



**VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ  
V BRNĚ**

**FAKULTA CHEMICKÁ**

**HABILITAČNÍ PRÁCE**

**Nové materiály pro organickou elektroniku a fotoniku;  
Aplikovaná organická syntéza ve farmaceutickém průmyslu**

Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.

Brno 2017

## **Abstrakt**

Předložená habilitační práce se zabývá syntézou a studiem nových organických molekul pro aplikace jak v oblasti organické elektroniky a fotoniky, tak i v problematice farmaceutického průmyslu. Práce je rozdělena do dvou hlavních celků: základní výzkum a aplikovaný výzkum. V problematice základního výzkumu práce pojednává především o cílené modifikaci organických sloučenin tzv. „molekulární tuning“, prostřednictvím kterého lze dosáhnout zásadních změn ve vlastnostech molekul. Byly studované nové organické materiály s úzkým zakázaným pásem na báze thieno[3,4-*b*]pyrazinu, vliv chemického můstku na thiofenové subjednotky, efekt fluoru na optické vlastnosti molekul emitujících v modré oblasti spektra a efekt různých N-substitucí na deriváty diketopyrrolopyrrolu (DPP). Všechny uvedené případy vykazují inovativní přístupy jak z pohledu samotné syntézy materiálů, tak z pohledu dosažených výsledných vlastností studovaných molekul. Dá se očekávat, že výstupy práce mohou v budoucnu sloužit jako dobrá platforma pro technologické aplikace v oblasti organické elektroniky.

Problematika aplikovaného výzkumu se zabývá vývojem nových syntetických přístupů pro přípravu generických farmak. Výsledkem jsou funkční technologie pro přípravu finálních farmaceutických ingrediencí.

## **Klíčova slova:**

Organická elektronika, thiofenové oligomery, „cross-kapling“, para-bis(2-thienyl)fenylenové trimery, adamantan, diketopyrrolopyrroly (DPPs), ambipolarita

## **Abstract**

Proposed thesis deals with the synthesis and study of new organic molecules for applications in both organic electronics and photonics as well as in the field of pharmaceutical industry. The thesis is divided into two main topics: basic research and applied research.

In the field of fundamental research the thesis deals mainly with the targeted modification of organic compounds called "molecular tuning", through which fundamental changes in the properties of molecules can be achieved.

New organic materials with narrow bands based on thieno [3,4-b] pyrazines, the effect of the chemical bridge on the thiophene subunits, the fluorine effect on the optical properties of molecules emitting the blue spectrum, and the effect of various N-substitutions on diketopyrrolopyrrole derivatives (DPPs) have been studied. All of these cases show innovative approaches both from the point of view of the material synthesis itself and from the point of view of the resulting properties of the studied molecules. Work outputs can be expected to serve as a good platform for technological applications in organic electronics in the future.

The topic of applied research deals with the development of new synthetic approaches for the preparation of generic drugs. The result is functional technology for the preparation of final pharmaceutical ingredients (API).

## **Key words:**

organic electronics, thiophene oligomers, cross-coupling, para-bis (2-thienyl) phenylene trimmers, adamantane, diketopyrrolopyrroles (DPPs), ambipolarity

## Obsah

1	Úvod.....	5
2	Seznam publikací a patentů použitých v předkládané práci.....	7
3	Základní výzkum.....	9
3.1	Molekuly s delokalizovaným $\pi$ -elektronovým systémem.....	9
3.1.1	Příprava a charakterizace nových thiofenových kopolymerů s úzkým zakázaným pásem.....	10
3.1.2	Syntéza a studium nových materiálů obsahující $\pi$ -konjugovaný můstek.....	13
3.2	Blokové kopolymery.....	19
3.3	Nové materiály na bázi para-bis(2-thienyl)phenylenu.....	21
3.4	Cílená modifikace DPP derivátů; nové N,N' substituce.....	30
3.5	Hybridní materiály pro fotovoltaiku (Perovskity).....	39
4	Aplikovaný výzkum.....	42
4.1	Generické farmaka.....	42
4.1.1	Paliperidon.....	43
4.1.2	Fingolimod.....	46
5	Seznam použitých zdrojů.....	54
6	Seznam použitých zkratk a symbolů.....	59
7	Přílohy.....	61

# 1 Úvod

Předkládaná habilitační práce se zabývá syntézou a fundamentální studii nových organických materiálů vykazujících optické a optoelektronické vlastnosti pro uplatnění v organické elektronice a fotonice.

Organická elektronika je nové odvětví elektroniky, která se zabývá návrhem, přípravou a použitím organických vodivých a polovodivých materiálů. V případě organických materiálů se jedná o organické sloučeniny, které vykazují optoelektronické a elektrické vlastnosti. Tyto materiály jsou tvořené z monomolekulárních struktur nebo polymerů, proto se taky často používá pojem polymerní nebo plastická elektronika. Organická elektronika nabízí nízkonákladové velkoprodukční alternativy ve srovnání s běžnou anorganickou elektronikou. Organická elektronika je také šetrná k životnímu prostředí a poskytuje efektivnější využití různorodých zdrojů.

Různé typy materiálů používaných pro výrobu součástek v organické elektronice zahrnují polymery, nanotrubičky, grafeny, molekulární struktury na bázi uhlíku a hybridní materiály. Často využívané aplikace organické elektroniky jsou organické světlo emitující diody (OLED), které jsou využívány v chytrých telefonech a zobrazovacích prvcích. Mezi další široce používané aplikace se řadí organická fotovoltaika, televizní displeje a tranzistory. Ze všech zmiňovaných segmentů aplikací právě odvětví organických displejů přináší největší ekonomický přínos.

Odhaduje se, že (IDTech-Ex) nárůst meziročních obrátů v segmentu organické elektroniky vzroste ze současných 29,28 miliard USD pro rok 2017 na 73,43 miliard USD pro rok 2027 <sup>1</sup>. Klíčovou výhodou organické elektroniky a procesů zpracování a přípravy součástek je minimální energetický nárok a procesní teploty pohybující se na úrovni pokojové teploty, na rozdíl od anorganických materiálů na bázi křemíku vyžadující provozní teploty nad 1000°C. To pochopitelně usnadňuje mnohem snazší a ekonomicky výhodnější výrobní procesy aplikovatelné v organické elektronice, které usnadňují kontinuální velkoprodukcí různorodých pokročilých součástek.

Materiály a součástky aplikované v organické elektronice jsou pružné, transparentnější a spotřebovávají méně energie. Na druhou stranu, nesou v sobě nevýhody v podobě snadnějšího poškození, vysokých nákladů vynaložených na jejich výzkum a vývojové činnosti a v neposlední řadě jejich nižší životnost ve srovnání s konvenčními vodiči.

Do inovativních aplikací organické elektroniky současné doby se řadí - displeje, osvětlení, fotovoltaické a jiné inteligentní elektronické systémy. Konstantní výzkum a vývoj nových aktivit vedou k rozvoji biomedicínských implantátů a dalších biologicky odbouratelných čipů. Mezi další oblasti výzkumu organické elektroniky patří velkokapacitní paměťové součástky, detektory, mikro čočky, baterie, fotonosiče, optická vlákna a funkční obalové materiály. Probíhající vývoj v segmentu spotřební elektroniky, zejména chytré telefony, nabízejí slibný růst, pokud jde o implementace organické elektroniky. Očekává se, že, technologický pokrok týkající se organické fotovoltaiky tranzistorových technologií a organických zobrazovací technologií bude řídit růst trhu na poli organické elektroniky.

Předkládaná práce je rozdělená na dvě části, základní výzkum a aplikovaný výzkum.

V problematice základního výzkumu autor předkládá především syntézu nových organických molekul, kterých následní studium vlastností podhaluje pochopení fundamentálních dějů odehrávajících se na molekulární úrovni, a významným dílem přispívají k objasnění základních pochodů v každé ze zkoumaných problematik.

V sekci aplikovaného výzkumu autor předkládá výsledky jeho práce z doby působení ve farmaceutické firmě Synthron s.r.o., shrnuté do pěti WO patentů.

## 2 Seznam publikací a patentů použitých v předkládané práci

č.	Seznam publikací
P1	KRAJČOVIČ, J. ; ČÍK, G.; VÉGH, D.; ŠERŠEŇ, F.: Synthesis of the copolymer of 2,3-di(1-tridecyl)thieno(3,4-b)pyrazine with 3- dodecylthiophene using the chemical oxidation with iron trichloride. <i>SYNTHETIC METALS</i> 105, 79-84 (1999). ISSN:0379-6779. (IF(2015)=2.299)
P2	ČÍK, G.; KRAJČOVIČ, J.; VEIS, P.; VÉGH, D.; ŠERŠEŇ, F.: Characterization and properties of the copolymer of dipyrido-[3,2-a; 20,30-c]-thien-[3,4-c]azine with 3- dodecylthiophene. <i>SYNTHETIC METALS</i> 118, 111-119 (2001). ISSN:0379-6779. (IF(2015)=2.299)
P3	LUKEŠ, V.; BREZA, M.; VÉGH, D.; HRDLOVIČ, P.; KRAJČOVIČ, J.; LAURINC, V.: Non-linear optical properties of new bridged bis-thienyls I. Pyrazine - based bridges: theory, synthesis and spectra. <i>SYNTHETIC METALS</i> 124, 279-286 (2001). ISSN:0379-6779. (IF(2015)=2.299)
P4	HRDLOVIČ, P.; KRAJČOVIČ, J.; VÉGH, D.: Spectral characteristics of bithiophenes and terthiophenes linked with heterocyclic unit in solution and polymer matrix. <i>J. PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY (SEC. A)</i> 144, 73-81 (2001). ISSN:1010-6030. (IF(2015)=2.477)
P5	LUKEŠ, V.; BREZA, M.; VÉGH, D.; HRDLOVIČ, P.; KRAJČOVIČ, J.; LAURINC, V.: Optical properties of 2,3-diaza-1,3- butadiene bridged oligothiophenes A combined experimental and theoretical study. <i>SYNTHETIC METALS</i> 129, 85-94 (2002). ISSN:0379-6779. (IF(2015)=2.299)
P6	ČÍK, G.; KRAJČOVIČ, J.; HUBINOVÁ, M.; KRISTÍN, J.; ČERVEŇ, I.; ŠERŠEŇ, F.: Properties of copolymer of 2,2:5,2-terthiophene-5,5-dicarboxylic acid and polyethylene oxide. <i>SYNTHETIC METALS</i> 140, 301-307 (2004). ISSN:0379-6779. (IF(2015)=2.299)
P7	VALA, M.; KRAJČOVIČ, J.; LUŇÁK, S.; OUZZANE, I.; BOUILLON, J.-P.; WEITER, M.: HOMO and LUMO energy levels of N,N- dinitrophenyl-substituted polar diketopyrrolopyrroles (DPP). <i>DYES AND PIGMENTS</i> 106, 136-142 (2014). ISSN:0143-7208. (IF(2015)=4.055)
P8	LUKEŠ, V.; ANDICS ECKSTEIN, A.; VÉGH, D.; WEITER, M.; KRAJČOVIČ, J.: Electronic structure and spectroscopic properties of (2S,3S)-2,3- diphenyl-5,6-diheteroaryl-2,3-dihydropyrazines and their model oligomers. <i>SYNTHETIC METALS</i> 199, 319-328 (2015). ISSN:0379-6779. (IF(2015)=2.299)
P9	KRAJČOVIČ, J.; KOVALENKO, A.; HEINRICHOVÁ, P.; VALA, M.; WEITER, M.: Solid-state deep blue and UV fluorescent dyes based on para-bis(2- thienyl)phenylene. <i>JOURNAL OF LUMINESCENCE</i> , 167, 222-226 (2015). ISSN:0022-2313. (IF(2015)=2.693)

<b>P10</b>	<b>KRAJČOVIČ, J.</b> ; KOVALENKO, A.; HEINRICHOVÁ, P.; VALA, M.; WEITER, M.: Adamanthyl side groups boosting the efficiency and thermal stability of organic solid state fluorescent dyes. <i>JOURNAL OF LUMINESCENCE</i> , 175, 94-99 (2016). ISSN:0022-2313. <b>(IF(2015)=2.693)</b>
<b>P11</b>	KOVALENKO, A.; POSPISIL, J.; ZMESKAL, O.; <b>KRAJČOVIČ, J.</b> ; WEITER, M.: Ionic origin of a negative capacitance in lead halide perovskites. <i>PSYSSICA STATUS SOLIDI – RAPID RESEARCH LETTERES</i> , 1, 1-5 (2017). ISSN:1862-6270. <b>(IF(2015)=2.580)</b>
<b>P12</b>	GEORGIEV, A.; BUBEV, E.; DIMOV, D.; YANCHEVA, D.; ZHIVKOV, I.; <b>KRAJČOVIČ, J.</b> ; VALA, M. ;WEITER, M. ; MACHKOVA, M.: Synthesis structure spectral properties and DFT quantum chemical calculations of 4-aminoazobenzene dyes. Effect of intramolecular hydrogen bonding on photoisomerizati. <i>SPECTROCHIMICA ACTA PART A-MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY</i> , 175, 76-91 (2017). ISSN:1386-1425. <b>(IF(2015)=2.653)</b>
<b>P13</b>	KOVALENKO, A.; YUMUSAK, C; HEINRICHOVA, P.; STRITESKY, S.; FEKETE, L.; VALA, M.; WEITER, M.; SARICIFTCI, N.S.; <b>KRAJCOVIC, J.</b> : Adamantane substitutions: a path to high-performing, soluble, versatile and sustainable organic semiconducting materials <i>JOURNAL OF MATERIAL CHEMISTRY ,C</i> DOI: 10.1039/C6TC05076 ISSN:2050-7526. <b>(IF(2015)=5.066)</b>

<b>č.</b>	<b>Seznam patentů</b>
<b>A1</b>	BARTL J., BENOVSKY P., <b>KRAJCOVIC J.</b> : Synthesis of Paliperidone, <b>WO/2009/074333A1</b>
<b>A2</b>	BARTL J., BENOVSKY P., <b>KRAJCOVIC J.</b> : Paliperidone ketone, <b>WO/2010/003703A3</b>
<b>A3</b>	<b>KRAJCOVIC J.</b> , GIELING R. G., DYMACEK B.: Process for making Fingolimod, <b>WO/2012/041405A1</b>
<b>A4</b>	<b>KRAJCOVIC J.</b> , GIELING R. G.: Process for making Fingolimod, <b>WO/2012/041359A1</b>
<b>A5</b>	<b>KRAJCOVIC J.</b> : Process for making Fingolimod hydrochloride crystals, <b>WO/2012/089238A1</b>

IF – Impact Factor

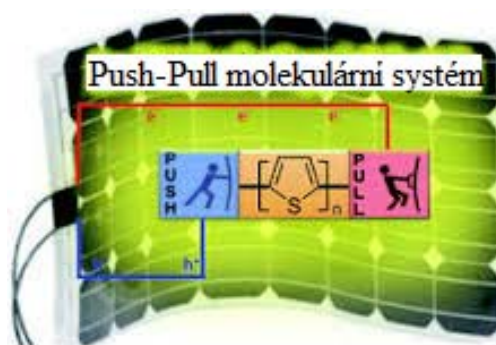


### 3 Základní výzkum

#### 3.1 Molekuly s delokalizovaným $\pi$ -elektronovým systémem

Současný výzkum molekul s delokalizovaným  $\pi$ -elektronovým systémem představuje vysoce atraktivní problematiku, která svým obsahem a záběrem míří do i aplikačních oblastí. V posledních několika letech výzkum v organické chemii zaznamenává neustálý nárůst zájmu o přípravu organických  $\pi$ -konjugovaných systémů využitelných napříč celého spektra aplikací jako jsou optoelektronika<sup>2</sup>, organické vodiče<sup>3</sup>, organická fotovoltaika<sup>4</sup> atd.

Pro konstrukci molekul s přesně definovanou strukturou je nezbytné orientovat se v syntetických přístupech, které poskytují vhodným a cíleným způsobem modifikaci organických molekul. Jedním z přístupů využívajících cílené změny molekul je i „push-pull“ systém, který využívá terminálních skupin jako jsou elektrondonr (D), elektronakceptor (A), nebo jejich kombinací (Obrázek 1). D-A interakce, nebo-li intermolekulární přenos náboje (ITC) v D- $\pi$ -A molekulách vyvolává rozdílné opto-elektronické vlastnosti. Navíc dochází ke vzniku nového nízkoenergetického molekulárního orbitalu (MO). Snadno dosažitelná excitace elektronů z nového MO umožňuje použití spektra ve viditelné oblasti, a proto jsou „push-pull“ molekuly obvykle barevné.



**Obrázek 1:** Znárodnění „push-pull“ systému

Pohled na molekulární strukturu a pochopení základních principů ve vztahu mezi strukturou a vlastnostmi molekul je jednou z největších výzev současného výzkumu v oblasti organické elektroniky. Daný výzkum a studium fundamentálních dějů se neobejdou bez neustálého vývoje v oblasti syntézy nových funkčních materiálů, které postupně odhalují chování molekul v závislosti na jejich strukturách a současně naznačují trendy, jakým způsobem dál modifikovat stávající molekuly pro dosažení požadovaných parametrů materiálů.

### 3.1.1 Příprava a charakterizace nových thiofenových kopolymerů s úzkým zakázaným pásem

(publikace **P1** a **P2**)

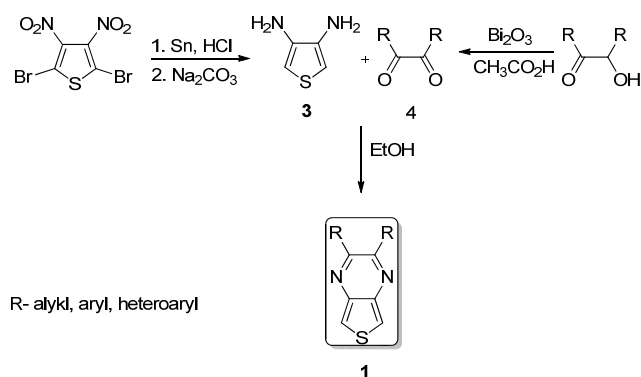
Použití kondenzovaného thieno[3,4-*b*]pyrazinů (TP) ke konstrukci konjugovaných organických polymerů je jeden s velice účinných a efektivních přístupů pro přípravu polymerů a ko-polymerů s nízkou hodnotou zakázaného pásu. Chemie TP odstartovala na začátku 90-tých let minulého století a nejdůležitějších výsledků bylo dosaženo v posledních několika letech. Nicméně, autor této práce publikoval v letech 1999 a 2001 práce<sup>5,6</sup> zabývající se syntézou a studiem vlastností TP ko-polymerů a stal se tak jedním z průkopníků v dané problematice.

TP se v literatuře vyskytují převážně jako elektronakceptorní jednotky, zřídka jsou i v pozici elektrondonorů. Nejvíce se však diskutuje zapojení TP do ko-polymerních jednotek ve kterých se střídá elektrondonní a elektronakceptorní jednotky, přenos náboje a hlavně signifikantní vliv TP na hodnoty hladiny HOMO materiálů.

Silnou stránkou TP je jejich chemická modifikovatelnost a tím možnost přizpůsobení vlastnosti materiálů konkrétním potřebám. Nezanedbatelná je i jejich poměrně jednoduchá syntetická příprava, což se může jevit jako zásadní výhoda i při jejich budoucích průmyslových aplikacích.

Obě práce **P1** a **P2** pojednávají o syntéze a studiu vlastností TP ko-polymerů, které jsou charakteristické nízkou hodnotou zakázaného pásu ( $E_g$ ). Cílem kopolymerizací bylo získat snadno manipulovatelný kopolymer, rozpustný v běžných organických rozpouštědlech, vykazující vlastnosti materiálů dosahujících nízkou hodnotou  $E_g$ . Jako stavební blok pro tento typ materiálů byl použit thieno[3,4-*b*]pyrazin **1** jako elektronakceptor a 3-dodecylthiofen **2** jako elektrondonor. 3-Dodecylthiofen sehraje klíčovou roli v mechanických vlastnostech kopolymeru. Právě přítomnost 3-dodecylthiofenu způsobuje, že polymerní materiál se stává rozpustným v běžných organických rozpouštědlech. To úzce souvisí s následným studiem struktury polymerního materiálu a jeho vlastností.

Pro syntézu TP byla použita syntetická cesta, která využívá dva klíčové intermediáty a to 3,4-diaminotiofen **3** a diekton **4** obecné struktury (Schéma 1).

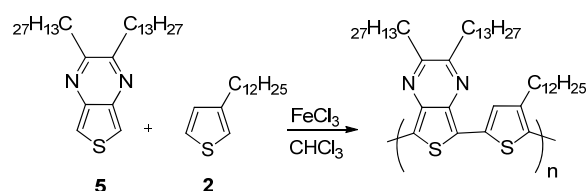


**Schéma 1**

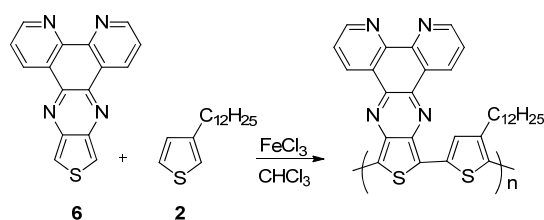
Aby bylo možné zahájit výše uvedené syntetické postupy, bylo potřeba vyřešit celou řadu problémů. Jedním z nejzásadnějších byla řešená multigramová syntéza sloučeniny **3**. Jedná se o vysoce nestabilní molekulu, která se vyskytovala v nabídce několika komerčních dodavatelů a byla dostupná ve formě soli hexachlorcínatanu diamonného  $[\text{SnCl}_6^{2-}][\text{NH}_4^+]_2$ . Kvůli zmiňované nestabilitě této molekuly se stala komerčně prakticky nedostupnou.

Dalším řešeným problémem byla efektivní příprava  $\alpha$ -dionů, jako univerzálních prekurzorů pro přípravu TP derivátů. Následnou kondenzace thiofen-3,4-diaminu **3** s  $\alpha$ -dionem **4** v ethanolu se získaly požadované TP ve vysokých výtěžcích.

Uvedená syntetická metoda byla využita pro přípravu dvou typů monomerů na bázi thieno[3,4-*b*]pyrazinu. V prvním případě se jednalo o 2,3-bis-tridecylthieno[3,4-*b*]pyrazin (TTP) **5** a v případě druhém o dipyrido[3,2-*a*;2',3'-*c*]-thien-[3,4-*c*]azin (DPTA) **6**. Obě monomerní jednotky byly za podmínek oxidativní ko-polymerizace pomocí  $\text{FeCl}_3$  ko-polymerizované s 3-dodecylthiofenem **2**. Z každého thieno[3,4-*b*]pyrazinového monomer byly připraveny dva typy ko-polymerů v molárních poměrech thieno[3,4-*b*]pyrazin/3-dodecylthiofen 1/1 a 1/3 (Schéma 2).



molární poměr (mol)	1	:	1	<b>I</b>
	1	:	3	<b>II</b>



molární poměr (mol)	1 : 1	<b>III</b>
	1 : 3	<b>IV</b>

## Schéma 2

Obrázek 1 v **P2** (str. 113) uvádí UV-VIS spektra syntetizovaných monomerů a kopolymerů **I** a **II**. U kopolymerů **II** s poměrem monomerů TTP:DDT/1:3 je možné pozorovat, že ve srovnání s čistým poly(3-dodecylthiofenem) (PDDT) je maximum absorpce posunuté k vyšší energii.

Přítomnost pyrazinového monomeru v kopolymeru **II** byla detekovaná absorpčním pásem s  $\lambda_{\text{max}}$  320 nm, v případě kopolymeru **I** (poměr 1:1) byl tento pás posunut na hodnotu 325 nm. Ve srovnání s čistým monomerem TTP je patrné, že tento absorpční pás vykazuje bathochromní posun vůči monomeru v obou syntetizovaných kopolymerech. Tyto výsledky naznačují, že ko-polymerizační reakce vede ke vzájemnému spojení TTP a DDT. Dále je možné pozorovat prodloužení absorpce nad 900 nm v případě kopolymeru **I**.

Porovnáním obou spekter kopolymeru **III** a **IV**<sup>6</sup> je patrné, že tvar absorpční křivky je závislý na molárním poměru monomerů participujících na reakci. U kopolymeru **IV** (molární poměr DPTA:DDT/1:3) ve srovnání s čistým PDDT lze pozorovat posun absorpčního maxima k vyšším energiím (ze 442 na 422 nm). Pozoruje se také nárůst absorpce nad 900 nm v obou případech syntetizovaných kopolymerů **III** a **IV**.

V obou případech **P1** a **P2** se tedy jedná o nové ko-polymery na bázi TP vykazující úzký zakázaný pás s hranou absorpce nad 900 nm (1.38 eV).

Specifikace J. Krajčoviče na výsledcích práce.

V předkládaných pracích **P1** a **P2** byla řešená atraktivní problematika přípravy kopolymerních struktur, které by dosahovaly vlastností materiálů s úzkým zakázaným pásem. Zavedení elektronakceptorní jednotky v podobě pyrazinového bloku, bylo a pořád je jedním z nejpobulárnějšího způsobu tuningu organických monomerů a polymerů. Autor stál takřka na

počátku vývoje daného přístupu, zavádění pyrazinových subjednotek ve skupině Dr. Végha z FCHPT (STU Bratislava) a přispěl tak k rozvoji poznání v dané oblasti. Zajímavostí také je, že přední odborník v oblasti chemie a implementace pyrazinů do funkčních materiálů prof. Seth Rasmussen (NDSU – North Dakota State University) využíval primárních informací o pyrazinových skeletech, zásadním způsobem rozšířil danou problematiku a zároveň cituje autorovy práce v komprehensivním díle pod názvem Handbook of Conducting Polymers; Conjugated Polymers<sup>7</sup>. Autor se podílel na vývoji a syntéze všech výše uvedených molekul, jejich intermediátů a finálních produktů. V rámci experimentálních prací bylo zapotřebí zvládnout a vyvinout syntetické cesty spojené s Benzoinovou kondenzací, složitým způsobem vyvíjet přípravu 3,4-diaminothiofenu jako nestabilní komponenty ve formě volné bázi a v neposlední řadě se v daných pracích řešila i problematika ko-polymerizace, následných izolací ko-polymerů, jejich purifikace a strukturální identifikace. Jednalo se o nové, originální systémy, kterých vlastnosti jsou detailně popsány v pracích **P1** a **P2**.

### **3.1.2 Syntéza a studium nových materiálů obsahující $\pi$ -konjugovaný můstek (publikace P3, P4, P5, P8 a P12)**

Vývoj a výzkum v oblasti telekomunikačních optických a výpočetních technologií klade zásadní důraz na výzkum materiálů s optimálními optickými nelineárními a spektrálními vlastnostmi. Právě organické materiály jsou vhodnými kandidáty pro tyto účely, protože disponují vynikající strukturální variabilitou, nízkými dielektrickými konstantami, rychlou nelineární optickou odezvou a vysokou off-resonanční nelineární susceptibilitou<sup>8,9,10</sup>. Pochopení vzájemného vztahu mezi optickými vlastnostmi molekuly a molekulární struktury je klíčovým fragmentem k návrhu molekul a potažmo k výrobě nových elektronických součástek. Poly- a oligo- thiofeny hrají klíčovou roli v materiálovém výzkumu díky vlastnostem, jako jsou biologická kompatibilita, schopnost tvořit samoorganizované struktury, což jen předurčuje pro aplikace spojené s nelineární optikou, elektronickými polovodiči a mnohé další.

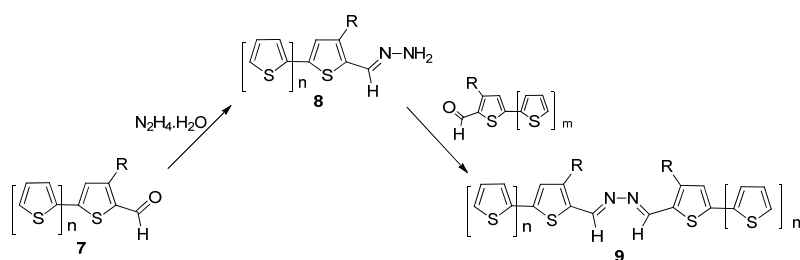
K tomu, aby došlo k cíleným změnám materiálů, je potřebný neustálý vývoj a sledování charakteristických změn, struktura vs. vlastnosti molekul. Jedním z účinných způsobů jak lze vhodným způsobem docílit požadované vlastnosti molekuly je změna donorních a akceptorních substituentů na konjugovaných skeletech a změna délky řetězců. Dalším

z možných faktorů je i možnost vzájemného přemostění dvou nebo více subjednotek, což představuje důležitou alternativu a zároveň inovaci ve stávajících zavedených konceptech. Přemostění by mělo obsahovat konjugovaný systém, zabezpečující dobrý přenos elektronů a sterické interakce mohou přispívat ke korigování rozsahu konjugace.

Práce **P3**, **P4**, **P5**, **P8** a **P12** se zabývají právě výše popsanou problematikou molekulárního návrhu thiofenových oligo-systému obsahující různé typy konjugovaných můstků, jako jsou: 2,3-diaza-1,3-butadienové a pyrazinové můstky.

V práci **P5** byly thiofenové deriváty cíleně připraveny za účelem sledování vlivu délky konjugovaného systému a molekulární symetrie na elektronová absorpční spektra. Další oblastí zájmu bylo sledovat, jakým způsobem mohou variace chemické struktury společně s polohou můstku ovlivňovat polarizabilitu ( $\alpha$ ) a hyperpolarizabilitu druhého řádu ( $\gamma$ ).

Příslušné formyl deriváty thiofenů sloužily jako výchozí materiál pro syntézu cílených struktur (Schéma 3).



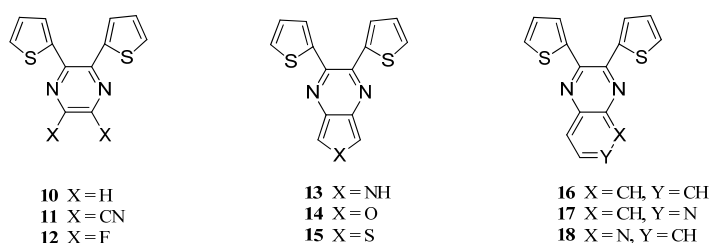
7a	8a	9a	R = H	n = 0	m = 0
7b	8b	9b	R =	n = 0	m = 0
			CH <sub>3</sub>		
7c	8c	9c	R = H	n = 1	m = 0
		9d	R = H	n = 1	m = 1
7d	8d	9e	R = H	n = 2	m = 0
		9f	R = H	n = 2	m = 1
		9g	R = H	n = 2	m = 2

### Schéma 3

Na základě získaných výsledků lze konstatovat, že uvedený typ můstků mírně ponížíje NLO veličiny a pohlcuje efekt externího pole na tyto veličiny. Z pohledu syntézy byla připravená

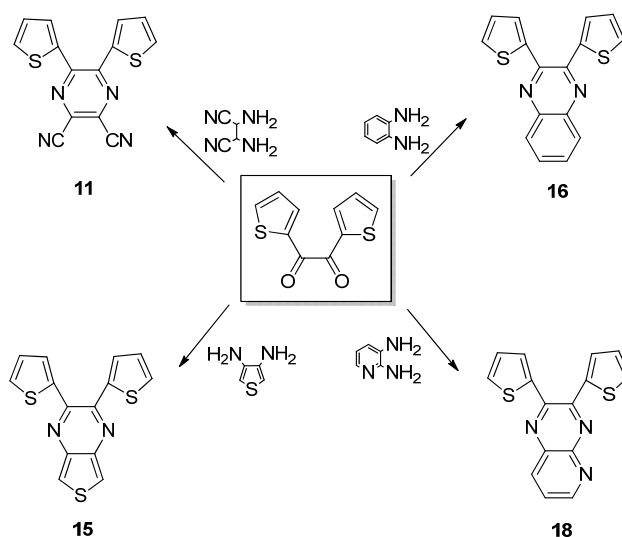
nová originální série přemostěných chromoforů obsahujících pěti člankové heterocyklické jednotky. Byla dosažena lepší termická stabilita a rozpustnost molekul, což je zásadní parametr pro technologické aplikace.

Práce **P3** a **P4** studují thiofenové deriváty propojené (přes  $\alpha$ -polohy) různě substituovaným pyrazinovým můstkem. Jednoduchý pyrazinový můstek **10** vykazuje nejnižší  $\lambda_{\max}$  a zavedením kyanoskupin **11** nebo atomu fluoru **12** dojde k nárůstu o 20 nm. Z pohledu  $\lambda_{\max}$ , ko-kondenzace s pyrrolem **13** je více výhodná, než s thiofenem **15** a furanem **14**, který se jeví jako nejméně vhodný. Z těchto důvodů jsou mnohem výhodnější šestičlankové kruhy **16**, **17** a **18**.



#### Schéma 4

Pro přímé srovnání kvantově chemických predikcí s experimentálními daty byly syntetizované chemické struktury, které se navzájem liší jak donor-akceptorními vlastnostmi, tak i charakterem vzájemného přemostění.



#### Schéma 5

Absorpční a fluorescenční spektra byla měřena v methanolu a cyklohexanu. Jak je ze záznamů patrné, dají se pozorovat intenzivní a poměrně rozptýlené pásy vyskytující se zhruba při 250-280, 290-330 a 370-420 nm. Pásy s nejdelší vlnovou délkou odpovídají delokalizovaným  $\pi$ - $\pi^*$  přechodům. Naměřené hodnoty se shodují s teoretickou predikcí, výjimkou je molekula **15**.

Ve srovnání s molekulami **15**, **16** a **18** dochází k poklesu absorpční schopnosti v molekule **11** důsledkem přítomnosti kyanoskupin na chinoxalinovém kruhu. Molární absorpční koeficienty pro všechny molekuly vykazují nižší hodnoty v cyklohexanu než v polárním methanolu.

V práci **P3** byla dále studovaná i spektrální charakteristika thiofenových derivátů přemostěných pyrazinem a také terthiofenových chromoforů obsahujících elektronakceptorní kyano nebo hydrazo skupiny. Absorpce, fluorescence a doby života byly měřeny v roztoku (methanol, cyklohexan) a v polymerní matrici (PS, PMMA a PVC). Deriváty se dvěma thiofenovými jednotkami substituované na pyrazinu vykazovaly nižší vlnočty pásů v oblasti 380–390 nm a  $\log \epsilon \sim 4.0$ .

V práci je dále popsána absorpce, emise a doba života dvou thiofenových kruhů propojených s heterocyklickým pyrazinovým kruhem. Cílem této studie bylo navrhnout strukturní jednotky na bázi thiofenu s narůstajícím výtěžkem radiačního rozpadu (kvantový výtěžek emise) a prodloužit doby života v polymerních maticích pro aplikační účely jako OLED, termochromismus nebo solvatochromismus.

Spektrální data zkoumaných derivátů ukazují, že spojení thiofenu pyrazinovým kruhem poskytují jak nárůst, tak i pokles fluorescence v závislosti na struktuře heterocyklické jednotky. Prodloužení elektronového systému terthiofenu vhodným substituentem má za následek zlepšení spektrálních vlastností. Dopování těchto derivátů v polymerní matrici neposkytuje změnu vzhledu základních spekter ve srovnání s roztokem.

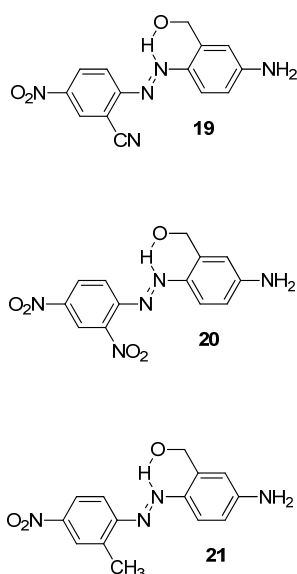
O dalším ze skupiny chromoforů přemostěným z azo- můstkem pojednává práce **P12**. Pro studium a charakterizace fotochromických vlastností byla syntetizovaná série tří rozdílných „push-pull“ 4-aminobenzenových barviv. V práci byla provedená i kvantově chemická kalkulace molekulární geometrie základních izomerů *trans* (*E*) a *cis* (*Z*), spolu s kalkulacemi HOMO a LUMO hladin za použití IEFPCM solvatace c chloroformu ( $\text{CHCl}_3$ ) a dimethylformamidu (DMF). Získaná data byla následně srovnávaná s výsledky měření optických pásů a s výsledky získané s cyklické voltamperometrie pro HOMO hladiny. Azobenzenove deriváty (ABs) obsahují můstek v podobě chromoforu  $-\text{N}=\text{N}-$  (azo) skupiny, která poskytuje reversibilní *trans-cis-trans* fotoisomerisační cykly, které charakterizují UV-



VIS absorpční pásy. Isomerie *trans-cis*, může být aktivována UV zářením o vlnové délce  $\lambda \sim 365$  nm a reverzní *cis-trans* izomerizace se uskutečňuje spontánně ve tmě při zvýšené teplotě, nebo působením viditelného (VIS) světla.

Existuje několik faktů se zásadním vlivem na fotoisomerizaci. (a) charakter substituentů vázaných na aromatické jádro. Přítomnost elektronakceptorních skupin způsobuje snížení energie elektronových přechodů. (b) charakter rozpouštědla má zásadní význam pro fotochromatické vlastnosti z důvodu dipol-dipolových interakcí. (c) intermolekulární vodíkové vazby, které se tvoří mezi dvěma nebo více azo- molekulami nebo mezi rozpouštědlem a azo- chromofory.

Právě fotoindukovaná isomerizace mezi *trans* (*E*) a *cis* (*Z*) isomery a magnetická anisotropie jsou klíčovými parametry studovaných azo-sloučenin, které předurčují také jejich praktické aplikace. Pro tento účel byla provedena syntéza třech „push-pull“ 4-aminobenzenových barviv 19-21 (Schéma 6).



**Schéma 6**

Molekuly byly navrženy tak, aby zavedená  $-\text{CH}_2\text{OH}$  skupina interagovala prostřednictvím intramolekulární vodíkové vazby s  $-\text{N}=\text{N}-$  můstkem a mohla mít přímý dopad na fotochromické vlastnosti. Pozice 2'- a 4'- na fenylovém kruhu jsou obsazeny střídavě elektronakceptorními a elektrondonorními skupinami kvůli navození nesymetrické („push-pull“) distribuce na skeletu molekuly.

Bylo zjištěno, že vypočtené a experimentální energetické hladiny se odlišují a to zejména na úrovni HOMO. Tuto skutečnost lze přičíst limitaci kvantově chemických výpočtů, které v minimální míře zohlední efekt přímých přechodů elektronů mezi HOMO a LUMO, efekt solvatace, dipól-dipólová interakce a vlastnosti povrchu elektrody.

Přítomnost intramolekulárních vodíkových vazeb se zdá být důležitá z budoucích praktických aplikací, protože photoisomerization může být aktivovaná rozdílnou intenzitou UV záření v médiích o rozdílné polaritě. Navíc, *cis* (*Z*) isomer podléhá stabilizaci přes intramolekulární vodíkové vazby a k dosažení opačného isomeru tedy *trans* (*E*) lze snadno provést exponováním materiálu VIS zářením nebo zahřátím.

Výše zmíněné vlastnosti molekul se mohou uplatnit při konstrukci optických přepínačů a při konstrukci organických fotovoltaických součástek.

Specifikace J. Krajčoviče na výsledcích práce.

V publikacích **P3**, **P4**, **P5**, **P8** a **P12** byla rozpracována a studována problematika vlivu chemického můstku na změnu vlastností molekul. Dané práce sledují základní fundament a přispívají k pochopení vztahu mezi strukturou a vlastnostmi molekul. Publikace X pojednává o vlivu diazinových můstků na thiofenové fragmenty o proměnlivé délce konjugovaného skeletu. V publikacích **P3** a **P8** se autoři zaměřili na studium vlastností pyrazinových můstků v přesně definovaných strukturách, ve kterých dochází k logickému rozdělení elektronové hustoty díky střídání různých typů subjednotek na základním skeletu a předmětem studia byly především optické vlastnosti nově připravených materiálů. U poslední ze série těchto publikací tj. práce **P12**, která vznikla na základě kooperace s Bulharskou Universitou (Department of Organic and Physical Chemistry, University of Chemical Technology, Sofia), byla věnována pozornost studiu molekul s diazinovým můstkem a jeho vliv na fotochromické vlastnosti nově syntetizovaných materiálů. I v tomto případě se jednalo o cíleně navrženou sérii molekul, která využívá základní princip na ovlivňování vlastností materiálů t.j. „push-pull“ přístup. V práci je také studován zásadní parametr a to vliv intramolekulárních vodíkových vazeb na finální vlastnosti molekul.

Autor se podílel na syntéze všech intermediátů a produktů včetně jejich strukturální identifikací a vytvořil tak originální sérii látek, které přispěly k lepšímu poznání ve vztahu struktura vs požadované vlastnosti, což na fundamentální platformě přispívá k lepšímu pochopení dějů odehrávajících se v molekulách.

## 3.2 Blokové kopolymery

(publikace **P6**)

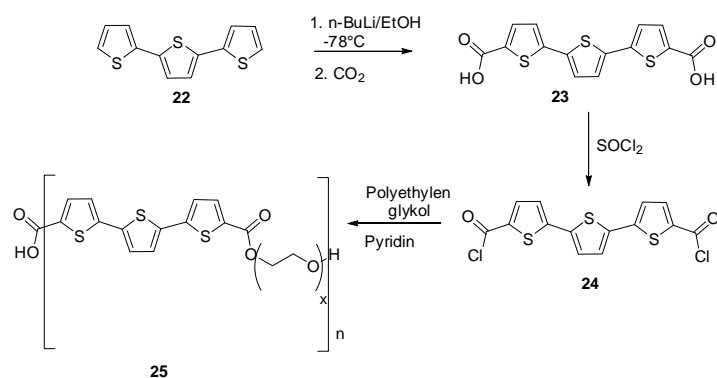
Blokové kopolymery se staly atraktivními díky jejich schopnosti tvořit samo organizující systémy v nanometrové škále<sup>11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21</sup>. V případě, že síla repulzivních interakcí mezi jednotlivými bloky je dostatečně velká, pak molekulární architektura blokového kopolymeru skládající se ze dvou nebo více chemicky rozdílných homopolymerů vede k mikrofázové separaci rozdílných polymerních řetězců do pravidelných domén, či už v tavenině, v pevném stavu, nebo v roztoku. Typické rozměry těchto mikrodomén jsou v rozmezí od 5 do 50 nm, což je škála, která je vyžadována polovodičovým průmyslem na produkci pokročilých integrovaných obvodů.

Manipulace s délkami participujících bloků a environmentálních parametrů jako jsou např. výběr rozpouštědla, přídavek aditiv nebo teplota, rezultují do vzniku široké morfologické škály (kruhy, tyče, dutiny, lamely, trubice).

Klíčovou roli ve vlastnostech polymerů sehrává právě stupeň krystalinity<sup>22,23</sup>. V závislosti na tom, na jaké aplikační účely bude využíván polymerní materiál, je potřebné zohlednit parametry struktury a morfologii.

V práci **P6** jsme se zaměřili na syntézu a charakterizaci nového typu alternujícího kopolymeru na bázi 2,2':5',2''-terthiofenu **2** polykondenzovaného s polyethylenoxidem (PEO).

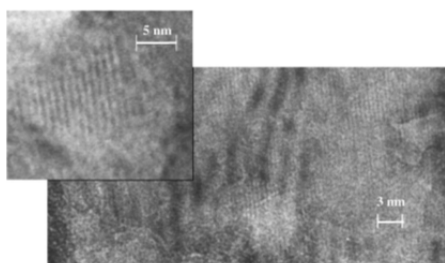
K přípravě kopolymeru bylo potřebné syntetizovat odpovídající terthiofenový monomer **22**. 2,2':5',2''-terthiofen **22** se reakcí s *n*-butyllithiem v diethyletheru převede na dilithnou sůl při -78°C. Při tomto typu reakce se využívá rozdílná reaktivita (kyselost) protonů v  $\alpha$ -polohách terthiofenu vůči silným bazickým činidlům. Dochází téměř ke kvantitativnímu převodu obou protonů v  $\alpha$ -polohách na dilithnou sůl. Přídavkem tuhého oxidu uhličitého se dilithná sůl vlivem nukleofilního ataku reaktivního intermediátu na oxid uhličitý převede na dikarboxylovou kyselinu **23**. Vzhledem k tomu, že acylchloridy jsou mnohem reaktivnější než příslušné karboxylové kyseliny, připravil se příslušný diacylchlorid **24** reakcí překurzoru **23** s thionylchloridem. Získaný diacylchlorid **24** poskytuje s polyethylenoxidem za podmínek esterifikace v přítomnosti pyridinu cílený kopolymer **25**. (Schéma 7)



**Schéma 7**

Tento typ kopolymeru disponuje naprosto rozdílnými chemickými strukturami jednotlivých sub-jednotek tvořících polymerní řetězce, a proto byla očekávaná fázová separace (kratší řetězec méně polárního thiofenového trimeru a delší řetězec polárního polyethylenoxidu). Kopolymer je rozpustný v DMSO a DMF. Použitím TEM bylo určeno, že důsledkem rozdílných chemických struktur polymerních subjednotek jsou tvořeny separované fáze v pevném stavu na sub-nanometrové hladině. Na základě XRD a DSC měření můžeme říct, že takové chování kopolymeru způsobuje přítomnost dvou separovaných fází s rozdílnými chemickými strukturami. Jedna, která je uspořádaná z terthiofenových segmentů, a druhá z neuspořádaných řetězců PEO. Obrázek 2 zobrazuje snímek kopolymerního filmu získaného pomocí TEM. Ostrý snímek znázorňuje přítomnost terthiofenových chromoforů, které obsahují atomy síry (tmavé linie na obrázku). Z obrázku je také patrné, že film má lamelární strukturu (šířka mezi tmavými liniemi je 0.6–0.8 nm).

Film takovéto struktury může hledat uplatnění v konstrukci nových optoelektronických součástek s vysokým rozlišením na základě vodivých polymerů.



**Obrázek 2:** TEM obrázek kopolymerního filmu (25)<sup>P6</sup>

Specifikace J. Krajčoviče na výsledcích práce.

Blokové polymery patří do skupiny intenzívně studovaných problematik. Díky organické syntéze je možné zvolit takřka neomezenou paletu různorodých molekul s diametrálně rozdílnými vlastnostmi a vytvořit tak celé portfolio ko-polymerů. Samozřejmým předpokladem jsou jejich budoucí vlastnosti, potažmo jejich potenciální využití v konkrétních aplikacích. Autor práce se zabýval syntézou a charakterizací originálního blokového ko-polymeru, který obsahuje polovodivý thiofenový trimer a nevodivý PEG systém, který diverzifikuje celou strukturu, ve které dochází k očekávané fázové separaci. Autor tak připravil originální ko-polymer, který byl následně podroben celému spektru studií a závěry jsou shrnuty ve zmiňované publikaci **P6**.

### **3.3 Nové materiály na báze para-bis(2-thienyl)phenylenu (publikace **P9** a **P10**)**

Konjugované organické molekuly se řadí mezi perspektivní materiály pro využití v optických, elektronických a opto-elektronických aplikacích. Mnohé z těchto potenciálních molekul disponují velkým  $\pi$ -elektronovým systémem a rigidním skeletem, což má za následek omezenou rozpustnost v běžně používaných organických rozpouštědlech. Důsledkem toho se stávají těžko studovatelné a omezeně použitelné pro různorodé aplikace. Jednou z efektivních metod, jak lze zvýšit rozpustnost konjugovaných skeletů, je zavedení alkylových řetězců do těchto systémů. Délka alkylových skupin má zásadní vliv na foto-fyzikální vlastnosti konjugovaných organických molekul a v literatuře zatím nebylo věnováno dostatek pozornosti efektu délky alkylových řetězců na pevno-fázové optické, elektronické a optoelektronické vlastnosti. Z množství publikovaných prací z posledního období je zřejmé, že délka alkylového řetězce ovlivňuje intermolekulární interakce, způsob agregace a dokonce i molekulární konformace v pevné fázi<sup>24</sup>. Na základě těchto faktů lze konstatovat, že optické a optoelektronické vlastnosti molekul v pevné fázi lze modifikovat a přizpůsobovat pomocí manipulace periferních alkylových skupin<sup>25,26,27</sup>. Z tohoto důvodu také alkylové řetězce vystupují jako klíčový faktor při objasnění funkce pevno-fázové agregace a optoelektronických vlastností organických barviv.

Jednou z metod konstrukce opto-elektronických součástí je využití rozpustných materiálů, které jsou snadno zpracovatelné a popřípadě je umožněný i jejich tisk. Takovéto materiály splňují dvě základní kritéria: obsahují  $\pi$ -konjugovaný skelet a lineární nebo rozvětvené

postranní alkylové řetězce<sup>28</sup>. Tyto alkylové řetězce v polovodivých materiálech jsou více než jenom fragmenty zabezpečující dostatečnou rozpustnost materiálů. Pomocí strukturálních modifikací postranních alkylových řetězců jako např. střídání délky řetězce<sup>29,30</sup>, chiralit<sup>31</sup>, orientace<sup>32</sup>, hustoty<sup>33</sup> a stupně rozvětvení<sup>34,35,36,37</sup>, lze zásadním způsobem ovlivňovat intermolekulární interakce, organizaci molekul v prostoru a v neposlední řadě výsledné vlastnosti součástí.

Organická chemie fluoru představuje atraktivní a dynamicky se rozvíjející část organické elektroniky<sup>38</sup>. Atomy fluoru se často zavádí do organických molekul za účelem účinného snížení hladin hraničních orbitalů<sup>39,40,41</sup>. Tento efekt je výsledkem silných elektronakceptorních vlastností fluoru, která je dle Paulingové stupnice 3.98<sup>42,43</sup>. Přítomnost atomů fluorů v molekulách navíc umožňuje systematické ladění energetických hladin, což znamená predikovatelné a cílené změny elektrických vlastností molekul. Zavedení atomů fluoru do organických struktur typů polovodičů a konjugovaných polymerů má další významné specifikum ve formě tvorby specifických intramolekulárních vodíkových vazeb. Tyto interakce způsobují lepší rigiditu a přispívají k planarizaci skeletu, což zvyšuje mezimolekulární elektronový transport<sup>38</sup>.

Molekuly obsahující atomy fluoru vázané na aromatické jednotky vykazují významný samoorganizující efekt, pomocí  $\pi$ -supramolekulární interakce mezi elektron nasycenými a elektron nenasycenými aromatickými jednotkami, která může být pozorována na stejných<sup>44,45</sup> nebo dokonce rozdílných molekulách<sup>46,47,48</sup>.

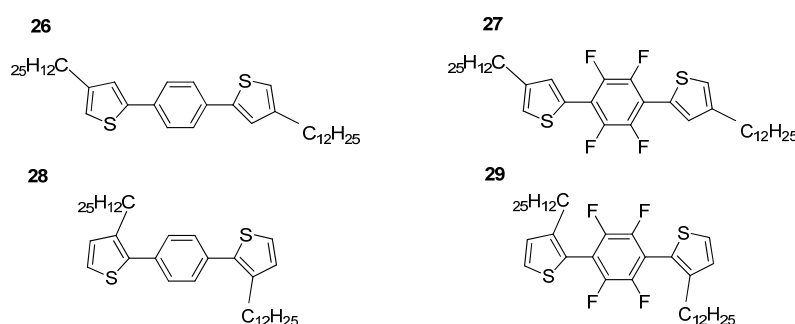
Fundamentální studie efektu alkylových řetězců a jejich pozice na thienyl-phenylenových trimerech s ohledem na fluorescenci v pevné fázi byla studovaná v publikacích **P9** a **P10**. Další část práce je zaměřená na studium efektu fluoru v systému para-bis(2-thienyl)phenylenu a jeho vliv na kvantový výtěžek fluorescence v pevné fázi **P9**.

Na konstituci vysoce efektivních organických barviv pro optoelektronické aplikace je nezbytné zohlednit dva základní fakty. Strukturální parametry jako jsou rotační uhly a rigidita  $\pi$ -konjugovaných systémů hrají klíčovou roli ve finálních vlastnostech materiálu a předurčují daný materiál na jeho budoucí aplikace. Omezení volné rotace mezi sousedními aromatickými jednotkami přispívá k zvýšení konjugace a k zlepšení pohyblivosti náboje. Naopak v případě, že molekula disponuje objemnými substituenty, které způsobují sterické zábrany, dochází k omezení pohyblivosti náboje. Planarita konjugovaných systémů vede ve většině případů k zhašení fluorescence.

Publikovaný článek **P9** se zabývá studiem vlivu tetra-fluorovaného centrálního fenylu a zároveň pozicí (in, out) alkylových substituentů, jako postranních řetězců para-bis(2-thienyl) fenylenových (p-(T)2P) trimerech na optické vlastnosti daných materiálů. Předmětem studia byla především fluorescence v pevné fázi v souvislosti se strukturální modifikací zmiňovaných molekul.

Fluor jako elektron-akceptorní prvek není často používán v problematice fluorescenčních barviv. My jsme ale tento přístup zvolili na základě unikátních vlastností fluoru, který může svojí přítomností v molekule ponížovat jak HOMO, tak LUMO hladiny<sup>49,50,51</sup>, zvyšovat samoorganizující vlastnosti molekul<sup>52,53,54</sup> a zvyšovat pravděpodobnost uplatnění nových molekul v aplikacích jako jsou OLED<sup>55,56</sup>, nebo OFET<sup>57</sup>. Dalším nepostradatelným příspěvkem přítomnosti fluoru v molekule je nadprůměrně vysoká energie vazby C-F, což přispívá k vysoké termické a oxidativní stabilitě sloučenin. I tento neméně významný efekt přispívá k zvýšení pravděpodobnosti pro budoucí praktické aplikace daných sloučenin.

Pro účely studie optických vlastností výše zmíněných materiálů byla v práci A1 provedená syntéza čtyř klíčových thienyl-phenylenových trimerů **26**, **27**, **28** a **29** ze kterých derivát **29** byl originální a v literatuře doposud nepopsaný (Schéma 8).



**Schéma 8**

Při syntéze všech derivátů byly využity zejména cross-kaplingové reakce. V první fázi se syntetická část zaměřila na přípravu 3-dodecylthiophenu pomocí Kumadova kaplinku. Pro finální thienyl-phenylenových trimery bylo testováno několik typů cross-kaplinkových reakcí (Suzuki, Stille, Negishi). Stilleho kaplink poskytl nejspokojivější výsledky z pohledu výtěžku a požadované čistoty produktů. Struktura všech intermediátů i produktů byla potvrzená standardními analytickými technikami (NMR, GC-MS, CHN). Pro detailnější vysvětlení vlastností a prokázání prostorového uspořádání syntetizovaných molekul byla provedena i röntgenostrukturní analýza (X-ray) sloučenin **27** a **29**.

V návaznosti na získané výsledky byla navržena další nová, doposud nepublikovaná molekula, která koncepčně vychází z thienyl-phenylenového motivu a výsledky, které jsou obsaženy v práci **P10**. Jedná se o koncepci návrhu, která reflektuje dosažené poznatky **P9** a poskytuje možnost zlepšení cílových vlastností molekul. V obou případech **P9** i **P10** byly původní návrhy na konstituci molekul korelované s kvantově chemickými výpočty ve spolupráci s Dr. Alexandrem Kovalenkem.

Barviva emitující ve viditelném spektru, poutají velkou pozornost výzkumného i průmyslového sektoru s ohledem na extrémně dynamický rozvoj OLED technologií. Jedním z největších problémů současnosti, spojených s vývojem této technologie, je doba života pokročilých materiálů a účinnost barviv emitujících v pevné fázi v modré oblasti spektra.

Základní změnou oproti dříve popsané strategii je implementace objemných postranních alkylových řetězců, jako solubilizujících fragmentů a zároveň skupin, které budou mít signifikantní vliv na organizaci molekul v prostoru. Pro koncept dané strategie byl využit adamantanový přístup.

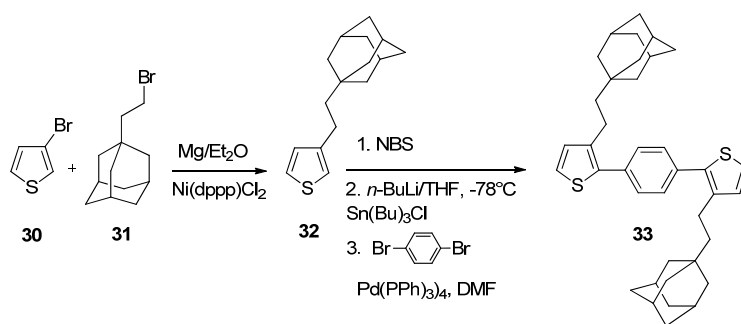
Adamantan patří mezi nejjednodušší molekulu ze skupiny diamondoidů. Současně je nejstabilnější nasycený uhlovodík disponující malou molekulovou hmotností. Z výčtu jeho unikátních vlastností jsou zajímavé především: jeho schopnost tvořit vysoce organizované systémy a extrémně vysoká termická stabilita<sup>58</sup>. I když jsou vlastnosti adamantanu poměrně výjimečné, není doposud v literatuře věnovaná dostatečná pozornost jeho implementaci do pokročilých struktur a existuje jen několik příkladů využívající adamantan v aplikacích pro organickou elektroniku a fotoniku.

V prezentované práci **P10** demonstrujeme naprosto inovativní přístup zavedení adamantanového derivátu jako solubilizační skupiny do konjugovaných materiálů vykazujících luminiscenci v pevné fázi.

V současné době jsou velice často používané emitery obsahující kovové komplexy<sup>59,60,61</sup>. V mnoha případech je syntéza těchto komplexních struktur obtížná a multikroková. Výtěžky jednotlivých intermediátů jsou často podprůměrné, což má za následek zvyšování nákladů na syntézu a minimální efekt pro potenciální průmyslové aplikace.

V publikované práci **P10** demonstrujeme přípravu nového thienyl-phenylenového derivátu obsahujícího ethyl-adamantanové vedlejší skupiny **33**, který disponuje vysokými výtěžky fluorescence v pevné fázi a zároveň vynikající termickou stabilitou (Schéma 9).





**Schéma 9**

Na přípravu dané molekuly byl použit nesrovnatelně jednodušší syntetický přístup než v případě výše zmiňovaných komplexních sloučenin, která po optimalizaci procesu může být vhodná i pro technologické aplikace. Lze předpokládat, že výše uvedený přístup může přinést nové výsledky a pomůže k řešení zmiňovaných omezení ve vývoji nejenom OLED technologii.

Jak již bylo zmíněno v práci **P9**, byla provedená studie změny pozice postranních alkylových řetězců na para-bis(2-thienyl)phenylenových trimerech (p-(T)2P). Bylo zjištěno, že změnou pozice postranních řetězců „in“ a „out“ lze zásadním způsobem ovlivňovat fluorescence v pevné fázi. Kvantové výtěžky fluorescence (QY) se pohybovaly v rozmezí 4% až 40% v závislosti od typu substituce.

**Tabulka 1: Naměřené a vypočítané parametry studovaných molekul**

Sloučenina	Vypočítané hodnoty				$E_{g\text{ opt}}$ (eV)	$\phi$ (%)
	$\alpha_{gr}$ (°)	$\alpha_{ex}$ (°)	LUMO (eV)	$E_g$ (eV)		
<b>26</b>	23	0	1.36	3.59	3.43	3.9±0.4
<b>27</b>	10	0	1.80	3.49	3.46	24.9±0.3
<b>28</b>	51	18	1.08	3.98	3.58	40.1±0.3
<b>29</b>	53	35	1.48	3.97	3.79	6.4±0.6

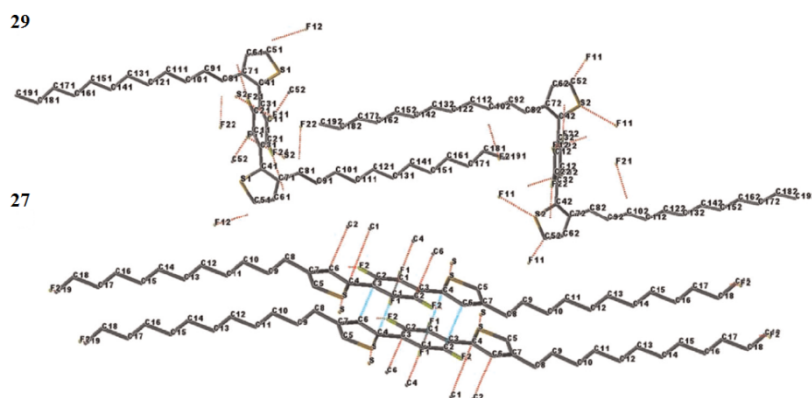
Základní nefluorovaný derivát **26** vykazoval QY fluorescence v pevné fázi 4%. U sloučeniny **27**, což je jeho fluorovaný analog, již byl pozorován významný nárůst QY fluorescence v pevné fázi až na 25%. V obou případech dochází k omezení volné rotace mezi jádrem thiophenu a benzenem, což je způsobeno intramolekulárními vodíkovými vazbami. Vzhledem

k tomu, že interakce H-S v případě sloučeniny **26** je nepatrně slabší než interakce H-F u sloučeniny **27**, dochází k vyšší rigiditě centrálního konjugovaného skeletu **27**. Zároveň dochází v obou případech k dostatečně intenzivním sterickým interakcím, které jsou způsobené postranními alkylovými řetězci. Vzhledem k tomu, že intermolekulární H-S interakce je poměrně málo intenzivní, nedokáže zabránit vzniku organizovaných molekulárních systému (krystalů). To je také důvod významného nárůstu QY fluorescence v pevné fázi z 4% **26** na 25% **27** v modré oblasti.

V případě substitucí „in“ dochází k mnohem silnějším sterickým repulzím mezi alkylovými řetězci a ke zvýšení QY fluorescence v pevné fázi. Nejvyšší QY z studovaných molekul byly dosaženy u molekuly **28**, kde QY fluorescence v pevné fázi byla přibližně 40% (modrá oblast), což predikuje potenciální uplatnění tohoto derivátu i v praxi.

Tetrafluorovaný derivát **29** naopak vykazuje nízkou hodnotu QY fluorescence v pevné fázi, jenom 6.5%.

Pro lepší pochopení molekulárních struktur sloučenin **27** a **29** a pro objasnění jejich rozdílných vlastností byly v obou případech vypěstovány monokrystaly, které se následně podrobily X-ray analýze. Na základě výsledků měření lze konstatovat, že torzní uhly mezi thiofenovými a phenylovými jednotkami jsou signifikantně větší u molekuly **29**, kdy dochází k silným interakcím alkylových řetězců a velké sterické zábraně, která resultuje k omezení přenosu elektronu.



**Obrázek 3:** XRD sloučenin **27** a **29**<sup>P9</sup>

Navíc lze pozorovat výrazné interakce mezi elektron desaturovaným fenylovým jádrem a elektron nasyceným jádrem thiofenu. Takovýto typ interakce není pozorován u ne-fluorovaných systémů, což také přispívá k navýšení QY fluorescence v pevné fázi.

Pro úplnou studii vlastností daných materiálů **26**, **27**, **28**, **29** a pro detailní vysvětlení jejich vlastností byla ve spolupráci s Dr. Alexandrem Kovalenkem vypracována kvantově chemická studie pomocí Gaussian 09 Software Package. Lze konstatovat, že geometrické parametry syntetizovaných sloučenin byly v dobré shodě s X-ray krystalografickým měřením.

Termogravimetrická analýza prokázala, že stability všech popsanych struktur se pohybuje nad 200°C. Bod tání sloučenin byl v rozmezí od 55° do 61°C v případě sloučeniny D. Syntetizované struktury se tak řadí do kategorie nízko tajících látek, které však můžou najít uplatnění díky zmiňované vlastnosti ve specifických typech aplikací.

Ze závěrů práce **P9** jsme navrhli logickou postupnost dalších molekul pro studium vlastností molekul v závislosti od délky alkylového řetězce a jeho charakter. V práci **P9** jsme se zaměřili na „in“ substituce, kde se přímo konfrontují trimery (p-(T)2P) a to methyl-, hexyl-, dodecyl- a ethyladamantyl postranní alkyl substituenty.

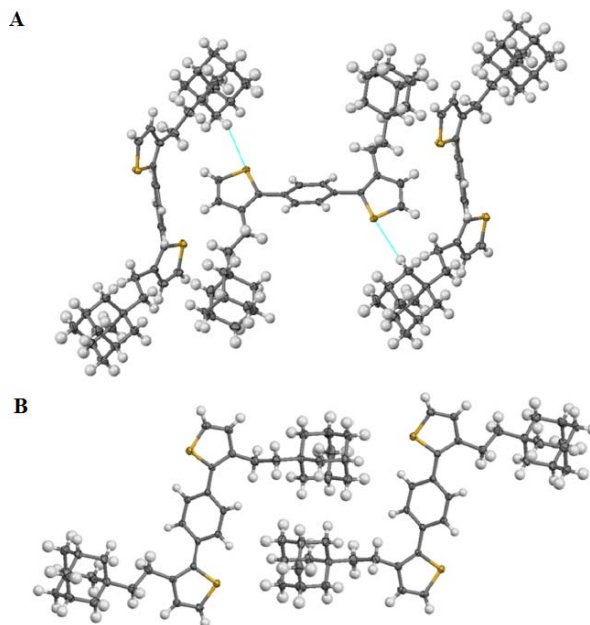
**Tabulka 2:** Naměřené optické charakteristiky a body tání studovaných sloučenin

Alkylová skupina	$\lambda_{\text{edge}}$ ABS (nm)	$\lambda_{\text{max}}$ PL (nm)	$\phi$ (%)	m.p. (°C)
Methyl	361	441	11±0.5	154
Hexyl	381	394	32±1.0	-
Dodecyl	381	394	40±0.5	54-56
Ethyl-Adamantyl	358	441	48±2.0	248-252

Ve srovnání se všemi popsány deriváty v pracích **P9** a **P10**, právě ethyl-adamantylový derivát poskytuje nejvyšší QY fluorescence v pevné fázi (modrá oblast) hodnota kterého je výše než 50%. Jedná se o zcela excelentní výsledek srovnatelný s často využívanými komplexními sloučeninami. Navíc ethyl-adamantylovy derivát vykazuje vysoký bod tání (přibližně 250°C). Na základě demonstrovanych vlastností materiálu lze konstatovat, že nově syntetizovaný a doposud v literatuře neopsaný derivát má vysoký potenciál pro průmyslové aplikace.

Pro důkladné pochopení vlastností materiálu plynoucí z jeho struktury byl připravený monokrystal a byl studován pomocí X-ray analýzy. Bylo zjištěno, že nová molekula vykazuje vysoký stupeň samoorganizované struktury s troj-dimensionálním (3D) uspořádáním v prostoru. Tato vysoce organizovaná forma uspořádání je zásluhou několika důležitých faktorů:

- tvorbou vodíkových vazeb mezi jádrem thiofenu a postranním adamantanovým řetězcem (A)
- schopností samotného adamantanu vytvářet molekulární páry (B).



**Obrázek 4:** A - Uspořádání sloučeniny 33 v krystalické mřížce, B - Adamantylem vyvolané skládání molekul v prostoru<sup>P10</sup>

Zavedením ethyl-adamantanových postranních řetězců do trimeru (p-(T)2P) demonstrujeme schopnost materiálu tvořit krystaly s vysokým stupněm prostorové organizovanosti, což se projeví zvýšením bodu tání a kvantového výtěžku fluorescence.

V práci **P9** byla provedená detailní studie série phenylen-thiofenových trimerů s orientací alkylových řetězců „in“ a „out“ přičemž deriváty **27** a **29** obsahují centrální tetrafluorovanou fenylenovou jednotku. Na základě získaných výsledků lze konstatovat, že změnou pozice alkylových řetězců na centrálním konjugovaném skeletu lze zásadním způsobem ovlivnit QY fluorescence v pevné fázi z 4% na 40%. Všechny syntetizované deriváty vykazují poměrně dobrou termickou stabilitu, která přesahuje hodnotu 200°C.

Problematika substituce (p-(T)2P) trimerů s ethyl-adamantanovým postranním řetězcem diskutovaná v publikaci **P10** je atraktivní a poskytuje konkurenci schopné výsledky ve srovnání s konvenčně používanými sloučeninami typu organických komplexních sloučenin. Jednoduchou syntetickou cestou se získal fluorescenční materiál, který může najít uplatnění v OLED technologiích. Další nespornou výhodou nově připravené sloučeniny je její termická

stabilita a bod tání převyšující 250°C. S ohledem na další potenciální využití nového materiálu v průmyslu je neméně důležitá i problematika dopadu na životní prostředí, která je mnohonásobně příznivější ve srovnání s výše zmiňovanými organickými komplexními sloučeninami.

Studie zmiňované v publikacích **P9** a **P10**, prokazují, že kvantové výtěžky fluorescence v pevné fázi organických luminiscenčních materiálů úzce souvisí s délkou a pozicí alkylových substituentů vázaných na konjugovaný skelet. Lze proto očekávat, že spojením pozorovaných jevů, jakými jsou účinnost fluorescence a termická stabilita, budou uplatňované i v jiných materiálech, mezi které se řadí oligothiofenové deriváty a systémy využívající donor-akceptorový přístup. Výsledky dosažené v publikacích **P9** resp. **P10** byly prezentovány formou posterového sdělení na mezinárodních konferencích, 11th International Conference on Organic Electronics 2015 (Erlangen, Německo), resp. BOSS XV, 15th Belgian Organic Synthesis Symposium (Antwerpy, Belgie).

Specifikace J. Krajčoviče na výsledcích práce.

Autor publikací **P9** a **P10** je zároveň i nositelem myšlenky pro konstituci výše popsaných thienyl-phenylenových trimerů. Pro zmíněné práce byl navržen dodecyl- jako postranní alkylový derivát inkorporován do thienyl-fenylového konjugovaného skeletu. V souvislosti se záměrem studia, byl použit systém „in“ a „out“ substituce v kombinaci s tetra-fluorovaným a ne-fluorovaným centrální fenylovou jednotkou. Ve spolupráci s Dr. Alexandrem Kovalenkem, byla vypracovaná podrobná kvantově-chemická kalkulace navržených molekul jak pro posouzení vlastností molekul, tak pro korelaci teoretických výsledků s naměřenými údaji. Autor zároveň provedl syntézu a strukturální charakterizaci všech intermediátů a finální sloučenin. Celkově se jednalo o 22 molekul, z toho 3 originální doposud nepopsané v literatuře. Veškerá experimentální činnost byla prováděna na Fakultě Chemické VUT. X-ray analýzy byly měřené prof. Zdiradem Žákem ve spolupráci s Masarykovou Univerzitou.

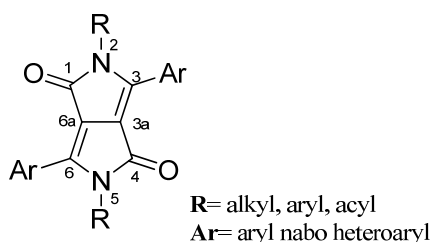
Obě práce reprezentují problematiku základního výzkumu, kde je na fundamentální úrovni rozpracován efekt substituce solubilizačních alkylových postranních řetězců na konjugovaný skelet. Uvedená problematika doposud v dostupné literatuře neposkytuje dostatek relevantních studií a je určitě obohacením poznatků v dané oblasti výzkumu. Na základě získaných skutečností bude možné lépe přistupovat ke konstituci nových organických nízkomolekulárních látek a přesněji tak reagovat na konkrétní požadavky plynoucí z budoucích aplikacích.

### 3.4 Cílená modifikace DPP derivátů; nové N,N' substituce

(publikace P7 a P13)

Před více než 40 lety byly diketopyrrolopyrroly (DPPs) (2,5-dihydropyrrolo[4,3-*c*]pyrrol-1,4-dion) poprvé popsány Farnuem<sup>62</sup> a v současnosti se řadí mezi nejčastěji používaná barviva. DPPs disponují jedinečnými schopnostmi, jako jsou intenzivní barva, excelentní stabilita a nízká rozpustnost, které je předurčují na různorodé aplikace. Svoje dominantní postavení mají i v oblasti organické elektroniky (OLED, polem řízené tranzistory (FET) a organická fotovoltaika). Z výše uvedených důvodů neustále trvá zájem o jejich studium, což je také doloženo množstvím publikovaných prací a patentů, již od roku 1988. V současnosti se každoročně eviduje více než 150 původních vědeckých prací a více než 200 patentů v souvislosti s problematikou DPP.

Strukturální základ DPPs tvoří 2,5-dihydropyrrolo[4,3-*c*]pyrrol-1,4-dion. Jedná se o  $\pi$ -konjugovaný bicyklický dilaktam, který se podílí na jedinečných vlastnostech tohoto skeletu.

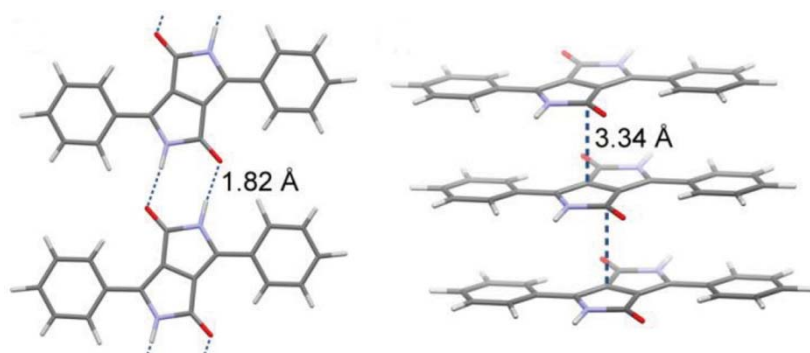


#### Schéma 10

Syntéza základního skeletu DPPs není složitá a vychází z odpovídajícího aromatického nitrilu, který v silně bazickém prostředí s dietylsterem kyseliny jantarové poskytuje DPP. Existují i další syntetické přístupy přípravy DPPs zejména v případě nesymetricky substituovaných derivátů. DPPs deriváty jsou atraktivní i z pohledu možností jejich strukturální modifikace, která umožňuje vhodnou derivatizací upravovat vlastnosti materiálů na požadované aplikace. Struktura DPP obsahuje několik reaktivních center<sup>63,64</sup>. Atomy kyslíku a dusíku z amidové skupiny, dvojně vazby v DPP skeletu a specifické pozice na aromatickém kruhu poskytují reakce s elektrofilem. Reakce s nukleofilem mohou probíhat na karbonylovém atomu uhlíku a na  $\alpha,\beta$ -nenасыceném systému, který se nachází na bicyklických DPP jednotkách. V některých případech jsou popsány i nukleofilní substituce probíhající na

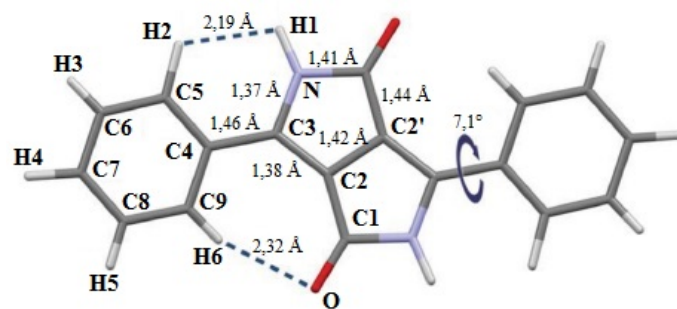
aromatických substituentech. Uvedené skutečnosti podtrhávají univerzalitu a chemickou jedinečnost DPP skeletu.

Dusíkové atomy pocházející z amidů přítomných ve skeletu DPP, jsou součástí  $\pi$ -konjugovaného skeletu s elektron-akceptorním efektem, proto je také ponížěn jejich nukleofilní charakter. Další z vlastností DPP derivátů je jejich schopnost tvořit intramolekulární vodíkové vazby, což vede k planarizaci celého systému. V důsledku toho dochází ke vzniku vysoce agregovaných struktur, vyznačujících se extrémně slabou rozpustností v organických rozpouštědlech. To přináší celou řadu omezení, která souvisí s jejich využitím pro jednotlivé typy aplikací.



Obrázek 5: Intermolekulární interakce mezi molekulami DPP v krystalické mřížce<sup>65</sup>

Zavedení substituentů na dusíkové atomy v molekulách DPP vede k signifikantním změnám fyzikálních vlastností daných materiálů. Jednou z nejdůležitějších je zamezení tvorby intermolekulárních vodíkových vazeb, co má bezprostřední dopad na zásadní zlepšení rozpustnosti systémů, *N*-substituovaných DPP derivátů. Další z důležitých konsekvencí této substituce je kruciální změna jejich optických vlastností. To, že dochází k tak zásadním změnám vlastností a chování *N*-substituovaných DPP molekul, je důsledkem dvou faktorů. Jedním z nich je vliv substituentů na elektronovou hustotu dusíkových atomů, které jsou hlavními komponenty chromoforu v molekule DPP. Druhým faktorem jsou sterické interakce mezi substituenty vázanými na dusících a aromatickými substituenty s DPP skeletu. Důsledkem těchto interakcí dochází k narušení  $\pi$ -konjugace mezi jednotlivými částmi molekul, co úzce souvisí také s dihedrálními uhly mezi rovinou DPP skeletu a aromatickými substituenty.



**Obrázek 6:** Krystalová struktura molekuly základního fenylového derivátu DPP<sup>66</sup>

V posledních několika letech bylo provedeno nespočet studií vlivu charakteru alkylových řetězců pomocí *N*-substituce DPP derivátů a prokázalo se, jak důležitá na změnu vlastností daných molekul je tato substituce.

DPP skelet se vyznačuje excelentní schopností delokalizovat HOMO a LUMO, které je možné vhodnou substitucí měnit v závislosti od vyžadovaných parametrů na konkrétní molekulu. DPP deriváty se díky těmto schopnostem studují jako nadějně materiály pro organické světlo-citlivé solární cely (DS). Složení DS součástí v principu pozůstává ze světla absorbujícího a elektron-donorního materiálů a z materiálu elektron-akceptorního v roli kterého vystupují fullerénové deriváty (PCBM). Pro získání maximální efektivity DS solárních článků je nezbytné optimalizovat HOMO a LUMO elektron-donorních materiálů. Jako optimální hodnota hladiny LUMO se jeví -3.7 eV, což je hodnota blízko korelující s hodnotou hladiny LUMO materiálu PCBM (-4 eV)<sup>67,68</sup>.

Jemné ladění energetických hladin HOMO a LUMO má dopad i na celkový energetický gap dane molekuly a lze ho modifikovat několika přístupy. Jedním z nich je často využívaný 3,6-(hetero)aryl substituce s elektron-donorním/akceptorním fragmentem, dále prodlužování konjugace, nebo kombinace obou zmíněných přístupů.

V roce 2005 Riggs popsal do té doby neobvyklý typ  $S_NAr$  na DPP skelet, při kterém dochází k *N*-arylaci DPP sloučenin několika syntetickými přístupy. Zmiňovaná práce však nebyla zaměřena na fundamentální studii efektu popsané substituce na finální vlastnosti molekul. Vzhledem k tomu, že z literatury byly známé vlastnosti *N*-substituovaných DPP molekul a také jednoznačný efekt elektron-donorního fragmentu alkylových skupin na delokalizaci náboje v DPP skeletech a jejich rozpustnost, bylo zajímavé studovat efekt elektron-akceptorních arylových substituentů na vlastnosti DPP derivátů. Doposud nebyla v literatuře



studovaná možnost N-substituce DPP derivátů jako nástroj pro modifikaci (ladění) energetického gapu molekul.

My jsme se v naší práci zaměřili právě na objasnění výše zmiňovaných aspektů *N*-arylace na strukturálně přesně definovaných derivátech DPP.

Z tohoto důvodu byla navržena série DPP derivátů, které se vyznačovaly specifickými strukturálními prvky. Záměrně byly vybrány deriváty, kterých *N*-ethylester formy byly studované v předešlé publikaci<sup>69</sup> a ve kterých se nachází různé typy elektron-donorních a elektron-akceptorních skupin. Důvodem takto zvoleného výběru je pochopení rozdělení energetických hladin HOMO a LUMO v *N*-arylovaném skeletu DPP a změna vlastností materiálů v kontextu využitelnosti pro organickou fotovoltaiku.

Uvedená práce vznikla na bázi úzké spolupráce s Universitou Rouen (Fr), kde v rámci programu Erasmus J. Krajčovič uskutečnil syntézu a strukturální charakterizaci všech nově připravených derivátů DPP, následně studovaných na FCH VUT.

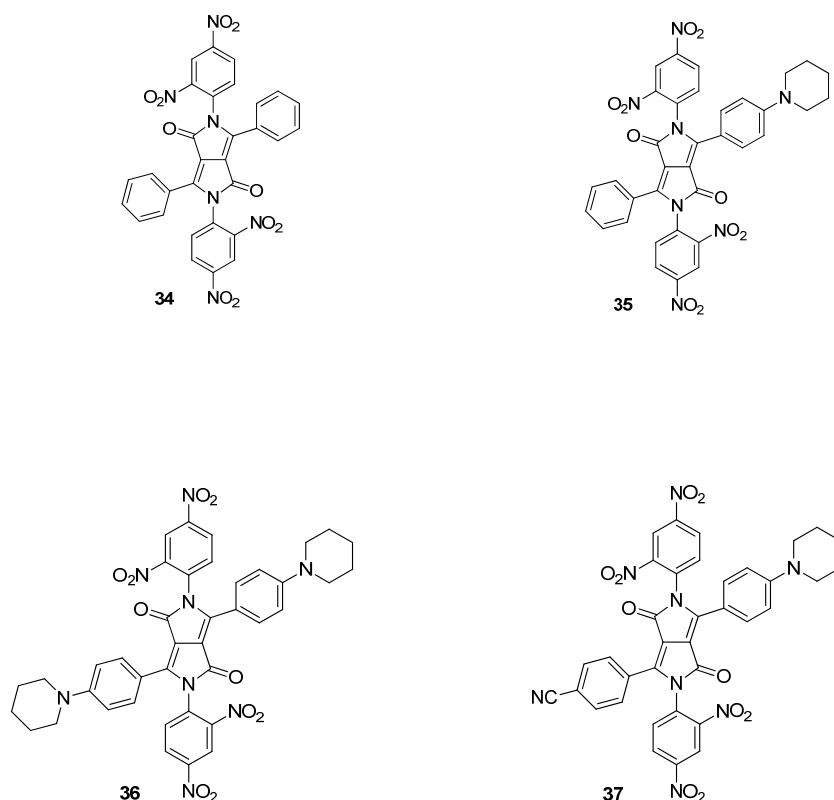
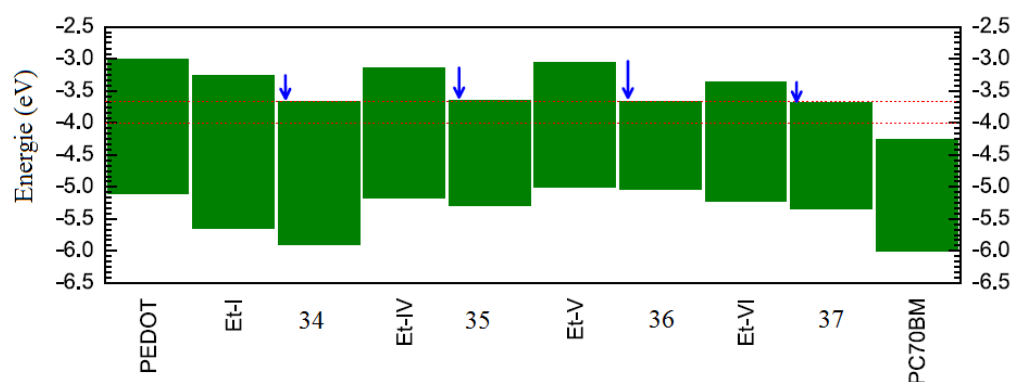


Schéma 11

Z měření cyklické voltampérometrie plyne, že hodnota energetické hladiny LUMO prakticky nezávisí od substituentů vázaných v *p*-pozicích 3,6-substituovaných fenylových kruhů. Dále z těchto měření plyne, že energetické hodnoty hladin LUMO, se úzce přiblížily (3.65 - 3.69 eV) k požadovaným hodnotám využitelných pro aplikace v DS (Obrázek 7: Znárodnění HOMO a LUMO hladin studovaných sloučenin).



**Obrázek 7:** Znárodnění HOMO a LUMO hladin studovaných sloučenin<sup>P7</sup>

Pro lepší pochopení těchto souvislostí, byly také vypracované kvantově chemické výpočty pomocí *ab initio* metody.

Z naměřených UV spekter plyne, že absorpční maxima ve srovnání s výchozími pigmenty jsou posunuty hipschromně v případě **34** a bathochromně u derivátů **35** a **36**. Molekula **37**, nevykazovala žádnou změnu. Ukázalo se, že posun k větším vlnovým délkám u *N*-dinitrofenylových derivátů není ovlivněn substitucí v *p*-pozicích fenylových jader. V případě výchozích derivátů DPP obsahujících piperidino- skupiny, dochází k destabilizaci jak HOMO, tak LUMO hladin a bathochromní efekt je způsoben slabším efektem elektron-donorních piperidino- skupin na hladinu LUMO ve srovnání efektu na hladinu HOMO. Efekt elektron-akceptorní kyano skupiny je opačný a zároveň menší v absolutní škále<sup>69</sup>. V případě lokalizace LUMO v Ar-X substituovaných derivátech dochází pouze k destabilizaci HOMO hladiny působením *p*-substituentů. Vzhledem k tomu, že piperidino-deriváty nevykazují destabilizaci LUMO hladiny, dochází proto k ponížení celkového energetického pásu ( $E_g$ ) a k bathochromnímu posunu.

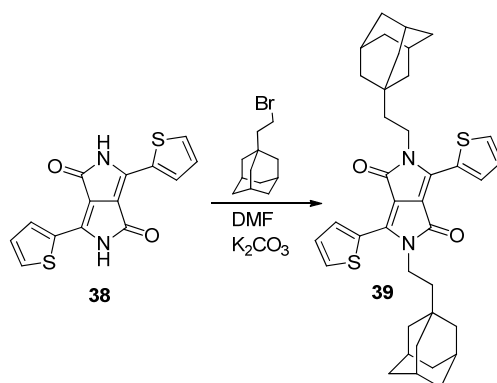
Z uvedené studie **P7** byla provedená syntéza, spektrální, elektrochemická studie cíleně vygenerovaných *N*-dinitrofenylových derivátů DPP spolu s kvantově-chemickými kalkulacemi. Bylo jednoznačně prokázáno, že zmíněná substituce silně elektron-akceptorních

dinitro-phenylenových skupin má signifikantní dopad na rozložení energetických hladin HOMO a LUMO v skeletu DPP. Na základě studií byl zjištěn důležitý fakt a to, že LUMO hladina je lokalizovaná do *N*-dinitrofenylových substituentů a je natolik dominantní, že se stává nezávislá od zbytku molekuly DPP, tudíž i od substituentů vázaných na aromatických jádrech v 3,6-pozicích DPP skeletu. Je také důležité zmínit, že výše zmiňované Ar<sub>N</sub>S, způsobují bathochromní efekt nově připravených DPP derivátů, případně elektron-donorních substituentů na 3,6-pozicích, což má za následek zvýšení schopnosti proměny světelné energie na elektrickou energii s ohledem na spektrální profil slunečního záření

Mohlo by se zdát, že problematika chemie a studia vlastností DPP derivátů je za několik desetiletí komplexně prostudovaná a již zcela vyčerpaná.

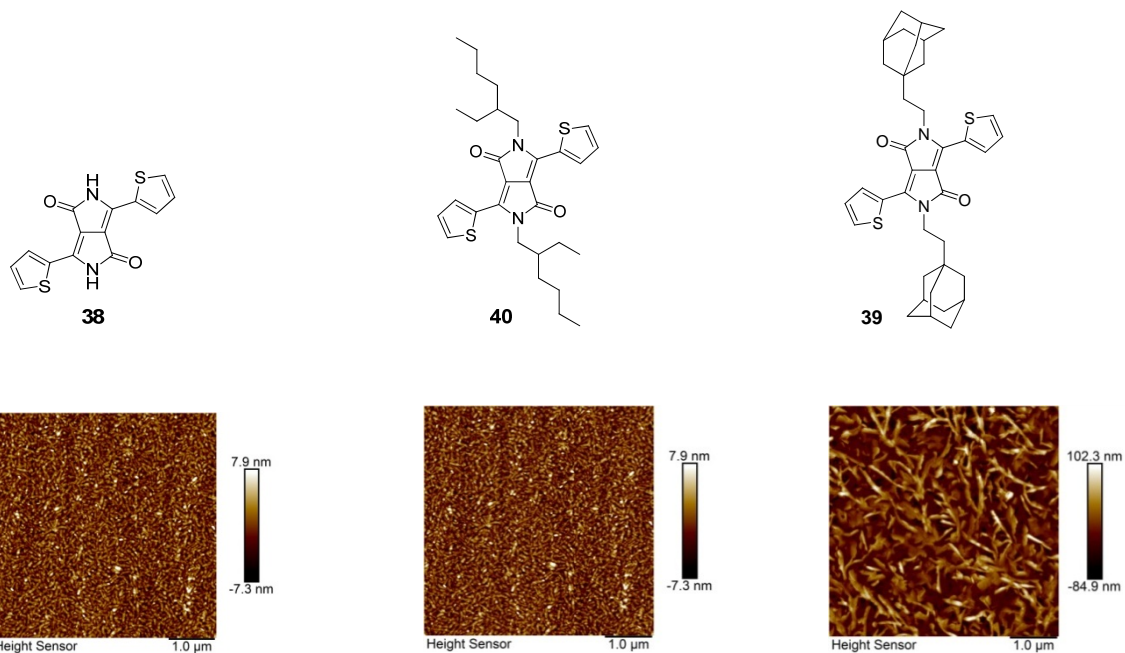
My ale přicházíme z další zcela jedinečnou ideou, jak modifikovat DPP skelet, který doslova revolučním způsobem mění vlastnosti finální molekuly DPP. Navíc námi zvolený přístup je aplikovatelný na celé portfolio molekul, čímž se stává obecný a snadno využitelný v budoucích technologiích. Jak už bylo zmíněno v práci **P7**, literatura popisuje *N*-substituce DPP derivátů substituenty, které nereprezentují sterický objemný fragment. V drtivě většině se jedná o nerozvětvené, nebo rozvětvené alkylové řetězce modifikované počtem uhlíku, dále různé formy *N*-ethylesterů, nebo *N*-aryl derivátů. Autor této teze implementoval zcela netypický typ substituentu pro *N*-substituce DPP skeletů, nesoucí ethyl-adamantylový motiv, což je originální a doposud v literatuře nepopsaný přístup.

V práci A4 se popisuje metoda syntézy termicky stabilního, v organických rozpouštědlech rozpustného a vysoce výkonného DPP derivátu **39** (Schéma 12), využitelného pro celé portfolio opto-elektronických aplikací. Uvedená práce vznikla na báze úzké spolupráce s Universitou Jahanesa Keplera a LIOS (A) se skupinou prof. Sariciftciho. Na FCH byla provedená syntéza a optické charakterizace nového DPP materiálu a elektrické charakterizace pokračovali na výše zmíněném pracovišti v Rakousku.



### Schéma 12

Právě adamantyl- je klíčovým fragmentem nově připravené molekuly s ohledem na jeho specifickou rigiditu, nevykazující prvky deformace a s kubicky-centrovanou mřížkou, naprosto netypickou pro organické molekuly<sup>70</sup>. Díky těmto vlastnostem má adamantan excelentní schopnost tvořit samo-organizované krystalové struktury vykazující vysoké body tání<sup>71</sup>. Zmiňovaná vlastnost byla také potvrzena pomocí mikroskopie atomárních sil (AFM). Byla provedená měření na třech rozdílných vzorcích DPP derivátů **38**, **39** a **40** (Obrázek 8).



**Obrázek 8:** AFM snímky znázorňující rozdílnou krystalinitu syntetizovaných derivátů DPP<sup>P13</sup>

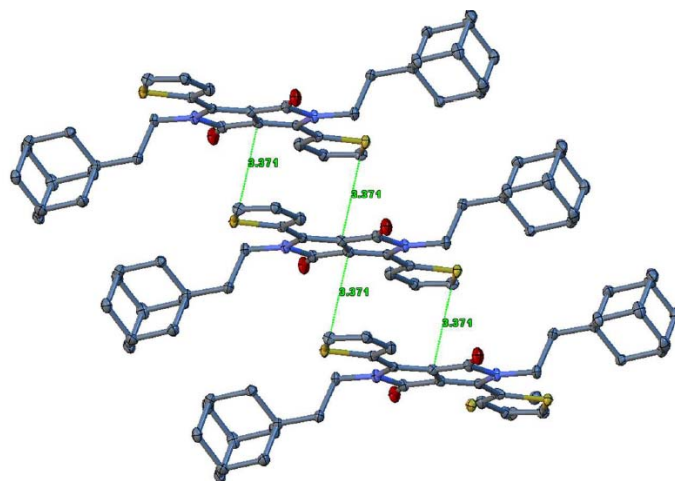
V případě základního nesubstituovaného DPP derivátu A je možné pozorovat tvorbu hladkého jemně krystalického povrchu. V případě molekuly B bylo pozorováno vytvoření inkluzivních

větších krystalů a molekula C vykazovala dobře definovanou strukturu s tvorbou rozvětvených krystalových seskupení.

U DPP derivátů není obvyklým jevem, že by substituce *N*-alkylových řetězců zásadním způsobem zasahovala do optických vlastností daných materiálů z důvodu absence konjugace, mezi základním DPP skeletem a alkylovým řetězcem. Na základě výsledků z optických měření bylo ale zjištěno, že v případě ethyl-adamantyloveho- derivátu **39** dochází k mírnému posunu fluorescence v pevné fázi do modré oblasti ve srovnání s ethyl-hexylovým- **40** a se základním *N*-nesubstituovaným analogem DPP **38**. Dalším zajímavým efektem u nově syntetizovaného ethyl-adamantyloveho derivátu **39** je minimální Stokesuv posun, což také dokazuje schopnost tvořit vrstvy s vysokým stupněm krystalinity.

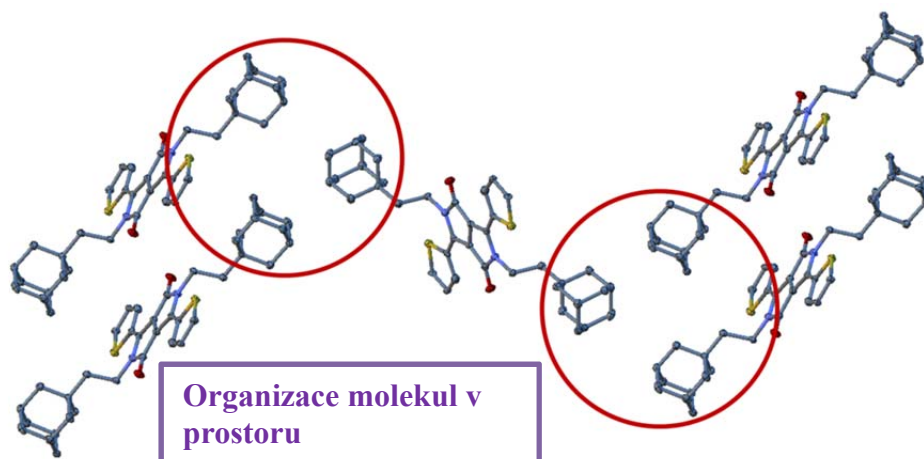
Poslední a nejdůležitější studovanou veličinou je palem řízená mobilita náboje. Daná veličina byla studována přímo v LIOS a veškeré výsledky včetně přípravy vrstev se prováděly na tomto pracovišti. Co ale přinesla tato studie je považováno za excelentní výsledek ve výzkumu DPP derivátů za poslední období a může mít další konsekvence s ohledem na jednoduchost implementace výše popisované substituce. Bylo prokázáno, že ethyladamantylovy- derivát DPP **39** dosahuje hodnotu děrové vodivosti  $5 \times 10^{-2} \text{ cm}^2/(\text{V s})$ , což je o několik řádů vyšší hodnota ve srovnání s mobilitami nesubstituovaného derivátu ( $9 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/(\text{V s})$ ) **38** a derivátu s *N*-ethyl-hexylovým substituentem  $4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/(\text{V s})$  **40**. Navíc nově připravený *N*-ethyladamantylový DPP derivát **39** vykazuje ambipolární vlastnosti, které jsou způsobené zejména s vysokým stupněm krystalinity a koplanarity v pevné fázi.

Rongenostрукturní analýza byla studovaná ve spolupráci s CEITEC MU a byla zaměřená na vysvětlení prostorového uspořádání, nově syntetizovaného derivátu **39**. Na základě této studie bylo prokázáno, že i přes substituci na DPP skeletu, která obsahuje prostorově objemný ethyladamantylový derivát, dochází k přesně organizovanému intermolekulárnímu seskupení DPP skeletů.



**Obrázek 9:** *Specifická agregace DPP derivátu 39 (XRD)<sup>P13</sup>*

Další důležité zjištění z XRD analýzy je, že adamantylové skupiny vytvoří výrazné „triády“ (Obrázek 9), tvořící specifický typ agregace v literatuře pojmenované jako „*herringbone*“. To znamená, že adamantylové skupiny mají schopnost tvořit samoorganizované celky v krystalu s efektivnější  $\pi$ - $\pi$  vzdálenosti mezi konjugovanými jádry. To usnadňuje snadnější přeskok náboje mezi  $\pi$ - $\pi$  interagujícími DPP jednotkami, což činí tento materiál jako potenciálně atraktivní pro elektronické aplikace.



**Obrázek 10:** *Adamantylem indukovaná samoorganizace (XRD)<sup>P13</sup>*

Specifikace J. Krajčoviče na výsledcích práce.

Výše popsané práce **P7** a **P13** vznikly na bázi úzké spolupráce mezi autorem a Universitou Rouen **P7** a LIOS (4). V práci **P7** autor intenzivně spolupracoval s prof. Jean-Philippe

Bouillonem (laboratoire COBRA), specialistou na organofluorovou chemii. Na základě této spolupráce vznikl koncept pro syntézu nových a originálních *N*-arylovaných derivátů DPP. Autor v rámci své stáže na zmíněném pracovišti provedl syntézu všech nových derivátů DPP spolu s jejich strukturální identifikací. Připravil tak logickou sérii nových sloučenin a umožnil jejich další studium. Jedná se o doposud neprostudovanou problematiku související se zavedením silných elektron-akceptorních skupin na amidový dusík DPP skeletu. Tato myšlenka je jedinečná v tom, že výše zmíněnou *N*-substitucí dochází k přerozdělení elektronové hustoty ve skeletu DPP, což má za následek signifikantní posun hladin LUMO u daných derivátů. Zmiňovaný koncept nastiňuje další trend vývoje organických fotovoltaických systémů.

Autor koncepčně připravil další ze série nových a originálních derivátů DPP popsané v práci **P13**. Jedná se o zavedení objemného a chemicky inherentního substituentu do skeletu DPP, který se v doposud popsané literatuře nevyskytuje. Autor syntetizoval a strukturálně charakterizoval nové deriváty DPP obsahující ethyladamantylový fragment. Celkově se připravily tři DPP deriváty tohoto konceptu a to *N,N*-, *N,O*- a *O,O*-substituované molekuly.

Z výsledků práce **P13** je zřejmé, že ethyladamantylový fragment má signifikantní dopad na celkové vlastnosti molekuly. Jedná se především o vynikající výsledek děrové vodivosti, které hodnota dosahuje  $5 \times 10^{-2} \text{ cm}^2/(\text{V s})$  **39**. Ukázalo se, že adamantylový fragment má zásadní vliv na tvorbu samoorganizovaných struktur a vysoký stupeň krystalinity. To způsobuje přiblížení DPP skeletů a velmi těsné  $\pi$ - $\pi$  interakce.

Uvedený koncept byl vyvíjen v úzké spolupráci s prof. Niyazi Serdar Sariciftcim jakožto vedoucím teamu fyzikální chemie na Johannes Kepler University v Linci a současně vedoucím vysoce etablovaného pracoviště LIOS (Linz Institute for Organic Solar Cells), působícího na stejné universitě.

Inkorporace ethyladamantylových derivátů do molekul obsahující cyklický amid, může mít velice pozitivní dopad na jejich konečné vlastnosti, je mimořádně jednoduchý, průmyslově aplikovatelný a bude předmětem dalšího studia autora této práce.

### **3.5 Hybridní materiály pro fotovoltaiku (Perovskity)** (publikace **P11**)

Solární články na báze hybridních organicko-anorganických (Pb-X, X-halogen) perovskitových systémů zaznamenává v posledních několika letech vysoce progresivní zájem

jak vědecké tak industriální sféry a je cílem přiblížit tak tyto materiály komerčním technologiím<sup>72</sup>.

Perovskitové solární články dosáhly fotokonverze srovnatelné se stávající anorganickou alternativou křemíkových článků, kde hodnota účinnosti přesáhla 22%<sup>73,74</sup>.

Přesné informace o kvalitě polovodičových perovskitových materiálů jsou nezbytné pro získání maximálních hodnot, odpovídajících za celkovou efektivitu těchto systémů. Patří sem absorpce (vysoký absorpční koeficient) a pohyblivost nosičů náboje jak n-typu, tak p-typů. Velké množství parametrické variability a optimalizace přípravy perovskitových systémů nejsou v současnosti stále dostatečně objasněné, ale ze předpokládat, že vyřešením klíčových problémů mohou hybridní organicko-anorganické perovskitové články sloužit jako dokonalé fotovoltaické systémy.

Jedním ze zmiňovaných parametrů je i negativní kapacitance. Vznik tohoto jevu, který se objevuje ve středních frekvencích s aplikovaným předpětím, není zatím objasněn. Podle informací nedávno uveřejněných<sup>75</sup>, negativní kapacitance se projevuje v podobě indukční smyčky nacházející se v ekvivalentním obvodu v impedanční spektroskopii, což souvisí s komplexní vícestupňovou dynamikou. Negativní kapacitance souvisí s dielektrickou relaxací a vykazuje iontový původ<sup>76,77</sup>.

V práci **P11** jsme se zabývali přípravou a studiem monokrystalu komplexní sloučeniny perovskitu  $\text{MAPbBr}_3$ , která byla zaměřena na sledování negativní kapacitance. Jak bylo pozorované během měření v čistém krystalu, výskyt negativní kapacitance se objevoval v nízkých a středních frekvencích (1 až 1000 Hz). Navržený jednoduchý grafický model pro výpočet indukčnosti a kapacitance systému vykazuje dva induktivní elementy při nízkých frekvencích, což může souviset s iontovou difuzí v krystalu perovskitu, která pochází z iontů  $\text{Br}^-$  a  $\text{MA}^+$ . U předpětí méně než 2V byl však pozorován jenom jeden ze zmiňovaných komponentů, který souvisí s rychlou kinetikou difuze halogenidových iontů. V neposlední řadě jsme se pokusili vysvětlit souvislost mezi aplikovaným předpětím a indukčními efekty, které pochází z mikroskopického magnetického pole vyvolaného aktivovanými ionty.

Specifikace J. Krajčoviče na výsledcích práce.

Problematika publikace **P11** je v oblasti hybridních Perovskitových materiálů aktuální a svým přínosem nadčasová. Zatím neobjasněná negativní kapacitance tak doznává možnosti studia a vysvětlení povahy a dopadu tohoto děje. Proto, aby bylo možné studovat výše popsané děje bylo potřeba připravit požadované Perovskity. Příprava hybridních systémů požadovaných



parametrů je poměrně složitý proces, který je nesmírně citlivý na několik důležitých parametrů: koncentrace reagujících složek, volba vhodného rozpouštědla, reakční teplota a vzdušná vlhkost. Pro účely studia těchto materiálů bylo potřeba vypracovat relevantní procesy poskytující studovatelné krystaly. J. Krajčovič vypracovával syntetické procesy pro účely daných aplikací, kde bylo uskutečněno množství optimalizačních experimentů pro dosažení kýženého výsledku.

## 4 Aplikovaný výzkum

Aplikovaný výzkum je jeden z nejdůležitějších výstupů přímo souvisejících s výsledky základního výzkumu a tvoří mezičlánek pro vývoji funkčních technologií a potažmo průmyslové výroby.

Řešení technologických projektů posouvá snahu a výsledky výzkumných týmu do spolupráce s průmyslovými partnery a přináší konkrétní zadání a požadavky ze strany průmyslové sféry. Kritériem takovéto spolupráce je vysoká erudovanost a schopnost pracovníků vytvářet transfery technologií pro poloprovozní a provozní aplikace.

Autor práce je členem řešitelského týmu několika technologických projektů řešených na Fakultě chemické VUT v Brně. Výsledky práce autora jsou tak implementované do konkrétních technologických aplikací, které v budoucnu mohou sloužit jako základ pro průmyslovou výrobu. Široký záběr využitelnosti organických materiálů je také důvodem rozmanitých témat řešených napříč celým spektrem projektů. Jedná se např. o vývoj funkčních textilií disponujících výrobou a skladováním elektrické energie, vývoj hybridních solárních systémů konkurujících stávajícím anorganickým alternativám a v neposlední řadě vývoj materiálů a optoelektronických součástek pro účely průmyslové aplikace funkčního kaleného a ohýbaného skla. Na základě vynikajících výsledků z předešlé spolupráce autor v současné době připravuje také projekt s Linz Institute of Solar Cells (prof. Sariciftci) (A), který bude řešit problematiku bio-inspirovaných organických molekul pro elektronické a optoelektronické aplikace.

Autor předkládané práce má dlouholeté zkušenosti s aplikovaným výzkumem ve v oblasti organické syntézy, farmaceutického průmyslu a s transferem technologií, na základě kterých je autorem a spoluautorem 5 WO patentů.

### 4.1 Generické farmaka

Celosvětově systémy zdravotní péče čelí stále větším požadavkům vůči stárnoucí populaci a generické léky hrají významnou roli při neustále rostoucích nákladech na léčbu pacientů. Nepatentované léčivé přípravky tvoří v současnosti až 92% objemu všech farmak. Konkurenceschopnost generických léčiv postupně tlačí náklady na nepatentovaná farmaka směrem dolů což představuje nezanedbatelnou část z jejich celkové ceny po dobu jejich výhradního práva na trhu. Odhaduje se, že tento trend ušetřil zhruba 100 miliard EUR (2014)

a podstatnou mírou přispěl k dostupnosti farmak v mnoha zemích napříč celým spektrem terapeutických oblastí<sup>78</sup>.

Graduálně stárnoucí společnost a nezdravý životní styl jsou spojeny s celou řadou chronických onemocnění, mezi která se řadí: kardiovaskulární nemoci, diabetes a astma. Pro nemoci, které zaznamenávají trvalý nárůst úspěšnosti léčby, se řadí onkologické nemoci, HIV/AIDS, mentální poruchy (deprese, schizofrenie) a artróza. Chronická onemocnění se považují za hlavní příčinu nemocí a úmrtí v Evropě. Z tohoto důvodů dochází plošně k neustálému zvyšování nákladů na prevenci a léčbu pacientů, což značným způsobem zatěžuje jak veřejný tak státní rozpočet. V závislosti na ukončení patentové ochrany na jednotlivé typy léčiv v krajinách EU se do roku 2020 očekává další nárůst úspor ve výdajích na léčbu a farmaka<sup>78</sup>.

Vstup generických léčiv na trh s farmaky dramatickým způsobem sráží cenu patentově nechráněných léčiv. Drtivá většina veškeré farmaceutické léčby v EU se provádí pomocí registrovaných léčiv, které ztratily exkluzivitu buď jako původní již nepatentovaná léčiva, nebo generika. Generika jsou vyráběna ve stejné kvalitě API podléhající normám dle regulačního procesu jako původní léčiva originátorů, avšak jejich ceny jsou zhruba o 61% nižší ve srovnání s originátorem.

Z výše uvedeného je zřejmé, že vzestupný trend generických léčiv bude pokračovat i nadále a generický průmysl je klíčovým pro udržení životaschopnosti globální zdravotní péče.

#### **4.1.1 Paliperidon (patenty A1 a A2)**

Při léčbě schizofrenie se atypická antipsychotika postupně nahrazují typickými psychotiky kvůli snížené schopnosti vyvolat extrapyramidální symptomy (EPS) a absenci prolaktinovou elevaci. Tyto látky působí jako dopamin-serotonin antagonisty. Skutečný důvod poklesu extrapyramidální aktivity zatím není zcela objasněn.

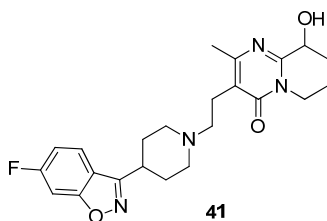
Risperidon se jako atypické antipsychotikum, velice často používal v klinické praxi pro léčení schizofrenie a autismu.

Paliperidon jakožto strukturálně podobný analog risperidonu je charakterizován specifickou disociací a proto se řadí do kategorie atypických antipsychotik. Z tohoto důvodu se paliperidon vyvíjí jako samostatné antipsychotické léčivo. Současně je považované za vyšší

generaci atipsychotických léčiv z důvodu eliminování vedlejších účinků a pro lepší farmakokinetické vlastnosti<sup>79</sup>.

Paliperidon nebo 9-hydroxyrisperidon, chemicky ( $\pm$ )-3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny)ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one) **41**, (Schéma 13) patří do terapeutické skupiny antipsychotických léčiv. Originátorem je Jansen L. P a jako tabletová forma pro orální použití se prodává pod názvem INVEGA<sup>TM</sup>. Využívá se pro léčbu schizofrenie stejně jako strukturálně podobný Risperidon, ale s mnohem větší účinností.

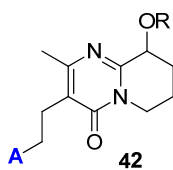
Paliperidon má jedno opticky aktivní centrum (uhlík v poloze 9). Jsou známe obě enantiomerní formy, ale komerční produkt se prodává jako racemát.



**Schéma 13**

Paliperidon se vyskytuje i ve formě jeho esterů v EP 368388 (US 5158952) pro injekční formu s prodlouženým terapeutickým účinkem<sup>80</sup>.

Sloučenina **42** (Schéma 14), je typickým představitelem klíčového prekursoru pro přípravu paliperidonu a jeho esterů.



**Schéma 14**

Proces, popisující přípravu tohoto intermediátu, vychází z O-chráněného východiskového materiálu **43**, který v následné reductivní deprotekcí sloučeniny **44** poskytuje požadovaný produkt **45** (Schéma 15).

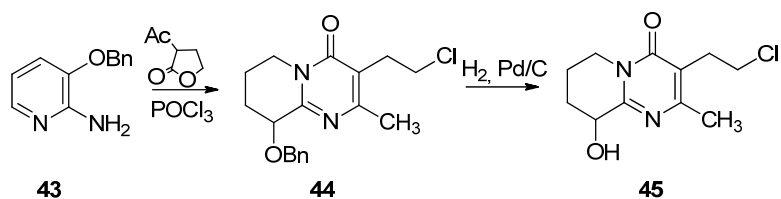


Schéma 15

Risperidon, strukturálně podobné antipsychotikum, má velmi dobře propracovanou syntézu a je komerčně snadno získatelný. Pro tato krucální fakta se stala molekula používaná k přípravě Risperidonu **46**, (Schéma 16) výchozím stavebním blokem pro studium syntézy Paliperidonu.

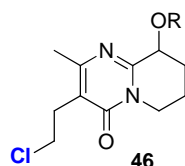


Schéma 16

Prozatím neexistoval proces, který by přímým postupem dokázal modifikovat sloučeninu **46** na pokročilý syntetický synthon sloužící k přípravě Paliperidonu.

Předmětem patentu je objevení nové originální syntetické cesty pro prekurzor 9-hydroxy, nebo esterové skupiny Risperidonu, sloužící jako vysoce efektivní intermediát k přípravě Paliperidonu. Nový syntetický přístup v sobě zahrnuje:

- Derivatizaci sloučeniny **47** za podmínek Vilsmeier-Haackové, nebo Friedel-Craftsové reakce
- Transformaci modifikovaného skeletu **48** (Schéma 17) pomocí peroxo-sloučeniny na požadovaný pokročilý intermediát **49** (Schéma 17).

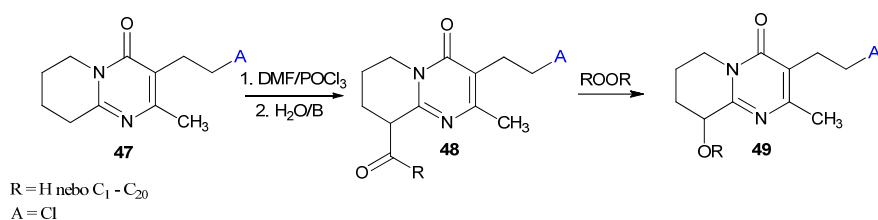


Schéma 17

Hlavním a nejvýznamnějším objevem patentu je možnost derivatizace pyrido-pyrimidinového skeletu **47** do polohy 9 a vyvinutí dvou krokové syntetické cesty pro přípravu pokročilého intermediátu **49**.

V prvním syntetickém kroku dochází za podmínek Vilsmeier-Haackové reakce ke vzniku příslušného formyl derivátu **48**. Reakce se provádí v roztoku po dobu 2 až 4 hodin. Následnou hydrolyzou a neutralizací se získá surový krystalický produkt, který je možné dočist'ovat krystalizací. Proces poskytuje produkt **48** ve výtěžku cca 90% s chemickou čistotou vyšší než 99%. Tyto výsledky jsou zcela zásadní pro další syntetický krok, hlavně z pohledu dosahované vysoké chemické čistoty produktu a následné eliminace případných kontaminantů pro výslední API (Active Pharmaceutical Ingredient).

Ve druhém syntetickém kroku je molekula **48** transformovaná na intermediát **49** pomocí peroxy-sloučenin. Peroxy-sloučenina reaguje s funkční skupinou molekuly **48** podobně, jako v případě Baeyer-Villigerové reakce. Peroxy-sloučenina způsobí rozdělení vazby mezi uhlíkem karbonylové sloučeniny a pirimidinovým kruhem a poskytne kyslík do této vakance (Schéma 17).

Reakci lze provádět ve vodním i nevodním prostředí v teplotním rozsahu 40°C až reflux po dobu 1-3 h. Reakce poskytuje výtěžek produktu **49** 60-70% s čistotou vyšší než 85%. Surový produkt lze rekrystalizovat a dosáhnout tak chemickou čistotu na více než 95%.

Patenty WO 2009/074333 A1, WO 2010/003703 A2 popisují zcela novou a vysoce efektivní syntetickou cestu přípravy Paliperidonu. Syntéza vychází z levné a snadno dostupné východiskové látky, nevyžaduje přítomnost chránících skupin, probíhá při mírných reakčních podmínkách a poskytuje excelentní výtěžky jako i čistotu produktů. Vzhledem k použitým činidlům a rozpouštědlům je tento proces také mimořádně ekonomicky výhodný.

Dle objevené syntetické cesty byly vyrobené registrační šarže finálního API a majitel patentu využívá tento proces pro výrobu Paliperidonu.

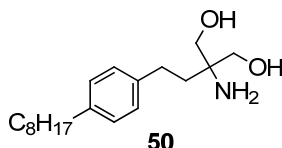
#### **4.1.2 Fingolimod** (patenty **A3, A4 a A5**)

Roztroušená skleróza (MS) patří do kategorie chronického autoimunitního a neurodegenerativního onemocnění centrálního nervového systému (CNS), spojená s nevratnou progresí postižení. Odhaduje se, že celosvětově postihuje více než 2.5 milionu lidí ročně<sup>81,82</sup>. Pacienti s diagnózou MS trpí nesčetným množstvím neurologických problémů

s fyzickými a kognitivními poruchami jako jsou únava, bolesti, deprese a disfunkce močového měchýře. Neléčená nemoc doznává progresu a významně devaluje komfort a životní styl pacientů. Primární příčiny onemocnění nejsou doposud známy, předpokládá se však, že klíčovým aspektem je aktivace autoimunitních lymfocytů na periférii. Tyto buňky se množí a dozrávají v lymfatických tkáních. Dostávají se do krve a přes hematoencefalickou bariéru (BBB), vstupují do centrální nervové soustavy CNS, kde jejich autoagresivní charakter vytváří zánět, demyelinizace, axonální poškození, gliosis a nakonec neuronovou degeneraci<sup>83,84</sup>.

Zánětlivé poškození tkáně podchycené včas v průběhu onemocnění může být do určité míry potlačené endogenními mechanismy oprav CNS (regeneraci a obnovou adekvátní nervové vodivosti). Nakonec však tyto mechanismy poskytují pouze částečnou obnovu. S postupem vývoje MS selhává regenerace CNS v důsledku opakující se zánětlivé ataků<sup>85</sup>. Nové způsoby léčby roztroušené sklerózy se zakládají jak na zlepšení funkce imunitního systému a potlačení zánětů, tak i na podporu neuroprotektce<sup>84</sup>.

Fingolimod (FTY720) je první orálně biologicky dostupná sloučenina ve své třídě, která prokázala účinnost v pokročilých klinických zkouškách pro léčení roztroušené sklerózy (MS). Fingolimod (často uváděný pod kódovým označením FTY 720), chemicky 2-amino-2-[2-(4-oktylphenyl)ethyl]-propan-1,3-diol **50**, (Schéma 18)

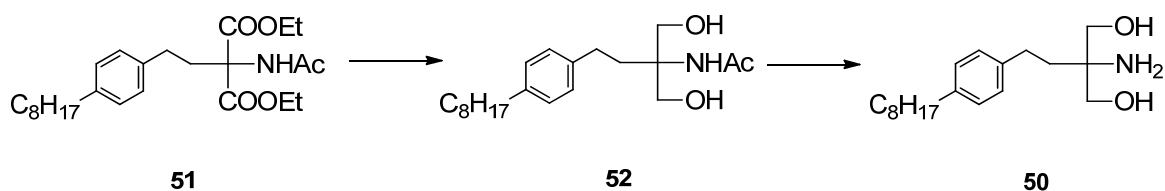


**Schéma 18**

je farmaceuticky aktivní sloučenina s imunosupresivními vlastnostmi a zároveň se testuje pro využití léčby roztroušené sklerózy.

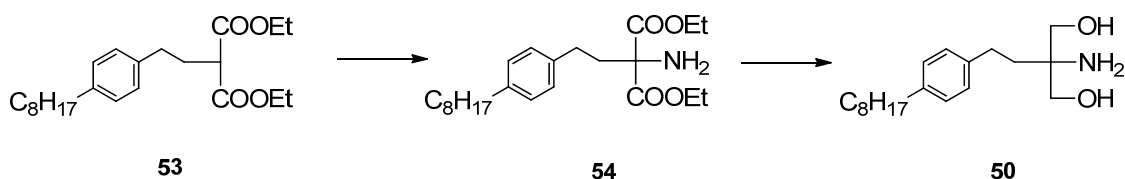
Fingolimod byl poprvé popsán Yoshitomem (EP 627 406), který uvádí dva základní syntetické přístupy.

První přístup využívá deacetylaci chráněné diol-aminové skupiny **52** jednoduchou hydrolýzou v posledním syntetickém stupni (Schéma 19).



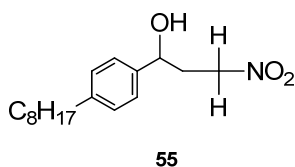
**Schéma 19**

Druhý přístup popisuje redukci diester-aminu **54** také v posledním syntetickém stupni přípravy Fingolimodu. (Schéma 20).



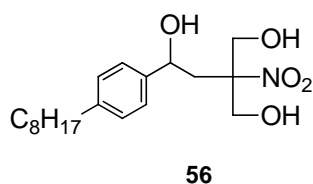
**Schéma 20:**

Jeden z nejlepších přístupů přípravy Fingolimodu popisuje čínský patent CN 1212308C, který využívá výhodný stavební blok **55** (Schéma 21) v nejkratší a ekonomicky nejvýhodnější syntetické cestě.



**Schéma 21**

I když se navržený syntetický přístup jeví jako vysoce efektivní obsahuje stupeň paralelní redukce/hydrogenolýzi jak  $-\text{OH}$  tak  $-\text{NH}_2$  skupin v intermediátu **56** (Schéma 22), který je příliš časově náročný, což zásadním způsobem ovlivňuje ekonomiku procesu.



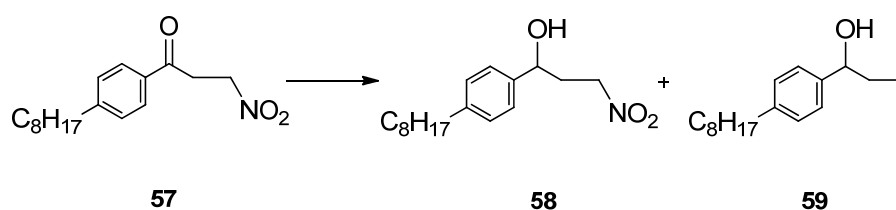
**Schéma 22**



Následně bylo vyvinuto ještě několik alternativních postupů pro přípravu Fingolimodu, ale každý z procesů obsahuje kritické syntetické kroky, které devalvují efektivitu výroby, což se promítá v konečné ceně produktu.

Předmětem patentů je originální a inovativní syntetický přístup odehrávající se na několika úrovních.

První z nich se zabývá řešením syntetického problému, který popisuje patent CN 1310869C při přípravě sloučeniny **58** redukcí nitro-keto intermediátu **57** pomocí borohydridu sodného (Schéma 23).

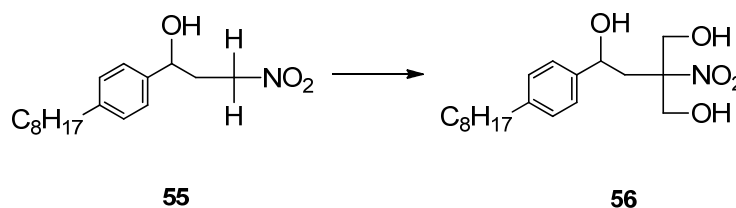


**Schéma 23**

Tento proces generuje des-nitro sloučeninu **59**, která je komplikovaně odstranitelná.

Předkládaný patent popisuje efektivní metodu, náhrady borohydridu sodného za borohydrid lithní, který vykazuje mnohem větší selektivitu při redukcí karbonylové skupiny sloučeniny **57** a minimalizuje tak vznik nežádoucí nečistoty **60**.

Druhý z řešené problematiky je odstranění paraformaldehydu z vývojové fáze syntézy nitro-diolu **56**. Patent CN ('689) popisuje přípravu sloučeniny **57** pomocí hydroxymethylační reakce **56** za použití paraformaldehydu, jako zdroje formaldehydu (Schéma 24).



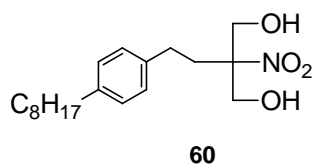
**Schéma 24**

Použití paraformaldehydu přináší značné nevýhody z důvodu tvorby formaldehydového polymeru. Tento polymer má velkou adhezi na povrch reakčních nádob i jiného zařízení (míchadla, teploměry) a komplikuje manipulaci s reakční směsí i samotné čištění použitého zařízení. Polymer také kontaminuje reakční směs i produkt reakce.

Předkládaný patent popisuje vývoj nové metody hydroxymethylace **55**, která pro tento typ reakce používá formaldehyd stabilizovaný metanolem. Během syntézy tak nedochází k tvorbě nežádoucího polymeru, průběh syntézy se dá monitorovat pomocí HPLC nebo TLC a produkt je snadno izolovatelný extrakcí z vodních roztoků.

Dalším a nejdůležitějším aspektem patentů je samotná příprava Fingolimodu v posledním syntetickém stupni. Spočívá v objevení nových přístupů redukce pokročilého intermediátu **56** obsahujícího těžko redukovatelnou benzylickou -hydroxy skupinu a -nitro skupinu. Dle patentu CN ('689) je reakce časově velmi náročná (48 h) a provádí se v koncentrované kyselině chlorovodíkové, tudíž klade vysoké nároky na provozní zabezpečení této reakce, jak z pohledu potřebného času reakce, tak i z pohledu vysoce korozivního prostředí.

Předmětem patentů při tomto syntetickém kroku je protonizace benzylické -hydroxy skupiny v kyselém prostředí za následného vzniku snadno redukovatelného olefinického prekurzoru **60** (Schéma 25).

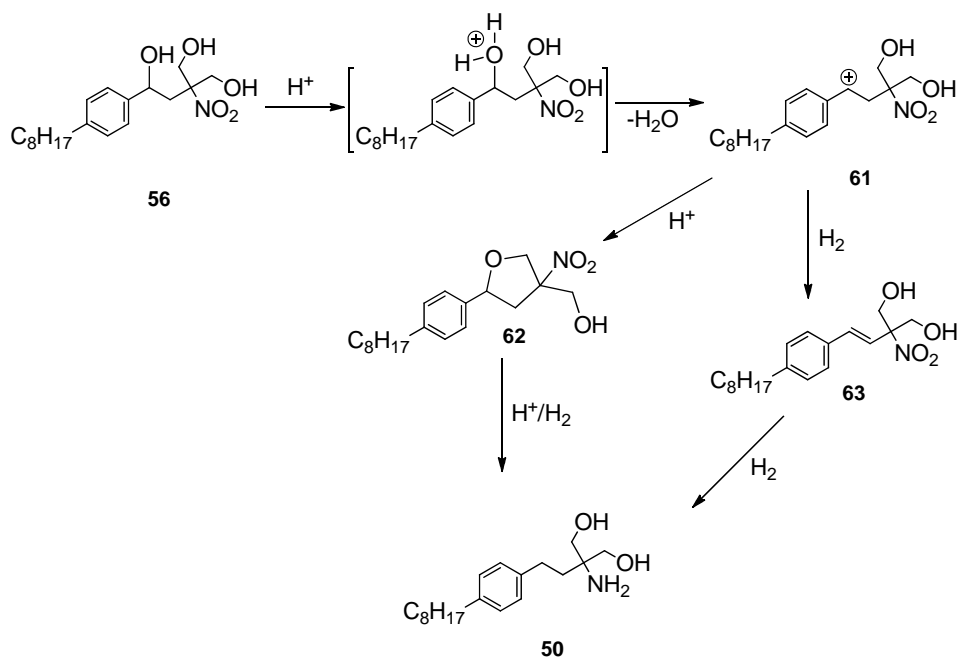


### Schéma 25

V závislosti od použité kyseliny dochází však i ke vzniku dalšího prekurzoru **62**, který se generuje z intermediátu **61** po štěpení protonizované benzylické -hydroxyskupiny intramolekulárním uzavřením tetrahydrofuranového cyklu jednou z přítomných terminálních hydroxy skupin (Schéma 26).

Dalším zásadním faktem této reakce je, že když se protonizace benzylické -hydroxy skupiny provádí v kyselém prostředí a za podmínek katalytické hydrogenace za atmosférického tlaku, dochází přímo ke vzniku sloučeniny **63**. V obou případech však vznikají in-situ snadno redukovatelné intermediáty **62**, **63**.

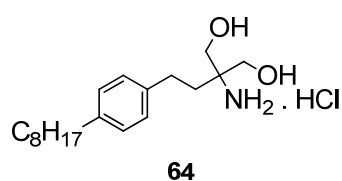
Následným zvednutím tlaku a teploty v reakčním zařízení se dosáhne redukce i terminální -nitro skupiny na požadovaný produkt. Tím se získal one-pot syntetický proces poskytující redukci jak těžko redukovatelné benzylické -hydroxy skupiny tak i příslušné -nitro skupiny. Reakce poskytuje výtěžek 80% s čistotou 99.8% (HPLC IN) (Schéma 26).



**Schéma 26**

Objevením zmiňovaných faktů se dosáhlo dramatické snížení časové náročnosti reakce. Celkový čas reakce nepřesáhl 4 h. Použitím eqimolárního množství kyseliny se dosáhlo i provozní schůdnosti daného procesu.

Posledním a neméně důležitým aspektem patentů je příprava Fingolimod hydrochloridu **64** (Schéma 27).



**Schéma 27**

Důležitým parametrem pro finální API (Active Pharmaceutical Ingredients) z pohledu lékových forem je velikost částic a polymorfismus. Oba tyto parametry se řešily v jednom procedurálním kroku, kdy se využila precipitace metodou solvent-antisolvent.

V prvním kroku došlo k rozpuštění Fingolimodu v 2-propanolu, jeho převod na hydrochlorid. Následně se reakční směs přidává do n-heptanu za tvorby požadovaného produktu Fingolimod

hydrochloridu. Takovéto uspořádání experimentu poskytuje produkt **64** v čistotě 99.97% (HPLC IN) (výtěžek 88%), s požadovanou distribucí částic a vyhovující polymorfní formou.

Patenty **A3**, **A4** a **A5** popisují přípravu Fingolimodu a jeho hydrochloridu, API. Byla vyvinuta nová one-pot metoda redukce intermediátu **56**, při které vysoce efektivně dochází k redukci těžko redukovatelné benzylické -hydroxy skupiny a současně i terminální -nitro skupiny. Objevením nového přístupu redukcí se zásadním způsobem zkrátil reakční čas (ze 48 h na cca. 4 h) a proces se stal technologicky aplikovatelný i z pohledu nahrazení vysoce korozivní kyseliny chlorovodíkové za jiné akceptovatelné alternativy.

Byly modifikované syntetické stupně přípravy pokročilých intermediátů, které snižují vznik nežádoucích a těžko odstranitelných nečistot a výrazně zlepšují technologickou proveditelnost celé syntézy Fingolimodu, která se skládá ze sedmi syntetických stupňů. Byla vyvinutá nová metoda přípravy farmaceuticky aktivní substance Fingolimodu hydrochloridu precipitační metodou solvent-antisolvent. Finální API splňuje požadavky na přípravu lékových forem z pohledu velikosti částic i polymorfní formy.

Na základě objevů předkládaných patentů byla řešená a úspěšně dokončená diplomová práce pod názvem „Optimalizace výroby vybrané léčivé substance“ předložená v roce 2011 na FCH VUT v Brně.

Specifikace J. Krajčoviče na výsledcích práce.

Uvedené světové patenty vznikly během působení autora ve farmaceutické firmě Synthron s.r.o., který je zároveň i jejích vlastníkem. V případě patentů **A1** a **A2** zabývajících se přípravou paliperidonu, byl J. Krajčovič autorem myšlenky pro patentově chráněnou novou syntetickou cestu uvedeného léčiva. Jelikož se jednalo o originální a neprobádanou syntetickou alternativu, výzkum byl podložený značným množstvím experimentů, na základě kterých vypracoval i optimalizační procedury sloužící k převodu do technologické jednotky. Autor koordinoval jednotlivé výzkumné kroky a spolu se svými spolupracovníky z oddělení chemického výzkumu a vývoje, museli prozkoumat a optimalizovat celou řadu problémů včetně finalizačních úprav konečné API spolu s požadovaným polymorfním stupněm.

Nová syntetická cesta přípravy paliperidonu byla natolik inovativní a ekonomicky přínosná, že se fy. Synthron s.r.o. rozhodla ochránit přípravu paliperidonu dvěma zmiňovanými patenty. Jak ve výše popsáných patentech tak i v následujících **A3**, **A4** a **A5** byl J. Krajčovič autorem navržených syntetických procedur pro přípravu a metody krystalizace léčiva fingolimodu. Autor byl současně i vedoucím výzkumného týmu a koordinoval pracovní aktivity napříč

různými afilacemi fy. Synthon s.r.o. I v tomto případě se jednalo o inovativní syntetické postupy vedoucí k vysoké efektivitě a chemické kvalitě požadovaného produktu. Zároveň byla zkoumaná i polymorfní studie a detailně rozpracovaná metoda krystalizace poskytující požadovanou polymorfní formu finálního API.

Dle objevených syntetických přístupů byly v obou případech léčiv vyrobené registrační šarže finálních API a majitel patentu využívá tyto procesy pro výrobu farmaceutických substancí.

## 5 Seznam použitých zdrojů

1. <http://www.idtechex.com/research/reports/printed-organic-and-flexible-electronics-forecasts-players-and-opportunities-2017-2027-000510.asp>
2. Forrest S. R., Thompson M. E.: *Chem. Rev.* 2007, 107, 923, R. D. Miller and E. A. Chandross, *Chem. Rev.*, 2010, 110, 1
3. Batail P.: *Chem. Rev.* 2004, 104, 4887
4. Lin Y., Li Y., Zhan X.: *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 4245
5. Krajčovič J., Čík G., Végh D., Šeršeň F.: *Synthetic Metals* 1999, 105, 79-84
6. Čík G., Krajčovič J., Veis P., Végh D., Šeršeň F.: *Synthetic Metals* 2001, 118, 111-119
7. Skotheim T. A., Reynolds J.: *Conjugated Polymers: Theory, Synthesis, Properties and Characterization Series: Handbook of Conducting Polymers, Third Edition* ISBN 9781420043587 - CAT# 43587, December 26, 2006 by CRC Press, 12-16
8. Mukamel S.: *Principles of Nonlinear Optical Spectroscopy*, Oxford University Press, New York, 1995
9. Schulz M., Tretiak S., Chernyak V., Mukamel S.: *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 452
10. Mullen K., Wegner G.: *Electronic Materials: The Oligomer Approach*, Wiley, New York, 1998
11. Park C., Yoon J., Thomas E. L.: *Polymer* 2003, 44, 6725
12. Krausch G., Magerle R.: *Adv. Mater.* 2002, 14, 1579
13. Hamley I. W.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 1692
14. Lazzari M., Lopez-Quintela M. A.: *Adv. Mater.* 2003, 15, 1583
15. Lu W., Sastry A. M.: *IEEE Trans. Semicond. Manuf.* 2007, 20, 421
16. Hawker C. J., Russell T. P.: *MRS Bull.* 2005, 30, 952
17. Stoykovich M. P., Nealey P. F.: *Mater. Today* 2006, 9, 20
18. Darling S. B.: *Prog. Polym. Sci.* 2007, 32, 1152
19. Kim H.-C., Hinsberg W. D.: *J. Vac. Sci. Technol. A* 2008, 26, 1369
20. Abetz V., Simon P. F. W.: *Adv. Polym. Sci.* 2005, 189, 125
21. van Zoelen W., ten Brinke G.: *Soft Matter* 2009, 5, 1568
22. Kim N. Y., Labinis P. E.: *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7162
23. Hsu W.-P., Levon K., Ho K.-S., Myerson A. S., Kwei T. K.: *Macromolecules* 1993, 26, 1318

24. Shanfeng X., Xu Q., Qikun S., Wenjun Y.: *J. Mater. Chem. C* 2016, 4, 1568-1578
25. Mei J., Bo Z.: *Chem. Mater.* 2014, 26, 604–615
26. Back J. Y., An T. K., Cheon Y. R., Cha H., Jang J., Kim Y., Baek Y., Chung D. S., Kwon S. K., Park C. E., Kim Y. H.: *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2015, 7, 351–358
27. Liu W., Wang Y., Bu L., Li J., Sun M., Zhang D., Zheng M., Yang C., Xue S., Yang W.: *J. Lumin.* 2013, 143, 50–55
28. Chao W., Yunke Q., Yuanhui S., Ying-Shi G., Wei X., Daoben Z.: *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2015, 7, 15978–15987
29. Osaka I., Zhang R., Sauvé G., Smilgies D.-M., Kowalewski T., McCullough R. D.: *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 2521–2529
30. Chen H., Guo Y., Yu G., Zhao Y., Zhang J., Gao D., Liu H., Liu Y.: *Adv. Mater.* 2012, 24, 4618–4622
31. Torsi L., Farinola G. M., Marinelli F., Tanese M. C., Omar O. H., Valli L., Babudri F., Palmisano F., Zambonin P. G., Naso F.: *Nat. Mater.* 2008, 7, 412–417
32. Wu Q., Ren S., Wang M., Qiao X., Li H., Gao X., Yang X., Zhu D.: *Adv. Funct. Mater.* 2013, 23, 2277–2284
33. Kline R. J., DeLongchamp D. M., Fischer D. A., Lin E. K., Richter L. J., Chabynyc M. L., Toney M. F., Heeney M., McCulloch I.: *Macromolecules* 2007, 40, 7960–7965
34. Lei T., Dou J.-H., Pei J.: *Adv. Mater.* 2012, 24, 6457–6461
35. Fu B., Baltazar J., Sankar A. R., Chu P.-H., Zhang S., Collard D. M., Reichmanis E.: *Adv. Funct. Mater.* 2014, 24, 3734–3744
36. Li J., Qiao X., Xiong Y., Li H., Zhu D.: *Chem. Mater.* 2014, 26, 5782–5788
37. Meager I., Ashraf R. S., Mollinger S., Schroeder B. C., Bronstein H., Beatrup D., Vezie M. S., Kirchartz T., Salleo A., Nelson J., McCulloch I.: *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 11537–11540
38. Dou J.-H., Zheng Y.-Q., Yao Z.-F., Yu Z.-A., Lei T., Shen X., Luo X.-Y., Sun J., Zhang S.-D., Ding Y.-F., Han G., Yi Y., Wang J.-Y., Pei J.: *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 15947–15956
39. Usta H., Facchetti A., Marks T. J.: *Acc. Chem. Res.* 2011, 44, 501–510
40. Tang M. L., Bao Z.: *Chem. Mater.* 2011, 23, 446–455
41. Babudri F., Farinola G. M., Naso F., Ragni R.: *Chem. Commun.* 2007, 1003–1022
42. Reichenbacher K., Süß H. I., Hulliger J.: *Chem. Soc. Rev.* 2005, 34, 22–30

43. Pace C. J., Gao J.: *Acc. Chem. Res.* 2013, 46, 907–915
44. Feast W. J., Lövenich P.W., Puschmann H., Taliani C.: *Chem. Commun.* 2001, 5 505
45. Cozzi F., Ponzini F., Annunziata R., Cinquini M., Siegel J. S.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1019
46. Smith C. E., Smith P. S., Thomas R. L. I., Robins E. G., Collings J. C., Day C., Scott A. J., Borwick S., Batsanov A. S., Watt S. W., Clark S. C., Viney C., Howard J. A. K., Clegg W., Marder T. B.: *J. Mater. Chem.* 2004, 14, 413
47. Watt S. W., Day C., Scott A. J., Burke J. M., Thomas R. L. I., Collings J. C., Viney C., Clegg W., Marder T. B.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3061
48. Collings J. C., Roscoe K. P., Thomas R. L. I., Batsanov A. S., Stimson L.M., Howard J. A. K., Marder T. B.: *New J. Chem.* 2001, 25, 1410
49. Xiao Y. Z., Yuan Y., Wu H., An Z., Hou Y., Gao C., Huang J.: *J. Mater. Chem. C* 2013, 1, 630
50. Abdou H. E., Mohamed A. A., López-de-Luzuriaga J. M., Monge M., Fackler J. P.: *Inorg. Chem.* 2012, 51 (4), 2010
51. Bredas J. L., Heeger A. J.: *Chem. Phys. Lett.* 1994, 217, 507
52. Yanchang G., Jie Y., Xuesong J.: *J. Mater. Chem. A* 2014, 2, 18574
53. Mauger S. A., Li J., Tüzün Özmen Ö., Yang A. Y., Friedrich S., Rail M. D., Berben L. A., Moulé A. J.: *J. Mater. Chem. C* 2014, 2, 115
54. Shin S., Gihm S. H., Park C. R., Kim S., Young Park S.: *Chem. Mater.* 2013, 25 (16), 3288
55. Kessler F., Watanabe Y., Sasabe H., Katagiri H., Nazeeruddin M. K., Grätzel M., Kidob J.: *J. Mater. Chem. C* 2013, 1, 1070
56. Park S.-G., Mori T.: *Luminescence* 2014, 30, 416
57. Kim K., An T. K., Kim J., Jeong Y. J., Jang J., Kim H., Baek J. Y., Kim Y.-H., Kim S. H., Park C. E.: *Chem. Mater.* 2014, 26 (22), 6467
58. Deepak V. D., Asha S. K.: *J. Phys. Chem. B* 2006, 110 (43), 21450
59. Pérez-Bolívar C., Takizawa S. Y., Nishimura G., Montes V. A., Anzenbacher P. Jr.: *Chemistry* 2011, 17 (33), 9076
60. Liang B., Jiang Ch., Chen Z., Zhang X., Shi H., Cao Y.: *J. Mater. Chem.* 2006, 16, 1281



61. Kim K.-H., Moon Ch.-K., Lee J.-H., Kim S.-Y., Kim J.-J.: *Adv. Mater.* 2014, 26 (23), 3844
62. Farnum D. G., Mehta G., Moore G. G. I., Siegal F. P.: *TetrahedronLett.* 1974, 29, 2549
63. Hao Z., Iqbal A.: *Chem. Soc. Rev.* 1997, 26, 203
64. Wallquist O., Lenz R.: *High Performance Pigments* (Eds: E. B. Faulkner, R. J. Schwartz ), Wiley-VCH , Germany 2009, 165
65. Mizuguchi J., Grubenmann A., Wooden G.: *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* 1992, 48, 696
66. Morton C. J. H., Gilmour R., Smith D. M., Lightfoot P., Slawin A. M. Z., MacLean E. J.: *Tetrahedron* 2002, 58, 5547
67. Walker B., Liu J., Kim Ch., Welch G. C., Park J. K., Lin J.: *Energ Environ Sci* 2013, 6 (3), 952-62
68. Janssen R. A. J., Nelson J.: *Adv Mater* 2013, 25 (13), 1847-58
69. Lunák Jr S., Eliás Z., Mikysek T., Vynuchal J., Ludvík J.: *Electrochim Acta* 2013, 106, 351-9
70. Raymond C. F., von Schleyer P. R.: *Chem. Rev.* 1964, 64 (3), 277–300
71. Krajčovič J., Kovalenko A., Heinrichová P., Vala M., Weiter M.: *Journal of Luminescence* 2016, 175, 94–99
72. Nagane S., Ogale S.: *J. Phys. Chem. Lett.* 2016, 7, 4757–4762
73. Jeon N. J., Noh J. H., Yang W. S., Kim Y. C., Ryu S., Seo J., Seok S.: *Nature* 2015, 517, 476–480
74. Ahn N., Son D. Y., Jang I. H., Kang S. M., Choi M., Park N. G.: *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 8696–8699
75. Tai Q., You P., Sang H., Liu Z., Hu C., Chan H. L.W., Yan F.: *Nature Commun.* 2016, 7, 11105
76. Chen B., Yang M., Priya S., Zhu K., Origin J.-V.: *J. Phys. Chem. Lett.* 2016, 7, 905–917
77. Bisquert J., Bertoluzzi L., Mora-Sero I., Garcia-Belmonte G.: *J. Phys. Chem. C* 2014, 118, 18983–18991
78. ISM Institute for Healthcare Informatics, June 2015 ([https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/II\\_HI\\_Generics\\_Healthcare\\_Brief.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/II_HI_Generics_Healthcare_Brief.pdf))

79. Riva R., Banfi L., Castaldi G., Ghislieri D., Malpezzi L., Musumeci F., Tufaro R., Rasparini M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 2319–2325
80. RamaS., Vellanki P., Sahu A., Phaduri N. K., Datta D.: *Matrix Laboratories Ltd*, WO2010122575 A2
81. Noseworthy J. H., Luchinetti C., Rodriguez M., et al.: *Multiple Sclerosis. New England Journal Medicine* 2000, 343, 938–952
82. World Health Organization. Neurology atlas. 2004,  
([http://www.who.int/mental\\_health/neurology/neurogy\\_atlas\\_review\\_references.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/neurogy_atlas_review_references.pdf))
83. Peterson L. K., Fujinami R. S.: *J Neuroimmunol* 2007, 184, 37–44
84. Compston A., Coles A.: *Multiple sclerosis. Lancet* 2002, 359 (9313), 1221–1231
85. Frohman E. M., Racke M. K., Raine C. S.: *N Engl J Med* 2006, 354 (9), 942–955

## 6 Seznam použitých zkratek a symbolů

3D	troj-dimensionálním uspořádání
A	elektronakceptor
ABs	azobenzenove deriváty
AFM	mikroskopie atomárních sil
API	active pharmaceutical ingredient
BBB	hematoencefalickou bariéru
Br <sup>-</sup>	bomidový anion
<i>cis</i> ( <i>Z</i> )	geometrická izomerie,
CNS	centrálního nervového systému
D	elektrondonr
DDT	1,1,1-trichlor-2,2-bis(4-chlorofenyl)ethan
DMF	dimethylformamidu
DMSO	dimethylsulfoxid
DPPs	diketopyrrolopyrroly
DPTA	dipyrido[3,2-a;2',3'-c]-thien-[3,4-c]azin
DS	solární cely
DSC	diferenciální skenovací kalorimetrie
$E_g$	Energie zakázaného pásu
EPS	extrapyramidální symptomy
FET	polem řízené tranzistory
GC-MS	plynový chromatograf s hmotnostním spektrometrem
HIV/AIDS	human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrom
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital
HPLC	vysokotlaková kapalinová chromatografie
H-S	hydrogensulfid
CHCl <sub>3</sub>	chloroformu
CHN	elementární analýza
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital
MAPbBr <sub>3</sub>	komplex methyl amonium a bromid olovnatý
MO	molekulární orbital
MS	roztroušená skleróza
NLO	nelineární optika
Nm	nanometr
NMR	nukleární magnetické resonance
OFET	polem řízený transistor
OLED	organické světlo emitující diody
p-(T)2P)	para-bis(2-thienyl) fenylenových
PCBM	fullerenove deriváty
PDDT	poly(3-dodecylthiofenem)
PEG	polyethylenglykol
PEO	polyethylenoxidem
PMMA	polymethylmethakrylat
PS	polystyren
PVC	polyvinyl chlorid
QY	kvantový výtěžek
R&D	vývoj výzkum (Research & Development)
TEM	Transmisní elektronová mikroskopie

TLC	<i>chromatografie</i> na tenké vrstvě
TP	thieno[3,4- <i>b</i> ]pyrazinů
<i>trans (E)</i>	geometrická izomerie
<i>trans-cis</i>	geometrická izomerie
TTP	2,3-bis-tridecylthieno[3,4- <i>b</i> ]pyrazin
UV-VIS	ultrafialovo-viditelná spektroskopie
V	volt
VIS	viditelná spektroskopie
WO	světový patent
X-ray	rentgenová difrakční analýza

## **7 Přílohy**