

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**  
**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA**  
Katedra organické chemie



Bc. Filip HANČÍK

**Studium Suzuki coupling reakce *N*-substituovaných diaminopyrazolů**

*Diplomová práce*

Studijní obor:  
Organická chemie

Vedoucí práce: RNDr. Petr Cankař, Ph.D.

Olomouc 2014

**Prohlášení:**

Místopřísežně prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně pod odborným dohledem RNDr. Petra Cankaře, Ph.D. a všechny použité informační zdroje jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Souhlasím s tím, aby byla má práce zpřístupněna v některé z knihoven Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne:

Podpis:.....  
Filip Hančík

### **Poděkování:**

Na tomto místě bych rád poděkoval zejména mé rodině a přítelkyni, kteří mě celou dobu morálně podporovali a dodávali mi sílu k vypracování této diplomové práce. Dále pak mému vedoucímu RNDr. Petru Cankařovi, Ph.D., za odborné vedení, cenné rady, připomínky a trpělivost, kterou se mnou nikdy neztratil. Rovněž bych chtěl poděkovat grantovému projektu IGA\_PrF\_2014011 za finanční podporu, která umožnila řešení této diplomové práce. Poděkování také patří celému kolektivu Katedry organické chemie PřF UP v Olomouci za umožnění prožití krásných okamžiků na tomto pracovišti.

# BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

<b>Jméno a příjmení autora:</b>	Filip Hančík
<b>Název práce :</b>	Studium Suzuki coupling reakce <i>N</i> -substituovaných diaminopyrazolů
<b>Typ práce:</b>	Diplomová
<b>Pracoviště:</b>	Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
<b>Vedoucí práce:</b>	RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
<b>Rok obhajoby:</b>	2014

## Abstrakt:

Deriváty pyrazolů, jakožto i celá řada dalších heterocyklických sloučenin jsou zajímavé pro svou biologickou aktivitu. V dnešní době jsou stále častěji využívány při výrobě farmaceutických nebo průmyslových látek. Cílem diplomové práce bylo studium Suzuki coupling reakce *N*-substituovaných diaminopyrazolů. Bylo využito několik katalyzátorů za různých podmínek. Práce je rozdělena do několika kapitol. Teoretická část se zabývá syntézou pyrazolů a možnostmi jejich chránění. Největší část je věnována Suzuki coupling reakcím. Další kapitola, diskuze, je zaměřena na dosažené experimentální výsledky a metodiku syntézy. Experimentální část popisuje konkrétní postupy syntéz.

<b>Klíčová slova:</b>	Boc anhydrid, pyrazol, acylace, Suzuki coupling
<b>Počet stran:</b>	63
<b>Počet příloh:</b>	0
<b>Jazyk:</b>	Český

## BIBLIOGRAPHIC IDENTIFICATION

**Author's first name and Suriname:** Filip Hančík  
**Title :** Study of Suzuki coupling reaction of *N*-substituted diaminopyrazoles  
**Type of thesis:**  
**Department:** Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc  
**Supervisor:** RNDr. Petr Cankař, Ph.D.  
**The year of presentation:** 2014

### Abstract:

Pyrazole derivatives, as well as a variety of other heterocyclic compounds are interesting for their biological activity. Nowadays, they are increasingly used for the manufacture of pharmaceutical or industrial compounds. The aim of the thesis was to study the Suzuki coupling reaction of *N*-substituted diaminopyrazoles. It was used several catalysts under various conditions. The work is divided into several chapters. The theoretical part deals with the synthesis of pyrazoles and the possibilities of their protection. The largest part is devoted to the Suzuki coupling reactions. The next chapter, discussion, was focused on achieved experimental results and synthetic methodologies. The experimental part describes particular synthetic procedures.

**Keywords:** Boc anhydride, pyrazole, acylation, Suzuki coupling  
**Number of pages:** 63  
**Number of appendixes:** 0  
**Language:** Czech

## Seznam zkratk

RVO	rotační vakuová odparka
DCM	dichlometan
TFA	trifluoroctová kyselina
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
HB(Sia) <sub>2</sub>	bis(1,2-dimethylpropyl)boran
BDOB	1,3,2-benzodioxaboryl
Tedicyp	<i>cis,cis,cis</i> -1,2,3,4-tetrakis(difenylfosfinomethyl)cyklopentan
[Pd(Cl)(L)(PPh <sub>3</sub> )]	[Pd(Cl)(κ <sup>2</sup> -S,N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CS=N-(2-ClPh)(PPh <sub>3</sub> )]
THF	tetrahydrofuran
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamide
DMSO	dimethylsulfoxid
DMF	dimethylformamid
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidon
DPPF	bis(difenylfosfanyl)ferrocen
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DIC	diisopropylcarbodiimid

# OBSAH

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>2. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1. Pyrazoly</b> .....	<b>10</b>
2.1.1. Syntéza .....	10
<b>2.2. Chránění pyrazolů pomocí Boc a Dmb skupin</b> .....	<b>12</b>
2.2.1. Boc anhydrid .....	12
2.2.2. Dmb skupina.....	15
<b>2.3. Suzuki coupling</b> .....	<b>17</b>
2.3.1. Úvod do problematiky Suzuki couplingu .....	18
2.3.2. Reakční mechanismus .....	20
2.3.3. Katalyzátory používané při Suzuki couplingu .....	24
2.3.4. Boronové sloučeniny .....	29
2.3.5. Báze .....	34
2.3.6. Rozpouštědlo .....	35
2.3.7. Suzuki coupling pyrazolů .....	36
<b>3. PŘEHLED DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ</b> .....	<b>38</b>
<b>3.1. Přehledné schéma připravených sloučenin</b> .....	<b>38</b>
<b>3.2. Příprava výchozích látek</b> .....	<b>39</b>
3.2.1. Příprava [N-(4-hydroxyfenyl)hydrazono]malononitrilu (II).....	39
3.2.2. Příprava 4-[(E)-2-(3,5-diamino-1H-pyrazol-4-yl)diazenyl]-fenolu (III).....	39
3.2.3. Příprava (E)- <i>tert</i> -butyl-3,5-diamino-4-((4-(( <i>tert</i> -butoxykarbonyl)oxy)fenyl)diazenyl)-1H-pyrazol-1-karboxylátu (IV).....	40
<b>3.3. Acylace amino skupiny</b> .....	<b>41</b>
<b>3.4. Studium Suzuki couplingu</b> .....	<b>44</b>
3.4.1. Použití bis(trifenylfosfin)palladium(II) dichloridu .....	45
3.4.2. Použití octanu palladnatého a ligandu XPhos.....	47
3.4.3. Použití pre-katalyzátoru X-Phos Pd G2.....	51
<b>4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>55</b>
<b>4.1. [N-(4-hydroxyfenyl)hydrazono]malononitril (II)</b> .....	<b>55</b>
<b>4.2. 4-[(E)-2-(3,5-diamino-1H-pyrazol-4-yl)diazenyl]fenol (III)</b> .....	<b>55</b>
<b>4.3. (E)-<i>tert</i>-butyl-3,5-diamino-4-[(4-[(<i>tert</i>-butoxykarbonyl)oxy] fenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-1-karboxylát (IV)</b> .....	<b>56</b>
<b>4.4. <i>tert</i>-butyl (E)-3-amino-5-(4-bromobenzamido)-4-[(4-[(<i>tert</i>-butoxykarbonyl)oxy]fenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-1-karboxylát (Va)</b> .....	<b>56</b>

4.5.	terc-butyl (E)-3-amino-5-(3-bromobenzamido)-4-[(4-[(terc-butoxykarbonyl)oxy]fenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-1-karboxylát (Vb) .....	57
4.6.	(E)-N-(3-amino-4-[(4-hydroxyfenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-5-yl)-4-bromobenzamid (XIa) .	57
4.7.	(E)-N-(3-amino-4-[(4-hydroxyfenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-5-yl)-3-bromobenzamid (XIb) .	58
4.8.	(E)-N-(3-amino-4-[(4-hydroxyfenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-5-yl)-4'-methyl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid (VIa) .....	58
5.	ZÁVĚR .....	60
6.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	61



# 1. Úvod

Je obecným předpokladem, že strukturní obměnou biologicky aktivních látek se získají jiné látky, které mají podobné biologické účinky. Předchozí studie ukázaly, že deriváty (*E*)-4-((3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)diazenyl) fenolů patří mezi biologicky aktivní látky, které jsou schopny významně inhibovat a transkripci.

Předložená diplomová práce vychází z předchozích poznatků reaktivity diaminopyrazolů za účelem najít nové metody modifikace těchto sloučenin a tím potencionálně umožnit syntézu nových účinnějších inhibitorů CDK. Dřívější studium reaktivity dvojnásobně Boc chráněného (*E*)-4-((3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)diazenyl)fenolu potvrdilo, že acylace probíhá na amino skupinu do polohy 3. Acylace pomocí 4-brombenzoyl chloridu umožnila připravit vhodný brom derivát pro účely modelové studie Suzuki coupling reakce, jenž by umožnila tvorbu nové vazby C-C a v důsledku toho další řadu strukturně odlišných derivátů potencionálně s biologickými účinky.

Hlavním cílem diplomové práce byla předběžná studie Suzuki coupling reakce na *N*-substituovaných diaminopyrazolech. Zejména byl hledán vhodný katalytický systém, báze, typ rozpouštědla, reakční teplota a čas. S ohledem na zvolenou problematiku byla rešeršní část z velké části zaměřena na samotnou Suzuki coupling reakci, její mechanismus a metodiku syntézy. Dále jsou zde uvedeny základní typy syntéz pyrazolů a jejich možnosti protekce Boc a Dmb chránící skupinou.

## 2. Teoretická část

### 2.1. Pyrazoly

Pyrazoly jsou důležitým zástupcem heterocyklických sloučenin skládající se ze tří atomů uhlíku a dvou atomů dusíku. Pyrazolový kruh můžeme často nalézt jako základní strukturu v mnoha látkách, které se používají ve farmaceutickém a agrochemickém průmyslu. V následující podkapitole budou nastíněny nejvýznamnější typy syntézy pyrazolů.<sup>1</sup>

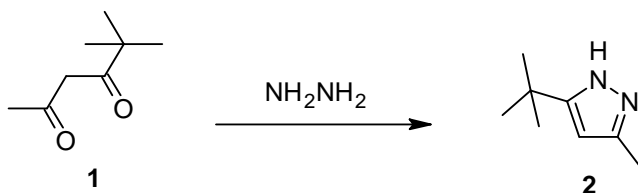
#### 2.1.1. Syntéza

Přípravy pyrazolů patří v dnešní době k dobře známým syntézám, o čemž svědčí celá řada publikací.<sup>2,3</sup> Jejich syntéza je známa již od 19. století. Metod na přípravu existuje celá řada a mezi nejrozšířenější patří syntézy založené na uzavírání kruhu, přeměně cyklu a aromatizaci jiného heterocyklu. V následujících podkapitolách budou nastíněny některé jednoduché přípravy, které přiblíží jednotlivé metody.

##### 2.1.1.1. Syntézy založené na uzavírání kruhu

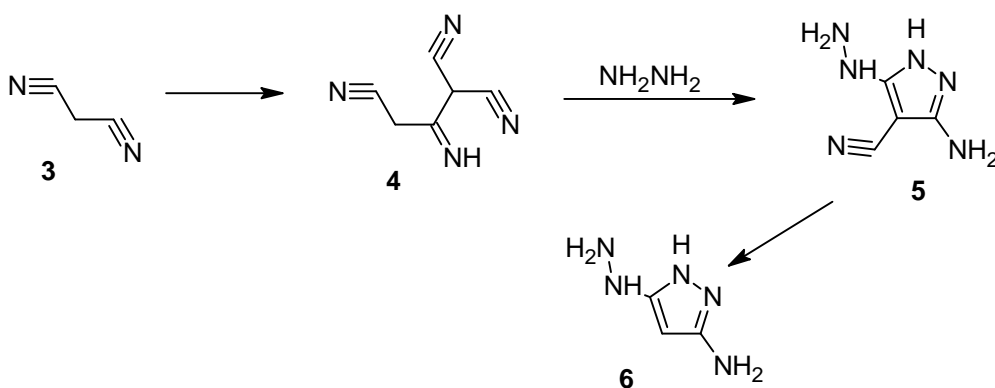
Syntézy pyrazolů mohou vycházet z různých syntonů. Setkáváme se s celou řadou vazebných uspořádání, ale nejrozšířenější jsou syntézy založené na reakcích s uspořádáním C-C-C a N-N.<sup>4</sup>

Jednou z nejběžnějších metod přípravy pyrazolů je reakce  $\beta$ -diketonů s hydrazony. Hydrazinová funkční skupina se může vyskytovat v různých formách, například jako samotný hydrazin, alkyl-, aryl-, heteroaryl- a acylhydrazin. Velmi často se můžeme setkat se vznikem izomerních pyrazolů. Díky vhodně zvolené izolaci však poměrně často můžeme získat jen jeden z nich. Reakce  $\beta$ -diketonu **1** s hydrazinem je dobře proveditelná s vysokými výtěžky za vzniku 3,5- disubstituovaného pyrazolu **2**.<sup>5</sup>



**Schéma 1**

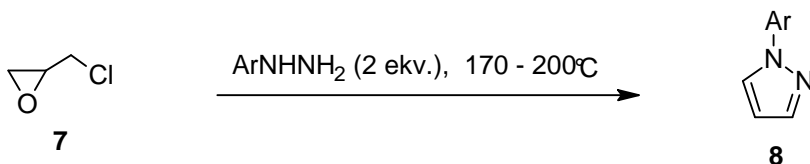
Typickou metodou při syntézách pyrazolů je využití malononitrilu a jeho derivátů s hydrazinem. Claisenovou kondenzací vzniká nejprve 2-iminopropan-1,1,3-trikarbonitril **4**, který se po přidání 80% hydrazin hydrátu zcyklizuje na pyrazol **5**. Po odpaření na RVO a okyselení kyselinou chlorovodíkovou vzniká pyrazol **6**.<sup>6,7</sup>



**Schéma 2**

### 2.1.1.2. Syntézy založené na přeměně cyklu

U tohoto typu syntéz dochází k expanzi či zmenšení cyklu záměnou s jiným nebo jinými centrálními atomy heterocyklu.<sup>8</sup> Typickým příkladem je reakce epichlorhydrinu **7** s arylhydraziny, kdy dochází ke vzniku 1-arylpyrazolů **8**.<sup>9</sup>



**Schéma 3**

### 2.1.1.3. Syntézy založené na aromatizaci

Základní metodou aromatizace je dehydrogenace. Důležitou roli při dehydrogenaci hrají oxidační činidla, jako například *p*-chloranil, brom nebo jod. Mezi další metody, které se využívají, patří eliminace a přesmyk.<sup>10</sup>

Názorným příkladem dehydrogenace je reakce substituovaného dihydropyrazolu **9**, při které se využívá bromu jako oxidačního činidla v prostředí kyseliny octové nebo chloroformu jako rozpouštědla a vzniká tak pyrazol **10**.<sup>11</sup>

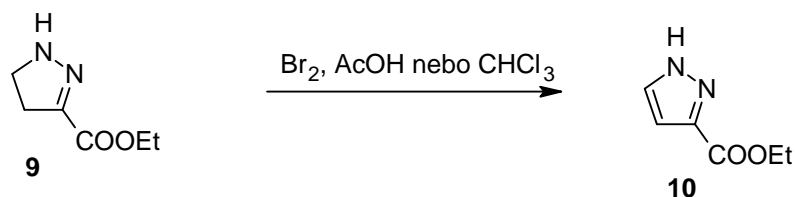


Schéma 4

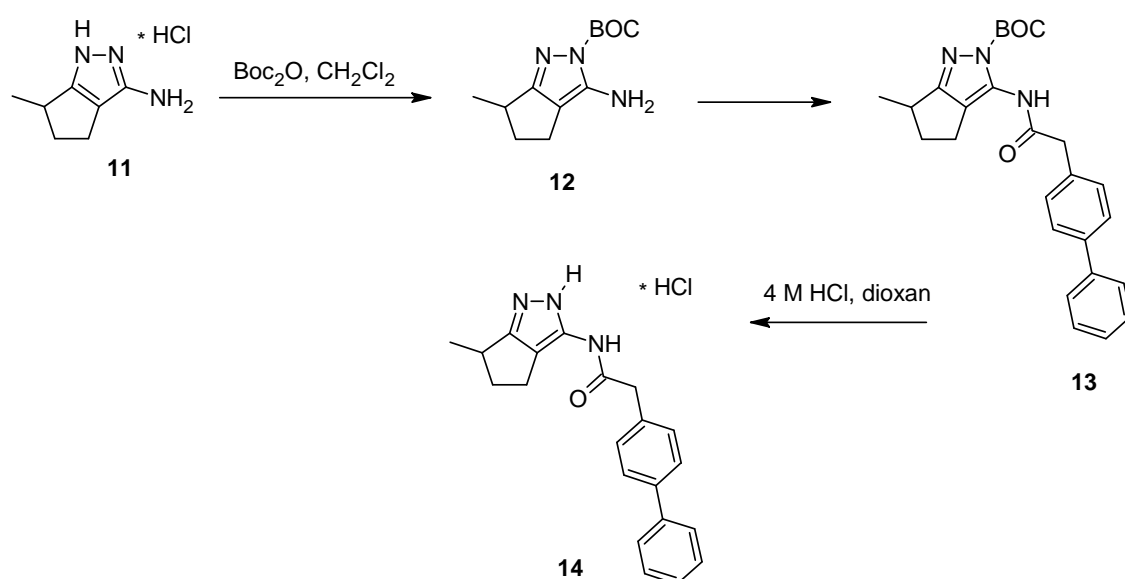
## 2.2. Chránění pyrazolů pomocí Boc a Dmb skupin

Z důvodu podobné reaktivity přítomných funkčních skupin či samotných heterocyklických systémů u některých derivátů heteroarylů je potřeba některé z nich ochránit. Jako chránicí skupiny se běžně používají například acetyl, benzoyl, *p*-methoxybenzyl nebo také silyl skupiny. Následující kapitola je zaměřena na Boc a Dmb chránicí skupiny, které jsou využitelné na chránění více funkčních skupin.

### 2.2.1. Boc anhydrid

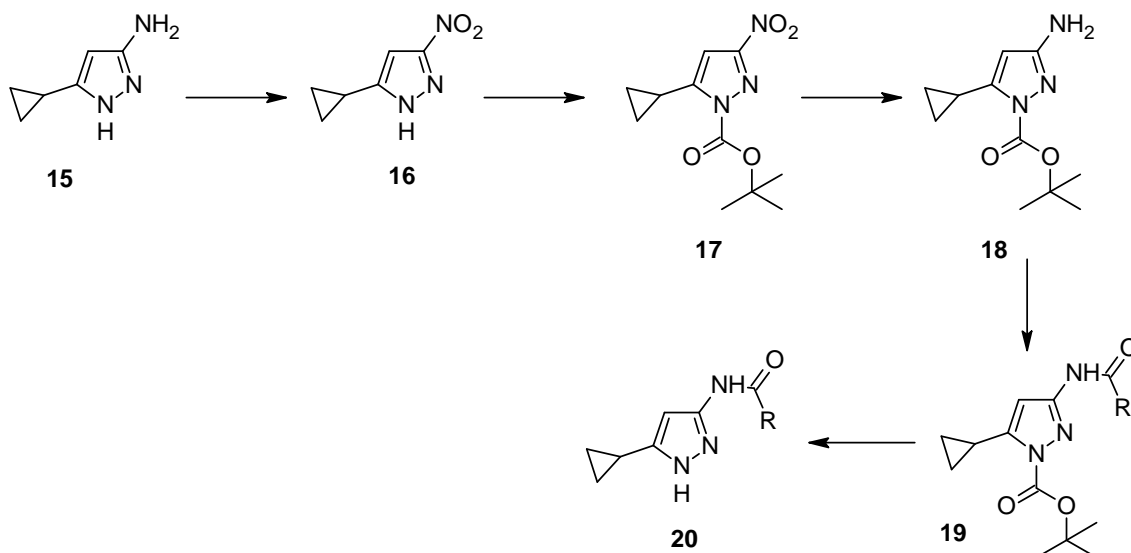
Boc anhydrid neboli také di-*tert*-butyl dikarbonát je v organické chemii široce využívané činidlo, které slouží k zavádění *tert*-butoxykarbonylové chránicí skupiny na aminy, alkoholy a thioly. Největší využití má v syntézách peptidů jako ochrana amino skupin.<sup>12</sup>

Jedním z možných využití Boc chránící skupiny je použití na přípravu 3-acylaminopyrazolů, což jsou velmi zajímavé látky z pohledu vývoje léků a agrochemikálií. Při selektivní acylaci na nechráněných pyrazolech vznikají směsi různých amidů v malých výtěžcích. Po zavedení di-*tert*-butyl dikarbonátu probíhá acylace s chloridy karboxylových kyselin ve výtěžcích okolo 90%. Při přípravě 3-acylaminopyrazolu **13** se k chráněnému 3-aminopyrazolu **12** přidává chlorid p-bifenyloctové kyseliny v DCM. Následně dochází k deprotekcí Boc skupiny kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu za vzniku požadovaného produktu **14**.<sup>13</sup>



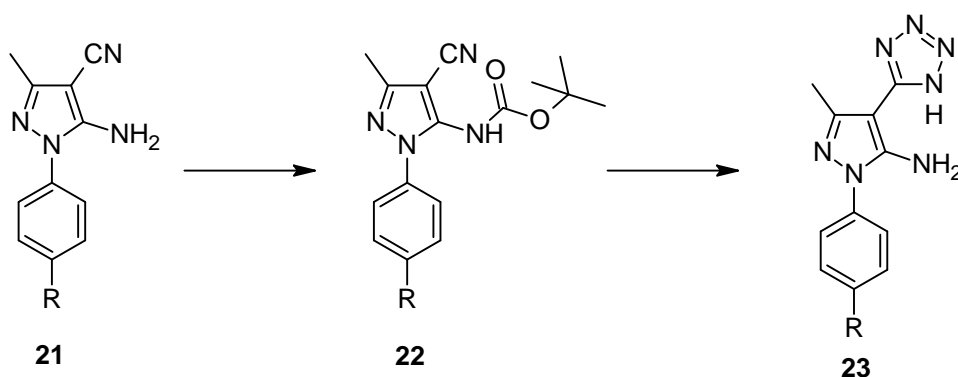
**Schéma 5**

Obdobným typem využití chránících skupin jsou syntézy 5-cyklopropyl 3-pyrazolamidů, které je možno díky Boc skupině syntetizovat ve vysokých výtěžcích. Tyto látky se používají při hledání vhodných ATP-kompetitivních inhibitorů CDK2 cyklin dependentních kináz. Nejprve dochází ke konverzi 5-cyklopropyl-3-aminopyrazolu **15** na nitroderivát **16** pomocí oxonu. Následně se po přidání Boc<sub>2</sub>O ve dvoufázové směsi vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a DCM vytvoří 1-Boc-chráněný 3-nitropyrazol **17** v 95% výtěžku. Po katalytické hydrogenaci vzniká Boc chráněný 3-aminopyrazol **18**, který podléhá acylacím za vzniku 5-cyklopropyl 3-pyrazolamidů **19**. Závěrečná deprotekcí se provádí ve zředěné TFA (9:1) za vzniku odchráněného pyrazolu **20**.<sup>14</sup>



**Schéma 6**

Zajímavým využitím Boc skupiny je chránění 5-amino-1-aryl-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonitrilů **21**. Tyto látky jsou meziproduktem při syntéze tetrazolů, které vykazují široké spektrum biologické aktivity. V tomto případě však nedochází k chránění endocyklického dusíku, ale exocyklického dusíku amino skupiny. Nejprve byla sloučenina **21** podrobena reakci s hydridem sodným a di-*tert*-butyl dikarbonátem za vzniku chráněného pyrazolu **22**, který se dále nechá reagovat s azidem sodným a chloridem amonným v DMF za tvorby již zmiňovaného tetrazolu **23**. Reakce je prováděna při teplotách okolo 140°C, při nichž se zároveň odštěpí i Boc skupina.<sup>15</sup>



R = -F, -Br, -OCH<sub>3</sub>

**Schéma 7**

## 2.2.2. Dmb skupina

2,4-Dimethoxybenzyl (Dmb) je chránicí skupina vyskytující se například ve formě reaktivních chloridů nebo trichloro-acetimidátů. Dmb se hojně využívá při chránění hydroxy nebo amino skupiny. Setkáváme se i s chráněním endocyklického N u heterocyklických sloučenin.<sup>16</sup>

Častým způsobem chránění je reduktivní aminace pomocí 2,4-dimethoxybenzaldehydu. Tento typ reakcí se vyskytuje v syntézách na pevné fázi pro formování vazby C-N. Při použití  $\text{TiCl}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  a  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  je možné provést reduktivní aminaci elektronově bohatých aldehydů s deaktivovanými heterocyklickými aminy jako například 2-aminothiazolem **24**. Při této reakci vzniká po přidání Dmb **25** (2,4-dimethoxy-benzyl)-thiazol-2-yl-amin **26**.<sup>17</sup>

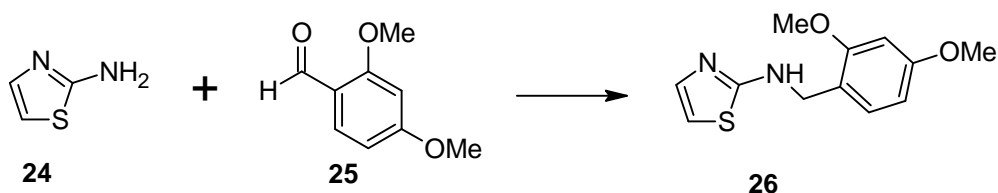


Schéma 8

Dmb chránicí skupina se také používá při syntézách pyrazinonů. Tyto dusíkaté heterocykly jsou důležité meziprodukty pro syntézu biologicky účinných látek a barviv. Cyklizace karboxamidu **29** je prováděna za přítomnosti DBU v DCM po dobu 2 h. Při této reakci vzniká pouze *exo-Z* isomer **30**. Odchránění Dmb skupiny je provedeno následným povařením v TFA.<sup>18</sup>

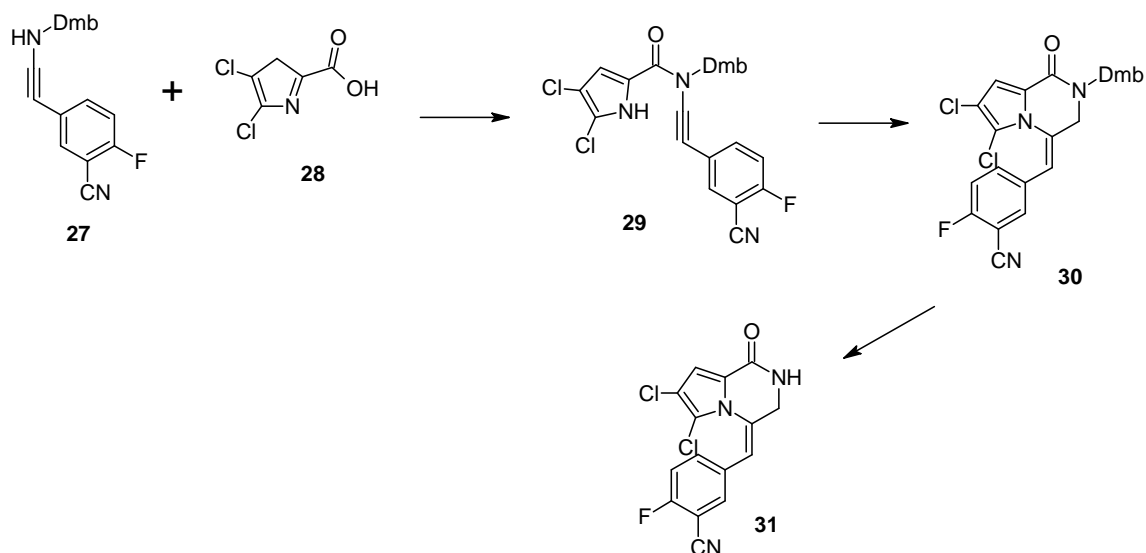
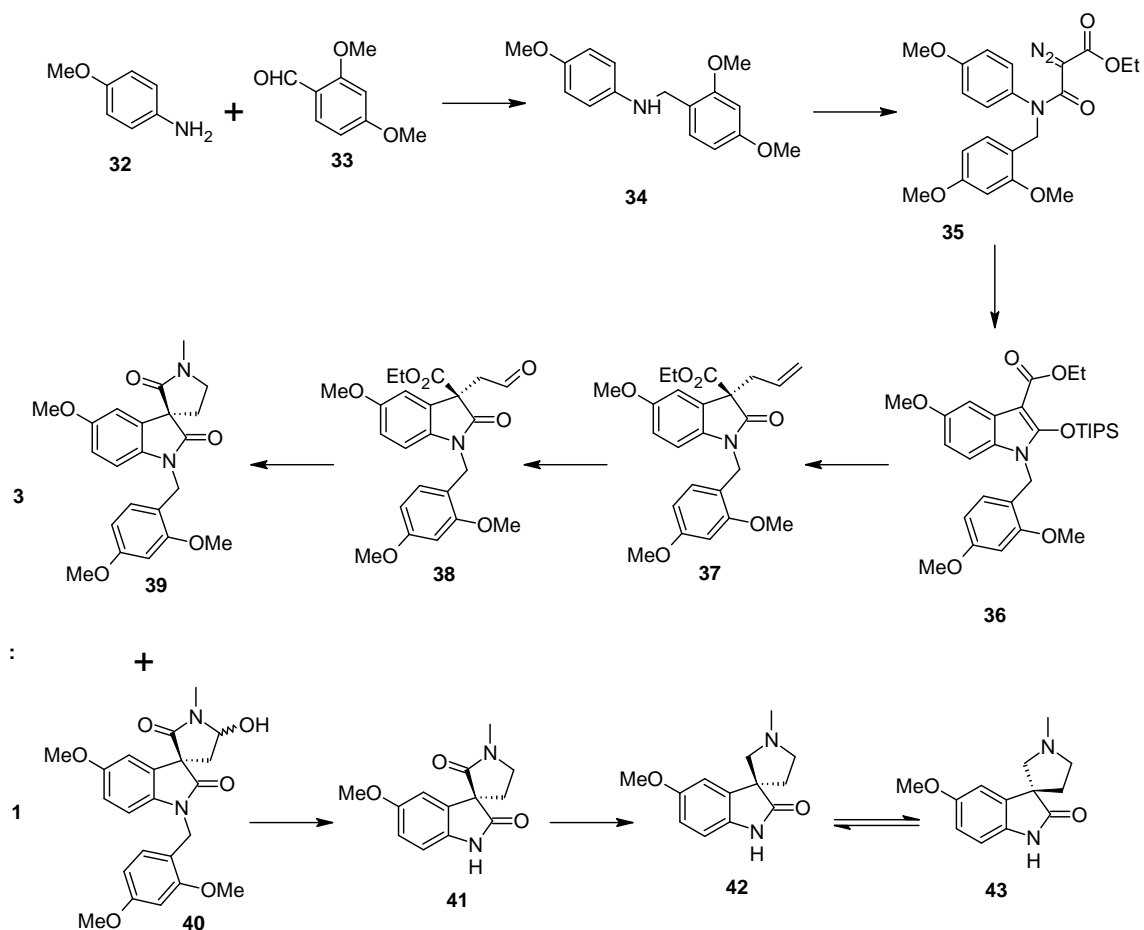


Schéma 9

Různě substituované oxindoly jsou základní složkou mnoha přírodních látek, které jsou využívány jako prekurzory pro přípravu protinádorových látek. Mezi takové látky patří i Horsfiline **43**, při jehož syntéze je využívána Dmb chránící skupina. Při refluxu p-anisidu **32** s 2,4-dimethoxybenzaldehydem **33** v přítomnosti toluenu a následné redukci iminu s  $\text{NaBH}_4$  v methanolu vzniká požadovaný amin **34** v kvantitativním výtěžku. Následná acylace s chloridem ethyl-diazoacetátu v přítomnosti triethylaminu vede ke vzniku amidu **35**. Po přidání Rh katalyzátoru a ochráněním pomocí TIPSOTf se tvoří chráněný oxindol **36**. Poté je provedena alkylace, oxidativní štěpení, dále pak redukční aminace, ochránění Dmb skupiny, chemoselektivní redukce a racemizace na Horsfiline **43**.<sup>19</sup>





**Schéma 10**

### 2.3. Suzuki coupling

Následující kapitola je věnována Suzuki coupling reakci, jejímu průběhu a využití. Je popsáno rozdělení jednotlivých reakčních komponent s využitím v konkrétních syntézách. Dále jsou nastíněny některé běžně využívané reakce zahrnující ve svém skeletu pyrazolový cyklus.

### 2.3.1. Úvod do problematiky Suzuki couplingu

Formování vazby C-C patří k velmi důležitým procesům v chemii, protože poskytuje klíčové kroky při budování komplexních, biologicky aktivních molekul, které slouží k přípravě nejrůznějších léčiv a agrochemikálií. Dále jsou důležité při vývoji nových organických materiálů, které díky svým vlastnostem nacházejí uplatnění v nanotechnologii.<sup>20</sup>

Suzuki nebo také Suzuki-Miyaura reakce řadíme do cross-couplingových reakcí, kde spolu reagují boronové kyseliny **44** s halogeny **45** za katalýzy komplexů palladia jak ukazuje schéma **11**.<sup>21</sup>

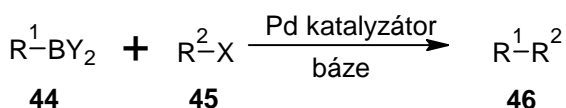


Schéma 11

Poprvé byla tato syntéza publikována v roce 1979 Akirou Suzuki, který byl roku 2010 oceněn Nobelovou cenou za chemii. Při této reakci spolu reagovaly alkenylborany **49** s 1-alkenylhalogeny **50** v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia a báze. Vznikaly přitom stereospecifické izomery. Dílčí výsledky jsou zaznamenány v **tabulce 1**.<sup>22</sup>

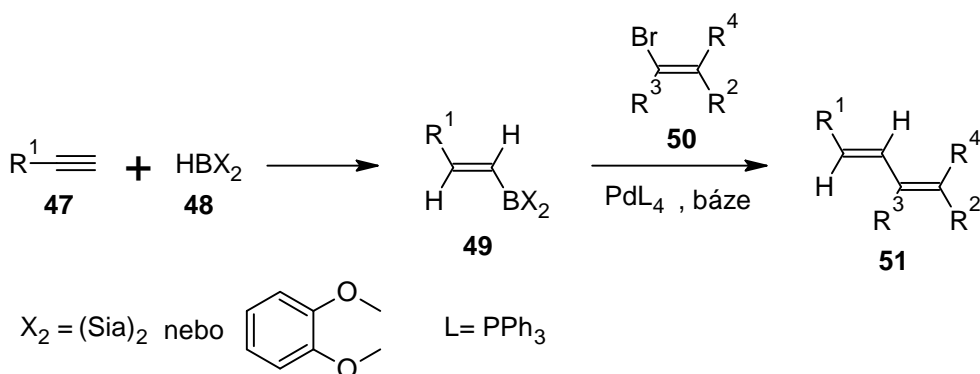
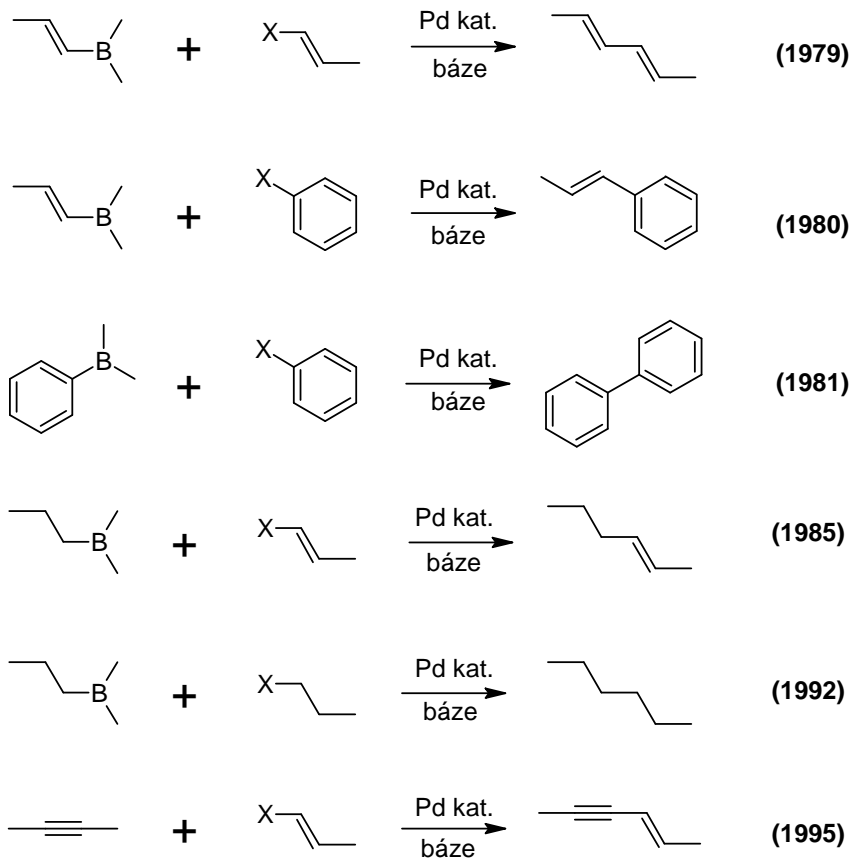


Schéma 12

**Tabulka 1**

	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	báze	Katalyzátor mol %	Produkt %	Isomerická čistota
1	Bu	Sia	Ph	H	H	NaOH	3	59	>96
2	Bu	BDOB	Ph	H	H	NaOEt	1	80	>96
3	Bu	BDOB	H	Ph	H	NaOEt	1	80	100
4	Bu	BDOB	Me	H	Me	NaOEt	1	81	100
5	Ph	BDOB	Me	H	Me	NaOEt	1	28	100
6	Ph	Sia	Me	H	Me	NaOH	3	52	100
7	Bu	BDOB	Hex	H	H	NaOEt	1	86	>97
8	Hex	BDOB	Hex	H	H	NaOEt	1	83	>96

Postupem času byly syntézy zdokonalovány. Tvořily se nové organoboronové deriváty, které reagovaly s již zmiňovanými organickými elektrofilny jako jsou halogeny a posléze i trifláty. Ve **schématu 13** jsou znázorněny couplingy na různých typech sloučenin v závislosti na jejich objevení.<sup>20</sup>



**Schéma 13**

### 2.3.2. Reakční mechanismus

Princip mechanismu Pd katalyzovaných cross-couplingových reakcí spočívá v adici dvou molekul na kov za vzniku vazby kov-C. Následně dochází k jejich spojování a tvorbě nových jednoduchých vazeb C-C.

Reakční mechanismus Suzuki couplingu je nejlépe popsán z pohledu Pd katalyzátoru. Prvním krokem je oxidativní adice Pd **52** na alkyl halogeny **53**, při kterém dochází k formování organopalladnatých sloučenin **54**. Následné přidání báze **55** umožňuje vznik meziproduktům **56**, které přes transmetalaci s boronátovými komplexy **59** tvoří další organopalladnaté sloučeniny **61**. Požadovaný produkt **62** je poté získán reductivní eliminací a Pd katalyzátor **52** je obnoven, čímž je dokončen katalytický cyklus.<sup>23</sup>

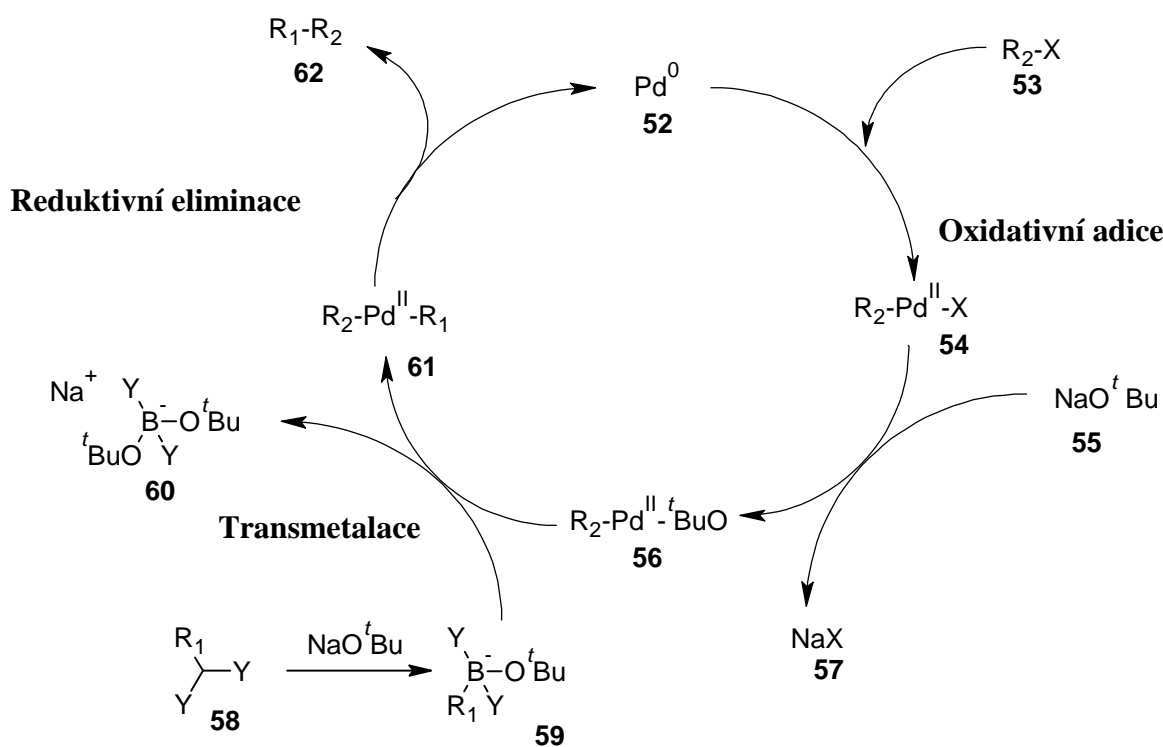


Schéma 14

### 2.3.2.1. Oxidativní adice

Ve většině případů bývá oxidativní adice krok určující rychlost reakce. Během tohoto kroku dochází k oxidaci z Pd (0) na Pd (II). Pd(0) katalyzátor **52** reaguje s alkyl halogenem **53** za vzniku organopaladnaté sloučeniny **54**. Dochází tudíž k rozštěpení vazby C-halogen a vzniku sloučeniny, kde se na atom Pd váže alkyl i halogen.

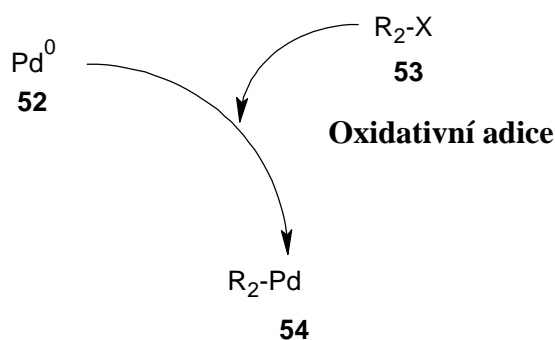


Schéma 15

Oxidativní adice 1-alkenyl, 1-alkynyl, allyl, benzyl a aryl halogenů na Pd(0) komplexech poskytuje stabilní *trans*-σ-Pd(II) komplexy, zatímco inverze je prokázána u allylových a benzylových typů sloučenin. Úplné zachování konfigurace je patrné u alkenylhalogenů.<sup>24</sup> Při reakci 3-chloro-2-methylprop-1-enu **63** s tetrakis(trifenylfosfin) palladiem **64** vzniká pouze *trans*-isomer **65**.<sup>25</sup> Alkyl halogeny s β-vodíkem nejsou často vhodným reaktantem, protože oxidativně adiční krok je velmi pomalý a může zároveň docházet k β-eliminaci hydridového iontu.<sup>24</sup>

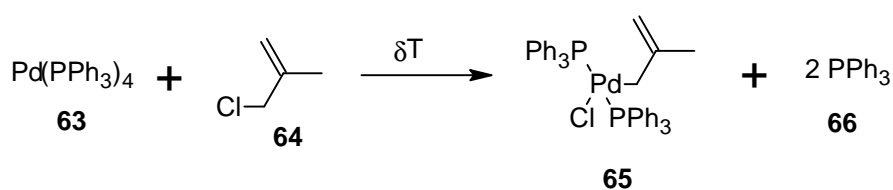


Schéma 16

Při oxidativní adici jsou aryl a 1-alkenyl halogeny aktivované v sousedních polohách skupinami odčerpávající elektrony reaktivnější, než ty se skupinami dodávajícími elektrony. Jako halogeny se používají chloridy a především bromidy. Katalyzátor hraje při oxidativní adici také velmi důležitou roli. Velký vliv má zejména elektronová hustota a sterické uspořádání jednotlivých ligandů podílejících se na Pd(0) komplexu.<sup>26</sup>

### 2.3.2.2. *Transmetalace*

Transmetalace je druh organokovové reakce, při níž jsou ligandy přeneseny z jednoho kovu na druhý. V případě Suzuki couplingu je organický substituent přenesen z organoboronové sloučeniny **59** na Pd(II) komplex **56** za vzniku nového Pd(II) komplexu **61**.

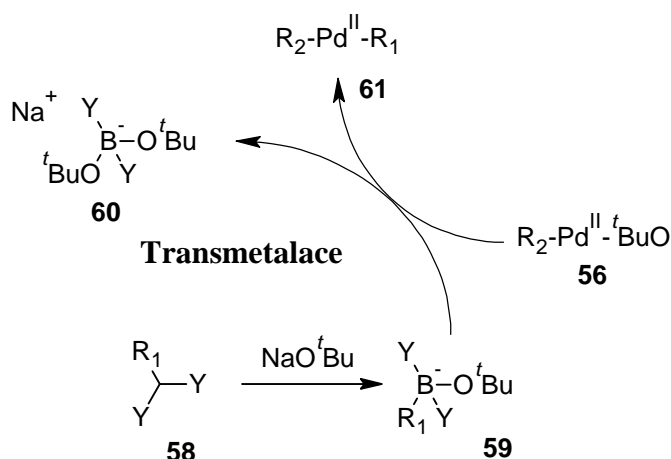


Schéma 17

Přesný mechanismus transmetalace Suzuki couplingů nebyl zcela prokázán a jeho přesné znění se stále studuje. Báze zvyšuje nukleofilitu skupiny  $R_2$  na atomu boru a tím je umožněna alkylace za vzniku  $R_1$ -Pd- $R_2$  **69**. Ačkoliv nejsou přesné záznamy o analogiích hydroxyboronátového aniontu **68**, který existuje v alkalickém roztoku v rovnováze s volnou organoboronovou kyselinou, mohl by přesto alkylovat  $R_1$ -Pd-X **67**.

Alternativou, která je v poslední době preferována, je mechanismus založený na vzniku alkoxo-, hydroxo-, acetoxo- nebo (acetylacetoxo)Pd(II) komplexu **70**. Ten vzniká in situ výměnou ligandů mezi  $R_1$ -Pd-X a bází ( $R'O^-$ ). Takto připravený komplex podléhá velmi snadno transmetalaci a vzniká přitom intermediát **71**, který následně poskytne  $R_1$ -Pd- $R_2$  **69**.<sup>27</sup>

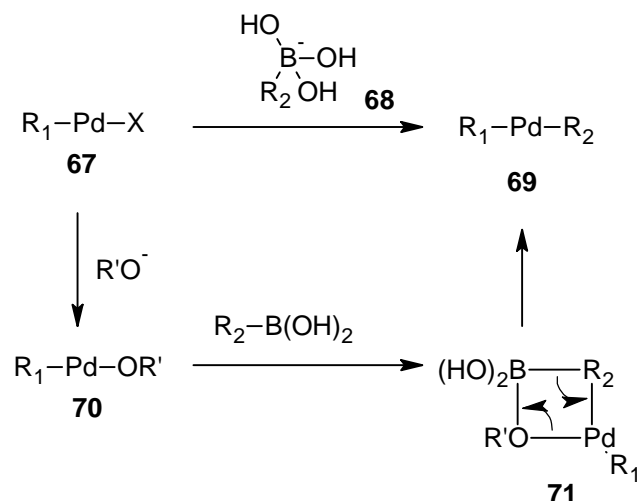


Schéma 18

### 2.3.2.3. Reduktivní eliminace

Závěrečným krokem je reductivní eliminace, při kterém se z palladium(II) komplexu **61** eliminuje produkt **62** a dochází zároveň k regeneraci Pd(0) katalyzátoru **52**.

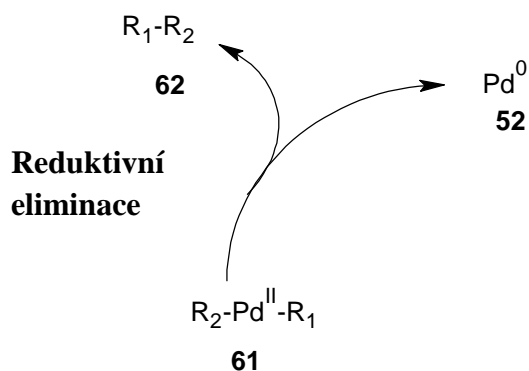
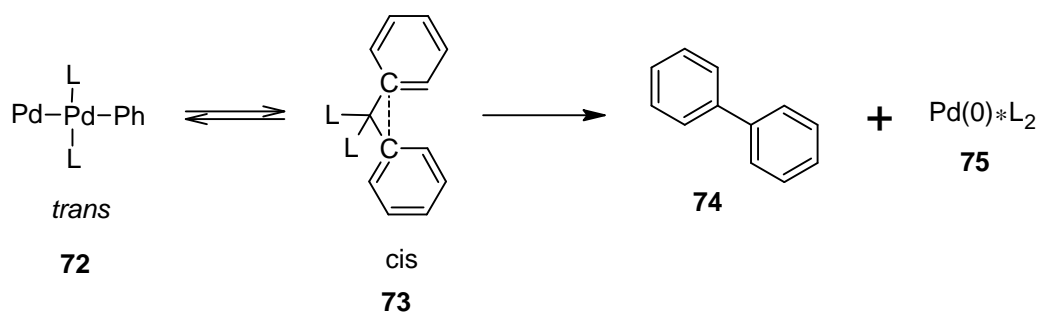


Schéma 19

Při reductivní eliminaci dochází ke snížení formálního náboje a koordinačního čísla kovů. Zánik stávající vazby je doprovázen vznikem vazby nové. Reakce probíhá přímo z *cis*- a *trans*- izomerů. Nejprve dochází k izomeraci na odpovídající *cis*-komplex a následně k reductivní eliminaci za vzniku couplovaného produktu jak ukazuje **schéma 3**.<sup>28,29</sup>



**Schéma 20**

### 2.3.3. Katalyzátory používané při Suzuki couplingu

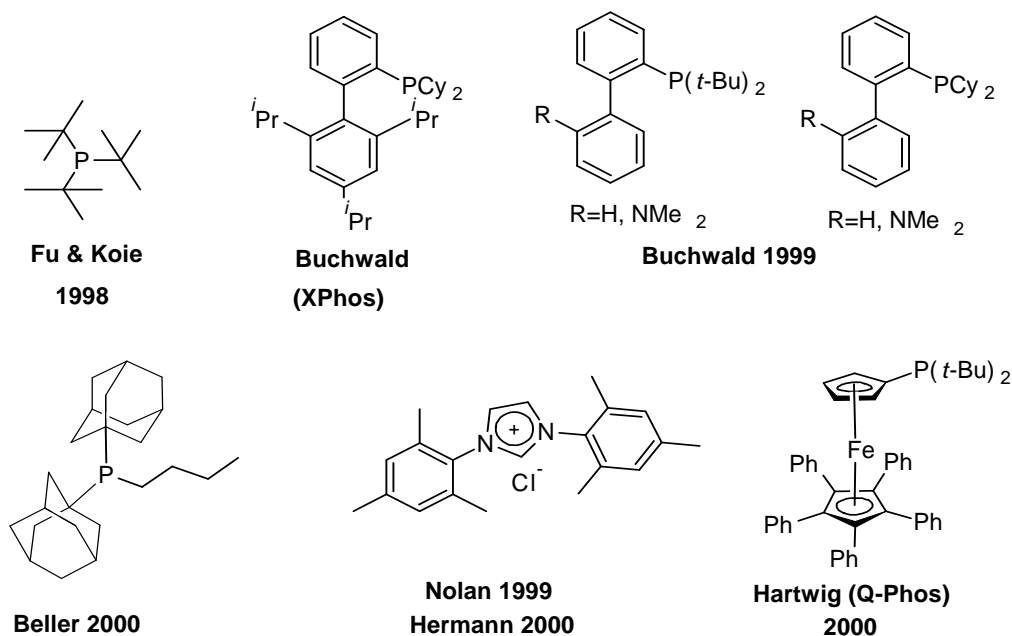
Suzuki cross-coupling se stal jednou z nejpoužívanějších reakcí k formování C-C vazeb, čímž se zařadil mezi nejužitečnější reakce pro syntézu organických sloučenin.<sup>30</sup> S jeho rozvojem dochází i k tvorbě neustále nových katalyzátorů s výbornou tolerancí k funkčním skupinám a aplikovatelností na širší škálu substrátů.<sup>31</sup>

Většina katalytických systémů je tvořena in situ smícháním Pd prekurzoru, jako například Pd(dba)<sub>2</sub> nebo Pd(OAc)<sub>2</sub>, s ligandy. U takto připravovaných katalyzátorů se můžou objevit i problémy. Ačkoliv jsou Pd(dba)<sub>2</sub> a Pd(OAc)<sub>2</sub> snadno dostupné Pd prekurzory, hraje významnou roli jejich čistota a výběr ligandu. Navíc spousta vysoce účinných elektronově bohatých ligandů je citlivá na vzdušný kyslík a v některých případech dokonce pyroforická. Druhým typem katalytických systémů jsou předem připravené katalyzátory, které obsahují jak Pd prekurzory tak i ligandy již vázané v jednom komplexu.<sup>32</sup>

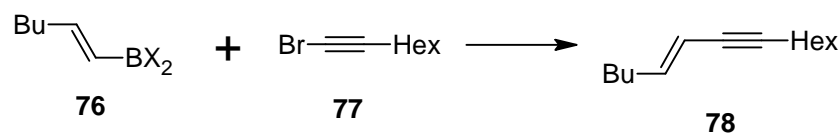
Prvním široce využívaným ligandem byl PPh<sub>3</sub>, který reagoval převážně s aryl jodidy a aryl bromidy. Nízká reaktivita dalších látek, jako například neaktivovaných chloridů, vedla k vývoji dalších. V **obrázku 1** jsou ilustrovány některé ligandy, které jsou v dnešní době hojně využívány.<sup>33-37</sup>



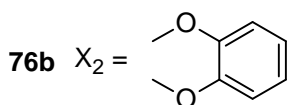
## Obrázek 1



Katalyzátorem, který byl hojně využíván v ranných začátcích Suzuki couplingů a u jednodušších látek je tetrakis(trifenylfosfin)paladium ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ). Stále se jedná o jeden z nejpoužívanějších katalyzátorů, který je aplikovatelný na alifatické i aromatické sloučeniny. Při reakci (*E*)-1-hexenylboranu **76a, b** s 1-bromooktynem **77** se tvoří v přítomnosti katalyzátoru  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  požadovaný (*5E*)-tetradecen-7-yn **78**. Dílčí výsledky jsou zaznamenány v **tabulce 2**.<sup>38</sup>



**76a**  $\text{X}_2 = (\text{Sia})_2$

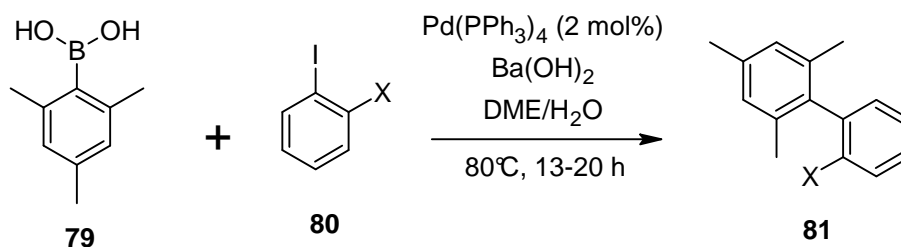


## Schéma 21

**Tabulka 2**

38	báze	rozpoštědlo	Katalyzátor	Výtěžek enynu
			mol %	%
<b>b</b>	1 M NaOMe v MeOH	benzen	5	0
<b>a</b>	1 M NaOMe v MeOH	THF	5	90
<b>a</b>	1 M NaOEt v EtOH	THF	5	66
<b>a</b>	1 M NaOH v H <sub>2</sub> O	THF	5	86
<b>a</b>	1 M NaOMe v MeOH	benzen	1	98

Dalším případem, kde se hojně využívá tohoto katalyzátoru, jsou syntézy stericky bráněných biarylů. Reakcí mesitylboronové kyseliny **79** s *ortho*-substituovaným jodbenzenem **80** vznikají za daných podmínek biarylové sloučeniny **81**. Výtěžky se liší v závislosti na substituech v *ortho* poloze a jsou zaznamenány v **tabulce 3**.<sup>39</sup>

**Schéma 22****Tabulka 3**

X	Výtěžky (%)
OMe	80
OMOM	95
Cl	94
Br	56

Často používaným katalyzátorem je bis(tri-*tert*-butylfosfin)palladium, což je již předpřipravený katalyzátor. Jeho obdobou v chemických reakcích je katalyzátor připravený in situ smícháním tris(dibenzylidenaceton)dipalladia a tri-*tert*-butyl fosfinu jako ligandu. Katalyzátor připravený in situ je schopen reagovat i s nereaktivními aryl chloridy a za pokojové teploty s aryl bromidy a aryl jodidy. Při reakci 4-chloranilinu **82** s fenylboronovou kyselinou **83** v přítomnosti Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> a P(*t*-Bu)<sub>3</sub> vzniká 4-aminobifenyl **84**. Reakce se provádí v THF nebo dioxanu a jako báze se používá KF. Při teplotě 90°C se dosahuje výtěžků okolo 82 %.<sup>40</sup>

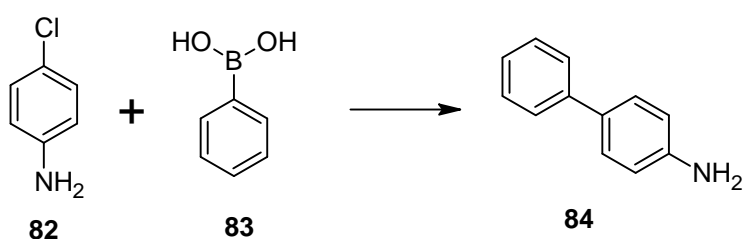


Schéma 23

Velmi zajímavým katalytickým systémem je směs připravená in situ smícháním octanu palladnatého Pd(OAc)<sub>2</sub> a tricyklohexylfosfinu PCy<sub>3</sub>. Takto připravený systém je schopen reagovat s aryl-bromidy za vzniku 4-vinylbifenyl derivátů **87**. K *p*-bromstyrenu **85** rozpuštěnému v toluenu byly postupně přidávány jednotlivé boronové kyseliny a za daných podmínek vznikaly požadované produkty **87** ve vysokých výtěžcích, jak ukazuje **tabulka 4**.<sup>41</sup>

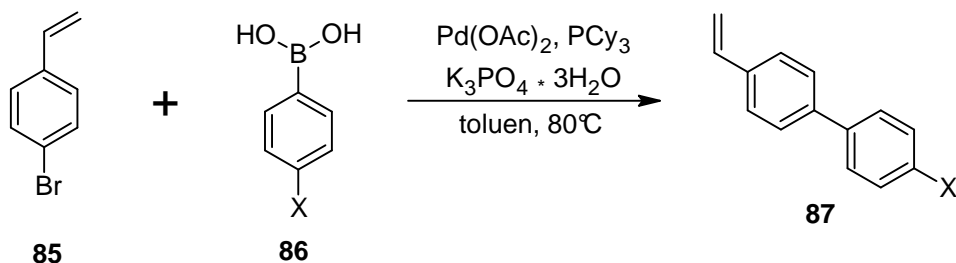
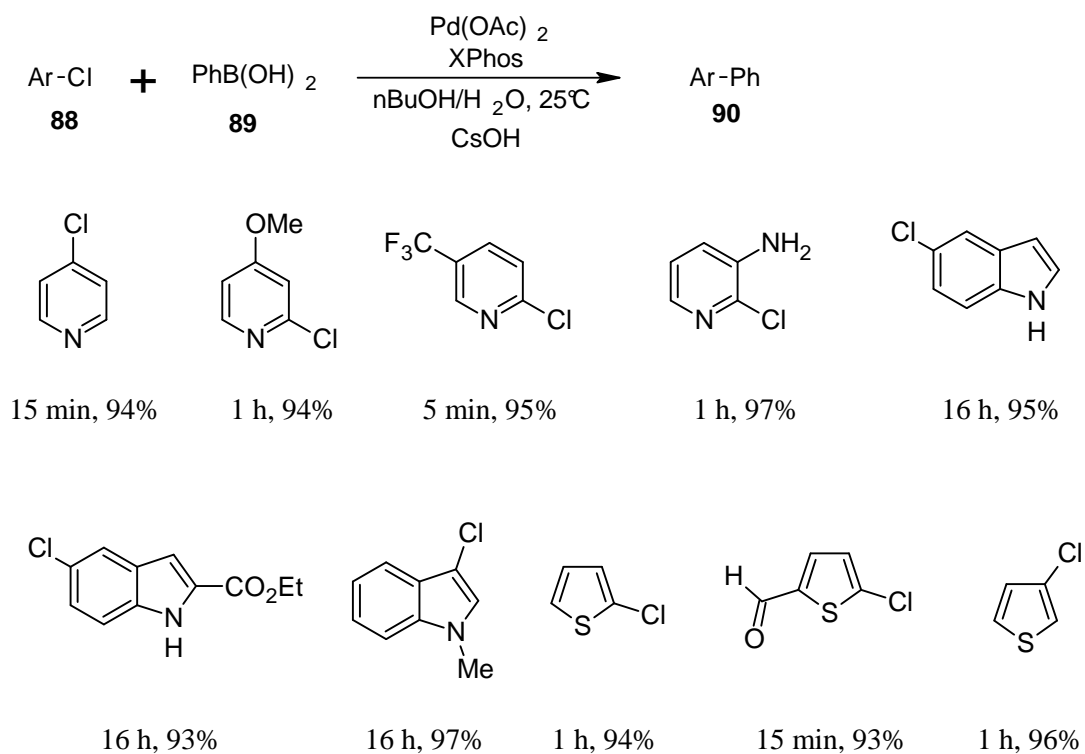


Schéma 24

**Tabulka 4**

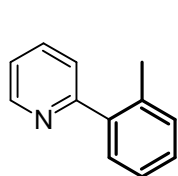
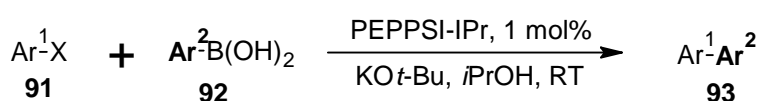
	X	Čas (min)	Výtěžek (%)
1	-Me	59	83
2	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	80	86
3	-OMe	80	90
4	-CF <sub>3</sub>	81	81
5	-F	28	80
6	-([1,1'-Bifenyl]-4-yl)	52	85
7	-(2-Naphthyl)	86	70
8	Ethenyl	83	74

Katalytickým systémem, který se v dnešní době využívá ve velkém měřítku je in situ připravená směs octanu palladnatého Pd(OAc)<sub>2</sub> a 2-dicyclohexylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyly, který bývá označován jako XPhos. Tento systém umožňuje provést couplingy i s heteroslučeninami za vzniku aryl-heteroaryl nebo heteroaryl-heteroaryl vazeb. Takto připravené látky mají velký potenciál pro studium své biologické aktivity. Různě substituované pyridyl, indolyl či thiofenyl chloridy jsou schopny za daných podmínek podléhat Suzuki cross-coupling reakcím. Vznikající nové sloučeniny jsou zobrazeny ve schématu 25.<sup>42</sup>

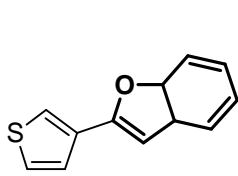


**Schéma 25**

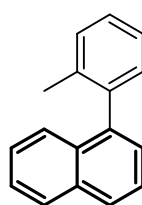
V posledních letech dochází ke stále většímu rozvoji N-heterocyklických karbenů (NHC) jako ligandů z důvodu jejich větší výkonnosti v porovnání s klasickými terciárními fosfíny. Pevné Pd-NHC vazby přispívají k vysoké stabilitě aktivních látek a to i při nízkých poměrech ligand/Pd a vysokých teplotách. Jedním z předpřipravených katalyzátorů tohoto typu je [1,3-Bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden](3-chlorpyridyl)palladium(II) dichlorid (PEPPSI-IPr). V závislosti na různých reakčních podmínkách dochází s využitím tohoto katalyzátoru k syntéze řady látek, které nacházejí své uplatnění v mediální chemii. Některé z nich jsou nastíněny ve **schématu 26**.<sup>43</sup>



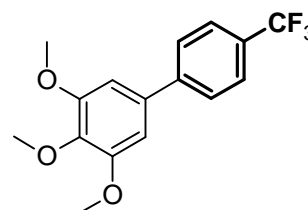
2 h, 93%, X= Cl



2 h, 88%, X= Br



2 h, 85%, X= Cl



24 h, 93%, X= Br

**Schéma 26**

### 2.3.4. Boronové sloučeniny

V organoboronových sloučeninách je vazba B-C vysoce kovalentní. Jedná se o snadno dostupné látky, které je možno získat hydroborací nebo transmetalací. Dále jsou tyto látky stabilní na vzduchu, netoxické, tolerantní k dalším funkčním skupinám a také stabilní ve vodě a tomu odpovídajících rozpouštědlech. Díky těmto výhodám a dobré reaktivnosti při cross-couplingových reakcích s různými elektrofilými se ukázaly organoboronové sloučeniny jako vhodná komponenta pro rozvoj nových metod formování C-C vazeb v organické syntéze.<sup>44</sup>

### 2.3.4.1. Boronové kyseliny

Bylo dokázáno, že cross-couplingové reakce probíhají nejen s vinyl boronovými deriváty, ale také  $(sp^3)C-B$  a  $(sp^2)C-B$  sloučeninami. V následující podkapitole budou ukázány jejich základní typy.

Zástupcem  $(sp^3)C-B$  sloučenin jsou alkylboronové kyseliny u nichž probíhají cross-couplingové reakce s 1-alkenyl nebo aryl halogeny. Zajímavým využitím je syntéza arylcyklopropanů. Různě substituovaný aryl-halogenid **94** reaguje s cyklopropylboronovou kyselinou **95** v přítomnosti xylenu,  $K_2CO_3$ , katalyzátoru a při  $130\text{ }^\circ\text{C}$  za vzniku příslušného arylcyklopropanonu **96**. Výtěžnost jednotlivých reakcí je dána polohou jejich substituentů.<sup>45</sup>

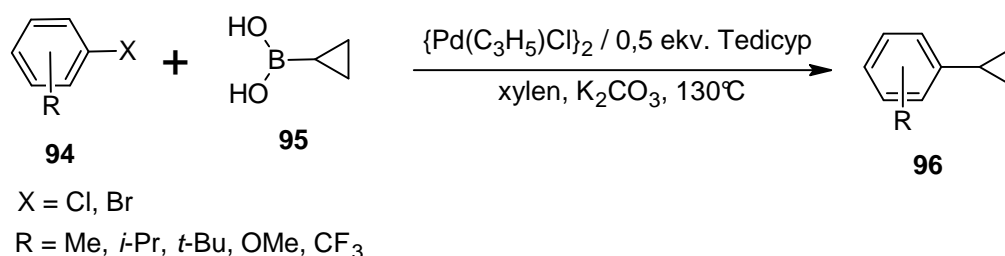


Schéma 27

Dalším typem jsou 1-alkenyl boronové kyseliny, které spadají do  $(sp^2)C-B$  sloučenin. Tyto látky mohou reagovat s 1-alkenyl halogeny za vzniku konjugovaných dienů. Velmi častou reakční komponentou jsou také arylhalogeny. Při těchto syntézách vznikají stereospecifické produkty ve vysokých výtěžcích. Tyto látky našly svůj význam v syntéze retinoidů a arotinoidů, které jsou využívány k dermatologickým účelům. Při syntéze retinolu **99** dochází k reakci 1-alkenylboronové kyseliny **97** s ethyl-2-jodobenzoátem **98** v přítomnosti THF, TIOH a katalyzátoru  $Pd(PPh_3)_4$ . Reakce probíhá za pokojové teploty po dobu 12 hodin s výtěžkem 83%.<sup>46</sup>

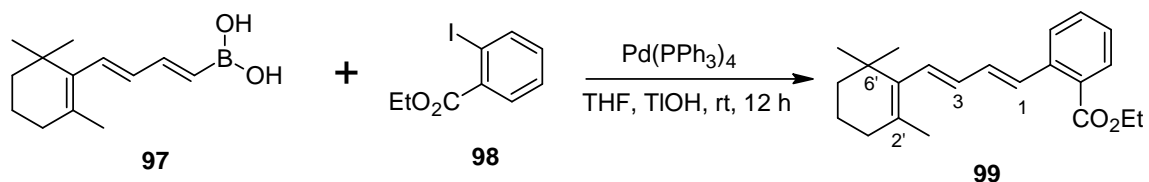


Schéma 28

Nejrozšířenějšími a nejvíce používanými boronovými sloučeninami jsou arylboronové kyseliny, které patří do ( $\text{sp}^2$ )C-B sloučenin. Tyto látky podléhají reakcím s aromatickými halogenidy za vzniku biarylů a své uplatnění našli i v chemii polymerů. Reakce arylboronové kyseliny **100** s arylbromidem **101** je prováděna za přítomnosti bezvodého ethanolu. Jako báze se používá  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  v kombinaci s  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  katalyzátorem. Vznikající nesymetrickou biarylovou sloučeninu **102** je možno získat ve výtěžku 83 % při reakční době 17 hodin.<sup>47</sup>

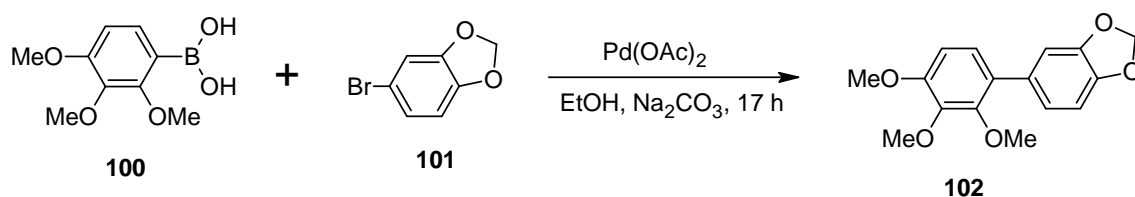


Schéma 29

Vývojem nových katalyzátorů se otevřely možnosti metody za využití dalších boronových kyselin. Mezi ně patří také heteroboronové kyseliny. Při reakci benzofuran-2-boronové kyseliny **103** a 3-chloro-5,5-dimethylcyklohex-2-en-1-onu **104** vzniká za daných podmínek požadovaný produkt **105** ve výtěžku 83%.<sup>48</sup>

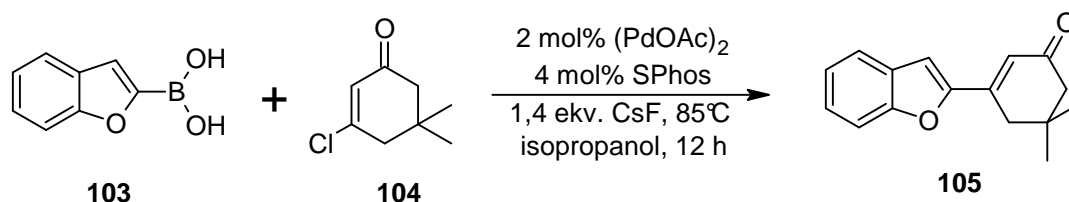


Schéma 30

### 2.3.4.2. Estery boronových kyselin

V dnešní době existuje velké množství esterů boronových kyselin, které našly své uplatnění ve farmakologii. Cyklopropanonový kruh, nacházející se v přírodních látkách, se dostal také do hledáčku farmaceutických firem. Syntéza fenyl-substituovaného cyklopropanu **108** je prováděna reakcí 1-brom-4-methoxy benzenu **107** s *trans*-cyklopropyl boronátem **106** za použití 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> při refluxu v 1,2-dimethoxyethanu, v přítomnosti dvou ekvivalentů KO<sup>t</sup>Bu. Reakce za varu probíhá po dobu 48 hodin s výtěžkem 80 %.<sup>49</sup>

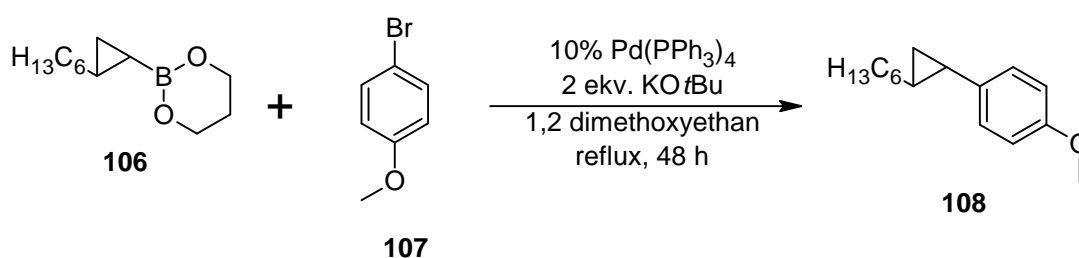
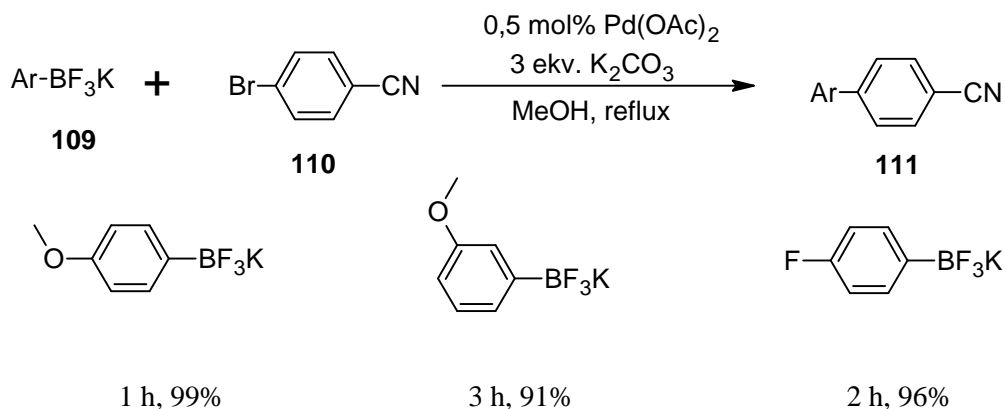


Schéma 31

### 2.3.4.3. Trifluoroboronové draselné soli

Alternativou k boronovým derivátům jsou trifluoroboronové draselné soli. Tyto látky jsou šetrné k životnímu prostředí. Vedlejší produkty z těchto reakcí je možno přeměnit na neškodné anorganické soli, které se dají lehce oddělit od požadovaných produktů. Dále je možno použít vodu jako spolurozpouštědlo nebo rozpouštědlo, čímž se minimalizuje nebo v některých případech zamezí, použití organického rozpouštědla. Schopnost podléhat deboronaci je u trifluoroboronových solí podstatně menší než u ostatních boronových derivátů. Při cross-couplingových reakcích trifluoroboronových solí s 4-brombenzonitrilem vznikají za daných podmínek substituované bifenyly, jak ukazuje schéma 32, společně s reakční dobou a výtěžky.<sup>50</sup>

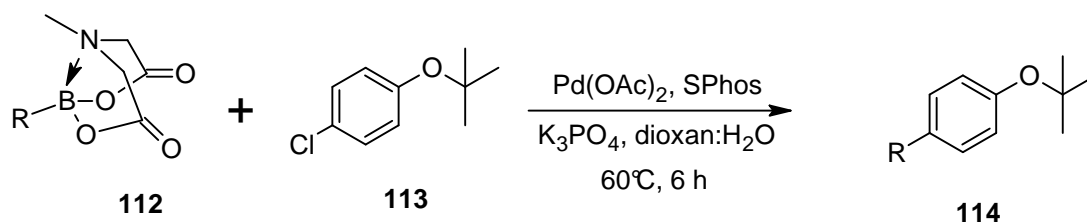




**Schéma 32**

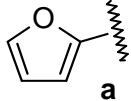
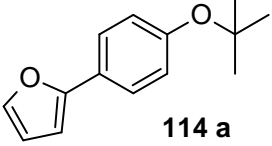
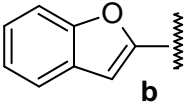
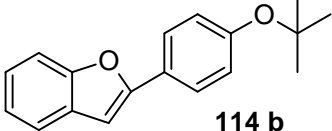
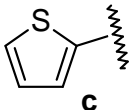
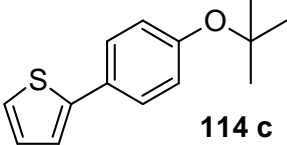
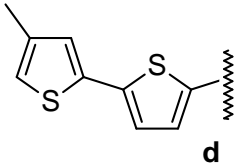
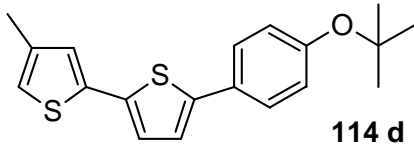
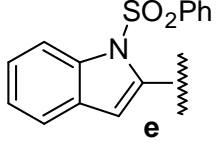
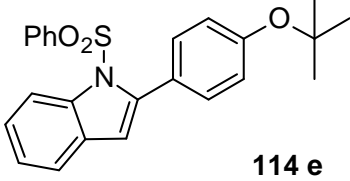
#### 2.3.4.4. Jiné boronové deriváty

Dalšími boronovými deriváty, které se používají v cross-couplingových reakcích jsou trialkyl boráty, 1-heterylborany, borobicyklo deriváty či cyklické alkyboroxiny. S rozvojem katalyzátorů se začaly vyvíjet i nové organoboronové sloučeniny, které splňují vzrůstající požadavky na syntézy. Mezi nově objevené typy patří MIDA (N-methyliminodiacetyl) boronáty. Jedná se o novou třídu látek, která se vykazuje vysokou vzdušnou stabilitou a pozoruhodnou schopností pomalého uvolňování nestabilní kyseliny borové in situ. Je proto široce využívána pro syntézu nesymetrických methylen diarylů a pro syntézy využívají nestálých, 2-heterocyklických, boronových kyselin. V **tabulce 5** je ukázána syntéza 2-(4-*tert*-butoxyphenyl)heterocyklů **114**. Při těchto reakcích spolu reagují heteroaryl MIDA boronáty **112** s 1-*tert*-butoxy-4-chlorbenzenem **113** v přítomnosti katalytického systému Pd(OAc)<sub>2</sub>/SPhos. Použité rozpouštědlo byl roztok dioxanu a vody v poměru 5:1 a jako báze se používal K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Syntéza probíhala při 60°C po dobu 6 hodin. Veškeré výtěžky přesahovaly 90%.<sup>51,52</sup>



**Schéma 33**

**Tabulka 5**

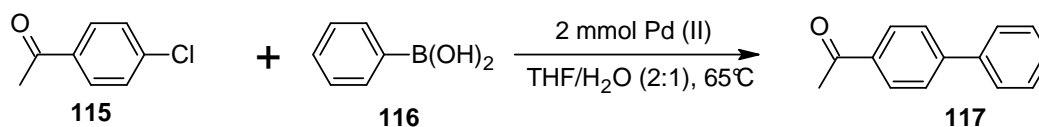
R	114	Výtěžek %
 <p><b>a</b></p>	 <p><b>114 a</b></p>	94
 <p><b>b</b></p>	 <p><b>114 b</b></p>	92
 <p><b>c</b></p>	 <p><b>114 c</b></p>	94
 <p><b>d</b></p>	 <p><b>114 d</b></p>	96
 <p><b>e</b></p>	 <p><b>114 e</b></p>	93

### 2.3.5. Báze

Báze používaná při Suzuki cross-couplingových reakcích je velmi důležitá. Obecně hraje trojí roli: 1) příprava Pd(II) komplexu **56**, jako reaktivní látky zapojené do transmetalacího kroku určujícího rychlost reakce, 2) formování boronátového komplexu **59** reakcí organobornových kyselin s bází, 3) urychlení reduktivně eliminačního kroku reakcí báze s meziproductem **61**.<sup>53</sup>

Mezi nejpoužívanější zásady patří uhličitany ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), hydroxidy ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ), alkoholáty ( $\text{NaOtBu}$ ,  $\text{KOtBu}$ ) a  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . **Tabulka 6** ukazuje vliv jednotlivých bází na vznik substituovaného bifenyly reakcí *p*-chloracetofenonu s

fenylboronovou kyselinou v přítomnosti monomerního difosfino Pd(II) komplexu jako katalyzátoru.<sup>54</sup>



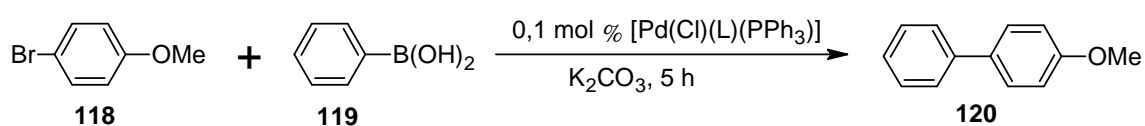
**Schéma 34**

**Tabulka 6**

	Báze	Reakční doba	Výtěžek (%)
1	NaOH	1 h	99
2	KO <i>t</i> -Bu	5 h	99
3	KOH	5 h	84
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	21 h	6
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	21 h	4
6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24 h	2
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24 h	2

### 2.3.6. Rozpouštědlo

Výběr rozpouštědla hraje při cross-couplingových reakcích také svou roli. Nejčastějšími rozpouštědly jsou toluen, dioxan, THF, alkoholy (*t*-BuOH, EtOH), DMF nebo N-methylpyrrolidon. Při reakci *p*-bromoanisolu s kyselinou fenylboronovou dochází v přítomnosti Pd(II) thiokarboxamidového komplexu ke vzniku bifenyly. Jako báze je použit uhličitan draselný. V závislosti na rozpouštědlu se dosahuje různých výtěžků, jak ukazuje **tabulka 7**.<sup>55</sup>



**Schéma 35**

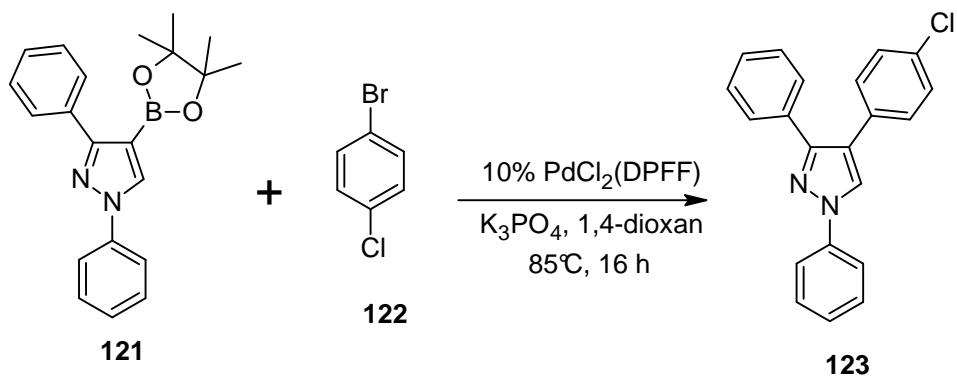
**Tabulka 7**

	<b>Rozpouštědlo</b>	<b>Výtěžek (%)</b>
<b>1</b>	Toluen	85
<b>2</b>	<i>p</i> -xylen	80
<b>3</b>	THF	10
<b>4</b>	Dioxan	42
<b>5</b>	DMAc	36
<b>6</b>	DMSO	13
<b>7</b>	DMF	69
<b>8</b>	NMP	72
<b>9</b>	Dioxan-voda (95:5)	76

### 2.3.7. Suzuki coupling pyrazolů

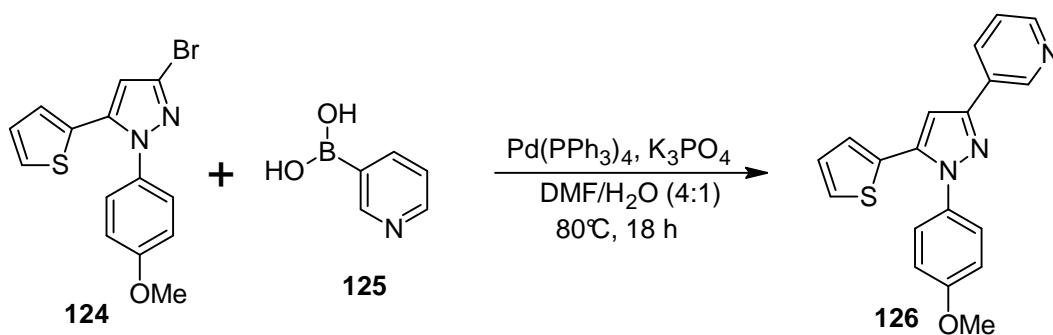
Strategie využívající Suzuki-Miyaura cross-couplingové reakce se objevily v syntéze mnoha přírodních látek a významných analogů, které se vyznačují biologickou aktivitou. Mezi takto připravené látky patří například (+)-dynemicin A a oximidin II, které vykazují protinádorovou aktivitou<sup>56, 57</sup>. Dále to jsou palytoxin a brevetoxin, což jsou neurotoxiny<sup>58,59</sup> nebo Michellamin, který působí jako silný anti-HIV inhibitor virové replikace.<sup>60</sup>

Suzuki reakci je možno aplikovat i u heterocyklů, konkrétně pyrazolů, jejichž základní struktura je součástí mnoha farmaceutických a agrochemických látek. Reakční skupinou na pyrazolu může být ester boronové kyseliny nebo halogen, respektive triflát. Při reakci substituovaného pyrazol-4-ylboronátu **121** s 1-bromo-4-chlorbenzenem **122** v přítomnosti PdCl<sub>2</sub>(DPPPF) jako katalyzátoru vzniká 1,3,4- triarylpyrazol **123** ve výtěžku 88%. V závislosti na substituentech v poloze *para*-1,4-diarylů se mění i výtěžnost celé reakce.<sup>61</sup>



**Schéma 36**

Varianta s použitím halogenu jako substituentu na pětičlenném kruhu je syntéza pyrazolu **126**. Dochází přitom k reakci 3-bromopyrazolu **124** s 3-pyridylboronovou kyselinou **125**. Jako katalyzátor byl použit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Výtěžek reakce dosahuje 77%, pokud se použije jako báze  $\text{K}_3\text{PO}_4$  a jako rozpouštědlo DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1).<sup>62</sup>



**Schéma 37**

### 3. Přehled dosažených výsledků

#### 3.1. Přehledné schéma připravených sloučenin

Cílem této práce byla zejména modelová studie Suzuki coupling reakce probíhající na brombenzoylové skupině Boc chráněného pyrazolu **V**. 4-Aminofenol **I** je nejprve diazotován pomocí dusitanu sodného a kyseliny chlorovodíkové a následně kopulován s malononitrilem za vzniku hydrazonu **II**. Ten reaguje s hydrazinem a vzniká pyrazol **III**. Vzniklý pyrazol se dále ochrání Boc skupinou a vzniká Boc chráněný pyrazol **IV**, který podléhá acylaci za vzniku Boc chráněného acylpyrazolu **V**. Ten dává za podmínek Suzuki couplingu výsledný odchráněný biaryl **VI**.

Tato kapitola je rozdělena do tří částí. Nejprve bude podrobně nastíněna příprava meziproductů. Následně budou diskutovány acylace. V závěru bude pozornost věnována studiu Suzuki coupling reakce v závislosti na různých podmínkách na modelové sloučenině pyrazolu **V**.

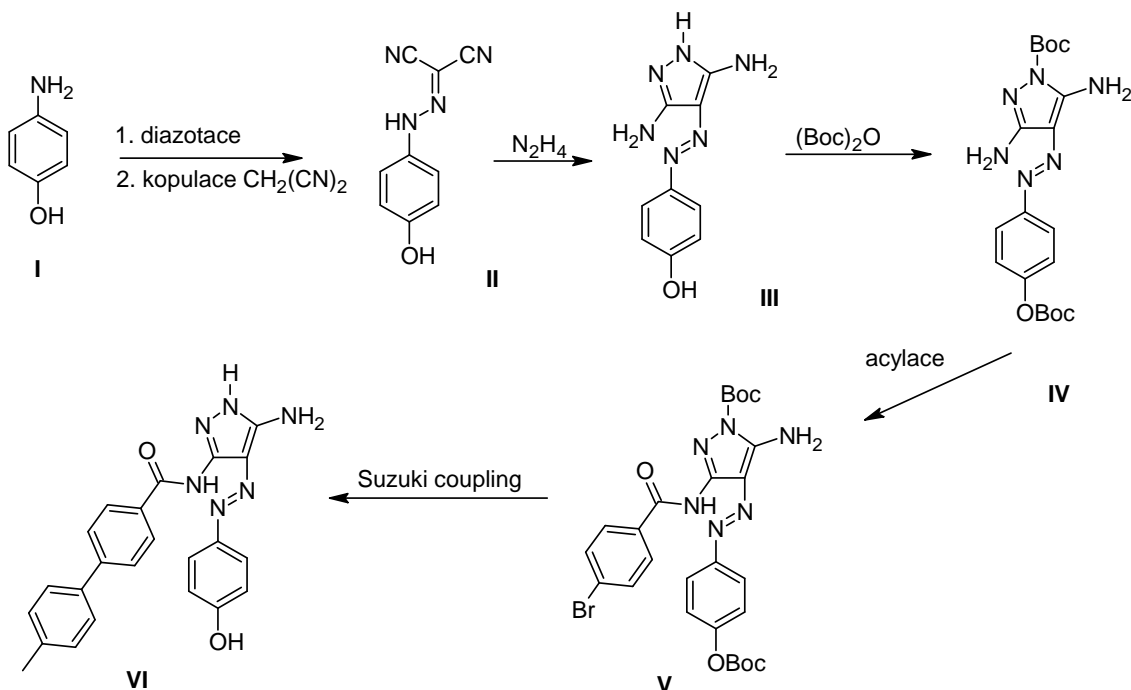


Schéma 38

## 3.2. Příprava výchozích látek

### 3.2.1. Příprava [N-(4-hydroxyfenyl)hydrazono]malononitrilu (II)

Diazotace 4-aminofenolu **I** a následná kopulace s malondinitrilem se ukázala jako vhodná metoda pro syntézu hydrazonu **II**.<sup>63</sup>

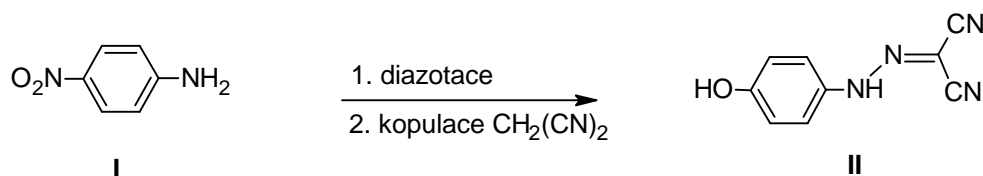


Schéma 39

4-Aminofenol **I** byl rozpuštěn ve vodě s přidavkem kyseliny chlorovodíkové a následně byl přidán vodný roztok dusitanu sodného. Důležitým faktorem během diazotace je neustálé chlazení, neboť hrozí nebezpečí rozkladu diazoniové směsi. Na závěr se vzniklá diazoniová sůl přikapává do roztoku malononitrilu po malých částech za vzniku hydrazinu **II**. Reakce byla modifikována za účelem vyššího výtěžku než v předchozích syntézách (85%).

### 3.2.2. Příprava 4-[(E)-2-(3,5-diamino-1H-pyrazol-4-yl)diazenyl]-fenolu (III)

Pyrazol **III** se připravil reakcí hydrazonu **II** s monohydrátem hydrazinu. Poměr hydrazonu **II** a hydrazin hydrátu byl 2:3. Reakční směs byla refluxována po dobu 4 hodin a přebytek rozpouštědla byl následně odpařen. Rekrystalizace se prováděla z vody. Syntéza byla modifikována na větší navážky s vyšší výtěžností, jak tomu bylo v předchozích případech.

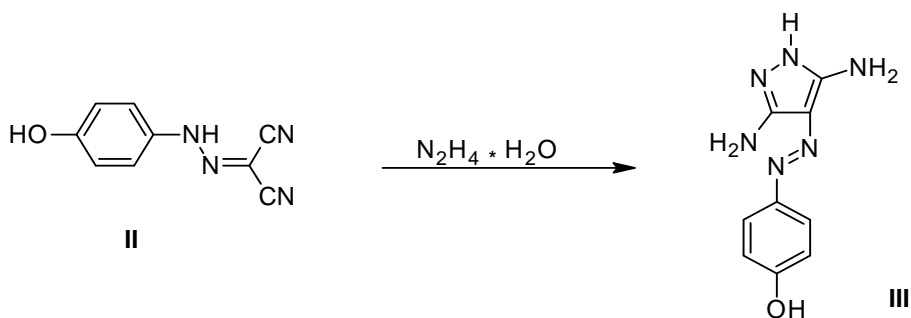


Schéma 40

### 3.2.3. Příprava (*E*)-*tert*-butyl-3,5-diamino-4-((4-((*tert*-butoxykarbonyl)oxy)fenyl)diazenyl)-1*H*-pyrazol-1-karboxylátu (IV)

Z důvodu acylace na dusíku endocyklického kruhu nebo vzniku směsi polohových isomerů je nutno tyto dusíky ochránit. Podle dřívějších pokusů docházelo k jasné protekci na dusíku v pozici 1 a následně na hydroxylové skupině fenolu pomocí Boc skupiny.<sup>16</sup>

Z předchozích studií bylo zjištěno, že hlavní úlohu při chránění pyrazolu **III** hraje poměr jednotlivých komponent. Při nadbytku Boc-anhydridu docházelo ke vzniku tri-Boc chráněného pyrazolu a naopak mono-Boc chráněný pyrazol indikoval nedostatek činidla. Poměr 1:2,2 ve prospěch Boc-anhydridu se ukázal být optimálním. Vzhledem k předchozím syntézám se podařilo metodu modifikovat na větší navážky výchozích látek a zvýšila se i výtěžnost reakce. Dílčí výsledky jsou zaznamenány v **tabulce 8**.

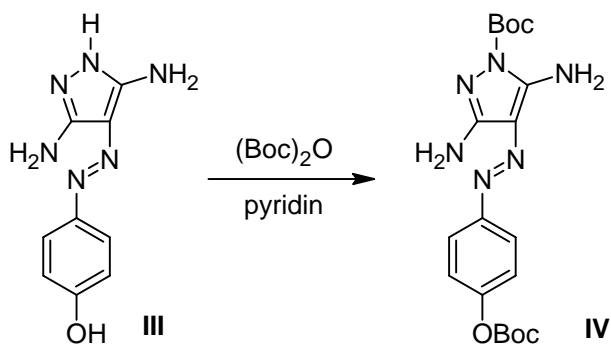


Schéma 41

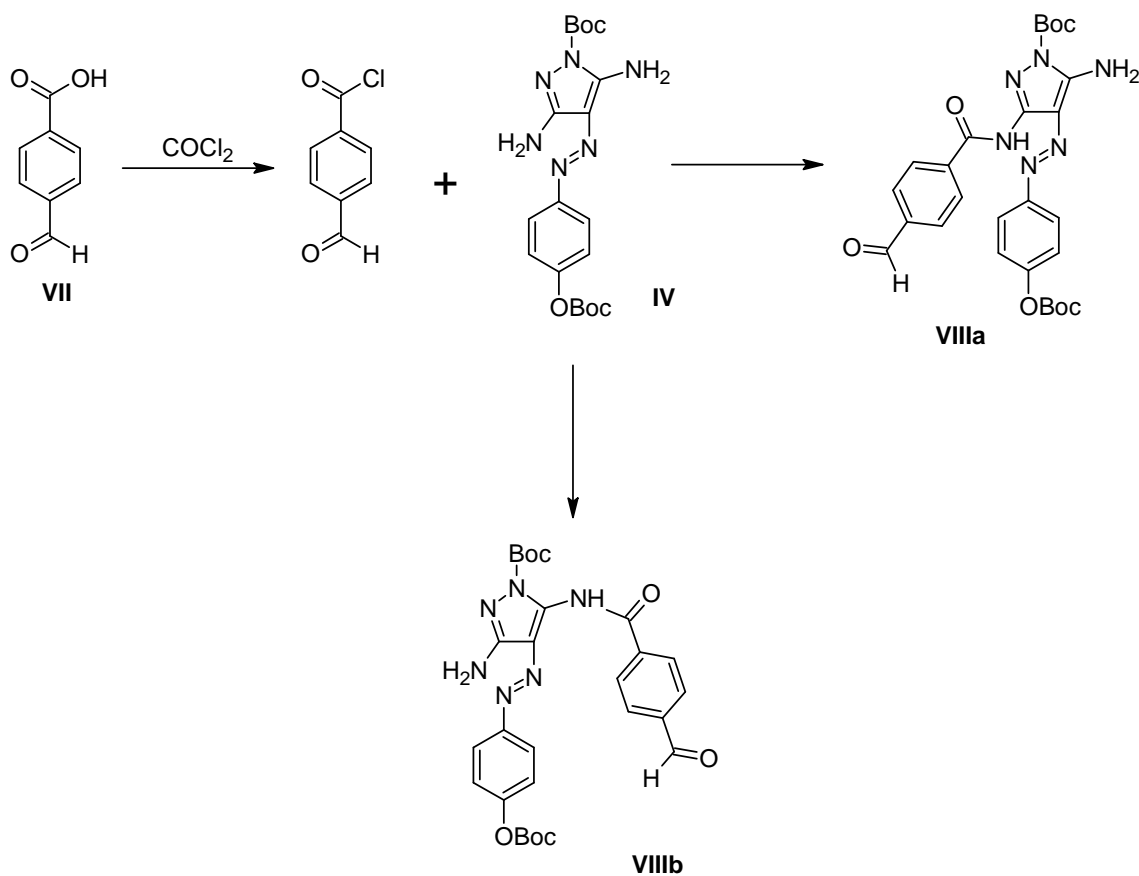


**Tabulka 8.** Přehled výtěžků di-Boc chráněného pyrazolu **IV**.

syntéza	výtěžek
1.	95,6 %
2.	90,6 %
3.	92,3 %

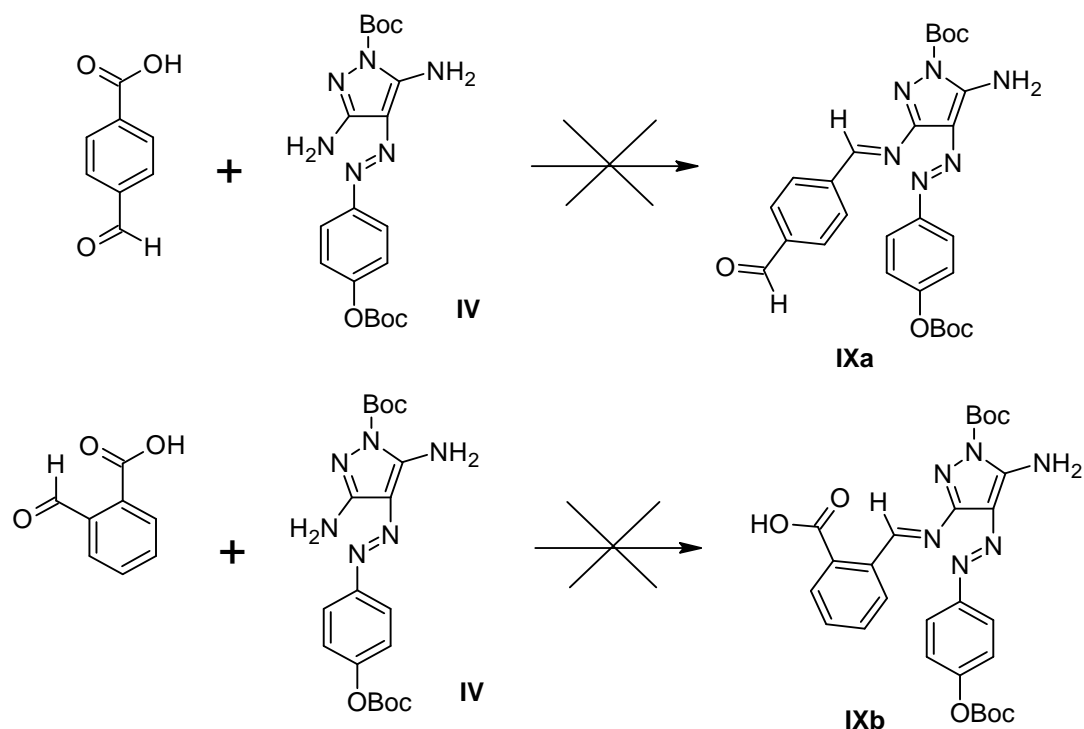
### 3.3. Acylace amino skupiny

Acylace na amino skupině v poloze 3 pyrazolu **IV** byla nejprve prováděna in situ za pomoci 4-formylbenzoové kyseliny **VII** a oxalylchloridu za přítomnosti DMF.<sup>64</sup> Při této reakci vznikala směs látek, v nichž byl obsažen předpokládaný produkt a jeho pravděpodobný polohový izomer **VIIIa-b**. Poměr Boc-chráněného pyrazolu **IV** a chloridu byl 1:1,1. Zvyšováním poměru chloridu vůči pyrazolu nevedlo ke zlepšení reakce. Vzhledem k nepřesvědčivým výtěžkům, které obsahovaly i řadu vedlejších produktů, bylo hledání vhodných reakčních podmínek pozastaveno.



**Schéma 42**

Jelikož 4-formylbenzoová kyselina obsahuje rovněž aldehydickou skupinu byla zkoušena jednoduchá kondenzace s amino skupinou. Tyto pokusy neprokázaly tvorbu aldiminu **IXa-b**. Reakce neprobíhá i v případě 2-formylbenzoové kyseliny.

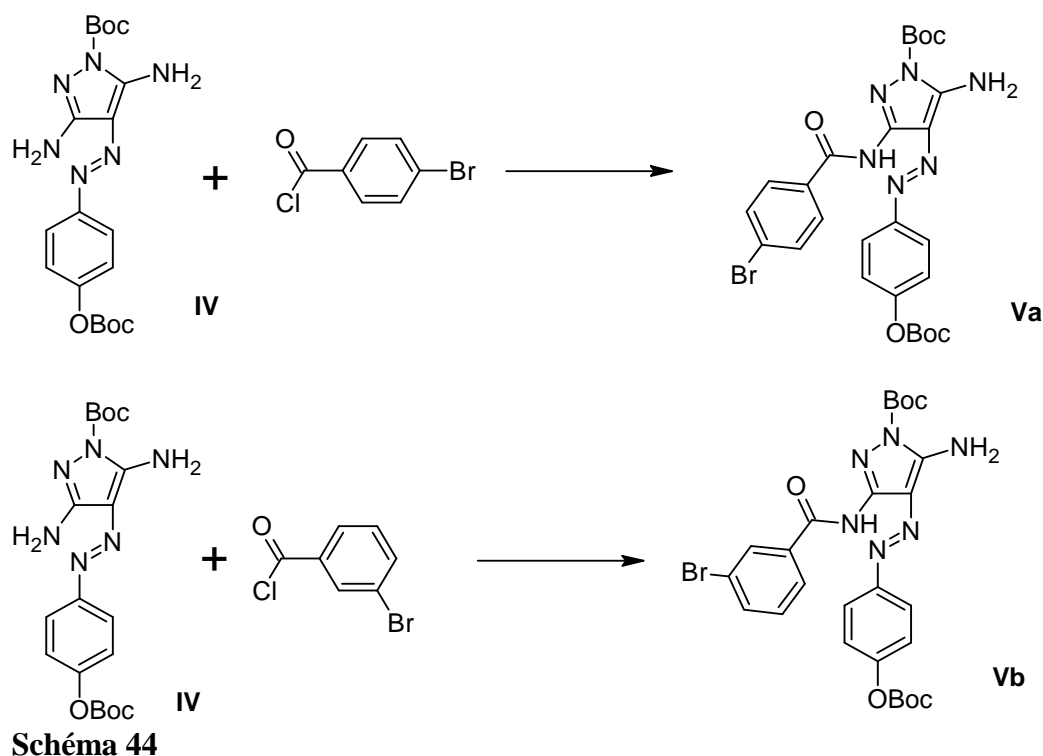


**Schéma 43**

Dále byly zkoušeny acylace s chloridy 4-brombenzoylu, respektive jeho 3-brom analoga. Výtěžky těchto acylačních reakcí byly vynikající. Jako rozpouštědlo se osvědčil destilovaný pyridin, který zároveň posloužil jako báze. Bylo zjištěno, že ekvimolární poměr výchozího pyrazolu **IV** a chloridu kyseliny byl příznivý pro hladký průběh acylace.

Po dokončení acylace vedoucí k pyrazolu **Va** byl pyridin odpařen na RVO. Již během odpařování pyridinu docházelo ke srážení produktu. Poslední stopy pyridinu byly odstraněny rozpuštěním odparku v malém množství MeOH s podporou ultrazvuku při pokojové teplotě. Ihned poté nastala spontánní krystalizace požadovaného produktu. Následná analýza pomocí LC/MS ukázala vysokou čistotu. V **tabulce 9** jsou zaznamenány výtěžky jednotlivých reakcí.

Látky byly také změřeny pomocí NMR. Brom derivát **Va** je popsán v experimentální části. Spektrum 3-brom derivátu **Vb** nebylo uvedeno z důvodu přítomné nečistoty. Analýzou bylo zjištěno, že nečistotou je mono Bocovaný 3-brom derivát, kdy velmi pravděpodobně došlo k odstranění jedné Boc skupiny při samotné acylaci. Zmíněná nečistota má velmi blízké signály chemického posunu s požadovaným produktem, proto bylo obtížné určit poměr nečistoty k produktu z  $^1\text{H}$  NMR spektra. Podle LC/MS analýzy je podíl nečistot zhruba 12 %.

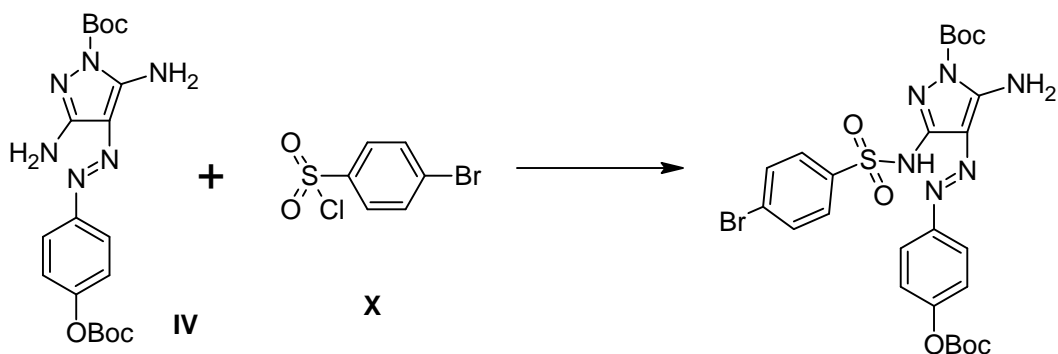


**Tabulka 9.** Přehled výtěžků acylovaného di-Boc chráněného pyrazolu **Va** a **Vb**.

Syntéza <b>Va</b>	výtěžek
1.	95,6 %
2.	99 %
3.	97 %

Syntéza <b>Vb</b>	výtěžek
1.	96,5 %
2.	93,3 %

Po úspěšné acylaci s chloridy brombenzoylových kyselin bylo přistoupeno k podobné reakci s 4-brombenzoesulfonyl chloridem **X**. 4-Brombenzoesulfonyl chlorid se rozpustil v destilovaném pyridinu a nechal se reagovat s di-Boc chráněným pyrazolem **IV** v poměru 1:1. Reakce proběhla jen z necelých 50 % a s přibývajícím reakčním dobou a přidáváním většího množství chloridu docházelo ke vzniku vedlejších látek. Z tohoto důvodu nebyla tato reakce dále studována.

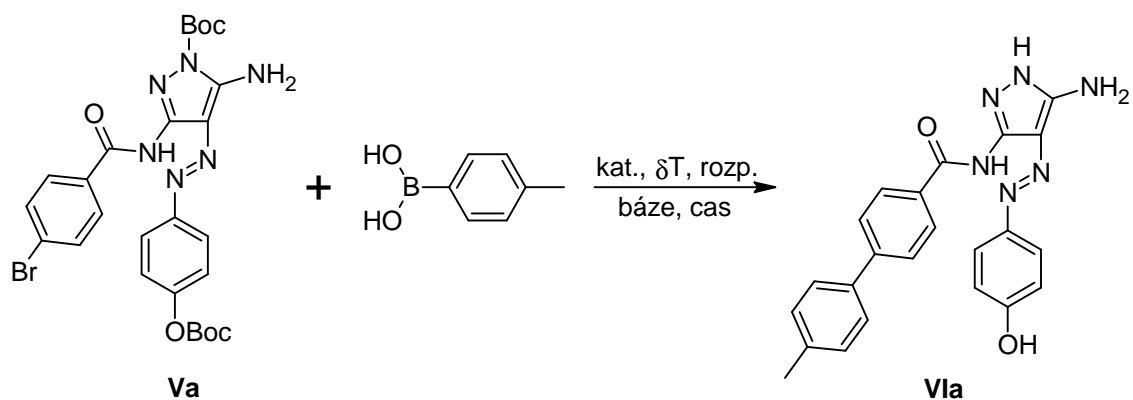


**Schéma 45**

Po závěrečném zhodnocení všech provedených acylací diBoc-chráněného pyrazolu **IV** byl zvolen brombenzoyl **Va** jako modelová sloučenina pro studium Suzuki coupling reakce.

### 3.4. Studium Suzuki couplingu

Suzuki coupling byl prováděn na brom derivátu **Va** za použití několika katalyzátorů, kdy se předpokládá vznik bifenylového derivátu **VIa**. Kombinovaly se báze, rozpouštědla a měnily se reakční podmínky. Tato podkapitola bude rozdělena na základě použitých katalyzátorů a jednotlivé výsledky budou diskutovány.



**Schéma 46**

### 3.4.1. Použití bis(trifenyfosfin)palladium(II) dichloridu

Bis(trifenyfosfin)palladium(II) dichlorid je běžný a komerčně dostupný katalyzátor, který se hojně využívá při cross-couplingových reakcích. V dioxanu, který byl probublán argonem, se rozpustili postupně brom derivát **Va** a *p*-tolylboronová kyselina, přidal se uhličitan sodný jako báze a na závěr byl přidán katalyzátor. Reakce byla provedena pod argonem. Poměr brom derivátu **Va** a *p*-tolylboronové kyseliny byl ve všech syntézách 1:1,5. Katalyzátor byl do roztoku přidán ve všech případech jako poslední.

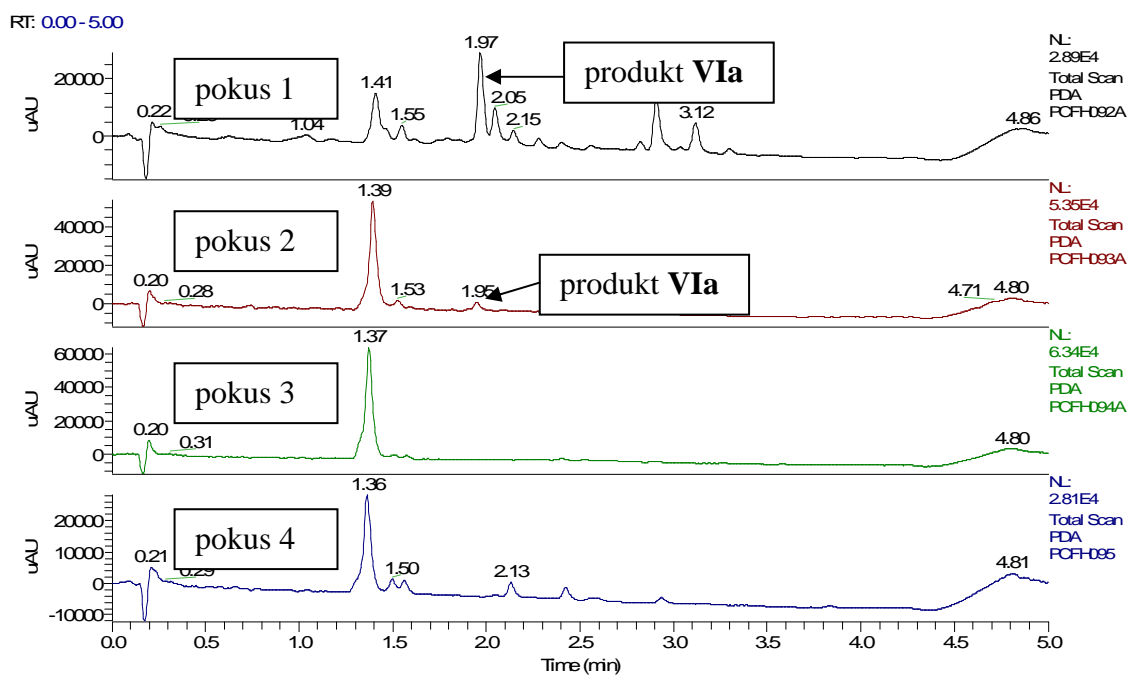
Produkt Suzuki couplingu, který vznikl v pokusu 1, viz **tabulka 10**, byl přítomen ve směsi jiných látek. Dále byly reakční podmínky obměněny tak, aby pokud možno vznikal pořadovaný derivát **VIa** bez vedlejších produktů. Nejprve bylo přistoupeno ke snížení množství katalyzátoru na 1 mol% (pokus 2), zda je možné provést reakci s menším množstvím katalyzátoru. Požadovaný produkt vznikl jen ve stopovém množství, proto bylo rozhodnuto navážky katalyzátoru již neměnit a ponechat je na 5 mol%. Dále byla zkrácena reakční doba (pokus 3), aby bylo ověřeno, zda kratší reakční čas je dostačující a tím také případně byla potlačena tvorba nežádoucích nečistot. Tato teorie se nepotvrdila a tak bylo dále studium zaměřeno na změnu reakční teploty. Snížení teploty na 60°C vedlo k naprostému potlačení Suzuki coupling reakce (pokus 4). V **obrázku 2** jsou zobrazeny jednotlivé analýzy daných reakcí.

Celkově se aplikace bis(trifenylfosfin)palladium(II) dichloridu neosvědčila, proto byla pozornost zaměřena na jiné typy katalyzátorů.

**Tabulka 10.** Suzuki coupling s využitím bis(trifenylfosfin)palladium(II) dichloridu.

Pokus	báze	rozpuštědlo	množství katalyzátoru	teplota	čas	výtěžek
1.	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	5 mol%	100°C	24 h	27 %
2.	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	1 mol%	100°C	20 h	5 %
3.	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	5 mol%	100°C	4 h	0%
4.	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	5 mol%	60°C	20 h	0%

**Obrázek 2**



### 3.4.2. Použití octanu palladnatého a ligandu XPhos

Katalytický systém připravený in situ z octanu palladnatého a XPhosu je v dnešní době hojně využíván především u couplingů prováděných na heteroatomech. Ve všech prováděných syntézách byl použit dvojnásobný přebytek ligandu vzhledem k octanu palladnatému.

V průběhu jednotlivých pokusů bylo zkoušeno několik různých rozpouštědel. Mezi testovaná rozpouštědla patřil isopropanol, který měl dobré rozpouštěcí schopnosti, ale s teplotou varu kolem 82°C měl omezené možnosti použití. S ohledem na tyto skutečnosti byl vyzkoušen butanol. Ten s teplotou varu 117°C poskytl širokou škálu reakčních teplot. Na druhou stranu, kde se vyskytoval butanol jako rozpouštědlo, Suzuki coupling nebyl úspěšný. Jako nejvhodnější se ukázal dioxan. U jednotlivých typů rozpouštědel byly měněny i teploty reakce. Ukázalo se, že s rostoucí teplotou je průběh reakce dle očekávání rychlejší. Naopak při snižování teploty dochází v určitý okamžik k zastavení celé reakce. Přes veškerou snahu provést jednotlivé experimenty exaktně, se nepodařilo některé pokusy zopakovat se stejným výsledkem.

Mezi další reakční komponenty, které mohou významně ovlivnit průběh reakce a především vznik produktů jsou báze. V literatuře se setkáváme s celou řadou zásad, které jsou běžně používány. V této studii bylo pracováno s uhličitánem sodným, uhličitánem draselným, fosforečnanem draselným a rovněž byly provedeny reakce i s octanem sodným. Poměr brom derivátu **Va** a báze byl 1:4. Pokus 1 (**Tabulka 11**), využívající jako bázi uhličitán sodný byl úspěšný. Vznikla směs dvou dominantních látek v poměru 1:1, kde jeden produkt byl požadovaný bifenylnyl **Via**. Druhým produktem byl ochráněný brom derivát **IXa**, jehož vznik bude rozebrán podrobněji dále. Tento nadějný výsledek vedl dále k pokusům 2 a 3, avšak prodloužení reakčního času nepřineslo kýžený výsledek, tudíž bylo přistoupeno ke změně báze.

Reakce s uhličitánem draselným poskytla biaryl jen ve stopovém množství jak ukazují pokusy 4-9 v **obrázku 3**.

Při použití fosforečnanu draselného ke couplingům nedocházelo. Poslední volbou byl octan sodný. Tato báze je již poměrně slabá. Produkt coupling reakce (Pokus 14) nebyl pozorován. Opakování některých relativně úspěšných reakcí neposkytlo stejné

výsledky, nicméně se ukázalo, že aplikace XPhos ligandu je velmi příznivá pro tuto reakci. Z tohoto důvodu byl později zkoušen podobný katalytický systém.

Během pokusů bylo zjištěno, že nejprve dochází k odchránění obou Boc skupin chráněného acylpyrazolu **Va**, které nevydrží zahřívání s bází za podmínek Suzuki couplingu, tudíž Suzuki coupling reakce prakticky by měla probíhat s odchráněným acylpyrazolem **XIa-b**.

Po tomto zjištění byly provedeny pokusy, které měly ukázat stabilitu Boc skupiny za podmínek Suzuki coupling reakce. Dle očekávání se ukázalo, že s rostoucí teplotou probíhá odchránění rychleji. Při 100°C docházelo k odštěpení obou Boc chránících skupin již po 30-ti minutách. Při 60°C to trvalo téměř 3 hodiny se vznikem nežádoucích látek. Roli hraje také samozřejmě typ použité báze. Nakonec předpokládané pyrazoly **XIa-b** se podařilo samostatně připravit varem v dioxanu za přítomnosti uhličitanu sodného. Odchráněné brom deriváty **XIa-b** byly potvrzeny analýzou pomocí LC/MS a NMR. Záznam z NMR spektra byl vložen do experimentální části.

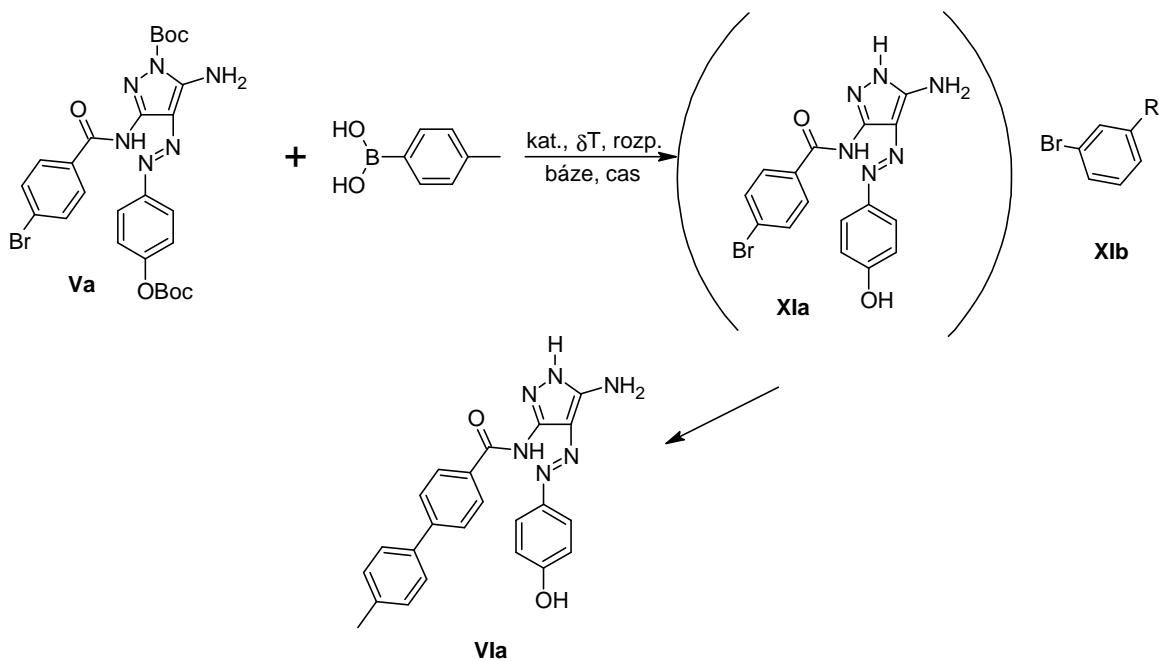


Schéma 47



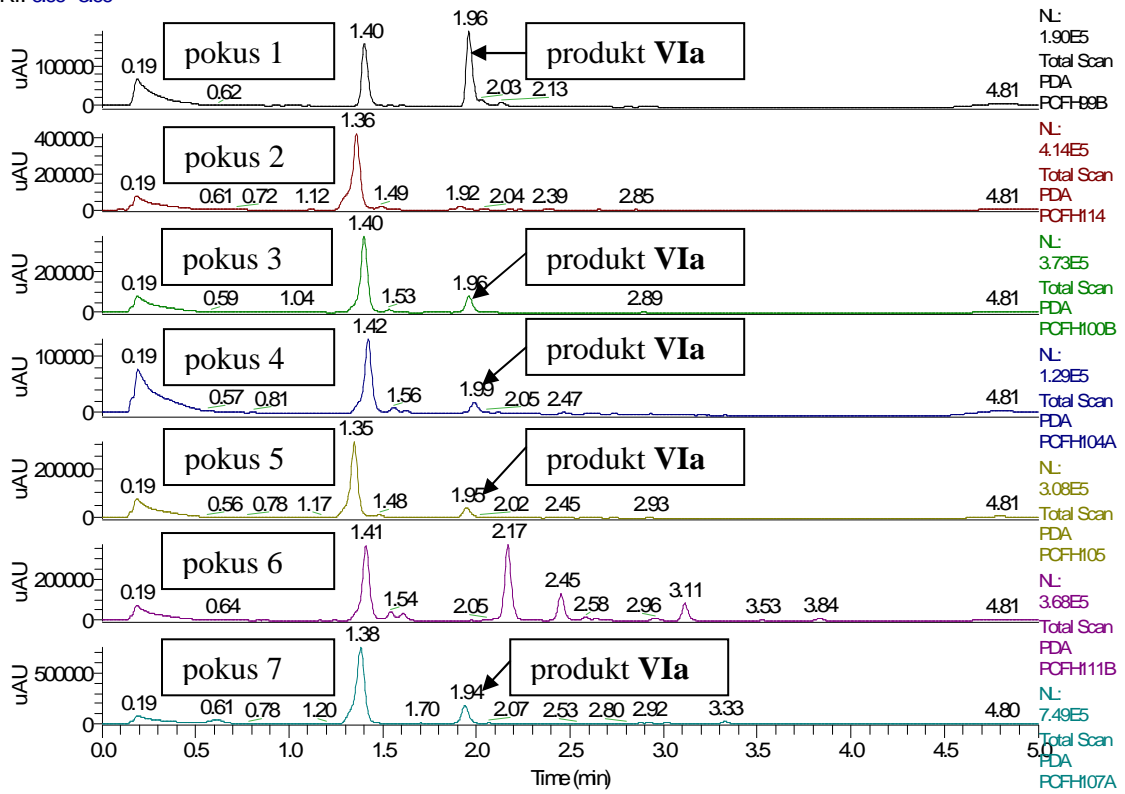
V **obrázku 3**, jsou ukázány úspěšné i neúspěšné pokusy vedoucí k přípravě požadovaného bifenyly **Va**. Úspěšné syntézy ovšem nedosahují potřebné čistoty. Chromatografické přečištění nebylo možné vzhledem k velmi podobným retenčním časům s přítomnými nečistotami.

**Tabulka 11.** Suzuki coupling s využitím octanu palladnatého a ligandu XPhosu.

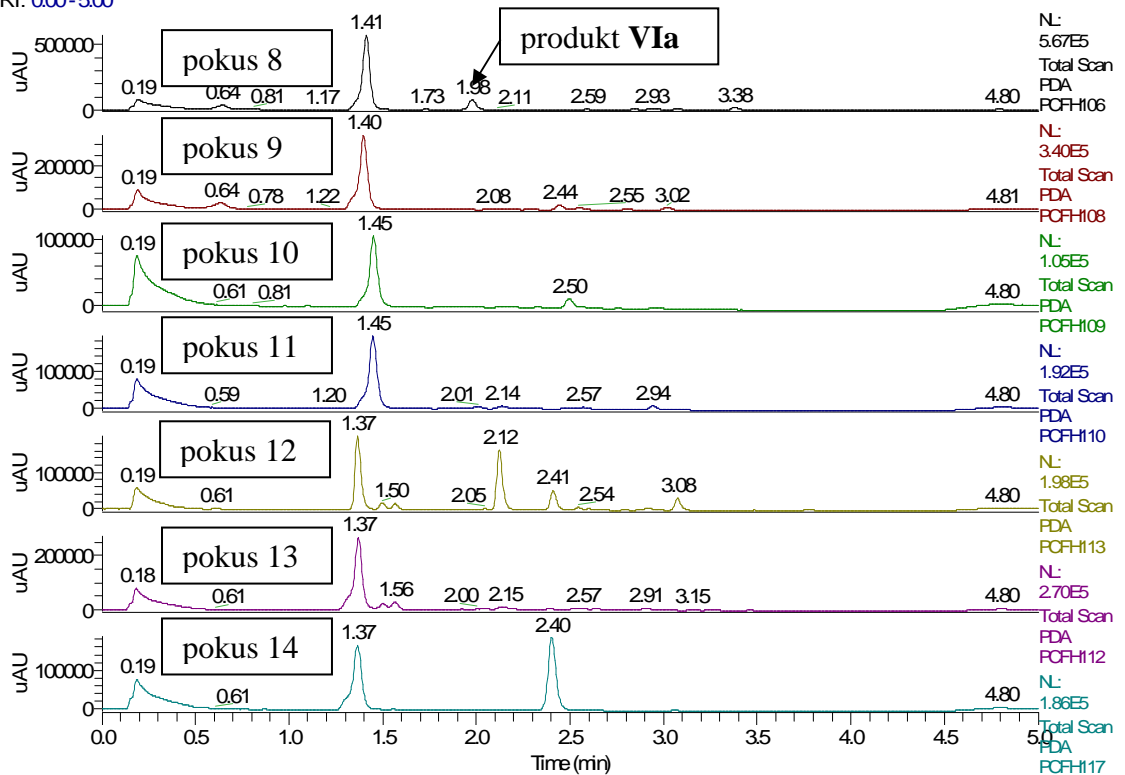
Syntéza	báze	rozpouštědlo	množství katalyzátoru	teplota	čas	výtěžek
1.	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	3 h	53 %
2.	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	4 h	0 %
3.	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	20 h	16 %
4.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	4 h	10 %
5.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	20 h	10 %
6.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	60°C	20 h	0 %
7.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	butanol	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	4 h	16 %
8.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	butanol	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	20 h	11 %
9.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	butanol	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	80°C	4 h	0 %
10.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	isopropanol	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	80°C	4 h	0 %
11.	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	isopropanol	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	80°C	4 h	0 %
12.	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	4 h	0 %
13.	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	60°C	20 h	0 %
14.	CH <sub>3</sub> COONa	dioxan	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5 mol% + Xphos	100°C	3 h	0 %

Obrázek 3

RT: 0.00-5.00



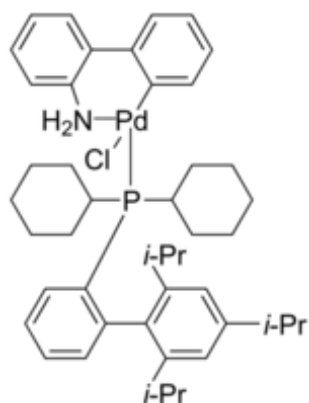
RT: 0.00-5.00



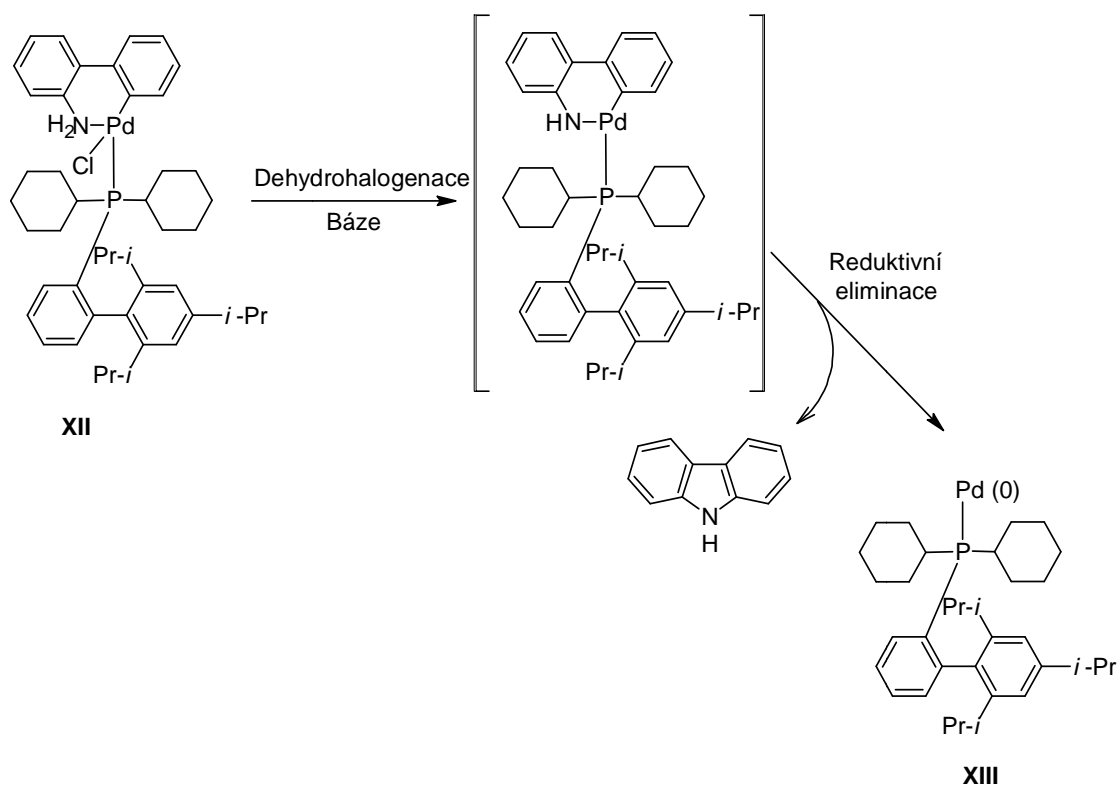
### 3.4.3. Použití pre-katalyzátoru X-Phos Pd G2

Pre-katalyzátor XPhos Pd G2 je obdobou předešlého katalytického systému. Opět je zde ligand XPhos, avšak navíc je obsažena 2-aminobifenylová skupina komplexující palladium jak ukazuje **obrázek 4**.

**Obrázek 4**



Aktivace pre-katalyzátoru XPhos Pd G2 **XII** probíhá v bazickém prostředí, kdy nejprve dochází k dehydrohalogenaci. Následně probíhá redukční eliminace za uvolnění aktivního katalyzátoru **XIII**, který je již schopen reagovat v Suzuki coupling reakcích.



**Schéma 48**

Jako rozpouštědlo byl zvolen dioxan, který se osvědčil při dřívějších pokusech. Postup byl prakticky téměř identický s předchozími pokusy. Reakce byla provedena pod inertní atmosférou za použití argonu. K brom derivátu **Va** byla přidána *p*-tolylboronová kyselina, následně báze a na závěr katalyzátor. Jako báze byl zkoušen uhličitan sodný, uhličitan draselný, fosforečnan draselný a nově octan draselný. Poměr brom derivátu **Va** a báze zůstal zachován. Pouze při použití octanu draselného se zkoušel poměr zvýšit na 1:8 ve prospěch báze, ale k požadovanému výsledku to nevedlo. Při konfrontaci jednotlivých bází lze říci, že nejlepší výsledky byly získány s použitím fosforečnanu draselného. Při použití uhličitanů vznikal v reakční směsi požadovaný produkt v jedné třetině vzhledem k ochráněnému pyrazolu **XIa**. S octanem draselným vznikal bifenylyl **VIa** jen v malém měřítku.

Pre-katalyzátor XPhos Pd G2 umožnil vyšší konverzi substrátu na požadovaný bifenylyl **VIa** než tomu bylo u předchozích katalyzátorů. Problémem se opět stala reprodukce jednotlivých reakcí. Příčinu byla hledána ve změně reakčních teplot a času. Byl zkoušen i vliv teplotního gradientu na počátku reakce. Na vznik požadovaného bifenylylu **VIa** to vliv nemělo.

Možným vysvětlením klesajícího poměru vzniku požadovaného produktu při opakování reakcí bude pravděpodobně malá stabilita katalytického systému na vzduchu. Při reakcích s nově zakoupeným pre-katalyzátorem docházelo ke vzniku produktu ve vysokém měřítku. Požadované látky vznikalo 81% vzhledem k nežádoucímu ochráněnému bifenylylu **XIa**. Při následné reprodukci se stejným katalyzátorem již vznikaly nežádoucí vedlejší produkty ve větším měřítku.

Přítomnost získaného bifenylylu **VIa** byla nejprve potvrzena pomocí LC/MS analýzy. Vzorek se nepodařilo chromatograficky vyčistit, takže byl nakonec změřen na NMR jako směs požadovaného produktu **VIa** a ochráněného brom derivátu **XIa**, což bylo potvrzeno z předchozí LC/MS analýzy.

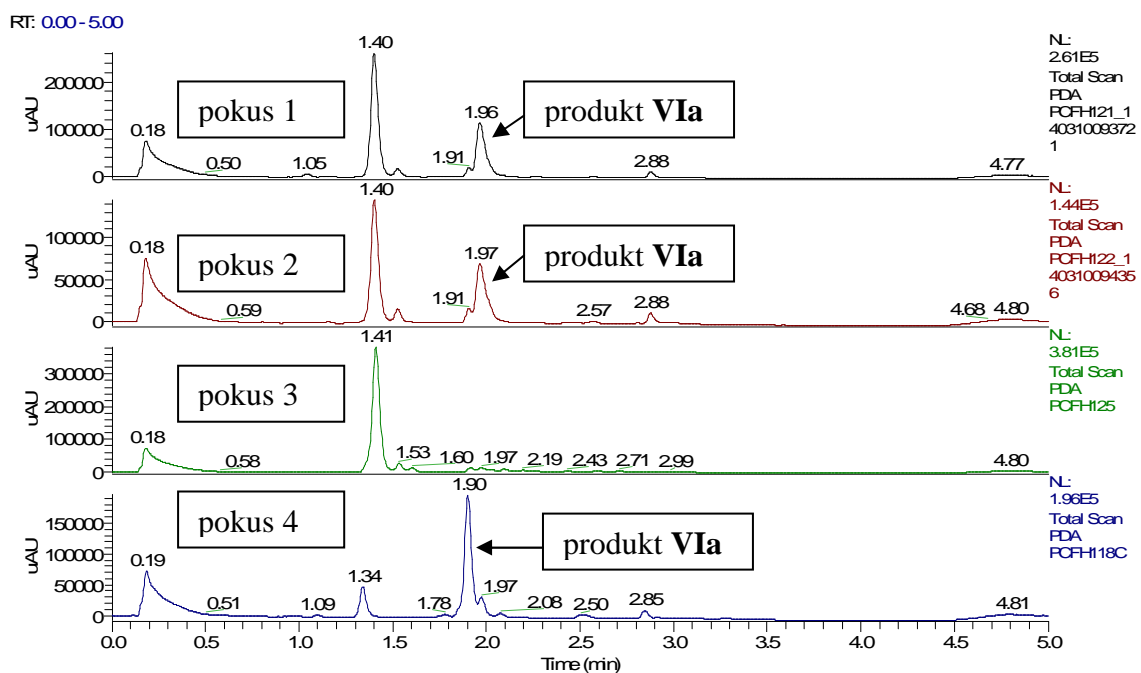
Z NMR spektra bylo patrné, že již nejsou přítomny Boc chránící skupiny. Pomocí LC/MS analýzy, i na základě přítomnosti izotopů dle samotného MS spektra, bylo dokázáno, že v cílové látce není přítomen brom. Dále NMR spektrum ukázalo přítomnost methylové skupiny vázané na fenyl. Původ methylové skupiny v NMR spektru díky přítomnosti samotné *p*-tolylboronové kyseliny v surovém produktu byl

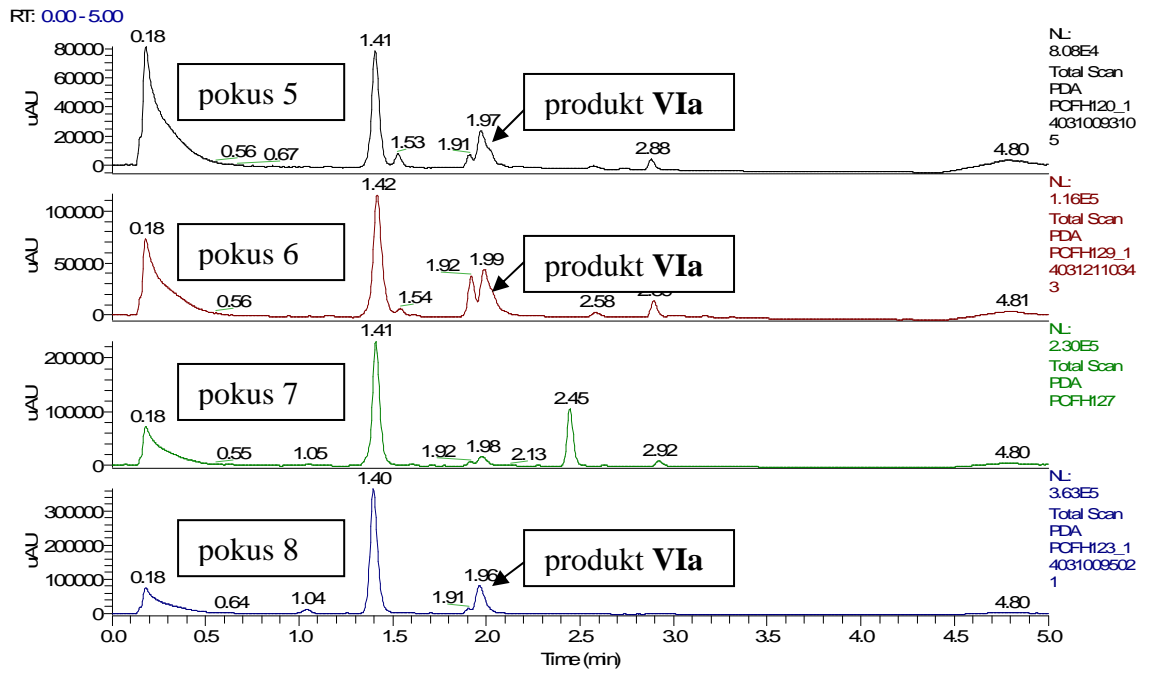
vylouen na základě LC/MS analýzy. Z těchto argumentů je patrné, že požadovaný bifenyl **VIa** při Suzuki coupling reakci velmi pravděpodobně vzniká.

**Tabulka 12** .Suzuki coupling s využitím pre-katalyzátoru XPhos Pd G2.

Pokus	báze	rozpuštědlo	množství katalyzátoru	teplota	čas	výtěžek
1.	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	5 mol% XPhos Pd G2	100°C	20 h	32 %
2.	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	dioxan	5 mol% XPhos Pd G2	100°C	20 h	40 %
3.	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxan	5 mol% XPhos Pd G2	100°C	4 h	0 %
4.	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxan	5 mol% XPhos Pd G2	100°C	15 h	82 %
5.	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxan	5 mol% XPhos Pd G2	100°C	20 h	26 %
6.	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxan	15 mol% XPhos Pd G2	100°C	15 h	35 %
7.	CH <sub>3</sub> COOK	dioxan	5 mol% XPhos Pd G2	100°C	4 h	0 %
8.	CH <sub>3</sub> COOK	dioxan	5 mol% XPhos Pd G2	100°C	20 h	19 %

**Obrázek 5**





## 4. Experimentální část

Všechny používané výchozí suroviny jsou komerčně dostupné. Komerční činidla byly použity bez čištění. Měření hmotnostních spekter bylo realizováno na UHPLC-MS systému, skládající se z UHPLC chromatografu Accela s fotodiodovou řadou a trojitým kvadrupólovým hmotnostním spektrometrem TSQ Quantum Access (Thermo Scientific, CA, USA). Měření NMR spekter bylo provedeno v roztoku DMSO-  $d_6$  na Varian 400 spektrometru pracujícím při 399,90 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 100,56 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Hodnoty chemického posunu jsou uvedeny v ppm jednotkách.

### 4.1. *[N-(4-hydroxyfenyl)hydrazono]malononitril (II)*

4,36 g (40 mmol) p-Aminofenolu bylo rozpuštěno v 50 ml vody a 17,6 ml kyseliny chlorovodíkové za pokojové teploty. Roztok se chladil na ledové lázni (0-5°C). Do roztoku byl za chlazení a míchání přikapán roztok 2,76 g (40 mmol) dusitanu sodného v 10 ml studené vody. Vzniklá diazoniová sůl byla míchána za chlazení 30 minut a následně byla po částech přidána do chlazeného roztoku 2,9 g (44 mmol) malononitrilu a 35 g octanu sodného rozpuštěných ve 250 ml vody. Reakční směs byla chlazená a míchána 30 minut. Poté se dala do lednice a následující den byla vysrážená zlatá krystalická látka odsáta a sušena pod infra lampou. Bylo získáno 6,32 g (85 %).

MS-APCI (m/z): 187.17 [M +1]<sup>+</sup>.

### 4.2. *4-[(E)-2-(3,5-diamino-1H-pyrazol-4-yl)diazenyl]fenol (III)*

4 g (22 mmol) Hydrazonu **II** bylo rozpuštěno ve 100 ml methanolu za laboratorní teploty. K roztoku bylo přidáno 1,6 ml (33 mmol) hydrazin monohydrátu a reakční směs byla ponechána 4 hod. refluxovat. Po ukončení refluxu byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu a methanol byl odpařen na vakuové odparce. Produkt byl

rekrytalován z vody. Druhý den byla hnědá krystalická látka odsáta, promyta vodou a sušena pod infra lampou. Bylo získáno 4,3 g (92 %).

MS-APCI ( $m/z$ ): 219,03 [M +1]<sup>+</sup>.

### **4.3. (E)-*tert*-butyl-3,5-diamino-4-[(4-[(*tert*-butoxykarbonyl)oxy]fenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-1-karboxylát (IV)**

2 g (9,2 mmol) Pyrazolu **III** bylo rozpuštěno v 8 ml destilovaného pyridinu za pokojové teploty. Směs byla chlazená pod septem na ledové lázni a následně se přidalo 4,64 ml (5,1 mmol) Boc anhydridu ve 2 ml pyridinu. Reakční směs se za míchání nechala přes noc reagovat. Druhý den byl nejprve odpařen pyridin. Následně byl přidán methanol a vše se odpařilo na vakuové odparce do sucha. Odparek byl rozpuštěn v 8 ml methanolu a vzniklý roztok byl opatrně nakapán za míchání do 40 ml ledové vody. Sraženina byla odsáta, promyta vodou a vysušena pod infra lampou. Bylo získáno 3,54 g (92,4 %).

MS-APCI ( $m/z$ ): 419,10 [M +1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.50 (s, 9 H), 1.55 (s, 9 H), 6.18 (s, 2 H), 7.25 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H), 7.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 27.25, 27.73, 83.27, 83.79, 113.16, 121.81, 121.85, 150.01, 150.17, 150.71, 151.14

### **4.4. *tert*-butyl (E)-3-amino-5-(4-bromobenzamido)-4-[(4-[(*tert*-butoxykarbonyl)oxy]fenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-1-karboxylát (Va)**

1,5 g (3,6 mmol) Boc chráněného pyrazolu **IV** bylo rozpuštěno v 5 ml destilovaného pyridinu za pokojové teploty. Následně bylo za neustálého míchání přidáno 0,7875 g (3,6 mmol) 4-brombenzoyl chloridu. Reakční směs byla ponechána pod septem reagovat po dobu 3 hodin. Poté byl odpařen pyridin na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v malém množství metanolu pomocí ultrazvuku. Vysrážela se



žlutá látka, která byla promyta vodou a vysušena pod infra lampou. Bylo získáno 2,12 g (99%).

MS-APCI ( $m/z$ ): 603,05 [M +1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.49 (s, 9 H), 1.60 (s, 9 H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 8.07 (s, 2 H), 10.86 (s, 1 H)

<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 27.23, 27.62, 83.41, 85.47, 115.65, 122.03, 126.00, 129.92, 131.66, 132.60, 143.55, 146.17, 149.47, 150.71, 151.02, 164.87

#### **4.5. *tert*-butyl (E)-3-amino-5-(3-bromobenzamido)-4-[(4-[(*tert*-butoxykarbonyl)oxy]fenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-1-karboxylát (Vb)**

K 1 g (2,4 mmol) Boc chráněného pyrazolu bylo přidáno 5 ml destilovaného pyridinu. Do připraveného roztoku bylo přidáno 0,3 ml (2,4 mmol) 3-brombenzoyl chloridu. Reakční směs byla ponechána reagovat 2 hodiny. Poté byl odpařen pyridin. Následně bylo přidáno malé množství methanolu a vše se odpařilo na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v 5 ml methanolu a pomalu nakapán za míchání do 25 ml studené vody. Sraženina byla odsáta, promyta vodou a vysušena pod infra lampou. Bylo získáno 1,39 g (96,5%).

MS-APCI ( $m/z$ ): 603,02 [M +1]<sup>+</sup>

#### **4.6. (E)-N-(3-amino-4-[(4-hydroxyfenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-5-yl)-4-bromobenzamid (XIa)**

0,2 g (0,33 mmol) Brom derivátu **Va** bylo rozpuštěno ve 4 ml dioxanu za pokojové teploty. Poté se přidalo 0,33 ml 2 M vodného roztoku uhličitanu sodného. Vzniklý roztok byl ponořen do olejové lázně, která byla postupně zahřáta na 100 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Následně bylo přidáno malé množství vody.

Vysrážená látka byla odsáta, promyta vodou a sušena volně na vzduchu. Bylo získáno 0.115 g (86 %).

MS-APCI ( $m/z$ ): 402,92 [M +1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6.52 (br. s., 2 H), 6.80 (d,  $J=8.77$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=8.77$  Hz, 2 H), 7.75 (d,  $J=8.77$  Hz, 2 H), 7.93 (d,  $J=8.33$  Hz, 2 H), 10.33 (br. s, 2 H), 11.70 (br. s, 1 H)

<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 115.50, 116.23, 122.38, 125.38, 129.82, 131.50, 133.65, 145.92, 157.94, 165.02

#### **4.7. (E)-N-(3-amino-4-[(4-hydroxyfenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-5-yl)-3-bromobenzamid (XIb)**

0,2 g (0,33 mmol) Brom derivátu **Vb** se rozpustilo ve 4 ml dioxanu za pokojové teploty. Následně bylo přidáno 0,33 ml 2 M vodného roztoku uhličitanu sodného. Připravený roztok byl zahřán v olejové lázni na 100 °C a ponechán se reagovat po dobu 1 hodiny. Poté se přidalo malé množství vody a vysrážená látka byla odsáta, promyta vodou a ponechána volně vysušit. Bylo získáno 0,127 g (95 %).

MS-APCI ( $m/z$ ): 402,93 [M +1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6.59 (s, 2 H), 6.82 (d,  $J=1.0$  Hz, 2 H), 7.46 - 7.64 (m, 3 H), 7.81 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H), 7.98 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H), 11.80 (s, 1 H)

<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 115.49, 116.19, 121.83, 122.41, 126.77, 130.34, 130.84, 134.49, 136.26, 145.87, 157.99, 164.14

#### **4.8. (E)-N-(3-amino-4-[(4-hydroxyfenyl)diazenyl]-1H-pyrazol-5-yl)-4'-methyl-[1,1'-bifenyl]-4-karboxamid (VIa)**

2 ml Dioxanu byly probublány v tlustostěnné zkumavce argonem po dobu 5 minut. Následně bylo do zkumavky vpraveno 0,1 g (0,17 mmol) diBoc-brom derivátu **Va**,

0,034 g (0,25 mmol) boronové kyseliny, 0,332 ml 2 M roztoku fosforečnanu draselného, který byl také předtím probublán argonem po dobu 3 minut. Na závěr 0,0064 g XPhos aminobifenyl palladium chloridového pre-katalyzátoru. Zkumavka byla umístěna do olejové lázně, která byla postupně zahřáta na 100 °C a při této teplotě byla ponechána po dobu 15 h. Následně byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu a přidána do 10 ml vody. Sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a volně vysušena.

MS-APCI ( $m/z$ ): 413,05  $[M + 1]^+$

## 5. Závěr

Jedním z cílů experimentální části bylo připravit vhodnou modelovou sloučeninu pro Suzuki coupling reakce. Nejprve byl připraven pomocí diazotace s následnou kopulací hydrazon **II**, který po přidání hydrazinu poskytl pyrazol **III**. Poté vzniklý pyrazol **III** byl ochráněn pomocí Boc skupiny za vzniku Boc chráněného pyrazolu **IV**. Acylace pyrazolu **IV** byly zkoušeny s několika sloučeninami. Jako nejvhodnější reaktant se ukázal 4-brombenzoyl chlorid, který poskytl Boc chráněný acylpyrazol **V** ve vysoké čistotě a výtěžku. Tento derivát byl využit jako modelová sloučeina pro přípravu bifenyly **VI**.

V průběhu studia Suzuki coupling reakce byly zkoušeny různé báze i rozpouštědla. Dále byla měněna reakční teplota a čas. Dle očekávání se zjistilo, že rozhodující pro průběh reakce je zejména použitý katalytický systém. Pro Suzuki coupling reakce byly zkoušeny 3 katalytické systémy.

Prvním z nich byl bis(trifenylfosfin)palladium(II) dichlorid, který ovšem nevykazoval dobré výsledky. V nejlepší pokusu vzniklo pouze 27 % požadovaného bifenyly. Lepší výsledky byly předpokládány za použití katalytického systému připraveného in situ z octanu palladnatého a XPhosu. V tomto případě se podařilo zvýšit konverzi na požadovaný produkt na 53 %.

Přítomnost ligandu XPhos se potvrdila jako velmi příznivá, z tohoto důvodu byl zkoušen další katalytický systém obsahující tento ligand. Pre-katalyzátor XPhos Pd G2 poskytnul za podmínek Suzuki coupling reakce relativně stabilnější katalytický systém, který dále umožnil zvýšit konverzi na bifenyl **VI** kolem 82 %. Produkt se bohužel nepodařilo vyčistit chromatograficky, avšak jeho přítomnost byla potvrzena na základě NMR spekter a LC/MS analýzy.

Z pohledu dalšího studia coupling reakce na derivátech pyrazolů existuje celá řada dalších katalyzátorů, které by bylo možné vyzkoušet. Mezi takové patří například pre-katalyzátor PEPPSI, který je v dnešní době hojně využíván pro své dobré reakční schopnosti a vysokou stabilitu, avšak z časových důvodů nebyl zařazen do této studie.

## 6. Seznam použité literatury

1. Kumar, K. A., Jayarooma P., *Interantional Journal of PharmTech Research*, **5** (4), 1473- 1486, (2013)
2. Grimmett, M. R., In *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D. H. R.; Ollis, W. D., Eds.; Pergamon: Oxford, **4**, 357, (1979).
3. Elguero, J., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, **5**, 167, (1984).
4. Stanovnik, B., *Science of Synthesis*, **12**, 22, 84, 99, 108, 110, 121, (2002).
5. Knospe, H. J.; Lunkenheimer, W.; Fedtke, C., DE 3 332 271, (1983); *Chem Abstr.*, **102**, 216901, (1985).
6. Freeman, F. *Chem. Rev.*, **69**, 591, (1969).
7. Gray, E. J.; Stevens, H. N. E.; Stevens, M. F. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 885, (1978).
8. Stanovnik, B., *Science of Synthesis*, **12**, 124, (2002).
9. Finar, I. L.; Godfrey, K. E., *J. Chem. Soc.*, 2293, (1954).
10. Stanovnik, B., *Science of Synthesis*, **12**, 160, (2002).
11. Curzu M. M.; Pinna, G. A.; Barlocco, D.; Cignarella, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 205, (1990).
12. Augustine, J. K.; Naik, Y. A.; Vairaperumal, V.; Narasimhan, S., *Tetrahedron*, **65**, 134-138, (2009).
13. Seelen, W.; Schäfer, M.; Ernst, A., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4491-4493, (2003).
14. Orsini, P.; Traquandi, G.; Sansonna, P.; Pevarello, P., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 933-935, (2005).
15. Faria J. V.; dos Santos M. S.; Vegi P. Z.; Borges J. C.; Bernardino A. M. R., *Tetrahedron Lett.*, **54**, 5748-5750, (2013).
16. Schütznerová, E.; Popa, I.; Kryštof, V.; Koshino, H.; Trávníček, Z.; Hradil, P.; Cankář, P., *Tetrahedron*, **68**, 3996, (2012).
17. Gutierrez, C. D.; Bavetsias, V.; McDonald, E., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3595-3597, (2005).
18. Llauger, L.; Bergami, C.; Kinzel, O. D.; Lillini, S.; Pescatore, G.; Torrisi, C.; Jones, P., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 172-177, (2009).
19. Trost, B. M.; Brennan, M. K., *Org. Lett.*, **8**, 2027-2030, (2006).
20. Suzuki, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 6723-6737, (2011).
21. Leadbeater, N. E., *Chem. Commun.*, **50**, 1515-1518, (2014).
22. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3437-3440, (1979).
23. Gujral, S. S.; Khatri, S.; Riyal, P.; Gahlot, V., *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2**(4), 351-367, (2013).
24. Kramer, A. V.; Osborn, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7832, (1974).

25. Fitton, P.; Johnson, M. P.; McKeon, J. E., *Chemical Communications*, **1**, 6-7, (1968).
26. Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9585, (1991).
27. Miyaura, N., *J. Organomet. Chem.*, **653**, 54-57, (2002).
28. Gillie, A.; Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4933-4941, (1980).
29. Stang, P. J.; Kowalski, M. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3356-3362, (1989).
30. Stanforth, S. P., *Tetrahedron*, **54**, 263-303, (1998).
31. Tang, W.; Capacci, A. G.; Wei, X.; Li, W.; White, A.; Patel, N. D.; Savoie, J.; Gao, J. J.; Rodriguez, S.; Qu, B.; et al, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5879 –5883, (2010).
32. Li, H.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Colacot T. J., *ACS Catal.*, **2**, 1147-1164, (2012).
33. Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4020-4028, (2000).
34. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. , *Angewandte Chemie, International Edition*, **47**, 6338-6361, (2008).
35. Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10718-10719, (2000).
36. Klaus, S.; Neumann, H.; Zapf, A.; Strubing, D.; Hubner, S.; Almena, J.; Riermeier, T.; Groß, P.; Sarich, M.; Krahnert, W.-R.; Rossen, K.; Beller, M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 154-158, (2006).
37. Marion, N.; Nolan, S. P., *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1440-1449, (2008).
38. Miyaura N.; Yamada K.; Suginome H.; Suzuki A., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 972-980, (1985).
39. Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A., *Synlett*, 207 – 210, (1992).
40. Littke, A. F.; Dai, Ch.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4020-4028, (2000).
41. Ma, X.; Liu, Y.; Liu, P.; Xie, J.; Liu, B. D. Z., *Appl. Organometal. Chem.*, **27**, 7007-710, (2013).
42. Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J-F.; Zhou, J., *Eur. J. Org. Chem.*, 6248–6259, (2012).
43. O'Brien, Ch. J.; Kantchev E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson A. C.; Organ M. G., *Chem. Eur. J.*, **12**, 4743-4748, (2006).
44. Miyaura, N.; Suzuki, A., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **51**, 1043, (1993).
45. Lemhadri M.; Doucet, H.; Santelli M., *Synthetic Communications*, **36**, 121–128, (2006).
46. Torrado A.; Lopez S.; Alvarez R.; de Lera, A. R., *Synthesis*, **3**, 285-293, (1995).
47. Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S. M.; Naeslund, Ch. G. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **24**, 2763, (1994).
48. Thakur, A.; Zhang, K.; Louie, J., *Chem. Commun.*, **48**, 203–205, (2012).
49. Hildebrand, J. P.; Marsden, S. P., *Synlett*, **9**, 893-894, (1996).
50. Molander G., A.; Biolatto, B., *J. Org. Chem.*, **68**, 4302-4314, (2003).
51. Isley N. A.; Gallou F.; Lipshutz, B. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 17707-17710, (2013).

52. Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 6961-6963, (2009).
53. Amatore Ch.; Jutand A.; Le Duc G., *Chem. Eur. J.*, **17**, 2492 – 2503, (2011).
54. Lemo J.; Heuzé K.; Astruc D., *Org. Lett.*, **7**, 2253-2256, (2005).
55. Sindhuja E.; Ramesh R.; Liub Y., *Dalton Trans.*, **41**, 5351–5361, (2012).
56. Myers A. G.; Tom N. J.; Fraley M. E.; Cohen S. B.; Madar D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6072-6094, (1997).
57. Molander G. A.; Dehmel. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10 313-10318, (2004).
58. Suh E. M.; Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11205 – 11206, (1994).
59. Matsuo G.; Kawamura K.; Hori N.; Matsukura H.; Nakata T., *Journal of the American Chemical Society*, **126**, 14374–14376. (2004).
60. Boyd M. R.; Hallock Y. F.; Cardellina II J. H.; Manfredi K. P.; Blunt J. W.; McMahon J. B.; Buckheit, Jr. R. W.; Bringmann G.; SchUffer M.; Cragg G. M.; Thomas D. W.; Jato J. G., *J. Med. Chem.*, **37**, 1740 – 1745, (1994).
61. Browne D. L.; Helm M. D.; Plant A.; Harrity J. P. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* , **46**, 8656–8658, (2007).
62. Delaunay T.; Es-Sayed M.; Vors J.-P.; Monteiro N.; Balme G., *Eur. J. Org. Chem.*, **20**, 3837–3848, (2011).
63. Kryštof, V.; Cankař, P.; Fryšová, I.; Slouka, J.; Kontopidis, G.; Džubák, P.; Hajdúch, M.; Srovnal, J.; de Azevedo, W. F. Jr.; Orság, M.; Paprskářová, M.; Rolčík J.; Látr, A.; Fischer, P. M.; Strnad M., *J. Med. Chem.*, **49**, 6500, (2006)
64. Wong D. Y. Q.; Lau J. Y.; Ang W. H., *Dalton Trans.*, **41**, 6104-6111, (2012).