

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
KATEDRA ORGANICKÉ CHEMIE



**Studium C4-arylace 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu pomocí
Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce**

Diplomová práce

Autor:	Mgr. Monika Tomanová
Studijní program:	Chemie
Studijní obor:	Organická chemie
Vedoucí práce:	doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.

Olomouc 2016

Mé poděkování patří panu doc. RNDr. Petru Cankřovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi poskytl při vykonávání mé diplomové práce. Poděkování patří také mé rodině a přátelům za podporu a celé Katedře organické chemie za ochotu a vstřícnost. Tato závěrečná práce vznikla za podpory projektu studentské grantové soutěže na UP s reg. číslem IGA-PrF-2016-020.

Já, Monika Tomanová, prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně pod odborným dohledem doc. RNDr. Petra Cankaře, Ph.D. Veškerou použitou literaturu jsem uvedla na konci práce.

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

V Olomouci dne 12. 5. 2016

.....

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Monika Tomanová
Název práce: Studium C4-arylace 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu pomocí Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce
Typ práce: Diplomová
Pracoviště: Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Vedoucí práce: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D
Rok obhajoby práce: 2016

Abstrakt: Předložená diplomová práce se zabývá studiem arylace 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu pomocí Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce. Práce je rozdělena do několika kapitol. Teoretická část se zabývá principem, mechanismem a reakčními podmínkami Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce a zaměřuje se na aplikaci tohoto postupu u heterocyklických sloučenin s volnou –NH skupinou. Kapitola výsledky a diskuze je rozdělena do tří částí. První část popisuje optimalizaci reakčních podmínek cross-coupling reakce a přípravu 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolových derivátů. Druhá část se zabývá redukcí připravených derivátů na diaminopyrazoly a poslední podkapitola popisuje přípravu hydroxy derivátů štěpením příslušných methoxy- analog. V experimentální sekci jsou detailně rozepsány syntetické postupy a charakterizace připravených látek.

Klíčová slova: Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce, pyrazol, redukce, demethylace.

Počet stran: 76

Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Autor's first name and Surname: Monika Tomanová
Title: Study of C4-arylation of 4-bromo-3,5-dinitro-1*H*-pyrazole via the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction
Type of thesis: Diploma
Department: Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc
Supervisor: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D
The year of presentation: 2016

Abstract: This diploma thesis deals with the arylation of 4-bromo-3,5-dinitro-1*H*-pyrazole by the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. The work is divided into several chapters. The theoretical part describes the principle and mechanism of the reaction conditions of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction and focuses on the application of this procedure on heterocyclic compounds with free -NH group. Results and discussion chapter is divided into three parts. The first part describes optimization of reaction conditions of cross-coupling reaction and the preparation of 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazole derivatives. The second part deals with the reduction of the prepared derivatives into the diaminopyrazoles. Final section describes the preparation of hydroxy derivatives by cleaving the methyl group of the corresponding methoxy analog. In the experimental section there are described synthetic procedures and prepared compounds are characterized.

Keywords: Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, pyrazole, reduction, demethylation.

Number of pages: 76

Language: Czech

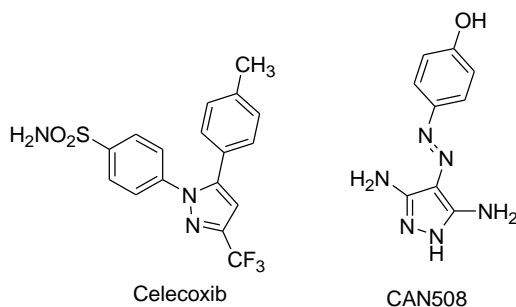
Obsah

1. Úvod.....	8
2. Cíl práce	9
3. Teoretická část.....	10
3.1. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce	10
3.1.1. Mechanismus SMC ^{12,13}	11
3.1.2. Podmínky Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce	12
3.2. Suzuki-Miyaura coupling zahrnující heterocykly se zaměřením na substráty s volnou NH skupinou	25
3.2.1. Syntézy zahrnující Pd(PPh ₃) ₄ a PdCl ₂ (dppf)	26
3.2.2. Reakce katalyzované dialkyl-biaryl-fosfinovými ligandy	27
3.3. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce pyrazolů	31
3.3.1. SMC reakce s halogenpyrazoly	32
3.3.2. SMC reakce s pyrazol-4-ylbornonovými kyselinami a jejich pinakolovými estery	33
4. Výsledky a diskuze	36
4.1. Příprava 4-brom-3,5-dinitro-1H-pyrazolu	36
4.2. Nalezení optimálních podmínek pro SMC reakci	37
4.3. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce – izolace produktu	39
4.4. Příprava 4-aryl-3,5-dinitropyrazolů	41
4.4.1. Studium vlivu funkčních skupin na SMC reakci	41
4.4.2. Sterický bráněné boronové kyseliny	43
4.4.3. Příprava 4-styryl-3,5-dinitropyrazolů a jejich derivátů	44
4.4.4. 4-Heteroaryl-3,5-dinitro-1H-pyrazoly	45
4.5. Redukce 4-aryl-3,5-dinitro-1H-pyrazolů na 3,5-diamino-1H-pyrazoly.....	47
4.6. Příprava hydroxy derivátů 4-aryl-1H-pyrazolů-3,5-diaminů	48
5. Experimentální část	52
5.1. Postup syntézy 4-brom-3,5-dinitro-1H-pyrazolu.....	52
5.2. Obecný postup SMC reakce pro zjištění optimálních podmínek (Tabulka 1) ..	53
5.3. Obecný postup přípravy Suzuki-coupling produktů (Tabulka 2-5).....	53
5.3.1. Izolační postup 4-aryl-3,5-dinitropyrazolů	55
5.4. Obecný postup přípravy 4-aryl-3,5-diamino-1H-pyrazolů.....	62

5.4.1. Příprava katalyzátoru Fe na aktivním uhlí ⁵⁶	62
6. Závěr.....	71
7. Použitá literatura	72
8. Použité zkratky.....	75

1. Úvod

Pyrazoly patří mezi významné pětičlenné heterocyklické sloučeniny. Vyznačují se řadou biologických vlastností, z nichž nejvýznamnější jsou protizánětlivé¹, antimikrobiální² a anti-angiogenní aktivity³. Jsou to inhibitory cyklooxygenasy COX-2⁴ a cyklin-dependentní kinázy CDK-2.⁵ Inhibitor COX-2, Celecoxib je nesteroidní protizánětlivé léčivo s analgetickým účinkem.⁶



Obrázek 1

Na základě prokázané biologické aktivity látky aminopyrazolu **CAN508**, který selektivně inhibuje aktivitu cyklin-dependentní kinázy CDK-9,⁷ se tato diplomová práce zabývá přípravou 4-aryl-1*H*-pyrazol-3,5-diaminů.

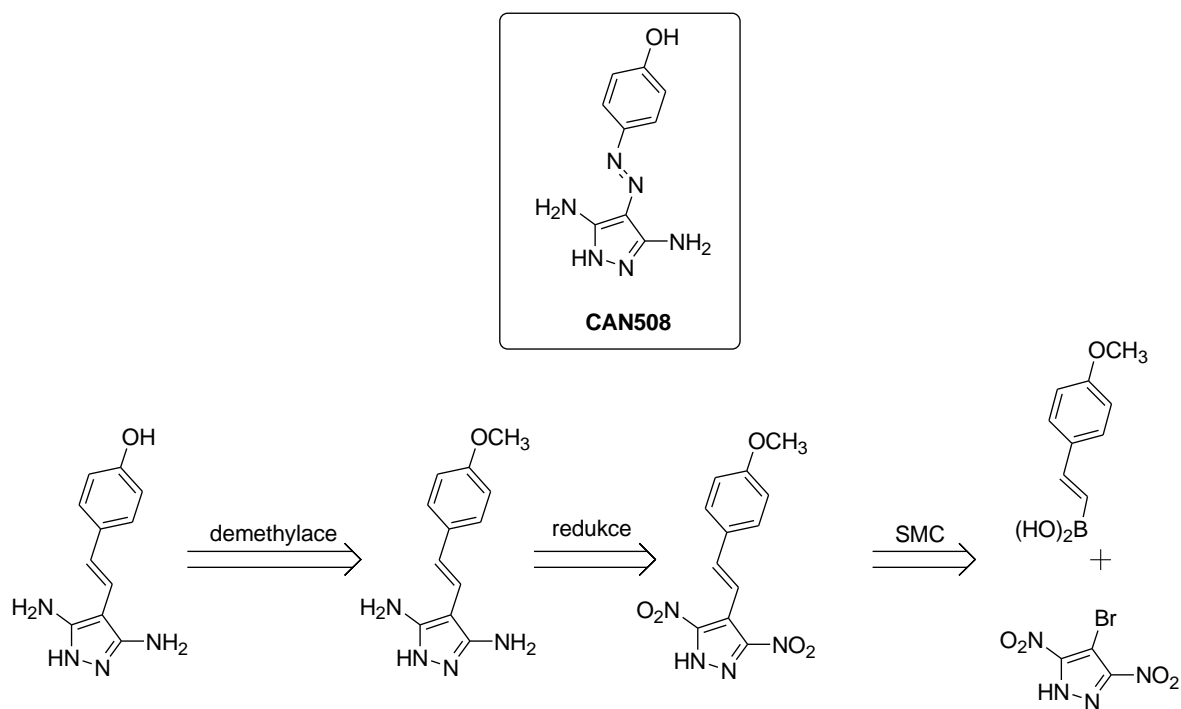
Příprava těchto aminopyrazolů byla založena na Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci a vedla k přípravě 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolů. Tyto látky byly následně redukovány na diaminopyrazoly.

Teoretická část této práce pojednává o Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci se zaměřením na substráty s volnou –NH skupinou. Kapitola Výsledky a diskuze popisuje jednotlivé experimenty pro optimalizaci cross-coupling reakce, přípravu jednotlivých derivátů 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolů, nalezení optimálních podmínek pro redukci a následných demethylačních reakcí.

2. Cíl práce

Cílem této diplomové práce bylo nalezení vhodných podmínek pro přípravu derivátů 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolů pomocí Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce. Připravené dinitropyrazolové deriváty následně zredukovat na 4-aryl-1*H*-pyrazol-3,5-diaminy.

Dalším cílem bylo připravit látku analogickou biologicky aktivní sloučenině **CAN508**. V obrázku 2 je ukázána retrosyntetická cesta přípravy této analogické sloučeniny. Syntéza spočívala v Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci vedoucí k přípravě 4-[2-(4-methoxyfenyl)vinyl]-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu, redukci na 4-[2-(4-trifluoromethylfenyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-3,5-diamin a následné demethylaci na finální 4-[2-(3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)vinyl]-fenol. Připravená sloučenina se liší ve struktuře oproti **CAN508** v tom, že obsahuje na místo vazby N=N vazbu C=C.



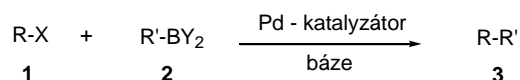
Obrázek 2

3. Teoretická část

3.1. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce

Tvorba vazby mezi dvěma uhlíky je jeden z nejdůležitějších nástrojů moderní organické syntézy.⁸ Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce (SMC) je univerzální syntetická metoda pro tvorbu vazby C-C, ale také C-N a C-O.⁹ Tato reakce byla poprvé publikována v roce 1979 autory Norio Miyaura, Kinji Yamada a Akira Suzuki a byla použita pro syntézu C(sp²)-C(sp²) vazby. Akira Suzuki byl oceněn v roce 2010 spolu s Richardem F. Heckem a Ei-ichi Negishim Nobelovou cenou za palladiem-katalyzované cross-couplingy v organické syntéze.¹⁰

SMC je reakce mezi elektrofilem C-X **1** (X= Br, Cl, I, OTf) a nukleofilem **2** (typicky boronová kyselina), katalyzovaná přechodným kovem – Pd,⁸ viz schéma 1.



R, R' = alkyl, 1-alkenyl, 1-alkynyl, aryl, heteroaryl, allyl

Schéma 1

Hlavním cílem organické syntézy katalyzované přechodným kovem je již zmíněná tvorba vazby C-C. V tomto směru je pro tento účel Pd-katalyzovaná SMC reakce jednou z nejúčinnějších a nejpopulárnějších metod. Pro tvorbu C-C vazby je k dispozici několik dalších reakcí¹¹ (Kharash coupling, Negishi coupling, Stille coupling, Himaya coupling, Liebeskind-Srogl coupling a Kumada coupling). Jedna z hlavních výhod SMC reakce jsou mírné reakční podmínky,¹² vysoká tolerance vůči funkčním skupinám, komerční dostupnost reagentů a jejich stabilita. Boronové kyseliny jsou navíc stabilní vůči kyslíku, vodě i při zahřívání a jsou šetrnější k životnímu prostředí než ostatní organokovová činidla. Všechny tyto výhody činí SMC všestranným a důležitým nástrojem jak v medicíně, tak v syntéze farmaceutik ve větším měřítku a v syntéze drahých chemikálií.

3.1.1. Mechanismus SMC^{12,13}

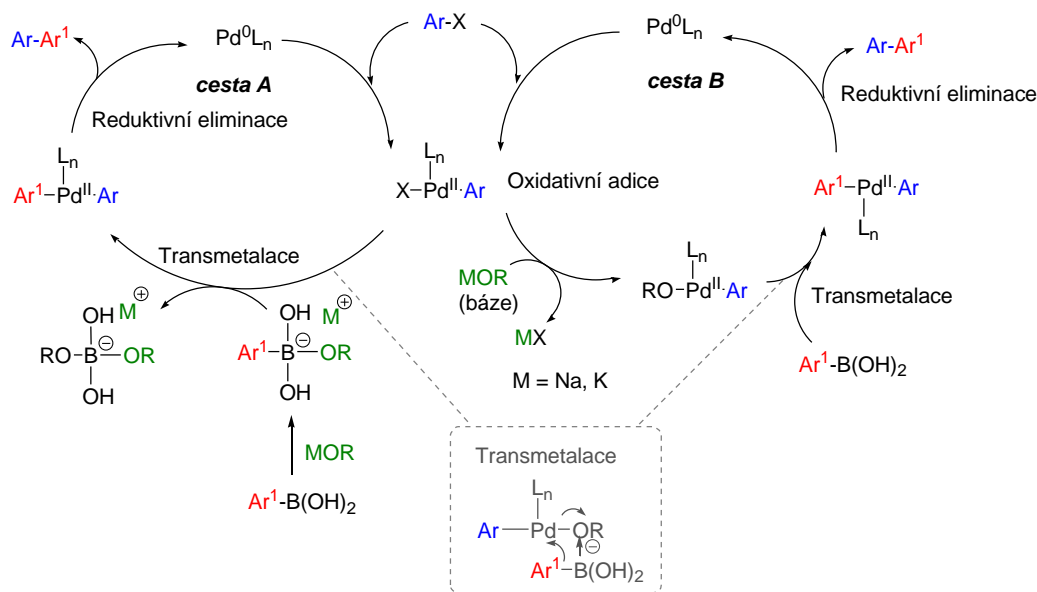


Schéma 2

Suzuki-Miyaura cross-coupling je palladiem katalyzovaný cyklus skládající se, podobně jako u ostatních cross-coupling reakcí, z oxidativní adice, transmetalace a reductivní eliminace.^{9, 12, 14} Cyklus začíná oxidativní adicí halogenderivátu ke stabilizované částici Pd^0 za tvorby intermediátu aryl-halogen-palladium^{II} komplexu. Oxidativní adice je často rychlost určující krok. Relativní reaktivita substrátů klesá v řadě $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$. Aryl a 1-alkenyl halogenderiváty s elektron-odpuzející skupinou jsou v tomto kroku reaktivnější než se skupinami opačného efektu. Tento krok probíhá u vinyl-halogenderivátů se zachováním konfigurace a u alicyklických nebo benzylových halogenderivátů s inverzí konfigurace.¹⁵

Při transmetalaci se přemísťuje Ar^1 skupina boronové kyseliny k palladnatému komplexu.¹⁶ V tomto kroku je důležitá přítomnost báze. Báze reaguje s organoboronovým substrátem za tvorby reaktivnějšího trialkoxyboronátového iontu, který je v transmetalacním kroku reaktivnější (*cesta A*), nebo alternativně báze nahrazuje halogen v koordinační sféře palladnatého komplexu za tvorby palladium-oxo-komplexu, který interaguje s neutrální organoboronovou kyselinou¹⁷ (*cesta B*). Vznik komplexu Ar-Pd(Ln)-Ar^1 je umožněn skrz intramolekulární transmetalaci.

Posledním krokem je reductivní eliminace, při které vzniká výsledný produkt couplingu a dochází k obnově aktivní Pd^0L_n částice. Vznik vazby mezi Ar a Ar^1 je umožněn díky izomerizaci těchto částic a ligandů v komplexu na příslušný *cis* izomer **5** (viz schéma 3).

Rychlost reduktivní eliminace v závislosti na typech substrátů klesá v řadě aryl-aryl > alkyl-aryl > n-propyl-n-propyl > ethyl-ethyl > methyl-methyl. Což zřejmě souvisí se spoluúčastí π -elektronů během tvorby vazby.¹⁴

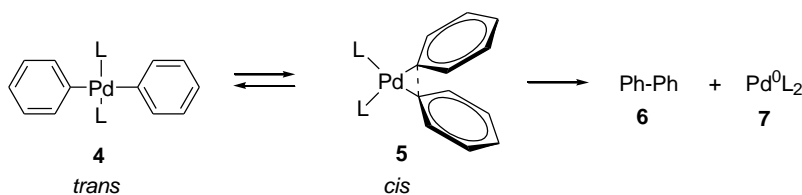


Schéma 3

Přesná povaha aktivní částice katalyzátoru zůstává nejasná. Autoři¹² v práci s objemnými ligandy poskytli nepřímý důkaz o mechanismu zahrnující vysoce reaktivní monoligandové-Pd-částice L_1Pd^0 , u kterých poměr L/Pd může hrát velkou roli v katalytickém výkonu.

3.1.2. Podmínky Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce

Originální syntéza Norio Miyaura, Kinji Yamady a Akira Suzuki¹⁸ v roce 1979 spočívala v reakci 1-alkenylboranů (připravených hydroborací alkynů) s 1-alkenylhalidy v přítomnosti katalytického množství $Pd(PPh_3)_4$ a báze za tvorby konjugovaných dienů, viz schéma 4. Při jejich dalším zkoumání rozšířili reakci na allyl-, benzyl- a aryl-halogenderiváty. Od té doby prošla Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce velkým vývojem a dnes je aplikovaná na i na heterocyklické sloučeniny, na substráty zahrnující variaci funkčních skupin a používají se různé katalyzátory a ligandy.

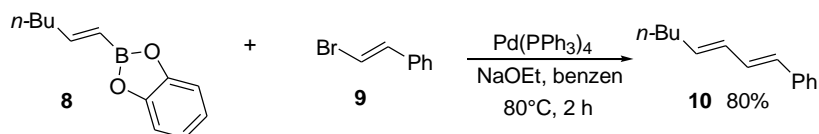


Schéma 4

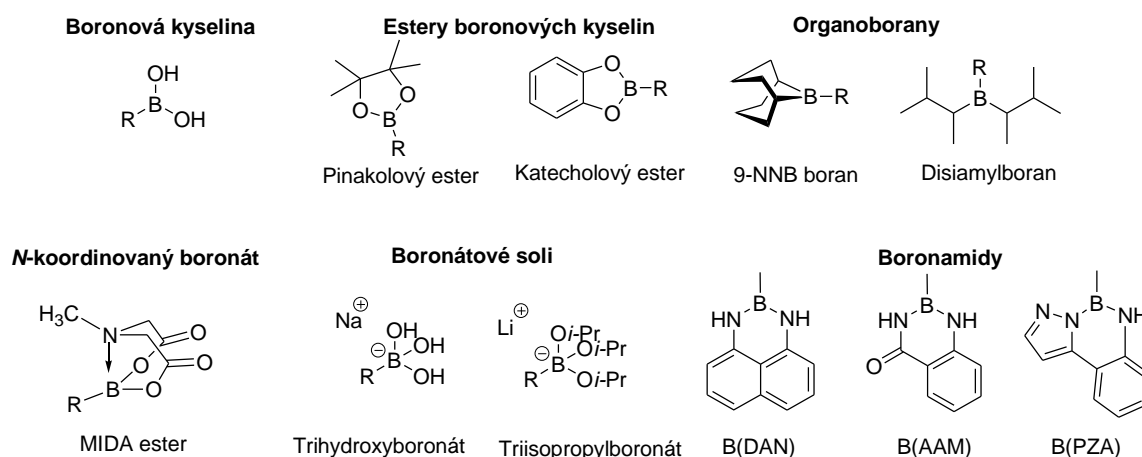
3.1.2.1. Substráty

V Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci se používají alkenyl-, aryl- nebo heteroaryl-halogenidy nebo jiná elektrofilní činidla (například trifláty) v reakci s alkenyl-, aryl- nebo heteroarylboronovými kyselinami či jejich deriváty,¹³ viz níže. Alkynyl borany nebyly v Suzuki couplingu používány, protože jsou velmi silnými Lewisovými bázemi a jsou rychle

hydrolyzovány. Tento problém byl vyřešen použitím β -methoxy-9-borabicyklo[3.3.1]nonanu.¹⁹ Dnes jsou využívány všechny typy C-B vazeb.

Organické deriváty boru

Za poslední tři desetiletí se mimo výzkum nových katalyzátorů, organohalogenidů a pseudohalogenidů rozvíjely také sloučeniny boru jako činidel pro SMC coupling.¹⁶ Tyto deriváty můžeme rozdělit do sedmi skupin: boronové kyseliny, estery boronových kyselin, organoborany, organotrifluoroborátové soli, *N*-koordinované boronáty, boronáty a boronamidy (obrázek 3). Každá z těchto skupin má unikátní soubor fyzikálních a chemických vlastností využitelných pro konkrétní syntetické účely.



Obrázek 3

Boronové kyseliny byly poprvé použity pro SMC reakci v roce 1981 a od té doby se široce využívají. Jsou ze sedmi skupin zde zmíněných derivátů jedny z nejlevnějších a podobně jako organoborany jsou jednoduché na přípravu, ale je obtížnější je čistit. Dobře se rozpouštějí zejména v organických rozpouštědlech. Za bezvodých podmínek existuje rovnováha mezi boronovou kyselinou a jejím boroxinem – trimerickým anhydridem **12**, který je stabilní díky částečně aromatickému charakteru, viz schéma 5.

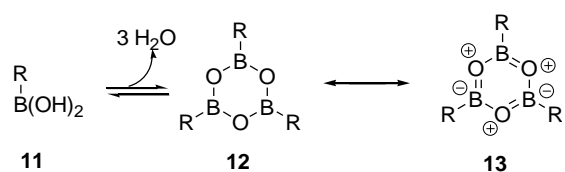


Schéma 5

Boronové kyseliny se připravují pomocí organokovů (schéma 6), hydrolýzou esterů a pomocí katalýzy Pd. Pokud se do reakce zahrne diol, může být připraven příslušný ester, jestliže se použije KHF_2 , vznikají organotrifluoroboráty (schéma 7).

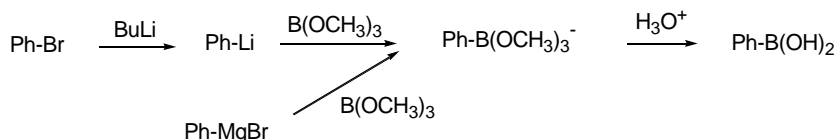


Schéma 6

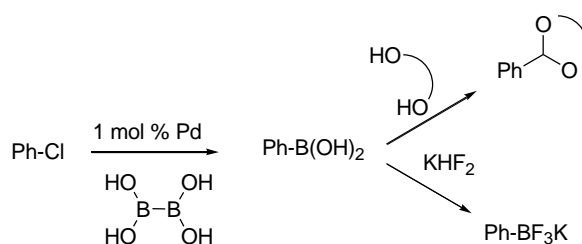


Schéma 7

Pro SMC reakci se dají rovněž dobře využít estery boronových kyselin. Nejběžnější jsou pinacol-, neopentyl- a katechol- estery boronových kyselin zejména pro jejich cenu, reaktivitu, stabilitu a jednoduchou přípravu. Estery jsou méně reaktivní, čehož se dá využít k nahrazení některých nestálých boronových kyselin pro SMC coupling, například 2-pyridylboronové kyseliny, která podstupuje velmi snadno protodeboronaci.

V počátečních fázích vývoje SMC byly používány především organoborany pro jejich jednoduchou přípravu a tou je hydroborace alkenů či alkynů. Organoborany, které jsou nejčastěji použity v SMC reakci, jsou založeny na 9-borabicyklo[3.3.1]nonanu (9-BBN), disiamylboranu (sia) a dicyklohexylboranu. Hlavní nevýhoda jejich použití je jejich sklon k aerobní oxidaci, což nejenom limituje jejich aplikaci, ale také snižuje výtěžek během coupling reakce.

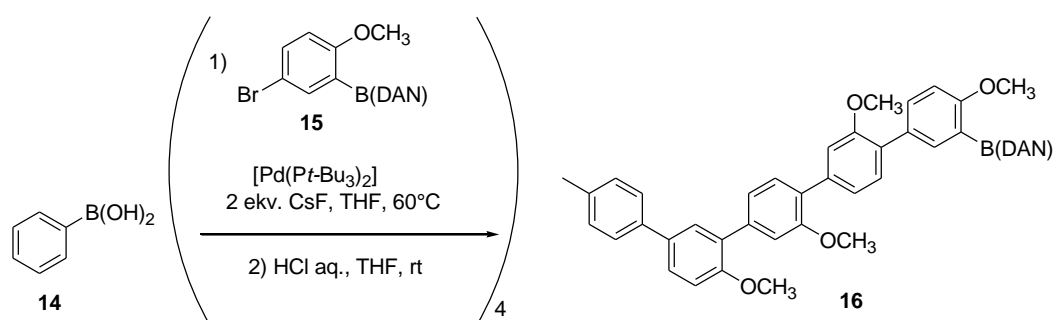
Mezi další deriváty využitelné v SMC patří organotrifluoroborátové draselné soli $\text{R-BF}_3\text{K}$. Jsou to pevné látky a v roztocích jsou stabilní pouze v bezvodých podmínkách.

Další skupinou jsou *N*-koordinované boronáty a charakterizuje je dusíkový atom obsažený v cyklické kostře esteru boronové kyseliny. Nejpopulárnější ligandy jsou diethanolamin, *N*-methyl-diethanolamin, *N*-fenyldiethanolamin, *N*-methyliminodioctová kyselina (MIDA). Pro SMC reakci musí být podrobeny hydrolýze. Tyto estery našly využití v takových syntézách, kde se nedají použít nestabilní boronové kyseliny.²⁰ Tyto kyseliny se

však mohou z jejich MIDA esterů pomalu uvolňovat. Pomalého uvolnění je dosaženo použitím K_3PO_4 .

Mezi další coupling partnery pro SMC reakci mohou být boronátové soli. Nejběžnější jsou trihydroxyboronáty, cyklické triol-boronáty a triisopropylboronáty. Podstupují coupling reakci v podmínkách bez báze, přímo podstupují transmetalaci s Pd^{II} komplexem. Triisopropylboronát a cyklický triol boronát rovněž podstupují SMC bez báze, ale do reakční směsi se přidává voda. Reakce probíhají ve vodném prostředí a nepotřebují žádný ligand pro Pd.

Poslední skupinou jsou boronamidy. Jedná se o chránící skupiny boronových kyselin. Mezi tyto skupiny patří 1,8-diaminonafalen (DAN), anthraanilamid (AAM), 2-(pyrazol-5-yl)amino (PZA). Tato skupina látek byla objevena Suginomem a byla uplatněna v tzv. „iterative cross-coupling“ (ICC). V této syntéze se používají rovněž MIDA estery a jedná se o tvorbu komplexních molekul z bifunkčních stavebních bloků skládajících se z halogenidů a boronamidů (případně MIDA esterů).²¹ Halogen nejprve podstoupí coupling s boronovou kyselinou **14** a za daných podmínek zůstane stálý DAN-boronamid **15**. Následuje kyselá deprotektce DAN chránící skupiny, což uvolní boronovou kyselinu pro další coupling. Příklad takové syntézy je ve schématu 8. Koncová funkční skupina vydrží až čtyři cykly deprotektce/cross-couplingu, což je více, než bylo provedeno s MIDA estery díky stálosti DAN boronamidů v bazickém vodném prostředí. MIDA estery vyžadují bezvodé prostředí, aby nedošlo k jejich předčasné hydrolýze.



Elektrofilní coupling partner

Obecně se v SMC reakci používají většinou alkenyl, aryl a heteroaryl bromidy, jodidy a trifláty, chloridy reagují pomalu.¹¹ Pomalejší reaktivita chloridů se připisuje k jejich neochotě k oxidativní adici k Pd^0L_n částici. Chloridy jsou však levnější a snadno dostupné substráty, což je činí vhodnými výchozími látkami zejména pro průmyslové měřítko, proto vývoj v SMC reakcích směřoval k zahrnutí těchto výchozích látek do reakce. V dnešní době je publikováno spousta prací, kde dochází ke couplingu chloridů a to i stericky bráněných s použitím různých ligandů a katalyzátorů.

3.1.2.2. Rozpouštědla

V SMC reakcích se nejvíce používají organická rozpouštědla jako THF, toluen, DMF, dioxan, voda, methanol, acetonitril, DMSO a další. Probíhá většinou ve dvoufázovém systému²² (organická/vodná fáze) nebo ve vodném prostředí s přidavkem organického rozpouštědla. Jsou možné i reakce ve vodě.²³ Autoři Badone a kolektiv publikovali práci, ve které probíhal coupling ve vodném prostředí s přidavkem tetrabutylammonium bromidu. Voda a přítomnost báze je nezbytná pro aktivaci boronových kyselin.²⁴ Příklad dvoufázového systému je THF:H₂O (4:1) a dioxan:H₂O (4:1).

3.1.2.3. Báze

V cross-coupling reakci organoboronových sloučenin je báze nezbytná. Je známo, že přímo zasahuje do katalytického cyklu. Je zahrnuta v koordinační sféře palladia. Tvorba $\text{Ar-PdL}_n\text{-OR}$ z meziprojektu $\text{Ar-PdL}_n\text{-X}$ urychluje transmetalací krok.¹¹ Druhý mechanismus účinku spočívá v její koordinaci k atomu boru a pomáhá vytvářet reaktivnější trialkoxyboronátový ion. Nejpoužívanější báze jsou Na_2CO_3 , která je však v přítomnosti stericky náročných substrátů často neefektivní. V těchto případech se využívá K_3PO_4 nebo Ba(OH)_2 . Další báze jsou Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , TIOH, KF a NaOH. V současnosti je volba báze empirická a neexistuje obecné pravidlo pro její výběr.

3.1.2.4. Katalyzátory a ligandy

V minulosti byly SMC reakce prováděny především s $\text{Pd(PPh}_3)_4$ jakožto zdrojem palladia.¹³ Používaly se také $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ a Pd(OAc)_2 v kombinaci s PPh_3 nebo dalšími fosfinovými ligandy. Ligand PPh_3 byl v cross-coupling reakcích hlavní podporující ligand,

nicméně už v 80. letech Heck objevil komplex $P(o\text{-tol})_3$, který byl sterický bohatší a aktivnější. Později Kumada se svou skupinou použili dvoudonorový ligand dppf [1,1'-bis(difenyfosfino)ferrocen].²¹ Později se začalo zkoumat, jaké mají ligandy efekty na katalýzu a dnes je již role ligandů dobře známá.

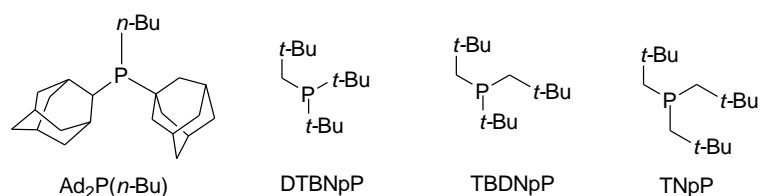
3.1.2.5. *Ligandy*

Přes široké syntetické využití ligandu PPh_3 , který je typicky obsažen v katalyzátoru $Pd(PPh_3)_4$, má tento katalyzátor jisté nedostatky.⁸ Tento katalyzátor je citlivý na vzduch a světlo, při jeho použití dochází k tvorbě vedlejších produktů obsahujících fenylovou skupinu z PPh_3 a je omezen na SMC reakci aryl jodidů a aktivovaných aryl bromidů. Hlavním cílem výzkumných týmů bylo nalezení vysoce aktivního katalyzátoru, který by se dal použít v nízkých koncentracích. Úspěch katalyzátoru závisí z velké míry na typu ligandu.

Objemné trialkylfosfinové ligandy²¹

Od roku 1995 několik výzkumných skupin popisovalo elektronově bohaté ligandy pro Pd, které překonaly problémy se SMC syntézou, pokud byly jako výchozí látky použity aryl chloridy. Do této skupiny patří $P(t\text{-Bu})_3$ a PCy_3 . Littke a Fu²⁵ publikovali $P(t\text{-Bu})_3$ jako účinný ligand v Pd-katalyzované reakci různých arylchloridů s arylboronovými kyselinami v dioxanu s $Pd_2(dba)_3$ a Cs_2CO_3 . Jejich práce byla jedna z prvních, kde využili neaktivované aryl chloridy pro SMC reakci. Dobrá aktivita těchto ligandů je připisována k jeho elektronově bohaté povaze a sterické objemnosti, což upřednostňuje disociaci na monofosfinový-Pd komplex, který snadněji podstupuje oxidativní adici. Tento ligand je však samozápalný a potřebuje speciální zacházení.

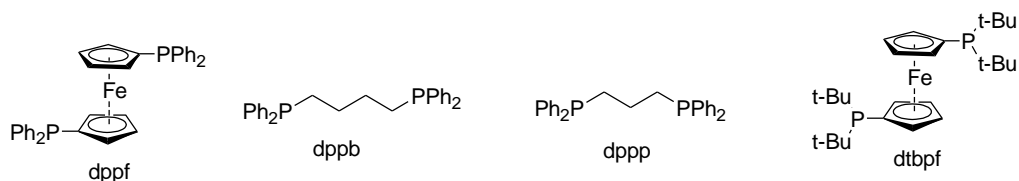
V roce 2000 Beller²¹ a kolektiv předvedli nový typ objemných trialkylfosfinových ligandů pro SMC reakci: di-(1-adamantyl)-*n*-butylfosfin [$Ad_2P(n\text{-Bu})$]. Další ligandy, které do této skupiny patří jsou neopentyl-substituované fosfiny, například (di-*tert*-butyl)neopentylfosfin (DTBNpP), *tetr*-butyldineopentylfosfin (TBDNpP) a trineopentylfosfin (TNpP). TNpP²⁶ byl použit v SMC reakci pro stericky bráněný 1-brom-2,4,6-trimethylbenzen s *o*-tolylboronovou kyselinou ve výtěžku 63%.



Obrázek 4

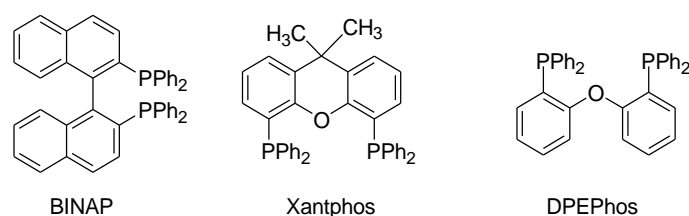
Bisfosfinové ligandy

V úvodu byl zmíněný dvoudonorový ligand dppf 1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen. Kumada a spolupracovníci ho použili pro cross-coupling reakci arylbromidů s alkyl Grinardovými činidly. Tento ligand byl například použit pro syntézu 2-formyl-3-arylpyrrolů reakcí 2-formyl-3-jodo-1-tosylpyrrolem s arylboronovou kyselinou.²⁷ Mezi další ligandy této skupiny patří 1,4-bis(difenylofosfino)butan (dppb), 1,3-bis(difenylofosfino)propan (dppp), 1,2-bis(difenylofosfino)ethan (dppe) a 1,1'-bis(di-*tert*-butylfosfino)ferrocen (dtbpf).²¹



Obrázek 5

V roce 1996 Buchwald²⁸ a jeho spolupracovníci publikovali BINAP [2,2'-bis(difenylofosfino)1,1'-binaftyl], který byl úspěšný v C-N coupling reakci aryl bromidů a primárních a sekundárních aminů. Pro coupling aryl bromidů s aminovou skupinou byl také použit 9,9-dimethyl-4,6-bis(difenylofosfino)xanthen (Xantphos).²⁹ Další ligand této skupiny, DPEPhos, se ukázal být velmi užitečným ligandem v mnoha aminačních reakcích, ale také v regioselektivní SMC reakci dihalogenovaných elektrofilů.³⁰

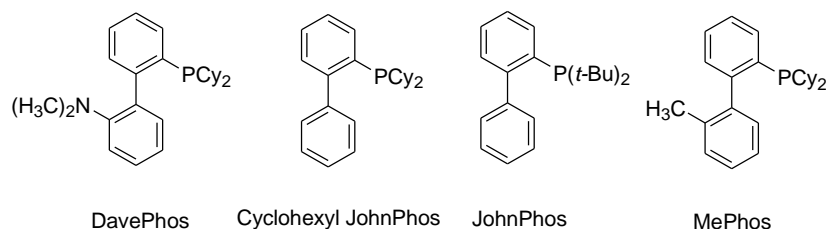


Obrázek 6

Dialkyl-biarylfosfíny

V roce 1999 Buchwald³¹ a kol. publikovali syntézu a aplikaci nového elektronově bohatého ligandu [2-dicyklohexylfosfino-2'-(*N,N*-dimethylaminobifenylu) (DavePhos)] pro SMC reakci neaktivovaných chloridů. V další práci Buchwald³² a jeho spolupracovníci popisují skupinu dialkyl-biarylfosfinových ligandů (obrázek 7).

Kombinace ligandu DavePhos nebo JohnPhos s Pd(OAc)₂ dovoluje SMC reakci aryl bromidů a arylchloridů jak s elektronově bohatými substituenty, tak se substituenty odpuzujícími elektrony za pokojové teploty. Stericky bráněné substráty reagovaly dobře, pokud byly použity ligandy Dave Phos, Cyclohexyl JohnPhos, MePhos, ale vyžadovaly vyšší teplotu. Jejich lepší účinnost v tomto případě, oproti ligandu John Phos, je díky tomu, že jsou menší, a tím dovolují transmetalaci i pokud jsou použity stericky zatížené arylhalogeny nebo boronové kyseliny.



Obrázek 7

Postupně nastává rozvoj těchto objemných a elektronově bohatých ligandů a stávají se dobrým nástrojem pro tvorbu vazby C-C, C-N nebo C-O.¹² S použitím právě těchto ligandů se coupling stal téměř rutinní záležitostí i pro neaktivované aryl chloridy, aryl tosyláty, heteroaromatické a bráněné systémy. Tyto ligandy jsou krystalické látky, jsou stále na vzduchu i v roztoku, odolné vůči vysokým teplotám a mnoho z nich je komerčně dostupných. Mohou být připraveny přidáním aryl-Grignardova činidla **17** nebo aryllithia k *in situ* generovanému benzynu. Intermediát je zachycen chlorofosfinem (schéma 9).

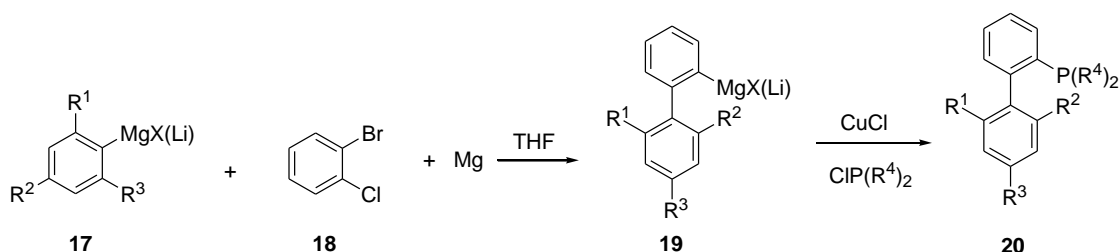
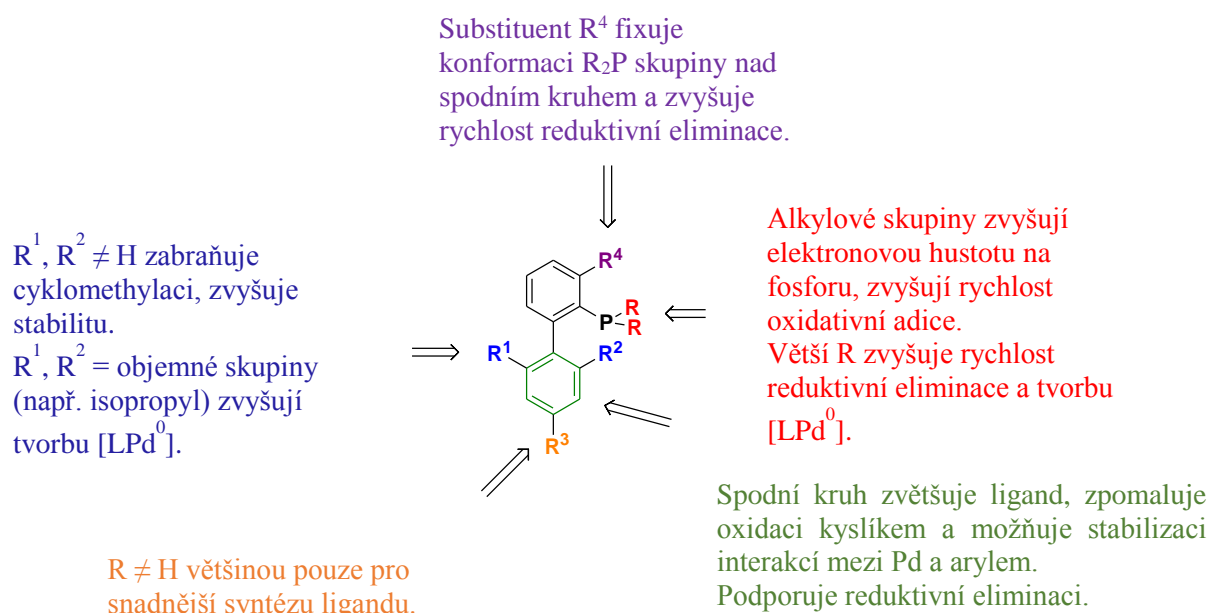
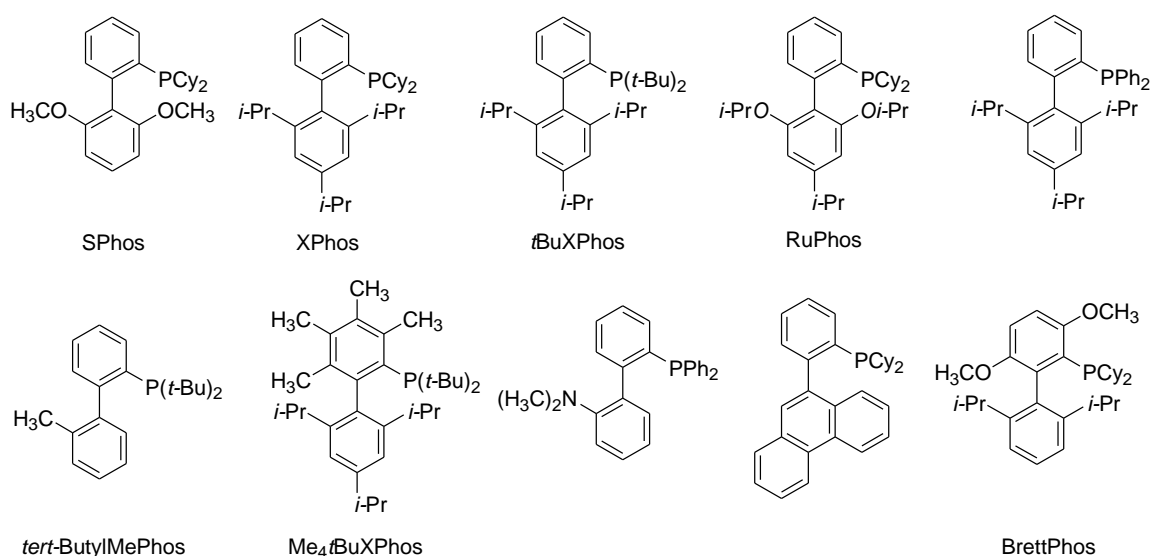


Schéma 9

Vynikající aktivita těchto dialkyl-biarylfosfinových ligandů je přičítána kombinaci elektronických a sterických vlastností, které zvyšují rychlost všech tří kroků v katalytickém cyklu. Toto může být vysvětleno následovně. Objemný a elektronově bohatý systém těchto ligandů je důležitý pro stabilizaci L_1Pd^0 částice, která je klíčová v katalytickém cyklu. Oxidativní adice aryl-halogenů je rychlejší s L_1Pd^0 než s více koordinovanými ligandy, jednoduše díky tomu, že L_1Pd^0 je menší a tedy přístupnější pro substrát. Ortho substituenty na spodním kruhu ligandu (např. SPhos a XPhos) zvyšují aktivitu a stabilitu zabráněním Pd tvořit cykly (obrázek 8). Konkrétní příklady těchto ligandů jsou ukázány na obrázcích 7 a 9.



Obrázek 8



Obrázek 9

N-heterocyklické karbenové (NHC) ligandy

N-heterocyklické karbenové komplexy byly poprvé představeny jako alternativa k fosfinovým ligandům.³³ Příklady některých z těchto ligandů jsou na obrázku 10. Nukleofilní *N*-heterocyklický karben **22**, který je aktivním ligandem, je tvořen *in situ* z **21**, viz schéma 10.

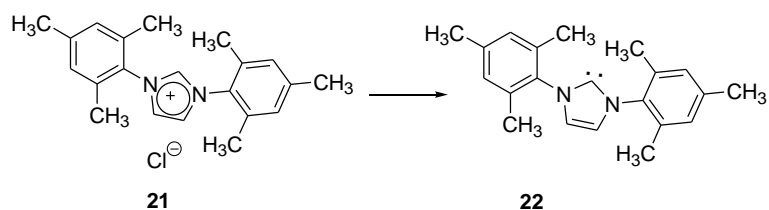
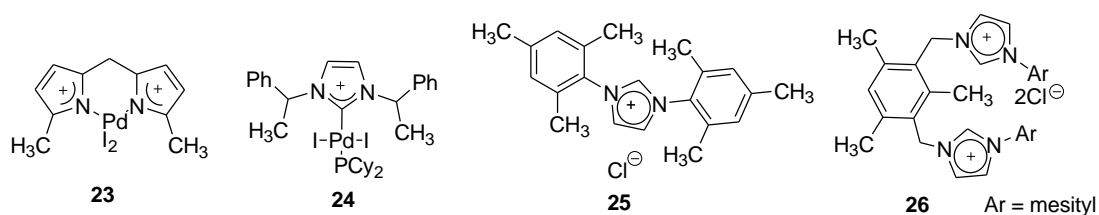


Schéma 10

Tyto ligandy se ukázaly být užitečnými i v SMC reakcích. 4-Chloracetofenon a fenyloboronová kyselina byly podrobeny coupling reakci s 1,0 mol% Pd^{II} heterocyklickým karbenovým komplexem **23**. Komplex **24** katalyzoval reakce fenyloboronové kyseliny s různými chlorbenzenovými deriváty. Komplex **25** (imidazolinová sůl) byl použit v kombinaci s katalytickým množstvím Pd₂(dba)₃ v kombinaci s Cs₂CO₃ v dioxanu pro cross-coupling arylboronové kyseliny s neaktivovanými arylchloridy. Později se ukázalo, že komplex **26** tvoří spolu s Pd(OAc)₂ na vzduchu stabilní katalytický systém vhodný pro cross-coupling arylchloridů s arylboronovými kyselinami.



Obrázek 10

3.1.2.6. Prekatalyzátory

Stěžejní bod úspěchu palladiem-katalyzované reakce je tvorba aktivní L_nPd⁰ částice.³⁴ Způsob jakým je tato částice generována může mít veliký dopad na katalytický cyklus. Spousta klasických zdrojů palladia má značné problémy s jejím generováním. Stabilní Pd⁰ zdroj jako například Pd_n(dba)_m obsahuje dibenzylidenaceton (dba) ligandy, které mohou brzdit katalytický

cyklus. Zdroje Pd^{II} jako například Pd(OAc)₂ a PdCl₂ potřebují být zredukovány Pd⁰ *in situ*. Další zdroje jako jsou allyl a [cinamyl]PdCl₂ dimery a Pd(PPh₃)₄ jsou termálně nestabilní. Jedním z řešení pro tvorbu aktivních částic je použití prekatalyzátorů.

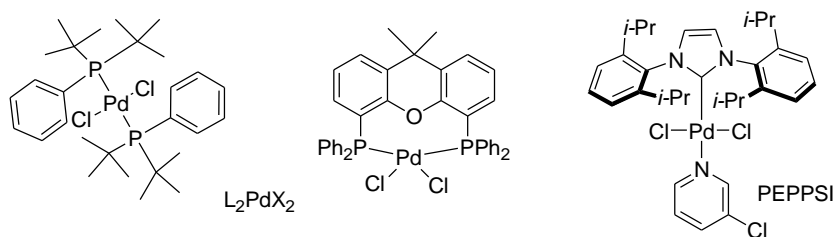
Obecné schéma prekatalyzátorů je L₄Pd⁰ L₂Pd⁰ a L₂PdX₂. L je monofosfinový nebo bisfosfinový ligand, X je anion (chlorid, bromid, mesylát). L₄Pd⁰ a L₂PdX₂ tvoří L₂Pd⁰ jako aktivní částice, zatímco LPd(allyl)X, [LPdX]₂ a LPd(palladacyklus)X s poměrem Pd:L (1:1) tvoří LPd⁰.²¹ Prekatalyzátory se aktivují za běžných podmínek coupling-reakcí nebo díky přidání aditiva a poskytují aktivní L_nPd⁰ částice (LPd⁰ nebo L₂Pd⁰), které vstupují do katalytického cyklu.

Prekatalyzátory typu L₄Pd⁰ L₂Pd⁰ a L₂PdX₂

Mezi prekatalyzátory typu L₄Pd⁰ patří široce používaný Pd⁰ katalyzátor Pd(PPh₃)₄. I přes širokou nabídku jiných ligandů než právě PPh₃, je tento katalyzátor stále široce používaný pro katalýzu cross-coupling reakcí aryl jodidů a aktivovaných aryl bromidů a využívá se i v reakcích ve velkém měřítku.

Do druhé skupiny prekatalyzátorů L₂Pd⁰ patří (*t*-Bu₃P)₂Pd, (Cy₃P)₂Pd a [(*o*-tol)₃]Pd s výše uvedenými ligandy. Ačkoliv jsou L₂Pd⁰ vysoce aktivní, jsou tyto látky citlivé na vzduch jak v pevném stavu, tak v roztoku.

Třída prekatalyzátorů typu L₂PdX₂ jsou na vzduchu stálé i při vyšších teplotách. Modernější prekatalyzátory této skupiny obsahují buď monodonorový nebo dvoudonorový ligand a jejich struktury jsou ukázány na obrázku 11. Dříve používaný prekatalyzátor typu L₂PdX₂ je PdCl₂(Ph₃P)₂. Dále se zde řadí dppfPdCl₂, jehož aktivní částicí v katalytickém cyklu je dppfPd⁰.



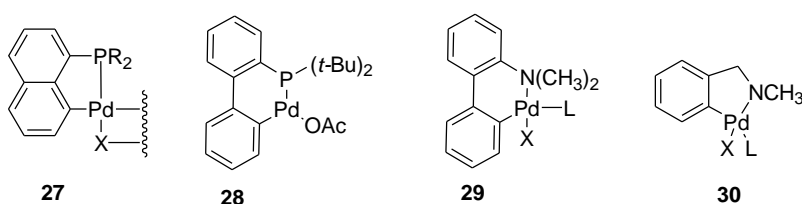
Obrázek 11

Generace prekatalyzátorů tvořících aktivní LPd^0 částici

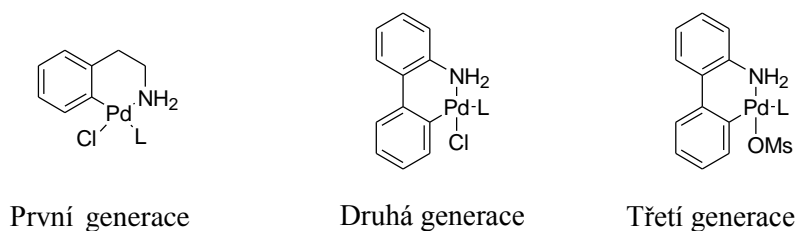
Poměr ligand-kov má vliv na cross-coupling reakci. Ukázalo se, že nejaktivnější systém je takový, který má poměr L:Pd 1:1. Do této skupiny se řadí tři hlavní třídy prekatalyzátorů: Pd^I dimery, $Pd^{II}(R\text{-allyl})Cl$ a Pd^{II} palladacycles. Do této skupiny patří i NHC katalyzátor - palladium cinnamyl komplex a PEPSI komplex, viz obrázek 11.

Příkladem Pd^I dimeru je $[(t\text{-Bu}_3P)Pd(\mu\text{-Br})]_2$, a do skupiny $LPd(R\text{-allyl})Cl$ patří například $(dtbnp)Pd(allyl)Cl$.

Nejdůležitější skupinou prekatalyzátorů, které tvoří aktivní LPd^0 částici jsou tzv. palladacycles. Od roku 1995 se objevilo mnoho Pd-prekatalyzátorů, účinných v Heckově couplingu **27** nebo v C-N cross-couplingu **28** a prekatalyzátory **29**, **30** vykazují dobrou aktivitu v coupling reakcích. Obecně je v prekatalyzátorech tohoto typu ligand koordinován ke kovovému centru jednak přes donorový atom a přes vazbu C-Pd. Největším přínosem v této oblasti jsou Buchwaldovy prekatalyzátory.



Obrázek 12



Obrázek 13: Buchwaldovy prekatalyzátory

V roce 2007 byl izolován stabilní oxidačně adiční komplex s navázaným primárním aminem. S. L. Buchwald a kolektiv byli inspirováni tímto objevem a snažili se o vývoj prekatalyzátoru, který by byl kompatibilní se širokým spektrem ligandů.³⁵ Vymysleli prekatalyzátor první generace, který může nést širokou škálu fosfinových ligandů. Jeho úspěch byl podmíněn deprotonací aminu navázaného na Pd **31**. Deprotonace nastala snadno a

následovala reductivní eliminace za tvorby LPd^0 , indolinu **33** a soli. Tento obecný mechanismus je ukázán ve schématu 11.

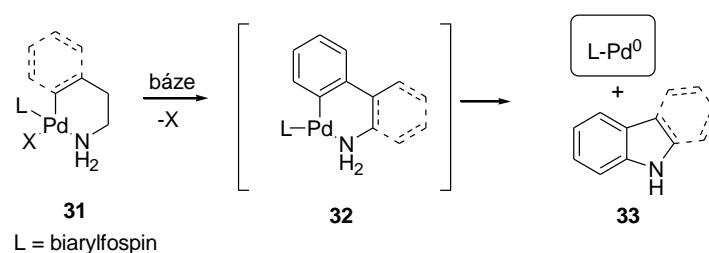


Schéma 11

Prekatalyzátory první generace vykazovaly stále jisté nedostatky. Největším nedostatkem byla neschopnost aktivovat se v prostředí slabších bází za pokojové teploty. Byl předveden nový prekatalyzátor odvozený od 2-aminobifenylu – prekatalyzátor druhé generace. Tento prekatalyzátor měl být kyselejší a tedy snadněji aktivovatelný. Byla navržena skupina prekatalyzátorů, která byla schopna generovat aktivní LPd^0 částice za pokojové teploty a s použitím uhličitánů a fosforečnanů jako bází. Prekatalyzátory druhé generace našly své využití v mnoha cross-coupling metodologiích, byly použity jako hlavní metoda v Suzuki-Miyaura cross-couplingu nechráněných pěti-členných heterocyklech, v couplingu s aryl- a alkyl- BF_3K solemi,³⁶ v C-H arylaci³⁷ a v mnoha dalších.

Prekatalyzátor druhé generace má své omezení v použití objemnějších biaryl dialkylfosfinů (včetně ligandu BrettPhos – důležitého v C-N coupling reakcích). Autoři vyvinuli prekatalyzátor třetí generace. Zaměnili chloridový ligand elektronově chudším methansulfonátovým ligandem. Byl to první prekatalyzátor schopný inkorporovat extrémně velké biaryl di-*tert*-butylfosfinové ligandy. Tyto prekatalyzátory našly své využití ve tvorbě C-N a C-O vazby. Ve schématu 12 je ukázán mechanismus aktivace prekatalyzátoru s konkrétním ligandem - SPhos, tvorba aktivní částice a prostorové zobrazení aktivní částice s navázaným chlorbenzenem v prvním kroku katalytického cyklu.

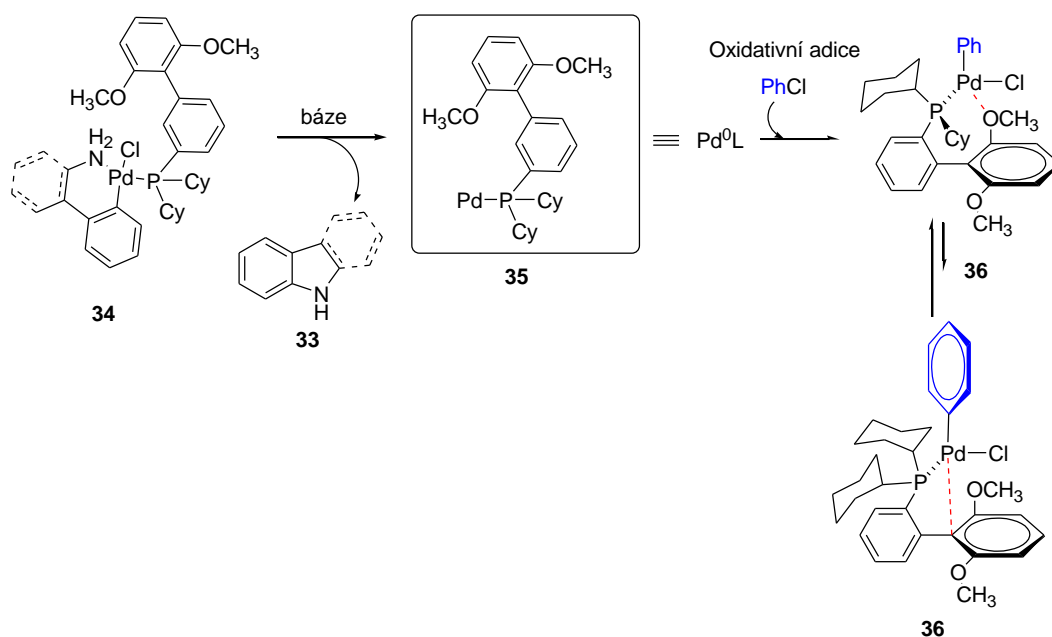


Schéma 12

3.2. Suzuki-Miyaura coupling zahrnující heterocykly se zaměřením na substráty s volnou NH skupinou

Přes značné úsilí ve vývoji katalyzátorů pro SMC reakci jsou v této syntéze stále jistá omezení. Arylhalogeny a arylboronové kyseliny jsou velmi dobrými coupling partnery, jestliže se však do reakce zapojí heteroaromatická analoga, není reakce často tak úspěšná.¹² Toto omezení se dotýká zejména výzkumu biologicky aktivních látek, jelikož v nich jsou právě heterocyklické sloučeniny, a především dusíkaté, často přítomny. Palladiem katalyzovaná coupling reakce halogenovaných heterocyklů s -NH skupinou je jedním z limitujících parametrů SMC reakce. V literatuře se vyskytuje pouze několik případů, kdy reagují substráty obsahující nechráněné azoly v SMC reakci, ty navíc zahrnují drahé výchozí látky a vyžadují velmi silné báze nebo vysoké množství katalyzátoru.³⁸ SMC reakce na heterocyklických sloučeninách nabízí několik přístupů.³⁹ Jedním je ochránění heterocyklického dusíkatého atomu, například skupinou Boc nebo Tos, nebo použití speciálních podmínek a prekatalyzátorů či prohození coupling partnerů, kdy nereaguje heteroaromatický halogenderivát, ale jeho organoboronový analog.

3.2.1. Syntézy zahrnující Pd(PPh₃)₄ a PdCl₂(dppf)

V roce 1999 použili ve své práci autoři Collo⁴⁰ a kolektiv Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci pro přípravu 3-aryl nebo heteroaryl indazolů. SMC reakce však byla úspěšná především pro 1-benzyl-3-iodoindazoly za podmínek 5% Pd(PPh₃)₄, 3 ekv. NaHCO₃ v DME nebo ve směsi toluen/EtOH (20:1). Pro nebenzylovaný indazol získali 65% výtěžek pouze při reakci 3-jodindazolu s 2-furylboronovou kyselinou. Při reakci 3-bromindazolu s fenylboronovou kyselinou nezískali žádný produkt a při reakci s 2-furylboronovou byl výtěžek 18%. Volná -NH skupina byla pro reakci limitujícím faktorem.

Podobné reakční podmínky použili Heerding⁴¹ a kolektiv. Připravovali 1,4-disubstituované imidazoly. Cross-coupling byl mezi 3-thiofenboronovou kyselinou **37** s 4-jodimidazolem **38** (schéma 13). Podmínky Suzuki-Miyaura cross-couplingu byly Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DMF, 80°C a výtěžek reakce byl 85%.

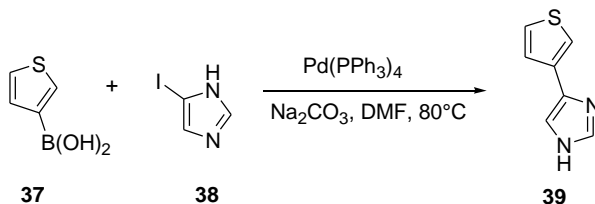


Schéma 13

Autoři Bellina⁴² a kolektiv publikovali syntézu 4-aryl-1*H*-imidazolů za využití Pd-katalyzované Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce mezi komerčně dostupným 4-brom-1*H*-imidazolem **40** a arylboronovou kyselinou (schéma 14).

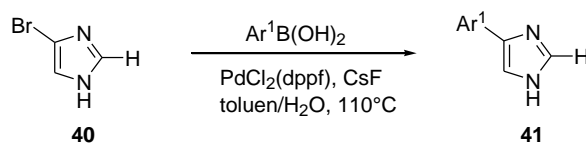


Schéma 14

K přípravě 4-aryl-1*H*-imidazolů autoři vyzkoušeli nejprve dvě reakce: první reakce proběhla mezi 4-bromoimidazolem s fenylboronovou kyselinou (91 hodin), druhá s 4-chlor-fenylboronovou kyselinou (139 hodin) ve směsi toluen/H₂O (1:1) při 110°C za použití 5 mol % PdCl₂(PPh₃)₂, 5 mol % benzyltriethylammonium chloridu a 3 ekv. CsF. V prvním případě dosáhli výtěžku 66%, ve druhém 62%. Tato reakce byla doprovázena nežádoucími vedlejšími reakcemi díky výměně arylu s fenylovou skupinou katalyzátoru. Tato vedlejší reakce nenastala

za použití PdCl₂(dppf) a bylo dosaženo vyšších výtěžků za mnohem kratší reakční čas (65 a 48 hodin).

3.2.2. Reakce katalyzované dialkyl-biaryl-fosfinovými ligandy

Autoři Tan⁴³ a kolektiv představují protokol pro SMC reakci nechráněných haloimidazolů (schéma 15). Pro reakci vyzkoušeli celou řadu ligandů (XPhos, A-Phos, CataCXium A, DIPPF, RuPhos, DPPF, QPhos, P(*t*-Bu)₃HBF₄, P(O-Tol)₃). Nejlepších výsledků bylo dosaženo za použití APhos a CataCXium A. Autoři optimalizovali reakci a největšího výtěžku (97%) bylo dosaženo s použitím báze K₂CO₃ a jako rozpouštědlo DME, srovnatelného výtěžku bylo dosaženo pouze, pokud byla reakce provedena v dioxanu. Pro coupling reakce také vyzkoušeli namísto boronových kyselin organotrifluoroboráty draselné a bylo dosaženo velmi podobných výtěžků.

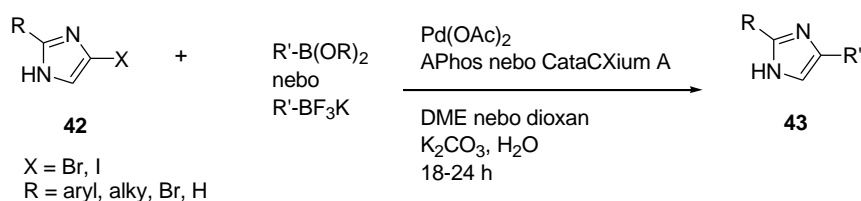


Schéma 15

Billingsley a Buchwald³² použili ligandy SPhos a XPhos pro SMC heteroaromatických boronových kyselin a jejich esterů. Jejich práce ukazuje, že toto katalytické spojení umožňuje reakci heterocyklických chloridů i stericky bráněných aryl a heteroaryl halogenů. Testovaly reakce s thiofenboronovými kyselinami a boronovými kyselinami odvozenými od pyridinu, pyrrolu, indolu a furanu. Jejich prezentovaná metoda se ukázala být poměrně obecná pro přípravu biaryl a heterobiarylových sloučenin.

Při reakci 3-thiofenboronové kyseliny s ligandem XPhos probíhaly reakce dobře i s neaktivovanými heteroaryl chloridy. Reakce s 5-chlorindolem proběhla s výtěžkem 72%, pokud byla boronová kyselina přidávána postupně, výtěžek stoupl na 90%.

Reakce s SPhos probíhala pouze u aktivovaných heteroarylchloridů. V reakci byl pozorován vedlejší produkt 3,3'-bithiofen. Tvorba tohoto vedlejšího produktu měla vliv na konverzi výchozích látek. Provedli reakci s 25 mol % přídavkem tohoto vedlejšího meziprojektu do reakční směsi a pozorovali pouze 7% konverzi. Bez přídavku tohoto meziprojektu byla konverze 93%. Tento vedlejší produkt s XPhos nevznikal a produkt stejného typu nevznikal při couplingu pyrrol-, furan- a 2-thiofen- boronové kyseliny.

Volná aminoskupina je pro SMC reakci taky obtížným substrátem.⁴⁴ Aminopyridiny a aminopyrimidiny se kompetitivně váží k Pd(II) centru, pokud se použijí monodonorové ligandy je dosaženo špatných výsledků. S použitím Pd₂dba₃/XPhos autoři dosáhli skvělých výsledků například při couplingu 2-amino-5-chloropyridinu a 2-amino-4-chlor-6-methylpyridinu s 3-thiofenboronovou kyselinou (výtěžky 95% a 80%).

Boronové kyseliny odvozené od indolu reagovaly dobře jednak v případě *N*-methyl-5-indolboronové kyseliny s 3-chlor-2,5-dimethylpyrazinem (90%), tak v případě 5-indolboronové kyseliny za podmínek Pd(OAc)₂/SPhos. Například při couplingu 5-indolylboronové kyseliny s 5-chlorindolem byl výtěžek 71%, reakce vyžadovala teplotu 120°C. Pyrrol se ukázal být vhodným coupling partnerem až po ochránění volné -NH skupiny a po převedení boronové kyseliny na pinakolový ester.

Düfert³⁸ a kolektiv publikovali Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci nechráněných azolů (indazolů, benzimidazolů, pyrazolů, indolů, oxindolů a azaindolů) za relativně mírných podmínek. Nejprve srovnávali reakce nechráněného a chráněného 3-chloroindazolu **44** benzylovou skupinou, viz schéma 16.

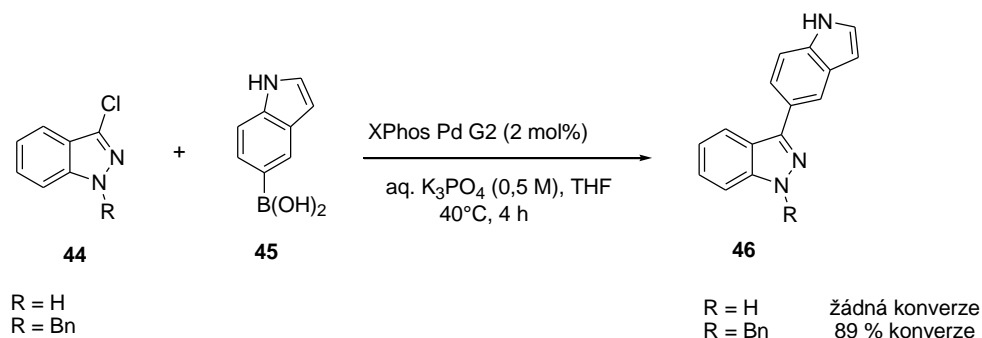


Schéma 16

V případě, kdy byl **44** chráněn benzylovou skupinou, získali vysoký výtěžek, pokud nebyl chráněn, nepozorovali žádnou konverzi. Zjistili však, že pokud zvýší teplotu na 100°C a použijí dva ekvivalenty boronové kyseliny, získají produkt i v případě nechráněného 3-chloroindazolu. Pro zvýšení konverze vyzkoušeli různé zdroje palladia (Pd₂dba₃, Pd(OAc)₂, XPhos Pd G2 a SPhos Pd G2) a různé ligandy (XPhos, SPhos, RuPhos, *Pt*-Bu₃). Pokud použili Pd₂dba₃ jako zdroj palladia a ligand XPhos, výtěžek byl 56%. Jestliže použili prekatalyzátor XPhos Pd G2, výtěžek činil 69% a u SPhos Pd G2 80%.

Dále zkoušeli reakci s 3- a 4-brompyrazolem, reakce si však žádala větší množství katalyzátoru (až 7 mol %). 3-Brompyrazol reagoval rychleji. Chlorindoly, oxindoly a

azaindoly byly výbornými substráty, reakce probíhaly s menším množstvím katalyzátoru (1,0 - 1,5 %), pouze s 1,5 ekv. boronové kyseliny a při nižší teplotě (60°C).

Reakce však měla stále svá omezení. První omezení spočívalo v tom, že pokud je na boronové kyselině přítomna kyselá funkční skupina (karboxylová kyselina, fenol, pyrazol), může být potenciálně vázána k Pd-centru a může inhibovat reakci. Dále přítomnost některých velmi nestabilních boronových kyselin ve spojení s halogen-pyrazolem, indazolem a benzimidazolem vyústí k protodeboronaci, což vede k nízkým výtěžkům, pokud je reakční teplota vyšší než 60°C.

Autoři se snažili objasnit nízkou reaktivitu některých substrátů. Jednou z příčin je komplexace palladia a tím deaktivace katalyzátoru. 6-Chlorindol **47** reaguje s fenylboronovou kyselinou za podmínek viz schéma 17 v 97% výtěžku. Pokud se do reakce přidá indazol nebo benzimidazol, žádný produkt nevzniká.

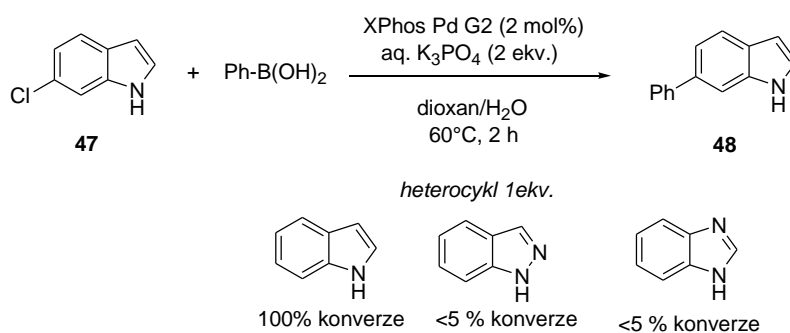


Schéma 17

V této souvislosti autoři poukazují na to, že existuje spojení mezi reaktivitou a kyselostí substrátů. Za klasických podmínek SMC reakce jsou kyslejší substráty ve formě aniontů (indazoly, benzimidazoly, pyrazoly a imidazoly), zatímco indoly, oxoindoly a azaindoly jsou za podmínek reakce hlavně v neutrální formě. Hypoteticky by tedy tvorba *N*-azolyl palladium komplexu mohla být vysvětlením pro snížení reaktivity kyselých substrátů. Tuto hypotézu potvrzuje také reakce 6-chlorindolu s fenylboronovou kyselinou, kdy do reakce byly přidány heterocykly i jejich *N*-methyl analoga. Ve všech případech přidavek heterocyklu vedl ke snížení výtěžku oproti reakci bez přidaného heterocyklu, ovšem pokud byly přidány *N*-methyl analoga, vliv na výtěžek reakce byl mnohem nižší. Bazický dusík iminového typu má tedy inhibiční efekt na reakci, ovšem potlačení tvorby produktů je silněji spojeno s kyselou -NH skupinou.

Autoři také navrhli mechanismus pro Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci v přítomnosti inhibitoru indazolu (schéma 18). Přítomnost azolu vede ke tvorbě monomerního

nebo oligomerního Pd(II) meziproductu (**54**, **55**). Pozorovali, že přítomnost dalšího množství boronové kyseliny pomůže zrušit inhibiční efekt posunutím rovnováhy zpátky ve prospěch **49** nebo **50**.

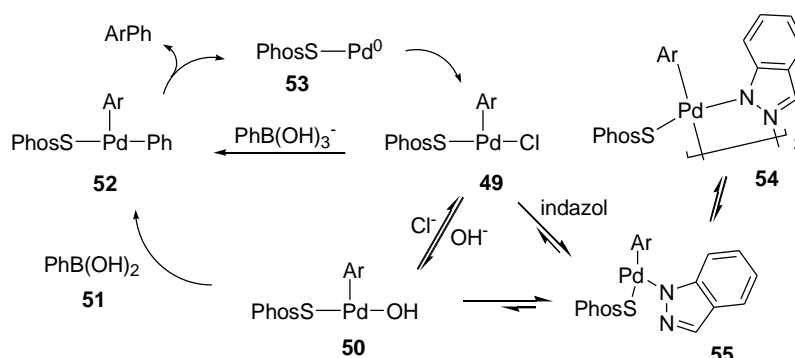


Schéma 18

Wang⁴⁵ a spolupracovníci publikují jednoduchou a ekonomickou syntetickou metodu pro přípravu 3-aryl-1*H*-indazol-5-aminu pomocí SMC reakce mezi 3-brom-1*H*-indazol-5-aminu **56** a arylboronovou kyselinou **57** (schéma 19). Reakce probíhala 30 minut za působení mikrovlnného záření. Nejprve vyzkoušeli jako zdroj palladia Pd(OAc)₂ v kombinaci s ligandy PPh₃, PCy₃, SPhos, DavePhos. Toto uspořádání poskytlo malé výtěžky (7-38%). S použitím XPhos a RuPhos dostali průměrné a dobré výsledky (55 a 83%). Vyzkoušeli také více zdrojů palladia (PdCl₂, Pd(PPh₃)₄ a Pd₂(dba)₃, avšak Pd(OAc)₂ poskytl nejlepší výsledky. Po dalším zkoumání se ukázaly být nejlepší podmínky reakce 1,5-2 ekv. boronové kyseliny, 5 mol % Pd(OAc)₂ a 10 mol % RuPhos, 140°C, dioxan/H₂O (1:1) a K₃PO₄ jako báze za podmínek mikrovlnné radiace během 30 minut.

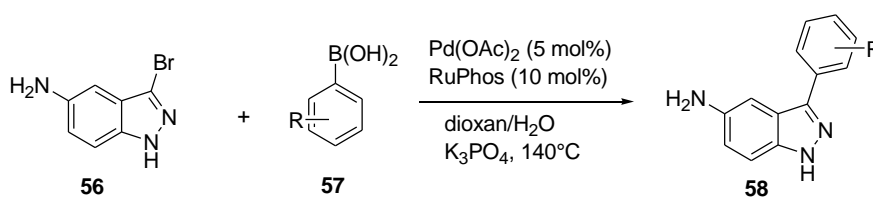


Schéma 19

Kwong⁴⁶ a kolektiv navrhli jednoduché a účinné ligandy na základě inspirace fosfinovými ligandy navrženými Buchwaldem, které se ukázaly být v SMC reakci vysoce reaktivní.¹² Při syntéze ligandů vycházeli z benzamidu **59**, podrobili ho reakci s *sec*-butyllithiem a následně provedli reakci s CIPR₂, viz schéma 20.

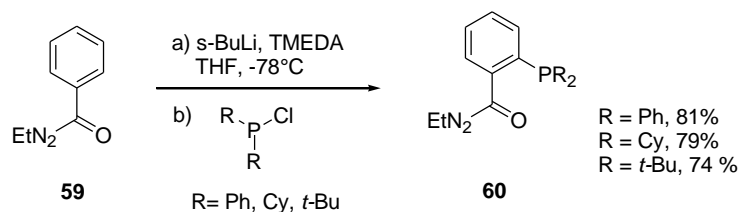


Schéma 20

Tyto BPhos ligandy (fosfiny odvozené od benzamidů) byly na vzduchu dobře stabilní a nejúčinnějším ligandem se ukázal být *t*-Bu-BPhos. Pro reakci stačilo použít 0,05% Pd-katalyzátoru. Ligandy *t*-Bu-BPhos použili pro další zkoumání reaktivity. Dosáhli dobrých výtěžků při couplingu mezi nechráněným chlorindolem **61** a *o*-tolylboronovou kyselinou **62** (výtěžek 92%) i v reakci 2- a 3-chlorpyridinem (96 a 95 %).

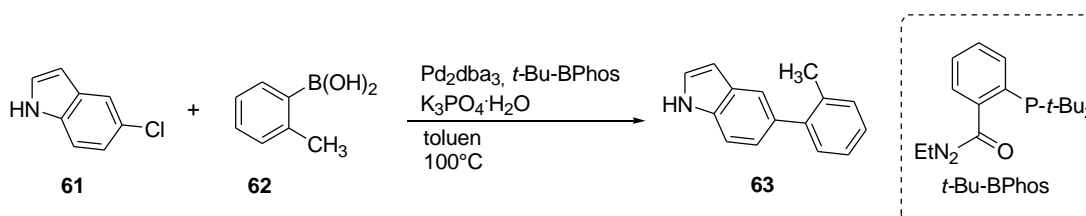


Schéma 21

3.3. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce pyrazolů

Za poslední desetiletí bylo vyvinuto mnoho metod za cílem zvýšení regioselektivity v přípravě substituovaných pyrazolů. O vývoj metod pro přípravu nových derivátů pyrazolů je velký zájem, protože se jedná o látky s rozmanitými biologickými vlastnostmi.^{47,48,49} Mezi tyto vlastnosti patří antimikrobiální, analgetické, protizánětlivé, proti-rakovinové, antikonvulsivní, anti-tuberkulózní, účinkují proti diabetu, některé deriváty mají sedativní a antirevmatické vlastnosti a také anthelmintické a herbicidní účinky.^{50, 51, 52} Mnoho metod vedoucích k syntéze substituovaných derivátů pyrazolů je založena na sekvenci reakcí, v nichž je substituent začleněn před cyklizací na pyrazol. Alkyl, aryl a acyl substituenty mohou být na pyrazol navázány i po cyklizaci a to právě cross-coupling reakcí katalyzované přechodným kovem. K tomuto účelu dobře slouží Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce.

3.3.1. SMC reakce s halogenpyrazoly

C4 pozice pyrazolu je jedna z nejnukleofilnějších a tedy snadno podléhá elektrofilní substituci. Pozice C5 obsahuje nejkyselější C-H vazbu. Zavedení substituentu na pozici 4 je možná přes elektrofilní substituci vodíku například bromem nebo jodem a následné substituci. Deprotonace C5 pozice může být modifikována působením elektrofilu nebo může být tato pozice arylována coupling-reakcí s předem připraveným 5-halopyrazolem. Zavedení skupiny na pozici C3 je problematičtější.⁴⁷

V literatuře se objevuje pouze několik příkladů, kdy probíhají SMC reakce na -NH nechráněných pyrazolech, jeden příklad byl uveden výše.³⁷ Další příklad Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce na pyrazolu v pozici 4 byla je práce autorů Guillou⁵³ a kolektiv. Zabývali se studiem arylace 3-alkoxy-pyrazolů na uhlíku v pozici 4 pomocí SMC reakce. Ukázali podmínky pro zavedení arylové skupiny na pozici 4 a našli řešení pro nízkou reaktivitu 4-halogenpyrazolů s volnou -NH skupinou.

Pro arylyaci dvou typů pyrazolů **64** a **65** vyzkoušeli čtyři typy boronových kyselin Ar-B(OH)₂ (Ar: C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄) a řadu katalyzátorů (Pd[PPh₃]₄, PdCl₂(PPh)₃, PdCl₂dppe, PdCl₂dppp, PdCl₂dppb, PEPPSITM-IPr katalyzátor a další) v přítomnosti různých bází (K₃PO₄, K₂CO₃, Cs₂CO₃), ve směsi rozpouštědel voda s THF, dioxanem nebo propanolem, viz schéma 22. Za těchto podmínek žádný produkt nevznikal. Pokud byla reakce provedena s PdCl₂dppf v přítomnosti Cs₂CO₃ ve směsi dioxan:H₂O, získali očekávaný produkt **67** v nízkých výtěžcích. Přídavek LiCl do reakce vedl k reprodukovatelným výtěžkům pro arylyaci -NH pyrazolů. Zjistili, že 4-jod-pyrazol je reaktivnější než 4-brom-pyrazol. Reakční čas zkrátily použitím mikrovlnného záření.

Autoři ochránili volnou -NH skupinu methylsulfonovou skupinou (vznikaly dva izomery **68** a **69**, které však neoddělovali) a poté provedli coupling, chránící skupinu odštěpili bází hydrolyzou pomocí KOH. Výtěžky reakcí se pohybovali mezi 23 – 55%. Dále vyzkoušeli reakci s *N*-methyl a *N*-arylovanými deriváty. Získali vyšší výtěžky než v případě -NH nechráněného pyrazolu. Autoři připravili 3-alkoxy-pyrazoly pomocí Suzuki-Miyura cross-coupling reakce v uspokojivých výtěžcích. Problém s nízkou reaktivitou substrátu nesoucího vyměnitelný vodík, vyřešili částečně přidáním LiCl do reakční směsi. Jako lepší řešení navrhuji ochránění volné -NH skupiny mesyl-skupinou.

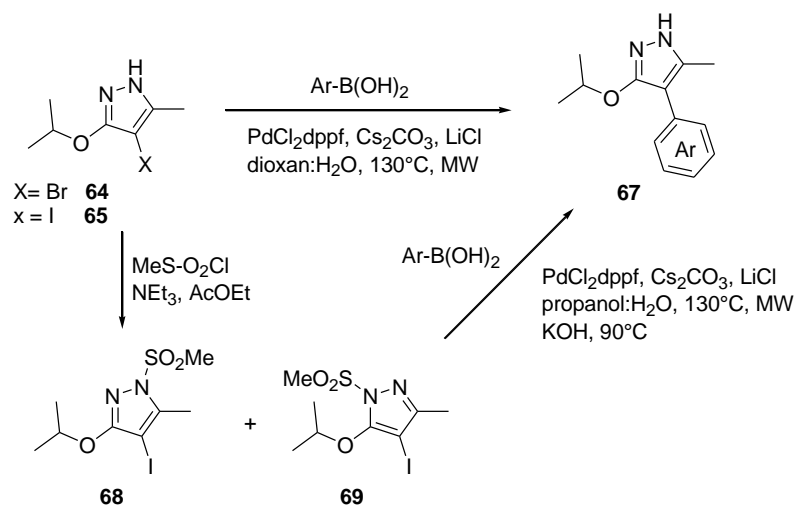


Schéma 22

3.3.2. SMC reakce s pyrazol-4-ylbornonovými kyselinami a jejich pinakolovými estery

Zavedení substituentu do pozice 4 může být provedeno pomocí SMC, jak bylo ukázáno výše nebo jiným způsobem a to převedením pyrazolu na pyrazol-4-boronát.⁵⁴ Syntetický postup zahrnoval alkylaci -NH skupiny 4-brom-1*H*-pyrazolu, dále reakci 4-brom-1-alkyl-1*H*-pyrazolu s Bu-Li. Boronová kyselina byla připravena reakcí s B(OCH₃)₃. Byla nestabilní a snadno se rozkládala v přítomnosti vody, proto byla převedena na stabilnější derivát a to na ester pinakolu. Tato dvou kroková syntéza poskytla výtěžek 30%. Výtěžek byl zlepšen později na 70%, přidáním 5 ekvivalentů vody do surové směsi.⁵⁵ Při tomto kroku vznikl Li-komplex **73**. Byla to stabilní pevná látka a vznikala v 88%. Její neutralizací vznikl příslušný boronát v 80% výtěžku. Jak ester pinakolu, tak vzniklý Li-komplex byly použity v SMC reakci s arylchloridy za vzniku 4-(hetero)arylpyrazolů, viz schéma 23. Jestliže reagoval Li-komplex, coupling proběhl dobře, i bez přidání báze a reakce byla až 10 krát rychlejší.

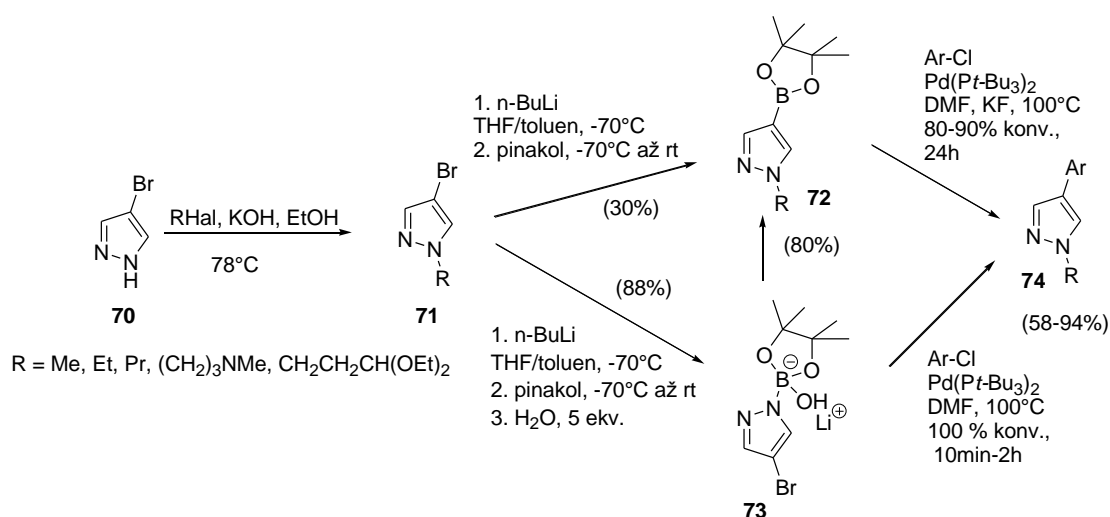


Schéma 23

Zavedení arylu na pozici C5 pyrazolu bylo dosaženo kombinací transmetalace a palladiem-katalyzované cross-coupling reakce. Pyrazol **75** byl reagován s butyllithiem v THF, vzniklý intermediát mohl reagovat s mnoha reagenty (Br₂, I₂, ZnCl₂, B(O-*i*-Pr)₃, Me₂C=CHCH₂Br, Me₂NC₆H₄CHO, 2,2,4-(MeO)₃C₆H₂CHO, DMF, CO₂) za vzniku 1,3,4,5-substituovaného pyrazolu **76**. Jod-substituovaný derivát byl použit pro reakci s arylboronovými kyselinami za podmínek SMC. Byl získán produkt ve výtěžku 50-87%. Brompyrazol byl za těchto podmínek neúčinný. Pokud použili PdCl₂/dppf, reagoval jak jod, tak brompyrazol s fenylboronovou kyselinou (62-74% výtěžek).

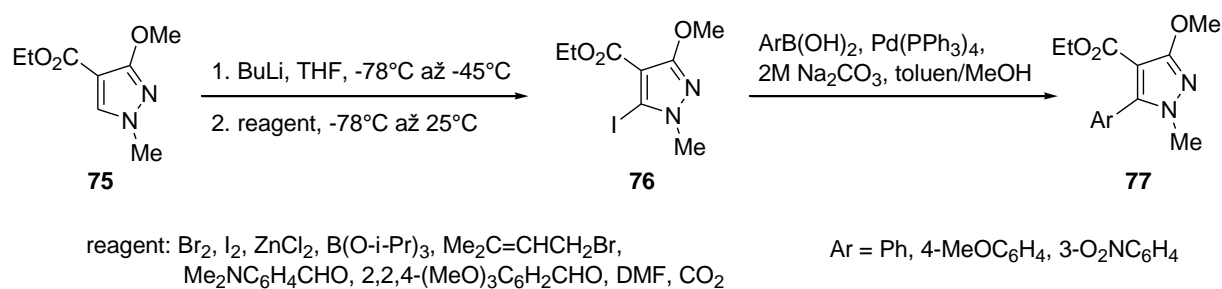


Schéma 24

Pro SMC s aryl nebo heteroaryl halogeny byly využity, podobně jako v předchozím případě pro C4 arylaci, pinakolové estery pyrazol-5-boronových kyselin. Volná -NH skupina pyrazolu byla ochráněna 2,3-dihydro-2*H*-pyranem, následovalo opět působení BuLi a reakce s triisopropylborátem. Boronová kyselina byla převedena na pinakolový ester, který byl reagován za podmínek SMC s aryl bromidy. Chránící pyranová skupina byla odstraněna působením ethanolického roztoku HCl. Za pokojové teploty, viz schéma 25.

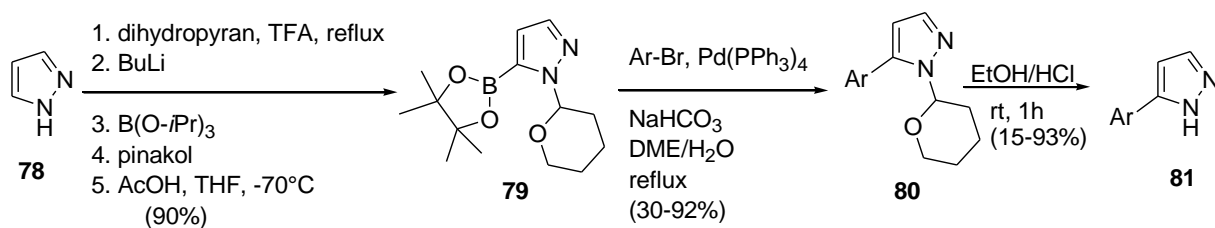
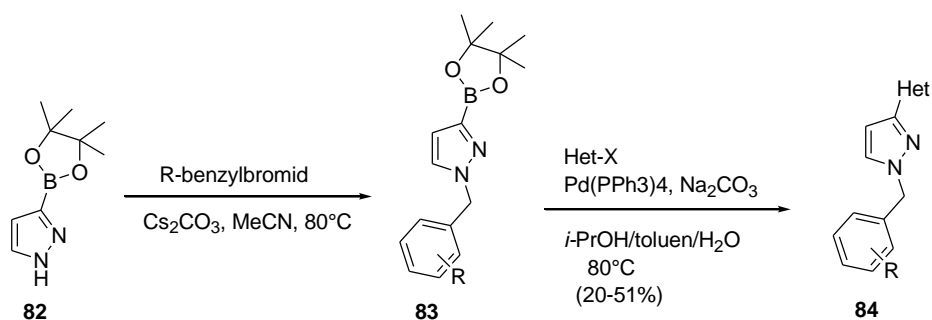


Schéma 25

Příkladem zavedení substituentu do pozice C3 pomocí SMC je ukázáno ve schématu 26. Některé pyrazolyl boronové kyseliny jsou komerčně dostupné. Po ochránění volné -NH skupiny benzylovou skupinou a následnou SMC reakcí byly připraveny 1-benzyl-3-heteroarylpyrazoly **84**.



X = Cl, Br

R = CF₃, 2-/3-/4-Cl,H

Het = Ph, 4-FC₆H₄, 2-pyridinyl, 2-(4-F)pyrimidinyl, 2-thiazolyl, 2-furyl, 2-pyridazolyl, 2-benzothiazolyl, 2-benzooxazolyl

Schéma 26

Příkladem selektivní SMC reakce na C5 uhlíku a následně na C3 je příprava *N*-PMP-3,5-bis(hetero)arylpyrazolů **86**. První cross-coupling je selektivní právě na C5 pozici a druhý coupling dovolí zavedení jiné (hetero)aryl skupiny na C3 pozici. PMP chránící skupina může být následně odstraněna pomocí (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ a 3,5-disubstituované pyrazoly byly získány v 56% výtěžcích (schéma 27).

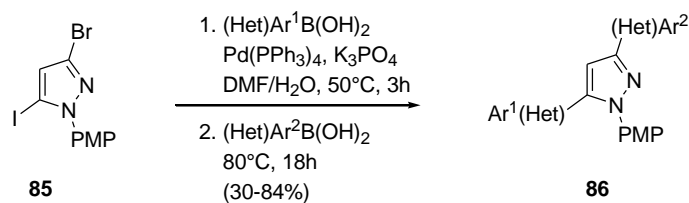


Schéma 27

4. Výsledky a diskuze

V následující části bude diskutována příprava 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu (Schéma 28), aplikace Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce pro přípravu C4-substituovaných-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolů a jejich následná redukce na diaminoderiváty. V další části bude popsána demethylace některých derivátů pro přípravu jejich hydroxy- analog. Budou zde diskutovány reakční podmínky, izolační a purifikační postupy. V Experimentální části práce lze najít detailní návody a charakterizaci připravených látek.

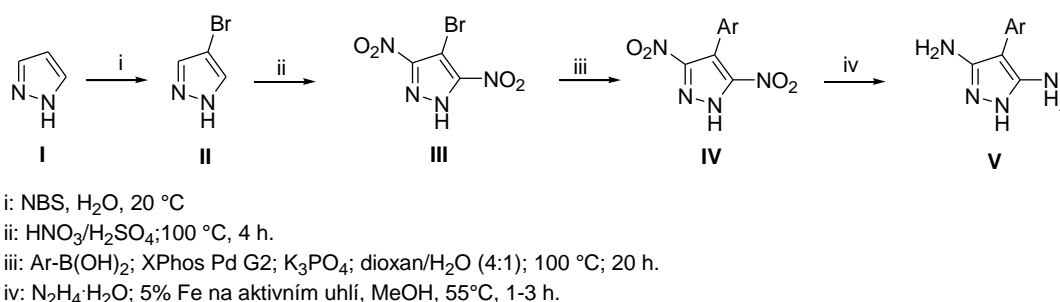


Schéma 28

4.1. Příprava 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu

Příprava 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu **III** se skládá ze dvou kroků (Schéma 29). Prvním krokem je bromace *N*-bromsukcinimidem. Tato reakce probíhala za pokojové teploty. Činidlo se do rozpuštěného pyrazolu ve vodě přidávalo pomalu tak, aby reakční teplota nepřesáhla 25°C, a tím nedocházelo ke vzniku také dibromovaného a tribromovaného pyrazolu. Po přidání veškerého činidla byla směs míchána ještě 10 minut při pokojové teplotě. Produkt 4-brom-1*H*-pyrazol **II** se postupně srážel z reakční směsi, k úplnému vyloučení byla reakční směs míchána 30 minut v ledové lázni.

Nitrace **II** proběhla nitrační směsí. 4-Brom-1*H*-pyrazol byl rozpuštěn v koncentrované kyselině sírové, byl zahřát pod zpětným chladičem na 100°C a poté byla přikapávána dýmavá kyselina dusičná. Reakční směs byla při 100°C zahřívána 4 hodiny, monitorována pomocí TLC (mobilní fáze CHCl₃:MeOH 10:1). Po ukončení reakce byla reakční směs vylita do ledu a extrahována ethylacetátem. Ethylacetát byl odpařen na vakuové odparce a produkt **III** byl rekrystalizován z vody.

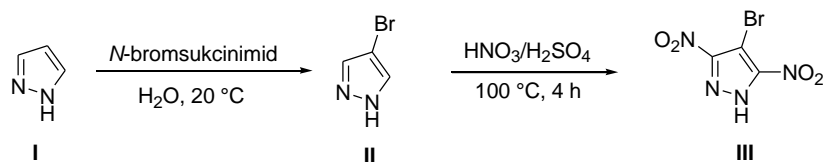


Schéma 29

4.2. Nalezení optimálních podmínek pro SMC reakci

Pro nalezení optimálních podmínek pro SMC 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu **III** byla testována reakce s *p*-tolylboronovou kyselinou **VIb** (Schéma 30). Na SMC reakci má vliv použitý katalytický systém. K dispozici jsou různé zdroje palladia, které je možno kombinovat s různými ligandy (např. trialkylfosfinové ligandy a dialkyl-biarylfosfíny). Jinou možností je využití prekatalyzátorů. Mezi další parametry, které je třeba optimalizovat je použitá báze, rozpouštědlo a reakční teplota. V tabulce 1 jsou rozepsány jednotlivé optimalizační experimenty a vznik produktu **IVb** je zde vyjádřen jako relativní čistota.

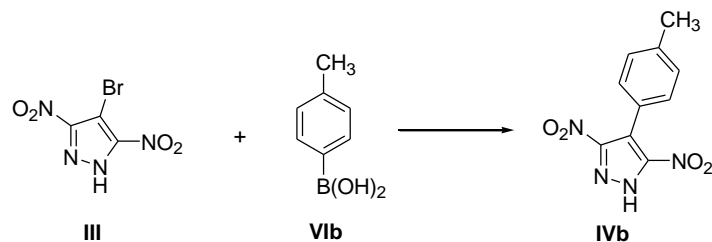


Schéma 30

Tabulka 1: Optimalizace podmínek SMC reakce.

	[Pd]	Ligand	Rozpouštědlo	Teplota	Báze	Čistota [%]
1	Pd(CH ₃ COO) ₂	XPhos	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	82,1
2	Pd(CH ₃ COO) ₂	XPhos	dioxan	100 °C	K ₂ CO ₃	83,2 ^a
3	Pd(CH ₃ COO) ₂	SPhos	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	49,6
4	Pd(CH ₃ COO) ₂	APhos	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	76,5
5	Pd(CH ₃ COO) ₂	PCy ₃	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	30,1
6	Pd(CH ₃ COO) ₂	BINAP	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	63,5
7	Pd(CH ₃ COO) ₂	PAd ₂ Bu	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	37,6
8	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	Ph ₃ P	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	79,7
9	Pd(Ph ₃ P) ₄	Ph ₃ P	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	79,8
10	10% Pd/C	XPhos	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	58,2
11	Xphos PdG2	XPhos	dioxan	100 °C	K ₃ PO ₄	91,0 ^a

12	PEPPSI	PEPPSI	dioxan	100°C	K ₃ PO ₄	8,3
13	Xphos PdG2	XPhos	butanol	100°C	K ₃ PO ₄	78,8
14	Xphos PdG2	XPhos	DMF	100°C	K ₃ PO ₄	82,9
15	Xphos PdG2	XPhos	toluen	100°C	K ₃ PO ₄	45,6
16	Xphos PdG2	XPhos	dioxan	100°C	K ₂ CO ₃	83,3
17	Xphos PdG2	XPhos	dioxan	100°C	CH ₃ COOK	3,1
18	Xphos PdG2	XPhos	dioxan	90°C	K ₃ PO ₄	87,3 ^a
19	Xphos PdG2	XPhos	dioxan	80°C	K ₃ PO ₄	84,0
20	Xphos PdG2	XPhos	dioxan	60°C	K ₃ PO ₄	76,5

Podmínky: 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (0,25 mmol), *p*-tolylboronová kyselina (0,262 mmol), rozpouštědlo organické (1 ml), voda (0,25 ml), K₃PO₄ (1 mmol), katalyzátor (2,5 mol%), případný ligand 5 mol%; 100°C, 20 h. [a] reakce provedena ve větším měřítku s 1 mmol 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu.

Pro nalezení optimálních podmínek pro SMC reakci byl pyrazol **III** reagován s modelovou *p*-tolylboronovou kyselinou. Zdroje palladia byly využity octan palladnatý v kombinaci s různými ligandy (XPhos, SPhos, APhos, PCy₃, BINAP, PAd₂Bu) nebo prekatalyzátory (Pd(Ph₃P)₄, PdCl₂(Ph₃P)₂, PEPPSI nebo Xphos Pd G2). Bylo vyzkoušeno také 10% palladium na aktivním uhlí s XPhos ligandem. Reakce byly provedeny s 2,5 mol % Pd a 5 mol % ligandu, tedy v poměru 1:2.

Další testování zahrnovalo změnu rozpouštědla, báze a reakční teploty. Jako rozpouštědlo byla použita směs organického rozpouštědla s vodou v poměru 4:1. Organická rozpouštědla, která byla vyzkoušena, byla dioxan, toluen, DMF nebo butanol. Testované báze byly: K₃PO₄, K₂CO₃ a CH₃COOK. Reakční teplota se pohybovala od 60 do 100°C a reakční čas byl 20 hodin. Produkty těchto testovacích reakcí nebyly izolovány, ale pouze zpracovány pro HPLC/MS analýzu. Z těchto analýz byla stanovena relativní čistota produktu. Podmínky a výsledky jsou zobrazeny v tabulce 1.

Ze skupiny dialkyl-biarylfosfinových ligandů byly vyzkoušeny tři ligandy (APhos, SPhos a XPhos) a jako zdroj palladia byl použit octan palladnatý. Z této skupiny byl nejúspěšnější ligand XPhos s konverzí 82 %, nezreagované výchozí látky **III** necelé 3 % a v analýze byl nalezen debromovaný 3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (1,6 %). Pokud byl použit APhos konverze na produkt činila 76,5 %, v reakční směsi byly 4 % nezreagovaného 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu a 4 % debromovaného pyrazolu. U SPhos ligandu byla konverze pouze 49,6 %, nezreagovaného pyrazolu **III** bylo 16,6 % a 7 % debromovaného pyrazolu. Pro optimalizaci byl vyzkoušen K₂CO₃ na místo K₃PO₄ v katalytickém systému

$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2/\text{XPhos}$ a konverze byla 85 %. Podobného výsledku bylo dosaženo i při zvětšení navážky z 0,25 mmol na 1 mmol (83,2 %). XPhos byl také použit ve spojení 10% Pd/C a konverze proběhla s 58,2 %.

Octan palladnatý byl dále použit ve spojení s trialkylfosfinovým ligandem PCy_3 , konverze však byla nízká, činidla pouze 30% a ve směsi bylo nalezeno 38 % nezreagovaného pyrazolu. Další trialkylfosfinový ligand, který byl použit byl PAd_2Bu , konverze na produkt byla oproti PCy_3 vyšší (37,6 %). Ze skupiny bisfosfinových ligandů byl použit BINAP a coupling proběhl s konverzí 63,5 %.

Dále byly vyzkoušeny prekatalyzátory, nejprve klasický $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, který byl poměrně úspěšný (79,8 %). Podobného výsledku bylo dosaženo i s prekatalyzátorem $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (79,7 %). Další prekatalyzátor byl PEPPSI, výsledky byly velmi nízké, pouze 8,3 % produktu. Nejúspěšnějším prekatalyzátorem byl XPhos Pd G2 a to s konverzí 91,0 % i při reakci ve větším měřítku (1 mmol oproti 0,25 mmol). Velkou výhodou je, že v reakční směsi bylo pouze 0,8 % výchozího pyrazolu, jelikož při následném chromatografickém čištění není možné od sebe výchozí pyrazol od produktu separovat.

Byla snaha o další optimalizaci reakce s XPhos Pd G2. Vedle dioxanu (ve směsi s vodou 4:1) byly vyzkoušeny další rozpouštědla a to toluen, butanol a DMF. V butanolu produkt vznikl ze 78,8 %, výchozí pyrazol byl ve spektru detekovaný jako debromovaný, 4-brom-3,5-dinitropyrazol nalezen nebyl, což nebylo pozorováno v žádné jiné reakci. Reakce v toluenu poskytla pouze 45,6 % produktu. DMF bylo poměrně úspěšné rozpouštědlo, produkt v něm vznikl z 82,9 %. Jako nejvhodnější báze se ukázal být K_3PO_4 s již výše zmíněnou 91% konverzí. Při použití K_2CO_3 , který byl úspěšnější v systému $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2/\text{XPhos}$, činila konverze 83,3 %. Jestliže byla použita ještě slabší báze a to octan draselný, produkt vznikl pouze ze 3 %. Byla testována také reakční teplota a to v rozmezí od 60 do 100 °C. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při 100 °C. Při 60 °C vznikl produkt ze 76,5 %, při 80 °C z 84 % a při 90 °C z 87,3 %. Pro další SMC reakce byly tedy používány nejúspěšnější podmínky a to XPhos Pd G2 s K_3PO_4 v dioxan/ H_2O při 100 °C.

4.3. Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce – izolace produktu

Stejně jako u nalezení optimálních podmínek pro SMC, byla modelovou reakcí pro nalezení nejlepšího způsobu izolace produktu reakce 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu s *p*-tolylboronovou kyselinou. Reakční směs byla za horka okyselena na pH 1 pomocí HCl a odpařena dosucha. Odpaření reakční směsi dosucha je důležité pro dobré vysrážení produktu,

jinak se tvoří hnědá olejovitá fáze a směs nejde zfiltrovat. Vysrážení je dosaženo přidáním dostatečného množství vody, surový výtěžek je hnědá sraženina. Tento výtěžek se pohyboval mezi 70-100 %. Jestliže se surová směs okyselí na pH 4-5, surový výtěžek opět klesá (okolo 60 %). Směs se okyseluje za horka po skončení reakce. Byl vyzkoušen i způsob, kdy se směs okyselovala až po odpaření rozpouštědel z reakční směsi, ale sraženina se vyloučila pouze ze 40 %.

Jak bylo zmíněno výše, je důležité pro vysrážení přidat dostatek vody. Pokud bylo přidáno málo vody (5 ml) došlo k vyloučení další sraženiny ve filtrátu, tato sraženina však byla žlutá. To, že ve filtrátu vznikala žlutá sraženina po filtraci, indikovalo, že je potřeba zbavit se hnědé fáze (zbytkového katalyzátoru) ještě před následným chromatografickým čištěním, jelikož se tato fáze vymývá z kolony spolu s produktem ve formě hnědého oleje.

Získání žluté pevné látky bylo dosaženo například rozpuštěním surové směsi v malém množství ethanolu, její přefiltrování přes mikrofiltr a vysrážení z filtrátu vodou. Výtěžek byl však nízký (35%). Nejlepšího výtěžku bylo dosaženo rozpuštěním surového produktu a přidáním aktivního uhlí do roztoku. Tato suspenze byla míchána 15 minut a poté zfiltrována přes celit. Tento produkt byl čištěn chromatograficky, protože mimo coupling produkt vznikají nepolární nečistoty.

Určení identity nečistot je složité, jelikož tyto složky neionizují v MS analýze. Podařilo se izolovat nečistotu, která vzniká v nadbytku. Jedná se coupling homocouplingu mezi dvěma molekulami boronové kyseliny (v NMR byly signály odpovídající 6 methylovým vodíkům a 8 aromatickým vodíkům, jedná se tedy o bifenylové uspořádání).

Mobilní fáze pro chromatografické čištění byly vyzkoušeny CHCl_3 :MeOH 10:1; DCM:MeOH 10:1 nebo hexan/EtOAc/MeOH. Nejlepší separace bylo dosaženo v MF hexan/EtOAc/MeOH 7:3:1. Při chromatografii je lepší využít gradientovou eluci, kdy se v MF hexan/EtOAc 7:3 elují nepolární nečistoty a produkt se začne eluovat po přidavku methanolu.

Při couplingu s dalšími boronovými kyselinami byla ve spektru pozorována nečistota z katalyzátoru XPhos Pd G2 – karbazol, který vzniká mechanismem, který byl uveden v teoretické části ve schématu 11.

Alternativním izolačním postupem byla extrakce, viz Experimentální část (Izolační postup 4-aryl-3,5-dinitropyrazolů – metoda B). Byl aplikován na ty produkty, které se vodou nevysrážely. Tento postup zahrnoval extrakci do ethylacetátu, vysušení síranem hořečnatým, míchání s aktivním uhlím, filtraci přes celit a opět chromatografické čištění. Tento izolační

způsob je aplikovatelný pouze pro ty reakční směsi, kde došlo k úplné konverzi výchozího 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu na výsledný produkt.

4.4. Příprava 4-aryl-3,5-dinitropyrazolů

Pyrazol **III** byl reagován se širokou škálou boronových kyselin pro zjištění elektronových a sterických vlivů na reakci. Reakce byla provedena s aryl-, heteroaryl- a styryl-boronovými kyselinami, případně jejich MIDA-estery.

4.4.1. Studium vlivu funkčních skupin na SMC reakci

4-Brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol byl reagován a fenyloboronovou kyselinou **VIa** a různě substituovanými fenyloboronovými kyselinami a boronovou kyselinou odvozenou od naftalenu **VIId** pro zjištění vlivu indukčních a mezomerních efektů na SMC reakci.

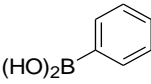
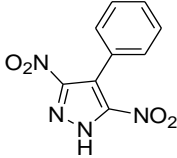
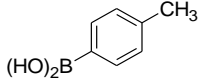
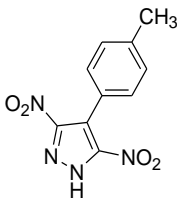
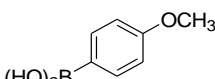
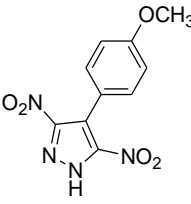
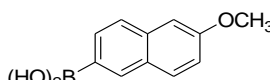
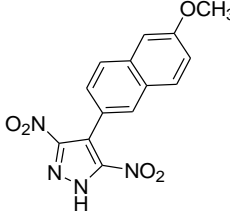
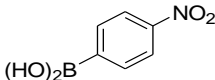
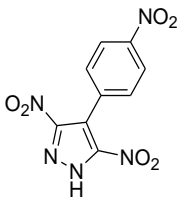
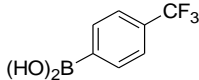
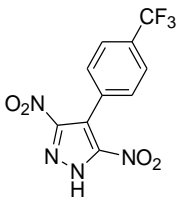
Průběh reakcí byl sledován pomocí TLC. Cílem bylo dosažení úplné konverze výchozího pyrazolu **III** na produkt, protože výchozí látka od produktu nejde velmi často separovat chromatograficky. Lze ji odstranit případně krystalizací, ale je dosaženo nižších výtěžků.

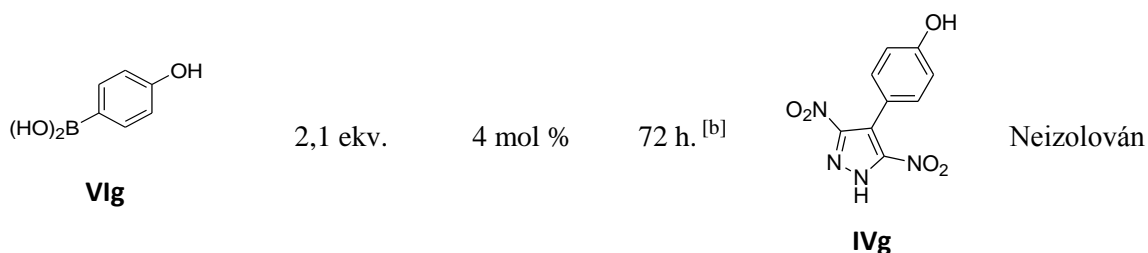
Nejlépe reagovala 4-methoxyfenylboronová kyselina **VIc**, *p*-tolylboronová kyselina **VIb** a 6-methoxy-2-naftalenboronová kyselina **VIId**, pro dokončení reakce stačil 1,05 ekv. boronové kyseliny a 2 mol % katalyzátoru. Pro dosažení produktu **IVa** byl nutný po 5 hodinách reakce další přídavek katalyzátoru (2 mol %).

SMC reakce s 4-nitrofenylboronovou **VIe** kyselinou vyžadovala pro úplnou konverzi **III** na produkt **IVe** po 20 hodinách reakce další přídavek **VIe** (1,05 ekv) a 2 mol % katalyzátoru. Stejně podmínky pro úplnou konverzi byly nutné také pro přípravu produktu **VIIf**.

Reakce s 4-hydroxyfenylboronovou kyselinou **VIg** byla neúspěšná. Reakce byla provedena klasickým způsobem, po 20 hodinách byl do směsi přidán další podíl boronové kyseliny a 2 mol % katalyzátoru a směs byla zahřívána dalších 20 hodin. Po této době byla provedena TLC analýza a bylo pozorováno, že v reakční směsi je stále přítomna výchozí látka a boronová kyselina. Směs byla tedy míchána ještě dalších 20 hodin a poté zpracována. Ze surové reakční směsi byla provedena HPLC/MS analýza, která odhalila, že produkt vzniká spolu s velkým množstvím dalších nečistot. Izolace čistého produktu pomocí kolonové chromatografie nebo krystalizace se nezdařila.

Tabulka 2: Vliv funkčních skupin.

	Množství boronové kyseliny	XPhos Pd G2	Reakční doba	Produkt	Výtěžek ^[c]
 VIa	1,05 ekv.	4 mol %	20 h. ^[a]	 IVa	65 %
 VIb	1,05 ekv.	2 mol %	20 h.	 IVb	64 %
 VIc	1,05 ekv.	2 mol %	20 h.	 IVc	73 %
 VIc	1,05 ekv.	2 mol %	20 h.	 IVd	74 %
 VIe	2,1 ekv.	4 mol %	48 h. ^[b]	 IVe	80 %
 VIc	2,1 ekv.	4 mol %	48 h. ^[b]	 IVf	70 %



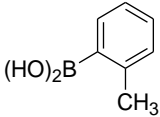
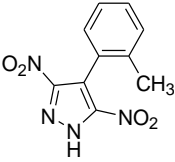
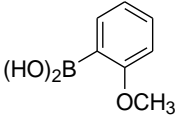
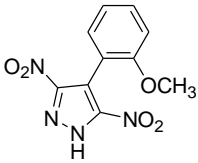
Podmínky: 4-Brom-3,4-dinitro-1*H*-pyrazol (1 ekv.), dioxan:H₂O (4:1, 5 ml), 100°C. **[a]** Přídavek 2 mol % XPhos Pd G2 po 5 h.; **[b]** přídavek 1,05 ekv. kyseliny boronové a 2 mol % XPhos Pd G2 po 24 h; **[c]** izolovaný výtěžek.

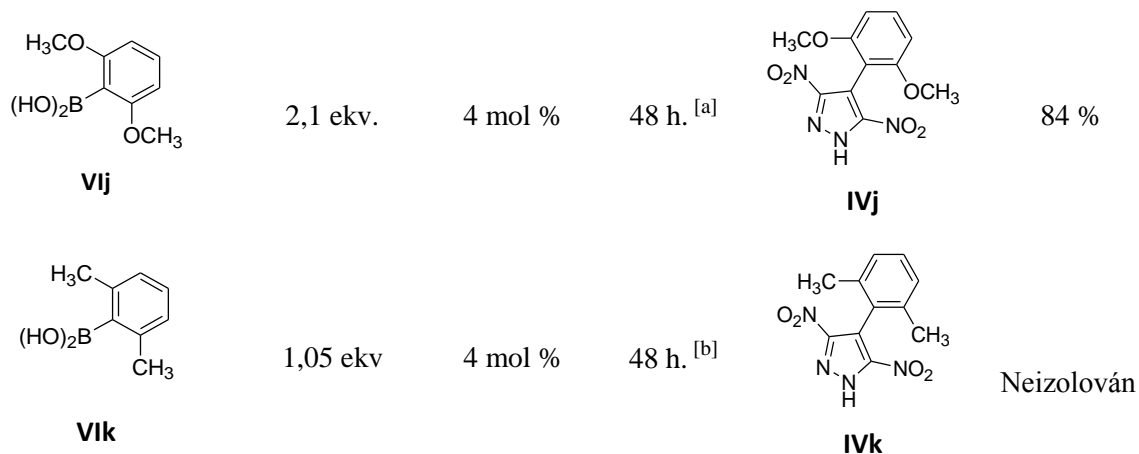
4.4.2. Sterický bráněné boronové kyseliny

Pro studium sterických vlivů na reakci byl SMC coupling proveden se čtyřmi boronovými kyselinami: *o*-tolylboronovou kyselinou **VIh**, 2-methoxyfenylboronovou kyselinou **VIi**, 2,6-dimethylfenylboronovou kyselinou **VIj** a 2,6-dimethoxyfenylboronovou kyselinou **VIk**.

Reakce proběhla nejlépe s **VIi**, stačilo 1,05 ekv. boronové kyseliny a 2 mol % katalyzátoru. Reakce s **VIh** a **VIi** kyselinou dosáhla úplné konverze až po dalším přidavku boronové kyseliny (1,05 ekv.) a katalyzátoru (2 mol %) po 24 hodinách reakce. Žádný produkt **IVk** nebyl pozorován při reakci s **VIk**, po 24 hodinách reakce byl podle TLC pozorován výchozí pyrazol a kyselina boronová. Přidal se tedy další podíl katalyzátoru a po 24 hodinách nebyl opět podle TLC žádný produkt pozorován.

Tabulka 3: Sterické vlivy.

	Množství boronové kyseliny	XPhos Pd G2	Reakční doba	Produkt	Výtěžek ^[c]
 VIh	2,1 ekv.	4 mol %	48 h. ^[a]	 IVh	78 %
 VIi	1,05 ekv.	2 mol %	20 h.	 IVi	60 %



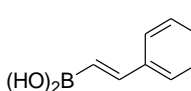
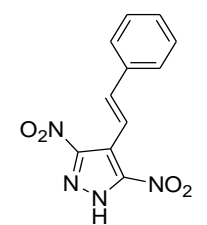
Podmínky: 4-Brom-3,4-dinitro-1*H*-pyrazol (1 ekv.), dioxan:H₂O (4:1, 5 ml), 100°C. **[a]** přídavek 1,05 ekv. kyseliny boronové a 2 mol % XPhos Pd G2 po 24 h.; **[b]** 2 mol % XPhos Pd G2 po 24 h; **[c]** izolovaný výtěžek.

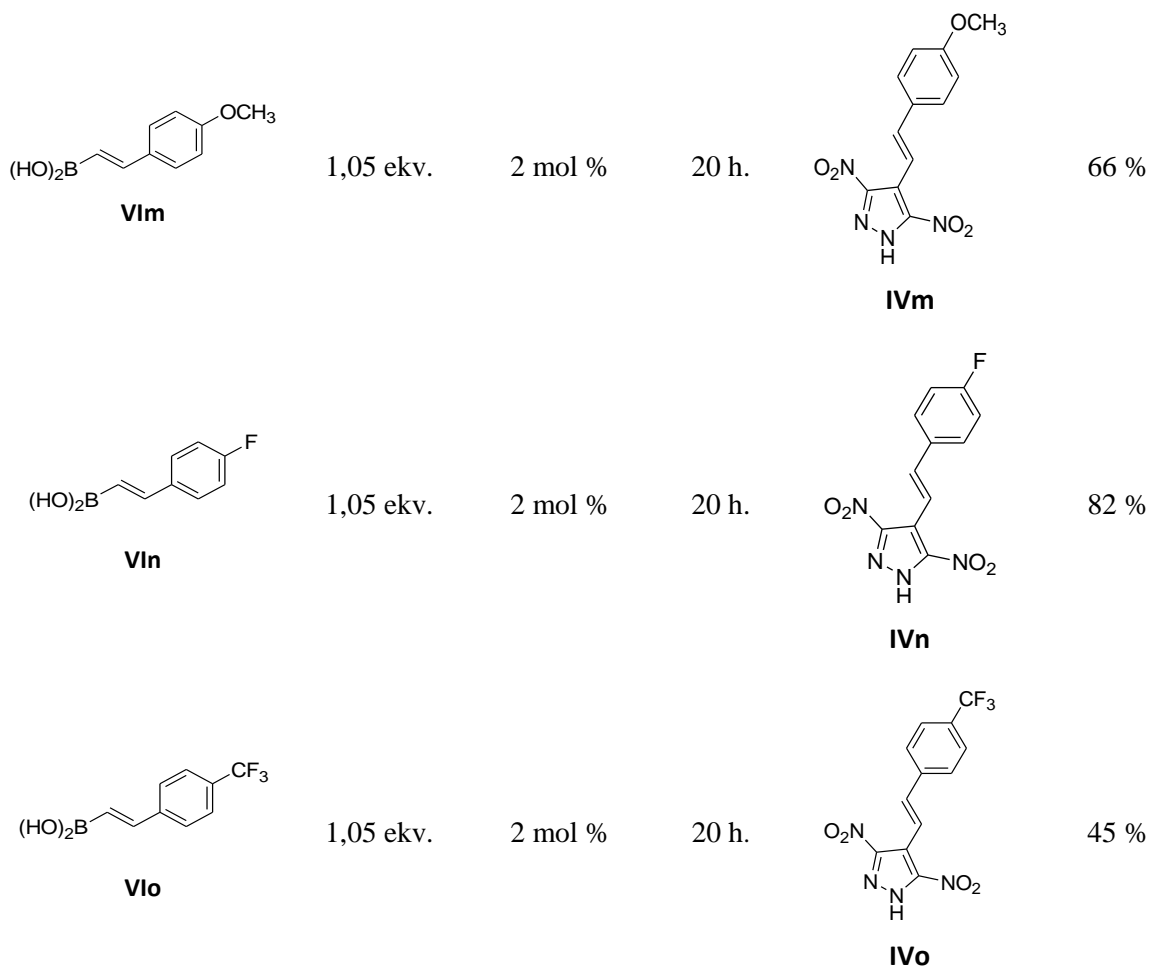
4.4.3. Příprava 4-styryl-3,5-dinitropyrazolů a jejich derivátů

4-Brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol reagoval dobře se *trans*-styrylboronovou kyselinou a substituovanými *trans*-styrylboronovými kyselinami v pozici 4 fluorem, trifluormethylovou skupinou a methoxyskupinou. K úplné konverzi výchozího pyrazolu nebyl potřeba přídavek boronové kyseliny po 20 hodinách reakce ani přídavek katalyzátoru.

Nejllepší výtěžek byl získán pro **IVn**, surový výtěžek před kolonou byl 90%, po chromatografii pak 82%. Pro **IVI** byl výtěžek po koloně 62% a pro **IVm** 66%. Nejnižšího výtěžek byl pro látku **IVo**, kdy před kolonou byl výtěžek 74%, ale po koloně pouze 45%.

Tabulka 4: Reakce se styrylboronovými kyselinami.

	Množství boronové kyseliny	XPhos Pd G2	Reakční doba	Produkt	Výtěžek ^[a]
 VII	1,05 ekv.	2 mol %	20 h.	 IVI	62 %



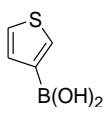
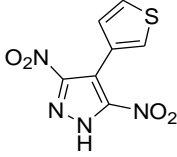
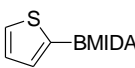
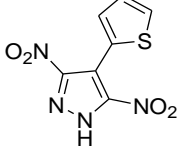
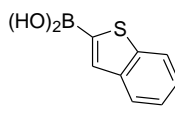
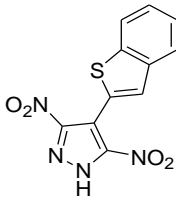
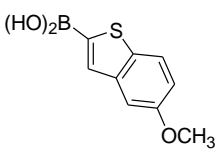
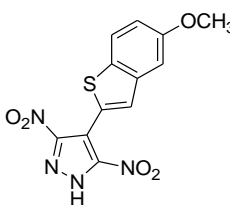
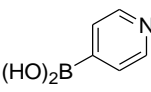
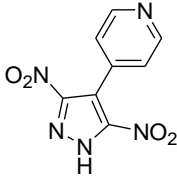
Podmínky: 4-Brom-3,4-dinitro-1*H*-pyrazol (1 ekv.), dioxan:H₂O (4:1, 5 ml), 100°C; [**a**] izolovaný výtěžek.

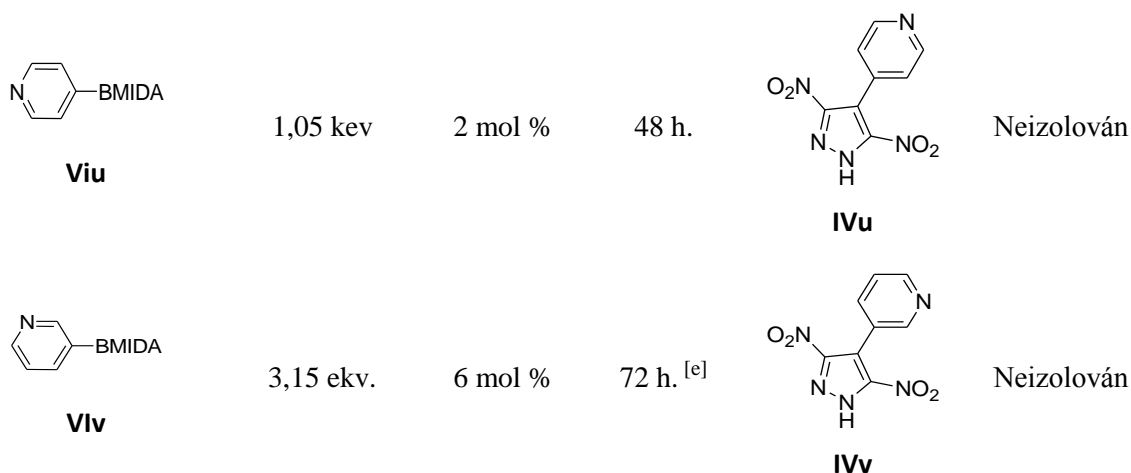
4.4.4. 4-Heteroaryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazoly

Reakce s 3-thienylboronovou kyselinou **VI p** proběhla za standardních podmínek (1,05 ekv. boronové kyseliny a 2 mol % katalyzátoru). Při reakci s benzo[*b*]thien-2-ylboronovou kyselinou **VI r** a 5-methoxybenzo[*b*]thien-2-ylboronovou kyselinou **VI s** bylo potřeba dalších přísadků boronové kyseliny a katalyzátoru. Reakce s 2-thiofenboronovou kyselinou neprobíhala. Po 20 hodinách reakce nebyl podle TLC pozorován žádný produkt. Podle HPLC/MS analýzy vzorek 2-thiofenboronové kyseliny obsahoval pouze 35% této kyseliny. SMC coupling byl v tomto případě vyzkoušen s MIDA esterem této kyseliny **VI q**. Po 20 hodinách reakce byl podle TLC patrný produkt i nezreagovaný výchozí pyrazol, byl přidán další podíl MIDA esteru a katalyzátoru. Výsledek podle TLC byl podobný, byl proto přidán ještě poloviční podíl MIDA esteru a katalyzátoru a po 20 hodinách byla reakce zpracována. V porovnání mezi výchozím pyrazolem a produktem podle HPLC-UV chromatogramu, byl

v reakční směsi výchozí pyrazol přítomen z 50 %. Odstranění výchozího pyrazolu bylo dosaženo pomocí krystalizace. Výtěžek reakce byl pouze 30 %. Dále byly vyzkoušeny reakce s pyridin-4-ylboronovou kyselinou **VI**t, s MIDA esterem pyridin-4-ylboronové kyseliny **VI**u a s MIDA esterem pyridin-3-boronové **VI**v kyseliny. Produkt ve všech případech vznikl ve stopovém množství (méně než 5%) a ani v jednom případě se ho nepodařilo izolovat.

Tabulka 5: Heterocyklické boronové kyseliny.

	Množství boronové kyseliny	XPhos Pd G2	Reakční doba	Produkt	Výtěžek ^[1]
 VI p	1,05 ekv.	2 mol %	20 h.	 IV p	64,5 %
 VI q	2,63 ekv.	5 mol%	72 h. ^[a]	 IV q	30 %
 VI r	3,15 ekv.	4 mol %	48 h. ^[b]	 IV r	62 %
 VI s	4,5 ekv.	6 mol %	72 h. ^[c]	 IV s	70 %
 VI t	2.1 ekv.	4 mol %	48 h. ^[d]	 IV t	Neizolován



Podmínky: 4-Brom-3,4-dinitro-1*H*-pyrazol (1 ekv.), dioxan:H₂O (4:1, 5 ml), 100°C. [a] přídavek 1,05 ekv. kyseliny boronové a 2 mol% XPhos Pd G2 po 20 h. a 0,53 ekv. kyseliny boronové a 1 mol% X Phos Pd G2 po dalších 24 h.; [b] přídavek 2,1 ekv. kyseliny boronové a 2 mol % XPhos Pd G2 po 24 h.; [c] 2 přídavky 1,5 ekv. kyseliny boronové a 2 přídavky 2 mol% XPhos Pd G2 každý po 24 h; [d] přídavek 1,05 ekv. kyseliny boronové a 2 mol % XPhos Pd G2 po 24 h.; [e] 2 přídavky 1,05 ekv. kyseliny boronové a 2 přídavky 2 mol% XPhos Pd G2 každý po 24 h; [f] izolovaný výtěžek.

4.5. Redukce 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolů na 3,5-diamino-1*H*-pyrazoly

Redukce 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolů na 3,5-diamino-1*H*-pyrazoly byla nejprve vyzkoušena vodíkem s katalyzátorem 10% Pd na aktivním uhlí. Redukce byla provedena v methanolu a vodík byl přiváděn z balónku přes septum. Reakce byla třikrát opakována a vždy byl v LC-MS analýze nalezen zredukovaný produkt, ale také od 25-35 % vedlejšího produktu **VIIb** (domnělá struktura podle LC-MS analýzy). Tento vedlejší produkt vznikal i v případě, kdy byla reakce provedena v autoklávu s nastaveným tlakem H₂ 3,5 bar (schéma 31).

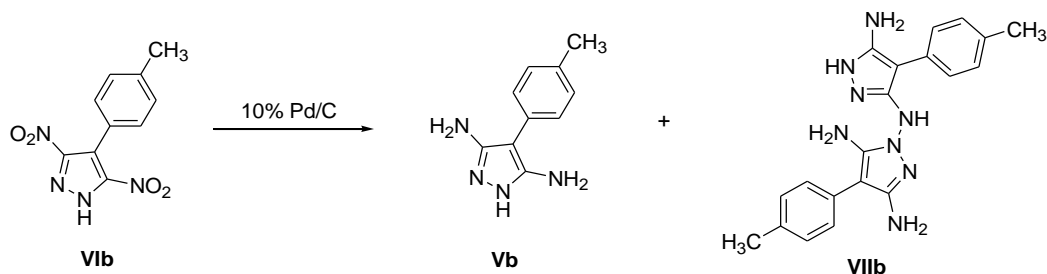
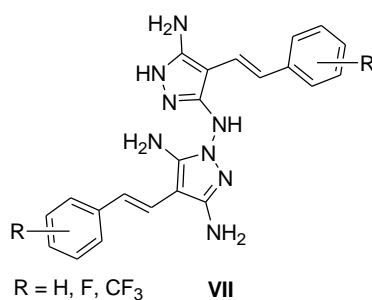


Schéma 31

Další redukční činidlo, které bylo vyzkoušeno, byl $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Reakce byla provedena v ethanolu při $65\text{ }^\circ\text{C}$. Redukce byla monitorována pomocí TLC. Bylo potřeba postupně přidávat redukční činidlo a reakce probíhala pomalu, většinou dva dny. Při izolaci docházelo ke ztrátám produktu.

Tyto důvody vedly k vyzkoušení jiného redukčního postupu a tím byla redukce pomocí připraveného katalyzátoru 5% Fe na aktivním uhlí. Jako zdroj vodíku byl zde použit hydrazin. Příprava katalyzátoru je uvedena v Experimentální části diplomové práce.⁵⁶ Pro redukci byl použit 1 ekv. 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu, 1 ekv. katalyzátoru a 12 ekv. $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$. Reakce s *p*-tolyl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolem proběhla v EtOH při $70\text{ }^\circ\text{C}$ za dvě hodiny. Katalyzátor byl přefiltrován přes celit a ethanol byl odpařen za sníženého tlaku. Tento postup byl aplikován na všechny připraveného 3,5-dinitro-1*H*-pyrazoly a výtěžky se pohybovaly od 60 do 97 %. Další reakce byly většinou prováděny v MeOH, neboť v něm byly lépe rozpustné. Probíhaly při $55\text{ }^\circ\text{C}$ a tyto podmínky byly stejně úspěšně jako při redukci v ethanolu při 70°C . Reakce proběhly většinou s úplnou konverzí.

U derivátů 3,5-dinitro-4-styryl-1*H*-pyrazolu **IVl**, 4-[2-(4-fluoro-fenyl)-vinyl]-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu **IVn** a 3,5-dinitro-4-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-vinyl]-1*H*-pyrazolu **IVo** vznikal také vedlejší produkt **VII**, analogicky k **VIIIb** (Obrázek 14 – domnělá struktura podle HPLC/MS). U **IVl** z 10%, u **IVn** z 9 % a **IVo** z 12,5%, tyto deriváty byly čištěny chromatograficky s mobilní fází $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$.

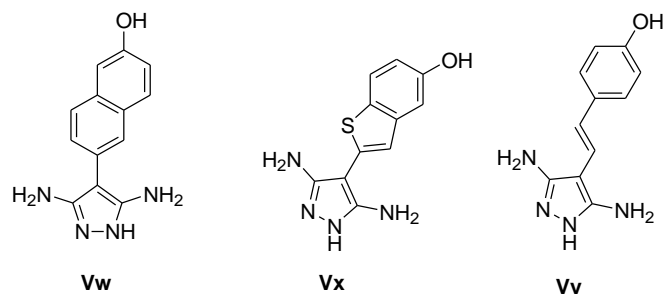


Obrázek 14

4.6. Příprava hydroxy derivátů 4-aryl-1*H*-pyrazolů-3,5-diaminů

Další část Diplomové práce byla zaměřena na přípravu hydroxy derivátů 4-aryl-1*H*-pyrazol-3,5-diaminů. Hydroxy deriváty se nepodařilo připravit přímo SMC reakcí, jak bylo zmíněno výše na příkladu reakce s 4-hydroxybenzenboronovou kyselinou. Byla snaha o přípravu tří hydroxy derivátů a to 6-(3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)-naftalen-2-olu **Vw**, 2-(3,5-

diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)-benzo[*b*]thiofen-5-olu **Vx** a 4-[2-(3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)-vinyl]fenolu **Vy** (Obrázek 15). Alternativní možnost přípravy těchto derivátů spočívala ve štěpení vazby -O-CH₃ připravených methoxy derivátů. Hydroxy analoga methoxy derivátů by mohly vykazovat lepší biologickou aktivitu díky potencionální tvorbě vodíkové vazby s proteinem CDK.



Obrázek 15

Byla vyzkoušena řada činidel. Modelové látky pro štěpení etherové vazby byly 4-(6-methoxynaftalen-2-yl)-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol **IVd** (schéma 32) a 4-(4-methoxyfenyl)-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol **IVc** (schéma 33).

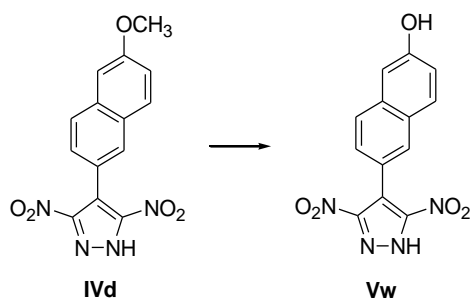


Schéma 32

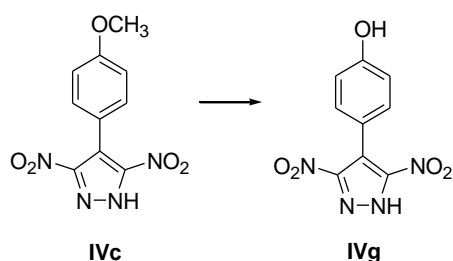
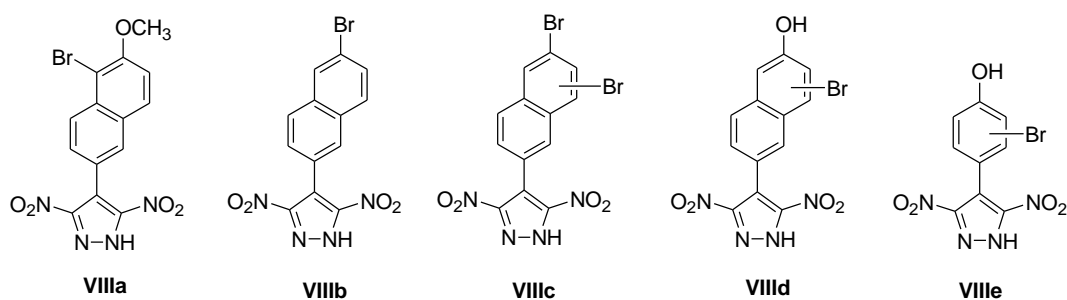


Schéma 33

První postup spočíval v reakci **IVd** s 1M BBr₃ v DCM. Reakce byla ukončena po 1,5 hodině a v HPLC/MS analýze byla pozorována řada produktů. Požadovaný produkt **Vw** byl ve spektru zastoupen pouze ve 2 %. Podle HPLC/MS analýzy byly pozorovány produkty obsahující jeden nebo dva atomy bromu. Podle charakteru hmotnostních spekter byly struktury vzniklých produktů navrženy tak, jak jsou ukázány v obrázku 16 (**VIIIa-d**). Jeden ze vzniklých produktů se podařilo získat chromatograficky a jeho struktura **VIIIa** objasněna na základě

NMR (^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H)) je ukázána ve stejném obrázku.

Další činidlo, které bylo pro štěpení použito, byla 46-48% HBr. Pyrazol **IVc** byl rozpuštěn v 46-48% HBr a reagován při 122 °C 4 hodiny. Poté byla provedena HPLC analýza a ve směsi byl pozorován demethylovaný produkt **IVg** a demethylovaný produkt s navázaným bromem **VIIIe**.



Obrázek 16

Pro další pokusy štěpení byly vyzkoušeny diamino deriváty, konkrétně 4-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-1*H*-pyrazol-3,5-diamin **Vd**. Tento diaminoderivát **Vd** byl také reagován ve 46-48 % HBr, schéma 34. Reakce probíhala při 122 °C. Požadovaný produkt **Vw** vznikal. Reakční směs nebyla doreagovaná, proto byla reagovaná přes noc, avšak poté byly ve směsi pozorovány opět bromované produkty. Následná izolace produktu se nezdařila.

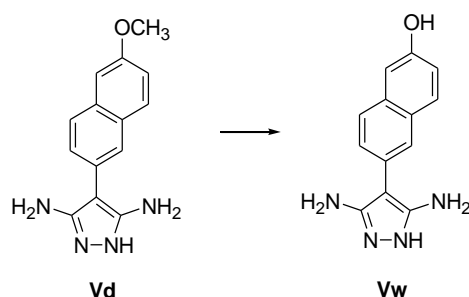


Schéma 34

Další činidla, která byla vyzkoušena, byla merkptoethanol, thiofenol, sulfid sodný a etanthiolát sodný. Reakce **Vd** s merkptoethanolem a hydroxiem sodným byla monitorována pomocí TLC, produkt vznikal přibližně z 50 %, ale s přibývajícím reakčním časem docházelo zřejmě k rozkladu výchozí látky a produktů, jelikož po zpracování produktu a následném chromatografickém čištění se téměř nic z kolony neeluovalo.

Reakce s thiofenolem a hydroxidem sodným probíhala ještě pomaleji, produkt vznikal podle TLC i podle HPLC/MS analýzy pouze v zanedbatelném množství.

Lépe probíhaly reakce s $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ v DMSO při 140 °C. Reakce byla vyzkoušena v malém množství a doreagovala po dvou dnech s 10 ekvivalenty činidla. Byla tedy zopakována ve větším množství. Tyto podmínky byly použity i pro přípravu **Vy** a **Vx** (schéma 35 a 36).

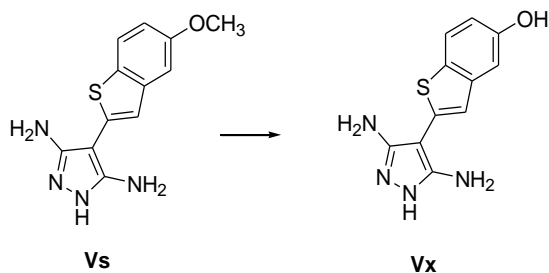


Schéma 35

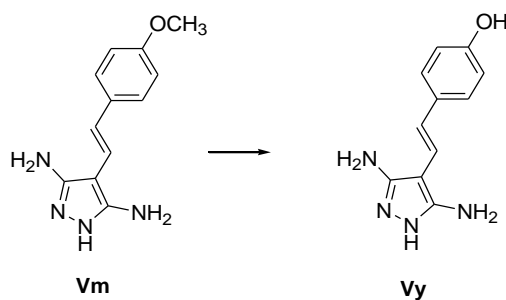


Schéma 36

Podle HPLC/MS analýzy nejlépe reagoval **Vs**, doreagoval za 20 hodin. Tento demetylovaný produkt **Vx** byl dominantní v HPLC/MS spektru.

V reakční směsi **Vm** po 20 hodinách v HPLC/MS analýze také nebyla pozorována výchozí látka, ale produkt **Vy** byl zastoupen minimálně. Obě reakce byly tedy po 20 hodinách zpracovány a čištěny chromatograficky. Produkt **Vx** byl však získán pouze ve výtěžku 6% a v případě **Vy** se produkt nepodařilo získat čistý. Reakce si vyžaduje optimalizaci izolačního postupu, která z časových důvodů nebyla provedena.

Posledním demetylačním pokusem byla reakce **Vm** s ethanthiolátem sodným (schéma 36). **Vm** byla reagována s 10 ekvivalenty ethanthiolátu sodného v DMSO. Reakce byla monitorována pomocí HPLC/MS. Po 30 minutách byl poměr výchozí látky/produkt 3:4. Po dalších 30 minutách byla výchozí látka přítomna ve spektru z 10 %. Delší reakční čas už nevedl k dalšímu doreagování, ale pouze ke vzniku jiných vedlejších produktů, proto byla reakce ukončena po dvou hodinách a zpracována. Po chromatografickém čištění se podařilo získat demetylovaný produkt **Vy** v 18 % výtěžku.

5. Experimentální část

Všechny používané výchozí suroviny jsou komerčně dostupné a byly použity bez čištění.

LC/MS analýzy byly změřeny na:

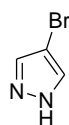
- UHPLC-MS systému skládajícího se z UHPLC chromatografu Accela s PDA detektorem a trojitým kvadrupolovým hmotnostním spektrometrem TSQ Quantum Access (Thermo Scientific, CA, USA).
- ACQUITY UPLC systému (Waters, USA) s PDA detektorem a hmotnostním spektrometrem s HESI (heated electrospray) a kvadrupolovým analyzátozem s QDA detektorem.

^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena v DMSO-*d*₆ nebo v CD₃COOD při 25 °C na spektrometru JEOL ECA 400II.

Body tání byly měřeny na bodotávku VEB Analytik Dresden PHMK 78/1586.

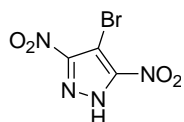
5.1. Postup syntézy 4-brom-3,5-dinitro-1H-pyrazolu

4-Brom-1H-pyrazol (II) ⁵⁷



Pyrazol (7,3 mmol; 0,5 g) byl rozpuštěn v 6 ml vody, do rozpuštěného pyrazolu byl během 30 minut postupně přidáván *N*-bromsukcinimid (7,3 mmol; 1,3 g) tak, aby teplota nepřesáhla 25 °C. Po přidání veškerého činidla byla směs míchána dalších 10 minut při pokojové teplotě a následně 30 minut v ledové lázni. Vyloučené bílé krystaly byly zfiltrány a rekrystalizovány z vody. Výtěžek 638 mg; 60 %; bílé krystalky, b.t. 92-95 °C. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.18 (br. s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 139.0, 128.8, 91.7.

4-Brom-3,5-dinitro-1H-pyrazol (III)



4-Brom-1H-pyrazol (3,42 mmol; 0,5 g) byl rozpuštěn v 5 ml konc. H₂SO₄ a směs byla zahřátá na 100 °C. K roztoku byla pomalu přikapávána dýmavá kyselina dusičná (430 μl). Po 4 hodinách byla reakční směs vylita do 25 g ledu a vodná fáze byla extrahována 3 x 10 ml EtOAc,

vysušena MgSO₄ a odpařena do sucha. Produkt byl krystalizován z vody. Výtěžek 503 mg, 62 %; žluté krystalky, b.t. 167-169 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 14.38 (br. s, 1 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 150.4, 88.0.

5.2. Obecný postup SMC reakce pro zjištění optimálních podmínek (Tabulka 1)

4-Brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (59 mg; 0,25 mmol) byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel dioxan:voda (4:1; 1,25 ml). K roztoku byla přidána *p*-tolylboronová kyselina (36 mg; 0,262 mmol), K₃PO₄ (1 mmol; 212 mg) a katalyzátor (2,5 mmol %), (případný ligand 5 mol %). Směs byla po dobu 15 minut probublávána argonem a reagována 24 hodin při určité teplotě (viz tabulka 1). Po ukončení reakční doby byla směs okyselena HCl na pH 1 a odpařena dosucha na vakuové odparce (reakce provedena v DMF a butanolu byla pouze zakoncentrována). K odparku bylo přidáno 8 ml vody. Voda byla třikrát extrahována ethylacetátem (5ml) a odebrané organické vrstvy byly spojeny a extrahovány 5 ml vody. Poté k nim byla přidána lžička silikagelu a aktivního uhlí a suspenze byla míchána 15 minut při pokojové teplotě. Z této směsi byly odebrány vzorky, které byly přefiltrovány, odfoukány pod dusíkem a analyzovány v systému LC-MS.

5.3. Obecný postup přípravy Suzuki-coupling produktů (Tabulka 2-5)

Metoda A

4-Brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (236 mg; 1 mmol) byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel dioxan:voda (4:1; 5 ml) k roztoku byla přidána boronová kyselina (1,05 mmol), K₃PO₄ (848 mg; 4 mmol) a katalyzátor XPhos Pd G2 (15,7 mg; 2 mol %). Směs byla po dobu 15 minut probublávána argonem a reagována 20 hodin při 100°C.

Metoda B

Syntéza byla provedena stejně jako u metody A, avšak po 5 hodinách reakce byl do reakční směsi přidán další podíl XPhos Pd G2 (2 mol %). Reakční směs byla 15 minut probublána argonem a reagována dalších 20 hodin.

Metoda C

Syntéza byla provedena stejně jako u metody A, ale po 24 hodinách byl do reakční směsi přidán další podíl boronové kyseliny (1,05 mmol.) a 2 mol % XPhos Pd G2. Reakční směs byla 15 minut probublána argonem a reagována dalších 24 hodin.

Metoda D

4-Brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (118 mg; 0,5 mmol) byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel dioxan:voda (4:1; 2,5 ml), byla přidána 2-thiofenboronová kyselina MIDA ester (124,4 mg; 0,525 mmol), K₃PO₄ (248 mg; 2 mmol) a prekatalyzátor XPhos Pd G2 (8 mg; 2 mol %). Směs byla po dobu 15 minut probublávána argonem a reagována 20 hodin při 100°C. Po 20 hodinách další přídavek 2-thiofenboronová kyseliny MIDA esteru (124,4 mg; 0,525 mmol) a XPhos Pd G2 (15,7 mg; 2 mol %), po dalších 20 hodinách přidána 2-thiofenboronová kyselina MIDA ester (62,2 mg; 0,263 mmol) a XPhos Pd G2 (4 mg; 1 mol%), reagováno dalších 20 hodin při 100°C.

Metoda E

4-Brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (118 mg; 0,5 mmol) byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel dioxan:voda (4:1; 2,5 ml) byla přidána benzo[*b*]thien-2-ylboronová kyselina (94 mg; 0,525 mmol), K₃PO₄ (248 mg; 2 mmol) a katalyzátor XPhos Pd G2 (8 mg; 2 mol%). Směs byla po dobu 15 minut probublávána argonem a reagována 24 hodin při 100°C. Po 24 hodinách další přídavek benzo[*b*]thien-2-ylboronové kyseliny (187 mg; 1,05 mmol) a XPhos Pd G2 (8 mg; 2 mol%).

Metoda F

4-Brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (118 mg; 0,5 mmol) byl rozpuštěn ve směsi rozpouštědel dioxan:voda (4:1; 2,5 ml), byla přidána 5-methoxybenzo[*b*]thien-2-ylboronová kyselina (156 mg; 0,75 mmol) K₃PO₄ (248 mg; 2 mmol) a katalyzátor XPhos Pd G2 (8 mg; 2 mol%). Směs byla po dobu 15 minut probublávána argonem a reagována 24 hodin při 100°C. Následovaly další dva přídavky 5-methoxybenzo[*b*]thien-2-ylboronové kyseliny (156 mg; 0,75 mmol) a dva přídavky XPhos Pd G2 (8 mg; 2 mol%), každý po 24 hodinách.

5.3.1. Izolační postup 4-aryl-3,5-dinitropyrazolů

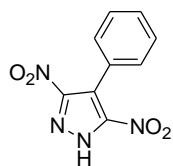
Metoda A

Po ukončení reakční doby byla směs okyselena HCl na pH 1 a odpařena dosucha na vakuové odparce. K odparku bylo přidáno 40 ml vody. Sraženina byla zfiltrována a promyta vodou. Dále byla rozpuštěna v 5-10 ml MeOH, pokud byly látky nerozpustné, tak v EtOAc, bylo přidáno aktivní uhlí a suspenze byla míchána 15 minut při laboratorní teplotě. Aktivní uhlí bylo poté zfiltrováno přes celit a filtrát byl odpařen a 2x koevaporován směsí DCM/hexan. Produkt byl rozpuštěn v EtOAc, k roztoku byl přidán silikagel a suspenze byla odpařena za sníženého tlaku dosucha. Takto připravený produkt byl nanesen na kolonu. Chromatografie byla provedena zvyšováním gradientu mobilní fáze: hexan:EtOAc:MeOH (70:30:0-10). Frakce s produktem byly odpařeny za sníženého tlaku a ko-evaporovány směsí DCM/hexan.

Metoda B

Po ukončení reakční doby byla směs okyselena HCl na pH 1 a odpařena dosucha na vakuové odparce. Po okyselení a odpaření reakční směsi dosucha bylo k produktu přidáno 30 ml vody a extrahován 3 x 20 ml EtOAc. Organické fáze byly spojeny a promyty 20 ml vody a vysušeny Mg₂SO₄. Po odfiltrování sušidla bylo do filtrátu přidáno aktivní uhlí a suspenze byla míchána 15 minut při laboratorní teplotě. Aktivní uhlí bylo zfiltrováno přes celit a filtrát byl odpařen a 2x ko-evaporován směsí DCM/hexan. Surový produkt byl chromatograficky čištěn stejně jako v metodě A.

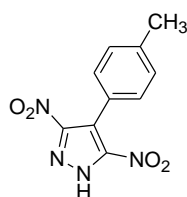
3,5-Dinitro-4-fenyl-1H-pyrazol (IVa)



Obecný postup přípravy – **metoda B**, fenylboronová kyselina (128 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 152,6 mg; 65 %; světle žlutý prášek, b.t. 170-176 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.40 - 7.31 (m, 3 H), 7.31 - 7.26 (m, 2 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 152.7, 130.7, 129.8, 127.7, 127.4, 113.9. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₉H₅N₄O₄ [M-H]⁻ 233.0311; nalezeno 233.0305.

3,5-Dinitro-4-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol (IVb)

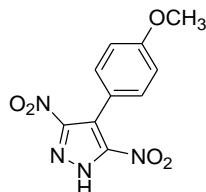


Obecný postup přípravy – **metoda A**, *p*-tolylboronová kyselina (143,5 mg; 1,05 mmol).

Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 157,8 mg; 64 %; žlutý prášek, b.t. > 340 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 (s, 4 H), 2.34 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 152.8, 136.7, 129.7, 128.3, 127.6, 114.3, 21.0. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₇N₄O₄ [M-H]⁻ 247.0467; nalezeno 247.0463.

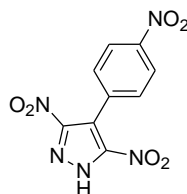
4-(4-Methoxy-fenyl)-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (IVc)



Obecný postup přípravy – **metoda A**, 4-methoxyfenylboronová kyselina (159,6 mg; 1,05mmol). Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 192,7 mg; 73 %; žlutý prášek, b.t..231-234 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 158.9, 151.6, 131.3, 121.4, 114.1, 113.2, 55.1. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₇N₄O₅ [M-H]⁻ 263.0416; nalezeno 263.0415.

3,5-Dinitro-4-(4-nitrofenyl)-1*H*-pyrazol (IVd)



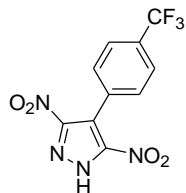
Obecný postup přípravy – **metoda C**, 4-nitrofenylboronová kyselina (175,3 mg; 1,05 mmol).

Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 223,2 mg; 80 %; žlutý prášek, b.t. 150-152 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-

d_6) $\delta = 153.8, 146.4, 139.6, 131.2, 122.7, 111.5$. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_9H_4N_5O_6$ $[M-H]^-$ 278.0162; nalezeno 278.0159.

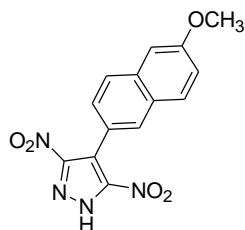
3,5-Dinitro-4-(4-trifluoromethylfenyl)-1H-pyrazol (IVe)



Obecný postup přípravy – **metoda C**, 4-(trifluoromethyl)fenylboronová kyselina (199,5 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 211 mg; 70 %; světle žlutý prášek, b.t. 188-189 °C. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 7.71$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 153.8, 136.5, 130.6, 127.5$ (q, $J=30.7$ Hz), 124.4 (q, $J=3.8$ Hz), 124.4 (q, $J=272.2$ Hz), 112.2. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_{10}H_4F_3N_4O_4$ $[M-H]^-$ 301.0185; nalezeno 301.0181.

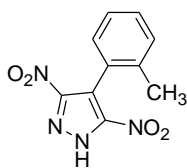
4-(6-Methoxynaftalen-2-yl)-3,5-dinitro-1H-pyrazol (IVd)



Obecný postup přípravy – **metoda A**, 6-methoxy-2-naftalenboronová kyselina (212,2 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 233 mg; 74 %; oranžový prášek, b.t. 332-334 °C. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 7.79$ (dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.34 (td, $J = 5.4, 2.5$ Hz, 2 H), 7.16 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H). ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 157.4, 154.1, 133.4, 129.4, 128.7, 128.15, 128.12, 126.8, 125.8, 118.5, 114.0, 105.8, 55.3$. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_{14}H_9N_4O_5$ $[M-H]^-$ 313.0573; nalezeno 313.0571.

3,5-Dinitro-4-*o*-tolyl-1*H*-pyrazol (IVh)

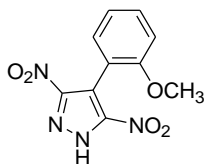


Obecný postup přípravy – **metoda C**, *o*-tolylboronová kyselina (143,5 mg; 1,05 mmol).

Izolační postup – **metoda B**.

Výtěžek po chromatografii 194,4 mg; 78 %; žlutý prášek, b.t. 162-170 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.26 - 7.19 (m, 2 H), 7.15 (dt, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.07 - 7.02 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 153.8, 136.3, 131.9, 129.3, 129.1, 127.2, 125.2, 113.1, 59.7. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₇N₄O₄ [M-H]⁻ 247.0467; nalezeno 247.0463.

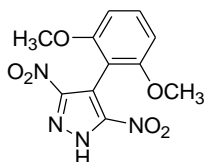
4-(2-Methoxy-fenyl)-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (IVi)



Obecný postup přípravy – **metoda C**, 2-methoxyfenylboronová kyselina (159,6 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda B**.

Výtěžek po chromatografii 159,3 mg, 60 %; žlutý prášek, b.t. 134-136 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.36 (dt, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 156.6, 152.0, 131.0, 129.5, 120.0, 118.5, 110.9, 110.1, 55.3. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₇N₄O₅ [M-H]⁻ 263.0416; nalezeno 263.0414.

4-(2,6-Dimethoxy-fenyl)-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (IVj)

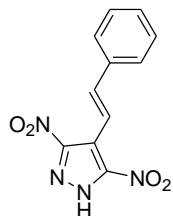


Obecný postup přípravy – **metoda C**, 2,6-dimethoxyfenylboronová kyselina (191,1 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda B**.

Výtěžek po chromatografii 242,2 mg; 84 %; žlutá pevná látka, b.t. 178-184 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.35 (t, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 3.64 (s, 6 H). ¹³C

NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ = 157.4, 151.1, 130.3, 106.2, 106.0, 104.1, 55.7. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_{11}H_9N_4O_6$ $[M-H]^-$ 293.0522; nalezeno 293.0521.

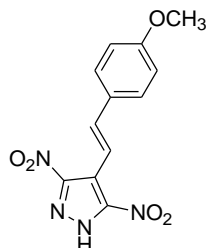
3,5-Dinitro-4-styryl-1H-pyrazol (IVl)



Obecný postup přípravy – **metoda A**, *trans*-2-fenylvinylboronová kyselina (155,37 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda B**.

Výtěžek po chromatografii 162,3 mg; 62 %; oranžový prášek, b.t. 336-338 °C. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.59 - 7.53 (m, 2 H), 7.45 - 7.38 (m, 2 H), 7.38 - 7.28 (m, 3 H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ = 151.2, 136.6, 136.4, 128.9, 128.5, 126.6, 114.9, 111.5. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_{11}H_7N_4O_4$ $[M-H]^-$ 259.0467; nalezeno 259.0465.

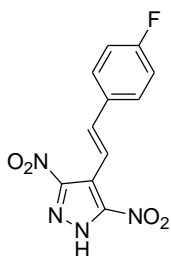
4-[2-(4-Methoxy-fenyl)-vinyl]-3,5-dinitro-1H-pyrazol (IVm)⁵⁸



Obecný postup přípravy – **metoda A**, *trans*-2-(4-methoxyfenyl)vinylboronová kyselina (186,9 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 190,8 mg; 66 %; červený prášek, b.t. 318-322 °C. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ = 159.5, 152.4, 135.2, 129.6, 128.0, 114.3, 113.4, 111.7, 55.2. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_{12}H_9N_4O_5$ $[M-H]^-$ 289.0573; nalezeno 289.0572.

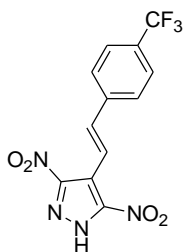
4-[2-(4-Fluoro-fenyl)-vinyl]-3,5-dinitro-1H-pyrazol (IVn)



Obecný postup přípravy – **metoda A**, *trans*-2-(4-fluorfenyl)vinylboronová kyselina (174,3 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 227,6 mg; 82 %; hnědý prášek, b.t. 332-334 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.61 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 2 H), 7.39 - 7.28 (m, 2 H), 7.27 - 7.18 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 162.1 (d, *J*=246.3 Hz), 151.8, 134.6, 133.4 (d, *J*=2.9 Hz), 128.6, 115.8 (d, *J*=21.1 Hz), 115.4, 111.2. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₆FN₄O₄ [M-H]⁻ 277.0373; nalezeno 277.0371.

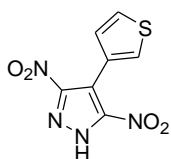
3,5-Dinitro-4-[2-(4-trifluoromethyl-fenyl)-vinyl]-1H-pyrazol (IVo)



Obecný postup přípravy – **metoda A**, *trans*-2-(4-trifluoromethylfenyl)vinylboronová kyselina (1,05 mmol; 226,8 mg). Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 148,1 mg; 45 %; žlutý prášek, b.t. 318-322 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.81 - 7.67 (m, 4 H), 7.57 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 153.5, 141.3, 132.7, 127.8 (q, *J*=31.6 Hz), 127.0, 125.7 (q, *J*=3.8 Hz), 124.3 (q, *J*=272.2 Hz), 119.6, 110.1. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₆F₃N₄O₄ [M-H]⁻ 327.0341; nalezeno 327.0339.

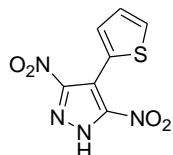
3,5-Dinitro-4-thiofen-3-yl-1H-pyrazol (IVp)



Obecný postup přípravy – **metoda A**, 3-thienylboronová kyselina (134,4 mg; 1,05 mmol). Izolační postup – **metoda B**.

Výtěžek po chromatografii 154,8 mg; 64,5 %; hnědý prášek, b.t. 200-206 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.6 (dd, *J*=2.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.5 (dd, *J*=4.9, 2.9 Hz, 1 H), 7.1 (dd, *J*=4.9, 1.3 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 151.7, 129.5, 128.1, 126.0, 124.6, 109.0. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₇H₃N₄O₄S [M-H]⁻ 238.9875; nalezeno 238.9870.

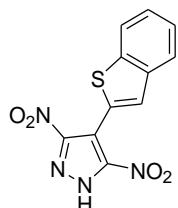
3,5-Dinitro-4-thiofen-2-yl-1*H*-pyrazol (IVq)



Obecný postup přípravy – **metoda D**, 2-thiofenboronová kyselina MIDA ester (124,4 mg; 0,525 mmol). Izolační postup – **metoda B**. Produkt zpracován krystalizací z vody.

Výtěžek 36 mg; 30 %; hnědo zelené krystalky, b.t. 123-124 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.31 (dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J* = 4.7, 3.6 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 149.2, 130.8, 129.0, 127.0, 125.7, 107.4. HRMS M (ESI-TOF): vypočteno pro C₇H₃N₄O₄S [M-H]⁻ 254.9824; nalezeno 238.9871.

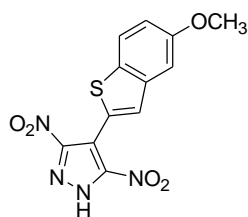
4-Benzo[*b*]thiofen-2-yl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (IVr)



Obecný postup přípravy – **metoda E**, benzo[*b*]thien-2-ylboronová kyselina (0,525 mmol; 94 mg. Izolační postup – **metoda B**.

Výtěžek po chromatografii 178.6 mg; 62 %, hnědý prášek, b.t. 310-314°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.00 - 7.93 (m, 1 H), 7.88 - 7.80 (m, 1 H), 7.43 - 7.32 (m, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 153.3, 140.1, 139.3, 131.1, 125.2, 124.4, 124.3, 123.7, 122.1, 105.8. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₅N₄O₄S [M-H]⁻ 289.0032; nalezeno 289.0030.

4-(5-Methoxybenzo[*b*]thiofen-2-yl)-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (IVs)



Obecný postup přípravy – **metoda E**, 5-methoxybenzo[*b*]thien-2-ylboronová kyselina (0,75 mmol; 156 mg). Izolační postup – **metoda A**.

Výtěžek po chromatografii 111.6 mg; 70 %, tmavě hnědá amorfni látka. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ = 157.0, 154.5, 140.6, 133.5, 132.3, 124.5, 122.8, 114.3, 105.8, 105.4, 55.3. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ [M-H] $^-$ 319.0137; nalezeno 319.0134.

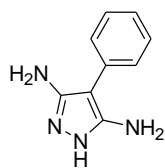
5.4. Obecný postup přípravy 4-aryl-3,5-diamino-1*H*-pyrazolů

1 ekvivalent produktu 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu byl rozpuštěn v EtOH, MeOH nebo 1,4-dioxanu. K roztoku byl přidán katalyzátor 5% Fe na aktivním uhlí (1 ekv.) a $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (12 ekv.). Směs byla zahřívána na 50-60°C. Konec redukce byl potvrzen TLC analýzou (MF:CHCl₃:MeOH 10:1). Katalyzátor byl ze směsi zfiltrován přes celit a filtrát přefiltrován přes mikrofiltr a odpařen za sníženého tlaku.

5.4.1. Příprava katalyzátoru Fe na aktivním uhlí⁵⁶

$\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (8,2 mmol; 1,24 g) byl rozpuštěn ve 20 ml H_2O , byla přidána kapka konc. H_2SO_4 a roztok byl naředěn 40 ml vody. Bylo přidáno aktivní uhlí (4,75 g). Do vzniklé suspenze byl přidán 0,5 ml $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$. Suspenze byla míchána 1 minutu při pokojové teplotě a dále byla 5 minut povařena a volně ochlazena na pokojovou teplotu. Vzniklý katalyzátor byl zfiltrován, promyt vodou a volně sušen.

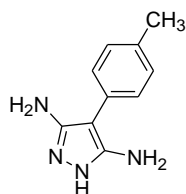
4-Fenyl-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Va)⁵⁹



3,5-Dinitro-4-fenyl-1*H*-pyrazol (0,32 mmol; 70 mg), 3 ml EtOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,32 mmol; 335 mg), N₂H₄·H₂O (3,6 mmol; 174 μl), 60 °C, 1 hodina.

Výtěžek 43,1 mg; 82,6 %; bílé krystalky, b.t. 206-210°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.34 (br. s, 1 H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 4.50 (br. s., 4 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 148.2, 134.6, 128.5, 126.6, 90.4. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₉H₁₁N₄ [M+H]⁺ 175.0984; nalezeno 175.0979

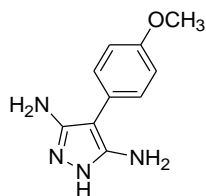
4-*p*-Tolyl-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Vb)⁵⁹



3,5-Dinitro-4-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol (0,45 mmol; 112 mg), 4,5 ml EtOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,45 mmol; 502,7 mg), N₂H₄·H₂O (5,4 mmol; 263,5 μl), 70 °C, 2 hodiny.

Výtěžek 67 mg; 79 %; béžové krystalky, b.t. 182-188°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.18 (br. s, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 4.48 (br. s, 4 H), 2.28 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 148.3, 132.7, 131.5, 129.1, 126.7, 90.1, 20.7. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₁₃N₄ [M+H]⁺ 189.1140; nalezeno 189.1135.

4-(4-Methoxyfenyl)-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Vc)⁵⁹

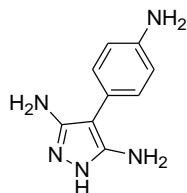


4-(4-Methoxyfenyl)-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (0,35 mmol; 91,8 mg), 3 ml EtOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,35 mmol; 388,5 mg), N₂H₄·H₂O (4,2 mmol; 202 μl), 55 °C, 1 hodina.

Výtěžek 58.7 mg; 85 %; béžové krystalky, b.t. 220-222°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.05 (br. s, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 4.40 (br. s, 4 H), 3.74 (s,

3 H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) $\delta = 156.2, 148.6, 128.1, 126.8, 114.1, 90.1, 55.0$. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205.1089; nalezeno 205.1085.

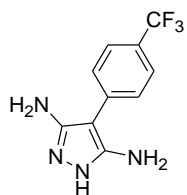
4-(4-Aminofenyl)-1H-pyrazol-3,5-diamin (Ve)



4-(4-Nitrofenyl)-3,5-dinitro-1H-pyrazol (0,64 mmol; 177,9 mg), 7 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,64 mmol; 714,89 mg), $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11,52 mmol; 560 μl), 55 °C, 5 hodin. Čištěno chromatograficky $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (10:1).

Výtěžek po chromatografii 61,6 mg; 51 %; světle hnědé krystalky, b.t. 186-188°C. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7.00$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 4.41 (br. s, 5 H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) $\delta = 147.9, 145.5, 127.9, 121.6, 114.4, 90.8$. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190.1093; nalezeno 190.1088.

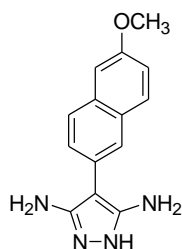
4-(4-Trifluoromethylfenyl)-1H-pyrazol-3,5-diamin (Vf)



4-(4-Trifluoromethylfenyl)-3,5-dinitro-1H-pyrazol (0,21 mmol; 65,5 mg), 3 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,21 mmol; 242,2 mg), $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,52 mmol; 125 μl), 55 °C, 2 hodiny.

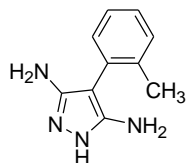
Výtěžek 50,6 mg; 99,5 %, světle žlutý prášek, b.t. 160-162°C. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10.61$ (br. s, 1 H), 7.66 - 7.54 (m, 4 H), 4.74 (br. s., 4 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 148.9, 139.3, 126.4, 125.1 (q, $J=3.8$ Hz), 123.4 (q, $J=32.6$ Hz), 124.8 (q, $J=270.3$ Hz), 89.5. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243.0858; nalezeno 243.0852.

4-(6-Methoxynaftalen-2-yl)-1H-pyrazol-3,5-diamin (Vd)



4-(6-Methoxynaftalen-2-yl)-3,5-dinitro-1H-pyrazol (0,32 mmol; 100 mg), 10 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,32 mmol; 357,4 mg), N₂H₄·H₂O (3,82 mmol; 185 μl), 60 °C, 1 hodina. Výtěžek 69.7 mg; 86 %; světle žlutý prášek, b.t. 220-226°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.40 (br. s, 1 H), 7.82 - 7.69 (m, 3 H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 4.84 (br. s, 2 H), 4.32 (br. s, 2 H), 3.86 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 156.4, 145.0, 131.5, 129.8, 129.1, 128.9, 126.7, 126.6, 124.0, 118.2, 105.7, 90.4, 55.1. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₅N₄O [M+H]⁺ 255.1246; nalezeno 255.1241.

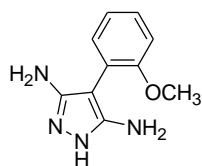
4-*o*-Tolyl-1H-pyrazol-3,5-diamin (Vh)⁵⁹



3,5-Dinitro-4-(*o*-tolyl)-1H-pyrazol (0,33 mmol; 82,2 mg), 2,5 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,33 mmol; 368,5 mg), N₂H₄·H₂O (3,98 mmol; 195 μl), 55 °C, 1 hodina. Čištěno chromatograficky CHCl₃:MeOH (20:1).

Výtěžek po chromatografii 39,4 mg; 62 %; amorfni světle žlutá látka. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.89 (br. s, 1 H), 7.26 - 7.20 (m, 1 H), 7.18 - 7.09 (m, 3 H), 4.18 (br. s, 4 H), 2.20 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 148.4, 137.3, 132.6, 131.0, 130.1, 126.0, 125.5, 90.1, 19.8. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₁₃N₄ [M+H]⁺ 189.1140; nalezeno 189.1135.

4-(2-Methoxy-fenyl)-1H-pyrazol-3,5-diamin (VI) ⁵⁹

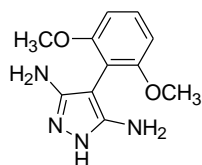


4-(2-Methoxyfenyl)-3,5-dinitro-1H-pyrazol (0,39 mmol; 101,8 mg), 5 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,39 mmol; 431 mg), N₂H₄·H₂O (4,63 mmol; 135 μl), při 55 °C, 1 hodina. Čištěno chromatograficky CHCl₃:MeOH (20:1).

Výtěžek po chromatografii 56.2 mg; 82 %; světle žlutá amorfni látka.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.26 (br. s, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.17 (dt, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.94 (dt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 4.24 (br. s, 4 H), 3.78 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 155.6, 148.7, 129.8, 126.3, 122.6, 120.7, 111.4, 87.7, 55.3. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₁₃N₄O [M+H]⁺ 205.1089; nalezeno 205.1085.

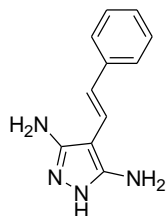
4-(2,6-Dimethoxyfenyl)-1H-pyrazol-3,5-diamin (VI)



4-(2,6-Dimethoxyfenyl)-3,5-dinitro-1H-pyrazol (0,614 mmol; 180,7 mg), 5 ml EtOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,614 mmol; 685,9 mg), N₂H₄·H₂O (7,4 mmol; 360 μl), 55 °C, 1 hodina.

Výtěžek 138,7 mg; 97 %; žluté krystalky, b.t. 83-86°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.19 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.24 (br. s, 1 H), 4.02 (br. s, 4 H), 3.74 (s, 6 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 157.1, 149.4, 127.2, 110.3, 104.2, 84.0, 55.5. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₁₅N₄O₂ [M+H]⁺ 235.1195; nalezeno 235.1190.

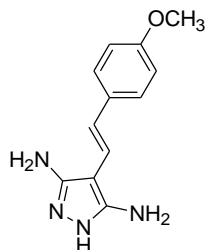
4-Styryl-1H-pyrazol-3,5-diamin (VI)



3,5-Dinitro-4-styryl-1H-pyrazol (0,44 mmol; 113,5 mg), 7 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,44 mmol; 488 mg), N₂H₄·H₂O (5,24 mmol; 255 μl), 55 °C, 1 hodina. Produkt byl čištěn chromatograficky. Mobilní fáze: CHCl₃ s rostoucím gradientem methanolu (30:1; 20:1; 10:1).

Výtěžek po chromatografii 53.2 mg; 61 %; bílé krystalky, b.t. 212-214°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.13 (br. s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.10 - 6.94 (m, 2 H), 6.45 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 4.91 (br. s., 4 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 149.8, 139.9, 128.3, 124.9, 124.7, 120.6, 117.9, 88.9. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₁₃N₄ [M+H]⁺ 201.1140; nalezeno 201.1135.

4-[2-(4-Methoxyfenyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Vm)

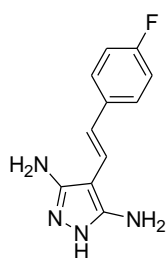


4-[2-(4-Methoxyfenyl)vinyl]-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (0,81 mmol; 235,2 mg), 16 ml 1,4-dioxanu, 5% Fe na aktivním uhlí (0,415 mmol; 904,8 mg), N₂H₄·H₂O (9,7 mmol; 475 μl), 60 °C, 3 hodiny.

Výtěžek 157 mg; 84 % mg; žlutý prášek, b.t. 190-194°C.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 6.40 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 4.85 (br. s, 4 H), 3.73 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 157.1, 149.5, 132.6, 125.8, 118.5, 118.0, 113.9, 88.8, 55.0. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₁₅N₄O [M+H]⁺ 231.1246; nalezeno 231.1241.

4-[2-(4-Fluorofenyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Vn)

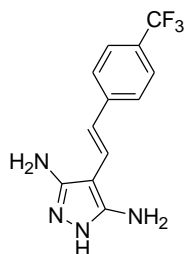


4-[2-(4-Fluorofenyl)vinyl]-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (0,584 mmol; 162,3 mg), 6 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,584 mmol; 652,0 mg), N₂H₄·H₂O (7,0 mmol; 340,0 μl), 60 °C, 1 hodina. Produkt byl čištěn chromatograficky. Mobilní fáze: CHCl₃ s rostoucím gradientem methanolu (30:1; 20:1; 10:1, 5:1).

Výtěžek po chromatografii 64,3 mg, 50,5 %; bílé krystalky, b.t. 192-198°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.23 (br. s, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 2 H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 6.44 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 4.89 (br. s., 4 H). ¹³C NMR (101

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 160.1 (d, *J*=240.6 Hz), 136.5 (d, *J*=2.9 Hz), 126.1 (d, *J*=7.7 Hz), 120.5, 120.5, 116.8, 115.1 (d, *J*=21.1 Hz), 88.7. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₁₂FN₄ [M+H]⁺ 219.1046; nalezeno 219.1041.

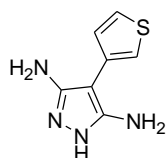
4-[2-(4-Trifluoromethylfenyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Vo)



3,5-Dinitro-4-[2-(4-trifluoromethylfenyl)vinyl]-1*H*-pyrazol (0,289 mmol; 95 mg), 3 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,289 mmol; 323 mg) a N₂H₄·H₂O (3,5 mmol; 170 μl), 55 °C, 2 hodiny. Produkt byl čištěn chromatograficky. Mobilní fáze: CHCl₃ s rostoucím gradientem methanolu (30:1; 20:1; 10:1).

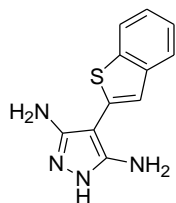
Výtěžek po chromatografii 38,7 mg; 50 %; světle žlutý prášek, b.t. 190-196°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.3 (br. s, 1 H), 7.5 - 7.7 (m, 4 H), 7.2 (d, *J*=16.6 Hz, 1 H), 6.5 (d, *J*=16.6 Hz, 1 H), 5.1 (br. s., 4 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 150.1, 144.3, 125.2 (q, *J*=3.8 Hz), 124.7, 124.5 (q, *J*=31.6 Hz), 124.7 (q, *J*=270.3 Hz), 123.7, 115.7, 89.0. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₁₂F₃N₄ [M+H]⁺ 269.1014; nalezeno 269.1010.

4-Thiofen-3-yl-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Vp)



3,5-Dinitro-4-thiofen-3-yl-1*H*-pyrazol (0,433 mmol; 104 mg), 5 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,433 mmol; 484 mg) a N₂H₄·H₂O (5,2 mmol; 255 μl), 55 °C, 2 hodiny. Výtěžek 50,9 mg, 65,3 %; žluté krystalky, b.t. 192-196°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.13 (br. s, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 4.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 1.0, 2.6 Hz, 1 H), 4.54 (br. s., 4 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 148.3, 134.3, 126.2, 125.0, 116.0, 87.3. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₇H₉N₄S [M+H]⁺ 181.0548; nalezeno 181.0543.

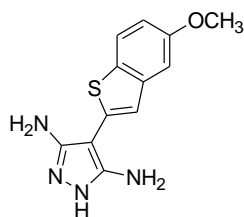
4-Benzo[*b*]thiopen-2-yl-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Vr)



4-Benzo[*b*]thiopen-2-yl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (0,3 mmol; 86,6 mg), 6 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,3 mmol; 334,2 mg), N₂H₄·H₂O (3,6 mmol; 175 µl), 55 °C, 1,5 hodiny.

Výtěžek 42,5 mg; 62 %; béžové krystalky, b.t. 224-226°C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.59 (br. s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.30 (dt, *J* = 1.0, 7.3 Hz, 1 H), 7.25 - 7.16 (m, 2 H), 4.82 (br. s., 4 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 140.6, 137.1, 136.8, 124.2, 122.5, 121.9, 121.7, 115.7, 86.1. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₁₁N₄S [M+H]⁺ 231.0704; nalezeno 231.0700.

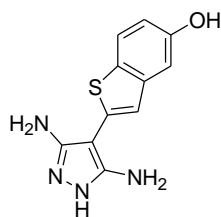
4-(5-Methoxy-benzo[*b*]thiopen-2-yl)-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (Vs)



4-(5-Methoxy-benzo[*b*]thiopen-2-yl)-3,5-dinitro-1*H*-pyrazol (0,24 mmol; 77 mg), 4 ml MeOH, 5% Fe na aktivním uhlí (0,24 mmol; 268 mg) N₂H₄·H₂O (2,9 mmol; 140 µl), 55 °C, 1 hodina.

Výtěžek 40,2; 64 %, béžový prášek, b.t. 210 °C. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.65 (br. s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.87 - 6.78 (m, 1 H), 4.88 (br. s, 4 H), 3.79 (s, 3 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 157.1, 141.8, 138.2, 128.9, 122.4, 115.7, 112.0, 104.7, 86.2, 55.2. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₁₃N₄OS [M+H]⁺ 261.0810; nalezeno 261.0806.

2-(3,5-Diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)benzo[*b*]thiophen-5-ol (Vx)

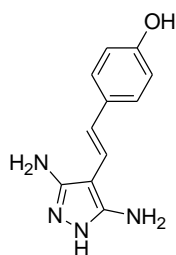


4-(5-Methoxy-benzo[*b*]thiopen-2-yl)-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (0,26 mmol; 68 mg) byl rozpuštěn ve 2 ml DMSO, byl přidán Na₂S·3H₂O (2,6 mmol; 549 mg). Směs byla zahřívána při 100 °C 16 hodin. Po ukončení reakce byla reakční směs okyselena na pH 7 pomocí NH₄Cl. Produkt

byl extrahován do ethylacetátu, organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena. Produkt byl čištěn chromatograficky (MF CHCl₃:MeOH 15:1).

Výtěžek 4 mg; 6%; světle hnědá pevná látka. ¹H NMR (400MHz, CD₃COOD-*D*₄) δ = 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1 H), 2.77 (s, 7 H). ¹³C NMR (101MHz, CD₃COOD-*D*₄) δ = 155.4, 151.9, 142.6, 132.6, 131.9, 123.8, 123.3, 115.5, 109.4, 84.4. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₁₃N₄OS [M+H]⁺ 261.0810; nalezeno 261.0806

4-[2-(3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)vinyl]fenol (Vy)



4-[2-(4-Trifluoromethylfenyl)vinyl]-1*H*-pyrazol-3,5-diamin (0,31 mmol; 72 mg) a ethanthiolát sodný (3,13 mmol; 263 mg) byly rozpuštěny ve 2 ml DMSO. Reakční směs byla zahřívána 2 hodiny při 140 °C. Po skončení reakční doby byla směs okyselena pomocí NH₄Cl na pH 7, extrahována systémem voda/EtOAc, organická fáze byla promyta solankou, vysušena MgSO₄ a odpařena dosucha. Produkt byl čištěn chromatograficky s gradientovou elucí, MF CHCl₃:MeOH 40:1 – 5:1 (eluoval produkt).

Výtěžek 12,3 mg; 18 %; bronzová pevná látka. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.22 (br. s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.77 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.37 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H), 5.70 - 4.32 (m, 4 H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-*d*₆) δ = 155.3, 149.4, 130.9, 125.9, 118.7, 117.4, 115.2, 88.8. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₁₃N₄O [M+H]⁺ 217.1089; nalezeno 217.1084.

6. Závěr

Záměrem diplomové práce bylo studium arylace-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu pomocí Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce. Prvním úkolem bylo najít optimální podmínky pro cross-coupling reakci 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu s modelovou *p*-tolylboronovou kyselinou a nalezení nejlepšího způsobu izolace 3,5-dinitro-4-*p*-tolyl-1*H*-pyrazolu. Optimalizovanými parametry byla volba katalyzátoru a ligandu, rozpouštědla, báze a reakční teplota. Nejlepší katalyzátor pro Suzuki-Miyaura cross-coupling reakci 4-brom-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolu s *p*-tolylboronovou kyselinou byl XPhos Pd G2. Reakce probíhala nejlépe ve směsi dioxan:H₂O (4:1) a poskytovala nejlepší výsledky při použití K₃PO₄ jako báze a při reakční teplotě 100 °C. Optimalizovaný postup byl následně aplikován na přípravu dalších 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazolových derivátů. Celkem bylo připraveno 17 těchto dinitropyrazolových derivátů s volnou –NH skupinou.

Dalším úkolem bylo zredukovat připravené 4-aryl-3,5-dinitro-1*H*-pyrazoly. Pro redukci byly vyzkoušeny různé reakční podmínky. První pokusy vycházely z redukce vodíkem s 10% Pd na aktivním uhlí, avšak poskytovaly vedle požadovaného produktu také vedlejší produkt. Další redukční postup spočíval v použití Na₂S·3H₂O. Reakce vyžadovala dlouhé reakční časy a výtěžky byly nízké. Nejlepší podmínky redukce zahrnovaly použití hydrazinu na připraveném katalyzátoru 5% Fe na aktivním uhlí. Touto redukční metodou bylo připraveno 16 derivátů aminopyrazolů.

Posledním cílem byla příprava hydroxyderivátů 4-aryl-1*H*-pyrazol-3,5-diaminů odštěpením methylové skupiny z methoxy-derivátů. Pro štěpení byla vyzkoušena řada postupů. Vyzkoušenými činidly byly BBr₃, 46-48% HBr, merkptoethanol, thiofenol, sulfid sodný a ethanolát sodný. Při reakci s BBr₃ a HBr vznikaly bromované vedlejší produkty. Při reakci s thiofenolem byl pozorován rovněž vznik vedlejšího produktu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo s ethanthiolátem sodným. Štěpení proběhlo podle LC-MS analýzy za 1,5 hodiny. Pokud byl reakční čas delší, tak byly pozorovány také vedlejší reakční produkty. Reakce vyžaduje další optimalizaci izolačního postupu, která z časových důvodů již nebyla provedena. Byly připraveny dva deriváty, a to 2-(3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)-benzo[*b*]thiophen-5-ol **Vx** a 4-[2-(3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)-vinyl]-fenol **Vy**. První produkt byl izolován pouze s 6% výtěžkem a druhý s 18 % výtěžkem.

7. Použitá literatura

1. G. Szabó, J. Fisher, Á. Kis-Varga, K. Gyires, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 142–147.
2. A. Tanitame, Y. Oyamada, K. Ofuji, H. Terauchi, M. Kawasaki, M. Wachi, J. Yamagishi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4299–4303.
3. A. H. Abadi, A. A. H. Eissa, G. S. Hassan, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 838–844.
4. R. Garg, a. Kurup, S. B. Mekapati, C. Hansch, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 703–731.
5. P. Pevarello, D. Fancelli, A. Vulpetti, R. Amici, M. Villa, V. Pittala, P. Vianello, A. Cameron, M. Ciomei, J. R. Bischoff, F. Roletto, M. Varasi, M. G. Brasca, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1084–1090.
6. A. G. Habeeb, P. N. Praveen, Rao, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3039–3042.
7. V. Kryštof, P. Cankař, I. Fryšová, J. Slouka, G. Kontopidis, P. Džubák, M. Hajúch, J. Srovnal, W. F. de Azevedo Jr., M. Orság, M. Paprskářová, J. Rolčík, A. Látr, P. M. Fischer, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6500–6509.
8. J. Hassan, M. Sévignon, Ch. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.
9. M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346–2351.
10. H. Li, C. C. C. J. Seechurn, T. J. Colacot, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147–1164.
11. S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 9633–9695.
12. R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.
13. A. Suzuki, *J. Organom. Chem.* **1999**, *576*, 147–168.
14. N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
15. J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434–442.
16. J. Alastair, A. J. J. Lennox, G. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
17. K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.
18. N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
19. J. A. Soderquist, K. Matos, A. Rane, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401–2402.
20. D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961.
21. T. Colacot (ed). *New trends in cross-coupling: theory and applications*. Royal Society of Chemistry: 2014, London, UK.
22. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324–4330.
23. D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170–7173.

24. G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Heghes, A. O. King, T. R. Verhoeven. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156.
25. Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388.
26. S. M. Raders, J. N. Moore, J. K. Parks, A. D. Miller, T. M. Leissing, S. P. Kelley, R.D. Rogers, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 4649.
27. T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* 1980, *1*, C1-C4.
28. J. P. Wolfe, R. A. Singer, B.H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
29. Y. Guari, van Es, D. S.; J. N. H. Reek, P.C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3789.
30. I. N. Houpis, C. Huang, U. Nettekoven, J. G. Chen, M. Canters, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5601.
31. A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4369.
32. K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358-3366.
33. S. Diéz-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3612-3676.
34. N. C. Bruno, S. L. Buchwald, *The Strem Chemiker*. **2014**, Vol. XXVII.
35. M. A. Düfert, K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *34*, 12877-12885.
36. G. A. Molander, I. Shin, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4458-4461.
37. S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 658-668.
38. M. Düfert, K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12877-12885.
39. M. Prieto, E. Zurita, E. Rosa, L. Muñoz, P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812-6820.
40. V. Collot, P. Dallemagne, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 6917-6922.
41. D. A. Heerding, G. Chan, Jr. W. E. DeWolf, A. P. Fosberry, Ch. A. Janson, Ch. A. D. D. Jaworski, E. McManus, W. H. Miller, T. D. Moore, D. J. Payne, X. Qiu, S. F. Rittenhouse, C. Slater-Radosti, W. Smith, D. T. Takata, K. S. Vaidya, C. C. K. Yuan, W. F. Huffman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2061-2065.
42. F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8543-8546.
43. J. Tan, Y. Chem, H. Li, N. Yasuda, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8871-8876.
44. D. W. Old. J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.
45. S. Wang, R. Guo, J. Li, D. Zou, J. Wu, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3750-3753.

46. Kwong, F. Y.; Lam, W. H.; Yeung, Ch. H.; Chan, K. S.; Chan, Al. S. C. *Chem. Commun.* **2004**, 1922-1923.
47. S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrion, A. Simón-Fuentes, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984-7034.
48. K. A. Kumar, P. Jayaropa, *Int. J. PharmTech Res.* **2013**, *5*, 1473-1486.
49. A. Jamwal, A. Javed, V. Bhardwaj, *J.Pharm. BioSci.* **2013**, *3*, 114-123.
50. N. D. Gaikwad, S. V. Patil, V. D. Bobade, *J. Het. Chem.* **2013**, *50*, 519-527.
51. L. P. Cheng, H. Q. Li, J. Sun, Y. Zhou, H. L. Zhu, *Bioorg Med Chem.* **2010**, *18*, 4606-4614.
52. S. G. Kini, A. R. Bhat, B. Bryant, J. S. Williamson, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *41*, 1-9.
53. S. Guillou, O. Nesmes, M, S. Ermolenko, Y. L. Janin, *Tetrahedron.* **2009**, **65**, 3529-3535.
54. A. V. Vachtchenko, D. V. Kravchenko, V. I. Zheludeva, D. G. Pershin, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 931-939.
55. P. R. Mullens. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6783-6786.
56. Osobní sdělení, prof. Ing. Pavel Hradil, Csc.; RNDr. Lubomír Kvapil, Ph.D.
57. Z-G. Zhao, Z-X, Wang, *Synth. Commun.* **2009**, *38*, 137-147.
58. A. A. Zaitsev, I. A. Vatsadze, I. L. Dalinger, V. V. Kachala, Yu. V. Nelyubina, S. A. Shevelev, *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.*, **2009**, *58*, No. 10, 2109-2117.
59. N. S. Wilson, A.T. Osuma, J. A. Van Camp, X. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4498-4501.

8. Použité zkratky

9-BBN	9-borabicyklo[3.3.1]nonan
[Ad ₂ P(<i>n</i> -Bu)]	di-(1-adamantyl)- <i>n</i> -butylfosfin
AAM	anthraanilamid
APhos	(4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)fenyl)di- <i>tert</i> -butyl fosfin
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)1,1'-binaftyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
BrettPhos	2-(dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenylyl
CataCXium A	di-(1-adamantyl)- <i>n</i> -butylfosfin
DAN	1,8-diaminonaftalen
DavePhos	2-dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -dimethylamino)bifenylyl
DIPPF	1,1'-bis(di-isopropylphosphino)ferrocen
Dbp	dibenzylidenaceton
DME	1,2-dimethoxyethan
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DPEPhos	bis[(2-difenylfosfino)fenyl] ether
Dppb	1,4-bis(difenylfosfino)butan
Dppe	1,2-bis(difenylfosfino)ethan
Dppf	1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen
Dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
DTBNpP	(di- <i>tert</i> -butyl)neopentylfosfin
Dtbpf	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butylfosfino)ferrocen
EtOAc	ethylacetát
ICC	„ <i>iterative cross-coupling</i> “ = opakovací cross-coupling
JohnPhos	(2-bifenylyl)di- <i>tert</i> -butylfosfin
MeCN	acetonitril
MIDA	<i>N</i> -methyliminodioctová kyselina
NHC	<i>N</i> -heterocyklické karbenové ligandy
QPhos	1,2,3,4,5-pentafenyl-1'-(di- <i>tert</i> -butylfosfino)ferrocen
PZA	2-(1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)anilin

Sia	disiamylboran
SMC	Suzuki-Miyaura cross-coupling reakce
SPhos	2-dicyclohexylfosfino-2',6'-dimethoxybifenyl
SPhos Pd G2	chloro(2-dicyclohexylfosfino-2',6'-dimethoxy-1,1'-bifenyl)[2-(2'-amino-1,1'-bifenyl)]palladium(II)
RuPhos	2-dicyclohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl
TBDNpP	<i>tetr</i> -butyldineopentylfosfin
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	tetramethylethylendiamin
TNpP	trineopentylfosfin
Tos	4-toluensulfonyl
Xantphos	9,9-dimethyl-4,6-bis(difenyfosfino)xanthen
XPhos	2-dicyclohexylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl
XPhos Pd G2	chloro(2-dicyclohexylfosfino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-bifenyl)[2-(2'-amino-1,1'-bifenyl)]palladium(II)