

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Organická chemie



Bc. Bedřich Formánek

**Využití organokatalytických reakcí pro přípravu funkcionalizovaných
cyklických sloučenin**

Organocatalytic reactions leading to functionalized cyclic compounds

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce:

doc. RNDr. Jan Veselý, PhD.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 28.8.2014

Bedřich Formánek

Abstrakt

První část práce se zabývá nalezením vhodných reakčních podmínek pro organokatalytickou domino Michael/Michael reakci ethyl (*E*)-3-(2-thiofenyl)akrylátu s α,β -nenasycenými aldehydy. Druhá část je věnována přípravě derivátů pyrazolonu z komerčně dostupných látek a studování vlivu různých substituentů nacházejících se v α -poloze na výtěžek a stereoselektivitu aminace pomocí azodikarboxylátu za katalýzy chininem.

Klíčová slova

Asymetrická syntéza, organokatalýza, domino Michael/Michael reakce, α -aminace, pyrazolony, cyklické sloučeniny.

Abstract

First part is focused on finding suitable reaction conditions for organocatalytic domino Michael/Michael reaction of ethyl (*E*)-3-(2-thiophenyl)acrylate with α,β -unsaturated aldehydes. Second part deals with the preparation of pyrazolone derivatives from commercially available compounds and describes effects of various substituents in α -position on chemical efficiency and stereoselectivity of amination with azodicarboxylate catalyzed by quinine.

Key words

Asymmetric synthesis, organocatalysis, domino Michael/Michael reaction, α -amination, pyrazolones, cyclic compounds.

Poděkování

Nejprve bych rád poděkoval svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D., za přidělení zajímavého projektu, na kterém mi bylo potěšením pracovat. Oceňuji jeho ochotu a trpělivost, jakožto i cenné náměty a rady, které mi dopomohly k rozvíjení svých schopností a znalostí, a též zdárnému dokončení této diplomové práce.

Dále bych chtěl poděkovat hlavně Mgr. Martinu Kamlarovi za mnohé užitečné rady, jež vedly k vyřešení problémů a překážek alespoň v oblasti chemie. Mgr. Ivetě Tiché děkuji za příjemnou a inspirativní společnost v digestoři. Též děkuji Bc. Michalu Šimkovi za zajímavé diskuse nad syntetickými problémy a dalšími problémy nejružnějšího charakteru. Mgr. Michalu Urbanovi bych chtěl poděkovat za obětavou starost o chod laboratoře. Rád bych také poděkoval RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za změření některých NMR spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za změření optických otáčivostí, RNDr. Martinu Štíchovi za změření hmotnostních spekter, Mgr. Martinu Poprovi za měření IČ spekter.

Dík patří Piotru Putajovi, Ph.D., který vnesl do laboratoře humor a potřebný nadhled, Ing. Ivaně Gergelitsové, bez které by osazenstvo laboratoře pozbylo dobrých mravů v přítomnosti dámy, dále RNDr. Jiřímu Tauchmanovi Ph.D., s nímž přišly dobré zvyky upevňující pohodu na pracovišti, ale i celému kolektivu laboratoře 141 za vytvoření příjemného a motivujícího prostředí.

Na závěr chci poděkovat svým kamarádům za podporu a rodičům a prarodičům za to, že jsou mojí stálou inspirací v životě.

Obsah

Seznam zkratk.....	7
1. Úvod.....	8
1.1. Biologicky aktivní látky	8
1.2. Asymetrická syntéza.....	10
1.3. Organokatalýza.....	11
1.3.1. Bifunkční organokatalyzátory.....	17
2. Cíle práce.....	22
3. Výsledky a diskuse.....	23
3.1. Domino Michael/Michael reakce	23
3.1.1. Příprava výchozího substrátu.....	23
3.1.2. Provedení domino Michael/Michael reakce	23
3.2. Příprava derivátů pyrazolonu.....	26
3.2.1. Příprava 4-substituovaných pyrazolonů.....	27
3.2.2. Enantioselektivní aminační reakce	31
4. Experimentální část.....	34
4.1. Obecné poznámky k experimentální části	34
4.2. Připravené látky	35
4.2.1. Příprava ethyl (<i>E</i>)-3-(2-thiofenyl)akrylátu.....	36
4.2.2. Příprava derivátů pyrazolonu.....	36
4.2.3. Enantioselektivní aminační reakce	46
5. Závěr.....	53
Seznam literatury.....	54

Seznam zkratek

AIBN	<i>N,N'</i> -azobis(isobutyronitril)
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
BINOL	[1,1'-binaftalen]-2,2'-diol
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
CAN	dusičnan amonno-ceričitý (<i>Ceric ammonium nitrate</i>)
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DMF	<i>N,N'</i> -dimethylformamid
ee	enantiomerní přebytek (<i>enantiomeric excess</i>)
ESI	ionizace elektrosprejem (<i>electro spray ionisation</i>)
HOMO	nejvyšší obsazený molekulový orbital (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (<i>high resolution mass spectrometry</i>)
IČ	infračervená spektroskopie
LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital (<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
NBS	<i>N</i> -Bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
R _f	retardační faktor
PTC	katalyzátor fázového přenosu (<i>phase-transfer catalyst</i>)
RVO	rotační vakuová odparka
SOMO	jednou obsazený molekulový orbital (<i>single occupied molecular orbital</i>)
TBME	<i>tert</i> -butylmethylether
TBS	tributylsilyl
TFA	trifluoroctová kyselina (<i>trifluoroacetic acid</i>)
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie (<i>thin layer chromatography</i>)
TMS	trimethylsilyl
t _r	retenční čas
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl
UV	ultrafialové záření

1. Úvod

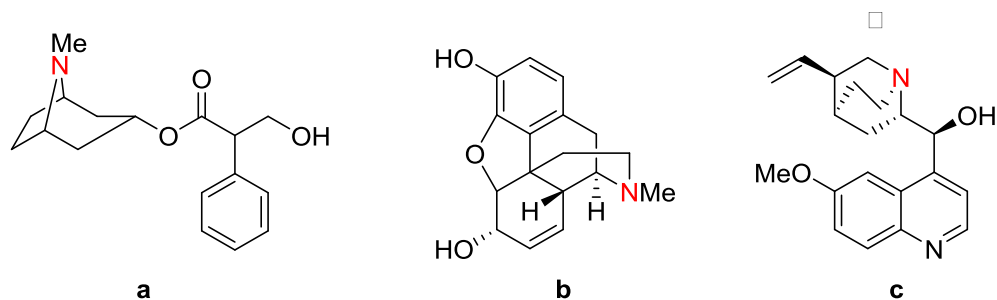
1.1. Biologicky aktivní látky

Od nepaměti byly přírodní látky lidmi využívány pro svoje charakteristické vlastnosti a účinky, zejména jako barviva, vonné látky, jedy a především jako léčiva, souhrnně je lze popsat jako bioaktivní látky. Biologickou aktivitu můžeme definovat jako pozorovatelný účinek dané látky na sledovaný organismus.¹ Zaměříme-li se na rostlinnou říši, primární metabolity slouží k základním životním funkcím buňky jako je jejich růst a dělení, dýchání, uchování energie a reprodukce. Naproti tomu sekundární metabolity, vyskytující se v těle rostliny pouze v malých množstvích, byly dlouhou dobu velkou neznámou. Koncepti sekundárních metabolitů lze přičíst Kosselovi. V roce 1891 byl první, kdo definoval tyto metabolity jako protiklad těm primárním. O třicet let později se pokusil o přesnější výklad Czapek, který je nazval „endprodukt“. Podle něj mohou pocházet z metabolických drah dusíku, jež nazval „sekundární úpravy“, mezi něž patří například deaminace.² Nedlouho poté začaly být sekundární metabolity definovány jejich nízkým obsahem v těle rostliny a výskytem pouze ve specializovaných buňkách.

S rozvojem analytických a biochemických metod bylo prokázáno, že sekundární produkty hrají nezastupitelnou roli v adaptaci rostlin na jejich životní prostředí. Tyto molekuly vykazovaly antibiotické, antifungicidní a antivirotické účinky, a proto mohou sloužit k ochraně rostliny před patogeny, jako prostředek proti klíčení nebo jed pro ostatní rostliny. Některé z těchto látek například chrání rostlinu před škodlivým UV zářením nebo mohou působit na živočichy, čímž se rostlina brání proti spásání dobyt看kem.

Tyto rostlinné sekundární látky se většinou dělí dle biosyntetických druhů do tří velkých skupin: 1) fenoly, 2) terpeny a steroidy, 3) alkaloidy. Poslední jmenovaná skupina je charakteristická specifickým výskytem jednotlivých látek pouze v určitých rostlinných rodech a druzích, což tvoří základ chemotaxonomie rostlin.²

Alkaloidy byly známy již ve starověku, protože se dají snadno extrahovat a některé z nich mají silné fyziologické účinky. Každá rostlina obsahuje velké množství látek, ale z některých, například z rulíku zlomocného (*Atropa bella-donna*), lze extrahovat pomocí vodných kyselin několik málo látek v nich rozpustných, které po neutralizaci krystalizují. Roku 1819 pojmenoval Meissner, lékárník z Halle, tyto sloučeniny vykazující vlastnosti alkálií jako alkaloidy. Jejich bazicitu můžeme vysvětlit tím, že obsahují aminovou funkční skupinu (obr. 1).

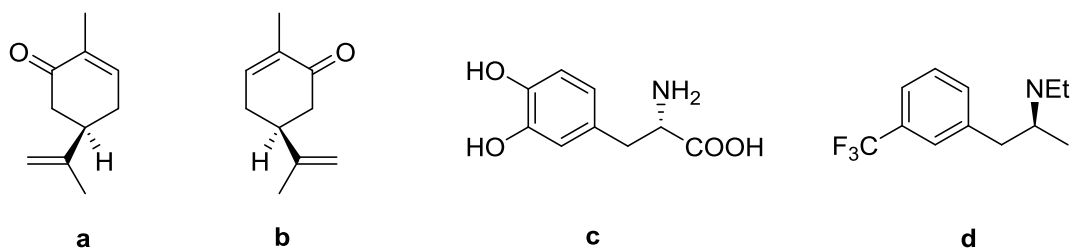


Obrázek 1: a) atropin, b) morfin, c) chinin

Za povšimnutí stojí fakt, že se mnoho přírodních sloučenin vyskytuje pouze v jedné enantiomerní formě. Enantiomery jsou chemicky a fyzikálně identické, avšak jen do té doby, než jsou umístěny do chirálního prostředí. Příroda využívá při stavbě organických struktur chirální molekuly (aminokyseliny, cukry) a v mnoha případech je vybrána pouze jedna enantiomerní forma, která má specifickou úlohu. Tomu jsou přizpůsobeny i enzymy nebo receptory v těle. Proto většina aminokyselin v našem těle má (*S*), nikoli (*R*) konfiguraci. Od této skutečnosti, spolu s uniformní chiralitou přírodních cukrů, můžeme například odvodit strukturu dvojité šroubovice DNA.³

Pro parfumářský a farmaceutický průmysl hraje chiralita důležitou roli. Málodko by ocenil kmínovou vůni zubní pasty ((*S*)-karvon), oproti mentolové ((*R*)-karvon), a přitom se jedná jen o rozdílné enantiomery téže látky (obr. 2).

Rozdílnou biologickou aktivitu jednotlivých enantiomerů vykazují také velké množství léčivých látek. Léčba lidí s Parkinsonovou nemocí spočívá v podávání (*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyfenyl)propanové kyseliny, neproteinogenní aminokyseliny známé jako (*S*)-dopa (obr. 2), která je účinná při obnově nervových funkcí. Její opačný enantiomer nevykazuje léčebné účinky a je dokonce toxický. Fenfluramin, který potlačuje chuť k jídlu, protože stimuluje produkci hormonu serotoninu a tím udržuje člověka v dobré náladě, byl uveden na trh v racemické formě. S výskytem nežádoucích účinků začalo být jasné, že pouze (*S*) forma je dobře snášena (obr. 2).³



Obrázek 2: a) (*R*)-karvon, b) (*S*)-karvon, c) (*S*)-dopa, d) (*S*)-fenfluramin

V poslední době je poptávka po enantiomerně čistých látkách vysoká z důvodu přípravy léků se specifickými účinky nebo v některých případech je získávání látek z přírodních zdrojů nákladnější než jejich příprava v laboratoři anebo tyto zdroje nestačí k pokrytí poptávky. Proto je žádoucí vyvíjet metodiky organické syntézy, kdy při reakci vzniká jen jeden enantiomer, popřípadě diastereomer. Na tuto oblast chemie se specializuje asymetrická syntéza.

1.2. Asymetrická syntéza

V posledních desetiletích je kladen důraz na získávání enantiomerně čistých sloučenin. Do té doby používané dělení enantiomerů z racemické směsi krystalizací nebo pomocí chromatografie začalo být ekonomicky neúnosné, protože polovinu potřebného materiálu tvořil nežádoucí izomer. V některých případech je nejjednodušší cestou derivatizace snadno dostupných enantiomerně čistých sloučenin, avšak mnohem větší možnosti nabízí asymetrická syntéza, která od 90. let zaznamenala obrovský rozvoj, co do množství použitelných substrátů, tak typů transformací vedoucím k enantiomerně obohacené směsi.⁴ Strategie asymetrické syntézy můžeme rozdělit do několika skupin.

1) *Substrátem řízená metoda* („chiral pool strategy“) – k přípravě cílové molekuly se použijí vhodné enantiomerně čisté látky nejčastěji přírodního původu, většinou to bývají snadno dostupné cukry a aminokyseliny. Jedním z příkladů je příprava aspartamu z ethyl esteru (*S*)-fenylalaninu a (*S*)-asparagové kyseliny (schéma 1a). Omezení této metody je právě v omezeném výběru vhodných výchozích látek.

2) *Řízení pomocnou látkou* („chiral auxiliary strategy“) – navázáním enantiomerně čisté látky na substrát, která reaguje ve stechiometrickém množství, získáme po reakci pouze jeden diastereomer meziprojektu, z něhož odstraněním pomocné chirální skupiny získáme čistý enantiomer (schéma 1b). Jednou z výhod toho přístupu je, že směs diastereomerů se dělí mnohem snáze než enantiomery, nevýhodou je nutnost vícečlenné syntézy.

3) *Reagentem řízená metoda* („reagent control strategy“) – chirální reagent indukuje stereoselektivitu transformace prochirálního substrátu (schéma 1c).

4) *Katalyzátorem řízená metoda* („catalyst control strategy“) – chirální činidlo se přidává pouze v katalytickém množství a spojuje tak strategie 2) a 3) do katalytického cyklu. Výhodou je použití malého množství katalyzátoru, přičemž vzniká velké množství enantiomerně obohaceného produktu (schéma 1d).

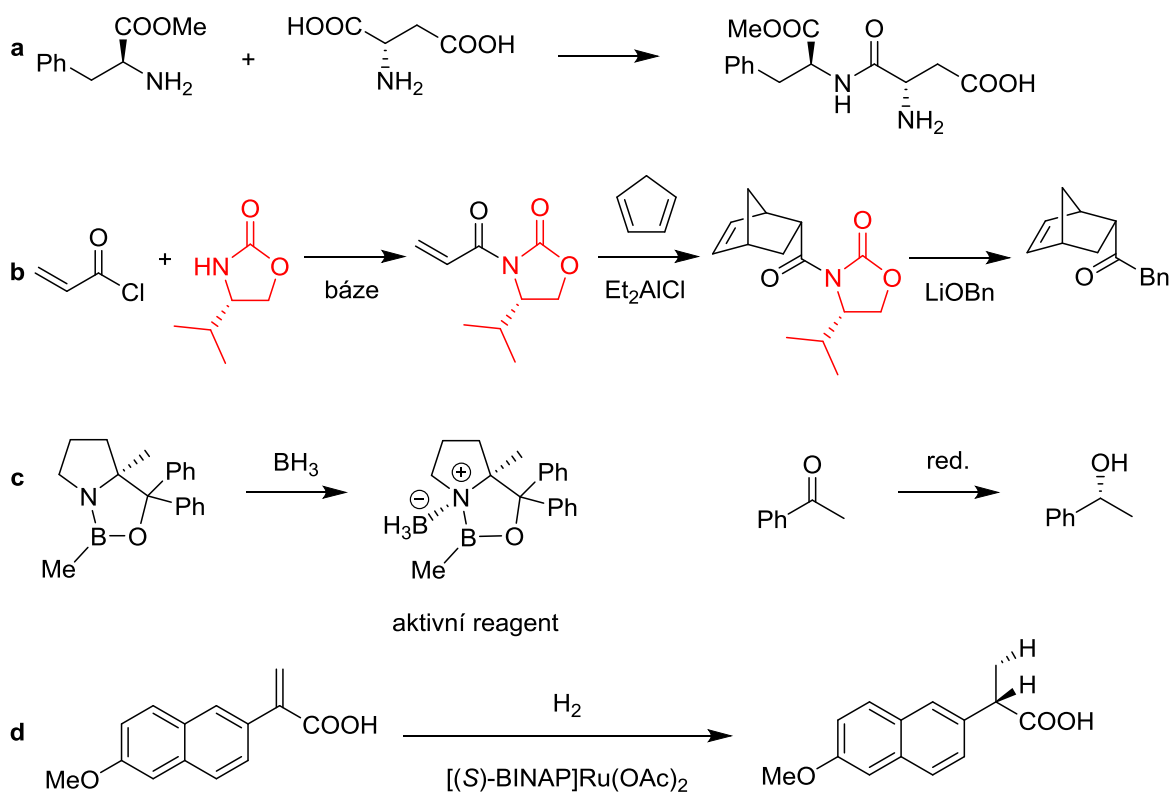


Schéma 1: Strategie asymetrické syntézy

Díky zvyšující se komerční dostupnosti katalyzátorů, jejich snadné možnosti přípravy a modifikace dosáhla asymetrická katalýza značného rozvoje a popularity.⁵ Přičemž její obrovský význam pro asymetrickou syntézu vedl k udělení Nobelovy ceny za chemii v roce 2001 průkopníkům v tomto oboru.⁶

1.3. Organokatalýza

Donedávna byly všeobecně přijímány jako dva hlavní směry asymetrické syntézy: katalýza komplexy přechodných kovů a enzymová katalýza. Během minulého století byly

malé organické molekuly využívány k asymetrické katalýze velmi sporadicky, i když úplně první chirální katalyzátory byly právě čistě organické látky. Již roku 1913 Bredig publikoval kyanhydrinovou syntézu za přítomnosti chininu nebo chinidinu, kdy získal v nevelkém enantiomerním přebytku opačné izomery v závislosti na zvoleném katalyzátoru.^{7,8} V 60. letech Pracejus ukázal, že díky modifikaci chininových alkaloidů lze velmi zvýšit enantioselektivitu reakce.^{7,9} Během 70. let byla publikována jedna z neznámějších prací zabývající se enantioselektivní katalytickou aldolovou reakcí v přítomnosti (*S*)-prolinu dvěma skupinami nezávisle na sobě pod vedením Hajose a Wiecherta.^{10,11} Až do konce let 90. byly tyto reakce studovány izolovaně a koncept organokatalýzy nebyl využit pro širší spektrum transformací.

Avšak roku 2000 nastává zvrát s dvěma publikacemi. První, vypracovaná Barbasem III, Lernerem a Listem, pojednává o enamínové katalýze¹² a druhá od Ahrendta, Borthse a MacMillana popisuje mechanismus iminiové katalýzy.¹³ Tím byly položeny základy organokatalýzy, které lze aplikovat na mnoho reakcí, což potvrzuje i nebyvalý nárůst prací na toto téma.¹⁴

Využití organokatalýzy přináší mnohá pozitiva, jako je například úspora finančních prostředků, času a energie, jednodušší experimentální provedení a snížení množství chemického odpadu. Tyto výhody vychází z několika důvodů. Tyto organické látky nejsou citlivé na kyslík a vlhkost, a proto není třeba pracovat se speciálními aparaturami s využitím technik práce pod inertním plynem bez přístupu vzduchu. Dále díky snadné dostupnosti jednotlivých enantiomerů aminokyselin, cukrů, alkaloidů a dalších látek, jež slouží jako výchozí látky, je příprava organokatalyzátorů nenáročná a levná. Navíc jsou organokatalyzátory pro přírodu většinou neškodné a netoxické, což zvyšuje i bezpečnost práce na pracovišti. Se všemi těmito výhodami představuje organokatalýza ideální volbu pro farmaceutický průmysl a je silným konkurentem asymetrické katalýze komplexu přechodných kovů nebo enzymy.⁷

Snad nejdůležitější pro úspěch organokatalýzy byla identifikace obecných způsobů aktivace substrátu katalyzátorem. Jednotlivé režimy aktivace popisují interakci chirálního katalyzátoru s funkční skupinou substrátu (například keton, aldehyd, alken, imin), která dává vzniknout vysoce organizované reaktivní částici s přesně definovanou strukturou (schéma 2).¹⁴

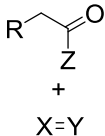
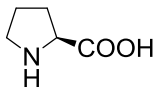
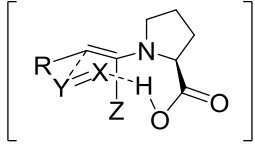
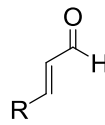
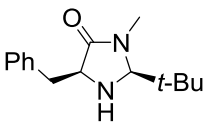
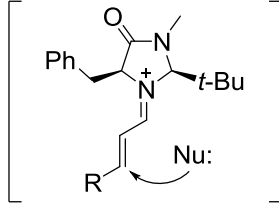
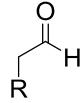
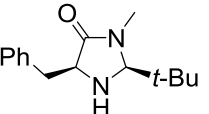
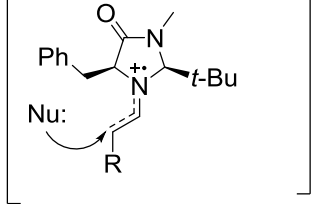
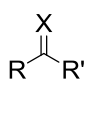
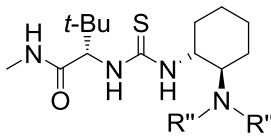
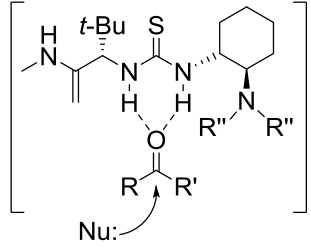
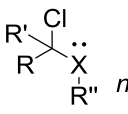
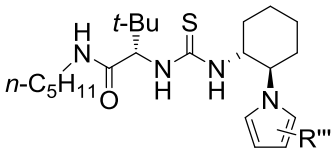
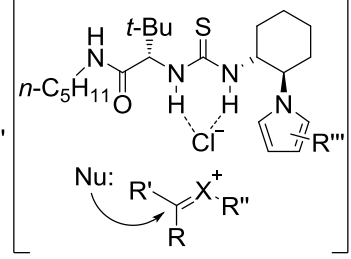
Substrát	Katalyzátor	Aktivační mód	Příklady typů reakcí
Enaminová aktivace			
 <p>X=Y</p> <p>R = řetězec, cyklus X = C, O, N, S Y = obecný org. atom Z = alkyl, H</p>			cross aldolová r. Mannichova r. Michaelova r. α -alkylace α -aminace α -oxygenace α -halogenace α -sulfenylace ...
Iminiová aktivace			
 <p>R = alkyl, aryl</p>			Mukaiyama-Michaelova r. konjugovaná: Friedelova-Craftsova r., hydridová redukce, aminace, oxygenace, sulfenylace cyklopropanace epoxidace, aziridinace ...
SOMO aktivace			
 <p>R = alkyl, aryl</p>			α -Allylace α -Enolizace α -Vinylace α -Heteroarylace ...
Aktivace vodíkovou vazbou			
 <p>X = O, NR R, R', R'' = alkyl, aryl</p>			Streckerova r. Mannichova r. Biginelliho r. Pictetova-Spenglerova r. reduktivní aminace kyanosilylace ketonů ...
Aktivace protiiontem			
 <p>X = O, NR R, R', R'', R''' = alkyl, aryl</p>			acyl-Pictetova-Spenglerova r. oxo-karbenuim-adiční r. ...

Schéma 2: Přehled typů aktivace substrátu za využití organokatalyzátorů

Enaminová aktivace

Typický organokatalyzátor obsahující amin reaguje s karbonylovou skupinou za tvorby enaminu. Pokud obsahuje i funkční skupinu schopnou tvořit vodíkové vazby (prolin), váže zároveň elektrofilního partnera pomocí těchto vazeb. V přítomnosti objemné skupiny na organokatalyzátoru je přístup elektrofilu řízen sterickými nároky. Tento mód aktivace se používá v široké škále enantioselektivních reakcí v α -poloze karbonylů.¹⁵ Jednou z prvních reakcí byla známá Hajosova-Parrishova-Ederova-Sauerova-Wiechertova aldolizační reakce za přítomnosti (*S*)-prolinu (schéma 3).^{10,11}

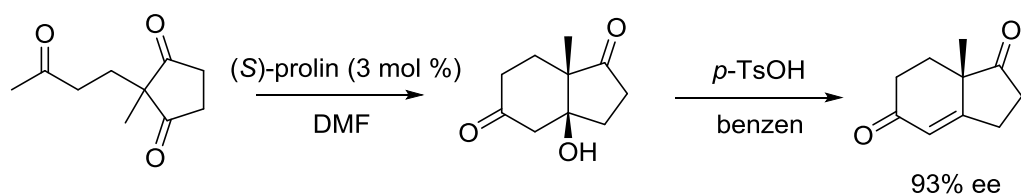


Schéma 3: Hajosova-Parrishova-Ederova-Sauerova-Wiechertova reakce

Iminiová aktivace

Tento koncept je založen na reverzibilní tvorbě iminiového iontu reakcí chirálního aminu (např. imidazolidinonového katalyzátoru) s α,β -nenasyceným aldehydem, čímž dochází ke snížení energie LUMO orbitalu a tím pádem zvýšení elektrofilního charakteru karbonylového uhlíku a uhlíku v β -poloze. Toho bylo využito například v syntéze intermediátu pro vysoce účinný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (schéma 4).¹⁶

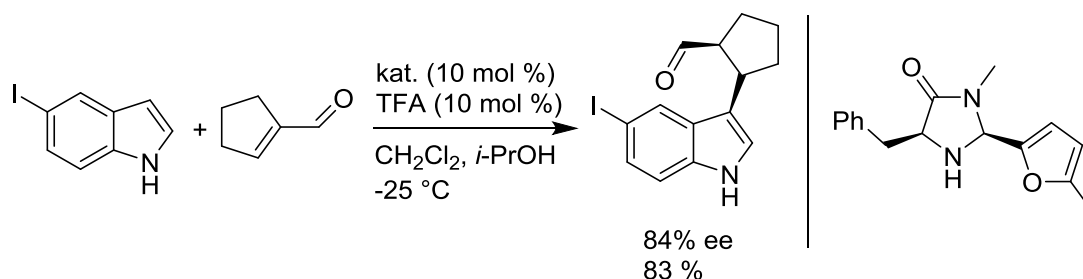


Schéma 4: Enantioselektivní alkylace indolu za imidazolidinonové katalýzy

SOMO aktivace

SOMO katalýza je založena na předpokladu, že jednoelektronová oxidace elektronově bohatého enaminu selektivně generuje reaktivní radikál kation se třemi π -elektrony. Vysoká elektrofilicita SOMO orbitalu tohoto intermediátu umožňuje reakci se slabě nukleofilními substráty na α -uhlíku daného enaminu (schéma 5).¹⁷

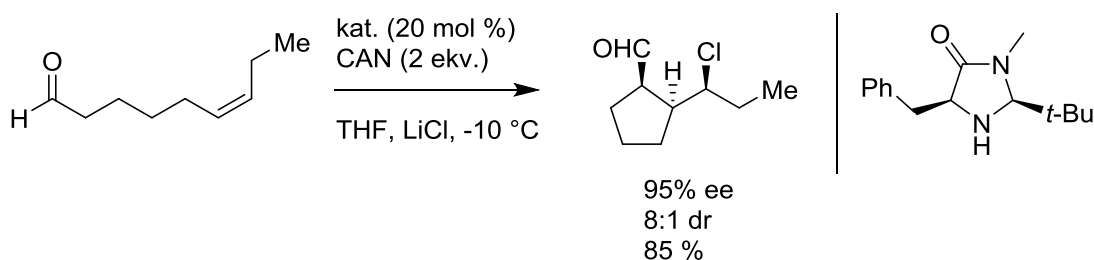


Schéma 5: Asymetrická kaskádová cyklizační/halogenací reakce katalyzovaná imidazolidinonovým derivátem

Aktivace vodíkovou vazbou

Vodíkové vazby mezi katalyzátorem a substrátem tvoří dobře definovaný tranzitní stav, jenž indukuje stereoselektivitu reakce i umožňuje reakci vlastní. Jacobsen ukázal, že thiomocovinové katalyzátory mohou být vhodné pro mnoho dalších reakcí (schéma 6),¹⁸ což zahájilo všeobecné využití tohoto módu aktivace.

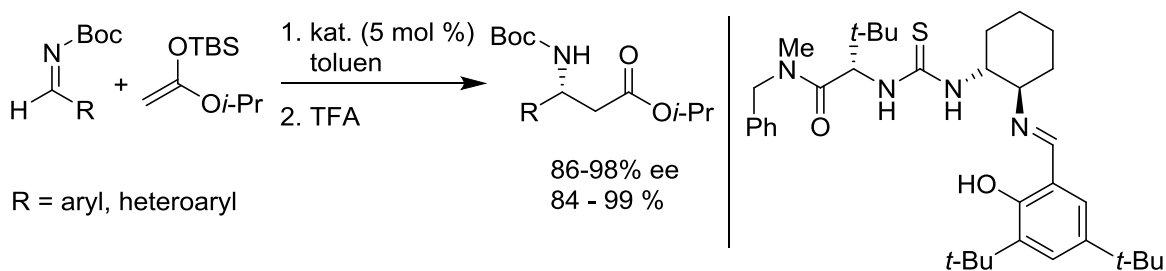


Schéma 6: Asymetrická Mannichova reakce katalyzovaná thiomocovinovým derivátem

Aktivace protiiontem

Použití enantiomerně čistých protiiontů pro asymetrickou indukci v reakcích probíhajících přes kationový intermediát, neboli asymetrická aniontem kontrolovaná katalýza („asymmetric counteranion-directed catalysis“ ACDC), je koncept vyvinutý

Listem, kde v prvních pracích využíval organokatalyzátory na bázi fosforečných kyselin odvozených od BINOLu.^{19,20} Dalším příkladem budiž jedna ze studií zabývající se cyklizační reakcí hydroxylaktamů odvozených od tryptaminu za katalýzy thimočovinným katalyzátorem (schéma 7).^{21,22} V systému, kde chirální thimočovinný katalyzátor tvoří silné vodíkové vazby s halogenidovými ionty, jsou vázány a ionizovány slabé C–Cl vazby chloroamidů a chloroacetalů, čímž je generován přechodný iontový pár. Tento komplex slouží jako chirální protianiont a umožňuje přístup nukleofilu pouze z jedné strany k α -poloze heteroatomového kationu.

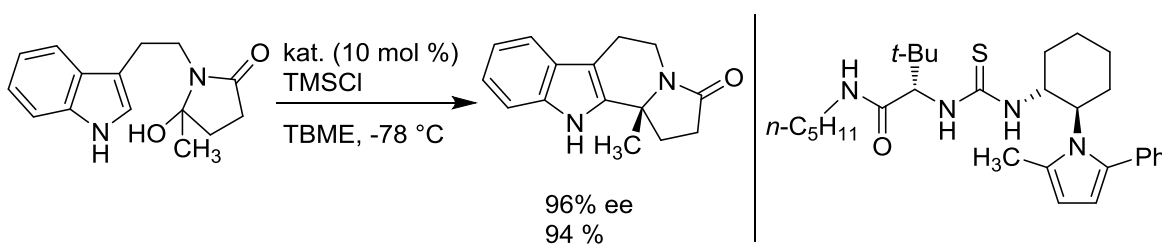


Schéma 7: Enantioselektivní Pictetova-Spenglerova cyklizace hydroxylaktamu za katalýzy thimočovinným derivátem

Katalýza fázovým přenosem (PTC)

Ve dvoufázovém systému, nejčastěji směsi dvou nemísitelných kapalin, je pomocí chirálních organokatalyzátorů fázového přenosu transportován reagent z jedné fáze do druhé a je tak umožněna vlastní reakce mezi částicemi hydrofilního a lipofilního charakteru. Mezi hlavní zástupce patří kvarterní amoniové soli odvozené od derivátů chinolinových alkaloidů, kyseliny vinné nebo chirálních derivátů binaftyly (Maruokův katalyzátor). Početnou skupinu tvoří též kvarterní fosfoniové soli vycházející z tetraaminofosfoniových derivátů anebo ze strukturního motivu Maruokových katalyzátorů.^{23,24} Jednou z prvních prací, která odhalovala potenciál chirálních PTC katalyzátorů byla epoxidace chalkonu za využití derivátu chininu (schéma 8).²⁵

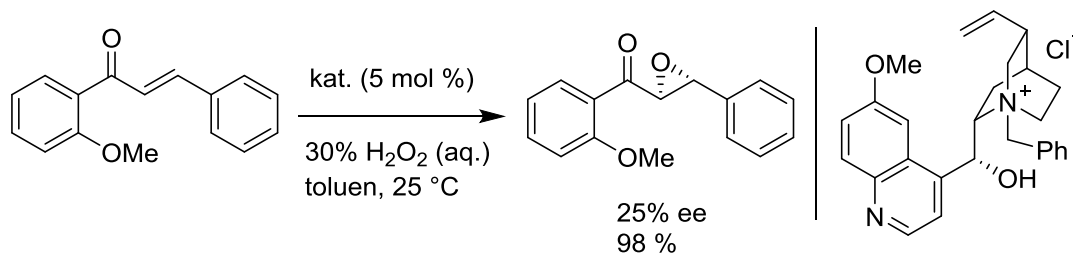
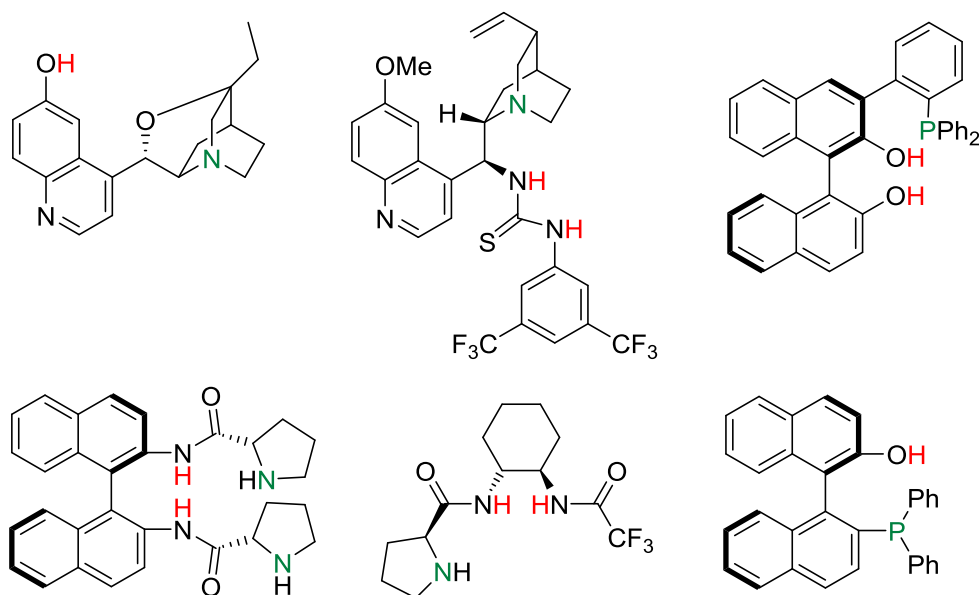


Schéma 8: Asymetrická epoxidace chalkonu za podmínek PTC

Organokatalyzátory můžeme též rozdělit podle povahy vazby mezi aktivním místem katalyzátoru a substrátu na ty, které mezi sebou tvoří kovalentní vazbu, nebo pomocí slabých vazeb tvoří specifický tranzitní stav a tím indukují enantioselektivitu reakce, anebo můžou sloužit jako katalyzátor fázového přenosu. Některé katalyzátory obsahují více aktivních míst a mohou tak kombinovat zmíněné mechanismy. Tyto katalyzátory nazýváme bifunkční.²⁶

1.3.1. Bifunkční organokatalyzátory

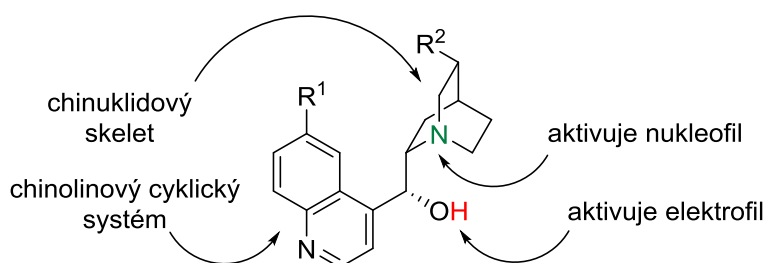
Během posledních let bylo připraveno a použito mnoho chirálních organokatalyzátorů pro širokou škálu chemických transformací. Mezi nimi vystupují též katalyzátory bifunkční, které nesou více aktivních katalytických míst a působí na bázi katalýzy Brønstedovými nebo Lewisovými kyselinami a bázemi anebo prostřednictvím vodíkových vazeb, čímž zajišťují aktivaci jak nukleofilu, tak i elektrofilu. Tím připomínají funkci enzymů, protože mnoho přírodních katalytických procesů probíhá na stejném principu. Tyto organokatalyzátory vychází z několika hlavních strukturních motivů jako jsou: prolin a jeho analoga,²⁷ amonné soli diaminu,²⁸ chinolinové alkaloidy a jejich deriváty,²⁹ deriváty thiomocoviny,³⁰ deriváty kyseliny fosforečné,^{31a} katalyzátory fázového přenosu,^{31b} a peptidy³² (obr. 3).³³



Obrázek 3: Ukázka bifunkčních katalyzátorů

Deriváty chinolinových alkaloidů

Jednu z nejpočetnějších a nejvýznamnějších skupin tvoří bifunkční katalyzátory odvozené od chinolinových alkaloidů. Jejich kostra obsahuje dva oddělené rigidní kruhy, z nichž jeden obsahuje tzv. chinuklidový dusík, který působí jako Brønstedova báze schopná deprotonovat substrát. V sousedství se nachází hydroxylová skupina tvořící vodíkové vazby, jimiž aktivuje elektrofil (obr. 4). Tato aktivní místa spolu tvoří specifické interakce podobné enzymům a orientují tak reaktanty do určité vzájemné polohy, čímž se utvoří stabilizovaný dobře definovaný tranzitní stav, který je podstatou výsledné enantioselektivity reakce. Tomu dopomáhá i objemný chinolinový a chinuklidový cyklický systém tvořící rigidní chirální kapsu okolo substrátu a tím zvyšuje enantioselektivitu.³⁴



Obrázek 4: Strukturální motiv chinolinových organokatalyzátorů

Díky možnosti rotace okolo jednoduchých vazeb spojujících cyklické systémy se otevírá široké pole k výzkumu, protože volbou vhodných substituentů R^1 , R^2 se může měnit geometrická vzdálenost katalytických center i jejich charakter, a přizpůsobit tak organokatalyzátor pro danou reakci z hlediska výtěžků i enantiomerního přebytku.

Chinolinové alkaloidy se často používají v adičních reakcích jako je Michaelova, Mannichova, Henryho, Friedelova-Craftsova, Streckerova, Baylisova-Hillmanova nebo aldolová kondenzace.⁵

Jedním z příkladů katalýzy nemodifikovanými chinolinovými alkaloidy je například konjugovaná adice 1,3-dikarboxylových sloučenin na maleinimidy, za vzniku produktu s dvěma stereogenními centry, z toho jedním kvarterním. S *N*-benzylmaleinimidem bylo dosaženo nejvyšších enantiomerních přebytků (schéma 9).³⁵

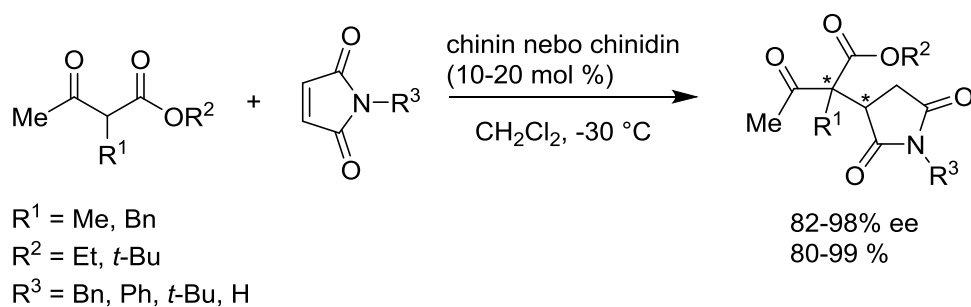


Schéma 9: Konjugovaná adice 1,3-dikarboxylových sloučenin na maleinimidy za katalýzy chinolinovými alkaloidy

Primární aminy na bázi chinolinových alkaloidů mohou vystupovat v asymetrické syntéze jako účinné katalyzátory skrze enaminovou a iminiovou aktivaci. Pomocí 9-amino-9-deoxy-*epi*-chininu byla kupříkladu katalyzována Michaelova adice 1,3-diaryl-1,3-propandionů na nitroolefiny za vzniku multifunkčních sloučenin ve vysokém výtěžku a enantiomerním přebytku (schéma 10).³⁶

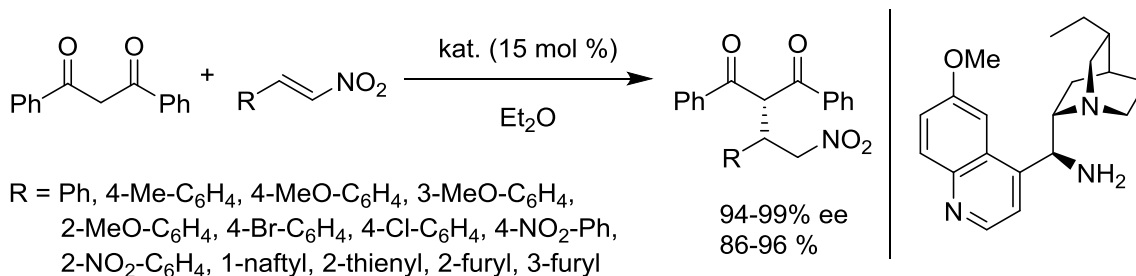


Schéma 10: Asymetrická Michaelova adice 1,3-diaryl-1,3-propandionů na nitroolefiny za katalýzy 9-amino-9-deoxy-*epi*-chininem

Výměnou hydroxylové skupiny na uhlíku C-9 chinolinových alkaloidů za thiomocovinový nebo mocovinový strukturální motiv získáme asymetrické katalyzátory, které kombinují schopnost (thio)mocovin tvořit silné vodíkové můstky a výše uvedené vlastnosti chinolinového skeletu. Bylo vyvinuto velké množství katalyzátorů tohoto typu, jež se uplatnily v celé řadě reakcí.⁵ Příkladem může být asymetrická thia-Michaelova adice thiofenolů na 2-cyklohexenon (schéma 11). Podle navrhnutého modelu tranzitního stavu je enon aktivován skrze vodíkové vazby tvořené s mocovinovou částí katalyzátoru, zatímco thiol, deprotonován chinuklidovým dusíkem, přistupuje z *Si* strany enonu, což má za následek tvorbu majoritního stereoizomeru.³⁷

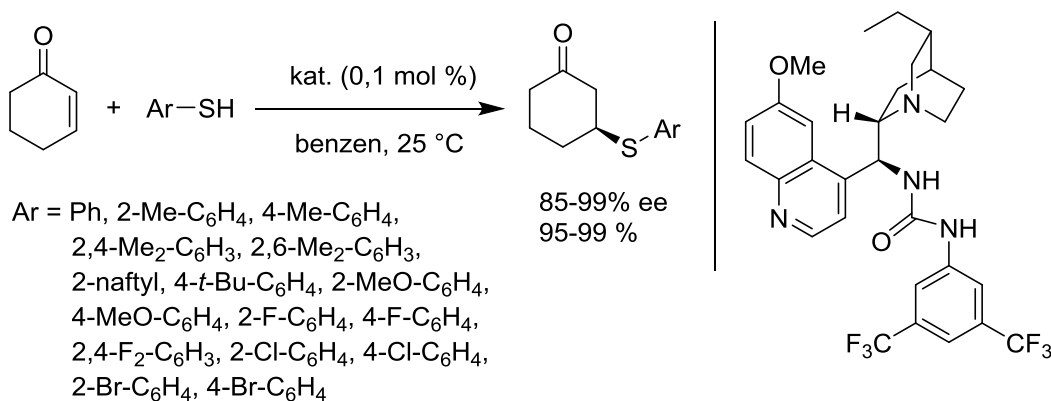


Schéma 11: Asymetrická thia-Michaelova adice thiofenolů na 2-cyklohexenon za katalýzy mocovinovým derivátem *epi*-chininu

Chirální PTC katalyzátory chinolinového typu jsou levné, mají velký potenciál k různým modifikacím a jsou snadno připravitelné kvarternizací chinuklidového dusíku.

První až třetí generace těchto katalyzátorů byla založena na různých sterických nárocích daných derivátů, čtvrtá generace se zaměřuje na elektronické efekty závislé na *N*-1-substituentech s potenciálem tvorby vodíkových vazeb, jako jsou fluoro, *N*-oxo a kyano skupiny. PTC katalyzátor druhé generace byl využit například ve vysoce enantioselektivní tandemové adičně-eliminační reakci vedoucí k derivátům 4-alkylidenylglutamové kyseliny (schéma 12).³⁸

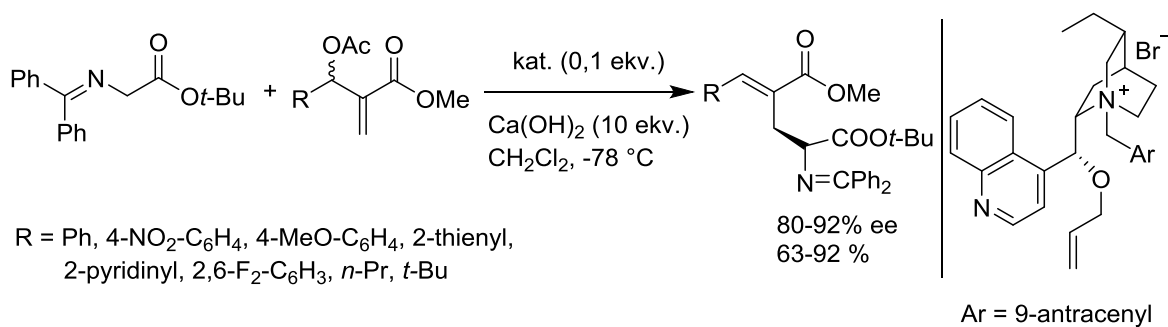


Schéma 12: Enantioselektivní tandemová adičně-eliminační reakce za využití PTC katalyzátoru druhé generace odvozeného od chinolinového alkaloidu

2. Cíle práce

Michaelovy adiční reakce představují vhodnou alternativu pro vývoj nových domino procesů, využívaných například k syntéze cyklických sloučenin. Proto byla navržena asymetrická organokatalytická domino Michael/Michael reakce ethyl (*E*)-3-(2-thiofenyl)akrylátu s α,β -nenasycenými aldehydy za přítomnosti diarylprolinolových silyl etherů jako modelový systém. Cílem bylo nalezení vhodných reakčních podmínek.

V syntéze biologicky aktivních látek vystupují chirální aminy často jako klíčové intermediáty, a proto je snahou připravit tyto látky minimálním počtem reakčních kroků ve vysokém výtěžku a enantiomerním přebytku. Generování chirálních kvarterních uhlíkových center je stále málo probádanou oblastí, a tudíž byly vybrány 4-substituované pyrazolony jako modelová struktura pro tvorbu kvarterních chirálních center s aminovou skupinou. Cílem této práce bylo zjištění vlivu různých substituentů nacházejících se na uhlíku C-4 pyrazolonového cyklu na enantioselektivní aminaci pomocí azodikarboxylátu za přítomnosti chinolinového alkaloidu chininu.

Tyto obecné cíle byly rozděleny na několik dílčích úkolů:

1. Nalezení vhodných reakčních podmínek pro organokatalytickou domino Michael/Michael reakci ethyl (*E*)-3-(2-thiofenyl)akrylátu s α,β -nenasycenými aldehydy.
2. Ověření postupu syntézy různě 4-substituovaných derivátů pyrazolonu **6a–j** a jeho případná optimalizace.
3. Určení rozsahu aminační reakce s ohledem na výtěžek a enantioselektivitu.

3. Výsledky a diskuse

3.1. Domino Michael/Michael reakce

První část diplomové práce se zabývala hledáním optimálních podmínek pro uskutečnění navržené organokatalytické domino Michael/Michael reakce substrátu **6** s aromatickými nebo alifatickými α,β -nenasycenými aldehydy **7**, **8** v přítomnosti chirálního organokatalyzátoru obsahující sekundární amin za vzniku šestičlenného heterocyklu s třemi chirálními centry (schéma 13).

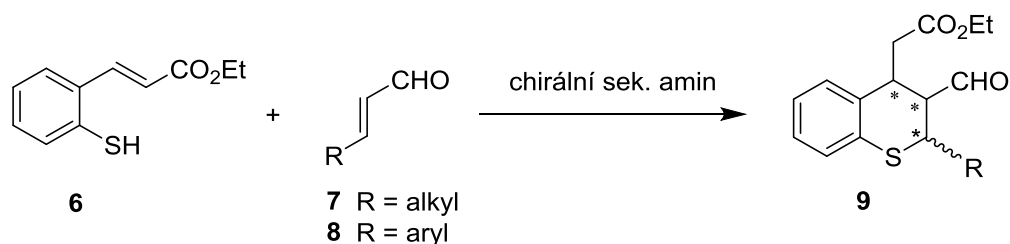


Schéma 13: Modelová asymetrická domino Michael/Michael reakce

3.1.1. Příprava výchozího substrátu

Nejprve bylo přistoupeno k syntéze výchozího substrátu **6**, který není komerčně dostupný, pomocí reakce thiofenolu s orthoesterem propynové kyseliny (**4**), dle postupu uvedeného literatuře (schéma 14).³⁹

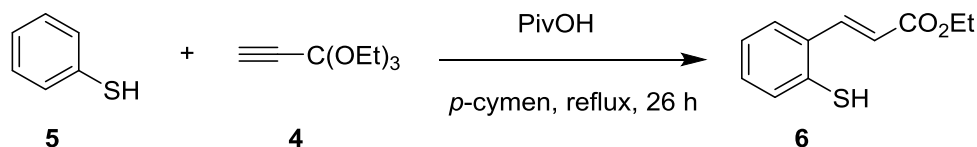


Schéma 14: Příprava výchozí látky **6**

Potřebný orthoester **4** byl připraven čtyř krokovou syntézou, spočívající v postupné sekvenci halogenačních a eliminačních reakcí (schéma 15).⁴⁰

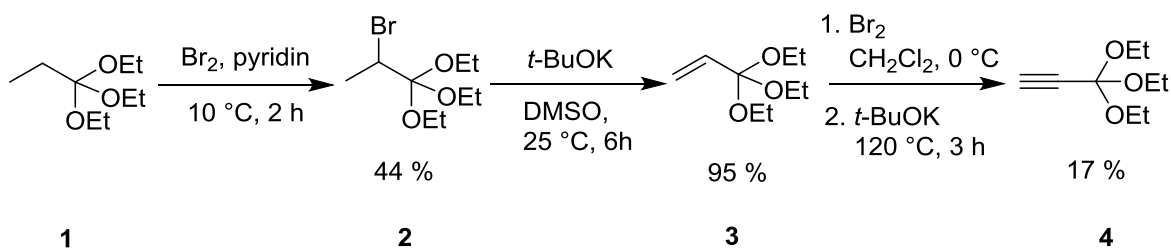


Schéma 15: Příprava orthoesteru **4**

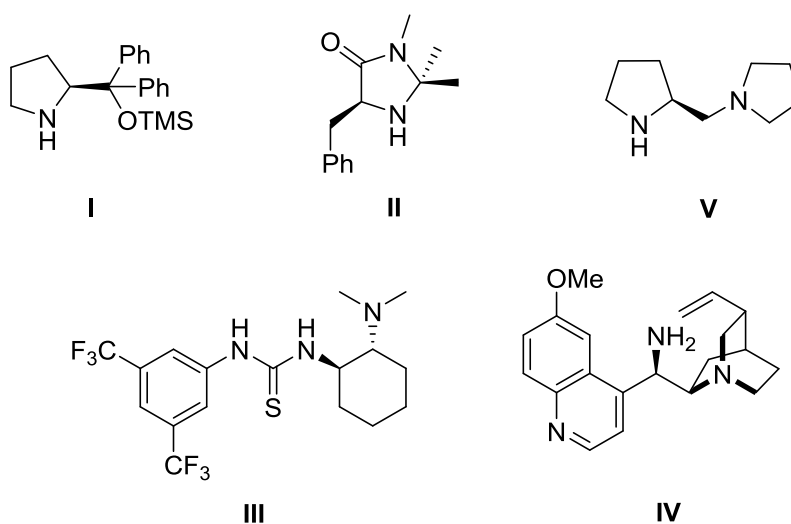
Syntéza vychází z komerčně dostupného triethoxypropanu (**1**), který byl bromován pomocí elementárního bromu v přítomnosti pyridinu za snížené teploty (10 °C). Bromovaný produkt **2** byl získán přečištěním destilací za sníženého tlaku a následně byl podroben eliminační reakci provedenou za laboratorní teploty v DMSO za přítomnosti *t*-BuOK. Výtěžky reakcí jsou uvedeny ve schématu 15. Připravený triethoxypropen (**3**) byl bromován v roztoku CH₂Cl₂ za snížené teploty (0 °C) postupným přikapáváním bromu. Konverze této reakce činila přibližně 85 % dle spotřeby brómu, protože další přidaná část brómu již nereagovala. Dále byl surový dibromovaný produkt převeden na orthoester (**4**) ve dvoufázovém systému heptan/KOH(s) zahříváním za refluxu. Výtěžek činil po přečištění destilací za sníženého tlaku pouze 5 % ve dvou krocích, oproti v literatuře uváděných 66 %.⁴⁰ Prodloužení doby eliminační reakce ani důkladné vysušení výchozích látek nevedlo ke zvýšení výtěžku. Proto bylo přistoupeno k reakci prováděné bez rozpouštědla za vysoké teploty (120 °C) využívající *t*-BuOK jako bázi.⁴¹ Vzniklý produkt **4** byl izolován destilací za sníženého tlaku v přijatelném souhrnném výtěžku 17 %.

Reakce thiofenolu (**5**) s orthoesterem **4** v roztoku *p*-cymenu za přítomnosti kyseliny pivalové poskytla produkt **6** ve výtěžku 52 % po přečištění na sloupci silikagelu, což je v dobré shodě s literaturou.³⁹

3.1.2. Provedení domino Michael/Michael reakce

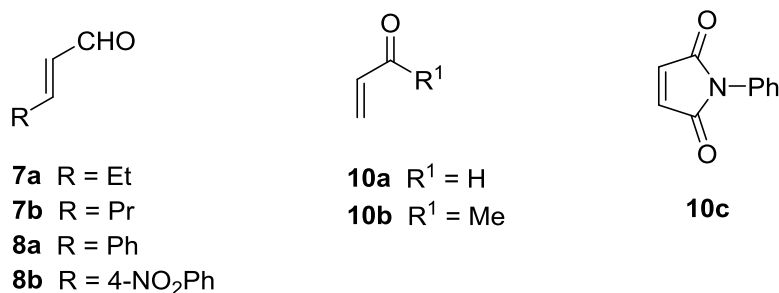
V navržené reakci (schéma 13) měl substrát **6** reagovat s α,β -nenasyceným aldehydem v přítomnosti Hayashiho katalyzátoru (**I**) za tvorby šestičlenného heterocyklu. Podmínky byly aplikovány jak pro alifatické tak pro aromatické aldehydy. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC a NMR technik.

Pro modelovou reakci byl zvolen jako alifatický aldehyd *trans*-2-pental (7a) nebo aromatický *trans*-cinnamaldehyd (8a) a CHCl₃ jako výchozí rozpouštědlo. Avšak reakce vykazovala v obou případech nulovou konverzi výchozích látek. Proto byly použity pro reakci rozpouštědla dipolární aprotická (CH₃CN, DMF), nepolární (diethylether, toluen) a polární (MeOH), ale ani v jednom případě reakce nevykazovala konverzi výchozích látek. Dále byl testován vliv přidavku aditiv kyselého charakteru (kyselina benzoová, *p*-nitrobenzoová kyselina, 2,4-dinitrobenzoová kyselina, trifluoroctová kyselina), které by měly více aktivovat elektrofil, a aditiv bazických (NaOAc, DABCO) usnadňující deprotonaci nukleofilu. V žádné z uvedených reakcí nebyla pozorována konverze substrátu. V modelové reakci bylo použito několik typů organokatalyzátorů jako je Hayashiho (I), MacMillanův (II), Takemotoův (III), 9-amino-9-deoxy-*epi*-chinidin (IV) a (*S*)-1-(2-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin (V). Ani při použití těchto katalyzátorů nebyla pozorována konverze výchozích látek.



Obrázek 5: Použité katalyzátory pro asymetrickou domino Michael/Michael reakci

Na závěr byly do modelové reakce použity jiné (7b) nebo více reaktivní substráty (8b, 10a, 10b, 10c), které buďto nereagovaly (8b, 10c) anebo nevedly k požadovaným produktům. (7b, 10a, 10b).

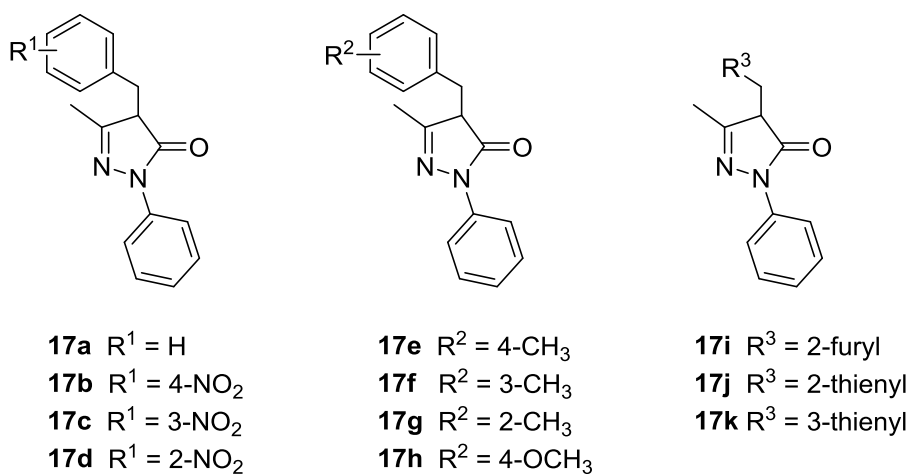


Obrázek 6: Použité α,β -nenasycené karbonylové sloučeniny pro asymetrickou domino Michael/Michael reakci

3.2. Aminace pyrazolonových derivátů

Druhá část diplomové práce se zabývá asymetrickou aminační reakcí 4-substituovaných pyrazolonů. V pilotní studii⁴² byly použity pouze 4-substituované deriváty pyrazolonu nesoucí alkylový substituent, nebo benzylový substituent obsahující elektron-akceptorní skupiny (NO₂, Br, CN) v *para* poloze aromatického kruhu.

Z toho důvodu se tato práce zabývá studiem elektronických a sterických vlivů na aminační reakci v závislosti na poloze elektron-akceptorní skupiny (NO₂) na benzylovém substituentu 4-substituovaného derivátu pyrazolonu (**17b–d**). V rámci této studie byl dále studován vliv elektron-donorních skupin (CH₃ (**17e–g**), OCH₃ (**17h**)) a též elektronově bohatých pětičlenných heterocyklických substituentů (furyl (**17i**), thienyl (**17j, k**)).



Obrázek 7: Pyrazolonové deriváty

3.2.1. Příprava 4-substituovaných pyrazolonů

Požadované 4-substituované pyrazolony **17a–j** lze připravit syntetickou cestou, která zahrnuje alkylation ethyl-acetoacetátu pomocí příslušných bromidů vystupujících jako alkylační činidla. Získané 2-substituované ethyl-acetoacetáty jsou dány do cyklizační reakce s fenylhydrazinem za vzniku pyrazolonů **17a–j** (schéma 16).

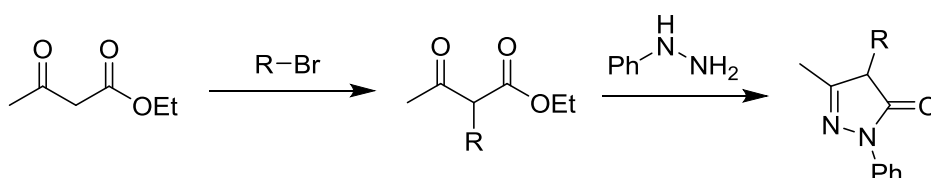
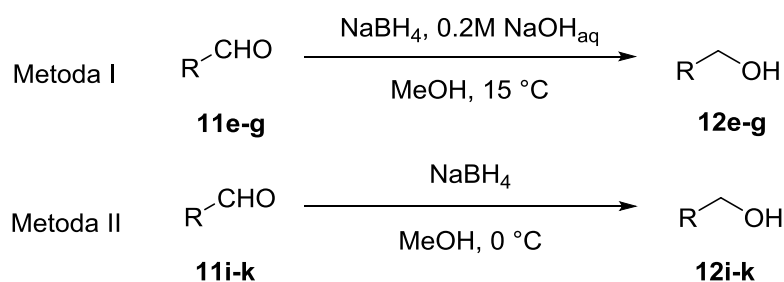


Schéma 16: Základní schéma syntézy 4-substituovaných pyrazolonů

V některých případech bylo nutno požadované bromidy připravit z příslušných alkoholů, které, pokud nebyly komerčně dostupné, byly získány redukcí příslušných aldehydů. Následující text bude členěn dle jednotlivých kroků.

Příprava alkoholů (12e–g, 12i–k)

Příprava alkoholů byla uskutečněna pomocí dvou metod v závislosti na charakteru daného výchozího aldehydu. Pro redukci anisaldehydů **11e–g** byla zvolena metodika používající NaBH₄ v zásaditém vodném roztoku (metoda I),⁴³ pro heterocyklické aldehydy **11i–k** byla použita soustava NaBH₄ v MeOH (metoda II).⁴⁴ Jednoduchým zpracováním reakční směsi byly získány produkty ve vysokých výtěžcích a čistotě. Výtěžky reakcí jsou uvedeny v tabulce 1.



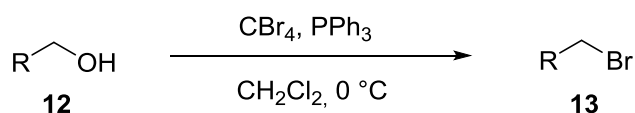
R	metoda	produkt	výtěžek (%)
4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	I	12e	86
3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	I	12f	90
2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	I	12g	91
2-furyl	II	12i	60
2-thienyl	II	12j	75
3-thienyl	II	12k	72

Tabulka 1: Příprava alkoholů

Příprava bromidů (13d–j)

Nejprve byla hledána vhodná metoda pro přípravu bromidů **13e–j** z příslušných alkoholů. Jako modelový substrát byl použit *p*-tolylmethanol (**12e**). Postup popsáný v literatuře,⁴⁵ spočívající v reakci alkoholu s vodnou 48% HBr poskytoval komplexní směs produktů, což bylo zřejmé po kontrole průběhu reakce pomocí TLC. Proto byl zvolen jiný způsob,⁴⁶ kdy se reakce účastnil NBS a PPh₃ spolu s alkoholem v podmínkách mikrovlnného ohřevu bez rozpouštědla. Již smíchání reaktantů vedlo k nežádoucí prudké exotermické reakci. Nakonec se osvědčila Appelova reakce prováděná za snížené teploty (0 °C) v roztoku CH₂Cl₂.⁴⁷ K rozpuštěnému CBr₄ byl po částech přidáván PPh₃ v intervalu asi 30 min. Bromidy **13e–k** byly získány ve vysokých výtěžcích s obsahem zbytkového bromoformu, který lze odstranit opatrnou destilací, avšak za současného oddestilování části produktu. Z důvodu experimentálně náročného provedení separace bromoformu byl bromoform odstraněn až při zpracování následné reakce.

Bromid **13d** byl připraven dle předpisu⁴⁸ radikálovou bromací z 2-nitrotoluenu pomocí NBS a AIBN jako iniciátoru. Nízký výtěžek byl zčásti způsoben nedokonalou separací produktu na chromatografické koloně. Výtěžky bromací jsou uvedeny v tabulce 2.



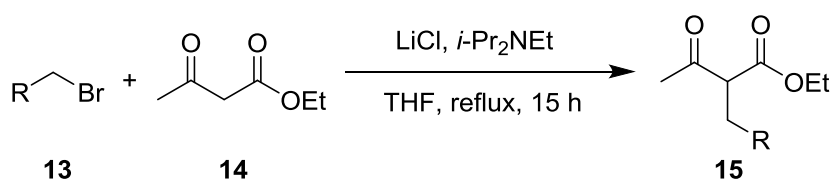
R	produkt	výtěžek (%)
2-NO ₂ C ₆ H ₄ -	13d	16 *
4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	13e	85
3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	13f	84
2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	13g	85
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	13h	62
2-furyl	13i	60
2-thienyl	13j	60
3-thienyl	13k	75

* připraveno radikálovou reakcí

Tabulka 2: Příprava bromidů

Příprava 2-substituovaných ethyl-acetoacetátů

Pro alkylační reakci vedoucí k 2-substituovaným ethyl-acetoacetátům byl vybrán předpis⁴⁹, kde je ethyl-acetoacetát (**14**) deprotonován v roztoku THF za snížené teploty (0 °C) pomocí *t*-BuOK, následně je přidáno alkylační činidlo (benzylbromid) a celá směs je zahřívána k refluxu. Byl-li použit nesubstituovaný benzylbromid (**13a**), probíhala reakce s dobrým výtěžkem (60 %), avšak v případě *para*- a *meta*-nitrobenzylbromidu (**13b,c**) reakce poskytovala nízké výtěžky (cca 20 %) kvůli obtížné separaci produktů na chromatografické koloně. Z toho důvodu byla zvolena metoda,⁵⁰ kdy k deprotonaci v roztoku MeOH byl využit K₂CO₃ a po přidání bromidu (**13b–d**) byla směs refluxována. Ani tento způsob nevedl k dobře dělitelné směsi na chromatografické koloně. Reakce popsaná v literatuře⁵¹ za využití Hünigovy báze (*i*-Pr₂NEt) a LiCl v THF sloužící ke stabilizaci enol formy ethyl-acetoacetátu vedla ve všech případech k dobrým výtěžkům monoalkylovaných produktů **15a–k** a snadno dělitelné směsi. Výtěžky jsou uvedeny v tabulce 3.



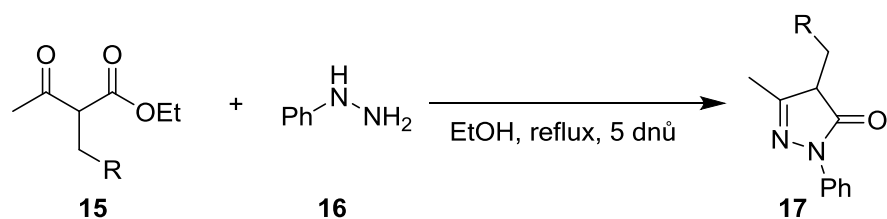
R	produkt	výtěžek (%)
Ph	15a	60 *
4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	15b	56
3-NO ₂ C ₆ H ₄ -	15c	65
2-NO ₂ C ₆ H ₄ -	15d	55
4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	15e	57
3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	15f	57
2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	15g	71
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	15h	74
2-furyl	15i	12
2-thienyl	15j	68
3-thienyl	15k	45

* připraveno metodou dle literatury⁴⁹

Tabulka 3: Příprava 2-substituovaných ethyl-acetoacetátů

Příprava 4-substituovaných pyrazolonů

Připravené 2-substituované ethyl-acetoacetáty **15a–k** byly podrobeny cyklizační reakci s fenyldiazinem (**16**) dle předpisu,⁴² kdy byly reaktanty zahřívány bez rozpouštědla. Tento způsob vedl k proměnlivým výtěžkům a velmi záleželo na experimentálním uspořádání. Z toho důvodu byla reakce zahřívána v roztoku 96% EtOH k refluxu dle literatury.⁵¹ K plné konverzi došlo za 5 dnů a byly získány pyrazolony **17a–k** ve vysokých výtěžcích. Výtěžky jsou uvedeny v tabulce 4.



R	produkt	výtěžek (%)
Ph	17a	96
4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	17b	73
3-NO ₂ C ₆ H ₄ -	17c	58
2-NO ₂ C ₆ H ₄ -	17d	69
4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	17e	86
3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	17f	89
2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	17g	96
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	17h	82
2-furyl	17i	77
2-thienyl	17j	71
3-thienyl	17k	76

Tabulka 4: Příprava pyrazolonových derivátů

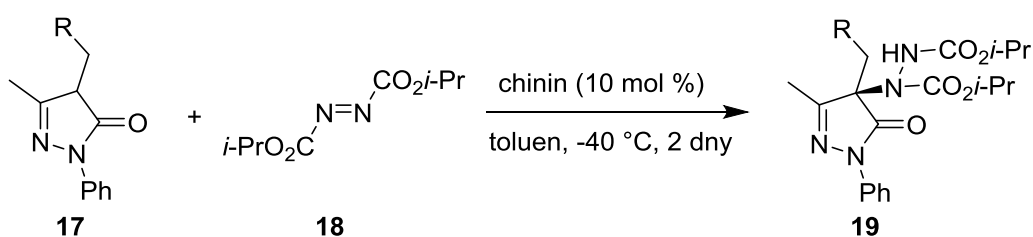
3.2.2. Enantioselektivní aminační reakce

V předchozí studii⁴² byly nalezeny optimalizované podmínky pro enantioselektivní aminační reakci. Aminace byla provedena při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ v toluenu za katalýzy 10 mol. % chininu s dvěma ekvivalenty isopropyl-azodikarboxylátu (DIAD).

Ve všech případech reakce dosáhla plné konverze po dvou dnech a poskytovala snadno dělitelnou směs na chromatografické koloně. Výsledky ukazují (viz tabulka 5), že obecně nejvyšších výtěžků bylo dosaženo v případě 4-substituovaných pyrazolonů s elektronově bohatými heterocykly **19i–j**. Zaměříme-li se na substituované benzyly s elektron-donorními skupinami, nejvyšší výtěžek poskytla reakce s derivátem obsahující methoxylovou skupinu **19h**, naopak nejvyšší enantioselektivitu vykazovala reakce s 2-

methyl derivátem **19g**. V případě benzylů se silně elektron-akceptorní nitro skupinou reakce obecně vykazovaly nižší výtěžky a enantioselektivity. Výjimkou byl 2-nitro derivát **19d**, kde bylo dosaženo vyššího výtěžku a nejvyššího enantiomerního přebytku z celé série.

Z uvedených zjištění nelze jednoznačně komentovat vliv elektronového charakteru substituentů 4-substituovaných pyrazolonů na výtěžek reakce. Na druhé straně dle předpokladu, 4-substituované pyrazolony se stericky náročnějšími substituenty poskytovaly produkty aminační reakce s vysokým enantiomerním přebytkem (deriváty **19d, g**) (tabulka 5).



R	produkt	výtěžek (%)	ee (%)
Ph	19a	80	75
4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	19b	74	72
3-NO ₂ C ₆ H ₄ -	19c	79	58
2-NO ₂ C ₆ H ₄ -	19d	86	98
4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	19e	81	79
3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	19f	79	84
2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	19g	83	88
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	19h	87	82
2-furyl	19i	87	74
2-thienyl	19j	91	84
3-thienyl	19k	90	78

Tabulka 5: Výsledky studie vlivu různých substituentů v α -poloze derivátu pyrazolonu na aminační reakci

Pro zjištění retenčních časů jednotlivých enantiomerů na HPLC chromatogramu byla připravena z každého derivátu racemická směs. Jako katalyzátor byl využit Et₃N.

Absolutní konfigurace vzniklých produktů byla určena na základě měření optické otáčivosti. Srovnáním naměřeného údaje $[\alpha]_D^{20} = -80,5^\circ$ (*c* 0,59; CHCl₃) s údaji v literatuře⁵² u sloučeniny **19a** bylo zjištěno, že za katalýzy chininem vzniká (*R*) enantiomer.

4. Experimentální část

4.1. Obecné poznámky k experimentální části

Všechny chemikálie byly nakoupeny v p.a. čistotě a přímo použity do reakcí. Použitá rozpouštědla byla předestilována nebo koupena suchá.

Průběh reakcí a čistota produktů byly sledovány na silikagelových TLC deskách Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (20 × 20 cm). Detekce TLC desek byla provedena pomocí UV záření (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm a 366 nm). Poté byly desky vyvolány rychlým ponořením v činidle AMC (kyselina fosfomolybdenová (25 g), hydrát síranu ceričitého (10 g), kyselina sírová (1000 ml, 1,2 M)) a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí.

K separaci produktů byla využita sloupcová chromatografie, která byla prováděna na silikagelu Kieselgel 60 (63 – 200 μm). Rozpouštědla k sloupcové chromatografii byla přečištěna destilací. Mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých látek.

Pro odpaření rozpouštědel z produktů či reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka (RVO) BuchiRotavapor R-200. Produkty byly dosušeny na olejové vakuové pumpě.

NMR spektra byla změřena na přístrojích Varian ^{UNITY} INOVA – 300 (¹H spektra při 299,95 MHz, ¹³C spektra při 75,43 MHz) a Bruker AVANCE III 600 (¹H spektra při 600,17 MHz a ¹³C spektra při 150,91 MHz). Látky pro NMR měření byly rozpuštěny v CDCl₃-d (Armar Chemicals). Chemické posuny δ byly referencovány vždy vůči těmto rozpouštědlům. Chemický posun CDCl₃ pro ¹H NMR spektra je δ = 7,26 ppm a pro ¹³C spektra je δ = 77,00 ppm. Dále byly určeny chemické posuny δ a hodnoty interakčních konstant *J* v Hz.

Hmotnostní spektra ESI byla měřena na přístroji Esquire 3000, zavedení vzorku bylo provedeno v roztoku methanolu.

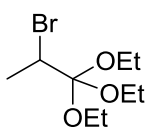
Specifické optické otáčivosti byly měřeny v chloroformu na polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) a jsou uvedeny v jednotkách [10⁻¹ Deg·cm²·g⁻¹], koncentrace *c* (g/100ml) jsou uváděny u každé hodnoty spec. optické otáčivosti.

IČ spektra byla měřena metodou difúzní reflektance (DRIFT) v KBr na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Vlnočty jsou uvedeny v cm⁻¹.

4.2. Připravené látky

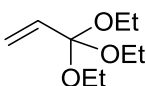
4.2.1. Příprava ethyl (*E*)-3-(2-thiofenyl)akrylátu

2-Brom-1,1,1-triethoxypropan (2)



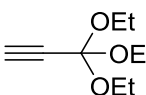
K roztoku 3,3,3-triethoxypropanu (10,014 g; 56,81 mmol) a pyridinu (4,5 ml; 56,81 mmol) byl za intenzivního míchání při 5 °C pomalu přikapán brom (2,9 ml; 56,81 mmol). Směs byla míchána 2 h při 10 °C. Poté byla krystalická látka odfiltrována přes fritu S3 a promyta Et₂O (3 × 5 ml). Spojené etherické fáze byly odpařeny na RVO a surový produkt byl přečištěn destilací za sníženého tlaku (8 mbar, 70 °C) Bylo získáno 6,358 g čirého oleje **2** o výtěžku 44 %. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 4.21 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.78–3.58 (m, 6H), 1.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H) ppm.

3,3,3-Triethoxyprop-1-en (3)



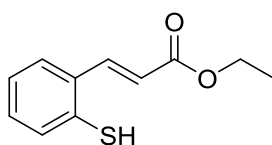
K roztoku 2-brom-3,3,3-triethoxypropanu (6,358 g; 24,92 mmol) v DMSO (18 ml) byl přidán *t*-BuOK (5,593 g; 49,84 mmol) a směs byla míchána 6 h při laboratorní teplotě. Poté byla reakce zastavena přidáním H₂O (80 ml), produkt byl extrahován hexanem (3 × 20 ml). Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena do sucha na RVO. Bylo získáno 4,113 g čirého oleje **3** o výtěžku 95 %. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 5.68–5.51 (m, 2H), 5.38 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.44 (q, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H) ppm.

3,3,3-Triethoxyprop-1-yn (4)



K roztoku 3,3,3-triethoxyprop-1-enu (4,113 g; 23,61 mmol) v CH₂Cl₂ (8 ml) byl za míchání při 0 °C postupně přikapán brom (cca 1,05 ml; 20,07 mmol; 0,85 ekv.) dokud reakce nedospěla do rovnováhy (směs se již neodbarvovala po přidání bromu). Poté bylo oddestilováno rozpouštědlo za sníženého tlaku. K surovému dibromovanému produktu byl přidán *t*-BuOK (4,504 g; 40,14 mmol) a směs byla míchána 3 h při 120 °C. Po ochlazení byla přidána H₂O (20 ml), produkt byl extrahován Et₂O (3 × 10 ml). Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn destilací za sníženého tlaku (20 mbar, 60 °C). Bylo získáno 0,691 g čirého oleje **4** o výtěžku 17 %. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 3.69 (q, *J* = 6.0 Hz, 6H), 2.54 (s, 1H), 1.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 9H) ppm.

Ethyl (*E*)-3-(2-thiofenyl)akrylát (**6**)



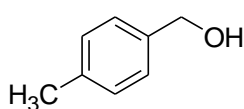
Roztok thiofenolu (0,421 g; 3,82 mmol), 3,3,3-triethoxyprop-1-ynu (**4**) (0,691 g; 4,01 mmol) a kyseliny pivalové (0,323 g; 3,17 mmol) v *p*-cymenu (3 ml) byl za míchání zahříván k refluxu 48 h. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (Hexan:Et₂O = 20:1). Bylo získáno 0,414 g žlutého oleje **6** o výtěžku 52 %. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.47–7.32 (m, 4H), 5.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 12.0 Hz, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočteno pro (pozitivní mód): [C₁₁H₁₂O₂S, M=208,1], nalezeno: 209,2 [M+H]⁺.

4.2.2. Příprava derivátů pyrazolonu

Obecný postup redukce anisaldehydů

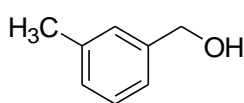
K roztoku anisaldehydu **11e–g** (1 ekv.) v MeOH (1 ml/1 mmol **11e–g**) při 15 °C byl za míchání pomalu přikapán roztok NaBH₄ (0,37 ekv.) v 0,2M vodném NaOH (0,2 ml/1 mmol **11e–g**). Po kompletní konverzi výchozí látky (kontrola pomocí TLC) byla reakce přerušena přiléváním 10% H₂SO₄ dokud se nepřestal vyvíjet plyn. Z reakční směsi byl na RVO odpařen MeOH, pak byla přidána H₂O (0,5 ml/ 1 mmol **11e–g**) a produkt byl extrahován Et₂O (2 × 0,5 ml/ 1 mmol **11e–g**). Organická fáze byla promyta nasyc. roztokem NaCl (0,5 ml/1 mmol **11e–g**), vysušena Na₂SO₄, zfiltrována a odpařena do sucha na RVO.

p-Tolylmethanol (**12e**)



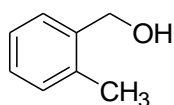
Látka **12e** byla připravena z **11e** (1,201 g; 10,00 mmol) dle obecného postupu. R_f(produkt) = 0,15 (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 1,056 g bílé pevné látky **12e** o výtěžku 86 %. Naměřené ¹H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵³

m-Tolylmethanol (**12f**)



Látka **12f** byla připravena z **11f** (0,716 g; 6,00 mmol) dle obecného postupu. R_f(produkt) = 0,12 (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,658 g bílé pevné látky **12f** o výtěžku 90 %. ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ = 7.28–7.10 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm.

***o*-Tolylmethanol (12g)**

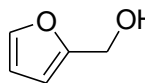


Látka **12g** byla připravena z **11g** (0,716 g; 6,00 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,15$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,666 g bílé pevné látky **12g** o výtěžku 91 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.33$ (m, 1H), $7.23\text{--}7.16$ (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm

Obecný postup redukce heterocyklických aldehydů

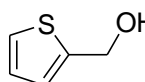
K roztoku aldehydu **11i–k** (1 ekv.) v MeOH (1 ml/0,5 mmol **11i–k**) při 0 °C byl po malých dávkách přisypán NaBH_4 (0,5 ekv.) za míchání. Směs byla míchána asi 1 h do plné konverze výchozí látky (kontrola pomocí TLC). Poté byla směs odpařena na RVO, pak byla přidána H_2O (0,5 ml/1 mmol **11i–k**) a produkt byl extrahován Et_2O ($2 \times 0,5$ ml/1 mmol **11i–k**). Organická fáze byla promyta nasyc. roztokem NaCl (0,5 ml/1 mmol **11i–k**), vysušena Na_2SO_4 , zfiltrována a odpařena do sucha na RVO.

Furan-2-ylmethanol (12i)



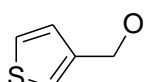
Látka **12i** byla připravena z **11i** (2,135 g; 22,22 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,15$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 1,324 g čirého oleje **12i** o výtěžku 60 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.41$ (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 14.6, 4.1$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H) ppm.

Thiofen-2-ylmethanol (12j)



Látka **12j** byla připravena z **11j** (2,243 g; 20,00 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,17$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 2,214 g čirého oleje **12j** o výtěžku 96 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.29$ (dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.83 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H) ppm.

Thiofen-3-ylmethanol (12k)



Látka **12k** byla připravena z **11k** (1,182 g; 10,54 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,16$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,857 g čirého oleje **12k** o výtěžku 72 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.32$ (dd, $J = 4.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H) ppm.

Obecný postup bromace alkoholů

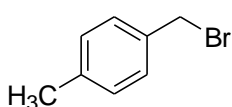
K roztoku alkoholu **12e–k** (1 ekv.) a CBr_4 (1,1 ekv.) v CH_2Cl_2 (5 ml/1 mmol **12e–k**) při $0\text{ }^\circ\text{C}$ byl za míchání přisypán Ph_3P (1 ekv.) po malých dávkách během 30 min. Směs byla míchána asi 1 h při $0\text{ }^\circ\text{C}$ do plné konverze výchozí látky (kontrola pomocí TLC). Reakční směs byla zpracována dvěma způsoby:

I) Směs byla odpařena na RVO a surový produkt byl přečištěn na krátkém sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 15:1).

II) Směs byla odpařena na RVO, za míchání byl rychle přilít teplý ($60\text{ }^\circ\text{C}$) hexan (10 ml/1 mmol **12h–k**) a směs byla ponechána 1 h v lednici ($4\text{ }^\circ\text{C}$). Poté byla bílá sraženina odfiltrována přes vatu a organická fáze odpařena na RVO.

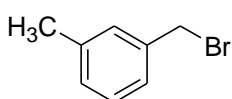
Závěrečné dosušení produktů bylo provedeno odpařením na RVO (20 mbar, $36\text{ }^\circ\text{C}$).

1-Brommethyl-4-methylbenzen (**13e**)



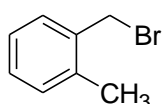
Látka **13e** byla připravena z **12e** (0,244 g; 2,00 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou I). $R_f(\text{produkt}) = 0,85$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,310 g čirého oleje **13e** o výtěžku 85 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.29$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.35 (s, $J = 5.0$ Hz, 2H) ppm.

1-Brommethyl-3-methylbenzen (**13f**)



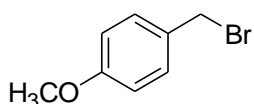
Látka **13f** byla připravena z **12f** (0,658 g; 5,39 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou I). $R_f(\text{produkt}) = 0,80$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,833 g čirého oleje **13f** o výtěžku 84 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.24\text{--}7.15$ (m, 3H), 7.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm.

1-Brommethyl-2-methylbenzen (**13g**)



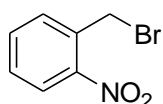
Látka **13g** byla připravena z **12g** (0,666 g; 5,45 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou I). $R_f(\text{produkt}) = 0,80$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,863 g čirého oleje **13g** o výtěžku 85 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.32\text{--}7.29$ (m, 1H), 7.25–7.11 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm.

1-Brommethyl-4-methoxybenzen (13h)



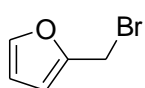
Látka **13h** byla připravena z **12h** (0,694 g; 5,02 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,75$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,622 g čirého oleje **13h** o výtěžku 62 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.32$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 2H) ppm.

1-Brommethyl-2-nitrobenzen (13d)



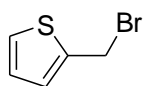
K 2-nitrotoluenu (1,368 g; 10,00 mmol) byl přidán NBS (2,124 g; 12,00 mmol) a na závěr AIBN (0,164 g; 1,00 mmol). Sypká směs byla promíchána špachtlí a následně míchána magnetickým míchadlem při 65 °C pod argonem. Směs přešla po 10 minutách zahřívání do kapalného skupenství, ohřev byl ukončen (po 6 h), když reakční směs začala vykazovat tvorbu vedlejších produktů (kontrola pomocí TLC). Do chladné směsi byl přilít Et_2O (25 ml) a vykrystalizovaný sukcinimid byl odfiltrován na fritě S3 a promyt Et_2O (10 ml). Etherická fáze byla promyta nasyc. roztokem Na_2SO_3 (2 × 15 ml), vysušena Na_2SO_4 , zfiltrována a odpařena do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 20:1). $R_f(\text{produkt}) = 0,37$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,340 g pevné žluté látky **13d** o výtěžku 16 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.05$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67–7.44 (m, 3H), 4.84 (s, 2H) ppm.

2-Brommethyl-furan (13i)



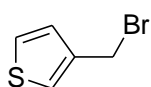
Látka **13i** byla připravena z **12i** (1,324 g; 13,50 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,68$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 2,070 g čirého oleje **13i** o výtěžku 60 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.43$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H) ppm.

2-Brommethyl-thiofen (13j)



Látka **13j** byla připravena z **12j** (2,214 g; 19,39 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,70$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,833 g čirého oleje **13j** o výtěžku 84 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.32$ (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H) ppm.

3-Brommethyl-thiofen (**13k**)

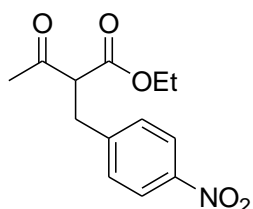


Látka **13k** byla připravena z **12k** (0,857 g; 7,50 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,71$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,997 g čirého oleje **13k** o výtěžku 75 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.33\text{--}7.30$ (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H) ppm.

Obecný postup alkylace ethyl-acetoacetátu

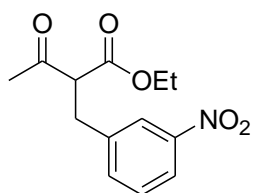
Do suché baňky vypláchnuté argonem s ethyl-acetoacetátem (1,5 ekv.) a bromidem **13b–k** (1 ekv.) byl přidán roztok 0,5M LiCl (1 ekv.) v suchém THF a *i*-Pr₂NEt (2 ekv.). Směs byla refluxována 15 h pod argonem a následně odpařena na RVO. Poté byla do reakční směsi přidána H₂O (5 ml/1 mmol **13b–k**) a směs byla extrahována EtOAc (3 × 5 ml/1 mmol **13b–k**). Spojené organické fáze byly promyty 1M HCl (3 × 5 ml/1 mmol **13b–k**), H₂O (3 × 5 ml/1 mmol **13b–k**), vysušeny MgSO₄, zfiltrovány a odpařeny do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (I) Hexan:EtOAc = 7:1, II) Hexan:EtOAc = 15:1) a případný zbytkový ethyl-acetoacetát odpařen za vysokého vakua (8 mbar, 70 °C).

Ethyl ester 2-(4-nitrobenzyl)-3-oxo-butanové kyseliny (**15b**)



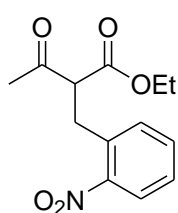
Látka **15b** byla připravena z **13b** (0,143 g; 0,66 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou I). $R_f(\text{produkt}) = 0,37$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,099 g čirého oleje **15b** o výtěžku 56 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵⁴

Ethyl ester 2-(3-nitrobenzyl)-3-oxo-butanové kyseliny (**15c**)



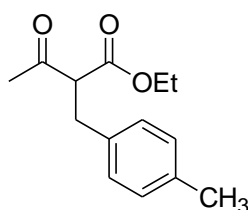
Látka **15c** byla připravena z **13c** (0,432 g; 2,00 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou I). $R_f(\text{produkt}) = 0,35$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,349 g čirého oleje **15c** o výtěžku 65 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.12\text{--}8.01$ (m, 2H), 7.58–7.39 (m, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 7.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Ethyl ester 2-(2-nitrobenzyl)-3-oxo-butanové kyseliny (15d)



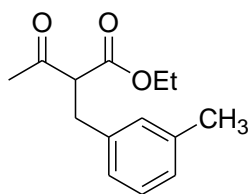
Látka **15d** byla připravena z **13d** (0,303 g; 2,33 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou I). $R_f(\text{produkt}) = 0,32$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,242 g čirého oleje **15d** o výtěžku 55 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.03\text{--}7.97$ (m, 1H, arom), $7.56\text{--}7.48$ (m, 1H), $7.45\text{--}7.34$ (m, 2H), 4.14 (dt, $J = 11.4, 7.6, 4.0$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.43 (ddd, $J = 22.3, 13.8, 7.2$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Ethyl ester 2-(4-methylbenzyl)-3-oxo-butanové kyseliny (15e)



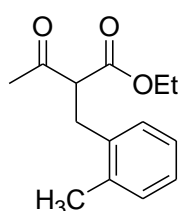
Látka **15e** byla připravena z **13e** (0,305 g; 1,65 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,42$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,220 g čirého oleje **15e** o výtěžku 57 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.10\text{--}7.03$ (m, 4H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Ethyl ester 2-(3-methylbenzyl)-3-oxo-butanové kyseliny (15f)



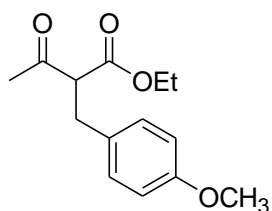
Látka **15f** byla připravena z **13f** (0,936 g; 5,06 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,40$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,672 g čirého oleje **15f** o výtěžku 57 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.16$ (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), $7.06\text{--}6.92$ (m, 3H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Ethyl ester 2-(2-methylbenzyl)-3-oxo-butanové kyseliny (15g)



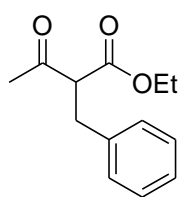
Látka **15g** byla připravena z **13g** (0,907 g; 5,24 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,45$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,871 g čirého oleje **15g** o výtěžku 71 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.16\text{--}7.06$ (m, 4H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Ethyl ester 2-(4-methoxybenzyl)-3-oxo-butanové kyseliny (15h)



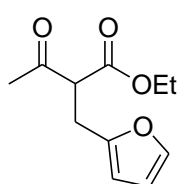
Látka **15h** byla připravena z **13h** (0,650 g; 3,23 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,30$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,601 g čirého oleje **15h** o výtěžku 74 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.13\text{--}7.04$ (m, 2H), 6.84–6.76 (m, 2H), 4.15 (qd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Ethyl ester 2-benzyl-3-oxo-butanové kyseliny (15a)



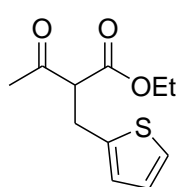
K suspenzi *t*-BuOK (1,848 g; 11,00 mmol) v suchém THF (35 ml) byl přidán *t*-BuOH (0,13 ml; 1,35 mmol) a ethyl acetoacetát (1,91 ml; 15,00 mmol). Směs byla míchána 30 min při 0 °C. Pak byl přikapán benzylbromid (1,76 ml; 14,85 mmol) a směs byla refluxována 12 h. Reakce byla přerušena H_2O (15 ml) a nasyc. roztokem NaHCO_3 (15 ml). Vodná fáze byla extrahována Et_2O (3 × 15 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny MgSO_4 , zfiltrány a odpařeny do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 10:1). $R_f(\text{produkt}) = 0,32$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 1,944 g čirého oleje **15a** o výtěžku 60 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.³

Ethyl ester 2-(furan-2-ylmethyl)-3-oxo-butanové kyseliny (15i)



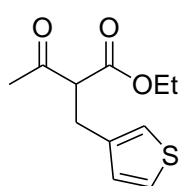
Látka **15i** byla připravena z **13i** (2,40 g; 14,90 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,35$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,328 g čirého oleje **15i** o výtěžku 12 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.29$ (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Ethyl ester 3-oxo-2-(thiofen-2-ylmethyl)-butanové kyseliny (15j)



Látka **15j** byla připravena z **13j** (2,070 g; 11,69 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,32$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 1,820 g čirého oleje **15j** o výtěžku 68 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.13$ (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 5.2, 3.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Ethyl ester 3-oxo-2-(thiofen-3-ylmethyl)-butanové kyseliny (**15k**)

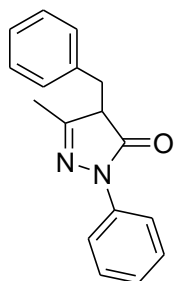


Látka **15k** byla připravena z **13k** (0,997 g; 5,63 mmol) dle obecného postupu a přečištěna metodou II). $R_f(\text{produkt}) = 0,34$ (Hexan:EtOAc = 7:1). Bylo získáno 0,569 g čirého oleje **15k** o výtěžku 45 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.25 - 7.21$ (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Obecný postup přípravy 4-substituovaných pyrazolonů

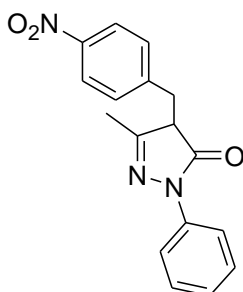
K roztoku 2-substituovaných acetoacetátů **15a–k** (1 ekv.) v 96% EtOH (2 ml/1 mmol **15a–k**) byl za míchání přidán fenyhydrazin (2 ekv.). Směs byla refluxována 5 dní, pak byla odpařena dosucha na RVO a byl přidán Et_2O (2 ml). Směs byla důkladně rozmíchána a škrábáním špachtlí o sklo došlo k vyloučení krystalické látky. Produkt byl odfiltrován na fritě S4, promyt Et_2O a dosušen pod vysokým vakuem.

4-Benzyl-2-fenyl-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (**17a**)



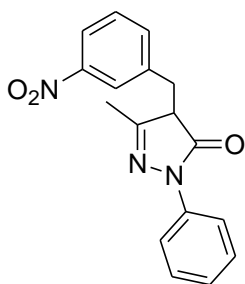
Látka **17a** byla připravena z **15a** (0,660 g; 3,00 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,35$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,759 g bílé pevné látky **17a** o výtěžku 96 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁴² MS (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}, M=264,1]$, nalezeno: 263,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-5-methyl-4-(4-nitrobenzyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (**17b**)



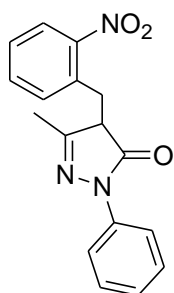
Látka **17b** byla připravena z **15b** (0,300 g; 1,13 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,42$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,254 g žluté pevné látky **17b** o výtěžku 73 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁴² MS (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3, M=309,1]$, nalezeno: 308,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-5-methyl-4-(3-nitrobenzyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17c)



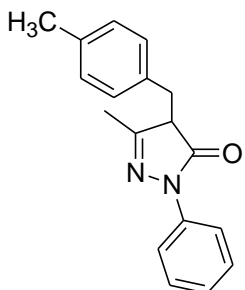
Látka **17c** byla připravena z **15c** (0,258 g; 0,97 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,40$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,175 g žluté pevné látky **17c** o výtěžku 58 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵⁵ **MS** (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3, \text{M}=309,1]$, nalezeno: 308,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-5-methyl-4-(2-nitrobenzyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17d)



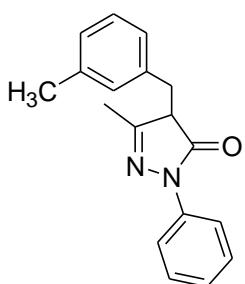
Látka **17d** byla připravena z **15d** (0,240 g; 0,90 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,40$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,192 g žluté pevné látky **17d** o výtěžku 69 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵⁵ **MS** (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3, \text{M}=309,1]$, nalezeno: 308,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-5-methyl-4-(4-methylbenzyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17e)



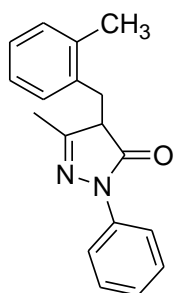
Látka **17e** byla připravena z **15e** (0,220 g; 0,94 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,45$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,225 g světle žluté pevné látky **17e** o výtěžku 86 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵² **MS** (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}, \text{M}=278,1]$, nalezeno: 277,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-5-methyl-4-(3-methylbenzyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17f)



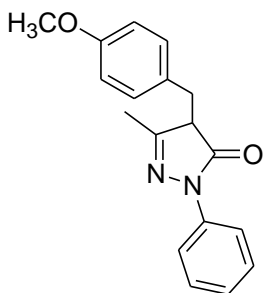
Látka **17f** byla připravena z **15f** (0,558 g; 2,38 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,41$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,590 g světle žluté pevné látky **17f** o výtěžku 89 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵² **MS** (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}, \text{M}=278,1]$, nalezeno: 277,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-5-methyl-4-(2-methylbenzyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17g)



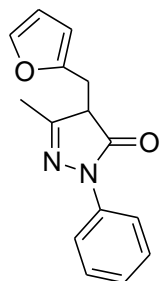
Látka **17g** byla připravena z **15g** (0,755 g; 3,22 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,42$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,859 g bílé pevné látky **17g** o výtěžku 96 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵² MS (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}, \text{M}=278,1]$, nalezeno: 277,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-4-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17h)



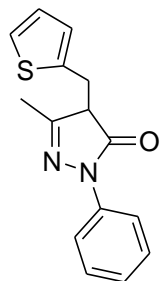
Látka **17h** byla připravena z **15h** (0,601 g; 2,40 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,35$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,586 g bílé pevné látky **17h** o výtěžku 82 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵² MS (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2, \text{M}=294,1]$, nalezeno: 293,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-4-(furan-2-ylmethyl)-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17i)



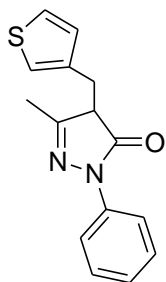
Látka **17i** byla připravena z **15i** (0,328 g; 1,56 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,47$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,304 g žluté pevné látky **17i** o výtěžku 77 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵² MS (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2, \text{M}=254,1]$, nalezeno: 253,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-5-methyl-4-(thiopen-2-ylmethyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17j)



Látka **17j** byla připravena z **15j** (0,889 g; 3,93 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,45$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,755 g žluté pevné látky **17j** o výtěžku 71 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵² MS (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}, \text{M}=270,1]$, nalezeno: 269,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

2-Fenyl-5-methyl-4-(thiofen-2-ylmethyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on (17k)



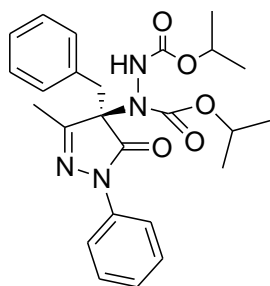
Látka **17k** byla připravena z **15k** (0,569 g; 2,51 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,43$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 0,516 g žluté pevné látky **17k** o výtěžku 76 %. Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁵⁵ **MS** (ESI) m/z vypočteno pro (negativní mód): $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}, \text{M}=270,1]$, nalezeno: 269,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

4.2.3. Enantioselektivní aminační reakce

Obecný postup aminace 4-substituovaných pyrazolonů

Do vialky s magnetickým míchadlem byl dán 4-substituovaný pyrazol-3-on (1 ekv.; 0.1 mmol), chinin (0.1 ekv.; 0.01 mmol) a přidán toluen (2 ml). Směs byla míchána 5 min při $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Pak byl přidán diisopropyl-azodikarboxylát (2 ekv.; 0,2 mmol). Směs byla míchána při $-40\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 48 h. Poté směs byla odpařena na RVO a surový produkt přečištěn na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 5:1 až 2:1). Enantioselektivita reakce byla měřena pomocí HPLC (průtok 1 ml/min) na chirální koloně Chiralpak IC nebo OD-H. Použitý typ kolony a mobilní fáze je uvedena u každé látky zvlášť.

Diisopropyl (*R*)-1-(4-benzyl-2-fenyl-5-methyl-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (**19a**)

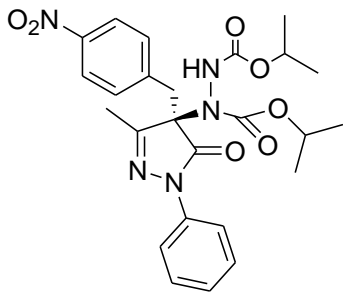


Látka **19a** byla připravena z **17a** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,28$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,037 g bílé pevné látky **19a** o výtěžku 80 %.

75 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 90:10; $t_R = 5.1$ (major.), 7.1 (minor.) min). $[\alpha]_D = -80,5^\circ$ (c 0,59; CHCl_3). Naměřené ^1H spektrum NMR odpovídá literatuře⁴² **MS** (ESI) m/z vypočteno pro (pozitivní mód):

$[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5, \text{M}=466,2]$, nalezeno: 489,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Diisopropyl (*R*)-1-(2-fenyl-5-methyl-4-(4-nitrobenzyl)-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19b**)**



Látka **19b** byla připravena z **17b** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,15$ (Hexan:EtOAc = 3:1).

Bylo získáno 0,038 g žluté pevné látky **19b** o výtěžku 74 %.

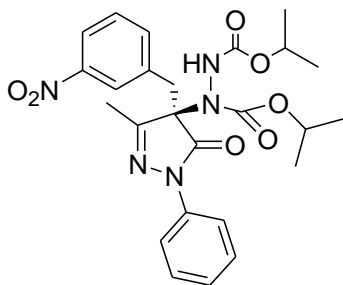
72 % ee (OD-H, Heptan:*i*-PrOH = 90:10; $t_R = 6.7$ (major.),

11.1 (minor.) min). $[\alpha]_D = -73,3^\circ$ (c 0,51; CHCl_3). Naměřené

^1H spektrum NMR odpovídá literatuře.⁴² **MS** (ESI) m/z

vypočteno pro (pozitivní mód): $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7, M=511,2]$, nalezeno: 534,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Diisopropyl (*R*)-1-(2-fenyl-5-methyl-4-(3-nitrobenzyl)-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19c**)**



Látka **19c** byla připravena z **17c** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,15$ (Hexan:EtOAc = 3:1).

Bylo získáno 0,040 g žluté pevné látky **19c** o výtěžku 79 %.

58 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 90:10; $t_R = 7.8$ (major.), 11.7

(minor.) min). $[\alpha]_D = -56,6^\circ$ (c 0,53; CHCl_3). **^1H NMR** (600

MHz; CDCl_3): $\delta = 8.02$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 16.2,$

7.8 Hz, 2H), 7.38–7.27 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.14–4.99 (m, 1H), 4.95–4.82

(m, 1H), 3.43 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.40–1.31 (m,

6H), 1.28–1.22 (m, 6H).ppm. **^{13}C NMR** (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 170.45, 147.84, 135.89,$

133.49, 129.12, 128.70, 125.42, 124.74, 123.02, 118.84, 70.81, 38.31, 29.70, 22.43, 22.03,

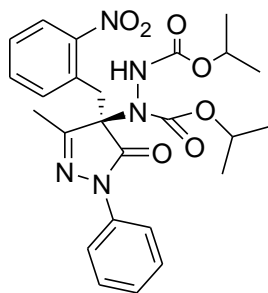
21.98, 21.94, 21.92, 21.87, 21.82, 21.78, 21.71, 21.16, 14.40, 14.15 ppm. **$\text{I}\check{\text{C}}$** (KBr): $\nu =$

3285, 2980, 2932, 2875, 2848, 1796, 1715, 1595, 1532, 1503, 1470, 1458, 1374, 1350,

1317, 1242, 1183, 1147, 1105, 764, 725, 689 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro

(pozitivní mód): $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7, M=511,20670]$, nalezeno: 534,19592 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Diisopropyl (R)-1-(2-fenyl-5-methyl-4-(2-nitrobenzyl)-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19d)

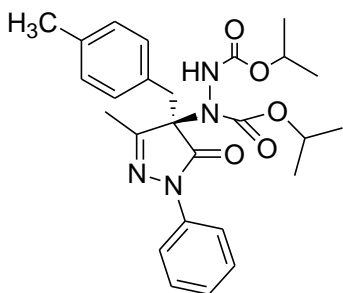


Látka **19d** byla připravena z **17d** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,12$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,044 g žluté pevné látky **19d** o výtěžku 86 %.

98 % ee (OD-H, Heptan:*i*-PrOH = 95:5; $t_R = 7.0$ (major.), 9.3 (minor.) min). $[\alpha]_D = -141,4^\circ$ (c 0,35; CHCl_3). $\delta = 7.76$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.36–7.18 (m, 4H), 7.07–6.91 (m,

3H), 5.08–4.93 (m, 1H), 4.90–4.83 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 171.85, 146.85, 135.79, 134.02, 128.37, 128.05, 125.95, 124.64, 123.07, 118.85, 70.88, 38.35, 29.64, 22.48, 22.05, 21.99, 21.93, 21.91, 21.86, 21.82, 21.79, 21.73, 21.18, 14.35, 14.18$ ppm. IČ (KBr): $\nu = 3288, 3249, 3028, 2980, 2935, 2872, 1715, 1598, 1574, 1532, 1503, 1488, 1467, 1452, 1428, 1386, 1374, 1329, 1305, 1287, 1266, 1183, 1159, 1147, 1111, 1057, 979, 928, 908, 785, 755, 728, 689, 647$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro (pozitivní mód): $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7, M=511,20670]$, nalezeno: 512,21416 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Diisopropyl (R)-1-(2-fenyl-5-methyl-4-(4-methylbenzyl)-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19e)



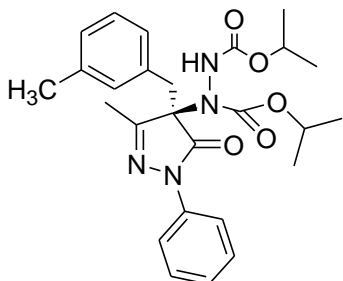
Látka **19e** byla připravena z **17e** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,20$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,039 g šedé pevné látky **19e** o výtěžku 81 %.

79 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 95:5; $t_R = 7.7$ (major.), 12.3 (minor.) min). $[\alpha]_D = -88,5^\circ$ (c 0,52; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.44$ (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.28–7.27 (m, 2H),

7.16–7.07 (m, 1H), 6.98–6.93 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 5.08–5.00 (m, 1H), 4.93–4.86 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H) 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.34–1.31 (m, 6H), 1.27–1.21 (m, 6H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 172.08, 156.81, 153.73, 137.45, 137.37, 129.56, 128.85, 128.48, 127.94, 125.09, 119.36, 73.54, 71.85, 70.48, 38.46, 29.69, 22.03, 21.94, 21.87, 21.77, 21.73, 20.99, 14.38$ ppm. IČ (KBr): $\nu = 3279, 3034, 2983, 2938, 2872, 1715, 1598, 1518, 1503, 1464, 1455, 1398, 1377, 1341, 1317, 1293, 1245, 1183, 1156, 1144, 1111, 1036, 982, 931, 905, 815, 764, 695, 644, 585,$

534, 510 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro (pozitivní mód): $[\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5, \text{M}=480,23727]$, nalezeno: 503,22641 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Diisopropyl (R)-1-(2-fenyl-5-methyl-4-(3-methylbenzyl)-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl) hydrazin-1,2-dikarboxylát (19f)



Látka **19f** byla připravena z **17f** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,22$ (Hexan:EtOAc = 3:1).

Bylo získáno 0,038 g žluté pevné látky **19f** o výtěžku 79 %.

84 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 98:2; $t_R = 13,0$ (major.), 18,6 (minor.) min). $[\alpha]_D = -80,0^\circ$ (c 0,55; CHCl_3). **^1H NMR** (600

MHz; CDCl_3): $\delta = 7,45$ (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32–7,23 (m, 2H),

7,16–7,06 (m, 1H), 7,03 (dd, $J = 9,6, 6,1$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,88 (bs, 3H),

5,03 (td, $J = 12,9, 6,6$ Hz, 1H), 4,90 (dq, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H),

3,02 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,35–1,31 (m, 6H), 1,28–1,21 (m, 6H)

ppm. **^{13}C NMR** (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 172,10, 156,80, 153,73, 137,80, 137,34, 131,00,$

130,34, 128,50, 127,99, 126,73, 125,08, 119,26, 73,51, 71,89, 70,51, 38,85, 29,66, 22,03,

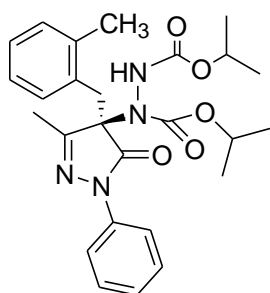
21,94, 21,88, 21,78, 21,74, 21,06, 14,37 ppm. **ĪČ** (KBr): $\nu = 3282, 3066, 2986, 2929, 2872,$

2851, 1736, 1718, 1595, 1500, 1458, 1398, 1377, 1323, 1299, 1245, 1183, 1159, 1144,

1111, 1030, 979, 931, 902, 794, 761, 740, 692, 644 cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro

(pozitivní mód): $[\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5, \text{M}=480,23727]$, nalezeno: 503,22645 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Diisopropyl (R)-1-(2-fenyl-5-methyl-4-(2-methylbenzyl)-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl) hydrazin-1,2-dikarboxylát (19g)



Látka **19g** byla připravena z **17g** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,25$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno

0,040 g šedé pevné látky **19g** o výtěžku 83 %.

88 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 95:5; $t_R = 6,7$ (major.), 13,5 (minor.) min). $[\alpha]_D = -90,1^\circ$ (c 0,51; CHCl_3). **^1H NMR** (600 MHz; CDCl_3):

$\delta = 7,41$ (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 7,31–7,20 (m, 2H), 7,13–7,06 (m, 1H),

7,04 (m, 3H), 6,99–6,94 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,07–5,07 (m, 1H), 4,94–4,86 (m, 1H), 3,49

(d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,44–1,30 (m,

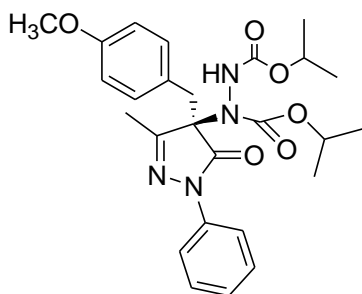
6H), 1,30–1,05 (m, 6H) ppm. **^{13}C NMR** (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 172,47, 171,02, 160,05,$

156,77, 153,73, 137,37, 137,32, 130,59, 130,49, 129,58, 128,53, 127,75, 125,39, 125,12,

119,39, 71,90, 70,54, 34,72, 29,66, 22,03, 21,94, 21,87, 21,78, 21,74, 19,91, 14,87 ppm.

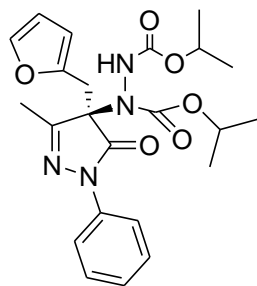
IC (KBr): $\nu = 3291, 3063, 3022, 2983, 2932, 2875, 1733, 1712, 1598, 1503, 1464, 1452, 1395, 1371, 1323, 1290, 1248, 1189, 1165, 1147, 1108, 1036, 979, 931, 905, 758, 737, 692, 650 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro (pozitivní mód): $[\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5, \text{M}=480,23727]$, nalezeno: $503,22642 [\text{M}+\text{Na}]^+$

Diisopropyl (R)-1-(2-fenyl-5-methyl-4-(4-methoxybenzyl)-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19h)



Látka **19h** byla připravena z **17h** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,18$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,043 g žluté pevné látky **19h** o výtěžku 87 %. 82 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 90:10; $t_R = 6.4$ (major.), 9.1 (minor.) min). $[\alpha]_D = -94,5^\circ$ (c 0,55; CHCl_3). **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.46$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.14–7.07 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.08–5.00 (m, 1H), 4.93–4.86 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.34–1.31 (m, 6H), 1.27–1.13 (m, 6H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 172.10, 159.12, 156.79, 153.73, 137.38, 130.78, 128.52, 125.12, 122.94, 119.33, 113.61, 73.55, 71.84, 70.49, 55.14, 38.08, 29.69, 22.03, 21.88, 21.77, 21.73, 14.36$ ppm. **IC** (KBr): $\nu = 3285, 3060, 3034, 2980, 2935, 2872, 2833, 1733, 1718, 1613, 1598, 1518, 1503, 1470, 1458, 1377, 1338, 1320, 1299, 1278, 1183, 1159, 1144, 1108, 1033, 982, 928, 902, 839, 764, 695, 650, 620, 591, 552 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro (pozitivní mód): $[\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6, \text{M}=496,23218]$, nalezeno: $519,22132 [\text{M}+\text{Na}]^+$

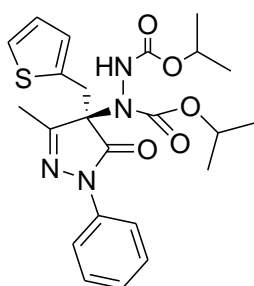
Diisopropyl (R)-1-(2-fenyl-4-(furan-2-ylmethyl)-5-methyl-3-oxo-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19i)



Látka **19i** byla připravena z **17i** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,25$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,040 g žluté pevné látky **19i** o výtěžku 87 %. 74 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 95:5; $t_R = 8.2$ (major.), 10.9 (minor.) min). $[\alpha]_D = -63,2^\circ$ (c 0,53; CHCl_3). **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.66$ (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.18–6.13 (m, 1H), 6.10 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.07–4.98 (m, 1H), 4.93–4.84 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.34

(s, 3H), 1.41–1.29 (m, 6H), 1.29–1.13 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 171.70, 160.21, 156.73, 153.61, 145.83, 142.58, 137.63, 128.66, 125.08, 119.12, 110.46, 109.34, 71.99, 70.59, 32.02, 29.69, 21.94, 21.86, 21.74, 21.71, 13.84$ ppm. IČ (KBr): $\nu = 3279, 3147, 3117, 3060, 3034, 2983, 2926, 2875, 2854, 1802, 1739, 1715, 1598, 1559, 1503, 1467, 1374, 1341, 1323, 1290, 1248, 1183, 1108, 1027, 982, 931, 305, 866, 821, 755, 689, 644, 600, 585, 510$ cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z vypočteno pro (pozitivní mód): $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6, \text{M}=456,20088]$, nalezeno: 479,19069 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Diisopropyl (*R*)-1-(2-fenyl-5-methyl-3-oxo-4-(thiofen-2-ylmethyl)-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19j**)**

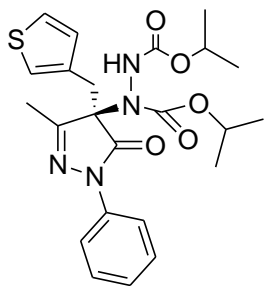


Látka **19j** byla připravena z **17j** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,22$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,043 g hnědé pevné látky **19j** o výtěžku 91 %.

84 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 95:5; $t_R = 7.8$ (major.), 11.8 (minor.) min). $[\alpha]_D = -88,3^\circ$ (c 0,56; CHCl_3). ^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.35–7.27 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 9.4, 5.4$

Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1H), 5.08–5.00 (m, 1H), 4.93–4.86 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.44–1.30 (m, 6H), 1.30–1.13 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 171.69, 159.65, 156.81, 153.63, 137.47, 131.94, 128.62, 128.01, 126.86, 125.35, 125.14, 119.17, 72.93, 71.99, 70.62, 32.84, 29.69, 22.02, 21.86, 21.76, 21.72, 14.13$ ppm. IČ (KBr): $\nu = 3285, 2980, 2923, 2869, 2848, 1730, 1715, 1598, 1506, 1467, 1455, 1431, 1374, 1341, 1317, 1290, 1242, 1180, 1144, 1105, 1033, 979, 758, 740, 695, 650$ cm^{-1} . HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}, \text{M}=472,17804]$, nalezeno: 495,16788 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Diisopropyl (R)-1-(2-fenyl-5-methyl-3-oxo-4-(thiofen-3-ylmethyl)-2,4-dihydro-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19k)



Látka **19k** byla připravena z **17k** (0,026 g; 0,10 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,20$ (Hexan:EtOAc = 3:1). Bylo získáno 0,42 g žluté pevné látky **19k** o výtěžku 90 %.

78 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 95:5; $t_R = 7.2$ (major.), 10.6 (minor.) min). $[\alpha]_D = -77,1^\circ$ (c 0,53; CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.11 (ddd, $J = 11.2,$

9.3, 6.0 Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 19.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.09–4.97 (m, 1H), 4.94–4.86 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.45–1.29 (m, 6H), 1.29–1.13 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 171.97, 159.75, 156.81, 153.67, 137.44, 131.06, 128.60, 128.39, 125.49, 125.16, 124.44, 119.22, 72.92, 71.91, 70.55, 33.23, 29.69, 22.02, 21.87, 21.76, 21.72, 14.09$ ppm. $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr): $\nu = 3276, 2980, 2923, 2869, 2848, 1936, 1718, 1598, 1500, 1467, 1455, 1401, 1371, 1341, 1323, 1293, 1248, 1183, 1159, 1144, 1105, 1033, 982, 791, 758, 737, 695$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}, \text{M}=472,17804]$, nalezeno: 495,16786 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

5. Závěr

Tato diplomová práce se v první části zabývala nalezením vhodných reakčních podmínek pro organokatalytickou domino Michael/Michael reakci ethyl (*E*)-3-(2-thiofenyl)akrylátu s α,β -nenasycenými aldehydy **7**, **8** za přítomnosti diarylprolinolových silyl etherů. Avšak celá řada reakcí, ve kterých byla použita odlišná rozpouštědla, různé organokatalyzátory, rozličná aditiva, ani reakce s více reaktivními reaktanty **10a–c** nevedla ke konverzi výchozího substrátu na cyklický produkt **9**.

Druhá část byla zaměřena na α -aminační organokatalytickou reakci 4-substituovaných derivátů pyrazolonu s diisopropyl-azodikarboxylátem za katalýzy chinolinovým alkaloidem chininem.

Nejprve byly nalezeny optimální podmínky pro přípravu prekurzorů 4-substituovaných pyrazolonů **15a–k** dvou až tříkrokovou syntézou z komerčně dostupných látek. Dále byla optimalizována cyklizační reakce vedoucí k 4-substituovaným derivátům pyrazolonu. V dobrých výtěžcích bylo připraveno 11 derivátů pyrazolonu **17a–k**, které byly dále podrobeny α -aminační organokatalytické reakci.

Studium organokatalytické α -aminační reakce na různých derivátech ukázalo, že enantioselektivita reakce může být ovlivněna přítomností různých funkčních skupin nebo přítomností stericky náročných substituentů. Obecně nejvyšších výtěžků bylo dosaženo v případě 4-substituovaných derivátů pyrazolonu s elektronově bohatými heterocykly **19i–k**, avšak nelze jednoznačně uvážit vliv elektronového charakteru substituentů 4-substituovaných pyrazolonů na výtěžek reakce.

V případě benzylů se silně elektron-akceptorní nitro skupinou reakce vykazovaly nižší výtěžky a asymetrickou indukci. Výjimkou byl 2-nitro derivát **19d**, kde bylo dosaženo vysokého výtěžku 86 % a excelentního enantiomerního přebytku 98 %.

Dále bylo potvrzeno, že stericky náročné substituenty, jakými byly 2-nitro a 2-methyl benzyly 4-substituovaných derivátů pyrazolonu, vykazují největší vliv na enantioselektivitu α -aminační reakce.

Seznam literatury

1. Mosby, Inc. *Mosby's Medical Dictionary*, 8th ed.; Elsevier, 2009.
2. Bourgaud, F.; Gravot, A.; Milesi, S.; Gontier, E. *Plant Science (Shannon, Ireland)* **2001**, *161*, 839.
3. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1st ed.; Oxford University Press, 2001; Chapter 45 and 51.
4. Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric synthesis*, 2nd ed.; Wiley-Blackwell, 2009; 9.
5. Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725.
6. The Royal Swedish Academy of Sciences: *The Nobel Prize in Chemistry Information for the Public*, 2001.
7. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267.
8. Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1913**, *46*, 7-23.
9. Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22
10. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German patent DE 2102623, 1971
11. Eder, U.; Sauer, G. R.; Wiechert, R. German patent DE 2014757, 1971.
12. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
13. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
14. MacMillan, D. V. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.
15. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
16. King, H. D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437.
17. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.
18. Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
19. Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193
20. Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 518.
21. Raheem, I.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404.
22. Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198.
23. Herchl, R.; Waser, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1935.
24. Enders, D.; Nguyen, T. V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5327.

25. Helder, R.; Hummelen, J. C.; Laane, R. W. P. M.; Wiering, J. S.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1831.
26. Chauhan, P.; Chimni, S. S. *RSC Advances* **2012**, *2*, 737.
27. (a) Maruoka, K.; Ooi, T.; Kano, T. *Chem. Commun.* **2007**, 1487; (b) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465; (c) Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452.
28. (a) Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570; (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580; (c) Xu, L. W.; Luo, J.; Lu, Y. X. *Chem. Commun.* **2009**, 1807.
29. Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499; (b) Tian, S. K.; Chen, Y. G.; Hang, J. F.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621; (c) Marcelli, T.; vanMaarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496.
30. Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299.
31. (a) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097; (b) Ooi, T.; Ohara, D.; Tamura, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844.
32. Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601.
33. Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145.
34. Cucinotta, C. S.; Kosa, M.; Melchiorre, P.; Cavalli, A.; Gervasio, F. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7913.
35. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, A.; Ricca, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966.
36. Tan, B.; Zhang, X.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Chem. Commun.* **2009**, 779.
37. Rana, N. K.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2089.
38. Ramachandran, V.; Madhi, S.; Blanb-Berry, L.; Reddy, M. V. R.; O'Donnell, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13450.
39. Panetta, J. A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2626.
40. Armengol, M., Ph.D Dissertation, Sel. Org. React. Database, 2000.
41. Stetter, H.; Uerdingen, W. *Synthesis* **1973**, 207.
42. Šimek, M.; Remeš, M.; Veselý, J.; Rios, R. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.
43. Maity, A. K.; Chatterjee, P. N.; Roy, S. *Tetrahedron* (2013), *69*(2), 942-956.
44. Chen, L.; Shen, R.; Wu, L.; Huang, X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5954.
45. Klein, S. M.; Zhang, C.; Jiang, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2638.
46. Lee, J. Ch.; Hwang, E. Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2959.

47. Mei, T.-S.; Werner, E. W.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6830.
48. Togo, H.; Hirai, T. *Synlett* **2003**, *5*, 702.
49. Lee, H.-S.; Park, J.-S.; Kim, B. M.; Gellman, S. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1575.
50. Walker, M. A.; Johnson, T.; Ma, Z.; Banville, J.; Remillard, R.; Kim, O.; Zhang, Y.; Staab, A.; Wong, H.; Torri, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2920.
51. Nicolai, E.; Cure, G.; Goyard, J.; Kirchner, M.; Teulon, J.-M.; Versigny, A.; Cazes, M.; Virone-Oddos, A.; Caussade, F.; Cloarec, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1617.
52. Yang, Z., Wang, Z., Bai, S., Liu, X., Lin, L., Feng, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596-599.
53. Koren-Selfridge, L.; Londino, H. N.; Vellucci, J. K.; Simmons, B. J.; Casey, Ch. P.; Clark, T. B. *Organometallics* **2009**, *28*, 2085.
54. Terent'ev, A.O., Borisov, D.A., Yaremento, I.A., Chernyshev, V.V., Nikishin, G.I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5065.
55. a) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 599.
b) Sun, J.; Yan, C. -G.; Han, Y. *Synthetic Communications*, **2001**, *31*, 151.
c) Hangarge, R. V.; Jarikote, D. V.; Shingare, M. S. *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 266.