

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie v přírodních vědách



Vladimír Nosek

**Příprava tris a více trifluoracetylovaných aromátů jako stavebních bloků konstitučně
dynamických systémů**

Preparation of tris and more trifluoroacetylated aromatics as building blocks for
constitutional dynamic systems

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Ing. Dušan Drahoňovský, Ph.D

Praha, 2013

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 30.8.2013

Podpis:

Abstrakt

Tato bakalářská práce pojednává o přípravě tris a vícefunkčních trifluoracetylovaných aromátů, které by se měly využít jako stavební bloky konstitučně dynamických systémů, například rozvětvených dynamických polymerů. Syntéza sestává z přípravy série aromatických methyl esterů a jejich následné nukleofilní trifluormethylace Ruppert-Prakashovým činidlem.

Klíčová slova: konstituční dynamická chemie, dynamická kombinatoriální chemie, dynamická kovalentní chemie, trifluormethylketony, hemiacetaly, heteroaromáty, trifluoracetylované aromáty, dynamery, síťování polymerů

Abstract

This bachelor thesis deals with the preparation of tris and more trifluoracetetylated aromatics, which should be used as building block in constitutional dynamic systems, such as branched dynamic polymers. The synthesis comprises the preparation of a series of aromatic methyl ester and subsequent nucleophilic trifluormethylation by Ruppert-Prakash agent.

Key words: constitutional dynamic chemistry, dynamic combinatorial chemistry, dynamic covalent chemistry, trifluormethylketons, hemiacetals, heteroaromatics, trifluoracetylated aromatics, dynamers, crosslinking of polymers

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat svému školiteli Ing. Dušanu Drahoňovskému, Ph.D za vedení mé bakalářské práce, za vstřícný a trpělivý přístup a za veškerou pomoc a cenné rady. Dále bych rád poděkoval RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D a RNDr. Zdeňku Tošnerovi, Ph.D za změření NMR spekter na přístroji Bruker Avance III 600 MHz, a za proškolení v měření NMR na přístroji Varian NMR System 300 MHz. Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Martinu Poprovi za změření IČ spekter, RNDr. Martinu Štíchovi za změření hmotnostních spekter, RNDr. Janu Svobodovi, Ph.D za změření fluorescenčních spekter a Dr. Ivaně Císařové za změření a vyřešení rentgenové struktury. Dále bych chtěl poděkovat kolegům a kamarádům z laboratoře 140 i mimo ní za jejich pomoc, rady, diskuze a podněty, ale hlavně za vytvoření příjemného prostředí. Na závěr bych chtěl mockrát poděkovat celé mé rodině za nezměrnou podporu.

Obsah

Seznam zkratk.....	6
1. Úvod.....	7
2. Přehled problematiky.....	9
2.1 Dynamická kombinatoriální chemie.....	9
2.2 Reverzibilní reakce v DCC.....	11
2.3 Tvorba hemiacetalů (hemiketalů) a jejich výskyt v DCC.....	12
2.4 Trifluormethylketony a jejich syntéza.....	15
2.5 Dynamické polymery a síťování.....	18
3. Cíle práce.....	20
4. Výsledky a diskuze.....	21
4.1 Příprava tris(trifluoracetyl) benzenu.....	21
4.2 Příprava tetrakis(trifluoracetyl) bipyridinu.....	22
4.3 Příprava tris(trifluoracetyl) pyridinu.....	26
4.4 Příprava hexafunkčního trifluormethylketonu.....	27
5. Závěr.....	30
6. Experimentální část.....	31
6.1 Obecné poznámky k experimentální části.....	31
6.2 Syntetická část.....	32
7.Literatura:.....	48

Seznam zkratek

Bu	butyl
CDC	Constitutional Dynamic Chemistry - konstituční dynamická chemie
d	doublet
DCC	Dynamic Combinatorial Chemistry - dynamická kombinatoriální chemie
DCL	Dynamic Combinatorial Library - dynamické kombinatoriální knihovny
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DME	dimethoxyethan
DMSO	dimethylsulfoxid
DRIFT	Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform - FTIR měření difuzní reflexí
ESI	Electrospray Ionization - ionizace elektrosprejem
IČ	infračervená spektroskopie
k	kvartet
LT	laboratorní teplota
m	multiplet
Me	methyl
MS	Mass Spectrometry - hmotnostní spektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance - nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
s	singlet
TBAF	tetrabutylammonium fluorid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography - tenkovrstevná chromatografie
TMS	tetramethylsilan
TMS-CF ₃	(trifluormethyl)trimethylsilan.- Ruppert-Prakashovo činidlo
t	triplet
TMSO	trimethylsilylether
VCL	virtual combinatorial library - virtuální kombinatoriální knihovny
OTf	trifluormethylsulfonát - triflát

1. Úvod

Vše začalo Velkým třeskem. Po určité době expanze, vesmír ochladl natolik, že dovolil formování atomů a molekul. Tím začala vesmírná evoluce vedoucí od kondenzace a formování hmoty až k žijícím a myslícím organismům.^{1,2} Tedy před Darwinovskou teorií evolucí živých organismů musela předcházet evoluce molekulární, vedoucí postupně až ke vzniku života.^{2,3} Podle platných fyzikálních a chemických zákonů však tato evoluce není pouze náhodou.⁴ Utvářely se populace molekul a ověřením jejich vhodnosti, na základě podmínek systému, docházelo k selekčnímu či upřednostňujícímu procesu.⁵

Hnací silou k zvyšující se komplexitě (složitosti) hmoty by mohl být vysvětlen konceptem samoorganizace.^{1,6} Samoorganizace může být buď pasivní, utvářejí se organizované molekulární/kovalentní nebo supramolekulární/nekovalentní struktury samoskladbou v termodynamické rovnováze, nebo aktivní, utvářejí se struktury časově závislými chemickými či fyzikálními procesy mimo termodynamickou rovnováhu.² Samoorganizace je proto důležitým pojmem v supramolekulární chemii.

Dříve byla chemie považována za vědu, která podávala informace pouze o struktuře látek a jejich chemických přeměnách. Avšak díky přispění pohledu supramolekulární chemie a jejímu velkému rozvoji v posledních čtyřiceti letech lze chemii považovat také za vědu informační. Vhodným naprogramováním a manipulováním s nekovalentními interakcemi se může dosáhnout molekulárního rozpoznání či specifického děje. Daná informace, jak a co bude probíhat, je uložena na molekulární úrovni, ve strukturních rysech molekuly a její geometrii. Tato informace je poté "načtena", přenesena a zpracována na supramolekulární úrovni pomocí určitého specifického vztahu či vzoru interakce. Takto může být řízena právě i samoorganizace. Mimo to se proces samoorganizace může uskutečnit na základě základní funkce, která je pro supramolekulární chemii vlastní, na jejím dynamickém charakteru pomocí selekce.^{1,6,7}

Supramolekulární chemie je zaměřena na realizaci velmi složitých chemických systémů z molekulárních komponent (podjednotek), které jsou drženy pohromadě nekovalentními mezimolekulárními silami, a uskutečňování molekulárního rozpoznávání, katalýzy, nebo transportu pomocí vhodných interakcí. Hlavními a nejčastějšími interakcemi jsou elektrostatické interakce, vodíkové vazby, van der Waalsovy interakce, donor-akceptorové přenosy, koordinace kovových iontů s ligandy a mnoho dalších. Tyto interakce jsou ze své podstaty (energetické) labilní, proto je třeba k supramolekulární chemii přiřadit i aspekt dynamické povahy interakcí.^{1,6,7} Další úkol supramolekulární

chemie spočívá ve zkoumání chemických procesů, které probíhají nejen na základě návrhu (designu), naprogramování, či modifikaci systémů, ale i na základě již zmiňované samooorganizace, tj. systémů schopných spontánně bez vnějšího zásahu vytvářet dobře definované a organizované architektury, například pomocí samoskladby jejich složek, a získávat tak přístup k novým supramolekulárním materiálům, mající speciální strukturní, fyzikální či chemické vlastnosti, například supramolekulární polymery,^{8,9} tekuté krystaly,¹⁰ sensory, membrány a vesikuly^{11,12} a mnohé další.

Dalším krokem bylo rozšíření oblasti dynamických vlastností (lability vazeb) do molekulární chemie. Jelikož se některé kovalentní vazby mohou tvořit či rozpadat reverzibilně (vratně), může docházet ke kontinuální změně v konstituci molekul pomocí začlenění, reorganizace či výměny stavebních bloků. Vědomým využitím tohoto přístupu se formulovala dynamická kovalentní chemie společně s dynamickou nekovalentní chemií, které se terminologicky sjednotily v rámci obecného pojmu konstituční dynamická chemie (CDC).^{1,6,13}

Oproti klasickému přístupu statické konstituční chemie pro generování chemických entit pomocí syntézy, CDC využívá dynamického charakteru změn konstituce a selekce (výběru) v odpovědi na okolní prostředí, tj. vnější i vnitřní fyzikální stimuly a chemické efekty.^{1,13} Lze tak připravit i látky, které by se "klasickou" cestou připravit nedaly, např. katenany a rotaxany.^{6,14} Tyto přednosti byly posléze aplikovány v novém molekulárně evolučním přístupu pro generování velkého množství (rozmanitosti) chemických látek a funkčních systémů v krátkém čase. Tak se zrodil další termín dynamická kombinatoriální chemie (DCC). DCC nalézá uplatnění v širokém okruhu chemických disciplín, od syntézy dynamických materiálů, biologicky aktivních látek, receptorů a substrátů až ke katalýze, achirální syntéze, objevování nových reverzibilních reakcí či objasňování chemických mechanismů.^{1,5,13}

2. Přehled problematiky

2.1 Dynamická kombinatoriální chemie

Dynamická kombinatoriální chemie (DCC) byla definována jako kombinatoriální chemie podléhající termodynamické kontrole. Oproti "statické" kombinatoriální chemii postavené na kombinaci rozsáhlých knihoven předpřipravených molekul, DCC realizuje koncept CDC.^{1,15} Počátek DCC je datován do poloviny devadesátých let 20. století, kdy byl tento pojem koncipován a rozvíjen několika vědeckými skupinami, s nejčasnějšími publikacemi ze skupin *Lehna*, *Sanderse a Millera*.^{16,17,18} Její metody se ukázaly být užitečné při identifikaci molekul s pozoruhodnými vlastnostmi a v poskytování nových užitečných syntetických metod.^{4,5} Namísto designu cílové molekuly pro určitý problém, DCC navrhuje samotný experiment, neboli celý systém.⁴

V tomto systému jsou všechny složky, stavební bloky, smíchány dohromady a jsou ponechány reagovat spolu navzájem za tvorby reverzibilních kovalentních vazeb nebo nekovalentních interakcí, dokud se nedosáhne termodynamické rovnováhy.^{5,15} Celý soubor molekul takto vytvořených tak představuje dynamické kombinatoriální knihovny (DCL) a relativní koncentrace členů v DCL je dána pouze termodynamicky (např. koncentrací nebo rovnovážnými konstantami).⁵ Celý soubor i potenciálně možných kombinací dává přístup k virtuálním kombinatoriálním knihovnám (VCL), které mohou být uvažovány jako "kombinomy". Již s velmi malým počtem stavebních bloků, obvykle jednoduchých molekul, je tak možné získat ohromné množství kombinací a potenciálních produktů.²

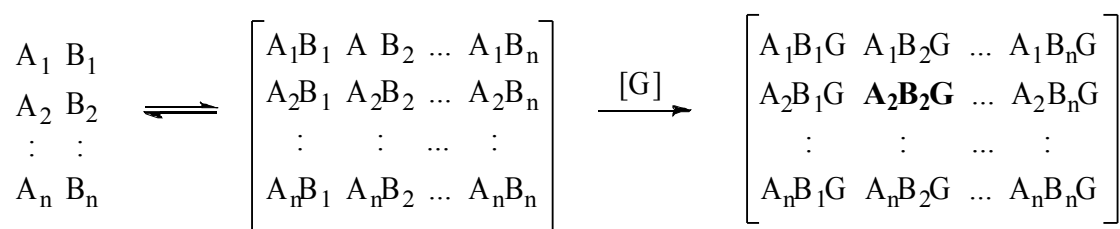
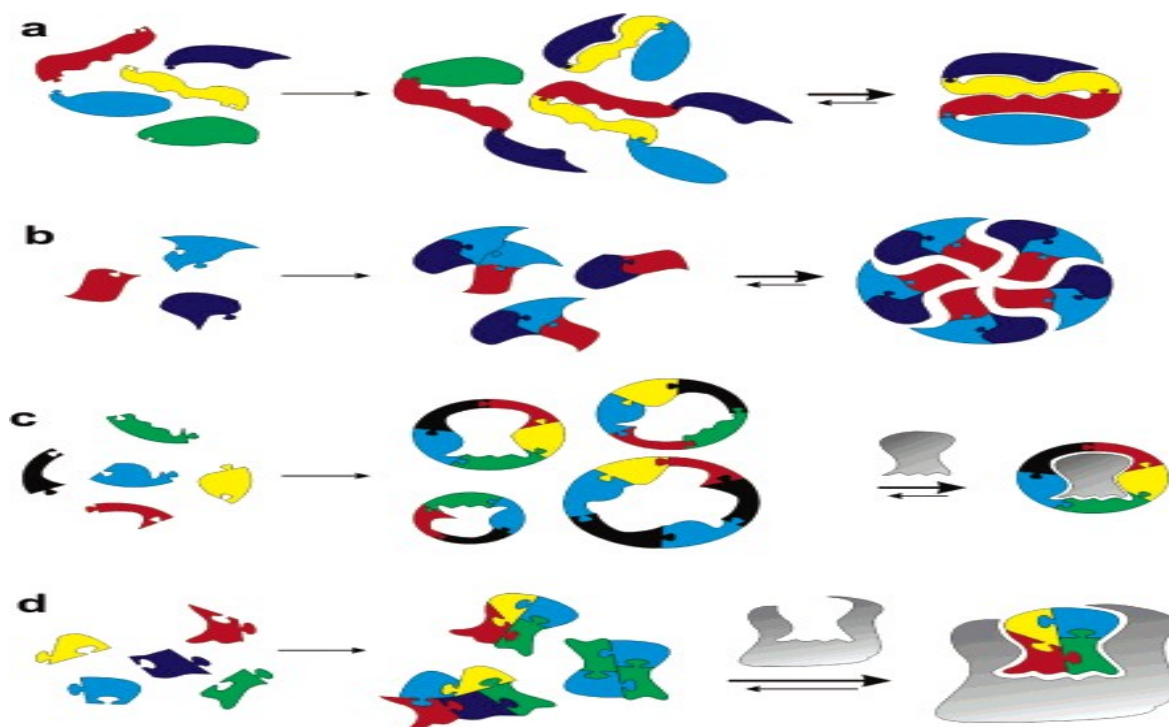


Schéma 1: Schématické znázornění rovnováhy při generaci DCL. Následuje selekce specifického členu DCL např. při použití templátu [G]. Relativní koncentrace upřednostněného členu je zvýrazněna tučným písmem.

Hlavním rysem ve složení DCL je termodynamická stabilita každé komponenty při určitých podmínkách experimentu.¹⁵ Jelikož jde o dynamický systém, složení v knihovnách může být ovlivněno či pozměněno v odpovědi na působení různých podnětů (stimulů) tak, aby se snížila celková volná energie systému.⁴ Tyto podněty (selekční faktory) mohou být charakteru: (a) fyzikálního stimulu: teplota, tlak, elektrické, magnetické nebo gravitační pole; (b) fyzikálně-chemické změny: prostředí/médium/rozhraní, redoxní modulace, morfologické/tvarové/strukturní modifikace; (c) chemických efektorů: pH (protonů), kovových iontů, neutrálních i nabitých molekul.¹

Stabilizují se tak určité struktury na úkor jiných. Nejvyužívanější stabilizací je využití tzv. templátu.^{4,15,19} Templáty ovlivňují celkovou geometrii, konformaci a snižují energii dané látky. Děje se tak pomocí nekovalentních interakcí, které již byly zmíněny, zejména pak za využití chemických efektorů uvedených výše. Jako další zajímavé templáty pro řízení tvorby DCL mohou být i proteiny, nukleové kyseliny či polymery a biopolymery.⁵ Po usměrnění a vytvoření produktu lze obecně produkt od hostujícího templátu oddělit.¹⁵ Toho je úspěšně využíváno např. při hledání nových ligandů/hostů nebo receptorů/hostitelů.



Obr. 1⁽¹⁵⁾: Různé cesty k výběru a stabilizaci určitého člena DCL na bázi nekovalentních interakcí: (a) selekce foldamerů řízená vnitřními nekovalentními interakcemi, (b) selekce molekul samoskladbou na bázi nekovalentních interakcí s jinými členy, (c) selekce hostitele po zavedení hosta, (d) selekce hosta po přidání hostitele.

2.2 Reverzibilní reakce v DCC

Klíčovým rysem dynamické kombinatoriální chemie jsou reverzibilní reakce, které zprostředkovávají výměnu stavebních bloků (nebo fragmentů molekul) mezi různými členy DCL. Ačkoliv je těchto reakcí známo poměrně velké množství, jejich využití pro tvorbu DCL v DCC experimentech podléhá jistým omezením a požadavkům. Reakce musejí být: (a) reverzibilní v rozumných časových škálách; (b) reakce musí být kompatibilní se selekčním procesem, který probíhá ideálně současně s ustavováním rovnováhy, za daných experimentálních podmínek (rozpouštědlo, pH, a další); (c) reakční podmínky by měly být mírné (teplota, koncentrace, tlak); (d) všechny komponenty DCL by měly být za rovnováhy rozpustné; (e) mělo by být možné reakci ukončit, kineticky "zmrazit" složení systému za účelem analýzy a izolace, pomocí co nejrychlejší metody, aby nebyla ovlivněna relativní distribuce v DCL; (f) ideálně by měly být všechny komponenty DCL isoenergetické.¹⁵

Mezi nejčastější a nejvyžívanější reakce využívané v DCC patří disulfidické výměny, výměny iminů či oximů, nebo acetalů a acylderivatů. Zajímavými reakcemi jsou pak ty, při kterých se tvoří C-C vazby, jakými jsou např. alkenové a alkynové metatize, Diels-Alder/retro Diels-Alder reakce, aldolizace, Henryho reakce (nitroaldolizace) či tvorba kyanhydrinů a mnoho dalších. Ve velkém množství těchto reakcí se objevují reaktivní karbonylové sloučeniny, které proto patří mezi důležité stavební bloky konstitučně dynamických systémů.¹⁵

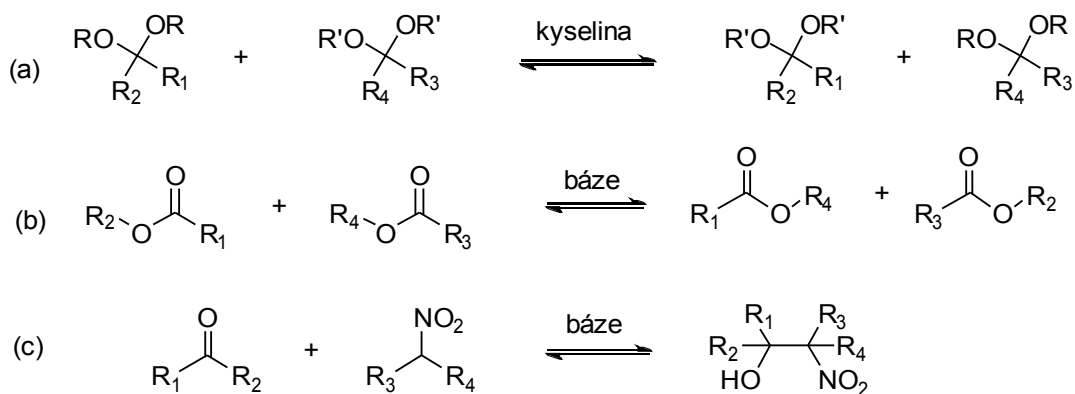


Schéma 2: Vybrané příklady některých reverzibilních reakcí: (a) acetalová výměna; (b) transesterifikace; (c) nitroaldolová (Henryho) reakce.

2.3 Tvorba hemiacetalů (hemiketalů) a jejich výskyt v DCC

Mezi poměrně nově využívané reverzibilní reakce v DCC lze zařadit tvorbu hemiacetalů, které vznikají reverzibilní kondenzací alkoholů s karbonylovou skupinou.²⁰ V kyselé katalyzovaných reakcích jsou známé jako intermediáty při tvorbě nebo hydrolyze acetalů, nebývají však většinou středem zájmu. Obecně jsou to relativně nestabilní látky (v kyselém prostředí) v mnoha případech neizolovatelné, které vznikají pouze v malé míře, pokud nejsou nějakým způsobem stabilizovány.²¹ Na druhou stranu u nich může být očekávána rychlá výměna (kineticky řízená), která umožní rychlé ustavení rovnováhy v DCL, což může být využito např. při uvolňování těkavých alkoholů.²² Důležitým cílem tak je najít způsoby efektivnější kontroly jejich tvorby.²⁰

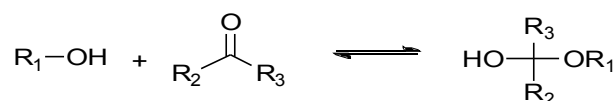
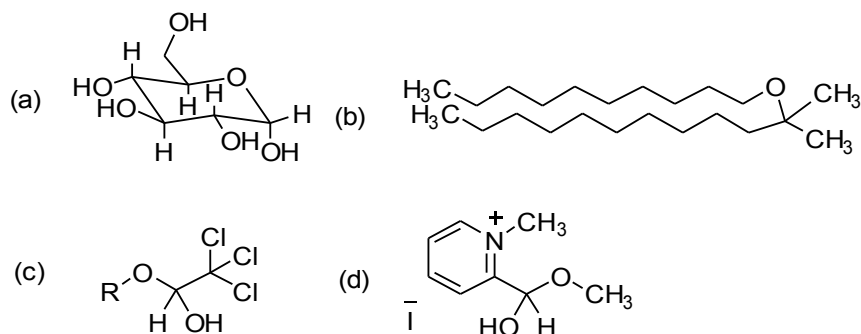


Schéma 3: Tvorba hemiacetalů.

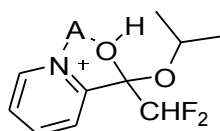
Jak bylo zmíněno výše, pro tvorbu hemiacetalů ve větší míře je potřebná stabilizace, například strukturou molekuly.^{22,23} Tato stabilizace je známa u několika typů sloučenin, včetně velmi běžných přírodních molekul, jakými jsou cyklické sacharidy. Dále je známo i několik příkladů acyklických hemiacetalů, které byly vytvořeny nebo izolovány za různých podmínek, např. z "elektronakceptových" aldehydů a jednoduchých alkoholů nebo reakcí "mastných" alkoholů s aldehydy.^{24,25} Důvodem stability hemiacetalů je tvorba silných vodíkových vazeb, van der Waalsovy interakce nebo zvýšená reaktivita karbonylové skupiny.²²



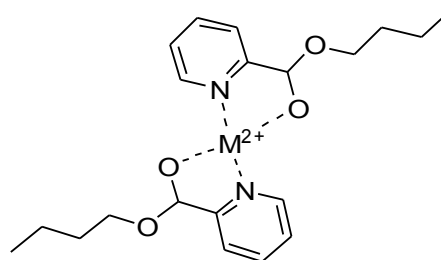
Obr. 2: Příklady některých stabilních hemiacetalů.

Tvorba silných vodíkových vazeb umožňuje stabilizaci hemiacetalových struktur také v iontových kapalinách,²⁶ tripeptidických aldehydech,²⁷ v polymerech,²⁸ nebo v kavitě hostitele v podobě inkluzního komplexu,²⁹ a dále u bazických N-heterocyklických molekul schopných tvořit O-H-N vazby, jako v případě *N*-alkyl(benz)imidazol aldehydů.²³

Na základě faktu, že nukleofilní adice na karbonylové sloučeniny je usnadněna přítomností elektronakceptorních skupin, byly prozkoumány reakce alkoholů s dusíkatými heterocyklickými aldehydy, kde elektroneficientní kruh aktivuje karbonylovou skupinu a zároveň je schopen stabilizovat vznikající hemiacetal prostřednictvím protonace nebo koordinace kovových kationtů.^{20,26,30,31} Tak tomu je například u pyridin-2-karbonylových derivátů s různými alkoholy, kde jsou hemiacetalové struktury stabilizovány vodíkovými vazbami mezi OH skupinou a sousedícím dusíkem heterocyklického kruhu.



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



Obr.3: Příklady některých stabilizovaných hemiacetalů pomocí protonové kyseliny nebo kationtu kovu

Byly tak připraveny hemiacetaly od pyridin-2-karbaldehydu, pyridin-2,6-dikarbaldehydu, s různými primárními, sekundárními i terciálními alkoholy v závislosti na nukleofilitě a sterické náročnosti použitých alkoholů a bazicitě heterocyklů. Dále pak karbonylové deriváty pyrazinu s butanolem s poměrně vysokými výtěžky.^{20,32}

Bylo tak docíleno stabilizací protonem (např. z CF_3COOH) nebo použitím Lewisových kyselin (zinečnatých nebo olovnatých triflátů). Bez této stabilizace vznikají hemiacetaly až při značných přebytecích alkoholu. Byla také zkoumána efektivita tvorby hemiacetalů v závislosti na poměru kov/ligand. Nejlepší poměr mezi ligandem a stabilizujícím kationtem kovu byl stanoven na 2 : 1 (pro Zn^{2+}) a 1 : 1 (pro Pb^{2+}).²⁰

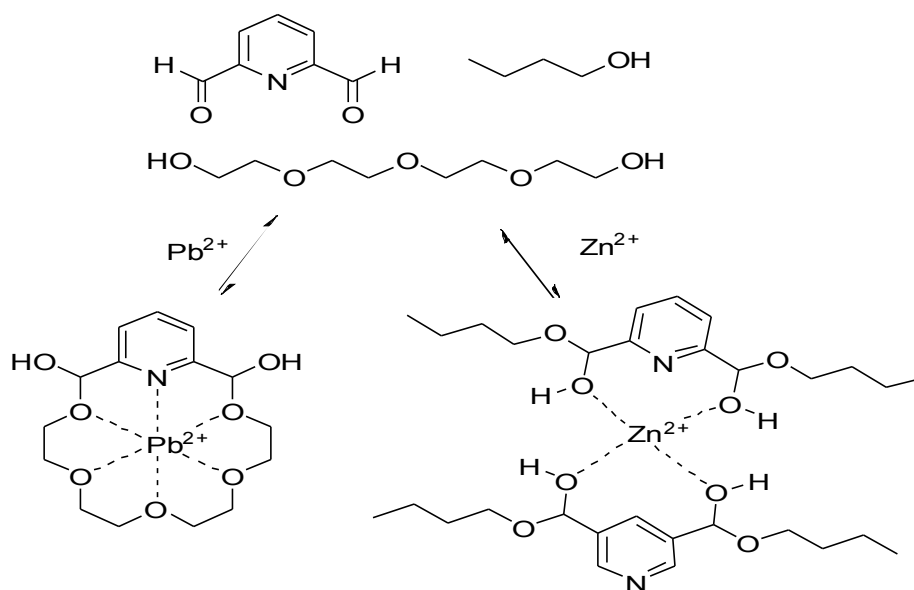


Schéma 4: Tvorba hemiacetalů a selekce prostřednictvím kationtu kovu.

Koncentrační závislost je patrná také u trifluormethylketonů pyrazinu. Velký posun rovnováhy směrem k produktu je zde pak pozorován při použití molekulových sít pro odstraňování vznikající vody, neboť dané trifluormethylketony jsou přítomné ve formě hydrátů. V práci *R. Coufala*³² byly syntetizovány difunkční karbaldehydy a trifluormethylketony pyrazinu a byly zkoumány závislosti (na rozpouštědle, koncentrací) tvorby hemiacetalů. Dále zde byla provedena kinetická a dynamická měření za využití technik nukleární magnetické rezonance (NMR). Bis-trifluormethylketony pyrazinu v přítomnosti molekulových sít poskytovaly vysoké výtěžky bis-hemiacetalů.³²

To je v souladu s očekáváním, vzhledem k silné aktivaci karbonylové skupiny pro adici nukleofilů pyridinovým a pyrazinovým jádrem a hlavně trifluormethylovou skupinou.^{24,31,33} Trifluormethylketony mají proto veliký potenciál ve využití v DCC.³²

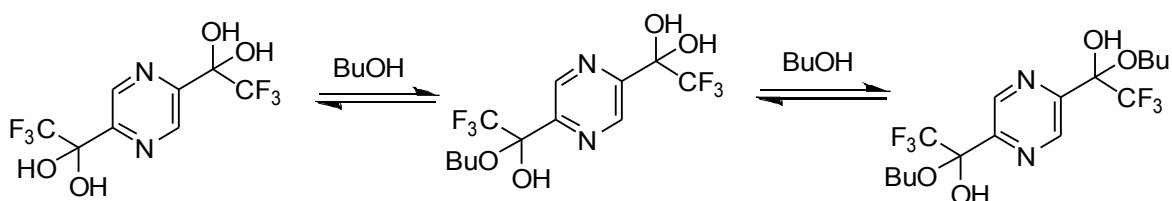
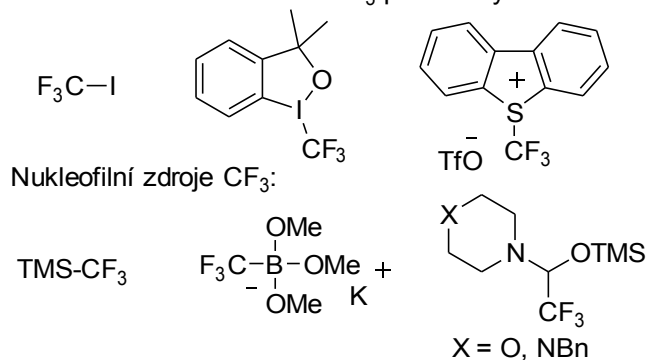


Schéma 5: Tvorba hemiacetalů trifluormethylketonů pyrazinu s monofunkčním alkoholem.

2.4 Trifluormethylketony a jejich syntéza

Organofluorové sloučeniny zaznamenaly v posledních letech velký rozvoj vzhledem k jejich unikátním fyzikálním, chemickým a biologickým vlastnostem a staly se předmětem intenzivního zájmu a studia materiálových věd a mediální chemie.^{34,35,36} Fluor je považován za isoster vodíku díky svému van der Waalsovu poloměru, avšak jeho zavedením do molekuly se celkově mění její vlastnosti (např. biologická aktivita). Díky vysoké elektronegativitě fluoru je C-F vazba považována za jednu z nejsilnějších v organických sloučeninách. Jednou z nejdůležitějších fluor-obsahujících funkčních skupin je trifluormethylová skupina, která má podobnou elektronegativitu jako kyslík a má silnou hydrofóbní povahu.^{34,36} Pro její zavedení do molekuly existuje více postupů, přičemž počet nových činidel stále stoupá.^{35,37,38}

Elektrofilní nebo radikálové CF₃ prekursory:



Obr. 4: Vybraná trifluoromethylační činidla.

Postupů pro přípravu trifluormethylketonů není mnoho. U aromatických sloučenin lze využít přímou Fridel-Craftsovu acylaci, nebo lze vycházet z organolithných sloučenin.^{39,40} Trifluormethylketony lze připravit i palladiem katalyzovanou "cross-coupling" reakcí.⁴¹

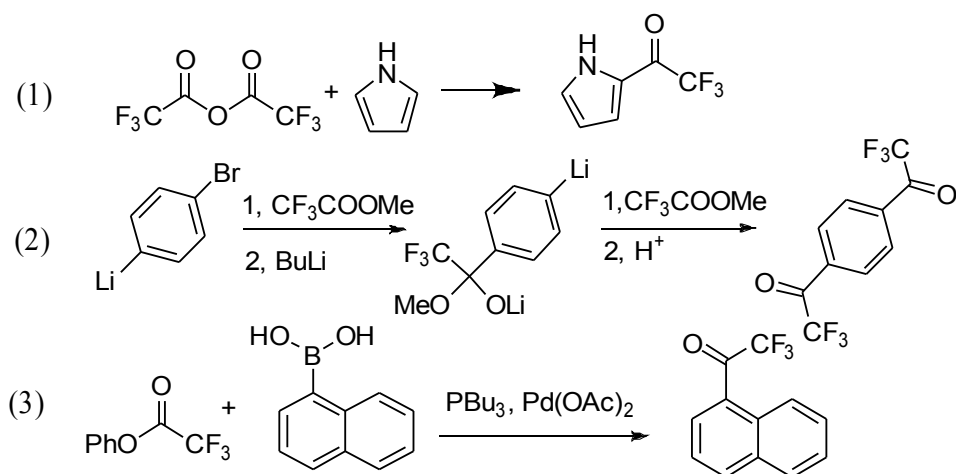


Schéma 6: Vybrané reakce pro přípravu trifluoromethylketonů.

Další metodou je využití (trifluormethyl)trimethylsilanu TMS-CF₃, tzv. Ruppertova nebo Ruppert-Prakashova činidla. Trifluormethylace tímto činidlem je založena na citlivosti jeho atomu křemíku vůči nukleofilnímu ataku, následuje pak převedení CF₃ skupiny na vhodné elektrofilu (např. aldehydy a ketony, estery, iminy a další). V závislosti na reaktantu se mohou výrazně měnit reakční podmínky, jako je volba rozpouštědla a iniciátoru reakce nukleofilního charakteru.³⁶ Reakce probíhají za mírných podmínek.

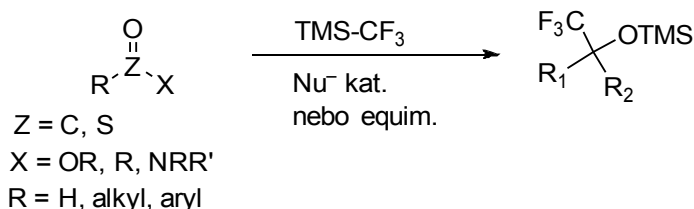


Schéma 7 Příklady nukleofilního ataku TMS-CF₃.

Jedním z možných postupů pro přípravu trifluormethylketonů je reakce aldehydů s TMS-CF₃ s následnou desilylací (odchránění alkoholu) a oxidací alkoholu.^{36,42}

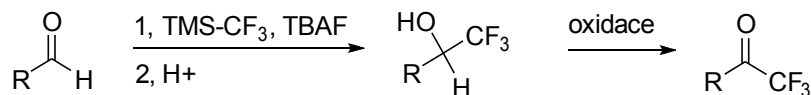


Schéma 8: Příprava trifluormethylketonů z aldehydů.

Příprava z esterů představuje účinnou metodu pro přípravu trifluormethylketonů. Reakci je však potřeba iniciovat a katalyzovat, nebo aktivovat ester. Iniciátory pro TMS-CF₃ mohou být fluoridové ionty (KF, CsF, TBAF), ale i kovové alkoxidy.³⁶ Objevují se iniciace Lewisovými bázemi jako octan lithný či tetrabutylammonium-acetát.³⁴ Novou a zajímavou metodou je pak příprava z Weinrebových amidů, která je založená na stejném principu.⁴³

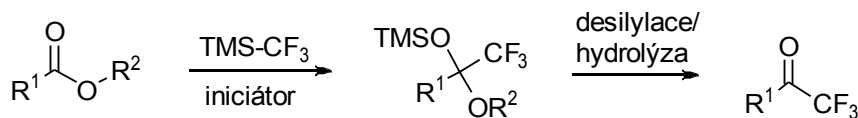


Schéma 8: Obecná transformace esterů na trifluormethylketony.

Iniciace tetrabutylammoniumfluoridem v nepolárních a aprotických rozpouštědlech se ukázala být v mnoha případech velmi úspěšnou pro dosažení vysokých výtěžků. Bylo však potřebné udržovat nízkou teplotu (−78 °C → 0 °C), aby nedocházelo k násobné adici za vzniku terciálního alkoholu.⁴⁴ Iniciace fluoridem cesným umožňuje provádět reakce za laboratorní teploty, bez rozpouštědla nebo v dimethoxyethanu v krátkých reakčních časech, a po desilylaci/hydrolyze tak získat kýžený trifluormethylketon.⁴⁵ I zde je však nutné dbát na omezení, spočívající v konkurenční reakci činidla s vodou. Proto je potřeba reakce provádět v suchých rozpouštědlech pod inertní atmosférou.

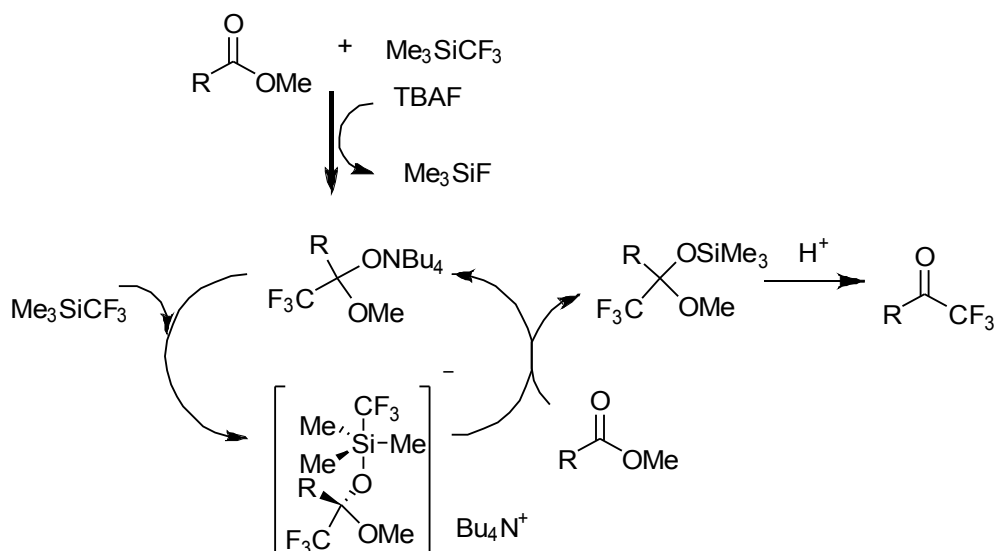


Schéma 10: Předpokládaný mechanismus reakce TMS-CF₃ s estery.

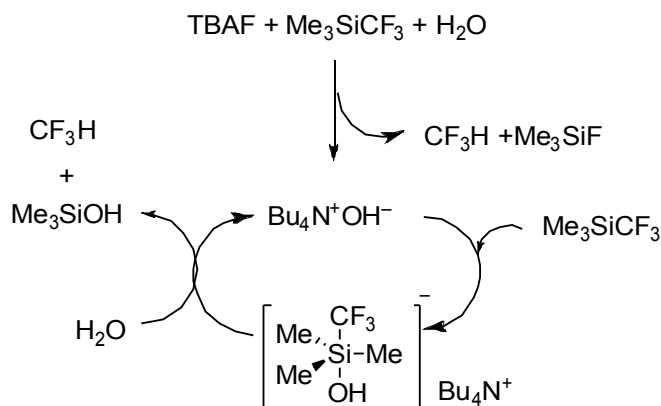


Schéma 11: Konkurenční reakce s vodou.

Hydrolyza/desilylace vzniklého trifluormethylovaného silyletheru lze provést kyselé nebo s přispěním TBAF v THF, to celé v jednom reakčním kroku.^{44,45}

Při syntéze difunkčních trifluormethylketonů pyrazinů bylo využito reakce TMS-CF₃ s dimethylestery pyrazinu za iniciace fluoridem cesným v přítomnosti Lewisovy kyseliny triflátu skanditého (Sc(OTf)₃). Byly izolovány vzniklé trifluormethylované silylethery a ty byly hydrolyzovány/desilylovány působením fluoridu draselného v kyselině octové. V literatuře do současné doby není popsána syntéza (touto metodou) derivátů obsahujících dvě a více trifluoracetylových skupin.³² Nabízí se tedy syntéza tris a více trifluoracetylovaných aromatů (trifluormethylketonů) a jejich možné využití jako můstkových molekul pro dynamické síťování polymerů.

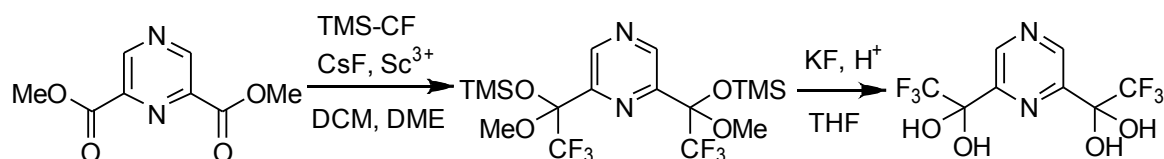


Schéma 12: Syntéza difunkčních derivátů pyrazinu použitím TMS-CF₃, CsF a Sc(OTf)₃.

2.5 Dynamické polymery a síťování

Dynamery jsou definované jako konstituční dynamické polymery, na molekulární i supramolekulární úrovni, kde jsou jejich monomerní jednotky spojené reverzibilními vazbami nebo nekovalentními interakcemi nebo kombinací obojího, a vykazují tak schopnost měnit a přispůsobovat svoji konstituci výměnou nebo přeskupením jejich stavebních bloků (monomerů). Pověštinou se formují pomocí polyasociace s interakčním rozpoznáváním, nebo polykondenzací s funkčním rozpoznáváním mezi spojovanými podjednotkami. Polymerní materiály pak podléhají stejným zákonitostem uvedených výše u CDC a DCC. Tvorba dynamerů tak stojí na druhém břehu polymerní metodologie, která se snaží připravit dobře definované, čisté a unikátní polymery s co nejužší distribucí molekulové hmotnosti.⁴⁶

Kovalentní dynamery mohou představit širokou škálu neobvyklých vlastností, jakými jsou "crossover" komponentní rekombinace v polymerních filmech,⁴⁷ změna mechanických vlastností (měkký↔tvrdý polymer),⁴⁸ nebo modifikace optických vlastností.⁴⁹ Za materiály budoucnosti pak lze považovat "samoléčící se" a samoopravné materiály (filmy, plastické gely).⁵⁰ Toho je docíleno dynamickými reakcemi (Diels-Alder) a větvením pomocí vhodně zvoleného "cross-linkeru".

Stavební bloky:

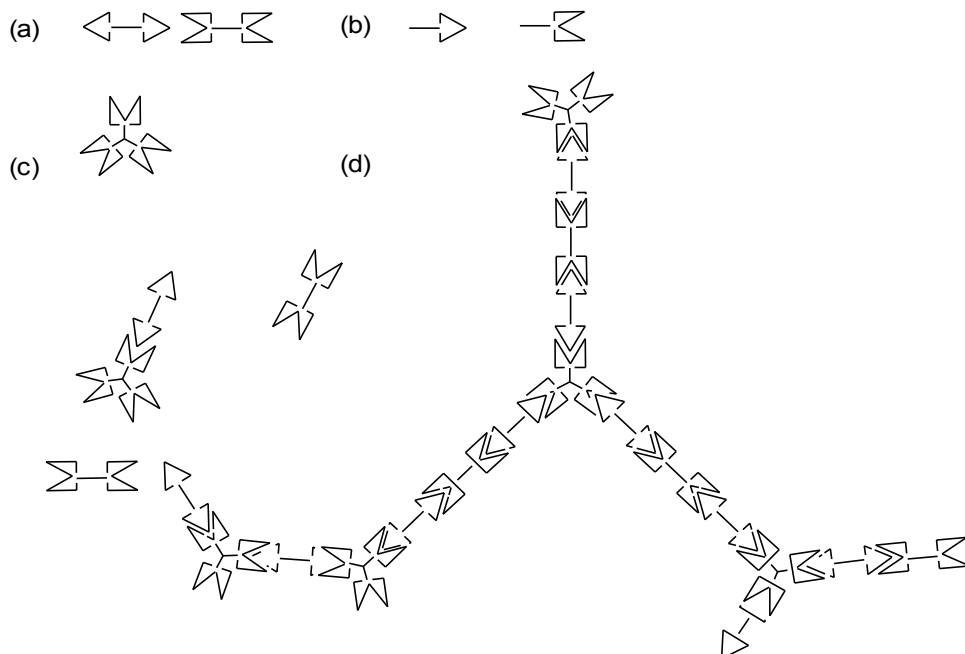


Schéma 13: Proces generace dynamerů a dvoudimenzionální můstkování (linkování), (a) difunkční komplementární komponenty pro lineární polymerizaci, (b) monofunkční komponenty pro ukončení polymerizace, (c) trifunkční komponenty pro větvení (cross-linkování), (d) tvořící se dynamer.

Síťování a gelace je důležitou součástí polymerní a materiálové chemie. Přítomnost "cross-linkeru", vícefunkčního monomeru schopného propojovat lineární řetězce, zcela mění fyzikální vlastnosti polymeru vzhledem k zabránění volnosti pohybu lineárních řetězců, které jsou zároveň kratšími, oproti lineárním polymerům bez "cross-linkeru". V dynamických polymerech hrají důležitou roli při mechanické stabilizaci, ale oproti klasickým polymerům zde může docházet k přeskupování či výměně. Vícefunkční trifluoracetylované aromáty by mohly být potenciálními "cross-linker" zástupci v dynamických polymerech, neboť jejich aktivované karbonylové skupiny jsou dobře přístupné nukleofilním činidlům. Mohly by tak být využity i při síťování v hemiacetalových polymerech, jichž doposud není mnoho známo.

3. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce je připravit tris a více trifluoracetylované aromáty využitím reakcí aromatických esterů s Ruppert-Prakashovým činidlem. Konkrétně:

- 1, příprava tris(trifluoroacetyl) benzenu
- 2, příprava tetrakis(trifluoroacetyl) bipyridinu
- 3, příprava tris(trifluoroacetyl) pyridinu, nebo *sym*-triazínu
- 4, příprava hexafunkčního trifluormethylketonu s centrální molekulou benzenu, nebo *sym*-triazínu

Za tímto účelem bylo potřeba navrhnout a realizovat syntetické přístupy k příslušným aromatickým esterům a najít reakční podmínky pro jejich převedení na trifluoracetyl deriváty.

4. Výsledky a diskuze

4.1 Příprava tris(trifluoracetyl) benzenu

První trifunkční aromatickou molekulou, která byla připravena, je symetrický tris(trifluoracetetyl) benzen. Pro jeho přípravu bylo vycházeno z trimethyl 1,3,5-benzotrikarboxylátu a jeho reakcí s TMS-CF₃, s iniciátorem fluoridem cesným a katalytickým množstvím Sc(OTf)₃. Reakce byla provedena se suchými rozpouštědly pod argonem za laboratorní teploty. Tento klíčový krok trifluormethylace však provázely problémy. Výchozí látka byla během reakce spotřebována relativně rychle, ale reakce nedoběhla až do požadovaného třetího stupně i po přidavcích nadbytků činidla a iniciátoru. Reakční směs byla dále mírně zahřívána pod zpětným chladičem 36 hod, ale toto zahřívání nemělo na konverzi výraznější vliv (dle TLC). Byly izolovány O-silylované hemiacetaly (silyl-ethery) **1** a **2**.

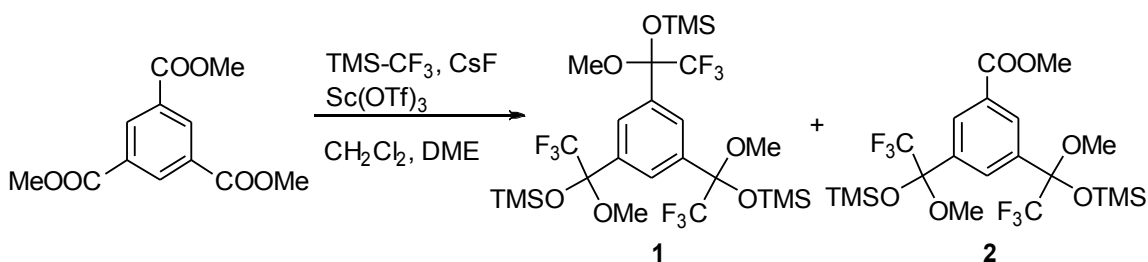


Schéma 14: 1. reakční krok syntézy.

Následně byly tyto látky desilylovány/hydrolyzovány za pomoci fluoridu draselného v prostředí kyseliny octové.³² Byl získán požadovaný produkt **3** a dále i produkt **4**.

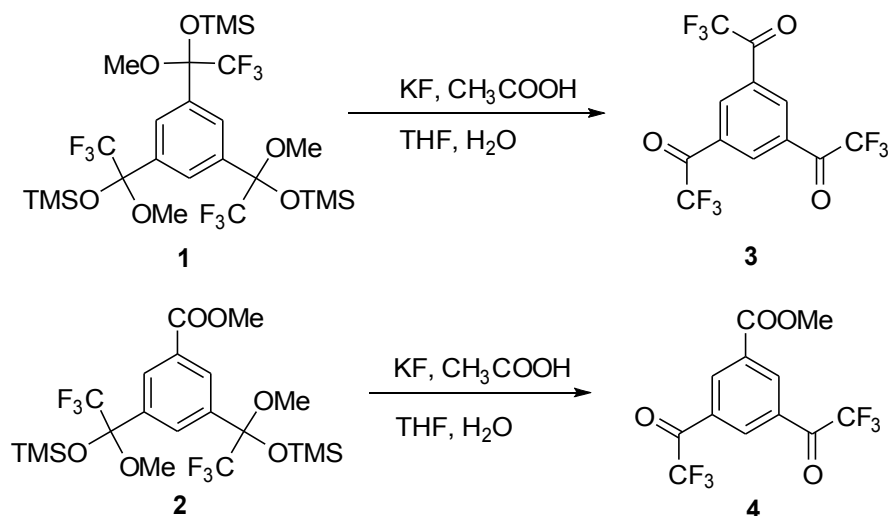
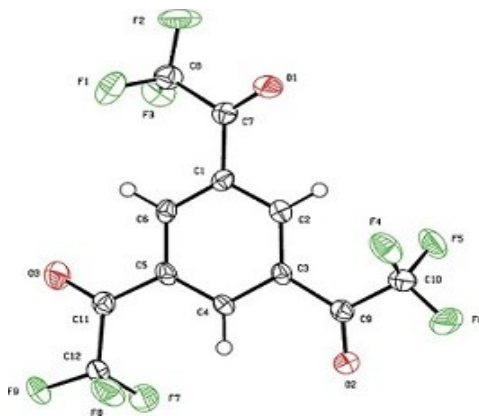


Schéma 15: Desilylace/hydrolyza látek **1** a **2**.

Tyto látky byly zastoupeny ve formě ketoformy a kovalentních hydrátů (u **3** byly v ^1H NMR spektrech vidět monohydrát **3b**, dihydrát **3c**, trihydrát **3d** a ketoforma **3a**). Tyto látky nebylo možné zbavit zbytkových rozpouštědel a vlhkosti ani po dlouhém sušení pod vakuem. Bylo však zjištěno, že látky poměrně snadno sublimují. Sublimací byly získány krystalky čisté ketoformy, ty však stáním na vzduchu opět postupně nabírají vodu za tvorby hydrátů, které jsou stabilnější v důsledku stabilizace elektroneficientního uhlíku OH skupinami.



Obr. 5: Pohled na molekulu **3** s číslováním atomů.

4.2 Příprava tetrakis(trifluoracetyl) bipyridinu

Samotného 4,4'-bipyridinu a mnoho jeho rozličných derivátů je široce využíváno v koordinační a supramolekulární chemii, díky jejich schopnosti tvořit supramolekulární/koordinační polymery či oligomery. Symetrický tetrakis(trifluoracetyl) 4,4'-bipyridin by mohl být zajímavou molekulou v DCC. Prvním úkolem bylo připravit prekurzor tetramethyl (4,4'-bipyridin)-2,2',6,6'-tetrakarboxylát. Schéma 16 zobrazuje návrh syntetického postupu.

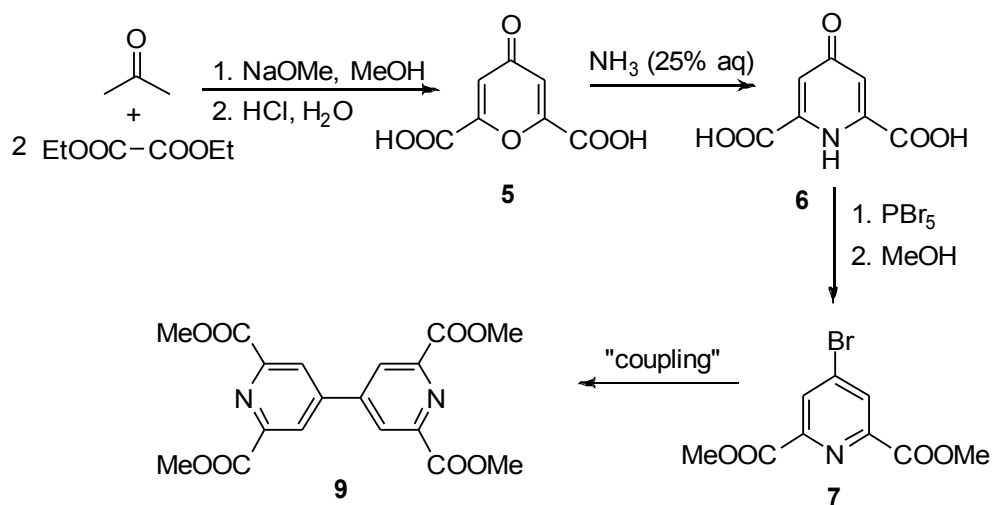


Schéma 16: Navržená syntéza pro prekurzor **9**.

Látky **5** a **6** byly připraveny dle literatury.⁵¹ Při přípravě látky **5** byl však místo ethanolátu sodného použit methanolát sodný, a to mohlo mít vliv na nižší výtěžek reakce i čistotu produktu. Dalším krokem měla být příprava látky, která by se dala použít ve spojovací reakci ("homocouplingu") na látku **9**. V úvahu přicházela esterifikace látky **6** a následná tosylace OH skupiny. Nakonec byla zvolena jedнокroková příprava s využitím bromidu fosforečného dle literatury.^{52,53,54} Byla získána látka **7**, která by mohla být použita i pro přípravu jiných látek. Lepší výtěžek této reakce pak byl docílen použitím čerstvě připraveného bromidu fosforečného z bromu a bromidu fosforitého.

Dalším krokem mělo být spojení dvou molekul látky **7** za vytvoření C-C vazby mezi aromatickými jádry použitím spojovací reakce. "Couplingových" reakcí je velké množství.⁵⁵ Pro syntézu byly zvoleny různé modifikace Ullmannova "couplingu" s využitím aktivované práškové mědi v DMF,⁵⁶ nebo kombinace katalytického i ekvimolárního množství nikelnatých komplexů chloridu bis(trifenylfosfinu) nikelnatého a bromidu bis(trifenylfosfinu) nikelnatého s práškovým zinkem a hydridem sodným nebo tetraethylammonium jodidem v různých kombinacích rozpouštědel (DMF, THF, dioxan, toluen) dle literatury.^{55,57,58} Dále byla látka **7** převedena na více reaktivní jodderivát **8** podle literatury.⁵⁹ Ačkoliv byly pokusy o spojovací reakce ("couplingy") prováděny ve velmi suchých podmínkách, s pečlivě vysušenými a předestilovanými rozpouštědly pod argonem a v předem vyžíhaných baňkách, a ačkoliv "couplingové" reakce obecně tolerují širokou škálu navázaných substituentů (kromě hydroxylových a karboxylových skupin), nepodařilo se látku **9** těmito cestami připravit. Mohlo to být způsobeno případným silným chelatačním efektem látky **9** k iontům kovů nebo hydrolyzou esterových skupin v průběhu reakce. Nejasný je pak důvod vzniku trifenylfosfin-oxidu při reakcích v přítomnosti nikelnatých komplexů.

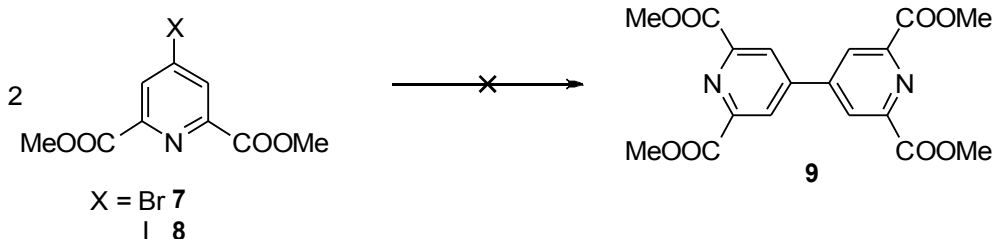


Schéma 17: Neúspěšná cesta pro přípravu látky 9.

Ačkoliv mohly být využity další typy "couplingů" (palladiem katalyzované reakce, Suzukiho coupling a další organometalické couplingy), byla zvolena jiná cesta, při které se nejprve připravil 2,2',6,6'-tetramethyl-4,4'-bipyridin z komerčně dostupného 2,6-dimethyl pyridinu a následně převedl na látku **9**.

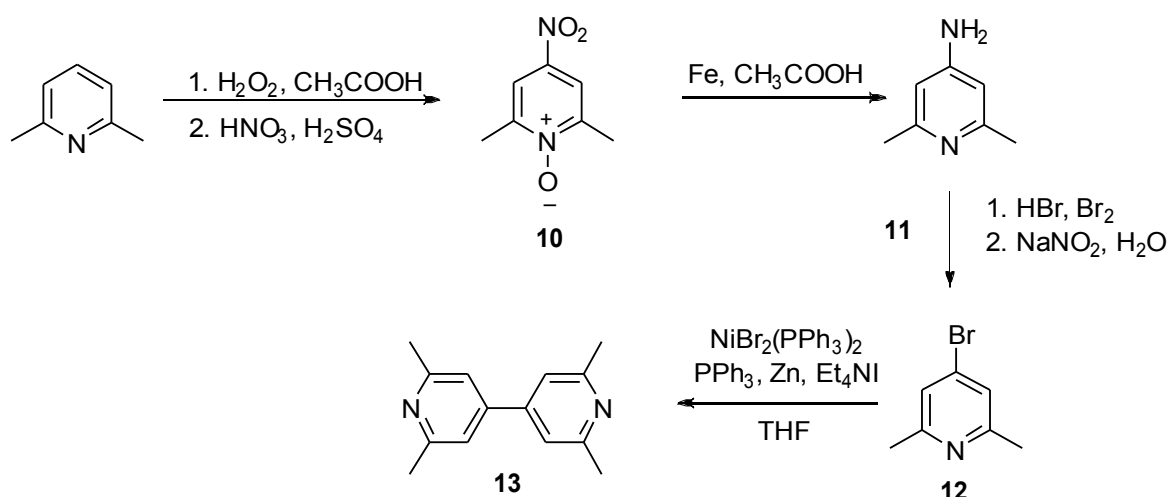


Schéma 18: Reakční postup pro přípravu látky 13 (metoda D).

Látka **10** byla připravena nitrací intermediárního N-oxidu do polohy 4 podle literatury.⁶⁰ Dále bylo potřeba redukovat nitroskupinu a N-oxid nejlépe v jednom kroku. K tomu se nejčastěji využívá katalytická hydrogenace na Pd/C za zvýšeného tlaku v autoklávu, který ale nebyl k dispozici. Redukcí čerstvě připraveným titanem (dle literatury⁶¹), který byl *in situ* generován redukcí chloridu titaničitého práškovým hořčíkem nebo LiAlH₄ v THF, se nepodařilo připravit látku **11**. Ta byla nakonec získána redukcí pomocí práškového železa v kyselině octové podle literatury.⁶² Pro přípravu látky **12** bylo využito postupu z literatury⁶³ jako pro podobný 4-bromo-2-methylpyridin. Pro spojovací reakci ("homocoupling") byl dle literatury⁶⁴ připraven komplex bromid bis(triphenylfosfin) nikelnatý. Reakcí látky **12** byl získán produkt **13**, ale nebylo dosaženo tak dobrého výtěžku (30 %) jak je uvedeno v literatuře (70 %).⁶⁵ Proto byl nakonec pro přípravu látky **13** vyzkoušen odlišný postup také známý z literatury⁶⁶ (metoda 2).

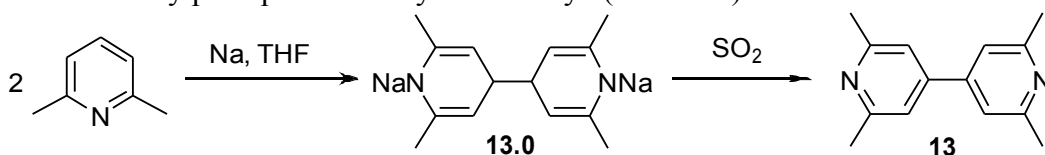


Schéma 19: Metoda 2 pro přípravu látky 13.

Původní záměr byl se této reakci vyhnout, kvůli nepohodlné práci se suchým, plynným oxidem siřičitým. Nejdříve bylo potřeba připravit čerstvý práškový sodík, který v reakci s 2,6-lutidinem poskytl intenzivně modrý radikálový intermediát, jehož dimerací pod inertní atmosférou pak dochází ke vzniku meziprojektu **13.0**. Jeho následnou redukcí suchým oxidem siřičitým se získá látka **13**. Toto je však problematický krok, kdy je potřeba zavádět plyn do tuhnutí (tuhé) směsi a kdy nelze reakci snadno monitorovat. Reakce byla ukončena dříve, neboť vyvíjený oxid siřičitý již neprocházel tuhou směsí, ale přes pojistnou láhev. Byla získána látka **13** sice s nízkým výtěžkem (17 %), ale bylo jí

získáno více než v čtyřkrokové metodě 1. (7 %)

Dle postupu z literatury⁶⁶ byla látka **13** oxidována oxidem chromovým v kyselině sírové na látku **14**, která byla Fischerovou esterifikací převedena na látku **9**.

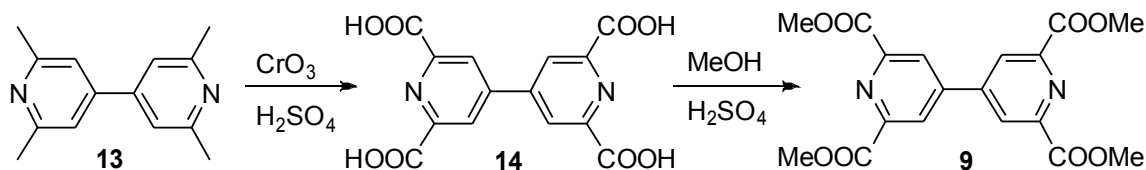


Schéma 20: Příprava látky **9**.

Konečnou fází syntézy byla reakce látky **9** s TMS-CF_3 , s aktivovaným fluoridem cesným a katalytickým množstvím $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. Výchozí látka ani po 24 hod. nevymizela z reakční směsi, na TLC byly viditelné 4 skvrny náležící pravděpodobně $1 \times$, $2 \times$ a $3 \times$ naadovanému činidlu. Po přidání nadbytku TMS-CF_3 byla látka **9** do druhého dne zreagovaná a na TLC byly detekovány již 3 skvrny, které přísluší látce **15** (směs diastereoisomerů). Stejná reakce byla provedena s přidáním přídavku TMS-CF_3 již po 4 hod., čímž se zkrátil reakční čas na 1 den s totožným výsledkem. Po odpaření rozpouštědel byl získán krystalický nažloutlý prášek, který byl chromatograficky čištěn, ale při čištění pravděpodobně dochází k částečné ztrátě látky na koloně. Následnou hydrolýzou/desilylací fluoridem draselným v kyselině octové byla získána látka **16** ve formě žlutého oleje s vysokým obsahem rozpouštědla, které se nedařilo vysušit ani pod vakuem. Olej byl triturován studeným dichlormethanem, čímž byl získán produkt **16** v podobě bílého prášku čtyřnásobného kovalentního hydrátu.

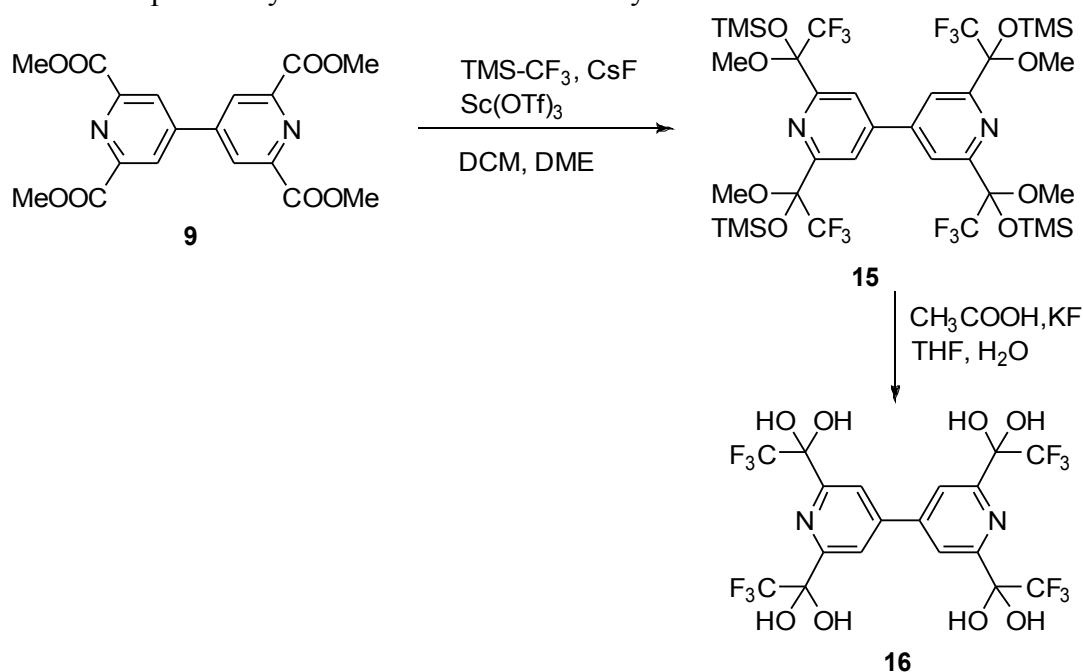


Schéma 21: Konečný krok syntézy cílového produktu **16**.

4.3 Příprava tris(trifluoracetyl) pyridinu

Po přípravě látky tris(trifluoracetyl) benzenu (**3**) bylo dalším úkolem připravit podobnou molekulu tris(trifluoracetyl) pyridin, který by však měl mít (ze své podstaty) poněkud jiné vlastnosti.

Vycházelo se z komerčně dostupného 2,4,6-trimethylpyridinu (*sym*-kolidin), jenž byl dle literatury⁶⁷ oxidován manganistanem draselným na kyselinu **17**. Tato kyselina byla bez dalšího čištění převedena na ester **18** pomocí thionylchloridu a katalytického množství DMF s následným přidáním methanolu. Látka **18** pak byla podrobena stejným reakčním krokům jako při přípravě látek **3** a **16**.

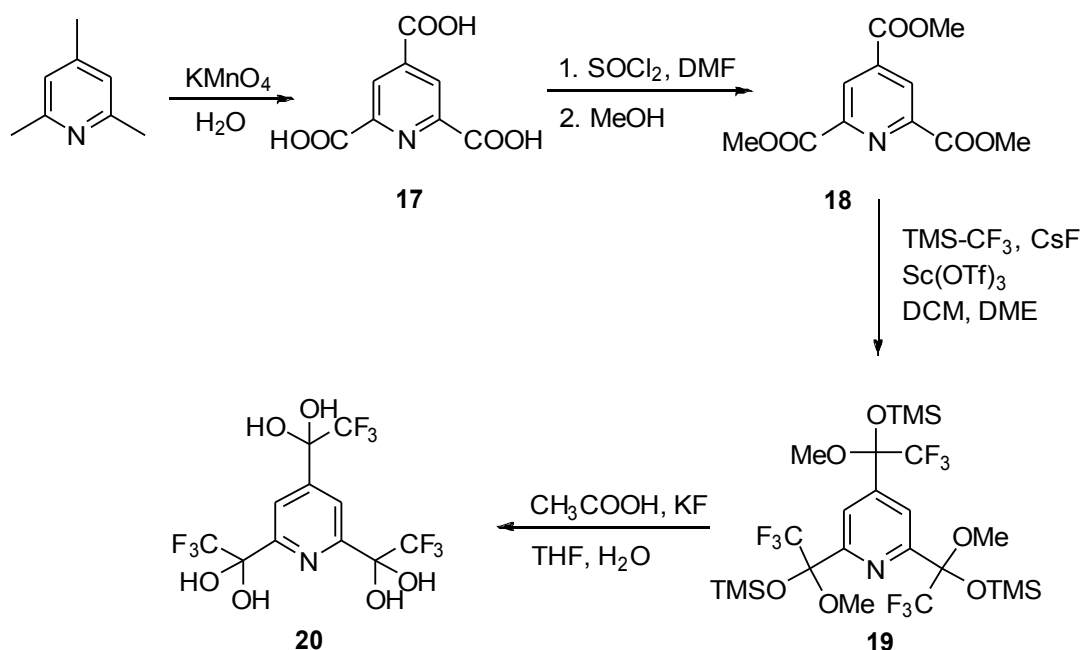


Schéma 22: Celková syntéza látky **20**.

Přípravu látky **19** provázely problémy, kdy výchozí látka **18** reagovala s TMS-CF_3 relativně rychle (po 1 hod nebylo detekováno pomocí TLC), ale mimo požadovanou látku **19** byly na TLC detekovány 3 skvrny, kde první pravděpodobně odpovídala vícenásobně naadovanému činidlu, jedna požadované látce a další látce o podobném R_F (hexan/dichlormethan 3:1), která byla mylně považována za diastereoisomer požadované látky. Při NMR měření byla patrná zbylá nedoreagovaná esterová skupina. Látka **19** byla oddělena pomocí chromatotronu. Při přidání nadbytku TMS-CF_3 byla získána látka **19**, pouze za cenu snížení výtěžku vznikem pravděpodobného terciárního O-silylovaného alkoholu. Následovala desilylace/hydrolyza fluoridem draselným v kyselině octové za zisku látky **20**.

4.4 Příprava hexafunkčního trifluormethylketonu

Poslední a největší "cross-linker" molekula s celkem šesti trifluoracetetyl skupinami měla mít již ověřený strukturní motiv aromatického 2,6-substituovaného pyridinu. Tři pyridinová jádra měla být propojena přes trojnou vazbu k benzenu. Syntéza měla využít již připravenou molekulu **7** resp. **8**, která by se pomocí Sonogashirova "couplingu" spojila s 1,3,5-triethynylbenzenem (**22**) a poskytla tak prekurzor **23**. Podobná látka je již popsána, jedná se ale o ethylester. Postup uvedený v literatuře⁶⁸ byl však dohledán až po přípravě látky **23**. Pro její přípravu bylo využito obecných postupů Sonogashirova "couplingu" nalezených v jiné literatuře.^{69,70}

Nejprve bylo potřeba připravit centrální molekulu s terminálními alkylovými skupinami. Bylo tak dosaženo reakcí 1,3,5-tribrombenzenu s 2-methylbut-3-yn-2-olem, který je komerčně levnější než trimethylsilylacetylen, dle postupu v literatuře.⁷¹ Reakcí látky **21** s práškovým hydroxidem draselným v toluenu byly ochráněny terminální alkylové skupiny za vzniku látky **22**. Tato látka byla do další reakce skladována pod argonem v mrazáku.

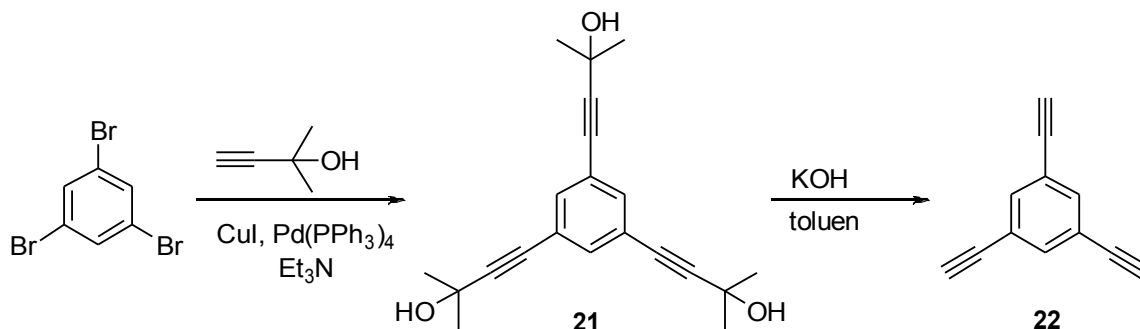


Schéma 23: Příprava 1,3,5-triethynylbenzenu.

Jak bylo uvedeno výše, dalším krokem byla reakce látky **22** s látkou **7** nebo **8** za podmínek Sonogashirova "cross-couplingu". Reakce katalyzovaná palladiovými komplexy (např. Pd(PPh)₄, PdCl₂(PPh₃)₂) a kokatalyzovaná jodidem měďným probíhá v bazickém prostředí (triethylamin). Reakci je vzhledem k nestálosti palladiových komplexů nutné držet pod inertní atmosférou v bezvodém prostředí. Reakce s jodderivátem **8** by měla být obecně rychlejší a probíhat již za laboratorní teploty či mírném zahřívání. Volba THF jako rozpouštědla však nejspíše nebyla dobrá. Neosvědčilo se ani ukončení reakce nalitím nasyceného roztoku chloridu amonného kvůli následné obtížné extrakci a tak látka **23** byla připravena s nikterak vysokým výtěžkem (46 %).

Při reakci s bromderivátem **7** je potřeba reakční směs zahřívát alespoň na 70 °C až 80 °C a přidat navíc trifenylfosfin. Reakce byla zkoušena v několika rozpouštědlech (toluen, toluen/dioxan, DMF). Reakční směsi byly přímo odpařeny, zfiltrány přes krátký sloupec silikagelu a následně zbaveny nečistot na chromatotronu. Výtěžky reakcí si byly vzájemně podobné. Nejvyššího bylo dosaženo reakcí v toluenu (64 %), ačkoliv v něm byla látka nejhůře rozpustná. Samotný ester **23** vykazoval silnou fluorescenci s dobou života $5,42 \cdot 10^{-9}$ s

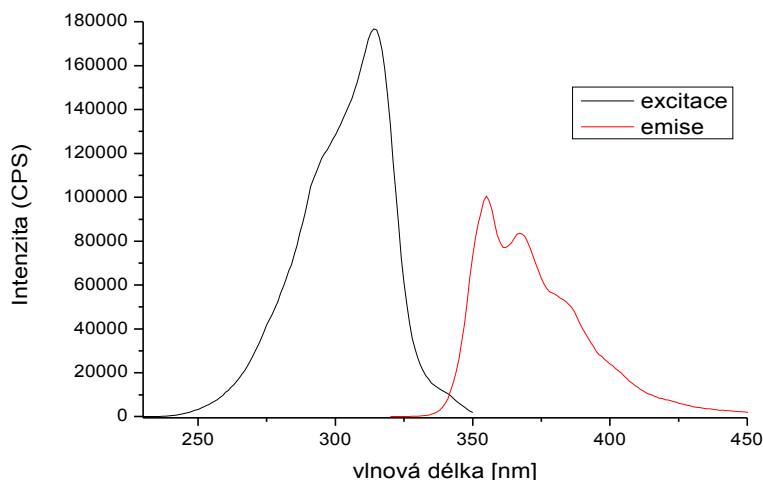


Schéma 24: Naměřená fluorescenční spektra (6 μ M, CH₂Cl₂)

Dalším krokem měla být reakce látky **23** s TMS-CF₃, s fluoridem cesným a Sc(OTf)₃ ve směsi dichlormethanu/dimethoxyethanu v různých poměrech, vzhledem k horší rozpustnosti esteru **23**. Tento postup však prozatím nebyl úspěšný a je potřeba pozměnit reakční podmínky. Látka **24** (směs diastereoisomerů) byla získána reakcí v malém měřítku postupem využívající katalýzu tetrabutylammonium acetátu, toho však bylo potřeba přidat ekvimolární množství (narozdíl od literárních údajů³⁴). Následnou desilylací/hydrolyzou fluoridem draselným v kyselině octové byla pravděpodobně získána látka **25** v zastoupení několikanásobných kovalentních hydrátů. Vzhledem k povaze látky a zastoupení hned několika forem je obtížné látku analyzovat, neboť spektra byla velice nepřehledná v souvislosti se ztrátou symetrie molekuly. Látku **25** je tudíž potřeba převést pouze na jednu formu. Proto byl "olejovito-tuhý" odparek rozpuštěn v acetonitrilu a v destilované vodě a poté sonifikován v ultrazvukové lázni. Tím byla látka s nejvyšší pravděpodobností převedena na šestinásobný kovalentní hydrát **25**.

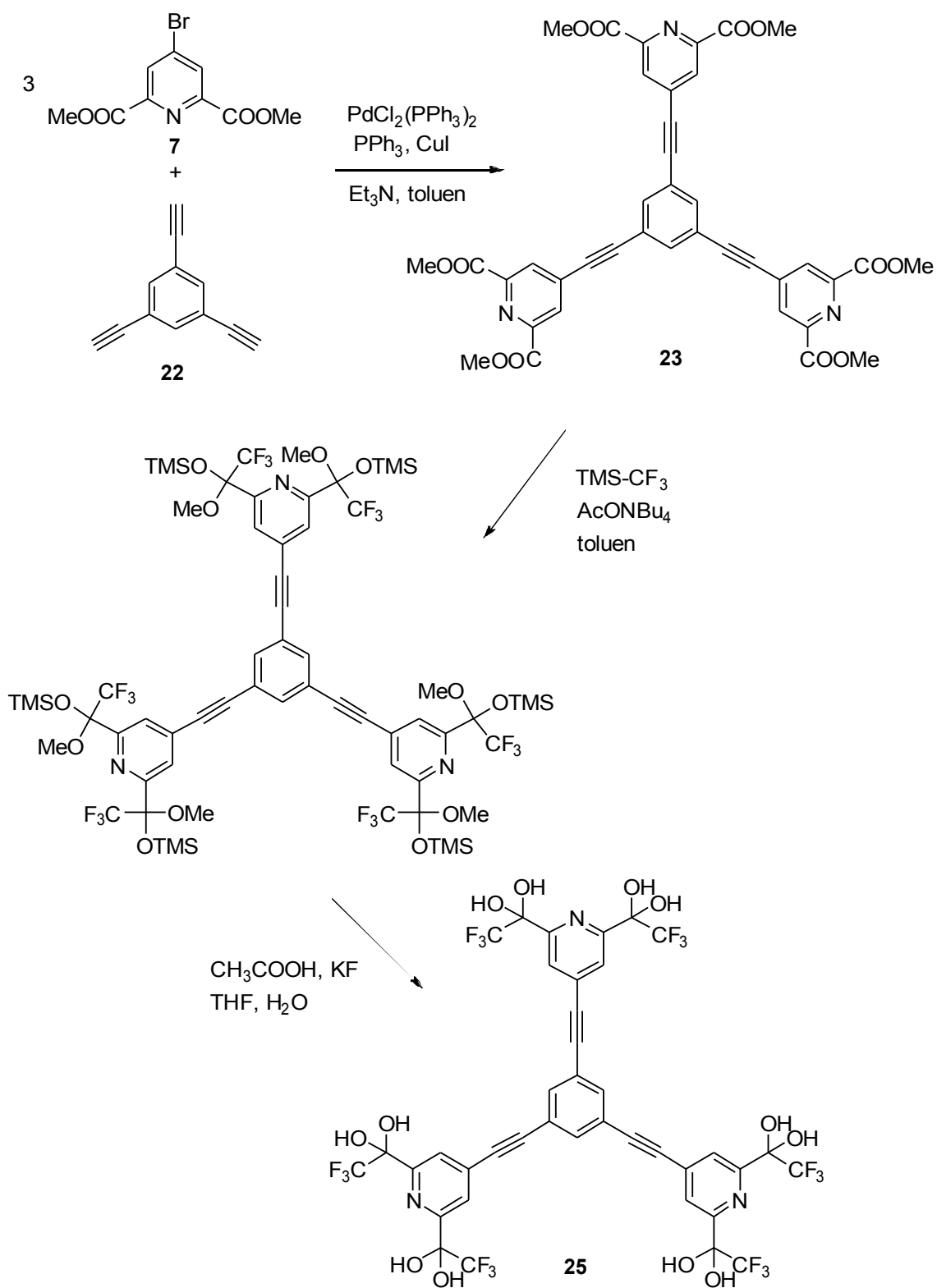


Schéma 24: celkový postup pro přípravu cílového produktu 25

5. Závěr

Úspěšně byly připraveny vícefunkční trifluoracetylované aromáty, tris(trifluoracetyl) benzen a pyridin, tetrakis(trifluoracetyl) bipyridin a pravděpodobně i hexafunkční trifluormethylketon. Dále byly izolovány silylované meziprodukty. Při syntéze látek byly využity postupy popsané v literatuře. Cílové látky byly ve většině případů připraveny jako kovalentní hydráty, což svědčí o vysoké elektrofilitě karbonylové skupiny.

Reakce je ještě potřeba optimalizovat, neboť výtěžky reakcí nebyly vysoké. Rovněž reakční čas je o mnoho delší oproti popisovaným přípravám monofunkčních a difunkčních trifluormethyl ketonů. Dále je potřeba připravit dané látky ve větším měřítku, aby mohly být provedeny experimenty v dynamických kombinatoriálních systémech. Hlavní pozornost pak bude soustředěna na tvorbu dynamerů a jejich síťování s vhodnými vícefunkčními alkoholy.

6. Experimentální část

6.1 Obecné poznámky k experimentální části

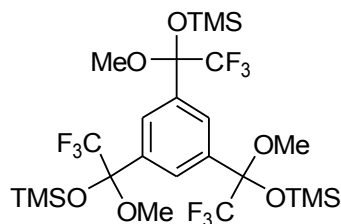
Výchozí látky pro syntézu i další sloučeniny využívané v reakcích byly použity tak, jak byly získané od dodavatelů, pokud není uvedeno jinak. Rozpouštědla byla před použitím v reakcích sušena a destilována dle obecných postupů. Pro monitorování průběhu reakcí a čistoty vzorků byla používána tenkovrstevná chromatografie (TLC) na silikagelových deskách Kieselgel 60 F256 (Merck). Pro detekci látek byla využita UV-lampa (254 nm a 365 nm). Pro čisticí a separační účely byla použita sloupcová kapalinová chromatografie se silikagelem (Merck, 0,040-0,063 mm) jako stacionární fází. Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce firmy Büchi s tlakovou regulací při teplotách do 50 °C. Produkty byly sušeny na olejové vakuové pumpě firmy Lavat.

Deuterovaná rozpouštědla byla použita tak, jak byla získána od dodavatele (Armar Chemicals). NMR spektra byla měřena na spektrometrech Varian NMR System 300 MHz a Bruker AVANCE-III 600 MHz. Spektra byla referencována na vnitřní standard tetramethylsilanu (TMS) nebo na zbytkový signál použitého rozpouštědla. Hmotnostní spektra byla měřena metodou ESI na spektrometru Esquire 3000 firmy Bruker. Infračervená spektra byla měřena metodou DRIFT v matici KBr na spektrometru Nicolet Avatar 370 FT-IR. Fluorescenční spektra byla změřena na přístroji SPEX FL 3-22. firmy Horiba. Rentgenostrukturní analýza byla provedena na difraktometru Nonius Kappa CCD, vybaveném plošným detektorem firmy Bruker ApexII a chladícím zařízením Cryostream Cooler (Oxford Cryosystems).

Vzhledem k dynamickému charakteru trifluoracetyl derivátů, které se vyskytují ve formě ketonů i kovalentních hydrátů je problém dosáhnout smysluplného výsledku elementární analýzy. Stejně tak jsme doposud nenašli vhodné podmínky, za kterých lze naměřit hmotnostní spektra trifluoracetyl derivátů.

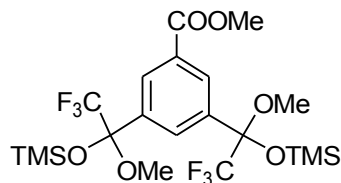
6.2 Syntetická část

1,3,5-tris(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)benzen (1)



Do 50ml baňky byl navážen trimethyl benzen-1,3,5-trikarboxylát (2,52 g, 10,0 mmol) a rozpuštěn ve směsi dichlormethanu/dimethoxyethanu (9 ml, 8:1). Byl přidán fluorid cesný (152 mg, 1 mmol), který byl čerstvě aktivovaný žiháním při 200 °C na vakuové pumpě, a Sc(OTf)₃ (50 mg, 0,1 mmol). Byl přidán TMS-CF₃ (5,25 ml, 35,52 mmol) a reakční směs byla míchána za LT pod argonem po dobu 4 hod. Na TLC (hexan/dichlormethan 3:1) byly monitorovány 2 skvrny. K reakční žlutooranžové směsi byly přidávány další dávky TMS-CF₃ (0,54 ml, 3,65 mmol) po 1 hod. (celkem 6×). K reakční směsi byl přidán další aktivovaný fluorid cesný (120 mg, 0,8 mmol), Sc(OTf)₃ (39 mg, 0,08 mmol) a směs dichlormethanu/dimethoxyethanu (4 ml) a další TMS-CF₃ (2,16 ml, 14,6 mmol). Následně byla reakční směs pod zpětným chladičem zahřívána na 35 až 40 °C přes noc a další den pod argonem. Reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce a následně čištěna sloupcovou chromatografií (hexan/dichlormethan 3:1). Byl získán produkt **1** v podobě bílého prášku s výtěžkem 34 % (2,32 g) a **2** v podobě nažloutlého oleje (1,11 g). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7,864-7,847 (m, 3H), 3,230-3,223 (m, 9H), 0,260-0,0250 (m, 27H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): 135,939-135,749 (m); 129,571-129,385 (m); 122,450 (k, *J* = 289,3 Hz); 98,169 (k, *J* = 31,5 Hz); 50,600; 0,983; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): - 80,806; - 80,832; - 80,855; IČ: 2959, 1314, 1260, 1174, 1132, 1099, 1042 cm⁻¹; MS: pro C₂₄H₃₉F₉O₆Si₃ vypočteno Mr: 678,81 nalezeno *m/z* 647,1 (-MeOH); 701,2 (+Na).

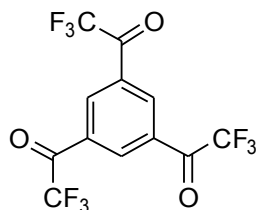
methyl 3,5-bis(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)benzoát (2)



¹H NMR (600 MHz, CD₃CN): 8,301 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H), 8,011 (s, 1H), 3,950 (s, 3H), 3,243-3,239 (6H), 0,261 (s, 18H); ¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN): 136,605;

136,567; 132,842; 132,732; 130,657; 130,657; 130,618; 122,381 (k, $J = 289,6$ Hz); 98,001 (k, $J = 289,6$ Hz); 52,365; 50,673; 50,639; 0,999; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_3CN): $-81,114$; **IČ**: 2959, 2906, 2839, 1733, 1443, 1314, 1260, 1230, 1177, 1141, 1096 cm^{-1} ; **MS**: pro $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{O}_6\text{Si}_2$ vypočteno Mr: 536,61 nalezeno m/z 559,2 (+Na).

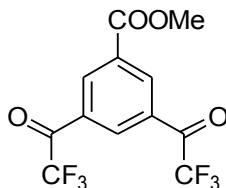
1,1',1''-(benzen-1,3,5-triyl)tris(2,2,2-trifluoroethan-1-on) (3)



Do 50ml baňky byl navážen 1,3,5-tris(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)benzen (**1**) (2,3 g, 3,39 mmol) a rozpuštěn v THF (12 ml). Do roztoku byl přidán fluorid draselný (0,88 g, 15,15 mmol), kys. octová (4 ml) a voda (0,5 ml). Oranžová reakční směs byla míchána 4 hod za LT. Poté bylo odpařeno THF na rotační vakuové odparce a zbylý roztok byl neutralizován vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na $\text{pH} \approx 7$ až 8. Po extrakci ethyl-acetátem (8×20 ml) byl svítivě žlutý roztok sušen pomocí síranu sodného, zfiltrován a odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (ethyl-acetát/hexan 4:1, $R_F \approx 0,9$). Byl získán produkt **3** ve formě oranžové prášku, ve kterém se nacházel ve formě ketoformy a svých kovalentních hydrátů. Po sublimaci ($90\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$, ~ 10 kPa) byly získány bílé krystalky produktu **3a** s výtěžkem 45 % (555 mg). Produkt je hygroskopický a tvoří hydráty.

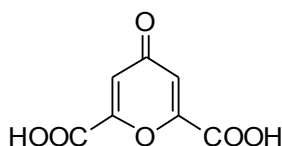
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3CN): 8,872 (s, 3H, keton **3a**), 8,673 (s, 1H, monohdrát **3b**); 8,614 (s, 2H, monohdrát **3b**), 8,367 (s, 2H, dihydrát **3c**), 8,310 (s, 1H, dihydrát **3c**), 7,997 (s, 3H, trihydrát **3d**), 5,803 (s, 2H, monohdrát **3b**), 5,614 (s, 4H, dihydrát **3c**), 5,387 (s, 6H, trihydrát **3d**); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_3CN): 180,000 (m); 140,527; 138,777; 137,425; 135,977; 134,741; 133,538; 133,250; 131,345; 131,143; 128,9375; 124,633 (kd, $J_k = 287,4$ Hz, $J_d = 34,5$ Hz); 116,752; 94,107 (m); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_3CN): $-72,436$ (**3b**); $-72,677$ (**3c**); $-72,833$ (**3a**); $-84,957$ (**3d**); $-85,011$ (**3c**); $-85,020$ (**3b**); **IČ**: 3348, 3098, 1733, 1609, 1454, 1426, 1331, 1239, 1207, 1160, 1128, 1071, 1062, 1017 cm^{-1}

methyl 3,5-bis(2,2,2-trifluoroacetyl)benzoát (4)



Do 25ml baňky byl navážen methyl 3,5-bis(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)benzoát (**2**) (0,76 g, 1,42 mmol) a rozpuštěn v THF (9 ml). Do roztoku byl přidán dihydrát fluoridu draselného (0,4 g, 4,25 mmol), kys. octová (3 ml) a voda (0,5 ml). Reakční směs byla míchána 6 hod za LT. Poté bylo odpařeno THF a zbylý oranžový roztok byl neutralizován vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na $\text{pH} \approx 7$ až 8. Po extrakci ethyl-acetátem (4×30 ml) byl žlutý roztok sušen pomocí síranu hořečnatého, zfiltrován a odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl přefiltrován přes krátký sloupec silikagelu (ethylacetát) a následně přečištěn sublimací ($120\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $125\text{ }^{\circ}\text{C}$). Byl získán produkt **4** ve formě bílých krystalků s výtěžkem 47 % (197 mg). **^1H NMR** (600 MHz, CD_3CN): 8,874 (s, 2H), 8,769 (s, 1H), 3,987 (s, 3H); **^{13}C NMR** (151 MHz, CD_3CN): 180,313 (k, $J = 36$ Hz); 165,547; 137,274; 135,594; 134,366, 132,863; 117,179 (k, $J = 290,3$ Hz); 54,236; **^{19}F NMR** (282 MHz, CD_3CN): - 72,745; **ÍČ**: 3386, 3105, 3063, 2959, 1742, 1733, 1598, 1446, 1317, 1296, 1272, 1210, 1195, 1159 cm^{-1}

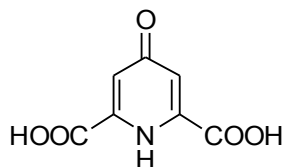
4-oxo-4H-pyran-2,6-dikarboxylová kyselina (5)



Sodík (11,9 g; 0,52 mol) byl v šesti dávkách rozpuštěn v methanolu (140 ml) v 11 baňce. Poté byla k tomuto roztoku methanolátu sodného přidána směs acetonu (19 ml; 0,25 mol) a diethyl-oxalátu (72 ml; 0,53 mol). Během přidávání se tvořila žlutooranžová hustá sraženina. Poté byla směs ponechána při teplotě $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hod. Následně byla přidána voda (44 ml) a kys. chlorovodíková (106 ml; 35%) a směs byla míchána při $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 den. Na rotační vakuové odparce bylo odpařeno okolo 250 ml rozpouštědla a k zahuštěnému roztoku byla opět přidána voda (147 ml) a kys. chlorovodíková (53 ml, 35%). Reakční směs světle hnědé barvy byla míchána při $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ další 3 dny a zfiltrována na Büchnerově nálevce. Po vysušení byl hnědý prášek refluxován s vodou a aktivním uhlím, za horka zfiltrován a ponechán v lednici, kde se

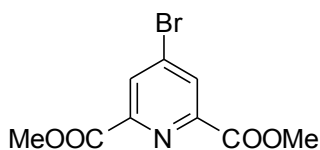
vytvořily nahnědlé krystalky. Ty byly odsáty na fritě a promyty studenou vodou a acetonem. Byl získán produkt **5** v podobě béžových krystalků s výtěžkem 57 % (26,04 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 6,862 (s, 2H)

4-oxo-1,4-dihydropyridin-2,6-dikarboxylová kyselina (**6**)



K navážce 4-oxo-4*H*-pyran-2,6-dikarboxylové kyseliny (24,75 g; 134 mmol) (**5**) byl pomalu přikapán hydroxid amonný (250 ml; 25%) při 0 °C. Vzniklá suspenze byla míchána při laboratorní teplotě 1 den, kdy suspenze přešla v oranžový roztok. Tento roztok byl míchán 3 dny. Roztok byl odpařen na rotační vakuové odparce a odparek byl povařen s vodou (240 ml) a aktivním uhlím (5 g) po dobu 7 min a za horka zfiltrován. Filtrát byl ochlazen v lednici a následně okyselen pomocí kys. chlorovodíkové (35%) na pH = 1 za tvorby bílé sraženiny. Sraženina byla zfiltrována a třikrát promyta ledovou vodou. Filtrát byl zahuštěn na rotační vakuové odparce a ponechán v lednici po dobu 2 hod., zfiltrován a vyloučená sraženina byla opět promyta ledovou vodou. Matečný louh byl zahuštěn, ponechán v lednici a zpracován totožným způsobem. Po volném sušení na vzduchu a následném dosušení na vakuové pumpě byl získán produkt **6** (hydrát) v podobě bílého prášku s výtěžkem 90 % (24,37 g) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D₂O(NaOH)): 6,957 (s; 2H)

dimethyl 4-bromo-2,6-pyridindikarboxylát (**7**)

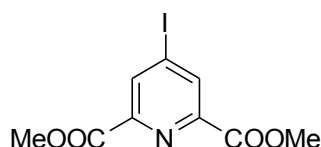


Do roztoku bromu (15,4 ml; 298 mmol) v hexanu (100 ml) byl za prudkého míchání, pomocí mechanického míchadla, přikapán bromid fosforitý (33,7 ml; 358 mmol). Hustá směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 10 min a poté byly žluté krystalky vzniklého bromidu fosforečného několikrát promyty hexanem a po dekantování dosušeny na vakuové pumpě.

Do stejné reakční baňky byla přidána 4-oxo-1,4-dihydropyridin-2,6-dikarboxylová kyselina (**6**) (20 g; 99 mmol, hydrát) a za intenzivního míchání, pomocí mechanického míchadla, byla dýmavá směs zahřata na 90 °C. Při této teplotě byla tavenina míchána po

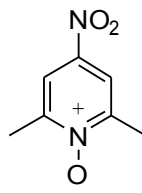
dobu 3 hod. Po vychladnutí byla směs zředěna chloroformem (150 ml) a zfiltrována, pevná hmota byla promyta chloroformem (2 × 20 ml). Filtrát byl vychlazen na 0 °C a k němu byl v malých dávkách během 30 min. přidán methanol (400 ml). Roztok byl míchán dalších 30 min, následně zahuštěn na rotační vakuové odparce a ponechán v lednici přes noc. Vyloučené krystalky byly odsáty na fritě a opláchnuty ledovým methanolem. Byl získán produkt **5** v podobě bílých krystalků s výtěžkem 85% (23,00 g) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,468 (s, 2H), 4,038 (s, 6H)

dimethyl 4-jodopyridin-2,6-dikarboxylát (**8**)



Do 500ml baňky byl navážen dimethyl 4-bromo-2,6-pyridindikarboxylát (**7**) (3,44 g, 12,6 mmol) a rozpuštěn v acetonitrilu (100 ml). Poté byl přidán jodid sodný (21,3 g, 142,1 mmol) a směs byla 20 min sonifikována v ultrazvukové lázni. Poté byl pomalu přikapán acetylchlorid (3 ml, 42,2 mmol) a reakční směs byla sonifikována dalších 30 min za postupné změny barvy z hnědé do oranžové. Poté byl přidán chloroform (100 ml) a nasycený roztok uhličitanu sodného (50 ml), organická fáze byla oddělena a následně protřepána s nasyceným roztokem thiosíranu sodného (50 ml), vodou (50 ml) a solankou (50 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí síranu sodného, zfiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl rekrystalizován z methanolu. Byl získán produkt **8** v podobě mírně nažloutlých krystalků s výtěžkem 78 % (3,12 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,666 (s, 2H), 4,028 (s, 6H)

4-nitro-2,6-dimethylpyridin 1-oxid (**10**)

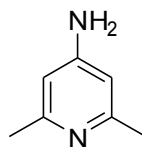


Ve 250ml baňce byl refluxován roztok 2,6-dimethyl pyridinu (15 ml, 150 mmol) v peroxidu vodíku (10 ml, 30%) a kys. octové (65 ml; 99%) po dobu 4 hod. Roztok byl zakoncentrován na rotační vakuové odparce na zhruba poloviční objem, poté byla přidána voda (15 ml) a roztok byl znovu zakoncentrován. To bylo zopakováno celkem třikrát. Poté byl roztok předestilován za sníženého tlaku a získaný olej byl dosušen lyofilizací na

vakuové pumpě.

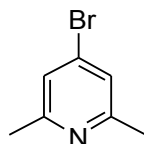
Do baňky byla následně pomalu přilita nitrační směs z kys. sírové (35 ml; 96%) a kys. dusičné (14 ml; 65%) a reakční směs byla refluxována 4 hod. Reakce byla ukončena nalitím na drcený led (300 g) za vzniku žluté sraženiny. Směs byla extrahována chloroformem (4 × 100 ml), chloroformové fáze byly protřepány s roztokem hydroxidu sodného (50ml; 5%) a následně s vodou (50 ml). Tyto fáze byly posléze protřepány s chloroformem (50 ml). Spojené chloroformové extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým, zfiltrány a odpařeny na rotační vakuové odparce. Bez dalšího čištění byl získán produkt **10** v podobě světle žlutých vloček s výtěžkem 67 % (14,14 g) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,027 (s, 2H), 2,583 (s, 6H)

4-amino-2,6-dimethylpyridin (**11**)



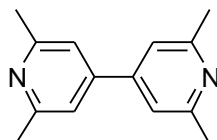
K roztoku 4-nitro-2,6-dimethylpyridinu 1-oxidu (**10**) (10,1 g; 60 mmol) v kys. octové (46 ml; 99%) ve 250ml trojhrdlé baňce bylo za intenzivního míchání, pomocí mechanického míchadla, přidáno v malých dávkách práškové železo (20 g; 358 mmol) při teplotě mezi 50 až 60 °C. Po přidání veškerého železa a ukončení exotermní reakce byla hustá černá směs zahřáta na 80 °C a míchána při této teplotě 1 hod. Poté byla směs zředěna vodou (60ml) a suspenze byla přefiltrována přes křemelinu. K filtrátu byl přidán vodný roztok hydroxidu sodného (200 ml; 6M) aby bylo $\text{pH} > 12$. Vzniklá šedo-zelená suspenze byla zdlouhavě extrahována dichlormethanem (4 × 300 ml). Nažloutlý roztok byl vysušen síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen na rotační vakuové odparce. Byl získán produkt **11** v podobě nažloutlých krystalků s výtěžkem 68 % (5,00 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6,238 (s, 2H), 3,996 (s, 2H), 2,382 (s, 6H)

4-bromo-2,6-dimethylpyridin (12)



Do roztoku 4-amino-2,6-dimethylpyridinu (**11**) (3 g; 24,6 mmol) v kys. bromovodíkové (36 ml; 48%) v 250ml trojhrdlé baňce byl za intenzivního míchání, pomocí mechanického míchadla, přikapán brom (3,9 ml; 75,7 mmol) během 30 min při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs byla vychlazena na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchána při této teplotě 1 hod. Poté byl přidán roztok dusitanu sodného (4,2 g; 60,9 mmol) ve vodě (12 ml) během 45 min. Následně byla reakční směs pomalu zahřáta na LT a míchána další 1 hod. Poté byla reakční směs vychlazena na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, zneutralizována roztokem hydroxidu sodného (12M) a míchána 1 hod. za LT. Roztok byl extrahován ethyl-acetátem ($5 \times 50\text{ ml}$), vysušen síranem sodným, zfiltrován a odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl následně předestilován za sníženého tlaku ($45\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\sim 100\text{ Pa}$) Byl získán produkt **12** v podobě bezbarvého oleje, který při ochlazení zkrystalizoval, s výtěžkem 48 % (2,20 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,155 (s, 2H), 2,500 (s, 6H)

2,2',6,6'-tetramethyl-4,4'-bipyridin (13)

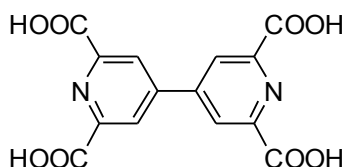


Metoda 1.: Do 25ml baňky byl navážen komplex bromid bis(trifenyfosfin) nikelnatý (600mg; 0,81 mmol), tetraethylammonium jodid (600mg; 2,33 mmol) a čerstvě aktivovaný zinek (245 mg; 3,75 mmol). Byl přidán THF (8 ml) a roztok byl refluxován pod argonem 10 min, během nichž změnil barvu z temně zelené na temně červenou. Poté byl přidán roztok 4-bromo-2,6-dimethylpyridin (**12**) (420 mg; 2,26 mmol) v THF (8 ml), roztok ztmavnul. Reakční směs byla refluxována 18 hod., poté byla zfiltrována přes fritu (S3) a filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Černý odparek byl rozpuštěn v chloroformu (10 ml) a protřepáván vodným roztokem ethylendiaminu (10 ml; 10%) po dobu 5 min. Po oddělení fází byla vodná fáze protřepána chloroformem ($4 \times 10\text{ ml}$). Spojené chloroformové fáze byly protřepány vodným roztokem kys. chlorovodíkové (10 ml; 1M). Po oddělení bylo pH vodné fáze upraveno na $\text{pH} \approx 8$ vodným roztokem hydroxidu sodného (1M) za současné tvorby bílé sraženiny. Následně byla vodná fáze se sraženinou extrahována chloroformem ($5 \times 10\text{ ml}$). Po vysušení pomocí síranu

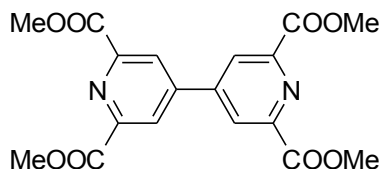
hořečnatého, zfiltrování a odpaření na rotační vakuové odparce byl získán nažloutlý prášek. Po přečištění sublimací byl získán produkt **13** v podobě bílých krystalků s výtěžkem 30 % (80 mg).

Metoda 2.: Do 125 ml trojhrdlé baňky byl pod proudem argonu nasypán dle lit.⁷² čerstvě připravený práškový sodík (2,3 g; 100 mmol) a ten byl převrstven roztokem 2,6-dimethylpyridinu (5 ml; 42 mmol) v THF (40 ml). Reakční směs byla míchána za LT pod argonem po dobu 24 hod.. Do temně modré reakční směsi vychlazené na 0 °C byl zaváděn vyvíjený oxid siřičitý, který byl předsušován průchodem přes kys. sírovou (96%). Reakční směs zhruba po 30 min. probublávání začala tuhnout a po 70 min. se utvořila červená tuhá hmota. Zavádění oxidu siřičitého bylo ukončeno a do reakční baňky byl v malých dávkách přilít ethanol (50 ml) při 0 °C. Poté bylo pH směsi upraveno na pH ≈ 8 pomocí vodného roztoku hydroxidu sodného (6M) a bílá sraženina byla extrahována chloroformem (4 × 50 ml) a ethyl-acetátem (1 × 50 ml). Po vysušení pomocí síranu hořečnatého, zfiltrování a odpaření na rotační vakuové odparce byl získán nažloutlý olej, který byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií (dichlormethan/methanol 40:1, $R_F \approx 0,3$). Po odpaření byl získán produkt **13** v podobě slabě nažloutlých krystalků s výtěžkem 17 % (0,77 g). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,190 (s, 4H), 2,620 (s, 12H)

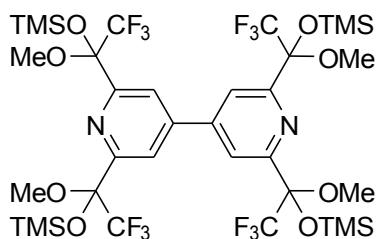
(4,4'-bipyridin)-2,2',6,6'-tetrakarboxylová kyselina (**14**)



Do roztoku 2,2',6,6'-tetramethyl-4,4'-bipyridinu (0,76 g; 3,58 mmol) v kys. sírové (13ml; 96%) v 50ml baňce byl v malých dávkách během 2 hod. přidán oxid chromový (4,3 g; 43 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla zahřívána při 75 °C po dobu 2 hod a poté nalita do směsi led/voda (75 g). Velmi jemný precipitát byl separován pomocí centrifugace a následně několikrát promyt vodou a znovu centrifugován, dokud nezmizela zelená barva. Po dlouhém sušení na vakuu byl získán produkt **14** v podobě bílého prášku s výtěžkem 90 % (1,07 g). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 8,607 (s, 4H)

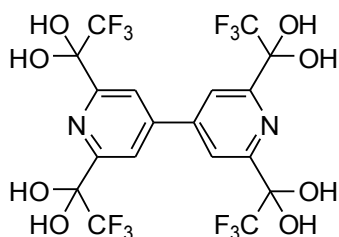
tetramethyl (4,4'-bipyridin)-2,2',6,6'-tetrakarboxylát (9)

(4,4'-bipyridin)-2,2',6,6-tetrakarboxylová kyselina (**14**) (1,07 g; 3,22 mmol) byla refluxována v absolutním methanolu (36 ml) s kys. sírovou (0,5 ml; 96%) po dobu 4,5 hod. Po vychladnutí byl bílý jemný prášek zfiltrován na fritě (S4) a přečištěn krátkou filtrační chromatografií (dichlormethan/methanol 40:1). Byl získán produkt **9** v podobě bílých krystalků s výtěžkem 77 % (0,96 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,672 (s, 4H), 4,095 (s, 12H)

2,2',6,6'-tetrakis(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)-4,4'-bipyridin (15)

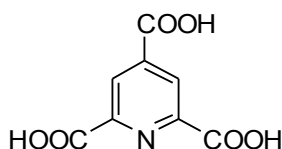
K čerstvě aktivovanému fluoridu cesnému (61 mg, 0,4 mmol) v 25ml baňce byla přidána navážka tetramethyl (4,4'-bipyridin)-2,2',6,6'-tetrakarboxylátu (**9**) (388 mg, 1 mmol) a $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (19 mg, 0,04 mmol) a dáno pod argon. Byla přidána směs dichlormethanu/dimethoxyethanu (9 ml, 8:1) a za stálého míchání byl přikapán TMS- CF_3 (0,71 ml, 4,8 mmol), po 10 min roztok zružověl. Reakční směs byla míchána 4 hod za LT pod argonem, a poté byl přidán nadbytek TMS- CF_3 (0,59 ml, 4 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc. Po odpaření na rotační vakuové odparce byl získán nahnědlý krystalický prášek, který byl rozpuštěn v chloroformu, homogenizován se silikagelem a zfiltrován přes krátký sloupec silikagelu (hexan/dichlormethan 3:1, směs diastereoisomerů $R_F \approx 0,18; 0,24; 0,31$). Byl získán produkt **15** ve formě bílého krystalického prášku s výtěžkem 44 % (421 mg). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): 8,075-8,044 (m, 4H), 3,381-3,362 (m, 5H), 3,298-3,268 (m, 7H), 0,341-0,276 (m, 36H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_2Cl_2): 156,252-156,023 (m); 148,094-147,829 (m); 123,131-122,935 (m); 122,996 (k, $J = 290$ Hz), 98,727-98,405 (m), 51,833-51,739 (m), 1,440-1,338 (m); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_2Cl_2): -77,716 - -78,189 (m) IČ : 3004, 2959, 2902, 2842, 1598, 1550, 1314, 1257, 1224, 1198, 1162, 1111 cm^{-1} ; MS : pro $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{F}_{12}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_4$ vypočteno M_r : 957,12, nalezeno m/z 957,8; 979,9 (+Na); 995,8 (+K)

1,1',1'',1'''-([4,4'-bipyridin]-2,2',6,6'-tetrayl)tetrakis(2,2,2-trifluoroethan-1,1-diol) (16)



Do 25ml baňky byl navážen 2,2',6,6'-tetrakis(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)-4,4'-bipyridin (**15**) (340 mg, 0,36 mmol) a rozpuštěn v THF (6 ml). Do roztoku byl přidán dihydrát fluoridu draselného (0,2 g, 2,13 mmol), kys. octová (0,8 ml) a voda (0,25 ml). Žlutoranžová reakční směs byla míchána 4 hod za LT. Poté bylo odpařeno THF na rotační vakuové odparce a zbylý roztok byl neutralizován vodným roztokem hydrogenuhlířitanu sodného na pH \approx 7 až 8. Po extrakci ethyl-acetátem (3 \times 15 ml), byl žlutý roztok sušen pomocí síranu hořečnatého, zfiltrován a odpařen na rotační vakuové odparce. Byl získán žlutý olej, který při stání v lednici částečně krystalizoval. Tento olej byl triturován vychlazeným dichlormethanem. Byl získán produkt **16** v podobě bílého prášku s výtěžkem 47 % (103 mg). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN): 8,128 (s, 4H), 5,986 (s, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_3CN): 156,221; 149,823; 124,4 (k, $J_{\text{C-F}} = 288,8$ Hz); 123,365; 94,005 (k, $J = 32,7$ Hz); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_3CN): - 84,328; **ÍČ**: 3588, 3322, 2958, 2923, 2847, 1749, 1698, 1606, 1391, 1372, 1274, 1188, 1144, 1084, 998 cm^{-1}

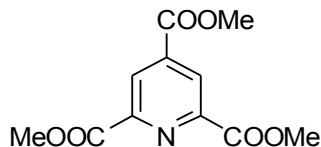
2,4,6 pyridintriakarboxylová kyselina (17)



Do 500ml baňky byl navážen 2,4,6-trimethylpyridin (12,1 g; 0,1 mol), přidána voda (200 ml) a za intenzivního míchání byl v malých dávkách přidán manganistan draselný (125 g; 0,8 mol) během 2 hod. při teplotě mezi 25 až 30 $^{\circ}\text{C}$. Poté byla reakční směs míchána 14 hod při LT a dalších 15 hod při 50 $^{\circ}\text{C}$. Poté byla reakční směs zfiltrována přes fritu (S2) a odfiltrovaný oxid manganičitý byl několikrát promyt horkou vodou. Mírně nazelenalý roztok byl zahuštěn na rotační vakuové odparce na zhruba poloviční objem a následně okyselen kys. chlorovodíkovou na pH \approx 2. Po vychlazení na 0 $^{\circ}\text{C}$ byla bílá sraženina zfiltrována přes fritu (S3) a několikrát promyta ledovou vodou. Bílý prášek byl sušen v exsikátoru nad hydroxidem sodným po několik dní. Filtrát byl zahuštěn na rotační

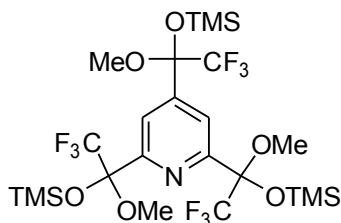
vakuové odparce a dán přes noc do lednice. Následně byla vzniklá sraženina zpracována stejným způsobem. Byl získán hrubý nečištěný produkt **17** v podobě bílého prášku s výtěžkem 71 % (14,96 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO + HCl): 8,450 (s, 2H)

trimethyl 2,4,6-pyridinatrikarboxylát (**18**)



Směs 2,4,6-pyridinatrikarboxylové kyseliny (**17**) (14,96 g; 70,90 mmol), thionylchloridu (71 ml) a DMF (0,7 ml) ve 250ml baňce byla refluxována 2 hod. Poté byl z nažloutlého roztoku oddestilován přebytek thionylchloridu. K roztoku byl přikapán methanol (80 ml) a bílá směs byla refluxována 1 hod. Poté byl přidán další nadbytek methanolu (60 ml) a směs byla refluxována přes noc. Reakční směs byla vychlazená v lednici, zfiltrována přes fritu (S2) a několikrát promyta ledovým methanolem. Následně byl hrubý produkt rekrystalizován z toluenu a zahorka zfiltrován. Po vychlazení v lednici a zfiltrování byl získán produkt **18** s výtěžkem 52 % (9,34 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,819 (s, 2H), 4,061 (s, 6H), 4,035 (s, 3H)

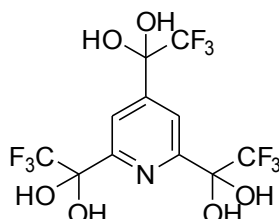
2,4,6-tris(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)pyridin (**19**)



K čerstvě aktivovanému fluoridu cesnému (91 mg, 0,6 mmol) v 25ml baňce byla přidána navážka trimethyl 2,4,6-pyridinatrikarboxylátu (**18**) (506 mg, 2 mmol) a $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (29 mg, 0,06 mmol) a dáno pod argon. Byla přidána směs dichlormethanu/dimethoxyethanu (9 ml, 8:1) a za stálého míchání byl přikapán TMS- CF_3 (1,06 ml, 7,2 mmol), po zhruba 15 min roztok zežloutl. Reakční směs byla míchána 4 hod za LT a poté byl k oranžovému roztoku přidán nadbytek TMS- CF_3 (0,89 ml, 6 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc. Po odpaření na rotační vakuové odparce byl odparek přečištěn na chromatotronu (hexan/dichlormethan 3:1). Byl získán produkt **19** v podobě nažloutlého oleje, který při dlouhém sušení na vakuu a následném stání v mrazáku částečně krystalizuje, s výtěžkem 26 % (352 mg). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): 7,985 (t, 2H); 3,339-3,200 (m, 9H); 0,284-0,232 (m, 27H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_2Cl_2): 155,615;

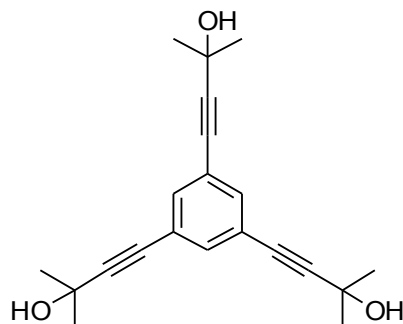
147,505; 124,295, 122,146; 121,858; 51,836; 51,604; 1,312; 1,276; ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂): - 77,176 - - 77,674 (m); - 78,184 - - 78,429 (m); IČ: 3110, 2959, 2902, 2839, 1293, 1311, 1257, 1183, 1153, 1105, 1042 cm⁻¹; MS: pro C₂₃H₃₈F₉NO₆Si₃ vypočteno Mr: 679,8, nalezeno m/z 680,3; 702,2 (+Na); 718,2 (+K)

1,1',1''-(pyridin-2,4,6-triyl)tris(2,2,2-trifluoroethan-1,1-diol) (20)



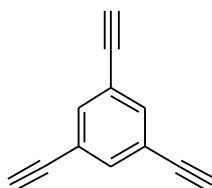
Do 10ml baňky byl navážen 2,4,6-tris(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)pyridin (**19**) (210 mg, 0,31 mmol) a rozpuštěn v THF (3 ml). Do roztoku byl přidán dihydrát fluoridu draselného (130 mg, 1,38 mmol), kys. octová (0,8 ml) a voda (0,25 ml). žlutoranžová reakční směs byla míchána 4 hod za LT. Poté bylo odpařeno THF na rotační vakuové odparce a zbylý roztok byl neutralizován vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na pH ≈ 7 až 8. Po extrakci ethyl-acetátem (4 × 15 ml), byl žlutý roztok sušen pomocí síranu hořečnatého, zfiltrován a odpařen na rotační vakuové odparce. Byl získán žlutý olej, který při stání v lednici částečně krystalizoval. Ten byl triturován malým množstvím vychlazeného dichlormethanu. Byl získán produkt **20** v podobě bílého prášku ve formě hydrátu s výtěžkem 65 % (85 mg). ¹H NMR (600 MHz, CD₃CN): 8,110 (s, 2H), 6,010 (s, 4H), 5,836 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN): 154,405; 149,995; 122,785 (k, J = 287,5 Hz); 122,219; 92,610 (k, J = 32,5 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃CN): - 84,522; - 84,850; IČ: 3413, 3195, 3099, 1278, 1192, 1126, 1066 cm⁻¹.

1,3,5-tris(2-methyl-2-hydroxy-3-butynyl)-benzen (21)



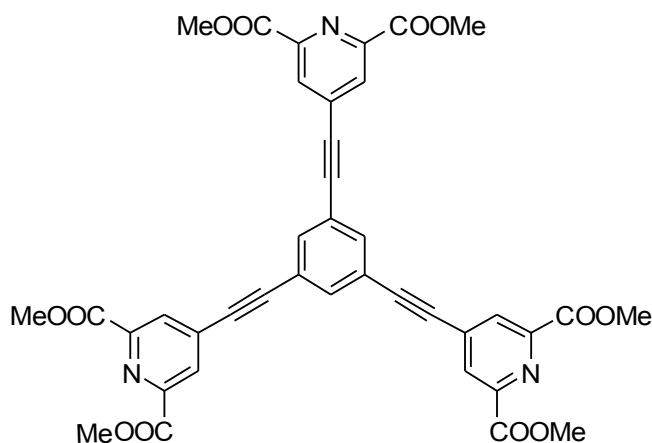
Do 50ml baňky byl navážen 1,3,5-tribrombenzen (2,00 g; 6,35 mmol), jodid měďný (100 mg; 0,52 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin) palladium (312 mg; 0,27 mmol). Následně byl přidán 2-methylbut-3-yn-2-ol (2,8 ml; 28 mmol) a triethylamin (30 ml). Reakční směs byla za intenzivního míchání refluxována po dobu 4 hod. pod argonem. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií (hexan/ethyl-acetát 1:1). Byl získán produkt **21** v podobě nažloutlého prášku s výtěžkem 64 % (1,32 g). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,596 (s, 18H), 7,397 (s, 3H).

1,3,5-triethynylbenzen (22)



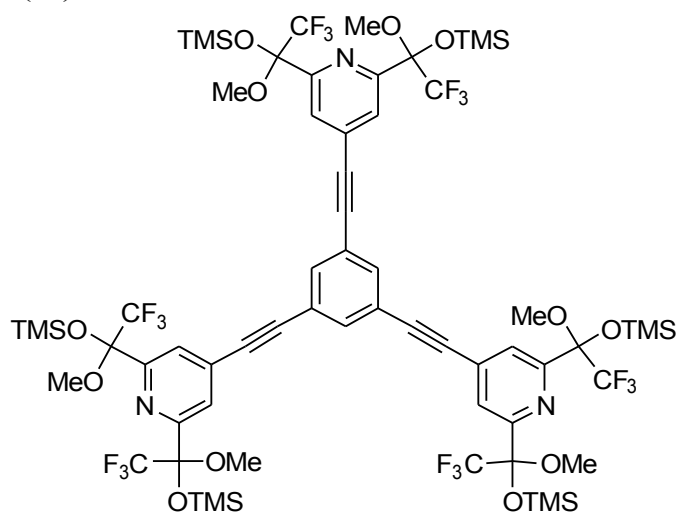
K roztoku 1,3,5-tris(2-methyl-2-hydroxy-3-butynyl)-benzenu (1,32 g; 4,07 mmol) v toluenu (26 ml) byl přidán najemno rozetřený hydroxid draselný (685 mg; 12,2 mmol). Reakční směs byla refluxována 3,5 hod. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs zfiltrována a filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl následně přečištěn sloupcovou chromatografií (hexan). Byl získán produkt **22** v podobě bílých krystalků s výtěžkem 80 % (490 mg). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3,102 (s, 3H), 7,567 (s, 3H).

**hexamethyl 4,4',4''-(benzen-1,3,5-triyltris(ethyn-2,1-diyl))
tris(pyridin-2,6-dikarboxylát) (23)**



Do vyžihané 100ml baňky byl navážen 1,3,5-triethynylbenzen (**22**) (75 mg; 0,50 mmol), dimethyl 4-bromo2,6-pyridindikarboxylát (**7**) (500mg; 1,83 mmol) a byl přidán suchý a degazovaný toluen (26 ml) a triethylamin (10 ml). Následně byly pod proudem argonu přidány navážky chloridu bis(trifenylfosfin) paladnatého (50 mg; 0,07 mmol), triphenylfosfinu (28 mg; 0,11 mmol) a jodidu měďného (21 mg; 0,11 mmol). Reakční směs byla míchána pod argonem při 70 °C až 75 °C 2 dny, během níž se tvořila žlutobílá sraženina. Reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce a zfiltrována přes krátký sloupec silikagelu (dichlormethan/methanol 80:1) a následně přečištěna na chromatotronu v téže eluční směsi. Byl získán produkt **23** v podobě světle béžového prášku s výtěžkem 64 % (232 mg). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 8,395 (s, 6H), 7,831 (s, 3H), 4,055 (s, 18H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): 164,571; 148,653; 135,950; 133,453; 129,688; 123,022; 93,655; 87,158; 53,413; **IČ**: 3629, 3079, 3009, 2958, 2901, 2866, 2844, 2221, 1746, 1723, 1600, 1439, 1356, 1264, 1188, 1150 cm^{-1} ; **MS**: pro $\text{C}_{39}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{12}$ vypočteno Mr: 729,65 nalezeno m/z 730,2; 752,2 (+Na); 768,1 (+K)

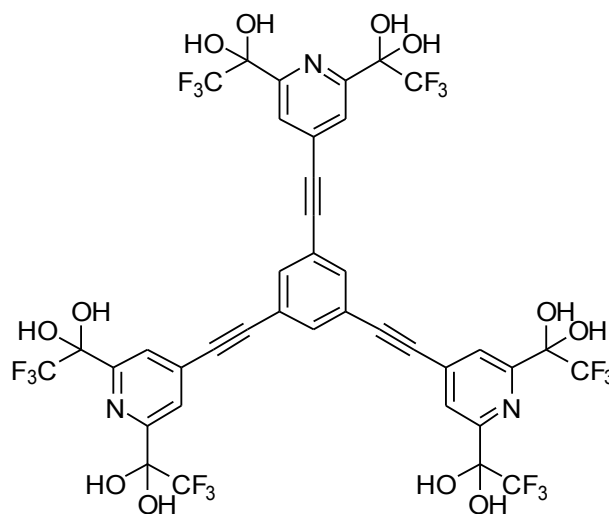
1,3,5-tris((2,6-bis(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)pyridin-4-yl)ethynyl)benzen (24)



Do 25ml baňky byl navážen hexamethyl 4,4',4''-(benzen-1,3,5-triyltris(ethyn-2,1-diyl))tris(pyridin-2,6-dikarboxylát) (**23**) (110 mg, 0,15 mmol) a tetrabutylammonium acetát (15 mg, 0,05 mmol) a vše bylo rychle převrstveno toluenem a dáno pod argon. Reakční směs byla vychlazena na 0 °C a za stálého míchání byl přikapán TMS-CF₃ (0,172 ml, 1,17 mmol). Reakční směs byla pomalu ohřívána na LT (3. hod), během této doby změnila barvu na světle fialovou. Poté byl přidán další nadbytek TMS-CF₃ (0,172 ml, 1,17 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc. druhý den byl přidán další nadbytek TMS-CF₃ (0,340, 2,34 mmol) a reakční směs byla míchána další den. Poté bylo přidáno ekvimolární množství tetrabutylammonium acetátu (45 mg, 0,15 mmol) a temně fialová směs byla míchána další den. Na TLC (dichlormethan/methanol 40:1) již nebyla detekována výchozí látka. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného roztoku chloridu amoného (6 ml). Reakční směs byla extrahována diethyletherem (3 × 10 ml), organické fáze byly vysušeny pomocí síranu sodného, zfiltrány a odpařeny na rotační vakuové odparce. Odparek byl přefiltrován přes krátký sloupec silikagelu (hexan/dichlormethan 1:1). Na TLC byly detekovány 3 až 4 skvrny o podobném R_F (hexan/dichlormethan 1:1). Byl získán produkt **24** (směs diastereoisomerů) v "olejovitouhé" formě s výtěžkem 23 % (55 mg). ¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): 7,958-7,945 (m, 6H), 7,932-7,92 (m, 3H); 3,396-3,296 (m, 18H); 0,363-0,323 (m, 54H); ¹³C NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): 155,007; 154,917; 136,865; 126,588; 126,535; 123,513; 122,570 (k, (k, J = 289,9 Hz); 98,399-97,663 (m); 92,068; 92,028; 88,311; 51,350; 51,237; 0,962; 0,908; ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₂C₂): -79,644; -79,981; IČ: 2959, 2905; 2842; 1598, 1308, 1296, 1254, 1195, 1180, 1150, 1111 cm⁻¹; MS: pro C₆₃H₈₁F₁₈N₃O₁₂Si₆

vypočteno Mr: 1582,83, nalezeno m/z 1581,1; 1604,7 (+Na)

1,1',1'',1''',1''''',1''''''-((benzen-1,3,5-triyltris(ethyne-2,1-diyl))tris(pyridin-4,2,6-triyl))hexakis(2,2,2-trifluoroethan-1,1-diol) (25)



Do 5 ml baňky byl navážen 1,3,5-tris((2,6-bis(2,2,2-trifluoro-1-methoxy-1-((trimethylsilyl)oxy)ethyl)pyridin-4-yl)ethynyl)benzen (**24**) (40 mg, 0,025 mmol) a rozpuštěn v THF (0,5 ml). Do roztoku byl přidán dihydrát fluoridu draselného (21 mg, 0,225 mmol), kys. octová (0,1 ml) a voda (0,05 ml). Žltoranžová reakční směs byla míchána 5 hod za LT. Poté bylo odpařeno THF na rotační vakuové odparce a zbylý roztok byl neutralizován vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na pH \approx 7 až 8. Po extrakci ethyl-acetátem (4 \times 3 ml) byl žlutý roztok sušen pomocí síranu hořečnatého, zfiltrován a odpařen na rotační vakuové odparce. "Olejovito-tuhý" odparek byl rozpuštěn v acetonitriliu (0,5 ml) a vodě (0,5 ml) a sonifikován v ultrazvukové lázni 30 min. Tak byl pravděpodobně získán (z větší části) šestinásobný kovalentní hydrát **25** ve formě bělavého prášku. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$): 7,977 (s, 6H), 7,934 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$): - 84,299; Pro potvrzení skutečné struktury je třeba látku docharakterizovat.

7.Literatura:

- (1) Barboiu, M. *Constitutional Dynamic Chemistry*; Springer, 2012.
- (2) Lehn, J.-M. Perspectives in Chemistry - Steps Towards Complex Matter. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2836–2850.
- (3) Küppers, B.-O. *Information and the Origin of Life*; MIT Press, 1990.
- (4) Cougnon, F. B. L.; Sanders, J. K. M. Evolution of Dynamic Combinatorial Chemistry. *Accounts Chem. Res.* **2012**, *45*, 2211–2221.
- (5) Miller, B. L. *Dynamic Combinatorial Chemistry: In Drug Discovery, Bioorganic Chemistry, and Materials Science*; John Wiley & Sons, 2009.
- (6) Lehn, J.-M. Toward Complex Matter: Supramolecular Chemistry and Self-organization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 4763–4768.
- (7) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; VCH: Weinheim, 1995.
- (8) Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. Supramolecular Polymers. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071–4098.
- (9) De Greef, T. F. A.; Smulders, M. M. J.; Wolfs, M.; Schenning, A. P. H. J.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. Supramolecular Polymerization. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687–5754.
- (10) Kato, T.; Fréchet, J. M. J. Hydrogen Bonding and the Self-assembly of Supramolecular Liquid-crystalline Materials. *Macromol. Symp.* **1995**, *98*, 311–326.
- (11) Ganjali, M. R.; Norouzi, P.; Rezapour, M.; Faridbod, F.; Pourjavid, M. R. Supramolecular Based Membrane Sensors. *Sensors* **2006**, *6*, 1018–1086.
- (12) Voskuhl, J.; Ravoo, B. J. Molecular Recognition of Bilayer Vesicles. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 495–505.
- (13) Reek, J. N. H.; Otto, S. *Dynamic Combinatorial Chemistry*; John Wiley & Sons, 2010.
- (14) Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. Interlocked Macromolecules. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643–1664.
- (15) Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J.-L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. Dynamic Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711.
- (16) Huc, I.; Lehn, J.-M. Virtual Combinatorial Libraries: Dynamic Generation of Molecular and Supramolecular Diversity by Self-assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1997**, *94*, 2106–2110.

- (17) Brady, P. A.; Bonar-Law, R. P.; Rowan, S. J.; Suckling, C. J.; Sanders, J. K. M. "Living" Macrolactonisation: Thermodynamically-controlled Cyclisation and Interconversion of Oligocholates. *Chem. Commun.* **1996**, 319–320.
- (18) Klekota, B.; Hammond, M. H.; Miller, B. L. Generation of Novel DNA-binding Compounds by Selection and Amplification from Self-assembled Combinatorial Libraries. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8639–8642.
- (19) Hoss, R.; Vögtle, F. Template Syntheses. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375–384.
- (20) Drahoňovský, D.; Lehn, J.-M. Hemiacetals in Dynamic Covalent Chemistry: Formation, Exchange, Selection, and Modulation Processes. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8428–8432.
- (21) Hurd, C. D. Hemiacetals, Aldals and Hemialdals. *J. Chem. Educ.* **1966**, *43*, 527.
- (22) Buchs, B.; Fieber, W.; Drahoňovský, D.; Lehn, J.-M.; Herrmann, A. Stabilized Hemiacetal Complexes as Precursors for the Controlled Release of Bioactive Volatile Alcohols. *Chem. Biodivers.* **2012**, *9*, 689–701.
- (23) Solchinger, A.; Wurst, K.; Kopacka, H.; Bildstein, B. Supramolecular Stabilization of Hemiacetals of N-Alkyl(Benz)Imidazole Aldehydes. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 2380–2381.
- (24) Matsui, M.; Yamada, K.; Funabiki, K. Hemiacetal and Hemiaminal Formation at Fluoroacyl Moiety. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4671–4677.
- (25) Mahadevan, V. Reactions of Fatty Aldehydes with Fatty Alcohols: Formation of Acetals, Hemiacetals and Alk-1-enyl Alkyl Ethers. *Lipids* **1970**, *5*, 563–565.
- (26) Soutullo, M. D.; O'Brien, R. A.; Gaines, K. E.; Davis, J. H. Constitutional Dynamic Systems of Ionic and Molecular Liquids. *Chem. Commun.* **2009**, 2529–2531.
- (27) Miller, J. F.; Spaltenstein, A. Formation and Isolation of Simple, Stable, Acyclic Di- and Tripeptide Hemiacetals. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2521–2524.
- (28) Kamogava, H.; Okabe, S.; Nanasawa, M. Synthesis of Polymerizable Acetals. I: Vinylbenzaldehyde Acetals with Perfume alcohols *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 1917 - 1919
- (29) Hooley, R. J.; Restorp, P.; Iwasawa, T.; Rebek, J. Cavitands with Introverted Functionality Stabilize Tetrahedral Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15639–15643.
- (30) Huang, S.; Miller, A. K.; Wu, W. Substantial Formation of Hydrates and Hemiacetals from Pyridinium Ketones. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6584–6585.

- (31) You, L.; Anslyn, E. V. Secondary Alcohol Hemiacetal Formation: An in Situ Carbonyl Activation Strategy. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5126–5129.
- (32) Coufal, R.: Karbonylové deriváty pyrazinu - stavební bloky dynamických kombinatoriálních systémů. *Bakalářská práce*, Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta (2012)
- (33) Guthrie, J. P. Carbonyl Addition Reactions: Factors Affecting the Hydrate–Hemiacetal and Hemiacetal–Acetal Equilibrium Constants. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 898–906.
- (34) Kawano, Y.; Kaneko, N.; Mukaiyama, T. Lewis Base-Catalyzed Perfluoroalkylation of Carbonyl Compounds and Imines with (Perfluoroalkyl)trimethylsilane. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1133–1145.
- (35) Shimizu, M.; Hiyama, T. Modern Synthetic Methods for Fluorine-Substituted Target Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214–231.
- (36) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786.
- (37) Langlois, B. R.; Billard, T. Some Recent Results in Nucleophilic Trifluoromethylation and Introduction of Fluorinated Moieties. *Synthesis* **2003**, 185–194.
- (38) Langlois, B. R.; Billard, T.; Roussel, S. Nucleophilic Trifluoromethylation: Some Recent Reagents and Their Stereoselective Aspects. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 173–179.
- (39) Peláez, W. J.; Burgos Paci, M. A.; Argüello, G. A. A Closer Insight into the Mechanism Operating in the Trifluoroacetylation of Pyrrole. New Trifluoromethyl Pyrrolymethane Discovered. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1934–1938.
- (40) Chen, L. S.; Chen, G. J.; Tamborski, C. Fluoro-ketones VII. Synthesis of Perfluoro Mono- and Di-ketones from Perfluoro-grignard or Lithium Reagents and Diethyl Carbonate and Diethyl Oxalate. *J. Fluor. Chem.* **1984**, *26*, 341–358.
- (41) Kakino, R.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. Synthesis of Trifluoromethyl Ketones by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenyl Trifluoroacetate with Organoboron Compounds. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 371–376.
- (42) O'Connor, M. J.; Boblak, K. N.; Topinka, M. J.; Kindelin, P. J.; Briski, J. M.; Zheng, C.; Klumpp, D. A. Superelectrophiles and the Effects of Trifluoromethyl Substituents. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3266–3267.
- (43) Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. A Weinreb Amide Approach to the

- Synthesis of Trifluoromethylketones. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9610–9612.
- (44) Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. Direct Preparation of Trifluoromethyl Ketones from Carboxylic Esters: Trifluoromethylation with (Trifluoromethyl)trimethylsilane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820–821.
- (45) Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. Cesium Fluoride Catalyzed Trifluoromethylation of Esters, Aldehydes, and Ketones with (Trifluoromethyl)trimethylsilane. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873–2876.
- (46) Lehn, J.-M. Dynamers: Dynamic Molecular and Supramolecular Polymers. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 814–831.
- (47) Ono, T.; Nobori, T.; Lehn, J.-M. Dynamic Polymer Blends—component Recombination Between Neat Dynamic Covalent Polymers at Room Temperature. *Chem. Commun.* **2005**, 1522–1524.
- (48) Ono, T.; Fujii, S.; Nobori, T.; Lehn, J.-M. Soft-to-hard Transformation of the Mechanical Properties of Dynamic Covalent Polymers through Component Incorporation. *Chem. Commun.* **2006**, 46–48.
- (49) Ono, T.; Fujii, S.; Nobori, T.; Lehn, J.-M. Optodynamers: Expression of Color and Fluorescence at the Interface Between Two Films of Different Dynamic Polymers. *Chem. Commun.* **2007**, 4360–4362.
- (50) Reutenauer, P.; Buhler, E.; Boul, P. J.; Candau, S. J.; Lehn, J.-M. Room Temperature Dynamic Polymers Based on Diels–Alder Chemistry. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1893–1900.
- (51) Howáth, G.; Rusa, C.; Köntös, Z.; Gerencsér, J.; Huszthy, P. A New Efficient Method for the Preparation of 2,6-Pyridinediethyl Ditosylates from Dimethyl 2,6-Pyridinedicarboxylates. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3719–3731.
- (52) Lundgren, S.; Lutsenko, S.; Jönsson, C.; Moberg, C. Polymer-Supported Pyridine–Bis(oxazoline). Application to Ytterbium-Catalyzed Silylcyanation of Benzaldehyde. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3663–3665.
- (53) Takalo, H.; Kankare, J. Synthesis of Dimethyl and Diethyl 4-(Phenylethynyl)-2,6-pyridinedicarboxylate. *Acta Chem. Scand.* **1987**, *41*, 219–221
- (54) Pryor, K. E.; Shipps Jr., G. W.; Skyler, D. A.; Rebek Jr., J. The Activated Core Approach to Combinatorial Chemistry: A Selection of New Core Molecules. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4107–4124.
- (55) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. Aryl–Aryl Bond

- Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- (56) Nelson, T. D.; Crouch, R. D. Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Syntheses: The Ullmann Reaction. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- (57) Lin, G. Q.; Hong, R. A New Reagent System for Modified Ullmann-type Coupling Reactions: NiCl₂(PPh₃)₂/PPh₃/Zn/NaH/toluene. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2877–2880.
- (58) Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M. Homocoupling of Aryl Halides Using Nickel(II) Complex and Zinc in the Presence of Et₄Ni. An Efficient Method for the Synthesis of Biaryls and Bipyridines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80–87.
- (59) Picot, A.; Feuvrie, C.; Barsu, C.; Malvolti, F.; Le Guennic, B.; Le Bozec, H.; Andraud, C.; Toupet, L.; Maury, O. Synthesis, Structures, Optical Properties, and TD-DFT Studies of Donor- π -conjugated Dipicolinic Acid/ester/amide Ligands. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 399–411.
- (60) Tanga, M. J.; Bupp, J. E.; Tochimoto, T. K. Syntheses of Five Potential Heterocyclic Amine Food Mutagens. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 717–727.
- (61) Malinowski, M.; Kaczmarek, L. Titanium(O) Reagents. III. A Convenient Preparation of 4-Pyridinamine Derivatives. *J. Für Prakt. Chem.* **1988**, *330*, 154–158.
- (62) Bekkali, Y.; Betageri, R.; Emmanuel, M.; Hammach, A.; Harcken, H.; Kirrane, T.; Kuzmich, D.; Lee, T.; Liu, P.; Patel, U.; et al. 1,1,1-Trifluoro-4-Phenyl-4-Methyl-2-(1h-Pyrrolo. WO2005030213 (A1), 2005.
- (63) Maheswari, P. U.; Lappalainen, K.; Sfregola, M.; Barends, S.; Gamez, P.; Turpeinen, U.; Mutikainen, I.; Wezel, G. P. van; Reedijk, J. Structure and DNA Cleavage Properties of Two copper(II) Complexes of the Pyridine-pyrazole-containing Ligands Mbpzbp and Hmpzbp. *Dalton Trans.* **2007**, 3676–3683.
- (64) Venanzi, L. M. 140. Tetrahedral nickel(II) Complexes and the Factors Determining Their Formation. Part I. Bistriphenylphosphine nickel(II) Compounds. *J. Chem. Soc. Resumed* **1958**, 719–724.
- (65) Yoshizawa, M.; Nakagawa, J.; Kumazawa, K.; Nagao, M.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M. Discrete Stacking of Large Aromatic Molecules Within Organic-Pillared Coordination Cages. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1810–1813.
- (66) Hünig, S.; Wehner, I. A Convenient Synthesis of 2,2',6,6'-Tetramethyl-4,4'-bipyridine and Its Oxidation to 2,2',6,6'-Tetracarboxy-4,4'-bipyridine. *Synthesis*

- 1989, 1989, 552–554.
- (67) Syper, L.; Kloc, K.; Mzxl;lochowski, J. Synthesis of Ubiquinone and Menaquinone Analogues by Oxidative Demethylation of Alkenylhydroquinone Ethers with Argentic Oxide or Ceric Ammonium Nitrat. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 123–129.
- (68) Wu, W.; Kong, H.-K.; Li, H.; Ho, Y.-M.; Gao, Y.; Hao, J.; Murphy, M. B.; Lam, M. H.-W.; Wong, K.-L.; Lee, C.-S. Comparative Studies of Multi-Photon Induced Emission by Pyridine-Based Small Molecular Probes in Biological Media: Selective Binding of Bioactive Molecules and In Vitro Imaging. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5054–5060.
- (69) Kobayashi, N.; Kijima, M. 1,3,5-Tris(functionalised-phenylethynyl)benzene–metal Complexes: Synthetic Survey of Mesoporous Coordination Polymers and Investigation of Their Carbonisation. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1037–1045.
- (70) Morin, J.-F.; Sasaki, T.; Shirai, Y.; Guerrero, J. M.; Tour, J. M. Synthetic Routes Toward Carborane-Wheeled Nanocars. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9481–9490.
- (71) Shu, W.; Guan, C.; Guo, W.; Wang, C.; Shen, Y. Conjugated Poly(aryleneethynylsiloles) and Their Application in Detecting Explosives. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 3075.
- (72) Večeřa, M.; Panchartek, J *Laboratorní Příručka Organické Chemie*; SNTL/ALFA, 1987