplexace také ke zvýšení kvantových výtěžků, jak je vidět z Tab. 9 pro K⁺ a Ca²⁺. Kvantový výtěžek dihydropyrazinu **14** je ve vodě přibližně stejný jako v acetonitrilu a v přítomnosti kovů se mění jen nepatrně.

Tab. 9 Vybrané spektrální parametry pro dihydropyrazin**14**, kde λ_{abs} je vlnová délka absorpčního maxima ve viditelné oblasti, λ_{F} je vlnová délka emisní maxima, SP je Stokesův posun, Φ je kvantový výtěžek fluorescence a τ_{F} je doba života excitovaného stavu. ^aDopočítaný kvantový výtěžek.

vzorek	λ_{abs} [nm]	λ_{F} [nm]	SP [nm]	Φ (%)	τ_{F} [ns]
ACN	391	534	143	0.32	0.08 (43%) 0.43 (43%) 1.21 (13%)
Li ⁺	390	535	145		0.13 (40%) 0.53 (46%) 1.20 (14%)
Na ⁺	394	537	143		0.24 (62%) 0.77 (36%) 1.89 (2%)
K ⁺	395	536	141	1.26	0.20 (50%) 0.52 (29%) 1.08 (21%)
Cs ⁺	392	534	142		0.16 (42%) 0.60 (47%) 1.26 (11%)
Mg ²⁺	393	533	140		0.25 (15%) 0.50 (79%) 1.77 (6%)
Ca ²⁺	406	538	132	4.33	0.74 (28%) 1.84 (72%)
Ba ²⁺	403	534	131		0.84 (40%) 1.78 (60%)
voda	393	546	153	0.37	0.15 (6%) 0.21 (94%)
Na ⁺	394	546	152		0.21 (100%)
K ⁺	394	546	152	0.35	0.20 (100%)
Ca ²⁺	393	545	152	0.44	0.20 (98%) 1.21 (2%)
Ba ²⁺	394	546	152	0.46 ^a	0.21 (82%) 0.78 (18%)
film		552			0.35 (40%) 0.62 (57%) 3.55 (3%)
solid		560		1.04	
(14)Ba		570		0.74	

6.3.3 Syntéza dihydropyrazinu s motivem aza-crown etheru

Syntéza dihydropyrazinu **19** je založená na cyklizační reakci diaminu **17** s diesterem **5** (viz Schéma 26), kde byly aplikovány podmínky vyvinuté *Jurczakem et al.*⁷⁰ pro syntézu řady cyklickým bis-amidů. Diamin **17** pro cyklizační reakci byl připraven sledem tří víceméně bezskupulózních transformací funkčních skupin.

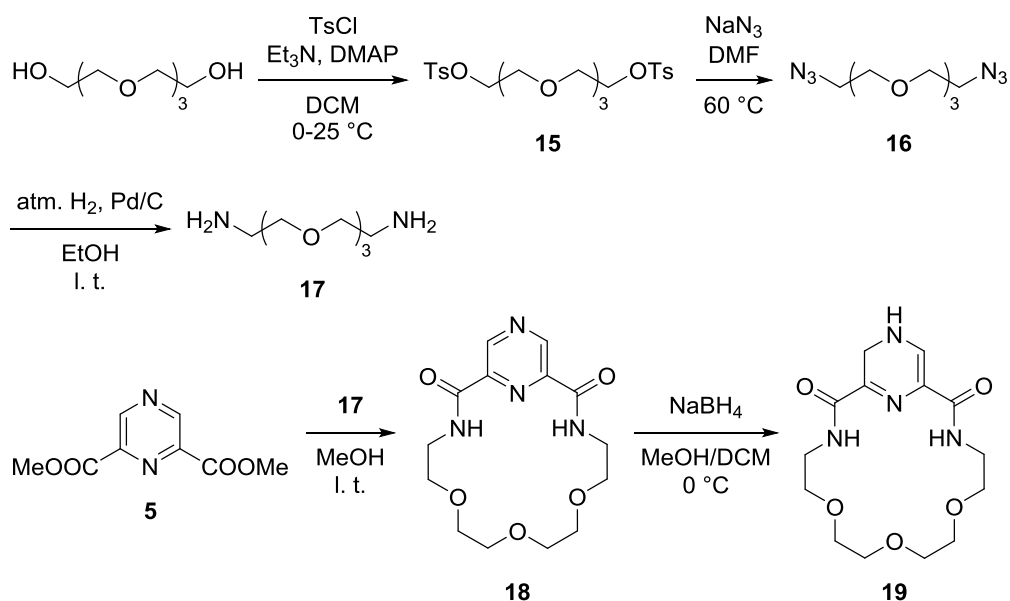
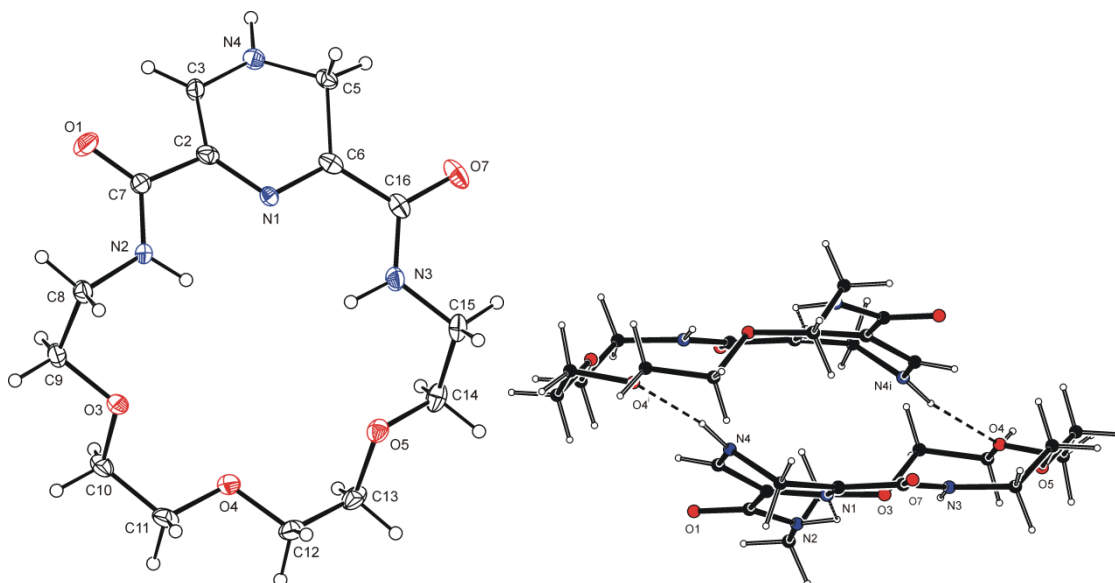


Schéma 26 Syntéza dihydropyrazinu 19.

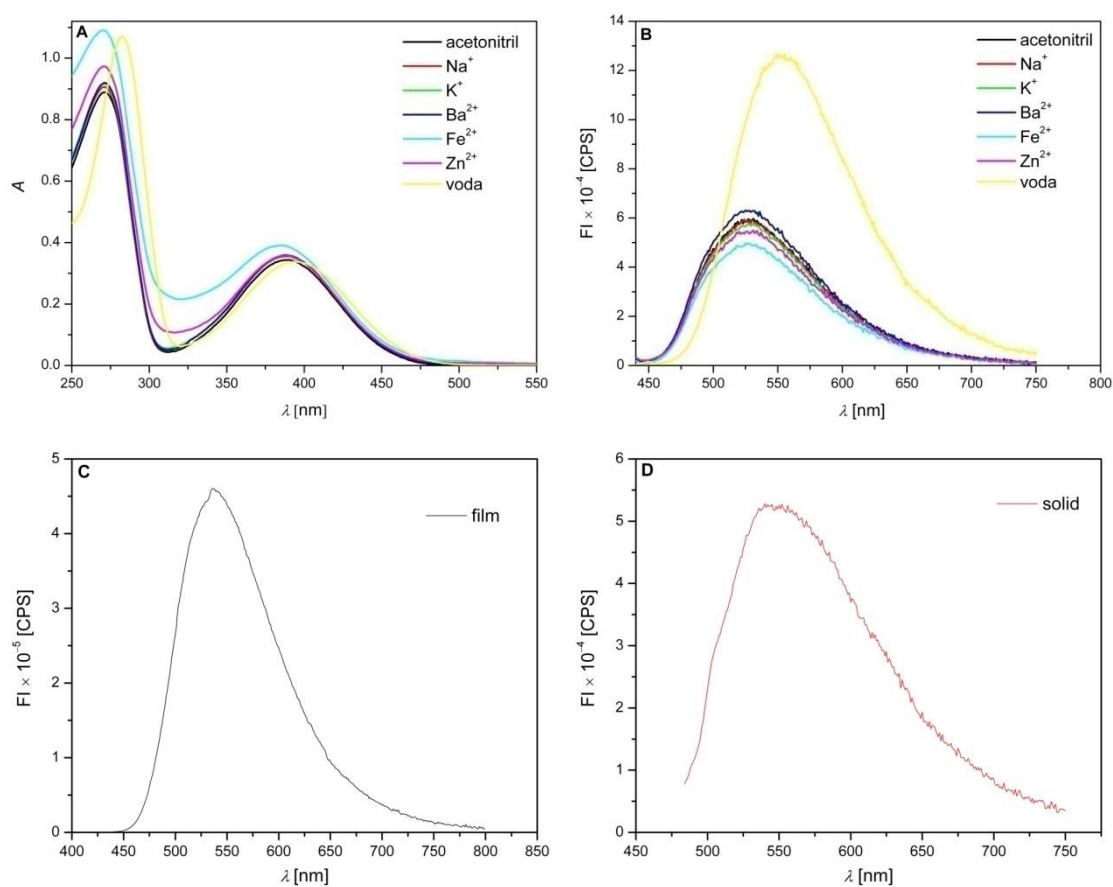
Stabilita amidové pak dovolila využít analogické podmínky pro redukci jako v případě přípravy dihydropyrazinu 6. Po preparativní radiální chromatografii bylo možné získat dihydropyrazin 19 v uspokojivém 74% preparativním výtěžku (redukční krok). Na Obr. 36 je zobrazena jeho krystalová struktura.



Obr. 36 Pohled na molekulovou strukturu dihydropyrazinu 19 s číslováním atomů (pozice disorderovaných uhlíkových atomů s nižší okupací jsou opomenuty pro přehlednost) a jeho dimer propojený pomocí $\text{N4-H} \cdots \text{O4}$ vodíkové vazby v krystalové struktuře. Pouze jedna ze dvou možných intramolekulárních vazeb pro dusík N1 ($\text{N1} \cdots \text{H2N2}$) je v mezích obvyklého intervalu pro parametry vodíkových vazeb. Termální elipsoidy jsou zakresleny na 30% hladině pravděpodobnosti.

6.3.4 Fotochemické vlastnosti dihydropyrazinu s motivem aza-crown etheru

Dihydropyrazin **19** vykazuje odlišné fluorescenční chování než v předchozích případech. Z emisních spekter (Obr. 37, **B**, acetonitril, $c = 10^{-4} \text{ M} = c(\text{M}^{n+})$) je vidět, že emituje při podobných vlnových délkách jako dihydropyrazin **6** a **14** a intenzita ve vodě je opět zřetelně vyšší než v acetonitrilu. Nicméně, odezva na přítomnost kovů je odlišná. Zatímco v případě Ba^{2+} lze pozorovat jen nepatrné zvýšení intenzity fluorescence, Fe^{2+} a Zn^{2+} fluorescenci naopak mírně zhasí, což je patrné nejvíce v případě Fe^{2+} . Tento efekt by bylo možné vysvětlit interakcí těchto kovů s NH dusíkem dihydropyrazinu a tím potlačení jeho elektrondonorní schopnosti (pakliže je teorie o původu fluorescence intramolekulárním přenosem náboje správná). V přítomnosti Na^+ a K^+ nedochází téměř k žádnému ovlivnění fluorescenční intenzity, což lze vysvětlit nižší afinitou těchto kovů k dihydropyrazinu **19** oproti dihydropyrazinu **14**. Nicméně, detailnější vysvětlení těchto efektů by si vyžádalo provedení některých dalších experimentů. Na Obr. 37 (**A**) jsou pak absorpční spektra, která se opět v přítomnosti kovů výrazně nemění, a na Obr. 37 (**C** a **D**) jsou spektra v pevné fázi.



Obr. 37 Absorpční a emisní spektra dihydropyrazinu **19** v acetonitrilu (**A** a **B**, $c = 10^{-4} \text{ M} = c(\text{M}^{n+})$) a emisní spektra v pevné fázi (**C** a **D**). Excitační vlnová délka pro roztoky $\lambda_{\text{exc}} = 388 \text{ nm}$, pro film $\lambda_{\text{exc}} = 430 \text{ nm}$, pro pevnou fázi (solid) $\lambda_{\text{exc}} = 470 \text{ nm}$.

Vybrané spektrální parametry jsou shrnuty v Tab. 10.

Tab. 10 Vybrané spektrální parametry pro dihydropyrazin **19**, kde λ_{abs} je vlnová délka absorpčního maxima ve viditelné oblasti, λ_{F} je vlnová délka emisní maxima, SP je Stokesův posun, Φ je kvantový výtěžek fluorescence a τ_{F} je doba života excitovaného stavu.
^aDopočítaný kvantový výtěžek.

vzorek	λ_{abs} [nm]	λ_{F} [nm]	SP [nm]	Φ (%)	τ_{F} [ns]
ACN	390	531	141	0.28	0.20 (100%)
Na ⁺	389	524	135	0.28 ^a	0.20 (100%)
K ⁺	389	531	142	0.26 ^a	0.20 (100%)
Ba ²⁺	388	525	137	0.30	0.20 (97%) 2.28 (3%)
Fe ²⁺	385	525	140	0.25 ^a	0.20 (100%)
Zn ²⁺	388	531	143	0.26 ^a	0.20 (100%)
voda	395	549	154	1.10	0.46 (100%)
film		536			0.32 (68%) 1.02 (32%)
solid		540		0.91	

7 Závěr

V části věnující se studiu hemiacetalizace a hydratace bylo studováno chování dynamických systémů založených na reverzibilních kovalentních interakcích. Pro vybrané alkoholy byly stanoveny termodynamické příspěvky reverzibilních reakcí s pyrazin trifluormethylketonem, stejně jako pro jeho hydrataci pomocí NMR spektroskopie. V některých případech bylo možné využít selektivních excitací v ^{19}F NMR, což dovolilo určit rychlosti přeměny jedné komponenty v druhou. Tyto hodnoty byly použity pro výpočet změn Gibbsovy energie hemiacetalizace a hydratace, kde bylo ukázáno, že jsou v dobré shodě s hodnotami stanovenými pomocí van't Hoffových závislostí. Tato technika, která byla využita vůbec poprvé pro studium kovalentních dynamických systémů, tedy představuje užitečný nástroj pro jejich studium, které se jinak omezuje pouze na několik málo experimentálních technik. Studium těchto dynamických systémů pomocí selektivních excitací bylo také ukázáno, že dynamické výměny v případě hydratace se stávají měřitelné pouze v přítomnosti alkoholu, což iniciovalo výpočetní studii, kde bylo zjištěno, že k energeticky nejvýhodnějšímu vzniku hemiacetalů či hydrátu dochází skrze šestičlenný tranzitní stav, kde při přenosu protonu z molekuly alkoholu či vody asistuje molekula alkoholu. Lze zhodnotit, že tvorba hemiacetalů představuje interakce se silou zhruba na úrovni mezi supramolekulárními a silnějšími dynamickými kovalentními vazbami (např. iminy). Výsledky získané v této části by mohly být užitečné při designu molekul a v dalším studium reverzibilních systémů na bázi hemiacetalů, zejména s ohledem na jejich implementaci do konceptu konstituční dynamické chemie, zvláště pak pro studium dynamických polymerů na nich založených. Experimentální výsledky studia dynamických polymerů založených na hemiacetálových uskupeních a jejich dodatečné stabilizaci pomocí π - π interakcí zůstaly v počátcích a zde uvedeny nejsou, stejně jako příprava pro to určených stavebních bloků (především diolů odvozených od naftalenu a naftalendiimidu). Stejně tak byla rozpracována metodika převedení dynamických hemiacetalů na stabilnější formy (acetaly), což by umožnilo širší charakterizace generovaných systémů.

V části věnující se chemii dihydropyrazinů byly připraveny dva nové makrocikly, které v sobě inkorporují jednotku dihydropyrazinu a vykazují fluorescenční vlastnosti v roztoku i v pevné fázi. Bylo ukázáno, že intenzitu jejich fluorescence lze selektivně ovlivňovat pomocí některých iontů kovů, a že tyto látky vykazují značný Stokesův posun. Pro dimethyl 3,4-dihydropyrazin-2,6-dikarboxylát (**6**), který sloužil jako modelová látka, byla také provedena

koordinální studie, která odhalila poměrně velkou afinitu k Ba^{2+} iontům. Tyto základní výsledky studia dihydropyrazinů tak mohou být základem pro další studium dihydropyrazinů a jejich fotochemie, zejména s ohledem na jejich možné aplikace v oblasti vývoje nových chemosenzorů či organických materiálů s fotoluminiscenčními vlastnostmi v pevné fázi.

8 Experimentální část

8.1 Obecné informace

Rozpouštědla (p. a. kvalita) pro syntézu a spektrofotometrické měření (acetonitril) byla destilována v atmosféře argonu a sušena dle obecných postupů. Benzen (p. a.) a DMF (p. a. nebo extra suché), EtOH (absolutní, 99.5%) byly použity tak jak byly získány od certifikovaných výrobců. Rozpouštědla pro sloupcovou a radiální preparativní chromatografii byla použita většinou vkvalitě p.a. Deuterovaná rozpouštědla (Armar Chemicals) a výchozí látky pro syntézu byly použity tak, jak byly získány od komerčních dodavatelů, není-li uvedeno jinak. Molekulová síta (3Å, prášek, Alfa Aesar) byla před použitím aktivována žháním při cca 180 °C za sníženého tlaku (olejová vývěva). Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel (Silica gel 60, 0.040-0.063 mm, Merck) nebo alumina (neutral, WOELM) jako stacionární fáze. Preparativní radiální chromatografie byla prováděná na přístroji Chromatotron® s možností připojení na inertní atmosféru. Stacionární fází byl vždy silikagel (Kieselgel 60 PF₂₅₄, Kieselgel 60 GF₂₅₄, Kieselgel 60 G, Merck) a směsi (silikagel, sádra, UV-luminofor, voda (1-10 °C)) byly připraveny tak, jak doporučuje výrobce. Připravené směsi byly nanášeny na skleněné desky a sušeny nejprve volně při l. t. a poté při 50 °C, typicky v řádu dní. Pro tenkovrstvou chromatografii byly použity destičky Silica gel 60 F₂₅₄ nebo Aluminium oxide 150 F₂₅₄, neutral. Pro detekci látek, kontrolu jejich čistoty a sledování průběhu reakcí byla využita UV-lampa (254 a 365 nm). Produkty syntéz byly sušeny za sníženého tlaku pomocí olejové vývěvy za l. t., typicky v řádu hodin. Filtracemi za horka se myslí filtrace přes vat. Azidy jsou potenciálně explosivní látky a v tomto ohledu s nimi bylo manipulováno. Složky mobilních fází, stejně jako směsí rozpouštědel pro syntézu, jsou uvedeny v objemových poměrech

NMR spektra byla měřena na přístrojích VNMRS300, VarianUNITY INOVA 400 a Bruker AVANCE-III 600. ¹H a ¹³C NMR spektra byla referencována na signál „zbytkového“ rozpouštědla nebo tetramethylsilan (pro CDCl₃, ¹H NMR, ¹³C NMR- pokud signál byl detekovatelný). ¹⁹F NMR spektra nejsou referencovaná. Chemický posun perfluorbenzenu v CD₃CN měl na přístroji VNMRS300 chemický posun $\delta = -164.52$ ppm. Není-li uvedeno jinak, byla spektra pořízena při 25 °C. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i. na přístroji Q-Tof micro (Waters) a použitá ionizační technika je uvedena u charakteristik jednotlivých látek. Infračervená

spektra byla získána metodou DRIFT v matrici KBr na přístroji Nicolet Avatar 370 FT-IR. Rentgenostrukturní analýza byla provedena na difraktometru Nonius KappaCCD, vybaveném plošným detektorem firmy Bruker Apex-II při teplotě 150(2) K. Použité záření MoK α monochromatizované grafitovým monochromátorem mělo vlnovou délku $\lambda = 0.71073$ Å. UV/VIS spektra byly pořízeny na přístroji Shimadzu UV-2401PC v acetonitrilu nebo ve vodě. Fotoluminiscenční spektra byly měřeny na přístroji Fluorolog 3-22 Jobin Yvon Spex (Jobin Yvon Instruments S. A., Inc., USA) v acetonitrilu nebo ve vodě za použití čtyř-okenné křemenné kyvety (1 cm). Filmy pro měření fluorescenčních spekter byly deponovány na vysoce orientovaném pyrolytickém grafitu (NT-MDT Co., Rusko). Spektra látek v práškovité či krystalické formě (tak jak byly preparativně získány, viz Syntetická část) byly měřeny na křemeném skle. Pro měření emisních spekter byla použita vlnová délka, která je ekvivalentní pozici absorpčního maxima pro každou látku. Kvantové výtěžky fotoluminiscence, Φ , byly stanoveny za použití integrační sféry Quanta- ϕ F-3029. Doby života excitovaných stavů byly monitorovány za použití přístroje FluoroHub (počítací kontroler jednotlivých fotonů) napojeného na přístroj Fluorolog 3-22 Jobin Yvon Spex při excitační vlnové délce $\lambda_{ex} = 378$ nebo 472 nm. Cyklický voltogram (CV, viz Přílohy) byl pořízen na potenciostatu UM μ E Eco-Trend se saturovanou kalomelovou referenční elektrodou při skenovací rychlosti 137 mVs $^{-1}$ v acetonitrilu (Bu $_4$ NPF $_6$ (0.1 M) použit jako podpurný elektrolyt). Body tání byly měřeny na přístroji Büchi Melting Point B-545 s přesností ± 0.2 °C. Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce firmy Büchi s tlakovou regulací při teplotě do 40 °C (s výjimkou vodných roztoků).

8.3 Postupy pro studium hemiacetalizace a hydratace

Pro **studium teplotních závislostí hemiacetalizace** byly vždy připraveny čerstvé zásobní roztoky hydrátu **3** (0.1M) a příslušného alkoholu (1M) v 1 mL odměrných baňkách v [D $_3$]acetonitrilu. Hydrát **3** byl pro tyto účely navažován přímo do odměrné baňky (analytické váhy, ± 0.1 mg), v případě alkoholů byly odměrné roztoky připraveny odměřením příslušného množství alkoholu do odměrné baňky pomocí mikrostříkačky (Hamilton[®]). Poté bylo vždy k 0.3 mL zásobního roztoku hydrátu **3** (30 μ mol) v 1mL odměrné baňce přidáno příslušné množství zásobního roztoku alkoholu (v případě: butanolu 0.09 mL; 90 μ mol, benzylalkoholu 0.12 mL; 120 μ mol, 2-methoxyethanolu 0.18 mL; 180 μ mol, isopropylalkoholu 0.18 mL; 180 μ mol). Směsi byly doplněny po rysku a poté bylo přidáno čerstvě aktivované molekulové síto (cca 50 mg) a magnetické míchadlo. Takto připravené směsi byly ponechány míchat vždy alespoň 3 hod. a poté bylo síto odfiltrováno pomocí mikrofiltrů s teflonovou membránou. Filtrát byl nanesen na novou dávku molekulového síta (cca 50 mg) ve vialce, bylo přidáno magnetické míchadlo a vialky byly profouknuty argonem. Směsi byly poté ponechány míchat při l. t. přes noc, aby se zajistilo ustanovení rovnováhy. Před samotným měřením bylo síto opět odfiltrováno a filtrát byl přenesen do NMR kyvet, které byly opět profouknuty argonem. Měření probíhalo v zápětí buď na spektrometru VNMRS300 nebo VarianUNITY INOVA 400 a stabilizace teploty byla vždy okolo 20 min.

Pro každý signál v ^{19}F NMR spektru byly provedeny tři pečlivé manuální integrace a výsledné hodnoty zprůměrovány a použity pro výpočet rovnovážných konstant pro rovnováhu keton-hemiacetal (s korekcí na zastoupení hydrátu **3**). Lineární fit závislosti $\ln K$ vs. $1/T$ poskytl hodnoty ΔH a ΔS , ze kterých byly vypočítané hodnoty ΔG hemiacetalizace. Korelační koeficient r^2 těchto závislostí byl vždy lepší než 0.994, s výjimkou pro benzylalkohol, kde byl 0.987. Chyba ve stanovení rovnovážných konstant je podmíněna především přesností použité metody (NMR), z čehož vychází odhadovaná chyba pro termodynamické parametry $\pm 10\%$. I když by bylo možné obdobným způsobem postupovat v případě ^1H HMR spekter, ^{19}F NMR spektra byla nakonec zvolena z důvodů: (i) signály pro jednotlivé species jsou jasně rozlišitelné a nehrozí překryv jejich jako v některých případech v ^1H NMR spektrech, (ii) téměř totožné citlivosti NMR pro ^{19}F jako pro ^1H , navíc tři fluory v molekule hydrátu **3** (**Hy**), od něho odvozeného ketonu **K** a příslušného hemiacetalu **H** poskytují každý jeden signál ve spektru, čímž se citlivost oproti ^1H NMR *de facto* třikrát zvyšuje, jelikož každý vodík pyrazinového jádra pro každou species poskytuje jeden signál, (iii) nízkého zastoupení ketonu, což komplikuje integraci příslušného signálu zejména při nízkých teplotách, (iv) porovnání s výsledky ze selektivních excitací, které byly měřeny taktéž pomocí ^{19}F NMR. Vyhodnocení na základě ^1H NMR pak poskytuje přibližně stejné hodnoty ΔG (± 1 kJ/mol), nicméně entalpické a entropické příspěvky se liší značně.

Pro **studium teplotní závislosti hydratace** bylo k hydrátu **3** (3.3 mg; 17 μmol) v NMR kyvetě pod atmosférou argonu (cykly argon-vakuum) přidáno 0.5 mL $[\text{D}_3]$ acetonitrilu, který byl sušen nad molekulovým sítem. Kyveta s roztokem byla přes noc uchovávána v exsikátoru se silikagelem. Vyhodnocení teplotní závislosti $\ln K$ vs. $1/T$ probíhalo obdobným způsobem popsáným výše s tím, že zastoupení vody v systému bylo určeno na základě ^1H NMR. Stabilizace teploty byla vždy 30 min. Korelační koeficient r^2 lineární závislosti byl 0.991.

Selektivní excitace byly měřeny pomocí pulzní techniky DPFGE^{50,51} na přístroji Varian UNITY INOVA 400. Časové závislosti počátečních relativních intenzit sledovaných signálů byly fitovány pomocí polynomu 2. stupně po extrapolaci excitovaného signálu do $t = 0$ s. Lineární aproximace počátečního růstu (tzn. derivace polynomu) poskytla hodnoty rychlosti přenosu magnetizace $k_{\text{K-H}(\text{y})}$, $k_{\text{H}(\text{y})-\text{K}}$, které byly použity pro další výpočty.

Všechny **kvantově chemické výpočty** byly provedeny na teoretické úrovni DFT (Density Functional Theory) s využitím Beckeho tří-parametrického hybridního funkcionálu⁷¹ s nelokálním Lee-Yang-Parreho korelačním funkcionálem (B3LYP)⁷² ve spojení s bázevým setem 6-311++G(d,p),⁷³ tak jak je implementovaný v programu Gaussian 03.⁷⁴ Pro všechny stacionární geometrie byla provedena frekvenční analýza na stejné teoretické úrovni, aby bylo potvrzeno, že se jedná o skutečná minima nebo tranzitní stavy na ploše potenciální energie, stejně jako pro výpočet korekcí na energii vibrace nulového bodu. Identita tranzitních stavů byla dále potvrzena pomocí IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) výpočtů. Solvatační efekt (acetonitril, $\epsilon = 35.688$)⁷⁵ byl aproximován pomocí SCRf (Self-Consistent Reaction Field) single-point výpočtů za použití geometrií z plynné fáze a PCM (Polarizable Continuum Model)^{76,77} solvatačního modelu. S výjimkou kavitačního

modelu (zde použit UFF) bylo pro popis solvatací použito defaultní nastavení. Nejstabilnější konformery pro benzylalkohol a 2-methoxyethanol jsou ve shodě s lit.⁷⁸⁻⁸⁰ Hodnoty relativních energií v kondenzované fázi, které jsou uvedeny v kap. 5, jsou tedy rozdíly elektronických energií stacionárních bodů v kondenzované fázi bez jakýchkoliv dalších korekcí. U takových hodnot samozřejmě nelze očekávat shodu s experimentálními výsledky, především z důvodů nezahrnutí termodynamických příspěvků (ztráta rotačních a translačních stupňů volnosti pro počítané bimolekulární reakce je faktorem, který pravděpodobně výrazně ovlivňuje správnost výpočtu těchto příspěvků (např. pro relativní energie produktů, ΔG , se zahrnutím termodynamických příspěvků jsou kladné)) a disperzních interakcí, nicméně jak se zde ukazuje, tento přístup má své opodstatnění s hlediska korelace vypočtených hodnot s experimentálními.

Stručnou, ale užitečnou diskuzi na téma výpočtů v kondenzované fázi lze nalézt v ref. [81].

8.4 Studium dihydroypyrazinů

8.4.1 Job's Plot a NMR titrace

Pro zjištění stechiometrie komplexace dihydroypyrazinu **6** s Ba^{2+} ionty ($\text{Ba}(\text{SCN})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) metodou kontinuální variace (Job's Plot) byly připraveny 5 mM zásobní roztoky ($[\text{D}_3]$ acetonitril) obou komponent v 5mL odměrných baňkách, z kterých bylo pomocí mikrostříkačky (Hamilton[®]) odměřeno příslušné množství jedné a druhé komponenty do NMR kyvety tak, aby se lišil jejich molární poměr, ale aby byl zachován součet jejich koncentrací (5mM; $V_{\text{tot}} = 0.4$ mL). U takto připravovaných vzorků byla změřena ^1H NMR spektra na spektrometru VNMRS300 při 25 °C. Přímkami lineární aproximace s kladnou směrnici (pro $f_1 = 0.25, 0.30, 0.35, 0.4$) a přímkami lineární aproximace se zápornou směrnici (pro $f_1 = 0.9, 0.85, 0.8, 0.75$) poskytly průměrnou hodnotu jejich průsečíků při hodnotě $f_1 = 0.62$.

Pro provedení NMR titrace byly připraveny zásobní roztoky dihydroypyrazinu **6** (5mM; 5 mL) a $\text{Ba}(\text{SCN})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (50mM; 1mL) v odměrných baňkách a bylo postupováno tak, jak je uvedeno v kap. 6.2. Spektra byla měřena na spektrometru VNMRS300 při 25 °C. Data byla fitována příslušným stechiometrickým modelem pomocí nelineární regrese s následnou Monte Carlo simulací (160 krát, $\pm 1\%$ umělá odchylka, Matlab).

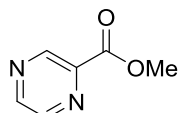
8.4.2 UV/VIS a fotoluminiscenční měření

Vzorky pro měření absorpčních a fluorescenčních spekter byly připraveny tak, že pomocí mikrostříkačky (Hamilton[®]) bylo přeneseno příslušné množství zásobního roztoku dihydroypyrazinu **6**, **14** či **19** ($c = 10^{-3}$ M) a příslušné množství zásobního roztoku kovu ($c = 10^{-2}$ nebo $c = 10^{-3}$ M) do odměrných baňek a roztoky byly doplněny po rysku, tak že výsledné koncentrace byly takové, jaké jsou uvedeny v textu. Ionty kovů byly použity ve formě příslušných trifluoromethansulfonátů, s výjimkou pro dihydroypyrazin **6**, kde byl použit $\text{Ba}(\text{SCN})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a dihydroypyrazin

14, kde byly použity $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a $\text{Cs}(\text{OOCF}_3)$ z důvodu špatné dostupnosti nebo nízké komerční kvality příslušných trifluoromethansulfonátů. Filmy pro měření emisních spekter byly připraveny nanesením dihydropyrazinů z roztoku MeOH (dihydropyrazin **6**) nebo DCM (dihydropyrazin **14** a **19**) na grafit a po volném odpaření rozpouštědla byly vrstvy filmu krátce vakuově sušeny.

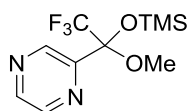
8.5 Syntetická část

Methyl pyrazin-2-karboxylát (1).



Ester **1** byl připraven dle modifikovaného protokolu z lit.⁴⁵ Pyrazin-2-karboxylová kyselina (25.70 g; 0.207 mol) byla suspendována v suchém MeOH (250 mL) a k suspenzi byla přikapána konc. H_2SO_4 (cca 10 kapek). Reakční směs byla refluxována po dobu 2 dnů a po ochlazení na l. t. byl přidán NaHCO_3 (5 g) a směs ponechána dále míchat 16 hod. při l. t. Po filtraci byla směs zakoncentrována na RVO téměř dosucha a následně zředěna DCM a roztok byl sušen pomocí MgSO_4 . Po filtraci roztoku přes Al_2O_3 bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO a odparek byl vakuově sublimován (olejová vývěva, při cca 110 °C (olejová lázeň)). Bylo získáno 20.9 g (73 %) esteru **1** ve formě bílé krystalické látky. $^1\text{H NMR}$ (299.94 MHz, CDCl_3): δ = 9.34 (d, 1H, pz, 4J = 1.5 Hz), 8.80 (d, 1H, pz, 3J = 2.4 Hz), 8.74 (dd, 1H, pz, 3J = 2.4 Hz, 4J = 1.5 Hz), 4.06 (s, 3H, OCH_3) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 164.5 (s, CO), 147.9 (s, pzC-H), 146.4 (s, pzC-H), 144.5 (s, pzC-H), 143.4 (s, pzC-CO), 53.3 (s, OCH_3) ppm. Spektra jsou ve shodě s údaji v literatuře.⁴⁵

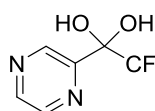
2-(2,2,2-Trifluoro-1-methoxy-1-(trimethylsilyloxy)ethyl)pyrazin (2).



Pro přípravu silyletheru **2** byl aplikován modifikovaný postup z lit.⁴⁸ Silylether **2** byl izolován a teprve poté převeden na hydrát **3**. Ester **1** (200.0 mg; 1.45 mmol) byl rozpuštěn ve směsi DCM/DME (2.3 mL; 7/1) a pod atmosférou argonu byl přidán CsF (12.2 mg; 79 μmol), který byl předem aktivován žiháním za sníženého tlaku (olejová vývěva, cca 180 °C, navážka CsF (99%) je uvedena před žiháním). Poté byl pod atmosférou argonu (cykly argon-vakuum) pomalu přidán TMS-CF_3 (0.28 mL; 1.84 mmol; 97% čistota) pomocí Hamiltonovy mikrostříkačky, kdy došlo k zabarvení reakční směsi do hnědo-oranžova. Reakce byla monitorována pomocí TLC (silikagel, DCM/Hex 1/1 nebo DCM), která indikovala úplnou konverzi výchozí látky po 50 min. Po 70 min byla do reakční směsi přidána H_2O (5 mL) a vodná fáze byla extrahována pomocí DCM (3 \times 20 mL). Organické fáze byly spojeny a sušeny pomocí MgSO_4 (1.8 g). Po odpaření rozpouštědla na RVO a krátkém vakuovém sušení bylo získáno 336.3 mg (83 %) produktu ve formě oranžovo-hnědého oleje. Produkt byl dále čištěn preparativní radiální chromatografií (DCM/Hex 1/1 – DCM). Po odpaření mobilní fáze na RVO a vakuovém sušení bylo získáno 227.2 mg (56 %) produktu **2** ve formě bezbarvého oleje. $^1\text{H NMR}$ (600.17 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.96 (d, 1H, pz, 4J = 1.2 Hz), 8.69 (dd, 1H, pz, 3J = 2.7 Hz, 4J = 1.2 Hz), 8.62 (d, 1H, pz, 3J = 2.7 Hz), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 0.25 (s, 9H, OTMS) ppm.

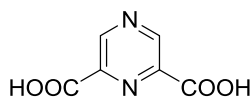
¹³C NMR (150.91 MHz, CD₂Cl₂): δ = 150.7 (s, pzC-C(OMe)(OTMS)(CF₃)), 146.0 (s, pz), 145.8 (s, pz), 143.8 (s, pz), 122.9 (k, CF₃, ¹J_{CF} = 290.2 Hz), 98.0 (k, pz-C, ²J_{CF} = 31.7 Hz), 51.6 (s, OCH₃), 1.5 (s, OTMS) ppm. **¹⁹F NMR** (282.19 MHz): δ = -80.3 (s) ppm. **IR** (KBr): 3081 (vw), 3052 (vw), 2959 (w), 2899 (vw), 2848 (vw), 1473 (vw), 1440 (vw), 1401 (w), 1311 (w), 1293 (w), 1260 (m), 1180 (vs), 1135 (s), 1105 (s), 1060 (w), 1021 (w), 997 (w), 967 (w), 890 (m), 851 (s), 821 (w), 761 (w), 719 (w), 641 (w), 414 (w) cm⁻¹. **HRMS** (CI⁺): vypočteno pro C₁₀H₁₆N₂O₂F₃Si ([M+H]⁺) 281.0933, nalezeno 281.0930.

2,2,2-Trifluoro-1-(pyrazin-2-yl)ethan-1,1-diol (3).



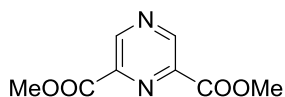
Silylether **2** (95.3 mg; 0.34 mmol) byl rozpuštěn v THF (2.5 ml), do roztoku byla přidána AcOH (99%, 0.19 mL), KF (28.7 mg; 0.49 mmol) v H₂O (0.2 mL) a reakční směs byla ponechána míchat za l. t. pod atmosférou argonu. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (silikagel, DCM, po neutralizaci sat. roztokem NaHCO₃). Po 75 min byl přidán sat. roztok NaHCO₃ (5 mL), směs byla ponechána chvíli míchat a poté bylo THF odpařeno na RVO. Zbylá vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (4 × 10 mL), organické frakce byly následně spojeny a sušeny pomocí MgSO₄ (2.1 g). Po odpaření EtOAc na RVO a vakuovém sušení bylo získáno 56.5 mg (86 %) produktu jako pevné bezbarvé látky. Produkt byl dále čištěn pomocí preparativní radiální chromatografie (Hex/EtOAc 4/3). Po odpaření mobilní fáze na RVO a vakuovém sušení bylo získáno 32.3 mg (49 %) hydrátu **3** ve formě bezbarvé krystalické látky. Pro čistící účely se také osvědčila triturace směsí DCM/Hex (1/1). **¹H NMR** (CD₃CN, 600.17 MHz): δ = 9.02 (s, 1H, pz), 8.74 (d, 1H, pz, ³J = 2.4 Hz), 8.63 (dd, 1H, ³J = 2.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz), 5.93 (s, 2H, OH) ppm. **¹³C NMR** (150.91 MHz, CD₃CN): δ = 150.6 (s, pzC-C(OH)₂CF₃), 147.3 (s, pz), 145.2 (s, pz), 143.8 (s, pz), 124.0 (k, CF₃, ¹J_{CF} = 287.2 Hz), 93.0 (k, C(OH)₂CF₃), ²J_{CF} = 32.6 Hz) ppm. **¹⁹F NMR** (282.19 MHz, CD₃CN): δ = -84.4 ppm. **IR** (KBr): 3351 (b), 3102 (w+b), 3040 (b), 2866 (w+b), 2836 (w+b), 2717 (w+b), 2528 (w+b), 1473 (w), 1416 (w), 1401 (w), 1389 (w), 1296 (w), 1278 (s), 1236 (m), 1210 (m), 1168 (vs), 1144 (m), 1126 (m), 1078 (s), 1054 (s), 1021 (m), 958 (w), 937 (m), 860 (m), 812 (w), 767 (w), 719 (w), 662 (w), 611 (w), 576 (w), 423 (m) cm⁻¹. **HRMS** (CI⁺, TOF): vypočteno pro C₆H₄N₂O₂F₃ ([M-H₂O+H]⁺) 177.0276, nalezeno: 177.0268. **bt** 86.9 °C. Data z rentgenostrukturní analýzy lze nalézt v bakalářské práci řešitele.⁴⁴

Pyrazin-2,6-dikarboxylová kyselina (4).



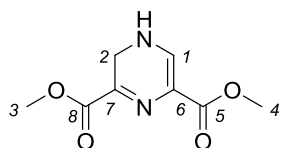
Diester **5** (4.00 g; 20 mmol) byl rozpuštěn v roztoku NaOH (2.05 g v 50 mL H₂O) a reakční směs byla ponechána míchat přes noc za l. t. Poté byla do reakční směsi přidána H₂O (10 mL) a směs byla okyselena 1M roztokem HCl za vysrážení produktu. Sraženina byla odfiltrována a promyta na fritě studenou H₂O. Bylo získáno 2.82 g (68 %) kyseliny **4** ve formě bílé krystalické látky. **¹H NMR** (299.94 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.27 (s, 2H, pz), 5.27 (bs) ppm. Kyselina **4** byla uvažována jako dihydrát.^{82,83}

Dimethyl pyrazin-2,6-dikarboxylát (5).



Diester **5** byl připraven dle protokolu pro přípravu dimethyl pyrazin-2,5-dikarboxylátu (**8**).⁵² 2,6-dimethylpyrazin (8.13 g; 75 mmol) byl rozpuštěn ve směsi pyridin/H₂O (115 mL; 6.7/1) a poté byl přidán SeO₂ (37.52 g; 0.34 mol) a stěny baňky byly opláchnuty pyridinem (50 mL). Reakční směs byla refluxována 21 hod. a poté bylo z tmavé směsi odpařeno rozpouštědlo za sníženého tlaku. K suchému odparku byla přidána H₂O (250 mL) a černý elementární selen byl odfiltrován přes křemelinu. Z oranžového filtrátu byla odpařena H₂O na RVO a kyselina **4** byla vakuově sušena. Poté byl ke kyselině **4** ve stejné baňce přidán MeOH (150 mL) a následně za míchání přikapán SOCl₂ (5 mL). Směs byla ponechána refluxovat přes noc a poté byla provedena filtrace za horka. Zbytky elementárního selenu byly promyty na křemelině DCM (5 × 20 mL). Organické fáze byly spojeny a zahuštěny na RVO (cca na 80 mL) a vzniklá sraženina byla odfiltrována na fritě, promyta ledovým MeOH a vakuově sušena. Bylo získáno 5.42 g produktu ve formě nažloutlé vatovité krystalické látky. Matečný louh byl dále ponechán krátkou dobu refluxovat a po filtraci za horka zahuštěn na RVO. Po krystalizaci při cca 1 °C byla pevná fáze odfiltrována a promyta na fritě ledovým MeOH a následně vakuově sušena. Takto bylo získáno dalších 2.75 g produktu. Obě frakce byly spojeny a sublimovány za sníženého tlaku (olejová vývěva) při cca 150 °C. Bylo získáno 6.46 g (44 % vzhledem k dimethylpyrazinu) produktu ve formě bílé práškovité hmoty. ¹H NMR (299.94 MHz, CDCl₃): δ = 9.48 (s, 2H, pz), 4.07 (s, 6H, OCH₃) ppm. Spektrum je v souladu s lit.⁸⁴

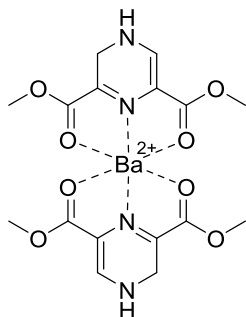
Dimethyl 3,4-dihydropyrazin-2,6-dikarboxylát (6).



Suspence diesteru **5** (238.1 mg; 1.2 mmol) byla přivedena pod atmosféru argonu a zchlazena na ledové slané lázni (~ 0°C) a postupně v průběhu 30 min byl přidán NaBH₄ (111.8 mg; 2.9 mmol), kdy došlo k intenzivnímu zoranžování reakční směsi. Reakce byla monitorována pomocí TLC (silikagel, EtOAc). Reakční směs byla ponechána míchat 90 min při stejné teplotě a poté byl přidán sat. roztok NH₄Cl (5 mL). Vodná fáze byla extrahována DCM (5 × 20 mL), organické fáze byly spojeny a sušeny pomocí MgSO₄. Po odpaření DCM na RVO a vakuovém sušení odparku bylo získáno 222.9 mg (93 %) produktu jako intenzivně oranžové pevné látky. Dle NMR se jednalo o relativně čistou látku, nicméně pro další použití byl produkt rekrystalizován z MeOH (27 mL), kdy byl dihydropyrazin **6** (110.7 mg; 46 %) získán ve formě intenzivně oranžové krystalické látky. ¹H NMR (600.17 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.24 (bs, 1H, NH), 7.51 (d, 1H, H¹, ³J = 6.6 Hz), 3.96 (d, 2H, H², ³J = 1.2 Hz), 3.73 (s, 3H, H³), 3.64 (s, 3H, H⁴) ppm. ¹³C NMR (150.91 MHz, DMSO-d₆): δ = 164.8 (s, C⁵), 163.8 (s, C⁸), 140.6 (s, C¹), 129.4 (s, C⁷), 114.4 (s, C⁶), 51.9 (s, C³), 50.4 (s, C⁴), 38.3 (s, C²) ppm. IR (KBr): 3272 (m), 3136 (vw), 3031 (vw), 3015 (vw), 2984 (vw), 2949 (w), 1701 (s), 1679 (s), 1622 (w), 1568 (w), 1518 (w), 1442 (m), 1356 (m), 1306 (w), 1261 (vs), 1233 (s), 995 (m), 742 (w) cm⁻¹. HRMS(CI⁺): vypočteno pro

$C_8H_9N_2O_4$ ($[M-H]^+$) 197.0562, nalezeno 197.0559. **bt** 184.3 °C. Data jsou ve shodě s lit.³⁴ kde byla látka připravována jinou metodikou. Krystal pro rentgenostrukturní analýzu byl získán pomalou difúzí hexanu do roztoku látky **6** v DCM.

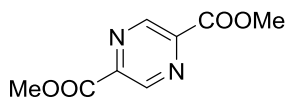
Komplex $(6)_2Ba$



Dihydropyrazin **6** (19.82mg; 0.1 mmol) byl rozpuštěn v MeCN (15 mL), roztok byl zahřát na olejové lázni na cca 70 °C a poté byl přidán roztok $Ba(SCN)_2 \cdot 3H_2O$ (15.64 mg; 50 μ mol) v MeCN (1 mL; vialka vypláchnuta 0.05 mL) a směs byla ponechána krátkou dobu míchat. Po ochlazení roztoku na cca -26 °C došlo k vyloučení jen velice jemné sraženiny a stejně tak tomu bylo i po zahuštění roztoku na RVO (cca 3 mL). Úplné odpaření rozpouštědla na RVO pak poskytlo jen špatně srostlé krystaly.

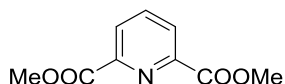
Odparek byl znovu rozpuštěn v malém množství MeCN na olejové lázni při cca 100°C a poté ponechán roztok krystalizovat při cca -26 °C. Popsaná procedura poskytla nakonec žádaný komplex jako intenzivně oranžově zbarvenou krystalickou látku, kde byl zároveň nalezen krystal pro rentgenostrukturní analýzu. **HRMS** (ESI): vypočteno pro $C_{17}H_{20}O_8N_5BaS$: 592.00795 ($[(6)_2Ba(SCN)]^+$), nalezeno 592.00780.

Dimethyl pyrazin-2,5-dikarboxylát (**8**).



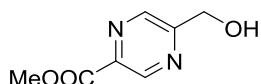
Diester **8** byl připraven dle protokolu z lit.⁵² 2,5-dimethylpyrazin (8.11 g; 75 mmol) byl rozpuštěn ve směsi pyridin/ H_2O (165 mL, 10/1) a do roztoku byl suspendován SeO_2 (37.5 g; 0.34 mol). Směs byla ponechána refluxovat po dobu 18 hod. Z tmavé směsi (červeno-hnědá suspenze) bylo poté odpařeno rozpouštědlo (dosucha) za sníženého tlaku a k odparku byla přidána H_2O (250 mL). Elementární selen byl odfiltrován na křemelině a H_2O byla odpařena za sníženého tlaku. K červeno-oranžovému odparku (surová kyselina **7**) byl přidán MeOH (150 mL) a následně přikapán $SOCl_2$ (5 mL) a reakční směs byla refluxována 16 hod. Směs byla poté zfiltrována za horka a zbytky elementárního selenu byly promyty DCM (5×20 mL). Organické fáze byly spojeny a roztok byl zahuštěn na cca 150 mL. Po krystalizaci při cca 1 °C byla pevná fáze odfiltrována a matečný louh byl dále zahuštěn (cca na 100 mL) a opět ponechán krystalizovat. Obě frakce oranžovo-žluté krystalické látky (4.5 g) byly poté spojeny a vakuově sublimovány za sníženého tlaku (olejová vývěva) při teplotě cca 160-170 °C (k nim byl přidán také odparek matečného louhu, který byl předtím dvakrát chromatograficky čištěn na silikagelu (chloroform) a jednou překrystalizován z MeOH). Bylo získáno 4.97 g (34 % vzhledem k dimethylpyrazinu) esteru **8** ve formě bílého prášku. 1H NMR (299.94 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.41 (s, 2H, pz), 4.09 (s, 6H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): 163.7 (s, COOMe), 145.7 (s, pzC-H), 145.4 (s, pzC-COOMe), 53.7 (O CH_3) ppm. Spektra jsou ve shodě s lit.⁵²

Dimethyl pyridin-2,6-dikarboxylát (9).



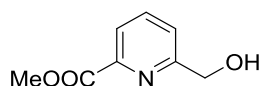
Ester **9** byl připraven dle protokolu z lit.⁵⁵ Roztok pyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny (6.85 g; 40.6 mmol) a koncentrované H₂SO₄ (1 mL) v MeOH (35 mL) byl zahříván při 75 °C po dobu dvou dní. Po ochlazení na l. t. byla suspenze neutralizována pomocí saturovaného roztoku NaHCO₃ (50 mL) a MeOH byl poté odpařen na RVO. Vodná suspenze byla rozpuštěna v chloroformu (50 mL) a po vytřepání byla organická fáze oddělena a vodná fáze byla dále extrahována chloroformem (2 × 50 mL). Spojené organické fáze byly promyty dvakrát malým množstvím H₂O a jednou roztokem solanky a sušeny pomocí MgSO₄. Chloroform byl poté odpařen na RVO a odparek následně vakuově sušen. Bylo získáno 6.75 g (85 %) esteru **9** ve formě bílého prášku. ¹H NMR (299.94 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (d, 2H, py-H, ³J = 8.1 Hz), 8.03 (t, 1H, py-H, ³J = 7.8 Hz), 4.04 (s, 6H, OCH₃) ppm. Spektrum je ve shodě s lit.⁸⁵

Methyl 5-(hydroxymethyl)pyrazin-2-karboxylát (10).



Esteralkohol **10** byl připraven kombinací dvou syntetických protokolů z lit.^{53,54} pro přípravu analoga odvozeného od pyridinu (**11**). Do roztoku esteru **8** (89.8 mg; 0.46 mmol) ve směsi MeOH/DCM (5 mL, 7/3) byl při cca 0 °C postupně přidán NaBH₄ (18.0 mg; 0.47 mmol) a reakční směs byla ponechána míchat při stejné teplotě 2 hod. Po této době TLC (silikagel, EtOAc) indikovala téměř úplnou konverzi výchozí látky na žádaný produkt a zároveň tvorbu produktu dvojnásobné redukce. Reakce byla zastavena bez ohledu na přítomnost výchozí látky přidáním sat. roztoku NH₄Cl (5 mL). Směs byla zředěna CHCl₃ (10 mL), organická fáze oddělena a vodná fáze extrahována CHCl₃ (3 × 10 mL), DCM (1 × 10 mL), EtOAc (1 × 10 mL). Organické fáze byly spojeny a sušeny MgSO₄ (4.5 g). Po odpaření rozpouštědel na RVO byl odparek rozpuštěn v malém množství eluční fáze, pár kapkách CHCl₃ a MeOH a čištěn pomocí radiální preparativní chromatografie (EtOAc/Hex 1/1 – 3/1). Frakce obsahující produkt byly spojeny, mobilní fáze odpařena na RVO a odparek vakuově sušen. Bylo získáno 54.4 mg (71 %) produktu **9** ve formě nahnědlé pevné látky (96% čistota dle NMR). ¹H NMR (600.17 MHz, CDCl₃): δ = 9.26 (s, 1H, pzCHCCOOMe), 8.79 (s, 1H, pzCHCCH₂OH), 4.96 (s, 2H, CH₂OH), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (bs, 1H, OH) ppm. ¹³C NMR (150.91): δ = 164.4 (s, COOCH₃), 158.4 (s, pzCCH₂OH), 144.9 (s, pzCHCCOOMe), 142.3 (pzCHCCH₂OH), 142.0 (pzCCOOMe), 63.0 (CH₂OH), 53.2 (OCH₃) ppm. IR (KBr): 3354 (b), 3234 (b), 3090 (vw), 3063 (vw), 3025 (vw), 2959 (vw), 2935 (vw), 2884 (vw), 2848 (vw), 2821 (vw), 1736 (vs), 1727 (s), 1715 (m), 1577 (w), 1535 (w), 1488 (w), 1437 (m), 1380 (w), 1344 (m), 1305 (s), 1275 (m), 1239 (w), 1195 (m), 1174 (m), 1138 (s), 1069 (m), 1033 (m), 955 (w), 809 (w), 788 (w), 725 (w), 411 (m) cm⁻¹. HRMS (CI⁺): vypočteno pro C₇H₉N₂O₃ ([M+H]⁺) 169.0613, nalezeno 169.0609. *bt* 81.8 °C. V lit.,⁸⁶ kde byla látka připravena jinou metodou, je popsán pouze ¹H NMR spektrum, které je ve shodě s výše popsaným.

Methyl 6-(hydroxymethyl)picolinát (11).



Esteralkohol **11** byl připraven dle kombinace dvou syntetických protokolů z lit.^{53,54}

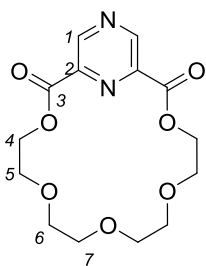
Metoda A

NaBH₄ (195.2 mg; 5.06 mmol) byl pomalu přidán do roztoku esteru **10** (1002.4 mg; 5.14 mmol) ve směsi MeOH/DCM (50 mL, 7/3) zchlazeného na slané ledové lázni (~ 0°C). Reakce byla monitorována pomocí TLC (silikagel, EtOAc), která indikovala po 3 hod. a 40 min reakce při stejné teplotě téměř úplnou konverzi výchozí látky na žádaný produkt. Po 4 hod. byl do reakční směsi přidán sat. roztok NH₄Cl (20 mL) a DCM (50 mL). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla extrahována DCM (4 × 50 mL). Organické fáze byly spojeny a sušeny pomocí MgSO₄. Po odpaření DCM na RVO byl odparek nanesen na silikagel (3.6 g) pomocí malého množství MeOH a čištěn pomocí kolonové chromatografie na silikagelu (56 g, EtOAc/Hex 1/1 – 3/1). Fáze obsahující produkt byly spojeny a mobilní fáze byla odpařena na RVO. Po vakuovém sušení bylo získáno 419.4 mg (49 %) produktu **11** jako bílé pevné látky.

Metoda B

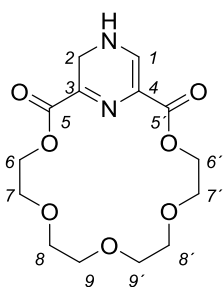
K suspenzi esteru **10** (2.23 g; 11.4 mmol) v MeOH (100 mL) byl v průběhu cca 30 min přidán NaBH₄ (447.9 mg; 11.3 mmol) při cca 0 °C. Reakce byla monitorována pomocí TLC (silikagel, EtOAc). Po 2 hod. a 10 min byla přidána další dávka NaBH₄ (405 mg; 10.5 mmol) při stejné teplotě. Po 2 hod. a 40 min byla reakční směs ponechána volně ohřát na l. t. Po 4 hod. od začátku reakce TLC indikovala přítomnost produktu dvojnásobné redukce a tak byla reakční směs zředěna DCM (50 mL) a následně byl přidán sat. roztok NH₄Cl (40 mL). Sraženina byla odfiltrována na fritě a organická fáze byla oddělena. Z vodné fáze byly odpařeny zbytky DCM a MeOH na RVO a poté byla extrahována DCM (4 × 100 mL). Organické fáze byly spojeny a sušeny pomocí MgSO₄ a poté byl DCM odpařen na RVO. Odparek byl pomocí malého množství MeOH nanesen na silikagel (3.2 g) a čištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, EtOAc/Hex 1/1 – EtOAc). Fáze obsahující produkt byly spojeny a mobilní fáze byla odpařena na RVO. Bylo získáno 1.06 g (55 %) produktu **11** jako bílé pevné látky. ¹H NMR (299.94 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, 1H, py-H, ³J = 7.8 Hz), 7.86 (t, 1H, py-H, ³J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, py-H, ³J = 7.8 Hz), 4.87 (s, 2H, CH₂OH), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 2.82 (s, 1H, OH) ppm. Spektrum je ve shodě s lit.^{53,54}

3,6,9,12,15-Pentaoxa-1(2,6)-pyrazinacyclohexadefan-2,16-dione (13).



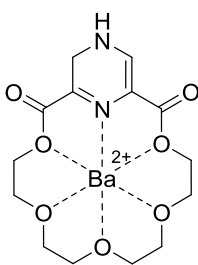
Pro přípravu makrocyklu **13** byly využito podmínek z lit.⁶⁷ pro přípravu analoga odvozeného od pyridinu. K pyrazin-2,6-dikarboxylové kyselině (**4**) (2.79 g; 13.7 mmol) v 500mL baňce byl přidán SOCl_2 (100 mL) a směs byla refluxována po dobu přibližně 10 min. Poté bylo přidáno několik kapek (cca 20) suchého DMF a čirá nazelenalá směs byla ponechána refluxovat přes noc pod zpětným chladičem s chlorkalcitovou trubičkou. Přebytek SOCl_2 byl poté oddestilován za sníženého tlaku a amorfní odparek byl vakuově sušen (dichlorid **12**). Ve stejné baňce byl dichlorid **12** rozpuštěn ve směsi THF/benzen (200 mL, 1/1), roztok byl zahřát na 50 °C a pod atmosférou argonu byl přikapán TEG (3.23 g; 16.6 mmol) ve směsi THF/benzen (20 mL, 1/1) pomocí lineárního dávkovače v průběhu 2 hod. a 10 min. Zásobní baňka a stříkačka s roztokem TEGu byla poté promyta malým množstvím směsi THF/benzen a reakční směs byla ponechána míchat při stejné teplotě. Reakce byla v průběhu monitorována pomocí TLC (silikagel, EtOAc). Po 26 hod. byla reakční směs ponechána samovolně ochladit na l. t. a následně byl pomalu přidán Et_3N (4.61 mL) za postupného modro-šednutí směsi. Vzniklá suspenze byla ponechána míchat přibližně 10 min při l. t. a následně byla sraženina odfiltrována na fritě a promyta směsí THF/benzen (cca 1/1). Rozpouštědlo z filtrátu bylo odpařeno na RVO a šedo-modrý krystalický odparek byl krátce vakuově sušen. Následně byl odparek rekrystalizován z heptanu (200 mL), kdy ke konci refluxu byla přidána lžička karborafinu a v zápětí byla provedena filtrace za horka. Čirý roztok byl ponechán volně ochladit na l. t., kdy byl pozorován vznik bezbarvých jehlicovitých krystalů. Baňka byla ponechána v lednici při cca 1 °C přes noc a poté byly krystaly odfiltrovány na fritě, promyty heptanem a vakuově sušeny. Bylo získáno 1.93 g (43 %, vzhledem ke kyselině **4**) makrocyklu **13** ve formě bílých jehlicovitých krystalů, kde byl zároveň nalezen krystal pro rentgenostrukturní analýzu. **¹H NMR** (600.17 MHz, CD_3CN): δ = 9.41 (s, 2H, H¹), 4.52 (t, 4H, H⁴, ³J = 4.2 Hz), 3.73 (t, 4H, H⁵, ³J = 4.2 Hz), 3.640-3.627 (m, 4H, H⁶), 3.585-3.572 (m, 4H, H⁷) ppm. **¹³C NMR** (150.91 MHz, CD_3CN): δ = 165.0 (s, C³), 149.7 (s, C¹), 143.8 (s, C²), 71.6 (s, C⁶), 70.9 (s, C⁷), 69.2 (s, C⁵), 66.4 (s, C⁴) ppm. **IR** (KBr): 3515 (vw, ovt), 3389 (vw, ovt), 3069 (vw), 2953 (vw), 2914 (w), 2896 (w), 2872 (w), 1727 (s), 1718 (vs), 1613 (vw), 1473 (vw), 1452 (w), 1416 (vw), 1389 (w), 1365 (vw), 1347 (w), 1329 (s), 1287 (w), 1254 (w), 1186 (w), 1165 (s), 1129 (m), 1114 (s), 1099 (s), 1021 (w), 958 (w), 940 (w) cm^{-1} . **HRMS** (CI⁺): vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 327.1192, nalezeno 327.1187. **bt** 103.9 °C.

(E)-3,6,9,12,15-pentaoxa-19,21-diaza-bicyclo[15.3.1]henikosa-17-ene-2,16-dion (14).



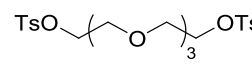
Roztok makrocyklu **13** (400.3 mg; 1.23 mmol) v THF (20 mL) pod atmosférou argonu (několik cyklů argon-vakuum) byl zchlazen na slané ledové lázni ($\sim 0^\circ\text{C}$) a v průběhu 15 min byl přikapán předem sonifikovaný roztok (částečná suspenze) LiBH_4 (31.3 mg; 1.37 mmol) v THF (5 mL), kdy reakční směs ihned změnila barvu do žluto-oranžova. Vialka a stříkačka byly propláchnuty malým množstvím THF a průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (alumina či silikagel, ACN/ Et_3N 100/1). Po 30 min byl do reakční směsi přidán $\text{MgSO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (434.7 mg; 1.45 mmol), směs byla ponechána chvíli míchat a pevná fáze byla odfiltrována a promyta na fritě malým množstvím THF/DCM. Po odpaření rozpouštědla na RVO byl olejovitý oranžový odparek čištěn pomocí radiální chromatografie (ACN/ Et_3N 400/1 – 100/1), kde stacionární fáze (silikagel+sádra) byla nejprve delší dobu promývána eluční fází a až poté byl nanesen odparek v malém množství eluční fáze. Po odpaření mobilní fáze na RVO byl olejovitý oranžový odparek vakuově sušen, kdy olejovitá fáze přešla přes amorfní pěnovitou fázi na fázi pevnou. Bylo získáno 253.7 mg (63 %) dihydropyrazinu **14** ve formě žluto-oranžové pevné látky. Produkt byl podroben další chromatografii za stejných podmínek, kdy byl získán v konečném výtěžku 53 % (211.8 mg). $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN , 600.17 MHz): $\delta = 7.47$ (d, 1H, H^1 , $^3J = 6.0$ Hz), 6.37 (bs, 1H, NH), 4.30 (t, 2H, H^6 , $^3J = 4.2$ Hz), 4.27 (t, 2H, $\text{H}^{6'}$, $^3J = 4.2$ Hz), 4.05 (d, 2H, H^2 , $^3J = 2.4$ Hz), 3.64 (t, 2H, H^7 , $^3J = 4.2$ Hz), 3.62-3.57 (m, 6H, H^7 , H^8 , $\text{H}^{8'}$), 3.56-3.53 (m, 4H, H^9 , $\text{H}^{9'}$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (150.91 MHz, CD_3CN): $\delta = 166.5$ (s, C^5), 165.0 (s, C^5), 141.1 (s, C^1), 131.6 (s, C^3), 116.1 (C^4 , dle HMBC), 71.5 (s, C^8 a $\text{C}^{8'}$, dle HMBC), 70.9, 70.8 (pd, C^9 a $\text{C}^{9'}$), 69.9 (s, C^7), 69.4 (s, C^7), 65.3 (s, C^6), 63.7 (s, C^6), 39.3 (s, C^2) ppm. **IR** (KBr): 3312 (w+b), 3144 (w+b), 2986 (w), 2950 (m), 2899 (m), 2839 (w), 1960 (vw), 1712 (s), 1682 (s), 1595 (m), 1535 (m), 1470 (m), 1455 (m), 1416 (m), 1398 (m), 1368 (m), 1350 (m), 1335 (s), 1281 (m), 1227 (s), 1114 (vs), 1033 (m), 979 (m), 949 (s), 875 (w), 863 (w), 836 (w), 761 (w), 701 (w), 549 (w), 528 (w), 438 (w) cm^{-1} . **HRMS** (ESI): vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 329.13433, nalezeno 329.13451. **bt** 185.3 $^\circ\text{C}$. Krystal pro rentgenostrukturní analýzu byl získán pomalou difúzí Et_2O do roztoku látky **14** v DCM.

Komplex (14)Ba

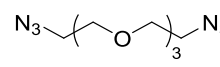


$\text{Ba}(\text{SCN})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (10.31 mg; 34 μmol) v acetonitrilu (0.4 mL) byl přidán do roztoku dihydropyrazinu **14** (10.99 mg; 33 μmol) v acetonitrilu (0.4 mL), kdy došlo k zakalení roztoku. Směs byla ponechána stát přes noc v lednici ($\sim 1^\circ\text{C}$) pod atmosférou argonu. Matečný roztok byl odsát a jemná oranžová krystalická hmota byla vakuově sušena. Bylo získáno 12.96 mg komplexu ve formě jemné oranžové krystalické hmoty. Krystal pro rentgenostrukturní analýzu byl získán pomalou difúzí etheru do ekvimolárního ($\sim 3 \times 10^{-3}$ M) roztoku dihydropyrazinu **14** a $\text{Ba}(\text{SCN})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ v acetonitrilu. **bt** 250 $^\circ\text{C}$ (dekomp.)

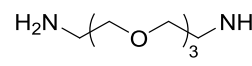
3,6,9-Trioxaundekan-1,11-diyl-bis(*p*-toluensulfonát) (15).

 V trojhrdlé baňce byl rozpuštěn TEG (8.00 g; 40.8 mmol), DMAP (0.42 g; 3.4 mmol) a Et₃N (12.50 g; 122.3 mmol) v DCM (100 mL) a během 30 min byl přikapán roztok TsCl (27.35 g; 140.6 mmol) v DCM (60 mL) pod atmosférou aronu za chlazení na slané ledové lázni (~ 0 °C). Reakční směs byla ponechána míchat při stejné teplotě další 1 hod. a dále přes noc při l. t. Poté byla do reakční směsi přidána H₂O (80 mL), organická a vodná fáze byly separovány a vodná fáze byla extrahována DCM (2 × 100 mL). Organické fáze byly spojeny a promyty H₂O (2 × 80 mL). Po sušení organické fáze pomocí MgSO₄ byl DCM odpařen na RVO a odparek byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel (455 g)), DCM/MeOH 99/1 – 95/5). Frakce obsahující produkt byly spojeny a mobilní fáze byla odpařena na RVO a olejovitý odparek byl vakuově sušen. Bylo získáno 14.80 g (72 %) ditosylátu **15** jako bezbarvého oleje. ¹H NMR (299.94 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, 4H, 4 × CH, ³J = 8.4 Hz), 7.34 (d, 4H, 4 × CH, ³J = 7.8 Hz), 4.15 (t, 4H, 2 × CH₂, ³J = 4.8 Hz), 3.68 (t, 4H, 2 × CH₂, ³J = 4.8 Hz), 3.60-3.52 (m, 8H, 4 × CH₂), 2.44 (s, 6H, 2 × CH₃) ppm. Spektrum je v souladu s lit.⁸⁷

1-Azido-2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan (16).

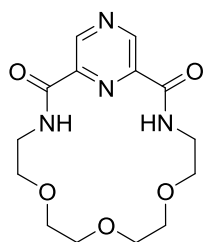
 Diazid **16** byl připraven dle modifikovaného protokolu z lit.⁸⁸ Ditosylát **15** (8.98; 17.9 mmol) byl rozpuštěn v DMF (25 mL) a do roztoku byl přidán NaN₃ (3.60 g; 55 mmol) a reakční směs byla ponechána míchat pod atmosférou argonu při 60 °C přes noc. Po ochlazení na l. t. byla přidána do reakční směsi H₂O (200 mL) a vodná fáze byla extrahována Et₂O (3 × 60 mL). Etherická fáze byla promyta H₂O (3 × 20 mL) a sušena pomocí MgSO₄ (34 g). Po odpaření Et₂O na RVO byl olejovitý odparek vakuově sušen. Bylo získáno 4.09 g (94 %) diazidu **16** ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (299.94 MHz, CDCl₃): δ = 3.71-3.64 (m, 12H), 3.39 (t, 4H, ³J = 5.1 Hz) ppm. Spektrum je ve shodě s lit.⁸⁸

2-(2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethanamin (17).

 Diamin **17** byl připraven dle modifikovaného protokolu z lit.⁸⁹ Roztok diazidu **16** (4.06 g; 16.6 mmol) v EtOH (20 mL) byl probublán argonem, následně bylo přidáno Pd/C (10%, 333.9 mg) a po několika cyklech argon-vakuum byla suspenze krátce probublána H₂. Nakonec byl připojen balónek s H₂ a reakce byla ponechána míchat při l. t. 43 hod. (mezitím H₂ v balonku jednou doplněn a suspenze krátce probublána). Ani po této době nedošlo k význačné konverzi (28 % dle NMR). Proto, Pd/C byl odfiltrován na křemelině, která byla poté promyta EtOH, a po odpaření rozpouštědla na RVO byl nažloutlý olejovitý odparek vakuově sušen (3.54 g). Odparek byl dále rozpouštěn v EtOH (15 mL), roztok byl probublán argonem a poté bylo přidáno Pd/C (611 mg). Po několika cyklech argon-vakuum byla suspenze probublávána H₂, tentokrát poněkud intenzivněji (zde došlo k vzkypění reakční směsi), a nakonec byl připojen balónek s H₂. Reakční směs byla ponechána míchat 23 hod. při l. t. a poté bylo Pd/C

odfiltrováno na křemelině, EtOH byl odpařen na RVO a odparek vakuově sušen. Bylo získáno 2.45 g (77 %) diaminu **17** ve formě nahnědlého oleje. Dle NMR se jednalo o čistou látku, nicméně pro další syntetické účely byla látka vakuově destilována (Kugelrohr napojený na olejovou vývěvu, ~ 168 °C), kdy byla látka získána ve formě bezbarvého oleje (značná část původní hmoty však degradovala dlouhodobým působením vysoké teploty). $^1\text{H NMR}$ (299.94 MHz, CD_2Cl_2): δ = 3.63-3.54 (m, 8H, 4 \times CH_2), 3.45 (t, 4H, 2 \times CH_2 , 3J = 5.2 Hz), 2.80 (t, 4H, 2 \times CH_2 , 3J = 5.2 Hz), 1.68 (bs, 4H, 2 \times NH_2) ppm. Spektrum je ve shodě s lit.⁹⁰

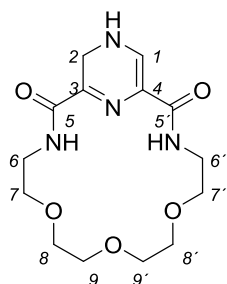
6,9,12-Trioxa-3,15-diaza-1(2,6)-pyrazinacyclohexadefan-2,6-dion.



Dimethyl pyrazin-2,6-dikarboxylát (**5**) (0.54 g; 2.8 mmol) byl suspendován v MeOH (18 mL) a postupně byl přidán diamin **17** (0.53 g; 2.8 mmol) v MeOH (celkově 10 mL) za postupného vyčerení reakční směsi. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc pod atmosférou argonu při l. t. Dle TLC (silikagel, DCM/MeOH 95/5) došlo po této době téměř k stoprocentní konverzi (produkt se také sráží z roztoku ve formě bílé sraženiny).

Reakční směs byla dále ponechána míchat za stejných podmínek po dobu 8 dní za stejných podmínek, nicméně žádný významný progres nebyl v průběhu zaznamenán. MeOH byl odpařen na RVO a odparek byl čištěn pomocí radiální chromatografie (DCM/MeOH 97/3 – 95/5). Frakce obsahující produkt byly spojeny, mobilní fáze byla odpařena na RVO a odparek byl vakuově sušen. Bylo získáno 0.42 g (47 %) bis-amidu **18** ve formě pevné bílé látky. $^1\text{H NMR}$ (600.17 MHz, CD_3CN): δ = 9.41 (s, 2H, pz), 8.29 (bs, 2H, 2 \times NH), 3.66-3.63 (m, 4H, 2 \times CH_2), 3.62-3.59 (m, 12H, 6 \times CH_2) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (150.91 MHz, CD_3CN): δ = 163.0 (s, CONH), 147.3 (s, pzC-H), 143.9 (s, pzCCO), 71.22, 71.19 (pd, 2 \times CH_2), 70.4 (s, CH_2), 40.0 (s, CH_2) ppm. IR (KBr): 3512 (ovt), 3422 (b), 3279 (b), 3043 (vw), 2986 (vw), 2935 (vw), 2899 (w), 2863 (w), 2809 (vw), 1724 (vw), 1682 (vs), 1667 (vs), 1538 (m), 1473 (vw), 1452 (vw), 1434 (vw), 1398 (vw), 1368 (vw), 1350 (w), 1317 (w), 1284 (w), 1245 (vw), 1183 (w), 1129 (s), 1111 (m), 1093 (m), 1018 (w), 967 (vw), 937 (vw), 922 (vw), 863 (vw), 833 (vw), 800 (vw), 761 (w), 698 (w), 438 (w) cm^{-1} . HRMS (ESI): vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 325.15065, nalezeno 325.15082. bt 123.8 °C.

(*E*)-6,9,12-Trioxa-3,15,19,21-tetraaza-bicyclo[15.3.1]henikos-17-ene-2,16-dion (19).



Roztok bis-amidu **18** (137.7 mg; 0.42 mmol) ve směsi MeOH/DCM (5 mL, 7/3) pod atmosférou argonu byl zchlazen na slané ledové lázni (~ 0°C) a k roztoku byl postupně přidán NaBH_4 (18.4 mg; 0.48 mmol, vialka s navázkou promyta 0.1 mL MeOH) za okamžitého zežloutnutí reakční směsi. Reakce byla monitorována pomocí TLC (silikagel, acetonitril/ Et_3N 20/1 nebo 10/1). Po 27 min a 1 hod. byly postupně přidány další dávky NaBH_4 (20.4 a 25.7 mg; 0.53 a 0.67 mmol). Po 1 hod. a 40 min od počátku reakce byla přidána do reakční směsi H_2O (0.5 mL) a po chvíli míchání

byla směs rozpouštědel odpařena na RVO. Oranžový odparek byl pomocí eluční fáze nanesen na chromatografickou desku, která byla nejprve promyta eluční směsí, a čištěn radiální chromatografií (acetonitril/Et₃N 10/1 – 6.7/1). Frakce obsahující produkt byly spojeny a sušeny pomocí MgSO₄ (20 g). Po odpaření rozpouštědla na RVO a po vakuovém sušení odparku bylo získáno 103.0 mg (74 %) dihydropyrazinu **19** ve formě žluto-oranžové pevné látky. **¹H NMR** (CD₃CN, 600.17 MHz): δ = 7.48 (bs, 1H, NH), 7.28 (d, 1H, H1, ³J = 6.0 Hz), 7.00 (bs, 1H, NH), 4.07 (d, 2H, H², ³J = 2.4 Hz), 3.59-3.55 (m, 8H, 4 × CH₂), 3.53-3.46 (m, 8H, 4 × CH₂) ppm. **¹³C NMR** (150.91 MHz, CD₃CN): δ = 165.1 (s, C⁵), 163.7 (s, C⁵), 136.6 (s, C¹), 135.4 (s, C³), 118.3 (s, C⁴, dle HMBC), 71.3-71.1 (překryv 5 × CH₂), 39.6 (s, CH₂), 39.09 (s, CH₂), 38.3 (s, CH₂) ppm. **IR** (KBr): 3419 (w+b), 3288 (w), 3189 (b), 2968 (w+b), 2972 (m), 2845 (w+b), 2818 (w+b), 2738 (vw+b), 1664 (vs), 1643 (s), 1619 (m), 1577 (m), 1521 (vs), 1482 (w), 1455 (m), 1353 (w), 1341 (m), 1320 (m), 1275 (m), 1263 (m), 1242 (m), 1219 (m), 1198 (m), 1120 (s), 1111 (s), 1099 (s), 982 (vw), 958 (w), 902 (vw), 854 (w), 836 (vw), 617 (m), 567 (w), 534 (w), 432 (w) cm⁻¹. **HRMS** (ESI): vypočteno pro C₁₄H₂₂O₅N₄Na ([M+Na]⁺): 349.14824, nalezeno 349.14828. **bt** 131.2 °C. Krystal pro rentgenostrukturní analýzu byl získán difúzí Et₂O do roztoku dihydropyrazinu **19** v DCM.

Literatura

- [1] Solchinger, A.; Wurst, K.; Kopacka, H.; Bildstein, B. *Cryst. Growth Des.*, **2007**, *7*, 2380.
- [2] Erickson, J. L. E.; Campbell, C. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 4472.
- [3] Mahadevan, V. *Lipids*, **1970**, *5*, 563.
- [4] Miller, J. F.; Spaltensein, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2521.
- [5] Lehn, J.-M. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 151.
- [6] Fuchs, B.; Nelson, A.; Star, A.; Stoddart, J. F.; Vidal, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4220.
- [7] Cacciapaglia, R.; Stefano, D. S.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13666.
- [8] Berkovich-Berger, D.; Lemcoff, N. G. *Chem. Commun.*, **2008**, 1686.
- [9] Hooley, R.; Restorp, P.; Iwasawa, T.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15639.
- [10] Matsui, M.; Yamada, K.; Funabiki, K. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4671.
- [11] Sasaki, S. i.; Kotegawa, Y.; Tamiaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4849.
- [12] You, L.; Anslyn, E. V. *Org. Lett.*, **2009**, *22*, 5126.
- [13] Drahoňovský, D.; Lehn, J.-M. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8428.
- [14] Buchs, B.; Fieber, W.; Drahoňovský, D.; Lehn, J.-M.; Herrmann, A. *Chem. Biodiversity*, **2012**, *9*, 689.
- [15] Soutullo, M. D.; O'Brien, R. A.; Gaines, K. E.; Davis, J. H., Jr. *Chem. Commun.*, **2009**, 2529.
- [16] Huang, S.; Miller, A. K.; Wu, W. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6584.
- [17] Wiberg, K. B.; Morgan, K. M.; Maltz, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11067.
- [18] Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.*, **1974**, *53*, 898.
- [19] Funderburk, L. H.; Aldwin, L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5444.
- [20] Sörensen, P. E.; William, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4675.

- [21] Tobin, J. B.; Frey, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12254.
- [22] Berger, P. A.; Garbow, J. R.; DasGupta, A. M.; Remsen, E. E. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 5178.
- [23] Reid, B.; Tzeng, S.; Warren, K. K.; Elisseeff, J. *Macromolecules*, **2010**, *43*, 9588.
- [24] Liang, T.-Ch.; Abeles, R. H. *Biochemistry*, **1987**, *26*, 7603.
- [25] Takahashi, L. H.; Rakhakrishnan, R.; Rosenfield, R. E., Jr.; Meyer, E. F., Jr.; Trainor, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3368.
- [26] Meijer, E. J.; Sprik, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6345.
- [27] Guthrie, J. P.; Pitchko, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5520.
- [28] Guthrie, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5529.
- [29] Gómez-Bombarelli, R.; González-Pérez, M.; Pérez-Prior, M. T.; Calle, E.; Casado, J. *J. Phys. Chem. A*, **2009**, *113*, 11423.
- [30] Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Torro-Labbé, A. *J. Chem. Phys. A*, **2012**, *116*, 8250.
- [31] Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Phys. Org. Chem.*, **2012**, *25*, 1286.
- [32] Fowler, F. W.; Chen, S.-J. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3987.
- [33] Mason, A. T.; Winder, G. R. *J. Chem. Soc.*, **1893**, *63*, 1355.
- [34] Williams, J. R.; Cossey, J. J.; Adler, M. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2963.
- [35] Ohtsuka, Y.; Tohma, E. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4871.
- [36] Verbitskii, E. V.; Rusinov, G. L.; Slepukhin, P. A.; Grishakov, A. N.; Eyhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, *44*, 302.
- [37] Williams, A. L.; Hilaire, V. R. St.; Lee, T. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 4097.
- [38] Vlček, P.; Havlas, Z.; Pavlíček, Z. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1999**, *64*, 633.
- [39] Kaim, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 707.
- [40] Lichtblau, A.; Hausen, H.-D.; Schwarz, W.; Kaim, W. *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 73.
- [41] Armand, J.; Chekir, K.; Pinson, J. *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 3971.
- [42] Yamaguchi, T.; Kashige, N.; Mishiro, N.; Miake, F.; Watanabe, K. *Biol. Pharm. Bull.*, **1996**, *19*, 1261.
- [43] Takeda, O.; Takechi, S.; Ito, S.; Omori, H.; Katoh, T.; Yamaguchi, T. *Biol. Pharm. Bull.*, **2007**, *30*, 1663.
- [44] Coufal, R. *Bakalářská práce*, Univerzita Karlova v Praze, 2012.

- [45] a) Goodson, P. A.; Oki, A. R.; Glerup, J.; Hodgson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6248. b) Bark, T. *Disertační práce*, Universität Freiburg (Švýcarsko), 2004.
- [46] Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 820.
- [47] Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2873.
- [48] Holsinger, L. J.; Elrod, K.; Link, J. O.; Graupe, M.; Kim, I. J. US2008080785, říjen 22, 2008.
- [49] Ireta, J.; Neugebauer, J.; Scheffler, M. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 5692.
- [50] Stott, K.; Stonehouse, J.; Keeler, Hwang, T.-L.; Shaka, J. *J. Am. Soc. Chem.*, **1995**, *117*, 4199.
- [51] Tošner, Z.; Lang, J.; Sandström, D.; Petrov, O.; Kowalewski, J. *J. Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, 8870.
- [52] Klingele neé Hausmann, J.; Moubaraki, B.; Murray, K. S.; Boas, J. F.; Brooker, S. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 1530.
- [53] Zeng, X.; Coquière, D.; Alenda, A.; Garrier, E.; Prangé, Y. L.; Reinaud, O.; Jabin, I. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 6393.
- [54] Price, E. W.; Cawthray, J. F.; Bailey, G. A.; Ferreira, C. L.; Boros, E.; Adam, M. J.; Orvig, Ch. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 8670.
- [55] Schmuck, C.; Machon, U. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 1109.
- [56] Raßofer, W., Müller, W. M. and Vögtle, F. *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 2095.
- [57] Schalley, Ch. A (Ed.). *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, 2007.
- [58] Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1305.
- [59] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7017.
- [60] Pearson, A. J.; Xiao, W. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5369.
- [61] Pearson, A. J.; Xiao, W. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5361.
- [62] Nakahara, Y.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Akashi, M. *Chem. Commun.*, **2004**, 224.
- [63] Zhao, J.-M.; Zhong, Q.-S.; Chen, Ch.-F. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5092.
- [64] Banerjee, T.; Suresh, M.; Ghosh, H. N.; Das, A. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 4680.
- [65] Wu, Y. X.; Cao, J.; Deng, H. Y.; Feng, J. X. *Spectrochim. Acta, Part A*, **2011**, *82*, 340.
- [66] Shao, M.; Dongare, P.; Dawe, L. N.; Thompson, D. W.; Zhao, Y. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3050.

- [67] Cane, D. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6134.
- [68] Maas, G. E.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Christensen, J. J. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3937.
- [69] Singh, H.; Kumar, S.; Anupa, J.; Singh, P. *J. Chem. Soc. PERKIN TRANS. 1*, **1990**, 965.
- [70] Gryko, D. T.; Piątek, P.; Pęcak, A.; Pałys, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7505
- [71] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648.
- [72] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785.
- [73] Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265.
- [74] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; K. Raghavachari, Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *GAUSSIAN 03 (Revision E.01)*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- [75] THE OFFICIAL GAUSSIAN WEBSITE. GAUSSIAN 09 USER'S REFERENCE. http://gaussian.com/g_tech/g_ur/k_scrf.htm (dostupné srpen 25, 2014).
- [76] Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **1981**, *55*, 117.
- [77] Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1996**, *255*, 327.
- [78] Utzat, K.; Restrepo, A. A.; Bohn, R. K.; Michels, H. H. *Int. J. Quantum Chem.*, **2004**, *100*, 964.
- [79] Gil, F. P. S. C.; Amorim da Costa, A. M.; Teixeira-Dias, J. J. C. *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 16586.
- [80] Amorim da Costa, A. M.; Duarte, A. S. R.; Amado, A. M. *Vib. Spectrosc.*, **2006**, *42*, 302.
- [81] Ho, J.; Klamt, A.; Coote, M. L. *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 13442.

- [82] Weygand, F. *Chem. Ber.*, **1940**, *73*, 1259.
- [83] Mager, H. I. X.; Berends, *Recueil*, **1958**, *77*, 827.
- [84] Takeuchi, R.; Suzuki, K.; Sato, N. *Synthesis*, **1990**, *10*, 923.
- [85] Polasek, M.; Caravan, P. *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 4084.
- [86] Ellard, J. M.; Farthing, Ch. N.; Hall, A. EP2010060587, červenec 21, 2010.
- [87] Bongers, K. M.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Heitman, L. H.; IJzerman, A. P.; Oosterom, J.; Timmers, C. M.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 4841.
- [88] Thomas, J. R.; Liu, X.; Hergenrother, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12434.
- [89] Lüning, U.; Baumstark, R.; Peters, K.; von Schnering, H.-G. *Liegigs Ann. Chem.*, **1990**, 129.
- [90] Imm, S.; Bähn, S.; Zhang, M.; Neubert, L.; Neumann, H.; Klasovsky, F.; Pfeffer, J.; Haas, T.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7599.

Přílohy

Rentgenostrukturní data

V následujících tabulkách lze nalézt vybrané rentgenostrukturní parametry pro připravené látky a jejich komplexy.

Tab. P1 Vybrané rentgenostrukturní parametry připravených látek.

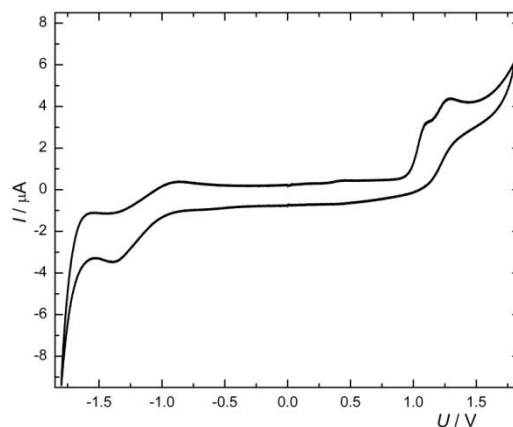
látká	6	13	14	19
vzorec	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₇	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₇	C ₁₄ H ₂₂ N ₄ O ₅
M _r	198.18	326.30	328.32	326.36
a / Å	6.1675 (5)	8.1921	8.6931 (5)	11.2994 (2)
b / Å	6.3644 (6)	11.0181	9.1364 (4)	8.2417 (2)
c / Å	11.5676 (11)	16.8666	19.5110 (9)	16.9101 (5)
α / °		85.7887 (10)		
β / °	92.829 (4)	89.7644	91.980 (2)	92.7427 (9)
γ / °		88.7602 (11)		
V / Å ³	453.50 (7)	1517.93 (7)	1548.71 (13)	1572.97 (7)
Z	2	4	4	4
soustava	monoklinická	triklinická	monoklinická	monoklinická
symetrie	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>m</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>
<i>R</i>	0.044	0.061	0.059	0.045
w <i>R</i> (<i>F</i> ²)	0.113	0.158	0.163	0.109

Tab. P2 Vybrané rentgenostrukturní parametry pro připravené komplexy.

látká	(6)₂Ba	(14)Ba
vzorec	2(C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄)·2(CNS)·2(C ₂ H ₃ N)·H ₂ O·Ba	C ₁₆ H ₂₀ BaN ₄ O ₇ S ₂
M _r	749.98	581.82
a / Å	19.0748 (5)	15.1027 (10)
b / Å	7.1025 (2)	7.8341 (5)
c / Å	23.3632 (5)	19.0929 (9)
α / °		
β / °	105.224 (1)	109.694 (2)
γ / °		
V / Å ³	3054.14 (13)	2126.9 (2)
Z	4	4
soustava	monoklinická	monoklinická
symetrie	<i>C</i> ₂ / <i>c</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>
<i>R</i>	0.022	0.056
w <i>R</i> (<i>F</i> ²)	0.049	0.148

Cyklická voltametrie

Na **Obr. P1** je cyklický voltogram dihydropyrazinu **6** (acetonitril, 0.1M Bu₄NPF₆) s oxidační a redukční vlnou oddělenou přibližně 2 V. Oxidační vlna (1.28 V, s raménkem při 1.10 V) přísluší ireverzibilní oxidaci dihydropyrazinu **6** na pyrazin **5**. V případě redukční části se pravděpodobně jedná o pseudo-reverzibilní vícenásobný redukční proces na dihydropyrazinovém jádře.



Obr. P1 Cyklický voltogram dihydropyrazinu **6**.