

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2018**

**Veronika Jandová**

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**  
*Ústav organické chemie a technologie*

**Heterocyklické prekurzory pro fotoredox  
katalyzátory**

**Veronika Jandová**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2018**

**UNIVERSITY OF PARDUBICE**  
**FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY**  
*Institute of Organic Chemistry and Technology*

**Heterocyclic precursors for photoredox catalysts**

**Veronika Jandová**

**BACHELOR WORK**

**2018**

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Veronika Jandová**  
Osobní číslo: **C15119**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Název tématu: **Heterocyklické prekurzory pro fotoredox katalyzátory**  
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

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

1. Proveďte literární rešerši příprav, modifikace a využití šestičlenných dusíkatých heterocyklů nesoucích kyan a halogen skupiny.
2. Připravte a charakterizujte dva vybrané deriváty.
3. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí bakalářské práce:

**prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.**

Ústav organické chemie a technologie

Konzultant bakalářské práce:

**Ing. Zuzana Hloušková**

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce:

**28. února 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**3. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1. 6. 2018

**Veronika Jandová**

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala své školitelce/ specialistce Ing. Zuzaně Hlouškové za odborné vedení, trpělivost a vstřícnost, kterou mi během zpracovávání bakalářské práce věnovala. Dále bych chtěla poděkovat svému školiteli prof. Ing. Filipu Burešovi, Ph.D. též za odborné vedení, rady a všestrannou pomoc. Velké díky patří i mé rodině a přátelům za podporu během mého studia.

## **ANOTACE**

Byla provedena literární rešerše dostupných syntéz šestičlenných dusíkatých heterocyklů nesoucí kyan a halogen skupiny na bázi pyridinu, pyrimidinu, pyridazinu a pyrazinu. Byla nalezena celá řada metod jejich přípravy, z nichž dvě byly použity k experimentálnímu ověření. Jedná se o přípravu 2,6-dichlorpyridin-4-karbonitrilu a 2,6-dichlorpyrazin-3,4-dikarbonitrilu. Tyto látky slouží jako výchozí sloučeniny pro fotoredox katalyzátor 2,6-bis(5-methoxythiofen-2-yl)pyridin-4-karbonitril a 2,6-bis(5-methoxythiofen-2-yl)pyrazin-3,5-dikarbonitrilu, které byly připraveny Suzukiho-Miyaurovým cross-couplingem. Struktura a čistota všech sloučenin byla ověřena pomocí TLC, bodů tání, NMR a HR-MALDI-MS spekter.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, fotoredox katalyzátor, Suzuki-Miyaurův cross-coupling

## **TITLE**

Heterocyclic precursors for photoredox catalysts

## **ANOTATION**

A literature search work focusing on the synthesis of six-membered heterocycles bearing cyano and halogen groups has been performed. Many methods of their preparation were identified. Two of them were verified experimentally, namely preparation of 2,6-dichloropyridine-4-carbonitrile and 2,6-dichloropyrazine-3,4-dicarbonitrile. These molecules can be utilized as starting compounds for photoredox catalysts - 2,6-bis(5-methoxythiophen-2-yl)pyridine-4-carbonitrile and 2,6-bis(5-methoxythiophen-2-yl)pyrazine-3,5-dicarbonitrile. Their synthesis involved Suzuki-Miyara cross-coupling reactions. The structure and purity of all compounds were verified by thin layer chromatography (TLC), melting point, NMR and HR-MALDI-MS spectra.

## **KEYWORDS**

Pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, photoredox catalyst, Suzuki-Miyara cross-coupling.



# Obsah

<b>SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ A PŘÍLOH</b> .....	10
<b>ZKRATKY</b> .....	13
<b>ÚVOD</b> .....	14
<b>1 TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	12
1.1 Fotoredoxní katalýza .....	12
1.2 Pyrazinové deriváty .....	13
1.3 Pyridinové deriváty a jejich izomery.....	14
1.4 Pyrimidinové deriváty .....	18
1.5 Pyridazinové deriváty .....	21
<b>2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	23
2.1 Obecné metody .....	23
2.2 Syntéza výchozích sloučenin.....	23
2.3 Příprava cílových sloučenin .....	26
<b>3 VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	28
3.1 Syntéza .....	28
3.2 Strukturní analýza.....	31
3.3 UV-VIS Spektroskopie.....	34
3.4 Katalytické vlastnosti .....	35
<b>ZÁVĚR</b> .....	37
<b>LITERATURA</b> .....	38
<b>PŘÍLOHY</b> .....	41

## SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ A PŘÍLOH

### Schémata

Schéma 1. Optimalizace reakční cesty vedoucí k fotokatalyzátoru 1. ....	13
Schéma 2. Nitrosace aminoderivátu 7 vedoucí k produktu 8. ....	13
Schéma 3. Reakční sekvence vedoucí k pyrazinovému derivátu 11. ....	14
Schéma 4. Borylace a následná kyanace vedoucí k produktu 13. ....	14
Schéma 5. Dvě možné reakční cesty poskytující 13. ....	14
Schéma 6. Příprava oximu a následná dehydratace za vzniku nitrilu 18. ....	15
Schéma 7. Dehydratace amidu 19 vedoucí k produktu 18. ....	15
Schéma 8. Sloučenina 21 připravená nitrosací amin derivátu 20. ....	15
Schéma 9. Dehydratace 22 pomocí T3P vedoucí k produktu 23. ....	16
Schéma 10. Amidace a dehydratace vedoucí ke sloučenině 26. ....	16
Schéma 11. Tří kroková syntéza poskytující 4-jodpyridin-2,6-dikarbonitril 30. ....	17
Schéma 12. Příprava 3,5-dijodpyridin-4-karbonitrilu 32. ....	17
Schéma 13. Ortho-lithiace nitrilu 33 za vzniku směsi mono- a diiodovaných derivátů 34 a 35. ....	17
Schéma 14. Substituce chlorů v molekule 36 vedoucí k dibromderivátu 37. ....	18
Schéma 15. Dvou kroková syntéza produktu 40. ....	18
Schéma 16. Kyanace pyridin-N-oxidu 41 vedoucí k pyrimidinu 42. ....	18
Schéma 17. Dvou kroková reakční sekvence vedoucí k pyrimidinovému derivátu 44. ....	19
Schéma 18. Příprava pyrimidinového derivátu 47. ....	19
Schéma 19. Reakce sloučeniny 48 s HCl a NaNO <sub>2</sub> vedoucí k produktu 49. ....	19
Schéma 20. Kyanace sulfonylpyrimidinu 50 vedoucí k produktu 51. ....	20
Schéma 21. Substituce chloru v pyrimidinu 52 pomocí NaCN za vzniku 53. ....	20
Schéma 22. Kyanace 54 vedoucí k produktu 55. ....	20
Schéma 23. Jodace, diazotace, halogenace a kyanace vedoucí k produktu 59. ....	21
Schéma 24. Amidace a následná dehydratace poskytující produkt 62. ....	21
Schéma 25. Dehydratace a chlorace vedoucí ke směsi produktů 65 a 66. ....	21
Schéma 26. Dehydratace a chlorace amidu vedoucí k 68. ....	22
Schéma 27. Dehydratace a následná dvojnásobná chlorace vedoucí k 73. ....	22
Schéma 28. Dvoukroková syntéza pyridinového prekurzoru 77. ....	28
Schéma 29. Pětikroková příprava sloučeniny 84. ....	28

## Schéma 30. Příprava

2-(5-methylthiofen-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolanu <b>86</b> .....	29
Schéma 31. Příprava pyridinového katalyzátoru <b>87</b> .....	30
Schéma 32. Příprava pyrazinového katalyzátoru <b>88</b> . ....	30
Schéma 33. Zkřížený dehydrogenativní coupling. ....	35

## Obrázky

Obrázek 1. Strukturní modifikace fotokatalyzátoru <b>1</b> . ....	14
Obrázek 2. Struktura a číslování modelového katalyzátoru <b>88</b> pro strukturní analýzu. .....	31
Obrázek 3. <sup>1</sup> H-NMR spektrum sloučeniny <b>88</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	32
Obrázek 4. <sup>13</sup> C-NMR spektrum sloučeniny <b>88</b> (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	32
Obrázek 5. MALDI spektrum sloučeniny <b>88</b> .....	33
Obrázek 6. UV-VIS absorpční spektrum chromoforů <b>87</b> a <b>88</b> v DCM (2 × 10 <sup>-5</sup> M)... .....	34
Obrázek 7. Spektrální distribuce světla Royal blue LED. ....	36

## Přílohy

Příloha 1. <sup>1</sup> H-NMR spektrum <b>76</b> (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, 25 °C). ....	41
Příloha 2. <sup>1</sup> H-NMR spektrum <b>77</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	41
Příloha 3. <sup>13</sup> C-NMR spektrum <b>79</b> (125 MHz, d <sub>4</sub> -methanol, 25 °C). ....	42
Příloha 4. <sup>1</sup> H-NMR spektrum <b>81</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	42
Příloha 5. <sup>1</sup> H-NMR spektrum <b>82</b> (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, 25 °C). ....	43
Příloha 6. <sup>1</sup> H-NMR spektrum <b>83</b> (400 MHz, d <sub>6</sub> -aceton, 25 °C). ....	43
Příloha 7. <sup>13</sup> C-NMR spektrum <b>84</b> (125 MHz, d <sub>6</sub> -aceton, 25 °C). ....	44
Příloha 8. <sup>1</sup> H-NMR spektrum <b>86</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	44
Příloha 9. <sup>1</sup> H-NMR spektrum <b>87</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	45
Příloha 10. <sup>13</sup> C-NMR APT spektrum <b>87</b> (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	45
Příloha 11. Experimentální (nahore) a simulované (dole) HR-MALDI-MS spektrum <b>87</b> .....	46
Příloha 12. <sup>1</sup> H-NMR spektrum <b>88</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	47
Příloha 13. <sup>13</sup> C-NMR APT spektrum <b>88</b> (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 25 °C). ....	47

<b>Příloha 14.</b> Experimentální (nahore) a simulované (dole) HR-MALDI-MS spektrum <b>88</b> .....	48
--	----

## **Tabulky**

<b>Tabulka 1.</b> Optické vlastnosti cílových sloučenin .....	34
<b>Tabulka 2.</b> Výtěžky a stupeň konverze reakce. ....	35

## **ZKRATKY**

**AMOLED**- aktivní matricová organická světlo emitující dioda

**DABCO**- 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

**DAMN**- 1,2-diaminoethen-1,2-dikarbonitril

**DMF**- *N,N*-dimethylformamid

**DMSO**- dimethylsulfoxid

**dtbbpy**- 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl

**LED**- světlo emitující diody (light-emitting diode)

**MCBPA**- 3-chlorperoxybenzoová kyselina

**NLO**- nelineární optika

**T3P**- anhydrid kyseliny propylfosfonové

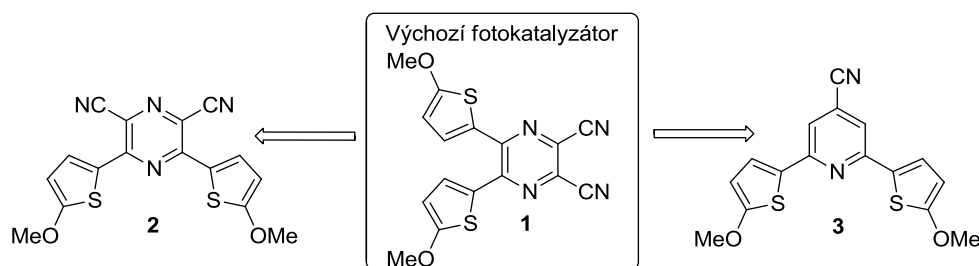
**THF**- tetrahydrofuran

**UV**- ultrafialové světlo (ultraviolet light)

**VL**- viditelné světlo (visible light)

## ÚVOD

Cílem této bakalářské práce je provést strukturální modifikace již známého fotoredoxního katalyzátoru na bázi pyrazin-2,3-dikarbonitrilu substituovaného v polohách čtyři a pět 5-methoxythiofen-2-yl substituenty, který je znázorněn na *Obrázku 1* jako sloučenina **1**.<sup>[1]</sup> Konkrétně se zaměřuje na syntézu jeho strukturálního izomeru - pyrazin-2,6-dikarbonitrilu **2** a rovněž pyridin-4-karbonitrilu **3**.



**Obrázek 1.** Strukturální modifikace fotokatalyzátoru **1**.

Fotokatalyzátor je obecně taková sloučenina, která je v excitovaném stavu schopná přenosu jednoho elektronu.<sup>[2]</sup> Od 50. let 20. století se používají fotoredoxní katalyzátory především na bázi přechodných kovů ruthenia a iridia.<sup>[3]</sup> Tato skupina kovových katalyzátorů je oblíbená u řady organických chemiků pro jejich univerzálnost a relativně snadnou modifikaci, nicméně důležitými negativními aspekty těchto katalyzátorů jsou vysoká cena a toxicita těžkých kovů.<sup>[4]</sup> Během posledních několika let jsou kovové katalyzátory nahrazovány organickými katalyzátory,<sup>[5]</sup> jako jsou organická barviva (eosin Y, fluorescein atd.) a syntetické organické fotokatalyzátory (anthracen-9,10,-dikarbonitril, trifenylpyryliové sole atd.).<sup>[6]</sup> Mezi jejich hlavní výhody patří cenová dostupnost, menší toxicita, relativní stabilita, rozpustnost v organických rozpouštědlech a především jednoduché ladění jejich vlastností strukturálními obměnami.<sup>[7]</sup>

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

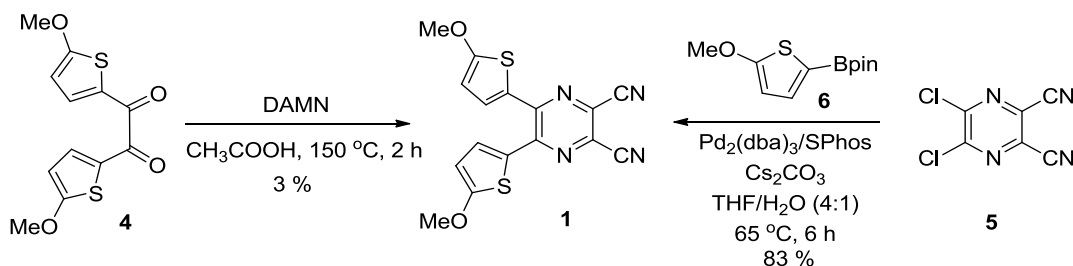
## 1.1 Fotoredoxní katalýza

Fotoredoxní katalýza je jedna z nejrychleji se rozvíjejících oblastí radikálové chemie. Často je používána vědci v oblasti chemie, od biomedicínské vědy až po materiálovou chemii jako prostředek k iniciování chemické reakce.<sup>[2]</sup> Termín fotokatalýza zahrnuje reakce, které jsou iniciovány působením viditelného světla (visible light, VL) na fotokatalyzátor, který se excituje a stává se silným redukovadlem či oxidovadlem. Toho lze využít v řadě nových chemických transformací, v mnoha případech s nečekanou a vysokou selektivitou.<sup>[7]</sup> Fotoredox katalýza viditelným světlem zaznamenala výrazný rozvoj během uplynulého desetiletí, kdy vědci objevili, že viditelné světlo lze použít k iniciaci fotoredoxních reakcí právě s využitím vhodného katalyzátoru.<sup>[8],[4]</sup> Jedná se o všestranný, užitečný a levný syntetický nástroj, využitelný jak v laboratorním, tak průmyslovém měřítku, který je navíc šetrný k životnímu prostředí. Většina organických molekul, doposud používaných ve fotokatalýze, jako například benzen-1,4-dikarbonitril a jeho strukturní analoga, absorbovala záření spíše v oblasti UV.<sup>[2]</sup> V dnešní době dochází k vývoji katalyzátorů, které absorbují záření ve viditelné oblasti a tím pádem je možné je excitovat méně energetickými zdroji světla jako jsou např. světlo emitující diody (LED), které mají přesně definované emisní spektrum.<sup>[7],[4]</sup> Současným trendem je vývoj transformací šetrnějších k životnímu prostředí. Jedná se o ekologický pohled na fotoredoxní katalýzu s efektivní přeměnou substrátu v několika krocích na vysoce funkční sloučeniny za mírných podmínek a bez použití agresivních činidel.<sup>[9]</sup> Mezi další využití fotoredoxní katalýzy patří např. přeměna sluneční energie na elektrický proud a palivo nebo degradace chemických polutantů.<sup>[7]</sup>

Na základě úspěšného katalyzátoru **1**, bude v následujícím textu pojednáno o syntetických možnostech příprav vybraných šestičlenných heterocyklických derivátů s jedním či dvěma atomy dusíku, jednou či dvěma kyan skupinami a halogeny v různém uspořádání. Tyto sloučeniny pak mohou sloužit jako potenciální prekurzory nových heterocyklických fotoredox katalyzátorů typu **2** a **3** nebo jejich strukturních analogů.

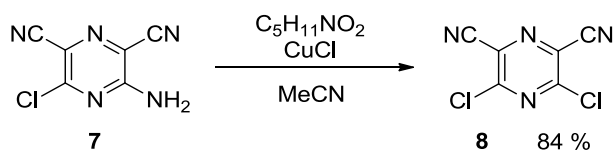
## 1.2 Pyrazinové deriváty

V roce 2012 F. Bureš a kol.<sup>[1]</sup> představili syntézu push-pull sloučenin na bázi pyrazinu s NLO vlastnostmi. Jejich další strukturní modifikace vedli k derivátu **1**, který se ukázal jako velice účinný fotokatalyzátor v řadě fotochemických reakcí.<sup>[1],[10],[11]</sup> Prvním objeveným způsobem přípravy tohoto derivátu byla kondenzace dikarboxylové sloučeniny **4** s DAMN (1,2-diaminoethen-1,2-dikarbonitril). Tato reakce ovšem poskytovala pouhý 3% výtěžek. S cílem připravit sloučeninu **1** ve vyšším výtěžku byla vyvinuta nová metoda přípravy využívající dvojnásobný cross-coupling 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu **5** s pinakolesterem 5-methoxythiofen-2-yl boronové kyseliny **6**. Touto reakční sekvencí byla připravena sloučenina **1**, ve vysokém výtěžku 83 %. (Schéma 1)



**Schéma 1.** Optimalizace reakční cesty vedoucí k fotokatalyzátoru **1**.

Analogicky k dichlorpyrazinu **5** by bylo možno využít podobnou cross-coupling reakci k přípravě strukturního izomeru **2**. D. Vasquez a kol.<sup>[12]</sup> publikovali reakční cestu vedoucí k produktu **8** vycházející z amino derivátu **7** a jeho reakce s *isoamyl*nitritem a chloridem měďným v acetonitrilu. Reakce znázorněná na Schématu 2 poskytovala 3,5-dichlorpyrazin-2,6-dikarbonitril **8** v 84% výtěžku.

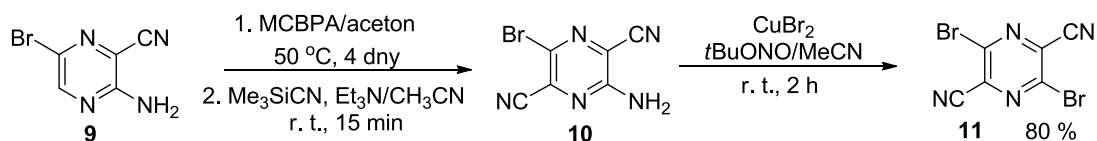


**Schéma 2.** Nitrosace amino derivátu **7** vedoucí k produktu **8**.

N. Sato a kol.<sup>[13]</sup> představil tříkrokovou syntézu vedoucí k 3,6-dibrompyrazin-2,5-dikarbonitrilu **11**, který byl získán v celkovém výtěžku 80%. V prvním kroku došlo k oxidaci pyrazinového dusíku derivátu **9** pomocí MCBPA



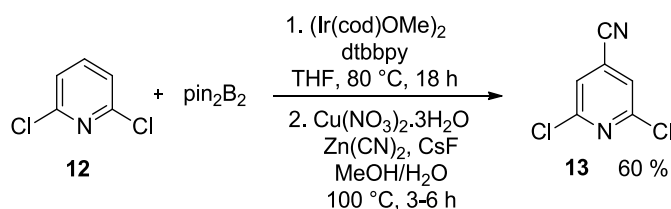
a následné kyanaci. Vzniklý amino derivát **10** byl podroben reakci s *tert*-butylnitritem a bromidem měďnatým v acetonitrilu (*Schéma 3*).



**Schéma 3.** Reakční sekvence vedoucí k pyrazinovému derivátu **11**.

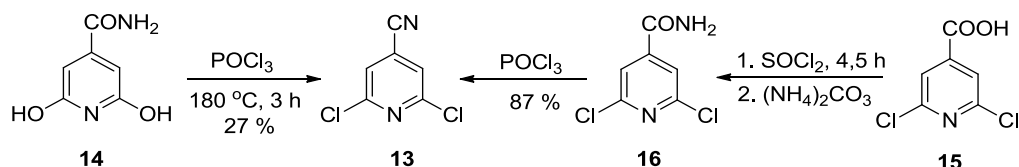
### 1.3 Pyridinové deriváty a jejich izomery

Dichlorpyridinkarbonitril **13** byl připraven sledem reakcí zahrnující borylaci 2,6-dichlorpyridinu **12**, kterou následovala kyanace využívající  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ . *Schéma 4* znázorňuje strukturu produktu **13**, který byl takto připraven v 60% výtěžku.<sup>[14]</sup>



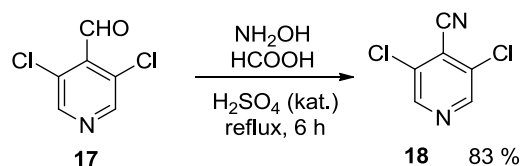
**Schéma 4.** Borylace a následná kyanace vedoucí k produktu **13**.

J. P. Wibaut a J. Overhoff<sup>[15]</sup> popsali v roce 1933 dvě reakční cesty vedoucí k 2,6-dichlorpyridin-4-karbonitrilu **13** zobrazené na *Schématu 5*. První způsob přípravy vychází z amidu 2,5-dihydroxypyridin-4-karboxylové kyseliny **14**, který reagoval s  $\text{POCl}_3$  za vzniku **13** ve výtěžku 27 %. Druhou reakcí poskytující produkt **13** byla amidace 2,6-dichlorpyridin-4-karboxylové kyseliny **15** s využitím  $\text{SOCl}_2$  a uhličitanu amonného za vzniku amidu **16**, který byl v druhém kroku analogicky dehydratován pomocí  $\text{POCl}_3$ . Produkt **13** byl dvoukrokovou syntézou připraven ve vyšším výtěžku 87 %.



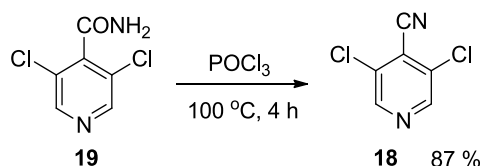
**Schéma 5.** Dvě možné reakční cesty poskytující **13**.

Na *Schématu 6* je zobrazena reakční cesta vycházející z 3,5-dichlorpyridinkarbaldehydu **17**, který reakcí s hydroxylaminem a následnou dehydratací poskytl izomerní produkt **18** ve výtěžku 83 %.<sup>[16]</sup>



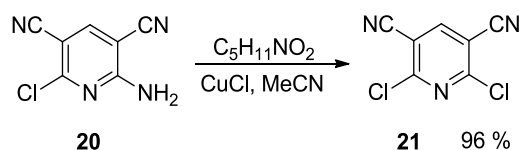
**Schéma 6.** Příprava oximu a následná dehydratace za vzniku nitrilu **18**.

Y. Dai a kol.<sup>[17]</sup> publikovali další způsob syntézy nitrilu **18**, který byl v tomto případě připraven reakcí 3,5-dichlorpyridin-4-karboxamidu **19** s  $\text{POCl}_3$ . V porovnání s předchozími autory byl nitril **18** připraven ve vyšším výtěžku 87 % (*Schéma 7*).



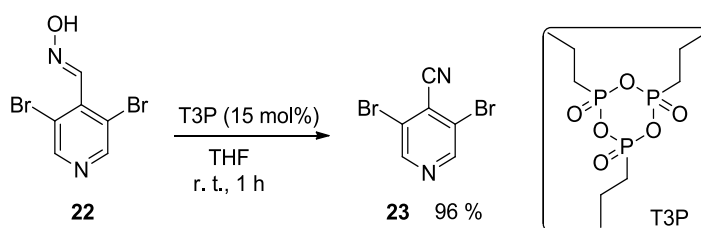
**Schéma 7.** Dehydratace amidu **19** vedoucí k produktu **18**.

Sloučenina **21**, znázorněná na *Schématu 8*, byla v roce 2004 připravena nitrosací příslušného amino derivátu **20** isoamylnitritem. Dále proběhla Sandmayerova reakce, která s chloridem měďným v reakčním prostředí acetonitrilu poskytuje požadovaný produkt **21** ve vysokém výtěžku 96 %. Autoři uvedli využití tohoto produktu v aza-Wittig reakci a objevili i jeho možný farmakologický účinek.<sup>[12]</sup>



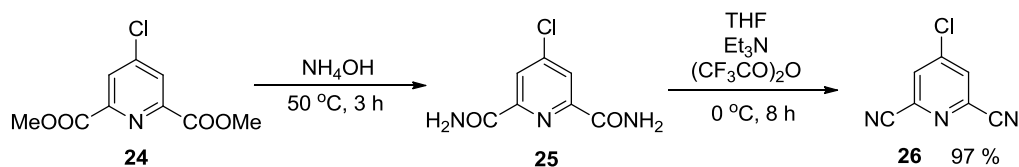
**Schéma 8.** Sloučenina **21** připravená nitrosací amin derivátu **20**.

V roce 2011 byla J. K. Augustinem a kol.<sup>[18]</sup> publikována metoda přípravy izomerních derivátů pyridinu. Výchozí sloučenina byl aldoxim **22**, jehož dehydratace anhydridem kyseliny propylfosfonové (T3P) v tetrahydrofuranu vedla k produktu **23**. Výtěžek sloučeniny **23** činil 96 % (*Schéma 9*).



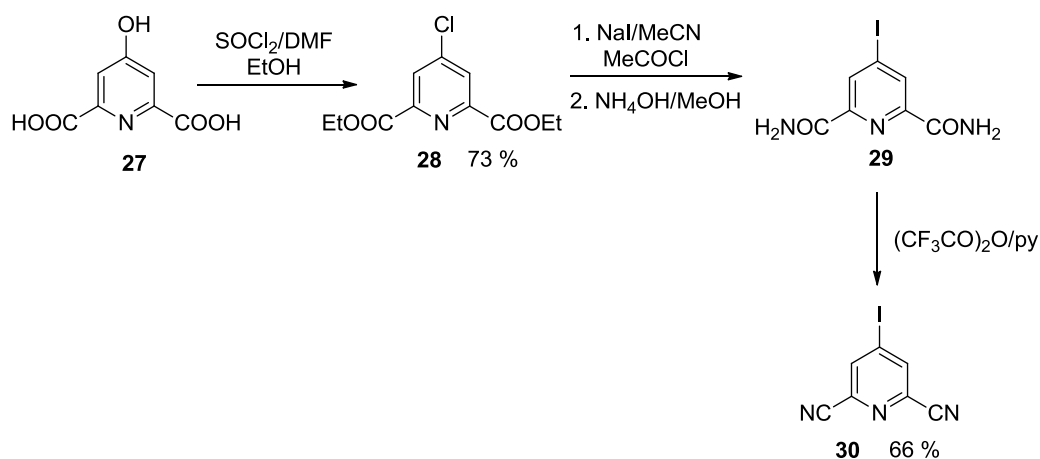
**Schéma 9.** Dehydratace **22** pomocí T3P vedoucí k produktu **23**.

Na *Schématu 10* je znázorněn sled reakcí vedoucí k sloučenině **26**, která byla součástí procesu konstrukce absorpčního zařízení na bázi osmia. Syntéza vycházela z dimethylesteru **24**, jeho reakce s hydroxylaminem vedoucí k diamidu **25**. V posledním kroku byla provedena dehydratace karboxamidových skupin pomocí anhydridu kyseliny trifluoroctové. Produkt **26** byl připraven ve vysokém výtěžku 97 %.<sup>[19]</sup>



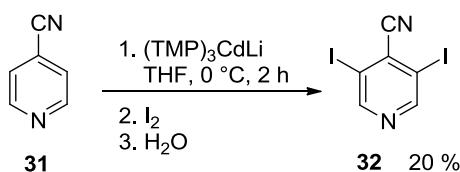
**Schéma 10.** Amidace a dehydratace vedoucí ke sloučenině **26**.

V rámci práce S. Di Pietra a kol.<sup>[20]</sup>, kteří se zabývali různými způsoby příprav luminiscenčních lanthanidových komplexů byl tříkrokovou syntézou (*Schéma 11*) vycházející ze 4-hydroxypyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny **27** připraven produkt **30** ve výtěžku 66 %. V prvním kroku byl reakčním činidlem chlorid thionylu v DMF a ethanol. Vzniklý diester **28** byl podroben reakci s jodidem sodným a amoniakem za vzniku jod derivátu **29**, jehož amidové skupiny byly v posledním kroku dehydratovány působením anhydridu kyseliny trifluoroctové.



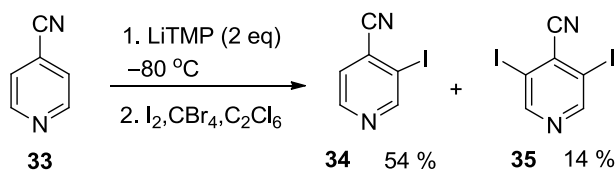
**Schéma 11.** Tříkroková syntéza poskytující 4-jodpyridin-2,6-dikarbonitril **30**.

*Schéma 12* znázorňuje práci G. Bentabed-Ababseho,<sup>[21]</sup> ve které byla popsána dvojnásobná funkcionalizace nitrilu **31** pomocí organokovového činidla  $(\text{TMP})_3\text{CdLi}$ . *In situ* generovaný metalovaný produkt byl podroben následné reakci s jódem vedoucí k 3,5-dijodovanému produktu **32**, který byl získán v nízkém 20% výtěžku.



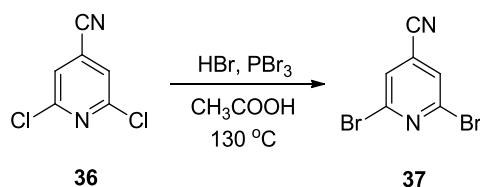
**Schéma 12.** Příprava 3,5-dijodpyridin-4-karbonitrilu **32**.

T. Cailly a kol.<sup>[22]</sup> studovali „*ortho*-lithiací“ pyridin-4-karbonitrilu **33** vedoucí k (di)substituovaným derivátům **34** a **35**. *Schéma 13* znázorňuje, že převažujícím produktem reakce byl monojodovaný produkt **34**, který byl získán ve výtěžku 54 %. Žádaný dijodovaný pyridin **35**, byl získán pouze ve 14% výtěžku.



**Schéma 13.** *Ortho*-lithiace nitrilu **33** za vzniku směsi mono- a dijodovaných derivátů **34** a **35**.

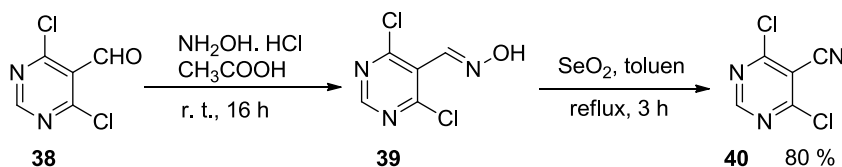
Produkt **37** byl syntetizován pomocí substituce chlorů v molekule 2,6-dichlorpyridin-4-karbonitrilu **36** pomocí HBr a  $\text{PBr}_3$  za vzniku produktu **37** (*Schéma 14*).<sup>[23]</sup> Literatura však neudává žádný výtěžek.



**Schéma 14.** Substituce chlorů v molekule **36** vedoucí k dibrom derivátu **37**.

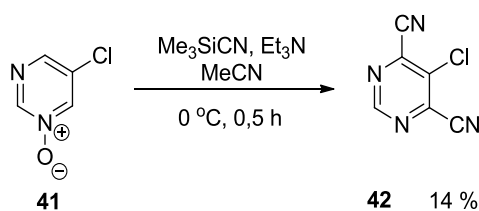
## 1.4 Pyrimidinové deriváty

Sloučenina **40** zobrazena na *Schématu 15* byla připravena reakcí příslušného aldehydu **38**, který s hydroxylamoniovou solí v kyselém prostředí poskytuje oxim **39**. V druhém kroku byl použit oxid seleničitý v toluenu jako dehydratační činidlo, za vzniku 4,6-dichlorpyrimidin-5-karbonitrilu **40** ve výtěžku 80 %.<sup>[24]</sup>



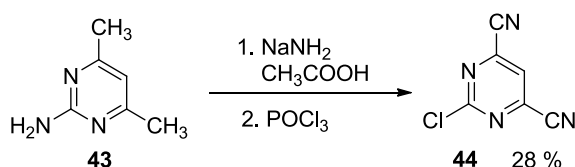
**Schéma 15.** Dvoukroková syntéza produktu **40**.

*Schéma 16* zobrazuje jednokrokovou syntézu 5-chlorpyrimidin-4,6-dikarbonitrilu **42**, která byla uvedena v práci H. Yamanaky a kol.<sup>[25]</sup> Výchozí sloučenina je pyrimidin-1-oxid **41** reagující s trimethylsilylkyanidem za vzniku produktu **42** v nízkém výtěžku 14 %.



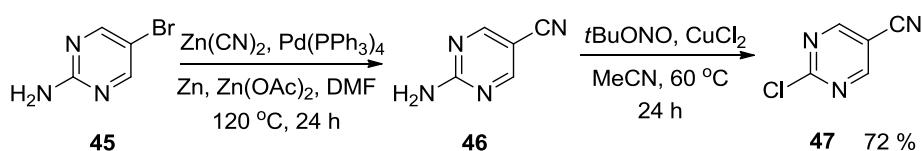
**Schéma 16.** Kyanace pyridin-*N*-oxidu **41** vedoucí k pyrimidinu **42**.

O. P. Shkurko a V. P. Mamaev<sup>[26]</sup> popisují syntézu 2-chlorpyrimidin-4,6-dikarbonitrilu **44**. Prvním reakčním krokem byla nitrosace a diazotace aminu **43**, následovaná dehydratací a chlorací pomocí  $\text{POCl}_3$  za vzniku produktu **44** ve výtěžku 28 % (*Schéma 17*).



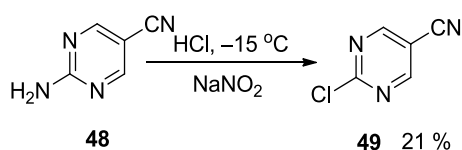
**Schéma 17.** Dvoukroková reakční sekvence vedoucí k pyrimidinovému derivátu **44**.

H.- C. Hu a kol.<sup>[27]</sup> publikovali syntézu 2-chlorpyrimidin-5-karbonitrilu **47**. 5-Brom-2-aminopyrimidin **45** byl pomocí  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  převeden na 2-aminopyrimidin-5-karbonitril **46**,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  byly použity jako katalyzátory a DMF jako rozpouštědlo. V druhém reakčním kroku byl využit *tert*-butylnitrit a  $\text{CuCl}_2$  v acetonitrilu. Produkt **47** znázorněný na *Schématu 18*, byl získán ve vysokém výtěžku 72 %. Jedná se o prekurzor luminiscentního materiálu, který se využívá ve světlo emitujících diodách typu AMOLED.



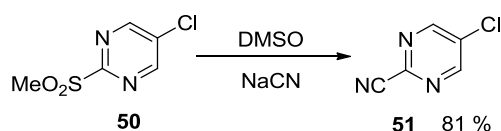
**Schéma 18.** Příprava pyrimidinového derivátu **47**.

V práci M. Dai a kol.<sup>[28]</sup> byla popsána reakce derivátu **48** s dusitanem sodným v kyselině chlorovodíkové při  $-15^\circ\text{C}$  vedoucí k 2-chlorpyrimidin-5-karbonitrilu **49**, který byl získán ve výtěžku 21 % (*Schéma 19*).



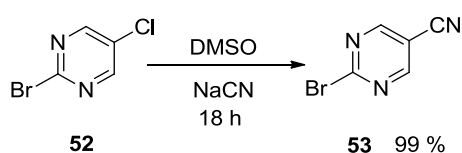
**Schéma 19.** Reakce sloučeniny **48** s HCl a  $\text{NaNO}_2$  vedoucí k produktu **49**.

5-Chlorpyrimidin-2-karbonitril **51** byl syntetizován ve studii S. K. Bhattacharya a kol.<sup>[29]</sup> Pomocí nukleofilní substituce kyanidem sodným byl 5-chlor-2-methylsulfonylpyrimidin **50** převeden na produkt **51**, který byl získán ve vysokém výtěžku 81 % a bylo u něj zjištěno možné farmaceutické využití (*Schéma 20*).



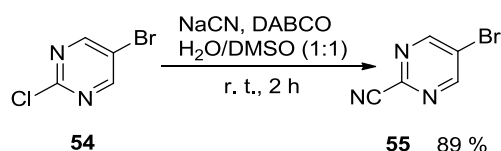
**Schéma 20.** Kyanace sulfonylpyrimidinu **50** vedoucí k produktu **51**.

A. D. Brown a kol.<sup>[30]</sup> v roce 2004 uvedli syntézu 2-brompyrimidin-5-karbonitrilu **53**, který byl připraven reakcí 2-brom-5-chlorpyrimidinu **52** s kyanidem sodným v dimethylsulfoxidu s vysokým výtěžkem 99 %. Substituovaný pyrimidin **53** byl využit pro tvorbu substituovaných triazolů, které mají funkci inhibitorů oxytocinu (*Schéma 21*).



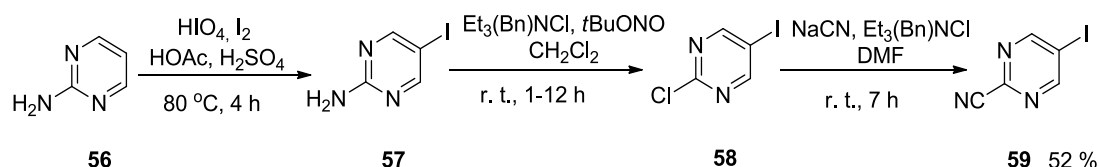
**Schéma 21.** Substituce chloru v pyrimidinu **52** pomocí NaCN za vzniku **53**.

Z. Zhang a kol.<sup>[31]</sup> uvedli přípravu 5-brompyrimidin-2-karbonitrilu **55** reakcí 2-chlor-5-brompyrimidinu **54** pomocí kyanidu sodného. Reakčním prostředím byla směs vody a DMSO v poměru 1:1. DABCO byl využit jako báze. Produkt **55** byl získán ve výtěžku 89 % (*Schéma 22*).



**Schéma 22.** Kyanace **54** vedoucí k produktu **55**.

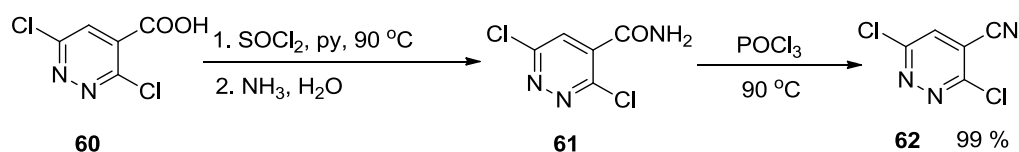
5-Jodpyrimidin-2-karbonitril **59** byl připraven tříkrokovou syntézou v roce 2008 J. N. Susheelem.<sup>[32]</sup> V prvním kroku byla provedena jodace 2-aminopyrimidinu **56** systémem I<sub>2</sub>/HIO<sub>4</sub> vedoucí k jod derivátu **57**, následná diazotace a halogenace poskytla 2-chlor-5-jodpyrimidin **58** a v posledním kroku byla provedena kyanace s využitím NaCN za vzniku **59** ve výtěžku 52 % (*Schéma 23*).



**Schéma 23.** Jodace, diazotace, halogenace a kyanace vedoucí k produktu **59**.

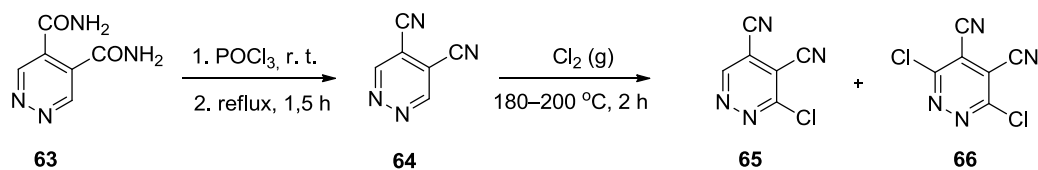
## 1.5 Pyridazinové deriváty

*Schéma 24* zobrazuje sled reakcí vedoucí k pyridazinkarbonitrilu **62**. Nejprve byla karboxylová funkční skupina 3,6-dichlorpyridazin-4-karboxylové kyseliny **60** převedena na amid **61** a v dalším reakčním kroku byl amid dehydratován pomocí  $\text{POCl}_3$ . 3,6-Dichlorpyridazin-4-karbonitril **62** byl připraven ve vysokém 99% výtěžku.<sup>[33]</sup>



**Schéma 24.** Amidace a následná dehydratace poskytující produkt **62**.

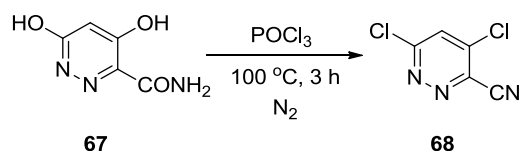
D. E. Bublitz patentoval syntézu zobrazenou na *Schématu 25*, jejíž součástí byla dvojnásobná dehydratace amidu **63** pomocí  $\text{POCl}_3$  na nitril **64** a následná chlorace plynným  $\text{Cl}_2$  za vzniku směsi produktů **65** a **66**. Vzniklé produkty našly uplatnění jako herbicidy, pesticidy, fungicidy a antimikrobiální látky. Literatura však neudává žádné výtěžky ani poměry obou produktů.<sup>[34]</sup>



**Schéma 25.** Dehydratace a chlorace vedoucí ke směsi produktů **65** a **66**.

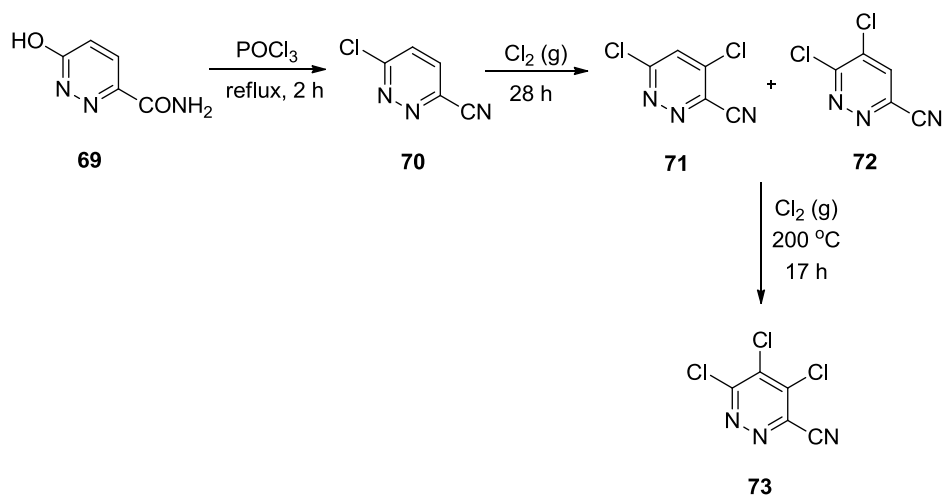
T. Brimert a kol.<sup>[35]</sup> uvedli reakci, jejíž podstatou byla dehydratace amidu a chlorace 4,6-dihydroxypyridazin-4-karboxamidu **67** pomocí  $\text{POCl}_3$  v inertním prostředí dusíku za vzniku 4,6-dichlorpyridazin-4-karbonitrilu **68** (*Schéma 26*). V patentu opět nebyl uveden výtěžek reakce.





**Schéma 26.** Dehydratace a chlorace amidu vedoucí k **68**.

3,4,5-Trichlorpyridazin-6-karbonitril **73** byl připraven třikrokovou syntézou zahrnující dehydrataci 6-hydroxypyridazin-4-karboxamidu **69** za vzniku 6-chlorpyridazin-4-karboxamidu **70** následovanou dvojnásobnou chlorací plynným  $\text{Cl}_2$  za vzniku směsi disubstituovaných pyridazinů **71** a **72**. Posledním krokem byla chlorace do 3. stupně za vzniku **73** (Schéma 27). Vzniklé sloučeniny **71**, **72** a **73** byly využívány jako herbicidy, pesticidy, fungicidy a antimikrobiální látky avšak výtěžek ani jednoho z kroků uveden nebyl.<sup>[34]</sup>



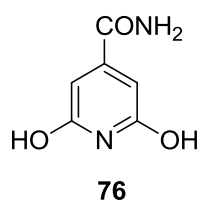
**Schéma 27.** Dehydratace a následná dvojnásobná chlorace vedoucí k **73**.

## 2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1 Obecné metody

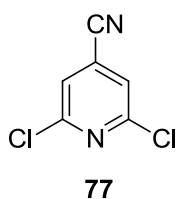
Rozpouštědla a činidla použitá při syntéze byla zakoupena od firem Aldrich, Fluka nebo Penta a byla použita bez dalšího čištění. Suchý THF byl vždy čerstvě destilován z Na/K slitiny a difenylmethanonu pod inertní atmosférou argonu. Použitá rozpouštědla byla vakuově odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Cross-coupling reakce byly prováděny na vakuum- inertní lince. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO<sub>2</sub> 60, velikost částic 0,040–0,063 m, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO<sub>2</sub> 60 F<sub>254</sub> Merck s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540. <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C-NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístrojích Bruker AVANCE 400 + 500 při frekvenci 400 + 500 MHz. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me<sub>4</sub>Si. Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (CDCl<sub>3</sub> - 7,25 a 77,23; *d*<sub>6</sub>-DMSO - 2,55 a 39,51 pro <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C-NMR spektra). Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet) a m (multiplet). Hmotová spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent Technologies 6890N (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0,25 mm, film 0,25 μm) opatřeného hmotovým detektorem Network MS detector 5973 (EI 70 eV, rozsah 33-550 Da). Hmotnostní spektra MALDI s vysokým rozlišením byla měřena na hmotnostního spektrometru LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz).

### 2.2 Syntéza výchozích sloučenin

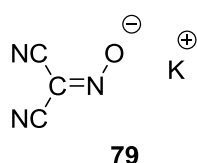


Kyselina citronová **74** (20 g; 0,104 mol) a močovina **75** (18,76 g; 0,312 mol) byly smíchány v otevřeném autoklávu a reakce byla zahřívána 2 hodiny na olejové lázni (155–160 °C). Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, produkt byl rozpuštěn ve vodě (100 ml). Surová reakční směs byla okyselena kyselinou octovou (320 ml) a vzniklá sraženina byla zfiltrována přes skleněnou fritu. Surový produkt byl čištěn opětovným rozpuštěním v nasyceném vodném roztoku uhličitanu sodného (100 ml), filtrací

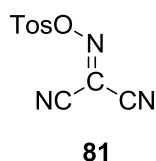
nerozpustných nečistot přes skládaný filtr a filtrát byl znovu okyselen přidavkem kyseliny octové (420 ml). Výsledný produkt byl zfiltrován přes skleněnou fritu. Bylo získáno 1,31 g (8 %) 2,6-dihydroxypyridin-4-karboxamidu **76** jako hnědé krystalické látky. B.t. = 271,3–275,5 °C (lit.<sup>[36]</sup> 263,5–268,7 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 11,29 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,89 (s, 1H, ArH), 7,42 (s, 1H, ArH), 6,04 (s, 2H, OH) ppm. Data byla v souladu s literárními údaji.<sup>[37]</sup>



V uzavřeném autoklávu byla smíchána sloučenina **76** (1,31 g; 8,49 mmol) a trichlorid fosforylu (3,93 g; 2,39 ml; 25,6 mmol). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 180 °C po dobu 3–4 hodin. Surový produkt byl po zchladnutí rozpuštěn ve vodě (10 ml), extrahován diethyletherem (3 × 30 ml), promyt nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušen bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl čištěn filtrací přes plug (SiO<sub>2</sub>; DCM/Hex = 2:1). Bylo získáno 0,47 g 2,6-dichloropyridin-4-karbonitrilu **77** (32 %). Bílá krystalická látka. B.t. = 92,8–93,9 °C (lit.<sup>[15]</sup> 95,5–96,5 °C). *R<sub>f</sub>* = 0,53. (SiO<sub>2</sub>; DCM/Hex = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,51 (s, 2H, ArH) ppm. Data byla v souladu s literárními údaji.<sup>[15]</sup>

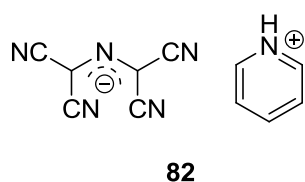


Do roztoku malondinitrilu **78** (12,8 g; 193,7 mmol), kyseliny octové (28 ml) a vody (72 ml) byl přidán dusitan sodný (20,2 g; 292,7 mmol) při 0–5 °C. Vzniklá směs byla míchána po dobu 45 minut. Do směsi byl přidán vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (142 ml; H<sub>2</sub>O/HCl; 2:1) a surový produkt byl extrahován diethyletherem (3 × 80 ml), vysušen bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla byla odpařena. K surovému produktu byl přidán ledový roztok KOH (10,87 g; 193,8 mmol) v methanolu (142 ml) a vzniklá reakční směs byla míchána při 0–5 °C po dobu 20 minut. Produkt byl vysrážen přidavkem diethyletheru (300 ml) a vzniklý produkt byl zfiltrován přes skleněnou fritu. Bylo získáno 20,63 g (80 %) produktu **79**. Žlutá krystalická látka. B.t. = 203–204,2 °C (lit.<sup>[38]</sup> 195–196 °C). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, 25 °C, *d*<sub>4</sub>-MeOH):  $\delta$  = 117,64; 112,07; 109,01 ppm. Data byla v souladu s literárními údaji.<sup>[39]</sup>

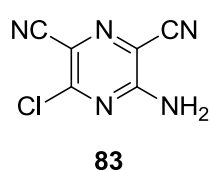


Sloučenina **79** (8,04 g; 60,5 mol) byla rozpuštěna v acetonitrilu (80 ml) a v malých porcích byl přidáván 4-toluensulfonylchlorid **80** (9,7 g; 50,8 mmol). Vzniklý roztok byl míchán 2 hodiny při 30 °C. Následně byla

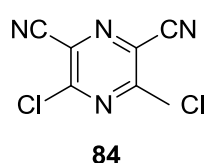
přidána voda (330 ml), a po 30 minutách došlo ke krystalizaci produktu **81**, který byl zfiltrován přes skleněnou fritu. Bylo získáno 11,47 g (76 %) cílové sloučeniny jako bílé krystalické látky. B.t. = 111,3–114,1 °C. (lit.<sup>[40]</sup> 106–114 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,90 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ph), 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. Data byla v souladu s literárními údaji.<sup>[41]</sup>



Meziprodukt **82** byl připraven smícháním malondinitrilu **78** (3,04 g; 46,3 mmol), pyridinu (9 ml; 115 mmol) a etheru (12 ml) při 0 °C. Poté byl přikapán roztok **81** (11,47 g; 46,1 mmol) v diethyletheru (344 ml). Vzniklá směs byla ponechána stát do druhého dne při laboratorní teplotě, kdy došlo k vysrážení produktu **82**, který byl zfiltrován přes skleněnou fritu. Surový produkt **82** byl 15 minut míchán s ethanolem a hexanem (80 ml, Et<sub>2</sub>O/Hex; 1:2) a zfiltrován. Bylo získáno 8,53 g (83 %) **82** jako bílé krystalické látky. B.t. = 153,4–155,6 °C. (lit.<sup>[42]</sup> 154–156 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8,94–8,92 (m, 2H, Ph), 8,56–8,52 (m, 1H, Ph), 8,05–8,01 (m, 2H, Ph) ppm. Data byla v souladu s literárními údaji.<sup>[42]</sup>

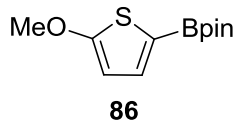


3-Amino-5-chloropyrazin-2,6-dikarbonitril **83** byl připraven rozpuštěním **82** (12,52 g; 0,088 mol) ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové (250 ml; HCl/H<sub>2</sub>O; 1:1). Vzniklá směs byla zahřáta na 80 °C a míchána 15 minut. Po zchladnutí byla sraženina zfiltrována přes skleněnou fritu. Bylo získáno 3,31 g (33 %) produktu **83**. Hnědá krystalická látka. B.t. = 238,9–241,0 °C. (lit.<sup>[42]</sup> 234,0–236 °C) <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, *d*<sub>6</sub>-aceton): δ = 8,10 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm. Data byla v souladu s literárními údaji.<sup>[42]</sup>



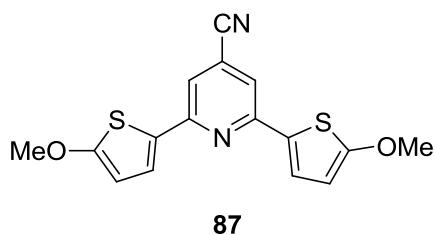
3,5-Dichloropyrazin-2,6-dikarbonitril **84** byl připraven rozpuštěním **83** (2,83 g; 7,54 mmol) a CuCl<sub>2</sub> (3,17 g; 41,5 mmol) v suchém acetonitrilu (140 ml). Dále byl ke směsi přikapán *iso*amylnitrit (3,15 ml; 41,5 mmol). Reakční směs byla míchána 10 hodin při 65 °C, poté byl přidán roztok kyseliny chlorovodíkové (400 ml; 20 %). Produkt byl extrahován DCM (3 × 30 ml), vysušen bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla byla odpařena. Surový produkt byl čištěn filtrací přes plug (SiO<sub>2</sub>; DCM). Bylo získáno 1,5 g produktu **84** (48 %). Bílá krystalická látka. B.t. = 176,3–178,5 °C.

(lit.<sup>[12]</sup> 177–179 °C).  $R_f = 0,15$  (SiO<sub>2</sub>; DCM). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, 25 °C, *d*<sub>6</sub>-aceton):  $\delta = 153,69; 130,13; 113,81$  ppm. Data byla v souladu s literárními údaji.<sup>[12]</sup>



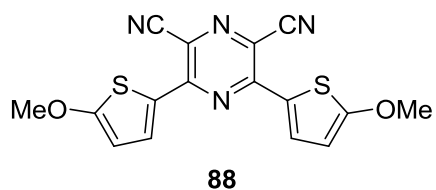
Ve Schlenkově baňce byl pod atmosférou argonu smíchán 2-methoxythiofen **85** (0,56 g; 4,93 mmol) se suchým THF (20 ml) a roztok byl ochlazen na  $-78$  °C. Ke směsi bylo přikapáno *n*BuLi (3 ml, 7,39 mmol, 2,5 M roztok v hexanu), reakční směs byla míchána 1 hodinu při  $-78$  °C. Následně byl přidán *i*PrOBpin (1,16 ml; 5,67 mmol) a reakce byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu, míchána 1 hodinu a ukončena přidáním vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (20 ml, sat.). Produkt byl extrahován diethyletherem (3 × 30 ml), vysušen bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla byla odpařena. Surový produkt byl čištěn filtrací přes plug (SiO<sub>2</sub>; DCM/Hex = 1:1). Bylo získáno 0,147 g produktu **86** (13 %). Žlutá krystalická látka.<sup>[43]</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,31$  (d, 1H,  $J = 4$  Hz, Th); 6,28 (d, 1H,  $J = 4$  Hz, Th); 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,15 (s, 12H, CH<sub>3</sub>) ppm. Data byla v souladu s literárními údaji.<sup>[43]</sup>

### 2.3 Příprava cílových sloučenin



Ve Schlenkově baňce pod atmosférou argonu byla rozpuštěna sloučenina **77** (0,05 g; 0,289 mmol) a **86** (0,15 g; 0,636 mmol), ve směsi THF:H<sub>2</sub>O (80 ml, 4:1). Výsledný roztok byl probublán argonem po dobu 10 minut. Poté byl přidán PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,101 g; 5 %; 0,14 mmol) a uhlíčan sodný (0,64 g; 6,07 mmol). Směs byla zahřáta na 70 °C a míchána 2 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním vody (20 ml). Produkt byl extrahován DCM (3 × 30 ml), vysušen bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla byla odpařena. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO<sub>2</sub>; DCM/hex = 1:1). Bylo připraveno 92 mg 2,6-bis(5-methoxythiophen-2-yl)pyridin-4-karbonitrilu **87** (44 %). Oranžovožlutá látka. B.t. = 175,4–177,9 °C.  $R_f = 0,83$  (SiO<sub>2</sub>; DCM/hex = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,36$  (s, 2H, ArH), 7,28 (d,  $J = 4$  Hz, 2H, Th), 6,22 (d,  $J = 4$  Hz, 2H, Th), 3,95 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170,23; 153,37; 128,64; 124,80; 121,04; 117,07; 115,08; 105,40; 60,21$

ppm. HR-MALDI-MS (DHB):  $m/z$  vypočteno pro  $C_{17}H_{12}N_2O_2S_2^+$ : 329,04130 nalezeno 329,04154 ( $[M+H]^+$ ).

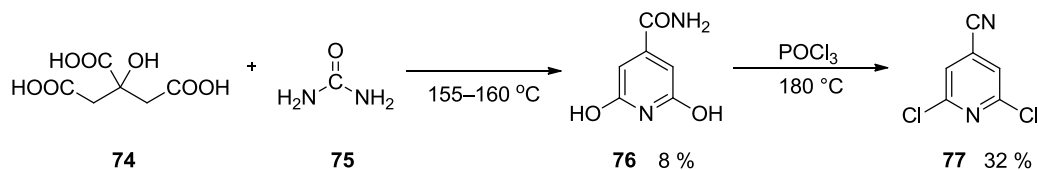


Ve Schlenkové baňce byl rozpuštěn 3,5-dichlorpyrazin-2,6-dikarbonitril **84** (0,15 g; 0,503 mmol) a pinakol ester **86** (0,38 g; 1,056 mmol) ve směsi THF:H<sub>2</sub>O (20 ml; 4:1).

Výsledný roztok byl probublán argonem po dobu 10 minut, a následně byl přidán SPhos (0,0155 g; 5%; 3,77 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,516 g; 1,06 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,0345 g; 5 %; 3,77 mmol). Směs byla míchána 5 hodin při 65 °C. K surové reakční směsi byla přidána voda (20 ml), následně byla provedena extrakce DCM (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zfiltrvány a rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO<sub>2</sub>; DCM/Hex = 1:1). Bylo získáno 39 mg 2,6-bis-(5-methoxythiophen-2-yl)pyrazin-3,5-dikarbonitrilu **88** (15 %). Oranžová krystalická látka. B.t. = 183,3–186,6 °C.  $R_f$  = 0,39 (SiO<sub>2</sub>; DCM/hex = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,23 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 2H, Th), 6,37 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 2H, Th), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175,74; 150,01; 133,17; 124,29; 117,28; 116,36; 107,96; 60,80 ppm. HR-MALDI-MS (DHB):  $m/z$  vypočteno pro  $C_{18}H_{10}N_4O_2S_2^+$ : 356,03962 nalezeno 356,04000 ( $[M+2H]^+$ ).

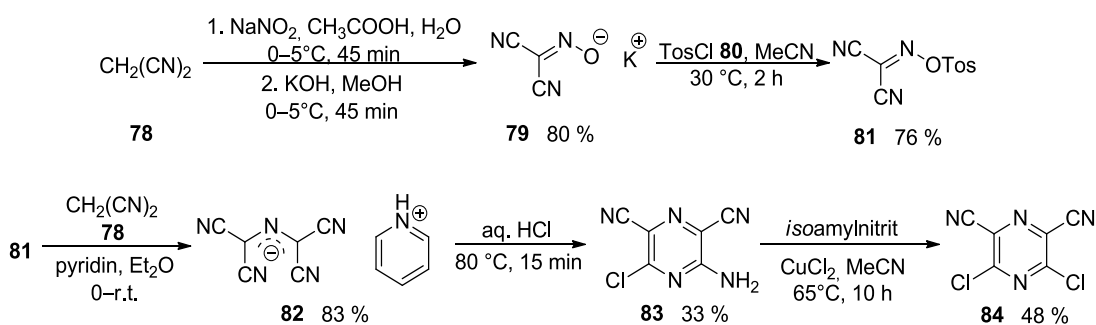
### 3 VÝSLEDKY A DISKUZE

#### 3.1 Syntéza



**Schéma 28.** Dvoukroková syntéza pyridinového prekursoru **77**.

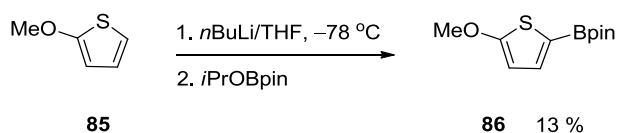
Syntéza amidu **76** představuje jednoduchou kondenzaci kyseliny citronové **74** s močovinou **75**. Reakce byla charakteristická vznikem žluté suspenze, která přecházela do hnědého roztoku až sraženiny. Surový produkt byl rozpuštěn ve velkém množství vody a k čištění bylo využito opakované srážení v kyselině octové a uhličitanu sodném. Reakce poskytovala hnědé krystaly látky **76** v nízkém výtěžku 8 %.<sup>[37]</sup> Meziprodukt **76** a trichlorid fosforylu byly zahřívány po dobu 4 hodin v uzavřeném autoklávu. V průběhu reakce došlo ke změně hnědého roztoku na černou suspenzi. Surový produkt byl po zchladnutí rozpuštěn ve vodě, extrahován a čištěn filtrací přes plug. Touto reakcí byly získány bílé krystaly pyridinu **77** ve výtěžku 32 % (Schéma 28).<sup>[15]</sup>



**Schéma 29.** Pětikroková příprava sloučeniny **84**.

Pětikroková syntéza pyrazinového prekursoru **84** využívá nitrosace malondinitrilu **78** dusitanem sodným v kyselině octové. Došlo ke vzniku sodné soli jako hnědého oleje, která byla reakcí s KOH v methanolu převedena na draselnou sůl **79**. Sloučenina **79** byla připravena ve vysokém 80% výtěžku a v dostatečné čistotě pro další reakce.<sup>[39]</sup> V dalším reakčním kroku byla draselná sůl **79** rozpuštěna v acetonitrilu za přidání 4-toluensulfonylchloridu **80**. Vzniklá žlutá suspenze byla míchána 2 hodiny při 30 °C a reakci doprovázelo odbarvení roztoku. Přibližně po 30

minutách došlo ke vzniku krystalů sloučeniny **81**, které byly zfiltrovány, s výtěžkem reakce 76 %.<sup>[41]</sup> Třetí reakční krok sestával z reakce meziprojektu **81** s malonditrilem **78** a pyridinem v etheru. Reakce je charakteristická okamžitým vznikem sraženiny látky **82**. Krystalizací byla získána sloučenina **82** ve vysokém výtěžku 83 %.<sup>[42]</sup> Dinitril **83** byl syntetizován reakcí soli **82** s vodným roztokem HCl při 80 °C po dobu 15 minut. Po ochlazení reakční směsi došlo k vysrážení meziprojektu **83** jako hnědých krystalů ve výtěžku 33 %.<sup>[42]</sup> Finálním krokem byla diazotace **83** isoamylnitritem, následovaná Sandmayerovou reakcí. Vzniklý tmavě hnědý roztok byl míchán po dobu 10 hodin při 65 °C. Surový produkt byl čištěn filtrací přes plug za vzniku bílých krystalů pyrazinu **84** ve výtěžku 48 % (Schéma 29).<sup>[12]</sup>



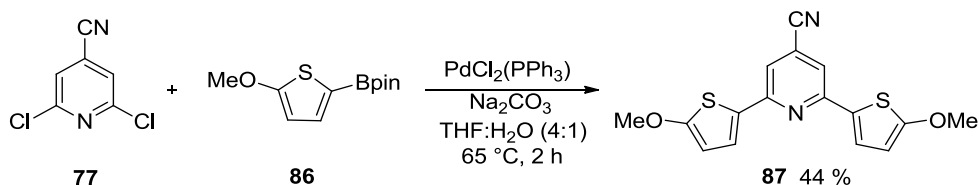
**Schéma 30.** Příprava boron esteru **86**.

Syntéza **86** byla prováděna na vakuum-inertní lince pod atmosférou argonu v suchém THF. Po ochlazení 2-methoxythiofenu **85** na  $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$  bylo do reakční směsi přikapáno *n*BuLi a vzniklý nažloutlý roztok byl míchán 1 hodinu. Následně byl přidán *i*PrOBpin a směs byla míchána při laboratorní teplotě další hodinu. Surová reakční směs byla po přidání vodného roztoku NH<sub>4</sub>Cl extrahována diethyletherem. Čistění bylo provedeno jednoduchou filtrací přes plug. Byly získány světle žluté krystaly sloučeniny **86** ve výtěžku 13 % (Schéma 30).<sup>[43]</sup>

Oba cílové fotoredox katalyzátory byly připraveny Suzukiho-Miyaurovou cross-coupling reakcí mezi halogenovaným prekurzorem akceptoru na bázi pyridinu (sloučenina **77**) nebo pyrazinu (sloučenina **84**) s pinakol esterem **86**.

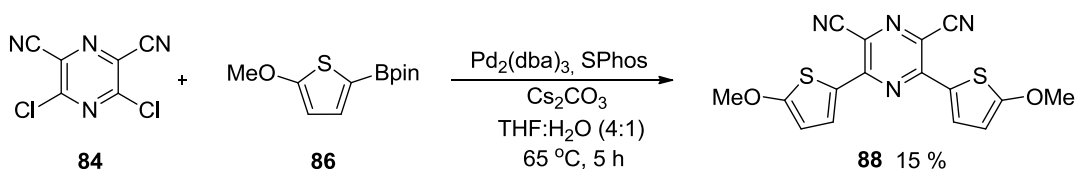
Syntézu katalyzátoru 2,6-bis(5-methoxythiofen-2-yl)pyridin-4-karbonitrilu **87** bylo možné provádět za standardních katalytických podmínek (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF), kdy docházelo k reakci pyridinu **77** s boron esterem **86** pod inertní atmosférou argonu. Vzniklý tmavě červený roztok byl zahříván 2 hodiny na 65 °C. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií. Bylo získáno 44 % oranžovožlutého produktu **87** (Schéma 31).





**Schéma 31.** Příprava pyridinového katalyzátoru **87**.

Druhý cílový fotoredox katalyzátor 2,6-bis-(5-methoxythiopen-2-yl)pyrazin-3,5-dikarbonitril **88** byl připraven Suzukiho-Miyaurovou cross-coupling reakcí akceptoru **84** a pinacol esteru **86** za katalýzy optimalizovaným systémem katalyzátorů ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , SPhos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , THF/voda (4:1)). Reakce byla zahřívána při 65 °C po dobu 5 hodin. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií a bylo získáno 15 % oranžového produktu **88** (*Schéma 32*).

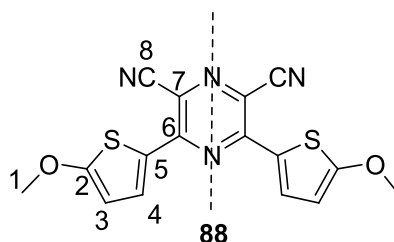


**Schéma 32.** Příprava pyrazinového katalyzátoru **88**.

## 3.2 Strukturální analýza

Struktura a čistota všech cílových látek i meziproductů byla ověřována pomocí bodů tání, tenkovrstvé chromatografie,  $^1\text{H}$ - a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopie, GC/MS analýzy a HR-MALDI-MS spekter.

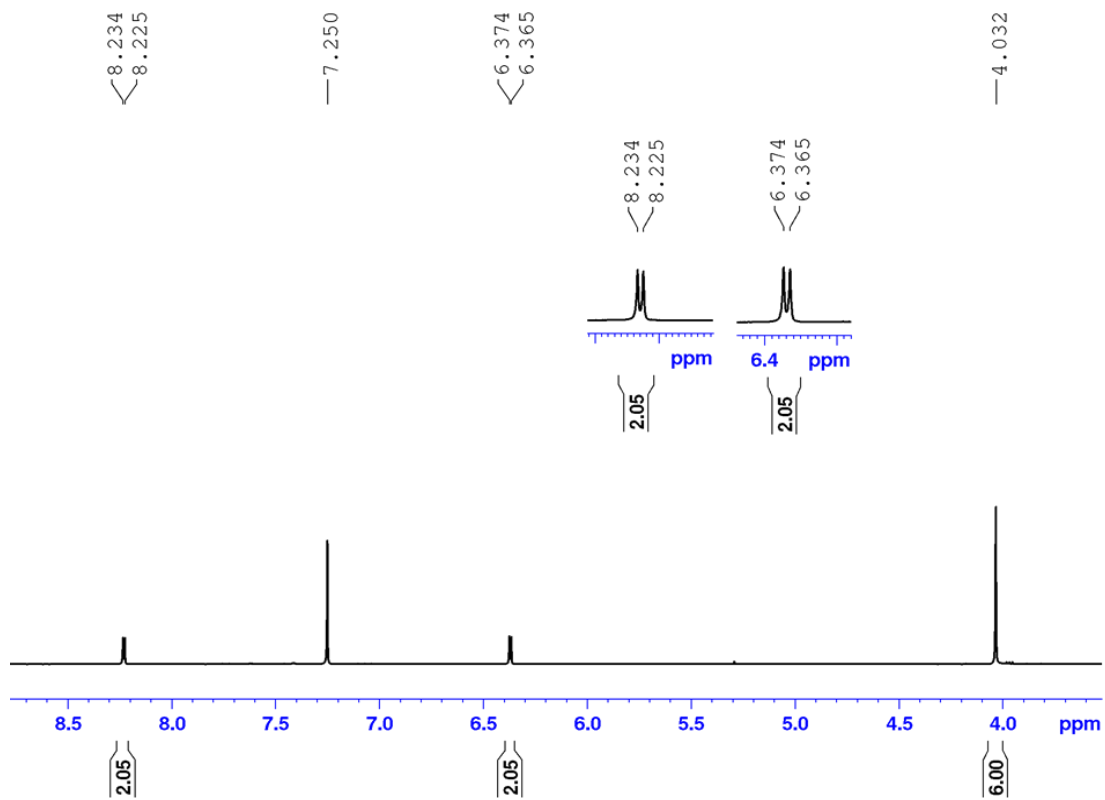
Jako modelový derivát pro demonstraci strukturální analýzy byl vybrán katalyzátor **88** (Obrázek 2).



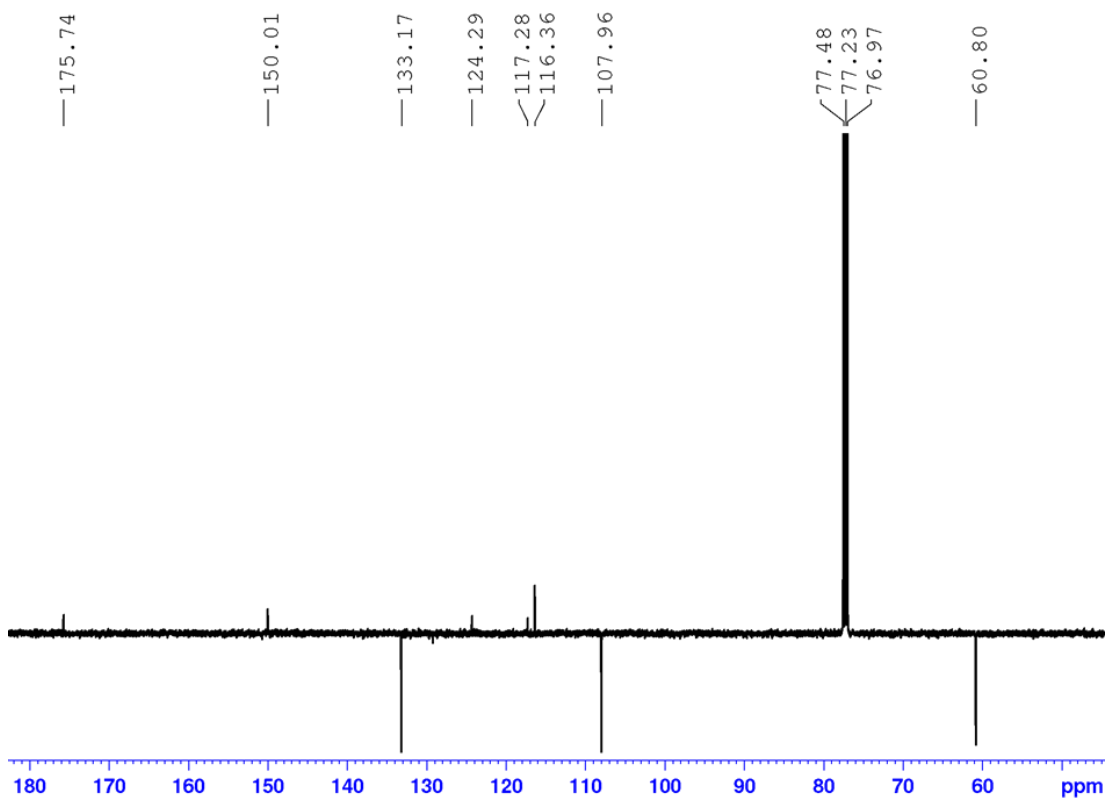
**Obrázek 2.** Struktura a číslování modelového katalyzátoru **88** pro strukturální analýzu.

Fotokatalyzátor **88** má osu symetrie, která rozděluje molekulu na dvě magneticky totožné části, což vede k dvojnásobné integrální intenzitě každého signálu v  $^1\text{H}$ -NMR (Obrázek 3) a tudíž je počet signálů v  $^{13}\text{C}$ -NMR spektru (Obrázek 4) poloviční vzhledem k počtu atomů uhlíků v molekule. Signál s nejnižším chemickým posunem (4,03 ppm) v  $^1\text{H}$ -NMR spektru je singlet odpovídající šesti vodíkům  $\text{OCH}_3$  skupin 1 na thiofenovém jádře. V aromatické oblasti jsou patrné dva dublety s integrální intenzitou 2H (6,37 a 8,23 ppm,  $J = 4$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrum bylo změřeno technikou APT (attached proton test). Ve spektru je patrných celkem osm signálů. Hodnoty chemických posunů korelují se strukturou pyrazinového katalyzátoru **88**. Díky použité technice APT lze rozlišit jednotlivé atomy uhlíku v závislosti na substituci. Směrem dolů od základní linie směřuje tři signály primárních a terciárních atomů uhlíků, opačným směrem směřuje pět signálů sekundárních a kvartérních atomů uhlíků. Signál s chemickým posunem 60,80 ppm odpovídá methyl skupině 1. Signály s chemickým posunem 107,96 a 133,17 ppm odpovídají uhlíkům thiofenového jádra 3 a 4. Na druhé straně spektra lze přiřadit signál odpovídající uhlíku 2 nesoucí methoxy skupinu s chemickým posunem 175,74 ppm. Zbylé signály s chemickým posunem 150,01; 124,29; 117,28 a 116,36 ppm náleží uhlíkům 5, 6, 7 a 8. Jejich přesné přiřazení by však vyžadovalo další NMR experimenty.

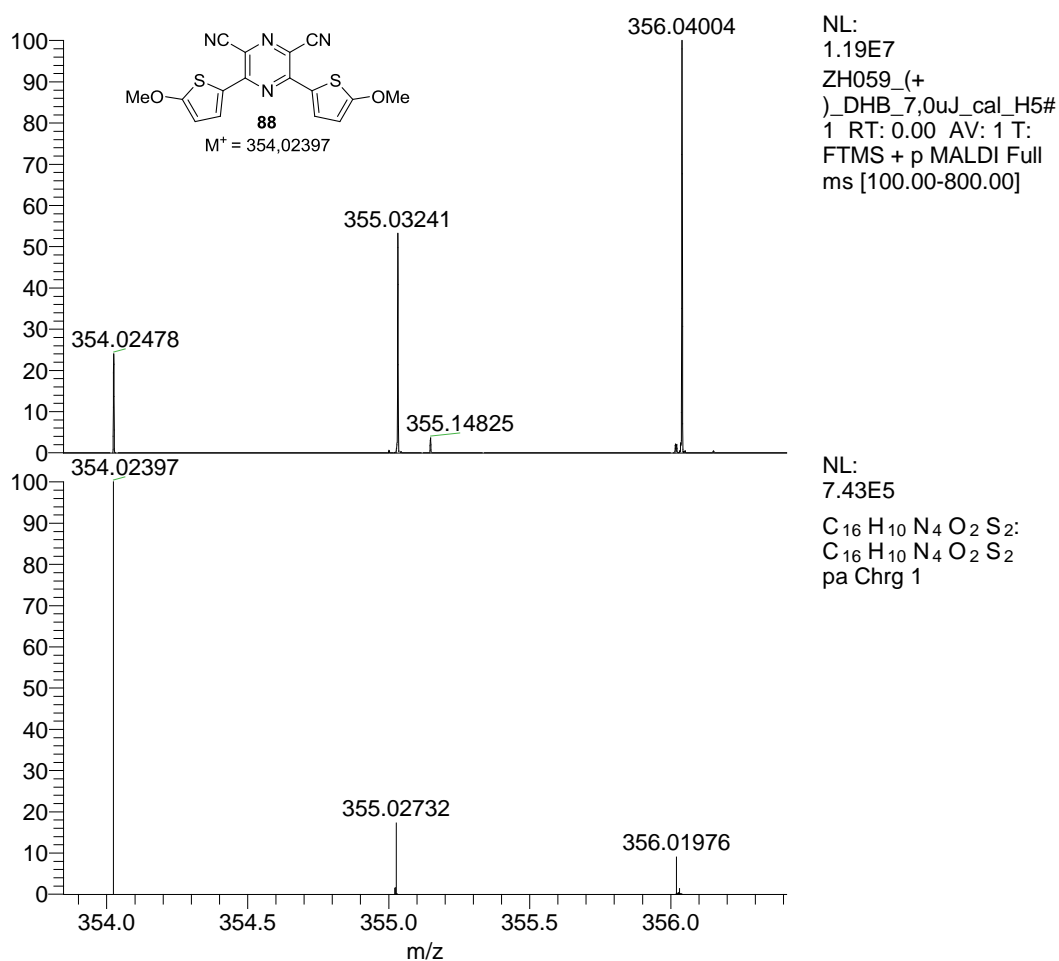


Obrázek 3.  $^1\text{H}$ -NMR spektrum sloučeniny **88** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).



Obrázek 4.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum sloučeniny **88** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

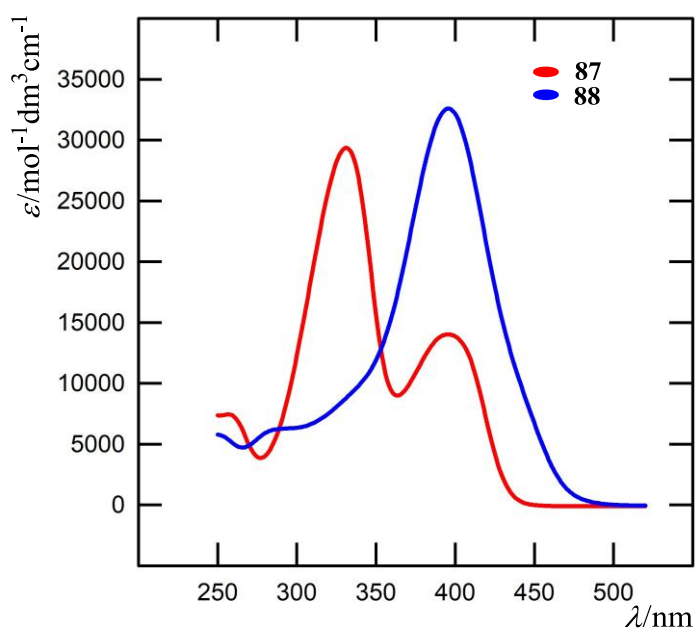
Strukturální analýza byla také provedena pomocí hmotových spekter ve vysokém rozlišení s MALDI ionizací. Bylo provedeno srovnání změřeného a simulovaného spektra (Obrázek 5). V horní části obrázku je zobrazené změřené spektrum sloučeniny **88**, dolní část pak zobrazuje spektrum vypočtené včetně izotopového paternu (program Thermo Scientific Xcalibur). Spektrum představuje ion  $[M]^+$  a jeho adukty s atomy vodíku. Nalezené  $m/z$  hmotnosti se shodují v rámci odchylky do 4 ppm, tudíž je čistota připravené sloučeniny **88** dostatečná.



**Obrázek 5.** MALDI spektrum sloučeniny **88**.

### 3.3 UV-VIS Spektroskopie

Absorpční spektra obou cílových katalyzátorů **87** a **88** byla měřena v dichlormethanu při koncentracích  $2 \times 10^{-5}$  M. Obrázek 6 znázorňuje změřená spektra jako závislost molárního absorpčního koeficientu ( $\epsilon$ ) na vlnové délce ( $\lambda$ ). Pozice CT-pásů ( $\lambda_{max}$ ) a odpovídající molární absorpční koeficienty jsou uvedeny v Tabulce 1. Pozice nejdélnějších absorpčních pásů jsou pro oba katalyzátory téměř totožné, pro sloučeninu **87** 397 nm a 396 nm pro sloučeninu **88**. UV-VIS spektrum je v případě pyridinového derivátu (**87**) tvořeno dvěma píky, naproti tomu CT-pás pyrazinového derivátu (**88**) tvoří pík jeden. Tuto rozdílnost můžeme vysvětlit odlišnou symetrií obou derivátů. Dále můžeme pozorovat významně vyšší molární absorpční koeficient u derivátu **88**.



**Obrázek 6.** UV-VIS absorpční spektrum chromoforů **87** a **88** v DCM ( $2 \times 10^{-5}$  M).

**Tabulka 1.** Optické vlastnosti cílových sloučenin

Sloučenina	$\lambda_{max}$ [nm (eV)]	$\epsilon$ [ $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$ ]
<b>87</b>	397 (3,12)	14 000
<b>88</b>	396 (3,13)	32 800

### 3.4 Katalytické vlastnosti

Zkřížený dehydrogenativní coupling mezi *N*-fenyltetrahydroisochinolinem (31 mg,  $1,48 \times 10^{-4}$  mol) a nitromethanem sloužil jako modelová reakce k otestování katalytické účinnosti cílových sloučenin **87** a **88**. Reakce byla katalyzována 1 mol.% katalyzátorů **87** nebo **88**, ozařována modrou LED (absorpční maximum emitovaného světla v oblasti 440 nm). Nitromethan sloužil zároveň jako rozpouštědlo a reakce byly prováděny na vzduchu.

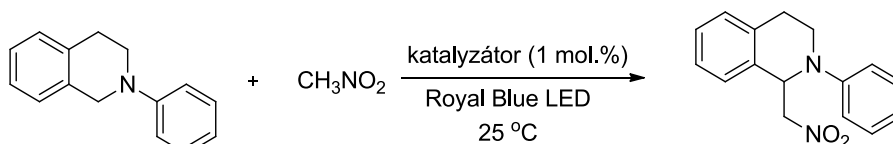
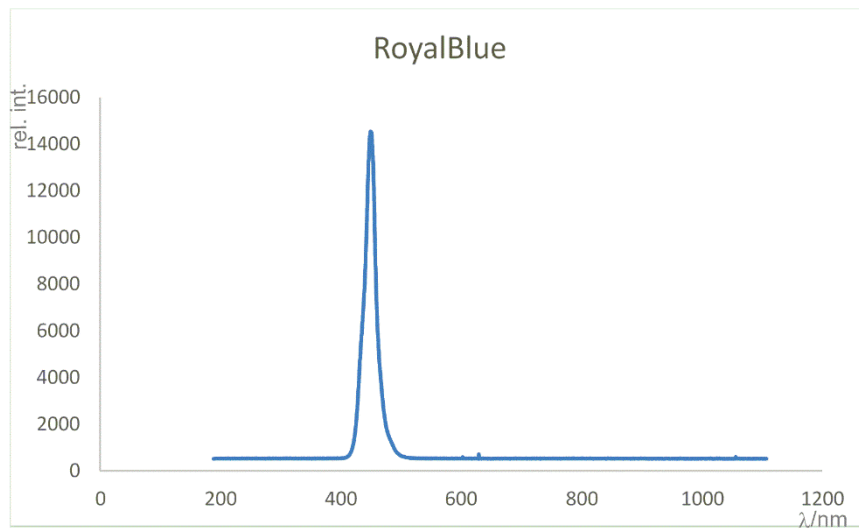


Schéma 33. Zkřížený dehydrogenativní coupling.

Tabulka 2. Výtěžky a stupeň konverze reakce.

Sloučenina	Izolovaný výtěžek [mg]	Výtěžek [%]	Konverze [%]
<b>87</b>	21	52	98
<b>88</b>	22	55	100

V *Tabulce 2* jsou popsány izolované výtěžky a stupeň konverze zkříženého dehydrogenativního couplingu. S použitím obou katalyzátorů **87** i **88** bylo dosaženo obdobných výtěžků reakce (52 % a 55 %) i stupňů konverze (98 % a 100 %). Vzhledem k totožným pozicím absorpčních maxim obou katalyzátorů, které se překrývají se spektrem Royal Blue diody (*Obrázek 7*), lze usuzovat excitaci daných katalyzátorů, což vede k efektivnímu průběhu reakce.



**Obrázek 7.** Spektrální distribuce světla Royal blue LED.

## ZÁVĚR

Byla provedena literární rešerše dostupných metod příprav šestičlenných heterocyklů na bázi pyridinu, pyrimidinu, pyridazinu nebo pyrazinu opatřené jednou či dvěma kyan skupinami a halogeny. Byla nalezena celá řada způsobů jejich přípravy, ze kterých byly vybrány dvě k experimentálnímu ověření. Základním katalyzátorem je sloučenina na bázi pyrazin-2,3-dikarbonitrilu substituovaného v polohách 4 a 5 5-methoxythiofen-2-yl substituenty **1**. Tato sloučenina se ukázala jako velice účinná v roli fotoredox katalyzátoru v řadě chemických transformací.

V experimentální části této bakalářské práce byla ověřena příprava pyridinového prekurzoru **77** a pyrazinového prekurzor **84**, které byly připraveny dvou a pětikrokovou syntézou popsanou v literatuře. Tyto látky sloužily jako výchozí sloučeniny pro syntézu cílových fotoredox katalyzátorů **87** a **88**. K jejich přípravě byl využit Suzukiho-Miyaurův cross-coupling, kterým byl úspěšně připraven katalyzátor na bázi pyridinu **87** i strukturní izomer sloučeniny **1**, katalyzátor **88**. Obě cílové látky byly použity k testování katalytické účinnosti ve zkříženém dehydrogenativním couplingu mezi *N*-fenyltetrahydroisochinolinem a nitromethanem.

Oba cílové katalyzátory **87** i **88** se ukázaly analogicky účinné při použití jako fotoredox katalyzátory ve zkříženém dehydrogenativním couplingu. Struktura a čistota všech cílových sloučenin byla ověřena body tání, <sup>1</sup>H- a <sup>13</sup>C-NMR spektroskopii a HR-MALDI-MS spektry.



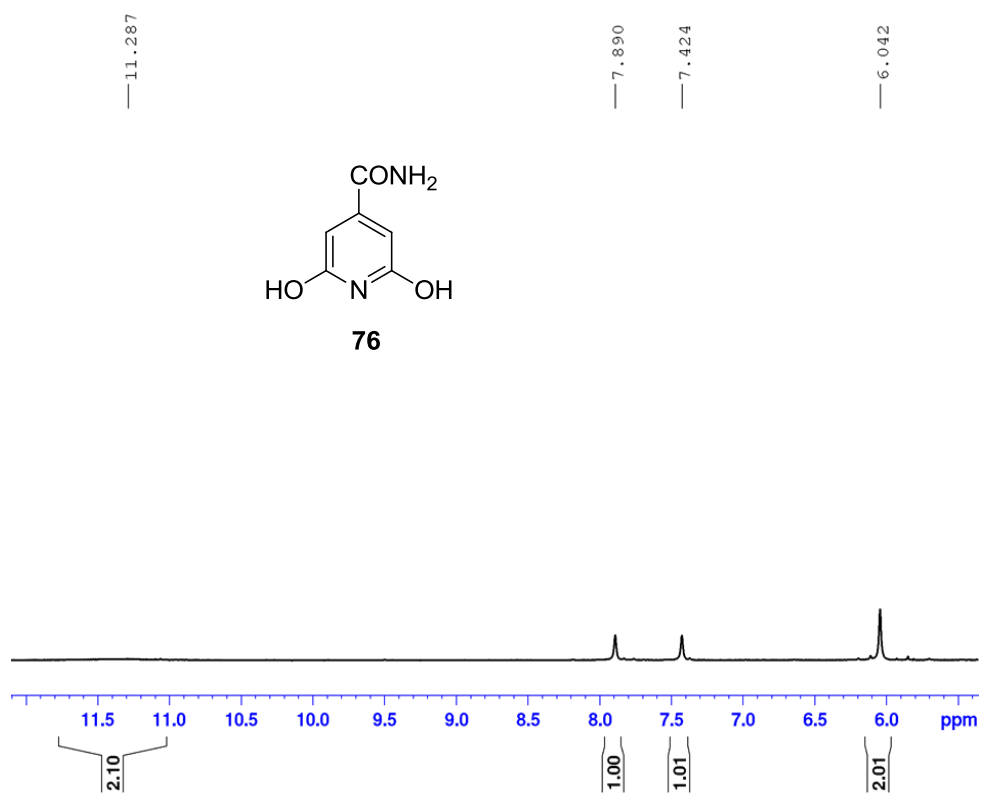
## Literatura

- [1] Zhao, Y.; Zhang, C.; Chin, K. F.; Pytela, O.; Wei, G.; Liu, H.; Bureš, F.; Jiang, Z. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 30062–30067.
- [2] Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [3] Xuan, J.; Xiao, W. J. *Angew. Chemie- Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828–6838.
- [4] Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.
- [5] Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744.
- [6] Tehfe, M. A.; Lalevée, J.; Morlet-Savary, F.; Graff, B.; Blanchard, N.; Fouassier, J. P. *Macromolecules* **2012**, *45*, 1746–1752.
- [7] Xi, Y.; Yi, H.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387–2403.
- [8] Stephenson, C.; Yoon, T. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2059–2060.
- [9] Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725–2756.
- [10] Zhang, C.; Li, S.; Bureš, F.; Lee, R.; Ye, X.; Jiang, Z. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6853–6860.
- [11] Liu, X.; Ye, X.; Bureš, F.; Liu, H.; Jiang, Z. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 11443–11447.
- [12] Vázquez Vilarelle, D.; Peinador Veira, C.; Quintela López, J. M. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 275–283.
- [13] Nobuhiro, S.; Shunsuke, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1458–1461.
- [14] Liskey, C. W.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11389–11391.
- [15] Wibaut, J. P.; Overhoff, J. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas.* **1933**, *52*, 55–59.
- [16] Zheng, G. Z.; Bhatia, P.; Daanen, J.; Kolasa, T.; Patel, M.; Latshaw, S.; El Kouhen, O. F.; Chang, R.; Uchic, M. E.; Miller, L.; et al., *J. Med. Chem.*

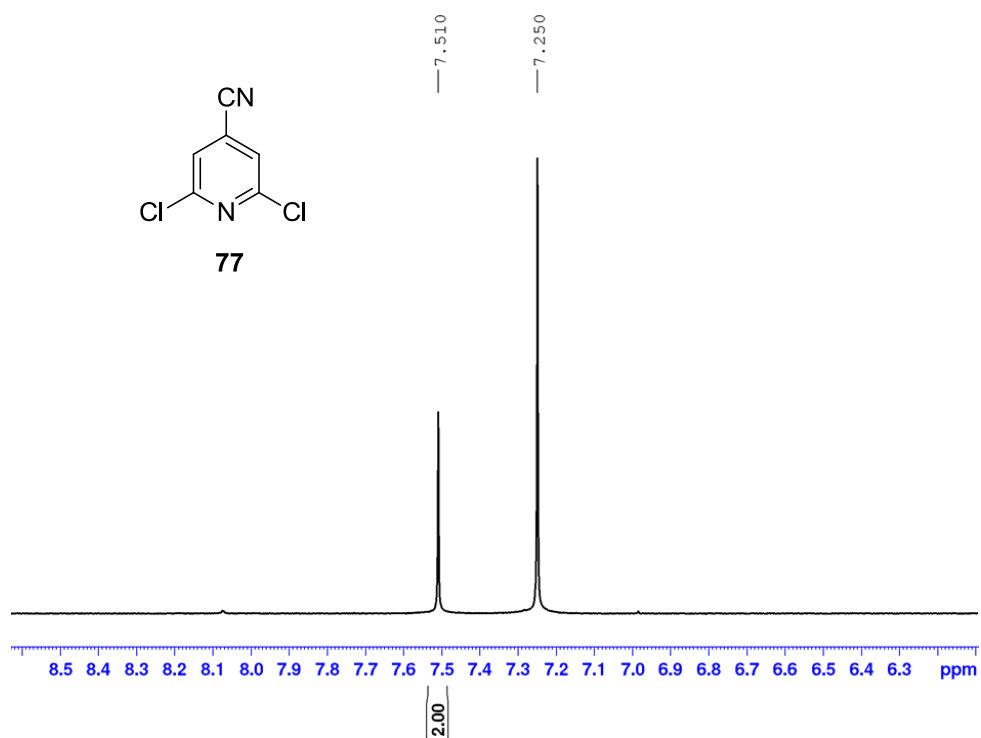
- 2005**, *48*, 7374–7388.
- [17] Dai, Y.; Hartandi, K.; Soni, N. B.; Pease, L. J.; Reuter, D. R.; Olson, A. M.; Osterling, D. J.; Doktor, S. Z.; Albert, D. H.; Bouska, J. J.; et al. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 386–390.
- [18] Augustine, J. K.; Kumar, R.; Bombrun, A.; Mandal, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1074–1077.
- [19] Wu, K.-L.; Ho, S.-T.; Chou, C.-C.; Chang, Y.-C.; Pan, H.-A.; Chi, Y.; Chou, P.-T. *Angew. Chem.* **2012**, *51*, 5642–5646.
- [20] Di Pietro, S.; Imbert, D.; Mazzanti, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1323–10326.
- [21] Bentabed- Ababsa, G.; Sid Ely, S. C.; Hesse, S.; Nassar, E.; Chevallier, F.; Nguyen, T. T.; Derdour, A.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 839–847.
- [22] Cailly, T.; Fabis, F.; Lemaître, S.; Bouillon, A.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 135–137.
- [23] Cutulle, M. A.; Armel, G. R.; Brosnan, J. T.; Best, M. D.; Kopsell, D. A.; Bruce, B. D.; Bostic, H. E.; Layton, D. S. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 329–336.
- [24] Yang, H.-Z.; Pan, M.-Y.; Jiang, D.-W.; He, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1516–1522.
- [25] Yamanaka, H.; Sakamoto, T.; Nishimura, S.; Sagi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3119–3126.
- [26] Shkurko, O. P.; Mamaev, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, *13*, 669–672.
- [27] Hu, C.-C.; Chen, H.-C.; Lee, C.-C.; Ho, M.-T.; Li, Y.-Y.; Pan, W. K.-T.; Shiu, K.-C.; Tsai, Y.-J.; Wu, W.-L. Patent: *Organic fluorescent luminescent material and organic electroluminescent device*, **2017**, US 2017/0170419 A1.
- [28] Dai, M.; He, F.; Jain, R. K.; Karki, R.; Kelleher, J. III.; Lei, J.; Llamas, L.; Mcewan, M. A.; Miller- Moslin, K.; Perez, L. B.; Peukert, S.; Yusuff, N. Patent: *Organic Patent: Organic compounds and their uses*, **2008**, WO2008/110611A1.

- [29] Bhattacharya, S. K.; Brown, M. F.; Dorff, P. H.; LaGreca, S.; Maguire, R. J. Patent: *Cycloalkylamino acid derivatives*, **2007**, US2007/0270438A1.
- [30] Brown, A. D.; Ellis, D.; Smith, C. R. Patent: *Substituted triazole derivatives as oxytocin antagonists*, **2005**, WO2005/028452 A1.
- [31] Zhang, Z.; Sun, S.; Kodumuru, V.; Hou, D.; Liu, S.; Chakka, N.; Sviridov, S.; Chowdhury, S.; McLaren, D. G.; Ratkay, L. G.; et al., *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 568–583.
- [32] Nara, S. J.; Jha, M.; Brinkhorst, J.; Zemanek, T. J.; Pratt, D. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9326–9333.
- [33] Blaquiere, N.; Burch, J.; Castanedo, G.; Feng, J. A.; Hu, B.; Staben, S.; Wu, G.; Yuen, P.-W. Patent: *Alkynyl alcohols and methods of use*, **2015**, WO2015/0025025A1.
- [34] Bublitz, D. E. Patent: *Chloropyridazinecarbonitrile compounds*, **1972**, US3637691.
- [35] Brimert, T.; Johnsson, R.; Leffler, H.; Nilsson, U.; Zetterberg, F. Patent: *Alpha-D-Galactoside inhibitors of galectins*, **2016**, WO2016/120403A1.
- [36] Easterfield, T. H.; Sell, W. J. *J. Chem. Soc.* **1894**, *65*, 28–31.
- [37] Sell, W. J.; Easterfield, T. H. *J. Chem. Soc. Trans.* **1893**, *63*, 1035–1051.
- [38] Köhler, M.; Lux, G. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1968**, *4*, 133–136.
- [39] Fathalla, M. F.; Khattab, S. N.; *J. Chem. Soc. Pak.* **2011**, *33*, 324–332
- [40] Biehler, J. M.; Fleury, J. P.; Perchais, J.; Regent, A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4227–4230.
- [41] Kinast, G. *Liebig. Ann. Chem.* **1981**, 1561–1567.
- [42] Perchais, J.; Fleury, J.-P. *Tetrahedron.* **1974**, *30*, 999–1009.
- [43] Hloušková, Z.; Bureš, F. *Arkivoc.* **2017**, *4*, 330–342.

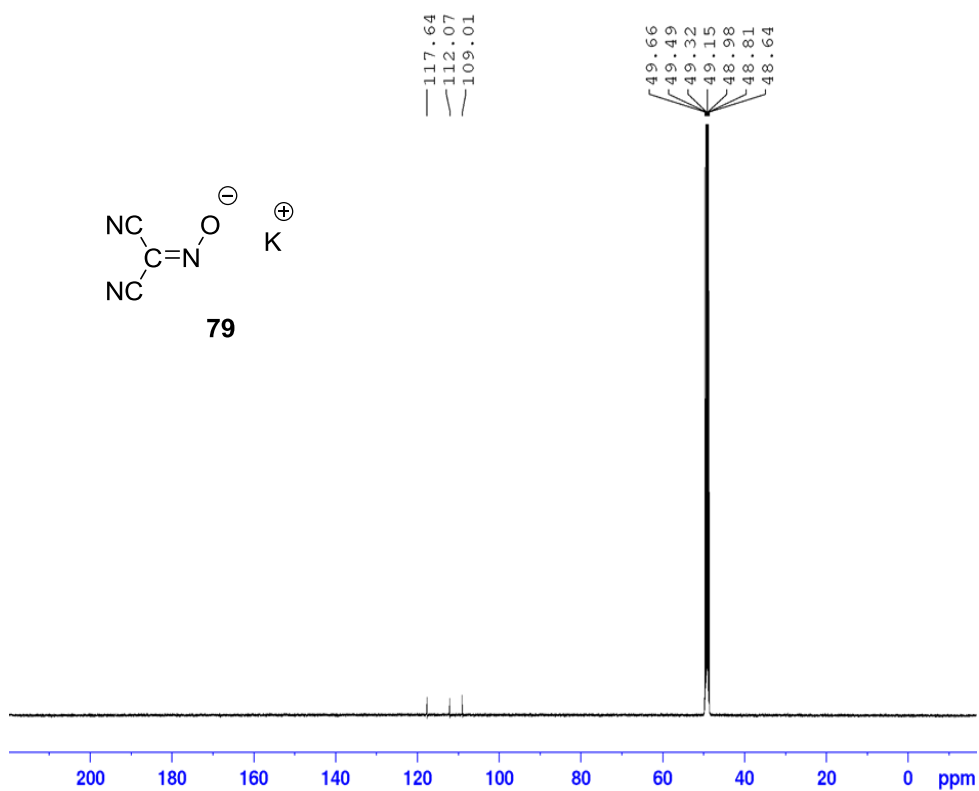
## Přílohy



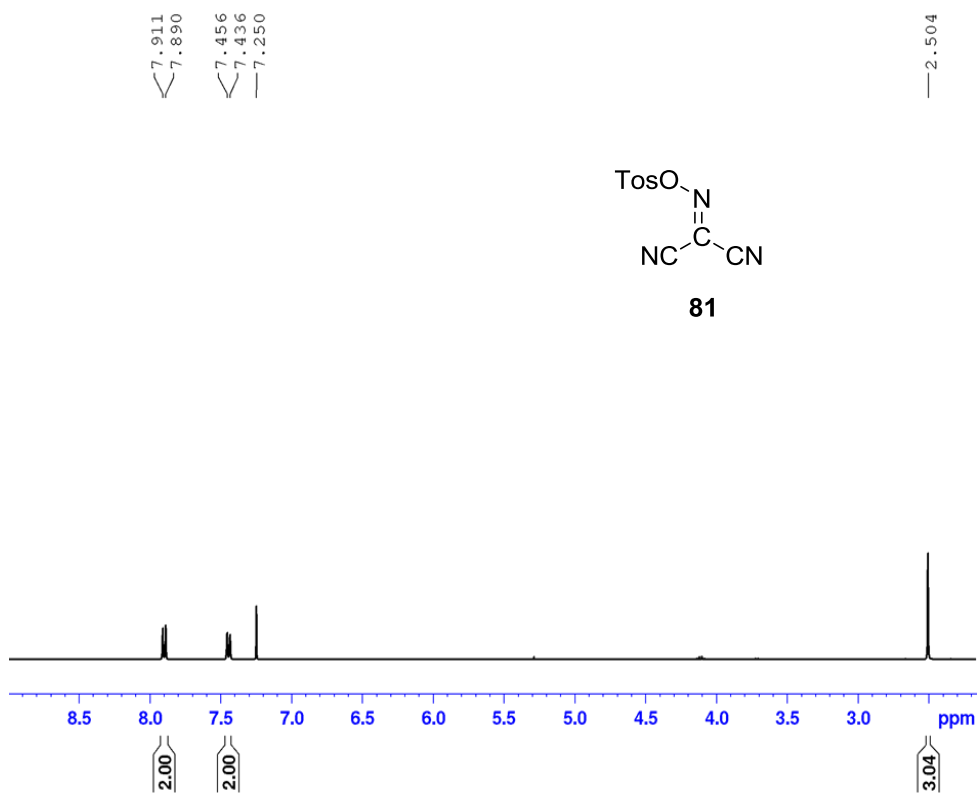
**Příloha 1.**  $^1\text{H-NMR}$  spektrum **76** (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 25 °C).



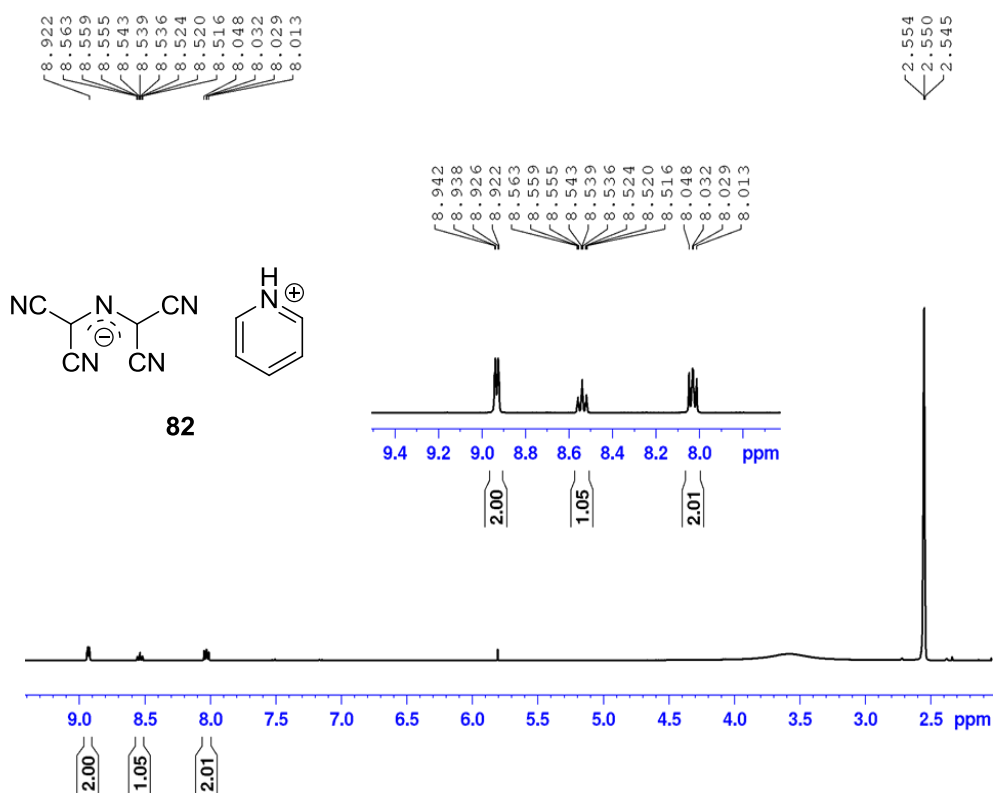
**Příloha 2.**  $^1\text{H-NMR}$  spektrum **77** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C).



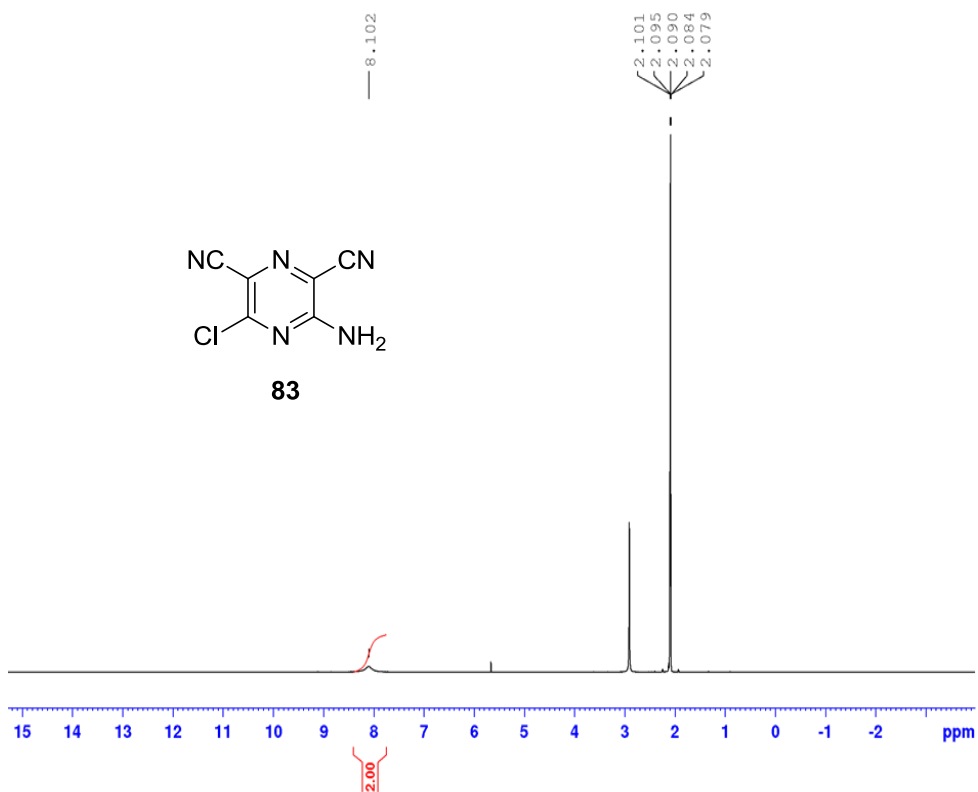
**Příloha 3.**  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrum **79** (125 MHz,  $d_4$ -methanol, 25°C).



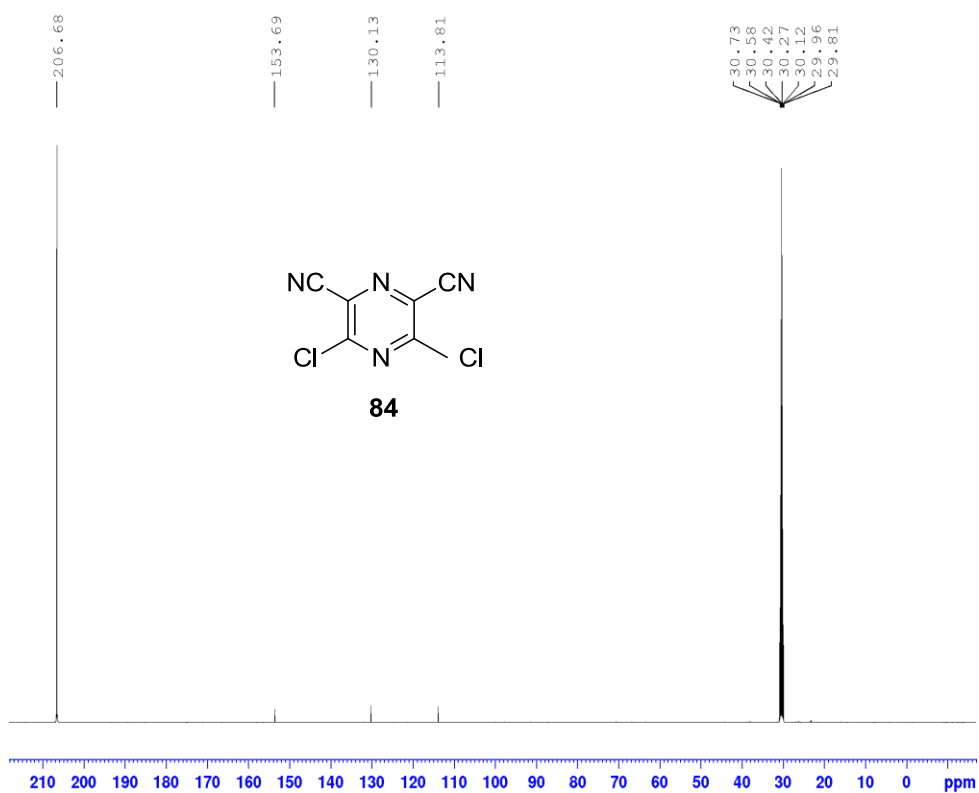
**Příloha 4.**  $^1\text{H-NMR}$  spektrum **81** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C).



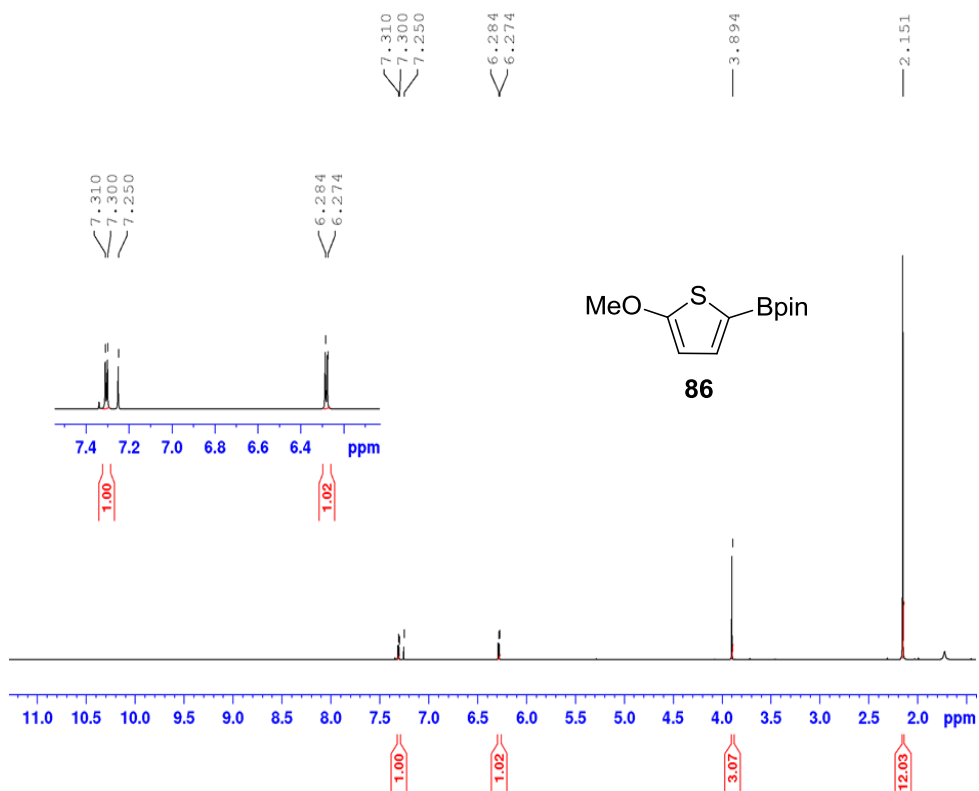
Příloha 5.  $^1\text{H-NMR}$  spektrum **82** (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 25°C).



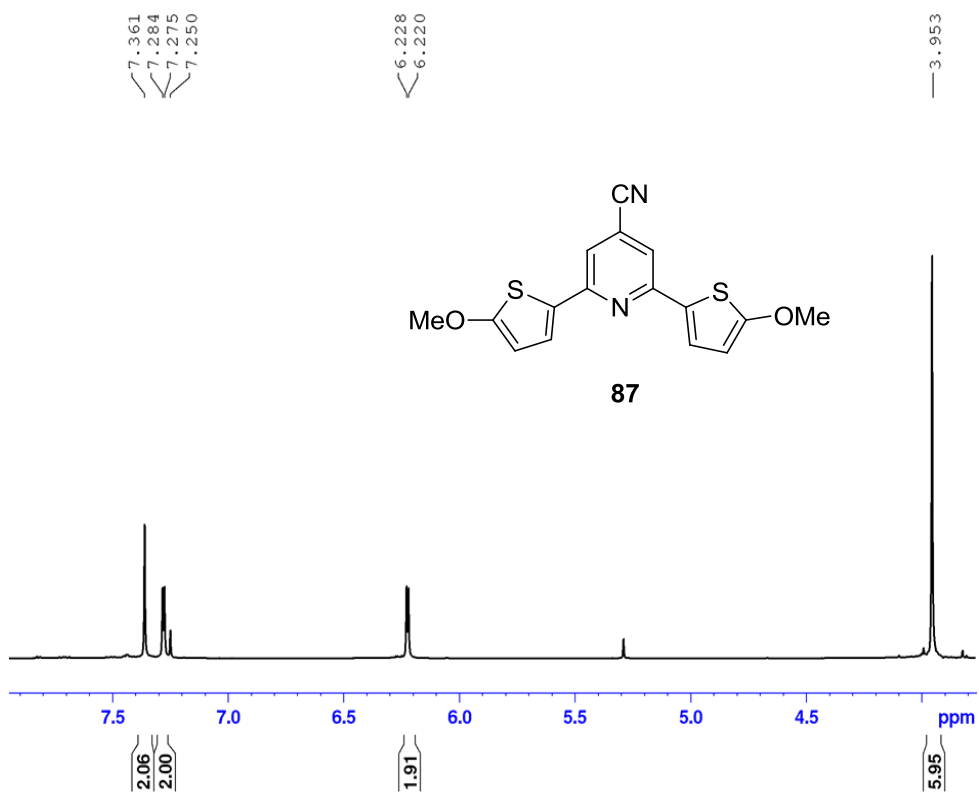
Příloha 6.  $^1\text{H-NMR}$  spektrum **83** (400 MHz,  $d_6$ -acetone, 25°C).



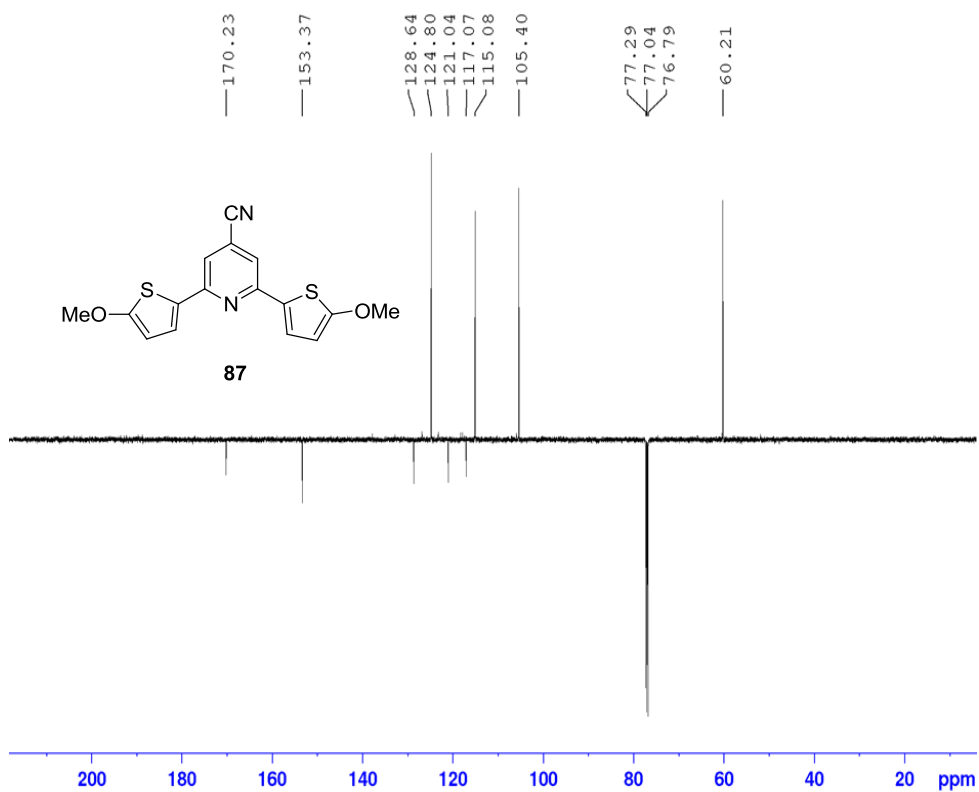
Příloha 7.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrum **84** (125 MHz,  $d_6$ -aceton, 25 °C).



Příloha 8.  $^1\text{H-NMR}$  spektrum **86** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

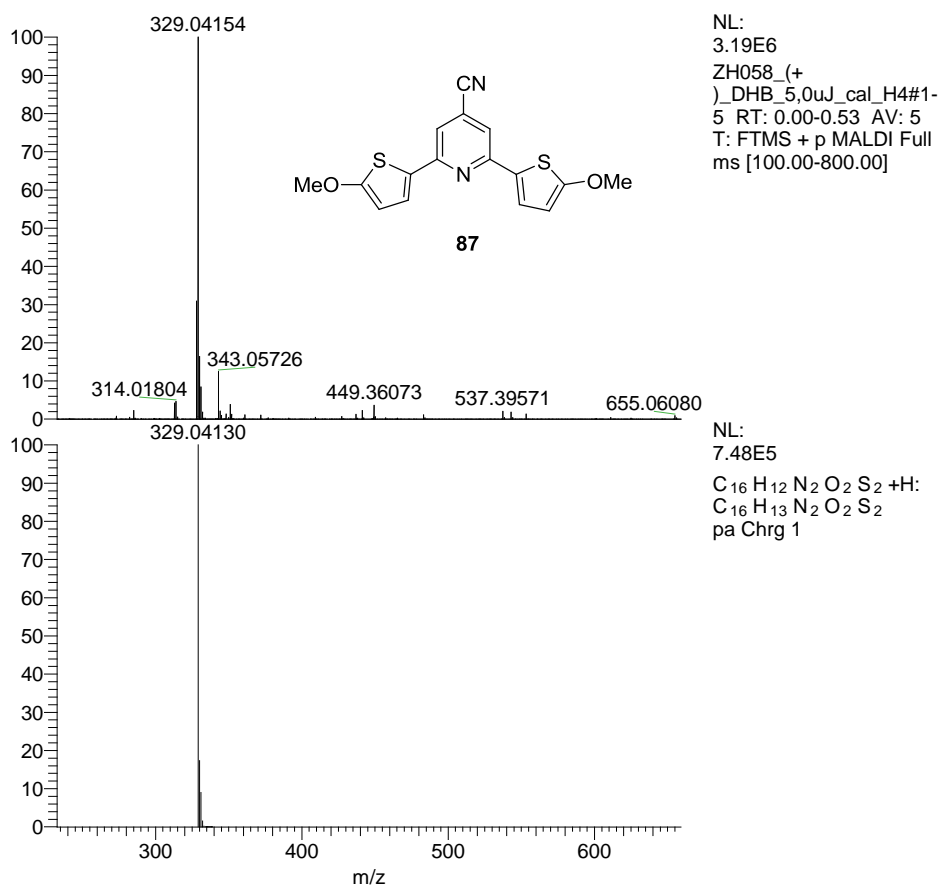


**Příloha 9.** <sup>1</sup>H-NMR spektrum **87** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

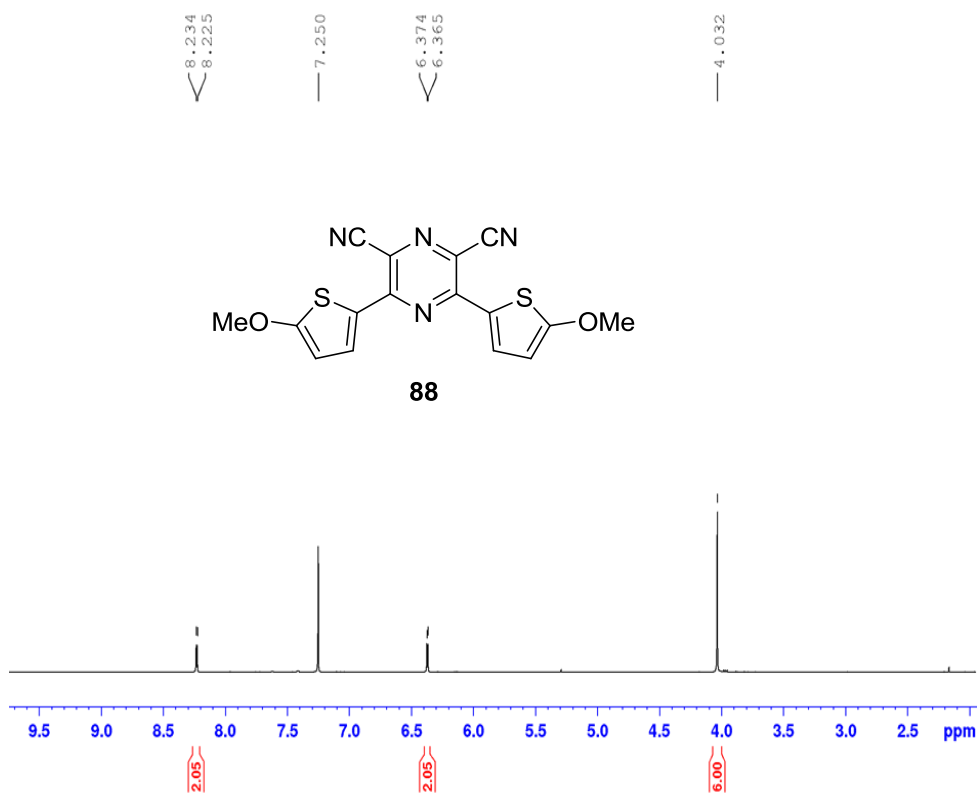


**Příloha 10.** <sup>13</sup>C-NMR APT spektrum **87** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).

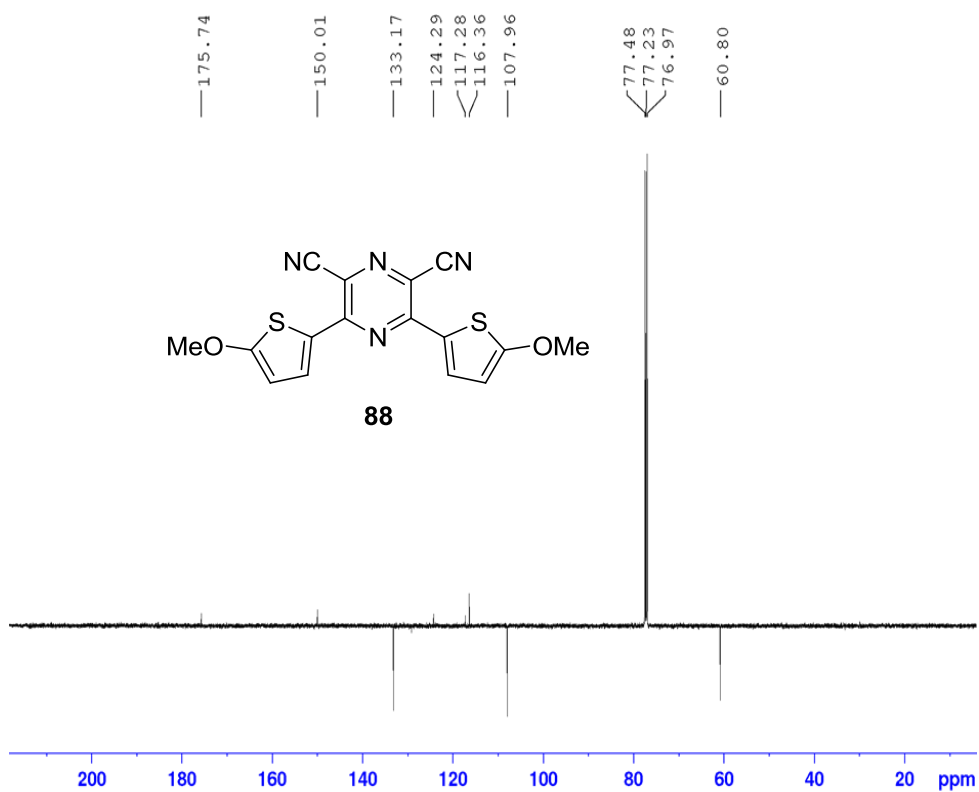




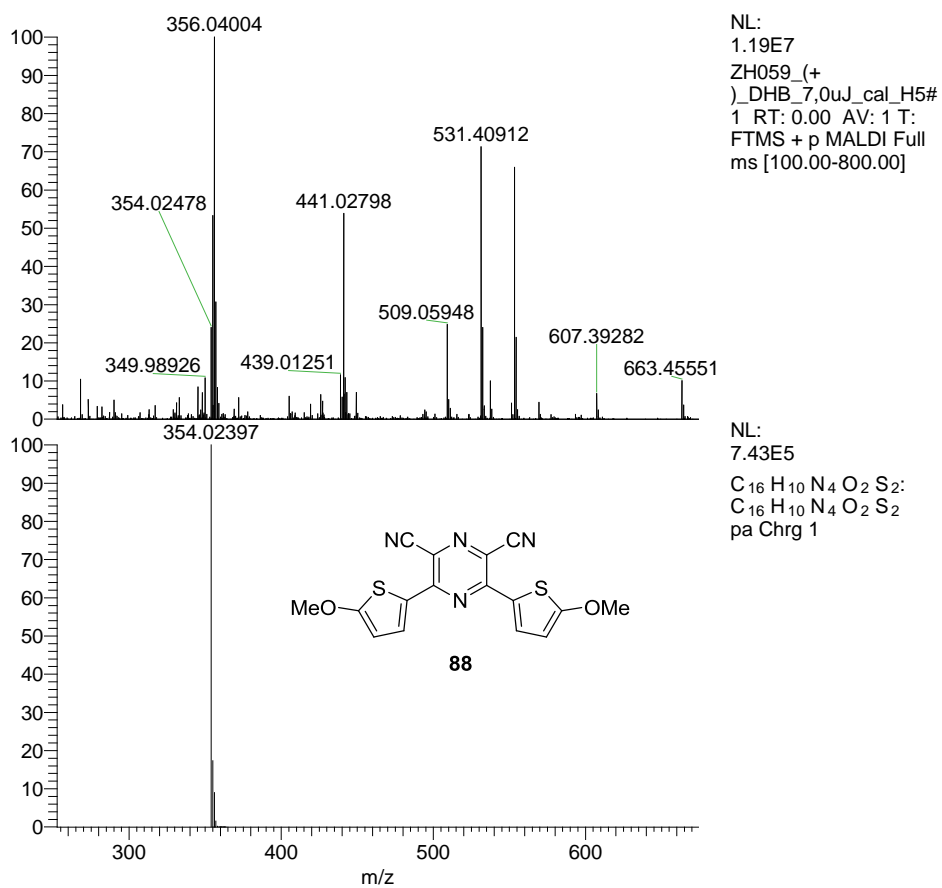
**Příloha 11.** Experimentální (nahore) a simulované (dole) HR-MALDI-MS spektrum **87**.



**Příloha 12.** <sup>1</sup>H-NMR spektrum **88** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).



**Příloha 13.** <sup>13</sup>C-NMR APT spektrum **88** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C).



**Příloha 14.** Experimentální (nahore) a simulované (dole) HR-MALDI-MS spektrum **88**.

## Údaje pro knihovnickou databázi

Název práce	Heterocyklické prekurzory pro fotoredox katalyzátory
Autor práce	Veronika Jandová
Obor	Farmakochemie a medicínální materiály
Rok obhajoby	2018
Vedoucí práce	Prof. Ing. Filip Bureš Ph.D.
Anotace	<p>Byla provedena literární rešerše dostupných syntéz šestičlenných dusíkatých heterocyklů nesoucí kyan a halogen skupiny na bázi pyridinu, pyrimidinu, pyridazinu a pyrazinu. Byla nalezena celá řada metod jejich přípravy, z nichž dvě byly použity k experimentálnímu ověření. Jedná se o přípravu 2,6-dichlorpyridin-4-karbonitrilu a 2,6-dichlorpyrazin-3,4-dikarbonitrilu. Tyto látky slouží jako výchozí sloučeniny pro fotoredox katalyzátor 2,6-bis(5-methoxythiofen-2-yl)pyridin-4-karbonitril a 2,6-bis-(5-methoxythiofen-2-yl)pyrazin-3,5-dikarbonitrilu, které byly připraveny Suzukiho-Miyaurovým cross-couplingem. Struktura a čistota všech sloučenin byla ověřena pomocí TLC, bodů tání, NMR a HR-MALDI-MS spekter.</p>
Klíčová slova	pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, fotoredox katalyzátor, Suzuki-Miyaurův cross-coupling