UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Katedra organické chemie

C-C coupling N-acylaminopyrazolů a vývoj ligandu pro cross-couplingové reakce

Diplomová práce

Autor:	Bc. Hana Zemánková
Studijní program:	B1407 Chemie
Studijní obor:	Bioorganická chemie a chemická biologie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	Mgr. Lukáš Jedinák, PhD.

Olomouc 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla 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 dne: ..... Podpis: .....

Poděkování

Obrovské díky patří především vedoucímu této diplomové práce Mgr. Lukášovi Jedinákovi, Ph.D. za vynikající přístup, odbornost, výbornou komunikaci a především obrovskou trpělivost při vedení. Dále děkuji celé Katedře organické chemie PřF Univerzity Palackého v Olomouci za umožnění realizace práce na tomto tématu.

Tato diplomová práce vznikla za podpory grantů IGA_PrF_2017_009 (Vývoj nových biologicky aktivních látek) a IGA_LF_2017_028 (Cíle a buněčné interakce chemických látek

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora:	Bc. Hana Zemánková
Název práce:	C-C coupling N-acylaminopyrazolů a vývoj ligandu pro cross-couplingové reakce
Typ práce:	diplomová
Pracoviště:	Katedra organické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
Školitel:	Mgr. Lukáš Jedinák, Ph. D.
Rok obhajoby práce:	2017

Abstrakt:

Hlavním cílem této práce byla příprava aminopyrazolů modifikovaných na exocyklické aminoskupině a v poloze C4 Suzuki-Miyaura cross-couplingovou reakcí. Dále se tato práce zabývá designem a vývojem hydrofilních ligandů pro cross-couplingové reakce. Na základě literárních poznatků byly navrženy 4 fosfinové struktury inspirované známým a účinným ligandem APhos. Hydrofilitu zajišťuje kvarterní dusíkaté centrum, které je společné pro všechny tyto navržené ligandy.

Klíčová slova:	Suzuki-Miyaura, boronová kyselina, cross-coupling, ligand
Počet stran:	56
Počet příloh:	12
Jazyk:	česky

Bibliographical identification:

Author´s first name and surname:	Bc. Hana Zemánková
Title:	C-C coupling of aminopyrazoles and the development of the ligand for cross-coupling reaction
Type of thesis:	diploma
Department:	Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacky University
Advisor:	Mgr. Lukáš Jedinák, Ph. D.
The year of presentation:	2017

Abstract:

The main goal of this thesis was a preparation of aminopyrazoles with modification at exocyclic amino group and at C4 position by Suzuki-Miyaura cross coupling reaction. This thesis also deal with a design and development of hydrophilic ligands for cross couplings. 4 phosphine structures were designed based on facts in literature and they are inspirated by well-known and efficient ligand called APhos. Hydrophilicity is provided by a quarternary nitrogen site, which is common for all these designed ligands.

Keywords:	Suzuki-Miyaura, cross-coupling, boron acid, ligand
Number of pages:	56
Number of appendixes:	12
Language:	Czech

Obsah

1 Úvod 7

2 Teoretická část 8

2.1 Suzuki-Miyaurova cross-coupling reakce 8

2.2 Katalýza cross-couplingových reakcí 12

2.2.1 Hydrofilní katalytické systémy 12

3 Výsledky a diskuze 26

3.1 Příprava aminopyrazolů modifikovaných v C4 poloze prostřednictvím Suzuki-Miyaurovy reakce 26

3.1.1 příprava aminopyrazolů modifikovaných v poloze C5 cyklopropylkarboxamidovou skupinou 27

3.1.2 Příprava aminopyrazolů modifikovaných v poloze C5 fenylmočovinou . 30

3.1.3 Vliv dvou reakčních center pro Suzuki-Miyaurovu reakci 34

3.2 Vývoj hydrofilních ligandů pro Suzuki-Miyaura reakce 36

3.2.1 Syntéza ligandů s dusíkatým centrem - 122, 123 37

3.2.2 Syntéza kyslíkatých ligandů 124, 125 43

4 Závěr 46

5 Experimentální část 47

6 Přílohy 55

1 Úvod

Cross-couplingové reakce patří k velmi efektivním metodám tvorby C-C vazby. Tato diplomová práce je zaměřena na Suzuki-Miyurovu reakci, která umožňuje spojení aryl- případně heteroarylhalogenidů s různými typy boronových kyselin. Suzuki-Miyaura coupling byl objeven v roce 1979[1] a od té doby až dosud je velmi intenzivně studován.

Cílem této diplomové práce byla syntéza aminopyrazolů jednak modifikovaných na exocyklické aminoskupině v poloze C5 a také na uhlíku v poloze C4 právě Suzuki-Miyaura couplingem. Pro reakce byly zvoleny boronové kyseliny jak elektronově bohaté, tak elektronově chudé, a v neposlední řadě také heteroarylboronové kyseliny.

Hlavní cíl práce, tedy samotné couplingy s aminopyrazoly, vychází z předchozí série výzkumů, kdy byly vyvíjeny optimální podmínky, které byly poté aplikovány právě na série aminopyrazolů modifikovaných na exocyklické aminoskupině. Nejprve byly cross-couplingy realizovány s amidickými deriváty v poloze C5 na pyrazolovém skeletu. Další set derivátů spočíval v zavedení fenylmočoviny, pro kterou velmi často bývá charakteristická termická nestabilita a tedy při vyšších teplotách dochází k hydrolýze.

Druhá část práce je fokusována na vývoj nových ligandů, které by mohly být součástí katalytického systému. Jak je uvedeno v teoretické části, katalytický systém těchto organokovových reakcí je sestaven ze zdroje palladia a ligandu. Koordinací palladia s ligandem dochází k redukci palladia z oxidačního stavu 0 na oxidační stav II a může být zahájen celkový reakční cyklus.

Jelikož až 80 % celkového chemického odpadu je tvořeno organickými rozpouštědly[2], které bývají často velmi toxické k životnímu prostředí a mají řadu dalších nevýhod, v současnosti je velkým trendem výzkum hydrofilních ligandů, které mohou být použity ve vodném prostředí. Hydrofilita bývá například upravována zaváděním hydrofilních skupin do molekul již známých ligandů. Touto prací byl rovněž zahájen i vývoj zcela nových hydrofilních ligandů inspirovaných strukturou APhos, velmi známého a často využívaného fosfinového ligandu.

2 Teoretická část

2.1 Suzuki-Miyaurova cross-coupling reakce

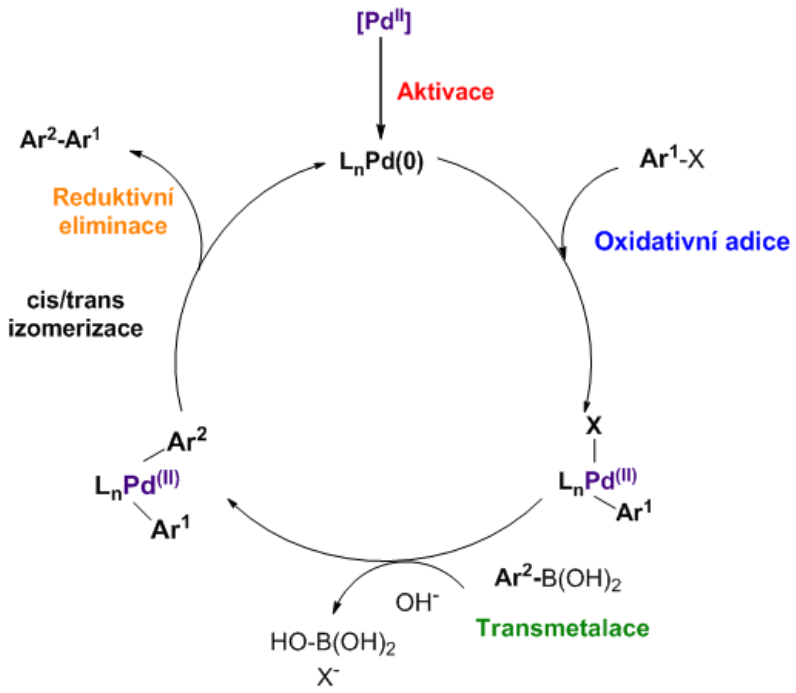
Suzuki-Miyaurova cross-coupling reakce, která se stala úspěšnou a velmi využívanou metodou k tvorbě C-C vazby, byla objevena v roce 1979 [3,4]. Jedná se o coupling organoboronových kyselin s arylhalogenidy za přítomnosti katalytického množství palladia, případně jiného přechodného kovu. Suzuki-Miyaurova reakce se stala velmi účinnou metodou přípravy různě substituovaných biarylů a umožňuje konverzi i se substráty, které při použití jiných metod tvorby vazby uhlík-uhlík vykazují značné problémy.

Kromě obvykle vysokých výtěžků Suzuki-Miyaura reakcí je obrovskou výhodou[5], že tyto cross-couplingy probíhají již za velmi mírných podmínek a v neposlední řadě také komerční dostupnost a stálost různých typů boronových kyselin. Zároveň jejich předností je i fakt, že oproti jiným organometalickým reagentům jsou daleko šetrnější k životnímu prostředí a odstranění vznikajících vedlejších produktů z reakčních směsí je realizovatelná velmi snadno oproti jiným organokovům. Většina aryl- i alkylboronových kyselin je inertní vůči vzduchu a vysokým teplotám a dá se velmi dobře rekrystalizovat z alkoholu nebo vody.

Ve srovnání s Grignardovými činidly, Suzuki-Miyaura cross-coupling umožňuje použití různě substituovaných boronových kyselin[6], u Grignardových reagentů bývá často přítomnost jiné reaktivní skupiny dalším cílem ataku činidla a tím pádem vzniká často směs nežádoucích výsledných sloučenin. Alternativou je také použití organokovů s cínem, které sice minimalizují tento efekt, ale problémy spojené s vysokou toxicitou sloučenin cínu a špatnou izolací produktů, tuto variantu příliš nepodporují.

Mechanismus reakce[7] (Schéma 1) spočívá v použití vhodného palladnatého prekatalyzátoru v kombinaci s ligandem, který je nejprve koordinován na palladium za vzniku formálního oxidačního stavu Pd(0), čímž je aktivován katalytický cyklus reakce.

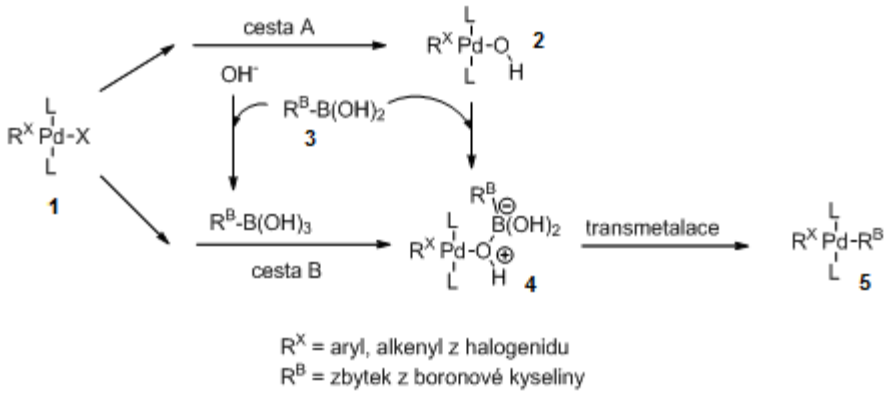
Schéma 1: *Obecné znázornění mechanismu Suzuki-Myiaura cross-couplingu.*



Oxidativní adicí 1-alkenyl, 1-alkynyl, allyl, benzyl či arylhalogenidů na Pd(0) dochází ke vzniku stabilního *trans-o*-palladium(II) komplexu, přičemž právě tento krok velmi často determinuje rychlost celého couplingu. Průběh oxidativní adice může záviset na přítomnosti elektrony-odtahujícího substituentu arylhalogenidu (případně 1-alkenylhalogenidu), čímž je snižována elektronová hustota na vazebném centru a je podpořena vazba na Pd. Významnou roli hraje rovněž i typ ligandu. Pokud je heteroatom, který se koordinuje na palladium, nukleofilnější, k vazbě dochází lépe. Proto je důležité nukleofilitu heteroatomu podpořit například substitucí skupinou, která systému elektrony dodává.

Následujícím krokem mechanismu je transmetalace[8]. Trojvazný bor ve formě arylboronové kyseliny vystupuje jako Lewisova kyselina a tím dochází k tvorbě boronátu **4**, jak je uvedeno ve schématu 2. Boronát **4** je daleko reaktivnější (nukleofilnější) než příslušná boronová kyselina a účastní se reakce s Pd(II) komplexem **2** – transmetalace – za vzniku nového komplexu **5**.

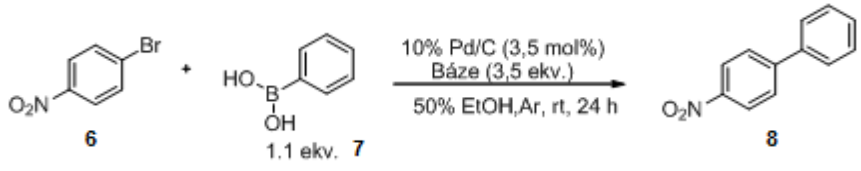
Schéma 2: *Transmetalace*



Reduktivní eliminací poté dochází k samotné tvorbě C-C vazby a vzniku produktu, přičemž se Pd(II) komplex redukuje na Pd(0), čímž dochází k regeneraci katalyzátoru, který tak může vstoupit do dalšího katalytického cyklu. Význačnou roli při reduktivní eliminaci hraje objemnost substituentů ligandu. Bylo vypozorováno, že čím větší je sterický efekt ("bulky" efekt), tím rychleji reduktivní eliminace probíhá.

Oproti Suzuki-Miyaurově reakci cross-coupling reakce cínu a zinku nevyžadují přítomnost báze. V případě použití organoboronových sloučenin je funkce báze nezbytná. Mezi často aplikované patří například uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, triethylamin a alkalické hydroxidy jako TlOH. Spousta publikací je zaměřena právě na vliv různých bází při Suzuki-Miyaura couplingu. Například japonský vědecký tým v čele s Dr. T. Maegawou[9] aplikoval různé báze na reakci *p*-bromnitrobenzenu s kyselinou fenylboronovou a dospěli k výsledkům, které jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1: *Vliv použité báze na vznik produktu podle skupiny Dr. Maegawy.*



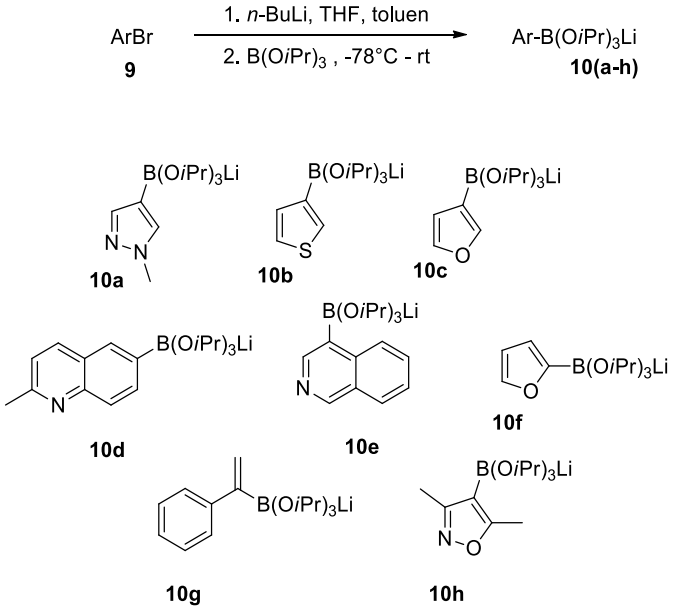
Báze	***Výtěžek podle GC***
Et_3N	45 %
DABCO	Reakce neproběhla
Na_2CO_3	98 %
$NaHCO_3$	92 %
NaOH	5 %
NaOAc	59 %
Na_2HPO_4	34 %
$Na_3PO_4.12\ H_2O$	92 %

Výzkum prokázal, že nejlepší výsledky při konverzi vykazovaly slabší anorganické báze jako Na_2CO_3, $NaHCO_3$ a $Na_3PO_4.12\ H_2O$. Následně autoři použili tyto báze a testovali také vliv rozpouštědla. V tomto případě se jako nejvhodnější rozpouštědla osvědčily alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol a jejich 50-ti procentní směsi s vodou. Dipolární aprotická rozpouštědla jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid, případně nepolární rozpouštědla jako je toluen, která patří k běžným volbám při ostatních palladiem katalyzovaných reakcích, nebyla při Suzuki-Miyaura couplingu příliš efektivní.

Buchwald a Oberli[10] objevili, že reakcí s lithium-triisopropylboráty lze ze značné míry zabránit protodeboronaci, a to zejména u pětičlenných heteroarylboronových

kyselin, a tím lze i posílit výtěžek reakce. Tyto lithium triisopropylboráty lze připravit jedním syntetickým krokem, kdy reakcí arylbromidu s *n*-butyllithiem vzniká základní intermediát, který je podroben reakci s triisopropylborátem. Schéma 3 znázorňuje vznik výchozích substrátů pro cross-couplingy.

Schéma 3: *Vznik lithium-triisopropylborátů z heteroaromatických boronových kyselin.*



2.2 Katalýza cross-couplingových reakcí

Jak je uvedeno ve Schématu 1 (s mechanismem), pro katalýzu Suzuki-Miyaurovy reakce hraje významnou roli krok, kdy je palladium(II) formálně redukováno koordinací ligandu na oxidační stav (0), čímž je celý katalytický cyklus aktivován. Volba ligandu je proto pro průběh reakcí velmi zásadní.

Velice zajímavé je také využití chemicky modifikovaného grafenu (CDG)[11], grafit-oxidu, případně různých typů polymerů [12, 13] pro heterogenní katalýzu Suzuki-Miyaurových reakcí, kdy je palladium ukotveno právě na pevném nosiči.

V následujících podkapitolách jsou rozebrány významné homogenní katalytické systémy, které vykazují při Suzuki-Miyaura cross-coupling reakcích výborné výsledky.

2.2.1 Hydrofilní katalytické systémy[14]

Obrovskou výhodou hydrofilních katalytických systémů je možnost použití vody jako majoritního rozpouštědla při reakčních podmínkách. Oproti organickým rozpouštědlům, jejichž předností je sice těkavost a tím pádem i snadná odstranitelnost,

ale zároveň jsou velmi často toxické, hořlavé a neobnovitelné, nedokáže voda rozpustit většinu organických molekul. Mezi významné výhody vody jakožto rozpouštědla patří především netoxicita, nehořlavost, finanční nenáročnost a vysoká tepelná kapacita. [15]

Návrh hydrofilních ligandů často spočívá v zavedení hydrofilních skupin do hydrofobních molekul, čímž je rozpustnost ve vodě zvýšena. Mezi velmi často využívané iontové hydrofilní substituenty patří tedy sulfonáty, karboxyláty, fosfonáty nebo amoniové skupiny. Do struktury ligandu lze také zavést neiontové skupiny, kterými jsou například polyoly, sacharidy nebo polyethery nebo například amfifilní skupiny[16]. Rozpustnost lze také zvýšit přidáním s vodou mísitelných organických rozpouštědel.

Rozpustnost ligandů ve vodě záleží na poměru nevodíkových atomů k hydrofilním skupinám v molekule a na jejich povaze. Rozpustnost monosulfonovaného *m*-TPPMS oproti *m*-TPPTS, který na sobě nese navázané 3 sulfonáty je až desetinásobně vyšší. Ještě vyšší hydrofilitu vykazují fosfonáty. Ligandy se zavedeným terciárním aminem jsou při pH $\leq$ 6 více rozpustné v organických rozpouštědlech. Při snížení okolního pH však dochází k protonizaci dusíkatého centra, což způsobuje zvýšení afinity k vodnému prostředí.

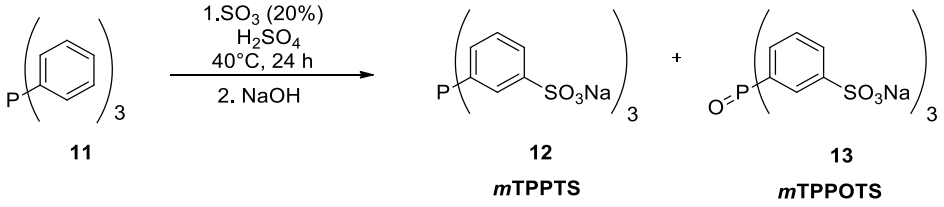
Mezi nejrozšířenější hydrofilní ligandy patří fosfiny, které lze velmi snadno připravit, a jsou stabilní. Podle polárních funkčních skupin lze rozdělit hydrofilní ligandy na aniontové, kationtové a neutrální.

2.2.1.1 Aniontové hydrofilní systémy

Tyto systémy patří mezi nejběžnější a je pro ně charakteristická přítomnost slabě bazické skupiny, která je často reprezentována sulfonáty, fosfonáty a karboxyláty. Velkou předností je stálost v širokém rozmezí pH.

Příprava ligandů, které nesou sulfonát navázaný přímo na arylu, může spočívat například v reakci trifenylfosfinu s oleem[17] a následné neutralizaci NaOH. Při reakci dochází také k oxidaci na příslušný oxid a vzniká směs, jak je uvedeno ve schématu 4.

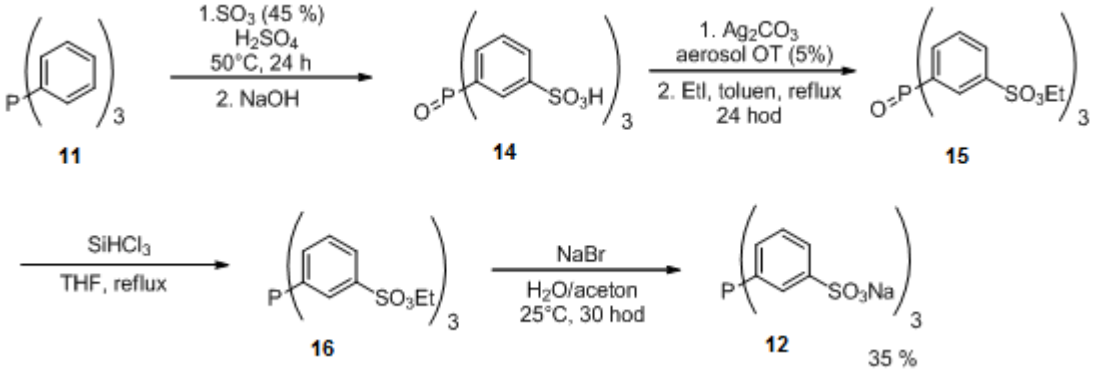
Schéma 4: *Příprava trisulfonovaného derivátu m-TPPTS.*



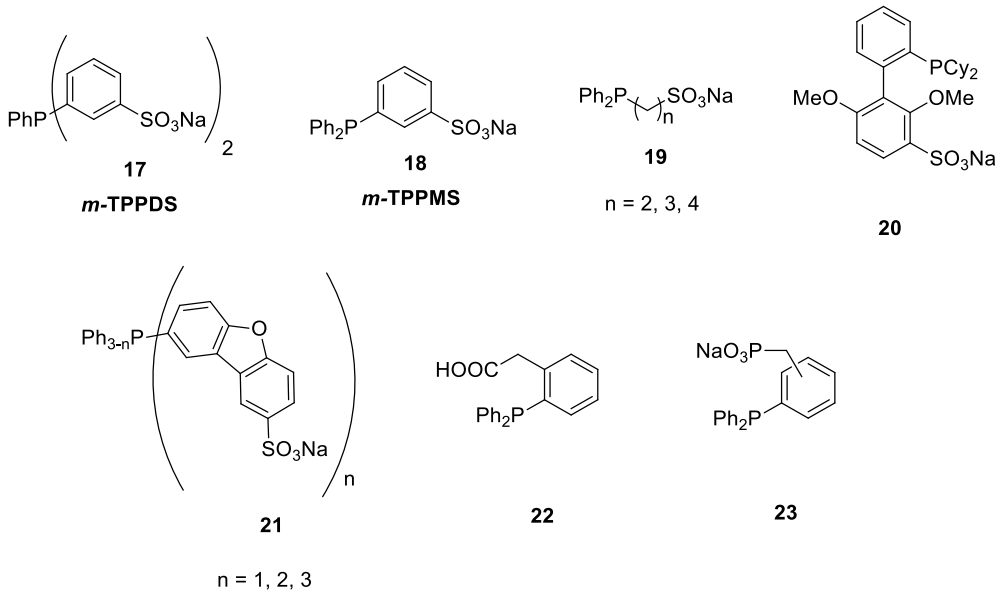
Optimalizací reakčních podmínek bylo dosaženo vzniku produktu z 85 %, zbytek byl tvořen právě oxidem **13**.

Další syntetická strategie[18], která je naznačena schématem 5, spočívá ve využití oxidace fosforu, vytvoření esteru a následně v redukci trichlorsilanem a hydrolýze příslušného esteru.

Schéma 5: *Syntéza sulfonovaného fosfinu s využitím oxidace fosforu.*



K významným zástupcům těchto aniontových hydrofilních ligandů, které mohou být využívány právě při Suzuki-Miyaurově couplingu patří např. již zmíněný *m*-TPPTS (**12**), ale i mono- a di-substituované analogy *m*-TPPMS a *m*-TPPDS. Několik dalších ligandů je uvedeno v obrázku 1.

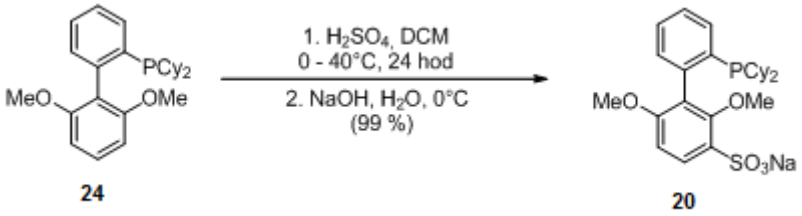


Obrázek 1: *Vybrané aniontové hydrofilní ligandy.*

Článek z roku 1990[19] uvádí první případ, kdy byl použit hydrofilní ligand **18** (*m*-TPPMS) ve formě sodné i draselné soli pro palladiem katalyzované alkylace a cross-coupling reakce.

Anderson a Buchwald[20] substituovali elektronově bohatý aromát sloučeniny **24**, který lze i bez sulfonace rovněž uplatnit jako výborný ligand, koncentrovanou kyselinou sírovou a následným působením hydroxidu sodného s vynikajícím výtěžkem 99 % za vzniku 3´-monosubstituovaného ligandu **20**, jak uvádí schéma 6.

Schéma 6: *Sulfonace koncentrovanou kyselinou sírovou a následný vznik sodné soli.*



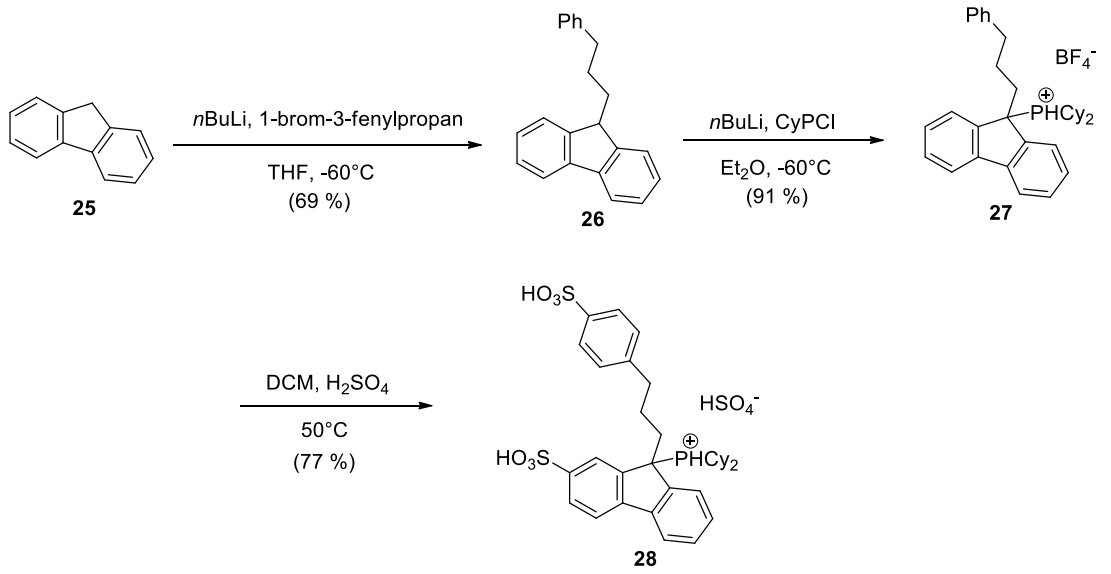
Při následných aplikacích na Suzuki-Miyaura cross-couplingové reakce tento ligand **20** vykazoval vynikající úspěšnost reakcí s výtěžky přesahujícími 90 %. Za výhodu lze také považovat jeho vysoká termická stabilita i stabilita při působení mikrovlnného záření.

Autoři rovněž vyzkoušeli i reakce s hydrofilními arylhalogenidy a

heteroarylhalogenidy, které obecně patří k relativně problematickým substrátům pro Suzuki-Miyaurův coupling. Hydrofilnější ligand byl při konverzích značně úspěšnější než jeho analog bez sulfonátu.

Jako další příklad hydrofilního ligandu lze uvést ligand **28**, který lze užít i pro couplingy s pyridylhalogenidy a chinolinové sloučeniny, které svou bazicitou a vysokou elektronovou hustotou na dusíkovém atomu inhibují koordinaci palladia. Syntézu ligandu znázorňuje schéma 7. Ligand byl připraven v celkovém výtěžku 44 %.

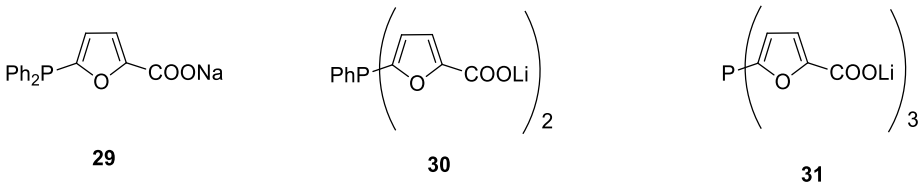
Schéma 7: *Syntéza disubstituovaného fluorenyldicyklohexylfosfinu.*



Ligand **28** poskytoval v kombinaci s Na_2PdCl_4 excelentní výtěžky cross-couplingů s různě substituovanými pyridiny i chinoliny od 90 do 99 %.

Jak již bylo zmíněno, hydrofilitu lze zvýšit i zavedením karboxylátu do fosfinu. V literatuře je popsána řada těchto hydrofilních ligandů. Jako příklad lze uvést například furylfosfiny[21], které jsou uvedeny ve schématu 8.

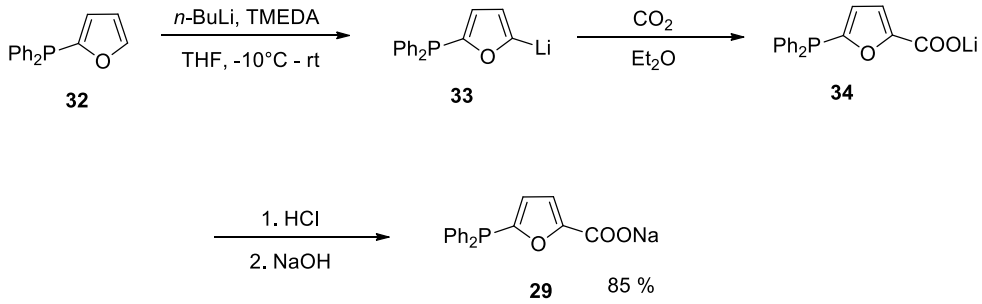
Schéma 8: *Příklady hydrofilních furylfosfinů s inkorporovanou karboxylovou skupinou.*



Rozpustnost ligandů **29-31** vzrůstá s počtem karboxylátů ve struktuře, tudíž nejméně hydrofilní je **29** (250 g/l vody) a nejvíce **31** (950 g/l vody). Uvedené ligandy byly vyzkoušeny na hydrogenaci, hydroformylaci a Heckově couplingu.

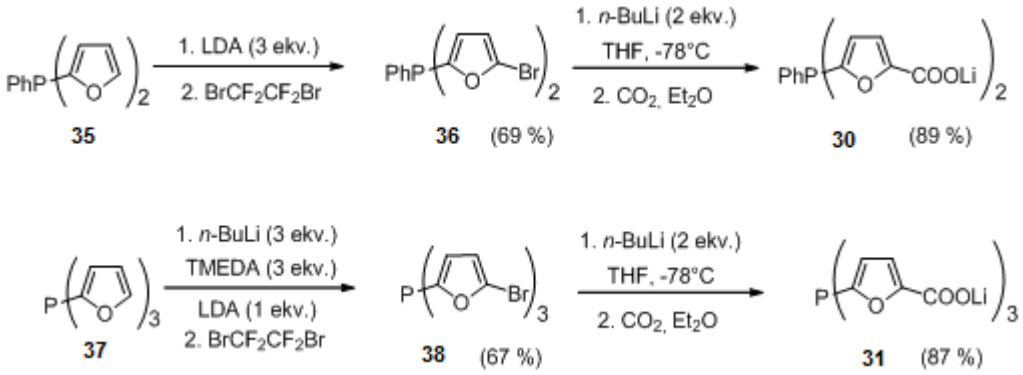
Syntéza **29** spočívá v metalaci 2-furylfosfanu, která je následována reakcí vzniklého karbaniontu s elektrofilem. Vzniklý intermediát je poté transformován na sodnou sůl (Schéma 9).

Schéma 9: *Syntéza ligandu **29**.*



V případě analogů **30** a **31** autoři postupovali nejprve bromací a nabromovaný meziprodukt až poté podrobili reakci s *n*-BuLi a elektrofilní substituci (Schéma 10).

Schéma 10: *Syntézy ligandů **30** a **31**.*

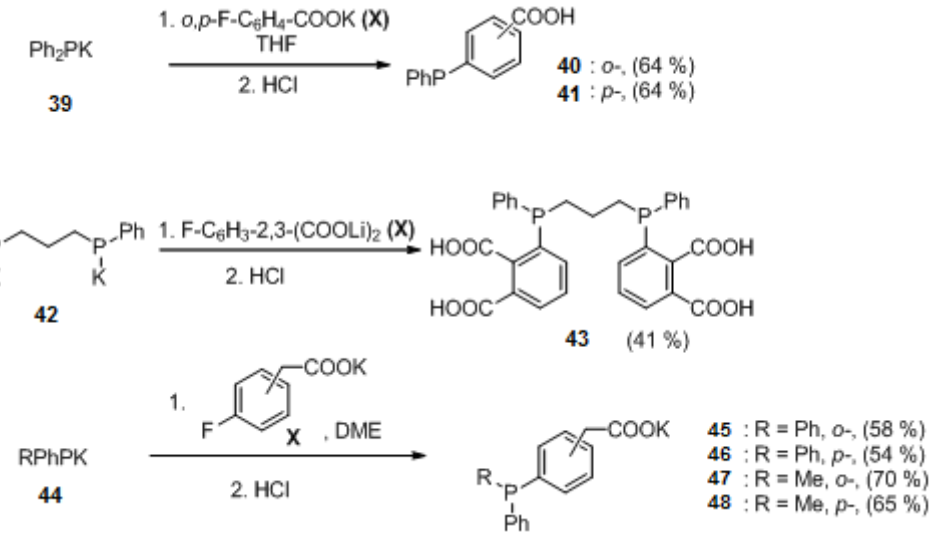


Ligandy se osvědčily zejména při Heckově couplingu jodbenzenu a ethylakrylátu,

kdy bylo dosaženo konverze na produkt s použitím ligandu **29** až z 90 %, ligandu **30** 100 % a ligandu **31** ze 30 %, kdy se ukázalo, že příliš vysoká rozpustnost ve vodě může být do jisté míry i negativním faktorem při couplingu.

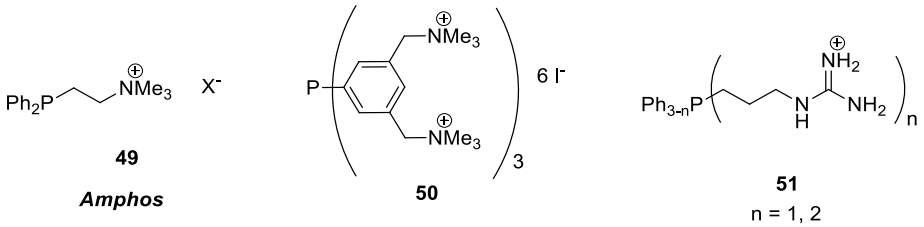
Pro úspěšné ligandy není podmínkou jen přítomnost soli karboxylové kyseliny, v článku od autorů Hingste, Teppera a Stelzera[22] jsou uvedeny také fosfiny se skupinou COOH (ligandy **40**, **41** na schématu 11) a -CH_2COOH na fenylu (ligand **45-48**). **43** je uveden jakožto zástupce bidentátního ligandu.

Schéma 11: *Syntézy ligandů s karboxylovou skupinou.*



2.2.1.2 Kationtové hydrofilní systémy

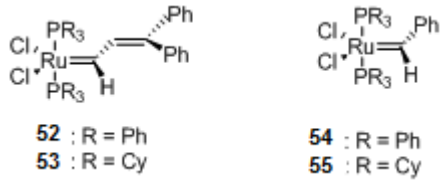
Zavedení kationtové skupiny představuje další možnost, jak zvýšit hydrofilitu molekuly. Mezi nejčastěji využívané funkční kationtové skupiny patří především amoniová a guanidinová. V obrázku 2 jsou uvedeny příklady kationtových a bazických hydrofilních ligandů.



Obrázek 2: *Vybrané kationtové hydrofilní ligandy.*

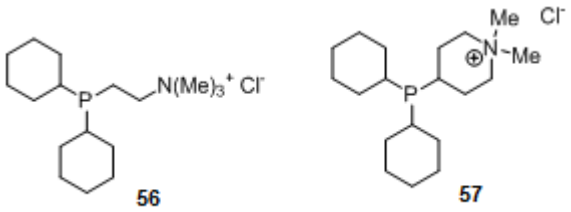
Mezi tyto zástupce patří i skupina Grubbsových katalyzátorů, u kterých je

centrální atom ruthenium. Struktury jsou znázorněny na obrázku 3.



Obrázek 3: *Grubbsovy katalyzátory.*

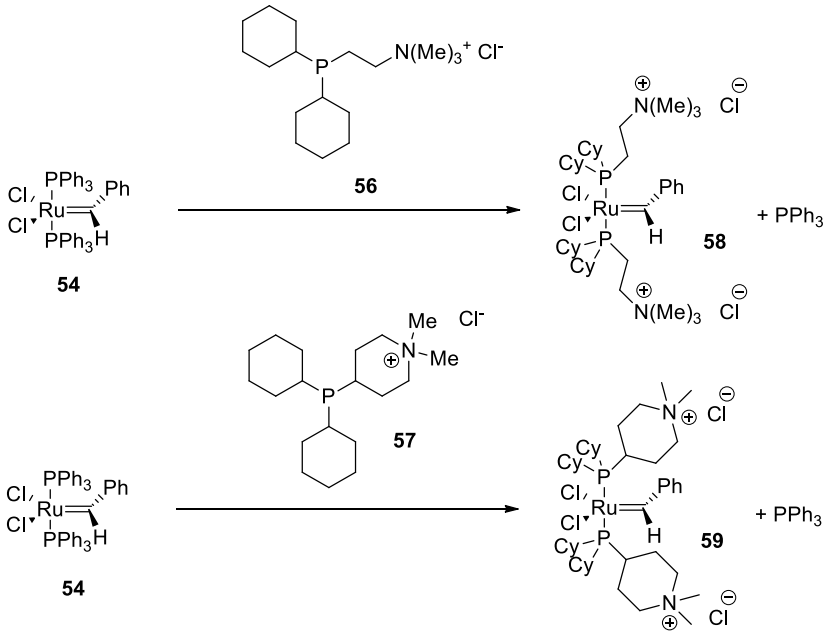
Tyto katalyzátory jsou uplatňovány například při metatezích olefinů[23] a umožňují provedení reakce v protických rozpouštědlech. Metateze může být provedena i s různě a bohatě substituovanými olefiny. Fosfiny, které jsou koordinovány na centrální atom musí být stericky objemné a elektronově bohaté. Autoři z tohoto důvodu vycházeli z modelového ligandu - tricyklohexylfosfinu. Aby docílili větší hydrofility, namísto jednoho cyklohexylu zavedli do struktury kvarternizovaný dusík ve formě soli (ligandy **56** a **57** na obrázku 4), která je ve vodě výborně rozpustná. Alifatický řetězec, který zajišťuje dostatečnou vzdálenost fosforu od dusíku, výborně kompenzuje kladný náboj na dusíkatém centru.[24]



Obrázek 4: Struktury hydrofilních ligandů pro Grubbsovy katalyzátory.

Tyto alkylideny jsou zcela nerozpustné v rozpouštědlech jako aceton, THF a v benzenu, zato velmi dobře rozpustné ve vodě, methanolu a směsích vody s THF. Velikou stabilitu vykazují v methanolu (více než 3 týdny), ve vodě se rozkládají již po 2 dnech a jsou v roztoku vysoce citlivé na vzdušný kyslík, degradují v řádu minut za vzniku zeleného roztoku. Jejich syntéza spočívá v přímé záměně trifenylfosfinu za ligandy **56** a **57** ve struktuře **54**, což uvádí schéma 12.

Schéma 12: Syntéza hydrofilních alkylidenů.

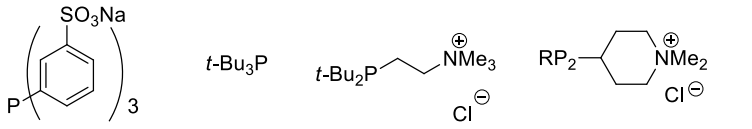


Vynikajícími a velmi často využívanými ligandy, které poskytují vysoké výtěžky při cross-coupling reakcích jsou také ligandy *t*-Bu-Amphos, *t*-Bu-Pip-phos nebo Cy-Pip-phos[25]. Struktury jsou znázorněné na obrázku 5.

Obrázek 5: *Struktury t-Bu-Amphos, t-Bu-Pip-phos, Cy-pip-phos.*

Ligandy **60** (t-Bu-Amphos) a **61** (t-Bu-Pip-phos) patří k velmi hojně využívaným a velice aktivním fosfinům při Suzuki-Miyaurově couplingu s arylbromidy, které poskytují výborné výtěžky. Reakce probíhají již za laboratorní teploty a volba vody jakožto rozpouštědla závisí na míře hydrofility, případně hydrofobity substrátů reakce. Jsou-li substrátem hydrofobní látky, lze výtěžek reakce zvýšit přidáním vhodného organického rozpouštědla (MeCN, toluen). Obrovskou výhodou použití systému *t*-Bu-Amphos/Na_2PdCl_4 je rovněž vysoká míra regenerace a snadná odstranitelnost katalyzátoru z produktu.

Saughnessy[26] a kolektiv také srovnávali účinnost ligandů na obrázku 6 při couplingu *p*-methylfenylbromidu s fenylboronovou kyselinou.



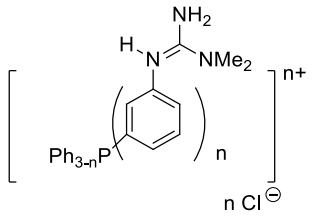
TPPTS **12** | **63** | **60** | **61:** R = *t*-butyl **57:** R = cyklohexyl

Obrázek 6: *Ligandy použité při couplingu p-methylfenylbromidu s fenylboronovou kyselinou.*

Při modifikacích podmínek autoři měnili poměry ligandu ke zdroji palladia. Nejlepší konverzi na produkt vykazovaly ligandy **60** a **61** v poměru L:Pd = 1:1. Došlo ke vzniku produktu v případě ligandu **60** z 98 %, ligandu **61** z 99 %.

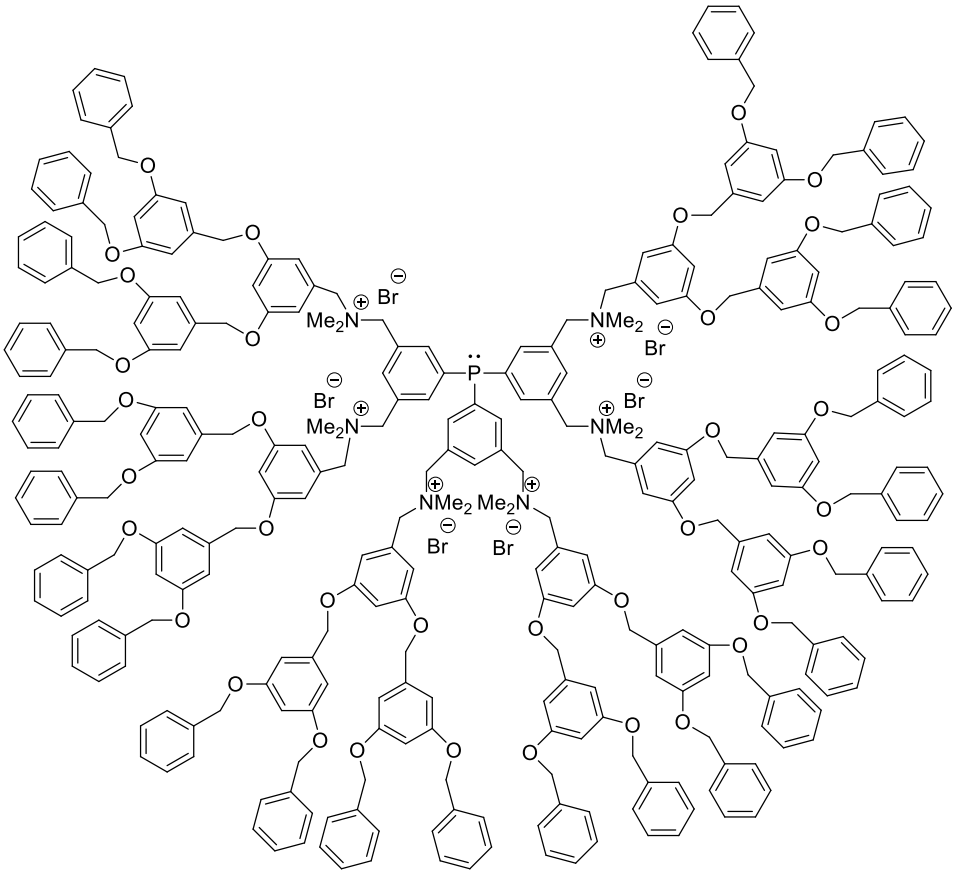
Velmi často využívaným motivem s kladným nábojem na hydrofilním řetězci je také guanidinová skupina. Mono a bifunkční guanidinové fosfiny, které obsahují *m*- a *p*-guanidiumfenylové skupiny, představují výraznou skupinu těchto ligandů. Z této řady zástupců lze vybrat ten nejznámější příklad, Guaphos.[27] Narozdíl od jiných kationtových fosfinů vykazuje Guaphos vysokou stabilitu pouze v bazickém prostředí a je často uplatňován v Heckově a Suzukiho reakci. Struktura Guaphos je znázorněna na schématu 13.

Schéma 13: *Struktura Guaphos.*



Guaphos

Jako ligandy nachází své užití také zajímavé rozvětvené a stericky prostorné struktury zvané dendrimery. [28] Fosfinové skupiny mohou být vázány jak na periferii i v samotném jádře dendrimeru. Struktura Dendriphos [29], která má v jádru jako koordinující atom fosfor, je znázorněna na obrázku 7.



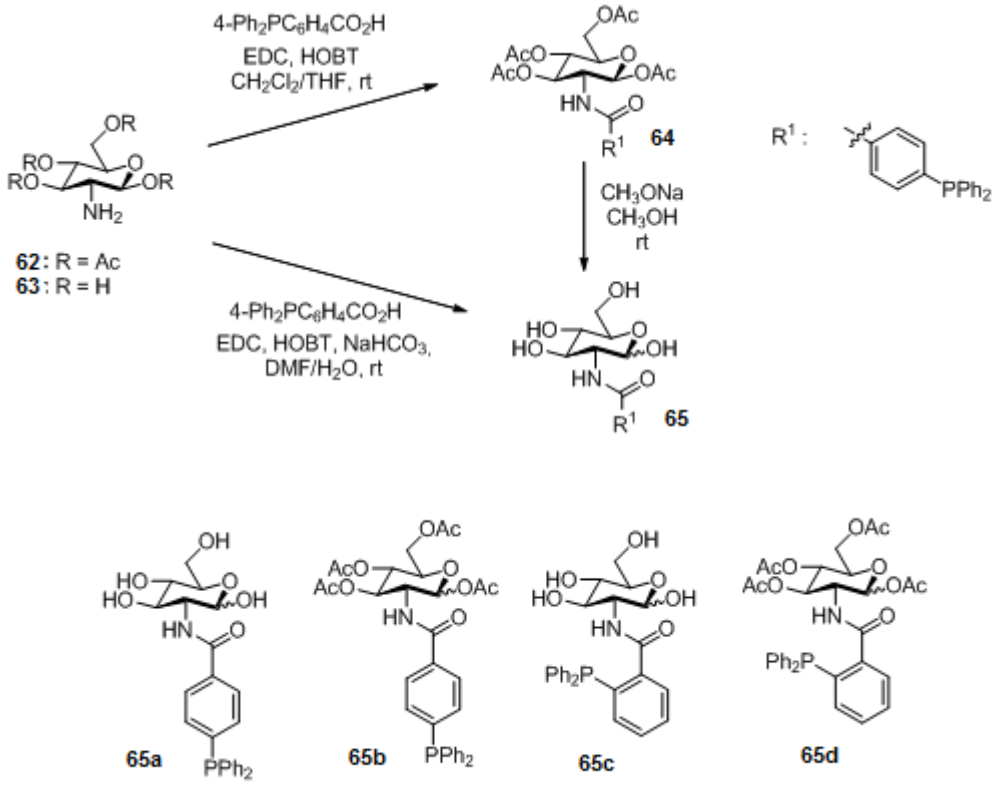
Obrázek 7: *Příklad dendrimerické struktury Dendriphos.*

2.2.1.3 Neutrální hydrofilní ligandy

Hydrofilitu lze zvýšit nejen zakomponováním iontových vazeb do molekuly, ale také například inkorporací sacharidové jednotky.[30] V kombinaci s palladium-acetátem jsou velmi účinnými karalyzátory při Suzuki reakcích, kdy umožňují použití substrátů jak elektronově bohatých tak chudých.

Příprava těchto ligandů je relativně jednoduchá, vychází z peracetylovaného glukosaminu, který reakcí s 4-difenylfosfinobenzoovou ve směsi DCM/THF a za přítomnosti EDC (1-[3-dimethylaminopropyl]-3-ethylkarbodiimid) a HOBT (1-hydroxybenzotriazol) poskytne příslušný peracetylovaný ligand X s 50-ti % výtěžkem. Reakce i další příklady analogických ligandů jsou uvedeny ve schématu 14. Připravit lze i deriváty **65c** a **65d**, kdy je namísto 4-difenylfosfinobenzoové kyseliny použita 2-difenylfosfinobenzoová kyselina.

Schéma 14: *Syntéza ligandů z glukosaminu a příklady dalších hydrofilních neutrálních ligandů.*



2.2.1.4 Využití hydrofilních ligandů v průmyslovém měřítku

V praktickém využití má voda nezastupitelnou roli, proto i použití hydrofilních ligandů s sebou nese množství výhod.

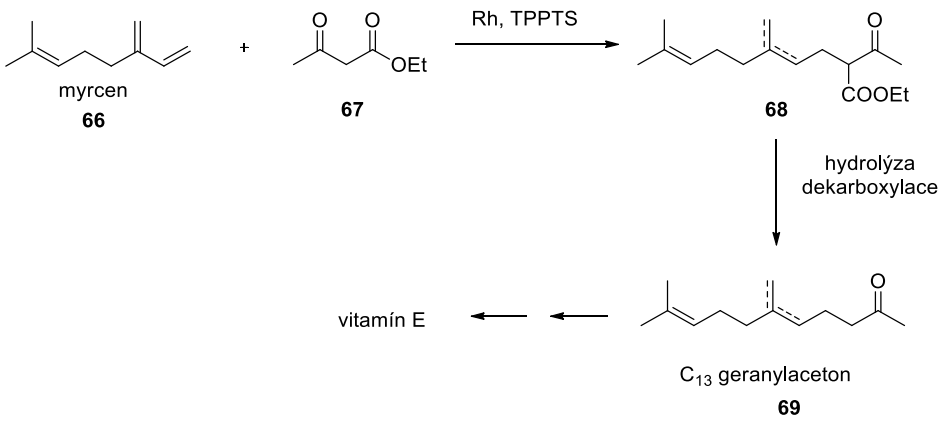
Voda je polární a snadno oddělitelná od nepolárních rozpouštědel ve dvoufázovém prostředí, je nehořlavá, nevýbušná, bezbarvá a bez zápachu, její hustota je výrazně vyšší než u jiných rozpouštědel, má velmi vysokou dielektrickou konstantu, tepelnou vodivost i kapacitu, nízký index lomu, velice dobře rozpouští plyny jako oxid uhličitý, tvoří hydráty, má schopnost tvořit micely, je amfoterní. Právě z tohoto důvodu je vývoj hydrofilních ligandů, které lze snadno aplikovat i v praktickém rozsahu, nejen při laboratorní přípravě, velmi aktuální.[31]

Použití dvoufázové katalýzy s sebou nese rovněž řadu výhod. Jednou z hlavních předností je zajisté snadná oddělitelnost 2 fází, přičemž katalyzátor může být od produktu jednoduše odseparován již právě v tomto kroku. Teplotní stres (například při oddělování katalyzátoru od směsi destilací) může snižovat výtěžek a zároveň omezuje použití citlivých reagencií, případně může způsobovat rozklad již vytvořeného produktu.

Jednou z hlavních aplikací dvoufázové katalýzy ve vodě jsou hydroformylace

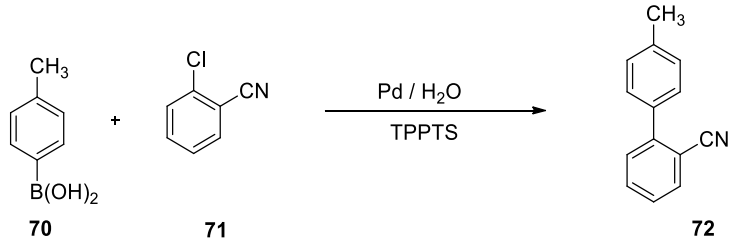
nižších olefinů. Pro katalýzu je používán hydridorhodium karbonyl, na který se váže TPPTS, který obecně patří k velmi hojně využívaným ligandům při výrobách. Své uplatnění nachází například při i výrobě vitamínu E, kde společně se rhodiem katalyzuje reakci acetoacetátu ethylnatého s myrcenem (schéma 15).

Schéma 15: *První kroky výroby vitamínu E s uplatněním katalýzy ve vodě.*



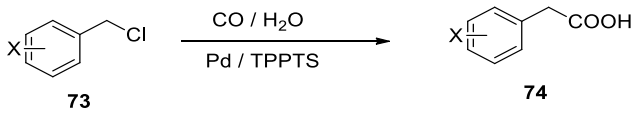
TPPTS lze použít i při realizaci Suzuki-Miyaura reakcí v průmyslovém měřítku. Spojení levných chlorovaných arylhalogenidů s boronovými kyselinami bývá také často katalyzováno s Pd/TPPTS - schéma 16.

Schéma 16: *Suzuki-Miyaurův cross-coupling využívaný v průmyslovém měřítku.*



Velký význam dvoufázové katalýzy byl zaznamenán také při výrobě kyseliny fenyloctové. Zatímco předchozí technologie spočívala v substituci benzylchloridu na benzylkyanid a v následné hydrolýze na výslednou kyselinu, přičemž obrovskou nevýhodou bylo velké množství vzniklé soli, druhý způsob využívající karbonylační metodu zaznamenal vznik soli nižší až o 60 %. Druhou také velmi významnou výhodou je fakt, že potřebný kyanid je jakožto surovina několikanásobně dražší než oxid uhelnatý. Karbonylaci znázorňuje schéma 17.

Schéma 17: *Karbonylace za vzniku fenyloctové kyseliny.*



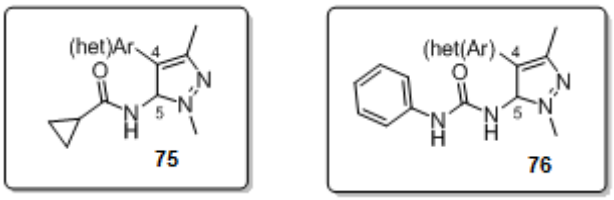
73 **74**

3 Výsledky a diskuze

Experimentální výsledky dosažené v rámci řešení diplomové práce lze rozdělit do dvou částí. V první z nich je popsána syntéza série sloučenin odvozených od aminopyrazolu. V připravených derivátech bylo dosaženo diverzity jednak modifikací exocyklické aminoskupiny v poloze 5, jednak arylací polohy 4 prostřednictvím Suzuki-Miyaurovy reakce s použitím různých boronových kyselin. Druhá část je věnována vývoji nových hydrofilních ligandů, které mohou najít uplatnění v katalytických procesech, jakými jsou Suzuki-Miyaurova reakce, Buchwald-Hartwigova reakce, nebo například Heckova reakce. Syntéza ligandů však z časových důvodů nebyla dokončena.

3.1 Příprava aminopyrazolů modifikovaných v C4 poloze prostřednictvím Suzuki-Miyaurovy reakce

Jak již bylo zmíněno, první část této práce je věnována samotným reakcím halogenovaných derivátů pyrazolu s aryl nebo heteroarylboronovými kyselinami. Byly připraveny sloučeniny s modifikací na exocyklické aminoskupině v poloze 5 a dále modifikovány Suzuki-Miyaurovou reakcí v poloze 4. Obecně se jedná o cyklopropylkarboxamidy **75** a fenylmočoviny **76**.



Obrázek 8: *Obecné struktury připravených aminopyrazolů.*

Obrázek 9: *Struktury XPhos a XPhos PdG2*

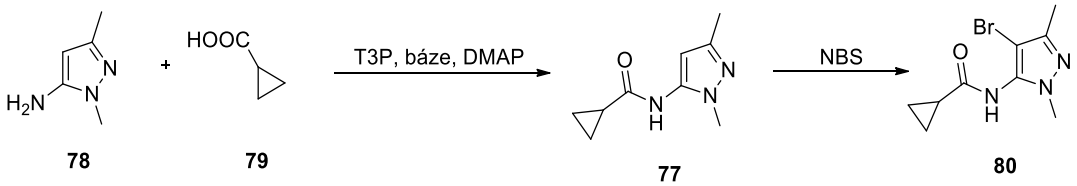
Katalýza byla zajištěna systémem ligandu XPhos a cyklopalladnatého komplexu XPhos Pd G2 (obrázek 9). Reakční podmínky, které byly intenzivně studovány v rámci předchozího výzkumu[32], spočívaly v použití právě výše uvedeného katalytického systému společně s uhličitanem draselným jako bází. Velkou výhodou bylo použití směsi

EtOH/H_2O jako rozpouštědla. V závislosti na stabilitě skupiny v poloze 5 na heterocyklickém skeletu musela být upravována i reakční teplota v mikrovlnném reaktoru, kde couplingové reakce probíhaly.

3.1.1 Příprava aminopyrazolů modifikovaných v poloze C5 cyklopropylkarboxamidovou skupinou

Halogenovaný pyrazol **80** byl připraven ve dvou krocích pomocí námi dříve vyvinuté metody (Schéma 18).

Schéma 18: *Příprava pyrazolu **80**.*

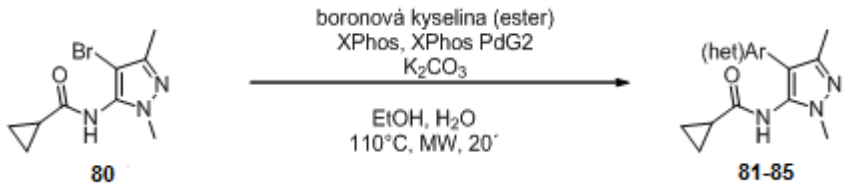


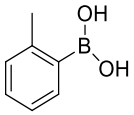
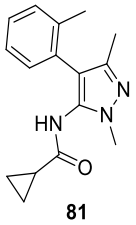
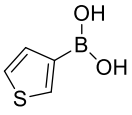
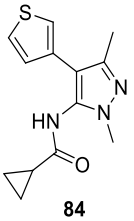
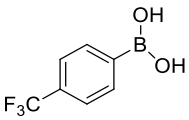
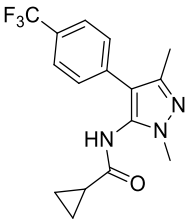
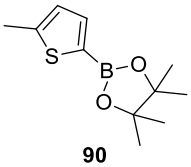
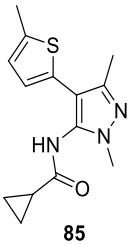
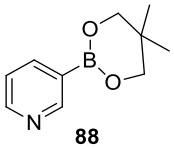
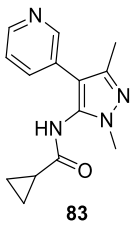
Kondenzací pyrazolu **78** s kyselinou **79** pomocí T3P v přítomnosti báze a katalytického množství DMAP vznikl derivát **77**. Tato látka byla bez předchozí izolace podrobena bromaci *N*-bromsukcinimidem, což vedlo k izolaci pyrazolu **80** ve výtěžku 76 %. Stěžejní reakční krok - samotný coupling - byl proveden podle dříve vyvinuté metodiky (tabulka 2)[33].

Tento syntetický postup dal vzniknout řadě 4-arylovaných pyrazolů **81**-**85**, jejichž diverzita spočívala v použití různých typů boronových kyselin. Výchozí boronové kyseliny a připravené deriváty i s výtěžky jsou uvedeny v tabulce 2.

Molární poměry reakcí, které byly aplikovány, byly ověřeny předchozím výzkumem. Proto bylo použito vždy 2 ekvivalentů boronové kyseliny ku 1 ekvivalentu výchozího pyrazolu **80** za použití 2 ekvivalentů uhličitanu draselného jako báze. Katalýza byla zajištěna 1 mol % XPhos a XPhos Pd G2.

Tabulka 2: *Boronové kyseliny a příslušné produkty.*

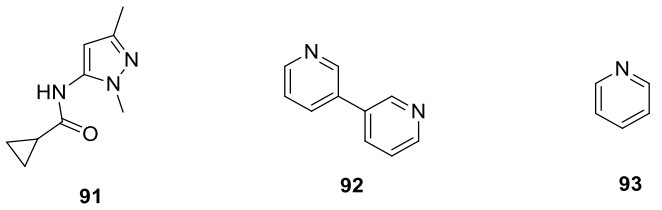


Boronová kyselina	*Produkt*	*Výtěžek*	*Boronová kyselina*	*Produkt*	*Výtěžek*
 **86**	 **81**	87 %	 **89**	 **84**	85 %
 **87**	 **82**	87 %	 **90**	 **85**	86 %
 **88**	 **83**	46 %			

Z tabulky 2 je patrné, že pyrazol **80** poskytl produkty **81-85** s vysokými výtěžky (85 – 87 %), a to bez ohledu na to, jestli reakce probíhala s elektronově bohatou nebo elektronově chudou boronovou kyselinou (**88** vs. **87**). Vysoké výtěžky rovněž poskytla 3-thienylboronová kyselina, nebo pinakolester 5-methyl-2-thienylboronové kyseliny. Nižší výtěžek (46 %) byl získán s použitím esteru 3-pyridylboronové kyseliny, což není překvapivé vzhledem k menší stabilitě pyridylboronových kyselin[34, 35].

U připravených produktů **81-85** Suzuki-Miyaurovou reakcí byl ve všech

případech pozorován také vznik vedlejšího dehalogenovaného pyrazolu **91**. V závislosti na použité boronové kyselině vznikal pyrazol **91** v množství od 2 do 13 % (podle HPLC analýzy). Největší zastoupení měl dehalogenovaný pyrazol **91** při reakci s esterem pyridylboronové kyseliny, kdy docházelo zároveň i k oxidativnímu homocouplingu, tedy ke vzniku bipyridylu **92**, a dále k protodeborylaci za vzniku pyridinu. Struktury vedlejších produktů jsou uvedeny na obrázku 10.

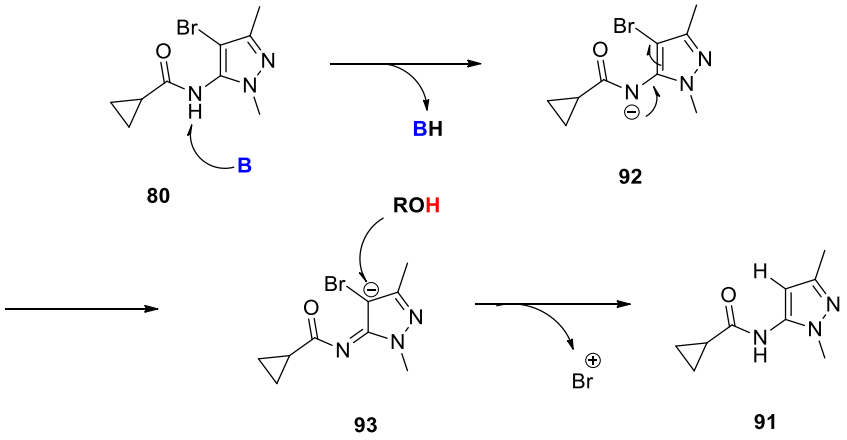


91 **92** **93**

Obrázek 10: *Dehalogenovaný pyrazol **91** a vedlejší produkty vzniklé couplingem esteru 3-pyridylboronové kyseliny.*

Na základě našich předchozích pozorování, můžeme vznik **91** vysvětlit následujícím schématem 19. Deprotonací pyrazolu **80**, vznikne anion **92**, jehož rezonanční struktura **93** je schopna přijmout proton z rozpouštědla (EtOH nebo H_2O). Odstoupením Br^+ z intermediátu **93** vznikne anion, který po protonizaci poskytne debromovaný produkt **91**.

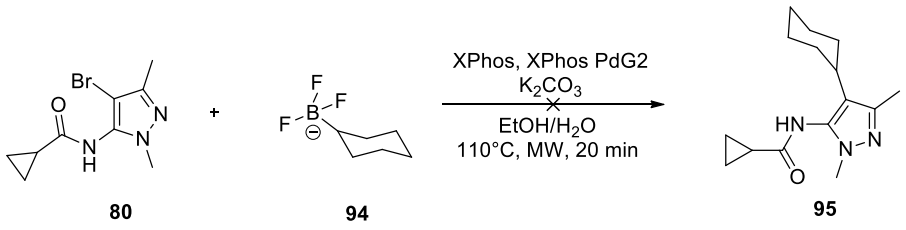
Schéma 19: *Vznik dehalogenovaného pyrazolu.*



Dále byla zkoumána Suzuki-Miyaurova reakce s C(sp^3) hybridizovanou organoboronovou sloučeninou **94**. Pro demonstraci byl vybrán jako reprezentant cyklohexyltrifluorborát draselný v molárním poměru 2:1 ku výchozímu aminopyrazolu

80.

Schéma 20: *Reakce s C(sp^3) hybridizovanou organoboronovou sloučeninou.*

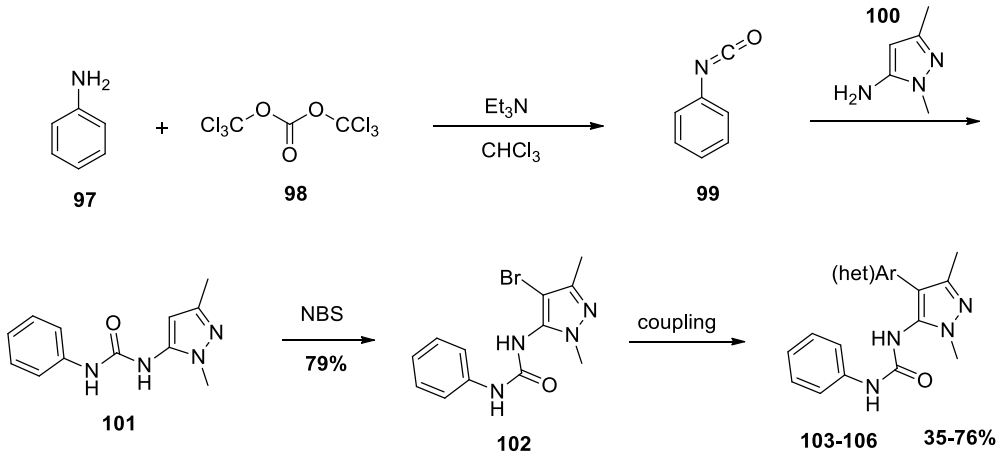


Veškeré reakční podmínky zůstaly zachovány. Paralelně byla rovněž nasazena i další reakce, a to sice s pěti ekvivalenty báze oproti původním dvěma. Obě reakce byly neúspěšné, v reakční směsi zůstalo velké množství výchozí látky a vznikal ve značné míře dehalogenovaný pyrazol **91**.

3.1.2 Příprava aminopyrazolů modifikovaných v poloze C5 fenylmočovinou

Po sérii úspěšně připravených a izolovaných látek **81** - **85** byla dalším cílem příprava aminopyrazolů modifikovaných v poloze 5 fenylmočovinou. Syntéza výchozí látky **96** je zobrazena ve schématu 21.

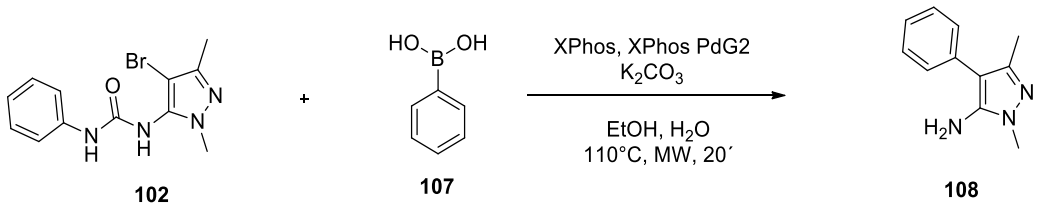
Schéma 21: *Celkové reakční schéma pro přípravu aminopyrazolů **96**.*



Prvním krokem strategie byla příprava fenylisokyanátu **99** reakcí anilinu s trifosgenem v chloroformu v přítomnosti triethylaminu. Surový materiál byl následně vakuově oddestilován a přečištěný fenylisokyanát **99** použit na reakci s pyrazolem **100**. Vzniklá močovina **101** byla bromována *N*-bromsukcinimidem, čímž byl vytvořen výchozí materiál **102** ve výtěžku 70 %, který byl použit pro následné cross-coupling reakce.

První reakce močoviny **102** byla uskutečněna za stávajících podmínek - katalýza XPhos a XPhos Pd G2 při teplotě 110 °C v mikrovlnném reaktoru s použitím fenylboronové kyseliny **107**. Ukázalo se, že při těchto podmínkách cross-coupling sice probíhá, ale dochází k rozpadu močoviny a primárně tedy vzniká aminopyrazol **108** (schéma 22).

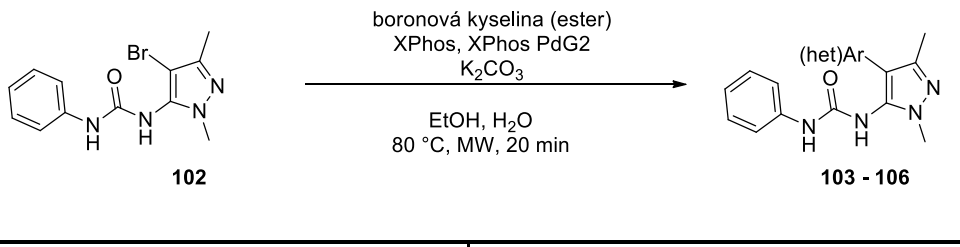
Schéma 22: *První coupling fenylmočovinového aminopyrazolu a fenylboronové kyseliny.*

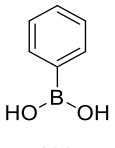
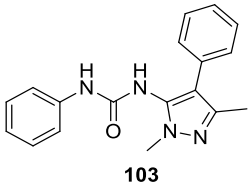
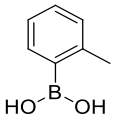
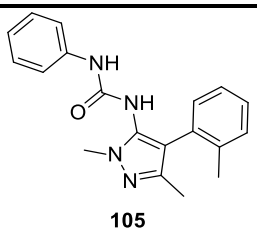
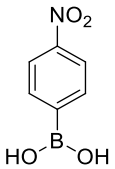
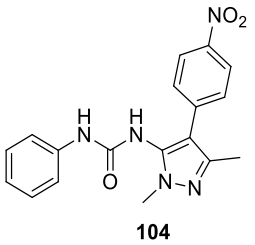
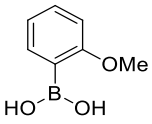
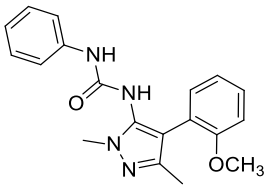


102 **107** **108**

Močoviny se ukázaly být labilní za daných reakčních podmínek, z tohoto důvodu byla snížena reakční teplota na 60 °C, což se záhy ukázalo jako správné řešení a výsledný produkt **103** byl získán ve výtěžku 77 %. Na základě tohoto poznatku byly realizovány reakce s boronovými kyselinami **109-112** při 60 °C, a to se substituenty se zápornými i kladnými elektronovými efekty. Tabulka 3 uvádí, z jakých boronových kyselin byly připraveny příslušné produkty **103-106**.

Tabulka 3: *Použité boronové kyseliny a odpovídající produkty*



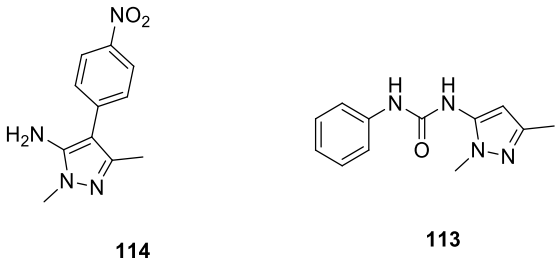
Boronová kyselina	***Produkt***	***Výtěžek***	***Boronová kyselina***	***Produkt***	***Výtěžek***
 **109**	 **103**	77 %	 **111**	 **105**	44 %
 **110**	 **104**	50 % *	 **112**	 **106**	76%

* reakce při 60 °C, reakční doba prodloužena na 40 minut

Kromě produktu **103**, byl získán i pyrazol **105** ve výtěžku 44 %, a to reakcí derivátu **102** s *o*-methylfenylboronovou kyselinou **111**, dále pak pyrazol **106** ve výtěžku 76 %, který byl připraven z *o*-methoxyfenylboronové kyseliny **112**. Obě boronové kyseliny jsou stericky bráněné přítomnosti substituentu v *ortho* poloze, avšak OMe skupina svým M+ efektem zvyšuje nukleofilitu boronové kyseliny, čímž zřejmě kompenzuje sterický vliv. Tímto lze vysvětlit vyšší výtěžek produktu **106** oproti pyrazolu **105** (76 vs. 44 %).

Naopak působil na boronovou kyselinu M- efekt nitroskupiny, a tak se ukázala *p*-nitroboronová kyselina poměrně málo reaktivní při teplotě 60 °C. Pokud byly aplikovány stávající reakční podmínky za teploty 60 °C, reakční směs nedoreagovala a mimo obvyklých produktů, tedy produktu couplingu **110** a debromovaného pyrazolu **113** (Obr. 11), byla rovněž podle HPLC přítomna z velké části i výchozí látka **102**. Zvýšením

teploty na 80 °C sice směs obsahovala méně výchozí látky než při 60 °C, ale při 80 °C docházelo k štěpení močoviny, a tudíž se ve směsi objevila sloučenina **114** (Obr. 11).

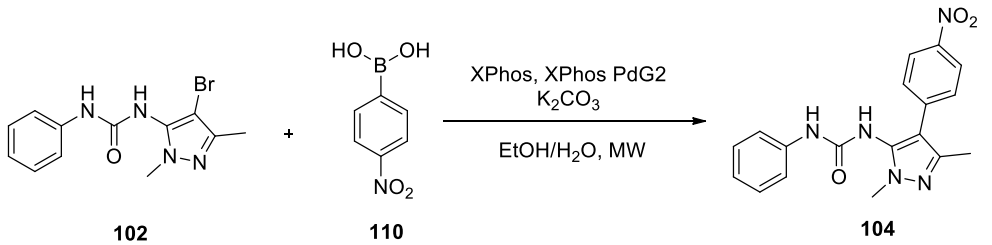


114 **113**

Obrázek 11: *Vedlejší produkty couplingu s p-nitroboronovou kyselinou.*

Aby bylo docíleno úplné konverze výchozího aminopyrazolu, byly vyzkoušeny i dvě další reakce. První spočívala v dvojnásobné reakční době 40 minut v mikrovlnném reaktoru při 60 °C, zatímco druhá pouze ve zvýšení reakční teploty na 100 °C. První varianta s prodloužením reakční doby vykazovala téměř úplnou konverzi výchozí látky, ale zvýšilo se i zastoupení sloučeniny **114** bez karboxamidové funkce. Nicméně produkt **104** se podařilo izolovat v čisté formě ve výtěžku 50 %. Zvýšením teploty na 100 °C požadovaný produkt úplně hydrolyzoval rovněž za vzniku sloučeniny **114**. Průběh reakce v závislosti na teplotě je shrnut v tabulce 4.

Tabulka 4: *Různé reakční podmínky při Suzuki-Miyaura couplingu s p-nitroboronovou kyselinou.*



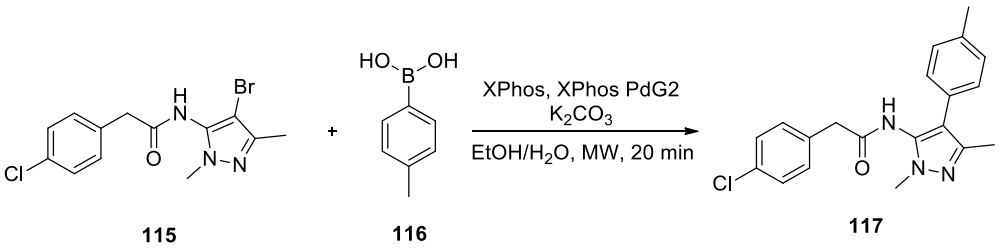
102 **110** **104**

Teplota (°C)	***t (min)***	***Plocha podle HPLC-MS (%)***			
		*Výchozí látka **102***	*Produkt **104***	*H-Pyrazol **113***	*Sloučenina **114***
60	20	47	39	14	-
80	20	19	56	12	12
60	40	10	57	11	22
100	20	4	-	12	53

3.1.3 Vliv dvou reakčních center pro Suzuki-Miyaurovu reakci

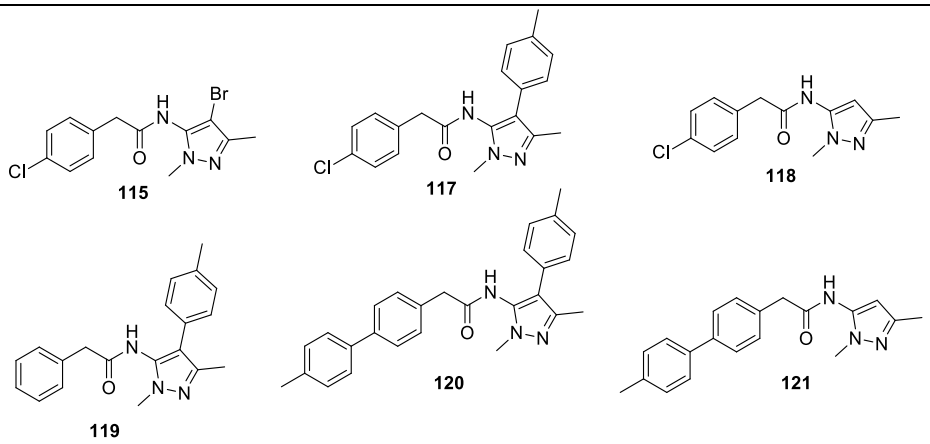
V rámci práce byla také zahrnuta i otázka, jaký vliv mohou mít dvě různé reaktivní centra na průběh couplingu. Jako modelové reaktanty pro tento výzkum byly zvoleny sloučenina **115** a kyselina *p*-tolylboronová (Schéma 23). Ideou přitom bylo provést selektivní cross-coupling v poloze 4 pyrazolu při současném zachování chloru na benzenovém jádře.

Schéma 23: *Cross-coupling se dvěma reakčními centry.*



Pro tuto reakci byla použita shodná báze i katalytický systém jako v předešlých experimentech. Coupling byl zkoušen při teplotách 30, 60 a 100 °C s jedním nebo dvěma ekvivalenty boronové kyseliny X. Reakční průběh byl sledován pomocí HPLC-MS. Výsledky jednotlivých reakcí jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Tabulka s produkty Suzuki-Miyaura couplingu při různých teplotách.

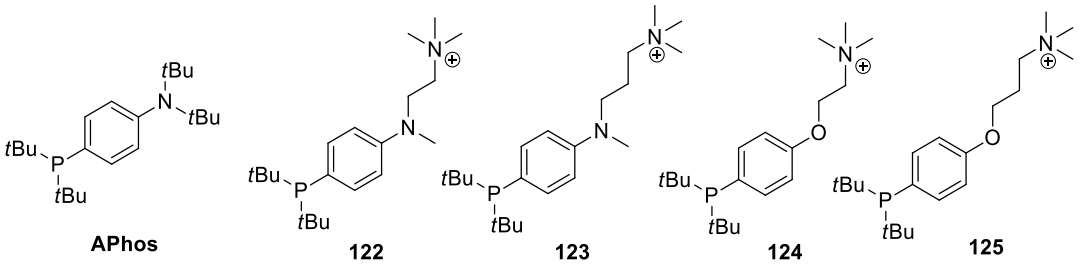


Teplota (°C)	***Ekv. boronové kyseliny***	***Procentuální zastoupení podle HPLC-MS (%)***					
		115	***117***	***118***	***120***	***121***	***119***
30	2	>99	-	-	-	-	-
60	2	-	45	12	34	5	4
60	1	-	48	7	30	3	2
100	2	-	44	9	36	5	4

Byl potvrzen předpoklad, že uhlík 4 v molekule pyrazolu, kde je vázán brom byl mírně reaktivnější pro Suzuki-Miyaurovu reakci oproti chloru na benzenovém jádře. S výjimkou toho, že reakce při 30 °C neproběhla, nebyla nalezena žádná jiná výrazná souvislost průběhu konverze s teplotou a ani úprava množství boronové kyseliny nevykázala téměř žádný výrazný posun ke vzniku samotného produktu **117**. Typicky byl produkt **117** detekován v množství 44 – 48 %, debromovaný derivát **118** (7 – 12 %), diarylovaný derivát **120** (30 – 36 %), dále byly přítomny podle LCMS látky **119** a **121** v množství ~ 5 %, avšak tyto látky nebyly izolovány a vzhledem k tomu, že mají shodnou hodnotu $[M + H]^+$, jejich struktury jsou jen orientačně přiřazeny.

3.2 Vývoj hydrofilních ligandů pro Suzuki-Miyaura reakce

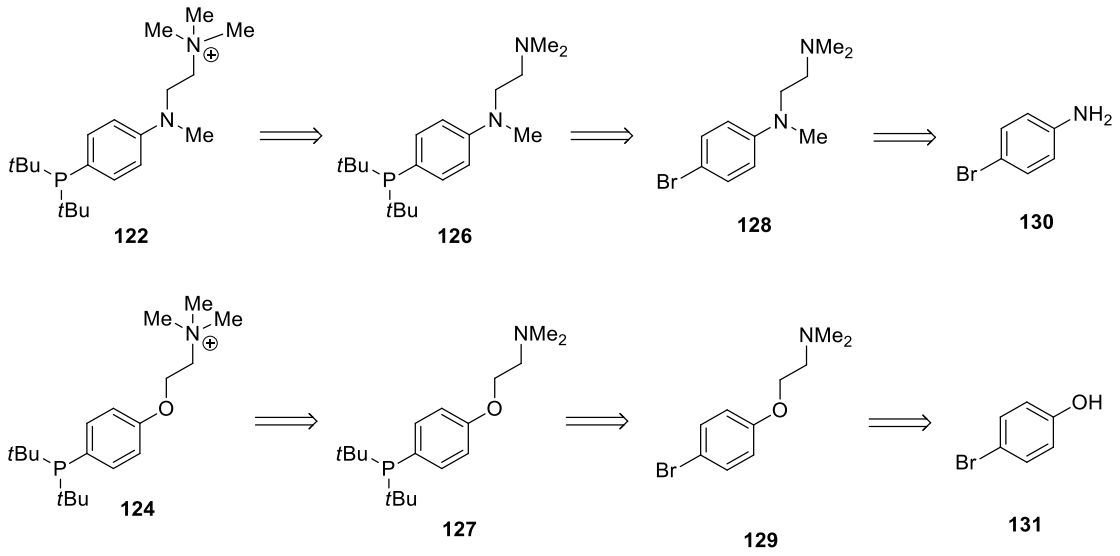
Na základě poznatků z literatury byla navržena série ligandů pro katalýzu Suzuki-Miyaurovy reakce. Struktury navržených ligandů jsou odvozeny od APhosu a liší se v tom, že substituent s +M efektem (NMe nebo O) nese dvou až tří uhlíkatý řetězec zakončený kvarterní amoniovou solí (obrázek 12), která má zvýšit rozpustnost ligandu ve vodě a teoreticky by mohla pomoct ke snadnějšímu odstranění komplexu ligandu s palladiem.



Obrázek 12: *Struktura APhos a navržené ligandy.*

Retrosyntetická cesta vedoucí k ligandům **122-125** je zobrazena ve schématu 24. Ligandy **123** a **125** s delším uhlíkatým řetězcem měly být získány analogicky s použitím alkylačního činidla prodlouženého o jeden uhlík. Syntéza byla navržena tak, aby ke kvarternizaci NMe_2 došlo v posledním kroku celé sekvence. Zavedení fosforu do struktur **122-125** bylo plánováno pomocí palladiem katalyzované reakce s *t*-Bu_2PH[36]. Amin **126** by měl být dostupný postupným zavedením Me a $CH_2CH_2NMe_2$ do molekuly *p*-bromanilinu. Obdobně ether **127** by měl být snadno dostupný alkylací *p*-bromfenolu **131**. Problematičtější se ukázala syntéza aminů **128** a **142** a v době sepsání diplomové práce nebyla jejich syntéza vyřešena.

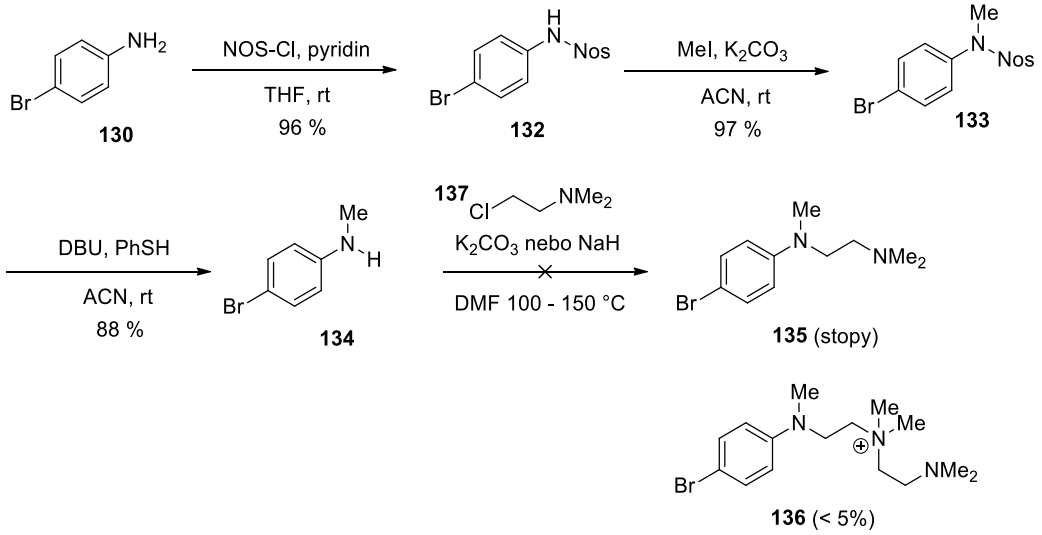
Schéma 24: *Retrosyntéza vedoucí k ligandům.*



3.2.1 Syntéza ligandů s dusíkatým centrem - 122, 123

Literatura popisuje přípravu monomethylovaného anilinu **134** ze sulfonamidu **132**, který je dostupný reakcí NOS-Cl s aminem **130** (schéma 25). Methylace sulfonamidu **132** MeI v přítomnosti K_2CO_3 vedla k izolaci sulfonamidu **133** ve vysokém výtěžku 97 %. Deprotekce NOS skupiny pomocí thiofenolu a DBU vedla k monomethylovanému anilinu **134** ve výtěžku 88 %. Naneštěstí se ukázalo, že alkylace **134** pomocí **137** je velice obtížná, zřejmě díky nízké nukleofilitě aromatického aminu. Zvyšování reakční teploty vedlo jen ke vzniku kvarterní soli **136** (< 5 % podle HPLC) a stopovému množství produktu **135**, přitom majoritní látkou v reakční směsi (> 90 % podle HPLC) zůstávala výchozí sloučenina **134**. Zřejmě při vyšší teplotě dochází ke kvarternizaci alkylačního činidla spíše než k reakci s anilinem.

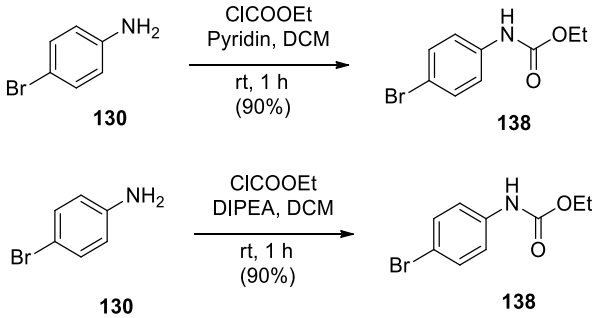
Schéma 25: *Návrh prvních syntetických kroků vedoucí k ligandům* ***122, 123.***



Vzhledem k tomu, že se nepodařilo připravit amin **135** podle schématu 25, byla vyzkoušena alternativní syntetická cesta (schéma 26). Myšlenkou bylo zvýšit nukleofilitu anilinu převedením na karbamát **138**, který po deprotonaci silnou bází v aprotickém rozpouštědle poskytne anion, jenž by měl být snadněji alkylován než volný amin.

Reakcí mírného nadbytku chlormravenčanu s *p*-bromanilinem za přídavku pyridinu byl připraven karbamát **138** ve výtěžku 90 %. Paralelně byla provedena reakce za stejných reakčních podmínek, jen s použitím diisopropylethylaminu (DIPEA) místo pyridinu, rovněž s výtěžkem 90 %. Vzniklý karbamát **138** mohl být použit pro následné *N*-alkylace, které byly provedeny s alkylačními činidly **137** nebo **139**.

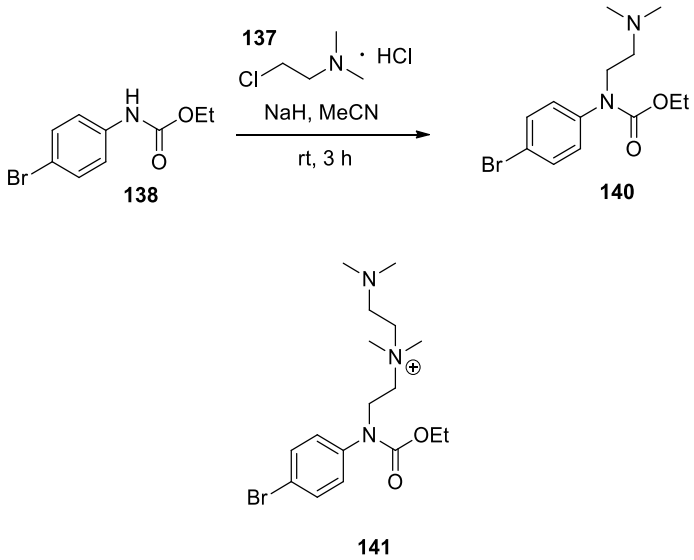
Schéma 26: *Reakce p-bromanilinu s chlorformiátem ethylnatým*.



Ne zcela triviální se ukázala být reakce karbamátu **138** s halogenidem **137**. Za laboratorní teploty v přítomnosti NaH v THF byla reakce velmi pomalá a jen minimum produktu **140** bylo pozorováno podle HPLC. Zahřátím reakční směsi k varu THF vznikla

směs výchozí látky **138** a produktu **140** v poměru zhruba jedna ku jedné. Při zvýšené teplotě navíc docházelo ke kvarternizaci a vzniku amoniové soli **141**. Reakce byla s podobnými neuspokojivými výsledky zkoušena v DMF (NaH nebo K_2CO_3, laboratorní teplota nebo 50 °C) a v dioxanu (NaH, laboratorní teplota nebo reflux). Nakonec se přišlo na to, že alkylace probíhá velice dobře v prostředí MeCN nebo DMSO.

Schéma 27: *N-alkylace.*

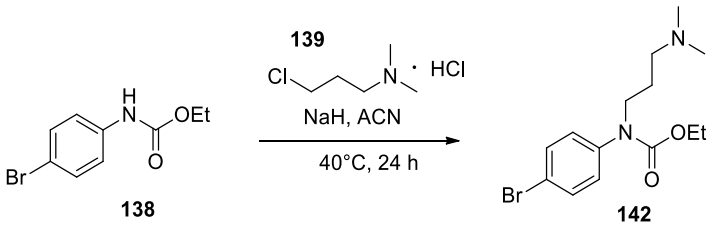


Obrázek 13: *Nežádoucí produkt **141** s kvarternizovaným dusíkem.*

Proto byly tedy použity podmínky pro alkylaci v MeCN s použitím 3 ekvivalentů NaH a 1,5 ekvivalenty halogenidu **137**. Požadovaný produkt **140** byl přečištěn chromatograficky a získán ve výtěžku 64 %.

Jelikož cílem práce byla také příprava analogu **123**, byla realizována alkylace karbamátu **138** pomocí činidla **139**. Použity byly stejné reakční podmínky (NaH v MeCN), avšak alkylace pomocí halogenidu **139** za laboratorní teploty probíhala velmi pomalu, produkt vznikal pouze z ~ 30 % a ve směsi byla stále výchozí látka. Proto byla reakce zahřívána na 40 °C po dobu 24 hodin. Reakce byla úspěšná a konverze proběhla úplně. Produkt byl izolován s výtěžkem 57 %. Nižší výtěžek je přisuzován ztrátám během extrakce a chromatografické separace.

Schéma 28: *Alkylace 2-chlorpropyl-N,N-dimethylaminem **139**.*



Dalším syntetickým krokem byla redukce NCO_2Et na NMe. Redukce byla nejprve zkoušena s karbamátem **140** pomocí $LiAlH_4$ v aprotických rozpouštědlech zahrnujících THF, Et_2O, toluen a dichlormethan. Nicméně produkt **143** v reakční směsi obsažen nebyl, detekována byla pouze výchozí látka **140** a N-demethylovaný amin **144**. Vzhledem k tomu, že karbamát **140** je poměrně hydrolyticky stálý, např. jej nelze hydrolyzovat hydroxidem draselným za laboratorní teploty, pravděpodobně vzniká **144** v protickém prostředí během HPLC analýzy z možného meziproduktu redukce, např. **145** (schéma 30).

Schéma 29: *Redukce karbamátu*.

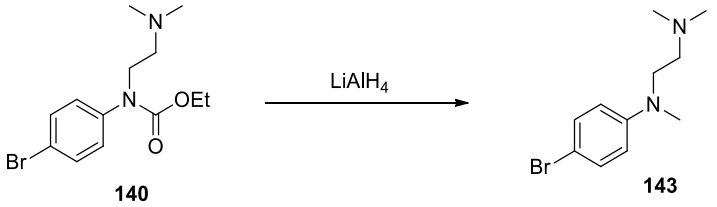
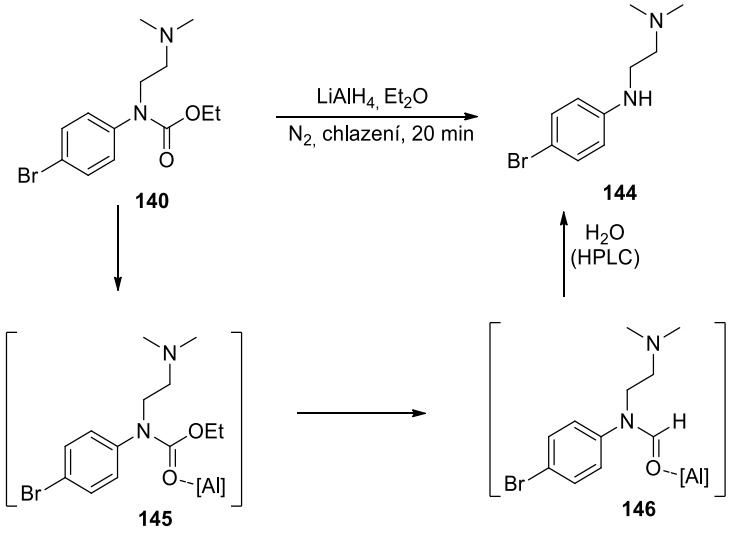
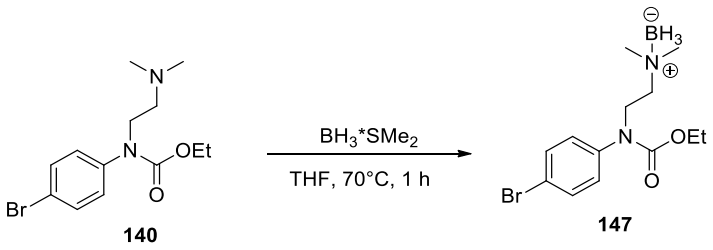


Schéma 30: *Nežádoucí produkt redukce karbamátu*.



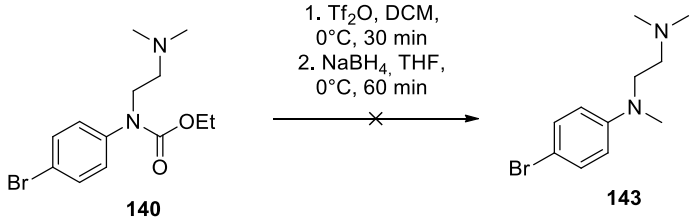
Další úvahou byla i změna redukčního činidla. Byl tedy použit BH_3*SMe_2 v suchém THF, nicméně k redukci nedocházelo vůbec, v LC-MS byla detekována pouze výchozí látka **140** a komplex výchozí látky s boranem **147**. Když se směs zahřála na 70 °C, došlo k disociaci komplexu a ve spektru byl zřetelný pouze pík připadající výchozímu karbamátu **140**.

Schéma 31: *Reakce karbamátu s BH_3*SMe_2.*

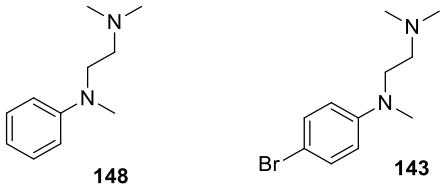


V literatuře[37] byl také nalezen postup, který využíval aktivaci esteru Tf_2O a následně redukci $NaBH_4$ (schéma 32). Nicméně tento protokol vedl jen ke vzniku množství nečistot (komplexní směs látek) a produkt pozorován nebyl.

Schéma 32: *Redukce karbamátu inspirovaná čínskými autory.*

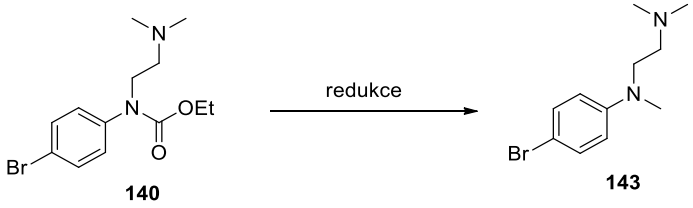


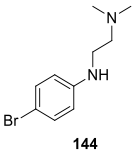
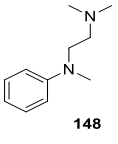
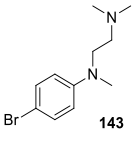
V této fázi bylo rozhodnuto vrátit se k $LiAlH_4$ a zkusit redukci s ním za zvýšené teploty. Byly vyzkoušeny redukce karbamátu **140** ve vroucím Et_2O, THF a dioxanu. Největší zastoupení žádaného aminu **143** bylo detekováno v dioxanu a to již po 15 minutách reakce. Výchozí látka detekována nebyla přímo, pouze její vedlejší produkt – sekundární amin **144**. Zároveň byl ve všech reakcích obsažen vedlejší produkt **148**, který vznikl redukcí bromu (obrázek 14). Reakční podmínky a konverze podle HPLC jsou shrnuty v tabulce 6.



Obrázek 14: *Struktury dehalogenovaného vedlejšího a požadovaného produktu.*

Tabulka 6: *Reakční podmínky a údaje o konverzi podle HPLC.*



Redukční činidlo	***Rozpouštědlo***	***Teplota***	***Procentuální zastoupení podle HPLC-MS (%)***			
			Výchozí látka 140	 144	 148	 143
$LiAlH_4$	Ether	0 °C		85	15	
$LiAlH_4$	THF	0 °C		80	15	5
$LiAlH_4$	toluen	0 °C	90	10		
$LiAlH_4$	DCM	0 °C	>99			
BH_3*SMe_2	THF	RT, 70 °C	>99			
$LiAlH_4$	Ether	reflux		40	2	48
$LiAlH_4$	THF	reflux		45	10	45
$LiAlH_4$	dioxan	reflux		3	27	70

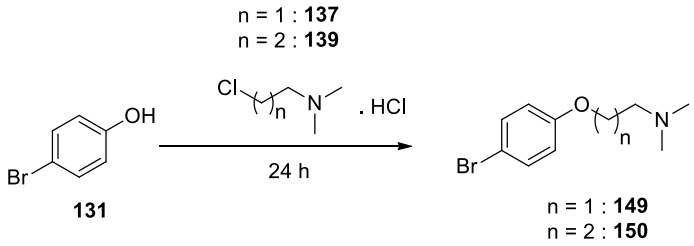
Na základě tohoto poznatku byla vyzkoušena redukce většího množství karbamátu **140** ve vroucím. Došlo k úplné konverzi výchozí látky a to ze 70 % na produkt **143** a z 27 % na nečistotu **148**. Při separaci na chromatografické koloně však nedošlo k

úplné separaci dehalogenovaného produktu **148** od žádaného produktu **143** a ve směsi byl dehalogenovaný produkt zastoupen asi z 15 %.

3.2.2 Syntéza kyslíkatých ligandů 124, 125

Narozdíl od **122** a **123**, které nesly na dusíku navíc navázaný methyl, odpadla reakční sekvence zahrnující redukci, případně methylaci. Prvním krokem byla tedy rovněž alkylace tentokrát kyslíkatého centra na bromfenolu, kterou obecně ilustruje schéma 33.

Schéma 33: *O-Alkylace bromfenolu.*



Alkylace byly nejprve prováděny pouze s 2-chlorethyl-*N*,*N*-dimethylaminem **137** a po optimalizaci reakce byly na základě získaných poznatků aplikovány nejlepší reakční podmínky také na variantu s 2-chlorpropyl-*N*,*N*-dimethylaminem **139**.

Reakční podmínky spočívaly v použití 4 ekvivalentů uhličitanu draselného jako báze a rozpouštědla THF za inertních podmínek. Varianta se neukázala jako příznivá, v HPLC chromatogramu byl po 48 hodinách průběhu viditelný pouze pík pro výchozí bromfenol. Proto byla směs zahřívána k varu a po 24 hodinách opět analyzována prostřednictvím HPLC-MS, nicméně nebyly viditelné žádné změny a stále byla přítomna pouze výchozí látka **131**.

Modifikace spočívaly v záměně použité báze uhličitanu draselného za silnější hydrid sodný a také hydroxid draselný (obojí 3 ekvivalenty). Reakce byla zkoušena za laboratorní teploty po dobu 24 hodin a alkylace neproběhla. Proto bylo dalším postupem vyzkoušet reakci s hydroxidem ve vroucím THF, ale reakce byla stále neúspěšná a ve spektru nebyl ani náznak vzniku produktu.

Další variantou bylo také aplikovat jiné rozpouštědlo. Reakce byla tedy uskutečněna v DMF s použitím K_2CO_3 a mírným nadbytkem (1.1 ekv.) alkylačního činidla. Při laboratorní teplotě ovšem reakce probíhala velmi pomalu, v řádu dní, a

konverze i přesto nebyla úplná. Z tohoto důvodu byla reakční teplota zvýšena na 60 °C. Zvýšení rychlosti reakce bylo patrné, avšak ve směsi stále zůstávala výchozí látka - bromfenol.

Při použití MeCN nejprve při laboratorní teplotě produkt vůbec nevznikal a proto byla směs zahřívána na 60 °C. Po 2 dnech analýza ukázala, že produkt vznikl asi jen ze 40 %. Proto byl tedy jako rozpouštědlo zvolen DMF.

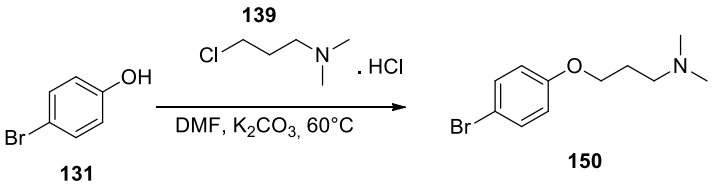
Jako báze byl také použit Cs_2CO_3 (2 ekv.) za výše zmíněných podmínek 60 °C v DMF a 1,1 ekv. alkylačního činidla. Podle HPLC byl zřejmý téměř analogický reakční průběh i konverze na produkt jako s použitím K_2CO_3.

Jelikož směs ani v jednom případě v nedoreagovala, bylo dalším návrhem zvýšení ekvivalentů alkylačního činidla **137**. Proto byly vyzkoušeny tyto podmínky: 2 ekvivalenty alkylačního činidla, K_2CO_3 v MeCN při 60 °C, přičemž opět směs nedoreagovala ani po 24 hodinách.

Použití DMF společně se 2 ekvivalenty alkylačního činidla **137**, 4 ekvivalenty K_2CO_3 a 60 °C znamenalo opět pouze vznik produktu ve velmi malé míře (22 %), zbytek směsi tvořil výchozí materiál. Proto bylo po 24 hodinách ještě navíc přidáno činidlo v množství 1 ekvivalentu a další 2 ekvivalenty báze. Možnost se ukázala jako nejpoužitelnější a produkt byl izolován s výtěžkem 62 %.

Tyto podmínky byly také zachovány při reakci s aminem s o methylen delším řetězcem (viz schéma 34). Nejprve byla nasazena reakce se 2 ekvivalenty alkylačního činidla **139**, 4 ekvivalenty báze K_2CO_3 za 60 °C.

Schéma 34: *O-Alkylace.*



Zatímco v případě kratšího řetězce nedocházelo k úplnému odreagování vstupních látek, v tomto případě došlo k úplné konverzi na produkt a nebylo již nutné přidávat alkylační činidlo. Produkt **150** byl izolován ve výtěžku 52 %. Nižší výtěžek je dán

ztrátami při izolaci a purifikace, jinak reakce podle HPLC probíhala relativně čistě.

4 Závěr

V rámci první části této diplomové práce bylo připraveno a izolováno celkem 9 finálních produktů Suzuki-Miyaura couplingu s různými typy boronových kyselin. Pět z těchto látek byly modifikovány v poloze C5 cyklopropylkarboxamidovou skupinou a připraveno ve výtěžcích 46 - 87 %. Nižší výtěžek byl pozorován při použití 3-pyridylboronové kyseliny, což lze přisuzovat nižší stabilitě pyridylboronových kyselin. Zbylé čtyři produkty, které byly připraveny ve výtěžcích 44 - 77 %, nesly v poloze C5 modifikaci v podobě fenylmočoviny. Kvůli nedostatečné termické stabilitě těchto derivátů docházelo při původních vyšších reakčních teplotách k hydrolýze močoviny, proto tedy bylo přistoupeno ke snížení reakční teploty na 60 °C, čímž byl rozpad produktu potlačen. Produkty byly separovány sloupcovou chromatografií a struktury byly potvrzeny analytickými technikami NMR a HRMS. Tento výzkum byl uzavřen a ucelen do komplexního systému témat a byl publikován v Journal of Organic Chemistry.

Další část práce byla věnována vývoji hydrofilních ligandů, které by mohly být použity při Suzuki-Miyaurových reakcích. Design ligandů vycházel ze struktur již známých a používaných ligandů jako například APhos. Hydrofilita měla být zajištěna zavedením kvartérního dusíku, čímž by byla zvýšena polarita molekuly. Cílem bylo připravit 4 ligandy, 2 kyslíkaté a 2 dusíkaté, a aplikovat je na základní substráty couplingové reakce. Bohužel tento výzkum nebyl z časových důvodů zcela dokončen a je stále otevřen pro další rozvoj.

5 Experimentální část

Dimethyl-4-(o-tolyl)-1H-pyrazol-5-yl)cyklopropylkarboxamid (81).

Bylo naváženo 129 mg pyrazolu **80** (0,5 mmol), 136 mg kyseliny o-tolylboronové **86** (1 mmol), 140 mg K_2CO_3 (1 mmol), 5 mg XPhos (0,01 mmol), přidány 3 ml degasovaného ethanolu a 1 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 8 mg XPhos PdG2 (0,01 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 110°C. Separováno chromatograficky - kolona 10 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze $CHCl_3$: MeOH - gradient 200 ml : 0 ml, 200 ml : 1 ml, 200 ml : 2 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce. Produkt - bílá krystalická látka (117 mg, 87 %), bod tání 148 - 150 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) hlavní konformer δ (ppm) = 9.79 (s, 1H), 7.26 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.3, 1.6 HZ, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.73−1.66 (m, 1H), 0.77−0.70 (m, 4H); minoritní konformer δ = 9.26 (s, NH), 3.67 (s, CH_3), 2.10 (s, CH_3), 1.98 (s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 173.2, 143.7, 137.0, 133.8, 131.8, 130.9, 129.9, 127.3, 125.6, 114.0, 35.3, 19.6, 13.5, 12.6, 7.3; HRMS (ESI) $C_{16}H_{19}N_3O$ [M + H]$^+$ 270.1601, nalezeno 270.1604.

N-(1,3-Dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)fenyl)-1H-pyrazol-5-yl)cyklopropylkarboxamid (82).

Bylo naváženo 129 mg pyrazolu **80** (0,5 mmol), 190 mg kyseliny *p*-trifluormethylboronové **87** (1 mmol), 140 mg K_2CO_3 (1 mmol), 5 mg XPhos (0,01 mmol), přidány 3 ml degasovaného ethanolu a 1 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 8 mg XPhos PdG2 (0,01 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 110°C. Separováno chromatograficky - kolona 12 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze CH_2Cl_2 : MeOH - gradient 200 ml : 0 ml, 200 ml : 2 ml, 200 ml : 4 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce. Produkt - bílá krystalická látka (140 mg, 87 %), bod tání 190 - 194 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10.04 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.74 (tt, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 0.81−0.74 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 144.2, 137.6, 135.2, 134.3, 129.1, 127.0 (q, J = 32 Hz), 125.9 (q, J = 4 Hz), 124.9 (q, J = 272 Hz), 113.6, 35.6, 14.1, 13.7,

7.8; HRMS (ESI) $C_{16}H_{16}F_3N_3O$ $[M + H]^+$ 324.1318, nalezeno 324.1317.

N-(1,3-Dimethyl-4-(5-methylthiofen-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)cyklopropylkarboxamid (83).

Bylo naváženo 181 mg pyrazolu **80** (0,7 mmol), přidáno 478 µl pinakolesteru kyseliny 5-methylthiofenboronové **88** (1,4 mmol), 193 mg K_2CO_3 (1,4 mmol), 7 mg XPhos (0,014 mmol), přidány 3 ml degasovaného ethanolu a 1 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 11 mg XPhos PdG2 (0,014 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 110°C. Separováno chromatograficky - kolona 12 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze CH_2Cl_2 : MeOH - gradient 200 ml : 0 ml, 200 ml : 2 ml, 200 ml : 4 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce. Produkt - bílá krystalická látka (167 mg, 86 %), bod tání 111 - 113 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10.08 (s, 1H), 6.83 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.43 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.86 (ddd, J = 9.6, 7.6, 5.3 Hz, 1H), 0.87−0.79 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 173.4, 142.9, 137.2, 132.9, 131.7, 125.5, 123.7, 108.8, 35.1, 14.8, 13.8, 13.6, 7.2; HRMS (ESI) $C_{14}H_{17}N_3OS$ $[M + H]^+$ 276.1165, nalezeno 276.1170.

N-(1,3-Dimethyl-4-(thiofen-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl)cyklopropylkarboxamid (84).

Bylo naváženo 129 mg pyrazolu **80** (0,5 mmol), přidáno 128 mg 3-thienylboronové **89** (1 mmol), 140 mg K_2CO_3 (1 mmol), 5 mg XPhos (0,01 mmol), přidány 3 ml degasovaného ethanolu a 1 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 8 mg XPhos PdG2 (0,01 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 110°C. Separováno chromatograficky - kolona 12 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze CH_2Cl_2 : MeOH - gradient 200 ml : 0 ml, 200 ml : 2 ml, 200 ml : 4 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce. Produkt - bílá krystalická látka (110 mg, 85 %), bod tání 171 - 173 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10.04 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (tt, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 0.87−0.79 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 173.4, 143.3, 132.9, 132.7, 127.1, 125.9, 120.4, 109.9, 35.0, 13.6, 13.5, 7.3;

HRMS (ESI) $C_{13}H_{15}N_3OS$ $[M + H]^+$ 262.1009, nalezeno 262.1009.

N-(1,3-Dimethyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl)cyklopropylkarboxamid (85).

Bylo naváženo 258 mg pyrazolu **80** (1 mmol), přidáno 382 mg neopentylglykolesteru 3-pyridinboronové kyseliny **90** (2 mmol), 280 mg K_2CO_3 (2 mmol), 10 mg XPhos (0,02 mmol), přidáno 6 ml degasovaného ethanolu a 2 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 16 mg XPhos PdG2 (0,02 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 110°C. Separováno chromatograficky - kolona 12 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze CH_2Cl_2 : MeOH - gradient 400 ml : 0 ml, 400 ml : 2 ml, 400 ml : 4 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce. Produkt - bílá krystalická látka (117 mg, 46 %), bod tání 166 - 168 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10.07 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.78 (tt, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 0.85−0.78 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 173.6, 148.7, 147.2, 143.7, 135.2, 133.7, 128.6, 123.6, 111.2, 35.1, 13.6, 13.0, 7.3; HRMS (ESI) $C_{14}H_{16}N_4O$ $[M + H]^+$ 257.1397, nalezeno 257.1398.

1-(4-brom-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fenylmočovina (102)

Bylo odpipetováno 30 ml bezvodého THF, přidáno 550 µl (5,5 mmol) fenylisokyanátu a 555 mg 1,3-dimethyl-5-aminopyrazolu a za přívodu dusíku ponecháno při refluxu 3 hodiny. Následně byla reakční směs ochlazena a bylo přidáno 890 mg *N*-bromsukcinimidu (5 mmol). Po 1 hodině naředěno vodou (20 ml) a extrahováno do ethylacetátu (2 x 20 ml). Poté promyto v dělící nálevce roztokem NH_4Cl (15 ml), solankou (15 ml), vysušeno pevným Na_2SO_4, zfiltrováno a odpařeno dosucha. Rekrystalizováno ve směsi MeOH-H_2O. Získáno 1,008 g bílé krystalické látky (70 %), bod tání 278 - 290 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.99 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (dt, J = 7.8, 1.04 Hz, 2H), 7.28 (tt, J = 7.79, 1.04 Hz, 2H), 6.98 (tt, J = 7.3, 1.04 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$-d) δ (ppm) =152.50, 143.84, 139.34, 135.11, 128.72, 122.18, 118.40, 89.99, 36.06, 12.33; HRMS (ESI) $C_{16}H_{19}N_3O$ $[M + H]^+$

309.0346, nalezeno 309.0351.

1-(1,3-Dimethyl-4-fenyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fenylmočovina (103).

Bylo naváženo 154 mg pyrazolu **102** (0,5 mmol), přidáno 122 mg fenylboronové kyseliny **109** (1 mmol), 140 mg K_2CO_3 (1 mmol), 5 mg XPhos (0,01 mmol), přidány 3 ml degasovaného ethanolu a 1 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 8 mg XPhos PdG2 (0,01 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 60°C. Separováno chromatograficky - kolona 12 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze CH_2Cl_2 : MeOH - gradient 200 ml : 0 ml, 200 ml : 1 ml, 200 ml : 2 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce, rekrystalizováno ve směsi DCM : petrolether. Produkt - bílá krystalická látka (118 mg, 77 %), bod tání 194 - 198 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36−7.32 (m, 2H), 7.28−7.23 (m, 3H), 6.96 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 153.5, 143.2, 139.5, 133.5, 132.8, 128.7, 128.4, 128.3, 126.1, 122.0, 118.3, 114.8, 35.0, 13.2; HRMS (ESI) $C_{18}H_{18}N_4O$ [M + H] $^+$ 307.1553, nalezeno 307.1551.

1-(1,3-Dimethyl-4-(o-tolyl)-1H-pyrazol-5-yl)-3-fenylmočovina (105).

Bylo naváženo 154 mg pyrazolu **102** (0,5 mmol), přidáno 136 mg o-tolylboronové kyseliny **111** (1 mmol), 140 mg K_2CO_3 (1 mmol), 5 mg XPhos (0,01 mmol), přidány 3 ml degasovaného ethanolu a 1 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 8 mg XPhos PdG2 (0,01 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 60°C. Separováno chromatograficky - kolona 12 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze CH_2Cl_2 : MeOH - gradient 200 ml : 0 ml, 200 ml : 1 ml, 200 ml : 2 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce. Produkt - bílá krystalická látka (70 mg, 44 %), bod tání 206 - 210 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 7.27−7.16 (m, 5H), 7.10 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (tt, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 153.1, 143.6, 139.4, 137.1, 133.8, 132.0, 130.9, 129.9, 128.7, 127.2, 125.5, 122.0, 118.2, 114.2, 35.3, 19.5, 12.6; HRMS (ESI) $C_{19}H_{20}N_4O$ [M + H] $^+$ 321.1710, nalezeno 321.1709.

1-(4-(2-Methoxyfenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fenylmočovina

(106).

Bylo naváženo 154 mg pyrazolu **102** (0,5 mmol), přidáno 152 mg o-metoxyfenylboronové kyseliny **112** (1 mmol), 140 mg K_2CO_3 (1 mmol), 5 mg XPhos (0,01 mmol), přidány 3 ml degasovaného ethanolu a 1 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 8 mg XPhos PdG2 (0,01 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 60°C. Separováno chromatograficky - kolona 12 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze CH_2Cl_2 : MeOH - gradient 200 ml : 0 ml, 200 ml : 1 ml, 200 ml : 2 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce. Produkt - bílá krystalická látka (123 mg, 76 %), bod tání 190 - 192 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31−7.22 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99−6.93 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 156.6, 153.3, 144.0, 139.5, 134.2, 131.1, 128.8, 128.3, 122.0, 121.1, 120.4, 118.2, 111.3, 110.7, 55.3, 35.4, 13.0; HRMS (ESI) $C_{19}H_{20}N_4O_2$ $[M + H]^+$ 337.1659, nalezeno 337.1657.

1-(1,3-Dimethyl-4-(4-nitrofenyl)-1H-pyrazol-5-yl)-3-fenylmočovina (104).

Bylo naváženo 154 mg pyrazolu **102** (0,5 mmol), přidáno 167 mg p-nitrofenylboronové kyseliny **110** (1 mmol), 140 mg K_2CO_3 (1 mmol), 5 mg XPhos (0,01 mmol), přidány 3 ml degasovaného ethanolu a 1 ml degasované vody. Směs byla podrobena proudu dusíku a následně bylo přidáno 8 mg XPhos PdG2 (0,01 mmol). Bylo uloženo do mikrovlnného reaktoru po dobu 20 minut při teplotě 60°C. Separováno chromatograficky - kolona 12 x 2,5 cm SiO_2, mobilní fáze CH_2Cl_2 : MeOH - gradient 200 ml : 0 ml, 200 ml : 1 ml, 200 ml : 2 ml. Frakce odpařeny dosucha na vakuové odparce. Produkt - žlutá krystalická látka (87 mg, 50 %), bod tání 321 - 323 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 9.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8.1, 7.6 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 153.7, 145.8, 144.4, 140.8, 139.9, 135.1, 129.2, 124.3, 122.7, 119.0, 113.7, 35.7, 14.0; HRMS (ESI) $C_{18}H_{17}N_5O_3$ $[M + H]^+$ 352.1404, nalezeno 352.1403.

Příprava 2-(4-bromofenoxy)-N,N-dimethylethylaminu (149)

Do baňky bylo naváženo 1,73 g (10 mmol) bromfenolu, suspendováno ve 20 ml dimethylformamidu, přidáno 8,28 g uhličitanu draselného (60 mmol) a přisypáno 4,32 g 2-chloro-*N*,*N*-dimethylethylaminu hydrochloridu (30 mmol). Směs byla zahřívána na teplotu 60°C přes noc a další den analyzována pomocí HPLC-MS.

Produkt byl extrahován do diethyletheru (2x20 ml), zahuštěn na RVO. Do odparku bylo přidáno 10 ml toluenu a odpařeno dosucha (2x pro azeotropické odpaření DMF). Poté byla výsledná směs přečištěna chromatograficky (kolona 2,5 x 6,5 cm SiO_2, mobilní fáze: DCM: MeOH v poměru 200:4, 200:6, 200:8 gradient). Produkt - nažloutlá olejovitá kapalina (1,5 g, 62 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ (ppm) = 7.38-7.34 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 2H), 4.03 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$-d) δ (ppm) = 157.88, 132.15, 116.30, 112.87, 66.09, 58.12, 45.82; HRMS (ESI) $C_{16}H_{19}N_3O$ $[M + H]^+$ 244.0332, nalezeno 244.0334.

Příprava 2-(4-bromofenoxy)-N,N-dimethylpropylaminu (150)

Do baňky bylo naváženo 1,73 g (10 mmol) bromfenolu, suspendováno ve 20 ml dimethylformamidu, přidáno 5,52 g uhličitanu draselného (40 mmol) a přisypáno 3,16 g 2-chloro-*N*,*N*-dimethylethylaminu hydrochloridu (20 mmol). Směs byla zahřívána na teplotu 60°C přes noc a další den analyzována pomocí HPLC-MS.

Produkt byl extrahován do diethyletheru (2x20 ml), zahuštěn na RVO. Do odparku bylo přidáno 10 ml toluenu a odpařeno dosucha (2x pro azeotropické odpaření DMF). Poté byla výsledná směs přečištěna chromatograficky (kolona 2,5 x 7 cm SiO_2, mobilní fáze: DCM: MeOH v poměru 200:2, 200:4, 200:6 gradient). Produkt - nažloutlá olejovitá kapalina (665 mg, 52 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ (ppm) = 7.37-7.33 (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.94 (p, J = 6.75 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$-d) δ (ppm) = 158.05, 132.13, 116.23, 112.62, 66.36, 56.23, 45.44, 27.36; HRMS (ESI) $C_{16}H_{19}N_3O$ $[M + H]^+$ 258.0488, nalezeno 258.0492.

Příprava ethyl(4-bromfenyl)karbamátu (138)

K 750 mg bromanilinu (4,36 mmol) rozpuštěného v 5 ml suchého DCM byl přidán diisopropylethylamin (DIPEA, 5,23 mmol, 1,2 ekv.) a 500 µl (5,23 mmol, 1,2 ekv.) ethylchlorformiátu za inertních podmínek. Po 1 hodině byla provedena analýza pomocí HPLC-MS. Produkt byl extrahován do chloroformu a rozpouštědlo odpařeno na vakuové odparce. Výtěžek 90%. Produkt - bílé jehličkovité krystaly (1,9 g, 90 %), bod tání 70 - 72 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 9.78 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 4.13 (k, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$-d) δ (ppm) =153.46, 138.69, 131.52, 119.99. 113.83, 60.33, 14.47; HRMS (ESI) $C_{16}H_{19}N_3O$ [M + H] $^{+}$ 241.9822, nalezeno 241.9820.

Příprava ethyl(4-bromfenyl)(2-(dimethylamino)ethyl)karbamátu (140)

Bylo naváženo 1,22 g karbamátu **138** (5 mmol) a rozpuštěno ve 12 ml acetonitrilu za inertních podmínek, přisypáno 600 mg 60% suspenze NaH (15 mmol, 3 ekv.) a přidáno 1,08 g 2-chloro-N,N-dimethylethylaminu hydrochloridu (7,5 mmol, 1,5 ekv.) a za inertních podmínek ponecháno při laboratorní teplotě 24 hodin). Analýza další den na HPLC-MS.

Extrahováno do DCM, odpařeno a přečištěno na chromatografické koloně z SiO_2 (1,5 x 12,5 cm sloupec, mobilní fáze: DCM: MeOH v poměru 200:1, 200:2, 200:3 - gradient). Produkt - nažloutlá olejovitá kapalina (1,0 g, 64 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.57-7.53 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.04 (k, J = 7.3 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.75 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 6.75 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.12 (t, J = 6.75 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$-d) δ (ppm) =154.43, 141.06, 131.70, 129.37, 118.88, 61.14, 56.75, 47.37, 45.23, 14.38; HRMS (ESI) $C_{16}H_{19}N_3O$ [M + H] $^{+}$ 315.0703, nalezeno 315.0705.

Příprava ethyl(4-bromofenyl)(3-(dimethylamino)propyl)karbamátu (142)

Byly naváženy 3 g karbamátu **138** (12,3 mmol) a rozpuštěny ve 30 ml ACN. Bylo přidáno 1,476 mg NaH (36,9 mmol, 3 ekv., 60% suspenze) a 2,923 g g 2-chloro-*N*,*N*-dimethylpropylaminu hydrochloridu (18,5 mmol, 1,5 ekv.). Zahříváno na 40°C 24 hodin. Analýza na HPLC-MS.

Extrahováno do DCM, rozpouštědlo odpařeno, přečištěno na koloně z SiO_2 (2,5 x 7,5 cm sloupec, mobilní fáze: DCM: MeOH v poměru 200:2, 200:4, 200:6 - gradient). Produkt - nažloutlá olejovitá kapalina (2,3 g, 57 %). HRMS (ESI) $C_{16}H_{19}N_3O$ $[M + H]^+$ 329.0859, nalezeno 329.0862.

[1] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedr. Lett*. **1979**, *36*, 3437-3440.

[2] Maluenda, I.; Navarro, O. Recent development in the Suzuki-Miyaura reaction: 2010-2014. *Molecules* **2015**, *20*, 7528-7557.

[3] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett*. **1979**, *20*, 3437–3440.

[4] Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev*. **1995**, *95*,2457-2483.

[5] Kotha, S., Lahiri, K.,Kashinath, D. Recent applications of the Suzuki-Miyaura crss-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.

[6] Martin, A. R., Yang, Y. Palladium-catalyzed Cross-coupling reactions of Organoboronic Acis with Organic Electrophiles. *Acta Chemica Scandinavica* **1993**, *47*, 221-230.

[7] Myiaura, N.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

[8] Lloyd-Jones, G. C.; Lennox, A. J. J. Transmetalation in the Suzuki-Myiaura coupling: The Fork in the Trail. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 7362-7370.

[9] Maegawa, T. et al. Heterogenous Pd/C-Catalyzed Ligand-Free, Room-Temperature Suzuki-Miyaura coupling reactions in Aqueous Media. *Chem. Eur. J*. **2007**, *13*, 5937-5943.

[10] Oberli, M., A.; Buchwald, S., L. A General Method for Suzuki-Miyaura Coupling Reactions Using Lithium Triisopropyl Borates. *Org Lett.* **2012**, *14*, 4606–4609.

[11] Scheuermann,G., M. Palladium Nanoparticles on Graphite Oxide and Its Functionalized Graphene Derivatives as Highly Active Catalysts for the Suzuki-Miyaura Coupling Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8262–8270.

[12] Zhang, P. Solution-Dispersible, Colloidal, Conjugated Porous Polymer Networks with Entrapped Palladium Nanocrystals for Heterogeneous Catalysis of the Suzuki−Miyaura Coupling Reaction. *Chem. Mater*. **2011**, *23*, 5243−5249.

[13] Zhang, Y.; Riduan, N., S. Functional porous organic polymers for heterogeneous catalysis. *Chem. Soc. Rev*., **2012**, *41*, 2083–2094.

[14] Saughnessy, K. H. Hydrophilic Ligands and Their Application in Aqueous-Phase Metal-Catalyzed Reactions. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643–710.

[15] Polshettiwar, V. Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media: Green and Sustainable Syntheses of Biaryls. *Chem. Sus. Chem*. **2010**, *3*, 502 – 522.

[16] Lipshutz, B., H. Room-Temperature Suzuki−Miyaura Couplings in Water Facilitated by Nonionic Amphiphiles. *Org. Lett.,* **2008**, *10*, 1333-1336.

[17] Saughnessy, K. H. Hydrophilic Ligands and Their Application in Aqueous-Phase Metal-Catalyzed Reactions. *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 643–710.

[18] Larpent, C.; Patin, H.; Thilmont, N.; Valdor, J. F. A New Route to Water-Soluble Sulfonated Phosphines. *Synth. Commun*. **1991**, *21*, 495–503.

[19] Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. Palladium-catalyzed alkylations in aqueous media. *J. Am. Chem. Soc*., **1990**, *112*, 4324-4330.

[20] Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. General Catalysts for the Suzuki–Miyaura and Sonogashira Coupling Reactions of Aryl Chlorides and for the Coupling of Challenging Substrate Combinations in Water. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 6173 –6177.

[21] Eymery, F.; Burattin, P.; Mathey, F. Water-Soluble Derivatives of Furylphosphanes. *Eur. J. Org. Chem*. **2000**, 2425-2431.

[22] Hingst, M.; Tepper, M.; Stelzer, O. Nucleophilic Phosphanylation of Fluoroaromatic Compounds with

Carboxyl, Carboxymethyl, and Aminomethyl Functionalities 2 an Efficient Synthetic Route to Amphiphilic Arylphosphanes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 73-82.

[23] Hong, S., H.; Grubbs, R., H. Highly Active Water-Soluble Olefin Metathesis Catalyst. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 3508-3509.

[24] Smith, R., T.; Ungar, K.; Sanderson, L., J.; Baird, M., C. Rhodium Complexes of the Water-Soluble Phosphine Ph,PCHCHNMe^{+}. Their Complexes with Hydride, Olefin, and Carbon Monoxide Ligands. Their Use as Olefin Hydrogenation and Hydroformylation Catalysts in Aqueous Solution and in Aqueous/Organic Solvent Two-Phase Systems and Adsorbed on a Cation-Exchange Resin. *Organometallics* **1983**, *2*, 1138–44.

[25] DeVasher, R., B.; Moore, L., R.; Saughnessy, K., H. Aqueous-Phase, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Bromides under Mild Conditions, Using Water-Soluble, Sterically Demanding Alkylphosphines. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 7919-7927.

[26] Saughnessy, K., H.; Booth, R., S. Sterically Demanding, Water-Soluble Alkylphosphines as Ligands for High Activity Suzuki Coupling of Aryl Bromides in Aqueous Solvents. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 2757–2759.

[27] Machnitzki,P.; Tepper, M.; Wenz, K.; Stelzer, O. Pd catalyzed P-C coupling reactions: a novel synthetic route to cationic phosphines with para- and meta-guanidinium phenyl moieties. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 1827–1835.

[28] Astruc, D.; Feng, L.; Aranzaes, J., R. Nanoparticles as Recyclable Catalysts: The Frontier between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. Angew. *Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852 – 7872.

[29] Kreiter, R. Design and synthesis of tris[bis(benzylammonium)aryl]phosphines with bulky meta-substituents. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3989–3997.

[30] Kolodziuk, R.; Penciu, A.; Tollabi,M.; Framery, E.; Goux-Henry, C.; Iourtchenko, A.; Sinou, D. Palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling of aryl halides with aryl boronic acids in the presence of glucosamine-based phosphines. *Journal of Organometallic Chemistry* **2003**, *687*, 384-391.

[31] Cornils, B. Industrial Aqueous Biphasic Catalysis: Status and Directions. *Organic Process Research & Development* **1998**, *2*, 121−127.

[32] Zátopková, R. Cross-coupling halogenovaných aminopyrazolů s aryl-, heteroaryl- a styrylboronovými kyselinami (Suzuki Miyaurova reakce). Bakalářská práce, Univerzita Palackého v Olomouci, **2016**.

[33] Jedinák, L.; Zátopková, R.; Zemánková, H.; Šustková, A.; Cankař, P. The Suzuki−Miyaura Cross-Coupling Reaction of Halogenated Aminopyrazoles: Method Development, Scope, and Mechanism of Dehalogenation Side Reaction. *J. Org. Chem*. **2017**, *82*, 157-169.

[34] Deng, J. Z.; Paone, D. V.; Ginnetti, A. T.; Kurihara, H.; Dreher, S. D.; Weissman, S. A.; Stauffer, S. R.; Burgey, C. S. Copper-Fcilitated Suzuki Reactions: Application to 2-Heterocyclid Boronates. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 345.

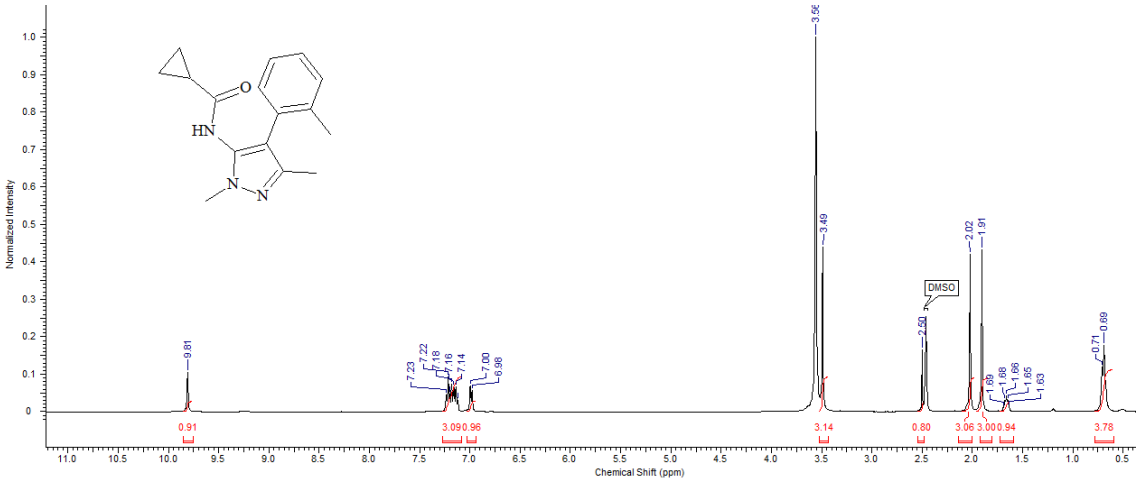
[35] Dick, G. R.; Woerly, E. M.; Burke, M. D. A General Solution for the 2-Pyridyl Problem. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2667.

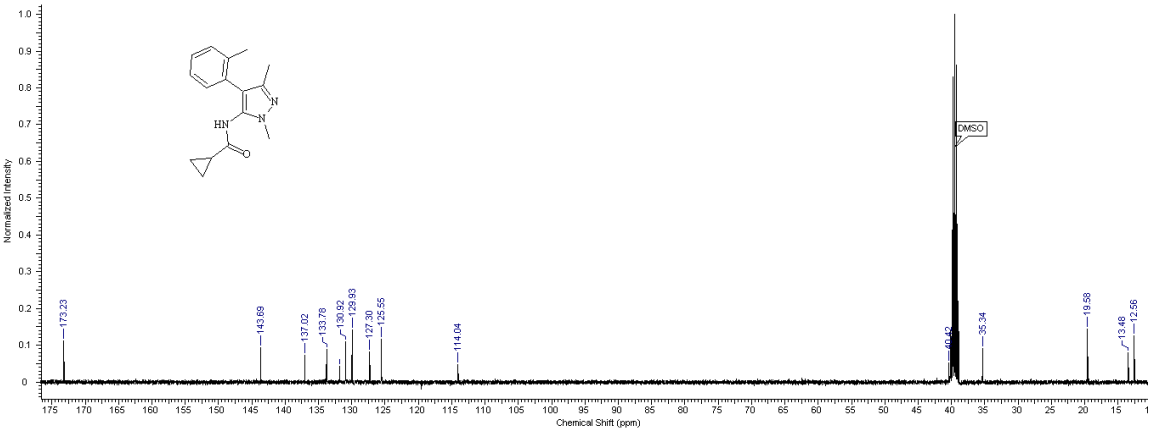
[36] Guram, A. S.; King, A. O.; Allen, J. G.; Wang, X.; Schenkel, L. B.; Chan, C.; Bunel, E. E.; Faul, M. M.; Larsen, R. D.; Martinelli, M. J.; Reider, P. J. New Air-Stable Catalysts for General and Efficient Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Heteroaryl Chlorides. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 1787.

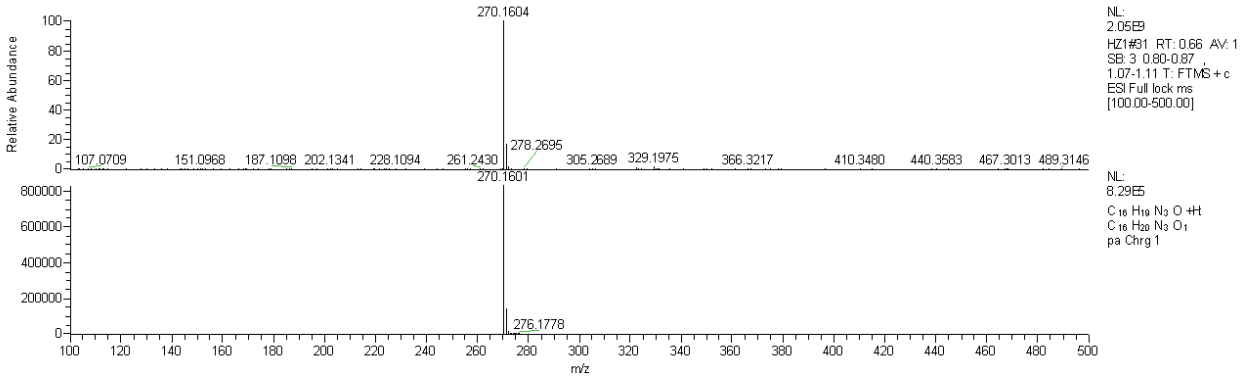
[37] Xiang, S., Yuan, H., Huang, P. Amide Activation by Tf_2O: Reduction of Amides to Amines by $NaBH_4$ under Mild Conditions. *Synlett* **2010**, *12*, 1829-1832.

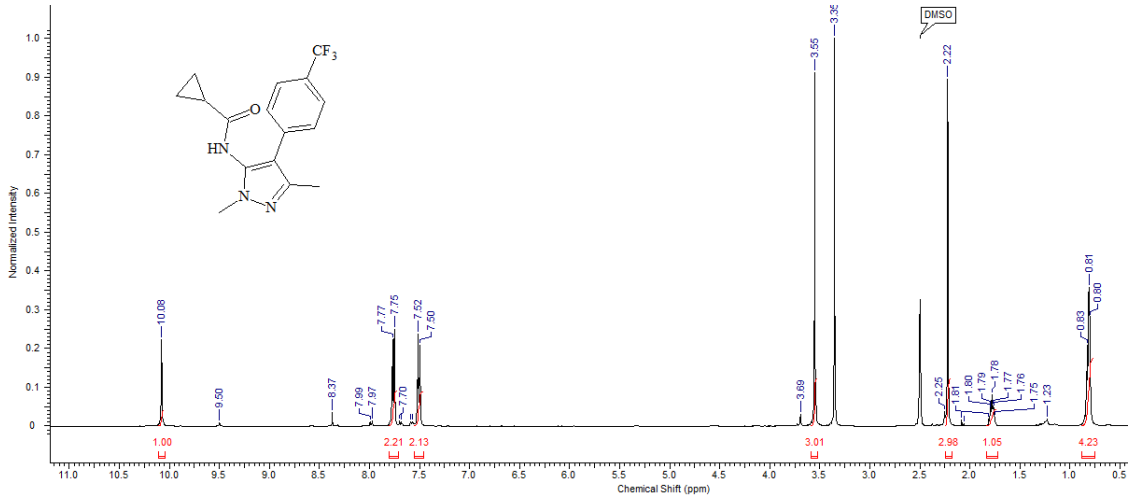
6 Přílohy

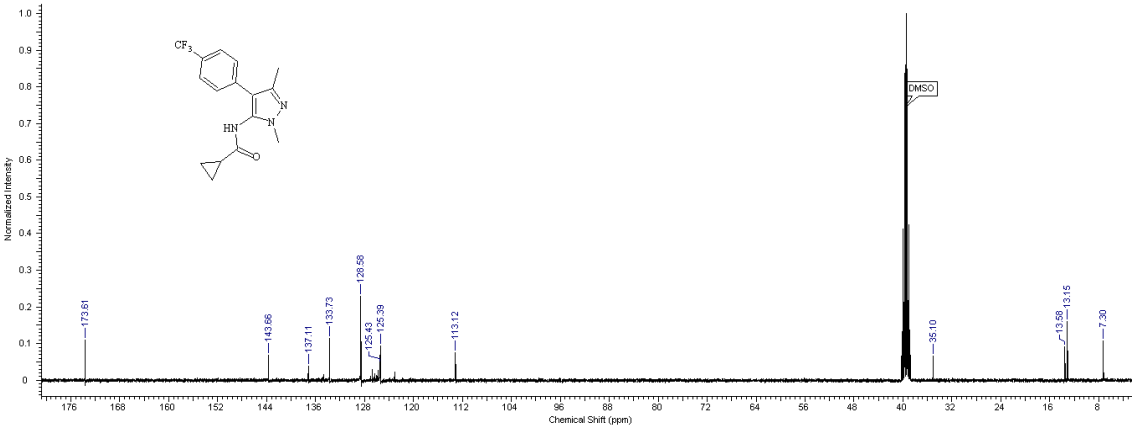
Kopie NMR spekter ^{1}H a ^{13}C, HRMS

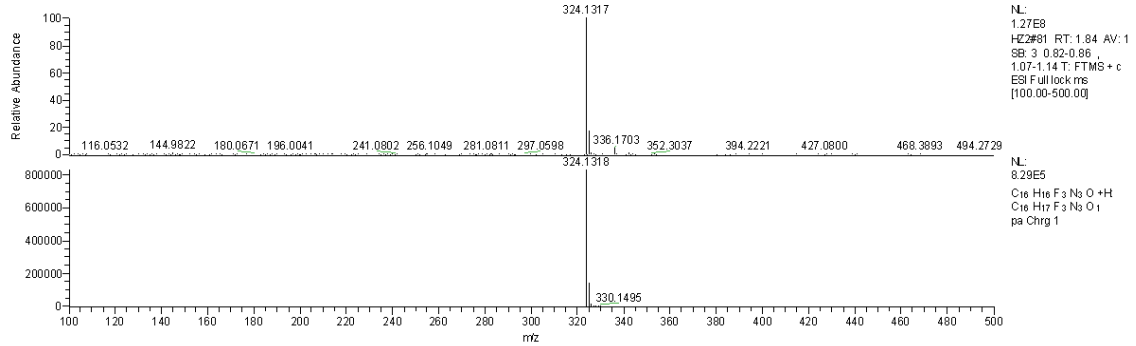


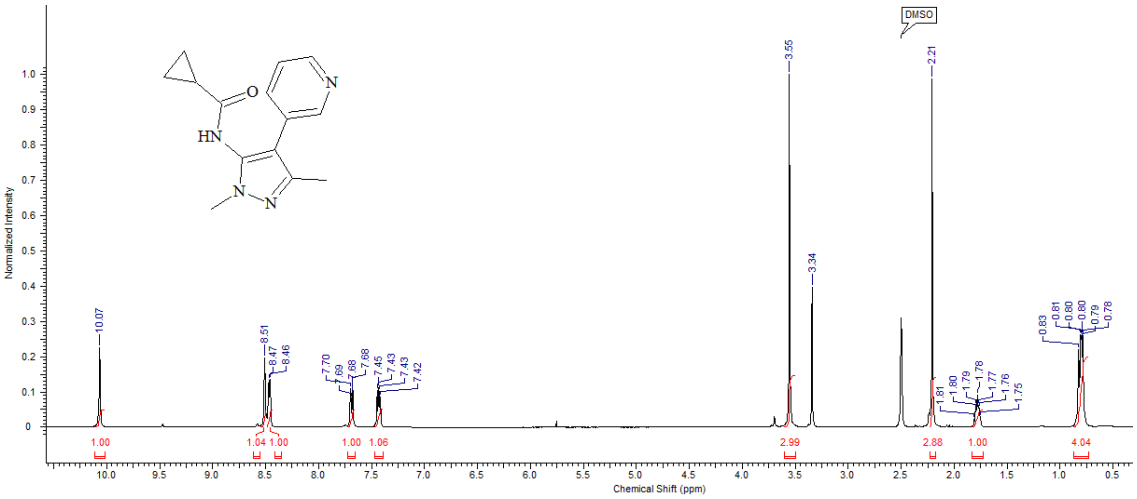


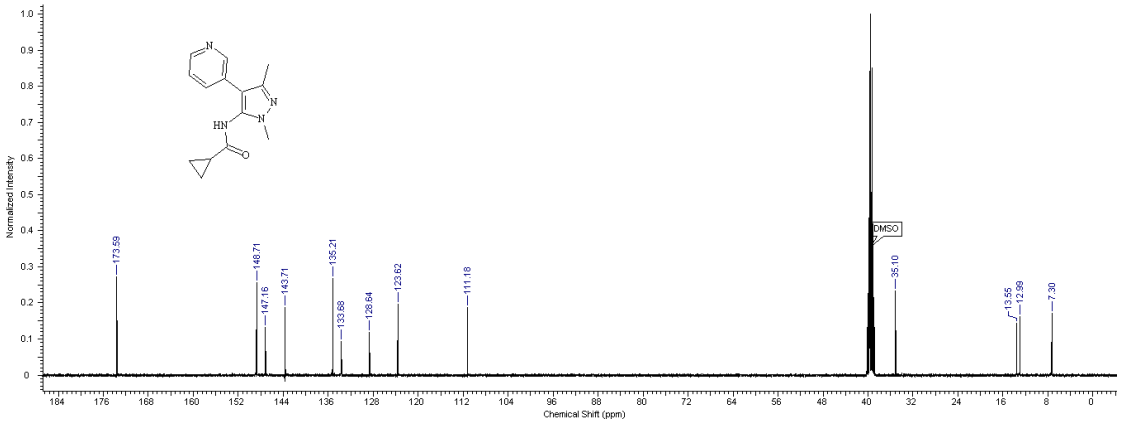


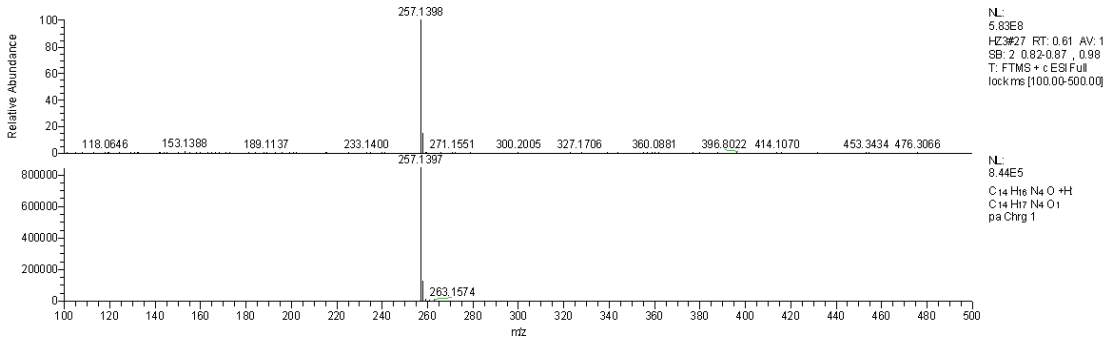

DMSO
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
10.08
9.50
8.37
7.99
7.97
7.77
7.75
7.70
7.52
7.50
3.69
3.55
3.35
2.25
2.22
1.81
1.80
1.79
1.78
1.77
1.76
1.75
1.23
0.83
0.81
0.80
1.00
2.21
2.13
3.01
2.98
1.05
4.23

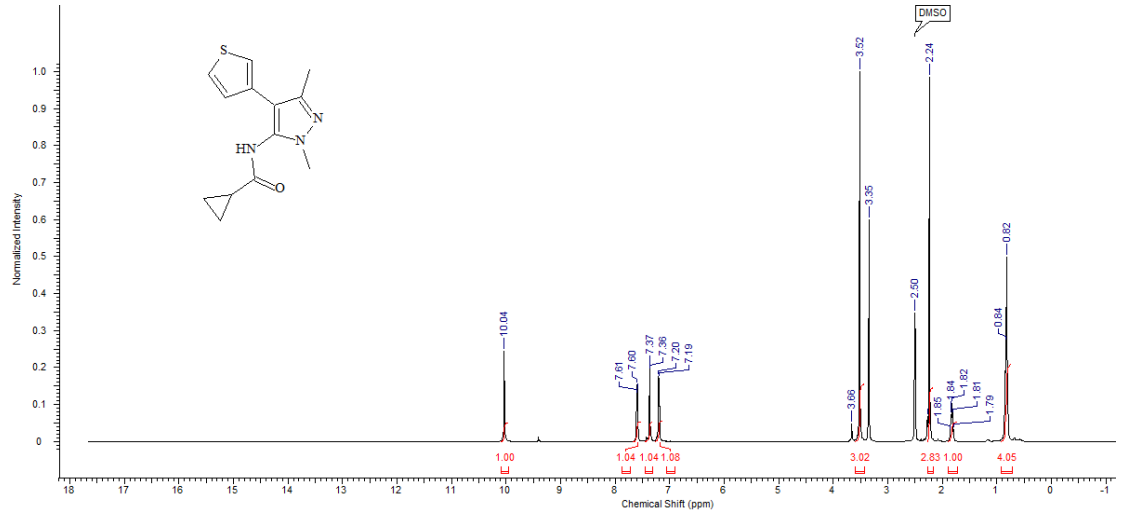

DMSO
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
173.61
143.66
137.11
133.73
128.58
125.43
125.39
113.12
35.10
13.58
13.15
7.30

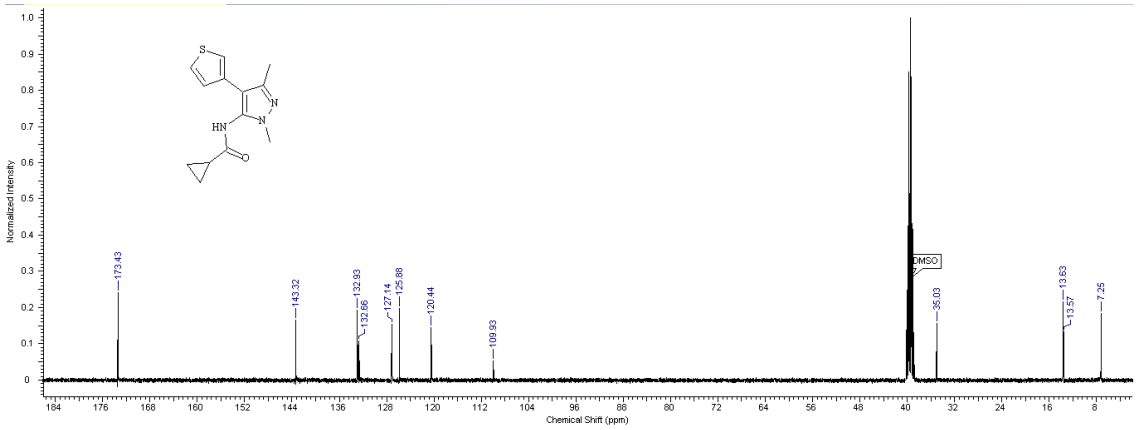

Relative Abundance
m/z
324.1317
336.1703
324.1318
330.1495
NL:
1.27E8
HZ2#81 RT: 1.84 AV: 1
SB: 3 0.82-0.86 ,
1.07-1.14 T: FTMS + c
ESI Full lock ms
[100.00-500.00]
NL:
8.29E5
C16 H16 F3 N3 O +H
C16 H17 F3 N3 O1
pa Chrg 1

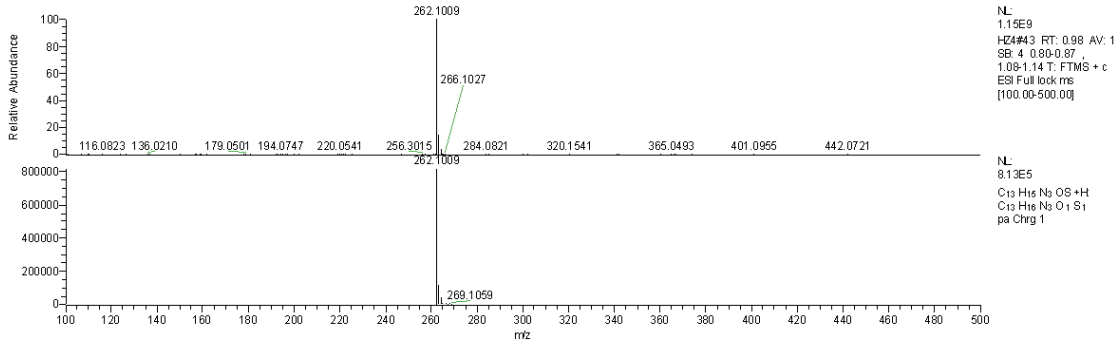

DMSO
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

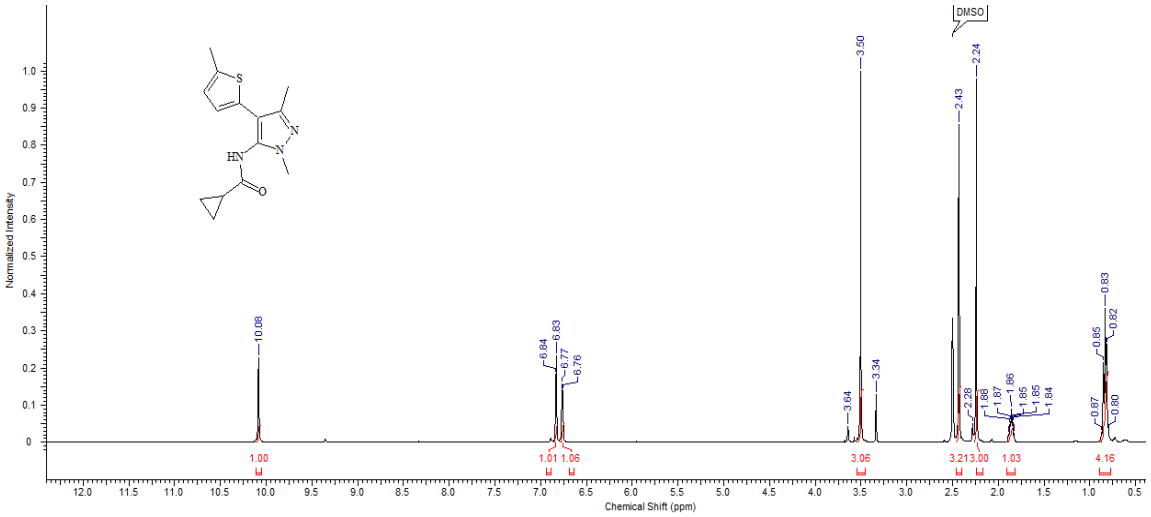

DMSO
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

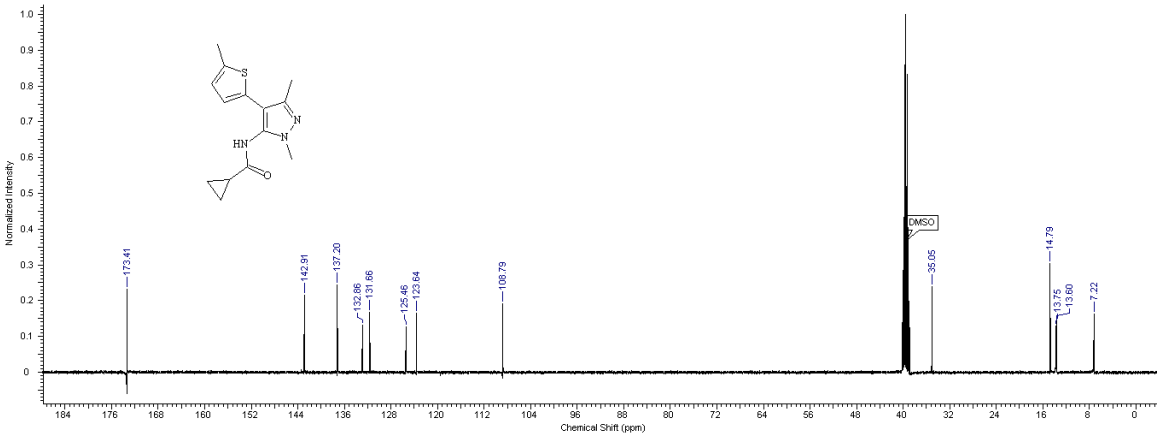

Relative Abundance
m/z
NL:
5.83E8
HZ3#27 RT: 0.61 AV: 1
SB: 2 0.82-0.87 , 0.98
T: FTMS + c ESI Full
lock ms [100.00-500.00]
NL:
8.44E5
C14 H16 N4 O +H
C14 H17 N4 O1
pa Chrg 1

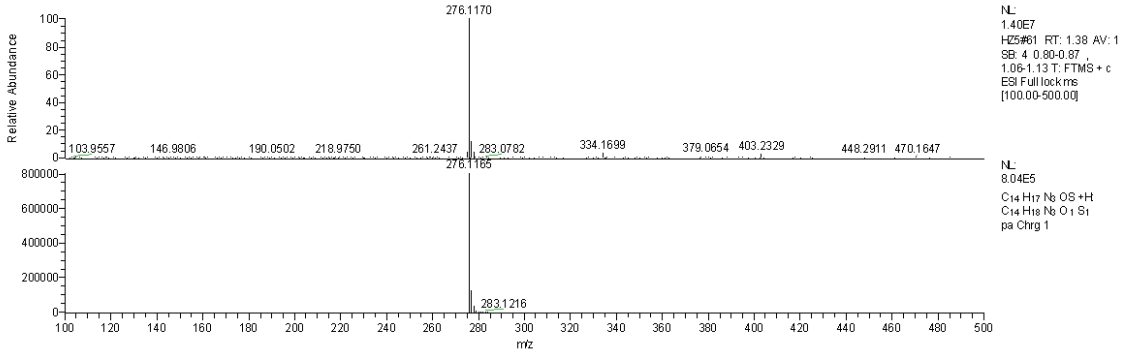

DMSO
3.52
2.24
3.35
2.50
0.82
0.84
10.04
7.61
7.60
7.37
7.36
7.20
7.19
3.66
1.85
1.84
1.62
1.61
1.79
1.00
1.04 1.04 1.08
3.02
2.83 1.00
4.05
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

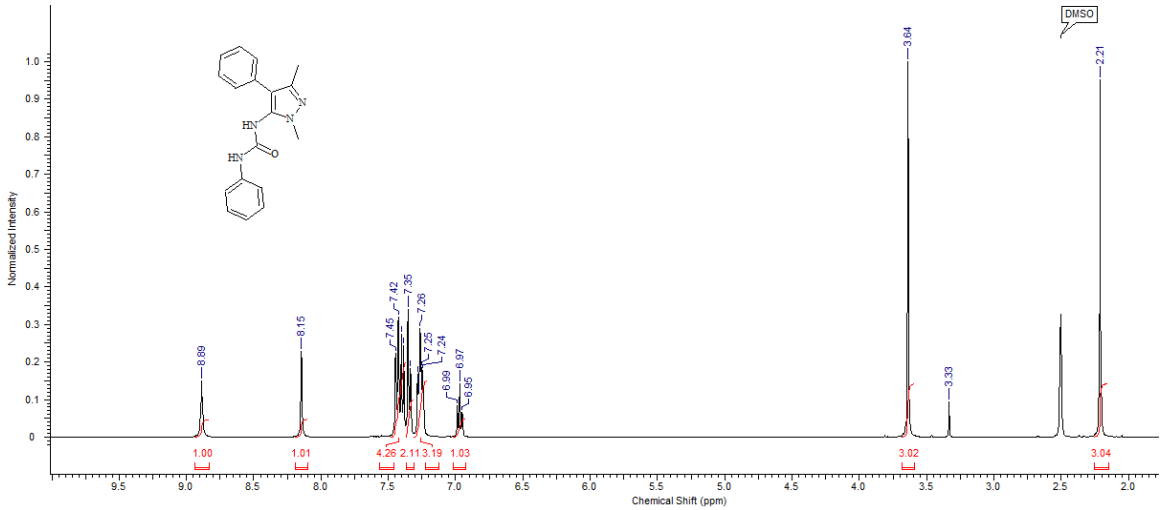

173.43
143.32
132.93
132.66
127.14
125.88
120.44
109.93
DMSO
35.03
13.63
13.57
7.25
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

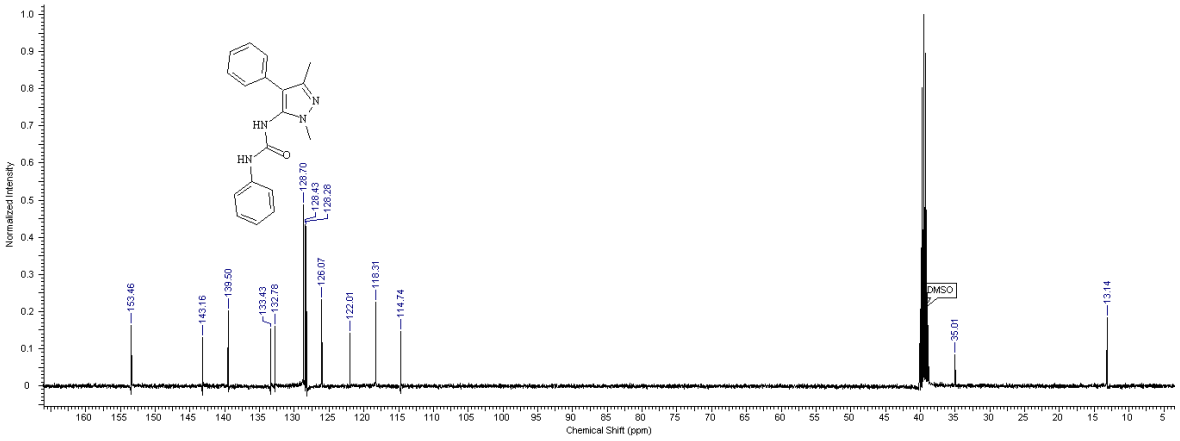

262.1009
266.1027
116.0823
136.0210
179.0501
194.0747
220.0541
256.3015
284.0821
320.1541
365.0493
401.0955
442.0721
Relative Abundance
NL:
1.15E9
HZ4#43 RT: 0.98 AV: 1
SB: 4 0.80-0.87 ,
1.08-1.14 T: FTMS + c
ESI Full lock ms
[100.00-500.00]
262.1009
269.1059
NL:
8.13E5
C13 H16 N3 OS +H
C13 H16 N3 O1 S1
pa Chrg 1
m/z

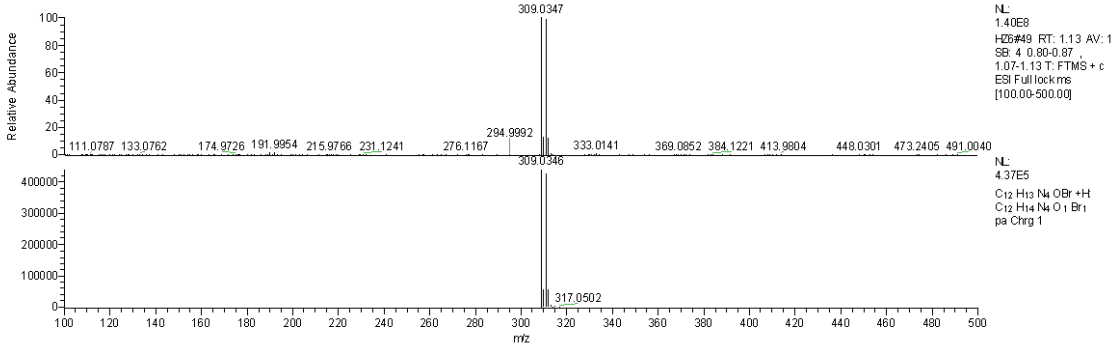

DMSO
10.08
6.84
6.83
6.77
6.76
3.64
3.50
3.34
2.43
2.24
2.29
1.87
1.86
1.85
1.84
0.87
0.85
0.83
0.82
0.80
1.00
1.01
1.06
3.06
3.21
3.00
1.03
4.16
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

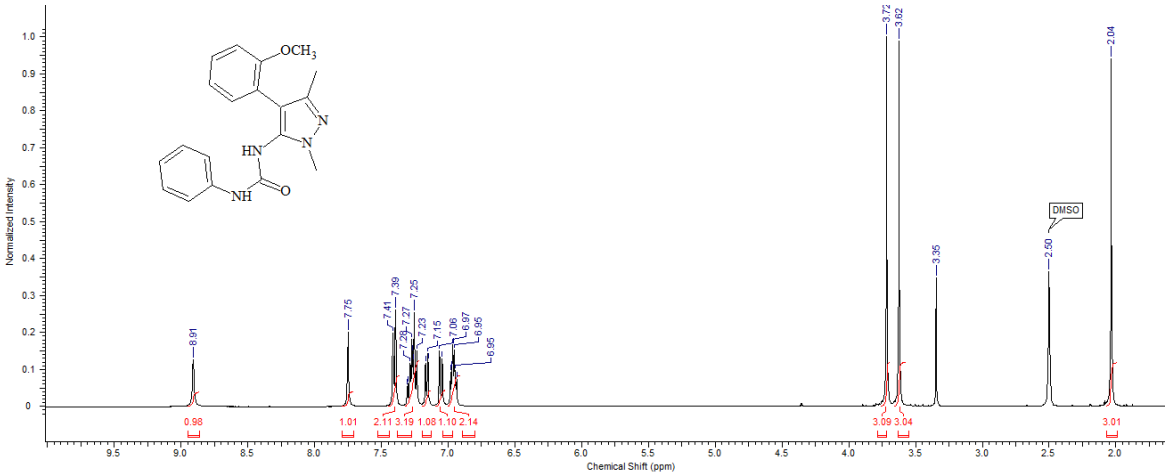

173.41
142.91
137.20
132.86
131.66
125.46
123.64
108.79
DMSO
35.05
14.79
13.75
13.60
7.22
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

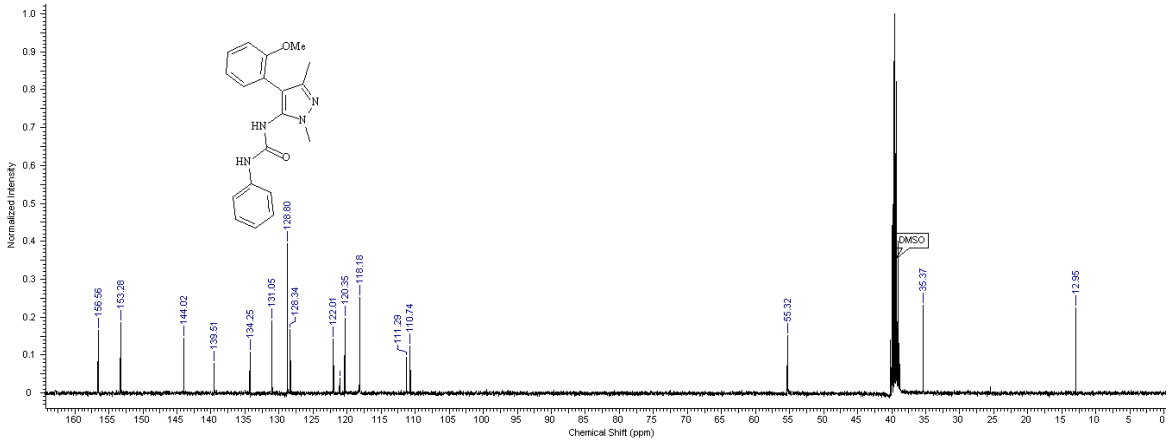

276.1170
103.9557
146.9806
190.0502
218.9750
261.2437
283.0782
334.1699
379.0654
403.2329
448.2911
470.1647
NL:
1.40E7
HZ5#61 RT: 1.38 AV: 1
SB: 4 0.80-0.87 ,
1.06-1.13 T: FTMS + c
ESI Full lock ms
[100.00-500.00]
276.1165
283.1216
NL:
8.04E5
C14 H17 N3 O S +H
C14 H18 N3 O1 S1
pa Chrg 1
Relative Abundance
m/z

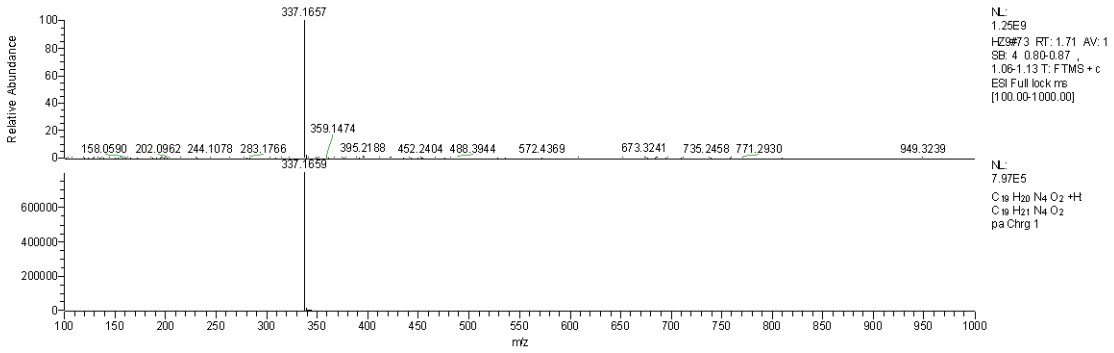

DMSO
3.64
2.21
8.89
8.15
7.45
7.42
7.35
7.29
7.25
7.24
6.99
6.97
6.95
3.33
1.00
1.01
4.26
2.11
3.19
1.03
3.02
3.04
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

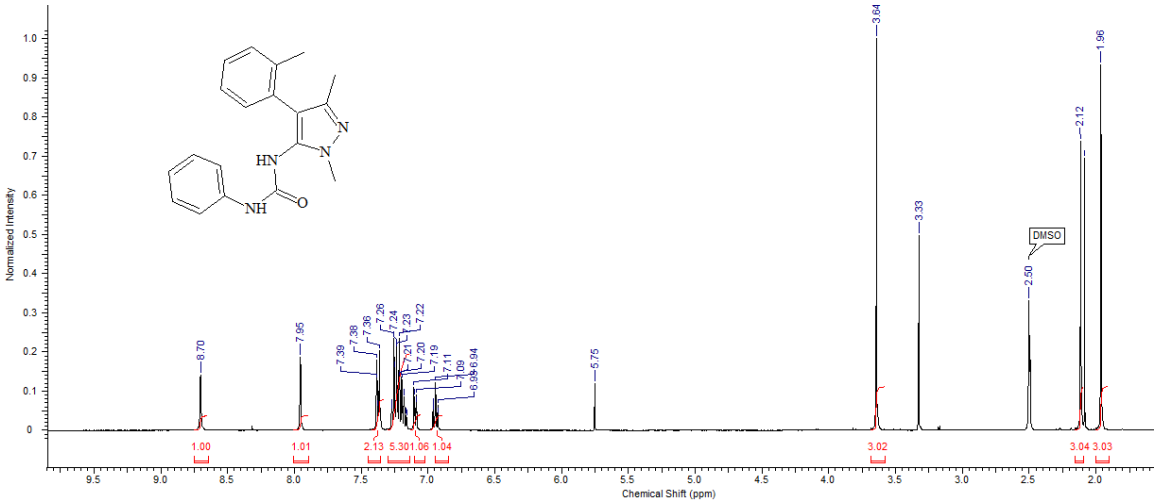

153.46
143.16
139.50
133.43
132.78
128.70
128.43
128.28
126.07
122.01
118.31
114.74
DMSO
35.01
13.14
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

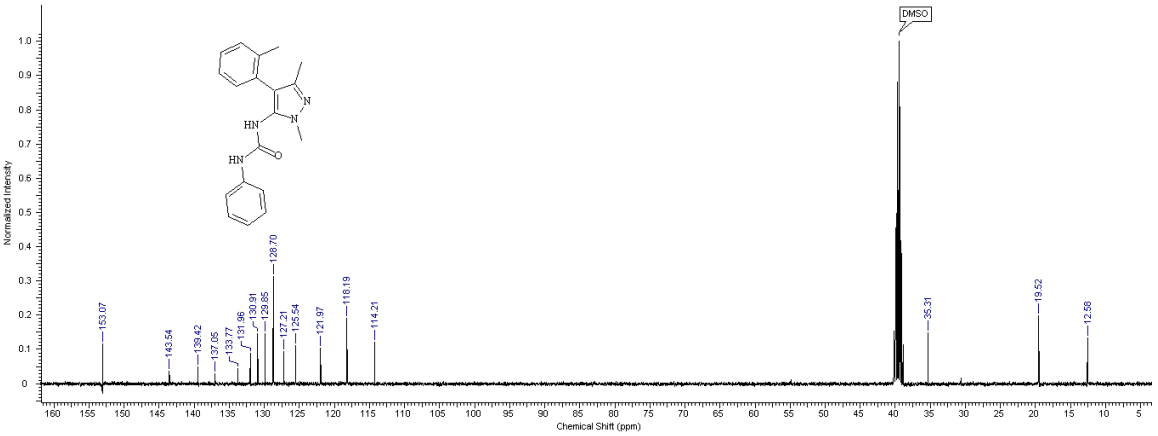

309.0347
294.9992
111.0787
133.0762
174.9726
191.9954
215.9766
231.1241
276.1167
333.0141
369.0852
384.1221
413.9804
448.0301
473.2405
491.0040
NL
1.40E8
HZ6#49 RT: 1.13 AV: 1
SB: 4 0.80-0.87 ,
1.07-1.13 T: FTMS + c
ESI Full lock ms
[100.00-500.00]
309.0346
317.0502
NL
4.37E5
C12 H13 N4 OBr +H
C12 H14 N4 O1 Br1
pa Chrg 1
Relative Abundance
m/z

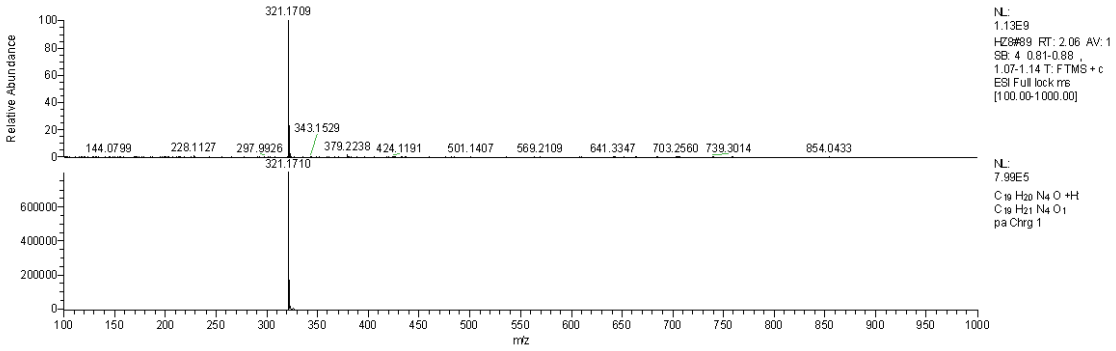

OCH3
HN
N
N
NH
O
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
DMSO
8.91
7.75
7.41
7.39
7.27
7.25
7.23
7.15
7.06
6.97
6.95
6.85
3.72
3.62
3.35
2.50
2.04
0.98
1.01
2.11
3.19
1.08
1.10
2.14
3.09
3.04
3.01

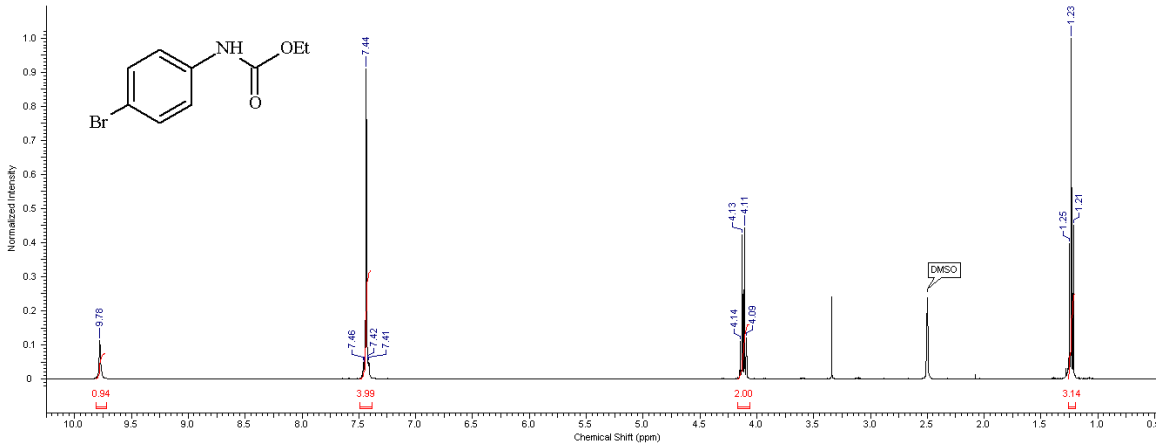

OMe
HN
N
N
HN
O
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
DMSO
156.56
153.28
144.02
139.51
134.25
131.05
128.80
128.34
122.01
120.35
118.18
111.29
110.74
55.32
35.37
12.95

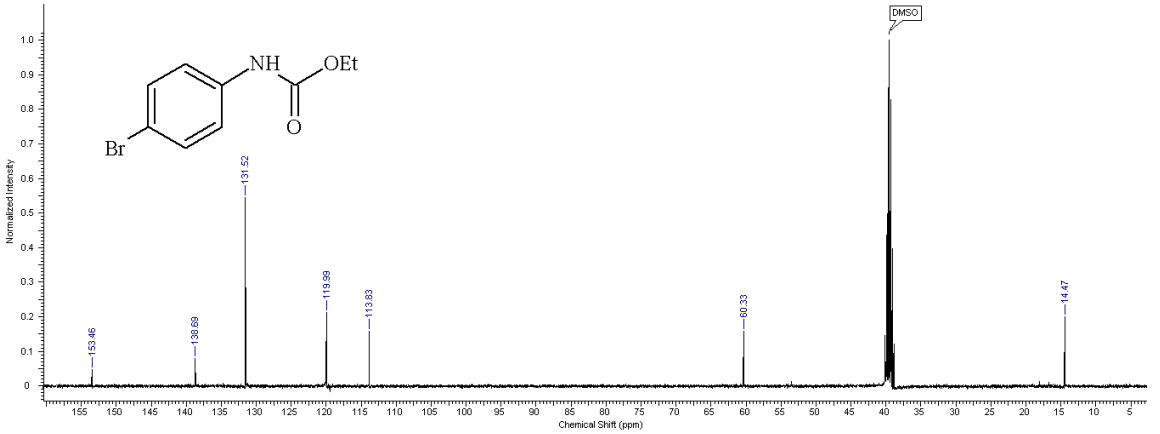

Relative Abundance
m/z
337.1657
359.1474
158.0590
202.0962
244.1078
283.1766
395.2188
452.2404
488.3944
572.4369
673.3241
735.2458
771.2930
949.3239
337.1659
NL:
1.25E9
HZ0873 RT: 1.71 AV: 1
SB: 4 0.80-0.87 ,
1.06-1.13 T: FTMS + c
ESI Full lock ms
[100.00-1000.00]
NL:
7.97E5
C19 H20 N4 O2 +H
C19 H21 N4 O2
pa Chrg 1

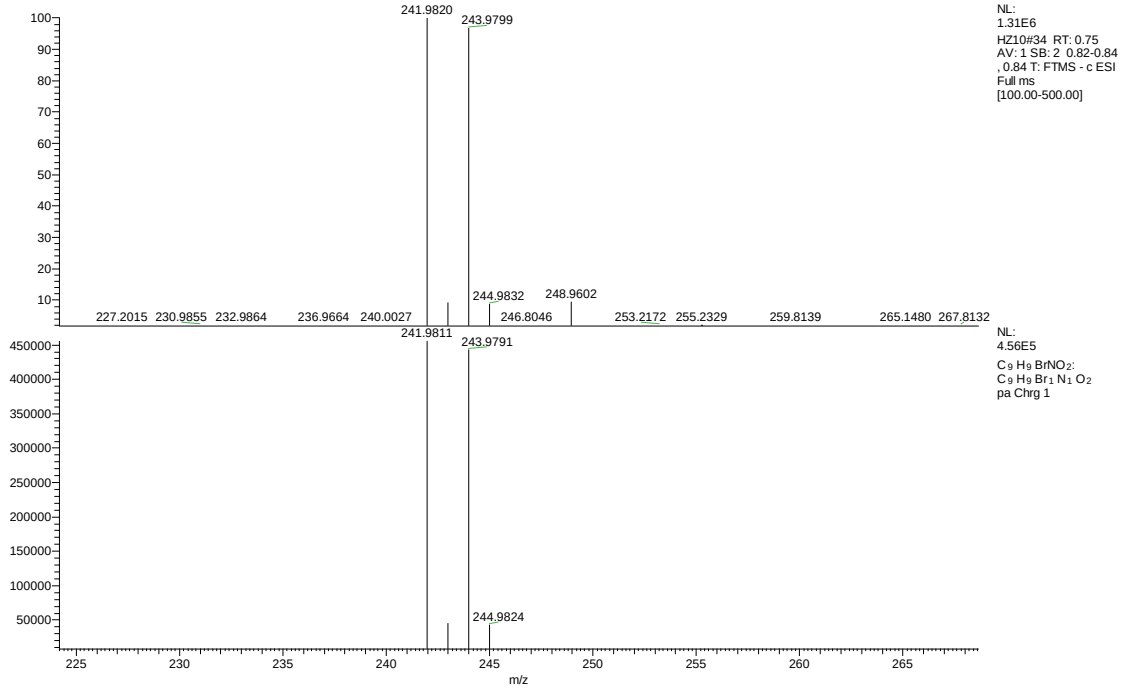

Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
DMSO
8.70
7.95
7.39
7.38
7.36
7.26
7.24
7.23
7.22
7.21
7.20
7.19
7.11
7.09
6.99
6.94
5.75
3.64
3.33
2.50
2.12
1.96
1.00
1.01
2.13
5.30
1.06
1.04
3.02
3.04
3.03

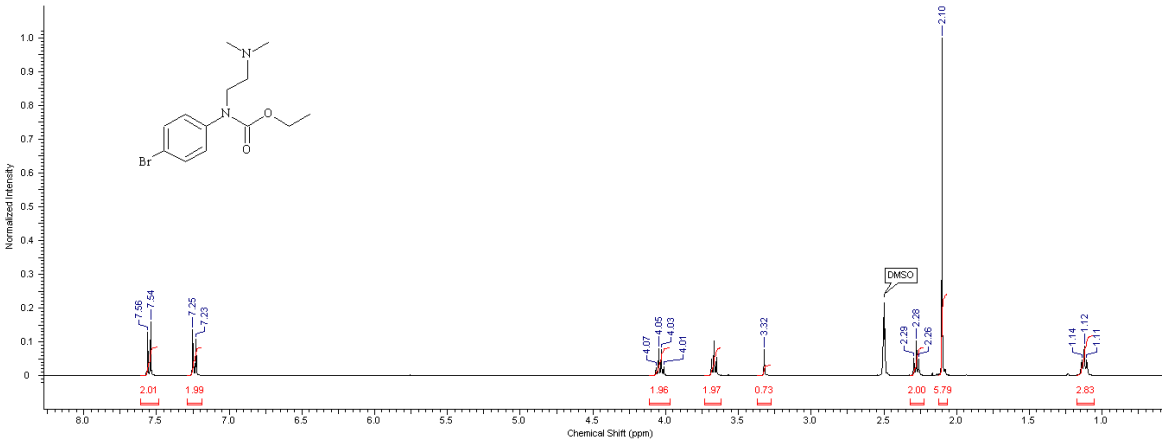

Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
DMSO
153.07
143.54
139.42
137.65
133.77
131.96
130.91
129.85
128.70
127.21
125.54
121.97
118.19
114.21
39.31
19.52
12.58

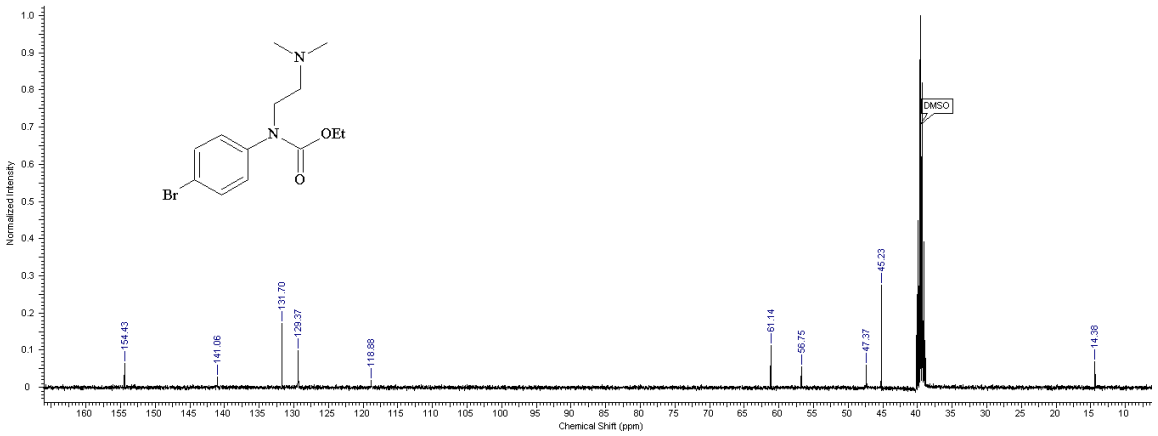

Relative Abundance
m/z
321.1709
343.1529
144.0799
228.1127
297.9926
379.2238
424.1191
501.1407
569.2109
641.3347
703.2560
739.3014
854.0433
321.1710
NL:
1.13E9
HZ8#89 RT: 2.06 AV: 1
SB: 4 0.81-0.88 ,
1.07-1.14 T: FTMS + c
ESI Full lock ms
[100.00-1000.00]
NL:
7.99E5
C19 H20 N4 O +H
C19 H21 N4 O1
pa Chrg 1

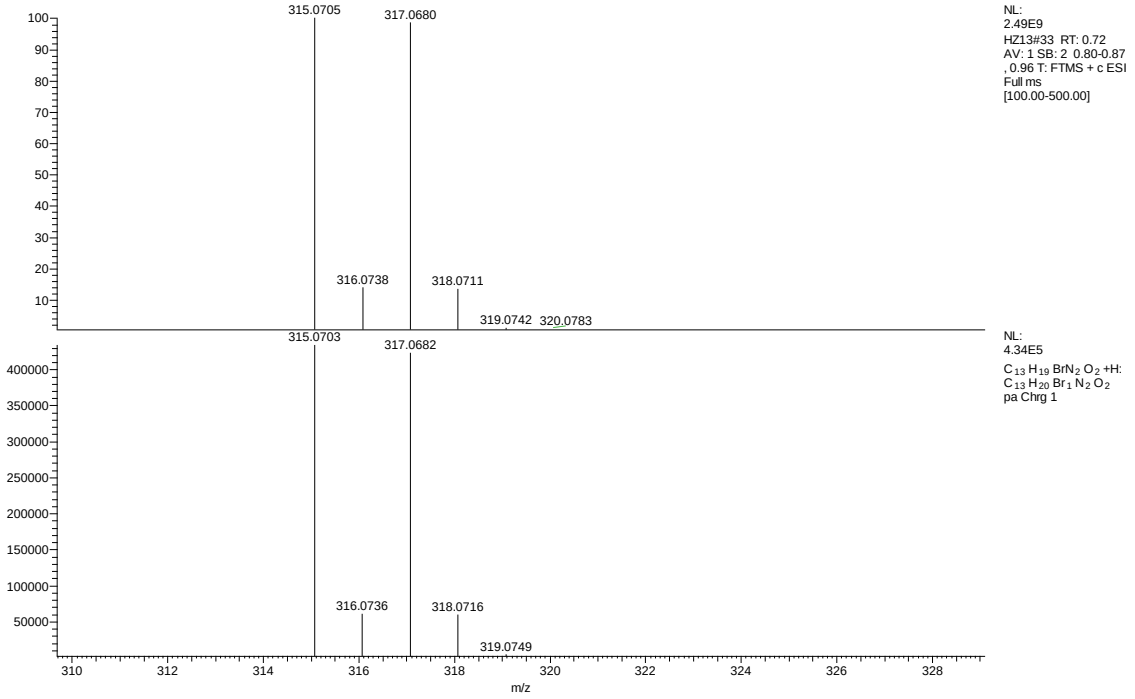

NH
OEt
O
Br
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
9.78
7.46
7.42
7.41
7.44
4.14
4.13
4.11
4.09
DMSO
1.25
1.23
1.21
0.94
3.99
2.00
3.14

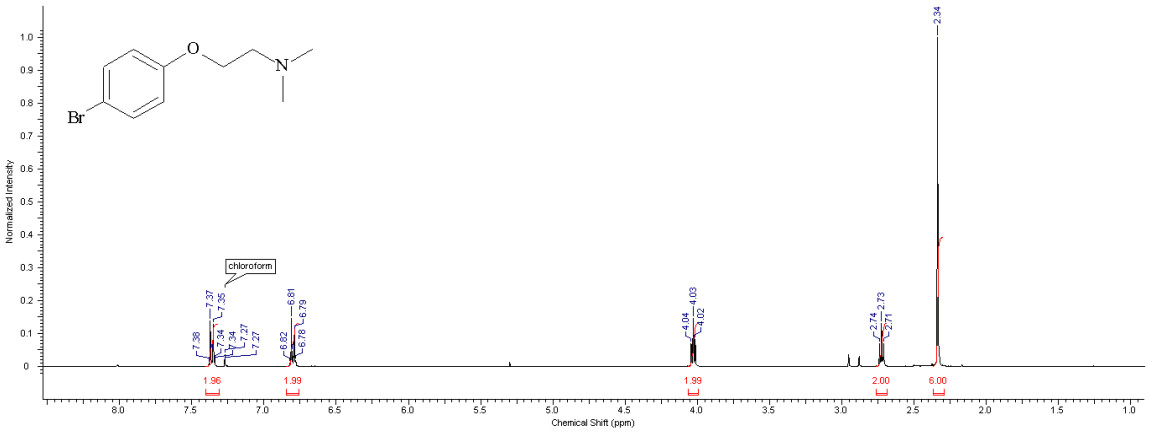

NH
OEt
O
Br
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
DMSO
153.46
138.89
131.52
119.99
113.83
60.33
14.47

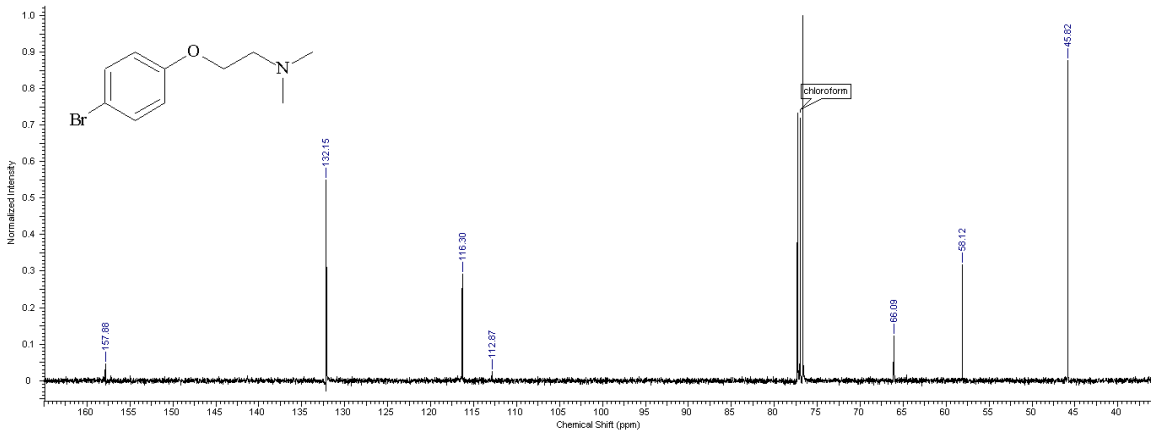

241.9820
243.9799
244.9832
248.9602
227.2015
230.9855
232.9864
236.9664
240.0027
246.8046
253.2172
255.2329
259.8139
265.1480
267.8132
NL:
1.31E6
HZ10#34 RT: 0.75
AV: 1 SB: 2 0.82-0.84
, 0.84 T: FTMS - c ESI
Full ms
[100.00-500.00]
241.9811
243.9791
244.9824
NL:
4.56E5
C9 H9 BrNO2:
C9 H9 Br1 N1 O2
pa Chrg 1
m/z

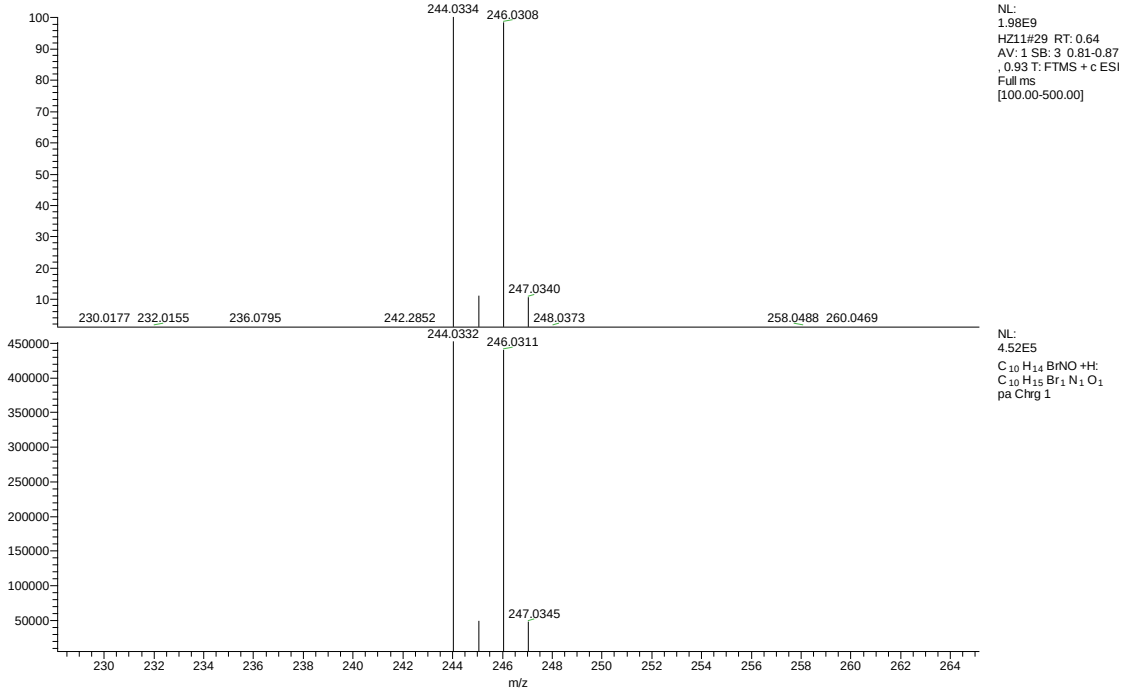

Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
DMSO
7.56
7.54
7.25
7.23
4.07
4.05
4.03
4.01
3.32
2.29
2.28
2.26
2.10
1.14
1.12
1.11
2.01
1.99
1.96
1.97
0.73
2.00
5.79
2.83
Br

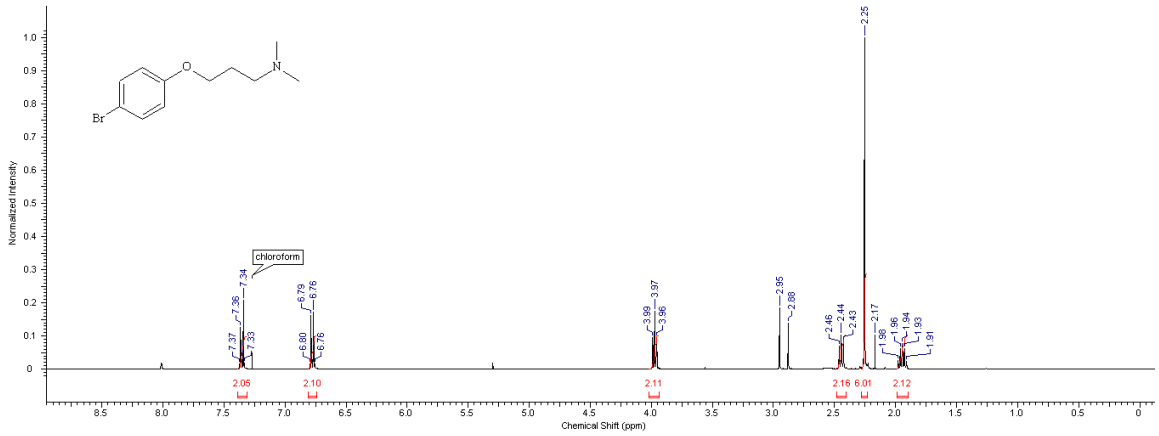

Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
DMSO
154.43
141.06
131.70
129.37
118.88
61.14
58.75
47.37
45.23
14.38
OEt
Br

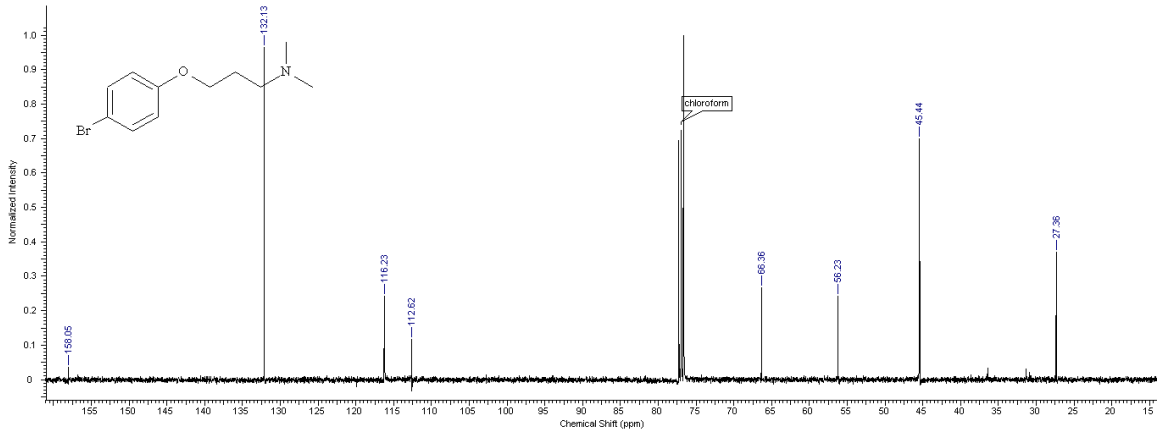

315.0705
317.0680
316.0738
318.0711
319.0742
320.0783
NL:
2.49E9
HZ13#33 RT: 0.72
AV: 1 SB: 2 0.80-0.87
, 0.96 T: FTMS + c ESI
Full ms
[100.00-500.00]
315.0703
317.0682
316.0736
318.0716
319.0749
NL:
4.34E5
C13 H19 BrN2 O2 +H:
C13 H20 Br1 N2 O2
pa Chrg 1
m/z

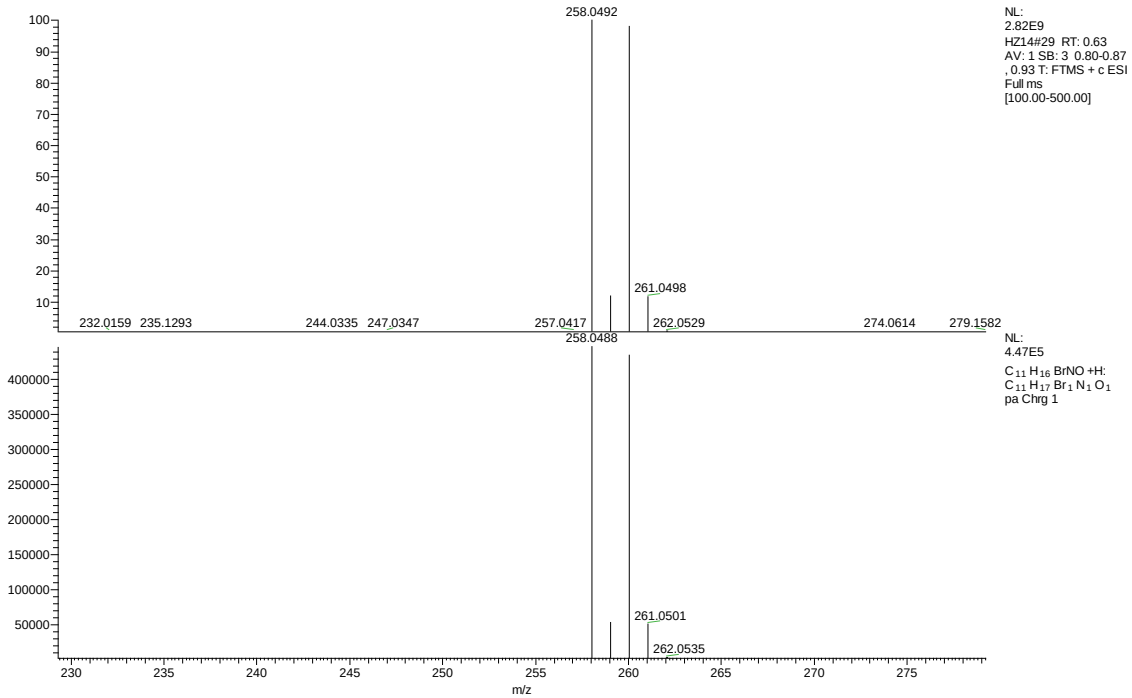

Br
O
N
chloroform
7.38
7.37
7.35
7.34
7.34
7.27
7.27
6.82
6.81
6.79
6.78
4.04
4.03
4.02
2.74
2.73
2.71
2.34
1.96
1.99
1.99
2.00
6.00
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)


Br
O
N
chloroform
157.66
132.15
116.30
112.87
68.09
58.12
45.82
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)


244.0334
246.0308
247.0340
230.0177
232.0155
236.0795
242.2852
248.0373
258.0488
260.0469
NL:
1.98E9
HZ11#29 RT: 0.64
AV: 1 SB: 3 0.81-0.87
, 0.93 T: FTMS + c ESI
Full ms
[100.00-500.00]
244.0332
246.0311
247.0345
NL:
4.52E5
C10 H14 BrNO +H:
C10 H15 Br1 N1 O1
pa Chrg 1
m/z


Br
O
N
chloroform
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
2.25
7.34
7.36
7.37
7.33
6.79
6.76
6.80
6.78
3.99
3.97
3.96
2.95
2.89
2.46
2.44
2.43
2.17
1.98
1.96
1.94
1.93
1.91
2.05
2.10
2.11
2.16
6.01
2.12


Br
O
N
132.13
chloroform
45.44
27.36
116.23
112.62
66.36
56.23
158.05
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)


258.0492
261.0498
232.0159
235.1293
244.0335
247.0347
257.0417
262.0529
274.0614
279.1582
NL:
2.82E9
HZ14#29 RT: 0.63
AV: 1 SB: 3 0.80-0.87
, 0.93 T: FTMS + c ESI
Full ms
[100.00-500.00]
258.0488
261.0501
262.0535
NL:
4.47E5
C11 H16 BrNO +H:
C11 H17 Br1 N1 O1
pa Chrg 1
m/z