

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
Katedra organické chemie



Syntéza derivátů pyrazol-3-(5)-karboxylové kyseliny

Bakalářská práce

Autor:	Daniel Toman
Studijní program:	Chemie
Studijní obor:	Bioorganická chemie a chemická biologie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D
Termín odevzdání práce:	20.5. 2016

Mé upřímné poděkování patří doc. RNDr. Petru Cankařovi, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, cenné rady a připomínky, které mi během plnění mého zadaného úkolu poskytl a za pomoc s vyhodnocováním NMR spekter. Tato závěrečná práce vznikla za podpory projektu studentské grantové soutěže na UP s reg. číslem IGA-PrF-2016-020.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně pod vedením doc. RNDr. Petra Cankaře, Ph.D., a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Souhlasím s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci

V Olomouci, 19. 5. 2016

.....

Daniel Toman

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Daniel Toman
Název práce: Syntéza derivátů pyrazol-3-(5)-karboxylové kyseliny
Typ práce: bakalářská
Pracoviště: Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Školitel: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D
Rok obhajoby práce: 2016

Abstrakt:

Cílem práce bylo syntetizovat prekurzory pyrazol-3-(5)-karboxylové kyseliny, ze kterých je možné připravit deriváty pyrazolu s potenciální biologickou aktivitou, konkrétně inhibitory cyklin-dependentních kináz. Syntéza těchto látek vychází z ethyl pyruvátu, který kondenzací poskytuje příslušné hydrazony, jež mohou být cyklizovány za podmínek Vilsmeier-Haackovy reakce na příslušné 4-formylpyrazoly. Ty jsou následně transformovány Doebnerovou modifikací Knoevenagelovy kondenzace, Hunsdieckerovou reakcí a Suzuki-Miyauraovou cross-coupling reakcí na derivát styrylpyrazolu. V teoretické části jsou blíže popsány jednotlivé reakce, které byly zahrnuty v syntéze cílových sloučenin. V diskuzi a experimentální části jsou pak blíže popsány provedené experimenty a jejich případné optimalizace.

Klíčová slova: pyrazoly, Vilsmeier-Haackova reakce, Knoevenagelova kondenzace, Hunsdieckerova reakce, Suzuki-Miyauraova reakce

Počet stran: 55
Jazyk: čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Daniel Toman
Title: Synthesis of pyrazole-3(5)-karboxylic acid derivatives
Type of thesis: Bachelor's
Department: Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University
Advisor: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
The year of presentation: 2016

Abstract:

The main goal was to synthesize precursors of pyrazol-3-(5)-karboxylic acid, from which can be possible to prepare pyrazole derivatives with potential biological activity, particularly, inhibitors of cyclin-dependent kinases. Ethyl pyruvate was starting material, which was converted by condensation reaction into the corresponding hydrazones. These hydrazones can be cyclised under Vilsmeier-Haack reaction conditions to 4-formylpyrazoles. The formyl group was transformed by Doebner modification of Knoevenagel condensation, Hunsdiecker reaction, and, finally, by Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction into styrylpyrazoles. The teoretical part describes reactions, which were included in the synthesis of target compounds. The discussion and experimental part describes experiments and their optimizations.

Keywords: pyrazoles, Vilsmeier-Haack reaction, Knoevenagel condensation, Hunsdiecker reaction, Suzuki-Miyaura reaction

Number of pages: 55
Language: czech

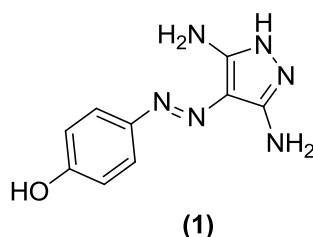
OBSAH

1	ÚVOD.....	8
2	TEORETICKÁ ČÁST.....	9
2.1	Příprava hydrazonů.....	9
2.2	Vilsmeier-Haackova reakce.....	11
2.2.1	Vilsmeier-Haackova v aromatické řadě.....	12
2.2.2	Vilsmeier-Haackova reakce v heterocyklické řadě.....	14
2.2.3	Vilsmeier-Haackova reakce v alifatické řadě.....	16
2.3	Knoevenagelova kondenzace.....	17
2.3.1	Knoevenagelova kondenzace s deriváty kyseliny malonové.....	18
2.3.2	Doebnerova modifikace.....	20
2.4	Hunsdieckerova reakce.....	20
2.4.1	Reakce soli karboxylové kyseliny s halogenem.....	21
2.4.2	Hunsdieckerova reakce s NXS.....	23
2.4.3	Další zdroje halogenů pro Hunsdieckerovu reakci.....	24
2.5	Suzuki-Miyauraova cross coupling reakce.....	25
2.5.1	Syntéza substituovaných bifenyľů.....	27
2.5.2	Další příklady použití Suzuki-Miyauraovy cross-coupling reakce.....	28
3	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	30
3.1	Syntetická cesta bez chránicí skupiny.....	31
3.1.1	Příprava ethyl 2-(2-karbamoylhydrazono)propanoátu a ethyl 4-formyl- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu.....	31
3.1.2	Příprava (<i>E</i>)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu.....	32
3.1.3	Příprava (<i>E</i>)-ethyl 4-(2-bromvinyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu.....	33
3.1.4	Příprava (<i>E</i>)-ethyl 4-[2-(4-methoxyfenyl)]- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu.....	35
3.2	Syntetická cesta s nosylovou chránicí skupinou.....	35
3.2.1	Příprava ethyl [2-(4-nitrobenzensulfonyl)hydrazono]propanoátu.....	36
3.2.2	Příprava ethyl 4-formyl-1-(4-nitrobenzensulfonyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu.....	36
3.2.3	Příprava (<i>E</i>)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1-(4-nitrobenzensulfonyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu.....	38
3.3	Syntetická cesta s 2,4-dinitrofenylovou chránicí skupinou.....	39

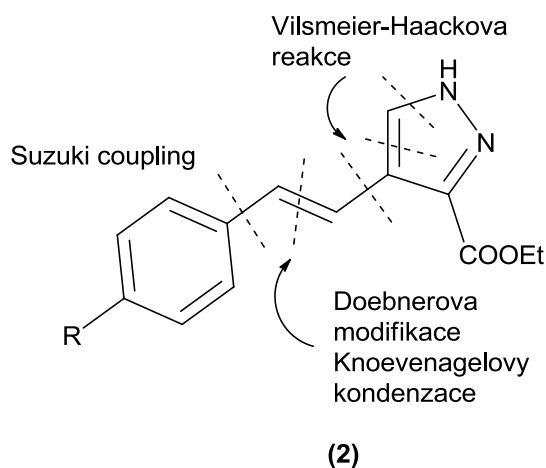
3.3.1	Příprava ethyl 2-[2,4-dinitrofenylhydrazono]propanoátu	40
3.3.2	Příprava ethyl 4-formyl-1-(2,4-dinitrofenyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu	40
3.3.3	Příprava (<i>E</i>)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)- <i>1H</i> -pyrazolu	41
3.3.4	Příprava (<i>E</i>)-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu	42
3.3.5	Příprava (<i>E</i>)-ethyl 4-[2-(4-methoxyfenyl)]-1-(2,4-dinitrofenyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylátu	42
4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	45
4.1	Přípravy výchozích hydrazinů	45
4.1.1	4-nitrobenzensulfonylhydrazid	45
4.1.2	2,4-dinitrofenylhydrazin	45
4.2	Přípravy hydrazonů	45
4.2.1	ethyl 2-(2-karbamoylhydrazono)propanoát	45
4.2.2	ethyl [2-(4-nitrobenzensulfonyl)hydrazono]propanoát	46
4.2.3	ethyl 2-[2,4-dinitrofenylhydrazono]propanoát	46
4.3	Přípravy derivátů 4-formylpyrazolů	46
4.3.1	ethyl 4-formyl- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylát	46
4.3.2	ethyl 1-(4-nitrobenzensulfonyl)-4-formyl- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylát	47
4.3.3	ethyl 1-(2,4-dinitrofenyl)-4-formyl- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylát	47
4.4	Přípravy 4-(2-karboxyvinyl)pyrazolů	48
4.4.1	(<i>E</i>)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylát	48
4.4.2	(<i>E</i>)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylát	48
4.5	Přípravy 4-(2-bromvinyl)pyrazolů	49
4.5.1	(<i>E</i>)-ethyl 4-(2-bromvinyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylát	49
4.5.2	(<i>E</i>)-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)- <i>1H</i> -pyrazol-3-karboxylát	49
5	ZÁVĚR	50
6	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	52

1 Úvod

Práce je zaměřena na syntézu derivátů pyrazolu, strukturně podobných sloučenině (1), která vykazuje biologickou aktivitu jakožto inhibitor cyklin-dependentních kináz, konkrétně enzymu CDK 2¹.



Cílem práce bylo prozkoumat možnosti syntézy prekurzorů (2), ze kterých by bylo možné syntetizovat obdobná strukturní analoga s předpokládanou podobnou biologickou aktivitou, kde azo skupina je nahrazena vinylovým můstkem. Zkoumaná syntetická cesta vycházela z ethyl pyruvátu a zahrnuje kondenzační reakci za vzniku hydrazonu, Vilsmeier-Haackovu reakci, Doebnerovu modifikaci Knoevenagelovy kondenzace, Hunsdieckerovu reakci a Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci.



V teoretické části byla vypracována rešerše, zabývající se jednotlivými syntetickými kroky.

2 Teoretická část

Každá z podkapitol v této části se věnuje jednomu z reakčních kroků, jež jsou zahrnuté v plánu syntézy. První podkapitola je stručně věnována přípravě hydrazonů. Následující podkapitoly jsou Vilsmeier-Haackově reakci, Knoevenagelově kondenzaci, Hunsdieckerově reakci a Suzuki-Miyauraova cross-coupling reakce.

2.1 Příprava hydrazonů

Mezi nejsnazší a nejobecnější přípravy hydrazonů **(3)**, patří bezpochyby kondenzační reakce karbonylové sloučeniny **(4)** s hydrazinem, případně příslušným hydrazino derivátem **(5)**. Z hlediska mechanismu se jedná o nukleofilní adici hydrazinu **(6)** na karbonylovou skupinu. Vzniklý meziprodukt je následně stabilizován odštěpením vody a vznikem dvojné vazby mezi C=N².

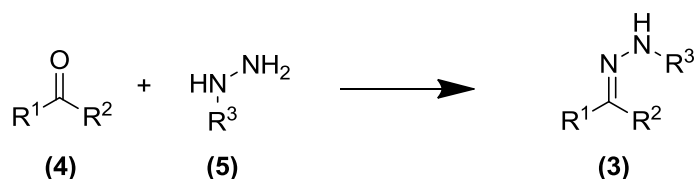


Schéma 1

Jednoduchost a velká variabilita této reakce vedla k tomu, že některé z hydrazino derivátů, například 2,4-dinitrofenylhydrazin, byly v minulosti používány ke kvantitativnímu stanovení karbonylových sloučenin³.

V literatuře je příprav hydrazonů **(3)** tímto způsobem popsáno nepřeberné množství. Jako rozpouštědla jsou hojně užívány voda, případně nižší alkoholy jako methanol, ethanol nebo isopropanol. Reakce běží buď za kyselé katalýzy nebo bez katalyzátoru.

Zvláštní skupinou hydrazonů **(3)** jsou semikarbazony **(7)**. Semikarbazony **(7)** se obecně připravují kondenzací semikarbazidu **(8)** s příslušnou karbonylovou sloučeninou **(4)**².

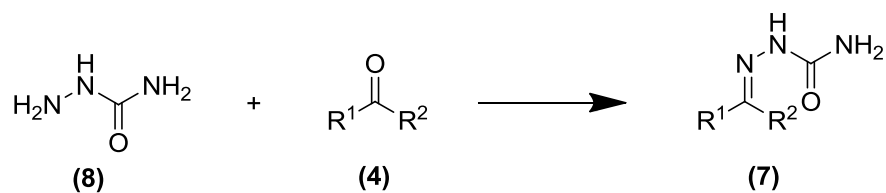


Schéma 2

Mezi další způsoby syntézy hydrazonů (9) patří reakce diazoniové soli (10) s aktivní methylenovou skupinou (11). Aktivace této skupiny je zprostředkována hyperkonjugací, obvykle dvěma elektrony přitahujícími skupinami v její těsné blízkosti. Reakce obvykle probíhá za chlazení ve vodném roztoku octanu sodného, či jiné báze⁴.

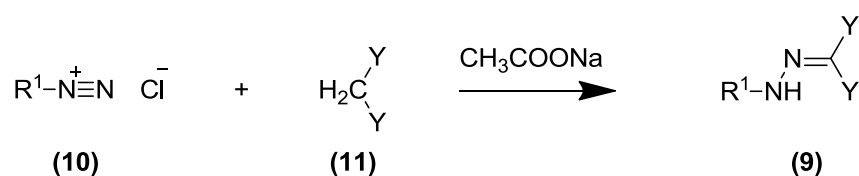


Schéma 3

Tento způsob přípravy je poměrně všestranný a umožňuje připravit hydrazon z celé řady výchozích látek.

Další velmi všestrannou a využívanou metodou, vycházející z diazoniových solí, je Japp-Klingemannova reakce. Jedná se o reakci diazoniové soli (10) s β-ketoestery karboxylových kyselin (12)⁵.

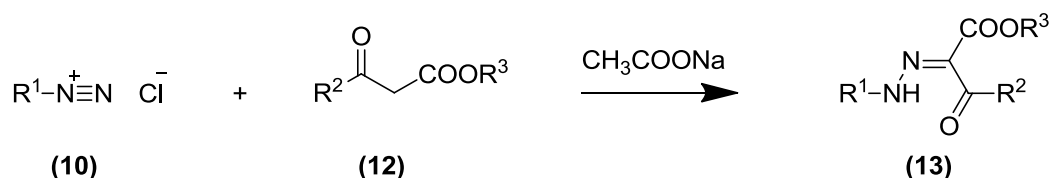


Schéma 4

Poslední zde zmíněnou metodou, vhodnou k přípravě tentokrát výlučně arylhydrazonů (14) je couplingová reakce arylhydrazinu (15) s alkoholem (16) za katalýzy komplexem [CpIrCl₂]₂ (Cp = pentamethylcyklopentadienyl), obecně podle rovnice⁶:

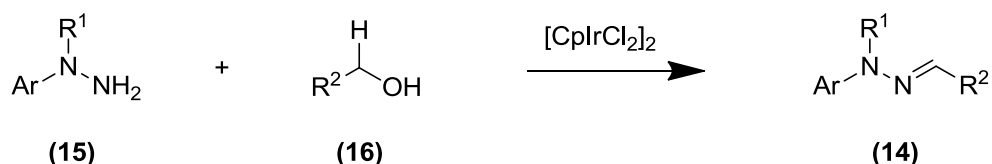


Schéma 5

Tato metoda je poměrně nová a vychází z dříve publikované syntézy iminů z příslušných aminů a alkoholů, za katalýzy komplexy přechodných kovů. Couplinky se provádějí za přítomnosti báze a zvýšené teploty v p-xylynu ⁶.

2.2 Vilsmeier-Haackova reakce

Vilsmeier-Haackova reakce představuje v organické chemii významnou metodu pro vnášení formylové skupiny na benzenové jádro, případně heterocyklický systém.

Obecnou reakcí dialkylamidu (17) s chloridem kyseliny dochází ke vzniku Vilsmeier-Haackova činidla (18), které následnou reakcí s elektronově bohatým systémem, poskytuje příslušnou iminiovou sůl (19), jež může být hydrolyzována na aldehyd (20), podle schématu ⁷.

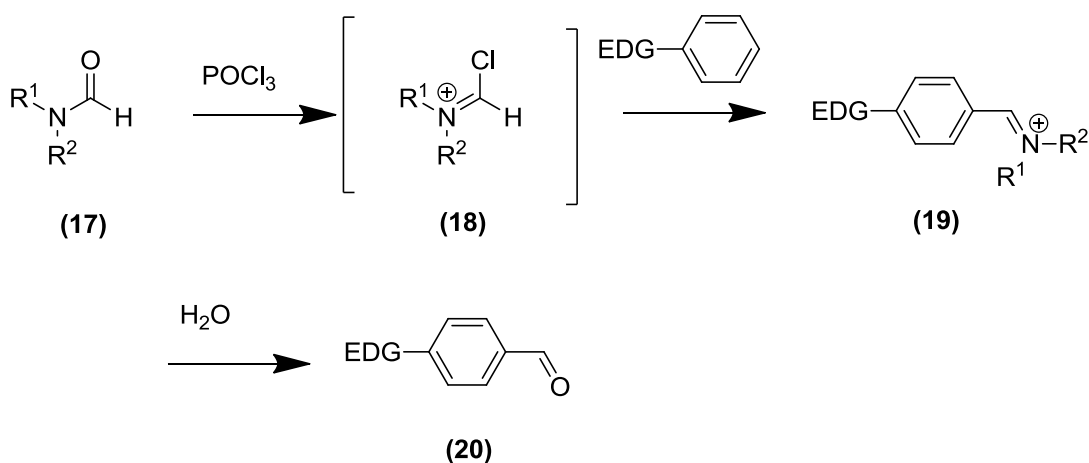


Schéma 6

Objevu této reakce předcházelo zjištění, že reakce N-methylacetanilidu (21) s chloridem fosforylu vedlo ke tvorbě směsi produktů, mezi nimiž se objevovala chinoliniová sůl (22) a sůl (23). Pravděpodobný průběh této reakce byl publikován roku 1927 Vilsmeierem a Haackem. Ti zároveň objevili, že v reakci vzniká činidlo (24),

schopno reagovat s N,N-dimethylanilinem za vzniku N,N-dimethylaminobenzaldehydu (25)⁸.

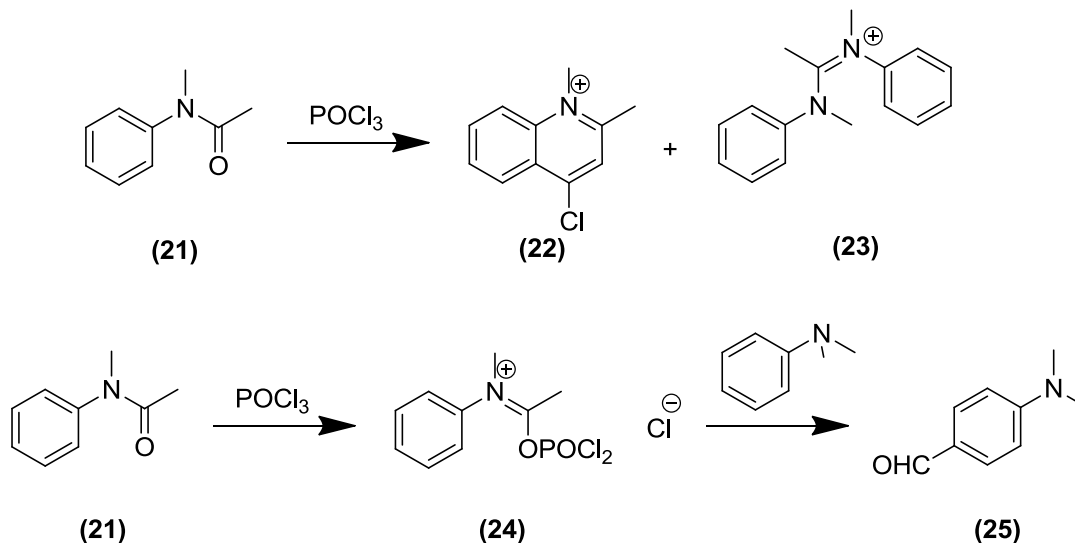


Schéma 7

Mechanismus vzniku Vilsmeier-Haackova činidla spočívá nejprve v acidobazické reakci, při níž se vytváří směsný anhydrid (26). Ten následně podléhá přesmyku za vzniku činidla samotného (18)⁹.

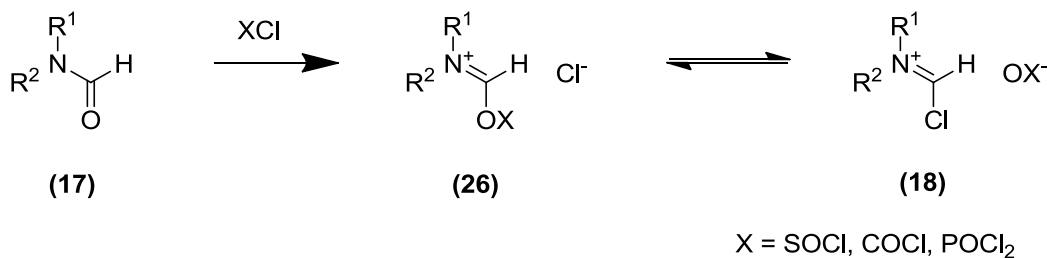


Schéma 8

2.2.1 Vilsmeier-Haackova v aromatické řadě

V literatuře bylo popsáno několik reakcí Vilsmeier-Haackova činidla (18) na aktivovaném benzenovém jádře. Aktivující substituent je vyžadován, neboť komplex $\text{POCl}_3\text{-DMF}$ (18) je sám o sobě relativně slabým elektrofilem⁷.

Několikrát byla popsána reakce DMF-POCl_3 (18) s N,N-dimethylanilinem (27).

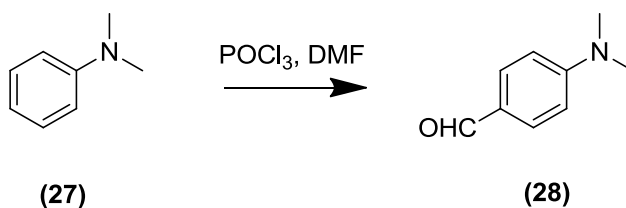


Schéma 9

V publikaci z roku 1953, připravili Campaigne a Archer N,N-diaminobenzaldehyd **(28)** ve výtěžku 80-84 %¹⁰. Nejprve si připravili Vilsmeier-Haackovo činidlo **(18)** přikapáváním POCl₃ do dimethylformamidu za chlazení. Poté přidali 1 molární ekvivalent N,N-dimethylanilinu **(27)** vůči POCl₃ a směs zahřívali na vodní lázni 2 hodiny. N,N-dimethylaminobenzaldehyd **(28)** získali následně nalitím reakční směsi na led a neutralizací.

Roku 1959 publikovali svou práci Zollinger a Bosshard, kteří zkoušeli u této syntézy vyjít z různých amidů¹¹. Vyšli z obecného postupu, kdy 1 ekvivalent činidla, připraveného z amidu a POCl₃ ponechali reagovat s 4 ekvivalenty N,N-dimethylanilinu **(31)**. Při použití DMF dosáhli výtěžku 75 %. V případě dalších amidů, ze kterých vyšli byly výtěžky velmi malé.

Relativně vysokých výtěžků se podařilo dosáhnout u přípravy benzofenonových derivátů **(29)** s N,N-dimethylanilinem **(27)** jako výchozí látkou¹².

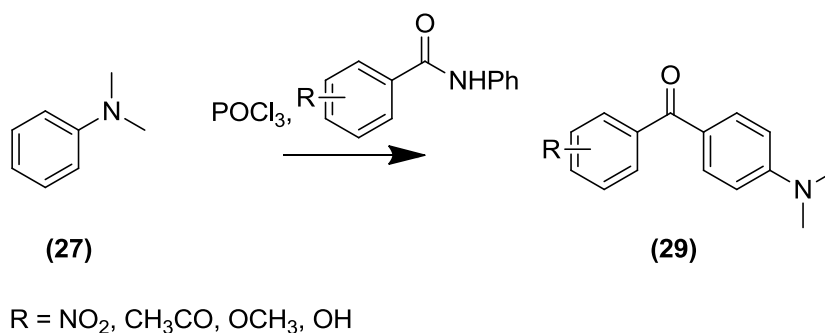


Schéma 10

Vlastní reakční činidlo bylo připraveno přidáním POCl₃ do taveniny příslušného benzalidinu. Vzniklá směs byla poté zahřívána s N,N-dimethylanilinem **(27)**. Výtěžky se u připravených derivátů pohybovaly většinou v rozmezí 40 - 60 %.

2.2.2 Vilsmeier-Haackova reakce v heterocyklické řadě

Dobře popsána byla v literatuře reakce POCl_3 -DMF (**18**) s jednoduchými heterocyklickými sloučeninami. Pyrrol, furan, thiofen a jiné elektronově bohaté heterocykly reagují s Vilsmeier-Haackovým činidlem (**18**) velmi ochotně, přičemž na rozdíl od benzenu již není vyžadována přítomnost dalšího, aktivujícího substituentu.

V publikaci z roku 1955 byly ve velmi dobrém výtěžku, okolo 90 %, popsány přípravy pyrrol-2-karbaldehydu (**30**) a N-methylpyrrol-2-karbaldehydu (**31**)¹³.

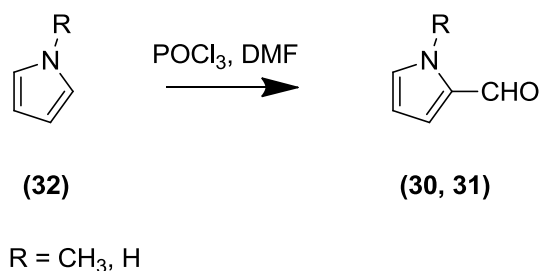


Schéma 11

Autoři použili 1,1 ekvivalent Vilsmeier-Haackova (**18**) činidla vůči výchozímu pyrrolu (**32**) a jako rozpouštědlo zvolili ethylendichlorid.

Později bylo zjištěno, že přítomnost objemnějšího alifatického substituentu na dusíku pyrrolového jádra přispívá ze sterických faktorů ke konkurenční formylaci v poloze 3 a vzniká směs produktů. V případě formylace N-butylpyrrolu již elektrofilní substituce do polohy 3 dokonce výrazně převládá. Tento jev není tak patrný v případě N-arylpyrrolů z důvodu existence mezomerní interakce mezi arylovým substituentem a pyrrolovým jádrem¹⁴.

Velmi ochotně se formylují i různé deriváty furanu a thiofenu. V článku z roku 1973 Chadwick a jeho kolegové popsali formylaci na několika jednoduchých derivátech furanu a thiofenu, substituovaných v polohách 2,4 nebo 5, včetně stereochemie těchto reakcí¹⁵.

Ze tří výše jmenovaných heterocyklů je vůči Vilsmeier-Haackovu činidlu nejreaktivnější pyrrol, následován furanem a thiofenem. Jejich vzájemná reaktivita byla stanovena formylací 2-(2'-thienyl) (**33**) resp. 2-(2'-furyl) pyrrolů (**34**), kdy u obou sloučenin převládá formylace do polohy 5 pyrrolového jádra (**35**). U 2-(2'-furyl)pyrrolu je výtěžek derivátu formylovaného na pyrrolovém jádře 62 %, u 2-(2'-thienyl)pyrrolu pak dokonce 85 %¹⁶.

V případě, kdy je do polohy 5 pyrrolového jádra umístěna deaktivující funkční skupina $-\text{COOCH}_3$, převládá formylace na pyrrolovém jádře pouze u 2-(2'-thienyl)pyrrolu (**37**) a to do polohy 3 (**38**). V případě 2-(2'-furyl)pyrrolu (**39**) převažuje elektrofilní substituce v poloze 5 na furanovém jádře (**40**)¹⁶.

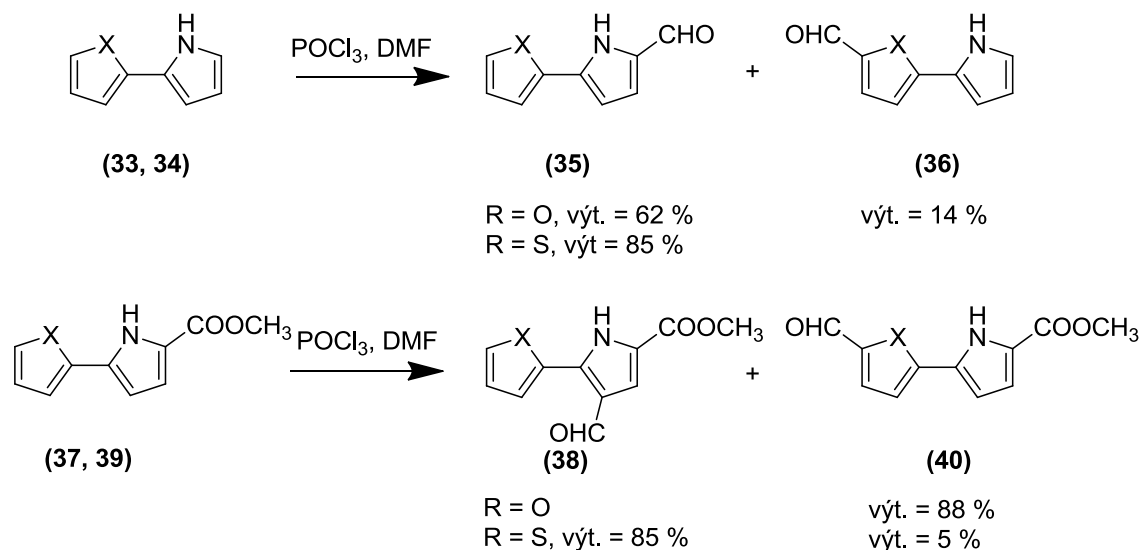


Schéma 12

Vilsmeier-Haackova reakce na elektronově chudých, šestičlenných kruzích jako jsou pyridin nebo pyrimidin, byla rovněž popsána, je ovšem vyžadována přítomnost silně aktivujícího substituentu, vázaného na molekulu heterocyklu.

V dobrém výtěžku se podařilo v minulosti připravit například 4-alkoxy-1-methyl-2(1H)-pyridony (**41**). Reakce probíhala ve velmi malém výtěžku, pokud v poloze 4 byla namísto silně aktivující alkoxylové skupiny, hydroxylová skupina¹⁷.

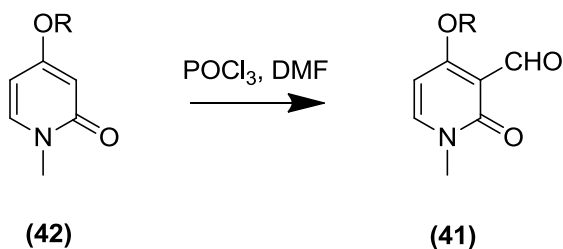


Schéma 13

Roku 1985 byla publikována práce, v níž byla popsána formylace 2-amino-1,4-dihydro-6-hydroxy-5-oxypyrimidinu (**43**). Ve výtěžku 80 % byl připraven aldehyd (**44**)¹⁸. V reakci kromě formylace v poloze 4 dochází i k záměně hydroxyskupiny za chlor a

jako nečistota vzniká produkt reakce Vilsmeier-Haackova činidla (**18**) s aminoskupinou v poloze 2.

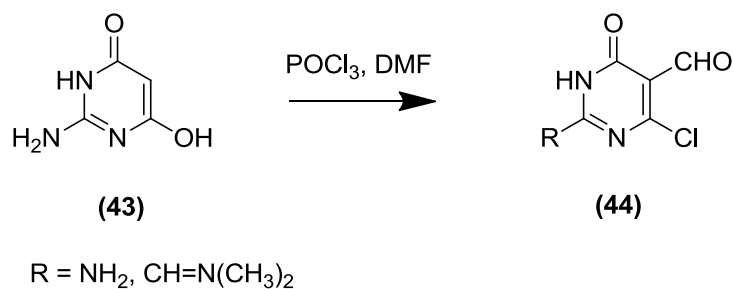


Schéma 14

2.2.3 Vilsmeier-Haackova reakce v alifatické řadě

Roku 1968 byla publikována práce, v níž byla popsána reakce Vilsmeier-Haackova činidla (**18**) s fenyldiazonem (**45**), vedoucí ke vzniku 1,3-diarylpirazol-4-karbaldehydů (**47**)¹⁹.

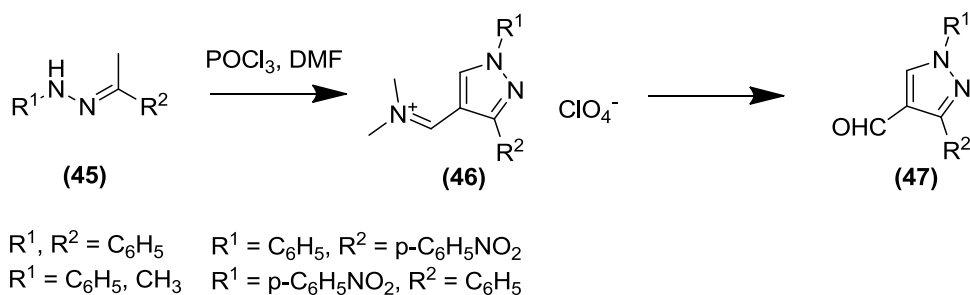


Schéma 15

Vilsmeier-Haackovo činidlo (**18**) bylo použito v dvojnásobném nadbytku vůči fenyldiazonům (**45**). Výtěžky se pohybovaly v rozmezí 70 - 90 %¹⁹.

O dva roky později stejný vědecký tým publikoval rozšíření této metody pro přípravu 1H-pyrazol-4-karbaldehydů (**48**). Výchozí látkou byly namísto fenyldiazonů (**45**) použity semikarbazony (**49**)²⁰.

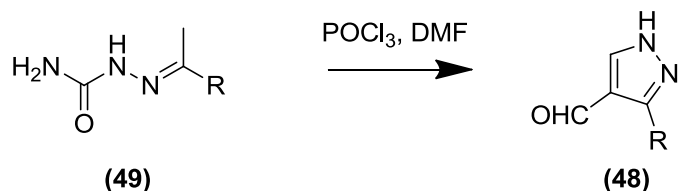


Schéma 16

POCl₃-DMF činidlo (**18**) bylo opět použito v dvounásobném nadbytku oproti semikarbazonu (**49**). Výtěžky byly opět relativně vysoké, v rozmezí 57 - 93 %. Zajímavostí je, že k cyklizaci nedocházelo, pakliže byl výchozí semikarbazon (**49**) odvozen od acetaldehydu nebo cyklohexanonu. V případě semikarbazonů benzaldehydu (**50**) docházelo ke vzniku 1-benziliden-2-dimethylaminomethylenhydrazinu (**52**)²⁰.

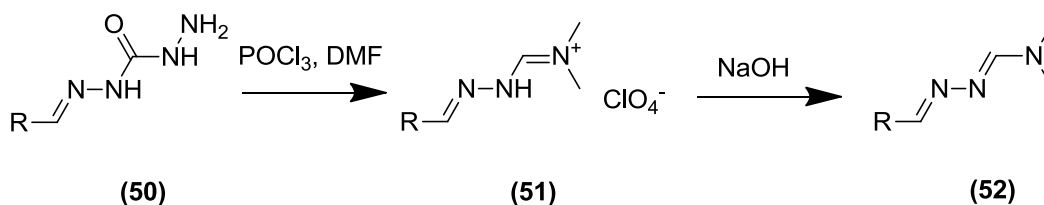


Schéma 17

2.3 Knoevenagelova kondenzace

Knoevenagelova kondenzace je obecnou reakcí mezi karbonylovou sloučeninou (**4**) a sloučeninou, obsahující tzv. aktivní methylenovou skupinu (**11**). Tím se myslí methylenová skupina, která je obklopena nejlépe dvěma elektrony přitahujícími skupinami (NO₂, COOR, COOH, COR, CONHR, atd.). Díky přítomnosti těchto funkčních skupin jsou vodíky na methylenové skupině kyselé a snadno se v přítomnosti báze odštěpí. V některých případech je Knoevenagelova kondenzace spontánně následována další reakcí, jako například Michaelovou adicí nebo dekarboxylací v případě kondenzace kyseliny malonové²¹.

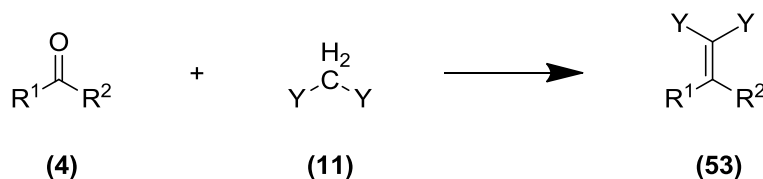


Schéma 18

Reakci se poprvé věnoval německý chemik Knoevenagel už roku 1894. V práci publikované v tomto roce se zabývá kondenzací formaldehydu (**54**) s diethyl malonátem (**55**) a ethyl benzoylacetátem (**56**) za vzniku následujících produktů (**57**, **58**). V obou případech produkt samotné kondenzace podléhal ihned Michaelově adici další molekuly esteru²¹.

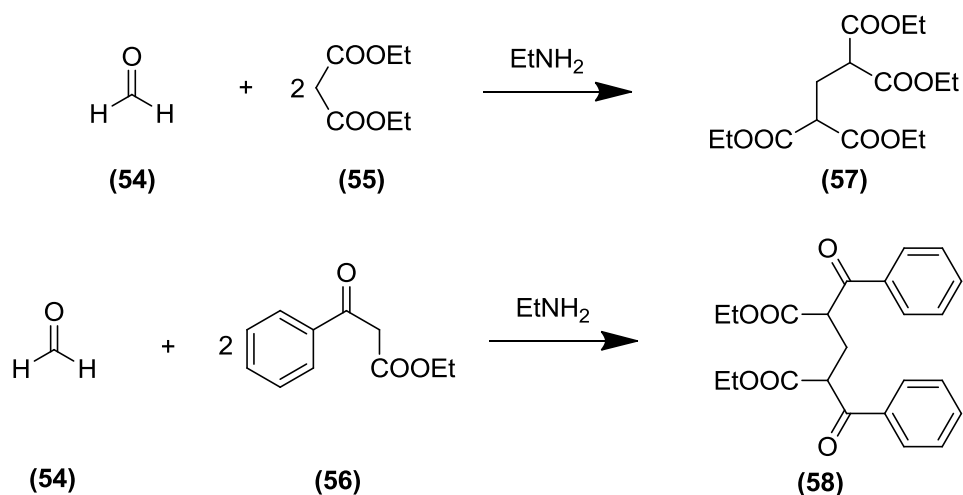


Schéma 19

Knoevenagel využil bazickou katalýzu, konkrétně ethylamin. Roku 1896 zkoumal reakci benzaldehydu (**59**) s ethyl acetoacetátem (**60**), za přítomnosti piperidinu. Zjistil, že za pokojové teploty vzniká obdobný produkt jako na předchozím schématu. Když nechal reakci běžet za chlazení, zjistil, že dochází ke vzniku ethyl benzyldenacetoacetátu (**61**)²².

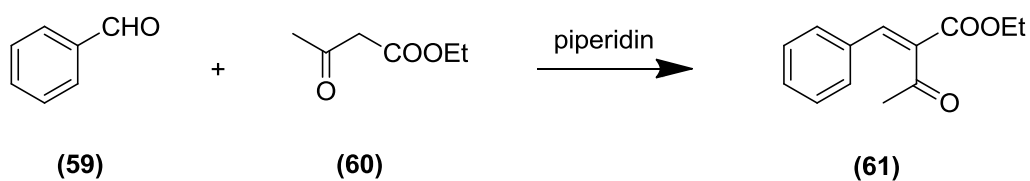


Schéma 20

2.3.1 Knoevenagelova kondenzace s deriváty kyseliny malonové

Mezi nejzákladnější aplikace této reakce bezpochyby patří kondenzace aldehydů (**62**) s estery kyseliny malonové (**63**). V několika prvních publikacích vedly pokusy Knoevenagela o kondenzaci aldehydů s diethyl malonátem (**55**) ke vzniku bis-benzylidenmalonátů. Později bylo zjištěno, že naprostá většina aldehydů (**64**) reaguje za vzniku olefinů (**65**)²¹.

Kondenzace s malonestery (**63**) se obvykle provádí za katalýzy sekundárním aminem a za zvýšené teploty²¹.

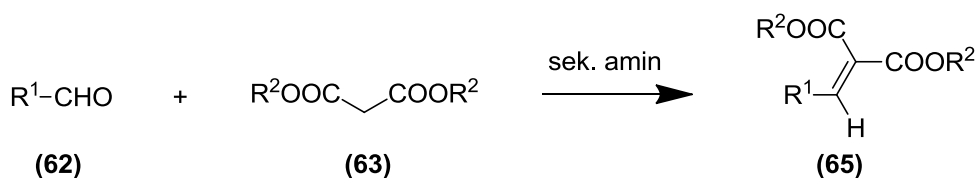


Schéma 21

V některých případech dochází ke vzniku jiných produktů. Kupříkladu kondenzací diethyl malonátu (55) s kyselinou 2,3-dimethoxy-5-formylbenzoovou (66) za katalýzy amoniakem dochází ke vzniku laktonu (67) ve výtěžku 75 %²³.

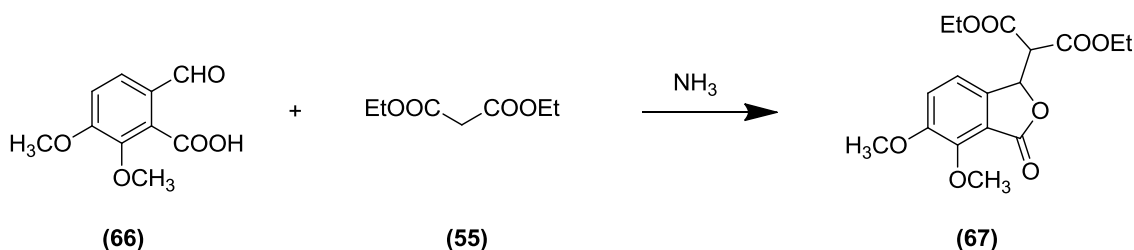


Schéma 22

Kondenzace diethyl malonátu (55) se salicylaldehydem (68) zase vede ke vzniku ethylesteru kumarin-3-karboxylové kyseliny (69)²¹

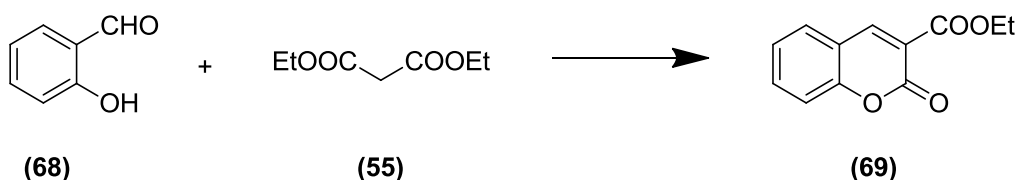


Schéma 23

Velmi dobře reaguje krom malonesterů (55) i malononitril (70). V literatuře byla kondenzace malononitrilu (70) s karbonylovými sloučeninami popsána nesčetně krát. Reakce nejčastěji probíhá opět za bazické katalýzy, avšak byly popsány i případy kondenzací, které běží i bez katalyzátoru²¹.

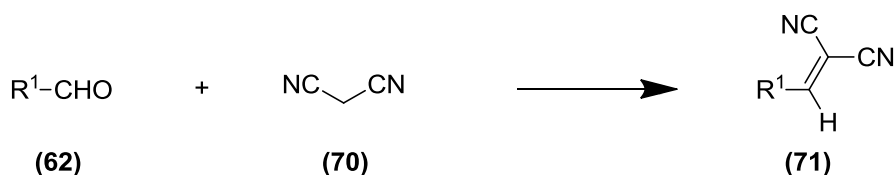


Schéma 24

2.3.2 Doebnerova modifikace

V Doebnerově modifikaci se výchozí látkou kondenzace kyselina malonová (72). Produktem je α,β -nenasyčená dikarboxylová kyselina, která během reakce samovolně dekarboxyluje na α,β -nenasyčenou karboxylovou kyselinu (73).

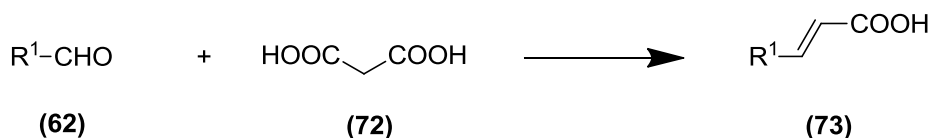


Schéma 25

V literatuře byla tato reakce na různých substrátech popsána již mnohokrát. Nejčastěji je uváděn způsob přípravy v pyridínu, za katalýzy piperidinem za refluxu^{24, 25, 26}. Jsou nicméně publikovány i postupy v jiných rozpouštědlech, jako například v 1,4-dioxanu²⁷ a postupy bez bazické katalýzy²⁸.

2.4 Hunsdieckerova reakce

Radikálová dekarboxylace soli karboxylové kyseliny (74), působením halogenu, či halidu, vedoucí ke vzniku o jeden uhlík kratšího halogen derivátu (75) se obecně nazývá jako Hunsdieckerova reakce²⁹.

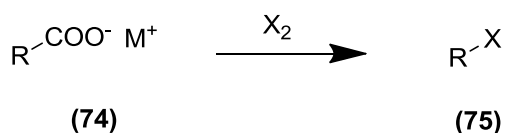


Schéma 26

Reakce byla objevena už v roce 1861 Borodinem, kterému se podařilo připravit methylbromid z octanu stříbrného. Avšak až ve 30. letech 20. století byla hlouběji prostudována.²⁹

Na tom měli velkou zásluhu manželé Hunsdieckerovi, kteří během 30. let popsali v několika patentech mnoho příprav chloro a bromo derivátů.^{30, 31, 32, 33} Reakci zkoušeli jak na alifatických³⁰, tak cyklických solích³¹, monoesterech dikarboxylových kyselin³³. Popsali také, že reakce není striktně omezena na stříbrné soli³¹.

2.4.1 Reakce soli karboxylové kyseliny s halogenem

Reakce se solemi monokarboxylových alifatických kyselin byla v literatuře velmi dobře popsána. Obecně platí, že výtěžky klesají s ohledem na vznikající halogen derivát v řadě primární > sekundární > terciární²⁹. Velmi dobře lze připravit halogen derivát ze soli vyšší mastné kyseliny. Například n-heptadecylbromid lze získat ze stearátu stříbrného ve výtěžku 81 %³⁴. Velmi dobře též reagují kratší řetězce. Oldhamovi se například podařilo připravit 1-brompentan ve výtěžku 92 %, v o něco menším výtěžku 82 % pak 1-brom-2,2-dimethylpropan a ve výtěžku 66 % pak sekundární 5-bromo-2,8-dimethylnonan³⁵.

Bromace, provázena dekarboxylací byla na dikarboxylových kyselinách poprvé popsána už v roce 1870²⁹. Budge v tom roce připravil 1,2-dibromethan (**76**) ze sukcinátu stříbrného (**77**).

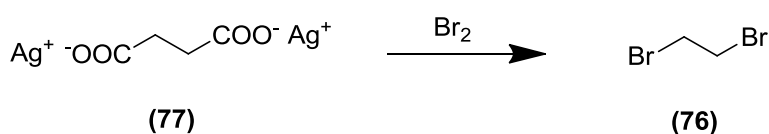


Schéma 27

Obecně se dá říct, že dibrom deriváty vznikají v menších výtěžcích než monobromidy. Přípravu několika dibromidů popsal Conly v roce 1953³⁶. Jeho výtěžky u většiny připravených látek nedosahovaly víc než 30 %.

Oldham pozoroval za stejných reakčních podmínek u derivátů adipové (**78**) a glutarové kyseliny, namísto vzniku dibromidu, přednostně vždy vznik příslušného laktonu (**79**)³⁵.

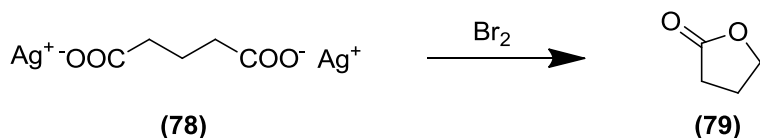


Schéma 28

To ukazuje na fakt, že ačkoliv mohou u tohoto typu sloučenin reagovat obě karboxylové skupiny, ve skutečnosti má reakce tendenci se zastavit po doreagování té první. Následná intramolekulární nukleofilní substituce vede ke vzniku laktonu³⁵.

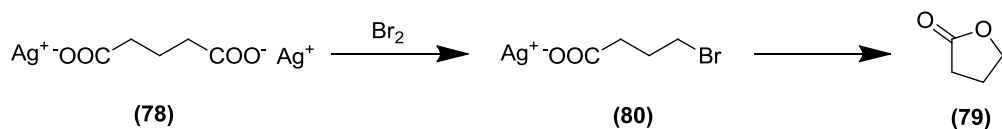


Schéma 29

Na aryl-substituovaných kyselinách byla reakce popsána taktéž velmi dobře. Zde obecně platí, že vyššího výtěžku lze dosáhnout, pokud je na aromatickém kruhu vázán deaktivující substituent, jako například nitro skupina²⁹.

Toto lze krásně demonstrovat v řadě derivátů kyseliny 3-arylpropionové. Reakce stříbrné soli kyseliny 3-fenylpropionové **(81)** poskytuje příslušný 1-brom-2-fenylethan **(82)** ve výtěžku pouhých 5 %, 3-(p-nitrofenyl)propionová **(83)** kyselina avšak, za stejných reakčních podmínek, poskytuje 1-brom-2-(p-nitrofenyl)ethan **(84)** ve výtěžku 80 %³⁷.

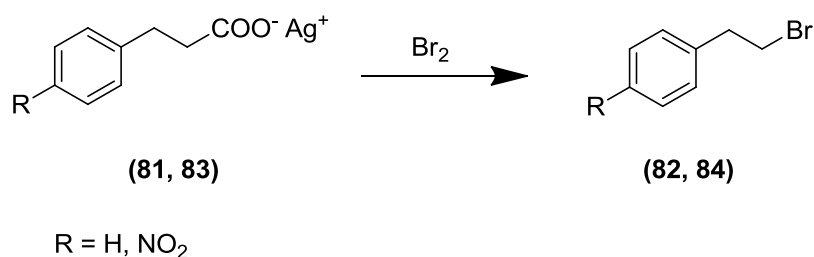


Schéma 30

V řadě substituovaných benzoových kyselin platí zdánlivě stejná situace. Nejvyšších výtěžků okolo 80 % je možno dosáhnout s o-, m- a p-nitrobenzoovou kyselinou **(85)**. U o-, m- a p-derivátů kyseliny chlorbenzoové **(86)** se výtěžky pohybují rámcově okolo 40 % a samotná kyselina benzoová **(87)** poskytuje brombenzen **(88)** za stejných podmínek ve výtěžku pouhých 18 %. Bylo zjištěno, že u derivátů, poskytujících malý výtěžek, dochází namísto dekarboxylace, k bromaci přímo na benzenovém jádře³⁷.

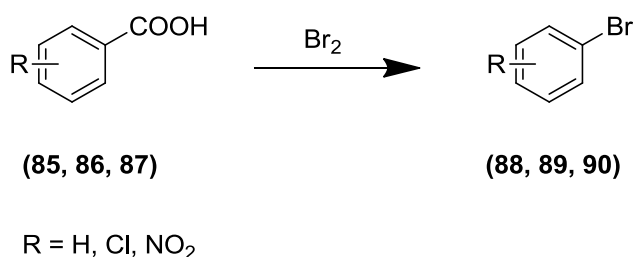


Schéma 31

Zajímavá je aplikace Hunsdieckerovy reakce na fluorované kyseliny k syntéze příslušných směsných halogen derivátů. Velmi ochotně reagují soli kyseliny trifluoroctové **(91)** jak s chlorem, bromem, tak i s jodem za vzniku příslušného trifluormethylhalogenidu **(92)** ³⁸.

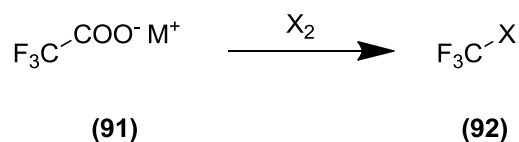


Schéma 32

Trifluormethyljodid může být získán tavením trifluoroctanu sodného, či draselného s jódem v autoklávu. Výtěžky dosahují 61 % se sodnou solí a 55 % s draselnou solí. Nejvyššího výtěžku lze dosáhnout použitím trifluoroctanu stříbrného, a to 91 %. Brom a chlor reagují s trifluoroctanem sodným za chlazení kapalným vzduchem ve výtěžku 88 a 90 % příslušného trifluormethylhalogenidu ³⁸.

Ačkoliv reakce soli karboxylové kyseliny s halogenem je obecná a typická pro Hunsdieckerovu reakci, v literatuře byla popsána i řada jejích modifikací, zahrnujících využití jiných zdrojů halogenového radikálu.

2.4.2 Hunsdieckerova reakce s NXS

Jedním z činidel, které lze použít namísto bromu, je *N*-bromsukcinimid. V roce 1986 byla publikována příprava 5-(2-bromvinyl)uridinu **(93)** touto metodou ³⁹.

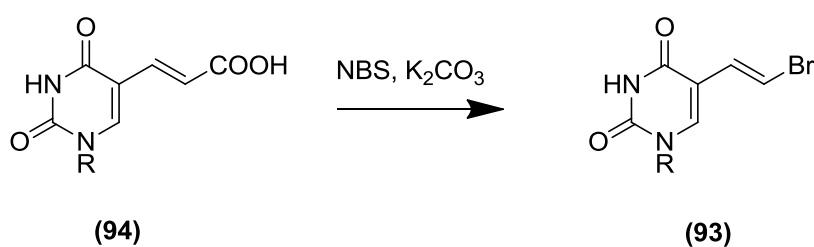


Schéma 33

Autoři použili jako rozpouštědlo DMF a uhličitán draselný jako bázi. Výchozí látka byl čistý *E* izomer a vzniklý (*E*)-5-(2-bromvinyl)uridin **(93)** byl získán ve výtěžku 70 %. V literatuře bylo popsáno několik dalších obdobných reakcí, přičemž se liší zvoleným rozpouštědlem a bází. Eger a kolegové například zvolili pro syntézu (*E*)-5-(2-bromvinyl)uracilu kombinaci rozpouštědel acetonu a vody v poměru 1:1, za bazické katalýzy uhličitánem draselným ⁴⁰. Obdobným způsobem lze použít *N*-chlorsukcinimid

a *N*-jodsukcinimid k přípravě příslušných chlor a jod derivátů. Obě činidla reagují za obdobných podmínek s 5-(2-karboxyvinyl)uracilem (**94**) a poskytují příslušné produkty v dobrém výtěžku ²⁵.

Byla publikována i práce, v níž autoři nepoužili v kombinaci s NXS žádnou bázi. Autoři v ní připravili (*E*)-5-(2-chlorvinyl)-2-deoxyuridin a (*E*)-5-(2-bromvinyl)-2-deoxyuridin reakcí příslušné karboxylové kyseliny s NCS a NBS ⁴¹.

Všechny výše zmíněné přípravy halogen derivátů za pomoci *N*-halogensukcinimidů vycházejí z α,β -nenasycených karboxylových kyselin. V literatuře nebyl popsán dosud jediný příklad aplikace tohoto způsobu přípravy i na jiné typy karboxylových kyselin.

2.4.3 Další zdroje halogenů pro Hunsdieckerovu reakci

V literatuře byla popsána reakce i s několika dalšími typy bromáčnicích činidel. Velmi zajímavě a všestranně se jeví metoda publikována roku 2011, v níž zdrojem radikálů bromu je HBr, za katalýzy dusitanem sodným ⁴².

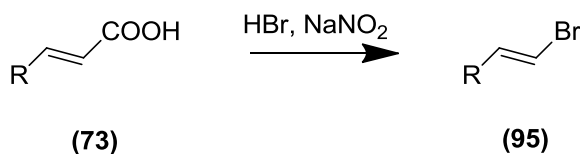


Schéma 34

Zdrojem radikálů bromu je sled reakcí, které započiná vzájemná reakce NaNO₂ s HBr a během něhož vznikají v reakční směsi malé koncentrace bromu. Reakce byla aplikována ve směsi rozpouštědel acetonitril:voda na celou řadu α,β -nenasycených karboxylových kyselin (**73**), pokaždé s velmi dobrým výtěžkem čistého *E* izomeru (**95**). *E* izomer autorům vznikal i v případě, že výchozí nenasyčená kyselina byla v konfiguraci *Z*. Jiné typy karboxylových kyselin podobně jako s NBS nereagují, taktéž se nepodařilo autorům připravit obdobné chlor a jod deriváty za stejných reakčních podmínek ⁴².

Stejní autoři již předtím publikovali jinou metodu k syntéze bromvinyl derivátů. V roce 2007 úspěšně aplikovali na řadu α,β -nenasycených karboxylových kyselin (**73**) jako zdroj halogenu tetraethylamonium bromid za katalýzy tetrajodidem fosforečným ⁴³.

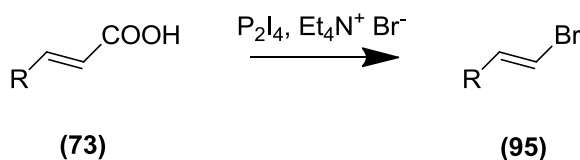


Schéma 35

Opět dochází ke vzniku čistě *E* izomerů **(95)**, a to i pokud má výchozí látka konfiguraci *Z*. Reakce běží v bezvodém CS₂. Mechanismus působení tetrajodidu fosforečného a tetraethylamonium bromidu nebyl v publikaci popsán, nicméně reakce opět selhává při pokusech připravit obdobné chlor a jod deriváty⁴³.

V literatuře lze najít i další přípravy, zahrnující i velmi obskurtní bromoční činidla. Jedním z takových činidel je ethylenbis(N-methylimidazolium) ditribromid. Jeho reakce s α,β -nenasycenými karboxylovými kyselinami **(73)** v bazickém prostředí vede obvykle ke tvorbě směsi *E* a *Z* izomerů vzniklých bromvinyl derivátů **(95)**⁴⁴.

2.5 Suzuki-Miyauraova cross coupling reakce

Palladiem katalyzované, cross-couplingové reakce, představují v organické chemii jednu z nejvíce užitečných metod tvorby C-C vazby. Na jejich význam rovněž poukazuje fakt, že jejich objevitelům byla v roce 2010 udělena Nobelova cena za chemii.

Suzuki-Miyauraova cross coupling reakce představuje typický příklad takovéto reakce. Jedná se o reakci boronové kyseliny (nejčastěji arylboronové) **(96)** s halogen derivátem **(97)** za katalýzy komplexy palladia⁴⁵.

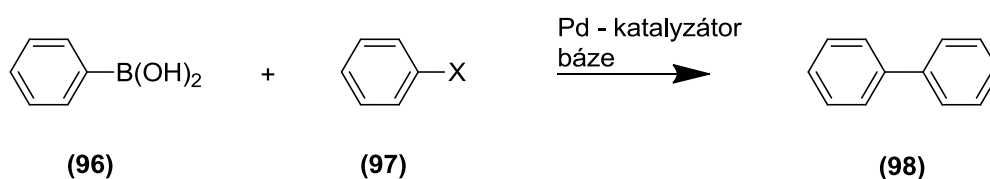


Schéma 36

Reakce byla objevena roku 1979 a publikována v časopise Tetrahedron Letters⁴⁶. Suzukiho tým v publikaci popsal obecnou reakci 1-alkenylboranů **(99)** s 1-alkenylhalogenidy **(100)** za katalýzy tetrakis(trifenylfosfin)palladiem a báze v benzenu.

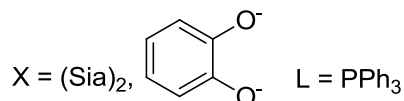
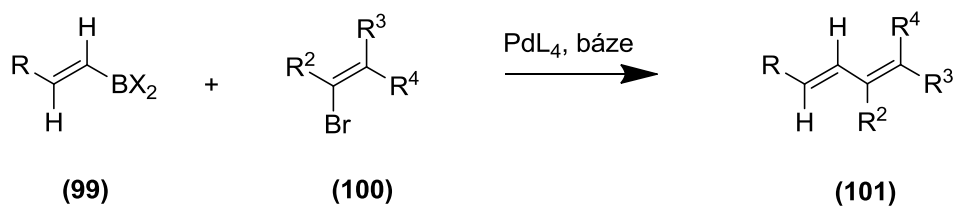


Schéma 37

Reakční mechanismus cross-couplingových reakcí sestává ze tří po sobě jdoucích kroků. Oxidativní adice, transmetalace a redukční eliminace. V oxidativní adici dochází k oxidaci palladia a tvorbě organokovového intermediátu $\text{R}^1\text{-Pd}^{\text{II}}\text{-X}$. Při transmetalaci dochází k záměně R^2 organokovu za halogen a zároveň ke vzniku komplexu $\text{R}^1\text{-Pd}^{\text{II}}\text{-R}^2$. V posledním kroku, zvaném redukční eliminace, dochází konečně k vytvoření vazby mezi oběma organickými skupinami $\text{R}^1\text{-R}^2$ a redukcí palladia z Pd^{II} na Pd^0 ⁴⁷.

Mechanismus dobře vystihuje následující schéma ⁴⁷:

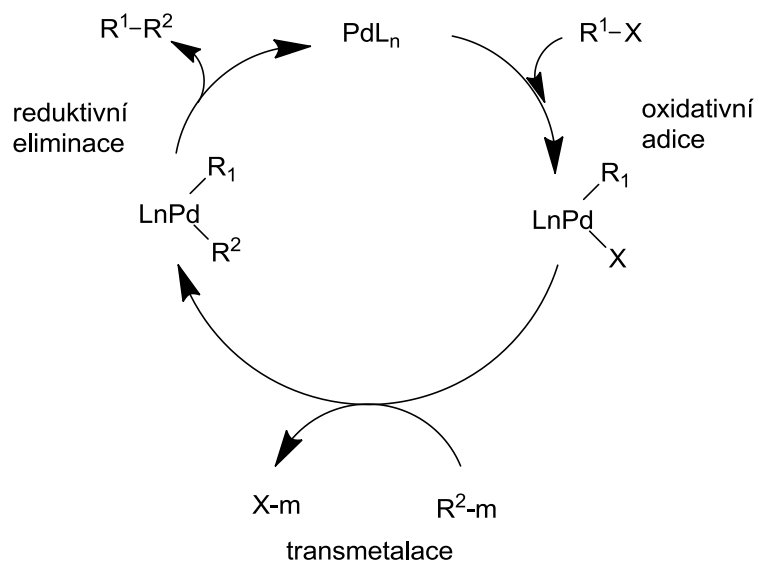


Schéma 38

Role, kterou hraje v případě Suzuki-Miyauraovy reakce báze, není stále plně objasněna, v dosavadní literatuře bylo navrženo několik možných účinků. Dvě hlavní teorie jejího působení se týkají transmetalacího kroku. První z nich tvrdí, že se báze váže na boronovou kyselinu, za vzniku organoboronátu. Druhá pak naznačuje, že báze může nahradit odstupující skupinu X v komplexu $R^1-Pd^{II}-X$ ⁴⁷.

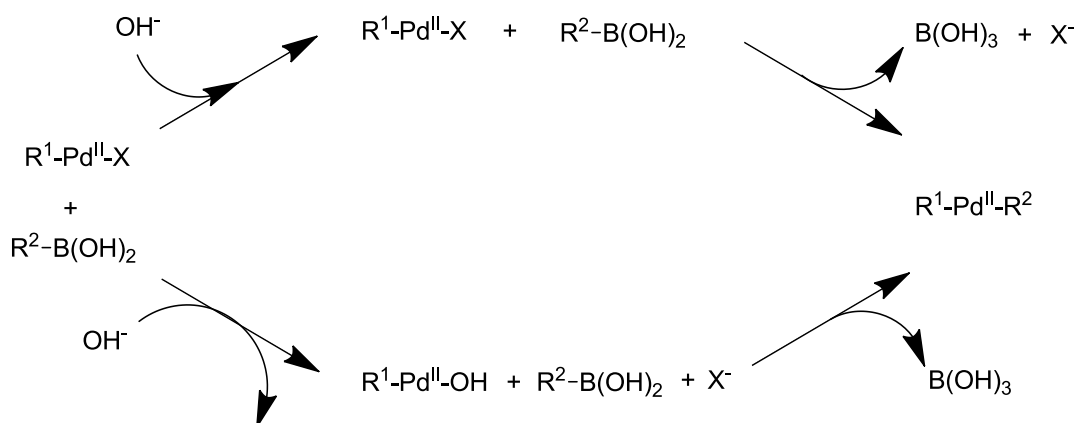


Schéma 39

Jednou z typických výhod Suzuki-Miyauraovy reakce, oproti jiným cross-couplingovým reakcím, je vysoká stabilita boronových kyselin ve vodě ⁴⁸ a velká tolerance různých funkčních skupin ⁴⁹.

2.5.1 Syntéza substituovaných bifenyľů

Jednou z typických aplikací Suzuki-Miyauraovy reakce je syntéza bifenyľových sloučenin. Obecné schéma takovéto reakce je znázorněno již na začátku této podkapitoly ⁴⁷.

V literatuře byla syntéza tohoto typu sloučenin popsána již nesčetně krát. Kupříkladu Sun publikoval v roce 2015 přípravu řady bifenyľů (**98**) pomocí Suzukiho reakce za katalýzy 0,5 mol % $Pd(OAc)_2$ a 1,5 mol % ligandu phenylfosfinacalix[3]trifuranu (**102**) ve vysokých výtěžcích z arylbromidů ve vodě ⁵⁰.

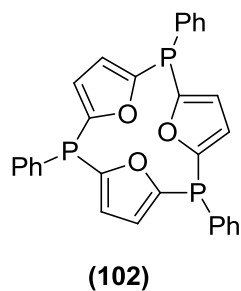
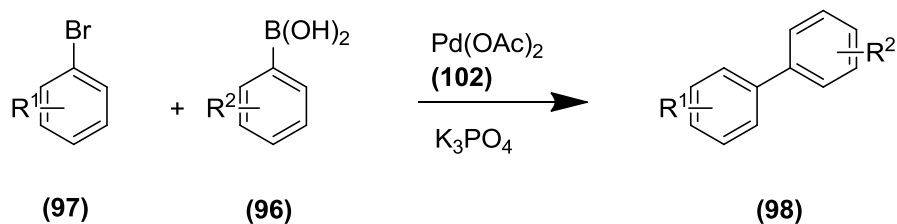


Schéma 40

Guan v roce 2012 publikoval článek, zabývající se syntézou substituovaných bifenyľů **(98)** za katalýzy komplexem PdCl_2py_2 ve směsi rozpouštědel ethanol:voda, kde dosáhl za použití arylbromidů a aryljodidů **(97)** jako výchozí látky, rovněž velmi vysokých výtěžků⁵¹.

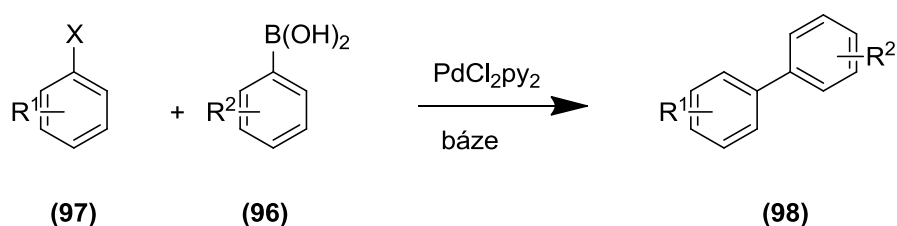


Schéma 41

2.5.2 Další příklady použití Suzuki-Miyauraovy cross-coupling reakce

Jedním z dalších příkladů využití Suzukiho reakce z literatury je například syntéza C-aryl-glykalů **(103)**. Obecnou přípravu těchto látek vypracoval Cobo v roce 2012. Výchozí látkou jsou 2-jodoglykaly **(104)**, které za katalýzy komplexem $\text{L}_2\text{Pd(OAc)}_2$ ($\text{L} = 2\text{-aminopyrimidin-4,6-diol}$) podléhají couplingu s arylboronovou kyselinou **(96)**⁵².

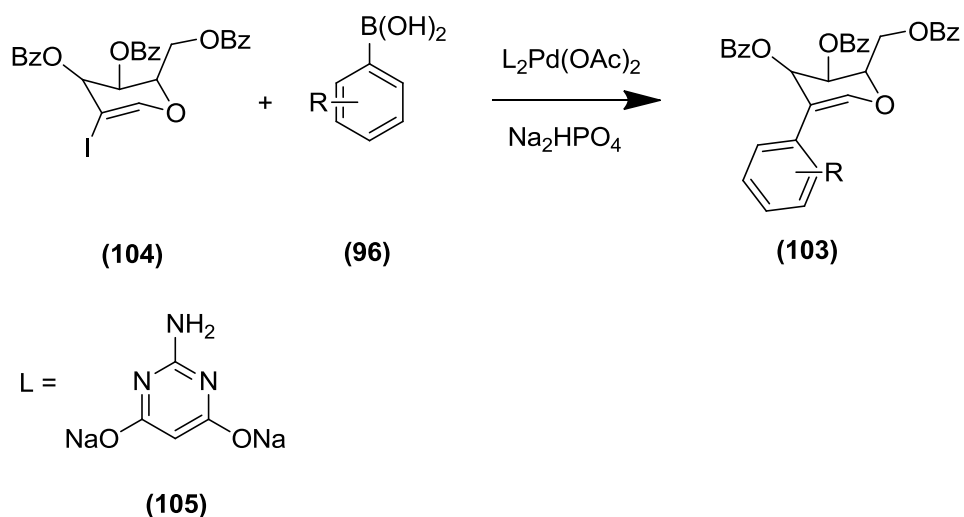


Schéma 42

Poslední zde zmíněnou metodou je reakce alkoxyethyltrifluoroboranů **(106)** s arylbromidy **(97)** ve směsi rozpouštědel toluen:voda, za katalýzy $\text{PdCl}_2\text{A}^{\text{ta}}\text{Phos}_2$. Toto obecné využití Suzukiho reakce bylo publikováno v roce 2012 a je schůdné pro celou řadu derivátů⁵³.

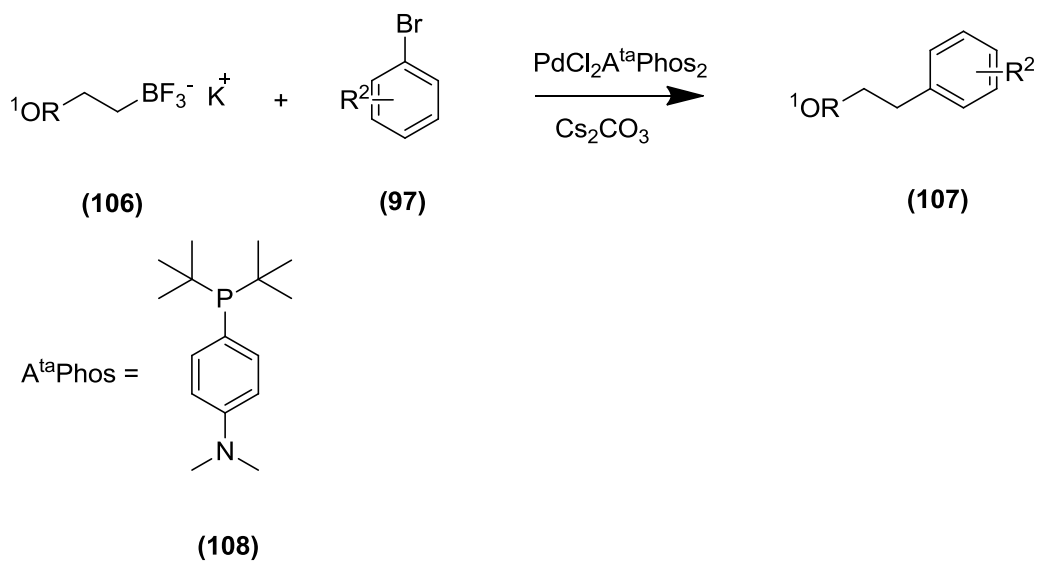


Schéma 43

3 Výsledky a diskuze

Během syntézy cílových sloučenin byly testovány 3 syntetické cesty. Nejprve byl proveden pokus syntetizovat cílové struktury přímo, na nechráněném pyrazolovém skeletu. Z důvodu vzniklých komplikací bylo však rozhodnuto o nutnosti zavedení chránící skupiny na endocyklický pyrazolový dusík v poloze 1 a byly proto testovány nosylová a 2,4-dinitrofenylová chránící skupina, z nichž první z nich se příliš neosvědčila.

V následující části budou blíže diskutovány provedené experimenty, které vedly k nutnosti zavedení chránící skupiny na pyrazolové jádro a rovněž popsány výhody a nevýhody zavedení nosylové a 2,4-dinitrofenylové skupiny na endocyklický pyrazolový dusík.

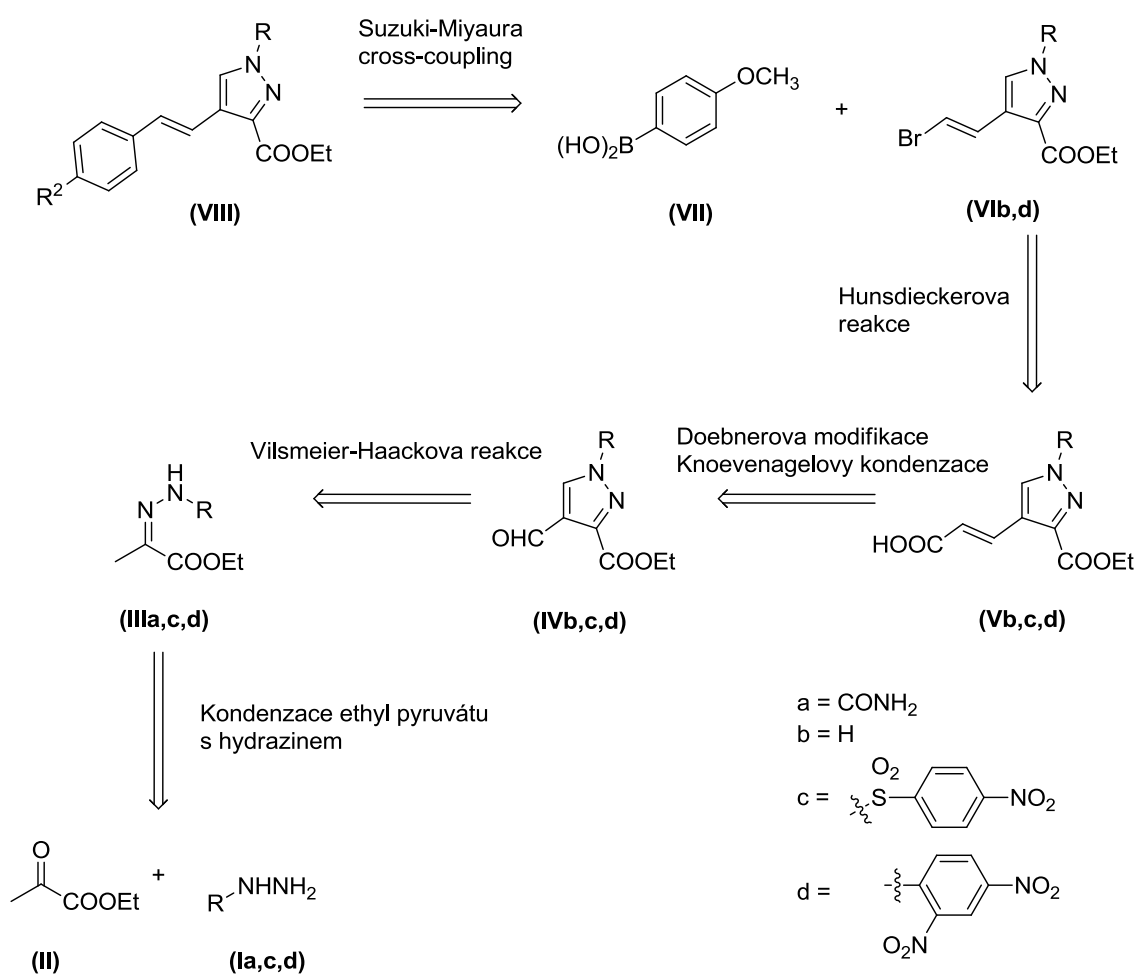


Schéma 44

3.1 Syntetická cesta bez chránicí skupiny

Prvotním záměrem bylo syntetizovat strukturní analoga cytotoxicky aktivních pyrazolových derivátů přímo, bez zavedení chránicí skupiny na endocyklickém pyrazolovém dusíku v poloze 1. Tato syntetická cesta se nakonec ukázala velmi těžko schůdná z důvodu nízkých výtěžků jednotlivých reakčních kroků pro přípravu látek **(Vb)** a **(VIb)**.

3.1.1 Příprava ethyl 2-(2-karbamoylhydrazono)propanoátu a ethyl 4-formyl-1H-pyrazol-3-karboxylátu

První dva kroky syntézy, tedy přípravy látek **(IIIa)** a **(IVb)** byly již dříve publikovány v patentu US 8415386 B2⁵⁴ a byly připraveny podle postupu v něm uvedeném.

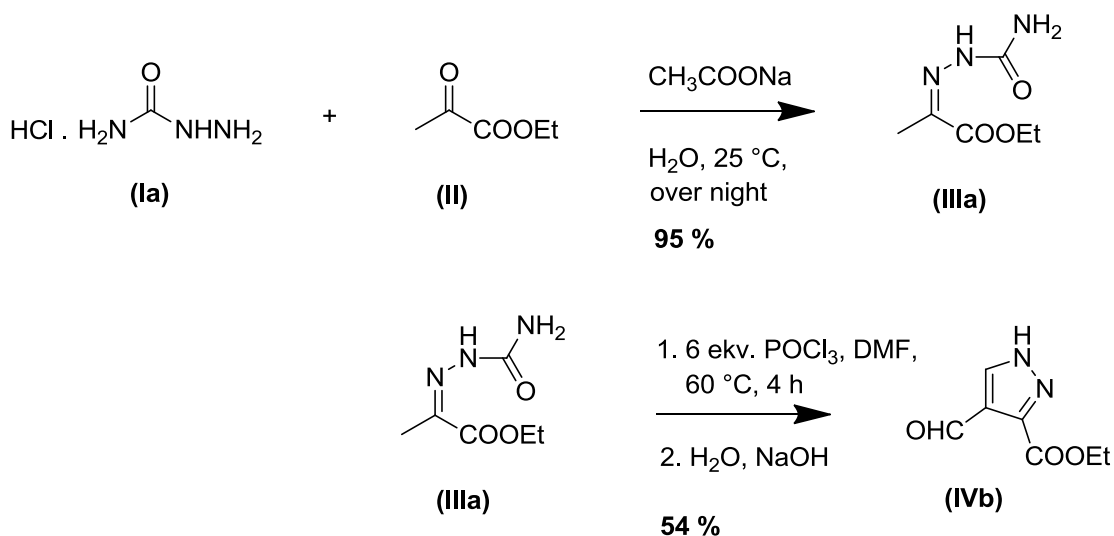


Schéma 45

Ani u jedné z těchto příprav se nevyskytl větší problém. Kondenzace ethyl pyruvátu (**(II)**) se semikarbazidem hydrochloridem (**(Ia)**) byla provedena ve vodě za laboratorní teploty a za přítomnosti octanu sodného přes noc. Výtěžek této reakce byl 95 %, což je dokonce víc, než uvádí patent, v němž byla publikována.

Druhý krok, formylace methyl skupiny semikarbazonu (**(IIIa)**) za podmínek Vilsmeier-Haackovy reakce, spojená s následnou cyklizací na 4-formylpyrazol (**(IVb)**)

byl proveden s 6 násobným ekvivalentem POCl_3 vůči výchozí látce v nadbytku DMF. Nejprve bylo připraveno Vilsmeier-Haackovo činidlo přikapáváním POCl_3 do ledem chlazeného DMF pod inertní atmosférou. Ke vzniklému činidlu byl následně po částech přidán výchozí semikarbazon (**IIIa**) a takto vzniklý roztok poté zahříván při teplotě $60\text{ }^\circ\text{C}$ po 4 hodiny. Reakční směs byla poté nalita na vodní led, čímž došlo k hydrolyze zbylého činidla. Následně byla provedena neutralizace roztokem NaOH. Výtěžek reakce činil 54 %. Při neutralizaci docházelo k velkému vývoji tepla a bylo nutné reakční směs intenzivně chladit, jinak docházelo ke ztrátám a výtěžek reakce byl nižší řádově asi o 10 - 15 %.

3.1.2 Příprava (*E*)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu

Ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (**Vb**) byl připraven tzv. Doebnerovou modifikací Knoevenagelovy kondenzace.

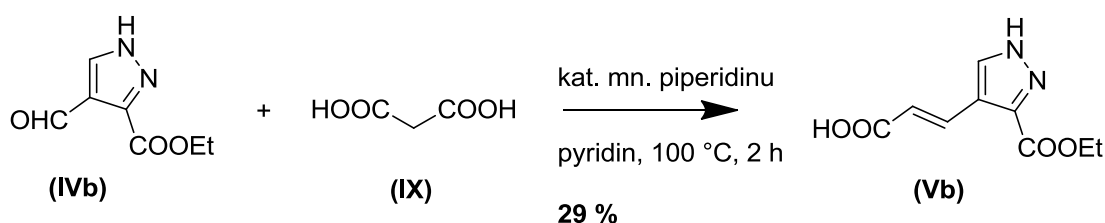


Schéma 46

Postup byl inspirován v literatuře ²⁵. Výchozí ethyl 4-formyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (**IVb**) byl refluxován s kyselinou malonovou (**IX**) v pyridinu za přítomnosti katalytického množství piperidinu po dvě hodiny, kdy došlo k doreagování veškeré výchozí látky (**IVb**). Reakci nicméně provázela některá úskalí.

V reakční směsi kromě žádaného produktu (**Vb**) vznikaly další dvě nečistoty, jejichž vzniku se nepodařilo zabránit, což ovlivnilo celkový výtěžek reakce, který činil pouhých ca. 30 %. Žádného zlepšení se nepodařilo dosáhnout ani záměnou piperidinu za triethylamin, či anilin. Taktéž prodloužení reakčního času a ani nepřítomnost katalyzátoru neměla kýžený efekt. Byla zkoušena i reakce ve směsi ethanolu a pyridinu, nicméně se v tomto případě ani nepodařilo izolovat čistý produkt.

3.1.3 Příprava (*E*)-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu

K přípravě ethyl 4-(2-bromvinyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu (**VIb**) byla využita Hunsdieckerova reakce, resp. její modifikace s NBS.

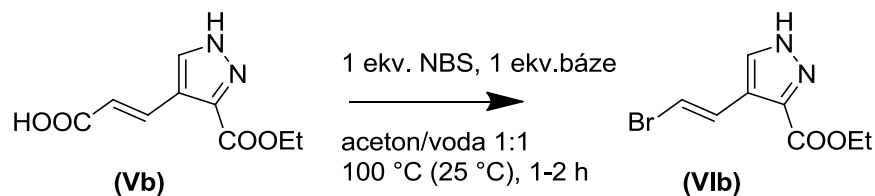


Schéma 47

Prvotní experiment vycházel z literatury ⁴⁰, výchozí ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (**Vb**) byl rozpuštěn ve směsi acetonu a vody, za přítomnosti báze octanu draselného. K tomuto roztoku byl při teplotě 100 °C přikapáván roztok NBS ve směsi aceton:voda 1:1. Při tomto postupu vznikal ethyl 4-(2-bromvinyl)pyrazol-3-karboxylát (**VIb**) ve směsi dvou izomerů, což nebylo žádoucí. Poměr obou izomerů byl za těchto podmínek zhruba 75:25 % ve prospěch *E* izomeru. Byl proto proveden další experiment, tentokrát namísto za varu při laboratorní teplotě. Za těchto podmínek opět ke vzniku dvou izomerů, poměr byl ca. 65:35 %, bylo tedy zjevné, že se na jejich vzájemném poměru podílí reakční teplota. Byla provedena řada dalších experimentů s použitím kombinací několika dalších rozpouštědel, za různých reakčních teplot, jejich výsledky jsou sumarizovány v následující tabulce:

		Poměry izomerů (E:Z) v %	
Rozpouštědlo	báze	25 °C	100 °C
aceton:H ₂ O	CH ₃ COOK	65:35	75:25
1,4-dioxan:H ₂ O	CH ₃ COOK	60:40	65:35
DMF:H ₂ O	K ₂ CO ₃	60:40	63:37
MeCN:H ₂ O	K ₂ CO ₃	63:36	60:40
aceton:H ₂ O	CH ₃ COONa	65:35	70:30

Tabulka 1

Z výsledků v tabulce je zjevné, že ani v jednom případě se touto cestou nepodařilo docílit toho, aby vznikal pouze *E* izomer, bylo tedy nutno pokračovat v hledání optimálních reakčních podmínek. Bylo vyzkoušeno několik dalších postupů z literatury. Jedním z nich byla metoda založená na reakci s HBr ve směsi MeCN:H₂O s dusitanem sodným ⁴².

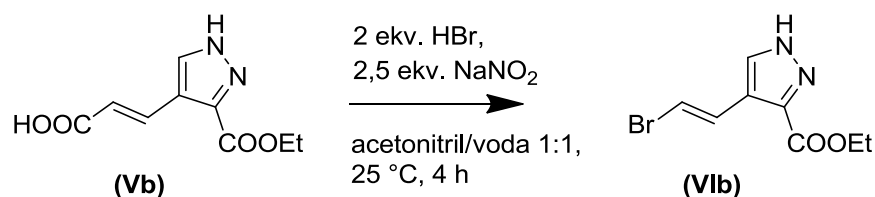


Schéma 48

Výchozí 4-(2-karboxyvinyl)pyrazol (**Vb**) byl rozpuštěn v acetonu, k němuž byly přidány 2 ekvivalenty koncentrované HBr a 2,5 M roztok NaNO₂ ve vodě, avšak ani po 4 hodinách nezačalo docházet k úbytku výchozí látky (**Vb**) a vzniku 4-(2-bromovinyl) derivátu (**VIb**).

Jako nejvýhodnější z hlediska vzájemného poměru obou vznikajících izomerů se nakonec jevil postup, při němž byl výchozí 4-(2-karboxyvinyl)pyrazol (**Vb**) ponechán reagovat za refluxu s jedním ekvivalentem NBS ve směsi THF:H₂O 3:2 bez přítomnosti báze⁴¹.

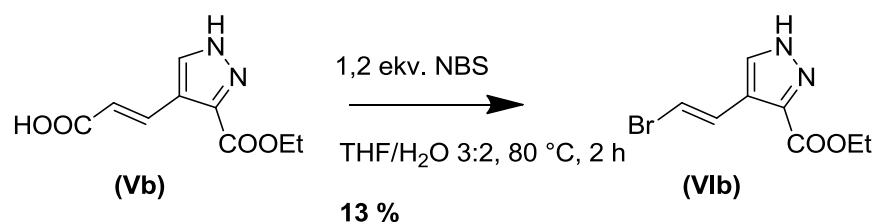


Schéma 49

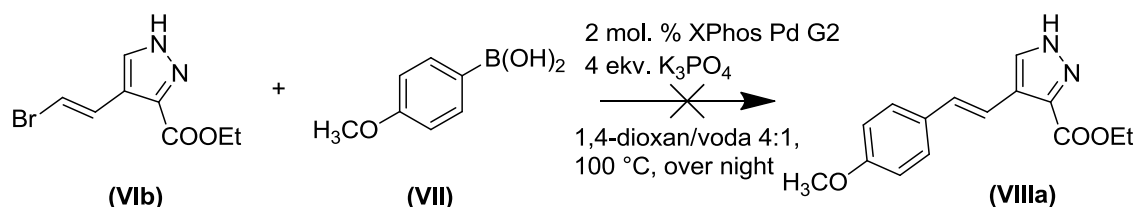
Ani tato metoda se však neukázala bezproblémová. Poměr izomerů za těchto podmínek byl ca. 80:20 % ve prospěch *E* izomeru, avšak v reakční směsi docházelo k částečnému vzniku nečistoty, v podobě dibromo derivátu, pravděpodobně vzniklého konkurenční reakcí produktu (**VIb**) s dalším ekvivalentem NBS mechanismem elektrofilní substituce. Taktéž ve směsi zůstávala část výchozí látky (**Vb**), což se podařilo překlenout použitím 1,2 ekvivalentů NBS. Byl rovněž proveden pokus o potlačení konkurenční elektrofilní substituce přidáním 10 % molárního množství radikálového iniciátoru AIBN do reakční směsi, jež byl ovšem neúspěšný. Reakce se rovněž nakonec neukázala býti plně reprodukovatelná v gramovém množství, kdy i za použití optimálních reakčních podmínek stále zůstalo 25 % nedoreagované výchozí látky (**Vb**) v reakční směsi.

Vzhledem k tomu, že nebyly nalezeny optimální podmínky, během kterých by vznikal pouze *E* derivát, muselo být nakonec přistoupeno k dělení těchto geometrických

izomerů na sloupcové chromatografii. To se ukázalo být poměrně obtížné, neboť rozdíl v polaritě mezi nimi byl velmi malý a bylo obtížné najít mobilní fázi, na níž docházelo k nějakému dělení. Nejvýhodnější z vyzkoušených mobilních fází byla směs ethylacetát:hexan 2:3. I tak byl výtěžek chromatografie velmi malý a bylo nutno ji několikrát opakovat.

3.1.4 Příprava (*E*)-ethyl 4-[2-(4-methoxyfenyl)]-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu

Výchozí 4-(2-bromvinyl)pyrazol (**VIb**) byl ponechán reagovat s 1,2 ekvivalentem 4-methoxybenzenboronové kyseliny (**VII**) a s 2 molárními procenty katalyzátoru XPhos Pd G2 a 4 ekvivalenty K_3PO_4 ve směsi 1,4-dioxan/voda 4:1, za teploty 100 °C.



Reakční směs byla za těchto podmínek ponechána přes noc, přičemž v reakční směsi byl pozorován pouze produkt homocouplingu dvou molekul 4-methoxybenzenboronové kyseliny (**VII**). Další optimalizace tohoto kroku nebyla z časových důvodů provedena.

Vzniklé problémy během přípravy 4-(2-bromvinyl)pyrazolu (**VIb**) nakonec vedly k nutnosti zavedení dezaktivující chránící skupiny na endocyklický dusík v poloze 1 pyrazolu, neboť se předpokládalo, že by tento krok mohl potlačit vznik nechtěného *Z* izomeru během Hunsdieckerovy reakce.

3.2 Syntetická cesta s nosylovou chránící skupinou

První chránící skupinou, jež byla během syntézy použita, byla nosylová skupina. Ta se nakonec příliš neosvědčila z toho důvodu, že se příslušný hydrazon (**IIIc**) nepodařilo cyklizovat za podmínek Vilsmeier-Haackovy reakce. Alternativní způsob přípravy chráněného 4-formylpyrazolu (**IVc**) byl sice nalezen, avšak tento chráněný derivát (**IVc**) se nepodařilo kondenzovat s kyselinou malonovou (**IX**)

3.2.1 Příprava ethyl [2-(4-nitrobenzensulfonyl)hydrazono]propanoátu

Hydrazon (**IIIc**) byl připraven kondenzací 4-nitrobenzensulfonylhydrazidu (**Ib**) s ethyl pyruvátém.

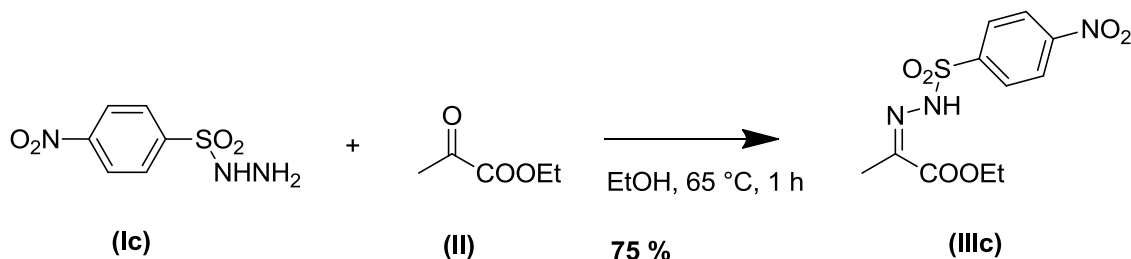


Schéma 51

Výchozí 4-nitrobenzensulfonylhydrazid (**Ic**) byl připraven z nosylchloridu (**X**) podle postupu z literatury ⁵⁵. Jeho kondenzační reakce s ethyl pyruvátém (**II**) byla provedena v ethanolu za teploty 65 °C během jedné hodiny, ve velmi dobrém výtěžku, který činil 76 %.

3.2.2 Příprava ethyl 4-formyl-1-(4-nitrobenzensulfonyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu

Ethyl 4-formyl-1-(4-nitrobenzensulfonyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (**IVc**) byl původně zamýšlen připravit Vilsmeier-Haackovou cyklizací.

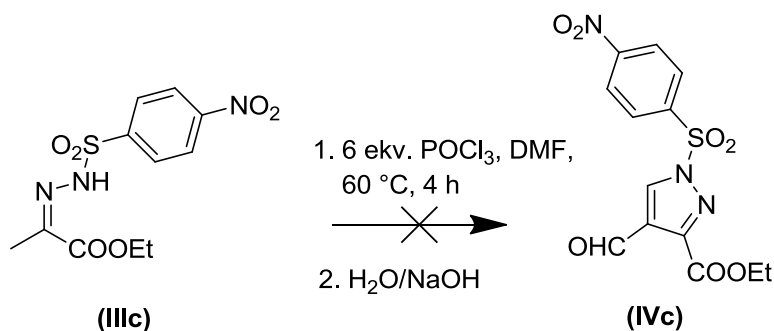


Schéma 52

Postup přípravy byl obdobný jako u nechráněného derivátu (**IVb**) ⁵⁴. Tedy s 6 násobným ekvivalentem POCl_3 vůči výchozímu hydrazonu (**IIIc**) byla reakční směs zahřívána 4 hodiny při 60 °C pod inertní atmosférou. Poté byla hydrolyzována a zneutralizována. Namísto cyklizace na derivát pyrazolu (**IVc**) však docházelo ke vzniku směsi neidentifikovaných nečistot. Byl proto proveden pokus o optimalizaci. Avšak

snížením reakční teploty, ani prodloužením reakčního času nebylo dosaženo požadovaného výsledku. Byl proto proveden pokus o navázání nosylové skupiny přímo na nechráněný 4-formylpyrazol (**IVb**) pomocí nosylchloridu (**X**).

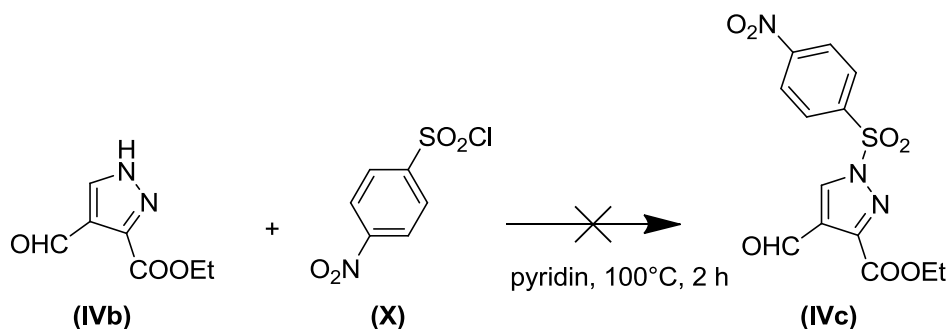


Schéma 53

Byly testovány 2 způsoby provedení této reakce, které byly popsány v literatuře na podobných strukturách ^{56, 57}. Prvním bylo ponechat výchozí látku (**IVb**) s jedním ekvivalentem nosylchloridu (**X**) refluxovat v pyridinu ⁵⁶. Za těchto podmínek však docházelo pouze ke vzniku směsi nečistot. Byl proveden i pokus při laboratorní teplotě, avšak rovněž nedocházelo k žádné konverzi na chráněný derivát (**IVc**).

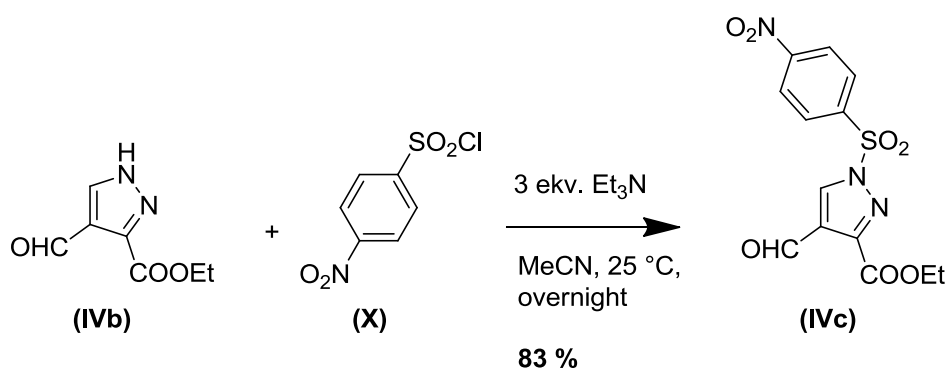


Schéma 54

Druhý způsob inspirovaný v literatuře ⁵⁷ zahrnoval ponechat výchozí látku (**IVb**) s třemi ekvivalenty triethylaminu reagovat s nosylchloridem (**X**) za laboratorní teploty v DCM. Směs byla takto ponechána přes noc. Ke vzniku chráněného derivátu (**IVc**) došlo, avšak docházelo zároveň ke vzniku nečistot a výtěžek byl relativně malý. Navíc výchozí látka byla relativně málo rozpustná v DCM a bylo nutné použít velký objem rozpouštědla (ca. 25 ml na 1 mmol (**IVb**)). Bylo proto zvoleno polárnější rozpouštědlo, a to acetonitril, v němž reakce běžela přes noc ve výtěžku 83 %.

Vzhledem k tomu, že se tento připravený derivát (**IVc**) nepodařilo kondenzovat s kyselinou malonovou, je na místě domněnka, že v reakční směsi docházelo namísto nosylace na endocyklickém dusíku pyrazolu v poloze 1, k reakci enol formy výchozí látky (**IVb**), za vzniku následující sloučeniny (**XII**):

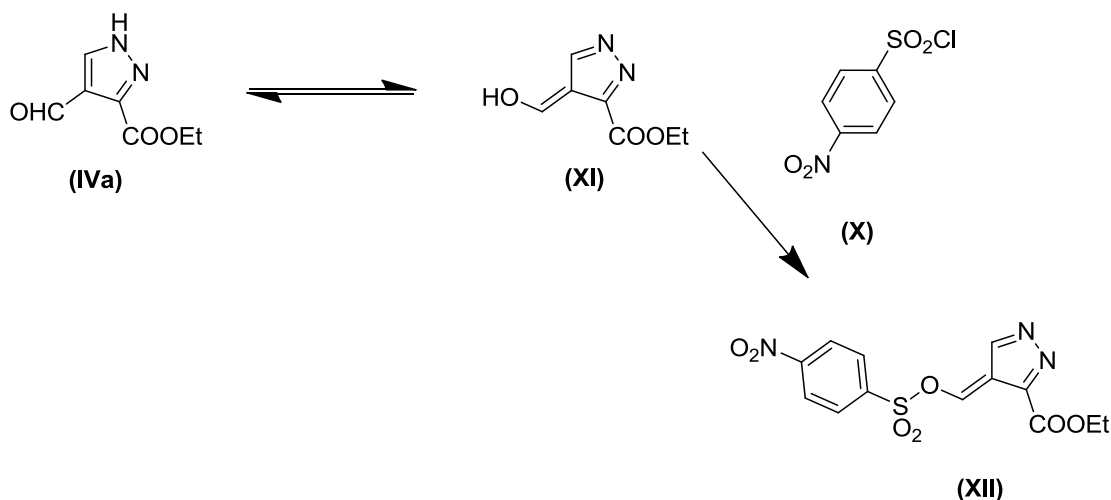


Schéma 55

Skutečná přítomnost ani jedné, z obou možných látek nebyla na ^1H NMR spektru uspokojivě potvrzena.

3.2.3 Příprava (*E*)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1-(4-nitrobenzensulfonyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu

Doebnerova modifikace byla provedena na chráněném derivátu 4-formylpyrazolu (**IVc**) za stejných podmínek jako bylo již popsáno u přípravy nechráněného derivátu (**Vb**), tedy za refluxu v pyridinu s katalytickým množstvím piperidinu²⁵.

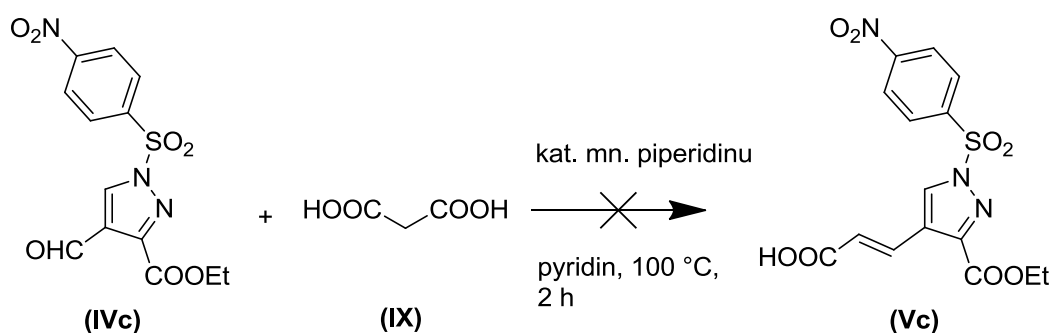


Schéma 56

Za těchto reakčních podmínek však nedocházelo k žádné konverzi na chráněný 4-(2-karboxyvinyl)pyrazol (**Vc**), pouze ke vzniku směsi nečistot. Stejného výsledku bylo dosaženo i s použitím 1,4-dioxanu místo pyridinu a s použitím směsi rozpouštědel ethanol:pyridin 9:1. To mohlo být právě zapříčiněno tím, že v předchozím kroku docházelo k reakci tautomerní enol formy na formylové skupině, tudíž tato látka nemohla reagovat s kyselinou malonovou (**IX**). Byl proto proveden pokus o navázání nosylové skupiny přímo na nechráněný 4-(2-karboxyvinyl)pyrazol (**Vb**), stejně jako to bylo provedeno v předchozím kroku.

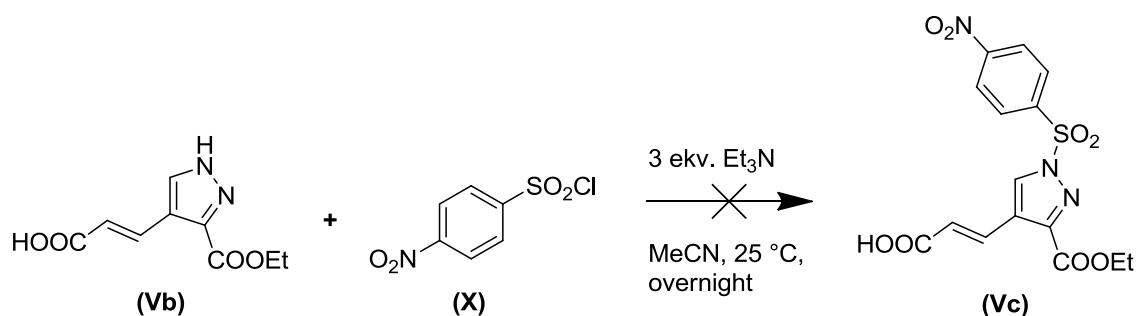


Schéma 57

Ani tento způsob přípravy se však neseťkal s úspěchem, v reakční směsi nedocházelo ke vzniku produktu (**Vc**), pouze ke vzniku směsi nečistot. Z toho důvodu bylo rozhodnuto o použití jiné chránicí skupiny, jež by se snadněji zaváděla na pyrazolové jádro a nečinila problémy v dílčích syntézách.

3.3 Syntetická cesta s 2,4-dinitrofenylovou chránicí skupinou

2,4-dinitrofenylová skupina navázaná na dusík v poloze 1 pyrazolu se nakonec ukázala být nápomocná jak v kroku Doebnerovy modifikace, kdy byl zvednut výtěžek 4-(2-karboxyvinyl) derivátu (**Vd**) o zhruba 20 %, tak při následné Hunsdieckerově reakci, kde byl bez problémů připraven čistý *E*-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)-*1H*-pyrazol-3-karboxylát (**VId**) v relativně uspokojivém výtěžku. Na tomto derivátu byl testován Suzuki coupling s 4-methoxybenzenboronovou kyselinou (**X**).

3.3.1 Příprava ethyl 2-[2,4-dinitrofenylhydrazono]propanoátu

Ethyl 2-[2,4-dinitrofenylhydrazono]propanoát (**IIIId**) byl připraven kondenzací ethyl pyruvátu (**II**) s 2,4-dinitrofenylhydrazinem (**Id**). Nejprve byl připraven 2,4-dinitrofenylhydrazin (**Id**) podle postupu z literatury ³. Ve stejném článku byla také popsána obecná příprava 2,4-dinitrofenyl hydrazonů, podle níž byl připraven i ethyl 2-[2,4-dinitrofenylhydrazono]propanoát (**IIIId**).

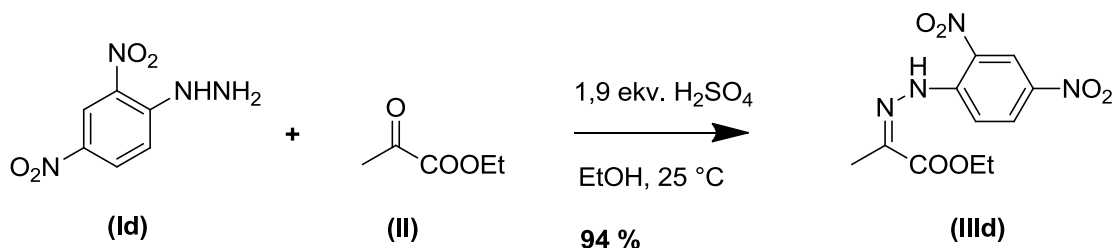


Schéma 58

Ethyl pyruvát (**II**) byl přidán do roztoku 2,4-dinitrofenylhydrazinu (**Id**) v ethanolu, okyseleném kyselinou sírovou. Okamžitě po přidání došlo k vysrážení žluté sraženiny, která byla následně zfiltrována a promyta vodou ve výtěžku 94 %. Během reakce byl pozorován vznik směsi dvou geometrických izomerů, jež následně nebyly odděleny, neboť se předpokládalo, že oba geometrické izomery budou reagovat díky tautomerii za vzniku pyrazolu (**IVd**).

3.3.2 Příprava ethyl 4-formyl-1-(2,4-dinitrofenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu

Příprava ethyl 4-formyl-1-(2,4-dinitrofenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**IVd**) vycházela z postupu v literatuře ⁵⁸.

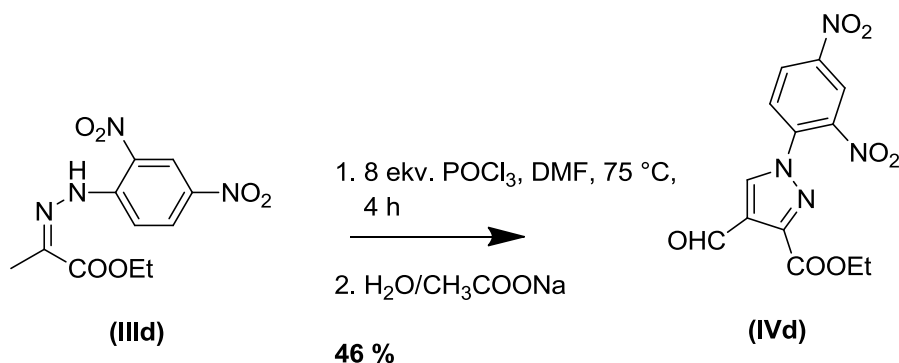


Schéma 59

K přípravě byl použit osminásobný ekvivalent POCl_3 vůči hydrazonu (**III**d) a reakční směs byla zahřívána 4 hodiny při teplotě $70\text{ }^\circ\text{C}$. Poté byla hydrolyzována vodním ledem a neutralizována octanem sodným. Surový produkt (**IV**d) vznikal ve výtěžku 75 % a byl zhruba v 70 % čistotě. V článku popsany způsob čištění sloupcovou chromatografií s mobilní fází petroleum ether/ethyl-acetát 75:15 se příliš neosvědčil, neboť docházelo k retenci produktu na koloně. Jako účinnější a rychlejší metoda čištění se ukázala rekrystalizace v systému ethanol/voda, i za cenu určitých ztrát. Výtěžek po rekrystalizaci činil 43 %.

3.3.3 Příprava (*E*)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)-1*H*-pyrazolu

Doebnerova modifikace s kyselinou malonovou (**IX**) byla provedena za refluxu v pyridinu s katalytickým množstvím piperidinu, jak bylo již výše zmíněno u obou dalších derivátů tohoto typu²⁵.

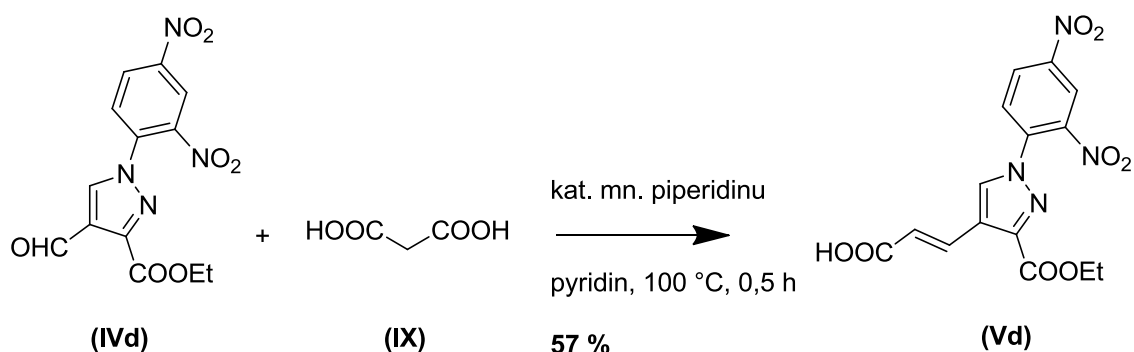


Schéma 60

Veškerá výchozí látka (**IV**d) nebyla v reakční směsi přítomna již po půl hodině, přičemž docházelo ke vzniku směsi produktu (**V**d) a nedekarboxylovaného intermediátu, jehož bylo po půl hodině přítomno asi 25 %. Pakliže byla však reakční směs refluxována déle, docházelo k přeměně produktu (**V**d) na další nečistotu a výtěžek se snižoval. Nedekarboxylovaný intermediát byl snadno odstraněn rekrystalizací v systému ethanol/voda. Celkový výtěžek po rekrystalizaci činil 57 %.

3.3.4 Příprava (*E*)-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu

Pro přípravu chráněného 4-(2-bromvinyl)pyrazolu (**VId**) byly použity podmínky Hunsdieckerovy reakce ve směsi aceton/voda, za refluxu s NBS a octanem draselným

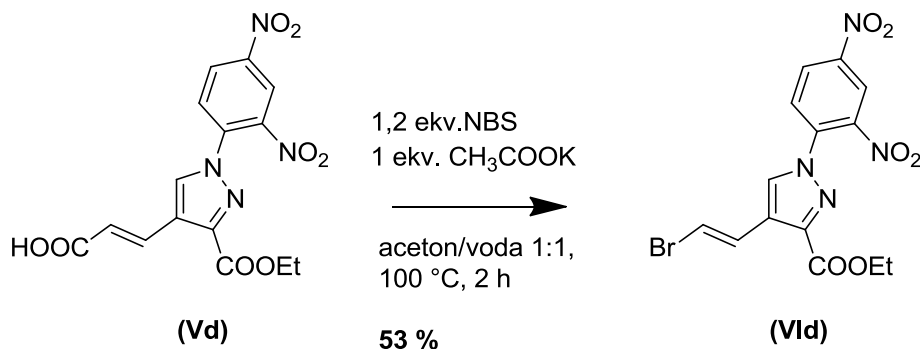


Schéma 61

Výchozí látka (**Vd**) byla rozpuštěna ve směsi aceton/voda 1:1 a k tomuto roztoku byl přidáván nejprve roztok 1 ekvivalentu NBS ve směsi aceton/voda 1:1, avšak ukázalo se, že část výchozí látky (**Vd**) zůstávalo nedoreagováno. To bylo úspěšně vyřešeno zvýšením množství NBS na 1,2 ekvivalentu. V reakci vznikal pouze čistý (*E*)-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (**VId**) ve výtěžku 53 %.

3.3.5 Příprava (*E*)-ethyl 4-[2-(4-methoxyfenyl)]-1-(2,4-dinitrofenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu

Výchozí (*E*)-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (**VId**) byl ponechán reagovat s 4-methoxybenzenboronovou kyselinou (**VII**) za použití katalyzátoru XPhos Pd-G2.

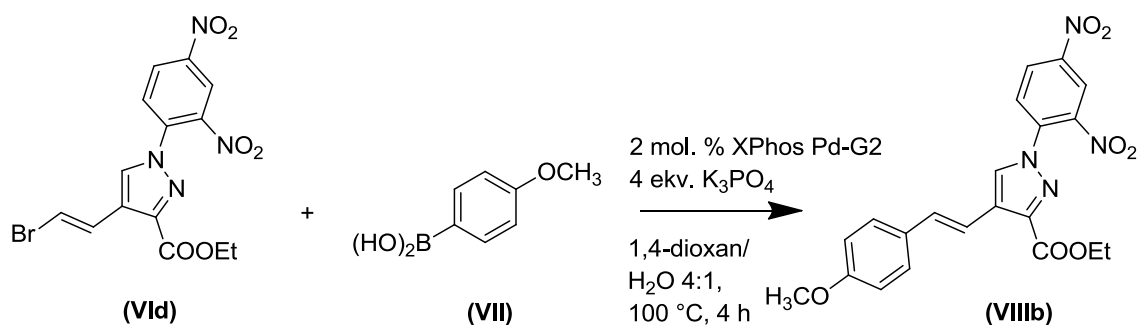


Schéma 62

Nejprve byl proveden pokus, při kterém byla výchozí látka (VIId) ponechána reagovat s 1,2 ekvivalentem 4-methoxybenzenboronové kyseliny (VII) za přítomnosti 4 ekvivalentů K₃PO₄ a dvou molárních procent katalyzátoru XPhos Pd-G2 při teplotě 100 °C ve směsi rozpouštědel 1,4-dioxan/voda po dobu 4 hodin. Za těchto podmínek však nedocházelo ke vzniku produktu (VIIIb), proto byl proveden další experiment, tentokrát s 20 molárními procenty katalyzátoru a 5 ekvivalenty K₃PO₄ za stejné teploty a zachování reakčního času.

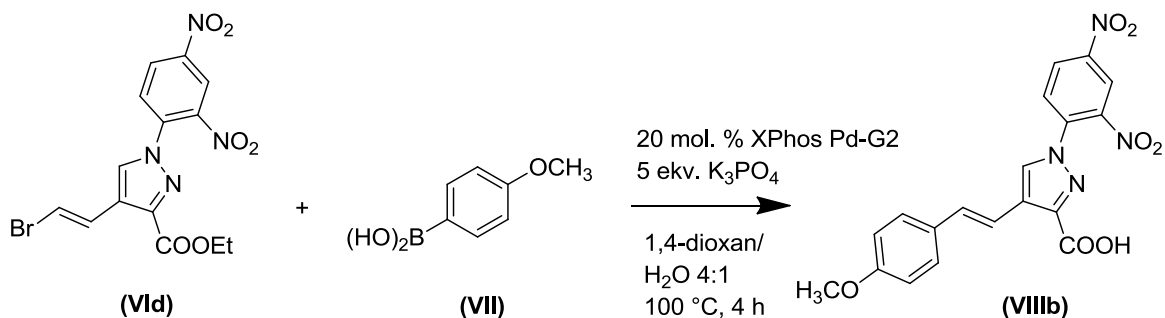


Schéma 63

V reakční směsi opět nebyla identifikována přítomnost sloučeniny (VIIIb), na LC/MS chromatogramu však byla nalezena látka (XII), což nasvědčuje tomu, že kromě Suzuki cross-couplingu dochází zároveň k deprotekcí chránící skupiny na endocyklickém pyrazolovém dusíku a rovněž k hydrolýze ethyl esterové skupiny. Při zpětném nahlédnutí do LC/MS analýzy reakční směsi s 2 molárními procenty katalyzátoru byla látka (XII) rovněž identifikována.

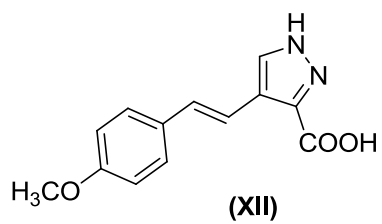


Schéma 64

Další optimalizace nebyla z důvodu nedostatku času prozatím provedena a bude jí věnována pozornost v budoucnu.

4 Experimentální část

Při přípravě následujících sloučenin byly použity pouze komerčně dostupné sloučeniny a činidla. Všechny komerčně dostupné výchozí látky byly použity bez čištění.

Teploty tání byly měřeny na Boetiově bodotávku a nejsou korigovány. LC-MS spektra byla měřena na UHPLC-MS systému, opatřeném UHPLC chromatografem Acella s fotodiodovou řadou a trojitým kvadrupólovým hmotnostním spektrometrem TSQ Quantum Access (ThermoScientific, CA, USA). NMR spektra byla měřena na spektrometru Varian 400 FT-NMR.

4.1 Přípravy výchozích hydrazinů

4.1.1 4-nitrobenzensulfonylhydrazid

Do suspenze nosylchloridu (11 g; 49,62 mmol) a 16,5 g vodního ledu byl přidán hydrazin hydrát (5,56 g; 173,7 mmol). Vzniklá směs byla za chlazení míchána 2 hodiny. Po dvou hodinách byla pevná látka zfiltrována a promyta vodou. Výtěžek reakce činil 84 %⁵⁵. MS (APCI): $m/z = 215,99$ [M+H]⁺.

4.1.2 2,4-dinitrofenylhydrazin

K horkému roztoku 1-chlor-2,4-dinitrobenzenu (10 g; 0,049 mol) v ethanolu byla po kapkách přidávána směs hydrazinu hydrátu (2,5 ml; 0,049 mol), 2,5 ml amoniaku a 10 ml ethanolu. Po přidání veškeré této směsi byla vzniklá, oranžová suspenze ochlazená na laboratorní teplotu a oranžová pevná látka zfiltrována a promyta vodou a ethanolem. Výtěžek činil 81 %³. MS (APCI): $m/z = 295,01$ [M+H]⁺.

4.2 Přípravy hydrazonů

4.2.1 ethyl 2-(2-karbamoylhydrazono)propanoát

Semikarbamid hydrochlorid (22,3 g; 0,2 mol) a octan sodný (33,08 g; 0,4 mol) byly rozpuštěny v 168 ml destilované vody. Byl přidán ethyl pyruvát (22,2 ml; 0,2 mol) a směs byla ponechána za míchání při laboratorní teplotě přes noc. Vyloučená bílá

pevná látka byla zfiltrována a promyta větším množstvím destilované vody. Produkt byl sušen ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti. Výtěžek činil 95 %⁵⁴. Teplota tání 208 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.85 (s, 2 H), 4.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.08 (s, 0 H), 1.98 (s, 3 H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ = 164.3, 156.0, 136.2, 60.8, 14.1, 12.3. MS (APCI): *m/z* = 173,95 [M+H]⁺.

4.2.2 ethyl [2-(4-nitrobenzensulfonyl)hydrazono]propanoát

4-Nitrobenzensulfonylhydrazid (1,5 g; 6,9 mmol) byl suspendován v 45 ml ethanolu. Vzniklá směs byla zahřívána na 65 °C, kdy došlo k rozpuštění veškerého 4-nitrofenylsulfonylhydrazidu. Ke vzniklému roztoku byl přidán ethyl pyruvát (0,766 ml; 6,9 mmol) a reakční směs byla míchána jednu hodinu. Poté byl ethanol odpařen cca. ze 4/5 a do zahuštěného roztoku bylo nalito 50 ml destilované vody. Došlo k vysrážení bílé, pevné látky. Výtěžek činil 76 %. Teplota tání 126 - 128 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 4.66 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.63 - 2.31 (m, 3 H), 1.88 - 1.54 (m, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ = 163.4, 150.2, 145.9, 143.9, 129.1, 124.6, 61.3, 14.0, 13.5. MS (APCI): *m/z* = 316,03 [M+H]⁺.

4.2.3 ethyl 2-[2,4-dinitrofenylhydrazono]propanoát

2,4-dinitrofenylhydrazin (4 g; 0,0202 mol) byl rozpuštěn ve směsi 8 ml koncentrované kyseliny sírové a 60 ml ethanolu. Do tohoto roztoku byl přidán ethyl pyruvát (2,24 ml; 0,0202 mol). Ihned došlo k vyloučení žluté krystalické látky, která byla zfiltrována a promyta vodou. Výtěžek činil 94 %³. Teplota tání 130 °C. MS (APCI): *m/z* = 295,01 [M+H]⁺.

4.3 Přípravy derivátů 4-formylpyrazolů

4.3.1 ethyl 4-formyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylát

Do 150 ml dimethylformamidu bylo na ledové lázni pod inertní atmosférou po kapkách přidán chlorid fosforýlu (90 ml; 0,95 mol). Výsledný roztok byl za chlazení ledem míchán 30 minut. Poté byl po několika částech přidán ethyl 2-karbamoylhydrazono)propanoát (28 g; 0,16 mol). Jakmile pevná látka přešla do roztoku, byla zvýšena teplota na 60 °C a reakční směs takto ponechána za míchání 4

hodiny. Poté byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a nalita na ca. 0,5 kg vodního ledu. Výsledný roztok byl neutralizován hydroxidem sodným (ca. 200 g) za chlazení na pH 6, přičemž byla sledována teplota směsi tak, aby nepřesáhla během neutralizace 40 °C. Po ukončení neutralizace byla reakční směs zahřívána na 60 °C po asi 5 minut. Výsledný roztok byl ponechán krystalizovat přes noc za laboratorní teploty. Vzniklá žlutá pevná látka byla zfiltrována a vysušena ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti. Výtěžek reakce činil 54 %⁵⁴. Teplota tání 169 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 14.11 (br. s., 1 H), 10.25 (s, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 4.36 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 1.43 - 1.07 (m, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ = 206.4, 186.3, 132.3, 123.2, 61.0, 30.7, 14.0. MS (APCI): *m/z* = 167,09 [M+H]⁺.

4.3.2 ethyl 1-(4-nitrobenzensulfonyl)-4-formyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylát

Ethyl 4-formyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (0,168 g; 1 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml acetonitrilu a byl přidán triethylamin (0,143 ml; 3 mmol). Do vzniklého roztoku byl přidán nosylchlorid (0,22 g; 1,2 mmol) a tato směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Vzniklá bílá pevná látka byla zfiltrována a promyta vodou za výtěžku 45,7 %. Po odstátí byl z filtrátu získán další podíl pevné látky, celkový výtěžek reakce činil 83 %⁵⁷. Teplota tání 126 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.14 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.52 - 8.46 (m, 2 H), 8.46 - 8.40 (m, 2 H), 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 1.41 - 1.21 (m, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ = 185.4, 159.7, 151.5, 146.8, 139.4, 136.0, 130.2, 125.3, 124.7, 61.9, 13.7. MS (APCI): *m/z* = 353,00 [M+H]⁺.

4.3.3 ethyl 1-(2,4-dinitrofenyl)-4-formyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylát

Do roztoku ethyl 2-[2,4-dinitrofenylhydrazono]propanoátu (4 g; 0,0135 mol) v 135 ml DMF bylo po kapkách, za chlazení v ledové lázni přidáváno POCl₃ (10,066 ml; 0,108 mol). Po přidání veškerého POCl₃ byla reakční směs vytemperována na laboratorní teplotu a poté zahřívána 4 hodiny při teplotě 75 °C. Poté byla reakční směs nalita na ca. 200 g vodního ledu a zneutralizována nasyceným roztokem octanu sodného na pH ca. 6. Směs po neutralizaci byla umístěna přes noc do lednice. Poté byla vzniklá sraženina zfiltrována a promyta vodou. Surový produkt byl získán ve výtěžku 75 % a následně byl rekrystalizován ve směsi ethanol:voda 1:1, za vzniku žlutých krystalů ve výtěžku 43 %⁵⁸. Teplota tání 140 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.27 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.94 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.72 (d, *J* = 2.6

Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.39 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 1.39 - 1.21 (m, 3 H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) $\delta = 185.8, 160.2, 147.1, 145.0, 143.3, 135.7, 135.1, 128.5, 128.4, 124.9, 121.2, 61.6, 13.8$. MS (APCI): $m/z = 335,07$ [M+H] $^+$.

4.4 Přípravy 4-(2-karboxyvinyl)pyrazolů

4.4.1 (E)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát

Ethyl 4-formyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (8,4 g; 0,05 mol) byl suspendován ve 25 ml pyridinu. Byla přidána kyselina malonová (5,2 g; 0,05 mol) a 1,25 ml piperidinu. Vzniklá suspenze po ohřátí okamžitě přešla do roztoku a výsledný roztok byl zahříván při 100 °C po 2 hodiny. Poté byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu a pyridin byl odpařen na rotační vakuové odparce téměř do sucha. Odparek byl rozpuštěn ve 20 ml okyseleného ethanolu (1 kapka konc. HCl na 1 ml ethanolu) a roztok byl nalit do 80 ml ledové vody. Po několika minutách míchání za chlazení na ledové lázni se z roztoku začala vylučovat žlutá pevná látka. Reakční směs byla poté uložena přes noc do lednice. Pevná látka byla zfiltrována, promyta destilovanou vodou a vysušena pod infralampou. Výtěžek reakce činil 29 %²⁵. Teplota tání 220 - 222 °C. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.39$ (br. s., 1 H), 7.96 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H), 4.31 - 4.19 (m, 1 H), 2.08 (s, 1 H), 1.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). MS (APCI): $m/z = 209,03$ [M+H] $^+$.

4.4.2 (E)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát

ethyl 1-(2,4-dinitrofenyl)-4-formyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (0,67 g; 2 mmol) byl suspendován v 1 ml pyridinu a k vzniklé suspenzi byla přidána 1 kapka piperidinu a kyselina malonová (0,208 g; 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána při 100 °C půl hodiny, poté byl pyridin odpařen a k odparku bylo nalito 20 ml destilované vody a byl zneutralizován na pH 1. Vzniklá pevná látka byla zfiltrována a promyta vodou ve výtěžku 87,9 %. Tento surový produkt byl rekrystalizován ve směsi ethanol:voda 25:18. Po rekrystalizaci byly získány žluté krystaly ve výtěžku 57 %²⁵. Teplota tání 236 °C. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.53$ (br. s., 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.93 (br. s., 1 H), 8.85 - 8.65 (m, 1 H), 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 4.35 (q, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 1.44 - 1.20 (m, 3 H). ^{13}C NMR (101MHz

,DMSO-d₆) δ = 167.1, 160.8, 146.7, 143.2, 143.0, 135.2, 132.5, 128.4, 127.3, 121.4, 61.1, 13.8. MS (APCI): m/z = 375,04 [M+H]⁺.

4.5 Přípravy 4-(2-bromvinyl)pyrazolů

4.5.1 (*E*)-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát

(*E*)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (2,8 g; 0,0133 mol) byl rozpuštěn ve směsi 239 ml tetrahydrofuranu a 159,6 ml vody. Do vzniklého roztoku byl přidán N-bromsukcinimid (2,848 g; 0,016 mol) a reakční směs byla zahřívána při 85 °C po dvě hodiny. Poté byl odpařen tetrahydrofuran a vyloučená pevná látka byla zfiltrována. *E*-izomer byl oddělován na sloupcové chromatografii za použití mobilní fáze ethylacetát:hexan 2:3. Bylo získáno 311,4 mg čistého *E*-izomeru a 736,7 mg směsi *E*+*Z*, která byla následně oddělována sloupcovou chromatografií za použití stejné mobilní fáze. Při druhém dělení bylo získáno 108,3 mg *E*-izomeru a 461,6 mg směsi *E*+*Z*, kterou se už poté oddělit nepodařilo. Celkově bylo získáno 419,7 mg čistého *E*-izomeru, což činí 13 % výtěžek⁴¹. Teplota tání 138 °C. MS (APCI): m/z = 245,00 [M+H]⁺.

4.5.2 (*E*)-ethyl 4-(2-bromvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát

(*E*)-ethyl 4-(2-karboxyvinyl)-1-(2,4-dinitrofenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (163,5 mg; 0,437 mmol) a octan draselný (42,88 mg; 0,437 mmol) byly rozpuštěny ve směsi 2,62 ml acetonu a 2,62 ml vody. Vzniklý roztok byl zahřát na 100 °C a byl k němu po kapkách přidáván roztok N-bromsukcinimidu (93,33 mg; 0,5244 mmol) ve směsi 1,7 ml acetonu a 1,7 ml vody. Po přidání veškerého NBS byla reakční směs zahřívána další hodinu, poté byl zahuštěna na odparce asi na 1/4 a byly přidány 4 ml destilované vody. Vzniklá žlutá sraženina byla zfiltrována a její výtěžek činil 53 %⁴⁰. Teplota tání 182 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.92 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.78 - 8.68 (m, 1 H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ = 161.1, 146.7, 143.2, 141.9, 135.5, 130.7, 128.6, 127.3, 125.8, 122.2, 121.5, 109.5, 61.2, 30.6, 14.1. MS (APCI): m/z = 411,07 [M+H]⁺.

5 Závěr

Cílem práce bylo vyzkoušet syntézu prekurzorů, ze kterých je potenciálně možné připravit biologicky aktivní deriváty pyrazolu (**VIII**). Syntéza zahrnovala 5 kroků a vycházela z ethyl pyruvátu (**II**), jež kondenzací poskytoval příslušné hydrazony (**IIIa,c,d**). Hydrazony byly za podmínek Vilsmeier-Haackovy reakce cyklizovány na 4-formylpyrazoly (**IVb,c,d**). Formylová skupina byla následně transformována Doebnerovou modifikací Knoevenagelovy kondenzace na 4-(2-karboxyvinyl)pyrazol (**Vb,c,d**), a dále Hunsdieckerovou reakcí na 4-(2-bromvinyl)pyrazoly (**VIb,d**). Nakonec měla být provedena Suzuki-Miyauraova cross-couplingová reakce s arylboronovými kyselinami (**VII**), za vzniku styryl derivátu pyrazolu (**VIII**).

Nejprve byla testována syntetická cesta s nechráněným endocyklickým dusíkem na pyrazolu v poloze 1, jež se neosvědčila zejména z toho důvodu, že během přípravy 4-(2-bromvinyl)pyrazolu (**VIb**) docházelo ke vzniku směsi *E* a *Z* izomerů, čemuž se nepodařilo zabránit. Tím pádem byly zkoušeny dvě různé chránící skupiny na pyrazolu v poloze 1.

První z nich, nosylová skupina nebyla příliš vhodná kvůli tomu, že hydrazon (**IIIc**) nebylo možno převést Vilsmeier-Haackovou reakcí na nosylovaný 4-formylpyrazol (**IVc**). Alternativní příprava této látky se sice podařila z nechráněného 4-formylpyrazolu (**IVb**) reakcí s nosylchloridem (**X**), avšak na této sloučenině se nepodařilo provést Doebnerovu modifikaci Knoevenagelovy kondenzace s kyselinou malonovou (**IX**), což implikovalo možné zavedení nosylu na formylovou skupinu vlivem tautomerní rovnováhy mezi enol a keto formou výchozí látky (**IVb**). Tuto hypotézu naznačují i neúspěšné pokusy nosylace 4-(2-karboxyvinyl)pyrazolu (**Vb**).

Nakonec se osvědčila 2,4-dinitrofenylová skupina, jejíž přítomnost jednak zvedla výtěžek Doebnerovy modifikace Knoevenagelovy kondenzace, tedy vzniku 4-(2-karboxyvinyl)pyrazolu (**Vd**) a hlavně zamezila vzniku nežádoucího *Z* izomeru během Hunsdieckerovy reakce.

Závěrem bylo vyzkoušeno několik pokusů o provedení Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce na 4-(2-bromvinyl)pyrazolech (**VIb,d**) s 4-methoxybenzenboronovou kyselinou (**VII**), přičemž v případě derivátu (**VIb**) byl v reakční směsi pozorován pouze homocoupling mezi dvěma molekulami 4-methoxybenzenboronové kyseliny (**VII**). V

případě derivátů (**VId**) byla na LC/MS analýze v reakční směsi identifikována sloučenina (**XII**), jejíž přítomnost naznačuje, že kromě cross-couplingové reakce došlo zároveň i k deprotekcí chránicí skupiny na endocyklickém pyrazolovém dusíku a k hydrolýze esterové skupiny.

K další optimalizaci Suzuki-Miyaurovy cross coupling reakce na derivátu (**VId**) z časových důvodů nedošlo, nicméně tento reakční krok bude v budoucnu blíže prostudován.

6 Seznam použité literatury

- (1) Kryštof, V.; Cankař, P.; Fryšová, I.; Slouka, J.; Kontopidis, G.; Džubák, P.; Hajdúch, M.; Srovnal, J.; de Azevedo Jr., W. F.; Orsag, X. M.; Paprskarová, M.; Rolčík, J.; Latr, A.; Fischer, P. M.; Strnad, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6500–6509.
- (2) Svoboda, J. *Organická chemie I*; VŠCHT: Praha, 2005.
- (3) Brady, O. L. *J. Chem. Soc.* **1931**, 756–759.
- (4) Belskaya, N. P.; Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *Ark. (Gainesville, FL, United States)* **2010**, *1*, 275–332.
- (5) Svoboda, J. *Organická syntéza I*; VŠCHT: Praha, 2000.
- (6) Li, F.; Sun, C.; Wang, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8031–8039.
- (7) Goess, B. In *Name React. Carbocyclic Ring Form.*; John Wiley & Sons, Inc., 2010; 698–709.
- (8) Jones, G.; Stanforth, S. P. *Org. React. (Hoboken, NJ, United States)* **1997**, *49*.
- (9) Downie, I. M.; Earle, M. J.; Heaney, H.; Shuhaibar, K. F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4015–4034.
- (10) Campaigne, E. E.; Archer, W. L. *Org. Synth.* **1953**, *33*, 27–29.
- (11) Bosshard, H. H.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1659–1671.
- (12) Shah, R. C.; Deshpande, R. K.; Chaubal, J. S. *J. Chem. Soc.* **1932**, 642–650.
- (13) Silverstein, R. M.; Ryskiewicz, E. E.; Willard, C.; Koehler, R. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 668–672.
- (14) Jones, R. A.; Candy, C. F.; Wright, P. H. *J. Chem. Soc. [Section] C Org.* **1970**, *18*, 2563–2567.
- (15) Chadwick, D. J.; Chambers, J.; Hargraves, H. E.; Meakins, G. D.; Snowden, R. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 Org. Bio-Organic Chem.* **1973**, *20*, 2327–2332.
- (16) Boukou-Poba, J. P.; Farnier, M.; Guillard, R. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2962–2967.
- (17) Sugawara, T.; Sasakura, K.; Toyoda, T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1974**, *22*, 763–770.

- (18) Seela, F.; Steker, H. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2521–2524.
- (19) Kira, M. A.; Abdel-Rahman, M. O.; Gadalla, K. Z. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *2*, 109–110.
- (20) Kira, M. A.; Aboul-Enein, M. N.; Korkor, M. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 25–26.
- (21) Jones, G. *Org. React. (New York)* **1967**, *15*, 204–599.
- (22) Knoevenagel, E. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1896**, *29*, 172–174.
- (23) Rodionov, V. M.; Fedorova, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 368–371.
- (24) Freund, W. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3068–3071.
- (25) Barr, P. J.; Jones, A. S.; Verhelst, G.; Walker, R. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 Org. Bio-Organic Chem.* **1981**, *6*, 1665–1670.
- (26) Miyazaki, Y.; Nakano, M.; Sato, H.; Truesdale, A. T.; Stuart, J. D.; Narthey, E. N.; Hightower, K. E.; Kane-Carson, L. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 250–254.
- (27) Chen, M.; Chen, H.; Wang, Y.; Wang, H.; Nan, Y.; Zheng, X.; Jiang, R. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 4–7.
- (28) Ma, Z.; Wang, S.; Cooper, C. S.; Fung, A. K. L.; Lynch, J. K.; Plagge, F.; Chu, D. T. W. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 883–887.
- (29) Johnson, R. G.; Ingham, R. K. *Chem. Rev. (Washington, DC, United States)* **1956**, *56*, 219–269.
- (30) Hunsdiecker, C.; Dieckermann, C.; Hunsdiecker, H.; Vogt, E. Saturated aliphatic chlorides and bromides. DE695062, July 18, 1940.
- (31) Hunsdiecker, C.; Dieckermann, C.; Hunsdiecker, H.; Vogt, E. Isocyclic saturated chloro and bromo compounds. DE730410, December 10, 1942.
- (32) Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C.; Vogt, E. Halogen-containing organic compounds. US2176181, October 17, 1939.
- (33) Hunsdiecker, C.; Hunsdiecker, H.; Vogt, E. Aliphatic, saturated, chloro- and bromo-substituted monocarboxylic acid esters. DE722464, May 28, 1942.
- (34) Merten, H.; Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5798–5799.

- (35) Oldham, J. W. H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 100–108.
- (36) Conly, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1148–1150.
- (37) Barnes, R. A.; Prochaska, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3188–3191.
- (38) Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc.* **1951**, 584–587.
- (39) De Clercq, E.; Desgranges, C.; Herdewijn, P.; Sim, I. S.; Jones, A. S.; McLean, M. J.; Walker, R. T. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 213–217.
- (40) Eger, K.; Mohammad, J.; Schmidt, M. *J. Heterocyclic Chem.* 1995, 32, 211–218.
- (41) Johar, M.; Manning, T.; Kunimoto, D. Y.; Kumar, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6663–6671.
- (42) Telvekar, V. N.; Takale, B. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2394–2396.
- (43) Telvekar, V. N.; Chettiar, S. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4529–4532.
- (44) Hosseinzadeh, R.; Tajbakhsh, M.; Mavvaji, M.; Lasemi, Z. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 2427–2436.
- (45) Mora, M.; Jimenez-Sanchidrian, C.; Ruiz, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 1128–1150.
- (46) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3437–3440.
- (47) Garcia-Melchor, M.; Braga, A. A. C.; Lledos, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 2626–2634.
- (48) Chatterjee, A.; Ward, T. R. *Catal. Letters* **2016**, 146, 820–840.
- (49) Bubnov, Y. N. *Heterocycles* **2010**, 80, 1–5.
- (50) Sun, Y.; Yan, M.-Q.; Liu, Y.; Lian, Z.-Y.; Meng, T.; Liu, S.-H.; Chen, J.; Yu, G.-A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 71437–71440.
- (51) Guan, Z.; Hu, J.; Gu, Y.; Zhang, H.; Li, G.; Li, T. *Green Chem.* **2012**, 14, 1964–1970.
- (52) Cobo, I.; Matheu, M. I.; Castillon, S.; Boutureira, O.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1728–1731.
- (53) Fleury-Bregeot, N.; Passet, M.; Beaumard, F.; Colombel, V.; Oehlich, D.; Rombouts, F.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10399–10408.

- (54) Devasthale, P.; Washburn, W. N.; Wang, W.; Hernandez, A.; Ahmad, S.; Zhao, G. Azolopyrrolone compounds as melanin concentrating hormone receptor-1 antagonists and their preparation. WO2010047956A1, Apr 29, 2010.
- (55) Tripathi, C. B.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3368–3371.
- (56) Heinisch, G.; Holzer, W. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2443–2458.
- (57) Siddiqui, S. M.; Salahuddin, A.; Azam, A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 775–781.
- (58) Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2465–2470.