

Středoškolská odborná činnost 2007/2008

Obor 03. Chemie

**Syntéza a charakterizace fluo-
rovaných derivátů 3-acyl-4-ami-
no-1-arylpyrazolů**

Autor:

Radim Horák

4. ročník

SPŠCH Pardubice

Na Třísle 135

530 88 Pardubice

Pardubický kraj

Konzultant práce:

doc. Ing. Petr Šimůnek, Ph.D.

Zadavatel práce:

Univerzita pardubice, Katedra
organické chemie

Pardubice 2008

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně a informační zdroje jsem uvedl v seznamu použité literatury.

Podpis:

Anotace

Náplní práce byla syntéza 5-substituovaných-3-acyl-4-amino-1-arylpirazolů obsahujících atomy fluoru v různých polohách a jejich charakterizace pomocí ^1H a ^{13}C NMR spekter, elementární analýzy a fyzikálních konstant. Tyto látky byly připravovány reakcí substituovaných β -enaminonů a diazoniových solí.

Seznam použitých zkratk

Ac	Acetyl
ALS	Acetolaktát synthasa
APT	Attached proton test
ATP	Adenosintrifosfát
b.t.	Bod tání
b.v.	Bod varu
d	Dublet
dd	Dublet dubletu
HPPD	4-Hydroxyfenylpyruvát dioxygenasa
m	Multiplet
NMR	Nukleární magnetická resonance
PPO	Protoporfyrinogen-IX-oxidasa
q	Kvadruplet
s	Singlet
<i>t</i> -Bu	<i>Terc</i> -butyl
THF	Tetrahydrofuran
<i>t</i> -pent	<i>Terc</i> -pentyl
brs	Rozšířený singlet (Broadened singlet)

Obsah

1 Úvod.....	7
1.1 Obecný úvod	7
1.2 Fyzikální a chemické vlastnosti pyrazolu.....	7
1.3 Využití pyrazolů.....	8
1.3.1 Agrochemikálie.....	9
Insekticidy.....	9
Herbicidy.....	10
Fungicidy.....	13
1.3.2 Léčiva.....	15
1.3.3 Barviva.....	19
1.4 Přípravy pyrazolů.....	21
2 Metodika.....	24
2.1 Příprava β -diketonů.....	24
2.2 Příprava substituovaných benzendiazonium-tetrafluorborátů.....	25
2.3 Příprava β -enaminonů.....	26
2.4 Příprava pyrazolů.....	27
3 Výsledky.....	28
4 Závěr a diskuze.....	32
5 Seznam použité literatury.....	36



1 Úvod

1.1 Obecný úvod

Syntéza biologicky aktivních sloučenin byla vždy v popředí zájmu chemiků. Poptávka po nových, ještě účinnějších, levnějších a méně toxických léčivech či pesticidech stále roste. Proto je hledání nových metod pro syntézu těchto sloučenin velmi aktuálním tématem, stejně tak jako syntéza a charakterizace nových sloučenin.

Důležitou třídu sloučenin představují fluorované heterocykly. Jsou široce využívané jako agrochemikálie, farmaka, fluorované polymery nebo fluorované katalyzátory.

Látky obsahující pyrazolový skelet patří mezi heterocyklické sloučeniny s širokým spektrem biologické aktivity. Jejich syntéze a charakterizaci je proto stále věnována značná pozornost ve světové chemické literatuře. Zavedení substituentů obsahujících fluor do molekuly pyrazolu se jeví jako slibná perspektiva z hlediska biologických vlastností těchto sloučenin. Již dříve bylo totiž konstatováno, že zavedení fluoru, především skupiny trifluoromethylové, často vede k výraznému zvýšení aktivity v porovnání s nefluorovaným derivátem. Důvodem je lipofilita perfluoralkylovaných substituentů.¹

Na katedře organické chemie Univerzity v Pardubicích byla nedávno vypracována nová metodika vedoucí k vysoce substituovaným derivátům pyrazolu. Jejími výhodami jsou snadné provedení, přijatelné výtěžky a absence používání toxických a nebezpečných derivátů hydrazinu, které jsou pro syntézu těchto sloučenin často využívány. Připravené sloučeniny navíc mají značný potenciál k dalším syntetickým modifikacím.

Cílem této práce bylo aplikovat a zhodnotit výše uvedenou metodiku na přípravu fluorovaných pyrazolů.

1.2 Fyzikální a chemické vlastnosti pyrazolu²

Pyrazol je krystalická látka rozpustná ve vodě. Jeho bod tání je 70°C a bod varu 187°C.

Pyrazol je pětičlenná heterocyklická sloučenina se dvěma atomy dusíku. Jeho systematický název je 1,2 - diazol. Je to látka, která má aromatický charakter. Proto podléhá elektrofilní substituci (nejčastěji do polohy 4). Jeho afi-

nita k elektrofilním činidlům je ve srovnání s pyridinem větší a ve srovnání s pyrrolem nižší. Substituce elektrofilní probíhá pouze se silnými elektrofilny (nitrace, halogenace, sulfonace).

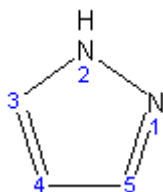


Schéma 1:
Pyrazol

Dusík č.2 na obrázku se chová jako sekundární amin. Probíhá na něm alkylace i acylace za vzniku *N*-alkyl- a *N*-acylpyrazolů. Pyrazol se v roztoku chová jako báze. Se silnými kyselinami poskytuje soli.

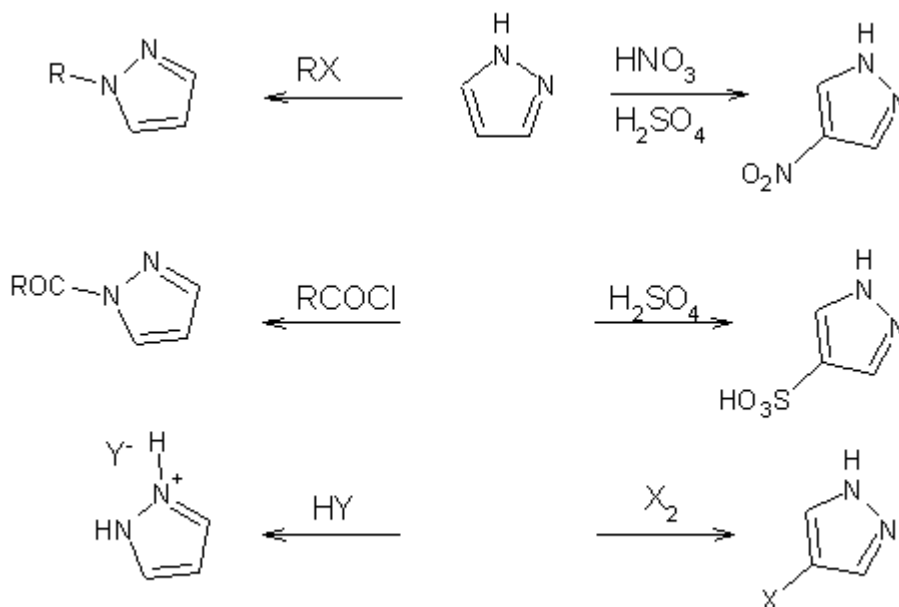


Schéma 2: Základní reakce pyrazolu

1.3 Využití pyrazolů

Sloučeniny s pyrazolovým skeletem našly významné využití v řadě odvětví jako agrochemikálie, farmaka, meziproducty řady syntéz a barviva.

1.3.1 Agrochemikálie

V nedávné době byl publikován článek³ shrnující aplikace derivátů pyrazolu jakožto agrochemikálií. Vzhledem ke značnému množství pesticidů na bázi pyrazolu a zaměření této práce, je další text zaměřen především na deriváty pyrazolu obsahující fluor.

Insekticidy

Insekticidy jsou chemické látky používané k hubení škodlivého hmyzu v agrochemii, veterinární i humánní medicíně a ochraně přírodních materiálů.⁴

Významnou a moderní skupinou insekticidů jsou fiproly.³ Jedná se o různě substituované 1-(2,6-dichlor-4-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazoly

(Schéma 3). Působí jako inhibitory chloridového kanálu.¹⁵ Řada z nich se používá pro ochranu listů, půdy a semen před ektoparazity. Trifluormethylskupinu v molekule fipronilu (**I**) je možno nahradit skupinou SF₅,¹⁶ přičemž biologická aktivita zůstává plně zachována.

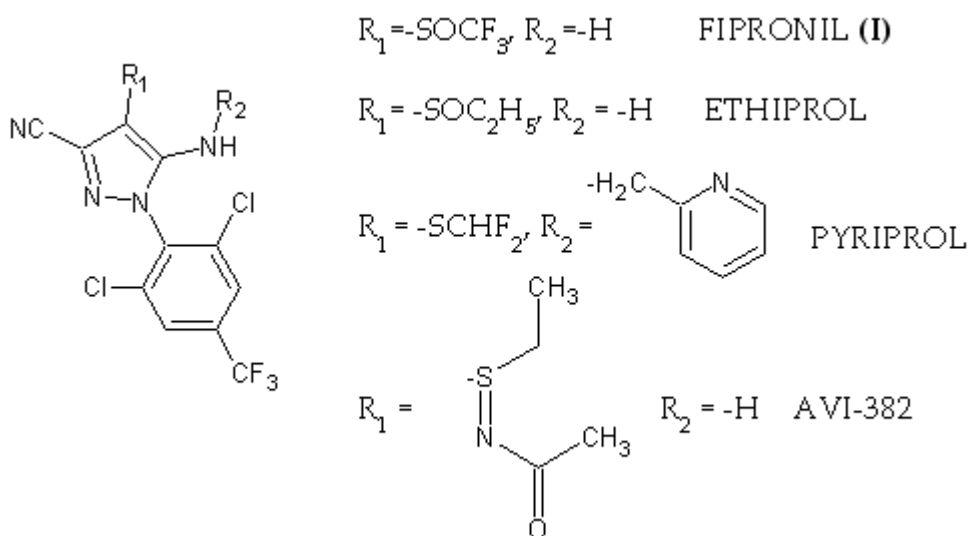
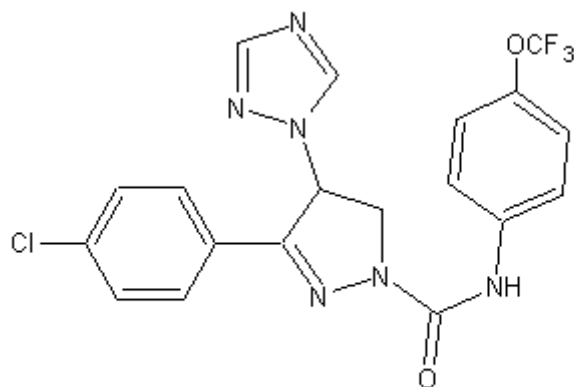


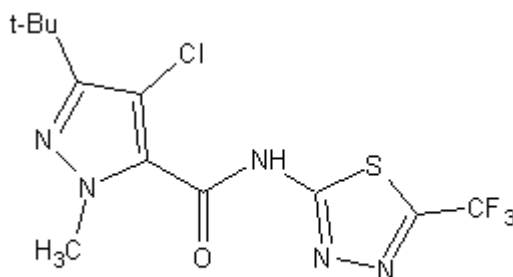
Schéma 3: Fiproly

Pyrazolinové *N*-karboxamidy jako např. (**II**) patří mezi blokátory sodíkového kanálu.^{17,18}



II

Mezi zajímavé insekticidní pyrazoly patří akaricid (přípravek proti pavoukovitým) (III), obsahující trifluormethylskupinu na 1,3,4-thiadiazolovém skeletu.¹⁹

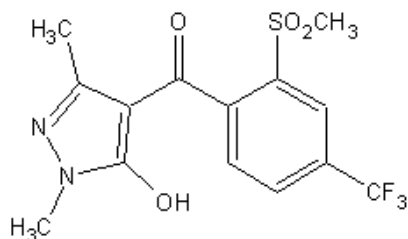
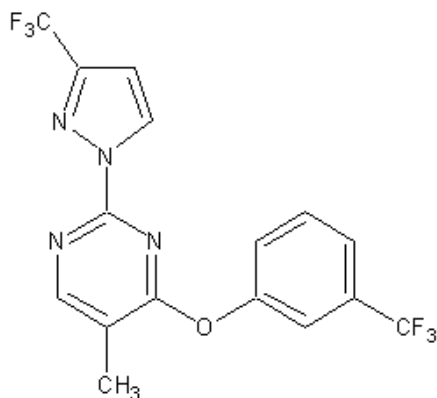
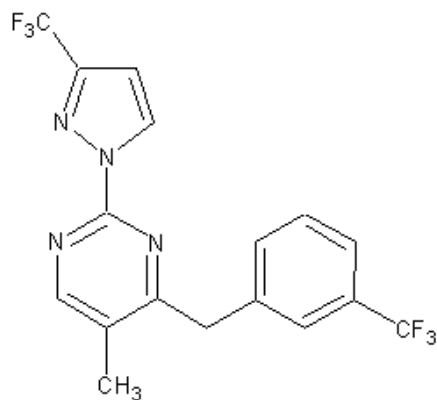


III

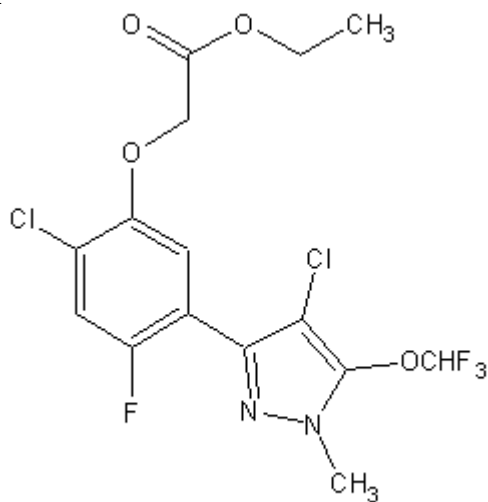
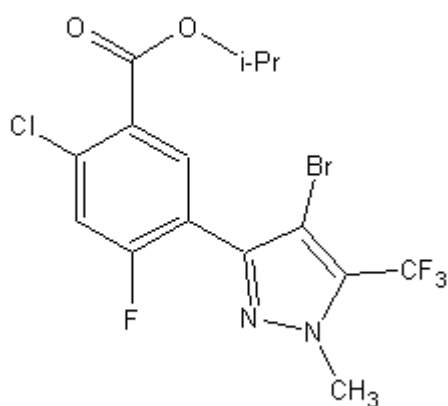
Herbicidy

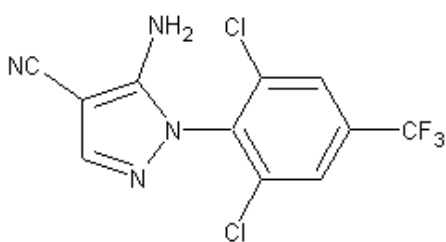
Herbicidy jsou látky proti plevelům. Jejich fytotoxický účinek je založen na extrémním zásahu do biochemie rostlin.⁴

Některé deriváty 5-hydroxypyrazolu inhibují enzym 4-hydroxy-fenylpyruvát dioxygenasu (HPPD), čímž v důsledku inhibují biosyntézu karotenoidů. Mezi inhibitory HPPD patří i fluorovaný derivát pyrazolu pyrasulfotol³ (IV) a pyrimidinové deriváty (V) a (VI).³ Sloučeniny (V) a (VI) vykazují silný efekt proti listnatému plevelu (dávky 5-10 g/ha).

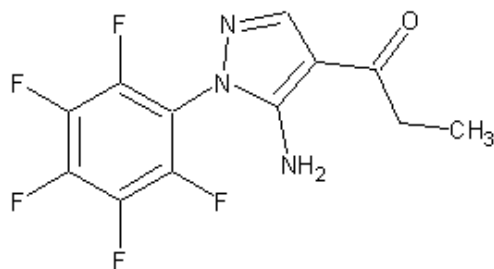

IV

V

VI

Fluorované 3-fenylpyrazoly pyraflufen-ethyl (**VII**) a fluazolat (**VIII**) patří mezi inhibitory protoporphyrinogen-IX-oxidasy (PPO).³ Těmto herbicidům se rovněž říká peroxidizující herbicidy, neboť konečným důsledkem jejich účinku je akumulace protoporphyrinu IX. To je účinný fotosenzitizér, který účinkem slunečního záření generuje singletový kyslík což způsobuje peroxidaci buněčných membrán a ztrátu pigmentu.^{5,6} Mezi inhibitory PPO patří rovněž fluorované 5-amino-1-arylpirazoly (**IX**) a (**X**).^{7,8}


VII

VIII

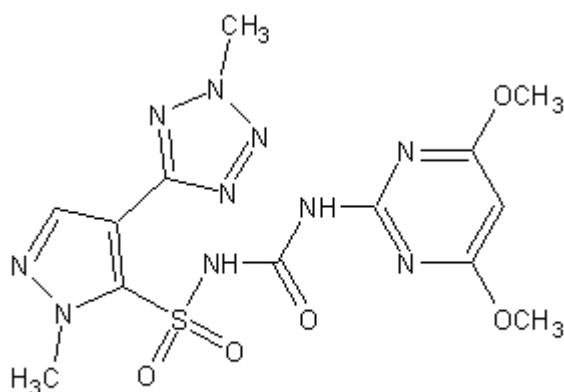


IX



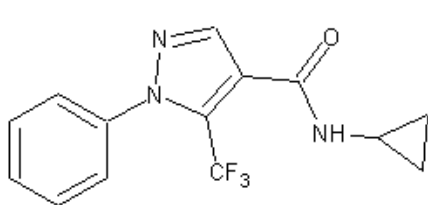
X

Mezi důležité mechanismy účinku herbicidů patří inhibice acetolaktát syntasy (ALS). Mezi nejdůležitější inhibitory ALS patří sulfonylmočoviny, objevené u firmy DuPont v r. 1970.⁹ Mezi komerčně dostupné pyrazoly tohoto typu patří např. azimsulfuron (XI).

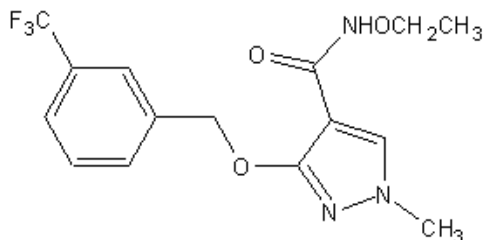


XI

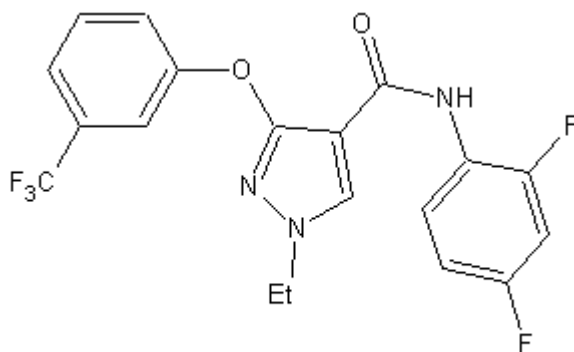
Pozoruhodnou herbicidální aktivitu vykazují rovněž fluorované pyrazolkarboxamidy (XII, XIII, XIV).³ Zejména (XII) je vysoce aktivní vůči širokému spektru plevelů.¹⁰



XII

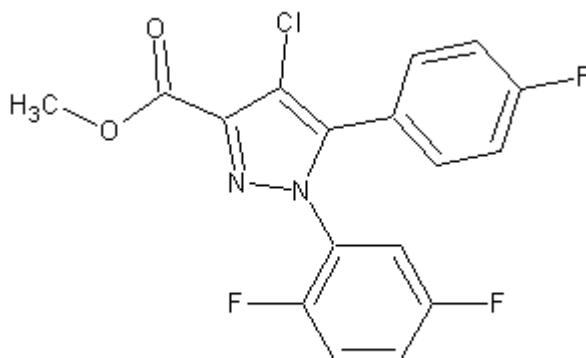


XIII



XIV

Na závěr kapitoly o fluorovaných pyrazolech s herbicidním účinkem je třeba se zmínit ještě o 1,5-diarylpyrazolu (**XV**), který je rovněž aktivní vůči mnoha plevelům.^{11,12}

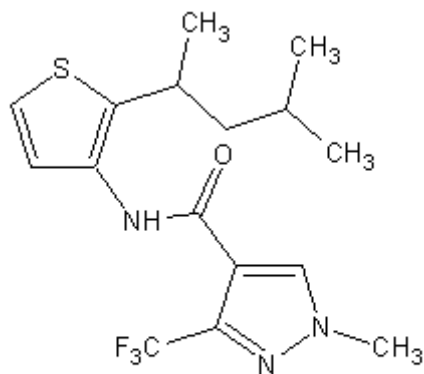


XV

Fungicidy

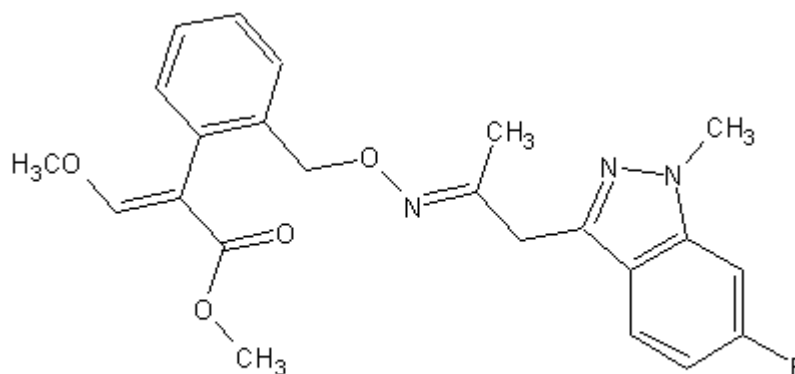
Fungicidy jsou chemické látky k hubení hub způsobujících mikrobiální korozi kulturních rostlin, dřeva, kůže, papíru a jiných látek organického původu.⁴

Řada fungicidů na bázi pyrazolu obsahuje fluor. Z nich penthiopyrad a bixafen patří mezi respirační inhibitory blokuující mitochondriální komplex 2.³ Výzkum ukázal, že za zvýšeným fungicidním účinkem penthiopyradu(**XVI**) je zavedení trifluormethylskupiny do molekuly pyrazolu.³



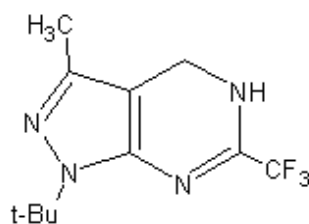
XVI

Mezi významnou skupinu fungicidů patří strobiluriny. Jejich fungicidní účinek vyplývá z jejich schopnosti inhibovat mitochondriální respiraci a tím zastavit produkci ATP v houbách a jiných eukaryotech.³ Mezi sloučeniny tohoto typu obsahující pyrazolový skelet a fluor patří indazol XVII.³



XVII

Fungicidní aktivitu vykazují i některé pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidiny, např. (XVIII).^{13,14}



XVIII

1.3.2 Léčiva

Deriváty pyrazolonu (Schéma 4) a pyrazolidindionu mají analgetické účinky.²⁰ První z nich je fenazon (XIX), připravený KNORREM již v r. 1883 a známý rovněž pod názvem ANTIPYRIN. Účinným analgetikem a antipyretikem je rovněž propyfenazon (XX), ve směsi s kofeinem a paracetamolem součást kombinovaných přípravků SARIDON a VALETOL. Od jejich používání se v současné době již upouští pro jejich toxicitu.²⁰ Dalším, doposud používaným derivátem pyrazolonového typu je metamizol²⁰ (XXI) (NOVALGIN, NOVAMISULFON) a aminofenazon (XXII).

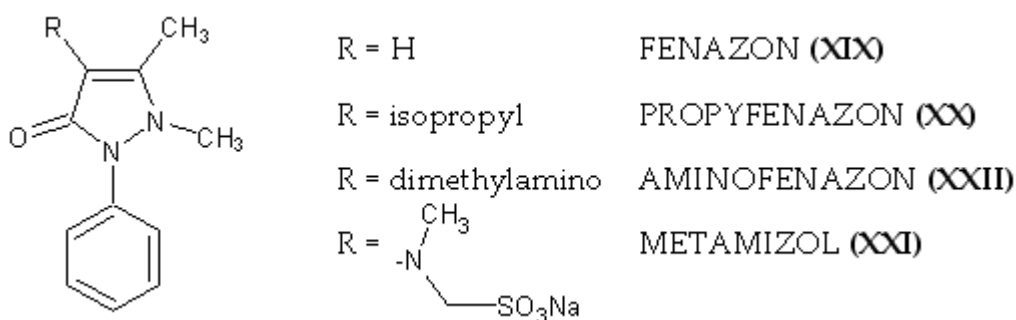
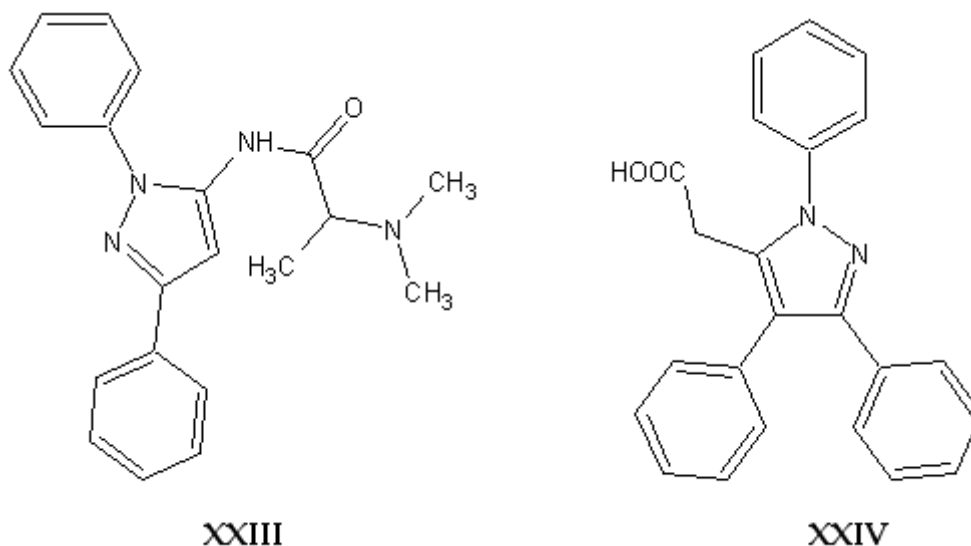
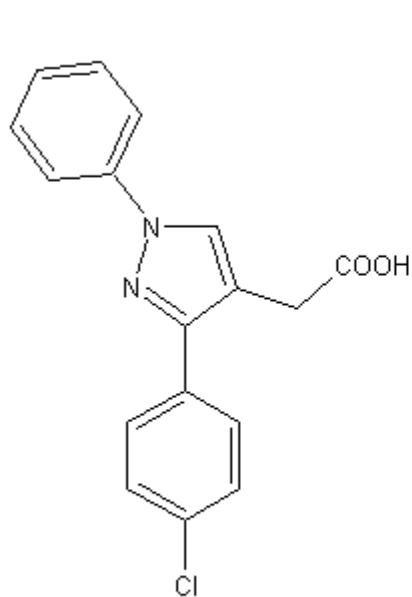


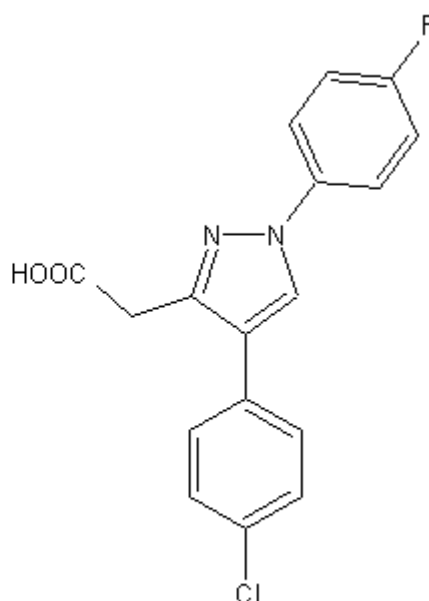
Schéma 4: Analgetické deriváty pyrazolonu

Analgetické a protizánětlivé účinky mají i deriváty pyrazoloctové kyseliny jako Difenamizol (XXIII), Isofezolac (XXIV), Lonazolac (XXV), Pirazolac (XXVI).²¹



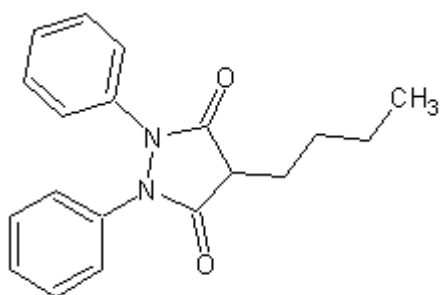


XXV

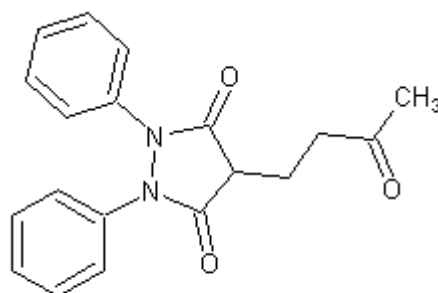


XXVI

Deriváty pyrazolidin-3,5-dionu se používají pro krátkodobé, především lokální aplikace.²⁰ Mezi známé deriváty patří fenylobutazon (**XXVII**) a kebutazon (**XXVIII**) (KETAZON).

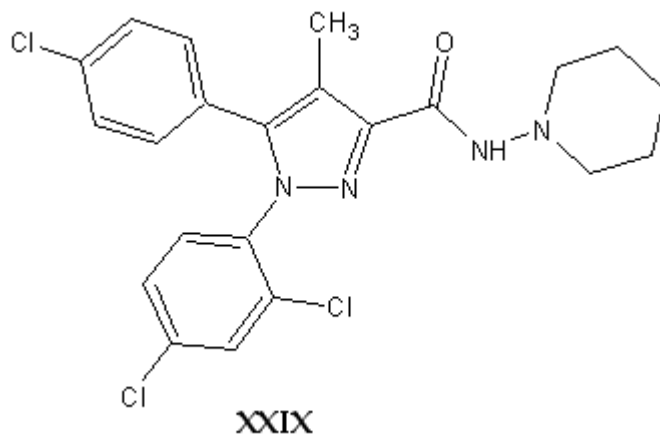


XXVII

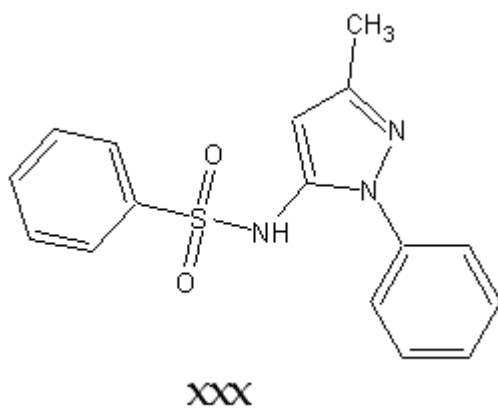


XXVIII

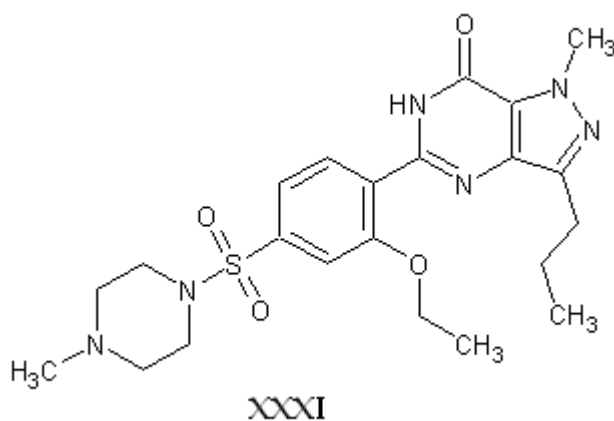
Rimonabant²⁰ (**XXIX**) je sloučenina jejíž používání podstatně snižuje chuť k jídlu a používá se tedy k léčbě obezity. Předběžné výsledky naznačují také možnosti k léčbě např. kouření a alkoholismu.²⁰



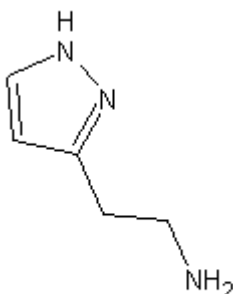
Antibakteriální účinky má Sulfazamet (Vesulong).²¹



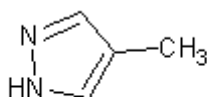
Pyrazolový skelet je obsažen rovněž ve struktuře sildenafilu²⁰ (VIA-GRA)(XXXI). Patří mezi látky, používané k léčbě erektilních poruch.



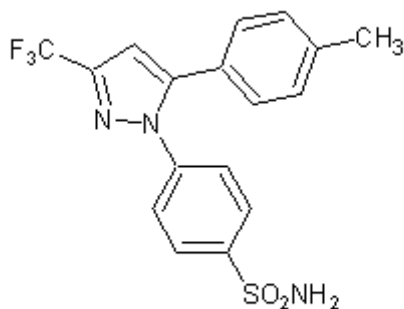
Histaminový derivát pyrazolu betazol (**XXXII**) se používá jako diagnostické činidlo při některých žaludečních potížích.²² Jeho výhodou jsou menší nepříznivé účinky v porovnání s histaminem, používaným k podobným účelům.²²

**XXXII**

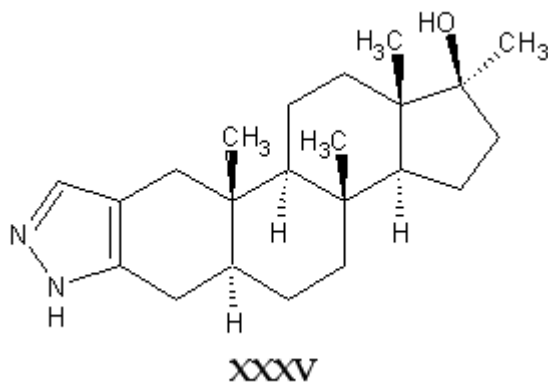
4-Methylpyrazol (fomepizol) (**XXXIII**) slouží jako antidotum při otravě ethylenglykolem²³ a methanolem. Jedná se o inhibitor alkoholdehydrogenasy.

**XXXIII**

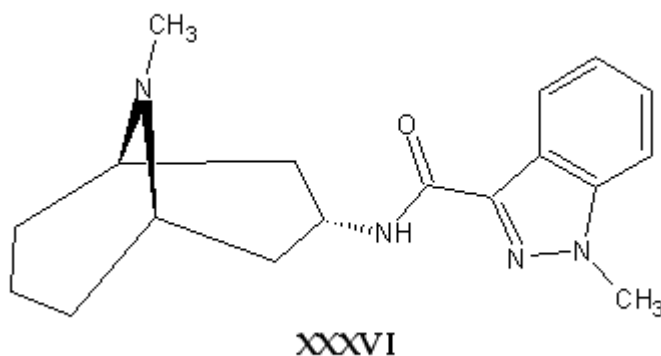
Celecoxib²⁴ (Celebrex) je fluorovaný derivát pyrazolu, používaný pro léčbu zánětů kostí a revmatické artritidy.

**XXXIV**

Stanozolol (**XXXV**) je anabolický steroid obsahující pyrazolový fragment.²¹



Významným léčivem s pyrazolovým motivem je Granisetron (KYTRIL) (XXXVI) užívaný jako antiemetikum k doplňkové léčbě potíží při chemoterapii.²⁵



1.3.3 Barviva

1-Fenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on slouží k vyvolávání barevných fotografií. Kondenzuje účinkem AgCl ve filmové emulzi s *N,N*-diethyl-1,4-diaminobenzenem za vzniku zeleného barviva (XXXVII).² Reakce je uvedena ve Schématu 5.

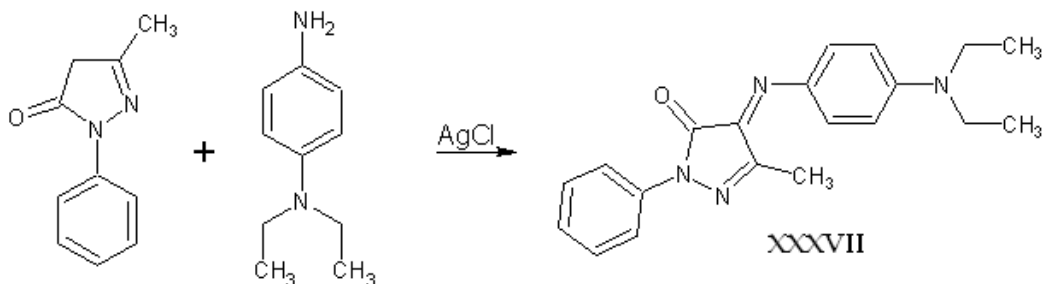
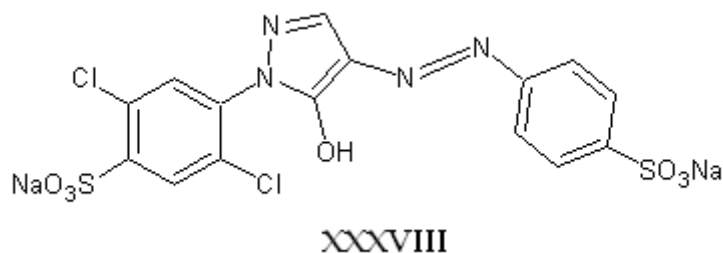
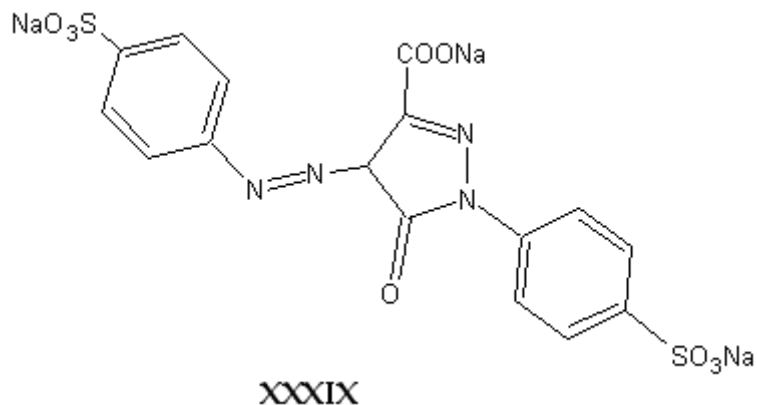


Schéma 5: Vznik zeleného barviva při vyvolávání fotografií

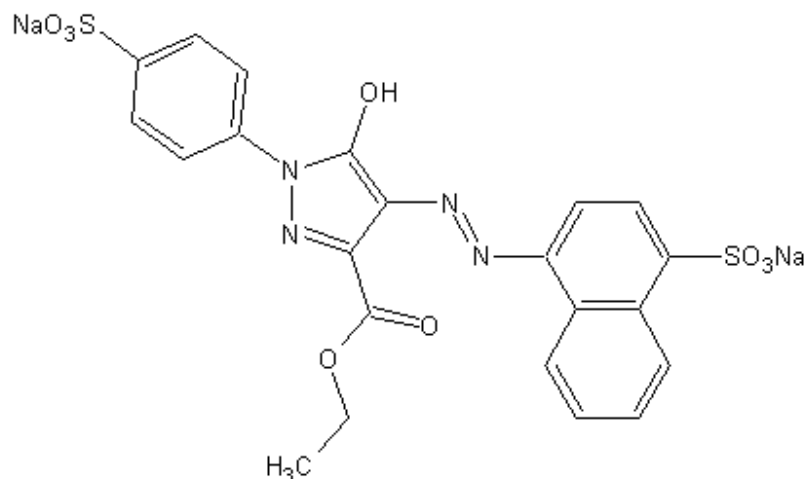
Existuje i žluté barvivo Egacidová žluť 3G odvozené od pyrazolonu.²⁶



Dalšími barvivy na bázi pyrazolu jsou Tartrazin (C.I. acid yellow 23, hydrazinová žluť)(XXXIX). Používá se jako barvivo na vlnu a hedvábí a jako barvivo v potravinářství, farmacii a kosmetice. V biochemii našel Tartrazin použití jako adsorpčně-eluční indikátor při stanovení chloridů.²¹



Oranž B (XL) se používá v potravinářství např. pro barvení klobás.²¹



XL

1.4 Přípravy pyrazolů

Nejvíce používanou metodou na přípravu pyrazolového cyklu je reakce hydrazinů s 1,3-difunkčními sloučeninami, např. s 1,3-diketony.^{27,28} Reakce probíhá ve dvou stupních: nejprve vznikne hydrazon, který podléhá cyklizaci za vzniku pyrazolu. V případě, že ale použijeme nesymetrický 1,3-diketony, vznikne směs dvou možných izomerů (Schéma 6). Bylo však zjištěno, že selektivita reakce je ovlivnitelná reakčními podmínkami.²⁹

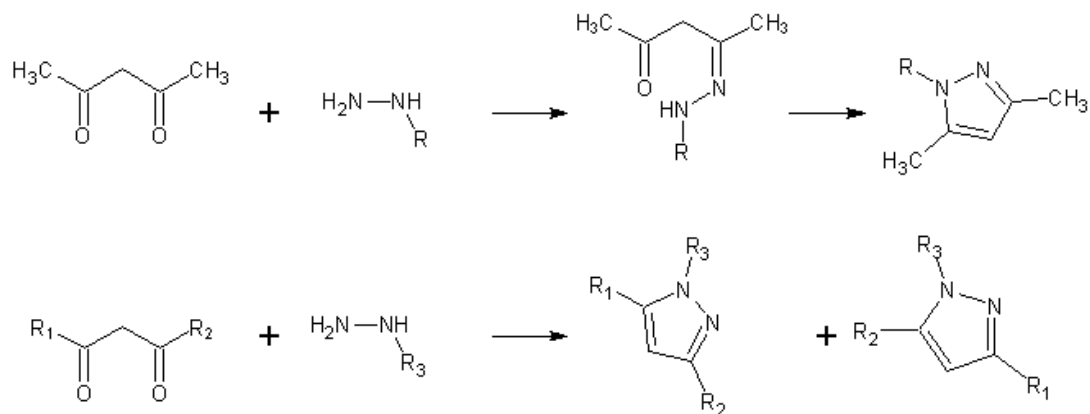


Schéma 6: Reakce 1,3-diketonů s hydraziny

Používají se různé deriváty hydrazinu, např. acylhydraziny, alkylhydraziny, arylhydraziny nebo semikarbazid, a 1,3-difunkční sloučeniny. Je popsána reakce 2-substituovaných malonesterů s fenylhydrazinem, při které vzniká 1-fenylpyrazol-3,5-diol (Schéma 7).

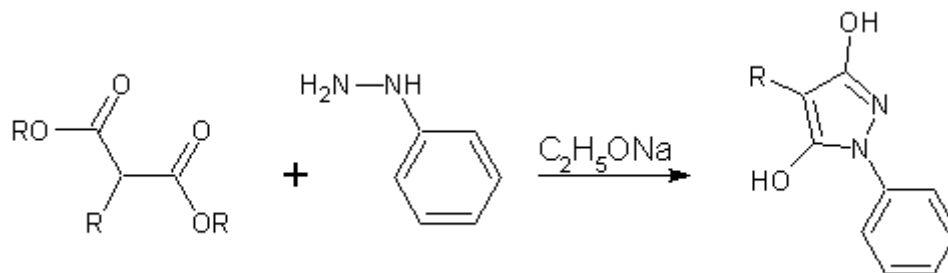


Schéma 7: Příprava derivátů pyrazolu z malonesterů

Lze připravit i monohydroxyderiváty nebo alkoxyderiváty pyrazolu³¹ z 3-oxoesterů a arylhydrazinu (Schéma 8).

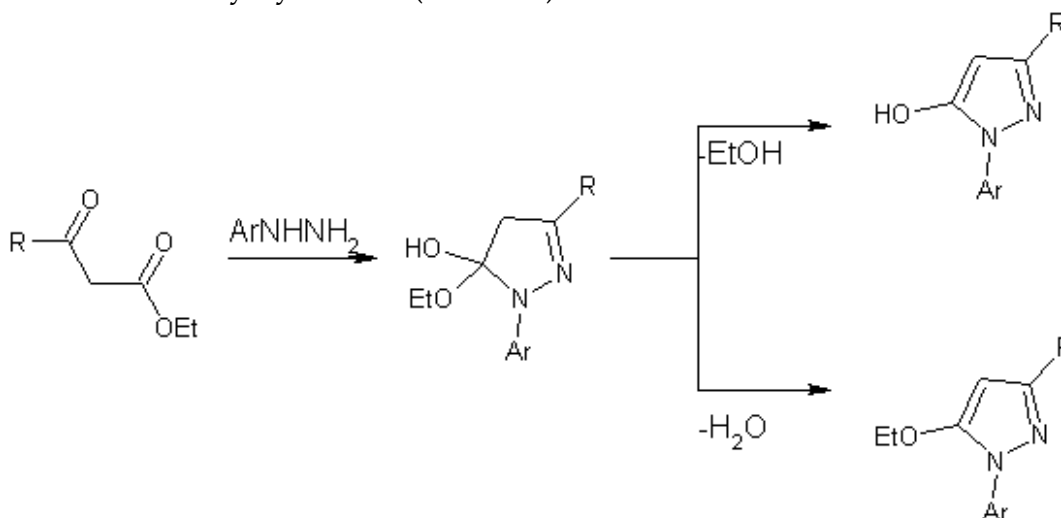


Schéma 8: Příprava alkoxy a hydroxyderivátů pyrazolu

Při použití α -kyanoketonů a arylhydrazinů vznikají 5-aminoderiváty pyrazolu.³²

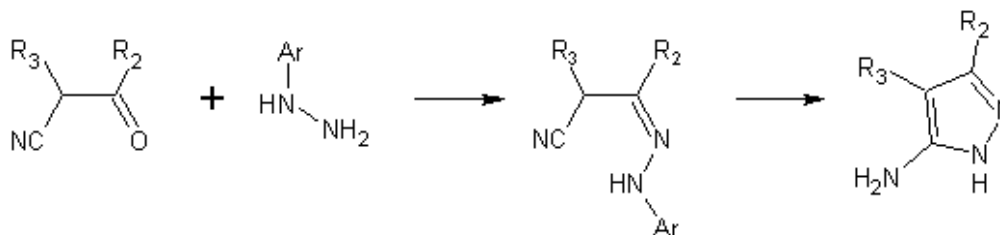


Schéma 9: Příprava aminopyrazolů

Jako 1,3-difunkční sloučeniny můžeme použít i alkynylketony³³. V tomto případě může hydrazin kondenzovat s oxoskupinou nebo se může adovat na trojnou vazbu. Vzniknou dva různé meziprodukty (hydrazon a enhydrazin), které cyklizují za vzniku směsi dvou isomerů (Schéma 10).

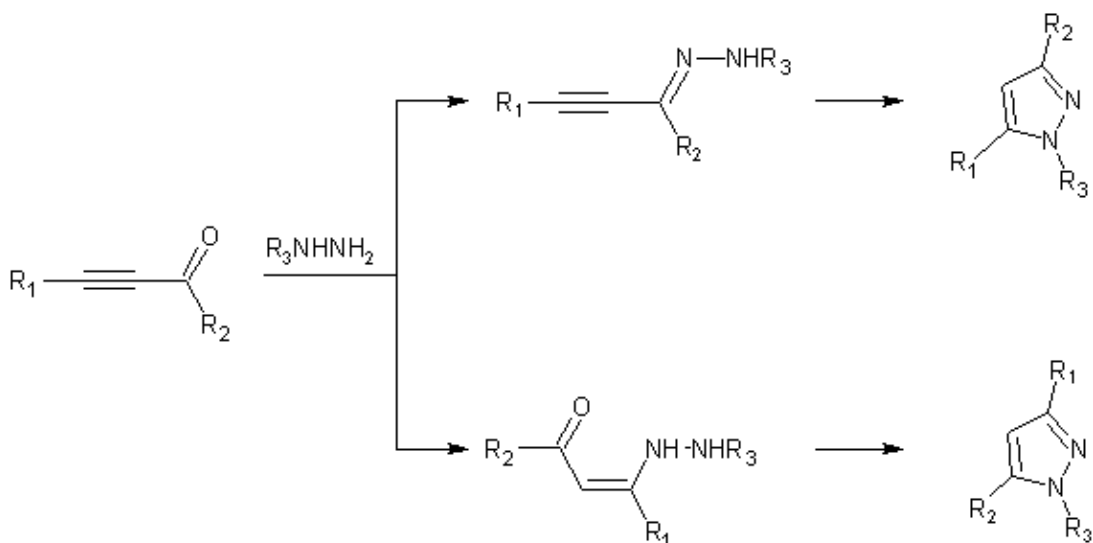


Schéma 10: Reakce alkynylketnu s hydrazinem

Nedávno byla popsána metoda přípravy 1-aryl-4-aminopyrazolů z β -enaminonů a substituovaných benzendiazonium-tetrafluoroborátů.³⁴ Reakce probíhá za mírných podmínek v prostředí dichlormethanu a octanu sodného (Schéma 11). Aplikace zmíněné metody na syntézu fluorovaných pyrazolů je předmětem této práce. Podrobnější informace jsou uvedeny v části Výsledky a diskuse.

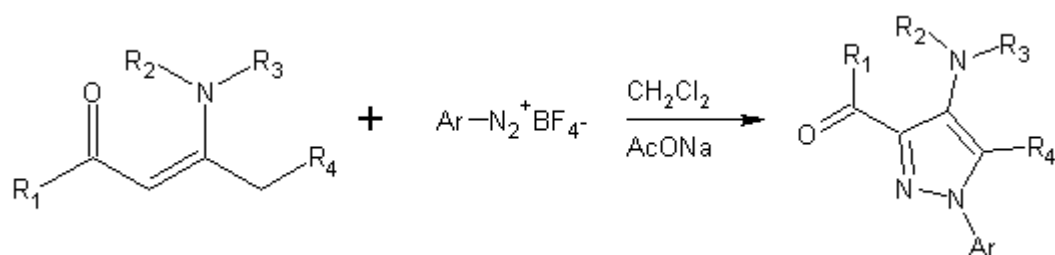


Schéma 11: Příprava pyrazolů z enaminonů

2 Metodika

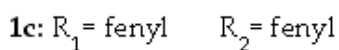
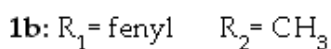
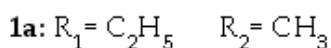
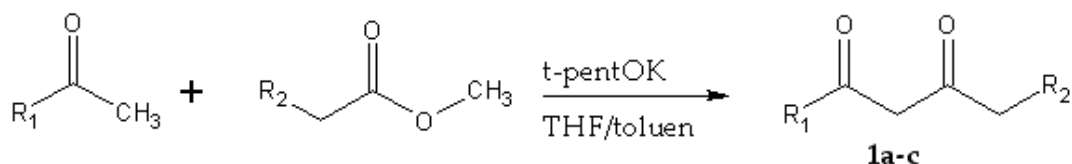
THF byl sušen refluxováním se sodíkem v přítomnosti malého množství benzofenonu v inertní atmosféře argonu dokud se neobjevilo modrofialové zabarvení. THF byl čerstvě destilovaný před použitím. Dichlormethan byl použit komerční od firmy Fluka, sušený nad molekulovými sítí a uchovávaný v lahvi s uzávěrem Sure/Seal. *Terc.* Pentoxid draselný byl použit komerční od firmy Fluka jako přibližně 1,7M roztok v toluenu. Heptan-3,5-dion (**1a**) byl použit komerční od firmy Aldrich. Bezvodý octan sodný byl použit komerční a bez další úpravy.

NMR spektra byla měřena v deuteriochloroformu na spektrometrech Bruker AVANCE 500 (500.13 MHz pro ^1H , 125.77 MHz pro ^{13}C) a Bruker AMX 360 (360.14 MHz pro ^1H and 90.57 MHz pro ^{13}C). Protonová spektra byla kalibrována na interní hexamethyldisiloxan ($\delta=0,05$) a uhlíková na středový signál multipletu rozpouštědla ($\delta=76,9$). Uhlíková spektra byla měřena standardním způsobem s širokopásmovým dekaplinkem protonů a s pomocí pulzní sekvence APT.

Body tání byly stanoveny na Koflerově bloku a nebyly korigovány.

Elementární analýzy byly provedeny na automatickém analyzátoru FISIONS EA 1108.

2.1 Příprava β -diketonů³⁴



(Sloučenina **1a** byla použita komerční)

Schéma 12: Příprava diketonů

Reakce byly provedeny ve čtyřhrdlé baňce o objemu 500 ml v inertní atmosféře argonu.

Do baňky bylo přidáno 0,21 mol *terc*-pentanolátu draselného a 150 ml čerstvě predestilovaného THF. Přikapávací nálevkou bylo přidáváno po dobu 15 min 0,2 mol ketonu za stálého míchání a chlazení pod teplotu 10 °C. Po přidání veškerého ketonu byla směs 5 minut míchána bez chlazení. Poté bylo do směsi přidáno za stálého míchání a chlazení 0,2 mol esteru (dávkováno opět 15 min). Chlazení bylo odstaveno a směs se nechala míchat při laboratorní teplotě do druhého dne.

Ke směsi bylo přidáno 120 ml HCl (1:2). Organická vrstva byla oddělena a vodná byla extrahována ethylacetátem (2×50 ml). Organické vrstvy byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (1 × 150 ml), vodou (1 × 150 ml) a solankou (1 × 150 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a zahuštěna na rotační vakuové odparce.

Surový diketon byl rozpuštěn v ethanolu (0,137 mol v 55 ml). K roztoku byl přidán ethanolický roztok CuCl₂ · 2H₂O. (0,068 mol ve 115 ml). Ke směsi byl přidán roztok NaOH (0,137 mol ve 30 ml). pH na konci reakce bylo 6–7. Směs byla ochlazená ledem. Sraženina diketonátu měďnatého byla zfiltrována a promyta ethanolem. Výtěžky byly téměř kvantitativní.

Vysušený komplex (diketonát měďnatý) byl rozložen kyselinou sírovou (1:9) (100 ml) za míchání a teploty cca 50 °C. Po rozložení komplexu byla směs ochlazená a produkt extrahován dichlormethanem (3×50 ml). Extrakt byl vysušen bezvodým Na₂SO₄ a zahuštěn na rotační vakuové odparce.

Analýzy NMR ukázaly, že produkty jsou dostatečně čisté pro další krok syntézy.

Touto metodou byly připraveny dva diketony:

- **1b**: 1-fenylpentan-1,3-dion
- **1c**: 1,4-difenylbutan-1,3-dion

Sloučenina **1a** získána komerčně (Sigma Aldrich).

2.2 Příprava substituovaných benzendiazonium-tetrafluorborátů

Příslušný primární aromatický amin byl za horka rozpuštěn v HCl (1:1). Molární poměr kyseliny a aminu byl 3 : 1. Horký roztok byl za míchání ochlazen na teplotu pod 5 °C. Do roztoku byl za míchání a chlazení přikapáván roztok NaNO₂ (5% molární přebytek oproti aminu). Teplota byla udržovaná pod 10 °C. Po přidávku veškerého dusitanu byla přebytečná kyseli-

na dusitá odstraněna přidavkem kyseliny amidosulfonové do negativní reakce s jodidoškrobovým papírkem. Do roztoku diazoniové soli byl naráz přidán roztok NaBF_4 (trojnásobné množství k aminu) v co nejmenším množství vody. Vyloučený produkt byl odsát, promytý ethanol, etherem a vysušen v exsikátoru. Ethanolický filtrát byl přesrážen etherem a sraženina byla stejně zpracovaná jako filtrační koláč.

Touto metodou byly připraveny následující sloučeniny:

- 4-fluorbenzendiazonium-tetrafluorborát
- 3-trifluormethylbenzendiazonium-tetrafluorborát.

2.3 Příprava β -enaminonů

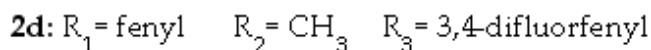
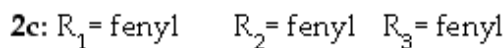
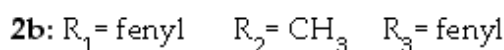
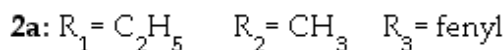
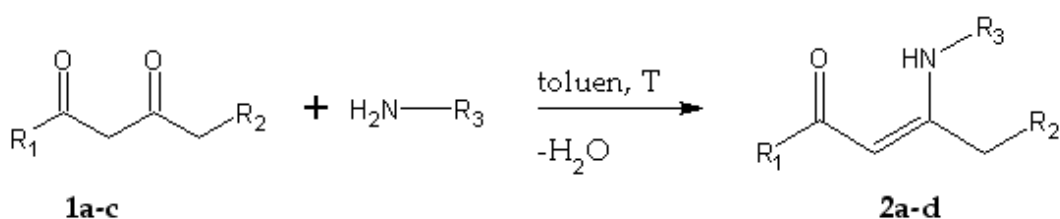


Schéma 13: Příprava enaminonů

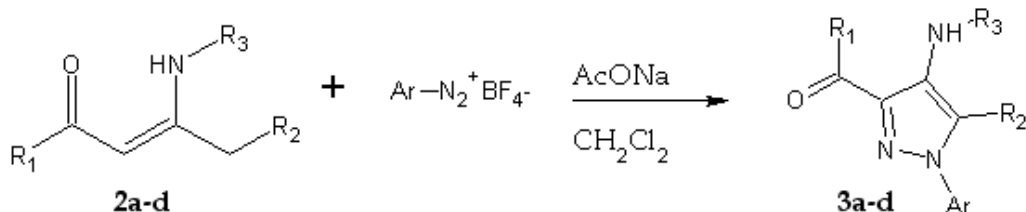
Do tříhrdlé baňky byla předložena směs diketonu a aminu v molárním poměru 1:1, a 30 ml toluenu. Ještě bylo přidáno katalytické množství 4-toluensulfonové kyseliny (kyselý katalyzátor). Baňka byla opatřena nástavcem na azeotropické odstraňování vody a zpětným chladičem. Směs byla zahřívána k teplotě varu toluenu po dobu 3–6 hodin. Reakční voda byla oddestilována ve formě azeotropu s toluenem. Oddestilovaný toluen byl průběžně nahrazován čerstvým a reakce byla ukončena když ze směsi destiloval již jen čirý toluen. Rozpouštědlo bylo poté oddestilováno za vakua a zbytek byl dále čištěn vakuovou destilací nebo krystalizací.

Touto metodou byly připraveny následující enaminony:

- **2a:** 5-(fenylamino)hept-4-en-3-on
- **2b:** 1-fenyl-3-(fenylamino)pent-2-en-1-on

- **2c:** 1,4-difenyl-3-(fenylamino)but-2-en-1-on
- **2d:** 3-[(3,4-difluorfenyl)amino]-1-fenylpent-2-en-1-on

2.4 Příprava pyrazolů



- 3a:** $R_1 = C_2H_5$ $R_2 = CH_3$ $R_3 = \text{fenyl}$ $Ar = 4\text{-fluorfenyl}$
- 3b:** $R_1 = \text{fenyl}$ $R_2 = \text{fenyl}$ $R_3 = \text{fenyl}$ $Ar = 4\text{-fluorfenyl}$
- 3c:** $R_1 = \text{fenyl}$ $R_2 = CH_3$ $R_3 = 3,4\text{-difluorfenyl}$ $Ar = 4\text{-fluorfenyl}$
- 3d:** $R_1 = \text{fenyl}$ $R_2 = \text{fenyl}$ $R_3 = \text{fenyl}$ $Ar = 3\text{-(trifluormethyl)fenyl}$

Schéma 14: Příprava pyrazolů

Do Erlenmayerovy baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo předloženo v následujícím pořadí: příslušný enaminon, CH_2Cl_2 (5 ml/mmol enaminonu), AcONa, příslušná diazoniová sůl. Molární poměr enaminon : diazoniová sůl:AcONa byl 1 : 2 : 6. Směs byla míchána 25 hodin při laboratorní teplotě.

Směs byla odsáta a koláč promyt dichlormethanem. Dichlormethan byl odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s dichlormethanem jako mobilní fází.

Touto metodou byly připraveny následující pyrazoly:

- **3a:** 4-fenylamino-1-(4-fluorfenyl)-5-methyl-3-propanoyl-1*H*-pyrazol
- **3b:** 3-benzoyl-5-fenyl-4-fenylamino-1-(4-fluorfenyl)-1*H*-pyrazol
- **3c:** 3-benzoyl-1-(4-fluorfenyl)-4-(3,4-difluorfenylamino)-5-methyl-1*H*-pyrazol
- **3d:** 3-benzoyl-5-fenyl-4-fenylamino-1-(3-trifluormethylfenyl)-1*H*-pyrazol

3 Výsledky

Charakterizace připravených sloučenin:

1-Fenylpentan-1,3-dion (1b)

Výtěžek: 61 %

B.v. 101–106 °C/1kPa (lit.³⁴ 151 °C/2.5 kPa)

¹H NMR (500 MHz): enol forma δ = 1.20 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH₃), 2.46 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂), 6.16 (s, 1H, =CH), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.86–7.87 (m, 2H), 16.11 (brs, 1H, OH).

keto forma: δ = 1.07 (t, 0.4 H, J = 7.2 Hz, CH₃), 2.60 (t, 0.24 H, J = 7.2 Hz, CH₂), 4.08 (s, 0.2H, CH₂), 7.57–7.59 (m, 0.18 H), 7.92–7.94 (m, 0.27 H), (zbytek signálů je překryt signály majoritní formy).

¹³C NMR (125 MHz): enol forma δ = 9.2, 31.9, 126.5, 128.1, 131.7, 134.4, 182.4, 197.7.

keto forma: δ = 7.1, 36.3, 52.8, 128.3, 133.2, 135.9, 193.7, 204.5.

1,4-Difenylbutan-1,3-dion (1c)

Výtěžek: 69 %.

B.t. 44–48 °C (lit.³⁵ 50–51 °C)

¹H NMR (360 MHz): δ = 3.71 (s, 2H, CH₂), 6.11 (s, 1H, =CH), 7.24–7.50 (m, 8H), 7.78–7.81 (m, 2H), 16.03 (brs, 1H, OH).

¹³C NMR (90 MHz): δ = 45.8, 96.0, 126.8, 126.9, 128.3, 128.5, 129.2, 132.1, 134.4, 134.9, 183.1, 194.6.

5-Fenylaminohept-4-en-3-on (2a)

Výtěžek: 74 %

B.v.: 142–144 °C/0,5 kPa

Elementární analýza: C₁₃H₁₇NO (203,28): Vypočteno C 76,81, H 8,43, 6,89. Nalezeno C 76,65, H 8,49, N 6,96.

¹H NMR (500 MHz): δ 1,04 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,13 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,31 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,36 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,20 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,16–7,19 (m, 1H), 7,30–7,33 (m, 2H), 12,5 (brs, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz): δ 9,7, 12,3, 25,0, 35,1, 94,2, 125,0, 125,5, 128,9, 138,5, 165,8, 200,0.

1-Fenyl-3-(fenylamino)pent-2-en-1-on (2b)

Výtěžek 59 %.

B.v. 197–200 °C/0.3 kPa, b.t. 43–47 °C (lit.³⁴ 48–49 °C).

^1H NMR (500 MHz): δ = 1.14 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3), 2.44 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH_2), 5.91 (s, 1H, =CH), 7.17–7.18 (m, 2H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.34–7.37 (m, 2H), 7.40–7.44 (m, 3H), 7.90–7.92 (m, 2H), 13.08 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (125 MHz): δ = 12.5, 25.5, 91.9, 125.2, 125.9, 126.9, 128.1, 129.1, 130.7, 138.3, 140.1, 167.9, 188.9.

3-Fenylamino-1,4-difenylbut-2-en-1-on (2c)

Výtěžek 74,7 %, krystalizace z ethanolu.

B.t. 97–101.5 °C (lit.³⁶ 100–102 °C).

^1H NMR (500 MHz): δ = 3.74 (s, 2H, CH_2), 5.83 (s, 1H, =CH), 7.08–7.10 (m, 4H), 7.18–7.25 (m, 4H), 7.27–7.30 (m, 2H), 7.37–7.44 (m, 3H), 7.83–7.84 (m, 2H), 13.10 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (125 MHz): δ = 38.6, 94.6, 125.5, 126.1, 126.7, 127.0, 128.2, 128.5, 128.7, 129.0, 130.9, 136.6, 138.2, 139.9, 164.2, 188.9.

1-Fenyl-3-(3,4-difluorfenylamino)pent-2-en-1-on (2d)

výtěžek: 49,3 %

b.t. 54–57 °C

Elementární analýza: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$ (287,30): Vypočteno C 71,07, H 5,26, N, 4,88. Nalezeno C 71,27, H 5,01, N 5,10.

^1H NMR (500 MHz): δ 1,14 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,40 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,94 (s, 1H), 6,89–6,92 (m, 1H), 7,00–7,04 (m, 1H), 7,12–7,17 (m, 1H), 7,40–7,47 (m, 3H), 7,89–7,91 (m, 2H), 13,00 (brs, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz): δ 12,4, 25,4, 92,5, 114,7 (dd, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 18,5$ Hz, $^3J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 0,6$ Hz), 117,5 (dd, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 18,1$ Hz, $^3J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 1,3$ Hz), 121,5 (dd, $^3J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 6,1$ Hz, $^4J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 3,4$ Hz), 127,0, 128,2, 131,0, 134,9 (dd, $^3J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 6,1$ Hz, $^4J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 3,4$ Hz), 127,0, 128,2, 131,0, 134,9 (dd, $^3J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 6,1$ Hz, $^4J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = 3,4$ Hz).

^{19}F) = 7,7 Hz, $^4J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 3,6 Hz), 139,7, 150,0 (dd, $^1J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 250,1 Hz, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 13,4 Hz), 148,4 (dd, $^1J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 248,0 Hz, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 12,5 Hz), 167,2, 189,4.

4-Fenylamino-1-(4-fluorfenyl)- 5-methyl-3-propanoyl-1H-pyrazol (3a)

výtěžek: 42,5 %

b.t. 100–102 °C

Elementární analýza: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ (323,36): Vypočteno C 70,57, H 5,61, N 12,99. Nalezeno C 70,77, H 5,37, N 12,99.

^1H NMR (500 MHz): δ 1,16 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,10 (s, 3H), 3,04 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 6,76–6,78 (m, 2H), 6,81–6,84 (m, 1H), 6,91 (brs, 1H), 7,17–7,23 (m, 4H), 7,48–7,51 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz): δ 7,71, 12,0, 32,0, 115,6, 116,2 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 23,0 Hz), 119,7, 125,60 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 8,7 Hz), 126,6, 129,0, 131,6, 135,4 (d, $^4J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 2,9 Hz), 141,6, 144,5, 162,1 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 249,0 Hz), 199,3.

3-Benzoyl-4-fenylamino-5-fenyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol (3b)

výtěžek: 79 %

b.t. 148–150 °C

Elementární analýza: $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}$ (433,48): Vypočteno C 77,58, H 4,65, N 9,69. Nalezeno C 77,55, H 4,90, N 9,71.

^1H NMR (500 MHz): δ 6,6–6,66 (m, 3H), 6,91–6,94 (m, 2H), 7,02–7,06 (m, 2H), 7,15–7,18 (m, 5H), 7,31–7,33 (m, 2H), 7,48–7,59 (m, 4H), 8,35–8,36 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz): 115,8 (d, $^2J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 23,0 Hz), 116,4, 119,7, 127,3 (d, $^3J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 8,7 Hz), 128,1, 128,2, 128,3, 128,9, 129,0, 130,4, 132,6, 133,0, 135,9 (d, $^4J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 3,2 Hz), 137,1, 141,9, 142,9, 161,8 (d, $^1J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F})$ = 248,9 Hz), 189,3.

3-Benzoyl-1-(4-fluorfenyl)-4-(3,4-difluorfenylamino)-5-methyl-1H-pyrazol (3c)

výtěžek: 70 %

b.t. 190–193 °C

Elementární analýza: $C_{23}H_{16}F_3N_3O$ (407,39): Vypočteno C 67,81, H 3,96, N 10,31. Nalezeno C 67,94, H 4,04, N 10,32.

1H NMR (500 MHz): δ 2,16 (s, 3H), 6,50–6,53 (m, 1H), 6,54–6,58 (m, 1H), 6,97–7,03 (m, 1H), 7,09 (brs, 1H), 7,20–7,24 (m, 2H), 7,43–7,46 (m, 2H), 7,50–7,57 (m, 3H), 8,30–8,32 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz): 11,8, 104,2 (d, $^2J(^{13}C, ^{19}F) = 20,8$ Hz), 111,1 (dd, $^3J(^{13}C, ^{19}F) = 5,4$ Hz, $^4J(^{13}C, ^{19}F) = 2,9$ Hz), 116,2 (d, $^2J(^{13}C, ^{19}F) = 23,0$ Hz), 117,3 (d, $^2J(^{13}C, ^{19}F) = 17,9$ Hz), 126,6 (d, $^3J(^{13}C, ^{19}F) = 8,7$ Hz), 128,0, 128,1, 130,5, 131,8, 132,8, 135,3 (d, $^4J(^{13}C, ^{19}F) = 3,1$ Hz), 136,8, 141,6 (dd, $^3J(^{13}C, ^{19}F) = 8,2$ Hz, $^4J(^{13}C, ^{19}F) = 2,0$ Hz), 142,0, 144,2 (dd, $^1J(^{13}C, ^{19}F) = 239,1$ Hz, $^2J(^{13}C, ^{19}F) = 12,9$ Hz), 150,6 (dd, $^1J(^{13}C, ^{19}F) = 246,2$ Hz, $^2J(^{13}C, ^{19}F) = 13,8$ Hz), 162,2 (d, $^1J(^{13}C, ^{19}F) = 249,2$ Hz), 189,2.

3-Benzoyl-5-fenyl-4-fenylamino-1-(3-trifluorfenyl)-1H-pyrazol (3d)

Krystalizace z ethanolu, výtěžek: 80 %

B.t. 145–147 °C.

Elementární analýza: $C_{29}H_{20}F_3N_3O$ (483,49): Vypočteno: C 72,04, H 4,17, N 8,69. Nalezeno: C 72,04, H 4,35, N, 8,83.

1H NMR (500 MHz): δ = 6.60–6.62 (m, 2H), 6.63–6.66 (m, 1H), 6.90–6.93 (m, 2H), 7.12–7.14 (m, 2H), 7.15–7.20 (m, 3H), 7.42–7.52 (m, 5H), 7.57–7.60 (m, 2H), 7.63 (brs, 1H), 8.34–8.36 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz): δ = 116.6, 119.9, 122.3 (q, $J_{C,F} = 3.9$ Hz), 123.2 (q, $J_{C,F} = 272.5$ Hz), 124.6 (q, $J_{C,F} = 3.8$ Hz), 128.2, 128.3, 128.5, 128.5, 128.7, 129.1, 129.3, 129.4, 130.4, 131.4 (q, $J_{C,F} = 33.1$ Hz), 132.8, 133.1, 137.0, 140.2, 142.5, 142.8, 189.3.

4 Závěr a diskuze

V rámci této Středoškolské odborné činnosti bylo připraveno několik nových vysoce substituovaných 1-aryl-4-aminopyrazolů obsahujících jeden nebo více atomů fluoru. Připravené látky byly charakterizovány jejich základními fyzikálními konstantami, elementárními analýzami a spektry NMR.

K přípravě pyrazolů byla použita nová, teprve nedávno vyvinutá metodika³⁷ jejíž diskonekce je znázorněna ve *Schématu 15*.

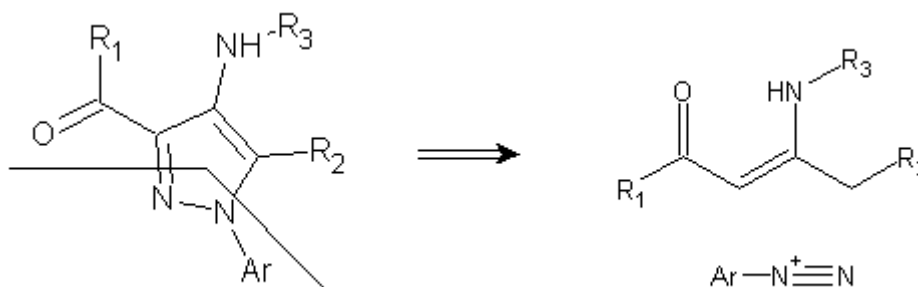


Schéma 15: Diskonekce pyrazolového kruhu

Jak již bylo uvedeno v Úvodu, jednou z nejrozšířenějších metod používaných pro tvorbu pyrazolového skeletu je reakce vhodných substrátů s deriváty hydrazinu, v případě 1-arylpirazolu s deriváty arylhydrazinu. Jednou z nevýhod této metodiky je nebezpečnost derivátů hydrazinu, často se jedná o toxické a karcinogenní sloučeniny. Velkou výhodou nové metody je, že nahrazuje deriváty hydrazinu odpovídajícími benzendiazoniovými solemi. Jako substráty jsou používány β -enaminony, snadno dostupné reakcí příslušných β -diketonů s aminy.

Dalšími výhodami uvedené metody jsou velmi snadné provedení a izolace produktů. Reakce nevyžaduje žádné speciální aparatury ani není příliš citlivá na reakční podmínky jako např. vzdušná vlhkost. Provedení spočívá v prostém smíchání reagujících komponent a míchání vzniklé heterogenní směsi za laboratorní teploty přes noc. Produkty se izolují ze vzniklé směsi sloupcovou chromatografií. Výtěžky byly ve většině případů kolem 70 %.

Diazotace primárních aromatických aminů se většinou provádí ve vodném prostředí, za přítomnosti silných minerálních kyselin jako HCl nebo H_2SO_4 a vzniklá diazoniová sůl se neizoluje, nýbrž se používá jako vodný roztok do dalšího reakčního kroku. Tento postup však nebylo možno použít v případě reakce s β -enaminony vzhledem k jejich citlivosti k vodě a kyseli-

nám. Z tohoto důvodu byly diazoniové soli izolovány ve formě diazonium-tetrafluoroborátů, snadno dostupných vysrážením z vodného roztoku pomocí tetrafluoroboritanu sodného. Získané diazonium-tetrafluoroboráty lze vysušit a tím i zabránit hydrolyze β -enaminonů. Při reakci diazoniové soli s β -enaminonem však vzniká kyselina, kterou je nutno neutralizovat, jinak by došlo opět k rozkladu substrátu. K neutralizaci se do reakční směsi přidává tavený octan sodný.

Kromě uvedených výhod (snadné provedení, mírné reakční podmínky, vyloučení derivátů hydrazinu) má daná metodika i své omezení. Není s ní možno připravovat pyrazoly substituované v poloze 5 vodíkem. Podmínkou pro vznik pyrazolů tímto způsobem je totiž přítomnost methylenové skupiny v sousedství enaminoskupiny (Schéma 16). V opačném případě za stejných reakčních podmínek vznikají pyridaziniové soli³⁸ a nebo produkty jednoduché azokopulace na enaminon³⁹ (Schéma 16).

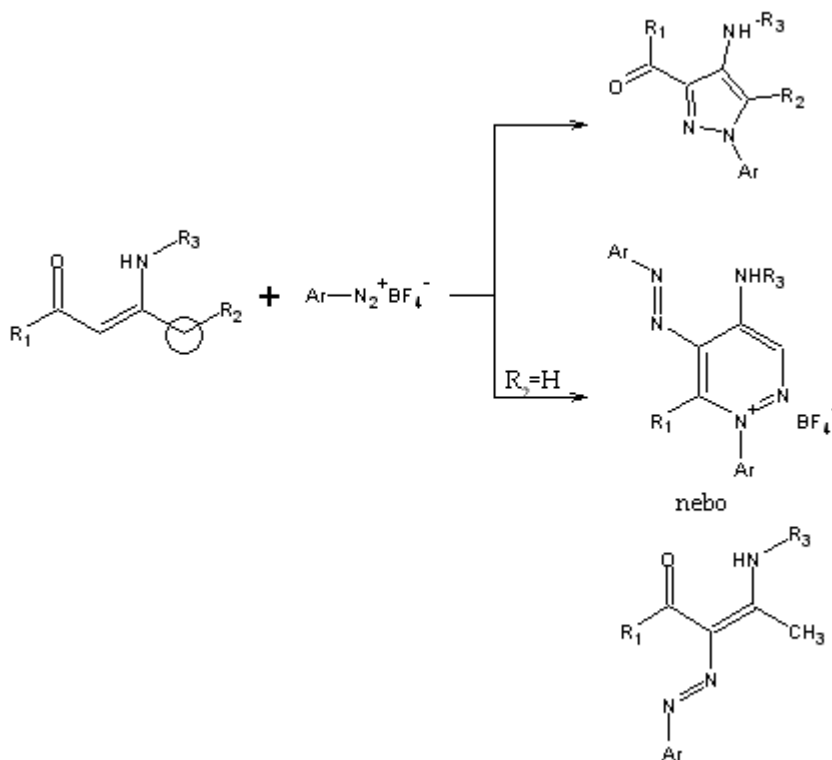
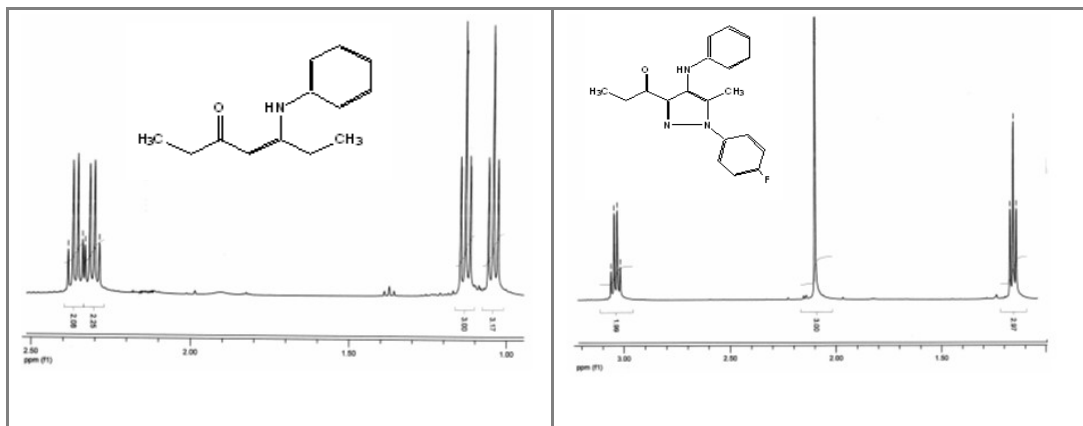


Schéma 16

O mechanismu vzniku pyrazolů není známo nic. S největší pravděpodobností se jedná o dvoustupňový proces, kdy v prvním stupni dochází k ataku molekuly diazoniové soli na methinový uhlík enaminonu. Vzniká

produkt jednoduché azokopulace, který se může vyskytovat ve dvou tautomerních formách: azo a hydrazo. Druhý krok musí být oxidační, neboť výsledkem je cyklizace za ztráty dvou atomů vodíku z již zmíněné methylenové skupiny (Schéma 16). Původ oxidačního činidla není znám. Mohlo by se jednat buď o kyslík ze vzduchu nebo o druhou molekulu diazoniové soli. Jako optimální z hlediska výtěžku byl totiž zjištěn poměr diazo : substrát 2 : 1. Tuto hypotézu podporuje i skutečnost, že při reakci 4-methoxybenzondiazonium-tetrafluoroborátu s enaminonem odvozeným od cyklopentan-1,3-dionu byl jako jeden z vedlejších produktů identifikován anisol,⁴⁰ vzniklý redukcí diazoniové soli. Žádná z těchto hypotéz však nebyla doposud prověřena.

Právě ztráta obou vodíků methylenové skupiny představuje obvykle prvek, který umožňuje pyrazoly, připravované touto metodou spolehlivě identifikovat pomocí protonové NMR spektroskopie. Je to zřejmé z porovnání výřezů ¹H NMR spekter výchozího enaminonu a pyrazolu, který z něj vznikl (Obrázek 1). Výchozí enaminon obsahuje ve své molekule dvě neekvivalentní ethylskupiny, což se projevuje dvojicí tripletů a kvartetů v protonovém NMR spektru (Obrázek 1 vlevo). Ve vzniklém pyrazolu ztrátou skupiny CH₂ přechází ethylskupina v methylskupinu a jedna dvojice triplet-kvartet se tak mění na singlet s relativní intenzitou 3 typický pro osamocené methylskupiny (Obrázek 1 vpravo). Druhá dvojice triplet-kvartet zůstává zachována.



Obrázek 1: Výřez z protonového NMR spektra enaminonu (vlevo) a jemu odpovídajícího pyrazolu (vpravo). Měřeno v CDCl₃ při 500,13 MHz.

Celkové schéma diskonekce vedoucí k pyrazolům, která byla v této práci využita je uvedeno ve Schématu 17. β-Dikarbonylové sloučeniny, potřebné pro syntézu β-enaminonů byly připraveny acylací α-uhlíku při-

slušných methylketonů methylestery odpovídajících karboxylových kyselin. K reakci je nutná přítomnost silné báze. Často se k tomuto účelu využívá hydridu nebo amidu sodného. V rámci této práce byla využita modifikovaná procedura využívající *tert.* pentoxidu draselného. Výhodou je, že není nebezpečný z hlediska možné exploze jako amid sodný a není ani tolik citlivý na vzdušnou vlhkost a kyslík jako hydrid sodný. Přesto byla i v tomto případě acylace prováděna v inertním prostředí argonu a s použitím suchého THF.

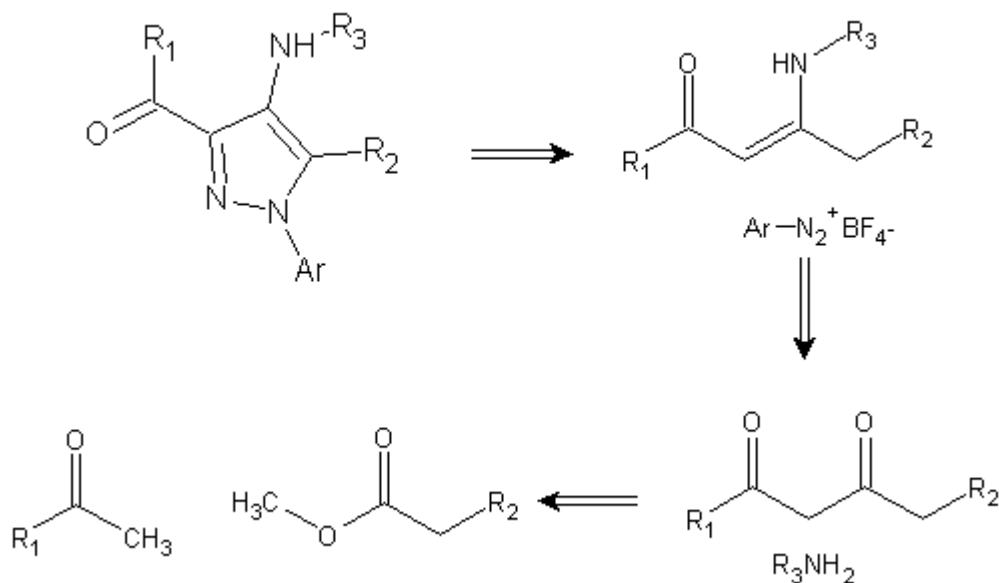


Schéma 17

Závěrem je třeba konstatovat, že uvedená metodika využívající β -enaminonů a benzendiazonium-tetrafluoroborátů byla bez problémů využitelná pro syntézu několika substituovaných 4-amino-1-fenylpyrazolů obsahujících jeden nebo více atomů fluoru. Připravené sloučeniny jsou jednak potenciálně biologicky aktivní a jednak v sobě obsahují značný potenciál k dalším strukturním modifikacím. Ten je dán především přítomností karbonylové skupiny, která může být předmětem řady dalších syntetických transformací.

5 Seznam použité literatury

1. Elguero J., Fruchier A., Jagerovic N., Werner A.: *Org. Prep. Proc. Int.* 1995, 27, 33.
2. Kol. autorů, *Organická chemie* 1978, SNTL Praha.
3. Lamberth C.: *Heterocycles* 2007, 71(7), 1467-1502.
4. Uhlíř Z., Socha J.: *Agrochemie*, skriptum VŠCHT Pardubice, 1982.
5. Duke S. O., Becerril J. M., Sherman T. D., Lydon J., Matsumoto H.: *Pestic. Sci.* 1990, 30, 367.
6. Sandmann G., Böger P.: *Z. Naturforsch.* 1988, 43c, 699.
7. Matringe M., Camadro J.-M., Labbe P., Scalla R.: *FEBS Lett.*, 1989, 245, 35.
8. McFadden H. G., Huppatz J. L., Couzens M., Kennard C. H. L., Lynch D. E.: *Pestic. Sci.* 1992, 36, 247.
9. Hay J. V.: *Pestic. Sci.* 1990, 29, 247.
10. Waldrep T. W., Beck J. R., Lynch M. P., Wright F. L.: *J. Agric. Food. Chem.* 1990, 38, 541.
11. Kudo N., Furuta S., Taniguchi M., Endo T., Sato K.: *Chem. Pharm. Bull.* 1999, 47, 857.
12. Vicentini C. B., Manfrini M., Mazzanti M., Scatturin A., Romagnoli C., Mares D.: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 1999, 332, 337.
13. Vincentini C. B., Poli T., Veronese V., Brandolini M., Manfrini M., Guarneri M., Giori P.: *Pestic. Sci.* 1989, 27, 77.
14. Poli T., Vincentini C. B., Brandolini V., Veronese A. B., Manfrini M., Guarneri M., Giori P.: *Pestic. Sci.* 1989, 25, 161.
15. Cole L. M., Nicholson R. A., Casida J. E.: *Pestic. Biochem. Physiol.* 1993, 46, 47.
16. Crowley P. J., Mitchell G., Salmon R., Worthington P. A.: *Chimia* 2004, 58, 138.
17. Wang S., Shi B., Li Y., Wang Q., Huang R.: *Synth. Commun.* 2003, 33, 1449.
18. Fuchs R., Gallenkamp B., Erdelen C., Maurer F., Wada K., Grosser R., Born L., Göhr A.: *Pestic. Sci.* 1997, 50, 333.
19. Shiga Y., Okada I., Fukuchi T.: *J. Pestic. Sci.* 2003, 28, 310.
20. Hampl F., Rádl S., Paleček J. v knize *Farmakochemie*, 2. vydání, VŠCHT Praha 2007.
21. The Merck Index on CD ROM, ver. 12.3 (2000).
22. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 1, A. Padwa ed. 177.
23. Brent et al., *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 832.

24. T. D. Penning et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1347.
25. The Merck Index on CD ROM, ver. 12.3 (2000).
26. Lacko P., Kosina L., *Speciální organická chemie I*, SPŠCH, 2002
27. Fischer E., Bülow C.: *Ber.* 1895, 18, 2135.
28. Gabbutt C. D., Hepworth J., D. Heron B. M., Coles S. J., Hursthouse M. B.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 2930.
29. Chimichi S., Boccalini M., Hassan M. M. M., Viola G., Dall'Acqua F., Curini M.: *Tetrahedron* 2006, 62, 90.
30. Dox A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, 3674.
31. Knorr L., *Ber Dtsch. Chem. Ges.*, 1895, 28, 706.
32. Bouveault M. L.: *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1890, 4, 647.
33. Kost A. N., Grandberg I. I., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1966, 6, 347.
34. Lovett A. B. E., Roberts E.: *J. Chem. Soc.* 1928, 1975.
35. Chen R.; Wu H. Y.; Zhang Y. M. *J. Chem. Res., Synop.* 1999, 11, 666.
36. Boatman S.; Hauser C. R. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1785.
37. Šimůnek P., Svobodová M., Bertolasi V., Macháček V.: *Synthesis* 2008, v tisku.
38. Šimůnek P., Pešková M., Bertolasi V., Lyčka A., Macháček V.: *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 5055-5063.
39. Šimůnek P.: *Sci. Pap. Univ. Pardubice Ser. A* 7 (2001) 101-120.
40. Šimůnek P., Lusková L., Svobodová M., Bertolasi V., Lyčka A., Macháček V.: *Magn. Reson. Chem.* 2007, 45, 330-339