



TECHNICKÁ UNIVERZITA V LIBERCI
Fakulta mechatroniky, informatiky
a mezioborových studií



Syntéza derivátů pyrrolu pro dipolární cykloadice

Bakalářská práce

Studijní program: B3942 – Nanotechnologie
Studijní obor: 3942R002 – Nanomateriály

Autor práce: **Martin Oškera**
Vedoucí práce: Ing. Jan Lukášek



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Martin Oškera**
Osobní číslo: **M13000161**
Studijní program: **B3942 Nanotechnologie**
Studijní obor: **Nanomateriály**
Název tématu: **Syntéza derivátů pyrrolu pro dipolární cykloadice**
Zadávací katedra: **Ústav nových technologií a aplikované informatiky**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Literární rešerše (chránění pyrrolu a jeho substituce v beta poloze).
2. Příprava vybraných beta substituovaných pyrrolů
3. Syntéza derivátů pyrrolu pro dipolární cykloadice

Rozsah grafických prací: dle potřeby
Rozsah pracovní zprávy: 30 - 40 stran
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická
Seznam odborné literatury:

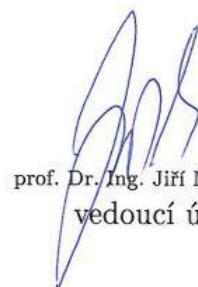
1. Bray et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 6317.
2. Castello et al. Synthetic. Met. 2000, 114, 181.
3. Zonta et. al. Org. Chem. 2005, 7, 1003.

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Jan Lukášek
Ústav nových technologií a aplikované informatiky

Datum zadání bakalářské práce: 20. října 2015
Termín odevzdání bakalářské práce: 16. května 2016



prof. Ing. Václav Kopecký, CSc.
děkan



prof. Dr. Ing. Jiří Maryška, CSc.
vedoucí ústavu

V Liberci dne 20. října 2015

Prohlášení

Byl jsem seznámen s tím, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci (TUL) nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu TUL.

Užiji-li bakalářskou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědom povinnosti informovat o této skutečnosti TUL; v tomto případě má TUL právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé bakalářské práce a konzultantem.

Současně čestně prohlašuji, že tištěná verze práce se shoduje s elektronickou verzí, vloženou do IS STAG.

Datum: 14. 5. 2016

Podpis: 

Poděkování

Mé poděkování patří především Ing. Janu Lukáškoví za jeho trpělivost a ochotu s jakou se mi věnoval v celém průběhu vypracování bakalářské práce. Díky především za odborné rady, lidský přístup a četné korektury bakalářské práce. Také bych rád poděkoval RNDr. Michalu Řezankovi, Ph.D. za konzultace a jeho přístup při výuce předmětů průběhu mého studia. Dále bych chtěl poděkovat grantu číslo 16-02316y za finanční podporu.

V neposlední řadě patří dík mé rodině a přátelům, za jejich podporu v době mého studia.

Abstrakt

Cílem této práce byla syntéza nových derivátů pyrrolu pro dipolární cykloadice. Byly zkoumány možnosti přípravy jodovaných derivátů pyrrolu, které byly následně charakterizovány s využitím NMR spektroskopie. Pomocí Sonogashirova a Kumadova-Tamaova couplingu byly z těchto látek připraveny finální deriváty pyrrolu s terminálním alkynem v β -poloze.

Klíčová slova: pyrrol, halogenace, chránění pyrrolu, cross-coupling

Abstract

The aim of this bachelor thesis was synthesis of novel pyrrole derivatives aimed for dipolar cycloaddition. The possibilities of iodinated pyrroles synthesis were systematically studied and the products were characterized using NMR spectroscopy. Pyrrole derivatives with terminal alkyne group in β -position were prepared from these halides using Sonogashira and Kumada-Tamao coupling reaction.

Keywords: pyrrole, halogenation, pyrrole protection, cross-coupling

Obsah

Poděkování	5
Abstrakt	6
Seznam obrázků.....	8
Seznam zkratk a symbolů	10
Úvod	12
1. Teoretická část	13
1.1. Pyrrol.....	13
1.2. Elektrofilní substituce na pyrrolu.....	17
1.2.1. Halogenace	17
1.2.2. Nitrace	20
1.2.3. Alkylace a acylace	20
1.2.4. Reakce s diazoniovými solemi	23
1.3. Chránění pyrrolu na dusíku	24
1.3.1. Sulfonylové chránicí skupiny	24
1.3.2. TIPS chránicí skupina.....	26
1.3.3. Alkylové chránicí skupiny.....	27
1.4. Cross-couplingové reakce	29
1.4.1. Sonogashirův coupling	30
1.4.2. Kumadův-Tamaův coupling.....	30
2. Výsledky a diskuze	31
2.1. Chránění pyrrolu	31
2.2. Bromace pyrrolu.....	31

2.3. Sonogashirova reakce brom-derivátu 49.....	32
2.4. Jodace pyrrolu	33
2.4.1 Metoda A	33
2.4.2. Metoda B	34
2.4.3. Metoda C	35
2.5. Alkylace pyrrolu v β -poloze.....	38
2.6. <i>N</i> -(<i>p</i> -toluensulfonyl)pyrrol-3-karboxylová kyselina.....	38
2.7. Příprava 3-ethynyl- <i>N</i> -(<i>p</i> -toluensulfonyl)pyrrolu.....	39
2.7.1. Sonogashirův coupling	39
2.7.2. Kumadův-Tamaův coupling.....	40
3. Experimentální část.....	42
4. Závěr	49
Seznam literatury	50

Seznam obrázků

Obr. 1 Struktura molekuly pyrrolu	13
Obr. 2 Schéma výroby pyrrolu	14
Obr. 3 Ztráta delokalizovaného systému π -elektronů	14
Obr. 4 Schéma reakce pyrrolu s <i>n</i> -BuLi	15
Obr. 5 Struktura antibiotik založených na pyrrolu: Bromnitrinu A, Pyrrolnitrinu a Cyklononylprodigiosinu	15
Obr. 6 Struktura Zomepiracu	16
Obr. 7 Bilirubin a Porfyrin.....	16
Obr. 8 Schéma elektrofilní substituce pyrrolu	17
Obr. 9 Schéma chlorace pyrrolu	17
Obr. 10 Schéma bromace pyrrolu	18
Obr. 11 Bromace chráněného pyrrolu 15.....	19
Obr. 12 Nitrace pyrrolu.....	20
Obr. 13 Nitrace silylovaného pyrrolu 15	20
Obr. 14 Friedel – Craftsova alkylace a acylace solí pyrrolu.....	21
Obr. 15 Friedel – Craftsova acylace pyrrolu 1 katalyzovaná zeolity.....	21
Obr. 16 Friedel – Craftsova acylace N-sulfonylpyrrolu	22
Obr. 17 Friedel – Craftsova acylace derivátu 15	22
Obr. 18 Houben – Hoesch acylace.....	23
Obr. 19 Schéma reakce pyrrolu 1 s diazoniovou solí 38	23
Obr. 20 Sulfonylové chránící skupiny	24
Obr. 21 Chránění sulfonylovou skupinou.....	25
Obr. 22 Odstranění sulfonylové skupiny se změnami na dalších substituentech	26
Obr. 23 Pyrrol chráněný triisopropylovou skupinou	26
Obr. 24 Schéma přípravy a odchránění pyrrolu 15.....	27
Obr. 25 Alkylace dusíku pyrrolu za přítomnosti iontové kapaliny.....	27
Obr. 26 Příklad ultrazvukem podporované alkylace pyrrolu.....	28
Obr. 27 Příprava pyrrolu 47	28
Obr. 28 Příprava pyrrolu 48 s trojnou vazbou	28
Obr. 29 Jednoduché schéma cross-couplingových reakcí	29
Obr. 30 Cyklus mědi při Sonogashirově couplingu.....	30
Obr. 31 Příprava chráněného pyrrolu 33b	31

Obr. 32 Příprava monosubstituovaného derivátu 49	31
Obr. 33 Aromatická část ^1H NMR spektra molekuly 49	32
Obr. 34 Sonogashirův coupling bromderivátu 49 s chráněným acetylenem	33
Obr. 35 Předpokládané schéma jodace 33b pomocí NIS.....	34
Obr. 36 Předpokládané schéma Finkelsteinovy reakce	34
Obr. 37 Příprava derivátů 50 a 51 pomocí lithiace	35
Obr. 38 Porovnání aromatických částí ^1H NMR spekter 50 a 51	36
Obr. 39 2D COSY spektrum derivátu 50.....	37
Obr. 40 2D COSY spektrum derivátu 51	37
Obr. 41 Předpokládané schéma alkylovaného derivátu 52.....	38
Obr. 42 Příprava kyseliny 53	39
Obr. 43 Příprava chráněného derivátu 54	40
Obr. 44 Odchránění derivátu 54 na produkt 55	40
Obr. 45 Příprava produktu 55 Kumadovou-Tamaovou reakcí	41
Obr. 46 Vodíkové spektrum derivátu 55	41

Seznam zkratek a symbolů

Ac ₂ O	acetanhydrid
ACN	acetonitril
AcOH	kyselina octová
Bmim	1-butyl-3-methylimidazolium
Bs	benzensulfonyl
BuLi	butyllithium
COSY	2D NMR korelační spektroskopie
d	dublet (v NMR spektrech)
DCE	dichlorethan
DCM	dichlormethan
dd	dublet dubletu (v NMR spektrech)
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ekv.	ekvivalent
Et ₂ O	diethylether
Et ₃ N	triethylamin
J	interakční konstanta [Hz]
m	multiplet (v NMR spektrech)
MeOH	methanol
Ms	methylsulfonyl
MS	hmotnostní spektroskopie (mass spectroscopy)
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMR	magnetická rezonance atomových jader
PANI	polyalanin
PPy	polypyrrol
PTh	polythiofen
Py	pyrrol
s	singlet (v NMR spektrech)
SES	trimethylsilylethynsulfonyl
t	triplet (v NMR spektrech)

t	teplota [°C]
TBAF	tetrabutylamoniumfluorid
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	chromatografie na tenké vrstvě (thin layer chromatography)
Ts	toluensulfonyl
δ	chemický posun (v NMR spektrech) [ppm]

Úvod

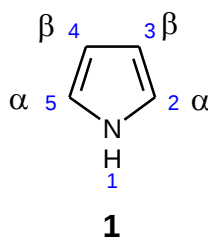
Rychlé rozšíření polymerních materiálů v minulém století způsobilo revoluci téměř ve všech oblastech lidské činnosti. Atraktivními a široce studovanými polymery pro nej-různější aplikace se staly vodivé polymery polypyrrol (PPy), polyanilin (PANI), polythiofen (PTh), za jejichž výzkum a vývoj byla v roce 2010 udělena Nobelova cena. Díky své dobré odolnosti vůči vnějšímu prostředí, snadné syntéze a vyšší vodivosti oproti jiným vodivým polymerům, patří PPy mezi nejslibnější kandidáty pro výrobu senzorů [1], polymerních baterií, elektrochromických displejů [2], nanokompozitů [3] nebo pro využití v oblasti tkáňového inženýrství. Při vývoji nového tkáňového nosiče musí být hodnoceny jak jeho mechanické vlastnosti a povrchová morfologie, tak i struktura na nano úrovni. Polypyrrol však umožňuje vytvářet tenké vodivé vrstvy, které dokonale kopírují použitou matici i v nanomeřítku [4]. Takto upravený materiál nejen získává díky polymeru vodivost, ale při použití funkcionalizovaných monomerů pyrrolu umožňuje imobilizaci nejrůznějších makromolekul. Vhodnou metodu derivatizace takto připraveného povrchu představují tzv. Click reakce. Jedná se o soubor selektivních reakcí, které primárně slouží k imobilizaci biomolekul na zvolený substrát. Tyto reakce mají řadu výhod. Jsou tolerantní k většině funkčních skupin a probíhají za mírných podmínek ve vysokých výtěžcích. Huisgenova dipolární cykloadice je reakce terminálních alkynů s azidy za vzniku triazolového kruhu katalyzovaná mědí [5], popřípadě bez katalýzy za použití napnutých oktynových cyklů.

1. Teoretická část

Teoretická část této práce pojednává o pyrrolu, jeho vlastnostech a možnostech cílené derivatizace. Poslední podkapitola teoretické části se zabývá cross-couplingovými reakcemi, za jejichž rozvoj obdrželi v roce 2010 Richard Heck, Ei – ichi Negishi a Akira Suzuki Nobelovu cenu [6].

1.1. Pyrrol

Pyrrol **1** řadíme podobně jako furan a thiofen mezi pětičlenné heterocykly s jedním heteroatomem. V přírodě se nachází jako součást černouhelného dehtu. V minulosti se pro jeho detekci používalo dřívko navlhčené chlorovodíkovou kyselinou, které pyrrol obarvil načerveno. Odtud také pochází jeho jméno (*pyrros* - řecky červený) [7]. Atom dusíku společně s čtyřmi atomy uhlíku ve struktuře pyrrolu jsou postupně očíslovány 1 – 5, uhlíky 2 a 5 se označují jako uhlíky α , uhlíky 3 a 4 jako β (Obr. 1).



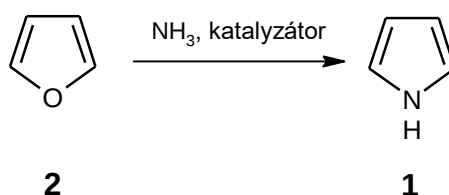
Obr. 1 Struktura molekuly pyrrolu

Za normálních podmínek je pyrrol bezbarvá kapalina s bodem tání $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ a bodem varu $131\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dipól moment molekuly pyrrolu je $1,58\text{ D}$ [Debye]. Na rozdíl od furanu a thiofenu má ovšem kladný pól na dusíku. Pravděpodobným důvodem je, že heteroatom v molekule pyrrolu má pouze jeden volný elektronový pár, zatímco heteroatomy ve furanu a thiofenu mají volné elektronové páry dva. Posuny v NMR spektrech jsou též typické pro aromatické sloučeniny (Tabulka).

Tabulka 1 NMR posuny pyrrolu

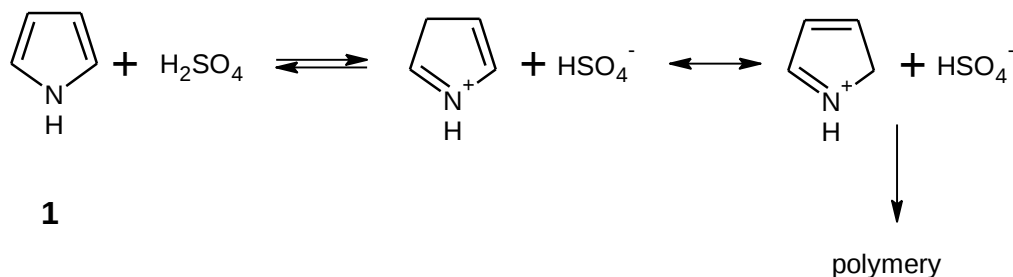
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2) δ [ppm]
H-2/H-5 (α): 6,68	C-2/C-5 (α): 118,2
H-3/H-4 (β): 6,22	C-3/C-4 (β): 109,2

Průmyslově se pyrrol **1** vyrábí reakcí furanu **2** s amoniakem za přítomnosti katalyzátoru SiO_2 , nebo Al_2O_3 (Obr. 2) [8].



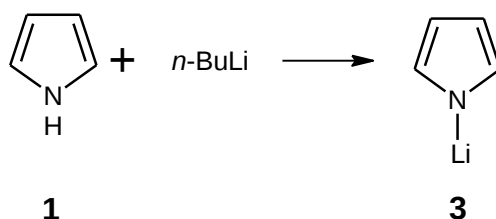
Obr. 2 Schéma výroby pyrrolu

Molekula pyrrolu obsahuje N-H skupinu, typickou pro sekundární aminy a měla by mít zásaditý charakter. Konjugovaná kyselina pyrrolu má však hodnotu $\text{pK}_a = -3,8$, což je výrazně méně než v případě dimethylaminu ($\text{pK}_a = 10,87$) [9]. Bazicita je totiž snižována delokalizací volného elektronového páru dusíku do kruhu heterocyklu, díky čemuž pyrrol splňuje Hückelovo pravidlo aromaticity. K protonaci překvapivě nedochází na dusíku, ale z 80 % na C-2 a pouze z 20 % na C-3 uhlíku. V přítomnosti kyseliny sírové dochází ke ztrátě delokalizovaného systému π -elektronů a rychlé polymeraci vzniklých kationtů (Obr. 3).



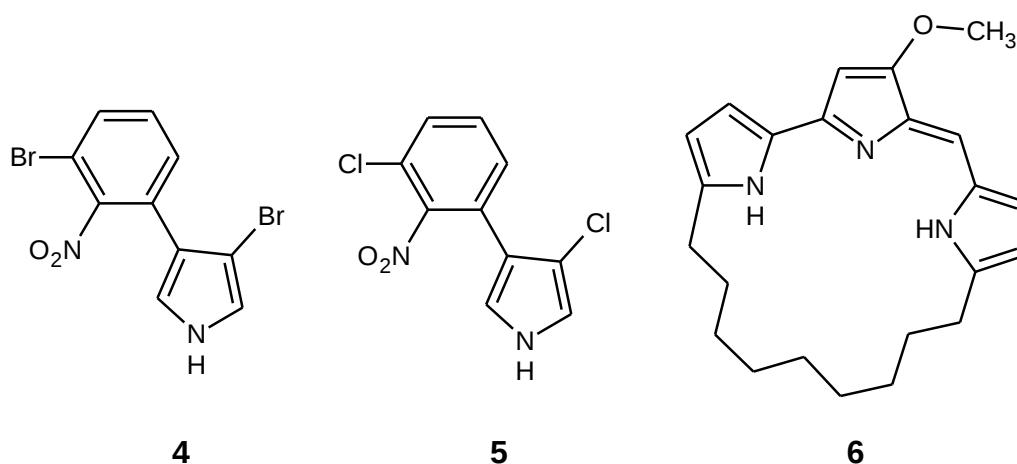
Obr. 3 Ztráta delokalizovaného systému π -elektronů

Vodík na dusíku je slabě kyselý s hodnotou $pK_a = 17,51$, a proto může být deprotonován silnými bázemi např. $n\text{-BuLi}$, NaH za vzniku příslušné soli **3** (Obr. 4).



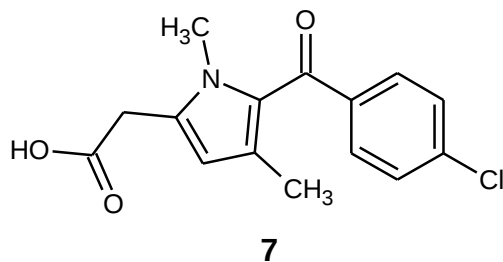
Obr. 4 Schéma reakce pyrrolu s $n\text{-BuLi}$

V přírodě se pyrrol nachází v kostním oleji a černouhelném dehtu. Mnohem významnější je ovšem jeho výskyt jako stavební prvek řady látek. Pyrrolový kruh obsahují antibiotika např. Bromnitrin A **4** a Pyrrolnitrin **5**. Tyto antibiotika se nejčastěji získávají z bakterií *Pseudomonas pyrrolnitrica* a *Pseudomonas pyrrocinia*, používají se proti různým druhům parazitických hub. Cyklononylprodigiosin **6** lze získat z bakterie *Actinomadura madurae*, který účinkuje proti zlatému stafylokokovi, houbám a prvokům (Obr. 5) [10].



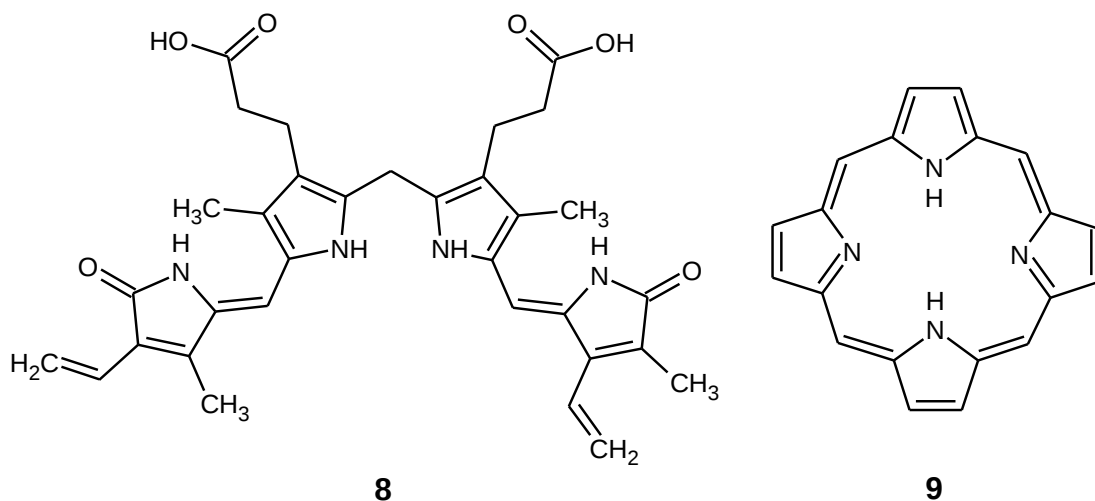
Obr. 5 Struktura antibiotik založených na pyrrolu: Bromnitrinu A, Pyrrolnitrinu a Cyklononylprodigiosinu

Pyrrolový kruh se vyskytuje i ve struktuře synteticky vyráběného analgetika Zomepiracu **6**. Komerčně byla používána jeho sodná sůl pod názvem Zomax (Obr. 6) [11].



Obr. 6 Struktura Zomepiracu

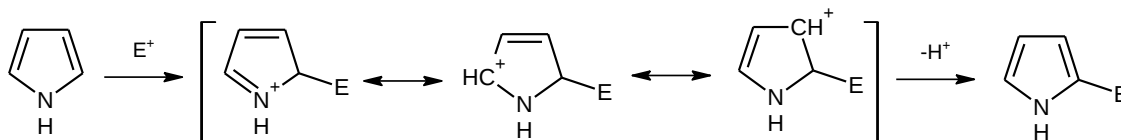
Biologicky velmi důležité jsou tetrapyrroly. Čtyři pyrrolové jednotky mohou být spojeny CH_2 , nebo CH spojkami. Tetrapyrroly se dále rozlišují na lineární (bilirubinoidy) a cyklické (porfyriny a korinoidy). Nejdůležitější představitel cyklických tetrapyrrolů, porfyrin **9** tvoří 18 π -elektron konjugovaný systém. Tento skelet je obsažen ve struktuře chlorofylu, krevním barvivu hemoglobinu, nebo kyanokobalaminu (vitamin B12) [7]. Bilirubinoidy jsou produktem biologické oxidace porfyrinů. Jejich nejvýznamnějším zástupcem je bilirubin **8**, který se v lidském těle nachází ve žluči (Obr. 7) [9].



Obr. 7 Bilirubin a Porfyrin

1.2. Elektrofilní substituce na pyrrolu

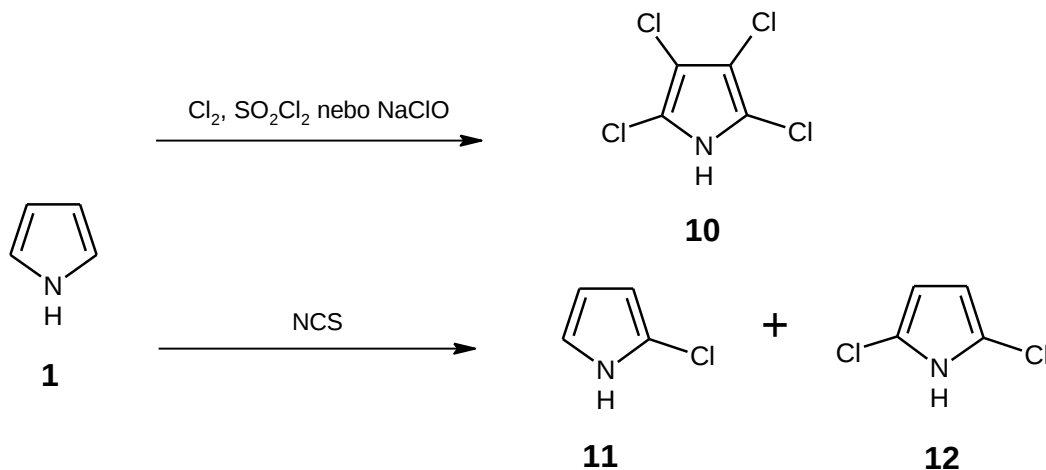
Ve srovnání s furanem probíhá elektrofilní aromatická substituce na pyrrolu 10^5 rychleji. V kyselém prostředí vznikají také vedlejší produkty polymerace (viz předchozí kapitola). Při většině elektrofilních substitucí dochází k reakci na α -pozici, díky vysoké stabilitě vznikajícího intermediátu (Obr. 8) [9].



Obr. 8 Schéma elektrofilní substituce pyrrolu

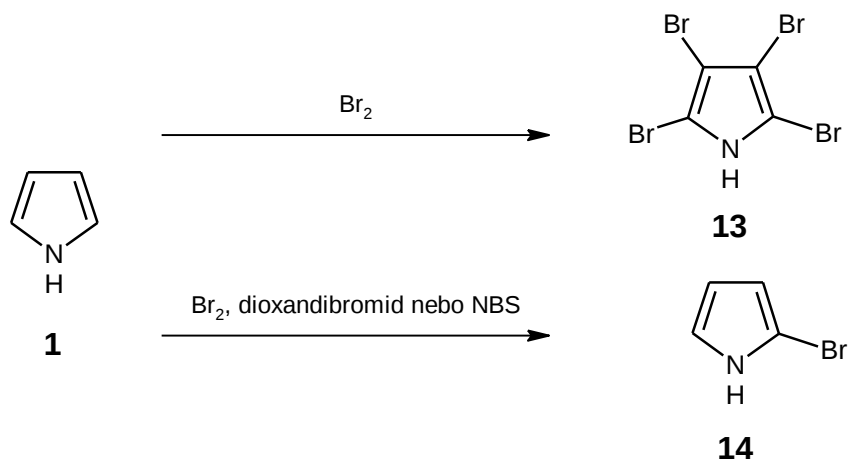
1.2.1. Halogenace

Pyrrol **1** reaguje s chlórem za vzniku 2,3,4,5-tetrachlorpyrrolu **10**. Tato metoda však není kvůli problematické práci s elementárním chlorem praktická pro laboratorní použití. Proto se pro syntézu tetrachlorovaných pyrrolů využívá spíše sulfuryl chlorid, nebo chlornan sodný [9]. Směs 2-chlorpyrrolu **11** a 2,5-dichlorpyrrolu **12** vzniká reakcí pyrrolu **1** s NCS (Obr. 9).



Obr. 9 Schéma chlorace pyrrolu

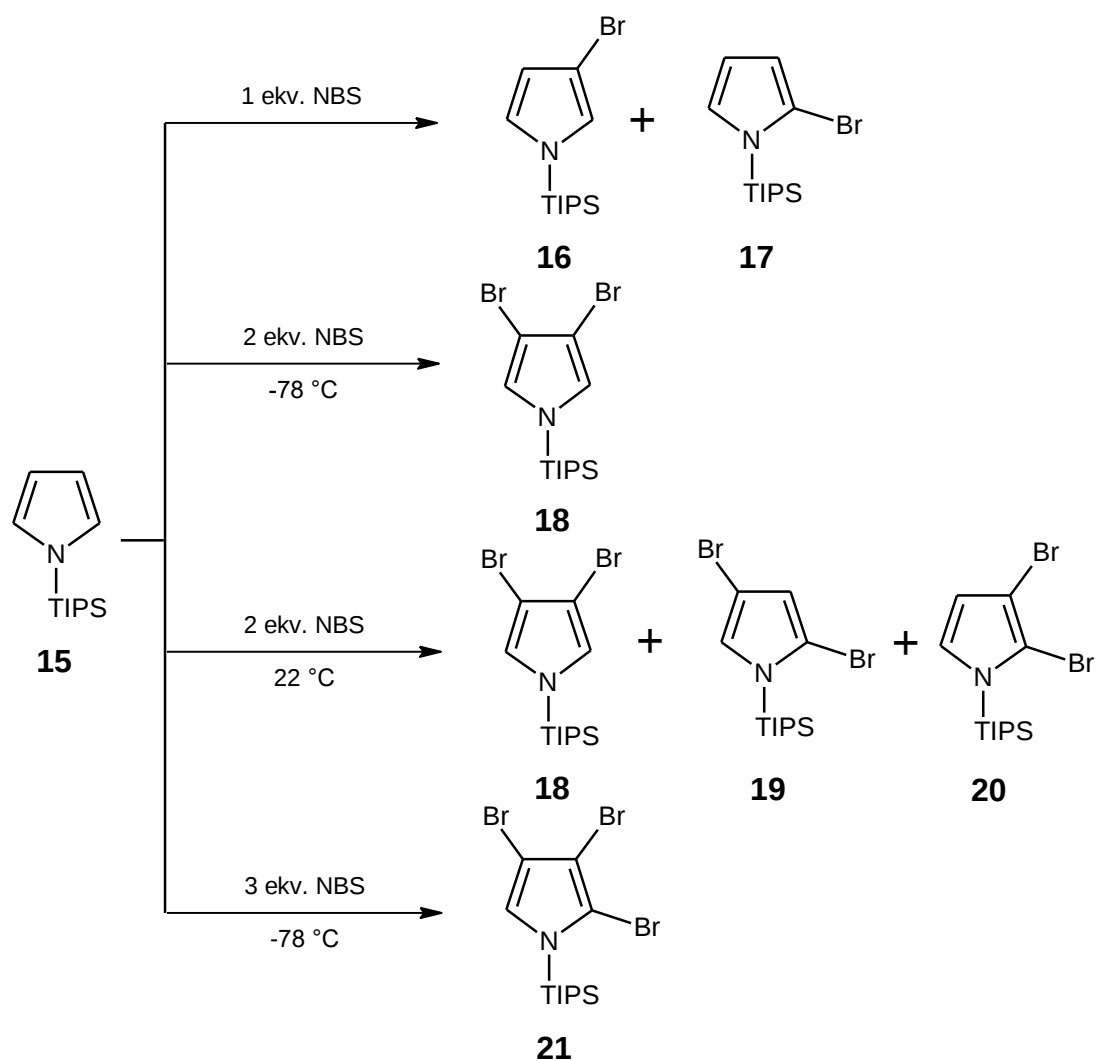
Obdobným způsobem lze připravit bromované produkty. S bromem reaguje pyrrol **1** za vzniku 2,3,4,5-tetrabrompyrrolu **13**. Úpravou podmínek lze reakcí s bromem získat i monosubstituovaný derivát **14** [12]. Tento produkt vzniká také při použití dioxandibromidu v THF [7]. Nejjednodušeji ovšem 2-brompyrrol **14** získáme reakcí s NBS (Obr. 10) [9]



Obr. 10 Schéma bromace pyrrolu

Další z možností přípravy různě substituovaných derivátů je využití chráněných pyrrolů na dusíku. Bromace N-TIPS (triisopropylsilyl) pyrrolu **15** jsou regioselektivní a provádí se pomocí NBS v THF, tedy v podmínkách při kterých nehrozí nechtěné odchránění silylové skupiny. Reakcí s 1 ekv. NBS vzniká směs α - a β -bromovaných produktů **16** a **17**. Při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ vzniká v 75% derivát **16**, pokud se teplota sníží na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ získáváme tento kinetický produkt ve výtěžku 96 %. Vedlejším produktem této reakce je příslušný α -izomer, který představuje výsledek termodynamického řízení reakce.

Reakcí chráněného pyrrolu **15** s 2 ekvivalenty NBS při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vzniká pouze disubstituovaný produkt **18**, zatímco při $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ vzniká neoddělitelná směs derivátů **18**, **19** a **20**. Při použití třech ekvivalentů NBS při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ získáme derivát **21** (Obr. 11) [13].



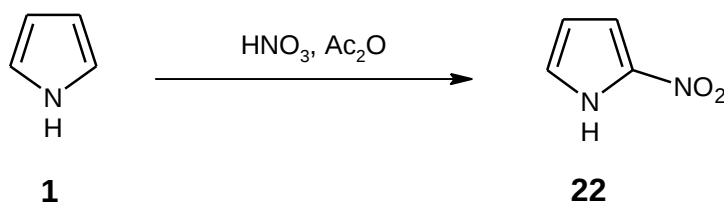
Obr. 11 Bromace chráněného pyrrolu **15**

Tabulka 2 Reakční podmínky bromace **15**

Elektrofilní činidlo	t [°C]	Výtěžek [%]	Produkty
1 ekv. NBS	-20	74	16 (85 %), 17 (15 %)
1 ekv. NBS	-78	93	16 (96 %), 17 (4 %)
1 ekv. NBS	23	90	16 (69 %), 17 (31 %)
2 ekv. NBS	-78	82	18 (95 %), 21 (5 %)
2 ekv. NBS	23	90	18 (17 %), 19 (62 %), 20 (21 %)
3 ekv. NBS	-78	89	21 (100 %)

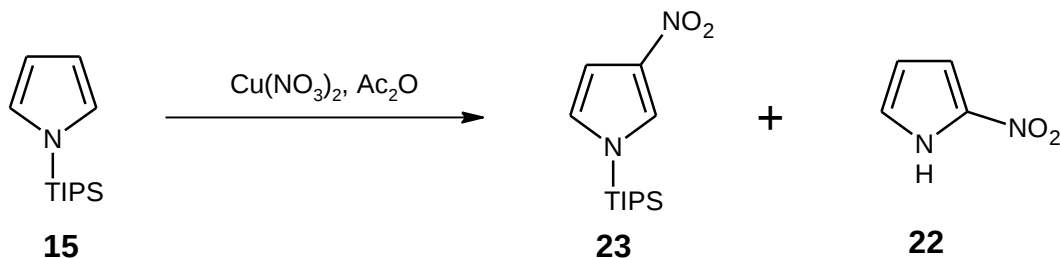
1.2.2. Nitrace

Pro nitraci pyrrolu nemůžeme použít klasickou nitrační směs $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$, protože koncentrovaná H_2SO_4 způsobuje protonaci C-2 uhlíku následovanou rychlou polymerací. Nitraci pyrrolu lze uskutečnit pomocí acetyl-nitrátu, vytvářeném *in-situ* z HNO_3 a acetanhydridu (Obr. 12) [9]. Pokusy nahradit acetanhydrid kyselinou octovou, nebo acetonitrilem nebyly úspěšné [14].



Obr. 12 Nitracé pyrrolu

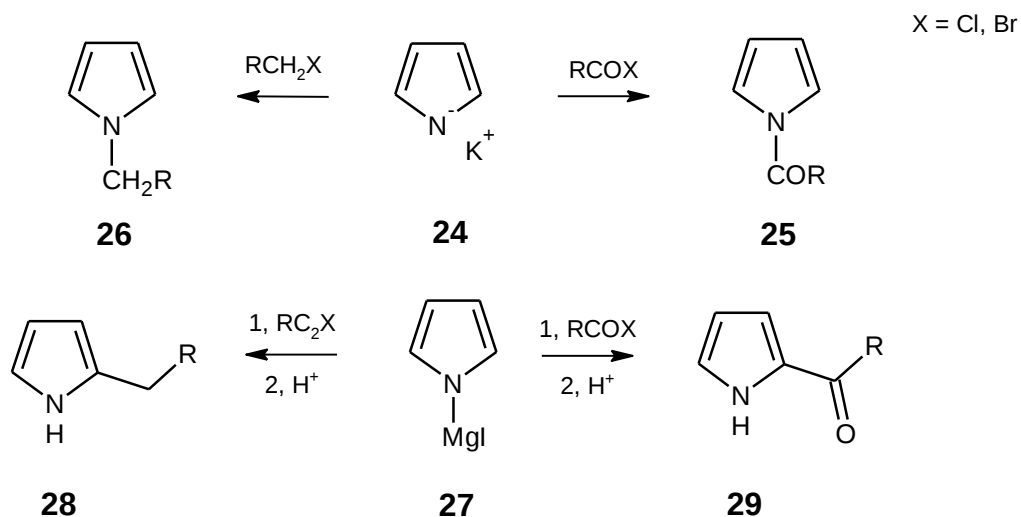
Do β -polohy lze nitraci provést použitím chráněného pyrrolu **15** jako výchozí látky s následným odstraněním silylové skupiny. V tomto případě je acetyl-nitrát generován z trihydrátu dusičnanu měďnatého a acetanhydridu. Reakcí dusičnanu měďnatého a acetanhydridu vzniká také kyselina octová, která způsobuje pomalou desilylaci triisopropylsilylové skupiny, proto jako vedlejší produkt reakce získáme 2-nitropyrrol **22** ve výtěžku 8 % (Obr. 13) [13].



Obr. 13 Nitrace silylovaného pyrrolu **15**

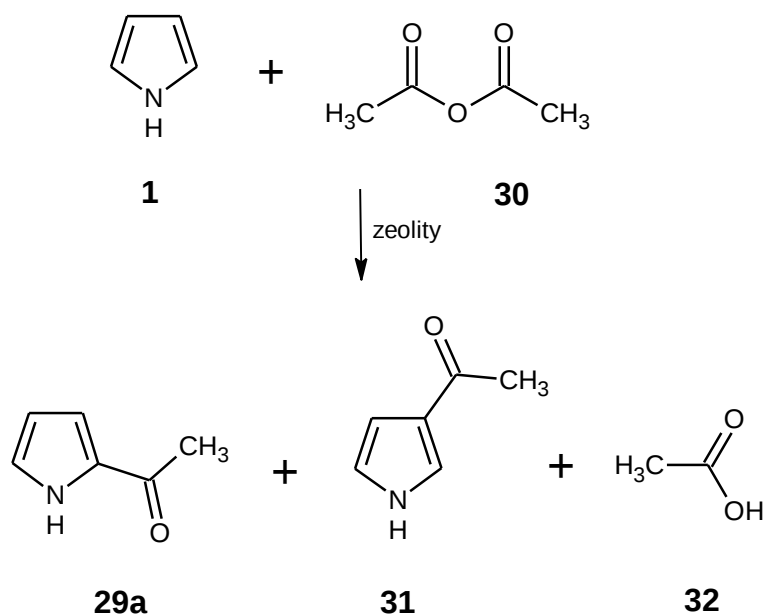
1.2.3. Alkylace a acylace

Friedel – Craftsova acylace a alkylace jsou na pyrrolu velmi problematické, protože běžně používané Lewisovy kyseliny způsobují polymeraci pyrrolu. Tyto problémy lze vyřešit použitím různých solí pyrrolu. Draselná sůl **24** reaguje s halogenalkany, chloridy kyselin, sulfonyl chloridy a chlorsilany za vzniku 1-substituovaných derivátů **25**, **26**. Naproti tomu pyrrol-1-magnesiumjodid **27** reaguje s alkylhalogenidy a acylhalogenidy za vzniku 2-substituovaných produktů **28** a **29** (Obr. 14) [7].



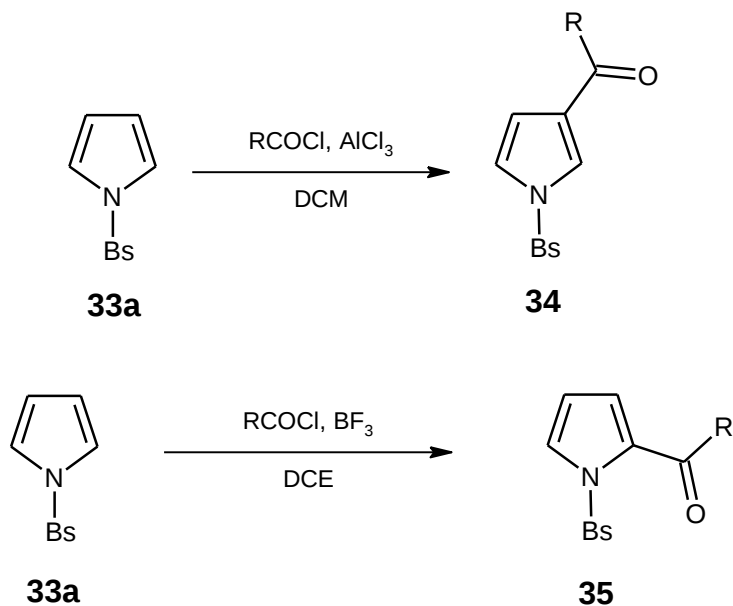
Obr. 14 Friedel – Craftsova alkylace a acylace solí pyrrolu

Místo tradičních Lewisových kyselin používaných při Friedel – Craftsově acylaci lze jako katalyzátor reakce použít i zeolity (Obr. 15) [15].



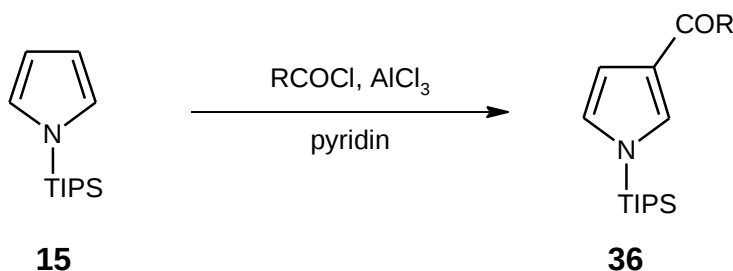
Obr. 15 Friedel – Craftsova acylace pyrrolu **1** katalyzovaná zeolity

Friedel – Craftsovu acylaci můžeme provést na *N*-sulfonyl pyrrolu **33**, aniž by docházelo k nežádoucí polymeraci. Regioselektivitu reakce lze ovlivnit použitou Lewisovou kyselinou (Obr. 16) [16].



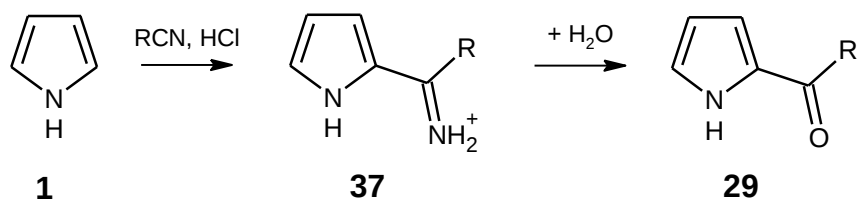
Obr. 16 Friedel – Craftsova acylace *N*-sulfonylpyrrolu

Produkty Friedel – Craftsovy acylace **15** jsou výhradně β -substituované deriváty **36**. Velmi reaktivní halogenidy kyselin reagují bez přítomnosti Lewisovy kyseliny i za laboratorní teploty, za předpokladu přidání pyridinu, který zpomaluje desilylaci způsobenou vznikající HCl . Méně reaktivní halogenidy vyžadují přídavek AlCl_3 . Za těchto podmínek probíhá reakce velmi rychle, nedochází k ochráně pyrrolu, ovšem výtěžky se pohybují kolem 45 % (Obr. 17) [13].



Obr. 17 Friedel – Craftsova acylace derivátu **15**

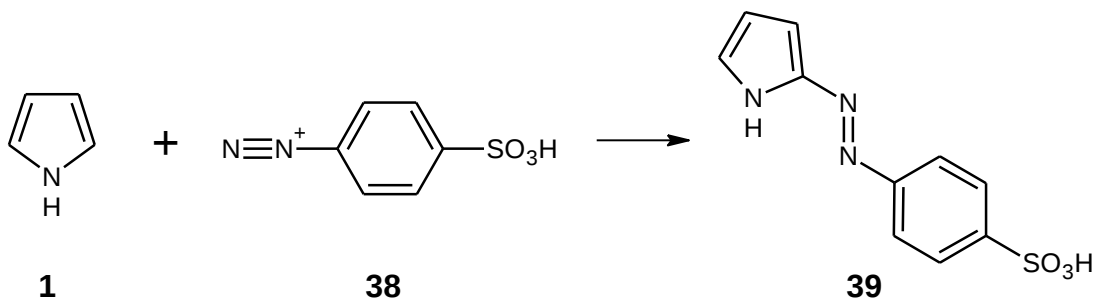
Pro přípravu 2-acylovaných pyrrolů **29** lze použít Houben – Hoeschovu acylaci [17]. Jedná se o reakci aromatických sloučenin s nitrily za katalýzy HCl (Obr. 18).



Obr. 18 Houben – Hoesch acylace

1.2.4. Reakce s diazoniovými solemi

Pyrroly velmi dobře reagují s areny diazoniových solí za vzniku azosloučenin. Pyrrol vytváří tyto sloučeniny rychleji než *N,N*-dimethylanilin, což svědčí o jeho vysoké reaktivitě vůči elektrofilním činidlům [9]. Schopnosti pyrrolu tvořit azosloučeniny bylo využito při tvorbě mnohých azobarviv (Obr. 19) [18, 19].



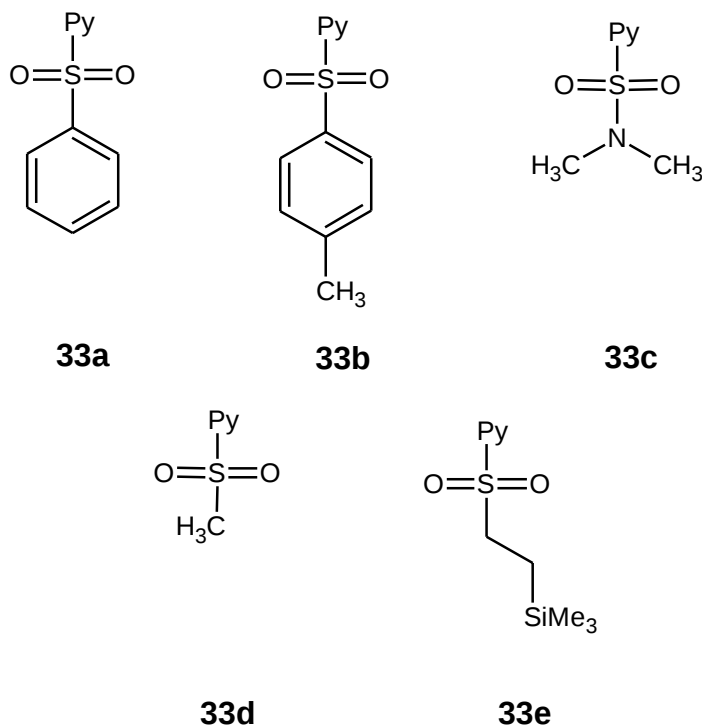
Obr. 19 Schéma reakce pyrrolu 1 s diazoniovou solí 38

1.3. Chránění pyrrolu na dusíku

Pro selektivní řízení reakcí je nutné upravit reaktivitu pyrrolu tak, aby probíhala elektrofilní substituce, ale zároveň aby nedocházelo k vícečetným substitucím a nechtěným přesmykům. K upravení reaktivity pyrrolu se využívají různé chránící skupiny, nejčastěji připravené substitucí na dusíku, nebo na uhlíku C-2. Tyto skupiny pak elektronově i stericky ovlivňují okolní pozice a citlivě řídí selektivitu následných reakcí. Stejně jako jakékoli jiné chránící skupiny, musí i ty na pyrrolu splňovat 3 základní požadavky: snadné připojení chránící skupiny, selektivní derivatizace produktu s možností kvantitativního odchránění [16].

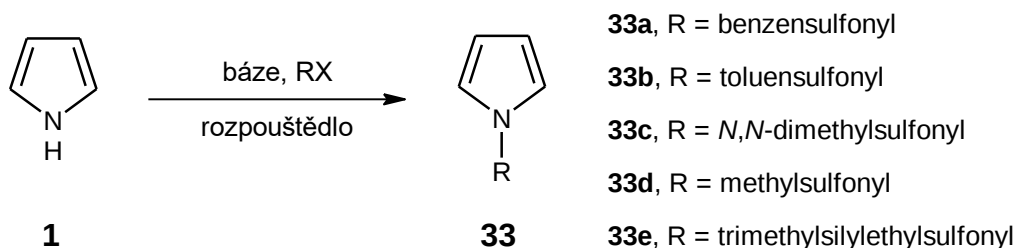
1.3.1. Sulfonylové chránící skupiny

Sulfonylové skupiny patří mezi běžně využívané chránící skupiny. Díky jejich silně elektron akceptornímu efektu snižují reaktivitu pyrrolu a umožňují provedení většího množství regioselektivních reakcí ve vysokých výtěžcích. Běžně používané sulfonylové chránící skupiny jsou benzensulfonylová (Bs) **33a**, toluensulfonylová (Ts) **33b**, *N,N*-dimethylaminosulfonylová **33c**, methylsulfonylová (Ms) **33d** a trimethylsilylethynsulfonylová (SES) **33e** (Obr. 20).



Obr. 20 Sulfonylové chránící skupiny

Zavedení sulfonylové chránicí skupiny na dusík pyrrolu provádíme reakcí soli pyrrolu s příslušným halogenidem sulfonové kyseliny (Obr. 21). Použitá báze, rozpouštědlo a elektrofil rozhodují o tom, zda reakce proběhne na dusíku, nebo na uhlíku C-2. Mezi běžně používané kombinace bází a rozpouštědel patří hydridy alkalických kovů (NaH, KH) v THF, DCM, nebo DMF [9], NaOH v DCE [12], KOH v DMSO [20], nebo trialkylaminy v DCM, či ACN (Tab. 2) [16].

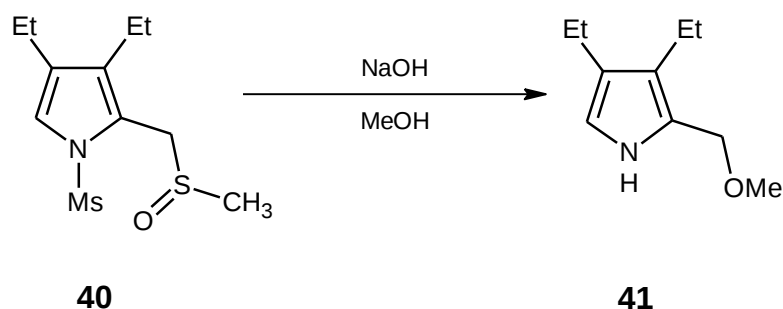


Obr. 21 Chránění sulfonylovou skupinou

Tabulka 3 Báze a jim odpovídající rozpouštědla pro chránění sulfonylovou skupinou

Báze	Rozpouštědlo
NaH, KH	THF, DCM, DMF
NaOH	DCE
KOH	DMSO
trialkylaminy	DCM, ACN

Sulfonylové skupiny mohou být odstraněny bazickou hydrolýzou. Tato metoda je však poměrně nešetrná k citlivějším substituentům. Jedny z mála derivátů pyrrolu, které touto cestou nepodléhají nechtěným změnám, jsou acylované pyrroly. Naopak při reakci (Obr. 22) dojde k odchránění pyrrolu, ale zároveň také k eliminaci methansulfenové kyseliny a substituci methanu [16].

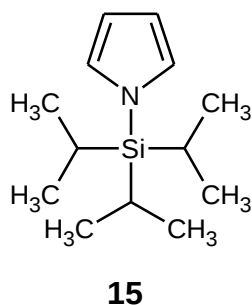


Obr. 22 Odstranění sulfonylové skupiny se změnami na dalších substituentech

Tosylová a *N,N*–(dimethylamino)sulfonylová skupina může být odstraněna hořčíkem v MeOH. Po přidání NH_4Cl jako katalyzátoru lze touto metodou eliminovat také Bs skupinu. SES skupinu lze odstranit 1 ekv. TBAF v THF při laboratorní teplotě. Při zvýšené teplotě lze tímto způsobem ochránit i ostatní sulfonylové chránící skupiny, beze změn na ostatních substituentech. Z toho důvodu se jedná o preferovaný způsob odstranění sulfonylových skupin [16].

1.3.2. TIPS chránící skupina

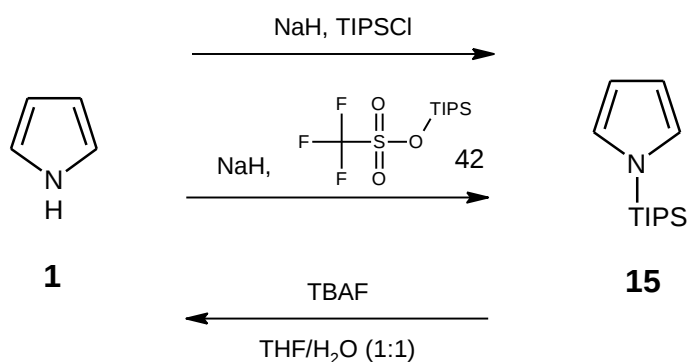
Derivát **15** je příkladem pyrrolu se stericky i elektronově bráněnými α -pozicemi. Vhodné sterické uspořádání **15** poprvé zaznamenal v roce 1981 Corey et al. [21]. Experimenty prokázaly, že α -poloha takto chráněného pyrrolu je 10^4 krát méně reaktivní oproti nechráněnému pyrrolu, zatímco reaktivita na β -poloze se nezměnila [16]. Na stejném principu funguje i *tert*-butylová a trifenylmethylová skupina. Ačkoli i tyto dvě skupiny vykazují snížení reaktivity na α -pozici, mají zásadní nevýhodu. Tou je nemožnost odstranění za podmínek, které by neovlivnily jiné substituenty [13].



Obr. 23 Pyrrol chráněný triisopropylovou skupinou

TIPS-pyrrol lze připravit reakcí sodné, nebo litné soli pyrrolu s TIPS chloridem. Alternativně lze připravit pomocí NaH a TIPS triflátu **42** v DMF (Obr. 20).

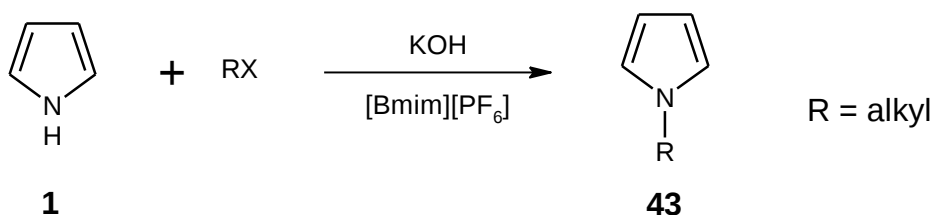
Jako zdroj fluoridové aniontu pro desilylaci se nejčastěji používá 1M roztok TBAF v THF. V několika málo případech bylo zaznamenáno použití NaF. Jako rozpouštědlo byla v tomto případě použita směs THF/H₂O (1:1) [16].



Obr. 24 Schéma přípravy a odchránění pyrrolu **15**

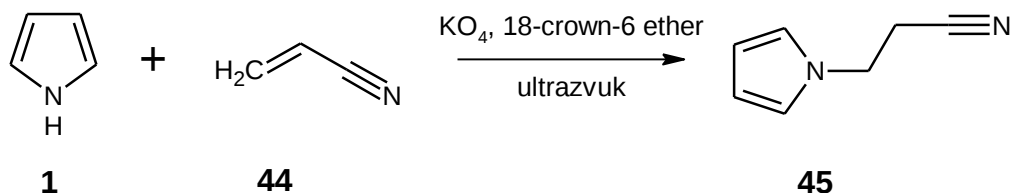
1.3.3. Alkylové chránící skupiny

Již dříve diskutovanou možností substituce alkylových řetězců na dusíku jsou reakce draselných, nebo sodných solí pyrrolu s alkyl halogenidy (Obr. 14) [9]. Při takto uspořádané reakci může dojít i k substituci alkyl halogenidů na některém z uhlíků. Regioselektivitu reakce lze podstatně zvýšit použitím iontových kapalin [22]. 1-Butyl-3-methylimidazoliumhexafluorfosfát ([Bmim][PF₆]) je jednou z těchto sloučenin. Dobrých výsledků lze dosáhnout také použitím [Bmim][PF₄]. Za těchto podmínek funguje alkylace na dusíku dobře s primárními, sekundárními i terciálními halogenidy.



Obr. 25 Alkylace dusíku pyrrolu za přítomnosti iontové kapaliny

Další možností alkylace dusíku je ultrazvukem podpořená reakce pyrrolu **1** s alkylačními činidly za přítomnosti superoxidu draselného jako báze a 18-crown-6 etheru jako katalyzátoru [23]. Tímto postupem se podařilo připojit na dusík nejen různé alkylhalogenidy, ale také allylkyanidy, akrylonitril a estery kyseliny akrylové (Obr. 26).



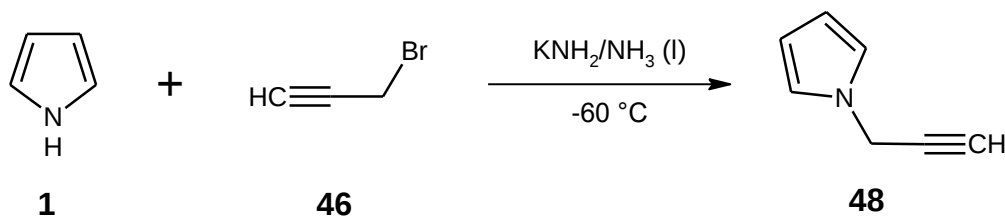
Obr. 26 Příklad ultrazvukem podporované alkylace pyrrolu

Ani jeden z výše uvedených postupů není vhodný pro přípravu pyrrolu s trojnou vazbou **48**. Při syntéze může docházet k alkylationi na uhlík, nebo přeměně 2-propynylové skupiny na allenylovou. *N*-allenylpyrrol **47** lze tímto způsobem připravit ve směsi KOH/DMSO (1:1) ve výtěžku 57 % (Obr. 27).



Obr. 27 Příprava pyrrolu **47**

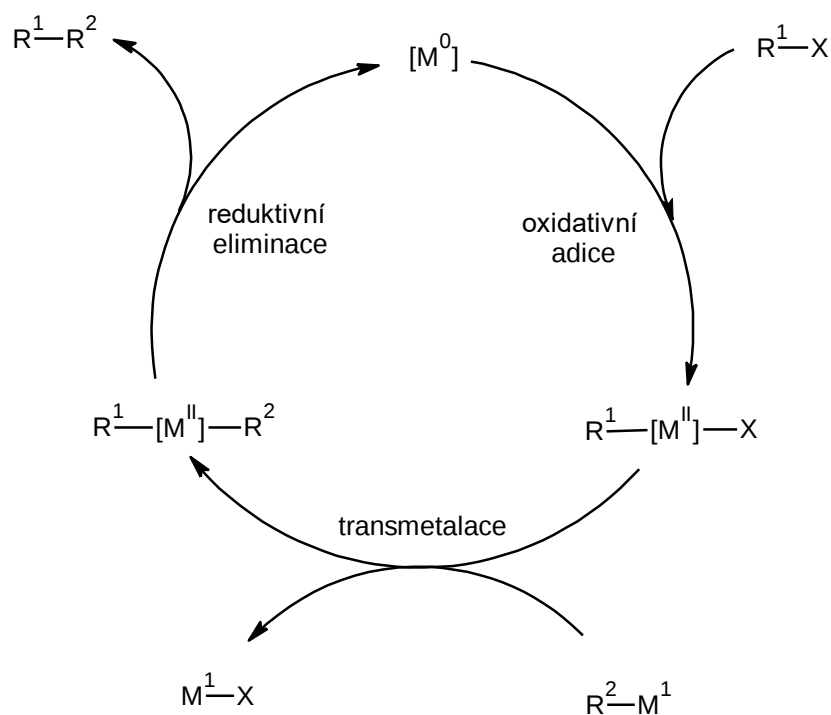
Pro přípravu derivátu **48** se jako nejlepší ukázala reakce, při které se použila společně s propargyl bromidem **46** směs KNH_2/NH_3 (l) jako báze. Reakce byla prováděna při -60°C po dobu 20 minut, kvůli zamezení vedlejších reakcí [24] (Obr. 28).



Obr. 28 Příprava pyrrolu **48** s trojnou vazbou

1.4. Cross-couplingové reakce

Díky možnosti vytvářet C—C vazby mezi sp a sp^2 centry jsou cross-couplingové reakce velmi účinným nástrojem organické syntézy. Probíhají za mírných podmínek, které jsou šetrné k mnoha funkčním skupinám. Většina z nich je dnes známá pod jménem svého objevitele. Společným jmenovatelem cross-couplingových reakcí je užití, většinou komplexních, sloučenin přechodných kovů jako katalyzátorů.



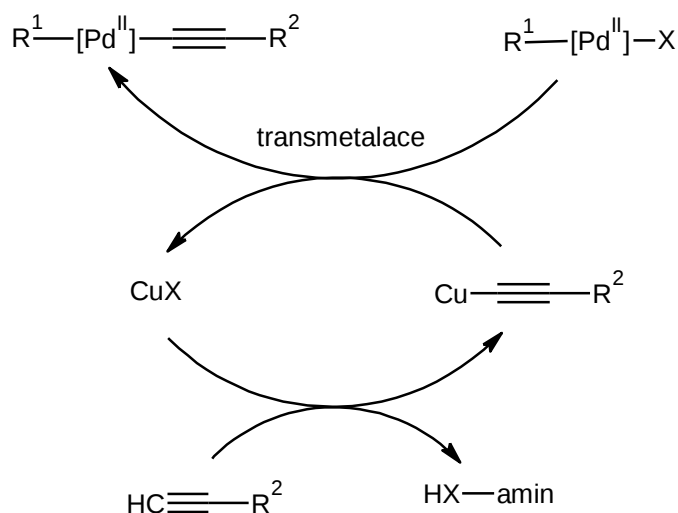
Obr. 29 Jednoduché schéma cross-couplingových reakcí

Typický průběh cross – couplingové reakce je znázorněn na (Obr. 29). Katalyzátor (komplexní sloučenina přechodného kovu, v (Obr. 29) značen M , podle anglického metal) vstupuje do reakce v nízkém oxidačním stavu. Při oxidativní adici dojde k reakci s halogenidem a vzniku organohalokovové sloučeniny a oxidaci přechodného kovu. Druhým krokem je transmetalace, při které dochází k reakci organohalokovové sloučeniny a jiného organokovu (V Obr. 29 je tento kov značen M^1). Při reduktivní eliminaci se vytvoří nová C—C vazba mezi R^1 a R^2 . Zároveň se přechodný kov redukuje a vstupuje do reakčního cyklu [25, 26].

Podle druhu použitého kovu M^1 rozlišujeme různé druhy cross-couplingových reakcí. Sonogashirův [27], Stilleho [28], Suzukiho [29], Kumadův [30] nebo Negishiho [31].

1.4.1. Sonogashirův coupling

Sonogashirův coupling je reakcí mezi alkenyl nebo aryl halogenidy a terminálními alkyny. Produktem reakce jsou enyny (konjugované alkeny a alkyny), nebo aryl alkyny. Tradičně využívaným systémem katalyzátorů při této reakci je Pd-fosfinový komplex společně s CuI a aminovou bází (např. Et₂NH) [25]. Vlastní reakce probíhá ve 3 krocích, znázorněných na (Obr. 29). Od ostatních cross-couplingových reakcí se liší přítomností druhého reakčního cyklu katalyzovaného mědí (Obr. 30).



Obr. 30 Cyklus mědi při Sonogashirově couplingu

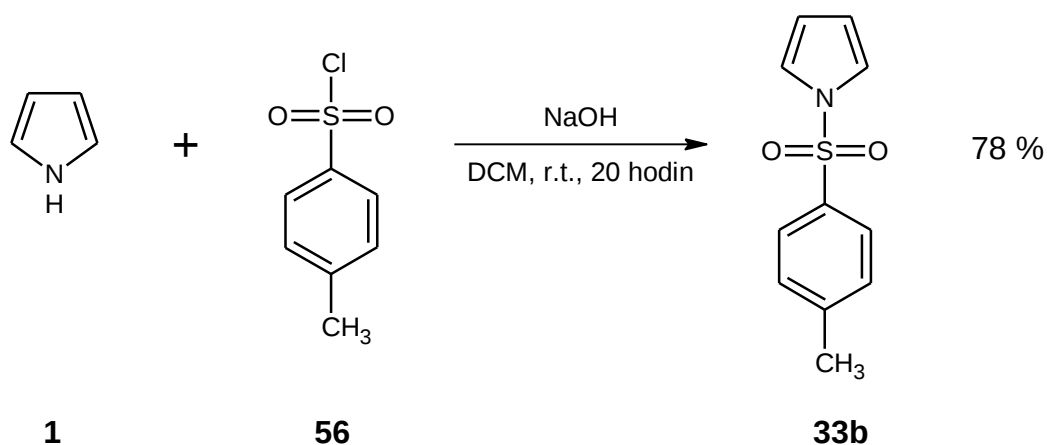
1.4.2. Kumadův-Tamaův coupling

Coupling organohorečnatých sloučenin s alkeny, či aryl halogeny se nazývá Kumadův-Tamaův coupling. Většinou se jako katalyzátoru užívá niklových, či palladiových komplexů. Poměrně drsné podmínky a užití Ni katalyzátoru dovolují dosáhnout vysokých výtěžků i při použití méně reaktivních halogenidů (např. chloridů). Nevýhodou tohoto couplingu je nutnost použití Grignardových činidel, které mohou reagovat s jinými funkčními skupinami [30].

2. Výsledky a diskuze

2.1. Chránění pyrrolu

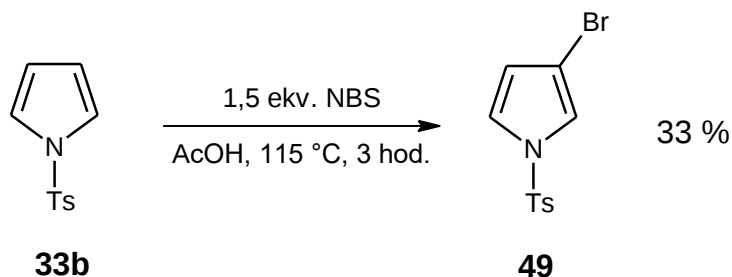
Jako vhodná chránicí skupina, která by snížila reaktivitu α -pozice pyrrolu, tak aby další reakce probíhaly v β -pozici, byl zvolen *p*-toluensulfonyl. Jeho zavedení na pyrrol bylo provedeno reakcí pyrrolu s tosyl chloridem **56**, za přítomnosti NaOH jako báze. Sloupcovou chromatografií byl získán *N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrol **33b** ve výtěžku 78 %.



Obr. 31 Příprava chráněného pyrrolu **33b**

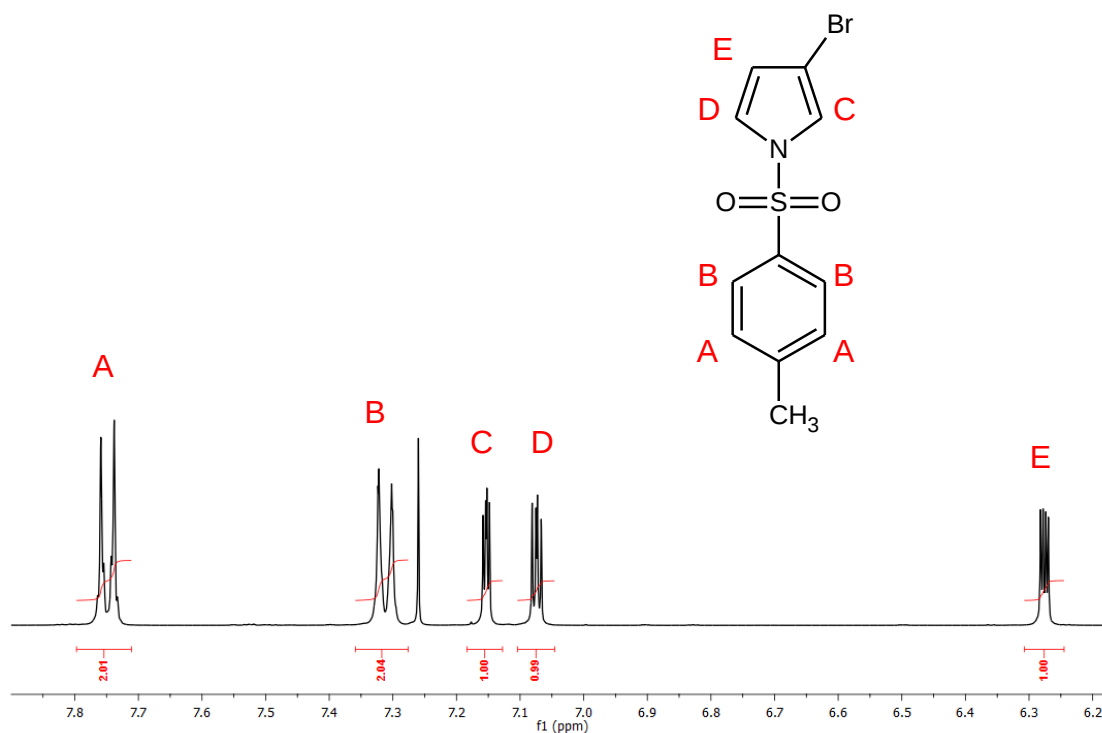
2.2. Bromace pyrrolu

Selektivní bromace chráněného pyrrolu **33b** proběhla pomocí 1,5 ekv. NBS za varu kyseliny octové. Jako vedlejší produkt vznikl disubstituovaný derivát, k jehož izolaci od produktu a výchozí látky byla využita flash chromatografie na silikagelu. Monobromovaný derivát **49** byl získán ve výtěžku 33 %.



Obr. 32 Příprava monosubstituovaného derivátu **49**

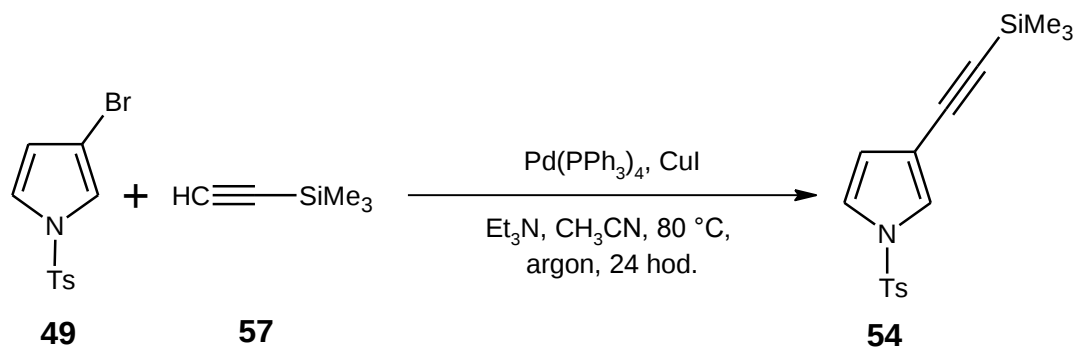
V ^1H NMR spektru derivátu **49** lze velmi snadno přiřadit jednotlivé signály (Obr. 33). Dvojice dubletů A a B s typickým střechovitým efektem odpovídají vodíkům na benzenovém jádře, zatímco trojice dubletu dubletu C, D a E patří k vodíkům na pyrrolu.



Obr. 33 Aromatická část ^1H NMR spektra molekuly **49**

2.3. Sonogashirova reakce brom-derivátu **49**

Přestože jsou, díky své vyšší reaktivitě, jodidy preferovanou výchozí látkou pro Sonogashirovu reakci, teoreticky by mohlo být možné získat produkt i z méně reaktivního bromderivátu **49**. Reakce byla provedena s 2 ekv. trimethylsilylacetylenu **57**, v inertní atmosféře, za přítomnosti katalyzátorů $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a CuI (oba 0,1 ekv.). Jako rozpouštědlo byla použita směs Et_3N a CH_3CN . Reakce probíhala při teplotě 80°C , po dobu 24 hodin. Po této době neprokázala analýza pomocí ^1H NMR přítomnost žádaného produktu.



Obr. 34 Sonogashirův coupling bromderivátu **49** s chráněným acetylenem

Důvodů, proč reakce neprobíhala dle předpokladů, může být více. Problém mohl nastat už při prvním reakčním kroku, tedy oxidativní adici, kdy nižší reaktivita bromderivátu zabránila úspěšnému vmezeření palladia do vazby C-Br. Pokud by tento krok proběhl úspěšně, mohla selhat alkylace organoměďné sloučeniny na palladium. Výše zmíněné problémy by vyřešilo použití reaktivnějšího jod-derivátu **50** jako výchozí látky. Jeho syntéza byla tedy dalším logickým krokem.

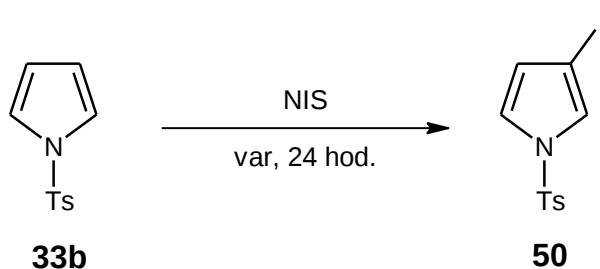
2.4. Jodace pyrrolu

Ačkoli by byl derivát **50** vhodným prekurzorem řady substitucí do β -polohy pyrrolu, nebyla jeho příprava v odborné literatuře dosud popsána. Pro jeho přípravu bylo vyzkoušeno několik metod, které budou podrobněji probrány v následujících kapitolách.

2.4.1 Metoda A

Jod je ze všech halogenů nejméně reaktivní a s většinou organických sloučenin reaguje velmi neochotně. Pro přímou jodaci pyrrolu, bylo zvoleno činidlo NIS, které je více elektrofilní než elementární jod a mělo by proto poskytovat lepší výsledky. Reakce NIS a pyrrolu v THF neprobíhala, nicméně literatura uvádí, podstatné zvýšení reaktivity NIS katalýzou pomocí kyseliny octové, ještě podstatnější zvýšení reaktivity přinese katalýza trifluoroctovou kyselinou.

Reakce derivátu **33b** s 1 ekv. NIS katalyzovaná jak AcOH, tak TFA, však neprobíhala ani za varu rozpouštědla a delší reakční době.

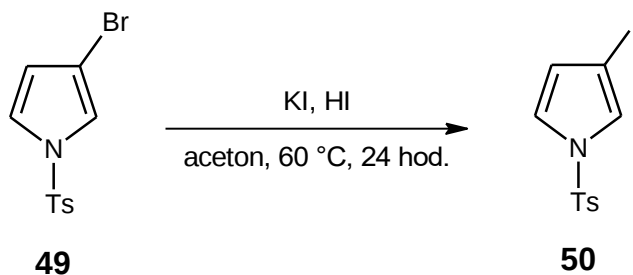


Obr. 35 Předpokládané schéma jodace **33b** pomocí NIS

2.4.2. Metoda B

Finkelsteinova reakce je dávno známou reakcí primárních alkyl halogenidů s halogenidy alkalických kovů, při které dochází k výměně halogenu mezi organickou sloučeninou a alkalickým kovem. Podle literatury [32] tuto reakci podstupují také halogenidy arylů.

V našem případě byla reakce provedena vícekrát s použitím různých alkalických kovů, jmenovitě NaI a KI. Reakční doba byla prodloužena na 24 hodin, bohužel ani za těchto reakčních podmínek nedošlo k výměně bromu za jod.

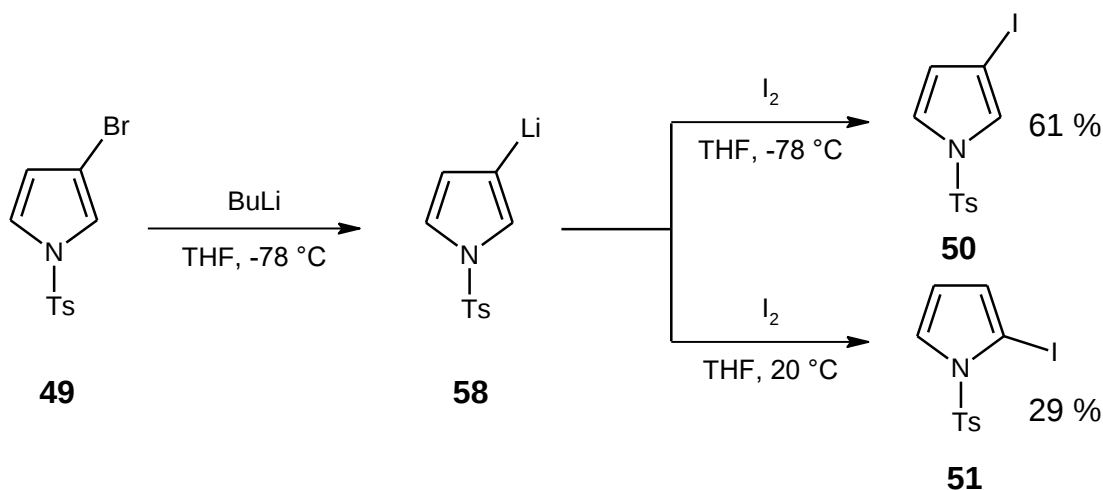


Obr. 36 Předpokládané schéma Finkelsteinovy reakce

2.4.3. Metoda C

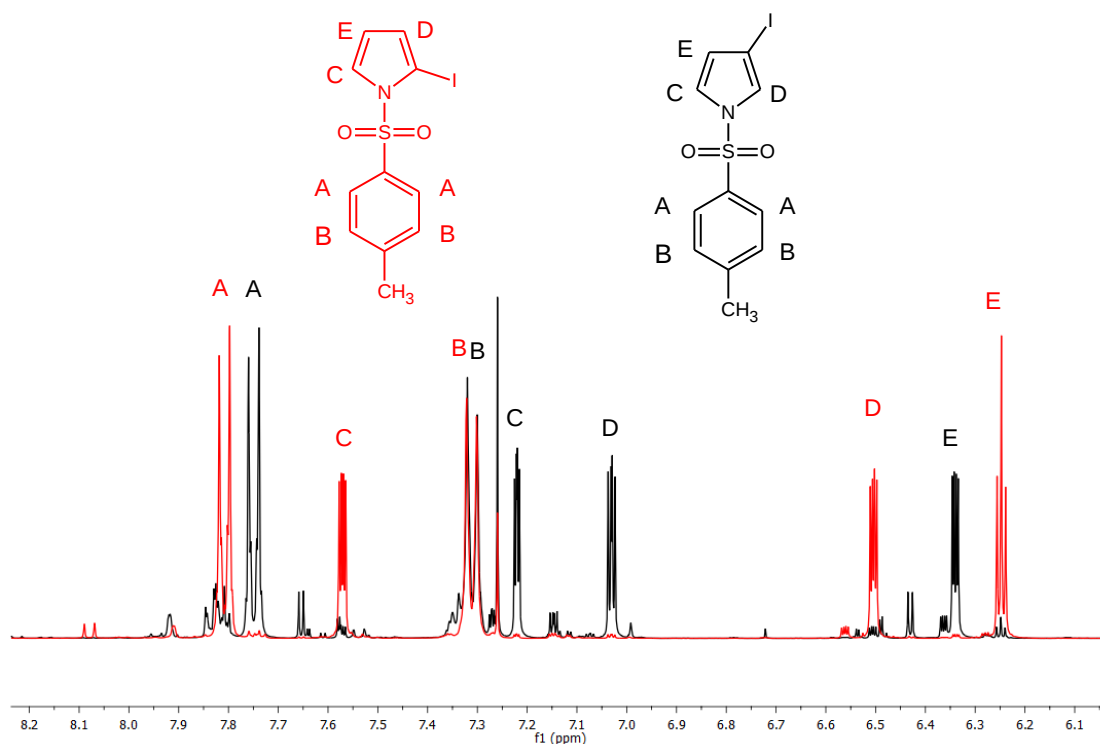
Obecným postupem pro výměnu halogenu za kov byl připraven litný intermediát **58**. Tato litná sůl byla bez izolace zachycena reakcí s elektrofilním činidlem. Pro přípravu derivátu **50** se jako vhodné činidlo ukázal samotný jod v 10 ekv. přebytku. Stejného produktu bylo dosaženo při použití NIS, avšak pro jeho vyšší cenu jsme zvolili první metodu. Z literatury jsou známy postupy, kdy je nutné pro generaci organokovu použití *tert*-BuLi namísto *n*-BuLi. Obě činidla pro generaci litného intermediátu jsme vyzkoušeli, avšak větší vliv na výtěžek reakce má provedení experimentu za bezvodých podmínek v inertní atmosféře.

Zajímavější změnu selektivity reakce jsme však pozorovali vlivem přidání I₂ při -78 °C nebo 20 °C. V prvním případě vznikl kinetický produkt reakce ve výtěžku 61 %, který bylo nutno chromatograficky přechistit od stop výchozí látky a α -izomeru **51**. Pokud byl do reakce přidán jod až po ohřátí na laboratorní teplotu, získali jsme směs α - a β -izomeru v poměru přibližně 3:2. Chromatografickou separací na koloně byly izolovány čisté látky ve výtěžku 29 % (α -izomer **51**) a 19 % (β -izomer **50**). V souladu s literaturou je β -derivát kinetickým produktem a α -izomer termodynamickým, byť chránicí skupina na dusíku tento trend silně ovlivňuje. Oba nové deriváty byly zkoumány pomocí ¹H NMR a ukázalo se, že samovolně polymerují v řádu hodin. V případě β -izomeru probíhá polymerace rychleji než u α -derivátu, jak je patrné ze spekter na (Obr. 38).



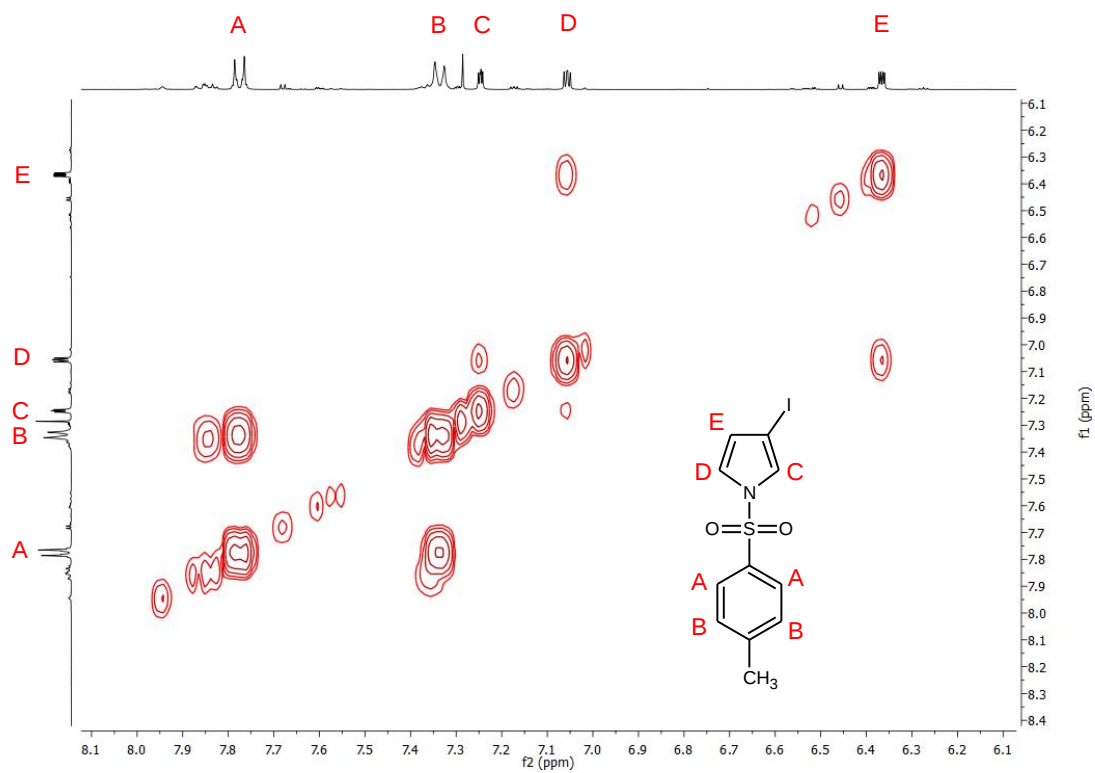
Obr. 37 Příprava derivátů **50** a **51** pomocí lithiace

Porovnáním aromatické části ^1H NMR spekter β -substituovaných a α -substituovaných derivátů pyrrolu **50** a **51** (Obr. 38) vidíme, že signály vodíků pyrrolu se liší svým posunem, zatímco posuny vodíků od chránící tosylové skupiny zůstaly neovlivněny. Je to dáno větší vzdáleností benzenového jádra od heterocyklu, na kterém proběhla reakce.

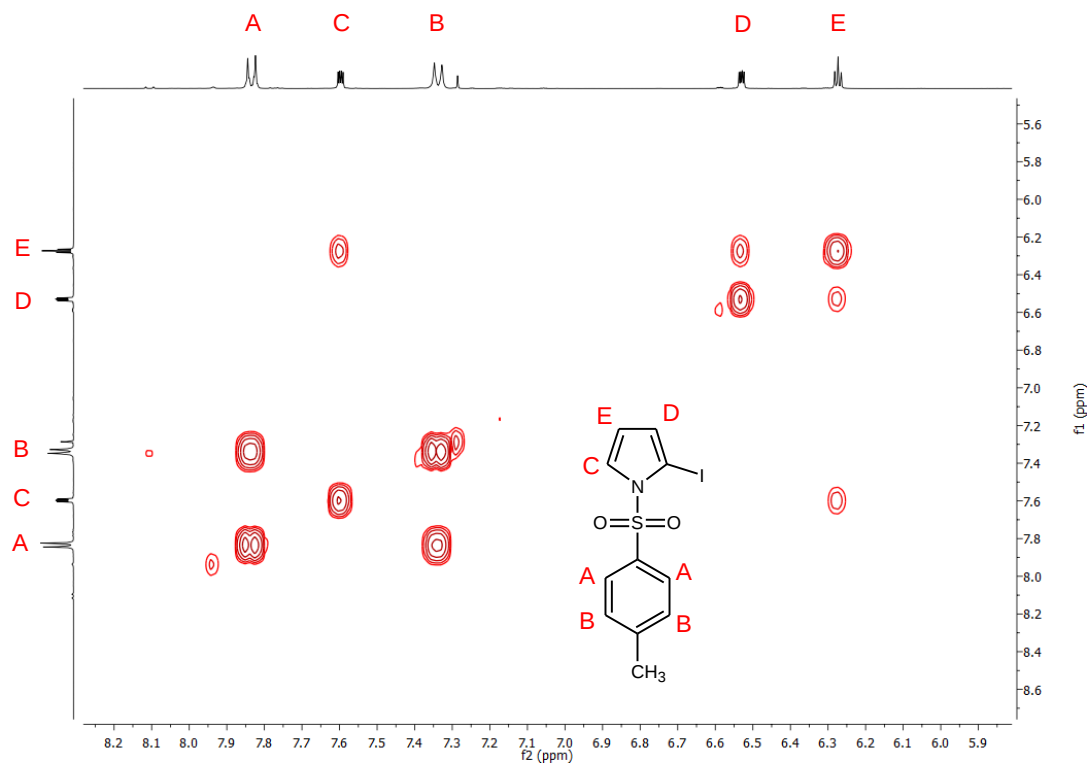


Obr. 38 Porovnání aromatických částí ^1H NMR spekter **50** a **51**

Finální určení struktur obou derivátů vyžadovalo provedení 2D NMR experimentu CO-SY. Ve spektru derivátu **50** (Obr. 39) vidíme poměrně velké množství signálů s nízkou intenzitou, jejichž vznik je způsoben výše zmíněnou samovolnou polymerací produktu. Dobře patrný je crosspík vzniklý interakcí signálů D a E přes tři vazby. Lze také pozorovat crosspík vzniklý interakcí signálů C a D. Protože má však nízkou intenzitu, soudíme, že tato interakce je přes čtyři vazby. Existence těchto crosspeaků potvrzuje, že jde skutečně o β -substituovaný derivát pyrrolu. Pro tento závěr svědčí také to, že ve spektru není pozorovatelný crosspík vzniklý interakcí C a E. Ze spektra na (Obr. 40) je patrné, že vodík E interaguje jak s C, tak s D, zatímco ve spektru β -derivátu (Obr. 39) interagoval tento vodík pouze s vodíkem D. Také si můžeme všimnout výrazně menšího počtu signálů vedlejších produktů polymerace.



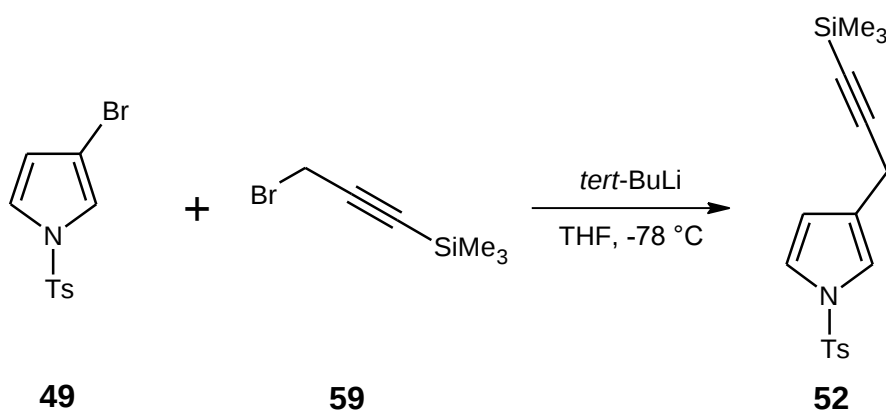
Obr. 39 2D COSY spektrum derivátu **50**



Obr. 40 2D COSY spektrum derivátu **51**

2.5. Alkylace pyrrolu v β -poloze

Příprava terminálních alkynů v β -poloze pyrrolu, bez použití cross-couplingové reakce, by znamenala velké zjednodušení jejich syntézy. Analogicky jako při syntéze derivátu **50** byl připraven litný intermediát **58**, který byl zachycen chráněným propargylbromidem **59** za $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mírně kyselý acetylenický vodík musel být předem chráněn, v opačném případě reaguje s litnou solí ve smyslu acidobazické reakce namísto žádané substituce. Za těchto podmínek byl však z reakce izolován pouze tosyl pyrrol **33b**, neboť místo připojení chráněného propargylu reagovala litná sůl s vodou při zpracování reakce.

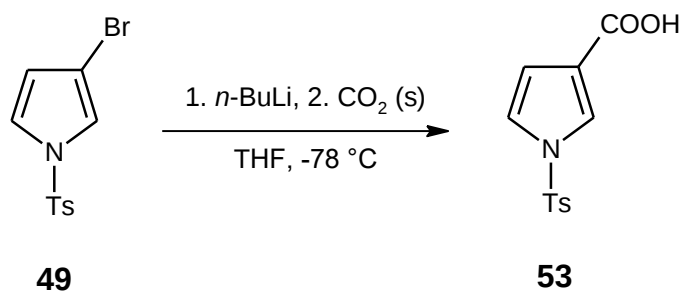


Obr. 41 Předpokládané schéma alkylovaného derivátu **52**

2.6. *N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrol-3-karboxylová kyselina

Karboxylová kyselina **53** by byla výborným prekurzorem pro následnou imobilizaci biomolekul amidickou vazbou. Z literatury je znám případ takto funkcionalizovaného pyrrolu, ovšem jako chránicí skupina na dusíku byl v tomto případě použit TIPS. Je také známa příprava derivátu **33b**, který má v β -poloze připojenu butanovou kyselinu. Syntézu lze provést acylací **33b** pomocí sukcinanhydridu a následným odstraněním ketonické skupiny Clemensenovou redukcí.

Reakce byla provedena za stejných reakčních podmínek, za kterých proběhla úspěšná syntéza analogického derivátu s TIPS skupinou. Litný intermediát **58**, byl zachycen přebytkem suchého ledu, avšak analýza pomocí TLC ani ^1H NMR neprokázaly žádaný produkt **53**.



Obr. 42 Příprava kyseliny 53

2.7. Příprava 3-ethynyl-*N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrolu

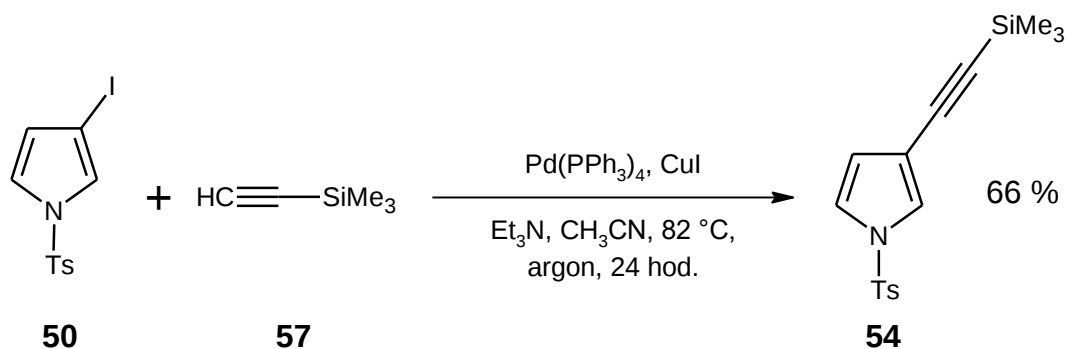
S již připraveným jod derivátem **50** bylo možné přejít ke cross-couplingovým reakcím a s jejich pomocí vytvořit konečný produkt, tedy pyrrol s terminálním alkynem v β -pozici. Pro jeho syntézu byly navrženy dva postupy. První metodou byl Sonogashirův coupling a následné odchránění acetylenické skupiny. Druhou zvolenou metodou byla metoda Kumadova-Tamaova couplingu, jejímž produktem jsou přímo terminální alkyny.

2.7.1. Sonogashirův coupling

První metodou navrženou k získání derivátu **55** byla Sonogashirova reakce derivátu **50** s trimethylsilylacetylenem **57**. V literatuře [25] je popsána reakce fenyl jodidu s přebytkem acetyleny za katalýzy palladiem, při které došlo ke spojení dvou fenylů pomocí ethynylové spojky. Aby tento výsledek nenastal při naší reakci, bylo nutné použít acetylen chráněný vhodnou funkční skupinou.

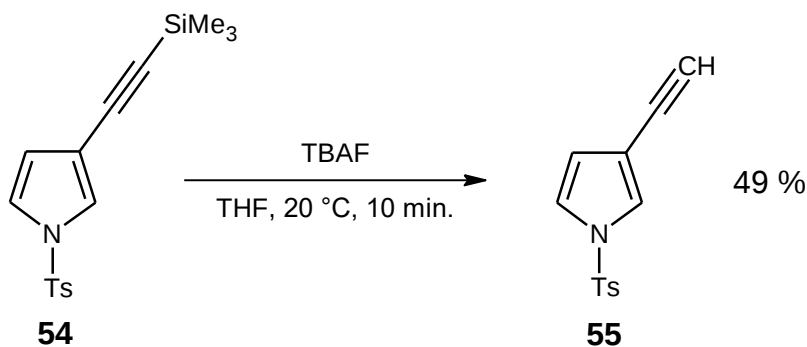
Z literatury je známa Sonogashirova reakce na derivátu s TIPS chránicí skupinou [33]. Na rozdíl od této reakce bylo nutno prodloužit reakční dobu z 3 na 24 hodin. Velmi důležité pro úspěšné provedení reakce bylo použití sušených, čerstvě destilovaných rozpouštědel.

Tímto způsobem byl získán derivát **54** s chráněnou acetylenickou skupinou ve výtěžku 66 %. Analýza výsledného produktu pomocí ^1H NMR ukázala, že se mírně posunuly signály vodíků pyrrolu díky rozdílnému elektronovému okolí ve srovnání s výchozí látkou a navíc přibyl singlet na 0,20 ppm odpovídající TMS skupině.



Obr. 43 Příprava chráněného derivátu **54**

Posledním krokem pro získání finálního produktu bylo odstranění chránicí skupiny acetyleny z derivátu **54**. To bylo provedeno jednoduše pomocí 1 ekv. TBAF v THF za laboratorní teploty. Čistý produkt **55** byl získán ve výtěžku 49 %. Ve vodíkovém NMR spektru zmizel signál TMS skupiny a na 3,5 ppm se objevil signál odpovídající intenzitou i posunem koncovému vodíku trojné vazby.

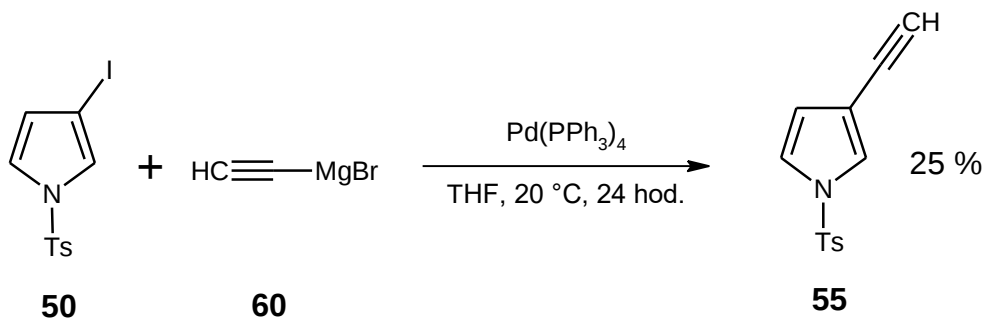


Obr. 44 Odchránění derivátu **54** na produkt **55**

2.7.2. Kumadův-Tamaův coupling

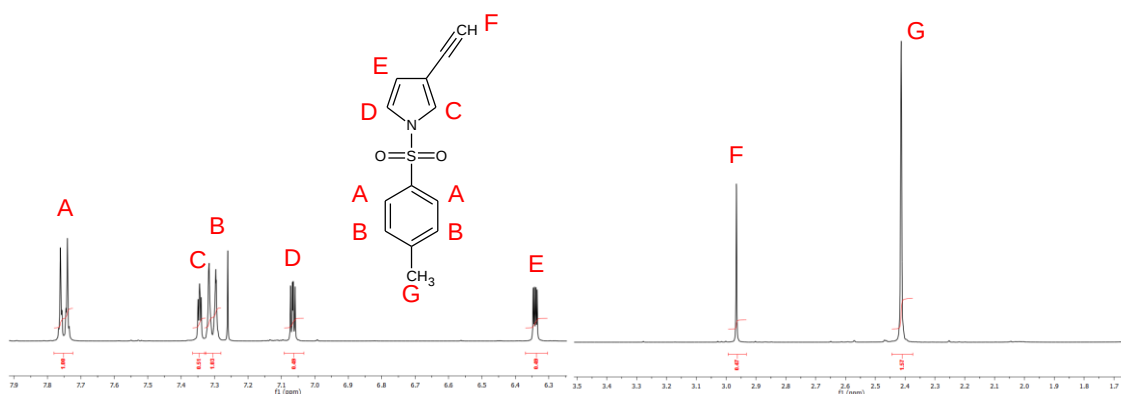
Ve srovnání s výše zmíněným Sonogashirovým couplingem byl k reakci použit komerčně dostupný ethynylmagnesiumbromid **60**. Výhoda této reakce je, že v jednom reakčním kroku získáme přímo výsledný produkt **55**. V několika publikovaných případech bylo možné reakci provést s aromatickým bromderivátem, což jsme neúspěšně experimentálně vyzkoušeli. Tato cesta by mohla fungovat při použití jiných ligandů nebo Ni místo Pd jako katalyzátoru. Díky výše zmíněné přípravě dosud nepopsaného derivátu **50** byla úspěšně provedena cross-couplingová reakce za katalýzy $\text{Pd(PdPh}_3)_4$. Výtěžek této reakce byl 25 % a musí být dále optimalizován, avšak mírné reakční pod-

mínky a snadné chromatografické přečištění produktu zvýhodňují tuto syntetickou cestu namísto dvou krokové metody přes Sonogashirův coupling.



Obr. 45 Příprava produktu **55** Kumadovou-Tamaovou reakcí

^1H NMR spektra pyrrolu **55** získaného Kumadovým-Tamaovým couplingem a Sonogashirovým couplingem se shodují. V aromatické části jsou tři signály pyrrolu a dva signály odpovídající chránící tosylové skupině. V alifatické oblasti posunů jsou singlety vodíků methylové skupiny a vodíku trojné vazby v poměru 3:1.



Obr. 46 Vodíkové spektrum derivátu **55**

3. Experimentální část

Analytické metody:

^1H NMR a ^{13}C NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker BioSpin. Jako rozpouštědlo byl použit deuterovaný chloroform, ke kterému byly vztaženy posuny v ppm.

Chromatografické metody:

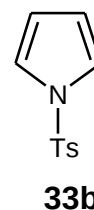
TLC analýzy byly prováděny na silikagelových foliích Silica gel F₂₅₄ (Merck). Detekce byla prováděna pomocí UV lampy P-lab s vlnovým rozsahem 254 a 365 nm. Pro flash chromatografii byl použita pumpa GEAR PUMP DRIVE s Lineárním sběračem frakcí FGC 10/21 a UV monitorem 254 nm. Sloupcová a flash chromatografie byla prováděna na silikagelu 60 (Merck).

Chemikálie a rozpouštědla:

Použité chemikálie byly dodány firmami Sigma-Aldrich, Acros, Penta a před použitím nebyly dále čištěny. Rozpouštědla byla před použitím destilována, a pokud bylo nutné tak sušena podle klasických laboratorních předpisů a skladována nad aktivovanými molekulovými síty o průměru 1,6 mm a velikosti 4Å.

***N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrol**

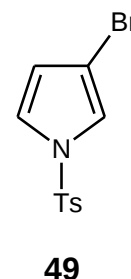
Pyrrol **1** (8 ml; 0,115 mol) s práškovým NaOH (13,8 g; 0,345 mol) rozpuštěn v DCM (80 ml). Směs vychlazena na 0 °C a poté přikapán Ts-Cl (26,5 g; 0,138 mol) rozpuštěný v DCM (50 ml). Za stálého míchání byla reakční směs ponechána ohřát k laboratorní teplotě a následně reagovat 20 hodin. Reakce byla ukončena přidáním vody, vodná fáze extrahována 3 x 60 ml DCM, spojené organické fáze promyty 1 x 100 ml vody a sušeny pomocí MgSO₄. Po zfiltrování sušidla a odpaření DCM na rotační vakuové odparce byl produkt přečištěn filtrací přes silikagel. Bylo získáno 19,8 g produktu **33b** ve výtěžku 78 %.



¹H NMR bylo v souladu s literaturou [12] (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7.78-7.73 (m, 2 H), 7.32-7.27 (m, 2 H), 7.17 (t, *J* = 1.9 Hz, 2 H), 6.30 (t, *J* = 1.9 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H).

3-brom-*N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrol

Do dvouhrdlé 500 ml baňky bylo vloženo 12 g *N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrolu **33b** (54,24 mmol) a 180 ml AcOH. Reakční směs byla ohřívána na 40 °C pod zpětným chladičem a při této teplotě udržována, až do úplného rozpuštění derivátu **33b**. Do 250 ml baňky bylo vloženo 14,4 g NBS (81,3 mmol) a 150 ml kyseliny octové. Tato směs byla zahřívána horkovzdušnou pistolí, až do úplného rozpuštění NBS. Poté byl rozpuštěný NBS pomocí přikapávací nálevky pomalu přidán do reakční směsi. 30 ml kyseliny octové bylo použito ke kvantitativnímu převedení zbytků NBS ze stěn baňky a přikapávací nálevky. Za stálého míchání byla reakční směs ponechána ohřát na 115 °C a reagovat po dobu 3 hodin. Během reakce se barva reakční směsi měnila od růžové až po černou.



Po ochlazení reakční směsi byla AcOH odpařena na rotační vakuové odparce, odparek byl rozpuštěn ve 150 ml CHCl₃, protřepán 10% roztokem Na₂S₂O₃ (3 x 70 ml) a následně sušen MgSO₄. Po filtraci sušidla a odpaření CHCl₃ byl produkt přečištěn s použitím flash chromatografie na silikagelu (eluent: CHCl₃:hexan v poměru 1:4, průtok 30 ml/min). Získáno 5,37 g derivátu **49** ve výtěžku 33 %.

¹H NMR bylo v souladu s literaturou [12] (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,74 – 7,70 (m, 2 H), 7,32 – 7,29 (m, 2 H), 7,12 (dd, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1 H), 6,26 (dd, *J*₁ = 2,5 Hz, *J*₂ = 3,3 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 3,3 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H)

Jodace pyrrolu (metoda A)

V 10 ml baňce bylo rozpuštěno 100 mg *N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrolu **33b** (0,452 mmol) v 3 ml rozpouštědla (AcOH nebo TFA) při 40 °C. 102 mg NIS (0,452 mmol) bylo společně s 3 ml rozpouštědla (AcOH nebo TFA) vloženo do baňky a horkovzdušnou pistolí zahříváno do rozpuštění NIS. Rozpuštěné NIS bylo opatrně přidáno do reakční směsi, která byla za varu rozpouštědla ponechána reagovat 24 hodin. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC na silikagelu, po uplynutí reakční doby však byla v obou případech přítomna pouze výchozí látka.

Jodace pyrrolu (metoda B)

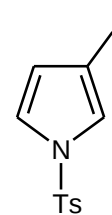
Do 25 ml baňky bylo vloženo 100 mg derivátu **49** (0,332 mmol), 66 mg KI (0,4 mmol), 3,5 ml HI a 3,5 ml acetonu. Reakční směs byla za stálého míchání zahřáta na 60 °C a ponechána reagovat 24 hodin. Po této době byly rozpouštědla odpařeny na rotační vakuové odparce, odparek rozpuštěn v 15 ml CHCl₃, protřepán 10% roztokem Na₂S₂O₃ (3 x 20 ml) a následně sušen MgSO₄. Po filtraci sušidla a odpaření CHCl₃ byl produkt přečištěn s použitím flash chromatografie na silikagelu (eluent: CHCl₃:hexan v poměru 1:1, průtok 30 ml/min). Analýza pomocí ¹H NMR ukázala pouze přítomnost výchozí látky.

Jodace pyrrolu (metoda C)

V reakční baňce bylo rozpuštěno 600 mg pyrrolu **49** (2 mmol) v 15 ml sušeného THF. Baňka uzavřená septem byla naplněna inertní atmosférou (argon). Reakční směs byla ochlazená na -78 °C, v lázni acetonu se suchým ledem. Po 20 minutách chlazení bylo přidáno *tert*-BuLi (4 mmol).

3-jod-N-(p-toluensulfonyl)pyrrol

Litný intermediát **58** byl zachycen 2 g I₂ (8 mmol) při -78 °C. Reakční směs ponechána 1 hodinu reagovat, poté byla ukončena přidáním MeOH. Směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Rozpouštědla byla odpařena na rotační vakuové odparce, odparek rozpuštěn v CHCl₃, protřepán 3 x 10% roztokem Na₂S₂O₃ a následně sušen MgSO₄. Po filtraci sušidla a odpaření CHCl₃ byl produkt přečištěn s použitím flash chromatografie na silikagelu (eluent: CHCl₃:hexan v poměru 1:2, průtok 30 ml/min). Bylo získáno 315 mg derivátu **50** ve výtěžku 45 %.

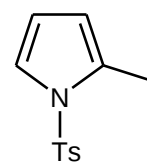


50

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃, 298 K) δ = 7,76 – 7,74 (m, 2 H), 7,32 – 7,30 (m, 2 H), 7,22 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J*₁ = 2,3 Hz, *J*₂ = 3,2 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 3,6 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H)

2-jod-N-(p-toluensulfonyl)pyrrol

674 mg I₂ (2,656 mmol) bylo přidáno po ohřátí reakční směsi na laboratorní teplotu. Reakční směs byla ponechána 1 hodinu reagovat, následně byla ukončena MeOH. Rozpouštědla byla odpařena na rotační vakuové odparce, odparek rozpuštěn v 15 ml CHCl₃, protřepán 10% roztokem Na₂S₂O₃ (3 x 30 ml) a sušen MgSO₄. Po filtraci sušidla a odpaření CHCl₃ byl produkt přečištěn s použitím flash chromatografie na silikagelu (eluent: CHCl₃:hexan v poměru 1:4, průtok 30 ml/min). Bylo získáno 66,4 mg derivátu **51** ve výtěžku 29 %.

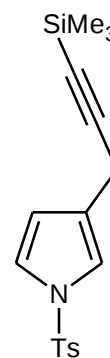


51

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃, 298 K) δ = 7,82 – 7,80 (m, 2H), 7,57 (dd, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 3,5 Hz, 1 H), 7,32 – 7,30 (m, 2 H), 6,50 (dd, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 3,4 Hz, 1 H), 6,25 (t, *J* = 3,45 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H)

Alkylace do β -polohy pyrrolu

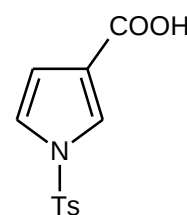
V 25 ml baňce bylo rozpuštěno 200 mg derivátu **50** (0,664 mmol) v 10 ml THF. Baňka uzavřená septem byla naplněna inertní atmosférou (argon). Reakční směs byla ochlazená na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ v lázni acetonu se suchým ledem. Po 15 minutách chlazení bylo přidáno 780 μl 1,7 M *tert*-BuLi (1,328 mmol). Po 15 minutách od přidání BuLi bylo Hamiltonovou stříkačkou přidáno 325 μl 3-bromo-1-trimethylsilyl-1-propynu (1 mmol). Reakční směs ponechána 45 minut reagovat, poté byla ukončena přidáním H_2O . Směs ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Rozpouštědla byla odpařena na rotační vakuové odparce, odparek rozpuštěn v 15 ml Et_2O , protřepán H_2O (3 x 30 ml) a následně sušen MgSO_4 . Po filtraci sušidla a odpaření Et_2O byl produkt přečištěn s použitím flash chromatografie na silikagelu (eluent: CHCl_3 :hexan v poměru 1:4, průtok 30 ml/min). Analýza pomocí ^1H NMR ukázala, že požadovaný derivát **52** nevznikl.



52

N-(*p*-toluensulfonyl)pyrrol-3-karboxylová kyselina

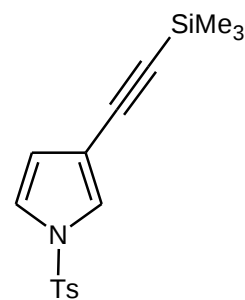
V 25 ml baňce bylo rozpuštěno 200 mg brom-derivátu **49** (0,664 mmol) v 15 ml THF. Baňka uzavřená septem byla naplněna inertní atmosférou (argon). Reakční směs byla ochlazená na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, v lázni acetonu se suchým ledem. Po 15 minutách chlazení bylo přidáno 780 μl 1,7 molárního roztoku *tert*-BuLi (1,328 mmol). Po 15 minutách od přidání BuLi byl přidán suchý led v přebytku. Reakční směs ponechána 45 minut reagovat, poté byla ukončena MeOH. Reakce ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Rozpouštědla byla odpařena na rotační vakuové odparce, odparek rozpuštěn v 15 ml Et_2O , protřepán H_2O (3 x 30 ml) a následně sušen MgSO_4 . Po filtraci sušidla a odpaření Et_2O byl produkt přečištěn s použitím flash chromatografie na silikagelu (eluent: CHCl_3 :MeOH v poměru 20:1, průtok 30 ml/min). Analýza produktu pomocí ^1H NMR a MS ukázala, že kyselina **53** v této reakci nevznikla.



53

Sonogashirova reakce

215 mg β -jod-derivátu **50** (0,619 mmol) s 71,3 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0619 mmol) a 8,9 mg CuI (0,0619 mmol) byly vloženy do důkladně vysušené baňky s míchadlem, která byla následně uzavřena septem. Et_3N byl stejně jako CH_3CN před použitím čerstvě předestilován. Uzavřená baňka byla naplněna argonem. Reaktanty se za stálého míchání nechaly rozpustit ve směsi 2,8 ml Et_3N a 1,1 ml CH_3CN , následně k nim byl přidán trimethylsilylacetylen (1,24 mmol). Reakční směs se nechala při 82 °C reagovat 24 hodin. Po uplynutí reakční doby byla rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce, odparek rozpuštěn v 15 ml Et_2O , protřepán H_2O (3 x 30 ml) a následně sušen MgSO_4 . Po filtraci sušidla a odpaření Et_2O byl produkt přečištěn s použitím flash chromatografie na silikagelu (eluent: CHCl_3 :hexan v poměru 1:4, průtok 30 ml/min). Bylo získáno 130 mg požadovaného derivátu **54** ve výtěžku 66 %.

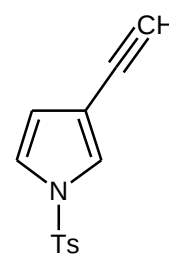


54

$^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3 , 298 K) δ = 7,75 – 7,72 (m, 2H), 7,32 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1 H), 7,30 – 7,28 (m, 2 H), 7,05 (dd, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 3,3 Hz, 1 H), 6,33 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 3,2 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 0,20 (s, 9 H)

3-ethynyl-*N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrol (metoda A)

106 mg derivátu **54** (0,334 mmol) ve formě oranžového oleje bylo rozpuštěno v 5 ml THF. Za intenzivního míchání přidáno 334 μl 1 M roztoku TBAF (0,334 mmol), reakční směs okamžitě změnila barvu na černou. Podle TLC analýzy nebyla po 5 min ve směsi žádná výchozí látka. Vzorek odpařen na rotační vakuové odparce a přečištěn pomocí flash chromatografie na silikagelu (eluent: cyklohexan: CHCl_3 1:1, průtok 20 ml/min), vzorek nanesen přímo v malém množství eluentu.



55

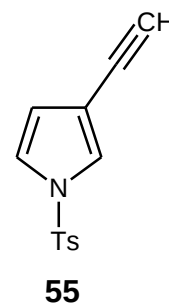
Získáno 40 mg produktu **55**, což odpovídá výtěžku 49 %

$^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3 , 298 K) δ = 7,76 – 7,74 (m, 2 H), 7,345 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1 H), 7,32 – 7,29 (m, 2 H), 7,07 (dd, J_1 = 2,3 Hz; J_2 = 3,2 Hz, 1 H), 6,34 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 3,2 Hz), 2,97 (s, 1 H), 2,41 (s, 3 H)

^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3 , 298 K) δ = 145,68; 135,59; 130,30; 127,20; 124,76; 120,72; 116,47; 108,92; 78,27; 21,80

3-ethynyl-*N*-(*p*-toluensulfonyl)pyrrol (metoda B)

100 mg β -jod-derivátu **50** (0,288 mmol) a 16,6 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0144 mmol) byly rozpuštěny v 1,5 ml sušeného THF. Septem uzavřená baňka s reakční směsí byla naplněna argonem. Po rozpuštění reaktantů bylo přidáno 1,5 ekv. ethynylmagnesiumbromidu (0,43 mmol). Reakční směs ponechána ohřát na 60 °C a reagovat 24 hodin. Rozpouštědla byla odpařena na rotační vakuové odparce, následně byl odparek přečištěn



s použitím flash chromatografie na silikagelu (eluent: CHCl_3 :hexan v poměru 1:2, průtok 20 ml/min). Bylo získáno 18 mg derivátu **55** ve výtěžku 25 %. Spektra se shodovala s produktem připraveným metodou A.

4. Závěr

Úspěšně byly připraveny dosud nepopsané jodderiváty pyrrolu **50** a **51**, k jejichž rozlišení bylo použito ^1H NMR a 2D COSY spektroskopie. Bylo zjištěno, že derivát **50** podléhá rychlé polymeraci a musí být ihned použit v další reakci. Oba tyto produkty byly připraveny pomocí lithiace bromderivátu **49** a následným zachycením vznikající litné soli **58** přebytkem jodu. Při kinetickém řízení této reakce vzniká pouze β -bromderivát **50**, zatímco při termodynamickém řízení vzniká směs derivátů α - a β -substituovaných derivátů, které je nutné chromatograficky separovat.

Z jodderivátu **50** byl připraven pyrrol substituovaný terminálním alkynem v β -poloze **55**. Pro přípravu tohoto produktu byly vyzkoušeny dvě metody, z nichž se jako výhodnější ukázal Kumada-Tamaův cross-couplingu, díky nižšímu počtu kroků reakce potřebných pro získání konečného produktu. Avšak i příprava pomocí Sonogashirova cross-couplingu a následné ochrany acetylenické skupiny vedla k získání požadovaného derivátu **55**. Nové deriváty byly charakterizovány pomocí ^1H NMR, ^{13}C NMR a 2D NMR metod.

Konečný produkt **55** bude využit při výzkumu tkáňového nosiče z orientovaných vláken. Připojení cyklodextrinových jednotek pomocí Huisgenovy dipolární cykloadice umožní funkcionalizaci povrchu materiálu a vytvoří vhodné prostředí k růstu buněk.

Seznam literatury

- [1] GERARD, Manju, Asha CHAUBEY a B. D. MALHOTRA. Application of conducting polymers to biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*. 2002, roč. 17, č. 5, s. 345–359.
- [2] WANG, Lin-Xia, Xin-Gui LI a Yu-Liang YANG. Preparation, properties and applications of polypyrroles. *Reactive and Functional Polymers*. 2001, roč. 47, č. 2, s. 125–139.
- [3] GANGOPADHYAY, Rupali a Amitabha DE. Conducting Polymer Nanocomposites: A Brief Overview. *Chemistry of Materials* [online]. 2000, roč. 12, č. 3, s. 608–622. ISSN 0897-4756, 1520-5002. Dostupné z: doi:10.1021/cm990537f
- [4] OMASTOVÁ, Mária a Matej MIČUŠÍK. Polypyrrole coating of inorganic and organic materials by chemical oxidative polymerisation. *Chemical Papers* [online]. 2012, roč. 66, č. 5 [vid. 2016-leden-11]. ISSN 1336-9075. Dostupné z: doi:10.2478/s11696-011-0120-4
- [5] MELDAL, Morten a Christian Wenzel TORNØE. Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews* [online]. 2008, roč. 108, č. 8, s. 2952–3015. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr0783479
- [6] JOHANSSON SEECHURN, Carin C. C., Matthew O. KITCHING, Thomas J. COLACOT a Victor SNIECKUS. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2012, roč. 51, č. 21, s. 5062–5085. ISSN 1521-3773. Dostupné z: doi:10.1002/anie.201107017
- [7] KOZMÍK, Václav. *Heterocyklické sloučeniny, učební text pro výuku předmětu Organická chemie II*. B.m.: Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko technologická. 2010
- [8] HARREUS, Albrecht Ludwig. Pyrrole. In: WILEY-VCH VERLAG GMBH & CO. KGAA, ed. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [online]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000 [vid. 2016-duben-20]. ISBN 978-3-527-30673-2. Dostupné z: http://doi.wiley.com/10.1002/14356007.a22_453
- [9] EICHER, Theophil, Siegfried HAUPTMANN a Andreas SPEICHER. Five-Membered Heterocycles: Sections 5.1–5.21. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications, Second Edition*. 2004, s. 52–121.
- [10] BYCROFT, B.W. *Dictionary of Antibiotics & Related Substances* [online]. B.m.: Taylor & Francis, 1987. ISBN 978-0-412-25450-5. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=7ZBIIdy-KpSYC>
- [11] LEWIS JR. Zomepirac sodium: A new nonaddicting analgesic. *JAMA* [online]. 1981, roč. 246, č. 4, s. 377–379. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.1981.03320040049033

- [12] ZONTA, Cristiano, Fabrizio FABRIS a Ottorino DE LUCCHI. The Pyrrole Approach toward the Synthesis of Fully Functionalized Cup-Shaped Molecules. *Organic Letters* [online]. 2005, roč. 7, č. 6, s. 1003–1006. ISSN 1523-7060, 1523-7052. Dostupné z: doi:10.1021/ol047569f
- [13] BRAY, Brian L., Peter H. MATHIES, Reto NAEF, Dennis R. SOLAS, Thomas T. TIDWELL, Dean R. ARTIS a Joseph M. MUCHOWSKI. N-(triisopropylsilyl) pyrrole. A progenitor, „par excellence" of 3-substituted pyrroles. *The Journal of Organic Chemistry*. 1990, roč. 55, č. 26, s. 6317–6328.
- [14] COOKSEY, A.R., K.J. MORGAN a D.P. MORREY. Nitropyrroles—II. *Tetrahedron* [online]. 1970, roč. 26, č. 21, s. 5101–5111. ISSN 0040-4020. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4020(01)93163-1
- [15] BAI, Guo Yi, Yong Hui YANG, Zheng MA, Jian Zhong XU, Man De QIU, Fei HE, Xi Long YAN a Hai Yang DOU. Friedel–Crafts acylation of pyrrole over ultrasonic-assisted phosphoric acid-modified H β zeolite. *Research on Chemical Intermediates* [online]. 2012, roč. 38, č. 3-5, s. 795–806. ISSN 0922-6168, 1568-5675. Dostupné z: doi:10.1007/s11164-011-0418-4
- [16] JOLICOEUR, Benoit, Erin E. CHAPMAN, Alison THOMPSON a William D. LUBELL. Pyrrole protection. *Tetrahedron* [online]. 2006, roč. 62, č. 50, s. 11531–11563. ISSN 00404020. Dostupné z: doi:10.1016/j.tet.2006.08.071
- [17] LI, Jie Jack. *Name reactions: a collection of detailed reaction mechanisms*. 3rd expanded ed. Berlin ; New York: Springer, 2006. ISBN 978-3-540-30030-4.
- [18] LI, Yan, Brian O. PATRICK a David DOLPHIN. Near-Infrared Absorbing Azo Dyes: Synthesis and X-ray Crystallographic and Spectral Characterization of Monoazopyrroles, Bisazopyrroles, and a Boron–Azopyrrole Complex. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2009, roč. 74, č. 15, s. 5237–5243. ISSN 0022-3263, 1520-6904. Dostupné z: doi:10.1021/jo9003019
- [19] BUTLER, Anthony R. a Peter T. SHEPHERD. Electrophilic substitution in pyrroles. Part 5. Reaction of dipyrromethanes with arenediazonium ions. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* [online]. 1980, č. 1, s. 113–116. ISSN 0300-9580. Dostupné z: doi:10.1039/P29800000113
- [20] DE LACY COSTELLO, B.P.J., P. EVANS, N. GUERNION, N.M. RATCLIFFE, P.S. SIVANAND a G.C. TEARE. The synthesis of a number of 3-alkyl and 3-carboxy substituted pyrroles; their chemical polymerisation onto poly(vinylidene fluoride) membranes, and their use as gas sensitive resistors. *Synthetic Metals* [online]. 2000, roč. 114, č. 2, s. 181–188. Dostupné z: doi:10.1016/S0379-6779(00)00250-2
- [21] COREY, E.J., Hidetsura CHO, Christoph RÜCKER a Duy H. HUA. Studies with trialkylsilyltriflates: new syntheses and applications. *Tetrahedron Letters* [online]. 1981, roč. 22, č. 36, s. 3455–3458. ISSN 0040-4039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(01)81930-4

- [22] LE, Zhang-Gao, Zhen-Chu CHEN, Yi HU a Qin-Guo ZHENG. Organic reactions in ionic liquids: a simple and highly regioselective N-substitution of pyrrole. *Synthesis*. 2004, č. 12, s. 1951–1954. ISSN 0039-7881.
- [23] YIM, Eui Soon, Moon Kyeu PARK a Byung Hee HAN. Ultrasound promoted N-alkylation of pyrrole using potassium superoxide as base in crown ether. *Ultrasonics sonochemistry*. 1997, roč. 4, č. 2, s. 95–98. ISSN 1350-4177.
- [24] BRANDSMA, L., O. A. TARASOVA, N. A. KALININA, A. I. ALBANOV, L. V. KLYBA a B. A. TROFIMOV. Efficient synthesis of 1-(2-propynyl) pyrrole. *Russian journal of organic chemistry*. 2002, roč. 38, č. 7, s. 1073–1075.
- [25] NEGISHI, Ei-ichi, Martin KOTORA a Caiding XU. Direct Synthesis of Terminal Alkynes via Pd-Catalyzed Cross Coupling of Aryl and Alkenyl Halides with Ethynylmetals Containing Zn, Mg, and Sn. Critical Comparison of Countercations. *The Journal of Organic Chemistry*. 1997, roč. 62, č. 25, s. 8957–8960.
- [26] NICOLAOU, K. C., Paul G. BULGER a David SARLAH. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2005, roč. 44, č. 29, s. 4442–4489. ISSN 1433-7851, 1521-3773. Dostupné z: doi:10.1002/anie.200500368
- [27] CHINCHILLA, Rafael a Carmen NÁJERA. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chemical Reviews* [online]. 2007, roč. 107, č. 3, s. 874–922. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr050992x
- [28] ESPINET, Pablo a Antonio M. ECHAVARREN. The Mechanisms of the Stille Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2004, roč. 43, č. 36, s. 4704–4734. ISSN 1521-3773. Dostupné z: doi:10.1002/anie.200300638
- [29] SUZUKI, Akira. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998. *Journal of Organometallic Chemistry* [online]. 1999, roč. 576, č. 1–2, s. 147–168. ISSN 0022-328X. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-328X(98)01055-9
- [30] HERAVI, Majid M. a Parvin HAJIABBASI. Recent advances in Kumada-Tamao-Corriu cross-coupling reaction catalyzed by different ligands. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* [online]. 2012, roč. 143, č. 12, s. 1575–1592. ISSN 0026-9247, 1434-4475. Dostupné z: doi:10.1007/s00706-012-0838-x
- [31] NEGISHI, Eiichi. Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation. *Accounts of Chemical Research* [online]. 1982, roč. 15, č. 11, s. 340–348. ISSN 0001-4842. Dostupné z: doi:10.1021/ar00083a001
- [32] KLAPARS, Artis a Stephen L. BUCHWALD. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2002, roč. 124, č. 50, s. 14844–14845. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja028865v

- [33] ALVAREZ, Alejandro, Angel GUZMAN, Alicia RUIZ, Esperanza VELARDE a Joseph M. MUCHOWSKI. Synthesis of 3-arylpyrroles and 3-pyrrolylacetylenes by palladium-catalyzed coupling reactions. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 1992, roč. 57, č. 6, s. 1653–1656. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo00032a011