

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

VAIDA MILIŠIŪNAITĖ

**NAUJŲ KONDENSUOTŲJŲ HETEROCIKLINIŲ SISTEMŲ,
TURINČIŲ PIRAZOLO ŽIEDĄ, SINTEZĖ IR JŲ SAVYBIŲ
TYRIMAS**

Daktaro disertacijos santrauka
Fiziniai mokslai, chemija (03P)

2018, Kaunas

Disertacija rengta 2014–2018 metais Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedroje. Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba.

Moksliniai vadovai:

Habil. dr. Algirdas ŠAČKUS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija, 03P),

Dr. Wolfgang HOLZER (Vienos universitetas, fiziniai mokslai, chemija, 03P).

Mokslinė konsultantė:

Dr. Eglė ARBAČIAUSKIENĖ (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija, 03P).

Redagavo: Inga Nanarontytė (leidykla „Technologija“)

Chemijos mokslo krypties disertacijos gynimo taryba:

Prof. dr. Vytas MARTYNAITIS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija, 03P) – **pirmininkas**;

Prof. dr. Vytautas GETAUTIS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija, 03P);

Prof. dr. Linas LABANAUSKAS (Fizinių ir technologijos mokslų centras, fiziniai mokslai, chemija, 03P);

Prof. habil. dr. Vytautas MICKEVIČIUS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija, 03P);

Prof. dr. Patrick ROLLIN (Orleano universitetas, Prancūzija, fiziniai mokslai, chemija, 03P).

Disertacija bus ginama viešame Chemijos mokslo krypties disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2019 m. sausio 17 d. 11 val. Kauno technologijos universiteto Rektorato salėje.

Adresas: K. Donelaičio g. 73-402, 44249 Kaunas, Lietuva.

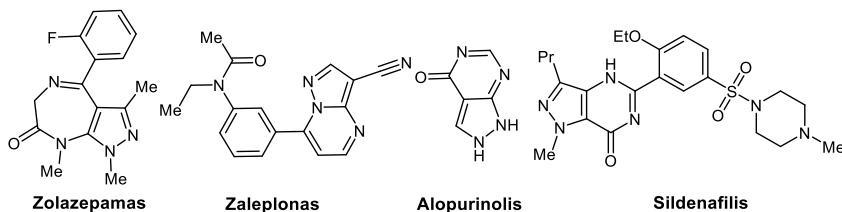
Tel. +370 37 300 042; faks. +370 37 324 144; el. paštas doktorantura@ktu.lt.

Disertacijos santrauka išsiųsta 2018 m. gruodžio 17 d.

Su disertacija galima susipažinti interneto svetainėje <http://ktu.edu> ir Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (K. Donelaičio g. 20, 44239 Kaunas).

1. ĮVADAS

Pirazolai ir jų dariniai yra plačiai naudojami žemės ūkyje, optoelektronikoje, fotografijoje, farmacijoje ir medžiagų moksle. Kondensuotieji pirazolo dariniai pasižymi įvairiu biologiniu poveikiu. Pavyzdžiui, pirazolopiridino bei furopirazolo dariniai pasižymi antibakterinėmis, antivirusinėmis, antialerginėmis, antimikrobinėmis, antioksidacinėmis, antimaliarinėmis, raminausiomis, antihipertenzinėmis, diuretinėmis, urikozurinėmis, priešvėžinėmis, uždegimo slopinamosiomis bei kitomis savybėmis ir yra naudojami kaip CDK1 bei ŽIV inhibitoriai. Literatūroje pateikiama benzopiranopirazolų pavyzdžių, kurie veikia nervų sistemą anksiolitiškai, migdomai ar antikonvulsiška. Kiti kondensuotieji pirazolo dariniai yra naudojami kaip vaistai: zolazepamas (pirazolo[3,4-*e*]diazepinas), zaleplonas (pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, alopurinolis (pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-onas), sildenafilis (pirazolo[4,3-*d*]pirimidinas) ir kiti (1 pav.)



1 pav. Vaistai, struktūroje turintys kondensuotojo pirazolo fragmentą

Dauguma kondensuotųjų pirazolo junginių sintetinami atliekant daugiakomponentes reakcijas. Pavyzdžiui, pagal Zhang ir jo kolegų metodiką, dihidrofuro[2,3-*c*]pirazolai gali būti gaunami atliekant stereoselektyviąją reakciją tarp arsonio bromido ir alkenų, naudojant kalio karbonato bazę. Literatūroje teigiama, kad 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinai dažniausiai sintetinami iš 4-chlor- ar 4-jodpiridinų, turinčių karbonilo grupę 3-iojoje padėtyje, veikiant juos įvairiais hidraziniais. Taip pat 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinai gali būti gaunami kaitinant (*E*)-1-(4-azidopiridin-3-il)-*N*-fenilmetaniminus toluene. Pagal Turki ir kolegų pateiktą benzopiran[2,3-*c*]pirazolų sintezės būdą, tokie junginiai gaunami veikiant 3-cianoiminokumarinus hidraziniais ar hidrazidais naudojant rūgštinį katalizatorių.

Naujų kondensuotųjų heterociklinių sistemų, turinčių pirazolo fragmentą, sintezė kelia didelį susidomėjimą tarp medicininės chemijos ir medžiagų mokslo atstovų, todėl tokių junginių sintezės būdų paieška yra aktualus organinės chemijos tyrimų objektas.

Šio darbo tikslas yra susintetinti naujas kondensuotąsias heterociklines sistemas, turinčias pirazolo fragmentą, atliekant įvairias ciklizacijos reakcijas, ir ištirti susintetintų junginių savybes.

Užsibrėžtam tikslui pasiekti buvo suformuluoti šie **uždaviniai**:

1. Susintetinti 4-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-olius ir ištirti šių junginių aktyvumą ciklizacijos reakcijose, vykdomose siekiant gauti 2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo junginius.

2. Taikant Pd katalizuojamas kryžminio jungimo reakcijas iš 3-trifluormetansulfoksi-1*H*-pirazolo 4-karbaldehido, 4-etanono ir 4-propanono darinių susintetinti naujus atitinkamus 3-alkinildarinius ir ištirti jų aktyvumą ciklizacijos reakcijose naujiems 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino dariniams gauti.

3. Atlikti naujų 4-aroilpirazol-3-olio junginių sintezę ir ištirti šių junginių ciklizacijos reakcijas siekiant susintetinti naujus benzopirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono darinius.

4. Susintetinti 3- ir 5-alkinilpirazolo-4-karbaldehidus ir atlikti šių junginių ciklizacijos reakcijas su (hetero)arilo diaminais.

5. Susintetintų junginių struktūras patvirtinti išsamiais BMR spektroskopijos tyrimais.

6. Ištirti funkcines naujų susintetintų kondensuotųjų heterociklinių pirazolo junginių funkcines savybes.

Darbo mokslinis naujumas. Iš 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo per susintetintą tarpinį 4-jodpirazolą, vykdant Pd katalizuojamas kryžminio jungimo reakcijas, buvo gauti įvairūs 4-alkinil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo dariniai. Jie buvo panaudoti ciklizacijos reakcijose naujoms kondensuotosioms 2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo sistemoms gauti. Iš 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo per tarpinius junginius buvo susintetinti atitinkami 3-trifliloksipirazolo-4-karbaldehidai, 4-etanonai ir 4-propanonai. Jie panaudoti Pd katalizuojamose kryžminio jungimo reakcijose su įvairiais alkiniais siekiant ištirti gautų 3-alkinil-4-pirazolkarbaldehidų, etanonų ir propanonų aktyvumą ciklizacijos reakcijose su amoniaku formuojant priešvėžiniu aktyvumu pasižyminčias pirazolo[4,3-*c*]piridino sistemas. Atliekant 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo esterinimo reakcijas su įvairiais halogenpakeistais aroilohalogenidais ar karboksirūgštimis buvo gauti tarpiniai junginiai. Jie panaudoti Frieso persigrupavimo reakcijose, siekiant gauti įvairius (3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)metanonus ir juos panaudoti ciklizacijos reakcijose sintetinant benzopirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono darinius. Atliekant Pd katalizuojamas 5-chlor-3-metil-1-fenil-5-pirazolono ir 1-fenil-3-trifluormetansulfoksi-1*H*-pirazolo Sonogashiro kryžminio jungimo reakcijas su įvairiais acetilenais gauti atitinkami 3- ir 5-alkinil-1-fenilpirazolo-4-karbaldehidai. Jie kitame etape panaudoti ciklizacijos reakcijose su įvairiais (hetero)arilo diaminais sintetinant fluorescencinėmis savybėmis pasižyminčius pirazolo darinius.

Ginamieji disertacijos teiginiai:

1. 4-Alkinil- ir 4-(ariletinil)pirazol-3-oliai, katalizuojami sidabro (I) ar aukso (I) jonų, dalyvauja 5-*endo-dig* ciklizacijos reakcijose, kurių metu susidaro 2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo dariniai.

2. 3-Alkinil-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidus, 4-etanonus ir 4-propanonus veikiant amoniako dujomis galima gauti įvairius 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino junginius.

3. 4-Benzoilpirazol-3-oliai, benzeno žiedo 2-ojoje padėtyje turintys halogeno atomą, yra puikūs substratai benzopirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onų sintezei.

4. 3- ar 5-alkinilpirazolo-4-karbaldehidai gali būti naudojami kaip sintonai tandeminėms ciklizacijos reakcijoms su (hetero)arilo diaminais.

Darbo rezultatai buvo pristatyti septyniose mokslinėse konferencijose. Straipsniai disertacijos tema publikuoti moksliniuose leidiniuose: „Tetrahedron“ (ISSN 0040-4020, 2015, 71, 21, 3385–3395), „European Journal of Medicinal Chemistry“ (ISSN 0223-5234, 2018, 150, 908–919).

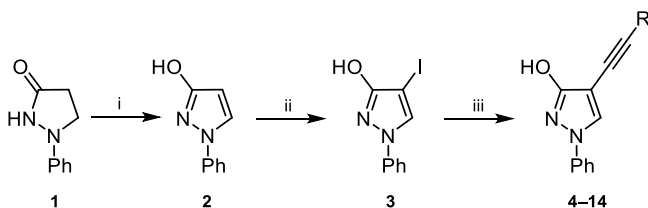
2. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

2.1. 2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo junginių sintezė

Yra žinoma¹, kad junginiai, savo sudėtyje turintys furano arba pirazolo žiedą, pasižymi įvairiomis biologinėmis ir farmakologinėmis savybėmis, todėl nuspręsta iš hidroksi- ir alkinilgrupės gretimose padėtyse turinčių pirazolų susintetinti grupę naujų 2*H* furo[2,3-*c*]pirazolo darinių.

2.1.1. 4-Alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-olo junginių sintezė

Pradinis 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas (**2**) buvo gautas oksiduojant 1-fenilpirazolidin-3-oną (**1**) geležies (III) chlorido vandeniniu tirpalu (2.1 schema).



Reakcijos sąlygos: (i) FeCl₃, EtOH, 100 °C, 1 val.; (ii) I₂, KOH, DMF, k. t., 2 val., 80 %; (iii) RC≡CH, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, TEA, DMF, 60 °C, 1–12 val., 64–85 %.

2.1 schema. 4-Alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-olų **4-14** sintezė

Atlikus junginio **2** jodinimo reakciją su I₂ ir KOH, gautas pirazolas **3**. Jis toliau panaudotas Pd katalizuojamose Sonogashiros kryžminio jungimo reakcijose siekiant susintetinti įvairius 4-alkinilpakeistus pirazolo junginius **4-14** (2.1 schema, 2.1 lentelė). Svarbu paminėti, kad Pd katalizuojamos Sonogashiros kryžminio jungimo reakcijos temperatūra šiuo atveju negali būti aukštesnė nei 60 °C, nes tada pradinis junginys **3** skyla į 3-hidroksipirazolą **2** (vyksta konkurencinė Pd katalizuojama dejodinimo reakcija).

2.1 lentelė. Junginio **3** Sonogashiros reakcijos su įvairiais acetilenaais produktai ir jų išėigos

Junginio numeris	R	Išėiga, %	Junginio numeris	R	Išėiga, %
4	Ph	76	10	<i>n</i> -Bu	85
5	4-MePh	75	11	<i>n</i> -Pent	78
6	4-EtPh	78	12	Ciklopropil	64
7	4-FPh	73	13	TMS	50
8	4-EtOPh	79	14	C ₂ H ₄ OH	pėdsakai
9	3-Tienil	75			

2.1.2. 2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolo darinių sintezė iš 4-alkinil-1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolų

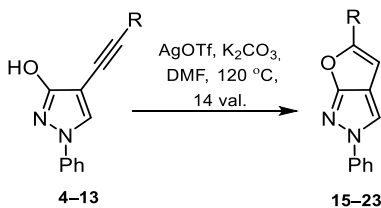
Yra žinoma, kad junginiai, turintys alkinil- ir hidroksigrupės pakaitus gretimos padėtyse, gali dalyvauti ciklizacijos reakcijose, kurių metu susidaro įvairios kondensuotosios heterociklinės sistemos.

Literatūroje pateikiama daug benzofurano darinių sintezės iš 2-alkinilfenolių pavyzdžių. Turint susintetintus 4-alkinil-3-hidroksi-pirazolus **4–13**, šiame darbe buvo tiriama jų galimybė dalyvauti ciklizacijos reakcijose ir suformuoti naujas furopirazolų sistemas.

2.2 lentelė. Junginio **15** susidarymo iš **4** reakcijos sąlygų optimizavimas

Nr.	Bazė	Katalizatorius	Temperatūra, °C	Laikas, val.	Išėja, %
1	CS ₂ CO ₃	–	60	24	nevyko
2	CS ₂ CO ₃	–	120	96	pėdsakai
3	K ₂ CO ₃	–	120	96	47 %
4	K ₂ CO ₃	[(Ph ₃ P)Au]Cl	120	14	69 %
5	K ₂ CO ₃	AgOTf (10 mol%)	120	14	92 %
6	K ₂ CO ₃	AgOTf (10 mol%)	80	96	15 %
7	–	AgOTf (1 eq.)	120	96	pėdsakai
8	CS ₂ CO ₃	AgOTf (10 mol%)	120	96	69 %

Optimizavus reakcijų sąlygas su modeliniu junginiu **4**, buvo nustatyta, kad ciklizacijos reakcijos geriausiai vyksta kaip katalizatorių naudojant AgOTf, kaip bazę – K₂CO₃, reakciją vykdant DMF 120 °C temperatūroje (2.2 lentelė).



Junginio numeris	R	Išėja, %	Junginio numeris	R	Išėja, %
15	Ph	92	20	3-Tienil	62
16	4-MePh	87	21	<i>n</i> -Bu	94
17	4-EtPh	92	22	<i>n</i> -Pent	82
18	4-FPh	86	23	Ciklopropil	90
19	4-EtOPh	81			

2.2 schema. 2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolų sintezė

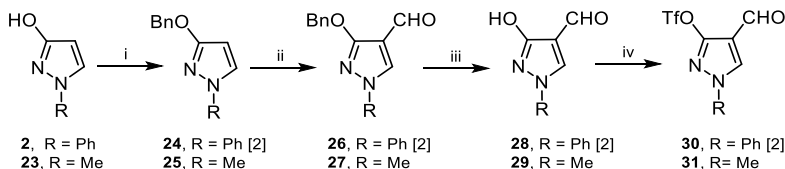
Nustatčius optimalias reakcijos sąlygas taip pat buvo atliktos ciklizacijos reakcijos su susintetintais 4-alkinil-3-hidroksipirazolais **4–13** ir gauti furopirazolai **15–23**. Jų išieigos siekė 62–94 % (2.2 schema). Visų gautų junginių struktūros patvirtintos BMR, IR, MS ir HRMS metodais.

2.2. 2*H*-Pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių sintezė ir jų biologinio aktyvumo tyrimas

Yra žinoma, kad piridino žiedą turinčios kondensuotosios heterociklinės sistemos svarbios medicininėje chemijoje. Nors paskelbta nemažai publikacijų apie įvairias kondensuotąsias pirazolo ir piridino žiedą turinčias sistemas, tačiau 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridiniai tirti nepakankamai. Todėl vienas iš šio darbo tikslų buvo vykdant Pd katalizuojamas reakcijas susintetinti funkcionalizuotus pirazolus, juos pritaikius ciklizacijos reakcijose su sausu NH₃ susintetinti biblioteką įvairių 2-,4- ir 6-pakeistų 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių ir ištirti jų biologinį aktyvumą.

2.2.1. Pradinių junginių sintezė

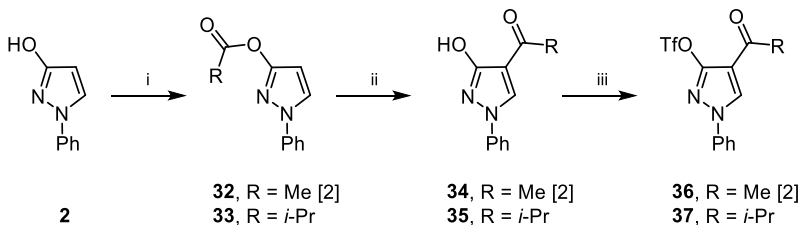
Sintezė pradėta nuo 1-fenil- ir 1-metil-3-hidroksi-1*H*-pirazolų **2** ir **23**, kurių hidroksigrupė pirmajame etape buvo pakeista benziloksigrupe (gauti junginiai **24** ir **25**), kad atliekant Vilsmeierio ir Haacko formilinimo reakciją 4-ojoje padėtyje būtų prijungta formilgrupė (2.3 schema). Gautus tarpinius junginius **26** ir **27** veikiant TFA, benzilgrupė buvo atskelta, gauti atitinkami hidroksipirazolai **28** ir **29**. Jie panaudoti reakcijose su trifluormetansulfonanhidridu siekiant gauti atitinkamus pseudohalogenidus **30** ir **31** (2.3 schema).



Reakcijos sąlygos: (i) BnCl, NaH, DMF, 0–60 °C, 1 val., 90 % (**24**²), 85 % (**25**); (ii) POCl₃, DMF, 0–60 °C, 0,5 val., 85 % (**26**²), 81 % (**27**); (iii) TFA, toluenas, k. t., 15 val., 90 % (**28**²), 85 % (**29**); (iv) Tf₂O, TEA, DCM, k. t., 1 val., 85 % (**30**²), 83 % (**31**);

2.3 schema. 1-fenil- ir 1-metil-3-trifluormetilsulfoksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidų **30–31** sintezė

Atlikus 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo (**2**) acilinimo reakcijas su acto rūgšties anhidridu ar izobutilchloridu gauti atitinkami pirazolai **32** ir **33**. Juos panaudojus Frieso pergrupavimo reakcijoje ir trifluormetilsulfoksigrupę įjungus į 3-iają pirazolo žiedo padėtį, buvo susintetinti dar du pradiniai junginiai – pirazolai **36** ir **37** (2.4 schema).

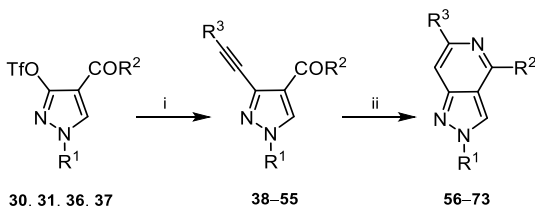


Reakcijos sąlygos: (i) Ac₂O, 100 °C, 0,5 val., 79 % (**32**); izobutilchloridas, piridinas, DCM, k. t., 1 val., 90 % (**33**); (ii) AlCl₃, CS₂, T_{vir}, 3 val., 74 % (**34**), 89 % (**35**); (iii) Tf₂O, TEA, DCM, k. t., 1 val., 85 % (**36**), 96 % (**37**).

2.4 schema. Pirazoletanono **36** ir pirazolpropanono **37** sintezė

2.2.2. 1-Fenil- ir 1-metil-3-trifluormetilsulfoksi-1H-pirazolo-4-karbaldehydų, etanonų ir propanonų Sonogashiros reakcijos ir gautų junginių ciklizacija

Sėkmingai susintetinus triflatus **30**, **31**, **36** ir **37**, toliau buvo tiriamas šių junginių aktyvumas Pd katalizuojamose Sonogashiros kryžminio jungimo reakcijose su įvairiais alkil- ir arilalkiniais taikant standartines sąlygas (Pd(PPh₃)₂Cl₂, TEA, DMF). Produktai **38–55** gauti geromis išieigomis (65–92 %) (2.5 schema). Geriausiai Pd katalizuojamose kryžminio jungimo reakcijose dalyvavo karbaldehydai **38–45**, produktų išieigos siekė 75–92 %. Žinant, kad junginiai, turintys alkinil- ir karbonilgrupės pakaitus gretimose padėtyse, gali dalyvauti ciklizacijos reakcijose su sausu NH₃ esant aukštai temperatūrai ir slėgiui, buvo ištirtas susintetintų pirazolų **38–55** aktyvumas šiose ciklizacijos reakcijose (2.5 schema).



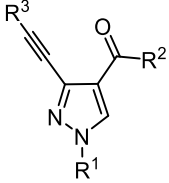
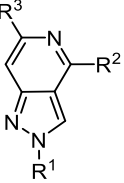
Reakcijos sąlygos: (i) R₃-C≡CH, Pd(PPh₃)₂Cl₂, TEA, CuI, DMF, 60 °C, 1–38 val.; (ii) NH₃, MeOH, 120 °C, 15 val.

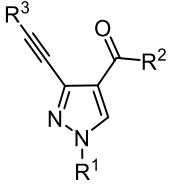
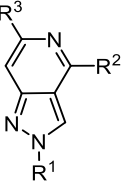
2.5 schema. 2H-Pirazolo[4,3-c]piridino darinių **56–73** sintezė

Produktai **56–73** buvo gauti labai geromis išieigomis (79–98 %). Pastebėta, kad Pd katalizuojamos Sonogashiros kryžminio jungimo reakcijos su trimetilsililacetilenu vyko sklandžiai standartinėmis sąlygomis (Pd(PPh₃)₂Cl₂, TEA, DMF), tačiau, atliekant ciklizacijos reakcijas su sausu NH₃, dėl TMS grupės nestabilumo (lengvai pašalinama apsauginė grupė) buvo gauti 2H-pirazolo[4,3-

c]piridinai **45**, **52** ir **55**, kurių 6-ojoje padėtyje TMS pakaito nėra ($R_3=H$), o išeigos 88–95 % (2.3 lentelė).

2.3 lentelė. Sonogashiros ir ciklizacijos reakcijų produktai **38–73** ir jų išeigos

Nr.		Išeiga, %		Išeiga, %
1.	38: $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=Ph$	75	56: $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=Ph$	79
2.	39: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=Ph$	81	57: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=Ph$	89
3.	40: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=3$ -tienil	75	58: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=3$ -tienil	94
7.	41: $R^1=Ph$, $R^2=H$, R^3 =ciklopropil	86	59: $R^1=Ph$, $R^2=H$, R^3 =ciklopropil	98
8.	42: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=n$ -Bu	90	60: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=n$ -Bu	84
9.	43: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=n$ -Pent	92	61: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=n$ -Pent	89
10.	44: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=C_2H_4OH$	90	62: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=C_2H_4OH$	86
11.	45: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=TMS$	78	63: $R^1=Ph$, $R^2=H$, $R^3=H$	95
12.	46: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=Ph$	65	64: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=Ph$	91
13.	47: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=3$ -tienil	66	65: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=3$ -tienil	81
15.	48: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, R^3 =ciklopropil	80	66: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, R^3 =ciklopropil	80
16.	49: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=n$ -Bu	75	67: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=n$ -Bu	88
17.	50: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=n$ -Pent	65	68: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=n$ -Pent	88
18.	51: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=C_2H_4OH$	86	69: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=C_2H_4OH$	86
19.	52: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=TMS$	83	70: $R^1=Ph$, $R^2=CH_3$, $R^3=H$	88

Nr.		Išeiņa, %		Išeiņa, %
20.	53: R ¹ =Ph, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ =Ph	90	71: R ¹ =Ph, R ² = <i>i</i> Pr ₃ , R ³ =Ph	92
21.	54: R ¹ =Ph, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ = <i>n</i> -Bu	81	72: R ¹ =Ph, R ² = <i>i</i> Pr ₃ , R ³ = <i>n</i> -Bu	84
22.	55: R ¹ =Ph, R ² = <i>i</i> Pr, R ³ =TMS	87	73: R ¹ =Ph, R ² = <i>i</i> Pr ₃ , R ³ =H	92

Susintetintų junginių struktūra buvo patvirtinta atlikus išsamią spektroskopinę analizę.

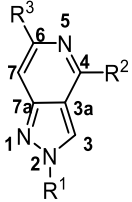
2.2.3. 2*H*-Pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių biologinio aktyvumo tyrimas

Susintetintų 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių biologinio aktyvumo tyrimai buvo atlikti Palacky universitete, Olomouco mieste, Čekijoje. Tyrimų rezultatai pateikti 2.4 lentelėje. Nurodyta mažiausia slopinamoji koncentracija (GI₅₀), veikianti K-562 (lėtinės mieloidinės leukemijos ląstelės) ir MCF-7 (krūties vėžinės ląstelės). Nustatyta, kad geriausiu citotoksiškumu pasižymi pirazolopiridinai, kurių 2-ojoje padėtyje yra Ph, 6-ojoje padėtyje – aril- arba alkilpakaitas, o 4-ojoje padėtyje pakaito nėra (junginiai **57**, **58**, **60**). Perspektyviausias junginys tolesniems tyrimams pasirodė pirazolopiridinas **61**, turintis pentilpakaitą 6-ojoje padėtyje ir fenilpakaitą 2-ojoje padėtyje. Jo slopinamoji koncentracija (GI₅₀) siekia 2,1 μM K-562 ląstelėms (2.4 lentelė).

Atlikus išsamesnius tyrimus, buvo nustatyta, kad junginys **61** sukelia vėžinių ląstelių apoptozę ir kad priešvėžinis aktyvumas (vėžinių ląstelių augimo stabdymas) pasireiškia mitozės stadijoje.

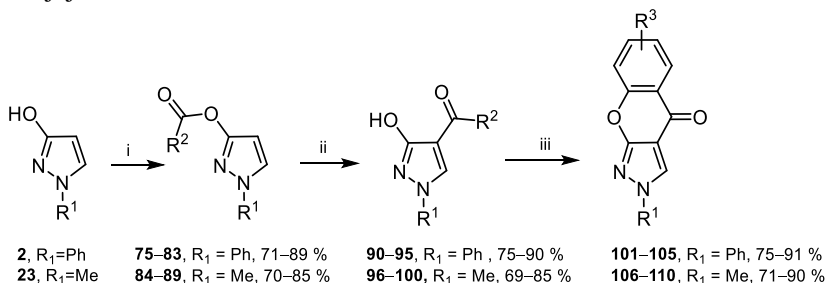
Taigi iš lengvai gaunamų 1-fenil- ar 1-metil-3-hidroksi-1*H*-pirazolų atliekant Pd katalizuojamas kryžminio jungimo reakcijas su tarpiniais 3-trifluormetilsulfokspirazolais galima gauti 3-alkinil-1*H*-pirazolus, o juos, panaudojant reakcijoje su NH₃, galima ciklizuoti iki 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinų. Taip buvo sukurta biblioteka įvairių 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių, kurie pasižymi citotoksiškumu *in vitro* K-562 ir MCF-7 vėžinėms ląstelėms (2.4 lentelė).

2.4 lentelė. 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinų citotoksiškumas *in vitro* K-562 ir MCF-7 vėžiniams ląstelėms

Struktūra	Junginio numeris	R ¹	R ²	R ³	GI ₅₀ (μM)	
					K-562	MCF-7
	56	Me	H	Ph	>100	>100
	57	Ph	H	Ph	3,4	4,8
	58	Ph	H	3-tienil	8,3	9,8
	59	Ph	H	ciklopropil	60,5	69,3
	60	Ph	H	<i>n</i> -Bu	6,7	13,3
	61	Ph	H	<i>n</i> -Pent	2,1	11,8
	62	Ph	H	C ₂ H ₄ OH	>100	>100
	63	Ph	H	H	>100	>100
	64	Ph	CH ₃	Ph	6,3	11,0
	65	Ph	CH ₃	3-tienil	10,0	22,2
	66	Ph	CH ₃	ciklopropil	25,9	63,5
	67	Ph	CH ₃	<i>n</i> -Bu	8,5	11,1
	68	Ph	CH ₃	<i>n</i> -Pent	6,9	17,0
	69	Ph	CH ₃	C ₂ H ₄ OH	>100	>100
	70	Ph	CH ₃	H	>100	>100
	71	Ph	<i>i</i> Pr	Ph	36,8	91,0
	72	Ph	<i>i</i> Pr	<i>n</i> -Bu	12,9	33,3
	73	Ph	<i>i</i> Pr	H	>100	98,8

2.3. Benzopirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono darinių sintezė

Vienas iš šio darbo tikslų buvo iš lengvai gaunamų 1-fenil- ir 1- metil-3-hidroksi-1*H*-pirazolų susintetinti kondensuotąsias sistemas, turinčias pirazolo ir benzopirano fragmentus, nes tokie junginiai galėtų būti pritaikomi medicininėje chemijoje.



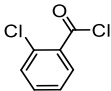
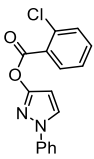
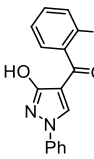
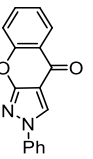
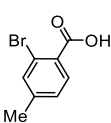
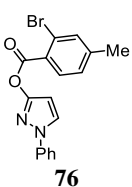
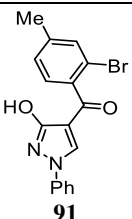
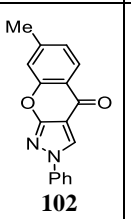
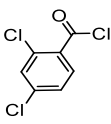
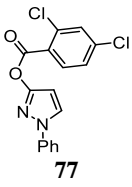
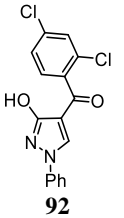
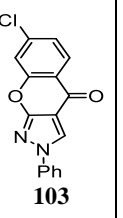
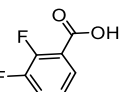
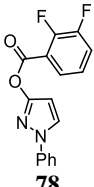
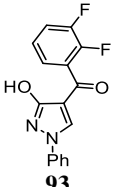
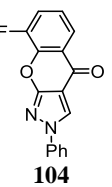
Reakcijos sąlygos: (i) R²COCl, TEA, CHCl₃, k. t., 30 min. ar R²COOH, DCC, DMAP, DCM, 0 °C, 3 val., k. t., 12 val.; (ii) AlCl₃, CS₂, 50 °C, 3 val.; (iii) K₂CO₃, DMF, 120 °C, 18 val.

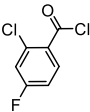
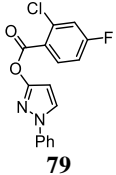
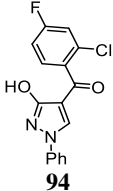
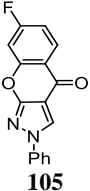
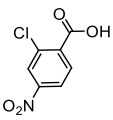
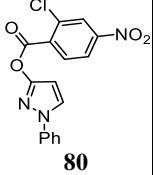
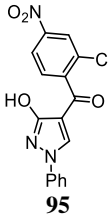
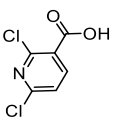
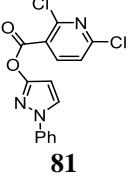
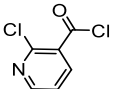
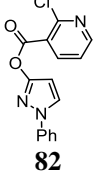
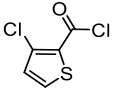
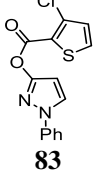
2.6 schema. Benzopirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono darinių 101–110 sintezė

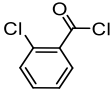
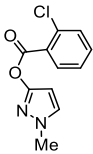
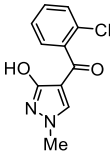
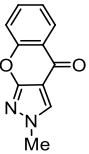
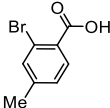
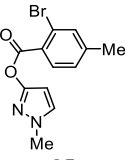
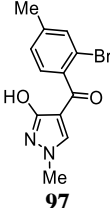
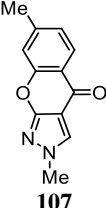
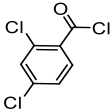
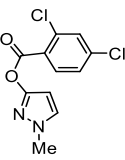
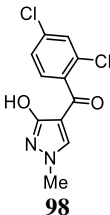
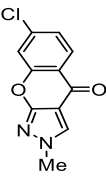
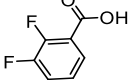
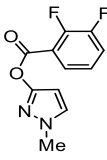
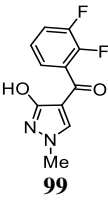
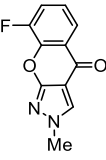
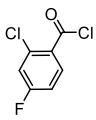
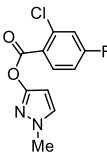
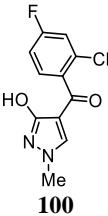
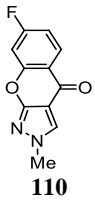
Atlikus hidroksipirazolų **2** ir **23** esterinimo reakcijas ir gautus junginius **75–83** panaudojus Frieso pergrupavimo reakcijose, buvo susintetinti substratai **90–100**, turintys hidroksi- ir ketogrupes gretimose padėtyse (2.6 schema, 2.5 lentelė).

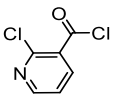
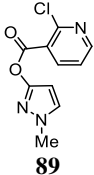
Toliau buvo tiriamas pirazolų **90–100** aktyvumas ciklizacijos reakcijose siekiant gauti benzopirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onus **101–110** (2.6 schema, 2.5 lentelė).

2.5 lentelė. Susintetinti 1*H*-pirazol-3-il benzoatai **75–89** (3-hidroksi-1*H*-pirazol-4-il)metanonai **90–100** ir benzopiranzpirazolai **101–110**

Nr.	R ² COCl/ R ² COOH	Acilinimo produktas	Išeiga, %	Frieso pergrupavimo reakcijos produktas	Išeiga, %	Ciklinis produktas	Išeiga, %
1.		 75	86	 90	81	 101	90
2.		 76	82	 91	75	 102	75
3.		 77	81	 92	77	 103	91
4.		 78	88	 93	84	 104	88

Nr.	R ² COCl/ R ² COOH	Acilnimo produkts	Išega, %	Frieso persigrupa- vimo reakcijas produkts	Išega, %	Ciklinis produkts	Išega, %
5.		 79	80	 94	83	 105	89
6.		 80	84	 95	80	Skilimo reakcija	
7.		 81	71	Skilimo reakcija		—	
8.		 82	82	Skilimo reakcija		-	
9.		 83	89	Skilimo reakcija		-	

Nr.	R ² COCl/ R ² COOH	Acilinio produktas	Išiga, %	Frieso persigrupa- vimo reakcijos produktas	Išiga, %	Ciklinis produktas	Išiga, %
10.		 84	85	 96	25	 106	80
11.		 85	83	 97	69	 107	93
12		 88	80	 98	80	 108	90
13.		 86	85	 99	65	 109	76
14.		 87	85	 100	74	 110	71

Nr.	R ² COCl/ R ² COOH	Acilinimo produktas	Išeiga, %	Frieso persigrupa- vimo reakcijos produktas	Išeiga, %	Ciklinis produktas	Išeiga, %
15.			80	Skilimo reakcija	–	–	–

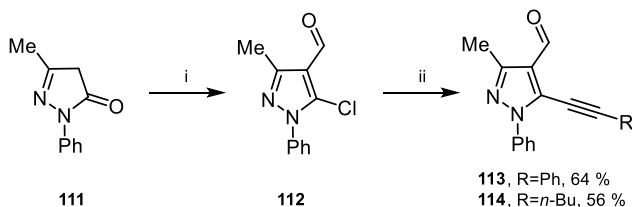
Nustatyta, kad ciklizacijos reakcijos vyko DMF 120 °C temperatūroje esant K₂CO₃. Susintetintų junginių struktūra buvo patvirtinta atlikus išsamią spektroskopinę analizę, taip pat šie junginiai buvo tiriami dėl potencialaus biologinio aktyvumo Palacky universitete Čekijoje.

2.4. 3- ir 5-Alkinil-1-fenil-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidų dalyvavimas tandeminėse ciklizacijos reakcijose su (hetero)arilo diaminiais

Vienas šio darbo tikslų buvo, Pd katalizuojamomis reakcijomis funkcionalizuojant pirazolo junginius, ištirti šių darinių ciklizacijos reakcijas su (hetero)arilo diaminiais.

Funkcionalizuotų darinių, turinčių benzimidazolo fragmentą, sintezė labai svarbi dėl potencialių farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių. Yra žinoma, kad junginiai, turintys alkinil- ir formilgrupes gretimose padėtyse, yra puikūs sintonai kondensuotųjų sistemų sintezei, taip pat kad *o*-fenilendiaminai naudojami kondensuotųjų *N*-heterociklinių sistemų sintezei, todėl buvo tiriamos substratų, turinčių alkinil- ir formilgrupes gretimose padėtyse, ir *o*-fenilendiaminų tandeminės ciklizacijos reakcijos ir gautų junginių fluorescencinės savybės.

2.4.1. Pradinių 5-alkinilpirazolo-4-karbaldehidų sintezė



Reakcijos sąlygos: (i) POCl₃, DMF, –10–65 °C, 1 val.; (ii) R–C≡CH, Pd(PPh₃)₂Cl₂, TEA, CuI, DMF, 75 °C, 1–12 val.

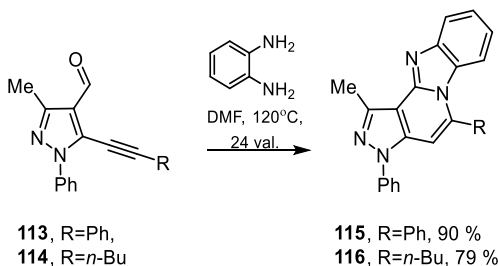
2.6 schema. Pradinių junginių 113 ir 114 sintezė

Pradiniai junginiai **113** ir **114** buvo susintetinti atlikus formilimo reakciją su 3-metil-1-fenil-5-pirazolonu ir gautą tarpinį junginį **112** panaudojus Pd katalizuojamoje Sonogashiros kryžminio jungimo reakcijoje su fenilacetilenu ir 1-heksinu standartinėmis sąlygomis (2.7 schema).

2.4.2. 5-Alkinilpirazolo-4-karbaldhidų tandeminės ciklizacijos reakcijos

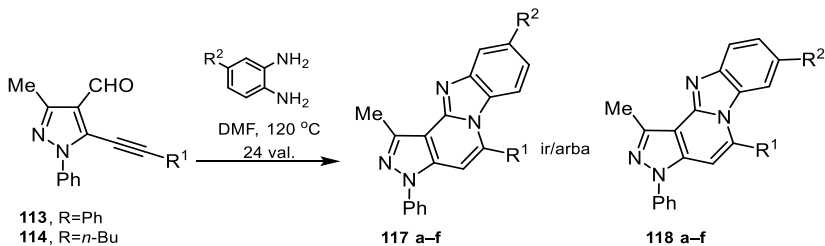
2.4.2.1. 3H-Pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-a]benzimidazolų sintezė

Atlikus tandeminės ciklizacijos reakcijos sąlygų optimizavimą su modeliniu junginiu **113**, kitose junginių **113** ir **114** ciklizacijos reakcijose su *o*-fenilendiaminu gauti produktai **115–116** (2.8 schema).



2.8 schema. Pirazolopiridobenzimidazolų **115–116** sintezė

Atliekant ciklizacijos reakcijas su 4-pakeistais *o*-fenilendiaminiais, buvo gauti produktai **117–118**.



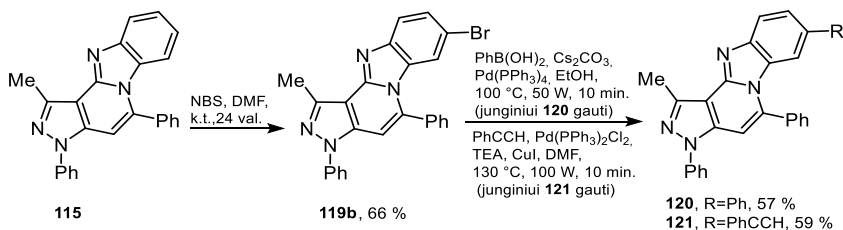
R ¹ / R ²	Me	Cl	NO ₂
Ph	117a , 75 %	117b , 77 %	117c , 48 %
<i>n</i> -Bu	117d:118d , 1:0,55, 70 %	117e , 60 %	118f , 65 %

2.9 schema. 3H-Pirazolopirido[1,2-a]benzimidazolų **117–118** sintezė

Reakcijos ne visais atvejais vyko regioselektyviai, susidarė ir chromatografiškai neatskiriamų produktų (**117b** ir **118b**) (2.9 schema).

2.4.2.1.1. 3*H*-Pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]benzimidazolų funkcionalizavimas Pd katalizuojamomis reakcijomis

Sėkmingai atlikus ciklizacijos reakcijas su pirazolais **113** ir **114**, toliau buvo tiriami jodociklizacijos reakcija su pirazolu **113**. Ši reakcija nevyko, todėl buvo tiriamos susintetintų kondensuotųjų heterociklinių sistemų **115** halogeninimo reakcijos. Atlikus brominimo reakciją su NBS, gautas junginys **119b**, 8-ojoje padėtyje turintis bromo pakaitą, ir išbandytas gauto halogenido aktyvumas Pd katalizuojamose Suzuki ir Sonogashiros reakcijose. Atliekant reakcijas mikrobangų reaktoriuje buvo susintetinti produktai **120** ir **121**, jų išieigos siekė ~60 % (2.10 schema).

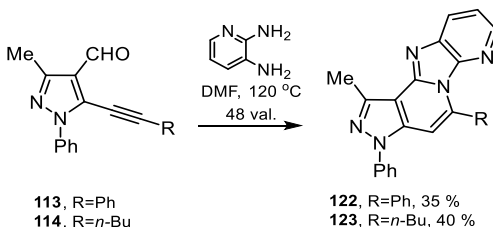


2.10 schema. 3*H*-Pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]benzimidazolo **115** funkcionalizavimas

Sėkmingai atlikus ciklizacijos reakcijas su simetriniais ir asimetriniais *o*-fenilendiaminiais ir ištyrus jų funkcionalizavimo galimybes, toliau buvo tiriamos ciklizacijos reakcijos naudojant (hetero)arilo diaminus.

2.4.2.2. 3*H*-Pirazolo[4,3-*c*]imidazo[1,2-*a*:5,4-*b'*]dipiridinų sintezė

Vykdamt junginių **113** ir **114** ciklizacijos reakcijas su 2,3-diaminopiridinu, buvo gauti regioselektyvūs produktai **122** ir **123** (2.11 schema). Siekiant pagerinti reakcijų išieigas, buvo išbandytas katalizatoriaus CuI poveikis, tačiau jis įtakos neturėjo.

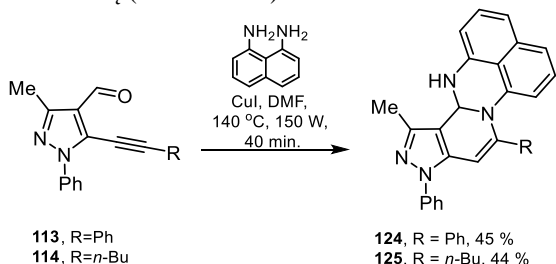


2.11 schema. 3*H*-Pirazolo[4,3-*c*]imidazo[1,2-*a*:5,4-*b'*]dipiridinų **122** ir **123** sintezė

2.4.2.3. 13,13a-Dihidro-3*H*-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]perimidinų sintezė

Tirtos pirazolokarbaldhidų **113** bei **114** ir 1,8-naftalendiamino ciklizacijos reakcijos, tačiau anksčiau minėtomis sąlygomis (DMF, 120 °C, 24 val.) jos

nevyko. Reakcijos sąlygos buvo optimizuotos taikant mikrobangų iniciaciją ir panaudojus CuI katalizatorių (2.12 schema).



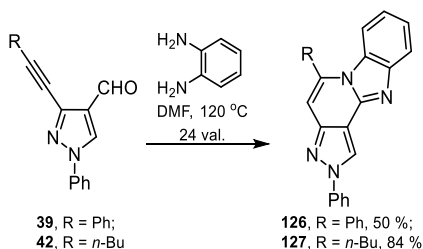
2.12 schema. 13,13a-Dihidro-3H-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]perimidinų sintezė

2.4.3. 3-Alkinilpirazolo-4-karbaldėdų tandeminė ciklizacijos reakcijos

Įsitikinus, kad 5-alkinilpirazolkarbaldėdai sėkmingai dalyvauja ciklizacijos reakcijose su įvairiais diaminais, toliau buvo tiriamas 3-alkinilpirazolkarbaldėdų aktyvumas.

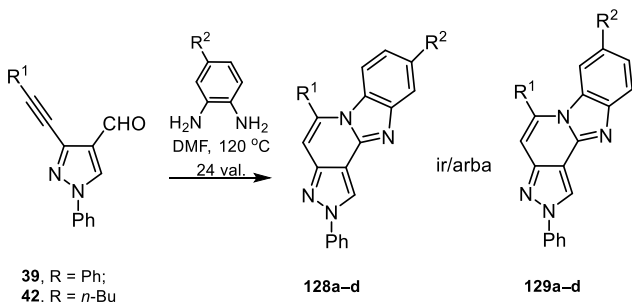
2.4.3.1. 2H-Pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]benzimidazolų sintezė

Tandeminė ciklizacijos tarp 3-alkinil-4-pirazolkarbaldėdų **39** bei **42** ir simetrinių 1,2-fenilendiaminų reakcijos buvo atliktos anksčiau minėtomis sąlygomis (DMF, 120 °C, 24 val.) ir gauti tiksliniai produktai **126** ir **127** (2.13 schema).



2.13 schema. Pirazolopiridobenzimidazolų **126–127** sintezė

Atliekant ciklizacijos reakcijas su asimetriniais diaminais (4-metil-1,2-fenilendiaminu ir 4-chlor-1,2-fenilendiaminu) susidarė regioizomerai (2.14 schema).

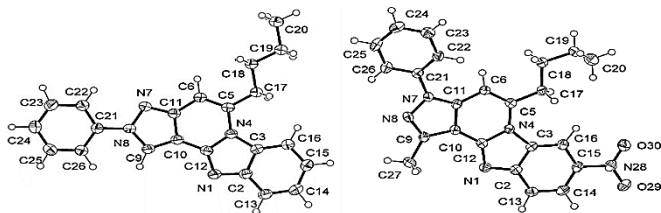


R1/ R2	Me	Cl
Ph	128a:129a , 1:0,62, 60 %	129b , 40 % 129b , 30 %
<i>n</i> -Bu	128c:129c , 1:0,25, 60 %	128d , 57 %

2.14 schema. 2*H*-Pirazo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]benzimidazolų **128** ir **129** sintezė

2.4.4. Junginių **118f** ir **127** monokristalų rentgenostruktūrinė analizė

Užauginus dviejų susintetintų junginių **118f** ir **127** monokristalus, buvo atlikta jų rentgenostruktūrinė analizė, nustatyti įvairūs geometriniai parametrai ir įrodyta šių junginių struktūra (2.1 pav.).



2.1. pav. 3*H*-Pirazolo[4',3':3,4]piridobenzimidazolo **118f** ir 2*H*-pirazolo[4',3':3,4]piridobenzimidazolo **127** monokristalų struktūros

2.4.5. Susintetintų kondensuotųjų sistemų optinių savybių tyrimas

Pastebėjus, kad susintetinti junginiai fluorescuoja, buvo iširtos jų optinės savybės (2.6 lentelė). Mėginiai tyrimams ruošti THF; atlikti UV absorbcijos, fluorescencijos ir kvantinės išieigos nustatymo tyrimai, gauti rezultatai pateikti 2.6 lentelėje.

Pastebėta, kad halogeno įjungimas į struktūrą sumažina fluorescenciją, geresniais fluorescencijos rezultatais pasižymėjo 2*H*-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]benzimidazolai nei atitinkami 3*H*-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]benzimidazolai.

2.6 lentelė. Optinės savybės

Nr.	Junginys	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^3$, ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	λ_{em}^* (nm)	Stokso poslinkis (nm)	Kvantinė išeiga Φ_f (%)
1	115	209 283	31,21 43,63	458	175	45
2	116	208 273 281	28,86 57,23 61,30	397	116	13
3	117a	208 285	24,03 34,84	464	179	49
4	117b	208 286	27,81 38,08	446	160	27
5	117c	209 283 337	31,48 42,19 13,41	488	151	0,1
8	119b	208 278 286	14,59 15,62 16,33	456	170	10
9	120	200 209 295	27,50 52,17 72,97	478	183	28
10	121	209 302	47,19 59,22	473	171	28
11	122	209 287	32,04 43,46	438	151	27
12	123	209 284 311	20,01 42,30 11,05	380	96	25
13	124	209 380	57,52 19,51	456	76	0,1
14	126	200 242 339	28,62 36,37 20,43	389	50	38
15	127	241 281 339	41,59 35,78 23,27	386	47	58
16	128b	245 289 336	30,65 32,20 18,26	385	49	45
17	128d	244 284 337	45,80 41,02 27,40	382	45	51

Geriausius rezultatus rodo junginiai **124**, **126a**, **136** ir **137b**, jų kvantinės išėigos siekia 50–60 %, o Stokso poslinkis apie 180 nm (junginiai **124** ir **126a**) ir apie 50 nm (junginiai **136** ir **137b**, 2.6 lentelė).

Taigi, panaudojant pirazolo junginius, turinčius etinilines ir karbonilines funkcinės grupes gretimose padėtyse, ir įvairius diaminus, galima susintetinti fluorescencinėmis savybėmis pasižyminčias kondensuotąsias pirazolo sistemas.

3. IŠVADOS

1. Įvairūs 2*H*-furo[2,3-*c*]pirazolai buvo gauti iš 4-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-olio panaudojant sidabro (I) ar aukso (I) jonų katalizuojamas ciklizacijos reakcijas.

2. Įvairūs 2-, 4- ir 6-pakeisti 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinai buvo gauti naudojant 3-alkinilpirazolo-4-karbaldehidus, etanonus ir propanonus kaip pirmtakus ciklo uždarymo reakcijose su dujiniu amoniaku.

3. Įvairūs benzopiran[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-onai buvo gauti iš 4-benzoilpirazol-3-olio.

4. 3- ir 5-alkinilpirazolo-4-karbaldehidai gali būti naudojami kaip pirmtakai ciklizacijos reakcijose su įvairiais (hetero)arilo diaminais.

5. Bromintas 3,5-difenil-1-metil-3*H*-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]benzimidazolas gali būti funkcionalizuotas atliekant Sonogashiros ir Suzukio kryžminio jungimo reakcijas.

6. 2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinai pasižymi citotoksiškumu K-562 ir MCF-7 vėžinėms ląstelėms, *in vitro* pasireiškiančiu mitozės stadijoje ir skatinančiu apoptozę.

7. 2*H*- ir 3*H*-pirazolo[4',3':3,4]pirido[1,2-*a*]benzimidazolai – nauji fluorescuojantys junginiai, pasižymintys didele fluorescencijos kvantine išeiga (Φ_f).

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. BONDOCK S., KHALIFA W., FADDA A. A. Synthesis and antimicrobial activity of aome new 4-hetarylpyrazole and furo[2,3-*c*]pyrazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 46(6), 2555–2561 [2018-01-30]. ISSN 0009-4374 (print); 0223-5234. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.03.045, PubMed.
2. ARBAČIAUSKIENĖ, E., et al. Synthesis of 3-substituted 1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehydes and the corresponding ethanones by Pd-catalysed cross-coupling reactions. *Arkivoc*, 2011, vol XI, 1–21. [2014-12-15]. ISSN 1551-7012. doi: 10.3998/ark.5550190.0012.b01, ARKAT USA.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

Mokslinės informacijos instituto (ISI) duomenų bazėse referuojamuose leidiniuose

1. **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Řezničková, Eva; Jorda, Radek; Malínková, Veronika; Žukauskaitė, Asta; Holzer, Wolfgang; Šačkus, Algirdas; Kryštof, Vladimír. Synthesis and anti-mitotic activity of 2,4- or 2,6-disubstituted- and 2,4,6-trisubstituted-2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines // European Journal of Medicinal Chemistry. Paris: Elsevier Masson SAS. ISSN 0223-5234. eISSN 1768-3254. 2018, Vol. 150, p. 908–919. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.03.037.

2. **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Bieliauskas, Aurimas; Vilkauskaitė, Gytė; Šačkus, Algirdas; Holzer, Wolfgang. Synthesis of pyrazolo[4',3':3,4]pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles and related new ring systems by tandem cyclisation of *vic*-alkynylpyrazole-4-carbaldehydes with (het)aryl-1,2-diamines and investigation of their optical properties // Tetrahedron. Oxford: Pergamon-Elsevier Science. ISSN 0040-4020. 2015, Vol. 71, iss. 21, p. 3385–3395. DOI: 10.1016/j.tet.2015.03.092.

Konferencijų pranešimų medžiagoje

1. **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Řezničková, Eva; Jorda, Radek; Malínková, Veronika; Žukauskaitė, Asta; Holzer, Wolfgang; Kryštof, Vladimír; Šačkus, Algirdas. Synthesis of novel 2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines and investigation of their anti-mitotic activity // Congres SCF18, July 2nd–4th 2018: book of abstracts / Societe chimique de France.: [s. n.]. 2018, p. 501.

2. Žukauskaitė, Asta; **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Řezničková, Eva; Jorda, Radek; Malínková, Veronika; Holzer, Wolfgang; Kryštof, Vladimír; Šačkus, Algirdas. Synthesis and anti-mitotic activity of variously substituted 2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines // German-Polish-Baltic conference on organic chemistry: Hamburg, 15th–19th May 2018: book of abstracts. Hamburg: [s. n.], 2018. ISBN 9783000588839. p. 38.

3. **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Řezničková, Eva; Žukauskaitė, Asta; Holzer, Wolfgang; Doležal, Karel; Strnad, Miroslav; Kryštof, Vladimír; Šačkus, Algirdas. Synthesis and biological evaluation of novel 2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines // Bioheterocycles 2017: XVII international conference on heterocycles in bioorganic chemistry, 28–31 May 2017, Galway, Ireland: book of abstracts. Galway: [s. n.]. 2017, P0–21, p. 128.

4. **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Šačkus, Algirdas; Holzer, Wolfgang. A straightforward approach to novel fused pyrazole systems // Chemistry and chemical technology: international conference of Lithuanian Society of Chemistry: Lithuanian Academy of Science, Vilnius, Lithuania, April 28–29, 2016: book of abstracts / Fizinių ir technologijos mokslų centras, Vilniaus

universitetas, Lietuvos mokslų akademija, Kauno technologijos universitetas. [S. l.]: [s. n.], 2016. ISBN 9786099551135. p. 176.

5. **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Bieliauskas, Aurimas; Holzer, Wolfgang; Šačkus, Algirdas. Synthesis and investigation of derivatives of pyrazolo[4',3':3',4]pyrido[1,2-*a*]benzimidazole and related new ring systems // 16th Tetrahedron Symposium: Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry, 16–19 June 2015, Grand Hyatt Berlin, Germany. Berlin: Elsevier. 2015, P.2.063, p. 48.

6. **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Holzer, Wolfgang; Šačkus, Algirdas. Novel fused heterocyclic ring systems containing the pyrazole unit // Bioheterocycles 2015: XVI international conference on heterocycles in bioorganic chemistry, June 8–11, 2015, Metz, France: book of abstracts. Metz: [s. n.]. 2015, P037, p. 101.

7. **Milišiūnaitė, Vaida**; Arbačiauskienė, Eglė; Šačkus, Algirdas. Kondensuotų heterociklinių sistemų sintezė iš 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo // Studentų moksliniai tyrimai 2012/2013: konferencijos pranešimų santraukos. D. 2. / Lietuvos mokslo taryba. Vilnius: Lietuvos mokslo taryba, 2013. ISBN 9789955613541. p. 331. Prieiga per internetą: <http://studentai.lmt.lt/DOKUMENTAI/KONFERENCIJOS/SMT%202013%20%20II%20tomas%20TYRIMAI.pdf>

INFORMACIJA APIE AUTORE

Gimimo data:	1989 06 24
Išsilavinimas:	
2014–2018	Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedra, doktorantūros studijos.
2012–2014	Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedra, chemijos magistro kvalifikacinis laipsnis
2013 03–06	Stażuotė pagal „Erasmus“ studentų mainų programą (Vienos universitetas, Viena, Austrija)
2008–2012	Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedra, chemijos bakalauro kvalifikacinis laipsnis
2003–2008	Šiaulių Didždvario gimnazija
2002–2003	Šiaulių S. Daukanto pagrindinė mokykla
1996–2002	Šiaulių Lieporių pagrindinė mokykla

Darbo patirtis

2012 05–09	UAB „Aconitum“, chemikė- analitikė
2012 09–2013 01	Lietuvos mokslo taryba, studentų moksliniai tyrimai
2013 03–06	Kauno technologijos universiteto Sintetinės chemijos institutas, vyr. inžinierė
2014 01–07	Kauno technologijos universiteto Sintetinės chemijos institutas, projekto specialistė
2014 10–2015 05	Kauno technologijos universiteto Organinės chemijos katedra, jaunesnioji mokslo darbuotoja
2016 08–2017 05	Kauno technologijos universiteto Organinės chemijos katedra, projekto inžinierė

2016 12–2018 08

Kauno technologijos universiteto
Organinės chemijos katedra,
jaunesnioji mokslo darbuotoja

2017 03–2018 01

Kauno technologijos universiteto
Sintetinės chemijos institutas,
vyr. inžinierė

Mokslinių interesų sritis:

Funkcionalizuotųjų ir konden-
suotųjų pirazolo junginių sintezė

Kalbos:

Anglų (puikiai), rusų (pagrindai)

Kontaktiniai duomenys:

vaida.milisiunaite@gmail.com

PADĖKA

Prof. habil. dr. A. Šačkui už pagalbą, vadovavimą ir suteiktą galimybę dirbti mokslinėje grupėje.

Dr. E. Arbačiauskienei už pagalbą ir patarimus sintetinant bei analizuojant struktūras, palaikymą darbo metu.

Prof. dr. W. Holzer (Vienos universiteto Gamtos mokslų fakulteto Vaistų ir natūralių produktų sintezės departamentas) už nuoširdų ir šiltą priėmimą savo mokslinėje grupėje stažuotės metu ir susintetintų junginių spektroskopinę analizę.

Dr. A. Žukauskaitei už pagalbą atliekant biologinius junginių tyrimus Palacky universitete Čekijoje.

Kolegoms iš KTU Organinės chemijos katedros: dr. N. Kleizienei, dr. J. Solovjovai, dr. G. Ragaitei, dr. M. Dagilienei, dr. V. Buinauskaitei, už pagalbą, patarimus ir palaikymą, A. Bieliauskui už atliktus fluorescencinius matavimus bei patarimus atliekant spektroskopinę analizę. Taip pat kitiems Organinės chemijos katedros kolegoms už jų pagalbą.

Labiausiai esu dėkinga savo šeimai – broliui Povilui bei tėvams Genovaitei ir Artūriui – už jų meilę, tikėjimą manimi, palaikymą.

ABSTRACT

Pyrazoles and their derivatives represent a class of important nitrogen-containing heterocyclic compounds that are covering a broad range of synthetic as well as natural products that display innumerable chemical, biological, agrochemical, and pharmacological properties.

In view of the diverse pharmacological profile of condensed pyrazoles, design and synthesis of new biologically active condensed pyrazole derivatives have been a subject of many research studies for medicinal chemists.

It is known that derivatives containing pyrazolopyrimidine scaffold show pharmacological properties such as cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitory, antiproliferative, anticancer, antituberculosis, sedative, antibacterial, antifungal, antileishmanial, and act like antiviral agents, antidepressants. Furthermore, furopyrazole based molecules demonstrate antimicrobial and antitumor activities.. In addition, benzopyranopyrazole derivatives have anxiolytic, hypnotic, and anticonvulsant activity to the nervous system, while pyrazole-benzimidazole hybrids demonstrate potential anti-proliferative activity against lung (A-549), breast (MCF-7), and cervical (HeLa) carcinoma cell lines. The majority of annulated pyrazoles can be achieved by multi-component reactions. Recently pyrazoles and their derivatives have been proven to be an extremely useful intermediates for the synthesis of new biologically active compounds. As annulated pyrazole systems are of interest to medicinal chemists and materials scientists, and their synthesis is a worthwhile task; therefore, it has been decided to explore new synthetic approaches of various condensed pyrazoles systems and investigate the biological and optical activities of the obtained compounds.

The main aim of this work was design, synthesis, and investigation of novel polycyclic heterocyclic systems by employing ring-closure reactions of *vic*-bifunctionalized pyrazoles

The tasks proposed for the achievement of the above stated aim were as follows:

- 1.Synthesize 4-alkynyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ols and investigate their transformation to 2*H*-furo[2,3-*c*]pyrazoles.
- 2.Synthesize 3-alkynylpyrazole-4-carbaldehydes and the corresponding alkanones and examine their transformation to 2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines.
- 3.Synthesize novel 4-aryloxy-pyrazol-3-ols and investigate their transformation to benzopyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-ones.
- 4.Synthesize 3- and 5-alkynylpyrazole-4-carbaldehydes and examine their condensation with (het)aryl diamines.
- 5.Investigate the structure of novel heterocyclic compounds by advanced methods of NMR spectroscopy.
- 6.Investigate functional properties of novel heterocyclic compounds.

Main statements for the defense:

1. 4-Alkynyl- and 4-(arylethynyl)pyrazol-3-ols undergo *5-endo-dig* cyclization mediated by a silver (I) or gold (I) catalyst to form *2H*-furo[2,3-*c*]pyrazole ring system.

2. Treating 3-alkynyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehydes, 4-ethanones and 4-propanones with dry ammonia affords a versatile library of *2H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines.

3. 4-Aroylpyrazol-3-ols, bearing halogen atom at 2nd position of aryl substituent, are convenient synthons for the synthesis of benzopyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(*2H*)-ones.

4. *Vic*-alkynylpyrazole-4-carbaldehydes are suitable precursors for tandem cyclisations with (het)aryl diamines.

The main results and conclusions

1. Derivatives of the *2H*-furo[2,3-*c*]pyrazole can be easily obtained *via* the silver (I) or gold (I) ion mediated cyclisation of 4-alkynyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ols.

2. 3-Alkynylpyrazole-4-carbaldehydes and the corresponding alkanones are suitable precursors for the preparation of *2H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine derivatives.

3. A simple and straightforward approach to various benzopyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(*2H*)-ones starting from easily available 4-aryopyrazol-3-ols is developed.

4. The reaction of 3- and 5-alkynylpyrazole-4-carbaldehydes with (het)aryl diamines results in the formation of polycyclic condensed heterocyclic systems.

5. 1-Methyl-3,5-diphenyl-3*H*-pyrazole[4',3':3,4]pyrido[1,2-*a*]benzimidazole can be functionalized by employing Sonogashira- and Suzuki-type coupling reactions of the corresponding intermediate bromide.

6. *2H*-Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine derivatives exhibit anticancer activity against K-562 and MCF-7 cancer cell lines *in vitro* through arresting the cell cycle in mitosis and induction of apoptosis.

7. *2H*- and *3H*-pyrazole[4',3':3,4]pyrido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives are novel fluorescent organic compounds characterized by a high quantum yield (Φ_f).

The results of the doctoral dissertation work were presented at 7 scientific conferences and 2 articles in reviewed scientific journals.

UDK 547.77 (043.3)

SL344. 2018-10-26, 2 leidyb. apsk. I. Tiražas 50 egz.

Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas

Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas