Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra anorganické a organické chemie

Syntéza *ortho*-kondenzovaných heterocyklů jako prekurzorů pro syntézu azaftalocyaninových barviv

Hradec Králové, 2012 Mgr. Petr Gela

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Petr Gela

Chtěl bych poděkovat svému konzultantovi, PharmDr. Jaroslavu Rohovi, Ph.D., za všestrannou pomoc, cenné rady a připomínky a za veškerý čas, který mi při vypracování této práce věnoval.

Také bych chtěl poděkovat pracovní skupině za dobré pracovní prostředí.

1. Obsah

1. Obsah **4**
2. Abstrakt **6**
3. Abstract **8**
4. Úvod a cíl práce **10**
5. Teoretická část **13**
5.1 5-substituované tetrazoly 14
5.1.1 Příprava 5-substituovaných tetrazolů *16*
5.1.2 Přeměny tetrazolového cyklu *18*
5.2 Azaftalocyaniny 25
5.2.1 Příprava prekurzorů *25*
5.2.2 Příprava azaftalocyaninů *28*
6. Experimentální část **31**
6.1 Příprava 3,8-difenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu 33
6.2 Příprava 3-methyl-8-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu 34
6.3 Příprava 3-(pentan-3-yl)-8-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu ... 35
6.4 Příprava 8-(diethylamino)-3-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu 37
6.5 Příprava 8-(diethylamino)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu 38
6.6 Příprava 8-(diethylamino)-3-(pentan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu 39
6.7 Příprava 3,8-difenyl-bis[1,2,4]triazolo[4,3-*a*:3',4'-*c*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu 41
6.8 Příprava 3,8-di(pentan-3-yl)-bis[1,2,4]triazolo[4,3-*a*:3',4'-*c*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu 42
7. Výsledky a diskuse **43**
8. Závěr **48**
9. Použité zkratky a symboly **50**
10. Použitá literatura **52**
11. Příloha 1 ..... **56**
12. Příloha 2 ..... **59**

2. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra	Katedra anorganické a organické chemie
Kandidát	**Mgr. Petr Gela**
Konzultant	**PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.**
Název rigorózní práce	**Syntéza *ortho*-kondenzovaných heterocyklů jako prekurzorů pro syntézu azaftalocyaninových barviv**

Chemie sloučenin obsahující tetrazolové jádro zaznamenává v posledních letech nebývalý rozmach. Sloučeniny obsahující tetrazol nacházejí uplatnění v mnoha odvětvích průmyslu, zvláště pak ve farmacii. Tetrazolová skupina může vystupovat jako bioisosterní náhrada karboxylu díky blízkým fyzikálně-chemickým vlastnostem. Nejvýznamnější látky obsahující tetrazol se používají k léčbě hypertenze.

V této práci jsme se soustředili na přeměny tetrazolového cyklu na heterocyklus jiný. Z tetrazolového jádra mohou vznikat v závislosti na podmínkách reakce cykly s různým počtem atomů i heteroatomů. Nově vzniklý cyklus může být i součástí *ortho*-kondenzovaného systému.

Pro naši práci byly nejvýznamnější přeměny, při kterých reaguje 5-substituovaný tetrazol se 6-substituovaným 5-chlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilem. Výsledkem této reakce je odpovídající [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitril.

V rámci této práce bylo připraveno a charakterizováno 8 dosud nepopsaných sloučenin tohoto typu. Tyto sloučeniny byly dále použity jako výchozí látky pro přípravu azaftalocyaninových barviv, které se využívají při fotodynamické terapii. Z výše uvedené sloučeniny se barviva připraví její tetramerizací pomocí alifatických alkoxidů. Díky sterickému bránění substituentu na triazolovém cyklu by měl vzniknout pouze jeden polohový izomer azaftalocyaninu. Tento předpoklad se však nepotvrdil.

3. Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of	inorganic and organic chemistry
Candidate	**Mgr. Petr Gela**
Consultant	**PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.**
Title of Thesis	**Synthesis of *ortho*-fused heterocycles as the precursors of azaphthalocyanine dyes**

Chemical compounds containing tetrazole in recent years display an unprecedented boom. They exhibit a wide area of implementation in many areas especially in the pharmaceutical industry. The tetrazole group in these compounds acts as a bioisosteric surrogate for the functional group of carboxylic acid mainly because of close physical and chemical properties. The most important drugs containing tetrazole are used in the treatment of hypertension.

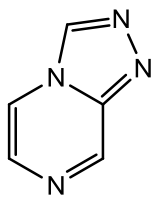
In presented work we focused on the conversion of the tetrazole cycle into a different heterocyclic compound. The tetrazole can be used to the formation of other heterocycles with different number of cycles and hetero atoms. Moreover, the newly formed cycle can be also part of *ortho*-condensed system. In this work, we delt with the reactions of 5-substituted tetrazole with 6-substituted 5-chloropyrazine-2,3-dicarbonitrile, resulting in corresponding [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dicarbonitrile.

Eight new and previously undescribed compounds were prepared. Synthetised compounds were used as a starting point for the preparation of azaphthalocyanine dyes, which are used for the photodynamic therapy. These dyes were prepared by tetramerization using aliphatic alkoxides. Due to the steric hindrance of substituent on the triazole ring only one constitutional isomer of azaphthalocyanine should be produced. However, this presumption was not confirmed.

4. Úvod a cíl práce

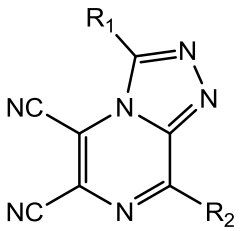
Již několik let jsou na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty předmětem zájmu sloučeniny obsahující tetrazolový cyklus. Zkoumány jsou jak chemické vlastnosti, tak biologická aktivita látek s tetrazolem v molekule.

Novou oblastí zájmu jsou nyní reakce, při kterých dochází k rozpadu tetrazolového jádra a jeho přeměně na cyklus jiný. Zvláště zajímavé je zavedení tetrazolu na dusíkatý heterocyklus a následný vznik *ortho*-kondenzovaného systému. V našem případě jde o zavedení tetrazolu na substituovaný pyrazin za vzniku [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazinového jádra (obr. 1).

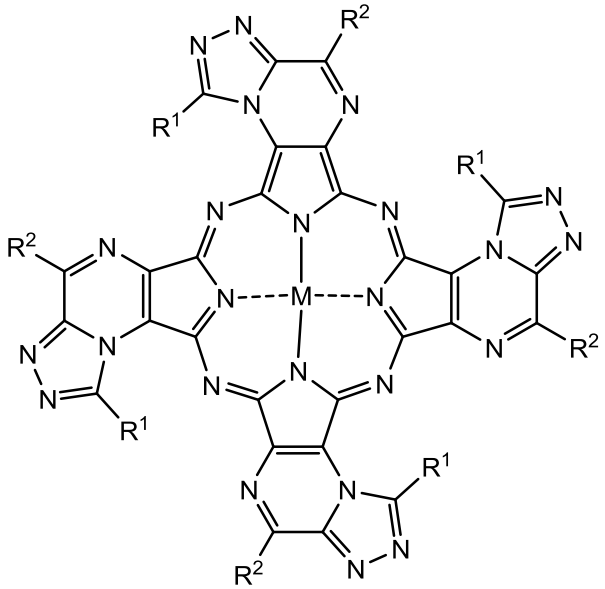


Obr. 1

Cílem práce je připravit různě substituované [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrily (obr. 2), které budou dále použity jako výchozí látky pro přípravu nového typu azaftalocyaninů (obr. 3).



Obr. 2



Obr. 3

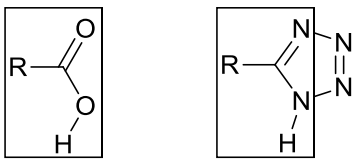
5. Teoretická část

5.1 5-substituované tetrazoly

První látky obsahující tetrazolové jádro byly připraveny před více než sto lety,[1] komerčního využití se jim však dostalo až o mnoho let později.

Molekuly, které ve své struktuře obsahují tetrazolové jádro se využívají v koordinační chemii, jako součást výbušných látek,[2] v organické chemii na přípravu jiných heterocyklů[3] a v neposlední řadě ve farmaceutické chemii.

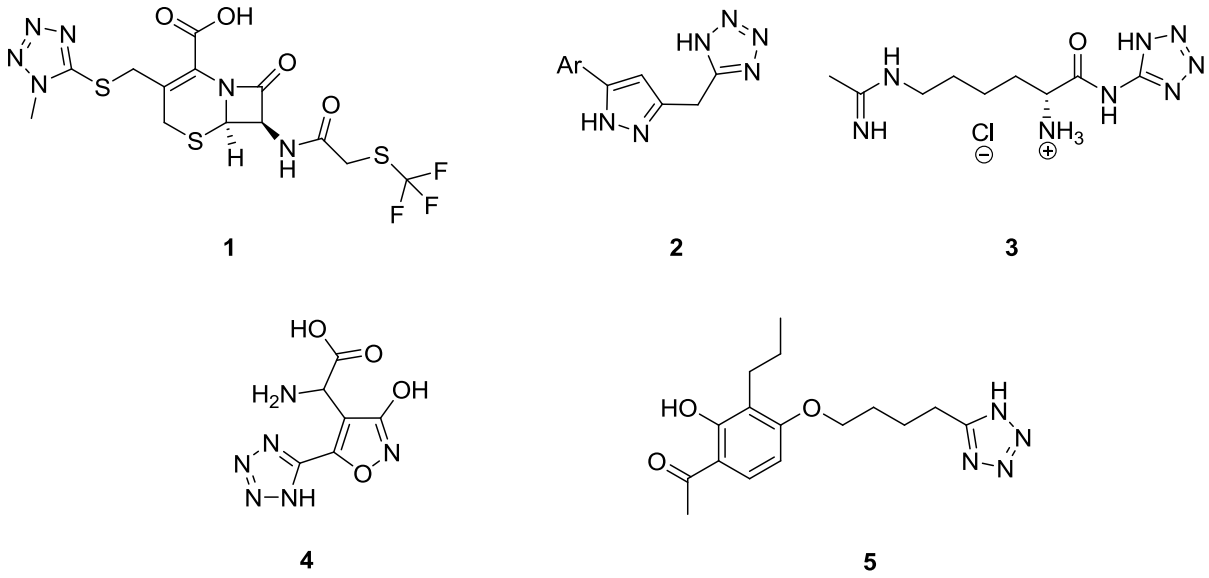
Na tetrazolové jádro může být navázán substituent v polohách 1, 2 a 5. Z těchto isomerů jsou nejvýznamnější 5-substituované tetrazoly, jelikož představují bioisosterní náhradu karboxylové skupiny.



Přestože se tyto dvě skupiny liší např. i počtem atomů, jejich blízké fyzikálně-chemické vlastnosti (srovnatelné hodnoty pK_a)[4] jim dávají podobné biologické vlastnosti.[5]

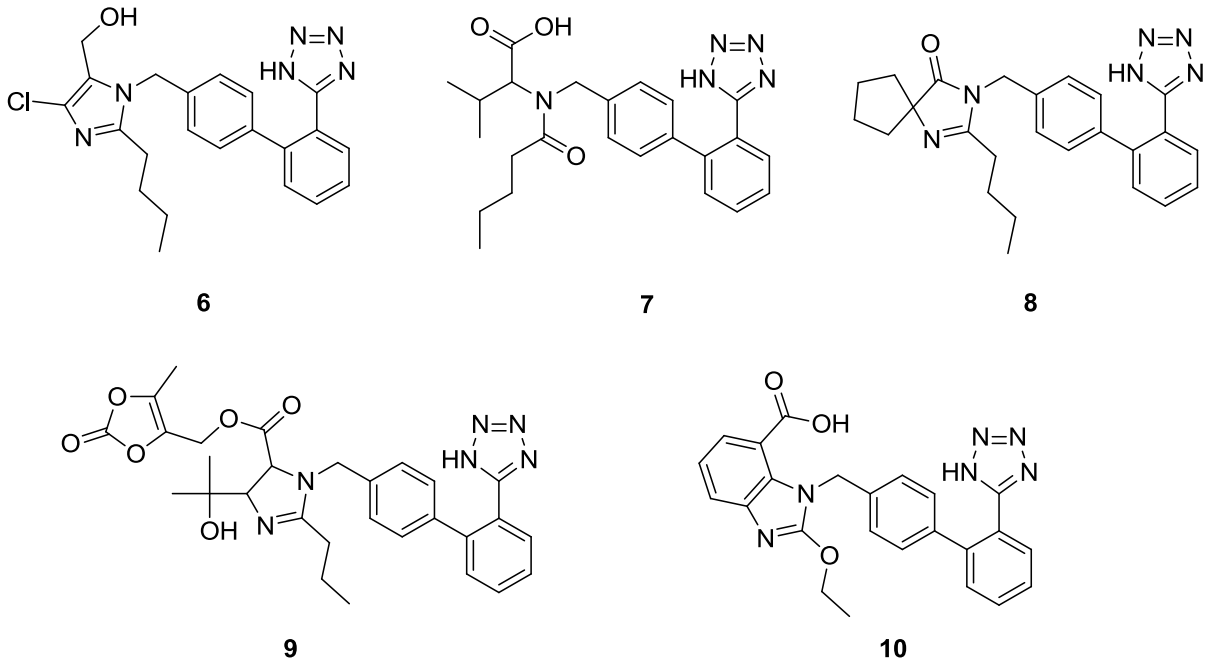
5-substituované tetrazoly jsou za fyziologického pH ionizovány stejně jako odpovídající analogy s karboxylovou skupinou, jsou ale až 10x lipofilnější než odpovídající karboxyláty,[6] což má velký význam na farmakokinetiku dané látky. Svou roli v biologické aktivitě látky obsahující tetrazolové jádro hraje i rozdílná možnost zapojení atomů dusíku do interakce s příslušným receptorem pomocí vodíkových můstků.[7,8]

Řada léčiv obsahujících tetrazolové jádro je již zavedena do praxe nebo je ve fázi klinického testování (obr. 4). Tetrazol obsahují léčiva ze skupiny cefalosporinových antibiotik (**1**), antidiabetik (**2**), inhibitorů NO-syntázy (**3**),[9,10,11] látek interagujících s glutamátovými receptory (**4**),[12] antileukotrienových antiastmatik (**5**)[13,14] a dalších.



Obr. 4

Nejvýznamnější skupinu léčiv tvoří selektivní antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (obr. 5), které užívají miliony lidí při léčbě hypertenze. Prvním do praxe zavedeným léčivem z této skupiny byl losartan (**6**).[15] Dalšími látkami z této skupiny, které byly zavedeny do praxe a obsahují tetrazol, byly valsartan (**7**), irbesartan (**8**), olmesartan (**9**) a kandesartan (**10**).



Obr. 5

5.1.1 Příprava 5-substituovaných tetrazolů

První tetrazoly se připravovaly diazotací polydusíkatých látek koncem 19. století.[16] O několik let později byly tetrazoly připraveny způsobem, který se využívá dodnes (reakcí nitrilu s azidem).[17,18] Tehdy se k přípravě tetrazolů využíval azoimid, z čehož plyne nebezpečnost těchto reakcí.

Zlom přinesl až rok 1958, kdy byly tetrazoly připraveny z příslušných nitrilů reakcí s azidem sodným a chloridem amonným v prostředí *N,N*-dimethylformamidu.[19] Jednak se zkrátily reakční časy, jednak se stala práce bezpečnější.

V následujících letech se objevovaly další a další práce přinášející zcela nové nebo obměněné postupy přípravy 5-substituovaných tetrazolů. V podstatě se dají rozdělit do tří základních skupin:

-probíhající v kyselém prostředí nebo kysele katalyzované

-využívající Lewisovy kyseliny

-využívající organokovové a organokřemíkové sloučeniny jako donory azidového aniontu

5.1.1.1 Přípravy probíhající v kyselém prostředí nebo kysele katalyzované

Zásadní prací v této skupině příprav 5-substituovaných tetrazolů je již výše zmíněná metoda dle Finnegana z roku 1958 (schéma 1).[19] Tato metoda je stále hojně využívána, přestože od její publikace uplynulo více než půl století.

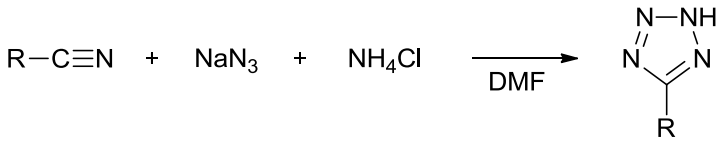


Schéma 1

Obměna této reakce uvedená v práci Altermana a Hallberga spočívala v použití několikanásobného množství azidu sodného a v provádění reakce za vysokého tlaku a mikrovlnné aktivace.[20]

Další prací z této skupiny je příprava 5-substituovaných tetrazolů z nitrilu reagujícího s azidem sodným a triethylamonium-chloridem v toluenu za vzniku příslušného

tetrazolu.[21] Tato reakce byla modifikována naší pracovní skupinou.[22] Jednotlivé reakce byly prováděny v aromatických rozpouštědlech o vyšším dipólovém momentu (nitrobenzen, chlorbenzen, anisol), neboť ta byla vhodnější pro reakce v mikrovlnném reaktoru (schéma 2).

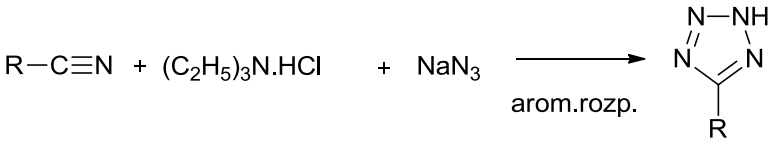


Schéma 2

Další z řady reakcí je příprava tetrazolů v iontových kapalinách (např. 1-butyl-3-methylimidazolium-halogenid) reakcí nitrilu s azidem sodným a kyselinou octovou (schéma 3).[23]

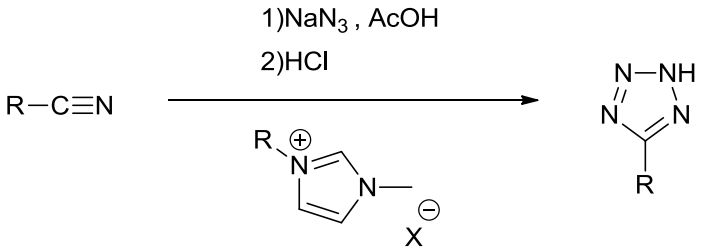


Schéma 3

5.1.1.2 Přípravy využívající Lewisovy kyseliny

První reakce využívající k aktivaci nitrilové skupiny Lewisovy kyseliny byly publikovány v 50. letech minulého století.[24] Průlomová práce z této skupiny se objevila v roce 2001 (schéma 4).[25] Tetrazoly byly připraveny reakcí nitrilu s azidem sodným a halogenidem zinečnatým ve vodě a produkt byl jednoduše izolován okyselením reakční směsi. Tato práce se stala inspirací mnoha dalších autorů.

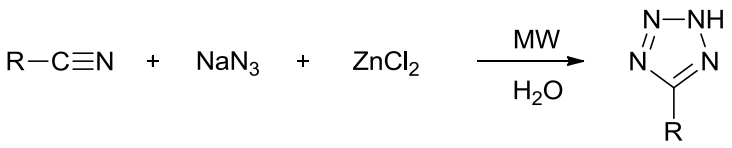


Schéma 4

5.1.1.3 Přípravy využívající organokovové a organokřemíkové sloučeniny jako donory azidového aniontu

Reakce patřící do této skupiny jsou nejmladší a tudíž v poslední době nejvíc rozvíjené. Donorem azidového iontu v těchto reakcích jsou trimethylsilyl-azid, trialkylcín-azid či dialkylaluminium-azid. Touto metodou jsou připravovány i tetrazoly, které by jinými metodami byly jen těžce získatelné (např. stericky bráněné 3-(tetrazol-5-yl)pyridiny **11**) (schéma 5).[26] Velkou nevýhodou těchto reakcí je práce s toxickými organokovovými reaktanty.

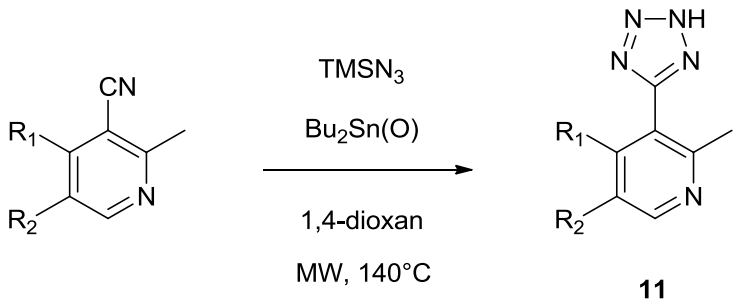


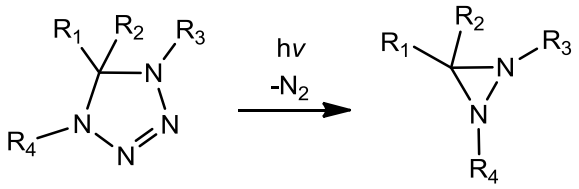
Schéma 5

5.1.2 Přeměny tetrazolového cyklu

V literatuře se reakce zabývající se přeměnou tetrazolů na cykly jiné objevují již v šedesátých letech minulého století. Přehledová práce shrnující přeměny tetrazolového jádra byla publikována v roce 1998.[3] Tetrazoly mohou být připraveny z jiných heterocyklů, a to tří-, čtyř-, pěti- a šestičlenných s jedním nebo více heteroatomy. Pro

náš výzkum jsou však významnější spíše přeměny tetrazolového cyklu v heterocyklus jiný.

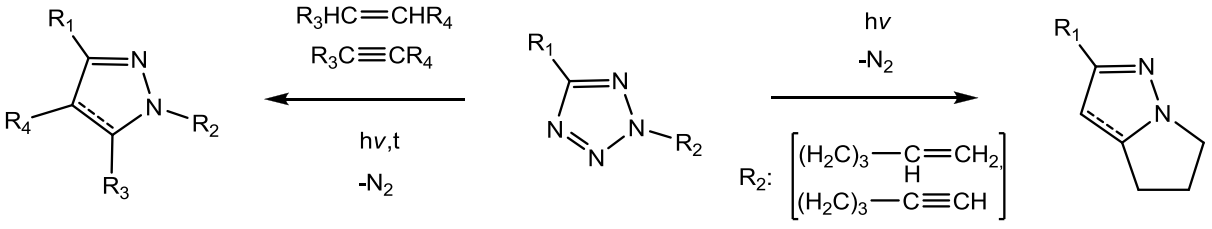
Tetrazoly se za určitých podmínek mohou přeměnit na tříčlenný cyklus (schéma 6), jak je vidět na příkladu, kdy z 1,4-dihydrotetrazolu vzniká fotolýzou odpovídající diaziridin (**12**).[27]



12

Schéma 6

Dále mohou přeměnou vznikat pětičlenné cykly s odlišným počtem i druhem heteroatomů. Zajímavou reakcí je termo- nebo fotolýza 2,5-disubstituovaných tetrazolů (schéma 7) za vzniku pyrazolů (**13**).[28] Pokud tetrazol obsahuje vhodný substituent, může dojít k cykloadici a vznikne pyrazol, který je součástí *ortho*-kondenzovaného systému (**14**).[29]



13 **14**

Schéma 7

Dalším novým systémem mohou být imidazoly nebo benzimidazoly, resp. jejich deriváty. Takovým příkladem je fotolýza 1-vinyl-1*H*-tetrazolů (**15**) za vzniku příslušných imidazolů (**16**) (schéma 8).[30] Pokud je dvojná vazba v postranním řetězci součástí fenylu nebo 2-furanylu, vznikají odpovídající benzimidazoly[31] resp. furo[2,3-*d*]imidazoly.[32]

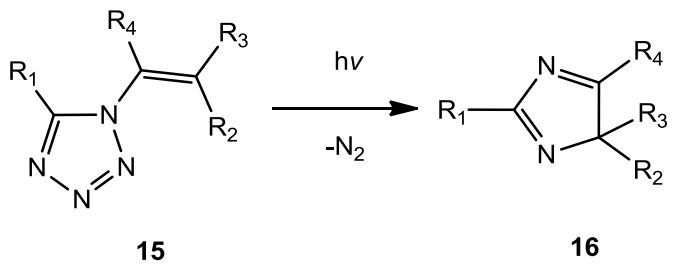


Schéma 8

Obdobně vznikají z tetrazolonů (**17**) imidazolony (**18**),[33] resp. benzimidazolony (**19**) (schéma 9).[34]

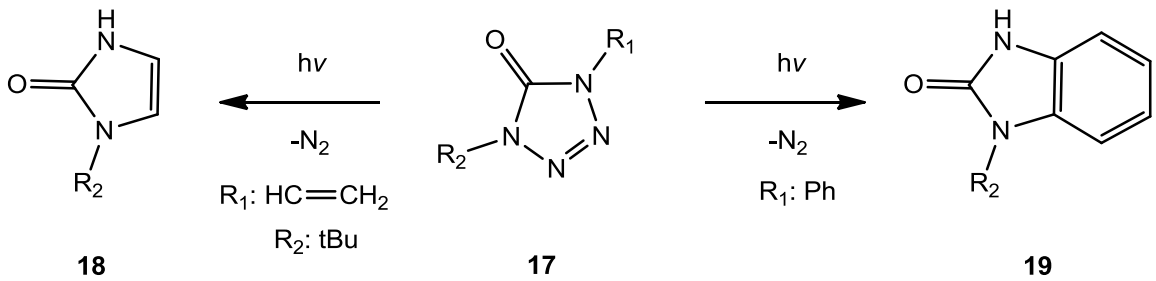


Schéma 9

Jiným systémem, který může nově vzniknout, jsou oxadiazoly. Ty vznikají z acylovaných tetrazolů (**20**) působením tepla za vzniku příslušných 1,3,4-oxadiazolů (**21**) (schéma 10).[35]

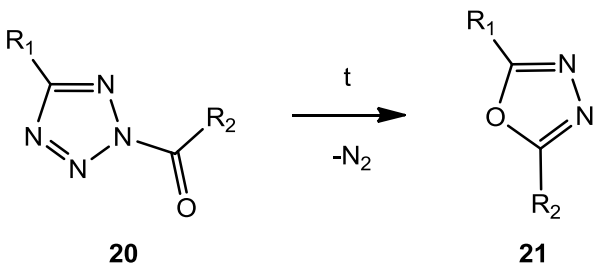


Schéma 10

Dále mohou vznikat i triazoly, a to zahříváním *ortho*-kondenzované sloučeniny (**22**), kde může být druhý (ne tetrazolový) cyklus představován (substituovaným)

pyridinem,[36] pyrimidinem,[37] pyridazinem nebo pyrazinem,[38] v přítomnosti alkynu za vzniku 1-azinyl-1,2,3-triazolu (**23**) (schéma 11).

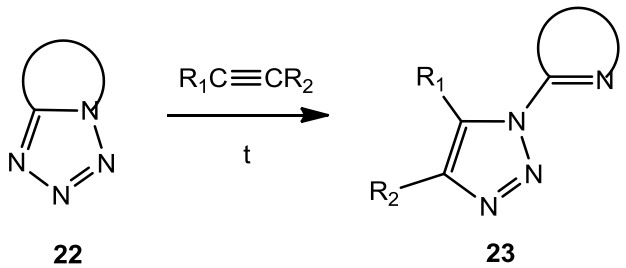


Schéma 11

Z hlediska této práce jsou nejzajímavější přeměny, ke kterým dochází po navázání tetrazolu do polohy 2 šestičlenného dusíkatého heterocyklu. V těchto případech dochází k uvolnění molekuly dusíku a ke vzniku *ortho*-kondenzovaného systému. Tetrazol může být na heterocyklus napojený v polohách 1,2 nebo 5 a v závislosti na tomto uspořádání vznikají rozdílné produkty.

Pokud je tetrazol navázán v poloze 5 (5-azinyltetrazol **24**), dochází ke vzniku *ortho*-kondenzovaného derivátu 1*H*-1,2,3-triazolu (**25**) (schéma 12).[39]

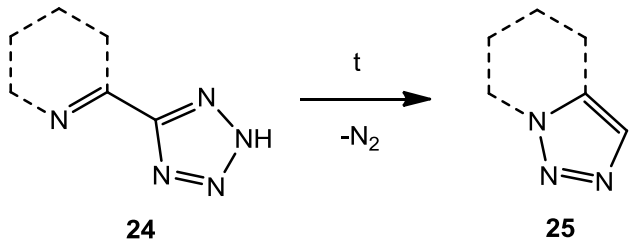


Schéma 12

Pokud je šestičlenný heterocyklus vázán v poloze 1 tetrazolu (**26**), vzniká derivát 1*H*-1,2,4-triazolu (**27**), který je stejně jako v předchozím případě součástí *ortho*-kondenzovaného cyklu (schéma 13).[40]

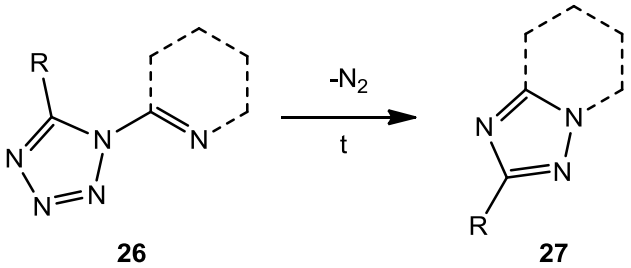


Schéma 13

Pro tuto práci byla nejdůležitější přeměna, při níž termolýzou vzniká derivát 4*H*-1,2,4-triazolu, který je opět součástí *ortho*-kondenzovaného systému (**28**) (schéma 14).[41]

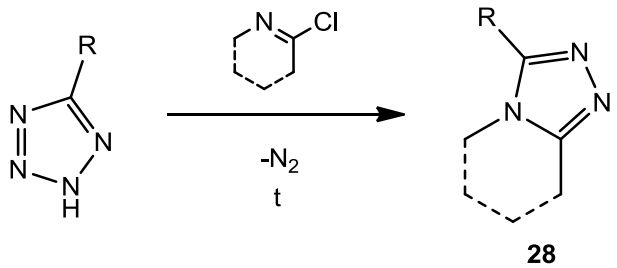


Schéma 14

Toto je příklad, kdy je tetrazol navázán na heterocyklus dusíkem N2 a je to reakce, kterou jsme využívali k přípravě našich produktů. Oním šestičlenným heterocyklem byl substituovaný pyrazin, který spolu s 5-substituovaným tetrazolem dal vzniknout (tetrazol-2-yl)pyrazinu (**29**) a po odstoupení molekuly dusíku došlo k zacyklení na substituovaný [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (**31**) (schéma 15).

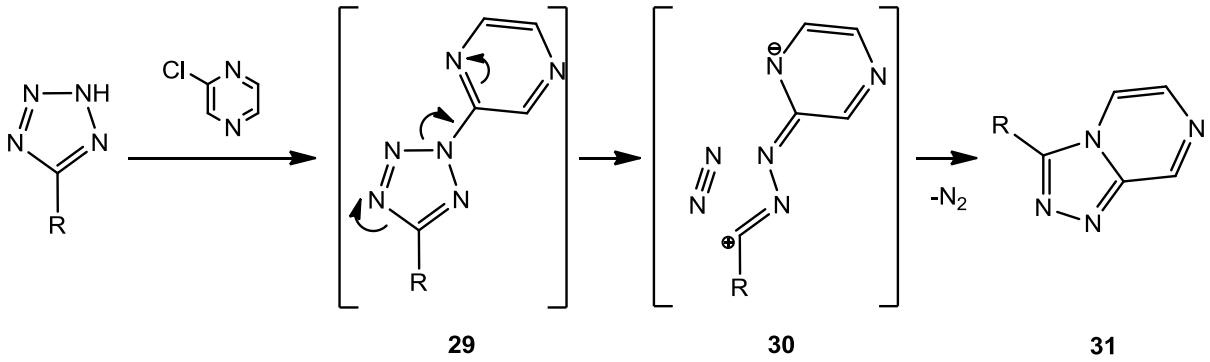


Schéma 15

Sloučeniny typu **31** se dají připravit i odlišnými způsoby. Nejčastěji se vychází z derivátů 2-hydrazinylpyrazinu. Přímo z 2-hydrazinylpyrazinu (**32**) lze připravit [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (**33**) reakcí s trimethylorthoformiátem (schéma 16).[42]

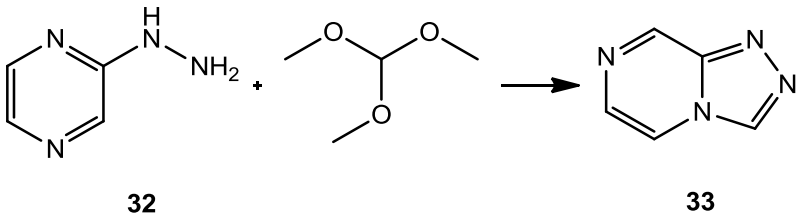


Schéma 16

Pokud bychom vycházeli ze substituovaných hydrazinylpyrazinů (**34**), dospěli bychom k odpovídajícím *ortho*-kondenzovaným sloučeninám (**35**) (schéma 17).[43]

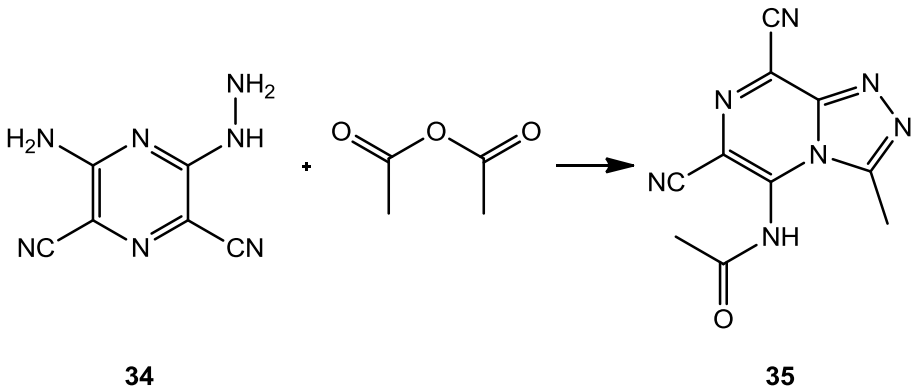
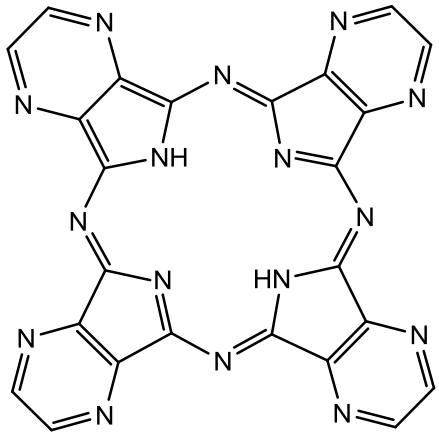


Schéma 17

Nicméně těmito způsoby by byly obtížně připravitelné sloučeniny s námi požadovanými substituenty (viz níže), a tudíž jsme k jejich přípravě využili reakce vycházející z 5-substituovaných tetrazolů.

5.2 Azaftalocyaniny

Azaftalocyaniny jsou isosterní analogy ftalocyaninů, dobře známých organických barviv. Liší se náhradou některých uhlíkových atomů dusíkem. Podle umístění a počtu dusíkových atomů rozeznáváme různé druhy makrocyklů (tetrapyridazinoporfyrazin, tetrapyridinoporfyrazin, tetrapyrazinoporfyrazin atd.). Pro nás jsou z této skupiny nejzajímavější posledně jmenované, tedy tetrapyrazinoporfyraziny (obr. 6).



Obr. 6

Tyto látky, potažmo jejich deriváty, jsou využívány při fotodynamické terapii. Její princip spočívá v aplikaci fotosenzitivní látky, jejím hromadění v cílových buňkách, následném ozáření a excitaci této látky, která předá energii molekule kyslíku za vzniku excitované singletové molekuly kyslíku, díky níž dochází k buněčné smrti. [44]

5.2.1 Příprava prekurzorů

Jelikož si jsou tetrapyrazinoporfyraziny s ftalocyaniny strukturně blízké, tak se i podobně připravují. Vznikají cyklizační reakcí ze svých prekurzorů, které mohou být připraveny různými kondenzačními reakcemi. V naší práci byly využity pyrazin-2,3-dikarbonitrily (**38**) připravené kondenzací diaminomaleonitrilu (**36**) a 2-substituované 2-oxooctové kyseliny (**37**) následované chlorací fosforylchloridem (schéma 18).[45]

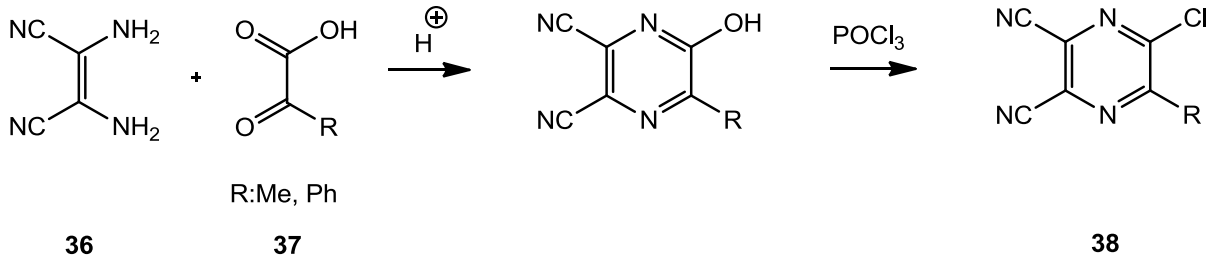


Schéma 18

Další prekurzory využité v naší práci byly získány z komerčně dostupného 5,6-dichloropyrazin-2,3-dikarbonitrilu (**39**). Z něj reakcí se dvěma ekvivalenty diethylaminu vzniká 5-chloro-6-(diethylamino)pyrazin-2,3-dikarbonitril (**40**) (schéma 19).

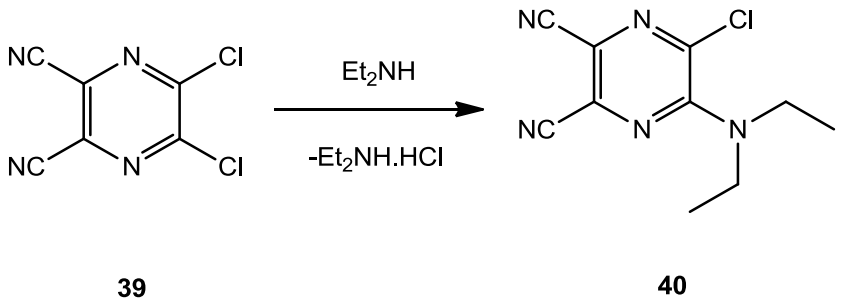


Schéma 19

Tyto chlorderiváty pyrazin-2,3-dikarbonitrilů (**41**) můžeme dle výše uvedených reakcí nechat reagovat s 5-substituovanými tetrazoly za vzniku *ortho*-kondenzovaných 3,8-disubstituovaných [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilů (**42**) a tím získáme novou skupinu vicinálních dinitrilů vhodných pro přípravu azaftalocyaninových barviv (schéma 20). Především ze sterických důvodů můžeme předpokládat, že se 5-substituovaný tetrazol bude přednostně vázat atomem dusíku v poloze 2 za vzniku námi požadovaných produktů (**42**).

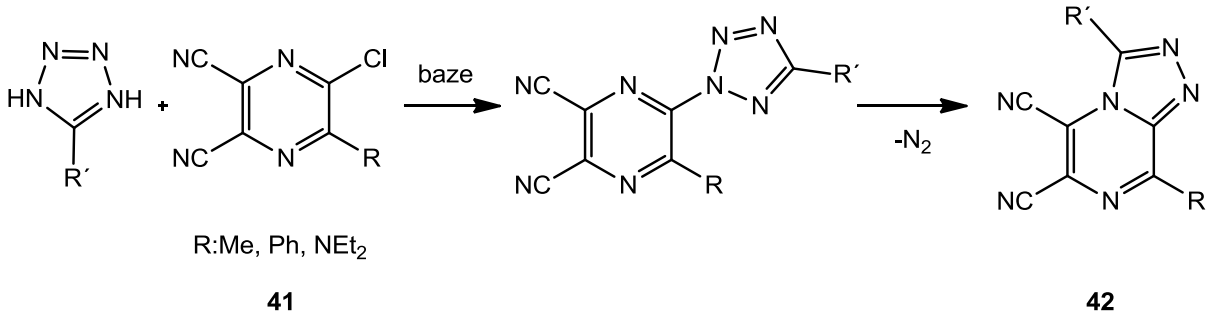


Schéma 20

Avšak nelze vyloučit, že se tetrazol bude vázat i dusíkem N1 za vzniku izomerních 2,8-disubstituovaných [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilů (**43**) (schéma 21).

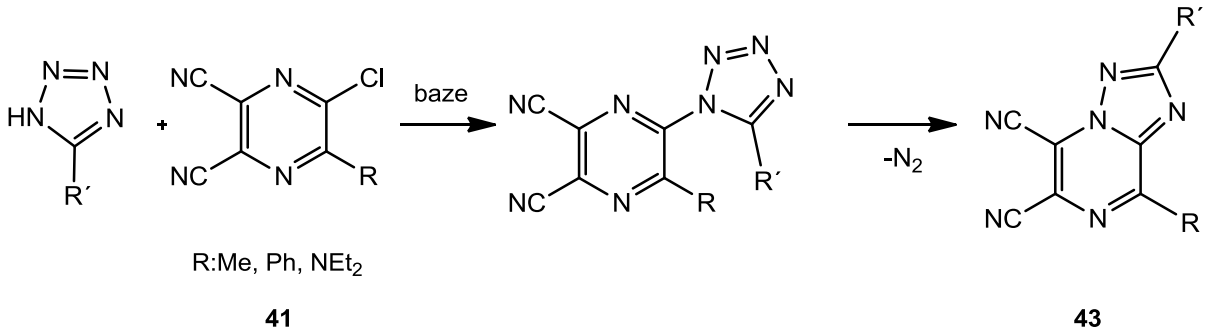


Schéma 21

Zajímavý prekurzor (**44**) pro přípravu azaftalocyaninových barviv získáme reakcí 5,6-dichloropyrazin-2,3-dikarbonitrilu (**39**) se dvěma ekvivalenty 5-substituovaného tetrazolu (schéma 22).

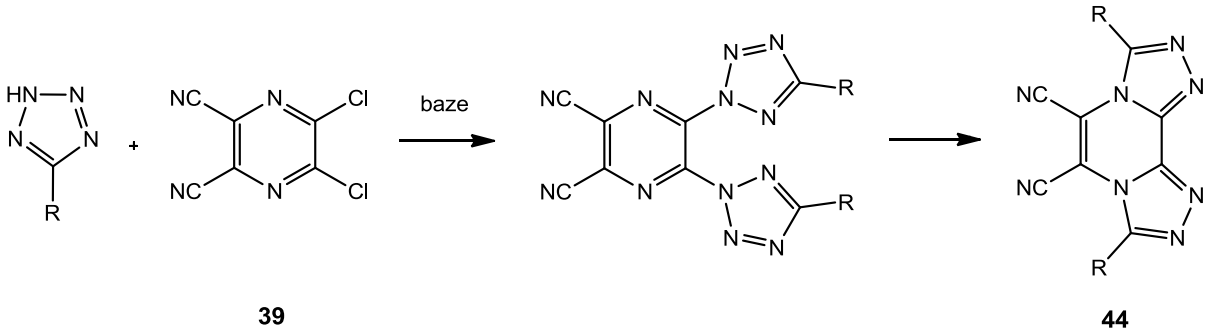
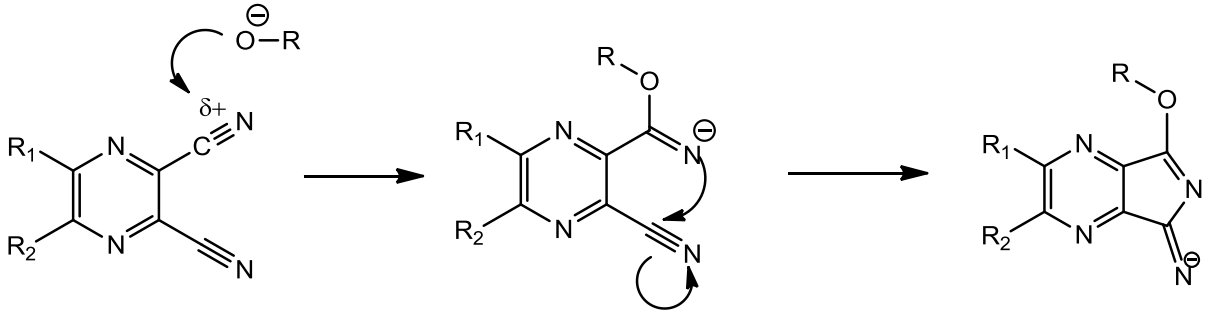


Schéma 22

5.2.2 Příprava azaftalocyaninů

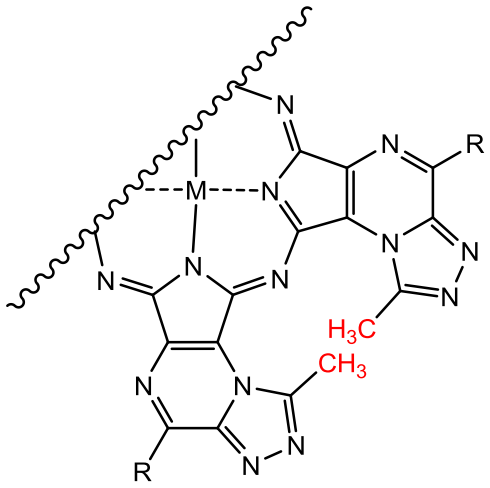
Azaftalocyaniny se připravují cyklizační reakcí. Podmínky této reakce závisí jednak na substituentech vyskytujících se na periferii vzniknuvšího makrocyklu, jednak na kovu obsaženém v centru makrocyklu. Makrocykly bez kovu se připravují zahříváním pyrazin-2,3-dikarbonitrilů s alifatickými alkoxidy.[46] Právě alkoxidový aniont napadá elektrondeficitní uhlík nitrilové skupiny za vzniku alkylkarboximidátu (**45**)[47] a následně dochází k zacyklení za vzniku *ortho*-kondenzovaného cyklu (**46**) (schéma 23). Záporně nabitý imidový dusík napadá další elektrondeficitní nitrilový uhlík a postupně dochází k tetramerizaci.



45 **46**

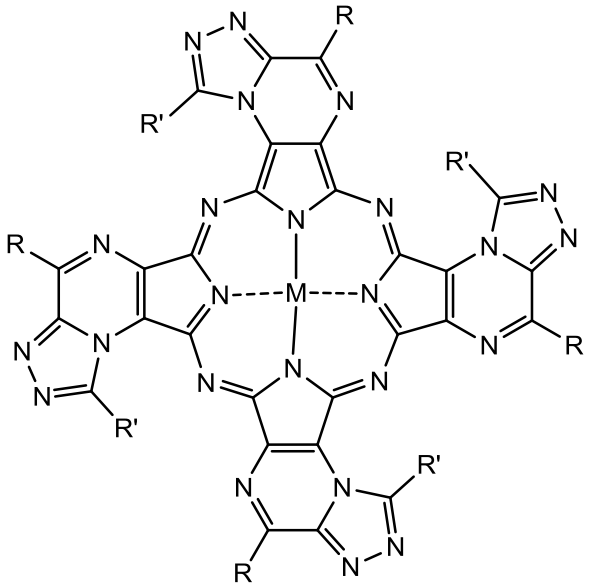
Schéma 23

Sterická náročnost substituentu R´ ve sloučenině **42** bude řídit vznik daného izomeru azaftalocyaninu, jelikož tento substituent na základě molekulového modelování nemůže být orientován na stejnou stranu u vedlejších částí azaftalocyaninu, i když by se jednalo pouze o methyl (obr. 7).



Obr. 7

Cyklotetramerizace by tak měla vést k jedinému polohovému izomeru azaftalocyaninu (**47**) (obr. 8).



47

Obr. 8

Pokud bude reagovat sloučenina **44** s jinými prekurzory (**48**), budou moci vzniknout pouze tři typy azaftalocyaninu a to s žádnou (**51**), jednou (**50**) nebo dvěma částmi

sloučeniny **44**, které budou naproti sobě (**49**) (schéma 24). Tato sloučenina může být použita jako základ pro tzv. *rodlike* azaftalocyaninové polymery.[48]

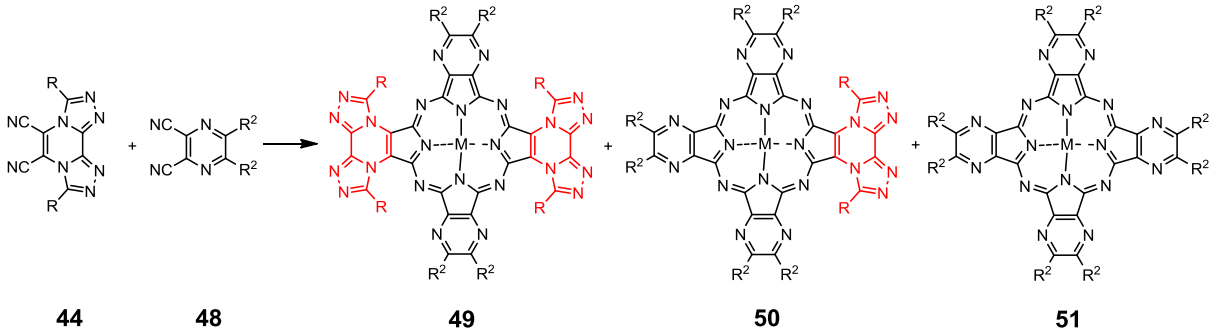


Schéma 24

Azaftalocyaniny jsou schopny do svého středu pomocí koordinační vazby navázat kov. Nejjednodušší metodou přípravy je zahřátí barviva se solí kovu ve vysokovroucím rozpouštědle.[49] Nejčastějším způsobem přípravy těchto barviv je ale zahřívání příslušných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů ve vysokovroucím rozpouštědle s kovy samotnými[50] nebo jejich solemi.[51]

6. Experimentální část

Použité chemikálie byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich a nebyly dále čištěny. Rozpouštědla, která byla použita v reakcích či jako součást mobilních fází, byla zakoupena u firmy Sigma-Aldrich a Lach-Ner Neratovice.

NMR spektra připravených látek byla měřena na přístrojích Varian pracujících při 300 MHz a 500 MHz pro ^{1}H a 75 MHz a 126 MHz pro ^{13}C. Chemické posuny byly měřeny jako hodnoty δ v pars per milion (ppm) a byly nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu.

Tenkovrstvé chromatografie byly prováděny na deskách firmy Merck (silica gel 60 F254, aluminium back).

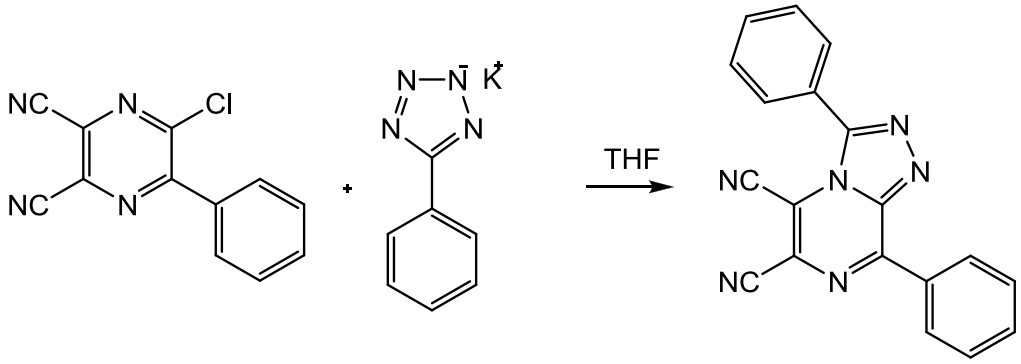
Jako stacionární fáze při sloupcové chromatografii byl použit Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm).

Elementární analýza (C, H, N) byla prováděna na přístroji Fisons EA 1110 CHNS-O.

Hmotnostní spektra byla získána pomocí přístroje Agilent 500 Ion Trap LC/MS s APCI ionizací (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA).

6.1 Příprava 3,8-difenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu

Schéma:



Postup:

Do baňky jsme navážili 0,5 g (2,71 mmol) draselné soli 5-fenyl-1*H*-tetrazolu, přidali jsme asi 8 ml THF a sůl jsme v rozpouštědle rozsuspendovali. Poté jsme přisypali 0,5 g (2,08 mmol) 5-chlor-6-fenylpyrazin-2,3-dikarbonitrilu a směs jsme za laboratorní teploty míchali 72 hodin. Následně jsme ze směsi oddestilovali THF na vakuové odparce, odparek jsme rozpustili ve 110 ml ethyl-acetátu a vytřepali roztokem NaCl (třikrát po 50 ml). Ethyl-acetátovou frakci jsme vysušili bezvodým Na_2SO_4, ethyl-acetát odpařili a z odparku jsme pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze hexan/ethyl-acetát 7:1) získali čistý 3,8-difenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitril.

Teoretický výtěžek: 0,67 g

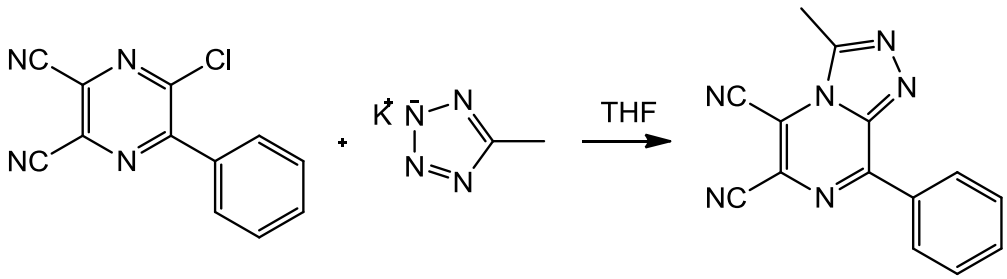
Praktický výtěžek: 0,4 g (60 %)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.94 – 8.83 (m, 2H), 7.89 – 7.63 (m, 8H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 153.44, 149.62, 143.41, 134.23, 132.58, 132.21, 131.21, 130.68, 129.49, 128.69, 123.98, 123.85, 114.48, 110.43, 109.15

6.2 Příprava 3-methyl-8-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu

Schéma:



Postup:

0,26 g (2,13 mmol) draselné soli 5-methyl-1*H*-tetrazolu jsme rozmíchali v 8 ml THF, přidali jsme 0,4 g (1,66 mmol) 5-chlor-6-fenylpyrazin-2,3-dikarbonitrilu a směs jsme 72 hodin míchali za laboratorní teploty. Následně jsme THF odpařili, odparek jsme rozpustili v 50 ml ethyl-acetátu a tento roztok jsme extrahovali vodným roztokem NaCl (třikrát po 30 ml). Ethyl-acetátovou vrstvu jsme vysušili pomocí Na_2SO_4, poté jsme odpařili ethyl-acetát. Výsledný produkt byl rekrystalován z acetonu.

Teoretický výtěžek: 0,43 g

Praktický výtěžek: 0,37 g (86 %)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.86 – 8.75 (m, 2H), 7.83 – 7.62 (m, 3H), 3.03 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 153.20, 148.01, 143.11, 134.13, 132.55, 130.61, 129.39, 122.41, 114.49, 110.61, 110.44, 11.69

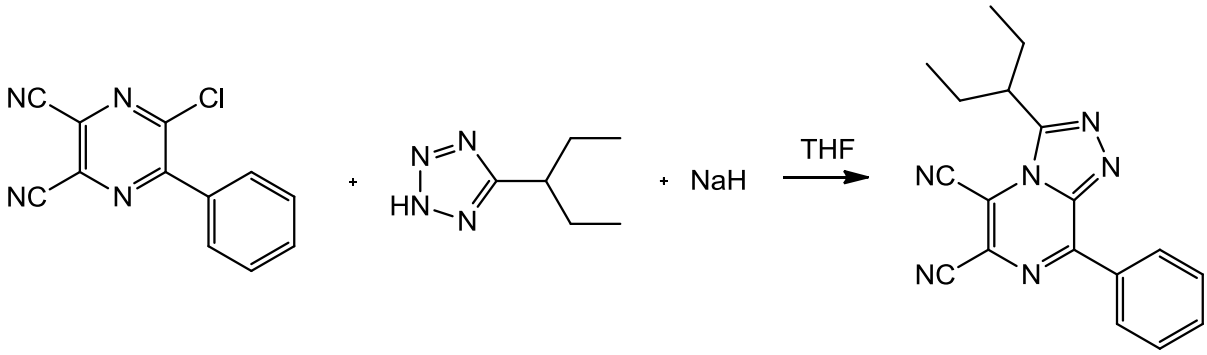
6.3 Příprava 3-(pentan-3-yl)-8-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu

Příprava soli 5-(pentan-3-yl)-*1H*-tetrazolu

5-(pentan-3-yl)-1*H*-tetrazol jsme rozpustili v 99% ethanolu, přidali jsme *terc*-butanolát draselný a nechali ho rozpustit. Poté jsme směs nechali na vakuové odparce odpařit do sucha.

Produkt byl silně hygroskopický, proto jsme se rozhodli připravovat sůl *in situ*.

Schéma:



Postup:

0,3 g (2,14 mmol) 5-(pentan-3-yl)-1*H*-tetrazolu jsme smíchali s 8 ml suchého THF a přidali jsme 0,087 g (2,17 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji). Po vyšumění jsme přisypali 0,4 g (1,66 mmol) 5-chlor-6-fenylpyrazin-2,3-dikarbonitrilu a za laboratorní teploty jsme směs míchali 72 hodin. Potom jsme z reakční směsi oddestilovali THF a odparek jsme rozpustili v 50 ml ethyl-acetátu. Ten jsme vytřepali s vodou (třikrát po 25 ml) a následně jsme ho pomocí Na_2SO_4 vysušili. Poté jsme ethyl-acetát odpařili a čistý produkt jsme získali pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze hexan/ethyl-acetát 7:1).

Teoretický výtěžek: 0,53 g

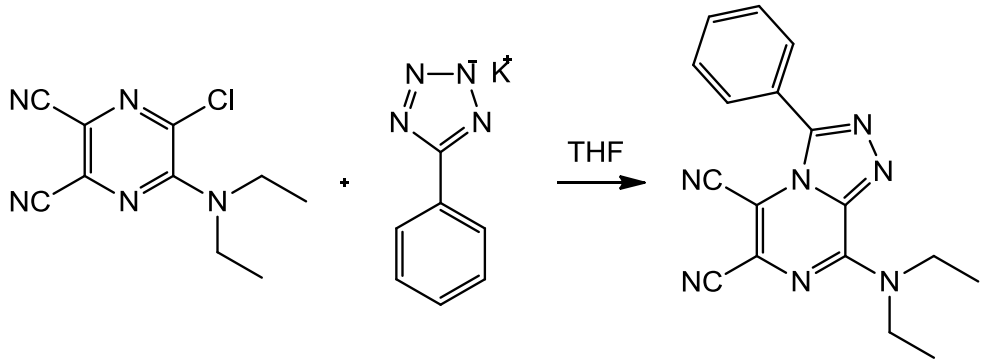
Praktický výtěžek: 0,48 g (91 %)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 – 8.92 (m, 2H), 7.81 – 7.52 (m, 3H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 2.25 – 1.87 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.09, 153.89, 142.62, 134.53, 132.31, 131.38, 129.08, 125.17, 113.25, 109.44, 106.93, 39.44, 26.62, 11.39

6.4 Příprava 8-(diethylamino)-3-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu

Schéma:



Postup:

0,44 g (2,39 mmol) draselné soli 5-fenyl-1*H*-tetrazolu jsme rozmíchali v 6 ml THF, poté jsme přilili roztok 0,44 g (1,87 mmol) 5-chlor-6-(diethylamino)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu v 6 ml THF a reakční směs jsme míchali po dobu 72 hodin za laboratorní teploty. Pak jsme THF odpařili, směs rozpustili v 60 ml ethyl-acetátu a ten extrahovali vodou (třikrát 30 ml). Ethyl-acetátovou frakci jsme vysušili bezvodým Na_2SO_4, ethyl-acetát jsme oddestilovali na odparce a sloupcovou chromatografií (mobilní fáze hexan/ethyl-acetát 5:1) jsme získali čistý 8-(diethylamino)-3-fenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitril.

.

Teoretický výtěžek: 0,59 g

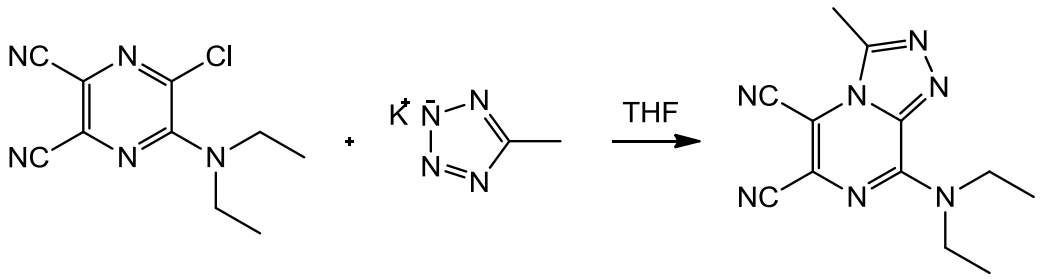
Praktický výtěžek: 0,56 g (95 %)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.76 – 7.55 (m, 5H), 4.48 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 149.61, 148.40, 139.15, 138.82, 131.68, 130.96, 128.47, 126.47, 124.74, 115.04, 110.62, 99.42, 46.01, 44.64, 14.48, 11.97

6.5 Příprava 8-(diethylamino)-3-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu

Schéma:



Postup:

K 0,124 g (1,01 mmol) draselné soli 5-methyl-1*H*-tetrazolu jsme přidali 5 ml THF a poté roztok 0,2 g (0,85 mmol) 5-chlor-6-(diethylamino)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu ve 4 ml THF a směs jsme míchali 72 hodin za laboratorní teploty. THF jsme na odparce oddestilovali, odparek jsme rozpustili v 50 ml ethyl-acetátu a ten jsme vytřepali s vodou (třikrát po 25 ml) a vysušili pomocí Na_2SO_4. Směs jsme na odparce zahustili a sloupcovou chromatografií (mobilní fáze hexan/ethyl-acetát/TEA 4:1:0,1) jsme získali čistý produkt.

Teoretický výtěžek: 0,22 g

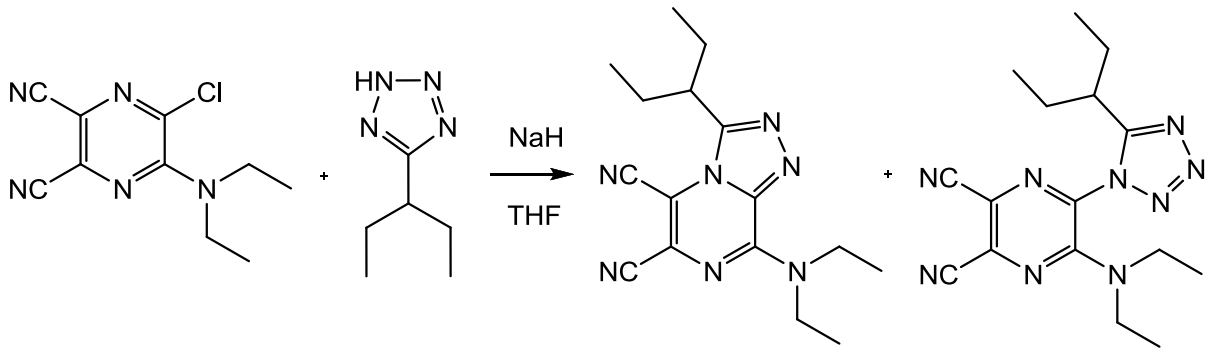
Praktický výtěžek: 0,13 g (59 %)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.41 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 148.21, 147.64, 138.84, 125.23, 115.01, 111.97, 99.52, 45.91, 44.51, 14.43, 11.96, 11.67

6.6 Příprava 8-(diethylamino)-3-(pentan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu

Schéma:



Postup:

K 0,28 g (2 mmol) 5-(pentan-3-yl)-*1H*-tetrazolu jsme přidali 5 ml suchého THF a 0,079 g (2 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji) a po vyšumění vodíku jsme do směsi nalili roztok 0,36 g (1,53 mmol) 5-chlor-6-(diethylamino)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu v 5 ml THF a reakci jsme nechali za stálého míchání běžet po dobu 72 hodin. Poté jsme THF odpařili, zbylou směs rozpustili v 60 ml ethyl-acetátu, ten jsme promyli vodou (třikrát po 30 ml) a následně odpařili. Z odparku jsme čistý produkt získali pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze hexan/ethyl-acetát/TEA 5:1:0,1).

Teoretický výtěžek: 0,47 g

Praktický výtěžek:

<u>hlavní produkt:</u>

8-(diethylamino)-3-(pentan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitril

0,39 g (83 %)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 - 0.82 (m, 6H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 153.31, 148.89, 139.19, 126.74, 115.40, 112.71, 98.86, 46.23, 44.79, 38.63, 25.99, 14.68, 12.19, 11.51

t.t. 130.3-131.4 °C

Nalezeno: C, 61.95; H, 7.21; N, 31.30%
Teoretické množství: $C_{16}H_{21}N_7$: C, 61.72; H, 6.80; N, 31.49%

LRMS m/z (relativní intenzita) 312.6 $[M + H]^+$ (100), 313.4 (14)

<u>vedlejší produkt:</u>
5-(diethylamino)-6-(5-(pentan-3-yl)-1*H*-tetrazol-1-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitril
0,066 g (13 %)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.23 – 3.13 (m, 4H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 4H), 1.06 – 0.94 (m, 6H), 0.83 – 0.74 (m, 7H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160.22, 150.03, 132.71, 128.57, 116.20, 114.20, 113.82, 44.44, 36.34, 25.80, 12.30, 11.20

t.t. 140.5-142.3 °C

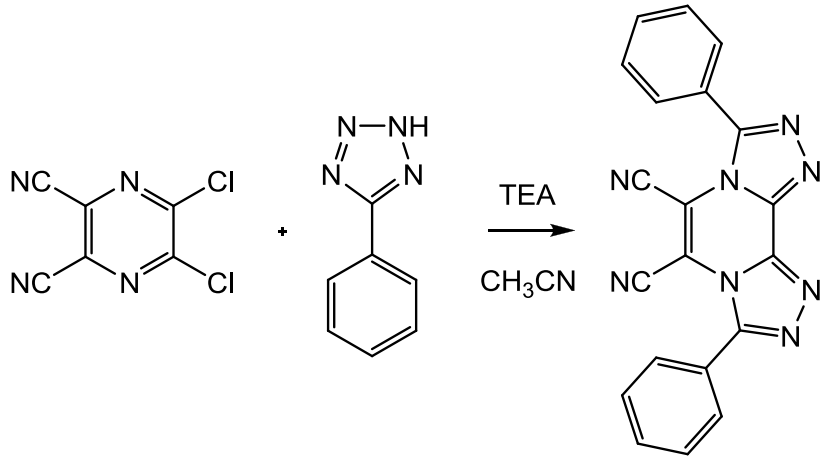
Nalezeno: C, 56.81; H, 6.63; N, 36.88 %
Teoretické množství: $C_{16}H_{21}N_9$: C, 56.62; H, 6.24; N, 37.14 %

LRMS m/z (relativní intenzita) 312.5 (100), 340.5 $[M + H]^+$ (20)

Oba izomery byly rozlišeny pomocí pokročilých NMR experimentů, především díky NOESY experimentu (viz příloha 1), dále pak elementární analýzou a hmotnostní spektrometrií.

6.7 Příprava 3,8-difenyl-bis[1,2,4]triazolo[4,3-*a*:3',4'-*c*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu

Schéma:



Postup:

K 0,2 g (1,37 mmol) 5-fenyl-1*H*-tetrazolu jsme přidali 5 ml CH_3CN, 0,19 ml (1,37 mmol) triethylaminu a 0,12 g (0,6 mmol) 5,6-dichloropyrazin-2,3-dikarbonitrilu a směs jsme zahřívali za refluxu 1,5 hodiny. Poté jsme reakční směs za laboratorní teploty míchali 48 hodin. Krystaly vzniklé při reakci jsme přefiltrovali pod tlakem přes fritu, jejich vrstvu jsme promyli CH_3CN a následně vodou. Krystaly byly tímto způsobem získány v dostatečné čistotě.

Teoretický výtěžek: 0,219 g

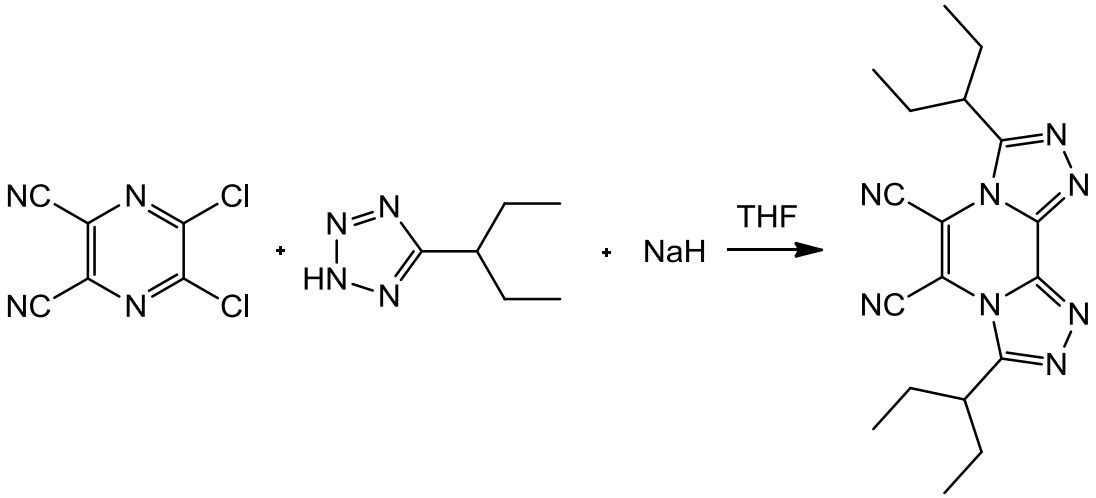
Praktický výtěžek: 0,07 g (32 %)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.88 – 7.60 (m, 10H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 150.53, 139.94, 132.40, 131.00, 128.90, 123.62, 109.48, 108.19

6.8 Příprava 3,8-di(pentan-3-yl)-bis[1,2,4]triazolo[4,3-*a*:3',4'-*c*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu

Schéma:



Postup:

K 0,2 g (1,43 mmol) 5-(pentan-3-yl)-*1H*-tetrazolu v 5 ml suchého THF jsme přisypali 0,057 g (1,42 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji) a po vyšumění vodíku jsme přidali 0,12 g (0,6 mmol) 5,6-dichloropyrazin-2,3-dikarbonitrilu. Směs jsme 10 hodin zahřívali při teplotě varu THF a poté míchali ještě 48 hodin za laboratorní teploty. Poté byl THF vakuově oddestilován, odparek rozpuštěn v 50 ml ethyl-acetátu a vytřepán vodou (3 x 50 ml). Organická vrstva byla vysušena pomocí Na_2SO_4 a zahuštěna. Čistý produkt jsme získali pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze hexan/ethyl-acetát 3:1).

Teoretický výtěžek: 0,211 g

Praktický výtěžek: 0,056 g (27 %)

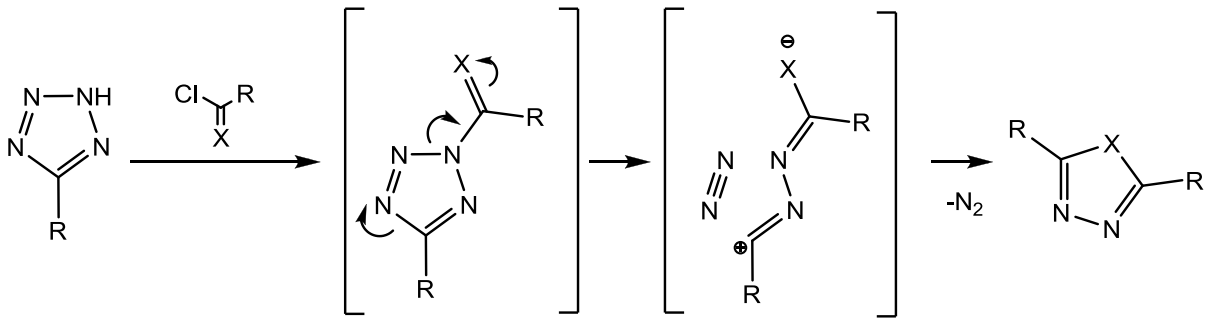
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.53 – 3.44 (m, 2H), 2.03 – 1.78 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 153.79, 139.77, 110.07, 108.60, 38.41, 25.94, 11.20

7. Výsledky a diskuse

V rámci této práce bylo připraveno celkem 8 nových, dosud nepopsaných *ortho*-kondenzovaných heterocyklů. Všechny byly dále použity na přípravu azaftalocyaninových barviv.

Při přípravě těchto látek jsme vycházeli z poznatku, že u tetrazolu vázaného atomem dusíku na elektronakceptorovou skupinu může docházet k otevření tetrazolového cyklu následovaného odštěpením dusíku, jak již bylo řečeno v teoretické části této práce. Vznikající nestabilní částice se nejčastěji stabilizuje vytvořením nového cyklu (schéma 25).



X = O, S, NR

Schéma 25

Tato reakce probíhá rovněž v případě, kdy je tetrazol vázán na dusíkatý heterocyklus. V našem případě jsme provedli substituci na vhodně substituovaných chlorpyrazinech, kdy po navázání tetrazolu dochází ke spontánní eliminaci molekuly dusíku a vzniku *ortho*-kondenzovaného cyklu (schéma 15).

Při substitučních reakcích na 5-substituovaných tetrazolech dochází prakticky vždy ke vzniku 2 izomerů, 1,5- a 2,5- disubstituovaných tetrazolů (schéma 26).[52]

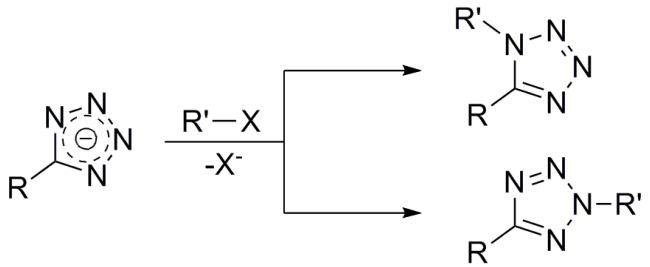


Schéma 26

V tomto případě jsme předpokládali substituci do polohy 2 tetrazolu, a to z důvodu velké sterické zábrany substituentu v poloze 5 tetrazolu v kombinaci s chlorpyrazinovým cyklem. Tento náš předpoklad se ukázal být správným, jelikož cílové látky byly připraveny ve vysokých výtěžcích, což díky mechanismu dokazuje vznik 2,5-disubstituovaného tetrazolu v první fázi reakce. Avšak k substituci do polohy 1 dochází také, jelikož u každé reakce byl pozorován vznik vedlejšího produktu, ovšem jen v minimálních množstvích. Pouze v jednom případě, a to při přípravě 8-(diethylamino)-3-(pentan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu, byl izolován i vedlejší produkt, který byl nejprve mylně identifikován jako 8-(diethylamino)-2-(pentan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitril, avšak podrobnější analýza ukázala, že se jedná o 5-(diethylamino)-6-(5-(pentan-3-yl)-1*H*-tetrazol-1-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitril (**53**), vznikající právě díky substituci do polohy 1 tetrazolu (schéma 27). Obě látky byly identifikovány a rozlišeny pomocí pokročilých NMR experimentů.

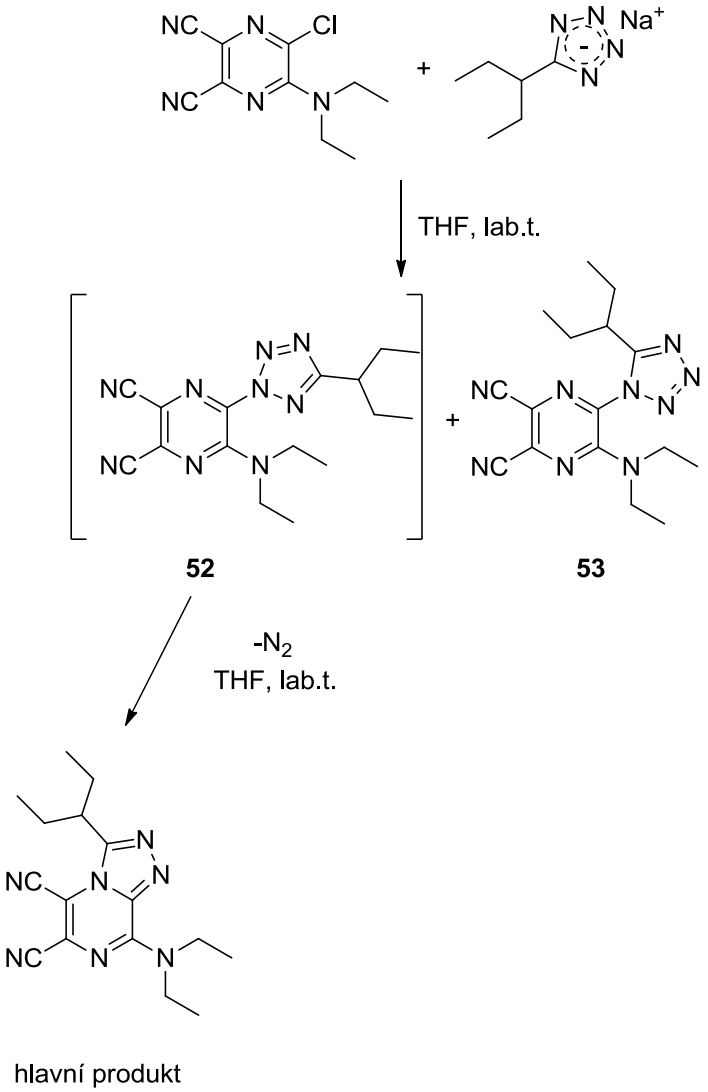
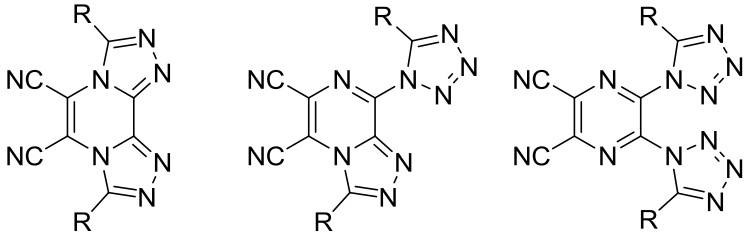


Schéma 27

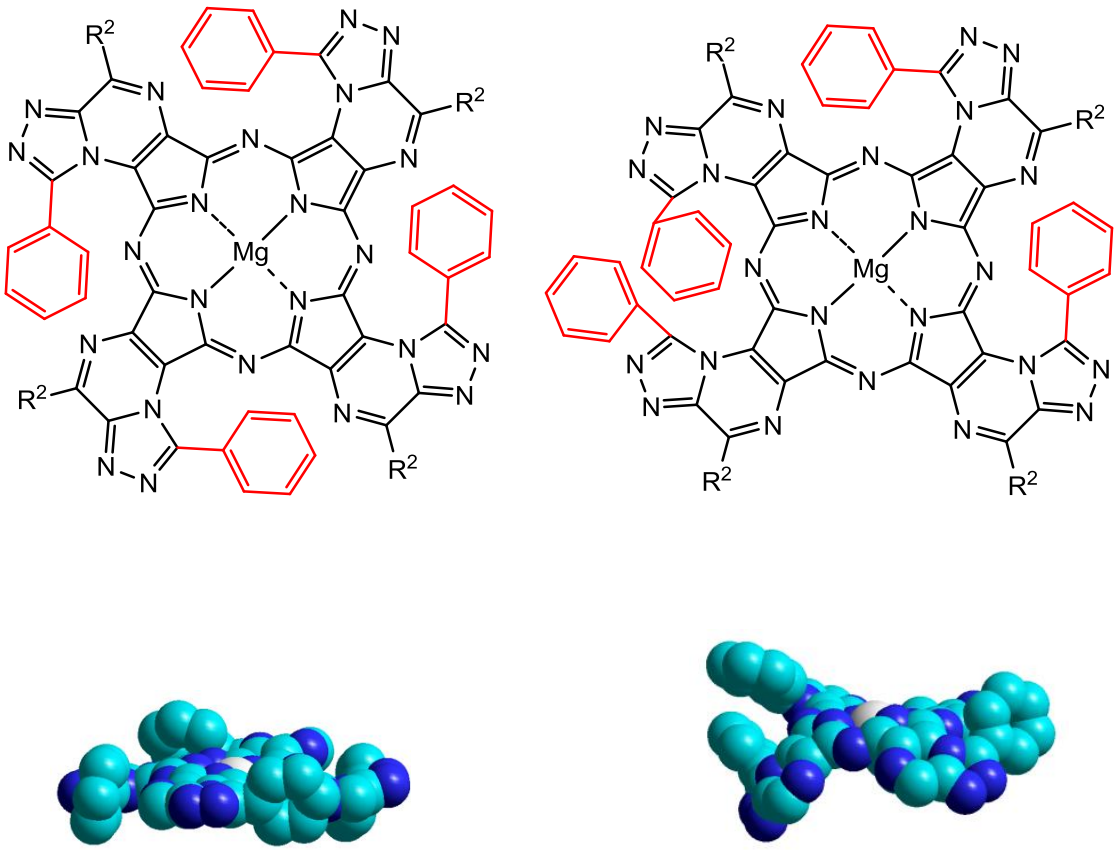
Co však stojí za zmínku je spontánnost celé této reakce. Velmi často lze meziprodukty obdobných syntéz izolovat a k eliminaci dusíku spojené se vznikem nového cyklu dochází až při vyšších teplotách. V tomto případě však nebylo možno meziprodukt **52** izolovat. To lze vysvětlit silným elektronakceptorovým působením pyrazinu prohloubeným dvěma nitrilovými skupinami.

V rámci této práce jsme připravovali i dva zástupce symetrických *ortho*-kondenzovaných bis[1,2,4]triazolo[4,3-*a*:3',4'-*c*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilů. V tomto případě však byly výtěžky nižší. V této reakci totiž dochází ke vzniku celkem tří izomerů (obr. 9), navíc byl během reakce pozorován vznik dalších neočekávaných produktů.



Obr. 9

Všechny připravené cílové látky byly užity k přípravě azaftalocyaninových barviv. Předpoklad o sterickém řízení cyklotetramerizace objemným substituentem R, jak bylo nastíněno v úvodu, se překvapivě nenaplnil. I u objemných substituentů typu fenylu či pentan-3-ylu došlo ke vzniku směsi různých izomerů. V případě substituentů směřujících na stejnou stranu se molekula azaftalocyaninu prohne a dojde k vytočení těchto substituentů do různých stran, což umožňuje vznik stericky nevýhodných izomerů (obr. 10).



Obr. 10

8. Závěr

V rámci této práce bylo připraveno 8 nových, dosud nepopsaných *ortho*-kondenzovaných heterocyklů pomocí reakcí 5-substituovaných tetrazolů se substituovanými halopyraziny. Díky těmto reakcím bylo dokázáno, že substituce na 5-substituovaných tetrazolech je řízena především stericky, jelikož substituce probíhala přednostně do polohy 2 tetrazolu. V jednom případě byly izolovány dva vznikající produkty a byly jednoznačně identifikovány pomocí pokročilých NMR experimentů, elementární analýzy a hmotnostní spektrometrie. Připravené sloučeniny byly dále využity k přípravě azaftalocyaninových barviv.

Předpoklad o sterickém řízení cyklotetramerizace se zatím nenaplnil, proto tato práce pokračuje přípravou dalších analogů s extrémně stericky náročnými substituenty.

Tato práce se stala součástí odborné publikace v žurnálu Chemical Communications (viz příloha 2).

9. Použité zkratky a symboly

DMSO	dimethylsulfoxid
MW	mikrovlnná aktivace
NMR	nukleární magnetická rezonance
LRMS	hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením
t.t.	teplota tání
TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
$TMSN_3$	trimethylsilyl-azid

10. Použitá literatura

[1] Bladin, J. A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1885,** *18*, 1544-1551

[2] (a) Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A. Tetrazoles. Usp. Khim. **1994**, *63*, 847-865

(b) Ostrovskii, V. A.; Pevzner, M. S.; Kofman, T. P.; Shcherbinin, M. B.; Tselinskii, I. V. Targets Heterocycl. Syst. **1999**, *3*, 467-526

[3] Moderhack, D. J. Prakt. Chem. **1998**, *340*, 687-709

[4] Ostrovskii, V. A.; Koldobskii, G. I.; Shirokova, N. P.; Poplavskii, V. S. Khim. Geterotsikl. Soedin. **1981**, 559-562

[5] Herr, R. J. Bioorg. Med. Chem. **2002**, *10*, 3379-3393

[6] Hansch, C.; Leo, L. American Chemical Society: Washington, DC, **1995**; Chapter 13

[7] Noda, K.; Saad, Y.; Kinoshita, A.; Boyle, T. P.; Graham, R. M.; Husain, A.; Karnik, S. S. J. Biol. Chem. **1995**, *270*, 2284-2289

[8] Goldgur, Y.; Craigie, R.; Cohen, G. H.; Fujiwara, T.; Yoshinaga, T.; Fujishita, T.; Sugimoto, H.; Endo, T.; Murai, H.; Davies, D. R. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1999**, *96*, 13040-13043

[9] Moore, W. M.; Jerome, G. M.; Connor, J. R.; Branson, L. F.; Widomski, D. L.; Zhang, Y.; Currie, M. G.; Manning, P. T. J. Med. Chem., **2002**, *45*, 1686–1689

[10] Zhang, J. Y.; Wang, Y.; Milton, M. N.; Kraus, L.; Breau, A. P.; Paulson, S. K. J. Pharm. Sci. **2004**, *93*, 1229-1240

[11] Myznikov, L. V.; Hrabalek, A.; Koldobskii G. I. Chem. Heterocycl.Comp. **2007**, *43*, 3-14

[12] Ornstein, P. L.; Arnold, M. B.; Allen, N. K.; Bleisch, T.; Borromeo, P. S.; Lugar, C. V.; Leander, J. D.; Lodge, D.; Schoepp, D. D. J. Med. Chem. **1996**, *39*, 2219-2231

[13] (a) Youssefyeh, R. D.; Magnier, E.; Lee, T. D. Y.; Chan, W-K.; Lin, C. J.; Galemmo, R. A.; Johnson, W. H.; Tan, J.; Campbell, H. F.; Huang, F-C.; Nuss, G. W.; Carnathan, G. W.; Sutherland, C. A.; Van Inwegen, R. G. J. Med. Chem. **1990**, *33*, 1186-1194

(b) Galemmo, R. A., Jr.; Johnson, W. H., Jr.; Learn, K. S.; Lee, T. D. Y.; Huang, F. C.; Campbell, J. F.; Youssefyeh, R.; O'Rourke, S. V.; Schuessler, G.; Sweeney, D. M.; Travis, J. J.; Sutherland, C. A.; Nuss, G. W.; Carnathan, G. W.; Van Inwegen, R. G. J. Med. Chem. **1990**, *33*, 2828-2841

[14] Dillard, R. D.; Carr, F. P.; McCullough, D.; Haisch, K. D.; Rinkema, L. E.; Fleisch, J. H. J. Med. Chem. **1987**, *30*, 911-918

[15] Carini, D. J.; Duncia, J. V.; Aldrich, P. E.; Chui, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella, J. B., III; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Wong, P. C.; Yoo, S-E.; Timmermans, P. B. M. W. M. J. Med. Chem. **1991**, *34*, 2525-2547

[16] Benson, F. R. Chem. Revs. **1947**, *41*, 1-61.

[17] Hantzsch, A.; Vagt, A. Justus Liebigs Ann. **1901**, *314*, 339-369

[18] Dimroth, O.; Fester, G. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1910,** *43*, 2219-2223

[19] Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R. J. Am. Chem. Soc. **1958**, *80*, 3908

[20] Alterman, M.; Hallberg A. J. Org. Chem. **2000**, *65*, 7984

[21] Koguro, K.; Oga, T.; Mitsumi, S.; Orita, R. Synthesis **1998**, 910

[22] Roh, J.; Artamonova, T. V.; Vavrova, K.; Koldobskii G. I.; Hrabalek, A. Synthesis **2009,** 2175-2178

[23] Schmidt, B.; Meid, D.; Kieser, D. Tetrahedron **2007**, *63*, 492

[24] Wiberg, V. E.; Michaud, H. Z. Naturforsch., Teil B **1954**, *9*, 497-499

[25] Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem. **2001**, *66*, 7945-7950

[26] Bliznets, I. V.; Vasilev, A. A.; Shorshnev, S. V.; Stepanov, A. E.; Lukyanov, S. M. Tetrahedron Lett. **2004**, *45*, 2571

[27] Carboni, B.; Tonnard, F.; Carrié R. Bull. Soc. Chim. Fr. **1987**, 525

[28] Leihkauf, P.; Lohse, V.; Csongár, C.; Tomaschewski, G. Z. Chem. **1990**, *30*, 29

[29] Sato, E.; Kanaoka, Y.; Padwa, A. J. Org. Chem. **1982**, *47*, 4256

[30] Moody, C. J.; Rees, C. W.; Young, R. G. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1991**, 335

[31] Donnelly, S.; Grimshaw, J.; Trocha-Grimshaw, J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1993**, 1557

[32] Stibrányi, L.; Peeva, M.; Sekretár, S. Chem. Abstr. **1987**, *107*, 77703s

[33] Quast, H.; Nahr, U. Chem. Ber. **1984**, *117*, 2761

[34] Quast, H.; Nahr, U. Chem. Ber. **1985**, *118*, 526

[35] Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. J. Mol. Struct. (Theochem) **1994**, *309*, 241

[36] Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Murata, M. Tetrahedron **1971**, *27*, 5121

[37] Huisgen, R.; Fraunberg, K. v.; Sturm, H.-J. Tetrahedron Lett. **1969**, 2589

[38] Sasaki, T.; Kanematsu, K.; Murata, M. J. Org. Chem. **1971**, *36*, 446

[39] Wentrup, C. Helv. Chim. Acta **1978**, *61*, 1755

[40] Kamala, K.; Rao, P. J.; Reddy, K. K. Bull. Chem. Soc. Jpn. **1988**, *61*, 3791

[41] Könnecke, A.; Richter, C.; Lippmann, E. Z. Chem. **1979**, *19*, 101

[42] MERCK and CO., INC., Patent WO2004/58266 A1, **2004**, 79

[43] El-Shafei, A. K.; El-Sayed, A. M.; Abdel-Ghany, H.; El-Saghier, A. M. M. Synt. Commun. **1994**, *24*, 1895-1916

[44] Zimcik, P.; Novakova, V.; Miletin, M.; Kopecky, K.; Macroheterocycles **2008**, *1*, 21-29

[45] Moerkved, E. H. Chem. Heterocycl. Comp. **2007**, *43*, 1197 - 1201

[46] Mitzel, F.; FitzGerald, S.; Beeby, A.; Faust, R. Eur. J. Org. Chem. **2004**, 1136-1142

[47] Moerkved, E. H.; Ossletten, H.; Kjoesen, H. Acta Chem. Scand. **1999**, *53*, 1117-1121

[48] Youngblood, W. J.; J. Org. Chem. **2006**, *71*, 3345-3356

[49] Zimcik, P.; Miletin, M.; Ponec, J.; Kostka, M.; Fiedler, Z. J. Photochem. Photobiol. A-Chem. **2003**, *155*, 127-131

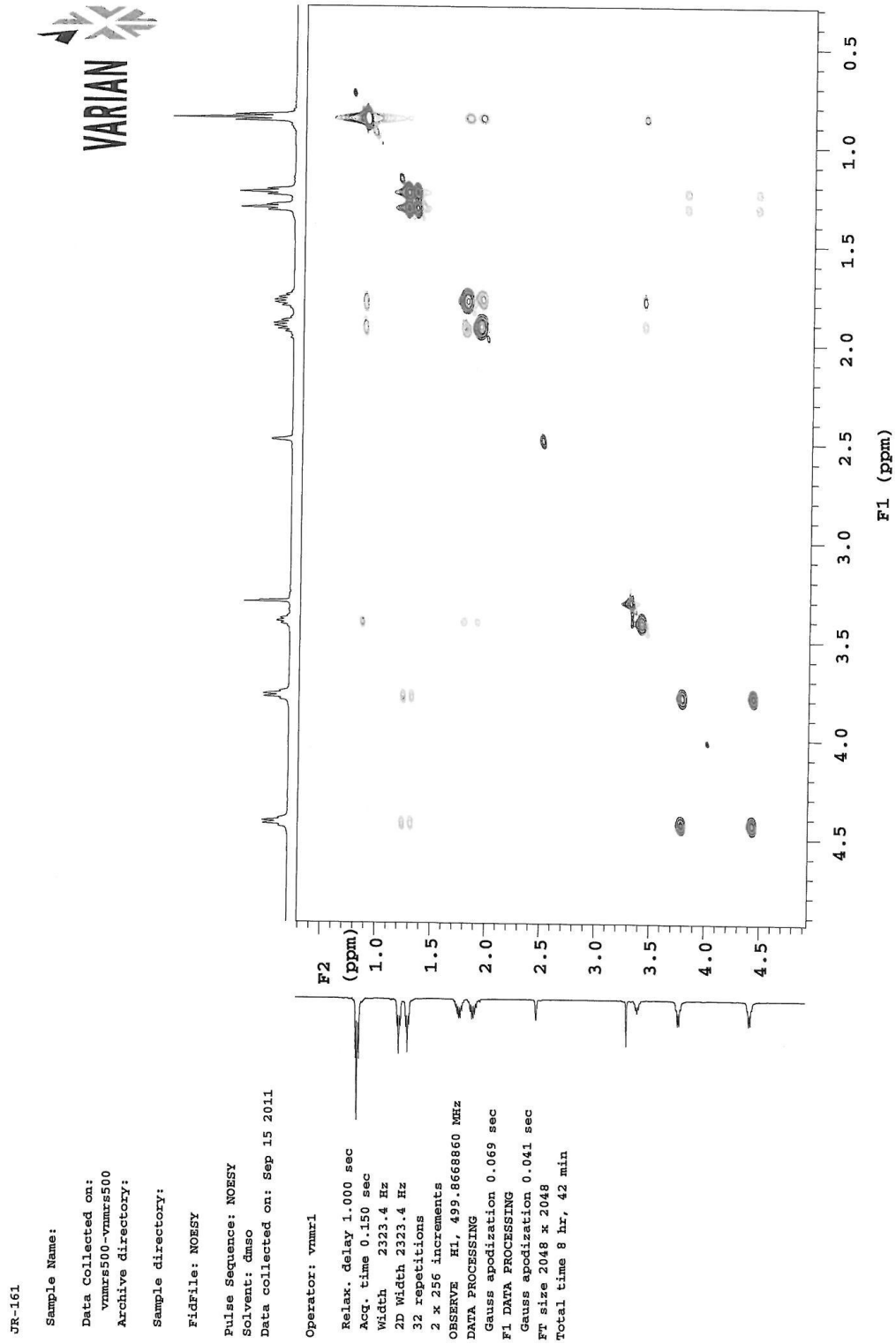
[50] Yang, H. X.; Sargent, J. R.; Hay, A. S. J. Polym. Sci. Pol. Chem. **1995**, *33*, 989-997

[51] Zimcik, P.; Miletin, M.; Musil, Z.; Kopecky, K.; Kubza, L.; Brault, D. J. Photochem. Photobiol. A-Chem. **2006**, *183*, 59-69

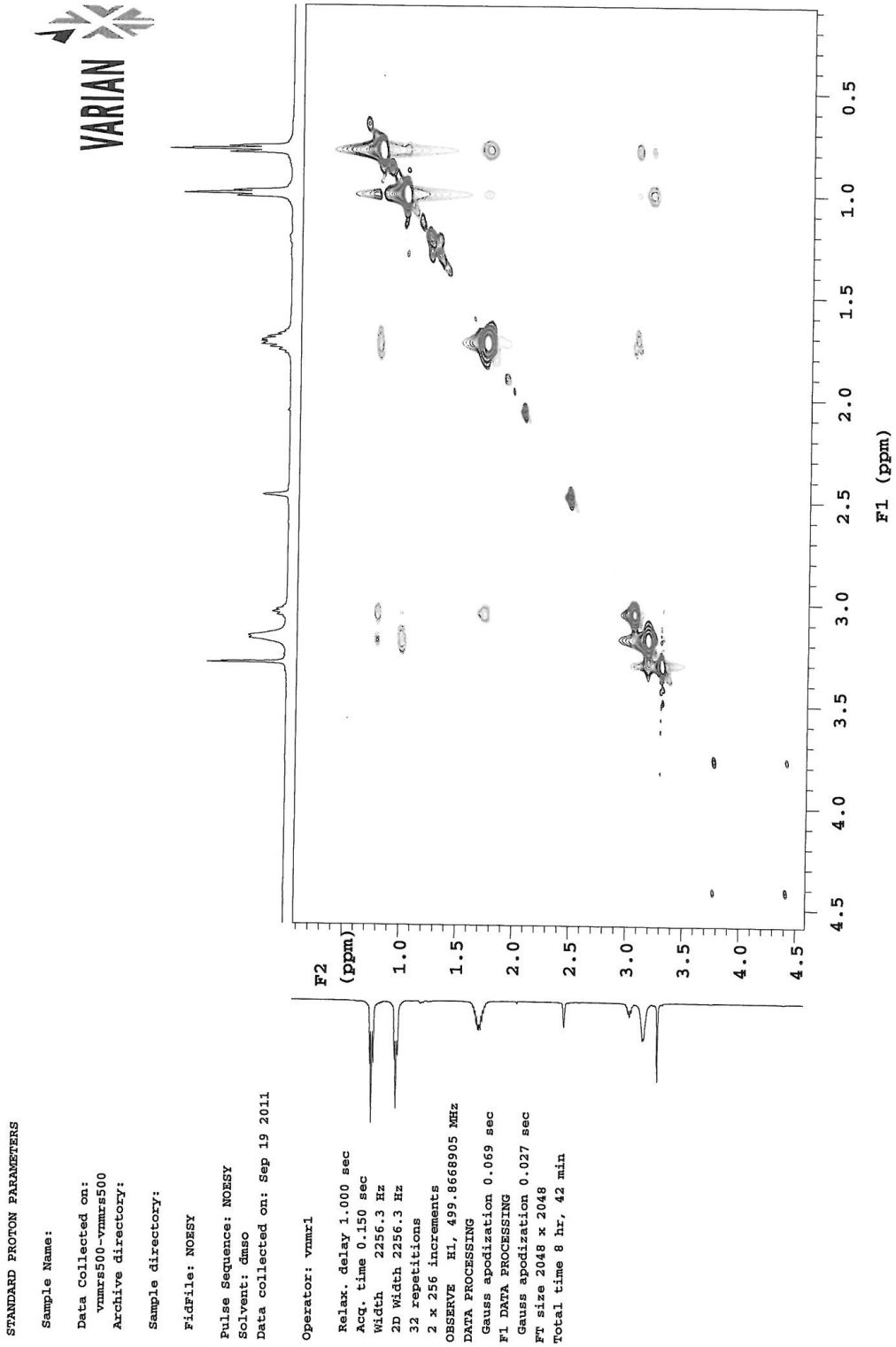
[52] Koldobskii, G. I. Russ. J. Org. Chem. **2006**, *42*, 469-486

11. Příloha 1

NOESY hlavního produktu: 8-(diethylamino)-3-(pentan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-5,6-dikarbonitrilu



NOESY vedlejšího produktu: 5-(diethylamino)-6-(5-(pentan-3-yl)-1*H*-tetrazol-1-yl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu



12. Příloha 2

Novakova, V.; Roh, J.; Gela, P.; Kuneš, J.; Zimcik, P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4326-4328