

Promotor: dr hab. inż. Tomasz Kliś

## **Streszczenie rozprawy doktorskiej** **Otrzymywanie i badanie właściwości heterocyklicznych związków** **boroorganicznych - pochodnych pirazolu**

Pochodne pirazoli znajdują liczne zastosowania w wielu dziedzinach chemii. Przykładowo niektóre z nich wykazują właściwości fotochemiczne, stosowane są jako ligandy kleszczowe typu skorpion, posiadają szeroki zakres aktywności biologicznej, między innymi mają właściwości przeciwnowotworowe, antybakteryjne, przeciwzapalne i przeciwwirusowe. Z powodu ich wysokiej bioaktywności, bardzo pożądanym jest rozwijanie nowych metod syntetycznych w celu modyfikacji ich struktury. Jedną z metody modyfikacji struktury związków organicznych jest wprowadzenie do cząsteczki grupy  $-B(OH)_2$ . Kwasy boronowe, podobnie jak pirazole, są szeroko stosowane w medycynie, na przykład w terapii przeciwnowotworowej. Są ważnymi reagentami w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura – jednej z najpopularniejszych metod tworzenia wiązań węgiel-węgiel. Reagują również z poliolami tworząc nowe funkcjonalne tworzywa, takie jak porowate materiały oparte na wiązaniach kowalencyjnych (COF).

Głównym celem pracy była synteza nowych pirazoliloboronowych pochodnych, przy wykorzystaniu otrzymanych związków litoorganicznych. Pochodne pirazoli były poddane reakcji metalacji, a otrzymane litopochodne reakcjom z różnymi elektrofilami ( $Me_3SiCl$ ,  $t-BuNCO$ ,  $ClCONEt_2$ ,  $ClCON(iPr)_2$  i  $B(OEt)_3$ ). Głównym problemem wymagającym rozwiązania była selektywność metalacji. Obecność reaktywnego atomu wodoru w pierścieniu pirazolu oraz w egzocyklicznej pozycji  $\alpha$  do atomu azotu powodowała powstawanie mieszaniny związków litoorganicznych. Odpowiedni dobór warunków reakcji w wielu przypadkach pozwolił na selektywną metalację oraz otrzymanie pożądaných produktów.

Kolejna część pracy obejmowała syntezę bimetalicznych związków zawierających atom boru oraz atom krzemu lub germanu, które mogą mieć potencjalne zastosowanie w licznych reakcjach sprzęgania wykorzystujących reaktywność wiązania B-C lub Si(Ge)-C(H). Do wybranych pochodnych pirazoli wprowadzono grupę  $-B(OH)_2$  w pozycji 4 oraz grupę silylową lub germylową

w pozycji 5 pierścienia pirazolu. W trakcie reakcji zaobserwowano aktywację wiązania Si-H. Badania nad mechanizmem reakcji wykazały, że obecność wody ułatwia proces aktywacji, ale również istotna jest obecność atomu boru w sąsiedztwie grupy silylowej. W zależności od budowy substratu otrzymano kwasy boronowe zawierające grupy -Si-OH lub -Si-O-Si-. Zsyntezowane związki są pierwszymi przykładami kwasów pirazoliloboronowych zawierających atom krzemu lub germanu w sąsiedztwie grupy -B(OH)<sub>2</sub>.

Kolejnym problemem wymagającym rozwiązania była stabilność wiązania B-C w pozycji 5 pierścienia pirazolu. Wymagała ona zabezpieczenia atomu boru w postaci czterokoordynacyjnego kompleksu. Do reakcji kompleksowania użyto 8-hydroksychinoliny oraz różnych estrów kwasów diboronowych jako elektrofilu. Pozwoliło to na opracowanie procedury "one pot" otrzymywania serii heteroleptycznych diarylowych kompleksów diboronowych, zawierających centralny fragment aryłowy połączony z dwoma atomami boru podstawionymi pirazolem i skompleksowanymi 8-hydroksychinoliną. Zbadano właściwości luminescencyjne zsyntezowanych związków. Otrzymane kompleksy zawierające fragment pirazolowy charakteryzują się lepszą rozpuszczalnością oraz stabilnością termiczną w porównaniu do ich fenyłowych analogów. Wykazują one maksimum emisji przy ok. 513 nm oraz wydajność kwantową ok. 22-27%, co jest typowymi wartościami dla borinowych kompleksów hydroksychinoliny.

**Słowa kluczowe:** chemia boroorganiczna, kwas boronowy, pirazol, litowanie

Publikacje naukowe będące podstawą rozprawy doktorskiej:

**P1.** *Formation of dilithiated bis-(1H-pyrazol-1-yl)alkanes and their application in the synthesis of diboronic acids*, K. Durka, A. Górską, T. Kliś, J. Serwatowski, K. Woźniak, *Tetrahedron Letters*, 55, 1234-1238, **2014**.

**P2.** *Synthesis and structural characterization of selected silylated or germylated pyrazoleboronic acids*, K. Durka, A. Górską, T. Kliś, M. Kublicki, J. Serwatowski, K. Woźniak, *Tetrahedron Letters*, 56, 1855-1859, **2015**.

**P3.** *Synthesis, characterization and photoluminescence of 8-oxyquinolinato organoboron complexes derived from pyrazole*, K. Durka, A. Górską, P. Jankowski, T. Kliś, M. Kublicki, J. Serwatowski, M. Urban, G. Wesela-Bauman, K. Woźniak, *Tetrahedron Letters*, 58, 1185-1189, **2017**.

**P4.** *Regioselective lithiation of 1-benzylpyrazole derivatives: Synthesis of amides derived from pyrazole*, A. Górską, T. Kliś, J. Serwatowski, *Applied Organometallic Chemistry*, **2017**.  
<https://doi.org/10.1002/aoc.4027>

MSc. Agnieszka Górska  
Faculty of Chemistry, Warsaw University of Technology  
Department of Physical Chemistry

Doctoral Thesis Summary  
**The synthesis and characterization of heterocyclic organoboron compounds – the pyrazole derivatives**

Pyrazole derivatives have found numerous applications in many areas of chemistry, for example, some of them show photochemical properties, they are used as scorpionate ligands and they possess a wide range of bioactivities, including anticancer, antimicrobial, anti-inflammatory and antiviral properties. Because of their high bioactivity, it is very important to develop new synthetic methods to modify their structure. One of the methods to modify a structure of organic molecules relies on introduction of  $-B(OH)_2$  group. Boronic acids, similar to pyrazole derivatives, are also widely used in medicine, for example, in antitumor treatment. They are important reagents in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction – one of the most popular methods for carbon-carbon bond formation. They also react with polyols to create new functional materials such as porous covalent organic frameworks (COF).

The aim of this thesis is focused on the synthesis of new functionalized pyrazoleboronic derivatives via organolithium chemistry. The starting pyrazole derivatives were first lithiated, then the obtained organolithium derivatives were reacted with various electrophiles ( $Me_3SiCl$ ,  $t-BuNCO$ ,  $ClCONEt_2$ ,  $ClCON(iPr)_2$  and  $B(OEt)_3$ ). The main problem to solve was the selectivity of lithiation. The presence of reactive hydrogen atoms in the pyrazole ring and in the exocyclic  $\alpha$  position to nitrogen resulted often in formation of the mixture of organolithiums. In many cases the careful choice of reaction conditions allowed the selective lithiation, affording the targeted organoboron derivatives.

The next part of thesis involves synthesis of bimetallic boron-M (M-Si, Ge) compounds which can be potentially used as the starting materials in various cross-coupling reactions using B-C or Si(Ge)-C(H) bond reactivity. Selected pyrazole derivatives were used to install the  $-B(OH)_2$  group at the 4<sup>th</sup> position and a silyl or a germyl group at the 5<sup>th</sup> position of pyrazole. During the reactions,

the Si-H bond activation was observed, The study on the reaction mechanism revealed that the activation process is facilitated by the presence of water, however the presence of boron atom in the vicinity of the silyl group is also important. Depending on the structure of the starting material, the respective boronic acids containing -Si-OH or -Si-O-Si- groups were obtained. The obtained compounds are the first examples of pyrazoleboronic acids containing a silicon or germanium atom in the vicinity of the -B(OH)<sub>2</sub> group.

Another problem to solve was the stability of the B-C bond in the pyrazole 5<sup>th</sup> position. This required the protection of the boron atom in the form of tetravalent complex. The 8-hydroxyquinoline was used for the complexation and various aryldiboronic esters were used as electrophiles. This enabled an easy one-pot protocol for the synthesis of a series of heteroleptic diaryl diboronic complexes containing the central aryl ring bonded to two boron atoms substituted with pyrazole and complexed with 8-hydroxyquinoline. The luminescent properties of these compounds were measured. The obtained pyrazole-based complexes show improved solubility and thermal stability with respect to their phenyl-analogues. They exhibited an emission at ca. 513 nm with quantum yields of 22-27% which are typical for borinic 8-hydroxyquinoline complexes.

**Keywords:** organoboron chemistry, boronic acid, pyrazole, lithiation

List of papers:

**P1.** *Formation of dilithiated bis-(1H-pyrazol-1-yl)alkanes and their application in the synthesis of diboronic acids*, K. Durka, A. Górska, T. Kliś, J. Serwatowski, K. Woźniak, *Tetrahedron Letters*, 55, 1234-1238, **2014**.

**P2.** *Synthesis and structural characterization of selected silylated or germylated pyrazoleboronic acids*, K. Durka, A. Górska, T. Kliś, M. Kublicki, J. Serwatowski, K. Woźniak, *Tetrahedron Letters*, 56, 1855-1859, **2015**.

**P3.** *Synthesis, characterization and photoluminescence of 8-oxyquinolinato organoboron complexes derived from pyrazole*, K. Durka, A. Górska, P. Jankowski, T. Kliś, M. Kublicki, J. Serwatowski, M. Urban, G. Wesela-Bauman, K. Woźniak, *Tetrahedron Letters*, 58, 1185-1189, **2017**.

**P4.** *Regioselective lithiation of 1-benzylpyrazole derivatives: Synthesis of amides derived from pyrazole*, A. Górska, T. Kliś, J. Serwatowski, *Applied Organometallic Chemistry*, **2017**.  
<https://doi.org/10.1002/aoc.402>