

**Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta
Katedra organické chemie**

**Charles University in Prague, Faculty of Science
Department of organic chemistry**

Doktorský studijní program: Organická chemie
Ph.D. study program: Organic chemistry

Autoreferát disertační práce
Summary of the Ph.D. Thesis



Funkcionalizace pyrimidinových nukleobází přímými C-H arylacemi.
Functionalization of pyrimidine nucleobases by direct C-H arylations.

Mgr. Miroslava Čerňová

Školitel/Supervisor: Prof. Ing. Michal Hocek, CSc., DSc.

Praha, 2015

Abstract

Within presented dissertation thesis Pd-catalyzed direct C-H arylation of 1,3-dimethyluracil to position 5 or 6 was developed. An interesting dichotomy in the regioselectivity and mechanism of reactions were observed. A reaction of 1,3-dimethyluracil with diverse aryl halides performed in the absence of CuI led preferentially to 5-aryl-1,3-dimethyluracils, while with the addition of CuI 6-aryl-1,3-dimethyluracils were formed as the major products. Reactions mediated only in the presence of copper(I) iodide (in the absence of a Pd-catalyst) proceeded with lower yields but led exclusively to 6-arylated derivatives. In order to prepare free 5- and 6-arylated uracils for biological activity screening, the developed methodologies for the direct C-H arylations were applied to various 1,3-protected uracils. Benzyl-protected uracil was selected as the best candidate both in terms of stability during the arylations, as well as facile cleavage of the benzyl groups during deprotection of arylated uracils. Synthesis of various substituted 5- and 6-aryl-1,3-dibenzyluracils proceeded with the same regioselectivity as with the model compound 1,3-dimethyluracil. For deprotection of synthesized derivatives either transfer hydrogenolysis over Pd/C or treatment with BBr₃ in case of uracils bearing bulky aromatic substituents was used. Furthermore, novel and efficient synthesis of 2,4-diarylpurimidines was developed based on the use of phosphonium-mediated Suzuki coupling of 2-(methylsulfanyl)uracil at position 4 followed by the Liebeskind-Srogl cross-coupling at position 2 under microwave irradiation. The synthesized 2,4-diarylpurimidines were tested *in vitro* for their cytostatic activity against human cancer cell lines. The possibility of subsequent direct arylation of 2,4-diarylpurimidines was also investigated. Finally, diverse electrophilic, nucleophilic and radical direct trifluoromethylations of 1,3-dimethyluracil were systematically studied in order to prepare either 5- or 6-(trifluoromethyl)uracil derivatives and consequently explore possibilities of direct arylation to free 5 or 6 position. The radical trifluoromethylation by CF₃SO₂Na in presence of *t*-BuOOH gave 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil in good yield. The 6-(trifluoromethyl)uracil derivative was only prepared in a mixture with 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil by Ir-catalyzed borylation followed by treatment with the Togni's reagent. This isomer was isolated from the mixture only in a very low yield, therefore, the attempts of subsequent C-H arylation were performed only on 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil. Its Pd-catalyzed arylation with various aryl halides proceeded successfully only with 4-iodotoluene, wherein in the presence of CsF as a base and copper iodide the desired 6-tolyl-5-trifluoromethyluracil derivative was successfully prepared.

Abstrakt

V rámci předložené dizertační práce byly navrženy metody přímé Pd-katalyzované C-H arylace 1,3-dimethyluracilů do pozice 5 nebo 6, přičemž byla pozorována zajímavá dichotomie v regioselektivitě a v mechanismu reakcí. Reakcemi 1,3-dimethyluracilu prováděnými bez přítomnosti CuI s různými aryl halogenidy vznikaly přednostně 5-aryl-1,3-dimethyluracily, přičemž reakce prováděné s přidavkem CuI poskytl jako hlavní produkt 6-aryl-1,3-dimethyluracily. Reakce pouze v přítomnosti jodidu měďného (bez přítomnosti Pd-katalyzátoru) probíhaly sice s nižším výtěžkem, ale vedly výhradně k 6-arylovaným derivátům. Vyvinuté metody pro přímé C-H arylace byly následně aplikovány na různě 1,3-chráněné uracily, s cílem získat volné 5- a 6-arylované uracily k prozkoumání jejich biologické aktivity. Uracil ochráněný benzylovou chránicí skupinou byl vybrán jako nejlepší kandidát a to z hlediska jak stability v průběhu arylací, tak i následného snadného odchránění benzylových skupin při deprotekcii arylovaných uracilů. Syntéza různě substituovaných 5- a 6-aryl-1,3-dibenzyluracilů probíhala se stejnou regioselektivitou jako u modelové látky 1,3-dimethyluracilu. K odchránění syntetizovaných derivátů byla zvolena transfer hydrogenolýza v přítomnosti Pd/C případně reakce s BBr_3 , která se osvědčila při odchránění derivátů uracilů nesoucích objemnější arylové substituenty. Dále byla navržena nová efektivní syntéza 2,4-diarylpyrimidinů, založená na použití fosfoniové varianty Suzukiho reakce 2-(methylsulfanyl)uracilu do pozice 4 a následnou Liebeskind-Šroglovou cross-couplingovou reakcí do pozice 2 působením mikrovlnného záření. Syntetizované 2,4-diarylpyrimidiny byly testovány *in vitro* na cytostatickou aktivitu proti vybraným nádorovým buněčným liniím. Prozkoumaná byla také možnost následné přímé arylace 2,4-diarylpyrimidinů. Nakonec byly studovány také různé elektrofilní, nukleofilní a radikálové přímé trifluormethylace 1,3-dimethyluracilu s cílem připravit buď 5- nebo 6-(trifluormethyl)uracilové deriváty a následně prozkoumat možnosti jejich přímé arylace do volné pozice 5 nebo 6. Radikálová trifluormethylace použitím $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ v přítomnosti *t*-BuOOH poskytla 1,3-dimethyl-5-(trifluormethyl)uracil v dobrém výtěžku. 6-(Trifluormethyl)uracilový derivát byl připraven jedině ve směsi s 1,3-dimethyl-5-(trifluormethyl)uracilem, a to použitím Ir-katalyzované borylace a následné reakce s Togniho činidlem. Separací ze směsi byl tento isomer získán jen ve velmi nízkém výtěžku, proto byly pokusy o následnou C-H arylaci provedeny jen na 1,3-dimethyl-5-(trifluormethyl)uracilu. Jeho palladiem katalyzovaná arylace s řadou arylhalogenidů proběhla úspěšně pouze s 4-jodtoluenem, kde v přítomnosti fluoridu cesného jako báze a jodidu měďného byl získán požadovaný 6-tolyl-5-trifluormethyluracilový derivát.

List of abbreviations/Zoznam skratiek

Ac = acetyl

Ar = aryl

BOM = benzyloxymethyl

Bn = benzyl

Bz = benzoyl

CCRF-CEM = T-lymphoblastic leukemia

CMD = concerted metalation-deprotonation

cod = 1,5-cyclooctadiene

CuTC = copper(I) thiophene-2-carboxylate

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DCE = 1,2-dichloroethane

DCM = dichloromethane

DME = dimethoxyethane

DMF = *N,N*-dimethylformamide

dtbpy = 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl

Et = ethyl

equiv = equivalent

HeLa S3 = cervical carcinoma

HepG2 = liver carcinoma

HL-60 = promyelocytic leukemia

Me = methyl

MEM = methoxyethoxymethyl

MW = microwaves

NMR = nuclear magnetic resonance spectroscopy

Ph = phenyl

phen = 1,10-phenantroline

pin = pinacolato

PMB = *p*-methoxybenzyl

PyBroP = bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

r.t. = room temperature

TEMPO = 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy

TBDMS = *tert*-butyldimethylsilyl

*t*Bu = *tert*-butyl

*t*BuOOH = *tert*-butyl hydroperoxide

Tf = trifluoromethanesulfonyl

TFA = trifluoroacetic acid

THF = tetrahydrofuran

TMS = trimethylsilyl

Tol = tolyl

Contents/Obsah

Abstract	2
Abstrakt	3
List of abbreviations/Zoznam skratiek	4
1. Introduction	8
2. Specific aims of the thesis	9
3. Results and discussion	10
3.1. Regioselective direct C-H arylation of uracils	10
3.1.1. Direct C-H arylation of 1,3-dimethyluracil: Reaction development and scope	10
3.1.1.1. Synthesis of 5- and 6-aryl-1,3-dimethyluracils	11
3.1.2. Direct C-H arylation of protected uracils and consecutive deprotection: Reaction development and scope	13
3.1.3. Synthesis of 5- and 6-arylated free uracils	15
3.1.3.1. Synthesis of 5- and 6-aryl-1,3-dibenzyluracils	15
3.1.3.2. Deprotection of 5- and 6-aryl-1,3-dibenzyluracils	17
3.1.4. Direct C-H arylation of nucleosides	20
3.2. Synthesis of 2,4-diarylpyrimidines: Reaction development and scope	21
3.2.1. Synthesis of 4-aryl-2-(methylsulfanyl)pyrimidines	22
3.2.2. Synthesis of 2,4-diarylpyrimidines.....	23
3.3. Direct trifluoromethylation of 1,3-dimethyluracil and consecutive C-H arylation	25
3.3.1. Direct trifluoromethylation of 1,3-dimethyluracil: Reaction development and scope	25
3.3.2. Direct C-H arylation of 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil	27
4. Conclusion	30
1. Úvod	32
2. Ciele práce	33
3. Výsledky a diskusia	34
3.1. Regioselektívna priama C-H arylácia uracilov	34
3.1.1. Priama C-H arylácia 1,3-dimetyluracilu: Vývoj metodiky a jej použitie.....	34
3.1.1.1. Syntéza 5- a 6-aryl-1,3-dimetyluracilov.....	35
3.1.2. Priama C-H arylácia chránených uracilov a následné odchránenie: Vývoj metodiky a jej použitie	37
3.1.2. Syntéza 5- a 6-arylovaných voľných uracilov	39
3.1.3.1. Syntéza 5- a 6-aryl-1,3-dibenzyluracilov	39
3.1.3.2. Odchránenie 5- a 6-aryl-1,3-dibenzyluracilov	41
3.1.3. Priama C-H arylácia nukleozidov	44
3.2. Syntéza 2,4-diarylpyrimidínov: Vývoj metodiky a jej použitie	45
3.2.1. Syntéza 4-aryl-2-(methylsulfanyl)pyrimidínov	46
3.2.2. Syntéza 2,4-diarylpyrimidínov	47
3.3. Priama trifluorometylácia 1,3-dimetyluracilu a následná C-H arylácia	49
3.3.1. Priama trifluorometylácia 1,3-dimetyluracilu: Vývoj metodiky a jej použitie	49
3.3.2. Priama C-H arylácia 1,3-dimetyl-5-(trifluorometyl)uracilu.....	51

4. Záver	54
Curriculum vitae	56
Selected publications/Zoznam publikácií.....	57
References/Použitá literatúra.....	58

1. Introduction

Pyrimidine is a nitrogen heterocyclic aromatic compound whose oxo derivatives known as pyrimidine nucleobases are beside purine bases one of the key structural parts found in nucleotides, building blocks of nucleic acids. At the moment, many artificial modified nucleobases and nucleosides are known and have been applied in DNA or RNA research as labels, photosensitive or fluorescent probes. They also found their application in medicinal chemistry as biologically active compounds.

A variety of synthetic methods has been reported for preparation of arylated pyrimidine derivatives mostly based on heterocyclic condensation reactions.¹ Another important approach for the synthesis of this class of compounds is cross-coupling reaction.² Direct C-H arylations³ have recently emerged as an alternative to traditional cross-couplings, and our group⁴ and also others⁵ have repeatedly shown that they are complementary and could be used for multiple substitutions of diverse (hetero)arenes. Direct arylations could eliminate the use of organometallic substrates and require only one or no activated substrate (Figure 1).

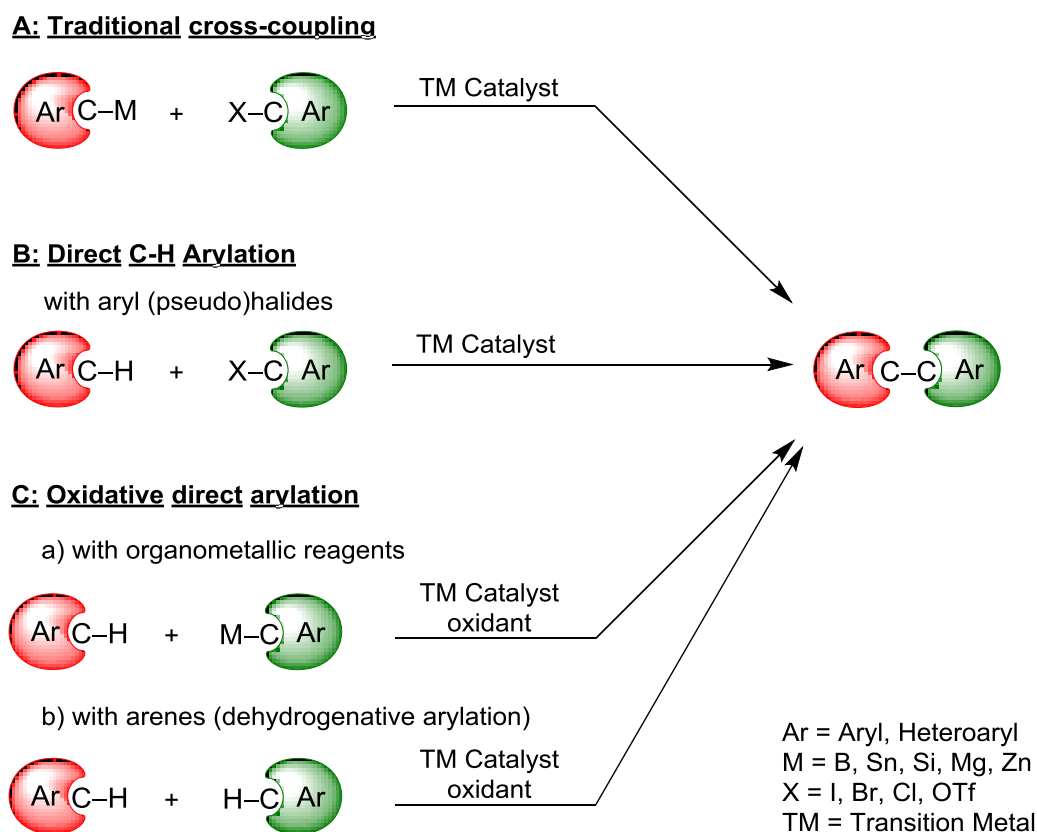


Figure 1 Traditional cross-coupling vs direct C-H arylation

2. Specific aims of the thesis

1. Development of a practical synthesis of 5- and 6-aryloracil nucleobases using regioselective direct C-H arylations.
2. Exploration of scope of direct C-H arylations of uridine or protected uridines.
3. Development of a regioselective synthesis of 2,4-diarylpyrimidines using cross-coupling reactions.
4. Regioselective synthesis of 1,3-dimethyl-5- and 6-(trifluoromethyl)uracil using direct trifluoromethylation and its optional combination with direct C-H arylations.

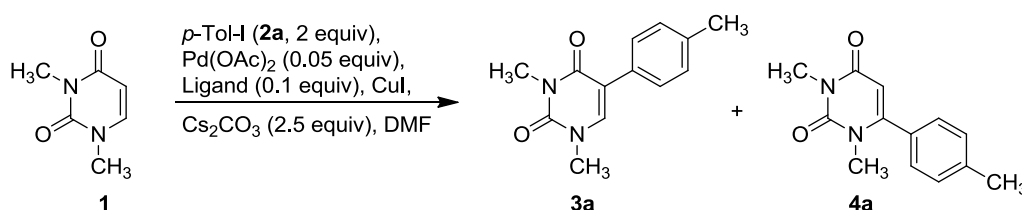
3. Results and discussion

3.1. Regioselective direct C-H arylation of uracils

3.1.1. Direct C-H arylation of 1,3-dimethyluracil: Reaction development and scope

Pd-catalyzed C-H arylations of purine bases and nucleosides to position 8 in the presence of CuI and Cs₂CO₃⁴ and Ir-catalyzed C-H borylations of 7-deazapurines have been developed in our group.⁶ In order to extend the use of C-H arylations to pyrimidine bases, I have tried to apply the Pd-catalyzed C-H arylations⁴ on unprotected uracil. However, this chemistry did not work and I observed formation of N-arylated products, but no products of C-H arylation were formed. Therefore, I have tried to develop the C-H arylation of 1,3-dimethyluracil (**1**) as a model compound for pyrimidine nucleobases and nucleosides. 1,3-Dimethyluracil (**1**) contains two C-H bonds capable with arylation in positions 5 and 6.

First I tried to apply the ligand-free conditions at 160 °C (in analogy to the arylation of purines⁴) for reaction with 1,3-dimethyluracil (**1**) and I observed 53 % of mixture of 5-*p*-tolyl (**3a**) and 6-*p*-tolyl (**4a**) derivatives in a 1:4 ratio (20 % : 80 %). In order to achieve better regioselectivity and conversion of the reaction, I tried to optimize the conditions for regioselective C-H arylation of 1,3-dimethyluracil (**1**) in the reaction with *p*-tolyl iodide (**2a**) using Pd(OAc)₂ in combination with diverse ligands and with varying amounts of CuI in the presence of Cs₂CO₃ (Scheme 1).



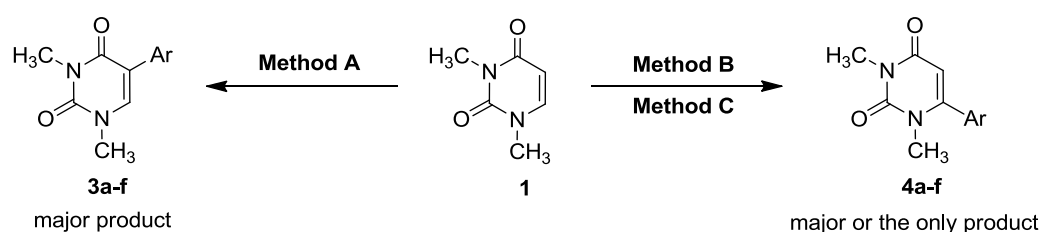
Scheme 1 C–H arylation of 1,3-dimethyluracil (**1**) with *p*-Tol-I (**2a**)

From optimization experiments, three different sets of conditions were developed for regioselective C-H arylation of 1,3-dimethyluracil (**1**) to the position 5 or 6: (Method A) Pd(OAc)₂ in combination with P(C₆F₅)₃ in the presence of Cs₂CO₃, (Method B) the same catalyst in combination with 3 equiv of CuI, and (Method C) CuI and Cs₂CO₃ in the absence

of Pd(OAc)₂ and ligand. The reaction in the absence of CuI (Method A) gave the 1,3-dimethyl-5-(*p*-tolyl)uracil (**3a**) as major product, whereas the reactions in the presence of 3 equiv CuI (Methods B or C) gave mainly or exclusively 1,3-dimethyl-6-(*p*-tolyl)uracil (**4a**).

3.1.1.1. Synthesis of 5- and 6-aryl-1,3-dimethyluracils

Three previously mentioned procedures were further utilized in preparative experiments with diverse aryl halides (Scheme 2, Table 1).

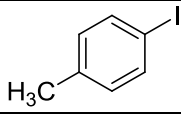
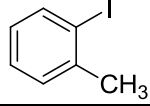
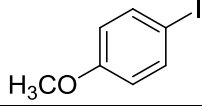
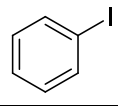
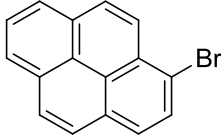
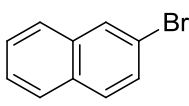


Method A: Ar-X (**2a-f**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 50 h; **Method B:** Ar-X (**2a-f**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 50 h; **Method C:** Ar-X (**2a-f**, 2 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 50 h.

Scheme 2 Preparative C–H arylations of 1,3-dimethyluracil (**1**)

The reactions with *p*-tolyl iodide (**2a**), 2-iodotoluene (**2b**), 4-iodoanisole (**2c**) and iodobenzene (**2d**) under conditions A gave 5-aryluracils **3a-d** as the major products in 54 - 80 % isolated yields (Table 1, entries 1, 4, 7, and 10). Under conditions B, the selectivity was reversed to afford 6-aryl derivatives **4a-d** as the major products in 54 - 72 % isolated yields (Table 1, entries 2, 5, 8, and 11). In all cases, minor amounts of the other regioisomers were isolated. Conditions C generally gave lower conversions but a high regioselectivity to give 6-substituted uracils **4a-d** as the only products (35 - 59 % yields) (Table 1, entries 3, 6, 9, and 12). Two aryl bromides (**2e, f**) were also successfully used for the C-H arylation of **1** under the same conditions (Table 1, entries 13-18) to show similar conversions and selectivity.

Table 1 C–H arylations of 1,3-dimethyluracil (**1**) with diverse aryl halides.

Entry	Ar-X	Method	Yield ^a (%)	Ratio ^b 3:4 (%)	Yield (%)	
					3	4
1		A	62	86:14	54	7
2		B	78	6:94	5	72
3		C	35	0:100	0	35
4		A	96	82:18	80	15
5		B	60	7:93	5	54
6		C	48	0:100	0	48
7		A	68	81:19	56	12
8		B	68	9:91	6	62
9		C	59	0:100	0	59
10		A	76	88:12	68	8
11		B	68	12:88	8	60
12		C	37	0:100	0	37
13		A	88	77:23	68	20
14		B	68	0:100	0	68
15		C	36	0:100	0	36
16		A	53	79:21	42	10
17		B	89	10:90	9	80
18		C	24	0:100	0	24

^a The isolated yield of a mixture of **3** and **4**; ^b The ratio of **3** and **4** from ¹H NMR spectra of a isolated mixture

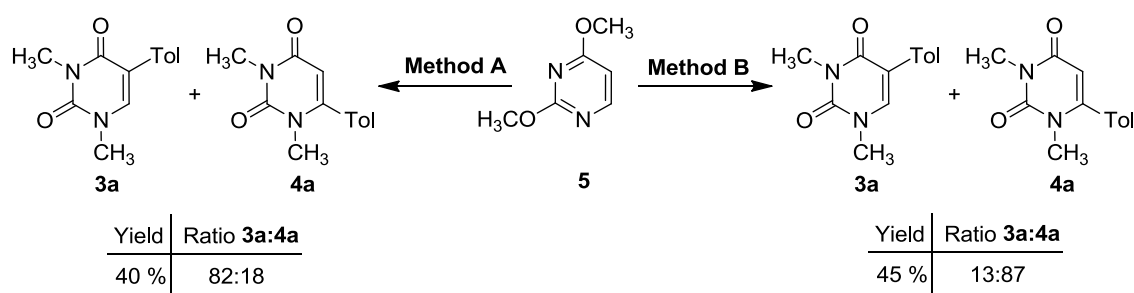
Electron-poor aryl iodides (1-iodo-4-nitrobenzene, 4-iodobenzonitrile, 3-iodopyridine, 5-iodouracil, 5-iodo-1,3-dimethyluracil) were also tried in these reactions under conditions A-C, but in all cases, no reactions (or very low conversions < 10 %) were observed. Apparently this methodology is only applicable to electron-rich and neutral aryl halides. No product of 5,6-diarylation was observed in any of those reactions, and also additional experiments of further arylation of 5-aryloracil **3a** under conditions B and arylation of 6-aryloracil **4a** under conditions A with another aryl iodide (**2c**) did not proceed. The second C-H arylation probably does not proceed because of steric reasons.

The dichotomy of the reaction regioselectivity clearly indicates different reaction mechanisms in each case. While the reactions in the absence of CuI presumably proceed through the concerted metalation-deprotonation (CMD) mechanism⁷ and thus follow the regioselectivity of electrophilic substitution (position 5), the reactions in the presence of CuI most likely proceed through cupration^{8, 5e} of the heterocycle in the position of the more acidic hydrogen (position 6). The reaction in the absence of a Pd catalyst proceeds through an Ullmann coupling (position 6).

3.1.2. Direct C-H arylation of protected uracils and consecutive deprotection: Reaction development and scope

Above mentioned three methods did not work on unprotected uracil. In order to access free aryluracil bases, there was a need for development of a suitable protection at N1 and N3 that should be compatible with the harsh conditions of the C-H arylations but should be cleavable at the end without decomposition of the aryluracils. As a result, I focused on the C-H arylations of diverse protected uracils and development of a practical synthesis of free arylated uracil bases.

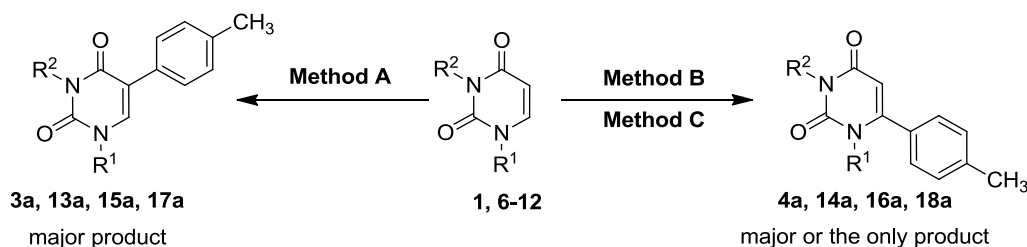
Firstly, I have tried to apply previously developed conditions for regioselective C-H arylation in the experiments with commercially available 2,4-dimethoxypyrimidine (**5**) as a representant of an *O*-protected uracil. The reaction was performed either in the absence (Method A) or in the presence of CuI (Method B) using Cs₂CO₃ as a base at 160 °C. (Scheme 3). After 48 hours under condition A formation of a mixture of 1,3-dimethyl-5-(*p*-tolyl)uracil (**3a**) and 1,3-dimethyl-6-(*p*-tolyl)uracil (**4a**) in 40 % yield in the ratio of 82:18 was observed, 58 % of 1,3-dimethyluracil (**1**) was isolated from the reaction mixture. The condition B gave 45 % of the mixture of 5-(*p*-tolyl) (**3a**) and 6-(*p*-tolyl) (**4a**) derivatives in the 13:87 ratio and 55 % of 1,3-dimethyluracil (**1**) (Scheme 3). This result was obtained most probably because the substituted pyrimidines represented by the 2,4-dialkoxypyrimidines easily undergo rearrangement upon heating to form the 1,3-dialkyluracils.⁹ The 1,3-dialkyluracil (**1**) is the most stable isomer compared to 2,4-dimethoxypyrimidine (**5**).^{9c}



Method A: *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h; **Method B:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h.

Scheme 3 C–H arylation of 2,4-dimethoxypyrimidine (**5**) with *p*-Tol-I (**2a**)

Therefore, I decided to prepare (according to the published literature procedures) a set of N-protected uracils **6-12** bearing diverse protecting groups: silyl (TMS,^{10d} TBDMS^{10c}), benzyloxymethyl (BOM),^{10a} benzoyl (Bz),^{10b} methoxyethoxymethyl (MEM),^{10a} *p*-methoxybenzyl (PMB),^{10e} and benzyl (Bn).^{10e} All of them were tested in C-H arylation reactions (Method A, B or C) with *p*-tolyl iodide (**2a**) in order to test the stability of the protecting groups (Scheme 4, Table 2).



Method A: *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h; **Method B:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h; **Method C:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h.

Scheme 4 C–H arylation of diverse protected uracils with *p*-Tol-I (**2a**)

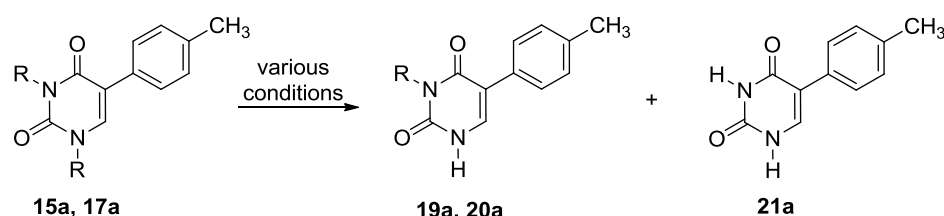
Table 2 C-H Arylation of diverse protected uracils with *p*-Tol-I (**2a**)

Entry	Comp.	Protecting group		Method	Products				Ratio ^b
		R ¹	R ²		5-isomer	Yield (%)	6-isomer	Yield (%)	
1 ^a				A		54		7	86:14
2 ^a	1	-CH ₃	-CH ₃	B	3a	5	4a	72	6:94
3 ^a				C		0		35	0:100
4	6	TMS	TMS						unstable
5	7	TBDMS	TBDMS						unstable
6	8	BOM	BOM	A					complex mixture
7				B					
8	9	H	Bz	A					complex mixture
9				B					
10	10	MEM	MEM	A	13a	24	14a	0	100:0
11				B		-		-	
12	11	PMB	PMB	A		47		6	88:12
13				B	15a	8	16a	46	14:86
14				C		4		34	10:90
15	12	Bn	Bn	A		45		7	86:14
16				B	17a	10	18a	66	14:86
17				C		4		42	9:91

^a Taken from the previous chapter for comparison; ^b The ratio of 5- and 6-isomer from ¹H NMR spectra of a isolated mixture; ^c The isolated yield of mixture **13a** and **14a** was 25 %

The most stable and efficient protective groups were the benzyl-type substituents: PMB or Bn. The corresponding benzylated uracils **11** and **12** reacted in almost the same manner and efficiency as the parent 1,3-dimethyluracil (**1**).

The next task was efficient deprotection of the benzylated aryluracils. The various conditions were tested on PMB- and Bn-protected 5-tolyluracils **15a** and **17a** (Scheme 5).



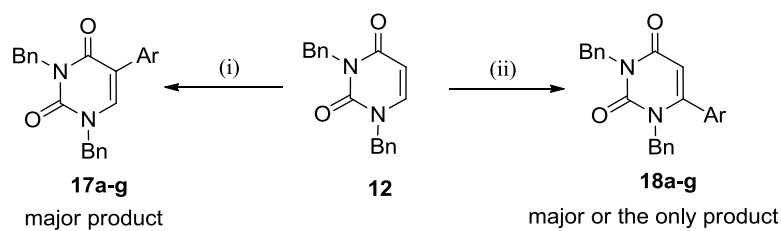
Scheme 5 Deprotection of **15a**, **17a**

Catalytic transfer hydrogenolysis¹¹ with ammonium formate over 10 % Pd/C (1.1 equiv) gave only selective cleavage of one PMB group at N1 to afford monoprotected 3-PMB-derivative **19a** in 82 % yield. Only the treatment of **15a** with BBr_3 ,¹² in the pressure tube at 140 °C led to complete cleavage of both PMB groups to give the desired 5-tolyluracil (**21a**) in moderate yield of 62 %. Deprotection of benzyl protected uracil **17a** was performed using catalytic transfer hydrogenation with ammonium formate over 10 % Pd/C.¹¹ The use of 1.1 equiv of Pd/C provided a complete and efficient deprotection to give uracil **21a** in almost quantitative yield.

3.1.3. Synthesis of 5- and 6-arylated free uracils

3.1.3.1. Synthesis of 5- and 6-aryl-1,3-dibenzyluracils

On the basis of the above mentioned results, 1,3-dibenzyluracil (**12**) was used as a starting compound in a series of direct C-H arylations with diverse aryl halides **2a-2g** under the above mentioned methods A and B (Scheme 6, Table 3). The reactions in the absence of CuI (Method A) gave 5-aryl-1,3-dibenzyluracils **17a-g** as major products (selectivities from 4:1 to 9:1) in 19 - 70 % yields (entries 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13). In all cases minor amounts of the other regioisomer (6-aryluracils **18a-g**) were also isolated. The reactions in the presence of CuI (Method B) gave predominantly (selectivities from 3:1 to 7:1) or even exclusively (for **2b**) 6-aryl-1,3-dibenzyluracils **18a-g** in 24 - 66 % yields (entries 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).



(i) **Method A:** Ar-X (**2a-g**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h; (ii) **Method B:** Ar-X (**2a-g**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h.

Scheme 6 Preparative C-H arylations of 1,3-dibenzyluracil (**12**)

Table 3 C-H arylations of 1,3-dibenzyluracil (**12**) with diverse aryl halides

Entry	Ar-X	Method	Yield of 17a-g	Yield of 18a-g	Ratio ^a 17:18
1		A	45 %	7 %	87:13
2		B	10 %	66 %	13:87
3		A	70 %	18 %	80:20
4		B	0 %	28 %	0:100
5		A	45 %	9 %	83:17
6		B	12 %	38 %	24:76
7		A	47 %	8 %	85:15
8		B	7 %	42 %	14:86
13		A	25 %	3 %	89:11
14		B	8 %	50 %	14:86
11		A	19 %	4 %	83:17
12		B	8 %	33 %	20:80
9		A	49 %	7 %	88:12
10		B	8 %	24 %	25:75

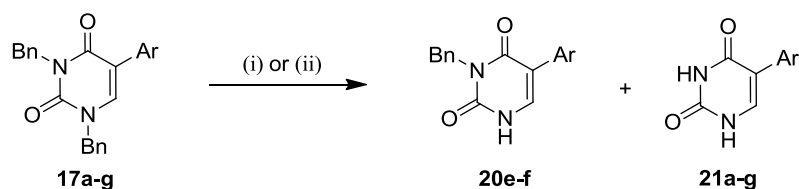
^a The ratio of a isolated compounds **17** and **18**

Both electron-rich (2-bromothiophene, 2-bromofuran) and electron-poor (3-iodopyridine, 9-benzyl-6-iodopurine) hetaryl halides were also examined in these reactions, but in all cases the reactions did not proceed. Apparently this methodology is only applicable to carbocyclic aryl halides.

3.1.3.2. Deprotection of 5- and 6-aryl-1,3-dibenzyluracils

Two different cleavage procedures D (10 % Pd/C, ammonium formate, CH₃OH, reflux, 17 h) and E (BBr₃, *m*-xylene, 140 °C, pressure tube, 5h) were further used in deprotection of 5- and 6-aryl-1,3-dibenzyluracils **17**, **18**.

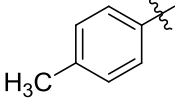
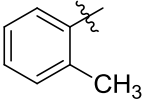
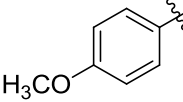
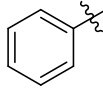
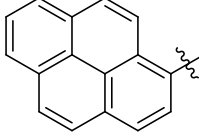
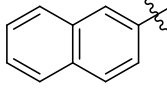
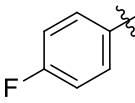
The 5-aryl isomers **17a-d** and 6-aryl isomers **18a-d** bearing small electron-rich aryl groups were readily deprotected by transfer hydrogenolysis by ammonium formate over Pd/C (Method D) to give the desired free 5-aryl-uracil bases **21a-d** (Scheme 7, Table 4, entries 1-4) and 6-arylluracil bases **23a-d** (Scheme 8, Table 5, entries 1-4) in quantitative yields. In the case of compounds bearing bulky aromatic substituents (pyrenyl or naphthyl) at position 5- and 6- (**17e**, **17f**, **18e**, and **18f**), I observed only partial deprotection under conditions D giving 3-benzyluracils **20e**, **20f** (Scheme 7, Table 4, entries 5, 6) and **22e**, **22f** (Scheme 8, Table 5, entries 5, 6) as major products and the rest was in all cases the starting material. The transfer hydrogenation of the 4-fluorophenyl derivatives **17g** and **18g** gave inseparable mixtures mainly with the products of dehalogenation. Therefore, I used the 5-hours treatment with BBr₃ in overheated xylene in the pressure tube (Method E) which afforded quantitatively the fully deprotected 6-arylluracil **23g** (Scheme 8, Table 5, entry 7). The corresponding 5-(4-fluorophenyl)uracil **21g** was unstable under these conditions and decomposed. Under conditions E using BBr₃, the deprotection of **17e**, **17f** and **18e**, **18f** proceeded readily to afford the desired uracil bases **21e**, **21f** (Scheme 7, Table 4, entries 5, 6) and **23f** (Scheme 8, Table 5, entry 6) in almost quantitative yields, apart from **23e**, obtained in moderate 38 % yield (Scheme 8, Table 5, entry 5). All the title compounds **17a-f** and **18a-g** were tested *in vitro* for their cytostatic activity against human cancer cell lines (HL-60, HeLa S3, CCRF-CEM and HepG2), but no significant effect was found.

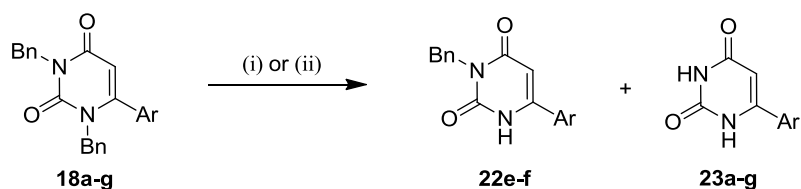


(i) **Method D**: 10 % Pd/C, NH₄HCO₂, CH₃OH, reflux, 17 h; (ii) **Method E**: BBr₃, *m*-xylene, 140 °C, pressure tube, 5 h.

Scheme 7 Deprotection of 5-regioisomers **17a-g**

Table 4 Deprotection of 5-regioisomers **17a-g**

Entry	Compounds	Ar	Deprotection method	Yield of 21a-g
1	17a		D	98 %
2	17b		D	97 %
3	17c		D	95 %
4	17d		D	97 %
5	17e		D	0 % (67 % 20e)
			E	98 %
6	17f		D	0 % (42 % 20f)
			E	63 %
7	17g		D	complex mixture
			E	decomposition



(i) **Method D**: 10 % Pd/C, NH₄HCO₂, CH₃OH, reflux, 17 h; (ii) **Method E**: BBr₃, *m*-xylene, 140 °C, pressure tube, 5 h.

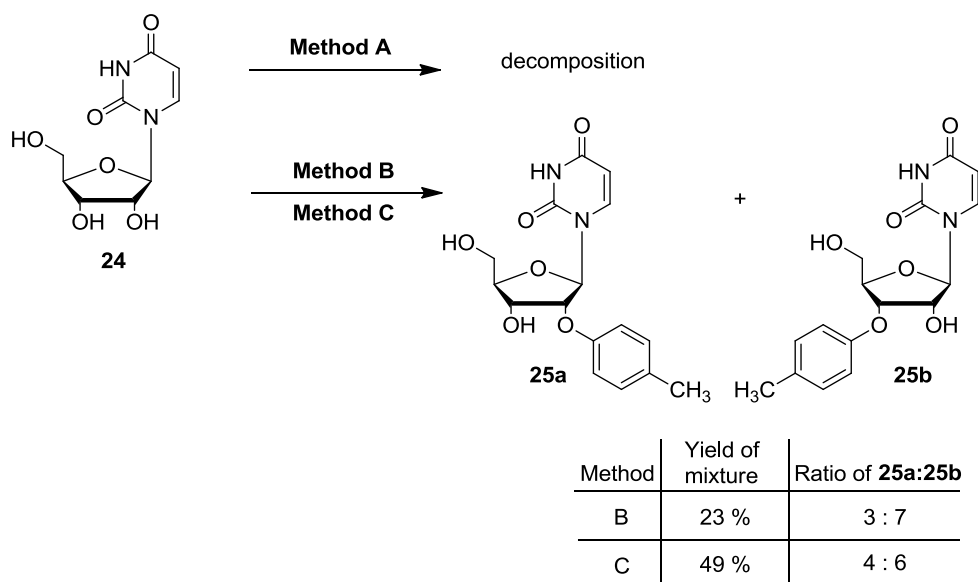
Scheme 8 Deprotection of 6-regioisomers **18a-g**

Table 5 Deprotection of 6-regioisomers **18a-g**

Entry	Compounds	Ar	Deprotection method	Yield of 23a-g
1	18a		D	97 %
2	18b		D	94 %
3	18c		D	92 %
4	18d		D	94 %
5	18e		D	0 % (83% 22e)
			E	38 %
6	18f		D	0 % (98% 22f)
			E	70 %
7	18g		D	complex mixture
			E	98 %

3.1.4. Direct C-H arylation of nucleosides

In order to extend the use of C-H arylations to nucleosides, I have tried to apply the above mentioned procedures A, B, C in reaction with unprotected uridine (**24**). Our previously reported protocols for direct C–H arylation used rather harsh conditions (160 °C) and long reaction times (48 h) to achieve efficient conversions. Such conditions are not compatible with rather labile nucleosides and therefore, for such applications, the procedures were adapted by lowering the reaction temperature to 130 °C and/or shortening the reaction time to 17h. In a model reaction with *p*-tolyl iodide (**2a**), in the absence of CuI (condition A), I observed only complex mixture of products, most probably due to the decomposition of uridine (**24**). The Pd-catalyzed reaction in the presence of 3 equiv of CuI (conditions B) led surprisingly to mixture of 2'-*O*- (**25a**) and 3'-*O*-(*p*-tolyl)-uridine (**25b**) (ratio ca 3:7), products of *O*-arylation in 23 % yield. Under reaction condition in the absence of a Pd catalyst and a ligand and in the presence of 3 equiv of CuI (condition C) again only formation of products of *O*-arylation, in ratio 4:6 (**25a:25b**) was observed. In all cases no products of 5- or 6-arylation were observed (Scheme 9).



Method A: *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 130 °C; **Method B:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 130 °C; **Method C:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 130 °C.

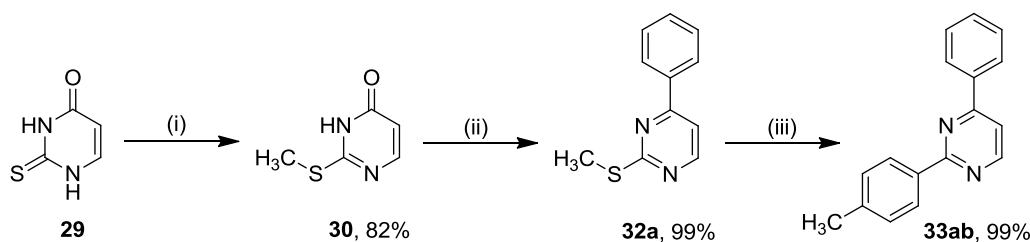
Scheme 9 Arylation of uridine (**24**) with *p*-tolyl iodide (**2a**)

With these results in hand, I was considering using the suitable protected uridine for direct arylation with *p*-tolyl iodide (**2a**). Therefore, I have prepared several protected uridines **26-28**: 2',3',5'-Tri-*O*-benzoyluridine¹³ (**26**), 3-*N*-benzoyl-2',3',5'-tri-*O*-benzoyluridine¹³ (**27**), and 2',3'-*O*-isopropylideneuridine¹⁴ (**28**) which were subjected in C-H arylation reactions with *p*-tolyl iodide (**2a**). The formation of desired 5- or 6-arylated products was not observed using any of conditions A, B, C.

3.2. Synthesis of 2,4-diarylpurimidines: Reaction development and scope

Our synthesis starting from cheap 2-thiouracil (**29**) was envisaged based on two different orthogonal (and thus inherently chemoselective) reactions. The first one was phosphonium-mediated Suzuki coupling¹⁵ and the second reaction of choice was the Liebeskind-Srogl cross-coupling¹⁶. The combination of these two reactions should result in a fully regioselective way for the synthesis of the title 2,4-disubstituted purimidines.

Thiouracil (**29**) itself underwent neither phosphonium-mediated Suzuki coupling nor the Liebeskind-Srogl reaction under standard or microwave¹⁷ conditions. Therefore, it was converted by the known methylation procedure¹⁸ to 2-(methylsulfanyl)-4-oxo(3*H*)purimidine (**30**) which served as the starting compound for examination of further cross-couplings. Since this compound **30** did not undergo the Liebeskind-Srogl reaction neither under microwave irradiation nor conventional reflux conditions^{2b, 17, 19} Therefore, I decided to start with the phosphonium-mediated pyridone coupling. After some optimization, I came up with an efficient procedure for the Suzuki coupling of **30** based on the treatment with PyBroP in presence of Et₃N in dioxane, followed by addition of phenylboronic acid (**31a**), PdCl₂(PPh₃)₂ and Na₂CO₃ in water and heating at 100 °C for 4 h. The desired 2-(methylsulfanyl)-4-phenylpurimidine (**32a**) was isolated in quantitative yield. No arylation at the position 2 was observed. Then, the Liebeskind-Srogl reaction of **32a** with *p*-tolylboronic acid (**31b**) in presence of Pd-catalyst and CuTC was attempted and the optimal conditions involved MW heating in THF at 100 °C for 1 h. This procedure gave the desired 4-phenyl-2-(*p*-tolyl)purimidine (**33ab**) quantitatively (Scheme 10).



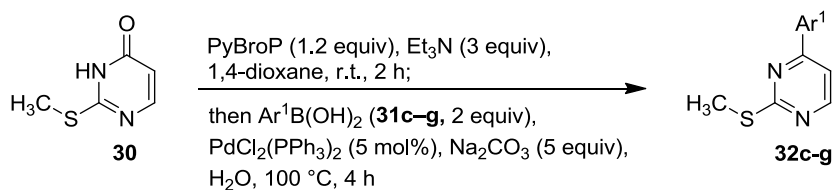
(i) MeI, NaOH, H₂O–EtOH, 60 °C, 20 min; (ii) PyBroP (1.2 equiv), Et₃N (3 equiv), 1,4-dioxane, r.t., 2 h; then PhB(OH)₂ (**31a**, 2 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol %), Na₂CO₃ (5 equiv), H₂O, 100 °C, 4 h; (iii) *p*-TolB(OH)₂ (**31b**, 1.5 equiv), Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), CuTC (3 equiv), THF, 100 °C, MW, 1 h.

Scheme 10 The synthesis of 2,4-disubstituted pyrimidine **33ab** from 2-thiouracil (**29**)

This two-step sequence starting from compound **30** apparently has the potential for the synthesis of a series of pyrimidines bearing two different aryl groups at positions 2 and 4. To verify this claim and to prepare some derivatives relevant for biological activity screening, I designed 2,4-disubstituted pyrimidines bearing different combinations of methoxy- or methylenedioxyphenyl groups.

3.2.1. Synthesis of 4-aryl-2-(methylsulfanyl)pyrimidines

To access the target series of 2,4-diarylpyrimidine derivatives, the starting 2-(methylsulfanyl)-4-oxo(3H)pyrimidine (**30**) was first subjected to the PyBroP-mediated cross couplings with a series of four substituted (4-methoxy-, 3-fluoro-4-methoxy-, 3,4-methylenedioxy- and 3,4,5-trimethoxy-) phenylboronic acids **31c-f** (Scheme 11). All these reactions proceeded smoothly under the previously optimized conditions to give chemoselectively the series of 4-aryl-2-(methylsulfanyl)pyrimidines **32c-f** in good to excellent yields (70 - 96 %) (Table 6, entries 1-4). 4-Cyanophenylboronic acid (**31g**) was also tried, in order to verify electron-poor arylboronic acid in this reaction and this boronic acid reacted in the same manner as the electron-rich and neutral arylboronic acids (Scheme 11, Table 6, entry 5).



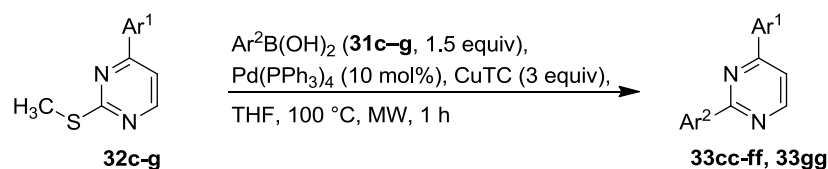
Scheme 11 Preparation of 4-aryl-2-(methylsulfanyl)pyrimidines **32c-g**

Table 6 Preparation of 4-aryl-2-(methylsulfanyl)pyrimidines **32c-g**

Entry	Product	Ar ¹	Yield of 32
1	32c		75 %
2	32d		70 %
3	32e		77 %
4	32f		96 %
5	32g		80 %

3.2.2. Synthesis of 2,4-diarylpyrimidines

Subsequently, I continued with the synthesis of 2,4-diarylpyrimidines and each of the thioethers **32c-f** underwent the Liebeskind-Srogl reactions with the same series of four arylboronic acids **31c-f** under the same conditions as for the synthesis of **33ab** (Scheme 12). Most of the reactions proceeded uneventfully to give the series of sixteen desired 2,4-diarylpyrimidines **33cc-ff** in good to quantitative yields (Table 7, entries 1-16). Only the reactions of the most electron-rich 2-(methylsulfanyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyrimidine **32f** did not proceed with quantitative conversions giving the final products **33fc-ff** in good yields (51 - 80 %) along with part of the starting compound (Table 7, entries 13-16). Electron-poor 4-cyanophenylboronic acid (**31g**) was also examined in this reaction with 4-(2-(methylsulfanyl)pyrimidin-4-yl)benzonitrile (**32g**) and the reaction proceeded quantitatively (Scheme 12, Table 7, entry 17).



Scheme 12 Preparation of 2,4-diarylpyrimidines **33cc-33ff**, **33gg**

Table 7 Preparation of 2,4-diarylpyrimidines **33cc-33ff**, **33gg**

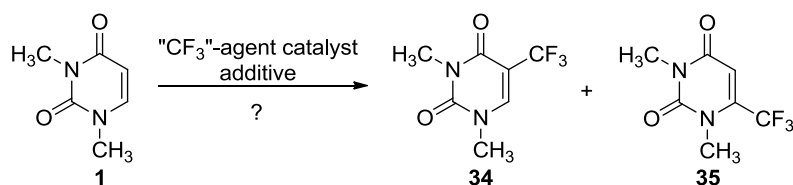
Entry	Product	Ar^1	Ar^2	Yield of 33
1	33cc		4-(MeO)C ₆ H ₄	75 %
2	33cd		3-F-4-(MeO)C ₆ H ₃	89 %
3	33ce		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	72 %
4	33cf		3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	66 %
5	33dc		4-(MeO)C ₆ H ₄	99 %
6	33dd		3-F-4-(MeO)C ₆ H ₃	99 %
7	33de		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	98 %
8	33df		3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	86 %
9	33ec		4-(MeO)C ₆ H ₄	98 %
10	33ed		3-F-4-(MeO)C ₆ H ₃	98 %
11	33ee		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	96 %
12	33ef		3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	96 %
13	33fc		4-(MeO)C ₆ H ₄	54 %
14	33fd		3-F-4-(MeO)C ₆ H ₃	80 %
15	33fe		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	52 %
16	33ff		3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	51 %
17	33gg		4-CNC ₆ H ₄	99 %

Thus, this facile two-step sequence gave the target 2,4-diarylpyrimidines in good overall yields of 49 - 79 % with exclusive chemoselectivity. The title compounds **33cc-ff** were tested *in vitro* for their cytostatic activity against human cancer cell lines (HL-60, HeLa S3, CCRF-CEM and HepG2), but no significant effect was found.

3.3. Direct trifluoromethylation of 1,3-dimethyluracil and consecutive C-H arylation

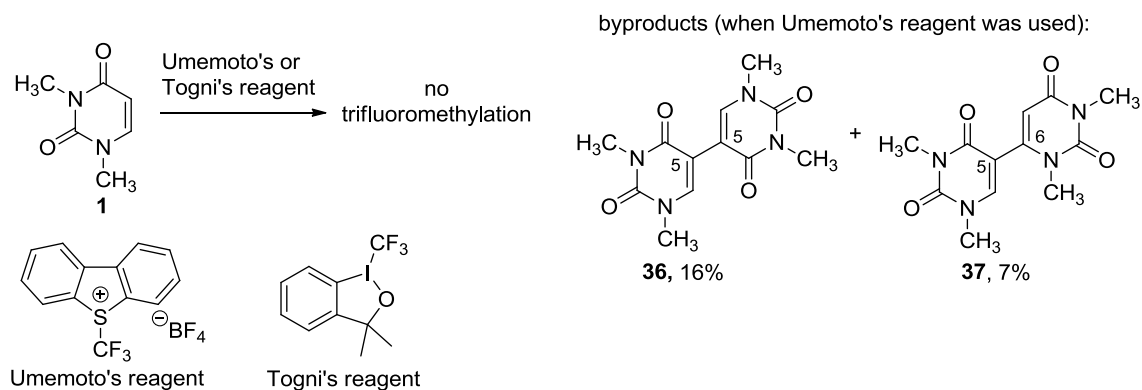
3.3.1. Direct trifluoromethylation of 1,3-dimethyluracil: Reaction development and scope

I started my study by systematic screening of diverse trifluoromethylating agents and conditions in analogy to literature (usually C-H trifluoromethylations of other heterocycles)²⁰ in order to see whether the trifluoromethylation of 1,3-dimethyluracil (**1**) proceeds and what is the regioselectivity of formation of either 1,3-dimethyl-5- (**34**) or 6-(trifluoromethyl)uracil (**35**) (Scheme 13).



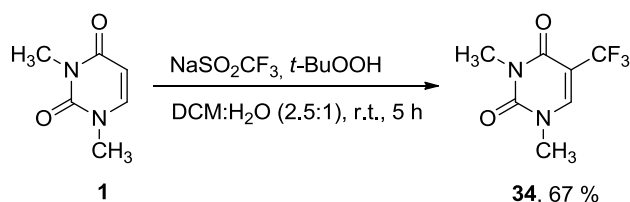
Scheme 13 Screening of diverse trifluoromethylating reagents on 1,3-dimethyluracil (**1**)

The Umemoto's reagent (*S*-(trifluoromethyl)dibenzothiophenium trifluoroborate)^{20a} and the Togni's reagent (3,3-dimethyl-1-(trifluoromethyl)-1,2-benziodoxole)^{20c} were tried from a series of electrophilic trifluoromethylating reagents. No trifluoromethylation reaction was observed under any of these conditions. It is interesting that in the reaction with the Umemoto's reagent under conditions with Pd(OAc)₂ in the presence of Cu(OAc)₂ and TFA,^{20a} formation of 5,5- (**36**) and 5,6-dimers (**37**) of 1,3-dimethyluracil (**1**) was observed (Scheme 14). This confirms that the C-H activation at positions 5 and 6 is indeed possible but the oxidative dimerization of the heterocycle is preferred over trifluoromethylation.



Scheme 14

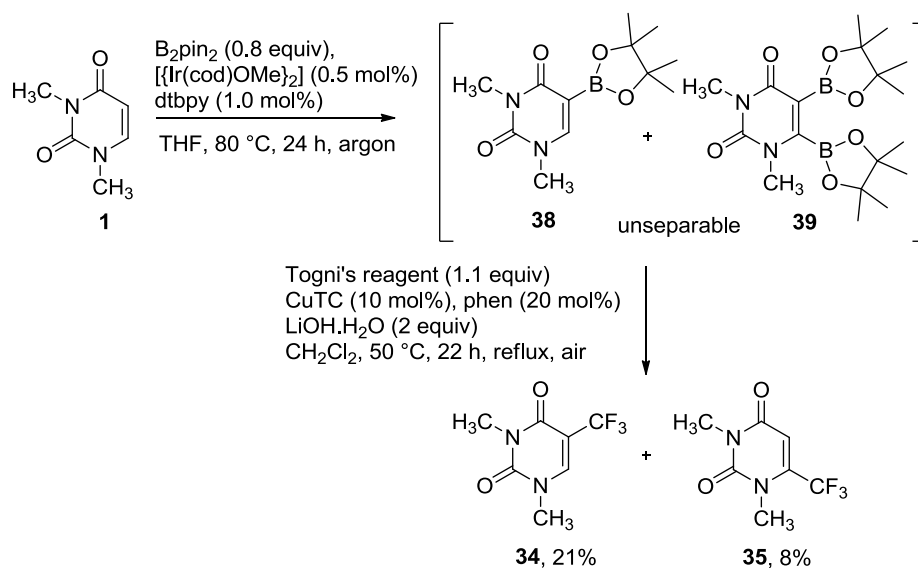
Next, I tested selected nucleophilic trifluoromethylating agents themselves or after generation of radicals. Rupert's reagent (CF_3SiMe_3)^{20f,g} was used in a series of various experiments with **1**. Only the reaction in the presence of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, phenanthroline, Ag_2CO_3 and KF in DCE ^{20g} at 80°C after 12 hours gave the desired 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil (**34**) in moderate yield of 27%. However, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ reagent under radical conditions in the presence of *t*BuOOH at r.t. (analogy to ref.²¹) after 5 hours gave the 5-trifluoromethylated uracil **34** in good yield of 67% (Scheme 15). No formation of 6-(trifluoromethyl)uracil (**35**) was observed in any of the direct C-H activations.



Scheme 15 Preparation of 5-trifluoromethylated uracil **34**

Another possible way to trifluoromethylated heterocycles is based on Ir-catalyzed C-H borylation followed by electrophilic trifluoromethylation.²² Therefore, I have tried to perform the C-H borylation of **1** with bis(pinacolato)diboron under $[\{\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}\}_2] + \text{di-tert-butylbipyridine}$ (dtbpy) catalysis in THF. This reaction led to an unseparable mixture of starting compound **1**, 5-pinacolatoboryl-**38** and 5,6-bis(pinacolatoboryl)uracil **39** in ca. 2:5:3 ratio. Therefore, the whole reaction mixture was only evaporated and directly used in the second step in the reaction with the Togni's reagent, in the presence of CuTC , phenanthroline and $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ in air. The two-step sequence then gave 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil (**34**) in 21% and 1,3-dimethyl-6-(trifluoromethyl)uracil (**35**) in 8%

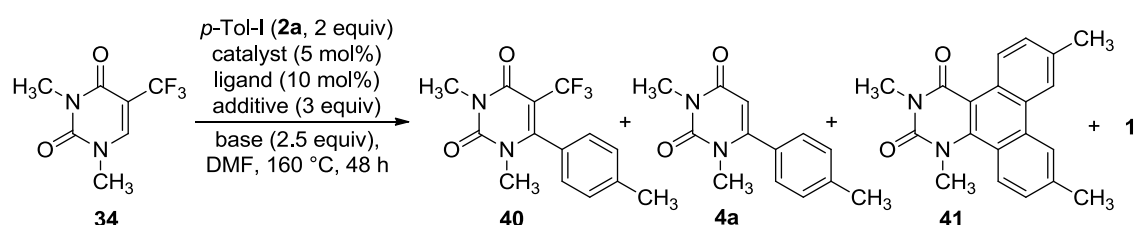
(Scheme 16). Any attempted optimization did not improve the yields of the final trifluoromethylated uracils. Since no 6-(pinacolatoboryl)uracil was observed in the reaction mixture after the borylation, the formation of **35** apparently must have resulted from trifluoromethylation (at position 6) and proto-deborylation (at position 5) of diborylated uracil **39**. The borylation/trifluoromethylation sequence gave for the first time a trifluoromethylation at position 6 (though in low yield).



Scheme 16 Ir-catalyzed C-H borylation of **1** followed by trifluoromethylation

3.3.2. Direct C-H arylation of 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil

With the 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil (**34**) in hand, I set up a series of Pd-catalyzed reactions with *p*-tolyl iodide (**2a**) to explore the possibility of further C-H arylation at position 6 (Scheme 17).

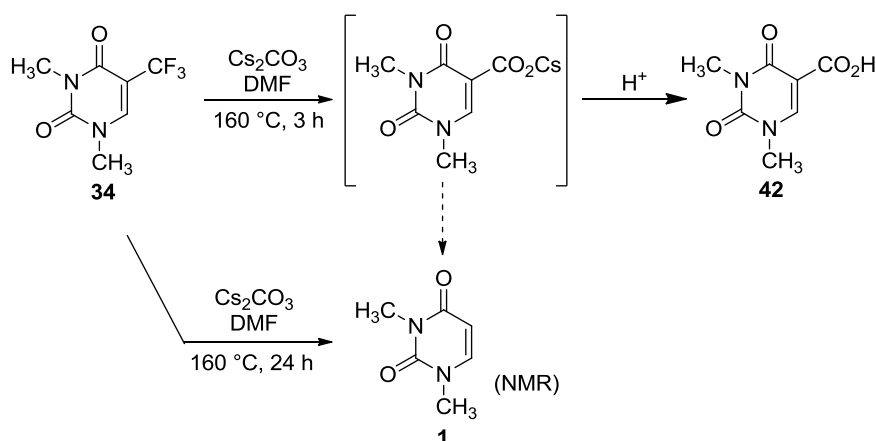


Scheme 17 C-H arylations of 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil (**35**)

At first, the conditions from my previously reported C-H arylations of **1**^{23, 24} were attempted. The reaction in the presence of Pd(OAc)₂, P(C₆F₅)₃, CuI and Cs₂CO₃ did not give

even a trace amounts of the desired product **40**. Surprisingly, it gave only a mixture of 1,3-dimethyl-6-(*p*-tolyl)uracil (**4a**, 43 %) and 1,3-dimethyluracil (**1**, 57 %) where both products lost the trifluoromethyl group at position 5. The same reaction in the absence of CuI gave the same products in lower yields (**4a**, 25 % and **1**, 30 %) accompanied by unexpected phenanthrene-fused uracil **41** (11 %), as a result of double arylation at positions 5 and 6 followed by oxidative C-H coupling. Therefore, Pd-catalysts were used in combination with various ligands, additives and bases, in order to obtain product **40**. The best conversion was achieved in the reaction in the presence of CuI and CsF in the absence of any ligand. Under these conditions, desired product **40** was isolated in 25 % yield. Prolongation of reaction time, use of microwave irradiation, various temperatures, increasing the amount of catalysts or change of solvent (DMA) did not lead to any improvement of the reactivity.

Since the C-H arylation reactions in presence of Cs₂CO₃ led to loss of the CF₃ group, it was interesting to look into possible mechanism of this C-C bond cleavage. Therefore a model reaction in the absence of aryl halide and catalyst was performed. Thus, 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil (**34**) was treated with Cs₂CO₃ in DMF at 160 °C. When the reaction was stopped after 3 h using acidic work up, formation of 1,3-dimethyluracil-5-carboxylic acid **42** was observed, whereas, after prolonged reaction time, dimethyluracil **1** was observed as the major product (by NMR of the crude mixture) (Scheme 18).



Scheme 18 1,3-Dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil (**34**) subjected to reaction with base

To verify whether the transformation of CF₃ to CO₂H is a substitution (due to cleavage of C-C bond) or a "hydrolysis", the same reaction was performed with K₂¹³CO₃ which showed no ¹³C enrichment of product confirming the CF₃ "hydrolysis" hypothesis. It was found that it is important to use non-nucleophilic bases (Hünig's base, DBU) or bases with low

nucleophilicity (piperidine, KF, CsF) for C-H arylation of 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil(**34**).

Verification of the best conditions of direct C-H arylation to the analogous reactions of **34** with other arylhalides (iodobenzene, 4-iodoanisole, 5-iodo-1,2,3-trimethoxybenzene, 5-iodo-1,3-benzodioxole or bromobenzene) did not lead to any of 6-arylated products. Therefore, the conditions cannot be generally used for the arylation with other aryl halides.

4. Conclusion

A general and regioselective methodology of Pd-catalyzed and/or Cu-mediated direct C-H arylations to position 5 or 6 of 1,3-dimethyluracil was developed and also regiospecific direct C-H arylation to position 6 of 1,3-dimethyluracil was successfully achieved. Pd-catalyzed reactions in the absence of CuI provide 5-arylluracils as the major products, while Pd-catalyzed reactions in the presence of 3 equiv of CuI give preferentially 6-arylluracils. Regiospecific substitution in position 6 could be achieved using copper mediated arylation in the absence of Pd-catalyst. The scope of developed conditions was examined in reactions with different aryl halides. A diverse electron-rich and neutral aryl iodides and bromides afforded the desired arylated products in high to moderate yields. Electron-poor aryl iodides failed, no reaction or very low conversions (< 10 %) were observed.

Synthesis of free 5-arylluracil and 6-arylluracil bases was successfully accomplished by applying direct arylation methodologies. Since the direct arylation of unprotected uracil did not meet with the success and formation of N-arylated products was observed, there was a need for the development of a suitable protection at N1 and N3 of uracil that should be compatible with the harsh conditions of the C-H arylations but on the other hand to be easily cleavable at the end of synthesis without decomposition of the arylluracils. Several protecting groups were examined and benzyl group was found as a best candidate. Above mentioned methodologies for regioselective arylation were efficiently applied in direct C-H arylation of 1,3-dibenzyluracil resulting in the desired 5-arylbenzyluracils and 6-arylbenzyluracils in the same regioselectivity fashion. For the final deprotection two different protocols need to be applied. For the debenylation of arylbenzyluracils bearing bulky aromatic substituents BBr_3 was used, while deprotection of uracils bearing simple arenes was achieved smoothly by transfer hydrogenolysis with ammonium formate over Pd/C.

The attempt to apply the above mentioned methods of direct arylation on uridine and protected uridines (performed at lower temperature and/or shorter reaction time due to thermal instability of N-glycosidic bond) was not successful.

Next a general, facile, and efficient two-step synthesis of 2,4-diarylpurimidines bearing two different aryl groups was developed. The synthesis was based on combination of two different reactions, the first one was phosphonium-mediated Suzuki coupling and the second reaction of choice was the Liebeskind-Srogl cross-coupling. Since tiouracil itself

underwent neither phosphonium-mediated Suzuki coupling nor the Liebeskind-Srogl reaction under standard or microwave conditions, 2-(methylsulfanyl)-4-oxo(3*H*)pyrimidine was proved as suitable starting compound. The proper order of these two reactions resulted in a fully regioselective way for the synthesis of the title 2,4-disubstituted pyrimidines. The orthogonality of the phosphonium-mediated Suzuki coupling and Liebeskind-Srogl reaction makes their combination a powerful alternative to cross-couplings of dihaloheterocycles with problematic regioselectivities.

The idea of subsequent C-H arylation of 2,4-diarylpyrimidines which would lead to multisubstituted pyrimidines was not favourable. Various published conditions of C-H arylation were performed on 4-phenyl-2-(*p*-tolyl)pyrimidine in a reaction with *p*-tolyl iodide or with *p*-tolylboronic acid as a coupling partner, but desired product of arylation was never observed.

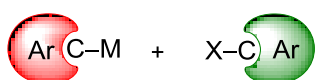
Direct C-H trifluoromethylations of 1,3-dimethyluracil with diverse trifluoromethylating agents were systematically studied. While attempted electrophilic trifluoromethylations led to uracil dimers and nucleophilic trifluoromethylations did not work or gave low conversions, radical trifluoromethylation with CF₃SO₂Na in the presence of *t*BuOOH gave 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil in good yield. Ir-catalyzed C-H borylation of 1,3-dimethyluracil gave an unseparable mixture of mono- and diborylated products which upon reaction with the Togni's reagent gave separable mixture of 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil and 1,3-dimethyl-6-(trifluoromethyl)uracil. The borylation/trifluoromethylation sequence gave for the first time a trifluoromethylation at position 6 (though in low yield). Attempted C-H arylations of 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil were accompanied by cleavage of the CF₃ group due to "hydrolysis" hypothesis. C-H arylations of 1,3-dimethyl-5-(trifluoromethyl)uracil with *p*-tolyl iodide in the presence of a Cu(I) salt and CsF gave the desired 1,3-dimethyl-6-(*p*-tolyl)-5-(trifluoromethyl)uracil in moderate yield only and the reaction did not work for other aryl halides.

1. Úvod

Pyrimidín je dusíkatá heterocyklická aromatická zlúčenina, ktorej kyslíkaté deriváty známe ako pyrimidínové nukleobázy sú vedľa purínových báz jednou z kľúčových komponentov nukleotidov, stavebných jednotiek nukleových kyselín. V súčasnej dobe je známych mnoho synteticky modifikovaných nukleobáz a nukleozidov, ktoré boli použité ako značky a fotosenzitívne alebo fluorescenčné sondy v DNA alebo RNA výskume. Našli tiež svoje uplatnenie v medicínalnej chémii ako biologicky aktívne látky.

Rôzne syntetické metódy boli publikované pre prípravu arylovaných pyrimidínových derivátov, väčšina z nich je založená na heterocyklických kondenzačných reakciách.¹ Ďalším dôležitým spôsobom pre syntézu týchto zlúčenín je cross-coupling reakcia.² Priame C-H arylácie³ sa v súčasnej dobe ukázali ako alternatíva k tradičným cross-couplingom, a v našej⁴ a tiež v iných skupinách⁵ sa opakovane ukázalo, že sú navzájom komplementárne a môžu byť použité pre viacnásobné substitúcie rôznych (hetero)arénov. Výhodou priamych arylácií je, že si vyžadujú aktiváciu iba jedného alebo dokonca žiadneho substrátu a môžu teda eliminovať použitie organokovových substrátov (Obrázok 1).

A: Cross-coupling



TM Katalyzátor

B: Priama C-H Arylácia

s aryl (pseudo)halogenidmi



TM Katalyzátor

C: Oxidatívna priama arylácia

a) s organokovovými cinidlami



TM Katalyzátor
oxidant

b) s arénmi (dehydrogenatívna arylácia)



TM Katalyzátor
oxidant

Ar = Aryl, Heteroaryl
M = B, Sn, Si, Mg, Zn
X = I, Br, Cl, OTf
TM = Prechodný kov

Obrázok 1 Tradičná cross-coupling reakcia vs. priama C-H arylácia

2. Ciele práce

1. Vývoj praktickej syntézy 5- a 6-aryluracilových nukleobáz použitím regioselektívnych priamych C-H arylácií.
2. Preskúmanie možností priamych C-H arylácií na uridíne prípadne chránených uridínoch.
3. Vývoj regioselektívnej syntézy 2,4-diarylpyrimidínov použitím cross-couplingových reakcií.
4. Regioselektívna syntéza 1,3-dimetyl-5- a 6-(trifluormetyl)uracilu použitím priamej trifluorometylácie a jej voliteľnej kombinácie s priamymi C-H aryláciami.

3. Výsledky a diskusia

3.1. Regioselektívna priama C-H arylácia uracilov

3.1.1. Priama C-H arylácia 1,3-dimetyluracilu: Vývoj metodiky a jej použitie

V našej skupine bola vyvinutá Pd-katalyzovaná C-H arylácia purínových báz a nukleozidov do pozície 8 v prítomnosti CuI a Cs₂CO₃⁴ a Ir-katalyzovaná C-H borylácia 7-deazapurínov.⁶ Mojm cieľom bolo rozšíriť použitie C-H arylácií na pyrimidínové bázy a využiť priame arylácie v syntéze 5- alebo 6-aryluracilov. Preto som sa pokúsila previesť Pd-katalyzované C-H arylácie⁴ nechráneného uracilu. Tieto reakcie dopadli neúspešne, pozorovaný bol len vznik *N*-arylovaných produktov ale žiadne produkty C-H arylácie. Preto som sa rozhodla preskúmať C-H arylácie na 1,3-dimetyluracile (**1**), ako modelovej zlúčenine pyrimidínových báz a nukleozidov. 1,3-Dimetyluracil (**1**) obsahuje dve C-H väzby, ktoré môžu podliehať arylácii, pozícií 5 a 6.

Ako prvé som skúsila použiť podmienky bez prítomnosti ligandu pri teplote 160 °C (analogicky k arylácii purínov⁴), pričom som získala 53 % zmesi 5-*p*-tolyl (**3a**) and 6-*p*-tolyl (**4a**) derivátu v pomere 1:4 (20 %:80 %). S cieľom dosiahnuť lepšiu regioselektivitu a konverziu reakcie, pokúsila som sa optimalizovať podmienky C-H arylácie 1,3-dimetyluracilu (**1**) v reakcii s *p*-tolyl jodidom (**2a**), použitím Pd(OAc)₂ v kombinácii s rôznymi ligandmi a s rôznym množstvom CuI v prítomnosti Cs₂CO₃ (Schéma 1).

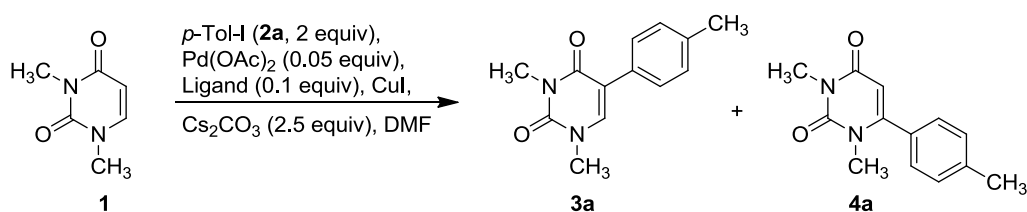


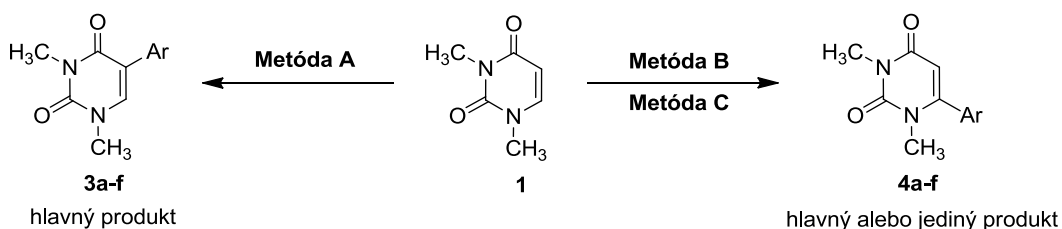
Schéma 1 C–H arylácia 1,3-dimetyluracilu (**1**) s *p*-tol-I (**2a**)

Z optimalizačných experimentov boli vyvinuté tri rôzne podmienky pre regioselektívnu C-H aryláciu 1,3-dimetyluracilu (**1**) do pozície 5 alebo 6: (Metóda A) Pd(OAc)₂ v kombinácii s P(C₆F₅)₃ v prítomnosti Cs₂CO₃, (Metóda B) podmienky metódy A v kombinácii s 3 ekvivalentmi CuI, a (Metóda C) CuI a Cs₂CO₃ bez prítomnosti Pd(OAc)₂ a ligandu.

Reakciou bez prítomnosti CuI (Metóda A) bol získaný 1,3-dimetyl-5-(*p*-tolyl)uracil (**3a**) ako hlavný produkt, zatiaľ čo reakcie v prítomnosti 3 ekvivalentov CuI (Metóda B alebo C) poskytli regioselektívne alebo regiošpecificky 1,3-dimetyl-6-(*p*-tolyl)uracil (**4a**).

3.1.1.1. Syntéza 5- a 6-aryl-1,3-dimetyluracilov

Tri vyššie zmienené vyvinuté postupy boli následne použité v preparatívnych pokusoch s rôznymi arylhalogenidmi.

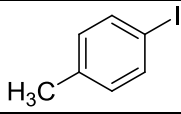
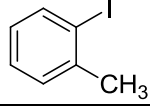
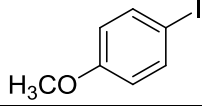
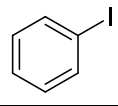
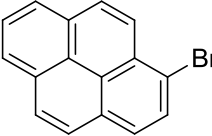
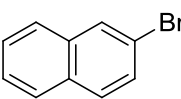


Metóda A: Ar-X (**2a-f**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 50 h; **Metóda B:** Ar-X (**2a-f**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 50 h; **Metóda C:** Ar-X (**2a-f**, 2 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 50 h.

Schéma 2 Preparatívna C-H arylácia 1,3-dimetyluracilu (**1**)

Reakcie s *p*-tolyl jodidom (**2a**), 2-jódtoluénom (**2b**), 4-jódanizolom (**2c**) a jódbenzénom (**2d**) poskytli za podmienok A 5-aryluracily **3a-d** ako hlavné produkty v izolovaných výťažkoch 54 - 80 % (Tabuľka 1, pokusy 1, 4, 7, a 10). Za podmienok B bola selektivita obrátená, čím sa získali 6-aryl deriváty **4a-d** ako hlavné produkty v izolovaných výťažkoch 54 - 72 % (Tabuľka 1, pokusy 2, 5, 8, a 11). Vo všetkých prípadoch bolo izolované aj menšie množstvo druhého regioizoméru. Podmienky C poskytli všeobecne nižšie konverzie, ale vysokú regioselektivitu, čím sa získali 6-substituované uracily **4a-d** ako jediné produkty (výťažky 35 - 59 %) (Tabuľka 1, pokusy 3, 6, 9, a 12). Dva arylbromidy (**2e, f**) boli tiež úspešne použité pre C-H aryláciu zlúčeniny **1** za rovnakých podmienok (Tabuľka 1, pokusy 13-18) a preukázali podobnú konverziu a selektivitu.

Tabuľka 1 C–H arylácie 1,3-dimetyluracilu (**1**) s rôznymi arylhalogenidmi

Pokus	Ar-X	Metóda	Výťažok ^a (%)	Pomer ^b 3 : 4 (%)	Výťažok (%)	
					3	4
1		A	62	86:14	54	7
2		B	78	6:94	5	72
3		C	35	0:100	0	35
4		A	96	82:18	80	15
5		B	60	7:93	5	54
6		C	48	0:100	0	48
7		A	68	81:19	56	12
8		B	68	9:91	6	62
9		C	59	0:100	0	59
10		A	76	88:12	68	8
11		B	68	12:88	8	60
12		C	37	0:100	0	37
13		A	88	77:23	68	20
14		B	68	0:100	0	68
15		C	36	0:100	0	36
16		A	53	79:21	42	10
17		B	89	10:90	9	80
18		C	24	0:100	0	24

^a Izolovaný výťažok zmesi **3** a **4**; ^b Pomer **3** a **4** z ¹H NMR spektra izolovanej zmesi

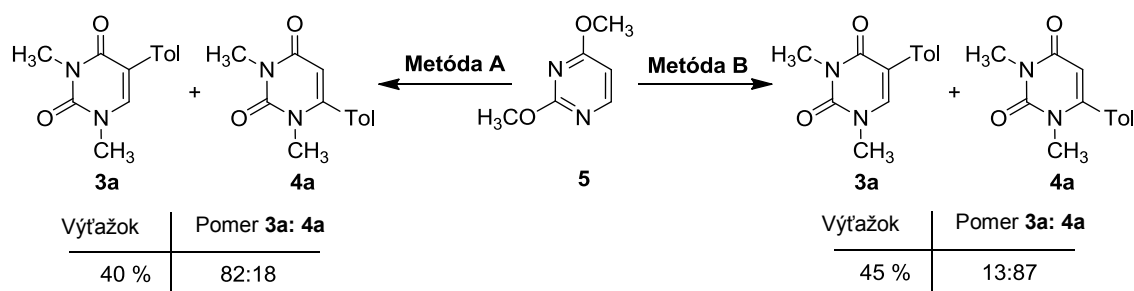
Elektrónovo chudobné aryl jodidy (1-jód-4-nitrobenzén, 4-jódbenzonitril, 3-jódpyridín, 5-jóduracil, 5-jód-1,3-dimetyluracil) boli tiež otestované za podmienok metód A-C, ale vo všetkých prípadoch reakcie neprebíhali (prípadne boli pozorované veľmi nízke konverzie <10%). Dá sa teda predpokladať, že táto metodika je použiteľná len pre elektrónovo bohaté a neutrálne arylhalogenidy. V žiadnej z týchto reakcií nebol pozorovaný vznik 5,6-diarylovaných produktov, a tiež obdobné experimenty následnej arylácie 5-aryluracilu **3a** za podmienok B a arylácie 6-aryluracilu **4a** za podmienok A s ďalším aryljodidom (**2c**) neprebíhali. Druhá C-H arylácia s najväčšou pravdepodobnosťou neprebíha z dôvodu stérického bránenia.

Dvojakosť v reakčnej regiosektivite jasne poukazuje na rôzny reakčný mechanizmus v jednotlivých prípadoch. Zatiaľ čo reakcie v neprítomnosti CuI pravdepodobne prebiehajú mechanizmom súčasnej metalácie-deprotonácie (CMD)⁷ a tak preukazujú regiosektivitu podobnú elektrofilnej substitúcii (pozícia 5), reakcie v prítomnosti CuI pravdepodobne prebiehajú cez metaláciu heterocyklu s meďou^{8, 5e} do pozície, ktorá má viac kyslejší vodík (pozícia 6). Reakcie v neprítomnosti Pd-katalyzátora prebiehajú mechanizmom Ullmannovho couplingu (pozícia 6).

3.1.2. Priama C-H arylácia chránených uracilov a následné odchránenie: Vývoj metodiky a jej použitie

Vyššie uvedené tri metódy neboli použiteľné na nechránenom uracile. Za účelom získať voľné aryluracilové bázy, bolo potrebné zistiť vhodné chránenie pre N1 a N3, ktoré by bolo kompatibilné s energickými podmienkami C-H arylácií a zároveň by bolo možné jednoducho odchrániť na konci syntézy, bez rozkladu pripravených aryluracilov. V dôsledku toho som sa zamerala na C-H arylácie rôzne chránených uracilov a vypracovanie syntézy voľných aryluracilových báz.

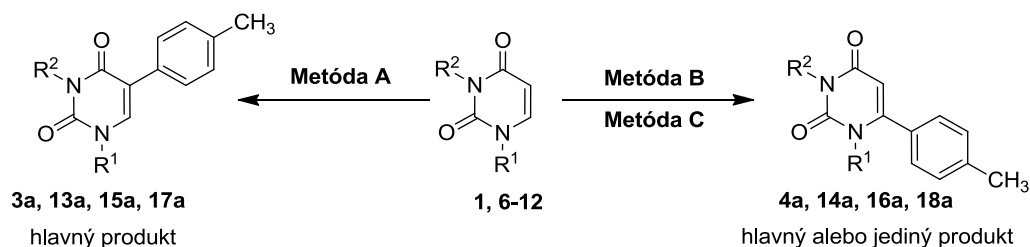
Ako prvé som skúsila aplikovať vyššie uvedené podmienky pre regioselektívnu C-H aryláciu v experimentoch s komerčne dostupným 2,4-dimoxypyrimidínom (**5**), ako predstaviteľom *O*-chránených uracilov. Reakcia bola uskutočnená buď v neprítomnosti (Metóda A), alebo v prítomnosti CuI (Metóda B) za použitia Cs₂CO₃ ako bázy pri 160 °C (Schéma 3). Použitím podmienok A vznikala po 48 hodinách zmes 1,3-dimetyl-5-(*p*-tolyl)uracilu (**3a**) a 1,3-dimetyl-6-(*p*-tolyl)uracilu (**4a**) vo výťažku 40 % a v pomere 82:18 a taktiež bolo z reakčnej zmesi izolovaných 58 % 1,3-dimetyluracilu (**1**). Použitím podmienok B bolo získaných 45 % zmesi 5-*p*-tolyl (**3a**) a 6-*p*-tolyl (**4a**) derivátov v pomere 13:87 a 55 % 1,3-dimetyluracilu (**1**) (Schéma 3). Tento výsledok je s najväčšou pravdepodobnosťou dôsledok toho, že substituované pyrimidíny reprezentované 2,4-dialkoxypyrimidínmi ľahko podliehajú pri zahrievaní prešmyku, za vzniku 1,3-dialkyluracilov.⁹ 1,3-Dialkyluracil (**1**) je v porovnaní s 2,4-dimoxypyrimidínom (**5**) stabilnejší izomér.^{9c}



Metóda A: *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h; **Metóda B:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h.

Schéma 3 C-H arylácia 2,4-dimoxypyrimidínu (**5**) s *p*-Tol-I (**2a**)

Preto som sa rozhodla pripraviť (podľa publikovaných postupov) sériu *N*-chránených uracilov **6-12** nesúcich rôzne chrániace skupiny: silyl (TMS,^{10d} TBDMS^{10c}), benzyloxymetyl (BOM),^{10a} benzoyl (Bz),^{10b} metoxyetoxymetyl (MEM),^{10a} *p*-metoxybenzyl (PMB),^{10e} a benzyl (Bn).^{10e} Všetky chránené uracily boli otestované v C-H aryláciách s *p*-tolyl jodidom (**2a**) (Metóda A, B alebo C), za účelom testovania kompatibility chrániacich skupín (Schéma 4, Tabuľka 2).



Metóda A: *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h; **Metóda B:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h; **Metóda C:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h.

Schéma 4 C-H Arylácia rôzne chránených uracilov s *p*-Tol-I (**2a**)

Tabuľka 2 C-H Arylácia rôzne chránených uracilov s *p*-Tol-I (**2a**)

Pokus	Zlúč.	Chrániaca skupina		Metóda	Produkty				Pomer ^b
		R ¹	R ²		5-izomér	Výt. (%)	6-izomér	Výt. (%)	
1 ^a				A		54		7	86:14
2 ^a	1	-CH ₃	-CH ₃	B	3a	5	4a	72	6:94
3 ^a				C		0		35	0:100
4	6	TMS	TMS						nestabilný
5	7	TBDMS	TBDMS						nestabilný
6	8	BOM	BOM	A					komplexná zmes
7				B					
8	9	H	Bz	A					komplexná zmes
9				B					
10	10	MEM	MEM	A	13a	24	14a	0	100:0
11				B		-		-	
12	11	PMB	PMB	A		47		6	88:12
13				B	15a	8	16a	46	14:86
14				C		4		34	10:90
15	12	Bn	Bn	A		45		7	86:14
16				B	17a	10	18a	66	14:86
17				C		4		42	9:91

^a Taken from the previous chapter for comparison; ^b Pomer 5- a 6-izoméru z ¹H NMR spektra izolovanej zmesi; ^c

Izolovaný výťažok zmesi **13a** a **14a** bol 25 %

Najstabilnejšie a najefektívnejšie chrániace skupiny boli substituenty benzylového typu: PMB alebo Bn. Príslušné benzylované uracily **11** a **12** reagovali takmer rovnakým spôsobom a s rovnakou efektívnosťou ako pôvodný 1,3-dimetyluracil (**1**).

Ďalšou úlohou bolo ochránenie benzylovaných aryluracilov. Preto boli rôzne podmienky testované na PMB- a Bn-chránenom 5-tolyluracile **15a** a **17a** (Schéma 5).

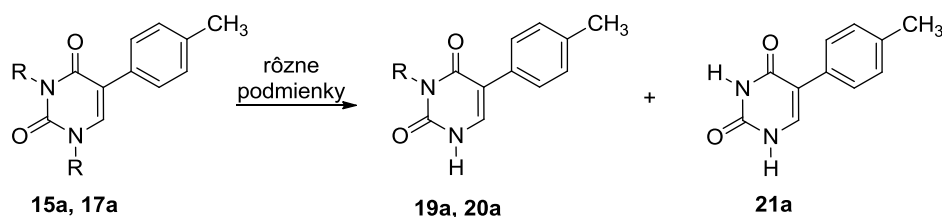


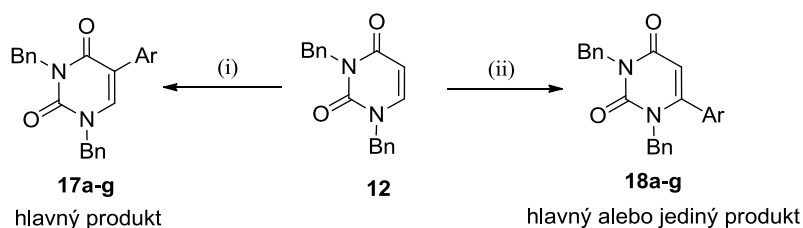
Schéma 5 Odchránenie zlúčenín **15a**, **17a**

Katalytická transfer hydrogenolýza¹¹ s mravčanom amónnym použitím 10 % Pd/C (1.1 equiv) poskytla selektívne štípenie iba jednej PMB skupiny na N1, čím sa získal monoochránený 3-PMB-derivát **19a** v 82 % výťažku. Jedine reakcia **15a** s BBr₃¹² pri 140 °C viedla k úplnému odštiepeniu oboch PMB skupín za vzniku požadovaného 5-tolyluracil (**21a**) vo výťažku 62 %. Odchránenie benzylom chráneného uracilu **17a** bolo uskutočnené použitím katalytickej transfer hydrogenácie s mravčanom amónnym použitím 10 % Pd/C.¹¹ Použitie 1.1 equiv Pd/C poskytlo úplné a efektívne ochránenie za vzniku uracilu **21a** v takmer kvantitatívnom výťažku.

3.1.2. Syntéza 5- a 6-arylovaných voľných uracilov

3.1.3.1. Syntéza 5- a 6-aryl-1,3-dibenzyluracilov

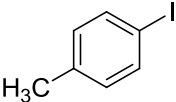
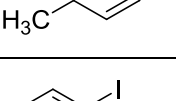
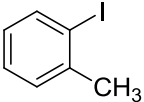
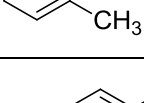
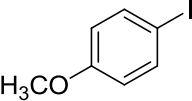
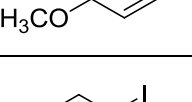
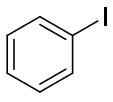
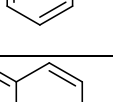
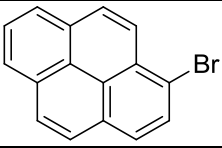
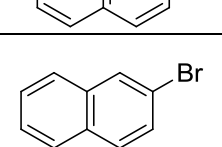
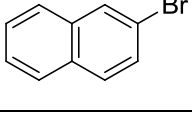
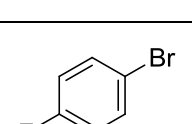
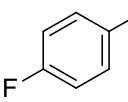
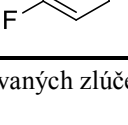
Na základe vyššie uvedených výsledkov bol 1,3-dibenzyluracil (**12**) použitý ako východisková látka v sérii priamych C-H arylácií s rôznymi arylhalogenidmi **2a-2g** za vyššie spomínaných podmienok A a B (Schéma 6, Tabuľka 3). Reakcie v neprítomnosti CuI (Metóda A) poskytli 5-aryl-1,3-dibenzyluracily **17a-g** ako hlavné produkty (selektivita od 4:1 do 9:1) vo výťažku 19 - 70 % (pokusy 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13). Vo všetkých prípadoch boli tiež izolované malé množstvá opačných regioizomérov (6-aryluracily **18a-g**). Reakcie v prítomnosti CuI (Metóda B) poskytli prevažne (selektivita od 3:1 do 7:1) alebo dokonca výlučne (pre **2b**) 6-aryl-1,3-dibenzyluracily **18a-g** vo výťažku 24 - 66 % (pokusy 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).



(i) **Metóda A:** Ar-X (**2a-g**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h; (ii) **Metóda B:** Ar-X (**2a-g**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 160 °C, 48 h.

Schéma 6 Preparatívna C-H arylácia 1,3-dibenzyluracilu (**12**)

Tabuľka 3 C-H arylácie 1,3-dibenzyluracilu (**12**) s rôznymi arylhalogenidmi

<i>Pokus</i>	<i>Ar-X</i>	<i>Metóda</i>	<i>Výtťažok</i> 17a-g	<i>Výtťažok</i> 18a-g	<i>Pomer</i> ^a 17:18	
1		2a	A	45 %	7 %	87:13
2		2a	B	10 %	66 %	13:87
3		2b	A	70 %	18 %	80:20
4		2b	B	0 %	28 %	0:100
5		2c	A	45 %	9 %	83:17
6		2c	B	12 %	38 %	24:76
7		2d	A	47 %	8 %	85:15
8		2d	B	7 %	42 %	14:86
13		2e	A	25 %	3 %	89:11
14		2e	B	8 %	50 %	14:86
11		2f	A	19 %	4 %	83:17
12		2f	B	8 %	33 %	20:80
9		2g	A	49 %	7 %	88:12
10		2g	B	8 %	24 %	25:75

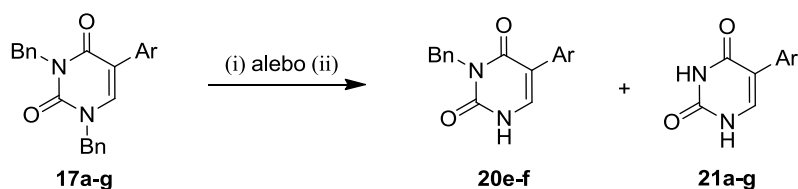
^a Pomer izolovaných zlúčenín **17** a **18**

Elektrónovo bohaté (2-brómtiofén, 2-brómfurán) aj elektrónovo chudobné (3-jódpyridín, 9-benzyl-6-jódpurín) heteroarylové halogenidy boli taktiež vyskúšané, ale vo všetkých prípadoch reakcie neprebiehali. Z toho usudzujem, že je táto metóda aplikovateľná iba pre karbocyklické arylhalogenidy.

3.1.3.2. Odchránenie 5- a 6-aryl-1,3-dibenzyluracilov

Dve rôzne procedúry D (10 % Pd/C, mravčan amónny, CH₃OH, reflux, 17 h) a E (BBr₃, *m*-xylén, 140 °C, 5h) boli následne použité pre odchránenie 5- a 6-aryl-1,3-dibenzyluracilov **17**, **18**.

5-aryl izoméry **17a-d** a 6-aryl izoméry **18a-d** nesúce malé elektrónovo bohaté arylové skupiny boli ľahko odchránené transfer hydrogenolýzou prostredníctvom mravčanu amónneho v prítomnosti Pd/C (Metóda D) za vzniku požadovaných voľných 5-aryl-uracilových báz **21a-d** (Schéma 7, Tabuľka 4, pokusy 1-4) a 6-aryluracilových báz **23a-d** (Schéma 8, Tabuľka 5, pokusy 1-4) v kvantitatívnych výťažkoch. V prípade zlúčenín nesúcich objemnejšie aromatické substituenty (pyrenyl alebo naftyl) v pozícii 5- alebo 6- (**17e**, **17f**, **18e**, a **18f**) som pozorovala za podmienok D iba čiastočné odchránenie poskytujúce 3-benzyluracily **20e**, **20f** (Schéma 7, Tabuľka 4, pokusy 5, 6) a **22e**, **22f** (Schéma 8, Tabuľka 5, pokusy 5, 6) ako hlavné produkty, pričom vo všetkých prípadoch bol zvyšok východzí substrát. Transfer hydrogenolýza 4-fluorofenyl derivátov **17g** a **18g** poskytla nerozdeliteľné zmesi prevažne s produktmi dehalogenácie. Z toho dôvodu som použila 5-hodinovú reakciu s BBr₃ v xyléne (Metóda E), čím sa získal kvantitatívne úplne odchránený 6-aryluracil **23g** (Schéma 8, Tabuľka 5, pokus 7). Príslušný 5-(4-fluorofenyl)uracil **21g** bol za týchto podmienok nestabilný. Odchránenie **17e**, **17f** a **18e**, **18f** za podmienok E použitím BBr₃ prebiehalo ochotne, čím sa získali požadované uracilové bázy **21e**, **21f** (Schéma 7, Tabuľka 4, pokusy 5, 6) a **23f** (Schéma 8, Tabuľka 5, pokus 6) v takmer kvantitatívnych výťažkoch, na rozdiel od **23e**, ktorý sa získal v priemernom výťažku 38% (Schéma 8, Tabuľka 5, pokus 5). Všetky zlúčeniny **17a-f** a **18a-g** boli testované *in vitro* na cytostatickú aktivitu proti rakovinovým bunkovým líniam (HL-60, HeLa S3, CCRF-CEM a HepG2), žiadny významný účinok však nebol pozorovaný.

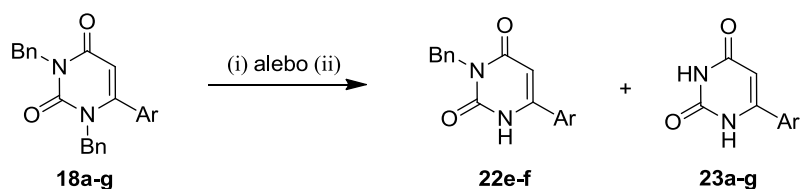


(i) **Metóda D**: 10 % Pd/C, NH₄HCO₂, CH₃OH, reflux, 17 h; (ii) **Metóda E**: BBr₃, *m*-xylén, 140 °C, tlaková vialka, 5 h.

Schéma 7 Odchránenie 5-regioizomérov 17a-g

Tabuľka 4 Odchránenie 5-regioizomérov 17a-g

<i>Pokus</i>	<i>Zlúčenina</i>	<i>Ar</i>	<i>Metóda odchránenia</i>	<i>Výťažok 21a-g</i>
1	17a		D	98 %
2	17b		D	97 %
3	17c		D	95 %
4	17d		D	97 %
5	17e		D	0 % (67 % 20e)
			E	98 %
6	17f		D	0 % (42 % 20f)
			E	63 %
7	17g		D	komplexná zmes
			E	rozklad



(i) **Metóda D**: 10 % Pd/C, NH₄HCO₂, CH₃OH, reflux, 17 h; (ii) **Metóda E**: BBr₃, *m*-xylén, 140 °C, tlaková vialka, 5 h.

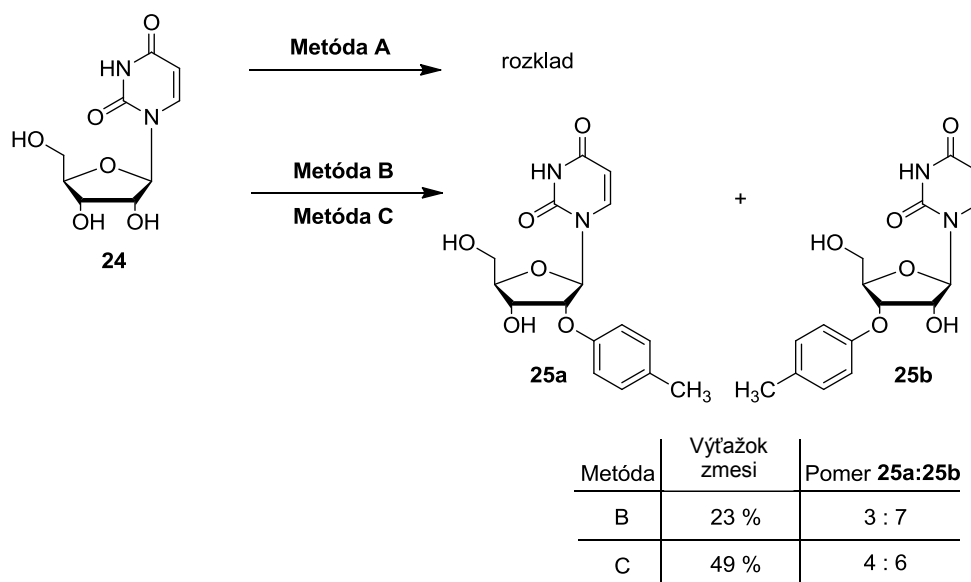
Schéma 8 Odchránenie 6- regioizomérov **18a-g**

Tabuľka 5 Odchránenie 6- regioizomérov **18a-g**

<i>Pokus</i>	<i>Zlúčenina</i>	<i>Ar</i>	<i>Metóda odchránenia</i>	<i>Výťažok 23a-g</i>
1	18a		D	97 %
2	18b		D	94 %
3	18c		D	92 %
4	18d		D	94 %
5	18e		D	0 % (83% 22e)
			E	38 %
6	18f		D	0 % (98% 22f)
			E	70 %
7	18g		D	komplexná zmes
			E	98 %

3.1.3. Priama C-H arylácia nukleozidov

S cieľom rozšíriť použitie C-H arylácií na nukleozidy, pokúsila som sa uplatniť vyššie uvedené podmienky A, B, C v reakcii s nechráneným uridínom (**24**). Spomenuté podmienky priamej C-H arylácie používali pre dosiahnutie dostatočnej konverzie energické podmienky (160 °C) a dlhé reakčné časy (48 h). Tieto podmienky nie sú ale kompatibilné s pomerne nestabilnými nukleozidmi, preto boli podmienky upravené znížením reakčnej teploty na 130 °C a/alebo skrátením reakčného času na 17 hodín. V modelovej reakcii s *p*-tolyl jodidom (**2a**), v neprítomnosti CuI (podmienky A) som získala len komplexnú zmes produktov, s najväčšou pravdepodobnosťou rozkladných produktov uridínu (**24**). Pd-katalyzovaná reakcia v prítomnosti 3 ekvivalentov CuI (podmienky B) viedla prekvapivo k zmesi 2'-*O*- (**25a**) a 3'-*O*-(*p*-tolyl)-uridínu (**25b**) (pomer ca 3:7), produktov *O*-arylácie v 23 % výťažku. Použitím reakčných podmienok bez Pd katalyzátora a ligandu a v prítomnosti 3 ekvivalentov CuI (podmienky C) bola opäť pozorovaná iba tvorba produktov *O*-arylácie v pomere 4:6 (**25a:25b**). Vo všetkých prípadoch žiadne produkty 5- alebo 6-arylácie neboli pozorované (Schéma 9).



Metóda A: *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 130 °C; **Metóda B:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv), P(C₆F₅)₃ (0.1 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 130 °C; **Metóda C:** *p*-Tol-I (**2a**, 2 equiv), CuI (3 equiv), Cs₂CO₃ (2.5 equiv), DMF, 130 °C.

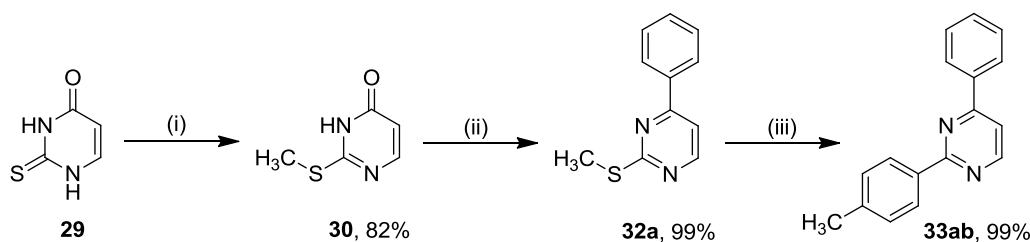
Schéma 9 Arylácia uridínu (**24**) s *p*-tolyl jodidom (**2a**)

Na základe týchto výsledkov som zvažovala použitie vhodne chráneného uridínu pre priamu aryláciu s *p*-tolyl jodidom (**2a**). Preto som pripravila niekoľko chránených uridínov **26-28**: 2',3',5'-Tri-*O*-benzoyluridín¹³ (**26**), 3-*N*-benzoyl-2',3',5'-tri-*O*-benzoyluridín¹³ (**27**) a 2',3'-*O*-isopropylidénuridín¹⁴ (**28**), ktoré boli podrobené C-H aryláciám s *p*-tolyl iodidom (**2a**). Tvorba požadovaných 5- alebo 6- arylovaných produktov nebola pozorovaná za žiadnych z použitých podmienok A, B, C.

3.2. Syntéza 2,4-diarylpyrimidínov: Vývoj metodiky a jej použitie

Naša syntetická stratégia vychádzala z 2-tiouracilu (**29**) a bola založená na použití dvoch ortogonálnych (a teda inherentne chemoselektívnych) reakciách. Jednou z nich je fosfóniová varianta Suzuki couplingu¹⁵ a druhou vybranou reakciou bol Liebeskind-Šrogl cross-coupling.¹⁶ Kombinácia týchto dvoch reakcií by mohla poskytnúť efektívnu a regioselektívnu syntézu 2,4-disubstituovaných pyrimidínov.

Tiouracil (**29**) nepodliehal ani fosfóniovej variante Suzuki couplingu ani Liebeskind-Šrogl reakcii za štandardných podmienok alebo za pomoci mikrovlnného žiarenia.¹⁷ Z tohto dôvodu bol prevedený známou metylačnou metódou¹⁸ na 2-(metylsulfanyl)-4-oxo(3*H*)pyrimidín (**30**), ktorý slúžil ako východisková zlúčenina pre preskúmanie následných cross-couplingov. Táto zlúčenina **30** však nepodliehala Liebeskind-Šrogl reakcii použitím mikrovlnného žiarenia ani za podmienok konvenčného ohrevu.^{2b, 17, 19} Preto som skúsila najprv fosfóniovú variantu Suzukiho couplingu. Po optimalizácii podmienok som prišla s efektívnym postupom pre Suzuki coupling zlúčeniny **30**, ktorý bol založený na reakcii s PyBroP v prítomnosti Et₃N v dioxáne a následným pridaním fenyloboronovej kyseliny (**31a**), PdCl₂(PPh₃)₂, Na₂CO₃ vo vode a zahrievaním na 100 °C po dobu 4 hodín. Požadovaný 2-(metylsulfanyl)-4-fenylpyrimidín (**32a**) bol izolovaný v kvantitatívnom výťažku. Žiadna arylácia do pozície 2 nebola pozorovaná. Následne bola vyskúšaná Liebeskind-Šrogl reakcia **32a** s *p*-tolylboronovou kyselinou (**31b**) v prítomnosti Pd-katalyzátora a CuTC a optimálne podmienky zahŕňali MW zahrievanie v THF pri 100 °C po dobu 1 hodiny. Touto procedúrou vznikol požadovaný 4-fenyl-2-(*p*-tolyl)pyrimidine (**33ab**) kvantitatívne (Schéma 10).



(i) MeI, NaOH, H₂O–EtOH, 60 °C, 20 min; (ii) PyBroP (1.2 equiv), Et₃N (3 equiv), 1,4-dioxán, r.t., 2 h; potom PhB(OH)₂ (**31a**, 2 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol %), Na₂CO₃ (5 equiv), H₂O, 100 °C, 4 h; (iii) *p*-TolB(OH)₂ (**31b**, 1.5 equiv), Pd(PPh₃)₄ (10 mol %), CuTC (3 equiv), THF, 100 °C, MW, 1 h.

Schéma 10 Syntéza 2,4-disubstituovaného pyrimidínu **33ab** z 2-touracilu (**29**)

Táto dvojkroková sekvencia vychádzajúca zo zlúčeniny **30** by mohla mať potenciál v kombinatoriálnej chémii, pre syntézu sérií pyrimidínov nesúcich dve rôzne arylové skupiny v pozíciách 2 a 4. Pre overenie tohto konceptu a tiež kvôli príprave niekoľkých derivátov potenciálnych pre preskúmanie biologickej aktivity som navrhla 2,4-disubstituované pyrimidíny nesúce rôzne kombinácie metoxy- alebo metylenedioxyfenylových skupín.

3.2.1. Syntéza 4-aryl-2-(metylsulfanyl)pyrimidínov

Kvôli získaniu cieľovej série 2,4-diarylpyrimidínových derivátov bol najprv východiskový 2-(metylsulfanyl)-4-oxo(3*H*)pyrimidín (**30**) podrobený PyBroP-sprostredkovanému cross-couplingu so sériou štyroch substituovaných (4-metoxy-, 3-fluór-4-metoxy-, 3,4-metyléndioxy- a 3,4,5-trimetoxo-) fenyloboronových kyselín **31c-f** (Schéma 11). Všetky tieto reakcie prebiehali bez problémov použitím mnou optimalizovaných podmienok, pričom vznikla chemoselektívne séria 4-aryl-2-(metylsulfanyl)pyrimidínov **32c-f** v dobrých až vynikajúcich výťažkoch (70 - 96 %) (Tabuľka 6, pokusy 1-4). Ako reprezentant elektrónovo chudobných arylboronových kyselín bola otestovaná 4-kyanofenyloboronová kyselina (**31g**). Táto boronová kyselina reagovala rovnakým spôsobom ako elektrónovo bohaté a neutrálne arylboronové kyseliny (Schéma 11, Tabuľka 6, pokus 5).

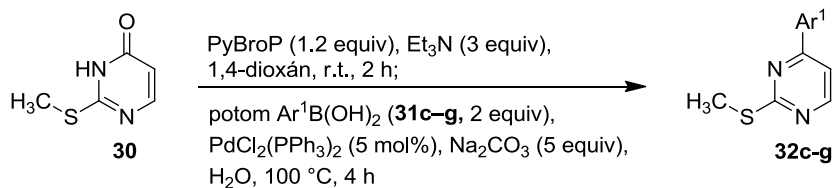


Schéma 11 Príprava 4-aryl-2-(metylsulfanyl)pyrimidínov **32c-g**

Tabuľka 6 Príprava 4-aryl-2-(metylsulfanyl)pyrimidínov **32c-g**

<i>Pokus</i>	<i>Produkt</i>	<i>Ar¹</i>	<i>Výtťažok 32</i>
1	32c		75 %
2	32d		70 %
3	32e		77 %
4	32f		96 %
5	32g		80 %

3.2.2. Syntéza 2,4-diarylpyrimidínov

Následne som pokračovala v syntéze 2,4-diarylpyrimidínov, preto každý z pripravených tioéterov **32c-f** bol použitý v Liebeskind-Šrogl reakcii s rovnakou sériou štyroch arylboronových kyselín **31c-f**, za rovnakých podmienok ako pri syntéze **33ab** (Schéma 12). Väčšina reakcií prebiehala jednoznačne za vzniku série šestnástich požadovaných 2,4-diarylpyrimidínov **33cc-ff** v dobrých až výborných výtťažkoch (Tabuľka 7, pokusy 1-16). Iba reakcia najviac elektrónovo bohatého 2-(metylsulfanyl)-4-(3,4,5-trimetoxyfenyl)pyrimidínu **32f** neprebíhala s tak dobrou konverziou, poskytla ale finálne produkty **33fc-ff** v dobrých výtťažkoch (51 - 80 %) spolu s časťou východiskovej zlučiny (Tabuľka 7, pokusy 13-16). Elektrónovo chudobná 4-kyanofenylboronová kyselina (**31g**) bola taktiež vyskúšaná v reakcii s 4-(2-(metylsulfanyl)pyrimidín-4-yl)benzonitrilom (**32g**) a prebiehala kvantitatívne (Schéma 12, Tabuľka 7, pokus 17).

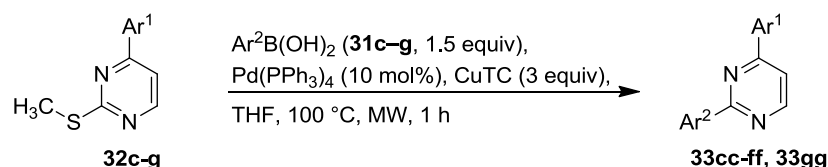


Schéma 12 Príprava 2,4-diarylpyrimidínov **33cc-33ff**, **33gg**

Tabuľka 7 Príprava 2,4-diarylpyrimidínov **33cc-33ff**, **33gg**

<i>Pokus</i>	<i>Produkt</i>	<i>Ar¹</i>	<i>Ar²</i>	<i>Výťažok 33</i>
1	33cc		4-(MeO)C ₆ H ₄	75 %
2	33cd		3-F-4-(MeO)C ₆ H ₃	89 %
3	33ce		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	72 %
4	33cf		3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	66 %
5	33dc		4-(MeO)C ₆ H ₄	99 %
6	33dd		3-F-4-(MeO)C ₆ H ₃	99 %
7	33de		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	98 %
8	33df		3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	86 %
9	33ec		4-(MeO)C ₆ H ₄	98 %
10	33ed		3-F-4-(MeO)C ₆ H ₃	98 %
11	33ee		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	96 %
12	33ef		3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	96 %
13	33fc		4-(MeO)C ₆ H ₄	54 %
14	33fd		3-F-4-(MeO)C ₆ H ₃	80 %
15	33fe		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	52 %
16	33ff		3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	51 %
17	33gg			4-CNC ₆ H ₄

Táto dvojkroková sekvencia poskytla cieľové 2,4-diarylpyrimidíny v celkových výťažkoch 49 - 79 % s exkluzívnou chemoselektivitou. Titulné zlúčeniny **33cc-ff** boli testované *in vitro* na cytostatickú aktivitu proti rakovinovým bunkovým líniam (HL-60, HeLa S3, CCRF-CEM a HepG2), žiadny významný účinok však nebol pozorovaný.

3.3. Priama trifluorometylácia 1,3-dimetyluracilu a následná C-H arylácia

3.3.1. Priama trifluorometylácia 1,3-dimetyluracilu: Vývoj metodiky a jej použitie

Štúdiu som začala systematickým prieskumom rôznych trifluorometylačných činidiel a podmienok, inšpirovaných literatúrou (zvyčajne C-H trifluorometylácie iných heterocyklov),²⁰ s cieľom zistiť, či trifluorometylácia 1,3-dimetyluracilu (**1**) prebieha a aká je regioselektivita tvorby buď 1,3-dimetyl-5- (**34**) alebo 6-(trifluoromethyl)uracilu (**35**) (Schéma 13).

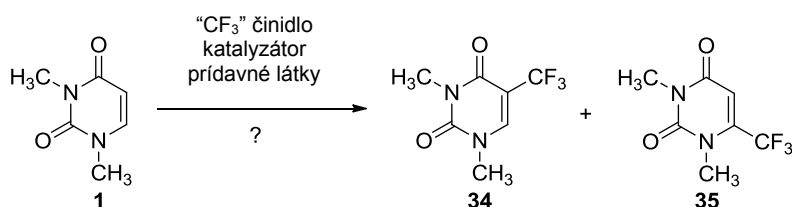


Schéma 13 Prieskum rôznych trifluorometylačných činidiel na 1,3-dimetyluracile (**1**)

Z rady elektrofilných trifluorometylačných činidiel bolo vyskúšané Umemotovo činidlo (*S*-(trifluorometyl)dibenzotiofénium trifluoroborát)^{20a} a Togniho činidlo (3,3-dimetyl-1-(trifluorometyl)-1,2-benzjodoxol).^{20c} Žiadna trifluorometylácia však nebola pozorovaná za akýchkoľvek z týchto podmienok. Zaujímavosťou je, že za podmienok reakcie s Pd(OAc)₂ v prítomnosti Cu(OAc)₂ a TFA^{20a} vznikali 5,5- (**36**) a 5,6-diméry (**37**) 1,3-dimetyluracilu (**1**) (Schéma 14). To potvrdzuje, že C-H aktivácia v pozícii 5 a 6 je síce možná, ale oxidatívna dimerizácia heterocyklu je uprednostnená pred trifluorometyláciou.

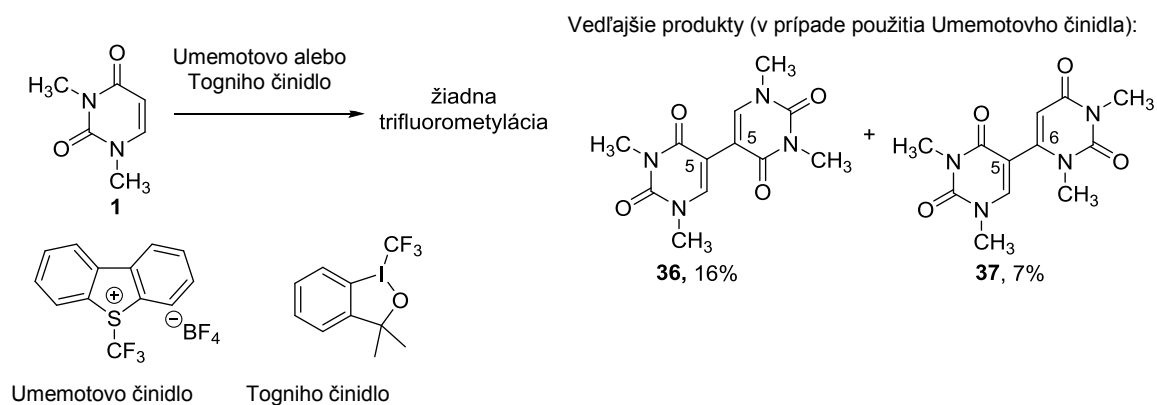


Schéma 14

Ďalej som testovala vybrané nukleofilné trifluorometylačné činidlá. Rupertovo činidlo (CF_3SiMe_3)^{20f,g} bolo použité v sérii rôznych experimentov so zlúčeninou **1**. Jedine reakcia v prítomnosti $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, fenanthrolínu, Ag_2CO_3 a KF v DCE^{20g} pri $80\text{ }^\circ\text{C}$ poskytla po 12 hodinách požadovaný 1,3-dimetyl-5-(trifluorometyl)uracil (**34**) vo výťažku 27 %. Avšak $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ činidlo za radikálových podmienok v prítomnosti *t*BuOOH pri laboratórnej teplote (analogicky ako ref.²¹) poskytla po 5 hodinách 5-trifluorometylovaný uracil **34** v dobrom výťažku 67 % (Schéma 15). Žiadna tvorba 6-(trifluorometyl)uracilu (**35**) nebola pozorovaná v akejkoľvek zo spomínaných priamych C-H trifluorometylácií.

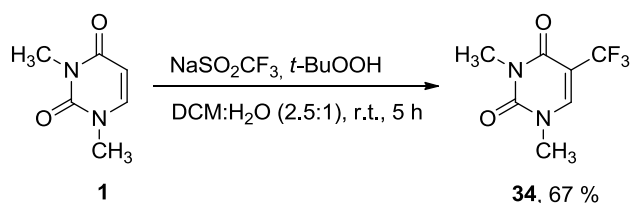


Schéma 15 Príprava 5-trifluorometylovaného uracilu **34**

Ďalší možný spôsob trifluorometylácie heterocyklu je založený na Ir-katalyzovanej C-H borylácii a nasledovanej elektrofilnej trifluorometylácii.²² Preto som sa snažila urobiť C-H boryláciu **1** s bis(pinacolato)dibórom za $[\{\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}\}_2]$ + di-*tert*-butylbipyridínovej (dtbpy) katalýzy v THF. Táto reakcia viedla k nedeliteľnej zmesi východiskovej zlúčeniny **1**, 5-pinakolatoboryl- **38** a 5,6-bis(pinakolatoboryl)uracilu **39** v pomere cca 2:5:3. Preto bola celá reakčná zmes iba odparená a priamo použitá v druhom kroku v reakcii s Togniho činidlom, v prítomnosti CuTC, fenanthrolínu a $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Táto dvojkroková sekvencia poskytla 1,3-dimetyl-5-(trifluorometyl)uracil (**34**) v 21 % a 1,3-dimetyl-6-(trifluorometyl)uracil (**35**) v 8 % (Schéma 16). Akékoľvek pokusy o optimalizáciu nevedli

k zvýšeniu výťažku konečných trifluorometylovaných uracilov. Keďže 6-(pinakolatoboryl)uracil nebol identifikovaný v reakčnej zmesi po borylácii, tvorba zlúčeniny **35** je zrejme dôsledkom trifluorometylácie (v pozícii 6) a proto-deborylácie (v pozícii 5) diborylovaného uracilu **39**. Sekvencia borylácia/trifluorometylácia poskytla prvý krát trifluorometyláciu v pozícii 6 (hoci v nízkom výťažku).

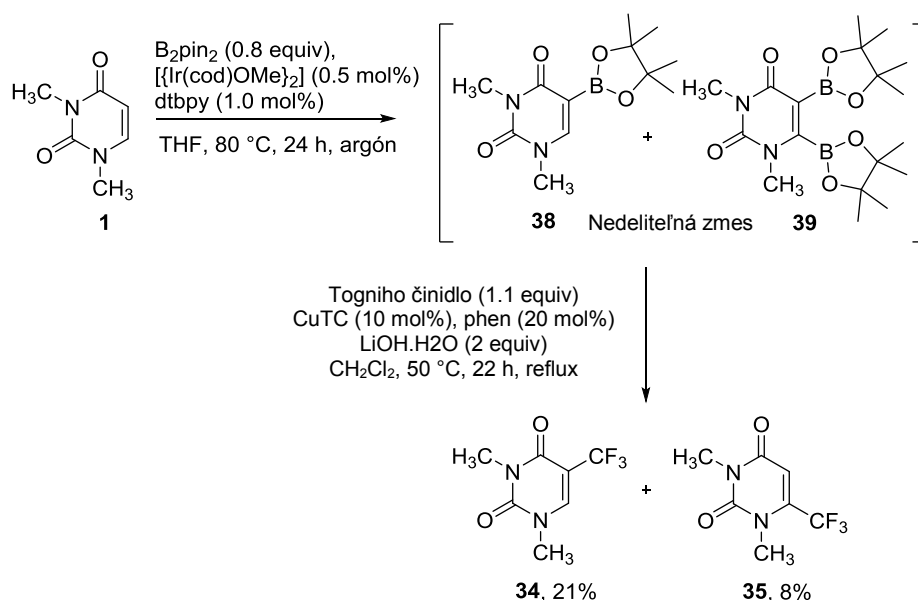


Schéma 16 Ir-katalyzovaná C-H borylácia zlúčeniny **1** a následná trifluorometylácia

3.3.2. Priama C-H arylácia 1,3-dimetyl-5-(trifluorometyl)uracilu

S pripraveným 1,3-dimetyl-5-(trifluorometyl)uracilom (**34**) som urobila sériu Pd-katalyzovaných reakcií s *p*-tolyl jodidom (**2a**) kvôli preskúmaniu možnosti následnej C-H arylácie do pozície 6 (Schéma 17).

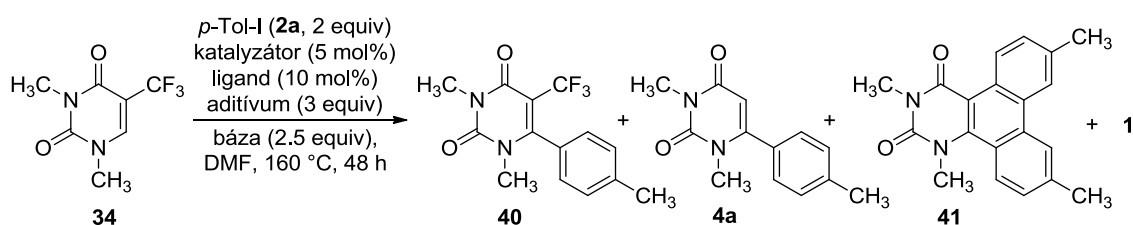


Schéma 17 C-H arylácia 1,3-dimetyl-5-(trifluorometyl)uracilu (**34**)

Ako prvé boli vyskúšané podmienky mojich skôr publikovaných C-H arylácií zlúčeniny **1**.^{23, 24} Reakcie však neposkytli požadovaný produkt **40**. V prítomnosti Pd(OAc)₂,

$P(C_6F_5)_3$, CuI a Cs_2CO_3 vznikla prekvapivo zmes 1,3-dimetyl-6-(*p*-tolyl)uracilu (**4a**, 43 %) a 1,3-dimetyluracilu (**1**, 57 %), oba produkty bez trifluorometylovej skupiny v pozícii 5. Prevedenie reakcie v neprítomnosti CuI poskytla tie isté produkty akurát v nižších výt'azkoch (**4a**, 25 % a **1**, 30 %) sprevádzané neočakávaným vznikom fenantrén-kondenzovaného uracilu **41** (11 %), ako výsledok dvojitej arylácie v pozíciách 5 a 6 a následného oxidatívneho C-H couplingu. Preto boli Pd-katalyzátory následne preskúšané v kombinácii s rôznymi ligandami, prídavnými látkami a bázami, s cieľom získať produkt **40**. Najlepšia konverzia bola dosiahnutá reakciou v prítomnosti CuI a CsF bez použitia ligandu. Za týchto podmienok bol požadovaný produkt **40** izolovaný v 25 % výt'azku. Predĺženie reakčného času, použitie mikrovlnného žiarenia, zvýšenie teploty, zvýšenie množstva katalyzátorov alebo zmena rozpúšťadla (DMA) nevedli k zlepšeniu.

Vzhľadom k tomu, že C-H arylácie v prítomnosti Cs_2CO_3 viedli k strate CF_3 skupiny, bolo zaujímavé nahliadnuť do možného mechanizmu tohto štiepenia C-C väzby. Preto bola urobená modelová reakcia bez prítomnosti aryl halogenidu a katalyzátora. 1,3-Dimetyl-5-(trifluorometyl)uracil (**34**) reagoval s Cs_2CO_3 v DMF pri 160 °C. Keď bola reakcia zastavená po 3 hodinách a kysle spracovaná, vznikala 1,3-dimetyluracil-5-karboxylová kyselina **42**, zatiaľ čo po predĺžení reakčného času vznikal dimetyluracil **1** ako hlavný produkt (NMR zo surovej zmesi) (Schéma 18).

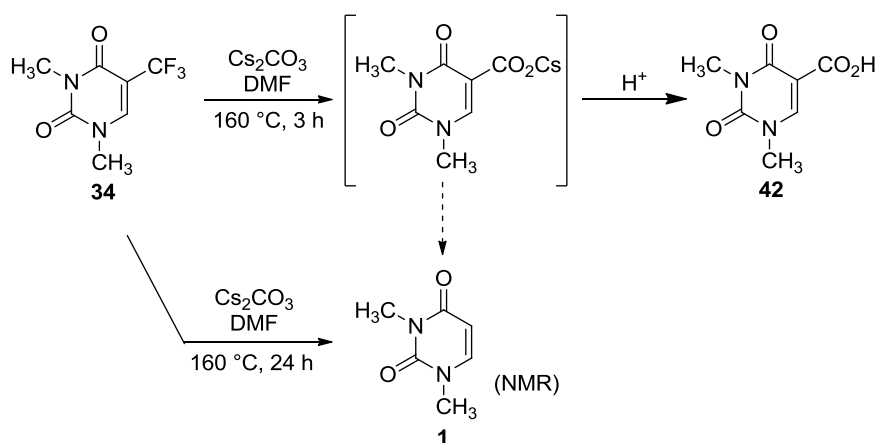


Schéma 18 1,3-Dimetyl-5-(trifluorometyl)uracil (**34**) v reakcii s bázou

Kvôli overeniu, či transformácia CF_3 na CO_2H je spôsobená substitúciou (v dôsledku štiepenia C-C väzby) alebo "hydrolyzou" bola tá istá reakcia urobená použitím značeného $K_2^{13}CO_3$, pričom žiadny ^{13}C produkt nebol pozorovaný. To potvrdzuje predpoklad CF_3 "hydrolyzy". Bolo zistené, že je dôležité použiť nenukleofilné bázy (Hünigovu bázu, DBU)

alebo bázy s nízkou nukleofilitou (piperidín, KF, CsF) v C-H aryláciách 1,3-dimetyl-5-(trifluorometyl)uracilu (**34**).

Preskúšanie najlepších podmienok C-H arylácie na obdobné reakcie **34** s ďalšími arylhalogenidmi (jódbenzénom, 4-jódanizolom, 5-jód-1,2,3-trimetoxybenzénom, 5-jód-1,3-benzodioxolom alebo brómbenzénom) neviedli k žiadnemu 6-arylovanému produktu. Nájdené podmienky teda nie je možné všeobecne použiť pre aryláciu s inými arylhalogenidmi.

4. Záver

Bola vyvinutá všeobecná a regioselektívna metodika Pd-katalyzovaných a/alebo Cu-sprostredkovaných priamych C-H arylácií do pozície 5 alebo 6 na 1,3-dimethyluracile a taktiež bola úspešne dosiahnutá regiošpecifická priama C-H arylácia do pozície 6 na 1,3-dimethyluracile. Pd-katalyzované reakcie bez prítomnosti jodidu meďného poskytujú 5-aryluracily ako hlavné produkty, zatiaľ čo Pd-katalyzovanými reakciami v prítomnosti 3 ekvivalentov CuI vznikajú prednostne 6-aryluracily. Regiošpecifická substitúcia v pozícii 6 môže byť dosiahnutá použitím Cu-sprostredkovanej arylácie bez prítomnosti Pd-katalyzátora. Rozsah použitia vyvinutých podmienok bol následne preskúmaný v reakciách s rôznymi arylhalogenidami. Rôzne elektrónovo bohaté a neutrálne aryl jodidy a bromidy poskytlí požadované arylované produkty v priemerných až vysokých výťažkoch. Žiadna reakcia alebo veľmi nízke konverzie (<10%) boli pozorované u elektrónovo chudobných aryl jodidov.

Syntéza voľných 5- a 6-aryluracilových báz bola taktiež úspešne dosiahnutá aplikáciou metodík priamej arylácie. Vzhľadom k tomu, že priama C-H arylácia nechráneného uracilu neprebíhala a bol pozorovaný vznik N-arylovaných produktov, bolo potrebné nájsť vhodné chránenie pre N1 a N3 uracilu, ktoré by bolo kompatibilné s energickými podmienkami C-H arylácií a zároveň by bolo možné jednoducho ochrániť na konci syntézy, bez rozkladu pripravených aryluracilov. Benzylová skupina sa ukázala ako najlepší kandidát. Vyššie uvedené metodiky pre regioselektívnu aryláciu boli teda efektívne použité v priamej C-H arylácií 1,3-dibenzyluracilu a viedli k vzniku požadovaných 5-arylbenzyluracilov a 6-arylbenzyluracilov s rovnakou regioselektivitou. Pre konečné ochránenie je potrebné použiť dva rôzne protokoly. Pre debenzyláciu arylbenzyluracilov nesúcich objemné aromatické substituenty bol použitý BBr₃, zatiaľ čo ochránenie uracilov nesúcich jednoduché aryle bolo dosiahnuté bez problémov transfer hydrogenolýzou s mravčanom amónnym prostredníctvom Pd/C.

Pokusy aplikovať vyššie uvedené metódy priamej arylácie na uridíne prípadne chránených uridínoch (prevedené pri nižšej teplote a/alebo kratšom reakčnom čase kvôli termálnej nestabilite N-glykosidickej väzby) neboli úspešné.

Ďalej bola vyvinutá všeobecná, jednoduchá a účinná dvojkroková syntéza 2,4-diarylpyrimidínov nesúcich dve rôzne arylové skupiny. Syntéza bola založená na kombinácii dvoch rôznych reakcií, prvou bola fosfóniová varianta Suzukiho couplingu a druhou zvolenou reakciou bol Liebeskind-Šrogl cross-coupling. Prvotne zvolený tiouracil

nepodliehal ani fosfóniovej variante Suzukiho couplingu ani Liebeskind-Šroglovej reakcii za štandardných alebo mikrovlnných podmienok. Následne bolo zistené, že 2-(methylsulfanyl)-4-oxo(3*H*)pyrimidín je vhodná východisková zlúčenina pre prípravu 2,4-diarylpurimidínov. Správne poradie týchto dvoch reakcií má viesť k plne regioselektívnej ceste pre syntézu 2,4-disubstituovaných purimidínov. Ortogonalita fosfóniovej varianty Suzukiho couplingu a Liebeskind-Šroglovej reakcie robí ich kombináciu výbornou alternatívou ku cross-couplingom dihaloheterocyklov s problematickou regioselektivitou.

Následná C-H arylácia 2,4-diarylpurimidínov, ktorá by viedla k viacnásobne substituovaným purimidínom, nebola prevedená úspešne. Rôzne publikované podmienky C-H arylácií boli vyskúšané na 4-fenyl-2-(*p*-tolyl)purimidíne v reakcii s *p*-tolyl jodidom alebo s *p*-tolylboronovou kyselinou, ale požadovaný produkt arylácie nebol nikdy získaný.

Priame C-H trifluórmetylácie 1,3-dimetyluracilu boli systematicky študované s rôznymi trifluórmetylačnými činidlami. Zatiaľ čo pokusy o elektrofilnú trifluórmetyláciu viedli k uracilovým dimérom a nukleofilné trifluórmetylácie neprebíhali alebo poskytli nízke konverzie, radikálová trifluórmetylácia s CF₃SO₂Na v prítomnosti *t*BuOOH viedla k 1,3-dimetyl-5-(trifluórmetyl)uracilu v dobrom výťažku. Ir-katalyzovaná C-H boryláciou 1,3-dimetyluracilu bola získaná nedeliteľná zmes mono- a diborylovaných produktov, ktorá po reakcii s Togniho činidlom poskytla separovateľnú zmes 1,3-dimetyl-5-(trifluórmetyl)uracilu a 1,3-dimetyl-6-(trifluórmetyl)uracilu. Sekvencia borylácia/trifluórmetylácia poskytla prvýkrát trifluórmetyláciu v pozícii 6 (i keď v nízkom výťažku). Pokusy o C-H aryláciu 1,3-dimetyl-5-(trifluórmetyl)uracilu boli sprevádzané odštiepením CF₃ skupiny v dôsledku hypotézy o „hydrolýze“. C-H aryláciou 1,3-dimetyl-5-(trifluórmetyl)uracilu s *p*-tolyl jodidom v prítomnosti Cu(I) soli a CsF bol získaný požadovaný 1,3-dimetyl-6-(*p*-tolyl)-5-(trifluórmetyl)uracil iba v priemernom výťažku a reakcia neprebíhala s inými arylhalogenidmi.

Curriculum vitae

2006 - present

Ph.D. study - specialization: organic chemistry

Charles University in Prague, Faculty of Science, Department of organic chemistry, Czech Republic

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic

Ph. D. thesis: Functionalization of pyrimidine nucleobases by direct C-H arylations.

Supervisor: Prof. Ing. Michal Hocek, CSc., DSc. (2008-present)

RNDr. Jan Šarek, Ph.D. (2006-2008)

2001 - 2006

M. Sc. study – specialization: organic chemistry

P.J.Šafárik University, Faculty of Science, Department of organic chemistry, Košice, Slovak Republic

Diploma thesis: Synthesis and anticancer activity of nucleoside analogues derived from *D*-ribose and indole phytoalexins.

Supervisor: doc. RNDr. Peter Kutschy, CSc.

2005 (1 semester)

Socrates/Erasmus Programme

Aristotle University of Thessaloniki, School of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Greece

Project: Synthesis of alkyl/aryl-2-aminothiazole, 2-aminobenzothiazole and 2-amino-6-substituted-benzothiazole as potential local anesthetic

Supervisor: Prof. Geronikaki Athena

Selected publications/Zoznam publikácií

Čerňová, M.; Pohl, R.; Hocek, M.: "Switching the Regioselectivity of Direct C–H Arylation of 1,3-Dimethyluracil" *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3698-3701.

Čerňová, M.; Čerňa, I.; Pohl, R.; Hocek, M.: "Regioselective Direct C-H Arylations of Protected Uracils. Synthesis of 5- and 6-Aryluracil Bases" *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5309-5319.

Čerňová, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M.: "A General Regioselective Synthesis of 2,4-Diarylpyrimidines from 2-Thiouracil through Two Orthogonal Cross-Coupling Reactions" *Synlett* **2012**, 23, 1305-1308.

Čerňová, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M.: "C-H Trifluoromethylations of 1,3-Dimethyluracil and Reactivity of the Products in C-H Arylations" *Heterocycles* **2014**, 89, 1159-1171.

References/Použitá literatura

¹ (a) Rewcastle, G. W. "Pyrimidines and their Benzo Derivatives" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds.: Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.), Elsevier, Oxford, **2008**, vol. 8, pp. 117-272. (b) Bagley, M. C.; Lin, Z.; Pope, S. J. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6818-6822. (c) Lin, M.; Chen, Q.-Z.; Zhu, Y.; Chen, X.-L.; Cai, J.-J.; Pan, Y.-M.; Zhan, Z.-P. *Synlett* **2011**, *8*, 1179-1183. (d) Yan, S.; Tang, Y.; Yu, F.; Lin, J. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 487-490.

² (a) Schomaker, J. M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7125-7128. (b) Parry, P. R.; Wang, C.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Tarbit, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7541-7543. (c) Kusturin, C.; Liebeskind, L. S.; Rahman, H.; Sample, K.; Schweitzer, B.; Srogl, J.; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349-4352. (d) Nencka, R.; Votruba, I.; Hřebabecký, H.; Jansa, P.; Tloušťová, E.; Horská, K.; Masojídková, M.; Holý, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6016-6023. (e) Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J.-M.; Jarry, Ch.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4673-4676. (f) Mosrin, M.; Boudet, N.; Knochel, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3237-3239. (g) Riadi, Y.; Massip, S.; Leger, J.-M.; Jarry, Ch.; Lazar, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5018-5024.

³ (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238. (b) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269-10310. (c) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447-2464. (d) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826. (e) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495-6516. (f) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20-40. (g) Chen, D. Y. K.; Youn, S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452-9474. (h) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17-117.

⁴ (a) Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5389-5392. (b) Čerňa, I.; Pohl, R.; Hocek, M. *Chem. Commun.* **2007**, 4729-4730. (c) Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9048-9054. (d) Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2302-2308.

⁵ Reviews: (a) Fairlamb, I. J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036-1045. (b) Bellina, F.; Rossi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1223-1276. Selected papers: (c) Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923-2926. (d) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Rossi, R. *Eur. J. Org.*

Chem. **2008**, 5436-5445. (e) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Marchetti, C.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6060-6072.

⁶ Klečka, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 866-868.

⁷ (a) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849. (b) Liegault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826-1834. (c) Zhao, D.; Wang, W.; Lian, S.; Yang, F.; Lan, J.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1337-1340.

⁸ (a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8543-8546. (b) Storr, T. E.; Firth, A. G.; Wilson, K.; Darley, K.; Baumann, C. G.; Fairlamb, I. J. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6125-6137. (c) Storr, T. E.; Baumann, C. G.; Thatcher, R. J.; Ornellas, S.; Whitwood, A. C.; Fairlamb, I. J. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5810-5821.

⁹ (a) Johnson and Hahn, "Theories of Organic Chemistry (Henrich)," John Wiley and Sons, Inc., New York, **1922**, and in "Molecular Rearrangements," by C. W. Porter, American Chemical Society Monograph No. 45, The Chemical Catalog Company, Inc., New York, **1929**. (b) Hilbert, G. E.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2001-2006. (c) Beak, P.; White, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7073-7077.

¹⁰ (a) Su, T.-L.; Huang, J.-T.; Burchenal, J. H.; Watanabe, K. A.; Fox, J. J. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 709-715. (b) Frieden, M.; Giraud, M.; Reese, C. B.; Song, Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2827-2832 (c) Brossette, T.; Klein, E.; Créminon, C.; Grassi, J.; Mioskowski, C.; Lebeau, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8129-8143. (d) Patching, S. G.; Middleton, D. A.; Henderson, P. J. F.; Herbert, R. B. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2057-2062. (e) LaFrate, A. L.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8573-8576.

¹¹ Botta, M.; Summa, V.; Saladino, R.; Nicoletti, R. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2181-2187.

¹² Kundu, N. G.; Hertzberg, R. P.; Hannon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1109-1112.

¹³ Fox, J. J.; Van Praag, D.; Wempfen, I.; Doerr, I. L.; Cheong, L.; Knoll, J. E.; Eidinoff, M. L.; Bendich, A.; Brown, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 178-187.

¹⁴ Bello, A. M.; Poduch, E.; Fujihashi, M.; Amani, M.; Li, Y.; Crandall, I.; Hui, R.; Lee, P. I.; Kain, K. C.; Pai, E. F.; Kotra L. P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 915-921.

¹⁵ Review: (a) Mansour, T. S.; Bardhan, S.; Wan, Z.-K. *Synlett* **2010**, 1143-1169. Original paper: (b) Kang, F.-A.; Sui, Z.; Murray, W. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300-11302.

¹⁶ Review: (a) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276-2286. Original paper: (b) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.

-
- ¹⁷ (a) Lengar, A.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771-774. (b) Arshad, N.; Hashim, J.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5118-5121.
- ¹⁸ Barrett, H. W.; Goodman, I.; Dittmer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1753-1756.
- ¹⁹ Sun, Q.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473-3476.
- ²⁰ (a) Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648-3649. (b) Wiehn, M.S.; Vinogradova, E. V.; Togni, A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951-957. (c) Shimizu, R.; Egami, H.; Nagi, T.; Chae, J.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5947-5949. (d) Loy, R. N.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2548-1551. (e) Ye, Y.; Lee, S. H.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5464-5467. (f) Mu, X.; Chen, S.; Zhen, X.; Liu, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6039-6042. (g) Chu, L.; Qing, F.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298-1304.
- ²¹ Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411-14415.
- ²² Liu, T.; Shao, X.; Wu, Y.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 540-543.
- ²³ Čerňová, M.; Pohl, R.; Hocek, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3698-3701.
- ²⁴ Čerňová, M.; Čerňa, I.; Pohl, R.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5309-5319.