

Abstrakt

V rámci předložené dizertační práce byly navrženy metody přímé Pd-katalyzované C-H arylace 1,3-dimethyluracilů do pozice 5 nebo 6, přičemž byla pozorována zajímavá dichotomie v regioselektivitě a v mechanismu reakcí. Reakcemi 1,3-dimethyluracilu prováděnými bez přítomnosti CuI s různými aryl halogenidy vznikaly přednostně 5-aryl-1,3-dimethyluracily, přičemž reakce prováděné s přidavkem CuI poskytl jako hlavní produkt 6-aryl-1,3-dimethyluracily. Reakce pouze v přítomnosti jodidu měďného (bez přítomnosti Pd-katalyzátoru) probíhaly sice s nižším výtěžkem, ale vedly výhradně k 6-arylovaným derivátům. Vyvinuté metody pro přímé C-H arylace byly následně aplikovány na různě 1,3-chráněné uracily, s cílem získat volné 5- a 6-arylované uracily k prozkoumání jejich biologické aktivity. Uracil ochráněný benzylovou chránicí skupinou byl vybrán jako nejlepší kandidát a to z hlediska jak stability v průběhu arylací, tak i následného snadného odchránění benzylových skupin při deprotekcí arylovaných uracilů. Syntéza různě substituovaných 5- a 6-aryl-1,3-dibenzyluracilů probíhala se stejnou regioselektivitou jako u modelové látky 1,3-dimethyluracilu. K odchránění syntetizovaných derivátů byla zvolena transfer hydrogenolýza v přítomnosti Pd/C případně reakce s BBr₃, která se osvědčila při odchránění derivátů uracilů nesoucích objemnější arylové substituenty. Dále byla navržena nová efektivní syntéza 2,4-diarylpyrimidinů, založená na použití fosfoniové varianty Suzukiho reakce 2-(methylsulfanyl)uracilu do pozice 4 a následnou Liebeskind-Šroglou cross-couplingovou reakcí do pozice 2 působením mikrovlnného záření. Syntetizované 2,4-diarylpyrimidiny byly testovány *in vitro* na cytostatickou aktivitu proti vybraným nádorovým buněčným liniím. Prozkoumaná byla také možnost následné přímé arylace 2,4-diarylpyrimidinů. Nakonec byly studovány také různé elektrofilní, nukleofilní a radikálové přímé trifluormethylace 1,3-dimethyluracilu s cílem připravit buď 5-, nebo 6-(trifluormethyl)uracilové deriváty a následně prozkoumat možnosti jejich přímé arylace do volné pozice 5 nebo 6. Radikálová trifluormethylace použitím CF₃SO₂Na v přítomnosti *t*-BuOOH poskytla 1,3-dimethyl-5-(trifluormethyl)uracil v dobrém výtěžku. 6-(Trifluormethyl)uracilový derivát byl připraven jedině ve směsi s 1,3-dimethyl-5-(trifluormethyl)uracilem, a to použitím Ir-katalyzované borylace a následné reakce s Togniho činidlem. Separací ze směsi byl tento isomer získán jen ve velmi nízkém výtěžku, proto byly pokusy o následnou C-H arylaci provedeny jen na 1,3-dimethyl-5-(trifluormethyl)uracilu. Jeho palladiem katalyzovaná arylace s řadou arylhalogenidů proběhla úspěšně pouze s 4-jodtoluenem, kde v přítomnosti fluoridu cesného jako báze a jodidu měďného byl získán požadovaný 6-tolyl-5-trifluormethyluracilový derivát.