

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

**Syntéza substituovaných 4-amino-1-arylpyrazol-3-
karboxylátů s využitím diazoniových solí**

Lucie Kocourová

Diplomová práce

2018

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

The synthesis of substituted 4-amino-1-arylpyrazole-3-carboxylates
using diazonium salts

Lucie Kocourová

Thesis

2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 10.5.2018

Lucie Kocourová

Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala mému vedoucímu diplomové práce panu doc. Ing. Petru Šimůnkovi PhD. Za jeho čas a cenné rady, které mi věnoval při řešení dané problematiky, ale i za trpělivost při konzultacích. Dále děkuji skvělému kolektivu, který mi dělal příjemné prostředí v laboratoři.

Dále bych chtěla především poděkovat svému manželovi a své rodině, kteří měli celou tu dobu se mnou trpělivost a podporovali mě při mém studiu.

ANOTACE

Předkládaná diplomová práce se v teoretické části zabývá obecným popisem pyrazolů a jejich přípravami s využitím diazoniových solí. Dále se práce zabývá pyrazolovými deriváty, které jsou biologicky aktivními látkami ve farmaceutickém, tak i v agrochemickém průmyslu.

Experimentální část se zabývá studiem reakce různě substituovaných enaminoesterů a diazonium tetrafluoroborátů za tvorby příslušných 4-amino-1-arylpyrazol-3-karboxylátů. Reakcí výše uvedených sloučenin bylo připraveno celkem šestnáct pyrazolů. Všechny látky byly charakterizovány NMR spektroskopií, MALDI a infračervenou spektroskopií.

KLÍČOVÁ SLOVA

pyrazol, agrochemikálie, farmaceutika, přírodní látky, diazoniové soli, enaminoestery

ABSTRACT

The theoretical part of this diploma thesis deals with general description of pyrazoles and their preparation by using diazonium salts. Then the thesis introduces pyrazole derivatives, which are biologically active substances in both pharmaceutical and agrochemical industries.

The experimental part studies the reaction of differently substituted enaminoesters and diazonium tetrafluoroborates with the preparation of 4-amino-1-arylpyrazole-3-karboxylates. By the reaction of compounds mentioned above, a total of 16 4-amino-1-arylpyrazole-3-karboxylates were prepared. All the substances were characterized by NMR spectroscopy, MALDI and infrared spectroscopy.

KEYWORDS

pyrazole, agrochemicals, pharmaceuticals, natural substances, diazonium salts, enaminoesters

Obsah

1	Obecné vlastnosti pyrazolu	13
1.1	Fyzikální vlastnosti pyrazolu	13
1.2	Acidobazické reakce pyrazolu	13
1.3	Tautomerie pyrazolu	14
2	Syntézy pyrazolů.....	15
2.1	Syntézy pyrazolů z 1,3-dikarbonylových sloučenin reakcí s hydraziny.....	15
2.2	Syntézy pyrazolů s využitím diazoniových solí	15
2.2.1	Syntézy 1,5-diarylpyrazolů z aryl-allylketonů ⁶	15
2.2.2	Syntézy 3-formyl-1-aryl-1 <i>H</i> -pyrazol-4- karboxylátů ⁷	16
2.2.3	Syntézy 4-amino-5-kyano-pyrazolů ⁸	17
2.2.4	Syntéza pyrazolů z β-enaminonů a diazoniových solí.....	18
2.2.4.1	Struktura výchozích látek	18
2.2.4.2	Mechanismus reakce	19
3	Využití pyrazolů	22
3.1	AGROCHEMIKÁLIE	22
3.1.1	Fungicidy	22
3.1.2	Pesticidy.....	23
3.1.3	Insekticidy.....	24
3.2	FARMACEUTIKA.....	25
3.3	BARVIVO	30
3.4	PŘÍRODNÍ LÁTKY	31
4	Experimentální část.....	33
4.1	Použitá zařízení a analýzy.....	33
4.2	Použité chemické látky a rozpouštědla	33
4.3	Syntézy připravených látek.....	35
4.3.1	Syntézy diazoniových solí	35

4.3.1.1	2,4-Dichlorbenzendiazonim tetrafluoroborát (II)	35
4.3.1.2	4-Fluorbenzendiazonim tetrafluoroborát (III)	36
4.3.1.3	2-Fluorbenzendiazonim tetrafluoroborát (IV)	36
4.3.1.4	3-Chlorbenzendiazonim tetrafluoroborát (V)	36
4.3.1.5	4-Methoxybenzendiazonim tetrafluoroborát (VI)	36
4.3.1.6	4-Brombenzendiazonim tetrafluoroborát (VII)	37
4.3.2	Syntézy acetyl chloridů (XIII–XV)	37
4.3.2.1	Syntéza 2-(naftalen-2-yl)ethanoyl chloridu (XIII)	38
4.3.2.2	Syntéza 2-(3-methoxyfenyl)ethanoyl chloridu (XIV)	38
4.3.2.3	Syntéza 2-(thiofen-2-yl)ethanoyl chloridu (XV)	39
4.3.3	Syntéza acylovaných Meldramových kyselin (XVI–XX)	39
4.3.3.1	2,2-Dimethyl-5-(fenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XVI)	40
4.3.3.2	2,2-Dimethyl-5-(naftalen-2-yl)acetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (XVII)	40
4.3.3.3	2,2-Dimethyl-5-(3-methoxyfenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XVIII)	41
4.3.3.4	2,2-Dimethyl-5-(1-oxopentyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XIX)	41
4.3.3.5	2,2-Dimethyl-5-(2-thiofenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XX)	42
4.3.4	Syntézy 3-oxoesterů (XXI–XXV)	42
4.3.4.1	Ethyl-4-fenyl-3-oxo-4-butanoát (XXI)	43
4.3.4.2	Ethyl-4-(naftalen-2-yl)-3-oxobutanoát (XXII)	43
4.3.4.3	Ethyl-4-(3-methoxyfenyl)-3-oxobutanoát (XXIII)	43
4.3.4.4	Ethyl-3-oxoheptanoát (XXIV)	44
4.3.4.5	Methyl-3-oxo-4-(thiofen-2-yl)butanoát (XXV)	44
4.3.5	Syntézy β-enaminoesterů (XXVI–XXXII)	45
4.3.5.1	Ethyl-3-(amino)-4-fenylbut-2-enoát (XXVI)	45
4.3.5.2	Syntéza methyl-3-(amino)-4-(thiofen-2-yl)but-2-enoátu (XXVII)	46

4.3.5.3	Ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-fenylbut-2-enoát (XXVIII)	46
4.3.5.4	Ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-(naftalen-2-yl)but-2-enoát (XXIX)	47
4.3.5.5	Ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-(3-methoxyfenyl)but-2-enoát (XXX)	48
4.3.5.6	Ethyl-3-(cyklohexylamino)-4-fenylbut-2-enoát (XXXI).....	49
4.3.5.7	Ethyl-3-cyklohexylaminohept-2-enoát (XXXII)	49
4.3.6	Syntézy ethyl-1,5-diaryl-4-(subst.amino)pyrazol-3-karboxylátů	50
4.3.6.1	Ethyl-1-(4-ethoxyfenyl)-5-fenyl-4-(methylamino)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XXXIII) 51	
4.3.6.2	Ethyl-1-(3,4-difluorofenyl)-4-(methylamino)-5-fenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3- karboxylát (XXXIV).....	52
4.3.6.3	Ethyl-1-(3-kyanofenyl)-5-fenyl-4-(methylamino)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XXXV) 53	
4.3.6.4	Ethyl-1-(3-nitrofenyl)-4-(methylamino)-5-fenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XXXVI) 54	
4.3.6.5	Ethyl-5-fenyl-1-(3-trifluoromethylfenyl)-4-(methylamino)-1 <i>H</i> -pyrazol-3- karboxylát (XXXVII)	55
4.3.6.6	Ethyl-4-amino-5-fenyl-1-(4-methoxyfenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XXXVIII)	56
4.3.6.7	Ethyl-4-amino-1-(4-bromfenyl)-5-fenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XXXIX) 57	
4.3.6.8	Ethyl-5-fenyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-(methylamino)-1 <i>H</i> -pyrazol-3- karboxylát (XL)	58
4.3.6.9	Ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-fenyl-1-(4-methoxyfenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3- karboxylát (XLI-XLII).....	59
4.3.6.10	Ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-fenyl-1-(2-fluorfenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3- karboxylát (XLII- XLIII)	60
4.3.6.11	Ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-(3-methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1 <i>H</i> - pyrazol-3-karboxylát (XLIV-XLV)	61

4.3.6.12	Ethyl-4-(cyklopropylamino)-1-(4-fluorfenyl)-5-naftalen-2-yl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XLVI).....	62
4.3.6.13	Methyl-4-amino-1-(4-bromfenyl)-5-(thiofen-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XLVII).....	63
4.3.6.14	Ethyl-4-(cyklohexylamino)-5-fenyl-1-(4-fluorfenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XLVIII)	64
4.3.6.15	Ethyl-4-(cyklohexylamino)-1-(4-methoxyfenyl)-5-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XLIX)	65
4.3.6.16	Ethyl-4-(cyklohexylamino)-1-(3-chlorfenyl)-5-propyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (L)	66
4.3.6.17	Ethyl-1-(4-ethoxyfenyl)-5-fenyl-4-(methylamino)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxylát (XXXIII-LI).....	67
5	Výsledky a diskuze	68
5.1	Příprava β-oxoesterů	68
5.1.1	Příprava β-enaminoesterů	69
5.2	Syntézy ethyl-1,5-diaryl-4-(subst.amino)pyrazol-3-karboxylátů	72
5.2.1	Mechanismus reakce β-enaminoesterů s diazoniovými solemi.....	72
5.3	Fluorescenční vlastnosti připravených látek.....	77
6	Závěr	78
7	Literatura.....	79

Seznam obrázků

Obrázek 1: Pyrazol vyskytující se jako dimer.....	13
Obrázek 2: Prototropní tautomerie pyrazolu	14
Obrázek 3: Tautomerie nesubstituovaného a monosubstituovaného pyrazolu.....	14
Obrázek 4: Fungicidy izopyrazam, bixafen, furametpyr a pyraclostrobin.....	22
Obrázek 5: Pesticidy tebufenpyrad, metazachlor a fenpyroximát.....	23
Obrázek 6: Pesticidy fenpyroximát a azimsulfuron.	24
Obrázek 7: Insekticidy cyantraniliprol, dimetilan a fipronil.	25
Obrázek 8: NSAID léčiva celecoxib, fenylbutazon a benzadac-lysin.....	26
Obrázek 9: Léčiva antipyrin a ruxolitimid.	27
Obrázek 10: Léčiva rimonabant a surinabant.....	28
Obrázek 11: Antidotum fomepizol a antikoagulancium apixaban.	28
Obrázek 12: Léčiva regagenoson, stanazol a crizotinib.....	29
Obrázek 13: Léčiva indiplon a sildenafil.	30
Obrázek 14: Molekula tartrazinu.....	30
Obrázek 15: Přírodní látky β -pyrazol-1-ylalaninu a withasomninu.....	31
Obrázek 16: Přírodní látky formycinu B, nostocinu A a pyrazofurinu.	32
Obrázek 17: ^1H NMR spektra pyrazolů XXXIII , LI a jejich směsi.	74
Obrázek 18: fluorescenční vlastnosti látek XLVIII a XXXV	77
Obrázek 19: Fluorescenční vlastnosti látek XLVII , XLV , LI , XXXVII a XXXIX	77

Seznam schémat

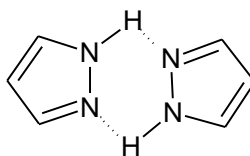
Schéma 1: Reakce s kyselinami a bázemi.....	14
Schéma 2: Obecné schéma přípravy pyrazolů z diketonů a hydrazinů.....	15
Schéma 3: Obecné schéma přípravy 1,5-diarylpyrazolů z aryl-allylketonů a diazoniových solí.	15
Schéma 4: Mechanismus reakce vzniku pyrazolu.	16
Schéma 5: Obecný postup přípravy 3-formyl-1-aryl-1 <i>H</i> -pyrazol-4- karboxylátů.....	16
Schéma 6: Obecný postup přípravy 4-aminopyrazolů.....	17
Schéma 7: Příklad syntézy 4-amino-5-kyano-pyrazolu.	18
Schéma 8: Obecné schéma přípravy pyrazolů z enamionů a diazoniových solí.....	18
Schéma 9: Reakce NMP s diazoniovou solí.	19
Schéma 10: Schéma pravděpodobného mechanismu vzniku pyrazolu.....	20
Schéma 11: Příklad vzniku produktu se stericky objemnou diazoniovou solí.....	21
Schéma 12: Obecný postup syntézy β -oxoesterů.....	68
Schéma 13: Acylovaná Meldramova kyselina XX podrobena methanolýze/ethanolýze	68
Schéma 14: Přípravy β -enaminoesterů.....	69
Schéma 15: Reakce oxoesteru s <i>p</i> -toluidinem.	70
Schéma 16: Reakce enaminoesteru s oxoamidem na derivát 4-pyridonu.....	71
Schéma 17: Pravděpodobný mechanismus reakce β -enaminoesterů s diazoniovými solemi..	72
Schéma 18: Paralelní reakce vzniku dvou pyrazolů 2:1.	73

1 Obecné vlastnosti pyrazolu

1.1 Fyzikální vlastnosti pyrazolu

1*H*-Pyrazolu odpovídá systematický název 1,2-diazol.

Samotný pyrazol je nestálý. Vyskytuje se jako bezbarvá krystalická látka se zápachem připomínající pyridin. Je dobře rozpustný v polárních rozpouštědlech jako je voda a ethanol, stejně tak i v etheru. V nepolárních rozpouštědlech (benzenu a cyklohexanu) je velmi málo rozpustný a skoro nerozpustný je v petroletheru. V neasociovaných rozpouštědlech se pyrazol vyskytuje jako dimer spojený vodíkovými vazbami (**Obrázek 1**).¹



Obrázek 1: Pyrazol vyskytující se jako dimer.

Jedná se poměrně o slabou bázi s $pK_a = 11,25$. Bod tání pyrazolu je 69,5–70 °C a teplota varu 186–188 °C.^(lit.2)

1*H*-Pyrazol je tepelně stálý do 187 °C.

V infračerveném spektru nacházíme vlnočet vazby N–N pyrazolu v tetrachlormethanu (CCl₄) okolo 3485 cm⁻¹ a v koncentrovaném roztoku a pevném stavu v rozmezí vlnočtů 3400–2200 cm⁻¹. Vazba N–N je považována v pyrazolu za nejslabší v celém heterocyklickém kruhu.

Pro nesubstituovaný 1*H*-pyrazol ¹H NMR spektrum (CCl₄): posun pro H3 a H5 je δ 7,54 (jsou to dublety, ekvivalence v důsledku tautomerie, viz. další text), H4 vodík s posunem δ 6,24 (triplet) a H1 s posunem δ 12,64 ppm. ¹³C NMR posuny pyrazolu jsou pro C3 a C5 (δ 134,6) a pro C4 (δ 105,8) ppm (**Obrázek 2**).³

1.2 Acidobazické reakce pyrazolu

Pyrazol je pětičlenný cyklus se dvěma dusíky a je řazen do třídy azolů. Tyto dva dusíky se liší svými acidobazickými vlastnostmi (**Schéma 1**). Dusík N2 se chová jako „pyridinový“ (přijme elektrofil), neposkytuje svůj elektronový pár do konjugace s jádrem a druhý atom dusíku N1 jako „pyrrolový“ (deprotonace bázemi), který poskytuje svůj elektronový pár do konjugace s jádrem.⁴

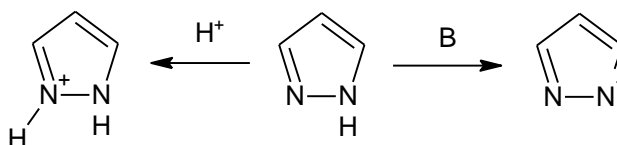
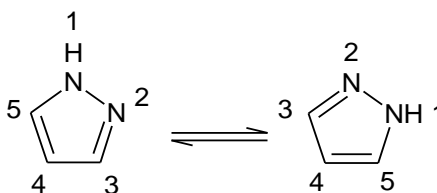


Schéma 1: Reakce s kyselinami a bázemi

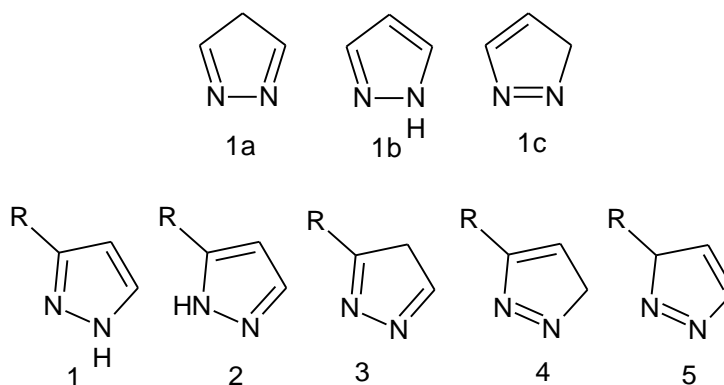
1.3 Tautomerie pyrazolu

Pyrazoly jsou také známy svým přesmykováním protonu z jednoho dusíku na druhý, tento jev se nazývá prototropní tautomerie (**Obrázek 2**).⁴ V rozpouštědle jako je hexamethylfosforamid (HMPT) byla pozorována výměna protonu při $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$.^(lit.5)



Obrázek 2: Prototropní tautomerie pyrazolu

Nesubstituovaný pyrazol má tři možné tautomerní formy a monosubstituovaný má pět možných tautomerních forem (**Obrázek 3**).⁴ Elektrofílní substituce na pyrazolovém jádru probíhá do polohy 3, pokud je tato poloha obsazena, substituce probíhá do poloh 4 a 5.³ Nejdůležitějšími strukturami jsou lb, 1 a 2, protože zachovávají své aromatické vlastnosti.⁴



Obrázek 3: Tautomerie nesubstituovaného a monosubstituovaného pyrazolu.

2 Syntézy pyrazolů

2.1 Syntézy pyrazolů z 1,3-dikarbonylových sloučenin reakcí s hydraziny

Tato reakce patří mezi základní metody syntézy pyrazolů (**Schéma 2**).

V případě použití symetrických 1,3-dikarbonylových sloučenin vzniká pouze jeden produkt reakce, ale pokud se použije nesymetrická sloučenina 1,3-dikarbonylá, mohou být izolovány ze směsi dva izomerní produkty.^{9,10} Reakce je použitelná pro široké spektrum hydrazinů. Do reakce se může použít samotný hydrazin, nebo alkyldiazin, arylhydrazin, heteroarylhydrazin i acylhydrazin.

Reakce se provádí za vyšších teplot a v protických rozpouštědlech (alkohol), nebo jejich směsi s vodou. Reakce je kyselě katalyzovaná použitím Brønstedovy kyseliny (PCl_3) nebo jiné kyseliny (CH_3COOH). Výtěžky bývají obvykle vysoké (cca 70 %).³

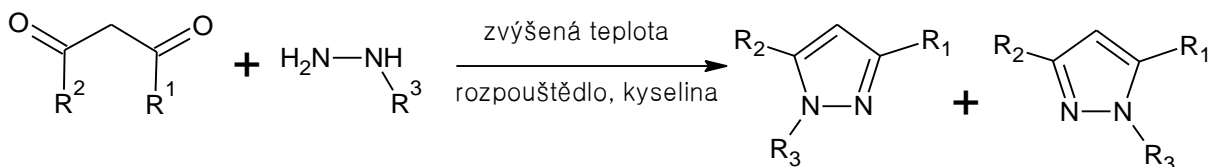


Schéma 2: Obecné schéma přípravy pyrazolů z diketonů a hydrazinů.

2.2 Syntézy pyrazolů s využitím diazoniových solí

2.2.1 Syntézy 1,5-diarylpyrazolů z aryl-allylketonů⁶

Syntézy pyrazolů vychází z aryl-allylketonů, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ a diazoniové soli. Celá reakce probíhá „one-pot“ v kaskádovitých sledech reakcí (**Schéma 3**).

Při syntéze pyrazolů se vždy používá dvojnásobné množství diazoniových solí (poměr 2:1). Reakce lze běžně provádět za přítupu vzduchu a zvýšené teploty ($80\text{ }^\circ\text{C}$). Čas reakce jsou dvě hodiny.

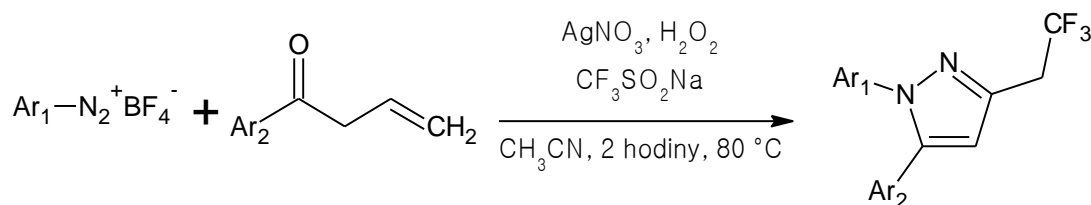


Schéma 3: Obecné schéma přípravy 1,5-diarylpyrazolů z aryl-allylketonů a diazoniových solí.

Reakce toleruje řadu substituentů.

Nejprve probíhá trifluormethylace aryl-allylketonu ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$, AgNO_3 a H_2O_2). Následně dusík hydrazoforní látky **X** intramolekulárně atakuje karbonylový uhlík za vzniku

cyklického meziprojektu, který posléze eliminuje molekulu vody za vzniku 1,5-diarylpyrazolu (Schéma 4).

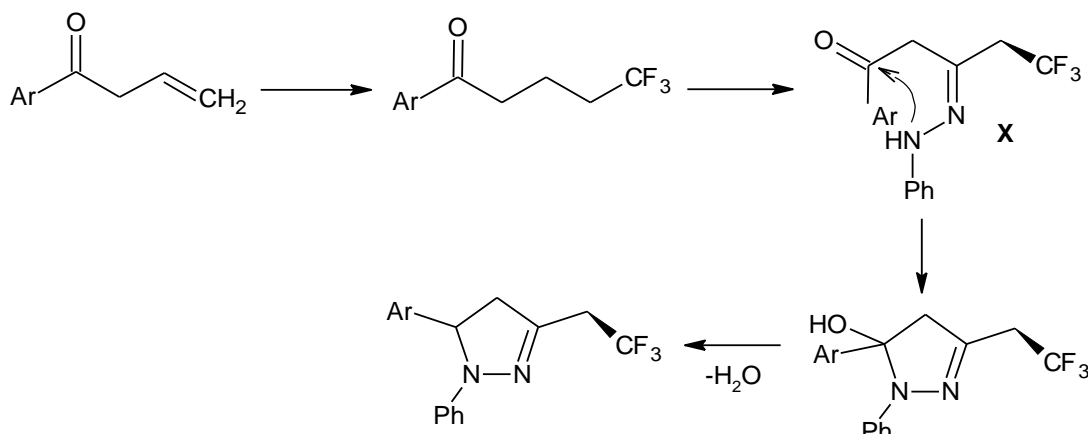


Schéma 4: Mechanismus reakce vzniku pyrazolu.

2.2.2 Syntézy 3-formyl-1-aryl-1H-pyrazol-4- karboxylátů⁷

Další možný postup přípravy pyrazolů vychází opět z diazoniových solí jejichž reakcí s 2-methyl-β-oxoesterů vznikají ethyl-3-formyl-1-aryl-1H-pyrazol-4-karboxyláty (Schéma 5).

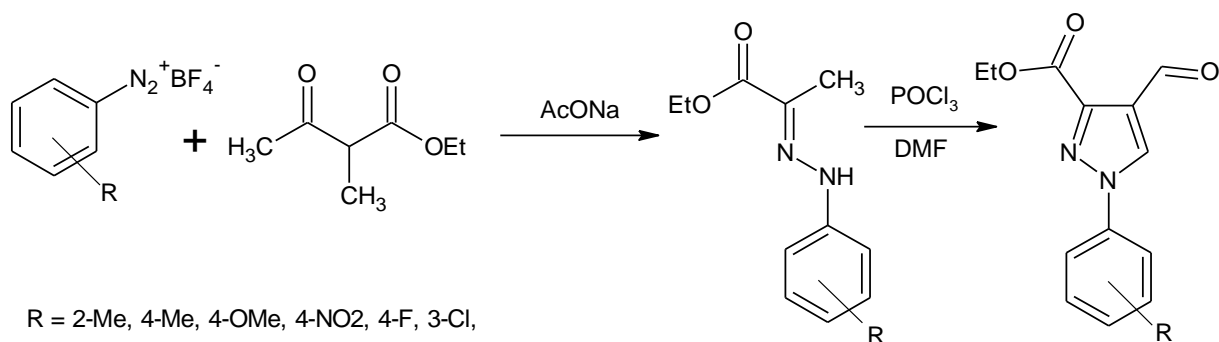


Schéma 5: Obecný postup přípravy 3-formyl-1-aryl-1H-pyrazol-4- karboxylátů.

Syntéza je snadno proveditelná s možností přípravy diazoniových solí *in situ* z aromatických aminů. Reakce diazoniových solí s ethyl-2-methyl-3-oxobutanoátem se provádí za přítomnosti báze octanu sodného (AcONa), kdy byly izolovány příslušné arylhydrazony v mírném výtěžku.

Následná reakce na cílové pyrazoly se provádí působením oxychloridu fosforečného (POCl₃) a dimethylformamidu (DMF) při teplotě 70 °C. Výtěžky reakcí byly vždy přes 50 %.

Substituenty na diazoniových solích mohou být jak elektron-donorní, tak i elektron-akceptorní. V případě, že v poloze 2- byl chlor nebo nitro skupina, pyrazoly nevznikaly. Důvodem je pravděpodobně tvorba vodíkové vazby mezi vodíkem hydrazoforní enaminu a substituentem v poloze 2- původní diazoniové soli.

2.2.3 Syntézy 4-amino-5-kyano-pyrazolů⁸

Tato práce se zabývá přípravou 4-amino-5-kyano-pyrazolů z 2-arylhydrazonitrilů.

Obecný postup přípravy pyrazolů vychází z reakce ethyl-kyanoacetátu s různými aminy (butyl, hexyl...). Meziproduktem jsou na kyanoacetamidy, které reagují s různě substituovanými diazoniovými solemi (ED-CH₃, OCH₃, Br a EA-NO₂) na odpovídající 2-arylhydrazonitrily. Výtěžky byly průměrně okolo 80 %. V posledním kroku reakce reaguje arylhydrazonitril s chloracetonitrilem na 4-amino-5-kyano-pyrazolový derivát (**Schéma 6**).

Reakce mohou probíhat při třech různých podmínkách. Buď při zahřívání reakční směsi, v mikrovlnném reaktoru troubě a nebo působením ultrazvuku.

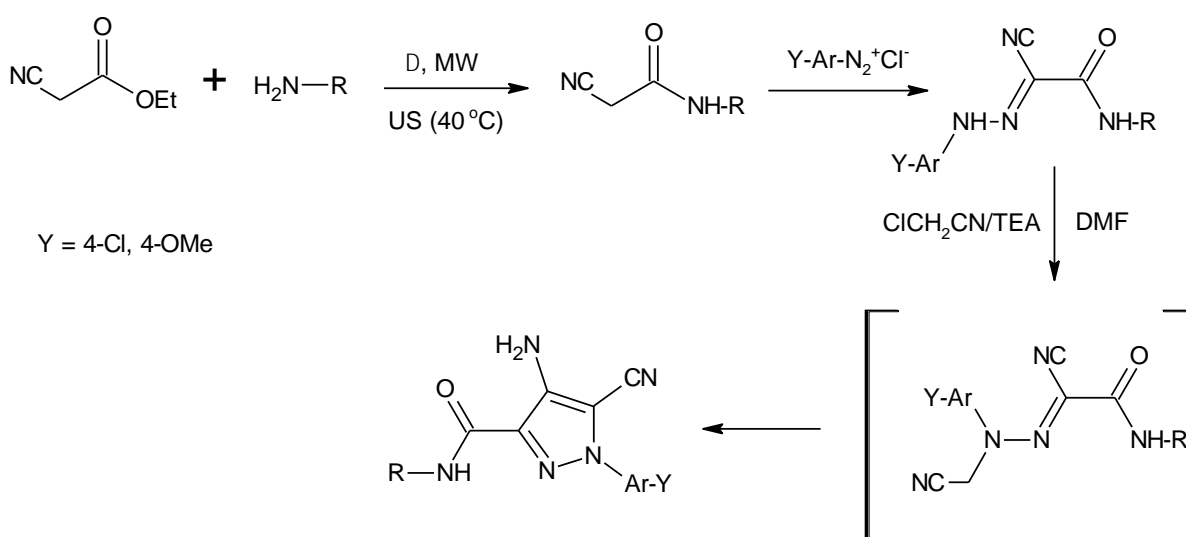


Schéma 6: Obecný postup přípravy 4-aminopyrazolů.

Modelový příklad syntézy *N*-butyl-4-amino-1-(4-chlorofenyl)-5-kyano-1*H*-pyrazol-3-karboxamidu je uveden ve **Schématu 7**.

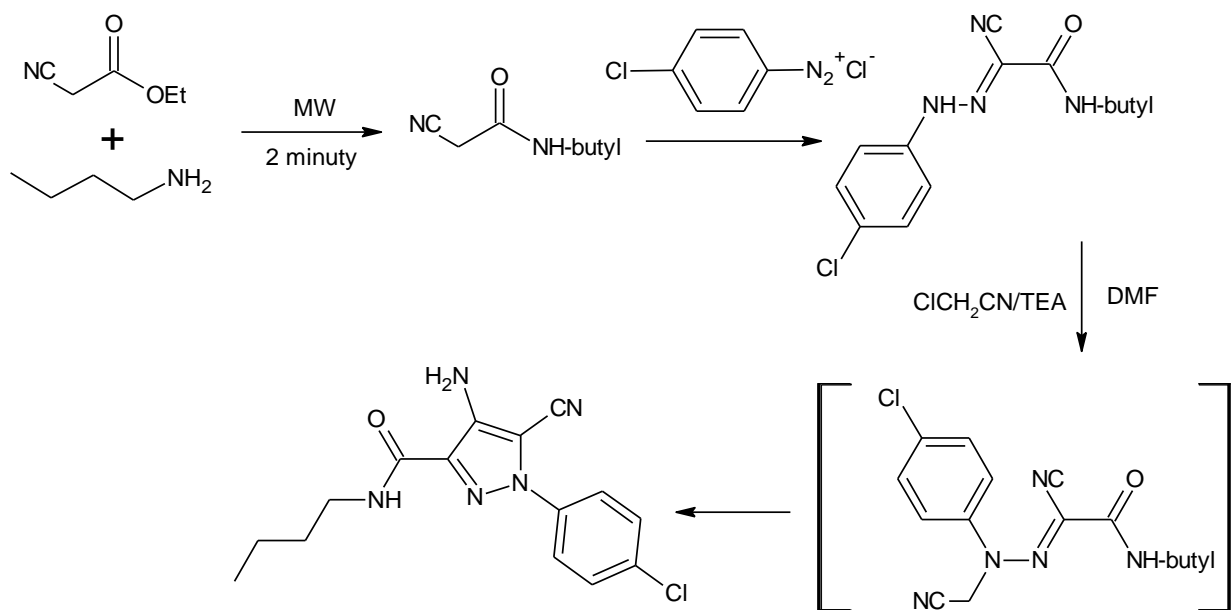


Schéma 7: Příklad syntézy 4-amino-5-kyano-pyrazolu.

2.2.4 Syntéza pyrazolů z β -enaminonů a diazoniových solí

3-Acyl-4-amino-1-aryl-1*H*-pyrazoly lze poměrně snadno připravit z β -enaminonů a odpovídajících diazoniových solí (Schéma 8).⁹

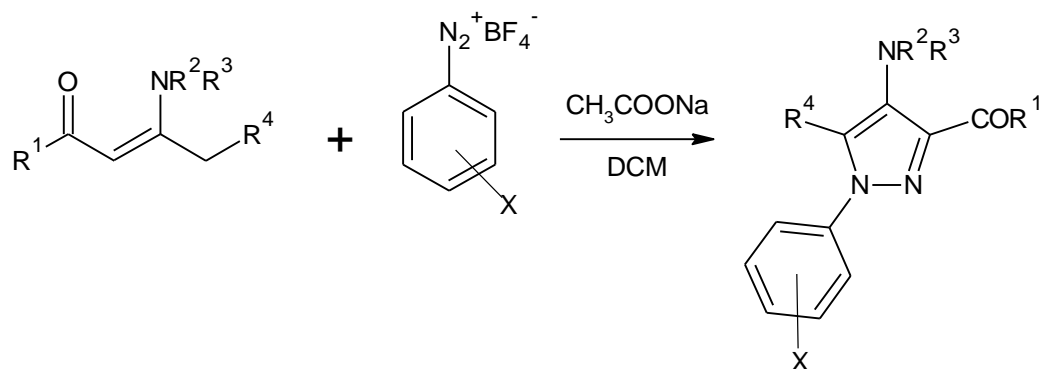


Schéma 8: Obecné schéma přípravy pyrazolů z enaminonů a diazoniových solí.

2.2.4.1 Struktura výchozích látek

Struktura β -enaminonů je pro tento typ syntéz prakticky neomezená. Lze použít pro R^1 aromatické jádro, alifatický řetězec nebo alicyklický skelet. V poloze 4- pyrazolu lze pro reakci použít primární i sekundární enaminony (terciární nebyly u ketonů použity), $R^2 = H$, alkyl, aryl.⁹ V případě, že $R^1 = CF_3$ skupina, která je silně elektron-akceptorní, tak očekávaný pyrazol nevzniká.¹¹

Co se týče diazoniových solí, ty v polohách 3 a 4 nemají žádné omezení. S β -enaminony reagují diazoniové soli, které v polohách 3 a 4 obsahují jak eletrondonorní substituenty (např. OMe, Cl, Me), tak i elektronakceptorní substituenty (COOEt, CN). V poloze 2- byla reakce

úspěšně provedena pro stericky nenáročný substituent (CH_3). V případě objemnějšího substituentu (COOEt) ke vzniku pyrazolu nedošlo. Enaminon pro úspěšnou reakci musí obsahovat fragment R^4CH_2 . Podmínky reakce

Podmínky reakce jsou velmi mírné. Důležitý je poměr výchozích látek. Pro maximalizaci vzniku pyrazolu je ideální poměr 2:1 pro diazoniovou sůl a β -enaminon^{9,12} (pro poměr 1:1, byl výtěžek reakce snížen až na polovinu).¹³ Báze (octan sodný) se používá ve velkém nadbytku oproti enaminonu (6 ekvivalentů).¹⁰

Jako rozpouštědlo pro reakci enaminoketonů se osvědčil dichlormethan. V případě enaminoesterů však původní podmínky nefungovaly. Z optimalizační studie vyplynulo jako vhodné rozpouštědlo 1-methylpyrrolidon (NMP).¹⁰ Použití tohoto rozpouštědla vedlo ale k velkým nevýhodám. Zdlouhavé zpracovávání kvůli odstranění rozpouštědla, dlouhá reakční doba a také NMP může reagovat s diazoniovými solemi (**Schéma 9**).¹⁴

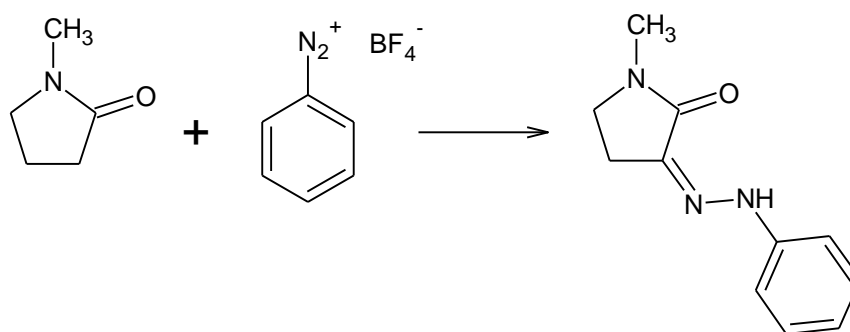


Schéma 9: Reakce NMP s diazoniovou solí.

Enaminoestery vykazovaly nižší výtěžky pyrazolů než enaminoketony, a proto jsou obtížnějšími výchozími látkami pro syntézu pyrazolů.¹⁰

2.2.4.2 Mechanismus reakce

Mechanismus reakce není zatím moc znám. Mohlo by se jednat o atak diazoniového iontu na olefinický uhlík enamínu ke vzniku produktu azo couplingu, který může existovat ve třech tautomerních formách **T1–T3**. Posléze dochází k reakci s druhým ekvivalentem diazoniové soli za vzniku bis(hydrzon)–tautomerní formy **T4–T6**, která se rozpadá pomocí HCl na pyrazol a odštěpuje se při tom molekula dusíku a aromatický zbytek z původní diazoniové soli. (doposud nepublikované materiály, doc. Šimůnek). Při cyklizaci mohou v principu vznikat dva izomerní pyrazoly. Při použití octanu sodného byl pozorován výhradně vznik izomeru **P1**. Změna báze na K_3PO_4 vedla k přítomnosti obou izomerních pyrazolů **P1**, **P2** v reakční směsi (**Schéma 10**).¹⁰

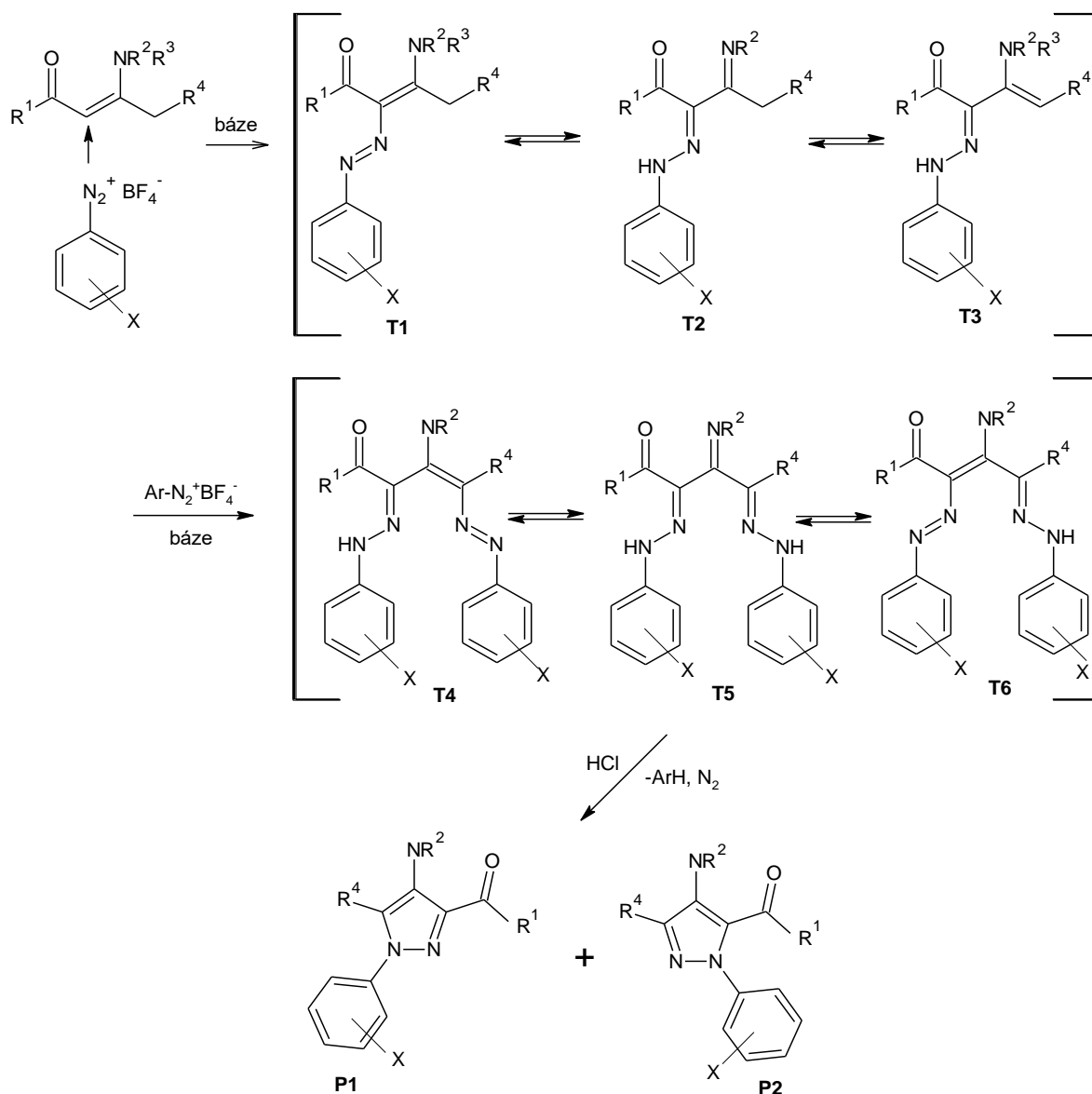


Schéma 10: Schéma pravděpodobného mechanismu vzniku pyrazolu.

Objemné substituenty jako skupina COOEt v poloze 2 brání svým sterickým i elektronickým efektem vzniku pyrazolu. Reakce za standartních podmínek výchozích látek: enaminonu s 2-ethoxykarbonylbenzediazonium tetraflourborátem, kde reakce neobsahovala žádný pyrazol, ale meziprodukt dvojnásobné azo kopulace bis(hydrazon)imin (**Schéma 11**). Látka byla ověřena ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopií a rentgenovou difrakcí.

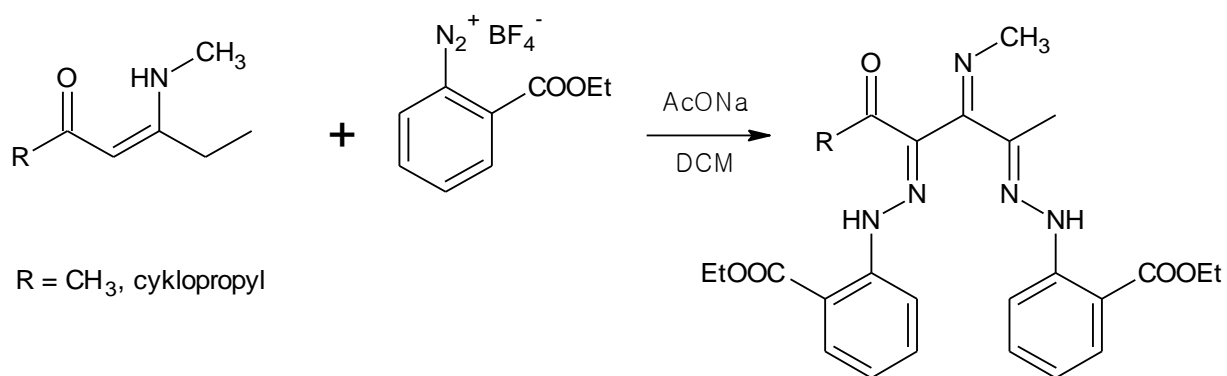


Schéma 11: Příklad vzniku produktu se stericky objemnou diazoniovou solí.

Molekula neobsahuje ve své struktuře žádný stereogenní prvek. Chiralita musí být dána sterickým efektem substituentů.¹³

Tato metoda syntézy je lepší, bezpečnější a kratší cestou k získání pyrazolů. Z důvodu použití přímo diazoniové soli se syntéza o jeden krok zkracuje, kdy není nutná transformace diazoniové soli na arylhydrazin.¹⁰ Tímto jsou zdraví škodlivé látky (hydraziny) v reakci nahrazeny za látky, které jsou lidskému zdraví bezpečnější a také snadno připravitelné.¹² Při použití báze (octan sodný) jejich výhoda také spočívá v jejich regioselektivě při reakci, protože byl pozorován vznik pouze jednoho regioizomeru.¹⁰

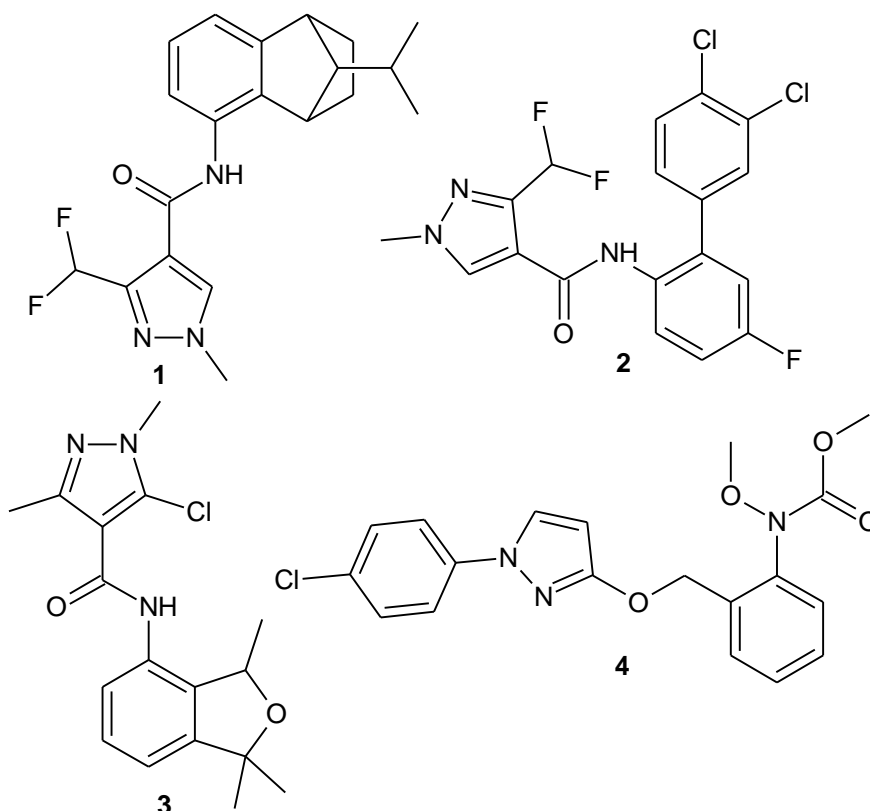
3 Využití pyrazolů

3.1 AGROCHEMIKÁLIE

Pyrazoly se používají jako agrochemikálie v zemědělství s různými účinky.¹²

3.1.1 Fungicidy

Fungicidy **izopyrazam** a **bixafen** mají stejné působení proti patogenním škůdcům rostlin. Účinně inhibují enzym sukcinátdehydrogenázu, který se nachází v mitochondriích hub a ovlivňují tak přenos mitochondriálních elektronů.¹⁵



Obrázek 4: Fungicidy izopyrazam, bixafen, furametpyr a pyraclostrobin.

Izopyrazam 1 je používán k ochraně rostlin (především pšenice) před patogenními škůdci rodu *Septoria tritici* a *Puccinia*, kteří napadají jejich listy. Prodlužuje dobu trvání fotosyntézy během růstu a vývoje rostlin. Izopyrazam se z důvodu vysokého rizika vzniku rezistence proti patogenům kombinuje s dalším fungicidem epoxikonazolem.¹⁶

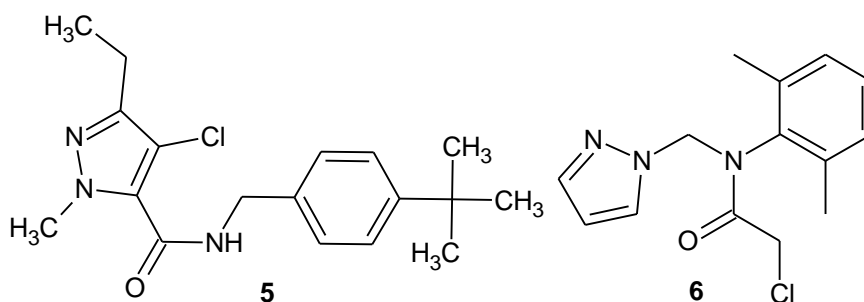
Bixafen 2 který zpomaluje stárnutí listů obilovin, patří do třídy pyrazolkarboxamidů.¹⁷ Má velký rozsah účinku. Používá se proti vysoce rezistentním patogenům, na které už běžné fungicidy nezabírají. Také je dobrý proti patogenům ovocných stromů, zeleniny a polních plodů.¹⁵

Patří sem také fungicidy **furametpyr 3** a **pyraclostrobin 4**, používaný proti nemocím rýže způsobeným houbou *Rhizoctonia solani*.¹⁸

3.1.2 Pesticidy

Tebufenpyrad 5, jehož systematický název je *N*-(4-*tert*.butylbenzyl)-4-chlor-3-ethyl-1-methylpyrazol-5-karboxamid. Je to užitečný akaricid používaný pro hubení roztočů rodu *Tetranychus urticae* a *Panonychus ulmi*, které jsou přítomny v citrusových a jiných plodech.¹⁹ Tebufenpyrad je také účinný proti dravým roztočům *Typhlodromus pyri* Scheuten.²⁰

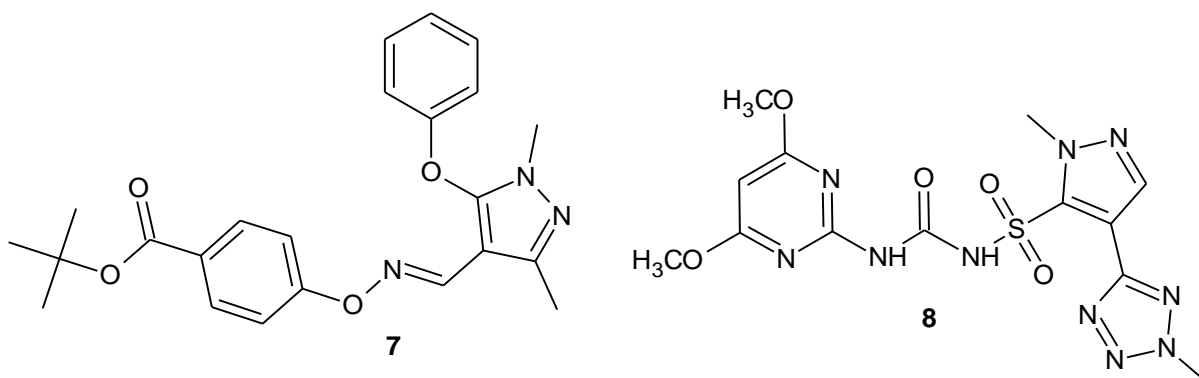
Metazachlor 6 je používán k hubení rostlin především zemědělci, kteří pěstují řepku. Jeho výhoda je poměrně rychlý rozklad v půdě během několika dní.²¹



Obrázek 5: Pesticidy tebufenpyrad, metazachlor a fenpyroximát.

Fenpyroximát 7 používaný k hubení roztočů rodu *Tetranychus urticae* Koch, *Polyphagotarsonemus latus*.²² a *N. bakari* a *A. guerreronis*.²³

Azimsulfuron 8 patří do skupiny herbicidů sulfonylmočoviny se širokým spektrem účinku. Používá se pro likvidaci plevelů v rýžových polích.²⁴ Inhibuje enzym acetolaktátsyntetázu, která brání v tvorbě aminokyselin valinu, leucinu a isoleucinu.²⁵



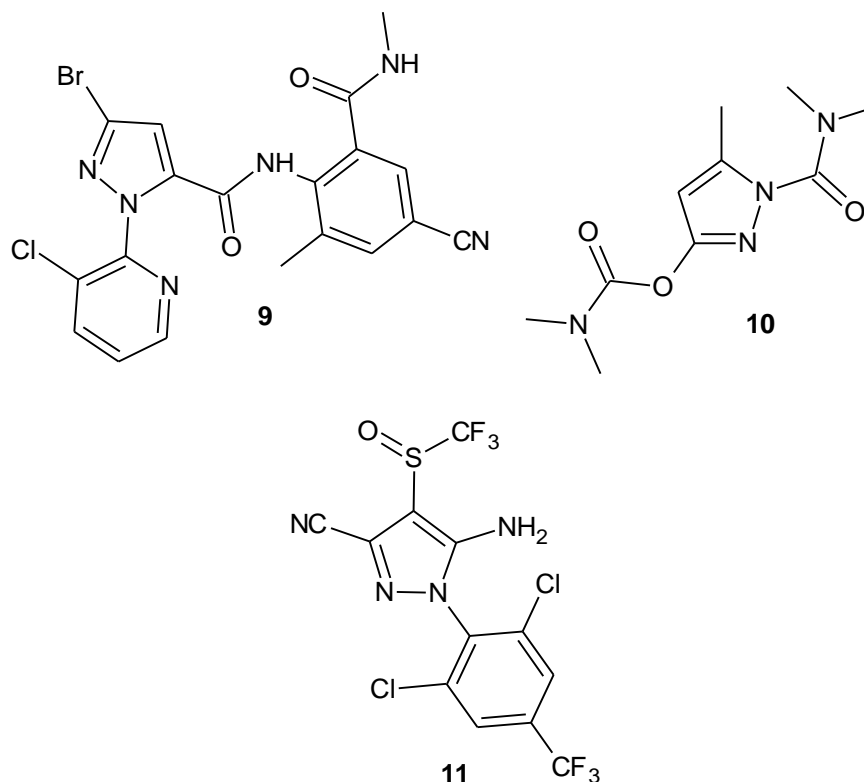
Obrázek 6: Pesticidy fenoximát a azimsulfuron.

3.1.3 Insekticidy

Cyantraniliprol 9 je anthranilový diamid vyvinutý Lahmem a kolektivem. Cyantraniliprol aktivuje ryanodinové receptory (nový způsob působení) hmyzu. Ryanodinové receptory ovlivňují svalovou funkci hmyzu. I když savci obsahují stejné receptory, je pro ně málo toxický.²⁶

Dimetilan 10 patří svojí strukturou mezi karbamáty s insekticidními účinky. Inhibuje enzym cholinesterázu. Používá se především k hubení hmyzu v domácnostech.²⁷

Fipronil 11 je jeden z nejdůležitějších insekticidů třídy fenylpyrazolů pro hubení půdního hmyzu kukuřice a blech u koček a psů.²⁸ Blokuje chloridové kanály γ -aminomáselné kyseliny (GABA) receptoru.^{29,28}



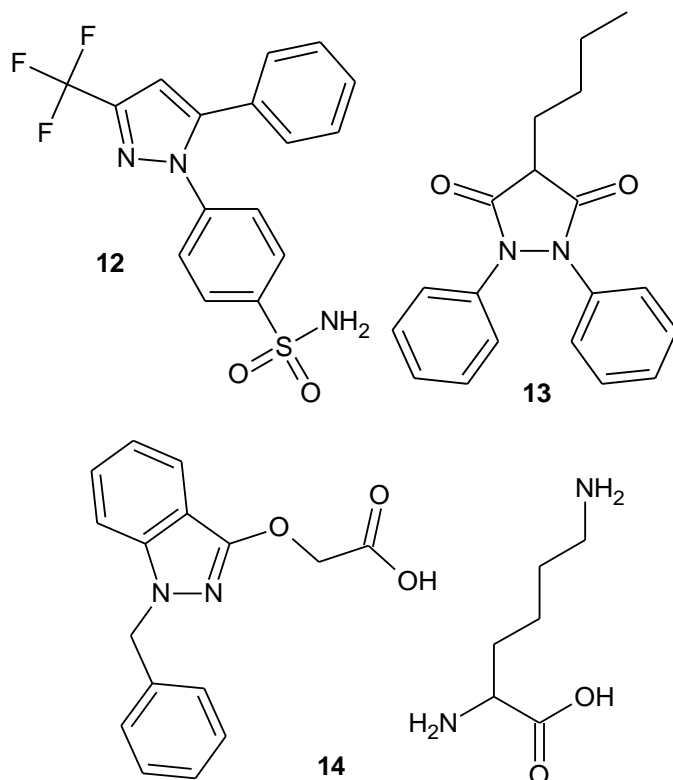
Obrázek 7: Insekticidy cyantraniliprol, dimetilan a fipronil.

3.2 FARMACEUTIKA

Pyrazoly jako heterocyklické sloučeniny se dvěma dusíky v kruhu vykazují dobré biologické a farmakologické účinky. Mají široký rozsah účinků: antimikrobiální, protizánětlivé³⁰, protinádorové, tuberkulostatické³¹, kardiovaskulární, analgetické, antivirotické¹⁰ a inhibitory cyklooxygenázy COX-1 (citace z pyrazolu formuly) (podívat citace)

Nesteroidní protizánětlivé léky (**NSAID**) jsou nejúčinnější proti středně těžké bolesti muskuloskeletálního původu.³² NSAID inhibují syntézu prostaglandinů prostřednictvím cyklooxygenázy (COX).^{33,34} Každé léčivo blokuje cyklooxygenázy 1 a 2 v jiné míře. COX-2 hraje důležitou roli při hojení ran. Využívají se také u hospodářských zvířat po chirurgických zákrocích. Mezi hlavní vedlejší účinky mnoha neselektivních NSAID patří zvýšené krvácení nebo podráždění žaludku (především u psů),³² včetně vředů. Dále mohou způsobit problémy s játry a ledvinami.³⁵ Podání NSAID před operací nebo během operace je důležité. Pacienti po zákroku mnohem lépe snášejí bolest.³²

Mezi NSAID patří **Celecoxib (12)** se selektivním účinkem na COX-2. Nezpůsobuje tak problémy u gastrointestinálního systému, ale ohrožuje funkce srdce.³³ Celecoxib se používá k léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy, akutní bolesti a menstruačních příznaků.³⁵

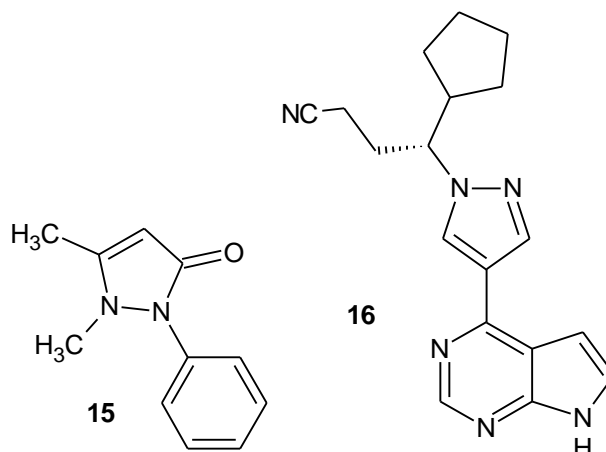


Obrázek 8: NSAID léčiva celecoxib, fenylbutazon a bendazac-lysin.

Fenylbutazon (13) patří mezi NSAID. Systematický název je 4-butyl-1,2-difenyl-3,5-pyrazolidin-3,5-dion. Jedná se o léčivo určené pro léčbu pohybového systému. Používá se také pro snížení bolesti u zvířat. Fenylbutazon se používá především pro koně v Kanadě a Spojených státech.³⁶ U koní se fenylbutazon považuje za neselektivní.³⁴

Bendazac-lysin (14) (Carbopol 980NF) také patří mezi NSAID.³⁷ Brání onemocněním čočky, a pro svůj účinek se tak používá pro léčbu šedého zákalu u starých lidí.^{37,38} Také má protizánětlivé účinky a používá se pro léčení různých kožních zánětů.³⁸

Antipyrin (15) byl první chemické léčivo objevené německým chemikem Ludwigem Knorrem. Na trh byl uveden v roce 1887 pro své antipyretické účinky. V Německu byl použit při epidemii chřipky v roce 1889–1890. Poprvé byla špatně určena jeho struktura. Byl vyvinut jako hybrid chininu a morfinu. Při vývoji se vycházelo ze struktury chininu, který měl jako jediný antipyretické a antimalarické účinky, a byl jediný znám pro tyto vlastnosti.³⁹ Také se používá při testování účinků jiných léčiv nebo k zjištění změn jaterních enzymů po požití drog. Jeho metabolity se vylučují močí, kde se zjistí jejich koncentrace.⁴⁰

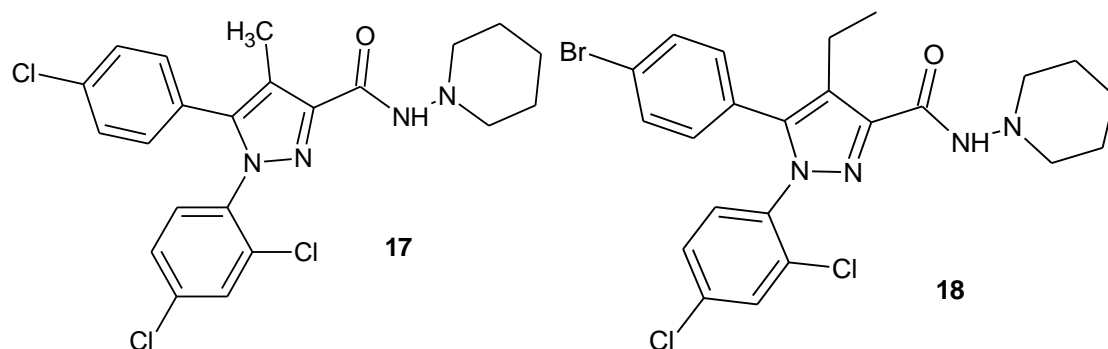


Obrázek 9: Léčiva antipyrin a ruxolitinid.

Ruxolitinid (16) (INCB018424) je selektivní inhibitor Janus kináz (JAKs), které hrají důležitou roli při krvetvorbě a funkci cytokinů (produkovány imunitním systémem). JAK1 a JAK3 jsou enzymy zodpovědné za funkci lymfocytů. JAK2 hrají důležitou roli při tvorbě červených krvinek a krevních destiček u lidí. Mezi nejzávažnější onemocnění typu myeloproliferativních novotvarů (zhoubné onemocnění bílých krvinek) patří myelofibróza (onemocnění kostní dřeně), u které se ruxolitinid projevil jako účinný. Aplikuje se perorálně jako roztok.⁴¹

Systematický název **Rimonabantu (17)** je *N*-(piperidin-2-yl)-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methyl-3-karboxamidpyrazol.⁴² Je to silný antagonist kanabinodních CB1 receptorů.^{42,43,44} CB1 receptory se vyskytují v mozku, tuku, srdci, játrech a trávicím traktu. Potlačením těchto receptorů dochází ke snížení chuti k jídlu, proto je určen pro léčbu nadváhy a obezity u lidí. Zlepšuje kardiovaskulární systém, metabolický syndrom⁴³, cukrovku⁴⁴ a posiluje/snižuje vlastnosti různých návykových látek.⁴² Na trhu byl pouhé dva roky (2006–2008). V roce 2008 byl stažen pro své nežádoucí účinky. Lidem způsoboval depresi, úzkost, gastrointestinální poruchy a někteří lidé měli sebevražedné sklony.⁶⁸

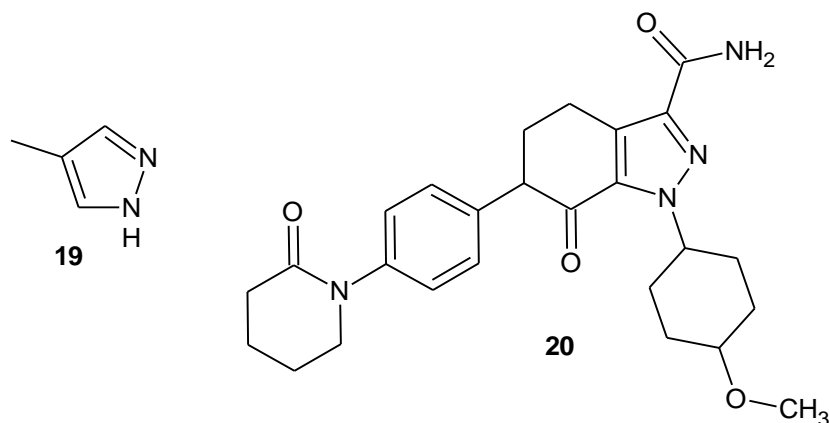
Také **Surinabant (18)** je jako antagonist CB1 receptorů používán pro léčbu obezity³⁰, závislosti na nikotinu⁴⁵ a dalších onemocněních, které jsou ovlivňovány endokanabinoidním systémem.⁴⁶



Obrázek 10: Léčiva rimonabant a surinabant.

Fomepizol (19) se jako antidotum podává pacientům při otravě ethylenglykolem a metanolem. Způsob jeho účinku je inhibice alkoholdehydrogenázy (ADH).^{47,48} Fomepizol má 1000× vyšší afinitu k ADH než methanol.⁴⁸ Ethylenglykol je toxický pouze tehdy, je-li metabolizován alkoholdehydrogenázou na jeho aktivní metabolity (kyselinu šťavelovou a glykolovou), které způsobují závažné poškození zdraví. Dlouhodobá léčba otravy ethylenglykolu ethanolem s sebou nese riziko snížení koncentrace glukózy a poškození jater. Fomepizol, podávaný místo ethanolu, žádný z těchto nežádoucích účinků nemá.⁴⁷

Velmi častou příčinou smrti je vznik trombóz. Perorální léčivo **Apixaban (20)** je používané proti srážení krve. Je to inhibitor Xa faktoru^{49,50} s vysokou afinitou u zvířat a lidí.⁵⁰



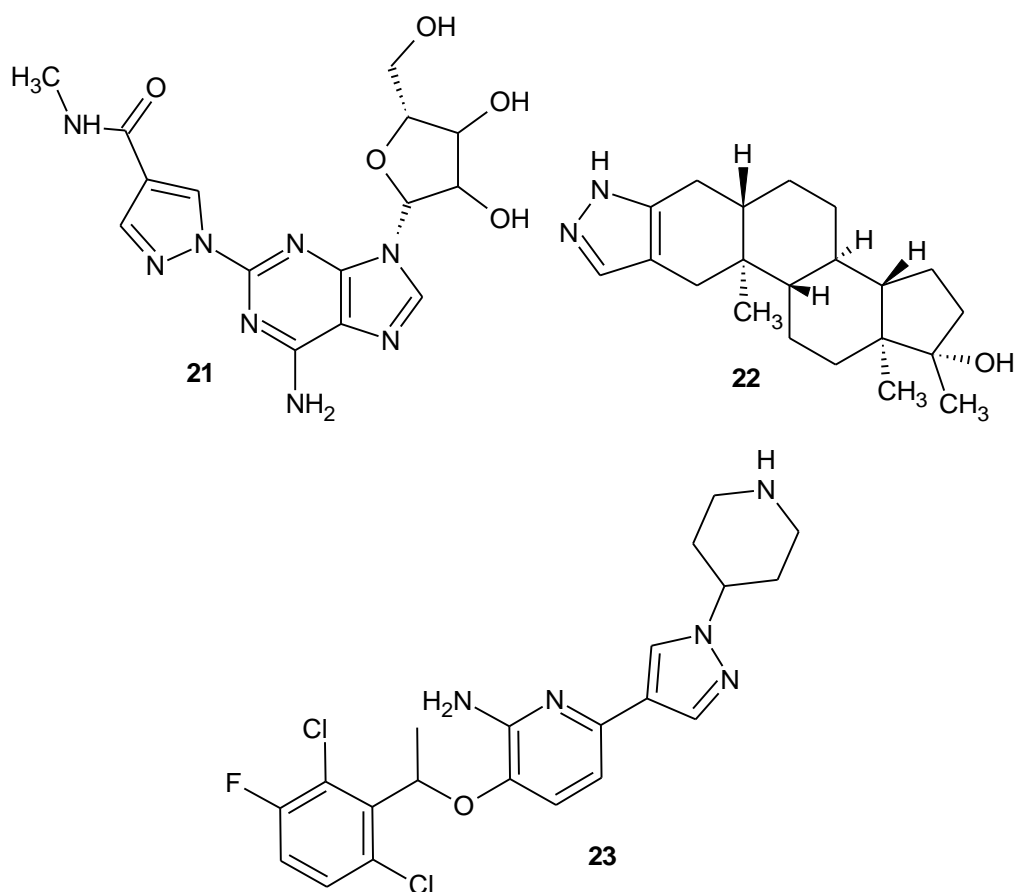
Obrázek 11: Antidotum fomepizol a antikoagulancium apixaban.

Regadenoson (21) (CVT-3146) je používán pro vyšetření funkce srdce jako stresový faktor při zátěžových testech.⁵¹ Je to přímý selektivní agonista adenosinového receptoru A2A (koronární vasodilatátor), ale má také vliv na ostatní receptory adenosinu (A1, A2B a A3).^{51,52}

Stanozolol (22) (Winstrol) je anabolický steroid pocházející z dihydrotestosteronu.⁵³ Sportovci ho využívají k lepším výkonům^{53,54}, i přes jeho vedlejší nežádoucí účinky. V řadě případů vyvolal cholestetickou žloutenku, a tím i zvýšení bilirubinu, což vede ke zdravotním

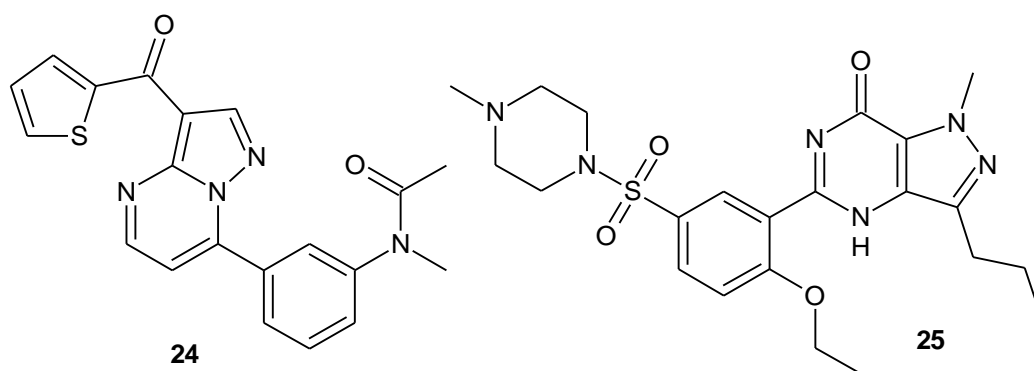
problémům, týkajících se hlavně ledvin.⁵³ Stanozolol je od roku 1976 v seznamu zakázaných látek, a i přesto je nejčastěji zjišťovaným steroidem při kontrolách na dopingové látky.⁵⁴

Crizotinib (23) je léčivo používané pro nemalobuněčný karcinom plic⁵⁵ s účinkem na anaplastický kinázový gen lymfomu plic.⁵⁶



Obrázek 12: Léčiva regagenoson, stanozol a crizotinib.

Indiplon (24) je inhibující neurotransmitter, který aktivací GABA receptorů zvyšuje účinek spánku. Existuje ve třech různých strukturách (polymorf).⁵⁷

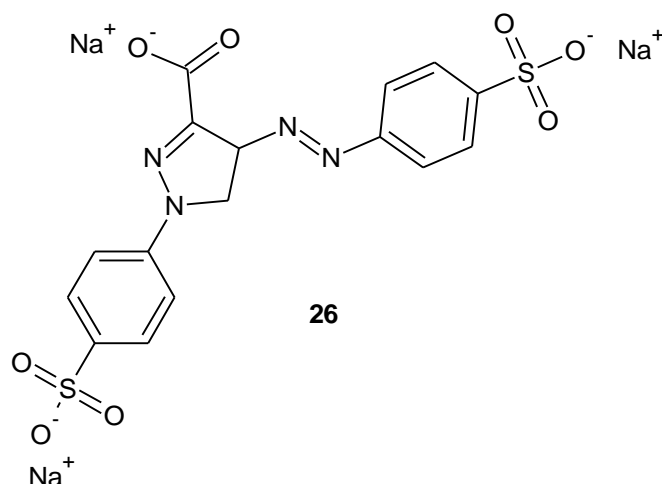


Obrázek 13: Léčiva indiplon a sildenafil.

Sildenafil (25) je používán pro léčbu mužů, kteří trpí poruchami erekce^{58,59}, pro léčbu plicní arteriální hypertenze. Je to léčivo blokující fosfodiesterázy 5.⁵⁹ Tento enzym je přítomen v několika dalších tkáních těla jako plíce, srdce atd.⁵⁸

3.3 BARVIVO

Tartrazin (26) je syntetické barvivo rozpustné ve vodě. Jeho roztok je žlutý.⁶⁰ Tartrazin obsahuje sulfonovou skupinu, díky které je vysoce rozpustný ve vodě a polární. Využívá se v potravinářství a kosmetice. Tartrazin je zodpovědný za časté alergické reakce u lidí.⁶¹ Nepříznivě ovlivňuje reprodukční schopnosti mužů. V potravinářském průmyslu je pomalu nahrazován přírodním barvivem zvaným kurkumin, který se izoluje se z oddenku *Curcuma longa*.⁶⁰ Jeho hlavní problém je jeho potenciální karcinogenita, při které dochází k rozkladu tartrazinu na jeho metabolity střevní mikroflórou. Zdraví škodlivý by byl tehdy, pokud by byl přijímán ve velkém množství.⁶²

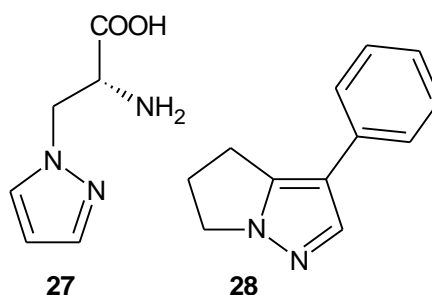


Obrázek 14: Molekula tartrazinu.

3.4 PŘÍRODNÍ LÁTKY

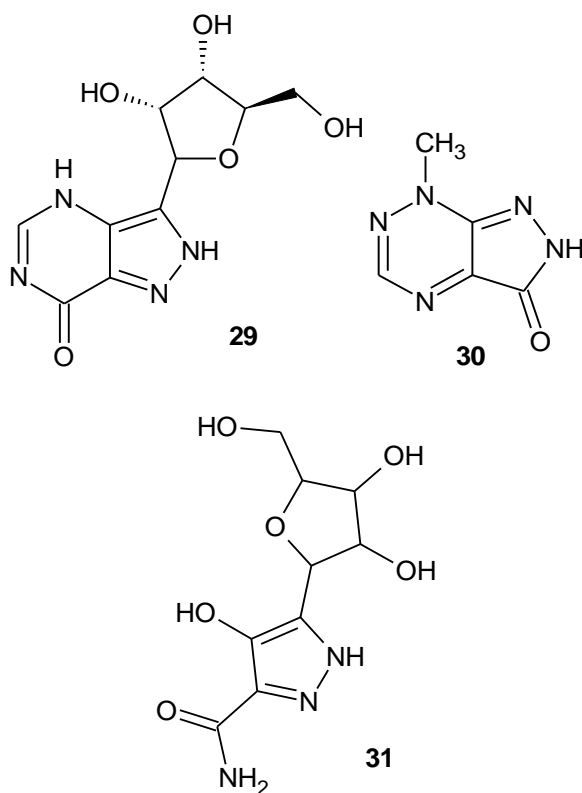
Jako první pyrazolový derivát byl izolován **β -pyrazol-1-ylalanin (27)** jako isomer histidinu¹ ze semen vodního melounu *Citrullus vulgaris* roku 1960.⁶³

Withasomnin (28) je izolovaný z kořene rostliny *Withania somnifera* Dun, což je rostlina používaná pro své léčebné účinky v Indii⁶³, a z kořenové kůry rostliny *Newbouldia laevis* z Konga.⁶⁴ Withasomnin projevuje spasmolytické, mírné analgetické účinky⁶³ a také má léčebné účinky proti malárii a jiným nemocem.⁶⁴



Obrázek 15: Přírodní látky β -pyrazol-1-ylalaninu a withasomninu.

Formycin B (29), (LAURUSIN) byl izolován z bakterie *Nocardia interforma* v roce 1965. Má antivirální a antibakteriální účinky. Formycin B také díky inhibici nukleosid fosforylázy purinu vykazuje antiparazitické účinky.⁶³



Obrázek 16: Přírodní látky formycinu B, nostocinu A a pyrazofurinu.

Nostocin A (30) byl izolován v roce 1996 ze sladkovodní kyanobakterie *Nostoc spongiaeforme* rostoucí v Thajsku. Je to fialové barvivo. Zabraňuje růstu několika druhům bakterií. Také se používá k hubení rostlin⁶³ a zelených řas.^{63,65}

Pyrazofurin (31) byl získán v roce 1969 z bakterie *Streptomyces candidus*.⁶³ V Africe se používá pro léčbu lidí trpících trypanosomou (spavá nemoc). Strukturálně je podobný nukleosidovému derivátu, který inhibuje enzym bakterií (dekarboxylázu orotinidu 5'-monofosfátu-OMPDC) v mnoha organismech. Účinně zabíjí prvoka *Trypanosoma cruzi*. V testech se také ukázalo, že je *Trypanosoma brucei* citlivá proti pyrazofurinu, ale pravděpodobně jiným mechanismem.⁶⁶ Je také velmi účinným antivirotikem proti řadě virů i včetně poxvirů.⁶⁷

4 Experimentální část

4.1 Použitá zařízení a analýzy

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III s frekvencí 400,13 MHz (^1H) a 100,61 MHz (^{13}C) a Bruker Ascend™ s frekvencí 500,13 MHz (^1H) a 125,78 MHz (^{13}C). NMR spektra byla měřena v deuteriochloroformu (CDCl_3) a dimethylsulfoxidu-d6. ^1H NMR spektra byla kalibrována v CDCl_3 na interní tetramethylsilan ($\delta = 0,00$). Uhlíkové chemické posuny byly kalibrovány na středový signál multipletu rozpouštědla $\delta = 77,23$ (CDCl_3). Uhlíková NMR spektra byla měřena standartním způsobem s širokopásmovým dekaplinkem protonů. Vzhled signálů je vyjádřen následovně: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), kv (kvintet), m (multiplet). Pokud se jedná o rozšířený signál, je doplněn písmeny br.

Elementární analýzy byly provedeny na automatickém analyzátoru Flash EA 2000 CHNS (Thermo Fisher Scientific).

Hmotnostní spektra byla měřena s použitím ionizační techniky MALDI na hmotnostním spektrometru s vysokým rozlišením LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Německo), vybaveným dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Detektor LTQ Orbitrap pracoval v módu v normálním hmotnostním rozmezí (m/z 50–2000). Jako matrice byla použita 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

Infračervená spektra byla měřena na přístroji Nicoletis50 FT-IR. Intenzity signálů: silný (s), střední (m), slabý (w).

Fotografie byly pořízeny na mobilu Iphone 6.

4.2 Použité chemické látky a rozpouštědla

kyselina fenyloctová	SIGMA-ALDRICH
Meldrumova kyselina	SIGMA-ALDRICH
pyridin	CARLO ERBA
dusitan sodný (NaNO_2)	LACHEMA
Kyselina tetrafluorboritá	FLUKA
octan sodný (CH_3COONa)	LACHEMA
síran sodný Na_2SO_4	Univerzitní zásoby

dichlormethan (CH_2Cl_2)

SIGMA-ALDRICH

ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)

Univerzitní zásoby

diethyl ether

PENTA

ethyl acetát (EtOAc)

PENTA

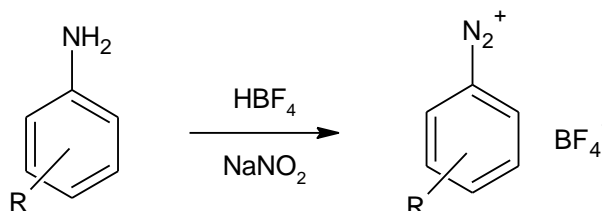
4.3 Syntézy připravených látek

Sloučenina ethyl 4-(fenyl)-3-(methylamino)but-2-enoátu (**I**) byla získána podle literatury.⁶⁸

4.3.1 Syntézy diazoniových solí

Obecné schéma a postup přípravy diazoniových solí.

Obecný postup přípravy:

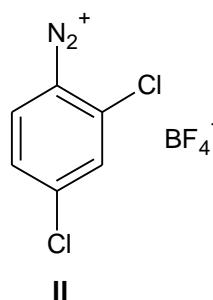


Obecný postup:

Do 150 ml kádinky bylo naváženo (0,04 mol, 1 ekv.) příslušného anilinu. Poté bylo přidáno 16 ml HBF₄ (48% vodný roztok) s 11 ml vody. Reakční směs byla ochlazena na 5 °C a za stálého míchání byl přikapáván roztok 3,1 g (0,045 mol, 1,125 ekv.) NaNO₂ ve 4 ml vody. Směs byla přefiltrována přes fritu, promyta ethanolem, 2 × etherem. Výsledná směs byla sušena na vzduchu.

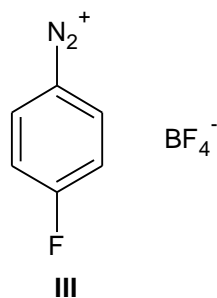
Výše uvedený postup byl použit k přípravám diazoniových solí níže uvedeným.

4.3.1.1 2,4-Dichlorbenzediazonim tetrafluoroborát (**II**)



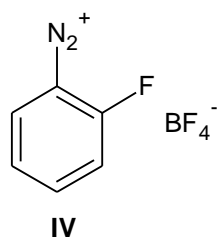
Bylo naváženo 6,48 g (0,04 mol, 1 ekv.) 2,4-dichloranilinu. Bylo získáno 8,53 g diazoniové soli s výtěžkem 82 %.

4.3.1.2 4-Fluorbenzondiazonim tetrafluoroborát (III)



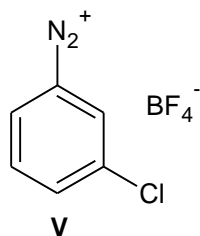
Bylo napipetováno 3,41 ml ($\rho = 1,173$ g/ml, 0,036 mol, 1 ekv.) 4-fluoranilinu. Výtěžek činil 83 %.

4.3.1.3 2-Fluorbenzondiazonim tetrafluoroborát (IV)



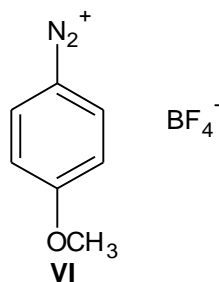
Bylo napipetováno 5,2 ml ($\rho = 1,153$ g/ml, 0,05 mol, 1 ekv.) 2-fluoranilinu. Výtěžek činil 95 %.

4.3.1.4 3-Chlorbenzondiazonim tetrafluoroborát (V)



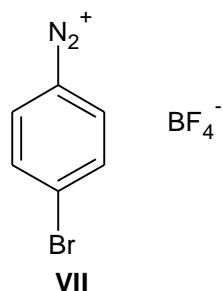
Bylo napipetováno 3,32 ml ($\rho = 1,205$ g/ml, 0,03 mol, 1 ekv.) 3-chloranilinu. Výtěžek činil 92 %.

4.3.1.5 4-Methoxybenzondiazonim tetrafluoroborát (VI)



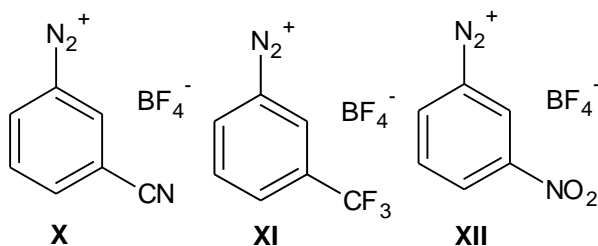
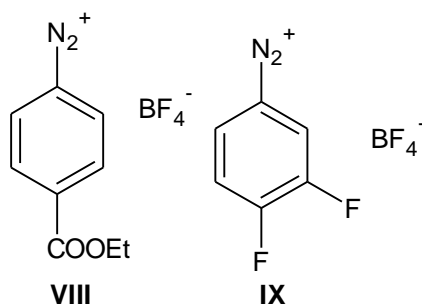
Bylo naváženo 15 g (0,12 mol, 1 ekv.) 4-methoxyanilinu. Výtěžek činil 84 %.

4.3.1.6 4-Brombenzediazonim tetrafluoroborát (VII)



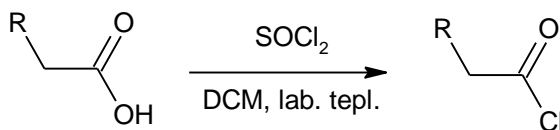
Bylo získáno 9,56 g (0,04 mol, 1 ekv.) diazoniové soli **VII** s výtěžkem 88 %.

Následující diazoniové soli pocházely ze zásob ÚOCHT:



4.3.2 Syntézy acetyl chloridů (XIII–XV)

Obecné postup:



R = naftyl, aryl, heteroaryl (XIII–XV)

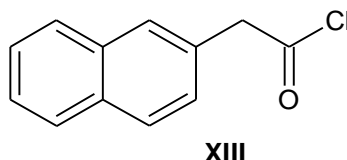
Obecný postup:

Uvedený postup byl vzat z literatury.⁶⁹ Do trojhrdlé baňky s příkapávací nálevkou a vzdušným chladičem opatřeným chlorkalciovou zátkou bylo předloženo (0,02 mol, 1 ekv.) karboxylové kyseliny rozpuštěné ve 32 ml suchého DCM. K roztoku kyseliny bylo příkapáno pár kapek dimethylformamidu (DMF) jako katalyzátoru. Do příkapávací nálevky bylo

předloženo (0,024 mol, 1,2 ekv.) thionylchloridu, který byl pomalu přikapáván do roztoku. Výsledná směs byla míchána 2,5–4 hodiny za laboratorní teploty. Následně byl ze směsi oddestilován přebytečný DCM a thionylchlorid za sníženého tlaku. Destilační zbytek byl dle ^1H NMR čistý a byl použit hned do dalšího kroku. Byl získán kvantitativní výtěžek.

Tímto způsobem byly připraveny níže uvedené látky.

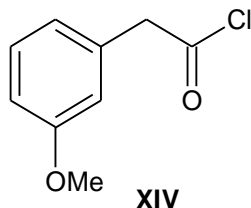
4.3.2.1 Syntéza 2-(naftalen-2-yl)ethanoyl chloridu (XIII)



Bylo naváženo 4 g (0,02 mol, 1 ekv.) 2-(naftalen-2-yl)octové kyseliny a napipetováno 1,74 ml (0,024, 1,2 ekv. mol) thionyl chloridu. Doba reakce 2,5 hodiny. Byl získán kvantitativní výtěžek (nažloutlá pevná látka **XIII**), který následně byl použit do další reakce.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,87–7,79 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,53–7,48 (m, 2H), 7,38–7,34 (m, 1H), 4,29 (s, 2H) ppm.

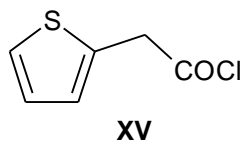
4.3.2.2 Syntéza 2-(3-methoxyfenyl)ethanoyl chloridu (XIV)



Bylo naváženo 4 g (0,024 mol, 1 ekv.) 2-(3-methoxyfenyl)octové kyseliny a napipetováno 1,92 ml (0,027 mol, 1,2 ekv.) thionyl chloridu. Doba reakce 1 hodina a 40 minut. Byl získán kvantitativní výtěžek (žlutá kapalina **XIV**), který byl následně použit do další reakce.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,29–7,26 (m, 1H), 6,89–6,82 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,79 (s, 3H) ppm.

4.3.2.3 Syntéza 2-(thiofen-2-yl)ethanoyl chloridu (XV)



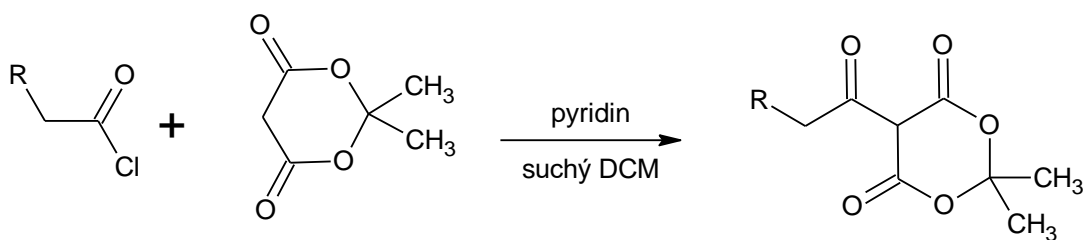
Bylo naváženo 5 g (35,17 mmol, 1 ekv.) 2-thiofenyloctové kyseliny s 3,68 ml (50,79 mol, 1,2 ekv.) thionyl chloridu. Doba reakce 3 hodiny. Byl získán kvantitativní výtěžek (černé kapaliny **XV**), který byl následně použit do další reakce.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,31–7,29 (m, 1H), 7,02–6,99 (m, 2H), 4,35 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171,2; 132,0; 128,5; 127,5; 126,5; 47,0 ppm.

4.3.3 Syntéza acylovaných Meldramových kyselin (XVI–XX)

Obecné rovnice přípravy:



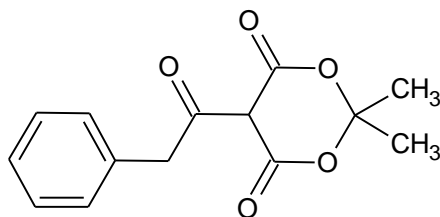
R = naftyl, aryl, heteroaryl, alkyl (**XVI–XX**)

Obecný postup přípravy:

Uvedený postup byl převzat z literatury⁶⁹. Do předložené 250 ml dvouhrdlé baňky bylo naváženo (0,05 mol, 1 ekv.) Meldrumovy kyseliny, která byla rozpuštěna ve 20 ml suchého DCM. Roztok byl míchán, chlazen v ledové lázni a během 10 minut bylo k němu přikapáváno 10 ml suchého pyridinu. Poté byl přikapáván roztok (0,05 mol, 1 ekv.) chloridu kyseliny ve 19 ml suchého dichlormethanu. Směs byla ponechána v ledové lázni (cca 1,5 hodiny) a následně se nechala vytemperovat na laboratorní teplotu. Roztok byl míchán do druhého dne. Po skončení reakční doby byla směs smíchána se 20 ml DCM a extrahována 20 ml vodného 2M roztoku HCl. Vodná fáze byla extrahována 2 × 15 ml DCM. Spojené organické fáze byly vytřepány 2 × 20 ml 2M HCl a 25 ml solanky. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na_2SO_4 a odpařena na odparce do sucha. Všechny uvedené látky byly použity do dalšího kroku bez čištění.

Tímto způsobem byly připraveny níže uvedené látky.

4.3.3.1 2,2-Dimethyl-5-(fenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XVI)

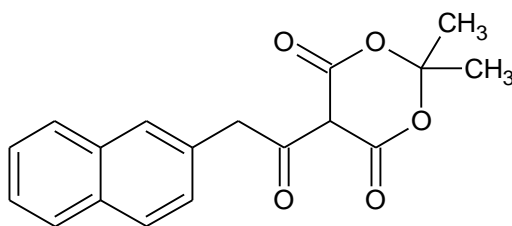


XVI

Bylo naváženo 7,42 g (0,05 mol, 1 ekv.) Meldrumovy kyseliny a přikapáváno 10 ml pyridinu. Poté byl přikapáván roztok 7,73 g (0,05 mol, 1,2 ekv; $\rho=1,169$ g/ml) fenylacetylchloridu ve 19 ml suchého dichlormethanu. Bylo získáno 12,9 g hnědé kapaliny 2,2-dimethyl-5-(fenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dionu (**XVI**), což činí 98 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15,32 (br s, 1H), 7,40–7,37 (m, 2H), 7,35–7,28 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 1,72 (s, 6H) ppm.

4.3.3.2 2,2-Dimethyl-5-(naftalen-2-yl)acetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (XVII)

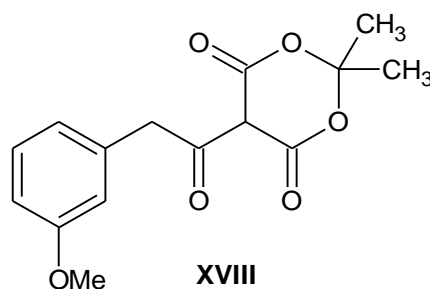


XVII

Bylo naváženo (0,024 mol, 1 ekv.) Meldrumovy kyseliny, přikapáváno 4,3 ml pyridinu. Poté byl přikapáván roztok (0,02 mol, 1,2 ekv.) (naftalen-2-yl)acetylchloridu **XIII** v 8 ml suchého DCM. Bylo získáno 5,72 g hnědé kapaliny 2,2-dimethyl-5-(naftylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dionu (**XVII**) s výtěžkem 85 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (s, 1H), 7,81–7,79 (m, 4H), 7,50–7,45 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 1,71 (s, 6H) ppm.

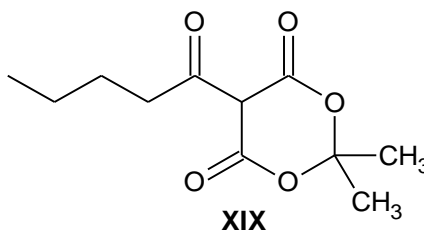
4.3.3.3 2,2-Dimethyl-5-(3-methoxyfenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XVIII)



Bylo naváženo (0,024 mol, 1 ekv.) Meldrumovy kyseliny, která byla rozpuštěna ve 10 ml suchého DCM. Roztok byl míchán, chlazen v ledové lázni a během 10 minut bylo k němu přikapáváno 4,8 ml pyridinu. Poté byl přikapáván roztok (0,024 mol, 1,2 ekv.) 3-methoxyfenylacetyl chloridu **XIV** v 9 ml suchého DCM. Bylo získáno 6,87g žluté kapaliny 2,2-dimethyl-5-(3-methoxyfenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dionu (**XVIII**) s výtěžkem 96 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,27–7,21 (m, 1H), 6,97–6,94 (m, 2H), 6,84–6,81 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,72 (s, 6H) ppm.

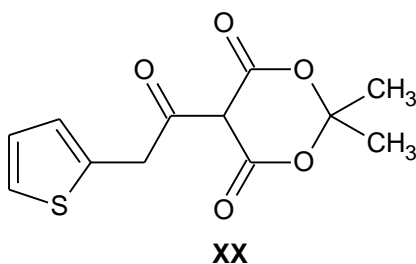
4.3.3.4 2,2-Dimethyl-5-(1-oxopentyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XIX)



Bylo naváženo 6,43 g (0,03 mol, 1 ekv.) Meldrumovy kyseliny, přikapáváno 6,6 ml pyridinu. Poté byl přikapáván roztok (0,03 mol, 1,2 ekv.) valeroyl chloridu v 12,5 ml suchého DCM. Bylo získáno 5,78 g hnědé kapaliny 2,2-dimethyl-5-(1-oxopenyl)-1,3-dioxan-4,6-dionu (**XIX**) s výtěžkem 90 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15,29 (OH, 1H), 3,09–3,06 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,71–1,65 (m, 2H), 1,47–1,40 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm.

4.3.3.5 2,2-Dimethyl-5-(2-thiofenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XX)

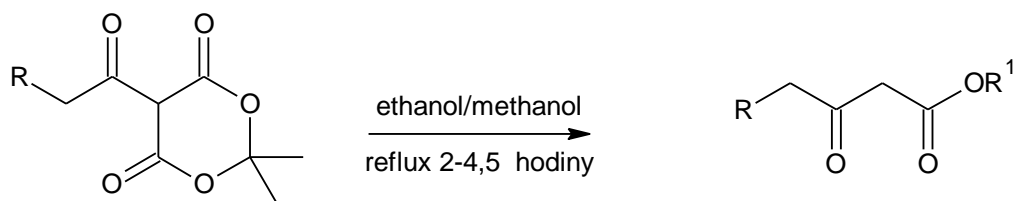


Bylo naváženo 5,65 g (35,17 mmol, 1 ekv.) Meldrumovy kyseliny, přikapáváno 6,88 ml pyridinu. Poté byl přikapáván roztok (35,17 mmol 1,2 ekv.) (thiofen-2-yl)acetyl chloridu **XV** v 12,5 ml suchého DCM. Bylo získáno 9,26 g černé kapaliny 2,2-dimethyl-5-(2-thiofenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dionu (**XX**) s výtěžkem 98 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 15,24 (OH, 1H), 7,24–7,23 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,98–6,96 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 1,74 (s, 6H) ppm.

4.3.4 Syntézy 3-oxoesterů (XXI–XXV)

Obecný postup přípravy oxoesterů:



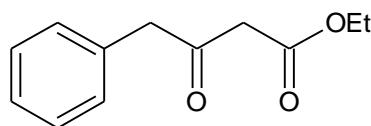
R = alkyl, aryl, naftyl, heteroaryl (**XXI–XXV**)

R¹ = OCH_2CH_3 , CH_3

Uvedený postup byl převzat z literatury⁶⁹. Výchozí acylovaná Meldrumova kyselina byla rozpuštěna ve 90 ml ethanolu. Reakční směs byla refluxována 2,5 hodiny pod zpětným chladičem. Poté byl ethanol za vakua odpařen. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc).

Tímto způsobem byly připraveny níže uvedené látky.

4.3.4.1 Ethyl-4-fenyl-3-oxo-4-butanoát (XXI)



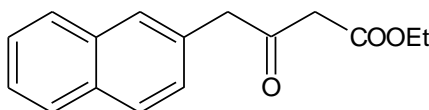
XXI

Výchozí látka 2,2-dimethyl-5-(fenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XVI) byla refluxována 2,5 hodiny. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1). Bylo získáno 6,43 g oxoesteru XXI (66%) jako žluté kapaliny. R_f = 0,78.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36–7,26 (m, 3H), 7,22–7,20 (m, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 207,10173, [M+Na]⁺ 229,08370 sloučenina C₁₂H₁₄O₃ vyžaduje [M+H]⁺ 207,10157, [M+Na]⁺ 229,08352.

4.3.4.2 Ethyl-4-(naftalen-2-yl)-3-oxobutanoát (XXII)



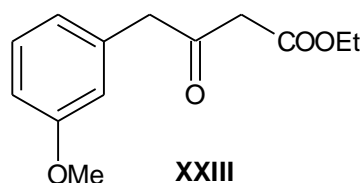
XXII

Výchozí látka 2,2-dimethyl-5-(naftylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XVII) byla refluxována 4,5 hodiny. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1), kde bylo získáno 2,67 g (49 %) světle hnědé kapaliny oxoesteru XXII. R_f = 0,82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83–7,78 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,48–7,45 (m, 2H), 7,32–7,30 (m, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 257,11755, [M+Na]⁺ 279,09954, [M+K]⁺ 295,07353, sloučenina C₁₆H₁₆O₃ vyžaduje [M+H]⁺ 257,11722, [M+Na]⁺ 279,09917, [M+K]⁺ 295,07310.

4.3.4.3 Ethyl-4-(3-methoxyfenyl)-3-oxobutanoát (XXIII)



XXIII

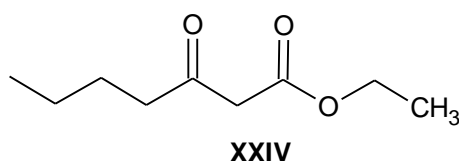
Výchozí látka 2,2-dimethyl-5-(3-methoxyacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (XVIII) byla refluxována 4,5 hodiny. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií

(silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1), kde bylo získáno 3,5 g (63 %) světle hnědé kapaliny oxoesteru **XXIII**. R_f = 0,8.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,27–7,23 (m, 1H), 6,83–6,78 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 5H), 3,44 (s, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 237,11238, [M+Na]⁺ 259,09435, sloučenina C₁₃H₁₆O₄ vyžaduje [M+H]⁺ 237,11214, [M+Na]⁺ 259,09408.

4.3.4.4 Ethyl-3-oxoheptanoát (XXIV)



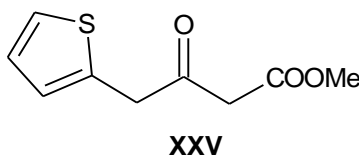
Výchozí látka 2,2-dimethyl-5-(1-oxopentyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (**XIX**) byla refluxována 4 hodiny. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 20:1). Bylo získáno 3,26 g oxoesteru **XXIV** jako žluté kapaliny s výtěžkem 58 %. R_f = 0,56.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,41 Hz, 2H), 1,58 (kv, 2H), 1,37–1,26 (m, 5H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 203,2; 167,5; 61,5; 49,5; 42,9; 25,7; 22,3; 14,3; 13,9 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 173,11724, [M+Na]⁺ 195,09918, sloučenina C₉H₁₆O₃ vyžaduje [M+H]⁺ 173,11722, [M+Na]⁺ 195,09917.

4.3.4.5 Methyl-3-oxo-4-(thiopen-2-yl)butanoát (XXV)



Výchozí látka 2,2-dimethyl-5-(2-thiopen-2-ylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (**XX**) byla refluxována 3 hodiny v methanolu. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1). Bylo získáno 3,14 g hnědo-černé kapaliny oxoesteru **XXV** (46 %). R_f = 0,52.

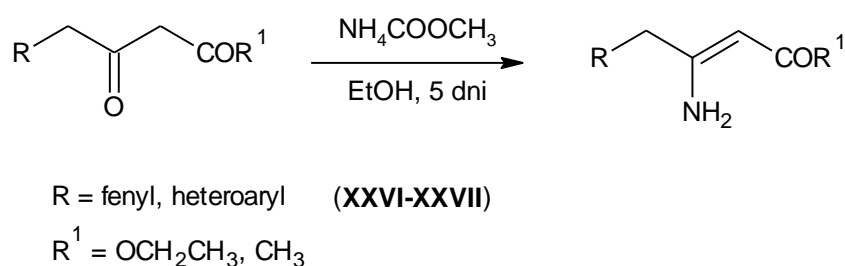
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,26–7,24 (m, 1H), 7,00–6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,67 (NH, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 199,3; 167,6; 134,2; 127,6; 127,4; 125,8; 52,7; 47,8; 43,8 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 199,04250 sloučenina $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 199,04234.

4.3.5 Syntézy β -enaminoesterů (XXVI–XXXII)

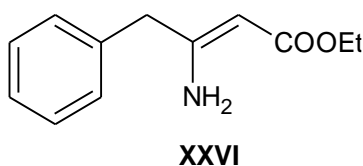
Obecný postup přípravy: ¹⁰



β -oxoester (15,5 mmol, 1 ekv.) byl smíchán s octanem amonným (77,5 mmol, 5 ekv.). Směs byla míchána ve 20 ml ethanolu za laboratorní teploty 5 dní. Organická fáze byla odpařena a k surovému zbytku bylo přidáno 25 ml DCM. Výsledná směs byla přefiltrována přes fritu a promyta 10 ml DCM. Organická fáze byla promyta 10 ml vody, 10 ml solanky a vysušena Na_2SO_4 . Organické rozpouštědlo bylo odpařeno na odparce.

Tímto postupem byly připraveny níže uvedené látky.

4.3.5.1 Ethyl-3-(amino)-4-fenylbut-2-enoát (XXVI)

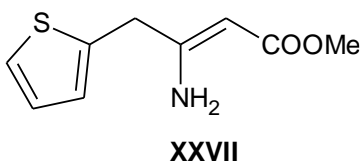


3,21 g (15,5 mmol, 1 ekv.) ethyl-3-oxo-4-fenylbutanoátu (**XXI**) a 5,97 g (77,5 mmol, 5 ekv.) octanu amonného. Bylo získáno 2,96 g žluté viskózní kapaliny ethyl-3-amino-4-fenylbutanoátu (**XXVI**) s výtěžkem 93 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,87 (NH, 1H), 7,33–7,29 (m, 2H), 7,29–7,25 (m, 1H), 7,25–7,20 (m, 2H), 4,51 (NH, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206,11774, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 228,09976 sloučenina $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206,11756, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 228,09950.

4.3.5.2 Syntéza methyl-3-(amino)-4-(thiofen-2-yl)but-2-enoátu (XXVII)



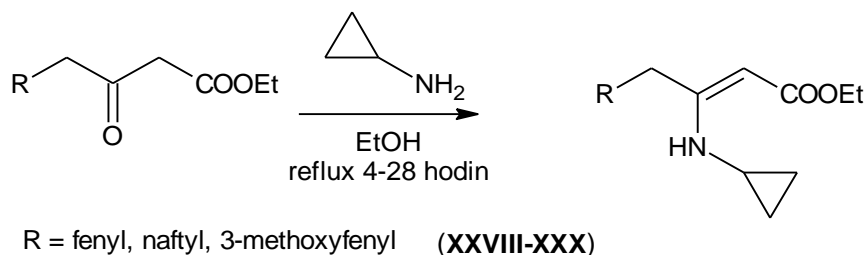
1,17 g (5,9 mmol, 1 ekv.) methyl-3-oxo-4-thienylbutanoátu (**XXV**) a 2,28 g (29,51 mmol, 5 ekv.) octanu amonného. Bylo získáno 0,95 g černé kapaliny methyl-3-amino-4-(thiofen-2-yl)but-2-enoátu (**XXVII**) s výtěžkem 82 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (NH, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,98–6,96 (m, 1H), 6,93–6,92 (m, 1H), 4,67 (NH, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,66 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170,7; 160,1; 138,1; 127,3; 127,2; 125,5; 84,3; 50,5; 36,4 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 198,05828, sloučenina $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 198,05833.

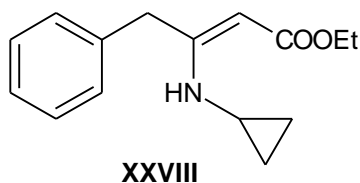
Obecný postup:



Do 50 ml baňky bylo naváženo (5,4 mol, 1 ekv.) β -oxoesteru a napipetováno (6,49 mol, 1,2 ekv.) cyklopropylaminu a jako rozpouštědlo byl použit ethanol (15 ml). Směs byla refluxována 4–28 hodin. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií.

Tímto byly připraveny níže uvedené sloučeniny.

4.3.5.3 Ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-fenylbut-2-enoát (XXVIII)



1,12 g (5,4 mol, 1 ekv.) β -oxoesteru **XXI**, 0,45 ml ($\rho=0,824$ g/ml, 6,49 mol, 1,2 ekv.) cyklopropylaminu. Směs byla refluxována 4 hodiny. Produkt byl dostatečně čistý pro použití

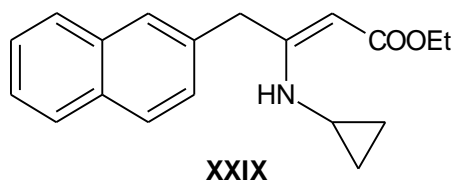
do dalšího kroku. Bylo získáno 1,25 g žluté kapaliny ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-fenylbut-2-enoátu (**XXVIII**) s výtěžkem 95 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,61 (NH, 1H), 7,35–7,19 (m, 5H), 4,45 (s, 1H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,40–2,34 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,69–0,63 (m, 2H), 0,58–0,52 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170,8; 165,2; 136,8; 129,0; 128,8; 126,9; 84,5; 58,7; 39,5; 24,8, 14,8; 8,2 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,14911, sloučenina $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,14886.

4.3.5.4 Ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-(naftalen-2-yl)but-2-enoát (**XXIX**)



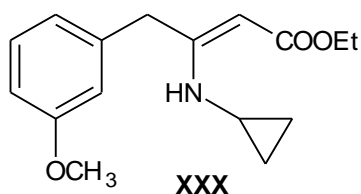
1,6 g (6,25 mmol, 1 ekv.) β -oxoesteru **XXII**, 0,52 ml ($\rho=0,824$ g/ml, 7,50 mmol, 1,2 ekv.) cyklopropylaminu. Reakční směs byla zahřívána 28 hodin. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,62 g hnědé viskózní kapaliny ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-(naftalen-2-yl)but-2-enoátu (**XXIX**) s výtěžkem 34 %.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,66 (NH, 1H), 7,81–7,77 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,47–7,42 (m, 2H), 7,38–7,36 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,09 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,41–2,35 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,68–0,62 (m, 2H), 0,59–0,55 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170,8; 165,1; 134,3; 133,7; 132,5; 128,4; 127,8; 127,8; 127,5; 127,4; 126,3; 125,8; 84,7; 58,8; 39,6; 24,8; 14,7; 8,2 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296,16481, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 318,14694 sloučenina $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296,16451, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,14645.

4.3.5.5 Ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-(3-methoxyfenyl)but-2-enoát (XXX)



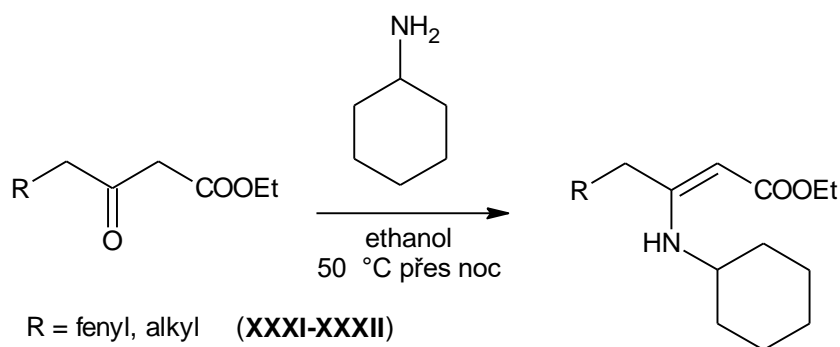
3,26 g (13,73 mmol, 1 ekv.) β -oxoesteru **XXIII**, 1,14 ml ($\rho=0,824$ g/ml, 16,47 mmol, 1,2 ekv.) cyklopropylaminu. Reakční směs byla zahřívána 6 hodin a poté byla míchána za laboratorní teploty do druhého dne. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 20:1). Bylo získáno 1,48 g hnědé viskózní kapaliny ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-(3-methoxyfenyl)but-2-enoátu (**XXX**) s výtěžkem 39 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,60 (NH, 1H), 7,24–7,20 (m, 1H), 6,86–6,84 (m, 1H), 6,81–6,77 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,41–2,35 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,69–0,64 (m, 2H), 0,57–0,53 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170,7; 164,9; 159,9; 138,4; 129,7; 121,5; 114,9; 112,0; 84,5; 58,7; 55,3; 39,4; 24,8; 14,8; 8,2 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276,15952, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298,14145, sloučenina $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276,15942, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298,14136.

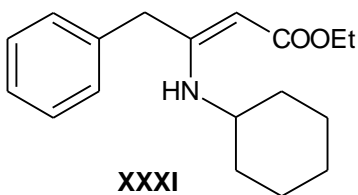
Obecný postup:



Do 50 ml baňky bylo naváženo (3,97 mmol, 1 ekv.), napipetováno ($\rho=0,867$ g/ml, 3,97 mmol, 1 ekv.) čerstvě destilovaného cyklohexylaminu a přidáno 5 ml ethanolu a pár kapek kyseliny octové. Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě 50 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua odparce. Produkt byl dostatečně čistý pro použití do dalšího kroku.

Tímto způsobem byly připraveny níže uvedené látky.

4.3.5.6 Ethyl-3-(cyklohexylamino)-4-fenylbut-2-enoát (XXXI)



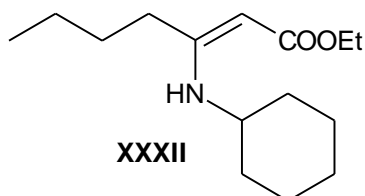
0,82 g (3,97 mmol, 1 ekv.) oxoesteru **XXI**, 0,45 ml ($\rho=0,867$ g/ml, 3,97 mmol, 1 ekv.) čerstvě destilovaného cyklohexylaminu. Bylo získáno 1,06 g žlutě tuhnoucí látky enaminoesteru **XXXI** ve výtěžku 89 %.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,70–8,68 (d, NH, 1H), 7,35–7,28 (m, 2H), 7,26–7,19 (m, 3H), 4,46 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,28–3,27 (m, 1H), 1,66–1,65 (m, 4H), 1,51–1,50 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,21–1,17 (m, 5H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170,9; 162,4; 137,1; 128,8; 128,6; 126,9; 114,9; 112,0; 83,2; 58,5; 39,1; 34,5; 25,5; 24,8; 14,8 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,11365 sloučenina $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,19581.

4.3.5.7 Ethyl-3-cyklohexylaminohept-2-enoát (XXXII)



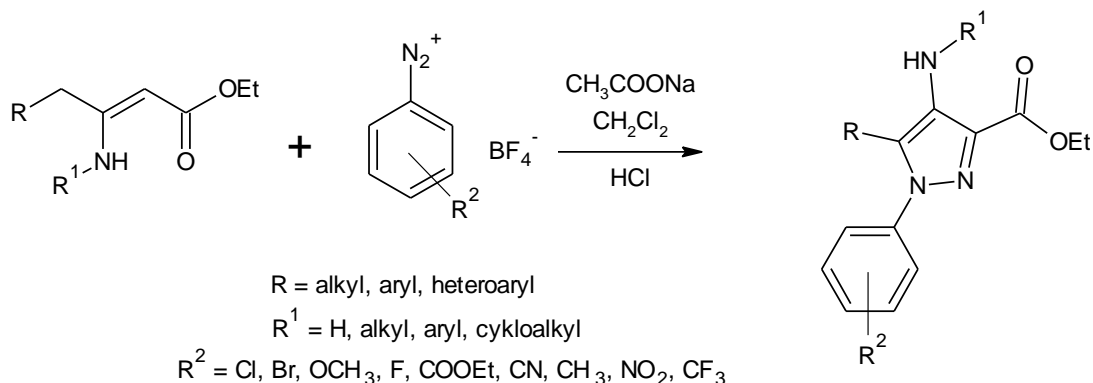
2,93 g (0,02 mol, 1 ekv.) oxoesteru **XXIV**, 1,69 ml ($\rho=0,867$ g/ml, 0,02 mol, 1 ekv.) cyklohexylaminu. Bylo získáno 4,25 g žluté tuhnoucí kapaliny ethyl-3-(cyklohexylamino)hept-2-enoátu (**XXXII**) s výtěžkem 98 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,66 (d, NH, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,34–3,27 (m, 1H), 2,19–2,15 (m, 2H), 1,87–1,75 (m, 4H), 1,60–1,47 (m, 3H), 1,41–1,30 (m, 5H), 1,27–1,23 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,21175, sloučenina $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,21146.

4.3.6 Syntézy ethyl-1,5-diaryl-4-(subst.amino)pyrazol-3-karboxylátů

Obecné schéma:



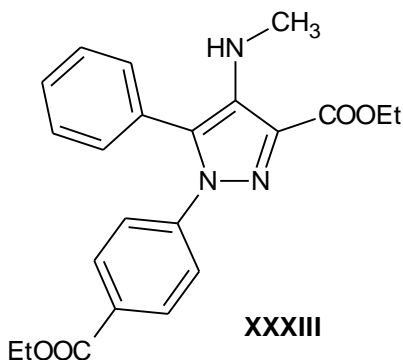
Obecný postup:

Metoda A: Do 50 ml baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo naváženo (5 mmol, 1 ekv.) enaminoesteru, (30 mmol, 6 ekv.) octanu sodného a 30 ml DCM. K tomu po částech za chlazení bylo přidáváno (10 mmol, 2 ekv.) diazoniové soli. Směs byla míchána v ledové lázni. Poté byl octan sodný odsát na fritě. K filtrátu bylo přidáno 30 ml zředěné vodné HCl (1:1) a roztok byl míchán 30 minut. Oddělená vodná vrstva byla neutralizována NaHCO₃ na pH 7 a vyextrahována 30 ml DCM. Obě organické fáze byly spojeny a promyty 25 ml NaHCO₃. Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena. Odparek byl podroben sloupcové chromatografii.

Metoda B: Postup stejný jako výše uvedený, akorát změna v bázi. Octan sodný za fosforečnan draselný (K₃PO₄).

Tímto postupem byly připraveny látky níže uvedené.

4.3.6.1 Ethyl-1-(4-ethoxyfenyl)-5-fenyl-4-(methylamino)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (XXXIII)



Metoda A: Oxoester **I** (5,65 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (2,83 mmol, 2 ekv.) s CH_3COONa (17 mmol, 6 ekv.). Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 20:1). Bylo získáno 656,2 mg ethyl-1-(4-ethoxyfenyl)-5-fenyl-4-(methylamino)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu (**XXXIII**) jako žluté krystalické látky s výtěžkem 59 %. $R_f = 0,41$.

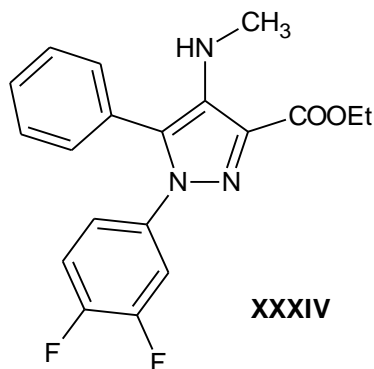
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,93–7,91 (m, 2H), 7,34–7,32 (m, 3H), 7,29–7,26 (m, 4H), 5,08 (NH, 1H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 165,9; 164,3; 143,4; 137,9; 132,2; 131,1; 130,3; 130,2; 129,5; 128,9; 128,7; 128,6; 125,1; 61,4; 61,1; 33,9; 14,7; 14,5 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}]^+$ 393,16858, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 416,15838, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 432,13233, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 809,32790 sloučenina $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ vyžaduje: $[\text{M}]^+$ 393,16831, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 416,15808, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 432,13201, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 809,32639.

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3391(\text{N-H, m}), 2989(\text{w}), 2853(\text{w}), 1704(\text{C=O, s}), 1690(\text{C=O, s}), 1577(\text{w}), 1471(\text{m}), 1305(\text{s}), 1114(\text{s}), 932(\text{w}), 786(\text{s}) \text{ cm}^{-1}$.

4.3.6.2 Ethyl-1-(3,4-difluorofenyl)-4-(methylamino)-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (XXXIV)



Metoda A: Oxoester **I** (2,89 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (5,77 mmol, 2 ekv.) a CH_3COONa (17,28 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána přes noc. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,39 g ethyl-1-(3,4-difluorofenyl)-4-(methylamino)-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XXXIV**) s výtěžkem 38 %. Žluto-oranžová krystalická látka s $R_f = 0,39$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36–7,33 (m, 3H), 7,27–7,25 (m, 2H), 7,15–7,09 (m, 1H), 7,05–6,98 (m, 1H), 6,92–6,88 (m, 1H), 5,04 (NH, 1H), 4,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), ppm.

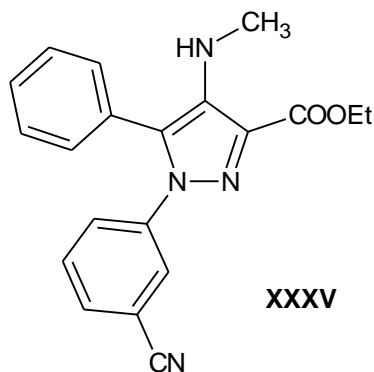
^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -135,26 (d, $^1J_{\text{CF}} = 20,4$ Hz), -137,70 (d, $^1J_{\text{CF}} = 20,4$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164,2; 150,9 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 10,9$ Hz); 149,9 (dd, $^1J_{\text{CF}} = 248,9$ Hz); 150,8 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 9,9$ Hz); 149,8 (dd, $^1J_{\text{CF}} = 248,7$ Hz); 137,7; 136,2 (dd, $^4J_{\text{CF}} = 3,4$ Hz); 136,2 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 7,9$ Hz); 131,9; 131,1; 129,9; 128,9; 128,8; 128,6; 121,8 (dd, $^4J_{\text{CF}} = 3,7$ Hz); 121,8 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 6,5$ Hz); 117,2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 18,2$ Hz); 115,4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20,2$ Hz); 61,1; 33,9; 14,7 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}]^+$ 357,12849, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 380,11831, sloučenina $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ vyžaduje: $[\text{M}]^+$ 357,12834, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 380,11810.

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3403$ (N-H, w), 2990 (w), 2810 (w), 1696 (C=O, s), 1515 (s), 1366 (m), 1248 (s), 1114 (m), 917 (w), 802 (m), 579 (w) cm^{-1} .

4.3.6.3 Ethyl-1-(3-kyanofenyl)-5-fenyl-4-(methylamino)-1H-pyrazol-3-karboxylát (XXXV)



Metoda A: Oxoester **I** (3,75 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (7,5 mmol, 2 ekv.) s CH_3COONa (22,5 mmol, 6 ekv.). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,93 g ethyl-1-(3-kyanofenyl)-5-fenyl-4-(methylamino)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XXXV**) s výtěžkem 71 %. Žlutá krystalická látka s $R_f = 0,49$.

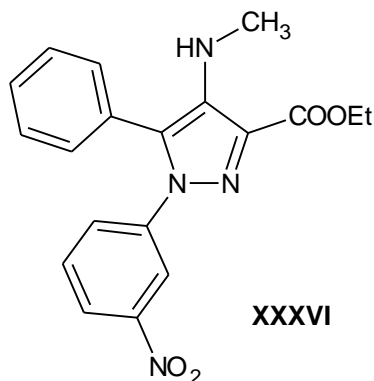
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,588–7,581 (m, 1H), 7,52–7,51 (m, 1H), 7,39–7,34 (m, 5H), 7,27–7,26 (m, 2H), 7,26–7,25 (m, 1H), 5,09 (brs, 1H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164,1; 140,6; 137,8; 132,4; 131,2; 131,1; 129,8; 129,7; 129,5; 129,2; 128,8; 128,7; 128,4; 117,9; 113,2; 61,2; 33,9; 14,7 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}]^+$ 346,14256, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369,13241, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 385,10636, sloučenina $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ vyžaduje: $[\text{M}]^+$ 346,14243, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369,13220, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 385,10613.

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3379$ (N-H, w) 2231 (CN, m), 1693 (C=O, s), 1602 (m), 1447 (m), 1139 (m), 704 (s), 696 (s) 512 (m), 446 (w), 402 (w) cm^{-1} .

4.3.6.4 Ethyl-1-(3-nitrofenyl)-4-(methylamino)-5-fenyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (XXXVI)



Metoda A: Oxoester **I** (4 mmol, 1 ekv.), diazoniová sůl (8 mmol, 2 ekv.) a CH_3COONa (23,9 mmol, 6 ekv.). Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,66 g ethyl-1-(3-nitrofenyl)-4-(methylamino)-5-fenyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu (**XXXVI**) s výtěžkem 45 %. Hnědá krystalická látka s $R_f = 0,38$.

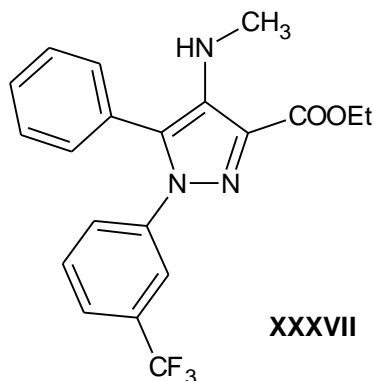
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,14–8,13 (m, 1H), 8,09–8,08 (m, 1H), 7,52–7,49 (m, 1H), 7,43–7,39 (m, 1H), 7,37–7,36 (m, 3H), 7,30–7,29 (m, 2H), 5,11 (brs, 1H), 4,48 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164,1; 148,3; 140,8; 137,9; 132,4; 131,2; 130,9; 129,8; 129,7; 129,3; 128,7; 128,4; 122,3; 120,4; 61,2; 33,8; 14,7 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,14008, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389,12248, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 405,09654, sloučenina $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ vyžaduje: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,14008, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389,12203, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 405,09596.

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3433$ (N-H, m), 3121 (w), 2924 (w), 1720 (C=O, s), 1605 (w), 1524 (s), 1385 (s), 1176 (s), 617 (w), 537 (w), 463 (m), 419 (w) cm^{-1} .

4.3.6.5 Ethyl-5-fenyl-1-(3-trifluoromethylfenyl)-4-(methylamino)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (XXXVII)



Metoda A: Oxoester **I** (5,76 mmol, 1 ekv.), diazoniová sůl (11,5 mmol, 2 ekv.) a CH₃COONa (34,57 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána 21 hodin. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,71 g ethyl-5-fenyl-1-(3-trifluoromethylfenyl)-4-(methylamino)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu (**XXXVII**) s výtěžkem 32 %. Žluto-hnědá krystalická látka s R_f = 0,78 (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (s, 1H), 7,49–7,47 (m, 1H), 7,36–7,31 (m, 5H), 7,27–7,25 (m, 2H), 5,04 (NH, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ppm.

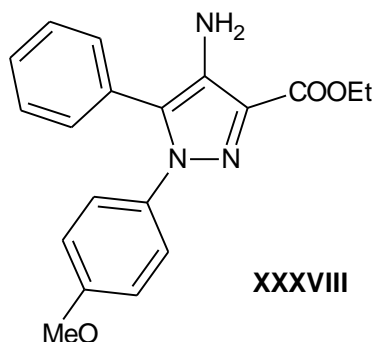
¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: -62,89 (s, F) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164,2; 140,2; 137,7; 132,1; 131,4 (q, ²*J*_{CF} = 33,2 Hz), 131,1; 130,0; 129,4; 128,9; 128,7; 128,6; 124,4 (q, ³*J*_{CF} = 3,6 Hz); 123,5 (q, ¹*J*_{CF} = 272,6 Hz); 122,5 (q, ³*J*_{CF} = 3,6 Hz); 61,2; 33,9; 14,7 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M]⁺ 389,13483, [M+Na]⁺ 412,12463, [M+K]⁺ 428,09861, sloučenina C₂₀H₁₈F₃N₃O₂ vyžaduje: [M]⁺ 389,13456, [M+Na]⁺ 412,12433, [M+K]⁺ 428,09827.

IČ (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3397 (N-H, w), 3071 (C-H, w), 2871 (w) 1690 (C=O, s), 1568 (w), 1480 (s), 1129 (s), 977 (w), 933 (w), 696 (m), 418 (w)cm⁻¹.

4.3.6.6 Ethyl-4-amino-5-fenyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (XXXVIII)



Metoda A: Oxoester **XXVI** (3,63 mmol, 1 ekv.), diazoniová sůl (7,25 mmol, 2 ekv.) a CH_3COONa (21,76 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána 2 hodiny. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 10:1). Bylo získáno 0,99 g ethyl-4-amino-5-fenyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XXXVIII**) s výtěžkem 81 %. Oranžovo-hnědá krystalická látka s $R_f = 0,66$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,37–7,34 (m, 2H), 7,31–7,28 (m, 1H), 7,20–7,18 (m, 4H), 6,81–6,78 (m, 2H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,23 (NH, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

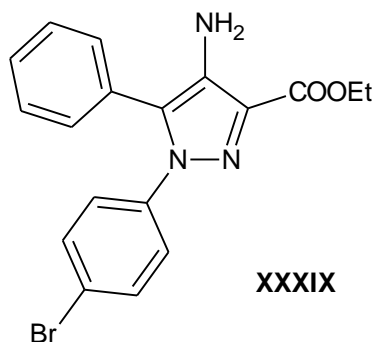
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164,1; 159,2; 133,2; 133,1; 130,9; 129,3; 129,2; 129,1; 128,2; 126,7; 114,1; 60,9; 55,6; 14,7 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,15015, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 360,13227, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 376,10620, sloučenina $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ vyžaduje: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,14992, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 360,13186, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 376,10580.

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3428$ (N-H, w), 3019 (w), 2902 (w), 1689 (C=O, s), 1551 (s), 1448 (s), 1156 (s), 1130 (s), 1074 (w), 970 (m), 849 (s), 412 (w) cm^{-1} .

Elementární analýza: pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ vypočteno 67,64 % C; 5,68 % H; 12,46 % N. Nalezeno bylo 67,94 % C; 5,72 % H; 12,29 % N.

4.3.6.7 Ethyl-4-amino-1-(4-bromfenyl)-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (XXXIX)



Metoda A: Oxoester **XXVI** (3,23 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (6,46 mmol, 2 ekv.) s CH₃COONa (19,4 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána 2,5 hodiny. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,9 g ethyl-4-amino-1-(4-bromfenyl)-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XXXIX**) s výtěžkem 72 %. Světle hnědá krystalická látka s R_f = 0,42.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,43–7,32 (m, 5H), 7,21–7,15 (m, 4H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,21 (NH, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

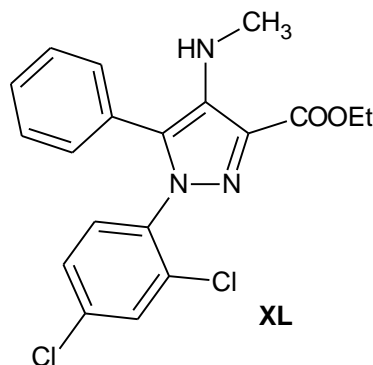
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 163,9; 138,8; 133,6; 132,1; 131,7; 129,3; 129,2; 129,0; 128,6; 127,8; 126,5; 121,6; 61,1; 14,7 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M+Na]⁺ 408,03180, sloučenina C₁₈H₁₆BrN₃O₂ vyžaduje: [M+Na]⁺ 408,03180.

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3449 (N-H, w), 3339 (N-H, w), 3060 (w), 2930 (w), 1705 (C=O, s), 1562 (w), 1491 (s), 1364 (s), 1300 (w), 967 (s), 723 (s) cm⁻¹.

Elementární analýza: pro C₁₈H₁₆BrN₃O₂ vypočteno 55,97 % C; 4,18 % H; 10,88 % N. Nalezeno bylo 56,32 % C; 4,24 % H; 10,65 % N.

4.3.6.8 Ethyl-5-fenyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-(methylamino)-1H-pyrazol-3-karboxylát (XL)



Metoda A: Oxoester **I** (2,5 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (5 mmol, 2 ekv.) s CH₃COONa (15 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána 21 hodin. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1). Bylo získáno 0,36 g ethyl-5-fenyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-(methylamino)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XL**) s výtěžkem 37 %. Žlutá krystalická látka s R_f = 0,69.

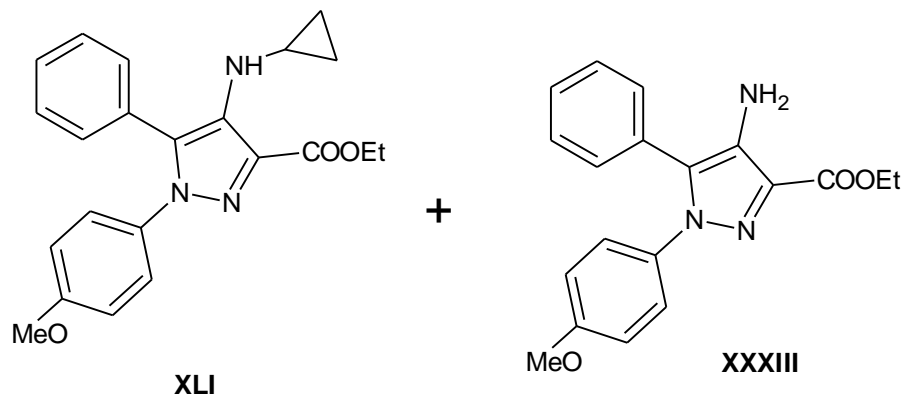
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36–7,35 (m, 1H), 7,28–7,24 (m, H), 7,22–7,21 (m, 1H), 7,20–7,19 (m, 1H), 5,12 (NH, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164,3; 136,9; 136,4; 135,9; 133,9; 132,1; 131,2; 130,6; 130,5; 130,1; 129,5; 128,7; 128,2; 127,6; 61,1; 33,9; 14,7 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 390,07821, [M+Na]⁺ 412,06018 sloučenina C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₂ vyžaduje [M+H]⁺ 390,07706, [M+Na]⁺412,05900

IČ (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3402 (N-H, w), 3096 (w), 2868 (w), 1689 (C=O, s), 1493 (s), 1216 (s), 928 (w), 832 (m), 740 (s), 424 (w) cm⁻¹.

4.3.6.9 Ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-fenyl-1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (XLI)



Metoda A: Oxoester **XXVIII** (2,04 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (4,08 mmol, 2 ekv.) s CH₃COONa (12,23 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána přes noc. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1). Bylo získáno 0,32 g ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-fenyl-1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu (**XLI**) s výtěžkem 42 %. $R_f = 0,68$. Při reakci také došlo k decyklopropylaci. Bylo získáno 0,17 g ethyl-4-amino-5-fenyl-1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-pyrazol-3-karboxylátu (**XXXIII**) s výtěžkem 25 %. Hnědá krystalická látka s $R_f = 0,48$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,27 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 5,35 (NH, 1H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,17–2,22 (m, 1H), 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,28–0,24 (m, 2H), 0,11–0,07 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 164,5; 159,0; 136,3; 133,2; 131,6; 130,9; 130,4; 129,0; 128,2; 127,9; 127,1; 113,8; 60,8; 55,6; 28,8; 14,7; 8,9 ppm.

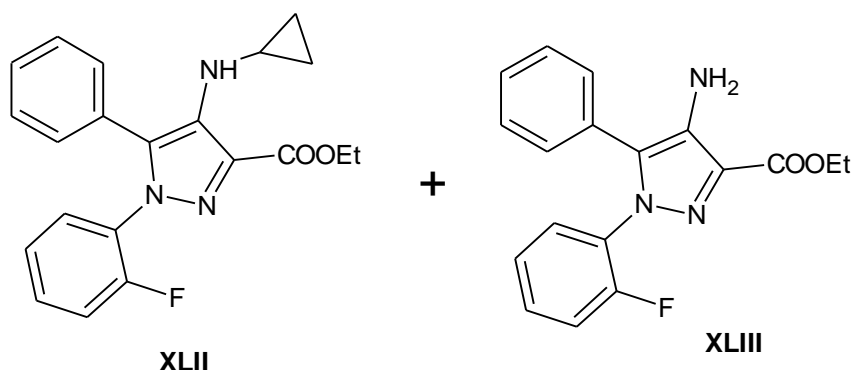
HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 378,18186, [M+Na]⁺ 400,16391 sloučenina C₂₂H₂₃N₃O₃ vyžaduje [M+H]⁺ 378,18122, [M+Na]⁺400,16316

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3399$ (N-H, w), 3367 (N-H,w), 3083 (w), 2837 (w), 1682 (C=O, s), 1566 (w), 1512 (s), 1407 (w), 1199 (s), 881 (w), 720 (s), 491 (m), 401 (w) cm⁻¹.

Pro ethyl-1-(4-methoxyfenyl)-4-(amino)-5-fenyl-1*H*-pyrazol-3-karboxylát (**XXXIII**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,37–7,27 (m, 3H), 7,21–7,17 (m, 4H), 6,82–6,78 (m, 2H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,23 (NH, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,66 (NH, 1H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

4.3.6.10 Ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-fenyl-1-(2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (XLII)



Metoda A: Oxoester **XXVIII** (1,63 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (3,26 mmol, 2 ekv.) s CH₃COONa (9,78 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána přes noc. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1). Bylo získáno 0,15 g ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-fenyl-1-(2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XLII**) s výtěžkem 25 %. Hnědá krystalická látka s R_f = 0,71. Při reakci také došlo k decyklopropylaci. Bylo získáno 0,11 g ethyl-4-amino-5-fenyl-1-(2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XLIII**) s výtěžkem 21 %. R_f = 0,53.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,39 (NH, 1H), 4,43 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,27 (m, 2H), 0,09 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164,4; 157,4 (d, ¹*J*_{CF} = 252,2 Hz); 135,8; 131,5; 131,3; 138,9 (d, ³*J*_{CF} = 7,5 Hz); 128,1 (d, ²*J*_{CF} = 12,3 Hz); 127,7; 124,4 (d, ⁴*J*_{CF} = 3,9 Hz); 116,4 (d, ²*J*_{CF} = 19,7 Hz); 60,9; 28,7; 14,7; 8,9 ppm.

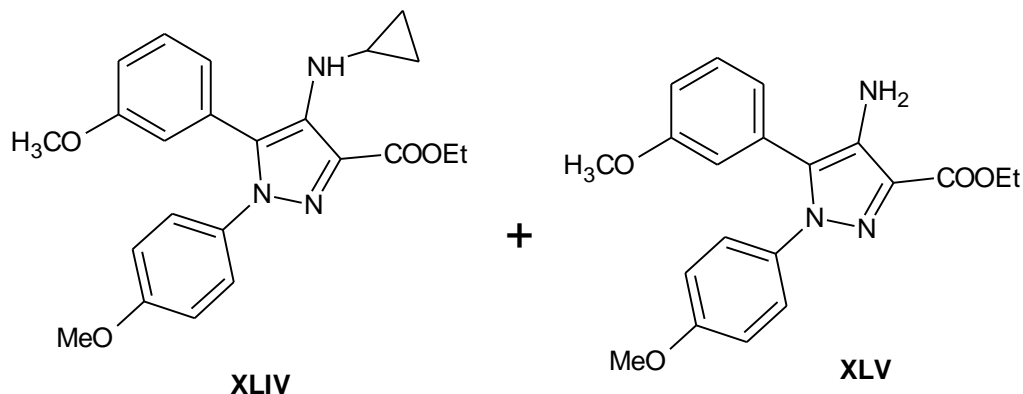
HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 366,16067, [M+Na]⁺ 388,14277 sloučenina C₂₁H₂₀FN₃O₂ vyžaduje [M+H]⁺ 366,16123, [M+Na]⁺ 388,14318.

IČ (neat): ν̃(cm⁻¹) = 3370 (N-H, w), 2986 (w), 2927 (w), 1689 (C=O, s), 1609 (w), 1509 (s), 1271 (w), 1247 (s), 1083 (m), 958 (m), 760 (s), 405 (w) cm⁻¹.

Pro ethyl-1-(2-fluorfenyl)-4-(amino)-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (**XLIII**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,48-7,45 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,25 (NH, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

4.3.6.11 Ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-(3-methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (XLIV)



Metoda A: Oxoester **XXX** (2,18 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (4,36 mmol, 2 ekv.) s CH_3COONa (13,07 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána přes noc. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 10:1). Bylo získáno 0,29 g ethyl-4-(cyklopropylamino)-5-(3-methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XLIV**) s výtěžkem 33 %. Hnědý tuhnutí olej s $R_f = 0,63$. Při reakci také došlo k decyklopropylaci. Bylo získáno 0,12 g ethyl-4-amino-5-(3-methoxyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XLV**) s výtěžkem 15 %. $R_f = 0,47$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,19–7,13 (m, 3H), 6,87–6,80 (m, 3H), 6,77–6,73 (m, 2H), 5,19 (NH, 1H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,21–2,16 (m, 1H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,30–0,26 (m, 2H), 0,16–0,12 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164,6; 159,0; 158,9; 136,2; 133,2; 132,1; 130,4; 128,9; 128,8; 126,9; 124,3; 117,1; 113,9; 113,8; 60,8; 55,6; 55,4; 28,8; 14,7; 8,8 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}]^+$ 407,18466 sloučenina $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ vyžaduje $[\text{M}]^+$ 407,18396.

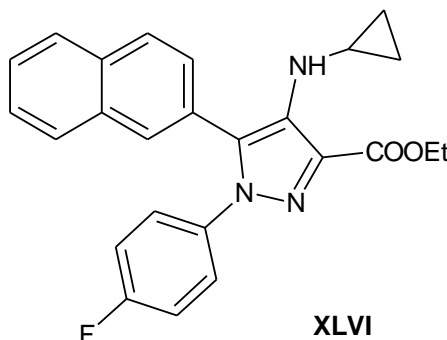
Elementární analýza: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ vypočteno 67,80 % C; 6,18 % H; 10,31 % N. Nalezeno bylo 67,80 % C; 6,16 % H; 10,10 % N.

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3394$ (N-H, w), 2976 (w), 2934 (w), 1683 (C=O, s), 1589 (w), 1533 (s), 1242 (s), 1137 (m), 1033 (m), 934 (w), 810 (m), 540 (w) cm^{-1} .

Pro ethyl-1-(4-methoxyfenyl)-4-(amino)-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (**XLV**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,85-6,79 (m, 3H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 4,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,05 (NH, 2H) 1,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

4.3.6.12 Ethyl-4-(cyklopropylamino)-1-(4-fluorfenyl)-5-naftalen-2-yl-1H-pyrazol-3-karboxylát (XLVI)



Metoda A: Oxoester **XXIX** (1,62 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (3,25 mmol, 2 ekv.) s CH_3COONa (9,74 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána přes noc. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (silikagel/ CH_2Cl_2 -EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,40 g ethyl-4-(cyklopropylamino)-1-(4-fluorfenyl)-5-naftalen-2-yl-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XLVI**) s výtěžkem 55 %. Hnědý tuhnoucí olej s $R_f = 0,53$.

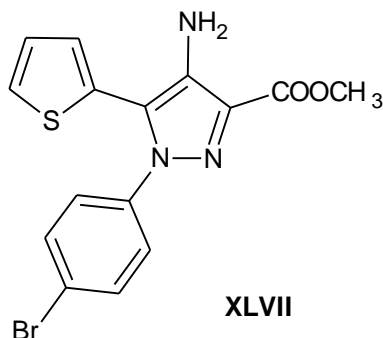
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,8 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,42 (NH, 1H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,15 (m, 1H) 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,24 (m, 2H), 0,01 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164,4; 161,9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246,7$ Hz); 136,8; 136,1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz); 132,9; 132,7; 131,0; 128,8; 128,7; 128,3; 128,0; 127,9; 127,5; 127,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 17,4$ Hz); 126,9; 126,7; 115,8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22,1$ Hz); 61,0; 28,8; 14,7; 8,9 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,17835, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 438,16047, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 454,19431 sloučenina $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$ vyžaduje $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,17688, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 438,15883, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 454,13276

IČ (neat): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3388$ (N-H, w), 3057 (w), 2905 (w), 1687 (C=O, s), 1510 (s), 1299 (w), 1020 (m), 901 (w), 478 (m), 444 (w), 425 (w) cm^{-1} .

**4.3.6.13 Methyl-4-amino-1-(4-bromfenyl)-5-(thiofen-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboxylát
(XLVII)**



Metoda A: Oxoester **XXVII** (4,79 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (9,59 mmol, 2 ekv.) s CH₃COONa (28,77 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána přes noc. Po přidání HCl bylo vyloučeno převážné množství pyrazolu a zbytek surové směsi bylo čištěno sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 20:1). Bylo získáno 1,02 g methyl-4-amino-1-(4-bromfenyl)-5-(thiofen-2-yl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (**XLVII**) s výtěžkem 56 %. Bílá krystalická látka.

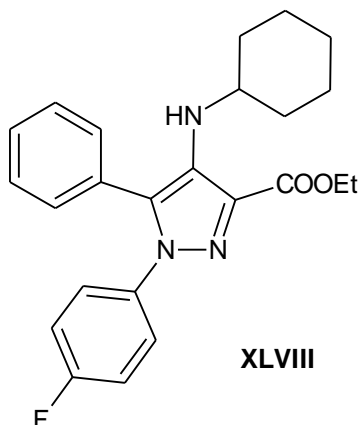
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,77–7,76 (m, 1H), 7,62–7,60 (m, 2H), 7,31–7,30 (m, 3H), 7,23–7,22 (m, 1H), 4,02 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 163,0; 138,9; 137,7; 134,3; 133,7; 133,5; 132,4; 129,4; 128,6; 125,5; 124,7; 118,4; 53,3 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M]⁺ 376,98344, [M+H]⁺ 377,99126, [M+Na]⁺ 399,97327 sloučenina C₁₅H₁₂BrN₃O₂S vyžaduje [M]⁺ 376,9820, [M+H]⁺ 377,99063, [M+Na]⁺ 399,97257.

IČ (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3106 (N-H, w), 3083 (N-H, w), 2734 (m), 2568 (m), 2519 (m), 2323 (m), 1737 (C=O, s), 1600 (w), 1504 (s), 1116 (s), 1014 (s), 614 (w) cm⁻¹.

4.3.6.14 Ethyl-4-(cyklohexylamino)-5-fenyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylát (XLVIII)



Metoda A: Oxoester **XXXI** (2,97 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (5,94 mmol, 2 ekv.) s CH₃COONa (11,78 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána 2,5 hodiny. Surová směs byla čištěna sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,71 g ethyl-4-(cyklohexylamino)-5-fenyl-1-(4-fluorfenyl)-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XLVIII**) s výtěžkem 59 %. Hnědý tuhnutí olej s R_f = 0,37.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33–7,31 (m, 3H), 7,24–7,17 (m, 4H), 6,96–6,92 (m, 2H), 5,92 (NH, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,67–2,61 (m, 1H), 1,73–1,69 (m, 2H), 1,58–1,52 (m, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,40–1,37 (m, 1H), 1,11–0,98 (m, 3H), 0,93–0,83 (m, 2H) ppm.

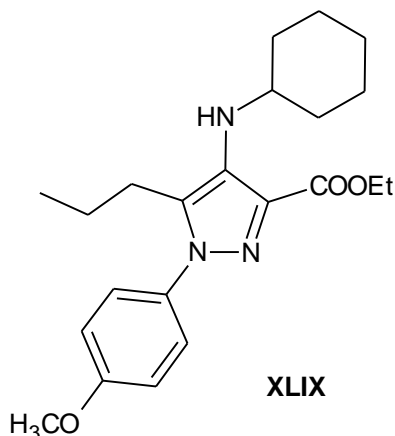
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164,3; 161,9 (d, ¹*J*_{CF} = 246,7 Hz); 136,1 (d, ⁴*J*_{CF} = 2,8 Hz); 135,0; 132,6; 130,6; 130,5; 129,6; 128,7; 128,6; 127,6 (d, ³*J*_{CF} = 8,9 Hz); 115,8 (d, ²*J*_{CF} = 22,8 Hz); 60,9; 53,4; 33,8; 25,9; 24,8; 14,7 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M]⁺ 407,20151, [M+H]⁺ 408,20838 sloučenina C₂₄H₂₆FN₃O₂ vyžaduje [M]⁺ 407,20818, [M+H]⁺ 408,20818.

IČ (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3352 (N-H, w), 2980 (w), 2852 (w), 1688 (C=O, s), 1530 (s), 1511 (s), 1444 (m), 1363 (m), 1225 (s), 910 (w), 520 (w), 403 (w) cm⁻¹.

Elementární analýza: pro C₂₄H₂₆FN₃O₂ vypočteno 70,74 % C; 6,43 % H; 10,31 % N. Nalezeno bylo 71,00 % C; 6,37 % H; 10,12 % N.

4.3.6.15 Ethyl-4-(cyklohexylamino)-1-(4-methoxyfenyl)-5-propyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (XLIX)



Metoda A: Oxoester **XXXII** (2,97 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (5,94 mmol, 2 ekv.) s CH₃COONa (11,78 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána 3,45 hodiny. Surová směs byla čištěna sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 10:1). Bylo získáno 0,42 g ethyl-4-(cyklohexylamino)-1-(4-methoxyfenyl)-5-propyl-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**XLIX**) s výtěžkem 29 %. Hnědý olej s R_f = 0,36.

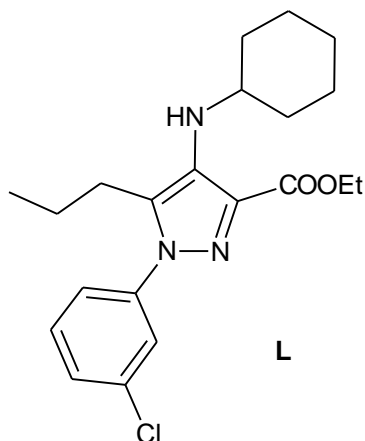
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32–7,29 (m, 2H), 6,96–6,94 (m, 2H), 4,56 (NH, 1H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,00–2,97 (m, 1H), 2,56–2,53 (m, 2H), 1,98–1,96 (m, 2H), 1,77–1,74 (m, 2H), 1,60–1,59 (m, 1H), 1,48–1,42 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32–1,17 (m, 6H), 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164,4; 159,8; 133,23; 133,20; 132,94; 132,92; 127,7; 114,3; 60,7; 55,7; 55,5; 34,1; 27,2; 26,1; 25,1; 21,2; 14,7; 14,0 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 386,24453, [M+Na]⁺ 408,22663, [M+K]⁺ 424,20067
sloučenina C₂₂H₃₁N₃O₂ vyžaduje [M+H]⁺ 386,24382, [M+Na]⁺ 408,22576, [M+K]⁺ 424,19970

IČ (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3338 (N-H, w), 2927 (m), 2850 (m), 1689 (C=O, s), 1608 (w), 1566 (w), 1514 (s), 1223 (m), 1139 (s), 1028 (m), 461 (w), 414 (w) cm⁻¹.

4.3.6.16 Ethyl-4-(cyklohexylamino)-1-(3-chlorfenyl)-5-propyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (L)



Metoda A: Oxoester **XXXII** (2,97 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (5,94 mmol, 2 ekv.) s CH₃COONa (11,78 mmol, 6 ekv.). Směs byla míchána přes noc. Surová směs byla čištěna sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 20:1). Bylo získáno 0,59 g ethyl-4-(cyklohexylamino)-1-(3-chlorfenyl)-5-propyl-1H-pyrazol-3-karboxylátu (**L**) s výtěžkem 39 %. Hnědý olej s R_f = 0,49.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,46–7,46 (m, 1H), 7,42–7,38 (m, 2H), 7,33–7,31 (m, 1H), 4,59 (NH, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,02–2,97 (m, 1H), 2,63–2,59 (m, 2H), 1,98–1,96 (m, 2H), 1,77–1,75 (m, 2H), 1,61–1,60 (m, 1H), 1,50–1,43 (sextet, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,32–1,17 (m, 6H), 0,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm.

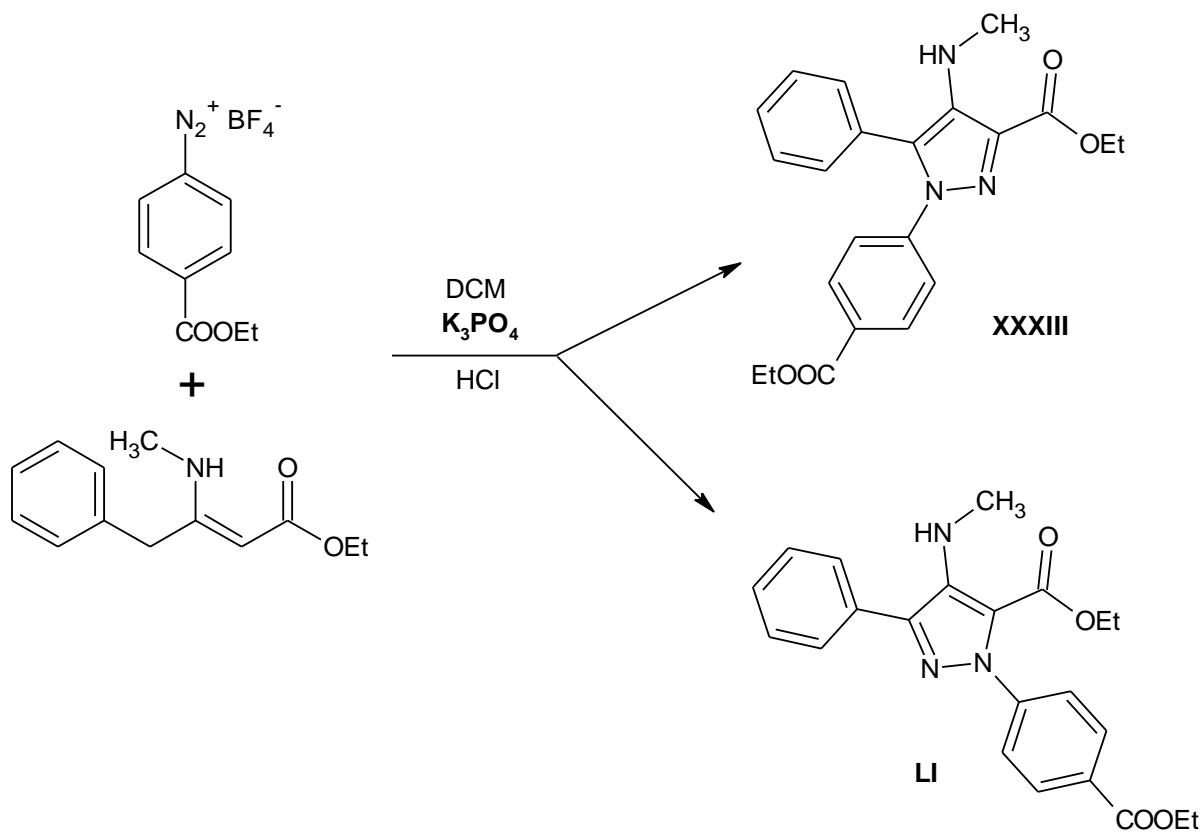
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164,1; 140,9; 134,9; 134,0; 133,7; 132,5; 130,2; 129,0; 126,6; 124,3; 60,9; 55,5; 34,1; 27,2; 26,1; 25,1; 21,1; 14,6; 14,0 ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M+H]⁺ 390,19497, [M+Na]⁺ 412,17697, [M+K]⁺ 428,15096 sloučenina C₂₁H₂₈ClN₃O₂ vyžaduje [M+H]⁺ 390,19428 [M+Na]⁺ 412,17623, [M+K]⁺ 428,15016.

IČ (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3339 (N-H, w), 2927 (m), 2851, 1692 (C=O, s), 1303 (m), 1174 (s), 1139 (s), 1095 (m), 974 (w), 644 (w), 481 (w), 423 (w) cm⁻¹.

4.3.6.17 Ethyl-1-(4-ethoxyfenyl)-
(XXXIII-LI)

5-fenyl-4-(methylamino)-1H-pyrazol-3-karboxylát



Metoda B: Oxoester **I** (2,28 mmol, 1 ekv.) a diazoniová sůl (4,56 mmol, 2 ekv.) s K₃PO₄ (13,68 mmol, 6 ekv.). Reakční čas syntézy trval 4 hodiny. Surová směs byla čištěna sloupcovou chromatografií (silikagel/CH₂Cl₂-EtOAc 20:1). Látka **XXXIII** 0,11 g (12 %) s R_f = 0,78 a látka **LI** 0,32 g (36 %) s R_f = 0,5.

XXXIII

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93–7,91 (m, 2H), 7,38–7,31 (m, 3H), 7,28–7,25 (m, 4H), 5,18 (NH, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

LI

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,09–8,07 (m, 2H), 7,75–7,31 (m, 2H), 7,49–7,47 (m, 2H), 7,43–7,39 (m, 2H), 7,36–7,32 (m, 1H), 5,06 (NH, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm.

HRMS (MALDI) nalezeno: [M]⁺ 393,16946, [M + H]⁺ 394,17656, sloučenina C₂₂H₂₃N₃O₄ vyžaduje [M]⁺ 393,16831, [M + H]⁺ 394,17613.

5 Výsledky a diskuze

5.1 Příprava β -oxoesterů

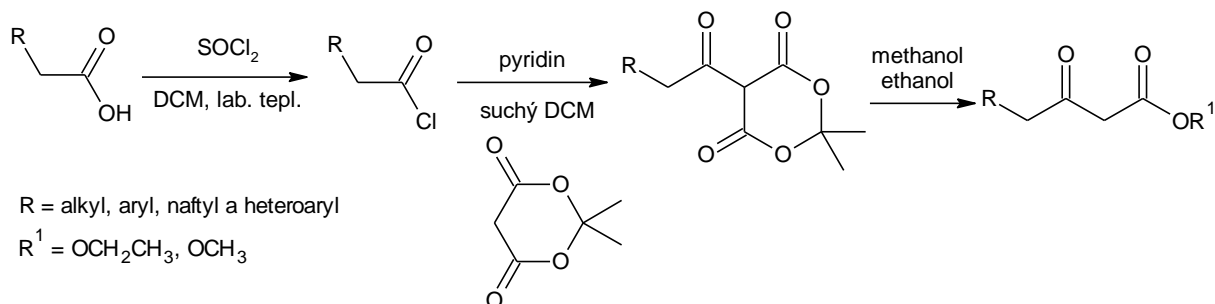


Schéma 12: Obecný postup syntézy β -oxoesterů.

Výchozími látkami byly karboxylové kyseliny, které byly převedeny na reaktivnější deriváty karboxylových kyselin pomocí thionylchloridu. Chloridy kyselin byly prodlouženy o dva uhlíkové atomy pomocí Meldrumovy kyseliny. Následně acylovaná Meldrumova kyselina byla podrobena ethanolýze na β -oxoestery (**Schéma 12**). Všechny β -oxoestery byly čištěny sloupcovou chromatografií. Látky byly řádně charakterizované pomocí ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopií a HRMS metody.

. Látka 2,2-dimethyl-5-(2-thiofenylacetyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (**XX**) byla podrobena methanolýze (**b**) místo ethanolýzy (**a**), což vedlo k lepšímu výtěžku (**Schéma 13**).

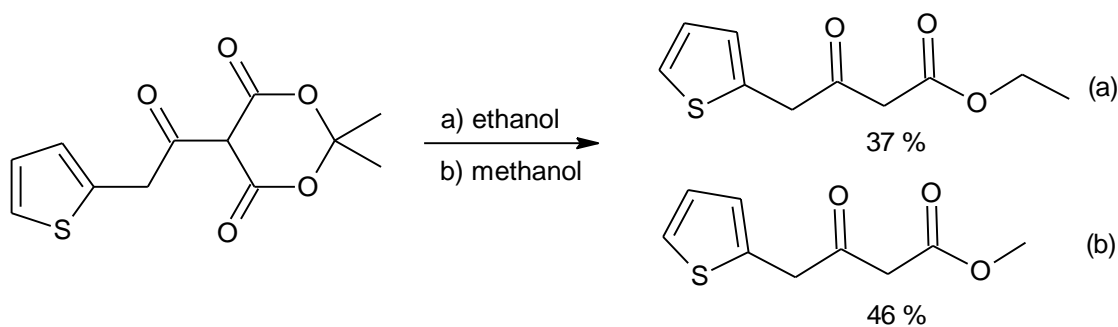
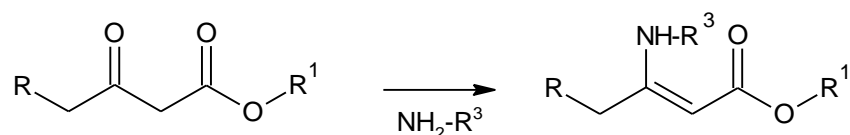


Schéma 13: Acylovaná Meldrumova kyselina **XX** podrobena methanolýze/ethanolýze

5.1.1 Příprava β -enaminoesterů



R = alkyl, aryl, naftyl a heretoaryl

R¹ = CH₃, Et

R³ = H, CH₃, cyklopropyl, cyklohexyl

Schéma 14: Přípravy β -enaminoesterů.

Enaminoestery (**Schéma 14**) s **primární amino** skupinou byly připraveny (lit.¹⁰) pomocí octanu amonného, který byl v pětinasobku oproti výchozímu oxoesteru. Jako rozpouštědlo byl zvolen ethanol z důvodu zamezení případné reesterifikace. Reakce probíhala za laboratorní teploty po dobu 4-5 dní. Reakce je chemoselektivní, nevznikaly žádné vedlejší produkty oxoamidu ani enaminoamidu. Nebylo je potřeba nijak přečišťovat. Látky byly charakterizovány ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopii i HRMS metodou. Výtěžek látky methyl-3-amino-4-(thiofen-2-yl)butanoátu (**XXVII**) byl 82 % a ethyl-3-amino-4-fenylbutanoátu (**XXVI**) 93 %.

Pro syntézu **sekundárního enaminoesteru** byl zvolen **cyklohexylamin** a **cyklopropylamin**.

Reakce s **cyklopropylaminem** probíhala v prostředí ethanolu, ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-fenylbut-2-enoát (**XXXI**) byl refluxován po dobu 4 hodin. Látka nemusela být přečišťována a takto byla použita do reakce s diazoniovou solí. Látky ethyl 3-(cyklopropylamino)-4-(naftalen-2-yl)but-2-enoát (**XXIX**) (36 %) a ethyl-3-(cyklopropylamino)-4-(3-methoxyfenyl)but-2-enoát (**XXX**) (39 %) byly získány v nízkých výtěžcích, protože byla nutná purifikace na rozdíl od primárních enaminoesterů. Přečišťováním byl snižován také výtěžek z důvodu zpětné reakce enaminoesteru zpátky na výchozí oxoester.

Reakce s **cyklohexylaminem** byly úspěšnější. Pro reakci byl použit čerstvě predestilovaný cyklohexylamin. Reakce byla katalyzována pár kapkami kyseliny octové a byla mírně zahřívána přes noc při teplotě 50 °C. Zde nebylo potřeba žádné čištění a takto byl ethyl-3-(cyklohexylamino)-4-fenylbut-2-enoát (**XXXI**) ve výtěžku 89 % a ethyl-3-cyklohexylaminohept-2-enoát (**XXXII**) ve výtěžku 98 % použit do posledního kroku s diazoniovou solí.

Byla proveden pokus o syntézu enaminoesteru s **aromatickým N-substituentem**. Jako amin byl použit *p*-toluidin. Po sloupcové chromatografii byl izolován derivát 4-pyridonu **LIII**, enaminoesteru **LIV** a oxoamidu **LV** (**Schéma 15**).

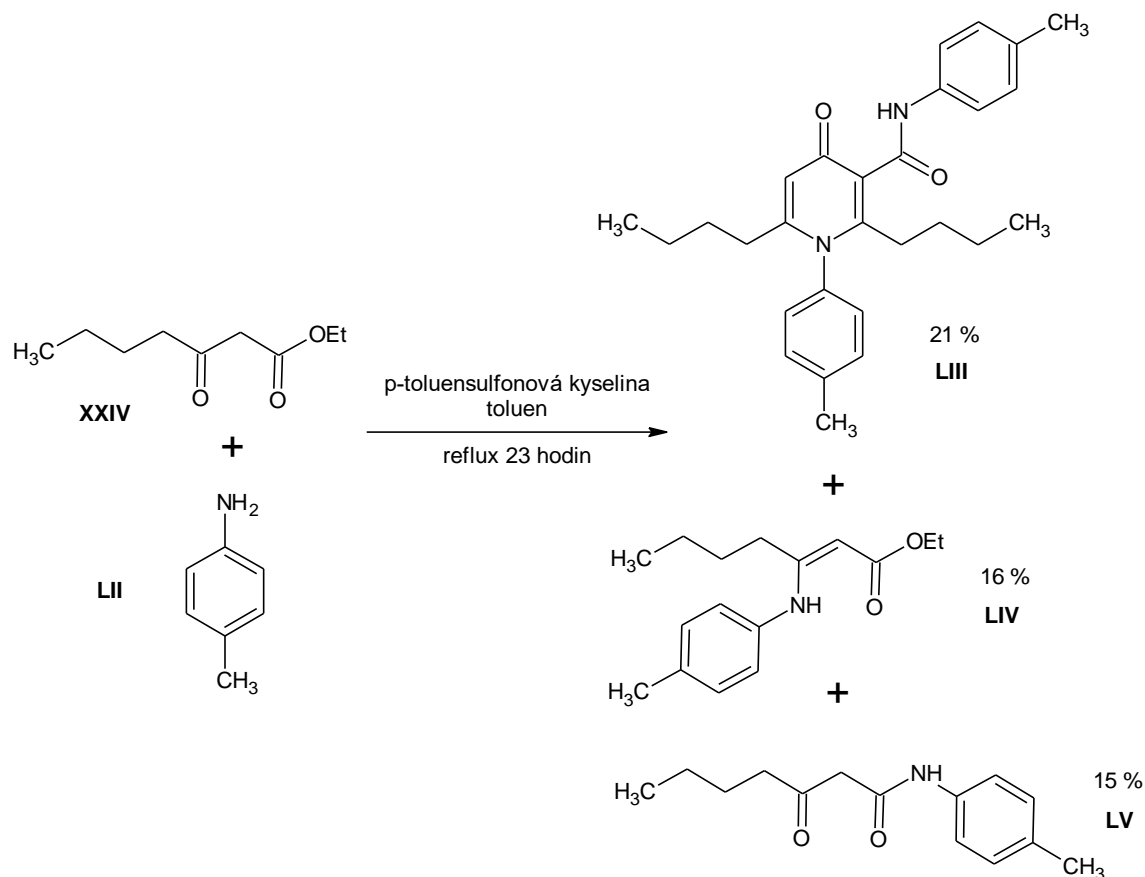


Schéma 15: Reakce oxoesteru s *p*-toluidinem.

V případě vzniku derivátu 4-pyridonu **LIII**, který byl určen na základě multinukleární 2D magnetické rezonance, se pravděpodobně jedná o reakci dvou molekul, a to z enaminoesteru **LIV** a oxoamidu **LV** (**Schéma 16**). Spektra viz **Přílohy**.

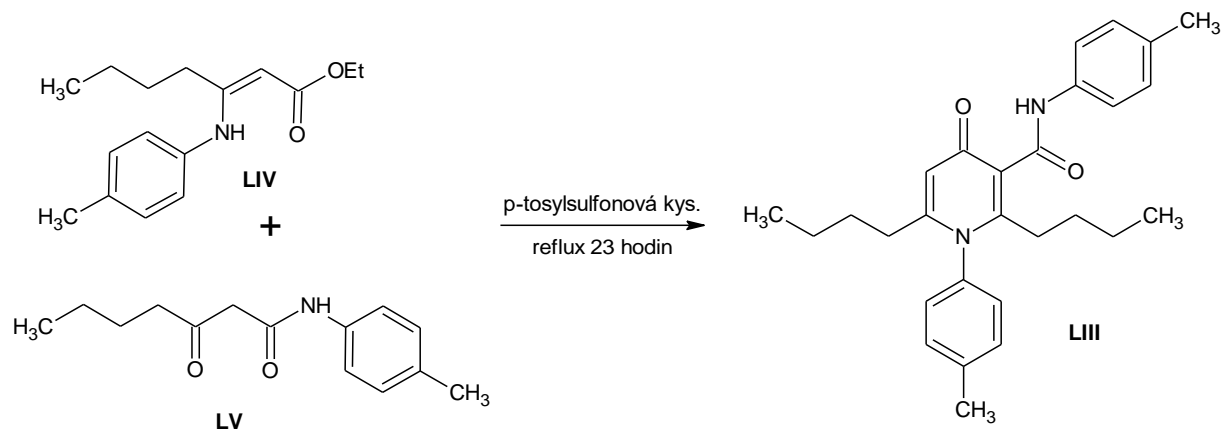


Schéma 16: Reakce enaminoesteru s oxoamidem na derivát 4-pyridonu.

HRMS (MALDI) nalezeno: $[M+H]^+$ 431,26938, $[M+Na]^+$ 453,25134, $[M+K]^+$ 469,22519 sloučenina $C_{28}H_{34}N_2O_2$ vyžaduje $[M+H]^+$ 431,26931 386,24382, $[M+Na]^+$ 453,25125, $[M+K]^+$ 469,22532.

5.2 Syntézy ethyl-1,5-diaryl-4-(subst.amino)pyrazol-3-karboxylátů

5.2.1 Mechanismus reakce β -enamoesterů s diazoniími solemi

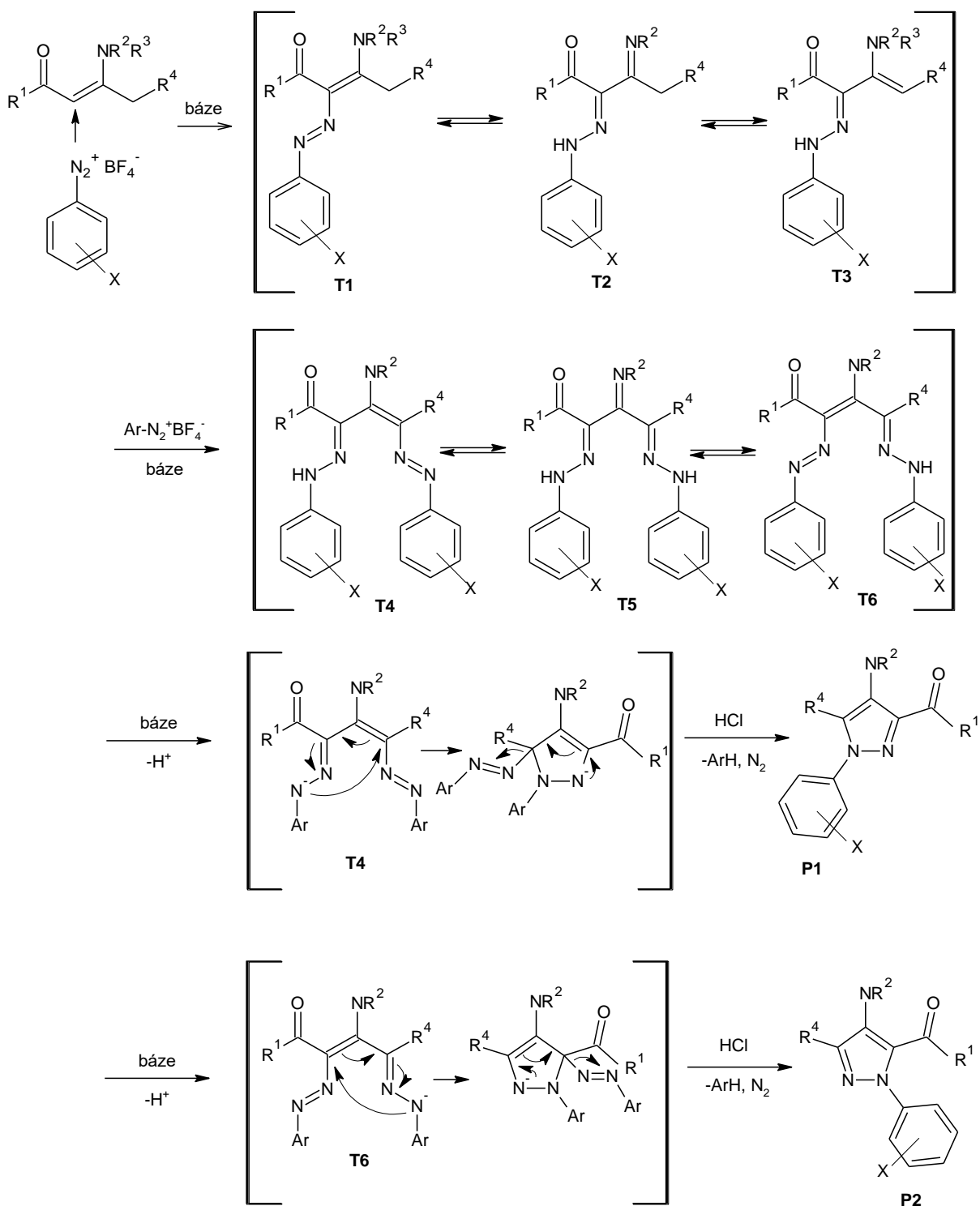


Schéma 17: Pravděpodobný mechanismus reakce β -enamoesterů s diazoniími solemi.

Slabá elektrofilní činidla jako jsou diazoniové soli, reagují s β -enamoestery azokopulací na uhlíku $=\text{CH}$ za vzniku meziprojektu, který se může vyskytovat v tautomerních formách **T1–T3**. Následně druhý ekvivalent diazoniové soli napadá methinovou skupinu **T3** za

vzniku bis(hydrazonu), který se může vyskytovat v několika tautomerních formách (**T4–T6**). Bis(hydrazon) **T5** v kyselém prostředí může cyklizovat oběma směry na derivát pyrazolu za současného odštěpení molekuly dusíku a dediazonace diazoniové soli. Kyselina chlorovodíková je důležitá pro výtěžek, neboť byl proveden pokus bez její přítomnosti na modelovém pyrazolu **XXXIII** (výtěžek pouhých 22 %). V případě použití octanu sodného jako báze byl z reakční směsi izolován výhradně pyrazol **P1**. V případě použití K_3PO_4 byly izolovány oba izomerní pyrazoly **P1** a **P2**. Příčina je zatím neznámá, mechanismus reakce je stále předmětem výzkumu (**Schéma 17**).

Reakce enaminoesteru s cyklopropylamino skupinou na pyrazol byla problematická, z důvodu paralelní reakce, kdy vznikaly dva pyrazoly (**Schéma 18**). Majoritní s cyklopropylamino skupinou a minoritní s primární aminoskupinou. Praktické výtěžky byly tím pádem menší.

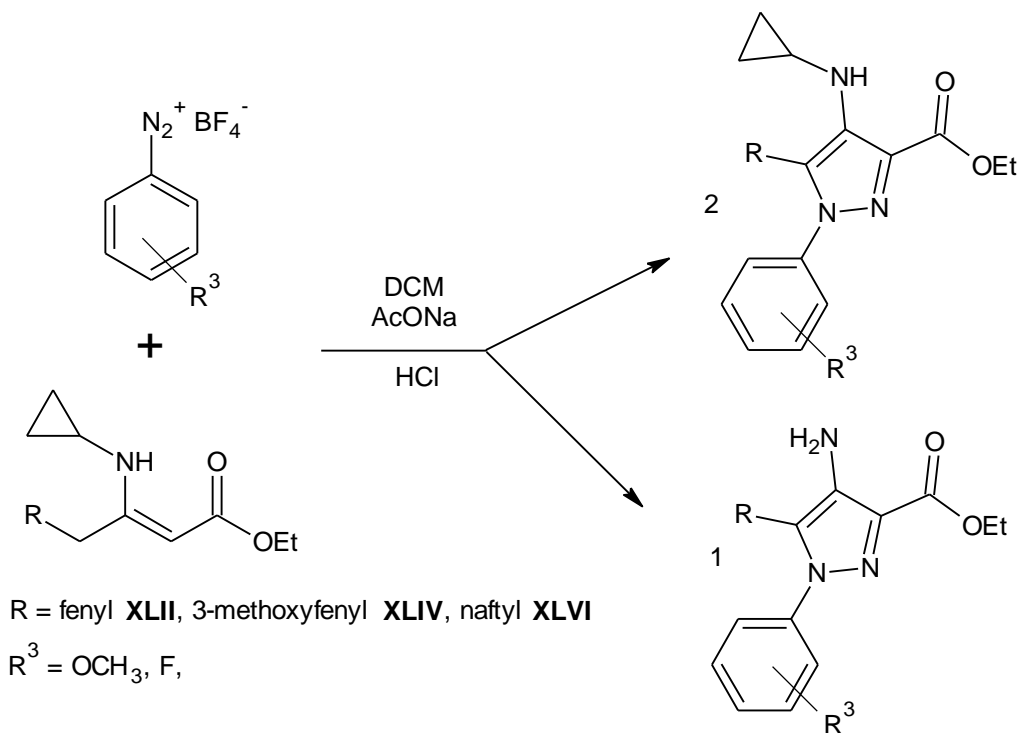
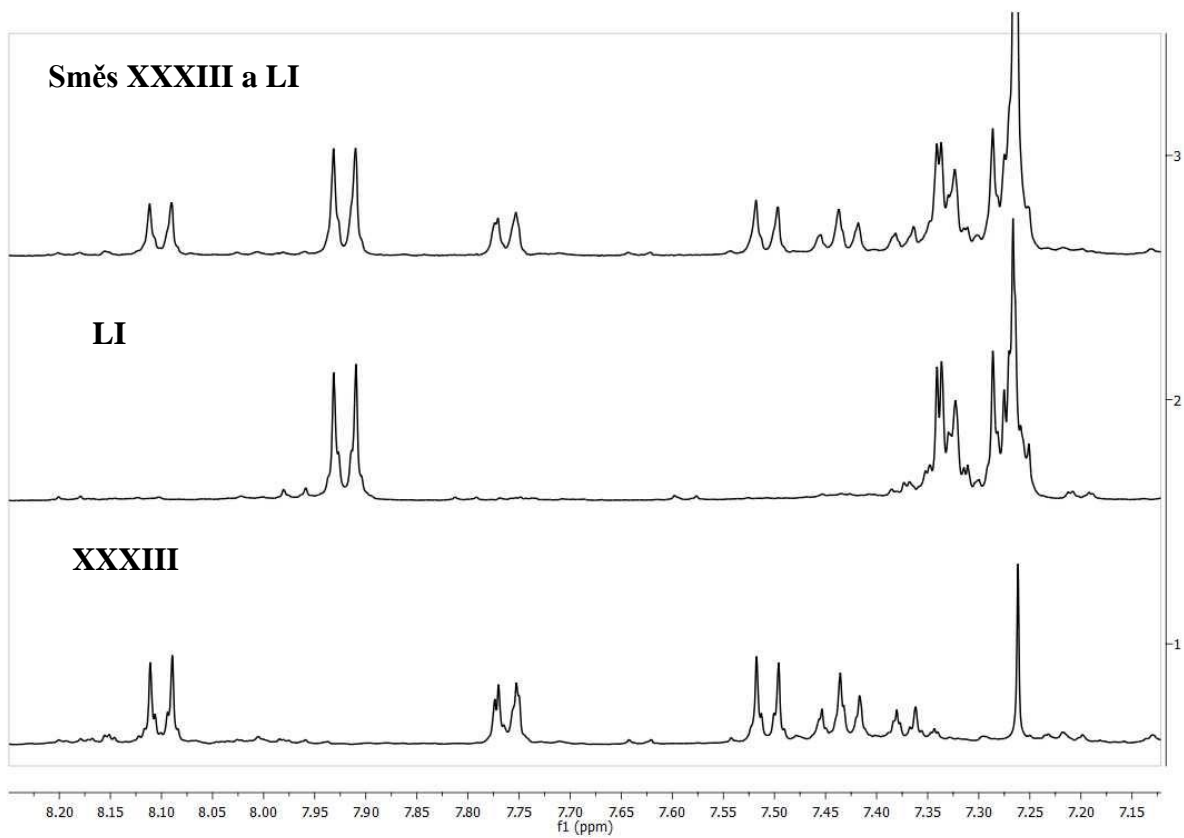


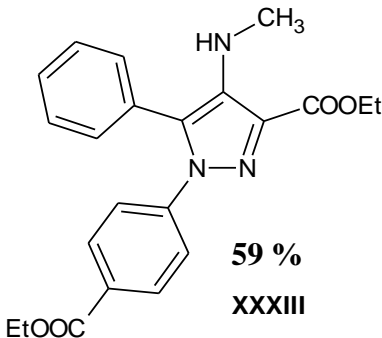
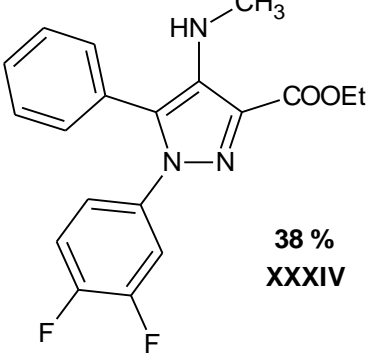
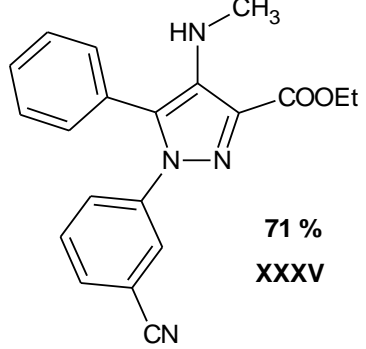
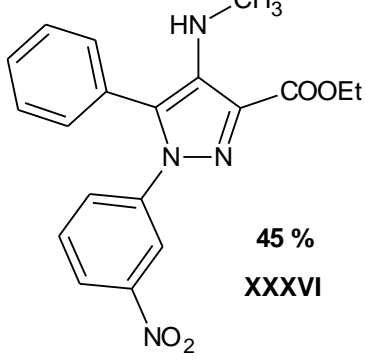
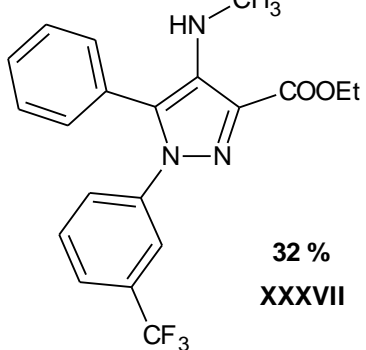
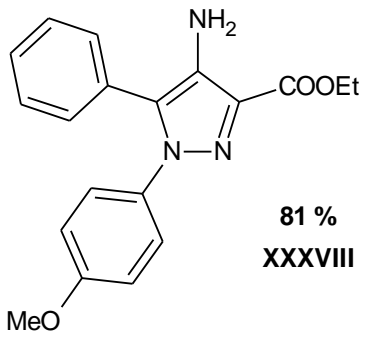
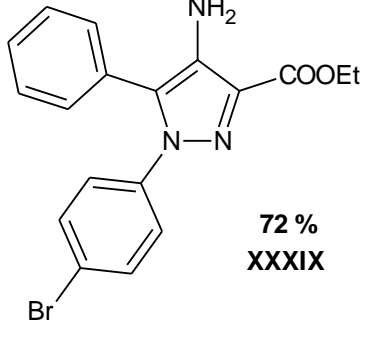
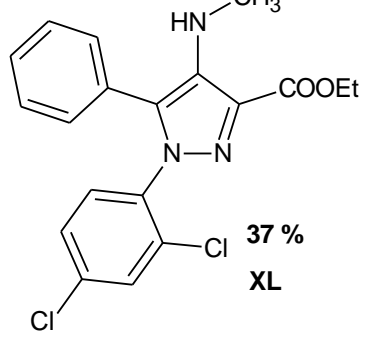
Schéma 18: Paralelní reakce vzniku dvou pyrazolů 2:1.

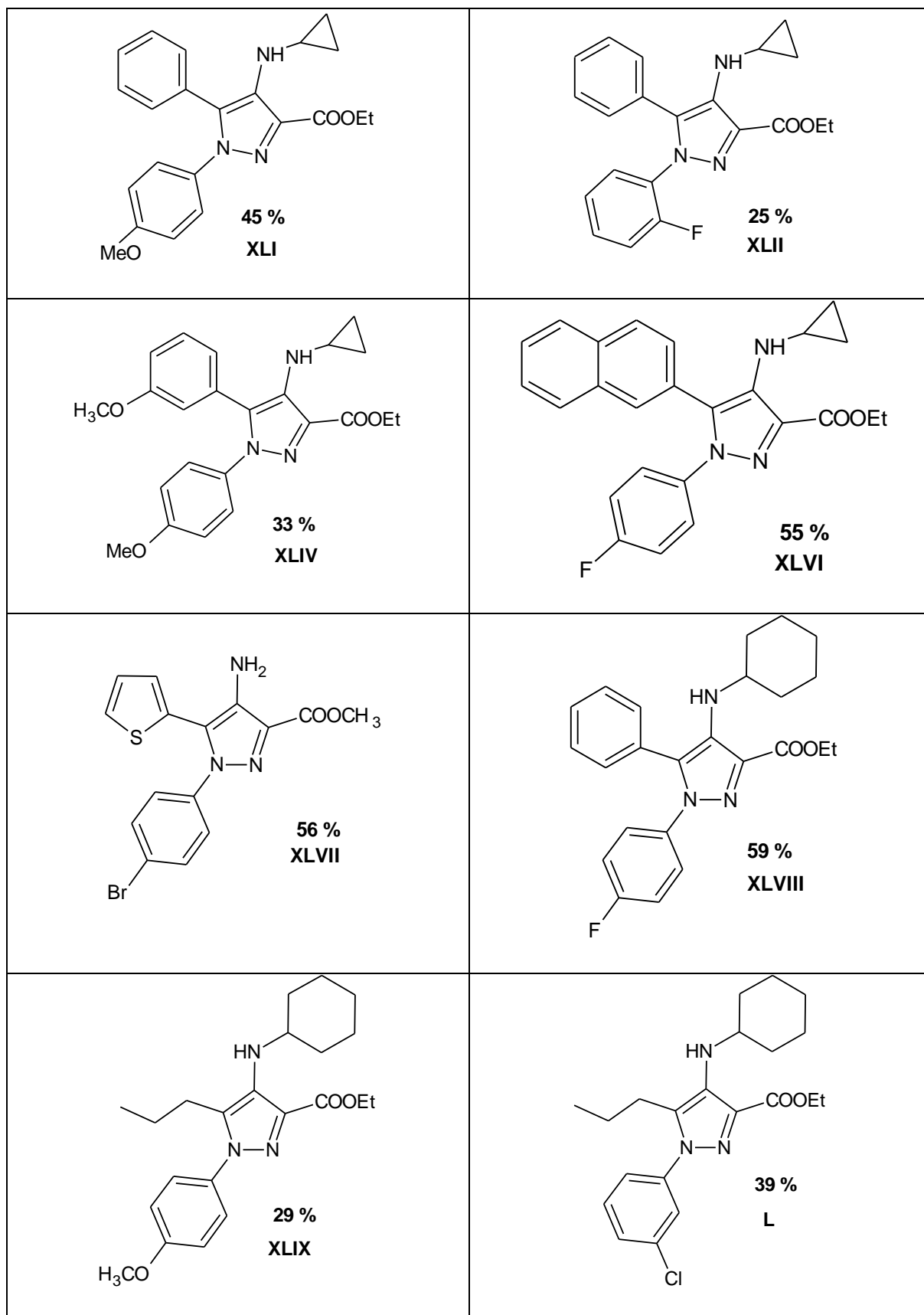
Byl proveden pokus, kdy se na místo octanu sodného použil fosforečnan draselný. Při použití octanu sodného byl pokaždé izolován pouze jeden izomer pyrazolu, kdežto za použití fosforečnanu draselného byly izolovány oba možné izomery pyrazolu (lit.¹⁴). Z ¹H NMR spekter pyrazolů **LII**, **LIII** můžeme vidět jejich rozdílné posuny (**Obrázek 17**).



Obrázek 17: ^1H NMR spektra pyrazolů **XXXIII**, **LI** a jejich směsi.

Přehled připravených pyrazolů

 <p>59 % XXXIII</p>	 <p>38 % XXXIV</p>
 <p>71 % XXXV</p>	 <p>45 % XXXVI</p>
 <p>32 % XXXVII</p>	 <p>81 % XXXVIII</p>
 <p>72 % XXXIX</p>	 <p>37 % XL</p>

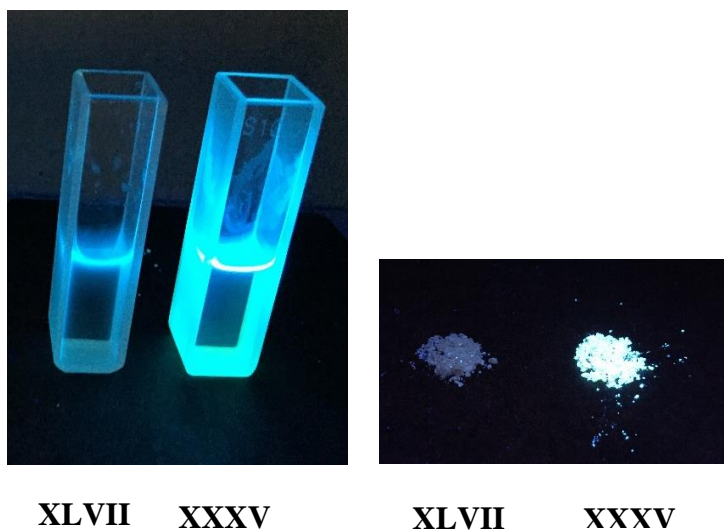


5.3 Fluorescenční vlastnosti připravených látek

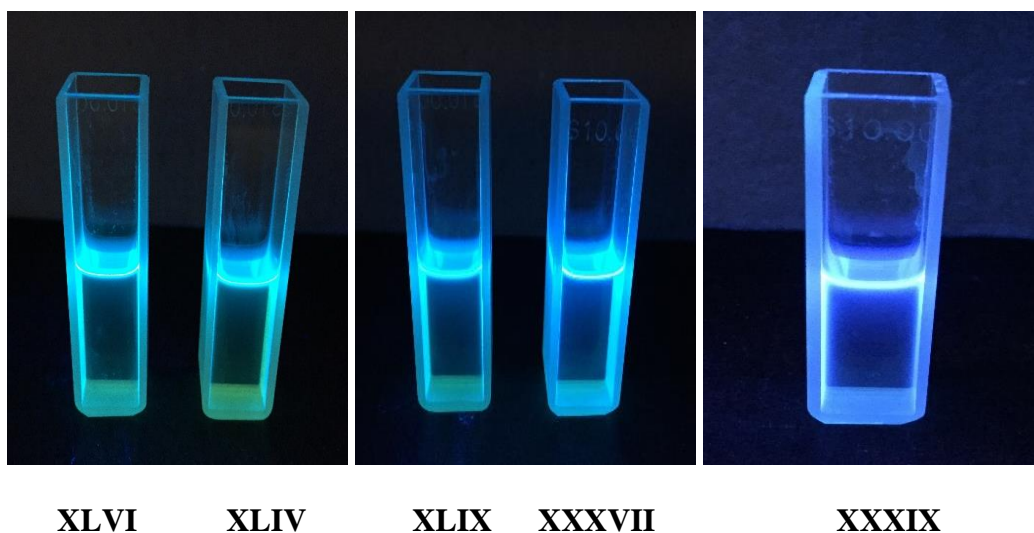
Všechny připravené pyrazoly vykazovaly fluorescenční vlastnosti pod ultrafialovým (UV) zářením o vlnové délce 360 nm (3,44 eV). Některé sloučeniny měly fluorescenční vlastnosti slabší, ale rozdíly jsou pravděpodobně způsobeny elektronickými vlastnostmi substituentů.

Na **obrázku 17, 18** jsou zobrazeny látky v roztoku vybraných pyrazolů pod UV lampou. Jako rozpouštědlo byl použit dichlormethan.

(**XLVII**), (**XXXV**) na **Obrázku 18**; (**XLVI**), (**XLIV**), (**XLIX**), (**XXXVII**), (**XXXIX**) na **Obrázku 19**.



Obrázek 18: fluorescenční vlastnosti látek **XLVIII** a **XXXV**.



Obrázek 19: Fluorescenční vlastnosti látek **XLVII**, **XLV**, **LI**, **XXXVII** a **XXXIX**.

6 Závěr

Cílem diplomové práce bylo sepsat teoretickou rešerši týkající se obecného popisu pyrazolu a jeho derivátů. Vybrat a napsat důležité pyrazoly používající se v medicíně, zemědělství a v potravinářství.

Tato diplomová práce významně vylepšuje a rozšiřuje stávající metodiku pro syntézu substituovaných 4-amino-1-arylpyrazol-3-karboxylátů. Málo vyhovující NMP byl nahrazen podstatně výhodnějším dichlormethanem. Rozsah reakce byl testován na podstatně větším množství substituentů. V rámci diplomové práce bylo připraveno a charakterizováno celkem šestnáct nových pyrazolů. Byla načrtnuta i možnost kontroly regioselectivity reakce pomocí volby použité báze, což otevírá další možnosti pro vylepšení této zajímavé syntetické transformace.

7 Literatura

1. Brown, E. G. *Ring Nitrogen and Key Biomolecules, the biochemistry of N-heterocycles*. (Dordrecht: Springer Netherlands, 1998).
2. [online]., T. M. I. Pyrazole. *Whitehouse Station (New Jersey): Royal Society of Chemistry 2018*.
3. Stanovnik, B. & Svete, J. in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations* 15–226 (Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2002).
4. Faria, J. V. *et al.* Recently reported biological activities of pyrazole compounds. *Bioorganic Med. Chem.* **25**, 5891–5903 (2017).
5. Litchman, W. M. Proton Exchange and Temperature Studies of Pyrazole in Dimethyl-d6 Sulfoxide by ¹³C NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 545–547 (1979).
6. Matcha, K. & Antonchick, A. P. Cascade multicomponent synthesis of indoles, pyrazoles, and pyridazinones by functionalization of alkenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **53**, 11960–11964 (2014).
7. Matychuk, V. S., Potopnyk, M. A. & Obushak, M. D. A Simple and Efficient Synthesis of Ethyl 1-Aryl-4-formyl-1Hpyrazole- 3-carboxylates. *J. Heterocycl. Chem.* **50**, E43–E47 (2013).
8. Al-Zaydi, K. M., Borik, R. M. & Elnagdi, M. H. Arylhydrazononitriles as precursors to 2-substituted 1,2,3-triazoles and 4-amino-5-cyano-pyrazole derivatives utilizing microwave and ultrasound irradiation. *Green Chem. Lett. Rev.* **5**, 241–250 (2012).
9. Šimůnek P., Svobodová M., M. V. Synthesis and Characterisation of Some 3-Acyl-4-Amino-1-Aryl-1H-Pyrazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **46**, 650–655 (2009).
10. Brož Břetislav, Padělková Zdeňka, Bertolasi Valerio, Š. P. A simple new hydrazine-free synthesis of methyl 1,4,5-trisubstituted 1H-pyrazole-3-carboxylates. *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* **144**, 1013–1019 (2013).
11. Šimůnek, P., Bertolasi, V. & Macháček, V. Diazonium exchange and migration of pivaloyl group upon azo coupling of α -enaminones. *European J. Org. Chem.* 5683–5691 (2013). doi:10.1002/ejoc.201300534

12. Šimůnek P., Svobodová M., Bertolasi V., M. V. Facile and straightforward method leading to the substituted 1-aryl-4-aminopyrazoles. *Synthesis (Stuttg)*. **11**, 1761–1766 (2008).
13. Šimůnek, P., Macháček, V., Svobodová, M. & and Růžička, A. Some New Information on the Formation of Substituted 4-Amino-1-Substitued Phenyl-1H-Pyrazoles from β -Enaminones and Diazonium Tetrafluoroborates. *J. Heterocycl. Chem.* **48**, 780 (2011).
14. Brož, B. *Využití polarizovaných ethylenů pro syntézu vybraných dusíkatých heterocyklů*. (2016).
15. Sierotzki, H. & Scalliet, G. A Review of Current Knowledge of Resistance Aspects for the Next-Generation Succinate Dehydrogenase Inhibitor Fungicides. *Phytopathology* **103**, 880–887 (2013).
16. Ajigboye, O. O., Murchie, E. & Ray, R. V. Foliar application of isopyrazam and epoxiconazole improves photosystem II efficiency, biomass and yield in winter wheat. *Pestic. Biochem. Physiol.* **114**, 52–60 (2014).
17. Berdugo, C. A., Steiner, U., Dehne, H. W. & Oerke, E. C. Effect of bixafen on senescence and yield formation of wheat. *Pestic. Biochem. Physiol.* **104**, 171–177 (2012).
18. Zhang, J. *et al.* Synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives and their antifungal activities against phytopathogenic fungi in vitro. *Mol. Divers.* **20**, 887–896 (2016).
19. Navalón, A., Prieto, A., Araujo, L. & Vílchez, J. L. Determination of tebufenpyrad and oxadiazon by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Chromatographia* **54**, 377–382 (2001).
20. Thwaite, W. G., Bower, C. C., Hately, A. M. & Swist-swirski, D. Tebufenpyrad : compatibility with integrated mite control on apples. **20**, 1995–1996 (1996).
21. Włodarczyk, M. & Siwek, H. Influence of Formulation on Mobility of Clomazone in Soil. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **97**, 582–587 (2016).
22. Chen, C., Chen, J., Gu, H., Bao, N. & Dai, H. Design, synthesis, and biological activities of novel pyrazole oxime compounds containing a substituted pyridyl moiety. *Molecules* **22**, 1–14 (2017).

23. Lima, D. B., Melo, J. W. S., Gondim, M. G. C., Guedes, R. N. C. & Oliveira, J. E. M. Population-level effects of abamectin, azadirachtin and fenpyroximate on the predatory mite *Neoseiulus baraki*. *Exp. Appl. Acarol.* **70**, 165–177 (2016).
24. Boschini, G., D'Agostina, A., Antonioni, C., Locati, D. & Arnoldi, A. Hydrolytic degradation of azimsulfuron, a sulfonylurea herbicide. *Chemosphere* **68**, 1312–1317 (2007).
25. Pusino, A., Pinna, M. V. & Gessa, C. Azimsulfuron sorption-desorption on soil. *J. Agric. Food Chem.* **52**, 3462–3466 (2004).
26. Schwarz, T. *et al.* QuEChERS multiresidue method validation and mass spectrometric assessment for the novel anthranilic diamide insecticides chlorantraniliprole and cyantraniliprole. *J. Agric. Food Chem.* **59**, 814–821 (2011).
27. Blaicher, G., Pfannhauser, W. & Woidich, H. Problems Encountered with the Routine Application of HPLC to the Analysis of Carbamate Pesticides. *Chromatographia* **13**, 438–446 (1980).
28. Caboni, P., Sammelson, R. E. & Casida, J. E. Phenylpyrazole Insecticide Photochemistry, Metabolism, and GABAergic Action: Ethiprole Compared with Fipronil. *J. Agric. Food Chem.* **51**, 7055–7061 (2003).
29. Schlenk, D., Huggett, B. & Allgood, D. Toxicity of Fipronil and Its Degradation Products to *Procambarus* sp: Field and Laboratory Studies. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **41**, 325–332 (2001).
30. Khan, M. F. *et al.* The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **120**, 170–201 (2016).
31. Metwally, N. H. & Deeb, E. A. Synthesis, anticancer assessment on human breast, liver and colon carcinoma cell lines and molecular modeling study using novel pyrazolo[4,3-c]pyridine derivatives. *Bioorg. Chem.* **77**, 203–214 (2018).
32. Page, P. & Surgery, A. Surgical facility design. (2006).
33. Jr, D. A. & Ph, D. Pharmaceuticals. **5**, 583–602 (2012).

34. Barker, J. *et al.* Comparative efficacy of oral meloxicam and phenylbutazone in 2 experimental pain models in the horse. *Cvj* **58**, 157–167 (2017).
35. Vardanyan, R. & Hruby, V. *Chapter 3-Analgesics*. (2016).
36. Boison, J. O., Dowling, P., Matus, J. L., Kinar, J. & Johnson, R. The Analysis of Phenylbutazone and Its Active Metabolite, Oxyphenbutazone, in Equine Tissues (Muscle, Kidney, and Liver), Urine, and Serum by LC-MS/MS. *J. AOAC Int.* **100**, 1110–1122 (2017).
37. Gupta, S., Selvan, Vk., Agrawal, S. & Saxena, R. Advances in pharmacological strategies for the prevention of cataract development. *Indian J. Ophthalmol.* **57**, 175 (2009).
38. Guglielmotti, A. *et al.* Radical scavenger activity of bendazac, an anticataract non-steroidal anti-inflammatory agent. *Pharmacol. Res.* **32**, 369–373 (1995).
39. Appendino, G. & Pollastro, F. Plants: revamping the oldest source of medicines with modern science. *Sect. Title Pharmacol.* 140–173 (2010). doi:10.1039/9781847559890-00140
40. Brendel, E., Meineke, I., De Mey, C. Assay of antipyrine and its main metabolites 3-hydroxymethylantipyrine, norantipyrine and 4- hydroxyantipyrine in urine*. *J. ofPharmaceutical Biomed.* **7**, 1783–1790 (1989).
41. Shilling, A. D. *et al.* Metabolism , Excretion , and Pharmacokinetics of [14 C] INCB018424, a Selective Janus Tyrosine Kinase 1 / 2 Inhibitor, in Humans. *Pharmacology* **38**, 2023–2031 (2010).
42. Carai, M. A. M., Colombo, G. & Gessa, G. L. Rimonabant: The first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. *Life Sci.* **77**, 2339–2350 (2005).
43. Van Gaal, L. *et al.* Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO- Europe study. *Lancet* **19**, 737–43. (2005).
44. Després, J.-P., Golay, A. & Sjöström, L. Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 2121–2134 (2005).

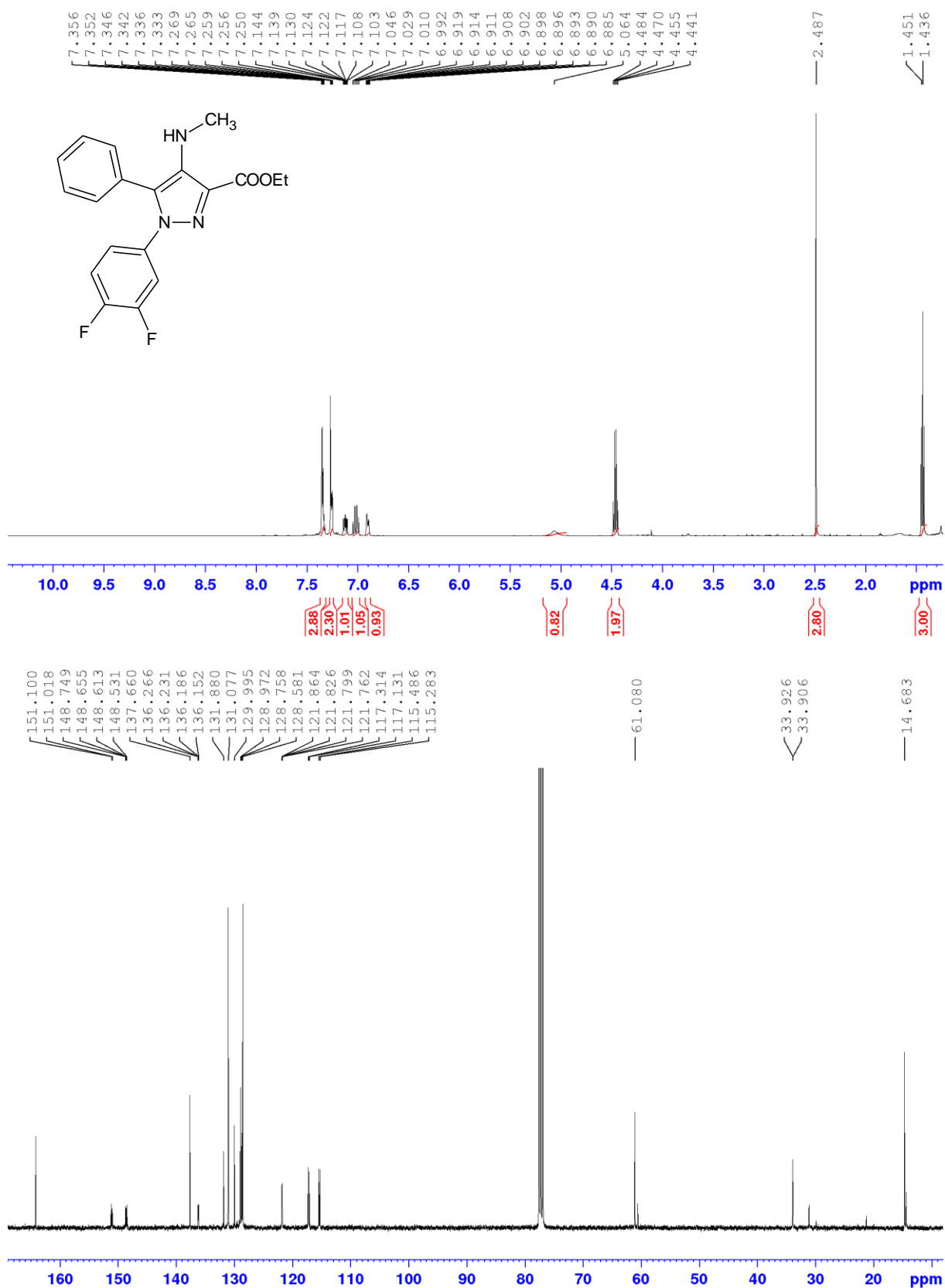
45. Hsu, C. W. *et al.* Quantitative high-throughput profiling of environmental chemicals and drugs that modulate farnesoid X receptor. *Sci. Rep.* **4**, 1–11 (2014).
46. Rinaldi-carmona, M. *et al.* and Selective Antagonist of the CB1 Cannabinoid Receptor : Biochemical and Pharmacological Characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **310**, 905–914 (2004).
47. Brent, J. *et al.* FOMEPIZOLE FOR THE TREATMENT OF ETHYLENE GLYCOL POISONING. *N. Engl. J. Med.* 832–828 (1999).
48. Rulisek, J. *et al.* Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *J. Crit. Care* **39**, 190–198 (2017).
49. Lu, G. *et al.* A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat. Med.* **19**, 446–451 (2013).
50. Chang, C. *et al.* Discovery of 1-(2,4-Dichlorophenyl)-N-(piperidin-1-yl)-4-((pyrrolidine-1-sulfonamido)methyl)-5-(5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)thiophene-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide as a Novel Peripherally Restricted Cannabinoid-1 Receptor Antagonist with Signi. *J. Med. Chem.* **56**, 9920–9933 (2013).
51. Gordi, T., Blackburn, B. & Lieu, H. Regadenoson Pharmacokinetics and Tolerability in Subjects with Impaired Renal Function. *J. Clin. Pharmacol.* **47**, 825–833 (2007).
52. Palle, V. P. *et al.* Structure-affinity relationships of the affinity of 2-pyrazolyl adenosine analogues for the adenosine A2Areceptor. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **12**, 2935–2939 (2002).
53. Tabatabaee, S. M., Elahi, R. & Savaj, S. Bile cast nephropathy due to cholestatic jaundice after using stanozolol in 2 amateur bodybuilders. *Iran. J. Kidney Dis.* **9**, 331–344 (2015).
54. Pozo, O. J. *et al.* Detection and structural investigation of metabolites of stanozolol in human urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Steroids* **74**, 837–852 (2009).
55. Huber, K. V. M. *et al.* Europe PMC Funders Group Stereospecific targeting of MTH1 by (S) -crizotinib as anticancer strategy. **508**, 222–227 (2014).

56. Gerber, D. E. & Minna, J. D. to Therapy in Record Time. *Cancer* **18**, 548–551 (2011).
57. Xu, L. *et al.* Preparation and characterization of a novel polymorph of indiplon, Form α . *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **22**, 963–968 (2012).
58. Li, S. *et al.* Sildenafil induces browning of subcutaneous white adipose tissue in overweight adults. *Metabolism.* **78**, 106–117 (2018).
59. Bajraktari, G., Burhenne, J., Bugert, P., Haefeli, W. E. & Weiss, J. Cyclic guanosine monophosphate modulates accumulation of phosphodiesterase 5 inhibitors in human platelets. *Biochem. Pharmacol.* **145**, 54–63 (2017).
60. Masone, D. & Chanforan, C. Study on the interaction of artificial and natural food colorants with human serum albumin: A computational point of view. *Comput. Biol. Chem.* **56**, 152–158 (2015).
61. Gupta, V. K., Jain, R., Nayak, A., Agarwal, S. & Shrivastava, M. Removal of the hazardous dye-Tartrazine by photodegradation on titanium dioxide surface. *Mater. Sci. Eng. C* **31**, 1062–1067 (2011).
62. Amchova, P., Kotolova, H. & Ruda-Kucerova, J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **73**, 914–922 (2015).
63. Blair, L. M. & Sperry, J. Natural Products Containing a Nitrogen – Nitrogen Bond. *J. Nat. Prod.* **2013**, 794–812 (2013).
64. Mammino, L. & Bilonda, M. K. Computational study of antimalarial pyrazole alkaloids from *Newbouldia laevis*. *J. Mol. Model.* **20**, 2464 (2014).
65. Singh, N. K., Dhar, D. W. & Tabassum, R. Role of Cyanobacteria in Crop Protection. *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B - Biol. Sci.* **86**, 1–8 (2016).
66. Ong, H. B., Sienkiewicz, N., Wyllie, S., Patterson, S. & Fairlamb, A. H. *Trypanosoma brucei* (UMP synthase null mutants) are avirulent in mice, but recover virulence upon prolonged culture in vitro while retaining pyrimidine auxotrophy. *Mol. Microbiol.* **90**, 443–455 (2013).
67. De Clercq, E. Vaccinia virus inhibitors as a paradigm for the chemotherapy of poxvirus infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **14**, 382–397 (2001).

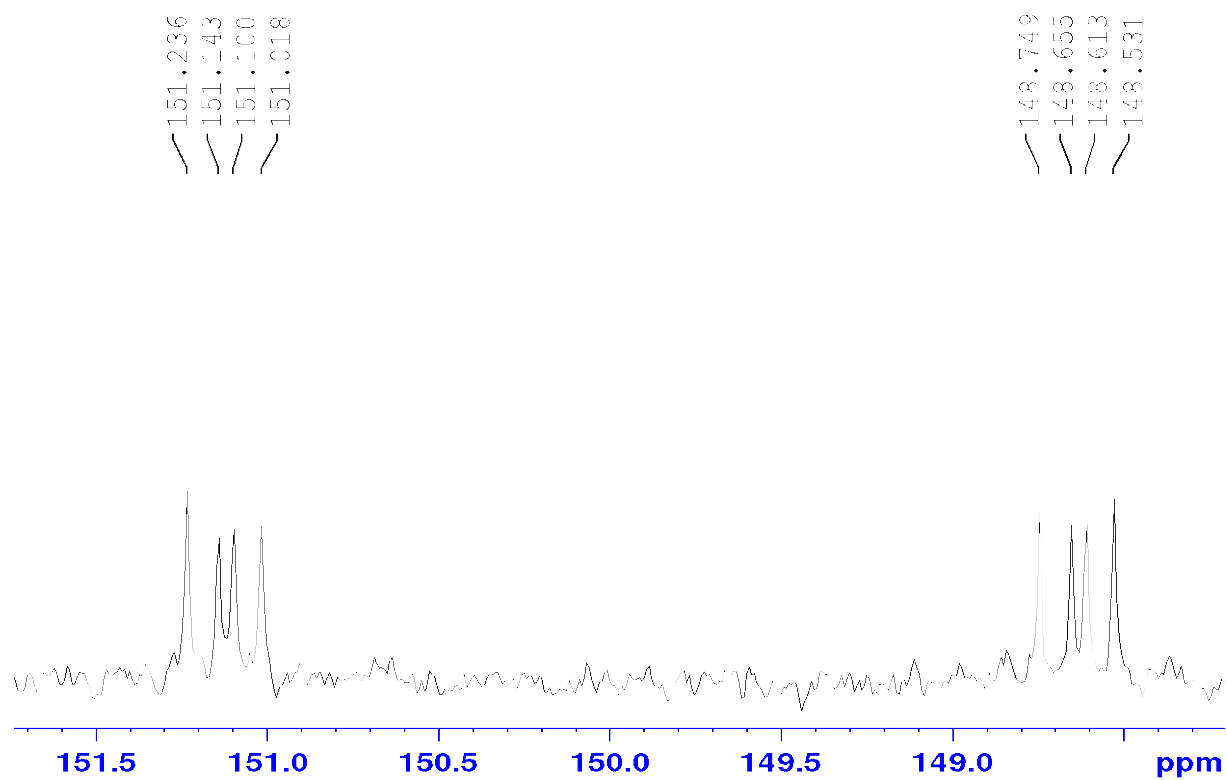
68. Jiříčková, L. & Šimůnek, P. Pyrazolové antagonisty kanabinoidních receptorů pro terapii obezity. (Univerzita Pardubice, 2016).
69. Kratochvílová, Eliška., Šimůnek, P. Rimonabant a syntéza jeho 4-methylaminoderivátu. (Univerzita Pardubice, 2013).

Přílohy

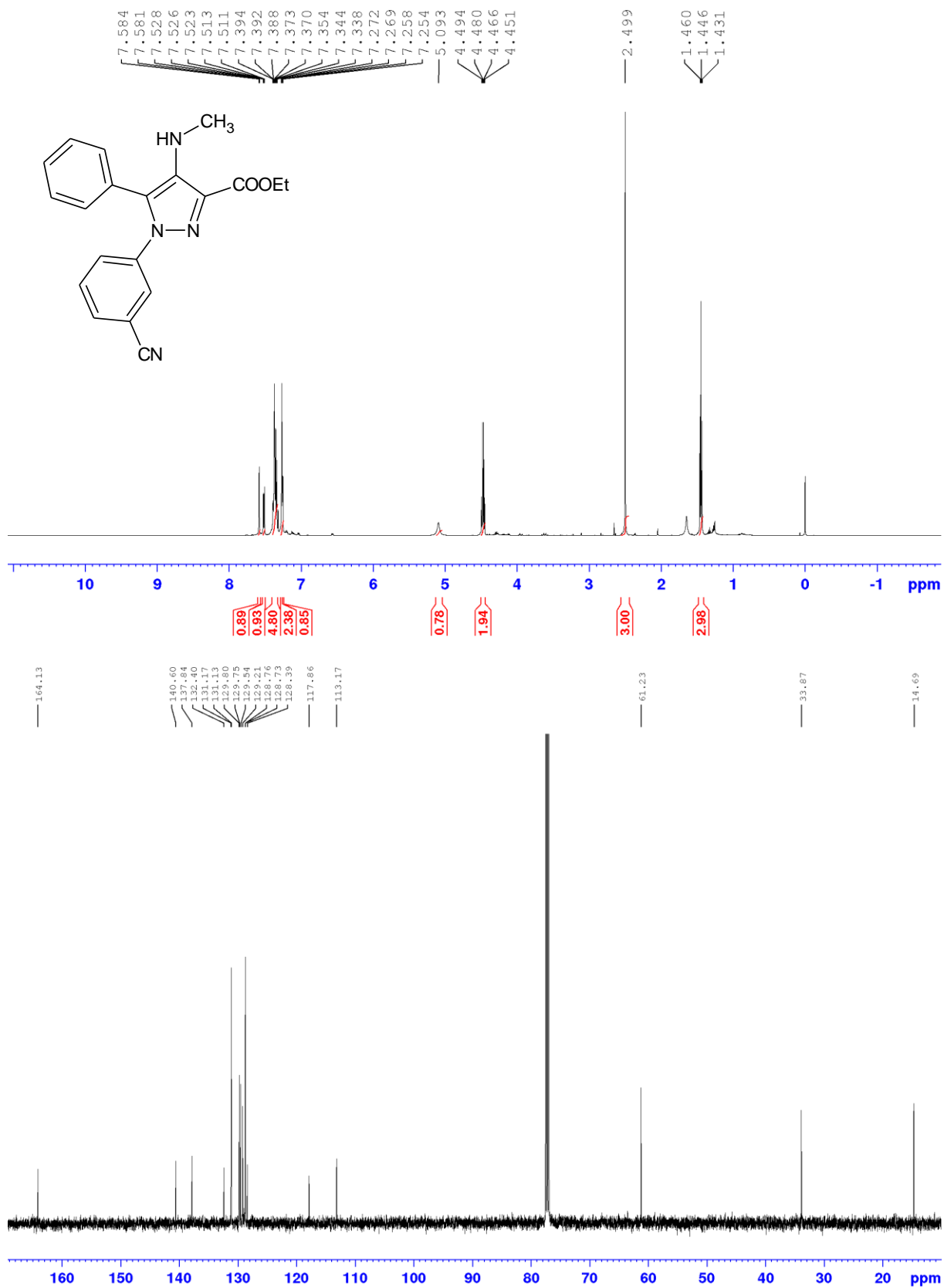
^1H NMR, ^{13}C NMR spektra derivátu XXXIV



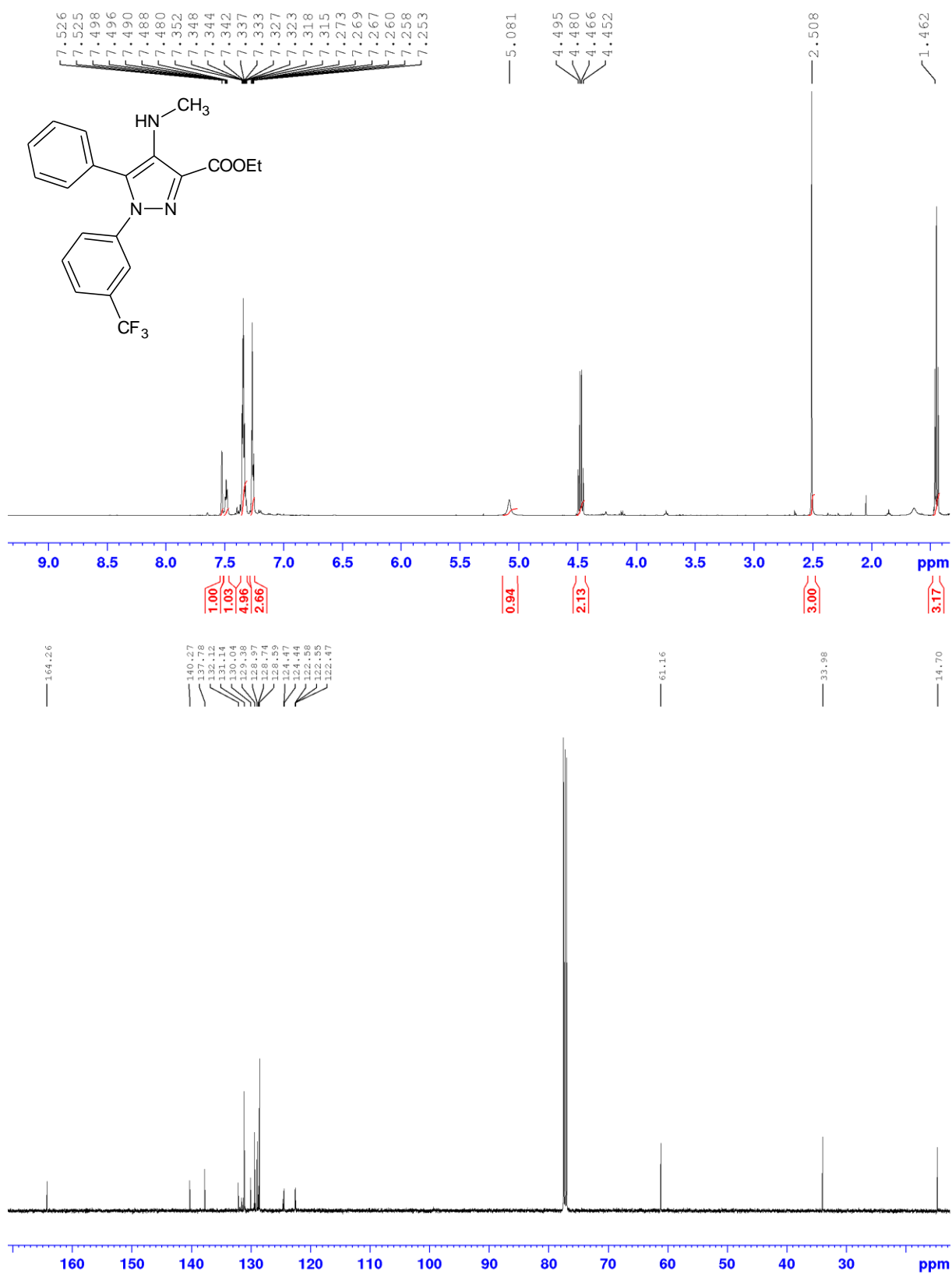
^{13}C NMR: Výřez štěpení uhlíku fluorem.



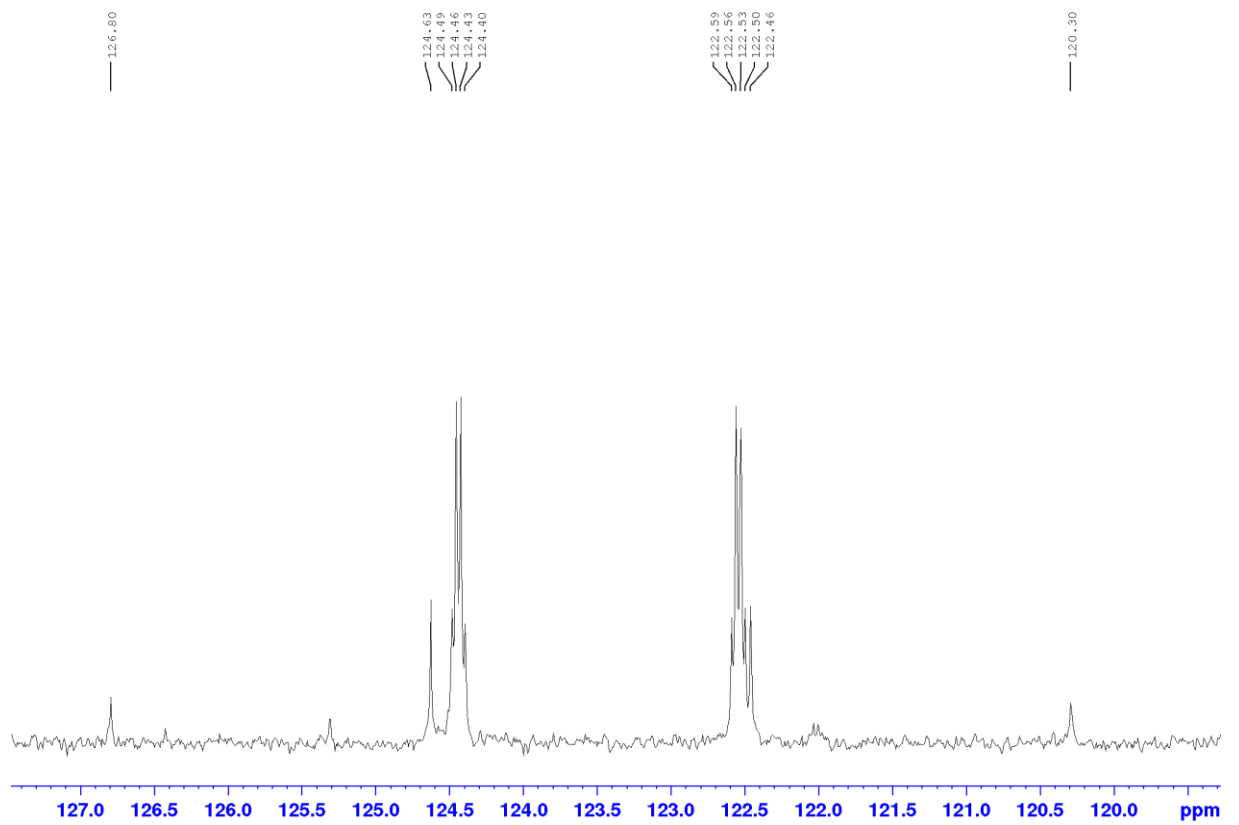
¹H NMR, ¹³C NMR spektra derivátu XXXV



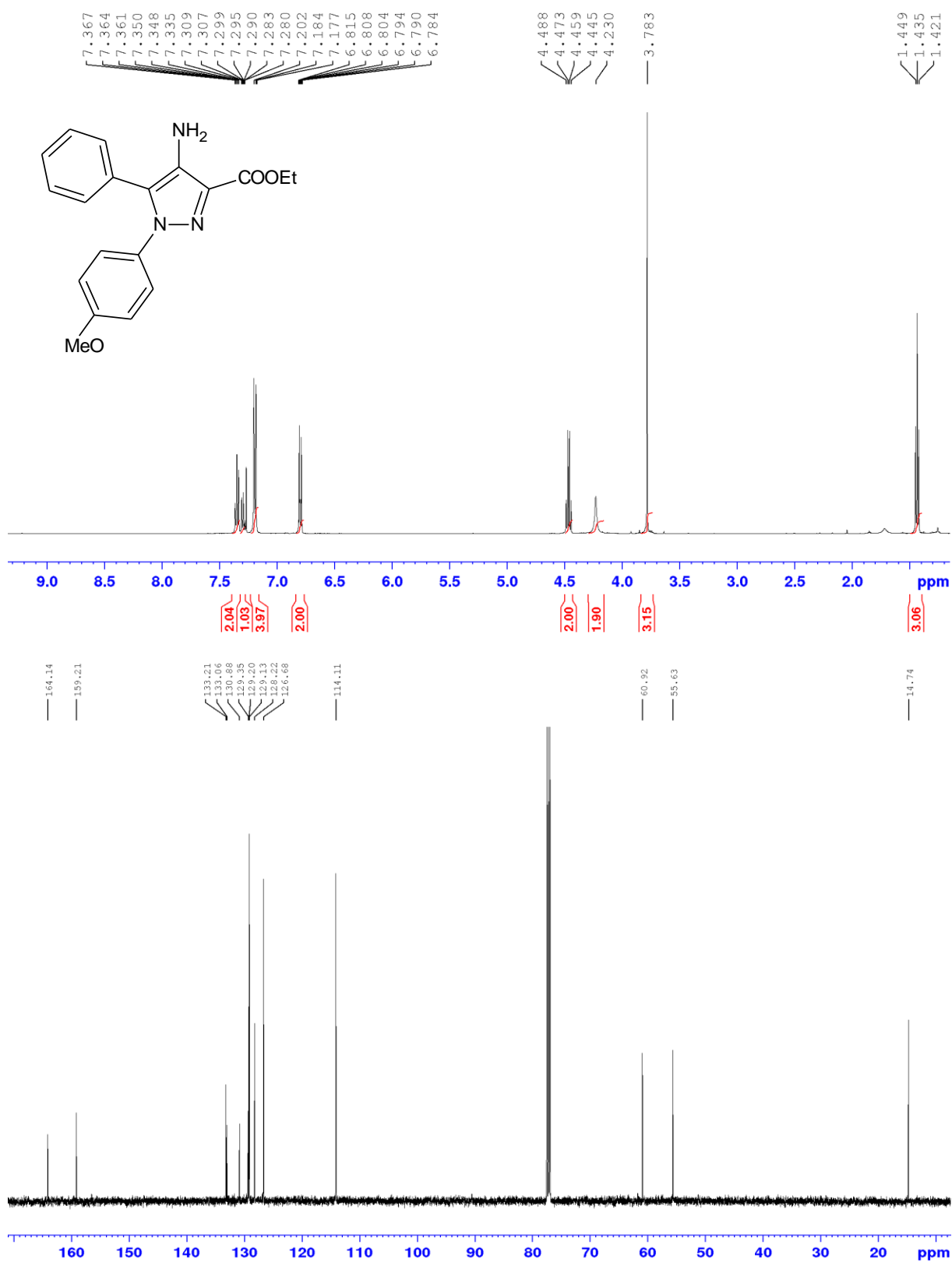
¹H NMR, ¹³C NMR spektra derivátu XXXVII



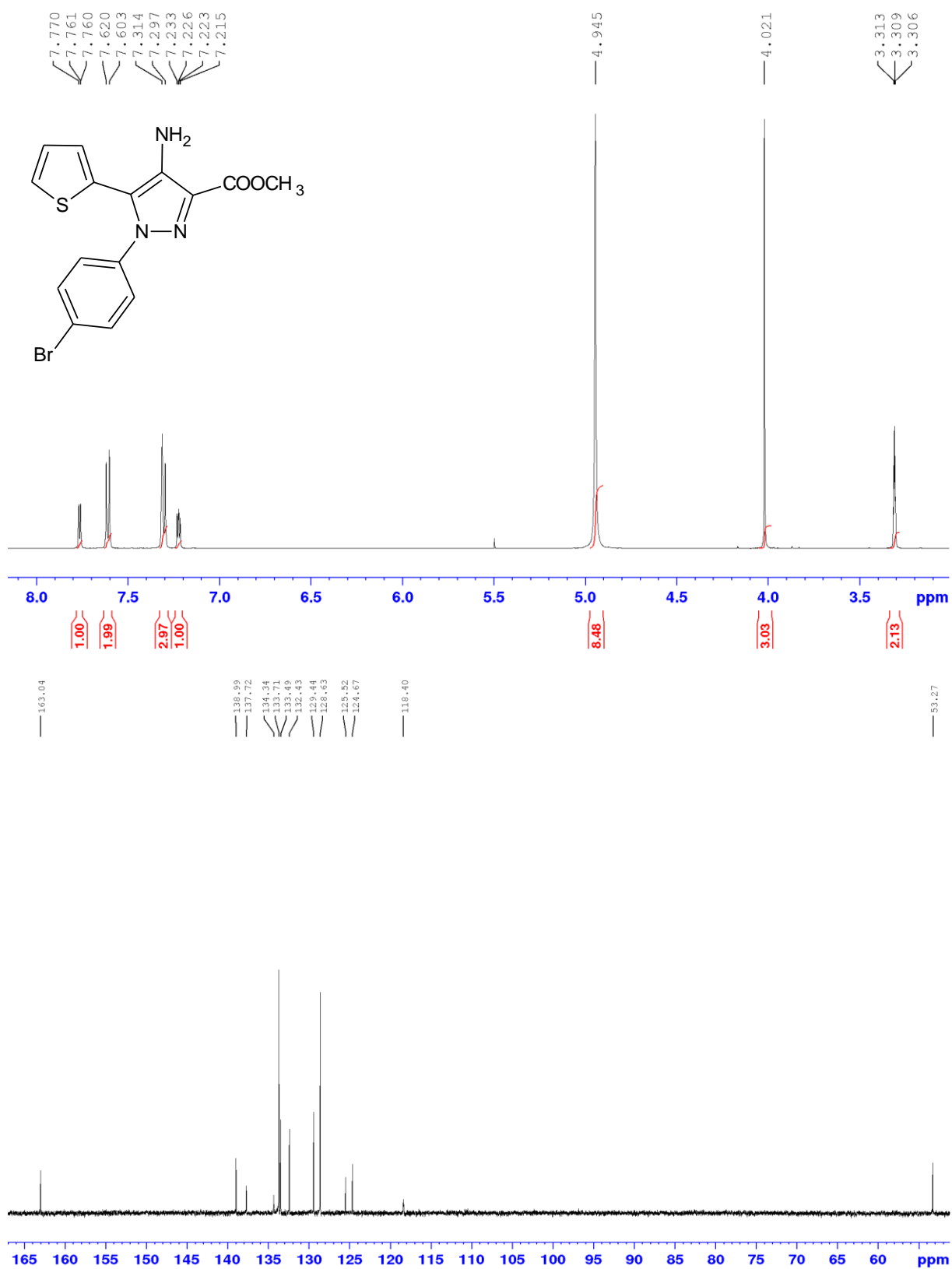
^{13}C NMR: Výřez štěpení uhlíku CF_3 skupinou.



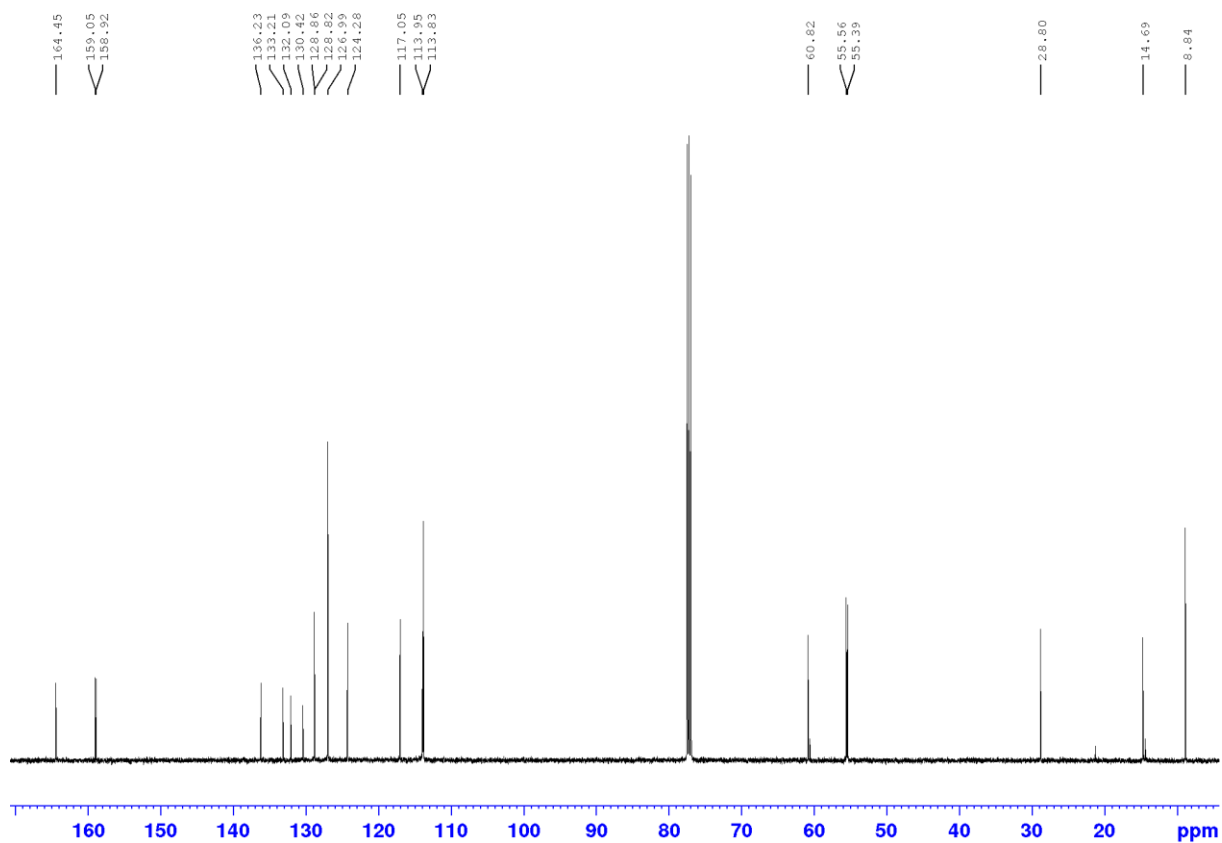
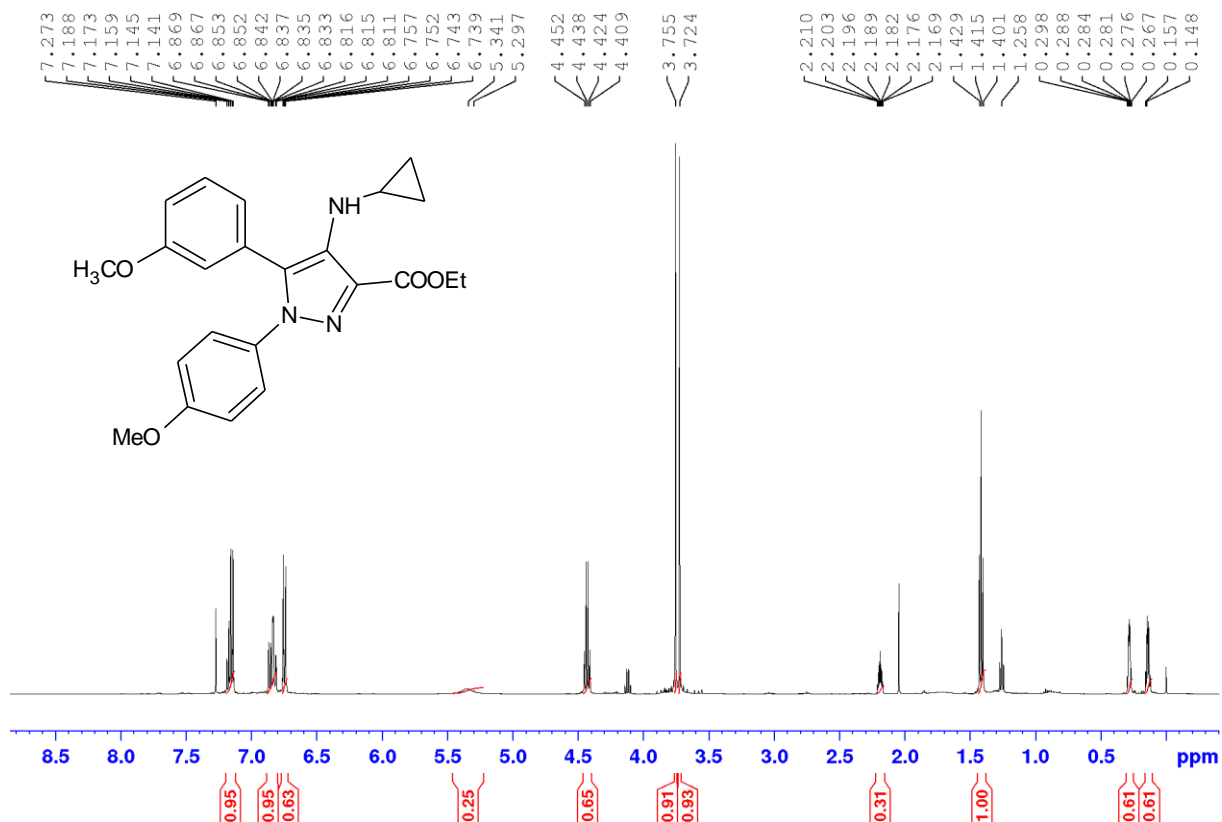
¹H NMR, ¹³C NMR spektra derivátu XXXVIII



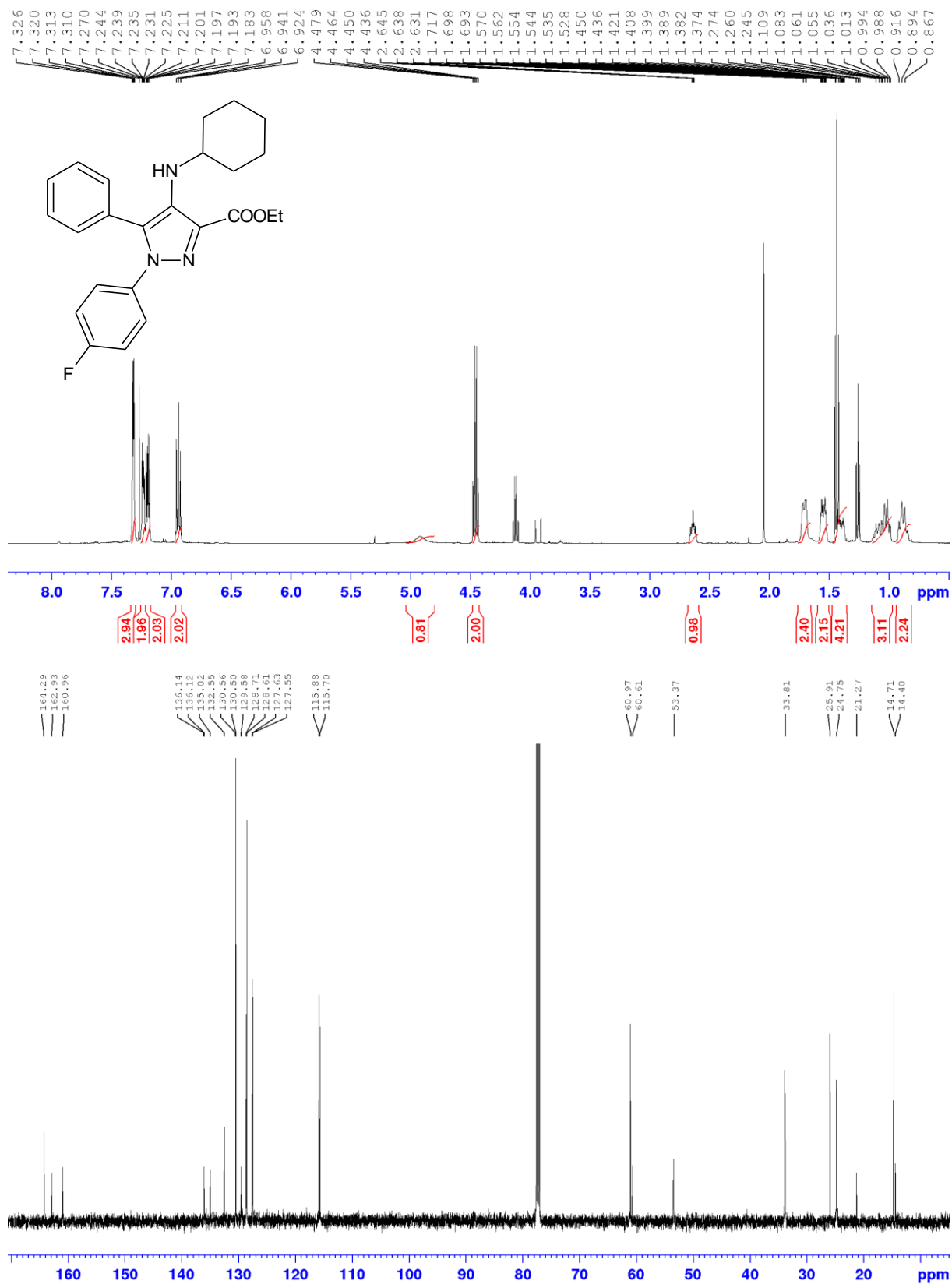
^1H NMR, ^{13}C NMR spektra derivátu XLVII



¹H NMR, ¹³C NMR spektra derivátu XLIV



¹H NMR, ¹³C NMR spektra derivátu XLVIII



¹H NMR, ¹³C NMR a ¹³C APT spektra, HMBC a COSY spektra derivátu LIII

