

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»

(Наименование учебного структурного подразделения)

18.03.02 Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической
технологии нефтехимии и биотехнологии

(код и наименование направления подготовки / специальности)

«Рациональное использование энергетических и сырьевых ресурсов»

(направленность (профиль) / специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(БАКАЛАВАРСКАЯ РАБОТА)**

на тему: Получение пиразолов путем окисления пиразолинов диоксидом марганца

Обучающийся

А.Р. Зайко

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.х.н., доцент кафедры «ХТиР» Д.М.Гусев

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы Фамилия)

Тольятти 2024

Аннотация

Целью выпускной квалификационной работы является оптимизация метода окисления пиразолинов в пиразолы, диоксидом марганца.

Задачи работы: провести литературный и патентный поиск по уже существующим технологиям окисления пиразолинов с использованием активной двуокиси марганца; оптимизировать технологию окисления; предоставить преимущества выбранной технологии; провести расчет материального баланса.

Объектом исследования является пиразолин. В работе рассмотрены теоретические материалы по методам получения пиразолов.

Экспериментальная часть включает в себя оптимизирование технологии окисления, предоставление преимущества выбранной технологии, проведен расчет материального баланса.

Выпускная квалификационная работа расположена на 48 странице, состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной и расчетной частей, включает 17 рисунков, 7 таблиц, 26 схем и литературный список из 33 ссылок, включая 32 иностранных.

Abstract

Optimization of the method for the oxidation of pyrazolines into pyrazoles, manganese dioxide.

The purpose of the graduate qualification work is to optimize the method of oxidation of pyrazolines into pyrazoles with manganese dioxide.

Objectives of the work: conduct a literary and potential search for already existing technologies for the oxidation of pyrazolines using active manganese dioxide; optimize oxidation technology; provide the benefits of the chosen technology; carry out material balance calculations.

The object of study is pyrazoline. The work examines theoretical materials on methods for obtaining pyrazoles.

The experimental part includes optimizing the oxidation technology, providing the advantages of the selected technology, and calculating the material balance.

The graduate qualification work is located on 48 pages, consists of an introduction, a literature review, experimental and computational parts, includes 17 figures, 7 tables, 26 schemes and a literature list of 33 references, including 32 foreign.

Содержание

Введение.....	5
1 Общие способы получения пиразолов.....	6
1.1 Синтез замещения 1Н-пиразолов.....	6
1.2 N-замещенные пиразолы.....	11
2 Реакции окисления.....	18
2.1 Неметаллические окислители.....	19
2.2 Окислитель DMSO.....	22
2.3 Окисление диоксидом марганца.....	23
3 Обсуждение и эксперимент.....	28
3.1 Влияние загрузки MnO_2	28
3.2 Влияние времени.....	32
3.3 Влияние температуры.....	35
3.4 Влияние растворителей.....	37
4 Расчет материального баланса окисления пиразолина до пиразола.....	41
Заключение.....	46
Список используемой литературы и используемых источников.....	47

Введение

Пиразолы представляют собой важный и распространенный структурный элемент в современных фармацевтических препаратах благодаря их биологической активности. В зависимости от характера замещения и функциональных групп, присоединенных к пиразольной группе, они уже нашли применение в лечении различных заболеваний и имеют потенциал для дальнейшего использования. Пиразолины (дигидропиразолы) являются продуктами неполного восстановления пиразола. Имеют высокий спектр биологической активности. Активно применяются в качестве основы препаратов для проведения биологических, а также медицинских исследований, в современной поддерживающей терапии таких заболеваний как ожирение и сахарный диабет, поддержание жизнеспособности организма при вирусе иммунодефицита человека. Все соединения этого ряда получены синтетическим путем.

В медицинской практике нашли применение анальгезирующие средства, являющиеся производными пиразолина и пиразолидина.

Производные пиразола находят свое применение в разных областях. Эти соединения могут использоваться не только в качестве энергонасыщенных материалов, но и в качестве инсектицидов и гербицидов из-за их биологически активных свойств.

Таким образом, целью данной работы является оптимизация метода окисления пиразолинов в пиразолы, диоксидом марганца.

Задачи:

- провести литературный и патентный поиск по уже существующим технологиям окисления пиразолинов с использованием активной двуокиси марганца;
- оптимизировать технологию окисления;
- предоставить преимущества выбранной технологии;
- провести расчет материального баланса.

1 Общие способы получения пиразолов

Пиразол и его гомологи, как на рисунке 1, являются основной структурой в большом количестве соединений, обладающих важной агрохимической и фармацевтической активностью.

Классические методы синтеза замещенных пиразолов включают подходы, основанные либо на конденсации гидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями и их 1,3-диэлектрофильными эквивалентами, либо на межмолекулярном [3+2]-циклоприсоединении 1,3-диполей к алкинам.

Однако за последние несколько лет были разработаны более эффективные и широко применимые методики с целью повышения региоселективности при получении 1,3,5-три- и 1,3,4,5-тетразамещенных пиразолов.

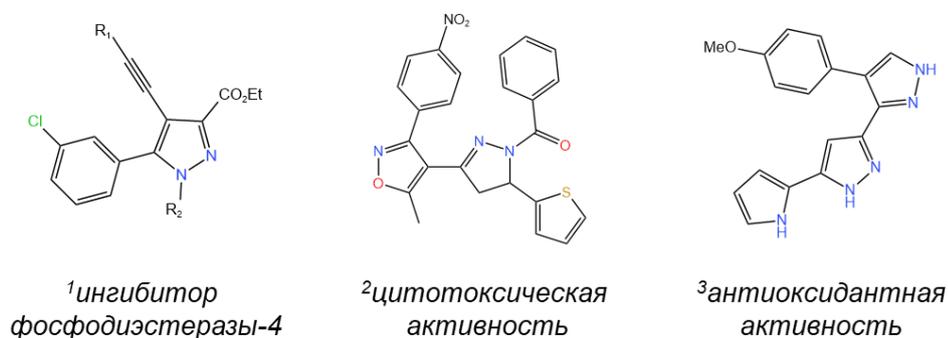


Рисунок 1 – Пример гомологов пиразола

1.1 Синтез замещения 1Н-пиразолов

Стратегия, основанная на концепции катализируемого палладием сочетания/аннуляции, была применена для одnoreакторного синтеза большого количества производных 3-(5)арил/винил-1Н-пиразола **3** из легкодоступных N-тозил-N-пропаргилгидразин **1** и арильодиды или винилтрифлаты **2** [16].

Этот процесс позволяет вводить разнообразные арильные группы, несущие электронодонорные и электроноакцепторные заместители (схема 1).

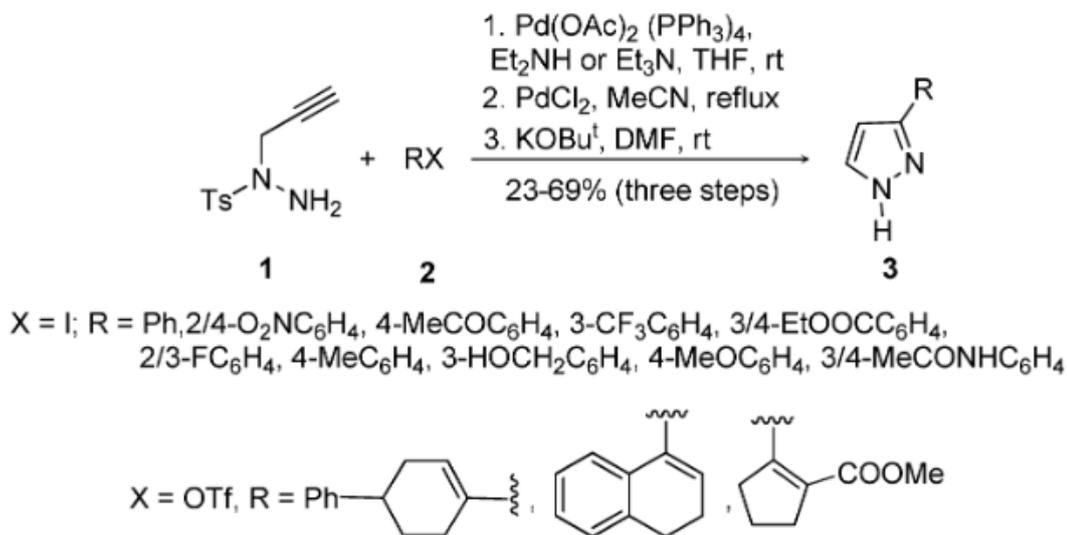
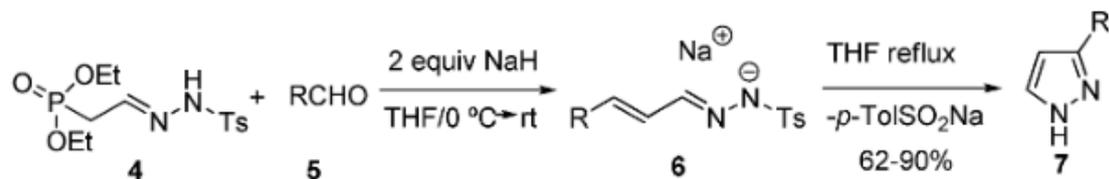


Схема 1 – Получение производных 3(5)-Замещенные-1Н-пиразолы.

Подход А[1+4] был разработан Сантагостино и др. чтобы получить 3-(5)-замещенные пиразолы **7** из диэтоксифосфорилацетальдегида, тозилгидразона **4** и альдегидов **5** через α,β -ненасыщенные тозилгидразоны **6** (схема 2) [17]. Этот метод является достаточно общим, поскольку в условиях реакции ряд функциональных групп остается нетронутым; кроме того, его можно применять к енолизируемым, а также ненасыщенным или ароматическим альдегидам.



R = 2-propenyl, styryl, ferrocenyl, 2-thienyl, 2-(5-hydroxymethyl)furyl, 2-(5-tributylsilyloxymethyl)furyl, 2-(5-acetyloxymethyl)furyl, 4-BrC₆H₄, 4-(EtO)₂CHC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, HOOC₆H₄, Bn, cyclohexyl

Схема 2- Синтез Сантагостина

Важным [3+2]-методом получения пиразолов является 1,3-диполярное циклоприсоединение диазосоединений по тройным связям. Таким образом, диазосоединения **9** образуются *in situ* из тозилгидразонов альдегидов **8** реагирующих с N-винилимидазолом – ацетиленовым эквивалентом, содержащим уходящую группу, – с образованием пиразолов **10** с выходами от 32% до 79% (схема 3) [18].

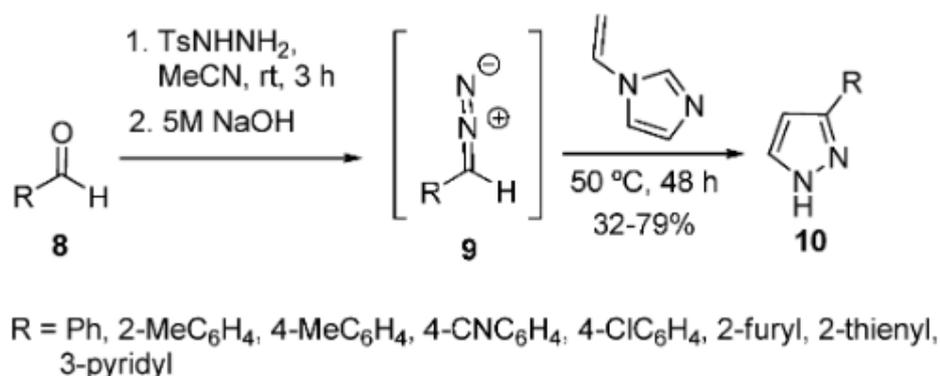


Схема 3 – Получения пиразолов 1,3-диполярное циклоприсоединение диазосоединений по тройным связям

а. 3,4-Дисзамещенные-1H-пиразолы

Окисление пиразолинов является подходящим методом получения пиразолов. Один из наиболее распространенных методов синтеза пиразолинов основан на циклоприсоединении диазоалканов к α,β -ненасыщенным кетонам. Сильва и др. [19] применили этот подход для синтеза 3-бензоил-4-стирил-2-пиразолинов **12** обработкой (E,E)-циннамилиденацетофенонов **11** диазометаном. Последующее окисление хлоранилом привело к образованию 3-(5)бензоил-4-стирилпиразолов **13** с выходами от 67% до 95% (схема 4).

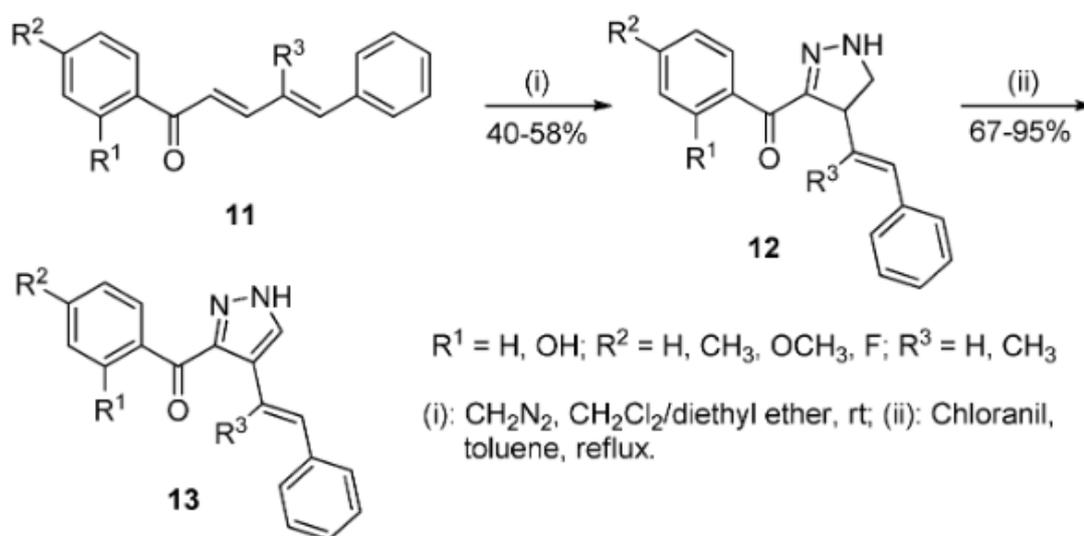


Схема 4 – Окисление пиразолинов

Те же авторы также получили бис(пиразолы) окислением 2,3-дихлор-5,6-дицианохинона (ДДХ) пиразолил-2-пиразолинов, ранее полученных из замещенных хромен-4-онов [20].

Так же сообщалось об эффективной трехкомпонентной одnoreакторной реакции получения 3,4-диарилпиразолов **16**. Стратегия предполагает последовательное сщепление Suzuki между иодохромонами **14** и фенилборными кислотами **15** в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ и K_2CO_3 с последующей конденсацией с гидразингидратом (схема 5) [21]. Этот процесс допускает широкий спектр функциональных групп.

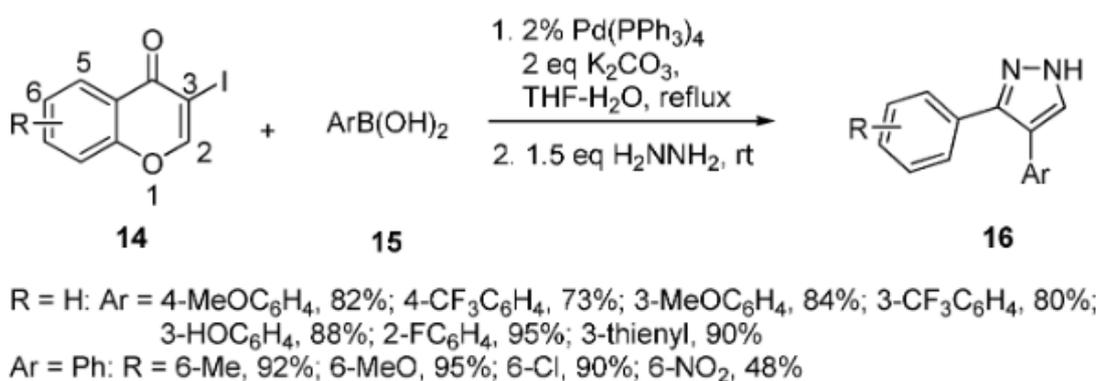


Схема 5 – Получение пиразолов окислением замещенных хромен-4-онов

б. 3,5-Дисзамещенные-1Н-пиразолы

Наиболее распространенный синтетический метод получения 3,5-дизамещенных пиразолов включает циклоконденсацию соответствующего гидразина, который действует как бидентатный нуклеофил, с другими трехуглеродными единицами, содержащими два электрофильных атома углерода в 1,3-отношении, например 1, 3-дикарбонил (**A**; схема 6) или α,β -ненасыщенные карбонильные соединения (**B**, **C** и **D**; схема 6).

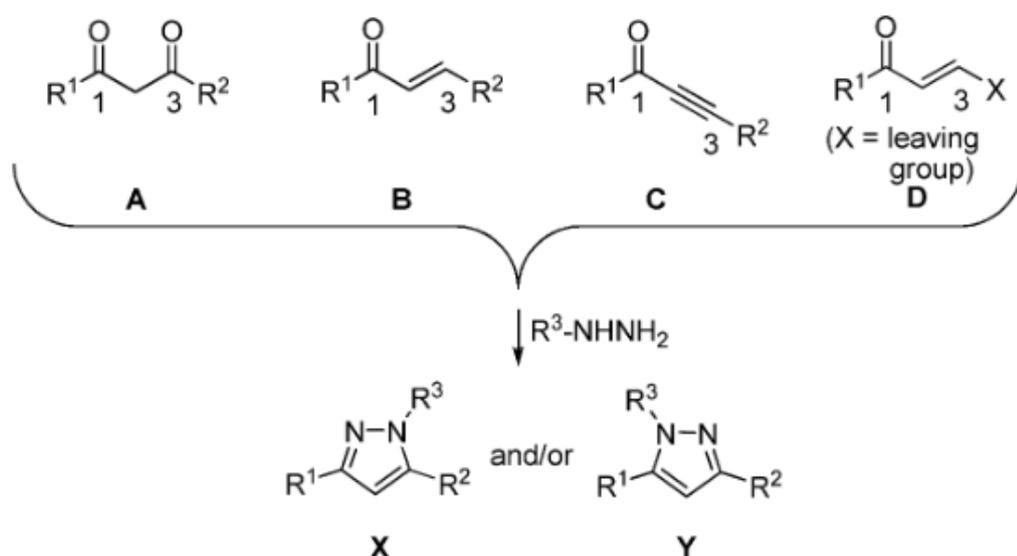


Схема 6 - Получение 3,5-дизамещенных пиразолов

При несимметричных субстратах, имеющих два электрофильных центра, таких как **A**, **B**, **C**, **D** на схеме 6 ($R^1 \neq R^2$), часто получают смеси региоизомеров **X** и **Y** в реакциях с замещенными гидразинами ($R^3 \neq H$). Однако, когда $R^3 = H$, прототропная таутомерия пиразолов делает **X** эквивалентным **Y**.

в. 3,4,5-Тризамещенные-1Н-пиразолы.

В своей работе Пинто и др. [22] показали, что 3-ароил-5-бензилоксифлавоны **38** после нуклеофильной атаки гидразином по С-2 ядра

хромона с последующим процессом раскрытия цикла образуют интермедиаты **39** и **41**, которые затем могут циклизоваться в пиразолы **40** и **42** через два возможных пути. Более реакционноспособный карбонил 3-ароильной группы приводит к основному продукту **42** (схема 7).

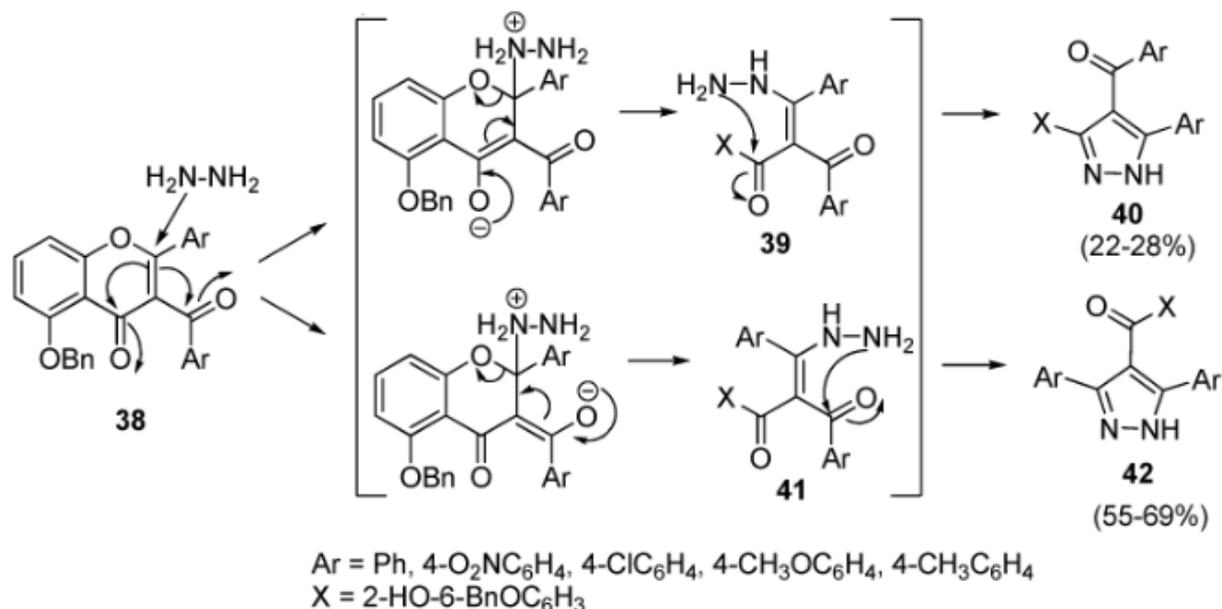


Схема 7 – Реакция Пинто

Аналогично пиразолы были получены обработкой 3-бензилхромонов, 3-бензилфлавонов и их 4-тиоаналогов гидразингидратом [23].

1.2 N-замещенные пиразолы

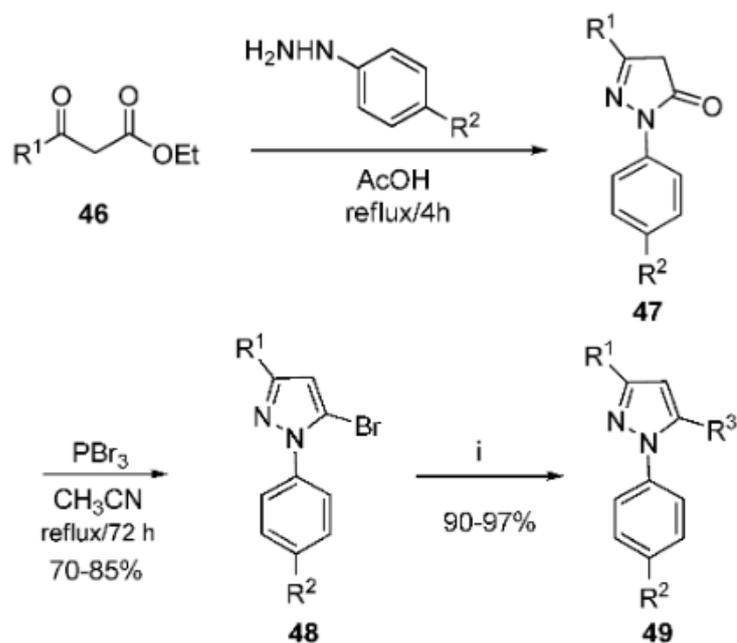
1,3,5-Тризамещенные пиразолы представляют собой особенно интересный класс соединений для химиков-медиков. Все описанные выше методы получения 3,5-дизамещенных-1H-пиразолов нашли применение и для синтеза их N-замещенных аналогов.

а. Из 1,3-дикарбонильных соединений

Ван и др. [24] региоселективно получили 1-арил-3-алкил(арил)-5-замещенные пиразолы **49** посредством Pd(PPh₃)₄-промотируемого кросс-сочетания 1-арил-3-алкил(арил)-5-бромпиразолов **48** с алкинами, винилолово, и арилбороновые кислоты. Бромпиразолы **48** получены с выходами 90-97% из β-кетозэфиров **46** путем образования 1-арилпиразолонов **47** и последующей обработки PBr₃ (схема 8).

Систематическое исследование, связывающее региохимию со специфическими условиями реакции и электронно-стерическими характеристиками 1,3-дикетонных и ароматических гидразинов при синтезе 1,5-диарил-3-замещенных пиразолов, было проведено Singh и др [25].

Обычно циклоконденсацию между арилгидразинами и 1,3-дикетонами проводят в полярных протонных растворителях, таких как спирты или уксусная кислота. Однако выходы 77-98% и региоселективности были получены при взаимодействии 1-арилбутан-1,3-дионон **50** с гидрохлоридами арилгидразина в N,N-диметилацетамиде (ДМА) в присутствии 0.5 экв. 10 N водного раствора соляной кислоты (схема 9) [26]. Тем не менее, при проведении аналогичных реакций в этаноле с обратным холодильником региоселективность была ниже.



R¹ = Me, Prⁱ, Ph, 4-O₂NC₆H₄

R² = NO₂, Cl, H

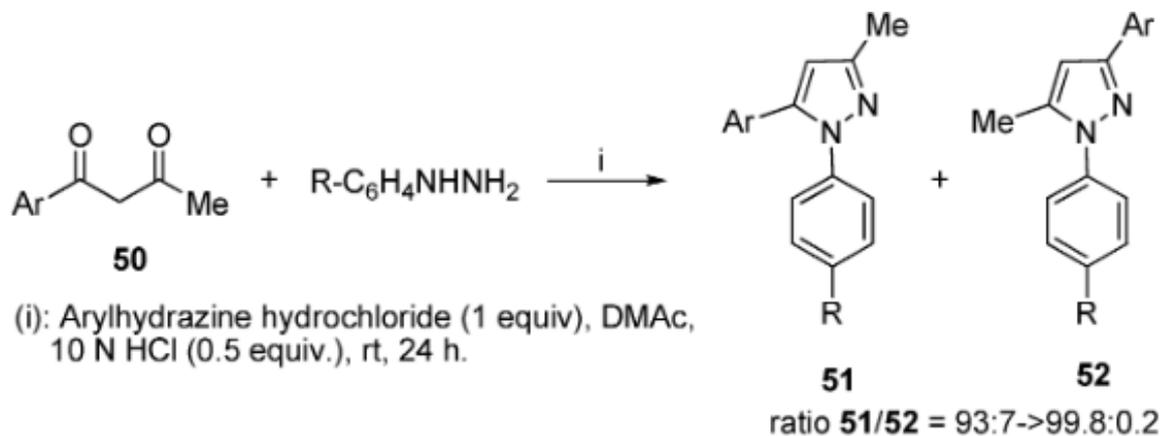
R³ = ≡-TMS, ≡-CH₂OH, ≡-C(CH₃)OH, ≡-C₇H₁₅, , Ph, 4-MeOC₆H₄

(i): Reaction conditions: with alkynes (2% Pd(PPh₃)₄, 4% CuBr·SMe₂, Et₃N/70 °C/1 h)

with vinyltins (2% Pd(PPh₃)₄, THF/reflux/4-6 h)

with boronic acids (2% Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃/THF/reflux/4 h)

Схема 8 - Получение 1-арил-3-алкил(арил)-5-замещенные пиразолы



Ar = Ph, R = SO₂NH₂, 77%; Br, 98%; H, 83%

Ar = 4-MeOC₆H₄, R = SO₂NH₂, 91%; Br, 91%; H, 87%

Схема 9 - Синтезе 1,5-диарил-3-замещенных пиразолов

Конденсация несимметричных 1,3-дикетонов **53** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{COOEt}$, Ph) с фенил- и п-толилгидразинами в реакции без растворителя, катализируемой серной кислотой, приводит к образованию смесей двух региоизомеров **54** и **55**, соответствующим для выхода 74-94% [27]. Однако реакция 1-фенилбутан-1,3-диона с ацилгидразинами привела к получению производных 4,5-дигидро5-гидроксипиразола **56** с полной региоселективностью. Затем эти соединения были термически дегидратированы и деацилированы ($R = \text{Ph}$) в присутствии каталитического количества серной кислоты (схема 10).

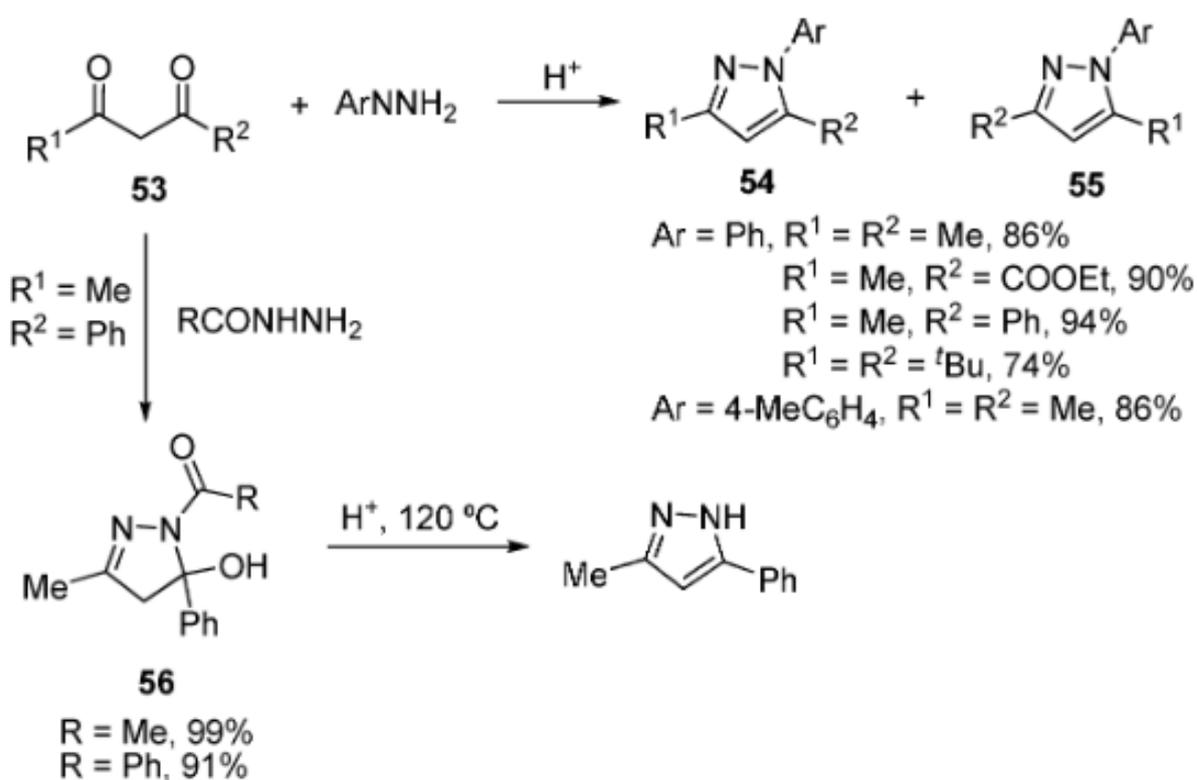
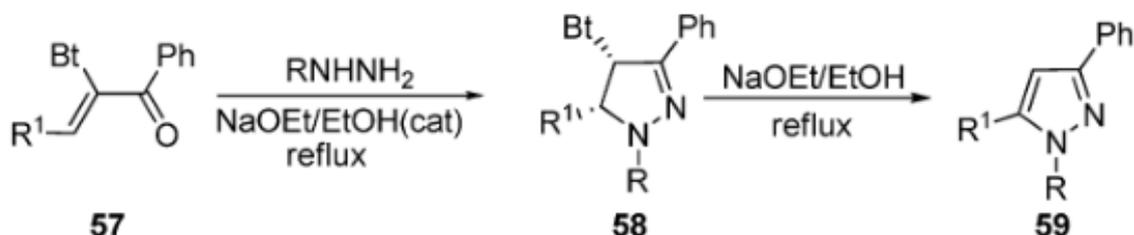


Схема 10 – Получение пиразолов из 1,3-дикетонов

б. Из α,β -ненасыщенных кетонов

В литературе мало примеров региоселективного синтеза замещенных N-метилпиразолов с метилгидразином в качестве реагента. Катрицкий и др. [28] описал синтез 1-метил(арил)-3-фенил-5-алкил(арил)пиразолов **59** путем региоселективной конденсации α -бензотриазолил- α,β -ненасыщенных кетонов

57 с метил- и фенилгидразинами через промежуточные пиразолины **58** (Схема 11). При обработке мягким основанием эти интермедиаты превращались в нужные пиразолы с выходами 50-94%.



Bt = Benzotriazolyl

R = Me, R¹ = Ph, 90%; 4-MeC₆H₄, 86%; *i*-Pr, 50%

R = Ph, R¹ = 4-MeC₆H₄, 81%; 3-pyridyl, 94%; *i*-Pr, 60%

Схема 11 - Синтез 1-метил(арил)-3-фенил-5-алкил(арил)пиразолов

Интересный и универсальный подход к региоселективному получению 1-метил- и 1-арил-3,5-диарилпиразолов **61** и **62** соответственно из β-арилацетилен-арилкетонов **60** и метил- и арилгидразинов был предложен Бишопом с соавт. [29]. Реакции были проведены в этаноле (схема 12).

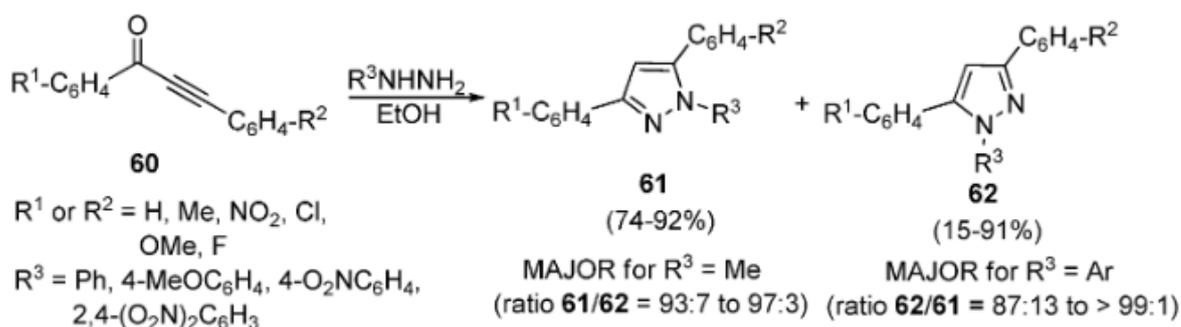
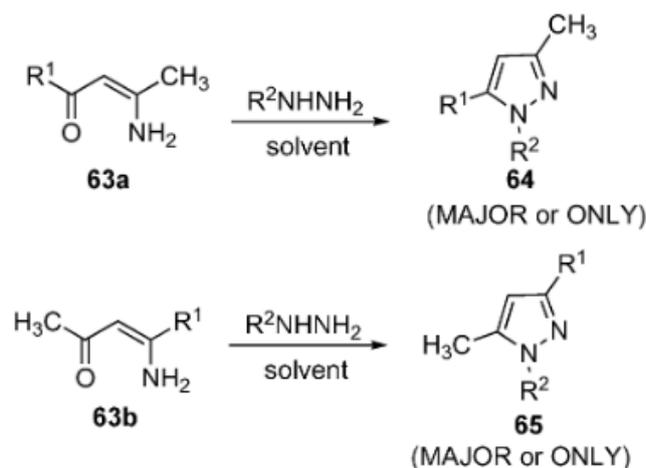


Схема 12 – Получение 1-метил- и 1-арил-3,5-диарилпиразолов

в. Из β-аминоенонов и родственных соединений

Альберола с соавт. [30,31] опубликовали исследование влияния типа замещения как по карбонильной группе, так и по β-углероду β-аминоенонов на региоселективный синтез 1,3,5-тризамещенных пиразолов **64**, **65**. Реакция

ряд пар региоизомеров β -аминоеноны **63a**, **b** с моноалкил-, ацетил- и метоксикарбонилгидразином и семикарбазидом (схема 13) и пришли к выводу, что как механизм, так и соотношение двух региоизомеров пиразолов зависят от характера замещения субстратов и условий реакции. Интересно, что этот метод позволяет получать 1,3,5-триалкилпиразолы, недоступные из 1,3-дикетонных.



$\text{R}^1 = \text{Me, Ph(CH}_2\text{)}_2, i\text{-Pr, } t\text{-Bu}$

$\text{R}^2 = \text{Me, Bn, } t\text{-Bu}$

Reaction conditions: DMSO, 20-80°C

Yield: 49-86%

$\text{R}^1 = \text{Me, Ph(CH}_2\text{)}_2, t\text{-Bu, Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

$\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me, COMe, CONH}_2$

Reaction conditions: EtOH or H₂O/ rt or reflux/H⁺ cat.

Yield: 80-98%

Схема 13 - Получение 1,3,5-триалкилпиразолы

д. Путем 1,3-диполярного циклоприсоединения

Дэн и Мани [32] использовали легкодоступные N-монозамещенные гидразоны **66** и нитроолефины **67** для разработки простого и высоко региоселективного одnoreакторного метода синтеза 1,3,5-тризамещенных пиразолов **68** с выходами от 15% до 92% (схема 14). Этот процесс довольно широк по своему охвату; либо арильные, либо алкильные группы в положении R³ нитроолефинов дают соответствующие пиразолы с выходами 92%. Также

допускалось замещение в положении R⁴ с образованием 1,3,4,5-тризамещенных пиразолов (2 примера).

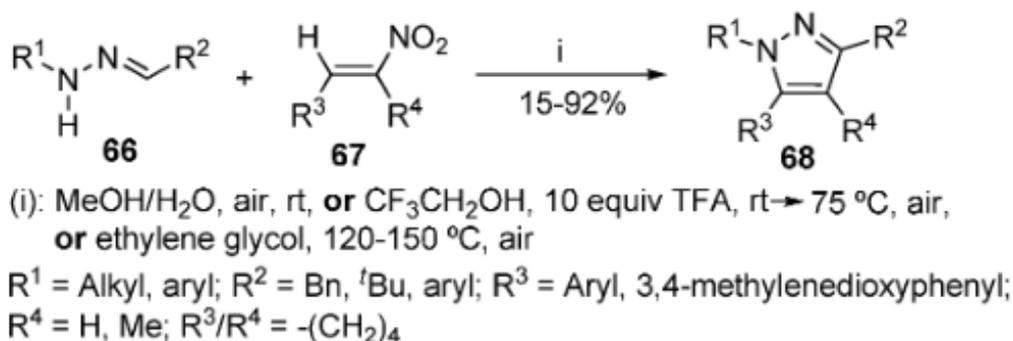


Схема 14 - Синтез 1,3,5-тризамещенных пиразолов

е. Другие методы

Недавно Мори и др. [33] описали элегантное одnoreакторное четырехкомпонентное сочетание терминального алкина, метилгидразина, монооксида углерода и арилйодида с получением 1-метил3,5-диарилпиразолов **69** в присутствии палладиевого катализатора. Реакция протекает при комнатной температуре и при 1 атм монооксида углерода в ТГФ-Н₂О (схема 15). С водным гидразином были также получены соответствующие 3,5-диарилпиразолы (2 примера). Однако с фенилгидразином реакции не наблюдалось. Реакция является высоко региоселективной: заместитель в 5-положении является производным концевго алкина.

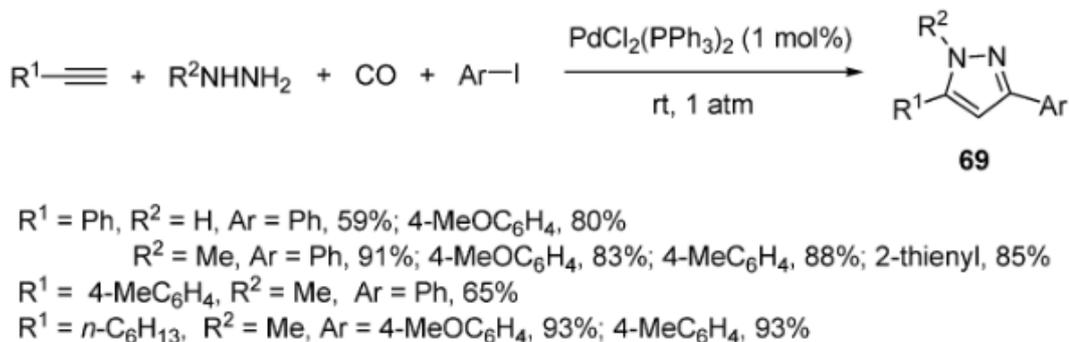


Схема 15 - Получение 1-метил3,5-диарилпиразолов

2 Реакции окисления

Пиразолины неустойчивы к окислению — они могут быть переведены в соответствующие пиразолы действием различных окислителей (Схема 16). При этом возможно, как простое окисление, так и каталитическое.



Схема 16 – Окисление пиразолинов различными окислителями

Также описано окисление пиразолинов в хлорированных растворителях (1,2-дихлорэтан и CCl₄) под действием видимого света. В этом случае в качестве окислителя выступает растворитель. Для этой реакции в работах [7,8] был предложен механизм (Схема 17), включающий фотовозбуждение молекулы пиразолина, перенос электрона на молекулу растворителя и дальнейшие превращения получившегося катионрадикала.

Радикальный характер этой реакции подтверждается тем, что добавление в реакционную смесь радикальных ингибиторов замедляет реакцию. Однако полного ингибирования не наблюдается, поскольку стадия образования пиразолинового радикала не является лимитирующей [8].

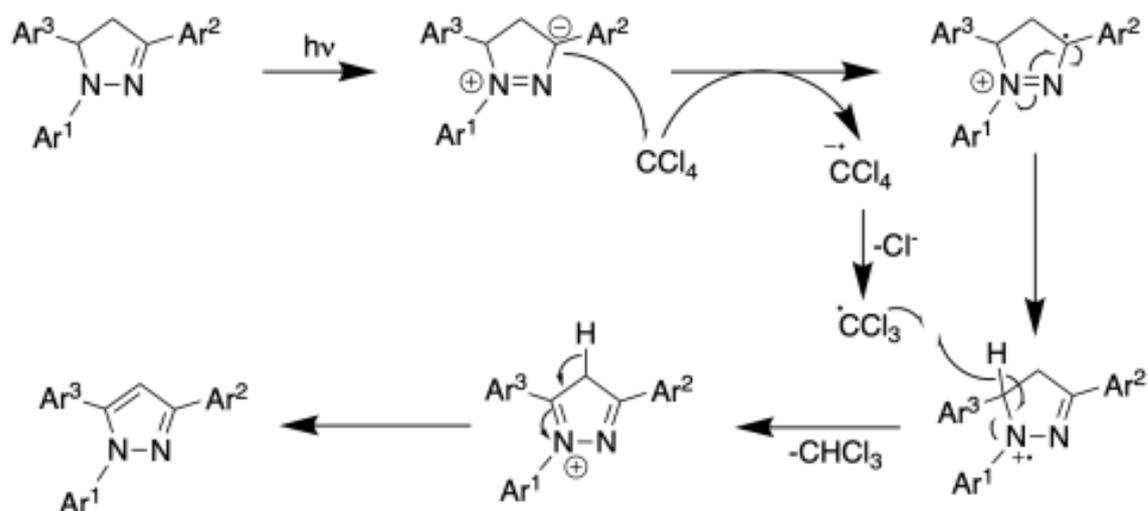


Схема 17 – Предлагаемый механизм окисления пиразолинов под воздействием света

2.1 Неметаллические окислители

«Окисление пиразолинов при помощи брома и перманганата калия приводит к образованию пиразолов (Схема 18). Селективное окисление в этих реакциях успешно протекает при наличии электро-акцепторных групп в кольце или заместителей у атома азота» [14]. Хорошие результаты получены при окислении бромом 3,4,5-трифенилпиразолина до соответствующего пиразола, при окислении двуокисью свинца 1,3- и 1,5-диметилпиразолинов также до соответствующих диметилпиразолов.

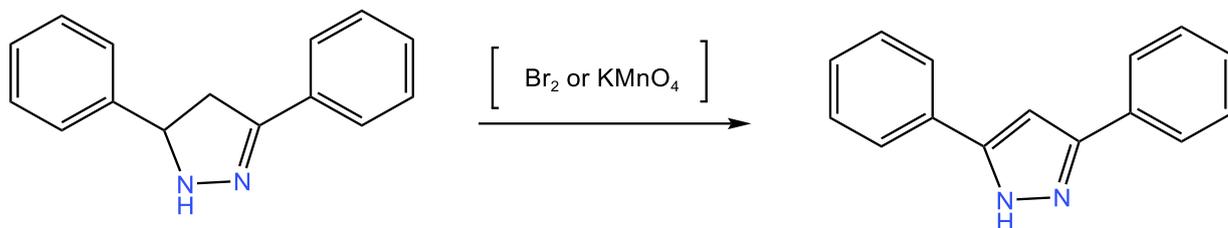


Схема 18 – Окисление пиразолинов при помощи брома/перманганата калия

И.И. Грандберг и А.Н. Кост [8] разработали метод дегидрирования разнообразных пиразолинов при помощи серы или селена (схема 19) при 200-220°C. Производные пиразола при этом получают с хорошим выходом, но иногда реакция сопровождается перегруппировкой, ведущей к образованию изомерных пиразолов:

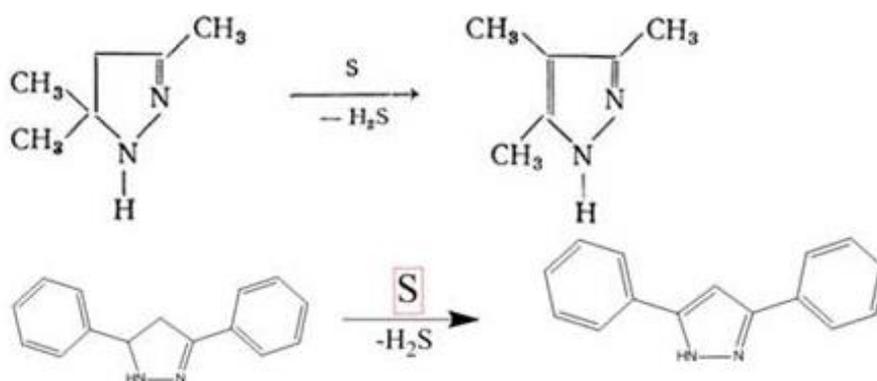


Схема 19 – Дегидрирование пиразолинов при помощи серы/селена

В статье [8] также рассмотрены неметаллические окислители.

Среди многих существующих подходов к пиразолам, синтез Кнорра с использованием брома или безвредного для окружающей среды окислителя, кислорода, окисление пиразолина приводит к образованию пиразола (схема 20).

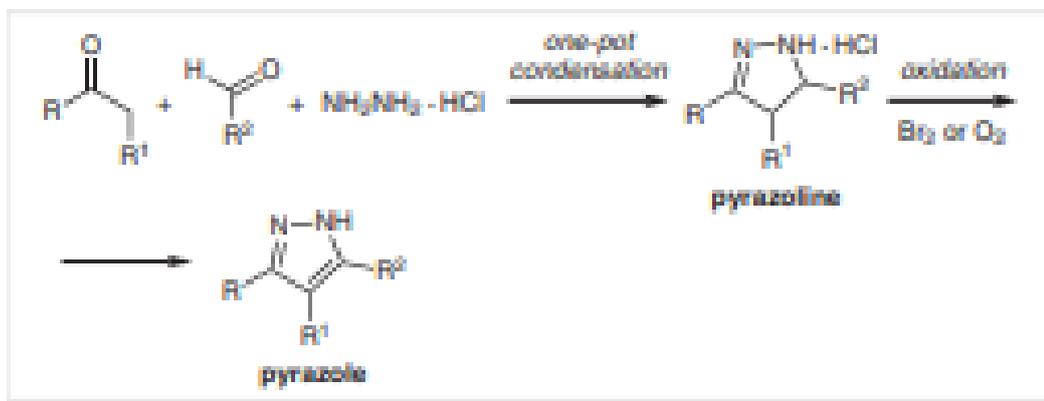


Схема 20 – Однокомпонентное, трехкомпонентное соединение и последующее окисление для синтеза пиразола.

Описана общая процедура однокомпонентного, трехкомпонентного соединения и последующего окисления бромом для синтеза пиразолов 14a–p (схема 21). Суспензию гидрохлорида гидразина (6,85 г, 0,1 моль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) нагревали в атмосфере аргона до 55°C. Кетон (0,1 моль, 1,0 экв.) и чистый альдегид (0,1 моль, 1,0 экв.) добавляли последовательно по каплям в течение 30 мин к перемешиваемой суспензии.

После 10 мин перемешивания полученный оранжевый раствор охлаждали до 0 °C в течение 1 ч. Бром (20,8 г, 0,13 моль, 1,3 экв.) добавляли по каплям в реакционную смесь при перемешивании, поддерживая температуру реакции ниже 10°C. После 30 мин перемешивания при 0°C, реакцию гасили добавлением по каплям 30 мас.% водного раствора NaOH (53,3 г, 0,4 моль, 4 экв.) в течение 1 ч. Полученную гетерогенную смесь кратковременно нагревали до 45-55°C, а затем охлаждали до 25°C.

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи для получения суспензии, которую отфильтровывали. Собранное твердое вещество промывали водой (60 мл) для получения сырого продукта в виде влажных твердых частиц. Влажное твердое вещество в EtOH (35 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждали до 25°C, перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали EtOH (4-6 мл) и сушили в течение 24 ч при 65°C в вакууме (2 мбар) для получения пиразолов 14 или 7.

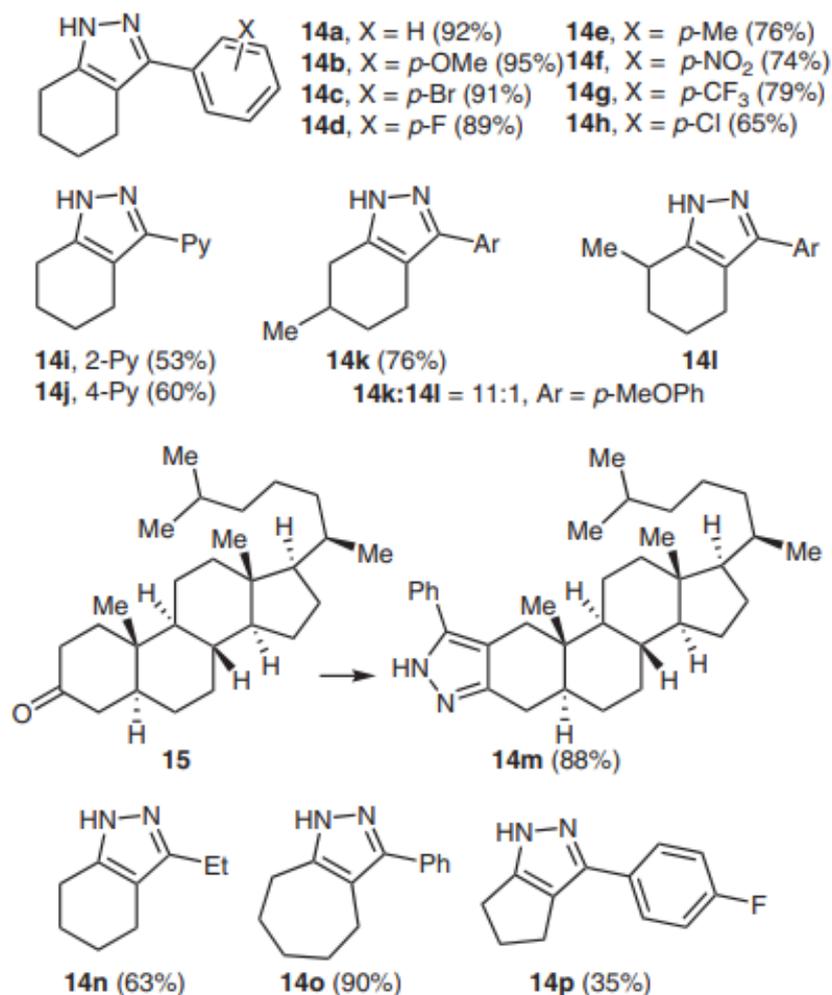


Схема 21 - Общая процедура однокомпонентного, трехкомпонентного соединения и последующего окисления бромом для синтеза пиразолов 14а–р

2.2 Окислитель DMSO

В статье [10] авторами предложено окисление пиразолинов до пиразолов, где в качестве окислителя используется DMSO с добавлением йода при кипячении в течении одного часа, с выходами от 63 до 72% (Схема 22).

Синтез 1-карбоксамидо-3-(2'-тиенил)-5-(4''-диметиламинофенил)-пиразола (V'a) 1-карбоксамидо-3-(2'-тиенил)-5-(4''-диметиламинофенил)-Δ²-пиразолин (Va) (0,01M) был растворен в DMSO (20 мл). К этому катализатору было добавлено некоторое количество йода (0,2 г). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение одного часа, охлаждали и разбавляли водой. Отделенное таким образом твердое вещество промывали

20%-ным раствором тиосульфата натрия для удаления йода. Полученный продукт кристаллизовали из этанола допучают 1-карбоксамидо-3-(2'-тиенил)-5-(4''-диметиламинофенил)-пиразол (V'a).

Этот способ окисления достаточно продолжительный, происходит при высоких температурах кипения, и растворение происходит сложнее.

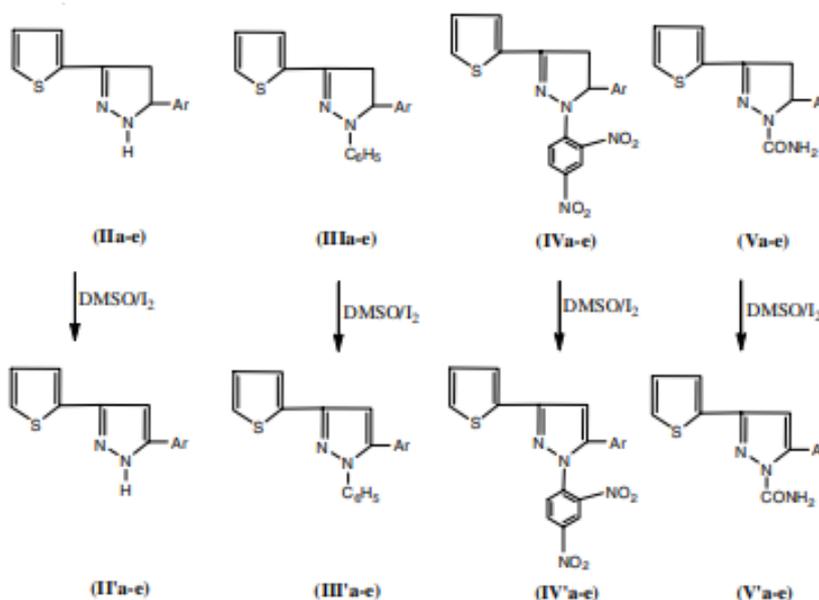


Схема 22 - Окисление пиразолинов до пиразолов, где в качестве окислителя используется DMSO

2.3 Окисление диоксидом марганца

Все ферроцениловые и фенилдендритоподобные антиоксиданты с дигидропиразолом или пиразоловой сердцевинкой были синтезированы в соответствии с литературой 12 с некоторыми модификациями в соответствии со следующей общей процедурой (схема 23).

Один из халконов 1-7 (1,0 экв.) и фенилгидразина (3,5 экв.) добавляли к смеси этанол/вода/уксусная кислота (v/v/v =3:1:1). Реакционную смесь охлаждали с обратным холодильником, защищая от света, и контролировали с помощью TLC. После завершения реакции смесь выпаривали с получением темно-коричневого твердого вещества или сиропа. (A) Твердое вещество было

очищено путем перекристаллизации в подходящем растворителе с получением чистого продукта (1DH-5DH). (Б) Сироп растворяли в этилацетате и промывали насыщенным рассолом. Органическую фазу высушивали Na_2SO_4 и выпаривали с получением маслянисто-твердого сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием петролейного эфира/этилацетата или бензола в качестве элюента для получения кристалла. Соединение 4DH или 5DH (1,0 экв.) растворяли в толуоле и был добавлен MnO_2 (1,5 экв.). «Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин перед выпариванием растворителя при пониженном давлении. Неочищенный продукт в виде красновато-коричневого сиропа с остаточным твердым веществом очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана в качестве элюента для получения чистого продукта в виде масла (4AR или 5AR), которое можно медленно кристаллизовать в эфире или метаноле для получения кристаллов 4AR или 5AR. Соединения 6AR и 7AR могут быть получены путем частичного самопроизвольного окисления 6DH и 7DH в ходе реакций и также может быть одновременно отделен от 6DH и 7DH методом колоночной хроматографии» [15].

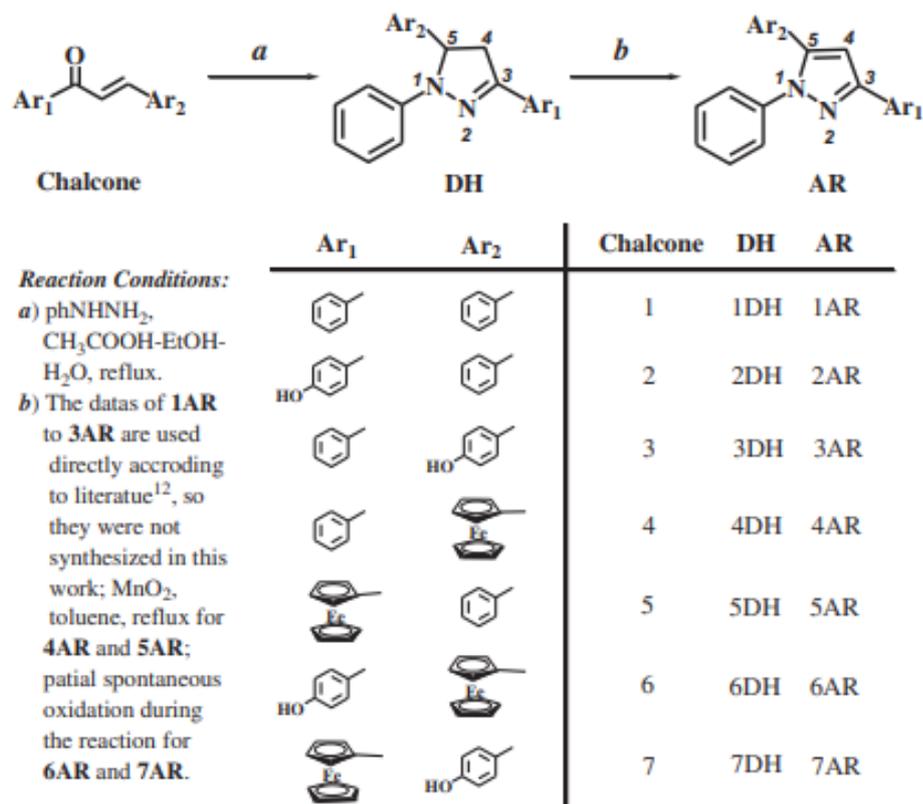


Схема 23 – Окисление холконов в пиразолинов

Так же рассмотрим окисление диоксидам марганца в [13] статье.

Реакция пиразолина I с гексахлорантимоном пиридиния (схема 24) протекает в протонноакцепторной среде (пиридин). Первоначально образовавшийся катионный радикал пиразолина быстро депротонируется, и в результате окисления нейтрального пиразолинильного радикала образуется 1,3,5-трифенилпиразол (из спирта) с выходом 67%. Для смеси этого продукта с подлинным образцом снижения температуры плавления не наблюдалось, и ИК-спектры двух образцов были идентичны. Результаты элементарного анализа II-IV соответствовали эмпирическим формулам:

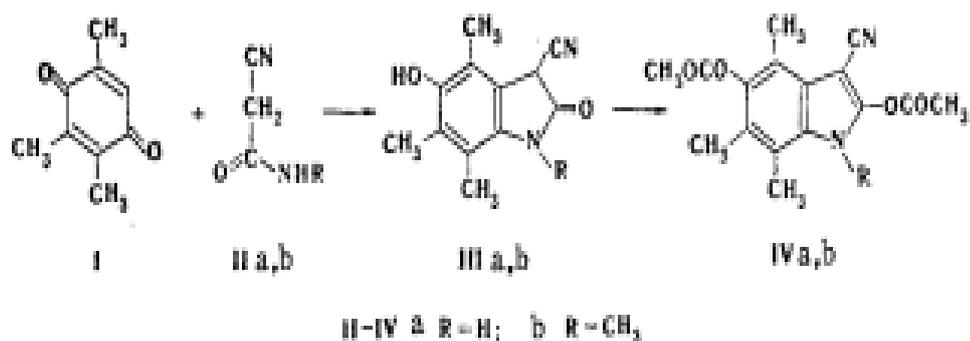
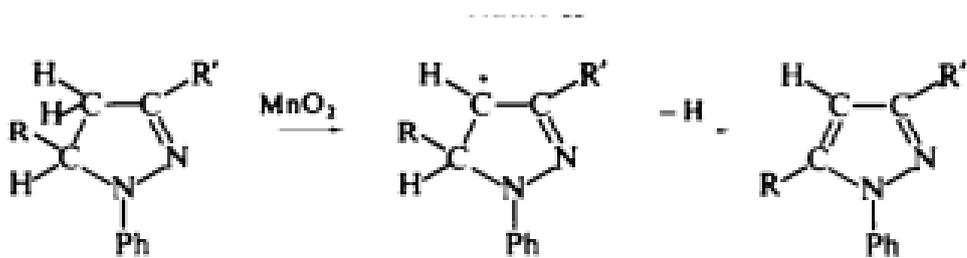


Схема 24 - Реакция пиразолина I с гексахлорантимоном пиридиния

В ходе настоящего исследования несколько 1,3-страдозамещенных пиразолиновых линий были окислены активным диоксидом марганца. Например, 1,3,5-трифенил-2-пиразолин . при обработке диоксидом марганца в бензоле при комнатной температуре давали 93% выход 1,3,5 трифенилпиразола.

Аналогично, 1,3-дифенил-5-(п-бромфенил)пиразолин. 1,3-дифенил-сфурилпиразолин. 1,3-дифенил-5-хиенилпиразолин. 1,3-дифенил-5-(м-хлорфенил)пиразолин, 1,5-дифенил-3-(п-бромфенил)пиразолиновая линия. I . Окисляли 5-дифенил-3-стирилпиразолин. 1,5дифенил-3-метилпиразолин к соответствующим пиразолам (V-XI) диоксидом марганца с выходом в пределах 75-95 %. Диоксид марганца является лучшим реагентом для окисления пиразолинов, чем тетраацетат свинца или любой другой реагент, опробованный ранее. Вероятный путь развития этой реакции показан на диаграмме II.



V: R = *p*-Br-C₆H₄, R' = Ph

VI: R = , R' = Ph

VII: R = , R' = Ph

VIII: R = *m*-Cl-C₆H₄, R' = Ph

IX: R = Ph, R' = *p*-Br-C₆H₄

X: R = Ph, R' = Ph-CH=CH-

XI: R = Ph, R' = Me

Схема 25 – Исследования несколько 1,3-страдозамещенных пиразолиновых линий

3 Обсуждение и эксперимент

Рассмотрев все известные способы окисления пиразолина в пиразол с разными окислителями, делаем вывод, что самый дешевый, легкий способ и с большим выходом синтез пиразола достигается диоксидом марганца.

Но также есть определенные проблемы, для этого синтеза требуется большое количество окислителя, и используются мягкие условия, либо маленькое количество, но жесткие условия.

Для достижения цели нашей работы был поставлен ряд задач:

- определить влияние количества диоксида марганца,
- определить влияние времени,
- определить влияние нагрева на выход и степень превращения целевого пиразола из пиразолина,
- определить наилучший растворитель для данного синтеза.

3.1 Влияние загрузки MnO_2

На первом этапе научной работы была проведена провидена попытка оптимизации методики окисления пиразолинов в пиразолы, путем изменения концентраций добавленного оксида марганца представленная на схеме 26

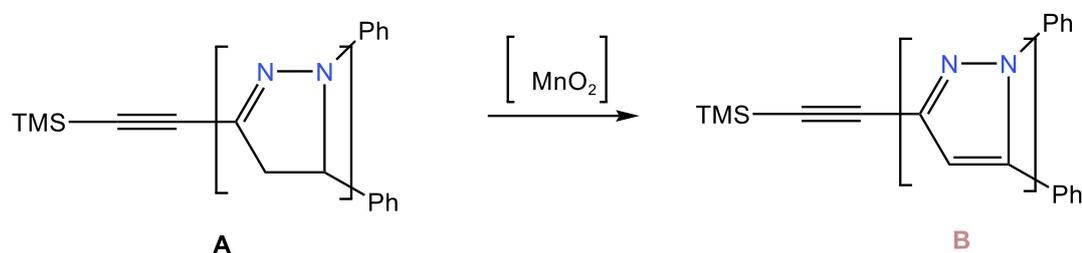


Схема 26 – Окисление пиразолинов до пиразола

В пеницилиновый флакон внесли 0,0105 г пиразолина **A** и 0,0287 г MnO_2 , после залили 2 мл CH_2Cl_2 . Перемешиваем в момент заливки CH_2Cl_2 , через 10 и

30 минут. Оставляем еще на 30 минут, чтобы оксид марганца осел. Соответственно, через час после заливки хлористого метилена прокалываем растворы, по 1 мкл, в газовый хроматограф Кристаллюкс 4000М с заданными условиями для определения содержания конечного пиразола.

Условия:

- 1) температура колонки :280
- 2) температура детектор: 300
- 3) температура испаритель:290

И аналогично делаем растворы при 20, 40 и 60 эквивалентах как представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Количество взятых реагентов для разных концентраций растворов

Взято	10 экв. MnO ₂	20 экв. MnO ₂	40 экв. MnO ₂	60 экв. MnO ₂
MnO ₂ , г	0,0287	0,0564	0,1085	0,1644
Пирозалин А, г	0,0105	0,0104	0,0100	0,0101
CH ₂ Cl ₂ , мл	2	2	2	2

По рисункам 2-5 мы получили результаты, записанные в таблице 2.

Таблица 2 – Хроматографические результаты первого испытания

Количество экв MnO ₂	Время выхода пиразолина А, мин	Время выхода пиразола В, мин	Время выхода пиразолина А, %	Выход пиразола В, %
10	3,12	3,20	76,3739	23,3739
20	3,09	3,18	65,4657	34,5343
40	3,09	3,19	43,9055	56,0945
60	3,08	3,19	12,7455	87,2545

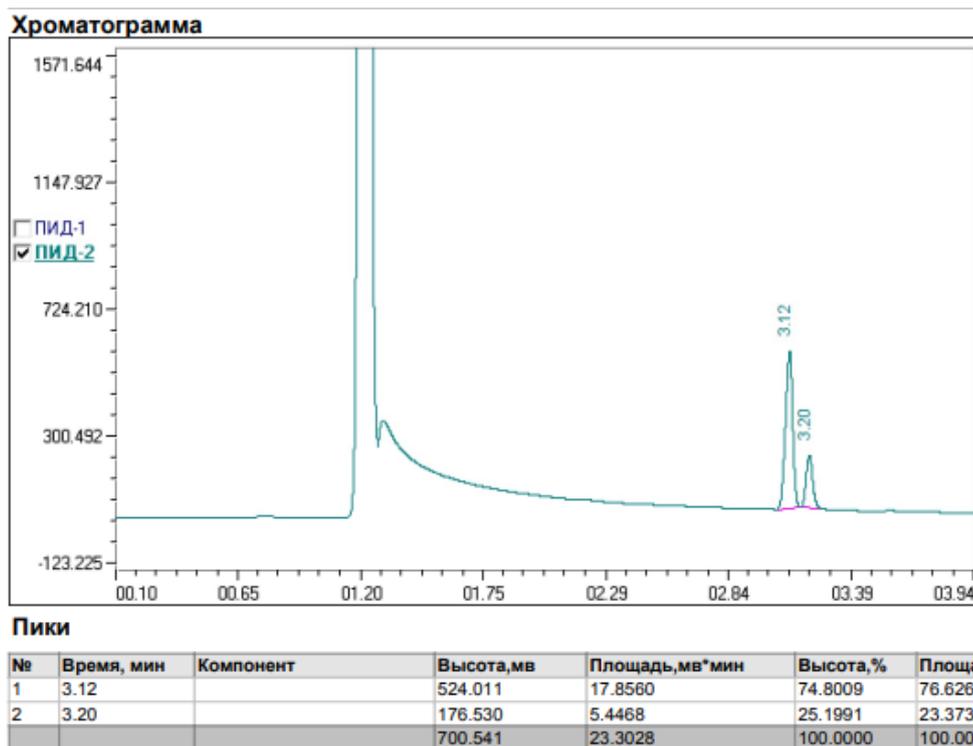


Рисунок 2 – Хроматограмма первого испытания при 10 эквивалентах

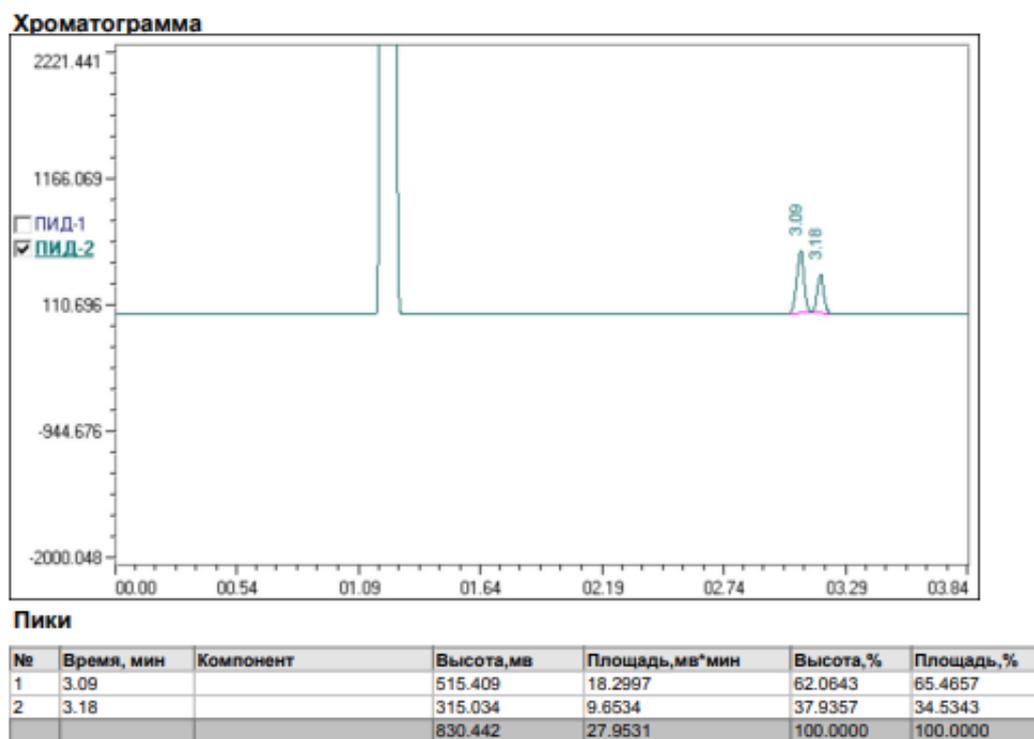
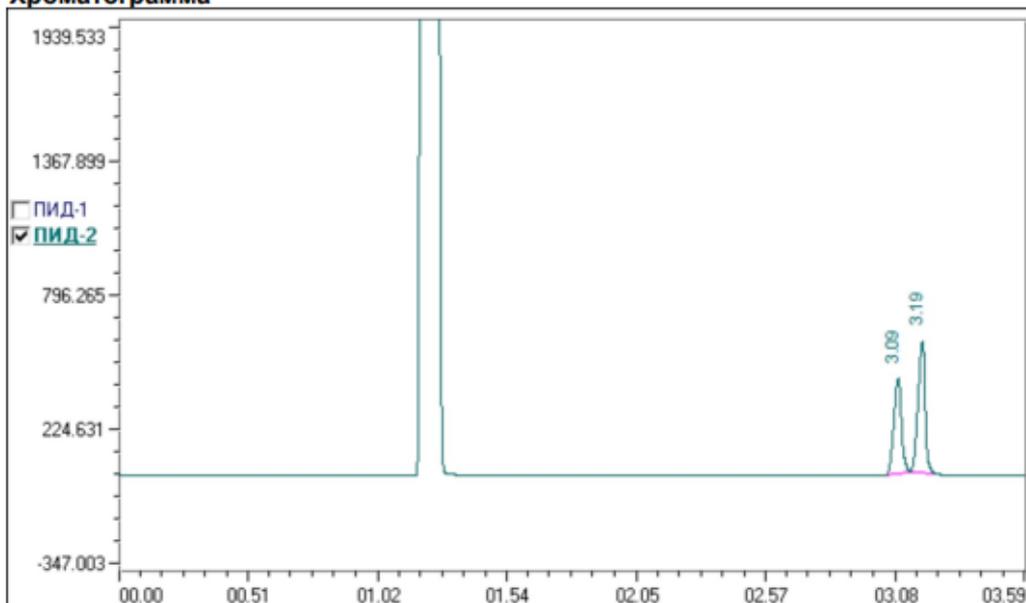


Рисунок 3 – Хроматограмма первого испытания при 20 эквивалентах

Хроматограмма

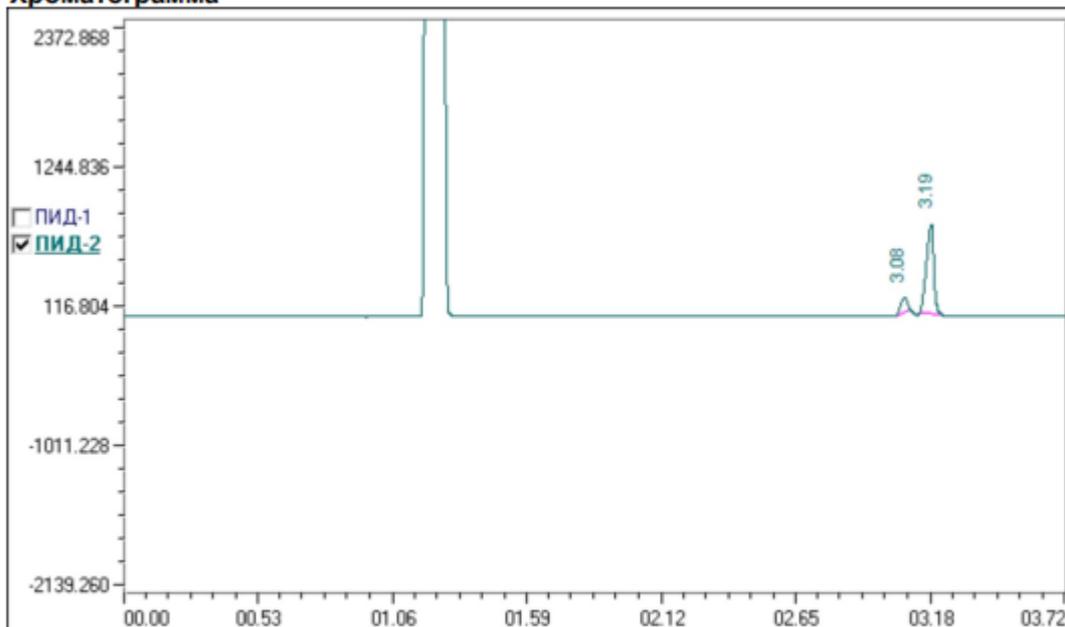


Пики

№	Время, мин	Компонент	Высота, мв	Площадь, мв*мин	Высота, %	Площадь, %
1	3.09		402.582	13.2779	41.7308	43.9055
2	3.19		562.129	16.9641	58.2692	56.0945
			964.711	30.2420	100.0000	100.0000

Рисунок 4 – Хроматограмма первого испытания при 40 эквивалентах

Хроматограмма



Пики

№	Время, мин	Компонент	Высота, мв	Площадь, мв*мин	Высота, %	Площадь, %
1	3.08		113.958	3.2136	13.6580	12.7455
2	3.19		720.410	22.0000	86.3420	87.2545
			834.369	25.2136	100.0000	100.0000

Рисунок 5 – Хроматограмма первого испытания при 60 эквивалентах

3.2 Влияние времени

Изучив результаты таблицы 2, сделали вывод, что при эквивалентах от 10 до 60 эквивалентах получен выход от 43 до 100 %. В следствии было принято решение проверить влияние времени на синтез. Оставили наши растворы в герметично закрытых емкостях на трое суток, и снова проколоть их в том же хроматографе при тех же условиях.

Полученные результаты с рисунков 6-9 записаны в таблице 3.

Таблица 3 – Хроматографические результаты второго испытания

Количество экв MnO ₂	Время выхода пиразолина А, мин	Время выхода пиразола В, мин	Время выхода пиразолина А, %	Выход пиразола В, %
10	3,14	3,23	56,1289	43,8711
20	3,11	3,28	22,6725	77,3275
40	-	3,27	-	100
60	-	3,24	-	100

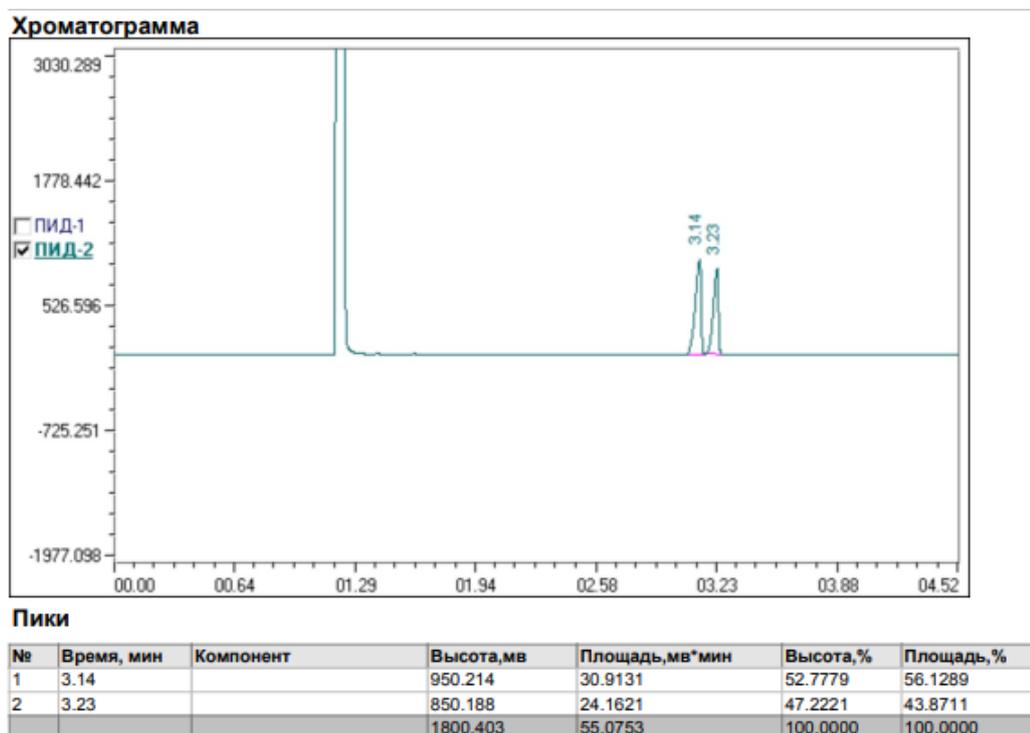


Рисунок 6 – Хроматограмма второго испытания при 10 эквивалентах

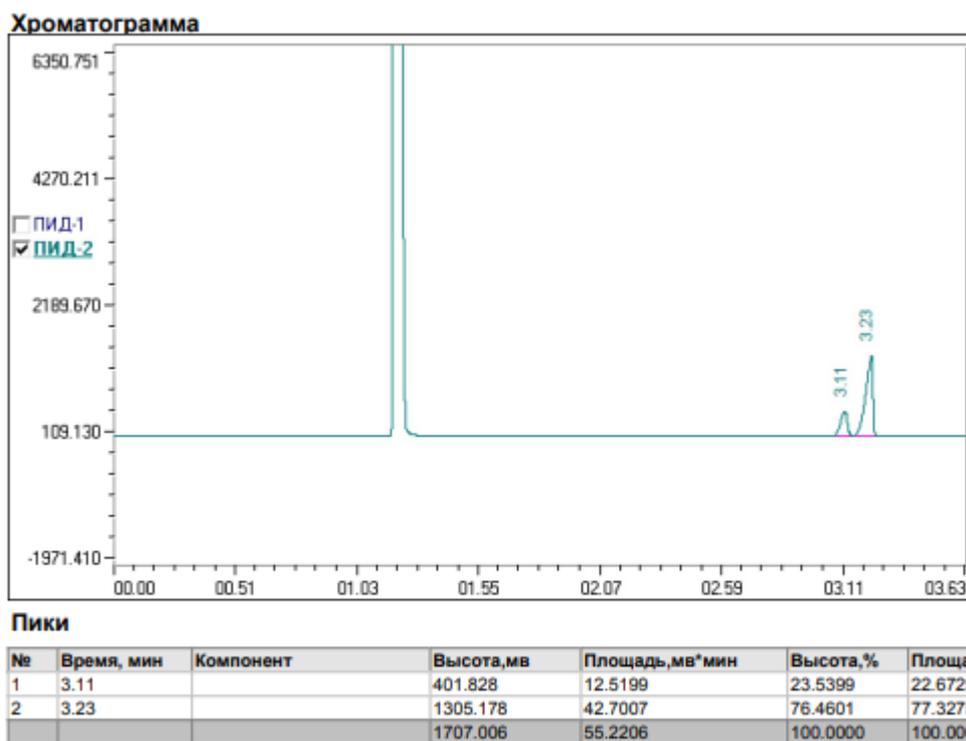


Рисунок 7 – Хроматограмма второго испытания при 20 эквивалентах

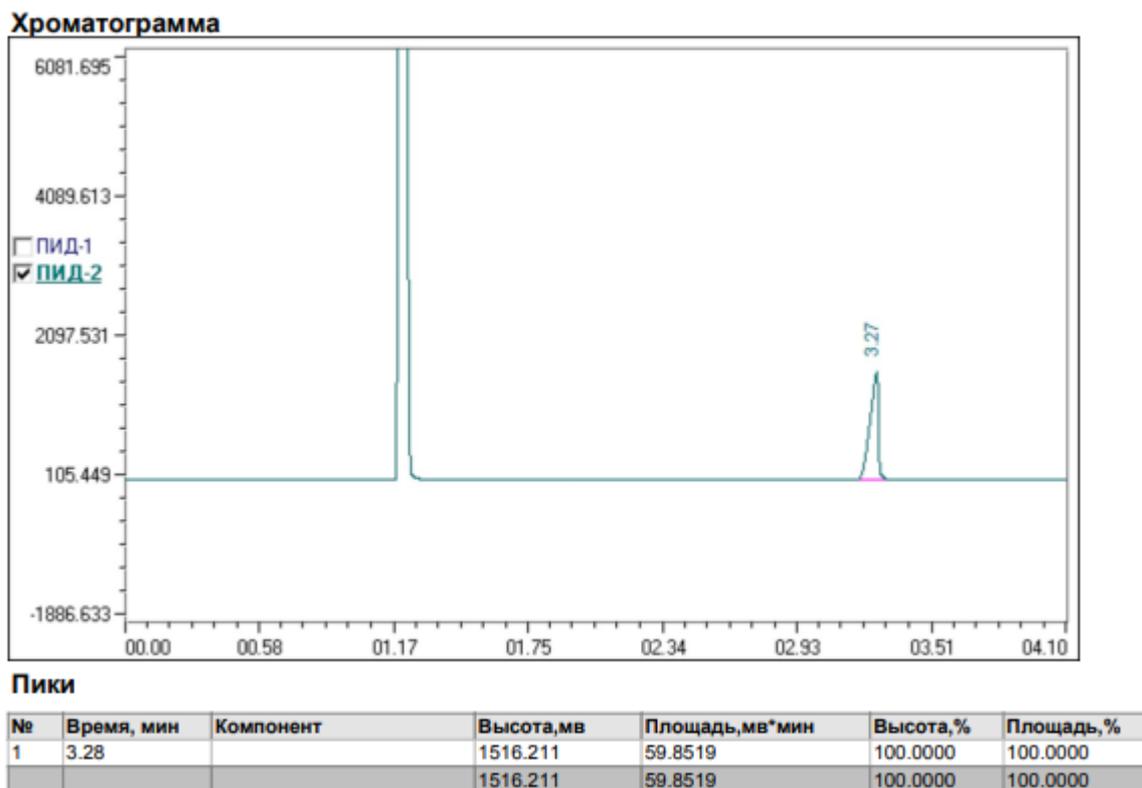
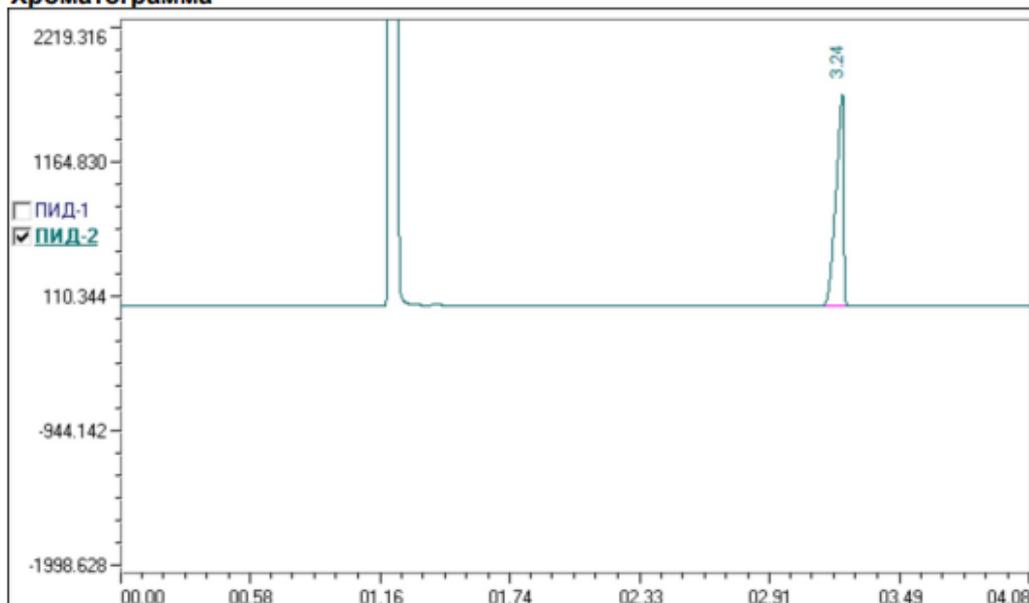


Рисунок 8 – Хроматограмма второго испытания при 40 эквивалентах

Хроматограмма



Пики

№	Время, мин	Компонент	Высота, мВ	Площадь, мВ*мин	Высота, %	Площадь, %
1	3.24		1659.591	61.0409	100.0000	100.0000
			1659.591	61.0409	100.0000	100.0000

Рисунок 9 – Хроматограмма второго испытания при 60 эквивалентах

Идентификация проводилась путем сравнения времени удерживания индивидуальных соединений. Изучив результаты таблиц 2 и 3 было установлено, что в первом испытании выходы пиразола, в растворах при 20 и 40 эквивалентах, составил 34 и 56 % соответственно. А во втором испытании при тех же концентрациях процентное содержание пиразола в смеси составило 44 и 100 %. Причем при 10 и 60 эквивалентах выход пиразола почти не изменился от времени. Из этого можно сделать вывод, что время выдержки достаточно сильно влияет на процесс реакции.

3.3 Влияние температуры

В термическую колбу внесли 0,1085 г пиразолина А и 0,0100 г MnO₂, после залили 2 мл CH₂Cl₂. Перемешиваем в момент заливки CH₂Cl₂. Соответственно, через каждые 20 минут отбираем пробу и прокальваем растворы, по 1мкл, в газовый при тех же условиях.

Результаты по рисункам 10-13 представлены в таблице 4

Таблица 4 – Хроматографические результаты третьего испытания

Количество экв MnO ₂	Время выхода пиразолина 1, мин	Время выхода пиразола 2, мин	Площадь пика 1, %	Площадь пика 2, %	Степень превращения пиразола
10	3,12	3,20	76,6261	23,3739	23,3739
20	3,16	3,27	49,8792	57,7764	57,7764
40	3,13	3,23	22,0228	77,9772	77,9772
60	-	3,28	-	100,0000	100,0000

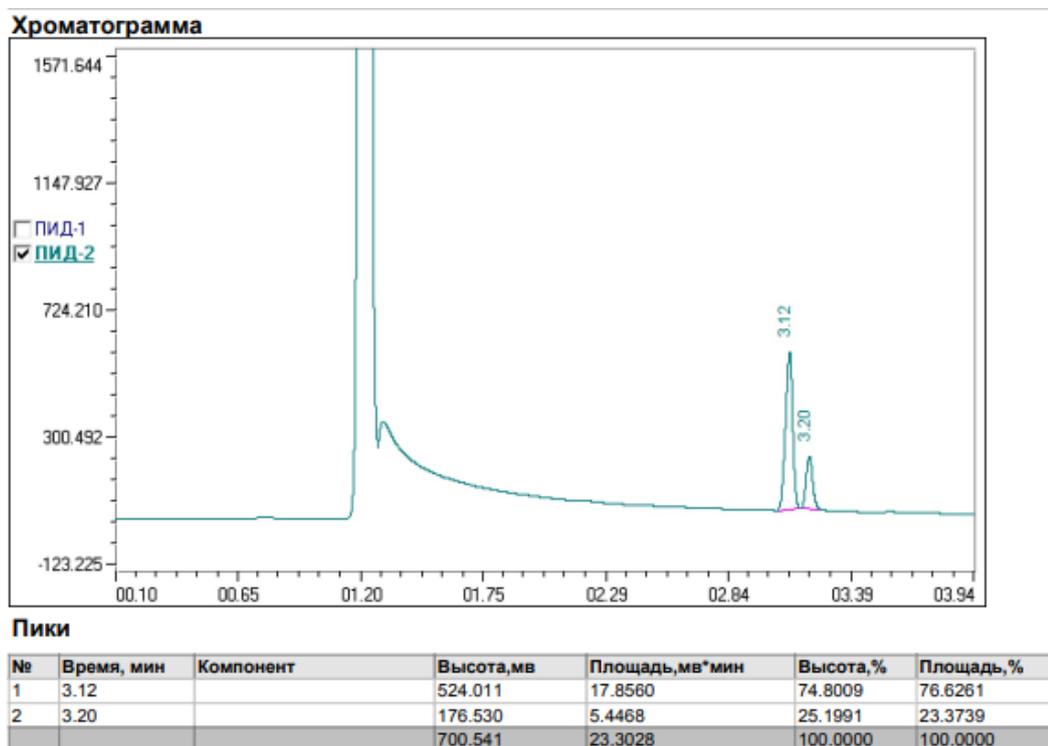
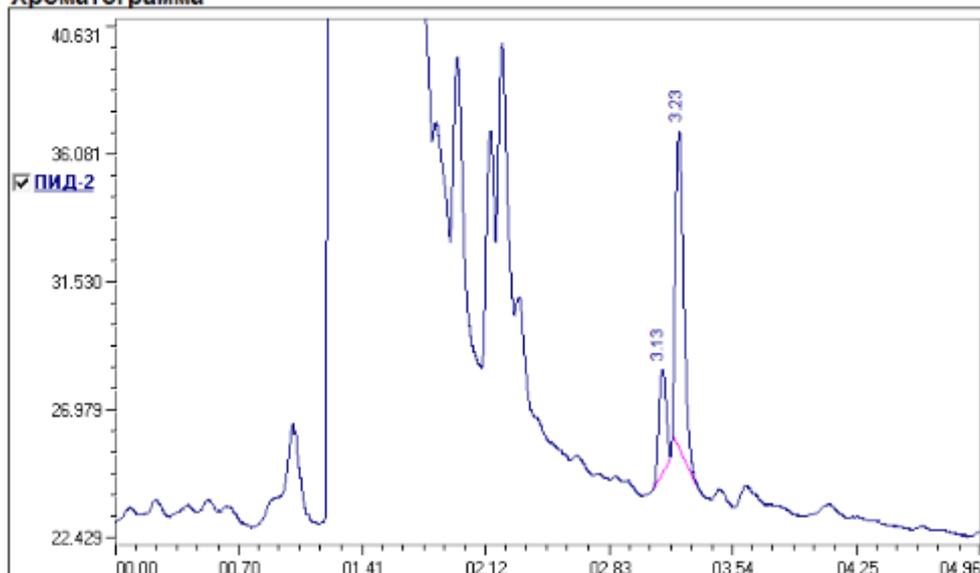


Рисунок 10 – Хроматограмма третьего испытания при 10 эквивалентах

Хроматограмма

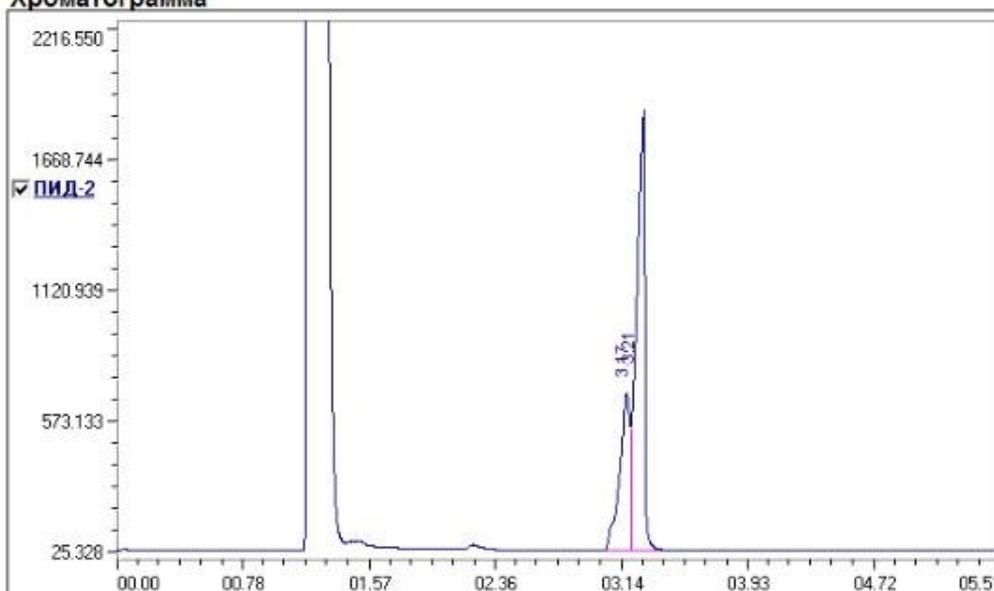


Пики

№	Время, мин	Компонент	Высота, мв	Площадь, мв*мин	Высота, %	Площадь, %
1	3.13		3.508	0.1597	24.0706	22.0228
2	3.23		11.065	0.5656	75.9294	77.9772
			14.573	0.7253	100.0000	100.0000

Рисунок 11 – Хроматограмма третьего испытания за 20 эквивалентах

Хроматограмма



Пики

№	Время, мин	Компонент	Высота, мв	Площадь, мв*мин	Высота, %	Площадь, %
1	3.17		658.745	46.5071	47.9792	31.3892
2	3.21		714.235	101.6556	52.0208	68.6108
			1372.980	148.1628	100.0000	100.0000

Рисунок 12 – Хроматограмма третьего испытания за 40 эквивалентах

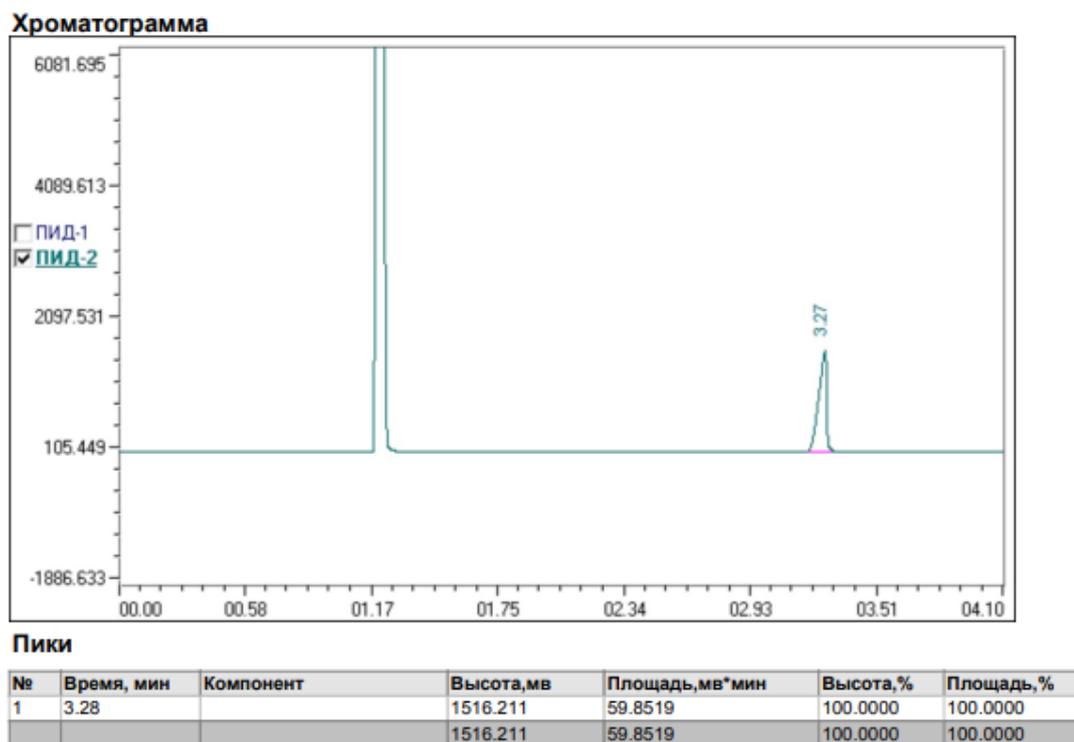


Рисунок 13 – Хроматограмма третьего испытания за 60 эквивалентах

Идентификация проводилась путем сравнения времени кипячения смеси. Изучив результаты таблицы 4 было установлено, что при кипячении приемлемые степень превращения были достигнуты при 40 и 60 кратном избытке.

3.4 Влияние растворителей

В качестве стандартного кратного избытка был взят 40. так как он показывал наилучшее соотношение степени превращения пиразола ко времени.

Выбор растворителей был обусловлен тем чтобы посмотреть, как будет себя вести пиразол в среде полярного протонного растворителя которым

является метанол, полярного апротонного которым является ацетонитрил и неполярного гексана.

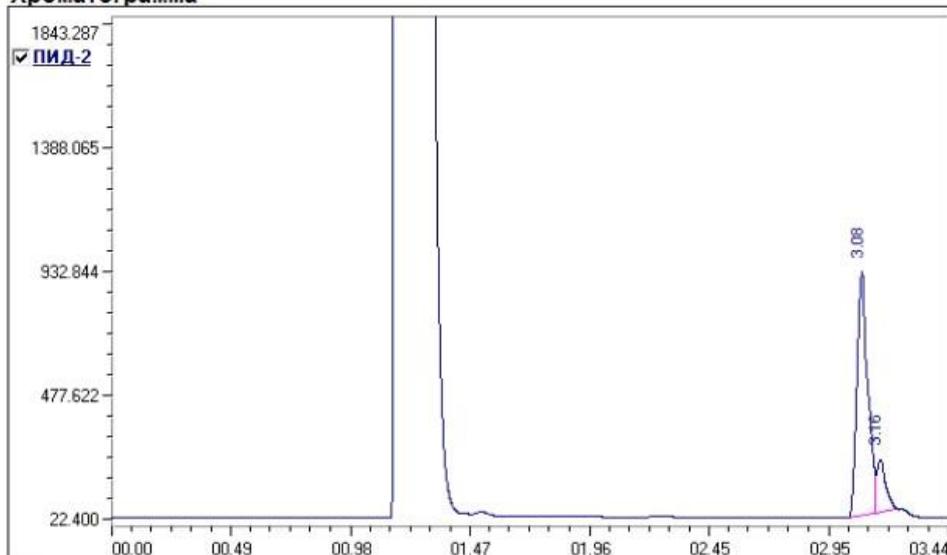
В три пеницилиновых флакона внесли по 0,1085 г пиразолина **A** и 0,0100 г MnO_2 . После залили 2 мл гексан, ацетонитрил и метанол. Перемешиваем в момент заливки растворителя через 10 и 30 минут. Оставляем еще на 30 минут, чтобы оксид марганца осел. Соответственно, через час после заливки растворителей прокалываем растворы, по 1мкл, в газовый хроматограф при тех же условиях.

Результаты испытания по рисункам 14-17 представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Хроматографические результаты четвертого испытания

Используемый растворитель	Время выхода пиразолина 1, мин	Время выхода пиразола 2, мин	Площадь пика 1, %	Площадь пика 2, %	Степень превращения пиразола
Ацетонитрил	3,08	3,16	85,2523	14,7477	14,7477
Метанол	3,09	3,16	81,5836	18,4164	18,4164
Гексан	3,12	3,19	28,1938	71,8062	71,8062

Хроматограмма



Пики

№	Время, мин	Компонент	Высота, мв	Площадь, мв*мин	Высота, %	Площадь, %
1	3.08		894.542	44.2947	82.3818	85.2523
2	3.16		191.307	7.6625	17.6182	14.7477
			1085.848	51.9571	100.0000	100.0000

Рисунок 14 – Хроматограмма четвертого испытания при ацетонитриле

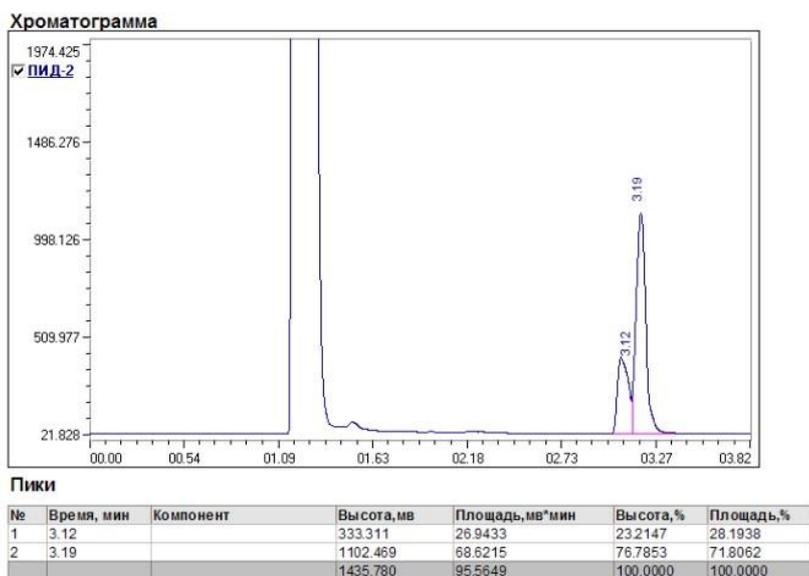


Рисунок 15 – Хроматограмма четвертого испытания при гексане

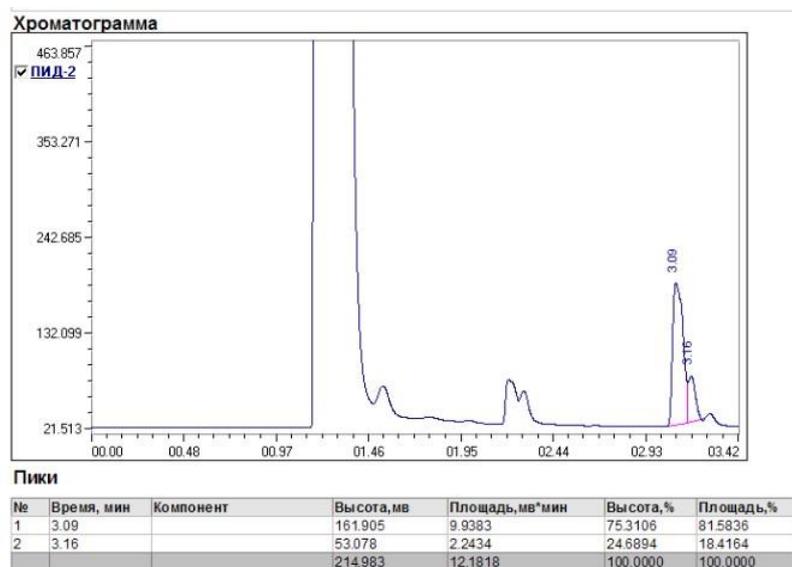


Рисунок 16 – Хроматограмма четвертого испытания при метаноле

В результате при рассмотрении этих растворителей наилучшая степень превращения была получена гексаном, в течении одного часа.

Таким образом оптимальным условием для реакции MnO_2 с достаточно хорошей степенью превращения будет достигаться при использовании 40 кратного избытка MnO_2 в гексане, при кипячении.

4 Расчет материального баланса окисления пиразолина до пиразола.

Для того, чтобы добиться цикличности процесса необходимо рассчитать материальный баланс окисления пиразолина. Чтобы получить нужный нам выход продукта расчет проводим при 40 эквивалентах.

Исходные данные для расчета материального баланса представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Исходные данные

Компоненты	Содержание
MnO ₂	0,0564 г
Пиразалин А	0,0104 г
Гексан	2 мл

1) Произведем перерасчет пиразолина на 100 кг.

Молярная масса пиразолина 336,51 кг/кмоль, то по формуле 1 найдем количество пиразолина на 100 кг:

$$\frac{m}{M} = n \quad (1)$$

где m – масса вещества, кг;

M – молярная масса, кг/кмоль;

n – количество вещества.

$$\frac{100 \text{ кг}}{336,51 \text{ кг/кмоль}} = 0,30 \text{ кмоль}$$

Найдем массу оксида марганца (x) пропорцией:

$$0,0104 \text{ г} = 100000 \text{ г}$$

$$0,0564 \text{ г} = x \text{ кг}$$

$$x = \frac{0,0564 \cdot 100000}{0,0104} = 542307,69 \text{ г} = 542,31 \text{ кг}$$

Молярная масса оксида марганца 86,94 кг/кмоль, по формуле 1 найдем количество вещества.

$$\frac{542,31 \text{ кг}}{86,94 \text{ кг/кмоль}} = 6,24 \text{ кмоль}$$

2) По формуле 2 найдем массу гексана (y) необходимую для окисления 100 кг пиразолина:

$$m = \frac{V}{\rho} \quad (2)$$

где: m- масса вещества, г.

V – объем вещества, мл;

ρ – плотность вещества, г/мл

$$\rho_{\text{гексана}} = 0,6548 \text{ г/мл}$$

$$y = \frac{2 \cdot 100000}{0,0104 \cdot 0,6548} = 29368920,63 \text{ г} = 29368,92 \text{ кг}$$

Молярная масса гексана 86,18 кг/кмоль рассчитана по формуле 1.

$$\frac{29368,92 \text{ кг}}{86,18 \text{ кг/кмоль}} = 340,79 \text{ кмоль}$$

Исходя из данных таблицы 3, степень превращения пиразолина составляет 28,19%, а выход пиразола – 71,81%.

$$X_i = \frac{n_{\text{исх}} - n_{\text{вых}}}{n_{\text{исх}}} \cdot 100\% \quad (3)$$

где X_i – степень превращения реагента i ;

$n_{\text{исх}}$ – количество вещества в исходной реакционной смеси;

$n_{\text{вых}}$ – количество вещества в реакционной смеси, выходящей из аппарата или находящейся в реакторе, моль

Из формулы 3 выведем формулу определения количества пиразолина в реакционной смеси на выходе. И найдем количество пиразолина в реакционной смеси на выходе по формуле 4.

$$n_{\text{вых.пиразолин.}} = n_{\text{исх.пиразолин}} + \left(\frac{X_{\text{пиразола}}}{100\%} \cdot n_{\text{исх.пиразолин}} \right) \quad (4)$$

$$n_{\text{вых.пиразолин.}} = 0,30 - \left(\frac{71,81}{100\%} \cdot 0,30 \right) = 0,08 \text{ кмоль}$$

Найдем массу пиразолина на выходе по формуле 1.

$$m = 0,08 \text{ кмоль} \cdot 336,51 \text{ кг/кмоль} = 26,92 \text{ кг}$$

4) Найдем количество пиразола на выходе при помощи пропорции:

$$0,08 \text{ кмоль} = 28,19 \%$$

$$Z \text{ кмоль} = 71,81 \%$$

$$z = \frac{71,81 \cdot 0,08}{28,19} = 0,20 \text{ кмоль}$$

Найдем массу пиразола на 100 кг, зная, что молярна масса пиразола 316,48 г/моль, отсюда:

$$m = 0,20 \text{ кмоль} \cdot 316,48 \text{ кг/кмоль} = 63,08 \text{ кг}$$

Результаты материального баланса представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Материальный баланс процесса

Приход	Кг	Кмоль	Расход	Кг	Кмоль
Пиразолин	100,00	0,30	Пиразолин	26,92	0,08
Гексан	29368,92	340,79	Гексан	29368,92	340,79
Оксид марганца	542,31	6,24	Оксид марганца	542,31	6,24
-	-	-	Пиразол	63,08	0,20
Итого	30011,23	317,33	Итого	30001,23	347,31

Таким образом, изучив таблицу 7 можно сделать вывод, что, для получения 63,08 кг готового продукта с установленной степенью превращения 71,81 % необходимо затратить 100 кг пиразолина.

На рисунке 17 показана технологическая схема малотоннажного производства.

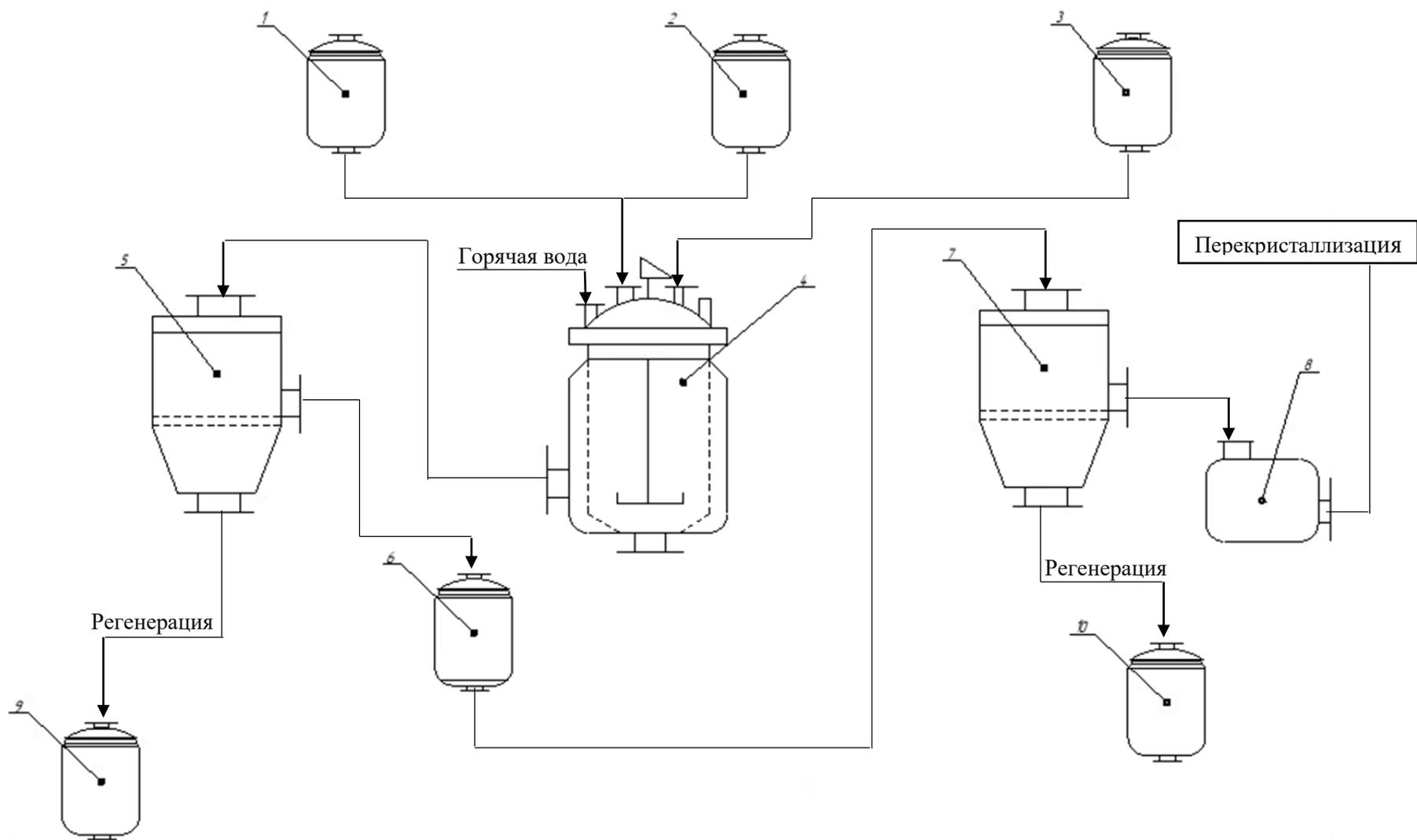


Рисунок 17 – Технологическая схема малотоннажного производства
 1,2,3,9,10 – мерники, 4 – реактор, 5,7 – фильтры, 6 – кристаллизатор, 8 – емкость.

Заключение

По причине широкого применения пиразольного фрагмента в качестве активного ядра во многих фармацевтических агентах был проведен подбор и оптимизация методики синтетического метода получения производных пиразола окислением соответствующих пиразолинов активным диоксидом марганца.

При выполнении выпускной квалификационной работы были достигнуты следующие результаты:

В работе проведен анализ существующих методов и технологий получения пиразола;

В результате работы была показана возможность синтеза замещенных пиразолов из соответствующих пиразолинов путем окисления активной двуокисью марганца на одном примере;

Показано, что при увеличении концентрации окислителя степень превращения пиразолина кратно изменяется от 23% до 87%;

Установлено, что наиболее оптимальными условиями для проведения окисления является реакция 40 эквивалентами диоксида марганца при комнатной температуре в течении 72 часов;

Показано, что наиболее оптимальным растворителем является неполярный гексан (выход целевого продукта 72%), а наименее - апротонный полярный ацетонитрил (выход целевого продукта 18%);

На основе полученных экспериментальных данных предложена технологическая схема процесса окисления пиразолина до пиразола.

Рассчитан материальный баланс процесса окисления из расчета на 100 кг исходного вещества.

Таким образом данное исследование необходимо для эффективного получения фармакофорного пиразольного ядра в мягких условиях и с применением коммерчески доступного катализатора.

Список используемой литературы и используемых источников

1. For recent reviews, see: (a) Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman, M. *New J. Chem.* 2017, 41, 16. (b) Khan, M. F.; Alam, M. M.; Verma, G.; Akhtar, W.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 120, 170. (c) Schmidt, A.; Dreger, A. *Curr. Org. Chem.* 2011, 15, 1423. (d) Lamberth, C. *Heterocycles* 2007, 71, 1467
2. For a review on Celecoxib, see: McCormack, P. L. *Drugs* 2011, 71, 2457.
3. Barth, F.; Rinaldi-Carmona, M. *Curr. Med. Chem.* 1999, 6, 745.
4. Kling, J. *Mod. Drug Discovery* 1998, 1, 31.
5. Plattern, M.; Faetkenheuer, G. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2013, 22, 1687
6. Department of Organic Chemistry, College of Chemistry, Jilin University, No. 2519 Jiefang Road, Changchun 130021, China
7. Visible light mediated metalfree oxidative aromatization of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines / S. B. Annes, R. Rajmohan, S. Ramesh, [et al.] // *Tetrahedron Letters*. — 2019. — V. 60, № 34. — P. 150932.
8. Traven V. F., Dolotov S. M., Ivanov I. V. Activation of fluorescence of lactone forms of rhodamine dyes by photodehydrogenation of aryl(hetaryl)pyrazolines // *Russian Chemical Bulletin*. — 2016. — V. 65, № 3. — P. 735 – 740.
9. Берестовицкая, В. М. *Химия гетероциклических соединений* / В. М. Берестовицкая, Э. С. Липина. — 3-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2023. — ISBN 978-5-507-46165-3. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/302210> (дата обращения: 21.06.2023).
10. Blue organic lightemitting diodes based on pyrazoline phenyl derivative / P. Stakhira, S. Khomyak, V. Cherpak, [et al.] // *Synthetic Metals*. — 2012. — V. 162, № 3/4. — P. 352 – 355.

11. Zsoldos-Mady, V.; Ozohanics, O.; Csampai, A.; Kudar, V.; Frigyes, D.; Sohar, P. J. *Organomet. Chem.* 2009, 694, 4185-4195.
12. Ramkumar V., Kannan P. Highly fluorescent semiconducting pyrazoline materials for optoelectronics // *Optical Materials*. — 2015. — V. 46. —
13. Patil N. T., Singh V. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines via Zn(ii)-catalyzed double hydroamination of enynes with aryl hydrazines // *Chemical Communications*. — 2011. — V. 47, № 39. — P. 11116.
14. Barsoum F. F., Hosni H. M., Girgis A. S. Novel bis(1-acyl-2-pyrazolines) of potential anti-inflammatory and molluscicidal properties // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2006. — V. 14, № 11. — P. 3929 – 3937
15. 2-Pyrazolines as Biologically Active and Fluorescent Agents, An Overview / P. Singh, J. Singh, G. J. Pant, [et al.] // *AntiCancer Agents in Medicinal Chemistry*. — 2018. — V. 18, № 10. — P. 1366 – 1385.
16. S. Cacchi, G. Fabrizi and A. Carangio, *Synlett*, 959 (1997).
17. N. Almirante, A. Cerri, G. Fedrizzi, G. Marazzi and M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.*, 39, 3287 (1998).
18. V. K. Aggarwal, J. de Vicente and R. V. Bonnert, *J. Org. Chem.*, 68, 5381 (2003).
19. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, A. L'evai, J. A. S. Cavaleiro, T. Patonay and J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, 2593 (2000) and references cited therein.
20. A. L'evai, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, I. Alkorta, J. Elguero and J. Jek'õ, *Eur. J. Org. Chem.*, 4672 (2004).
21. F. Xie, G. Cheng and Y. Hu, *J. Comb. Chem.*, 8, 286 (2006).
22. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida, J. A. S. Cavaleiro and J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, 3807 (2002).
23. A. L'evai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, I. Alkorta, J. Elguero and J. Jek'õ, *Eur. J. Org. Chem.*, 2825 (2006).
24. X.-J. Wang, J. Tan and K. Grozinger, *Tetrahedron Lett.*, 41, 4713 (2000).

25. S. K. Singh, M. S. Reddy, S. Shivaramakrishna, D. Kavitha, R. Vasudev, J. M. Babu, A. Sivalakshmidhevi and Y. K. Rao, *Tetrahedron Lett.*, 45, 7679 (2004).
26. F. Gosselin, P. D. O'Shea, R. A. Webster, R. A. Reamer, R. D. Tillyer and E. J. J. Grabowski, *Synlett*, 3267 (2006).
27. Z.-X. Wang and H.-L. Qin, *Green Chem.*, 6, 90 (2004) and references cited therein.
28. A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang and M. V. Voronkov, *J. Org. Chem.*, 66, 6787 (2001).
29. A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang and M. V. Voronkov, *J. Org. Chem.*, 66, 6787 (2001).
30. A. Alberola, A. González-Ortega, M. L. Sádaba, M. C. Sã nudo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 4061 (1998), and references therein.
31. A. Alberola, L. Calvo, A. González Ortega, M. L. Sádaba, M. C. Sã nudo, S. Garcı ´a Granda, E. Garcı ´a Rodrı ´guez, *Heterocycles*, 51, 2675 (1999).
32. X. Deng and N. S. Mani, *Org. Lett.*, 8, 3505 (2006).
33. M. S. M. Ahmed, K. Kobayashi and A. Mori, *Org. Lett.*, 7, 4487 (2005).