

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Anas Hamdi

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

5,6-Disubstituované pyrazin-2,3-dikarbonitrily
Bakalářská práce

2024

Anas Hamdi

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

5,6-Disubstituted pyrazine-2,3-dicarbonitrile
Bachelor thesis

2024

Anas Hamdi

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Anas Hamdi**
Osobní číslo: **C21027**
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **5,6-Disubstituované pyrazin-2,3-dikarbonitrily**
Téma práce anglicky: **5,6-Disubstituted pyrazine-2,3-dicarbonitriles**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši možností příprav a využití 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů.
2. Vybranými transformacemi připravte alespoň tři deriváty.
3. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **dle potřeby**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie
Konzultant bakalářské práce: **Ing. Eva Prokopová**
Ústav organické chemie a technologie
Datum zadání bakalářské práce: **29. února 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

Prohlašuji:

Práci s názvem 5,6-disubstituované pyrazin-2,3-dikarbonitrily jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

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

V Pardubicích dne 11.7.2024

Anas Hamdi v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych vyjádřil svou vděčnost prof. Ing. Filipu Burešovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, cenné rady a všestrannou podporu při tvorbě této bakalářské práce. Také bych chtěl poděkovat Ing. Evě Prokopové za její odborné vedení, trpělivost a vstřícnost. Děkuji rovněž kolegům a přátelům z Ústavu organické chemie a technologie na Univerzitě Pardubice za přátelské prostředí a všestrannou pomoc. A v neposlední řadě děkuji své rodině a přátelům za jejich neustálou podporu během mého studia. Tato práce byla podpořena Grantovou agenturou České Republiky (22-14988S).

ANOTACE

Teoretická část bakalářská práce je zaměřena na literární rešerši příprav 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů. Byly identifikovány čtyři základní metody syntézy, přičemž metoda zahrnující kondenzaci 1,2-dikarbonylové sloučeniny s DAMNem, se v literatuře objevuje nejčastěji. V experimentální části byly připraveny tři vybrané deriváty pyrazin-2,3-dikarbonitrilu nesoucí 4-brom/3-jodfenyl a 5-bromthiofen-2-yl. První dva deriváty byly syntetizovány ze 4,4'-dibrombenzilu a 3,3'-dijodbenzilu s výtěžkem 79 a 70 %. Výchozí 3,3'-dijodbenzil byl připraven jodací benzilu. Problematická se ukázala příprava třetího derivátu, který byl i přes pokusy o optimalizaci syntézy získán pouze v neuspokojivém výtěžku 18 %. Struktura a čistota všech (mezi)produktů byla ověřena prostřednictvím dostupných analytických metod. Dále byly provedeny pilotní cross-coupling reakce cílových derivátů ve Stilleho reakci s tributylfenylstananem.

KLÍČOVÁ SLOVA

pyrazin-2,3-dikarbonitril, 1,2-dikarbonylová sloučenina, syntéza, kondenzace, cross-coupling

TITLE

5,6-Disubstituted pyrazine-2,3-dicarbonitrile

ANNOTATION

Theoretical part of the bachelor's thesis is focused on the literature search work on the synthesis of 5,6-disubstituted pyrazine-2,3-dicarbonitriles. Four principal synthetic methods have been identified, while the method involving condensation of 1,2-dicarbonyl compound with DAMN, appeared in the literature most often. In the experimental part, three selected pyrazine-2,3-dicarbonitrile derivatives bearing 4-bromo/3-iodophenyl and 5-bromothiophen-2-yl were synthesized. The first two derivatives were prepared from 4,4'-dibromobenzil and 3,3'-diiodobenzil in the yields of 79 and 70 %. The starting 3,3'-diiodobenzil was prepared by iodination of benzil. The preparation of the third derivative turned out to be problematic and despite the attempted optimalization, it was prepared only in the unsatisfactory 18% yield. Structure and purity of all intermediates and products have been verified through available analytical methods. Pilot cross-coupling experiments were further carried out with the target compounds and tributylphenylstannane in the Stille reaction.

KEYWORDS

pyrazine-2,3-dicarbonitriles 1,2-dicarbonyl compound, synthesis, condensation, cross-coupling

OBSAH

Seznam obrázků, tabulek, schémat a příloh.....	12
Seznam zkratk.....	14
Úvod.....	15
1 Teoretická část.....	17
1.1 Pyraziny.....	17
1.2 5,6-Disubstituované pyrazin-2,3-dikarbonitrily.....	17
1.3 Syntéza.....	18
1.3.1 Metoda A: Kondenzační reakce.....	18
1.3.2 Metoda B: Kondenzace 1,2-diketonu s 1,2-diaminy.....	19
1.3.2.1 5,6-Bis(4-bromfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril.....	19
1.3.2.2 5,6-Bis(5-methoxythiofen-2-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitril.....	20
1.3.2.3 5,6-Bis(4-hydroxyfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril.....	21
1.3.2.4 Reakční podmínky kondenzace.....	21
1.3.2.5 Vliv substituce.....	22
1.3.2.6 Vliv typu (hetero)cyklu.....	23
1.3.3 Metoda C: Cross-couplingové reakce.....	23
1.3.3.1 5,6-Di(thiofen-2-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitril.....	24
1.3.3.2 5,6-Bis(fenylethynyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril.....	24
1.3.3.3 Vliv substituentu.....	25
1.3.3.4 Vliv reakčních podmínek na průběh cross-coupling reakce.....	25
1.3.4 Metoda D: Nukleofilní aromatická substituce.....	26
1.3.4.1 5,6-Bis(2,6-diisopropylfenoxy)pyrazin-2,3-dikarbonitril.....	26
1.3.4.2 5-((3-(4-(2-Azidoethyl)piperidin-1-yl)-2,3-dikyanopyrazin-6-yl) (methyl)amino)butanová kyselina.....	27
2 Experimentální část.....	28
2.1 Obecné metody.....	28
2.2 5,6-Bis(4-bromfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril 1a.....	29
2.1 3,3'-Dijodbenzil 44.....	29
2.2 5,6-Bis(3-jodfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril 1b.....	30
2.3 5,6-Bis(5-bromthiofen-2-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitril 1c – Friedelova-Craftsova acylace.....	30
3 Výsledky a diskuze.....	32
3.1 Cílové deriváty.....	32
3.2 Syntéza.....	32
3.3 Strukturní analýza.....	34

Závěr	38
Použitá literatura	39
Přílohy.....	42

Seznam obrázků, tabulek, schémat a příloh

Obrázky

Obrázek 1. Struktura DPZ katalyzátoru.....	15
Obrázek 2. Obecná struktura 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů.....	17
Obrázek 3. Struktury cílových sloučenin 1a–c	32
Obrázek 4. Struktura a číslování modelové sloučeniny 1c pro strukturní analýzu.	34
Obrázek 5. ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃ , 25 °C) spektrum sloučeniny 1c	35
Obrázek 6. ¹³ C-NMR (125 MHz, CDCl ₃ , 25 °C) spektrum sloučeniny 1c	36
Obrázek 7. Experimentální (nahore) a predikované (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 1c	37

Tabulky

Tabulka 1. Vliv reakčních podmínek na kondenzaci benzilů s DAMNem za vzniku cílových sloučenin 15 a 16	22
Tabulka 2. Porovnání času a výtěžku mezi elektron-donorními a elektron-akceptorními skupinami.....	23

Schémata

Schéma 1. Struktury cílových látek 1a–c a schématický nástin možnosti jejich zabudování do struktury COF.	16
Schéma 2. Retrosyntetická analýza 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů.....	18
Schéma 3. Samokondenzační reakce 2-aminoketonu a následná oxidace za vzniku symetricky substituovaného pyrazinu.	18
Schéma 4. Vybrané způsoby přípravy 1,2-dikarbonylových sloučenin.....	19
Schéma 5. Reakční sekvence vedoucí ke sloučenině 2	20
Schéma 6. Oxidace sloučeniny 7 pomocí NBS.....	20
Schéma 7. Reakční sekvence poskytující DPZ 8	21
Schéma 8. Kondenzace příslušné dikyhydroxybenzilu 11 s DAMNem za vzniku pyrazinu 12	21
Schéma 9. Vliv typu heteroaromátu na kondenzaci 1,2-diketonu a DAMNu.	23
Schéma 10. Suzukiho-Miyaurova cross-couplingová reakce umožňující přípravu sloučeniny 26	24
Schéma 11. Sonogashirova reakce vedoucí k 5,6-bis(fenylethynyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu 31	24
Schéma 12. Syntéza 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu 29	25
Schéma 13. Vliv derivátu boronové kyseliny u cross-couplingových reakcí poskytující deriváty 8 a 26	25
Schéma 14. Nukleofilní aromatická substituce vedoucí k produktu 35	26
Schéma 15. Doplnková syntéza propofolu 36	26

Schéma 16. Dvoukroková reakční sekvence poskytující nesymetricky substituovaný 2,3-dikyanpyrazin 40 .	27
Schéma 17. Schéma přípravy sloučeniny 1a .	32
Schéma 18. Jodace a kondenzace za vzniku cílové sloučeniny 1b .	33
Schéma 19. Friedelova-Craftsova acylace a kondenzace za vzniku 1c .	33
Schéma 20. Neúspěšné pokusy o syntézu sloučeniny 1c – bromace a katalýza pomocí TiCl_4 .	33
Schéma 21. Pilotní pokusy o využití cílových sloučenin ve Stilleho cross-couplingu.	34

Přílohy

Příloha 1. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 1a .	42
Příloha 2. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 1a .	42
Příloha 3. Naměřené (nahore), simulované pro iont $[\text{M}]^+$ (uprostřed) a simulované pro adukt $[\text{M}+\text{H}]^+$ (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 1a .	43
Příloha 4. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 44 .	43
Příloha 5. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 44 .	44
Příloha 6. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 1b .	44
Příloha 7. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 1b .	45
Příloha 8. Naměřené (nahore), simulované pro iont $[\text{M}]^+$ (uprostřed) a simulované pro adukt $[\text{M}+\text{H}]^+$ (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 1b .	45
Příloha 9. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 1c .	46
Příloha 10. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 1c .	46
Příloha 11. Naměřené (nahore) a simulované pro iont $[\text{M}]^+$ (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 1c .	47

Seznam zkratek

A – akceptor

ACN – acetonitril

AzaPc – oktaazaftalocyanin

C-C – vazba mezi dvěma atomy uhlíku

D – donor

DAMN – diaminomaleonitril

DCE – 1,2-dichlorethan

DCM – dichlormethan

DMF – dimethylformamid

DMSO – dimethylsulfoxid

HOMO – nejvyšší obsazený molekulový orbital

ICT – intramolekulární přenos náboje

LUMO – nejnižší neobsazený molekulový orbital

NBS – *N*-bromsukcinimid

NIS – *N*-jodsukcinimid

NLO – nelineárně optické vlastnosti

MLCT – přenos náboje z kovu na ligand

MPc – metalo-ftalocyanin

PDT – fotodynamická terapie

Pd₂(dba)₃ – tris(dibenzylidenaceton)dipaladium

PET – fotoindukovaný přenos elektronu

*p*TsOH – *p*-toluensulfonová kyselina

SET – přenosu jednoho elektronu

SPhos – dicyklohexylfosfino-2,6-dimethoxybifenylyl

TEA – triethylamin

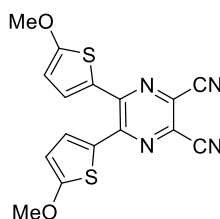
THF – tetrahydrofuran

TMAHS – tetramethylamonium hydrogen sulfát

TPyzPzs – tetrapyrazinoporfyrazin

Úvod

V roce 2019 byla v naší pracovní skupině vyvinuta a patentována metoda syntézy 5,6-bis(5-methoxythiofen-2-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu, označovaného jako **DPZ** (*Obrázek 1*). Jedná se o fotoredoxní katalyzátor v push-pull uspořádání (D- π -A) s intramolekulárním přenosem náboje (ICT), který je podobný MLCT (přenos náboje z kovu na ligand).^[1] S využitím fotoindukovaného přenosu elektronů (PET) a přenosu energie (ET) byla/je zkoumána katalytická aktivita **DPZ** v různých fotoredoxních transformacích, které jsou iniciovány viditelným světlem.^[2] Tyto transformace zahrnují aerobní oxygenaci,^[3] kaskádovou aerobní oxidaci,^[4] tvorbu C–C vazeb,^[5] konstrukci vazeb C–N a C–O,^[6] a Povarovovy reakce následované oxidativní dehydrogenací.^[7]



Obrázek 1. Struktura **DPZ** katalyzátoru.

5,6-Disubstituované pyrazin-2,3-dikarbonitrily mohou být principiálně využity jako stavební bloky pro syntézu kovalentních organických sítí (COF).^[8] Takto připravené COFy mohou sloužit jako nosiče pro imobilizaci enzymů/katalyzátorů, které mohou být použity v katalýze, biosenzorech nebo dalších aplikacích. Imobilizaci katalyzátoru zajišťuje jeho stabilitu a možnost opakovaného použití. Zabudování katalyzátorů do kovalentních organických sítí může významně ovlivnit jejich vlastnosti a rozšířit jejich využitelnost v různých oblastech chemie a materiálových věd. COFy mohou zlepšit katalytickou aktivitu, změnit elektronické vlastnosti a zvýšit chemickou/termickou stabilitu materiálů.^[9]

Cílem této bakalářské práce je zaměřit se na možné způsoby přípravy derivátů pyrazinu substituované halogenem, které jsou připojeny přes π -systém na pyrazin-2,3-dikarbonitril **1a-c**, jak je znázorněno na *Schématu 1*.

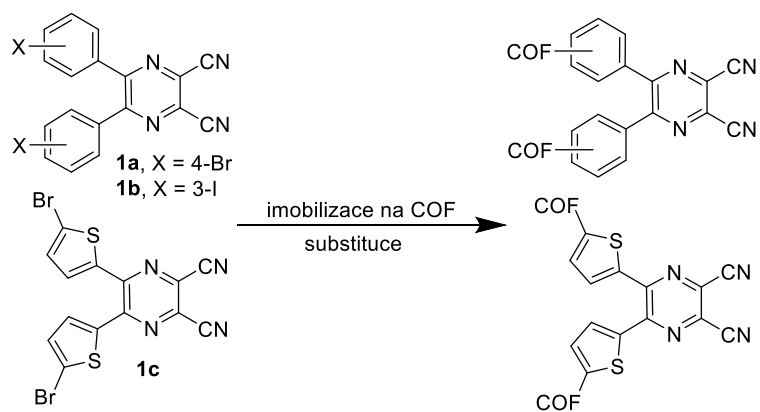


Schéma 1. Struktury cílových látek **1a–c** a schématický nástin možnosti jejich zabudování do struktury COF.

1 Teoretická část

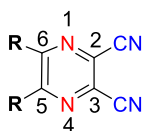
1.1 Pyraziny

Pyraziny, *N*-heterocyklické aromáty obsahující ve své molekule dva atomy dusíku v poloze 1 a 4 šestičlenného cyklu, jsou významné π -systémy využívané v organických syntézách D- π -A chromoforů stejně jako pyridiny, imidazoly, benzimidazoly, triazoly a thiofeny.^[10] Kombinace pyrazinu s dalšími heterocykly, jako jsou pyrrol, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, thiofen, oxazol, pyridin, piperidin a piperazin, zajišťuje v řadě derivátů biologické účinky a umožňuje tak jejich uplatnění jako léčiva.^[11] Pyraziny se přirozeně vyskytují v potravinách, v rostlinách a ve zvířatech. Jsou produktem rozkladu několika druhů bakterií a hub. Hrají také důležitou roli jako pesticidy a herbicidy. Pyraziny jsou dále klíčovými vonnými látkami v potravinách, které vznikají při tepelném zpracování a poskytují tak širokou škálu vůní.^[12] Müller a Rappert uvádějí, že pyrazin může být přirozeně produkován fermentací za pomoci mikroorganismů.^[13]

Z chemického pohledu je pyrazinový kruh deaktivován k elektrofilnímu ataku kvůli přítomnosti dvou elektronegativních atomů dusíku, které sice nesou volné elektronové páry, ty ale nejsou zapojeny do konjugace. Připojením elektron-donorních skupin lze však reakce s elektrofilu usnadnit.^[14]

1.2 5,6-Disubstituované pyrazin-2,3-dikarbonitrily

Jedná se o sloučeniny obsahující dvě elektron-akceptorní nitrilové skupiny v poloze 2 a 3 a dvě další skupiny v poloze 5 a 6 pyrazinu oddělené π -konjugovaným můstkem (Obrázek 2). V případě, že je R elektron donor, D- π -A uspořádání ve tvaru písmene X zajišťuje účinný intramolekulární přenos náboje (ICT), který závisí na elektronické povaze připojených donorů a akceptorů a délce π -konjugovaného můstku. Reaktivita a vlastnosti těchto sloučenin mohou být modifikovány vhodnou volbou substituentů, což otevírá široké možnosti jejich využití v organické syntéze a materiálových vědách.^[15] Deriváty pyrazin-2,3-dikarbonitrilu našly své uplatnění jako luminiscenční materiály nebo výchozí látky pro syntézu pyrazinoporfyrinů, ftalocyaninů a řady dalších.^[15]



R = aryl, heteroaryl

Obrázek 2. Obecná struktura 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů.

1.3 Syntéza

Konstrukce pyrazinového kruhu je umožněna řadou syntetických metod zobrazených na *Schématu 2*. Jednou z nich může být kondenzace 2-aminoketonu nebo 2-aminoaldehydu následovaná oxidací (**Metoda A**).^[16] Nejběžnějším způsobem konstrukce pyrazinu je kondenzace 1,2-dikarbonylové sloučeniny s ekvimolárním množstvím 1,2-diaminu (**Metoda B**).^[14] Modifikací halogenem-substituovaného pyrazinu lze získat deriváty 5,6-disubstituovaného pyrazin-2,3-dikarbonitrilu pomocí Pd-katalyzovaných cross-couplingových reakcí (**Metoda C**). Tyto reakce umožňují přípravu jak symetrických, tak nesymetricky substituovaných produktů.^[17] Další cestou je nukleofilní aromatická substituce (S_NAr) s využitím halogenem-substituovaných pyrazinů podobně jako v Metodě C (**Metoda D**).^[18,19]

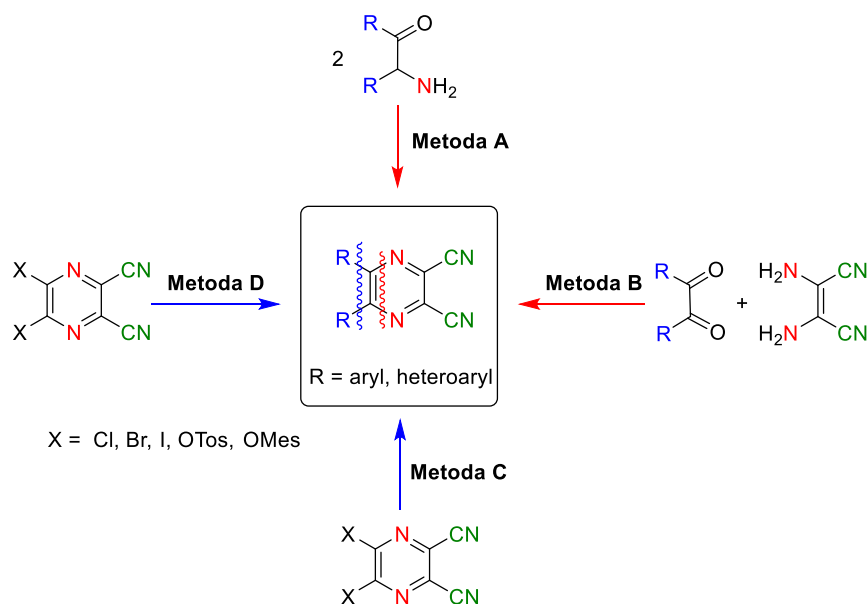


Schéma 2. Retrosyntetická analýza 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů.

1.3.1 Metoda A: Kondenzační reakce

Tato reakční cesta využívá kondenzace α -aminokarbonylové sloučeniny za vzniku symetrického derivátu pyrazinu (*Schéma 3*)^[16,20] a metoda je tak nevhodná pro přípravu 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů.

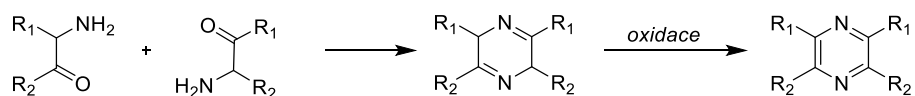


Schéma 3. Samokondenzační reakce 2-aminoketonu a následná oxidace za vzniku symetricky substituovaného pyrazinu.

1.3.2 Metoda B: Kondenzace 1,2-diketonu s 1,2-diaminy

Na rozdíl od Metody A, využívá tato metoda kondenzace 1,2-dikarboxylové sloučeniny s 1,2-diaminomaleonitrilem (DAMN).^[14] Jedná se o exkluzivní metodu konstrukce substituovaného pyrazin-2,3-dikarbonitrilu, kde je klíčovou komponentou 1,2-dikarboxylová sloučenina nesoucí budoucí substituenty v polohách 5 a 6 pyrazinu.

1,2-Dikarboxylové sloučeniny mají ve své molekule dvě oxo skupiny na sousedních atomech uhlíku a jsou významné výchozí látky pro přípravu push-pull systémů.^[21] 1,2-Dikarboxylové sloučeniny s donorními substituenty lze chápat jako jednoduché D- π -A systémy.^[22] Pro přípravu 1,2-dikarboxylových sloučenin existuje řada metod, *Schéma 4* uvádí vybrané způsoby. Klasickou přípravou je benzoinová kondenzace aldehydů a následná oxidace na benzily.^[23,24] Oxidace 1,2-diolů, např. pomocí *N*-bromosukcinimidu v přítomnosti pyridinu,^[25] představuje další možnost. 1,2-Diketony lze také připravit cross-couplingovou reakcí oxalyldichloridu s organokupráty.^[26] V roce 2011 byla publikována přímá dimerizace aldehydů pomocí benzimidazoliové soli jako katalyzátoru a vzdušného kyslíku jako oxidačního činidla.^[27]

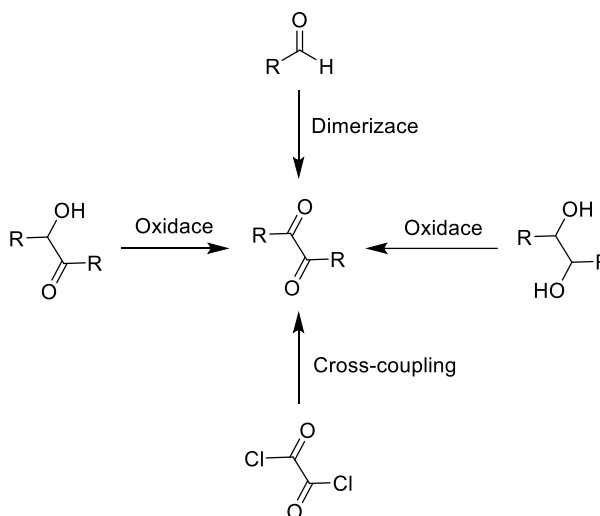


Schéma 4. Vybrané způsoby přípravy 1,2-dikarboxylových sloučenin.

1.3.2.1 5,6-Bis(4-bromfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril

E. V. Shagalov a spol.^[28] popsali v roce 2023 vícestupňovou reakční sekvenci poskytující 5,6-bis(4-bromfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril **2**. Syntéza vychází ze 4-brombenzaldehydu **3**, který byl podroben benzoinové kondenzaci za vzniku 1,2-bis(4-bromfenyl)-2-hydroxyethanonu **4** ve výtěžku 85 %. Produkt benzoinové kondenzace **4** byl následně oxidován pomocí $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ na 1,2-diketon **5** ve výtěžku 98 %. Jeho následná kondenzace s DAMNem **6** vedla k cílovému pyrazinu **2** v 83% výtěžku (*Schéma 5*).

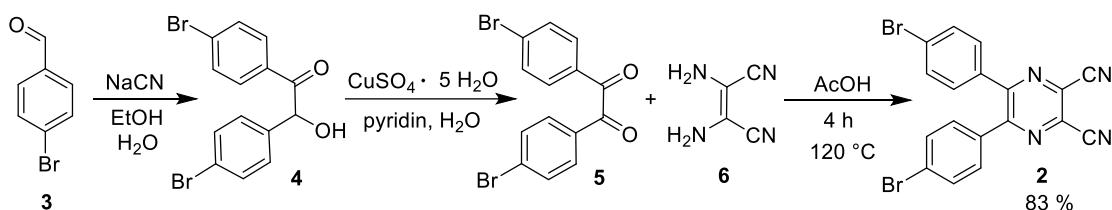


Schéma 5. Reakční sekvence vedoucí ke sloučenině **2**.

1,2-Bis(4-bromfenyl)ethan-1,2-dion **5** lze také získat oxidací 1,2-bis(4-bromfenyl)ethan-1,2-olu **7** *N*-bromsukcinimidem (NBS) v tetrachlormethanu (CCl₄) při teplotách 60–70 °C v přítomnosti pyridinu. Reakce znázorněná na *Schématu 6* poskytovala 1,2-dikarbonylovou sloučeninu **5** ve výtěžku 87 %.^[25]

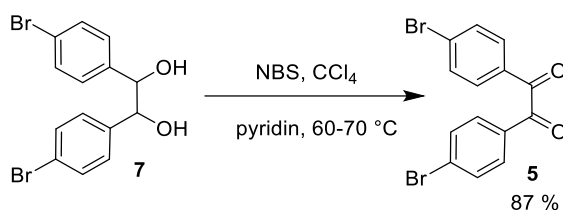


Schéma 6. Oxidace sloučeniny **7** pomocí NBS.

5,6-Bis(4-bromfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril **2** je potenciální luminiscenční materiál a monomer pro konjugované polymery s aplikacemi v (opto)elektronice a fotovoltaike. Díky přítomnosti atomů dusíků vykazuje chelatační schopnosti vůči různým iontům kovů a vzniklé komplexy mohou sloužit jako katalyzátory nebo senzory.^[29]

1.3.2.2 5,6-Bis(5-methoxythiopen-2-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitril

Příprava DPZ katalyzátoru **8** byla vyvinuta a patentována v roce 2019 v naší pracovní skupině. Dvou kroková *one-pot* reakce využívá komerčně dostupné výchozí sloučeniny, jako je 2-methoxythiopen **9** a oxalyl dichlorid, jejich reakce za katalýzy TiCl₄/pyridin v DCE produkuje *in-situ* 1,2-dikarbonylovou sloučeninu **10**, která je následně kondenzována s DAMNem **6**. Takto lze připravit derivát **8** v krátkém reakčním čase a ve výtěžku 63 % (*Schéma 7*).^[30]

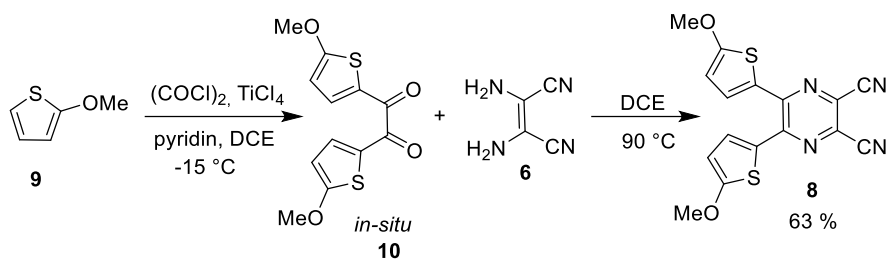


Schéma 7. Patentový postup přípravy DPZ katalyzátoru 8.

1.3.2.3 5,6-Bis(4-hydroxyfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril

R. Cristiano a kol.^[31] uvedli v roce 2007 přípravu, jejíž podstatou byla kondenzace příslušné dikarboxylové sloučeniny **11** s **6** za vzniku pyrazin-2,3-dikarbonitrilu **12** (Schéma 8). Reakce byla vedena v methanolu za katalýzy toluen-4-sulfonové kyseliny, produkt **12** byl získán v 78% výtěžku.

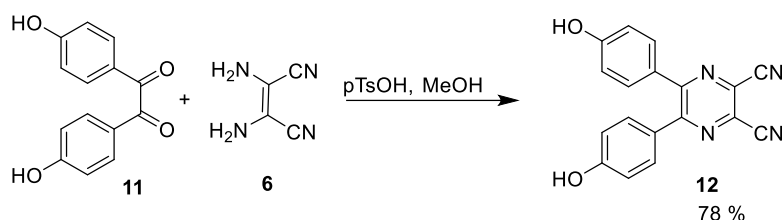


Schéma 8. Kondenzace dikydroxybenzilu **11** s DAMNem za vzniku pyrazinu **12**.

Dikyanpyrazin **12** vykazuje silnou fluorescenci i v pevném stavu a má aplikační význam jako součást funkčních barviv nebo nelineárně optický materiál.

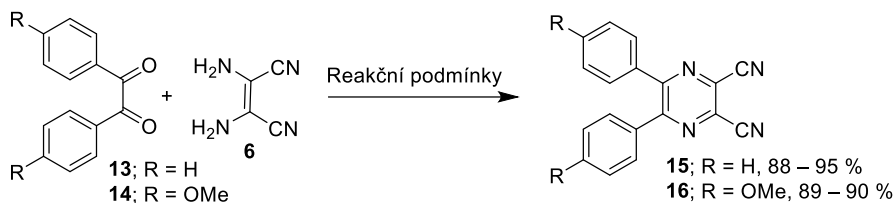
1.3.2.4 Reakční podmínky kondenzace

Dostupná literatura ukazuje, že kondenzaci dle Metody B výrazně ovlivňují reakční podmínky, zejména rozpouštědlo, Brønstedovy, či Lewisovy kyseliny/báze a katalyzátory. Správná volba reakčních podmínek tak ovlivňuje především výtěžek a rychlost reakce v následující části bude proto o podmínkách kondenzace krátce pojednáno.

Nesubstituovaný 5,6-difenylypyrazin-2,3-dikarbonitril **15** lze připravit kondenzací benzilu **13** s DAMNem **6** v systému *p*-TsOH/EtOH ve výtěžku 94 % (Tabulka 1)^[32]. Analogicky lze kondenzovat dimethoxy-1,2-dikarboxylovou sloučeninu **14** za vzniku **16** v 90% výtěžku.^[33] Donorní methoxy substituent však výrazně prodlužují reakční dobu až na 18 hodin. Analogickou reakci provedl i Cristiano R. a spol.^[31] s výtěžností 85 %. Zhao Y. a spol. pro danou reakci použili AcOH jako rozpouštědlo,^[1] což vedlo k derivátům **15** a **16** ve výtěžcích 90 a 89 %. Reakce byly vedeny při teplotě 150 °C a po dobu 12 hodin. Dle literatury se jako nejvýhodnější metoda jeví použití AcOH jako rozpouštědla a katalyzátoru nano-Ca(IO₃)₂,^[34] který poskytuje 95% a 89% výtěžek pro oba deriváty. Reakci lze provádět při teplotě 20 °C

a ve velmi krátkých časech 8 a 10 minut. Syntézu sloučeniny **15** lze také realizovat v samotném EtOH ve výtěžku 88 %.^[35]

Tabulka 1. Vliv reakčních podmínek na kondenzaci benzilů s DAMNem za vzniku cílových sloučenin **15** a **16**.

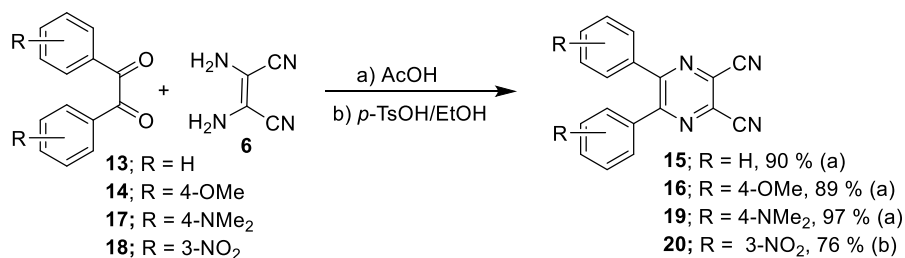


Reakční podmínky	R = H			R = OMe		
	Výtěžek [%]	Reakční doba [h]	Teplota [°C]	Výtěžek [%]	Reakční doba [h]	Teplota [°C]
<i>p</i> -TsOH/EtOH	94	2	80	90	18	65
AcOH	90	12	150	89	12	150
AcOH/nano-Ca(IO ₃) ₂	95	0,08	20	89	0,1	20
EtOH	88	6	80		X	

1.3.2.5 Vliv substituce

Na průběh kondenzačních reakcí má také vliv přítomný substituent na (hetero)aromatickém jádře 1,2-dikarbylové sloučeniny. Zatímco elektron-akceptorní substituenty principiálně usnadňují nukleofilní atak DAMNu na karboxylovou skupinu, elektron-donory naopak reakci znesnadňují.^[36] Bohužel v literatuře nejsou ucelená data ke správnému posouzení vlivu substituentu. *Tabulka 2* shrnuje donor- a akceptor-substituované deriváty **15**, **16** a **19**, **20**, kde by se na první pohled mohlo zdát, že nejlépe reaguje *N,N*-dimethylamino-substituovaný benzil **19** poskytující pyrazin **20** v 97% výtěžku.^[1,31] Nicméně nitroderivát **20** (s NO₂ skupinou v nealterující poloze 3) reaguje podobně rychle, byť je dosažený výtěžek nižší.^[38]

Tabulka 2. Porovnání času a výtěžku mezi elektron-donorními a elektron-akceptorními skupinami.



Substituent	Výtěžek [%]	Reakční doba [h]
OMe	89	12
H	90	12
NMe ₂	97	3
NO ₂	76	5

1.3.2.6 Vliv typu (hetero)cyklu

Vedle různě difenyl-substituovaných pyrazindikarbonitrilů lze v literatuře nalézt i řadu heterocyklických substituentů. Například dipyridinyl derivát **25** byl syntetizován kondenzací 2,2-pyridilu **21** s DAMNem v AcOH ve výtěžku 73 % a v reakčním čase 3 h.^[37] V porovnání s difenyl derivátem **15**, který potřebuje ke kondenzaci 12 h, krátká reakční doba odráží elektron akceptorní vlastnosti pyridinu. Naopak elektronově bohaté deriváty thiofenu **26** a furanu **27** bylo nutno kondenzovat rovněž 12 h.^[38] Pyrrol v kyselém prostředí obecně podléhá polymeraci a proto byl diketon **24** kondenzován za katalýzy Lewisovou kyselinou BF₃·OEt₂ v prostředí DCM za vzniku **28** v 55% výtěžku (Schéma 9).^[39]

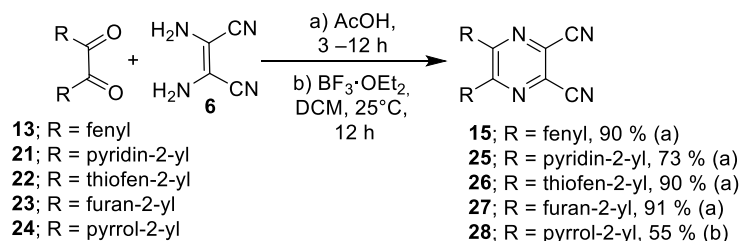


Schéma 9. Vliv typu heteroaromátu na kondenzaci 1,2-diketonu a DAMNu.

1.3.3 Metoda C: Cross-couplingové reakce

Cross-couplingové reakce využívající přechodné kovy se staly velice účinným nástrojem pro konstrukci C-C vazeb, kde uhlík může být v hybridizaci sp, sp² i sp³. Značná výhoda těchto reakcí spočívá ve využití mírných reakčních podmínek, toleranci mnoha funkčních skupin a řízení selektivity. C-C reakce jsou nejčastěji katalyzovány komplexy

přechodných kovů Pd, Ni, Pt, či některými dalšími přechodnými kovy^[40]. V závislosti na typu použitého kovu lze C-C reakce rozdělit na Sonogashirovu, Suzukiho-Miyaurovu,^[41] Heckovu,^[42] Stilleho^[43] a případně Buchwaldovu-Hartwigovu.^[44] V následující části bude Metoda C demonstrována na syntéze konkrétních derivátů 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů.

1.3.3.1 5,6-Di(thiofen-2-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitril

Sloučenina **26** byla v roce 2019 připravena Suzukiho-Miyaurovou cross-couplingovou reakcí 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu **29** s thiofen-2-ylboronovou kyselinou **30** s využitím katalytického systému SPhos, Pd₂(dba)₃ a Cs₂CO₃ ve směsi rozpouštědel THF/ H₂O. Sloučeninu **29** lze takto připravit v 28% výtěžku (*Schéma 10*).^[19]

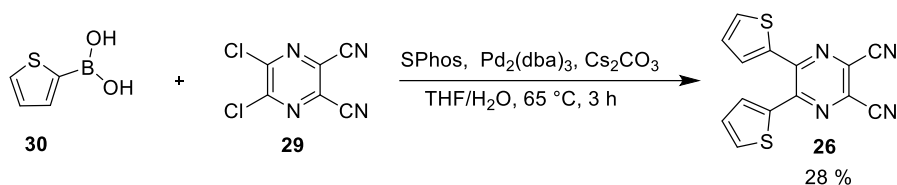


Schéma 10. Suzukiho-Miyaurova cross-couplingová reakce umožňující přípravu sloučeniny **26**.

Výhodnější alternativou syntézy **26** je kondenzace 2,2'-thenilu s DAMNem dle Metody B, která poskytuje produkt **26** v 52% výtěžku. Tento derivát je využíván jako výchozí sloučenina pro syntézu pyrazinoporfyrinových makrocyklů^[45] a lze ho uplatnit i v oblasti organických světlo emitujících diodách nebo organických solárních článků.^[1]

1.3.3.2 5,6-Bis(fenylethynyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril

Komerčně dostupný a levný 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitril **29** lze využít i jako elektrofil ve smyslu Sonogashirovy reakce, jak ukázal A. Hasrata a spol. (*Schéma 11*).^[17] Jeho reakce s ethynylbenzenem za katalýzy (PPh₃)₄Pd, CuI a Na₂CO₃ v THF lze připravit pyrazin **31** ve výtěžku 80 %.

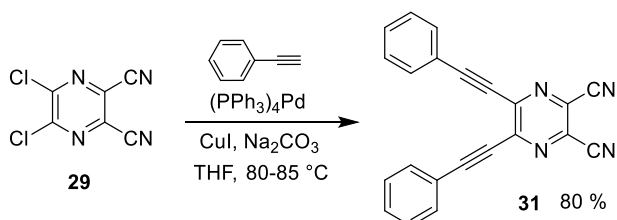


Schéma 11. Sonogashirova reakce vedoucí k 5,6-bis(fenylethynyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu **31**.

Dichlorpyrazin **29** lze připravit kondenzací oxalyldichloridu a DAMNu **6** a následnou reakcí s thionylchloridem v 90% výtěžku, dle postupu T. Suzukiho z roku 1986, viz *Schéma 12*.^[46]

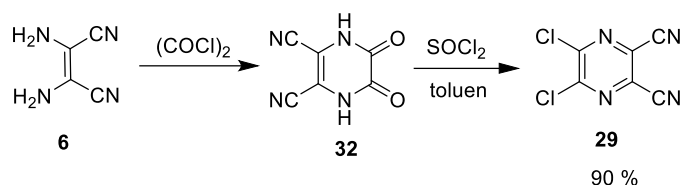


Schéma 12. Syntéza 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu **29**.

Sloučenina **31** ve tvaru písmene X^[15] našla využití při syntéze okta(fénylethynyl)tetrapyrazinoporfyrazinu, jako aktivní vrstva organických světlo emitujících diod, chromoforů s nelineárními optickými vlastnostmi a efektivních fotosenzibilizátorů pro fotodynamickou terapii (PDT),^[17] která získala v posledních letech značnou pozornost především jako cenná alternativa k tradičnějším metodám léčby rakoviny.^[47]

1.3.3.3 Vliv substituentu

Průběh cross-couplingových reakcí může být ovlivněn příslušnými boronovými kyselinami, konkrétně se jedná o pinakol ester thiofen-2-ylboronové kyseliny **33** a thiofen-2-ylboronovou kyselinu **34**. Vliv zbytku R² tak výrazně převyšuje elektronové efekty substituentu R¹ (*Schéma 13*).^[19]

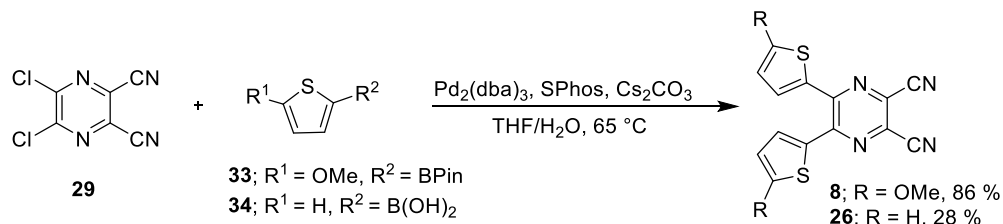


Schéma 13. Vliv derivátu boronové kyseliny u cross-couplingových reakcí poskytující deriváty **8** a **26**.

1.3.3.4 Vliv reakčních podmínek na průběh cross-coupling reakce

Nejběžnějšími prekatalyzátory cross-couplingových reakcí jsou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ a řada dalších. Reakce jsou dále prováděny v přítomnosti báze (např. NaOH, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , TEA) a v rozpouštědle jako je např. THF, dioxan, DMF, DMSO. Správnou kombinací reakčních podmínek lze docílit vyšších výtěžků a kratšího reakčního času. V literatuře i na našem pracovišti je známa řada příkladů, kdy reakce s klasickým prekatalyzátorem a fosfinem/bází prakticky nefunguje vůbec, ale změnou katalytického systému lze reakci provést v uspokojivém výtěžku. Jako substráty jsou nejčastěji používány organické jodidy a bromidy, zatímco použití organických chloridů je výrazně méně časté.^[48] Nicméně v případě syntézy 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů je nejpoužívanějším prekurzorem dichlorderivát **29**, který je aktivován díky elektronově chudému pyrazinu.^[17]

1.3.4 Metoda D: Nukleofilní aromatická substituce

1.3.4.1 5,6-Bis(2,6-diisopropylfenoxy)pyrazin-2,3-dikarbonitril

V roce 2008 Makhseed a spol.^[49] publikovali syntézu derivátu **35** s využitím nukleofilní substituce chlorů v derivátu **29** s využitím 2,6-diisopropylfenolu **36**. Reakce byla vedena v suchém ACN a K₂CO₃ po dobu 24 hodin při 70 °C. Dvojnásobná nukleofilní aromatická substituce poskytla požadovaný produkt **35** ve výtěžku 78 % (*Schéma 14*).

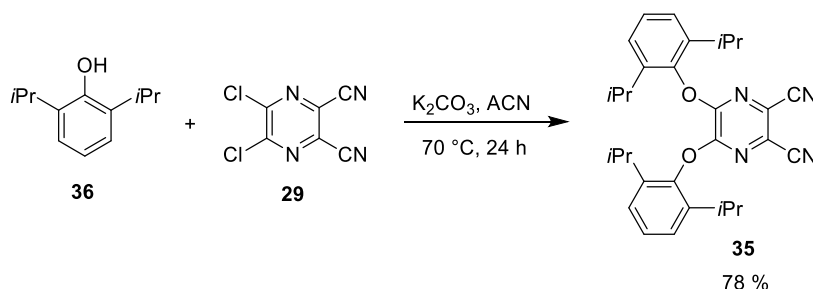


Schéma 14. Nukleofilní aromatická substituce vedoucí k produktu **35**.

2,6-Diisopropylfenol **36**, též známý jako propofol, lze připravit dvoukrokovou reakční cestou ze 4-hydroxybenzoové kyseliny **37** a isopropyl alkoholu **38** za vzniku kyseliny **39**, která je následně dekarboxylována na **36** v celkovém výtěžku 74 % (*Schéma 15*).^[50]

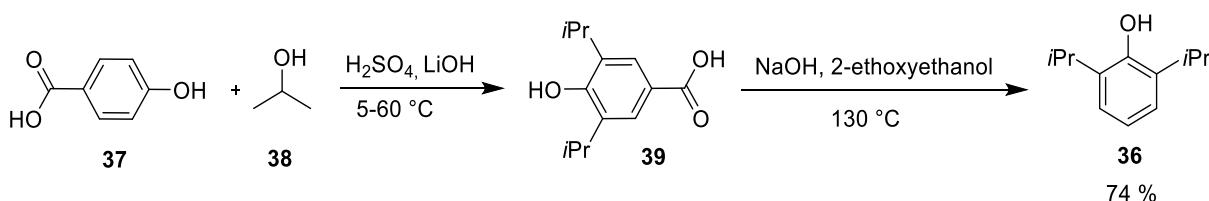


Schéma 15. Doplňková syntéza propofolu **36**.

Využití sloučeniny **35** lze nalézt opět v přípravě oktaazaftalocyaninů, v literatuře často označovaných jako tetrapyrazinoporfyraziny (TPyzPzs). Jedná se o analogy ftalocyaninů, které vykazují vysokou chemickou a tepelnou stabilitu a zajímavé absorpční vlastnosti. Zavedením objemných aryloxy substituentů na periferii TPyzPzs lze zabránit typickému π - π stacku makrocyclů a to dokonce i v pevných tenkých vrstvách. Taková substituce zvyšuje rozpustnost derivátů a umožňuje vznik nanoporézních krystalů, které mají potenciální využití ve fotodynamické terapii, nelineární optice, kapalných krystalech a katalýze a rovněž jako fluorofory^[51] a organická barviva.^[52]

1.3.4.2 5-((3-(4-(2-Azidoethyl)piperidin-1-yl)-2,3-dikyanopyrazin-6-yl) (methyl)amino)butanová kyselina

Vedle symetricky substituovaných derivátů umožňuje nukleofilní aromatická substituce přípravu i pyrazinů s různými zbytky v polohách 5 a 6. Derivát **29** tak lze podrobit postupné reakci se sekundárním aminem **41** následovanou reakcí s piperidinovým derivátem **43** (Schéma 16).^[53] Reakci lze řídit množstvím použitého aminu.

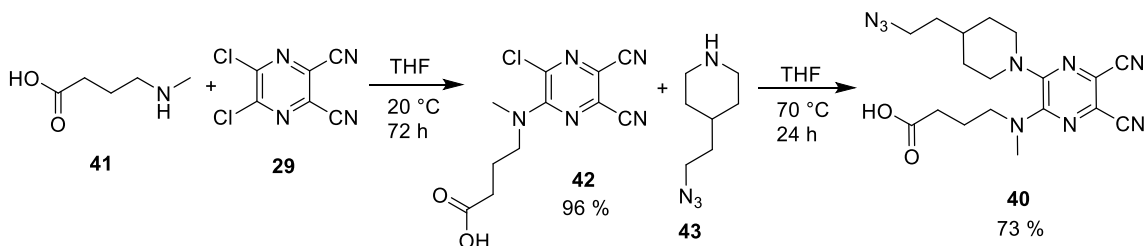


Schéma 16. Dvoukroková reakční sekvence poskytující nesymetricky substituovaný 2,3-dikyanopyrazin **40**.

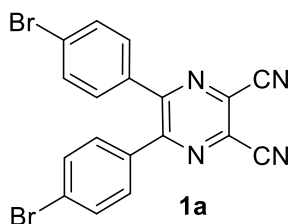
Derivát **40** byl využit na přípravu TPyzPzs s aplikací v biochemii, molekulární biologii, farmacii a environmentální analýze.

2 Experimentální část

2.1 Obecné metody

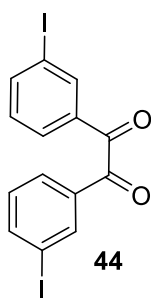
Rozpouštědla a činidla použitá při syntéze byla zakoupena od firem Aldrich, Acros, TCI, Lachner a Penta a byla použita bez dalšího čištění. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Cross-coupling reakce byly prováděny na vakuum-inertní lince ve Schlenkových baňkách. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO₂ 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO₂ 60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540. ¹H- a ¹³C-NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístroji Bruker AVANCE 400/500 při frekvencích 400/500 MHz a 100/125 MHz. Chemické postupy jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me₄Si. Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (CDCl₃ – 7,25 a 77,23 ppm pro ¹H resp. ¹³C-NMR spektra). Interakční konstanty (J) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), d (dublet), t (triplet) a m (multiplet). Hmotová spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent Technologies 6890N (HP-MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) opatřeného hmotovým detektorem Network MS detector 5973 (EI 70 eV, rozsah 33-550 Da). Hmotová spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI mass spectrometer *LTQ Orbitrap XL* (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Německo) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). *LTQ Orbitrap* past operující v pozitivním módu v rozsahu m/z 50-1500 Da s následujícími parametry: rozlišení 100,000 při m/z = 400 Da, energie laseru 17 mJ a počet laserových zásahů 5. Vyhledávací systém pozice krystalu (survey CPS) byl nastaven na náhodný výběr s automatickou detekcí krystalu. [(2*E*)-3-(4-*terc*-butylfenyl)-2-methylprop-2-enyliden]propandinitril (DCTB) byl použit jako matrix.

2.2 5,6-Bis(4-bromfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril **1a**



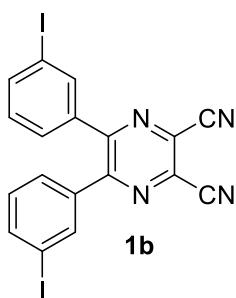
Syntéza derivátu **1a** byla vedena dle postupu podle F. Bureše a kol.^[15] Do autoklávu byl předložen roztok komerčně dostupného 4,4'-dibrombenzilu **5** (1,104 g; 3 mmol) v CH₃COOH (10 ml). Následně byl přidán DAMN **6** (0,486 g; 4,5 mmol) a reakční směs byla zahřívána 12 h na 120 °C. Po ochlazení směsi byla přidána H₂O (18 ml) a surová reakční směs byla extrahována DCM (3 × 20 ml), spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědla byla odpařena. Surový produkt byl čištěn pomocí flash chromatografie (SiO₂; Hex/DCM 1:1). Bylo získáno 1,037 g (79 %) **1a** jako nažloutlé krystalické látky. B.t. = 208,6–209,7 °C (lit.^[54] 208 °C). *R_f* = 0,4 (SiO₂; Hex/DCM 1:1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,54–7,56 (m, 4H, CH_{ph}); 7,42–7,43 (m, 4H, CH_{ph}) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 154,1; 133,7; 132,5; 131,3; 130,0; 126,6; 112,9 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DCTB) *m/z*: vypočteno pro C₁₈H₈Br₂N₄ ([M+H]⁺): 440,91680; nalezeno 440,91697.

2.1 3,3'-Dijodobenzil **44**



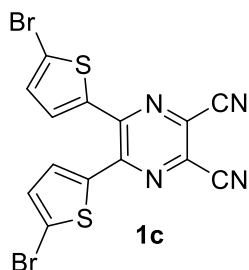
Syntéza 1,2-diketonu byla vedena dle modifikovaného postupu podle V. K. Chaikovského a spol.^[55] Do chlazené H₂SO₄ (9 ml) na 0–5 °C byl přidán NIS (1,344 g; 6 mmol) a směs byla ponechána míchat 20–30 minut při 0–5 °C. Do vychlazeného roztoku byl za stálého míchání přidán benzil **13** (0,315 g; 1,5 mmol). Po uplynutí 30 minut byla reakční směs nalita do směsi H₂O s ledem a byl přidán nasycený roztok Na₂SO₃. Vzniklá reakční směs byla následně extrahována DCM (3 × 20 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂; Hex/DCM 1:1). Bylo získáno 0,276 g (40 %) nažloutlého krystalického produktu **44**. B.t. = 115,4–117,1 °C (lit.^[56] 116–118 °C). *R_f* = 0,6 (SiO₂; Hex/DCM 1:1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8,31 (s, 2H, CH_{ph}); 8,01 (d, 2H, *J* = 5 Hz, CH_{ph}); 7,90 (d, 2H, *J* = 5 Hz, CH_{ph}); 7,27 (t, 2H, *J* = 5 Hz, CH_{ph}) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 191,9; 143,9; 138,6; 134,5; 130,8; 129,3; 94,8 ppm.

2.2 5,6-Bis(3-jodfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril **1b**



Syntéza derivátu **1b** byla vedena dle postupu podle F. Bureše a kol.^[15] Do autoklávu byl předložen 3,3'-dijodbenzil **44** (276 mg; 0,59 mmol) a DAMN **6** (96 mg; 0,86 mmol). Výchozí látky byly rozpuštěny v CH₃COOH (10 ml) a směs byla zahřívána 12 h na 120 °C. Následně byla reakční směs ochlazena a byla přidána H₂O (10 ml). Surová reakční směs byla extrahována DCM (3 × 20 ml), spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědla byla odpařena. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; DCM/Hex 1:2). Bylo připraveno 222 mg (70 %) derivátu **1b** jako nažloutlé krystalické látky. B.t. = 199,2–202,7 °C. *R_f* = 0,4 (SiO₂; Hex/DCM 1:1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,99 (s, 2H, CH_{ph}); 7,83 (d, 2H, *J* = 10 Hz, CH_{ph}); 7,37 (d, 2H, *J* = 10 Hz, CH_{ph}); 7,09 (t, 2H, *J* = 10 Hz, CH_{ph}) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 153,5; 140,3; 138,5; 136,5; 130,3; 128,9; 112,8; 94,5 ppm (chybí jeden signál). HR-FT-MALDI-MS (DCTB) *m/z*: vypočteno pro C₁₈H₈I₂N₄ ([M+H]⁺): 534,89111; nalezeno 534,89118.

2.3 5,6-Bis(5-bromthiofen-2-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitril **1c** – Friedelova-Craftsova acylace



Syntéza derivátu **1c** byla vedena dle patentového postupu podle F. Bureše a kol.^[30] Do baňky byl předložen AlCl₃ (667 mg; 5 mmol) v DCE (8 ml) a směs byla ochlazena na –15 °C. Do vychlazeného roztoku byl za stálého míchání po kapkách přidán roztok (COCl)₂ (320 mg; 2,5 mmol) v DCE (1,5 ml) a směs byla míchána 5 minut. Poté byl přikapán roztok 2-bromthiofenu **45** (815 mg; 5 mmol) a pyridinu (440 mg; 5,5 mmol) v DCE (2,5 ml). Směs byla míchána 1 hodinu při teplotě –15 °C. Do reakční směsi byl přidán DAMN **6** (0,663 g; 6 mmol) a směs byla zahřívána na 120 °C po dobu 1,5 hodin. Po ochlazení byla přidána H₂O a směs byla míchána dalších 5 minut. Reakční směs byla extrahována DCM (3 × 10 ml), spojené extrakty byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědla byla odpařena. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂; DCM/Hex 1:2). Bylo získáno 12 mg (18 %) produktu **1c** ve formě oranžové krystalické látky. B.t. = 207,7–209,7 °C. *R_f* = 0,5 (SiO₂; Hex/DCM 1:1). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,50 (d, 2H, *J* = 4 Hz, CH_{th}); 7,07 (d, 2H, *J* = 4 Hz, CH_{th}) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 146,2; 139,1; 131,8; 131,5; 128,2; 121,9; 112,7 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DCTB) *m/z*: vypočteno pro C₁₄H₄Br₂N₄S₂ ([M]⁺): 451,82182; nalezeno 451,82193.

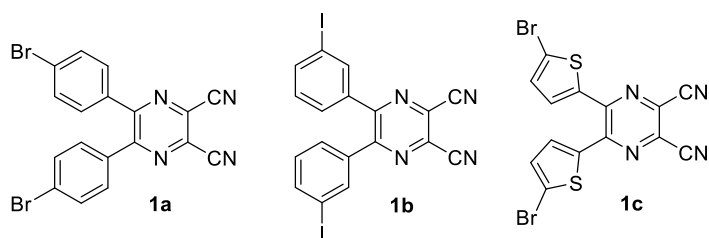
Bromace: Do 10 ml baňky byl předložen 2,2'-thenil **22** (222 mg; 1 mmol) a NBS (392 mg; 2,2 mmol) a obě výchozí látky byly rozpuštěny v suchém THF (10 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při 25 °C. Následně byla směs extrahována DCM (3 × 20 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄ a odpařena. Pokus o syntézu produktu **1c** nebyl úspěšný, jelikož meziproduct **46** nebyl v reakční směsi detekován.

Katalýza pomocí TiCl₄: Syntéza derivátu **1c** byla vedena dle patentového postupu podle F. Bureše a kol.^[30] Do baňky byl předložen TiCl₄ (627 mg; 5 mmol) v DCE (5 ml) a směs byla ochlazená na -15 °C. Do vychlazeného roztoku byl za stálého míchání po kapkách přidán roztok (COCl)₂ (209 mg; 2,5 mmol) v DCE (1 ml) a směs byla míchána 5 minut. Poté byl přikapán roztok 2-bromthiofenu **45** (532 mg; 5 mmol) a pyridinu (286 mg; 5,5 mmol) v DCE (2 ml). Směs byla míchána 1 hodinu při teplotě -15 °C. Následná analýza pomocí TLC nedetekovala požadovaný meziproduct **46**.

3 Výsledky a diskuze

3.1 Cílové deriváty

Cílem této bakalářské práce bylo především ověřit možnosti syntézy sloučenin **1a–c** (Obrázek 3), jejichž základní struktura zahrnuje pyrazinový kruh, který nese v polohách 2 a 3 nitrilové funkční skupiny. V polohách 5 a 6 byly na pyrazinové jádro připojeny halogenem substituované (hetero)aromáty. Halogen byl do struktury zaveden z důvodu následného využití při tvorbě kovalentních organických sítí (COF).



Obrázek 3. Struktury cílových sloučenin **1a–c**.

3.2 Syntéza

Syntéza brom derivátu **1a** představovala jednoduchou kondenzační reakci komerčně dostupného 4,4'-brombenzilu **5** s DAMNem **6** v CH_3COOH dle Metody B. Smícháním výchozích látek vznikla suspenze, která byla zahřívána na $120\text{ }^\circ\text{C}$ do druhého dne v autoklávu. Čištění bylo provedeno sloupcovou chromatografií. Reakce poskytovala nažloutlou krystalickou látku **1a** ve výtěžku 79 % (Schéma 17).

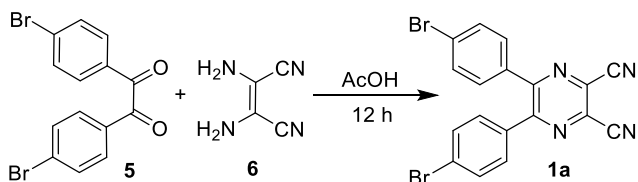


Schéma 17. Schéma přípravy sloučeniny **1a**.

Analogicky byla připravena cílová sloučenina **1b** reakcí 3,3'-dijodbenzilu **44** s DAMNem **6** v CH_3COOH v 70% výtěžku (Schéma 18). Pro přípravu výchozí 1,2-dikarbonylové sloučeniny bylo využito jodace benzilu **13** *N*-jodsukcinimidem v H_2SO_4 při $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Reakce byla doprovázena výrazným ztmavnutím reakčního roztoku do tmavě hnědé barvy, tvorbou molekulárního jódu, jehož nadbytek byl po skončení reakce odstraněn protřepáním nasyceným roztokem Na_2SO_3 . Surový meziprodukt **44** byl čištěn sloupcovou chromatografií a byl získán ve 40% výtěžku. Samotná kondenzace s DAMNem probíhala analogicky **1a**, cílovou sloučeninu **1b** se podařilo připravit v 70% výtěžku.

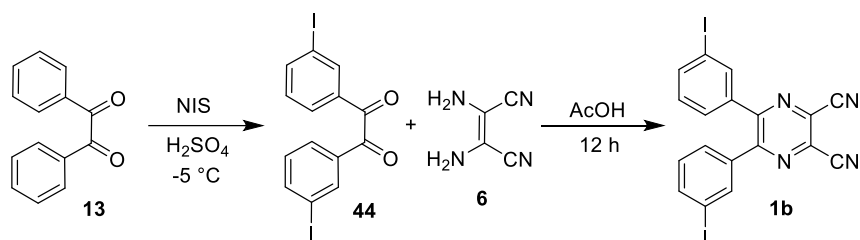


Schéma 18. Jodace a kondenzace za vzniku cílové sloučeniny **1b**.

Pro přípravu sloučeniny **1c** byly využity tři způsoby. První zahrnoval Friedelovu-Craftsovu acylaci 2-bromthiofenu **45** oxalyldichloridem katalyzovanou AlCl_3 (Schéma 19). Průběh reakce byl charakteristický výrazným zbarvením reakční směsi na tmavě rudou. Reakcí byla generována *in situ* 1,2-dikarboxylová sloučenina **46**, která byla dále kondenzována s DAMNem **6** na požadovaný produkt **1c**. Ten byl čištěn sloupcovou chromatografií, jeho výtěžek byl však pouze neuspokojivých 18 %.

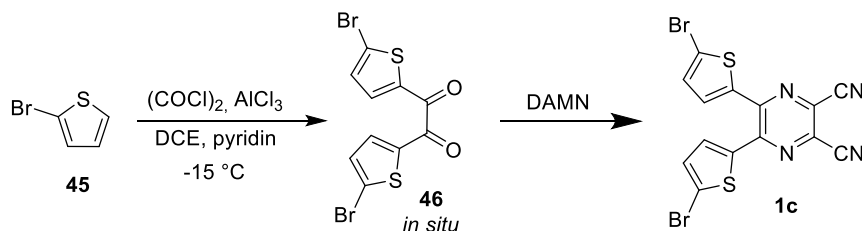


Schéma 19. Friedelova-Craftsova acylace a kondenzace za vzniku **1c**.

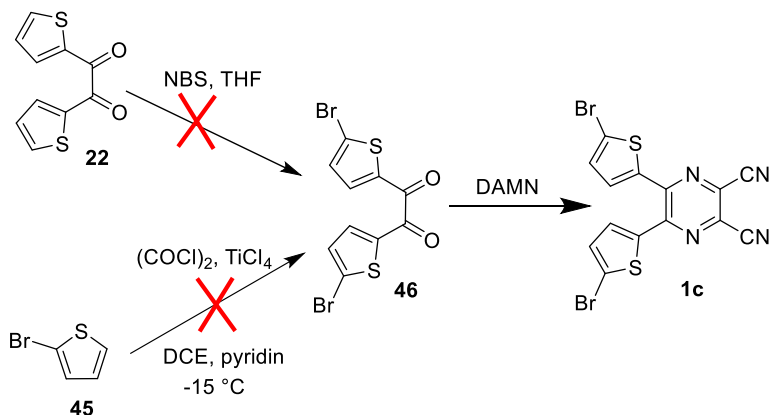


Schéma 20. Neúspěšné pokusy o syntézu sloučeniny **1c** – bromace a katalýza pomocí TiCl_4 .

Nízký výtěžek derivátu **1c** vedl k dalším pokusům o jeho přípravu. První spočíval v přímé bromaci komerčně dostupného 2,2'-thenilu **22** s použitím *N*-bromsukcimidu v suchém THF. Přestože byla reakce doprovázena barevnou změnou (žlutá→oranžová) nebyl meziprodukt **46** pomocí TLC detekován, přítomna byla jen výchozí látka **22**. Třetím pokusem o přípravu **1c** byla záměna použité Lewisovy kyseliny, kdy byl AlCl_3 nahrazen reaktivnějším TiCl_4 . Analýza reakční směsi prostřednictvím TLC ukázala jen výchozí látku **45**, požadovaný meziprodukt **46** nebyl detekován.

Nad rámec zadání této bakalářské práce byly provedeny pilotní experimenty s cílem ověřit možné využití derivátů **1a–c** při zabudování do COF prostřednictvím cross-coupling reakcí. Vybrána byla modelová Stilleho reakce s tributylfenylstananem katalyzovaná $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, viz *Schéma 21*. Vznik požadovaného produktu byl prokázán pomocí HR-FT-MALDI-MS analýzy.

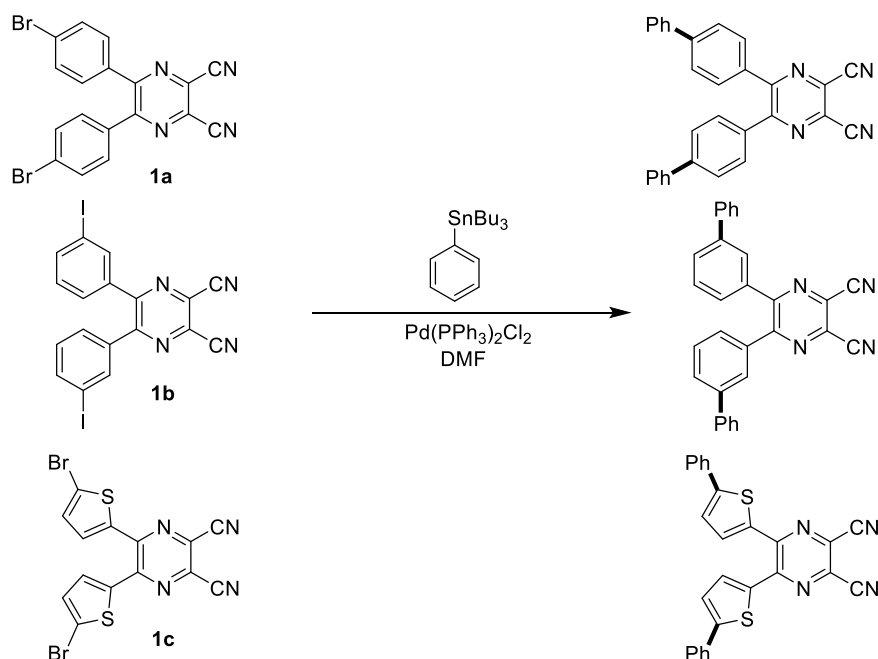
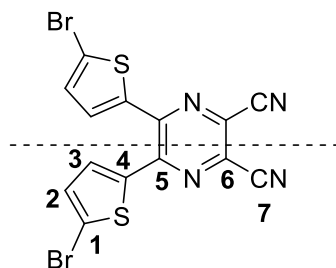


Schéma 21. Pilotní pokusy o využití cílových sloučenin ve Stilleho cross-couplingu.

3.3 Strukturální analýza

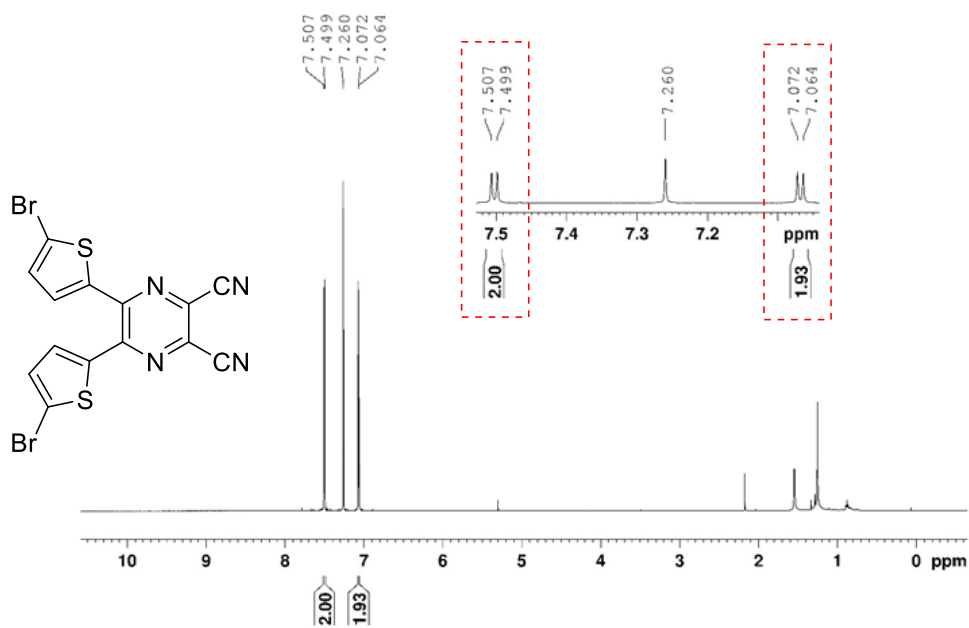
Struktura a čistota všech meziproduktů i finálních sloučenin byla ověřena pomocí bodů tání, tenkovrstvé chromatografie, GC/MS, HR-FT-MALDI-MS, ^1H - a ^{13}C -NMR spekter. HR-FT-MALDI-MS a také ^1H - a ^{13}C -NMR spektra všech připravených sloučenin **1a–c** a meziproduktů jsou dostupná v části Přílohy na konci této bakalářské práce.



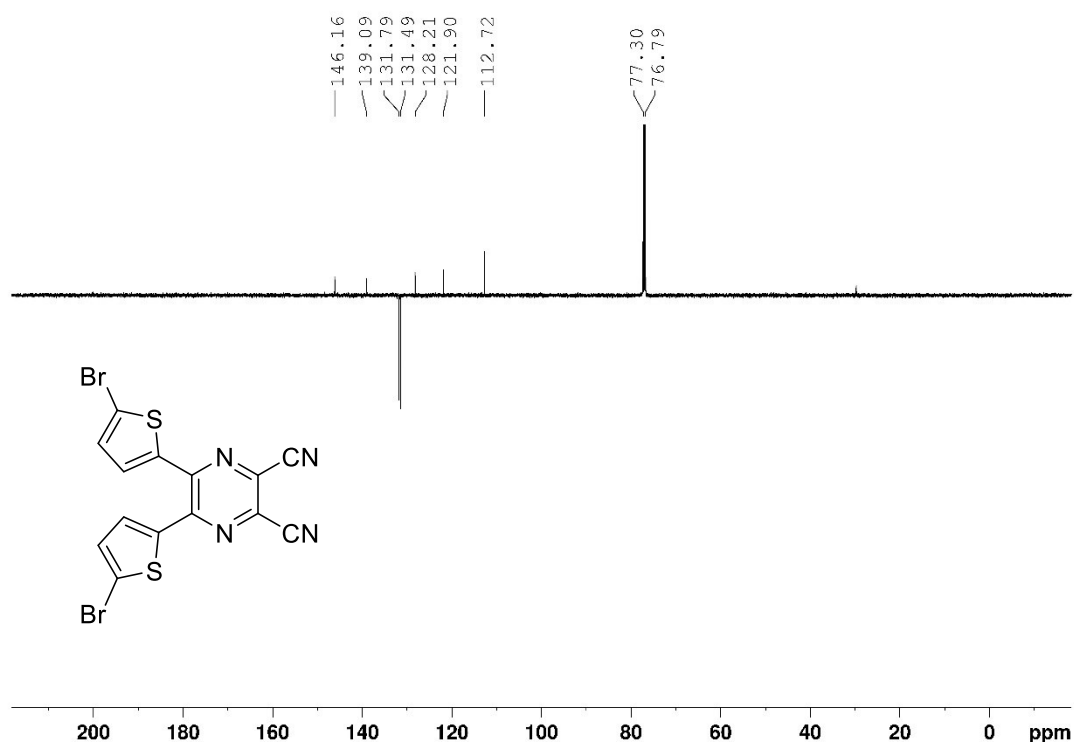
Obrázek 4. Struktura a číslování modelové sloučeniny **1c** pro strukturální analýzu.

Všechny cílové sloučeniny vykazují osu symetrie, tzn. celkový počet signálů v ^1H -NMR spektru je poloviční oproti celkovému počtu atomů vodíku v molekule. Jako modelová sloučenina pro demonstraci strukturální analýzy byl vybrán derivát **1c** (*Obrázek 4*). V aromatické

oblasti $^1\text{H-NMR}$ spektra se nachází dva doublety s chemickými posuny 7,06 a 7,50 ppm, které odpovídají dvěma vodíkům CH skupin thiofenového jádra (Obrázek 5). $^{13}\text{C-NMR}$ spektra všech syntetizovaných sloučenin byla měřena pomocí techniky APT (*Attached Proton Test*), která umožňuje rozlišit primární a terciární uhlíky od sekundárních a kvartérních uhlíků. Spektrum derivátu **1c** obsahuje celkem 7 signálů. Dva intenzivní signály směřují dolů odpovídají nejspíše uhlíkům CH skupin thiofenu, zatímco pět málo intenzivních signálů směřujících nahoru od základní linie odpovídá pěti kvartérním uhlíkům (Obrázek 6).

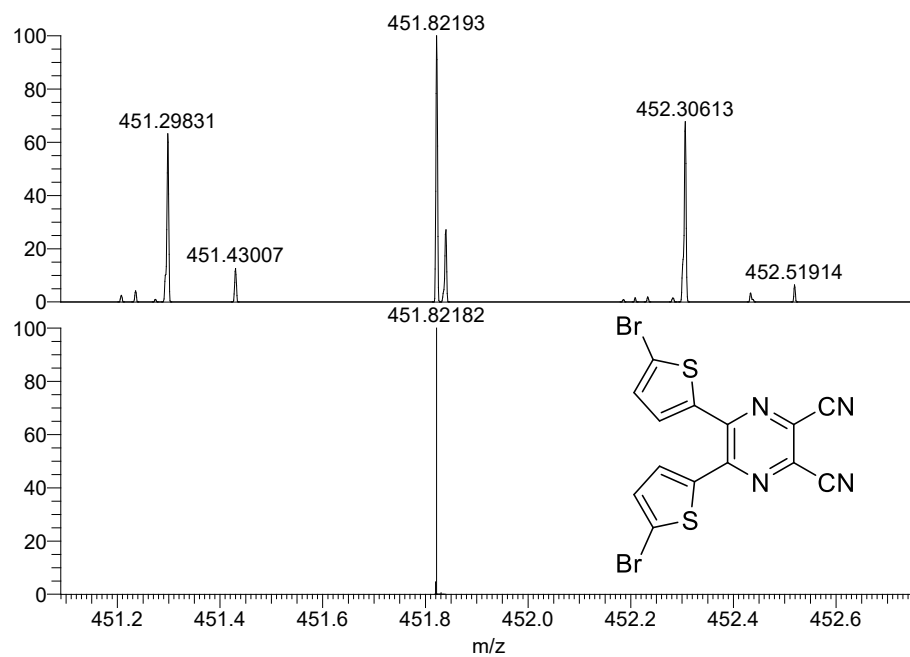


Obrázek 5. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny **1c**.



Obrázek 6. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) spektrum sloučeniny **1c**.

Strukturální analýza byla také provedena pomocí hmotnostní spektroskopie ve vysokém rozlišení s MALDI ionizací (*Obrázek 7*). Srovnáním experimentálního a predikovaného spektra (program Xcalibur)^[57] lze nalézt pík s m/z hodnotou 451,82193 Da, který odpovídá $[M^+]$ iontu s predikovanou m/z hodnotou 451,82182 Da. Obě hodnoty se liší s odchylkou 0,11 ppm, což svědčí o dostatečné čistotě připraveného produktu **1c**.



Obrázek 7. Experimentální (nahore) a predikované (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **1c**.

Závěr

V rámci této bakalářské práce byla provedena literární rešerše dostupných metod přípravy 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonytrilů. Byly nalezeny čtyři základní způsoby jejich příprav (Metoda A–D), kdy kondenzační Metoda B zahrnující reakci 1,2-dikarbonylové sloučeniny s DAMNem se jeví jako exkluzivní pro přípravu cílových sloučenin. Metodiky byly demonstrovány na vybraných derivátech a pozornost byla věnována rovněž srovnání reakčních podmínek a vlivu substituce výchozích sloučenin elektron donory a akceptory.

V experimentální části práce byla ověřena příprava třech vybraných derivátů 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů nesoucích brom/jod v poloze 4/2 připojených fenylů (**1a/1b**) a heterocyklický derivát **1c** nesoucí 5-bromthiofen-2-yl. Derivát **1a** byl připraven z komerčně dostupného 4,4'-dibrombenzilu ve výtěžku 79 % klasickou kondenzační metodou s DAMNem v kyselině octové. Odpovídající 2,2'-dijodbenzil pro syntézu **1b** není komerčně dostupný a bylo nutné ho připravit. Jeho syntéza zahrnovala jodaci benzilu a následnou kondenzaci 1,2-dikarbonylové sloučeniny s DAMNem za vzniku **1b** v 70 % výtěžku. Jako problematická se ukázala příprava derivátu **1c** nesoucí thiofen. Dvoukroková *one-pot* reakce vycházející z dostupného 2-bromthiofernu poskytovala **1c** v neuspokojivém výtěžku 18 %. Bohužel další pokusy o změnu syntézy anebo využití jiného katalyzátoru se ukázaly jako neúspěšné a derivát **1c** tak lze připravit v nejmenším výtěžku z celé série. Nad rámec zadání byly provedeny pilotní pokusy o využití derivátů **1a–c** v cross-coupling reakcích, kdy všechny deriváty reagují s modelovým tributylfenylstananem. Struktura a čistota všech (mezi)produktů byla ověřena pomocí bodů tání, TLC, HR-FT-MALDI-MS, ¹H- a ¹³C-NMR spekter.

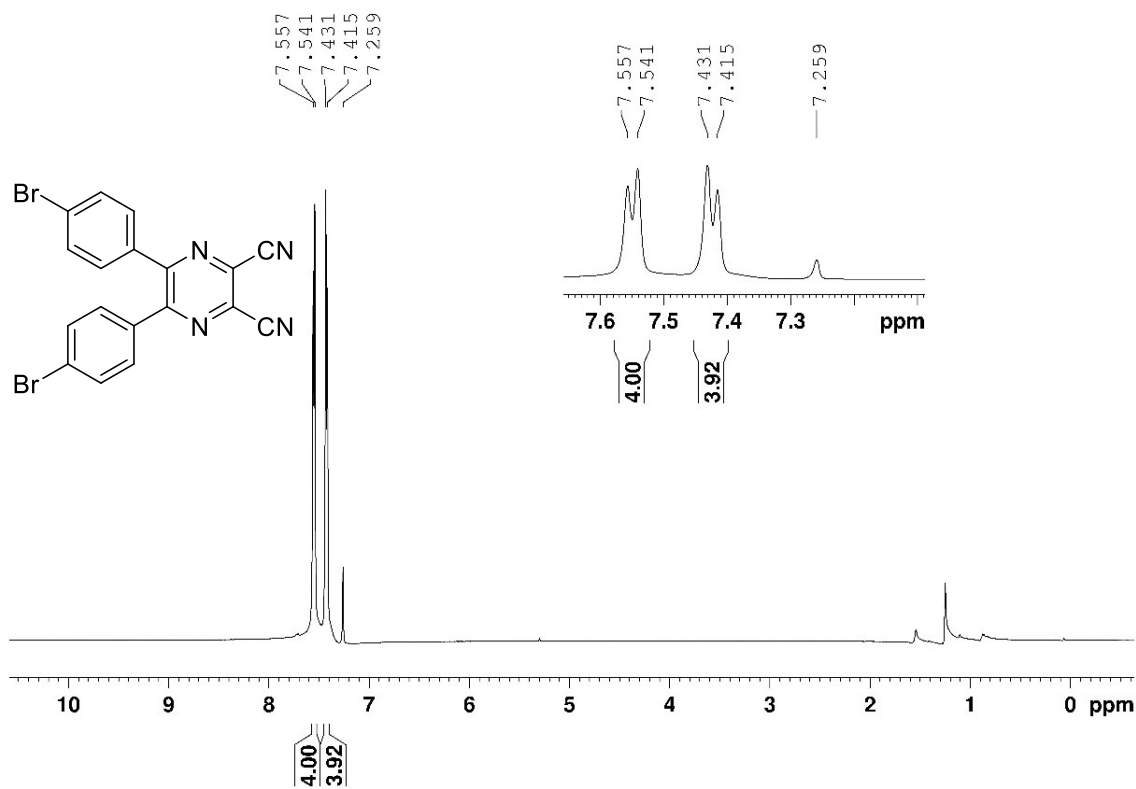
Použitá literatura

- [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] Burešová, Z., Gobeze, H. B., Grygarová, M., Pytela, O., Klikar, M., Obertík, R., Cibulka, R., Islam, T., Schanze, K. S., Bureš, F., *J. Catal.* **2024**, *430*, 115348
- [3] Zhang, C., Li, S., Bureš, F., Lee, R., Ye, X., Jiang, Z., *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6853–6860
- [4] Bu, L., Li, J., Yin, Y., Qiao, B., Chai, G., Zhao, X., *Organocatalysis* **2018**, 2382–2387.
- [5] Hlouš, Z., Bureš, F., *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 4262–4270.
- [6] Hu, W., Zhan, Q., Zhou, H., *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6543–6550.
- [7] Shao, T., Yin, Y., Lee, R., Zhao, X., Chai, G., *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1754–1760
- [8] Chufarin, A. E., Skvortsov, I. A., Lazovskiy, D. A., Stuzhin, P. A., *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2024**, *452*, 115564.
- [9] Talekar, S., Kim, Y., Wee, Y., Kim, J., *Chem. Eng. J.* **2023**, *456*, 141058.
- [10] Kulhánek, J., Bureš, F., Pytela, O., Mikysek, T., Ludvík, J., Růžička, A., *Dye. Pigment.* **2010**, *85*, 57–65.
- [11] Ghosh, P., Mandal, A., *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 127–134.
- [12] Adams, T. B., Doull, J., Feron, V. J., Goodman, J. I., Marnett, L. J., Munro, I. C., Newberne, P. M., Portoghese, P. S., Smith, R. L., Waddell, W. J., Wagner, B. M., *Food Chem. Toxicol.* **2002**, *40*, 429–451.
- [13] Ong, K. T., Liu, Z.-Q., Meng, &, Tay, G., *Borneo J. Resour. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 60–75
- [14] Miniyar, P., Murumkar, P., Patil, P., Barmade, M., Bothara, K., *Mini-Reviews Med. Chem.* **2015**, *13*, 1607–1625.
- [15] Bureš, F., Čermáková, H., Kulhánek, J., Ludwig, M., Kuznik, W., Kityk, I. V., Mikysek, T., Růžička, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *3*, 529–538.
- [16] Ferreira, S. B., Kaiser, C. R., **2012**, *22*, 1033–1051.
- [17] Ali, H., Van Lier, J. E., *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4824–4827.
- [18] He, X., Wu, H., Chen, M., Lv, J., Xiao, H., Nieves, M., Salas, L., *Macromol. Rapid Commun.* **2023**, *44*, 1–10.
- [19] Hloušková, Z., Klikar, M., Pytela, O., Almonasy, N., Růžička, A., Jandová, V., Bureš, F., *RSC Adv.* **2019**, *9*, 23797–23809.
- [20] Rajini, K. S., Aparna, P., Sasikala, C., Ramana, C. V., *Crit. Rev. Microbiol.* **2011**, *37*, 99–112.
- [21] Arena, E., Ballistreri, G., Tomaselli, F., Fallico, B., *J. Food Sci.* **2011**, *76*, 1203–1210.

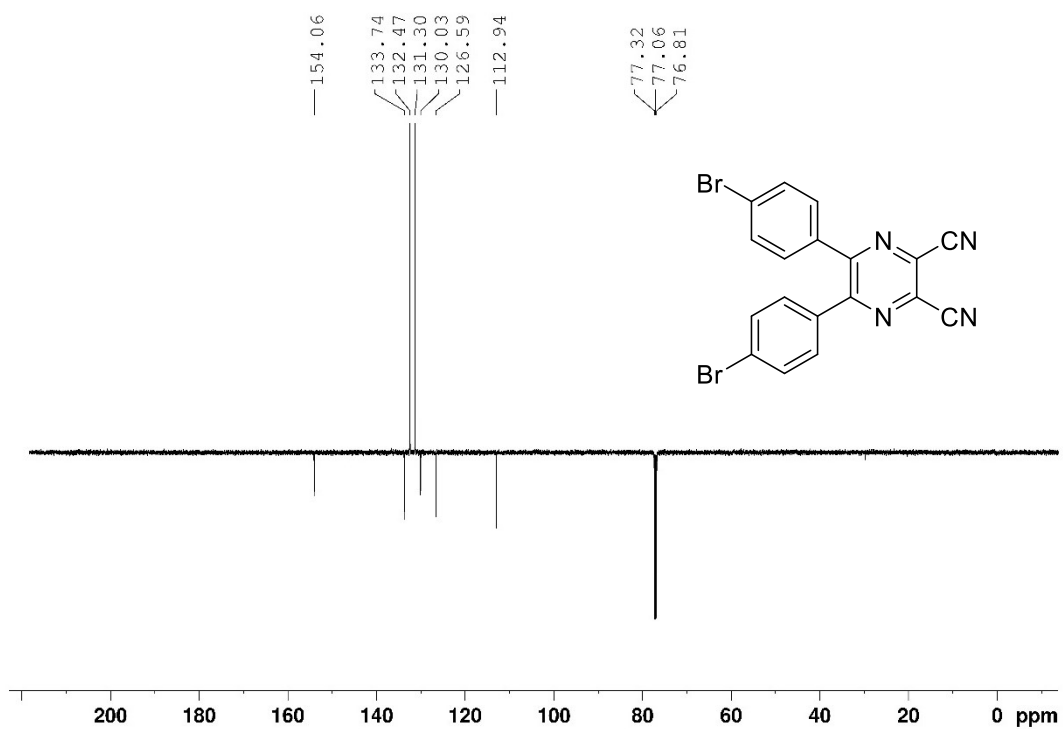
- [22] Moreno-Yruela, C., Garín, J., Orduna, J., Franco, S., Quintero, E., López Navarrete, J. T., Diosdado, B. E., Villacampa, B., Casado, J., Andreu, R., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12115–12128.
- [23] Muthupandi, P., Sekar, G., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 692–695.
- [24] Yasuike, S., Kishi, Y., Kawara, S. I., Kurita, J., *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 425–427.
- [25] Khurana, J. M., Kandpal, B. M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4909–4912.
- [26] Babudri, F., Fiandanese, V., Marchese, G., Punzi, A., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7305–7308.
- [27] Bi, X., Wu, L., Yan, C., Jing, X., Zhu, H., *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 663–664.
- [28] Shagalov, E. V., Pogonin, A. E., Maizlish, V. E., Kiselev, A. N., Syrbu, S. A., *ChemChemTech* **2023**, *66*, 22–32.
- [29] Yukio, Yasuda Takumaro, Paku Insopu, Yan Yusoku, Sumiya Hiroshi, F., Patent: *Dicyanopyrazine compounds, luminescent materials, and light emitting devices using the same*, **2022**, CN108137554.
- [30] Bureš, Filip; Klikar, Milan; Hloušková, Z., Patent: *Method of synthesis of 5,6-bis(5-alkoxythiophen-2-yl)pyrazine-2,3-dicarbonitriles, derivatives of dicyanopyrazine and use thereof*, **2019**, WO2019185068A1.
- [31] Cristiano, R., Westphal, E., Bechtold, I. H., Bortoluzzi, A. J., Gallardo, H., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2851–2858.
- [32] R. P. Linstead, E. G. Noble, and J. M. W., *J. Chem. Soc.* **1935**, *32*, 911–921.
- [33] Kryjewski, M., Szczolko, W., Jurga, S., Mielcarek, J., *New J. Chem* **2017**, *41*, 3586–3594.
- [34] Kalhor, M., Shayestefar, M., Khalaj, M., *Res. Chem. Intermed.* **2023**, *49*, 885–900.
- [35] Kosov, A. D., Dubinina, T. V., Borisova, N. E., Ivanov, A. V., Drozdov, K. A., Trashin, S. A., Wael, K. De, Kotova, M. S., Tomilova, L. G., *New J. Chem* **2019**, *43*, 3153–3161.
- [36] Klikar, M., Solanke, P., Tydlitat, J., Bureš, F., *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1886–1905.
- [37] Zhao, Y., Zhang, C., Chin, K. F., Pytela, O., Wei, G., Liu, H., Bureš, F., Jiang, Z., *RSC Adv.* **2014**, *4*, 30062–30067.
- [38] Renzi, P., Mazzapioda, L., Nardelli, F., Martini, F., Geppi, M., Mancone, C., Navarra, A., Acunzo, F. D., Gentili, P., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, *25*, 2417–2423.
- [39] Sessler, J. L., Pantos, G. D., Katayev, E., Lynch, V. M., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4017–4239.
- [40] Diederich, Francois; Stang J., P., v knize: *Metal-catalysed cross-coupling reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [41] Dokládalová L., Bureš F., Kuznik W., Kityk I. V., Wojciechowski A., Mikysek T., Almonasy N., Ramaiyan M., Padělková Z., J. K. a M. L., *Org. Biomol. Chem* **2014**, *12*, 5517–5527.
- [42] Whitcombe, N. J., Kuok, K., Hii, M., Gibson, S. E., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449–7476.
- [43] Echavarren, A. M., *Chem. Int.* **2005**, *26*, 3962–3965.

- [44] Frost, C. G., Mendonça, P., *Dep. Chem.* **1998**, *1*, 2615–2624.
- [45] Mori, G. De, Fu, Z., Viola, E., Cai, X., Ercolani, C., Donzello, M. P., Kadish, K. M., Chimica, D., La, R., Moro, P. A., Roma, I., *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8225–8237.
- [46] Suzuki, T., Nagae, Y., Mitsuhashi, K., *Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 6–8.
- [47] Mitzel, F., FitzGerald, S., Beeby, A., Faust, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *5*, 1136–1142.
- [48] Beller, M., *Chem. Soc. Rev* **2011**, *40*, 5084–5121.
- [49] Makhseed, S., Ibrahim, F., Samuel, J., Helliwell, M., Warren, J. E., Bezzu, C. G., McKeown, N. B., *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 4810–4815.
- [50] Pramanik, C., Kotharkar, S., Patil, P., Gotrane, D., More, Y., Borhade, A., Chaugule, B., Khaladkar, T., Neelakandan, K., Chaudhari, A., Kulkarni, M. G., Tripathy, N. K., Gurjar, M. K., *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 152–156.
- [51] Makhseed, S., Samuel, J., Ibrahim, F., *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8871–8877.
- [52] Machacek, M., Kollár, J., Miletin, M., Kučera, R., Kubát, P., Simunek, T., Novakova, V., Zimcik, P., *RSC Adv.* **2016**, *6*, 10064–10077.
- [53] Demuth, J., Miletin, M., Machan, M., Kantor, M., Zimcik, P., Novakova, V., *ChemPlusChem* **2020**, *85*, 527–537.
- [54] Brederbeck, H., Schmötzer, G., *J. Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *600*, 95–108.
- [55] Chaikovskii, V. K., Filimonov, V. D., Skorokhodov, V. I., Ogorodnikov, V. D., *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1278–1281.
- [56] Yu, Z. C., Zhou, Y., Chen, X. L., Ma, J. T., Wang, L. S., Wu, Y. D., Wu, A. X., *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 14037–14044.
- [57] Thermo SCIENTIFIC, Thermo Xcalibur, Version 4.0.27.10, 2015, <https://xcaliburmp.com>.

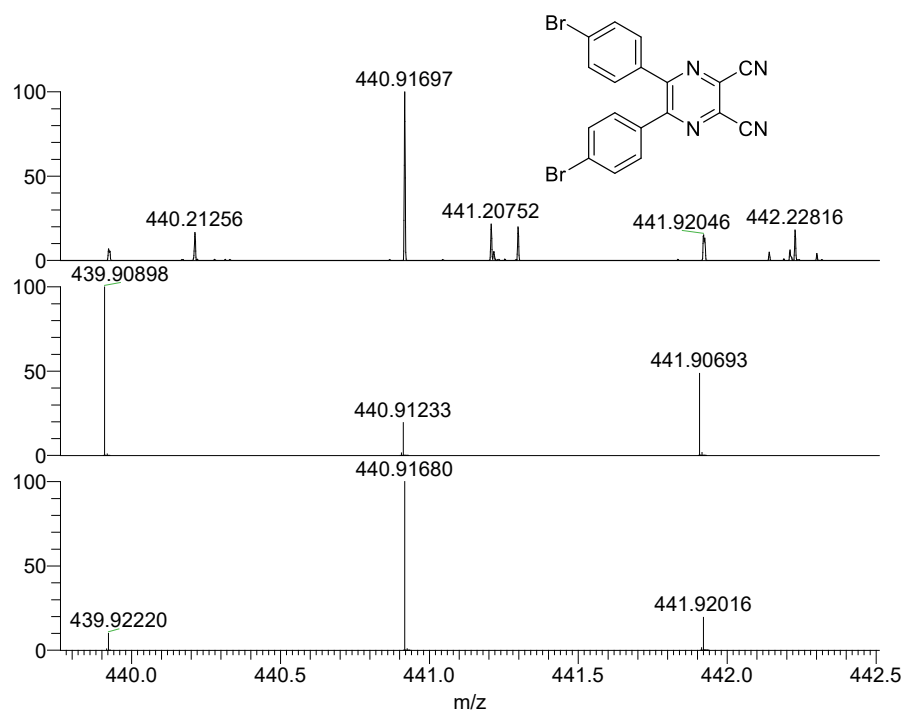
Přílohy



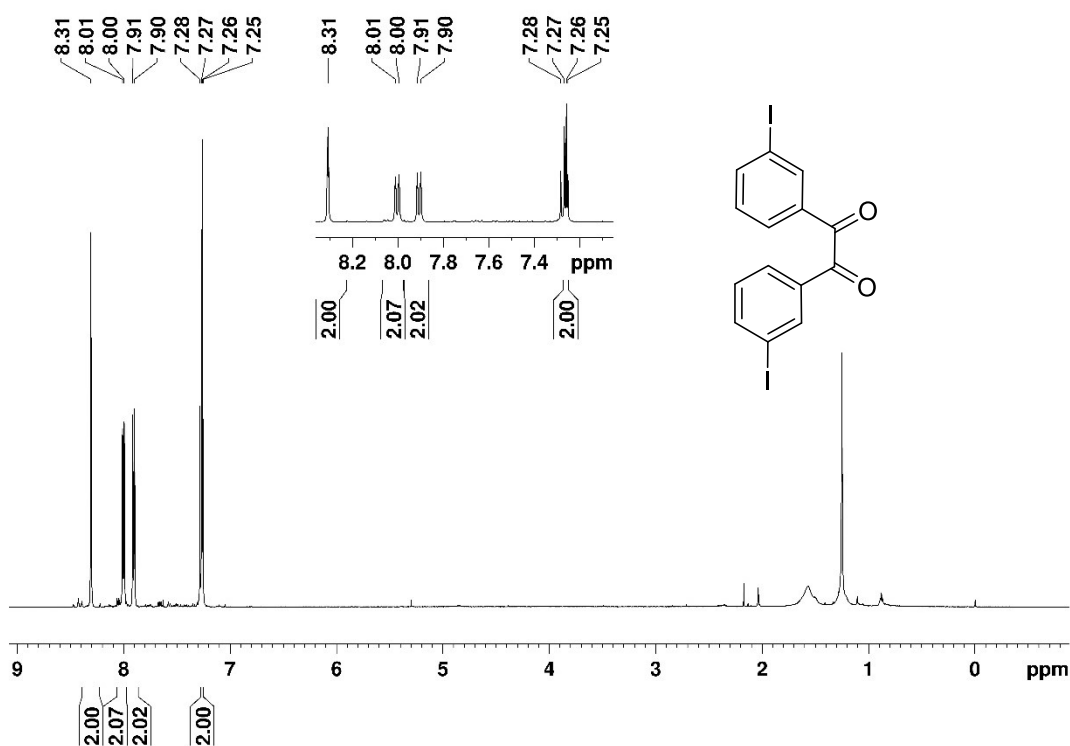
Příloha 1. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) spektrum sloučeniny **1a**.



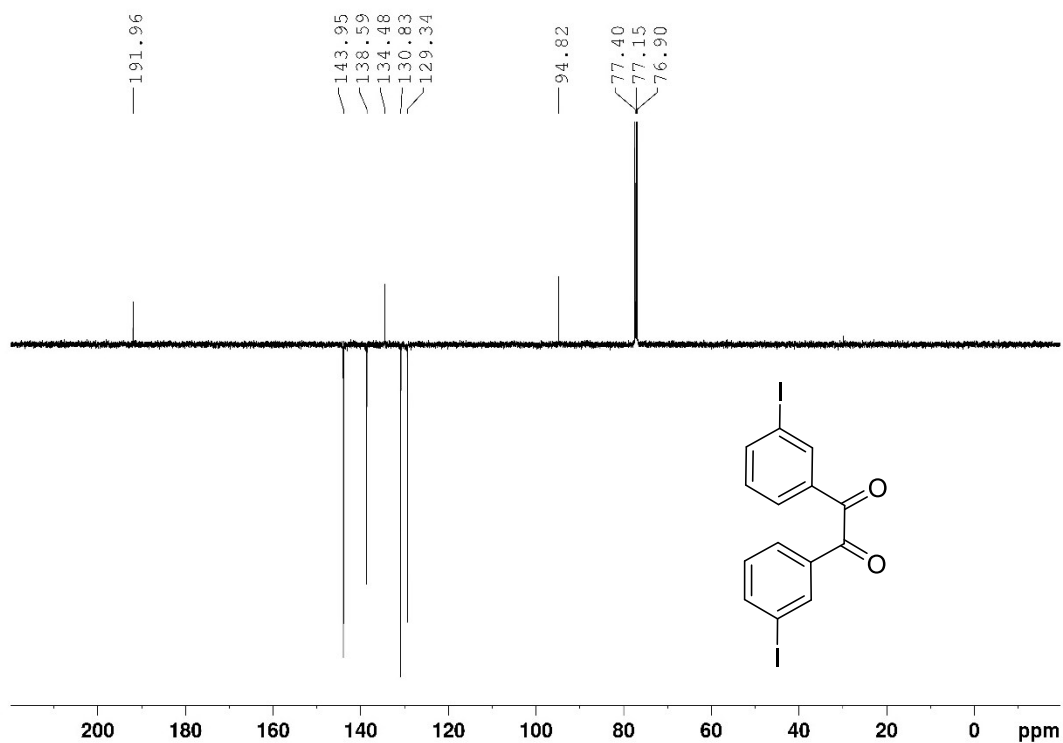
Příloha 2. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) spektrum sloučeniny **1a**.



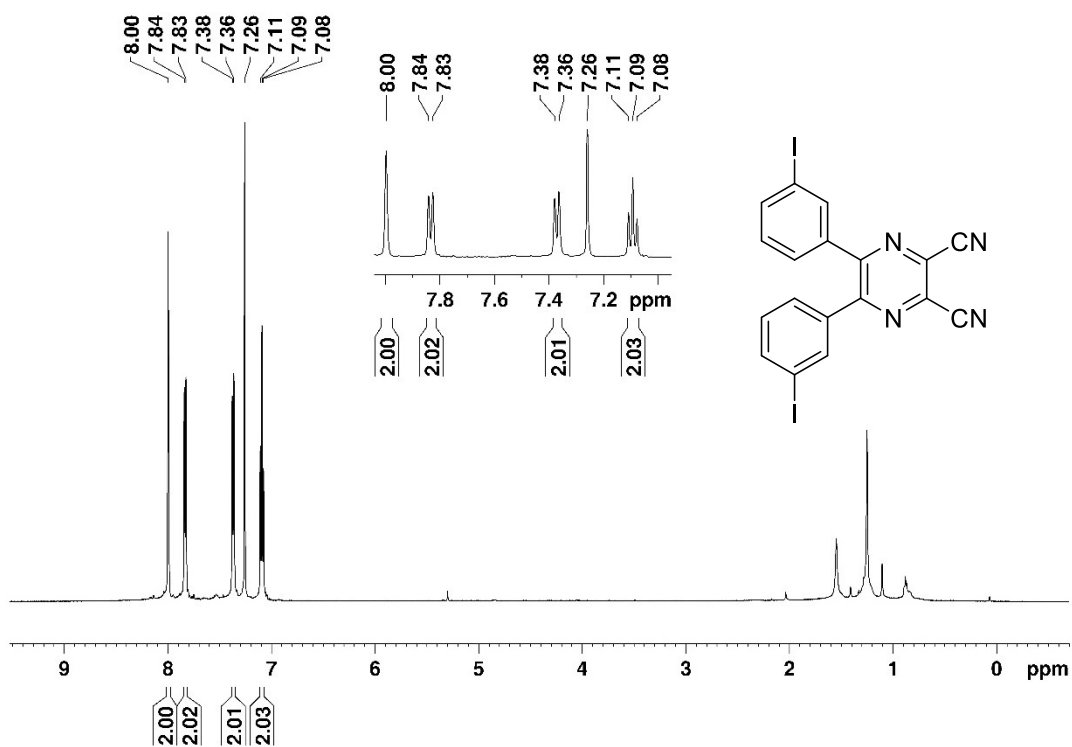
Příloha 3. Naměřené (nahore), simulované pro iont $[M]^+$ (uprostřed) a simulované pro produkt $[M+H]^+$ (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **1a**.



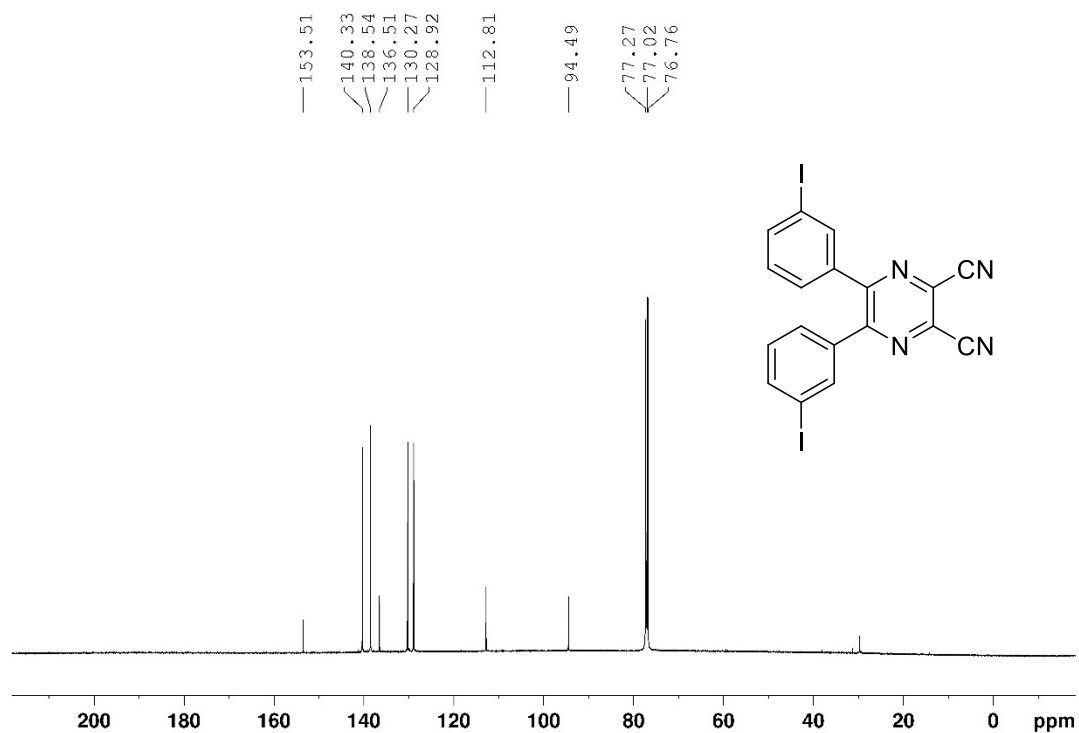
Příloha 4. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny **44**.



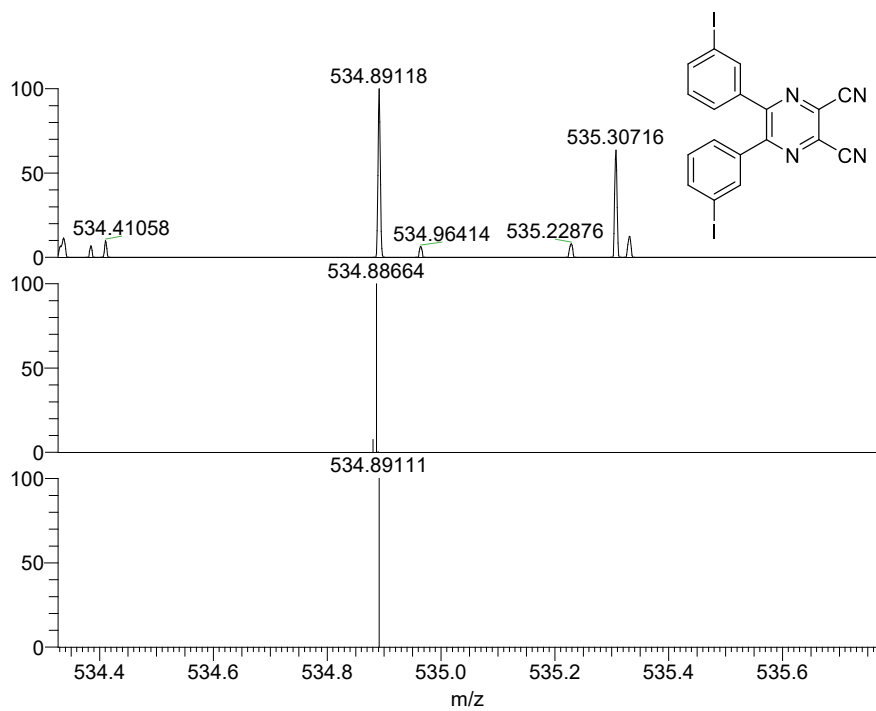
Příloha 5. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 44.



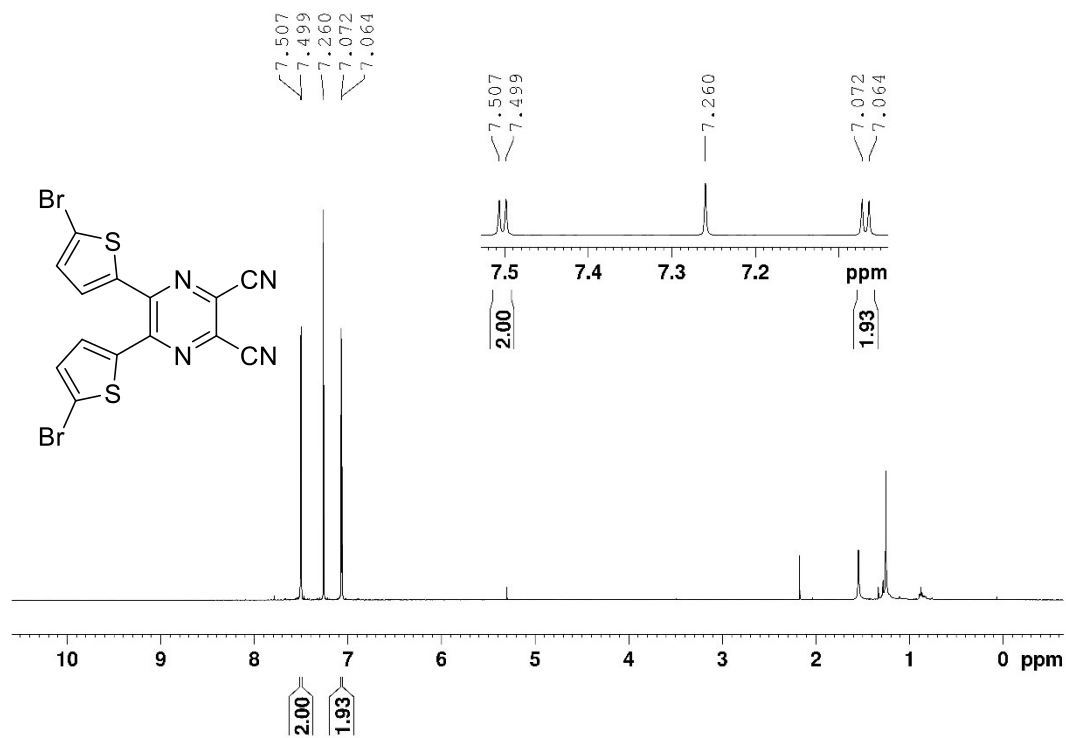
Příloha 6. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny 1b.



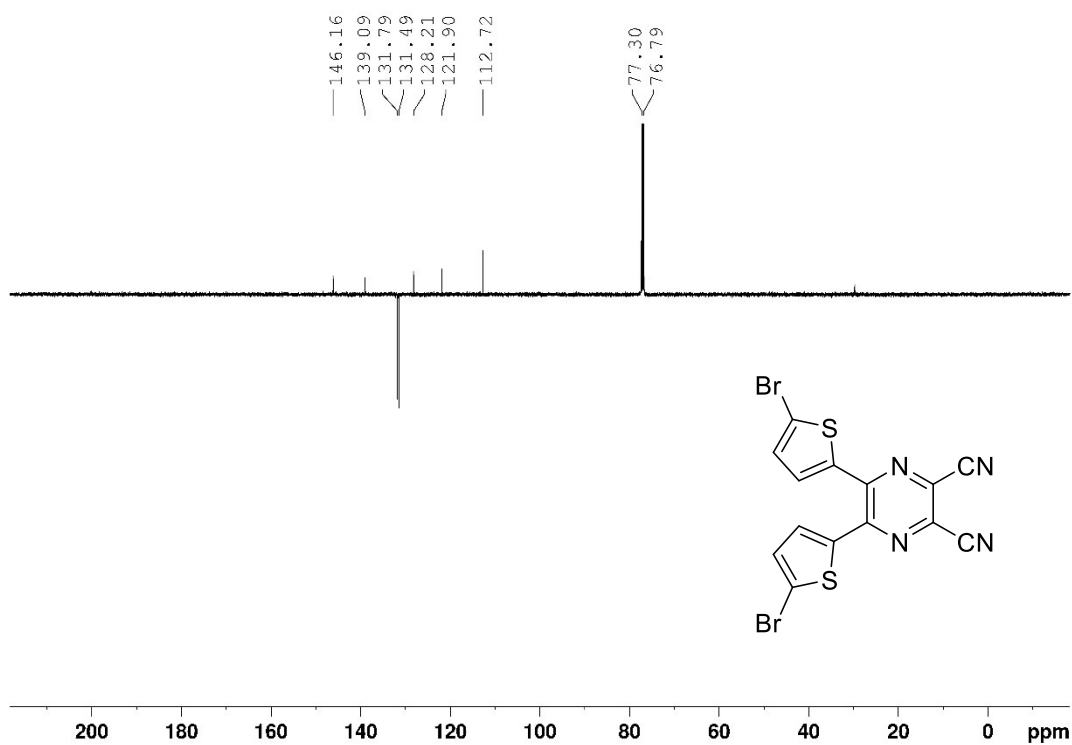
Příloha 7. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) spektrum sloučeniny **1b**.



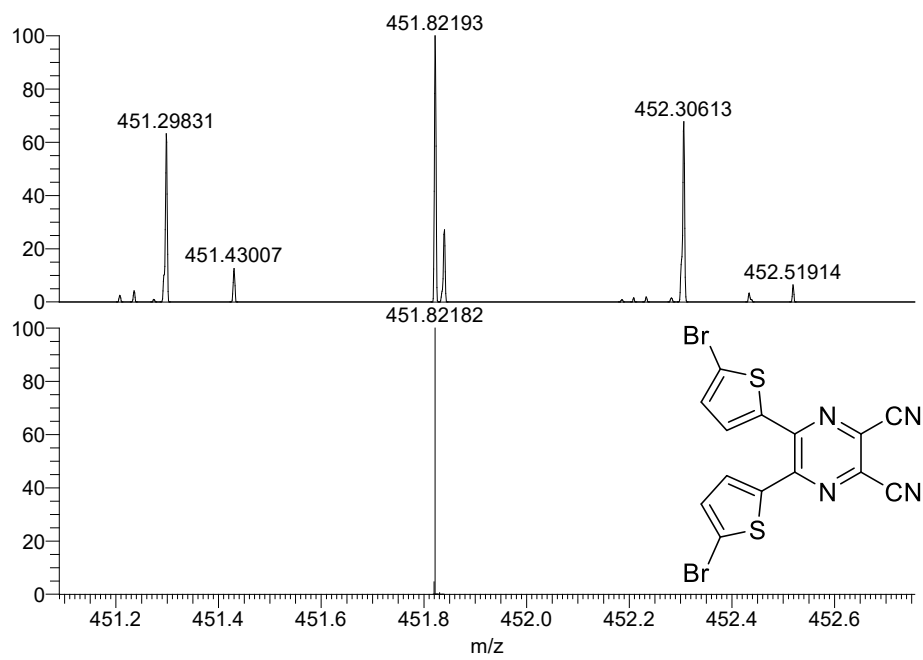
Příloha 8. Naměřené (nahore), simulované pro iont $[\text{M}]^+$ (uprostřed) a simulované pro produkt $[\text{M}+\text{H}]^+$ (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **1b**.



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



Příloha 10. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) spektrum sloučeniny 1c.



Příloha 11. Naměřené (nahore) a simulované pro iont [M]⁺ (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **1c**.